

基于枳实薤白桂枝汤阐释“胃络通心”理论及其 潜在分子作用机制

张丰荣^{1,2}, 范晓璇², 李志勇^{1,2}, 唐仕欢^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 山东中医药大学 中医学院, 济南 250300)

[摘要] 中医理论内涵的科学阐释是中医学自身发展的重要内容, 将中医经典理论与现代科学技术有机结合是有效途径之一。在系统梳理中医“胃络通心”理论的基础上, 笔者选择经典名方枳实薤白桂枝汤为例, 借助中医药整合药理学研究平台 V2.0 (TCMIP V2.0) 的分子挖掘技术, 分析枳实薤白桂枝汤防治胃心痛的作用机制, 得到了枳实薤白桂枝汤的 220 种化学成分, 涉及 674 个靶标, 其中直接作用于心绞痛和胃食管反流病的核心靶标有 12 个, 包括胰岛素 (INS), 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH), 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1), 肿瘤蛋白 p53 (TP53), 白蛋白 (Alb), 丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3), 白细胞介素-6 (IL-6), 90 kDa 热休克蛋白 α 1 (HSP90AA1), cAMP 反应元件结合蛋白 1 (CREB1), 雌激素受体 1 (ESR1), 肿瘤坏死因子 (TNF), 半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3), 涉及相关疾病的 TNF 信号通路, 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路, IL-17 信号通路, 低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路等 125 条通路, 这些均是“胃络通心”理论的生物学基础。中医经典理论的梳理结合代表方药的分子机制挖掘, 可为中医理论的科学内涵研究提供示范和借鉴。

[关键词] 胃络通心; 枳实薤白桂枝汤; 分子机制; 整合药理学; 炎症; 心血管疾病; 中医理论

[中图分类号] R22; R24; R28; Q7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)24-0030-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201153

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200310.1928.001.html>

[网络出版日期] 2020-3-11 10:05

Interpretation of Theory of Weiluo Tongxin and Its Potential Molecular Mechanism Based on Zhishi Xiebai Guizhitang

ZHANG Feng-rong^{1,2}, FAN Xiao-xuan², LI Zhi-yong^{1,2}, TANG Shi-huan^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shandong University of TCM, Ji'nan 250300, China)

[Abstract] The scientific interpretation of the connotation of traditional Chinese medicine (TCM) theory is an important part of the development of TCM. Combined ancient classic theories with modern science and technology is a new path for the innovative development of TCM theory. Based on this, taking Zhishi Xiebai Guizhitang as an example, the molecular mining technology of integrative pharmacology-based research platform of TCM V2.0 (TCMIP V2.0) was used to analyze the mechanism of Zhishi Xiebai Guizhitang in preventing and treating gastropathic stomachache. A total of 220 chemical components in Zhishi Xiebai Guizhitang were obtained, and 674 targets were involved, of which 12 core targets directly affected angina pectoris and gastroesophageal reflux disease, including insulin (INS), glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), RAC- α serine/threonine-protein kinase 1 (AKT1), tumour protein p53 (TP53),

[收稿日期] 20191223(029)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1704101); 国家自然科学基金项目(81673700)

[第一作者] 张丰荣, 在读硕士, 从事网络方剂学与组方优化研究, E-mail: zhangfr2018@163.com

[通信作者] * 唐仕欢, 博士, 副研究员, 从事基于临床的中药新药处方筛选技术研究, Tel: 010-64032656, E-mail: tshuan800@126.com

albumin (Alb), mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3), interleukin-6 (IL-6), etc. And tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway, IL-17 signaling pathway, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) signaling pathway and other 121 pathways involved in these related diseases. All of these are the biological basis of Weiluo Tongxin theory. Combing the classical theories of TCM combined with the exploring the molecular mechanism of representative prescriptions can provide a demonstration and reference for the scientific connotation research of TCM theory.

[Key words] Weiluo Tongxin; Zhishi Xiebai Guizhitang; molecular mechanism; integrative pharmacology; inflammation; cardiovascular disease; traditional Chinese medicine theory

运用现代科学技术与方法揭示中医理论的科学内涵是当今中医药研究的重要内容之一。经典名方是中医临床实践的产物,更是中医理论的重要载体。将理论梳理与方药分析相结合的研究方式是丰富和发展中医理论的有效途径。

心血管疾病是当今社会威胁人类健康的重大难题,其患病率及死亡率不断上升^[1],而中医以其独特的认识指导着当今心血管疾病的临床防治,《黄帝内经》提到的“胃络通心”理论以及《金匱要略》的胸痹心痛论述尤为重要,在当今临床应用中值得深入探讨。基于此,本文拟梳理“胃络通心”理论相关内容,以经典名方枳实薤白桂枝汤为范例,探讨该复方的分子作用机制,进而揭示“胃络通心”的生物学基础,为中医理论科学内涵的揭示提供新思路和新视角。

