

# 香青兰防治心悸作用机制的网络药理学研究

周炼炼<sup>1</sup>, 陈 千<sup>1</sup>, 李心愿<sup>2</sup>, 熊富良<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>武汉理工大学化学化工与生命科学学院, 武汉 430070; <sup>2</sup>武汉健民中维医药有限公司, 武汉 430056

**摘要:**本研究运用网络药理学研究方法对香青兰防治心悸的药效成分、潜在靶点及相关作用机制进行预测, 为香青兰治疗心悸的药效研究提供理论依据。本文首先通过文献检索并结合 TCMSP 数据库筛选出香青兰中口服生物利用度 (OB) 大于 20% 和类药性 (DL) 大于 0.18 的活性成分, 作为候选药效成分。利用 PharmMapper 数据库匹配与候选药效成分空间结构相似的生物大分子, 以及与该分子对应的特异靶点, 构建成分-靶点网络。利用 GeneCards 数据库得到与心悸相关的基因, 构建疾病-靶点 PPI 网络。合并成分-靶点网络与疾病-靶点 PPI 网络, 得到疾病-成分-靶点-通路 PPI 网络。通过网络分析得到香青兰治疗心悸的主要药效成分及潜在靶点, 预测其作用机制。研究共得到 16 个药效成分与 23 个关键靶点, 主要分子功能包括 TGF- $\beta$  与受体结合; 生物学过程包括心内膜垫及心脏瓣膜形成发育, 间叶细胞形成等; KEGG 通路富集在细胞凋亡、结直肠癌、胰腺癌、糖尿病中 AGE-AGE 受体结合 4 条相关信号通路。根据研究结果认为香青兰防治心悸的主要活性成分可能为齐墩果酸等, 关键靶点可能为转化生长因子  $\beta$  受体 2 型 (TGFB2)、内皮型-氧化氮合酶 (NOS3)、半胱天冬酶-3 (CASP3)、骨形态发生蛋白 2 (BMP2)、丝裂原活化蛋白激酶 8 (MAPK8)、血清白蛋白 (ALB)、转甲状腺素 (TTR)、凝血酶原 (F2) 等。

**关键词:** 香青兰; 心悸; 网络药理学; 潜在靶点

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021) Suppl-0100-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.S.012

## The network pharmacology study on the mechanism of *Dracocephalum moldavica* L. in the prevention and treatment of palpitation

ZHOU Lian-lian<sup>1</sup>, CHEN Qian<sup>1</sup>, LI Xin-yuan<sup>2</sup>, XIONG Fu-liang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Sciences, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China;

<sup>2</sup>Wuhan Jianmin Zhongwei Pharmaceutical Co., Ltd., Wuhan 430056, China

**Abstract:** The method of network pharmacology was used to predict the potential targets and mechanism of *Dracocephalum moldavica* L. in the prevention and treatment of palpitation. According to the bibliography retrieval and TCMSP database, the active components with oral bioavailability (OB) more than 20% and drug like (DL) more than 0.18 were selected as the candidate pharmacodynamic components. The PharmMapper database was used to match the biomacromolecules with similar spatial structure to the candidate pharmacodynamic components, and the corresponding specific targets, for constructing the components-targets network. The gene related to palpitation was obtained by genecards database, and the disease-targets PPI network was constructed. By combining the component-target network and the disease-targets PPI network, the disease-components-targets-pathway PPI network was obtained. Through network analysis, the main effective components and potential targets of *D. moldavica* in the treatment of palpitation were obtained, and the mechanism of action was predicted. This research obtained 16 active components and 23 key targets, including TGF- $\beta$  binding to receptor, endocardial cushion and heart valve cell formation and development, interlobular cell formation, etc. The KEGG pathway was enriched in four related signal pathways, including apoptosis, colorectal cancer, pancreatic adenocarcinoma and diabetes. According to the above results, it is considered that the main active components of *D. moldavica* against palpitation may be oleanolic acid, and the key targets may be TGFB2, NOS3, CASP3, BMP2, MAPK8, ALB, TTR, F2, etc.

**Key words:** *Dracocephalum moldavica* L.; palpitation; network pharmacology; potential target

心悸指病人自觉心中悸动,不因惊吓而心跳不宁,不能自主的疾患,出自汉代张仲景《伤寒论·辨太阳病脉证并治》,简称悸,其重症为怔忡<sup>[1]</sup>。心悸的发病机制包括生理性与病理性两方面。生理性心悸由于精神兴奋,剧烈运动,过度紧张导致。病理性心悸主要与心律失常,心脏功能不全,高动力循环状态等原因有关。心悸并非器质性心脏病,而是一种以心血管症状为主的功能性失调的心脏神经官能症<sup>[2]</sup>。本病证可见于多种疾病过程中,多与失眠、健忘、眩晕、耳鸣等并存。经常性的心悸失眠不仅会引起神经衰弱,影响生活质量,更严重可能加重心脏负担,导致心力衰竭。而目前香青兰治疗心悸的药效物质基础尚不明确,因此探索其潜在靶点并预测相关作用机制具有重要研究意义。

