

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.04.006

引用格式:申凤霞,唐云峰,赵利枝,等.心通制剂“异病同治”冠心病和糖尿病的作用机制研究[J].巴楚医学,2024,7(4):54-61.

心通制剂“异病同治”冠心病和糖尿病的作用机制研究

申凤霞^{1,2} 唐云峰^{1,2} 赵利枝¹ 严琴琴¹ 周冰¹
马云^{1,2} 李倩^{1,2} 关永霞^{1,2} 范建伟^{1,2}

(1. 鲁南制药集团股份有限公司 经方与现代中药融合创新全国重点实验室, 山东 临沂 276006; 2. 鲁南厚普制药有限公司, 山东 临沂 276006)

摘要: **目的:**本研究以中医“异病同治”理念为指导,借助网络药理学和分子对接技术,探讨心通制剂在治疗冠心病和糖尿病过程中的药理作用机制。**方法:**通过中药系统药理学数据库(TCMSP)和文献检索心通制剂组方药物化学成分,利用 SwissTargetPrediction 得到药物靶点,在 GeneCards、TTD 数据库获取冠心病、糖尿病的靶点,运用 Cytoscape 3.9.1 构建“药物-成分-靶点”网络图。利用 STRING 数据库构建蛋白相互作用(PPI)网络,并利用 DAVID 数据库进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。最后进行分子对接。**结果:**共筛选出心通制剂治疗冠心病和糖尿病的潜在活性成分 90 个,对应 121 个靶点。分析药物-成分-靶点网络图筛选出主要的活性成分:槲皮素、黄芪甲苷、大黄素、淫羊藿苷、阿魏酸。PPI 网络分析筛选出关键靶点:信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、肿瘤蛋白 p53(TP53)、肿瘤坏死因子(TNF)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、白细胞介素 6(IL-6)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)。分子对接结果显示,关键成分与核心靶点具有良好的结合能力。**结论:**心通制剂中多种活性成分通过多靶点、多途径发挥“异病同治”冠心病和与糖尿病的作用,为进一步的实验研究和临床研究提供新的思路及理论依据。

关键词: 异病同治; 心通制剂; 冠心病; 糖尿病; 网络药理学

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)04-0054-08

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Mechanism of the “Same Treatment of Different Diseases” of Xintong Preparation for Coronary Heart Disease and Diabetes Mellitus

Shen Fengxia^{1,2} Tang Yunfeng^{1,2} Zhao Lizhi¹ Yan Qinqin¹ Zhou Bing¹
Ma Yun^{1,2} Li Qian^{1,2} Guan Yongxia^{1,2} Fan Jianwei^{1,2}

(1. Lunan Pharmaceutical Group Company Limited, National Key Laboratory for the Integration and Innovation of Classical Formulas and Modern Chinese Medicine, Linyi 276006, China; 2. Lunan Hope Pharmaceutical Company Limited, Linyi 276006, China)

Abstract Objective: Guided by the traditional Chinese medicine concept of “treating different diseases with the same method,” this study utilizes network pharmacology and molecular docking techniques to analyze the pharmacological mechanisms of action of Xintong preparations in the treatment of coronary heart disease and diabetes. **Methods:** The chemical components of the Xintong preparation were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database and literature searches. Drug targets were

基金项目:山东省重点研发计划(重大科技创新工程)项目(No: 2021CXGC010508)

作者简介:申凤霞,女,硕士,工程师,主要从事中药药效物质基础研究。E-mail: shenfengxia1@163.com

通信作者:范建伟,男,硕士,高级工程师,主要从事中药研发与技术推广研究。E-mail: lunanfanjianwei@163.com

obtained using SwissTargetPrediction, and targets for coronary heart disease and diabetes were retrieved from the GeneCards database and TTD database. The "drug-component-target" network diagram was constructed using Cytoscape 3.9.1. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING database, and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed using the DAVID database. Finally, molecular docking was conducted. **Results:** A total of 90 potential active ingredients were screened out for the treatment of coronary heart disease and diabetes by Xintong preparations, corresponding to 121 targets. Analysis of the drug-component-target network diagram identified the main active components, including quercetin, astragaloside IV, emodin, icariin, and ferulic acid. PPI network analysis identified key targets, including signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), tumor protein p53 (TP53), tumor necrosis factor (TNF), serine/threonine-protein kinase 1 (AKT1), interleukin-6 (IL-6), and vascular endothelial growth factor A (VEGFA). Molecular docking results showed that the key components had good binding capabilities with the core targets. **Conclusion:** Multiple active components in Xintong preparations exert the effects of "treating different diseases with the same method" for coronary heart disease and diabetes through multiple targets and pathways, providing new insights and theoretical basis for further experimental and clinical research.

