

中药复方治疗抗精神病药物所致代谢综合征的用药规律和潜在作用机制研究

罗超^{1,2}, 涂斯婧^{3,4}, 李宁宁¹, 鞠培俊¹, 徐一峰¹, 陈剑华^{1*}

1. 上海市中医神经病研究所, 上海市精神心理疾病临床医学研究中心, 上海市重性精神病重点实验室, 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030
2. 复杂基质样本生物分析湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410000
3. 广西中医药大学公共卫生与管理学院, 广西 南宁 530200
4. 杭州师范大学公共卫生学院, 浙江 杭州 311121

摘要: 目的 解析近 10 年临床治疗抗精神病药物所致代谢综合征 (antipsychotic-induced metabolic syndromes, AIMS) 的中药复方的用药规律及预测这些中药的潜在作用机制。方法 采用数据挖掘的方法对中文数据库和英文数据库中关于中药复方治疗 AIMS 的临床研究进行归纳总结, 对其用药规律进行分析; 再利用网络药理学方法预测高频中药的潜在作用靶点和作用通路。结果 从 44 篇文献中整理出复方 50 个 (最高频复方为六郁汤), 涉及 86 味中药 (最高频药为半夏); 通过频数统计和关联分析发现这些中药多味甘, 性温, 归脾、肺经。从中药数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Database and Analysis Platform, TCMSP) 数据库筛选出排名前 5 的高频中药已验证的靶点 285 个 (经过合并、去重), 从 GeneCards 数据库筛选出抗精神病药物奥氮平、氯氮平和利培酮的作用靶点 675 个 (经过合并、去重), 从 DisGeNET 数据库中筛选出代谢综合征相关的靶点 1027 个, 将 3 部分靶点取交集, 发现共有靶点 33 个。最后, 将这 33 个靶点在 String 数据库构建蛋白质-蛋白质互作网络, 将结果在 Cytoscape 软件中进行可视化并进行拓扑分析, 找到核心靶点 8 个。采用 Metascape 数据库进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 分析, 发现这些靶点主要富集在磷酸腺苷活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路上。结论 治疗 AIMS 的中药属性及作用机制具备一定的分布规律, 可为中药治疗 AIMS 提供理论依据, 为进一步发掘其潜在作用机制提供方向。

关键词: 抗精神病药物; 代谢综合征; 中药复方; 网络药理学; 用药规律; 磷酸腺苷活化蛋白激酶信号通路

中图分类号: R285.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)05-1494-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.05.025

Exploitation of medication rule and potential mechanism of Chinese materia medica formulae in treatment of antipsychotic-induced metabolic syndromes

LUO Chao^{1,2}, TU Si-jing^{3,4}, LI Ning-ning¹, JU Pei-jun¹, XU Yi-feng¹, CHEN Jian-hua¹

1. Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine for Mental Health, Shanghai Clinical Research Center for Mental Health, Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China
2. Hunan Key Laboratory for Bioanalysis of Complex Matrix Samples, Changsha 410000, China
3. School of Public Health and Management, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
4. School of Public Health, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China

Abstract: Objective To analyze the rule of medication of Chinese materia medica formulae in the treatment of antipsychotic

收稿日期: 2021-11-20

基金项目: 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项 (2016YFC1306900); 国家自然科学基金项目 (81871051, 82071500); 上海市精神心理疾病临床医学研究中心 (19MC1911100); 上海市重性精神病重点实验室 (13dz2260500); 上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项 (21Y11921100); 复杂基质样本生物分析湖南省重点实验室 (FZJZ-202101); 上海交通大学医学院高峰学科—临床医学“研究型医师”项目

作者简介: 罗超 (1987—), 男, 博士, 主管中药师, 研究方向为抗精神病药物所致代谢综合征的中西医结合治疗。

E-mail: superluo2009@126.com

***通信作者:** 陈剑华, 博士, 研究员, 副主任医师, 博士生导师, 研究方向为神经精神疾病的基础与临床。E-mail: jianhua.chen@smhc.org.cn

metabolic syndromes (AIMS) in recent 10 years and predict the potential mechanism. **Methods** Data mining method was used to summarize the studies of Chinese materia medica formulae in the treatment of AIMS in Chinese and English databases. The network pharmacology method was used to predict the potential targets and pathways of high-frequency herbs. **Results** From 44 studies, 50 formulas [the most used formulae was Liuyu Decoction (六郁汤)] and 86 traditional Chinese medicines [the most used monarch drug was Banxia (*Pinelliae Rhizoma*)] were sorted out. Through the frequency statistics and correlation analysis, it was found that most traditional Chinese medicines were sweet in taste, warm in nature, and attributed to the spleen and lung meridian. After merging and deweight, 285 validated targets of the most-used five traditional Chinese medicines were screened out through the Traditional Chinese Medicine Database and Analysis Platform (TCMSP) database, 675 targets of olanzapine, clozapine and risperidone were screened out through the GeneCards database, and 1027 genes correlated with metabolic syndrome were found in the DisGeNET database. After overlapping those targets, 33 mutual targets were found. The protein-protein interaction networks were constructed for these 33 targets through the String database, and the results were visualized and topological analyzed in Cytoscape, and eight major targets were identified. The Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) analysis was performed by the Metascape database and found that those targets were enriched in the adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) signaling pathway. **Conclusion** The above results indicated that the traditional Chinese medicines which can treat AIMS have the distribution law in the properties and pharmacological mechanism to some extent, which may provide the theoretical basis for the herbs for the treatment of AIMS, and the direction for further study of the potential mechanism.

