

丹蒺片对心血管疾病的作用及相关成分的生物网络关系的探讨

王富江, 张 鹏, 于春泉, 朱 彦*

天津中医药大学, 天津国际生物医药联合研究院, 天津 300457

摘 要: 通过查阅 PubMed、中国知网、万方等数据库搜集相关文献, 同时采用生物反应路径分析 (ingenuity pathway analysis, IPA) 系统推测丹蒺片与相关疾病的作用靶点, 预测相关的作用机制。近几年对丹蒺片的研究主要集中在高脂血症及动脉粥样硬化等疾病方面, 一些已知的化学成分可能是通过环加氧酶 2 (PTGS2)、瘦素蛋白 (LEP)、一氧化氮合酶 3 (NOS3) 和低密度脂蛋白受体 (LDLR) 起作用。明确丹蒺片化学成分及其药理作用还具有一定的困难, 生物化学与网络药理学的结合有助于了解丹蒺片对心血管疾病治疗的作用机制。

关键词: 丹蒺片; 网络药理学; 心血管疾病; 高脂血症; 动脉粥样硬化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)05-0774-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.05.026

Exploration on biological networks relationship between effects of Danlou Tablets on cardiovascular disease and their relative components

WANG Fu-jiang, ZHANG Peng, YU Chun-quan, ZHU Yan

Tianjin International Joint Academy of Biomedicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300457, China

Abstract: By systematically searching through the literature databases, such as PubMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and WanFang database and applying Ingenuity Pathway Analysis (IPA) software, we have identified the potential disease targets and forecasted the possible mechanisms of several chemical components in Danlou Tablets. We found that the pharmacological study on Danlou Tablets in recent years mainly focused on hyperlipidemia and atherosclerosis. And some of the identified chemical components have been shown to exert such effects through the cyclooxygenase 2 (PTGS2), leptin (LEP), nitric oxide synthase (NOS3), and low density protein receptor (LDLR). However, it remains a great challenge in identifying the key active chemical components of Danlou Tablets and elucidating their pharmacological effects. The combination of the chemical biology and network pharmacology approaches will facilitate our understanding on the cardiovascular disease specificity and mechanisms of the action for Danlou Tablets.

Key words: Danlou Tablets; network pharmacology; cardiovascular disease; hyperlipidemia; atherosclerosis

丹蒺片是由我国中医经典方瓜蒌薤白白酒汤演化而来, 主要用于治疗心血管类疾病, 如心绞痛、急性心肌梗死等。临床和动物实验研究表明, 丹蒺片能减少心绞痛的发作次数, 改善心电图异常, 且能降低高脂血症大鼠的血脂水平, 改善血管内皮功能^[1-3]。丹蒺片主要由瓜蒌皮、薤白、丹参、赤芍、葛根、泽泻、黄芪、骨碎补、郁金、川芎 10 味中药组成, 其中瓜蒌皮、薤白宽胸散结化痰为君药, 丹参、赤芍、川芎、郁金活血化瘀通络, 协助君药为臣药; 再加具有补气作用的黄芪治本, 从而气助血行起到化痰的作用, 亦为臣药, 君臣结合, 集化痰、

理气、通滞、养血于一体; 葛根升清既助黄芪之力, 又引温肾之性上交于心, 骨碎补补肾活血, 泽泻泻湿降浊, 此 3 药为佐药; 郁金辛苦甘寒, 可上行心及包络, 为气中血药, 川芎辛温入心包、肝、胆经, 上可行头目, 下可行血海, 为血中气药, 丹参专入心肝二经, 皆有引经报使的功效, 为了药精力专, 此方中不再加使药, 如此君、臣、佐、使相结合, 攻补兼施, 泻实补虚, 共奏痰消瘀化, 血脉和畅, 痹宜痛止, 标本兼治的目的^[4-5], 现从其药理作用及化学成分两方面加以综述, 以便今后对其进行更进一步的研究。

收稿日期: 2014-10-11

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973” 计划, 2014CB542902); 国家自然科学基金资助项目 (81274128, 81303183)

