

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.11.015

基于网络药理学探讨黄芪-太子参药对减轻 蒽环类药物心脏毒性的作用机制

王峰^{1,2}, 王立新^{1,2}, 刘芳茹², 孟立³, 赵娜², 翟兴荣², 刘洪贵²

1. 河北中医学院, 河北省石家庄市新市南路 326 号, 050091; 2. 河北省沧州中西医结合医院; 3. 河北省盐山县人民医院

摘要 目的 基于网络药理学探讨黄芪-太子参药对减轻蒽环类药物心脏毒性的作用机制。方法 基于 TCMS 数据库、化学专业数据库和 PharMapper 数据库筛选黄芪-太子参药对的活性成分及其作用靶点。通过 GeneCards 数据库、OMIM 数据库筛选蒽环类药物心脏毒性的疾病靶点。利用 Venny 2.1 在线分析工具构建韦恩图, 获得药物与疾病的共同靶点。应用 STRING 平台构建共同靶点蛋白质-蛋白质相互作用关系, 应用 R 语言对共同靶点进行 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析, 通过 Cytoscape 3.7.1 软件对结果进行可视化呈现。结果 预测得到黄芪-太子参药对减轻蒽环类药物心脏毒性主要活性成分 21 个, 药物靶点与疾病靶点的共同靶点 39 个, 槲皮素 (度值=32)、木犀草素 (度值=17)、山柰酚 (度值=12)、金合欢素 (度值=7)、 β -谷固醇 (度值=7) 是关键活性成分, AKT1、MAPK1、MAPK8、CASP3 是关键靶点。GO 分析显示, 生物过程主要富集在对氧化应激反应、对活性氧的反应、对金属离子反应、凋亡信号通路的调控等; 分子功能集中于磷酸酶结合、抗氧化能力、蛋白磷酸酶结合等; 细胞组分中涉及膜筏、膜微结构域、膜区域等。KEGG 分析显示, 共富集到 115 条信号通路, 其中与蒽环类药物心脏毒性相关的通路为 PI3K/AKT 信号通路、MAPK 信号通路、HIF-1 信号通路和凋亡信号通路等。结论 黄芪-太子参药对可通过抗氧化应激、抗凋亡、调节金属离子代谢等机制减轻蒽环类化疗药物的毒性。

关键词 黄芪; 太子参; 心脏毒性; 网络药理学; 蒽环类药物

心脏毒性是蒽环类化疗药物最常见的副作用之一, 与累积剂量相关的扩张型心肌病、充血性心力衰竭等严重心血管并发症限制了此类药物的应用。既往文献^[1]报道, 蒽环类代表药物多柔比星致左心室功能障碍的发生率最高达 48%。因此, 预防或减轻蒽环类药物引起的心脏毒性是肿瘤心脏病学研究的热点之一。中医药在防治蒽环类药物心脏毒性方面具有一定作用^[2]。中医学认为, 化疗药物属于“热毒之邪”, 其性燥热, 蕴于体内煎灼津液, 耗气伤阴, 进而导致气阴两虚^[3], 故气阴两虚为蒽环类药物心脏毒性的主要病机, 临床上常以益气养阴立法遣方^[4]。黄芪甘、微温, 补中益气, 《本草备要》言其“炙用补中, 益元气, 温三焦”; 太子参甘、微苦、平, 补脾益气, 生津养阴, 《本草再新》曰其“治气虚肺燥, 补脾土, 消水肿, 化痰, 止渴”, 二药相合, 共奏益气养阴之功。以黄

芪-太子参药对为基础组方的临床研究显示, 其可降低蒽环类药物所致的心电图异常发生率, 改善左心室射血分数和短轴缩短率^[5], 提高血清一氧化氮、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平^[6], 降低血清肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶、B 型脑钠肽水平^[7], 具有预防和减轻蒽环类药物心脏毒性的作用。基础研究亦表明, 以黄芪-太子参药对为基础的方药可降低心肌细胞中半胱氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3) 蛋白的表达, 增加 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 蛋白的表达, 降低 Bcl-2 相关的 X 蛋白 (Bax) 蛋白的表达, 从而抑制蒽环类药物导致的心肌细胞凋亡^[8]; 同时还可降低血清丙二醛、乳酸脱氢酶含量, 提高还原型谷胱甘肽、SOD 活性, 通过清除氧自由基而发挥抗氧化作用, 有效防治蒽环类药物对心肌的毒性损伤^[9]。本研究基于网络药理学方法对黄芪-太子参减轻蒽环类药物心脏毒性的主要活性成分、作用靶点、作用通路等方面进行探讨, 旨在为其临床应用提供依据。

