

基于网络药理学和分子对接的薏苡附子散对类风湿性关节炎及慢性心力衰竭“异病同治”作用机制探讨

王玉玉, 张芳芳, 李 雪, 王玉明*, 李遇伯*

天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

摘要: **目的** 基于网络药理学和分子对接方法探讨薏苡附子散治疗类风湿性关节炎(RA)及慢性心力衰竭(CHF)“异病同治”的作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库筛选薏苡附子散的活性成分, 并利用Pubchem数据库获得Smile号, 进而通过Swiss Target Prediction数据库获取活性成分对应的靶点。在GeneCards和OMIM数据库平台预测RA及CHF疾病作用靶点。对活性成分靶点与疾病交集靶点进行蛋白质相互作用(PPI)网络构建及核心靶点筛选, 并进行基因本体(GO)功能及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。筛选核心成分和核心靶点, 利用AutoDock软件进行分子对接验证。**结果** 从薏苡附子散中共筛选得到符合条件的活性成分10个, 活性成分潜在作用靶点403个, RA疾病靶点1 112个, CHF疾病靶点2 983个, 取交集, 获得药物、疾病交集靶点69个。GO富集分析结果显示主要与炎症反应的调节、MAPK级联调控、对氧化应激的反应、骨化的调节、平滑肌细胞增殖等相关; KEGG通路富集分析得到236条通路, 与RA及CHF相关且排序靠前的通路有PI3K-Akt信号通路、NF- κ B信号通路、MAPK信号通路等。分子对接结果表明, 薏苡附子散中的核心成分多根乌头碱、水黄皮素、豆甾醇具有与核心靶点TNF、SRC、ESR1和PTGS2良好的结合潜力。**结论** 薏苡附子散治疗RA和CHF具有多靶点效应, 涉及多条生物过程和信号通路, 可能通过调控炎症反应、氧化应激反应、血管生成和发育、心脏收缩调节及MAPK级联调控等发挥“异病同治”作用。

关键词: 网络药理学; 薏苡附子散; 类风湿性关节炎; 慢性心力衰竭; 异病同治; 多根乌头碱; 水黄皮素; 豆甾醇

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)02-0321-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.012

Mechanism of Yiyi Fuzi Powder in homotherapy for rheumatoid arthritis and chronic heart failure based on network pharmacology and molecular docking

WANG Yuyu, ZHANG Fangfang, Li Xue, WANG Yuming, LI Yubo

College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of Yiyi Fuzi Powder in treating rheumatoid arthritis (RA) and chronic heart failure (CHF) based on network pharmacology and molecular docking method. **Methods** The active components of Yiyi Fuzi Powder were screened by TCMSP database, and Smile number was obtained by Pubchem database, then the targets were obtained by Swiss TargetPrediction Database. The disease targets were predicted by GeneCards and OMIM database. Protein-protein interaction (PPI) network was constructed and core targets were screened, and GO function and KEGG enrichment were analyzed. After screening the core components and core targets, AutoDock software was used for molecular docking verification. **Results** A total of 10 compatible active components were screened, 403 potential drug targets, 1 112 targets for RA, 2 983 targets for CHF, and 69 drug-disease intersection targets were screened after the intersection. The results of GO enrichment analysis showed that it was mainly related to the regulation of inflammatory response, MAPK cascade regulation, response to oxidative stress, regulation of ossification, smooth muscle cell proliferation, etc. The enrichment analysis of KEGG pathway obtained 236 pathways. The pathways related to RA and CHF and ranked higher are PI3K-Akt signal pathway and NF- κ B signal path, MAPK signal path, etc. The results of molecular docking showed that the core components of Yiyi Fuzi Powder, such as karakoline, karanjin, stigmasterol, had good binding

收稿日期: 2022-08-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81903938); 国家中医药管理局青年岐黄学者项目

第一作者: 王玉玉(1999—), 女, 硕士研究生在读, 主要研究方向为中药质量分析。E-mail: wangyuy0227@163.com

*共同通信作者: 王玉明, 博士, 副教授, 主要研究方向为中药质量分析。E-mail: wangyuming226@163.com

李遇伯, 博士, 教授, 主要研究方向为中药安全性评价。E-mail: yaowufenxi001@sina.com

potential with target genes TNF, SRC, ESR1 and PTGS2. **Conclusion** Yiyi Fuzi Powder has a multiple target effect in the treatment of RA and CHF, involving multiple biological processes and signal pathways, which may play the role of "treating different diseases with the same therapy" by regulating inflammatory response, oxidative stress response, angiogenesis and development, cardiac contraction regulation and MAPK cascade regulation.

Key words: network pharmacology; Yiyi Fuzi Powder; rheumatoid arthritis; chronic heart failure; treating the different diseases with the same therapy; karakoline; karanjin; stigmasterol

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性全身性的自身免疫性疾病^[1],临床上会出现局部关节疼痛、僵硬、肿胀等症状,主要以慢性滑膜炎、滑膜增生、骨侵蚀等为主。慢性心力衰竭(CHF)是由多种因素造成的心功能或结构发生的异常变化,会造成心室收缩或舒张功能紊乱^[2]。RA的病因主要为气血亏虚或感受风寒湿邪,中医治则以扶正补益为主,祛风除湿、活血通络是根本原则。CHF的基本治则是温阳利水、益气行瘀,以利水为关键,以活血化瘀为核心。RA及CHF病机均属气虚血瘀,可能为中医“异病同治”的依据。

