

# 采用网络药理学研究黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭的作用机制<sup>△</sup>

刘妍<sup>1\*</sup>, 谢铨子<sup>2</sup>, 张璐<sup>2</sup>, 纪树亮<sup>2</sup>, 孙伟鹏<sup>2</sup>, 王艳春<sup>1</sup>, 焦长俊<sup>1</sup>, 王景霞<sup>3</sup>, 吴伟<sup>4#</sup> (1.航空总医院药学部, 北京 100012; 2.广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 3.北京中医药大学中医学院中药教研室, 北京 100029; 4.广州中医药大学第一附属医院心血管科, 广州 510405)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)11-1513-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.11.15

**摘要** 目的:探索黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭的可能作用机制。方法:采用网络药理学方法。基于类药性和口服生物利用度,通过中药系统药理学数据库分析平台、GeneCards和OMIM数据库、反向分子对接服务器,筛选出黄芪-葶苈子药对治疗慢性心力衰竭的活性成分,并预测其作用靶标;采用Cytoscape 3.6.0软件绘制出黄芪-葶苈子药对的活性成分-慢性心力衰竭作用靶标网络;通过STRING数据库制作靶标相互作用网络,筛选连接度排名前5的靶标,在分子对接服务器中进行分子对接;最后在生物学信息注释数据库中进行基因本体(GO)生物过程分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。结果:本研究共预测得到28个活性成分,其中黄芪20个、葶苈子12个,包括山柰酚、槲皮素等,有4个成分为二者共有;得到活性成分的作用靶标92个,包括热休克蛋白90 $\alpha$ (HSP90AA1)、酪氨酸蛋白激酶SRC基因等;GO生物过程结果显示与线粒体电子传递、线粒体内膜、胞质溶胶、胞外体、线粒体基质、药物反应等相关,KEGG通路富集分析结果显示主要涉及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、转化生长因子(TGF)信号通路、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)信号通路、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路、蛋白激酶B信号通路、细胞外信号调节激酶1(EPK1)信号通路、核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路等方面。结论:黄芪-葶苈子药对可通过上述HSP90AA1、SRC等多靶点及线粒体电子传递、MAPK信号通路等多通路来治疗慢性心力衰竭;本研究为进一步深入探讨该药对作用的物质基础以及作用机制提供了参考。

**关键词** 黄芪-葶苈子;药对;心力衰竭;作用机制;网络药理学

## Study on the Mechanism of “*Astragalus membranaceus-Draba nemorosa*” Couplet Medicine for Heart Failure Based on Network Pharmacology

LIU Yan<sup>1</sup>, XIE Yizi<sup>2</sup>, ZHANG Lu<sup>2</sup>, JI Shuliang<sup>2</sup>, SUN Weipeng<sup>2</sup>, WANG Yanchun<sup>1</sup>, JIAO Changjun<sup>1</sup>, WANG Jingxia<sup>3</sup>, WU Wei<sup>4</sup> (1.Dept. of Pharmacy, General Hospital of Aviation, Beijing 100012, China; 2.The First Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3.Teaching and Research Section of TCM, College of TCM, Beijing University of TCM, Beijing 100029, China; 4.Dept. of Cardiovascular Disease, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore potential mechanism of “*Astragalus membranaceus-Draba nemorosa*” couplet medicine for heart failure. METHODS: By network pharmacology, based on drug-like and oral bioavailability, the active components of “*A. membranaceus-D. nemorosa*” for chronic heart failure were screened and the targets of treating chronic heart failure were predicted by using TCMSp, GeneCards database, OMIM database and DRAR-CPI. The active component-chronic heart failure target network was established by Cytoscape 3.6.0 software. The protein-protein interaction network was constructed by utilizing STRING database. Then top 5 targets in the list of connectivity were screened and performed a molecular docking in molecular docking server. Finally, GO bioprocess analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed in DAVID database. RESULTS: The study predicted 28 active components in total, including 20 *A. membranaceus* and 12 *D. nemorosa*, such as kaempferol and quercetin, there were four components in common. Totally 92 target gene of active components were obtained, including heat shock protein 90 $\alpha$  (HSP90AA1), tyrosine protein kinase SRC gene, etc. Results of GO bioprocess analysis showed an association with mitochondrial electron transport, mitochondrial intima, cytoplasmic sol, extracellular body, mitochondrial matrix and drug response. KEGG pathway enrichment analysis showed a link with MAPK signal pathway, TGF signal pathway, PI3K signal pathway, cAMP signal pathway, protein kinase B signal pathway, EPK1 signal pathway and NF- $\kappa$ B signal pathway. CONCLUSIONS: “*A. membranaceus-D. nemorosa*” couplet medicine exerts therapeutic effects on heart failure from multiple targets as HSP90AA1, SRC and mitochondrial

