

· 数据挖掘 ·

# 基于网络药理学预测银杏蜜环口服溶液治疗 冠心病与焦虑症的分子机制

关双<sup>1</sup>, 苏苑苑<sup>1</sup>, 刘琼<sup>1</sup>, 李兵<sup>1,2</sup>, 顾浩<sup>1</sup>, 魏鹏璐<sup>1</sup>, 刘骏<sup>1\*</sup>, 王忠<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 中医药信息研究所, 北京 100700)

**[摘要]** **目的:**对银杏蜜环口服溶液进行网络药理学研究,探究其治疗冠心病与焦虑症的分子作用机制。**方法:**通过比较毒理基因组学数据库(Comparative Toxicogenomics Database,CTD)数据库获得银杏蜜环口服溶液有效成分和通过人类表型本体(HPO)数据库和Disease Connect数据库获得冠心病、焦虑症的靶点基因,运用STRING数据库,构建银杏蜜环口服溶液有效成分和冠心病、焦虑症的靶点基因网络。通过DAVID数据库综合比较分析,获得银杏蜜环口服溶液治疗冠心病、焦虑症的靶点基因的基因本体(Gene\_Ontology,GO)功能和生物学通路。**结果:**银杏蜜环口服溶液的靶点基因网络有磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN),白细胞介素-10(IL-10),Smad3等32个基因,557个GO功能如生物质量调控、脂质稳态、睡眠的恒定机制等,20条京都基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG)与冠心病重叠;有死骨片蛋白1(SQSTM1),超氧化物歧化酶1(SOD1),对氧磷酶1(PON1)等16个基因,260个GO功能如发育过程、细胞成分组织、声音的感官知觉等,10条KEGG通路与焦虑症重叠。经文献验证有10条通路和冠心病相关,4条通路与焦虑症有关。**结论:**银杏蜜环口服溶液可能通过干预MAPK信号通路同时对冠心病和焦虑症起到治疗效果。

**[关键词]** 冠心病; 焦虑症; 银杏蜜环口服溶液; 网络药理学

**[中图分类号]** R22;R24;R285.5;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)15-0182-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.sjfx.20181535

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180516.1107.034.html>

**[网络出版时间]** 2018-05-16 16:39

## Molecular Mechanisms of Yinxing Mihuan Oral Solution on Coronary Heart Disease and Anxiety Disorder Based on Network Pharmacology

GUAN Shuang<sup>1</sup>, SU Yuan-yuan<sup>1</sup>, LIU Qiong<sup>1</sup>, LI Bing<sup>1,2</sup>, GU Hao<sup>1</sup>,

WEI Peng-lu<sup>1</sup>, LIU Jun<sup>1\*</sup>, WANG Zhong<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences,

Beijing 100700, China; 2. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of

Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To reveal the molecular mechanism of Yinxing Mihuan oral solution for coronary heart disease and anxiety. **Method:** The effective ingredients in Yinxing Mihuan oral solution were obtained from Comparative Toxicogenomics Database (CTD), and the target genes of coronary heart disease and anxiety were obtained from Human Phenotype Ontology (HPO) and Disease Connect. STRING database was used to build the target gene networks of the effective components in Yinxing Mihuan oral solution and coronary heart disease and

**[收稿日期]** 20180202(013)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09301059)

**[第一作者]** 关双,在读硕士,从事中药临床药理研究工作,E-mail:shuangg46@163.com

**[通信作者]** \*王忠,博士,研究员,从事中药临床药理研究工作,Tel:010-64093305,E-mail:zhonw@vip.sina.com;

\*刘骏,博士,副研究员,从事中药临床药理研究工作,Tel:010-64093207,E-mail:franlj1104@aliyun.com

anxiety. The Gene\_ Ontology (GO) biological process functions and targeted Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways of the gene networks of the drug and the two diseases were compared by DAVID bioinformatic software 6.7. **Result:** The target gene network of Yinxing Mihuan oral solution had 32 genes, such as phosphatase and tensin homolog (PTEN), interleukin (IL) -10, Smad3, 557 GO functions, such as regulation of biological, qualitylipid homeostasis and homeostatic process; 20 KEGG pathways were overlapped with coronary heart disease; 16 genes, such as sequestosome 1 (SQSTM1), super oxide dismutase (SOD1), paraoxophosphatase 1 (PON1), 260 GO functions, such as developmental process, cellular component organization, sensory perception of sound, and 10 KEGG pathways were overlapped with anxiety disorders. Literatures verified that 10 pathways were associated with coronary heart disease and 4 pathways were associated with anxiety. **Conclusion:** Yinxing Mihuan oral solution may play a therapeutic effect on coronary heart disease and anxiety by intervening MAPK signaling pathway.