香青兰系维吾尔族、蒙古族常用药材,是唇形科青兰属植物香青兰(*Dracocephalum moldavica* L.)的地上干燥部分,其多分布于新疆、吉林等地,资源丰富<sup>[3]</sup>。香青兰含有多种天然化学成分,如黄酮类、皂苷类、苯丙素类、挥发油类等,具有疏风清热、补益心脑和凉肝止血的功效,可用来治疗感冒发热、头痛、心悸等疾病<sup>[4]</sup>。

网络药理学基于系统生物学的理论,构建不同层次网络,通过多基因,多通路,多途径的分子功能相互作用<sup>[5]</sup>,寻找与疾病相关的组合式基因靶标以及药物活性成分,为药物的研究开发提供重要方向。相较于传统的药物与单个蛋白基因靶标结合,以及其在细胞和体内如何分布和代谢,网络药理学则是更为全面的以全基因组为考察范围,研究药物对全局基因网络的作用模式<sup>[6]</sup>。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据库与软件

中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>); SciFinder 数据库(<https://scifinder.cas.org>); 化学绘图软件 ChemBio3D Ultra V16.0 (<http://chembio.com/>); 药效团匹配与潜在识别靶标数据库 PharmMapper (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>); 通用蛋白质数据库 UniProt (<http://www.uniprot.org/uploadlists/>); 人类基因数据库 Genecards (<http://www.genecards.org/>); 蛋白质互作平台 STRING V 10.5 (<https://string-db.org/>); 网络拓扑属性分析软件 Cytoscape 3.7.2 (<http://cytoscape.org/>)。

### 1.2 药效成分筛选

通过文献收集香青兰中 45 个黄酮类成分、17 个三萜及甾体类成分、11 个苯丙素类、17 个挥发油类化学成分,结合 TCMSP 数据库的推荐筛选原则,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB),类药性(drug like, DL)为指标筛选活性成分,其中 OB 是评价药物能否发挥药效的一个重要指标<sup>[7]</sup>,它反映了进入血液循环的药物占口服剂量的百分比;DL 代表天然活性成分与已知西药的相似度,对确定中药中的成分是否在机体内产生活性具有重要参考价值。筛选得到 OB 大于 20%,DL 大于 0.18 的所有化学成分作为候选药效成分。

### 1.3 药效成分靶点预测

将候选药效成分对应的英文名输入 SciFinder 数据库,检索并下载各成分 2D 结构式,导入 Chem3D 16.0 软件中,转换得到 3D 结构。将 3D 结构导入 PharmMapper 服务器中,选择人类蛋白数据库,靶点匹配值设置为 100,得到的药效模型按照 Norm Fit Score 从高到低排序,选择前 30 名的蛋白作为候选靶蛋白。将筛选得到的候选靶蛋白输入 Uniprot 数据库中,得到相应的基因靶点名称。

### 1.4 疾病靶点获取

利用 GeneCards 数据库,检索心悸英文名 palpitation,得到与心悸相关的基因,作为疾病的候选靶点。

### 1.5 网络构建与分析

通过药效成分靶点预测和疾病靶点获取,得到候选药效成分与基因靶点相互作用关系以及疾病各靶点间相互作用关系。利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建 3 个网络:成分-靶点网络、疾病靶点相互作用网络、疾病-成分-靶点相互作用网络。再利用 Cytoscape 3.7.2 中的 Cluego 插件对香青兰治疗心悸的相关基因进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,以  $P < 0.05$  作为判断依据。将分析后的靶点通路网络与疾病-成分-靶点相互作用通路网络合并得到疾病-成分-靶点-通路相互作用网络。

## 2 结果

### 2.1 药效成分筛选

香青兰药效成分筛选得到 16 种候选活性成分,其中黄酮类成分 10 个,如木犀草素、异鼠李素、槲皮素、芹菜素等;三萜及甾体类成分 6 个,如齐墩果酸、 $\beta$ -谷甾醇、白桦脂酸、胡萝卜苷等。详细信息见表 1。

表 1 候选药效成分

Table 1 Candidate active ingredients

编号 No.	成分 Ingredient	类别 Category	口服生物利用度 OB	类药性 DL
H1	齐墩果酸 Oleanolic acid	三萜类	29.02	0.76
H2	$\beta$ -谷甾醇 $\beta$ -Sterol	甾体类	36.91	0.75
H3	白桦脂酸 Betulinic acid	三萜类	55.38	0.78
H4	胡萝卜苷 Daucosterol	甾体类	20.63	0.73
H5	豆甾醇 Stigmasterol	甾体类	43.83	0.76
H6	$\beta$ -胡萝卜苷 $\beta$ -Daucostero	甾体类	20.63	0.63
H7	木犀草素 Luteolin	黄酮类	36.16	0.25
H8	异鼠李素 Isorhamnetin	黄酮类	49.60	0.31
H9	槲皮素 Quercetin	黄酮类	46.43	0.28
H10	芹菜素 Apigenin	黄酮类	23.06	0.21
H11	山奈酚 Kaempferol	黄酮类	41.88	0.24
H12	田蓟苷 Tiliandin	黄酮类	20.06	0.79
H13	金合欢素 Acacetin	黄酮类	34.97	0.24
H14	金圣草素 Chrysoeriol	黄酮类	35.85	0.27
H15	香叶木素 Diosmetin	黄酮类	31.14	0.27
H16	鼠尾草素 Salvigenin	黄酮类	49.07	0.33

