

本文引用:赵 达,赵振宇,叶嘉豪,胡志希. 基于网络药理学和分子对接技术探讨芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(6): 950-957.

基于网络药理学和分子对接技术探讨芪苈强心胶囊 治疗慢性心力衰竭的作用机制

赵 达,赵振宇,叶嘉豪,胡志希*
(湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

[摘要] **目的** 基于网络药理学和分子对接技术探讨芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的作用机制。**方法** 利用 BATMAN-TCM 平台检索芪苈强心胶囊的化学成分和靶点,通过 GeneCards、OMIM、DisGeNET 以及 NCBI 数据库获得慢性心力衰竭相关的靶点,利用 PERL 软件将中药和疾病的基因进行合并,得到交集基因,构建“中药-疾病”靶点数据库,利用 Cytoscape 3.7.2 绘制“中药-疾病-有效成分-靶点”网络图,筛选出核心有效成分;利用 STRING 数据库构建蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络图,筛选出核心靶点,利用 Bioconductor 数据库和 R 版本 4.0.4 (64 bit)软件对靶点进行基因本体(gene ontology, GO)注释描述和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomics, KEGG)富集分析,并通过 Autodock 软件对核心有效成分以及靶点进行分子对接。**结果** 筛选出芪苈强心胶囊相关有效成分 285 个,非重复药物靶点 772 个;得到慢性心力衰竭疾病靶点 1982 个,“中药-疾病”交集基因共 238 个,“中药-疾病-有效成分-靶点”网络图得到核心有效成分分别为韦德醇、人参皂苷 Rb₂、十三烷酸、十五烷酸、十六烷酸、花生酸、月桂酸;PPI 网络得到核心靶点为 INS、ALB、AKT1、TNF、CREB1、TP53。GO 富集分析预测出芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭治疗可能涉及肌肉系统过程、调节血液循环、血管直径的调节等过程;KEGG 富集分析结果预测出芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭可能与 cGMP-PKG 信号通路、钙信号通路、cAMP 信号通路相关。分子对接结果显示:结合能绝对值排名前 2 分别为韦德醇和 ALB(-9.41 kcal/mol),以及韦德醇与 TNF(-9.24 kcal/mol)。**结论** 本研究探讨了芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的活性成分及其作用机制,证明芪苈强心胶囊可能通过韦德醇、人参皂苷 Rb₂ 等有效成分作用于 cGMP-PKG 信号通路、钙信号通路等通路,进而调控 INS、ALB 等相关靶点,起到治疗慢性心力衰竭的作用。

[关键词] 慢性心力衰竭;芪苈强心胶囊;网络药理学;分子对接

[中图分类号]R285 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.06.013

The mechanism of Qiliqiangxin Capsule in the treatment of chronic heart failure based on network pharmacology and molecular docking technology

ZHAO Da, ZHAO Zhenyu, YE Jiahao, HU Zhixi*
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of Qiliqiangxin Capsule in the treatment of chronic heart failure based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** BATMAN-TCM platform was used to search the chemical components and targets of Qiliqiangxin Capsule, GeneCards, OMIM, DisGeNET and NCBI databases were used to obtain targets related to chronic heart failure, PERL software was used to merge the genes of Chinese medicine and disease to obtain the

[收稿日期]2021-11-06

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(81774208);广东省重点领域研发项目(2020B1111100001);湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4062)。

[第一作者]赵 达,男,硕士研究生,研究方向:心血管疾病证本质与诊治规律。

[通信作者]* 胡志希,男,教授,博士研究生导师,E-mail:515800272@qq.com。

intersection genes, a "Chinese medicine-disease" target database was constructed, and Cytoscape 3.7.2 was used to draw "Chinese medicine-disease-effective components-targets" network diagram to screen out the core effective components; the STRING database was used to construct a protein-protein interaction (PPI) network diagram to screen out the core targets, the Bioconductor database and R version 4.04 (64 bit) software were used to perform gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomics (KEGG) enrichment analysis on the targets, and the core active ingredients and targets were molecularly docked through Autodock software.

Results A total of 285 relevant active ingredients of Qiliqiangxin Capsule and 772 non-repetitive drug targets were screened out; 1982 targets for chronic heart failure diseases were obtained, and a total of 238 "Chinese medicine-disease" cross genes were obtained. The core active ingredients obtained from the "Chinese medicine-disease-effective-targets" network diagram were Widdrol, ginsenoside-Rb2, tridecanoic acid, pentadecanoic acid, hexadecanoic acid, arachidic acid, and lauric acid; the core targets obtained by the PPI network were INS, ALB, AKT1, TNF, CREB1, TP53. GO enrichment analysis predicted that Qiliqiangxin Capsule treatment of chronic heart failure may involve the processes of the muscular system, the regulation of blood circulation, and the adjustment of blood vessel diameter; the KEGG enrichment analysis predicted that Qiliqiangxin Capsule treatment of chronic heart failure may be related to the cGMP-PKG signaling pathway, calcium signaling pathway, and cAMP signaling pathway. The results of molecular docking showed that the top two absolute binding energy values were Widdrol and ALB (-9.41 kcal/mol), and Widdrol and TNF (-9.24 kcal/mol).

