

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.06.013

基于网络药理学的附子抗心力衰竭作用和心脏毒性的毒效二重性研究

彭伟^{1,2}, 王琳¹, 傅超美¹, 吴明权², 涂禾², 傅舒^{1✉}

1. 成都中医药大学药学院, 四川省成都市温江区柳台大道 1166 号, 611137; 2. 四川省骨科医院

摘要 目的 以抗心力衰竭作用与心脏毒性为例探讨附子的毒效二重性。方法 通过 TCMSP 数据库及文献报道收集附子化学成分, 利用 Swiss TargetPrediction 数据库对成分作用靶点进行预测, 结合 TTD、UniProt、ClinVar 等数据库筛选附子抗心力衰竭靶点及心脏毒性靶点。通过对药效靶点、毒性靶点 KEGG 通路分析, 利用 Cytoscape 3.7.1 软件构建附子“成分-抗心力衰竭靶点/心脏毒性靶点-通路”生物网络。进行动物实验验证, 采用 ELISA 法检测附子对心力衰竭模型大鼠与正常大鼠心肌组织心肌钙蛋白 T (cTnT) 含量的影响。结果 附子药效生物网络由 66 个成分、43 个靶点、10 条通路构成, 涉及钙信号通路, 神经活性配体-受体相互作用, 环磷酸鸟苷酸-环磷酸鸟苷酸依赖蛋白激酶 (cGMP-PKG) 信号通路, 心肌细胞肾上腺素能信号, 环磷酸腺苷 (cAMP) 信号通路, 肾素分泌, 肾素-血管紧张素系统, 心肌收缩, 肥大型心肌病, 扩张性心肌病等; 毒性生物网络由 46 个成分、16 个靶点、1 条通路构成, 即心肌细胞肾上腺素能信号, 附子毒、效网络在成分、靶点、通路三个方面均高度重叠; 动物验证实验结果显示, 附子可显著降低心力衰竭模型大鼠心肌组织 cTnT 含量, 显著升高正常大鼠心肌组织 cTnT 含量。结论 附子的毒效作用是多成分、多靶点、多环节协同作用的结果, 其毒效网络在成分、靶点、通路三个方面具有极高相似性, 其抗心力衰竭药效中的强心作用正是其心脏毒性产生的原因, 附子的毒效作用紧密相关。

关键词 附子; 毒效二重性; 抗心力衰竭; 心脏毒性; 网络药理学

毒效二重性是指有毒中药的药效成分可能也是其毒性成分, 因此毒效二重性既是有毒中药的特性, 也被认为是中药基本属性之一^[1], 探究毒效二重性概念下的科学本质, 对于有毒中药的药性认识与临床应用具有重要意义。附子被誉为“回阳救逆第一品”, 用于心力衰竭、心源性休克等心血管病的治疗多获良效, 如参附注射液、破格救心汤等附子制剂可显著改善心力衰竭患者的心功能, 提升生活质量^[2-4]。但附子也是具有毒效二重性特性的典型中药, 非规范使用易引起不良反应, 尤以心脏毒性最为突出, 如不及时救治, 严重者将危及生命^[5-7]。目前研究认为, 乌头碱、去甲乌药碱等生物碱类成分是附子治疗心血管疾病的药效成分^[8-10], 乌头碱等双酯型生物碱又是附子毒性的主要物质基础^[11]。附子药效成分与毒性成分是否存在其他交集, 两者作用靶点与生物效应网络是否

存在关联, 是目前附子毒效二重性研究亟待解答的问题。

2007 年英国学者 Hopkins^[12] 首次提出“网络药理学”概念, 同年我国学者李梢提出基于生物网络调控的中药方剂研究构想^[13], 并逐步建立了系统的中药网络药理学研究理论与方法^[14-15], 使得网络药理学在中医药研究领域的应用日趋成熟并取得了系列成果^[16]。本研究在附子相关文献报道的基础上, 以抗心力衰竭作用和心脏毒性为研究切入点, 运用网络药理学方法, 从整体生物网络层面探讨附子毒/效作用的内在联系, 以期进一步客观认识其毒效二重性的科学内涵, 为临床应用与相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 附子化学成分数据库建立

以“附子”为关键词检索 TCMSP 数据库 (<http://tcmspw.com/tcmsp.php>), 并结合附子抗心力衰竭活性成分文献报道^[17] 收集附子化学成分

