

• 论 著 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.04.001

基于网络药理学构建中药复方改善加速性动脉粥样硬化的作用研究*

马韵词¹,陈 凯²,田楠楠³,杨丹妮³,全东令³,管怡晴²,吴少瑜³,郭志坚^{1△}
(1. 南方医科大学南方医院肾内科,广州 510515;2. 南方医科大学中医药学院,广州 510515;
3. 南方医科大学药学院,广州 510515)

[摘要] 目的 将网络药理学和传统中医理论结合构建出改善慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化的新型中药复方——益肾降脂方,并探讨其治疗效果。方法 从中药网络药理学数据库 TCMSP 中获取中药、成分和靶点等相关信息,使用 Cytoscape 软件从中筛选出可以作用于慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化相关靶点的中药,然后根据中医辨证理论和组方原则进一步筛选并构建复方。最后通过动物实验观察益肾降脂方对动脉粥样硬化的作用,检测血脂、组织形态学及血清生化指标水平的变化。结果 确认益肾降脂方组成成分为杜仲、淫羊藿、丹参、沙棘和甘草,动物实验结果表明益肾降脂方能降低血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和单核趋化蛋白-1(MCP-1)的水平,提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平,并且可以显著减少动脉粥样硬化斑块的形成,部分恢复肾功能,对肝功能指标没有影响。结论 运用网络药理学和传统中医理论构建的益肾降脂方具有改善慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化的作用。

[关键词] 动脉粥样硬化;肾功能衰竭,慢性;网络药理学;中药复方

[中图分类号] R285.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)04-0541-06

Study on effect of constructing new type Chinese medicine compound for improving effect in chronic renal failure accelerating atherosclerosis based on network pharmacology*

MA Yunci¹,CHEN Kai²,TIAN Nannan³,YANG Danni³,QUAN Dongling³,
GUAN Yiqing²,WU Shaoyu³,GUO Zhijian^{1△}

(1. Department of Nephrology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[Abstract] **Objective** To construct the new type traditional Chinese medicine(TCM) compound Yishen Jiangzhi Formula by using the combination of network pharmacology and TCM theory for improving chronic renal failure accelerated atherosclerosis and to explore its therapeutic effect. **Methods** The related informations of Chinese herbs, ingredients and target spots were obtained from network pharmacology database(TCMSP). The Cytoscape software was used to screen the Chinese herbs that could act on the target spots associated with accelerated atherosclerosis in chronic renal failure. And then according to TCM syndrome differentiation theory and the principles of formulating prescriptions, the further screening was performed to construct the compound. Finally, the effect of Yishen Jiangzhi Formula on atherosclerosis was observed by the animal model experiment, and the changes of blood lipids, histomorphology and serum biochemical indexes were detected. **Results** It was confirmed that the components of Yishen Jiangzhi Formula were Eucommiae Cortex, Epimedium Herba, Radix Salviae, Hippophae Fructus and licorice. The animal experiment results showed that Yishen Jiangzhi Formula could increase the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and decrease the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), moreover could significantly reduce the formation of atherosclerotic plaque, partially restored the renal function

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070584)。 作者简介:马韵词(1990—),在读硕士,主要从事慢性肾脏病心血管并发症方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:guozj128@smu.edu.cn。

and had no influence on the liver function indexes. **Conclusion** Yishen Jiangzhi Formula constructed by using the network pharmacology and TCM theory has the effect for improving accelerated atherosclerosis in rats with chronic renal failure.

[Key words] atherosclerosis; kidney failure; chronic; network pharmacology; Chinese medicine compound

慢性肾脏病(chronic kidney diseases,CKD)是一类具有高致死率、高致残率的慢性进展性疾病群,是公认的“全球公共健康问题”^[1]。心血管疾病又是影响 CKD 预后的主要因素之一。慢性肾衰竭患者动脉粥样硬化的发生率是同龄健康人群的 10~20 倍,发病年龄也有所提前,被称为“加速性动脉粥样硬化”^[2]。慢性肾衰竭可以导致脂质代谢紊乱,体内炎症因子的产生以及内皮细胞的损伤,进一步加速动脉粥样硬化的发生^[3]。近年来,许多研究从中医理论角度阐述慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化的病因、病理机制,并且应用中药复方进行干预,发现中药复方具有显著的疗效^[4-5]。

