

· 数据挖掘 ·

基于网络药理学探讨甘松-延胡索组方治疗房颤的作用机制

毛婷, 张京春*, 刘蓓, 张珊, 艾玉珍

(中国中医科学院 西苑医院, 心血管病研究所, 北京 100091)

[摘要] 目的:通过网络药理学预测甘松-延胡索组方治疗房颤的作用靶点及信号通路,进一步探讨潜在作用机制。方法:采用中药系统药理学分析平台(TCMSP)筛选甘松-延胡索组方的活性成分并预测其作用靶点,构建活性成分-预测靶点网络。通过人类孟德尔遗传综合数据库(OMIM),治疗靶点数据库(TTD),基因组注释数据库(Genecards)检索房颤的潜在靶点,采用蛋白质相互作用网络数据库(String 11.0)获取房颤靶点蛋白相互作用的网络,通过Cytoscape 3.7.1软件对数据进行可视化分析,构建房颤靶点的蛋白互作网络。将甘松-延胡索组方的预测靶点映射至房颤靶点集合上,其交集靶点即为甘松-延胡索组方治疗房颤的潜在靶点。然后运用功能注释生物信息学分析平台(DAVID)数据库对甘松-延胡索组方治疗房颤的潜在靶点进行生物功能及信号通路富集分析。再通过Cytoscape 3.7.1软件构建甘松-延胡索组方治疗房颤的活性成分-潜在靶点-信号通路网络。**结果:**筛选出51个甘松-延胡索组方的活性成分,预测出甘松-延胡索组方治疗房颤的潜在靶点18个,主要通过白细胞介素-6(IL-6),钠通道蛋白亚型5 α (SCN5A),肿瘤坏死因子(TNF),内皮源性一氧化氮合酶(NOS3),电压依赖性钾通道亚型H2(KCNH2),胶原 α 1(I)链(COL1A1),维甲酸受体RXR- α (RXRA),组织因子(F3), α 1B肾上腺素能受体(ADRA1B)等靶蛋白,以及环磷酸鸟苷(cGMP)/蛋白激酶G(PKG)信号通路,磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路,癌症中的转录失调,钙信号通路,心肌细胞中的肾上腺素信号等信号通路发挥治疗房颤的作用。**结论:**甘松-延胡索组方是基于多成分、多靶点、多通路治疗房颤,为后续开展实验研究以进一步阐释其作用机制提供了科学依据。

[关键词] 甘松;延胡索;房颤;网络药理学;作用机制

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)13-0190-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201203

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200313.1659.002.html>

[网络出版日期] 2020-3-14 9:57

Mechanism of Nardostachyos Radix et Rhizoma and Corydalis Rhizoma on Atrial Fibrillation Based on Network Pharmacology

MAO Ting, ZHANG Jing-chun*, LIU Bei, ZHANG Shan, AI Yu-zhen

(Institute of Cardiovascular Diseases, Cardiovascular Diseases Center of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism of Nardostachyos Radix et Rhizoma and Corydalis Rhizoma in treatment of atrial fibrillation by predicting targets and signaling pathways based on network pharmacology. **Method:** The traditional Chinese medicine system platform (TCMSP) database was used to screen out active components of Nardostachyos Radix et Rhizoma and Corydalis Rhizoma, predict targets, and construct the active component-predicted target network. Through the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Therapeutic Target Database (TTD), and Genecards databases, potential target information of atrial fibrillation was retrieved. STRING 11.0 database was used to obtain the protein-protein interaction data of

[收稿日期] 20191027(004)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81573817,81373825)