基金项目: 国家自然科学基金(81603536)

✉ 通讯作者: 61769335@qq.com

数据。针对 TCMSP 数据库收录的附子化学成分, 直接从数据库下载化学成分结构文件并以 SYBYL2 (* . mol2) 格式保存, 再利用 ChemBio3D Ultra 14.0 软件格式转换为 MDL Molfile (* . mol) 格式; 针对文献补充成分, 利用 ChemBioDraw Ultra 14.0 软件画出成分结构图, 再以 MDL Molfile (* . mol) 格式输出保存。

1.2 附子化学成分基因靶点预测

将 MDL Molfile (* . mol) 格式的附子化学成分文件上传至 Swiss TargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), 物种选择 “Homo sapiens”, 预测附子化学成分作用的基因靶点。

1.3 附子抗心力衰竭基因靶点筛选

以 “heart failure” 为关键词在 PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) 进行 MeSH 主题词检索, 筛选出副主题词 “cardiac failure” “heart decompensation” “myocardial failure” “congestive heart failure”, 以上述 5 个关键词检索 TTD 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>)、UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>, Organism 选择 Human), 筛选出心力衰竭关联基因靶点, 所得靶点信息与 1.2 项下预测的附子基因靶点对比, 筛选出附子抗心力衰竭作用的基因靶点, 并与相应的化学成分建立映射关系。

1.4 附子心脏毒性基因靶点筛选

根据文献报道^[9], 附子心脏毒性以心律失常、心悸为主, 因此本研究以心律失常 (arrhythmias)、心悸 (palpitations) 为关键词检索 ClinVar 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), 选择 “Clinical significance” 分类项下的 “Pathogenic” “Likely pathogenic” “Risk factor” 检索结果, 汇总筛选出与心脏毒性相关的基因靶点, 所得靶点信息与 1.2 项下预测的附子基因靶点对比, 筛选出附子心脏毒性的基因靶点, 并与相应的化学成分建立映射关系。

1.5 GO 生物功能与 KEGG 通路分析

利用 WebGestalt 数据库 (<http://www.webgestalt.org/>) 对附子抗心力衰竭靶点基因和附子心脏毒性靶点基因分别进行 GO 生物过程富集分析及 KEGG 通路分析。

1.6 成分-药效/毒性靶点-通路网络构建

将附子化学成分、药效 (毒性) 基因靶点、作用通路 3 个方面信息利用 Excel 2010 建立一一映射关系, 再导入 Cytoscape 3.7.1 软件进行可视化

处理, 分别构建附子抗心力衰竭作用与心脏毒性的成分-靶点-通路生物网络。

1.7 网络药理学动物实验验证

将 24 只健康 SD 雄性大鼠采用随机数字表法分为正常组、正常-附子组、模型组、模型-附子组, 每组 6 只。模型组与模型-附子组参照文献^[8]方法尾静脉注射阿霉素复制心力衰竭大鼠模型, 正常组与正常-附子组按 0.1 ml/100 g 尾静脉注射生理盐水。造模结束后, 正常-附子组与模型-附子组按 1.5 g/kg (生药量计) 灌胃附子水煎液, 正常组与模型组按 0.5 ml/100 g 灌胃生理盐水, 每日 1 次, 连续 3 周。给药结束后, 脱颈处死大鼠, 打开胸腔取出心脏, 进行心肌组织 HE 染色, 并采用双抗体夹心 ELISA 法 (试剂盒: Elab-science 公司, 批号 QP449FXMEY) 检测心肌组织心肌肌钙蛋白 T (cTnT) 含量。计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 利用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 组间比较采用单因素方差分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 附子化学成分及预测靶点

经 TCMSP 数据库检索到附子化学成分 65 个, 文献报道附子抗心力衰竭活性成分 17 个, 两者合并去除重复数据后, 共获得附子化学成分 71 个 (见表 1)。71 个附子化学成分经 SwissTargetPrediction 靶点预测, 共获得基因靶点 975 个。

2.2 附子抗心力衰竭基因靶点筛选

经 TTD 及 UniProt 数据库检索, 合并去重后共获得心力衰竭关联基因 305 个。将 305 个心力衰竭关联基因与 975 个附子靶点基因比对得到共有基因 43 个, 即认为该 43 个基因为附子抗心力衰竭作用靶点。

