

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.02.013

引用格式:贾亮亮,胡月琴.基于网络药理学及分子对接技术探讨淫羊藿治疗心力衰竭的作用机制[J].巴楚医学,2024,7(2):69-75.

基于网络药理学及分子对接技术探讨 淫羊藿治疗心力衰竭的作用机制

贾亮亮 胡月琴

(三峡大学 第一临床医学院[宜昌市中心人民医院] 药学部 & 三峡大学 药物制剂研究所, 湖北 宜昌 443003)

摘要: **目的:**通过网络药理学及分子对接技术探讨淫羊藿治疗心力衰竭(HF)的作用机制。**方法:**通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)筛选淫羊藿的有效活性成分,通过 GeneCards 数据库筛选 HF 的潜在治疗靶点,采用 Cytoscape 软件构建淫羊藿治疗 HF 的“药物-有效成分-靶点-疾病”网络,利用 String 和 Metascape 数据库进行蛋白互作分析以及靶点富集分析。依据 AutoDock 软件将关键活性成分与核心靶点进行分子对接。**结果:**获得淫羊藿治疗 HF 的潜在有效活性成分 23 个,潜在作用靶点 70 个。网络分析结果显示,淫羊藿可能通过缺氧诱导因子-1(HIF-1)、T 细胞受体、p53、Ca²⁺ 及 PPAR 信号通路参与炎症反应、创伤反应、活性氧代谢过程、细胞迁移正调控、细胞运动正调控等方面生物学过程。分子对接预测提示,淫羊藿主要活性成分有 6 种,结合能从低到高依次为 8-(3-甲基丁-2-烯基)-2-苯基色酮、木犀草素、山奈酚、槲皮素、脱水淫羊藿素、8-异戊烯基黄酮,这些活性成分与 PTGS2 核心靶点稳定结合,从而发挥治疗 HF 的作用。**结论:**淫羊藿通过多成分、多靶点、多通路治疗 HF。

关键词: 网络药理学; 分子对接; 淫羊藿; 心力衰竭

中图分类号: R541.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)02-0069-07

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Mechanism of Epimedium Treatment for Heart Failure Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

Jia Liangliang Hu Yueqin

(Department of Pharmacy, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University & Institute of Pharmaceutical Preparations, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract Objective: To explore the mechanism of epimedium in treating heart failure (HF) through network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The effective active components of epimedium were screened through the traditional Chinese medicine systems pharmacology (TCMSP) database, and the potential therapeutic targets of HF were screened through the GeneCards database. Cytoscape software was used to construct a “drug-active ingredient-target-disease” network for the treatment of HF with epimedium. Protein interaction analysis and target enrichment analysis were performed using the String and Metascape databases. Molecular docking of key active components with core targets was performed using AutoDock software. **Results:** A total of 23 potentially effective active components and 70 potential targets for epimedium

基金项目:湖北省卫健委科研项目(No: WJ2023M153);宜昌市医疗卫生研究项目(No: A21-2-021)

作者简介:贾亮亮,男,硕士,副主任药师,主要从事中药药理与临床药学研究。E-mail: jialiang822@163.com

通信作者:胡月琴,女,硕士,副主任药师,主要从事中药药理及临床药学研究。E-mail: huyueqin0116@126.com

in the treatment of HF were obtained. Network analysis showed that epimedium may participate in biological processes such as inflammatory response, wound response, reactive oxygen metabolism, positive regulation of cell migration, and positive regulation of cell movement through hypoxia-inducible factor-1(HIF-1), T-cell receptor, p53, Ca²⁺ and PPAR signaling pathway. Molecular docking prediction suggested that there were six main active ingredients in epimedium, with binding energy ranging from low to high as 8-(3-methylbut-2-enyl)-2-phenylchromone, luteolin, kaempferol, quercetin, anhydroicaritin and 8-isopentenylflavone. These active ingredients stably bound to the PTGS2 core target, thereby exerting a therapeutic effect on HF.

Conclusion: This study preliminarily explored the treatment of HF by epimedium through multi-component, multi-target, and multi-pathway.

