

基于数据挖掘和网络药理学的颈动脉粥样硬化用药规律及作用机制研究

任星¹, 杨静^{1,2}, 张菡桐¹, 李睿¹, 高蕊¹(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

摘要: **目的** 利用数据挖掘及网络药理学方法探讨中医药治疗颈动脉粥样硬化(Carotid atherosclerosis, CAS)的用药规律和作用机制。**方法** 收集中国知识资源总库(CNKI)中关于中医药治疗 CAS 的相关文献, 借助中医传承辅助平台 V2.5 挖掘用药规律, 获得核心药物配伍及新组方。通过“中药系统药理学分析平台”(TCMSP)、genecards 数据库获得核心药物配伍组治疗 CAS 的主要靶点, 再运用 Cytoscape 软件中的 Cluego 插件对主要靶点进行 KEGG 通路富集分析。揭示核心药物配伍治疗 CAS 的潜在作用通路。**结果** 在 CNKI 中共筛选出 47 首处方, 挖掘出 14 个核心药物配伍及 7 首新处方, 赤芍、川芎、当归和红花作为核心药物配伍组, 在治疗 CAS 中主要通过 IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路等炎症通路以及血管内皮生长因子信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化等通路起作用。**结论** 中药治疗 CAS 以行气活血化瘀为主, 核心药物配伍组治疗 CAS 的作用机制可能通过干预 IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路等炎症通路以及血管内皮生长因子信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化等通路实现。

关键词: 数据挖掘; 网络药理学; 颈动脉粥样硬化; 作用机制; 行气活血化瘀

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)04-0518-08

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783. 2021.04.011

Medication Rules and Mechanisms of Carotid Atherosclerosis Based on Data Mining and Network Pharmacology

REN Xing¹, YANG Jing^{1,2}, ZHANG Wantong¹, LI Rui¹, GAO Rui¹(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Objective To explore the rules and mechanism of action of Chinese medicine in the treatment of carotid atherosclerosis(CAS) by using data mining and network pharmacology methods. **Methods** The relevant literatures on the treatment of CAS with Chinese medicine were collected from CNKI. Medication rules were also explored by the traditional Chinese medicine inheritance auxiliary platform V2.5 and core drug compatibility and new prescriptions were obtained. The main targets of the core drug compatibility group for the treatment of CAS were obtained through the "Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Analysis Platform"(TCMSP) and genecards database, and then the Cluego plug-in in the Cytoscape software was used to perform KEGG pathway enrichment analysis on the main targets. Our study aims to reveal the potential pathways of core drug compatibility in the treatment of CAS. **Results** A total of 47 prescriptions were screened in CNKI, along with 14 core drug compatibility and 7 new prescriptions. Red peony root, Chuanxiong rhizome, Chinese angelica and Safflower were used as the core drug compatibility group. The inflammatory pathways (IL-17 signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, MAPK signaling pathway, etc.), vascular endothelial growth factor signaling pathways, fluid shear stress and atherosclerosis pathways involved in the treatment of CAS. **Conclusion** The treatment of CAS by Chinese medicine is mainly to

收稿日期: 2020-11-26

作者简介: 任星, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药临床药理。Email: rrrxxx1018@163.com。通信作者: 高蕊, 女, 教授, 研究方向: 中药临床药理。Email: ruigao@126.com。

基金项目: 国家“重大新药创制”项目(2017ZX09304003); 国家重点研发计划“中医药现代化研究”项目(2019YFC1709300)。

promote *qi*, activate blood circulation and remove blood stasis. The therapeutic effect of the core drug compatibility group may be achieved by the intervention of IL-17 signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, MAPK signaling pathway and other inflammatory pathways, as well as VEGF signaling pathway, fluid shear stress and atherosclerosis pathways.

