

基于网络药理学探究苓桂术甘汤 治疗慢性心力衰竭的作用机制*

朱梓铭^{1,2} 张因彪³ 郑景辉¹ 宁桂兰¹

[摘要] 目的:探讨苓桂术甘汤功效物质基础及对慢性心力衰竭的作用机制。方法:根据药物 ADME 特性,借助 TCMSp 平台遴选苓桂术甘汤中的活性成分和作用靶点,构建成分-靶点网络;基于 TTD、Genecards 数据库遴选慢性心力衰竭相关的靶点,结合 String 数据库构建成分靶点-疾病靶点蛋白互作全局网络,并通过生物信息学手段对重叠靶点进行 GO 注释及通路分析。结果:本研究共获得 50 个活性成分,对应 76 个靶点,包括与慢性心力衰竭相关的 20 个重叠靶点;共富集出 38 个 GO 注释条目,经 Bonferroni 校正 P 值均 < 0.01,经 Kappa 算法分为类固醇激素受体激活、调节心率、调控血压、负调节血压 4 大类别;获得 13 条信号通路,经 Bonferroni 校正 P 值均 < 0.05,经 Kappa 算法分为单胺类 G 蛋白偶联受体、一氧化氮的调节作用、核受体、叶酸代谢 4 大类别。结论:本研究结果初步预测了苓桂术甘汤对慢性心力衰竭的基本药理基础及功效机制,与现代临床用药规律契合,为下一步深入验证奠定了良好理论基础。

[关键词] 网络药理;苓桂术甘汤;慢性心力衰竭;作用机制

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.02.014

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A

An exploration of therapeutic mechanism of Ling-Gui-Zhu-Gan decoction in chronic heart failure based on network pharmacology

ZHU Ziming^{1,2} ZHANG Yinbiao³ ZHENG Jinghui¹ NING Guilan¹

(¹Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, 530011, China; ²Guangxi University of Chinese Medicine; ³The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine)

Corresponding author: ZHENG Jinghui, E-mail: jinghuizheng@yeah.net

Abstract Objective: To investigate the efficacy and compatibility mechanism of Ling-Gui-Zhu-Gan decoction treatment in Chronic Heart Failure (CHF). **Method:** We selected active ingredients according to drugs' ADME parameters and found the related targets by searching in TCMSp. Meanwhile we built the component-target network and selected chronic heart failure related genes from TTD and Genecards Databases. We constructed component target-disease target protein-protein interaction network searched in String Database and used bioinformatics method to annotate the 20 overlap targets and analyze their enrichment results of GO and pathway. **Result:** The 50 active ingredients, 76 corresponding target, including 20 CHF related targets were screened out. A total of 38 GO-terms were enriched, all P value < 0.01 (Bonferroni-adjusted). According to kappa algorithm, a total of 4 groups enriched; steroid hormone receptor activity, regulation of heart rate, regulation of blood pressure, negative regulation of blood pressure. A total of 13 pathway-terms were enriched, all P value < 0.05 (Bonferroni-adjusted). According to kappa algorithm, a total of 4 groups enriched; Monoamine GPCRs, Effects of Nitric Oxide, Nuclear Receptors, Folate Metabolism. **Conclusion:** The result of the study preliminarily verifies the basic pharmacological effects of Ling-Gui-Zhu-Gan decoction and its chronic heart failure related mechanisms.

Key words network pharmacology; Ling-Gui-Zhu-Gan decoction; chronic heart failure; mechanism

苓桂术甘汤(Ling-Gui-Zhu-Gan decoction)为《伤寒论》名方,该方具有温阳健脾、振奋心阳、化气

行水、宁心安神的功效。现代学者多用原方加减治疗慢性心力衰竭(心衰)、扩张型心肌病、冠心病、肺源性心脏病等疾病以及该疾病出现的心悸、喘息、水饮等并发症,效果显著。现代研究证实苓桂术甘汤具备改善心功能、调节血流动力学、改善心室重构、减缓心肌缺血损伤、抑制神经内分泌及细胞因子的效果^[1-3]。目前对于该方复杂成分作用途径

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81660776);广西自然科学基金项目(No:2016JJA140115);广西科学研究与技术开发计划项目(No:桂科攻 1598012-55)

¹ 广西中医药大学附属瑞康医院(南宁,530011)

² 广西中医药大学

³ 广西中医药大学第一附属医院

通信作者:郑景辉, E-mail: jinghuizheng@yeah.net

及靶点机制还有待更全面深入的探究。网络药理学作为近些年出现的一门新兴学科,融合了系统生物学、多向药理学、计算生物学、网络分析等多学科的技术和内容,将生物学网络与药物作用网络整合,探究疾病及药物的相互作用机理,与复杂疾病的治疗理念相吻合^[4],已被广泛用于中药潜在活性成分和作用靶点的预测及中药作用机制的阐述。本研究基于网络药理学手段,结合文献调研、数据挖掘、统计推断、生物信息学等方法,构建苓桂术甘汤与慢性心衰相互作用的药物与生物分子复杂关系网络,发掘药物作用靶点及药物与内源性蛋白及生物通路的作用关系,从而合理预测和科学推断有效物质成分的作用靶点及其调控的生物学过程和机制,力求更全面深入揭示苓桂术甘汤的药效物质基础和慢性心衰的疗效机制。

