

· 论著 ·

基于靶点网络的参仙冰抗心肌缺血有效成分群研究

顾浩,张燕玲,王耘,马群,乔延江

(北京中医药大学中药学院,北京 100102)

摘要:参仙冰是根据临床经验组方的抗心肌缺血有效方剂。在参仙冰基础上进一步开发成分相对明确、作用机制基本清楚的现代中药是心肌缺血临床治疗的紧迫需求,因此需要对参仙冰中抗心肌缺血有效成分群进行研究,以便能够根据关键有效成分群设计提取工艺和优化组方。本研究利用实验室前期构建的中药有效成分族群快速辨识平台,发现参仙冰有效成分群及其作用靶点;利用实体语法系统推理规则,以生物网络为背景推断药物作用靶点与疾病相关蛋白的相互作用关系,从而系统解析参仙冰有效成分群及其对心肌缺血的分子作用机制,为设计提取工艺和优化组方提供依据。

关键词:有效成分群;虚拟筛选;生物网络;实体语法系统;心肌缺血

基金资助:国家自然科学基金项目(No.30973946, No.81173568), 国家科技支撑计划项目(No.2008BAI51B01), 教育部新世纪优秀人才支持项目(No.NECT-11-0605), 北京中医药大学自主课题(No.2011-JDJS-11), 北京中医药大学科研创新团队支持项目(No.2011-CXTD-11)

Identification of active cluster from Shen Xian Bing Formula on anti-myocardial ischemia and analysis of its therapeutic mechanisms in drug-target network

GU Hao, ZHANG Yan-ling, WANG Yun, MA Qun, QIAO Yan-jiang

(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: Shen Xian Bing Formula is an effective prescription retrieved from clinical experiment on anti-myocardial ischemia. We want to develop a new formula composed of effective components in Shen Xian Bing (which are called an active cluster) and clarify its therapeutic mechanism in drug-target network. First of all, we must identify the active cluster on anti-myocardial ischemia. Our laboratory has already built up an active cluster fast identification platform on TCM. Based on previous work, we have identified the active cluster in Shen Xian Bing Formula and found out its effective components and corresponding targets. Using entity grammar system, we built up a disease network on anti-myocardial ischemia and induced the interactions of active cluster targets and therapeutic targets to clarify the anti-myocardial ischemia mechanism. The results of this paper as a clue and reference can be used to further development of Shen Xian Bing Formula.

Key words: Active cluster; Virtual screening; Bio-network; Entity grammar system; Myocardial ischemia

Fund assistance: National Natural Science Foundation of China (No.30973946, No.81173568), National Key Technology R&D Program (No.2008BAI51B01), New Century Excellent Talents Program of the Ministry of Education (No. NECT-11-0605), Subjective Selected Subjects Program of Beijing University of Chinese Medicine (No.2011-JDJS-11), Group of Scientific Research & Rigidity of Beijing University of Chinese Medicine (No.2011-CXTD-11)

参仙冰是根据临床经验组方的抗心肌缺血方剂,由丹参、冰片、淫羊藿和人参组成。为了在参仙冰基础上进一步开发成分相对明确、作用机制基本清楚的现代中药,需要对参仙冰中抗心肌缺血有效

成分群进行研究,以便能够根据关键有效成分群设计提取工艺和优化组方。要发现参仙冰的有效成分群,首先需要根据既有研究成果了解相关中药的作用机制,包括中药有效成分作用靶点及其与疾病的

通讯作者:马群,北京市朝阳区望京中环南路6号北京中医药大学(东校区)科技发展部,邮编:100102,电话:010-84738658

E-mail: maqun99@163.com

乔延江,北京市朝阳区望京中环南路6号北京中医药大学(东校区)中药信息工程研究中心,邮编:100102,电话:010-84738620

E-mail: yjqiao@263.net

关系。

由于中药化学成分及其作用机制的复杂性,利用传统的有效成分提取和活性筛选策略不具备现实的可行性。为此,文章针对参仙冰主要成分(药效成分或含量较高成分),探讨基于化学信息学和系统生物学的研究思路,以期对中药作用机制阐释和二次开发提供一种高效便捷思路,为参仙冰的开发提供科学依据。