Keywords network pharmacology; molecular docking; epimedium; heart failure (HF)

心力衰竭(heart failure, HF)是多种心脏疾病的终末期状态,严重危害人类健康^[1-2]。心肌细胞肥大、凋亡及细胞外基质发生变化等均可促使心室重构,从而导致 HF 的疾病进展^[3-4]。发生心室重构的原因主要为交感神经兴奋和肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增高^[5]。此外,还有能量代谢学说、细胞凋亡学说及氧化应激学说等。淫羊藿为小檗科植物淫羊藿、箭叶淫羊藿、柔毛淫羊藿或朝鲜淫羊藿的干燥叶,目前关于淫羊藿类制剂治疗 HF 已开展大量研究,基于血流动力学、血清指标及免疫学指标均提示淫羊藿活性成分可有效干预 HF 的发生发展^[6]。然而目前的研究多局限于淫羊藿总黄酮或某单一成分、单一靶点、单一通路,未体现中药多成分、多靶点、多通路的特点,也未从整体角度阐释淫羊藿治疗 HF 的作用机制,限制了淫羊藿临床使用。网络药理学和分子对接方法是计算机辅助药物研究领域的一项重要技术^[7-8],可以深入探索药物组分及疾病作用靶点,这与中医药辨证论治的研究思路有相似之处,强调对病因病机的全面认识。本研究通过运用网络药理学方法从分子水平探讨淫羊藿治疗 HF 的药物活性成分及潜在作用机制,为淫羊藿治疗 HF 提供理论依据。

1 研究方法

1.1 淫羊藿活性成分及靶点筛选

应用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicines systems pharmacology platform, TCMSP),以“淫羊藿”为关键词进行检索,通过设置口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%和类药性(drug-like, DL)≥0.18,从而获得该药物的活性成分。在 TCMSP 中查找淫羊藿活性成分的目标蛋白中英文名称,然后使用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)将靶点蛋白转化为对应的靶基因。

1.2 心力衰竭相关靶点的筛选及交集

利用 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)以“heart failure”为关键词进行检索,以 Relevance score 值的中位数筛选后,获得疾病靶点信息,将获得的疾病靶点信息利用 UniProt 数据库矫正靶点基因名称,即为 HF 靶点基因。

1.3 获取淫羊藿与心力衰竭相交靶基因

通过生信自学网(<https://www.biowolf.cn/>)提供的 R 语言脚本,将淫羊藿活性成分靶点及 HF 靶点集合运算韦恩(Venn)图,录入淫羊藿活性成分及 HF 对应靶基因数据,获得淫羊藿与 HF 的共同靶基因。

1.4 构建蛋白质相互作用网络

将淫羊藿-HF 共同靶基因导入 String 数据库(<https://string-db.org/>),最低相互作用评分设为 0.9 进行分析。下载分析数据并导入 Cytoscape 3.7.2 软件,绘制“药物-有效成分-靶点-疾病”网络图及蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络图。

1.5 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析

将淫羊藿与 HF 的共同靶基因导入 Metascape 数据库(<https://metascape.org/>),选择人类物种(H. sapiens),设置最小交集数为 3, P 值为 0.01,最小富集为 1.5 进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析(生物学过程、细胞组成、分子功能)和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。

1.6 淫羊藿作用于心力衰竭的活性成分与核心靶点的分子对接

从 TCMSP 数据库和 Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载淫羊藿中的主要活性成分的 SDF 文件,经 OpenBabel 软件转化为 mol2 格式文件。将核心靶点导入 RCSB 数据库(<https://www.rcsb.org/>),选择合适的蛋白结构,并通过 PyMol 软件去除水分子、配体及受体。以靶蛋白作为

受体,药物有效活性成分作为配体,利用 Auto Dock Tools 软件进行分子模拟对接,选择自由结合能最低的位点,通过 PyMol 软件进行可视化处理。

2 结果

2.1 淫羊藿治疗心力衰竭活性成分筛选

从 TCMSP 共获得 130 个淫羊藿活性成分,以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 为筛选条件,检索后共得到 23 个潜在的有效成分,结果见表 1。

