

# 基于网络药理学探索蒙药肉豆蔻治疗缺血性心脏病的作用机制

王宏伟<sup>1</sup>, 闫婷婷<sup>2</sup>, 贾鑫<sup>3,4</sup>, 董玉<sup>2,3\*</sup>

(1. 内蒙古医科大学附属人民医院, 内蒙古 呼和浩特 010017; 2. 内蒙古医科大学药学院, 内蒙古 呼和浩特 010059;  
3. 内蒙古自治区蒙药药效物质与质量控制工程技术研究中心, 内蒙古 呼和浩特 010020;  
4. 内蒙古医科大学附属医院药剂部, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**【摘要】**目的 采用网络药理学探索蒙药肉豆蔻治疗缺血性心脏病的作用机制。方法 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP), 检索得到蒙药肉豆蔻的主要化学成分以及作用靶点。使用 Uniprot 数据库, 检索与靶蛋白相对应的基因, 运用软件(Cyoscape 3.7.2)绘制“化合物-靶点-通路”网络模型进行可视化, 通过 DAVID 数据库进行 GO 分析以及 KEGG 通路分析, 预测其作用机制。结果 “化合物-靶点-通路”网络模型中包含 10 个化合物以及与之对应的靶点 54 个, 关键性靶点涉及 PTGS2、KDR、MMP9、ESR1、JAK2 等。肉豆蔻治疗缺血性心脏病涉及催乳素信号通路、雌激素信号通路、炎症信号通路、癌症通路等多条信号通路。结论 本文将网络药理学运用于蒙药肉豆蔻治疗缺血性心脏病中, 筛选活性成分、靶点蛋白、相关信号通路, 将三者结合绘制“活性成分-靶蛋白-通路”网络图并预测其作用机制, 为后期研究蒙药肉豆蔻治疗缺血性心脏病提供新的研究思路。

**【关键词】**蒙药肉豆蔻; 网络药理学; 缺血性心脏病; GO 功能富集分析

中图分类号: R932

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)04-0369-06

肉豆蔻为肉豆蔻科常绿乔木植物肉豆蔻(*Myristica fragrans* Houtt)的干燥种仁。蒙医常用于治疗心律失常、心肌缺血等<sup>[1-2]</sup>。蒙医提到的“心赫依”病是指影响心脏正常生理功能的病症。其经常表现为心悸、心慌、烦躁不安、头昏等症状。在蒙医常用古籍中, 记载的 13 个专门用于治疗赫依病的传统蒙药验方中均含有肉豆蔻, 其中有 6 个验方将肉豆蔻作为主药<sup>[3]</sup>。

缺血性心脏病实际上是冠心病的一种特殊类型, 由于心肌缺血、心肌纤维化, 从而产生与原发性扩张型心肌疾病相近的临床综合征, 包括心肌粥样硬化病变引致的冠状动脉梗阻或狭窄。随着冠心病的发病率不断攀升, 缺血性心脏病威胁着人类的健康, 数据显示在中老年中时常发生。

本文运用网络药理学对肉豆蔻治疗缺血性心脏病的成分及靶点进行系统性的归纳以及筛选, 并按照系统生物学的分析方法, 揭示肉豆蔻“活性成分-靶点-通路”之间的协同作用, 进一步研究肉豆蔻治疗缺血性心脏病的作用机制, 为后期研究肉豆蔻治疗缺血性心脏病提供理论依据。

## 1 方法

### 1.1 蒙药肉豆蔻成分收集、活性成分筛选以及靶标蛋白的筛选

借助中药系统药理分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.com>), 以“肉豆蔻”为关键词检索其化学成分。评价标准为 OB $\geq$ 30%, DL $\geq$ 0.18, 综合以上指标对所收集到的化学成分进行筛选, 建立肉豆蔻活性成分以及靶标蛋白数据库。

### 1.2 缺血性心脏病靶点的筛选

在 TTD、Drugbank、DisGeNET 等数据库, 以“Ischemic Heart Disease”为关键词进行搜索, 获得与缺血性心脏病相关的蛋白靶点, 去除无关基因, 与靶点进行匹配, 再搜集肉豆蔻活性成分治疗缺血性心脏病的潜在作用靶点。