1 “胃络通心”理论源流

1.1 “胃络通心”理论的生理关系 胃属阳明,心为少阴,两者虽不是表里关系,但联系紧密,故《黄帝内经》提出“胃络通心”^[2]。后世医家多有阐发,从位置来看,王肯堂在《证治准绳》中直述:“……心痛乃胃脘痛,然乎?曰心与胃各一脏,其病形不同。因胃脘痛处于心下,故有当心而痛之名”,心胃位置相近,故临床表现互相影响。从功能分析,《血证论·阴阳水火气血论》曰:“食气入胃,脾经化汁,上奉心火,心火得之,变化而赤,是之谓血”,脾胃化生精微上传于心,营养心脏,水谷精微化为气血津液等以维持人体正常生理活动。从五行关系来看,心居于胸中属火,胃虽位于腹中属“阳土”,二者为火土相生的母子关系。《傅青主女科·胸满少食不孕》中言:“盖胃土非心火不能生,脾土非肾火不能化……胃之母原在心之包络”,胃的正常受纳、腐熟需要心阳的温煦而正常运行。从经络关系分析,《灵枢·经别》曰:“足阳明之正,上至脾,入于腹里,属胃,散之脾,上通于心”^[3],《素问·平人气象论》曰:“胃之大络,名曰虚里……出于左乳下,其动应衣,脉宗气

也”,说明了心与胃具有相通的经脉络属关系。

1.2 “胃络通心”理论的病理关系 胃能养心亦能病心,古人对“心胃同病”最早的认识记载于《灵枢·厥病》,即“厥心痛,腹胀胸满,心尤痛甚,胃心痛也”,首次描述了胃心痛的典型症状,也是心胃同病的理论依据^[4]。胃心痛常见病变在胃,包括胃食管返流病,胃炎,胃溃疡,胃扩张等疾病,若胃系病变发展可诱发心绞痛,导致胃心同病;病变在心包括心绞痛,心力衰竭等,临床常见到以胃脘部不适为表现的心绞痛或急性心肌梗死患者^[5]。从位置分析,《素问·至真要大论》曰:“寒厥入胃,则内生心痛”,张景岳认为“《黄帝内经》所曰胃脘当心而痛者,时人以此谓心痛”。从功能分析,《圣济总录》认为“胃为水谷之海,冲气属焉……痛归于心而腹胀,是为胃心痛也”,脾胃为气血生化之源,气血不和易上逆犯心胃而痛。从经络关系分析,《诸病源候论》云:“足阳明为胃之经,气虚逆乘心而痛,其状腹胀归于心而痛甚,谓之胃心痛也”,胃心痛多因饮食积滞导致气机不畅,胃气上逆于心而致,其病因在胃,但病位在心,因“腹胀”而加剧了心痛,与现代医学认为心肌梗塞、心绞痛可由饱食而诱发一致^[6]。《重订通俗伤寒论》提及“胃之支脉,上络心脑,一有邪火壅闭,即堵其神明出入之窍,故昏不识人……大便燥结,小便赤涩等证俱见”,心前疼痛时常伴大便燥结、恶心呕吐等表现,相当于心绞痛兼有胃的证候^[7]。遇到心系症状时,应考虑患有胃系疾病的可能性,切忌漏诊,同时胃之大络的症状出现喘逆不平、胸闷憋塞等表现时,也不要遗漏发生心绞痛、冠心病等的可能。

1.3 “胃络通心”理论的临床应用 中医辨证胃心痛的症候,以气机郁滞为主要表现,病位偏于胃,心痛由胃引发;而胸闷心痛较著者,病位多偏于心^[8]。赵献可著《医贯·五行论》云:“若夫土者,随火寄生,即当随火而补……阳明胃土,随少阴心火而生,故补胃土者补心火”,治疗上应温补中阳兼顾心阳。

心胃同治理论在《金匱要略》条文中得到了诸多阐释,例如,“凡食少饮多,水停心下,甚者则悸,微者短气”“心胸中大寒痛,呕不能饮食,腹中寒,上冲皮起,出见有头足,上下痛而不可触近,大建中汤主之”等,但此理论的应用首见于《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》的枳实薤白桂枝汤^[9]。另“如胃脘当心而痛,气欲绝者,胃虚之极也,俗言心痛以草豆蔻丸主之”,李东垣明确提出“安养心神以调治脾胃”,盖胃中元气得舒伸故也^[10]。清代陈修园对“心胃痛”(类似于偏重胸骨部位的心绞痛)用丹参饮治疗,也是心胃同治之法^[3]。国医大师路志正谓:“有的脾胃失调在先,胸痹发病在后;有的先病胸痹,后见脾胃失调”^[11],陈可冀院士从脾胃论治胸痹,取其中气盛则宗气旺,心脉自通之义,用保元汤、归脾汤等方剂治疗冠心病心绞痛常获良效^[12]。说明“胃络通心”理论可有效指导临床应用,具有进一步探索的价值和意义。上述方剂中,枳实薤白桂枝汤是“胃络通心”理论的代表方剂,故以其为范例,对“胃络通心”理论加以阐明。

