

中药治疗心房颤研究进展及人参皂苷治疗心房颤的生物分子网络分析

朱宝琛¹, 张菀桐², 陆洋¹, 白洁¹, 李鹏跃¹, 杜守颖^{1*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091

摘要: 心房颤(atrial fibrillation, AF)为临床中最常见的心律失常之一,目前化学药对AF的治疗方法较少且副作用明显,中医药与化学药的联用有望提高疗效并减少副作用。对中药治疗AF的研究进展进行综述,并根据文献检索结果,对中药治疗AF的常用药材人参皂苷的入血成分进行生物分子网络分析,探讨其治疗AF的可能作用机制。通过靶点检索、网络构建及GO生物进程的分析,推测人参皂苷的入血成分治疗AF的作用机制可能与调控细胞凋亡、细胞膜钾离子流动等相关。

关键词: 心房颤; 人参皂苷; 生物分子网络分析; 入血成分; 细胞凋亡

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)12-2769-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.12.007

Advances in treatment of atrial fibrillation with Chinese materia medica and biological molecular network analysis of ginsenoside in treating atrial fibrillation

ZHU Bao-chen¹, ZHANG Wan-tong², LU Yang¹, BAI Jie¹, LI Peng-yue¹, DU Shou-ying¹

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Xiyuan hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100091, China

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is the most common type of arrhythmia in clinic. At present, the therapies of AF by western medicine are fewer with obvious side effects. It is expected to improve the curative effect and reduce side effects by the combination of traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine. The research progresses of Chinese materia medica (CMM) treatment for AF were summarized, and the biological molecular network was carried out for the analysis of blood components of ginsenoside from the key CMM *Panax ginseng* in AF treatment. The blood components of ginsenoside in network analysis including targets searching, network construction, and GO biological processes analysis were selected to explore the possible mechanism in treating AF. It indicated that the possible mechanism might be related to apoptosis regulation, cell membrane potassium ion flow, and so on.

Key words: atrial fibrillation; ginsenoside; biological molecular network analysis; blood components; apoptosis

心房颤(atrial fibrillation, AF)是临床中十分常见的心律失常之一,其发病率高、并发症严重,长期患病易发生心力衰竭、动脉栓塞等并发症。目前AF的临床治疗手段不甚理想,射频消融术价格昂贵、复发率高,化学药物治疗有效率低且多数药物具有明显副作用,因此对AF治疗的研究一直备受关注。近年来中医药治疗AF被认为是一种新途径,但目前对其作用机制的研究尚少。本文从AF病理生理机制、中医药治疗AF的机制及临床疗效等方面对AF

的研究现状进行总结,并对人参皂苷治疗AF进行生物分子网络研究,推测中药治疗AF的可能作用机制。

1 中医药治疗AF的机制

目前已有研究表明,氧化应激反应、体内离子通道的调节、心房有效不应期的变化、钙稳态调控等环节是各种治疗AF药物的主要作用机制^[1],中药复方具有多成分、多靶点的作用特点,能够通过多个环节对AF进行同步干预,对稳定细胞膜电位、调控细胞内钙超载、对抗炎症反应及氧化应激反应

收稿日期: 2018-05-20

作者简介: 朱宝琛, 博士生。E-mail: zbcbock123@sina.com

*通信作者 杜守颖, 教授, 博士生导师。E-mail: dushouying@263.com

等方面均有一定的疗效。

1.1 中药对 AF 患者心房电重构的调控

AF 属于一种进行性疾病,患者常由阵发性 AF 转变为持续性 AF,AF 的发生使心房原有的组织学和电生理学特性出现显著变化,从而导致心房颤动波稳定后很快出现复发,此种变化称为心房重构^[2]。心房电重构的基本机制为细胞膜离子通道蛋白功能或表达发生改变。目前普遍认为 AF 的发生有 3 种不同的电生理机制^[3],第 1 种为多重折返波的形成,多重折返波形成的同时心房受到激动^[4];第 2 种为单个折返波出现在心房或者肺静脉内,折返波通过不同的频率或传导途径传导^[5]。最后 1 种为心房或肺静脉内与窦房结不协同的异位兴奋点所导致的异位放电^[6],这些生理现象会最终导致 AF 的形成。

