

# 基于网络药理学研究温胆汤治疗冠心病的作用机制<sup>△</sup>

吴俊颖<sup>1\*</sup>, 张璐<sup>2</sup>, 谢铨子<sup>2</sup>, 孙治中<sup>2</sup>, 纪树亮<sup>2</sup>, 孙伟鹏<sup>2</sup>, 李先涛<sup>1#</sup> (1. 广州中医药大学基础医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3227-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.13

**摘要** 目的: 基于网络药理学研究温胆汤治疗冠心病的作用机制。方法: 以化合物的口服药物生物利用度(OB)和类药性(DL)为标准, 借助中药系统药理学分析平台(TCMSP)、OMIM和Genecards数据库、反向分子对接服务器(DRAR-CPI)筛选并预测温胆汤的活性成分及治疗冠心病的作用靶标。借助Cytoscape 3.6.0软件构建温胆汤活性成分-冠心病作用靶标网络; 借助STRING数据库构建靶蛋白相互作用(PPI)网络, 筛选连接度(PPI网络中节点通过边的个数)排名前5的靶蛋白, 并利用分子对接服务器预测其与活性成分的结合活性。通过生物学信息注释数据库(DAVID)对靶点基因本体(GO)生物过程和京都基因与基因组百科全书(KEGG)中代谢通路进行分析。结果: 从温胆汤中共筛选出147个活性成分, 143个与冠心病相关的作用靶点, 包括白蛋白、载脂蛋白E、白细胞介素6、肿瘤坏死因子、C反应蛋白等。经分子对接分析, 温胆汤活性成分与靶蛋白结合能力较强。经GO和KEGG通路富集分析, 参与RNA聚合酶II启动子转录调控、胆固醇代谢、低氧反应、药物反应、炎症反应等多种生物过程, 调节包括脂肪细胞脂解作用通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用通路、脂肪消化与吸收通路、过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路、肾素-血管紧张素等通路。结论: 温胆汤的活性成分能通过多个靶点、多条通路发挥治疗冠心病的作用, 本研究结果为进一步研究温胆汤的药理作用提供了参考依据。

**关键词** 温胆汤; 作用机制; 冠心病; 网络药理学; 中药系统药理学分析平台

## Study on the Mechanism of Wendan Decoction in the Treatment of Coronary Heart Disease Based on Network Pharmacology

WU Junying<sup>1</sup>, ZHANG Lu<sup>2</sup>, XIE Yizi<sup>2</sup>, SUN Zhizhong<sup>2</sup>, JI Shuliang<sup>2</sup>, SUN Weipeng<sup>2</sup>, LI Xiantao<sup>1</sup> (1. Basic Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the mechanism of Wendan decoction in the treatment of coronary heart disease based on network pharmacology. METHODS: Using oral bioavailability (OB) and drug like (DL) as reference, the active components of Wendan decoction, targets for treatment of coronary heart disease were screened and predicted by utilizing TCMSP, OMIM and Genecards database, DRAR-CPI. Cytoscape 3.6.0 software was adopted to construct an active component-coronary heart disease target network. The protein-protein interaction (PPI) network was established by using STRING database. Top 5 target proteins in the list of connectivity (the number of nodes passing through edges in PPI network) were screened. The activities of target protein with active components were predicted by molecular docking server. DAVID database was used to analyze metabolism pathway in target gene ontology (GO) biological process, Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG). RESULTS: A total of 147 active components and 143 targets related to coronary heart disease were screened, including albumin, apolipoprotein E, IL-6, TNF and C reactive protein, etc. After molecular docking analysis, the binding ability of active ingredients to target proteins was strong. Through GO and KEGG pathway enrichment analysis, active components participated in RNA polymerase II promoter transcription regulation, cholesterol metabolism, hypoxia, drug reaction, inflammation and other biological processes, and regulated fat cell lipolysis pathway, cytokine-cytokine receptor interaction pathway, fat digestion and absorption pathway, peroxisome proliferator-activated receptor signaling pathway, renin-angiotensin pathway and so on. CONCLUSIONS: The active components of Wendan decoction play a role in the treatment of coronary heart disease through multiple targets and pathways. The results of this study provide a reference for further study of the pharmacological effect of Wendan decoction.

