

基于网络药理学探讨特色蒙药山沉香 治疗心肌缺血的作用机制

孙雨辉¹ 王春媛¹ 刘中玮^{1▲} 王东娜¹ 王旭梅¹ 陆景坤² 苏柯萌¹ 祁孟然¹ 梁凤娟¹

1. 内蒙古自治区赤峰市医院药剂科, 内蒙古赤峰 024000; 2. 内蒙古医科大学基础医学院, 内蒙古呼和浩特 010030

[摘要] 目的 探讨特色蒙药山沉香治疗心肌缺血的分子作用机制。方法 通过文献挖掘、数据库检索收集山沉香的化学成分, 利用 SWISS、Superpred 等在线平台进行目标化合物的靶标预测。应用 OMIM 数据库检索并整理心肌缺血有关疾病及发病机制相关靶标, 利用 EVenn 在线作图工具制作 Venn 图, 获取山沉香活性成分靶标基因与心肌缺血相关靶标基因的交叉靶标, 即关键靶标。经 DAVID 数据库对山沉香的关键靶标进行靶标功能富集分析, 筛选与心肌缺血相关的信号通路, 同时绘制生信图使结果可视化。并采用 Cytoscape 软件构建“化合物-关键靶标-信号通路”网络模型, 应用 Schrodinger 程序对山沉香活性成分与关键靶标进行分子对接验证。结果 共收集山沉香活性成分 55 个, 预测化合物靶标 1394 个, 心肌缺血疾病及发病机制靶标 1022 个, 化合物与疾病交叉靶标 132 个。网络药理学结果显示, 山沉香与心肌缺血疾病相关的生物学途径可能有炎症反应、应激反应、细胞凋亡、动脉粥样硬化、内分泌调节等。PI3K-Akt 信号通路可能是山沉香发挥药效治疗心肌缺血的主要作用通路。结论 山沉香可能是通过炎症反应、应激反应、细胞凋亡、动脉粥样硬化、内分泌调节等途径发挥治疗心肌缺血的作用。

[关键词] 蒙药; 山沉香; 网络药理学; 心肌缺血; 作用机制

[中图分类号] R29

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-0616 (2025)05-0057-05

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2025.05.14

Investigation on the function mechanism of the characteristic Mongolian medicine *Syringa pinnatifolia* in the treatment of myocardial ischemia based on network pharmacology

SUN Yuhui¹ WANG Chunyuan¹ LIU Jinwei¹ WANG Dongna¹ WANG Xumei¹
LU Jingkun² SU Kemeng¹ QI Mengran¹ LIANG Fengjuan¹

1. Department of Pharmacy, Chifeng Municipal Hospital, Inner Mongolia, Chifeng 024000, China; 2. College of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Hohhot 010030, China

[Abstract] Objective To investigate the molecular function mechanism of the characteristic Mongolian medicine *Syringa pinnatifolia* in the treatment of myocardial ischemia. **Methods** The chemical components of *Syringa pinnatifolia* were collected through literature mining and database retrieval, and target prediction of target compounds was performed using online platforms such as SWISS and Superpred. Targets related to myocardial ischemia relevant diseases and pathogenesis using the OMIM database were retrieved and organized, and Venn maps using the EVenn online mapping tool were created to obtain cross targets between the active ingredient target genes of *Syringa pinnatifolia* and the myocardial ischemia related target genes, namely key targets. Target function enrichment analysis was performed on key targets of *Syringa pinnatifolia* using the DAVID database, signaling pathways related to myocardial ischemia were screened, and the results by drawing a bioinformatics diagram were visualized. A network model of "compound - key target - signal pathway" was constructed using Cytoscape software, and the Schrodinger program was used to perform molecular docking verification between the active ingredients of *Syringa pinnatifolia* and key targets. **Results** A total of 55 active ingredients from *Aquilaria sinensis* were collected, with 1,394 predicted compound targets, 1,022 targets for myocardial ischemia disease and its pathogenesis, and 132 cross targets between compounds and diseases. The results of network pharmacology showed that the biological pathways of *Syringa pinnatifolia* related to myocardial ischemia disease

[基金项目] 内蒙古自治区赤峰市自然科学科研立项课题

(SZR2023090)。

▲通讯作者

might include inflammatory reaction, stress reaction, apoptosis, atherosclerosis, endocrine regulation, etc. The PI3K-Akt signaling pathway

may be the main pathway through which *Syringa pinnatifolia* exerts its pharmacological effects in the treatment of myocardial ischemia. **Conclusion** *Aquilaria sinensis* may play a role in the treatment of myocardial ischemia through inflammatory reaction, stress reaction, apoptosis, atherosclerosis, endocrine regulation, etc.