Conclusion This study explored the active ingredients of Qiliqiangxin Capsules on chronic heart failure and their mechanism of action, and proved that Qiliqiangxin Capsules may act on cGMP-PKG signaling pathway and calcium signaling pathway through active ingredients such as Widdrol and ginsenoside-Rb2, and then regulate INS, ALB and other related targets, play a role in the treatment of chronic heart failure.

[**Keywords**] chronic heart failure; Qiliqiangxin Capsule; network pharmacology; molecular docking

慢性心力衰竭(简称“慢性心衰”)是由各种心脏结构或功能异常,导致心室充盈或射血功能受损的一种复杂的临床综合征^[1]。根据《中国心血管病报告2017》统计^[2]:目前我国心血管病患总人数约为2.9亿,其中患有慢性心衰的人数高达450万人;慢性心衰发病较慢、病程长、预后较差,对患者的生活质量造成严重的影响。西药主要以强心、利尿、扩血管等方法进行治疗^[3],虽能较快改善临床症状,延缓心衰的进程,但纯西药治疗慢性心衰的总体效果不明显。而中医在治疗慢性心衰方面积累了相当丰富的经验,目前临床上常用芪苈强心胶囊联合西药治疗慢性心衰,疗效较为显著^[4]。

芪苈强心胶囊的主要成分为黄芪、葶苈子、丹参、附子、人参、玉竹、泽泻、陈皮、香加皮、红花、桂枝^[5]。现代药理学研究表明^[6],芪苈强心胶囊具有抑制心室重构、保护血管内皮及心肌细胞、改善心功能等功效。随着现代分子生物学的发展,学者们对芪苈强心胶囊研究已经逐渐进入动物、细胞分子层面^[7-9],但是缺少对其作用成分、靶点、作用通路等进行系统性研究。网络药理学具有整体性及系统性的特点,在分子层面探究中医药在治疗疾病中多成分、多靶点、多

途径的作用;分子对接是将配体小分子放到受体活性口袋中^[10-12],通过柔性、半柔性等对接方法,变化配体小分子的空间构象,来评价配体小分子与受体互相作用力的大小,预测其结合模式、亲和力的方法。目前网络药理学已在中药领域中得到非常广泛的应用,故本研究通过以上技术筛选出核心靶点及有效成分,并结合分子对接技术对核心有效成分的结合方式进行分析,深入挖掘其有效成分、靶点、信号通路等之间的联系,为研究其多靶点治疗慢性心衰作用机制提供理论参考。

1 材料与方法

1.1 有效成分筛选及作用靶点预测

通过检索 BATMAN-TCM 平台(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm>),筛选出丹参、附子、人参、黄芪、玉竹、泽泻、葶苈子、陈皮、香加皮、红花、桂枝的化学成分和靶点。筛选标准为得分不小于每个成分得分分界的35%,且 $P \leq 0.05$,得到中药活性成分及靶点^[13]。

1.2 慢性心衰疾病靶点筛选

利用 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://omim.org/>)、DisGeNET 数

数据库 (<https://www.disgenet.org/>) 以及 NCBI 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>), 以“chronic heart failure”为检索关键词, 检索与慢性心衰疾病相关靶点, 疾病数据库整合完毕后, 剔除重复靶点, 以进行下一步分析。其中 GeneCard 数据库依据“relevance score”的数值进行筛选, 筛选标准为 $\text{relevance score} > 30^{[14-15]}$ 。

1.3 “中药-疾病”交集靶点数据库构建

将筛选出的中药靶点与慢性心衰疾病靶点, 利用 PERL 软件进行合并, 取交集靶点, 获取“中药-疾病”交集靶点数据库。利用韦恩图 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 将数据可视化。

1.4 “中药-疾病-有效成分-靶点”网络图绘制及有效成分筛选

将数据导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 并构建“中药-疾病-有效成分-靶点”网络图。筛选出度值 (Degree) 排名前 7 的有效成分为核心有效成分^[16]。

1.5 蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建

将交集靶点导入在线 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>), 物种选择“Homo sapiens”, 置信度分值代表 PPI 程度, 将置信度设置为 0.4, 隐藏没有连接的节点, 得到 PPI 网络图, 利用 Cytoscape 3.7.2 对 PPI 网络图进行优化, 并以节点连接度 (Degree) 为指标, 筛选出 Degree 排名前 6 的靶点为核心靶点^[16]。

