

丹芪散对气虚血瘀型冠心病患者血管内皮功能的影响及网络药理学机制预测

许禄华^{1,2}, 林丰夏¹, 宋银枝¹, 曾志聪¹, 吴子君¹, 邓斌¹,
张维维¹, 李亮¹, 钟勇辉¹

(1. 广州中医药大学附属医院深圳市宝安中医院心内科, 广东深圳 518133;

2. 广州中医药大学研究生院, 广东广州 510405)

摘要:【目的】观察丹芪散对气虚血瘀型冠心病患者的临床疗效及对血管内皮功能与血管僵硬度的影响。【方法】将60例气虚血瘀型冠心病患者随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。对照组给予冠心病二级预防治疗, 治疗组在对照组基础上配合丹芪散颗粒剂口服, 治疗时间12周。观察2组患者治疗前后临床症状积分、血脂、踝肱指数(ABI)、肱踝脉搏波(PWV)、血清一氧化氮(NO)、内皮素1(ET-1)及不良反应的变化; 再基于网络药理学的方法, 对丹芪散改善气虚血瘀型冠心病患者血管内皮功能的作用进行理论论证。【结果】(1)治疗后, 2组患者临床症状积分较治疗前均明显降低($P < 0.01$), 且治疗组降低作用优于对照组($P < 0.01$)。(2)治疗后, 2组患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、胆固醇(TC)值较治疗前均明显降低($P < 0.01$), 但2组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。(3)经过3个月的干预后, 治疗组ABI值较治疗前升高($P < 0.05$), 而对照组ABI值虽有所升高, 但与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗后PWV值均下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组降低作用优于对照组($P < 0.01$)。(4)治疗后, 2组ET-1水平均较治疗前显著降低($P < 0.01$), 且治疗组的降低作用优于对照组($P < 0.01$); 治疗后, 2组NO水平均较治疗前显著升高($P < 0.01$), 且治疗组的升高作用优于对照组($P < 0.01$)。(5)2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。(6)丹芪散可能通过影响流体剪切应力和动脉粥样硬化、细胞凋亡、p53信号通路、缺氧诱导因子1(HIF-1)信号通路、c型凝集素受体信号通路、ErbB信号通路、白细胞介素17(IL-17)信号通路和松弛素信号通路等多条通路改善冠心病患者的血管内皮功能。【结论】丹芪散可以改善气虚血瘀型冠心病患者的临床症状, 改善血管内皮功能及血管僵硬, 这可能是其起效的作用机制。

关键词: 丹芪散; 冠心病; 气虚血瘀; 血管内皮功能; 血管僵硬; 网络药理学

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)01-0147-12

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.01.027

Effects of *Danqi San* on Vascular Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease of Qi-Deficiency and Blood-Stasis Type and Prediction of Network Pharmacological Mechanism

XU Lu-Hua^{1,2}, LIN Feng-Xia¹, SONG Yin-Zhi¹, ZENG Zhi-Cong¹,
WU Zi-Jun¹, DENG Bin¹, ZHANG Wei-Wei¹,
LI Liang¹, ZHONG Yong-Hui¹

(1. Dept. of Cardiology, Shenzhen Bao'an District Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine,

Guangzhou 518133 Guangdong, China; 2. School of Graduate, Guangzhou University of Chinese Medicine,

Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect of *Danqi San* for patients with coronary artery disease (CAD) of qi-deficiency and blood-stasis type, and the effects on vascular endothelial function and vascular stiffness. **Methods** Sixty CAD patients of qi-deficiency and blood-stasis type were randomly divided into control group and treatment group, 30 cases in each group. The two groups received secondary prevention of CAD,

收稿日期: 2020-01-06

作者简介: 许禄华(1994-), 硕士研究生, 住院医师; E-mail: 619347785@qq.com

通讯作者: 林丰夏, 男, 硕士, 主治医师; E-mail: szlinfx@163.com

基金项目: 深圳市科技创新计划项目(编号: JCYJ20170306152620264); 深圳市宝安区科技计划项目(编号: 2016CX025, 2014112)

additionally, the treatment group received oral use of *Danqi San*, the treatment lasting 12 weeks. The changes of clinical symptoms scores, blood lipids, ankle brachial index (ABI), pulse wave velocity (PWV), nitrous oxide (NO), endothelin 1 (ET-1), and adverse reactions were observed in both groups before and after treatment. Moreover, the effect of *Danqi San* in improving vascular endothelial functions in CAD patients of qi-deficiency and blood-stasis type was verified by network pharmacology. **Results** (1) After treatment, the clinical symptoms scores in the two group were decreased ($P < 0.01$ as compared with those before treatment), the decrease in the treatment group being superior to that in the control group ($P < 0.01$). (2) After treatment, the low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and total cholesterol (TC) levels in the two groups were decreased ($P < 0.01$ as compared with those before treatment), but the difference being insignificant in the two groups ($P > 0.05$). (3) After 3 months of treatment, the ABI level in the treatment group was increased as compared with that before treatment ($P < 0.05$), and the ABI level was also increased in the control group, but the difference being insignificant ($P > 0.05$ as compared with that before treatment). The PWV level in the two groups was decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), the decrease in the treatment group being superior to that in the control group ($P < 0.01$). (4) After treatment, the ET-1 level in the two group was decreased ($P < 0.01$ as compared with those before treatment), the decrease in the treatment groups being superior to that in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the NO level in the two group was increased ($P < 0.01$ as compared with those before treatment), the increase in the treatment groups being superior to that in the control group ($P < 0.01$). (5) There was no significant difference in incidence rate of adverse reaction between the two groups ($P > 0.05$). (6) *Danqi San* has possible effects on improving vascular endothelial functions in CAD patients by affecting multiple pathways such as fluid shear stress, atherosclerosis, cell apoptosis, p53 signaling pathway, hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) signaling pathway, c-type lectin receptor signaling pathway, ErbB signaling pathway, interleukin 17 (IL-17) signaling pathway and relaxin signaling pathway. **Conclusion** *Danqi San* is effective for improving the clinical symptoms of CAD patients of qi-deficiency and blood-stasis type, improving vascular endothelial function and vascular stiffness, which is possibly just the action mechanism.

