

麻黄加术汤治疗风湿性心脏病的网络药理学机制

谭静琳¹, 褚庆民¹, 李秋明²

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东广州 510405; 2. 广州医科大学附属中医医院, 广东广州 510130)

摘要:【目的】应用网络药理学分析麻黄加术汤治疗风湿性心脏病的可能靶标。【方法】通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、GeneCards和OMIM数据库,筛选麻黄加术汤治疗风湿性心脏病的活性成分及其作用靶标;采用Cytoscape 3.7.0软件绘制出麻黄加术汤活性成分-风湿性心脏病作用靶标网络;应用STRING数据库建立靶标相互作用网络并运用Network Analyzer进行网络分析;最终在生物学信息注释数据库中进行基因本体论(GO)生物过程分析及京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。【结果】共预测并筛选出麻黄加术汤治疗风湿性心脏病的120个活性成分,其中麻黄22个,桂枝6个,苦杏仁16个,甘草88个,白术4个(活性成分在药物之间有重复)。活性成分作用靶标有103个。麻黄加术汤治疗风湿性心脏病GO生物过程结果显示与化学刺激、氧化应激、炎症产生等相关,KEGG通路富集分析结果显示主要涉及白细胞介素17(IL-17)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、Toll样受体(TLR)信号通路、辅助性T细胞17(Th17)细胞分化通路、T细胞受体(TCR)信号通路等。【结论】麻黄加术汤治疗风湿性心脏病的主要机制可能是方剂中的黄酮类化合物通过减低前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、蛋白激酶B α (AKT1)等介导的氧化应激,减少一氧化氮合酶2(NOS2)、过氧化物酶增生激活受体(PPARG)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8、CXCL8)、丝裂原活化蛋白激酶3(MAPK3)等炎症因子的表达,干预IL-17、TNF、TLR、Th17、TCR等免疫与炎症相关通路,从而发挥抗炎作用,保护心肌细胞。

关键词: 麻黄加术汤; 风湿性心脏病; 氧化应激; 免疫; 炎症; 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)06-1242-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.06.029

Mechanisms of *Mahuangjiazhu* Decoction for Treatment of Rheumatic Heart Disease Based on Network Pharmacology

TAN Jing-Lin¹, CHU Qing-Min¹, LI Qiu-Ming²

(1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510130 Guangdong, China)

Abstract: Objective To analyze the possible targets of *Mahuangjiazhu* Decoction for treatment of rheumatic heart disease by network pharmacology. **Methods** The active ingredients and targets of *Mahuangjiazhu* Decoction for the treatment of rheumatic heart disease were screened out from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), GeneCards and OMIM database. The target network for active ingredients of *Mahuangjiazhu* Decoction-rheumatic heart disease targets was constructed by Cytoscape 3.7.0 software, and the target interaction network was established by STRING database and then analyzed by Network Analyzer. Finally, the gene ontology (GO) biological process analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Gnomes (KEGG) pathways enrichment analysis was carried out by the biological information annotation database. **Results** A total of 120 active ingredients of *Mahuangjiazhu* Decoction for treatment of rheumatic heart disease were predicted and screened out, including 22 from *Herba Ephedrae*, 6 from *Ramulus Cinnamomi*, 16 from *Semen Armeniacae Amarum*, 88 from *Radix Glycyrrhizae* and 4 from *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* (the active ingredients duplicated between drugs). A total of 103 targets of active ingredients were obtained. The results of GO biological process of *Mahuangjiazhu* Decoction treatment for rheumatic heart disease showed that it was related to chemical stimulus, oxidative stress, inflammation, and so on, and the results of KEGG pathway enrichment

收稿日期: 2020-11-19

作者简介: 谭静琳(1983-),女,主管中药师;E-mail: 13570249143@163.com

通讯作者: 李秋明(1983-),男,副主任技师;E-mail: 704705418@qq.com

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(编号: 2017A030313745)

analysis showed that it was mainly related to interleukin 17 (IL-17) signaling pathway, tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, Toll-like receptor (TLR) signaling pathway, T helper cell 17 (Th17) cell differentiation, T cell receptor (TCR) signaling pathway, and so on. **Conclusion** The mechanisms of *Mahuangjiazhu* Decoction for treatment of rheumatic heart disease were that the flavonoid from *Mahuangjiazhu* Decoction plays a role in anti-inflammation to protect cardiac muscle cells through reducing prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) and protein kinase B alpha (AKT1)-mediated oxidative stress, decreasing expression of inflammatory factors such as nitric oxide synthase 2 (NOS2), peroxisome proliferative activated receptor gamma (PPARG), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8, CXCL8), mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3), and intervening immune and inflammation signaling pathways such as IL-17, TNF, TLR, Th17, TCR.