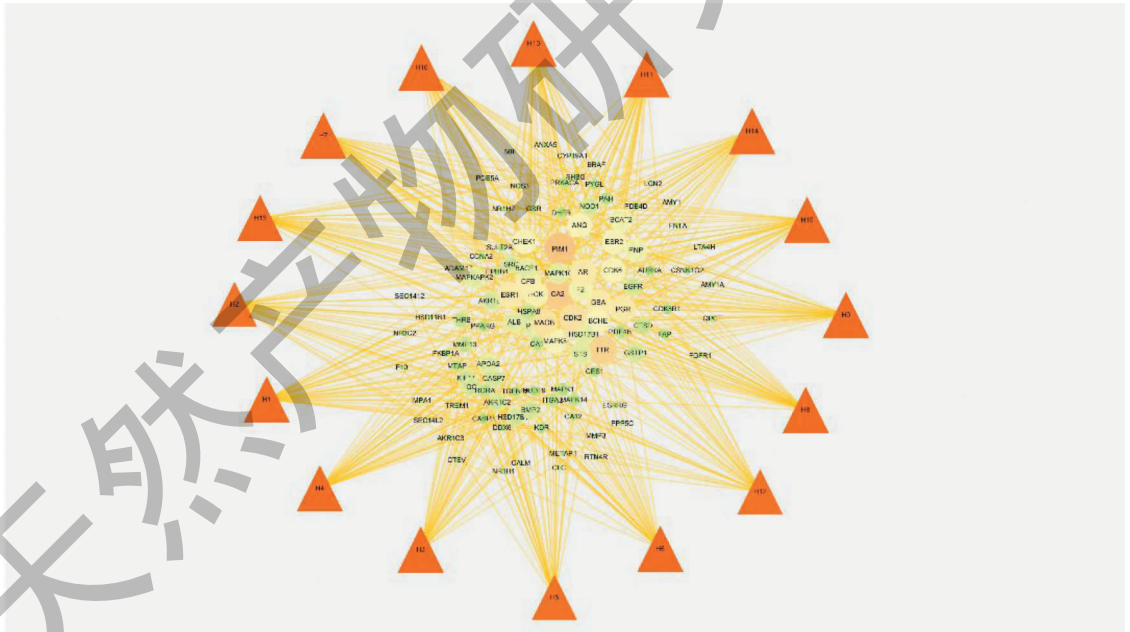


图 1 成分-靶点关系网络

Fig. 1 Network of components-targets interaction

注: 圆形代表作用靶标, 如 ALB; 三角形代表候选药效成分。Note: Circular represents targets protein, such as ALB; Triangle represents candidate active ingredients from *D. moldavica*.

## 2.2 药效成分靶点预测

利用 ParmMapper 服务器从人体蛋白数据库中虚拟筛选, 收集各个活性成分相匹配的生物蛋白大

分子, 按照 Norm fit score 由高到低排序, 选取前 30 个生物大分子作为候选靶蛋白, 将其名称输入 uniprot 数据库, 得到这些蛋白的编号以及相对应的基

因。共得到基因靶点 106 个,成分-靶点关系 477 对,用 Excel 2016 进行整理。

### 2.3 疾病靶点获取

利用 GeneCards 数据库,检索心悸英文名 palpitation,共得到与心悸相关的基因 866 个(其中 String 蛋白数据库平台可识别基因 795 个),作为疾病的候选靶点。

## 2.4 网络构建结果

### 2.4.1 成分-靶点网络

将整理后的成分靶点关系以 Excel. xlsx 表格导入 Cytoscape 3.7.2 软件,选择成分为 source,靶点为 target,构建成分-靶点网络。根据连接度(degree)调整网络中节点颜色深浅和形状大小,连接度越大,节点面积越大,颜色偏深。Degree 值代表节点与其他节点的关联度,该值愈大则愈为关键。结果如图 1

所示。所构建的成分-靶点网络共有 122 个节点,477 条边,其中 16 个节点为候选药效成分,106 个节点为与候选药效成分相关的靶点基因,网络平均邻节点数为 7.820。其中关联度最大基因为 P1M1、TTR、CA2、MAOB、CDK2,表明这些基因所对应靶点蛋白与香青兰中大多活性成分空间结构相似。

### 2.4.2 疾病靶点相互作用网络

将从 GeneCards 数据库中收集的 866 个与心悸相关的基因导入 string 数据库插件,选择 Homo sapiens(其中 795 个相关基因可被识别),得到疾病靶点相互作用关系,如图 2 所示。将其以 TSV 文件形式保存并导入 Cytoscape 3.7.2 软件,得到疾病靶点相互作用网络。调整边、节点等属性,结果如图 3 所示。所构建的网络共有 795 个节点,14 349 条边,网络平均邻节点数为 36.098。