Key words: antipsychotics; metabolic syndrome; Chinese materia medica formulae; network pharmacology; rule of medication; adenosine monophosphate activated protein kinase signaling pathway

精神分裂症是一种常见的重性精神病，终身患病率约为 1%，给患者及其家人带来沉重的身心负担^[1]。抗精神病药物是治疗精神分裂症的常用药物，其中第 2 代抗精神病药物利培酮、奥氮平、氯氮平等，由于其效价高、恶性不良反应少的特点，已成为我国临床常用药物^[2]。然而，在使用这些药物的过程中常常伴随代谢综合征的不良反应，代谢综合征发生的风险是正常人群的 2~3 倍，进而严重降低患者的用药依从性^[3-4]。西医通过换药、减药或联用其他降糖调脂药物等方式对抗抗精神病药物所致代谢综合征 (antipsychotic-induced metabolic syndromes, AIMS)，但往往会牺牲疗效或者带来新的不良反应^[5]。

中医药治疗具有不良反应少、治疗面广的特点，在治疗复杂慢性疾病上有其独特优势。根据中医辨证，AIMS 属于“肥胖”“消渴”等范畴，患者常表现为气滞湿阻或痰瘀互结。临床上采用中药汤剂、中成药等中药复方对 AIMS 进行对症治疗，均发现能取得良好的效果，且少见或未见明显的不良反应^[6-7]。中药复方体现了中医辨证论治、因人制宜的用药智慧，但辨证分型、学说流派、用药习惯等的不统一，也给临床医生掌握中药复方治疗 AIMS 的配伍规律带来了困难。此外，由于中药复方成分复杂，其作用机制多不明确，极大地限制了中医药的现代化应用。网络药理学能通过网络分析预测“药物-靶点-疾病”关系和进行通路分析，近年来已有报道将网络药理学运用到中药治疗 AIMS 的机制预测

中，具有良好的临床指导意义^[8-9]。本研究首先通过数据挖掘方法，对已报道的临床治疗 AIMS 的中药复方进行分析，探索其配伍用药规律，再通过网络药理学技术分析这些药物的潜在作用机制，以期为临床诊疗提供理论依据和参考。

1 材料与方法

1.1 文献搜索和整理

在中文数据库中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (WANGFANG DATA)、维普数据库 (VIP) 和英文数据库 PubMed 中检索相关文献。检索日期为 2011 年 1 月 1 日至 2021 年 9 月 1 日。中英文检索词包括“抗精神病药物 (antipsychotic)”“代谢 (metabolic)”“体重 (body weight)”“体质量 (body mass)”“胰岛素 (insulin)”“奥氮平 (olanzapine)”“利培酮 (risperidone)”“氯氮平 (clozapine)”“中医/中药 (traditional Chinese medicine)”“草药 (herb)”等；采用布尔运算字 (AND、OR 和 NOT) 将关键词进行排列组合。

文献纳入标准：(1) 临床研究，包括随机对照试验、队列研究和病例对照试验等；(2) 采用中药复方治疗 AIMS 或精神分裂症，并有具体代谢指标改善情况；(3) 中药方剂有完整药方、中成药有厂家或品牌名称。排除标准：(1) 不包含临床研究的文献，如动物实验、理论研究、综述等文献；(2) 临床研究中非口服给药 (如药灸、熏洗等)、非复方

给药(如单味中药、单体化合物等)、案例过少(如个案报道)、无具体治疗效果(如仅有有效、无效等判别)、疗效不好或重复(如不同数据库中同时收录)的文献。

1.2 建立文献数据库

提取文献中复方名和药名,运用 Excel 2019 软件双人双机录入的方式建立数据库,并由本研究通信作者进行复核。以《中国药典》2020 年版^[10]为准,先规范中药名称如元胡统一为延胡索,炙甘草统一为甘草等;再标注每味药的性味归经。

1.3 数据分析

将中药复方、对应的中药以及性味归经信息导入 IBM SPSS Statistics 26.0 软件中进行频数统计,运用 IBM SPSS Clementine 12.0 软件的 Apriori 算法计算出使用频率最高的药对,并制作相关图表。在中药数据库及分析平台(Traditional Chinese Medicine Database and Analysis Platform, TCMSP)数据库^[11]中,用中文搜索高频中药名,并筛选出经过验证的靶点,将不同药物的作用靶点合并、去重,在 Uniprot 数据库^[12](UniProtKB 2021_03 results)中转化为对应的基因名。在 GeneCards 数据库^[13]中,通过关键词“olanzapine”“clozapine”和“risperidone”搜索抗精神病药物的作用靶点。将搜索到的靶点先按 score 评分 ≥ 1 进行过滤,再将 3 个药的作用靶点合并、去重。在 DisGeNET 数据库(v6.0)中,通过关键词 Metabolic Syndrome X (CUI 号 C0524620)搜索疾病相关作用靶点,将搜索到的靶点只选择证据指数=1 分的靶点,即已经过文献验证的靶点。先将中药、抗精神病药物和代谢综合征的靶点进行比对,筛选出共有靶点,即为中药治疗 AIMS 的潜在作用靶点。再将这些潜在靶点导入 String 数据库(v11.0)中,构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interactions, PPI)网络,选择交互作用分数大于 0.9 的关系,并隐去无网络交互的节点。将 PPI 网络导入 Cytoscape (v3.8.2)^[14]软件中,采用 Centiscape 2.2 插件进行拓扑分析,综合中心性(degree centrality)、接近中心性(closeness centrality)、介度中心性(betweenness centrality)和强调(stress)值等拓扑特征找出主要节点,形成数据可视化网络。最后,在 Metascape 数据库(v3.5)^[15]中,对这些潜在作用靶点进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。

2 结果

2.1 中药复方的收集与筛选

通过检索关键词,在中文数据库中获取文献 935 篇,在英文数据库中获取文献 185 篇;通过阅读题目和摘要,在中英文数据库分别获得符合纳入标准的文献 77 和 7 篇;通过阅读全文,排除符合排除标准的文献,最终获得中英文文献分别为 43 篇和 1 篇,共获得中药复方 50 个。使用频率最高的为六郁汤(10 次),近 10 年治疗 AIMS 的高频(频次 ≥ 2)中药复方见图 1。