Keywords: *Mahuangjiazhu* Decoction; rheumatic heart disease; oxidative stress; immune; inflammation; network pharmacology

风湿性心脏病(rheumatic heart disease, RHD)是A组溶血性链球菌感染所引起的自身免疫性疾病,主要累及二尖瓣,表现为瓣膜狭窄和关闭不全^[1]。风湿性心脏病在我国仍有较高的患病率,是导致慢性心力衰竭的主要心血管疾病之一^[2-3]。现代医学对风湿性心脏病的发病机制认识确切,但无法根治,需长期甚至终生服用抗生素治疗,其中大部分患者仍不可避免地发展至心力衰竭阶段。中医学无风湿性心脏病病名,根据心悸、关节红肿热痛等主要临床症状,将其归属于“心痹”范畴。《黄帝内经》提及“脉痹不已,复感于邪,内舍于心”“心痹者,脉不通,烦则心下鼓,暴上气而喘”。我院应用麻黄加术汤加减治疗风湿性心脏病外感风寒湿证的疗效甚佳。从现代医学病理角度发现,无论是风湿性心脏病的炎性渗出阶段还是肉芽形成阶段,均可予麻黄加术汤辨证使用^[4]。但其作用机制尚不清楚。网络药理学(network pharmacology)是基于药理学及生物学等多学科的交叉理论,其可运用蛋白质组学及网络分析等多项前沿技术,揭示“方剂-成分-靶标-疾病”之间复杂的网络关系,从多维度理解疾病的分子基础,预测药物的药理学潜在机制^[5],为新药研发或老药新用提供新的思路。因此,本研究运用网络药理学方法,分析麻黄加术汤干预风湿性心脏病的有效药性成分和可能的分子通路,以期为临床用药提供科学依据,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据库与软件来源 中药系统药理学技术平

台(TCMSP)(<https://tcmssp.com/tcmssp.php/>);通用蛋白质数据库(UniProt)(<https://www.uniprot.org/>);在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)(<http://omim.org/>);人类基因数据库(GeneCards)(<http://www.genecards.org/>);生物学信息注释数据库(DAVID)(<https://david.ncifcrf.gov/>);STRING数据库(<https://string-db.org/>);OmicShare网站(<http://www.omicshare.com/tools>);网络拓扑属性分析软件Cytoscape 3.7.0。

1.2 中药活性成分的收集与筛选 在TCMSP数据库中,以“麻黄”“桂枝”“苦杏仁”“甘草”“白术”为关键词,检索获取相关中药化学成分信息,以类药性(drug-like, DL) ≥ 0.18 、口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 为条件对化学成分进行筛选^[6],获取活性成分。OB代表口服药物的活性或有效成分到达体循环并被吸收的程度和速度,OB值越高代表药物生物活性分子的DL越好^[7]。

1.3 药物作用靶标与风湿性心脏病靶标的获取 应用TCMSP数据库中的靶标预测功能搜集上述中药的有效化学成分的靶标蛋白,借助UniProt数据库,通过导入蛋白名称并限定物种为“人”,将检索到的所有靶标蛋白校正为Official Gene Symbol,得到靶标蛋白所对应的基因名^[8]。通过输入关键词“rheumatic heart disease”,在数据库OMIM与GeneCards中收集风湿性心脏病靶标。最后将各个药物作用靶标与疾病靶标作比对,筛出二者的共同靶标,得到麻黄加术汤对风湿性心脏病的靶标。

1.4 活性成分-风湿性心脏病靶标网络的构建 将麻黄、桂枝、苦杏仁、甘草、白术的活性成分与风湿性心脏病靶标上传到 Cytoscape 3.7.0 软件中, 构建药物活性成分-风湿性心脏病靶标网络。网络中的节点表示靶标或化合物, 而边则表示活性成分与风湿性心脏病靶标之间的相互作用。