2 枳实薤白桂枝汤与“胃络通心”理论关联的机制探讨

2.1 枳实薤白桂枝汤的组方理论及应用解析

《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》曰:“胸痹心中痞,留气结在胸,胸满,胁下逆抢心,枳实薤白桂枝汤主之;人参汤亦主之”,其章节开“胃络通心”理论临床应用之先河,枳实薤白桂枝汤是通心阳之方,而人参汤(即理中汤)是温补脾阳之方,温脾阳而通心阳。枳实薤白桂枝汤作为治疗心胃疾病的代表方剂,由枳实、薤白、桂枝、厚朴和瓜蒌组成,主治胸阳不振、痰浊阻滞的胸痹。方中瓜蒌味甘性寒入肺,开胸涤痰,畅气通便,具有扩张冠状动脉,保护缺血心肌,抑制炎症,保护胃黏膜等作用^[13],薤白辛温,通阳散结,散寒行气,既散胸中凝滞之阴寒,又能化胃中结聚之痰浊,具有明显的心肌保护作用^[14],二者共为君药;枳实、厚朴行气开痞散结,下气除满,二者同用,枳实能抗血栓,保护心脑血管^[15],促进胃肠道蠕动^[16],厚朴有保护心肌的作用^[17],二者均为臣药;佐以桂枝上则宣通心胸之阳,下则温化中下二焦之阴气,通阳散寒,降逆平冲,所含成分可扩张血管,也可治疗胃炎^[18];全方以行气为主,兼以理气涤痰,使之胸阳得振,阴寒得消,气机舒畅,诸症乃愈。“用枳实薤白桂枝汤行阳开郁,温中降气。……再或虚寒已甚,无敢恣为开破者,故人参汤亦主之,以温补其阳,使正气旺而邪气自消也”,即胸痹发病

有缓急之异,胸痹的急性期用枳实薤白桂枝汤主之,而对于胸痹的缓解期选用人参汤为主^[19]。针对病变证机是郁、瘀、痰,病证是痞塞、疼痛和满闷等表现^[20],枳实薤白桂枝汤均能起到治疗作用。在现代研究中,枳实薤白桂枝汤常用于治疗心脏疾病(如不稳定型心绞痛^[21]、冠心病^[22]),消化系统疾病(如胃反流性食管炎^[23]、功能性消化不良^[24]),呼吸系统疾病(如慢性支气管炎^[25])等,本研究以该复方治疗心绞痛及胃食管反流病为例,探讨其潜在分子作用机制,以阐明“胃络通心”理论的科学内涵。

根据心绞痛的临床症状表现,中医学将其归为胸痹范畴,《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》详细记载:“夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也”,胸痹之病机概括为“阳微阴弦”,即上焦阳气不足,下焦阴寒气盛,认为乃本虚标实之证,隐匿性心脏病(心绞痛)有时仅以胃胀满不适为早期表现。胃食管反流病属于中医的“反酸”“嘈杂”和“胃脘痛”等范畴,表现为相关性食管源性胸痛,类似“心绞痛”,胸背疼痛持续时间>15 min,甚至>60 min,给予硝酸甘油后不能明显缓解疼痛,临床伴有烧心、反酸等症状^[26],给予抗酸剂后症状可缓解,临床上以胸痛为首发症状的胃食管反流病误诊为心绞痛的机率较高^[27]。《景岳全书·吞酸》中提及:“腹满少食,吐涎呕恶,吞酸噎气,谵语多思者,病在脾胃”^[28],说明胃食管反流病的基本病机为胃失和降,胃气上逆。从临床上看,多数心绞痛、心房纤颤患者伴有胃部症状,不少患者每于餐后规律性的发生心房纤颤。美国心房震颤伴随胃食管反流病的人数大约有200万,在过去30年研究中,胃食管反流病伴随心血管疾病(如心绞痛、缺血性心脏病等)的临床患者出现较多^[29]。心绞痛、心房纤颤的发生发展与胃的功能失调密切相关,采用调胃治心法治疗后,患者胃系和心系症状均明显改善^[30]。现代已有文献报道枳实薤白桂枝汤能降低血瘀、痰浊、气滞、寒凝等不稳定型心绞痛的临床症状^[31],理气化痰,调补脾胃,临床上可有效治疗痰实内阻型的胃食管反流病^[32]。

2.2 枳实薤白桂枝汤的分子作用机制探讨

2.2.1 资料来源

本研究数据来源于中医药整合药理学研究平台 V2.0 (TCMIP V2.0, <http://www.tcmip.cn/TCMIP/index.php/Home/>) 的中药材数据库、中药成分数据库、中药靶标数据库和疾病相关分子库等资源。TCMIP V2.0 中疾病靶标数据来源于人类表型本体论(HPO)数据库,TTD(therapeutic

target database) 和基因疾病关联性数据库 (DisGeNET) 等。另外,使用 Venny 2.1.0 在线工具 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>), STRING 11.0 (<https://string-db.org/>) 数据库, DAVID 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库, OmicShare (<https://www.omicshare.com/tools/>) 数据平台和 Cytoscape 3.6.0 软件等。

