

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.03.010

基于网络药理学和分子对接技术探讨八珍汤颗粒组方治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病机制

姜晓宇¹ 李敬毅¹ 于龙庆¹ 高西壮¹ 王金林¹ 屈光义¹ 申程^{2,3} 甘立军^{2,3}¹ 济宁医学院附属医院(临床医学院), 济宁 272013; ² 济宁医学院附属医院心内科;³ 济宁市心血管疾病诊疗重点实验室, 济宁 272029)

摘要 **目的** 本研究采用网络药理学方法探讨八珍汤颗粒治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAD)的分子机制。**方法** 以口服生物利用度和药物相似性为评价指标,利用中药系统药理学平台对八珍汤颗粒组方的主要活性成分进行筛选。使用 GeneCard、OMIM、PharmGkb、Therapeutic Targets 数据库和 DrugBank 数据库建立 CAD 靶标数据库。使用 Cytoscape 软件构建“成分-靶标”的交互活动网络图。利用 STRING 数据库构建蛋白质相互作用网络,分析相关蛋白质相互作用关系。对核心靶点进行 GO 生物学功能分析和 KEGG 富集分析。最后,进行活性成分与靶点的对接。**结果** 从八珍汤颗粒组方中分离得到 174 个活性成分,并鉴定出 118 个潜在的 CAD 作用靶点。网络分析结果表明,作用靶点主要参与调节生物过程,如细胞代谢,细胞凋亡和细胞增殖。参与 CAD 治疗的途径包括脂质和动脉粥样硬化、HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号传导途径和 PI3K/AKT 信号传导途径。八珍汤颗粒组方具有多系统、多成分、多靶点的特点。八珍汤颗粒组方的可能作用机制包括脂质和动脉粥样硬化、HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号传导途径和 PI3K/AKT 信号传导途径以控制疾病发展。八珍汤颗粒组方中的活性成分,如黄芩素、木犀草素和槲皮素,显示出作为治疗 CAD 候选药物的强大潜力。**结论** 八珍汤颗粒组方可能通过黄芩素、木犀草素、槲皮素等调节 RELA、TP53、MYC、STAT3、HSP90AA1、MAPK3、MAPK1、MAPK14、FOS、AKT1 等靶点。通过脂质和动脉粥样硬化、HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号传导途径和 PI3K/AKT 信号传导途径调节最终抑制炎症反应以治疗 CAD。

关键词 八珍汤颗粒;网络药理学;冠状动脉粥样硬化性心脏病

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2025)06-236-05

Exploration of the mechanism of Bazhen decoction granules in treating coronary atherosclerotic heart disease based on network pharmacology and molecular docking technology

JIANG Xiaoyu¹, LI Jingyi¹, YU Longqing¹, GAO Xizhuang¹, WANG Jinlin¹, QU Guangyi¹, SHEN Cheng^{2,3}, GAN Lijun^{2,3}¹Affiliated Hospital of Jining Medical University (School of Clinical Medicine), Jining 272013, China;²Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jining Medical University,³Jining Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases, Jining 272029, China)

Abstract: **Objective** In this study, the molecular mechanism of Bazhen decoction granule formula in the treatment of coronary atherosclerotic heart disease was explored by network pharmacology. **Methods** Taking oral bioavailability and drug similarity as evaluation indexes, the main active ingredients of Bazhen decoction granule formula were screened by using the traditional Chinese medicine system pharmacology platform. The CAD target database was built using the GeneCard, OMIM, PharmGkb, Therapeutic Targets database, and DrugBank database. An interactive "ingredient-target" active network diagram was constructed using Cytoscape software. The STRING database was used to construct a protein interaction network and analyze the relevant protein interaction relationships. GO biological function analysis and

[基金项目]国家自然科学基金(82000269);山东省中医药科技项目重点项目(Z-2022081)