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81673923); 国家中医药行业科研专项(No.201407001-6A); 广东省省级科技计划项目(No.2014A020221071)

\* 主管中药师, 博士。研究方向: 中药临床应用。E-mail: liuyan@163.com

# 通信作者: 教授, 博士。研究方向: 心脏疾病的中西医治疗。E-mail: 1071690248@qq.com

electron transport and MAPK signaling pathway. The study can provide reference for further researches on its material basis and mechanism.

**KEYWORDS** *Astragalus membranaceus-Draba nemorosa*; Couplet medicine; Heart failure; Mechanism; Network pharmacology

心力衰竭为各种心脏病严重的终末阶段<sup>[1]</sup>,是由于心脏的结构或功能异常,不能将静脉回心血量充分排出心脏,从而导致的一种心脏循环障碍症候群。目前,我国住院心力衰竭患者病死率为5.3%,且发病率呈逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。心力衰竭归属于中医中“心衰”“心悸”“怔忡”等范畴,其多因气血阴阳虚衰、脏腑功能失调导致,而心失所养、心血不运,则血脉瘀滞甚至血瘀水停。本病不仅对患者的生活质量和功能状况都造成了严重影响<sup>[3]</sup>,而且还带来了沉重的经济负担。

有研究<sup>[4]</sup>整理了古代方剂中治疗心力衰竭的药对,其中出现频率最高的药对为“黄芪-葶苈子”。黄芪有补中益气、利尿消肿之功,葶苈子可消痰平喘、利肺消肿,两者合用可补气温阳、利水消肿<sup>[4]</sup>。现代药理研究表明,黄芪有增强心肌收缩功能,对心肌有明显的保护作用<sup>[5]</sup>;葶苈子有明显抗心力衰竭作用,可能与改善体内氧化应激状态等有关<sup>[6]</sup>。但是,现代相关研究缺乏关于“黄芪-葶苈子”这一药对的中药药理学研究及整体药理学机制研究。阐明药对中药物的药理机制,有利于更好地了解方剂作用机制,明确其内在规律。

中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)是以中医药大数据为基础,融合多个学科,采用“整体与局部”“体内 ADME (Absorption, distribution, metabolism, excretion)过程与活性评价”“体外与体内”等多层次、多环节进行整合研究的一个平台<sup>[7-8]</sup>。其通过建立“中药方剂-化学成分-作用靶标-疾病靶标”多维度关联的有效工具,能够有效揭示中药药效物质基础及其分子机制,为支持传承中医传统思维和名医经验及为中医药的临床药对使用提供依据。

本研究借助网络药理学,探讨黄芪-葶苈子这一药对的药效物质基础及分子机制,构建其治疗心力衰竭的分子机制及药理网络,为系统化研究这一药对,并将其更好地运用于临床提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据库与软件来源

TCMSP (<http://ibts.hk-bu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>);通用蛋白质数据库(UniProt, <http://www.uniprot.org/uploadlists/>);有机小分子生物活性数据库(Pubchem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>);在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <http://omim.org/>);人类基因数据库(GeneCards, <http://www.genecards.org/>);生物学信息注释数据库(DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>);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>);反向分子对接服务器(DRAR-CPI, <https://cpi.bio-x.cn/drar/>,将活性成分与靶标的亲和力表示为 $Z'$ -score,当 $Z'$ -score $<-0.5$ 时,表明活性成分与靶标有潜在的结合可能性);在线云平台OmicShare网站(<http://www.omicshare.com/tools>);网络拓拓扑属性分析软件Cytoscape 3.6.0(<http://www.gnu.org/licenses/lgpl-2.1.html>)。

### 1.2 化学成分的收集与筛选

在TCMSP中,以“黄芪”“葶苈子”为关键词,检索获取相关中药化学成分信息,以类药性(DL) $>0.18$ 、口服生物利用度(OB) $>30\%$ 为条件对化学成分进行筛选,获取活性成分。OB代表口服药物的活性基或有效成分到达体循环并被吸收的程度和速度,OB数值越高代表药物生物活性分子的DL越好<sup>[9]</sup>。然后在Pubchem中检索获得每个活性成分对应的3D结构,保存为.mol2格式。

