

基于网络药理学探讨参甘冠心合剂治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的作用

王 静, 李 威*, 倪晖君, 游佳琪
(上海市第二人民医院中医内科, 上海 200011)

摘要: **目的** 探讨参甘冠心合剂治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的作用。**方法** 中药系统药理学数据平台 TC MSP、BATMAN-TCM 数据库筛选参甘冠心合剂的有效成分和靶点, GeneCards 数据库筛选冠心病的作用靶点, Cytoscape 3. 10. 1 软件构建有效成分-靶点网络图, STRING 数据库构建交集靶点相互作用网络图, R studio 软件对交集靶点进行 GO、KEGG 富集分析, 分子对接验证活性成分与靶点结合能力。**结果** 共筛选出有效成分 8 种, 主要作用靶点 666 个, 与冠心病的交集靶点包括 AKT1、TNF、IL-6、IL-1 β 、MAPK1、IL-4、IL-10、IL-2、CXCL8 等 85 个。GO 富集主要涉及氧化应激、平滑肌增殖、脂蛋白、细胞因子活性、转录因子结合等, KEGG 富集分析主要涉及流体剪切应力与动脉粥样硬化、脂质与动脉粥样硬化、缺氧诱导因子-1 等信号通路, AKT1 与二氢异丹参酮 I、TNF 与二氢异丹参酮 I、AKT 与槲皮素结合较稳定。**结论** 参甘冠心合剂主要是通过多靶点、多通路联合治疗冠心病, 其作用机制可能与 AKT、TNF 等靶点有关。

关键词: 参甘冠心合剂; 冠心病; AKT; TNF; 炎症反应; 脂质代谢; 网络药理学

中图分类号: R966 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)10-3488-04

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2025. 10. 047

流行病学调查显示, 全球 20 岁以上人群心血管疾病发生率约为 48%^[1-2], 我国患者约 3. 3 亿例, 其中冠心病约 1 139 万例^[3], 造成了严重的经济负担^[4]。因此, 积极探索冠心病的有效治疗策略和药物十分重要。

上海市第二人民医院院内制剂参甘冠心合剂在临床上用于辅助治疗冠心病, 由蜜炙甘草、党参、丹参、川芎、地黄、制半夏、赤芍、炒瓜蒌皮、陈皮、红花、桂枝、茯苓组成, 具有阴阳双补、气血两调、化痰通络功效^[5-6]。方中党参、甘草具有正性肌力作用^[7], 地黄可减少心肌梗死^[8], 瓜蒌皮等可扩张冠脉、增加冠脉流量^[9], 但该方在整体层面的作用机制尚未完全明确。本研究通过网络药理学探讨参甘冠心合剂治疗冠心病的药效物质基础和靶点通路, 揭示“药物基因-靶点-冠心病”网络关系, 以期为其临床应用及基础理论研究提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 参甘冠心合剂化学成分收集及其靶点筛选 采用中药系统药理学数据库和分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TC MSP, <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>), 对党参、丹参、川芎、赤芍、陈皮、桂枝、茯苓、红花进行初步检索, 并以

口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 20\%$ 、类药性(drug-likeness, DL) $\geq 0. 10$ 为参数筛选成分。再利用中药分子机制生物信息分析工具(BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>) 筛选地黄、制半夏、瓜蒌皮、炙甘草活性成分, 以得分 $\geq 0. 84$ (LR = 80. 88)、调整后 $P < 0. 05$ 为标准收集成分靶点。

1.2 疾病靶点筛选 以“coronary artery disease”“coronary atherosclerotic heart disease”“coronary heart disease”为关键词, 在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>) 中检索与冠心病相关的靶点, 将相关性评分(relevant score) > 30 作为标准进行筛选。

1.3 网络构建 将“1. 1”“1. 2”项下靶点导入 Cytoscape 3. 10. 1 软件进行成分-疾病靶点网络构建, 再导入 R studio 1. 3. 959 软件得到交集靶点韦恩图, STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>) 得到蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI) 网络图, 其中相互作用评分(interaction score) 设置 0. 9 作为筛选标准。