[ **Key words** ] coronary heart disease; anxiety disorders; Yinxing Mihuan oral solution; network pharmacology

在我国的冠心病患者当中,有 42.5% ~ 78.2% 的患者伴随焦虑<sup>[1-4]</sup>。国内外研究表明,在冠心病患者的发病发展过程中常出现不同程度的焦虑症状<sup>[5]</sup>,焦虑症与冠心病密切相关,长期的焦虑症增加冠心病的发病概率,同时焦虑也影响了冠心病病人的预后<sup>[6]</sup>。因此,对冠心病伴焦虑症患者的焦虑症状进行干预治疗有积极意义。然而,目前常用的抗焦虑药物或存在一定的心脏毒性,如三环类丙咪嗪、氯米帕明和单胺氧化酶抑制剂;或与冠心病的常用药物存在明显的相互作用,如五羟色胺再摄取抑制剂氟西汀等对细胞色素 P450 同工酶有较强的抑制作用,而冠心病患者药物治疗中  $\beta_2$  受体阻滞剂, Ca 拮抗剂需要 P450 同工酶降解才能发挥药效,由此可见,急需同时对冠心病及焦虑症均有治疗作用的药物。现有文献表明中医药可同时治疗冠心病伴焦虑状态,但目前尚无对相关作用机制的研究<sup>[7-9]</sup>。

银杏蜜环口服溶液有效成分主要为银杏提取物和蜜环粉,具有改善心、脑缺血的功效,广泛应用于治疗冠心病、心绞痛和脑缺血性疾病<sup>[10]</sup>。前期研究亦提示银杏提取物中的银杏内酯-A 具有较弱的产生苯二氮卓类副作用的倾向,对含有银杏叶提取物的草药制剂的行为研究和银杏叶提取物相关的化合物的研究已经证实了银杏提取物具有改善记忆力、抗焦虑样作用和抗抑郁样的作用<sup>[11]</sup>。蜜环菌具有治疗神经衰弱和中枢镇静、改善脑循环和冠状动脉的血液循环的作用<sup>[12]</sup>。但是具体的作用机制的研究尚不完善。前期有研究者通过网络药理学的方法,建立冠心病与通脉养心方的靶点网络并进行分析,预测通脉养心方治疗冠心病的作用机制<sup>[13]</sup>。在

前人的研究基础上,本研究拟从网络药理学的角度,通过银杏蜜环口服溶液有效成分靶点基因网络的功能富集与冠心病,焦虑症靶点基因的功能富集的对比分析,探讨银杏蜜环口服溶液治疗冠心病及焦虑症的分子机制,为深入研究银杏蜜环口服溶液治疗冠心病和焦虑症的机制研究提供理论依据。

## 1 材料与药物成分的选择

**1.1 药物成分** 银杏蜜环口服溶液进行高效液相色谱法 (HPLC) 得到其有效成分。

**1.2 数据收集** 银杏蜜环口服溶液的靶点基因通过比较毒理基因组学数据库 (Comparative Toxicogenomics Database, CTD) 数据库 (<http://ctdbase.org/>) 收集,检索关键词为银杏蜜环口服溶液对应的化学成分(见表 1)。焦虑症与冠心病相关的基因通过人类表型本体 (HPO) 数据库 (<http://human-phenotype-ontology.github.io>) 和 disease connect 数据库 (<http://disease-connect.org/>) 收集,数据背景为人类基因 (Homo sapiens), 分别以 Coronary heart disease 和 anxiety 为检索关键词。

**1.3 数据库建立** 及整理使用 Excel 2010 建立疾病与银杏蜜环口服液的基因数据集,分别纳入银杏蜜环口服溶液靶点基因,包括 Gene Symbol, Gene ID, Interaction Count, Organism Count, 冠心病与焦虑症靶点基因包括 Type, Gene。

**1.4 网络建立** 把银杏蜜环口服溶液的有效成分的靶点基因除重并根据 Interaction Count 排序,筛选出 Interaction Count  $\geq 10$  的基因。将筛选后的靶点基因与冠心病和焦虑症的靶点基因分别输入 STRING 数据库 <https://string-db.org/>, 选择人类复杂蛋白,物种为人类,限定活性相互作用源为实验和

数据库,得到靶点基因建立的网络。

**1.5 网络分析** 通过 DAVID 数据库 (version 6.7) 综合比较分析功能,选择标识为 official-gene-symbol, 获得银杏蜜环口服溶液治疗冠心病,焦虑症的靶点基因的网络的基因本体 (Gene\_Ontology, GO) 功能和京都基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 生物学通路。

**1.6 文献验证** 以 Coronary heart disease、anxiety 和根据 ( $P < 0.05$ ) 排名前 10 位的 KEGG 通路名称为关键词,通过 Pubmed 检索相关文献,以冠心病、焦虑症、银杏蜜环口服溶液、银杏提取物、蜜环菌为关键词,在中国知网、万方数据库检索相关文献。验证本次研究得到的位于前 10 位 ( $P < 0.05$ ) 的是否通路与冠心病和焦虑症有关联。

## 2 结果与分析

**2.1 药物成分** 银杏蜜环口服溶液的有效成分有: 银杏提取物 25 个,分别是银杏内酯 A,银杏内酯 B,银杏内酯 C,银杏内酯 M,银杏内酯 D,银杏内酯 J,山萘素,黄酮,槲皮素,异鼠李素,银杏叶双黄酮,白果内酯,5,7,4-三羟基二氢黄酮醇,染料木素,

聚异戊烯醇类,儿茶素,表儿茶素,表没食子儿茶素,香草酸,原儿茶酸,对羟基苯甲酸,6-羟基犬尿喹啉酸,绿原酸,原花青定,原翠雀定,黄酮。蜜环菌粉 11 个,分别是硬脂酸,5-羟甲基糠醛,赤藓醇,大豆素,甘露醇,尿嘧啶,葡聚糖,吡喃型葡萄糖,腺苷,鸟苷,2-乙酰氨基-1,3,4-三乙酰氧十八碳烷。