Keywords: Data mining; network pharmacology; carotid atherosclerosis; mechanism; promoting *qi* to activate blood and removing blood stasis

动脉粥样硬化是一种常见、重要的血管疾病,其特点是病变从受累动脉内膜开始,先后出现且合并多种病变^[1]。颈动脉粥样硬化(Carotid atherosclerosis, CAS)作为动脉粥样硬化在颈动脉处的表现,是以颈动脉血管壁出现粥样沉积物,致使管壁增厚、管腔狭窄、血管弹性降低为特征的一类疾病^[2]。目前心脑血管疾患对人类的生命健康已构成了严重的威胁,CAS 作为心脑血管疾患的重要危险因素,发病率逐年增高,且呈现一定的年轻化趋势,严重危及人类健康^[3]。

目前抗动脉粥样硬化的治疗主要通过他汀类降脂药物进行干预,但其作为长期用药的安全性备受关注。对于“动脉粥样硬化”,中医一般认为痰浊、瘀血、毒邪(热毒)阻滞损伤脉络,日久脉络瘀阻,是其发生的病机^[4]。中医中药对动脉粥样硬化的治疗具有独特的优势及特色,多通过化痰泄浊、活血化瘀、清热解毒等治法进行治疗^[5]。

为了更加系统、全面地分析中医药治疗 CAS 的用药规律以及高频核心药物治疗颈动脉粥样硬化的作用机制,本文整理了近 20 年来中国知网(CNKI)中关于 CAS 中医药治疗的文献,挖掘其中的用药规律,并运用网络药理学的方法分析可能的作用机制,以期为临床治疗 CAS 以及明确其作用机制提供研究思路与方法。

1 材料与方法

1.1 数据来源及检索方式 应用计算机以“颈动脉粥样硬化”“颈动脉粥样硬化斑块”与“中医药”或“中医”或“中药”等关键词与自由词相组合,检索 CNKI 中关于中医药治疗颈动脉粥样硬化的相关文献。检索时间限定为 2000 年 1 月 1 日~2020 年 9 月 1 日,其余条件均为默认,最终共检索到相关文献 415 篇。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:CNKI 中公开发表的中医药内服复方治疗 CAS 有明确临床疗效的文献,包括随机对照试验、专家经验、病例报告、

病案分析等;文献中的相关方剂有完整明确的药物组成及剂量。排除标准:非临床试验研究,如动物实验、文献综述、系统评价等;外用中药、针刺、耳穴压豆等非口服汤剂治疗方式;组方药物不完整或剂量不明确的文献;同一方剂重复使用的文献纳入 1 篇。

1.3 处方筛选与药名规范 依据纳入、排除标准,筛选出符合条件的方剂共 47 首,其中包含中药 110 味。参照《中华人民共和国药典》(2020 年版)和全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中药学》对方剂中出现的中药名称进行规范化处理,比如“生山楂”统一规范为“山楂”,“法半夏”统一规范为“半夏”。

1.4 数据录入与数据分析

1.4.1 数据录入 将筛选与规范后的方剂录入中医传承辅助平台 V2.5 中的方剂管理模块,由双人负责对录入数据进行逐个核对,确保数据挖掘的准确性。

1.4.2 数据分析 首先将所有方剂中药物出现的频次进行排序,并对药物的性味、归经进行频次统计分析;其次基于关联规则进行组方规律分析,把药物组合出现的频次进行排序并进行规则分析;最后基于熵聚类算法,对方剂进行聚类分析,挖掘出核心药物组合,并在此基础上挖掘出新处方。

1.5 基于网络药理学分析核心药物配伍组治疗颈动脉粥样硬化的作用机制

1.5.1 核心药物活性成分筛选及靶点预测 登录中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP Databases),获取核心药物的化学成分,根据生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18 筛选核心药物的有效化学成分。根据药物已知成分,在 TCMSP 数据库及 Genecards 数据库中获取成分作用靶点,将获取的靶点进行去重处理,排除重复靶点。运用 Uniprot 数据库查询靶点蛋白对应的基因简称,得到核心药物候选靶点。

