

DOI: 10.16210/j.cnki.1007-7561.2022.06.014

杨敏, 孟凡颖, 孙辉, 等. 基于网络药理学和分子对接技术预测山楂治疗冠心病潜在分子机制[J]. 粮油食品科技, 2022, 30(6): 114-123.
YANG M, MENG F Y, SUN H, et al. Predicting potential molecular mechanisms of crataegi fructus in the treatment of coronary heart disease based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Science and Technology of Cereals, Oils and Foods, 2022, 30(6): 114-123.

基于网络药理学和分子对接技术预测山楂治疗冠心病潜在分子机制

杨 敏¹, 孟凡颖², 孙 辉¹, 杨柏荣³, 刘梦醒¹, 陈 洁¹, 范 奥¹, 刘 媛¹✉

- (1. 昆明市第三人民医院 药学部, 云南 昆明 650041;
2. 云南中医药大学 中药学院, 云南 昆明 650500;
3. 昆明市中医医院 药剂科, 云南 昆明 650500)

摘 要: 通过网络药理学和分子对接技术探究山楂治疗冠心病的活性成分及作用机制, 借助 TCMSP、Gene Cards、OMIM 等数据库搜集靶点信息, 通过 STRING 数据库构建 PPI 网络图, 对共同靶点进行 GO、KEGG 通路富集分析, 最后将活性成分与核心靶点进行分子对接, 初步验证网络药理学结果。共筛选出 6 个山楂活性成分(谷甾醇、山萘酚、豆甾醇、槲皮素、表儿茶素、异鼠李素), 10 个山楂治疗冠心病核心靶点(JUN、AKT1、TNF、MAPK1、TP53、RELA、IL6、MAPK8、MAPK14、EGFR)。KEGG 通路富集结果显示, 山楂防治冠心病通路涉及癌症通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、乙肝、MAPK 信号通路等。分子对接结果显示, 槲皮素、异鼠李素和山萘酚均与核心靶点的结合性较好, 推测这些成分可能为治疗冠心病的主要活性成分。山楂可能通过多成分(异鼠李素、山萘酚、槲皮素)作用于 MAPK8、MAPK1、RELA 等关键靶点, 调节 MAPK 等多条信号通路来治疗冠心病, 初步揭示山楂治疗冠心病的潜在作用机制。

关键词: 山楂; 冠心病; 网络药理学; 分子对接; 机制

中图分类号: TS255; R285 文献标识码: A 文章编号: 1007-7561(2022)06-0114-10

Predicting Potential Molecular Mechanisms of Crataegi Fructus in the Treatment of Coronary Heart Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

YANG Min¹, MENG Fan-ying², SUN Hui¹, YANG Bo-rong³,
LIU Meng-xing¹, CHEN Jie¹, FAN Ao¹, LIU Yuan¹✉

- (1. Pharmacy Department, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming, Yunnan 650041, China;
2. College of Pharmaceutical Science, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650500, China; 3. Pharmacy Department, Kunming Traditional Chinese Medicine Hospital, Kunming, Yunnan 650500, China)

Abstract: This study explored the active ingredients and mechanism of action of Crataegi Fructus in the treatment of coronary heart disease through network pharmacology and molecular docking technology. With

收稿日期: 2022-02-14

基金项目: 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目(2021-16-01-0010); 昆明市卫生科技人才培养项目“千”工程(2020-SW[后备]-60)

Supported by: The Health Research Project of the Kunming Health Commission (No. 2021-16-01-0010); The Kunming Health Science and Technology Talent Training Project “Thousands” Project (No. 2020-SW [Backup]-60)

作者简介: 杨敏, 女, 1993 年出生, 硕士, 初级药师, 研究方向为中药药理学。E-mail: 1330542876@qq.com.

通讯作者: 刘媛, 女, 1989 年出生, 硕士, 主管药师, 研究方向为中药药理学。E-mail: ly869163966@163.com.

the help of TCMSP, Gene Cards, OMIM and other databases to collect target information, the STRING database was used to construct a PPI network diagram, perform GO and KEGG pathway enrichment analysis on the common target, and finally molecularly dock the active ingredient with the core target to initially verify the network pharmacology results. In this study, a total of 6 *Crataegi Fructus* active ingredients (sitosterol, kaempferol, stigmasterol, quercetin, ent-Epicatechin, isorhamnetin) and 10 *Crataegi Fructus* core targets for the treatment of coronary heart disease (JUN, AKT1, TNF, MAPK1, TP53, RELA, IL6, MAPK8, MAPK14, EGFR) were screened; KEGG pathway enrichment results showed that *Crataegi Fructus* prevention and treatment of coronary heart disease pathway involved pathway in cancer, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, hepatitis B, MAPK signaling pathway, etc.; Molecular docking results showed that quercetin, isorhamnetin and kaempferol all had good binding to the core target. It is speculated that these components may be the main active components for the treatment of coronary heart disease. This study revealed that *Crataegi Fructus* may treat coronary heart disease through multiple components (isorhamnetin, kaempferol, quercetin), acting on key targets such as MAPK8, MAPK1, RELA, and regulating multiple signaling pathways such as MAPK. It preliminarily revealed the potential mechanism of *Crataegi Fructus* in the treatment of coronary heart disease.