医圣张仲景在《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》中记载“胸痹缓急者,薏苡附子散主之”^[3]。薏苡仁味甘,具有健脾补中、利水消肿、渗湿除痹等作用,主要用于风湿痹痛、缓解痉挛;方用附子温阳化气,助心行血治其本;薏苡缓解挛急,除湿宣痹治其标,疼痛会逐渐好转。两者结合,温凉相补、辛甘相融,有扶阳通痹的疗效,对RA和心力衰竭有较好的治疗作用。有研究发现薏苡附子散在临床上可用来治疗RA及CHF,如雷根平等^[4]对RA四肢疼痛10年有余的患者用以薏苡附子散合甘草附子汤加味,二诊后上方生薏苡仁增至150 g,黑顺片增至75 g,加葛根30 g,服之诸症悉除。王秀玲等^[5]对薏苡附子散加减治疗冠心病等心力不足(阳虚衰型)患者的临床疗效进行研究,进一步证实了薏苡附子散在一定程度上可缓和心力衰竭症状。除此之外,另有诸多研究^[6-14]表明薏苡附子散对RA和CHF具有一定程度的治疗作用。

本研究通过网络药理学和分子对接方法探讨薏苡附子散对RA及CHF“异病同治”的相关机制,以期为临床应用及药物研发提供参考。

1 资料与方法

1.1 薏苡附子散活性成分及靶点筛选

以薏苡附子散组方药材“薏苡仁”“附子”为关键词,通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)数据库检索薏苡附子散的成分,设置口服生物利用

度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18为筛选参数,选择活性成分。并通过 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)寻找活性成分的Smile号,然后利用 Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)获取活性成分的靶点。以probability≥0.08为条件进行筛选,由此获得与活性成分最相关的靶点信息^[15]。

1.2 疾病靶点收集和网络构建

分别以“rheumatoid arthritis”及“chronic heart failure”为关键词, GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<http://www.omim.org>)数据库收集RA的relevance score≥2和CHF的relevance score≥1疾病靶点。通过 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/>)获得RA、CHF疾病靶点与薏苡附子散活性成分靶点的交集靶点,借助 Cytoscape 3.9.1 软件构建药物-活性成分-靶点网络,运用 Network Analyzer 组件进行分析,以获取薏苡附子散治疗RA及CHF的核心成分。

1.3 蛋白质相互作用(PPI)网络构建与分析

将药物与疾病交集靶点上传至 STRING 11.0 数据库(<https://cn.string-db.org/>),输入交集靶点并选择参数“homo sapiens”,构建PPI网络^[16]。以TSV格式导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行拓扑分析,根据靶点在PPI网络中的度值(degree)找出核心基因,度值越大代表其在PPI网络中越重要。

1.4 生物过程分析及网络构建

借助 Metascape 数据库(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)对交集靶点,以 $P<0.05$ 进行基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,并对其进行可视化处理及分析。将薏苡附子散核心成分、KEGG富集分析前10条通路及对应的蛋白靶点,借助 Cytoscape 3.9.1 软件构建成成分-靶点-通路网络图^[17]。

1.5 分子对接

通过 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)和 PDB (<https://www.rcsb.org/>)数据库获取薏苡附子散核心活性成分结构及核心蛋白质结构,运

用 Autodock 4.2 软件进行分子对接, PyMol 软件可
可视化显示^[18]。

2 结果

2.1 薏苡附子散活性成分及靶点确定

TCMSP 数据库检索并筛选后的活性成分通过
PubChem 数据库寻找相应的 Smile 号, 然后在 Swiss

Target Prediction 数据库进行靶点预测。整理得到
可获得靶点的活性成分, 薏苡仁和附子分别有 5、6
个活性成分, 其中 β -谷甾醇为共有成分, 最终获得
10 种活性成分。薏苡仁、附子成分对应靶点分别为
162、301 个, 合并后去除重复的靶点, 共得到薏苡附
子散靶点 403 个。成分信息见表 1。

表 1 薏苡附子散活性成分及其参数

Table 1 Active constituents and their parameters from Yiyi Fuzi Powder

MOL ID	成分名称	OB/%	DL	来源药材
MOL002211	11,14-二十碳二烯酸(11,14-eicosadienoic acid)	39.99	0.20	附子
MOL002397	多根乌头碱(karakoline)	51.37	0.73	附子
MOL002398	水黄皮素(karanjin)	69.56	0.34	附子
MOL002395	去氧穿心莲内酯(deoxyandrographolide)	56.30	0.31	附子
MOL001323	α 1-谷甾醇(sitosterol alpha1)	43.28	0.78	薏苡仁
MOL001494	亚油酸乙酯(mandenol)	42.00	0.19	薏苡仁
MOL000449	豆甾醇(stigmasterol)	43.83	0.76	薏苡仁
MOL008121	2-油酸单甘油酯(2-monoolein)	34.23	0.29	薏苡仁
MOL000953	CLR	37.87	0.68	薏苡仁
MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	36.91	0.75	附子、薏苡仁

2.2 疾病靶点

通过 OMIM 数据库分别得到 RA、CHF 相关靶
点 43、650 个, 通过 GeneCards 数据库分别得到 RA、
CHF 相关靶点 1 120、2 872 个, 合并后去重, 分别获
得 RA、CHF 靶点 1 112、2 983 个。将药物靶点与疾
病靶点取交集, 得到 69 个共有靶点, 见图 1。

2.3 药物-活性成分-靶点网络与分析

利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建药物-活性成分-

靶点网络, 见图 2^[19]。该网络包含 412 个节点和 619
条边, 节点度值越大, 表明其在网络中越重要。根
据节点度值等网络拓扑特征进行核心节点的筛选。
其中多根乌头碱、水黄皮素、豆甾醇、谷甾醇可能
是薏苡附子散的核心药效成分, 拓扑参数见表 2。