1.5.2 CAS 的靶点预测 登录 Genecards 数据库获取疾病靶点,以 Carotid atherosclerosis 为检索词,提取数据库中信用度较高(score≥5)的相关靶点。

1.5.3 核心药物-有效成分-CAS 疾病靶点网络及 PPI 网络构建 运用 Cytoscape 软件中的 merge 功能,将核心药物候选靶点与 CAS 疾病靶点取交集,得到核心药物治疗 CAS 的靶点,应用 Cytoscape 软件构建核心药物-有效成分-CAS 疾病靶点网络。将核心药物治疗 CAS 的靶点导入 STRING 数据库,获取蛋白之间相互作用信息并导入 Cytoscape 软件绘制蛋白互作 (PPI) 网络。

1.5.4 KEGG 通路富集分析 将核心药物治疗 CAS 的相关靶点导入 Cytoscape 软件的 ClueGO 分析工具中,进行 KEGG 通路富集分析。

2 结果

2.1 用药频次统计 符合纳入条件的 47 首方剂中共涉及到了 110 味中药,其中用药频次 10 次以上的药物有 10 味,见表 1。使用频次 10 次以上的药物中,以行气活血化瘀药为主,排名前 5 位的药物分别是丹参、黄芪、何首乌、山楂、当归、川芎,其中当归与川芎并列第 5 位。

表 1 治疗颈动脉粥样硬化(CAS)处方中使用频次 10 次以上的中药

Table 1 Herbs used more than 10 times in the prescription for CAS

序号	中药名称	频次/次	序号	中药名称	频次/次
1	丹参	22	6	川芎	13
2	黄芪	17	7	水蛭	12
3	何首乌	15	8	半夏	11
4	山楂	14	9	红花	10
5	当归	13	10	赤芍	10

2.2 药物性味归经统计 对 110 味中药的性味归经进行频次统计分析,结果如表 2 所示,药物四气中以性温的药物为主,占 39.5%,其次为寒、平性药物,分别占 33.8%和 19.3%;五味中味甘的药物最多,占 33.4%,其次为苦味药和辛味药,分别占 30.8%和 20.1%;在归经中,药物入肝、脾、心经的最多,分别占 30%、15.7%、13.3%。

2.3 基于关联规则的组方规律分析 在组方规律分析模块中,支持度个数设置为 5,置信度为 0.7 时,得到药物组合 40 组,其中使用频次 ≥ 5 次的药物组合有 40 组,包含 19 味中药。将药物组合按频次从高到底排列,频次最大的组合是丹参、黄芪药对,出现 11 次;其次是川芎、丹参和黄芪、当归药对,出现 8 次,见表 3。分析得出频次较高的药物以活血化瘀行气为主。对药物的关联规则进行分析,“关联规

表 2 治疗颈动脉粥样硬化(CAS)处方中药物性味归经频次的分布

Table 2 Frequency distribution of flavor and meridian tropism in prescriptions for CAS

分项	性味归经	频次/次	分项	性味归经	频次/次
四气	温	160	归经	肝	262
	寒	137		脾	158
	平	78		心	134
	凉	27		胃	110
	热	3		肺	107
五味	甘	216		肾	103
	苦	199		胆	38
	辛	130		大肠	31
	咸	50		心包	29
	酸	32		膀胱	27
	涩	20		小肠	9
				三焦	1

表 3 治疗颈动脉粥样硬化(CAS)处方中使用频次 ≥ 5 次的药物组合

Table 3 Combination of drugs used in the prescription ≥ 5 times

序号	药物组合	频次/次	序号	药物组合	频次/次
1	丹参、黄芪	11	21	半夏、山楂	5
2	川芎、丹参	8	22	陈皮、茯苓	5
3	黄芪、当归	8	23	黄芪、白术	5
4	丹参、水蛭	7	24	甘草、当归	5
5	黄芪、何首乌	7	25	丹参、牛膝	5
6	半夏、茯苓	6	26	丹参、何首乌	5
7	丹参、当归	6	27	丹参、地龙	5
8	丹参、山楂	6	28	黄芪、山楂	5
9	葛根、丹参	6	29	黄芪、地龙	5
10	川芎、黄芪	5	30	当归、何首乌	5
11	赤芍、黄芪	5	31	川芎、当归	5
12	水蛭、黄芪	5	32	虎杖、山楂	5
13	赤芍、当归	5	33	赤芍、何首乌	5
14	何首乌、山楂	5	34	何首乌、泽泻	5
15	葛根、何首乌	5	35	何首乌、僵蚕	5
16	赤芍、川芎	5	36	水蛭、何首乌	5
17	丹参、黄芪、当归	5	37	半夏、陈皮、茯苓	5
18	半夏、陈皮	5	38	川芎、丹参、黄芪	5
19	半夏、丹参	5	39	丹参、水蛭、黄芪	5
20	半夏、黄芪	5	40	赤芍、黄芪、当归	5