[第一作者] 毛婷,在读博士,从事中医药防治心血管病研究,E-mail: maoting2017@163.com

[通信作者] *张京春,博士,主任医师,博士生导师,从事中医药防治心血管病研究,E-mail: zhangjingchun276@126.com

relevant targets, and the results were visualized by Cytoscape 3.7.1 software to construct protein-protein interaction network relating to atrial fibrillation. The predicted targets of *Nardostachyos Radix et Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma* were mapped to the potential targets of atrial fibrillation. The intersection targets were the potential targets for the treatment of atrial fibrillation with *Nardostachyos Radix et Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma*. Then, Visualization and Integrated Discovery (DAVID), a database for annotation, was used to analyze biological functions and pathways of the potential targets of *Nardostachyos Radix et Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma* in the treatment of atrial fibrillation. Finally, Cytoscape 3.7.1 software was utilized to construct active component-potential target-signal pathway network of *Nardostachyos Radix et Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma* in treatment of atrial fibrillation. **Result:** Totally 51 active components of *Nardostachyos Radix et Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma* were screened out, and 18 potential targets for the treatment of atrial fibrillation with *Nardostachyos Radix et Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma* were predicted. The effect was mainly correlated with the regulation of interleukin-6 (IL-6), sodium channel protein type 5 subunit alpha (SCN5A), tumor necrosis factor (TNF), nitric-oxide synthase, endothelial (NOS3), potassium voltage-gated channel subfamily hmember 2 (KCNH2), collagen alpha-1(I) chain (COL1A1), retinoic acid receptor RXR-alpha (RXRA), tissue factor (F3), alpha-1B adrenergic receptor (ADRA1B) and other target proteins, cyclic guanosine monophosphate (cGMP)/cGMP-dependent protein kinase G (PKG) signaling pathway, phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway, transcriptional disorders in cancer, calcium signaling pathways, and adrenergic signals in cardiomyocytes. **Conclusion:** *Nardostachyos Radix et Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma* treat atrial fibrillation based on multiple components, multiple targets and multiple channels, and provide a scientific basis for subsequent experimental studies for further explaining its mechanism of action.

[Key words] *Nardostachyos Radix et Rhizoma*; *Corydalis Rhizoma*; atrial fibrillation; network pharmacology; mechanism

房颤是临床最常见的快速性心律失常之一,指心肌丧失了正常的舒缩节律,代之以快速且不协调的房颤波,从而使心房失去了正常的有效舒缩运动,是最严重的心房电活动紊乱,其心脏泵血功能明显降低。如不能有效控制房颤,日久会导致脑卒中甚则危及生命。房颤归属中医“心悸”“怔忡”等范畴,其病性为本虚标实,虚实夹杂,其病位在心,与肝脾肾密切相关。本研究的前期研究观察到房颤患者在气阴不足的基础上,常合并肝失调达、气机不畅,易致气郁气滞,气行不利,则血行不畅,血脉瘀阻,心神失养,导致心悸发生。在此基础上,阴血亏虚,不能制阳,阳化为风,引发心悸。近年来,相比于西医治疗心律失常存在副作用大及致心律失常作用,中医药在治疗心律失常方面体现出独特的优势。

现代药理学研究表明甘松、延胡索等可通过调节多种心肌细胞膜离子通道发挥抗心律失常作用^[1-2]。辨病选药结合辨证论治是病证结合论治的重要模式之一,在临床实践中常常发挥出良好的疗效^[3]。结合现代中医药学的发展,选用疗效确切的抗心律失常中药不失为房颤治疗用药的重要

途径。延胡索为罂粟科紫堇属植物延胡索的干燥块茎,性温,味辛、苦,归心肝脾经,具有活血散瘀、理气止痛等功效。其现代临床应用主要集中于心律失常、冠心病、气滞血瘀之痛等。陈可冀院士团队于1983年最先开始开展延胡索抗心律失常的研究,发现延胡索碱对房早、交界性早搏有明显疗效,从而奠定了延胡索碱抗心律失常的研究基础,随后兴起的研究集中于离子通道和分子水平方面阐述其作用机制^[4]。甘松来源于败酱科植物甘松的根及根茎,主要含萜类、黄酮类、香豆素类等成分,性温,味辛、甘,行肝脾经、入心经,具有理气止痛,开郁醒脾,养心血,止悸安神定志之功^[5]。药理学研究发现甘松具有抗心律失常、提高心肌耐缺氧能力、抗抑郁、镇静等作用^[1]。现代众多中医学者多把甘松作为君或使药以治疗心律失常。参松养心胶囊也以甘松作为主要的药物配伍来治疗心律失常^[6]。本研究的前期研究观察到房颤患者常合并焦虑、紧张、抑郁等症状,其中医证型多属肝郁气滞,其病位在心,尤其与肝密切相关,对此类患者配合运用疏肝理气复脉中药往往能增强疗效,成为方中的点睛之笔。甘松-延胡索是临床上治疗快速性心律失常如

房颤、室上性期前收缩、室性期前收缩等的常用组方,在长期的临床实践中取得了较好的疗效^[7]。

近年来,临床研究发现中药复方在缓解房颤临床症状、调整心律、控制心率及提高患者生活质量等方面有较好的疗效^[8-9]。中药的治疗作用涉及多成分、多靶点的综合调节作用,甘松-延胡索组方治疗房颤的作用机制研究多集中在整体动物或细胞学层面,但缺乏从系统层面探索其治疗房颤的作用机制研究。而网络药理学为中药研究提供了新的思路和方法,能够从多成分、多靶点、多通路角度探索其作用机制,这恰好体现了中医药整体观与辨证论治的中医特色^[10]。本研究采用网络药理学方法分析甘松-延胡索组方治疗房颤的作用机制,以期为深入开展甘松-延胡索组方治疗房颤的基础实验研究及临床合理应用提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 甘松、延胡索活性成分的收集 研究利用中药系统药理学数据库和分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)检索甘松、延胡索的化学成分,以口服生物利用度(OB),类药性(DL)为限制条件进行活性成分筛选^[11-12],以OB≥30%且DL≥0.18为筛选阈值得到甘松、延胡索活性成分。