### 1.3 “肉豆蔻活性成分-缺血性心脏病”潜在靶点网络构建

将上一步筛选出的成分与靶点蛋白通过 Cyto-scape 软件绘制肉豆蔻活性成分-疾病-靶点相互作用的网络模型图, 同时再使用其自带的插件对网络

收稿日期: 2022-05-05; 修回日期: 2022-07-25

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(2019GG128); 内蒙古自治区成果转化项目(2020GG0117); 内蒙古自治区草原英才滚动支持项目

第一作者: 王宏伟(1972-)男, 硕士, 副主任药师。研究方向: 中蒙药临床研究。E-mail: whw3976663@126.com

\*通信作者: 董玉, 女, 博士, 教授。研究方向: 蒙药药效物质基础研究与质量控制。E-mail: dongyu010@126.com

特征进行进一步分析。

### 1.4 肉豆蔻蛋白-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

将肉豆蔻蛋白靶点复制到String数据库,再将物种设定为人,进而获取蛋白与蛋白相互作用的结果,在软件上构建肉豆蔻活性成分关键靶点,进行拓扑分析。

### 1.5 肉豆蔻生物过程与通路分析

将筛选得出的靶点复制到DAVID数据库,限定物种为人,选择基因ID,经上述检索和转化,进行GO生物学过程富集分析以及KEGG信号通路富集分析,选取前10个条目,并采用Prism软件绘图,将结果绘制成柱状图,进行可视化分析。将靶蛋白相对应的通路与肉豆蔻有效成分相对应,最终形成肉豆

蔻“有效成分-靶蛋白-信号通路”网络模型。

## 2 结果

### 2.1 成分及其对应靶蛋白的收集与筛选

通过TCMSP检索到肉豆蔻化合物共58个(见表1),结合评价标准:OB $\geq$ 30%,DL $\geq$ 0.18,对所收集到的化合物进行筛选,得出活性化合物共7个(RDK1-7)。另外,化合物8、9、10的OB%比重大,且与缺血性心脏病相关性较大,故也选为活性化合物(见表2)。符合条件的化合物主要包括木脂素类如愈创木素,丁香酚类如甲基丁香酚、异丁香酚,还有异黄酮类化合物如异甘草素等。

表1 TCMSP检索到全部肉豆蔻化合物列表

Mol ID	Molecule Name	化合物名称	OB(%)	DL
MOL000105	protocatechuic acid	原儿茶酸	25.37	0.04
MOL000125	(-)- $\alpha$ -pinene	(1S)-(-)- $\alpha$ -蒎烯	46.25	0.05
MOL000126	$\beta$ -pinene	$\beta$ -蒎烯	44.84	0.05
MOL000130	2-(1-(2-Amino-2-oxoethyl)cyclohexyl)acetic acid	1,1-环己基二乙酸单酰胺	67.17	0.05
MOL001308	oleic acid	油酸	33.13	0.14
MOL001393	myristic acid	正十四碳酸	21.18	0.07
MOL001789	isoliquiritigenin	异甘草素	85.32	0.15
MOL001867	isovanillin	异香兰素	31.01	0.03
MOL000198	(r)-linalool	(R)-芳樟醇	39.8	0.02
MOL000199	safrol	黄樟素	45.34	0.05
MOL000200	$\alpha$ -phellandrene	水芹烯	27.9	0.02
MOL000206	isoeugenol	异丁香酚	70.1	0.04
MOL000207	methyleugenol	甲基丁香酚	73.36	0.04
MOL000234	l-limonen	柠檬烯	38.09	0.02
MOL000261	myristicin	肉豆蔻醚	17.99	0.07
MOL000269	elemicin	榄香素	21.94	0.06
MOL003521	isohomogenol	异丁香酚甲醚	32.61	0.04
MOL000357	sitoglucoside	西托糖苷	20.63	0.62
MOL000358	$\beta$ -sitosterol	$\beta$ -谷甾醇	36.91	0.75
MOL005315	(+)-citronellal	(3R)-3,7-二甲基-6-八醛	50.78	0.02
MOL000669	(s)-camphor	左旋-樟脑	21.68	0.05
MOL000675	oleic acid	反油酸	33.13	0.14
MOL000676	dibutyl phthalate	邻苯二甲酸二丁酯	64.54	0.13
MOL006866	isosafrole	异黄樟素	38.01	0.05
MOL000774	(-)-citronellal	(3S)-3,7-二甲基-6-辛烯醛	35.71	0.02
MOL007920	meso-1,4-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane	内消旋-1,4-双-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2,3-二甲基丁烷	31.32	0.26
MOL009198	macelignan	安五脂素	23.61	0.32
MOL000922	(-)-4-terpineol	(-)-萜烯-4-醇	32.16	0.03
MOL009237	2,3-dihydro-7-methoxy-2-(3-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-3-methyl-5-(E)-propenyl-benzofuran	6-[2,3-二氢-7-甲氧基-3-甲基-5-(1-丙烯基)苯并呋喃-2-基]-4-甲氧基-1,3-苯并二氧杂环戊烯	7.95	0.5
MOL009238	methoxyeugenol	甲氧基丁香酚	65.28	0.05
MOL009239	4-[(1R,2S)-2-(4-allyl-2,6-dimethoxyphenoxy)-1-hydroxypropyl]-2-methoxyphenol	4-[(1R,2S)-2-(4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯氧基)-1-羟丙基]-2-甲氧基苯酚	9.43	0.35
MOL009240	4-[(2R,3R,4S,5S)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,4-dimethyl-2-tetrahydrofuran]-2-methoxyphenol	4-[(2R,3R,4S,5S)-5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3,4-二甲基-2-四氢呋喃基]-2-甲氧基苯酚	8.53	0.41