Key words: *Crataegi Fructus*; coronary heart disease; network pharmacology; molecular docking technology; mechanism

据《2020 世界卫生组织统计报告》中显示, 心血管疾病仍是导致死亡的主要病因, 自 2000 年以来, 全球心血管疾病死亡人数增加了四分之一, 2019 年达到 1 790 万人^[1]。冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞, 造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病, 我国 CHD 死亡率逐年上升, 其中 2018 年 CHD 在我国的死亡率高达 114 (1/10 万)^[2-3]。中医历代文献中并无“冠心病”病名, 但有类似该病的症候记载, 如《备急千金要方》中就写道“论曰: 寒气卒客于五脏六腑, 则发卒心痛胸痹”。《金匱要略》中也提到“夫脉当取太过不及, 阳微阴弦即胸痹而痛, 所以然者, 责其极虚也。今阳虚知在上焦, 所以胸痹心痛者, 以其阴弦故也”。

中药具有多成分、多靶点的特点, 在心血管疾病干预中具有内在优势。山楂是传统的药食两用药材, 其功效健运脾胃, 消积导滞, 在 CHD 的治疗中有广泛的临床应用^[4]。现代药理学研究表明, 山楂可显著降低 CHD 患者血浆中同型半胱氨酸 (被认为是 CHD 的独立危险因素) 及血脂含量^[5]。同时山楂还能降低超敏 C 反应蛋白 (颈动脉斑块形成的独立危险因素) 及基质金属蛋白酶

的表达水平, 稳定冠状动脉粥样硬化斑块, 提高患者存活率^[6-7]。临床研究表明山楂能改善 CHD 患者的血脂及心绞痛发作症状, 减少非急性期 CHD 痰瘀症患者急性心血管事件的发生^[8-9]。

然而山楂治疗 CHD 的作用机制研究滞后于其临床应用, 缺乏对山楂多成分-多靶点-多通路治疗 CHD 的整体认识。网络药理学从整体的角度来认识药物与机体之间相互作用, 有助于挖掘中药多成分作用的靶点及功能通路的整体情况。本研究拟通过网络药理学探究其活性成分作用靶点, 构建其作用网络, 并结合分子对接技术, 系统阐明山楂治疗 CHD 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 山楂的活性化合物及靶点预测

通过中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) (<http://tcmispw.com/tcmisp.php>) 和相关文献收集化学成分, 以“山楂”为关键词检索其化学成分。根据口服利用度 (Oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (Drug-likeness, DL) ≥ 0.18 的 2 个 ADME 属性值作为活性成分筛选条件, 并获得活性成分

的作用靶点。运用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)校正靶点蛋白名称为规范的基因名称。

1.2 CHD 相关靶点预测

以“coronary heart disease”为关键词,分别检索 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)和 OMIM 数据库 (<http://omim.org/>),获取 CHD 的潜在靶点。并通过 Venny2.1 软件构建韦恩图,得到山楂治疗 CHD 的靶点。

1.3 蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建

将山楂-CHD 共同靶点传至 STRING11.0 数据库 (<https://string-db.org/>),构建 PPI 网络模型,选择“multiple proteins”,将生物种类设定为“Homo sapiens”进行检索,设置为评分 ≥ 0.9 ,以提高生物信息的可信度,通过以上信息的处理导出 PPI 网络图。下载 tsv 文件,保留节点(node1, node2)和结合率评分(combine score)信息,并导入到 Cytoscape 3.7.0 软件,分析靶点相关的拓扑参数,并基于 degree 值进行排序。

1.4 靶点 GO 及 KEGG 通路富集分析

通过 Metascape 数据库 (<http://metascape.org/gp/index.html>)对山楂治疗 CHD 的靶点进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析,选择各过程富集排名前 10 位的分析结果($P < 0.01$)。进行京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)路富集分析,根据 P 值筛选显著性高的通路,设置 $P < 0.05$,选取最显著的 10 个通路。

1.5 成分-靶点-信号通路构建

基于药物-成分-靶点-信号通路,运用 Cytoscape 构建药理学网络。根据 KEGG 通路富集分析的结果所选取的主要信号通路,同时与参与相关通路的靶点建立联系,并与“成分-靶点”间相互作用关系整合并导入 Cytoscape 3.7.0 软件中,从而得到成分-靶点-信号通路网络图。

1.6 分子对接验证

①受体蛋白准备:从 RCSB PDB 数据库中获取核心靶点的 3D 结构 pdb 格式文件。蛋白导入

Schrödinger 2018 软件,在 Protein Preparation 模块下进行蛋白加氢、补全缺失残基和 loops 区、删除水分子等处理;②化合物处理准备:从 PubChem 数据库下载化合物 3D 结构的 sdf 格式文件,将化合物导入 Schrödinger 2018 软件,在 LigPrep 模块下进行处理优化;③蛋白活性口袋准备:查找文献找到靶点活性口袋或者用软件进行预测,Binding Site Detection 模块下可发现、观察、评估蛋白结合位点;④定义活性口袋和产生格点文件:在 Receptor Grid Generation 模块下进行处理,生成活性口袋格点文件;⑤分子对接:选中化合物和上一步产生的格点文件,在 Ligndocking 模块下进行分子对接。亲和能越低,表明活性成分与靶蛋白的结合力越强,一般认为亲和能 ≤ -7.0 kJ/mol 的药物分子与靶点具有较好的结合活性。

2 结果与分析

2.1 山楂的活性化合物及靶点筛选

根据 ADME 条件筛选得到 6 个主要活性成分,见表 1。通过 UniProt 数据库中找出化学成分对应的靶基因名称,物种限定为“Homo Sapiens”,去除重复的基因,获得 166 个靶点。

表 1 山楂活性成分信息特征表
Table 1 Crataegi Fructus active ingredient information characteristic table

编号	活性成分	OB/%	DL
MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	36.91	0.75
MOL000422	山萘酚 (kaempferol)	41.88	0.24
MOL000449	豆甾醇 (stigmaterol)	43.83	0.76
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	46.43	0.28
MOL000073	表儿茶素 (ent-Epicatechin)	48.96	0.24
MOL000354	异鼠李素 (isorhamnetin)	49.60	0.31

2.2 CHD 相关靶点的获取

检索 GeneCards 和 OMIM 数据库,其中 GeneCards 数据库设置 Score 值 ≥ 3.91 。两个数据库的筛选结果删除重复基因后得到 CHD 靶点 3 850 个。并通过 Venny2.1 软件取共同靶点绘制韦恩图,得到山楂治疗 CHD 相关靶点 140 个,如图 1。

2.3 PPI 网络构建

将 140 个共同靶点上传至 STRING11.0 数据

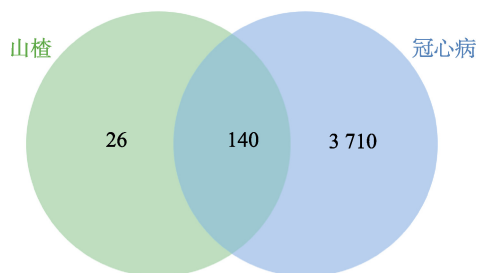


图 1 山楂-冠心病共同基因靶点数

Fig.1 The number of common gene targets of Crataegi Fructus-coronary heart disease

注：绿色代表山楂靶点；蓝色代表冠心病靶点；交集部分为共同靶点。

Note: Green represents the Crataegi Fructus target; blue represents the coronary heart disease target; the intersection part is the common target.