1.2 甘松、延胡索组方活性成分-作用靶点网络的构建 采用TCMSP平台预测甘松、延胡索组方活性成分的作用靶点,并利用Uniprot(<http://www.uniprot.org/>)数据库将所得到的预测靶点蛋白名转换成对应的基因名。接着通过Cytoscape 3.7.1软件(<http://www.Cytoscape.org/>)构建甘松、延胡索组方活性成分-作用靶点网络,以探索甘松、延胡索组方治疗房颤的药理学作用机制。

1.3 房颤靶点的收集 以“atrial fibrillation”为关键词,通过检索人类孟德尔遗传综合数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)(<http://www.omim.org/>),治疗靶点数据库(therapeutic target database, TTD)(<http://bidd.nus.edu.sg>), Genecards(<http://www.genecards.org/>)数据库,获取房颤相关的靶点信息。

1.4 房颤靶点PPI网络构建 将房颤相关靶点导入蛋白质相互作用网络数据库(String 11.0)(<https://string-db.org/Version11.0>)分析其靶点蛋白质-蛋白质的相互作用(protein-protein interaction, PPI),设置检索条件“Homo sapiens”,以置信度≥0.7

为筛选条件获取蛋白质互作关系数据^[13],将其导入Cytoscape 3.7.1软件构建房颤相关的PPI网络。

1.5 与房颤相关的甘松-延胡索组方潜在作用靶点的预测 利用Cytoscape 3.7.1软件中的Merge功能将甘松、延胡索组方活性成分-作用靶点网络与房颤靶点PPI网络合并,其交集即为甘松-延胡索组方活性成分治疗房颤的潜在作用靶点。采用Cytoscape 3.7.1软件将甘松-延胡索组方治疗房颤的活性成分和潜在靶点构建甘松、延胡索组方活性成分-潜在靶点网络,以系统分析甘松-延胡索组方治疗房颤的潜在作用靶点。

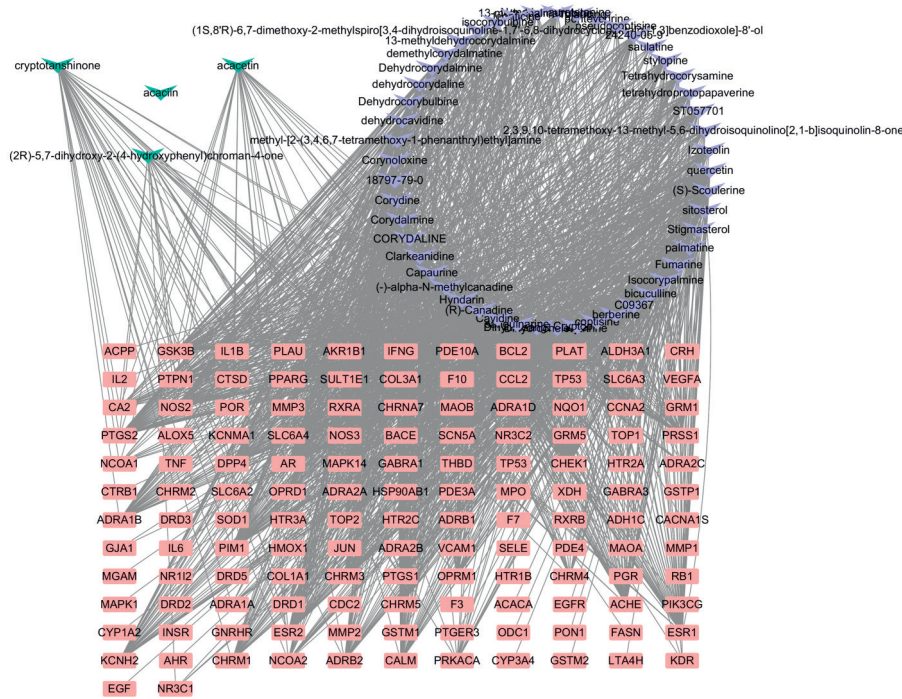
1.6 基因本体(GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 为了说明中药化合物的靶点蛋白在基因功能和信号通路中的作用,采用注释、可视化和集成发现数据库(The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID 6.8)(<https://David.ncicrf.gov/>)对合并得到的活性成分-潜在靶点网络中的靶点进行GO功能富集分析与KEGG通路富集分析。选择GO功能中的生物过程、分子功能和细胞成分共3个参数对基因进行富集分析。采用omicshare平台(<http://www.omicshare.com/>)对KEGG通路富集分析结果以高级气泡图进行可视化。