1.5 靶标互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络的构建 在 STRING 数据库中检索麻黄加术汤和风湿性心脏病疾病的潜在靶标, 物种选择为“Homo Sapiens”, 最低相互作用阈值设置为“Medium Confidence(中等置信度)” 0.4^[9], 其余参数作默认设置处理, 获得靶标的相互作用关系。再通过 Cytoscape 3.7.0 软件制作出 PPI 网络, 使用 Network Analyzer 进行网络分析, 根据连接度调节网络中节点的大小, 制作出 PPI 网络。连接度即 Degree, 是指 PPI 网络里节点所通过的边的个数。Degree 值越大代表此节点与其他节点的关系更紧密, 在网络中地位越重要。

1.6 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析 在数据库 DAVID 中导入麻黄加术汤和风湿性心脏病疾病的潜在靶标, 选择“OFFICE_GENE_SYMBOL”“Gene List”, 种属选为“Homo Sapiens”, 再选取“Gene Ontology”下的“GOTERM_BP_DIRECT”以及“pathways”下的“KEGG_PATHWAY”进行 GO 生物过程的富集分析以及 KEGG 通路分析。以 $P < 0.01$ 且从小到大排序作为筛选条件, 选取符合条件的前 20 位的 GO 生物过程及 KEGG 通路。再应用 OmicShare 云平台, 进行数据可视化处理。参考现有研究, 筛选出与风湿性心脏病治疗相关的可能通路, 与药物相应的活性成分构建出“药物-靶标-通路-疾病”网络图。

2 结果

2.1 麻黄加术汤的药物作用靶标预测及分析 以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件, 共筛选出针对风湿性心脏病的 120 个活性成分, 其中, 麻黄 22 个, 桂枝 6 个, 苦杏仁 16 个, 甘草 88 个, 白术 4 个 (活性成分在药物之间有重复), 见表 1 (仅列举 25 个)。将该活性成分的靶标输入 UniProt 数据库后获得相同数目基因靶标, 将所有的基因靶标与数据库 OMIM 和 GeneCards 中涉及风湿性心脏病的基因进行匹配对比, 最终获得可能与风湿性心

表 1 麻黄加术汤针对风湿性心脏病活性成分的基本信息

Table 1 Data of active ingredients from *Mahuangjiazhu* Decoction for rheumatic heart disease

药材	活性成分	OB(%)	DL
麻黄	(+)-catechin	54.83	0.24
	(+)-leucocyanidin	37.61	0.27
	24-ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76
	beta-sitosterol	36.91	0.75
	campest-5-en-3beta-ol	37.58	0.71
	delphinidin	40.63	0.28
	diosmetin	31.14	0.27
	eriodictyol	71.79	0.24
	genkwanin	37.13	0.24
	herbacetin	36.07	0.27
	kaempferol	41.88	0.24
	leucopelargonidin	57.97	0.24
	luteolin	36.16	0.25
	mandenol	42.00	0.19
桂枝	naringenin	59.29	0.21
	pectolarigenin	41.17	0.30
	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75
	quercetin	46.43	0.28
	resivit	30.84	0.27
	stigmaterol	43.83	0.76
	taxifolin	57.84	0.27
	triflex OBP	43.74	0.24
	(-)-taxifolin	60.51	0.27
	beta-sitosterol	36.91	0.75
	sitosterol	36.91	0.75
(+)-catechin	54.83	0.24	
ent-epicatechin	48.96	0.24	
taxifolin	57.84	0.27	
苦杏仁	estrone	53.56	0.32
	11,14-eicosadienoic acid	39.99	0.20
	sitosterol	36.91	0.75
	stigmaterol	43.83	0.76
	gondoic acid	30.70	0.20
	CLR	37.87	0.68
	mairin	55.38	0.78
	(+)-catechin	54.83	0.24
	glycyrol	90.78	0.67
	spinasterol	42.98	0.76
licochalcone B	76.76	0.19	
liquiritin	65.69	0.74	
glabridin	53.25	0.47	
phaseol	78.77	0.58	
machiline	79.64	0.24	
l-SPD	87.35	0.54	