**KEYWORDS** Wendan decoction; Mechanism; Coronary heart disease; Network pharmacology; TCMSP

<sup>△</sup> 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81403225); 国家中医药局公益性行业科研专项经费项目(No.201207005)

\* 硕士研究生。研究方向: 内经病证理论。E-mail: 710863417@qq.com

# 通信作者: 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 临床流行病学。E-mail: lxt150@126.com

冠状动脉性心脏病(简称“冠心病”)是由冠状动脉粥样硬化病变引起的心脏疾病。在我国, 冠心病患者每年以20%的速度增加, 病死人数约为所有心脏疾病的10%~20%<sup>[1]</sup>。冠心病在祖国医学中可归入心痹、胸痛等范围, 病位在心, 也可涉及肝、脾、肾; 兼有痰浊、血瘀、

气滞、寒凝等病变<sup>[2]</sup>。人饮食不节、身体虚弱、脾胃不运则生痰浊，浊郁结而成痰，痰瘀互结胸中则成胸痹<sup>[3]</sup>。

温胆汤来源于唐代《千金方》，为中医学经典方剂之一。该方由半夏(君药)、陈皮、竹茹、枳实、甘草、茯苓组成，有理气化痰、利胆合胃的功效，治疗由于痰瘀闭阻导致的心痹、胸痛等<sup>[4]</sup>。西医研究表明该方对冠心病有一定的治疗效果，能够改善心肌供血，使冠心病的症状得到缓解<sup>[5]</sup>。温胆汤中半夏具有抗心律失常、镇静催眠的作用<sup>[6]</sup>；陈皮具有良好的改善心脑血管疾病的作用<sup>[7]</sup>；茯苓具有可增强机体免疫功能的作用<sup>[8]</sup>；甘草具有拮抗乌头碱、哇巴因等药物引起的心律失常的作用，保护心肌收缩，具有明显的抗心肌缺血活性<sup>[9]</sup>。由此表明，本方各药物可从多方面治疗冠心病。

网络药理学是基于生物信息学、系统生物学、药理学等多个学科的技术和知识，构建药物的“活性成分-靶标-通路-疾病”网络，探索药物与疾病的关系，多层次地阐明药物的作用机制的一种科学方法，具有整体性、系统性的特点，为中医药的研究提供了新的视角，并被广泛运用<sup>[10]</sup>。本研究借助网络药理学，研究传统方剂温胆汤治疗冠心病的作用机制，从而为温胆汤进一步的药理学研究提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据库与软件

中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)；有机小分子生物活性数据库 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)；反向分子对接服务器(DRAR-CPI, <https://cpi.bio-x.cn/drar/>)，服务器以 Z'-score 表示活性成分与靶标的亲和力，规定 Z'-score < -0.5 时活性成分与靶标有潜在结合的可能性)；通用蛋白质数据库(UniProt, <http://www.uniprot.org/uploadlists/>)；人类基因数据库 GeneCards (<http://www.genecards.org/>)；在线《人类孟德尔遗传》数据库(OMIM, <http://omim.org/>)；网络拓扑属性分析软件 Cytoscape 3.6.0；蛋白互作平台 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)；分子对接服务器(<http://www.x-mol.com/>)；生物学信息注释数据库(DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>)；在线云平台 OmicShare 网站([www.omicshare.com/tools](http://www.omicshare.com/tools))，绘制通路信息图。

### 1.2 化学成分收集与筛选

分别以“半夏”“陈皮”“茯苓”“甘草”“枳实”作为关键词，通过 TCMSP 数据库进行检索，获取所有中药化学成分的相关信息，选取同时满足口服利用度(OB) > 30%，类药性(DL) > 0.18 两个条件的成分作为活性成分。OB 为口服药物的有效成分或活性基被吸收到达体循环并被吸收的速度与程度，OB 值越高表示药物的生物活性分子的类药性 DL 越好<sup>[11]</sup>。然后通过 Pubchem 检索出每一个活性成分的 3D 结构，以 .mol2 格式保存。

### 1.3 药物作用靶标及冠心病靶标相应基因的获取

将检索得到的药物活性成分的 .mol2 格式文件逐一上传至 DRAR-CPI 服务器，按照服务器推荐选取 Z'-score < -0.5 作为药物的预测靶标。通过 UniProt 数据库将得到的药物靶标编号(PDB ID 号)转换成 Genecards 数据库对应的基因名称(Gene name)。在 Genecards 数据库和 OMIM 数据库中输入关键词“Coronary heart disease”或“CAD”，收集与冠心病相关的靶标基因。最后各药物靶标与靶标进行比对，筛选出共同靶标基因，得到温胆汤治疗冠心病的靶点。

### 1.4 活性成分-冠心病靶标网络的构建

将半夏、陈皮、茯苓、甘草、枳实和竹茹的活性成分与冠心病作用靶标导入 Cytoscape 3.6.0 软件，构建其温胆汤的活性成分-冠心病靶标网络。在网络中，节点代表化合物、靶蛋白，边代表活性成分-靶点的相互作用。