Keywords same treatment of different disease; Xintong preparation; coronary heart disease; diabetes mellitus; network pharmacology

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,由于体内胰岛素分泌不足、胰岛素作用不足或两者兼而有之,与血糖水平升高有关。糖尿病受宿主遗传和环境因素的影响,包括年龄、家族史、饮食和久坐的生活方式,糖尿病是发生微血管和大血管并发症的主要危险因素。糖尿病患者的心血管健康风险显著高于非糖尿病患者,通常高出 2~3 倍^[1]。长期的高血糖状态对血管系统构成严重威胁,可能导致血管内壁受损,并促进血管并发症的发展,其中最为常见的是冠状动脉疾病。这些并发症可能会进一步引发心绞痛或心肌梗塞等严重心血管事件,冠心病是 2 型糖尿病患者发病和死亡的主要原因^[2]。因此糖尿病合并冠心病的防治成为亟待解决的重大临床问题之一。中药具有“多成分、多靶点、多途径”的作用特点,在缓解糖尿病合并冠心病患者临床症状、延缓病情进展、改善生活质量等方面发挥着积极的作用。

心通制剂源于山东省立医院原中医科李树功主任的临床经验方,经现代科学制剂方法制成^[3],其配方包括黄芪、党参、麦冬、何首乌、丹参、当归、淫羊藿、牡蛎、皂角刺、枳实、葛根、海藻、昆布 13 味药材。本方具有扩张冠状动脉、改善微循环、保护内皮细胞及内皮功能、防治心肌缺血损伤和动脉粥样硬化形成发展的作用^[4-5]。异病同治是在中医辨证论治的基础上发展出来的一种治疗法则,指不同的疾病发展到一定的阶段出现了相同的证候,因此采取“异病同治”的方法治疗,也反映了中医因证候而治的特点,体现了中医辨证论治思想的精髓^[6]。现代医学研究表明,糖尿

病与冠心病的发生具有密切相关性,糖尿病是冠心病的危险致病因素,冠心病又是糖尿病的主要并发症^[7],因此可采用“异病同治”的理论进行治疗。然而,心通制剂治疗冠心病和糖尿病的“异病同治”机制尚缺乏完整、系统的现代医学证据。本研究利用网络药理学方法全面研究复杂药物对多靶点疾病的影响和干预,从“异病同治”角度初步探究心通制剂治疗疾病的作用机制,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 心通制剂化学成分与靶点的搜集

本研究借助中药系统药理学数据库与分析平台 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.p>, TCMSP)、中国台湾中医药资料库 (<http://tcm.cmu.edu.tw/zh-tw/>, TCM Database@Taiwan) 以及中国知网数据库 (<https://www.cnki.net/>, CNKI) 检索心通制剂的 13 味中药的化学成分。依据口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) 达到或超过 30% 的标准,并结合类药性 (drug-like properties, DL) 评分不低于 0.18 的准则,来筛选出潜在的候选化合物。利用 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 检索得到候选化合物的 SMILES 结构式,并导入 Swiss TargetPrediction 进行靶点预测。

1.2 心通制剂治疗糖尿病和冠心病的共有靶点获取

首先在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.net/>) 数据库分别

检索糖尿病和冠心病相关的基因靶点,随后,将上述 SwissTargetPrediction 预测得到的靶点与从 GeneCards、TTD 数据库下载的冠心病和糖尿病的靶点在 Venn2.1.0 中取交集,获取共有靶点,作为心通制剂治疗冠心病和糖尿病相关的靶点,用于下一步分析。

1.3 网络构建及分析

将心通制剂的靶点与冠心病、糖尿病的靶点取交集,分别以心通制剂的候选活性成分、冠心病和糖尿病的共同作用靶点为节点,利用 Cytoscape 3.9.1 软件,将药物与其成分、以及这些成分与对应靶点的关系进行可视化,构建出一个“药物-成分-靶点”交互网络图。

1.4 GO 功能和 KEGG 富集分析

通过 DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>)生物信息学资源平台,对 1.3 项中确定的交集靶点进行深入的生物功能分析,进行基因本体论(gene ontology, GO)功能富集分析,以揭示这些靶点所参与的生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)以及细胞组成(cellular component, CC);同时还进行了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,以探索这些靶点所关联的信号通路。并绘制成柱状图或气泡图,将 GO 和 KEGG 分析可视化。这些分析有助于我们更全面地理解这些交集靶点在糖尿病和冠心病治疗中的潜在作用机制。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)构建

将 1.3 项中筛选出的共有靶点导入 STRING (<https://string-db.org/>)数据库,将物种设定为“Homo sapiens”,并将置信度阈值设为 0.5 或以上,从而构建了这些靶点蛋白之间的相互作用关系(protein-protein interaction, PPI),并以 TSV 格式导出,再将其相互作用关系导入 Cytoscape 3.9.1 软件,利用“Network Analyzer”插件分析该网络的拓扑属性参数,根据度值大小筛选出核心靶点。

1.6 分子对接核心靶点验证

将 PPI 网络中节点度值最高的 5 个核心蛋白与“化合物-靶点”网络图中度值排名前 6 的活性成分进行分子对接。通过 PubChem 数据库获取心通制剂活性成分的 3D 结构,从 PDB (<http://www.rcsb.org/>)数据库下载核心蛋白的 3D 结构,使用 Auto Dock Tools 对受体蛋白和配体小分子进行去除溶剂分子、加氢加电荷等操作,并输出为“pdbqt”格式文件。根据受体蛋白和配体小分子的大小设定合适的对接盒子,通过 PyMOL 进行分子对接,进一步的进行可视化分析。