1.4 GO、KEGG 富集分析 采用 R studio 1. 3. 959 软件 RSQLite、org. Hs. eg. db 包, 将基因 symbol 转换为基因 ID; 采用 stringi、colorspace、clusterProfiler、DOSE、pathview

收稿日期: 2025-01-10

基金项目: 国家中医药管理局第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教函[2022] 76 号); 上海市中医药(临床类)重点学科建设项目(中医心病学)(shzyyzsk-2024211); 上海市第二人民医院骨干人才培养项目(2024GG07)

作者简介: 王 静(1986—), 女, 主治医师, 研究方向为中医治疗心脑血管疾病。Tel: 13917402475

* **通信作者:** 李 威(1978—), 男, 主任医师, 研究方向为中医治疗心脑血管疾病及老年病。Tel: 13818880560, E-mail: m13818880560@163.com

等程序包，对核心靶点进行分析。再应用 FDR 算法对所得 *P* 值进行调整，阈值设定为 *P*<0.05。

1.5 分子对接 通过 TCSMP 数据库获得化学成分的 mol2 文件，AutoDockTools 1.5.7 工具进行受体蛋白加氢、平衡电荷等处理，并转化导出为 pdbqt 文件。为了获取目标蛋白的 3D 晶体结构，利用 UniProt 数据库检索关键靶点的 ids，并在蛋白质数据库（PDB，<https://www.rcsb.org/>）检索相应靶蛋白的 pdb 格式文件，PyMOL 软件中进行脱水并去除配体分子，AutoDockTools 中进行氢化，将其转换成 pdb 格式文件，确定活性口袋。再通过 AutoDock Vina 1.2.3 工具（<https://vina.scripps.edu/>）将活性化合物与蛋白质进行对接，选取对接后的最小结合能，绘制热图。最后，通过 PyMOL 2.6 软件（<http://www.pymol.org/pymol>）对具有良好结合活性的化学成分和靶点进行可视化。

2 结果

2.1 化学成分及其靶点 化学成分共 289 种，筛选后得到有效成分 8 种，见表 1。再检索并剔除所有重复靶点，得到参甘冠心合剂有效靶点 666 个、冠心病相关靶点 600 个、两者交集靶点 85 个，韦恩图见图 1。最后，根据相关度筛选排名前 20 位的关键交集靶点，见表 2。

表 1 参甘冠心合剂有效成分

编号	名称	OB/%	DL	来源
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	丹参、甘草、红花
MOL007099	二氢异丹参酮 I	20.91	0.36	丹参
MOL000008	芹菜素	23.06	0.21	陈皮、丹参、茯苓
MOL007093	丹参新醌 D	38.88	0.55	丹参
MOL007091	丹参新醌 B	21.67	0.26	丹参
MOL005828	川陈皮素	61.67	0.52	陈皮、瓜蒌皮
MOL007100	二氢丹参内酯	38.68	0.32	丹参
MOL005814	橘皮素	21.38	0.43	陈皮

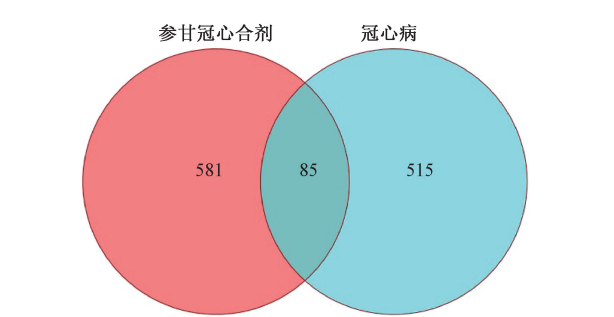


图 1 参甘冠心合剂、冠心病靶点韦恩图

2.2 有效成分-靶点相互作用网络 通过 Cytoscape 3.10.1 软件构建网络图，红色节点代表参甘冠心合剂，紫色节点代表有效成分，橘色节点代表靶点；每条线代表有效成分与靶点之间的关系，两者连线越多，作用途径越多，见图 2。