### 1.5 靶蛋白相互作用网络构建

使用 STRING 数据库检索药物及冠心病潜在靶标，物种设为“Homo sapiens”(人类)，最低相互作用阈值设为中等置信度“medium confidence”0.4，其余参数保持默认设置，获取相互作用关系，并运用 Cytoscape 3.6.0 软件绘制其靶蛋白相互作用(PPI)网络，然后使用 Cytoscape 3.6.0 软件中的 Network Analyzer 进行网络分析，并根据连接度(Degree, PPI 网络中节点通过边的个数；连接度越大，该节点与其他节点联系就更密切，在网络中就越重要)调节节点的大小，绘制 PPI 网络图。

### 1.6 分子对接分析活性成分与靶蛋白的结合作用

分子对接是靶蛋白与药物活性成分通过能量、化学环境等相互识别的过程。基于“1.5”项下的 PPI 网络，筛选 Degree 值排名前 5 位的靶蛋白，导入分子对接服务器与半夏、陈皮、茯苓、甘草、枳实和竹茹的活性成分进行分子对接，并对分子对接结果的 Docking score 进行分析，预测、评价药物活性成分与靶蛋白之间的结合活性(当 Docking score 值 > 7.0 时，表示活性成分与靶蛋白结合能力较强，从而反映出预测结果的可靠性)。

### 1.7 基因本体生物过程与京都基因与基因组百科全书通路富集分析

将半夏、陈皮、茯苓、甘草、枳实和竹茹的作用靶标导入 DAVID 数据库，进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集和基因本体(Gene ontology, GO)生物过程富集分析。选取  $P < 0.01$  的生物过程和通路，并且按照富集基因数从大到小排序，选取排名前 20 的生物过程和通路，使用 OmicShare 网站绘制通路信息图。结合文献检索，筛选出治疗冠心病的可能通路，找出通路上的温胆汤治疗冠心病的相关靶标，并与药物相应的活性成分构建出“温胆汤活性成分-冠心病靶标-KEGG 通路”的多维网络关系图。

## 2 结果

### 2.1 温胆汤主要化学成分的收集

根据OB>30%, DL>0.18,筛选出147个主要活性成分。半夏13个,包括生物碱、葡萄糖苷和脂肪酸等;陈皮5个,包括黄酮、生物碱和挥发油等;茯苓15个,包括多糖、三萜和脂肪酸等;甘草92个,包括甘草多糖、甘草甜素和黄酮类等;枳实22个,包括黄酮、香豆素和生物碱等。温胆汤化学成分的基本信息见表1(本文筛选的活性成分较多,本表只列举部分,且由于化学成分名称过长,故以字母代替)。