表 1 淫羊藿潜在有效成分

成分代码	化合物名称	MW(Da)	OB (%)	DL
MOL004427	淫羊藿次甙 A7	462.49	31.91	0.86
MOL001792	血脂素	256.27	32.76	0.18
MOL003044	金圣草(黄)素	300.28	35.85	0.27
MOL000006	木犀草素	286.25	36.16	0.25
MOL000359	谷甾醇	414.79	36.91	0.75
MOL001771	麦角甾-5-烯-3 β -醇	414.79	36.91	0.75
MOL001510	24-表油菜素内酯	400.76	37.58	0.71
MOL003542	8-异戊烯基黄酮	354.38	38.04	0.39
MOL004380	2,7-二氢高刺桐春	329.48	39.14	0.49
MOL004394	脱水甘油 3O α -L-鼠李糖苷	676.73	41.58	0.61
MOL004425	淫羊藿甙	676.73	41.58	0.61
MOL000422	山奈酚	286.25	41.88	0.24
MOL001645	乙酸亚油醇酯	308.56	42.10	0.20
MOL004373	脱水淫羊藿素	368.41	45.41	0.44
MOL004384	淫羊藿 C	336.36	45.67	0.5
MOL000098	槲皮素	302.25	46.43	0.28
MOL004391	8-(3-甲基丁-2-烯基)-2-苯基色酮	290.38	48.54	0.25
MOL004386	淫羊藿 E	352.36	51.63	0.55
MOL004396	1,2-双(4-基-3-甲氧基苯基)丙烷-1,3-二醇	320.37	52.31	0.22
MOL004382	淫羊藿 A	420.49	56.96	0.77
MOL004388	6-羟基-11,12-二甲氧基 2,2-二甲基 3,4-二氢异色素[3,4-h]异喹啉-2-鎓-1,8-二酮	370.41	60.64	0.66
MOL004367	橄榄树脂素	376.44	62.23	0.41
MOL000622	广玉兰内酯	266.37	63.71	0.19

2.2 淫羊藿治疗心力衰竭潜在靶点筛选

将检索得到的 23 个淫羊藿有效成分在 TCMSP 中查询得到相应的 511 个靶蛋白,并通过 UniProt 数据库检索,去除重复靶基因及无法对照的靶基因,共得到 200 个靶基因。通过 GeneCards 检索得到 HF 相关基因,对 Relevance score 值中位数筛选后,去除

重复值,获得 HF 疾病相关靶点基因 845 个。将淫羊藿活性成分靶基因及 HF 相关基因相互映射得到 70 个共同靶基因,见图 1 及表 2。

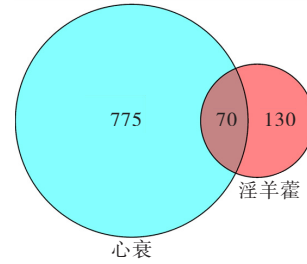


图 1 淫羊藿-HF 交集靶点 Venn 图

表 2 淫羊藿治疗心力衰竭的潜在靶基因

序号	基因	UniProt ID	序号	基因	UniProt ID
1	PTGS2	P35354	36	NOS3	P29474
2	PTGS1	P23219	37	STAT1	P42224
3	ESR1	P03372	38	CYP3A4	P08684
4	ADRB2	P07550	39	SELE	P16581
5	SLC6A4	P31645	40	VCAM1	P19320
6	NOS2	P35228	41	MMP3	P08254
7	PPARG	P37231	42	FOS	P01100
8	MAPK14	Q16539	43	RAF1	P04049
9	EGFR	P00533	44	SOD1	P00441
10	AKT1	P31749	45	HIF1A	Q16665
11	VEGFA	P15692	46	CAV1	Q03135
12	MMP2	P08253	47	MYC	P01106
13	MMP9	P14780	48	F3	P13726
14	MAPK1	P28482	49	GJA1	P17302
15	IL10	P22301	50	IL1B	P01584
16	TNF	P01375	51	CCL2	P13500
17	IL6	P05231	52	CXCL8	P10145
18	CASP3	P42574	53	PLAT	P00750
19	TP53	P04637	54	THBD	P07204
20	XDH	P47989	55	SERPINE1	P05121
21	MMP1	P03956	56	COL1A1	P02452
22	HMOX1	P09601	57	PTEN	P60484
23	ICAM1	P05362	58	IL1A	P01583
24	IL2	P60568	59	MPO	P05164
25	IFNG	P01579	60	NFE2L2	Q16236
26	IL4	P05112	61	COL3A1	P02461
27	INSR	P06213	62	CHEK2	O96017
28	CD40LG	P29965	63	PPARA	Q07869
29	NR3C2	P08235	64	CRP	P02741
30	SCN5A	Q14524	65	CXCL10	P02778
31	F7	P08709	66	SPP1	P10451
32	KDR	P35968	67	IGFBP3	P17936
33	KCNH2	Q12809	68	IGF2	P01344
34	ADRB1	P08588	69	PON1	P27169
35	SLC6A2	P23975	70	RASA1	P20936