近年来有学者对中药心房电重构的调控作用进行了研究。谢世荣等^[7]发现甘草中的甘草次酸可有效对抗尾 iv CaCl_2 -乙酰胆碱引起的小鼠 AF,减少 AF 发作时长。同时,甘草次酸能够抑制 AF 小鼠心房肌钠电流,使其峰值降低 33%,从而有效防止钠离子诱导的心房肌细胞损伤及心房肌钙超载^[8]。另有研究发现,稳心颗粒能够通过抑制心肌细胞膜的钠钾钙离子通道发挥对 AF 的治疗作用^[9]。此外,生脉饮(人参、麦冬、五味子)也具有抑制心肌细胞膜 Na^+ , K^+ -ATP 酶活性、改善心肌细胞代谢的作用,从而降低心肌细胞自律性,发挥抗 AF 的作用^[10]。

1.2 中药对 AF 患者自主神经系统的调节

自主神经系统是迷走神经系统与交感神经系统的统称。自主神经系统的改变能够显著影响 AF 的发生和持续^[11]。目前研究已证实,迷走神经兴奋和乙酰胆碱在 AF 的发生和维持中有重要作用^[12]。迷走神经兴奋可通过缩短心房有效不应期(AERP)和动作电位时程(APD)改变心房折返环的大小和波长,增加心房有效不应期离散度(dAERP),从而导致多波折返发生^[13]。而交感神经兴奋引发 AF 的机制可能与引起儿茶酚胺水平升高及激活延迟整流性钾电流(I_{Kur})有关。儿茶酚胺水平的升高能够明显缩短 AERP^[14],而 I_{Kur} 的激活能同时缩短 APD 和 AERP^[15-16],形成心房电重构和自主神经重构的相互影响。

有研究表明,麦冬中的有效成分麦冬总皂苷在降低离体大鼠心房自律性方面有重要作用,同时麦冬总皂苷能够明显延长大鼠左心房功能不应期(FRP)^[17]。此外,人参中的皂苷类成分及甘草中的

甘草酸均能够降低心房肌的兴奋性和自律性^[17],抑制 AF 电重构所引起的“自主神经重构”^[18]。庄爱玲等^[19]研究发现,生脉注射液(人参、麦冬、五味子)能够通过抑制异位起搏点自律性,避免出现负性频率和负性传导,从而治疗 AF。

1.3 中药对 AF 患者氧化应激损伤的保护

氧化应激损伤在 AF 发生、发展的病理过程中具有关键作用,氧化应激损伤会产生过量的活性氧(ROS),ROS 是体内最重要的氧化剂,能够使心肌间质纤维化及细胞凋亡加重,增加 AF 的易感性^[9,20]。已有实验证实 ROS 清除剂可以有效防止 AF 患者的心肌电重构^[21]。

甘草中的甘草次酸能够通过抑制心肌线粒体的 Ca^{2+} 转运而阻止 AF 时 Ca^{2+} 引起的氧化应激反应^[22]。参麦注射液也有此种作用,能够降低心肌氧耗量,清除 ROS,改善微循环,有助于降低 AF 的易感性^[23]。

2 中药治疗 AF 的临床研究

袁洪文等^[24]观察了 92 例 AF 患者治疗情况,对照组患者口服可达龙,治疗组患者在口服可达龙的基础上联用琥珀人参三七末配方颗粒制剂(红参 10 g、三七 3 g、琥珀 3 g,1 日 2 次),治疗 3 个月后对照组总有效率为 73.33%,治疗组为 93.62%,提示可达龙与琥珀人参三七末配方颗粒制剂联用治疗气阴两虚证 AF 有显著的疗效。黄艺^[25]观察了 95 例 AF 患者的治疗情况,对照组患者口服酒石酸美托洛尔 12.5 mg,每日 2 次,治疗组患者同时服用养心颗粒 9 g,每日 3 次,治疗 4 周后治疗组显效率和总有效率分别为 47.9%、93.7%,显著高于对照组(30.4%、71.7%)。李杰等^[26]观察了 106 例 AF 患者,随机分为中药对照组(30 例,口服炙甘草汤),化学药对照组(30 例,口服可达龙 200 mg,每日 3 次,7 d 后 200 mg,每日 1 次)及中西医结合治疗组(46 例,联合用药),治疗 3 年后化学药治疗组总有效率为 83.3%,中药治疗组总有效率为 63.3%,中西医结合治疗组总有效率为 91.3%,提示可达龙联用炙甘草汤治疗 AF 有较好的疗效。黄家聪^[27]治疗 60 例慢性 AF 患者,对照组患者口服可达龙 200 mg,每日 1 次,治疗组患者同时口服炙甘草汤,4 周后对照组总有效率 80.00%,平均复律时间约为 21 d,治疗组总有效率为 96.67%,平均复律时间约为 11 d。李建光等^[28]收取快速型 AF 患者 124 例,对照组患者口服乙胺碘呋酮片 200 mg,每日 2 次,复律后维持 200 mg,每日 1 次,治疗组患者在口服

