

基于数据挖掘及网络药理学技术研究中医药治疗 风湿性心脏病用药规律及作用机制

罗芳玲¹, 卢虹谕¹, 张溪娟¹, 毛丽¹, 谢咏雪¹, 贺青军^{1,2}

1. 广州中医药大学第八临床医学院, 广东 佛山 528000; 2. 佛山市中医院, 广东 佛山 528000

[摘要] **目的:** 运用数据挖掘及网络药理学技术探究中医药治疗风湿性心脏病(RHD)的用药规律及作用机制。**方法:** 收集中国知网、万方、维普及中国生物医学文献服务系统数据库中治疗RHD的相关文献, 构建处方数据库; 应用R语言进行药物频次、性味归经统计及关联规则分析, 获取核心药物组合。应用中药系统药理学数据库(TCMSP)、Swiss Target Prediction平台获取核心药物活性成分及作用靶点, 利用GeneCards、OMIM、DisGeNET网站获得RHD相关靶点; 利用String平台和Cytoscape 3.10.0软件分析并构建蛋白质互作(PPI)网络、进行拓扑分析并筛选核心靶点; 利用David平台对核心靶点进行基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析; 运用分子对接技术验证关键活性成分与核心靶点。**结果:** 筛选出99首处方, 涉及189味中药, 药物主要为温性, 甘味, 归肺、脾、心经。关联规则分析得出茯苓-桂枝-白术-附子-丹参为核心药物组合。网络药理学分析共筛选得到核心药物组合的有效活性成分77个, 潜在靶点846个与获得的2 025个RHD相关靶点取交集, 获得237个交集靶点。经PPI网络拓扑分析获得TNF、AKT1等47个核心靶点。GO富集分析得到1 050个条目, KEGG富集分析得到170条信号通路。分子对接结果显示关键活性成分与关键核心靶点对接良好。**结论:** 中医药治疗RHD的组方用药多以健脾益气、温阳利水、活血祛瘀为主, 核心药组为茯苓-桂枝-白术-附子-丹参, 可通过去氧穿心莲内酯、丹参醇A、木犀草素等关键活性成分作用于TNF、AKT1、EGFR、MMP9、STAT3等靶点, 调节动脉粥样硬化、TNF信号通路等发挥抑制氧化应激、抑制炎症反应、保护心肌细胞的作用。

[关键词] 风湿性心脏病; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; R语言; 中医药; 用药规律; 作用机制

[中图分类号] R285.5; R259 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 15-0018-09

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.15.004

Exploration of Medication Rules of Chinese Medicine in the Treatment of Rheumatic Heart Disease Based on Data Mining and Network Pharmacology Techniques and Its Mechanisms of Action

LUO Fangling¹, LU Hongyu¹, ZHANG Xijuan¹, MAO Li¹, XIE Yongxue¹, HE Qingjun^{1,2}

1. The Eighth Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan Guangdong 528000, China; 2. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan Guangdong 528000, China

Abstract: **Objective:** To investigate the herbal medication rules and therapeutic mechanisms of Chinese medicine in the treatment of rheumatic heart disease (RHD) using data mining and network pharmacology techniques. **Methods:** Literature on RHD treatment was retrieved from databases including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform, China Science and Technology Journal Database (VIP), and China Biology Medicine disc (CBMdisc) to establish a prescription database. R language was

[收稿日期] 2025-03-01

[修回日期] 2025-07-22

[作者简介] 罗芳玲 (2000-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 1843087403@qq.com。

[通信作者] 贺青军 (1974-), 男, 主任医师, E-mail: heqingjun4521@126.com。

employed to analyze Chinese herbal medicine using frequency, nature, flavor, channel entry, and association rules to identify core herbal combinations. Active components and targets of core Chinese herbal medicines were obtained from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and Swiss Target Prediction platforms. RHD-related targets were collected from The Human Gene Database (GeneCards), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), and DisGeNET. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed and analyzed using STRING and Cytoscape 3.10.0, followed by topological analysis to screen core targets. Functional enrichment analysis of Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways was performed using DAVID. Molecular docking was conducted to validate interactions between key active components and core targets. **Results:** A total of 99 prescriptions involving 189 Chinese herbal medicines were included. The Chinese herbal medicines are predominantly warm in property, sweet in flavor, and attributed to the lung, spleen, and heart meridians. Association rules revealed a core herbal combination: *Poria-Cinnamomi Ramulus-Atractylodis Macrocephalae Rhizoma-Aconiti Lateralis Radix Praeparata -Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*. Network pharmacology identified 77 active components and 846 potential targets from the core herbal combination. Venn analysis revealed 237 overlapping targets between the 846 potential targets and 2 025 RHD-associated targets. Topological analysis of the PPI network highlighted 47 core targets, such as tumor necrosis factor (TNF), AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1), etc. GO enrichment yielded 1 050 terms, and KEGG analysis revealed 170 signaling pathways. Molecular docking confirmed strong binding between key components and core targets. **Conclusion:** Chinese medicine in the treatment of RHD primarily follows the principles of invigorating the spleen and replenishing qi, warming yang to promote diuresis, as well as activating blood circulation to eliminate stasis. The core herbal combination of *Poria-Cinnamomi Ramulus-Atractylodis Macrocephalae Rhizoma-Aconiti Lateralis Radix Praeparata -Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* exerts therapeutic effects of inhibiting oxidative stress, suppressing inflammation responses, and protecting cardiomyocytes by regulating atherosclerosis and TNF signaling pathways. The regulating effects are achieved through the action of key active components such as Deoxyandrographolide, Danshenol A, and Luteolin on targets including TNF, AKT1, epidermal growth factor receptor (EGFR), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3).