库进行分析，构建山楂与 CHD 的靶点 PPI 网络图。该网络中发生蛋白相互作用的靶点有 127 个（其中 13 个靶点未发生蛋白相互作用，故剔除），包括 192 个节点，767 条边，平均节点度值为 7.99，见图 2。运用 Cytoscape 3.7.0 软件对 127 个靶点进行拓扑分析，其中 degree 值越大则节点越大，表示山楂通过此靶点治疗 CHD 的可能性越大。根据分析结果取 degree 值排名前 10 的靶点，依次为 JUN、AKT1、TNF、MAPK1、TP53、RELA、IL6、MAPK8、MAPK14、EGFR，推测这些靶点可能是治疗冠心病的核心靶点，见图 3。

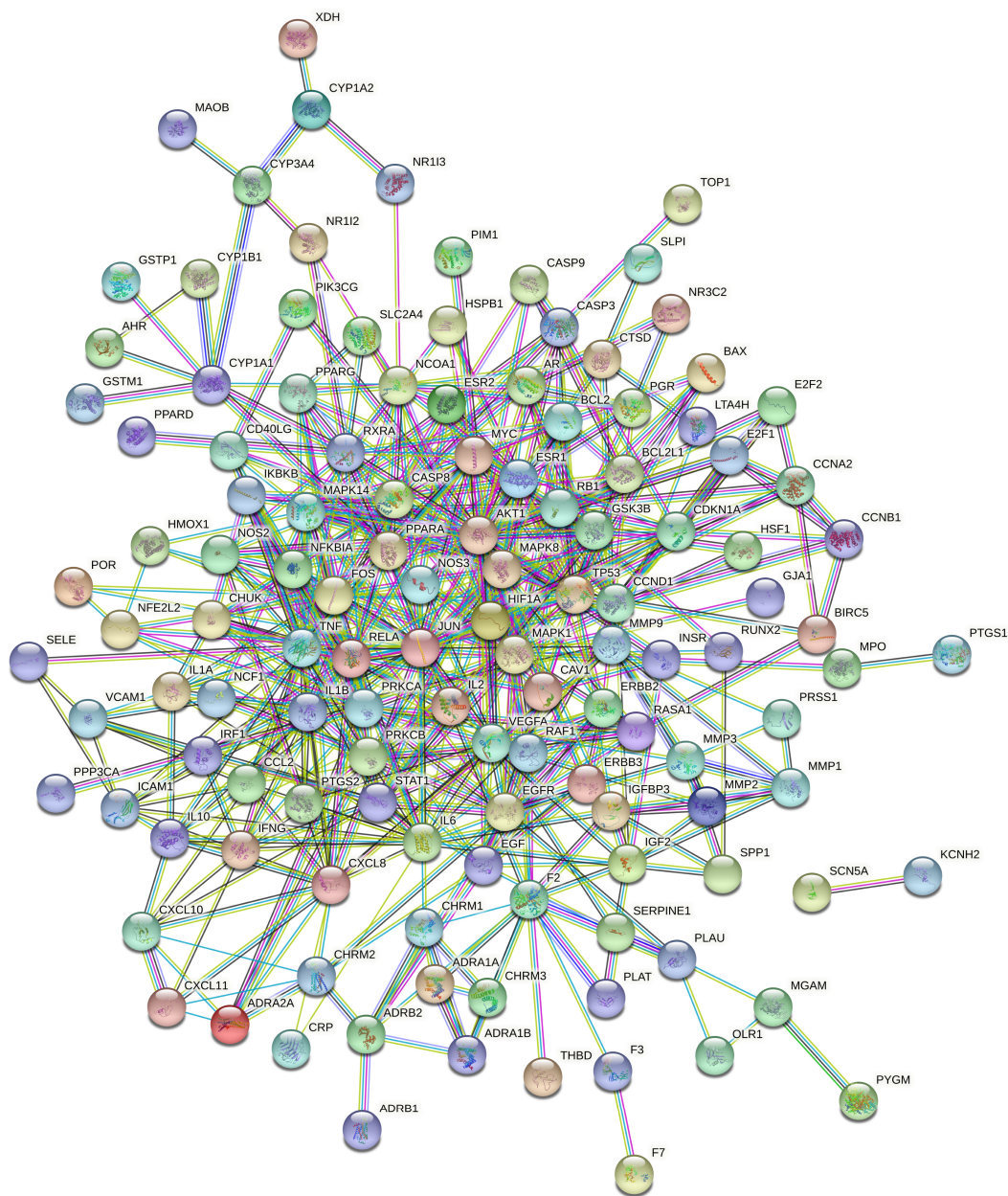


图 2 山楂与冠心病交集靶点的 PPI 网络图

Fig.2 PPI network diagram of the intersection target between Crataegi Fructus and coronary heart disease