Keywords: *Danqi San*; coronary artery disease; qi deficiency and blood stasis; vascular endothelial function; vascular stiffness; network pharmacology

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary artery disease, CAD), 简称“冠心病”, 是由多种危险因素 (年老、高血压、糖尿病、吸烟等) 导致的, 多种机制 (脂肪代谢紊乱学说、炎症学说、损伤应答学说等) 共同参与的, 发生于冠状动脉的疾病。冠心病是心血管常见疾病, 发病率和致死率高, 严重影响患者的生存质量。随着生活方式的改变, 心血管危险因素持续增加, 冠心病已成为 20 世纪西方发达国家的主要死因^[1], 严重威胁人类健康。数据显示, 我国心血管病死亡率高居首位, 高于肿瘤及其他疾病, 且我国城市和农村居民冠心病死亡率均保存持续上升趋势^[2]。冠心病耗费了大量的医疗资源, 已作为目前社会的重大负担而广受

关注^[3]。

祖国医学对冠心病的认识源远流长, 早在《黄帝内经》已有“心痹者, 脉不通”的描述, 并在数千年实践中形成了极具特色的辨证论治体系。中医药防治冠心病优势突出, 从临床症状的减轻到病理损伤的改善效果均佳, 且简便价廉。李贵华团队^[4]统计 84 697 例冠心病患者的中医证候分型, 发现辨证为气虚血瘀型患者达 74.3%。针对胸痹心痛病气虚血瘀基本证候特点, 我科运用丹芪散治疗胸痹心痛病患者, 获得良好疗效。

本研究观察基于“虚-瘀”病机基础的中药复方丹芪散治疗冠心病的临床疗效与安全性, 并观察治疗前后临床症状改善情况及胆固醇 (TC)、低

密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、踝肱指数(ABI)、肱踝脉搏波(PWV)、血清一氧化氮(NO)、内皮素1(ET-1)的变化,从保护血管内皮、改善动脉僵硬度探讨其作用机制,并基于网络药理学方法,对丹芪散改善冠心病患者血管内皮功能的作用进行理论验证,现将研究结果报道如下。

1 丹芪散对气虚血瘀型冠心病患者的血管内皮功能及血管僵硬度的影响

1.1 对象与方法

1.1.1 一般资料 病例选自2014年5月至2017年5月深圳宝安中医院(集团)心血管病科住院部及门诊收治的冠心病患者。采用随机数表的方法将病例随机分为治疗组和对照组2组,每组各30例。本研究经广州中医药大学伦理委员会审查通过。

1.1.2 诊断标准与辨证分型标准 参考2013年欧洲心脏病学会发布的《稳定性冠状动脉疾病管理指南》^[6]中冠心病稳定性心绞痛的诊断标准:根据典型的发作特点和体征,结合年龄和存在冠心病高危因素,结合发病时心电图、运动平板、动态心电图、冠脉血管成像(CTA)、冠脉造影等检查,排除其他病因引起的心绞痛后可确定诊断。中医辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]及《血瘀证中西医结合诊疗共识》^[7],符合以下表现:神疲乏力,气短,少气懒言,汗出,舌质淡暗,苔薄白,舌体胖大有齿痕,脉细,脉结代。

1.1.3 纳入及排除标准 纳入标准:符合“1.1.2”项诊断标准及“气虚血瘀”辨证标准,患者及家属对本研究知情同意者。排除标准:年龄>75岁或<30岁患者;急性冠脉综合征或严重心功能不全患者;甲状腺疾病患者;近1个月合并严重感染者;有严重伴发疾病者,如脑卒中、肾功能不全、恶性肿瘤等;妊娠期或哺乳期妇女;严重精神疾患患者。

1.1.4 治疗方法 对照组:根据指南^[9]予以冠心病二级预防治疗。治疗组:在对照组治疗基础

上,加予丹芪散(院内颗粒制剂,5g/包,主要成分为黄芪、西洋参、丹参、田七、山楂),每日2次,每次1包冲服。2组治疗及观察时间为12周。治疗过程中每2周门诊复诊随访1次。

1.1.5 观察指标

1.1.5.1 临床症状改善情况 依据《中医病证诊断疗效标准》^[8]观察患者胸闷、胸痛、心悸、神疲乏力、气短、少气懒言、汗出等临床症状改善情况。上述症状根据其严重程度划分为等级积分:无症状积0分;有症状,但不影响正常工作和生活积1分;症状明显影响正常工作和生活积2分;症状严重,不能正常生活和工作积3分。观察时间点为治疗前、治疗12周后。

1.1.5.2 实验室指标 2组患者治疗前及治疗12周后清晨空腹抽取静脉血10 mL。采用全自动生化分析仪检测TC、LDL-C水平;采用放射免疫法测定ET-1含量;采用硝酸还原酶法测定NO含量。同时记录治疗前后血、尿常规,肝肾功能、肌酶等结果。

1.1.5.3 ABI、PWV检测 应用VS-1500A动脉硬化检测仪(日本福田产业株式会社)测量患者的ABI、PWV值。分别测量右侧踝动脉和肱动脉的收缩压,二者相除之值为ABI; $PWV[v/(m \cdot s^{-1})]=llt$, l 为右侧肱踝动脉两个动脉搏动点之间的距离, t 为2个波形的传导时间差。

1.1.6 统计方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,若符合正态分布,组间比较采用独立 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,若不符合正态分布,组间采用独立秩和检验,组内采用配对秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2 结果

1.2.1 2组患者一般资料比较 2组一般资料经过统计学分析具有可比性($P > 0.05$)。具体数据见表1。

1.2.2 2组患者临床症状积分比较 表2结果显示:治疗后,2组临床症状积分较治疗前均明显降

表1 2组冠心病患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data in CAD patients of the two groups

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)		年龄(岁)	临床症状积分(分)	LDL-C (mmol·L ⁻¹)	TC (mmol·L ⁻¹)	ABI	PWV (m·s ⁻¹)	NO (μmol·L ⁻¹)	ET-1 (ng·L ⁻¹)
	男	女								
治疗组	20	10	66.2 ± 5.4	15.9 ± 2.3	3.65 ± 1.34	6.24 ± 2.45	0.83 ± 0.09	1 530.2 ± 424.6	59.72 ± 8.03	141.09 ± 33.91
对照组	21	9	64.4 ± 7.8	14.4 ± 3.1	3.53 ± 2.43	6.43 ± 3.22	0.81 ± 0.12	1 602.3 ± 572.8	61.75 ± 7.24	150.03 ± 29.75

低($P < 0.01$), 且治疗组降低作用优于对照组($P < 0.01$)。表明2组均能改善患者临床症状, 但治疗组效果更佳。

1.2.3 2组患者血脂比较 表2结果显示: 治疗后, 2组LDL-C、TC值较治疗前均明显降低($P < 0.01$), 表明2组治疗均有较好的调脂作用。但2组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 表明丹芪散协同降脂的作用不明显。

1.2.4 2组患者血管僵硬指标比较 表2结果显示: 经过3个月的干预后, 治疗组ABI值较治疗前升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而对照组ABI值有所升高, 但与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗后PWV值均下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组降低作用优于对照组($P < 0.01$)。表明丹芪散具有一定改善血管硬化功

能作用。

1.2.5 2组患者血管内皮因子比较 表2结果显示: 治疗后, 2组ET-1水平较治疗前显著降低($P < 0.01$), 且治疗组的降低作用优于对照组($P < 0.01$); 治疗后, 2组NO水平较治疗前显著升高($P < 0.01$), 且治疗组的升高作用优于对照组($P < 0.01$)。