### 1.3 药物作用靶标与心力衰竭靶标的获取

将上述药物活性成分的.mol2格式文件导入DRAR-CPI,以服务器推荐的 $Z'$ -score $<-0.5$ 为条件,筛选出药物作用靶标;并在数据库UniProt中将所得药物作用靶标编号(即PDB ID号)转为与GeneCards数据库相匹配的基因名称(即Gene name)。通过输入关键词“Heart failure”,在数据库OMIM与GeneCards中收集心力衰竭靶标。最后将各个药物作用靶标与疾病靶标作比对,筛出二者的共同靶标,得到黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭的靶标。

### 1.4 活性成分-心力衰竭靶标网络的构建

将黄芪、葶苈子的活性成分与心力衰竭靶标上传到Cytoscape 3.6.0软件中,构建药物活性成分-心力衰竭靶标网络。网络中的节点表示靶标或化合物,而边则表示活性成分与心力衰竭靶标之间的相互作用。

### 1.5 靶标间相互作用网络的构建

在STRING数据库中检索黄芪、葶苈子及心力衰竭的潜在靶标,物种设置为“Homo sapiens(人类)”,最低相互作用阈值设置为“Medium confidence(中等置信度)”0.4,其余参数作默认设置处理,获得靶标的相互作用关系。再通过Cytoscape 3.6.0软件制作出靶标相互作用网络(PPI),并使用其中的Network Analyzer作网络分析,根据连接度调节网络中节点的大小,制作出PPI网络。连接度即Degree,是指PPI网络里节点所通过的边的个数。Degree值越大代表此节点与其他节点的关系更紧密,在网络中地位越重要。

### 1.6 分子对接

分子对接是指药物活性成分与靶标通过化学环境、能量等途径进行相互识别的过程。在所得PPI网络基础上,筛出Degree值排名(由高到低)前5的靶标,上传至分子对接服务器中和黄芪、葶苈子的活性成分进行对接,分析对接结果Docking score值,评估药物活性成分与靶标二者的结合活性。Docking score>5.0,则代表药物活性成分和靶标的结合能力较强,据此反映研究预测结果的可靠程度。

### 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

在数据库DAVID中导入黄芪、葶苈子的作用靶标,进行基因本体(Gene ontology, GO)生物过程分析、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。将 $P<0.01$ 的生物过程与通路筛出,再按富集基因数从大到小排序,获得前20个基因,在OmicShare网站中制作出通路信息图。参考现有研究,筛选出与心力衰竭治疗相关的可能通路,并获得通路对应的靶标,与药物相应的活性成分构建“药物-靶标-通路”多维网络图<sup>[9]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 黄芪-葶苈子药对的药物作用靶标预测及分析

以 $OB>30\%$ 、 $DL>0.18$ 为筛选条件,共筛选出32个主要活性成分。其中黄芪20个,包括黄芪多糖类、皂苷类、黄酮类及醇类等;葶苈子12个,包括黄酮类、醇类和苷类等。黄芪-葶苈子药对的部分化学成分的基本信息见表1。

### 2.2 黄芪-葶苈子药对的作用靶标预测

将黄芪-葶苈子药对的28个活性成分(其中重复4个)靶标输入DRAR-CPI进行匹配,共有405个靶标符合 $Z'$ -score $<-0.5$ 的条件;将该类靶标输入UniProt数据库后获得相同数目基因靶标。将所有的基因靶标与数据库OMIM和GeneCards中涉及心力衰竭的基因进行匹配对比,最终获得可能与心力衰竭有关的靶标92个。如热休克蛋白90 $\alpha$ 基因(HSP90AA1基因)、酪氨酸蛋白激酶SRC基因、人源全长重组蛋白基因(PRKAA2基因)、丝裂原活化蛋白激酶3基因(MAPK3基因)、核转录因子 $\kappa$ B基因(NF- $\kappa$ B基因)。

### 2.3 黄芪-葶苈子药对的活性成分-心力衰竭靶标网络构建

黄芪-葶苈子药对的活性成分-心力衰竭靶标网络图见图1。

由图1可见,此网络共包括124个节点、367个边。节点分别表示黄芪-葶苈子药对潜在的活性成分与作用靶标。而图中黄芪-葶苈子药对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,