[通信作者]甘立军, E-mail: jyfydoctor@email.cn

KEGG enrichment analysis were performed on core targets. Finally, the docking of the active ingredient with the target is carried out. **Results** 174 active ingredients were isolated from the Bazhen decoction granule formula, and 118 potential CAD targets were identified. The results of network analysis showed that these targets were mainly involved in regulating biological processes such as cell metabolism, apoptosis, and cell proliferation. Pathways involved in CAD therapy include lipid and atherosclerosis, HIF-1 signaling pathway, TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway, and PI3K/AKT signaling pathway. The composition of Bazhen decoction granules has the characteristics of multiple systems, multiple components and multiple targets. Possible mechanisms of action include lipid and atherosclerosis, HIF-1 signaling pathway, TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway, and PI3K/AKT signaling pathway to control disease progression. The active ingredients in the Bazhen decoction granule formula, such as baicalein, luteolin and quercetin, have shown strong potential as therapeutic CAD drug candidates. **Conclusion** Bazhen decoction granules may regulate RELA, TP53, MYC, STAT3, HSP90AA1, MAPK3, MAPK14, FOS, AKT1 and other targets through baicalin, luteolin and quercetin. Definitive inhibition of inflammatory responses is regulated by lipid and atherosclerosis, HIF-1 signaling pathway, TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway, and PI3K/AKT signaling pathway for the treatment of CAD.

Keywords: Bazhen decoction granules; Network pharmacology; Coronary atherosclerotic heart disease

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAD) 是由冠状血管的动脉粥样硬化性病变引起的一类心脏病,引起血管腔变窄,导致心肌缺血、缺氧甚至坏死,简称 CAD,发病率逐年上升^[1]。冠心病心绞痛是由于冠状动脉器质性或(和)功能性改变导致冠状动脉供血不足,引起心肌急性短暂性缺血的临床综合征,属于中医胸痹范畴,其基本病机为气虚血瘀。八珍汤颗粒组方:当归、生地黄、白术、甘草、茯苓、赤芍、川芎、党参,具有养血活血、益气补虚作用。临床上用八珍汤颗粒组方颗粒治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛患者取得较好疗效,能够明显减轻心绞痛的症状^[2]。中药方剂的作用机理具有多靶点、多层次的特点,其机理与网络药理学的完整性、系统性、全面性相似,因此网络药理学适用于中药化合物药理机理的研究^[3]。基于此,我们利用网络药理学的特性来探究中药组方中的有效成分,为疾病的治疗提供新的思路。

1 资料与方法

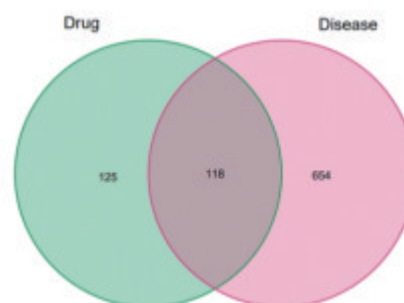
1.1 一般资料

以 OB(>30%) 和 DL(>0.18) 为筛选条件对 TCMS 数据库进行检索。在八珍汤颗粒中 8 种药材中共发现 174 种活性成分。搜索 174 个有效成分,寻找相关靶标最终筛选出 119 有效成分。

1.2 方法与结果

1.2.1 建立有效活性成分和疾病靶点集 搜索 TCMS 数据库中的目标,共包括 7238 个八珍汤颗粒有效成分对应的靶点。利用 UniProt 数据库收集靶点基因名称,删除空靶点和重复靶点,得到 2295

个有效活性成分靶点检索并整合 geneCards、OMIM、PharmGkb、Therapeutic targets 数据库和 DrugBank 数据库,共获得 772 个 CAD 基因靶点。将 243 个有效成分靶基因映射到 772 个 CAD 靶基因,得到 118 个常见靶基因(详见图 1)。



注:Drug 代表药物成分靶基因;Disease 代表 CAD 靶基因;118 代表药物靶基因于疾病基因的交集基因数量。

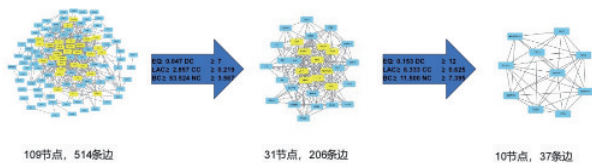
图 1 有效活性成分和疾病靶点交集

1.2.2 建立成分-靶点网络 绘制 119 药物成分和 118 个疾病相关靶点的筛选结果,消除没有相应靶点的化学成分,消除重复靶点。

1.2.3 靶蛋白相互作用网络分析 将八珍汤颗粒治疗 CAD 相关的常见靶点导入 STRING 数据库,获取其相互作用关系。交互网络有 109 个节点和 541 条边。将 TSV 数据导入 Cytoscape,并使用 CytoNCA 基于 DC、BC、CC、EC、NC 和 LAC 参数分析上述 PPI。每次基于这 6 个参数的中位数进行筛选,进一步筛选出了 31 个节点,206 条边,按照同样方法再进行一次筛选,最后得到 10 个节点 37 条边,最终得到 RELA、TP53、MYC、STAT3、HSP90AA1、MAPK3、MAPK1、MAPK14、FOS、AKT1

