doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.20.014

复方血栓通胶囊治疗冠心病作用机制网络药理学研究

张燕丽,张志东△

(暨南大学附属第一医院,广东 广州 510630)

摘要:目的 探讨复方血栓通胶囊(CXST)治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的作用机制。**方法** 在中草药系统药理学平台(TCMSP)数据库中检索CXST的潜在活性成分,从Genecard,TTD,OMIM等数据库中获得冠心病相关靶点,利用Venny在线软件对比成分靶点和疾病靶点,获得CXST治疗冠心病的潜在靶点,通过David数据库进行基因本体论(GO)富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集,利用Cytoscape软件构建CXST治疗冠心病的"成分－靶点－通路"网络。**结果** 获得CXST潜在活性成分111个,CXST治疗冠心病的靶点168个。CXST含有15个主要活性成分,主要与VEGFA,AKT1,COX2,eNOS,MAPK14等靶点密切相关,上述靶点主要涉及凝血与纤溶系统、炎性反应、内皮功能、血管收缩舒张、凋亡与增殖等多方面的信号通路。**结论** CXST治疗冠心病存在多维调控作用。该研究可为分析CXST治疗冠心病的作用机制提供一定依据。

关键词:复方血栓通胶囊;冠状动脉粥样硬化性心脏病;网络药理学;分子作用机制

中图分类号:R932;R285.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)20－0048－09

Mechanism of Compound Xueshuantong Capsules in the Treatment of Coronary Heart Disease Based on Network Pharmacology

ZHANG Yanli, ZHANG Zhidong

(*The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China* 510630)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of Compound Xueshuantong Capsules in the treatment of coronary heart disease (CHD). **Methods** The potential active components of Compound Xueshuantong Capsules were searched from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform(TCMSP) database, and the CHD－related targets were obtained from GeneCard, Therapeutic Target Database(TTD), Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM) and other databases. The component targets and disease targets were compared by Venny online software to obtain the potential targets of Compound Xueshuantong Capsules for the treatment of CHD, Gene Ontology(GO) enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathway enrichment were carried out through David database, and the "component－target－pathway" network of Compound Xueshuantong Capsules for the treatment of CHD was constructed by Cytoscape software. **Results** A total of 111 potential active components of Compound Xueshuantong Capsules and 168 targets of Compound Xueshuantong Capsules for the treatment of CHD were obtained. Compound Xueshuantong Capsules contained 15 main active components, which were closely related to VEGFA, AKT1, COX2, eNOS, MAPK14 and other targets. The above targets were mainly related to coagulation and fibrinolysis system, inflammatory reaction, endothelial function, vasoconstriction and vasodilation, apoptosis and proliferation and other signaling pathways. **Conclusion** Compound Xueshuantong Capsules have a multi－dimensional regulatory effect in the treatment of CHD, which can provide a basis for analyzing the mechanism of Compound Xueshuantong Capsules in the treatment of CHD.

Key words: Compound Xueshuantong Capsules; coronary heart disease; network pharmacology; molecular mechanism of action

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病,CHD)的发生、发展基础是脂质代谢异常,经过血管内皮损伤、脂质聚集、粥样斑块形成等系列病理变化,导致血管管腔狭窄甚至阻塞,从而引起冠状动脉供血不足,导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起心脏疾病,也称为缺血性心脏病[1]。其属中医"胸痹"范畴[2],也称为心绞痛,长久"胸痹"可能会引发急性心血管事件而危及生命。中医药治疗CHD优势独特,其基础研究及临床研究中多以活血化瘀、通络止痛、益气养阴为主[3－5]。复方血栓通胶囊(CXST)由三七、丹参、黄芪、玄参组方,具有活血化瘀、益气养阴之功效,临床常用于治疗视网膜静脉阻塞[6－7]。CXST具有扩张血管、改善血液循环等作用[8－9],近年来逐渐用于治疗血瘀兼气阴两虚证的CHD,并取得了较好疗效[10－14]。目前的报道主要集中于组成CXST的单味药材中,而未见整方治疗CHD作用机制的相关报道。由于中药成分的多样性和疾病发生、发展的复杂性,沿用现代"一药物、一靶点、一疾病"的研究模式难以阐释中药治病的作用机制[15]。网络药理学是集计算机模拟技术、生物信息学、高通量组学等于一体的新兴学科[16－17],可从分子生物网络的角度,将药物和疾病有机地关联起

第一作者:张燕丽,女,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)rellyzhang2012@sina.cn。

△**通信作者:**张志东,男,硕士,副主任药师,研究方向为医院药学、临床药学,(电子信箱)tzzd0608@jnu.edu.cn。

来，系统揭示中药治疗疾病的作用机制。中医药强调的整体性和网络药理学的研究重点殊途同归[18-19]。本研究中运用网络药理学方法探讨了 CXST 治疗 CHD 的作用机制，为 CXST 的临床应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 CXST 成分筛选

在中草药系统药理学平台（TCMSP）数据库中分别检索 CXST 组方中三七、丹参、黄芪、玄参的活性成分及其药代动力学参数（ADME）性质数据，将 ADME 关键参数中口服生物利用度（OB）≥30% 和类药性（DL）≥0.18 作为筛选活性成分的指标[20-21]，获得 CXST 活性成分。在 Pubchem 数据库中获得成分的 SMILE 格式文件，并将其导入 STITCH 和 Swiss Target Prediction 数据库中，结合 TCMSP 数据库中获取的靶点，去除重复部分，建立 CXST 潜在靶点数据库。

1.2 CHD 靶点确认和网络构建及拓扑分析

在 GeneCard，TTD，OMIM 数据库中获取与 CHD 相关的靶点，删除重复部分，建立本研究中所需的 CHD 相关靶点数据库。将 1.1 项下获取的成分靶点和 CHD 疾病靶点导入韦恩图在线绘图软件 Venny 2.1.0，两者交集部分即为 CXST 治疗 CHD 的潜在作用靶点（交集靶点）。将交集靶点输入 String 数据库中，获得蛋白相互作用（PPI）网络。将结果导入 Cytoscape 3.6.1 软件，构建 CXST 治疗 CHD 的“成分－靶点－疾病”调控网络，并对该网络进行拓扑分析。

1.3 通路和组织富集

将 1.2 项下交集靶点导入 DAVID 6.7 数据库，并进行京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路分析及基因本体论（GO）富集，以 $P<0.05$ 为筛选条件，将 KEGG 通路分析和 GO 富集结果输入 Omicshare 平台（https://www.omicshare.com/）作可视化图示，并利用 Cytoscape 软件构建“成分－靶点－通路”网络。使用其自带的 Network Analyzer 插件分析网络节点的拓扑性质参数，包括度值（DG）、介数中心度（BC）及接近中心性（CC）[22-23]，以 ≥1 倍介数中心度和接近中心性的中位数及 ≥2 倍度值的中位数为筛选条件，数值越大，表明其成为活性成分关键靶点的可能性就越大。