1.7 与房颤相关的甘松-延胡索组方活性成分-潜在靶点-信号通路网络构建 利用Cytoscape 3.7.1软件将甘松-延胡索组方治疗房颤的活性成分、潜在靶点及信号通路构建甘松、延胡索组方活性成分-潜在靶点-信号通路网络,进一步探索甘松-延胡索组方治疗房颤的潜在作用靶点在信号通路中的作用。

2 结果

2.1 甘松、延胡索组方活性成分-预测靶点网络构建 甘松、延胡索组方中含有51个活性成分(去重后的),其中来自甘松的有5个,来自延胡索的有49个。甘松与延胡索共有1个活性成分谷甾醇(sitosterol),故图1中显示甘松的活性成分只有4个。甘松、延胡索组方共有134个靶点(去重后),其中47个来自甘松,132个来自延胡索。甘松、延胡索组方活性成分-预测靶点网络(见图1)总共包含187个节点,1574条边。

2.2 房颤靶点PPI网络分析 分别在OMIM, TTD, Genecards数据库检索到房颤相关的靶点242个,20个,183个,去重后共得到房颤相关的靶点369个。将其导入String 11.0数据库中检索与其相互作用的蛋白,根据置信度筛选得出340个与房

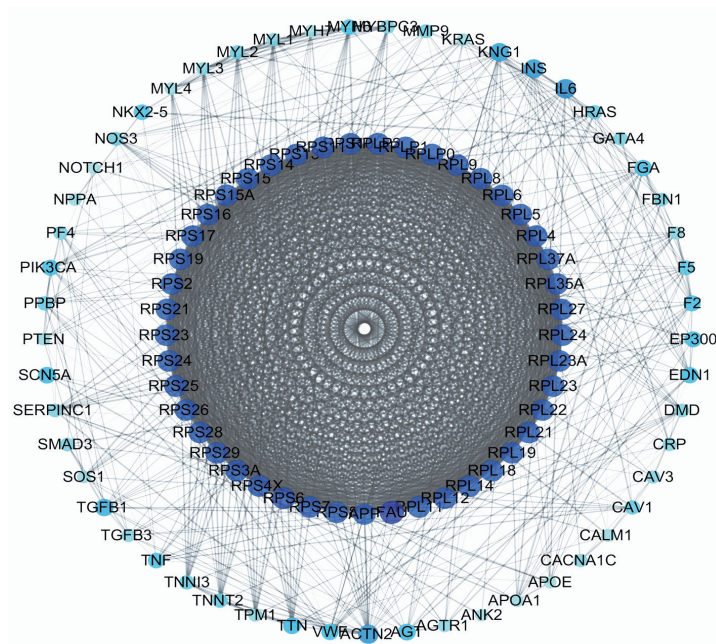


绿色 V. 甘松的活性成分; 紫色 V. 延胡索的活性成分; 红色圆矩形. 靶点
图1 甘松、延胡索组方活性成分-预测靶点网络

Fig. 1 Nardostachyos Radix et Rhizoma and Corydalis Rhizoma active component-predictive target network

颤相关的靶点。采用 Cytoscape 3.7.1 软件对这 340 个房颤相关的靶点进行可视化分析, 得到房颤相关的靶点 PPI 网络, 同时笔者对其进行拓扑分析,

根据度的大小, 得到 98 个主要节点及 1 290 条边 (图 2), 即 98 个房颤相关的核心靶点和 1 290 条与房颤靶点蛋白质相互作用关系。



节点. 房颤靶点, 节点越大表示度值越大, 节点颜色越深表示度值越大
图2 房颤靶点 PPI 网络

Fig. 2 Atrial fibrillation target network

2.3 与房颤相关的甘松、延胡索组方活性成分-潜在靶点网络分析 将甘松、延胡索组方活性成分-预

测靶点网络与房颤靶点 PPI 网络进行合并, 构建房颤相关的甘松、延胡索组方活性成分-潜在靶点网络

络,得到甘松-延胡索组方治疗房颤的潜在靶点18个,见图3,共有69个节点,其中靶点节点18个,活性成分节点51个,组成249条活性成分-潜在靶点联系。对以上靶点进行拓扑分析,得到该网络中的潜在靶点的度值,该度值表示甘松-延胡索组方活性成分可能作用于该靶点的数目。度值大小与甘松-延胡索组方活性成分作用于该靶点的可能性大小成正比。甘松-延胡索组方治疗房颤的18个潜在靶点