2.4 PPI 网络分析

利用 STRING 11.0 平台对 69 个共有靶点构建
PPI 网络, 导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行图片优化和
分析, 结果见图 3^[20]。得到的 PPI 网络有 69 个节点、
532 条边。对 PPI 网络中的靶点进行网络拓扑分析,
靶蛋白平均节点度值为 15.6, 超过平均度值的靶蛋
白有 28 个, 得到 TNF、SRC、ESR1、PTGS2、MAPK3、
EGFR、MTOR 度值较高, 可能为薏苡附子散“异病
同治”RA 及 CHF 的核心靶点。

2.5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

通过 Metascape 数据库进行 GO 和 KEGG 富集
分析, 富集结果按照 P 值从小到大排序, 选取 GO 功
能和 KEGG 通路前 10 个条目进行可视化, 结果
见图 4。

GO 功能分析中相关的生物过程(BP)有 3 832
条($P < 0.05$), 主要与炎症反应的调节、丝裂原活化
蛋白激酶(MAPK)级联的监管、对氧化应激的反应、
血管生成和发育、心脏收缩调节、平滑肌细胞增殖
的调节、DNA 结合转录因子活性的调控等相关; 细

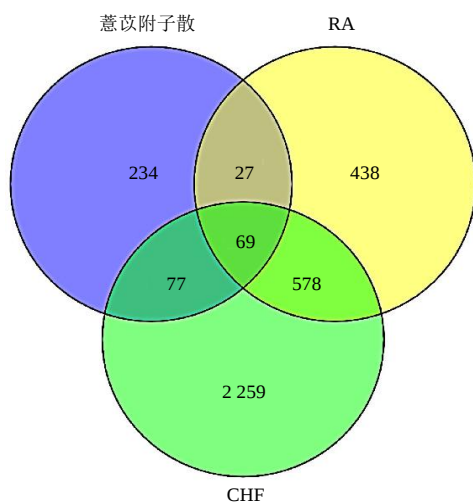


图 1 薏苡附子散治疗 RA、CHF 的交集靶点

Fig. 1 Intersecting target of Yiyi Fuzi Powder in treating RA and CHF

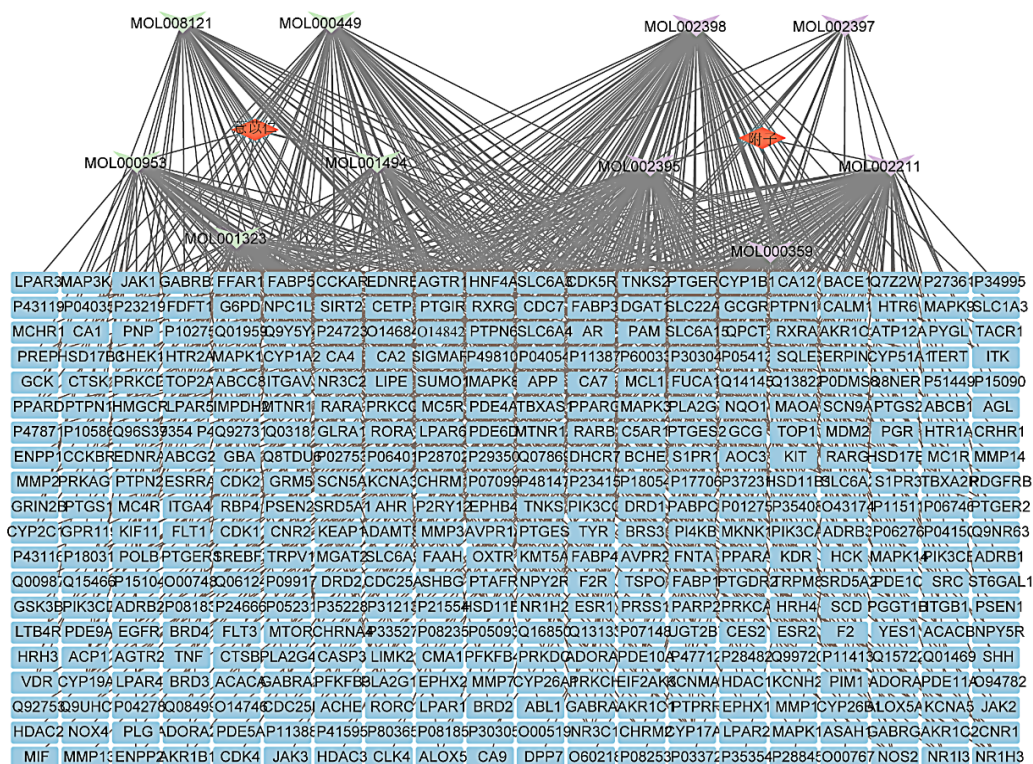


图2 药材-活性成分-靶点网络
Fig. 2 Medicinal materials-active components-target network

表2 薏苡附子散核心活性成分网络节点特征参数

Table 2 Characteristic parameters of main active components network nodes of Yi Yi Fu Zi Powder

MOL ID	活性成分	度值	介度	紧密度
MOL002397	多根乌头碱(karakoline)	101	0.361 9	0.402 1
MOL002398	水黄皮素(karanjin)	100	0.392 4	0.401 3
MOL000449	豆甾醇(stigmasterol)	60	0.317 6	0.209 8
MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	49	0.363 0	0.105 3

胞组分(CC)有325条,主要包括膜外和树突等;分子功能(MF)有575条,涉及蛋白激酶活性、MAPK激酶活性、核受体活性、激素受体、血红素结合等。KEGG通路富集分析得到236条通路,前10条通路显示主要与癌症及炎症调控反应富集较多,主要有脂酰肌醇3'-激酶(PI3K-Akt)信号通路通路、MAPK受体信号通路、核因子 κ B(NF- κ B)通路等。

2.6 分子对接验证

分子对接构象的结合能越低,则结合构象越稳定,反映受体分子与配体之间结合的可能性越大^[21]。对接结果显示结合能均远小于 $-26.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,核心成分与核心靶点的结合能见表3。最后选取结合能 $< -30.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的成分及靶点对接结果,利用PyMol软件进行可视化。豆甾醇与ESR1互作残基中,配

