◆经方古方◆

酒煎瓜蒌薤白半夏汤治疗冠心病多靶点作用机制的交互网络分析

刘明阳，张洋，高丽，董振飞，曾以德

山东中医药大学，山东 济南 250355

［摘要］**目的：**采用质谱分析与网络药理学和分子对接技术探究酒煎瓜蒌薤白半夏汤治疗冠心病（CHD）的作用机制。**方法：**使用超高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱仪（UPLC-Q-TOF/MS）对酒煎瓜蒌薤白半夏汤的成分进行鉴别，根据Gene Cards数据库、DisGeNET数据库寻找CHD疾病作用靶点，并通过Metascape在线分析网站聚类分析基因靶点、通路，构建中药-活性成分-靶点相互作用机制网络图，使用AutoDockTools软件完成靶基因与关键活性成分的分子对接。**结果：**酒煎瓜蒌薤白半夏汤通过质谱分析共鉴别出76个化学成分，数据库筛选获得药物相关靶点751个，疾病相关靶点1 249个，药物相关靶点与疾病相关靶点取交集后获得潜在作用靶点190个。基因本体（GO）富集分析显示，生物过程结果主要涉及激素反应、对炎症反应的调节作用、细胞迁移的正向调控等；细胞组成结果主要集中于膜筏、膜侧等；分子功能结果主要涉及丝氨酸水解酶活性、脂质结合、血红素结合等。京都基因与基因组百科全书（KEGG）富集分析结果主要涉及脂质与动脉粥样硬化、流体剪应力与动脉粥样硬化、cGMP-PKG通路、钙信号通路、PPAR信号通路。分子对接结果显示，在共同调控激素反应与脂质结合的靶点基因中过氧化物酶体增殖物激活受体δ（PPARD）、过氧化物酶体增殖物激活受体γ（PPARG）、血小板活化因子受体（PTAFR）、雌激素受体2（ESR2）、雄激素受体（AR）、维甲酸X受体α（RXRA）所代表的蛋白与美迪紫檀素、肉叶芸香碱、环（亮氨酸-酪氨酸）显示出了良好的结合能力。**结论：**酒煎瓜蒌薤白半夏汤可能通过激活PPARA、PPARG、PPARD、ESR2、AR、RXRA靶点与脂质与动脉粥样硬化、流体剪应力与动脉粥样硬化、cGMP-PKG通路、钙信号通路、PPAR信号通路实现对CHD的治疗作用。

［关键词］冠心病；酒煎瓜蒌薤白半夏汤；质谱分析；网络药理学；分子对接；作用机制

［中图分类号］R285；R541.4 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2024）06-0009-09

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.06.002

Interactive Network Analysis of Multi-Target Action Mechanism of Jiujian Gualou Xiebai Banxia Decoction for Coronary Heart Disease

LIU Mingyang, *ZHANG Yang*, *GAO Li*, *DONG Zhenfei*, *ZENG Yide*

Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250355, China

Abstract: Objective: To investigate the action mechanism of Jiujian Gualou Xiebai Banxia Decoction for coronary heart disease (CHD) by mass spectrographic analysis, network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods:** Ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight dem mass spectrometry (UPLC-Q-TOF/MS) was used to identify the components of Jiujian Gualou Xiebai Banxia Decoction; the targets of CHD disease were found according to Gene Cards database and DisGeNET

［收稿日期］2023-07-12
［修回日期］2023-11-24
［基金项目］山东省自然科学基金项目（ZR2019BH017）；山东省自然科学基金联合基金项目（ZR2021LZY042）
［作者简介］刘明阳（1997-），男，硕士研究生，E-mail：2036388420@qq.com。
［通信作者］董振飞（1985-），男，副教授，E-mail：dongzhenfei@sdutcm.edu.cn。

database; Metascape online analysis website was used to cluster analyze gene targets and pathways; a network diagram of Chinese medicine-active ingredient-target interaction mechanism was constructed; AutoDockTools software was used to complete the molecular docking of target genes and key active ingredients. **Results:** A total of 76 chemical components of Jiujian Gualou Xiebai Banxia Decoction were identified by spectrographic analysis, 751 medicine-related targets and 1 249 disease-related targets were obtained by database screening, and 190 potential targets were obtained by intersection of the two. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis results were mainly related to lipid and atherosclerosis, fluid shear stress and atherosclerosis, cGMP-PKG pathway, calcium signaling pathway, and PPAR signaling pathway. Molecular docking results showed that the protein represented by Peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPARD), peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARG), platelet activating factor receptor (PTAFR), estrogen receptor 2 (ESR2), androgen receptor (AR), and retinoic acid X-receptor α (RXRA) showed a good binding ability with three active ingredients, namely demethylhomopterocarpin, Garmin and Cyclo (leucine-tyrosine). **Conclusion:** Jiujian Gualou Xiebai Banxia Decoction can achieve therapeutic effects on CHD by activating targets of PPARA, PPARG, PPARD, ESR2, AR and RXRA, lipid and atherosclerosis, fluid shear stress and atherosclerosis, cGMP-PKG pathway, calcium signaling pathway, and PPAR signaling pathway.