**2.2 靶点基因** 查找获得银杏蜜环口服溶液靶点基因,各个成分对应靶点基因数目可见表 1。筛选出 Interaction Count  $\geq 10$  的基因有 515 个。冠心病靶点基因 195 个,焦虑症靶点基因 207 个。银杏蜜环口服溶液靶点基因与冠心病、焦虑症靶点基因比较见图 1,表 2。

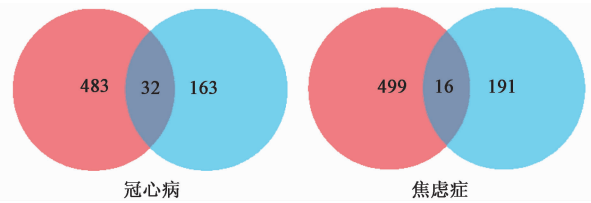


图 1 银杏蜜环口服溶液靶点基因与冠心病、焦虑症靶点基因的比较  
Fig. 1 Target genes comparison between Yinxing Mihuan oral solution and coronary heart disease/anxiety

表 1 银杏蜜环口服溶液有效成分的靶点基因数目

Table 1 Number of target genes in effective components of Yinxing Mihuan oral solution

成分	英文名称	数目	成分	英文名称	数目
银杏内酯 A	ginkgolide A	11	染料木素	genistein	2 315
银杏内酯 B	ginkgolide B	22	儿茶素	catechin	2 962
银杏内酯 C	ginkgolide C	3	香草酸	vanillic acid	16
银杏内酯 J	ginkgolide J	1	原儿茶酸	protocatechuic acid	23
槲皮素	quercetin	4 092	绿原酸	chlorogenic acid	138
异鼠李素	isorhamnetin	53	原花青定	procyanidin	4
白果内酯	bilobalide	8	黄酮	flavonoids	9 600
硬脂酸	stearic acid	37	5-羟甲基糠醛	5-hydroxymethylfurfural	2
大豆素	daidzein	230	甘露醇	mannitol	118
尿嘧啶	uracil	5 999	葡聚糖	dextran	722
吡喃型葡萄糖	glucopyranose	58	腺苷	adenosine	669
鸟苷	guanosine	44	麦角甾醇	ergosterol	91

表 2 冠心病、焦虑症与银杏蜜环口服溶液重叠的靶点基因

Table 2 Common target genes between Yinxing Mihuan oral solution and coronary heart disease/anxiety

疾病	基因
冠心病	PTEN, IL-10, SMAD3, APOE, ALDH2, FAS, PON1, FOS, ABCA1, CXCL12, IRS1, CAV1, SLC30A1, APOB, PPARC, TERT, NOS3, CYP7A1, TLR4, TP53, RAF1, LDLR, LPL, TCF7L2, JAK2, CTNNA1, IL-12B, ESR1, ACTA2, VEGFA, IL-12A, CCL2
焦虑症	SQSTM1, SOD1, PON1, BDNF, CLU, IGF1R, GRN, ABC4, NR3C1, PPARC1A, PDGFRB, DRD2, PARK7, PDGFB, COX1, COMT

**2.3 网络构建** 将纳入的 515 个银杏蜜环口服溶液靶点基因;195 个冠心病靶点基因;207 个焦虑症靶点基因,输入到 STRING 数据库构建的网络如下图 2。

**2.4 网络拓扑结构** 银杏蜜环口服溶液靶点基因网络共有 512 个节点,3 638 条边,平均点度数 14.1。冠心病靶点基因网络共有 171 个节点,203 条边,平均点度数 2.37。焦虑症靶点基因网络共有 195 个节点,158 条边,平均点度数 1.62。

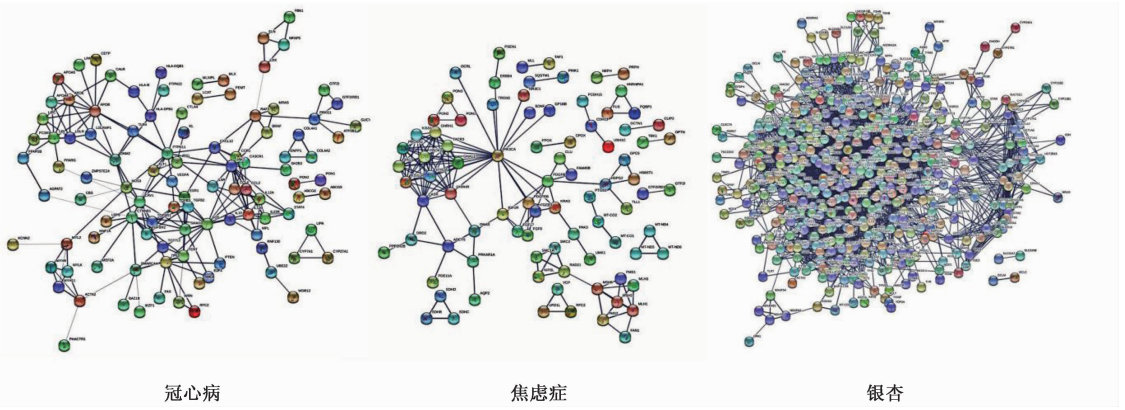


图 2 银杏蜜环口服溶液, 冠心病, 焦虑症靶点基因网络

Fig. 2 Target gene networks of Yinxing Mihuan oral solution, coronary heart disease and anxiety