1.4 分子对接验证

在 PDB 网站中下载蛋白结构文件，采用 Autodock 1.5.6 及 Discovery studio 2.5 软件对靶点和成分进行预处理，并以靶点自带的配体设置分子对接的结合口袋，再使用 Autodock vina 对靶点和成分进行分子对接，结合能小于 0 说明配体和受体可自发结合，鉴于目前分子对接结果的筛选尚无统一标准，本研究中暂定结合能≤－5 kcal/mol 为结合较好[24-26]。

2 结果

2.1 CXST 中活性成分筛选

从 TCMSP 数据库中分别获得的活性成分有丹参 202 个，三七 119 个，黄芪 87 个，玄参 47 个，去掉重复的活性成分后共得 427 个。上述 4 味药材中既有自属成分，也有交叉成分，其中三七和丹参存在 9 个共同活性成分，三七分别与玄参和黄芪存在 3 个共同活性成分；丹参与黄芪存在 6 个共同活性成分，丹参与玄参存在 5 个共同活性成分；黄芪和玄参有 4 个共同活性成分。详见图 1。

经 OB 和 DL 值筛选后，获得 65 种丹参活性成分，16 种黄芪活性成分，9 种三七活性成分，9 种玄参活性成分。同时查阅文献，发现三七总皂苷成分人参皂苷 Rb_1、人参皂苷 Rd 和三七皂苷 R_1 等均为三七的重要活性成分[27-29]。将符合筛选条件的活性成分删除重复项，共筛选出 CXST 的 111 个潜在活性成分，其中包括黄酮、萜类、苷类、糖类、脂肪酸、氨基酸等化合物，如槲皮素、隐丹参酮、丹酚酸 B、人参皂苷 Rb_1、*L*－赖氨酸等，其中，熊果酸和杉醇是丹参和玄参的共同活性成分，齐墩果酸是丹参和三七的共同活性成分，槲皮素是三七和黄芪的共同活性成分，β－谷甾醇是玄参和三七的共同活性成分，丹参、黄芪及玄参均与三七有共同活性成分，提示前三者对君药三七起到了协同作用。详见图 2。

2.2 靶点确认和网络构建及拓扑分析

获得 CXST 的潜在靶点 369 个，CHD 相关靶点 3 703 个，经 Venny 软件比对后获得 CXST 治疗 CHD 的潜在靶点 168 个（见图 3 A、图 3 B）。对 CXST 治疗 CHD 的“中药－成分－靶点”网络分析结果可知（见图 3 C），该网络的 BC，CC，DC 的中位数分别为 0.001 9，0.53，50，符合拓扑性质的靶点共 18 个，包括 PTGS2，VEGFA，AKT1，IL－6，TNF，CASP3，NOS3，MAPK14 等，提示 CXST 的活性成分与这些靶点有联系，且与多数靶点存在相互作用关系，说明它们在 CXST 治疗 CHD 的过程中起到了重要作用。详见表 1。

2.3 KEGG 通路分析

生物通路是不同靶点构成的有序网络，通过靶蛋白间的相互作用来执行特定的生物学功能，是阐释疾病发生、发展和药物治疗疾病的生理学基础[30]。将交集靶点投射到 David 数据库进行 KEGG 通路富集分析，共富集出 130 条生物通路，其中具有显著性的通路 122 条，主要涉及癌症、炎症、免疫、凋亡、循环、代谢等，经 $P<0.05$ 筛选后，共获得 28 条。主要包括炎症和信号传导、凝血与纤溶、凋亡和增殖、脂质调控、血管再生和舒缩及钙化、细胞迁移与聚集等 6 个方面，体现了中药 CXST 具有的“整体调节、多靶治疗”作用特色。详见图 4。

2.4 GO 富集分析

进一步对成分靶点进行 GO 功能富集分析，得 $P<0.05$ 的组织/器官/血液成分共 17 个，对于五脏六腑，359 个靶点在肝部富集最显著，共映射 78 个靶点，富集靶点数量最多的为肺部，共映射 82 个靶点，其次为心（19）、脾（26）、肾（40），六腑仅富集得到了小肠（14）。此外，胎盘富集了 103 个靶点、血液富集了 33 个靶点、血浆富集了 19 个靶点、血小板富集了 28 个靶点、白细胞富集了 13 个靶点、T 细胞富集了 14 个靶点、大脑富集了 13 个靶点、主动脉内皮细胞富集了 7 个靶点、脐静脉富集了 7 个靶点，表明 CXST 活性成分在人体的分布和作用主要集中在肺组织和肝组织，血液成分和内皮细胞及免疫细胞中也有部分分布，该结果可为 CXST 的归经提供一定阐释。

2.5 CXST 主要活性成分的靶点分析

中药复方制剂在“共煎”过程中，药物各活性成分间发生助溶、吸附、沉淀等，引起成分含量的改变，以及药物活性成分间发生络合、水解、氧化、还原反应产生新物质，绝非单味药材中有效成分的简单累加，在 CXST 中主要含有人参皂苷 Gh_1、三七皂苷 R_1、丹酚酸 B、黄芪甲苷Ⅰ、哈巴俄苷等 15 个可定性定量的成分[31-37]。因此，对该 15 个 CXST 主要成分的相关靶点作进一步分析。结果表明，15 个主要成分共与 68 个 CHD 相关靶点存在联系，富集获得了 115 条通路，其中 $P<0.05$ 且与 CHD 密切相关的通路 28 条，利用成分-靶点和靶点-通路的关系构建“成分-靶点-通路”网络（见图 5）。该网络的 BC，CC，DC 的中位数分别为 0.003 2，0.52，29，符合拓扑性质的靶点共 5 个，包括 AKT1（0.10，0.78，80），VEGFA（0.035，0.72，68），COX-2（0.044，0.68，59），eNOS（0.016，0.68，58），MAPK14（0.057，0.71，66），提示这些靶点在 CXST 治疗 CHD 过程中发挥着关键作用。在该网络中，PI3K-Akt，HIF-1，TNF，MAPK，VEGF 等 5 条信号通路最显著，且与 CHD 的发生、发展最紧密（见图 6）。

根据 GO 富集分析（$P<0.05$）结果，选择 P 值较前的结果绘图示意（见图 7）。如生物过程注释（蓝色）结果显示，CXST 治疗 CHD 的靶标主要参与细胞增殖、系统循环、RNA 转录和炎性反应等过程的调节；细胞组分（黄色）富集结果显示，CXST 治疗 CHD 的靶点主要集中于细胞外空间、质膜、细胞核等部位；分子功能（绿色）富集结果显示，CXST 治疗 CHD 的作用主要体现在锌离子结合、细胞因子活性和序列特异性 DNA 结合等方面，提示 CXST 的主要活性成分可能通过以上的生物功能达到治疗 CHD 的目的。

2.6 分子对接

CXST 的各主要活性成分与核心靶点具有不同程度的结合（见表 2），其中与 VEGFA，AKT1，COX-2，eNOS，MAPK14 结合结果最好的分别为玄参苷，丹参酮Ⅰ，

