

基于网络药理学的丹红化瘀口服液治疗视网膜中央静脉阻塞症的作用机制研究

林娟¹, 韩彦琪^{2,3#}, 武琦⁴, 许浚^{2,3,5}, 刘耀晨⁶, 张传平¹, 李楚源^{1*}, 张铁军^{2,3*}

1. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广东 广州 510515
2. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462
3. 天津药物研究院 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室, 天津 300462
4. 康龙化成(北京)生物技术有限公司, 北京 100176
5. 天津药物研究院 中国医学科学院药物代谢新技术创新单元, 天津 300462
6. 天津医科大学, 天津 300070

摘要: **目的** 基于网络药理学探究丹红化瘀口服液治疗视网膜中央静脉阻塞症的作用机制。 **方法** 选取丹红化瘀口服液中的 21 个入血成分为研究对象, 借助 TCMS 和 CTD 数据库预测化合物的作用靶点, 利用 MAS 3.0 生物分子功能软件获取相关通路, 通过 FUNRICH 软件对获得靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析, 最后利用 Cytoscape 软件构建“化合物-靶点-通路-疾病”网络图。 **结果** 21 个成分可作用于 104 个蛋白靶点和 45 条通路, 其中多个靶点和通路与视网膜中央静脉阻塞症相关。 **结论** 丹红化瘀口服液通过作用于与凝血过程、新血管生成、血管舒张、免疫调节和炎症反应等相关的靶点, 起到活血化瘀、行气通络的功效, 从而治疗视网膜中央静脉阻塞症。

关键词: 丹红化瘀口服液; 视网膜中央静脉阻塞症; 网络药理学; 活血化瘀; 行气通络

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)06-1643-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.06.006

Mechanisms of Danhong Huayu Oral Liquid in treatment of central retinal vein occlusion based on network pharmacology

LIN Juan¹, HAN Yan-qi^{2,3}, WU Qi⁴, XU Jun^{2,3,5}, LIU Yao-chen⁶, ZHANG Chuan-ping¹, LI Chu-yuan¹, ZHANG Tie-jun^{2,3}

1. Guangzhou Baiyunshan Hutchison Whampoa Chinese Medicine Co., Ltd., Guangzhou 510515, China
2. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
4. Pharmaron Beijing Co., Ltd., Beijing 100176, China
5. Research Unit for Drug Metabolism, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
6. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Objective To study the mechanisms of Danhong Huayu Oral Liquid (丹红化瘀口服液) in the treatment of central retinal vein occlusion (CRVO) by network pharmacology. **Methods** Twenty-one components absorbed into blood of Danhong Huayu Oral

收稿日期: 2021-09-15

基金项目: 广州市珠江科技新星专项资助 (201806010082); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助 (2019-I2M-5-020); 广州市科学技术协会 2019 年“广州市院士专家工作站”建设项目资助 (600180)

作者简介: 林娟 (1986—), 女, 硕士, 研究方向为中成药药理与临床研究。Tel: (020)66282359 E-mail: 578045600@qq.com

*通信作者: 李楚源, 正高级工程师, 研究方向为中药大品种二次开发。E-mail: 1226976234@qq.com

张铁军, 研究员, 研究方向为中药新药研发及中药大品种二次开发。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

#共同第一作者: 韩彦琪 (1989—), 女, 副研究员, 研究方向为中药药效物质基础及作用机制研究。E-mail: hanyq@tjipr.com

Liquid were selected as objects, targets were explored by TCMSP and CTD database and related pathways were obtained by MAS 3.0 software. The gene ontology (GO) functional analysis were explored by FUNRICH software. Finally, the network of “compound-target-pathway-disease” of Danhong Huayu Oral Liquid was constructed by Cytoscape software. **Results** Twenty-one components of Danhong Huayu Oral Liquid affected 45 pathways through 104 target proteins which were related to CRVO. **Conclusion** Danhong Huayu Oral Liquid has the effect of promoting blood circulation and removing blood stasis, invigorating *qi* and activating collaterals through acting on the targets related to coagulation process, neovascularization, vasodilation, immune regulation and inflammatory reaction, thereby treating CRVO.

