

基于网络药理学的二陈汤治疗冠心病分子机制研究

陈文娜^{1,2}, 朱爱松³, 丛培玮¹, 郭隽馥¹, 王丹², 王俊岩⁴

1. 辽宁中医药大学 教学实验中心, 辽宁 沈阳 110847

2. 辽宁中医药大学医学检验学院, 辽宁 沈阳 110847

3. 辽宁中医药大学基础医学院, 辽宁 沈阳 110847

4. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405

摘要: **目的** 应用网络药理学研究二陈汤治疗冠心病的作用靶点、代谢物、信号通路等, 从而揭示其从痰瘀论治冠心病的分子机制。**方法** 应用中药系统药理学技术平台(TCMSP)、中药潜在靶点数据库(TCM-PTD)、中药综合数据库(TCMID), 找到二陈汤的主要成分, 并通过 ChemMapper 数据库进行靶点预测, 筛选成分靶点。通过 TTD、Drugbank、DisGeNET 数据库进行检索, 获得冠心病相关的疾病靶点。将疾病靶点与药物靶点进行交集, 筛选得到疾病-药物成分共同靶蛋白。应用 STRING 平台构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络模型。应用 MetaboAnalyst 数据库将上述筛选出成分进行代谢物分析, 筛选出主要代谢物。采用 Cytoscape 的 MetScape 及 ClueGO 插件分别分析二陈汤治疗冠心病相关靶点的基因功能及代谢通路, 构建二陈汤主要药物成分-代谢物-靶点-信号通路拓扑网络。**结果** 经数据库分析共筛选出二陈汤的 8 种主要成分及与冠心病相关的靶点 56 个, 同时筛选出与二陈汤主要成分相关的代谢物 13 个及相关信号通路 13 个; 在此基础上构建了二陈汤的成分-靶点、成分-冠心病靶点及相关代谢及信号通路的共表达网络, 发现二陈汤可能通过保护血管内皮、抗氧化应激、抗炎修复等多靶点、多途径发挥对冠心病的治疗作用。**结论** 从多角度探索了二陈汤从痰瘀论治冠心病的潜在分子机制, 揭示了二陈汤的药理作用, 为其后续临床疗效评价指标的筛选提供了研究方向。

关键词: 网络药理学; 冠心病; 二陈汤; 靶点预测; 代谢物

中图分类号: R964 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)02-0441-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.02.025

Molecular mechanism of Erchen Decoction in treatment of coronary heart disease based on network pharmacology

CHEN Wen-na^{1,2}, ZHU Ai-song³, CONG Pei-wei¹, GUO Jun-fu¹, WANG Dan², WANG Jun-yan⁴

1. Center of Teaching and Laboratory, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

2. Department of Medical Laboratory Science, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

3. Department of Basic Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

4. The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

Abstract: **Objective** To explore the targets, metabolites, and signal pathways of Erchen Decoction based on network pharmacology and to reveal the molecular mechanism of Erchen Decoction in the treatment of coronary heart disease (CHD) by “phlegm and blood stasis”. **Methods** TCMSP, TCM-PTD, and TCMID were used to find the main ingredients of Erchen Decoction. Targets of Erchen Decoction were predicted by using ChemMapper database. The targets related with coronary heart disease were obtained by searching through TTD, Drugbank, and DisGeNET databases. The common targets of disease-drug component were selected by intersecting disease targets with drug targets. A protein-protein interaction (PPI) network model was constructed using the STRING platform. The metabolites of above-mentioned and selected components were analyzed using the MetaboAnalyst database to screen out the main metabolites. MetScape and ClueGO APP in Cytoscape were used to analyze the gene function and metabolic pathway of Erchen Decoction in the treatment of CHD, and to construct the main drug component-metabolite-target-signal pathway topology network of Erchen Decoction. **Results** Eight main drug ingredients of Erchen Decoction, 56 predicted targets related with CHD, and 13 metabolites and 13 signal pathways related to the main components of Erchen Decoction were screened out by network analysis at the

收稿日期: 2018-09-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81874372); 辽宁省教育厅重点项目(L201701)

作者简介: 陈文娜, 博士, 教授, 研究方向为中医药免疫调控。Tel: 13898117265 E-mail: chenwn1992@126.com

same time. The molecular network of compounds of Erchen Decoction-metabolites-CHD targets-signal pathways were constructed based on all the targets. The results showed that Erchen Decoction may play a therapeutic role in CHD by protecting vascular endothelium, anti-oxidative stress, anti-inflammatory and injury repair by multi-targets and multi-pathways. **Conclusion** This research explores the possible molecular mechanism of Erchen Decoction in the treatment of CHD by “phlegm and blood stasis” and reveals the pharmacological effects of Erchen Decoction to provide direction for carrying out the follow-up evaluation of curative effect of Erchen Decoction in clinic.