作者简介: 王富江, 男, 在读硕士, 研究方向为心血管药理学。Tel: 18322695784 E-mail: wangfujiang913@163.com

*通信作者 朱 彦, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事心血管疾病的研究。E-mail: yanzhu.harvard@gmail.com

1 丹蒺片的药理作用

1.1 改善血管内皮功能

血管内皮细胞的损伤是多种血管性疾病的重要环节,而且血管内皮细胞的损伤和多种疾病的发展相互影响,互为因果,所以,内皮细胞功能的改善对于治疗相关疾病有着重要的意义。孙金梅等^[6]发现丹蒺片治疗冠心病可有效改善患者血管内皮功能,从而改善冠心病患者的症状,丹蒺片也可以改善代谢综合征患者的血管内皮功能^[7]。洪铁等^[2]研究证实丹蒺片可以改善高脂血症大鼠的内皮功能,调节血脂水平。杨振等^[8]也在高脂血症大鼠的基础上进行了研究,发现丹蒺片可以改善动脉内皮损伤大鼠血管内皮功能。刘玉梅等^[9]对动脉内皮损伤大鼠的内皮素(ET)、血管紧张素 II(Ang II)、一氧化氮合酶(NOS)的研究发现,丹蒺片能调节 ET/NOS 值及 Ang II 水平,对血管内皮细胞有一定的保护作用。

1.2 对心脏功能的影响

多项研究表明丹蒺片在心肌缺血模型中对心肌细胞具有保护作用。红梅等^[10]通过对心肌梗死大鼠心肌 bcl-2、caspase-3 表达的研究发现,丹蒺片可以上调心肌 Bcl-2 蛋白的表达,下调 Caspase-3 蛋白的表达,从而减轻心肌细胞凋亡,减少心肌梗死面积,达到保护心肌缺血损伤的目的,其机制可能与抑制基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-9 蛋白的表达有关^[11]。付军等^[3]通过观察丹蒺片对异丙肾上腺素导致的急性心肌缺血大鼠的心电图、血清酶学、病理形态学等指标的影响,也得出丹蒺片对心肌缺血损伤具有保护作用的类似结论。陈标新^[12]从联合用药的角度出发,发现在常规治疗基础上加丹蒺片联合低分子肝素可以对不稳定性心绞痛有一定的治疗效果,也有研究显示丹蒺片联合低分子肝素、华法林在治疗老年卧床患者急性期下肢深静脉血栓形成方面也有显著效果^[13]。周波等^[14]采用结扎家兔左冠状动脉前降支复制家兔心肌缺血再灌注损伤模型,用于观察瓜蒺薤白白酒汤对心肌缺血再灌注损伤模型血清中超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)量的影响,结果表明,瓜蒺薤白白酒汤对家兔心肌缺血再灌注损伤的心肌具有保护作用,其机制可能与抑制 MDA 的生成有关,但不能增强 SOD 的活性。鲁文涛^[15]通过观察丹蒺片对瘀血阻络型不稳定性心绞痛患者高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)的影响得出,丹蒺片可以降低此蛋白的表达,从而

有效治疗不稳定性心绞痛。丹蒺片活血化瘀的组方特点,不仅可以改善冠心病心绞痛痰瘀互阻证病人的心肌缺血症状,而且还可以抑制炎症反应,起到稳定斑块及抗氧化的作用^[16]。

1.3 对高脂血症的作用

丹蒺片治疗高脂血症疗效显著,不良反应少且发生机率低,病人可长期服用^[17]。方中的薤白能够显著降低高脂血症大鼠血清总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和三酰甘油(TG)的量,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的量^[18],从泽泻脂溶性成分中分离的三萜类化合物也具有调血脂的作用,其中泽泻醇 A-24-醋酸酯的调脂作用最强^[19]。