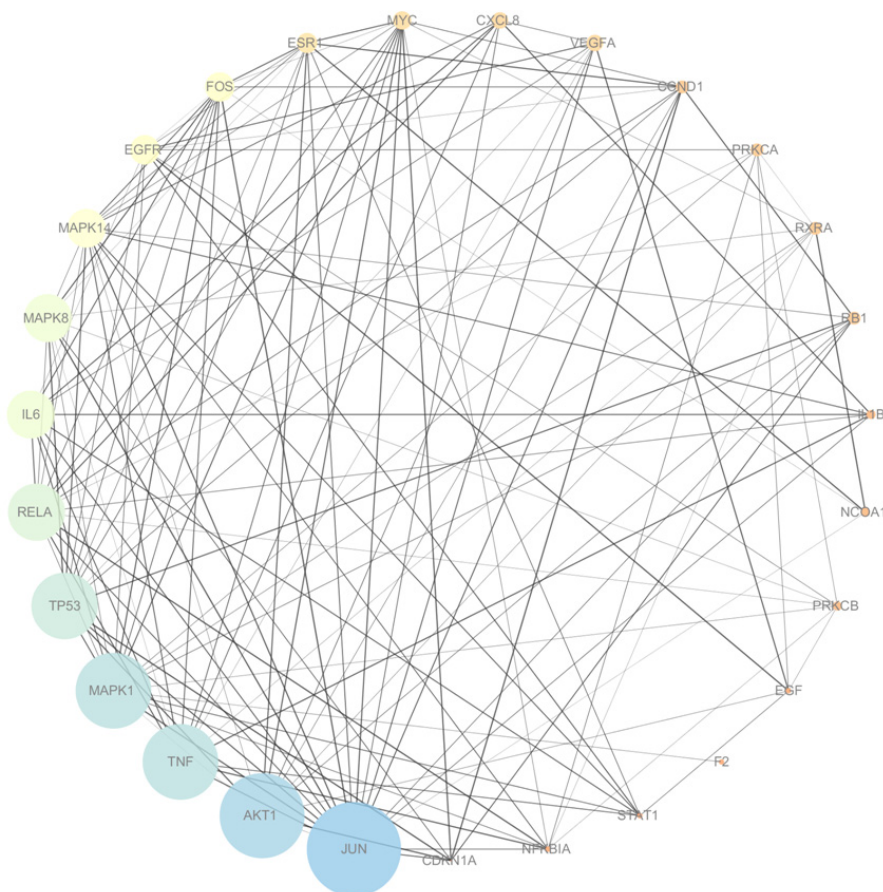


图 3 山楂治疗冠心病的核心靶点

Fig.3 The core target of Crataegi Fructus in the treatment of coronary heart disease

2.4 GO 和 KEGG 通路富集结果与分析

GO 富集分析结果显示, 山楂治疗 CHD 参与的生物过程 (biological process, BP) 包括: 对脂多糖的反应 (response to lipopolysaccharide)、对无机物的反应 (response to inorganic substance)、凋亡信号通路 (apoptotic signaling pathway)、对受伤的反应 (response to wounding)、细胞对有机环状化合物的反应 (cellular response to organic cyclic compound)、血管发育 (blood vessel development) 等; 参与的细胞组成 (cellular component, CC) 主要包括: 膜筏 (membrane raft)、转录调节复合体 (transcription regulator complex)、质膜蛋白复合物 (plasma membrane protein complex)、细胞器外膜 (organelle outer membrane) 等; 分子功能 (molecular function, MF) 主要富集于转录因子结合 (transcription factor binding)、核受体活性 (nuclear receptor activity)、蛋白激酶结合 (protein kinase binding)、细胞因子受体结合 (cytokine receptor binding)、G 蛋白偶联胺受体活性 (G

protein-coupled amine receptor activity) 等。

KEGG 通路分析结果显示, 山楂治疗 CHD 的靶点主要集中在癌症通路 (Pathways in cancer)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、乙型肝炎 (Hepatitis B)、MAPK 信号通路 (MAPK signaling pathway)、非酒精性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver disease)、NF- κ B 信号通路 (NF-kappa B signaling pathway)、VEGF 信号通路 (VEGF signaling pathway) 等, 详见图 5。

2.5 成分-靶点-信号通路构建

运用 Cytoscape 3.7.0 软件构建山楂活性成分-作用靶点-信号通路网络。图中包括山楂活性成分 6 个; 山楂与 CHD 共同靶点 127 个; 信号通路 10 条。筛选出的山楂活性成分的作用靶点分布在不同的信号通路, 相互协调, 通过调控不同的信号通路发挥治疗 CHD 的作用, 详见图 6。

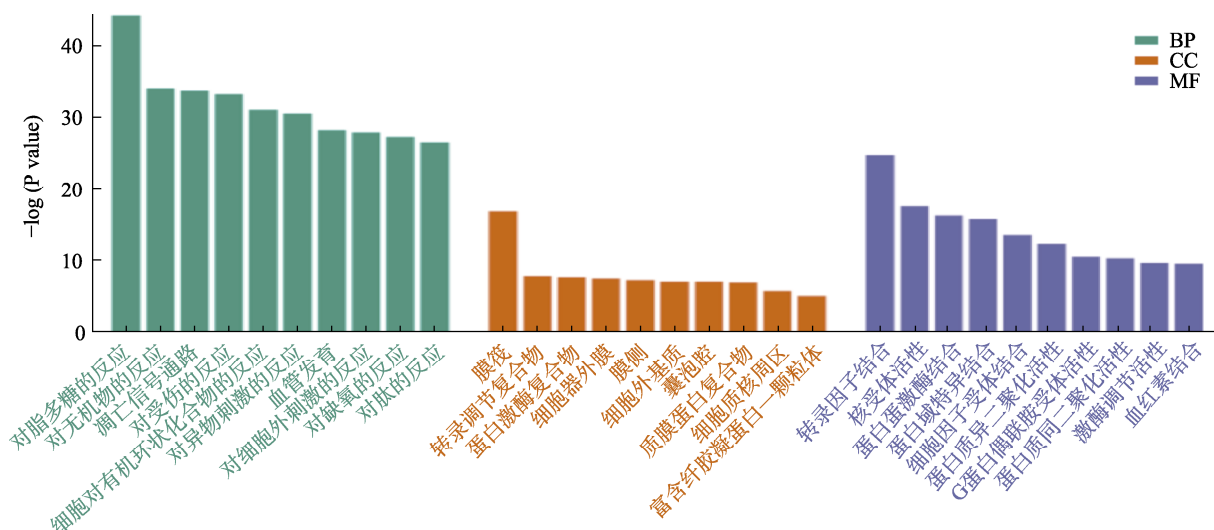


图 4 山楂治疗冠心病靶点 GO 富集分析结果

Fig.4 GO enrichment analysis results of Crataegi Fructus targets for the treatment of coronary heart disease

注：结果选取 $P < 0.01$ 且排名前 10 的分析结果。

Note: The results were selected for analysis with $P < 0.01$ and ranked in the top 10.