[Key words] Mongolian medicine; *Syringa pinnatifolia*; Network pharmacology; Myocardial ischemia; Function mechanism

随着经济的发展和人口老龄化进程加快,心血管疾病的发病人数持续增加。心血管疾病成为影响人类健康状况的重要原因之一,给全世界带来了巨大的经济负担。心血管疾病是蒙医蒙药的优势病种,冠心病、心绞痛、心肌缺血属于蒙医心刺痛、胸刺痛、心激荡和主脉“赫依”病范畴^[1],内蒙古卫生部门提供的资料显示,蒙医药治疗冠心病、高血压、心肌缺血、高血脂症和心脏神经官能症等疾病总有效率均超过90%^[2]。

山沉香为内蒙古和宁夏交界的贺兰山独有的珍稀药用植物,是蒙医常用传统药材,在心肺疾病治疗中有着广泛的应用。山沉香是木樨科植物贺兰山丁香的去皮干燥根和枝干,系木樨科丁香属的变种,为国家二级保护植物,别名贺兰山丁香,蒙名为 *alasha goldu bori*^[3]。蒙医临床上,山沉香除单独研粉入药外,较多的是与其他蒙药配伍,治疗胸闷气短、心肌缺血等心肺疾病。本研究采用网络药理学及分子对接技术探讨蒙药山沉香治疗心肌缺血的分子作用机制,为该药的进一步开发和应用提供参考。

1 实验方法

1.1 化合物收集及作用靶标预测

通过中国知网、万方、Nature 等数据库检索收集并汇总山沉香主要活性成分(建库至2024年5月)。利用 ChemDraw 21 绘制化合物结构,准备化合物的 MDL 或 sdf 格式文件。利用 Superpred (<http://prediction.charite.de/>)、SWISS (<http://www.swisstargetprediction.ch>) 在线数据库进行山沉香活性成分靶标预测,将两个数据库预测靶标结果汇总、去重,再经 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) 在线平台将去重后得到的靶标名称转化为标准基因名称。

1.2 获取疾病靶标及其与化合物交叉靶标

应用 OMIM (<http://omim.org/>) 数据库收集心肌缺血疾病及发病机制相关基因,汇总、去重。使用 EVenn (<http://www.ehbio.com/test/venn/#/>) 在线分析工具绘制 Venn 图,识别药物与疾病的交叉靶标。

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

将药物与疾病的交叉靶标输入至 STRING (<https://cn.string-db.org/>) 数据库,物种选择“Homo sapiens”,收集 PPI 结果。

1.4 通路富集分析

药物与疾病交叉靶标及 PPI 结果汇总,利用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库进行关键靶标功能富集分析,设置参数:识别码选择“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”、物种选择“Homo sapiens”、列表类型选择“Gene List”,提交数据。然后下载生物过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular components, CC)、分子功能(molecular function, MF),进行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。

1.5 构建化合物-靶标-信号通路网络

采用 Cytoscape (V3.6.1) 软件构建化合物-靶标-信号通路网络,采用 Network Analyzer 工具进行可视化分析,通过连接度(Degree)大小分析活性成分及其作用靶标的关联度, Degree 越大,成分和靶标的重要性越强,节点与节点之间以边相连,分析信号通路与靶标及其与化合物之间的关联性。

1.6 分子对接

应用 Cytoscape 软件分析化合物-关键靶标-信号通路网络中山沉香治疗心肌缺血的重要信号通路,找出与重要信号通路直接相关的关键靶标及主要活性成分,而后将山沉香中主要活性成分与对应关键靶标蛋白进行分子对接,经 RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) 网站筛选关键蛋白,下载其 PDB 格式。应用 Schrodinger 分子对接程序,将化合物与靶标结构活性位点进行分子对接研究,利用 Discovery Studio 2016 Client 插件对 Schrodinger 对接结果进行分析。