Key words: Danhong Huayu Oral Liquid; central retinal vein occlusion; network pharmacology; promoting blood circulation to remove blood stasis; promoting *qi* circulation to activate collaterals

视网膜中央静脉阻塞症 (central retinal vein occlusion, CRVO) 是视网膜中央静脉的主干或其分支发生血栓或阻塞的视网膜血管病, 临床以视力骤降、视网膜静脉迂曲扩张、视网膜出血为特征。丹红化瘀口服液以丹参、川芎、当归、桃仁、红花、柴胡、枳壳组方入药, 可活血化瘀、行气通络, 用于气滞血瘀引起的视物不清、突然不见症和 CRVO 的吸收期^[1-2]。孙建国等^[3]在研究丹红化瘀口服液治疗非增生性糖尿病视网膜病变脉络膜阻塞证患者时, 发现其能提高患者视力, 减轻黄斑水肿, 改善眼底循环障碍, 并能调节血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素蛋白-3 (angiopoietin protein-3, ANGPT-3)、ANGPT-4、促血管生成素-1 (angiopoietin-1, Ang-1)、Ang-2 等血管生成调节因子, 抑制新生血管生成, 延缓病情发展。符郁等^[4]发现, 丹红化瘀口服液能下调房水中 VEGF 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平, 下调血清 VEGF、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和可溶性细胞间黏附分子-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 水平, 从而抑制新生血管形成、减轻炎症损伤及黄斑水肿, 起到改善 CRVO 患者视力的作用。虽然已有临床应用表明丹红化瘀口服液对 CRVO 治疗效果良好, 但目前对于其系统的作用机制研究较为匮乏, 且口服液物质体系复杂, 其药效物质基础与作用靶点之间存在复杂的网络关系, 单靠传统单靶点的研究思路具有一定的局限性, 因此本研究借助网络药理学^[5]的思路从多靶点的研究策略出发, 探索其治疗 CRVO 的作用机制。

网络药理学是基于系统生物学及多向药理学等学科理论, 运用组学、网络可视化等技术^[6], 超越单靶点思想的束缚, 从药物、靶点与疾病相互作用的整体性和系统性出发, 分析药物在网络中与节点或

网络模块的关系, 实现药物作用的综合网络分析^[7]。因此, 本研究以丹红化瘀口服液的入血活性成分为研究对象, 从网络药理学角度, 阐释丹红化瘀口服液多成分、多靶点、多途径治疗 CRVO 的科学内涵, 为进一步作用机制研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 软件及数据库

ChemBioOffice 2010 ; TCMSP 数据库 (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmspsearch.php>); CTD 数据库 (<http://ctdbase.org/>); UNIPROT 数据库 (<http://www.uniprot.org/>); 生物分子功能注释系统 (molecule annotation system, MAS 3.0) 数据库 (<http://bioinfo.capitalbio.com/mas3/analysis/>); String 10 数据库 (<http://string-db.org/>); Cytoscape 3.6.1 软件; FUNRICH (function enrichment analysis tool) 3.1.3 软件。

1.2 方法

1.2.1 目标化合物的选取 本课题组前期鉴定出丹红化瘀口服液中 55 个化学成分, 并筛选出血中移行的原型药物成分 26 个、代谢物 11 个^[8]。在此实验结果基础上, 结合相关文献的挖掘、整理, 选取了包括丹参酮类、丹酚酸类、有机酸类、苯酚类、生物碱类、黄酮类、皂苷类、萜类等结构类型在内的 21 个成分为研究对象, 通过 TCMSP 数据库获取其口服生物利用度 (oral bioavailability, OB), 具体化合物信息见表 1。