中药复方由两味或两味以上的中药组成,其所含化学成分复杂,药理作用具有多靶点、多途径的特点,而且干扰因素众多,这种复杂性使得中药药效物质基础不明确、作用机制不清楚、缺乏科学、合理、有效和安全的评价体系,从整体到组织器官、细胞和分子水平都很难进行全面系统地研究^[6]。而网络药理学则融合了系统生物学和多向药理学的思想,将生物学网络与药物作用网络整合在一起,分析药物在网络中的相互作用关系,由传统的单一靶点转向综合性的网络分析^[7]。这与中医辨证论治中强调的整体观有许多相似之处。因此,运用网络药理学方法,从中药中发现有效成分,进而针对多靶点进行设计,为中药的现代化研究提供了新思路。

TCMSP(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)是一个全面的重要成分系统药理学数据库,该数据库将 2010 版中药药典中收录的 499 种中药,通过大量的文献数据挖掘整合,最终得到每种中药中所包含的成分数据,同时结合模型预测和已有的实验数据得到这些中药分子对应的靶点及疾病信息,并通过靶点与疾病信息的关联,形成了一个整体的中药-活性成分-靶点-疾病相互作用网络^[8]。该数据库从系统水平研究和分析中药与机体的相互作用,推动了药物开发的发展,为现代中药研究的发展提供了一个新的方法。

本研究基于网络药理学的理论,从 TCMSP 数据库中筛选出与慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化相关的数据,然后结合中医基础理论构建出新型的中药复方——益肾降脂方,最后通过动物实验研究证实该新型复方对于改善慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化的作用。

1 材料与方法

1.1 疾病相关候选中药的筛选 运用网络药理学理论和从 TCMSP 数据库中筛选出能够治疗慢性

肾衰竭加速性动脉粥样硬化的候选中药。首先,从 TCMSP 数据库中将所有的中药、成分、靶点和疾病下载下来,然后将所有的数据导入 Cytoscape3.6.1 软件中构建出“中药-活性成分-人体靶点-疾病”的总网络图,再从总网络的疾病模块中分离并构建“慢性肾衰竭”和“动脉粥样硬化”对应的“中药-成分-靶点-疾病”网络图,最后将这两批数据取交集获得共同作用于慢性肾衰竭和动脉粥样硬化的候选中药。

1.2 新型中药复方的构建 为了使所构建的新型中药复方既能符合现代的网络药理学理论,又能切合传统中医辨证体系,运用中医理论对候选中药进一步进行筛选。传统中医辨证表明,慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化以“气虚”“痰湿”“血瘀”为主要症候特点,其中以“气虚”为主^[9-10],因此根据慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化相应的症候特点进一步选取补气、祛湿化痰、活血化瘀等功能的中药。最后根据中药配伍原则,以补气药为君,祛湿化痰、活血化瘀药为臣,共同组合成治疗慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化的新型中药复方——益肾降脂方。

1.3 实验动物 选取 10 周龄的雄性 SD 大鼠 50 只,体质量 150~200 g,动物皆由南方医科大学实验动物中心提供,动物合格证编号:SCXK(粤)2016-0041,饲养于南方医科大学实验动物中心 SPF 级动物房,全部给予高脂饮食并自由饮水。大鼠手术造模期间死亡 8 只,将剩余 42 只 10 周龄的 SD 大鼠分为 6 组:对照组、模型组、益肾降脂方低剂量组(2 g/kg)、益肾降脂方中剂量组(4 g/kg)、益肾降脂方高剂量组(8 g/kg)和辛伐他汀组(10 mg/kg),通过 5/6 肾脏切除制作慢性肾衰竭模型,对照组给予切开皮肤和肌肉的处理。各组大鼠均通过灌胃给药,对照组和模型组大鼠给予等量蒸馏水,连续灌胃 12 周。喂养过程中模型组大鼠死亡 2 只,益肾降脂方低剂量组大鼠死亡 2 只,益肾降脂方高剂量组大鼠死亡 1 只,辛伐他汀组大鼠死亡 1 只。

1.4 仪器与试剂 中药免煎颗粒(广东一方制药有限公司生产)和辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司生产)均购自南方医科大学南方医院。总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、单核趋化蛋白-1(MCP-1)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所,批号分别为