2.2.2 研究方法 ①基于 TCMIP V2.0 的中药材数据库和中药成分数据库,收集枳实、薤白、桂枝、厚朴和瓜蒌的化学成分;②利用 TCMIP V2.0 的中药靶标数据库,选择相似性分数 ≥ 0.8 的中药对应靶标作为候选靶标;③通过 DAVID 6.8 数据库对候选靶标进行基因本体(GO)功能、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;④利用 TCMIP V2.0 的疾病相关分子库检索“Angina pectoris”和“Gastroesophageal Reflux”分别作为心绞痛和胃食管反流病的疾病靶标;⑤将中药靶标、心绞痛靶标及胃食管反流病靶标分别导入 Venny 2.1.0 在线工具绘制韦恩图;⑥将三者靶标导入 STRING 11.0 数据库进行处理,将满足条件的靶标及其相互关系导入 Cytoscape 3.6.0 软件构建并遴选药物候选靶标-疾病靶标互作网络的核心靶标。⑦通过 STRING 11.0 数据库对核心靶标进行 KEGG 通路富集,使用 OmicShare 数据平台作图;⑧利用 Cytoscape 3.6.0 软件构建可视化的“中药-化学成分-核心靶标-关键通路”的多层次关联整合网络。

3 结果

3.1 药物成分-靶标 自枳实薤白桂枝汤 5 味中药共收集化学成分 220 个,预测药物靶标 1 340 个,筛选重复值后得到药物靶标 674 个,成分-靶标信息见表 1。瓜蒌和薤白的共有靶标 137 个,数量最多,提示瓜蒌和薤白两者作为君药,发挥着不可或缺的重要作用。佐药桂枝预测的化学成分、靶标和共有靶标数量均较少,提示桂枝在组方中可能不占主导地位,见表 2,说明各药味的共有靶标数量与其在组方中的配伍原则几乎相吻合。对药物候选靶标进行 GO 功能和 KEGG 通路分析,富集 GO 生物过程信息 508 条,富集通路信息 117 条,取 P 排名前 10 的功能作为候选靶标功能及通路,见表 3,4。

3.2 药物靶标-疾病靶标 从 TCMIP V2.0 的疾病相关分子库检索到心绞痛靶标 26 个,胃食管反流病靶标 207 个,韦恩图分析发现枳实薤白桂枝汤与心绞痛交集 3 个靶标,与胃食管反流病交集 10 个靶标。通过蛋白质互作网络筛选药物作用于心绞痛

表 1 枳实薤白桂枝汤中各药味的化学成分与预测靶标数量

Table 1 Quantities of chemical components and predicted targets of herbs in Zhishi Xiebai Guizhitang 个

中药	化学成分数量	预测靶标数量
枳实	49	154
薤白	26	391
桂枝	12	155
厚朴	77	225
瓜蒌	56	415

表 2 枳实薤白桂枝汤中各药味的潜在靶标数量

Table 2 Quantities of potential targets of herbs in Zhishi Xiebai Guizhitang 个

中药	枳实	薤白	桂枝	厚朴	瓜蒌
枳实	-	19	61	55	30
薤白	19	-	29	26	137
桂枝	61	29	-	71	74
厚朴	55	26	71	-	90
瓜蒌	30	137	74	90	-

的潜在靶标共 541 个,按照度值(degree)筛选后发现枳实薤白桂枝汤作用于心绞痛的核心靶标 12 个,包括胰岛素(INS),甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH),丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1),肿瘤蛋白 p53(TP53),白蛋白(Alb),丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3),白细胞介素-6(IL-6),90 kDa 热休克蛋白 $\alpha 1$ (HSP90AA1),cAMP 反应元件结合蛋白 1(CREB1),雌激素受体 1(ESR1),肿瘤坏死因子(TNF),半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3),与枳实薤白桂枝汤作用于胃食管反流病的核心靶标相重合。INS 的改变与心血管疾病等存在密切关系^[33];AKT1 参与心脏代谢的调节,以及炎症和心血管疾病等的发生^[34];TP53 能控制细胞周期进程、细胞凋亡和 DNA 修复等^[35-36],TP53 多态性与癌症和炎症性疾病有关,易增加冠心病发生的风险^[37];ALB 水平的检测是心血管疾病早期诊断和判断预后的重要依据^[38];靶向 MAPK3 能减少心肌缺血再灌注的损伤^[39],胃食管反流病常伴有 MAPK 的表达异常^[40];IL-6 能有效预测心血管疾病^[41],已有报道炎症因子水平升高会增加胃食管反流病的风险^[42-43];TNF- α 在胃食管反流病合并心房颤动患者的血清浓度显著增高^[44],临床 TNF- α 水平可用于预测患者心绞痛等疾病进展并评估冠状动脉病变程度^[45];Caspase-3 参与细胞凋亡的效应^[46],已有文献报道枳实薤白桂枝汤能抑制 Caspase-3 表达,降低缺血再灌注后心肌

表3 枳实薤白桂枝汤中各药味候选靶标的GO功能信息

Table 3 GO function information of candidate targets of herbs in Zhishi Xiebai Guizhitang