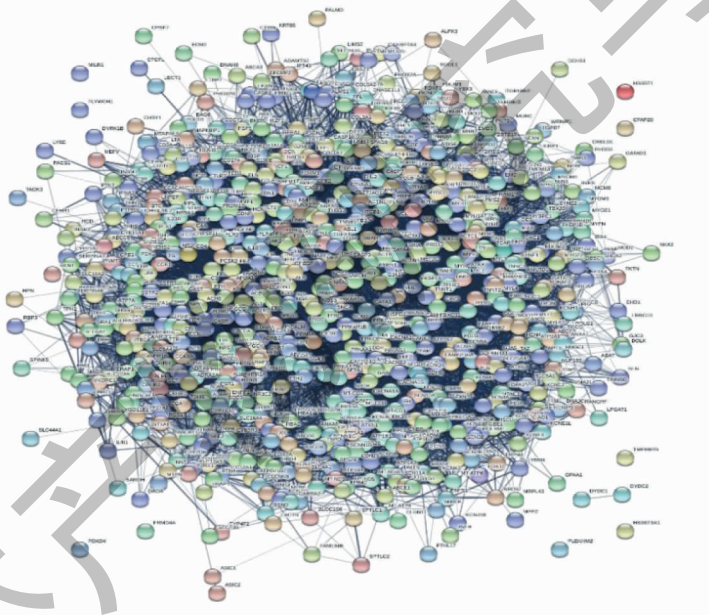


图 2 基于 string 蛋白数据库的心悸蛋白关系互作网络

Fig. 2 Network of palpitation protein interaction based on string protein database

### 2.4.3 疾病-成分-靶点相互作用网络

利用 Cytoscape 3.7.2 软件中的 Merge 功能将成分-靶点网络与疾病靶点相互作用网络合并,通过对网络拓扑结构分析,将与香青兰候选药效成分不相关的疾病基因靶点删除,构建疾病-成分-靶点相互作用通路网络。根据 Degree 值大小设置网络节点属性,结果如图 4 所示。该网络共有 39 个节点,166 条边,其中 16 个节点代表候选药效成分,23 个节点代表香青兰中与心悸相关的基因靶点,网络平均邻节点数 8.513。发现该网络中关联度最高的基因靶

点为 ALB、MAPK8、TTR、F2、CASP3,表明这些基因与香青兰防治心悸的药效作用紧密相关。

### 2.4.4 疾病-成分-靶点-通路相互作用网络

将筛选得到的 23 个香青兰中与心悸相关的基因靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件中的 Cluego 插件,进行基因靶点的 GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析,得到靶点通路网络。利用 Merge 功能将疾病-成分-靶点相互作用网络和靶点通路网络合并,得到疾病-成分-靶点-通路相互作用网络。调整边、节点属性,结果如图 5 所示。该网络共有 52 个节点,185