表1 TCMSp 检索到全部肉豆蔻化合物列表(续)

Mol ID	Molecule Name	化合物名称	OB(%)	DL
MOL009241	2,6-dimethoxy-4-[(2S,3S)-7-methoxy-3-methyl-5-[(E)-prop-1-enyl]-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]phenol	2,6-二甲氧基-4-[(2S,3S)-7-甲氧基-3-甲基-5-[(E)-丙-1-烯基]-2,3-二氢苯并呋喃-2-基]苯酚	28.06	0.38
MOL009242	4-[(2R,3S,4S,5S)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,4-dimethyl-2-tetrahydrofuran]-2-methoxyphenol	4-[(2R,3S,4S,5S)-5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3,4-二甲基-2-四氢呋喃基]-2-甲氧基苯酚	8.53	0.41
MOL009243	guaiacin	愈创木素	48.78	0.31
MOL009244	machilin D	红楠素 D	10.56	0.29
MOL009245	myristargenol A	肉豆蔻碱 A	8.92	0.34
MOL009246	myristargenol B	肉豆蔻碱 B	5	0.28
MOL009247	phenol,4,4'-((2R,3R,4S,5S)-tetrahydro-3,4-dimethyl-2,5-furandiyl)bis(2-methoxy)	4,4'-((2R,3R,4S,5S)-四氢-3,4-二甲基-2,5-苯酚呋喃二基)双(2-甲氧基)	4.09	0.32
MOL009248	licarin A	利卡灵 A	9.75	0.31
MOL009249	[(R)-cyano-[3-(phenoxy)phenyl]methyl](1S,3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropane-1-carboxylate	[(R)-氰基-[3-(苯氧基)苯基]甲基](1S,3R)-3-(2,2-二溴乙烯基)-2,2-二甲基-环丙烷-1-羧酸酯	16.22	0.43
MOL009251	4-[(2R,3S)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3-dimethylbutyl]-2-methoxyphenol	4-[(2R,3S)-4-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-2,3-二甲基丁基]-2-甲氧基苯酚	23.61	0.32
MOL009252	(1R,4S,5S)-1-isopropyl-4-methyl-4-bicyclo[3.1.0]hexanol	(1R,4S,5S)-1-异丙基-4-甲基-4-双环[3.1.0]己醇	95.36	0.05
MOL009253	4-[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,4-dimethylloxolan-2-yl]-2,6-dimethoxyphenol	4-[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3,4-二甲基氧杂环戊烷-2-基]-2,6-二甲氧基苯酚	3.71	0.4
MOL009254	galbacin	日本楠脂素	61	0.53
MOL009255	5-[(2S,3S)-7-methoxy-3-methyl-5-[(E)-prop-1-enyl]-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-1,3-benzodioxole	5-[(2S,3S)-7-甲氧基-3-甲基-5-[(E)-丙-1-烯基]-2,3-二氢苯并呋喃-2-基]-1,3-苯并二氧杂环戊烯	53.11	0.4
MOL009256	malabaricone B	马拉巴利酮 B	1.04	0.35
MOL009257	malabaricone C	马拉巴利酮 C	1.26	0.4
MOL009258	diethyleniminophosphoryl-(4-methylphenyl)amine	二乙亚胺磷酰基-(4-甲基苯基)胺	97.66	0.09
MOL009259	kudos	氯菊酯	45.06	0.38
MOL009260	2-isopropoxyphenyl methylcarbamate	2-(1-甲基乙氧基)苯基氨基甲酸酯	66.39	0.06
MOL009261	propranolol hydrochloride	盐酸普萘洛尔	57.99	0.15
MOL009262	s-atenolol	(S)-(-)-阿替洛尔	44.08	0.12
MOL009263	saucermetindiol	沙丁二醇	41.85	0.32
MOL009264	tetrahydrofuroguaiacin B	四氢呋喃愈创木素 B	62.86	0.32
MOL009266	trans-carane-cis 4-ol	反式-萜烷-顺式-4-醇	66.73	0.05
MOL009267	4-[(2R,3S,4S,5S)-5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,4-dimethylloxolan-2-yl]-2-methoxyphenol	4-[(2R,3S,4S,5S)-5-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3,4-二甲基氧杂环戊烷-2-基]-2-甲氧基苯酚	4.09	0.32
MOL009268	2',4'-dimethoxypropiophenone	2',4'-二甲氧基苯丙酮	33.36	0.05