基金项目: 河北省中医药管理局中医药类科研计划项目 (2020502)

✉ 通讯作者: wlx006@163.com

1 方法

1.1 药物主要活性成分及作用靶点筛选

基于中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://tcmspw.com/tcmsp.php>) 和化学专业数据库 (<http://www.organchem.csdb.cn/scdb/default.asp>), 检索黄芪和太子参两味中药的所有活性成分。根据药物成分的药代动力学参数, 以口服吸收利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 作为参数^[4], 筛选主要活性成分。将筛选获取的主要活性成分在 TCMSP 数据库和 PharMapper 数据库 (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>) 中检索其对应的作用靶点, 运用 UniProt 数据库 (<http://www.uniprot.org/>) 将靶点蛋白名称统一转换为基因名称, 构建黄芪-太子参药对主要活性成分靶点库。

1.2 蒽环类药物心脏毒性相关靶点收集

以 anthracycline-induced cardiotoxicity, doxorubicin-induced cardiotoxicity, adriamycin-induced cardiotoxicity, epirubicin-induced cardiotoxicity 为检索词, 在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 检索相关靶点, 整理后构建蒽环类药物心脏毒性相关靶点数据库。

1.3 药物靶点与疾病靶点韦恩分析

利用 Venny 2.1 在线分析工具 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/Index.html>), 将黄芪-太子参药对主要活性成分靶点库与蒽环类药物心脏毒性相关靶点数据库进行分析, 得到交集基因, 筛选黄芪-太子参药对治疗蒽环类药物心脏毒性的作用靶点。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用关系网络 (PPI) 构建与分析

将韦恩分析得到的药物靶点与疾病靶点的共同靶点输入 STRING (<https://string-db.org/>) 数据库平台, 构建共同靶点 PPI 图, “organism” 设置为 “Homo sapiens”, “minimum required interaction score” 设置为 “high confidence (0.7)”。将所得数据以 “string_interaction.tsv” 文件格式导入 Cytoscape 3.7.1 软件, 利用 cytoHubba 插件和 CentiScaPe 插件进行拓扑分析, 以点度中心度、接近中心度、中介中心度作为参数^[1], 筛选核心靶点。

1.5 共同靶点的 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析

通过 GO 数据库和 KEGG 数据库, 应用 R 语言

软件对韦恩分析获得的共同靶点进行 GO 生物过程、分子功能、细胞组分富集分析和 KEGG 通路富集分析, 所应用 R 包下载通过 R (<https://www.r-project.org/>) 和 Bioconductor (<https://www.bioconductor.org/>) 获取。应用 Cytoscape 3.7.1 软件构建药物-成分-靶点-通路网络, 以分析黄芪-太子参药对减轻蒽环类药物心脏毒性的作用机制。

2 结果

2.1 黄芪-太子参药对主要活性成分及作用靶点筛选结果

共筛选得到黄芪 20 个活性成分, 太子参 8 个活性成分。去掉重复成分和未检索到作用靶点的活性成分, 共计筛选出 21 个主要活性成分。利用 TCMSP 数据库和 PharMapper 数据库筛选靶点, 检索到黄芪 219 个靶点, 太子参 95 个靶点, 去除重复靶点, 剩余 205 个靶点。