表 1 关键靶点的拓扑参数信息

Tab. 1 Topological parameter information of key targets

靶点名称（简称）	BB	CC	DC
prostaglandin G/H synthase 2（COX-2）	0.20	0.72	178
vascular endothelial growth factor A（VEGFA）	0.03	0.67	146
RAC-alpha serine/threonine-protein kinase（AKT1）	0.03	0.66	139
interleukin-6（IL-6）	0.02	0.64	126
tumor necrosis factor（TNF）	0.01	0.64	124
caspase-3（CASP-3）	0.02	0.63	120
matrix metalloproteinase-9（MMP-9）	0.01	0.62	116
vascular endothelial growth factor receptor 2（VEGFR2）	0.01	0.62	113
nitric oxide synthase，endothelial（eNOS）	0.01	0.61	110
mitogen-activated protein kinase 14（MAPK-14）	0.01	0.62	110
cellular tumor antigen p53（TP53）	0.06	0.61	109
transcription factor AP-1（JUN）	0.01	0.61	109
thrombin（F2）	0.04	0.61	108
plasminogen activator inhibitor 1（SERPINE1）	0.01	0.61	107
mitogen-activated protein kinase 1（MAPK1）	0.01	0.61	107
interleukin-8（IL-8）	0.01	0.61	106
epidermal growth factor receptor（EGFR）	0.01	0.61	103
signal transducer and activator of transcription 3（STAT3）	0.02	0.61	103

表 2 主要活性成分与核心靶点的分子对接结果

Tab. 2 Molecular docking of main active components and key targets

配体		靶点-结合能（kcal/mol）				
		VEGFA	AKT1	COX-2	eNOS	MAPK-14
参照配体	VEGFA	-11.6				
	AKT1		-9.1			
	COX-2			-7.8		
	eNOS				-6.4	
	MAPK-14					-10.4
三七皂苷 R_1		-1.6	-1.6	-5.3	-6.7	-2.0
芒柄花素		-7.5	-7.5	-7.2	-6.9	-7.7
黄花甲苷Ⅰ		-1.8	-1.8	-7.5	-6.1	-4.5
人参皂苷 Rg_3		-0.5	-0.5	-7.9	-7.1	-6.9
人参皂苷 Rb_1		8.2	8.2	-2.4	-4.3	2.4
人参皂苷 Re		-1.3	-1.3	-5.7	-4.7	-1.5
三七苷 C_1		-2.0	-2.0	-7.7	-7.6	-3.0
丹酚酸 B		-9.0	-9.0	-7.8	-8.7	-8.9
隐丹参酮		-8.6	-8.6	-7.3	-7.5	-8.5
丹参素		-6.3	-6.3	-6.8	-5.8	-6.6
丹酚酸 A		-9.1	-9.1	-7.7	-7.5	-8.3
丹参酮 $ⅡA$		-8.6	-8.6	-7.7	-7.8	-8.6
丹参酮Ⅰ		-9.7	-9.7	-8.6	-7.6	-8.3
人参皂苷 Rd		-7.8	-7.8	-7.8	-8.7	-7.7
哈巴俄苷		-9.5	-9.5	-7.7	-7.7	-9.3

人参皂苷 Rd，丹酚酸 B，丹酚酸 A，提示 CXST 的活性成分之间具有协同增效关系。在 5 个核心靶点中，结合结果较对照物好的活性成分基本集中在 eNOS 上，其次为 AKT1 和 COX－2，提示 CXST 可能主要通过干预 eNOS，AKT1，COX－2 的活性发挥治疗 CHD 的作用；虽然各成分与 MAPK14 和 VEGFA 的结合结果无一优于对照物原配体，但部分成分（如丹酚酸 B，隐丹参酮，丹参酮ⅡA，哈巴俄苷等）与两者也呈现了较好的结合能力，对 CXST 治疗 CHD 具有一定贡献；与 5 个核心靶点的结合中，丹参酮Ⅰ与 eNOS，AKT1，COX－2 的结合均优于参照配体，其次人参皂苷 Rg_3，丹酚酸 B，人参皂苷 Rd 与 eNOS 和 COX－2 的结合也均优于参照配体，提示单个成分可作用在多个靶点上，不同活性成分亦可作用在同一个靶点上，进一步突出了中药成分间协同增效的特点。本研究中，与靶点结合最好的结果是丹参酮Ⅰ与 AKT1 的结合（结合能为－9.7 kcal/mol），故本研究中对该活性成分及其参照配体与 AKT1 的相互作用进行可视化呈现。结果见图 8。

3 讨论

CHD 是高龄人群最常见的心血管疾病，是导致中老年患者死亡的首要疾病，其发生率和死亡率呈逐年上升趋势[38]。目前，西医治疗 CHD 以二级预防和冠脉血运重建术为主，且长期的化学药物治疗存在耐受性差、耐药性强、药品不良反应严重，以及手术治疗经济负担重、手术禁忌证多、术后复发率高等问题[39]。中医药可有效治疗 CHD、心绞痛，改善预后，降低病死率[40]。在扩张冠脉、开放侧支循环、改善流变学及心功能，保护心肌细胞、调节血脂、稳定斑块、保护血管内皮等方面效果较好。CXST 由三七、丹参、黄芪和玄参 4 味中药组方。三七能缩短凝血时间，促使血块溶解、促进纤溶，利于止血而不留瘀[41]；丹参能降低血液黏度，抑制红细胞变形能力，改善红细胞聚集性，有助于维持血运和预防血栓形成[42]；黄芪能提高机体抗脂质过氧化及清除自由基能力，改善微循环和血液流变性，降低血小板的黏附性，抑制血栓形成[43]；玄参能抑制血小板聚集，降低血浆纤溶酶原激活物抑制剂－1 的活性[44]。各药协同共同发挥 CXST 活血化瘀、益气养阴的功效。

本研究中利用数据库挖掘复方血栓通 4 味中药的活性成分，共得到 111 个活性成分，对应 369 个靶点，并

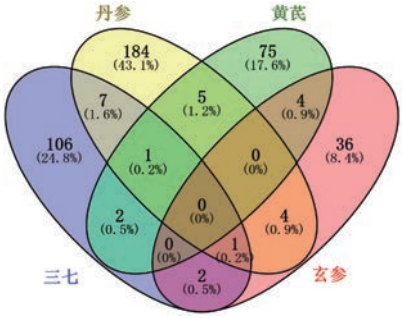


图 1 CXST 组方药材成分韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of components of raw medicinal materials of Compound Xueshuantong Capsules