编号	生物过程	数目/个	P
GO:0042493	药物反应(response to drug)	48	4.14×10 ⁻²¹
GO:0043401	类固醇激素介导的信号通路(steroid hormone mediated signaling pathway)	21	4.90×10 ⁻¹⁷
GO:0060078	突触后膜电位的调节(regulation of postsynaptic membrane potential)	15	2.95×10 ⁻¹⁶
GO:0086010	动作电位时的膜去极化(membrane depolarization during action potential)	13	1.32×10 ⁻¹²
GO:0001975	苯丙胺反应(response to amphetamine)	14	2.21×10 ⁻¹²
GO:0006954	炎症反应(inflammatory response)	34	1.03×10 ⁻¹¹
GO:0045471	对乙醇的反应(response to ethanol)	20	3.59×10 ⁻¹¹
GO:0030522	细胞内受体信号通路(intracellular receptor signaling pathway)	14	4.52×10 ⁻¹¹
GO:0006367	RNA聚合酶II启动子的转录起始(transcription initiation from RNA polymerase II promoter)	24	1.29×10 ⁻¹⁰
GO:0035725	钠离子跨膜转运(sodium ion transmembrane transport)	17	1.34×10 ⁻¹⁰

表4 枳实薤白桂枝汤中各药味候选靶标的KEGG通路信息

Table 4 KEGG pathway information of candidate targets of herbs in Zhishi Xiebai Guizhitang

编号	信号通路	数目/个	P
hsa04080	神经活性配体-受体相互作用(neuroactive ligand-receptor interaction)	64	3.96×10 ⁻²³
hsa04024	环磷酸腺苷信号通路(cAMP signaling pathway)	49	3.66×10 ⁻¹⁸
hsa05032	吗啡成瘾(morphine addiction)	30	2.59×10 ⁻¹⁴
hsa05033	尼古丁成瘾(nicotine addiction)	20	5.51×10 ⁻¹⁴
hsa04020	钙信号通路(calcium signaling pathway)	37	4.38×10 ⁻¹¹
hsa04723	逆行内源性大麻素信号(retrograde endocannabinoid signaling)	26	2.75×10 ⁻⁹
hsa04932	非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease)	29	7.60×10 ⁻⁹
hsa04920	脂肪细胞因子信号通路(adipocytokine signaling pathway)	20	7.85×10 ⁻⁹
hsa05031	苯丙胺成瘾(amphetamine addiction)	19	1.54×10 ⁻⁸
hsa04750	瞬时受体电位通道的炎症介质调节(inflammatory mediator regulation of TRP channels)	23	1.85×10 ⁻⁸

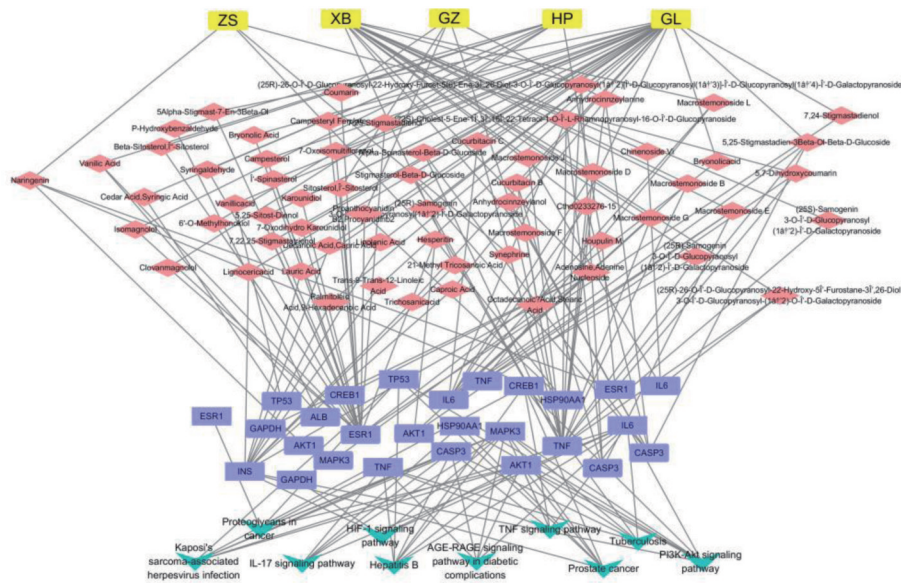
组织的细胞凋亡率^[47],说明该复方通过直接或间接过程对以上2种疾病起到调控作用。

3.3 “中药-化学成分-核心靶标-关键通路”网络构建及分析 对核心靶标进行信号通路富集分析,根据P排序(P<0.01)得到125条通路,主要包括TNF信号通路,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,IL-17信号通路,低氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路等。采用Cytoscape 3.6.0软件构建“中药-化学成分-核心靶标-关键通路”的网络模型,结果显示该网络涉及中药成分63个,枳实4个,薤白16个,厚朴9个,桂枝5个,瓜蒌29个,涉及TNF信号通路,PI3K/Akt信号通路等通路。PI3K/Akt参与调节细胞的生长、增殖和凋亡等功能,通过PI3K/Akt/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)信号通路能有效减轻心肌过氧化损伤^[48]。TNF-α信号通路与多种炎性细胞释放的炎症性介质、细胞因子等密切相关^[49],参与了动脉粥样硬化的形成过程^[50],临床