2.2 疾病靶点预测结果

共检索到蒽环类药物心脏毒性相关靶点 165 个, 其中 GeneCards 数据库 153 个、OMIM 数据库 12 个。

2.3 药物靶点与疾病靶点韦恩分析结果

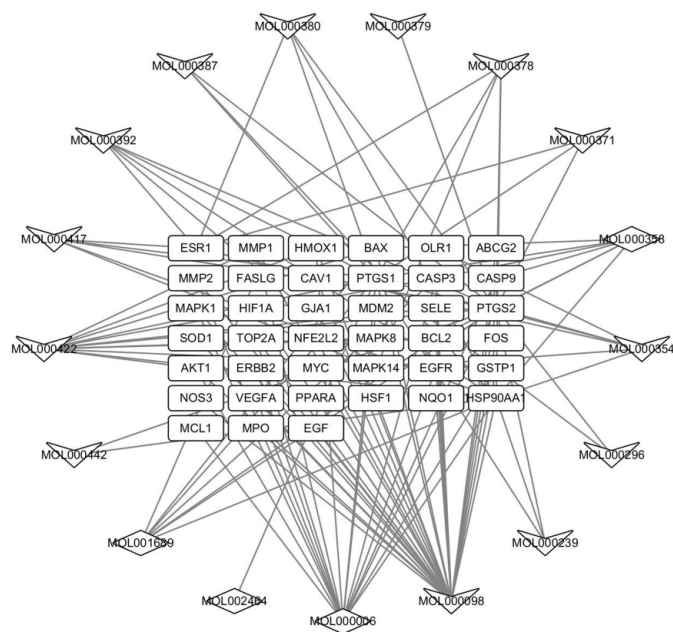
将 205 个药物靶点与 165 个疾病靶点输入 Venny 2.1 软件绘制韦恩图, 两者取交集后获得药物-疾病共同靶点 39 个, 度值 ≥ 20 的靶点详见表 1, 这些靶点可视为黄芪-太子参药对治疗蒽环类药物心脏毒性的潜在靶点。

2.4 药物活性成分-共同靶点网络关系图

将黄芪-太子参药对主要活性成分与药物疾病共同靶点输入 Cytoscape 3.7.1 软件, 建立一个各个节点联系密切的网络关系图, 见图 1。网络中共有 56 个节点和 115 条边, 17 个药物活性成分与 39 个共同靶点相对应, 网络中的度指与该节点相关联的条数, 度值越高表明与该活性成分关联的靶点越多。在此网络中, 药物活性成分的平均度值是 6.76, 度值排名前 5 位的分别是槲皮素 (MOL000098, 度值 = 32)、木犀草素 (MOL000006, 度值 = 17)、山奈酚 (MOL000422, 度值 = 12)、金合欢素 (MOL001689, 度值 = 7)、 β 谷固醇 (MOL000358, 度值 = 7), 提示这些化合物是黄芪-太子参药对治疗蒽环类药物心脏毒性的关键活性成分。

表 1 黄芪-太子参药对减轻蒺藜类药物心脏毒性的
药物疾病共同靶点 (度值 ≥ 20)

UniProt ID	基因名称	蛋白名称	度值
Q96B36	AKT1	蛋白激酶 B	36
P45983	MAPK1	丝裂原活化蛋白激酶 1	33
P28482	MAPK8	丝裂原活化蛋白激酶 8	33
P42574	CASP3	半胱氨酸蛋白酶 3	32
P15692	VEGFA	血管内皮生长因子 A	32
P35354	PTGS2	前列腺素 G/H 合成酶 2	32
P01106	MYC	原癌基因蛋白质 c-myc	32
P03372	ESR1	雌激素受体 1	28
P01133	EGF	表皮生长因子	28
Q8MLW0	EGFR	表皮生长因子受体	27
P07900	HSP90AA1	热休克蛋白 90 α	26
P29474	NOS3	一氧化氮合酶	26
P01100	FOS	原癌基因蛋白质 c-fos	25
P08253	MMP2	基质金属蛋白酶 2	25
P04626	ERBB2	酪氨酸激酶受体 ErbB-2	24
P09601	HMOX1	血红素氧合酶 1	24
Q16665	HIF1A	低氧诱导因子 1 α	24
Q16539	MAPK14	丝裂原活化蛋白激酶 14	24
P55211	CASP9	半胱氨酸蛋白酶 9	23
Q07820	MCL1	髓样细胞白血病蛋白 1	22
P00441	SOD1	超氧化物歧化酶 1	20



注: ∇ 代表黄芪的主要活性成分, $\diamond$ 太子参的主要活性成分, $\square$ 代表药物疾病共同靶点。

图 1 黄芪-太子参药对减轻蒺藜类药物心脏毒性的
药物活性成分-共同靶点网络图

2.5 靶点蛋白相互作用网络分析

将上述筛选得到的 39 个药物疾病共同靶点导入到 STRING 数据库中, 得到 PPI 网络, 利用 Cytoscape 3.7.1 软件中 cytoHubba 插件进一步分析

PPI 网络, 结果见图 2。图 2 网络中共包含 39 个节点, 与 402 条边相交, 点度中心度、接近中心度、中介中心度的中位数分别为 22、0.018519、9.87753。以点度中心度 > 22 、接近中心度 > 0.018519 、中介中心度 > 9.87753 作为参数筛选核心靶点, AKT1、MAPK1、MAPK8、CASP3 等靶点被视为黄芪-太子参药对治疗蒺藜类药物心脏毒性的关键靶点。