1.2.6 2组患者不良反应比较 治疗前后2组患者血常规、尿常规、肝肾功能检查均无明显变化。对照组共发生4例不良反应, 发生率为13.3%(4/30), 其中, 牙龈出血1例, 头痛2例, 下肢水肿1例; 治疗组共发生不良反应3例, 发生率为10.0%(3/30), 其中, 腹泻1例, 头痛1例, 皮下瘀斑1例。观察组与对照组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 2组冠心病患者临床症状积分、血脂、血管僵硬指标、血管内皮因子水平比较

Table 2 Comparison of the clinical symptoms scores, blood lipids, vascular stiffness indexes and vascular endothelial factors in the two groups

组别	时间	例数 (例)	临床症状 积分(分)	LDL-C (mmol·L ⁻¹)	TC (mmol·L ⁻¹)	ABI	PWV(m·s ⁻¹)	NO(μmol·L ⁻¹)	ET-1 (ng·L ⁻¹)
治疗组	治疗前	30	15.9 ± 2.3	3.65 ± 1.34	6.24 ± 2.45	0.83 ± 0.09	1 530.2 ± 424.6	59.72 ± 8.03	141.09 ± 33.91
	治疗后	30	4.6 ± 1.4 ^{②③}	2.95 ± 0.74 ^②	5.13 ± 1.68 ^②	0.88 ± 0.11 ^①	1 370.5 ± 423.2 ^{②③}	79.99 ± 7.40 ^{②③}	95.02 ± 13.66 ^{②③}
对照组	治疗前	30	14.4 ± 3.1	3.53 ± 2.43	6.43 ± 3.22	0.81 ± 0.12	1 602.3 ± 572.8	61.75 ± 7.24	150.03 ± 29.75
	治疗后	30	7.9 ± 2.6 ^②	3.03 ± 1.13 ^②	5.33 ± 1.53 ^②	0.84 ± 0.13	1 478.4 ± 463.5 ^①	72.60 ± 7.15 ^②	134.39 ± 14.40 ^②

① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$, 与治疗前比较; ③ $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较

2 基于网络药理学探讨丹芪散改善冠心病患者血管内皮功能的可能机制

2.1 方法

2.1.1 丹芪散的化学成分及靶点挖掘 借助中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)获得丹芪散(丹参、三七、山楂、黄芪、西洋参)中各个中药的化学成分, 以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) > 30% 和类药性(drug-likeness, DL) > 0.18 为条件, 筛选出符合条件的候选化合物及其对应靶点。

2.1.2 冠心病患者血管内皮功能相关靶点的获取 在GeneCards数据库(<http://www.genecards.org/>, Version 4.5.0)和OMIM数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, update in 2019-7-23)中, 分别以“coronary artery disease”“vascular endothelial function”为关键词, 搜索与冠心病及血管内皮功

能相关的基因。搜索GeneCards数据库时设置筛选条件: reference > 1; 其余保持默认设置。两者取交集后得到冠心病患者血管内皮功能的相关靶点。

2.1.3 “中药化学成分-作用靶点”网络的构建和分析 将“2.1.1”项与“2.1.2”项步骤获取的靶点取交集, 所得交集靶点即为丹芪散改善气虚血瘀型冠心病患者的血管内皮功能的预测靶点。然后构建中药化学成分-作用靶点网络, 利用Cytoscape 3.7.1软件中的“Network Analyzer”功能对中药化学成分-作用靶点网络进行分析。“节点”代表丹芪散中所含药物化学成分与潜在作用靶点, “边”展现了中药成分和其作用靶点之间的联系。根据化合物与靶点连接情况筛选出丹芪散改善气虚血瘀型冠心病患者血管内皮功能的关键化合物。

2.1.4 靶蛋白相互作用(PPI)网络的构建及关键靶点筛选 将药物-疾病交集靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>, Version 11.0), 限定研究物种为“Homo sapiens”, 最低相互作用评分设置为最高置信度[“highest confidence(0.900)”], 其余参数保持默认设置。结果保存成 TSV 格式, 保留文件中“node1、node2和 Combined score”列出的信息并导入 Cytoscape 软件绘制相互作用网络, 并使用软件中的“Network Analyzer”功能对网络进行分析, 然后使用 Cytoscape 软件中的 Generate style from statistics 工具将节点大小和颜色设置用于反映度值的大小, 边的粗细设置用于反映结合率评分(Combine score)的大小, 获得最终的丹芪散改善气虚血瘀型冠心病患者血管内皮功能的 PPI 网络。同时基于拓扑分析结果, 选取自由度(Degree)、介度(Betweenness)和中心性(Closeness)均大于中位数的靶点为关键靶点, 并分析其药理作用。

2.1.5 相关通路和注释分析 利用 Cytoscape 软件中的 Clue GO 插件, 对药物-疾病交集靶点进行基因本体论(GO)基因功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。分别选择“Biological Process”“Cellular Component”“Molecular Function”和“KEGG-Pathway”得到相关数据, 保存结果, 并将所得结果按照 *P* 值降序排列, 综合“% Associated Genes”“Number Gene”等指标筛选可能与冠心病内皮功能相关的排名靠前的生物过程和通路。

2.2 结果

2.2.1 丹芪散候选化合物及靶点的筛选 丹芪散中有 5 味中药, 即丹参、三七、山楂、黄芪、西洋参, 在 TCMSP 中, 以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 作为筛选条件, 共得到候选化合物 103 个, 其中, 丹参化学成分 65 个, 三七化学成分 8 个, 山楂化学成分 6 个, 黄芪化学成分 20 个, 西洋参化学成分 11 个。根据候选化合物筛选靶点, 分别去除重复靶点, 共得到靶点 120 个, 其中, 丹参靶点 61 个, 三七靶点 89 个, 山楂靶点 93 个, 黄芪靶点 97 个, 西洋参靶点 28 个。

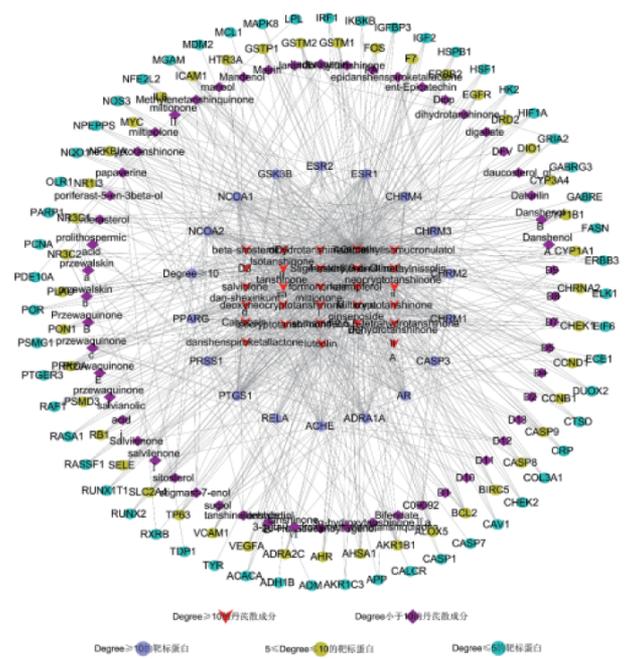
2.2.2 冠心病患者血管内皮功能相关靶点获取结果 以“coronary artery disease”为关键词从 GeneCards 数据库检索到 6 567 个靶点, 从 OMIM 数据库中检