1.4 对动脉粥样硬化的影响

丹蒺片可以剂量依赖性地增加动脉粥样硬化斑块的稳定性,大剂量的丹蒺片有消退斑块的独特作用^[20]。瓜蒺皮提取物能降低动脉粥样硬化大鼠血清 TC、LDL-C 的量和动脉粥样硬化指数(AI)^[21],改善氧自由基代谢,调节血脂^[22]。1999 年, Ross^[23]提出动脉粥样硬化炎症假说,认为动脉粥样硬化是血管壁的慢性炎症,现代研究证明动脉粥样硬化的整个过程均有多种炎症因子的参与,所以研究药物对炎症因子的影响,对于治疗动脉粥样硬化具有一定的重要意义,而丹蒺片中的许多成分都对炎症因子具有一定的调节作用,张发艳等^[24]通过观察丹参水溶性成分丹酚酸 B 和脂溶性成分丹参酮 II_A 对家兔动脉粥样硬化形成时炎症反应的影响,发现丹参酮 II_A 和丹酚酸 B 均可防治动脉粥样硬化,但作用靶点及机制有所不同。丹参酮及瓜蒺提取物在临床推荐剂量上均可通过改善斑块内部成分来稳定易损斑块,其机制可能与抑制炎症因子粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)有关^[25]。

2 丹蒺片的化学成分及相关成分的生物网络关系

丹蒺片属于组成药味较多的中成药,其化学成分十分复杂,吴学芹等^[26]用 HPLC 法构建了丹蒺片化学成分指纹图谱,并对 12 批丹蒺片的色谱图进行了相似度评价,共有色谱峰 15 个,指认了其中的 7 个,分别是 5-羟甲基糠醛、丹参素、葛根素、大豆苷、丹酚酸 B、丹酚酸 A、丹参酮 II_A。本课题组应用超高效液相色谱-二极管阵列检测器/四极-飞行时间串联质谱对丹蒺片进行了分析,发现了 68 个化学成分,主要涵盖了黄酮类、酚酸类、丹参酮类、三萜类等多种结构类型,如葛根素、毛蕊异黄酮、染

料木苣等,并对这些成分进行药味归属,发现大部分来自丹参、赤芍、葛根、瓜蒌、薤白^[27];并通过生物反应路径分析(ingenuity pathway analysis, IPA)系统对这 68 个化学成分进行了分析,发现有腺苷酸、

黄豆苷、迷迭香酸、芒柄花黄素等 17 个成分在 IPA 中找到,而这 17 个成分中与心血管疾病相关的成分有 8 个,且主要集中在赤芍、丹参、葛根和黄芪中。丹蒌片与心血管相关疾病的结构网络见图 1。