Keywords: Rheumatic heart disease; Data mining; Network pharmacology; Molecular docking; R language; Chinese medicine; Medication rules; Mechanisms of action

风湿性心脏病(RHD)是由A组 β -溶血性链球菌(GAS)感染后诱发风湿热(RF),累及心脏瓣膜所致的一类慢性自身免疫性疾病。其临床早期以心悸、气短、乏力为主要表现,随着病程进展可发展为瓣膜狭窄或关闭不全,最终导致心力衰竭甚至死亡。流行病学调查显示,RHD仍是我国重大公共卫生问题之一,2023年《中国心血管健康与疾病报告》估算我国现存RHD患者约250万例,且农村地区及经济欠发达区域疾病负担尤为突出^[1]。现代医学对RHD的治疗以抗生素预防感染、抗心衰药物及瓣膜修复/置换手术为主,虽可有效延缓病程,但存在疾病复

发率高、部分患者对抗生素耐药等问题^[2]。RHD归属于中医学中心痹、怔忡等范畴。病机为正气亏虚,外感风湿热毒邪,内舍于心,致心脉痹阻,病理因素以瘀血、水饮为主,形成本虚标实之证。临床治疗遵循分期论治原则,早期以健脾益气、祛风除湿为主,中期注重益气养阴、活血利水,晚期则温阳活血、利水消肿。研究证实,中药复方可通过多靶点干预减轻瓣膜纤维化、改善心功能^[3-4]。本研究基于数据挖掘技术系统分析RHD治疗方药,筛选高频药物及核心配伍组合,结合网络药理学方法分析核心药物组合的“成分-靶点-通路”调控网络,研究

中医药治疗RHD的作用机制。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索中国知网、万方、维普及中国生物医学文献服务系统数据库自建库至2024年10月31日期间关于中医药治疗RHD的中文文献。检索词为“风湿性心脏病”“风心病”“心痹”“中医”“中药”，检索项为“主题”，其余默认。

1.2 纳入标准 采用中医药治疗或中西医结合治疗RHD的随机对照研究、名医经验、临床疗效观察等文献；中药治疗或中西医结合治疗疗效确切；有完整的方药记载。

1.3 排除标准 综述、动物实验类文献；仅有方剂名称，无具体方药；重复发表、多篇文献涉及方药相同者仅选取并纳入其中1篇；以中医治法为主要内容的文献；药物随证加减，不纳入统计范围。

1.4 中药规范化处理 参考《中药学》^[5]及《中华人民共和国药典》^[6]对方中中药名称进行规范化处理，如：生晒参统一为人参；云苓统一为茯苓；薏仁统一为薏苡仁；清半夏、姜半夏、半夏、法半夏、制半夏统一规范为半夏等。根据《中华药理学》^[7]及《中华本草》^[8]将药物的性味归经录入到数据库中。高频药物的功效分类参考《中药学》^[5]，如：将半夏归为祛痰药。

1.5 数据分析 将筛选后的处方规范化后录入Excel 2021并建立数据库，使用R Studio软件进行数据分析，基于Apriori算法，运用arules、dplyr、ggplot等函数对数据库中的中药进行频次、性味、归经统计及关联规则分析。

1.6 网络药理学分析

1.6.1 核心药物组合活性成分及靶点筛选 通过数据挖掘获得治疗RHD的核心药物组合，利用中药系统药理学数据库(TCMSP)平台检索出主要活性成分，通过Swiss ADME网站进行筛选，利用Swiss Target Prediction网站获取预测靶点，最后运用Uniprot网站进行靶点蛋白名称转换。

1.6.2 RHD相关靶点检索及韦恩图绘制 在GeneCards、OMIM、DisGeNET数据库，以“Rheumatic heart disease”为关键词，检索RHD相关靶点。利用微生信平台获取核心药物活性成分与RHD的交集靶点，绘制韦恩图。

1.6.3 蛋白质互作(PPI)网络构建 利用String12.0

网站，获取交集靶点的PPI网络。导入Cytoscape3.10.0软件，筛选核心靶点，构建PPI网络图。

1.6.4 药物-成分-靶点-疾病网络图构建 利用Cytoscape3.10.0软件构建药物-成分-靶点-疾病网络图。

1.6.5 基因本体功能(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析 利用DAVID平台对交集靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析，设定 $P < 0.05$ ，筛选GO和KEGG注释结果，最后利用微生信平台进行可视化分析。

1.6.6 分子对接 将PPI网络中degree值排名前5位的核心靶点与关键活性成分分别进行分子对接，验证成分-靶点间结合的可能性。在TCMSP数据库中获取核心药物活性成分的mol2结构，并在PDB数据库中获取核心靶点的3D结构。运用AutoDock Tools 1.5.7软件对核心靶点的3D结构进行处理，运用AutoDock vina对处理好的活性成分与靶点进行对接与能量计算，能量越低，说明成分与靶点间对接的效果越好，对接后运用PyMOL软件将结果可视化。