1 对象与方法

1.1 材料

数据库和软件主要包括:TCMSP(<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmssp.php>)、Pubchem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、DrugBank(<https://www.drugbank.ca/releases/latest>)、TTD(<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)、Pubchem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、UniProt(<http://www.uniprot.org/>)、GeneCards(<http://www.genecards.org/>)、String(<http://string-db.org/>)、KEGG(<http://www.kegg.jp/>)、Wikipathways(<https://www.wikipathways.org/index.php/WikiPathways>)、Reactome(<https://reactome.org/>)、Venny2.1(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)、Cytoscape 3.4.0 软件和 ClueGO 及 Network Analyzer 插件。

1.2 苓桂白术甘汤活性化合物遴选及分子数据库的构建

本课题构建苓桂白术甘汤数据库采用的实验数据引自西北农林科技大学王永华教授开发的 TCMSP 数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/>),该数据库共收集了《中华人民共和国药典》(2010 版)记载的 499 味中药材,包含了 12 144 种化学成分。另外,依据药物 ADME(吸收、分布、代谢及排泄)特性,采用 TCMSP 平台中口服利用率(OBioavail, OB)和类药性(drug-likeness, DL)作为筛选指标,本研究制定该方中茯苓、桂枝、白术筛选阈值均为 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$,甘草为 $OB \geq 60\%$, $DL \geq 0.18$,将初筛结果再次通过 Pubchem 数据库查阅比对,最终确认唯一有效活性化合物数据集。

1.3 苓桂白术甘汤潜在作用靶点的预测

基于 TCMSP 平台研发的计算机打靶技术,进一步预测化合物潜在的靶点,经 DrugBank 数据库

将化合物分子结构与测出的靶点进行再次确认,录入 UniProt 数据库中检索,选择物种为“Homo sapiens”,剔除重复、非人源与不规范的靶点,经检索和转化操作最终得到苓桂术甘汤活性成分的基因靶点(Gene symbol)。

1.4 慢性心衰相关靶点数据构建

本研究基于 TTD 及 Genecards 数据库综合遴选慢性心衰相关靶点。TTD 数据库提供了已知或正在探索的可作为治疗的蛋白质靶点和核苷酸靶点的信息;Genecards 数据库是构建基因与疾病的相关度排序,该数据库提供 GiftS 算法^[5]。根据 Relevance score 可在特定疾病对应的众多靶点中进一步筛选相关度更高的靶点从而减少冗余^[6],经两大数据库挖掘共同构建慢性心衰靶点数据库。利用 Venny 分析工具,将两者与苓桂术甘汤潜在靶点进行比对分析。

1.5 苓桂术甘汤与慢性心衰蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)全局网络的构建

将慢性心衰相关靶点与苓桂术甘汤潜在靶点导入 String 蛋白质互作数据库,进行 PPI 分析,将全节点关系信息导出并利用 Cytoscape 3.4.0 构建靶点-靶点 PPI 网络。使重叠靶点置于不同数据库来源的慢性心衰靶点与苓桂术甘汤潜在靶点的 PPI 立体全关系网络中,借助 Network Analyzer 进行拓扑参数特性分析。

1.6 生物信息学 GO 分析及信号通路富集分析

利用 Cytoscape 中 ClueGO 插件,进行 GO 的生物学过程(Biological Process, BP)、细胞组成(Cellular Component, CC)、分子功能(Molecular Function, MF)功能富集分析;同时通路分析也采用 ClueGO 关联 KEGG、Wikipathways、Reactome 数据库中的信号通路及代谢网络,综合预测苓桂术甘汤与慢性心衰关键靶点的生物学特性及调控通路。

1.7 网络靶点特性分析

运用 Cytoscape 3.4.0 软件中插件 Network Analyzer 计算网络的拓扑参数。网络中节点(node)之间如存在调控作用关系则以边(edge)相连。本研究基于几大参数:平均最短路径(Average Shortest Path Length, ASPL)、介数中心性(Betweenness Centrality, BC)、中心接近度(Closeness Centrality, CC)、聚类系数(Clustering Coefficient, CC)、连通度(Degree)评估节点在全网络中的关键性。