1.2.2 潜在靶点筛选分析 将 21 个化合物输入 TCMSP 数据库、CTD 数据库, 获取化合物的相关靶点信息。然后, 使用 UniProt 数据库中 UniProtKB 搜索功能, 通过输入蛋白名称并限定物种为 “human”, 将检索得到的所有蛋白校正为其官方名称。整合 CTD 和 TCMSP 靶点结果, 得到化合物潜在作用靶点库。通过数据分析及查阅相关文献, 筛选与 CRVO 相关的蛋白靶点。

1.2.3 生物信息学分析 运用 FUNRICH 软件对整

表 1 21 个化合物信息

Table 1 Information of 21 compounds

编号	中文名	结构类型	OB/%	分子式	来源
1	隐丹参酮	丹参酮类	52.34	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	丹参
2	丹参酮 II _A		49.89	C ₁₉ H ₁₈ O ₃	丹参
3	丹酚酸 D	丹酚酸类	1.57	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₀	丹参
4	丹参素	有机酸类	36.91	C ₉ H ₁₀ O ₅	丹参
5	原儿茶醛		38.35	C ₇ H ₆ O ₃	丹参
6	藜本内酯	苯酚类	53.72	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	川芎、当归
7	洋川芎内酯 I		46.80	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	川芎、当归
8	川芎嗪	生物碱类	20.01	C ₈ H ₁₂ N ₂	川芎
9	绿原酸	有机酸类	13.61	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	川芎、当归
10	阿魏酸		40.43	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	川芎、当归、柴胡
11	苦杏仁苷	氰苷	4.42	C ₂₀ H ₂₇ NO ₁₁	杏仁
12	红花黄色素 A	查耳酮类	22.75	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	红花
13	槲皮素	黄酮类	46.43	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	红花、柴胡
14	柴胡皂苷 A	皂苷类	32.39	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₃	柴胡
15	丁香酚	单萜类	56.24	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	柴胡
17	柠檬烯		39.84	C ₁₀ H ₁₆	枳壳、柴胡
16	柚皮苷	黄酮类	6.92	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	枳壳
18	芳樟醇	挥发油类	58.18	C ₁₀ H ₁₈ O	枳壳
19	辛弗林	生物碱类	79.00	C ₉ H ₁₃ NO ₂	枳壳
20	马尔敏	香豆素类	38.23	C ₁₉ H ₂₄ O ₅	枳壳
21	柠檬苦素	三萜皂苷类	21.30	C ₂₆ H ₃₀ O ₈	枳壳

表 2 104 个相关靶点蛋白信息

Table 2 Information of 104 related protein targets

UniProtKB	靶点	UniProtKB	靶点
Q92887	ABCC2	P05112	IL4
P22303	ACHE	P05231	IL6
P35348	ADRA1A	P10145	IL8
P35368	ADRA1B	P08514	ITGA2B
P25100	ADRA1D	P05106	ITGB3
P08913	ADRA2A	P05412	JUN
P18089	ADRA2B	Q12809	KCNH2
P18825	ADRA2C	P09960	LTA4H
P08588	ADRB1	P21397	MAOA
P07550	ADRB2	P27338	MAOB
P02768	ALB	P28482	MAPK1
P09917	ALOX5	P14780	MMP9
Q07812	BAX	P05164	MPO
P06276	BCHE	P15941	MUC1
Q07817	BCL2	Q15596	NCOA2
Q07817	BCL2L1	P21359	NF1
P00915	CA1	P25963	NFKBIA
P00918	CA2	Q9GZQ4	NMUR2
Q16602	CALCRL	P35228	NOS2
P0DP23	CALM1	P29474	NOS3
P42574	CASP3	P01160	NPPA
P51671	CCL11	Q9UKK6	NXT1
P42081	CD86	P41143	OPRD1
P46527	CDKN1B	P35372	OPRM1
P11229	CHRM1	Q14432	PDE3A
P08172	CHRM2	P48736	PIK3CG
P20309	CHRM3	P00750	PLAT
P08173	CHRM4	P00749	PLAU
P08912	CHRM5	P37231	PPARG
P08684	CYP3A4	P17612	PRKACA
P27487	DPP4	P10644	PRKAR1A
P21728	DRD1	P07477	PRSS1
P42892	ECE1	P43115	PTGER3
P05305	EDN1	P23219	PTGS1
P15692	EGF	P35354	PTGS2
P00533	EGFR	P04049	RAF1
P34913	EPHX2	Q13972	RASGRF1
P00742	F10	P06400	RB1
P00734	F2	Q04206	RELA
P08709	F7	Q14524	SCN5A
P14867	GABRA1	P05121	SERPINE1
P47869	GABRA2	P23975	SLC6A2
P34903	GABRA3	Q01959	SLC6A3
P31644	GABRA5	P31645	SLC6A4
Q16445	GABRA6	P00441	SOD1
P08238	HSP90AB1	P24557	TBXAS1
P04792	HSPB1	P07204	THBD
P01579	IFNG	P01033	TIMP1
P01876	IGHA1	P01375	TNF
P22301	IL10	Q8NET8	TRPV3
P01584	IL1B	P19320	VCAM1
P60568	IL2	P15692	VEGFA