2 结果

2.1 文献检索基本情况 共纳入文献62篇，涉及处方99首，包含中药189味。

2.2 用药频次统计 见图1。189味中药总计出现1 123次，使用频次 ≥ 20 次的中药有15味。

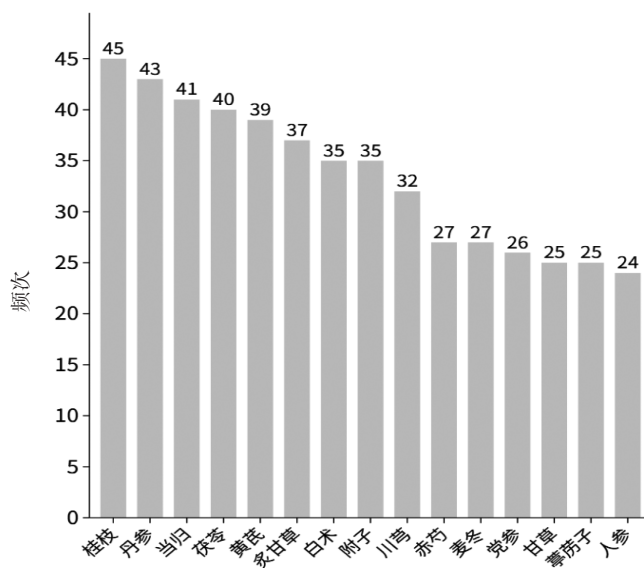


图1 用药频次统计(频次 ≥ 20 次)

2.3 药物性味归经、功效统计 见图2。药性主要以温、平、寒为主，药味主要以甘、苦、辛主，归

经主要归肺、脾、心经。药物功效则以补虚药、活血化瘀药、利水渗湿药为主，见图3。

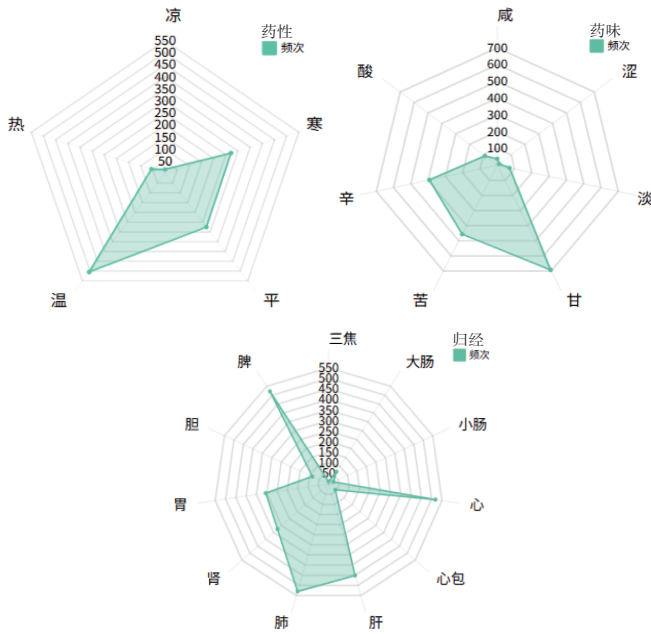


图2 药物性味归经统计

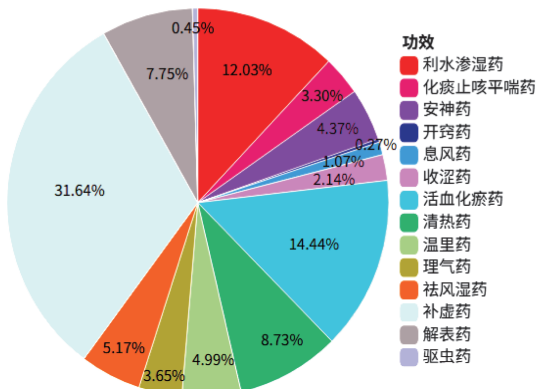


图3 药物功效统计

2.4 药物关联规则分析 运用R语言中arules包的apriori函数，对189味中药进行关联规则分析，设置最小支持度为0.1、最小置信度为0.7，共获得52个核心药物组合，按支持度的高低进行排序，分别统计2、3、4味药物组合支持度排名前10的关联规则。见表1~3，白术-茯苓支持度最高，茯苓-桂枝-白术提升度均较高，丹参-茯苓-桂枝-白术的提升度最高，丹参-茯苓-附子(桂枝)-白术的置信度最高，结合图4支持度排名前10的关联规则，发现茯苓-白术-桂枝-附子-丹参关联强度较高，确定为核心处方。

表1 2味药关联规则分析

药对	支持度	置信度	提升度	药对	支持度	置信度	提升度
白术→茯苓	0.25	0.71	1.77	桃仁→丹参	0.11	0.73	1.69
川芎→当归	0.23	0.72	1.74	白芍→白术	0.11	0.73	2.07
红花→丹参	0.14	0.82	1.90	白芍→茯苓	0.11	0.73	1.82
红花→当归	0.13	0.76	1.85	地黄→当归	0.10	0.71	1.72
桃仁→当归	0.11	0.73	1.77	生姜→桂枝	0.10	0.77	1.69

表2 3味药关联规则分析

药组	支持度	置信度	提升度	药组	支持度	置信度	提升度
茯苓, 桂枝→白术	0.17	0.81	2.29	茯苓, 附子→白术	0.14	0.78	2.20
白术, 桂枝→茯苓	0.17	0.74	1.83	茯苓, 附子→桂枝	0.14	0.78	1.71
附子, 桂枝→白术	0.16	0.76	2.16	白术, 丹参→桂枝	0.13	0.81	1.79
白术, 附子→桂枝	0.16	0.84	1.85	白术, 丹参→茯苓	0.13	0.81	2.01
白术, 附子→茯苓	0.14	0.74	1.82	白术, 黄芪→桂枝	0.13	0.76	1.68