2.3 交集靶点相互作用网络 将 85 个交集靶点导入 STRING 数据库，得到交集靶点蛋白-蛋白相互作用网络图，见图 3，包括节点 77 个、边 452 条，分别代表靶点、靶点之间的关联。节点发出的边越多，2 个靶点之间的关联越密切；发出边越多的节点，越可能为核心靶点基因。

表 2 参甘冠心合剂治疗冠心病的关键靶点

序号	基因名称	基因编码	相关度
1	AKT1	GC14M104769	40
2	TNF	GC06P173080	40
3	IL6	GC07P022725	40
4	STAT3	GC17M042313	36
5	TP53	GC17M007661	28
6	ESR1	GC06P151656	26
7	IL1B	GC02M112829	26
8	IFNG	GC12M068154	24
9	MAPK1	GC22M021759	22
10	CTNNB1	GC03P041194	22
11	MMP9	GC20P046008	22
12	EGFR	GC07P055019	20
13	IL4	GC05P132673	20
14	CXCL8	GC04P073740	20
15	IL10	GC01M206767	20
16	CAV1	GC07P116524	18
17	IL2	GC04M122451	18
18	PPARG	GC03P012287	16
19	CASP3	GC04M184627	16
20	INS	GC11M002159	16

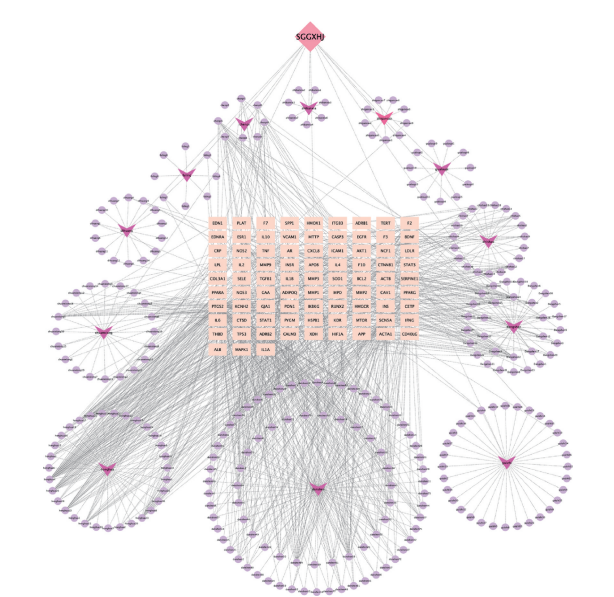


图 2 参甘冠心合剂有效成分-靶点相互作用网络图

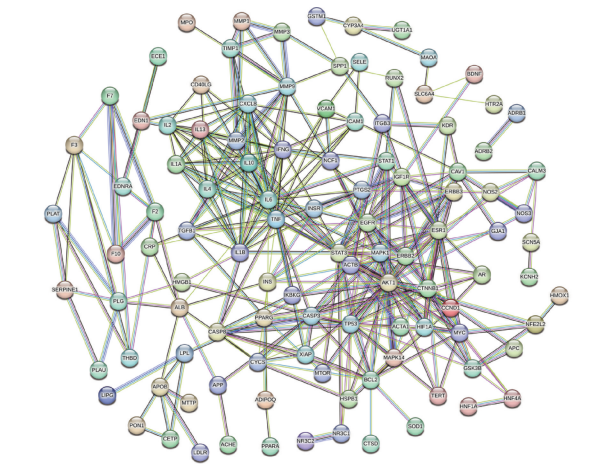


图 3 参甘冠心合剂、冠心病交集靶点 PPI 网络图

2.4 GO 富集分析 共获得 2 679 个条目，将排名前 10 位的条目绘图，见图 4。其中，生物过程（BP）主要涉及氧化应激反应、细胞对化学应激的响应、伤口愈合、平滑肌细胞增殖调控、细胞对氧化应激的响应、平滑肌细胞增殖、低氧反应、营养水平响应、细胞对多肽的响应、氧水平响应，细胞组分（CC）主要涉及膜筏、膜微域、内质网腔、小窝、质膜筏、质膜外侧的丝氨酸型肽酶复合体、血浆脂蛋白颗粒、脂蛋白颗粒蛋白质-脂质复合体，分子功能（MF）主要涉及细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性、蛋白酶结合、转录共激活因子结合、转录共调节因子结合、丝氨酸型内肽酶活性、磷酸酶结合、生长因子受体结合、丝氨酸型肽酶活性。