2.3 附子心脏毒性基因靶点筛选

经 ClinVar 数据库检索, 获得致心律失常基因 207 个, 致心悸基因 102 个, 两者合并去重后共获得心脏毒性基因 276 个。将 276 个心脏毒性基因与 975 个附子靶点基因比对得到共有基因 16 个, 即认为该 16 个基因为附子心脏毒性靶点。

2.4 GO 生物过程富集分析

将附子 43 个抗心力衰竭靶点基因与 16 个心脏毒性靶点基因分别上传至 WebGestalt 数据库进行 GO 生物过程富集分析, 以 $P \leq 0.05$ 与错误发现率 (FDR) ≤ 0.05 为条件对富集条目进行筛选。结果显示, 附子抗心力衰竭靶点基因涉及生物过程 494

表 1 附子化学成分表

编号	化学成分	编号	化学成分
FZ1	arachic acid	FZ37	benzoylnapelline
FZ2	linoleic acid	FZ38	chasmaconitine
FZ3	β -sitosterol	FZ39	chasmanine
FZ4	hypaconitine	FZ40	coryneine
FZ5	myristic acid	FZ41	denudatine
FZ6	uracil	FZ42	6-demethyl-desoline
FZ7	mesaconitine	FZ43	deoxyaconitine
FZ8	benzoylmesaconine	FZ44	fuzitine
FZ9	eicosa-11, 14-dienoic acid	FZ45	hetisine
FZ10	13-Deoxy-13 α -acetyloxy-1-deoxynortaxine I	FZ46	higenamine
FZ11	14-Deoxy-11, 12-didehydroandrographolide	FZ47	hokbusine A
FZ12	delcorine	FZ48	ignavine
FZ13	delphamine	FZ49	isotalatizidine
FZ14	delphin	FZ50	jesaconitine
FZ15	delphin_ qt	FZ51	aconitine
FZ16	delsamine B	FZ52	3-aminophenol
FZ17	delsoline	FZ53	neoline
FZ18	deltamine	FZ54	2-aminophenol
FZ19	deltoin	FZ55	4-aminophenol
FZ20	demethyl-delavaine A	FZ56	pyrroleanthine
FZ21	demethyl-delavaine B	FZ57	salsolinol
FZ22	deoxyandrographolide	FZ58	songorine
FZ23	14-acetyl-talisamine	FZ59	talatizamine
FZ24	karakoline	FZ60	benzoylhypaconine
FZ25	karanjin	FZ61	carosifloside I_ qt
FZ26	mescaline	FZ62	STOCKIN-53073
FZ27	neojangyouaconitine	FZ63	delavaconitine
FZ28	neokadsuranic acid B	FZ64	delbruline
FZ29	senbusine A	FZ65	delbrusine
FZ30	senbusine B	FZ66	beiwutinine
FZ31	senbusine C	FZ67	daidzein
FZ32	tamarixinol	FZ68	davidigenin
FZ33	2, 7-Dideacetyl-2, 7-dibenzoyl-taxayunnanine F	FZ69	fuzinoside
FZ34	beiwutine	FZ70	neolinine
FZ35	benzoylaconine	FZ71	songoramine
FZ36	(3R,8S,9R,10R,13R,14S,17R) -3-hydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-47- [E,2R] -6-methyl-7- [2R,3R,4S,5S,6R] -3,4,5-trihydroxy-6- [2R, 3R, 4S, 5S, 6R] -3, 4, 5-trihydroxy-6- (hydroxymethyl) oxan-2-yl] oxymethyl] oxan-2-yl] oxyhept-5-en-2-yl] -1,2,3,7,8,10,12,15,16,17-decahydr		

个，心脏毒性靶点基因涉及生物过程 63 个。由结果可知，附子主要通过血液循环、心脏收缩、G 蛋白-环核苷酸偶联信号途径、血压调节、细胞增殖调控、离子稳态等生物过程发挥抗心力衰竭作用；附子的心脏毒性主要由心脏收缩、血液循环、心脏传导、离子跨膜转运、细胞膜去极化、缺氧反应等生物过程导致。而将两者完整富集结果进行比对，得到共有生物过程 53 个，占心脏毒性靶点基因所参与生物过程总数的 84. 13%，由此提示附子心脏毒性靶点基因与抗心力衰竭靶点基因所参与生物过程存在高度重叠。