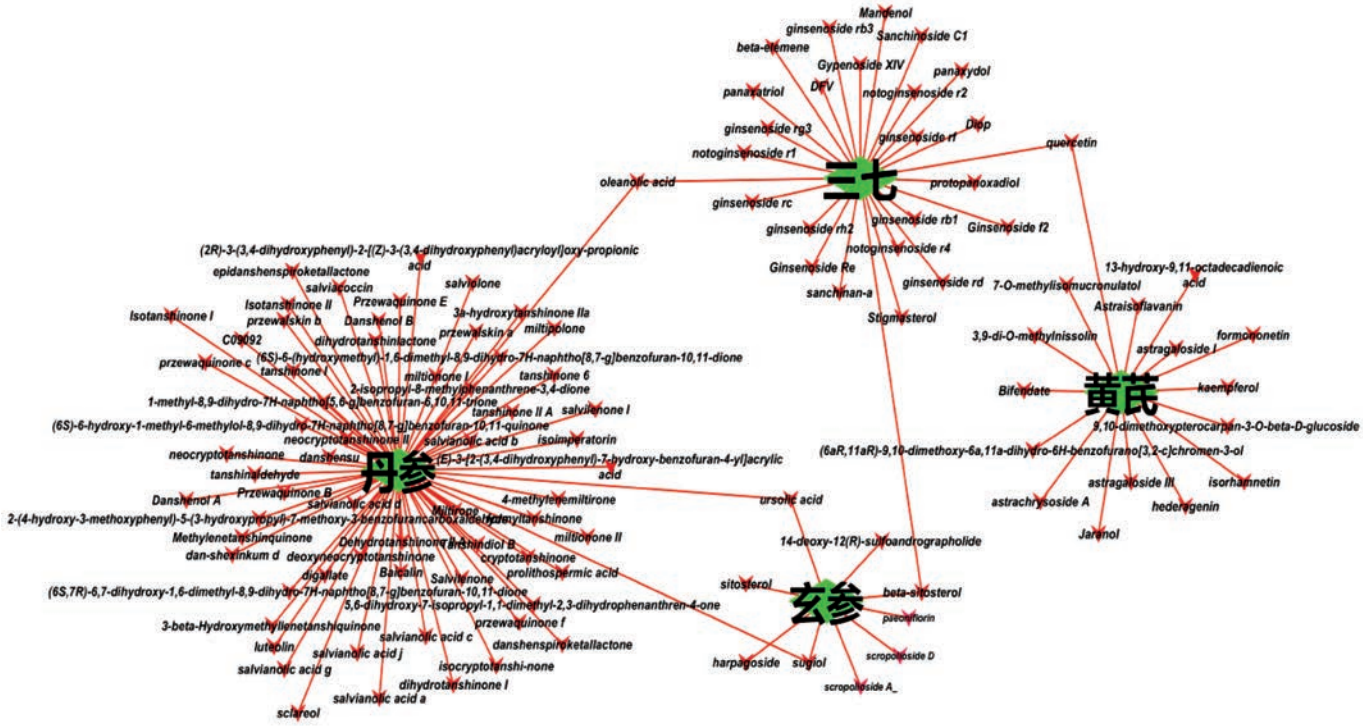
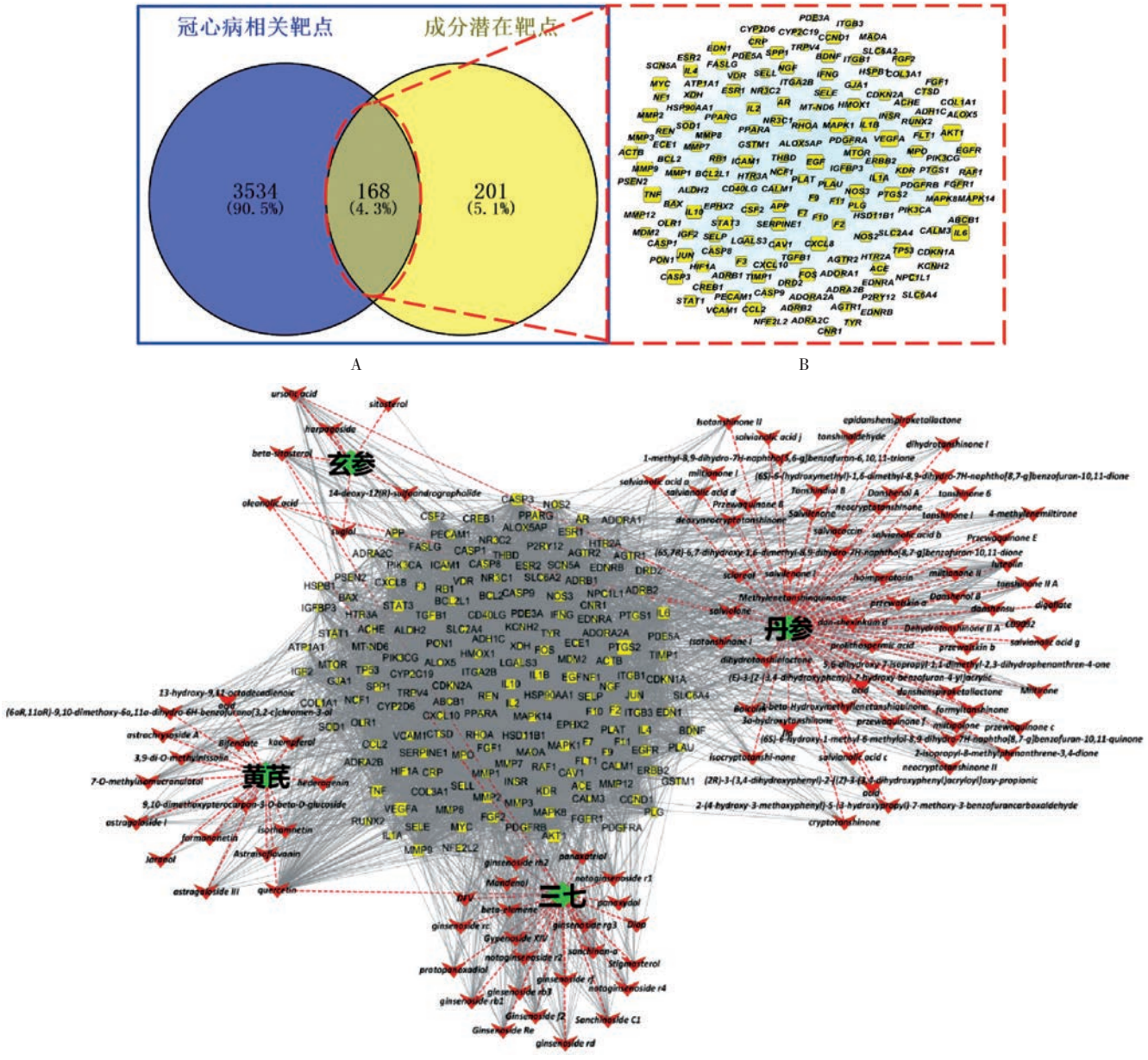


图 2 CXST 潜在活性成分的“药材－成分”网络

Fig. 2 The "raw medicinal material－component" network of potential active components of Compound Xueshuantong Capsules



A，B. 靶点确认 C. 网络构建

图 3 CXST 治疗 CHD 的靶点确认及其“成分 – 靶点 – 疾病”网络构建

A. B. Target confirmation C. Network construction

Fig. 3 Target confirmation of Compound Xueshuantong Capsules in the treatment of CHD and the construction of "component – target – disease" network

从中确认 168 个 CXST 治疗 CHD 的潜在靶点，筛选得 18 个关键靶点。同时，发现 CXST 的 111 个潜在活性成分中，有 15 个是 CXST 的主要活性成分，并确认了 69 个 CXST 治疗 CHD 的靶点，其中核心靶点有 5 个。通过构建成分 – 靶点 – 疾病的可视化网络，发现中药含有多种活性成分，相同的活性成分可源于不同中药；单一活性成分可对应多个靶点，同一靶点可与不同成分相关，充分体现了中药多成分、多靶点的作用特点。