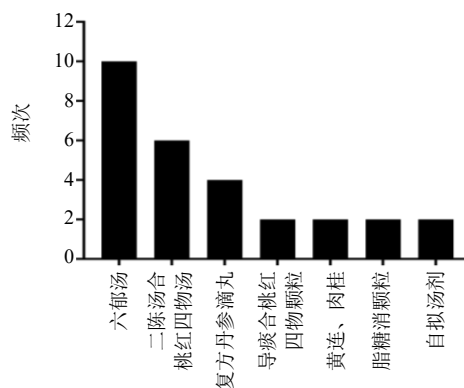


图 1 近 10 年治疗 AIMS 高频中药复方 (频次 ≥ 2)

Fig. 1 High frequency Chinese materia medica formulae in treatment of AIMS in recent 10 years (frequency ≥ 2)

2.2 中药及其性味归经分析

在去除用法用量一样的复方后,共获得临床能有效治疗 AIMS 的复方 29 个,共涉及 86 味中药。使用频次超过 10 次的中药有甘草(20 次)、半夏(16 次)、茯苓(16 次)、陈皮(14 次)和白术(11 次),其中作为君药使用频次最高的中药为半夏(5 次)。高频中药见图 2。86 味中药多味甘(图 3-A),性温(图 3-B)和归脾、肺经(图 3-C)。

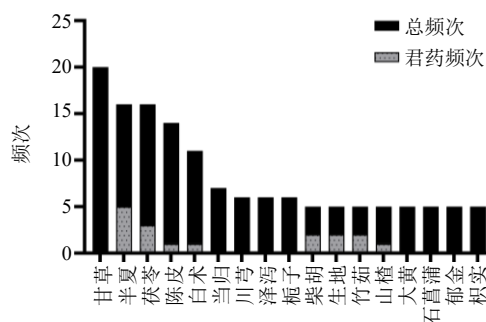


图 2 近 10 年治疗 AIMS 中药复方中高频中药 (频次 ≥ 5)

Fig. 2 High frequency traditional Chinese medicines in Chinese materia medica formulae for treating AIMS in recent 10 years (frequency ≥ 5)

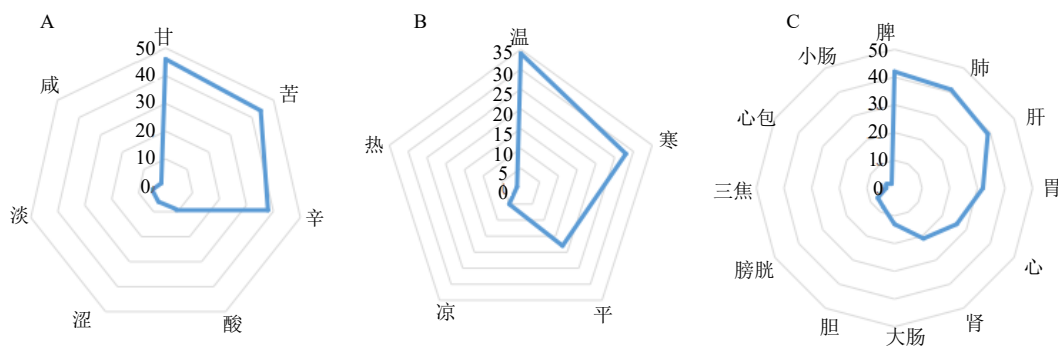


图 3 近 10 年治疗 AIMS 中药复方中各中药的药味 (A)、药性 (B) 和归经 (C) 统计图

Fig. 3 Statistical chart of flavors (A), natures (B) and meridian (C) of traditional Chinese medicines in Chinese materia medica formulae for treating AIMS in recent 10 years

2.3 中药关联规则情况

使用 Apriori 算法进行建模, 设定最小支持度为 20%, 最小置信度为 70%, 最大前项数为 5。药对组合方面, 综合支持度、置信度和提升度最高的为半夏-茯苓组合 (表 1); 3 药组合方面, 综合支持度和置信度最高的为半夏-茯苓-甘草组合 (表 2); 5 药组合方面, 综合支持度和置信度最高的为半夏-白术-陈皮-茯苓-甘草组合 (支持度 20.7%, 置信度 83.3%)。

2.4 靶点预测

2.4.1 数据的准备 根据上述结果, 使用率前 5 的中药为甘草、茯苓、半夏、陈皮和白术。首先在 TCMSP 数据库中搜索这些中药的作用靶点, 并筛选出经过验证的靶点, 其中甘草有 356 个, 茯苓有 22

表 2 治疗 AIMS 中药复方中 3 药组合关联规则

Table 2 Association rules of three-drug combinations in Chinese materia medica formulae for treating AIMS

组合	支持度/%	置信度/%	提升度/%
半夏-茯苓-甘草	48.3	92.9	1.346
半夏-陈皮-茯苓	41.4	100.0	1.813
陈皮-茯苓-甘草	48.3	85.7	1.776
半夏-陈皮-甘草	41.4	91.7	1.329
白术-茯苓-甘草	27.6	87.5	1.269
白术-陈皮-甘草	31.0	77.8	1.611
白术-陈皮-茯苓	27.6	75.0	1.554
半夏-白术-茯苓	27.6	75.0	1.359
半夏-白术-甘草	24.1	85.7	1.243
半夏-白术-陈皮	24.1	71.4	1.295

表 1 治疗 AIMS 中药复方中药对组合关联规则

Table 1 Association rules of two-drug combinations in Chinese materia medica formulae for treating AIMS

组合	支持度/%	置信度/%	提升度/%
半夏-茯苓	55.2	87.5	1.586
半夏-甘草	55.2	87.5	1.269
茯苓-甘草	55.2	87.5	1.269
陈皮-茯苓	55.2	81.3	1.683
陈皮-甘草	48.3	92.9	1.346
半夏-陈皮	55.2	75.0	1.554
白术-甘草	37.9	81.8	1.186
白术-茯苓	37.9	72.7	1.318
甘草-栀子	20.7	100.0	1.450
苍术-甘草	20.7	83.3	1.208
白术-泽泻	20.7	83.3	2.197
茯苓-泽泻	20.7	83.3	1.510
当归-甘草	24.1	71.4	1.036