2 结果

2.1 心通制剂的活性成分

利用 TCMSPP、TCM Database@Taiwan 和 CNKI 数据库对心通制剂方中 13 种中药所含的活性成分进行搜索,初步得到心通制剂的活性成分 932 个。进一步利用吸收、分布、代谢和排泄(assimilate、distribute、metabolize、excrete, ADME)参数 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 为筛选条件,为了确保数据的准确性和完整性,还要查阅大量的文献,将该复方中虽然不符合筛选标准($OB < 30\%$, $DL < 0.18$),但是其他研究者证明的与糖尿病、冠心病治疗密切相关的成分也作为候选活性化合物,最后筛选出 90 个候选活性成分。按照 OB 值从大到小排序,排名前 10 的化合物见表 1。

表 1 OB 值排名前 10 的化合物信息表

MOL ID	化合物名称	OB	DL
MOL53	紫丹参萜醚	110.32	0.44
MOL25	1,3-二羟基-2-甲氧基黄酮	87.27	0.21
MOL77	鹅掌菜酚	87.06	0.63
MOL30	棕榈酸	83.63	0.3
MOL28	大黄素甲醚	82.14	0.27
MOL80	新橙皮苷	71.17	0.27
MOL22	甲基麦冬黄烷酮 B	70.63	0.34
MOL40	芒柄花素	69.67	0.21
MOL15	灌木远志酮 A	65.90	0.34
MOL32	广玉兰内酯	63.71	0.19

注:OB:口服生物利用度;DL:类药性。

2.2 心通制剂治疗冠心病和糖尿病的共有靶点

通过 GeneCards 数据库对糖尿病和冠心病的疾病基因进行检索,分别获得糖尿病靶点 803 个,冠心病靶点 1 194 个。将心通制剂活性成分在 SwissTargetPrediction 预测得到的 626 个靶点分别与其取交集,得到心通制剂-糖尿病交集靶点 147 个,心通制剂-冠心病交集靶点 249 个,心通制剂-糖尿病-冠心病的交集靶点 121 个,绘制韦恩图(图 1)。

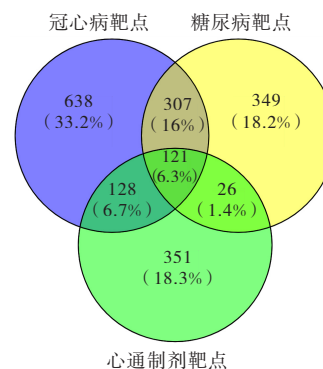


图 1 心通制剂-糖尿病-冠心病交集靶点 Venn 图

2.3 “药物-成分-靶点”网络的构建

通过 Cytoscape 3.9.1 软件构建“药物-成分-靶点”网络图,图中共有 211 个节点(90 个活性成分与 121 个靶点),边 751 条,利用 Network Analyzer 对节点的度值进行分析,活性成分的度值指与该活性成分关联的靶点的数目,度值越高表明该活性成分关联的靶点越多,见图 2。结果显示,该网络图中度值较大的化合物分别为:槲皮素、黄芪甲苷、大黄素、淫羊藿苷、阿魏酸,提示其为该网络的关键性有效活性成分,可能是心通制剂发挥作用的主要活性成分。

2.4 共有靶标 PPI 网络的构建

将心通制剂-糖尿病-冠心病的交集靶点导入到 STRING 数据库,得到靶点蛋白之间的相互作用关

系,再导入到 Cytoscape3.9.1 中进行可视化操作,见图 3,该 PPI 中共有 116 个节点,利用 Network Analyzer 对节点的度值进行分析,根据度值排名前 6 的靶点是信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、肿瘤蛋白 p53(tumor protein p53, TP53)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (serine/threonine-protein kinase1, AKT1)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA),表明这 6 个靶点可能是心通制剂治疗冠心病和糖尿病异病同治的核心靶点。