合的蛋白靶点进行生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组分 (cellular component, CC) 的基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析。同时, 运用 Cytoscape 3.6.1 软件的 ClueGO 插件, 对筛选到的蛋白靶点进行 GO 的 BP 分析。

1.2.4 信号通路分析 将整合的蛋白靶点编号导入 MAS 3.0 数据库, 得到与靶点相关的通路过程, 再利用京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 数据库以及查阅相关文献, 对得到的通路进行深入分析。

1.2.5 网络构建 根据丹红化瘀口服液化合物靶点及通路的分析结果, 在 Excel 表格中建立化合物-靶点、靶点-通路、靶点-药理作用、药理作用-功效的相互对应关系, 导入 Cytoscape 3.6.1 软件, 构建丹红化瘀口服液网络图, 然后应用其 Network Analyzer 插件计算分析网络特征。

2 结果

2.1 化合物潜在靶点及通路分析结果

通过数据库及相关文献的查阅, 对得到的蛋白靶点和通路进行综合分析, 共得到蛋白作用靶点 104 个 (表 2), 作用通路 45 条 (表 3)。其中大量靶点与丹红化瘀口服液治疗 CRVO 有密切关系, 分类如下。

(1) 与血栓形成相关的蛋白: 凝血因子 Xa

表 3 45 条相关通路信息

Table 3 Information of 45 related pathways

通路	基因数	P 值	通路	基因数	P 值
neuroactive ligand-receptor interaction	26	6.37 × 10 ⁻³⁶	mTOR signaling pathway	3	2.19 × 10 ⁻⁴
calcium signaling pathway	15	1.65 × 10 ⁻¹⁹	adipocytokine signaling pathway	3	4.63 × 10 ⁻⁴
apoptosis	11	1.21 × 10 ⁻¹⁶	p53 signaling pathway	3	5.05 × 10 ⁻⁴
T cell receptor signaling pathway	11	1.23 × 10 ⁻¹⁵	drug metabolism-cytochrome P450	3	5.72 × 10 ⁻⁴
regulation of actin cytoskeleton	13	2.89 × 10 ⁻¹⁵	long-term potentiation	3	6.44 × 10 ⁻⁴
Toll-like receptor signaling pathway	10	3.43 × 10 ⁻¹⁴	TGF-β signaling pathway	3	9.92 × 10 ⁻⁴
MAPK signaling pathway	13	5.76 × 10 ⁻¹⁴	phenylalanine metabolism	2	0.001 102
cytokine-cytokine receptor interaction	12	8.15 × 10 ⁻¹³	nitrogen metabolism	2	0.001 313
focal adhesion	11	1.37 × 10 ⁻¹²	urea cycle and metabolism of amino groups	2	0.001 787
complement and coagulation cascades	7	2.12 × 10 ⁻¹⁰	linoleic acid metabolism	2	0.002 051
VEGF signaling pathway	7	4.24 × 10 ⁻¹⁰	histidine metabolism	2	0.002 189
ErbB signaling pathway	7	1.11 × 10 ⁻⁹	leukocyte transendothelial migration	3	0.002 552
gap junction	7	1.78 × 10 ⁻⁹	arginine and proline metabolism	2	0.002 944
epithelial cell signaling in <i>Helicobacter pylori</i> infection	6	1.23 × 10 ⁻⁸	glycine, serine and threonine metabolism	2	0.004 178
B cell receptor signaling pathway	6	1.87 × 10 ⁻⁸	tryptophan metabolism	2	0.004 178