靶点作为药物治疗疾病的最小单位，并非独立个体，存在相互作用的复杂网络，可通过多个途径或同一通路发挥多重或协同作用。本研究结果显示，CXST 治疗 CHD 的潜在靶点富集形成了多条通路，并注释了多种功能，主要与炎症和信号传导、凝血与纤溶系统、血管收缩舒张、内分泌系统、细胞凋亡与增殖、活性氧代谢等通路密切相关，并可平衡凝血与纤溶系统、调节血压、稳定斑块、恢复血管内皮功能、血流再灌注、活性氧代谢等相关的生物学过程。其中，与 CHD 相关度最高的 5 条通路中，PI3K – Akt 信号通路激活，可诱导内皮型一氧化氮合酶（eNOS）产生一氧化氮（NO），进一步调控凋亡途径、炎性反应等，通过减少细胞内线粒体损伤、促进血管新

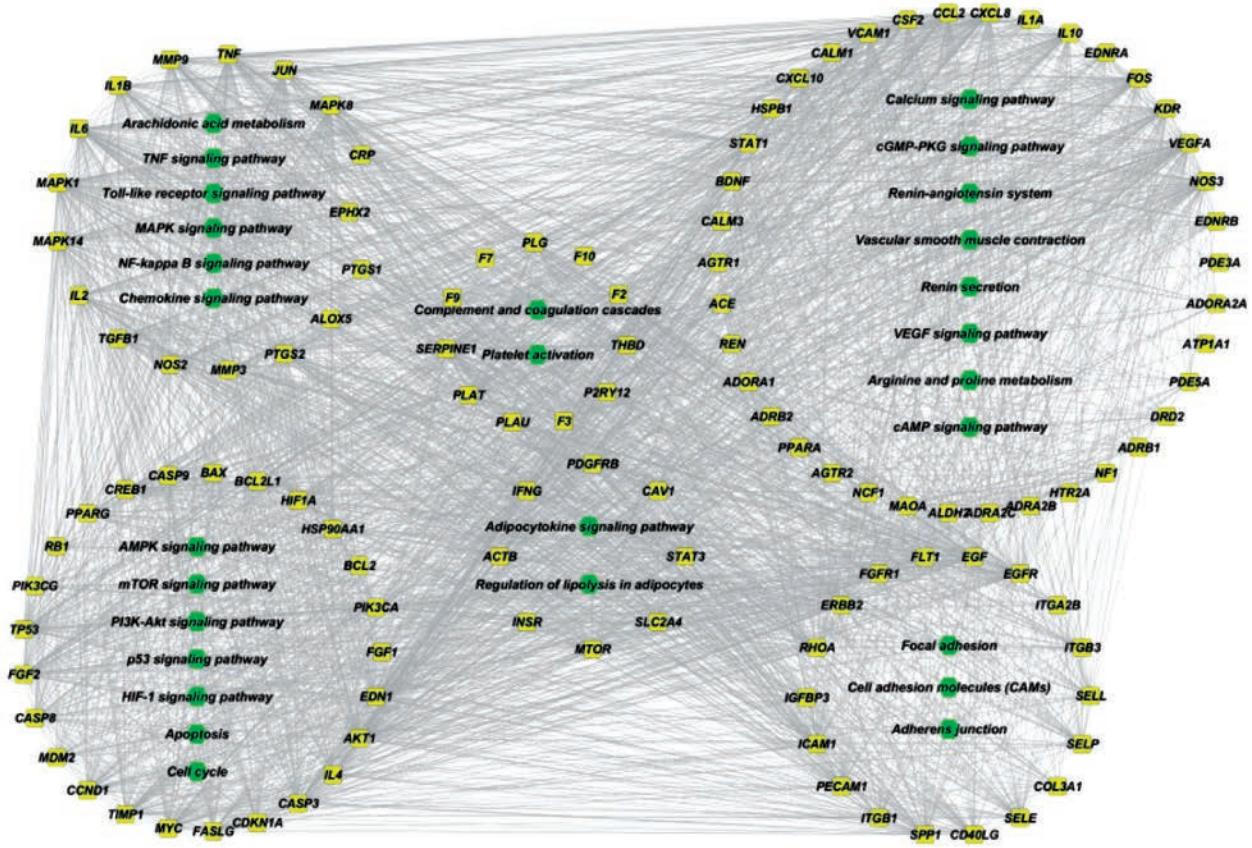


图 4 CXST 治疗 CHD 的“靶点 – 通路”网络

Fig. 4 The ″target – pathway″ network of Compound Xueshuantong Capsules in the treatment of CHD