表3 4味药物关联规则分析

药组	支持度	置信度	提升度
白术, 茯苓, 附子→桂枝	0.12	0.86	1.89
茯苓, 附子, 桂枝→白术	0.12	0.86	2.42
白术, 附子, 桂枝→茯苓	0.12	0.75	1.86
白术, 茯苓, 桂枝→附子	0.12	0.71	2.00
丹参, 茯苓, 附子→白术	0.10	1.00	1.83
丹参, 茯苓, 桂枝→白术	0.10	1.00	2.83
白术, 丹参, 附子→茯苓	0.10	0.91	2.25
白术, 丹参, 茯苓→桂枝	0.10	0.76	1.69
白术, 丹参, 桂枝→茯苓	0.10	0.76	1.90
白术, 附子, 桂枝→茯苓	0.10	0.76	1.86

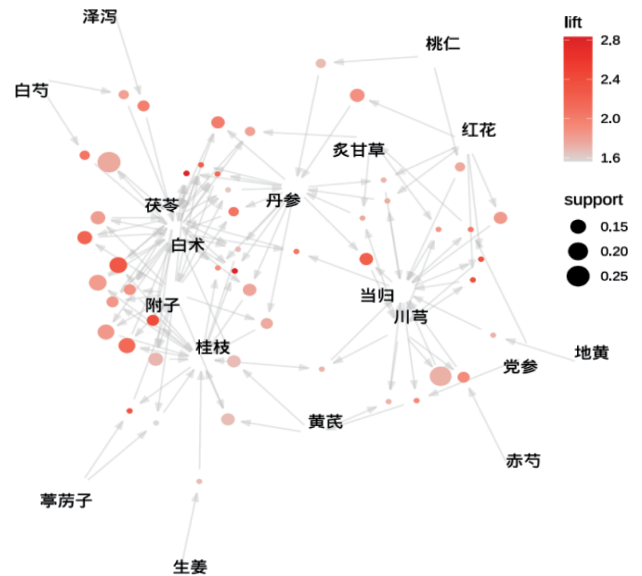


图4 治疗RHD中药关联规则

2.5 网络药理学结果

2.5.1 核心药物成分及靶点 TCMSP平台检索得到有效活性成分茯苓15个、桂枝7个、白术7个、附子21个、丹参65个。导入SwissADME,以胃肠吸收(GI absorption)High,Druglikeness含有≥3个Yes为二次筛选标准得到茯苓2个、桂枝4个、白术5个、附子10个、丹参56个有效成分,见表4。使用

Pubchem数据库获得77个已知化学成分的Canonical SMILES和2D Structure结构,分别导入Swiss Target Prediction网站获取预测靶点,按照probability≥0筛选,共发现丹参2437个、白术500个、桂枝21个、茯苓178个、附子678个有效靶点,去除重复靶点后共获得846个有效靶点,运用Uniprot数据库将靶点蛋白转换为标准基因名,得到药物靶点基因集。

表4 核心药物部分活性成分表

药物	Mol ID	Molecule Name	OB(%)	DL	药物	Mol ID	Molecule Name	OB(%)	DL
丹参	MOL001601	1,2,5,6-tetrahydrotanshinone	38.74	0.35	茯苓	MOL000279	酒酵母甾醇	37.96	0.77
丹参	MOL001942	异前胡醚	45.46	0.22	桂枝	MOL001736	(-)-紫杉醇	60.50	0.27
丹参	MOL002222	柳杉酚	36.11	0.27	桂枝	MOL000492	(+)-儿茶素	54.82	0.24
丹参	MOL002651	脱氢丹参酮II A	43.76	0.40	桂枝	MOL000073	表儿茶素	48.95	0.24
丹参	MOL000006	木犀草素	36.16	0.24	桂枝	MOL004576	紫杉叶素	57.84	0.27
丹参	MOL007082	丹参醇A	56.96	0.52	附子	MOL002421	情碱	84.07	0.24
白术	MOL000020	12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol	62.39	0.22	附子	MOL002388	Delphin_qt	57.76	0.27
白术	MOL000021	14-acetyl-12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol	60.31	0.30	附子	MOL002392	1-甲基苯乙妥因	46.69	0.36
白术	MOL000022	14-acetyl-12-senecioid-2E,8Z,10E-atractylentriol	63.37	0.29	附子	MOL002395	去氧穿心莲内酯	56.30	0.31
白术	MOL000049	3β-acetoxyatractylone	54.06	0.21	附子	MOL002397	多根乌头碱	51.73	0.73
白术	MOL000072	8β-乙氧基丙烯酰胺III	35.95	0.21					

2.5.2 药物-疾病靶点韦恩图 在GeneCards数据库中检索时设置Relevance Score≥1.0,最后共获得2025个RHD相关靶点。将核心药物组合的有效靶点与RHD相关靶点导入微生信平台分析后,获得237个交集靶点,见图5。