2.3 构建淫羊藿治疗心力衰竭的“药物-有效成分-靶点-疾病”网络

将淫羊藿有效成分及治疗 HF 的潜在靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件,构建淫羊藿治疗 HF 的“药物-有效成分-靶点-疾病”网络图,见图 2。绿色菱形代表淫羊藿,蓝色正方形代表淫羊藿活性成分,棕色圆形代表作用靶点,红色三角形代表 HF 疾病,各条边代表其相互之间关系。图中节点度值(Degree)越高,形状越大,其在网络中发挥的作用越重要。其中主要活性成分有槲皮素、木犀草素、山奈酚、脱水淫羊藿素、8-(3-甲基丁-2-烯基)-2-苯基色酮、8-异戊烯基黄酮(Degree 值 ≥ 10),说明它们可能是淫羊藿治疗 HF 的关键活性成分。而排在前列的靶点分别是前列腺素内过氧化物合成酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2,PTGS2)、PTGS1、雌激素受体 1(estrogen receptor 1,ESR1)、肾上腺素能受体 $\beta 2$ (adrenergic receptor $\beta 2$,ADRB2)、一氧化氮合酶 2(nitric oxide synthase 2,NOS2)等。

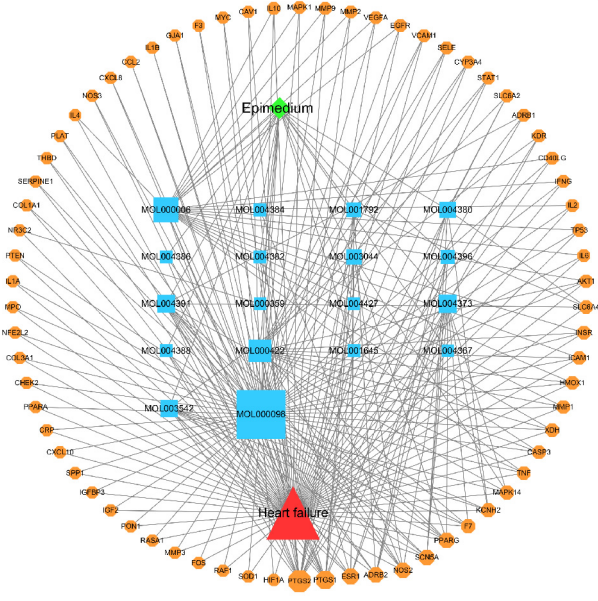


图 2 淫羊藿治疗 HF 的“药物-有效成分-靶点-疾病”网络

2.4 淫羊藿治疗心力衰竭靶点蛋白相互作用网络

将淫羊藿与心力衰竭的 70 个共同靶蛋白导入 String 数据库,分析蛋白-蛋白相互作用关系,构建淫羊藿与 HF 的共同靶点 PPI 网络(见图 3),该网络包含 56 个靶点蛋白节点,170 条蛋白互作连线,各节点平均自由度 4.94。度值较大的靶基因位于内圆,度值较小的靶基因位于外圆。度值较大的靶基因有肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL6)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (serine/threonine-protein kinase1, AKT1)、细胞肿瘤抗原 p53(tumor protein p53, TP53)、白细胞介素-

1 β (interleukin-1 β , IL1 β)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase1, MAPK1)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、C-C 基序趋化因子 2(C-C motif chemokine 2,CCL2)。

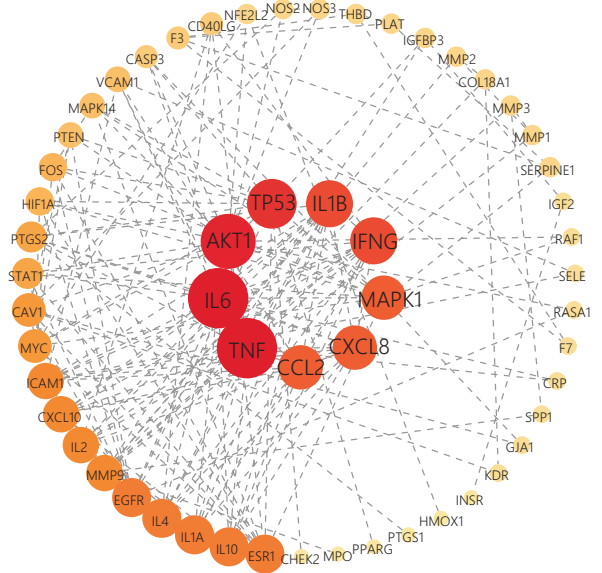


图 3 淫羊藿治疗 HF 靶点 PPI 图

2.5 基因本体(GO)功能富集分析

将 2.2 项下得到的 70 个交集靶基因导入 Metascape 数据库进行 GO 分析,以 $FDR < 0.01$ 为条件进行筛选,共得到 1 732 个 GO 注释条目,按照 P 值升序排列,筛选出前 20 个 GO 注释。结果显示前 20 个 GO 全部富集在与生物学过程相关方面,包括炎症反应、创伤反应、活性氧代谢过程、细胞迁移正调控、细胞运动正调控等方面,见图 4。