乙胺碘呋酮片基础上加用生脉注射液 40 mg 静滴, 每日 1 次, 治疗 3 周, 结果显示对照组总有效率为 67.19%, 平均复率时间为 13.32 d, 治疗组总有效率为 88.33%, 平均复率时间为 7.46 d。吴志光等^[29]将 124 例阵发性快速型 AF 患者随机分为对照组及治疗组, 对照组患者 iv 0.4 mg 西地兰, 治疗组患者 iv 参麦注射液, 观察 1 h 后患者复律情况, 对照组总有效率为 52.63%, 治疗组总有效率为 85.07%, 差异显著。赵龙梅等^[30]将 56 例 AF 患者随机分为对照组及治疗组 (各 28 例), 对照组患者口服可达龙 200 mg, 每日 3 次, 治疗组患者口服稳心颗粒 9 g, 每日 3 次, 记录两组患者 AF、房扑发作频率、发作持续时间, 治疗 8 周, 连续观察 6 个月。结果显示, 对照组总有效率为 82.1%, 治疗组总有效率为 85.7%。周庆国等^[31]治疗 83 例 AF 患者, 对照组患者口服可达龙, 治疗组患者同时口服参松养心胶囊, 治疗 6 个月后对照组 AF 出现 67 次, 持续性 AF 复发率为 21.9%, 治疗组 AF 出现 33 次, 持续性 AF 复发率为 28.6%, 组间比较有显著性差异, 表明可达龙与参松养心胶囊联用可降低 AF 复发率。

3 中药治疗 AF 的生物分子网络分析

3.1 方法

3.1.1 目标化合物的选取 对文献中治疗 AF 所用药物进行总结分析, 中药治疗 AF 常用药物为生脉注射液 (人参、麦冬、五味子)、参麦注射液 (人参、麦冬)、稳心颗粒 (党参、黄精、三七、琥珀、甘松)、参松养心胶囊 (人参、麦冬、山茱萸、丹参、南五味子、酸枣仁、桑寄生、甘松、龙骨、黄连、赤芍、土鳖虫)、琥珀人参三七末配方颗粒制剂 (人参、三七、琥珀)、炙甘草汤 (甘草、生姜、桂枝、人参、生地黄、阿胶、大枣、麦冬、火麻仁) 等, 对这些中药复方中所用药材进行分析可见, 出现频次最高的药物为人参, 且多为君药。故选取人参中主要成分人参皂苷进行生物分子网络分析。中药中的各种成分只有被吸收入血后才能产生药理作用。因此, 在生物分子网络研究中, 以人参皂苷的入血成分为研究对象。通过查阅相关文献发现, 人参皂苷中共有 10 种入血原型成分, 分别为人参皂苷 Rg₁、Rg₃、Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rh₁、Rh₂、Rc、Rd、Re, 拟对这些成分进行生物分子网络研究^[32-35]。

3.1.2 人参皂苷入血成分的潜在靶点预测 使用 Genecards 数据库 (<http://www.genecards.org/>) 对 10 种入血成分进行检索而获得化合物的靶点信息, 导入

到 Cytoscape 3.5.1 软件中, 建立“成分-靶点”网络。

3.1.3 心房纤颤相关靶点预测 使用 DisGeNET 数据库 (<http://www.disgenet.org/>) 对“atrial fibrillation”进行检索而获得与 AF 有关的靶点信息, 导入到 Cytoscape 3.5.1 软件中, 建立“疾病-靶点”网络。