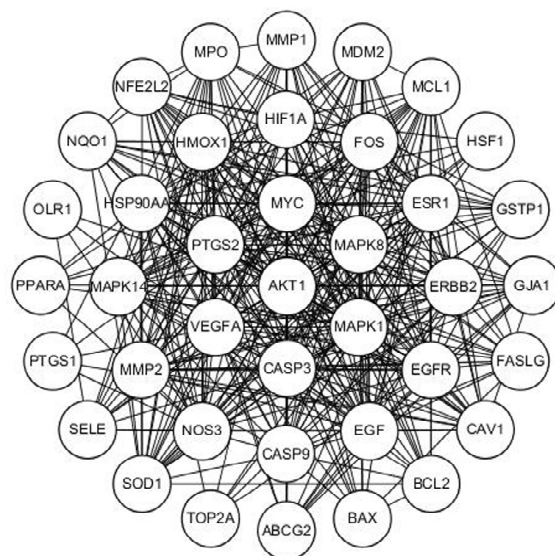


图 2 黄芪-太子参药对减轻蒺藜类药物心脏毒性的
药物疾病共同靶点的 PPI 网络图

2.6 GO 功能分析与 KEGG 通路富集分析结果

将 39 个药物疾病共同靶点进行 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析。GO 分析结果显示, 生物过程主要富集在对氧化应激反应、对活性氧的反应、对金属离子反应、凋亡信号通路的调控等。分子功能集中于磷酸酶结合、抗氧化活性、蛋白磷酸酶结合等。细胞组分中涉及膜筏、膜微结构域、膜区域等, 详见表 2, 提示黄芪-太子参药对可通过抗氧化应激、抗凋亡、调节金属离子代谢等机制减轻蒺藜类化疗药物的心脏毒性。KEGG 分析结果显示, 共富集到 115 条信号通路, 图 3 示, 根据每条通路的 P 值从小至大进行排序, 与蒺藜类药物心脏毒性相关的通路为 PI3K/AKT 信号通路、MAPK 信号通路、HIF-1 信号通路和凋亡信号通路等。

2.7 药物-成分-靶点-通路网络构建

将黄芪-太子参药对减轻蒺藜类药物心脏毒性相关作用靶点和 KEGG 通路信息导入 Cytoscape 3.7.1 软件中, 构建药物-成分-靶点-通路网络。图 4 示, 同一成分对应多个作用靶点, 多个成分对应同一靶点, 每条通路与多个靶点相关联, 体