2 结果

经文献阅读^[4-11]、在线平台查询共收集 α -萜烯醇、落叶松树脂醇、肉桂酸等 55 个山沉香化学成分。化合物靶标预测结果汇总去重共获得化合物靶标 1394 个,收集心肌缺血相关疾病靶标及心肌缺血机制靶标共 1022 个。化合物与疾病的交叉靶标共 132 个,通过绘制 Venn 图,结果直观地呈现于图 1。PPI 共获得蛋白 81 个。

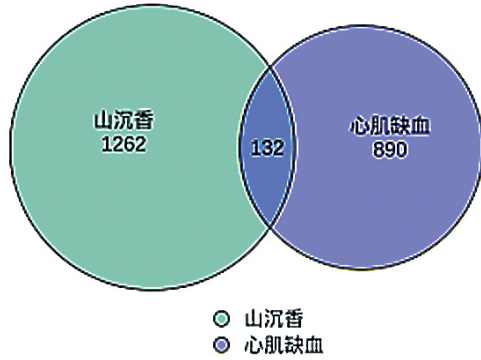
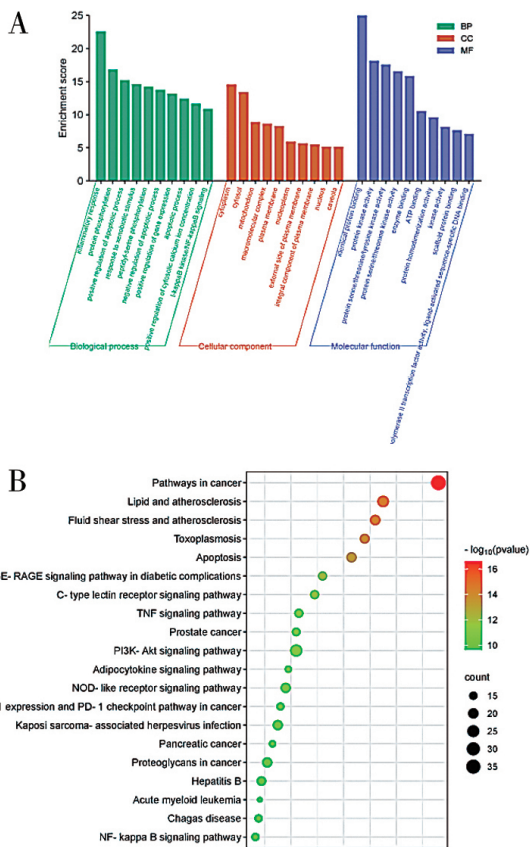


图1 化合物靶标 - 疾病靶标 Venn 图

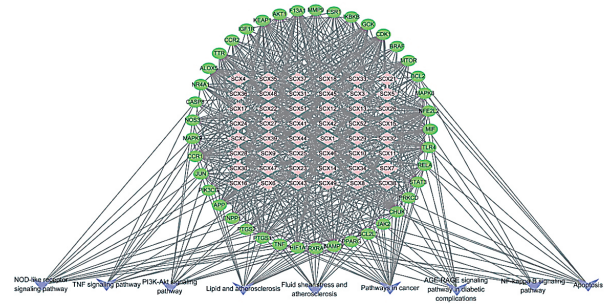
GO 通路富集结果显示,交叉靶标主要富集于炎症反应、凋亡过程的正向调控、胞质钙离子浓度的正向调节等功能; KEGG 通路富集结果显示,交叉靶标主要富集于脂质与动脉粥样硬化、流体剪切应力与动脉粥样硬化、细胞凋亡、PI3K-Akt 信号通路、脂肪细胞因子等信号通路。再利用微生信 (<http://bioinformatics.com.cn/login/>) 在线平台对 Count 值排名靠前的信号通路进行富集分析。见图 2。