Key words: network pharmacology; coronary heart disease; Erchen Decoction; targets prediction; metabolites

冠心病心绞痛属中医“心痛”“胸痹”“厥心痛”的范畴。中医认为胸痹心痛多因痰瘀互结，气滞血瘀，累及于心，不能助心以贯脉行血，心脉运行不畅，致血脉瘀阻。二陈汤是临床从痰瘀论治冠心病胸痹的经典方药，出自《太平惠民和剂局方》(卷四)。该方由橘红、法半夏、茯苓、乌梅、生姜、甘草 6 味中药组成，主要功效为化痰燥湿、理气健脾，是治痰的基础方。方中半夏为君药，辛温性燥，为燥湿化痰、温化寒痰之要药；橘红为臣药，既可理气宽中，又能理气化痰；茯苓为佐药，善健脾渗湿，以助化痰之力；甘草为佐使之药，和中健脾、湿化痰消、调和诸药^[1-3]。现代实验研究证实二陈汤具有调脂、降糖、抗炎、抗氧化等作用。临床研究显示，二陈汤对脂代谢紊乱的调节作用显著，可明显降低高脂血症患者的总胆固醇和三酰甘油水平^[4]，有效调节代谢综合征模型大鼠的血脂水平，使血清中一氧化氮(NO)浓度升高，内皮素(ET)及超敏C反应蛋白水平下调，抑制主动脉炎症因子的表达^[5-7]，改善胆碱类物质的代谢异常^[8]。

网络药理学是整合系统生物学和药理学的一门新兴学科，通过大量生物学信息，对已有的分子生物学数据进行系统全面地分析，从蛋白、分子、基因层面揭示机体与疾病的相互作用机制，可以为多靶点药物的开发和机制研究提供依据。目前中药复方的药效物质基础和机制的研究主要集中在对单一靶点或信号通路的调控，很难揭示中药复方成分-靶点-通路之间的协同作用，网络药理学从多靶点的角度将药物靶点网络与生物信息网络相结合，为探索中药复方的复杂机制和新药研发提供新的思路。

本研究基于网络药理学对二陈汤治疗冠心病的作用靶点、代谢物、通路等方面进行了探索，旨在揭示其从痰瘀论治冠心病的分子机制，从而为其临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 稳定型心绞痛靶点网络的构建

1.1.1 药物靶点的筛选 应用中药系统药理学技术平

台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP)、中药潜在靶点数据库(TCM potential Target Database, TCM-PTD)、中药综合数据库(Traditional Chinese Medicines Integrated Database, TCMID)，找到二陈汤的中药成分，并根据药物相似性(DL)≥0.18 筛选出主要成分，通过 ChemMapper 数据库进行靶点预测，筛选成分靶点^[9-10]。

1.1.2 疾病相关靶点的筛选 通过 Therapeutic Target Database (TTD 4.3.02, <https://db.idrblab.org/ttd/>)^[11]、Drugbank 3.0 (<https://www.drugbank.ca/>)^[12]、DisGeNET v5.0 (<http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu/home>)^[13]数据库进行检索，获得冠心病相关的疾病靶点^[14]，并应用 Uniprot 数据库(https://www.uniprot.org/release2018_09)对疾病靶点进行标准化，获得 Swiss-Prot ID。

1.1.3 药物-疾病靶点网络构建 为明确疾病相关靶点与药物二陈汤潜在靶点之间的相互作用，将疾病靶点与药物靶点进行交集，将疾病靶点与药物成分靶点输入 Venny 2.1 软件(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)绘制韦恩图。将筛选得到的疾病-药物成分共同靶蛋白在 STRING 10.5 平台(<https://string-db.org/>)构建蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络模型^[15-17]，将蛋白种类设置为“Homo sapiens”，最低相互作用阈值设为中等“highest confidence”(＞0.9)，其他参数保持默认设置，获得 PPI 网络。