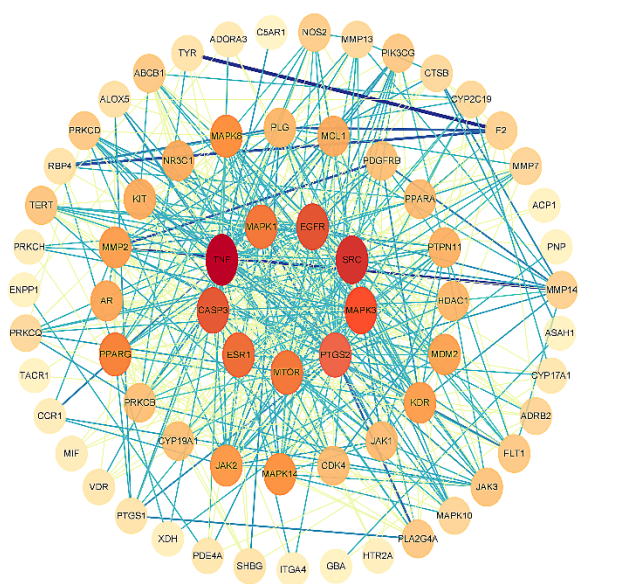


图3 薏苡附子散治疗RA及CHF靶点PPI网络
Fig. 3 PPI network of targets of Yi Yi Fu Zi Powder in treating RA and CHF

体羟基可与His-356形成氢键作用。图中虚线为氢键,数值为键长。豆甾醇的配体羟基可与PTGS2氨基酸残基Phe-530、Ser-579形成氢键作用。多根乌头碱的配体羟基可与PTGS2氨基酸残基Asp-157、Gln-327形成氢键作用^[21],示意图见图5。

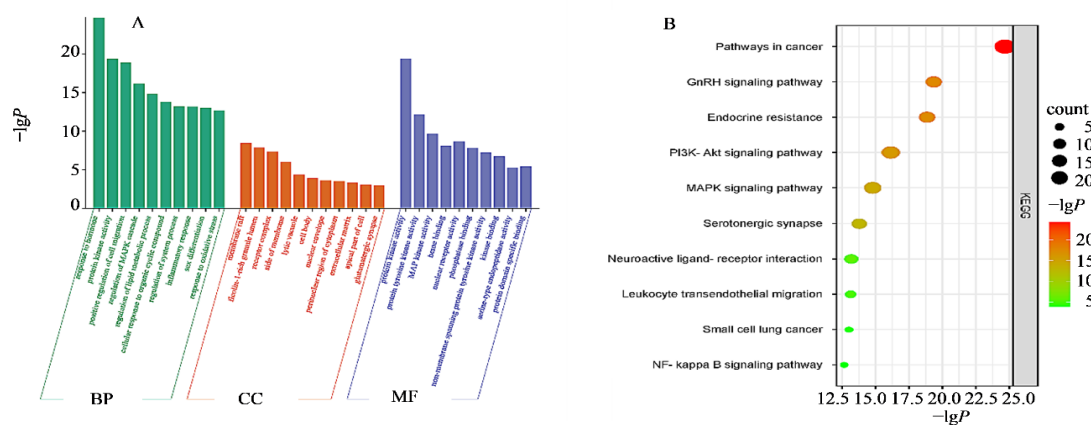


图4 薏苡附子散治疗RA及CHF靶点GO(A)和KEGG(B)富集分析

Fig. 4 GO (A) and KEGG (B) enrichment analysis of target of Yiyi Fuzi Powder in treating RA and CHF

表3 附子薏苡散核心化合物和核心靶蛋白的结合能

Table 3 Binding energy of core compound and core target protein of Yiyi Fuzi Powder

活性成分	靶点	PDB ID	结合能/(kJ·mol ⁻¹)
多根乌头碱	TNF	1FT4	-26.71
	SRC	2O0O	-30.84
	ESR1	7UJO	-28.73
	PTGS2	2FST	-33.31
水黄皮素	TNF	1FT4	-26.71
	SRC	2O0O	-29.08
	ESR1	7UJO	-28.78
	PTGS2	2FST	-31.42
豆甾醇	TNF	1FT4	-27.63
	SRC	2O0O	-30.67
	ESR1	7UJO	-31.28
	PTGS2	2FST	-31.15

2.7 中药成分-靶点-通路网络

借助 Cytoscape 3.9.1 软件绘制中药活性成分-靶点-通路网络, 见图6。该网络反映出薏苡附子散治疗 RA 及 CHF 通过多成分、多靶点、多通路调控而发挥“异病同治”作用。

3 讨论

本研究通过网络药理学和分子对接方法, 共筛选出薏苡附子散 10 种活性成分, 403 个作用靶点, 69 个药物与 RA 及 CHF 疾病的交集靶点, 通过药物-活性成分-靶点网络推测出薏苡附子散的核心活性成分为多根乌头碱、水黄皮素、豆甾醇等。杨波等^[22]研究表明, 附子中的多根乌头碱等是云南白药中治疗血瘀证的药效物质基础。附子中的多根乌头碱在治疗血瘀证的过程中可抑制炎症发生发展过程