索到 123 个靶点, 去除重复靶点, 共得到 6 677 个冠心病相关靶点基因; 以“vascular endothelial function”为关键词从 GeneCards 数据库检索到 12 819 个靶点, 从 OMIM 数据库中检索到 94 个靶点, 去除重复靶点, 共得到 12 867 个血管内皮功能相关靶点基因。把两者交集, 即得到冠心病患者血管内皮功能相关靶点, 共 15 059 个。

2.2.3 网络构建及分析结果 将 103 个化合物的 120 个化合物靶点与 15 059 个冠心病患者血管内皮功能相关靶点基因取交集, 得到 115 个共同靶点基因, 共对应 84 个化合物。利用 Cytoscape 软件构建中药化合物-靶点相互作用网络, 网络中共有 199 个节点(其中化合物节点 84 个, 靶基因节点 115 个)和 1 043 条边, 见图 1。度值最高的化合物为槲皮素(queretin), 其余依次为山柰酚(kaempferol)、异鼠李亭(isorhamnetin)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)和木犀草素(luteolin)等, 度值排名前 20 位的化合物信息见表 3, 这些度值较高的化合物可能是丹芪散改善冠心病患者内皮功能的关键化合物。

2.2.4 靶蛋白相互作用网络的构建及关键靶点筛选 将交集得到的 115 个交集靶点导入 STRING 数据库进行 PPI 网络分析, 然后利用 Cytoscape 软件对所得 PPI 网络进行优化, 得到最终的丹芪散改善冠心病患者血管内皮功能的 PPI 网络图, 见图 2。网络中发生蛋白相互作用的靶点有 113 个(其中有 2 个靶点未发生蛋白相互作用), 1 029 条边代表了蛋白之间相互作用。根据 PPI 网络的拓扑分析结果, 网络中各节点连接度的中位数为 18.3, 节点介度的中位数为 1.00×10^{-2} , 节点紧密度的中位数为 0.502, 其中连接度、介度、紧密度均超过中位数的靶点有 43 个, 见表 4, 推测这些靶点可能是丹芪散改善冠心病患者血管内皮功能的关键靶点。

2.2.5 丹芪散改善冠心病患者血管内皮功能的基因功能分析 丹芪散的药物靶标与疾病靶标功能分析结果见表 5。生物分析过程发现, 共表达基因主要参与了 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性、胶质细胞凋亡过程、神经元内在凋亡信号通路的调控、缺氧时 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、通过化学信号调节心脏收缩力和血管平滑肌细胞发育等。对分子功能分析发现, 共表达基因具有配体激活的转录因子活性、G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活



- D1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-dimethyl-17-[(2R, 5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol;
- D2: 9, 10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside;
- D3: (6aR, 11aR)-9, 10-dimethoxy-6a, 11a-dihydro-6H-benzofurano[3, 2-c]chromen-3-ol;
- D4: 1, 7-Dihydroxy-3, 9-dimethoxy pterocarpene;
- D5: 5, 6-dihydroxy-7-isopropyl-1, 1-dimethyl-2, 3-dihydrophenanthren-4-one;
- D6: 2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3, 4-dione;
- D7: 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde;
- D8: (6S, 7R)-6, 7-dihydroxy-1, 6-dimethyl-8, 9-dihydro-7H-naphtho[8, 7-g]benzofuran-10, 11-dione;
- D9: 1-methyl-8, 9-dihydro-7H-naphtho[5, 6-g]benzofuran-6, 10, 11-trione;
- D10: (2R)-3-(3, 4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3, 4-dihydroxyphenyl)acryloyl]oxy-propionic acid;
- D11: (6S)-6-hydroxy-1-methyl-6-methylol-8, 9-dihydro-7H-naphtho[8, 7-g]benzofuran-10, 11-quinone;
- D12: (6S)-6-(hydroxymethyl)-1, 6-dimethyl-8, 9-dihydro-7H-naphtho[8, 7-g]benzofuran-10, 11-dione;
- D13: (8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-[(1R, 4R)-4-ethyl-1, 5-dimethylhexyl]-10, 13-dimethyl-1, 2, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-decahydrocyclopenta[a]phenanthren-7-one

图1 丹芪散改善冠心病患者血管内皮功能的“中药-活性成分-关键靶标”网络图

Figure 1 “Herb-Compound-Target” network of *Danqi San* in improving vascular endothelial functions in CAD patients

性，以及半胱氨酸型内肽酶活性参与凋亡信号通路、乙酰胆碱受体的活动和RNA聚合酶II一般转录起始因子结合等作用。对细胞成分分析发现，共表达基因主要涉及膜筏、膜微区、突触前膜的组成部分、凋亡诱导信号复合体和突触后膜的组成部分等细胞组分。

2.2.6 丹芪散改善冠心病患者血管内皮功能的KEGG通路富集分析 丹芪散改善冠心病患者血管内皮功能的KEGG通路富集分析结果见表6。P值排名前20位的通路中，主要涉及流体剪切应力和动脉粥样硬化、细胞凋亡、p53信号通路、缺氧诱导因子1(HIF-1)信号通路、c型凝集素受体信号通路、ErbB信号通路、白细胞介素17(IL-17)信号通路和松弛素信号通路等。

3 讨论

目前，以调脂、抗血小板为核心的药物已成为冠心病治疗的基础，而经皮冠状动脉介入(PCI)治疗及外科手术如冠脉搭桥术等发展日渐成熟，也已成为治疗冠心病的重要武器。但这些手段都存在一定的局限性。心肌梗死后的患者人群中，尽管接受着标准的冠心病二级预防治疗，但因存在高危动脉粥样硬化病灶，其中超过40%的患者仍具有更高的再发心肌梗死、卒中或心源性死亡的风险^[9]。PCI及搭桥术虽然能够增多冠脉血流量，改善血液循环，但是仍未能逆转或改变冠脉粥样硬化病程的进展。而中医药的冠心病防治研究中已取得较好的成果。中医学认为本病的发生多与年老体虚、饮食不当、情志失调等因素有关。气虚血瘀乃本病之根本病机，“心主血脉”，凭借气之温煦推动，方可使血气循于心脉，气虚推动乏力则心血瘀阻，脉络不通，不通则痛，发为本病。丹芪散的基本药物组成为黄芪、丹参、三七、西洋参、山楂。其中：黄芪为君，益气升阳，使气旺而血行，阳盛而瘀散；丹参为臣，凉血活血、祛瘀止痛；三七活血化瘀定痛，兼有补虚之功而为臣；佐以西洋参补气养阴，清火生津，山楂行气散瘀。五药共奏益气活血通脉之功。现代药理研究表明：黄芪能够保护血管内皮细胞、抗动脉硬化、扩张血管、降低血压、增加心肌收缩力和心排血量、保护缺血缺氧损伤^[10]；丹参的主要成分丹参酚酸B、丹参酮等均具有扩张冠状动脉、增加冠脉血流量、改善微循环、降低心