hematopoietic cell lineage	6	4.58 × 10 ⁻⁸	tyrosine metabolism	2	0.004 972
Jak-STAT signaling pathway	7	6.25 × 10 ⁻⁸	cell cycle	2	0.029 120
arachidonic acid metabolism	5	1.89 × 10 ⁻⁷	cell adhesion molecules (CAMs)	2	0.036 177
insulin signaling pathway	6	7.12 × 10 ⁻⁷	ABC transporters-General	1	0.093 472
natural killer cell mediated cytotoxicity	6	7.12 × 10 ⁻⁷	glycerophospholipid metabolism	1	0.142 671
Fc epsilon RI signaling pathway	5	9.81 × 10 ⁻⁷	PPAR signaling pathway	1	0.144 583
GnRH signaling pathway	5	4.40 × 10 ⁻⁶	antigen processing and presentation	1	0.180 119
long-term depression	4	2.01 × 10 ⁻⁵			

(coagulation factor Xa, F10)、凝血酶 (thrombin, F2)、凝血因子 VII (coagulation factor VII, F7)、血栓素 A 合酶 (thromboxane A synthase, TBXAS1)、前列腺素 G/H 合酶 1 (prostaglandin G/H synthase 1, PTGS1)、PTGS2、磷酸二酯酶 3A (phosphodiesterase 3A, PDE3A) 等。

(2) 与新血管生成相关的蛋白: VEGFA、内皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等。

(3) 与舒张血管相关的蛋白: 内皮型一氧化氮合酶 3 (endothelial nitric-oxide synthase 3, NOS3)、内皮素转化酶 1 (endothelin-converting enzyme 1, ECE1)、电压门控钾通道亚族 H2 蛋白 (potassium voltage-gated channel subfamily H member 2, KCNH2)、α1A 肾上腺素受体 (α1A adrenergic receptor, ADRA1A)、ADRA1B、β2 肾上腺素受体 (β2 adrenergic receptor, ADRB2) 等。

(4) 与免疫调节及炎症反应相关的蛋白: 花生四烯酸 5-脂氧合酶 (arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5)、前列腺素受体 3 (prostaglandin E2 receptor EP3 subtype, PTGER3)、T-淋巴细胞活化抗原 CD86 (T-lymphocyte activation antigen CD86, CD86)、γ 干扰素 (interferon γ, IFNG)、白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、

白三烯 A-4 水解酶 (leukotriene A-4 hydrolase, LTA4H) 等。

2.2 生物信息学分析结果

利用 FUNRICH 软件对 104 个蛋白靶点在 CC、MF 和 BP 3 方面进行 GO 功能富集分析。分析结果发现 (比例分布见图 1~3), 这些靶点在 CC 方面主要参与血小板 α 颗粒内腔、IL-6 受体复合物、电压门控钾通道复合物等过程; 在 MF 方面主要参与 G 蛋白偶连受体活性、过氧化物酶活性、生长因子活性等过程; 在 BP 方面主要参与信号转导、免疫应答、神经递质代谢、离子通道等过程。进一步运用 Cytoscape 3.6.1 的 ClueGO 插件, 构建生物过程的网络关系图 (图 4)。结果发现, 这些蛋白主要富集在正向调节血管直径、凝血调节、VEGF 诱导的血管内皮生长因子受体信号通路、正向调节 IL-6 的生物合成、激活 T 细胞增殖、调节血管平滑肌收缩等 BP 中, 涉及与血栓形成、新血管生成、舒张血管、免疫炎症反应等方面, 推测丹红化瘀口服液治疗 CRVO 可能与以上过程相关。