1.6 基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomics, KEGG) 富集通路分析

利用 Bioconductor 数据库 (<http://www.bioconductor.org/>) 及 R 版本 4.0.4 (64 bit) 软件对靶点进行 GO、KEGG 富集分析, 设定阈值 $P \leq 0.05^{[17]}$, GO 富集分析选择生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组成 (cellular component, CC)。

1.7 分子对接

利用 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 下载 PPI 网络的核心蛋白质结构, 并 Pymol 去除其配体和水分子; 利用 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库下载核心有效成分的 sdf 文件, 将其利用 OpenBa-

bel 软件转化为 mol2 格式, 最后将得到的蛋白结构 (受体) 及有效成分 (配体) 运用 Autodock 软件进行分子对接, 最后用 Pymol 软件将对接结果进行可视化处理。配体与受体结合的构象稳定时能量越低, 发生的作用可能性越大。当结合能绝对值 $> 4.25 \text{ kcal/mol}$ 表示分子与靶点具有一定的结合能力, $> 5.0 \text{ kcal/mol}$ 表示结合能力较强, $> 7.0 \text{ kcal/mol}$ 表示结合能力很强^[18]。

2 结果

2.1 芪苈强心胶囊活性成分及相应靶点

利用 BATMAN-TCM 数据库, 根据筛选标准, 共得出 285 个有效成分, 其中丹参 29 个, 附子 45 个, 人参 93 个, 黄芪 21 个, 玉竹 5 个, 泽泻 13 个, 葶苈子 1 个, 陈皮 32 个, 香加皮 12 个, 红花 20 个, 桂枝 14 个。

检索出靶点共 4693 个, 其中陈皮 742 个, 丹参 558 个, 附子 438 个, 桂枝 208 个, 红花 342 个, 人参 1858 个, 黄芪 197 个, 葶苈子 2 个, 香加皮 99 个, 玉竹 86 个, 泽泻 163 个。去除重复靶点后, 最终得到 772 个药物靶点。

2.2 慢性心衰潜在靶点

共得到 2552 个疾病靶点, 其中 OMIM 筛选出 473 个, Genecards 数据库筛选出 1108 个, NCBI 数据库得到 748 个靶点, DisGeNET 数据库得到 223 个靶点。删除重复靶点后, 最终得到 1982 个靶点。

2.3 构建“中药-疾病”交集靶点数据库

将芪苈强心胶囊 772 个靶点与慢性心衰 1982 个靶点导入 Excel 表, 得到 238 个交集靶点。可视化结果见韦恩图 (图 1)。

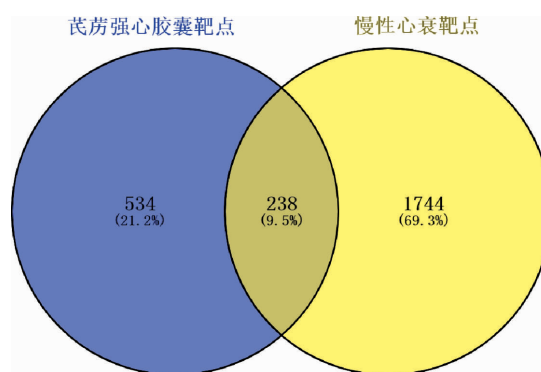


图 1 “中药-疾病”韦恩图

注: 左边蓝色代表中药靶点, 右边黄色代表疾病靶点, 中间部分为两者交集靶点。

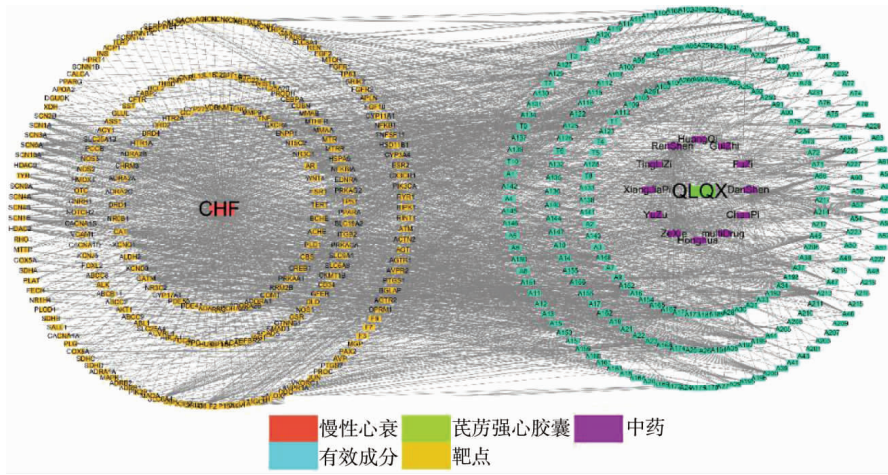


图2 “中药-疾病-有效成分-靶点”网络图

2.4 构建“中药-疾病-有效成分-靶点”网络图

将结果导入 Cytoscape 3.7.2 软件构建“中药-疾病-有效成分-靶点”可视化网络,得到核心有效成分分别为 widdrol(韦德醇)、ginsenoside Rb2(人参皂苷 Rb2)、tridecanoic acid(十三烷酸)、pentadecanoic acid(十五烷酸)、hexadecanoic acid(十六烷酸)、arachidic acid(花生酸)、lauric acid(月桂酸)。“中药-疾病-有效成分-靶点”网络图见图2,核心有效成分见表1。