Keywords: Coronary heart disease; Jiujian Gualou Xiebai Banxia Decoction; Mass spectrographic analysis; Network pharmacology; Molecular docking; Action mechanism

冠心病(CHD)是由冠状动脉粥样硬化引发管腔狭窄或闭塞所导致的器质性心脏疾病[1]。《中国心血管健康与疾病报告》2020[2]显示，中国心血管病患病率处于持续上升阶段，截至2020年，CHD患者数量可能超1 139万。《素问·脏气法时论》记载："心病者，胸中痛，胁支满，胁下痛，膺背肩胛间痛。"《类证治裁·胸痹》记载："胸痹，胸中阳微不运，久则阴乘阳位，而为痹结也。"后世常将"阳微阴弦"看作CHD的病机，胸中阳气衰微日久，寒邪、水饮、痰浊、血瘀等邪实上乘，痹阻胸阳，不通则痛。《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治》记载："胸痹不得卧，心痛彻背者，瓜蒌薤白半夏汤主之。"针对痰湿瘀滞、阳气不振的胸痹，可用具有通阳行气、化痰散结功效的酒煎瓜蒌薤白半夏汤进行治疗。研究表明，瓜蒌薤白半夏汤治疗CHD痰瘀互结证取得了良好疗效[3]。杨卫明[4]对56例CHD患者使用瓜蒌薤白半夏汤治疗，临床疗效优于常规治疗方案。酒在本方中体现出了散痹通阳、载药上行等作用。本研究遵循《金匮要略》中的方法，使用瓜蒌、薤白、清半夏、米酒同煮，通过临床观察证实酒煎疗效更优。中药方剂的药物成分多不明确，作用机制往往不清楚，限制了中医药的发展，也难以体现中药复方多靶点、多通路的作用特点[5]。网络药理学可以阐述中药复方多成分、多靶点的作用机制，有效弥补既往研究中单靶点、低选择性的不足[6]。但是在研究方法中仍存在一些技术性缺陷，严重影响网络药理学虚拟筛选的准确性[7]。近年来，质谱分析技术发展迅速，其可更客观地分析中药复方煎剂中的化学成分[8]。本研究采用超高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱仪(UPLC-Q-TOF/MS)分析酒煎瓜蒌薤白半夏汤的化学成分，运用网络药理学研究方法和分子对接手段，对该方治疗CHD的作用机制进行分析，为深入探究酒煎瓜蒌薤白半夏汤治疗CHD的药理作用及治疗机制提供借鉴和参考。

1 实验材料

1.1 仪器与试剂 1260型高效液相色谱仪和6230型液相质谱联用仪(美国Agilent公司)，HALO 90A C18色谱柱(2.1 mm×100 mm，2.7 μm，美国AMT公司)，

FA1604N 型 0.1 mg 电子天平秤(上海精密科学仪器有限公司)，Centrifuge 5420 微量离心机(德国 Eppendorf 公司)，明澈 D24 UV 纯水仪(Merck Millipore)，YM-080S 超声仪(深圳市方奥微电子有限公司)。甲醇、乙腈、甲酸(上海麦克林生化科技股份有限公司)，纯度均为 LC-MS 级。

1.2 中药饮片 瓜蒌、薤白、清半夏饮片均由河北康益强药业有限公司生产，所有药材均由山东中医药大学药学院中药鉴定教研室梁晓东副教授进行鉴定和评估。

2 研究方法

2.1 酒煎瓜蒌薤白半夏汤制备 精确称取瓜蒌 24 g、清半夏 12 g、薤白 9 g 及米酒 700 mL。上述材料置于煎药砂锅中浸泡 1 h 后煎煮 1 h，倒出药液，纱布过滤，再次加入米酒 700 mL，重复以上操作。合并 2 次滤液并浓缩至 250 mL，制备成酒煎瓜蒌薤白半夏汤标准煎液[3]。

2.2 质谱供试液制备 取酒煎瓜蒌薤白半夏汤标准煎液 1 mL，放入真空冷冻干燥机中，冷阱盘管温度设置为-80 ℃，真空度 1 Pa 以下。48 h 后取出冻干样品，精密加入 100% 甲醇 1 mL，超声 40 min，12 000 r/min 离心 12 min，取上清液，过 0.22 μm 微孔滤膜，即得酒煎瓜蒌薤白半夏汤质谱供试液。

2.3 液质联用成分分析 ①色谱条件。HALO 90A C18 色谱柱，流动相-0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈溶液(B)梯度洗脱(0～10 min，2%～10% B；10～20 min，10%～20% B；20～25 min，20%～45% B；25～30 min，45%～95% B；30～35min，95%～100% B)，流速 0.3 mL/min，柱温 25 ℃，检测波长为 265 nm、254 nm、310 nm、325 nm，进样量 2 μL。②质谱条件。采用电喷雾离子源(ESI)，离子源电压 3.2 kV，毛细管加热温度为 350 ℃，雾化气压 35 psig，碎裂电压 175 V，离子源温度 350 ℃，干燥气流量 8 L/min，质谱扫描范围 m/z 50～1 500，鞘气、辅助气均为氮气。按照以上条件进行设置，对正、负离子模式分别检测，获取总离子流图。

2.4 酒煎瓜蒌薤白半夏汤化学成分鉴定 通过查询中国知网(CNKI)、PubMed 数据库组建瓜蒌、薤白、清半夏的化学成分数据库，通过中医药综合数据库(TCMID)、有机小分子生物活性数据库(PubChem)、中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)检索中药相关化学成分信息，通过正离子模式下$[M+H]^+$、$[M+Na]^+$及负离子模式下$[M-H]^-$、$[M+HCOO]^-$加合分子离子的精确理论质荷比，对色谱峰各成分进行精确指认。

2.5 酒煎瓜蒌薤白半夏汤化学成分筛选与分子结构获取 通过 PubChem 数据库对酒煎瓜蒌薤白半夏汤组成药物的化学成分进行类药性识别，筛选出结构明确、有药理作用的成分作为本方的活性成分。通过 PubChem 数据库检索活性成分对应的分子结构，将分子结构下载并保存为 SDF 格式。

2.6 酒煎瓜蒌薤白半夏汤作用靶点筛选 将“2.5”中得到的 SDF 格式文件导入 Swiss 数据库(http://www.swisstargetprediction.ch/)，研究物种选择“Homo sapiens”，检索出活性成分的作用靶点，去重后即为酒煎瓜蒌薤白半夏汤的作用靶点。