表2 活性成分信息表

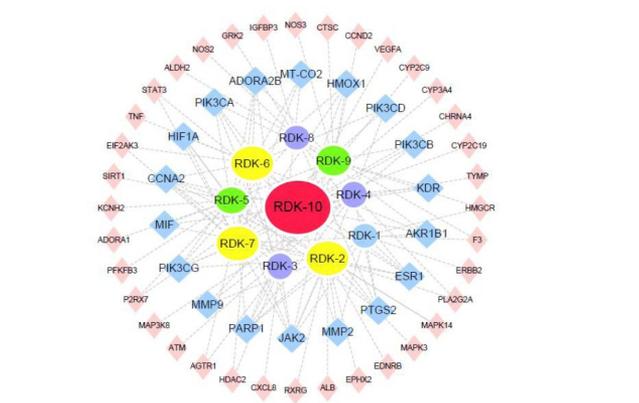
化合物序号	Mol ID	Molecule Name	OB(%)	DL
RDK-1	MOL007920	meso-1,4-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane	31.32	0.26
RDK-2	MOL009243	愈创木素	48.78	0.31
RDK-3	MOL009254	(7S,7'R)-双(3,4-亚甲二氧苯基)-rel-(8R,8'R)-二甲基四氢呋喃	61	0.53
RDK-4	MOL009255	5-[(2S,3S)-7-methoxy-3-methyl-5-[(E)-prop-1-enyl]-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-1,3-benzodioxole	53.11	0.4
RDK-5	MOL009259	氯菊酯	45.06	0.38
RDK-6	MOL009263	saucermetindiol	41.85	0.32
RDK-7	MOL009264	tetrahydrofuroguaiacin B	62.86	0.32
RDK-8	MOL001789	异甘草素	85.32	0.15
RDK-9	MOL000207	甲基丁香酚	73.36	0.04
RDK-10	MOL000206	异丁香酚	70.1	0.04

### 2.2 “活性成分-预测靶点”网络构建与分析

建立肉豆蔻“活性成分-预测靶点”相互作用网络模型(见图1),该网络图中包含了64个节点(10个化合物与54个预测靶点)和248条边。靶点的平均度值为3.875,其中有18个靶点能与以上化合物发生相互作用(见表3),分析得出,网络模型图中存在同一个分子作用在不同靶蛋白及不同分子作用在相同靶蛋白上的现象,以上数据符合药物多成分、多靶点相互作用的相关特征。