表1 核心有效成分表

中药	有效成分	编号	Degree 值
人参	widdrol(韦德醇)	A229	33
人参	ginsenoside Rb2(人参皂苷 Rb2)	A189	33
人参	tridecanoic acid(十三烷酸)	A226	28
人参	pentadecanoic acid(十五烷酸)	A213	28
人参	hexadecanoic acid(十六烷酸)	A194	28
红花	arachidic acid(花生酸)	A120	28
陈皮	lauric acid(月桂酸)	A16	28

2.5 PPI 网络分析

利用 STRING 数据库得到 PPI 网络图,结果共

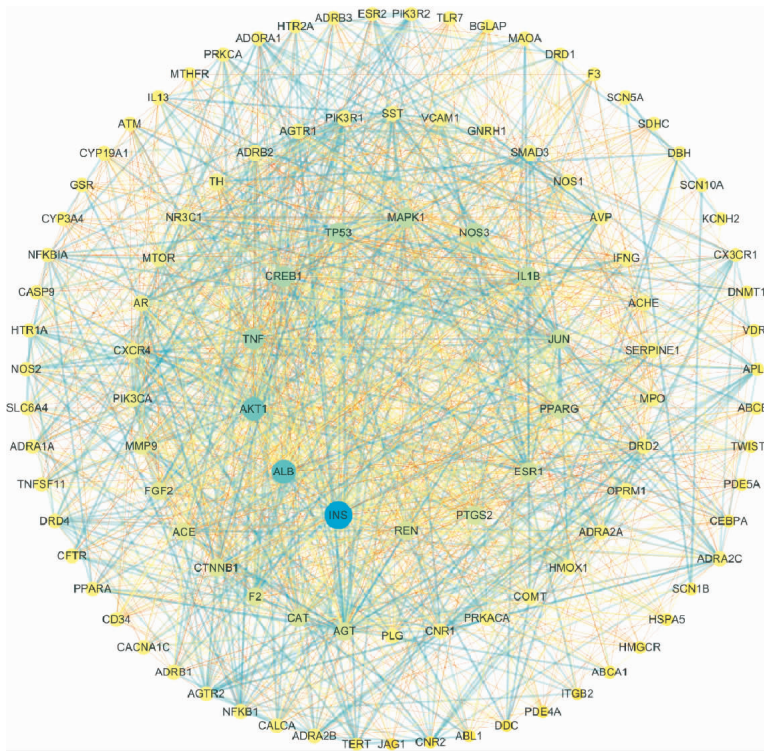


图3 芪苈强心胶囊与慢性心衰交集靶点的 PPI 网络(Degree>20)

注:Degree 值越高则圆圈颜色越蓝,面积越大;Degree 值越低则圆圈颜色越红,面积越小。结合分数值越高则两点之间连线越粗,连线颜色越蓝;结合分数值越低则两点之间连线越细,连线颜色越红。

涉及 238 个节点,2928 条边,平均节点度为 24.6,平均局部聚类系数为 0.468,利用 R 版本 4.0.4(64 bit) 描绘出前 30 个靶点的柱状图,并进行柱状图可视化。通过筛选标准,得到核心靶点分别为:INS、ALB、AKT1、TNF、CREB1、TP53。PPI 网络图见图 3,前 30 个核心基因见图 4。

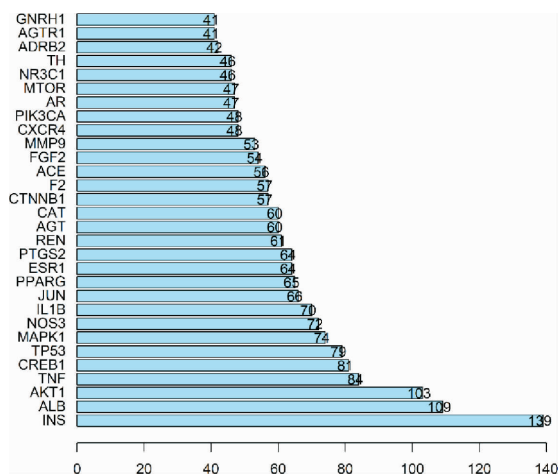


图 4 前 30 个核心靶点的柱状图

注:横坐标代表 Degree 值,纵坐标代表基因名称。

2.6 GO 及 KEGG 通路富集分析

GO 富集分析结果显示:得到条目共 3037 个,其中生物过程目共 2715 条,主要与肌肉系统过程(muscle system process)、调节血液循环(regulation of blood circulation)等相关;细胞成分条目共 101 条,主要与阳离子通道复合物(cation channel complex)、跨膜转运蛋白复合体(transmembrane transporter complex)