A111-1、A110-1、A113-1、A112-1、H052、H007、H115、C011-1、C013-1、C009-2、C010-2。iMark 酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司,3-30K 离心机购自德国 Sigma 公司,彩色多普勒超声诊断仪购自深圳开立科技有限公司。Leica CM3050S 全自动冰冻切片机购自德国 Leica 公司。

1.5 大鼠超声心动图检测 灌胃 12 周后,将大鼠用氨基甲酸乙酯麻醉(20%),剪取胸前的被毛,使用超声多普勒系统获得收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期流速(end-diastolic velocity, EDV)和平均流速(mean velocity, MV)。进而根据公式分析相应的阻力指数(resistance index, RI)和搏动指数(pulsatility index, PI)。计算公式如下:

RI=(PSV-EDV)/PSV

PI=(PSV-EDV)/MV。

1.6 血管组织形态学观察 将大鼠的主动脉取出后放入液氮中,凝结成块后放入冰冻切片机进行切片,用固定液进行固定,按照油红 O 染色试剂说明染色、水洗、复染、水洗、透明、中性树胶封固,光镜下观察血管组织的病理学变化。

1.7 血清学指标的检测 各组大鼠灌胃 12 周后从尾静脉取血,全血样本在室温下静置 30 min,4 ℃ 3 000 r/min 离心 10 min,收集血清并按照生化试剂盒说明书检测大鼠血清中相关指标(TC、TG、LDL-C、HDL-C、TNF-α、IL-6、MCP-1、Scr、BUN、ALT 和 AST)。

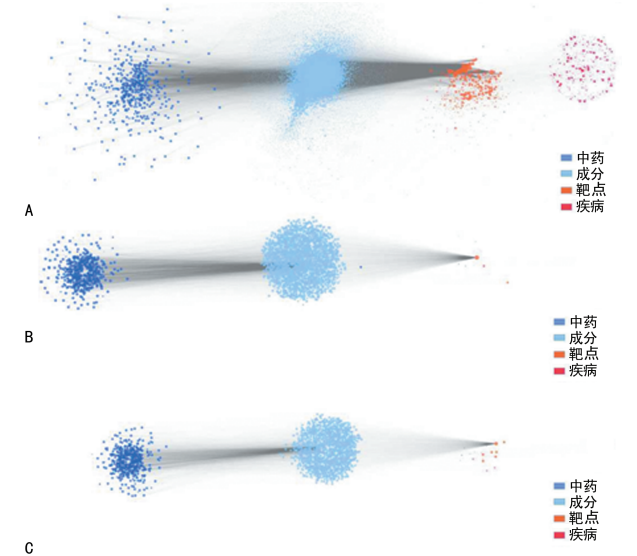
1.8 统计学处理 数据采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间多样本均数比较经方差齐性检验后采用单因素方差分析(ANOVA)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疾病相关候选中药的筛选 将 TCMSP 数据库中 499 味中药、29 384 种中药成分、3 311 个疾病靶点以及 837 种疾病导入 Cytoscape3. 6. 1 软件中构建出“中药-成分-靶点-疾病”的总体网络图。然后分别从总网络中分离出“慢性肾衰竭”和“动脉粥样硬化”对应的两个子网络图(图 1),最后将两个网络筛选出来的中药取交集即得到能共同作用于慢性肾衰竭和动脉粥样硬化的候选中药(表 1)。

2.2 益肾降脂方的构建 根据传统中医辨证理论,慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化属于气虚、痰湿、血瘀的病理症候,因此分别从以上筛选出的药物中进一步选取含有补气益肾功效的杜仲、淫羊藿,搭配上祛湿化痰的沙棘、活血化瘀的丹参,外加甘草进行调和,最终组成了治疗慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化的中药复方,并命名为益肾降脂方。其中杜仲、淫羊藿为君药,可补气益肾;丹参、沙棘为臣药,可活血祛湿;甘草调和诸药。以上 5 味中药搭配,可有效针对慢性