2.7 疾病相关靶点筛选 以“coronary heart disease”为关键词在 Gene Cards 数据库(https://www.genecards.org/)、DisGeNET 数据库(https://www.disgenet.org/)中进行检索，Score≥10 作为筛选的条件。将结果取交集后获得 CHD 的相关靶点。

2.8 药物-疾病作用靶点筛选 在韦恩图绘制工具(http://www.ehbio.com/test/venn/#/)中分别录入酒煎瓜蒌薤白半夏汤和 CHD 的作用靶点，绘制韦恩图，取交集后的共同靶点即为酒煎瓜蒌薤白半夏汤治疗 CHD 的作用靶点。

2.9 药物-活性成分-靶点网络模型构建及分析 将中药的活性成分及获取的潜在基因作用靶点分别导入 Cytoscape 3.8.2 软件，构建中药-活性成分-靶点互作网络，使用 Network Analyzer 功能对主要活性成分进行分析，节点的大小代表度值(degree)的高低。

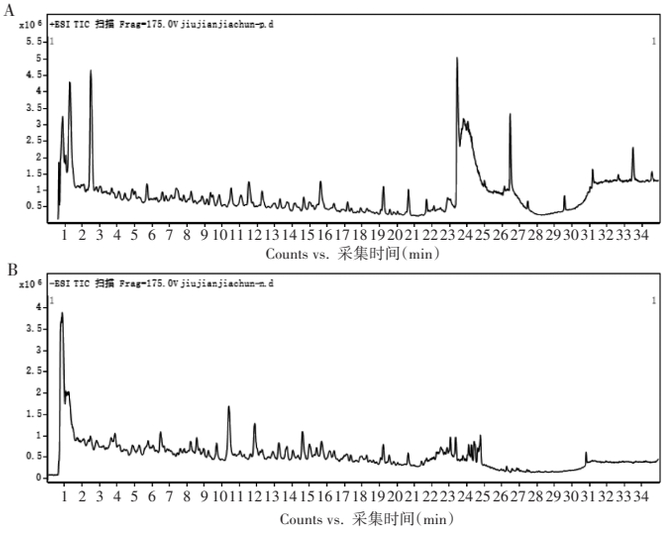
2.10 蛋白质-蛋白质互作(PPI)网络建立及功能富集分析 将作用靶点上传至 Metascape 在线分析网站(https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1)，建立 PPI 网络及基因本体(GO)与京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析，并绘制气泡图进行可视化。将 GO 富集分析中的生物过程、细胞成分、分子功能的相关靶点录入 OmicStudio 网站(https://www.omicstudio.cn/tool)进行 Upset 分析并绘图，筛选酒煎瓜蒌薤白半夏汤调控 CHD 的主要方式与核心靶点。

2.11 分子对接 使用 TCMSP 数据库下载核心活性成分的 3D 结构，保存为 SDF 格式，使用 OpenBabel

软件将文件格式转换为mol2。在PDB数据库(https://www.rcsb.org/)中检索基因靶点，物种筛选条件为“Homo sapiens”，将核心靶点的3D结构保存为PDB格式，使用PyMOL viewer软件打开并去除水分子及配体。使用AutoDockTools软件对靶点的3D结构进行加氢键处理，设置grid box覆盖全部结构，运行Autogrid程序进行第一次对接运算，使用Genentic Algorithm算法进行运算后，运行AutoDock程序进行第二次对接运算。统计结合能，若结合能≤-5 kJ/mol即可认为对接成功，将筛选出的结合位点保存为PDBQT格式文件后，使用PyMOL viewer软件进行可视化处理。

3　研究结果

3.1　酒煎瓜蒌薤白半夏汤化学成分分析　供试液正负离子模式的总离子流色谱图(TIC)见图1。在正、负离子模式下从酒煎瓜蒌薤白半夏汤中共分析鉴定出76个化学成分，包含正离子模式下鉴定出的59个化学成分及负离子模式下鉴定出的17个化学成分。



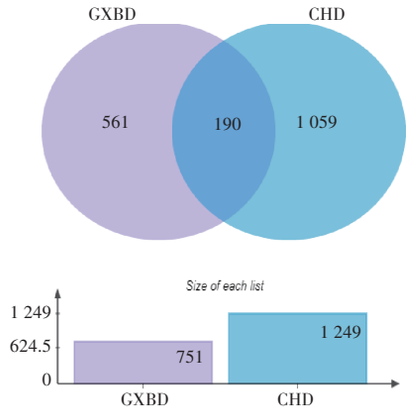
注：A. 正离子模式；B. 负离子模式

图1　酒煎瓜蒌薤白半夏汤UPLC-Q-TOF/MS分析的TIC

3.2　药物-疾病共同作用靶点　酒煎瓜蒌薤白半夏汤组成药物中瓜蒌作用靶点603个，薤白作用靶点140个，清半夏作用靶点623个，去重后得到作用靶点751个。CHD靶点取交集，共得到靶点1 249个。绘制韦恩图(图2)，酒煎瓜蒌薤白半夏汤与CHD的靶点取交集后获得潜在作用靶点190个。