等相关。分子功能条目共 221 条,主要与金属离子跨膜转运蛋白活性(metal ion transmembrane transporter activity)、阳离子通道活性(cation channel activity)等相关。BP、CC、MF 结果前 5 条见表 2。

芪苈强心胶囊治疗慢性心衰主要富集的 KEGG 生物学通路有 178 条,其与 prostate cancer(前列腺癌)、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications(糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路)、cAMP signaling pathway(cAMP 信号通路)、calcium signaling pathway(钙信号通路)、cGMP-PKG signaling pathway(cGMP-PKG 信号通路)等疾病通路相关,KEGG 富集分析前 20 条结果见图 5。

2.7 分子对接结果分析

将筛选得到的核心有效成分花生酸、人参皂苷 Rb2、十六烷酸、月桂酸、十五烷酸、十三烷酸、韦德醇与核心靶点 AKT1、ALB、CREB1、INS、TNF、TP53 进行分子对接。分子对接结果显示:韦德醇与上述靶点蛋白对接的结果结合能均 < -6 kcal/mol,说明韦德醇与蛋白之间有较强的结合力,其结合力最强的前 2 名分别为:韦德醇和 ALB(-9.41 kcal/mol),以及韦德醇与 TNF(-9.24 kcal/mol),其结合能均小于 -9 kcal/mol,说明其为主要的有效成分及靶点。分子对接分数见表 3,分子对接图见图 6。

3 讨论

中医将慢性心衰归为“心水”“心积”“胸痹”等范

表 2 GO 富集分析结果

GO 类别	ID	条目名称	数量
BP	GO:0003012	muscle system process(肌肉系统过程)	54
BP	GO:1903522	regulation of blood circulation(调节血液循环)	45
BP	GO:0035296	regulation of tube diameter(管径调节)	35
BP	GO:0097746	regulation of blood vessel diameter(调节血管直径)	35
BP	GO:0035150	regulation of tube size(管大小调节)	35
CC	GO:0034703	cation channel complex(阳离子通道复合物)	30
CC	GO:1902495	transmembrane transporter complex(跨膜转运蛋白复合体)	32
CC	GO:0034702	ion channel complex(离子通道复合物)	31
CC	GO:1990351	transporter complex(转运复合体)	32
CC	GO:0034706	sodium channel complex(钠通道复合物)	13
MF	GO:0046873	metal ion transmembrane transporter activity(金属离子跨膜转运蛋白活性)	36
MF	GO:0005261	cation channel activity(阳离子通道活性)	30
MF	GO:0005244	voltage-gated ion channel activity(电压门控离子通道活性)	24
MF	GO:0022832	voltage-gated channel activity(电压门控通道活动)	24
MF	GO:0015077	monovalent inorganic cation transmembrane transporter activity(一价无机阳离子跨膜转运蛋白活性)	31