2 结果

2.1 药物化合物信息

根据 OB 与 DL 阈值,剔除重复化合物与缺少靶点预测数据的化合物,并结合多方数据库确认,最终共得出 50 个活性成分,其中茯苓 15 个,桂枝 5

个,白术 7 个,甘草 23 个。见表 1。

2.2 化合物靶点关系网络构建

对 50 个化合物进一步预测,初步获得 766 个靶点,将相同的靶点进行归一,结合 Uniprot 数据库确认并转换,最终共得到 76 个靶点。化合物包括: β -谷甾醇(beta-sitosterol)、高丽槐素(Maackiain)、刺芒柄花素(formononetin)、常春藤皂苷元(hederagenin)、维斯体素(Vestitol)、甲氧基菜豆素(1-Methoxyphaseollidin)、刺果甘草查尔酮(Glypallichalcone)、北美甘草醇乙(Glepidotin B)等;作用靶点包括:AR、ESR1、PTGS2、PPARG、NOS2 等。利用 Cytoscape 对上述数据集构建化合物靶点关系网络,如图 2,并将关系网络中节点详细信息列出,如表 2(仅列出化合物与靶点 Degree 最高的前 10 项)。

2.3 慢性心衰相关靶点数据构建及比对分析

以“Chronic Heart Failure”为关键词在 TTD 数据库中查询,发现慢性心衰的实验及临床试验的

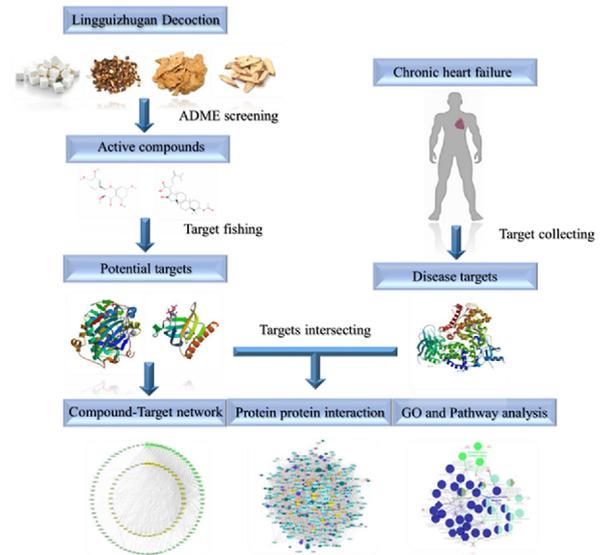


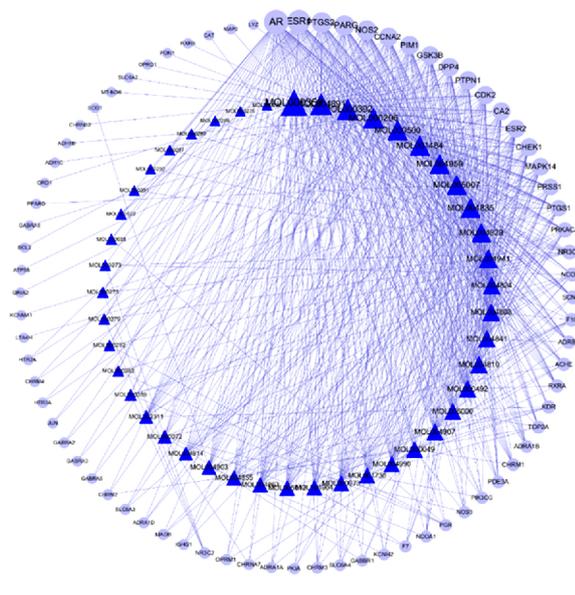
图 1 网络药理学探究苓桂术甘汤治疗慢性心衰技术路线

Figure 1 The workflow for the network pharmacology approach in LGZGD treatment of CHF

表 1 化合物分子详细信息
Table 1 Compound molecular details

MOL ID	Molecule Name	OB%	DL	Herb
MOL000273	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	30.93	0.81	茯苓
MOL000275	trametenolic acid	38.71	0.80	茯苓
MOL000276	7,9(11)-dehydropachymic acid	35.11	0.81	茯苓
MOL000279	Cerevisterol	37.96	0.77	茯苓
MOL000280	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropylhex-5-enoic acid	31.07	0.82	茯苓
MOL000282	ergosta-7,22E-dien-3beta-ol	43.51	0.72	茯苓
MOL000283	Ergosterol peroxide	40.36	0.81	茯苓
MOL000285	(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-hydroxy-3-keto-4,4,10,13,14-pentamethyl-1,2,5,6,12,15,16,17-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropylhex-5-enoic acid	38.26	0.82	茯苓
MOL000287	3beta-Hydroxy-24-methylene-8-lanostene-21-oic acid	38.70	0.81	茯苓
MOL000289	pachymic acid	33.63	0.81	茯苓
MOL000290	Poricoic acid A	30.61	0.76	茯苓
MOL000291	Poricoic acid B	30.52	0.75	茯苓
MOL000292	poricoic acid C	38.15	0.75	茯苓
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75	茯苓
MOL000300	dehydroeburicoic acid	44.17	0.83	茯苓
MOL000073	ent-Epicatechin	48.96	0.24	桂枝
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	桂枝
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	桂枝
MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	桂枝
MOL001736	(-)-taxifolin	60.51	0.27	桂枝
MOL000020	12-senecieryl-2E,8E,10E-atractylentriol	62.40	0.22	白术
MOL000021	14-acetyl-12-senecieryl-2E,8E,10E-atractylentriol	60.31	0.31	白术
MOL000022	14-acetyl-12-senecieryl-2E,8Z,10E-atractylentriol	63.37	0.30	白术