化学信息学方法在中药有效成分族群辨识技术研究中的应用正在逐步深入,张燕玲等^[1]针对活血化瘀和清热解毒中药和方剂,已初步搭建了基于药效团技术的中药有效成分族群快速辨识技术体系和研究平台,较系统筛选了活血化瘀和清热解毒有效成分族群^[2],开展了分子水平上中药药效物质基础发现以及中药作用机制阐释的研究^[3-4]。

同时,众多学者已意识到基于系统生物学,尤其是网络生物学的方法是阐述中药作用机制的有效方法之一,如利用蛋白质组学分析灵芝酸D的细胞毒性机制和计算机预测其可能的作用网络^[5],通过基因微点阵技术和联系图联合应用对四物汤分子机制的研究^[6],中药方剂与相关证候潜在关系的研究^[7],基于药物-靶点网络对治疗2型糖尿病的方剂的机制研究^[8],利用分子对接方法发现清热中药中化学成分与冠心病靶标作用的分子机制^[9],阐释中药作用机制的中药实体语法系统研究^[10]等。

因此,文章针对参仙冰成分作用靶点以及在生物网络层面与心肌缺血关系不明确的问题,利用实验室前期构建的中药有效成分族群快速辨识平台,发现了参仙冰有效成分群及其作用靶点;利用实体语法系统推理规则,以生物网络为背景推断药物作用靶点与疾病相关蛋白的相互作用关系,从而系统解析参仙冰有效成分群及其对心肌缺血的作用机制。

方法与数据来源

1. 基于药效团技术的方剂有效成分作用靶点辨识 基于药效团技术的方剂有效成分族群辨识是通过分析已知药物与生物大分子相互作用关键位点的作用特征,以此作为三维药效团辨识模型,利用三维数据库搜索技术,对方剂目标化学成分数据库进行搜索匹配,辨识出作用于同一靶点具有相同受体活性的有效成分族群。主要分为3部分内容。

1.1 方剂化学成分数据库建立 收集整理参仙冰方剂中每味中药的主要化学成分,计算其多个低能构象,从而构建方剂化学成分三维数据库,以开展方剂中的有效成分族。其中参仙冰所含中药的

化学成分数据来源于中药数据库(TCMD)2009^[11],中国中医药管理局中药基础信息数据库(<http://dbshare.cintcm.com/ZhongYaoJiChu/>)和《中药活性成分手册》^[12]。本研究从人参、丹参、淫羊藿(仙灵脾)、冰片4味药收集、整理共计336个化合物,其中人参含有168个化学成分,包括人参皂苷和人参醇类化合物;丹参含有88个化学成分,包括丹参酚酸类化合物和丹参酮类化合物;淫羊藿含有65个化学成分,包括淫羊藿苷类成分和淫羊藿黄酮;冰片含有15个化学成分,包括了其主要成分龙脑和异龙脑。

1.2 中药有效成分族辨识 基于本实验室已建立的250余个靶点活性辨识模型的中药有效成分族辨识平台,对参仙冰方剂化学成分数据库进行了有效成分族辨识。辨识过程是将辨识模型中的可反应靶点活性的药效特征与方剂化学成分进行叠合的过程,计算出二者叠合的匹配值,该值越大说明化学成分符合药效特征的匹配程度越高,则其作用于该靶点的可能性就越大。

1.3 主要药效成分作用靶点分析 本研究中着重对方剂中的有效组分和关键靶点进行深入分析,其中关键靶点是指中药有效成分族辨识平台中涉及到的与心血管疾病相关靶点,有效组分是指对心血管疾病靶点药效团模型有最佳匹配作用的成分,综合以上因素,建立中药组分与关键靶点的对应关系,为靶点关系网络的构建提供数据基础。