个, 半夏有 145 个, 陈皮有 79 个, 白术有 18 个; 将这些靶点合并, 去重之后得到靶点 285 个; 再将这些靶点在 Uniprot 数据库中转换为对应的作用基因。在 GeneCards 数据库中, 共搜索到奥氮平相关靶点 357 个, 氯氮平相关靶点 777 个, 利培酮相关靶点 456 个, 去除 score 评分小于 1 的靶点, 分别剩余靶点 169、295 和 150 个; 合并 3 种药物的作用靶点并去重, 最终剩余靶点 675 个。在 DisGeNET 数据库中, 共搜索到代谢综合征相关靶点 1125 个, 去除证据指数评分小于 1 的靶点, 剩余靶点 1027 个。

2.4.2 高频中药治疗 AIMS 相关靶点的预测 将中药作用靶点、抗精神病药物作用靶点和代谢综合征相关靶点进行比对, 发现有 33 个靶点为共有靶点 (图 4)。将 33 个潜在作用靶点导入 String 数据库构建 PPI 网络, 在去除相互作用分数小于 0.9 的网络关系和无网络关系的节点后, 剩余 25 个有相互作

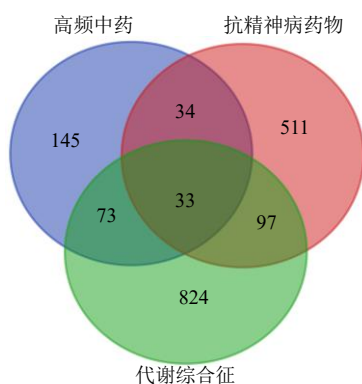
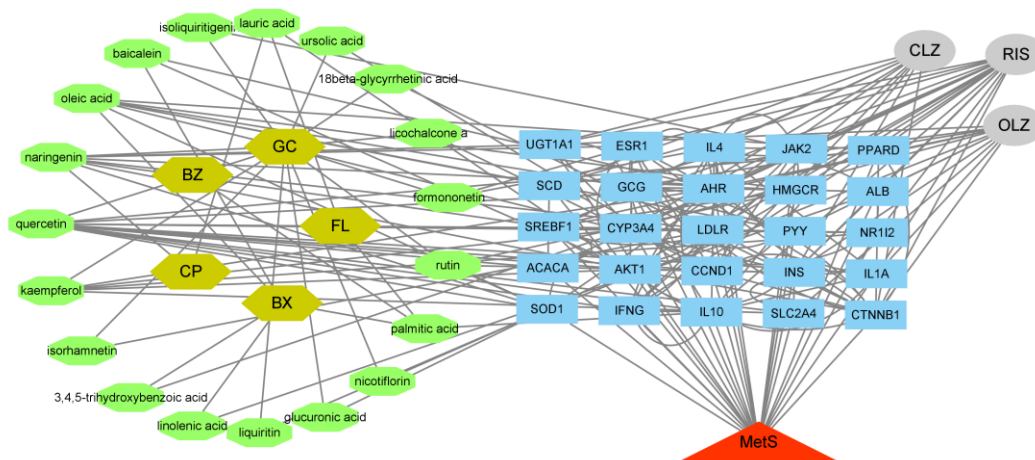


图 4 高频中药、抗精神病药物和代谢综合征共有靶点的维恩图

Fig. 4 Venn diagrams of common targets of high frequency traditional Chinese medicine, antipsychotic drugs and metabolic syndrome



左边黄色内圈为高频中药半夏 (BX)、白术 (BZ)、陈皮 (CP)、茯苓 (FL) 和甘草 (GC)，绿色外圈为它们的主要成分；中间蓝色矩阵为潜在靶点；右上角 3 个灰色节点为抗精神病药物奥氮平 (OLZ)、氯氮平 (CLZ) 和利培酮 (RIS)；下方红色节点为代谢综合征 (MetS)

The yellow inner circle on the left represents the most used herbs *Pinelliae Rhizoma* (BX), *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* (BZ), *Pericarpium Citri Reticulatae* (CP), *Poria cocos* (FL) and *Glycyrrhiza uralensis* (GC), the green outer circle represents the main compounds of those herbs; the blue matrix in the middle represents the potential targets; the three gray nodes in right corner represents the antipsychotics olanzapine (OLZ), clozapine (CLZ) and risperidone (RIS); the red node on the bottom represents metabolic syndrome (MetS)

图 5 中药治疗 AIMS 的可能作用靶点的网络图

Fig. 5 Network of potential targets of traditional Chinese medicines in treatment of AIMS

数据库进行 KEGG 通路分析 (图 6)，结果发现有 8 个靶点 (24.24%) 富集在磷酸腺苷活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路上。

3 讨论

3.1 AIMS 的中医认识

由于抗精神病药物在临床上用于治疗精神类疾病的时间不足 70 年，因此中医经典中并无对 AIMS

用的节点。将 PPI 网络和抗精神病药物信息导入 Cytoscape 软件，将 3 者的互作网络可视化 (图 5)。使用 Centiscape 2.2 插件分析各潜在靶点的拓扑特征，发现主要节点 8 个，分别是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (serine/threonine protein kinase 1, AKT1)、超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1)、 β -连环蛋白 1 (β -catenin 1, CTNNB1)、胰岛素 (insulin, INS)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、细胞色素 P450 家族 3A 成员 4 (cytochrome P450 family 3A member 4, CYP3A4)、白细胞介素 10 (interleukin 10, IL10) 和细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1) (表 3)。故此，高频中药很可能通过这些靶点治疗 AIMS。