可见黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭具有多成分、多靶标的特点。

表1 黄芪-葶苈子药对的部分化学成分的基本信息  
Tab 1 General information of some chemical components of *A. membranaceus*-*D. nemorosa* couplet medicine

| 中药  | 活性成分名称   | 替代名称 |
|-----|--|------|
| 黄芪  | 丁子香酚   | D1   |
|     | 梔子醇  | D2   |
|     | 常春藤皂苷元   | D3   |
|     | (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-[(2R,5S)-5-丙烷-2-基-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十二氢化-1H-环戊二烯-3-醇 | D4   |
|     | 异鼠李素   | D5   |
|     | 3,9-二甲基尼索林   | D6   |
|     | 5'-羟基-鼠尾草醇-2',5'-二-O-葡萄糖苷7-O-甲基异琥珀酰氨醇  | D7   |
|     | 7-O-甲基异麦芽糖醇  | D8   |
|     | 9,10-双氧翼龙脑-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷  | D9   |
|     | (6aR,11aR)-9,10-二甲氧基-6a,11a-二氢-6H-苯并呋喃[3,2-c]咯-3-醇   | D10  |
|     | 联苯双酯   | D11  |
|     | 芒柄花黄素  | D12  |
|     | 二氢异黄酮  | D13  |
|     | 毛蕊异黄酮  | D14  |
|     | 山柰酚  | D15  |
|     | 黄酮酸  | D16  |
|     | (3R)-3-(2-羟基-3,4-二甲氧基苯基)咯-7-醇  | D17  |
|     | 异琥珀酰氨甘油-7,2'-二-O-葡萄糖苷  | D18  |
|     | 1,7-二羟基-3,9-二甲氧基翼状碳烯   | D19  |
|     | 槲皮素  | D20  |
| 葶苈子 | 11,14-二十二烯酸  | D21  |
|     | 常春藤皂苷元   | D3   |
|     | 异鼠李素   | D5   |
|     | $\beta$ -谷甾醇   | D22  |
|     | $\kappa$ -硫基苷  | D23  |
|     | 芥子酸  | D24  |
|     | 赤藓糖苷   | D25  |
|     | 巨细胞毒素  | D26  |
|     | 伊夫二苷   | D27  |
|     | 二异己烯酸  | D28  |
|     | 山柰酚  | D15  |
|     | 槲皮素  | D20  |

### 2.4 靶标PPI网络分析

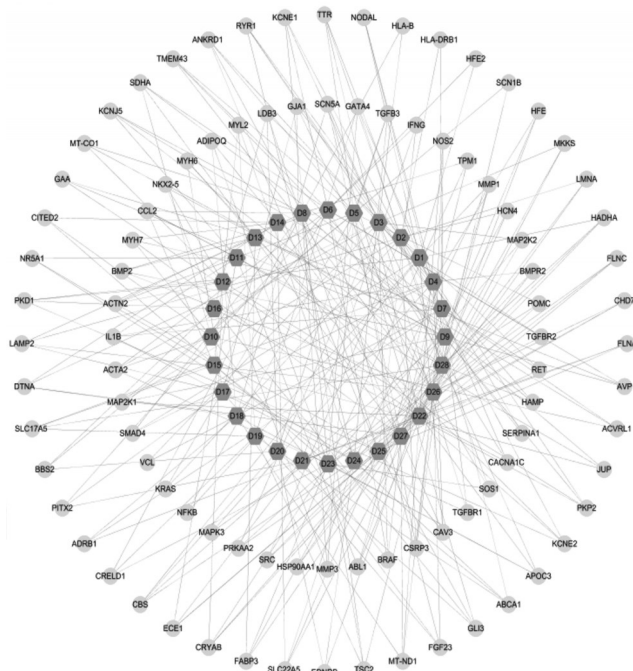
黄芪-葶苈子药对的靶标PPI网络图见图2。

由图2可见,此网络涵括92个节点、377个边,其中图中Degree值越大则节点越大,结果提示黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭的靶标中Degree值排名前5的靶标为HSP90AA1、SRC、PRKAA2、MAPK3、NF- $\kappa$ B。