## 2.5 网络富集分析结果

**2.5.1 GO 生物功能** 银杏蜜环口服溶液靶点基因网络富集出生物功能 1 597 个 ( $P < 0.05$ ); 冠心病靶点基因网络富集出生物功能 665 个 ( $P < 0.05$ ); 主要有新陈代谢, 发育, 运输, 应对外部刺激, 细胞讯息传递, 细胞的组成和生物转化, 细胞分化, 蛋白质代谢, 生物合成, 信号传导, 蛋白质修饰等。焦虑症靶点基因网络富集出生物功能 371 个 ( $P < 0.05$ )。主要为新陈代谢, 发育, 细胞分化, 细胞信息传递, 细胞的组成和生物转化, 运输, 组织生成, 细胞死亡, 繁殖, 信号传导, 蛋白质修饰, 蛋白质代谢, 核苷酸和核酸代谢等。银杏蜜环口服溶液靶点基因网络富集的

GO 生物功能分别与冠心病和焦虑症靶点基因富集的 GO 生物功能比较见图 3, 根据 ( $P < 0.05$ ) 选取前 10 的 GO 功能。见表 3, 4。



图 3 银杏蜜环口服溶液与冠心病, 焦虑症 GO 功能比较

Fig. 3 GO biological functions comparison between Yinxing Mihuan oral solution and coronary heart disease/anxiety

表 3 与银杏蜜环口服溶液重叠的冠心病靶点基因网络富集 GO 功能前 10

Table 3 Top 10 GO biological functions of common target genes network of coronary heart disease with Yinxing Mihuan oral solution

冠心病 GO 功能	P	靶点
生物质量调控	$1.92 \times 10^{-19}$	HNF1A, E2F4, LDLR, PPARG, TGFB3, TLR4, PTEN, CXCL12, IL-10, CTNNB1, TGFB2, APOA4, APOB, LPA, APOE, LCAT, APOA5, ERAP1, GUCY1A3, CETP, NOS3, FAS, TERT, IDUA, LIMK1, ACTA2, MLXIPL, TP53, MYH9, IRS1, LDLRAP1, VEGFA, CAV1, CCL2, MYL2, ENPP1, CCR1, ELN, ASZ1, ABCA1, CALR, TCF7L2, SLC30A1, PCSK9, LPL, LIPA, SMG6, TGFBR1, PSRC1, SMAD3, WRN, PTPN11, ABCG8, ABCG5, JAK2, SERPIND1, LIPC
脂质稳态	$1.63 \times 10^{-18}$	LPL, CAV1, LDLR, PPARG, ABCA1, LDLRAP1, ABCG8, APOA4, APOB, ABCG5, APOE, LCAT, APOA5, PCSK9, CETP, LIPC
睡眠的恒定机制	$5.92 \times 10^{-16}$	CAV1, E2F4, CCL2, HNF1A, LDLR, ENPP1, CCR1, PPARG, ABCA1, CALR, TCF7L2, CXCL12, CTNNB1, APOA4, APOB, APOE, SLC30A1, LCAT, APOA5, PCSK9, CETP, FAS, TERT, IDUA, LPL, LIPA, SMG6, MLXIPL, TP53, WRN, LDLRAP1, IRS1, PTPN11, ABCG8, ABCG5, VEGFA, JAK2, LIPC
胆固醇平衡	$1.84 \times 10^{-15}$	APOA4, ABCG8, CAV1, APOB, ABCG5, LDLR, APOE, LCAT, PCSK9, CETP, ABCA1, LIPC, LDLRAP1
甾醇内稳态	$1.84 \times 10^{-15}$	APOA4, ABCG8, CAV1, APOB, ABCG5, LDLR, APOE, LCAT, PCSK9, CETP, ABCA1, LIPC, LDLRAP1
化学稳态	$5.72 \times 10^{-15}$	CAV1, HNF1A, CCL2, LDLR, ENPP1, CCR1, PPARG, ABCA1, CALR, TCF7L2, CXCL12, APOA4, APOB, APOE, SLC30A1, LCAT, APOA5, PCSK9, CETP, IDUA, LPL, MLXIPL, TP53, IRS1, LDLRAP1, PTPN11, ABCG8, ABCG5, VEGFA, JAK2, LIPC