2.3 网络构建

将“化合物-靶点”“靶点-通路”对应关系表导入 Cytoscape 3.6.1 软件中构建得到丹红化瘀口服液的“化合物-靶点-通路”网络图 (图 5)。对丹红化瘀口服液药物-靶蛋白-通路网络的拓扑结构属性分

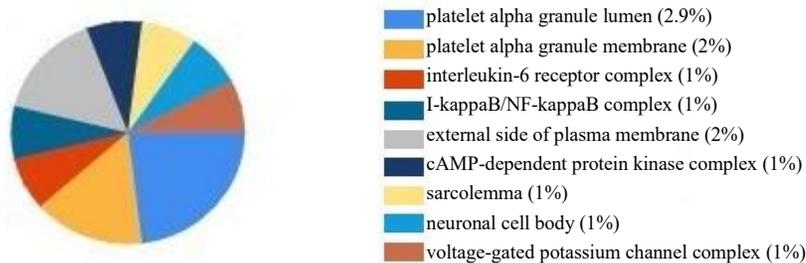


图 1 CC 比例分布图

Fig. 1 Proportion distribution of CC

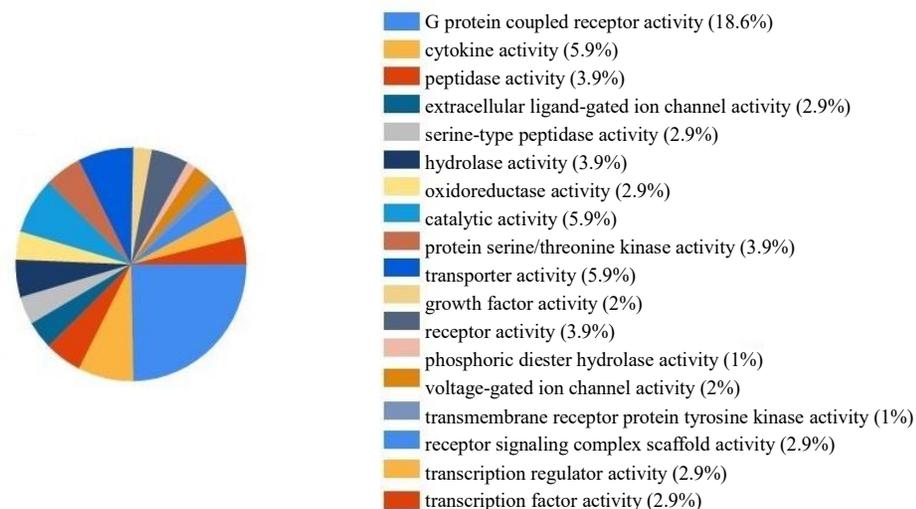


图 2 MF 比例分布图

Fig. 2 Proportion distribution of MF

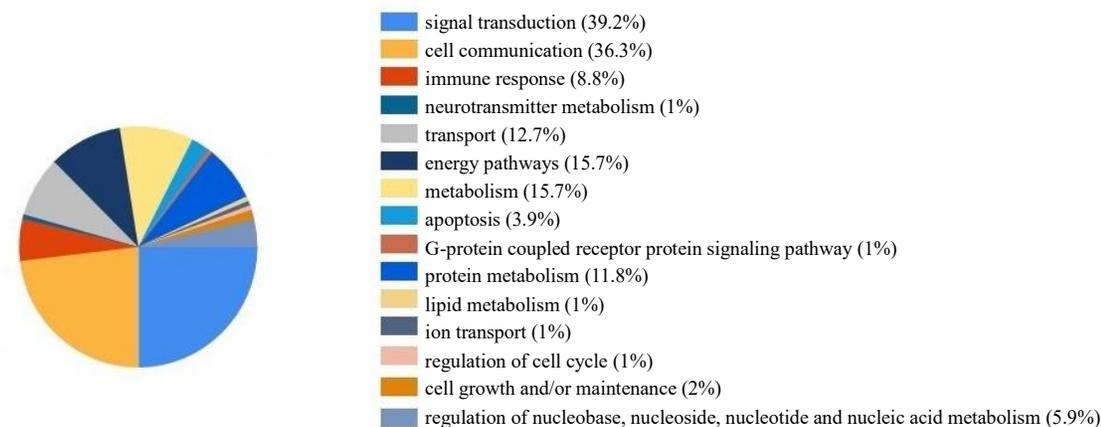


图 3 BP 比例分布图

Fig. 3 Proportion distribution of BP

析发现, 网络的节点度分布服从幂分布, 说明丹红化瘀口服液网络属于无标度网络。特征路径长度 3.406, 即网络路径长度为 3 步, 表明大多数蛋白联系非常密切, 该网络具有较快的传播速度和较小的反应时间, 具有小世界性质。网络异质性为 0.035, 平均相邻节点数目为 5.892, 网络中心度为 0.202,

提示丹红化瘀口服液网络具有无标度、小范围的体系结构。

进一步将“化合物-靶点”“靶点-药理作用”“药理作用-疾病”对应关系表导入 Cytoscape 3.6.1 软件中得到丹红化瘀口服液治疗 CRVO 的“化合物-靶点-药理作用-疾病”网络图(图 6)。

活血祛瘀药时,常与理气药配伍,以增强行血散瘀的作用。内皮素是迄今为止已知最强的血管收缩活性物质,一氧化氮可通过舒张眼部微血管调节眼部血流量^[17], α 受体拮抗剂可选择性地阻断与血管收缩有关的受体效应,该类物质在临床上可用于改善微循环。网络药理预测表明,隐丹参酮、丹参酮 II_A、原儿茶醛、藜本内酯、阿魏酸、洋川芎内酯、槲皮素、丁香酚、柠檬烯可干预 KCNH2、内皮素-1 受体、ECE1、NOS3、ADRA1A、ADRA1B、ADRB2、M3 乙酰胆碱受体等与血管平滑肌相关的蛋白。推测丹红化瘀口服液可能是通过作用于血管平滑肌上的相关受体而舒张血管,行气以行血来发挥治疗目的。