### 2.5 分子对接分析结果

将PPI网络中Degree值排名前5的关键靶标HSP90AA1、SRC、PRKAA2、MAPK3、NF- $\kappa$ B与活性成分进行分子对接来进行验证,结果详见图3。

由图3可见,共有72个分子对接后的Docking score值 $>5.0$ ,其中HSP90AA1有14个、SRC有18个、PRKAA2有16个、MAPK3有8个、NF- $\kappa$ B有16个,由此说明黄芪-葶苈子药对的活性成分与靶标的结合能力较强。



注:六边形代表活性成分,如D22;圆形代表作用靶标,如HCN4  
Note: hexagon represents active component, such as D22; round represents target, such as HCN4

图1 黄芪-葶苈子药对活性成分-心力衰竭靶标网络图  
Fig 1 Target network of active components-heart failure target of *A. membranaceus*-*D. nemorosa* couplet medicine

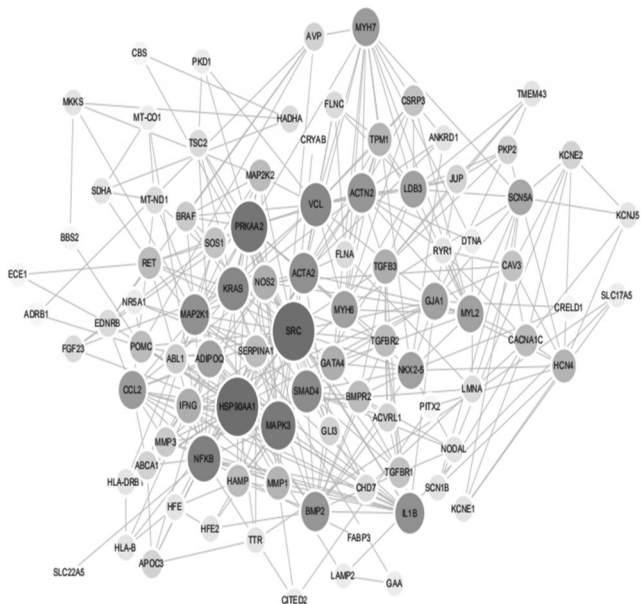


图2 黄芪-葶苈子药对靶标PPI网络图

Fig 2 PPI network of *A. membranaceus*-*D. nemorosa* couplet medicine

## 2.6 GO生物过程和KEGG通路富集分析

活性成分对应靶标的GO和KEGG通路富集分析结果分别见图4、图5。

由图4、图5显示,黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭

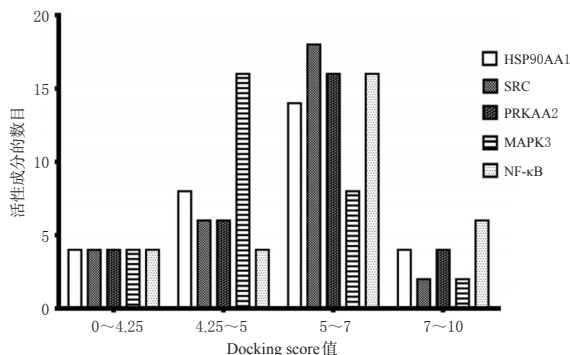


图3 分子对接图

Fig 3 The diagram of molecular docking

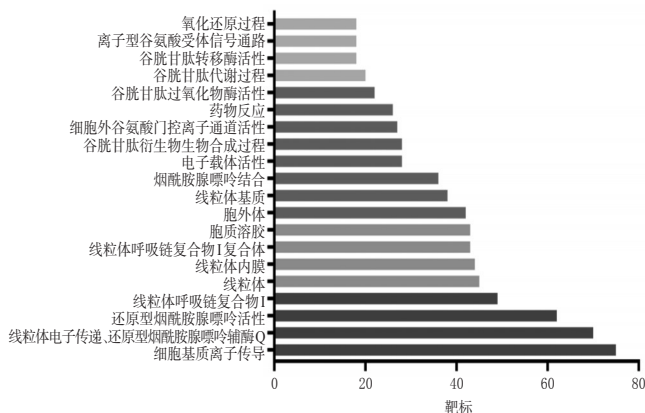


图4 活性成分对应靶标的GO生物过程分析

Fig 4 GO bioprocess analysis for active component related targets

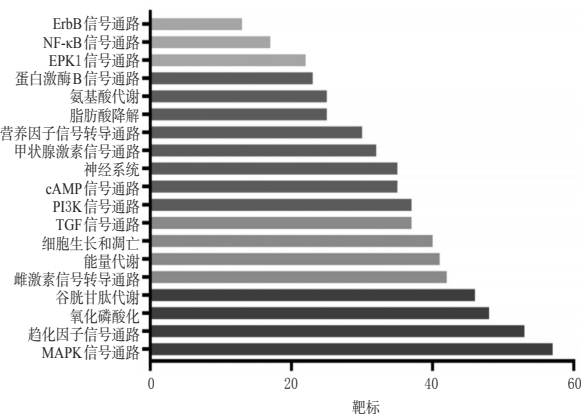


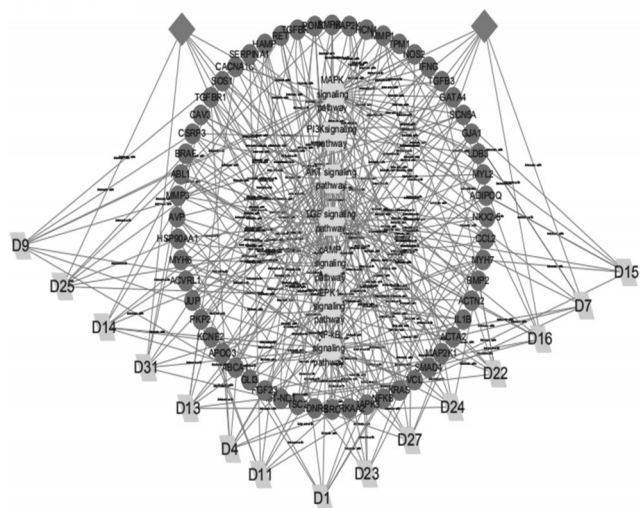
图5 活性成分对应靶标的KEGG通路富集分析

Fig 5 KEGG pathway enrichment analysis of active component related targets