注 A : GO 功能富集图; B : KEGG 富集气泡图
图2 GO、KEGG 通路富集结果分析

经 Cytoscape 软件构建的山沉香化合物 - 靶标 (蛋白互作) - 信号通路网络模型见图 3; 通过 Network

Analyzer 分析山沉香化合物与靶标、信号通路的 D-T 网络特征,如连接度 (Degree)、介度 (Betweenness)、紧密度 (Closeness)。分析数据详见表 1。选取与心肌缺血疾病密切相关的 PI3K-Akt 信号通路,反向寻找与该信号通路相关的靶标,分别为 Akt1、IGF1R、NR4A1、NOS3、PIK3CG、RXRA、BCL2L1、JAK2、CHUK、RELA、TLR4、BCL2、MTOR、IKKBK。



注 椭圆形表示靶标 (蛋白互作); 菱形表示化合物; 三角形表示信号通路

图3 山沉香化合物 - 靶标 (蛋白互作) - 信号通路网络模型

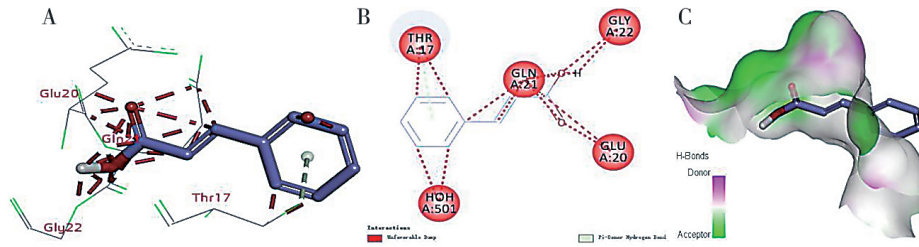
表1 与心肌缺血相关信号通路网络拓扑学参数

信号通路	介度	紧密度	连接度
癌症的发病途径	0.019 658 22	0.444 444 44	39
PI3K-Akt 信号通路	0.010 558 26	0.422 939 07	27
脂质与动脉粥样硬化	0.005 632 04	0.423 698 38	25
流体剪切应力与动脉粥样硬化	0.004 752 78	0.410 434 78	21
细胞凋亡	0.004 383 78	0.407 599 31	20
NOD-like 受体信号通路	0.003 441 54	0.407 599 31	20
AGE-RAGE 糖尿病并发症信号通路	0.003 426 16	0.411 867 36	17
NF-κ B 信号通路	0.003 163 03	0.403 418 8	15
TNF 信号通路	0.002 350 38	0.404 109 59	17
脂肪细胞因子信号通路	9.83E-04	0.406 196 21	14

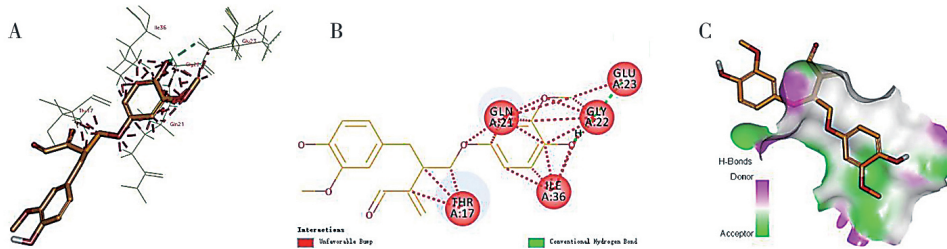
对图 3 网络模型进行分析,结合表 1 网络模型分析结果,选取 PI3K-Akt 信号通路中关键活性靶标 Akt1,以及与其相对应的化合物肉桂酸、山沉香醛 A 为例做分子对接。经 RCSB Protein Data Bank 网站下载 Akt1 的 PDB 编码: Akt1 (8r5k)。将肉桂酸、山沉香醛 A 分别与 8r5k 进行分子对接,肉桂酸、山沉香醛 A 与周围关键氨基酸的相互作用方式及其在活性位点结合情况见图 4 ~ 5。