2. 基于实体语法系统的靶点关系网络构建 实体语法系统(entity grammar systems, EGS)是针对生物复杂系统建模所建立的一种形式语法系统^[13]。实体语法系统用 G 表示,由4个基本元素组成, $G=(V, F, P, S)$, V 指系统中的基本元素, F 表示基本元素之间的结构关系, P 代表由已知实体产生新实体的推理规则, S 表示系统初始状态,即推理的起点。

本研究构建参仙冰作用靶点与心肌缺血靶点关系的实体语法系统模型, V 主要包含组成参仙冰作用生物网络的节点类型, F 包括网络中节点关系类型以及为后续推断过程所准备的虚拟实体类型, P 所包含的规则用于参仙冰作用靶点与心肌缺血靶点关系的推断。药物靶点与疾病相关蛋白的相互作用关系包括作用方向、作用方式、作用距离三要素。具体表述为:

$$V=V_1 \quad V_2 \quad V_3 \quad V_4 \quad (1)$$

其中: V_1 为中药化学成分作用靶点的集合, V_2 为疾病相关蛋白的集合, V_3 为生物网络中生化反应过程涉及分子的集合。

$$F=\{link(X, Y, Z, W), left(X, Y, Z, W), right$$

$(X, Y, Z, W), road(X, Y, Z, W), tnet(X, Y, Z, W), minnet(X, Y, Z, W), in(X), out(Y)$ (2)

$link(X, Y, Z, W)$ 表示生化反应单元,其中 $X, Y \in V_3 \cup V_4; Z \in \{pos, neg\}, W \in Z^*$ 。 $W=1$ 表示一步化学反应。在 $left(X, Y, Z, W)$ 中, $X \in V_1, Y \in V_2, Z \in \{pos, neg\}, W \in Z_0$ 。在 $road(X, Y, Z, W)$ 中, $X \in V_1, Y \in V_2, Z \in \{pos, neg\}, W \in Z_0$ 。在 $road(X, Y, Z, W)$ 中, $X \in V_1, Y \in V_2, Z \in \{pos, neg\}, W \in Z_0$ 。在 $tnet(X, Y, Z, W)$ 和 $minnet(X, Y, Z, W)$ 中, $X \in V_1, Y \in V_2, Z \in \{pos, neg\}, W \in Z_0$ 。在 $in(X)$ 中, $X \in V_1 \cup V_3$;在 $out(Y)$ 中, $Y \in V_2 \cup V_3$ 。

$P_1 = P_2 = P_3 = P_4 = P_5 = P_6 = P_7 = P_8 = P_9 = P_{10} = P_{11} = P_{12} = P_{13}$
 $P_1 = \{link(A, B, pos, l), not\ in(A), not\ out(B), road(A, B, pos, l)\},$
 $P_2 = \{link(A, B, pos, l), in(A), not\ out(B), left(X, M, pos, l)\},$
 $P_3 = \{link(A, B, pos, l), not\ in(A), out(B), right(X, M, pos, l)\},$
 $P_4 = \{left(A, B, pos, D), road(B, C, pos, E), F = E + D, F \leq 14, left(A, C, pos, F)\},$
 $P_5 = \{left(A, B, pos, D), road(B, C, neg, E), F = E + D, F \leq 14, left(A, C, neg, F)\},$
 $P_6 = \{left(A, B, neg, D), road(B, C, neg, E), F = E + D, F \leq 14, left(A, C, pos, F)\},$
 $P_7 = \{left(A, B, neg, D), road(B, C, pos, E), F = E + D, F \leq 14, left(A, C, neg, F)\},$
 $P_8 = \{link(A, B, X, Y), in(A), out(B), tnet(A, B, X, Y)\},$
 $P_9 = \{left(A, B, pos, D), right(B, C, pos, E), F = E + D, F \leq 15, tnet(A, C, pos, F)\},$
 $P_{10} = \{left(A, B, neg, D), right(B, C, neg, E), F = E + D, F \leq 15, tnet(A, C, pos, F)\},$
 $P_{11} = \{left(A, B, pos, D), right(B, C, neg, E), F = E + D, F \leq 15, tnet(A, C, neg, F)\},$
 $P_{12} = \{left(A, B, neg, D), right(B, C, pos, E), F = E + D, F \leq 15, tnet(A, C, neg, F)\},$
 $P_{13} = \{\#min\{D: tnet(A, B, -, D)\} = X, tnet(A, B, C, X) - minnet(A, B, C, X)\}$ (3)