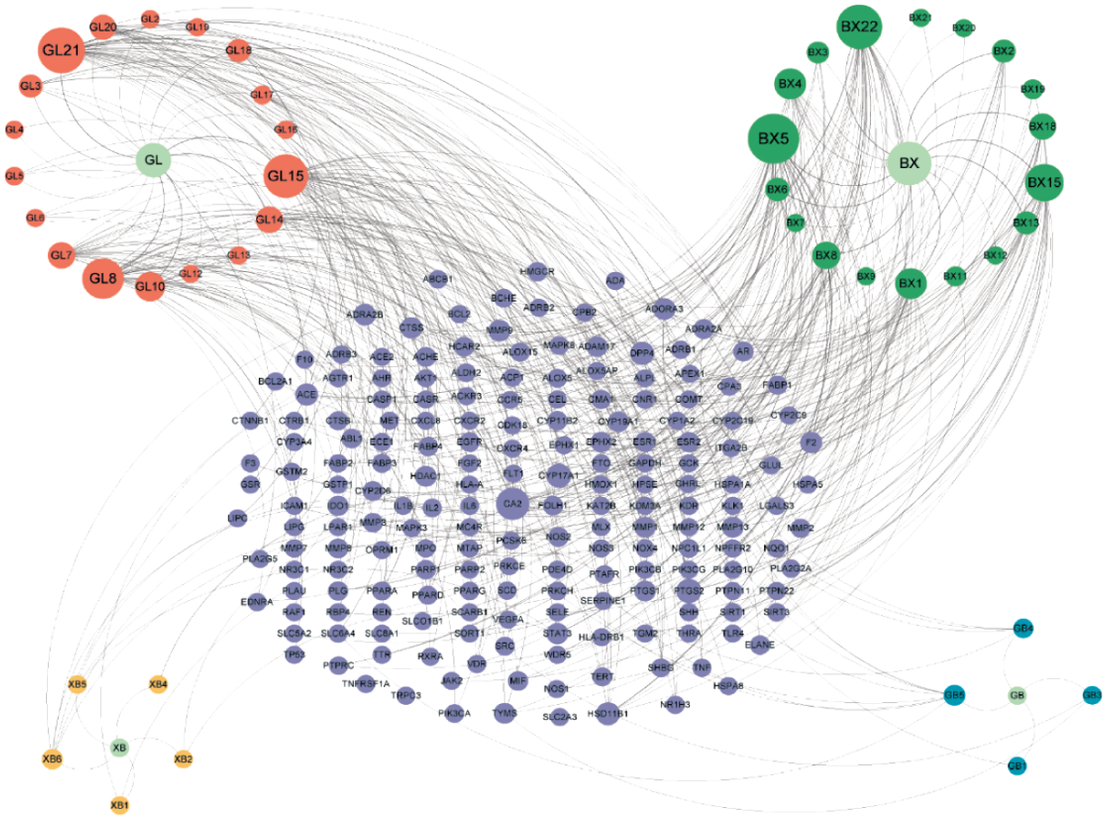
3.3　中药-活性成分-靶点网络构建　将瓜蒌、薤白、清半夏的活性成分及作用靶点输入Cytoscape3.8.2软件后绘制网络图，190个潜在作用靶点与所对应的52个活性成分参与网络图绘制，见图3。潜在作用靶点相关联的活性成分中，10个成分能与20个以上的靶点相连接，推测这10个成分是酒煎瓜蒌薤白半夏汤发挥CHD治疗作用的主要活性成分，见表1。

3.4　PPI网络及功能富集分析　酒煎瓜蒌薤白半夏汤的PPI结果显示，其中94个核心靶点均有相互作用，300条边构成了各蛋白之间的互作网络，见图4。其中白细胞介素(IL)-1β、磷酸肌醇3激酶α(PIK3CA)、雌激素受体(ESR)2等靶蛋白关联度排名较高。GO富集分析显示，生物过程结果主要涉及激素反应、对炎症反应的调节作用、细胞迁移的正向调控等；细胞组成结果主要集中于膜筏、膜侧等；分子功能结果主要涉及丝氨酸水解酶活性、脂质结合、血红素结合等。KEGG功能富集分析结果主要涉及脂质与动脉粥样硬化、流体剪切应力与动脉粥样硬化、cGMP-PKG通路、钙信号通路、PPAR信号通路，见图5。Upset分析显示，激素反应与脂质结合的相关靶点存在高度重合，12个共同靶点作为关键靶点，分别为雄激素受体(AR)、ESR1、ESR2、核受体亚家族1H3(NR1H3)、过氧化物酶体增殖物激活受体α(PPARA)、过氧化物酶体增殖物激活受体δ(PPARD)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARG)、血小板活化因子受体(PTAFR)、维生素D受体(VDR)、维甲酸X受体α(RXRA)、核受体亚家族3C1(NR3C1)、核受体亚家族3C2(NR3C2)，见图6。



注：GXBD. 酒煎瓜蒌薤白半夏汤

图2　药物-疾病作用靶点韦恩图



注：紫色矩阵为筛选出的 190 个潜在作用靶点，以瓜蒌(GL)、薤白(XB)、清半夏(BX)为圆心组成的圆形为三者独有的活性成分，GB 为瓜蒌与清半夏的共有成分

图 3　中药-活性成分-靶点网络图

表 1　酒煎瓜蒌薤白半夏汤主要活性成分信息表

编号	活性成分	来源	degree 值
GL21	亚油酸	瓜蒌	41
GL15	天师酸	瓜蒌	39
BX5	环(亮氨酸-酪氨酸)	清半夏	37
BX23	9-氧代壬酸	清半夏	35
GL8	美迪紫檀素	瓜蒌	32
GL7	石榴酸	瓜蒌	25
BX15	肉叶芸香碱	清半夏	24
BX4	环(脯氨酸-亮氨酸)	清半夏	24
GL20	肉豆蔻酸	瓜蒌	22
BX1	2-(呋喃-2-基)-5-(2,3,4-三羟基-丁基)-1,4-哒嗪	清半夏	20