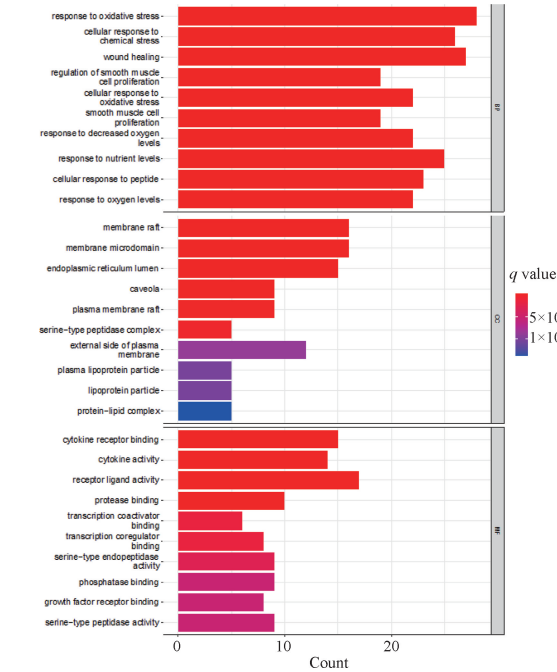


图 4 GO 富集分析图

2.5 KEGG 通路富集分析 将排名前 30 位的条目制成可视化图，见图 5，可知主要涉及流体剪切应力与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、HIF-1 信号通路、癌症中的蛋白聚糖、IL-17 信号通路、TNF 信号通路等。

2.6 分子对接 见图 6，数值表示结合自由能，其负值越大，结合自由能越低，结合越稳定。因此，后续选择结合自由能排名前 3 位的 AKT1 与二氢异丹参酮 I、TNF 与二氢异丹参酮 I、AKT 与槲皮素进行可视化，见图 7。

3 讨论

本研究通过网络药理学发现，参甘冠心合剂有效成分主要有槲皮素、二氢异丹参酮 I、芹菜素、丹参新醌 D、丹参新醌 B、川陈皮素、二氢丹参内酯、橘皮素，其有效靶点 666 个，而冠心病相关靶点 600 个，两者交集 85 个，其中排名前 20 位、与炎症相关的包括 AKT1、TNF、IL-6、IL-1 β 、MAPK1、IL-4、IL-10、IL-2、CXCL8。AKT1 在慢性炎症中过度激活可驱动血管平滑肌增殖及血管重构^[10]，并