3.4 丹红化瘀口服液对炎症免疫过程的影响

CRVO 患者的视网膜会发生大面积缺血缺氧,低氧环境下视网膜毛细血管结构和功能出现异常;同时由于管内血栓形成,毛细血管内压力升高,血管通透性增加,毛细血管内液体、蛋白质和白细胞等渗出到组织间隙,造成视网膜渗出水肿,导致黄斑水肿的发生。花生四烯酸是许多二十烷酸衍生物的生物活性物质,如前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)、PGI₂、TXA₂ 和白三烯 C₄ (leukotrienes, LTC₄) 的直接前体。PGE₂ 是活性很强的炎症因子,可扩张小血管、增加微血管的通透性、致热^[18]。IL 是指在白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子,在传递信息、激活与调节免疫细胞及在炎症反应中起重要作用。结果发现,丹参素、丹参酮 II_A、阿魏酸、绿原酸、槲皮素、苦杏仁苷、红花黄色素 A 等通过作用于与免疫、炎症反应相关的蛋白和通路,如 ALOX5、PTGS2、CD86、IFNG、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、LTA4H, 调节丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号传导、花生四烯酸代谢、抗原的处理和表达等。研究发现^[19],槲皮素可间接抑制组胺、白三烯、前列腺素 D 等炎症介质释放,抑制环氧酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) mRNA 和蛋白表达,发挥抗炎作用;阿魏酸钠通过调控 p38 MAPKs 通路,抑制细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 分泌和炎性介质一氧化氮、PGE₂ 合成来起抗炎作用^[20];丹参酮 II_A 可显著减少细胞上清液中 IL-6、IL-8 水平^[21]。因此,推测丹红化瘀口服液可能是通过干预花生四烯酸代谢等过程抑制炎症因子释放,促进免疫应答,从而发挥治疗作用。