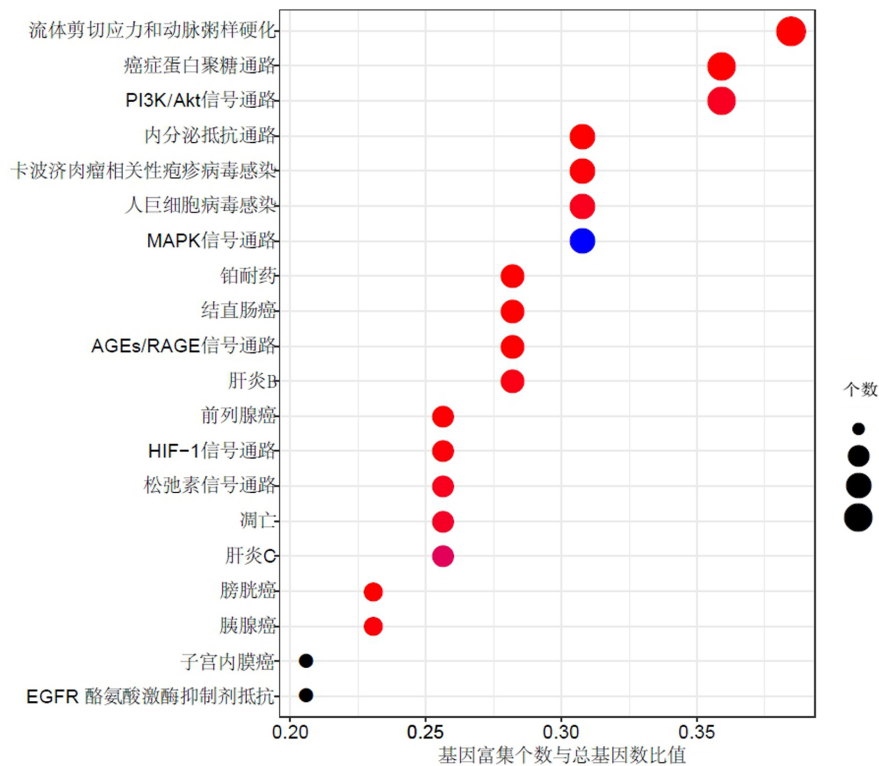


图3 黄芪-太子参药对减轻蒺苈类药物心脏毒性药物疾病共同靶点 KEGG 通路富集结果

现了黄芪-太子参药对多成分、多靶点减轻蒺苈类药物心脏毒性的作用特点。

表2 黄芪-太子参药对减轻蒺苈类药物心脏毒性药物疾病共同靶点 GO 分析结果

分类	GO	功能注释	P 值
生物过程	0006979	对氧化应激反应	2.91×10^{-24}
	0000302	对活性氧的反应	8.90×10^{-23}
	0034599	细胞对氧化应激反应	1.59×10^{-22}
	0010038	对金属离子反应	2.02×10^{-19}
	2001233	凋亡信息通路的调控	1.39×10^{-15}
分子功能	0019902	磷酸酶结合	5.72×10^{-9}
	0016209	抗氧化能力	3.17×10^{-8}
	0019903	蛋白磷酸酶结合	5.79×10^{-7}
	0051400	BH 域结合	1.17×10^{-6}
	0070513	死亡域结合	1.17×10^{-6}
细胞组分	0045121	膜筏	1.64×10^{-11}
	0098857	膜微结构域	1.69×10^{-11}
	0098589	膜区域	2.53×10^{-11}
	0005901	膜小凹	1.92×10^{-10}
	0044853	质膜筏	1.73×10^{-9}

3 讨论

以多柔比星为代表的蒺苈类化疗药物具有良好的抗肿瘤效果,但由于其心脏毒性等严重副作用限制了该类药物的临床应用。蒺苈类药物导致心脏毒性的确切机制尚存争议,目前的研究^[2]表明其分子机制涉及氧化应激、细胞凋亡、细胞自噬、与拓