2.5 KEGG 通路分析

将附子 43 个抗心力衰竭靶点基因与 16 个心脏毒性靶点基因分别上传至 WebGestalt 数据库进行 KEGG 通路分析，结果显示，43 个抗心力衰竭靶点基因共参与生物通路 118 条，16 个心脏毒性靶点基因共参与生物通路 71 条，以 $P \leq 0.05$ 与 $FDR \leq 0.05$ 为条件筛选具有统计学意义的条目，获得抗心力衰竭通路 10 条，分别为钙信号通路，神经活性配体-受体相互作用，环磷酸鸟苷酸-环磷酸鸟苷酸依赖蛋白激酶 (cGMP-PKG) 信号通路，心肌细胞肾上腺素能信号，环磷酸腺苷 (cAMP) 信号通路，

肾素分泌, 肾素-血管紧张素系统, 心肌收缩, 肥大型心肌病, 扩张性心肌病, 各通路参与基因详见表 2。获得毒性通路 1 条, 即心肌细胞肾上腺素能信号, 参与基因有 SCN5A、CALM1、TNNT2、TNNI3, 其 FDR 为 3.72×10^{-2} 。

2.6 成分-药效/毒性靶点-通路网络分析

利用 Cytoscape 3.7.1 进行可视化处理, 分别构建附子“成分-抗心力衰竭/心脏毒性靶点-通路”生物效应网络 (见图 1、图 2)。以附子抗心力衰竭“成分-抗心力衰竭靶点-通路”网络为例, 对附子毒/效生物网络开展进一步分析, 以“Degree”“BetweennessCentrality”“ClosenessCentrality”中位数为卡值, 筛选出核心靶点 18 个, 联合 10 条作用通路所涉及的 24 个靶点, 共得到药效靶点 28 个 (ACE, ADORA1, ADORA2A, ADORA2B, ADORA3, ADRA1D, ADRA2C, ADRB1, AGTR1, ATP1A1, CHRM2, ERBB4, HTR2B, HTR4, INSR, MME, OPRL1, PDE3A, PPARA, RYR1, SCN5A, TNNC1, TNNI3, TNNT2, KCNH2, AR, ESR2, IGF1R), 即认为该 28 个药效靶点为附子抗心力衰竭生物效应网络的关键靶点, 并关联得到 64 个化学成分, 由此说明附子抗心力衰竭药效作用是其多成

分、多靶点、多途径协同作用的结果。以同样方法分析附子心脏毒性“成分-心脏毒性靶点-通路”网络, 共得到关键毒性靶点 7 个 (KCNH2、SCN9A、SCN5A、GLA、CALM1、TNNT2、TNNI3), 关联化学成分 42 个, 其中除了含有乌头碱、次乌头碱、新乌头碱等公认毒性成分, 森布星 A、森布星 B、森布星 C、宋果灵等众多成分也参与了附子心脏毒性的生物过程, 说明附子的心脏毒性是多个化学成分共同作用的结果, 而并非某几个成分的独立作用。将附子的抗心力衰竭/心脏毒性生物网络对比分析, 可发现附子心脏毒性生物网络的作用通路以及 42 个核心成分完全重叠于附子抗心力衰竭生物网络, 7 个关键毒性靶点中的 4 个靶点 (KCNH2、SCN5A、TNNT2、TNNI3) 同时也属于附子关键药效靶点, 结合 2.5 项下 KEGG 通路分析结果, 可推断附子的毒/效生物网络具有高度相似性, 验证了其毒效二重性的科学性。

2.7 心肌组织 cTnT 含量及 HE 染色结果

表 4 示, 与正常组比较, 模型组与正常-附子组 cTnT 含量均显著升高, 模型-附子组 cTnT 含量较模型组显著降低 ($P < 0.05$)。HE 染色结果显示, 正常组大鼠心肌纤维形态结构正常, 排列规