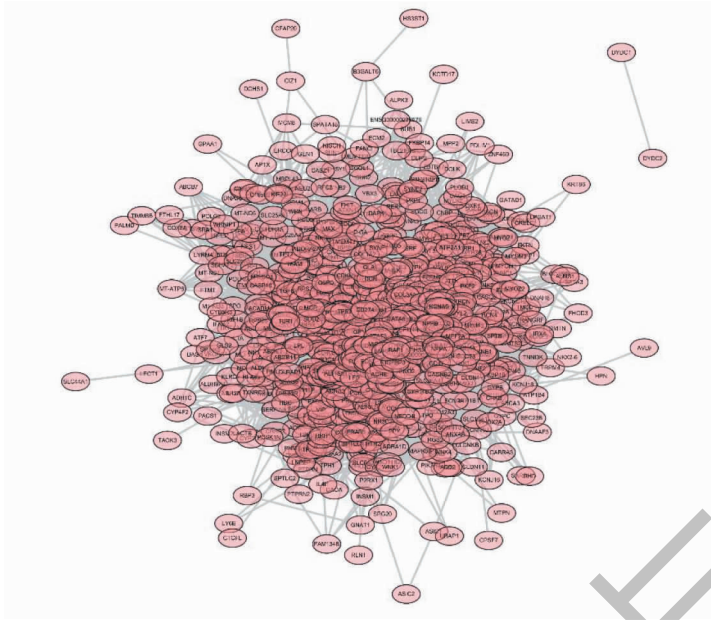


图3 疾病靶点相互作用网络

Fig. 3 Network of disease-targets interaction

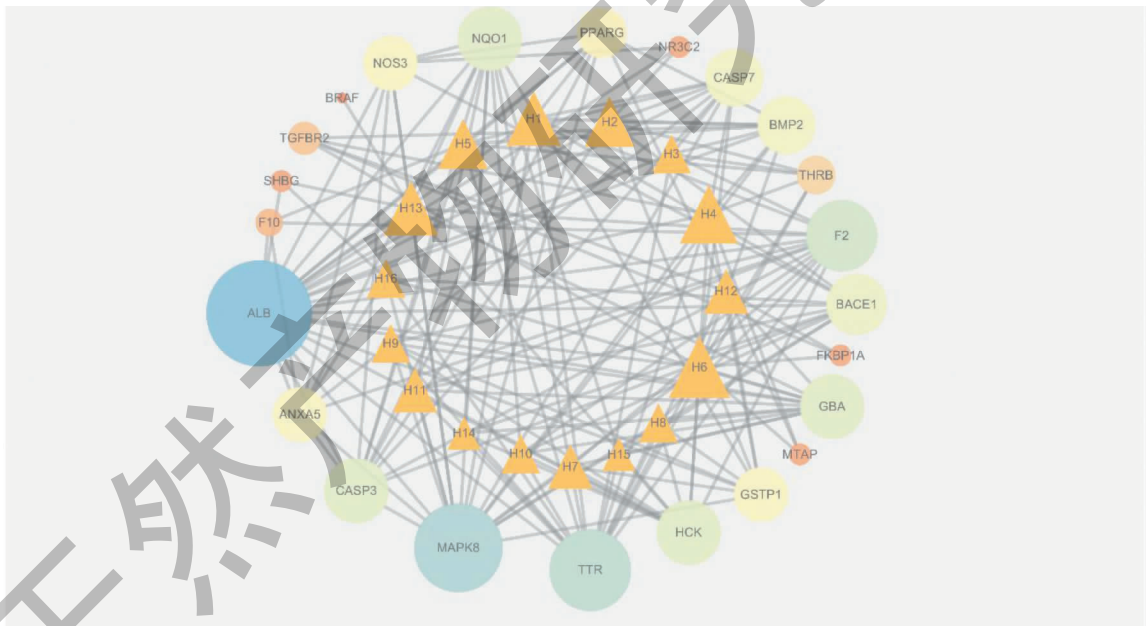


图4 疾病-成分-靶点相互作用网络

Fig. 4 Network of disease-components-targets interaction

注:圆形代表作用靶标;三角形代表香青兰中候选药效成分。Note: Circular represents targets protein; Triangle represents candidate active ingredients from *D. moldavica*.

条边,其中16个节点代表候选药效成分,23个节点代表香青兰中与心悸相关的基因靶点,13个节点代表与疾病靶点相关的分子功能、生物学过程和信号通路,网络平均邻节点数7.115。表2为香青兰治疗心悸的23个预测基因靶点。

## 2.5 网络分析结果

本研究通过系统的网络药理学研究方法对香青兰防治心悸的潜在靶点和作用机制进行研究。首先通过成分筛选得到16个候选药效成分,图1所构建的成分-靶点网络显示与候选药效成分立体结构匹

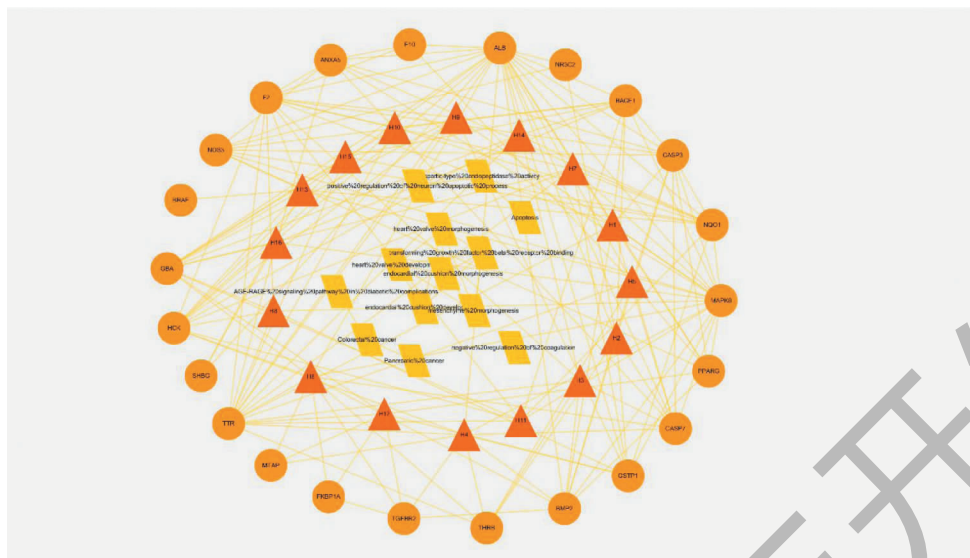


图5 疾病-成分-靶点-通路相互作用网络

Fig. 5 Network of disease-components-targets-pathway interaction

注:圆形代表作用靶标;三角形代表香青兰中候选药效成分;四边形代表生物过程和信号通路。Note: Circular represents targets protein; Triangle represents candidate active ingredients from *D. moldavica*; Quadrilateral represents biological processes and signaling pathways.