MOL000028	α -Amyrin	39.51	0.76	白术
MOL000033	(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	36.23	0.78	白术
MOL000049	3 β -acetoxyatractylone	54.07	0.22	白术
MOL000072	8 β -ethoxy atractylenolide III	35.95	0.21	白术
MOL000392	formononetin	69.67	0.21	甘草
MOL000500	Vestitol	74.66	0.21	甘草
MOL001484	Inermine	75.18	0.54	甘草
MOL002311	Glycyrol	90.78	0.67	甘草
MOL004808	glyasperin B	65.22	0.44	甘草
MOL004810	glyasperin F	75.84	0.54	甘草
MOL004824	(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	甘草
MOL004829	Glepidotin B	64.46	0.34	甘草
MOL004835	Glypallichalcone	61.60	0.19	甘草
MOL004841	Licochalcone B	76.76	0.19	甘草
MOL004855	Licoricone	63.58	0.47	甘草
MOL004863	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	66.37	0.41	甘草
MOL004891	shinpterocarpin	80.30	0.73	甘草
MOL004903	liquiritin	65.69	0.74	甘草
MOL004904	licopyranocoumarin	80.36	0.65	甘草
MOL004907	Glyzaglabrin	61.07	0.35	甘草
MOL004914	1,3-dihydroxy-8,9-dimethoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	62.90	0.53	甘草
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18	甘草
MOL004959	1-Methoxyphaseollidin	69.98	0.64	甘草
MOL004990	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin	83.71	0.27	甘草
MOL005000	Gancaonin G	60.44	0.39	甘草
MOL005007	Glyasperins M	72.67	0.59	甘草
MOL005017	Phaseol	78.77	0.58	甘草



浅蓝色圆形:靶点;深蓝色三角形:化合物。

图2 化合物与靶点关系网络

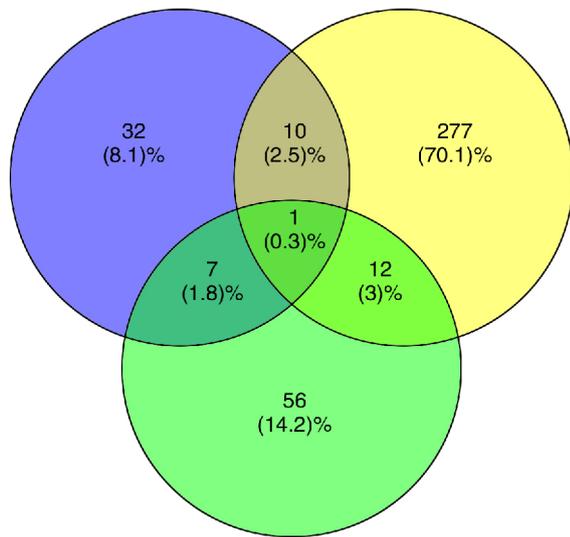
Figure 2 Compound-Target network

药物治疗性靶点有 50 个,与苓桂术甘汤潜在靶点有 8 个重合;同时,以“Chronic Heart Failure”为关键词在 Genecards 数据库初步筛选出 6 709 个候选基因,取 Relevance score 值取相关度最高的前 300 个结果,其中与苓桂术甘汤有 13 个重合靶点。利用合并数据库法共筛选出 395 个慢性心衰高度相关性靶点,与苓桂术甘汤有 20 个重叠靶点,约占 2 个慢性心衰集合总数的 26.32%,如图 3。

2.4 苓桂术甘汤与慢性心衰潜在靶点 PPI 全局网络相关性分析

将苓桂术甘汤靶点与慢性心衰相关靶点导入 String 数据库中,并分析蛋白互作关系,经 Cytoscape 构建蛋白互作关系网络,如图 4。

经 Network Analyzer 分析网络拓扑学属性发现,该 PPI 网络中聚类系数为 0.516,网络异质性为 0.942,平均相邻节点数目 42.138,网络中心度 0.501,孤立节点为 0。网络连通度阈值为 1 至 236,介数中心性为 0 至 0.086。网络中节点的连通度曲线、介数中心性曲线接近于幂律分布,因此该蛋白质相互作用网络近似于无尺度网络^[7]。其中,