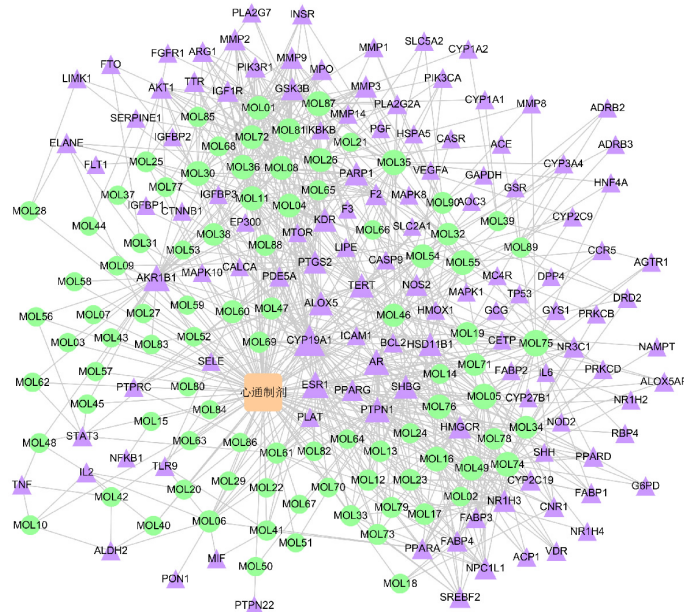


图 2 心通制剂治疗冠心病及糖尿病的“药物-成分-靶点”网络

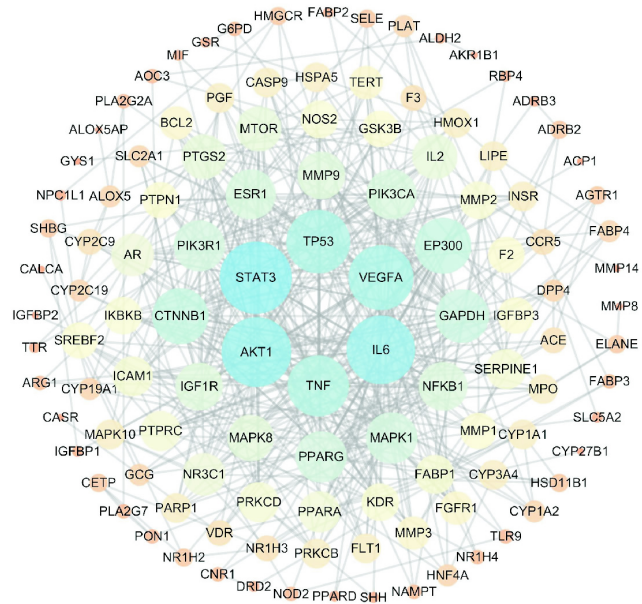


图 3 心通制剂治疗冠心病及糖尿病靶点 PPI 网络

2.5 GO功能和KEGG通路富集分析

GO功能富集分析得到BP 605条,CC 57条,MF 120条。靶点主要参与平滑肌细胞增殖的正调节、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联的正向调节、细胞对脂多糖的反应等生物过程。主要分布于细胞外空间、细胞表面、内质网膜等细胞组成,与锌离子结合、血红素结合及

蛋白激酶结合等分子功能有较大的关联性。根据P值大小对富集结果前10条进行可视化处理,见图4。

KEGG通路富集分析得到通路158条,P值前20的通路见图5,靶点主要通过作用于胰岛素抵抗、脂质和动脉粥样硬化、糖尿病性心肌病、肿瘤坏死因子信号通路、II型糖尿病等通路来发挥治疗冠心病和糖尿病“异病同治”的功效。