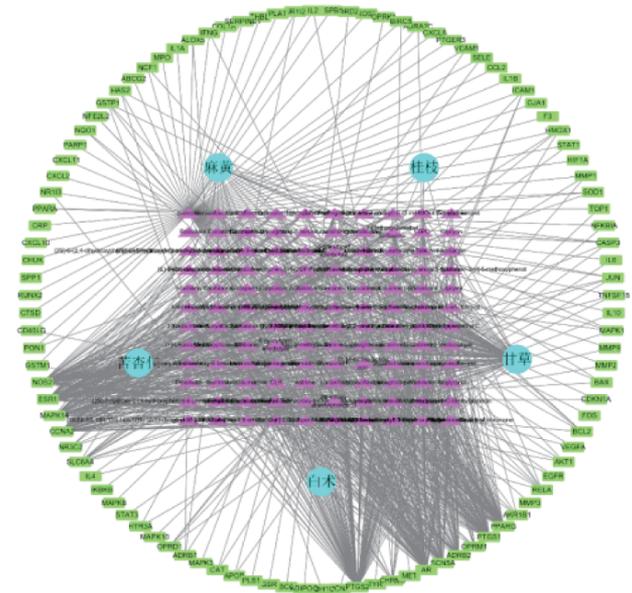
(续表1)

药材	活性成分	OB(%)	DL
甘草	Inermine	75.18	0.54
	DFV	32.76	0.18
	mairin	55.38	0.78
	glycyrol	90.78	0.67
	jaranol	50.83	0.29
	medicarpin	49.22	0.34
	isorhamnetin	49.60	0.31
	sitosterol	36.91	0.75
	lupiwighteone	51.64	0.37
	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.20
	formononetin	69.67	0.21
	calycosin	47.75	0.24
	kaempferol	41.88	0.24
	naringenin	59.29	0.21
	(2S)-2-[4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-8,8-dimethyl-2,3-dihydroprano[2,3-f]chromen-4-one	31.79	0.72
	euchrenone	30.29	0.57
	glyasperin B	65.22	0.44
	glyasperin F	75.84	0.54
	glyasperin C	45.56	0.40
	isotrifoliol	31.94	0.42
	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one	39.62	0.35
	kanzonols W	50.48	0.52
	(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	60.25	0.63
semilicoisoflavone B	48.78	0.55	
glepidotin A	44.72	0.35	
...	
白术	14-acetyl-12-senecioid-2E,8Z,10E-atractylentriol	63.37	0.30
	3β-acetoxyatractylone	54.07	0.22
	8β-ethoxyatractylenolide III	35.95	0.21
	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78

脏病有关的靶标 103 个。

2.2 麻黄加术汤活性成分-风湿性心脏病靶标网络构建 图1结果显示,此网络共包括228个节点、975个边。节点分别表示麻黄加术汤潜在的活性成分与作用靶标。而图中麻黄加术汤中多个靶

标可对应相同的活性成分,一个靶标也可与不同的活性成分相对应,可见麻黄加术汤治疗风湿性心脏病具有多成分、多靶标的特点。图1中,连接较多的节点在整个网络中起到枢纽的作用,可能是核心活性成分或者关键靶点,每个节点的大小根据 Degree 值来展示,经 Network Analyzer 分析, Degree 值排名前5位的中药活性成分分别是槲皮素(querctetin)、木犀草素(luteolin)、山柰酚(kaempferol)、柚皮素(naringenin)、甘草查尔酮A(licochalcone A)。排名前5位的靶标分别是人前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2), 雌激素受体1(estrogen receptor 1, ESR1), 雄激素受体(androgen receptor, AR), 一氧化氮合酶2(nitric oxide synthase 2, NOS2), 过氧化物酶增生激活受体(peroxisome proliferative activated receptor gamma, PPARG)。



注: ○代表麻黄加术汤的中药组成; △代表活性成分; □代表靶标

图1 麻黄加术汤单味中药-活性成分-靶标网络图
Figure 1 Network of single Chinese herb in Mahuangjiazhu Decoction-active ingredient-target

2.3 靶标 PPI 网络构建 图2结果显示,共同靶标 PPI 网络共包括 102 个节点(已剔除 1 个游离节点)、1 678 个边。图中 Degree 值越大则节点颜色越深,且节点越接近图中圆心。麻黄加术汤治疗风湿性心脏病的靶标中 Degree 值排名前5位的靶标为蛋白激酶 B α(protein kinase B alpha, PKBα, 又称 AKT1)、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、丝裂