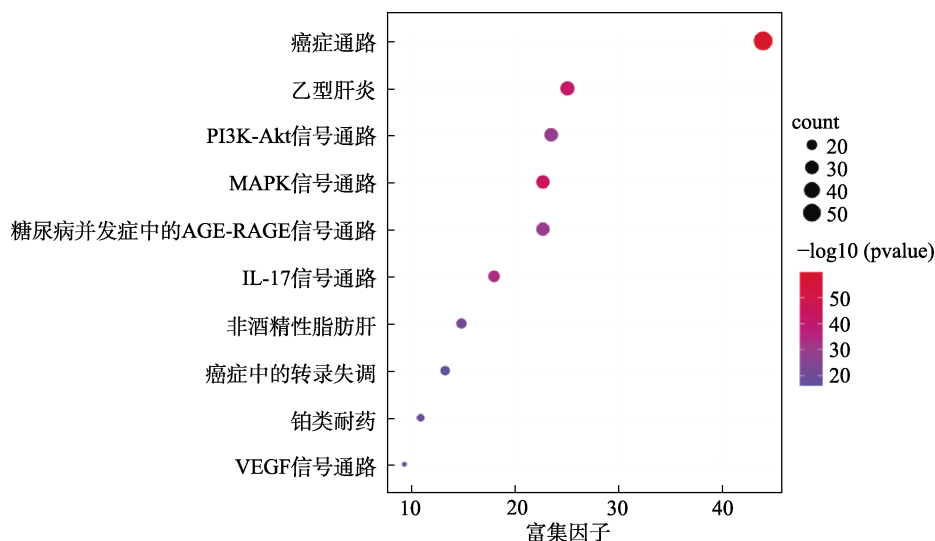


图 5 山楂治疗冠心病靶点 KEGG 富集分析结果

Fig.5 KEGG enrichment analysis results of Crataegi Fructus targets for the treatment of coronary heart disease

注：图中气泡颜色代表富集显著性 ($-\log P$ 值) 的大小；气泡大小代表目标基因集中属于该通路的基因数量。结果选取 $P < 0.05$ 且排名前 10 的通路。

Note: The color of the bubble in the figure represents the size of the enrichment significance ($-\log P$ value); the size of the bubble represents the number of gene belonging to the pathway. The results were selected from the pathways with $P < 0.05$ and ranked in the top 10.

2.6 分子对接验证

选取 degree 值前 10 位的核心靶点与有这 10 个靶点的活性成分进行分子对接验证。筛选得到异鼠李素 (isorhamnetin)、山萘酚 (kaempferol)、槲皮素 (quercetin) 3 个活性成分有对应核心靶点，推测这 3 个活性成分可能为山楂治疗 CHD 的关键药效成分。在分子对接中，亲和能值越低表示化合物与靶点蛋白结合更好，本研究筛选亲

和能 ≤ -7 的成分与靶点作为研究对象，由表 2 可知，异鼠李素、山萘酚和槲皮素均能与 MAPK8 靶点结合，且亲和能最低，表明 MAPK8 靶点可能为其关键靶点，见图 7。其中槲皮素与 MAPK8 靶点结合的亲和能为 -7.98 ，小于异鼠李素和山萘酚，槲皮素与 MAPK1 亦能较好的结合，表明槲皮素更易与靶点 MAPK8、MAPK1 靶点结合。此外异鼠李素与 RELA 靶点结合的亲和能为 -7.19 ，也具有较好的结合活性。

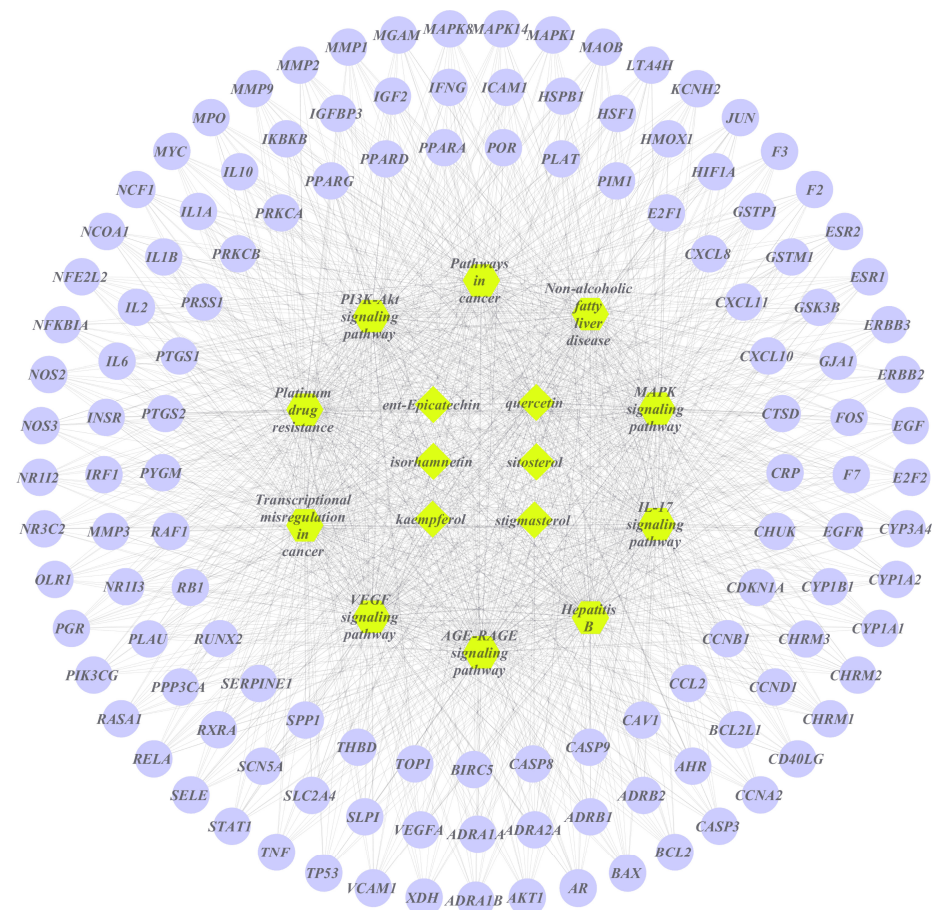
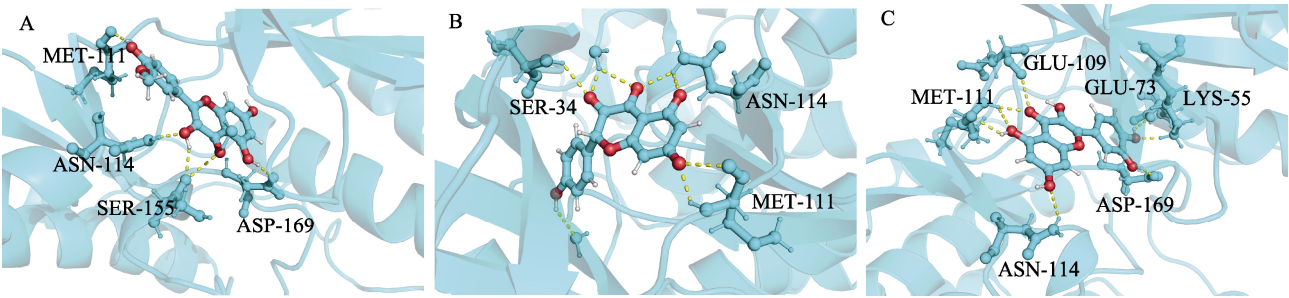