则”的含义为当出现“ $\rightarrow$ ”左侧的药物时,出现右侧药物的概率。通过分析得到了 12 条药物组合规则,如表 4 所示。药物关联规则分析的网络展示图显示了 19 味中药之间的关联规则,如图 1。

2.4 基于熵聚类的组方规律分析 在中医传承辅助平台的“新方分析”模块,设置相关度为 8,惩罚度

表 4 治疗颈动脉粥样硬化(CAS)处方中药物组合关联规则
(置信度 ≥ 0.7)

2.5 基于网络药理学分析赤芍、川芎、红花、当归配伍组治疗 CAS 的作用机制

2.5.1 药物活性成分及靶点收集 在获得的核心药物组合及新方组合中, 赤芍、川芎、红花、当归 4 味药与频次统计中得到的活血化癥行气的治法最为接近, 因此将此 4 味药作为核心药物配伍进行网络药理学探讨。通过 TCMSP 数据库收集到 4 味药物有 39 个活性成分。将 39 个药物活性成分引入 TCMSP 数据库及 Genecards 数据库, 获得 30 个活性成分对应 134 个作用靶点(其中有 9 个活性成分的疾病靶点未被 TCMSP 数据库及 Genecards 数据库收录)。将上述获得的药物作用靶点输入到 Uniprot 数据库中查询靶点蛋白对应的基因简称, 剔除非人源靶点后最终得到 4 味药物候选靶点 130 个。

2.5.2 CAS 候选靶点筛选 登录 GeneCards 数据库, 以 Carotid atherosclerosis 为关键词, 提取数据库中信度较高(score ≥ 5)的相关基因靶点, 共获得 460 个 CAS 基因靶点。

2.5.3 核心药物-有效成分-CAS 疾病靶点网络及 PPI 网络构建 运用 Cytoscape 软件中的 Merge 功能, 将 130 个核心药物候选靶点与 460 个 CAS 基因靶点取交集, 得到 44 个核心药物治疗 CAS 的靶点。应用 Cytoscape 软件构建核心药物-有效成分-CAS 疾病靶点网络, 如图 4, 并用“Network Analyzer”功能对该网络进行可视化拓扑分析。网络中, 25 个橙色节

点代表 4 味核心药物活性成分, 形状越大表示该成分的 degree 值越高; 44 个绿色节点代表核心药物作用于 CAS 的靶点(基因简称)。在化合物方面, 6 个化合物的 degree 值 ≥ 10 , 分别是 MOL000098(queretin)槲皮素、MOL000422(kaempferol)山奈酚、MOL000358(beta-sitosterol) β -谷固醇、MOL000006(luteolin)木樨草素、MOL000449(Stigmasterol)豆甾醇和 MOL002135(Myricanone)杨梅酮。说明核心药物配伍组在治疗 CAS 的过程中, 起主要作用的是槲皮素、山奈酚、 β -谷固醇、木樨草素、豆甾醇以及杨梅酮 6 种化学成分。将上述 44 个靶点导入 STRING 数据库, 获取蛋白之间相互作用信息并导入 Cytoscape 软件绘制蛋白互作(PPI)网络, 见图 5。如图所示, 节点的形状越大代表该靶点的 degree 值越高, 将 degree 值排名前 10 位的靶点作为核心药物配伍组治疗 CAS 的核心靶点, 这些靶点分别是 IL-6、TNF、CCL2、VEGFA、IL-1 β 、PTGS2、MAPK1、MPO、NOS3、MMP2。

