

中药抗凝血作用的网络药理学

余甘树¹, 林育愉², 吴钉红^{3*}

(1. 广东省中医院药学部, 广州 510120; 2. 广州中医药大学, 广州 510380;
3. 广东省中医药科学院, 广州 510120)

[摘要] 目的: 运用计算机网络药理学技术对抗凝血中药所含化学成分分子作用机制进行预测。方法: 从数据库中收集抗凝血中药小分子、靶标数据; 使用计算机虚拟筛选软件进行分子-靶标的相互作用研究; 利用网络构建软件建立中药-分子-靶标之间的网络, 并分析其意义。结果: 筛选出一批抗凝血中药活性分子, 并对其作用机制进行了初步探讨。结论: 计算结果预示抗凝血中药的作用机制可能包括抗凝血、抗血栓和抑制血小板3个方面; 部分抗凝血中药分子同时作用多个靶标, 调节多种抗凝血效果; 抗凝血中药分子不仅对单个靶标因子表现出强的活性, 而且可以同时调节多个靶标, 药物分子间相互调节、相互补充, 共同发挥活血化瘀的功效。

[关键词] 抗凝血; 网络药理学; 活血化瘀中药; 计算机虚拟筛选

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)16-0224-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014160224

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140627.0947.111.html>

[网络出版时间] 2014-06-26 10:37

Anticoagulant Effects of Traditional Chinese Medicine by Network Pharmacology

SHE Gan-shu¹, LIN Yu-yu², WU Ding-hong^{3*}

(1. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China;
2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510380, China;

[收稿日期] 20140128(004)

[基金项目] 广东省中医药局建设中医药强省项目(20111198)

[第一作者] 余甘树, 中药师, 从事医院药学研究, E-mail: handsomehai@126.com

[通讯作者] * 吴钉红, 助理研究员, 博士, 从事中药物质基础研究, Tel: 020-81887233, E-mail: handsomehai@126.com

- [13] 高红燕. 冠心病参滴丸与复方丹参片治疗冠心病心绞痛疗效比较[J]. 临床合理用药, 2012, 5(1): 9.
- [14] 胡志鹏. 冠心病参滴丸治疗不稳定型心绞痛72例临床观察[J]. 医学信息, 2010, 5(2): 308.
- [15] 汪晶, 周佳, 张庆宇. 冠心病参滴丸治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 牡丹江医学院学报, 2011, 32(6): 15.
- [16] 杨靖, 夏阳. 冠心病参滴丸治疗冠心病及其危险因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(7): 1100.
- [17] 邓悦, 闫凤杰, 孙颖. 冠心病参滴丸治疗冠心病心绞痛100例临床总结[J]. 中国中医急症, 2001, 10(4): 183.
- [18] 张青. 冠心病参滴丸治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 中外医疗, 2012, 31(15): 103.
- [19] 张瑛. 冠心病参滴丸治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 吉林中医药, 2008, 28(10): 722.
- [20] 尹琼, 谢中华. 冠心病参滴丸配合消心痛治疗冠心病心绞痛70例疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(19): 59.
- [21] 谭劼, 郭永谊, 张红雨. 冠心病参滴丸治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(11): 1836.
- [22] 邢存才. 冠心病参滴丸联合西药治疗不稳定性心绞痛随机对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(7): 32.

[责任编辑 邹晓翠]

3. Guangdong Provincial Academy of Chinese Medical Sciences, Guangzhou 510120, China)

[Abstract] Objective: The study aimed to predict the mechanism of effective components in anticoagulant herbs in molecular level through network pharmacology technology. **Method:** Virtual screening and network pharmacology were applied to study the interaction between natural molecules and the targets. **Result:** Herbs for promoting blood circulation and removing blood stasis had predictive anti-coagulative effects. Several potential effective components were screened out. **Conclusion:** Computational techniques can improve our understanding of the complex mechanisms of traditional medicine, and instruct the research in the future.