原活化蛋白激酶3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3), 血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA), 白细胞介素8 (interleukin 8, IL-8, 又称CXCL8)。

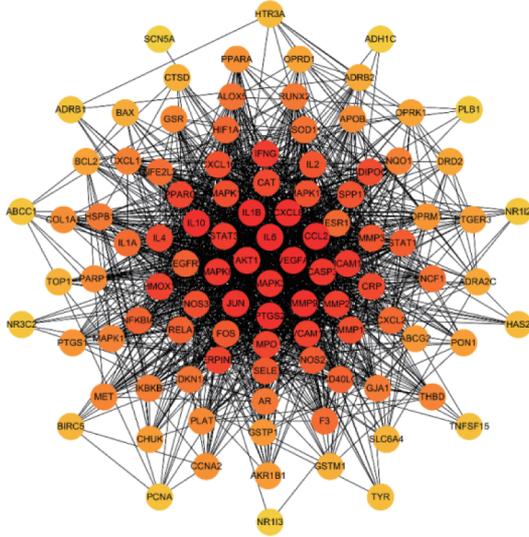


图2 麻黄加术汤治疗风湿性心脏病共同靶标PPI网络图
Figure 2 Protein-protein interaction network of rheumatic heart disease treated by *Mahuangjiazhu* Decoction

2.4 GO生物过程和KEGG通路富集分析 图3、4结果显示: 麻黄加术汤治疗风湿性心脏病GO生物过程存在化学刺激、氧化应激、炎症生成等多个条目; 其KEGG富集通路有白细胞介素17(IL-17)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、Toll样受体(TLR)信号通路、辅助性T细胞17(Th17)细胞分化通路、T细胞受体(TCR)信号通路等。

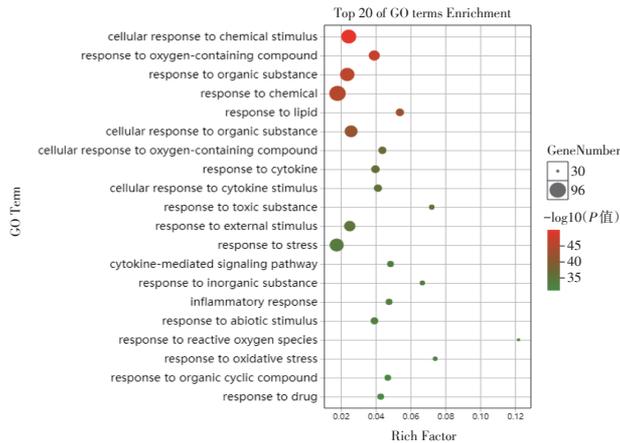


图3 活性成分对应靶标的GO生物过程分析
Figure 3 GO biological process analysis of active ingredients-matched targets

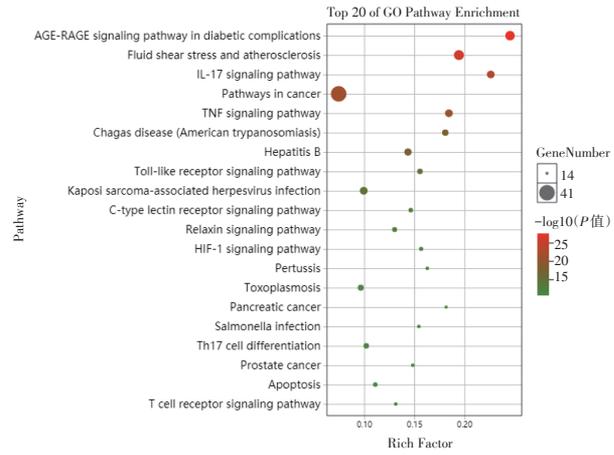


图4 活性成分对应靶标的KEGG通路富集分析
Figure 4 KEGG signaling pathway enrichment analysis of active ingredient-matched target

2.5 麻黄加术汤-风湿性心脏病靶标-KEGG通路网络构建 图5结果显示, 麻黄加术汤治疗风湿性心脏病是一个涉及多个靶标及通路的过程。通路主要涉及IL-17信号通路、TNF信号通路、TLR信号通路、Th17细胞分化通路、TCR信号通路。

