

基于网络药理学的马齿苋 治疗动脉粥样硬化 作用机制研究

王霞¹, 尚猛², 孙绍庆³, 高强¹, 曲添星^{4,5}, 陆钊罡⁶, 王锐^{4,7,8,9*}

¹宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川

²宁夏医科大学公共卫生与管理学院, 宁夏 银川

³宁夏医科大学口腔医学院, 宁夏 银川

⁴宁夏医科大学药学院, 宁夏 银川

⁵中国海洋大学医药学院, 山东 青岛

⁶宁夏回族自治区人民医院/西北民族大学第一附属医院药学部, 宁夏 银川

⁷宁夏特色中医药现代化工程技术研究中心, 宁夏 银川

⁸宁夏医科大学回医药现代化教育部重点实验室, 宁夏 银川

⁹西南医科大学心血管医学研究所, 医学电生理教育部重点实验室, 四川 泸州

Email: *148375862@qq.com

收稿日期: 2021年4月12日; 录用日期: 2021年5月21日; 发布日期: 2021年5月28日

摘要

目的: 基于网络药理学方法探究马齿苋治疗动脉粥样硬化的作用机制。**方法:** 通过TCMSP (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform)数据库获取马齿苋的活性成分及作用靶点, 根据ADME筛选其主要活性成分, 通过String平台进行分析并利用Cytoscape3.7.2软件构建马齿苋主要活性成分与作用靶点的网络; 收集Disgenet、OMIM、Drugbank数据库中动脉粥样硬化的靶点, 通过String平台进行马齿苋与动脉粥样硬化共同靶点相互作用分析并利用Cytoscape3.7.2软件构建其PPI网络; 采用Metascape平台进行“药物-成分-靶点”的基因功能与通路分析, 通过CB-DOCK进行分子对接验证。**结果:** 马齿苋的主要活性成分为槲皮素、山柰酚、木犀草素等10个, 对应212个作用靶点。动脉粥样硬化有关的靶点1081个。马齿苋成分-动脉粥样硬化共同靶点有ALB、IL-6、TNF等108个, 主要通路有流体剪切力与动脉粥样硬化途径、癌症的途径、TNF信号通路等。槲皮素、山柰酚、木犀草素分别与ALB、IL-6的对接得分均< -5 kcal/mol, 说明它们之间的分子对接能力均较好。**结论:** 马齿苋通过多成分、多靶点、多通路参与动脉粥样硬化的调节。

关键词

马齿苋, 动脉粥样硬化, 网络药理学, 分子对接

*通讯作者。

Study on Mechanism of *Portulacae Herba* in Treatment of Atherosclerosis Based on Network Pharmacology

Xia Wang¹, Meng Shang², Shaoqing Sun³, Qiang Gao¹, Tianxing Qu^{4,5}, Zhaogang Lu⁶, Rui Wang^{4,7,8,9*}

¹School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²School of Public Health and Management, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

³School of Stomatology, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

⁴School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

⁵School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao Shandong

⁶Department of Pharmacy, People's Hospital of Ningxia /First Affiliated Hospital of Northwest University for Nationalities, Yinchuan Ningxia

⁷Ningxia Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine Engineering Technology, Yinchuan Ningxia

⁸Key Laboratory of Hui Ethnic Medicine Modernization, Ministry of Education, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

⁹Key Laboratory of Medical Electrophysiology, Ministry of Education, Institute of Cardiovascular Research of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

Email: *148375862@qq.com

Received: Apr. 12th, 2021; accepted: May 21st, 2021; published: May 28th, 2021

Abstract

Objective: To analyze the mechanism of *Portulacae Herba* in the treatment of atherosclerosis based on network pharmacological method. **Methods:** The active components and action targets of *Portulacae Herba* were obtained from TCMSP (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform) Database, and the main active components of TCM were screened according to ADME. The String platform was used for analysis, and Cytoscape3.7.2 software was used to construct the network of main active components and action targets of purslane. The main atherosclerosis targets were collected from Disgenet, OMIM and DRUGBank databases. Protein interaction analysis was performed on the String platform, and a PPI network of common targets of *Portulacae Herba* and atherosclerosis was constructed using Cytoscape3.7.2 software. Metascape platform was used to analyze the gene function and pathway of "drug-component-target", and finally CB-dock was used for molecular docking verification. **Results:** The main active components of *Portulacae Herba* in the treatment of atherosclerosis were 10, including quercetin, kaempferol and luteolin, corresponding to 212 targets. There were 1081 targets associated with atherosclerosis. *Portulacae Herba* ingredients - common targets of atherosclerosis has propagated, IL-6, TNF, such as 108. The main pathways have fluid shear stress and atherosclerosis, cancer pathway, TNF signaling pathway and so on. The docking scores of quercetin, kaempferol and luteolin with ALB and IL-6 were all < -5 kcal/mol, indicating that the molecular docking ability between them was good. **Conclusion:** *Portulacae Herba* is involved in the regulation of atherosclerosis through multi-component, multi-target and multi-pathway.

Keywords

Portulacae Herba, Atherosclerosis, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是由促炎细胞因子、炎症信号通路、生物活性脂质和粘附分子介导的慢性炎症疾病[1], 被认为是心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)的主要潜在病因[2]。世界卫生组织的调查结果表明, 2015 年因缺血性脑卒中及冠心病病死的人数高达 1500 万[3], 而临床治疗动脉粥样硬化的一线药物他汀类具有横纹肌溶解等一系列不良反应[4]。

马齿苋(*Portulacae Herba*)别名马苋、蚂蚱菜、长命菜等, 隶属于石竹目、马齿科, 性寒、味酸。现代药理学研究已经从马齿苋中分离出黄酮类、生物碱、脂肪酸、萜类、固醇、维生素和矿物质等多种活性组分, 具有抗炎、抗氧化剂等生物活性[5], 其中抗氧化作用是该植物生物学活性的主要因素[6], 动物实验亦表明马齿苋有调节高血脂、抗动脉粥样硬化的显著优势[7], 但是很少有分子作用机理是已知的。

中药多成分、多靶点和整体作用的特征与网络药理学类似, 近年来网络药理学技术成为研究由高血脂血症和动脉粥样硬化等复杂因素作用疾病的一种重要研究方法[8]。因此本文通过网络药理学的方法, 筛选马齿苋的主要活性成分及作用靶点, 探析其在治疗动脉粥样硬化时的作用机制, 希望为临床研究提供一定的理论基础。