[Key words] anticoagulation; network pharmacology; promoting blood circulation and removing blood stasis; virtual screening

血瘀证是临床比较常见的一类疾病,包括冠心病心绞痛、急性心肌梗死、弥漫性血管内凝血、脑中风、灼伤、骨折等。中医认为“久病多瘀,慢病多瘀,温热病重症及创伤也多有瘀证”,有文献报道^[1]慢性阻塞性肺疾病、慢性头痛、脑外伤等都有血瘀的症状。目前临床研究发现,血瘀证主要与微循环障碍、血液流变性失常、血流动力学异常和结缔组织代谢异常有关^[2-3]。

常见活血化瘀药物包括:三七、川芎、红花、当归等。现代药理研究证明这类药物具有抗凝、抗血小板活性、溶栓等作用。但活血化瘀类中药具体作用于那些靶标,分子机制是什么仍需进一步的研究。

网络药理学研究发现,同一疾病在不同的发展阶段,其相关的功能基因或功能蛋白发挥的作用也不同,因此可以采用同病异治的原则^[4]。而有些功能蛋白在不同疾病中都起中枢调控作用,因此可以采取异病同治的原则。网络药理学的同病异治和异病同治的原则与中医药学的内涵基本上是一致的,只是二者对于疾病的认识和处理方式不同而已。

本研究通过选取临床有疗效的中药复方及其包括的已知化合物,利用计算机虚拟筛选预测中药所含分子与相关药物靶标的相互作用,以中药中的化学成分和疾病相关的靶标为纽带,采用网络药理学方法构建“中药-分子-靶标”的复杂网络。从分子水平阐述中药的复杂作用机制,为下一步的活血化瘀中药后续研究提供有用的线索,从而促进活血化瘀中药的分子作用机制研究。

1 方法

1.1 中药小分子数据库的建立 以“活血化瘀中药、中药抗凝血和中药抗血栓”为检索词,在CNKI中搜索近10年发表的论文共81篇。其中具有活血化瘀功效的中药复方106个,共整理出186味中药。从贝尔斯坦数据库中收集186味中药中小分子的三维结构,共10322个小分子。

1.2 类药性分析 根据“Rule of five”规则,口服药物的化学描述符具有以下特点:氢键给体(number of H bond donors)数目<5;氢键受体(number of H bond acceptors)数目<10;相对分子质量(MW)<500;脂水分配系数(AlogP98)<5。将中药小分子导入Accelrys Discovery Studio Client 2.5软件,加氢,采用Calculate Molecular Properties模

块计算中药小分子的化学描述符。并根据计算的结果,筛选活血化瘀中药中符合“Rule of five”规则的小分子化合物。

1.3 与凝血功能相关的靶标集的建立 以“coagulation”为关键词在治疗靶标数据库(TTD)中检索与凝血相关的靶标26个。在Protein Data Bank(PDB)库中下载其三维结构。

1.4 计算机虚拟筛选 分别导入与凝血功能相关的26个靶标的三维结构,去除杂原子和水,加氢,并定义为受体。再导入符合“Rule of five”规则的中药小分子,采用Dock Ligands(LibDock)模块进行虚拟筛选。以靶标-抑制剂复合物中的抑制剂定义活性位点,无靶标-抑制剂复合物的靶标,根据文献报道的活性序列确定活性位点。SBD Site Sphere中直径(Radius)不足9的改为9,其余参数均为默认。有已知抑制剂的靶标,以抑制剂打分为阈值;无已知抑制剂的靶标,以其他小分子抑制剂打分的平均值为阈值;打分高于抑制剂的中药小分子即定义为活性成分。**1.5 复杂网络的构建与分析** 将筛选出的活性分子,26个靶标相互关联,导入Cytoscape网络构建与分析软件中,绘制药物-靶标网络(Drug-target network),并计算相关拓扑指标,并对其意义进行分析。

2 结果

2.1 类药性分析 对抗凝中药的分子描述符的数值进行分析,脂水分配系数的平均值为2.41,相对分子质量的平均值为460.78,氢键受体数目的平均值为7.99,氢键给体数目的平均值为4.19,均符合口服药物的“Rule of five”,见表1。可见中药中的许多成分能通过口服吸收,发挥疗效。但是,其中4个指标均符合“Rule of five”规则的小分子总计有4988个,占小分子总数的48.32%。由此可见,尚有超过一半的中药中小分子不能以原型被吸收入血,口服不具有生理作用。

表1 抗凝血中药中化学成分分子描述符数值

名称	Mean	StdDev	Min	Max
脂水分配系数	2.41	3.46	-18.69	29.19
相对分子质量	460.78	281.90	0	2844.30
氢键受体数目	7.99	7.28	0	67
氢键给体数目	4.19	4.46	0	49