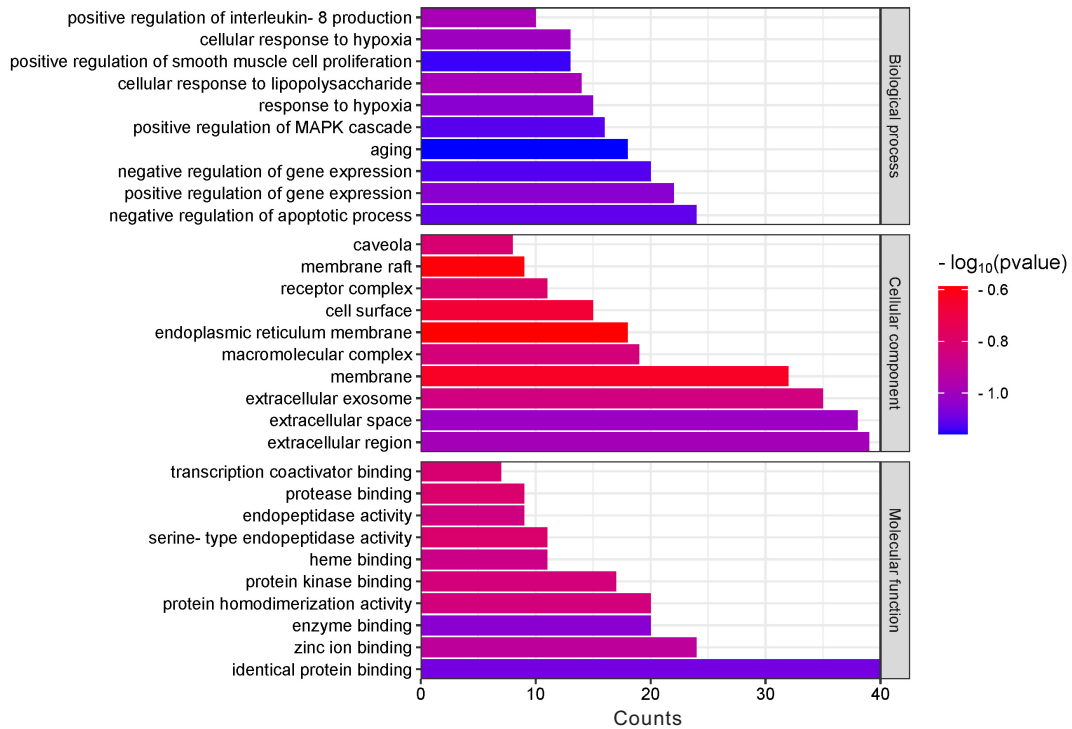


图4 心通制剂治疗冠心病及糖尿病作用靶点的GO分析

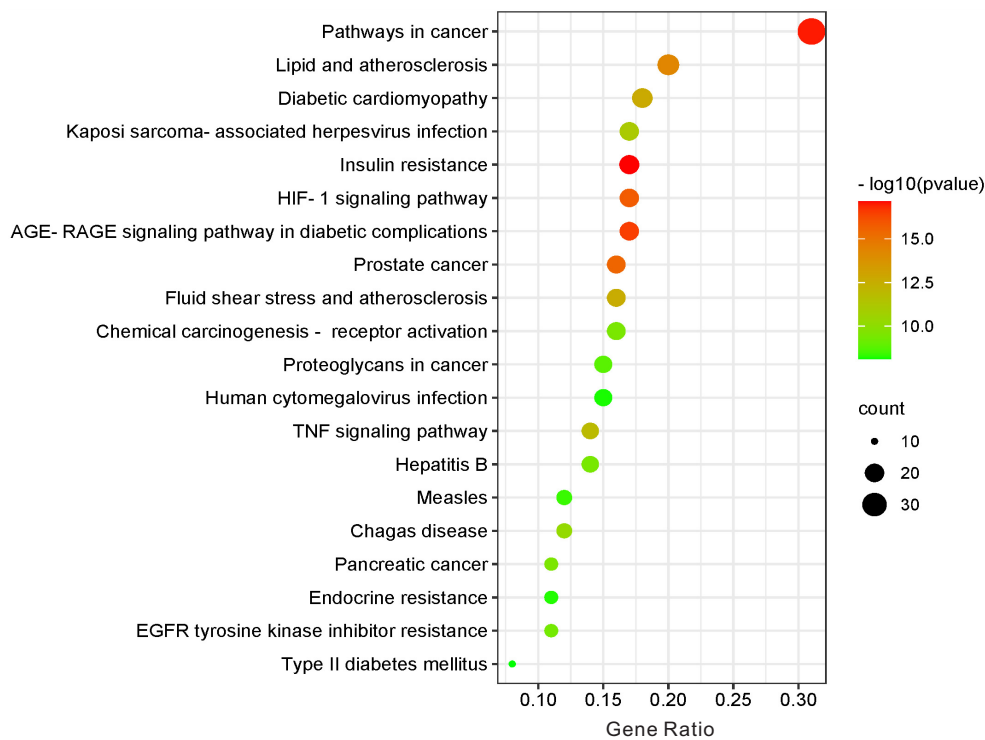


图5 心通制剂治疗冠心病及糖尿病作用靶点的KEGG分析

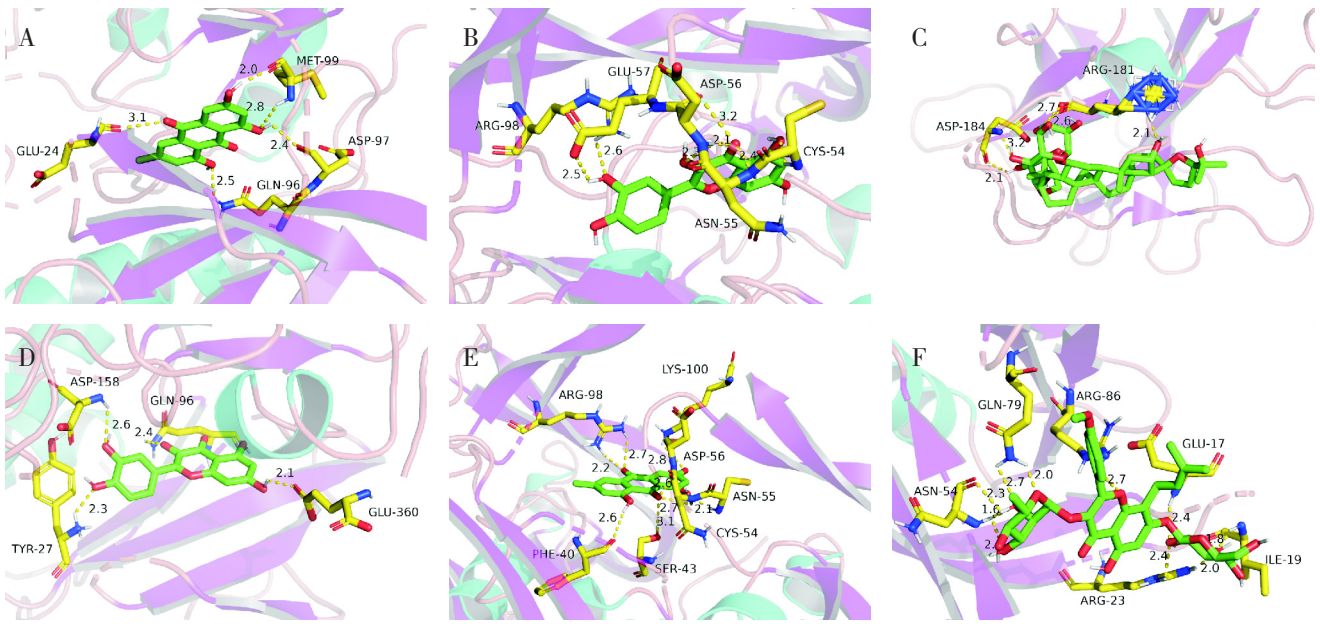
2.6 分子对接结果

为进一步验证心通制剂治疗糖尿病和冠心病的分子机制,对心通制剂活性成分-靶点网络图中的关键成分作为配体进行分子对接,初步验证成分与核心靶点间的结合能力。研究表明,小分子配体与蛋白受体之间的结合能越低,表明两者之间的亲和能力越好,结合后的构象也更稳定,小于 $-5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 表明两者之间结合活性较好^[8]。结果见表 2,分子对接结果显示,度值前 6 位的核心靶蛋白 STAT3、TP53、TNF、AKT1、IL-6、VEGFA 与前 5 位的活性成分槲皮素、黄芪甲苷、大黄素、淫羊藿苷、阿魏酸的结合能均小于 $-5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,部分活性成分与核心蛋白对接示意图见图 6。

表 2 关键活性成分与核心蛋白结合能($\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)

成分	靶点					
	STAT3	TP53	TNF	AKT1	IL-6	VEGFA
槲皮素	-8.2	-7.3	-6.6	-6.1	-7.1	-8.4
黄芪甲苷	-7.6	-8.2	-6.6	-6.6	-6.2	-7.8
大黄素	-8.5	-7.5	-6.1	-6.7	-6.7	-8.2
淫羊藿苷	-7.7	-7.2	-6.7	-8.0	-6.3	-8.1
阿魏酸	-5.8	-5.7	-6.4	-5.3	-5.0	-6.2

注:STAT3:信号转导和转录激活因子 3; TP53:肿瘤蛋白 p53; TNF:肿瘤坏死因子; AKT1:丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1; IL-6:白细胞介素 6; VEGFA:血管内皮生长因子 A。