3.1.4 人参皂苷入血成分治疗 AF “成分-靶点-疾病”网络的构建 在 Cytoscape 3.5.1 软件中对所得“成分-靶点”网络及“疾病-靶点”网络进行映射分析, 得到 2 部分网络的相同靶点, 以这些靶点及成分疾病为节点 (node), 构建并分析人参皂苷入血成分治疗 AF “成分-靶点-疾病”网络图。在建立网络图的基础上, 通过网络分析, 探究人参皂苷入血成分对 AF 的可能治疗机制。

3.1.5 人参皂苷入血成分治疗 AF 潜在靶点的 GO 分析 将映射所得靶点导入 Cytoscape 软件中, 通过 ClueGO 插件进行 GO 生物进程分析, 推测人参皂苷入血成分治疗 AF 的可能作用机制。

3.2 结果

3.2.1 人参皂苷入血成分潜在作用靶点分析 通过 Genecards 数据库检索及 Cytoscape 3.5.1 软件网络整合去重, 预测出了人参皂苷 10 个入血成分的作用靶点为 179 个, 对“成分-靶点”网络的总体特征分析发现, 人参皂苷的 10 种入血成分中既存在一个化合物与多个蛋白靶点结合的作用, 同时也存在多个化合物与同一个靶蛋白作用 (图 1)。

3.2.2 AF 相关靶点预测 通过 DisGeNET 数据库检索得到与 AF 相关的 261 个作用靶点, 将这些靶点导入 Cytoscape 3.5.1 软件中得到“疾病-靶点”网络图 (图 2)。

3.2.3 人参皂苷入血成分治疗 AF “成分-靶点-疾病”网络的构建 人参皂苷入血成分治疗 AF “成分-靶点-疾病”网络如图 3 所示, 绿色节点为人参皂苷入血成分, 红色节点为 AF, 蓝色节点为人参皂苷与 AF 的共同靶点, 蓝色越深表明靶点相关的成分越多。

3.2.4 人参皂苷入血成分治疗 AF 潜在靶点的 GO 生物进程分析 将预测出的靶点通过 Cytoscape 3.5.1 软件中的 ClueGO 插件进行 GO 生物进程分析, 得到人参皂苷入血成分治疗 AF 的可能作用机制 (图 4)。根据相关通路的数量依次为外源性凋亡信号通路、细胞膜上的钾离子外流、对镉粒子的响应、对凋亡信号通路的负调控、心肌细胞分化、内皮细胞增殖、药物代谢进程、对线粒体释放细胞色素 C 的正调控及对神经细胞凋亡的正调控。