绿色圆形: 苓桂术甘汤靶点集合; 蓝色圆形: TTD 数据库慢性心衰靶点集合; 黄色圆形: Genecards 数据库慢性心衰靶点集合。

图 3 苓桂术甘汤与慢性心力衰竭相关靶点韦恩对比图

Figure 3 Wayne graph of correlated targets from LG-ZGD and CHF

20 个重叠靶点是该方与疾病作用的关键分子基础,并在关系网络中体现了较好的连通特性,如表 3。

2.5 生物信息学 GO 分析

利用 Cytoscape 的 ClueGO 插件,将 20 个重叠靶点进行 GO 富集分析,最小与最大基因富集单位分别为 3、8,采用 Bonferroni 校正 P 值, Kappa Score 默认为 0.4。结果共富集出 38 个条目,29 个生物学过程 (Biological Process, BP), 1 个细胞组成

(Cellular Component, CC), 8 个分子功能 (Molecular Function, MF), 经 Bonferroni 校正 P 值均 < 0.01 。根据 Kappa 算法共将 GO 再聚类分为 4 组,分别是类固醇激素受体激活 (steroid hormone receptor activity), 调节心率 (regulation of heart rate), 调控血压 (regulation of blood pressure), 负调节血压 (negative regulation of blood pressure), 根据其注释关系构建靶点-GO 关系网络,如图 5。

2.6 通路富集分析

利用 ClueGO 插件关联的 KEGG pathways, Wikipathways, REACTOME 数据库分析发现, 20 个重叠基因共参与了 13 条通路,经 Bonferroni 校正 P 值均 < 0.05 。根据 Kappa 算法,将条目聚类为 4 组,包括单胺类 G 蛋白偶联受体 (Monoamine GPCRs), 一氧化氮的调节作用 (Effects of Nitric Oxide), 核受体 (Nuclear Receptors), 叶酸代谢 (Folate Metabolism), 进一步构建靶点-通路关系网络,如图 6。

3 讨论

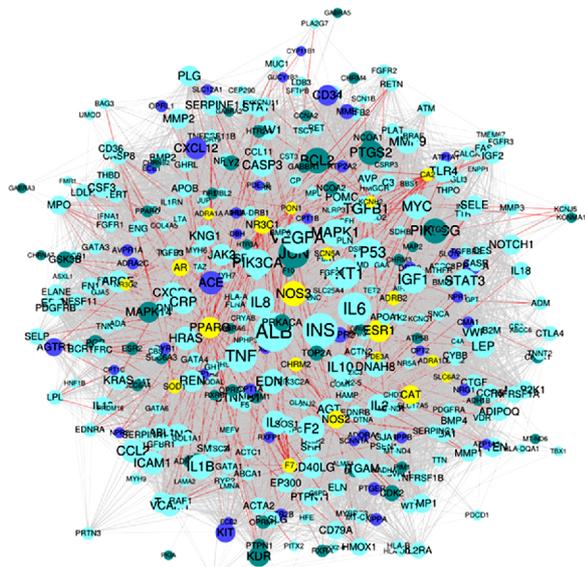
本研究基于网络药理学手段,通过对苓桂术甘汤进行成分、靶点与疾病的生物信息学综合网络构建,探究了该方治疗慢性心衰的整体机制,呈现出中药治疗的多成分、多靶点、整合调节的特点,并进一步通过网络分析揭示出核心作用线路。

在化合物靶点网络中,部分关键化合物分子具有高度的中心性并且应用于心血管领域的研究: β -谷甾醇,大量研究表明 β -谷甾醇已被广泛用于心脏病、高血压、高胆固醇血症等疾病的治疗^[8-9]; 刺芒柄花素能降低血清低密度脂蛋白胆固醇,具有刺激

表 2 化合物-靶点网络拓扑学参数信息

Table 2 Topological parameter information of compound-target network

Category	ID/Name	ASPL	BC	CC	Degree
Compound	MOL000358	1.85	0.21431	0.540541	47
Compound	MOL004891	2.1	0.075103	0.47619	34
Compound	MOL000392	2.133333	0.071783	0.46875	32
Compound	MOL000296	2.116667	0.14608	0.472441	31
Compound	MOL000500	2.166667	0.037773	0.461538	30
Compound	MOL001484	2.183333	0.03449	0.458015	29
Compound	MOL005007	2.2	0.053372	0.454545	28
Compound	MOL004959	2.2	0.02846	0.454545	28
Compound	MOL004835	2.216667	0.042575	0.451128	27
Compound	MOL004829	2.233333	0.02334	0.447761	26
Target	AR	1.691667	0.160388	0.591133	41
Target	ESR1	1.758333	0.086216	0.56872	37
Target	PTGS2	1.891667	0.036241	0.528634	30
Target	PPARG	1.908333	0.033108	0.524017	29
Target	NOS2	2.025	0.022032	0.493827	28
Target	CCNA2	2.075	0.016734	0.481928	25
Target	PIM1	2.091667	0.016106	0.478088	25
Target	CDK2	2.108333	0.014928	0.474308	24
Target	DPP4	1.991667	0.023452	0.502092	24
Target	GSK3B	2.108333	0.014216	0.474308	24