2.5.3 PPI网络及核心靶点 药物-疾病交集靶点PPI网络图见图6。将其导入Cytoscape3.10.0中进行可视化,共涉及235个节点和6700条边,利用插件Centiscape2.2设置参数,根据节点的自由度值、介度

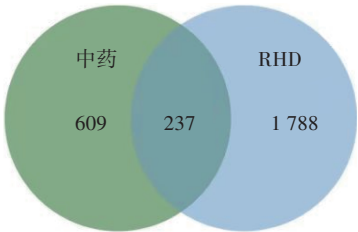


图5 核心药物活性成分-RHD交集靶点韦恩图

中心性、紧密度中心性,逐步筛选出核心药物组合活性成分治疗RHD的核心靶点47个,见图7。其中

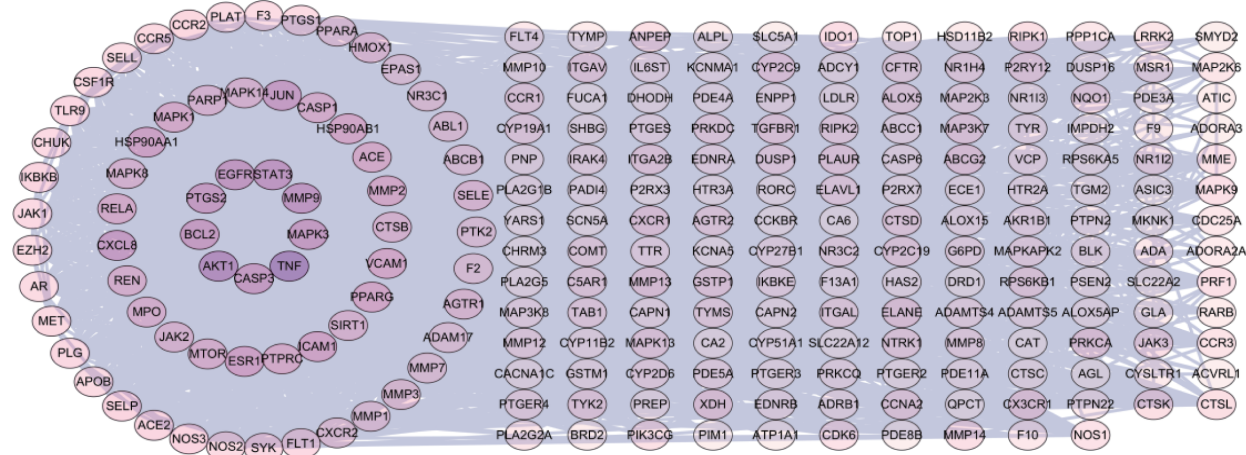


图6 交集靶点PPI网络图

应答、对异种刺激的反应、脂多糖反应等；MF 主要涉及内肽酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白激酶活性、三磷酸腺苷(ATP)结合等；CC 分析主要涉及质膜、质膜外侧、细胞表面、膜筏等。KEGG 分析共得到 170 条信号通路，选取 $-\log_{10}(P)$ 值排名前 25 的条目作气泡图，见图 10，主要涉及脂质和动脉粥样硬化、癌症通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化、TNF 信号通路、白细胞介素-17(IL-17)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路等。

2.5.6 分子对接验证 见表5、图11。将核心靶点TNF、AKT1、STAT3、MMP9、EGFR与关键活性成分丹参醇A、去氧穿心莲内酯、木犀草素分别进行分子对接，对接结合能均 < -5 kcal/mol，说明关键活性成分与核心靶点之间的结合构象稳定。

3.1 用药规律

RHD可归属于中医学心痹、喘证、心悸、水肿等范畴。《黄帝内经》言：“脉痹不已，复感于邪，内舍于心。”心痹的基本病机为正虚邪实，饮食内伤、外感六淫或情志不遂等损伤脾胃，导致气血津液失调，化生痰浊、水饮、瘀血等病理产物，风湿热之邪乘虚侵袭，内外相引，裹邪发病，则致血行不畅，心脉痹阻，心失所养，发为心痹^[8]。顾仁樾教授提出心痹初期多为风寒湿热毒侵入体内，留滞于关节，内舍于心；中期可见心脉痹阻，血运不畅，不通则痛；后期阴损及阳，痰瘀水相互交结，则出现阴阳两虚，虚阳欲脱之证^[9]。在心痹的发展过程中，瘀血贯穿始终。

2.5.4 药物-成分-靶点-疾病网络图 利用Cytoscape 3.10.0软件对获取的核心药物、活性成分及交集靶点构建药物-成分-靶点-疾病网络图, 见图8。

2.5.5 GO和KEGG富集分析 GO分析总共富集到1 050个条目, 包括762项生物过程(BP), 206项分子功能(MF), 82项细胞组分(CC), 选取 $-\log_{10}(P)$ 排名前10的条目作柱状图, 见图9。BP主要涉及炎症