2. 资料与方法

2.1. 马齿苋活性成分的收集

药物在机体内需要经过 ADME 过程才能到达靶器官发挥药理活性。口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB)、类药性(Drug-Likeness, DL)是评价中药成分 ADME 过程的关键参数。通过 TCMSP 数据库(<http://tcmsp.com/>)收集马齿苋所有的成分, 并以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 作为条件筛选马齿苋的主要活性成分。

2.2. 马齿苋主要成分相关蛋白靶点的获取

在 TCMSP 数据库中点击“Related Targets”, 根据收集的主要成分的 Mol ID, 获得各个主要活性成分的相关靶点“Target name”。在 Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)中查找马齿苋各个主要活性成分靶点对应的靶蛋白并对所有靶点进行标准化、规范化, 获取其对应的基因简称。将马齿苋主要活性成分-靶点及数据属性表格导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 构建马齿苋主要活性成分-靶点网络图, 判断马齿苋发挥药效的主要活性成分。

2.3. 动脉粥样硬化疾病靶点筛选

以“atherosclerosis”为关键词, 分别在 Disgenet (<http://www.digenet.org/>)、OMIM (<http://www.omim.org/>)数据库中搜索动脉粥样硬化有关的疾病靶点, 用 Uniprot 数据库对收集的靶点进行靶点-人类基因名转换, 并在 Drugbank 数据库(<https://www.drugbank.ca>)中寻找调治动脉粥样硬化的临床一线西药作用靶点予以补充。

2.4. 马齿苋成分-动脉粥样硬化靶点 PPI 网络构建

为进一步明确马齿苋成分靶点与动脉粥样硬化靶点彼此之间的作用, 通过 R 语言将二者取交集并制作

韦恩图。将交集靶点导入 String11.0 (<https://string-db.org>), 将物种(“Organism”)选定为智人(“Homo sapiens”), 以置信度分数 score > 0.4 (medium confidence)为条件进行筛选, 并隐藏无联系的节点, 导出 TSV 格式文本。将该文件上传至 Cytoscape3.7.2 制作马齿苋主要活性成分的靶点-动脉粥样硬化靶点的 PPI 网络, 利用“Network Analyzer”分析该网络有效成分及连接度(Degree)、集聚系数(Clustering Coefficient)、介度(Betweenness)及紧密度(Closeness)等靶点的网络拓扑参数, 并根据参数分析得到核心靶点。其中自由度(Degree)表示在 PPI 网络中与该节点直接相互作用的节点数目, 点击“generate style from statistics”设置靶点大小反映自由度值。

2.5. 马齿苋活性成分-动脉粥样硬化靶点功能与通路的富集分析

将马齿苋治疗动脉粥样硬化的靶点导入 Metascape 平台, 选择物种(“Input as species”)为智人(“H.sapiens”)进行定制分析(“Custom Analysis”)设置 $P < 0.01$, 根据结果进行 GO 基因功能与 KEGG 代谢通路的富集分析。

2.6. 分子对接验证

分析找出马齿苋-动脉粥样硬化靶点网络图中度值(degree)排名前 2 的靶点, 在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>)中, 选定物种为“Homo Sapiens”, 屏幕分辨率为 2.0~2.5、2.5~3.0 寻找靶点的 PDB 文件, 在 Zinc 数据库(<http://zinc.docking.org/>)寻找马齿苋前 3 个活性成分的 MOL2 文件, 通过 CB-Dock (<http://clab.labshare.cn/cb-dock/php/index.php>)将 2 个靶点与马齿苋前 3 个活性成分进行对接, 根据 Vina Score 值评价其对接情况。

3. 结果

3.1. 马齿苋活性成分的收集

依托 TCMSp 数据库共获得 54 个马齿苋的化学成分, 根据 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 的条件筛选出 10 个结果, 分别为花生四烯酸、环烯醇、 β -胡萝卜素、 β -谷固醇、山柰酚、5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)苯并四氢吡喃-4-酮、木犀草素、异甜菜素、异甜菜甙和槲皮素, 见表 1, 作为马齿苋的主要活性成分。

Table 1. Information of the main active ingredients of *Portulacae Herba*

表 1. 马齿苋的主要活性成分信息

序号	MOL ID	Components	成分	OB (%)	DL
MCX-01	MOL001439	arachidonic acid	花生四烯酸	45.57	0.20
MCX-02	MOL003578	cycloartenol	环烯醇	38.69	0.78
MCX-03	MOL002773	beta-carotene	β -胡萝卜素	37.18	0.58
MCX-04	MOL000358	beta-sitosterol	β -谷固醇	36.91	0.75
MCX-05	MOL000422	beta-sitosterol	山柰酚	41.88	0.24
MCX-06	MOL005100	C1		47.74	0.27
MCX-07	MOL000006	luteolin	木犀草素	36.16	0.25
MCX-08	MOL006657	isobetanidin	异甜菜素	59.73	0.52
MCX-09	MOL006662	isobetanin_qt	异甜菜甙	30.16	0.52
MCX-10	MOL000098	quercetin	槲皮素	46.43	0.28

注: C1 为 5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one, 5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)苯并四氢吡喃-4-酮。