1.2 基因通路与功能分析

应用 MetaboAnalyst 3.0 (<http://www.metaboanalyst.ca/>)数据库将上述筛选出的成分进行代谢物分析，筛选出主要代谢物。采用 Cytoscape 的 MetScape 及 ClueGO 插件分别分析二陈汤治疗冠心病相关靶点的基因功能及代谢通路^[18-20]。利用得到的药物-疾病靶基因进行 Gene ontology (GO)生物过程富集分析(选择 $P \leq 0.01$)，分析二陈汤治疗心血管疾病的信号通路和生物过程。最后应用 Cytoscape 软件构建二陈汤主要药物成分-代谢物-靶点-信号通路网络拓扑图^[21]。

2 结果

2.1 药物靶点网络的构建

数据库筛选出的二陈汤 8 种主要成分，包括槲皮素 (quercetin)、异鼠李亭 (isorhamnetin)、 β -谷甾醇 (β -sitosterol)、豆甾醇 (stigmasterol)、常春藤皂苷元 (hederagenin) 等，见表 1。对这些成分进行靶点预测，筛选出 132 个相关靶点。将药物成分

表 1 二陈汤主要成分

Table 1 Main drug ingredients of Erchen Decoction

TCMSP 编号	化合物
MOL000296	常春藤皂苷元 (hederagenin)
MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)
MOL000098	槲皮素 (quercetin)
MOL000211	丁子香酚 (mairin)
MOL000354	异鼠李亭 (isorhamnetin)
MOL000358	β -谷甾醇 (β -sitosterol)
MOL000422	山柰酚 (kaempferol)
MOL000392	芒柄花黄素 (formononetin)

及作用靶点导入 Cytoscape 3.2.1 软件进行可视化分析。该网络共包括 140 个节点，见图 1。

2.2 疾病靶点的筛选与 PPI 网络构建

通过 TTD、Drugbank、DisGeNET 数据库进行检索，获得冠心病相关的疾病靶点 909 个。将 909 个疾病靶点与 132 个药物成分靶点输入 Venny 2.1 软件绘制韦恩图，两者取交集后获得疾病-药物成分共同靶点 56 个，见图 2。应用 STRING 数据平台输入 56 个共同靶点，分析 PPI，共获得 30 个相互作用节点，见图 3。

2.3 药物靶点-代谢物网络构建

应用 MetaboAnalyst 数据库获得二陈汤 8 种主要活性成分的代谢物，经与文献报道^[22-24]进行比对分析，明确主要代谢物 26 个，其中包括 *L*-苯丙氨酸 (*L*-phenylalanine)、*L*-亮氨酸 (*L*-leucine)、4-甲基-2-氧代戊酸酯 (4-methyl-2-oxopentanoate)、运动升压素 (kinetensin)、神经介素 (neuromedin) 等。