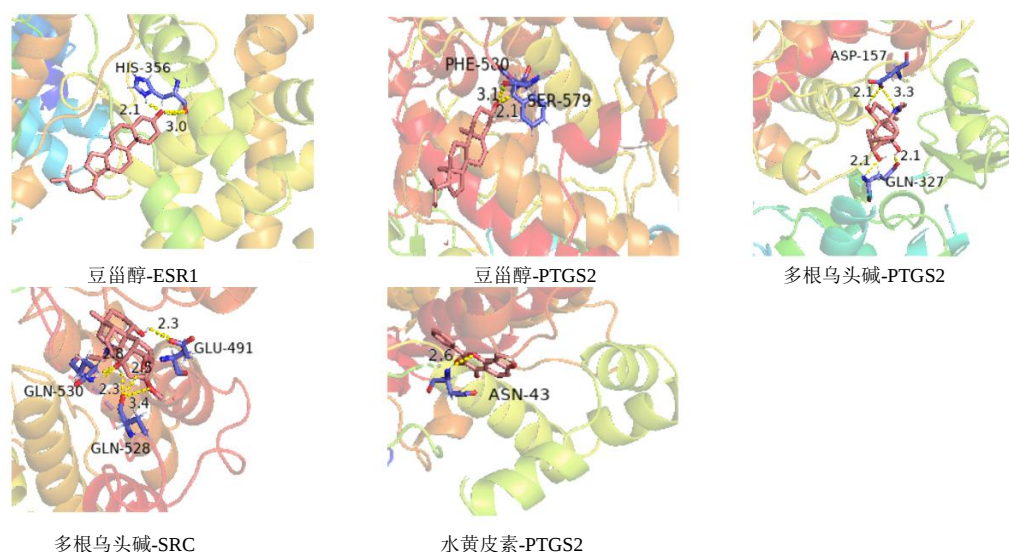


图5 薏苡附子散核心化合物与核心靶蛋白分子对接模式

Fig. 5 Molecular docking diagram of Yiyi Fuzi Powder core compounds and core targets

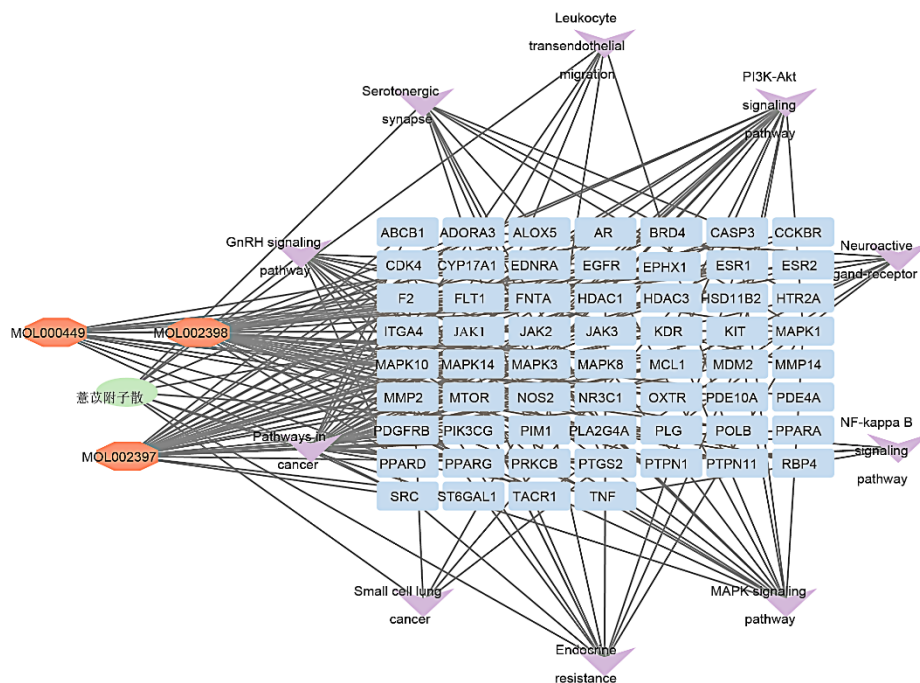


图6 成分-靶点-通路网络

Fig. 6 Component-target-pathway network

中炎症介质的释放、增强毛细血管通透性、改善血液流变学指标等^[22]。水黄皮素属黄酮类物质,可对心肌细胞膜通道产生影响,具有抗心律失常、改善心肌缺血等作用,广泛用于治疗心血管系统疾病。水黄皮素通过抑制核因子 κ B抑制蛋白(I κ B)降解来降低活性氧水平并限制NF- κ B的表达,发挥抗氧化作用,为心肌细胞提供保护^[23]。豆甾醇能通过调节MAPK3、PRKACA的mRNA及蛋白的表达,调节细胞因子的释放,起到抗炎的作用。豆甾醇可抑制各种炎症介质,少数通过抑制NF- κ B通路来阻碍与软骨降解有关的基质金属蛋白酶(MMPs)的表达,同时对促炎介质前列腺素 E_2 (PGE $_2$)产生抑制作用^[24]。

PPI网络分析显示,薏苡附子散干预RA和CHF的过程主要涉及TNF、SRC、ESR1、PTGS2、EGFR、MAPK3、MTOR等核心靶点。肿瘤坏死因子(TNF)除了在炎症和抗肿瘤作用中引起细胞凋亡以外,还可以通过刺激滑膜成纤维细胞产生Dickkopf相关蛋白-1(DKK-1),从而抑制成骨细胞增殖,这一途径与RA密切相关^[25]。在治疗CHF的过程中,血清中TNF- α 水平在药物的治疗作用下显著降低,说明炎症介质TNF- α 在CHF的发生发展过程中有非常重要的作用^[26]。而钟鸣等^[27]通过探讨CHF患者血清白细胞介素-6(IL-6)及TNF- α 水平获悉,在CHF患者血清中IL-6和TNF- α 水平明显增高,表示在CHF的发生发展过程中TNF- α 发挥了至关重要的作用。