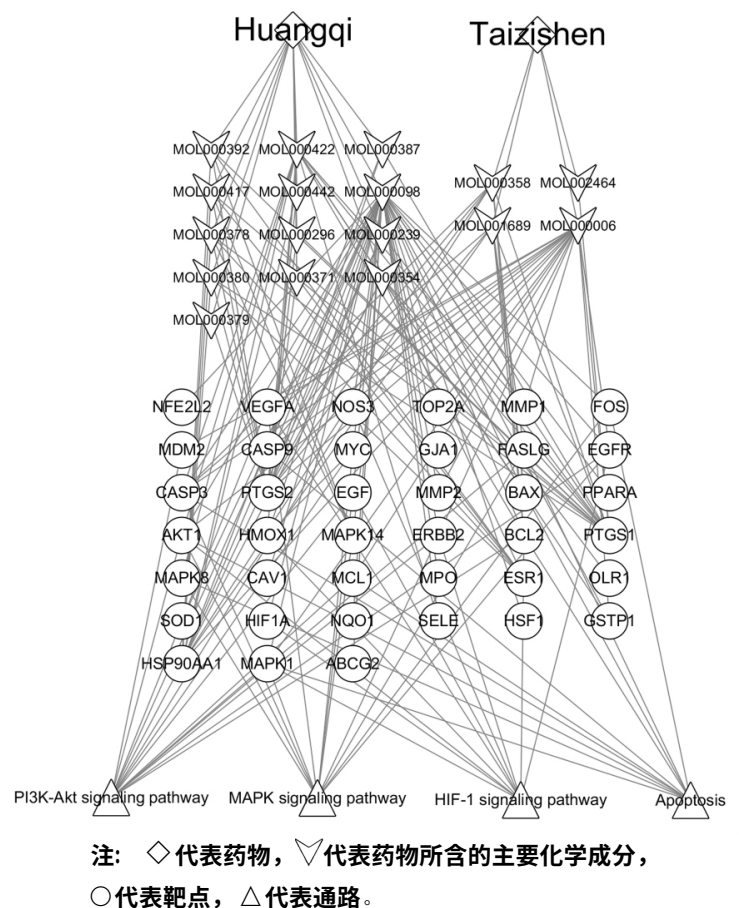


图4 黄芪-太子参药对减轻蒺苈类药物心脏毒性药物-成分-靶点-通路网络图

扑异构酶 2 相关的脱氧核糖核酸 (DNA) 损伤等多个方面。本研究结果显示, 黄芪-太子参药对主要活性成分通过 AKT1、MAPK1、MAPK8、CASP3 等药物疾病共同靶点起作用。AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是 PI3K 信号转导途径中一个重要的下游靶激酶, AKT1 是在心肌组织中高表达的 1 个亚型, 对心肌细胞的生长、生存、凋亡和新陈代谢具有重要影响, AKT 下调与蒽环类药物心脏毒性相关^[3]。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 家族是一组丝/苏氨酸蛋白激酶, 能够感受细胞外刺激并引发广泛的细胞内应答。活化的 MAPK 磷酸化多种靶蛋白, 调控增殖、分化、凋亡、氧化应激、炎症等多种细胞活动^[4]。蒽环类药物多柔比星可激活 MAPK 信号通路, 促进凋亡蛋白的磷酸化, 诱导氧化应激, 导致心肌损伤^[5]。Caspase-3 属半胱氨酸蛋白酶家族, 是细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶。蒽环类药物通过上调 Bax 等促凋亡蛋白, 促进细胞色素 C 从线粒体中释放, 最终激活效应蛋白 Caspase-3, 导致心肌细胞凋亡^[6]。

GO 功能分析显示, 生物过程主要富集在氧化应激、对活性氧的反应、凋亡信号通路调节、对金属离子的反应等。蒽环类药物与还原型辅酶 II (NADPH) 和细胞色素 P450 还原酶相作用, 导致线粒体功能障碍, 细胞内活性氧簇 (ROS) 生成增加, 造成心肌细胞脂质过氧化物和 DNA 损伤^[7]。药理学研究^[8]显示, 黄芪中的槲皮素通过上调 14-3-3 γ 的表达, 提高心肌细胞内源性抗氧化酶 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶活性, 降低丙二醛 (MDA) 和 ROS 水平, 抑制氧化应激。山柰酚与 Bax 促凋亡基因的启动子区结合, 抑制多柔比星激活的 P53 信号通路和细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 依赖的 MAPK 通路, 减轻多柔比星导致的氧化应激、凋亡损伤和线粒体功能障碍^[9]。异鼠李素可抑制 p-ERK1/2、p-JNK、p-p38 的表达, 通过 MAPK 信号通路, 减轻多柔比星导致的氧化应激^[10]。

细胞凋亡是蒽环类药物造成心脏毒性的另一机制。Bcl-2 家族的表达和调控是细胞凋亡的关键因素之一, 其中 Bcl-2 为凋亡抑制蛋白, Bax 为促凋亡蛋白。PI3K/AKT、P53 等通路通过上述蛋白调控细胞凋亡^[11]。有研究结果显示, 槲皮素通过上调 Bmi-1 表达, 降低多柔比星诱导的 P53 表达, 维持 Bcl-2 表达, 抑制 Bid 表达, 减轻因多柔比星诱导的线粒体去极化而导致的心肌细胞凋亡^[12]。木

犀草素可通过 PTEN/Akt 和 ERK 通路减轻多柔比星诱导的 H9C2 细胞的凋亡^[2]。山柰酚通过 P53 介导、线粒体依赖的内在凋亡信号通路, 抑制细胞色素 C 活性, 降低 Caspase 表达, 降低 Bax/Bcl-2 的比值, 从而对抗蒽环类药物导致的心脏毒性。金合欢素则通过沉默信息调节因子 1-腺苷酸活化蛋白激酶-Nrf2 通路, 减轻 ROS 生成和细胞凋亡^[3]。以上体现了中药多成分、多靶点、多通路、综合调控的整体药效效应。

蒽环类药物还通过 Fenton 和 Haber-Weiss 反应或与铁形成复合物两条途径, 增加心肌细胞内 Fe^{2+} 含量, 致羟自由基生成增多, 进而导致脂质过氧化、核酸突变和蛋白质损伤^[4]。研究^[23]显示, 抑制低氧诱导因子 (HIF) 活性, 可减弱铁螯合剂的心脏保护作用, 过表达 HIF 可减轻蒽环类药物导致心肌细胞死亡和凋亡。槲皮素通过激活低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 通路, 增加胃癌细胞内 HIF-1 α 表达, 诱导保护性自噬而发挥抗肿瘤作用^[24]。木犀草素和金合欢素均可通过干预 HIF-1 α 通路, 降低血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9 的表达, 抑制肿瘤血管生成^[27]。黄芪-太子参药对中多种主要活性成分均对 HIF-1 α 通路存在影响, 提示其可通过调控 HIF-1 α 通路调节铁代谢而减轻蒽环类药物的心脏毒性。