P 是判断化学成分作用靶点对疾病靶点影响的规则。 $P_1 \sim P_3$ 表示对生化反应中的药物作用靶点 A 和疾病相关靶点 B 进行标记,如果生化反应中反应物是药物作用靶点,则将此反应定义为 $left$,如果生成物是疾病相关靶点则定义为 $right$,两者都不是则

为 $road$; $P_4 \sim P_7$ 表示对分子间正向或负向调节作用的传递以及传递所经过的反应数目累计,即作用距离(本实验设定 $F \leq 15$,表明作用距离小于或等于15的传递关系暂不考虑),如果 A 对 B 和 B 对 C 的调节作用相同(同为正向或负向),则推断 A 对 C 是正向作用,如果 A 对 B 和 B 对 C 的调节作用不同,则推断 A 对 C 是负向作用, A 对 C 的作用距离为 A 对 B 和 B 对 C 的作用距离之和; $P_8 \sim P_{12}$ 表示传递终点如果是疾病相关靶点则输出结果 $tnet$; P_{13} 中的 $\#min$ 语句用于判断 A 对 B 作用距离的最小值,即最短路径长度,并输出为 $minnet$ 。

心肌缺血相关蛋白来自于TTD[Therapeutic Target Database(疾病治疗靶点数据库)(<http://xin.cz3.nus.edu.sg/group/cjttd/ttd.asp>)]^[14],包括心肌缺血后再灌注损伤相关蛋白,依据PID[the Pathway Interaction Database(细胞信号通路交互作用数据库)(<http://pid.nci.nih.gov/>)]^[15]构建心肌缺血相关生物网络,将数据整理成 $link(X, Y, Z, M)$ 的形式。利用软件Cytoscape(<http://www.cytoscape.org/>)实现网络的可视化^[16]。

结果

1. 参仙冰有效成分作用靶点辨识结果 针对4味中药的主要成分(药效成分或含量较高成分)以及防治心血管疾病的靶点进行了重点分析,分别获得了凝血酶(thrombin)抑制剂、细胞周期依赖性蛋白激酶2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2)抑制剂、环氧合酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)抑制剂、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ)激动剂、羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA Reductase)抑制剂、 γ -氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA)抑制剂、CYP3A4酶(Cytochrome P450 3A4 enzyme)抑制剂、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂等,其与各药对应信息如表1所示。

2. 参仙冰有效成分作用靶点与心肌缺血靶点关系网络 心肌缺血这一病理过程与动脉粥样硬化和血栓密切相关,而缺血后再灌注损伤是心肌缺血造成的严重“后遗症”。因此心肌缺血的治疗需要从上游致病原因和下游病理产物两方面入手,才能事半功倍。缺血缺氧可导致胞内 H^+ 浓度过高,为了降低 H^+ 的浓度而交换进来的大量 Ca^{2+} ,造成了钙超载,最终导致心肌损害;缺氧促使氧自由基增加和心肌细胞凋亡,随后再灌注诱发的炎症反应又加重

表1 参仙冰中药化学成分作用靶点辨识结果

中药	有效成分	作用靶点	中药	有效成分	作用靶点
人参	人参炔类	CDK2	淫羊藿	山奈苷	PPAR-
	人参三醇	CDK2		山奈苷	FXa
	人参皂苷	ER-beta		山奈苷	COX2
	人参皂苷	ER-alpha		山奈苷	CDK2
	人参皂苷	PPAR-		异银杏双黄酮	FXa
	人参皂苷	CDK2		异银杏双黄酮	COX2
	原人参二醇	CDK2		异银杏双黄酮	CDK2
	原人参三醇	CDK2		淫羊藿苷类	thrombin
丹参	丹参素	PPAR-		淫羊藿苷类	PPAR-
	丹参素	CDK2		淫羊藿苷类	FXa
	丹参酮	CDK2		淫羊藿苷类	COX2
	丹参酮	COX1		淫羊藿苷类	CDK2
	丹参新醌类	PPAR-		淫羊藿黄酮	CDK2
	丹参新醌类	COX1		银杏双黄酮	COX2
	丹酚酸B	PPAR-		银杏双黄酮	CDK2
	丹酚酸B	HMG-CoA	冰片	龙脑	CYP3A4
	丹酚酸B	FXa		龙脑	GABA
	丹酚酸B	CDK2		异龙脑	CYP3A4
	丹酚酸B	COX1		异龙脑	GABA
	丹酚酸B	thrombin			