表3 丹芪散中关键化合物

Table 3 Data of key compounds in *Danqi San*

中药	MOL ID	化合物	OB(%)	DL	AlgP	度值
三七、山楂、黄芪	MOL000098	quercetin	46.43	0.28	1.50	226
山楂、黄芪	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	1.77	67
山楂、黄芪	MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31	1.76	33
三七、西洋参	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	8.08	31
丹参	MOL000006	luteolin	36.16	0.25	2.07	28
三七、山楂	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	7.64	23
丹参	MOL007154	tanshinone iia	49.89	0.40	4.66	21
黄芪	MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	76.49	0.30	3.38	17
丹参	MOL007049	4-methylenemiltirone	34.35	0.23	4.33	14
丹参	MOL007088	cryptotanshinone	52.34	0.40	3.44	14
丹参	MOL007108	isocryptotanshi-none	54.98	0.39	3.59	14
黄芪	MOL000392	formononetin	69.67	0.21	2.58	13
丹参	MOL007093	dan-shexinkum d	38.88	0.55	2.83	13
丹参	MOL007145	salviolone	31.72	0.24	4.05	13
丹参	MOL007041	D6	40.86	0.23	4.16	12
丹参	MOL007098	deoxyneocryptotanshinone	49.40	0.29	4.32	12
丹参	MOL007100	dihydrotanshinolactone	38.68	0.32	2.77	12
丹参	MOL007119	miltionone I	49.68	0.32	3.33	12
黄芪	MOL000380	D3	64.46	0.42	2.64	11
丹参	MOL007111	Isotanshinone II	49.92	0.40	4.66	11

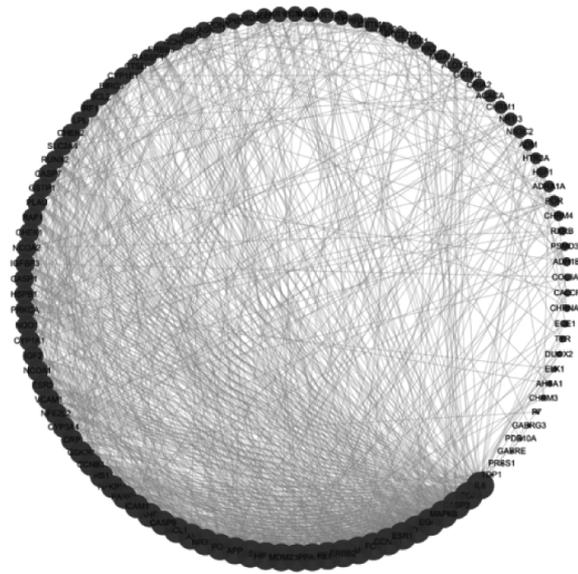


图2 丹芪散改善冠心病患者内皮功能的靶蛋白 PPI 网络图
Figure 2 PPI network of target proteins of *Danqi San* in improving vascular endothelial function in patients with coronary artery disease

肌耗氧量、防治心肌缺血和心肌梗塞等作用^[11]；三七的活性成分具有抑制血小板凝集、延长凝血时间、抑制血栓形成、降血脂、抗炎、消除自由基

及抗氧化等药理活性^[12]；西洋参具有免疫调节、抗氧化及抗炎等作用，可延缓动脉粥样硬化进展^[13]；山楂可通过提高胆固醇7 α -羟化酶的表达水平，抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶、胆固醇酰基转移酶(ACAT)的活性，增加LDL-C受体水平及通过调控多种脂肪代谢酶的机制调节血脂^[14]。

本课题组通过本临床研究，证实了丹芪散在慢性稳定性冠心病患者中的疗效。经过12周丹芪散的治疗，治疗组患者胸闷、胸痛、心悸、神疲乏力、气短、少气懒言、汗出等临床症状均得到较好的改善，与对照组比较，临床症状积分改善更明显，差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明丹芪散不仅能减轻心绞痛的发作频率与程度，还能进一步改善患者的神疲乏力、少气懒言、汗出等全身症状，这是西医常规治疗难以达到的效果。

丹芪散中三七、山楂等药物的药理研究均提示具有一定调节血脂的作用，但在本研究中丹芪散的调脂效果并不显著。其原因可能与基础治疗已使用较强的HMG-CoA还原酶抑制剂，遮盖了丹芪散的调脂效果有关，此外，山楂与三七的药理

表4 丹芪散改善冠心病患者内皮功能的关键靶点及其拓扑性质
Table 4 The key targets and topological properties of *Danqi San* in improving vascular endothelial function in CAD patients

基因	连接度	介数中心性	中心自由度	基因	连接度	介数中心性	中心自由度	基因	连接度	介数中心性	中心自由度	基因	连接度	介数中心性	中心自由度
IL6	64	0.107	0.690	RELA	39	0.024	0.596	CASP9	27	0.003	0.542	NQO1	20	0.008	0.509
VEGFA	58	0.058	0.661	PPARG	38	0.023	0.586	AHR	27	0.010	0.540	CYP1A1	20	0.006	0.495
CASP3	57	0.058	0.661	NOS3	34	0.026	0.571	ICAM1	26	0.004	0.540	PRKCA	19	0.010	0.522
EGFR	55	0.065	0.665	MDM2	34	0.006	0.562	PARP1	26	0.022	0.524	HSPB1	19	0.006	0.512
MAPK8	55	0.053	0.653	HIF1A	33	0.014	0.565	NFKBIA	25	0.005	0.534	NCOA2	19	0.006	0.512
MYC	53	0.038	0.645	CASP8	33	0.011	0.565	GSK3B	24	0.009	0.542	CASP1	19	0.004	0.512
ESR1	50	0.031	0.634	APP	32	0.077	0.574	CRP	22	0.009	0.534	PLAU	18	0.003	0.509
FOS	48	0.066	0.626	NR3C1	31	0.010	0.562	NFE2L2	22	0.012	0.529	GSTP1	18	0.011	0.491
CCND1	48	0.021	0.612	PGR	31	0.008	0.559	CYP3A4	22	0.015	0.527	SLC2A4	17	0.003	0.500
AR	44	0.035	0.606	CAV1	30	0.010	0.556	VCAM1	22	0.004	0.519	LPL	16	0.004	0.500
ERBB2	42	0.020	0.606	MCL1	29	0.004	0.548	NCOA1	21	0.007	0.500				