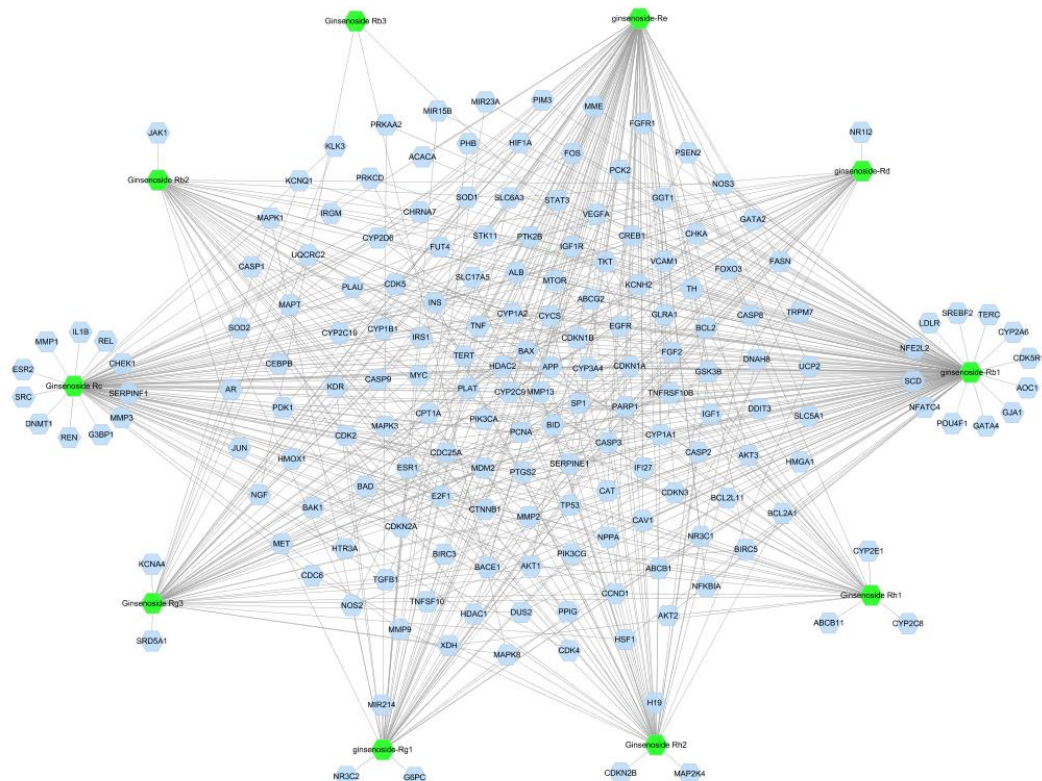


图 1 人参皂苷 10 个入血成分的“成分-靶点”网络图

Fig. 1 “Component-target” network graph of 10 blood components of ginsenoside

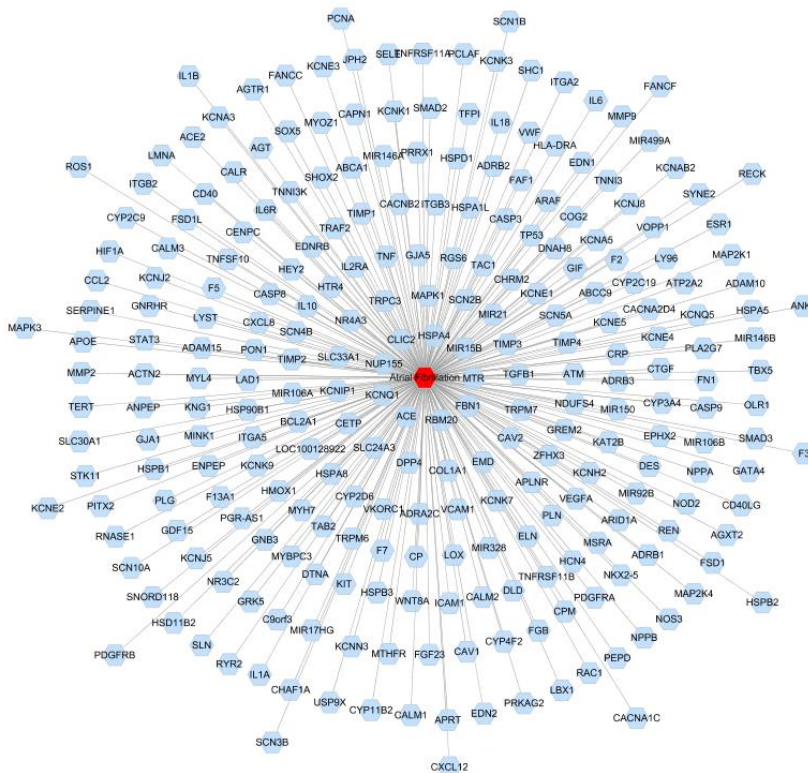


图2 心房纤颤“疾病-靶点”网络图

Fig. 2 “Disease-target” network graph of AF

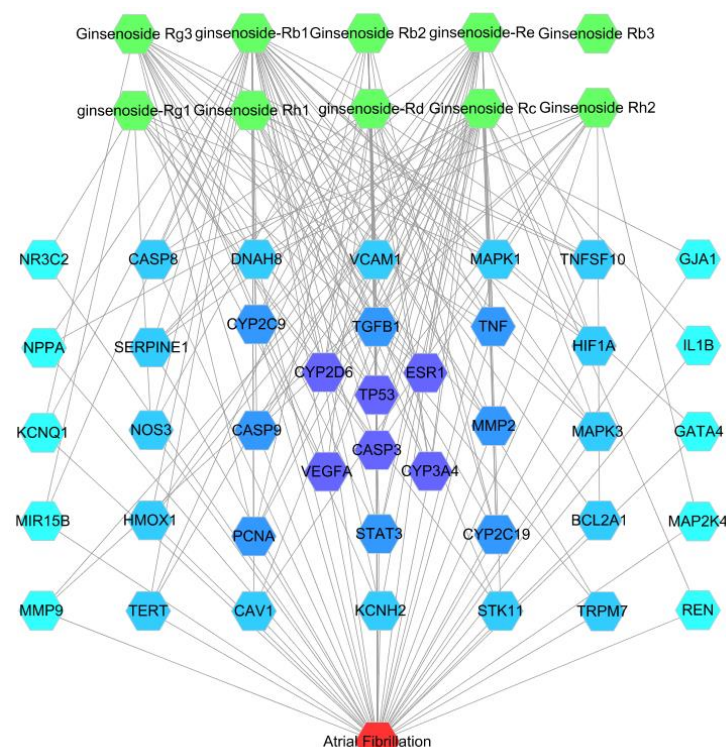


图 3 人参皂苷入血成分治疗 AF “成分-靶点-疾病”网络图

Fig. 3 “Component-target-disease” network graph of blood components of ginsenoside in treating AF

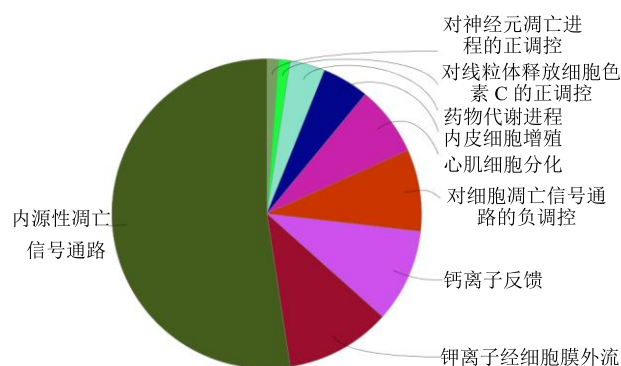


图 4 人参皂苷入血成分治疗 AF 潜在靶点的 GO 生物进程分析

Fig. 4 GO biological process analysis of potential target of blood components of ginsenoside in treating AF

4 讨论

AF 作为目前临床中最常见的心律失常疾病之一，相较于其他类型心律失常有着并发症多，难以治疗的特点，开发出新的治疗手段已经迫在眉睫，目前，对于 AF 病理机制及治疗药物作用机制的探索仍然是研究的重点。由于 AF 属于多种病理机制共同作用导致的结果，对其治疗需要同时通过多个

环节及作用靶点进行。中药复方及其制剂含有多种有效成分，有望从多方面治疗 AF，但其具体作用机制研究尚少。本文对 AF 的发生机制及中药治疗 AF 的临床研究进行了总结，并从中筛选出关键药物之一人参，对其主要成分人参皂苷的入血成分进行了生物分子网络研究，探索其治疗 AF 的可能作用机制。经人参皂苷入血成分“成分-靶点”网络及 AF “疾病-靶点”网络映射分析及 GO 生物进程分析可得，人参皂苷的入血成分治疗 AF 的作用机制可能与调控细胞凋亡、细胞膜钾离子流动等相关，为下一步动物及临床试验确定研究方向。

参考文献

- [1] Rensma P L, Allesie M A, Lammers W, *et al.* Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dog [J]. *Circ Res*, 1988, 63: 395-410.
- [2] 黄从新, 张 澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议—2015 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2015, 29(5): 377-415.
- [3] Falk R H, Podrid P J. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management* [M]. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.