GO生物过程存在细胞基质离子传导、线粒体电子传递、线粒体内膜、胞质溶胶、胞外体、线粒体基质、药物反应、谷胱甘肽代谢过程,离子型谷氨酸受体信号通路、氧化还原过程等多个条目等;黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭KEGG富集通路有MAPK信号通路、转化生长因子(TGF)信号通路、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)信号通路、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路、蛋白激酶B信号通路、细胞外信号调节激酶1(EPK1)信号通路、NF-κB信号通路等。

## 2.7 黄芪-葶苈子药对的活性成分-心力衰竭靶标-KEGG通路网络构建

黄芪-葶苈子药对的活性成分-心力衰竭靶标-KEGG通路的多维网络图见图6。



注:图中正方形代表药物,如黄芪;菱形代表活性成分,如D1;六边形代表通路,如MAPK信号通路;圆形代表靶标,如HSP90AA1

Note: the squares represents a drug, such as Astragal Radix; the rhombus represents active ingredient, such as D1; hexagon represents pathway, such as the MAPK signaling pathway; round represents the target, such as HSP90AA1

图6 黄芪-葶苈子药对的活性成分-心力衰竭靶标-KEGG通路网络图

Fig 6 Active component-heart failure target-KEGG pathway network of *A. membranaceus*-*D. nemorosa* couplet medicine

由图6可见,黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭是一个涉及多个活性成分、靶标及通路的过程。主要活性成分有黄芪中的黄酮类、皂苷类及醇类等,葶苈子中的黄酮类、醇类及苷类,主要靶标有HSP90AA1、SRC、PRKAA2、MAPK3、NF- $\kappa$ B等;通路主要涉及MAPK信号通路、TGF信号通路、PI3K信号通路、蛋白激酶B信号通路、cAMP信号通路、EPK1信号通路、NF- $\kappa$ B信号通路。

### 3 讨论

中医对心力衰竭的病因病机的认识历史悠久,治疗效果明显。根据中医辨证论治原则,临床上心力衰竭的证型多以气虚水停为主,当治以益气利水,黄芪-葶苈子为此治法的有效药对之一<sup>[4]</sup>,黄芪味甘而性微温,功善益气升阳、利水消肿;葶苈子味甘苦而性大寒,功善行水消肿、泻肺平喘。黄芪与葶苈子同用,可助黄芪补气利水之力,且利水而不伤正,又可在泻肺之邪的同时,补肺之气。尽管黄芪、葶苈子单味药的现代研究已对其作用做出初步探索,如黄芪的有效成分黄芪多糖可能通过激活慢性心衰大鼠的腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)相关通路来促进心肌对游离脂肪酸(FFA)的摄取利用,进而改