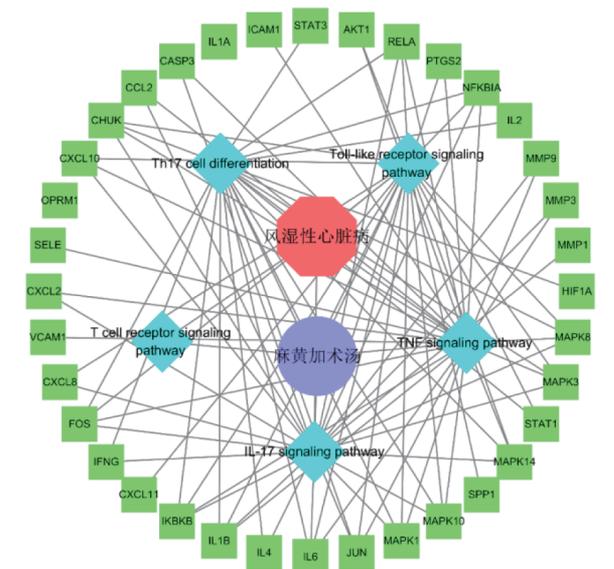


图5 麻黄加术汤-风湿性心脏病靶标- KEGG通路网络图
Figure 5 Network of *Mahuangjiazhu* Decoction-rheumatic heart disease target-KEGG signaling pathway

3 讨论

麻黄加术汤由麻黄、桂枝、苦杏仁、甘草、白术组成, 方中: 麻黄辛温走散, 祛风以发表, 功专开阻除痹, 其通脉镇痛效果居诸药之首。无论是经方, 还是后世之经典方剂, 凡治痹名方,

其中皆有麻黄,且无问寒热虚实^[10]。加白术以除湿而固里,又有桂枝和营达卫,助麻黄以发表,杏仁疏肺降气,导白术以宣中;更加甘草协和表里^[11],行开阻除痹之功。在麻黄加术汤活性成分-靶标-疾病相互作用网络中,槲皮素、木犀草素、山柰酚、柚皮素、甘草查尔酮A与风湿性心脏病关联性最高,且均属黄酮类化合物。几乎每一种黄酮类化合物都具有抗氧化活性,通过直接清除自由基、抑制活性氧簇(ROS)相关酶的产生,增加细胞分泌抗氧化介质,保护心肌细胞^[12],通过清除自由基及降低促炎因子、上调抗炎因子,从而发挥抗炎作用^[13]。其中,槲皮素在动物实验中已被证实具有较好的心肌细胞保护作用,可能与其强抗氧化活性相关^[14];木犀草素也同样被证实通过降低氧化应激损伤、调节炎症因子分泌、调控多条信号通路,从而缓解炎症反应,保护心脏^[15];山柰酚脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)抑制剂,抑制白三烯的产生、减轻炎症反应^[16];低浓度的柚皮素可以减少前列腺素E2的生成,降低环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)的表达,而高浓度的柚皮素则可以抑制核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的活化,从而减少炎症反应的发生^[17];甘草查尔酮A则通过激活相关通路,抑制ROS导致的氧化应激,保护心肌细胞^[18]。

与药物活性成分关联最密切的靶标分别是PTGS2、ESR1、AR、NOS2、PPARG。PTGS2是一种氧化应激相关因子,与介导炎症生成的前列腺素生物合成有关^[19];ESR1为雌激素受体,与心力衰竭相关^[20];而AR则为雄激素受体,研究发现,AR在心肌中增加,与自身免疫性心肌炎进展的时间有关^[21];NOS2存在于免疫系统及心血管系统中,在细胞受到刺激后被激活,在炎症和细胞损伤中起重要作用^[22];PPARG参与体内多种生理及病理过程,包括炎症反应、细胞凋亡及动脉粥样硬化等^[23]。另一方面,风湿性心脏病PPI网络中靶标AKT1、IL-6、CXCL8、MAPK3、VEGFA高表达。AKT1能促进氧化应激产生ROS和活性氮,导致大量自由基形成,进而损伤细胞^[24];IL-6与CXCL8属于白细胞介素家族,是公认的重要炎症因子;MAPK3被证实与全身性炎症患者,如脓毒症患者的预后相关^[25];VEGFA是血管内皮生长因子家族成员,动物实验研究表明,促进VEGFA表达可产生心肌保护的作用^[26]。提示当麻黄加术汤治