肾衰竭加速性动脉粥样硬化的病理特点。



A:“中药-成分-靶点-疾病”总网络图;B:慢性肾衰竭对应的“中药-成分-靶点-疾病”网络;C:动脉粥样硬化对应的“中药-成分-靶点-疾病”网络

图 1 “中药-成分-靶点-疾病”网络图

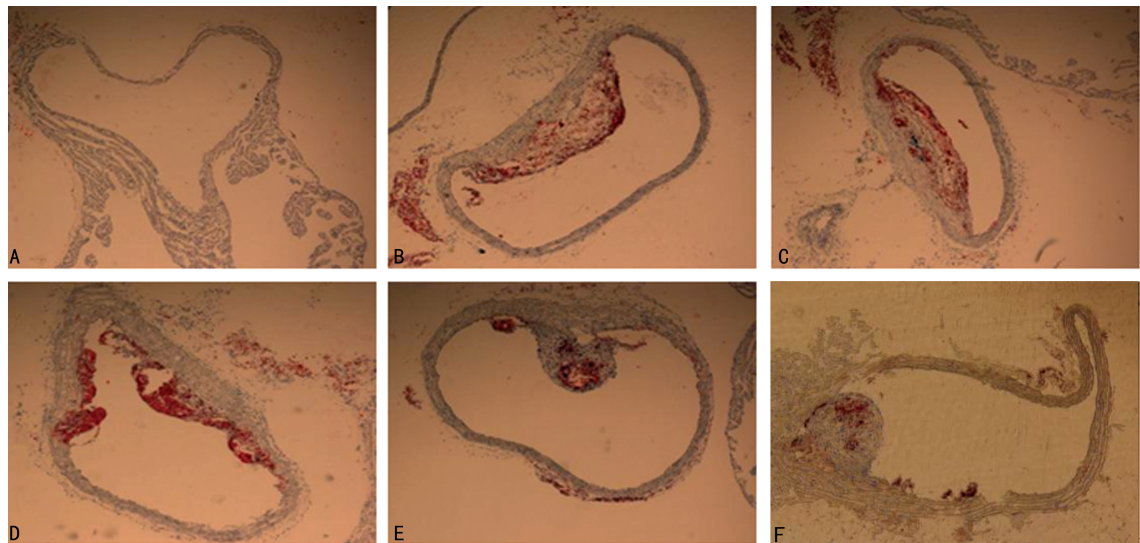
表 1 治疗慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化的中药及其药效成分

中药	数量(g)	中药	数量(g)
甘草	76	黄柏	26
淫羊藿	46	巴戟天	25
板蓝根	36	红花	25
降香	35	黄芩	25
半枝莲	33	半夏	23
连翘	33	延胡索	23
丹参	31	沙棘	22
木蝴蝶	31	扁竹	22
青蒿	30	枳实	22
鸡血藤	30	黄芪	22
银杏叶	29	桑白皮	21
杜仲	26	鸡矢藤	21

表 2 益肾降脂方对大鼠主动脉 RI 和 PI 的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	益肾降脂方 (g/kg)	RI	PI
对照组	—	0.57±0.12	1.88±0.07
模型组	—	0.85±0.05 ^a	2.34±0.16 ^a
益肾降脂方低剂量组	2	0.76±0.05 ^a	2.17±0.11 ^a
益肾降脂方中剂量组	4	0.64±0.08 ^b	2.11±0.07 ^{ab}
益肾降脂方高剂量组	8	0.58±0.11 ^b	2.02±0.12 ^b
辛伐他汀组	0.01	0.57±0.06 ^b	2.01±0.12 ^b

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与模型组比较



A:对照组;B:模型组;C:益肾降脂方低剂量组;D:益肾降脂方中剂量组;E:益肾降脂方高剂量组;F:辛伐他汀组

图 2 大鼠主动脉油红 O 染色结果(×100)

表 3 益肾降脂方对大鼠血清 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平的影响(±s)

组别	益肾降脂方(g/kg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
对照组	—	2.18±0.10	1.96±0.15	0.41±0.13	1.85±0.07
模型组	—	3.17±0.13 ^a	2.86±0.15 ^a	1.08±0.13 ^a	1.28±0.13 ^a
益肾降脂方低剂量组	2	3.12±0.11 ^a	2.60±0.13 ^{ab}	0.82±0.09 ^{ab}	1.42±0.13 ^a
益肾降脂方中剂量组	4	2.65±0.15 ^{ab}	2.49±0.10 ^{ab}	0.69±0.10 ^{ab}	1.72±0.10 ^b
益肾降脂方高剂量组	8	2.52±0.08 ^{ab}	2.21±0.10 ^b	0.54±0.10 ^b	1.76±0.12 ^b
辛伐他汀组	0.01	2.49±0.13 ^{ab}	2.17±0.13 ^b	0.54±0.10 ^b	1.77±0.10 ^b