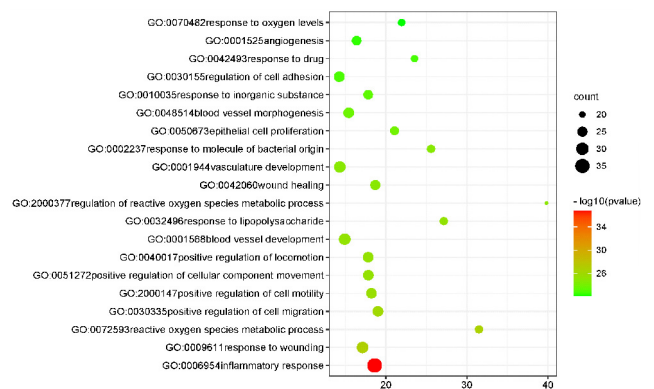


图 4 GO 功能富集分析气泡图

2.6 靶基因 KEGG 信号通路富集分析

将 2.2 项下得到的 70 个靶基因导入 Metascape 数据库进行 KEGG 分析,根据 $P < 0.01$ 进行筛选,共得到 252 条 KEGG 信号通路,依据 P 值升序排列,筛选前 20 条信号通路,见图 5。其中淫羊藿治疗 HF 的可能相关通路包括缺氧诱导因子-1(hypoxia induc-

ible factor-1, HIF-1)、T 细胞受体、p53、钙离子及过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)信号通路。

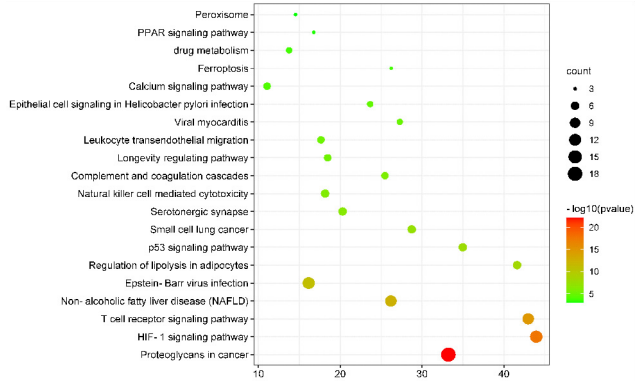


图 5 KEGG 富集分析气泡图

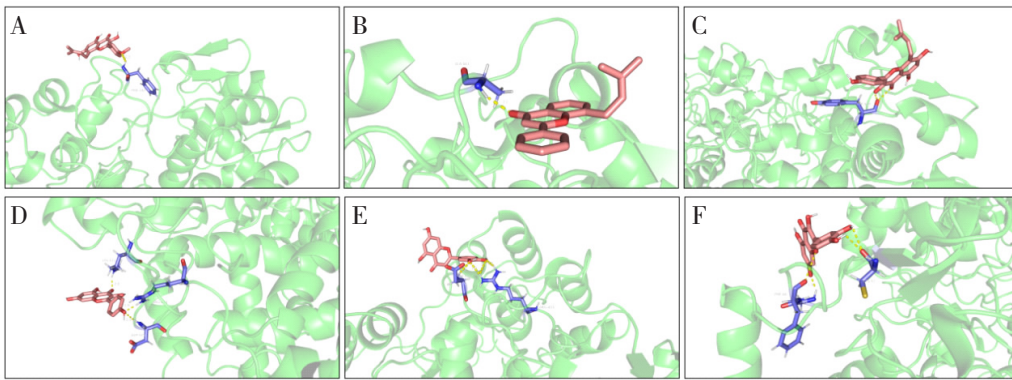
2.7 淫羊藿有效成分与 PTGS2 的分子对接结果

分析上述“药物-有效成分-靶点-疾病”网络及 PPI 结果可知,PTGS2 在这两个网络中均占据重要地位,推测其可能为淫羊藿治疗 HF 的核心作用靶点。

在淫羊藿治疗 HF 的“药物-有效成分-靶点-疾病”网络中,按照度值排名且 Degree 值 ≥ 10 筛选出 6 种活性成分,将这 6 种活性成分与 PTGS2 (PDB ID: 5F1A)进行分子对接。结果显示,淫羊藿的这 6 种有效成分与核心靶点 PTGS2 均具有良好的对接活性,结合能从低到高依次为 8-(3-甲基丁-2-烯基)-2-苯基色酮、木犀草素、山奈酚、槲皮素、脱水淫羊藿素、8-异戊烯基黄酮,见表 3 和图 6。