2.4.3 高频中药治疗 AIMS 相关靶点的通路富集分析 将之前发现的 33 个共有靶点导入 Metascape 数

的系统描述。根据中医理论，AIMS 可以归为“肥胖”“消渴”等范畴，且病机明确，是由抗精神病药物的“毒性”或“偏性”所导致的。中医有云“肥人多痰”“脾为生痰之源”，在治疗痰饮证时也有“治痰不理脾胃，非其治也”的说法。现代中医认为，AIMS 患者主要表现为气滞湿阻或痰瘀互结，治法上早期应以利湿化痰为主，中期理气化痰活血为主，后期温补脾肾、调和阴阳为主^[6]。在本研究调查的

表 3 各潜在靶点的拓扑特征

Table 3 Topological features of each potential target

靶点	中心性	接近中心性	介度中心性	强调值	靶点	中心性	接近中心性	介度中心性	强调值
AKT1	15	30.08	274.81	2008	UGT1A1	7	25.83	22.72	254
SOD1	12	29.58	260.69	1548	HMGCR	7	25.67	37.28	492
CTNNB1	15	28.75	122.03	968	IL1A	8	25.58	14.28	140
INS	14	28.58	91.16	882	JAK2	9	25.50	62.90	442
ESR1	12	27.75	76.92	680	ALB	8	25.42	82.64	482
CYP3A4	11	27.33	115.77	688	SCD	7	25.33	17.20	288
IL10	11	27.08	192.98	1014	PPARD	6	25.08	16.19	298
CCND1	11	27.08	131.02	976	SLC2A4	6	25.08	12.38	190
SREBF1	12	27.00	45.09	442	NR1I2	6	24.92	8.05	130
GCG	12	26.58	30.85	366	LDLR	6	24.75	58.39	442
AHR	8	26.33	49.03	504	ACACA	5	24.08	4.18	66
IL4	11	26.25	40.21	270	PYY	5	23.83	4.05	78
IFNG	10	26.08	13.01	176					

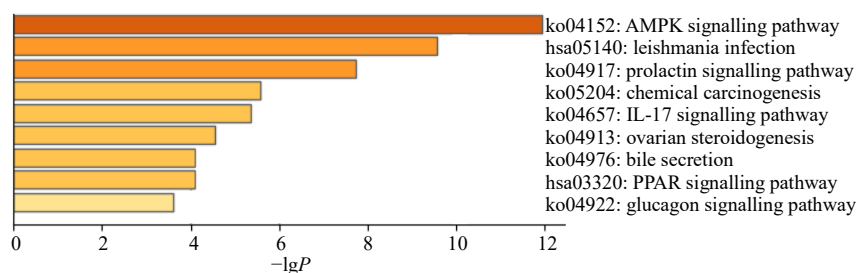


图 6 KEGG 富集分析

Fig. 6 KEGG enrichment analysis

44 项临床研究中, 有 21 项对 AIMS 有明确的中医诊断, 其中诊断为气滞湿阻的有 10 项, 诊断为痰瘀互结的有 8 项, 此外还有脾肾阳虚、脾胃湿热等诊断。因此, 本研究调查的文献中所用的中药复方多为治疗气滞湿阻或痰瘀互结的组方。

3.2 高频中药复方分析

调查结果表明, 近 10 年临床最常用的治疗 AIMS 的中药复方为六郁汤。六郁汤出自元代朱丹溪所著的《丹溪心法》, 该方由川芎、茯苓、砂仁、半夏、枳实、香附、苍术、陈皮、厚朴和甘草等组成, 主治各类郁症。蒋永红等^[16]对临床上诊断为 AIMS 的 30 名男性患者进行中医辨证, 给予气滞湿阻患者六郁汤治疗, 痰瘀互结患者给予二陈汤合桃红四物汤治疗; 相比于治疗前, 治疗 12 周末患者空腹血糖、三酰甘油和血压水平均显著降低, 高密度脂蛋白水平显著增加, 而体质量指数水平无显著性差异。杨玲^[17]将 120 例气滞湿阻型 AIMS 的患者随机分为对照组和观察组, 对照组维持奥氮平治疗, 而观察组每日口服 1 剂六郁汤; 经过 12 周的治疗后, 观察组血糖、血脂和血压水平均较对照组有显著改善。Sun 等^[18]将 154 例气滞湿阻型 AIMS 患者按照 2:1 的比例分为研究组

和对照组, 在为期 3 个月的研究中, 各组患者均保持原抗精神病药物剂量不变, 研究组联用六郁汤, 对照组则联用安慰剂; 结果发现, 研究组在疗效方面优于对照组, 且在体质量、腰围、臀围和体质量指数方面都显著低于对照组。最近 1 项网络药理学分析发现, 六郁汤治疗 AIMS 的主要靶点是炎症相关因子, 信号通路富集分析发现这些靶点与糖尿病并发症的晚期糖基化终末产物 (advanced glycosylation end products, AGE)-糖基化终末产物受体 (receptor of AGE, RAGE) 信号通路有关^[9]。近 10 年治疗 AIMS 的高频中药复方第 2、4 位分别为二陈汤合桃红四物汤和导痰合桃红四物颗粒。桃红四物汤是调经要方, 是在当归、熟地、川芎、白芍 4 味药组成的四物汤的基础上加用桃仁、红花而成方, 功在祛瘀活血。二陈汤和导痰汤均源自于唐代孙思邈所著《千金要方》中的温胆汤, 均为常用祛痰剂, 仅是效力不同^[19]。二陈汤或导痰汤与桃红四物汤合用均能祛瘀、祛痰, 治疗痰瘀互结证。