表5 丹芪散改善冠心病患者内皮功能关键靶标基因功能分析
Table 5 Functional information of key target genes of *Danqi San* in improving vascular endothelial function in CAD patients

序号(ID)	英文名称	中文名称	P值	Associated Genes(%)	基因数(个)
Biological Process (BP)					
GO:0016907	G protein-coupled acetylcholine receptor activity	G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性	5.34E-08	57.14	4
GO:0034349	glial cell apoptotic process	胶质细胞凋亡过程	3.46E-06	23.53	4
GO:0061419	positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter in response to hypoxia	缺氧时 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控	4.94E-06	50.00	3
GO:0036480	neuron intrinsic apoptotic signaling pathway in response to oxidative stress	应激反应中神经元内在凋亡信号通路的研究	2.04E-05	33.33	3
GO:1903376	regulation of oxidative stress-induced neuron intrinsic apoptotic signaling pathway	氧化应激诱导神经元内在凋亡信号通路的调控	2.04E-05	33.33	3
GO:0003057	regulation of the force of heart contraction by chemical signal	通过化学信号调节心脏收缩力	2.91E-05	30.00	3
GO:0097084	vascular smooth muscle cell development	血管平滑肌细胞发育	1.08E-04	20.00	3
GO:0046886	positive regulation of hormone biosynthetic process	激素生物合成过程的正向调控	1.08E-04	20.00	3
GO:0007213	G protein-coupled acetylcholine receptor signaling pathway	G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路	6.94E-06	20.00	4
GO:0007197	adenylate cyclase-inhibiting G protein-coupled acetylcholine receptor signaling pathway	腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路	1.91E-07	44.44	4
Molecular Function (MF)					
GO:0098531	ligand-activated transcription factor activity	配体激活的转录因子活性	1.75E-10	11.63	10
GO:0016907	G protein-coupled acetylcholine receptor activity	G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性	5.40E-08	57.14	4
GO:0097199	cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic signaling pathway	半胱氨酸型内肽酶活性参与凋亡信号通路	6.96E-07	18.52	5
GO:0015464	acetylcholine receptor activity	乙酰胆碱受体的活动	6.01E-06	12.20	5
GO:0001091	RNA polymerase II general transcription initiation factor binding	RNA 聚合酶 II 一般转录起始因子结合	2.10E-05	15.38	4
GO:0043295	glutathione binding	谷胱甘肽结合	8.72E-05	21.43	3

(续表5)

序号(ID)	英文名称	中文名称	P值	Associated Genes(%)	基因数(个)
GO:0099589	serotonin receptor activity	5-羟色胺受体活动	9.78E-05	10.53	4
c	acetylcholine binding	乙酰胆碱结合	1.61E-04	17.65	3
GO:0004935	adrenergic receptor activity	肾上腺素能受体的活动	1.61E-04	17.65	3
GO:1904031	positive regulation of cyclin-dependent protein kinase activity	细胞周期蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性的正调控	1.75E-04	9.09	4
	Cellular Component (CC)				
GO:0045121	membrane raft	膜筏	1.51E-10	4.08	18
GO:0098857	membrane microdomain	膜微区	1.57E-10	4.07	18
GO:0099056	integral component of presynaptic membrane	突触前膜的组成部分	3.34E-05	5.94	6
GO:0031264	death-inducing signaling complex	凋亡诱导信号复合体	1.36E-04	17.65	3
GO:0099055	integral component of postsynaptic membrane	突触后膜的组成部分	3.62E-05	4.64	7
GO:0031093	platelet alpha granule lumen	血小板 α 颗粒腔	1.91E-04	5.68	5
GO:0043679	axon terminus	轴突末端	2.76E-04	4.05	6
GO:0005901	caveola	小窝	5.84E-04	4.46	5
GO:0009925	basal plasma membrane	基底质膜	2.85E-03	6.38	3
GO:0000307	cyclin-dependent protein kinase holoenzyme complex	依赖于细胞周期蛋白激酶的全酶复合物	4.92E-03	5.26	3

表6 丹芪散改善冠心病患者血管内皮功能关键靶标的通路富集分析

Table 6 Analysis of KEGG pathway enrichment of *Danqi San* in improving vascular endothelial function in CAD patients

序号(ID)	英文名称	中文名称	P值	Associated Genes(%)	基因数(个)
KEGG:05418	fluid shear stress and atherosclerosis	流体剪切应力和动脉粥样硬化	7.08E-11	11.51	16
KEGG:04210	apoptosis	细胞凋亡	5.40E-10	11.03	15
KEGG:04115	p53 signaling pathway	p53信号通路	5.27E-08	13.89	10
KEGG:04066	HIF-1 signaling pathway	HIF-1信号通路	1.23E-06	10.00	10
KEGG:04625	C-type lectin receptor signaling pathway	c型凝集素受体信号通路	1.76E-06	9.62	10
KEGG:04012	ErbB signaling pathway	ErbB信号通路	2.66E-06	10.59	9
KEGG:04657	IL-17 signaling pathway	IL-17信号通路	5.66E-06	9.68	9
KEGG:04926	relaxin signaling pathway	松弛素信号通路	1.33E-05	7.69	10
KEGG:04218	cellular senescence	细胞衰老	1.41E-05	6.88	11
KEGG:04659	Th17 cell differentiation	Th17细胞分化	1.79E-05	8.41	9
KEGG:04064	NF-kappa B signaling pathway	NF-kappa B信号通路	5.31E-05	8.42	8
KEGG:00980	metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	细胞色素P450对外源生物的代谢作用	8.97E-05	9.21	7
KEGG:04068	FoxO signaling pathway	FoxO信号通路	9.46E-05	6.82	9
KEGG:04370	VEGF signaling pathway	VEGF信号通路	1.68E-04	10.17	6
KEGG:05416	viral myocarditis	病毒性心肌炎	1.68E-04	10.17	6
KEGG:04725	cholinergic synapse	胆碱能突触	1.70E-04	7.14	8
KEGG:04920	adipocytokine signaling pathway	脂肪细胞因子信号通路	3.99E-04	8.70	6
KEGG:04662	B cell receptor signaling pathway	B细胞受体信号通路	4.66E-04	8.45	6
KEGG:04620	Toll-like receptor signaling pathway	toll样受体信号通路	6.31E-04	6.73	7
KEGG:04622	RIG-I-like receptor signaling pathway	RIG-I样受体信号通路	2.98E-03	7.14	5