关键靶点。见图 2。

1.2.4 GO 和 KEGG 通路富集分析 分析 63 个核心靶点的分子功能、生物过程和细胞成分,结果表明,八珍汤颗粒的关键靶点在 2491 个 GO 项中高度富集。所涉及的生物学功能和过程,包括氧化应激、核受体活性等生物学过程密切相关。筛选前 20 个 GO 分析结果,以 $P < 0.05$ 作为阈值,如图 3 所示。对八珍汤颗粒的 118 个靶标进行 KEGG 富集分析。结果显示,靶点富集在 189 条通路中,包括脂质和动脉粥样硬化、HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号传导途径和 PI3K/AKT 信号传导等。这些经典的信号通路在 CAD 的发生和发展中起着重要的作用。筛选出 KEGG 分析结果前 20 名,以 $P < 0.05$ 为阈值,如图 4 所示。GO 和 KEGG 分析提示八珍汤颗粒可通过多种途径作用于 CAD。



注:黄色方块代表经过 DC、BC、CC、EC、NC 和 LAC 方法筛选过后的靶蛋白。DC,度中心性;BC,中介中心性;CC,接近中心性;EC,特征向量中心性;NC,网络中心性;LAC,局部平均连通性。

图 2 靶蛋白及之间的相互联系

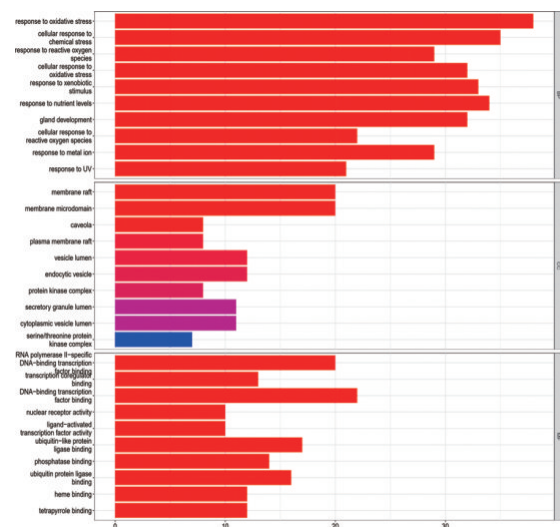


图 3 GO 富集分析

1.2.5 靶点通路分析 使用 KEGG Mapper 工具获得用于治疗 CAD 的八珍汤颗粒的途径图。通路靶标以白色标记,并且用于治疗 CAD 的八珍汤颗

粒的靶标以红色标记。通路图显示八珍汤颗粒参与 CAD 的治疗,包括 TNF 信号通路、NF- κ B 信号通路和 PI3K/AKT 信号通路,通路图中八珍汤颗粒治疗 CAD 的有效靶点有 59 个。提示八珍汤颗粒可能通过调控多个方面在 CAD 的治疗中发挥作用,其作用靶点可能位于这些通路中。

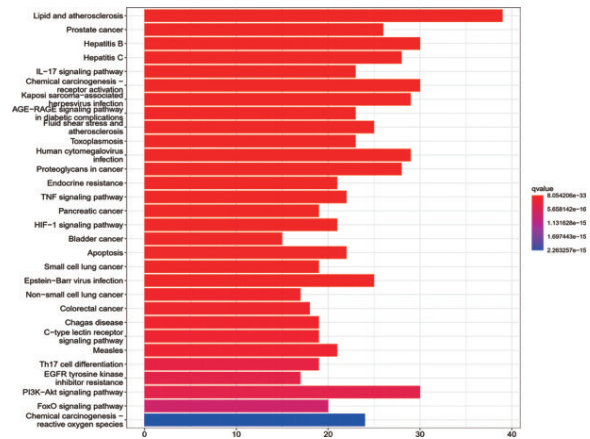
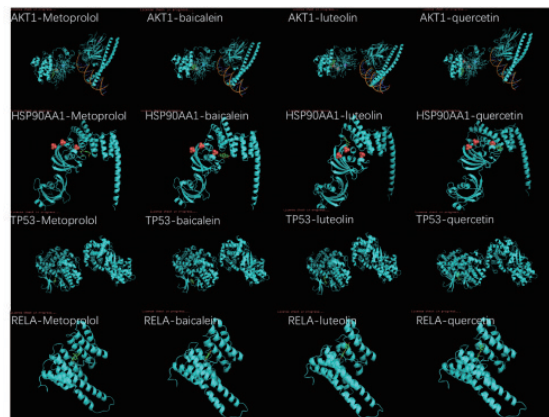