综上,本研究利用网络药理学的方法分析了来源于丹红化瘀口服液的各类化合物可能的作用靶点及作用途径,发现其广泛作用于与血栓形成、新血管生成、舒张血管、免疫调节、炎症反应相关的蛋白及通路。其中既有 1 个分子与多个靶蛋白存在较强相互作用,也存在不同分子作用于同 1 个靶蛋白的现象,显示了丹红化瘀口服液的多成分、多靶点、多通路的作用特点,初步阐释了其治疗 CRVO 的作用机制。但通过网络药理学得到的靶点及通路过程只是初步的预测结果且并不能反映量效关系,因此仍需后续进一步的实验进行探索和验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李海威,靖鹏举,孙晓萍,等.丹红化瘀口服液联合卵磷脂络合碘治疗视网膜静脉阻塞的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(4):655-658.
- [2] 李鹏,林娟,唐萍,等.丹红化瘀口服液药理作用及机制的研究进展[J].中草药,2022,53(6):1616-1620.
- [3] 孙建国,张玉明,王芳芳.丹红化瘀口服液对非增生性糖尿病视网膜病变血管生成的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(3):170-174.
- [4] 符郁,郭翠玲.丹红化瘀口服液对视网膜中央静脉阻塞细胞因子网络的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(18):210-215.
- [5] 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.
- [6] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [7] 李洋霖,苏薇薇.网络药理学在中药研究中的最新应用进展[J].中草药,2016,47(16):2938-2942.
- [8] Zhang H, Wu X, Liu X, et al. Quality transitivity of Danhong Huayu Koufuye: A study on chemical profiles of medicinal herbs, compound preparation and dosed rat plasma using ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2020, 34(5): e4813.
- [9] 曹淑娟.曲安奈德玻璃体注射治疗维吾尔族缺血型视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿的观察[D].石河子:石河子大学,2017.
- [10] 张智明.凝血酶的研究进展[J].海峡药学,2006,18(6):1-3
- [11] 常海涛,韩宏星,屠鹏飞,等.中药红花化学成分及药理作用[J].国外医药:植物药分册,1999,14(5):201-203.
- [12] Cao Y X, Zhang W, He J Y, et al. Ligustilide induces vasodilatation via inhibiting voltage dependent calcium

- channel and receptor-mediated Ca^{2+} influx and release [J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 45(3): 171-176.
- [13] Campa C, Alivernini G, Bolletta E, *et al.* Anti-VEGF therapy for retinal vein occlusions [J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 17(3): 328-336.
- [14] 杨明明, 王君. 丹参对糖尿病视网膜病变的防治作用研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45(6): 553-555.
- [15] 陈海英, 廖丽红, 陈建明. 内皮抑素与 VEGF 在糖尿病视网膜膜的变化及川芎嗪的保护作用 [J]. 长治医学院学报, 2006, 20(3): 178-180.
- [16] 黄玮, 余江维, 余国君, 等. 《黄帝内经》中气血学说在临床的指导 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(13): 17.
- [17] 魏洁, 孙时英, 牛建军. 视网膜中央静脉阻塞病因的研究进展 [J]. 临床眼科杂志, 2010, 18(6): 569-572.
- [18] 吴彤彤. 高血压相关炎症因子的研究进展 [D]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [19] 孙涓, 余世春. 槲皮素的研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(3): 85-88.
- [20] 刘春杰. 阿魏酸钠抗炎分子机制及对奶牛子宫内膜炎疗效初步观察 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [21] Stumpf C, Fan Q, Hintermann C, *et al.* Anti-inflammatory effects of Danshen on human vascular endothelial cells in culture [J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(5): 1065-1077.

[责任编辑 李亚楠]