图 6 山楂治疗冠心病的成分-靶点-信号通路

Fig.6 Crataegi Fructus in the treatment of coronary heart disease components-target-signal pathway
注：黄色代表山楂活性成分；紫色代表潜在靶点；绿色代表信号通路。
Note: Yellow represents active ingredients of Crataegi Fructus; purple represents potential targets; green represents signaling pathway

表 2 山楂关键成分与对应核心靶点作用情况

Table 2 The interaction of key components of Crataegi Fructus with corresponding core targets		亲和能/(kcal/mol)									
核心靶点	关键活成分	JUN	AKT1	TNF	MAPK1	TP53	RELA	IL6	MAPK8	MAPK14	EGFR
	异鼠李素 (isorhamnetin)	-6.09	-5.62	-4.29	-6.90	-5.19	-7.19	-5.33	-7.72	-5.55	-5.13
	山萘酚 (kaempferol)	-4.81	-6.07	-3.64	-5.26	-6.50	-4.61	-4.22	-7.40	-4.54	-3.50
	槲皮素 (quercetin)	-6.01	-5.87	-4.17	-7.60	-5.59	-6.97	-5.31	-7.98	-6.08	-6.10



注：A, 异鼠李素 (isorhamnetin) 与 MAPK8; B, 山萘酚 (kaempferol) 与 MAPK8; C, 槲皮素 (quercetin) 与 MAPK8
Note: A, isorhamnetin and MAPK8; B, kaempferol and MAPK8; C, quercetin and MAPK8

图 7 核心化合物与关键靶点分子对接图

Fig.7 Molecular docking diagram of core compounds and key target molecules

3 讨论

心血管疾病已成为严重的全球公共卫生问题,其发病率和死亡率居世界首位。CHD 是最常见的心血管疾病,面对如此严峻的形势,开发治疗 CHD 的药物已成为当务之急。CHD 在中医中多记载为“胸痹”范畴,与痰浊痹阻,气滞血瘀等相关。现代医学认为高脂血症、高血压、糖尿病等是其常见病因,可见糖脂代谢与 CHD 密切相关^[10]。中药山楂既擅长治油腻食积,又擅长活性散瘀,现代药理学研究表明山楂具有调节糖脂代谢的功效。因此,本文在中医理论的指导下,针对传统的药食同源中药山楂展开研究,为山楂治疗 CHD 的作用机制研究提供理论基础。

通过 TCMS 筛选出山楂活性成分为:谷甾醇(sitosterol)、山萘酚(kaempferol)、豆甾醇(stigmasterol)、槲皮素(quercetin)、表儿茶素(ent-Epicatechin)、异鼠李素(isorhamnetin)。将山楂活性成分靶点与 CHD 靶点进行交集,得到 140 个共同靶点,提示了山楂治疗 CHD 的潜在作用。对共同靶点进一步拓扑分析,取 degree 值前 10 的靶点为 JUN、AKT1、TNF、MAPK1、TP53、RELA、IL6、MAPK8、MAPK14、EGFR,推测这些靶点可能是治疗 CHD 的核心靶点。同时 KEGG 富集分析结果表明,癌症通路(Pathways in cancer)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、乙肝(Hepatitis B)、MAPK 信号通路(MAPK signaling pathway)、非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease)、NF- κ B 信号通路(NF-kappa B signaling pathway)、VEGF 信号通路(VEGF signaling pathway)等可能是山楂治疗 CHD 的关键通路。

为验证网络药理学预测的准确性,选取主要活性成分与核心靶点进行分子对接,其结果表明异鼠李素(isorhamnetin)、山萘酚(kaempferol)、槲皮素(quercetin) 3 个活性化合物与核心靶点 MAPK8、MAPK1、RELA 均表现出良好的亲和作用,体现了中药多成分多靶点的特性。MAPKs 家族是调控炎症基因表达的一类重要蛋白,