表1 温胆汤部分化学成分的基本信息

Tab 1 General information of some chemical components of Wendan decoction

中药	活性成分名称	代替名称	
半夏	24-乙基胆甾醇-4-烯-3-酮	D1	
	10,13-二十碳二烯酸	D2	
	12,13-环氧-9-羟基-7,10-二烯二酸	D3	
	$\beta$ -D-核黄素	D4	
	3S,6S-3-(苄基)-6-(4-羟基苄基)哌啶-2,5-甾	D5	
	陈皮	5-7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苄基)-苯并二氢吡喃-4-酮	D6
		茯苓	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-二羟基-4,4,10,13,14-五甲基-2,3,5,6,12,15,16,17-八氢-1H-环戊二酸[a]菲-17-基]-5-异丙基-己基-5-烯酸
	曲美烯酸		D8
	7,9(11)-脱氢茯苓酸		D9
	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-二羟基-4,4,10,13,14-五甲基-2,3,5,6,12,15,16,17-八氢-1H-环戊二酸[a]菲-17-基]-5-异丙基-己基-5-烯酸		D10
	麦角甾-7,22-二烯-3- $\beta$ -醇		D11
	麦角甾醇过氧化物		D12
	(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-羟基-3-酮基-4,4,10,13,14-戊甲基-1,2,5,6,12,15,16,17-八氢环戊二酸[a]菲-17-基]-5-异丙基-己基-5-烯酸		D13
3-羟基-24-亚甲基-8-萘-21-甲酸	D14		
脱氢环氧丁酸	D15		
甘草	7-甲氧基-2-甲基异黄酮		D16
	(2S)-4-[4-羟基-3-(3-甲基丁基-2-烯基)-苄基]-8-二甲基-2,3-二氢吡喃[2,3-f]咯烯-4-酮	D17	
	(E)-1-(2,4-二羟基苄基)-3-(2,2-二甲基格代-6-基)丙基-2-烯-1-酮	D18	
	(2S)-6-(2,4-二羟基苄基)-2-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲氧基-2,3-二氢吡喃[3,2-g]咯烯-7-酮	D19	
	半乳异黄酮B	D20	
	菜豆异黄酮	D21	
	半乳糖苷	D22	
	8-(6-羟基-2-苯并呋喃)-2,2-二甲基-5-烯醇	D23	
	3-(2,4-二羟基苄基)-8-(1,1-二甲基丙基-2-烯基)-7-羟基-5-甲氧基香豆素	D24	
	甘草苷E	D25	
	3-(3,4-二羟基苄基)-5-7-二羟基-8-(3-甲基丁基-2-烯基)色酮	D26	
	5-7-二羟基-3-(4-甲氧基苄基)-8-(3-甲基丁基-2-烯基)色酮	D27	
	2-(3,4-二羟基苄基)-5-7-二羟基-6-(3-甲基丁基-2-烯基)色酮	D28	
	甘草黄酮B	D29	
	甘草黄酮	D30	
	(E)-3-(3,4-二羟基-5-(3-甲基丁基-2-烯基)苄基)-1-(2,4-二羟基苄基)丙基-2-烯-1-酮	D31	
	甘草吡喃香豆素	D32	
	3,22-二羟基-11-Ox- $\beta$ (12)-齐墩果酸-27a-甲氧基-29-甲酸	D33	
	1,3-二羟基-9-甲氧基-6-苯并呋喃[3,2-c]色酮	D34	
1,3-二羟基-8-9-二甲氧基-6-苯并呋喃[3,2-c]色酮	D35		
美迪紫檀素-3-O-葡萄糖苷	D36		
(2R)-7-羟基-2-(4-羟基苄基)苯并二氢吡喃-4-酮	D37		
(2S)-7-羟基-2-(4-羟基苄基)-8-(3-甲基丁基-2-烯基)-苯并二氢吡喃-4-酮	D38		
1-甲氧基去甲肾上腺素	D39		
3'-羟基-4'-邻甲基格列吡啶	D40		
3'-甲氧基光甘草定	D41		
2-[(3R)-8-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并(6,5-F)]-3-基-5-甲氧基苯酚	D42		

续表1

Continued tab 1

中药	活性成分名称	代替名称
	顺-二十碳-5-烯酸	D43
	6-异戊烯基雌二醇	D44
	7'2',4'-三羟基-5-甲氧基-3-芳基香豆素	D45
	7-乙酰氧基-2-甲基异黄酮	D46
	8-异戊烯基雌二醇	D47
	甘草黄酮A	D48
	甘草黄酮	D49
	18 $\alpha$ -羟基甘草次酸	D50
	脱氢糖醛酸C	D51
枳实	5,7,4'-三甲基芹菜素	D52
	异矢车菊素-7-芸香苷	D53
	栓翅芹内酯水合物	D54
	二十碳烯酸甲酯	D55
	新橙皮苷	D56
	黄酮酮	D57
	5-7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苄基)-4-酮	D58
	四甲氧基木犀草素	D59
	4[(2S,3R)-5-[(E)-3-羟基丙基-1-烯基]-7-甲氧基-3-甲基-2-羟基-3-二氢苯并呋喃-2-基]-2-甲氧基苯酚	D60

## 2.2 温胆汤作用靶标预测

通过DRAR-CPI服务器查找温胆汤147个活性成分的靶标,得到Z'-score $\geq$ 0.5的靶蛋白405个。在UniProt数据库中输入靶蛋白的PDB ID,获得405个基因靶标。将所得基因靶标与OMIM与Genecards数据库的冠心病相关基因作比对,筛选出可能与冠心病有关的靶基因143个。如载脂蛋白E(APOE)对应PDB ID为2XA6。

## 2.3 温胆汤活性成分-冠心病靶标网络构建

在Cytoscape 3.6.0软件中导入温胆汤的活性成分与冠心病作用靶标,构建活性成分-冠心病靶标网络图见图1(图中内圈六边形节点代表活性成分,如半夏的活性成分10,13-二十碳二烯酸(D2)等;外圈圆形节点代表作用靶标,如APOE等)。

如图1所示,此网络共包括290个节点,784个边。不同的节点代表温胆汤潜在的活性成分与作用靶标。图中温胆汤中多个靶标可对应相同的活性成分,一个靶标也可与不同的活性成分相对应,可见温胆汤治疗冠心病具有多成分、多靶标的特点。

## 2.4 靶蛋白PPI网络分析

将温胆汤可能与冠心病相关的143个靶蛋白导入STRING数据库获取的相互作用关系,使用Cytoscape 3.6.0绘制靶蛋白PPI网络图,靶蛋白PPI网络图见图2(图中英文缩写为靶基因名称,如ALB表示是白蛋白)。