黄色圆形:苓桂术甘汤与慢性心衰重叠靶点;浅蓝色圆形: Genecards 慢性心衰靶点,深蓝色圆形:TTD 慢性心衰靶点,深绿色圆形:苓桂术甘汤靶点。

图 4 苓桂术甘汤靶点与慢性心衰疾病靶点 PPI 关系网络
 Figure 4 PPI network of both LGZGD and CHF targets

血管内皮生长因子诱导血管生成,保护心肌细胞等作用^[10-12];常春藤皂苷元通过抑制 IKK β /NF- κ B 信号通路减少炎症反应的级联,从而改善冠状动脉血液流变学,调节血管内皮不平衡^[13];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,与苓桂术甘汤前期功效的研究结论有一定契合性。

在苓桂术甘汤与慢性心衰的20个重叠靶点的

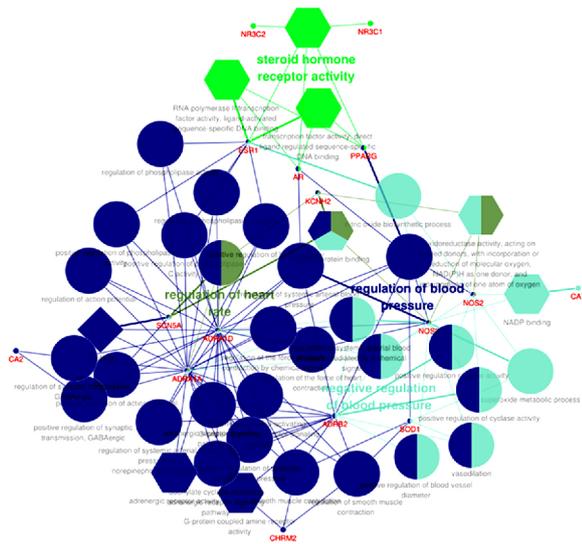
GO 分析及通路网络构建中,共有 38 个显著 GO 功能注释及 25 条信号通路被富集。多个靶点具有相似的生物学过程,并存在多靶点协同作用的特性,如 ADRA1A 与 ADRA1D 均参与心肌收缩力、心率、血压的调节;KCNH2 与 SCN5A 参与了心肌支架蛋白的重建;NOS3 和 NOS2 具备超氧化物代谢、一氧化氮反应及调节动脉血压等功能^[14-15],这些功能可归为类固醇激素受体激活、调节心率、调控血压功能大类,并与心肌细胞代谢、心电活动、血流灌注等显著相关,该作用靶点及其机制已被大量研究验证。另外,参与调节的 25 条通路集中在单胺类 G 蛋白偶联受体、一氧化氮的调节作用、核受体调节、叶酸代谢几大方面。其中,参与一氧化氮的调节通路的靶点包括一氧化氮合酶产生的亚型:内皮型 NOS(NOS3)和诱导型 NOS(NOS2),是该通路的重要靶点,可通过 cGMP 依赖或独立调节下游蛋白的修饰参与调节收缩功能、改善心肌重塑^[16]。通过该靶点介导的通路在心血管疾病发病机制中起着至关重要的作用,并且是糖尿病患者致残和高病死率的机制之一,其中包括 AGE/RAGE 通路,ACE Inhibitor 通路、Endothelin 通路等。目前临床常用的内皮素拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、晚期糖基化终末产物抑制剂等多种治疗心血管病及糖尿病相关心脏病的药物均作用于上述通路^[17-21]。通过初步分析确定苓桂术甘汤的药效机制具有充分物质基础。

综上,经过对苓桂术甘汤与慢性心衰网络药理学和生物信息学分析发现,其作用机制主要为改善心肌细胞代谢、参与心率调节、控制血压调节血管活

表 3 20 个重叠靶点的 PPI 网络拓扑学参数信息

Table 3 Topological parameter information of PPI network with 20 overlapping targets