研究发现糜烂性食管炎患者血清中的促炎细胞因子(如IL-6等)水平高于无食管炎或正常受试者^[51]。由图1可知,枳实薤白桂枝汤治疗心绞痛和胃食管反流病的作用机制可能为介导炎症反应、促使血管扩张和调节相关激素水平等,上述所获取靶标、信号通路与文献报道这2种疾病的发病机制有一定吻合度,从分子水平揭示了枳实薤白桂枝汤多靶标、多途径治疗心绞痛和胃食管反流病的作用机制。

4 讨论

“胃络通心”为中医经典理论,源自《黄帝内经》,是心胃整体观的重要体现,其生理上位置相近、功能相助、经络相通和五行相生,病理上母子同病,治疗上心胃同治,可有效指导心系疾病和胃系疾病的治疗。枳实薤白桂枝汤的理论分析及临床实践是“胃络通心”理论应用的具体体现。本文采用TCMIP V2.0研究发现该复方通过类固醇激素介导信号、炎症反应和细胞内受体信号等发挥其GO



黄色矩形节点代表中药;粉色菱形节点代表化学成分;紫色矩形节点代表核心靶标;蓝色V形节点代表关键通路;ZS. 枳实;XB. 薤白;GZ. 桂枝;HP. 厚朴;GL. 瓜蒌

图 1 枳实薤白桂枝汤防治胃心痛的“中药-化学成分-核心靶标-关键通路”网络

Fig. 1 Herb-chemical composition-core target-key pathway network of Zhishi Xiebai Guizhitang for prevention and treatment of gastropathic stomachache

功能,可能通过神经活性配体-受体相互作用,cAMP 信号通路,钙信号通路和 TRP 通道的炎症介质调节等通路发挥治疗作用。近代医家发现了心的神志失常与阳明胃经的病变之间存在一定关联,但其现代研究多集中在精神疾病、神经系统疾病、心脑血管系统疾病等方面,其中也有伴随神志症状的功能性胃肠疾病的研究^[52]。脑-下丘脑-垂体-内分泌的研究主要涉及脑肠肽,其分布于中枢神经系统和胃肠道,有实验研究证明调心安神和胃类中药干预脑肠促皮质素释放激素^[53],这可能是“胃络通心”理论的物质基础,故笔者推测枳实薤白桂枝汤可能通过调节脑肠肽及类固醇激素介导信号通路来干预胃肠功能,进而发挥治疗胃系和心系疾病的作用。

TNF- α 是炎症反应的关键始发因子,易导致血管损伤和血栓形成;IL-6 是急性期细胞因子基因表达的主要调节因子,刺激局部炎症而增加心绞痛斑块的不稳定性;临床上心肌损伤与炎症反应有关,TNF- α 和 IL-6 作为上游炎症介质是心血管风险的重要预测因子^[54-55]。参与炎症的物质被认为是中医学的“内毒”,炎症对组织器官的破坏作用与中医学“毒”的致病性具有相似性^[56],枳实薤白桂枝汤能改善心脏功能,降低炎症反应,治疗冠心病和心绞痛有明显优势。TP53 蛋白在自噬调控方面发挥双重作用,可保护血管壁,减少动脉粥样硬化的发生^[57]。HIF-1 信号通路可能引起 TNF- α 和 IL-1 等炎症递质

的表达,造成肠道屏障功能障碍^[58]。炎症因子 IL-17 诱导单核细胞分泌 TNF- α 和 IL-1 β ,增强炎症反应,加速动脉硬化和血栓形成,在不稳定型心绞痛中发挥着至关重要的作用^[59-60]。急性炎症的核心病机主要为邪气内聚,多为热毒、寒毒^[61],枳实薤白桂枝汤通过治疗胸痹病机“阴寒下盛,寒乘虚往上攻”,可有效防治胃食管反流病和心绞痛^[32]。本研究通过分析枳实薤白桂枝汤“中药-化学成分-核心靶标-关键通路”的关联网络图,发现其主要通过 PI3K/Akt 信号通路, TNF 信号通路, IL-17 信号通路, HIF-1 信号通路等调节 INS, AKT1, TP53, Alb, MAPK3, IL-6, TNF 等核心靶标以发挥治疗作用;枳实薤白桂枝汤功效为通阳散结,祛痰下气,既宣上焦之阳,又导中焦之滞,气行结散阳通,其可能通过介导炎症反应、促使血管扩张及调节相关激素水平等生物过程来发挥治疗心绞痛和胃食管反流病的作用。

本研究以经典名方为切入点,将中医传统理论的宏观认识与方剂作用的分子网络微观认识有机结合,探讨中医经典理论的科学内涵,不仅彰显了中医药防治疾病的优势,也为中医理论研究提供了新思路,有助于促进中医理论的传承、创新与发展。

[参考文献]