2.2 活血化瘀中药抗凝血作用机制预测 26 个与凝血相关的靶标以抑制剂的打分为阈值,一般认为打分高于抑制剂的分子具有活性。统计打分结果筛选活性中药分子,对各靶标活性作用的中药分子统计见表 2。统计显示活血化瘀中药分子对 24 个抗凝血靶标显示出良好活性,活血化瘀药物很可能是通过作用抗凝血靶标而发挥活血化瘀功效的。

分子对接结果显示抗凝血中药小分子与 24 个靶标均有相互作用,见表 2 和图 1,其中对凝血因子、纤溶酶原和糖蛋白 IIb/IIIa 受体均显示良好活性。

计算结果预示抗凝血中药的作用机制可能包括抗凝血、抗血栓和抑制血小板功能 3 个方面:通过抑制 Coagulation factor Xa, Va, IX, X, VII 这些直接参与血液凝固机制的因子,激活 Antithrombin-III Thrombomodulin 和 Heparin cofactor II 抑制凝血酶的活性,起到抗凝血的作用;当血管破裂时大量血小板以血管性血友病因子(vWF)为中介,黏附在胶原纤维上,形成血栓,抗凝血中药通过抑制 Myeloperoxidase, Von Willebrand factor, Tissue factor 的产生,激活 Plasminogen, Tissue-type plasminogen activator, Plasmin-ogen activator inhibitor-1, Plasma kallikrein Urokinase-type, plasminogen activator 降解纤维蛋白和纤维蛋白原,保持血管和分腺管通畅,并活化与血栓结合的纤溶酶原,起到特异地溶栓作用;而抑制血小板聚集则主要是通过抑制 Glycoprotein IIb/IIIa receptor 的活性。

将分子对接结果中存在相互作用的潜在活性小分子和对应的靶标为网络的节点(node),以两者之间的相互作用为网络的连接(edge)构建网络图(图 1)。图中红点为靶标,黄点和绿点为抗凝血中药小分子,两点的连线为分子相互作用。药物-靶标网络图显示,活血化瘀中药中的许多化学成分同时作用于效应靶标,调节多种生理作用。同时,抗凝血中药分子不仅对单个靶标因子表现出强的活性,而且能同时调节多个靶标,具有多靶作用的特点。药物分子间相互调节、相互补充,共同发挥活血化瘀的功效。

整合具有相似作用效果的中药分子,构建其与靶标的网络图(图 2)。图中最下面一层为靶标,上面为中药小分子。从左至右,从上至下,度的大小和活性的强弱依次增加;同个圈上的分子作用的靶标数目相同。从中可以清楚地看出抗凝血中药分子之间具有很多相似性,抗凝血中药分子与靶标之间存在复杂联系。

2.3 活性成分预测

2.3.1 预测的活性分子 化学成分是中药发挥作用效果的基础,通常打分高于抑制剂的分子认为是有活性的。整理每个靶标中打分高的 2 个中药分子(表 3)。现代临床药理研究显示这些分子均具有很好的活性,主要包括:抗炎、抗氧化、镇痛、抑菌、调节蛋白酶等方面。其中白芍中的芍药苷具有扩张血管的作用。芍药苷扩张冠状动脉,增加冠脉流量,对抗急性心肌缺血,降低血压;抗血栓形成的作用,有实验表明芍药苷模型组动物血小板聚集时间与对照组比较,聚集时间缩短 1/2 左右,说明芍药苷给高脂肪胆固醇动物血

表 2 虚拟筛选结果

靶标名称	PDB 编号	活性分子数	阈值
Plasminogen	1CEB	2 741	71. 12
Coagulation factor Xa	3ENS	2 576	73. 96
Tissue-type plasminogen activator	1PK2	2 207	55. 24
Complement C3	2QKI	1964	68. 31
Prostaglandin G/H synthase 1	3N8X	1 927	47. 91
Coagulation Factor Va	1CZS	1 674	87. 50
Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1	3KP9	1 154	115. 75
Proteinase activated receptor 4	2ZPK	965	84. 93
Plasminogen activator inhibitor-1	1LJ5	730	99. 05
Antithrombin-III	1SR5	712	77. 98
Heparin cofactor II	1JMO	570	120
Proteinase activated receptor 1	1NRQ	492	127. 47
Plasma kallikrein	2ANY	463	133. 52
Myeloperoxidase	1DNU	438	120
Urokinase-type plasminogen activator	1EJN	268	146. 14
Coagulation factor IX	1RFN	235	133. 14
Von Willebrand factor	3HXO	186	120
Tissue factor	1DAN	53	165. 84
Prostaglandin G/H synthase 2	1CX2	50	136. 71
Glycoprotein IIb/IIIa receptor	2VC2	24	154. 15
Coagulation factor X	1FXY	15	164. 81
Coagulation factor VII	1J9C	9	169. 28
Thrombomodulin	1HLT	6	178. 24
Factor XI	1ZSL	3	170. 91
Thrombin	1A5G	0	174. 62
Urokinase plasminogen activator surface receptor	3BT2	0	120