图 4 KEGG 富集分析

1.2.6 分子对接分析 使用 vina 软件通过分子对接验证网络药理学。分子对接结果显示八珍汤颗粒中活性成分如黄芩素,木犀草素,槲皮素等与 CAD 关键靶蛋白分子的结合具有良好的亲和力。与阳性药物美托洛尔相比,八珍汤颗粒在分子对接拟合上无显著差异。同时,这些发现也间接证实了八珍汤颗粒对 CAD 靶点具有调节作用。分子对接结果与网络药理学筛选结果一致,分子对接验证了网络药理学的可靠性。八珍汤颗粒与 CAD 蛋白受体的部分对接过程如图 5。



注:药物成分,metoprolol,美托洛尔;baicalein,黄芩素;luteolin,木犀草素;quercetin,槲皮素。靶蛋白分子,AKT1、HSP90AA1、RELA、TP53。

图 5 配体与受体结合结果

2 讨论

本研究从网络药理学角度探讨了八珍汤颗粒组方治疗 CAD 的有效活性成分及其分子机制。八珍汤颗粒组方治疗 CAD 的有效成分最终筛选出 119 种,其中黄芩素、木犀草素和槲皮素对 AKT1、HSP90AA1、RELA、TP53 多个关键靶基因均有作用,是重要的活性成分。八珍汤颗粒组方治疗 CAD 涉及多个靶基因,其中 RELA、TP53、MYC、STAT3、HSP90AA1、MAPK3、MAPK1、MAPK14、FOS、AKT1 是关键靶基因。八珍汤颗粒组方治疗 CAD 的信号通路主要包括脂质和动脉粥样硬化、HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号传导途径和 PI3K/AKT 信号传导途径。

本研究发现黄芩素、木犀草素、槲皮素等活性成分在中药成分靶网络中具有较高的价值,且与比较关键的 CAD 核心靶点均有联系,可能是八珍汤颗粒治疗冠心病的关键化学成分。详细介绍黄芩素与 CAD 关系的文章较少,有文章显示黄芩素可明显抑制心肌缺血再灌注引起的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 水平的升高^[4]。另外有研究显示黄芩素通过降低 CHD 患者白细胞介素 (IL)-1 β /6、TNF- α 、血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1、E-选择素的水平或升高 IL-10 的水平而发挥抗炎作用,对心肌损伤生物标志物(乳酸脱氢酶、肌酸激酶 MB、心肌肌钙蛋白 I) 和损伤/凋亡生物标志物 (Bcl-2 associated X protein、cleaved caspase-3、p53、B-cell lymphoma/leukemias-2) 有调节作用^[5]。

木犀草素是一种具有抗氧化作用的类黄酮化合物,具有抗炎、抗氧化和抗癌特性,并且对心肌损伤具有保护作用^[6]。木犀草素通过促进 SHP-1 诱导的 STAT3 失活,以及通过调节 Wnt/ β -catenin 通路减轻缺血再灌注损伤^[6-7]。STAT3 被广泛认为是细胞凋亡和炎症反应的信号通路。心肌缺血-再灌注损伤激活了心肌 SHP-1/STAT3 信号转导通路,诱导了炎症反应和凋亡死亡,而木犀草素治疗降低了炎症细胞因子和凋亡细胞比例,影响了 SHP-1/STAT3 通路。木犀草素激活 SHP-1/STAT3 信号通路起到心肌损伤的保护作用,改善了心肌收缩功能、抑制炎症反应和细胞死亡^[6]。