3.3 高频中药分析

在去除相同配伍和用量的中药方剂后, 统计高频中药, 发现甘草、半夏、茯苓、陈皮和白术是使

用频次最高的 5 味中药。甘草具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药之功效；在组方中既可佐助主药，又可佐制其偏性，还可调和诸药，功兼佐使之用，因此甘草在组方中应用最多。现代研究表明，甘草中的生物碱类、黄酮类和皂苷类等成分通过调节氨基酸代谢、能量代谢和肠道菌群代谢发挥抗炎作用^[20]。半夏在治疗 AIMS 组方中的使用频次次之（16 次），然而其作为君药的频次最高（5 次）。即君药半夏可针对 AIMS 起主要治疗作用，发挥其燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结的功效。半夏的主要成分是淀粉，其他化学成分包括生物碱类、有机酸类、挥发油类、黄酮类、甾体类和糖类等。现代药理学研究发现，半夏具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗癫痫等药理活性，其抗炎机制可能与抑制炎症因子前列腺素 E₂ 的产生和释放有关^[21]。茯苓健脾利水、渗湿化饮，既能消除已聚之痰饮，又善平饮邪之上逆，具有抗炎、利尿、保肝和对胃肠功能等作用。茯苓发挥抗炎作用的成分主要有茯苓多糖，具有抑制急慢性炎症反应的作用，茯苓酸可阻止过多白细胞到达炎症部位和抑制过度炎症反应，总三萜类成分是茯苓抗炎作用的有效部位之一^[22]。陈皮具有理气健脾、燥湿化痰的功效，主治脘腹胀满、食少吐泻、咳嗽痰多。陈皮主要以黄酮类成分为主，此外还含有柠檬苦素类、生物碱类及挥发油类等，其中川陈皮素和陈皮苷是发挥抗炎作用的主要成分^[23]。白术的功效为健脾益气、燥湿利水、止汗、安胎；现代研究表明，白术具有治疗胃肠功能异常、抗炎和免疫调节等作用，其发挥主要成分为挥发油、多糖和内酯类成分等^[24]。两药配伍方面，半夏-甘草、茯苓-甘草和陈皮-甘草组合均出现了 20 次；3 药配伍方面，半夏-茯苓-甘草、半夏-陈皮-茯苓和陈皮-茯苓-甘草组合均出现了 14 次；5 药配伍方面，正好是最高频的 5 味中药的组合，出现了 6 次。虽然最高频的 5 味中药的组合不是一个经典的复方，但六君子汤中包含了这 5 味药，且在本研究中发现其对 AIMS 有一定的效果。张泽栋等^[25]发现，经过 8 周的六君子汤治疗，可以显著改善 AIMS 患者的体质量指数水平。性味归经方面，发现治疗 AIMS 的中药多味甘，性温，归脾、肺经。根据中医理论，甘味药“能补、能和、能缓”，在治疗 AIMS 中发挥补脾益胃的功效；张仲景在《金匱要略》中提出“病痰饮者，当以温药和之”，故对于 AIMS 表现出的痰湿证宜用温性药；中医还认为“脾

为生痰之源，肺为贮痰之器”，故用归脾、肺的药物既能消除已聚之痰饮，又善平饮邪之上逆。

3.4 高频中药的潜在作用机制

本研究通过网络药理学的方法收集了这 5 味中药的作用靶点，结合在 GeneCards 数据库和 DisGeNET 数据库中收集到的抗精神病药物的作用靶点和与代谢综合征相关的靶点，发现了 33 个共有靶点。将这些靶点通过互作关系检测和拓扑分析，得到主要节点 8 个；通过 KEGG 通路富集分析，得到最相关通路 1 个。AKT1 是密切相关的 3 种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（AKT1、AKT2 和 AKT3）之一，与调节代谢、细胞增殖、生存和生长等多个生物过程相关。到目前为止，已有超过 100 种候选底物被报道，但大多数底物的亚型特异性尚未被报道^[26]。AKT 可以通过介导胰岛素诱导的溶质转运家族 2 成员 4（solute carrier family 2 member 4, SLC2A4）/葡萄糖转运蛋白 4（glucose transporter, GLUT4）葡萄糖转运体向细胞表面转运而调控葡萄糖摄取。AKT 能够磷酸化三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶（adenosine triphosphate citrate lyase, ACLY）上的氨基酸 Ser454，从而可能调节 ACLY 活性和脂肪酸合成。最近的临床研究也表明，AKT1 基因突变可能与代谢综合征的发生有关^[27]。SOD1 基因突变被认为与代谢综合征的发生有关，其编码的 SOD 少量时可以清除氧化自由基，产生神经保护作用，而大量 SOD 则导致氧化应激，激活炎症反应，产生生物系统毒性^[28]。在慢性精神分裂症患者中发现，SOD 水平升高与体质量增加相关，也与较好的疗效有关^[29]。孙亚男等^[30]在动脉粥样硬化的小鼠中发现，给予陈皮、半夏治疗可以通过磷脂酰肌醇-3 激酶（phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K）/Akt 通路，增加 SOD 水平，从而延缓衰老的形成。INS 基因编码胰岛素，而胰岛素具有降低血糖浓度，加速肝内糖酵解、戊糖磷酸循环和糖原合成等作用，是体内调节代谢稳定的重要因子^[31]。在 AIMS 患者中，胰岛素水平降低，常表现为胰岛素抵抗，这与肥胖患者和糖尿病患者的临床症状类似^[32]。在 2 型糖尿病小鼠模型中，陈亚昕等^[33]发现黄连温胆汤通过调控肠道菌群、提高胰岛素含量，从而达到防治 2 型糖尿病的目的。CTNNB1 基因编码 β -连环蛋白 1，是经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的下游关键组分^[34]。Wnt 与蛋白可与跨膜受体蛋白和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 结合形成复合体，灭活糖原合成酶激 3 并