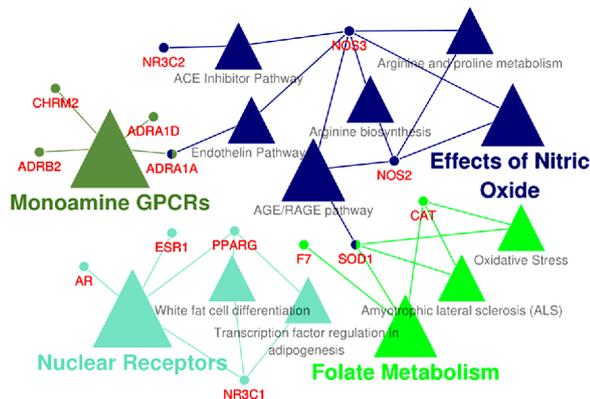
Name	ASPL	BC	CC	CC	Degree
NOS3	1.709512	0.021085	0.584962	0.405586	124
ESR1	1.77635	0.005033	0.562952	0.454638	109
PPARG	1.843188	0.00841	0.542538	0.485701	94
CAT	1.843188	0.007164	0.542538	0.537936	77
NR3C1	1.892031	0.004156	0.528533	0.551334	67
NOS2	1.917738	0.002402	0.521448	0.611189	66
AR	1.92545	0.004956	0.519359	0.568362	60
ADRB2	2.061697	0.002406	0.485037	0.405405	37
F7	2.087404	2.49E-04	0.479064	0.660317	36
CHRM2	2.138817	0.003471	0.467548	0.420168	35
SOD1	2.066838	0.002027	0.483831	0.548387	32
CA2	2.084833	1.98E-04	0.479655	0.713333	25
SCN5A	2.37018	0.001945	0.421909	0.34632	22
PON1	2.169666	5.17E-04	0.4609	0.542857	21
NR3C2	2.14653	4.46E-04	0.465868	0.544118	17
ADRA1A	2.318766	0	0.431264	1	17
ADRA1D	2.318766	0	0.431264	1	17
KCNH2	2.303342	0.001292	0.434152	0.32381	15
SLC6A2	2.575835	4.82E-04	0.388224	0.25	9
PDE3A	2.44473	8.76E-05	0.409043	0.571429	7



小圆点:靶点;圆形:GOBP;菱形:GOCC;六边形:GOMF。

图5 重叠靶点与GO分析关系网络

Figure 5 Target-Pathway network



小圆点:靶点;三角形:信号通路。

图6 重叠靶点与信号通路关系网络

Figure 6 Target-Pathway network

性、改善糖代谢及脂代谢等,并且该机制对冠心病、心肌病、血脂异常等多种心血管疾病及内分泌系统疾病有着多重协同效应,该结果与当前临床应用规律、临床功效及研究结果一致,其中部分作用靶点及分子机制已被多项实验研究验证,并用以临床药物研发。本次研究整体预测了苓桂术甘汤功效的物质基础及作用于慢性心衰的分子机制,并挖掘了多个潜在的治疗靶点,为下一步实验验证奠定了良好理论基础,为进一步揭示其分子机制开辟了方向。

参考文献

- [1] 万宇,李南夷,郝蔷薇. 经方治疗慢性心衰概况[J]. 实用中医内科杂志,2016,30(2):114-117.
- [2] 施慧,许闯,王靓,等. 苓桂术甘汤调节心室重构模型大鼠心肌组织 NF- κ B 信号通路的分子机制研究[J]. 中药材,2017,40(3):680-683.
- [3] 康天济,韩宇博,田苗,等. 苓桂术甘汤对心肌缺血再灌注损伤 SOD,MDA 含量的影响[J]. 中医药信息,

2014(3):53-55.

- [4] 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,2012,10(6):696-703.
- [5] Harel A, Inger A, Stelzer G, et al. GIFtS: annotation landscape analysis with GeneCards[J]. BMC bioinformatics,2009,10(1):348-348.
- [6] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The geneCards suite; from gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. Curr Protoc Bioinformatics,2016,54:130-133.
- [7] Safari-Alghiarloo N, Taghizadeh M, Rezaei-Tavirani M, et al. Protein-protein interaction networks (PPI) and complex diseases[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench,2014,7(1):17-19.
- [8] Saeidnia S, Manayi A, Gohari AR, et al. The Story of Beta-sitosterol-A[J]. Review,2014,32(2):230-233.
- [9] Olaiya CO, Omolekan TO, Esan AM, et al. Renal, Cardiac and Osteo-protective effects of beta-sitosterol glycoside in hypertensive rats[J]. Adv Life Sci Technol, 2015,39(1):13-18.
- [10] Clifton-Bligh P B, Nery ML, Clifton-Bligh RJ, et al. Red clover isoflavones enriched with formononetin lower serum LDL cholesterol-a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Euro J Clin Nutri, 2015,69(1):134-142.
- [11] Cheng Y, Xia Z, Han Y, et al. Plant natural product formononetin protects rat cardiomyocyte H9c2 cells against oxygen glucose deprivation and reoxygenation via inhibiting ROS formation and promoting GSK-3 β phosphorylation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016:2060874.
- [12] Dong Z, Shi Y, Zhao H, et al. Sulphonated formononetin induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor/cAMP response element-binding protein/early growth response 3/vascular cell adhesion molecule 1 and wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Pharmacology,2018,101(1-2):76-85.
- [13] Xing Y, Hu D, Zhang T, et al. Traditional Chinese medicine and vascular disease[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2015,2015:430818.
- [14] 朱科,张军平,李萌. 神经型一氧化氮合酶在冠心病中的研究进展[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(3):207-210.
- [15] 吴纪珍,齐咏,郭亚丽,等. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与静脉血栓栓塞症相关性的荟萃分析[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(5):83-86.
- [16] Tang L, Wang H, Ziolo MT. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure[J]. Pharmacology & Therapeutics,2014,142(3):306-315.
- [17] Fukami K, Yamagishi S, Okuda S. Role of AGEs-RAGE system in cardiovascular disease [J]. Curr Pharm Des,2014,20(14):2395-2402.
- [18] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure [J]. J Cardiac Fail, 2016, 22(9):659-669.
- [19] Ju C, Ye M, Li F. Plasma brain natriuretic peptide, endothelin-1, and matrix metalloproteinase 9 expression and significance in type 2 diabetes mellitus patients with ischemic heart disease[J]. Med Sci Monit,2015,