研究多停留在动物实验阶段,在人体的有效调脂剂量尚不明确,亦可能与本研究使用的丹芪散颗粒未达有效降脂剂量有关。

治疗组干预3个月后ABI上升,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但与对照组比较改善未达统计学差异。ABI已被作为预测心血管风险的观察指标,对心血管死亡率及全因死亡率具有预测价值^[15]。ABI下降幅度与动脉狭窄程度相关,机理为动脉狭窄引起远端灌注压下降。丹芪散治疗后ABI下降,表明丹芪散具有一定改善动脉硬化、改善远端灌注压的作用,但与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与干预时间较短有关。2组治疗后PWV下降明显,治疗组下降幅度与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PWV可评估动脉僵硬度,能较好地反映动脉血管弹性,PWV值越大,表明血管僵硬度愈高,弹性愈差。2组经治疗后PWV值均下降,而治疗组下降幅度较对照组更明显($P < 0.01$),表明丹芪散具有增加动脉弹性、改善血管僵硬度作用。已有研究表明,ABI和PWV与冠状动脉病变积分显著相关^[16],本研究中ABI与PWV值的变化可间接表明丹芪散可改善冠状动脉狭窄,这可能是丹芪散防治冠心病的机制。

本研究进一步从血管内皮功能探讨丹芪散发挥作用的可能机制,结果提示,丹芪散可下调ET-1水平,上调NO水平。血管内皮功能障碍常早于动脉粥样硬化出现,且逐渐被认为是动脉硬化发生的标志。ET-1是内皮细胞分泌的活性多肽,可引起血管平滑肌收缩,并可损伤血管壁;NO是最重要的扩张血管物质。一方面,ET-1可促进白细胞介素、单核细胞趋化因子1等分泌,进而诱导巨噬细胞吞噬低密度脂蛋白,加重脂质在动脉内膜的沉积,加重血管内皮损伤而诱发动脉粥样硬化,导致冠脉血管狭窄^[17];另一方面,当ET-1与NO分泌的平衡被打破时,便可引起冠脉血管痉挛收缩,加重心肌缺血缺氧,诱发心绞痛发作。本研究发现:丹芪散可以改善内皮细胞功能障碍,基于ABI与PWV的变化提示其可改善动脉粥样硬化,为“治本”;丹芪散还可以调节血管舒张、收缩因子而减轻血管痉挛,为“治标”。标本同治,从而改善气虚血瘀型冠心病患者的临床症状。在不良反应观察方面,2组不良事件发生率无显著性差异,表明丹芪散具有良好的安全性。

以上临床研究提示,丹芪散可能通过调节血管内皮功能,从而改善冠心病患者的临床症状。因此,我们进一步基于网络药理学方法,从整体角度对丹芪散改善冠心病患者血管内皮功能的可能机制进行理论探讨。在丹芪散针对冠心病血管内皮功能的“有效成分-靶标”网络分析中,我们根据网络度值排名筛选出丹芪散改善冠心病患者血管内皮功能的关键化合物,包括槲皮素、山柰酚、异鼠李亭、 β -谷甾醇和木犀草素等。这些关键化合物分子具有高度的中心性,并且大多已经广泛应用于心血管领域的研究。其中,从山楂、黄芪或三七中提取的黄酮类化合物槲皮素可通过介导糖尿病大鼠中血管内皮生长因子(VEGF)其受体VEGFR2表达的增加,及介导NO和环磷酸鸟苷(cGMP)水平的下降,从而抑制内质网应激介导的氧化应激,并最终改善糖尿病大鼠的内皮功能^[18];且已有大量研究^[19]证明,槲皮素具有显著的心脏相关益处,如抑制低密度脂蛋白氧化、非内皮依赖性血管舒张作用、减少黏附分子和其他炎性标记、在氧化应激条件下对NO和内皮功能的保护作用等。又如,山柰酚可以通过激活KCa 1.1通道,增强内皮源性和外源性NO以及内皮依赖性超极化引起的舒张作用,从而抑制血管内皮增殖,改善血管内皮功能^[20];异鼠李素是槲皮素的甲基化代谢物,可以通过抑制caspase 3、caspase 8和FAS/FASL的表达,抑制核因子- κ B的核易位,表现出抗炎、抗氧化应激和抗凋亡等多种功能,实现对甲基乙二醛(MGO)加氧葡萄糖剥夺(OGD)暴露诱导的人大脑微血管内皮细胞的保护作用^[21]; β -谷甾醇可以通过增强细胞谷胱甘肽氧化还原循环,从而对心肌细胞缺血-再灌注损伤诱导的细胞凋亡提供保护作用^[22];而木犀草素可以通过抗氧化和抗炎机制预防肥胖引起的全身性代谢改变和血管功能障碍^[23],还可以通过改善体内缺血/再灌注大鼠肌浆网Ca(2+)-ATP酶活性发挥心脏保护作用^[24]。多项研究发现,这些关键化合物在炎症反应、抗氧化、改善血流灌注、调节血管内皮功能等方面均有一定的作用,这与丹芪散前期功效的研究结论高度契合。

通路分析结果提示丹芪散可能通过流体剪切应力、动脉粥样硬化、细胞凋亡、p53信号通路、HIF-1信号通路、c型凝集素受体信号通路、ErbB信号通路、IL-17信号通路和松弛素信号通路等通

路改善冠心病患者的血管内皮功能。其中,大部分通路均已研究证据支持。比如,流体剪切应力在调节动脉粥样硬化保护作用中至关重要^[25],而Siasos G等^[26]研究发现,微血管功能或心外膜内皮功能异常的冠状动脉段的流体剪切应力较微血管功能或心外膜内皮功能正常的冠状动脉段低,提示在冠状动脉粥样硬化的早期阶段,微血管和心外膜内皮功能障碍与局部低流体剪切应力存在密切关联。细胞凋亡可被认为是通过有丝分裂来抵消细胞增殖作用的机制。已有大量研究证实,内皮细胞凋亡与动脉粥样硬化、心肌梗塞、糖尿病性心脏病、再灌注损伤和心肌炎等心血管疾病息息相关^[27]。Leblond等^[28]的研究表明,通过抑制p53的表达,可以发挥抗高胆固醇血症作用,进而保护小鼠的血管内皮功能。而HIF-1也已被研究^[29]证实,通过上调VEGF、NO、ROS、PDGF,其可引起内皮细胞功能障碍、增殖、血管生成和炎症等,在动脉粥样硬化的发展中有关键作用。

综上所述,丹芪散可以改善气滞血瘀型冠心病患者的临床症状,其机制可能是通过调节血管内皮因子ET-1及NO的分泌,从而减轻血管痉挛、改善心肌供血。丹芪散可以改善动脉粥样硬化、远端灌注压,亦可以改善冠心病患者的血管条件,可能与抑制ET-1有关。丹芪散可以改善冠状动脉血管内皮功能,其机制可能涉及流体剪切应力、动脉粥样硬化、细胞凋亡、p53信号通路、HIF-1信号通路、c型凝集素受体信号通路、ErbB信号通路、IL-17信号通路和松弛素信号通路等多条通路。