表2 香青兰治疗心悸的23个预测基因靶点

Table 2 23 predictive gene targets of *D. moldavica* in the treatment of palpitation

序号 No.	基因符号 Gene symbol	靶点蛋白 Target protein	蛋白质序列 Uniprot
1	TGFBR2	TGF-beta receptor type-2	P37173
2	NOS3	Nitric oxide synthase, endothelial	P29474
3	BMP2	Bone morphogenetic protein 2	P12643
4	CASP3	Caspase-3	P42574
5	MAPK8	Mitogen-activated protein kinase 8	P45983
6	CASP7	Caspase-7	P55210
7	BACE1	Beta-secretase 1	P56817
8	BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-raf	P15056
9	MTAP	S-methyl-5'-thioadenosine phosphorylase	Q13126
10	FKBP1A	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP1A	P62942
11	SHBG	Sex hormone-binding globulin	P04278
12	ALB	Serum albumin	P02768
13	TTR	Transthyretin	P02766
14	GBA	Lysosomal acid glucosylceramidase	P04062
15	ANXA5	Annexin A5	P08758
16	F10	Coagulation factor X	P00742
17	F2	Prothrombin	P00734
18	HCK	Tyrosine-protein kinase HCK	P08631
19	THRB	Thyroid hormone receptor beta	P10828

续表 2(Continued Tab. 2)

序号 No.	基因符号 Gene symbol	靶点蛋白 Target protein	蛋白质序列 Uniprot
20	NQO1	NAD(P)H dehydrogenase [quinone] 1	P15559
21	GSTP1	Glutathione S-transferase P	P09211
22	PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	P37231
23	NR3C2	Mineralocorticoid receptor	P08235

配的基因靶点共有 106 个,这体现了中药“多成分、多靶点”的作用模式特点。图 2 所构建的疾病靶点相互作用网络共有 795 个节点即心悸相关基因靶点,14 349 条边即心悸基因靶点间相互作用对,表明心悸是一种致病原因复杂的多基因病症。图 3 和图 4 是香青兰治疗心悸的核心网络,显示共有 23 个潜在基因靶点,以每个 GO 功能或信号通路至少包含三个基因靶点,相关基因占比大于 4% 为依据进行筛选,共得到 9 个 GO 功能富集,4 条潜在信号通路。GO 功能富集分析过程中,共得到 9 条 GO 功能条目,GO 功能富集注释见表 3,分析结果见图 6。其中

1 条关于分子功能,主要是调控 TGF- $\beta$  功能因子与受体结合;8 条关于生物学过程,主要包括调控心内膜垫形成发育,调控间叶细胞形成,调控心脏瓣膜形成发育,凝血负调节,神经元凋亡过程调控,调控天冬氨酸型内肽酶活性等方面。KEGG 通路富集分析过程中,共得到 4 条相关信号通路,KEGG 信号通路注释见表 4,分析结果见图 7。显示香青兰治疗心悸可能与参与了细胞凋亡过程、糖尿病并发症中 AGE-AGE 受体信号通路、结直肠癌信号通路、胰腺癌信号通路的调控有关。

表 3 GO term 注释表

Table 3 GO term annotation table

分类 Category	假定值 P-value	功能描述 Description	基因 Gene
分子功能 Molecular function	6.1E-05	Transforming growth factor beta receptor binding	BMP2、FKBP1A、TGFB2
生物学过程 Biological process	1.4E-05	Endocardial cushion morphogenesis	BMP2、NOS3、TGFB2
	3.0E-05	Endocardial cushion development	BMP2、NOS3、TGFB2
	4.8E-05	Mesenchyme morphogenesis	BMP2、NOS3、TGFB2
	5.8E-05	Heart valve morphogenesis	BMP2、NOS3、TGFB2
	7.3E-05	Positive regulation of neuron apoptotic process	BACE1、CASP3、NQO1
	8.3E-05	Negative regulation of conglutination	ANXA4、F2、NOS3
	8.7E-05	Heart valve development	BMP2、NOS3、TGFB2
	9.4E-05	Aspartic-type endopeptidase activity	BACE1、CASP3、CASP7

表 4 KEGG 信号通路注释表

Table 4 KEGG signal pathway annotation table

信号通路 Pathway	假定值 P-value	靶点 Target
Colorectal cancer	6.7E-05	BRAF、CASP3、MAPK8、TGFB2
Apoptosis	8.3E-05	CASP3、CASP7、MAPK8
AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	1.2E-04	CASP3、MAPK8、NOS3、TGFB2
Pancreatic cancer	9.6E-04	BRAF、MAPK8、TGFB2