2.5.4 KEGG 通路富集分析 将核心药物配伍组治疗 CAS 的靶点导入 Cytoscape 软件的 ClueGO 分析工具进行 KEGG 通路富集分析, 结果如图 6。由图可知, 核心药物配伍治疗 CAS 的相关通路包括 IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路等炎症通路以及血管内皮生长因子信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化等通路。

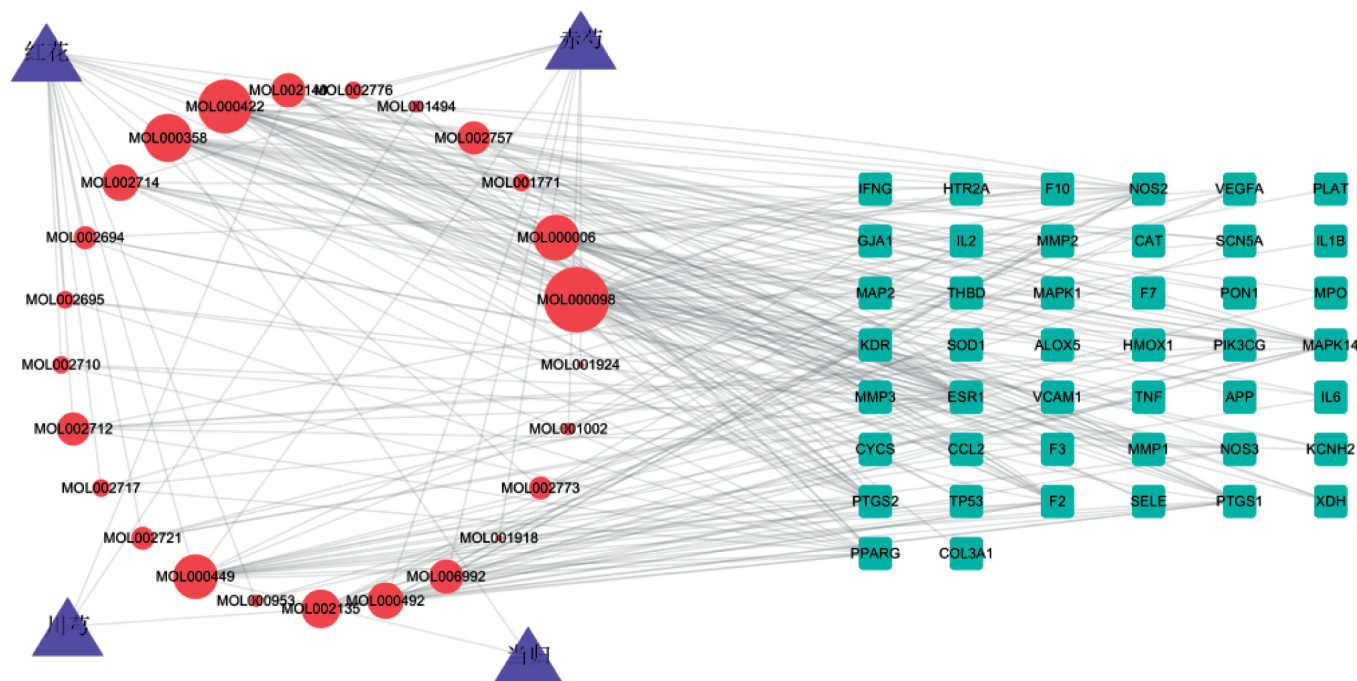


图 4 核心药物-有效成分-颈动脉粥样硬化(CAS)疾病靶点网络

Figure 4 Core drugs-Compounds-CAS disease target network



3 讨论

Term	%Genes / Term
Serotonergic synapse	6**
Pathways in cancer	15**
Transcriptional misregulation in cancer	6**
Complement and coagulation cascades	6**
NOD-like receptor signaling pathway	6**
TNF signaling pathway	10**
AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	14**
Yersinia infection	7**
Malaria	7**
Human cytomegalovirus infection	10**
Fluid shear stress and atherosclerosis	15**
MAPK signaling pathway	7**
HIF-1 signaling pathway	7**
PI3K-Akt signaling pathway	8**
VEGF signaling pathway	6**
Platelet activation	7**
Relaxin signaling pathway	8**
Tuberculosis	8**
Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	8**
Proteoglycans in cancer	8**
MAPK signaling pathway_1	7**
Cytokine-cytokine receptor interaction	6**
HIF-1 signaling pathway_1	7**
PI3K-Akt signaling pathway_1	8**
VEGF signaling pathway_1	6**
Osteoclast differentiation	6**
NOD-like receptor signaling pathway_1	6**
C-type lectin receptor signaling pathway	7**
IL-17 signaling pathway	10**
Th17 cell differentiation	6**
TNF signaling pathway_1	10**
AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications_1	14**
Alzheimer disease	8**
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	6**