及其度值见表1。其度中位数值为11.5,大于该均值的靶点有白细胞介素-6(IL-6),钠通道蛋白亚型5 α (SCN5A),肿瘤坏死因子(TNF),内皮源性一氧化氮合酶(NOS3),电压依赖性钾通道亚型H2(KCNH2),胶原 α 1(I)链(COL1A1),维甲酸受体RXR- α (RXRA),组织因子(F3), α 1B肾上腺素能受体(ADRA1B)共9个,提示以上靶点是甘松-延胡索组方活性成分治疗房颤的关键靶点。

表1 与房颤相关的甘松-延胡索组方活性成分的潜在靶点

Table 1 Potential targets for atrial fibrillation-related active components of *Nardostachyos Radix et Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma*

基因名	蛋白名	度值
IL-6	白细胞介素-6(interleukin-6)	37
SCN5A	钠通道蛋白亚型5 α (sodium channel protein type 5 subunit alpha)	29
TNF	肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)	26
NOS3	内皮源性一氧化氮合酶(nitric-oxide synthase endothelial)	21
KCNH2	电压依赖性钾通道亚型H2(potassium voltage-gated channel subfamily H member 2)	15
COL1A1	胶原 α 1(I)链(collagen alpha-1(I) chain)	14
RXRA	维甲酸受体RXR- α (retinoic acid receptor RXR-alpha)	13
F3	组织因子(tissue factor)	13
ADRA1B	α 1B肾上腺素能受体(alpha-1B adrenergic receptor)	12
ADRB2	β ₂ 肾上腺素能受体(beta-2 adrenergic receptor)	11
COL3A1	胶原 α 1(III)链(collagen alpha-1(III) chain)	9
MPO	髓过氧化物酶(myeloperoxidase)	9
F10	凝血因子Xa(coagulation factor Xa)	8
NR3C1	糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor)	6
ADRB1	β ₁ 肾上腺素受体(beta-1 adrenergic receptor)	6
MMP1	间质胶原酶(interstitial collagenase)	5
PLAT	组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator)	5
GJA1	间隙连接蛋白 α 1(Gap junction alpha-1 protein)	5

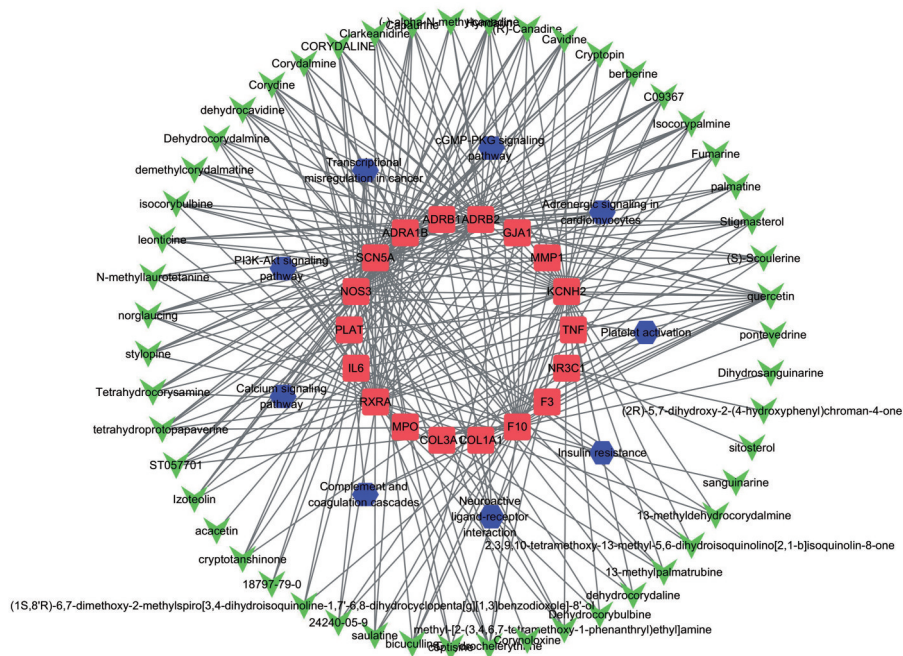
2.4 潜在靶点基因GO生物功能及KEGG通路富集分析 对房颤相关的甘松-延胡索组方活性成分-潜在靶点网络中的18个靶点进行GO生物功能富集分析,结果显示靶点基因富集度>20%的主要有4条生物学过程,3个分子功能相关过程,6条细胞组分表达过程。见图4。