血管平滑肌细胞c-SRC在血管紧张素II(AngII)刺激下,通过黏着斑激酶(FAK)参与了黏着斑形成及肌动蛋白的捆扎^[28]。SRC主要通过FAK相互作用来调节心肌重构过程,在心力衰竭病理方面起着重要调节作用^[28]。17 β -雌二醇(E $_2$)与雌激素受体1(ESR1)结合可以调节各种组织中的血管内皮生长因子A(VEGFA),起到增强血管生成、减少炎症的作用^[29]。研究发现,雌激素可减少细胞黏附分子(CAM)形成,从而保护心脑血管。同时可抑制NF- κ B介导的信号转导,阻止炎症因子的释放,以阻止炎症细胞对滑膜细胞造成的损伤^[30]。PTGS2也称为环氧化酶-2(COX-2),是非甾体类药物的作用靶点之一,实验研究发现PTGS2通过抑制成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)增殖和炎症反应从而降低RA大鼠的关节肿胀和关节炎指数^[31]。另外,PTGS2表达可以抑制NF- κ B信号通路,从而抑制细胞凋亡,促进内皮祖细胞(EPCs)的增殖、迁移和血管生成^[32]。人丝裂原活化蛋白激酶3(MAPK3)属于MAPK家族,MAPK家族参与炎症反应、凋亡、增殖和分化等多种细胞功能,其参与RA发生发展已得到广泛确认^[32]。在CHF模型大鼠中抑制MAPK磷酸化水平,激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)通路,通过参与线粒体生物合成,可促进能量生成,改善心脏能量代谢,进而减缓CHF的病理进展^[33]。MAPK3作为再灌注损伤补救激酶(RISK)被活化,

在CHF期间参与保护心肌^[34]。

利用交集靶点进行GO及KEGG通路富集分析,GO功能富集分析提示薏苡附子散“异病同治”RA和CHF的生物过程主要与炎症反应的调节、MAPK级联的监管、对氧化应激的反应、血管生成与发育、心脏收缩调节、平滑肌细胞增殖的调节等相关,这预示着薏苡附子散在炎症反应、血管和心肌调节中有非常重要作用,可能是其治疗RA和CHF的原因。其分子功能包括蛋白激酶活性、MAPK激酶活性、核受体活性、激素受体、血红素结合等。

KEGG途径的富集分析显示,PI3K-Akt通路、MAPK受体信号通路、NF- κ B通路等通路与RA和CHF疾病相关且富集较多。PI3K-Akt信号通路在脂质代谢和炎症调节中起重要作用,抑制了促炎介质的分泌,如TNF- α 和IL-1 β 。磷酸化Akt正调节转录因子NF- κ B的功能并介导炎症细胞因子的产生,PI3K/Akt信号通路通过一系列包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)在内的分子调控细胞存活、凋亡、生长、心脏收缩甚至相关基因的转录,参与调控心力衰竭的发生、进展和病理形成^[35]。MAPK信号通路参与细胞增殖、分化与凋亡、炎症等,其中p38MAPK通路参与介导负性肌力,并可能促使心肌肥大的发生^[36]。p38MAPK通路的激活会诱使心肌收缩力降低,舒张功能受损,肥大基因表达与心力衰竭特定重塑^[37]。在RA中,NF- κ B被确定为负责炎症反应基因表达的主要炎症途径之一^[38]。NF- κ B信号通路广泛存在于各种细胞过程中,它对机体的炎症反应和清除病原体有积极作用^[39]。RA是一种炎症相关疾病,与NF- κ B信号通路的过度激活有关^[40]。

本研究通过网络药理学^[41]和分子对接方法,阐释了薏苡附子散“异病同治”RA及CHF主要有效成分、作用靶点和通路,一定程度上揭示了薏苡附子散治疗RA及CHF“异病同治”的作用机制,为薏苡附子散的实验研究和临床应用提供了一定的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 肖倩,万碧江,黄伟,等. 针刀松解术对类风湿肘关节僵硬患者骨破坏的影响[J]. 针灸临床杂志,2020,36(9):29-32.
Xiao Q, Wan B J, Huang W, et al. Effects of acupotomy loosening on bone destruction in patients with elbow stiffness of RA [J]. J Clin Acupunct Moxibust, 2020, 36 (9): 29-32.
- [2] 王炜,李庆玲,马强,等. 艾灸联合贝那普利对慢性心力衰竭大鼠心肌组织白细胞介素18及磷酸化蛋白激酶B表达水平的影响[J]. 针刺研究,2021,46(11):935-941.
Wang W, Li Q L, Ma Q, et al. Effect of moxibustion combined with benazepril on expression of IL-18 and phosphorylated protein kinase B in myocardial tissue of rats with chronic heart failure [J]. Acupunct Res, 2021, 46 (11): 935-941.
- [3] 杨韬,钟小雪,何庆勇. 何庆勇副教授应用薏苡附子散治疗胸痹心痛的思想初探[J]. 中国中医急症,2016,25(5):821-822,825.
Yang T, Zhong X X, He Q Y. Professor He Qingyong's thought of treating chest pain with *Coix jobi* Fuzi Powder [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2016, 25(5): 821-822, 825.
- [4] 李静静,高海娟,董盛. 雷根平重用薏苡附子散加味治疗疑难病验案3则[J]. 江苏中医药,2020,52(11):65-67.
Li J J, Gao H J, Dong S. Three cases of difficult diseases treated by Lei genping's heavy use of modified *Coix-seed* Fuzi Powder [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2020, 52 (11): 65-67.
- [5] 王秀玲. 薏苡附子散加减治疗冠心病不稳定型心绞痛(阳气虚衰型)的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.
Wang X L. Clinical observation on the treatment of unstable angina pectoris of coronary heart disease with yangqi deficiency and failure by Yiyi Fuzi power add-minus [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2018.
- [6] 何世东.«何世东教授验案方临床应用»[M]. 广州:广东科技出版社,2021.
He S D. *Clinical Application of Professor He Shidong's Proved Prescription* [M]. Guangzhou: Guangdong Science and Technology Press, 2021.
- [7] 郭素芬. 薏苡附子散治疗胸痹心痛临床观察[J]. 临床心身疾病杂志,2017,23(3):117-118.
Guo S F. Clinical observation of *Coix Aconite* Powder in treating chest obstruction and precordial pain [J]. J Clin Psychosom Dis, 2017, 23(3): 117-118.
- [8] 梁森森,李汝莉,陈碧奎,等. 麻黄桂枝附子薏苡仁汤内服+熏洗联合双氯芬酸钠与泼尼松治疗类风湿关节炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2016,30(9):71-74.
Liang S S, Li R L, Chen B L, et al. Mahuang Guizhi Fuzi Yiyiren Tang, smoked washing combined with Diclofenac Sodium and Splash Prednisone in the treatment of rheumatoid arthritis with randomized parallel controlled study [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2016, 30(9): 71-74.
- [9] 陈振念. 乌头薏苡仁汤加减治疗类风湿性关节炎寒湿痹阻证患者的临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子