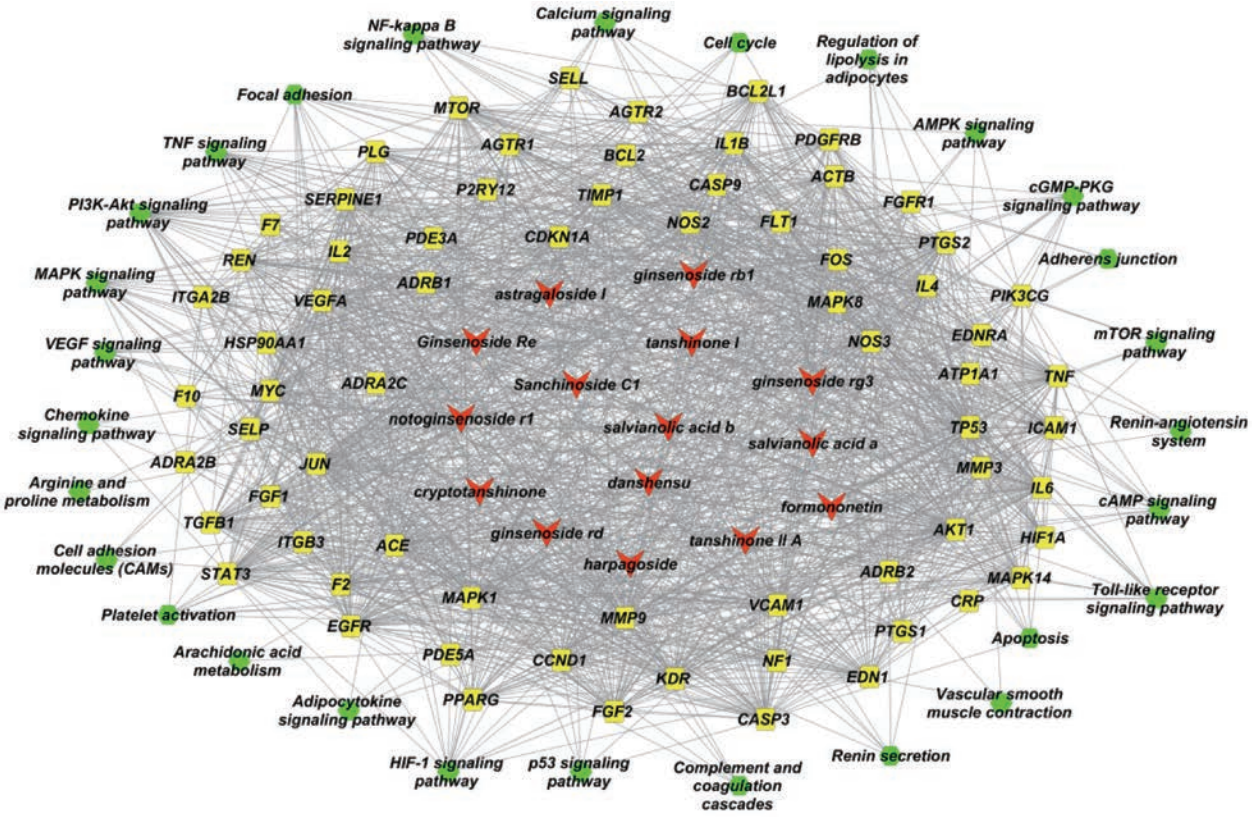


图 5 CXST 主要活性成分治疗 CHD 的“成分 – 靶点 – 通路”网络

Fig. 5 The ″component – target – pathway″ network of main active components of Compound Xueshuantong Capsules in the treatment of CHD

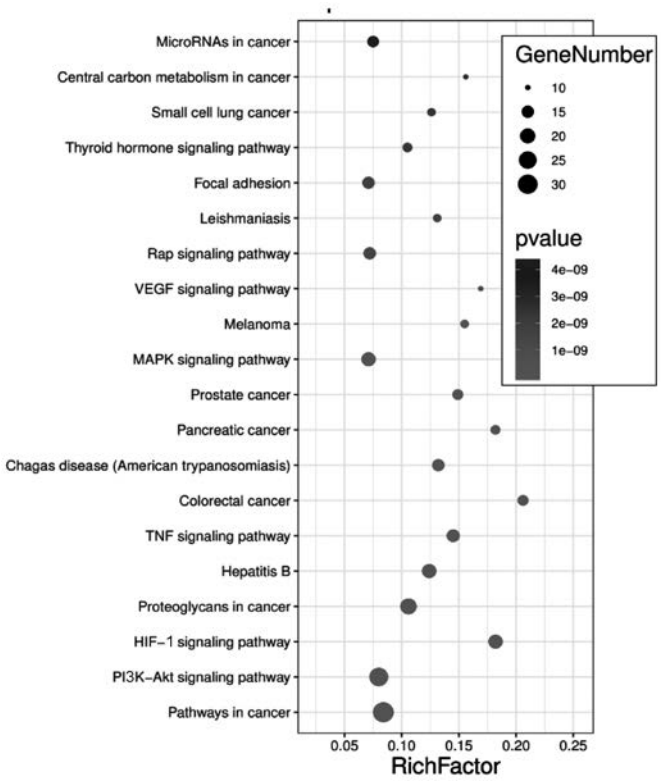


图 6 CXST 主要活性成分靶点的 KEGG 通路分析

Fig. 6 KEGG pathway analysis of main active component targets of Compound Xueshuantong Capsules

生、抑制心肌细胞凋亡、改善梗死心肌重构、减小梗死面积、松弛血管平滑肌，实现改善血管的异常收缩和供血供氧及保护心脏血管，进而延缓 CHD 的发生、发展[45]。HIF－1 信号通路激活受阻可发挥心肌保护效应，减轻缺血再灌注损伤，改善心功能，减少梗死面积[46]。促进 MAPK 通路中 ERK2(MAPK1)的活化和减少促凋亡通路 JNK 和 MAPK14 通路的激活，可减轻心肌纤维化，具有明显的心肌靶器官保护作用[47]。动脉粥样硬化(AS)是 CHD 的病理基础，炎性反应贯穿了 AS 的整个过程，与 CHD 的发生、发展和预后过程密切相关[48－49]。当 TNF 等炎性通路受到抑制时，促炎因子(IL－6，TNF－α 等)和炎性介质(PGE_2，NO 等)表达和释放减少，起到抗 AS 作用，从而在一定程度上实现治疗 CHD 的目的[50]。在该条通路中，COX－2 作为诱导前列腺素 E_2(PGE_2)产生的限速酶[51－52]。它的激活会致使炎性因子瀑布式级联反应的增加，造成炎性损伤的恶性循环，加剧 CHD 患者的病情，因此抑制 COX－2 活性可很大程度上减轻 CHD 患者的炎性损伤。CHD 的主要证候要素包括血瘀、气虚、痰浊[53]，VEGFA 是反映 CHD 内皮细胞病理变化的重要标志物[54]，与血瘀证、气虚证所致 CHD 密切相关；VEGFA 是促进血管生成特异性最高、功能最强的调控因子之一，具有促进内皮细胞增殖分裂和血管功能修复等多种功能[55－56]。以上通路及富集在其中的靶点均参与 CHD 的发生、发展，故可通过干预本研究中 CXST 相关靶点及通路实现对 CHD 的治疗。

为验证 CXST 的主要物质基础和核心靶点间的结合，本研究中对主要活性成分和核心靶点进行了分子对接，结果显示，CXST 的主要活性成分对 CHD 的关键作用靶点分子具有不同程度的结合活性，说明 CXST 中含有的人参皂苷类、丹参酮类、丹参酸类、黄芪甲苷、哈巴俄苷等活性成分可与受体蛋白稳定结合并发挥作用。分子对接结果也为治疗 CHD 的单体药物开发提供了候选化合物。

综上所述，CXST 治疗 CHD 存在多维调控作用。本研究可为 CXST 治疗 CHD 的作用机制提供一定依据。

参考文献

[1] VALTORTA NK，KANAAN M，GILBODY S，et al. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke：systematic review and meta－analysis of longitudinal observational studies[J]. Heart，2016，102(13)：1009－1016.

[2] 张 华，郜俊清，于宏梅，等. 老年冠心病中医证型与血脂水平的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2017，15(5)：534－537.

[3] MARIJA V，SASKO K. Effects of high intensity statin therapy in the treatment of diabetic dyslipidemia in patients with coronary artery disease[J]. Current Pharmaceutical Design，2018. doi：10.2174/138/612824666171227215708.

[4] 杨园园，高旭杰，闫建玲，等. 中医药治疗冠心病稳定型心绞痛研究进展[J]. 光明中医，2018，33(8)：1099－1101.

[5] 王晓鹏. 心脑血管疾病治疗领域新药研究进展[J]. 中国新药杂志，2016，25(15)：1726－1732.

[6] 周美华. 复方血栓通胶囊治疗眼底病的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志，2020，13(5)：94－95.

[7] 娄 赟. 眼底病采用复方血栓通胶囊治疗的临床效果分析[J]. 现代诊断与治疗，2018，29(12)：1897－1899.

[8] 刘 宏，生书晶，苏薇薇. 复方血栓通胶囊对弥散性血管内凝血模型大鼠肝肾功能的影响[J]. 中山大学学报(自然科学版)，2018，57(6)：97－102.