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告

- 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] 王洪图.黄帝内经灵枢白话解[M].北京:人民卫生出版社,2004:123-158.
- [3] 张秋英,郑洪新.基于“胃络通心”理论的冠心病心绞痛“心胃同治”探讨[J].中国误诊学杂志,2019,14(2):92-94.
- [4] 赵文婷,刘玉平,余家玉,等.心胃同治与冠心病浅析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(23):3552-3554.
- [5] 龙云,宋雪云,祝海梅.胃心痛中西医诊疗的探讨[J].中国中医急症,2017,26(4):745-747,752.
- [6] 王倩蕾,陈晓.试论《内经》关于心痛病证的辨治[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(6):722-724.
- [7] 苏凤哲,冯玲,刘喜明,等.胃心痛证治——路志正教授学术思想探讨[J].世界中西医结合杂志,2010,5(8):652.
- [8] 张毓华.胃心痛证治浅探[J].湖北中医杂志,1997,19(4):8-9.
- [9] 徐静,孔令彪.“心胃同治”理论治疗胸痹临床体会[J].北京中医药,2016,35(11):1051-1052.
- [10] 樊华,王佑华.李东垣从脾胃论治心病学术思想探讨[J].中医杂志,2017,58(16):1371-1374.
- [11] 李小可.国医大师路志正调理脾胃法治疗胸痹经验发挥[J].中华中医药杂志,2012,27(1):126-128.
- [12] 张德贵.冠心病通阳三法[J].中国中医急症,2006,15(11):1244-1245.
- [13] 楚冬海,张振秋.瓜蒌皮提取物基于PI3K/Akt/NO信号通路保护缺氧/复氧损伤心肌细胞的机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(22):42-48.
- [14] 吴凡,刘超峰.浅谈对冠心逐瘀汤治疗痰瘀互结型胸痹的认识[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(86):169-170.
- [15] PARK K I, PARK H S, NAGAPPAN A, et al. Induction of the cell cycle arrest and apoptosis by flavonoids isolated from Korean *Citrus aurantium* L. in non-small-cell lung cancer cells[J]. Food Chem, 2012, 135(4): 2728-2735.
- [16] 侯雪楠,杨蕾.四逆散及其组方中药治疗睡眠障碍的研究进展[J].中药新药与临床药理,2019,30(9):1143-1147.
- [17] 郭澜,袁鑫,王美娟,等.枳实薤白桂枝汤应用研究进展[J].河北中医,2019,41(6):942-946.
- [18] LIU J, ZHANG Q, LI R L, et al. The traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Cinnamomi Ramulus*: a review[J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(3): 319-342.
- [19] 梁峰,张国骏,王东强,等.“人参汤亦主之”之我见[J].中医学报,2013,28(6):818-819.
- [20] 王付.枳实薤白桂枝汤方证探索与实践[J].中医杂志,2013,54(13):1160-1162.
- [21] TANG Y, CAI H, ZHAN Z, et al. Herbal medicine (Zhishi Xiebai Guizhi decoction) for unstable angina: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(52): e13965.
- [22] 陈超,刘昊阳,黄少松.枳实薤白桂枝汤联合瑞舒伐他汀治疗老年冠心病的疗效[J].中国合理用药探索,2019,16(8):19118-19121.
- [23] 顾庆华,黄栋.枳实薤白桂枝汤加味治疗气滞痰阻型反流性食管炎临床观察[J].中国中医急症,2012,21(1):140-141.
- [24] 张长喜.枳实薤白桂枝汤治疗功能性消化不良50例[J].中国中医药现代远程教育,2015,13(20):45-46.
- [25] 郭澜,袁鑫,王美娟,等.枳实薤白桂枝汤应用研究进展[J].河北中医,2019,41(6):942-946.
- [26] 张静智,侯晓华.胃食管反流病相关研究进展[J].临床消化病杂志,2014,26(3):129-130.
- [27] 李献平,穆斯佳.胃食管反流病误诊为心绞痛的原因及其治疗效果分析[J].临床医学,2017,37(12):122-123.
- [28] 张曼玲,杨晶璐,时昭红.中医药治疗胃食管反流研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(11):156-159.
- [29] 张文娟.基于系统药理学方法的心胃同治分子机制研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2016.
- [30] 黄永生.胃心痛—冠心病心纤维颤治愈三则[A].中华中医药学会心病学分会成立暨第八次全国学术年会论文精粹[C].芜湖:出版社不详,2006:78-81.
- [31] 戴飞,陆曙,苏伟,等.枳实薤白桂枝汤对不稳定型心绞痛患者MMP-9/TIMP-1的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(14):307-310.
- [32] 杨建新,王春晓,胡晓兰.运用“胸痹”理论治疗胃食管反流病经验[J].西部中医药,2015,28(11):94-96.
- [33] DONGERKERY S P, SCHROEDER P R, SHOMALI M E. Insulin and its cardiovascular effects: what is the current evidence? [J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(12):120.
- [34] OCK S, LEE W S, KIM H M, et al. Connexin43 and zonula occludens-1 are targets of Akt in cardiomyocytes that correlate with cardiac contractile dysfunction in Akt deficient hearts [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(4PtA): 1183-1191.
- [35] YAMAMOTO S, IWAKUMA T. Regulators of oncogenic mutant TP53 gain of function [J]. Cancers (Basel), 2018, doi: 10.3390/cancers11010004.
- [36] CORDANI M, BUTERA G, PACCHIANA R, et al.