如图2所示,此网络共包括143个节点,429个边,图中degree值越大则节点越大,结果提示温胆汤治疗冠心病的靶标中Degree值排名前5的靶蛋白为ALB、APOE、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、C反应蛋白(CRP)。

## 2.5 分子对接分析结果

Degree值越大表示靶蛋白在温胆汤治疗冠心病中

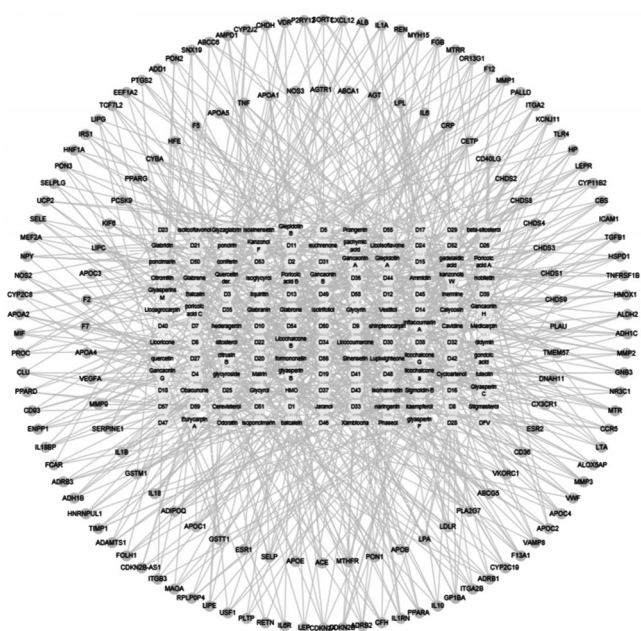


图1 温胆汤活性成分-冠心病靶标网络图

Fig 1 Target network of active components-coronary heart disease of Wendan decoction

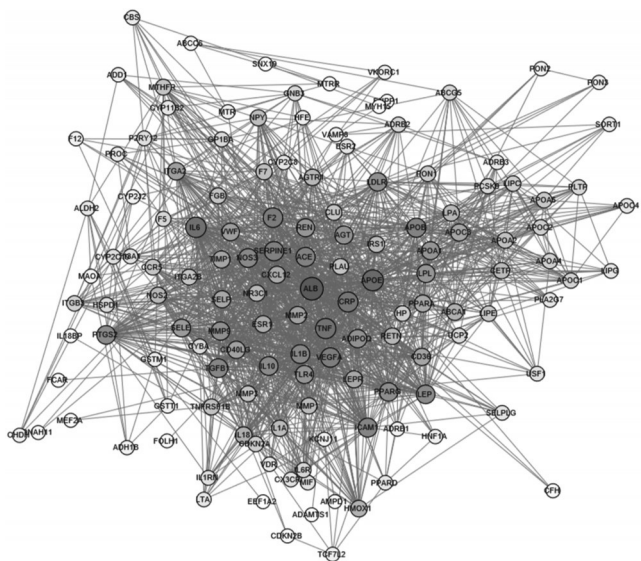


图2 温胆汤靶蛋白PPI网络

Fig 2 PPI network of Wendan decoction

具有重要作用。本文选取PPI网络中Degree值排名前5的关键靶蛋白ALB、APOE、IL-6、TNF、CRP与活性成分进行分子对接验证。靶蛋白与温胆汤147个活性成分的对接结果详见图3。

如图3所示,横坐标代表不同Docking score值分区,纵坐标代表5个靶蛋白靶标分别对应的活性成分的数量。结果有99个分子对接Docking score值>7.0,其中ALB 13个、APOE 26个、IL-6 18个、TNF 24个、CRP 18个,由此说明温胆汤的活性成分与靶蛋白的结合能力较强。

## 2.6 GO生物过程和KEGG代谢通路富集分析

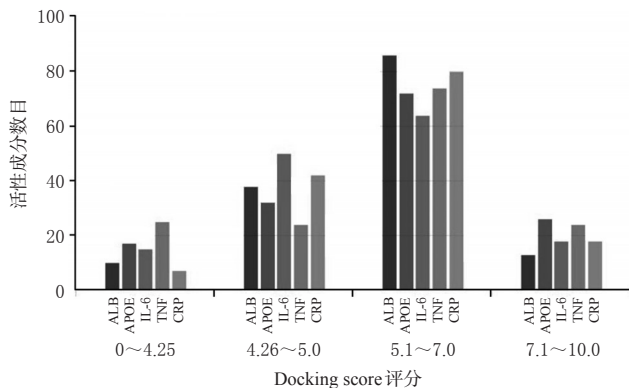


图3 靶蛋白与温胆汤活性成分的分子对接结果

Fig 3 Molecular docking results of target proteins and active components of Wendan decoction