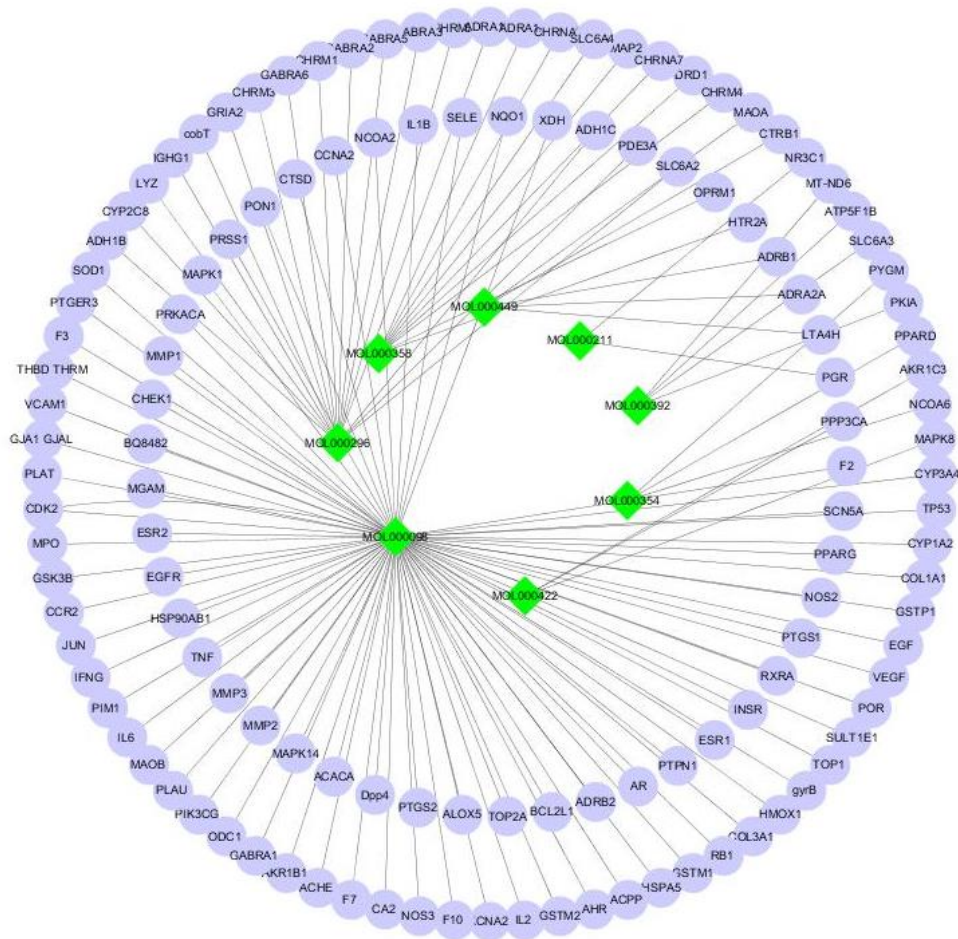


图 1 二陈汤主要成分靶点网络

Fig. 1 Network of main compounds-targets of Erchen Decoction

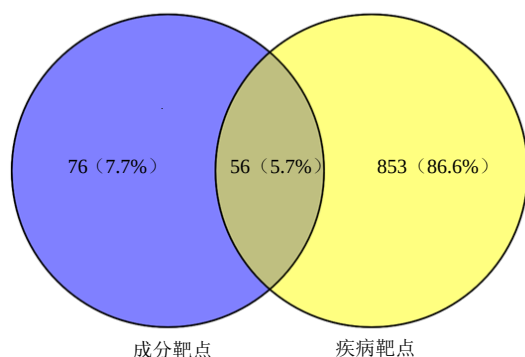


图 2 二陈汤疾病-成分靶点韦恩图

Fig. 2 Venn's diagram of ingredient-disease of Erchen Decoction

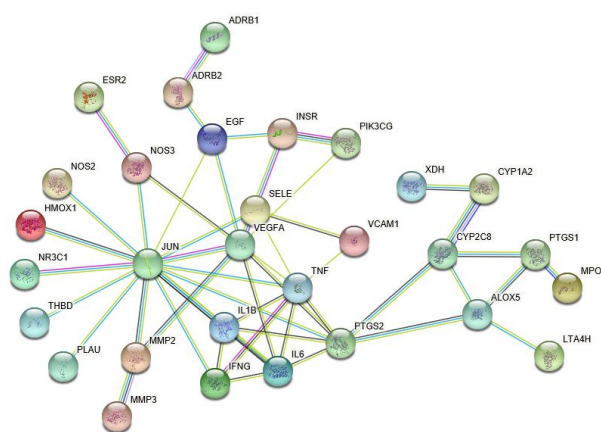


图 3 二陈汤靶点 PPI 网络

Fig. 3 PPI network of Erchen Decoction

采用 Cytoscape 的 MetScape 插件分析二陈汤治疗冠心病相关靶点的基因-代谢物网络图, 共获得 62 个节点, 其中包括 26 个药物代谢物及 36 个相关基因靶点, 结果见图 4。