Pathogenic Escherichia coli infection	7**
Shigellosis	7**
Salmonella infection	6**
Pertussis	6**
Yersinia infection_1	7**
Leishmaniasis	7**
Chagas disease (American trypanosomiasis)	9**
African trypanosomiasis	6**
Malaria_1	7**
Toxoplasmosis	8**
Amoebiasis	6**
Tuberculosis_1	8**
Hepatitis B	6**
Human cytomegalovirus infection_1	10**
Influenza A	7**
Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection_1	8**
Herpes simplex virus 1 infection	7*
Proteoglycans in cancer_1	8**
Rheumatoid arthritis	8**

图 6 治疗颈动脉粥样硬化(CAS)的 KEGG 信号通路

Figure 6 KEGG signaling pathway for CAS

管病的关键。中医对于“颈动脉粥样硬化”没有确切的命名,《黄帝内经》中的膏脂学说对本病的认识提供了重要的依据。膏脂增多而为痰浊,痰浊易阻络脉,导致气机不利,久而瘀血内生,痰瘀互结,留于颈部脉道而为此病。因此,临床中CAS多以活血化瘀、行气化痰的治法贯穿本病治疗始终^[8]。但中药成分复杂,作用广泛,在临床中作用于疾病的机制并不明确,使得中医药在临床中的应用受到了限制。中医传承辅助平台(V2.5)作为一款数据挖掘软件,涵盖了数理统计、文本挖掘、关联规则、复杂系统熵聚类等多种分析方法,在中医药治疗疾病,方剂、证候、医案等数据的分析方面有独特的优势^[9-10]。网络药理学是计算机系统生物学时代到来的产物,是一门综合学科,通过网络分析等技术阐述药物成分、基因、靶点与疾病之间的复杂网络关系,适用于中药多成分、多途径、多靶点的特点^[11]。近年来,网络药理学与中医药的有机结合成为研究热点之一。通过网络药理学预测中医药在疾病治疗中的作用机制,实现了中医药传统治疗与现代疾病机制研究的有效结合。本文通过中医传承辅助平台挖掘中医药治疗CAS的组方规律,并进一步运用网络药理学预测核心药物配伍治疗CAS的潜在作用机制,为临床治疗CAS提供了思路与方法。

本研究收集近20年来中国知网(CNKI)中关于中医药治疗CAS的相关文献,并基于中医传承辅助平台对收集到的处方进行分析。在用药频次统计中,中医药治疗CAS常用的药物是丹参、黄芪、何首乌、山楂、当归、川芎、水蛭、半夏、红花、赤芍。治法主要以活血化瘀,行气化痰为主。药物的性味归经方面,性温味甘,归肝、脾、心经的药物最多。这与CAS患者痰浊瘀阻,血脉凝滞的病机相吻合。在基于关联规则的用药规律分析方面,支持度排名靠前的药物组合是丹参-黄芪、川芎-丹参、黄芪-当归,这些药物组合主要功效也以行气活血化瘀为主。基于熵聚类的组方规律分析中,得到14组核心药物组合以及7首新方组合。在7首新处方中,赤芍、川芎、红花、当归4味药物组合配伍与用药规律分析得出的行气活血化瘀治法相符合,因此将此4味中药作为研究对象进行网络药理学作用机制的探讨。赤芍具有清热凉血、散瘀镇痛之功效,《医学衷中参西录》记载:“化瘀血,赤者较优……为其能化毒热之瘀血不使溃脓也”。较多的实验药理也证明赤芍具有良好的活血化瘀之功,乐娜等^[12]研究表明,赤芍能够降低急性血瘀证大鼠的血黏