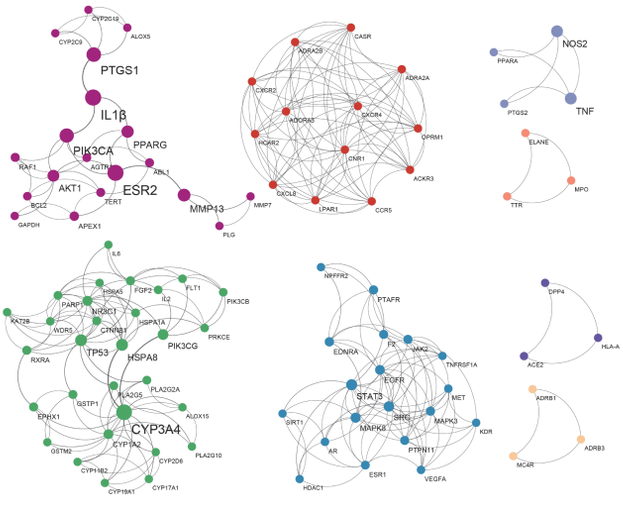
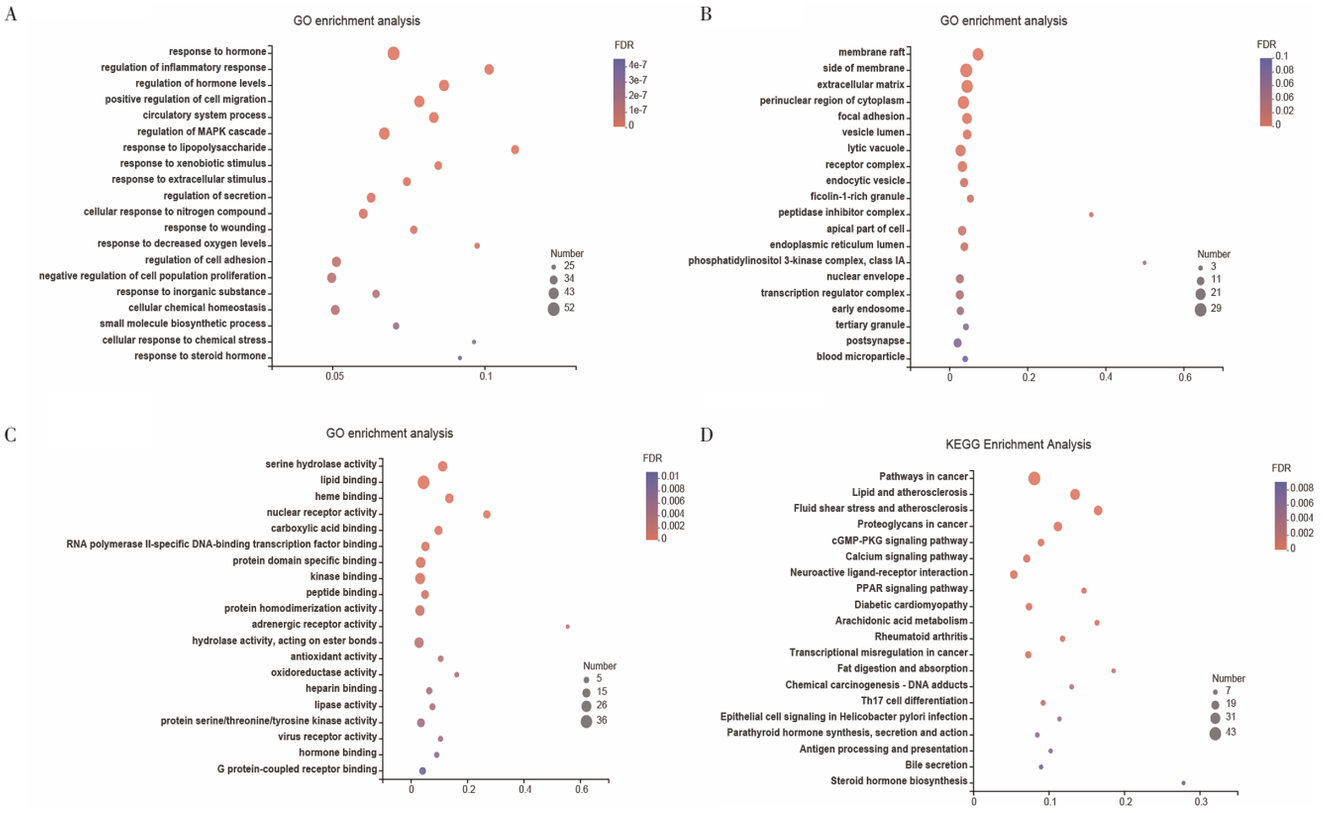


图 4　PPI 网络图

3.5　分子对接　对“3.4”筛选出的 12 个关键靶点获取 PDB ID 和靶点结构，再分别与有效成分进行对接。结合能≤-5 kJ/mol 表示有较好的结合活性，有效成分中环(亮氨酸-酪氨酸)、美迪紫檀素、肉叶芸香碱显示结合能力较好，与关键靶点进行了 11 次成功对接，见表 2。分子对接的可视化结果见图 7。