- Mutant p53-associated molecular mechanisms of ROS regulation in cancer cells[J]. *Biomolecules*, 2020, doi: 10.3390/biom10030361.
- [37] OMRANI-NAVA V, HEDAYATIZADEH-OMRAN A, ALIZADEH-NAVAEI R, et al. TP53 single nucleotide polymorphism (rs1042522) in Iranian patients with coronary artery disease[J]. *Biomed Rep*, 2018, 9(3): 259-265.
- [38] SUZUKI S, HASHIZUME N, KANZAKI Y, et al. Prognostic significance of serum albumin in patients with stable coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e219044.
- [39] HAO Y L, FANG H C, ZHAO H L, et al. The role of microRNA-1 targeting of MAPK3 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats undergoing sevoflurane preconditioning via the PI3K/Akt pathway [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(3): C380-C388.
- [40] 姜志茹, 王汐, 龚均. 酸诱导食管上皮细胞凋亡中 P38 和 JNK 的表达[J]. *当代医学*, 2010, 16(10): 1-2.
- [41] GAYE B, TAFFLET M, ARVEILER D, et al. Ideal cardiovascular health and incident cardiovascular disease: heterogeneity across event subtypes and mediating effect of blood biomarkers: the PRIME study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, doi: 10.1161/JAHA.117.006389.
- [42] PAWLIK M, PAJDO R, KWIECIEN S, et al. Nitric oxide (NO) -releasing aspirin exhibits a potent esophagoprotection in experimental model of acute reflux esophagitis. Role of nitric oxide and proinflammatory cytokines [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2011, 62(1): 75-86.
- [43] NAM S Y, CHOI I J, RYU K H, et al. The effect of abdominal visceral fat, circulating inflammatory cytokines, and leptin levels on reflux esophagitis [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, 21(2): 247-254.
- [44] 买买提艾力·艾则孜, 买买提·依斯热依力, 张为民, 等. 8-羟基脱氧鸟苷在胃食管反流病合并房颤患者食管组织中的表达及作用[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(9): 1175-1180.
- [45] 董春岚, 江雪. 稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛和急性心肌梗死中肿瘤坏死因子和白细胞介素-8 的表达水平及其临床意义[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2019, 3(9): 89-90, 92.
- [46] 王一休, 薛伟杰, 刘鹏, 等. 基于网络药理学探讨黄芪对胰腺癌的作用机制[J]. *精准医学杂志*, 2019, 34(6): 518-523.
- [47] 刘春晓, 石月萍. 加减枳实薤白桂枝汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤细胞凋亡及 Caspase 相关蛋白的影响[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(1): 11-14.
- [48] 张恒, 李媛媛, 王笑, 等. 枳实薤白桂枝汤通过保护缝隙连接干预心肌缺血再灌注钙超载的研究[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2): 2-7.
- [49] KONG L W, LIU J Q, WANG J, et al. Icaritin inhibits TNF- α /IFN- γ induced inflammatory response via inhibition of the substance P and p38-MAPK signaling pathway in human keratinocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 401-407.
- [50] TORRES N, GUEVARA-CRUZ M, VELAZQUEZ-VILLEGAS L A, et al. Nutrition and atherosclerosis [J]. *Arch Med Res*, 2015, 46(5): 408-426.
- [51] CLAYTON S, CAUBLE E, KUMAR A, et al. Plasma levels of TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-22, and IL-23 in achalasia, eosinophilic esophagitis (EoE), and gastroesophageal reflux disease (GERD) [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 28.
- [52] 王亚杰, 随娜锋. 胃心同治的理论浅述及临证运用举例[J]. *光明中医*, 2018, 33(20): 3074-3075.
- [53] 李智, 林晓峰. 心胃相关理论的现代研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2019, 38(3): 107-109.
- [54] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 420: 868-874.
- [55] MA Y, LYU W, GU Y, et al. 1-Deoxyojirimycin in mulberry (*Morus indica* L.) leaves ameliorates stable angina pectoris in patients with coronary heart disease by improving antioxidant and anti-inflammatory capacities [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 569.
- [56] 芦瑞霞, 朱晓星, 张敏, 等. 毒邪学说与冠心病的证治探讨[J]. *中医杂志*, 2020, 61(1): 27-30.
- [57] 林超, 刘兆国, 钱星, 等. 自噬在心血管疾病中的作用研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(10): 1347-1349.
- [58] 王侃, 李俊哲, 黄心洁, 等. 调脾护心方对心脏外科术后患者肠屏障功能 HIF-1 α 、NF- κ B 通路的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(22): 2403-2405, 2411.
- [59] 孙超君, 唐其柱, 魏捷, 等. 白介素 17 水平与不稳定型心绞痛严重程度相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(12): 116-118.
- [60] NGUYEN H, CHIASSON V L, CHATTERJEE P, et al. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 97(4): 696-704.
- [61] 刘松, 牟浩亚, 卢云, 等. 炎症的中医治疗思路[J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(10): 68-70.

[责任编辑 刘德文]