以 $P < 0.01$ 为阈值筛选排名前20的GO生物过程和KEGG代谢通路。温胆汤治疗冠心病GO生物过程见图4,温胆汤治疗冠心病KEGG代谢通路见图5。

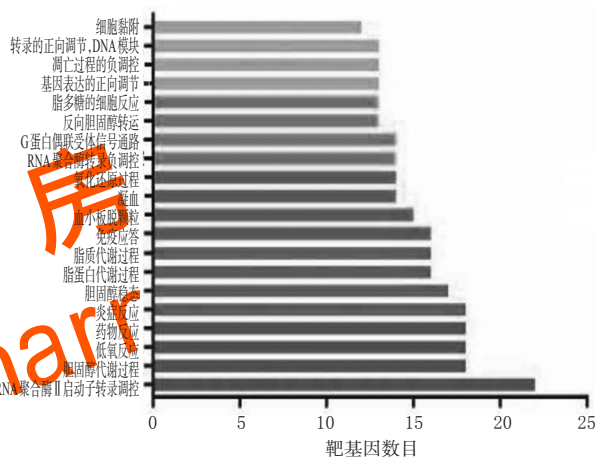


图4 温胆汤治疗冠心病的GO生物过程

Fig 4 GO biological process of Wendan decoction in the treatment of coronary heart disease

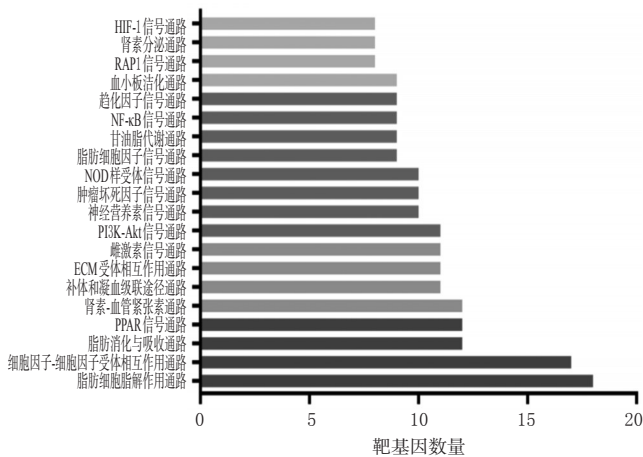


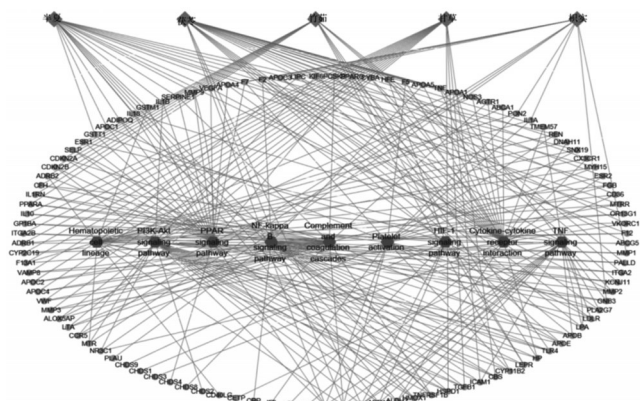
图5 温胆汤治疗冠心病的KEGG代谢通路富集

Fig 5 KEGG metabolism pathway enrichment of Wendan decoction in the treatment of coronary heart disease

由图4、图5可知,温胆汤治疗冠心病GO生物过程有RNA聚合酶II启动子转录调控、胆固醇代谢过程、低氧反应、药物反应、炎症反应等;温胆汤治疗冠心病KEGG代谢通路有脂肪细胞脂解作用通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用通路、脂肪消化与吸收通路、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路、肾素-血管紧张素、NF- $\kappa$ B信号通路、PI3K-Akt信号通路等。

## 2.7 温胆汤活性成分-冠心病靶标-KEGG通路网络构建

通过阅读文献从排名前20的KEGG代谢通路中选出可能与冠心病相关的通路,并将其与温胆汤的活性成分、冠心病靶标构建“温胆汤活性成分-冠心病靶标-KEGG通路”的多维网络图,见图6。结果表明,温胆汤治疗冠心病的过程涉及多个活性成分、靶标及通路。



注:图中菱形代表药物,如半夏;圆点代表靶标,如ALB;六边形代表通路,如PPAR信号通路

Note: the diamond represents a drug, such as *Pinellia ternate*; the dot represents a target, such as ALB; the hexagon represents a pathway, such as the PPAR signaling pathway