续表 3

冠心病 GO 功能	<i>P</i>	靶点
生物过程的正调节	$7.16 \times 10^{-15}$	HNF1A, GDF7, PPARC, TGFB3, PTPN22, TLR4, CXCL12, PTEN, IL-10, CTNNB1, TGFB2, APOA4, FOS, APOB, APOE, APOA5, ERAP1, GUCY1A3, NOS3, CALCRL, FAS, AGPAT2, PIGA, ATF7IP, C4A, LIMK1, MLXIPL, ESR1, TP53, IL-6 $\gamma$ , IRS1, LDLRAP1, VEGFA, IL12A, IL12B, SMARCA4, CAV1, CCL2, PRTN3, ASZ1, ABCA1, CALR, TCF7L2, TCF21, MIA3, PEMT, PCSK9, LPL, FLT1, IKZF1, KL, TGFB1, PSRC1, TGFB2, SMAD3, PTPN11, PON1, JAK2, FOXE3, DNM2
位置调控	$1.37 \times 10^{-14}$	CAV1, HNF1A, ENPP1, PPARC, TGFB3, ABCA1, CALR, TCF7L2, PTEN, CXCL12, IL-10, TGFB2, APOA4, MIA3, APOB, APOE, APOA5, PCSK9, NOS3, CETP, LPL, FLT1, TGFB1, SMAD3, IL-6 $\gamma$ , IRS1, LDLRAP1, PTPN11, ABCG8, ABCG5, VEGFA, PON1, JAK2
生物过程的负调节	$1.44 \times 10^{-14}$	HNF1A, PPARC, TGFB3, TLR4, PTEN, IL-10, CTNNB1, TGFB2, APOA4, APOE, GUCY1A3, CETP, NOS3, CALCRL, FAS, TERT, ATF7IP, ZC3HC1, BRAF, MLXIPL, ESR1, TP53, IL-6 $\gamma$ , IRS1, VEGFA, IL-12 $\alpha$ , IL-12 $\beta$ , CUX2, SMARCA4, CAV1, CCL2, MYL2, ENPP1, ASZ1, ABCA1, CALR, TCF7L2, TCF21, MIA3, PEMT, PCSK9, COL4A2, IKZF1, TGFB1, PSRC1, TGFB2, CTLA4, SMAD3, PTPN11, ABCG8, ABCG5, GLA, MLX, PON1, LRP6, JAK2
器官的发育	$4.57 \times 10^{-14}$	MEF2A, HNF1A, E2F4, PPARC, TGFB3, PTPN22, PRKG1, PTEN, CXCL12, IL-10, CTNNB1, TGFB2, APOB, OSR1, APOE, APOA5, ERAP1, NOS3, CALCRL, FAS, LOX, IDUA, BRAF, TP53, IL-6 $\gamma$ , MYH9, IRS1, VEGFA, IL-12 $\beta$ , SMARCA4, CAV1, CCL2, MYL2, ENPP1, MRAS, ELN, ASZ1, TCF7L2, TCF21, SH2B3, PCSK9, PPAP2B, LIPA, FLT1, IKZF1, TGFB1, TGFB2, FBN1, LMNA, SMAD3, ALDH2, MYH11, JAK2, FOXE3

表 4 与银杏蜜环口服溶液重叠的焦虑症靶点基因网络富集 GO 功能前 10

Table 4 Top 10GO biological functionsofcommon target gengs network of anxiety with Yinxing Mihuan oral solution

焦虑症 GO 功能	<i>P</i>	靶点
发育过程	$3.00 \times 10^{-11}$	FGF8, CASR, TACR3, WFS1, FGF17, MYO7A, GNA11, USH1G, SLC6A4, HIRA, MLH1, GNRHR, SPRY4, MEN1, BDNF, ANG, PAK3, MAPT, PMS2, USH2A, CDH23, SATB2, LIMK1, RREB1, ALDH5A1, FMR1, MDGA2, CCNF, MLXIPL, PPARGC1A, DCTN1, PROK2, ARVCF, PSEN1, GTF2IRD1, GRN, FLII, PDGFRB, GNAS, SGCE, FAIM2, DEAF1, FGFR1, ERBB4, DRD2, NDP, ELN, CLU, SOX5, RRM2B, NR3C1, PFN1, IGF1R, KRAS, CHD7, SQSTM1, NKX2-1, NEFH, HS6ST1, PPP2R2B, MSH6, GNRH1, HTT, MSH2, TGFB2, HSPG2, TBX1, FIG4, SOD1, EPHA4, PKP1, PRKARIA, CACNA1A, TLL1, HTR2A, DUSP6
细胞成分组织	$1.06 \times 10^{-10}$	PDGFB, MYO7A, USH1G, HIRA, MLH1, MLH3, AIP, MEN1, KISS1, BDNF, RAD21, ANG, MAPT, TARDBP, SEC24C, USH2A, CDH23, CLN3, CLRN1, SATB2, LIMK1, ALDH5A1, CCNF, OPTN, PPARGC1A, DCTN1, PSEN1, BAZ1B, GTF21, USH1C, JMJD1C, PRNP, FGFR1, ERBB4, DRD2, NEK1, NDP, CLU, ELN, RRM2B, NR3C1, PFN1, IGF1R, KRAS, CHD7, NIPBL, NKX2-1, NEFH, MSH6, TAF1, HTT, MSH2, TGFB2, HSPG2, PCDH15, FIG4, SOD1, SMC3, EPHA4, ATXN2, VCP, KPTN, SMC1A, HDAC8, CACNA1A
声音的感官知觉	$1.31 \times 10^{-9}$	CLRN1, WFS1, MYO7A, NDP, USH1G, TBX1, PCDH15, SOD1, CHD7, USH1C, KPTN, USH2A, CDH23
机械刺激的感觉知觉	$2.65 \times 10^{-9}$	CLRN1, WFS1, MYO7A, NDP, USH1G, TBX1, PCDH15, SOD1, CHD7, USH1C, KPTN, USH2A, CDH23
多细胞生物发育	$4.62 \times 10^{-9}$	FGF8, CASR, WFS1, FGF17, MYO7A, GNA11, USH1G, SLC6A4, HIRA, MLH1, GNRHR, SPRY4, MEN1, BDNF, ANG, PAK3, MAPT, PMS2, USH2A, CDH23, SATB2, LIMK1, RREB1, ALDH5A1, FMR1, MDGA2, CCNF, DCTN1, ARVCF, PROK2, PSEN1, GTF2IRD1, GRN, FLII, PDGFRB, GNAS, SGCE, FAIM2, FGFR1, ERBB4, DRD2, NDP, ELN, CLU, SOX5, RRM2B, NR3C1, PFN1, IGF1R, CHD7, NKX2-1, NEFH, HS6ST1, MSH6, GNRH1, HTT, MSH2, TGFB2, HSPG2, TBX1, FIG4, SOD1, EPHA4, PKP1, PRKARIA, CACNA1A, TLL1