[9] 刘忠政，梁洁萍，聂怡初，等. 复方血栓通胶囊基于血液循环和凝血过程相关靶点的网络药理学研究[J]. 中山大学学报(自然科学版)，2013，52(2)：97－100.

[10] 苏锦锋，杨 凡，邓 莉，等. 复方血栓通胶囊对冠心病患者 PCI 术后心肌微循环的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2019，28(32)：3601－3604.

[11] 孙鲁军. 复方血栓通胶囊辅治冠心病心绞痛临床观察[J]. 实用中医药杂志，2018，34(5)：579－580.

[12] 陈 烁. 血栓通治疗冠心病的有效性和安全性 Meta 分析[J]. 今日药学，2017，27(3)：181－183.

[13] 张 为，武先奎，肖 珉，等. 复方血栓通软胶囊治疗冠心病稳定性心绞痛血瘀兼气阴两虚证 30 例临床观察[J]. 现代中医临床，2014，21(4)：37－40.

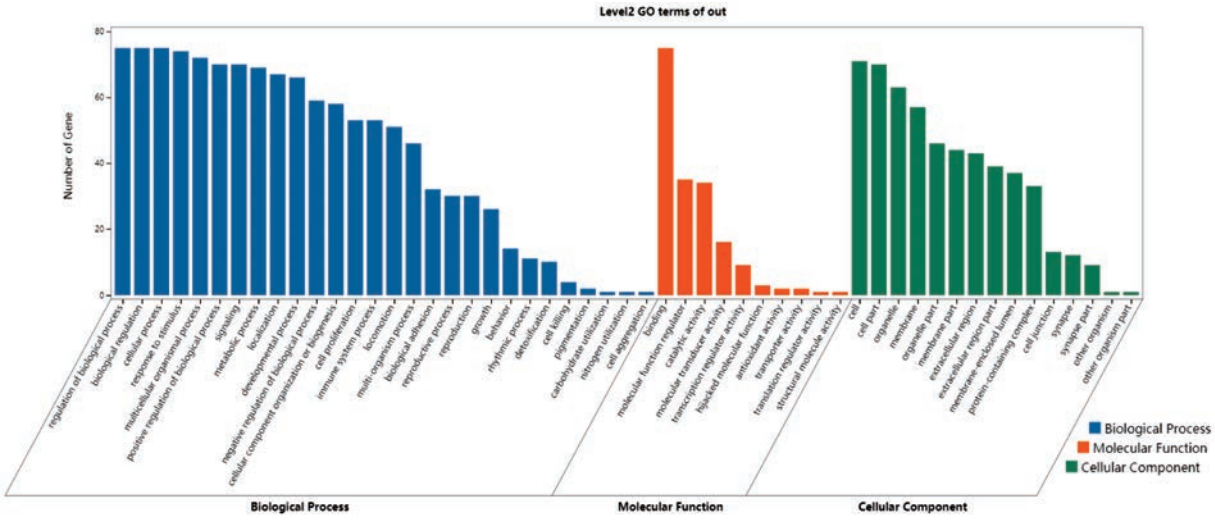


图 7　CXST 主要成分靶点的 GO 富集分析生物功能注释

Fig. 7　GO enrichment analysis of biological function annotation of main active component targets of Compound Xueshuantong Capsules

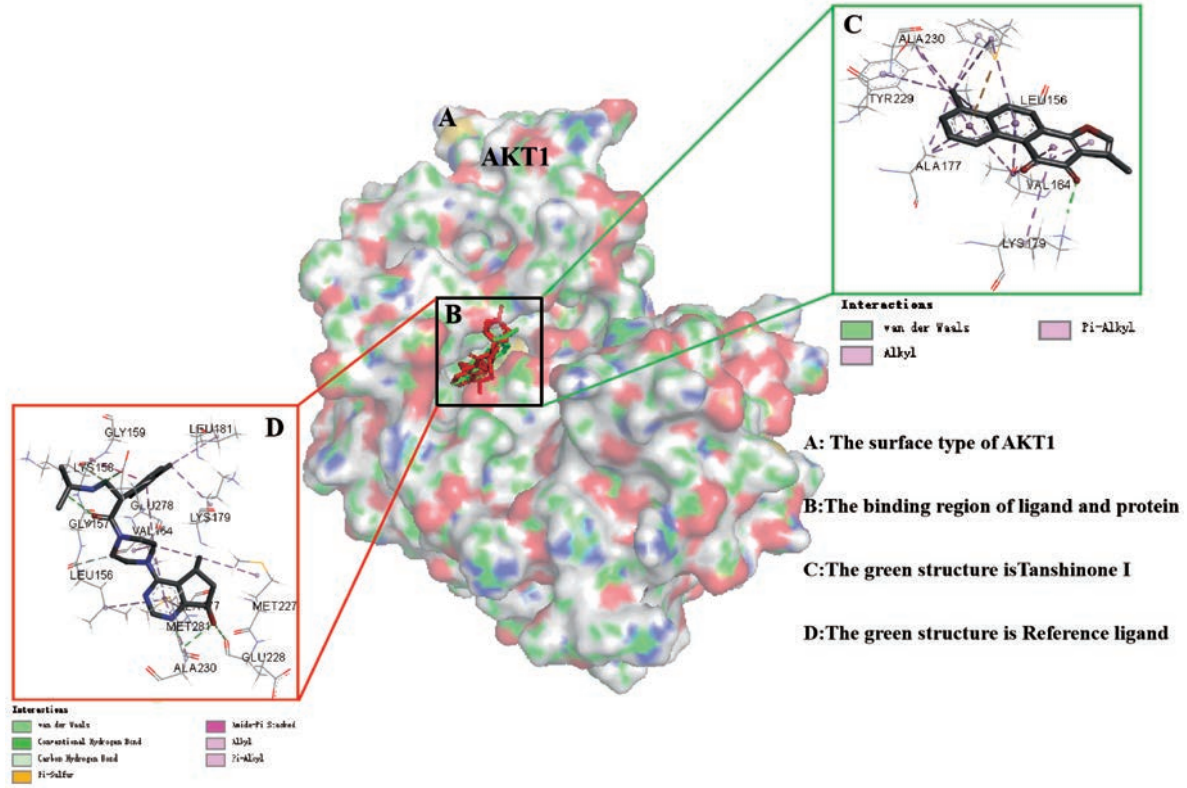


图 8　成分和参照配体与靶点的相互作用结果

Fig. 8　Interaction of components and reference ligands with targets

[14] 余　正,劳永新,黄展文. 血栓通治疗冠心病有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物经济学,2013(4):21－28.

[15] 徐　文. 基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性分析[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(7):18－21.

[16] 张彦琼,李　梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6):883－892.

[17] 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.

[18] 刘艾林,杜冠华. 网络管理学:药物发现的新思想[J]. 药学学报,2010,45(12):1472－1477.

[19] 潘家祜. 基于网络药理学的药物研发新模式[J]. 中国新药与临床杂志,2009,28(10):721－726.

[20] CHENG YG, LIU Y, TAN JY, et al. Integrated serum metabolomics and network pharmacology approach to reveal the potential mechanisms of withanolides from the leaves of *Datura metel* L. on psoriasis[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,2020,186:113277.