3.2. 主要活性成分对应靶点的收集

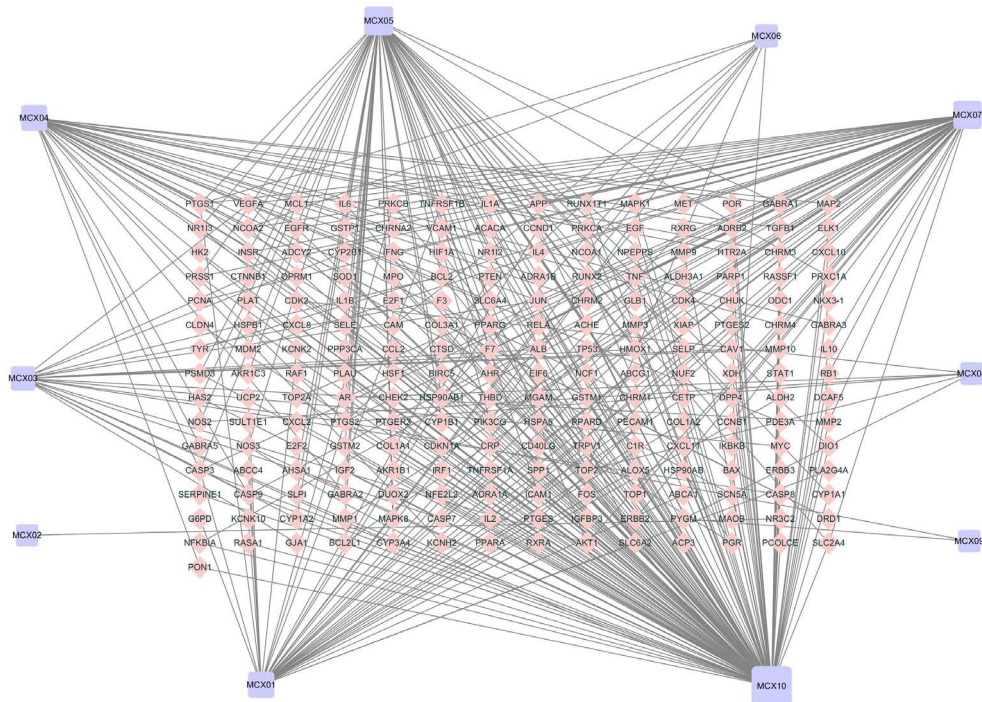
基于 TCMSp 数据库筛选马齿苋 10 个主要活性成分对应的 394 个相关靶点, 将靶点通过 Uniprot 数据库进行标准化并获得基因简称, 删除重复的靶点名称后共获得 212 个靶点。将马齿苋主要活性成分和对应的靶点关系导入 Cytoscape 3.7.2, 获取马齿苋主要活性成分-靶标网络图, 见图 1。Cytoscape 网络分析表明, 槲皮素连接度(Degree)为 144, 介度(Betweenness Centrality)为 0.6842 紧密度(Closeness Centrality)为 0.6022, 基于此预测槲皮素为马齿苋治疗动脉粥样硬化的最主要成分, 其次为山柰酚、木犀草素、花生四烯酸, 见表 2。

Table 2. Main parameters of network nodes of *Portulacae Herba's* active component

表 2. 马齿苋活性成分网络节点主要参数

MOL ID	名称	连接度	介度	紧密度
MOL000098	槲皮素	144	0.6842	0.6022
MOL000422	山柰酚	60	0.1572	0.4128
MOL000006	木犀草素	56	0.1536	0.4082
MOL001439	花生四烯酸	37	0.1929	0.3811
MOL000358	β -谷固醇	35	0.1270	0.3784
MOL002773	β -胡萝卜素	22	0.0457	0.3621
MOL005100	C1	9	0.0116	0.3471
MOL006657	异甜菜素	6	0.0162	0.3438
MOL006662	异甜菜甙	3	0.0028	0.3395
MOL003578	环烯醇	1	0	1

注: C1 为 5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)苯并四氢吡喃-4-酮。



(注: 矩形为马齿苋的主要活性成分序号, 菱形为靶点)

Figure 1. PPI network of main active components and targets of *Portulacae Herba*

图 1. 马齿苋主要活性成分-靶点的 PPI 网络

3.3. 动脉粥样硬化相关靶点的获取

在 Disgenet 数据库以 GDA 分数(Score gda) > 0.01 为标准, 获得动脉粥样硬化有关靶点 1016 个, 在 OMIM 数据库中获得动脉粥样硬化有关靶点 142 个, Drugbank 数据库获得动脉粥样硬化有关靶点 45 个, 去除重复项后共获得 1081 个动脉粥样硬化有关的靶点。

3.4. 马齿苋成分 - 动脉粥样硬化靶点 PPI 网络构建

马齿苋活性成分靶点与动脉粥样硬化疾病靶点的韦恩图, 见图 2, 得到马齿苋成分 - 动脉粥样硬化共同靶点 108 个, 将这 108 个靶点导入 String 平台下载马齿苋 - 动脉粥样硬化作用靶点的 TSV 版本, 导入 Cytoscape3.7.2 构建马齿苋 - 动脉粥样硬化靶点的 PPI 网络, 见图 3。结果显示 ALB 在网络中的连接度为 87, 介度为 0.0662, 紧密度为 0.8480, 预测 ALB 为马齿苋调治动脉粥样硬化的最重要靶点。IL-6、TNF、AKT1、VEGFA、CCL2、CXCL8、TP53、PTSG2 同样是其相对重要的靶点, 见表 3。

Table 3. Characteristic parameters of *Portulacae Herba* - atherosclerosis target network nodes

表 3. 马齿苋 - 动脉粥样硬化主要靶点网络节点特征参数

ID	靶点	连接度	介度	紧密度
95	ALB	87	0.0662	0.8480
119	IL6	87	0.0461	0.8480
121	TNF	84	0.0320	0.8281
117	AKT1	83	0.0476	0.8217
223	VEGFA	76	0.0196	0.7794
79	CCL2	70	0.0271	0.7464
99	CXCL8	70	0.0135	0.7464
202	TP53	70	0.0283	0.7464
217	PTGS2	70	0.0179	0.7412