图6 温胆汤活性成分-CAD靶标-KEGG通路网络图

Fig 6 Active component-CAD target-KEGG pathway network of Wendan decoction

## 3 讨论

温胆汤的应用范围广泛,在神经精神系统、消化系统、心血管系统和呼吸系统等疾病中均有良好疗效<sup>[4]</sup>。近年来,温胆汤在心血管系统疾病的应用十分广泛,取得了明显的治疗效果,尤其是在冠心病上。有文献荟萃分析结果显示,温胆汤加减联合西医常规治疗比单纯的西医常规治疗冠心病效果更好<sup>[12]</sup>。中医学认为,本虚标实为冠心病固有的病理性质,其中以气虚、阴伤、阳衰为本,以瘀血、痰浊、寒凝、气滞为标。临床辨证论治,属痰热扰心者用温胆汤治疗。此方凉温并用,不寒不燥;化痰与理气并用,气顺痰消,可使痰热去而心脉通。现有研究表明,温胆汤的类方黄连温胆汤具有降低血脂、减小主动脉斑块面积与抑制动脉粥样硬化病程进展的作用<sup>[13]</sup>,这在某一程度上大大降低了冠心病的发病的危险因素。但由于中药方剂具有多成分、多靶点、多途径的

特征<sup>[14]</sup>,作用机制复杂多样,温胆汤治疗冠心病的具体作用机制至今尚未完全明了。

本研究借助网络药理学,对传统中医方剂温胆汤治疗冠心病的作用机制进行探索。经药物化学成分分析,共收集到温胆汤治疗冠心病的活性成分147个,如生物碱、葡萄糖苷、脂肪酸、黄酮类、三萜类、脂肪酸、甘草多糖、甘草甜素、香豆素类等;筛选出与冠心病相关的作用靶标143个;提示温胆汤治疗冠心病具有多成分、多靶标的特点。PPI网络呈现出温胆汤治疗冠心病的各蛋白靶标之间关系密切,提示其作用机制复杂多样,非单一蛋白靶标作用而成。分子对接结果也显示温胆汤的活性成分与关键靶标之间结合能力良好,说明本研究数据及结果准确度较高,在此基础上进行网络分析结果可信度较高,具有参考价值。PPI网络中排名前5的靶蛋白有APOE、IL-6、TNF等,表明温胆汤治疗冠心病可能与调节脂质代谢、降低炎症反应有关。GO生物过程和KEGG代谢通路富集分析结果显示,温胆汤治疗冠心病涉及脂肪细胞脂解作用通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用通路、NF- $\kappa$ B信号通路、PI3K-Akt信号通路等。临床研究表明,NF- $\kappa$ B信号通路的活化可加速急性冠状动脉综合征的进程<sup>[15]</sup>。PI3K-Akt通路对冠心病的发生发展有特殊作用,可通过调节心肌细胞凋亡、血管内皮再生、物质代谢、炎症反应影响冠心病的发展进程<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,温胆汤治疗冠心病与NF- $\kappa$ B、PI3K-Akt信号通路相关。

本研究结果表明,温胆汤治疗冠心病的过程涉及了多个活性成分、靶标及通路,与中医药治疗疾病多成分-多靶标-多通路的作用特点相符合;同时,本研究也可作为一种分子机制的预测探讨,为进一步研究温胆汤治疗冠心病的作用机制提供思路和参考。

## 参考文献

- [1] 王欣琛.冠心病的危险因素及二级预防策略[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(11):1303-1304.
- [2] 唐明,周景想,李洁.冠心病证素研究现状[J].中华中医药学刊,2010,28(2):380-382.
- [3] 于俏,吴焕林,邓铁涛调脾养心法治疗冠心病[J].四川中医,2011,29(10):12-13.
- [4] 江玲.温胆汤临床应用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(1):208-211.
- [5] 李官红,李平,王飞,等.温胆汤及其类方治疗冠心病的研究[J].世界中西医结合杂志,2010,5(3):259-262.
- [6] 姚军强.半夏的药理作用及其临床配伍运用[J].中医研究,2013,26(2):3-5.
- [7] 俞静静,苏洁,吕圭源.陈皮抗心脑血管疾病相关药理研究进展[J].中草药,2016,47(17):3127-3132.
- [8] 刁铁成.茯苓药理作用的初步研究[J].中医临床研究,2015,7(8):23-24.