注:阈值为各靶标已知抑制剂的打分,所有抑制剂的打分平均值为 119. 84。

小板聚集增强,模型给药组动物的血小板聚集,血小板血栓和纤维蛋白形成时间均较模型组动物明显地延长,并接近对照组,提示芍药苷有提高抗高脂肪胆固醇引起的促血栓形成的作用;抗血小板聚集作用,血小板聚集是引发各类心脑血管病的重要“元凶”之一,芍药苷对 ADP 和胶原诱导的血小板聚集性有不同程度的抑制作用^[5]。水蛭是传统的中药,具有破血、逐瘀、通经的功效;其体内抗凝活性成分为水蛭素,水蛭素对凝血酶的抑制具有选择性和特异性,它仅抑制止血系统中的凝血酶,并不干扰体液或细胞因子,其抑制作用也不需其他凝血因子或血浆成分参加;水蛭素作用于血液凝固的起始阶段,防止纤维蛋白原断裂成纤维蛋白,止凝

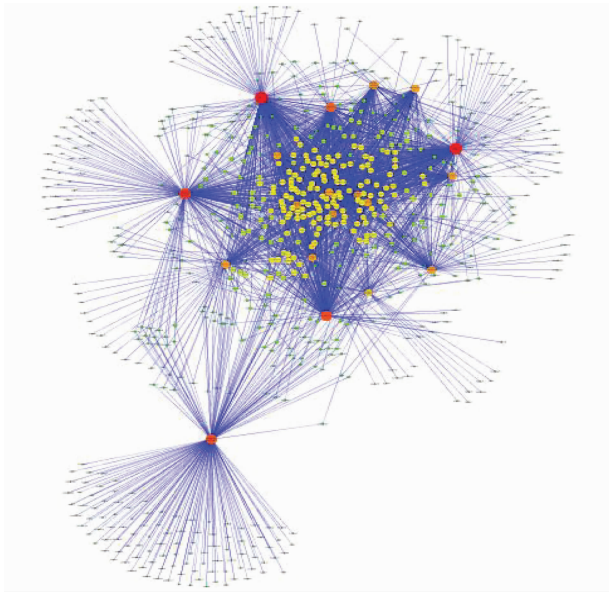


图1 抗凝血中药的药物-靶标网络

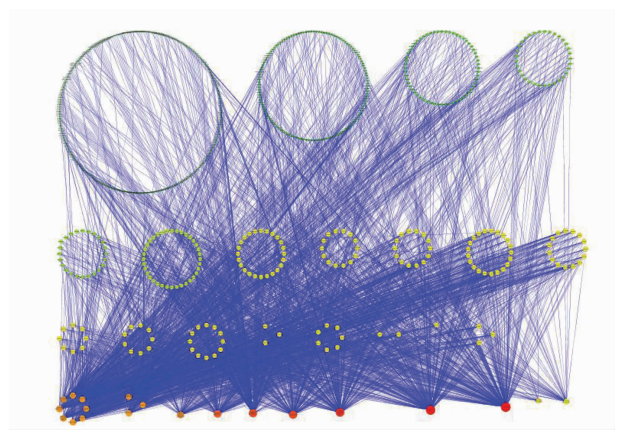


图2 抗凝血中药分子的多靶性分析网络

血酶对纤维蛋白的聚合,防止纤维-凝块形成,从而防止血液凝固;它与凝血酶有很高的亲和力,反应速度极快,可直接与凝血酶反应结合成一种酶抑制复合物。水蛭素与凝血酶结合后,使凝血酶的蛋白酶解作用与内皮细胞血栓调节素的结