丹芪散能否进一步减少冠心病患者的终点事件?能否延长冠心病患者的远期预后与生存期?在急性冠脉综合征及心肌梗死后患者人群中能否获益?这值得我们进一步探索。我们期望对丹芪散开展大样本、多中心、高质量的临床随机对照试验,延长观察时限,以明确丹芪散的远期治疗效果,并开展更深入的分子机制研究,以全面地证明中医药在冠心病治疗的临床疗效。

参考文献:

[1] BARQUERA S, PEDROZA-TOBIAS A, MEDINA C, et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Arch Med Res, 2015, 46(5): 328-338.
[2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概

要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
[3] 国家卫生和计划生育委员会.中国卫生和计划生育统计年鉴2017[M].北京:中国协和医科大学出版社,2017.
[4] 李贵华,姜红岩,谢雁鸣,等.基于大数据84 697例冠心病中医证候及其中西药使用分析[J].中国中药杂志,2014,39(18):3462-3468.
[5] MEMBERS T F, MONTALESCOT G, SECHTEM U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2013, 34(38): 2949.
[6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:186-189.
[7] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会.血瘀证中西医结合诊疗共识[J].中国中西医结合杂志,2011,31(6):839-844.
[8] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:29-30.
[9] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2016, 10(4): 17.
[10] 王艳.黄芪防治心血管疾病的临床研究[J].医药前沿,2015,5(36):354-355.
[11] 高兵.丹参的药理作用及临床应用分析[J].中国现代药物应用,2018,12(1):196-197.
[12] 靳朴,武杰.三七总皂苷在心血管疾病中的研究进展[J].中国心血管杂志,2018,23(6):527-530.
[13] 李红蓉,位庚,刘红利,等.人参属植物有效成分的抗炎作用与其在动脉粥样硬化相关的心脑及周围血管病变中的应用[J].中国老年学杂志,2015(6):1699-1701.
[14] 王玲,吴军林,吴清平,等.山楂降血脂作用和机理研究进展[J].食品科学,2015,36(15):245-248.
[15] US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, CURRY S J, KRIST A H, et al. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement[J]. JAMA, 2018, 320(2): 177-183.
[16] SHIRAI K. New world of vascular-function developed with CAVI, PWV and ABI[J]. Rinsho Byori, 2014, 62(9): 851-861.
[17] CHEN Y, LI J X, SONG Y, et al. Plasma big endothelin-1 and stent thrombosis: an observational study in patients undergoing percutaneous coronary intervention in China [J].Thromb Res, 2017, 159: 5-12.
[18] SUGANYA N, DORNADULA S, CHATTERJEE S, et al. Quercetin improves endothelial function in diabetic rats through inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated oxidative stress[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 819: 80-88.
[19] PATEL R V, MISTRY B M, SHINDE S K, et al. Therapeutic

- potential of quercetin as a cardiovascular agent [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 155: 889-904.
- [20] XU Y C, LEUNG S W, LEUNG G P, et al. Kaempferol enhances endothelium-dependent relaxation in the porcine coronary artery through activation of large-conductance $Ca(2+)$ -activated $K(+)$ channels[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(12): 3003-3014
- [21] LI W, CHEN Z, YAN M, et al. The protective role of isorhamnetin on human brain microvascular endothelial cells from cytotoxicity induced by methylglyoxal and oxygen-glucose deprivation [J]. *J Neurochem*, 2016, 136(3): 651-659.
- [22] WONG H S, CHEN N, LEONG P K, et al. β -Sitosterol enhances cellular glutathione redox cycling by reactive oxygen species generated from mitochondrial respiration: protection against oxidant injury in H9c2 cells and rat hearts [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(7): 999-1006.
- [23] GENTILE D, FORNAI M, PELLEGRINI C, et al. Luteolin prevents cardiometabolic alterations and vascular dysfunction in mice with HFD-induced obesity [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1094.
- [24] NAIC, XUAN H, ZHANG Y, et al. Luteolin exerts cardioprotective effects through improving sarcoplasmic reticulum $Ca(2+)$ -ATPase activity in rats during ischemia/reperfusion in vivo [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 365854.
- [25] DUNN J, SIMMONS R, THABET S, et al. The role of epigenetics in the endothelial cell shear stress response and atherosclerosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 67: 167-176.
- [26] SIASOS G, SARA J D, ZAROMYTIDOU M, et al. Local low shear stress and endothelial dysfunction in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19): 2092-2102.
- [27] JIA C, CHEN H, ZHANG J, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 311-318.
- [28] LEBLOND F, POIRIER S, YU C, et al. The anti-hypercholesterolemic effect of low p53 expression protects vascular endothelial function in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92394.
- [29] JAIN T, NIKOLOPOULOU E A, XU Q, et al. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 183: 22-33.

【责任编辑：侯丽颖】

温通减肚水凝胶贴的制备及质量评价

张琦¹, 王美君¹, 何喆², 陈浩³

(1. 江西中医药大学基础医学实验中心, 江西南昌 330004; 2. 江西中医药大学科技学院, 江西南昌 330004; 3. 江西中医药大学附属医院, 江西南昌 330004)

摘要:【目的】优化温通减肚水凝胶贴基质处方的配比和制备, 并进行质量评价。【方法】以温通减肚水凝胶贴产品的外观性状、初黏力、内聚力和剥离强度为质量评价的主要指标, 采用 Plackett-Burman 设计联合 Box-Behnken 响应面法, 优化辅料配比, 采用正交试验设计测试最佳载药量及增黏剂含量, 优化制备工艺, 并以 C-松油烯、苜烯、桉叶油醇、右旋柠檬烯为评价指标, 用改良 Franz 扩散池法, 考察不同质量分数促渗剂氮酮对温通减肚水凝胶贴体外透皮渗透量的影响。【结果】筛选出温通减肚水凝胶贴的基质辅料最优处方为: 聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)120 50.78 g、酒石酸 20.75 g、羧甲基纤维素钠(CMC) 3.28 g。3%氮酮对指标成分促渗效果良好。【结论】温通减肚水凝胶贴制备符合相关质量要求, 具有良好的稳定性和释药性。

关键词: 温通减肚水凝胶贴; 肥胖; Plackett-Burman; Box-Behnken; 制备工艺; 氮酮; C-松油烯

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)01-0158-09

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.01.028

收稿日期: 2020-05-11

作者简介: 张琦(1984-), 女, 博士, 副教授, 硕士研究生导师; E-mail: 349750167@qq.com

通讯作者: 陈浩, 男, 副主任药师, 硕士研究生导师; E-mail: 651138086@qq.com

基金项目: 江西省卫健委中医药科研课题(编号: 2018B142); 江西省卫健委科技计划项目(编号: 20195327); 江西省2020年度研究生创新专项资金项目(编号: YC2020-S380)