注：A. 生物过程；B. 细胞组成；C. 分子功能；D. KEGG 富集分析

图 5　GO 与 KEGG 富集分析示意图

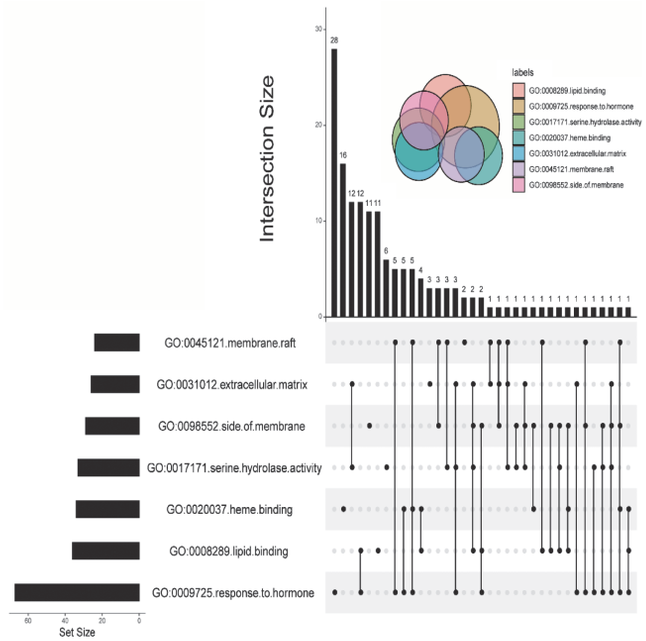


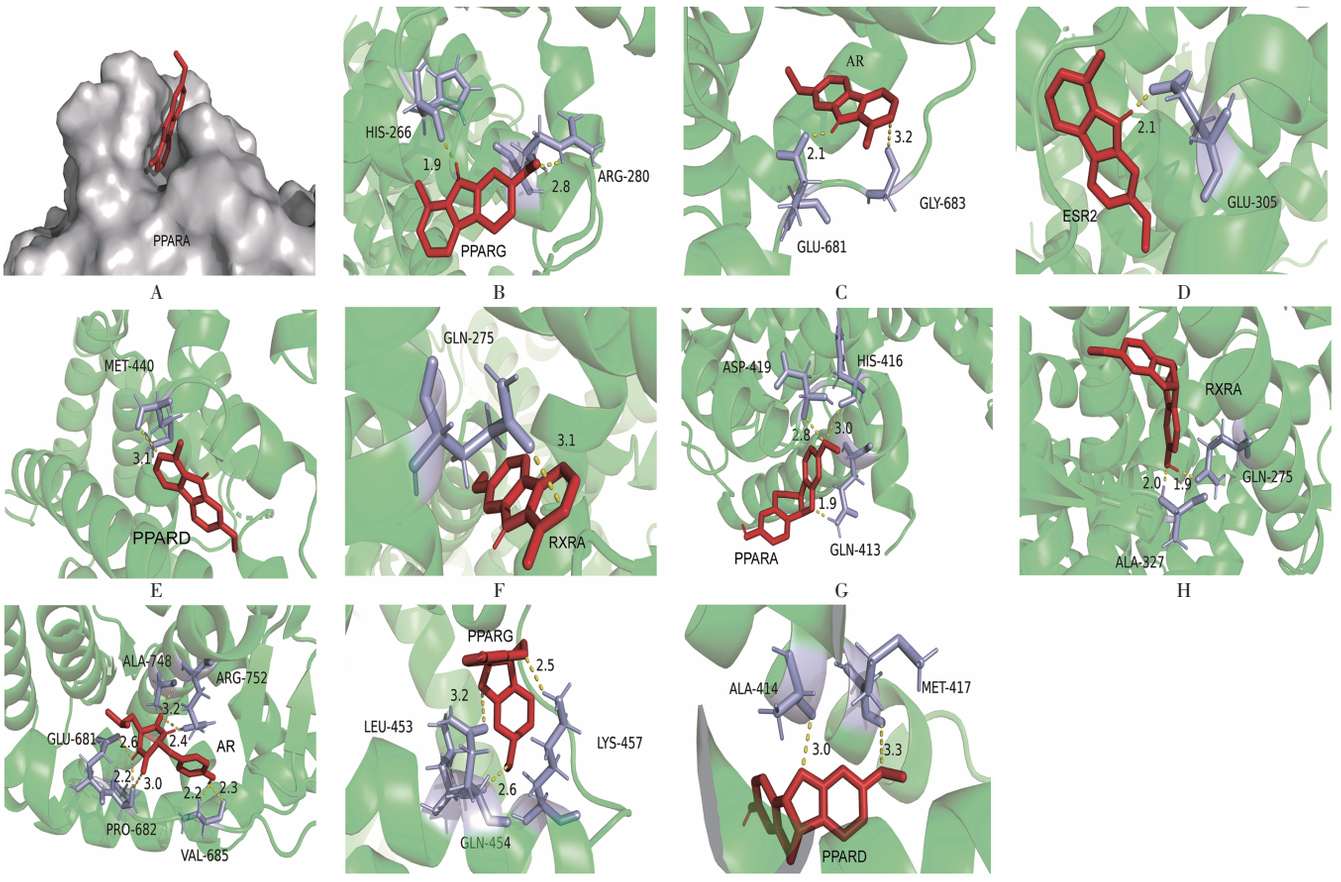
图 6　激素反应与主要细胞成分及分子功能靶点交互关系

表 2　关键靶点与有效成分分子对接信息表

编号	靶点	成分	结合能（kJ/mol）	结合位点
1	PPARA	肉叶芸香碱	-5.91	无
2	PPARA	美迪紫檀素	-5.85	ASP-419，HIS-416 和 GLN-413
3	PPARG	肉叶芸香碱	-5.61	HIS-266 和 ARG-280
4	RXRA	美迪紫檀素	-5.58	GLN-275 和 ALA-327
5	AR	肉叶芸香碱	-5.57	GLU-681 和 GLY-683
6	AR	环（亮氨酸-酪氨酸）	-5.54	ALA-748，ARG-752，GLU-681，PRO-682 和 VAL-685
7	ESR2	肉叶芸香碱	-5.39	GLU-305
8	PPARD	肉叶芸香碱	-5.36	MET-440
9	PPARG	美迪紫檀素	-5.17	LEU-453，LYS-457 和 GLN-454
10	PPARD	美迪紫檀素	-5.09	ALA-414 和 MET-417
11	RXRA	肉叶芸香碱	-5.04	GLN-275