槲皮素是一种黄酮类物质^[1],是最丰富的多酚化合物之一,在人类和动物中具有抗动脉粥样硬

化作用,已被证明具有抗炎能力^[8]。CAD 患者血清炎症反应的 2 种主要介质 IL-1b 和 TNF- α 在致病性刺激下合成,这是由于 NF- κ B 基因转录活性升高所致。槲皮素作用下,IL-1b 和 TNF- α 水平降低,IL-10 水平呈下降趋势,提示槲皮素可降低稳定型冠心病患者 NF- κ B 转录活性^[8]。AP-1 的抑制可以改善缺血后心脏功能和冠状动脉扩张功能^[9],槲皮素可以通过阻断 AP-1 信号通路,抑制 TNF- α 诱导的 HUVECs 凋亡和炎症反应,这可能也是槲皮素治疗冠心病的机制之一^[10]。

经筛选,本研究共确定最重要的关键作用靶点是 MAPK3、MYC、MAPK1、MAPK14、STAT3、RELA、TP53、AKT1、HSP90AA1、FOS。其中黄芩素、木犀草素、槲皮素均可作用于 AKT1、HSP90AA1、TP53、RELA。AKT1 可以抑制心肌细胞中 NLRP3 炎性小体的活化,是干预炎症活化和启动的重要靶点^[11]。TP53 可能通过抑制血管内皮生长因子的转录而起到预防抗动脉粥样硬化的作用^[12]。一些研究表明,HSP90AA1 是抗动脉粥样硬化的靶标,并且可以抵抗炎症、氧化应激和平滑肌增殖,并且通过抑制 HSP90AA1 的表达来调节内皮功能^[13-16]。

通路富集结果表明,八珍汤颗粒治疗冠心病主要涉及脂质和动脉粥样硬化、HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路和 PI3K/AKT 信号通路。脂质沉积是动脉粥样硬化的病理基础。氧化低密度脂蛋白与 LOX-1 受体结合,刺激活性氧的产生,激活核转录因子如 NF- κ B,调节促炎基因如 IL-6 和 MCO-1 的表达,并加剧动脉壁中的脂质沉积^[17]。HIF-1 是低氧环境下细胞反应的主要调控因子之一。它通过上调 VEGF、NO、ROS 等基因导致内皮细胞功能障碍、增殖、血管生成和炎症^[18]。TNF 信号通路是各种炎症反应的启动因子,TNF- α 可与 TNF 受体结合,激活 NF- κ B 信号通路,p38 丝裂原激活蛋白激酶通路,具有广泛的生物学效应^[19]。PI3K/Akt 信号通路具有广泛的生物学效应,可有效作用于 mTOR、eNOS 等下游靶蛋白,在细胞增殖、凋亡、自噬等过程中发挥重要作用。同时降低 ROS 水平和脂质沉积,抑制斑块形成,逆转动脉粥样硬化^[20-21]。

综上所述,本研究采用网络药理学方法和技术,鉴定了八珍汤颗粒组方中 174 种药物成分和 118 个潜在靶点。有 654 个 CAD 疾病相关靶点,其中 119 个是八珍汤颗粒组方作用靶点。通过对