- 杂志, 2019, 7(13): 161-162.
- Chen Z N. Clinical observation on treating rheumatoid arthritis patients with cold-dampness obstruction syndrome with *Aconitum coicis Semen* decoction [J]. *Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med*, 2019, 7(13): 161-162.
- [10] 陶江涛. 薏苡仁汤治疗寒湿闭阻型类风湿性关节炎疗效分析 [J]. *首都食品与医药*, 2017, 24(14): 103-104.
- Tao J T. Analysis of therapeutic effect of coix seed decoction on rheumatoid arthritis of cold-dampness blocking type [J]. *Cap Food Med*, 2017, 24(14): 103-104.
- [11] 黄惠刚, 朱奔奔, 黄波. 附子汤对慢性充血性心力衰竭模型大鼠BNP、IL-6水平的影响 [J]. *陕西中医*, 2009, 30(6): 745-746.
- Huang H G, Zhu B B, Huang B. Effect of Fuzi Decoction on BNP and IL-6 levels in chronic congestive heart failure model rats [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2009, 30(6): 745-746.
- [12] 陈德塔, 李玉梅, 陈林, 等. 附子复方在类风湿关节炎动物模型中的研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(12): 2675-2678.
- Chen D T, Li Y M, Chen L, et al. Research advances of monkshood compound in animal model of rheumatoid arthritis [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2019, 46(12): 2675-2678.
- [13] 张金燕. 薏苡仁汤加味联合针灸治疗类风湿性关节炎风寒湿痹证临床研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2020, 20(29): 191, 196.
- Zhang J Y. Clinical study of coix kernel soup flavored combined with acupuncture in the treatment of rheumatoid arthritis with cold and wet paralysis [J]. *World Latest Med Inform Digest*, 2020, 20(29): 191, 196.
- [14] 岳静. 薏苡仁及其组分对类风湿关节炎大鼠抗炎作用研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- Yue J. Research on anti inflammatory effects of *Coix* seed and its components on rheumatoid arthritis in rats [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2017.
- [15] 莫美玲, 罗嗣雄, 刘永芳, 等. 基于网络药理学探讨薏苡仁-苍术"异病同治"类风湿关节炎和痛风性关节炎作用机制 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(7): 17-23.
- Mo M L, Luo S X, Liu Y F, et al. Discussion on mechanism of coicis *Semen*-atractylodis rhizoma in treating rheumatoid arthritis and gouty arthritis with "treating different diseases with same method" based on network pharmacology [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2022, 29(7): 17-23.
- [16] 陶诗怡, 于林童, 朱春临, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨三七治疗心房颤动的分子生物学机制 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(22): 3853-3862.
- Tao S Y, Yu L T, Zhu C L, et al. Molecular mechanism of *Panax notoginseng* against atrial fibrillation base on network pharmacology and molecular docking [J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2021, 19(22): 3853-3862.
- [17] 林建国, 姚魁武, 王擎擎, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨血府逐瘀汤治疗心肌梗死的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(4): 885-893.
- Lin J G, Yao K W, Wang Q Q, et al. Mechanism of Xuefu Zhuyu Decoction in treatment of myocardial infarction based on network pharmacology and molecular docking [J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(4): 885-893.
- [18] 杨琛, 彭奇, 黄安宇. 加味四妙汤治疗急性痛风性关节炎的临床研究 [J]. *现代实用医学*, 2019, 31(2): 202-204.
- Yang C, Peng Q, Huang A Y. Clinical study on Jiawei Simiao Decoction in treating acute gouty arthritis [J]. *Mod Pract Med*, 2019, 31(2): 202-204.
- [19] 王博龙. 基于生物信息技术的薏苡附子散网络药理学研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(5): 564-570.
- Wang B L. Research on network pharmacology of Yiyi Fuzi Powder based on bioinformatic technology [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2019, 30(5): 564-570.
- [20] 丁瑞雪, 林小英, 董兰, 等. ICS II通过上调PGC-1 α 和MCAD蛋白的表达改善SHR左心室重构 [J]. *遵义医科大学学报*, 2021, 44(4): 421-424, 432.
- Ding R X, Lin X Y, Dong L, et al. Icariside II improves left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats by up-regulating PGC-1 α and MCAD [J]. *J Zunyi Med Univ*, 2021, 44(4): 421-424, 432.
- [21] 王哲义, 孙泽泽, 刘碧原, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨丹参治疗缺血性脑卒中的作用机制 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(2): 344-355.
- Wang Z Y, Sun Y Z, Liu B Y, et al. Mechanism of *Salviae miltiorrhizae* in treatment of cerebral ischemic stroke based on network pharmacology and molecular docking techniques [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(2): 344-355.
- [22] 杨波, 韩莹, 张清宇, 等. 云南白药配伍环境中草乌活血化痰作用的血中移行成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(15): 3349-3357.
- Yang B, Han Y, Zhang Q Y, et al. Study on absorbed components of *Aconitum kusnezoffii* under Yunnan Baiyao compatibility in effect of activating blood circulation and removing blood stasis [J]. *China J Chin Mater Med*, 2019, 44(15): 3349-3357.
- [23] 曲苗, 庄颖梅, 常惟智, 等. 基于网络药理学探索真武汤治疗慢性心力衰竭作用机制研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(6): 84-90.
- Qu M, Zhuang Y M, Chang W Z, et al. Research on the mechanism of Zhenwu Decoction in treating chronic heart failure based on network pharmacology [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2020, 22(6): 84-90.
- [24] 吴力超, 李俊峰, 张婷婷, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用 [J]. *中成药*, 2022, 44(2):