续表 4

焦虑症 GO 功能	<i>P</i>	靶点
有机化学组织	$5.03 \times 10^{-9}$	PDGFB, MYO7A, NEK1, NDP, CLU, ELN, HIRA, MLH1, RRM2B, MLH3, NR3C1, AIP, MEN1, KISS1, PFN1, KRAS, NIPBL, CHD7, RAD21, ANG, MAPT, TARDBP, NEFH, MSH6, CLN3, SATB2, LIMK1, HTT, MSH2, CCFN, OPTN, FIG4, SOD1, PPARGC1A, SMC3, DCTN1, BAZ1B, PSEN1, KPTN, JMJD1C, SMC1A, HDAC8
行为	$5.68 \times 10^{-9}$	CLN3, CASR, PDGFB, HTT, WFS1, DRD2, ATP1A3, TBX1, COMT, SOD1, FIG4, PARK7, PROK2, EPHA4, BDNF, KISS1R, KRAS, CHD7, PSEN1, NKX2-1, PDGFRB, CACNA1A, HTR2A, CDH23
平衡感受	$1.12 \times 10^{-8}$	CLRN1, USH1G, MYO7A, USH1C, PCDH15, CDH23
解剖结构的发育	$1.15 \times 10^{-8}$	FGF8, CASR, WFS1, FGF17, GNA11, USH1G, MYO7A, SLC6A4, HIRA, MLH1, MEN1, BDNF, ANG, MAPT, PMS2, USH2A, CDH23, SATB2, LIMK1, ALDH5A1, MDGA2, CCFN, FMR1, MLXIPL, DCTN1, PROK2, PSEN1, GRN, PDGFRB, SCGE, GNAS, FAIM2, DEAF1, FGFR1, ERBB4, DRD2, NDP, CLU, ELN, SOX5, RRM2B, NR3C1, IGF1R, PFN1, KRAS, CHD7, NEFH, NKX2-1, HS6ST1, MSH6, HTT, MSH2, TGFR2, HSPG2, TBX1, FIG4, SOD1, EPHA4, PRKAR1A, CACNA1A, TLLI
对刺激的反应	$1.39 \times 10^{-8}$	CASR, TACR3, PDGFB, VAPB, TBK1, WFS1, MYO7A, USH1G, ADCY5, SLC6A4, MLH1, PINK1, MLH3, AQP2, AIP, MEN1, BDNF, KISS1R, RAD21, ANG, CPOX, PMS2, USH2A, PMS1, CDH23, CLN3, CLRN1, PPARGC1A, PROK2, PSEN1, BAZ1B, RFC2, USH1C, PDGFRB, GNAS, PRNP, TREM2, ERBB4, DRD2, NEK1, NDP, CLU, RRM2B, COMT, NR3C1, RNF125, IGF1R, KRAS, CHD7, GPIBB, SQSTM1, NKX2-1, ND6, MSH6, GNRH1, HTT, MSH2, TGFR2, ATP1A3, PCDH15, TBX1, FIG4, SOD1, SLC6A19, PARK7, SMC3, EPHA4, COX3, VCP, PRKAR1A, PON1, SMC1A, PON3, CACNA1A, HTR2A

**2.5.2 KEGG 通路** 银杏蜜环口服溶液靶点基因网络富集 KEGG 通路 67 个 ( $P < 0.05$ ); 冠心病靶点基因网络富集 KEGG 通路 23 个 ( $P < 0.05$ ); 焦虑症靶点基因网络富集 KEGG 通路 15 个 ( $P < 0.05$ )。银杏蜜环口服溶液靶点基因网络富集的 KEGG 通路分别与冠心病和焦虑症靶点基因网络富集的 KEGG 通路比较图 4。根据  $P < 0.05$  选取前 10 位的 KEGG 通路。见图 5, 6。

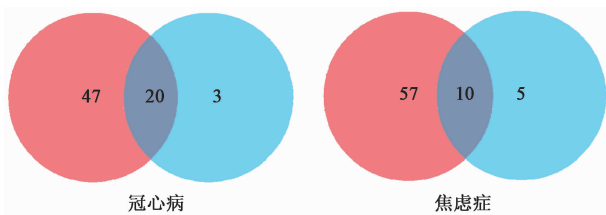


图 4 银杏蜜环口服溶液与冠心病, 焦虑症的 KEGG 通路比较  
Fig. 4 KEGG pathways comparison between Yinxing Mihuan oral solution and coronary heart disease/anxiety

**2.6 网络分析** 发现冠心病靶点基因网络中 86.9% 的信号通路和 83.8% 的 GO 生物功能都可以被覆盖, 说明这是药物作用于冠心病靶点基因网络的主要通路和主要生物功能, 焦虑症靶点网络中的 66.7% 的信号通路和 70.1% 的 GO 生物功能都可以被覆盖, 说明这是药物作用于焦虑症靶点基因网络的主要通路和主要生物功能。