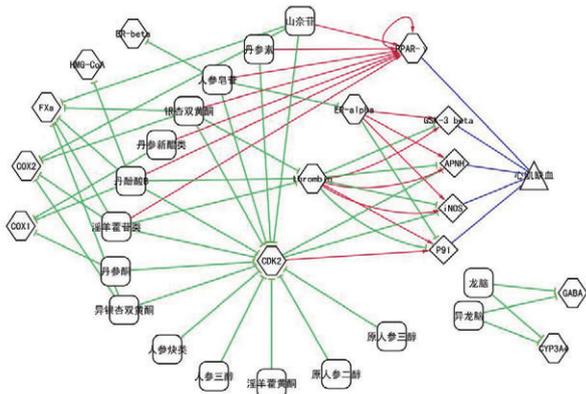


图1 参仙冰有效成分作用机制网络

了心肌损伤^[17]。因此血脂异常、心肌细胞凋亡、氧自由基损伤、钙超载、炎症反应是心肌缺血发生发展的主要机制。

根据虚拟筛选结果和实体语法系统靶点关系模型推理结果绘制靶点关系网络,如图1所示,可以看出参仙冰作用的心肌缺血相关蛋白主要有糖原合酶激酶-3 (GSK-3),过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR-),诱导型一氧化氮合酶 (iNOS),信号转导和转录活化因子 (P91或STAT1),钠氢交换泵 (APNH或NHE1)5种。

图1中三角形节点代表疾病,菱形节点代表疾病

相关靶点,方形节点代表方剂关键成分,六边形代表方剂关键成分作用靶点。其中箭头所指方向代表作用方向,T形箭头代表负向调节作用,三角形箭头边代表正向调节作用。无向边代表心肌缺血与靶点的相关关系,因此无方向。从图中参仙冰关键化学成分作用靶点分布来看,有同一个成分作用于多个靶点和多个成分同时作用于一个靶点的情况,说明了方剂对机体的调节是多靶点多途径整合调节的结果。PPAR- 是丹酚酸B、人参皂苷、淫羊藿苷等七个参仙冰关键成分的作用靶点,同时也是心肌缺血直接相关靶点,是参仙冰直接调控心肌缺血的原因。PPAR- 调控脂肪细胞分化成熟和糖类代谢,在动脉粥样硬化和高血压血管病理改变中起重要作用^[18]。上述7个成分都能激活PPAR-,促进脂肪酸代谢,从而调节血脂治疗心肌缺血,进一步反应了方剂多成分协同作用的机制。

除此之外,大多数成分都通过抑制CDK2活性,使CDK2对STAT1的正向调节作用减弱。STAT1在心肌细胞缺氧/再灌注后的磷酸化增加,并使得心肌损伤加剧,抑制STAT1对缺氧再灌注诱导的心肌细胞死亡有保护作用^[19]。有实验^[20]表明STAT1抑制剂可以抑制缺血再灌注损伤大鼠心肌组织的炎症因子TNF- 表达,从而减轻心肌损伤。说明通过STAT1抑制炎症反应可以治疗心肌缺血。