维持胞质中 β -catenin 蛋白的稳定性,从而在脂代谢和骨代谢中发挥主要作用^[35]。此外, β -连环蛋白 1 还参与胰岛素内化相关的细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) /非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 6 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 6, PTPN6) /CTNNB1/癌胚抗原相关细胞黏附分子 1 (cea associated cell adhesion molecule 1, CEACAM1) 通路^[36]。ESR1 基因编码雌激素受体和配体激活的转录因子。该蛋白定位于细胞核,可以与雌激素受体 2 形成同源二聚体或异源二聚体,在生长、代谢、性发育、妊娠和其他生殖功能中发挥作用。ESR1 基因突变被认为是绝经后女性发生代谢综合征的风险因素^[37]。CYP3A4 是细胞色素 P450 超家族中的一员,参与目前临床使用的大部分药物的代谢。最近的临床研究表明, CYP3A4 基因多态性与氯氮平所致代谢综合征风险有关,且具有较好的预测风险发生的能力^[38]。IL10 基因编码的蛋白质是一种细胞因子,该细胞因子在免疫调节和炎症反应中具有多效性作用。对小鼠的敲除研究表明,这种细胞因子在肠道中具有重要的免疫调节作用^[39]。首发精神分裂症患者使用抗精神病药物后,检测血液中炎症因子水平可以发现抑炎因子 IL-10 水平显著降低,且与疗效改善呈正相关^[40]。代谢综合征可能是由于肠壁完整性被破坏,导致炎症因子、内毒素等物质被释放进入体循环引起的,故抑炎因子 IL-10 和促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等与代谢综合征的发生关系密切^[41]。CCND1 基因编码的蛋白质属于高度保守的细胞周期蛋白家族,是 CDK 激酶的调节因子。CCND1 与 CDK4 或 CDK6 形成复合物,并作为 CDK4 或 CDK6 的调控亚基发挥作用,其活性是细胞周期 G₁/S 过渡所必需的^[42]。该蛋白已被证明参与肿瘤代谢的调控,然而其在代谢综合征中的作用还值得进一步研究。目前,AIMS 的临床前相关通路研究并不多,主要集中在 AMPK 和 PI3k-Akt 通路中^[43-44]。前期研究表明,AMPK 信号通路与能量代谢调节密切相关,能产生 ATP,抑制消耗 ATP 的合成代谢通路^[45-46]。AMPK 是由 α 、 β 、 γ 3 个亚基组成的异三聚体结构,其中 α 亚基为催化亚基,在其氨基末端含有 1 个催化磷酸化位点 thr172,其羧基末端与 β 亚基结合; β 亚基为支架亚基,是维持 AMPK 空间结构稳定的必要单位,与控制直接 AMPK 活化剂活性相关; γ 亚基为调节亚基,能与

核苷酸结合从而调节 AMPK 的空间结构^[47]。AMPK 的每个亚基都有 2 个或 2 个以上的同形异构体,在不同物种和不同组织中的存在形式不尽相同,但它们的表达对于 AMPK 整体的活性十分必要。在肝脏中,主要是通过激活 α 亚基 thr172 残基的磷酸化从而增强 AMPK 的活性^[48]。AMPK 的激活还会影响其下游的蛋白质,从而影响各类代谢物质,如乙酰辅酶 A 羧化酶 α (acetyl-coa carboxylase alpha, ACC α) 蛋白与脂肪酸氧化有关,固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP1c) 蛋白与脂肪酸合成有关,羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (hydroxymethyl glutaryl-coA reductase, HMGCR) 蛋白与胆固醇的合成有关,过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators activate receptor alpha, PPAR α) 蛋白与脂质代谢密切相关^[49]。可见,这些靶点、通路都与本研究发现的高频中药、抗精神病药物和代谢综合征有关。

4 结语

综上,本研究先通过近 10 年临床上中药复方治疗 AIMS 的情况进行总结归纳,整理出最常使用的复方为六郁汤,高频用药前 5 味分别是甘草、茯苓、半夏、陈皮和白术;这些中药多味甘、性温,归脾、肺经;再通过网络药理学分析出这些中药治疗 AIMS 的核心靶点 8 个,这些靶点主要富集在 AMPK 能量信号通路上。以期通过本研究发掘中药复方治疗 AIMS 的用药规律,为进一步厘清药物-靶点-疾病之间的关系,发掘其中的潜在作用机制提供方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] He H R, Liu Q Q, Li N, *et al.* Trends in the incidence and DALYs of schizophrenia at the global, regional and national levels: Results from the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2020, 29: e91.
- [2] Wang J, Jiang F, Zhang Y L, *et al.* Patterns of antipsychotic prescriptions in patients with schizophrenia in China: A national survey [J]. *Asian J Psychiatr*, 2021, 62: 102742.
- [3] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组. 精神分裂症患者代谢综合征管理的中国专家共识 [J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(1): 3-10.
- [4] Luo C, Liu J Y, Wang X, *et al.* Pharmacogenetic correlates of antipsychotic-induced weight gain in the Chinese population [J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(3): 561-580.
- [5] Manu P, Dima L, Shulman M, *et al.* Weight gain and