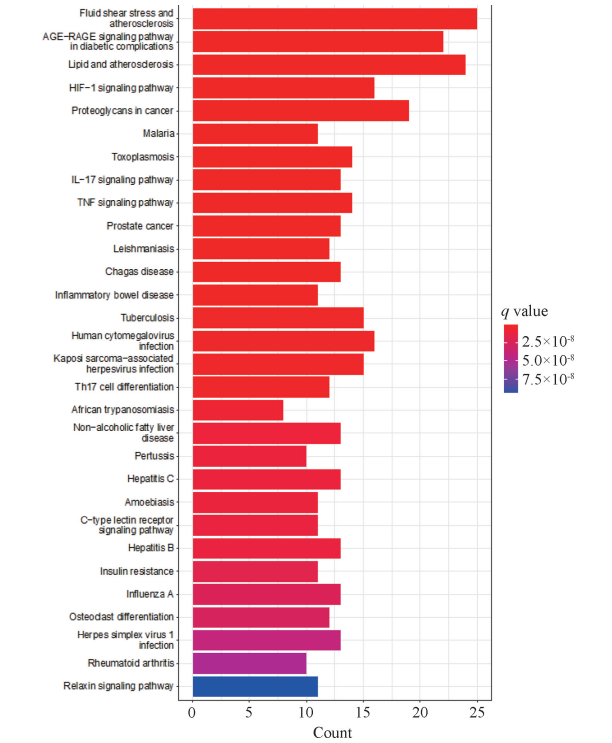


图 5 KEGG 富集分析图

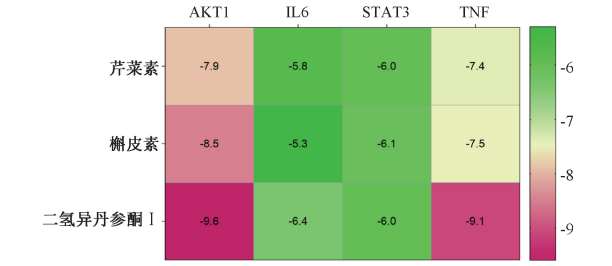


图 6 分子对接热图

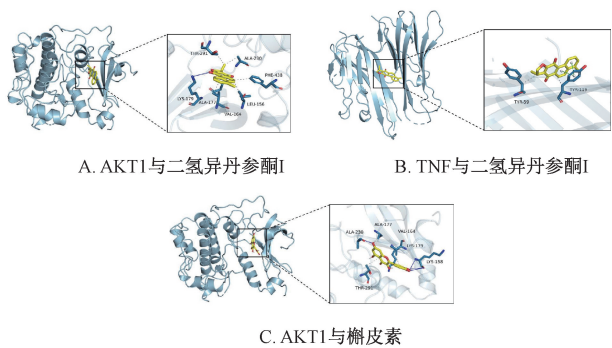


图 7 分子对接可视化图

与炎症信号协同影响冠心病进程^[11]；TNF 作为早期炎症启动因子，通过 NF- κ B 信号通路促进白细胞粘附迁移^[12]；MAPK1 在炎症因子刺激下调纤维化相关基因表达^[13-14]；CXCL8 介导中性粒细胞浸润释放毒性物质损伤内皮，促进 ox-LDL 形成加速动脉粥样硬化^[15-16]；在白介素家族中，IL-6 升高 CRP 水平并加剧血管重塑^[17-18]，IL-4 促进抗炎型巨噬细胞分化减少脂质沉积^[19-20]，IL-10 抑制促炎因子阻断炎症扩散^[21]，而 IL-2 具有双重作用，适度水平增强免疫应

答，过量则加重血管炎症^[22]。

对参甘冠心合剂治疗冠心病的 85 个主要靶点进行 GO 生物过程富集，发现它可能通过调节相关信号通路，促使细胞内抗氧化酶的表达上调，有效清除过量自由基，减轻心肌细胞因氧化应激所遭受的损伤，进而改善心脏功能^[23]。对于平滑肌增殖这一关键过程，参甘冠心合剂可能调控平滑肌细胞的生长周期，抑制异常增殖，维持血管壁的正常弹性，保障冠脉血流的稳定。从细胞组分来看，脂蛋白作为脂质运输的关键载体，参甘冠心合剂可能干预其合成、转运环节，优化脂质代谢，降低血脂异常对血管的不良影响；内质网作为蛋白质与脂质合成的重要场所，该方作用其中时可确保细胞内物质合成保持一定稳态^[24]。根据 KEGG 富集分析，参甘冠心合剂可能干预流体剪切应力与动脉粥样硬化、脂质与动脉粥样硬化、缺氧诱导因子-1（HIF-1）等信号通路，发挥抗动脉粥样硬化作用。

综上所述，参甘冠心合剂治疗冠心病的过程涉及多个有效成分、作用靶点和信号通路，其主要机制涉及炎症反应和脂质代谢，主要成分为二氢异丹参酮 I 和槲皮素，主要结合靶点为 AKT1 和 TNF，可为后续相关基础研究指明方向。

参考文献：

[1] Barish R, Lynce F, Unger K, *et al.* Management of cardiovascular disease in women with breast cancer[J]. *Circulation*, 2019, 139(8): 1110-1120.