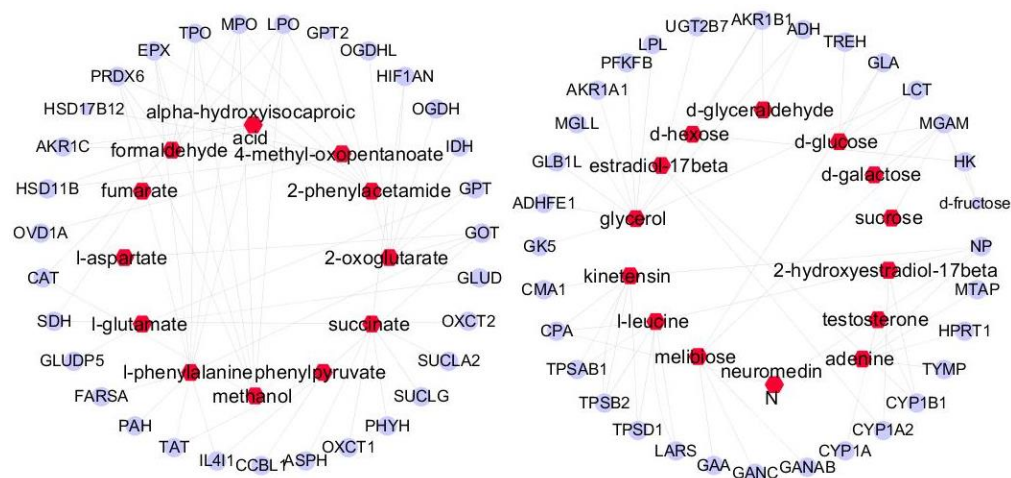


图 4 二陈汤代谢物-靶点网络

Fig. 4 Network of metabolin-targets of Erchen Decoction

2.4 成分-靶点-代谢物共表达网络构建

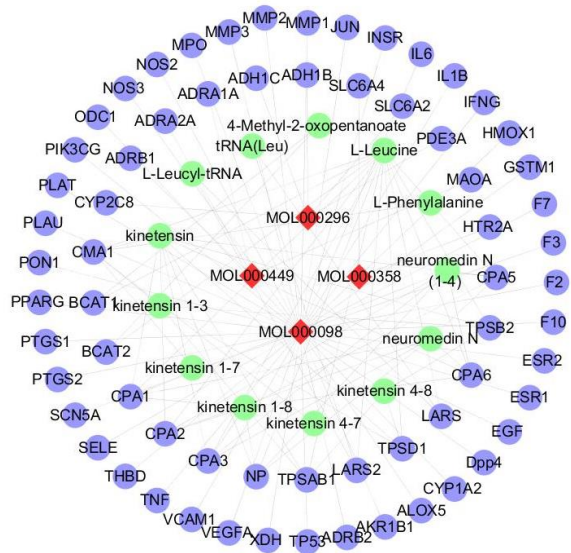
将采用 Cytoscape 软件的 MetScape 插件分析出的二陈汤治疗冠心病相关靶点的基因-代谢物网络图与 8 种药物成分进行合并, 构建成分-代谢物-靶点共表达网络图, 共获得 83 个节点, 其中包括 4 个药物成分、13 个相关代谢物、66 个相关靶点, 见图 5。

2.5 药物生物学过程分析

采用 Cytoscape 软件的 ClueGO 插件对二陈汤的主要药物成分-疾病共同靶点进行生物学过程分析, 可见多个基因功能与冠心病的发生发展关系密切, 其中主要富集于活性氧代谢过程 (reactive oxygen species metabolic process)、循环系统血管功能 (vascular process in circulatory system)、胶原生物合成调控 (regulation of collagen biosynthetic process)、趋化因子生物合成调控 (regulation of chemokine biosynthetic process)、平滑肌细胞增殖调控 (regulation of smooth muscle cell proliferation)、损伤修复调控 (regulation of wound healing)、活性氧生物合成过程 (reactive oxygen species biosynthetic process)、胶原代谢过程 (collagen metabolic process)、急性炎症反应 (acute inflammatory response) 等通路, 说明二陈汤可通过抗氧化应激、保护血管内皮、抗炎修复等方面发挥对冠心病的治疗作用, 结果见图 6、7。

2.6 网络拓扑图构建

应用 Cytoscape 软件构建二陈汤主要药物成分-代谢物-靶点-信号通路共表达网络拓扑图 (图 8), 共 112 个节点, 其中 4 个药物主要成分 (黄色菱形节点)、13 个相关代谢物 (红色圆形节点)、84 个



红色菱形节点为主要成分，绿色圆形节点为代谢物，蓝色节点为作用靶点

Rhombic red nodes were main compounds, green round nodes were metabolites, blue nodes were targets