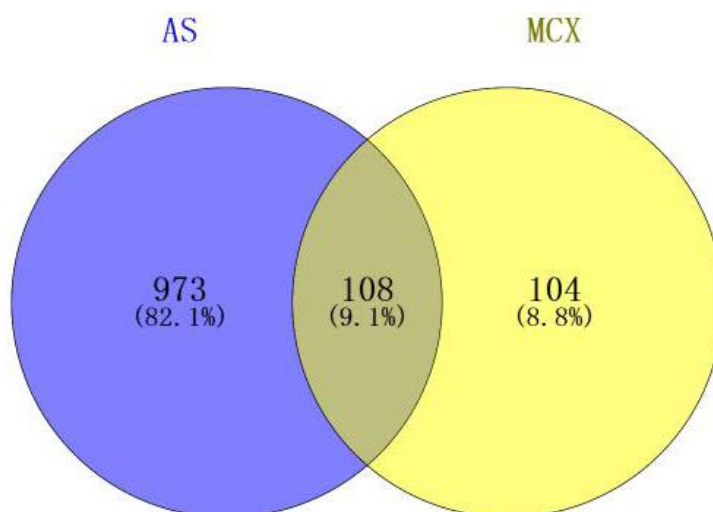
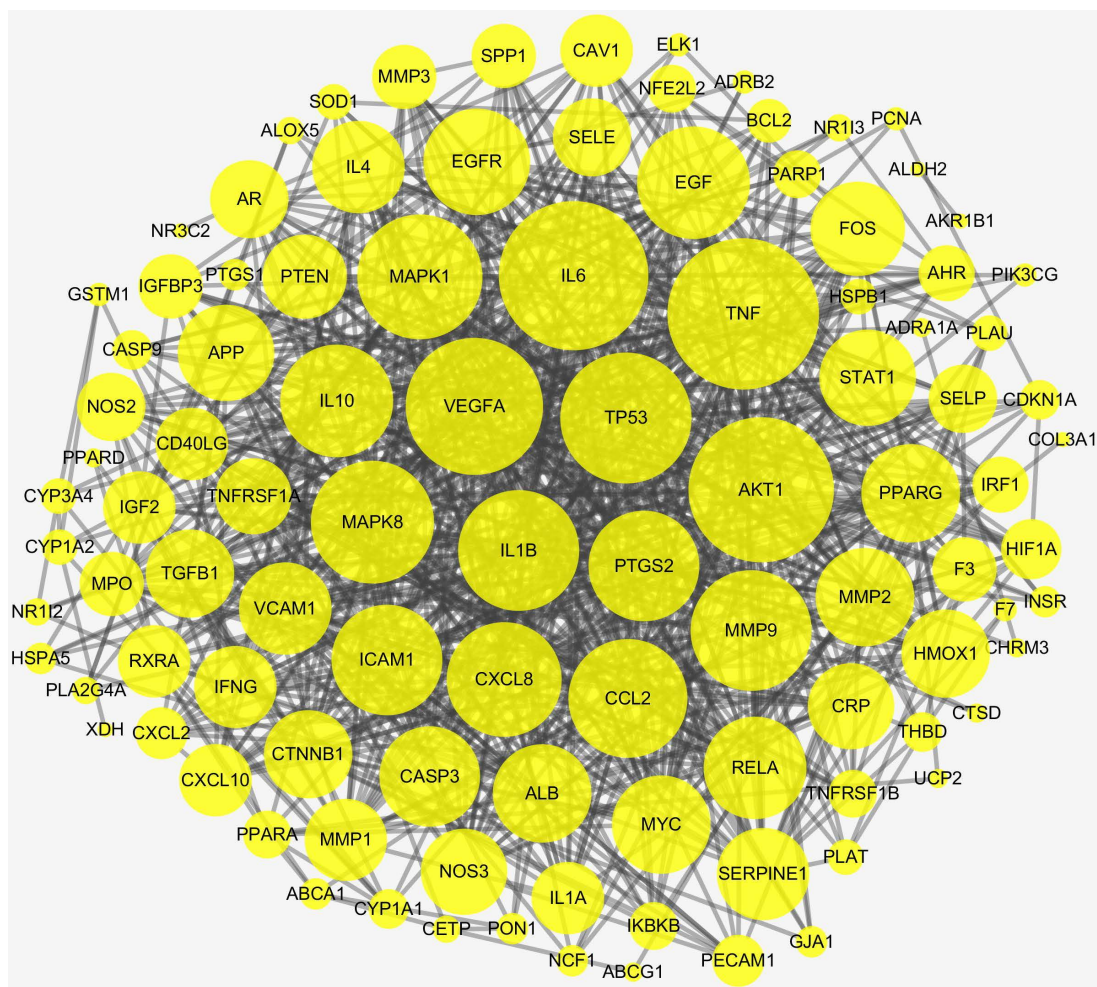


Figure 2. *Portulacae Herba* components - atherosclerotic targets

图 2. 马齿苋成分 - 动脉粥样硬化靶点



(注：圆形节点为马齿苋成分 - 动脉粥样硬化靶点，节点的面积代表其度数，面积越大说明该节点越重要)

Figure 3. *Portulacae Herba* components - atherosclerotic target PPI network

图 3. 马齿苋成分 - 动脉粥样硬化靶点 PPI 网络

3.5. 靶点功能与通路的富集分析

运用 Metascope 数据平台对马齿苋调治动脉粥样硬化相关靶点进行信号通路分析，将物种和基因背景设置为智人，进行 KEGG 代谢通路富集分析，见图 4(D)，按照 Q 值进行排序，前 20 个信号通路的具体信息和相对应的靶标见表 4，KEGG 结果表明马齿苋参与的主要通路有流体剪切力与动脉粥样硬化途径(Fluid shear stress and atherosclerosis)、癌症的途径(Pathways in cancer)、TNF 信号通路(TNF signaling pathway)等。GO-BP 结果显示马齿苋主要参与的生物学过程包括生物对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)、对受伤的反应(response to wounding)、对无机物的反应(response to inorganic substance)、活性氧代谢过程(reactive oxygen species metabolic process)、积极调控细胞迁移(positive regulation of cell migration)、对细胞外刺激的反应(response to extracellular stimulus)，见图 4(A)。

GO-MF 结果显示相关靶点调节动脉粥样硬化的功能主要富集于细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、转录因子结合(transcription factor binding)、核受体活性(nuclear receptor activity)、脂质结合(lipid binding)、蛋白质均二聚活性(protein homodimerization activity)，蛋白质结构域特异性结合(protein domain specific bind)等，见图 4(C)。

Table 4. Enrichment results of *Portulacae Herba* target pathway in regulating atherosclerosis
表 4. 马齿苋调治动脉粥样硬化靶点通路富集结果