### 2.3 肉豆蔻蛋白-蛋白相互作用网络构建与分析

图2中各个节点代表蛋白,边代表蛋白之间的关联,其中互动图中共涉及了17个节点,96条边。其中度值越大,节点越大,证明该蛋白的占比越大,再计算节点的拓扑性质,寻找肉豆蔻治疗缺血性心脏病的关键靶点,在蛋白-蛋白相互作用网络中筛选出的度值大于平均度值的主要节点,列出肉豆蔻治疗缺血性心脏病潜在作用靶点基本信息



椭圆形节点表示肉豆蔻活性成分(红色表示度值(degree)≥17,黄色表示16≥degree≥15,绿色13≥degree≥12,紫色10≥degree>9,蓝色9≥degree>8),菱形节点表示作用靶点(蓝色8≥degree≥3,粉色2≥degree≥1)。RDK:肉豆蔻

图1 活性成分-预测靶点:相互作用网络图

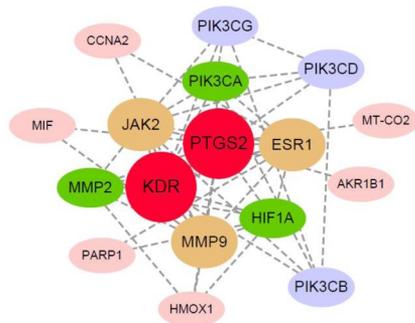
表及其拓扑参数(见表4),蛋白-蛋白相互作用网络图(见图2)。

表3 “活性成分-预测靶点”网络的关键靶点及拓扑参数

蛋白ID	靶蛋白	靶基因	degree	中心性	拓扑系数
O60674	Tyrosine-protein kinase JAK2	JAK2	8	0.117	0.262
P03372	Estrogen receptor	ESR1	6	0.081	0.290
P20248	Cyclin-A2	CCNA2	6	0.071	0.317
P09874	Poly [ADP-ribose] polymerase 1	PARP1	6	0.063	0.293
P35354	Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	5	0.076	0.268
P29275	Adenosine receptor A2b	ADORA2B	5	0.028	0.387
P48736	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma isoform	PIK3CG	5	0.054	0.337
P42336	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform	PIK3CA	5	0.036	0.382
Q16665	Hypoxia-inducible factor 1-alpha	HIF1A	4	0.013	0.462
P09601	Heme oxygenase 1	HMOX1	4	0.012	0.490
P15121	Aldo-keto reductase family 1 member B1	AKR1B1	4	0.035	0.394
P35968	Vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	3	0.021	0.419
P42338	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta isoform	PIK3CB	3	0.009	0.449
P14780	Matrix metalloproteinase-9	MMP9	3	0.015	0.448
P00403	Cytochrome c oxidase subunit 2	MT-CO2	3	0.002	0.685
O00329	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta isoform	PIK3CD	3	0.006	0.561
P14174	Macrophage migration inhibitory factor	MIF	3	0.021	0.424
P08253	72 kDa type IV collagenase	MMP2	3	0.013	0.440

表4 肉豆蔻治疗缺血性心脏病潜在作用靶点基本信息及其拓扑参数

Uniprot ID	靶点名称	基因名称	degree	中心性	拓扑系数
P35354	Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	11	0.327	0.416
P35968	Vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	10	0.136	0.463
P14780	Matrix metalloproteinase-9	MMP9	9	0.11	0.434
P03372	Estrogen receptor	ESR1	9	0.134	0.444
O60674	Tyrosine-protein kinase JAK2	JAK2	9	0.098	0.472
P08253	72 kDa type IV collagenase	MMP2	7	0.014	0.527
Q16665	Hypoxia-inducible factor 1-alpha	HIF1A	7	0.051	0.464
P42336	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform	PIK3CA	7	0.052	0.482
P48736	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma isoform	PIK3CG	5	0	0.72
O00329	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta isoform	PIK3CD	5	0	0.72
P42338	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta isoform	PIK3CB	5	0	0.72