善慢性心力衰竭<sup>[10-11]</sup>;黄芪甲苷可抑制慢性心力衰竭大鼠的心肌纤维化,其机制可能是以下调6-磷酸果糖激酶1(PFK1)、上调长链酰基辅酶A脱氢酶(LCAD)、纠正能量代谢异常来实现的<sup>[12]</sup>,PFK1是糖酵解过程的主要限速酶,是糖酵解过程中的主要调节点,而LCAD是线粒体脂肪酸 $\beta$ 氧化过程的关键酶;葶苈子水提液可以抑制实验动物的心肌肥大、心室重构,这可能与交感神经系统兴奋性地抑制、血管紧张素II(Ang II)等神经内分泌因子激活过程的抑制相关<sup>[13]</sup>。但是这两味药物研究结果的相加无法等同于药对的作用机制,黄芪-葶苈子药对配伍作用于慢性心力衰竭的药理学研究报道较少。

本研究通过网络药理学,对黄芪-葶苈子药对治疗慢性心力衰竭的作用机制进行了较系统、全面的分析。结果显示,黄芪治疗心力衰竭的化学成分以黄酮类、皂苷类及醇类为主,其中黄酮类有山柰酚、槲皮素等,皂苷类有丁子香萜和常春藤皂苷元等,醇类有7-O-甲基异麦芽糖醇等;葶苈子则以黄酮类、醇类及苷类为主,黄酮类有山柰酚、槲皮素等,醇类有 $\beta$ -谷甾醇,苷类有常春藤皂苷元等。现有研究表明,黄芪的混合提取物与有效成分(黄芪总皂苷、黄芪甲苷)均可改善实验性心力衰竭大鼠的心脏功能,其中黄芪皂苷类能显著降低缺氧复氧所致心肌细胞损伤释放的白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ,并且抑制NF- $\kappa$ B P65基因表达<sup>[14]</sup>。葶苈子的醇类具有正性肌力、负性心率、改善心血管功能的作用,其机制可能与改善体内氧化应激失衡状态、维持神经-内分泌系统平衡,防止其过度激活密切相关<sup>[6,15]</sup>,黄酮类可明显抑制血小板激活因子诱导的中性粒细胞和血小板聚集及附着活性的升高,防治肺血栓形成<sup>[16]</sup>。由核心靶标网络图可知,黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭涉及的靶标主要有HSP90AA1、SRC、PRKAA2、MAPK3、NF- $\kappa$ B等。HSP90AA1能通过改善心脏功能、抗心肌细胞凋亡与抗心律失常,达到保护心脏的目的<sup>[17]</sup>;SRC参与了心肌细胞的存活与凋亡通路,有保护心肌作用<sup>[18]</sup>。PRKAA2可影响血液中胆固醇浓度,改变血液流变学<sup>[19]</sup>。MAPK3可影响心肌细胞凋亡<sup>[20]</sup>。NF- $\kappa$ B的过度激活可能是导致心肌缺血晚期再灌注损伤的重要因素<sup>[21]</sup>。GO生物过程分析结果显示,黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭与线粒体电子传递、线粒体内膜等相关。KEGG通路富集分析结果显示,黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭主要涉及MAPK信号通路、TGF信号通路、PI3K信号通路、蛋白激酶B信号通路等方面。研究表明,MAPK信号通路在抑制内质网应激调节心肌细胞凋亡中起着重要作用,可能会通过内质网而促进心肌细胞的凋亡<sup>[20]</sup>;TGF信号通路通过影响心肌利钠肽来抑制心肌纤维化<sup>[22]</sup>;PI3K信号通路中PI3K的激活对心肌梗死后心力衰竭有保护作用<sup>[23]</sup>。而在早期心力衰竭时,心肌蛋白激酶B

水平为升高,伴有氧化应激、TNF- $\alpha$ 和FFA蓄积增加,线粒体呼吸复合物Ⅲ活性水平降低。以上说明此类通路在黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭中发挥重要作用<sup>[24]</sup>。

本研究探索黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭的分子机制,所得结果与现有研究基本符合。需要注意的是,本研究结果是借助网络药理学所做的预测,具体通路及靶标的确认还应通过进一步的实验研究验证。