GO	Description	Count	Log10 (q)	Hits
ko05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	29	-38.94	AKT1, BCL2, CAV1, CTNNB1, FOS, GSTM1, HMOX1, ICAM1, IFNG, IKBKB, IL1A, IL1B, MMP2, MMP9, NFE2L2, NOS3, PECAM1, PLAT, MAPK8, RELA, CCL2, SELE, THBD, TNF, TNFRSF1A, TP53, VCAM1, VEGFA, NCF1
hsa05200	Pathways in cancer	39	-34.98	AKT1, AKR1B1, AR, BCL2, CASP3, CASP9, CDKN1A, CTNNB1, EGF, EGFR, ELK1, FOS, GSTM1, HIF1A, HMOX1, IFNG, IGF2, IKBKB, IL4, IL6, CXCL8, MMP1, MMP2, MMP9, MYC, NFE2L2, NOS2, PPARG, PPARG, MAPK1, MAPK8, PTEN, PTGS2, RELA, RXRA, STAT1, TGFB1, TP53, VEGFA
hsa04668	TNF signaling pathway	22	-28.78	AKT1, CASP3, FOS, CXCL2, ICAM1, IKBKB, IL1B, IL6, CXCL10, IRF1, MMP3, MMP9, MAPK1, MAPK8, PTGS2, RELA, CCL2, SELE, TNF, TNFRSF1A, TNFRSF1B, VCAM1
ko05144	Malaria	14	-20.75	CD40LG, ICAM1, IFNG, IL1B, IL6, CXCL8, IL10, PECAM1, CCL2, SELE, SELP, TGFB1, TNF, VCAM1
ko05140	Leishmaniasis	15	-20.01	ELK1, FOS, IFNG, IL1A, IL1B, IL4, IL10, NOS2, MAPK1, PTGS2, RELA, STAT1, TGFB1, TNF, NCF1
hsa04066	HIF-1 signaling pathway	17	-20.00	AKT1, BCL2, CDKN1A, EGF, EGFR, F3, HIF1A, HMOX1, IFNG, IL6, INSR, NOS2, NOS3, SERPINE1, MAPK1, RELA, VEGFA
ko04064	NF-kappa B signaling pathway	14	-16.64	PARP1, BCL2, CD40LG, CXCL2, ICAM1, IKBKB, IL1B, CXCL8, PLAU, PTGS2, RELA, TNF, TNFRSF1A, VCAM1
hsa05169	Epstein-Barr virus infection	18	-14.82	AKT1, BCL2, CASP3, CASP9, CDKN1A, HSPB1, ICAM1, IFNG, IKBKB, IL6, IL10, CXCL10, MYC, MAPK8, RELA, STAT1, TNF, TP53
hsa04926	Relaxin signaling pathway	14	-14.61	AKT1, COL3A1, EGFR, FOS, MMP1, MMP2, MMP9, NOS2, NOS3, MAPK1, MAPK8, RELA, TGFB1, VEGFA
ko04210	Apoptosis	14	-14.53	PARP1, AKT1, BCL2, CASP3, CASP9, CTSD, FOS, IKBKB, MAPK1, MAPK8, RELA, TNF, TNFRSF1A, TP53
ko05202	Transcriptional misregulation in cancer	14	-12.96	CDKN1A, IGFBP3, IL6, CXCL8, MMP3, MMP9, MPO, MYC, PLAT, PLAU, PPARG, RELA, RXRA, TP53
ko04370	VEGF signaling pathway	8	-9.30	AKT1, CASP9, HSPB1, NOS3, PLA2G4A, MAPK1, PTGS2, VEGFA
hsa05216	Thyroid cancer	7	-8.99	CDKN1A, CTNNB1, MYC, PPARG, MAPK1, RXRA, TP53
ko05220	Chronic myeloid leukemia	8	-8.66	AKT1, CDKN1A, IKBKB, MYC, MAPK1, RELA, TGFB1, TP53
hsa04610	Complement and coagulation cascades	7	-6.49	F3, F7, CXCL10, SERPINE1, PLAT, PLAU, THBD
ko04670	Leukocyte transendothelial migration	7	-5.84	F3, F7, CXCL10, SERPINE1, PLAT, PLAU, THBD
ko05330	Allograft rejection	5	-5.79	CD40LG, IFNG, IL4, IL10, TNF
hsa04726	Serotonergic synapse	7	-5.73	ALOX5, APP, CASP3, PLA2G4A, MAPK1, PTGS1, PTGS2
hsa04015	Rap1 signaling pathway	8	-4.92	AKT1, CTNNB1, EGF, EGFR, IL6, INSR, MAPK1, VEGFA
hsa04923	Regulation of lipolysis in adipocytes	5	-4.92	ADRB2, AKT1, INSR, PTGS1, PTGS2