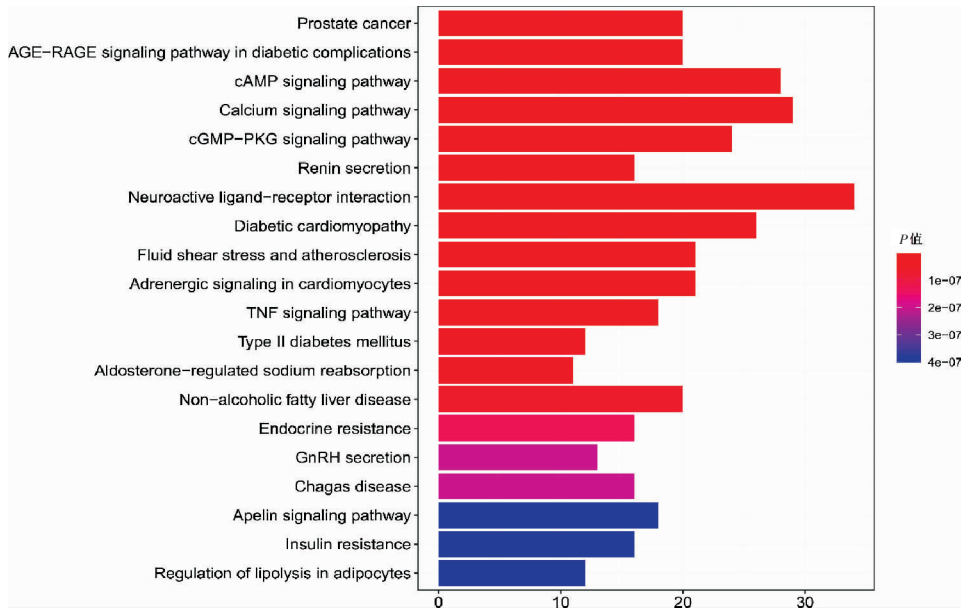


图5 KEGG 通路富集分析

注:横坐标代表富集在通路上的靶点数量,纵坐标代表通路的名称,颜色由红色至蓝色表明 P 值由大到小。

表3 分子对接分数表

核心有效成分	结合能/(kcal·mol ⁻¹)					
	AKT1	ALB	CREB1	INS	TNF	TP53
arachidic acid(花生酸)	-3.00	-3.57	-2.25	-4.52	-6.64	-4.83
ginsenosideRb2(人参皂苷 Rb2)	-1.86	-4.01	0.46	-4.00	-3.73	-3.16
hexadecanoic acid(十六烷酸)	-3.34	-3.63	-2.33	-4.40	-6.05	-5.91
lauric acid(月桂酸)	-3.46	-5.67	-2.68	-5.34	-5.87	-5.20
pentadecanoic acid(十五烷酸)	-3.07	-4.16	-2.61	-5.35	-6.15	-6.21
tridecanoic acid(十三烷酸)	-2.97	-4.44	-2.65	-4.26	-6.08	-4.54
widdrol(韦德醇)	-8.08	-9.41	-6.30	-8.54	-9.24	-8.99

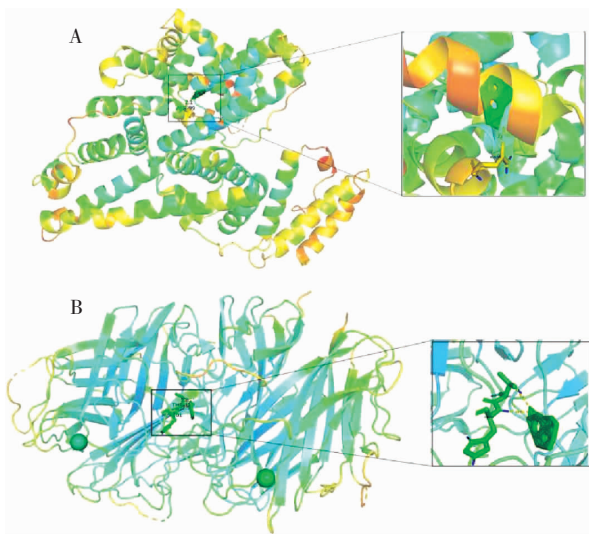


图6 分子对接结果

注:A表示韦德醇和ALB的分子对接结果,韦德醇能和ALB上的ASN-99残基相互作用;B表示韦德醇与TNF的分子对接结果,韦德醇能和TNF上的THR-100、HIS-101相互作用。

气、活血通络、利水消肿”制定组方。由黄芪、葶苈子、丹参、附子、人参、玉竹、泽泻、陈皮、香加皮、红花、桂枝所组成。方中附子、黄芪益气温阳,为君药;而丹参活血化瘀,通络止痛,葶苈子泻肺利水消肿,人参大补通络,以治阳气虚衰、脉络瘀阻、水湿停聚,共为臣药;红花活血通经,香加皮强心利尿,玉竹滋养心阴以防利水伤正,陈皮通畅气机,以防补药壅塞气机,共为佐药;桂枝通络温阳化气,并引药入络为使药^[19]。

本研究结果表明,芪苈强心胶囊和慢性心衰的交集靶点有238个,其核心有效成分为韦德醇、人参皂苷Rb2、棕榈酸、十六烷酸等。现代研究表明,棕榈酸为不饱和脂肪酸^[20-22],在抗凋亡方面,棕榈酸可能通过降低Bel-2表达水平,激活MAPK信号通路,活化P38、JNK、ERK等,引起前列腺素G、H合成酶的表达升高来发挥抗凋亡的作用。人参皂苷具有增强心肌收缩力、保持心肌细胞膜完整性的作用^[23],对保

畴,为本虚标实之证,以气阳虚为发病之本,痰饮、血瘀等致病因素为标,因此,芪苈强心胶囊以“温阳益

护心血管系统及防治动脉粥样硬化、高血压等心血管疾病具有显著效果。刘晓敏等^[24]通过建立大鼠心肌缺血再灌注损伤模型,利用人参皂苷进行干预,结果显示人参皂苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,抑制心肌细胞凋亡的作用,可能通过抗氧化应激、影响凋亡的内源性和外源性途径及PI3K-Akt通路抑制心肌细胞凋亡,从而发挥对心肌缺血再灌注早期损伤的保护作用。