表 2 附子抗心力衰竭基因靶点 KEGG 通路信息

信号通路	参与基因	错误发现率
钙信号通路	ADRA1D, HTR2B, HTR4, RYR1, CHRM2, AGTR1, ADRB1, ADORA2A, ADORA2B, ERBB4, TNNC1	7.69×10^{-7}
神经活性配体-受体相互作用	ADRA1D, HTR2B, HTR4, CHRM2, ADRA2C, AGTR1, OPRL1, ADORA1, ADORA2A, ADRB1, ADORA3, ADORA2B	2.63×10^{-6}
cGMP-PKG 信号通路	PDE3A, ADORA3, INSR, ADRA1D, ATP1A1, ADRA2C, AGTR1, ADORA1, ADRB1	1.88×10^{-5}
心肌细胞肾上腺素能信号	ATP1A1, AGTR1, ADRB1, SCN5A, TNNC1, TNNI3, TNNT2, ADRA1D	6.16×10^{-5}
cAMP 信号通路	PDE3A, ATP1A1, HTR4, CHRM2, PPARA, ADORA1, ADRB1, ADORA2A, TNNI3	6.16×10^{-5}
肾素分泌	PDE3A, ACE, AGTR1, ADORA1, ADRB1	1.37×10^{-3}
肾素-血管紧张素系统	ACE, MME, AGTR1	1.17×10^{-2}
心肌收缩	ATP1A1, TNNC1, TNNI3, TNNT2	3.39×10^{-2}
肥大型心肌病	ACE, TNNC1, TNNI3, TNNT2	3.80×10^{-2}
扩张性心肌病	ADRB1, TNNC1, TNNI3, TNNT2	4.63×10^{-2}

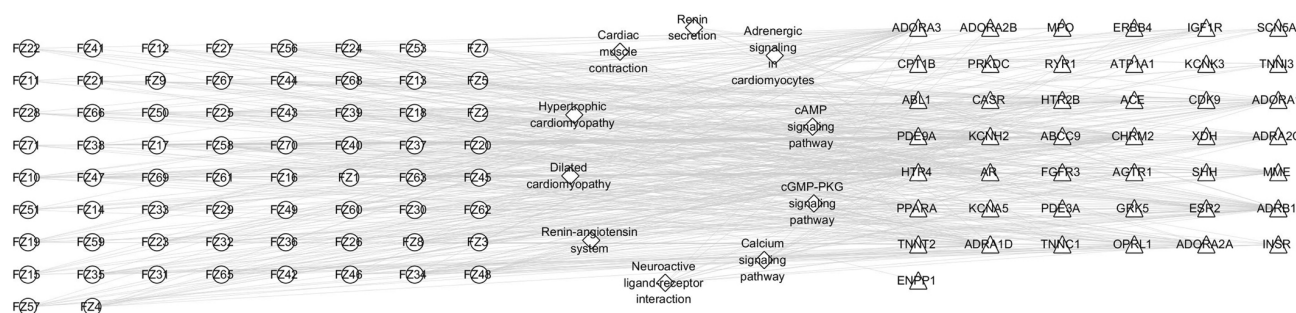


图 1 附子“成分-抗心力衰竭靶点-通路”网络图

注: 圆形代表附子成分; 三角形代表抗心力衰竭靶点; 菱形代表作用通路。

附子可上调心肌细胞钙调蛋白 mRNA 表达, 激活电压门控钠通道促进细胞自动去极化, 进而诱发心律失常的报道^[22-23]一致。而将附子抗心力衰竭作用机制与心脏毒性作用机制对比分析, 可发现附子心脏毒性机制与其抗心力衰竭机制中的部分路径基本重叠。上述研究结果既表明附子的毒/效作用是多成分、多靶点、多环节协同作用的结果, 也阐明了附子抗心力衰竭药效中的强心作用正是其心脏毒性产生的原因, 附子的毒/效作用紧密相关。

附子的毒与效既是统一的整体, 那么在具体使用中为何会有药效与毒性两种截然不同的结果出现? 关于有毒中药的使用, 《黄帝内经》中即有“有故无殒”的用药原则, 后世也有“有病则病受之, 无病则体受之”的论述, 因此用药对象的生理状态是决定有毒中药在机体中产生疗效或毒性的的重要因素。本研究以 cTnT 为评价指标开展了动物验证实验, 结果显示, 模型组 cTnT 含量升高, 提示大鼠心肌受损, 模型大鼠给药后, 附子通过激活肌钙蛋白及其他路径发挥抗心力衰竭药效而改善受损心肌, 因此 cTnT 含量下降, 正常大鼠给药后, 同样基于附子的激活肌钙蛋白等作用, 导致大鼠心肌收缩异常兴奋, 心肌舒张功能障碍而致心肌损伤, cTnT 含量增加。即附子的强心作用, 在正常大鼠与心力衰竭模型大鼠体内分别导致了毒性和疗效两种不同的结果。该实验结果不仅初步验证了网络药理学研究结果的可靠性, 也证实了机体生理状态对于有毒中药毒效表达的重要性。