注:A:STAT3 与 大 黄 素 ; B: VEGFA 与 槲 皮 素 ; C: TP53 与 黄 芪 甲 苷 ; D: STAT3 与 槲 皮 素 ; E: VEGFA 与 大 黄 素 ; F: AKT1 与 淫 羊 藿 苷 ; STAT3:信号转导和转录激活因子 3; VEGFA:血管内皮生长因子 A; TP53:肿瘤蛋白 p53; AKT1:丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1。

图 6 部分活性成分与核心蛋白对接示意图

3 讨论

本研究主要应用网络药理学和分子对接技术解释和阐明了心通制剂“异病同治”冠心病和糖尿病药效物质基础及其作用机制。我们对心通制剂-糖尿病-冠心病的 121 个交集靶点进行网络构建,“药物-成分-靶点”网络分析结果显示:槲皮素、黄芪甲苷、大黄素、淫羊藿苷、阿魏酸可能是心痛制剂的关键性有效活性成分。PPI 网络分析共获得 6 个核心靶点(STAT3、TP53、TNF、AKT1、IL-6、VEGFA),GO 功能富集分析得到靶点主要参与平滑肌细胞增殖的正调节、MAPK 级联的正向调节、炎症反应、葡萄糖稳态等生物过程,并且与冠心病和糖尿病病理机制密

切相关^[9]。KEGG 通路富集分析得 P 值前 20 的通路,分析表明靶点主要通过作用于胰岛素抵抗、脂质和动脉粥样硬化、糖尿病性心肌病、肿瘤坏死因子信号通路、II 型糖尿病等通路来发挥治疗冠心病和糖尿病异病同治的功效。

“药物-成分-靶点”网络分析表明,靶点较多的活性成分是槲皮素、黄芪甲苷、大黄素、淫羊藿苷、阿魏酸等。研究证明^[10],槲皮素具有抗动脉粥样硬化,并且还具有降血糖、减轻胰岛素抵抗的作用。杨媛萍等^[11]研究表明,黄芪甲苷可通过激活磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)信号通路,抑制心肌氧化应激和炎症反应,减轻心肌细胞凋亡和改善心肌组

织纤维化,恢复心功能指标,从而保护心脏。大黄素属于天然蒽醌类化合物,能降低大鼠的血糖,改善胰岛素抵抗,具有改善糖尿病性心肌病的作用^[12];此外还具有抗炎、抑制心肌缺氧、抑制血管平滑肌细胞增殖等功能,具有抗动脉粥样硬化的作用^[13]。淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分,具有抗糖尿病血管并发症的作用,能够通过抑制 p-p38 MAPK 表达,促进一氧化氮合成酶的磷酸化激活,进而改善糖尿病小鼠胸主动脉的血管舒缩功能^[14]。