- 609-615.
- Wu L C, Li J F, Zhang T T, et al. Discussion on anti-inflammatory effect of stigmasterol based on network pharmacology and cell experiment [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(2): 609-615.
- [25] 郑杨灿, 吕宗凯, 杜胜男, 等. IL-1、IL-6、TNF- α 、CRP与类风湿性关节炎相关性的研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(24): 147-148.
- Zheng Y C, Lv Z K, Du S N, et al. Association among IL-1, IL-6, TNF- α , CRP and rheumatoid arthritis [J]. World Latest Med Inf, 2018, 18(24): 147-148.
- [26] 莫霄云, 杨朔, 黄琛, 等. 基于网络药理学探究三七-扶芳藤药对治疗心力衰竭的作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(11): 1802-1809.
- Mo X Y, Yang S, Huang C, et al. The mechanisms of sanqi-fufangteng in the treatment of heart failure based on network pharmacology [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2021, 19(11): 1802-1809.
- [27] 钟鸣, 傅慎文, 刘爱霞, 等. 慢性心力衰竭患者CA125水平与炎症因子表达相关性研究 [J]. 心电与循环, 2016, 35(2): 81-83.
- Zhong M, Fu S W, Liu A X, et al. The relationship between CA125 levels and inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure [J]. J Electrocardiol Circ, 2016, 35(2): 81-83.
- [28] 张凯. 心力衰竭患者血清中脂联素水平的变化以及阿托伐他汀的干预研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2007.
- Zhang K. The level of serum adiponectin in patients with chronic heart failure and the effects of atorvastatin [D]. Changsha: Central South University, 2007.
- [29] 伍鹏龙, 魏盟, 朱伟. Src信号通路及在心力衰竭病理生理中的作用 [J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(1): 6-8, 15.
- Wu P L, Wei M, Zhu W. Src signaling pathway and its role in pathophysiology of heart failure [J]. Int J Cardiovasc Dis, 2013, 40(1): 6-8, 15.
- [30] Applanat M P, Buteau-Lozano H, Herve M A, et al. Vascular endothelial growth factor is a target gene for estrogen receptor and contributes to breast cancer progression [J]. Adv Exp Med Biol, 2008, 617: 437-444.
- [31] Wei Q F, Lv F, Zhang H J, et al. microRNA-101-3p inhibits fibroblast-like synoviocyte proliferation and inflammation in rheumatoid arthritis by targeting PTGS2 [J]. Biosci Rep, 2020, 40(1): BSR20191136.
- [32] 田秋红, 刘维, 吴沅峰, 等. 基于网络药理学探讨乌头汤治疗类风湿关节炎作用机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(8): 102-111.
- Tian Q H, Liu W, Wu Y H, et al. Discussion on the mechanism of Wutou Decoction treating rheumatoid arthritis based on network pharmacology [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2021, 23(8): 102-111.
- [33] 王莹威, 任广杰, 王博, 等. 温阳补心汤对慢性心衰大鼠心肌线粒体能量代谢及MAPK/PPAR- γ 信号通路的影响 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(2): 197-200.
- Wang Y W, Ren G J, Wang B, et al. Effect of Wenyang Buxin Decoction on energy metabolism of myocardial mitochondria and MAPK/PPAR- γ signaling pathway in rats with chronic heart failure [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2020, 29(2): 197-200.
- [34] 樊亚琦. microRNA-1调控MAPK3介导的益气活血方抗心肌缺血再灌注损伤作用研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2020.
- Fan Y Q. The effect of A Chinese 4-herb formula, Yiqi-Huoxue Granule via microRNA-1 targeting MAPK3 in myocardial ischemia/reperfusion injury [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2020.
- [35] Qin W M, Cao L H, Massey I Y. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis [J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(11): 4045-4059.
- [36] Wang Y, Huang S, Sah V P, et al. Cardiac muscle cell hypertrophy and apoptosis induced by distinct members of the p38 mitogen-activated protein kinase family [J]. J Biol Chem, 1998, 273(4): 2161-2168.
- [37] Hao Q Q, Zhang F F, Wang Y D, et al. Cardiac contractility modulation attenuates chronic heart failure in a rabbit model via the PI3K/AKT pathway [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1625362.
- [38] Xia Z B, Meng F R, Fang Y X, et al. Inhibition of NF- κ B signaling pathway induces apoptosis and suppresses proliferation and angiogenesis of human fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis [J]. Medicine, 2018, 97(23): e10920.
- [39] Sun S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(9): 545-558.
- [40] Zhou Z Y, Lu C J, Meng S H, et al. Silencing of PTGS2 exerts promoting effects on angiogenesis endothelial progenitor cells in mice with ischemic stroke via repression of the NF- κ B signaling pathway [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 23448-23460.
- [41] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- Niu M, Zhang S Q, Zhang B, et al. Interpretation of Network Pharmacology Evaluation Method Guidance [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2021, 52(14): 4119-4129.

[责任编辑 刘东博]