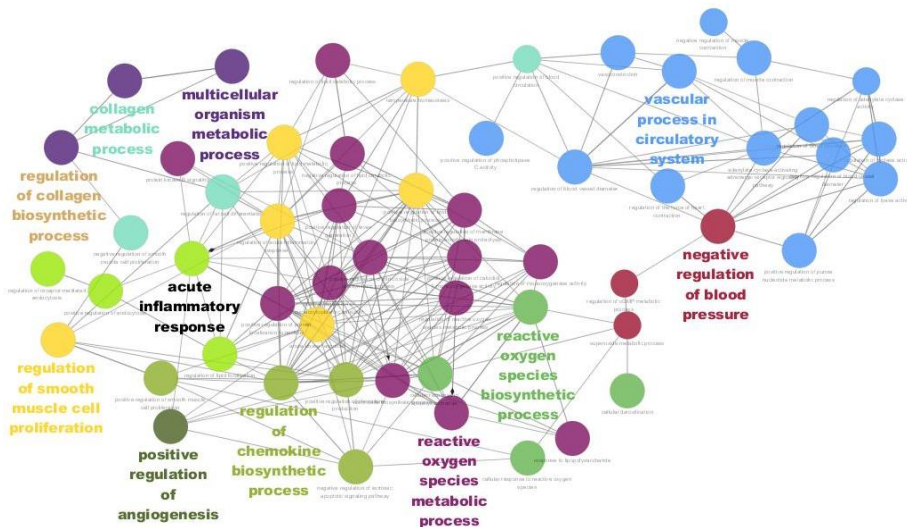
图5 二陈汤成分-代谢物-疾病靶点网络

Fig. 5 Network of compounds-metabolin-CHD targets of Erchen Decoction

相关靶点（蓝色节点）、13 个相关信号通路（绿色圆形节点），具体信号通路名称见表 2；边分别代表药物代谢物-靶点对、药物成分-靶点对、信号通路-靶点对和靶点之间的相互作用。同时可见该拓扑结构网络的节点之间连接度比较高，特征路径长度短，说明调节单个重要靶点或多个靶点就可对整个网络进行调节，这为二陈汤多靶点治疗冠心病的作用机制提供了科学依据。

3 讨论

冠心病（胸痹）的病理因素以痰、瘀、湿、热、风、火、浊、毒为主，其中痰、瘀最为常见，并贯穿整个病理过程。痰浊致瘀，瘀血生痰。历代医家临床经验证实，胸痹的发生是由痰致瘀，最终发生痰瘀互结证。痰属阴物，为体内之浊邪。但当痰浊犯心，必致心脉凝滞，心窍受阻，心脉不畅，心失所养而致胸痹。冠心病痰浊证常伴脂质代谢紊乱，导致脂质过氧化；血液瘀滞，导致组织缺血缺氧；内皮炎症诱导免疫细胞活化、聚集，导致血管损伤；此外细胞迁移、氧化应激刺激、细菌感染、凝血功能异常等均与冠心病发病机制相关^[25-27]。



Different colors of nodes representing different biological processes, stronger of node means greater of effect, edges represent interaction of different biological processes

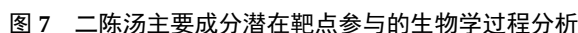
图 6 二陈汤 GO 分析

Fig. 6 GO analysis of Erchen Decoction

二陈汤是中医临床治疗冠心病的经典方，方中半夏为君，燥湿化痰、温化寒痰；橘红为臣，理气化痰；佐以茯苓健脾渗湿、生姜降逆、乌梅酸收；甘草为使，和中健脾、湿化痰消。诸药合用，可行气消脂、活血通脉。现代研究表明，半夏具有抗心律失常作用，能增加冠脉血流^[28]。茯苓提取物可使

心肌收缩力加强、减轻心力衰竭症状^[29]。甘草提取物具有促进血管平滑肌细胞增殖^[30]、调血脂、抗血小板聚集的作用^[31]。虽然对二陈汤各主要成分的药理学作用已基本明确，但是做为复方研究其治疗心血管疾病的确切靶点却鲜见报道。

本研究应用中药网络药理学技术,将网络数据



Rhombic yellow nodes were main compounds, red round nodes were metabolin, green round nodes were signal pathways, blue nodes were targets

Fig. 8 Network of compounds-metabolin-CHD targets-signal pathways of Erchen Decoction