KEGG通路富集分析显示,房颤相关的甘松-延胡索组方活性成分-潜在靶点网络中的18个靶点主要富集在15条信号通路,根据 $P < 0.05$ 筛选出13条(见图5)。其中环磷酸鸟苷(cGMP)/蛋白激酶G(PKG)信号通路、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路、癌症中的转录失调、钙信号通路、心肌细胞中的肾上腺素信号可能为甘松-延胡索组方治疗房颤的关键信号通路,提示甘松-延胡

索组方可通过以上各通路协调发挥作用。将活性成分、靶点、关键信号通路导入Cytoscape 3.7.1软件进行可视化分析,得到与房颤相关的甘松-延胡索组方活性成分-潜在靶点-信号通路网络。见图6。

3 讨论

房颤是临床最常见的心律失常类型之一,随着现代社会生活节奏的加快,其发病率和患病率呈逐年上升的趋势^[14]。房颤可引起缺血性脑卒中及体循环动脉栓塞事件甚至危及生命,房颤患者发生缺血性脑卒中的风险是非房颤患者的4~5倍^[15]。房颤的发生机制目前研究多集中在电生理机制和病理生理学机制,电生理机制主要包括房颤的触发和维持机制,病理生理学机制主要包括心房重构、心脏



红色圆矩形.靶点;紫色六边.信号通路;绿色三角.活性成分;连线.各点之间的相互关系

图 6 与房颤相关的甘松-延胡索组方活性成分-潜在靶点-信号通路网络

Fig. 6 Atrial fibrillation-related active component-potential target-signal pathway network of *Nardostachyos Radix et Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma*

ADRA1B, ADRB2, COL3A1, MPO, F10, NR3C1, ADRB1, MMP1, PLAT, GJA1。其中,度值大于中位数的关键靶点为 IL-6, SCN5A, TNF, NOS3, KCNH2, COL1A1, RXRA, F3, ADRA1B, 推测甘松、延胡索组方治疗房颤的作用机制很可能与这些靶点有关。炎症影响心房结构重构和电生理重构,在房颤发生及复发或演变为持续性房颤中起重要作用^[20]。IL-6, TNF 是重要的炎症因子,可促进心房电重构、结构重构及血栓形成^[21]。通过炎症产生的 TNF 和炎症激活的氧化应激可诱导胶原、纤维连接蛋白及结缔组织生长因子过度表达,继而发生心肌间质纤维化,从而导致心房结构重构。另外, TNF 能下调缝隙连接蛋白的表达、减少细胞耦联,导致心房肌局部传导阻滞,从而促进房颤的发生和维持^[22]。因此,推断甘松、延胡索组方治疗房颤的作用机制可能与其抑制炎症因子的表达有关。SCN5A 编码电压依赖性钠通道 Nav1.5 的 α 亚基, Nav1.5 介导的内向钠离子电流影响心肌细胞的兴奋性和传导速度,调控着心肌细胞动作电位的产生和传导^[23]。SCN5A 基因突变可以导致 Brugada 综合征、病态窦房结综合征及房颤等心律失常^[24]。KCNH2 编码电压依赖性钾通道 Kv11.1 的 α 亚基, Kv11.1 介导在心肌细胞动作电位中延迟整流钾电流的复极化,当此通道介导的电流被抑制时,可导

致潜在的致命疾病-QT 间期延长综合症。心肌细胞跨膜离子流直接影响心房不应期长短、动作电位及其持续时间,而心房有效不应期和动作电位时程缩短是心房电重构的主要电生理基础^[25-26]。炎症对心房电重构的影响研究目前也主要集中在离子通道水平,炎症过程中产生的自由基可通过减少钠离子电流而降低动作电位的升高速率^[27]。心房电重构导致房颤发生频率增加,持续时间变长,可使房颤发作并持续,即“房颤促进房颤现象”。因此,推断甘松、延胡索组方治疗房颤的作用机制可能与其调控 SCN5A 及 KCNH2 基因有关。此外,炎症可使 NOS3 表达增加而聚集在钙离子通道上,通过产生 NO 而阻止钙离子的通过,从而促进房颤的发生^[28]。COL1A1 是正常心脏胶原的主要成分,其分布均匀,占胶原总量的 80%,维持着胶原纤维网络的完整性,保证心肌细胞舒缩同步协调,而房颤时 I 型胶原剧增或不同程度的断裂和消失,引起心肌间质纤维化,是房颤电生理及结构重构的基础^[29]。同时,心房纤维化与心房扩大促进了激动的异向性传导,降低了部分细胞间的电耦联,加强了异位兴奋点的局灶驱动活动作用,使传导减慢或者发生传导阻滞,易于形成折返,从而促进房颤的发生^[30]。因此,推断甘松、延胡索组方治疗房颤的作用机制可能与 COL1A1 基因及蛋白表达相关。F3 是凝血瀑布的