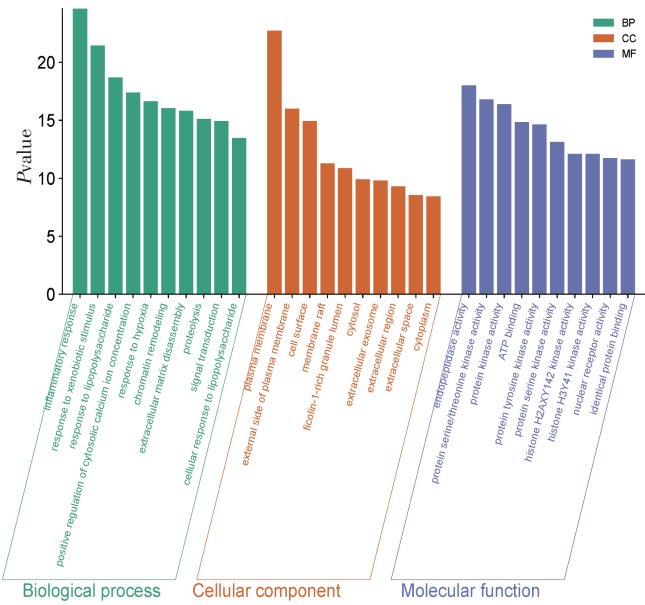


图9 GO富集条形图

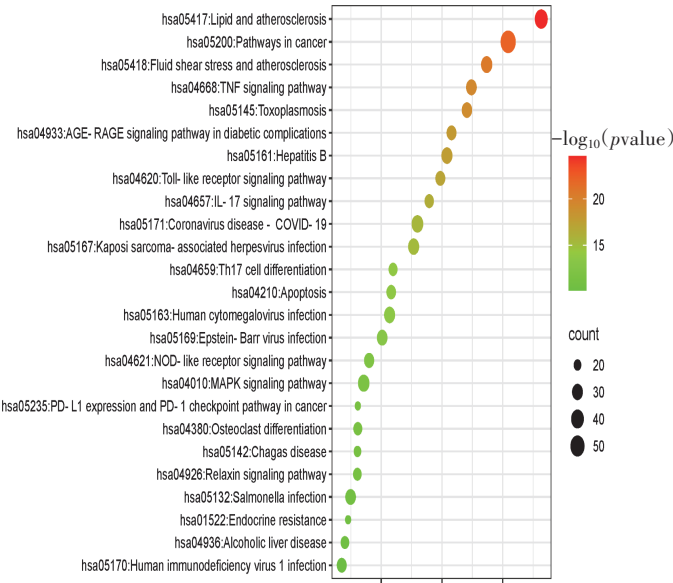


图10 KEGG气泡图

表5 关键活性成分与核心靶点结合能

配体/受体	结合能(kcal/mol)				
	TNF	AKT1	STAT3	MMP9	EGFR
去氧穿心莲内酯	-6.2	-6.9	-7.1	-7.0	-7.3
丹参醇 A	-6.5	-9.1	-7.1	-7.7	-8.1
木犀草素	-6.6	-8.2	-6.9	-7.9	-8.3

次≥20次的高频中药共15味，分别是桂枝、丹参、当归、茯苓、黄芪等，以益气活血，温阳利水为主。189味中药药性以温、平、寒为主，可见用药寒温并

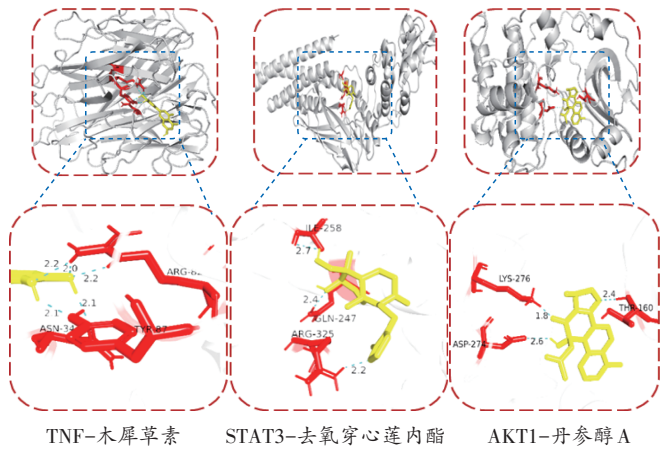


图11 关键活性成分与核心靶点分子对接图

用，“以平为期”，治病以调整阴阳、达到机体平衡为目的。药味以甘、苦、辛为主，甘以补虚，《神农本草经》言“甘味补益，主养命以应天”，黄芪、茯苓等甘味药补益心脾之气，健脾养心以扶正，化解“久痹伤正，心气亏虚”之病本。苦以泻实，张元素《医学启源》谓“苦能燥湿坚阴，泻下焦之火”，丹参、白术之苦味泻浊化痰，针对心痹“湿毒内蕴，瘀阻心络”之标实，共达“痰瘀同治”之效。《素问·痹论》言“心痹者，脉不通”，辛味能散能行，桂枝、附子辛温通阳，正如王清任《医林改错》强调“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀”，辛温之品助气行血，破脉中沉痾，达散瘀活血之效。甘、苦、辛三味暗合心痹“本虚标实，痰瘀互结”之病机演变规律，正对应心痹之病以虚为先，以实为中，以瘀为主的辨证特点。归经以脾、肺、心经最多，“脾主裹血，温五脏”，入脾经健脾理气，祛邪养心，则脾胃得健，气血生化有源，入肺经宣肺利水减轻心脉负荷，入心经修复“邪痹心络”之损，诸药协同，健脾复运化、理肺调气机、养心通血脉。使用频次最高的前5味中药为桂枝、丹参、当归、茯苓、黄芪，选择支持度与置信度较高的茯苓-桂枝-白术-附子-丹参作为核心药物组合。方中茯苓白术健脾益气，燥湿利水，桂枝附子上通心阳，中温脾阳，下补肾阳，桂枝归心、肺、膀胱经，兼达发汗解肌之效，与附子共祛内外之邪。有研究表明茯苓中的甘草苷可抑制氧化应激、保护心肌细胞^[10]；白术内酯Ⅲ可抑制内质网应激、减轻心肌细胞凋亡^[11]，茯苓酸可通过磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/AKT信号通路抑制氧化应激，进而调节细