人参皂苷可以通过抑制ER-,使CDK2对GSK-3、iNOS、APNH的正向调节作用减弱。抑制上述3种疾病相关靶点活性,有利于心肌缺血的治疗。糖原合酶激酶-3 (GSK-3)是一种丝氨酸苏氨酸蛋白激酶,有研究显示抑制GSK-3具有减轻大鼠急性心肌缺血/再灌注损伤的作用^[21]。其分子作用机制研究表明缺血期间防止线粒体损伤和再灌注期间抑制mPTP的开放是缺血再灌注损伤中心肌保护的决策性措施,而在抑制开放中,GSK-3磷酸化的出现至关重要,并且GSK-3已经被证明在细胞坏死,细胞凋亡和自噬中发挥重要作用^[22]。诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)能够催化生成较高浓度的NO,高浓度的NO对机体有害会引起组织氧化应激损伤。iNOS一经表达,即具有高浓度的活性,且持续时间长,因此抑制iNOS活性有助于减轻心肌细胞的炎症损伤,从而抑制心肌细胞凋亡^[17]。钠氢交换泵 (NHE1)的激活是造成心肌缺血再灌注损伤的原因之一。细胞内H⁺浓度增加是激活NHE1的主要因素。缺血时心肌细胞内酸度提高,NHE1被激活,为了使H⁺浓度保持正常水平NHE1将过多的H⁺交换出细胞,而大量的Na⁺进入细

胞。为了保持 Na^+ 浓度平衡, $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换便活跃起来,促使细胞内 Ca^{2+} 过度增加,最后导致了心肌损害^[23]。因此抑制NHE1的活性,可以防止钙超载,是治疗心肌缺血的重要途径。

银杏双黄酮、丹参新醌类、淫羊藿苷类能够通过作用于凝血酶,而双向调节STAT1、GSK-3、iNOS、APNH 4个疾病相关蛋白,而这是由于作用于不同细胞位置的凝血酶对疾病靶点影响不同。例如细胞外的凝血酶对GSK-3、iNOS、APNH有下调作用,对STAT1则有上调作用,而细胞内凝血酶则刚好相反。因此,中药的调节作用也是双向的,这进一步证明了中药治疗疾病的整体调节思路,而不是一味的抑制(或促进),体现了中医药治疗的科学性。

讨论

本研究提示,参仙冰中关键化学成分主要通过4个途径影响心肌缺血:减少炎症反应;调血脂,降低血栓发生几率;抗细胞凋亡;防止钙超载。本实验的研究,未发现冰片作用靶点GABA、CYP3A4与上述5个疾病靶点的作用关系,估计冰片可能通过其他的间接途径对心肌缺血产生作用,如果进一步扩大心肌缺血间接相关蛋白的范围,有可能发现更多的抗心肌缺血有效成分。

本实验利用化学信息学和系统生物学的方法在既有研究的基础上探讨了参仙冰抗心肌缺血的有效成分群,初步阐明了有效成分群的作用机制,为参仙冰的进一步开发提供了新的线索,同时也为心肌缺血的药物研发和辅助治疗提供了相应的数据基础。本文所提供的方法与思路也适用于相关问题的研究,为中药方剂的二次开发提供了一种新的技术路线。随着数据的积累和方法的进一步完善,这一思路必将在中药的二次开发中发挥重要作用。