附子本身药理活性的变化也是影响其毒效表达的重要因素。如乌头碱等双酯型生物碱被认为是附子心脏毒性的主要来源^[24], 临床在使用附子时多采取炮制、配伍、久煎等方法使双酯型生物碱水解以降低其毒性^[25-26]。但本研究发现, 乌头碱、次乌头碱、新乌头碱与苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱等水解产物的作用靶点相似, 由此推测此类成分因具有相似的化学结构而药理作用相近, 其毒性或者药效差异的本质在于与相关蛋白亲和力的高低, 即双酯型生物碱可能与相关蛋白亲和力更高而表现出更强的药理活性。附子经炮制、配伍、煎煮等方法处理后, 因化学组分结构比例改变, 再结合不同成分间药理活性本身的差异性, 最终导致了附子毒效的变化, 该推测还需后续相关研究予以验证。

《中华人民共和国药典》^[27]中收录的附子饮片有白附片、黑顺片、淡附片、炮附片, 但各品种间的质量控制标准并无差异。同时, 针对某类或某种

特定疾病, 附子饮片品种的临床选用也未形成共识, 在汤药煎煮时也多遵循附子先煎、久煎的方法以求用药安全, 上述现象对于附子药效的充分发挥存在一定阻碍。本研究以抗心力衰竭药效、心脏毒性为切入点, 探析了附子药效与毒性间的内在关联, 同时也探讨了机体生理状态与药理活性变化对于附子毒效表达的影响。因此, 针对上述附子应用中存在的问题, 后期可在本研究的基础上, 借鉴中药饮片标准汤剂^[28]与中药质量标志物^[29]的研究理念与方法, 基于多种急/慢性疾病动物模型, 对附子的有效性与安全性进行系统研究与评价, 以期发现针对某类或某种疾病最具临床价值的附子饮片品种, 并针对各饮片品种制定更具针对性、差异化的质量控制标准, 从而为附子的临床应用提供更多的参考与保障。

参考文献

- [1] 孙蓉, 李晓宇, 王亮, 等. 基于“效-毒”相关的 Q-mark-er 合理辨识与科学控制 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(8): 1224-1231.
- [2] 裴强, 赵习德, 桑文凤. 参附注射液治疗阳气虚型慢性心力衰竭 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 315-318.
- [3] 金周成, 金政仙, 韩磊. 参附注射液治疗慢性心力衰竭的临床疗效 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 159-161.
- [4] 陈南官, 周智文, 李建汉, 等. 不同附子剂量破格救心汤治疗难治性心衰的临床研究 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(1): 8-9.
- [5] 何健, 吴萍, 董宇, 等. 附子不良反应分析及应用网络药理学对其产生心脏毒性的机制预测 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 1010-1018.
- [6] 梁伟波, 张颖, 谢平畅, 等. 11 例急性乌头碱中毒的临床分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(6): 384.
- [7] 蔡吉芬, 杨云贵, 周丽琼, 等. 附子中毒 156 例临床分析 [J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(2): 131-132.
- [8] 吴磊宏, 高秀梅, 王林丽, 等. 附子多成分作用靶点预测及网络药理学研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2907-2910.
- [9] 刘鑫旭, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于网络药理学的附子-干姜药对治疗心力衰竭的作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(21): 212-219.
- [10] 吴杰, 向净匀, 孙彦杰, 等. 基于网络药理学的附子-干姜抗心肌缺血损伤的分子机制 [J]. 中南药学, 2019, 17(4): 481-488.
- [11] 张晓晨, 郑清阁, 杨菁华, 等. 附子 C19 二萜生物碱结构及活性研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(2): 531-541.
- [12] HOPKINS AL. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [13] 李梢. 基于生物网络调控的方剂研究模式与实践 [J].