- [4] Allesie M A, Lammers W J E P, Bonke F I M. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation [J]. *Cardiac Electrophysiol Arrhythm*, 1985, 256-276.
- [5] Cox J L, Canavan T E, Scjuessler R B, *et al.* The surgical treatment of atrial fibrillation. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 101(3): 406-426.
- [6] Haissaguerre M, Jais P, Shah D C, *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(10): 659-666.
- [7] 谢世荣, 黄彩云, 黄胜英, 等. 甘草次酸抗心律失常作用的实验研究 [J]. *医药导报*, 2004, 23(3): 140-142.
- [8] Du Y, Zhang S, Wu H, *et al.* Glycyrrhetic acid blocks cardiac sodium channels expressed in *Xenopus* oocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125(2): 318-323.
- [9] 田 苗. 氧化应激在心房颤动发生维持中的作用 [J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(3): 380-384.
- [10] Wassmann S, Nickenig G. Interrelationship of free oxygen radicals and en-dothelial dysfunction-modulation by statins [J]. *Endothelium*, 2003, 10(1): 23-33.
- [11] Moran J F. *Atrial Flutter an Fibrillation: From Basic to Clinical Applications* [M]. Armonk: Futura Publishing, 1998.
- [12] Elvan A, Pride H P, Eble J N, *et al.* Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs [J]. *Circulation*, 1995, 91(8): 2235-2244.
- [13] Coumel P, Attuel P, Lavalee J, *et al.* The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin [J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1978, 71(6): 645.
- [14] 陈劲进, 汪曾炜. 自主神经系统与房颤 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2007, 23(2): 139-140.
- [15] Olshansky B. Management of atrial fibrillation coronary artery bypass graft [J]. *Am J Cardiol*, 1996, 78(8): 27-34.
- [16] Van Wagoner D R, Pond A L, McCarthy P M, *et al.* Outward K^+ current densities and Kv1. 5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 1997, 80(6): 772-781.
- [17] 陈兰英, 陈 奇, 刘荣华, 等. 炙甘草汤中麦冬总皂甙及其配伍对心肌生理特性的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2000, 6(4): 30-32.
- [18] 张培德. 自主神经系统在心房颤动中的作用和联系 [J]. *中国分子心血管病杂志*, 2012, 5(12): 295-298.
- [19] 庄爱玲, 管恩聚. 生脉注射液对缺血性心脏病患者心脏功能的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 1997, 4(7): 310-312.
- [20] Mihm M J, Yu F, Carnes C A, *et al.* Impaired myo-fibrillar energetic and oxidative injury during human atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2001, 104(2): 174-180.
- [21] Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavoie J, *et al.* Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs [J]. *Circulation*, 2004, 110(16): 2313-2319.
- [22] Battaglia V, Brunati A M, Fiore C, *et al.* Glycyrrhetic acid as inhibitor or amplifier of permeability transition in rat heart mitochondria [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(1): 313-323.
- [23] 李 红, 蔡 辉, 张富亮. 参麦注射液和美托洛尔治疗扩张性心肌病心力衰竭合并房颤例析 [J]. *实用中医内科杂志*, 2008, 3(22): 25-28.
- [24] 袁洪文, 袁今奇. 人参三七琥珀颗粒联合可达龙治疗阵发性心房颤动临床研究 [J]. *新中医*, 2014, 46(6): 30-34.
- [25] 黄 艺. 养心颗粒与美托洛尔联合治疗心律失常 48 例疗效评价 [J]. *实用中医内科杂志*, 2008, 22(7): 26-27.
- [26] 李 杰, 侯月梅. 炙甘草汤合用胺碘酮治疗阵发性房颤疗效观察 [J]. *新疆中医药*, 2006, 24(1): 10-13.
- [27] 黄家聪. 炙甘草汤加减配合可达龙治疗慢性房颤疗效观察 [J]. *广西中医药*, 2013, 36(6): 72-74.
- [28] 李建光, 李学山. 生脉注射液治疗快速型房颤疗效观察 [J]. *中国中医急症*, 2007, 16(6): 679-682.
- [29] 吴志光, 李 亮, 凌小浩. 中西医结合转复阵发性快速房颤 67 例 [J]. *中国中医急症*, 2005, 9(14): 893-896.
- [30] 赵龙梅, 朱瑞婷. 稳心颗粒治疗阵发性房颤房扑 56 例临床研究 [J]. *中国现代药物应用*, 2009, 15(11): 109-110.
- [31] 周庆国, 朱志勇. 参松养心胶囊联合可达龙预防房颤复发及对心功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 86(10): 251-252.
- [32] 苗凤茹, 刘光宇, 林 力. 人参提取物及大鼠灌胃给药后入血成分的定性研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(2): 148-153.
- [33] Zhou D, Tong L, Wan M, *et al.* An LC-MS method for simultaneous determination of nine ginsenosides in rat plasma and its application in pharmacokinetic study [J]. *Biomed Chromatogr*, 2011, 25(6): 720-726.
- [34] 马守武, 孟叔聪, 董 彦, 等. 3H -人参皂苷单体 Rg_1 、 Rb_1 、 Rb_2 在小鼠体内分布的整体放射自显影研究 [J]. *宁夏医学院学报*, 1989, 11(1/2): 22-25.
- [35] 杨秀伟. *中药成分代谢分析* [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.