表3 预测的活性分子

靶标名称	中药来源	化学名	评分
Plasminogen	甘遂	20- <i>O</i> -(2' <i>E</i> ,4' <i>Z</i> -decadienoyl) ingenol	133.51
	地龙	1- <i>O</i> -(15'-methylhexadecyl)-sn-glycero-3-phosphocholine	133.33
Coagulation factor Xa	威灵仙	clemomanshurinane A	178.45
	仙鹤草	agrimonolide 6- <i>O</i> -beta-D-glucopyranoside	177.54
Tissue-type plasminogen activator	鹿茸	prostaglandin E2	130.49
	连翘	forsythenside A	124.25
Complement C3	连翘	forsythenside A	160.20
	檀香	7,8-erythro-4,9,9'-trihydroxy-3,3'-dimethoxy-8- <i>O</i> -4'-neolignan	155.42
Prostaglandin G/H synthase 1	郁金	wenyujinoside	153.80
	合欢花	7,8-dimethyl-10-ribityl-isoalloxazinethyl-10-(1'- <i>D</i> -ribityl) isoalloxazine	149.11
Coagulation Factor Va	莪术	aurantiamide	131.29
	甘遂	aurantiamide acetate	130.87
Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1	干姜	meso-3,5-diacetoxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) heptane	164.16
	干姜	(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-diacetoxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) heptane	164.16
Proteinase activated receptor 4	干姜	5-hydroxy-7-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-heptanone	130.59
	红花	<i>N</i> -feruloyl serotonin	130.04
Plasminogen activator inhibitor-1	地龙	1-myristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	134.04
	水蛭	1-myristoylphosphatidylcholine	134.04
Antithrombin-III	桑葚子	mulberroside C	133.36
	地龙	1- <i>O</i> -heptadecyl-sn-glycero-3-phosphocholine	131.71
Heparin cofactor II	水蛭	1-palmitoyl-2-lyso-phosphatidylcholine	151.47
	地龙	1- <i>O</i> -14-methylpentadecyl-sn-glycero-3-phosphocholine	151.22
Proteinase activated receptor 1	沉香	spiropreussione B	155.63
	仙鹤草	agrimonolide 6- <i>O</i> -beta-D-glucopyranoside	153.21

续表 3

靶标名称	中药来源	化学名	评分
Plasma kallikrein	甘草	/	178.82
	羌活	diversoside	177.86
Myeloperoxidase	沉香	5- <i>O</i> -methylapigenin 7- β - <i>D</i> -glucoside	171.89
	地龙	1- <i>O</i> -heptadecyl-sn-glycero-3-phosphocholine	170.36
Urokinase-type plasminogen activator	桑葚子	/	184.62
	威灵仙	clemomanshurinane B	182.42
Coagulation factor IX	干姜	3, 5-diacetoxy-1-(4-hydroxy-3, 5-dimethoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptane	156.84
	干姜	(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-diacetoxy-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)heptane	154.58
Von Willebrand factor	苍术	(1,3 <i>Z</i> ,11 <i>E</i>)-tridecatriene-7,9-diyne-5-hydroxyl-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	144.00
	泽兰	ethyl rosmarinate	143.94
Tissue factor	甘草	/	187.75
	干姜	3, 5-diacetoxy-1-(4-hydroxy-3, 5-dimethoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptane	187.32
Prostaglandin G/H synthase 2	郁金	aurantiamide	160.86
	莪术	aurantiamide	160.86
Glycoprotein IIb/IIIa receptor	仙鹤草	agrimonolide 6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	171.26
	甘草	6'- <i>O</i> -acetyl-liquiritin	171.25
Coagulation factor X	桑葚子	/	188.56
	桑葚子	/	183.52
Coagulation factor VII	羌活	diversoside	172.87
	莪术	(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-diacetoxy-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-heptane	172.62
Thrombomodulin	桑葚子	/	185.15
	沉香	5- <i>O</i> -methylapigenin 7- β - <i>D</i> -glucoside	183.92
mRNA of Factor XI	赤芍	lactiflorin	173.28
	白芍	lactiflorin	173.28

合作用受抑制;使凝血酶诱导的血小板聚集和释放功能受抑制;使凝血酶的刺激成纤维细胞增生和平滑肌细胞收缩等作用受抑制;使血栓形成中凝血酶作用于受损血管的收缩功能受抑制,从而发挥良好的抗凝效果^[6]。