高海拔地区经导管主动脉瓣置换术的疗效观察*

杨宏波¹ 潘家华¹ 郭涛¹ 张戈军² 唐永研¹ 许虹莉¹ 高建斌¹

[摘要] 目的:评估经导管主动脉瓣置换术(TAVR)在高海拔地区治疗主动脉瓣疾病的效果。方法:入选2018-09-2019-09长期生活在高海拔地区的重度主动脉瓣狭窄或主动脉瓣关闭不全的7例患者,均进行经导管主动脉瓣置换术。术后观察主动脉瓣跨瓣压差及反流情况,门诊超声心动图随访,分析疗效和并发症经验。结果:7例患者中4例经股动脉途径,3例经心尖途径。术后左室舒张末期内径、左室射血分数、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)均较术前明显变化($P<0.05$);4例主动脉狭窄患者术前跨瓣压差(92.45 ± 15.96) mmHg($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$),术后即刻导管测跨瓣压差(49.25 ± 1.5) mmHg($P<0.05$);主动脉瓣关闭不全患者术后即刻变为无或微量反流。术后发生Ⅲ度房室传导阻滞2例,发生肺部严重感染3例。结论:高海拔地区TAVR安全有效,但术后并发症不同于平原地区,需严格筛选患者和掌握适应证减少并发症发生。

[关键词] 经导管主动脉瓣置换术;高海拔

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.02.015

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A

Effect of transcatheter aortic valve replacement in high altitude area

YANG Hongbo¹ PAN Jianhua¹ GUO Tao¹ ZHANG Gejun²
TANG Yongyan¹ XU Hongli¹ GAO Jianbin¹

(¹Heart Center, Fuwai Yunnan Cardiovascular Hospital, Kunming, 650032, China; ²National Center for Cardiovascular Disease, Beijing Fuwai Hospital)

Corresponding author: PAN Jianhua, E-mail: 54825272@qq.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of transcatheter aortic valve replacement (TAVR) in treating aortic valve disease at high altitude. **Method:** From September 2018 to September 2019 7 patients with severe aorta who lived in high altitude for a long time were selected for transcatheter aortic valve replacement. We observed the aortic valve cross-valve pressure difference and reflux conditions, outpatient echocardiography. **Result:** There were 4 patients used the femoral artery pathway, and 3 patients used the cardiac apex pathway. Left ventricular diastolic end-stage inner diameter, left ventricular ejection fraction, and NT-proBNP were significantly different than those before surgery ($P<0.05$). Preoperative cross-valve pressure difference (92.45 ± 15.96) mmHg was observed in 4 patients with aortic stenosis, and transvalve pressure difference (49.25 ± 1.5) mmHg ($P<0.05$) was measured immediately after surgery. In patients with aortic valve insufficiency, there is no or a small amount of regurgitation immediately after surgery. There were 2 cases of III degree atrial chamber block occurred after surgery and 3 cases of severe lung infection occurred. **Conclusion:** TAVR is safe and effective at high altitudes, but postoperative complications are different from those in plain areas. Strict screening of patients and mastery of fitness can reduce complications.

Key words transcatheter aortic valve replacement; high altitude

随着老年社会的来临,退行性主动脉瓣病变越来越多,至少7%的65岁以上老年人患有主动脉瓣变;出现症状的患者,如果不及时进行换瓣手术,2年死亡率高达50%^[1]。但是EuroScore评分及

STS评分外科手术中高危的患者,许多未接受换瓣治疗。Anderson等^[2]在1992年首先报道了在动物实验中的经导管主动脉瓣膜置入(TAVR),2002年Cribier教授等^[3]首次在人体行TAVR获得成功,开启了主动脉瓣经导管置换时代,到目前为止欧美发达国家已完成超过35万例治疗,我国复旦大学中山医院2010年完成国内首例TAVR手术,目前已有数十个中心完成了超过1000例TAVR

*基金项目:云南省重大科技专项(No:2018ZF017)

¹云南省阜外心血管病医院结构性心脏病中心(昆明,650032)

²国家心血管病中心北京阜外医院
通信作者:潘家华, E-mail: 54825272@qq.com

21(10):2094-2096.

[20] De Zeeuw D, Coll B, Andress D, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(5):1083-1093.

[21] 陈海荣,潘碧云,李名兰,等. 高血压患者血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性水平与降压效果的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(9):875-879.

(收稿日期:2018-07-20)