疗风湿性心脏病时,方剂中的黄酮类化合物与上述靶标的调控密切相关。

经GO与KEGG富集分析,在GO生物过程中,靶标主要集中于化学刺激、氧化应激、炎症生成等作用;KEGG通路分析结果显示,靶标主要涉及IL-17、TNF、TLR、Th17、TCR等信号通路。研究证实:关于IL-17信号通路,IL-17是T细胞诱导炎症反应的早期启动因子,IL-17与受体结合后,可通过MAPK3途径和NF- κ B途径,促进释放前炎性细胞因子来放大炎症反应^[27];关于TNF信号通路,TNF- α 抑制 β -肾上腺素能受体,交感神经激素的反馈增加,使促炎因子TNF- α 升高,从而导致自我延续周期,而这种循环独立于由损伤引起的促炎和抗炎反应,激活有害的信号通路机制,引发心肌肥大和心力衰竭^[28];关于TLR信号通路,TLR通过不同的识别途径活化多种免疫细胞,启动非特异性免疫应答并激起适应性免疫应答以清除病原体,该通路在炎症、免疫细胞调控、存活和增殖方面发挥着关键作用^[29];关于Th17细胞分化通路,Th17细胞是由Th0细胞在IL-6和转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)的刺激,以及白细胞介素21(interleukin 21, IL-21)的促进下分化而成的,分化后促进中性粒细胞的动员、募集和活化,介导炎症反应,因此它与自身免疫性疾病,感染性疾病以及肿瘤的发生均有密切的关系^[30];关于TCR信号通路,TCR能特异性识别抗原提呈细胞表面MHC提呈的抗原肽,通过诱导TCR邻近酪氨酸激酶活化,促进信号传递复合物组装,活化下游MAPK、PKC以及钙离子等信号途径,完成T细胞的活化,因此,TCR信号通路在细胞免疫方面起关键作用^[31]。总的来说,上述生物过程、通路及其相互作用,可能与风湿性心脏病密切相关。

综上所述,本研究揭示了麻黄加术汤治疗风湿性心脏病的主要机制可能是方剂中的黄酮类化合物通过减低PTGS2、AKT1等介导的氧化应激,减少NOS2、PPARG、IL-6、CXCL8、MAPK3等炎症因子的表达,干预IL-17、TNF、TLR、Th17、TCR等免疫与炎症相关通路,从而发挥抗炎作用,保护心肌细胞。本课题组就麻黄加术汤治疗风湿性心脏病的关键靶标、活性成分、关键信号通路及其复杂网状相互作用关系进行数据挖掘及深入探究,为进一步进行分子机制研究及临床应

用提供了方向和依据。然而,本研究仍存在一定的局限性,例如中药在实际应用中的来源和剂量未能纳入研究,今后仍需深入探讨。

参考文献:

- [1] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:285-286.
- [2] WATKINS D A, JOHNSON C O, COLQUHOUN S M, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015 [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(8): 713-722.
- [3] RIAZ A, HANIF M I, KHAN I H, et al. Quality of life in patients with rheumatic heart disease [J]. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68(3): 370-375.
- [4] 张玉波,孔立,杨红军.风心病的中医药治疗[J].*中国民间疗法*, 1998, 2(1): 5.
- [5] 任艳,邓燕君,马焯彬,等.网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战[J].*中草药*, 2020, 51(18): 4789-4797.
- [6] 马重阳,徐甜,张双,等.基于网络药理学的黄连解毒汤抗缺血性脑卒中机制研究[J].*中医杂志*, 2019, 60(20): 1772-1777.
- [7] 宗阳,孙明明,乐音子,等.基于网络药理学探讨白术-枳实药对治疗慢性传输型便秘的作用机制[J].*中国药房*, 2018, 29(13): 1798-1802.
- [8] GARCIA L, BOLLEMAN J, GEHANT S, et al. FAIR adoption, assessment and challenges at uniProt [J]. *Sci Data*, 2019. DOI: 10.1038/s41597-019-0180-9.
- [9] 刘妍,谢敏子,张璐,等.采用网络药理学研究黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭的作用机制[J].*中国药房*, 2019, 30(11): 1513-1518.
- [10] 谢榆,鲁璐,汪悦.汪悦应用麻黄治疗风湿痹病经验摘要[J].*江苏中医药*, 2020, 52(7): 21-23.
- [11] 蔡国林.麻黄加术汤配合针灸络治疗结节囊肿型痤疮疗效观察[J].*新中医*, 2016, 48(8): 122-123.
- [12] 李旭光,方莲花,杜冠华.黄酮类化合物的心血管保护作用机制研究进展[J].*中国药理学通报*, 2018, 34(6): 741-744.
- [13] YANG J H, CHOI M H, YANG S H, et al. Potent anti-inflammatory and antiadipogenic properties of bamboo (*Sasa coreana* Nakai) leaves extract and its major constituent flavonoids [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(31): 6665-6673.
- [14] ROSLAN J, GIRIBABUN, KARIM K et al. Quercetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the heart of streptozotocin-nicotinamide-induced adult male diabetic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86: 570-582.
- [15] 于倩,巫冠中.木犀草素抗炎机制的研究进展[J].*药学研究*, 2019, 38(2): 108-111, 119.
- [16] EWA H K, URSZULA G D, DARIUSZ D. Mechanism of action and interactions between thyroid peroxidase and lipoxygenase inhibitors derived from plant sources [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(11): 663.
- [17] TESTAI L, CALDERONE V. Nutraceutical value of citrus flavanones and their implications in cardiovascular disease [J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): 502.
- [18] 凌坤,吴梦玮.甘草查尔酮A对H₂O₂所致心肌细胞损伤的保护作用研究[J].*世界中西医结合杂志*, 2018, 13(11): 1544-1548.
- [19] 何银,刘春雨,何迟迟,等.扶正养肝合剂对药物性肝损伤的保护作用研究[J].*中国中药杂志*, 2018, 43(23): 4685-4691.
- [20] 魏佳明,朱俊平,张彤瑜,等.基于网络药理学探究益心泰方治疗心力衰竭的作用机制[J].*数字中医药(英文)*, 2019, 2(4): 237-256.
- [21] MA W, WANG Y, LU S, et al. Targeting androgen receptor with ASC-J9 attenuates cardiac injury and dysfunction in experimental autoimmune myocarditis by reducing M1-like macrophage [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(4): 746-752.
- [22] VIVIANA S, MARINA L, ELISABETTA C, et al. MiR-369-3p modulates inducible nitric oxide synthase and is involved in regulation of chronic inflammatory response [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 22-30.
- [23] XIUFEN L, AISHAN B, RUI Q, et al. Association of the PPAR γ /PI3K/Akt pathway with the cardioprotective effects of tacrolimus in myocardial ischemic/reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6759-6767.
- [24] 刘文华,望永鼎,翟一飞,等.人皂苷Rg1介导PI3K/AKT/FOXO3通路缓解高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激反应[J].*免疫学杂志*, 2020, 36(4): 285-291.
- [25] 胡迎春,张千,陈睦虎,等.脓毒症患者生存网络构建与预后关键基因筛选[J].*四川医学*, 2019, 40(1): 22-27.
- [26] 谢玲玲,李仁杰.参芪养心颗粒对异丙肾上腺素诱发大鼠心肌缺血动物模型的影响[J].*河北医药*, 2019, 41(13): 2000-2003.
- [27] JOANNE N, CALUM F, COLIN P, et al. Candidate long-range regulatory sites acting on the IL17 pathway genes TRAF3IP2 and IL17RA are associated with psoriasis [J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(11): 1294-1297.
- [28] SARAH M S, SATHYAMANGLA V N. Tumor necrosis factor- α in heart failure: an updated review [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(11): 1-11.
- [29] REZAN A A, MARYAM K G, ALI G. The role of Toll-like receptor signaling pathways in cerebrovascular disorders: the impact of spreading depolarization [J]. *J Neuroinflamm*, 2020, 17(1). DOI: 10.1186/s12974-020-01785-6.
- [30] DAMASCENO L E, PRADO D S, VERAS F P, et al. PKM2 promotes Th17 cell differentiation and autoimmune inflammation by fine-tuning STAT3 activation [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(10). DOI: 10.1084/jem.20190613.
- [31] 梁静静,吕俊,鲁林荣.T细胞受体(TCR)信号传递的调控及其功能[J].*生命科学*, 2016, 28(2): 153-161.

【责任编辑:侯丽颖】