胞外基质的代谢平衡减轻胶原沉积,从而干预心肌纤维化进程,抑制心肌重构^[12]。同时,桂枝挥发油桂皮醛可通过抑制TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6)表达减轻瓣膜炎症^[13]。研究表明桂皮醛可调控转化生长因子- β (TGF- β)/smad信号通路抑制内皮向间质转化发挥抗心肌纤维化作用,并通过抑制Nod样受体pyrin结构域3(NLRP3)炎症小体活化来保护大鼠免受心脏炎症和纤维化^[14]。丹参化瘀通络,祛除脉中瘀毒,丹参活性成分具有抗动脉粥样硬化、改善心肌重构、抗心肌缺血、抗心律失常的心血管保护作用^[15],强心、抗心律失常作用可用于RHD引发的心力衰竭、心律失常等心脏并发症的治疗。诸药共奏健脾益气、活血化瘀、温阳利水之功,与中医学心痹病机相符。

3.2 网络药理学结果分析 文中网络药理学结果显示,茯苓-桂枝-白术-附子-丹参治疗RHD的主要活性成分包括去氧穿心莲内酯、丹参醇A、木犀草素等,主要作用于TNF、AKT1、EGFR、MMP9、STAT3等核心靶点。RHD患者经链球菌感染后,体内抗链球菌抗体错误攻击心脏组织,激活补体系统导致心肌细胞溶解。在此过程中CD4⁺T细胞异常活化,分泌干扰素- γ (IFN- γ)、IL-17等细胞因子,招募巨噬细胞和中性粒细胞浸润心脏组织,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等细胞因子通过激活NF- κ B和JAK/STAT3通路,诱导心肌细胞凋亡、瓣膜内皮损伤及活性氧过量生成,成纤维细胞异常增殖,胶原过度沉积,MMP9/TIMP-1失衡加速细胞外基质降解与异常重塑,最终导致瓣膜增厚加速心肌纤维化进程^[16-17]。在主要活性成分中,丹参醇A、木犀草素来源于丹参。研究表明丹参醇A可在基因和蛋白水平上显著抑制TNF- α 、IL-1 β 和IL-8的表达^[18],且其抗炎活性强于丹参酮II A,还可抑制TNF- α 诱导的ICAM-1表达从而限制的血管内皮细胞与炎症细胞的黏附和聚集^[19]。研究发现,丹参醇A可修复自发性高血压大鼠线粒体的功能,减轻心肌氧化应激,并恢复血管紧张素II诱导的心肌细胞凋亡来改善心肌纤维化^[20]。木犀草素在临床上研究广泛,已被证实具有抗肿瘤、抗炎、护肝、肾脏保护、血管保护、神经保护等作用^[21]。吕芳等^[22]通过对慢性心衰大鼠进行研究发现木犀草素可通过活化AMPK/SIRT3通路,提高MnSOD抗氧化蛋白表达,减轻心肌氧化应激和炎症因子释放,从而减轻大鼠心肌纤维化水平。去氧穿心莲内酯是一种二萜

内酯类化合物,现代药理研究表明去氧穿心莲内酯具有解热、抗炎、抗菌、抗癌、保肝和抗高血压等作用^[23],可抑制脂多糖诱导的iNOS mRNA水平升高及促炎症介质TNF- α 和IL-6的产生^[24]。

核心靶点中,TNF是炎症反应的关键细胞因子,在炎症、细胞凋亡和免疫系统发育中发挥重要作用^[25]。AKT1可通过促进炎症反应,介导巨噬细胞作用下的成纤维细胞转分化,进而促进心肌纤维化^[26]。EGFR是一种跨膜酪氨酸激酶受体,广泛参与细胞增殖、存活、迁移及炎症反应,EGFR激活可触发下游NF- κ B和MAPK通路,促进TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子释放,还可通过激活PI3K/AKT和STAT3通路,促进心脏成纤维细胞增殖及胶原合成,进而影响瓣膜纤维化^[27]。MMP9可作为检测RHD儿童患者发生心力衰竭的独立敏感标志物^[28],可通过降低MMP9水平来改善心脏重塑和功能^[29]。选取核心靶点中的TNF、AKT1、EGFR、MMP9、STAT3分别与关键活性成分去氧穿心莲内酯、丹参醇A、木犀草素进行分子对接,结果上述核心靶点与关键活性成分之间结合构象稳定,其中AKT1的结合活性最好。

富集分析结果显示:茯苓-桂枝-白术-附子-丹参治疗RHD通过脂质和动脉粥样硬化、癌症通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化、TNF、IL-17、MAPK等信号通路发挥作用,均与炎症、氧化应激的生物过程密切相关。动脉粥样硬化过程中脂质沉积激活巨噬细胞分泌IL-6、TNF- α ,与RHD中链球菌触发的炎症因子TNF- α 共享NF- κ B通路^[30],因此合并动脉粥样硬化的RHD患者可能存在更严重的炎症反应。TNF/IL-17通路可介导Th17细胞极化及巨噬细胞激活,促进炎症反应,MAPK通路通过ERK/p38/JNK分支调控心肌细胞凋亡与成纤维细胞迁移^[31]。这些通路的交互作用共同驱动心肌纤维化与心室重塑。据此推测,茯苓-桂枝-白术-附子-丹参可能是通过抑制炎症通路、抑制心肌细胞增殖、减轻炎症反应,从而保护心肌细胞、改善心脏功能预防心脏重塑等多种机制来治疗RHD并延缓疾病进展。

4 小结

本研究通过数据挖掘和网络药理学技术,深入分析和探讨了中医药在治疗RHD中的配伍规律和作用机制。中医药治疗RHD以活血化瘀,补虚利水为主,茯苓-桂枝-白术-附子-丹参作为改善RHD的核