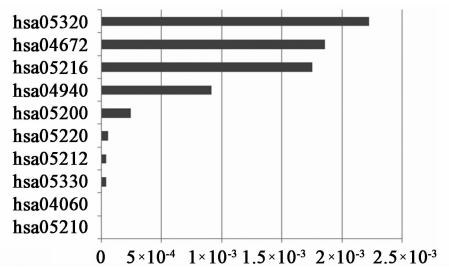


图 5 重叠的冠心病与银杏蜜环口服溶液靶点基因网络的前十位富集 KEGG 通路功能 (KEGG 数据库)  
Fig. 5 Top 10 KEGG pathways of common target genes network between Yinxing Mihuan oral solution and coronary heart disease (KEGG database)

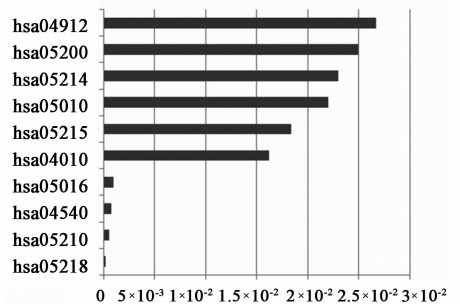


图 6 重叠的焦虑症与银杏蜜环口服溶液靶点基因网络的前 10 位富集 KEGG 通路功能 (KEGG 数据库)  
Fig. 6 Top 10 KEGG pathways of common target genes network between Yinxing Mihuan oral solution and anxiety (KEGG database)

**2.7 文献验证结果<sup>[14-29]</sup>** 结肠直肠癌, I 型糖尿病, 子宫内膜癌, 焦点粘连, 转化生长因子- $\beta$  信号通路, JAK-STAT 信号通路, 前列腺癌, 移植物抗宿主病, PPAR 信号通路, ATP 结合盒式转运体等 10 条通路与冠心病相关, 占全部通路重叠通路的 50%。结肠直肠癌, 缝隙连接, 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路, 前列腺癌, 等 4 条通路与焦虑症相关, 占全部重叠通路的 40%。

### 3 讨论

冠心病与焦虑症关系密切, 冠心病患者的焦虑情绪的发生机制非常复杂, 研究认为精神状态和情绪波动能影响心血管的功能, 长期焦虑状态会使血压升高, 胆固醇增高, 血小板凝集, 增加心血管发病率。研究发现冠心病伴焦虑状态的患者的 C 反应蛋白比单纯冠心病患者高, 同时 C 反应蛋白是冠心病病程发展中的重要因素, 因此推测焦虑症可能通过干预 C 反应蛋白来影响冠心病<sup>[30]</sup>。焦虑还会引起下丘脑-垂体-肾上腺轴的过度兴奋, 皮质醇分泌增多, 加速冠心病的发展<sup>[31]</sup>。还有研究认为冠心病患者的焦虑水平与血清氧化低密度脂蛋白相关, 有临床研究表明冠心病伴焦虑症患者的血清氧化低密度脂蛋白明显增高<sup>[32]</sup>。

本次研究发现银杏蜜环口服溶液与冠心病重叠有 32 个靶点基因, 557 个 GO 功能和 20 条 KEGG 通路。与焦虑症有 16 个靶点基因, 260 个 GO 功能, 10 条 KEGG 通路重叠, 银杏蜜环口服溶液富集出的 GO 功能和 KEGG 通路有较高的覆盖率, 预示着银杏蜜环口服溶液对冠心病和焦虑症可起到治疗作用。银杏蜜环口服溶液可能通过影响转化生长因子- $\beta$  信号通路, JAK/STAT 信号通路等对冠心病起到治疗作用; 通过影响[细胞]缝隙连接, MAPK 信号通路等对焦虑症起到治疗作用。同时, 前期的动物实验结果也证明银杏蜜环口服溶液具有增加血供, 保护血管内皮细胞和抗细胞凋亡的功效。研究表明银杏蜜环口服溶液可以通过下调 p38 MAPK 的表达, 抑制 p38 MAPK 磷酸化, 调节 eNOS, 促进 NO 的产生, 抑制 NF- $\kappa$ B 的激活, 减少 TNF- $\alpha$ , 可溶性细胞间黏附分子-1 (SICAM-1) 的分泌, 抑制血管内皮细胞和平滑肌细胞的过度反应, 保护血管内皮细胞, 减轻动脉粥样硬化的发生发展过程。p38 MAPK 通路在抗焦虑治疗中发挥重要作用, 慢性应激导致的焦虑能激活 p38 MAPK 信号通路, 可以使 p38 MAPK 通路磷酸化增高, mRNA 表达上调, 激活 Caspase-3 表达, 导

致细胞凋亡。银杏蜜环口服溶液可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路的激活, 同时对冠心病和焦虑症的治疗发挥作用<sup>[10, 29]</sup>。

与传统药理学方法相比, 网络药理学是建立在高通量组学数据分析, 虚拟计算机网络数据库检索基础上, 从系统生物学和生物网络平衡的角度来阐述疾病的发展过程和指导治疗以及用药<sup>[33]</sup>。

### 4 结论

本文通过网络分析方法, 揭示了银杏蜜环口服溶液可能通过作用于 10 条和 4 条通路分别对冠心病和焦虑症起到治疗作用, 其中可通过 MAPK 信号通路同时对冠心病和焦虑症有治疗作用。本次研究得到的结果是基于文献学研究, 下一步需要临床试验的进一步验证。