本研究发现二陈汤可能主要通过保护血管内

表 2 二陈汤调控的冠心病相关基因/信号通路

Table 2 Genes/signaling pathways related with CHD regulated by Erchen Decoction

编号	ID 号	信号通路	基因数量	基因
1	GO: 5766	reactive oxygen species metabolic process	7	F3、HMOX1、IL1B、IL6、NOS3、PTGS2、VEGFA
2	GO: 0544	vascular process in circulatory system	7	ADRB1、ADRB2、CALM1、HTR2A、INSR、NOS2、NOS3
3	GO: 3388	regulation of collagen biosynthetic process	3	EGF、IFNG、PPARG
4	GO: 2722	regulation of chemokine biosynthetic process	5	HMOX1、IFNG、IL1B、IL6、TNF
5	GO: 1044	regulation of smooth muscle cell proliferation	4	ADRA2A、IFNG、IL1B、TNF
6	GO: 0766	regulation of wound healing	3	IL1B、PPARG、TNF
7	GO: 1276	collagen metabolic process	3	CYP1A2、HMOX1、JUN
8	GO: 2526	acute inflammatory response	9	F2、F3、IL1B、IL6、PIK3CG、PPARG、PTGS2、TNF、VCAM1
9	GO: 4614	icosanoid biosynthetic process	8	AKR1B1、IL6、JUN、MMP3、MPO、NOS3、SLC6A2、TNF
10	GO: 3500	positive regulation of angiogenesis	4	HMOX1、IL1B、NOS3、SCN5A
11	GO: 8625	multicellular organism metabolic process	4	HMOX1、IL6、NOS3、TNF
12	GO: 6456	negative regulation of blood pressure	3	ALOX5、PTGS1、PTGS2
13	GO: 5834	regulation of phosphoprotein phosphatase activity	9	ADRB2、F2、HTR2A、IFNG、IL1B、PPARG、PTGS2、SLC6A4、TNF

皮、抗氧化应激、抗炎修复等多靶点发挥对冠心病的治疗作用。本研究共筛选出相关通路 13 条,发现二陈汤可能通过调控活性氧生物合成与代谢、心血管功能、胶原生物合成与代谢、趋化因子生物合成、平滑肌细胞增殖、损伤修复、急性炎症等通路发挥治疗心血管疾病的作用。前期临床研究发现,二陈汤可显著降低高脂血症患者总胆固醇和三酰甘油水平^[4],通过阻断激酶传导途径,对自发性高血压合并动脉粥样硬化大鼠的心脏重构有良好的干预作用,可以显著改善冠心病稳定型心绞痛患者的临床症状^[32]。同时,基础研究表明,二陈汤可以升高代谢综合征模型大鼠血清中 NO 浓度,降低 ET 的水平^[5],抑制主动脉细胞间黏附分子 1 (ICAM1) 的表达^[7],降低 C 反应蛋白(CRP)的浓度,降低 TNF- α 和 IL-6 的水平,发挥抗炎效应^[6,33],达到稳定斑块的作用,具有抗动脉粥样硬化作用。这些报道与本研究预测的二陈汤调控心血管疾病的信号通路基本一致。此外,本研究提示二陈汤可以通过调控胶原的生物合成与代谢及平滑肌细胞的增殖等途径促进血管的损伤修复,目前未见相关的实验报道。

从研究结果可以看出,二陈汤中的同一化合物可调控不同的靶点,同一靶点可参与不同的信号通路及生物学过程,体现了二陈汤多靶点、多通路协同作用的特点。提示调节网络中的单个重要靶点或多个靶点,可实现对整个网络的调控,这为临床治疗冠心病提供了科学依据,为开展二陈汤后续临床疗效评价指标的筛选提供了方向,也为发掘中药二陈汤的潜在作用机制提供了新的思路。但是,因为

本实验的网络药理学研究是基于生物信息学及大量数据库的计算得出的结果,后续将在此基础上进行进一步筛选和体内外实验验证,从而明确二陈汤的主要调控靶点。

参考文献

- [1] 王 爽,潘 宇. 刍议二陈汤之“二陈” [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(16): 47.
- [2] 姚存荣. 二陈汤加减在临床中的应用 [J]. 临床合理用药, 2016, 9(10): 70.
- [3] 陈丽平,李建生,蔡永敏. 基于数据挖掘的名老中医应用二陈汤规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(12): 201-207.
- [4] 孟庆坤,王培华,王 丽,等. 二陈汤治疗高脂血症 50 例临床观察 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(6): 75-76.
- [5] 王志宏,季旭明,吴智春,等. 苍白二陈汤对代谢综合征大鼠血脂水平和主动脉 ICAM1 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(6): 1243-1245.
- [6] 张志国,程 斌. 二陈汤合冠心 II 号方对冠心病痰浊血瘀证患者血清 CRP 的影响 [J]. 光明中医, 2009, 24(10): 1902-1903.
- [7] 丁珊珊,康 洁,张凌媛,等. 二陈汤对高脂饮食大鼠血脂及胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(15): 22-24.
- [8] 张 蕾,张 琪,游 云,等. 基于代谢组学技术探讨高脂血症及动脉粥样硬化痰瘀证候的演变规律 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 823-833.
- [9] Gao L, Wang X D, Niu Y Y, et al. Molecular targets of Chinese herbs: A clinical study of hepatoma based on network pharmacology [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep24944.