MAPK8 (mitogen-activated protein kinase 8) 又被称为 c-Jun 氨基末端激酶 1 (cJun N-terminal kinase 1, JNK1), 可通过级联反应将细胞外信号传递到细胞及核内,激活转录因子调控基因表达^[11]。研究表明通过抑制 p38 MAPK 轴可降低 CHD 中内皮细胞的炎症反应、氧化应激、细胞凋亡,进而治疗 CHD^[12]。MAPK1 (mitogen-activated protein kinase 1) 基因,也被称为 ERK2 基因,其参与增殖、分化、转录调节等多种细胞进程, MAPK1 基因遗传多态性可能影响 CHD 的脂代谢和凝血功能,参与 CHD 的炎症反应^[13]。RELA 又名 p65, 是 NF- κ B 信号通路的重要成员^[14]。在大鼠模型中 ac-p65 和 NF- κ B 信号通路相关蛋白水平的降低,可缓解其 CHD 症状^[15]。

槲皮素在体外具有全身和冠状动脉血管舒张作用,并在多个高血压模型大鼠中降低血压,研究表明槲皮素的摄入与较低的 CHD 死亡率有关。槲皮素能抑制 MAPK 通路上 JNK、p38 的磷酸化,在急性冠脉综合征模型大鼠中,过表达 miR-330 通过 WNT 信号通路靶向 MAPK8,抑制动脉粥样硬化斑块的形成,同时促进血管内皮细胞增殖^[16]。槲皮素可通过调控 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路,减轻炎症,保护糖尿病大鼠的肾脏,缓解糖尿病^[17]。这些研究支持了本文的结论。现代药理学研究表明槲皮素还可通过阻断 HUVECs 中 NF- κ B 和 AP-1 信号通路抑制 TNF- α 诱导的细胞凋亡和炎症反应,通过产生 H₂O₂ 激活冠状动脉中的 BKCa 电流促进冠脉的舒张^[18-19]。本研究未见这些通路上的靶点,也是我们后期需要继续探究的方向。

槲皮素可以经甲基化生成异鼠李素^[20]。异鼠李素通过阻断 HUVECs 中 NF- κ B 和 AP-1 信号通路抑制 TNF- α 诱导的细胞凋亡和炎症反应,这可能是其治疗 CHD 的潜在机制之一^[21]。异鼠李素通过调控 H9c2 心肌细胞自噬及凋亡通路蛋白表达减轻心肌损伤,通过调节 AKT-FOXO1 信号通路有效改善胰岛素抵抗 Hepg2 细胞^[22-23]。但文献报道中未见异鼠李素与 MAPK8 靶点的直接研究结果,笔者推测异鼠李素在 MAPK 通路上,更多的是作为槲皮素的代谢产物,参与 CHD 的治疗。

山萘酚具抗氧化、抗炎、抗凋亡作用,其摄入与较低的心血管风险呈线性相关^[24]。山萘酚通过抑制 ASK1/MAPK 信号通路和调节氧化应激,减轻主动脉条带化引起的心肌肥厚,心肌功能改善^[25],还可降低 AGE-RAGE/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)诱导的氧化应激和炎症,减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤^[26]。此外,研究表明其可降低细胞内活性氧水平,抗氧化应激,保护心肌细胞,其作用机制与下调 Nox4、p67phox、p47phox 的表达水平相关^[27]。

综上所述,借助网络药理学手段探究了山楂治疗 CHD 的核心活性成分、关键靶点,通过分子对接技术验证了其可靠性;初步揭示了山楂主要通过异鼠李素、山萘酚、槲皮素,影响 MAPK8、MAPK1、RELA 等关键靶点,调节 MAPK 信号通路从而治疗预防 CHD。本研究结果为山楂治疗 CHD 的临床应用提供了理论支持,为 CHD 治疗机制研究提供了方向。

参考文献:

- [1] 徐茜,吴海磊,孙涛,等.《世界卫生统计 2020》监测与健康相关的可持续发展目标(选译)[J]. 口岸卫生控制, 2021, 26(3): 17-18.
XU Q, WU H L, SUN T, et al. World health statistics 2020 sustainable development goals related to monitoring health[J]. Port health control, 2021, 26(3): 17-18.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(3): 209-218.
The writing committee of the report on cardiovascular health and diseases in China. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2020[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2021, 26(3): 209-218.
- [3] KARACAN I, SENNAROGLU B, VAYVAY O. Analysis of life expectancy across countries using a decision tree[J]. East Mediterr Health J, 2020, (26): 143-151.
- [4] 陈彬涌,杨德钱.杨德钱用山楂治疗慢性稳定性心绞痛经验[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(5): 883-884.
CHEN B Y, YANG D Q. Yang Deqian's experience in treating chronic stable angina pectoris with hawthorn[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Medicine, 2021, 37(5): 883-884.
- [5] 刘贵京,张华云,高红旗,等.山楂对冠心病同型半胱氨酸血症的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2002, (11): 21+37.
LIU G J, ZHANG H Y, GAO H Q, et al. Effects of Hawthorn fruit on hyper homocysteinemia in patients with coronary artery disease[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2002, (11): 21+37.
- [6] 王文会,赵华云,陈伟强,等.山楂消脂胶囊对非急性期冠心病痰瘀证患者超敏 C 反应蛋白及基质金属蛋白酶的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(1): 13-15.
WANG W H, ZHAO H Y, CHEN W Q, et al. Effect of Shanzha Xiaozhi capsule on high-sensitivity c-reactive protein and matrix metalloproteinases in patients with non-acute phase coronary heart disease of phlegm and blood stasis syndrome[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine Information, 2012, 19(1): 13-15.
- [7] 赵华云,王文会,陈伟强,等.山楂消脂胶囊对冠心病患者颈动脉 IMT 和心脑血管事件发生率的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(2): 132-134.
ZHAO H Y, WANG W H, CHEN W Q, et al. Effect of Shanzha Xiaozhi capsule on intima-media thickness of carotid artery and cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease[J]. Journal of Integrative Medicine and Cardiovascular Diseases, 2014, 12(2): 132-134.
- [8] 洪建康,侯晓亮,陈浩生,等.山楂消脂胶囊治疗冠心病不稳定型心绞痛合并高脂血症 38 例[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(1): 42-43.
HONG J K, HOU X L, CHEN H S, et al. Treatment of 38 cases of unstable angina combined with hyperlipidemia in coronary artery disease with Crataegi Fructus anti-lipid capsules[J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 33(1): 42-43.
- [9] 王文会,赵华云,陈伟强,等.山楂消脂胶囊治疗非急性期 CHD 痰瘀证 56 例临床研究[J]. 中药材, 2012, 35(1): 164-167.
WANG W H, ZHAO H Y, CHEN W Q, et al. Clinical study of 56 cases of phlegm-stasis evidence in non-acute CHD treated with Crataegi Fructus Anti-fat capsule[J]. Chinese herbal medicine, 2012, 35(1): 164-167.
- [10] 高涛,薛一涛.冠心病危险因素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.
GAO T, XUE Y T. Advances in the study of Chinese medicine etiology and pathogenesis of risk factors for coronary heart disease[J]. Journal of Integrative Medicine and Cardiovascular Diseases, 2019, 17(22): 3521-3524.
- [11] LEMCHE E. Early life stress and epigenetics in late-onset alzheimer's dementia: a systematic review[J]. Curr Genomics, 2018, 19(7): 522-602.
- [12] ZHOU T, LI S N, YANG L H, et al. NOX4microRNA-363-3p reduces endothelial cell inflammatory responses in coronary heart disease via inactivation of the -dependent p38 MAPK axis[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(8): 11061-11082.
- [13] 陈昭霞. MAPK 信号通路 MAPK1 和 PRKCA 基因多态性与缺血性脑卒中和冠心病的关联研究[D]. 广西医科大学, 2019.
CHEN Z X. Association of MAPK signaling pathway MAPK1