# 苏格木勒-3汤水提物对小鼠镇静、催眠及失眠模型大鼠催眠的作用机制研究<sup>△</sup>

韩金美\*,王树梅,萨础拉<sup>#</sup>(内蒙古医科大学蒙医药学院,呼和浩特 010110)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3232-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.14

**摘要** 目的:研究苏格木勒-3汤水提物对小鼠镇静、催眠及对失眠模型大鼠催眠的作用机制。方法:将小鼠随机分为空白组(生理盐水,2 mL/100 g)、阳性对照组(阿普唑仑,0.15 mg/kg)和苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组(90.0、45.0 mg/kg,以生药量计,下同),每组12只,各组小鼠每天灌胃给药1次,连续给药5 d,观察小鼠自主活动(活动时间和站立次数)变化及在戊巴比妥钠催眠剂量下(50 mg/kg)对小鼠入睡潜伏期和睡眠持续时间的影响。采用腹腔注射氯苯丙氨酸建立大鼠失眠模型,将成模大鼠随机分为模型组(生理盐水,2 mL/100 g)、阳性对照组(阿普唑仑,0.09 mg/kg)和苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组(108.0、54.0 mg/kg),每组10只,并另取10只正常大鼠作为空白组(生理盐水,2 mL/100 g),各组大鼠每天灌胃给药1次,连续给药7 d后处死;采用酶联免疫吸附法检测各组大鼠脑组织内5-羟色胺(5-HT)、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的含量。结果:在镇静、催眠实验中,与空白组比较,其余各组小鼠活动时间和站立次数均显著减少( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );苏格木勒-3汤水提物高剂量组和阳性对照组小鼠入睡潜伏期均显著缩短( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),苏格木勒-3汤水提物高剂量组小鼠睡眠持续时间显著延长( $P<0.05$ )。在催眠作用机制实验中,与空白组比较,模型组大鼠脑组织内5-HT及GABA、SOD含量显著降低( $P<0.05$ ),IL-1 $\beta$ 、MDA含量显著增加( $P<0.05$ )。与模型组比较,阳性对照组和苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组大鼠脑组织内5-HT含量显著增加( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );苏格木勒-3汤水提物高剂量组、阳性对照组大鼠脑组织内GABA、SOD含量显著增加( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),苏格木勒-3汤水提物高、低剂量组IL-1 $\beta$ 含量显著降低( $P<0.05$ ),其余指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:苏格木勒-3汤水提物具有较好的镇静、催眠作用,其催眠作用机制可能与中枢神经递质5-HT、GABA及细胞因子IL-1 $\beta$ 水平有关。

**关键词** 苏格木勒-3汤;水提物;失眠;镇静;催眠;大鼠;小鼠

## Study on the Mechanism of Sedative and Hypnotic Effects of Water Extract of Sugmel-3 Decoction on Mice and Hypnotic Activity in Insomnia Model Rats

HAN Jinmei, WANG Shumei, Sachula (School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the hypnotic and sedative effects of water extract of Sugmel-3 decoction on mice and its effects on insomnia of insomnia model rats. METHODS: The mice were randomly divided into blank group (normal saline, 2 mL/100 g), positive control group (alprazolam, 0.15 mg/kg), water extract of Sugmel-3 decoction high-dose and low-dose groups

- [9] 张玉龙,王梦月,杨静玉,等.炙甘草化学成分及药理作用研究进展[J].上海中医药大学学报,2015,29(3):99-102.
- [10] 许海玉,杨洪军.整合药理学:中药现代研究新模式[J].中国中药杂志,2014,39(3):357-362.
- [11] 宗阳,孙明明,乐音子,等.基于网络药理学探讨白术-枳实药对治疗慢性传输型便秘的作用机制[J].中国药房,2018,29(13):1798-1802.
- [12] 赵志玥,张明雪,邹宏,等.温胆汤加减方治疗冠心病Meta分析[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(4):97-103.
- [13] 燕珊,陈群,王剑,等.黄连温胆汤对ApoE基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响[J].上海中医药大学学报,2014,28(5):61-65.
- [14] 刘志华,孙晓波.网络药理学:中医药现代化的新机遇[J].药学学报,2012,47(6):696-703.
- [15] 于泽胜,李沛纯,姚璐,等.基于NF- $\kappa$ B信号转导通路的中医药干预冠心病研究进展[J].中草药,2016,47(9):1614-1618.
- [16] 潘晔,殷佳,蔡雪朦,等.基于PI3K/Akt信号通路探讨中医药治疗冠心病的研究进展[J].中草药,2017,48(19):4100-4104.

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81560705)

\* 硕士研究生。研究方向:中蒙药药效物质基础研究及质量控制。电话:0417-6657613。E-mail:1508020085@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:副教授,博士。研究方向:中蒙药药效物质基础研究及质量控制。电话:0417-6657613。E-mail:haisachula@126.com

(收稿日期:2018-07-03 修回日期:2018-10-23)

(编辑:唐晓莲)