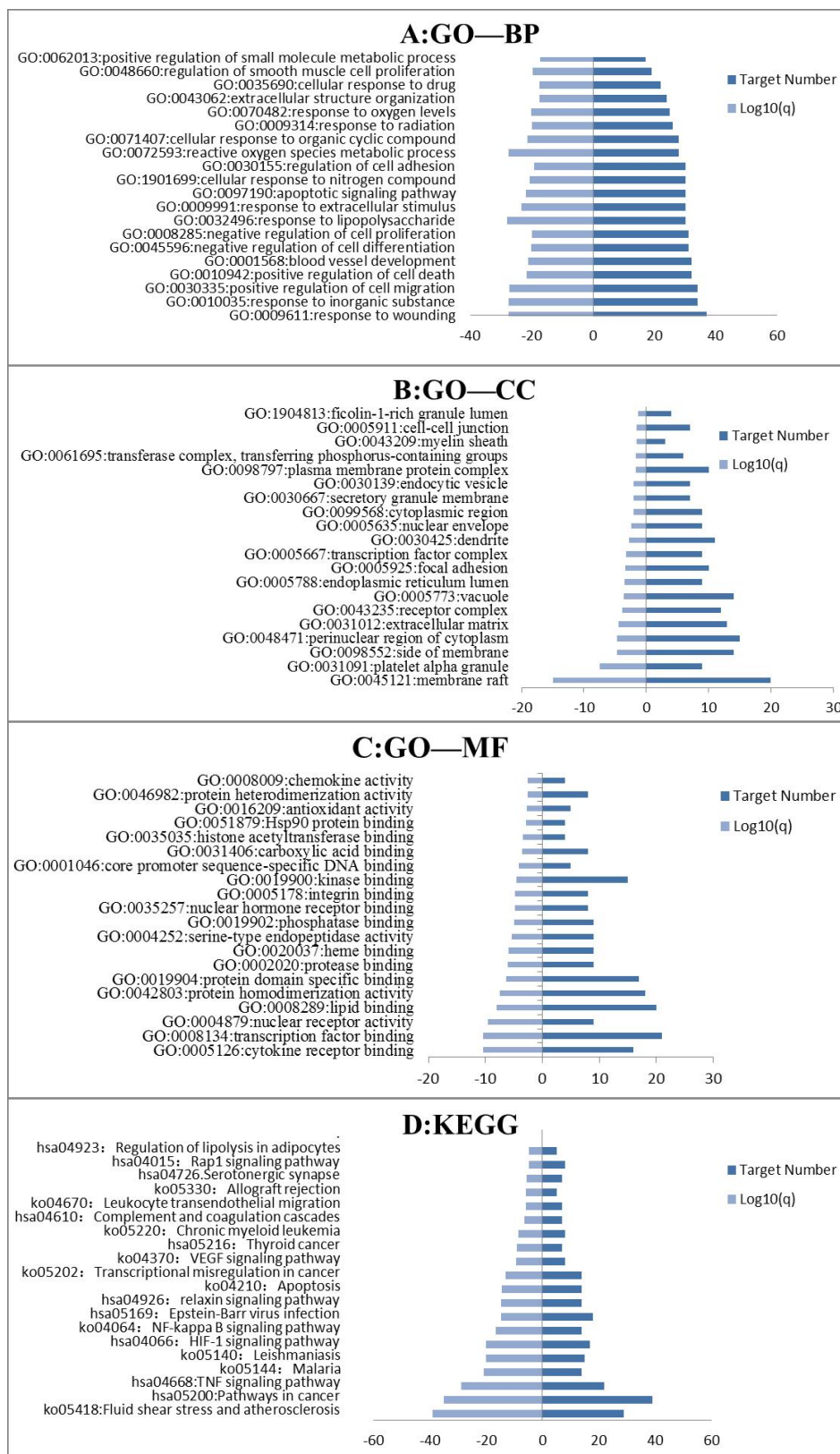


Figure 4. Gene analysis and pathway enrichment of major component targets of *Portulacae Herba*
图 4. 马齿苋主要成分靶点的基因分析和通路富集

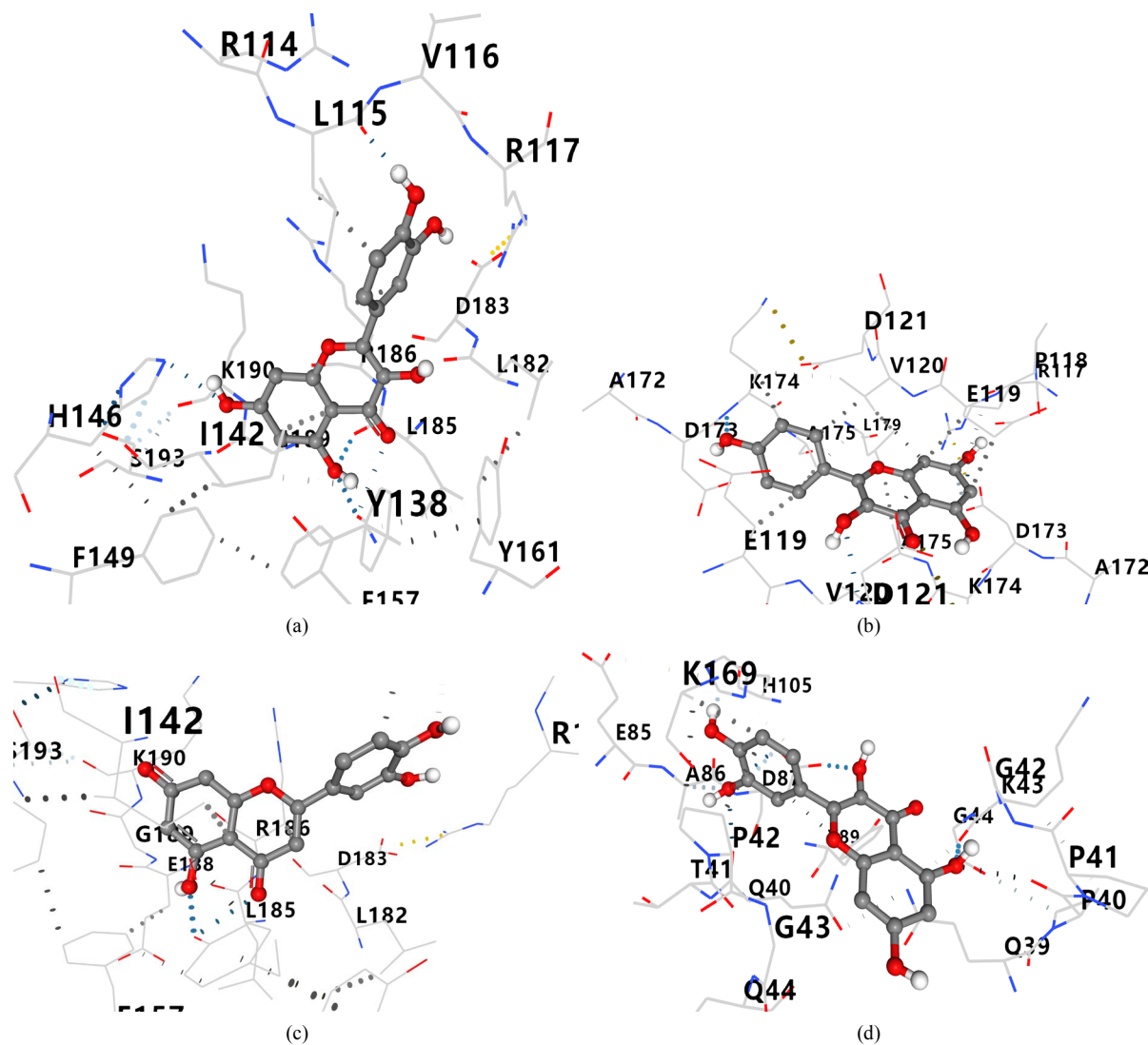
3.6. 分子对接验证

靶点与活性成分的分子对接结果见表 5, Morris GM 等人的相关文章表明,若结合能低于 -5.0 kcal/mol 时,表示结合活性较为理想[9],从表中可以看出槲皮素、山柰酚、木犀草素分别与主要靶点(ALB, IL-6) 的对接得分均 < -5.0 kcal/mol,说明它们之间的分子对接能力均较好,分子对接模型如图 5 所示。