主要部分,为凝血的重要启动因素,房颤中内皮受损促进心内膜组织因子释放,血管暴露组织因子启动凝血瀑布引起血栓形成。炎症因子也可促进单核细胞上组织因子的表达及血小板活化参与房颤相关的血栓栓塞^[31]。RXRA是维甲酸X受体家族成员,尽管多个研究提示维甲酸信号通路对离子通道具有显著影响,但具体的作用机制尚未十分清楚。ADRA1B是 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体亚型, $\alpha 1$ 肾上腺素受体在决定心肌收缩性及兴奋性方面扮演着重要作用,其兴奋后可增加心肌收缩力以及延长心室肌细胞的动作电位时程^[32]。已有研究证实 $\alpha 1$ 肾上腺素受体兴奋后可调控心肌细胞上的L型钙电流(I_{Ca-L}),瞬时激活钾电流(I_{to}),ATP敏感钾电流(K_{ATP})等^[33-34]。因此,推断甘松、延胡索组方治疗房颤的作用机制可能与ADRA1B调控离子通道有关。

在靶点基因的KEGG通路富集分析中,筛选得到13条信号通路,其中主要的信号通路为信号转导通路包括cGMP/PKG信号通路,PI3K/Akt信号通路;肿瘤相关信号通路包括癌症中的转录失调;离子转运相关信号通路包括钙信号通路;肾上腺素信号通路包括心肌细胞中的肾上腺素信号、神经活性配体-受体相互作用等。因此,推断甘松、延胡索组方治疗房颤的机制很可能与这些信号通路有关。cGMP是胞内的第二信使,通过细胞膜上的cGMP门控离子通道,PKG参与心肌收缩和钙、钾通道等离子电流的调控^[35],快速心房起搏早期cGMP浓度下降是房颤心房重构的重要机制之一。研究发现PI3K信号通路调控房颤的发生,PI3K活性降低可使心房肌细胞钾通道表达下调,延长动作电位时程,增加心房复极离散度^[36]。PI3K突变体转染小鼠使其心脏PI3K活性降低,进而引起心房纤维化及心房钾通道表达减少,导致房颤易感性增加^[37]。同时比较行冠脉旁路移植手术的房颤患者和窦性心律者的心耳组织,发现前者的PI3K水平显著低于后者。另外,STAVRAKIS等^[38]报道PI3K/Akt/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)通路具有降低房颤易感性的作用。研究发现PI3K/Akt/eNOS通路活化可改善心功能及减轻左房纤维化,促进钾离子外流,从而降低房颤易感性^[39]。这些实验证据均支持PI3K/Akt/eNOS通路可能与心房重构有关,继而影响了房颤易感性。

综上所述,本研究应用网络药理学方法从多成分、多靶点、多通路的角度探索甘松、延胡索组方治疗房颤的机制,为下一步的实验研究奠定了基础,

其具体的作用机制仍有待未来进一步实验验证与研究。

[参考文献]

- [1] 杨涛,胡郎吉,葛郁芝. 中药甘松抗心律失常作用及其电生理机制研究[J]. 现代诊断与治疗, 2008, 19(5):276-278.
- [2] 张萍,徐凤芹,马晓昌,等. 延胡索治疗快速性心律失常的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(5):713-716.
- [3] 陈可冀,蒋跃绒,谢元华. 病证结合治疗观的过去和现在[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4):437-443.
- [4] 马胜兴,陈可冀,王荣金. 延胡索碱治疗过早搏动的临床研究[J]. 中华心血管病杂志, 1983, 11(1):6-9.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010.
- [6] 吴以岭. 络病学[M]. 4版. 北京:中国科学技术出版社, 2004:280-283.
- [7] 雷舒雁. 基于数据挖掘的从肝论治心律失常组方用药规律研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [8] 谢朝霞. 中药治疗房颤的系统评价[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.
- [9] 俞晓婷. 心房颤动中西医研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(16):1847-1849.
- [10] 张雨,李恒,李克宁,等. 复方中药网络药理学研究进展[J]. 中成药, 2018, 40(7):1584-1588.
- [11] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6(1):13.
- [12] 吴纯伟,路丽,梁生旺,等. 药物靶标预测技术在中药网络药理学中的应用[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(3):377-382.
- [13] SZKLARCZYK D, FRANCESCHINI A, KUHN M, et al. The STRING database in 2011: functional interaction networks of proteins, globally integrated and scored[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(D1):D561-D568.
- [14] 周自强,胡大一,陈捷,等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7):15-18.
- [15] SPOSATO L A, CIPRIANO L E, SAPOSNIK G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(4):377-387.
- [16] GOETTE A, STAACK T, ROCKEN C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(6):