心药物组合,其中的去氧穿心莲内酯、丹参醇A、木犀草素等活性成分与TNF、AKT1、EGFR、MMP9、STAT3等核心靶点结合性较好,核心成分与靶点通过脂质和动脉粥样硬化、癌症通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化、TNF信号通路等发挥调节机体免疫、改善心脏血流动力学以及抑制心肌纤维化等作用。

[参考文献]

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告2023概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660.
- [2] WATKINS D A, JOHNSON C O, COLQUHOUN S M, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(8): 713-722.
- [3] 陈蕾. 风心病I号方联合卡维地洛、依那普利治疗风湿性心脏病心力衰竭的疗效及对Th17细胞轴相关细胞因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(23): 2532-2535.
- [4] 王森. 党参桂枝方联合降压治疗对重症风心病心功能和血流动力学的影响[J]. 四川中医, 2016, 34(9): 72-74.
- [5] 钟赣生. 中药学[M]. 4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [7] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [8] 赵钰, 李纪高, 周全. 中医药治疗风湿性心脏病研究进展[J]. 河北中医, 2024, 46(8): 1391-1394.
- [9] 梁知, 章怡祎, 顾仁樾. 顾仁樾教授辨治风湿性心脏病经验撷英[J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(4): 1-2.
- [10] TANG T J, WANG X, WANG L, et al. Liquiritin inhibits H₂O₂-induced oxidative stress injury in H9c2 cells via the AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(10): e14351.
- [11] 左梦雨, 汤同娟, 周鹏, 等. 基于分子对接探讨白术内酯Ⅲ通过ROS/GRP78/caspase-12信号通路减轻H9c2细胞凋亡的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(16): 4436-4445.
- [12] 吴婉婉, 魏科东, 丁芮, 等. 基于网络药理学与体外实验探讨茯苓酸治疗心肌纤维化的作用机制[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(10): 747-761.
- [13] LIN J, ZHANG Q, CHEN Y, et al. Integrated experimental approach, phytochemistry, and network pharmacology to explore the potential mechanisms of Cinnamomi Ramulus for rheumatoid arthritis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6060677.
- [14] 谢丽钰, 卢健棋, 罗宇东, 等. 桂枝及桂枝类方治疗心血管疾病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(7): 82-86.
- [15] LI GH, LI YR, JIAO P, et al. Therapeutic Potential of Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma against Human Diseases Based on Activation of Nrf2-Mediated Antioxidant Defense System: Bioactive Constituents and Mechanism of Action[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7309073.
- [16] FRANCZYK B, GLUBA-BRZÓZKA A, RYSZ-GÓRZYŃSKA M, et al. The Role of Inflammation and Oxidative Stress in Rheumatic Heart Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15812.
- [17] CHOPRA P, GULWANI H. Pathology and pathogenesis of rheumatic heart disease[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2007, 50(4): 685-697.
- [18] MA S, ZHANG D, LOU H, et al. Evaluation of the anti-inflammatory activities of tanshinones isolated from *Salvia miltiorrhiza* var. *alba* roots in THP-1 macrophages[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 188: 193-199.
- [19] ZHAO W, FENG H, GUO S, et al. Danshenol A inhibits TNF- α -induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) mediated by NOX4 in endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12953.
- [20] CHEN K, GUAN Y, MA Y, et al. Danshenol A Alleviates Hypertension-Induced Cardiac Remodeling by Ameliorating Mitochondrial Dysfunction and Suppressing Reactive Oxygen Species Production[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2580409.
- [21] ZHU M, SUN Y, SU Y, et al. Luteolin: A promising multifunctional natural flavonoid for human diseases[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7): 3417-3443.
- [22] 吕芳, 李卫萍, 田朝霞, 等. 木犀草素通过调控AMPK/SIRT3通路改善慢性心力衰竭大鼠心脏功能及心肌纤维化的研究[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(5): 407-415.
- [23] ADIGUNA S P, PANGGABEAN J A, ATIKANA A, et al. Antiviral Activities of Andrographolide and Its Derivatives: Mechanism of Action and Delivery System[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(11): 1102.
- [24] LIN Z, HE H, XIAN Y, et al. Discovery of deoxyandrographolide and its novel effect on vascular senescence by targeting HDAC1[J]. *MedComm*, 2023, 4(5): e338.
- [25] HORIUCHI T, MITOMA H, HARASHIMA S, et al. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(7): 1215-1228.
- [26] 苗艳菊, 杨敏, 郑娇, 等. Akt1在高血压心肌纤维化中的作用及其机制[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(3): 265-271.
- [27] MAKKI N, THIEL K W, MILLER F J J R. The epidermal growth factor receptor and its ligands in cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(10): 20597-20613.
- [28] ELHEWALA A A, SANAD M, SOLIMAN A M, et al. Matrix metalloproteinase-9 in pediatric rheumatic heart disease with and without heart failure[J]. *Biomed Rep*, 2021, 14(1): 4.
- [29] KAWAMURA S, KUBOTA N, KAWANO T, et al. Blockade of NF- κ B improves cardiac function and survival without affecting inflammation in TNF- α -induced cardiomyopathy[J]. *Cardiovascular Research*, 2005, 66(3): 520-529.
- [30] ZHAO Y, SHAO C, ZHOU H, et al. Salvianolic acid B inhibits atherosclerosis and TNF- α -induced inflammation by regulating NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155002.
- [31] MOKKENTIN J D. Calcineurin-NFAT signaling regulates the cardiac hypertrophic response in coordination with the MAPKs[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 63(3): 467-475.

(责任编辑: 钟志敏)