^a:*P*<0.05,与对照组比较;^b:*P*<0.05,与模型组比较

表 4 益肾降脂方对大鼠血清 TNF-α、IL-6 和 MCP-1 水平的影响(±s)

组别	益肾降脂方(g/kg)	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	MCP-1(ng/L)
对照组	—	82.44±7.11	58.63±10.34	58.38±12.25
模型组	—	264.30±8.78 ^a	107.73±10.75 ^a	272.04±7.61 ^a
益肾降脂方低剂量组	2	215.55±15.68 ^{ab}	99.33±9.04 ^a	241.46±9.03 ^{ab}
益肾降脂方中剂量组	4	173.04±7.61 ^{ab}	101.33±9.22 ^a	183.94±9.07 ^{ab}
益肾降脂方高剂量组	8	146.23±6.38 ^{ab}	87.50±6.35 ^{ab}	93.26±9.47 ^{ab}
辛伐他汀组	0.01	143.56±11.19 ^{ab}	87.36±7.60 ^{ab}	101.07±7.89 ^{ab}

^a:*P*<0.05,与对照组比较;^b:*P*<0.05,与模型组比较

表 5 益肾降脂方对大鼠血清 Scr、BUN、ALT 和 AST 水平的影响(±s)

组别	益肾降脂方(g/kg)	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照组	—	32.59±4.14	8.35±0.51	56.07±9.96	97.56±7.03
模型组	—	88.11±7.76 ^a	18.85±1.11 ^a	63.42±6.36	107.51±9.54
益肾降脂方低剂量组	2	75.65±5.95 ^{ab}	16.98±1.28 ^a	60.18±4.31	105.68±7.87
益肾降脂方中剂量组	4	59.60±6.14 ^{ab}	14.83±1.32 ^{ab}	63.79±6.00	105.07±6.94
益肾降脂方高剂量组	8	55.06±4.14 ^{ab}	14.42±1.15 ^{ab}	60.56±6.18	103.19±9.54
辛伐他汀组	0.01	59.59±5.61 ^{ab}	15.27±0.61 ^{ab}	80.18±10.49 ^{ab}	127.51±7.72 ^{ab}

^a:*P*<0.05,与对照组比较;^b:*P*<0.05,与模型组比较

2.3 益肾降脂方对大鼠主动脉血流动力学的影响

与对照组比较,模型组大鼠的 RI 和 PI 显著升高(*P*<

0.05);与模型组比较,益肾降脂方中、高剂量组及辛伐他汀组大鼠的 RI 和 PI 显著降低($P<0.05$),见表 2。

2.4 益肾降脂方对大鼠主动脉形态的影响 大鼠高脂饮食喂养 12 周后,取主动脉制备冰冻切片,油红 O 染色后在光镜下观察:对照组未见斑块形成,血管内膜光滑;模型组可见明显的脂质斑块且内膜增厚;而益肾降脂方不同剂量组和辛伐他汀组可见斑块显著减少,主动脉内膜增厚减轻。与模型组比较,益肾降脂方各剂量组及辛伐他汀组大鼠斑块面积显著减少(图 2)。

2.5 益肾降脂方对大鼠血清学指标的影响 与对照组比较,模型组高脂饮食喂养 12 周后血清 TC、TG 和 LDL-C 水平显著升高,而 HDL-C 水平降低($P<0.05$);与模型组比较,益肾降脂方各剂量组及辛伐他汀组大鼠血清 TG、TC 和 LDL-C 水平显著下降($P<0.05$),HDL-C 水平显著上升($P<0.05$),且益肾降脂方高剂量组与辛伐他汀组比较差异无统计学意义(表 3)。模型组血清 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1 水平与对照组比较明显升高,益肾降脂方治疗后能降低 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1 的水平($P<0.05$),且益肾降脂方高剂量组与辛伐他汀组比较差异无统计学意义(表 4)。模型组血清 Scr、BUN、ALT、AST 水平与对照组比较明显升高($P<0.05$),益肾降脂方低、中、高剂量组血清 Scr、BUN、ALT、AST 水平与对照组、模型组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

3 讨 论

近年来,中医药治疗慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化已经成为研究热点。凭借现代医学手段对中药单体及复方的研究表明,中药对慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化有显著疗效。贾英丽等^[4]研究发现,虫草保肾颗粒剂对慢性肾衰竭患者动脉粥样硬化具有显著疗效。刘伦志^[5]研究发现,中成药百令胶囊对慢性肾脏病患者血管内皮功能及动脉粥样硬化都有显著的改善作用。然而,中医药治疗疾病一直存在着成分不清、具体作用机制不明等问题。