#### [参考文献]

- [1] 彭军, 蓝峰, 何国欢. 冠心病患者焦虑抑郁情绪临床分析[J]. 广西医学, 2006, 28(3): 364-366.
- [2] 李睿, 吕爱红, 吴志敏. 心理因素对心血管疾病患者生活质量的影响研究[J]. 卫生职业教育, 2014, 32(24): 113-115.
- [3] 胡大一. 心血管疾病和精神心理障碍的综合管理——“双心医学”模式的探索[J]. 中国临床医生, 2006, 34(5): 2-3.
- [4] 郭克锋, 吴群强. 综合医院门诊冠心病患者精神卫生现状及心理干预的效果[J]. 心血管康复医学杂志, 2008, 17(1): 42-44.
- [5] 张建欣, 许燕. 焦虑抑郁情绪对冠心病患者的影响及应对措施[J]. 卫生职业教育, 2013, 31(01): 141-142.
- [6] 代华磊, 杨蓓, 李建美, 等. 冠心病与焦虑症[J]. 心血管病学进展, 2008, 29(1): 71-73.
- [7] 杨睿, 郑晓晖, 王彦方, 等. 参松养心胶囊治疗冠心病合并焦虑症的临床观察[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(13): 3106-3107.
- [8] 王阶, 滕菲, 刘永梅, 等. 血塞通过冠心病不稳定型心绞痛血瘀证患者 microRNA 的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 11-16.
- [9] 赵爱梅, 任钧国, 刘建勋. 益气活血方治疗冠心病气虚血瘀证作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 215-220.
- [10] 韩笑, 徐立, 刘建勋, 等. 银杏蜜环口服溶液作用 p38 MAPK 调节 eNOS/NO 信号途径保护人脐静脉内皮细胞缺氧氧损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23): 79-84.
- [11] Kuribara H, Weintraub S T, Yoshihama T, et al. An anxiolytic-like effect of Ginkgo biloba extract and its constituent, ginkgolide-A, in mice [J]. J Nat Prod,

- 2003,66(10):1333-1337.
- [12] 周临深. 蜜环菌片治疗神衰、高血压病、冠心病、眩晕综合症等150例临床观察报告[J]. 成都中医学院学报, 1980,3(4):37-41.
- [13] 杨凯伦, 王莹, 艾乐, 等. 基于网络药理学方法探讨通脉养心方辨治冠心病的研究思路[J]. 中草药, 2015, 46(20):2979-2984.
- [14] Sidney S, Farquhar J W. Cholesterol, cancer, and public health policy [J]. *Am J Med*, 1983, 75(3):494-508.
- [15] Yahagi K, Kolodgie F D, Lutter C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2):191-204.
- [16] Sharma D N, Chander S, Gairola M, et al. Medical disorders associated with endometrial carcinoma [J]. *J Assoc Physicians India*, 2001, 49:630-633.
- [17] Davies M J, Gordon J L, Gearing A J, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis [J]. *J Pathol*, 1993, 171(3):223-239.
- [18] 赵晓燕, 苏金林, 张作鹏, 等. TGF- $\beta$ /Smads 信号通路与心血管疾病关系的研究进展[J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(3):462-464.
- [19] 黄伟彬, 吕磊, 张岚. JAK/STAT 信号通路在动脉粥样硬化中的作用[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2013, 33(4):506-509.
- [21] Lehrer S, Green S. Coronary artery disease in REDUCE--letter [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(7):1226.
- [21] Rackley C, Schultz K R, Goldman F D, et al. Cardiac manifestations of graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(10):773-780.
- [22] Le Bidois J, Ladeia A, Vouhé P, et al. Risk factors of coronary graft disease following heart transplantation in children [J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1994, 87(5):587-591.
- [23] Chan K W, Taylor G P, Shepherd J D, et al. Coronary artery disease following bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1989, 4(3):327-330.
- [24] Werner C M, Schirmer S H, Gensch C, et al. The dual PPAR $\alpha/\gamma$  agonist aleglitazar increases the number and function of endothelial progenitor cells: implications for vascular function and atherogenesis [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(10):2685-2703.
- [25] Schmitz G, Drobnik W. ATP-binding cassette transporters in macrophages; promising drug targets for treatment of cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, 3(6):853-858.
- [26] SUN L M, LIANG J A, LIN C L, et al. Risk of mood disorders in patients with colorectal cancer [J]. *J Affect Disord*, 2017, 218:59-65.
- [27] Dale M, van Duijn E. Anxiety in huntington's disease [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2015, 27(4):262-271.
- [28] LIANG J A, SUN L M, SU K P, et al. A nationwide population-based cohort study: will anxiety disorders increase subsequent cancer risk? [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e36370.
- [29] 金钟晔. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证焦虑模型大鼠下丘脑 P38MAPK 信号通路的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [30] Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, et al. Association between anxiety and C-reactive protein levels in stable coronary heart disease patients [J]. *Psychosomatics*, 2009, 50(4):347-353.
- [31] 朱可, 肖红梅. 冠心病与焦虑症的相关性研究[J]. 心理医生:下半月版, 2012, 13(4):438-440.
- [32] 阳志勇, 戴晓燕. 焦虑症与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(16):2472-2474.
- [33] 周文霞, 程肖蕊, 张永祥. 网络药理学:认识药物及发现药物的新理念[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(1):4-9.

[责任编辑 周冰冰]