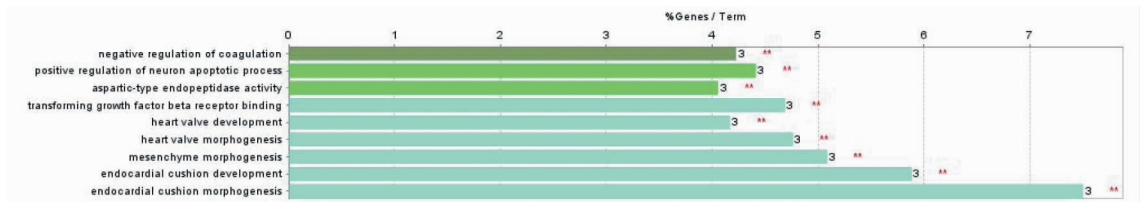


图6 GO功能富集分析柱状图

Fig. 6 Histogram of GO functional enrichment analysis



图7 KEGG信号通路分析柱状图

Fig. 7 Histogram of KEGG signal pathway analysis

### 3 分析讨论

#### 3.1 活性成分和潜在基因靶点预测

本研究以香青兰中90个化学成分为物质基础,以口服利用度(OB)和类药性(DL)为指标筛选得到香青兰治疗心悸的16个可能药效成分;通过GO功能富集和KEGG信号通路分析从106个候选靶点中筛选得到23个与香青兰治疗心悸相关的靶点,其中TGFBR2、NOS3、BMP2、CASP3、MAPK8这5个靶点与香青兰治疗心悸的生物学过程和信号通路相关性最高。而与这些靶点所对应蛋白大分子立体结构相类似的活性成分主要是齐墩果酸、 $\beta$ -谷甾醇、胡萝卜苷、豆甾醇、 $\beta$ -胡萝卜苷、白桦脂酸等三萜和甾体类成分,此外也包括木犀草素、异鼠李素、槲皮素、田蓟苷、山奈酚、金合欢素和鼠尾草素等黄酮类成分。其中,齐墩果酸的立体化学结构与BAMP2、CASP3、ALB、MAPK8、BACE1、F2、TTR、CASP7、PPARG这9个潜在靶标所对应蛋白相匹配,因此可作用于该9个潜在靶标,推测该化合物在香青兰治疗心悸过程中发挥了最关键、最广泛的作用。同时现有研究表明,齐墩果酸的确可通过抗氧化作用,抑制心脏脂质氧化反应,提高心脏抗氧化酶的活性和非酶抗氧化物质水平,从而阻滞心肌细胞凋亡,发挥心脏保护作用<sup>[8]</sup>。因此,可认为香青兰中的齐墩果酸、 $\beta$ -谷甾醇等三萜和甾体类成分对心悸具有一定的治疗作用。此外,ALB、TTR、F2靶点虽与相关生物学过程和信号通路相关性不高,但是通过疾病-成分-靶点相互作用网络发现这些靶点与香青兰发挥抗心悸作用密切相关,可能是这些靶点通过蛋白间相互作用对其他关键靶点产生调节或其他作用,从而通过生物过

程和信号通路间接表现出防治心悸的药效作用。

#### 3.2 作用机制预测分析

GO功能富集分析结果显示,香青兰中活性成分从分子功能上调控TGF- $\beta$ 与受体结合,该功能主要与细胞生长和分化有关;从生物学过程上,包括调控心内膜垫形成发育,间叶细胞生长形成,心脏瓣膜形成发育,神经元凋亡过程调控,凝血负调节,影响天冬氨酸型内肽酶活性等。这些过程均与心脏的生长发育过程密切相关,影响心脏功能的健全与否。KEGG通路富集分析得到4条信号通路,分别是结肠直肠癌信号通路,细胞凋亡信号通路,糖尿病并发症中AGE-AGE受体信号通路、胰腺癌信号通路,这也表明香青兰治疗心悸的作用机制是由多个信号通路协同产生的。

由疾病-成分-靶点-通路相互作用网络图可知,香青兰发挥治疗心悸作用的各靶点间存在复杂的相互影响,这也表明香青兰治疗心悸并不仅仅是单个活性成分作用于单个目标靶点,而是通过各个靶标的相互协同作用,对心血管方面进行全方位有益的调控作用。这也与中药“多成分,多靶点,多通路”的作用模式相对应。通过GO富集分析和信号通路富集分析结果发现,TGFBR2、NOS3、BMP2、CASP3、MAPK8等靶点为香青兰发挥药效作用的核心靶标,并且这也符合现有的研究成果。TGFBR2和BMP2是TGF- $\beta$ 超家族中的一员,TGF- $\beta$ 信号通路在心脏发育中扮演着重要角色,在胚胎早期发育过程中有重要的调控作用<sup>[9]</sup>,因此,TGFBR2和BMP2与心脏功能关系密切。目前研究表明,心血管疾病常常伴随着NOS3多态性变化及表观遗传学修饰,内皮一