椭圆形节点表示蛋白(红色表示度值(degree)>10,棕色表示 10≥degree≥9,绿色表示 8≥degree≥7,紫色表示度值 6≥degree≥5,粉色表示度值 4≥degree≥1)

图2 缺血性心脏病靶点相互作用图

### 2.4 基因功能与通路分析

对上述分析得到的10个重要靶点,再进行GO分析和KEGG分析。设定阈值  $P < 0.05$ ,选取靠前的10条生物过程或通路,结果表明,富集到37条生物过程或通路,再绘制图谱。(见图3-图6)。

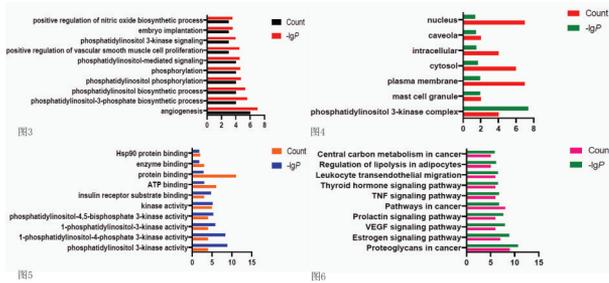


图3 肉豆蔻活性成分治疗缺血性心脏病的BP富集分析

图4 肉豆蔻活性成分治疗缺血性心脏病的CC富集分析

图5 肉豆蔻活性成分治疗缺血性心脏病的MF富集分析

图6 肉豆蔻活性成分治疗缺血性心脏病的KEGG通路

图3展示了肉豆蔻活性成分治疗缺血性心脏病的BP富集分析结果,这些靶点主要涉及血管平滑肌细胞增殖正调控(positive regulation of vascular smooth muscle cell proliferation),磷脂酰肌醇3-激酶信号转导(phosphatidylinositol 3-kinase signaling)血管新生(angiogenesis)等生物过程。

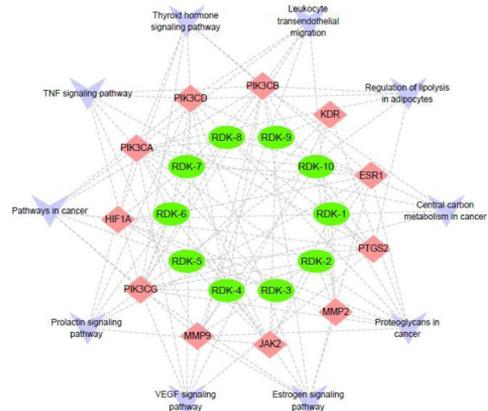
图4展示了肉豆蔻活性成分治疗缺血性心脏病的CC富集分析结果,靶点主要涉及磷脂酰肌醇3-激酶复合物(phosphatidylinositol 3-kinase complex)、膜内陷(Caveola)、细胞溶质(cytosol)等。

图5展示了肉豆蔻活性成分治疗缺血性心脏病的MF富集分析结果,靶点主要涉及酶结合(enzyme binding)、磷脂酰肌醇3-激酶活性(phosphatidylinositol 3-kinase activity)、蛋白结合(protein binding)、1-磷脂酰肌醇-4-磷酸3-激酶活性(1-phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase activity)、三磷酸腺苷结合(ATP binding)、胰岛素受体底物结合(insulin receptor substrate binding)等。

图6展示了肉豆蔻活性成分治疗缺血性心脏病的KEGG富集分析结果,靶点主要涉及癌症通路(9个靶点)、雌激素信号通路(7个靶点)、炎症信号通路(6个靶点)、催乳素信号通路(6个靶点)、甲状腺激素信号通路(6个靶点)等信号通路,说明肉豆蔻治疗缺血性心脏病的作用靶点分布在不同的代谢通路。