3 讨论

心血管疾病是蒙医的优势病种,山沉香在治疗心肺疾病中有着广泛的应用和重要的地位。颜彦^[12]的研究发现山沉香挥发油对大鼠心肌缺血具有保护作用,山沉香挥发油可以升高超氧化物歧化酶的活性,降低心肌细胞的坏死程度和炎症细胞的浸润范围,对大鼠乳鼠心肌细胞 H₂O₂ 损伤起保护作用。



注 A : 肉桂酸与周围氨基酸相互作用 3D 图 ; B : 肉桂酸与周围氨基酸相互作用 2D 图 ; C : 肉桂酸在蛋白空腔活性位点模式图
图 4 肉桂酸与 8r5k 受体分子对接模式图



注 A : 山沉香醛 A 与周围氨基酸相互作用 3D 图 ; B : 山沉香醛 A 与周围氨基酸相互作用 2D 图 ; C : 山沉香醛 A 在蛋白空腔活性位点模式图
图 5 山沉香醛 A 与 8r5k 受体分子对接模式图

网络通路分析结果提示山沉香可能是通过调控免疫与炎症反应、细胞凋亡、钙离子浓度的正调控、细胞因子转录、动脉粥样硬化等相关生物学过程发挥治疗心肌缺血的作用。网络拓扑模型中高网络度节点往往有较高的介度,而这些具有较高介度、连接度和紧密度的信号通路和靶标提示可能在生物网络系统中发挥重要作用^[13-14]。综合上述山沉香的“化合物-靶标(蛋白互作)-信号通路”网络及相关靶标网络拓扑学参数,频次与介数排序靠前的 5 条信号通路分别为癌症的发病途径、PI3K-Akt 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、流体剪切应力与动脉粥样硬化、细胞凋亡。对上述信号通路进行分析,并结合文献,认为 PI3K-Akt 信号通路可能是山沉香发挥药效治疗心肌缺血的主要作用通路。由网络模型分析可以发现与 PI3K-Akt 信号通路及山沉香化合物相关的靶标有 CHUK、TLR4、MTOR、Akt1、BCL2 等。既往研究表明,PI3K-Akt 信号通路对心肌细胞的存活和功能发挥具有重要作用,该通路参与介导细胞增殖、生长、存活等生理过程,又可调控心肌细胞凋亡、自噬、氧化应激和炎症反应等多种病理过程^[15-16]。

分子对接结果显示,肉桂酸、山沉香醛 A 均与 Akt1 (8r5k) 有较强的对接活性,说明肉桂酸、山沉香醛 A 可与 Akt1 (8r5k) 稳定结合并发挥其治疗心肌缺血的作用。该结果初步验证了上述网络药理学预测结果的可靠性,可为后续山沉香治疗心肌缺血的作用机制研究奠定基础。

综上所述,蒙药山沉香对治疗心肌缺血具有较

好的疗效,本研究通过收集整理山沉香的化学成分、预测其化学成分的潜在靶标及信号通路,发现 PI3K-Akt 信号通路可能是山沉香治疗心肌缺血发挥药效的主要通路。本研究为蒙药山沉香治疗心肌缺血的物质基础和作用机制研究提供了理论依据,对后续该药的深入研究及临床应用具有重要的意义。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 杨继, 张垚, 高晟玮, 等. 我国中医药防治冠心病临床试验注册现状分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29 (3): 47-52.
- [2] 咏梅. 蒙医对心血管疾病的治疗现状及展望 [J]. 中国民族医药杂志, 2010, 4 (4): 68-69.
- [3] 张冬艳, 陆景坤, 张焯, 等. 蒙药山沉香抗心肌缺血及其作用机制研究 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43 (3): 225-229, 265.
- [4] 王冬睿, 常福厚, 吕晓丽, 等. 基于网络药理学的山沉香木脂素抗脑缺血再灌注作用机制研究 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37 (S1): 18-19.
- [5] 陈泓颖, 焦顺刚, 黎安妮, 等. 山沉香中 11 个新倍半萜成分 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48 (3): 689-699.
- [6] 高芳. 蒙药山沉香挥发油成分分析 [J]. 中国民族医药杂志, 2021, 27 (7): 56-57.
- [7] 高佳琪. 山沉香结香机制初探与倍半萜合酶基因的功能研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2021: 225-229, 265.

(下转第 118 页)