- 1669-1677.
- [17] FRUSTACI A, CHIMENTI C, BELLOCCI F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 1997, 96(4): 1180-1184.
- [18] 南笑珂,张鲁,罗琳,等. 中药甘松化学成分与药理作用的研究进展[J]. *中国现代中药*, 2018, 20(10): 1312-1318.
- [19] 王红,田明,王森,等. 延胡索现代药理及临床研究进展[J]. *中医药学报*, 2010, 38(6): 108-111.
- [20] ANSELM I A, POSSATI G, GAUDINO M. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(1): 326-333.
- [21] GUO Y, LIP G Y, APOSTOLAKIS S. Inflammation in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(22): 2263-2270.
- [22] YU T, ZHU W, GU B, et al. Simvastatin attenuates sympathetic hyperinnervation to prevent atrial fibrillation during the postmyocardial infarction remodeling process [J]. *J Appl Physiol*, 2012, 113(12): 1937-1944.
- [23] 胡培静,杜媛,王娅,等. 钠通道 SCN5A 突变体 R104W 的构建及验证[J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2015, 36(4): 435-438, 443.
- [24] ELLINOR P T, NAM E G, SHEA M A, et al. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(1): 99-105.
- [25] KROGH-MADSEN T, ABBOTT G W, CHRISTINI D J. Effects of electrical and structural remodeling on atrial fibrillation maintenance: a simulation study [J]. *PLoS Comput Biol*, 2012, 8(2): e1002390.
- [26] CALVO D, FILGUEIRAS-RAMA D, JALIFE J. Mechanisms and drug development in atrial fibrillation [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(3): 505-525.
- [27] ISHII Y, SCHUESSLER R B, GAYNOR S L, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2005, 111: 2881-2888.
- [28] SHIROSHITA-TAKESHITA A, BRUNDEL B J, LAVOIE J, et al. Prednisone prevents atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69: 865-875.
- [29] 汤宝鹏,甘天翊,许国荣,等. 慢性心房颤动心房肌间质纤维化的分子机制研究[J]. *中华心律失常学杂志*, 2009, 13(5): 369-372.
- [30] 马世玉,张敏州,马金. 纤维化引起心房电传导功能障碍导致心房颤动的机制及其抗纤维化治疗[J]. *医学综述*, 2017, 23(14): 2794-2799.
- [31] GUO Y, LIP G Y, APOSTOLAKIS S. Inflammatory biomarkers and atrial fibrillation: potential role of inflammatory pathways in the pathogenesis of atrial fibrillation-induced thromboembolism [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(2): 192-201.
- [32] ICHISHIMA K, YAMAMOTO S, IWAMOTO T, et al. Alpha-Adrenoceptor-mediated depletion of phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate inhibits activation of volume-regulated anion channels in mouse ventricular myocytes [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(1): 193-206.
- [33] UCHI J O, SASAKI H, MORIMOTO S, et al. Interaction of alpha1-adrenoceptor subtypes with different G proteins induces opposite effects on cardiac L-type Ca²⁺ channel [J]. *Circ Res*, 2008, 102(11): 1378-1388.
- [34] CHOISY S C, HANCOX J C, ARBERRY L A, et al. Evidence for a novel K⁺ channel modulated by alpha (1A) -adrenoceptors in cardiac myocytes [J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 66(3): 735-748.
- [35] HAMMOND J, BALLIGAND J L. Nitric oxide synthase and cyclic GMP signaling in cardiac myocytes: from contractility to remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(2): 330-340.
- [36] OTAKE H, SUZUKI H, HONDA T, et al. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart [J]. *Int Heart J*, 2009, 50(5): 627-641.
- [37] PRETORIUS L, DU X J, WOODCOCK E A, et al. Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110 α) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(3): 998-1009.
- [38] STAVRAKIS S, SCHERLAG B J, FAN Y, et al. Inhibition of atrial fibrillation by low-level vagus nerve stimulation: the role of the nitric oxide signaling pathway [J]. *J Interv Card Electr*, 2013, 36(3): 199-208.
- [39] SINGHAL R, CHANG S L, CHONG E, et al. Colchicine suppresses atrial fibrillation in failing heart [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 651-660.

[责任编辑 周冰冰]