4　讨论

本研究将 751 个酒煎瓜蒌薤白半夏汤作用靶点与 1 249 个 CHD 靶点取交集，获得药物-疾病潜在作用靶点 190 个。结果显示，52 个活性成分与潜在作用靶点有对应关系，通过中药-活性成分-靶点网络分析发现，美迪紫檀素、肉叶芸香碱、环（亮氨酸-



注：A. 肉叶芸香碱与 PPARA 对接；B. 肉叶芸香碱与 PPARG 对接；C. 肉叶芸香碱与 AR 对接；D. 肉叶芸香碱与 ESR2 对接；E. 肉叶芸香碱与 PPARD 对接；F. 肉叶芸香碱与 RXRA 对接；G. 美迪紫檀素与 PPARA 对接；H. 美迪紫檀素与 RXRA 对接；I. 环（亮氨酸-酪氨酸）与 AR 对接；J. 美迪紫檀素与 PPARG 对接；K. 美迪紫檀素与 PPARD 对接

图 7　分子对接示意图

酪氨酸)、亚油酸、石榴酸为酒煎瓜蒌薤白半夏汤影响 CHD 疾病靶点的主要活性成分。其中，美迪紫檀素是一种具有生物活性的紫檀香酚，通常被应用于关节炎、骨质疏松等疾病的治疗[9]。炎症反应在 CHD 发病全程都起到重要的作用，如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6 等促炎因子的上升被证实与 CHD 发病相关[10]。有研究发现，美迪紫檀素可通过下调各种促炎细胞因子如 TNF-α、IL-6 和 IL-17A，上调抗炎细胞因子 IL-10，发挥调节炎症细胞活性的作用[11]。肉叶芸香碱是一种具有抗癌和抗炎作用的天然生物碱。有研究指出，肉叶芸香碱通过增加一氧化氮(NO)的释放舒张血管，抑制肾上腺素受体功能与钙通道激活所导致的血管收缩[12]。而 NO 和钙通道抑制剂被认为对 CHD 有治疗作用[13]。环(亮氨酸-酪氨酸)是一种具有生物活性的环状二肽，有抑制血小板聚集的作用，能通过激活 PI3K/Akt 通路产生抗炎作用，有效治疗 CHD[14]。亚油酸是一种不饱和脂肪酸，增加亚油酸的摄入可以降低 CHD 等心血管疾病导致的病死率[15]。亚油酸也具有抗氧化应激与抗炎的作用，能够调控血清中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达，降低血清中 MMP-9 水平有利于 CHD 疾病转归[16]。有研究发现，石榴酸可通过激活 PPARG 调控 CHD 的发展[17-18]。因此，酒煎瓜蒌薤白半夏汤可能通过美迪紫檀素、肉叶芸香碱、环(亮氨酸-酪氨酸)、亚油酸、石榴酸等活性成分影响 CHD 的疾病进程。

为深入挖掘酒煎瓜蒌薤白半夏汤调控 CHD 的潜在作用机制，本研究进行了 GO、KEGG 富集分析。有研究显示，cGMP-PKG 通路异常可引起多种心血管疾病[19]。通过激活 cGMP-PKG 通路并上调 LDLR 基因表达，清除过多冠状动脉内皮细胞的低密度脂

蛋白(LDL)可缓解内皮损伤[20]。钙通道拮抗剂可抑制血管平滑肌中的钙通道引发的血管收缩，通过扩张血管调控CHD[21]。

在本研究中，Upset分析结果显示，激素调控与脂质结合存在关联，其中AR、ESR2、PPARA等12个靶点被认为是核心靶点。通过分子对接对12个核心靶点与酒煎瓜蒌薤白半夏汤主要活性成分进行分析，结果显示其中6个核心靶点与以上3个活性成分成功对接，包括PPARA、RXRA、AR、PPARG、PPARD、ESR2。其中，PPARG与RXRA属于核受体超家族，是动脉粥样硬化发病机制中的关键参与者[22]。相关研究证明，PPARG与RXRA在CHD患者的巨噬细胞和平滑肌细胞中表达水平均显示出下调趋势，相关基因的低表达不利于CHD患者的愈后[23]。PPARA、PPARG、PPARD是脂蛋白代谢、能量平衡、炎症反应的主要调节因子，可独立或通过相互作用导致机体脂代谢异常，提高CHD的发病风险[24]。雄激素也被证实对CHD有调控作用，能够降低CHD易感基因ADTRP的表达，在心血管疾病中起保护作用[25]。ESR2可与雌激素进行高亲和力的结合，雌激素已被证明可以通过其受体ESR2下调HUVEC中糖蛋白(GP130)的表达，而GP130是IL-6转信号通路中的重要信号转导因子，在动脉粥样硬化的慢性炎症中起关键作用[26]。雌激素也可通过其G蛋白耦联受体GPER和SR-BI抑制LDL转胞吞作用，可对CHD起到预防和早期治疗作用[27]。本研究中，美迪紫檀素、肉叶芸香碱、环(亮氨酸-酪氨酸)均与以上靶点具有良好的结合能力，验证了这3种成分可能通过影响激素反应调节脂质结合，通过酒煎瓜蒌薤白半夏汤调控CHD对多个信号通路发挥作用。

综上，本研究运用UPLC-Q-TOF/MS技术对酒煎瓜蒌薤白半夏汤的活性成分进行检测，运用网络药理学与分子对接技术预测酒煎瓜蒌薤白半夏汤可能通过激素反应、调节脂质结合的方式干预CHD，为后续复方药物的基础研究和CHD的临床治疗提供数据支持和理论保障。

[参考文献]

[1] SHAYA G E，LEUCKER T M，JONES S R，et al. Coronary heart disease risk：Low-density lipoprotein and beyond[J]. Trends Cardiovasc Med，2022，32(4)：181-194.