GO 和 KEGG 的富集分析,初步预测八珍汤颗粒组方可能通过黄芩素、木犀草素、槲皮素等调节 RE-LA、TP53、MYC、STAT3、HSP90AA1、MAPK3、MAPK1、MAPK14、FOS、AKT1 等靶点。通过脂质和动脉粥样硬化、HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号传导途径和 PI3K/AKT 信号传导途径调节最终抑制炎症反应以治疗 CAD。由于数据库数据和相应的分析算法以及各种平台的软件功能的限制,确认这些结果需要实验研究,并且支配这些现象的具体机制也需要通过实验研究来阐明。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 李梦兰,徐天,李全,等.基于网络药理学探究复方丹参滴丸治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的作用机制[J].中国医药导刊,2023,25(2):156-162. DOI:10.3969/j.issn.1009-0959.2023.02.007.
- [2] 孙志欣,刘新桥.八珍汤颗粒治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛42例[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(8):731-731. DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2007.08.038.
- [3] Zhao L,Zhang H,Li N,et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 309: 116306. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116306.
- [4] Lai CC, Huang PH, Yang AH, et al. Baicalin reduces liver injury induced by myocardial ischemia and reperfusion [J]. Am J Chin Med, 2016, 44(3): 531-550. DOI: 10.1142/S0192415X16500294.
- [5] Wang B, Teng Y, Li Y, et al. Evidence and characteristics of traditional Chinese medicine for coronary heart disease patients with anxiety or depression: a meta-analysis and systematic review [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 854292.
- [6] Liu D, Luo H, Qiao C. SHP-1/STAT3 interaction is related to luteolin-induced myocardial ischemia protection [J]. Inflammation, 2022, 45(1): 88-99. DOI: 10.1007/s10753-021-01530-y.
- [7] Qin X, Qin H, Li Z, et al. Luteolin alleviates ischemia/reperfusion injury-induced no-reflow by regulating wnt/ β -catenin signaling in rats [J]. Microvasc Res, 2022, 139: 104266. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104266.
- [8] Chekalina N, Burmak Y, Petrov Y, et al. Quercetin reduces the transcriptional activity of NF- κ B in stable coronary artery disease [J]. Indian Heart J, 2018, 70(5): 593-597. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.04.006.
- [9] Xue HM, Sun WT, Chen HX, et al. Targeting IRE1 α -JNK-c-Jun/AP-1-sEH signaling pathway improves myocardial and coronary endothelial function following global myocardial ischemia/reperfusion [J]. Int J Med Sci, 2022, 19(9): 1460-1472. DOI: 10.7150/ijms.74533.
- [10] Chen T, Zhang X, Zhu G, et al. Quercetin inhibits TNF- α induced HUVECs apoptosis and inflammation via downregulating NF- κ B and AP-1 signaling pathway in vitro [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(38): e22241. DOI: 10.1097/MD.00000000000022241.
- [11] Wang R, Wang Y, Wu J, et al. Resveratrol targets AKT1 to inhibit inflammasome activation in cardiomyocytes under acute sympathetic stress [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 818127. DOI: 10.3389/fphar.2022.818127.
- [12] 陈瑶,张颖,周庆兵,等.基于网络药理学方法探讨益气活血方治疗糖尿病合并动脉粥样硬化的作用机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(9):1451-1459.
- [13] Zuehlke AD, Beebe K, Neckers L, et al. Regulation and function of the human HSP90AA1 gene [J]. Gene, 2015, 570(1): 8-16. DOI: 10.1016/j.gene.2015.06.018.
- [14] Profumo E, Buttari B, Tinaburri L, et al. Oxidative stress induces HSP90 upregulation on the surface of primary human endothelial cells: role of the antioxidant 7,8-dihydroxy-4-methylcoumarin in preventing HSP90 exposure to the immune system [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 2373167. DOI: 10.1155/2018/2373167.
- [15] Khandia R, Munjal AK, Iqbal H, et al. Heat shock proteins: therapeutic perspectives in inflammatory disorders [J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2017, 10(2): 94-104. DOI: 10.2174/1872213X10666161213163301.
- [16] Zhang X, Shi H, Wang Y, et al. Down-regulation of hsa-mir-148b inhibits vascular smooth muscle cells proliferation and migration by directly targeting HSP90 in atherosclerosis [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(2): 629-637.
- [17] Wu T, Peng Y, Yan S, et al. Andrographolide ameliorates atherosclerosis by suppressing pro-inflammation and ROS generation-mediated foam cell formation [J]. Inflammation, 2018, 41(5): 1681-1689. DOI: 10.1007/s10753-018-0812-9.
- [18] Jain T, Nikolopoulou EA, Xu Q, et al. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis [J]. Pharmacol Ther, 2018, 183: 22-33. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.09.003.
- [19] 贾子跃,张少卓.调控肿瘤坏死因子及其信号通路的中药治疗骨性关节炎的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(20):250-257. DOI:10.13422/j.cnki.syfx.20220909.
- [20] Liu J, Xu P, Liu D, et al. TCM regulates PI3K/Akt signal pathway to intervene atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 4854755. DOI: 10.1155/2021/4854755.
- [21] Wan Q, Yang M, Liu Z, et al. Atmospheric fine particulate matter exposure exacerbates atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by inhibiting autophagy in macrophages via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 208: 111440. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111440.

(收稿日期 2023-10-11)

(本文编辑:甘慧敏)