- [10] 衡霞, 朱宝杰, 孙莉敏, 等. 基于网络药理学的黄连解毒汤调节巨噬细胞炎症反应和代谢的作用机制研究 [J]. 药学学报, 2018, 53(9): 1449-1457.
- [11] Zhu F, Shi Z, Qin C, *et al.* Therapeutic target database update 2012: A resource for facilitating target-oriented drug discovery [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, doi: 10.1093/nar/gkr797.
- [12] Knox C, Law V, Jewison T, *et al.* DrugBank 3.0: A comprehensive resource for 'Omics' research on drugs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, doi: 10.1093/nar/gkq1126.
- [13] Piñero J. DisGeNET: A comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, doi: 10.1093/nar/gkw943.
- [14] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的柴胡抗抑郁作用机制研究 [J]. 药学学报, 2018, 53(2): 210-219.
- [15] Cheng X R, Cui X L, Zheng Y, *et al.* Nodes and biological processes identified on the basis of network analysis in the brain of the senescence accelerated mice as an Alzheimer's disease animal model [J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, doi: 10.3389/fnagi.2013.00065.
- [16] Von Mering C, Jensen L J, Snel B, *et al.* STRING: Known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, doi: 10.1093/nar/gki005.
- [17] 雷奇林, 黄雅兰, 钟茜, 等. 基于网络药理学的黄芩抗炎作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3463-3561.
- [18] Wang Y, Fu X, Xu J, *et al.* Systems pharmacology to investigate the interaction of berberine and other drugs in treating polycystic ovary syndrome [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep28089.
- [19] 孙明月, 陆芳, 李睿, 等. 基于网络药理学的菊花舒心片治疗冠心病稳定型心绞痛的作用靶点预测 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(18): 2084-2087.
- [20] Bindea G, Mlecnik B, Hackl H, *et al.* ClueGO: A cytoscape plugin to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks [J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(8): 1091-1093.
- [21] 谢盈或, 刘璐, 李渊芳, 等. 基于网络药理学的四妙勇安汤在血管新生中的作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4319-4330.
- [22] 梁起栋, 何明珍, 欧阳辉, 等. 超高效液相色谱-质谱联用法分析 α -常春藤皂苷在大鼠体内的代谢产物 [J]. 中草药, 2014, 45(13): 1883-1888.
- [23] 李素云, 李峥, 李敬来, 等. 槲皮苷、槲皮素及其甲基化产物的高压液相-质谱测定方法 [J]. 营养学报, 2010, 32(6): 603-607.
- [24] 刘静, 吴春福, 李铄. 食物植物甾醇的代谢、活性及副作用 [J]. 国外医药: 植物药分册, 1996, 11(3): 111-116.
- [25] 崔鸣, 陈凤荣, 宋清华, 等. 氨氯地平抑制氧化型胆固醇诱导的血管内皮细胞凋亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2001, 17(2): 104-107.
- [26] 许伟明, 胡镜清, 彭锦, 等. 肥胖与痰瘀互结病机关系论析 [J]. 环球中医药, 2015, 8(6): 654-657.
- [27] 刘燕君, 胡镜清, 江丽杰. 冠心病痰瘀互结分子生物学机理研究现状 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(5): 791-799.
- [28] 张俊芳, 康美玉, 刘贵京. 加減瓜蒌薤白半夏汤对实验性心肌缺血大鼠抗心律失常及血流动力学的影响 [J]. 现代预防医学, 2006, 33(3): 286-287.
- [29] 李柏林. 真武汤重用茯苓治疗心病心力衰竭的临床疗效 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(12): 2327.
- [30] 张凤云, 岳保珍, 贺师鹏. 甘草次酸对血管平滑肌细胞 c-fos mRNA 表达及细胞增殖的影响 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(2): 202-205.
- [31] 吕英, 高洁. 桂枝甘草汤“辛甘化阳”配伍的实验研究 [J]. 中药材, 2010, 33(8): 1296-1299.
- [32] 徐运升. 二陈汤干预冠心病稳定型心绞痛(痰阻心脉证)的临床与实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [33] 谢雪姣, 李亚梅, 徐佳, 等. 加味二陈汤对 ApoE^{-/-}小鼠炎症标志物 IL-6 和 TNF- α 的调节作用 [J]. 中南医学科学杂志, 2015, 43(6): 605-609.