通过STRING数据库得到的PPI网络图,说明蛋白之间存在各种复杂的联系,其联系是相互交错而非单线作用,其核心靶点为INS、ALB、AKT1、TNF、CREB1、TP53。TP53基因编码P53蛋白^[29],P53受DNA损伤的活化后,诱导Bax的转录,Bax收到凋亡信号后,从胞浆转移到线粒体中,促进细胞色素C的释放,进而导致细胞凋亡。INS参与了心肌细胞对葡萄糖与脂肪酸的摄取与利用^[26],当机体处于胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的状态下,能量的利用受到限制,从而加重慢性心衰的发展。研究发现,血清中的ALB水平随着慢性心衰的发展而降低^[27],约1/3的慢性心衰终末期患者会有低蛋白血症发生。而血清白蛋白浓度降低也被认为心衰患者不良事件的独立预测因子^[28-29]。张兴通等^[30]评估心脏再同步化治疗慢性心衰患者治疗前后的ALB水平,发现患者心功能有效改善,血清ALB水平升高,说明ALB的升高与心功能改善相关。AKT1调节血管细胞增殖、分化、迁移、凋亡等基本功能^[31],并对内皮细胞功能及血管完整性至关重要,其机制可能与激活PI3K-Akt信号通路,并上调VEGF表达,促进血管新生可减少CHD造成的心肌缺血危害。TNF是一种与炎症反应相关的细胞因子^[32],参与动脉粥样硬化的发生,TNF可分为TNF- α 和TNF- β 两种,相关研究表明,TNF- α 能够刺激相关血管生长因子引起缺血后血管再生。

GO富集分析预测芪苈强心胶囊治疗慢性心衰的作用机制可能是与肌肉系统过程、调节血液循环、血管直径的调节等相关。通过KEGG富集分析预测出芪苈强心胶囊治疗慢性心衰可能与cGMP-PKG信号通路、钙信号通路、cAMP信号通路等相关。cGMP-PKG信号通路通过调控钙离子浓度来

调节心脏的收缩舒张功能^[33],从而影响心室重构,最终发展成慢性心衰。钙信号通路异常会导致舒张期肌浆网内大量漏出钙离子^[34],如果钙离子稳态失常,则容易导致心肌收缩能力降低,加重慢性心衰的进程。cAMP能激活PKA^[35],PKA激活后通过磷酸化多种细胞底物,从而发挥维持钙稳态,心肌收缩等功能。

分析对接结果说明,结合力最高为韦德醇和ALB(-9.41 kcal/mol),以及韦德醇与TNF(-9.24 kcal/mol),韦德醇能和ALB上的ASN-99残基形成氢键作用,而韦德醇能和TNF上的THR-100、HIS-101残基形成氢键作用,其余有效成分与蛋白的结合均有一定的结合力,说明核心有效成分(花生酸、人参皂苷Rb2、十六烷酸、月桂酸、十五烷酸、十三烷酸、韦德醇)能与核心靶点蛋白(AKT1、ALB、CREB1、INS、TNF、TP53)自发且稳定地结合,在慢性心衰的治疗上发挥主要作用。

综上所述,基于网络药理学及分子对接方法探讨芪苈强心胶囊作用于慢性心衰的作用靶点及相关的生物学机制,结果表明芪苈强心胶囊在防治慢性心衰的活性成分可能有人参皂苷Rb2、棕榈酸、十六烷酸等,其通过调控INS、ALB、AKT1、TNF、CREB1、TP53等靶点调控信号通路发挥作用,本研究也存在不足之处,由于网络药理学是基于生物信息学理论,以中药靶点和疾病基因数据库为基础,但缺少实验验证,有待展开进一步实验验证探讨其作用机制。

参考文献

- [1] 陈可冀,吴宗贵,朱明军,等.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2016,36(2):133-141.
- [2] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2017》概要[J].中国循环杂志,2018,33(1):1-8.
- [3] 韩广泽.美托洛尔联合芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者BNP水平及心功能的影响[J].实用中西医结合临床,2020,20(11):60-61.
- [4] 胡军.芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(69):54-55.
- [5] 李善敬,许锦荣,陈庞何,等.芪苈强心胶囊联合辅酶Q10治疗慢性心力衰竭的临床疗效及其对超声心动图、和肽素及半乳糖凝集素-3水平的影响[J].广东医科大学学报,2020,38(4):407-409.
- [6] 黄正,张小玲,章超慧,等.芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭对心室重构的抑制作用[J].安徽医药,2014,18(10):1961-1963.
- [7] 赵齐飞,刘焕,王晓雅,等.芪苈强心胶囊通过PI3K/AKT/GSK3 β