网络药理学是一门基于系统生物学的理论,对生物系统的网络进行分析,选取相应的信号节点进行多靶点药物分子设计的新学科,是基于高通量组学数据分析、计算机虚拟计算及网络数据库检索构建生物信息作用网络,并进一步对网络进行拓扑结构分析的研究策略。与传统药理学最大的区别在于,网络药理学是从系统生物学和生物网络平衡的角度来阐述疾病的发生发展,从改善或恢复生物网络平衡的整体观来认识药物与机体的相互作用,并且指导新药的发现。由此可见,网络药理学的理念与传统中医药对疾病诊断的整体观以及治疗的辨证观相吻合,体现了生物平衡的核心思想,使之成为中药研究领域的一种新的

方法^[11-12]。

本实验研究首次通过下载 TCMSP 数据库中的原始数据进行网络的构建及分析,从总网络中筛选出针对慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化的中药,并根据中医辨证理论进一步筛选,最终构建出治疗慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化的新型中药复方——益肾降脂方,该方由杜仲、淫羊藿、丹参、沙棘和甘草组成。

益肾降脂方符合现代网络药理学理论,组方中的中药成分能作用于慢性肾衰竭和动脉粥样硬化的疾病靶点。现代研究表明,杜仲的主要活性成分有环烯醚萜类、苯丙酸类、黄酮类和三萜类,而这些成分都具有保护心血管的作用,其水提物能够显著降低脂肪酸的合成,降低 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA),提高 HDL-C 的水平,降低血浆 TC 和 TG 水平^[13]。淫羊藿的提取物具有抗血管氧化、抑制心血管系统的炎症反应的作用^[14]。丹参中的主要活性成分有丹参酮 I、II A、III B,其中丹参酮 II A 可以抑制血管平滑肌细胞增殖和炎症反应,通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控内皮细胞的氧化应激损伤,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用^[15]。沙棘黄酮具有一定的抗氧化作用,可以降低 NADPH 氧化酶亚基 Nox4 以及氧化低密度脂蛋白水平,从而减少血管的损伤程度^[16]。甘草中的甘草酸具有调节血脂,抑制氧化应激的作用,对于慢性肾脏病和心血管疾病具有一定的防治作用^[17]。

另外,益肾降脂方的组成药物又符合传统中医辨证理论,据《中药大辞典》中记载,杜仲具有补肝肾、强筋骨、健脾益肾之功;淫羊藿可温肾助阳、祛风除湿,用于腰膝酸软、小便淋沥、风湿痹痛;丹参善通血祛瘀、通经止痛,有活血祛瘀、通络止痛之功;沙棘能散瘀血、流利经脉,有活血舒经、养血调经之功效;甘草有中和、祛痰止咳、解毒、调和诸药之功。诸药共用,可针对慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化气虚、血瘀、痰阻的病理特点。

本研究选取 10 周龄的 SD 大鼠,通过 5/6 肾切除术加高脂饮食构建慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化大鼠模型,给予不同浓度的益肾降脂方进行治疗,同时给予阳性药辛伐他汀进行对比分析,评价其对慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化的疗效。通过超声心动图检测得到的大鼠主动脉 RI 和 PI,二者是用于评估主动脉阻力情况的重要指标,由于舒张末期血流速度明显升高,常见于动脉粥样硬化患者,因此对评估主动脉内斑块的形成有重要意义^[18-19];主动脉油红 O 染色观察大鼠主动脉内斑块形成情况;由于加速性动脉粥样硬化与血脂以及炎症反应紧密相关^[20-21],因此进一步检测了 TC、TG、LDL-C、HDL-C、TNF- α 、IL-6 和 MCP-1 的水平。结果表明,与对照组大鼠相比,模型组大鼠的主动脉 RI 和 PI 显著升高,主动脉血管壁斑

块显著增多,血清中 TC、TG、LDL-C、TNF- α 、IL-6 和 MCP-1 显著升高,HDL-C 显著降低,而经过益肾降脂方治疗后有效地逆转了上述指标的改变。此外,本研究对各组大鼠的肝、肾功能进行检测,结果显示益肾降脂方治疗慢性肾衰竭大鼠后,肾功能损害得到部分逆转,且无肝脏毒性。