### 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):3-10.
- [2] 张健,张宇辉.多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究:病因、临床特点和治疗情况初步分析[J].中国循环杂志,2015,30(5):413-416.
- [3] 衣艳凤,袁越,宋红霞,等.心力衰竭患者症状群与生活的相关性研究[J].护理学报,2018,25(1):14-17.
- [4] 石衍梅,李洁,张庆蕊,等.基于中医传承辅助平台的治疗慢性心力衰竭方剂组方规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(2):191-194.
- [5] 孙政华,邵晶,郭政.黄芪化学成分及药理作用研究进展[J].中医临床研究,2015,7(25):22-25.
- [6] 张国顺,白义萍,王小兰,等.葶苈子抗心衰有效组分筛选及其作用机制分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(4):118-125.
- [7] 许海玉,刘振明,付岩,等.中药整合药理学计算平台的开发与应用[J].中国中药杂志,2017,42(18):3633-3638.
- [8] 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.
- [9] 吴俊颖,张璐,谢铨子,等.基于网络药理学研究温胆汤治疗冠心病的作用机制[J].中国药房,2018,29(23):3227-3232.
- [10] 徐基杰,瞿惠燕,王英杰,等.黄芪葶苈子配伍治疗慢性心力衰竭Meta分析[J].中医学报,2017,32(8):1483-1486,1546.
- [11] 宋杰,胡阳黔,刘坚,等.黄芪多糖对慢性心衰大鼠心肌AMPK活性和FFA代谢的影响[J].中国病理生理杂志,2015,31(1):28-32.
- [12] 唐斌,张金国,谭洪勇,等.黄芪甲苷对慢性心衰大鼠心肌纤维化及能量代谢的影响[J].中国病理生理杂志,2017,33(3):411-416.
- [13] 郭娟,陈长勋,沈云辉.葶苈子水提液对动物实验性心室重构的影响[J].中草药,2007,38(10):1519-1523.
- [14] 王时光,徐雁,陈晓虎.黄芪甲苷对缺氧/复氧损伤H9c2心肌细胞的影响[J].中药药理与临床,2014,30(3):45-48.
- [15] 潘九英,金芝贵,吴飞华.葶苈子及其复方治疗心血管系统疾病的研究进展[J].上海中医药杂志,2008,42(12):83-85.
- [16] 吴伟,金鸣,李金荣,等.葶苈子黄酮对血小板激活因子的拮抗作用[J].中草药,2006,37(10):1539-1541.
- [17] 布会敏,王妹玲,孙红,等.心肌热休克蛋白在发育大鼠慢性间歇性低压低氧中的心脏保护作用[J].中国药理学通报,2011,27(1):49-53.
- [18] 伍鹏龙,魏盟,朱伟. Src 信号通路及在心力衰竭病理生理中的作用[J].国际心血管病杂志,2013,40(1):6-8,15.
- [19] SPENCER-JONES NJ, GE D, SNIEDER H, et al. AMP-kinase 2 subunit gene PRKAA2 variants are associated with total cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol and high-density lipoprotein-cholesterol in normal women [J]. *J Med Genetics*, 2006, 43(12):936-942.
- [20] 尹运堂,王燕,龚放. MAPK 信号通路通过内质网应激反应调控梗死后心力衰竭小鼠心肌细胞凋亡[J].基因组学与应用生物学,2017,36(8):3438-3446.
- [21] 陈莉,马礼坤,胡章乐,等.心肌缺血晚期再灌注后的心肌损伤及其与核因子- $\kappa$ B的关系[J].临床心血管病杂志,2007,23(5):371-374.
- [22] BEHNES M, HOFFMANN U, LANG S, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) in atrial fibrillation and acute congestive heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(4):335-342.
- [23] LIN RC, WEEKS KL, GAO XM, et al. PI3K(p110 $\alpha$ ) protects against myocardial infarction-induced heart failure identification of PI3K-regulated miRNA and mRNA[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(4):724-732.
- [24] ANANTHAKRISHNAN R, MOE GW, GOLDENTHAL MJ, et al. Akt signaling pathway in pacing-induced heart failure[J]. *Mol Cell Biochem*, 2005, 268(1/2):103-110.

(收稿日期:2019-01-07 修回日期:2019-03-05)

(编辑:刘萍)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