表 3 淫羊藿活性成分与 PTGS2 核心靶点分子对接结果

活性成分	PubChem CID	结合能/(kcal/mol)
脱水淫羊藿素	5318980	-1.75
8-(3-甲基丁-2-烯基)-2-苯基色酮	17861868	-3.92
8-异戊烯基黄酮	5318624	-1.72
山奈酚	5280863	-2.68
木犀草素	5280445	-2.93
槲皮素	5280343	-2.54



注:A:脱水淫羊藿素; B:8-(3-甲基丁-2-烯基)-2-苯基色酮; C:8-异戊烯基黄酮; D:山奈酚; E:木犀草素; F:槲皮素

图 6 淫羊藿有效成分与 PTGS2 核心靶点分子对接结果

3 讨论

本研究通过构建药物-有效成分-靶点-疾病调控网络,发现淫羊藿中 23 种有效活性成分,通过调控 70 个交集靶点影响 HF 的发生。这 23 个有效成分按照“自由度”值排列, Degree 值 ≥ 10 的成分依次为:槲皮素、木犀草素、山奈酚、脱水淫羊藿素、8-(3-甲基丁-2-烯基)-2-苯基色酮、8-异戊烯基黄酮,表明这些成分可能是淫羊藿治疗 HF 的关键成分。

现代研究已证实, HF 的发病与炎症、心肌重构、心肌肥厚和离子缺陷等因素有关^[9]。槲皮素是由多种植物花、果实提取出来的天然黄酮类化合物,具有抗氧化应激及抑制炎症反应等作用。研究发现^[10],槲皮素可下调心脏组织中转化生长因子-β1、smad3、p-smad3、collagen I、collagen III 表达水平,降低左心

室舒张末期内径、低电压差分信号,升高左心室射血分数及左心室短轴缩短率,从而达到改善心室重构,防治 HF 的目的。槲皮素也可以下调 caspase3 的蛋白表达,减少活性氧生成,减轻氧化应激损伤,从而保护心肌细胞免于凋亡^[11]。木犀草素是类黄酮的一种,通常是在植物被微生物感染时分泌产生的一种苯唑-γ-吡喃酮结构的化合物。木犀草素可以通过调节一氧化氮和一氧化氮合成同工酶的活性,从而调控心肌细胞氧自由基生成,并且抑制心肌细胞线粒体 DNA 损伤,从而发挥抗 HF 作用^[12]。山奈酚是一种黄酮类化合物,广泛存在于各种水果、蔬菜以及中草药等天然植物中。山奈酚可通过沉默调节因子 1 介导的线粒体途径,增加 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达,表现出对局部缺氧/复氧诱导的心肌细胞凋亡的保护作用^[13]。脱水淫羊藿

素、8-(3-甲基丁-2-烯基)-2-苯基色酮、8-异戊烯基黄酮,目前研究较少,主要集中在抗氧化方面^[14]。例如脱水淫羊藿可上调老年大鼠肝脏组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶表达,提高抗氧化因子的活性,从而发挥抗氧化作用^[14]。从现有的研究结果来看,自由度排名前6位的淫羊藿有效成分在抗氧化损伤方面具有一定的共性。

从靶点角度考虑,PTGS2在“药物-有效成分-靶点-疾病”网络以及PPI网络中均处于重要地位,因此,PTGS2可能是淫羊藿治疗HF的核心作用靶点。PTGS2为前列腺素内过氧化物合酶,又称环氧合酶(cyclooxygenase, COX),参与花生四烯酸转化为促炎因子前列腺素H₂。环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)由PTGS2编码,参与细胞凋亡、炎症反应及细胞增殖等多种病理过程^[15]。Wong等^[16]研究发现,COX-2和核因子κB在HF患者心脏组织中高表达。在阿尔茨海默病大鼠模型海马组织及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的原代星形胶质细胞中,淫羊藿苷均可通过抑制COX-2基因及蛋白表达,抑制炎症对神经细胞的损伤^[17-18]。通过分子对接技术,本研究发现的淫羊藿的6种主要活性成分与PTGS2核心靶点有较好的结合,进一步验证了淫羊藿关键成分和HF关键靶点有结合活性。