- 信号通路延缓氧化应激损伤心肌细胞线粒体途径凋亡[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(9):681.
- [8] 黄政,方存明,马小林,等.芪苈强心胶囊通过TLR4/NF- κ B通路减轻心力衰竭大鼠心肌炎性反应的研究[J].重庆医学,2020,49(2):183-187.
- [9] 刘春红,姜德友,陈飞,等.芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭大鼠心肌巨噬细胞衍生趋化因子表达的影响[J].广州中医药大学学报,2020,37(7):1321-1326.
- [10] 张铭,赵海珍,张莉,等.基于分子对接方法的木犀草素和罗汉松脂素与p38 α 激酶的分子作用机制研究[J].中国药师,2021,24(10):1847-1852.
- [11] 袁可欣,谭艺,张成玲,等.基于网络药理学和分子对接的“当归-川芎”药对作用机制研究[J].西南大学学报(自然科学版),2021,43(10):77-83.
- [12] 赵宏,孔令洲,张宇,等.基于网络药理学和分子对接技术及动物实验探究巴亚格七味散对酒精性肝病的作用机制[J].中药新药与临床药理,2021,32(10):1480-1489.
- [13] 陈瑾,刘传鑫,杨培,等.基于系统药理学的雷公藤配伍甘草治疗类风湿性关节炎作用机制研究[J].药物评价研究,2019,42(9):1705-1722.
- [14] 湛子诺.基于靶点预测和高通量测序的丹莪片干预稳定型心绞痛作用机制研究[D].北京:北京中医药大学,2021.
- [15] 李昊楠,孔浩天,李晓彬,等.利用网络药理学整合分子对接技术研究人参抗心力衰竭的潜在药效物质基础及作用机制[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(12):4083-4093.
- [16] 姚昆鹏,刘起立,石静,等.基于生物信息学及分子对接研究温阳振衰颗粒治疗慢性心力衰竭的潜在分子机制[J].湖南中医药大学学报,2021,41(9):1365-1371.
- [17] 刘琪琪,王春柳,支文冰,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨药对赤芍-牡丹皮治疗银屑病的作用机制[J].世界中医药,2021,16(14):2061-2066.
- [18] 杨小林,袁永亮,张杰,等.基于网络药理学和分子对接探寻升降散抗新型冠状病毒潜在作用机制研究[J].中草药,2020,51(7):1795-1803.
- [19] 袁国强,李彦霞,魏聪.从络学说论治慢性心力衰竭[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(8):820-822.
- [20] 裴克,曹蔚,郭倩倩,等.蛭螬脂溶性成分的气相色谱-质谱联用分析及抗炎、镇痛活性研究[J].中药材,2012,35(3):357-360.
- [21] 徐碧林,申甜,夏娟,等.白藜芦醇拮抗游离脂肪酸诱导的胰岛B细胞凋亡机制探讨[J].实用药物与临床,2016,19(3):269-271.
- [22] 曾熙颖,张云,左春兰,等.基于网络药理学的畚药“十二时辰”治疗类风湿性关节炎的机制研究[J].中国民族民间医药,2020,29(14):38-46.
- [23] 刘睿,李迪,李勇.人参皂甙药理作用研究进展[J].中国食物与营养,2017,23(10):68-72.
- [24] 刘晓敏.人参皂苷Rb3及Rb2组合物对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[D].长春:吉林大学,2014.
- [25] 龚朝建,黄宏斌,徐柯,等.microRNAs与TP53基因调控网络研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2012,39(12):1133-1144.
- [26] 赖纪英,曾召平,胡阳,等.慢性心力衰竭患者胰岛素抵抗与认知功能障碍相关性的研究进展[J].中国心血管杂志,2015,20(2):155-157.
- [27] 张英霞,张云.血清白蛋白的功能及应用[J].海南大学学报(自然科学版),2007,25(3):315-320.
- [28] 黄大海,齐海梅.低蛋白血症与老年慢性心力衰竭患者预后的关系[J].内科急危重症杂志,2010,16(2):67-69.
- [29] 徐一劲.人血白蛋白对术前无低蛋白血症结肠直肠癌患者预后的影响[J].现代医院,2019,19(3):441-443.
- [30] 张兴通,赵鹏,王森.血清白蛋白水平评价慢性心力衰竭患者心脏再同步化治疗的初步探讨[J].中国循环杂志,2015,30(4):343-345.
- [31] 苗艳菊,杨敏,郑娇,等.Akt1在高血压心肌纤维化中的作用及其机制[J].中华高血压杂志,2013,21(3):265-271.
- [32] 吴作敏,康鹤耀,李倩倩,等.黄芪-川芎药对治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的网络药理学研究[J].中医学报,2019,34(11):2429-2433.
- [33] 苑晓烨,曾强,李绍冰,等.NO/cGMP/PKG信号通路与血管钙化的关系[J].临床荟萃,2010,25(22):2023-2025.
- [34] 胡炜,李树仁.Ryanodine受体在心力衰竭和心律失常中的作用[J].心血管病学进展,2011,32(2):199-202.
- [35] 王鑫,董六一.环腺苷酸结合蛋白在心脏功能及相关心脏疾病中的作用研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(7):764-768.

(本文编辑 苏维)