本研究通过网络药理学方法筛选出黄芪-太子参药对 21 个主要活性成分和 39 个药物疾病共同靶点, 137 个生物过程、39 个分子功能、36 个细胞组分和 115 条信号通路, 反映了黄芪-太子参药对减轻蒽环类药物心脏毒性方面的可能作用机制, 为进一步验证其药理作用提供了研究思路。

参考文献

- [1] ZAMORANO JL, LANCELOTTI P, RODRIGUEZ MUÑOZ D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines [J]. Eur Heart J, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [2] 薛静娴, 卞卫和, 姚昶. 中药汤剂治疗乳腺癌患者蒽环类药物化疗心脏毒性的 meta 分析 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(6): 922-928.
- [3] 李艳阳, 孙海燕, 姜战胜, 等. 中医药防治抗肿瘤药物心脏毒性的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(11): 1602-1606.
- [4] 张新峰, 乔翠霞, 程旭峰, 等. 生脉散加味对乳腺癌接受含蒽环类药物化疗患者的心脏保护作用 [J]. 辽宁中医

- 杂志, 2016, 43(11): 2307 – 2310.
- [6] 解晓青, 姜毅. 益气保心汤减轻乳腺癌化疗后心脏毒性的临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(10): 1396 – 1398, 1422.
- [7] 郭金栋, 姜毅, 刘颖, 等. 益气活血方抗阿霉素心肌毒性的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 705 – 707.
- [8] 王巍, 李政, 李康. 益气养心汤在乳腺癌辅助化疗中预防蒽环类药物心脏毒性的临床作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(10): 2535 – 2537.
- [9] 孔嘉欣, 李涛, 冯肖卿, 等. 通络宁心汤防治蒽环类药物所致心脏毒性的临床疗效研究 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(21): 1 – 4.
- [10] 刘颖, 姜毅, 徐岳. 益气活血方改善蒽环类化疗药物致慢性心肌损害症状的临床研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(12): 51 – 52.
- [11] ZHAO M, CHEN Y, WANG C, et al. Systems pharmacology dissection of multi-scale mechanisms of action of Huo-Xiang-Zheng-Qi formula for the treatment of gastrointestinal diseases [J]. Front Pharmacol, 2019, 9: 1448. doi: 10.3389/fphar.2019.01448.
- [12] GONG B, KAO Y, ZHANG C, et al. Exploring the pharmacological mechanism of the herb pair “HuangLian-Gan-Jiang” against colorectal cancer based on network pharmacology [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 2735050. doi: 10.1155/2019/2735050.
- [13] DOS SANTOS ARRUDA F, TOMÉ FD, MIGUEL MP, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardioprotective agents: classic and new players in the game [J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(2): 109 – 118.
- [14] NEGORO S, OH H, TONE E, et al. Glycoprotein 130 regulates cardiac myocyte survival in doxorubicin-induced apoptosis through phosphatidylinositol 3-kinase/akt phosphorylation and Bcl-x L/caspase-3 interaction [J]. Circulation, 2001, 103(4): 555 – 561.
- [15] KIM EK, CHOI EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update [J]. Arch Toxicol, 2015, 89(6): 867 – 882.
- [16] SHI C, WU H, XU K, et al. Liquiritigenin-loaded submicron emulsion protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activity [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 1101 – 1115. doi: 10.2147/IJN.S235832.
- [17] LIU TJ, YE H, YC, TING CT, et al. Ginkgo biloba extract 761 reduces doxorubicin-induced apoptotic damage in rat hearts and neonatal cardiomyocytes [J]. Cardiovasc Res, 2008, 80(2): 227 – 235.
- [18] WENNINGMANN N, KNAPP M, ANDE A, et al. Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring [J]. Mol Pharmacol, 2019, 96(2): 219 – 232.
- [19] CHEN X, PENG X, LUO Y, et al. Quercetin protects cardiomyocytes against doxorubicin-induced toxicity by suppressing oxidative stress and improving mitochondrial function via 14-3-3γ [J]. Toxicol Mech Methods, 2019, 29(5): 344 – 354.
- [20] XIAO J, SUN GB, SUN B, et al. Kaempferol protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in vivo and in vitro [J]. Toxicology, 2012, 292(1): 53 – 62.
- [21] SUN J, SUN G, MENG X, et al. Isorhamnetin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in vivo and in vitro [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64526.
- [22] DONG Q, CHEN L, LU Q, et al. Quercetin attenuates doxorubicin cardiotoxicity by modulating Bmi-1 expression [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(19): 4440 – 4454.
- [23] YAO H, SHANG Z, WANG P, et al. Protection of luteolin-7-O-glucoside against doxorubicin-induced injury through PTEN/Akt and ERK pathway in H9c2 cells [J]. Cardiovasc Toxicol, 2016, 16(2): 101 – 110.
- [24] WU WY, CUI YK, LI YD, et al. Acacetin inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity by activating Sirt1/AMPK/Nrf2 pathway [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(165): 70 – 71.
- [25] SIMUNEK T, STÉRBA M, POPELOVÁ O, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron [J]. Pharmacol Rep, 2009, 61(1): 154 – 171.
- [26] SPAGNUOLO RD, RECALCATI S, TACCHINI L, et al. Role of hypoxia-inducible factors in the dexrazoxane mediated protection of cardiomyocytes from doxorubicin-induced toxicity [J]. Br J Pharmacol, 2011, 163(2): 299 – 312.
- [27] DU G, LIN H, WANG M, et al. Quercetin greatly improved therapeutic index of doxorubicin against 4T1 breast cancer by its opposing effects on HIF-1α in tumor and normal cells [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 65(2): 277 – 287.
- [28] FANG B, CHEN X, WU M, et al. Luteolin inhibits angiogenesis of the M2-like TAMs via the downregulation of hypoxia inducible factor-1α and the STAT3 signalling pathway under hypoxia [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3): 2914 – 2922.