- and PRKCA gene polymorphisms with ischemic stroke and coronary artery disease[D]. Guangxi Medical University, 2019.
- [14] KHARE V, TABASSUM S, CHATTERJEE U, et al. RNA helicase p68 deploys β -catenin in regulating RelA/p65 gene expression: implications in colon cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 330.
- [15] DU S, SHEN S X, DING S K, et al. Suppression of microRNA-323-3p restrains vascular endothelial cell apoptosis via promoting sirutin-1 expression in coronary heart disease[J]. Life Sci, 2021, 270: 119065.
- [16] 司天雷. DHA 与槲皮素的抗炎作用及其对 NF κ B、MAPK 信号通路影响的研究[D]. 华中农业大学, 2015.
- SI T L. Study on the anti-inflammatory effects of DHA and quercetin and their effects on NF κ B and MAPK signaling pathways[D]. Huazhong Agricultural University, 2015.
- [17] 王兴红, 郑亚萍, 孙曼利, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏 p38MAPK/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 79-82.
- WANG X H, ZHENG Y P, SUN M L, et al. Experimental study on influence of quercetin on kidney p38MAPK /NF- κ B signaling pathway in diabetic rats[J]. Chinese Pharmacology and Clinical, 2016, 32(1): 79-82.
- [18] CHEN T, ZHANG X D, ZHU G L, et al. Quercetin inhibits TNF- α induced HUVECs apoptosis and inflammation via downregulating NF- κ B and AP-1 signaling pathway *in vitro*[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(38): e22241.
- [19] COGOLLUDO A, FRAZZIANO G, BRIONES A M, et al. The dietary flavonoid quercetin activates BKCa currents in coronary arteries via production of H₂O₂. Role in vasodilatation[J]. Cardiovasc Res, 2007, 73(2): 424-431.
- [20] 高蔚娜, 边祥雨, 金秀, 等. 槲皮素及其甲基化产物对大鼠肝细胞 DNMTs 蛋白表达与活性影响的研究[J]. 营养学报, 2020, 42(3): 275-280.
- GAO W N, BIAN X Y, JIN X, et al. Effects of quercetin and its methylation products on protein expressions and activity of DNMTs in brl hepatocytes[J]. Journal of Nutrition, 2020, 42(3): 275-280.
- [21] CHEN T L, ZHU G L, WANG J A, et al. Protective effects of isorhamnetin on apoptosis and inflammation in TNF- α -induced HUVECs injury[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 2311-2320.
- [22] 巩亮, 胡威, 王晓春, 等. 异鼠李素对多柔比星诱导的心肌细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4): 385-388.
- GONG L, HU W, WANG X C, et al. Effects of isoramin on autophagy and apoptosis of cardiomyocytes induced by doxorubicin[J]. Chin Jof Clin Pharmacol, 2021, 37(4): 385-388.
- [23] 包桥桥, 李梦茹, 黄榕, 等. 异鼠李素调控 AKT-FOXO1 通路改善胰岛素抵抗 HepG2 细胞糖代谢作用机制[J]. 食品工业科技, 2020, 41(23): 320-324.
- BAO Q Q, LI M R, HUANG R, et al. The mechanism of isorhamnetin regulating AKT-FOXO1 pathways on improve the insulin resistance model of HepG2 cells[J]. Food Industry Science and Technology, 2020, 41(23): 320-324.
- [24] MICEK A, GODOS J, Del R D, et al. Dietary flavonoids and cardiovascular disease: a comprehensive dose-response meta-analysis[J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(6): e2001019.
- [25] FENG H, CAO J L, ZHANG G Y, et al. Kaempferol attenuates cardiac hypertrophy via regulation of ASK1/MAPK signaling pathway and oxidative stress[J]. Planta Med, 2017, 83(10): 837-845.
- [26] SUCHAL K, MALIK S, KHAN S I, et al. Molecular pathways involved in the amelioration of myocardial injury in diabetic rats by kaempferol[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 1001-1017.
- [27] 于雪. 山萘酚和芒柄花黄素对缺氧条件下 H9c2 心肌细胞内活性氧水平的影响及其机制研究[D]. 北京中医药大学, 2017.
- YU X. Protective effects and molecular mechanisms research of kaempferol and formononetin on H9c2 cells under hypoxia condition by reducing reactive oxygen species[D]. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2017. 罂
- 备注: 本文的彩色图表可从本刊官网 (<http://lspkj.ijournal.cn>)、中国知网、万方、维普、超星等数据库下载获取。