### 2.5 肉豆蔻“活性成分-靶点-通路”网络构建

对富集分析得到的排名前10位的通路所对应的肉豆蔻治疗缺血性心脏病的靶点及成分,构建肉豆蔻“成分-靶点-信号通路”网络模型图(见图7)。



绿色圆形表示活性成分;粉色菱形表示潜在靶点;紫色箭头表示通路;边表示三者之间的相互作用

图7 肉豆蔻治疗缺血性心脏病活性成分-靶点-信号通路网络

肉豆蔻网络模型图由31个节点和169条边构成。分析结果表明,前列腺素内过氧化物合酶2 (PTGS2)、血管内皮生长因子受体(KDR)、MMP9、ESR1、JAK2等5个靶点排列顺序靠前,证明其是网络模型中的关键节点,推测它们可能是肉豆蔻治疗缺血性心脏病的核心作用靶点。

### 3 讨论

近年来,肉豆蔻在心血管方面的研究较多,其主要用于抗心律失常、心肌缺血等方面<sup>[4]</sup>。伊乐等<sup>[3]</sup>研究得出肉豆蔻水提液对于氯化钙诱发的心律失常有明显的拮抗作用,明显降低氯化钙诱发大鼠室颤的发生率、心律失常持续时间以及降低大鼠的病死亡率。这也验证了传统蒙药验方中将肉豆蔻入药治疗缺血性心脏病具有较好的药效。

本文采用网络药理学的方法,通过TCMSP检索到肉豆蔻化合物共58个,其中多数为萜类、酚类、木脂素类等成分,结合口服生物利用度( $OB \geq 30\%$ )和类药性( $DL \geq 0.18$ )对所收集到的化合物进行筛选,得到10个活性化合物和11个缺血性心脏病关键靶点。网络分析结果表明,蒙药肉豆蔻治疗缺血性心脏病主要靶点为PTGS2、KDR、MMP9、ESR1、JAK2等。本研究还对蒙药肉豆蔻治疗缺血性心脏病相关靶点蛋白在GO功能和KEGG通路中的作用进行了富集分析,GO功能富集分析结果提示肉豆蔻作

用的靶点参与了磷脂酰肌醇3-激酶信号转导、血管新生、一氧化氮生物合成过程正调控等。KEGG富集分析显示大多数基因富集到了与心血管疾病相关的癌症通路、催乳素信号通路、雌激素信号通路等几条信号通路。张振晓等<sup>[5]</sup>研究表明,生长因子受体、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、ATP敏感性钾通道、TNF- $\alpha$ 等信号通路已被认为是缺血性心脏病的潜在治疗靶点。

PTGS2称为前列腺素过氧化物合成酶-2,它是花生四烯酸合成前列腺素类物质(PGs)的关键性限速酶<sup>[6]</sup>。王单单等<sup>[7]</sup>研究发现,该靶点参与血压调节以及凝血平衡等多种生理病理过程。其在靶点-疾病网络中度值较高,涉及的疾病有心血管疾病、肿瘤、精神性疾病、炎症性疾病等,因此,PTGS2对于进一步研究缺血性心脏病有重要作用。

KDR作为VEGF的主要受体,与VEGF结合形成多种信号级联,调节包括内皮细胞增殖、迁移、存活和血管通透性的改变等<sup>[8]</sup>。VEGF是维持血管稳态的重要调控因子。何梦颖等<sup>[9]</sup>发现miR-320a通过靶向VEGF信号通路,调控血管的稳态,进而介导了阿霉素的心脏损伤。魏述永等<sup>[10]</sup>研究发现通过激活血管内皮生长因子(VEGF),在心肌梗死大鼠模型中可诱导心肌细胞血管生成。

MMP-9也称基质金属蛋白酶-9,该蛋白酶属于基质金属蛋白酶家族,与血管的形成有密切联系<sup>[11]</sup>。杨艳等<sup>[12]</sup>研究发现,降低MMP-9水平,可以促进冠脉血管黏膜细胞功能的恢复,同时可以提升脂代谢水平,从而降低发生缺血性心脏病的概率。

ESR1又称雌激素受体 $\alpha$ 。ESR1和ESR2是雌激素受体,两种因子属于不同的基因产物,有很大的差别。研究表明,雌激素的两种亚型对女性心血管系统有保护作用。因此,ESR1对于缺血性心脏病有着非常重要的作用<sup>[13]</sup>。