本研究运用了网络药理学技术构建了新型中药复方,并通过动物实验验证其有效性,为研发中药复方开辟了新的途径,为治疗慢性肾衰加速性动脉粥样硬化提供了新的方法,有利于推动中药现代化的发展。本研究目前只证实了益肾降脂方对于慢性肾衰竭加速性动脉粥样硬化的影响,但未阐明其具体作用机制,因此,后续拟运用血清药理学理论和反向分子对接技术分别找出该组方的活性成分及其作用的疾病靶点,从而对其作用机制进行进一步的探索。

参考文献

[1] 唐盛,龚智峰.慢性肾脏病流行病学调查研究进展[J].中国临床新医学,2011,4(5):478-481.

[2] FOLEY R N. Should hemoglobin be normalized in uremic patients? [J]. Clin Nephrol,2002,58 Suppl 1:S58.

[3] 徐敢风,丁思超.慢性肾衰竭与动脉粥样硬化相关性的研究进展[J/CD]. 临床医药文献(电子杂志),2015(28):5959-5959.

[4] 贾英丽,徐敢风,白玉彤,等.虫草保肾颗粒剂对慢性肾衰竭患者动脉粥样硬化的影响[J]. 中国民间疗法,2016,24(2):51-52.

[5] 刘伦志.百令胶囊对慢性肾脏病患者血管内皮功能及动脉粥样硬化的影响[J]. 湖北民族学院学报(医学版),2012,29(1):14-16.

[6] YAN D,XIAO X H. Investigation on pattern and methods of quality control for Chinese materia medica based on dao-di herbs and bioassay - bioassay for Coptis chinensis [J]. Acta Pharmaceutica Sinica,2011,46(5):568.

[7] HOPKINS A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nature Chem Biol,2008,4(11):682-690.

[8] RU J,LI P,WANG J,et al. TCMSP;a database of sys-

tems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Chemin,2014,6(1):13.

[9] 张婷婷,郭雁斌.慢性肾衰竭的中医辨证治疗探究[J]. 中国医学创新,2016,13(33):145-148.

[10] 葛潇,陈文强,黄小波.中医辨证论治颈动脉粥样硬化研究概况[J]. 北京中医药,2016,35(5):440-442.

[11] XUE R,FANG Z,ZHANG M,et al. TCMID: traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis[J]. Nucleic Acids Res,2013(41):1089-1095.

[12] LIU Z H,SUN X B. Network pharmacology:new opportunity for the modernization of traditional Chinese medicine [J]. Acta Pharm Sin,2012(47):696-703.

[13] SUN A E,MYUJG C,MYUNG K,et al. Hypoglycemic and hypolipidemic action of Du-Zhong (Eucommia ulmoides Oliver) leaves water extract in C57BL /KsJ-db /db mice[J]. J Ethnopharmacol,2006(107):412-417.

[14] 王东芝,李东万,张守刚.淫羊藿在心血管疾方面的研究进展[J]. 浙江中医药大学学报,2013,37(1):107-110.

[15] 曹慧敏,宋囡,张妮,等.丹参酮ⅡA 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬抗内皮细胞氧化应激损伤研究[J]. 北京中医药大学学报,2017,40(11):933-939.

[16] 王颖超,柳茵,刘维军,等.沙棘黄酮对粥样硬化大鼠 NADPH 氧化酶亚基 Nox4 及 ox-LDL 的影响[J]. 云南中医学院学报,2013,36(5):7-9.

[17] 格桑曲珍,喻红.甘草抗动脉粥样硬化的研究进展[J]. 现代医药卫生,2016,32(9):1358-1360.

[18] 张春侠.超声检测对颈动脉粥样硬化颈动脉阻力指数(RD)的分析研究[J]. 医药前沿,2014(36):129-130.

[19] 李蕊,马历历,方婧.经颅多普勒搏动指数(PI)与脑血管病危险因素的临床分析[J]. 中国社区医师(医学专业),2010,12(32):134-135.

[20] 张恩伟.血脂水平与冠心病患者动脉粥样硬化的关系研究[J]. 中国药物经济学,2013,7(2):224-225.

[21] 张安邦,高杰,李令根,等.相关炎症因子与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国中西医结合外科杂志,2014,20(5):563-566.

(收稿日期:2018-08-18 修回日期:2018-11-15)