- 中西医结合学报, 2007, 5(5): 489-493.
- [4] 李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2017-2020.
- [5] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [6] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [7] 陈思. 基于化学信息学的抗心衰相关药物筛选和作用机制探讨 [J]. 上海: 第二军医大学, 2017.
- [8] 吴运香, 张野, 谢春林, 等. SD 大鼠阿霉素慢性心力衰竭模型的建立与评价 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(8): 1170-1173.
- [9] 石晓路, 喻晓春, 崔海峰, 等. 去甲乌药碱与 6-姜酚对心肌细胞的正性肌力作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 208-211.
- [10] 梁涛, 耿嫻, 周玲玲, 等. 附子及附子干姜配伍对心衰大鼠血流动力学和 cAMP-PKA 信号转导通路的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(19): 5392-5394.
- [11] 曾代文, 彭成, 余成浩, 等. 附子与干姜组分配伍对急性心衰心阳虚证大鼠血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 5-7.
- [12] 李志勇, 谭鹏, 赵晖, 等. 次乌头碱对心肌细胞 Ca^{2+} 调控蛋白 mRNA 表达的影响 [J]. 重庆医学, 2011, 40(25): 2546-2548.
- [13] COULSON JM, CAPARROTTA TM, THOMPSON JP. The management of ventricular dysrhythmia in aconite poisoning [J]. Clin Toxicol(Phila), 2017, 55(5): 313-321.
- [14] SUN GB, SUN H, MENG XB, et al. Aconitine-induced Ca^{2+} overload causes arrhythmia and triggers apoptosis through p38 MAPK signaling pathway in rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 279(1): 8-22.
- [15] 杨昌林, 黄志芳, 张意涵, 等. 蒸制和烘制对附子生物碱成分含量的影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4798-4803.
- [16] 黄志芳, 唐小龙, 罗恒, 等. HPLC-Q-TOF-MS 分析附子的化学成分及煎煮过程中的变化规律 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1): 57-63.
- [17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 191-193.
- [18] 陈士林, 刘安, 李琦, 等. 中药饮片标准汤剂研究策略 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375.
- [19] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.

Study on Toxicity-efficacy Dualism of Fuzi (附子) Regarding its Anti-heart Failure Effect and Cardiotoxicity: Based on Network Pharmacology

PENG Wei^{1,2}, WANG Lin¹, FU Chaomei¹, WU Mingquan², TU He², FU Shu¹

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 611137; 2. Sichuan Provincial Orthopedics Hospital

ABSTRACT Objective To explore the toxicity-efficacy dualism of Fuzi (*Radix Aconiti Lateralis Praeparata*) by taking the anti-heart failure effect and cardiotoxicity as an example. **Methods** The chemical components of Fuzi were collected through TCMSP database and literature reports; the targets of components were predicted by Swiss Target Prediction database, and the targets of anti-heart failure effect and cardiotoxicity of Fuzi were screened by TTD, UniProt, ClinVar databases. After analyzing the KEGG pathways of efficacy targets and toxicity targets, we used Cytoscape 3.7.1 software to construct the biological network of “components anti-heart failure targets/ cardiotoxicity targets pathways”. Furthermore, animal experiment was carried out to verify the effect of Fuzi on the cardiac troponin T (cTnT) in the myocardial tissue of heart failure model rats compared to normal rats by ELISA method. **Results** The results showed that the efficacy network was composed of 66 components, 43 targets and 10 pathways, including calcium signaling pathway, neuroactive ligand-receptor interaction, cyclic guanylate phosphate cyclic guanylate-dependent protein kinase (cGMP-PKG) signaling pathway, adrenergic signaling in cardiomyocytes, cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling pathway, renin secretion, renin-angiotensin system, cardiac muscle contraction, hypertrophic cardiomyopathy, and dilated cardiomyopathy. The toxicity network was composed of 46 components, 16 targets and one pathway, which was adrenergic signaling in cardiomyocytes. The efficacy network and toxicity network of Fuzi were highly overlapped in terms of component, target and pathway. Animal study showed that Fuzi significantly reduced the cTnT content in myocardial tissue of heart failure model rats, while increased the cTnT content in normal rats. **Conclusion** The dualism of toxicity-efficacy of Fuzi is the result of the synergistic action of multiple components, multiple targets and multiple steps. The toxicity and efficacy network of Fuzi show high similarity in composition, target and pathway. The cardiotoxic effect of Fuzi as an anti-heart failure herb is the cause of its cardiac toxicity, and the toxicity and efficacy of Fuzi are closely related.

Keywords aconite; dualism of toxicity-efficacy; anti-heart failure effect; cardiotoxicity; network pharmacology

(收稿日期: 2020-04-27; 修回日期: 2020-08-28)

编辑: 王利芬