GO富集分析与KEGG通路分析结果可知,淫羊藿能够调节炎症反应、创伤反应、活性氧代谢过程、细胞迁移正调控、细胞运动正调控等生物学过程。其治疗HF的靶点主要富集于HIF-1、T细胞受体、p53、钙离子及PPAR信号通路。HF患者心室重构可导致心肌细胞缺氧进而诱导心肌内皮细胞凋亡^[19]。HIF是在缺氧条件下表达的一种转录调节因子,具有HIF-1、HIF-2、HIF-3三种亚型。HIF-1通过激活HIF-1α调节细胞内氧代谢^[20],在缺血缺氧情况下,HIF-1α的羟基化降解过程受到阻碍,导致HIF-1α水平明显增加^[21]。于倩等^[22]研究发现,在大鼠子宫内皮组织中,淫羊藿苷可通过调节HIF-1α/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路,上调大鼠子宫内皮组织中HIF-1α、VEGF蛋白表达,从而增强种植窗期大鼠血管生成。

T细胞受体信号通路在T细胞激活中具有重要作用。研究认为^[23],慢性HF患者的T淋巴细胞表面活化标志物CD69和CD25表达增加,认为T淋巴细胞可能是慢性HF炎症反应的一部分,提出预防不必要的T细胞活化可能成为慢性HF新的治疗靶点。研究表明^[24],淫羊藿苷能明显抑制刀豆蛋白(concanavalin, Con A)诱导的小鼠T淋巴细胞早期

活化和增殖,活化率、平均荧光强度和增殖率都明显降低,因此淫羊藿苷可能阻断活化信号的传递或者降低CD69在活化T细胞表面的表达。

Ca²⁺的信号传导在心肌细胞重塑中发挥着重要作用。心肌细胞通过调节Ca²⁺信号传导影响心肌收缩力。在衰竭的心脏中,Ca²⁺循环被彻底改变,导致心脏收缩功能受损以及心律失常^[25]。改变的激发-收缩偶联,包括Ca²⁺瞬变减少、延迟和衰变,最终导致心肌收缩力减弱,收缩延迟,放松减缓^[26]。p53是调控细胞周期和DNA修复的一种蛋白,是细胞生长周期中的负调节因子,与细胞周期的调控、DNA修复、细胞分化、细胞凋亡等重要的生物学功能有关。研究发现^[27],通过快速心室起搏建立的HF动物模型中p53蛋白激活及表达明显增强,p53与Bax启动子的结合活性显著升高,同时Bcl-2/Bax下降,这表明p53及p53依赖基因的激活在起搏诱导的HF中对凋亡调节起关键作用。在对衰老模型的研究中发现,淫羊藿苷可以降低脑衰老模型小鼠海马中p53、p21 mRNA和蛋白表达水平,抑制睾丸内生殖细胞p53磷酸化,从而延缓脑衰老及睾丸衰老^[28-29]。

PPAR属于核因子超家族成员,为调节大量基因表达所必需的核受体,在心血管疾病中发挥重要的作用^[30-31]。研究发现^[32],HF大鼠的PPARγ表达明显下降,PPARγ受体激动剂如吡格列酮和罗格列酮,则具有心肌细胞保护作用。林小英^[33]研究发现,淫羊藿苷可下调心肌细胞PPARγ、基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶抑制剂-1表达,抑制炎症反应,调控细胞外基质的合成与降解。王颖婉等^[34]研究证实,淫羊藿苷具有减轻自发性高血压大鼠心室重构的作用,其机制可能与上调PPARγ及过氧化物酶体增殖物激活受体α有关。

基于此,我们推测淫羊藿通过HIF-1、T细胞受体、p53、钙离子及PPAR信号通路调节PTGS2核心靶点,从而治疗HF。综上所述,本研究通过网络药理学及分子对接技术,初步探讨了淫羊藿防治HF的多成分、多靶点、多通路相互协同的复杂作用机制,为淫羊藿治疗HF提供了重要的科学依据。

参考文献:

- [1] Burchfield J S, Xie M, Hill J A. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2[J]. Circulation, 2013, 128(4): 388-400.
- [2] Borlaug B A, Paulus W J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Eur Heart J, 2011, 32(6): 670-679.