[2] Benjamin E J, Paul M M, Álvaro A, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2019 Update: A report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139: e56-e528.

[3] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》概要（心血管疾病流行及介入诊疗状况）[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2024, 32(10): 541-550.

[4] 李镒冲, 刘世炜, 曾新颖, 等. 1990~2016 年中国及省级行政区心血管病疾病负担报告[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(8): 729-740.

[5] 李 威, 倪晖君, 王 静, 等. 参甘冠心合剂对气阴两虚型慢性心力衰竭患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023, 45(6): 1854-1857.

[6] 蔡征宇, 肖梅芳, 刘丽娟, 等. “参甘冠心合剂”治疗冠心病稳定性心绞痛 62 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2016, 48(2): 34-36.

[7] 张 欢, 李 超, 汲晨锋. 药食同源党参化学成分、药理作用及应用研究进展[J]. 食品科学, 2024, 45(23): 338-348.

[8] 张紫怡, 张来宾, 吕洁丽. 地黄的主要化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2024, 41(10): 979-986.

[9] 景 贤, 赵映璇. 瓜蒌皮注射液联合磷酸肌酸治疗冠心病稳定性心绞痛的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022,

37(9): 2021-2025.

[10] 何 娟, 蒋肖潇, 何秀波. miR-19b 对冠心病大鼠血管内皮细胞损伤的影响及 PTEN/PI3K/AKT 信号通路的作用[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(18): 2657-2663; 2669.

[11] 张文强, 文 亮, 李 慧, 等. 儿茶素经 PI3K-Akt-eNOS 信号通路对冠心病大鼠心肌损伤及抗炎作用分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(9): 1619-1623.

[12] 邓 琴, 周智兴, 韩晓群. 姜黄素对 LPS 诱导体外巨噬细胞分泌 TNF-α 影响的 meta 分析[J]. 宜春学院学报, 2024, 46(9): 62-65.

[13] 胡景璇, 刘妍宏, 周锦浩, 等. 基于网络药理学、分子对接及动物实验探究补阳还五汤防治动脉粥样硬化作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(2): 30-38.

[14] Chang J, Zhang Y, Shen N, *et al.* MiR-129-5p prevents depressive-like behaviors by targeting MAPK1 to suppress inflammation[J]. *Exp Brain Res*, 2021, 239(11): 3359-3370.

[15] Hedayati-Moghadam M, Hosseini S, Paseban M, *et al.* The role of chemokines in cardiovascular diseases and the therapeutic effect of curcumin on CXCL8 and CCL2 as pathological chemokines in atherosclerosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1328: 155-170.

[16] Ma C, Li Y, Tian M, *et al.* Gαs regulates macrophage foam cell formation during atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2024, 134(7): e34-e51.

[17] Del Giudice M, Gangestad S W. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 61-75.

[18] Dong X, Wu D, Zhang Y, *et al.* Cathelicidin modulates vascular smooth muscle cell phenotypic switching through ROS/IL-6 pathway[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(6): 491.

[19] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, *et al.* Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.

[20] Lee Y W, Hirani A A. Role of interleukin-4 in atherosclerosis[J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(1): 1-15.

[21] Bu T, Li Z, Hou Y, *et al.* Exosome-mediated delivery of inflammation- responsive IL-10 mRNA for controlled atherosclerosis treatment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(20): 9988-10000.

[22] d’Aiello A, Filomia S, Brecciaroli M, *et al.* Targeting inflammatory pathways in atherosclerosis: exploring new opportunities for treatment[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2024, 26(12): 707-719.

[23] 刘 艳, 郝 杰, 张 迅, 等. 环泊酚减轻缺氧/复氧诱导心肌细胞损伤的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(23): 4293-4300.

[24] Osawa T, Matoba K, Noda N N. Lipid transport from endoplasmic reticulum to autophagic membranes[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(11): a041254.