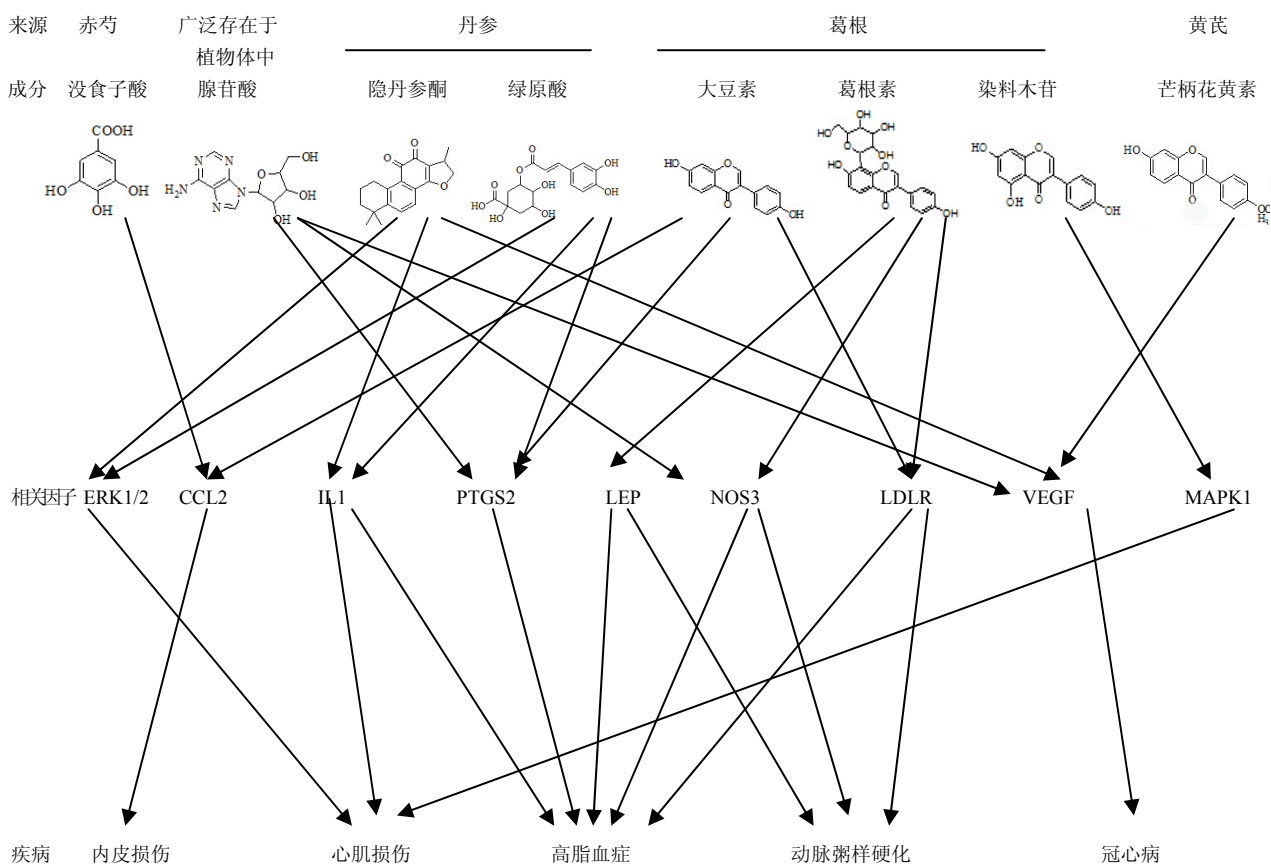


图 1 丹蒌片与心血管相关疾病的结构网络

Fig. 1 Structure network of Danlou Tablets associated with cardiovascular disease

由图可知,没食子酸、腺苷酸、隐丹参酮、绿原酸、大豆素、葛根素、染料木素和芒柄花黄素分别通过细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、趋化因子(CCL2)、白细胞介素 1(IL-1)、环加氧酶 2(PTGS2)、瘦素蛋白(LEP)、一氧化氮合酶 3(NOS3)、低密度脂蛋白受体(LDLR)、血管内皮生长因子(VEGF)和丝裂原活化蛋白激酶 1(MAPK1)对内皮损伤、心肌缺血、高脂血症、动脉粥样硬化和冠心病起到相关作用。对以上 IPA 结果进行分析发现,丹蒌片对内皮和心肌损伤的保护作用和对高脂血症、动脉粥样硬化及冠心病的治疗作用主要通过 CCL2、PTGS2、LEP、NOS3、LDLR 和 MAPK1 等相关因子实现,可以看出,同种成分通过不同的靶点针对同一种疾病,同时,不同成分通过不同的靶点针对同一种疾病,这也说明中药可以通过不同靶点治疗

同一种疾病,体现了中药具有多靶点、多指标的作用特点。

3 问题与展望

丹蒌片由瓜蒌皮、薤白、葛根、川芎、丹参、赤芍、泽泻、黄芪、郁金、骨碎补 10 味中药组成,具有宽胸通阳、化痰散结、活血化瘀的功效,由于其药味比较多,所以化学成分复杂,进而决定其药理作用广泛。目前通过 IPA 能查找到的大部分成分均非来自此方君药瓜蒌、薤白,这也表明目前针对瓜蒌、薤白治疗以上疾病的研究还不是很多,同时也提示以后可以从此角度出发来研究丹蒌片,便于更全面地了解丹蒌片的相关作用。因此,阐明丹蒌片的主要成分对于心血管疾病的作用机制还有待于进一步加强对丹蒌片活性化学物质的分离和功能解析的研究。