打分高的分子主要来源于以下中药:莪术、甘遂、羌活、白芍、苍术、地龙、红花、水蛭、郁金、泽兰、桃仁。有文献报道^[7]地龙体内的纤溶酶和蚓激酶是抗血栓的活性成分,但也有研究证明^[8]地龙提取物中所含的游离氨基酸是地龙抗凝血作用的主要成分。臧宝霞等^[9]报道红花的有效成分羟基红花黄色素 A 对 ADP 诱导的家兔血小板聚集具有明显的抑制作用,且可明显延长大鼠血浆凝血酶原时间和家兔血浆复钙时间,提示该药对内源性及外源性凝血系统均具抑制作用。

2.3.2 具有多靶作用的分子 计算药物-靶标网络的拓扑性质,作用于同一的靶标的小分子数,以及单个分子作用于

不同靶标的个数都用“度”来表示,度高的中药小分子表明该分子具有多靶作用,可能具有多种的药理作用,见表 4。这些分子的现代药理学研究很多,包括细胞、酶、肿瘤、免疫、微生物等方面的作用。主要来源于甘草、干姜、连翘、仙鹤草、白芷、葛根、黄芩、金银花、刘寄奴、山药等中药。现代研究显示,金银花中有机酸类化合物有抗 ADP 诱导的血小板聚集作用,金银花抑制血小板聚集的活性物质可能是绿原酸的代谢产物咖啡酸^[10]。中药葛根有较好的抗血小板聚集和抗血栓形成效用^[11]。

3 讨论

3.1 活血化痰中药可能的作用机制及活性成分 活血化痰中药抗凝血可能的作用机制包括抗凝血、抗血栓和抑制血小板功能 3 个方面:通过抑制 Coagulation factor Xa, Va, IX, X 和 VII 这些直接参与血液凝固机制的因子,激活 Antithrombin-III Thrombomodulin 和 Heparin cofactor II 抑制凝血酶的活性,

表4 度高的中药分子

中药来源	分子名称	度
白芷	2-hydroxy-3-[(1-oxododecyl)oxy]propyl-beta-D-glucopyranoside	17
	dahurin B	12
地龙	1-O-heptadecyl-sn-glycero-3-phosphocholine	13
	1-O-14-methylpentadecyl-sn-glycero-3-phosphocholine	12
	1-O-(15'-methylhexadecyl)-sn-glycero-3-phosphocholine	11
	1-O-13-methyltetradecyl-sn-glycero-3-phosphocholine	11
	1-O-pentadecyl-sn-glycero-3-phosphocholine	11
莪术	(3R,5R)-3,5-diacetoxy-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-heptane	19
	aurantiamide	19
	(3R,5R)-3-acetoxy-5-hydroxy-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)heptane	14
	(3R,5R)-3,5-diacetoxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptane	13
	(3R,5R)-3,5-dihydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-heptane	12
	(5S)-5-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)heptan-3-one	12
	(3R)-3-acetoxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptane	11
3,5-dihydroxy-1-(3-methoxy-4,5-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptane	11	
甘草	6'-O-acetyl-liquiritin	14
甘遂	aurantiamide acetate	16
干姜	(3S,5S)-3,5-diacetoxy-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)heptane	19
	5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)dodecan-3-one	16
	3-acetoxy-1,5-epoxy-1-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptane	15
	5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)decan-3-one	15
	1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-heptane-3,5-dione	14
	3,5-diacetoxy-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptane	14
	5-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)heptan-3-one	14
	5-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)heptan-3-one	14
	hexahydrocurcumin	14
	hexahydrocurcumin	14
	(3S,5S)-diacetoxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptane	13
	5-hydroxy-1-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptan-3-one	13
	meso-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptane-3,5-diol octahydrocurcumin	13
	meso-3,5-diacetoxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptane	13
	3R-acetoxy-5S-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptane	12
	shogasulfonic acid A	12
	(5S)-5-acetoxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-heptanone	11
5-Hydroxy-7-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-heptanone	11	
dihydrocurcumin	11	
葛根	puerol B 2-O-glucopyranoside	13
红花	N-feruloyl serotonin	11
	N-feruloylserotonin	11
黄芩	chrysin 7-O-beta-D-glucopyranuronoside	11
金银花	lonijaposide I	14