[21] KONG Q, WU Y, GU Y, et al. Analysis of the molecular mechanism of Pudilan (PDL) treatment for COVID－19 by

network pharmacology tools[J]. Biomedicine Pharmacotherapy, 2020,128:110316.
[22] 周文霞,王同兴,程肖蕊,等. 网络药理学研究中的网络分析技术[J]. 国际药学研究杂志,2016,43(3):399-409.
[23] 吴磊宏,王 毅,范骁辉. 网络药理学技术工具:网络可视化及网络分析[J]. 中国中药杂志,2011,36(21):2923-2925.
[24] 赖庆来,梁爱武,何妙仪,等. 化湿败毒方治疗新型冠状病毒肺炎的药理学机制探讨和网络药理学研究[J]. 天然产物研究与开发,2020,32(6):909-919.
[25] 赓 迪,庞月笙,陶 志,等. 基于分子对接技术探讨金莲花汤抗新型冠状病毒(2019-nCoV)的潜力[J]. 中国现代中药,2020,22(4):522-532.
[26] 马青云,刘 辰,杜海涛,等. 基于高通量分子对接虚拟筛选SARS-CoV-2 3CL水解酶中药小分子抑制剂及抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的中药及其复方预测[J]. 中草药,2020,51(6):1397-1405.
[27] PANG HH, LI MY, WAN Y, et al. Effect of compatible herbs on the pharmacokinetics of effective components of Panax notoginseng in Fufang Xueshuantong Capsule[J]. Journal of Zhejiang University-Science B(Biomedicine & Biotechnology), 2017, 18(4):343-352.
[28] 成 彦,陈 伟. HPLC法同时测定复方血栓通胶囊中5种皂苷类成分[J]. 安徽医药,2015,19(7):1264-1267.
[29] 王 源. 复方血栓通胶囊主要有效成分的药代动力学研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
[30] 邬国松,郑丽婷,马 庆,等. 基于网络药理学的两面针干预炎症靶点预测及作用机制研究[J]. 中草药,2019,50(3):659-668.
[31] 康 建,周 霖,李卓伦,等. 基于超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱技术的复方血栓通胶囊化学成分研究[J]. 药物分析杂志,2019,39(5):791-804.
[32] 周 霖,梁淑红,孙 志,等. 基于UPLC指纹图谱结合化学模式识别的复方血栓通胶囊质量控制研究[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(1):34-38.
[33] 李 宁. UPLC-Q-Orbitrap HRMS结合主成分分析的复方血栓通胶囊质量评价研究[J]. 中草药,2018,49(19):4552-4560.
[34] 孙 志,胡玉荣,左莉华,等. UPLC-MS/MS法同时测定复方血栓通胶囊中9种成分的含量[J]. 中国药房,2017,28(21):2959-2963.
[35] 王 源,李梦怡,马长华,等. LC-MS/MS同时定量测定大鼠血浆中复方血栓通胶囊的8种入血成分[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(6):89-94.
[36] 尤立华,赵希贤,杨秉呼,等. HPLC同时测定复方血栓通片中丹参酮ⅡA、隐丹参酮、丹酚酸B、迷迭香酸、哈巴俄苷、三七皂苷R1、人参皂苷Rg1、人参皂苷Rb1、人参皂苷Re的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(10):102-105.
[37] 于素云,杨立华,王 源,等. 一测多评法在复方血栓通胶囊8种成分检测中的应用[J]. 国际药学研究杂志,2014,41(2):231-237.
[38] 高 涛,薛一涛. 冠心病危险因素的中医病因病机研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(22):3521-3524.
[39] 董蓉蓉,何庆勇,李 敏,等. 中国中医科学院著名老中医治疗冠心病用药规律分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(18):2732-2736.
[40] 齐 婧,尤金枝,王永刚,等. 冠心病"虚、瘀、痰、毒"致病浅析[J]. 新中医,2014,46(6):258-259.
[41] 张 泰,郭建辉. 三七皂苷对冠心病的药理作用机制研究进展[J]. 北方药学,2017,14(9):149-151.
[42] 王 静,董振华,芦 波,等. 丹参活性成分及制剂在心血管病中的研究进展[J]. 时珍国医国药,2019,30(6):1453-1456.
[43] 林红强,杨 娜,王 涵,等. 黄芪的化学成分、药理活性及临床应用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(38):45-47.
[44] 梁 俭,骆杰炉,蔡庆群,等. 基于不同Caspase凋亡通路的玄参环烯醚萜总苷抑制心肌梗死模型大鼠心肌细胞凋亡的作用机制研究[J]. 中国药房,2019,30(6):735-740.
[45] 潘 晔,殷 佳,蔡雪朦,等. 基于PI3K/Akt信号通路探讨中医药治疗冠心病的研究进展[J]. 中草药,2017,48(19):4100-4104.
[46] 闫振娴,周玉杰,赵迎新,等. 老年冠心病患者血清缺氧诱导因子-1α和血红素氧化酶-1水平的研究[J]. 心肺血管病杂志,2015,34(5):344-347.
[47] 张海生,李巧春,佟子川. p38MAPK信号传导通路在冠心病中的作用[J]. 中国医药导刊,2010,12(5):728-729.
[48] 吴飞飞,张邢炜. 桃仁提取物经NF-κB/COX-2通路对冠心病模型大鼠的保护作用[J]. 武汉大学学报(医学版),2020,41(5):725-731.
[49] 魏 洁,赵婷婷. 老年冠心病患者医院感染病原学分布、炎症因子水平变化及相关危险因素分析[J]. 实用预防医学,2020,27(4):495-498.
[50] 罗永苗,陈朝俊,李玥珺. 基于NF-κB探讨参七脉心通胶囊抗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 西部中医药,2018,31(5):8-10.
[51] GUO DL, ZANG BG, LIU SQ, et al. Xanthohumol induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI3K/Akt/mTOR-kinase in human gastric cancer cells[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 106:1300-1306.
[52] HUANG X, LI YF, KOU C, et al. Progress in the mechanism of anti-atherosclerosis effect of BuyangHuanwu Decoction[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 32(3):1187-1190.
[53] 李长江,江云东,陈 乔,等. 冠心病血瘀证、气虚证中VEGF及ESM-1的变化分析[J]. 亚太传统医药,2019,15(10):122-125.
[54] HUANG A, QI X, CUI Y, et al. Serum VEGF:Diagnostic Value of Acute Coronary Syndrome from Stable Angina Pectoris and Prognostic Value of Coronary Artery Disease[J]. Cardiology Research and Practice, 2020, 2020:6786302.
[55] 安丰慧,李 岚,郭 靖,等. 分析不同民族和VEGF与冠心病侧支循环情况的关系[J]. 当代医学,2020,26(5):9-11.
[56] 邓大河,冉瑞明,吕宝伟. 益气活血护心方对冠心病心绞痛的疗效及对患者心功能和VEGF的影响[J]. 世界中医药,2019,14(10):2716-2718.

(收稿日期:2021-02-07;修回日期:2021-05-28)