度,而赤芍中的芍药苷是起作用的主要活性成分,因其具有较强的改善血液流变学异常及保护血管内皮功能的作用。徐浩等^[13]研究提示,赤芍作为常用的活血中药,可以作用于血脂以及胶原环节,发挥稳定动脉粥样硬化斑块的作用。川芎是传统的活血化瘀中药,在临床中长期被用于治疗心血管疾病,其活性成分川芎嗪具有明确的抗血小板及抗动脉粥样硬化作用^[14-16]。王浩然等^[17]在川芎对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化抑制作用的实验研究中发现,川芎可明显提高高密度脂蛋白水平,并可能通过抑制炎症反应、抑制动脉壁VCAM-1的表达发挥抗动脉粥样硬化的作用。红花具有活血通经,散瘀止痛之功效,目前在临床中多用于治疗心脑血管疾病。相关药理研究^[18]显示,红花中的抗心肌缺血作用多以单体成分为主,比如羟基红花黄色素A。对于红花中的主要成分红花黄色素,刘淑玲等^[19]的研究表明其可能通过发挥调控内皮功能、炎症反应和氧化应激等作用达到抑制动脉粥样硬化进展的效果。当归作为临床使用频率较高的一味中药,有“十方九归”之称,其具有补血活血、调经止痛、润肠通便的功效,具有抗血栓、降血脂和抗动脉粥样硬化的药理作用^[20]。

对于此4味药物作为中药配伍组共同使用的作用机制尚不明确,因此本研究继续运用网络药理学手段,通过KEGG通路富集分析,得知4味药物作为核心药物组合治疗CAS可能主要调控IL-17信号通路、HIF-1信号通路、MAPK信号通路等炎症通路以及VEGF信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化等通路。HIF-1信号通路对血管内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞具有特异性反应,通过上调一系列蛋白,可引起内皮细胞功能障碍、血管生成和炎症反应;IL-17信号通路也可以通过调节免疫炎症反应影响动脉粥样硬化的进程^[21-22]。血管内皮生长因子(VEGF)是目前发现的具有特异性地促进血管内皮细胞有丝分裂的生长因子,其能够刺激内皮细胞合成一氧化氮(NO)并上调一氧化氮合酶(NOS)的表达,促进新生血管形成^[23]。新生血管管壁不完整,通透性强,可为斑块局部提供养分,是对缺氧的有益补偿,进一步促进动脉粥样硬化的进展^[24]。剪应力是血流施加在血管壁内皮表面的摩擦力,扰动的血流和相关的往复运动导致的低剪切应力会上调内皮细胞(EC)基因和蛋白,从而促进动脉壁的氧化和炎症状态,导致动脉粥样硬化^[25-26]。MAPK信号通路是细胞内主要的信息传递途径之一,包括3大通路:ERK通路、JNK通路和p38 MAPK通路。其调节的ERK1/2、

JNK1/2 和 p38 有促进形成新内膜和平滑肌细胞增殖的作用,影响动脉粥样硬化的形成与进展^[27]。

本研究基于数据挖掘和网络药理学的方法,对中医药治疗 CAS 的用药规律作了分析,并对赤芍、川芎、红花、当归 4 味药物作为核心药物组治疗 CAS 的作用机制进行了初步探索,为中医药治疗 CAS 在用药规律和作用机制方面提供了参考。但本研究纳入的文献数量有限,文献质量未予以评价,研究存在一定的不足。对于研究结果还应进一步进行药效验证,以进一步为中医药治疗 CAS 提供依据和方法。

参考文献:

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 220.
- [2] 李耀新. 颈动脉斑块的中西医研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(12): 1467-1470.
- [3] HUMPHRIES S E, COOPER J A, SEED M, et al. Coronary heart disease mortality in treated familial hypercholesterolaemia: update of the UK Simon Broome FH register[J]. Atherosclerosis, 2018, 28(10): 4.
- [4] 吴以岭. “脉络-血管系统”相关性探讨[J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 5-8.
- [5] 孙少卫, 童文娟, 谢雪娇, 等. 动脉粥样硬化的中西医观[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(5): 524-528.
- [6] 赵振凯, 王永刚, 郑刚, 等. 中医药治疗颈动脉粥样硬化临床研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(10): 70-72.
- [7] 王维铁, 张旭, 许日昊, 等. 冠心病患者冠状动脉病变程度与颈动脉粥样硬化及脑梗死的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(2): 171-174.
- [8] 梁秀睿, 王凤荣. 基于《内经》“病在脉, 调之血”论动脉粥样硬化[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(17): 2919-2921.
- [9] 唐仕欢, 申丹, 卢朋, 等. 中医传承辅助平台应用评述[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 329-331.
- [10] 卢朋, 李健, 唐仕欢, 等. 中医传承辅助系统软件开发与应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 1-4.
- [11] 刘金彪, 裴丽敏, 李晓凤, 等. 网络药理学在单味中药研究中的应用及思考[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(10): 122-124.
- [12] 乐娜, 周雪, 费文婷, 等. 赤芍、白芍及芍药苷、芍药内酯苷对急性血瘀证大鼠血液流变学及血管内皮功能的影响[J]. 环球中医药, 2019, 12(9): 1302-1307.
- [13] 徐浩, 文川, 陈可冀, 等. 川芎、赤芍及其有效部位配伍对载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块稳定性影响的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(6): 513-518.
- [14] WONG K L, CHAN P, HUANG W C, et al. Effect of tetramethylpyrazine on potassium channels to lower calcium concentration in cultured aortic smooth muscle cells[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2003, 30(10): 793-798.
- [15] JIANG F, QIAN J, CHEN S, et al. Ligustrazine improves atherosclerosis in rat via attenuation of oxidative stress[J]. Pharm Biol, 2011, 49(8): 856-863.
- [16] GUO M, LIU Y, SHI D. Cardiovascular actions and therapeutic potential of tetramethylpyrazine (active component isolated from Rhizoma Chuanxiong): roles and mechanisms[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 2430329.
- [17] 王浩然, 曲彦明, 于春江. 川芎对 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化抑制作用的研究[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2015, 5(3): 160-167.
- [18] 张媛, 陈晨, 刘倩, 等. 红花黄色素对急性心肌缺血大鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16): 282.
- [19] 刘淑玲, 蔡海荣, 陈燕虹, 等. 红花黄色素对动脉粥样硬化大鼠内皮功能、炎症反应、氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(18): 4585-4588.
- [20] 万晓青, 张伟. 当归对血液系统的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(12): 2018-2020.
- [21] JAIN T, NIKOLOPOULOU E A, XU Q B, et al. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis[J]. Pharmacol Ther, 2018, 183: 22-33.
- [22] ALLAM G, ABDEL M A, GABER A M. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1412-1418.
- [23] 张军平, 许颖智, 李明, 等. 血管新生在实验性动脉粥样硬化斑块中的地位与评价[J]. 实验动物科学, 2009, 26(5): 21-25.
- [24] 艾丽菲热·买买提, 杨毅宁, 马依彤. MiRNA 在动脉粥样硬化血管新生中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(6): 639-644.
- [25] SIASOS G, TOUSOULIS D, SIASOU Z, et al. Shear stress, protein kinases and atherosclerosis. Curr Med Chem, 2007, 14(14): 1567-1572.
- [26] CHIU J J, CHIEN S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. Physiol Rev, 2011, 91(1): 327-387.
- [27] 王凯丽, 喻正科, 张宇翔, 等. 护心康片对动脉粥样硬化大鼠 MAPK 信号通路的影响[J]. 中医药导报, 2019, 25(21): 37-39.

(编辑: 修春)