- obesity in schizophrenia: Epidemiology, pathobiology, and management [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2015, 132(2): 97-108.
- [6] 张绿凤, 段娜, 杨丽, 等. 从中医角度浅述抗精神病药物所致代谢综合征 [J]. *中医学报*, 2020, 35(7): 1444-1448.
- [7] 项思莹, 陈剑华, 陈煜, 等. 抗精神病药物所致代谢综合征与中医常见疗法的研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(5): 197-200.
- [8] Xiang S Y, Zhao J, Lu Y, *et al*. Network pharmacology-based identification for therapeutic mechanism of Ling-Gui-Zhu-Gan Decoction in the metabolic syndrome induced by antipsychotic drugs [J]. *Comput Biol Med*, 2019, 110: 1-7.
- [9] Li N N, Xiang S Y, Huang X X, *et al*. Network pharmacology-based exploration of therapeutic mechanism of Liu-Yu-Tang in atypical antipsychotic drug-induced metabolic syndrome [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 134: 104452.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [11] Ru J L, Li P, Wang J N, *et al*. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [12] Consortium U. UniProt: The universal protein knowledgebase in 2021 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D480-D489.
- [13] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, *et al*. The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, doi: 10.1002/cpbi.5.
- [14] Shannon P, Markiel A, Ozier O, *et al*. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [15] Zhou Y Y, Zhou B, Pache L, *et al*. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [16] 蒋永红, 王乃信, 金卫东, 等. 中药治疗精神分裂症患者代谢综合征疗效观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(7): 1593-1594.
- [17] 杨玲. 六郁汤对奥氮平致精神分裂症患者代谢综合征的改善作用 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(12): 2995-2998.
- [18] Sun F L, Ren Z B, Jiang Y H, *et al*. A placebo-controlled study on the treatment of metabolic syndrome of qi stagnation and dampness obstruction related to atypical antipsychotics with traditional Chinese medicine (TCM) [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5103046.
- [19] 丁瑞丛, 杨怡然, 刘玲, 等. 涤痰汤源流探析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(3): 308-309, 314.
- [20] 包芳, 李羽涵, 杨志刚. 甘草代谢组学的研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(19): 4662-4669.
- [21] 王依明, 王秋红. 半夏的化学成分、药理作用及毒性研究进展 [J]. *中国药房*, 2020, 31(21): 2676-2682.
- [22] 邓桃妹, 彭代银, 俞年军, 等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. *中草药*, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [23] 李皓翔, 梅全喜, 赵志敏, 等. 陈皮广陈皮及新会陈皮的化学成分药理作用和综合利用研究概况 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(6): 1460-1463.
- [24] 顾思浩, 孔维崧, 张彤, 等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1): 69-73.
- [25] 张泽栋, 王轶军. 六君子汤对长期服用抗精神病药物精神分裂症患者体重的影响 [J]. *中国民康医学*, 2012, 24(5): 607-609.
- [26] Boxer R B, Stairs D B, Dugan K D, *et al*. Isoform-specific requirement for Akt1 in the developmental regulation of cellular metabolism during lactation [J]. *Cell Metab*, 2006, 4(6): 475-490.
- [27] Eshaghi F S, Ghazizadeh H, Kazami-Nooreini S, *et al*. Association of a genetic variant in *AKT1* gene with features of the metabolic syndrome [J]. *Genes Dis*, 2019, 6(3): 290-295.
- [28] Russo G L, Sonsalla G, Natarajan P, *et al*. CRISPR-mediated induction of neuron-enriched mitochondrial proteins boosts direct *Glia*-to-neuron conversion [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(3): 524-534.e7.
- [29] An H M, Du X D, Huang X B, *et al*. Obesity, altered oxidative stress, and clinical correlates in chronic schizophrenia patients [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 258.
- [30] 孙亚男, 黄小波, 梁伟, 等. 陈皮、半夏对动脉粥样硬化小鼠 PI3K-Akt 通路、SOD、MDA、SA- β -gal 水平的影响 [J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(6): 805-809.
- [31] Home P. The evolution of insulin therapy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 175: 108816.
- [32] Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, *et al*. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2019, 394(10202): 939-951.
- [33] 陈亚昕, 万红娇, 朱金华, 等. 黄连温胆汤对 2 型糖尿病模型鼠空腹血糖、INS 及肠道菌群变化的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(3): 2-7.
- [34] Yu Y, Wu J Z, Wang Y L, *et al*. Kindlin 2 forms a

- transcriptional complex with β -catenin and TCF4 to enhance Wnt signalling [J]. *EMBO Rep*, 2012, 13(8): 750-758.
- [35] 柏茂盛, 赵建宁, 洪叶. 脂代谢与骨代谢信号通路及与骨代谢相关疾病的关系: 理论进展与热点方向 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(20): 3269-3274.
- [36] Fiset A, Xu E, Bergeron S, *et al.* Compartmentalized CDK2 is connected with SHP-1 and β -catenin and regulates insulin internalization [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(5): 911-919.
- [37] Kuźbicka K, Rachoń D, Woźniowska A, *et al.* Associations of *ESR1* and *ESR2* gene polymorphisms with metabolic syndrome and its components in postmenopausal women [J]. *Maturitas*, 2018, 115: 97-102.
- [38] Menus Á, Kiss Á, Tóth K, *et al.* Association of clozapine-related metabolic disturbances with CYP3A4 expression in patients with schizophrenia [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21283.
- [39] Jung K J, Lee G W, Park C H, *et al.* Mesenchymal stem cells decrease oxidative stress in the bowels of interleukin-10 knockout mice [J]. *Gut Liver*, 2020, 14(1): 100-107.
- [40] de Witte L, Tomasik J, Schwarz E, *et al.* Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment [J]. *Schizophr Res*, 2014, 154(1/2/3): 23-29.
- [41] Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 4050-4057.
- [42] González-Ruiz L, González-Moles M Á, González-Ruiz I, *et al.* Prognostic and clinicopathological significance of CCND1/cyclin D1 upregulation in melanomas: A systematic review and comprehensive meta-analysis [J]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1314.
- [43] Schmidt R H, Jokinen J D, Massey V L, *et al.* Olanzapine activates hepatic mammalian target of rapamycin: New mechanistic insight into metabolic dysregulation with atypical antipsychotic drugs [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 347(1): 126-135.
- [44] Ren L Y, Zhou X, Huang X Q, *et al.* The IRS/PI3K/Akt signaling pathway mediates olanzapine-induced hepatic insulin resistance in male rats [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 229-236.
- [45] Carling D. AMPK signalling in health and disease [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 31-37.
- [46] Hardie D G, Schaffer B E, Brunet A. AMPK: An energy-sensing pathway with multiple inputs and outputs [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 190-201.
- [47] Zhu L, Chen L, Zhou X M, *et al.* Structural insights into the architecture and allostery of full-length AMP-activated protein kinase [J]. *Structure*, 2011, 19(4): 515-522.
- [48] Shaw R J, Lamia K A, Vasquez D, *et al.* The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin [J]. *Science*, 2005, 310(5754): 1642-1646.
- [49] Steinberg G R, Carling D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(7): 527-551.

[责任编辑 潘明佳]