参 考 文 献

- [1] 张燕玲,王耘,乔延江.中药有效成分族群辨识研究概况.世界科学技术(中医药现代化),2012,14(3):1615-1619
ZHANG Yan-ling,WANG Yun,QIAO Yan-jiang.Review on identification technology of active clusters in traditional Chinese medicine.World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine,2012,14(3):1615-1619
- [2] 鲍红娟,张燕玲,乔延江.5-HT₃受体拮抗剂药效团模型的构建.高等学校化学学报,2008,29(6):1125-1132
BAO Hong-juan,ZHANG Yan-ling,QIAO Yan-jiang.Pharmacophore model construction of 5-HT₃ receptor antagonist.Chemical Journal of Chinese Universities,2008,29(6):1125-1132
- [3] 杨晔,张燕玲,乔延江.支持向量机在构建白介素-1 转化酶抑制剂药效团模型中的应用.世界科学技术(中医药现代化),2009,11(6):783-788
YANG Ye,ZHANG Yan-ling,QIAO Yan-jiang.Application of the support vector machine in constructing interleukin-1 converting enzyme inhibitors pharmacophore model.World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine,2009,11(6):783-788
- [4] GAI Wei,ZHANG Yan-ling,AI Lu,et al.Screening of HMG-CoA reductase inhibitors from composite salvia miltiorrhiza using autodock.Chinese Journal of Natural Medicines,2010,8(1):51-56
- [5] YUE Qing-xi,CAO Zhi-wei,GUAN Shu-hong,et al.Proteomics characterization of the cytotoxicity mechanism of ganoderic acid D and computer-automated estimation of the possible drug target network.Molecular Cellular Proteomics,2008,7(5):949-961
- [6] Wen Zhi-ning,Wang Zhi-jun,Wang Steven,et al.Discovery of molecular mechanisms of traditional Chinese medicinal formula Si-Wu-Tang using gene expression microarray and connectivity map.PLoS One,2011,6(3):e18278
- [7] Li Shao.Network systems underlying traditional Chinese medicine syndrome and herb formula.Current Bioinformatics,2009,4(3):188
- [8] Gu Jiang-yong,Zhang Hu,Chen Li-rong,et al Drug-target network and polypharmacology studies of a traditional Chinese medicine for type diabetes mellitus.Comput Biol Chem,2011,35(5):293-297
- [9] 吴钉红,丘小惠,朱伟,等.网络药理学方法探讨清热中药治疗冠心病作用机制.中华中医药杂志,2011,26(5):1004-1008
WU Ding-hong, QIU Xiao-hui, ZHU Wei, et al. Study on mechanism of clearing-heat herbs on coronary disease in molecular level by network pharmacology.China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy,2011,26(5):1004-1008
- [10] Yan Jing,Wang Yun,Luo Si-jun,et al.TCM grammar systems:an approach to aid the interpretation of the molecular interactions in Chinese herbal medicine.J Ethnopharmacol,2011,137(1):77-84
- [11] 刘海波,乔颖欣,刘冰,等.中药化学数据库的数据仓库改造.中国药学杂志,2006,41(9):645-648
LIU Hai-bo,QIAO Ying-xin,LIU Bing,et al.Transformation of traditional Chinese medicine database into data warehouse.Chinese Pharmaceutical Journal,2006,41(9):645-648
- [12] 常新全,丁丽霞.中药活性成分分析手册.北京:学苑出版社,2002:23-46,341-362,790-800,1902-1941
CHANG Xin-quan,DING Li-xia.A Handbook on Analysis of the Active Composition in Traditional Chinese Medicine.Beijing:Academy Press,2002:23-46,341-362,790-800,1902-1941
- [13] Wang Yun.Entity grammar systems:a grammatical tool for studying the hierarchal structures of biological systems.Bulletin of Mathematical Biology,2004,66(3):447-471
- [14] Zhu Feng,Shi Zhe,Qin Chu,et al.Therapeutic target database update 2012:a resource for facilitating target-oriented drug discovery.Nucleic Acids Res,2012,40(D1):D1128-1136
- [15] Carl F.Schaefer,Kira Anthony,Shiva Krupa,et al.PID:the Pathway

Interaction Database.Nucleic Acids Res,2009,37(Database issue):D674- D679

[16] Shannon P,Markiel A,Ozier O,et al.Cytoscape:a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks.Genome Res,2003,13(11):2498-2504

[17] 杨彦鹏,罗素新,夏勇.诱导型一氧化氮合酶在心肌缺血/再灌注损伤中的研究进展.心血管病学进展,2012,32(2):278-281
YANG Yan-peng,LUO Su-xin,XIA Yong.Advances of inducible nitric oxide synthase in myocardial ischemia reperfusion injury. Advances in Cardiovascular Diseases,2012,32(2):278-281

[18] 白秀平,李宏亮,杨文英.PPAR及其激动剂与脂肪酸代谢及胰岛素抵抗.国际药学研究杂志,2008,35(2):111-115
BAI Xiu-ping,LI Hong-liang,YANG Wen-ying.Role of peroxisome proliferator-activated receptors and their agonists in fatty acid metabolism and insulin resistance.International Journal of Pharmaceutical Research,2008,35(2):111-115