氧化氮合酶(NOS3)通过调控NO的释放,影响NO介导的血管舒张,从而引起内皮功能紊乱导致心血管疾病<sup>[10]</sup>。CASP3 rs113420705位点基因多态性与儿童川崎病(以全身血管炎变为主要病理的急性发热性出疹性小儿疾病,严重时可引发心血管病变)具有相关性<sup>[11]</sup>。MAPK和CASP3介导了异基因CD8<sup>+</sup>T细胞诱导的血管内皮细胞凋亡<sup>[12]</sup>。除此以外,CASP7蛋白酶启动子区域甲基化水平的上调很可能会对冠心病产生保护作用<sup>[13]</sup>。F2蛋白酶内的G20210A多态性与凝血酶原循环水平较高有关,增加心肌梗塞的可能性<sup>[14]</sup>。TTR与转运甲状腺素的代谢密切相关,有研究表明亚临床甲状腺功能减退与2型糖尿病患者的心血管疾病独立相关,并可能通过血清促甲状腺素的升高来增加2型糖尿病患者发生心血管疾病的风险<sup>[15]</sup>。Li等<sup>[16]</sup>发现ALB浓度与心血管不良事件具有相关性。

本次研究通过网络药理学的方式对香青兰治疗心悸的潜在靶点的作用机制进行预测研究,最终确定了治疗心悸的主要活性成分有齐墩果酸、 $\beta$ -谷甾醇、胡萝卜苷、豆甾醇、 $\beta$ -胡萝卜素、白桦脂酸、木犀草素、异鼠李素、槲皮素和田蓟苷等,关键靶点为TGFR2、NOS3、BMP2、CASP3、MAPK8、ALB、TTR、F2等,生物通路在香青兰发挥药效作用中起重要作用。该研究结果不仅验证了相关报道的基因靶点对心脏生长发育及心血管系统的影响,也对香青兰防治心悸的活性成分、潜在靶点和作用机制进行了预测分析,对明确香青兰的药效作用和物质基础具有重要意义。

网络药理学作为一种新药研发的方法,其与传统中医病-证-方的研究思路不谋而合,更适合于中药药效物质基础的研究。但在本研究中仍有许多不足亟待解决,如预测的药效成分、潜在靶点和作用机制还需要进一步的实验验证。

#### 参考文献

- 1 Wang DM, Zhang JP, Li L, et al. Current situation and progress of palpitation treated by traditional Chinese medicine [J]. Chin Community Doctors (中国社区医师), 2019, 35 (5): 7-8.
- 2 Wang MX, Liu FK. Clinical diagnosis of palpitation [J]. Chin J Clinicians (中国临床医师杂志), 2016, 44 (11): 4-6.
- 3 Bu AL, Li GR, Yan B, et al. Determination of oleanolic acid and ursolic acid content in *Dracocephalum moldavia* by RP-HPLC [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2012, 18 (15): 80-82.

- 4 Yang LN, Xing JG, He CH, et al. Chemical constituents of *Dracocephalum moldavia* L. and their pharmacological activities [J]. World Clin Drugs (世界临床药物), 2013, 34: 226-231.
- 5 Li PL, Su WW. Recent progress in applying network pharmacology to research of Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2016, 47: 2938-2942.
- 6 Zhang SD, Su ZH, Liu RH, et al. Exploring the pathways and targets of Shexiang Baoxin pill for coronary heart disease through a network pharmacology approach [J]. World J Tradit Chin Med, 2018, 4 (4): 137-146.
- 7 Pei MJ. A systems-pharmacology analysis of herbal medicines used in health improvement treatment: predicting potential new drugs and targets [D]. Xi'an: Northwest University (西北大学), 2014.
- 8 Zhang MF, Shen YQ. Research advances in cardio-protection of ursolic and oleanolic acids [J]. Anti-Infect Pharm (抗感染药理学), 2016, 13: 489-493.
- 9 Gong DX, Zhang H, Hu SS. Cardiac development related genes and congenital heart diseases [J]. Basic Clin Med (基础医学与临床), 2011, 31: 207-209.
- 10 Sun T, Chi QJ. Research progress of NOS3 participation in regulatory mechanisms of cardiovascular diseases [J]. J Biomed Eng (生物医学工程学杂志), 2016, 33 (1): 188-192.
- 11 Chen W, Zhang HY, Lin SX. Association of CASP3 gene polymorphism with Kawasaki disease susceptibility and coronary artery lesion [J]. Shandong Med J (山东医药), 2013, 53 (20): 22-28.
- 12 Li Q, Li WM, Zhou P, et al. Involvement of caspase-3 and p38MAPK in allogeneic CD8<sup>+</sup>T cell-induced apoptosis of vascular endothelial cells [J]. Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志), 2009, 25: 1671-1675.
- 13 Ji HH, Zheng ZH, Duan SW, et al. Methylation level of CASP7 gene promoter in patients with coronary heart disease [J]. J Clin Cardiol (临床心血管病杂志), 2019, 35 (2): 131-136.
- 14 Li CL, Ren H, Chen H, et al. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: a systematic review and meta-analysis [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 13550.
- 15 Gao J, Di M, Ling Y, et al. Association between subclinical hypothyroidism and cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients [J]. Chi J Diabetes (中华糖尿病杂志), 2018, 10: 221-225.
- 16 Li WA, Liu K, Jiang F, et al. Relationship between low serum albumin concentration and adverse cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease [J]. J Cardiovasc Pulm Dis (心肺血管病杂志), 2017, 36: 888-892.