PPI 网络结果显示,心通制剂治疗冠心病和糖尿病的关键靶点主要有 STAT3、TP53、TNF、AKT1、IL-6、VEGFA 等。STAT3 是酪氨酸激酶/转录激活因子 3 信号通路的重要组成部分。同时,STAT3 在心肌细胞功能中发挥着积极作用,它通过激活线粒体功能和转录反应,促进了心肌细胞的健康状态。此外,STAT3 还能够通过调节心脏微环境和心脏成纤维细胞的活性,对心脏提供保护作用,从而维护心脏的整体健康^[15]。文献指出^[16],p53 的抑制可阻止糖尿病早期的心肌细胞凋亡,延缓糖尿病诱导的细胞衰老,改善糖酵解和血管生成缺陷。因此,对糖尿病患者 p53 的靶向抑制可能为扩张型心肌病的预防提供新的途径。此外,TNF 具有调节机体免疫、炎症反应等作用,进而调控心肌细胞的凋亡、坏死,发挥对血管内皮细胞的保护功能^[17-18]。AKT1 参与细胞凋亡、增殖、存活,胰岛素信号转导和血管生成等生物学过程,增加胰岛细胞中 AKT 的表达,可以减少胰岛细胞凋亡,增加其分泌功能^[19]。AKT1 可以通过调节细胞的增殖、分化来影响血管内各种细胞因子及血管活性因子的表达^[20]。IL-6 是一种炎症标志物,与已确诊冠心病患者的主要不良心血管事件、心肌梗死和心力衰竭的风险独立相关^[21]。VEGFA 具有激活心肌细胞,诱导形态发生、收缩和伤口愈合的功能,此外,在不同心血管疾病影响的患者体内发现高浓度的 VEGFA,通常与不良预后和疾病严重程度相关^[22]。Agudo 等^[23]在小鼠实验中发现,VEGFA 的过度表达可诱导胰岛功能紊乱、形态改变、巨噬细胞浸润和促炎细胞因子的产生,进而导致了胰岛素分泌量降低、胰岛 B 细胞减少和高血糖症的发生。心通制剂通过调控以上关键核心靶蛋白,参与机体免疫调节、血管生成、炎症反应、细胞增殖、调节胰岛素信号转导,多途径干预糖尿病和冠心病的治疗。

从 GO 及 KEGG 分析发现心通制剂“异病同治”治疗冠心病和糖尿病可能是通过参与调节糖基化终产物(advanced glycation end products, AGE)-糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end

products, RAGE)、缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)等信号通路发挥作用。HIF-1 信号通路是生物机体处于低氧状态下所激活的一条信号通路,能够诱导许多重要的蛋白质表达来保护细胞的生长,HIF-1 是由氧调节的 α -亚基和组成型表达的 β -亚基两个亚基组成,在缺氧条件下,HIF-1 α 与 HIF-1 β 形成二聚体,并结合其它辅因子 CBP/p300 和 RNA 聚合酶 II 形成复合物,激活 VEGFA、一氧化氮合酶 2 等下游的靶点,发挥促进血管细胞的增殖、诱导血管生成等功能,进而提高三磷酸腺苷的合成,维持心肌细胞的正常功能^[24]。在糖尿病患者中,高浓度晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)能够触发胰岛细胞表面晚期 RAGE 的表达增强;进一步地,AGEs 与 RAGE 的协同作用能够激活还原型辅酶 II 氧化酶,导致细胞内活性氧水平上升,并刺激促进核因子 κ B 的活性,上调 Bcl-2 相关 X 蛋白/B 淋巴细胞瘤-2 基因表达的比例,从而增加胰岛细胞的凋亡率^[25]。因此,通过阻断 AGE-RAGE 信号通路抑制血管平滑肌细胞的迁移是治疗糖尿病动脉粥样硬化的重要手段之一^[26]。

分子对接结果发现,活性成分槲皮素、黄芪甲苷、大黄素、淫羊藿苷、阿魏酸与核心靶点 STAT3、TP53、TNF、AKT1、IL-6、VEGFA 的结合能均小于 $-5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,说明它们之间均具有良好的结合活性,且结合位点均以氢键链接形成了稳定的构象。初步验证了心通制剂主要活性成分与核心靶点的结合可能是其发挥治疗冠心病和糖尿病的关键。

综上所述,利用网络药理学方法从“异病同治”角度来分析心通制剂的作用机制具有较高的参考价值。由此推测,心通制剂可通过槲皮素、黄芪甲苷、大黄素、淫羊藿苷、阿魏酸等活性成分,作用于 STAT3、TP53、TNF、AKT1、IL-6、VEGFA 等靶点,参与 PI3K/AKT、HIF-1、T 细胞受体等多条通路的调节,通过发挥抑制炎症反应、增加胰岛素的分泌、促进血管生成的作用,以此发挥治疗冠心病和糖尿病的作用。本研究为心通制剂的药效物质基础和作用机制提供了依据及参考方向,体现出该复方制剂“多成分、多靶点、多途径”的作用特点。结果具有一定可靠性及准确性,为后续深入实验验证研究奠定了理论基础。

参考文献:

- [1] 林婧格,白洁. 血糖变异性对糖尿病慢性并发症影响及机制的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(7): 547-550.