参考文献

- [1] 柴晶艳, 王 昕, 包春辉. 丹蒺片治疗冠心病心绞痛疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2009(17): 126.
- [2] 洪 铁, 杨 振, 刘玉梅, 等. 丹蒺片对高脂血症大鼠血管内皮功能的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(4): 308-310.
- [3] 付 军, 红 梅, 冷吉燕, 等. 丹蒺片对异丙肾上腺素致大鼠急性心肌缺血的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(7): 1024-1027.
- [4] 王师菡, 王 阶, 李 霁, 等. 丹蒺片治疗痰瘀互阻型冠心病心绞痛的疗效评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1051-1055.
- [5] 李 琳, 王 莹, 高 杉, 等. 丹蒺片抗高脂血症的研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(1): 61-64.
- [6] 孙金梅, 赵 瑞. 丹蒺片对冠心病患者血管内皮功能的作用 [J]. 中国中医药咨讯, 2012, 4(5): 93-94.
- [7] 吉金荣, 高彩霞, 孙金梅. 丹蒺片对代谢综合征患者血管内皮功能的影响 [J]. 中国实用医药, 2012, 25(7): 172-174.
- [8] 杨 振, 洪 铁, 刘玉梅, 等. 丹蒺片对高脂血症及血管内皮损伤大鼠的保护作用 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(6): 491-494.
- [9] 刘玉梅, 杨 振, 洪 铁, 等. 丹蒺片对动脉内皮损伤大鼠 ET、AngII、NOS 的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(5): 403-405.
- [10] 红 梅, 朝鲁门, 斯庆格. 丹蒺片对心肌梗死大鼠心肌 Bcl-2、Caspase-3 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 216-219.
- [11] 红 梅. 丹蒺片对大鼠心肌梗死面积和心室重构的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 208-211.
- [12] 陈标新. 丹蒺片联合低分子肝素治疗不稳定心绞痛疗效观察 [J]. 中外医学研究, 2011, (24): 49-50.
- [13] 尹笃钦, 王艳丽. 丹蒺片联合低分子肝素和华法林治疗老年卧床患者急性期下肢深静脉血栓形成的疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2012(15): 1746-1747.
- [14] 周 波, 仲维娜, 陈 飞, 等. 瓜蒌薤白白酒汤对心肌缺血再灌注损伤 SOD、MDA 变化的新探讨 [J]. 中医药学报, 2009, 35(6): 48-50.
- [15] 鲁文涛. 丹蒺片治疗瘀血阻络型不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 新中医, 2013(9): 13-14.
- [16] 王师菡, 王 阶, 李 霁, 等. 丹蒺片干预冠心病心绞痛痰瘀证患者的临床疗效评价 [A] // 第 13 次中华中医药学会心病分会学术年会暨北京中医药学会心血管病专业委员会年会 [C]. 北京: 中华中医药学会心病分会, 2011.
- [17] 牛 颖, 姚 娜, 郭向东. 丹蒺片治疗高脂血症 30 例 [J]. 河南中医, 2013(11): 1911-1912.
- [18] 孙文娟, 赵 珉, 刘 洁, 等. 保定、亳州、定州 3 产地长梗薤白提取物对实验性高脂血症家兔的脂质调节作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2002(5): 28-29.
- [19] 秦建国, 王亚红, 梁晋普, 等. 泽泻萜类化合物对 ApoE 基因敲除动脉粥样硬化小鼠肝脏基底膜 HSPG 的调节作用 [J]. 中华中医药学刊, 2007(4): 696-698.
- [20] 郭方圆. 丹蒺片对兔颈动脉粥样硬化斑块的影响 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [21] 王冬梅, 代世元, 芦丽莉, 等. 瓜蒌皮提取物对大鼠动脉粥样硬化保护作用的实验研究 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2008, 9(2): 128-131.
- [22] 张国良, 曲震理, 丁 可. 瓜蒌皮注射液对大鼠脑缺血再灌注氧化损伤的保护作用 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(32): 248-249.
- [23] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [24] 张发艳, 华声瑜, 范英昌. 丹酚酸 B 及丹参酮 II_A 对家兔动脉粥样硬化 IL-8 及 VCAM-1 的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2006, 30(2): 152-154.
- [25] 周明学, 徐 浩, 潘 琳, 等. 活血益气化痰中药对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(4): 496-498.
- [26] 吴学芹, 董 娟, 付爱珍, 等. 丹蒺片 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(3): 319-322.
- [27] Dong J, Zhu Y, Gao X, *et al*. Qualitative and quantitative analysis of the major constituents in Chinese medicinal preparation Dan-Lou tablet by ultra high performance liquid chromatography/diode-array detector/quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 80(1): 50-62.