[19] 董六一,陈志武.心肌缺血/再灌注损伤与炎症反应.中国临床药理学与治疗学,2008,13(5):582-588
DONG Liu-yi,CHEN Zhi-wu.Myocardial ischemia/reperfusion injury and inflammatory reaction.Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics,2008,13(5):582-588

[20] 沈诚,范士志,陈建明,等.抑制JAK/STAT通路对缺血再灌注损伤心肌TNF- α 和IL-6表达的影响.重庆医学,2006,35(1):38-39
SHEN Cheng,FAN Shi-zhi,CHEN Jian-ming,et al.Effect of inhibitors of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathway in mediating level of TNF- and IL-6 in rat cardiac muscles during ischemia-reperfusion.Chongqing Medical Journal,2006,35(1):38-39

[21] 殷忠,薛白,高好考,等.抑制GSK-3 减轻大鼠急性心肌缺血/再灌注损伤的作用.心脏杂志,2011,23(5):589-593
YIN Zhong,XUE Bai,GAO Hao-kao,et al.Glycogen Synthase Kinase-3 inhibition protects heart from acute ischemia/reperfusion injury.Chinese Heart Journal,2011,23(5):589-593

[22] 车建鹏,晏浩,徐建军.GSK-3 参与心肌缺血中细胞程序性死亡的研究进展.广东医学,2012,33(10):1498-1501
CHE Jian-peng,YAN Hao,XU Jian-jun.Research progress of GSK-3 in programmed cell death in ischemia.Guangdong Medical Journal,2012,33(10):1498-1501

[23] 陈长勋,金若敏.NHE1抑制剂对缺血及再灌注心肌的保护作用.中国药理学通报,2001,17(5):489-492
CHEN Chang-xun,JIN Ruo-min.Protection of the ischemic and reperfused myocardium by sodium-hydrogen exchange inhibitor. Chinese Pharmacological Bulletin,2001,17(5):489-492

(收稿日期:2012年11月23日)

· 论著 ·

和解利湿方对酒精性慢性胰腺炎大鼠胰腺纤维化及TGF- β /Smad/ERK信号通路的影响

张天玲,周钱梅,杜佳,王秀峰,苏式兵

(上海中医药大学中医复杂系统研究中心,上海 201203)

摘要:目的:探讨和解利湿方对酒精性慢性胰腺炎(ACP)大鼠胰腺纤维化及TGF- β /Smad/ERK信号通路的影响。方法: Lieber-DeCarli酒精流质饮食联合尾静脉注射脂多糖(LPS)制备大鼠ACP模型。以不同浓度(2.170、1.085、0.543g/mL)的和解利湿方治疗4周后,采用HE和天狼猩红染色观察胰组织病理变化,碱水解法检测胰腺组织羟脯氨酸(HYP)含量变化,Western Blot法检测 α -SMA、FN及TGF- β /Smad/ERK信号通路蛋白的表达。结果:与模型组比较,高剂量的和解利湿方显著减轻大鼠ACP纤维化病变;减少HPY含量;减少 α -SMA, FN, TGF- β 1, Smad2、3, P-Smad 2、3, ERK1以及P-ERK1/2的表达。结论:高剂量的和解利湿方对ACP胰腺纤维化可能有一定的治疗作用,其机制可能与调节胰腺组织TGF- β /Smad/ERK信号通路蛋白的表达和抑制其通路蛋白活化有关。

关键词: 和解利湿方;酒精性慢性胰腺炎;胰腺纤维化;TGF- β /Smad/ERK信号通路

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(No.81073134),上海市教委重点学科项目(No.J50301),上海市教委E-研究院中医内科建设计划资助项目(No.E03008)

通讯作者: 苏式兵,上海市浦东区蔡伦路1200号上海中医药大学2号楼2420室,邮编:201203,电话:021-51323013
E-mail: shibingsu07@163.com