- [2] 卢亚男, 刘丽俊, 高宇, 等. 糖化白蛋白、糖化白蛋白/糖化血红蛋白与2型糖尿病合并冠心病相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(9): 678-682.
- [3] 李树功. 心通口服液的研制与应用[J]. 医学研究通讯, 1998, 27(03): 19.
- [4] 王文静, 王晓玥, 王雅坤. 心通口服液联合瑞舒伐他汀对射血分数保留心力衰竭病人血清可溶性ST2和白细胞介素-33水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(8): 1457-1460.
- [5] 庄会芳, 袁晓梅, 庄建林, 等. UPLC波长切换法同时测定心通颗粒中7个成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(8): 1284-1290.
- [6] 史随随, 周剑, 高君, 等. 基于聚类分析及因子分析挖掘巢国俊临床验案探索“异病同治”的证药关系[J]. 中医临床杂志, 2023, 35(3): 495-502.
- [7] 谢有鑫, 朱美飞, 王晓霞, 等. 生脉活血汤联合达格列净治疗冠心病合并2型糖尿病疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(2): 221-224.
- [8] 丁瑾, 郑攀, 孙营营, 等. 乌梅丸“异病同治”慢性消化系统疾病网络药理学及分子对接研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4164-4176.
- [9] 徐柏榕, 田晶, 牛栋, 等. 复方丹参滴丸联合常规西医治疗冠心病合并糖尿病有效性及安全性的Meta分析[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(2): 280-290.
- [10] 杨盈天, 吕乾瑜, 吴茜, 等. 槲皮素在心血管领域研究热点与趋势的文献可视化分析[J]. 天津中医药, 2024, 41(4): 467-477.
- [11] 杨媛萍, 张磊, 李炜, 等. 黄芪甲苷对糖尿病心肌病小鼠的治疗作用及其机制[J]. 山东医药, 2022, 62(23): 19-24.
- [12] 汤海霞, 班涛. 大黄素与心血管疾病的研究[J]. 医学信息, 2022, 35(11): 19-21.
- [13] 张茸祯. 大黄素在心血管疾病中的应用[J]. 国际心血管病杂志, 2023, 50(2): 92-94.
- [14] 王喜鸟, 姚文慧, 潘珍珠, 等. 淫羊藿苷改善糖尿病小鼠血管功能的作用及其机制[J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(2): 215-221.
- [15] 苏大为, 刘玲, 杨志龙. 黄芩苷通过抑制JAK2/STAT3信号通路减轻脂多糖诱导的心肌细胞凋亡[J]. 西部医学, 2024, 36(3): 357-364.
- [16] Gu J L, Wang S D, Guo H, et al. Inhibition of p53 prevents diabetic cardiomyopathy by preventing early-stage apoptosis and cell senescence, reduced glycolysis, and impaired angiogenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 82.
- [17] 王苗苗, 刘悦, 张哲, 等. 基于网络药理学探讨人参-三七药对治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的作用机制研究[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(5): 9-13.
- [18] Fischer R, Kontermann R E, Pfizenmaier K. Selective targeting of TNF receptors as a novel therapeutic approach[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 401.
- [19] Yang J, Tang C T, Jin R R, et al. Molecular mechanisms of Huanglian Jiedu decoction on ulcerative colitis based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5526.
- [20] Singh A K, Kashyap M P, Tripathi V K, et al. Neuroprotection through rapamycin-induced activation of autophagy and PI3K/Akt1/mTOR/CREB signaling against amyloid- β -induced oxidative stress, synaptic/neurotransmission dysfunction, and neurodegeneration in adult rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 5815-5828.
- [21] Simon T G, Trejo M E P, McClelland R, et al. Circulating interleukin-6 is a biomarker for coronary atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 259: 198-204.
- [22] Braile M, Marcella S, Cristinziano L, et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5294.
- [23] Agudo J, Ayuso E, Jimenez V, et al. Vascular endothelial growth factor-mediated islet hypervascularization and inflammation contribute to progressive reduction of β -cell mass[J]. *Diabetes*, 2012, 61(11): 2851-2861.
- [24] 龚焱婷, 李彦萍, 程亚茹, 等. 基于HIF-1信号通路研究芪参益气滴丸治疗心肌缺血的分子机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(15): 3949-3959.
- [25] Li J S, Ji T, Su S L, et al. Mulberry leaves ameliorate diabetes via regulating metabolic profiling and AGEs/RAGE and p38 MAPK/NF- κ B pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114713.
- [26] 柳京池. 张明雪教授治疗冠心病合并2型糖尿病证治规律及机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.

[收稿日期 2024-04-25]