Table 5. Molecular docking results

表 5. 分子对接结果

活性成分	Score(kcal/mol)	
	ALB	IL-6
槲皮素	-7.8	-7.5
山柰酚	-8.7	-7.1
木犀草素	-8.7	-7.7



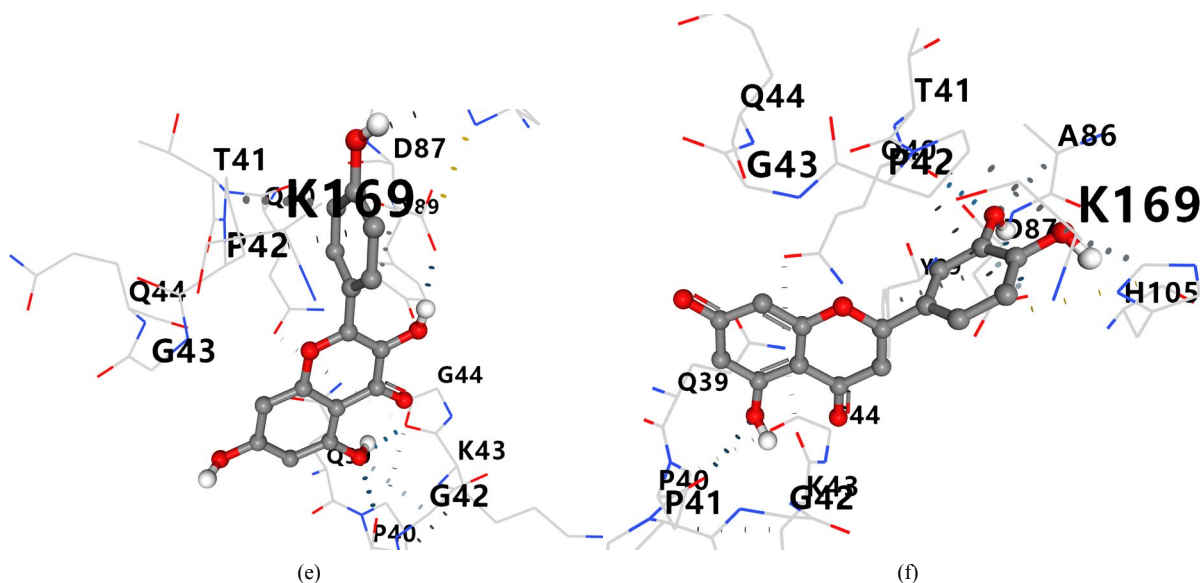


Figure 5. (a) Quercetin-ALB; (b) .Kaempferol-ALB; (c) Luteolin-ALB; (d) Quercetin-IL-6; (e) Kaempferol-IL-6; (f) Luteolin-IL-6

图 5. (a) 槲皮素-ALB; (b) 山柰酚-ALB; (c) 木犀草素-ALB; (d) 槲皮素-IL-6; (e) 山柰酚-IL-6; (f) 木犀草素-IL-6

4. 讨论

动脉粥样硬化的发病与形成是多细胞、多灶性的慢性炎症过程，亦是心血管疾病的主要潜在病因。中药化学成分复杂，主要是通过多种成分与多个靶标间相互协同作用来发挥药效，这与网络药理学的整体性、系统性等基本理论趋于一致[10]。将网络药理学应用于中药研究，既体现了大数据时代生物医药系统性研究的新趋势，又适应了中医药对系统性研究方法的迫切需求[11]。

本文基于网络药理学方法研究马齿苋治疗动脉粥样硬化的作用机制，初步筛选出马齿苋治疗动脉粥样硬化的主要活性成分为槲皮素、山柰酚、木犀草素等。动脉粥样硬化调节机理的研究说明，槲皮素可以通过调控 MALAT1/miR-494-3p/PTEN 轴减少氧化应激从而防止 Ox-LDL 诱导的 HUVEC 损伤[12]，另有研究表明，槲皮素具有显著的心脏相关益处，如不依赖内皮的血管舒张作用，减少粘附分子和其他炎症标记，在氧化应激条件下对一氧化氮和内皮功能的保护作用，预防神经元氧化和炎症损伤以及血小板的抗凝集作用[13]。山柰酚显著抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞泡沫细胞的形成，导致分化簇 36(CD36)蛋白水平、ATP 结合盒(ABC)转运蛋白 A1(ABCA1)、B 类 I 型清道夫受体(SR-BI)和 ABCG1 蛋白水平降低[14]，从而发挥抗动脉粥样硬化作用。木犀草素通过调节信号转导子和转录激活因子 3 介导的炎症反应调节动脉粥样硬化[15]。因此槲皮素、山柰酚、木犀草素对治疗动脉粥样硬化具有重要意义。

马齿苋成分 - 动脉粥样硬化靶点 PPI 网络结果说明，马齿苋治疗动脉粥样硬化的主要靶点是 ALB，而 IL-6 亦为重要靶点之一。动脉粥样硬化时血管收缩引起缺氧、缺血和氧化变化，导致循环中的游离白蛋白(ALB)转变为缺血修饰的白蛋白(IMA)，IMA 是不良心血管事件发生的独立预测因子[16]。白介素 6(IL-6)及其信号转导事件通过释放其他促炎细胞因子，磷脂酶氧化脂蛋白，刺激急性期蛋白分泌，血栓前介质的释放等多种机制促进动脉粥样硬化斑块的发展和斑块的去稳定[17]。亦有研究表明 IL-6 作为炎症细胞因子参与机体的炎症反应，其水平升高可促进血管内皮细胞及平滑肌细胞发生变性、坏死进而导致 AS 形成、粥样斑块破裂甚至血栓形成[18]。

GO 富集及 KEGG 代谢通路结果表明马齿苋治疗动脉粥样硬化的主要通路有流体剪切力与动脉粥样硬化途径(Fluid shear stress and atherosclerosis)、癌症的途径(Pathways in cancer)、TNF 信号通路(TNF

signaling pathway)等。生理层流切应力对于正常的血管功能至关重要,动脉分叉、分支口和曲率附近切应力的紊乱或振荡流动与动脉粥样硬化的形成有关,因此剪切力对于调节动脉粥样硬化至关重要[19]。动脉粥样硬化与癌症中存在许多相互作用[20],因此马齿苋可以通过调节癌症的途径从而调节动脉粥样硬化的发生。成熟的树突状细胞(DCs)衍生的外泌体通过膜 TNF- α 介导的 NF- κ B 途径促进内皮炎症和动脉粥样硬化的发生[21]。分子对接验证结果亦说明,槲皮素、山柰酚、木犀草素与主要靶点(ALB, IL-6)的结合活性较强,再次对网络药理学所得到的结果进行验证,从而保证了本研究的可靠性。