[2] 中国心血管协会.《中国心血管健康与疾病报告》2020[J]. 心肺血管病杂志，2021，40(10)：1005-1009.

[3] 沈仲琪. 基于ALK1-LDL通路探讨瓜蒌薤白半夏汤缓解ox-LDL诱导的血管内皮细胞损伤的作用机制[D]. 济南：山东中医药大学，2021.

[4] 杨卫明. 瓜蒌薤白半夏汤加减改善冠心病患者心功能56例临床观察[J]. 心血管病防治知识，2020，10(25)：32-34.

[5] 李金曦，赵吉艳，王均宁，等. 瓜蒌薤白半夏汤调节Apoe$^{-(-/-)}$小鼠动脉粥样硬化的疗效与机制研究[J]. 中医药学报，2020，48(2)：25-30.

[6] 孟凡翠，汤立达. 中药网络药理学研究中存在的问题与发展展望[J]. 中草药，2020，51(8)：2232-2237.

[7] 陈健，陈启龙. 网络药理学在中医药研究中的现状及思考[J]. 上海中医药大学学报，2021，35(5)：1-6，13.

[8] 张俊杰，贾金萍，秦雪梅. 质谱技术在中药研究中的应用进展[J]. 分析测试学报，2017，36(5)：579-587.

[9] TYAGI A M，GAUTAM A K，KUMAR A，et al. Medicarpin inhibits osteoclastogenesis and has nonestrogenic bone conserving effect in ovariectomized mice[J]. Mol Cellular Endocrinol，2010，325(1-2)：101-109.

[10] KAPTOGE S，SESHASAI S R K，GAO P，et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease：new prospective study and updated meta-analysis[J]. Eur Heart J，2014，35(9)：578-589.

[11] MANSOORI M N，RAGHUVANSHI A，SHUKLA P，et al. Medicarpin prevents arthritis in post-menopausal conditions by arresting the expansion of TH17 cells and pro-inflammatory cytokines[J]. Int Immunopharmacol，2020，82：106299.

[12] SHI C C，LIAO J F，CHEN C F. Comparative study on the vasorelaxant effects of three harmala alkaloids in vitro[J]. Japanese Journal of Pharmacology，2001，85(3)：299-305.

[13] INFANTE T，COSTA D，NAPOLI C. Novel Insights Regarding Nitric Oxide and Cardiovascular Diseases[J]. Angiology，2021，72(5)：411-425.

[14] XIAN M H，JI S L，CHEN C，et al. Sparganin A alleviates blood stasis syndrome and its key targets by molecular docking[J]. RSC Adv，2019，9(65)：37978-37985.

[15] SANDERS T A B. Protective effects of dietary PUFA against chronic disease：evidence from epidemiological studies and intervention trials[J]. Proc Nutri Soc，2014，73(1)：73-79.

[16] 张驰，李晓怡，杨蓓，等. 联合检测MMP2和MMP9在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中的临床意义[J]. 东南大学学报(医学版)，2019，38(1)：51-56.

[17] SHABBIR M A，KHAN M R，SAEED M，et al. Punicic acid：A

striking health substance to combat metabolic syndromes in humans[J]. Lipids Health Dis，2017，16(1)：99.

[18] MANNINO F，IMBESI C，BITTO A，et al. Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of ellagic and punicic acid in an in vitro model of cardiac fibrosis[J]. Biomed Pharmacother，2023，162：114666.

[19] INSERTE J，GARCIA-DORADO D. The cGMP/PKG pathway as a common mediator of cardioprotection：translatability and mechanism[J]. Br J Pharmacol，2015，172(8)：1996-2009.

[20] LAN T J，LI Q F，CHANG M，et al. Lei-gong-gen formula granule attenuates hyperlipidemia in rats via cGMP-PKG signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol，2020，260：112989.

[21] OPIE L H. Calcium channel antagonists in the treatment of coronary artery disease：fundamental pharmacological properties relevant to clinical use[J]. Prog Cardiovasc Dis，1996，38(4)：273-290.

[22] ESCANDON P，VASINI B，WHELCHEL A E，et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in healthy and diseased eyes[J]. Exp Eye Res，2021，208：108617.

[23] GIAGINIS C，KLONARIS C，KATSARGYRIS A，et al. Correlation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma（PPAR-gamma）and Retinoid X Receptor-alpha（RXR-alpha）expression with clinical risk factors in patients with advanced carotid atherosclerosis[J]. Med Sci Monit，2011，17(7)：381-391.

[24] GU S J，LIU M M，GUO Z R，et al. Gene-gene interactions among PPARα/δ/γ polymorphisms for hypertriglyceridemia in Chinese Han population[J]. Gene，2013，515(2)：272-276.

[25] LUO C Y，POOK E，TANG B，et al. Androgen inhibits key atherosclerotic processes by directly activating ADTRP transcription[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis，2017，1863(9)：2319-2332.

[26] ZHOU M，DAI W，CUI Y，et al. Estrogen downregulates gp130 expression in HUVECs by regulating ADAM10 and ADAM17 via the estrogen receptor[J]. Biochem Biophys Res Commun，2020，523(3)：753-758.

[27] GHAFFARI S，NABI F N，SUGIYAMA M G，et al. Estrogen Inhibits LDL（Low-Density Lipoprotein）Transcytosis by Human Coronary Artery Endothelial Cells via GPER（G-Protein-Coupled Estrogen Receptor）and SR-BI（Scavenger Receptor Class B Type 1）[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2018，38(10)：2283-2294.

（责任编辑：刘迪成）