JAK2是指Janus激酶,在红细胞生成、免疫细胞活化中起重要作用,其与血清血小板衍生因子、表皮生长因子等细胞的增殖、分化和凋亡息息相关<sup>[14]</sup>。有研究表明,在冠心病等缺血性灌注的心肌损伤过程,JAK2主要有保护心肌损伤的作用<sup>[15]</sup>。另有研究证明,催乳素受体(PRLR)的mRNA存在于小鼠的心脏中,实验通过升高催乳素水平短暂激活JAK2。激活的JAK信号通路瞬时增加了催乳素的表达,从而达到催乳素保护缺氧心肌细胞的作用<sup>[16]</sup>。

本研究运用网络药理学的方法,初步研究了蒙药肉豆蔻治疗缺血性心脏病的作用靶点及作用机

制,阐释了蒙药肉豆蔻多成分多靶点协同治疗缺血性心脏病的作用机制。肉豆蔻是蒙药肉豆蔻五味中的君药,对于治疗缺血性心脏病有着重要作用。本研究为进一步探索蒙药肉豆蔻五味的药效物质基础及治疗缺血性心脏病的作用机制提供了理论依据。

#### 参考文献

- [1]王乐纯,陆景坤.广枣肉豆蔻药对关于心血管病的药理活性研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(A1):54-56
- [2]Ghorbanian D, Ghasemi KM, Hashemian M, et al. Myristica fragrans houtt extract attenuates neuronal loss and glial activation in pentylenetetrazol-induced kindling model[J]. Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR, 2019, 18(2):44-53
- [3]伊乐,马月宏,莎茹拉,等.蒙药肉豆蔻对大鼠心律失常的作用及机制研究[J].中国民族医药杂志,2010,16(11):48-50
- [4]王欣,张谦,王跃武,等.蒙药药对广枣-肉豆蔻对Wistar大鼠心肌细胞氧化损伤的保护作用[J].中医药导报,2020,26(13):72-76
- [5]张振晓.远端缺血后处理通过上调乙醛脱氢酶2减轻心肌缺血再灌注损伤[D].济南:山东大学,2018
- [6]田亚汀,张玉平,田小菲,等.环氧化酶在肠道运动功能障碍中的作用[J].中国老年学杂志,2015,35(4):1124-1127
- [7]王单单,郭丽娜,裴媛,等.基于网络药理学的半枝莲-白花蛇舌草药对作用机制分析[J].药物评价研究,2020,43(2):206-212
- [8]古联,陈卓,李敏华,等. KDR基因rs2305948、rs2239702多态性与缺血性中风、冠心病痰瘀证凝血功能的关联性研究[J].北京中医药大学学报,2019,42(4):345-352
- [9]何梦颖,殷中伟,赵艳茹,等. MiR-320a通过靶向抑制VEGF信号通路介导阿霉素心脏损伤[J].中国分子心脏病学杂志,2018,18(5):2594-2599
- [10]魏述永.葛根素心血管保护作用及其机制研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(12):2278-2284
- [11]雷晓敏,曹蕊.替罗非班对冠心病PCI术患者血管内皮功能及MMP-9的影响[J].海南医学,2019,30(22):2872-2875
- [12]杨艳,朱波,乔克,等.瓜蒌薤白桂枝汤对老年冠心病患者脂代谢及血浆血红素加氧酶1和基质金属蛋白酶9水平的影响[J].世界中医药,2019,14(10):2732-2736
- [13]翁熹君.雌激素受体 $\alpha$ 基因多态性与心脑血管疾病关系的Meta分析[D].长春:吉林大学,2010
- [14]林序.白介素17对慢性心衰大鼠心肌JAK2水平的影响[D].泰山医学院,2012
- [15]周金英. JAK2、STAT3基因多态性与缺血性脑卒中、冠心病痰瘀证的遗传关联研究[D].南宁:广西中医药大学,2018
- [16]Dennis JYH, Chih YH, Peiying P, et al. Prolactin protects cardiomyocytes against intermittent hypoxia-induced cell damage by the modulation of signaling pathways related to cardiac hypertrophy and proliferation[J]. International Journal of Cardiology, 2015, 181