- [3] Rich M W. Heart failure in older adults[J]. *Med Clin N Am*, 2006, 90(5): 863-885.
- [4] 张芬芳. 治疗慢性心力衰竭的现代模式及进展[J]. *中外医学研究*, 2011, 9(9): 112-113.
- [5] 史大卓. 慢性心力衰竭的发病机制及中西医治疗[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(11): 1053-1056.
- [6] Liu X Y, Liao H H, Feng H, et al. Icariside II attenuates cardiac remodeling via AMPK α 2/mTORC1 in vivo and in vitro[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 138(1): 38-45.
- [7] 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.
- [8] Pinzi L C, Rastelli G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4331.
- [9] 何显著. 心力衰竭发病机制、诊断及治疗的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(7): 1-8.
- [10] 焦美, 钟涵宇, 陈克研, 等. 槲皮素通过 TGF β 1/Smad3 信号通路改善慢性心衰大鼠心肌纤维化[J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(4): 391-395.
- [11] 罗一文. 槲皮素对同型半胱氨酸诱导的 H9C2 心肌细胞凋亡的影响[D]. 泸州: 西南医科大学, 2017.
- [12] 刘昕, 林琳, 张超英, 等. 木犀草素抑制异丙肾上腺素诱导的心力衰竭大鼠的外周血淋巴细胞 DNA 损伤[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(2): 323-327.
- [13] Guo Z, Liao Z P, Huang L Q, et al. Kaempferol protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation injury via mitochondrial pathway mediated by SIRT1[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761: 245-253.
- [14] 王红丽, 刘效栓, 沈涛, 等. 脱水淫羊藿素对老年大鼠的抗氧化作用[J]. *中成药*, 2017, 39(8): 1698-1700.
- [15] Lunnon K, Keohane A, Pidsley R, et al. Mitochondrial genes are altered in blood early in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 53: 36-47.
- [16] Wong S C, Fukuchi M, Melnyk P, et al. Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor- κ B in myocardium of patients with congestive heart failure[J]. *Circulation*, 1998, 98(2): 100-103.
- [17] 张文娣, 张梅, 白金月, 等. 淫羊藿素对 LPS 诱导原代星形胶质细胞 COX-2 和 iNOS 基因表达影响[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2019, 55(1): 32-34.
- [18] 甄瑾, 王梅玲, 朱润秀, 等. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病大鼠模型 COX-2 表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(22): 2629-2630.
- [19] 李亚博, 王佩, 陈一, 等. 缺氧诱导血管内皮细胞损伤的机制研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(5): 871-873.
- [20] Shalova I N, Lim J Y, Chittethath M, et al. Human monocytes undergo functional re-programming during sepsis mediated by hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 484-498.
- [21] 窦容怡, 秦富忠, 李保. 缺氧诱导因子在心脏重构和心力衰竭中的作用[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(11): 1125-1127.
- [22] 于倩, 刘静, 李翠, 等. 淫羊藿苷通过 HIF-1 α /VEGF 通路介导的血管生成调节大鼠种植窗期子宫内膜容受性[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(7): 1321-1328.
- [23] 冯思颖, 吴威妮, 褚庆民, 等. 基于网络药理学探讨葶苈大枣泻肺汤治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. *西部中医药*, 2021, 34(5): 26-31.
- [24] 滕菲, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 淫羊藿甙对小鼠 T 淋巴细胞体外活化和增殖的影响[J]. *免疫学杂志*, 2008, 24(6): 613-617.
- [25] Marks A R. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 46-52.
- [26] Yndestad A, Holm A M, Müller F, et al. Enhanced expression of inflammatory cytokines and activation markers in T-cells from patients with chronic heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 60(1): 141-146.
- [27] 欧阳雨林. 益心解毒方干预心衰大鼠心肌细胞凋亡机制的药物靶标预测及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [28] 周勇, 刘晶, 陈刚. 淫羊藿苷对 D-半乳糖诱导的脑衰老模型小鼠 p53/p21 信号通路的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(9): 2159-2162.
- [29] 宋来新, 赵海霞, 袁丁, 等. 淫羊藿总黄酮对自然衰老大鼠睾丸细胞凋亡及 p-P53、p-P38 表达的影响[J]. *中药材*, 2016, 39(10): 2347-2350.
- [30] 李新旗, 王超, 杨寒, 等. 基于 p38 MAPK/PPAR- γ 通路研究车前草水提物对糖尿病肾病大鼠纤维化的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(10): 885-887.
- [31] Chandra M, Miriyala S, Panchatcharam M. PPAR γ and its role in cardiovascular diseases[J]. *PPAR Res*, 2017, 2017: 6404638.
- [32] Giri S R, Bhoi B, Jain M R, et al. Cardioprotective role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, rosiglitazone in a unique murine model of diabetic cardiomyopathy[J]. *Life Sci*, 2016, 162: 1-13.
- [33] 林小英. 淫羊藿苷通过调节 PPAR γ /NF- κ B 信号通路改善异丙肾上腺素诱导的小鼠心肌纤维化[D]. 遵义医科大学, 2021.
- [34] 王颖婉, 李叶丽, 王俊逸, 等. PPAR α 、PPAR γ 的上调参与淫羊藿苷对自发性高血压大鼠心室重构的调节[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(8): 1117-1120.