5. 结论

综上所述,本文通过网络药理学系统分析,得到包含槲皮素、山柰酚、木犀草素等 10 种马齿苋的主要活性成分,富集了流体剪切力与动脉粥样硬化途径、癌症的途径、TNF 信号通路等多种通路,体现了马齿苋治疗动脉粥样硬化具有多成分、多通路、多靶点联合作用的特点,为马齿苋的实验开展提供了理论支持,同时也为其临床应用提供了参考。

基金项目

宁夏自然科学基金(2019AAC03297);西南医科大学心血管医学研究所开放基金(KeyME-2018-05)。

参考文献

- [1] Zhu, Y.H., Xian, X.M., Wang, Z.Z., Bi, Y.C., Chen, Q.G., Han, X.F., *et al.* (2018) Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, **8**, Article No. 80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>
- [2] Ruiz-León, A.M., Lapuente, M., Estruch, R. and Casas, R. (2019) Clinical Advances in Immunonutrition and Atherosclerosis: A Review. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 837. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00837>
- [3] 孔涛. 适合中国低收入人群高血压药物治疗方案的探索[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [4] Simic, I. and Reiner, Z. (2015) Adverse Effects of Statins—Myths and Reality. *Current Pharmaceutical Design*, **21**, 1220-1226. <https://doi.org/10.2174/1381612820666141013134447>
- [5] Zhou, Y.X., Xin, H.L., Khalid, R., Wang, S.-J., Peng, C. and Zhang, H. (2015) *Portulaca oleracea* L.: A Review of Phytochemistry and Pharmacological Effects. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2015**, Article ID: 925631. <https://doi.org/10.1155/2015/925631>
- [6] Parham, S., Kharazi, A.Z., Bakhsheshi-Rad, H.R., Nur, H., Ismail, A.F., Sharif, S., *et al.* (2020) Antioxidant, Antimicrobial and Antiviral Properties of Herbal Materials. *Antioxidants*, **9**, Article No. 1309. <https://doi.org/10.3390/antiox9121309>
- [7] 赵仁宏, 赵童心, 贺圣文, 贺圣光, 王守训, 邵丽军. 马齿苋脂肪油对动脉粥样硬化大鼠胆固醇逆向转运相关基因表达的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(1): 12-14.
- [8] 魏亚男, 朱博冉, 姬梦姣, 周童, 翟意, 薛文达, 等. 基于网络药理学探究补阳还五汤防治动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(12): 1750-1755.
- [9] 戚明珠, 张妮雪, 苏晓慧, 孔祥英. 黄芪甲苷治疗缺血性脑卒中的网络药理学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 163-170.
- [10] 段贤春, 黄石, 彭代银, 韩岚, 汪小莉, 汪永忠, 潘凌宇. 网络药理学在中药复方研究中的应用[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 303-308.
- [11] Li, S. and Zhang, B. (2013) Traditional Chinese Medicine Network Pharmacology: Theory, Methodology and Application. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **11**, 110-120. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1009.2013.00110>
- [12] 李大鹏, 江杨, 李锋, 孙东晓. 槲皮素通过 ceRNA 调控 PTEN/P13K/AKT 信号通路干预 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 氧化应激损伤[C]//中国食品科学技术学会. 中国食品科学技术学会第十七届年会论文集. 中国食品科学技术学会, 2020: 211-212.
- [13] Patel, R.V., Mistry, B.M., Shinde, S.K., Syed, R., Singh, V. and Shin, H.-S., (2018) Therapeutic Potential of Quercetin as a Cardiovascular Agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **155**, 889-904. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.053>
- [14] Li, X.-Y., Kong, L.-X., Li, J., He, H.-X. and Zhou, Y.-D. (2013) Kaempferol Suppresses Lipid Accumulation in Ma-

- crophages through the Downregulation of Cluster of Differentiation36 and the Upregulation of Scavenger Receptor Class B Type I and ATP-Binding Cassette Transporters A1 and G1. *International Journal of Molecular Medicine*, **31**, 331-338. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1204>
- [15] Ding, X., Zheng, L., Yang, B., Wang, X. and Ying, Y. (2019) Luteolin Attenuates Atherosclerosis via Modulating Signal Transducer And Activator of Transcription 3-Mediated Inflammatory Response. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 3899-3911. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S207185>
- [16] Adly, A.A.M., ElSherif, N.H.K., Ismail, E.A.R., Ibrahim, Y.A., Niazi, G. and Elmetwally, S.H. (2017) Ischemia-Modified Albumin as a Marker of Vascular Dysfunction and Subclinical Atherosclerosis in β -Thalassemia Major. *Redox Report*, **22**, 430-438. <https://doi.org/10.1080/13510002.2017.1301624>
- [17] Schuett, H., Luchtefeld, M., Grothusen, C., Grote, K., Schieffer, B. (2009) How Much Is too Much? Interleukin-6 and Its Signalling in Atherosclerosis. *Thrombosis & Haemostasis*, **101**, 215-222. <https://doi.org/10.1160/TH09-05-0297>
- [18] Bartekova, M., Radosinska, J., Jelemensky, M. and Dhalla, N.S. (2018) Role of Cytokines and Inflammation in Heart Function during Health and Disease. *Heart Failure Reviews*, **23**, 733-758. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9716-x>
- [19] Cunningham, K.S. and Gotlieb, A.I. (2005) The Role of Shear Stress in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Laboratory Investigation*, **85**, 9-23. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700215>
- [20] Balzan, S. and Lubrano, V. (2018) LOX-1 Receptor: A Potential Link in Atherosclerosis and Cancer. *Life Sciences*, **198**, 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.024>
- [21] Gao, W., Liu, H., Yuan, J., Wu, C., Huang, D., Ma, Y., *et al.* (2016) Exosomes Derived from Mature Dendritic Cells Increase Endothelial Inflammation and Atherosclerosis via Membrane TNF- α Mediated NF- κ B Pathway. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*, **20**, 2318-2327. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12923>