续表 4

中药来源	分子名称	度
连翘	forsythenside A	16
刘寄奴	anomalamide	16
羌活	diversoside	16
砂仁	muricarpone A	12
	muricarpone B	11
山药	(3R,5R)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-heptanediol	12
水蛭	1-O-(9Z)-hexadecenyl-sn-glycero-3-phosphocholine	13
桃仁	15,16-dihydroxy-9Z,12Z-octadecadienoic acid 2,3-dihydroxypropyl ester	14
仙鹤草	agrimonolide 6-O-beta-D-glucopyranoside	16
郁金	wenyujinioside	18

起到抗凝血的作用;当血管破裂时大量血小板以 vWF 为中介,黏附在胶原纤维上,形成血栓,抗凝血中药通过抑制 Myeloperoxidase, Von Willebrand factor, Tissue factor 的产生,激活 Plasmin-ogen, Tissue-type plasminogen activator, Plasminogen activator inhibitor-1, Plasma kallikrein Urokinase-type 和 plasminogen activator 降解纤维蛋白和纤维蛋白原,保持血管和分腺管通畅,并活化与血栓结合的纤溶酶原,起到特异地溶栓作用;而抑制血小板聚集则主要是通过抑制 Glycoprotein IIb/IIIa receptor 的活性。实验结果显示莪术、甘遂、羌活、白芍、苍术、地龙、红花、水蛭、郁金、泽兰、桃仁等都含有抗凝血的活性成分(见表 3)。来源于甘草、干姜、连翘、仙鹤草、白芷、葛根、黄芩、金银花、刘寄奴、山药等中药抗凝血活性成分还具有多靶作用,可能具有多种的药理作用。

3.2 计算机虚拟筛选和网络药理学方法用于传统中药活性成分和作用机制研究的优势 中药的疗效是毋庸置疑的,但中药的活性成分和作用机制的研究一直是个难点。由于中药作用的多效性、双向调节作用、不同种属、正常生理与病理条件下的作用 差异性、量效关系复杂等特点的客观存在,中药药效作用的复杂程度远大于单一化学成分,而这种复杂性正是网络药理学所要研究的内容,利用计算机虚拟筛选预测中药所含分子与相关药物靶标的相互作用,以中药中的化学成分和疾病相关的靶标为纽带,采用网络药理学方法构建“中药-分子-靶标”的复杂网络。从分子水平阐述中药的复杂作用机制,为中药活性成分研究及阐明作用机制提供了重要信息,为下一步中药后续研究提供有用的线索,从而促进中药的分子作用机制研究。

[参考文献]

[1] 陈可冀. 血瘀证与活血化瘀治疗的研究[J]. 中国中医药,2005,11(3):10.

[2] 刘军莲,宋剑南. 中医血瘀证本质研究概况[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(9),1091.

[3] 柴志强,魏立,丁钰. 复方丹参滴丸干预阿司匹林抵抗的临床试验[J]. 实用医药杂志,2008,25(4):387.

[4] 赵新杰,夏华玲,冯勇. 水蛭的药理作用及其在骨伤科临床中的应用[J]. 中医正骨,2001,13(9):5.

[5] Barnett M H, Henderson A P, Prineas J W. The macrophage in MS: just a scavenger after all Pathology and pathogenesis of the acute MS lesion. [J] Multiple Sclerosis,2006,12(2):121.

[6] 高华,任涛,叶盛英. 水蛭的抗凝血作用及其临床应用[J]. 中国药理学杂志,2001,4(5):386.

[7] 张金龙. 蚓激酶与复方地龙胶囊[J]. 中国新药杂志,2002,11(3):203.

[8] 何红,车庆明,孙启时. 地龙提取物的抗凝血作用[J]. 中草药,2007,38(5):733.

[9] 臧宝霞,金鸣,李金荣. 羟基红花黄色素 A 抗凝作用的研究[J]. 中草药,2007,38(5):741.

[10] 樊宏伟,李英斌,孙敏,等. 金银花中有机酸类成分抗血栓作用研究[J]. 中药药理与临床,2007,23(3):33.

[11] 石雕,彭延古. 抗血栓中药的研究现状[J]. 湖南中医药大学学报,2011,31(9):75.

[责任编辑 邹晓翠]