The Mechanism of Huangqi (*Radix Astragali*) -Taizishen (*Radix Pseudostellariae*) Drug Pair Reducing the Cardiotoxicity of Anthracyclines based on Network Pharmacology

WANG Feng^{1,2}, WANG Lixin^{1,2}, LIU Fangru², MENG Li³, ZHAO Na², ZHAI Xingrong², LIU Honggui²

1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang, 050091; 2. Cangzhou Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Hebei; 3. People's Hospital of Yanshan County, Hebei Province

ABSTRACT Objective To explore the mechanism of Huangqi (*Radix Astragali*) -Taizishen (*Radix Pseudostellariae*) drug pair on reducing the cardiotoxicity of anthracyclines based on network pharmacology. **Methods** The active ingredients and targets of the herbal pair Huangqi-Taizishen were screened from the TCMSP database, the chemistry database and the PharMapper database. Screen the disease targets of anthracycline cardiotoxicity through GeneCards database and OMIM database. Venny 2.1 online analysis tool was used to construct a Venn diagram to obtain the common target of drugs and disease. The STRING platform was used to construct the protein-protein interaction relationship of the common target. The GO function analysis and the KEGG pathway enrichment analysis of the common target were performed using the R software, and the results were visualized by Cytoscape 3.7.1 software.

Results There were 21 main active ingredients of Huangqi-Taizishen on reducing cardiotoxicity of anthracyclines, and 39 common targets of drug targets and disease targets. Quercetin (degree = 32), luteolin (degree = 17), kaempferol (degree = 12), acacetin (degree = 7) and β -sitosterol (degree = 7) were the key active ingredients, and AKT1, MAPK1, MAPK8 and CASP3 were the key targets. GO analysis showed that biological processes were mainly enriched in responses to oxidative stress, reactive oxygen species, metal ions, and apoptosis signaling pathway etc.; molecular functions were mainly reflected in phosphatase binding, antioxidant capacity, protein phosphatase binding, etc.; cell components were involved with membrane rafts, membrane microstructure domains, membrane regions, etc. KEGG analysis showed that 115 signaling pathways were enriched, and the pathways related to cardiotoxicity of anthracyclines were PI3K/AKT signaling pathway, MAPK signaling pathway, HIF-1 signaling pathway and apoptosis signaling pathway. **Conclusion** Huangqi-Taizishen drug pair can reduce the cardiotoxicity of anthracyclines (chemotherapeutics) through anti-oxidative stress, anti-apoptosis, and regulation of metal ion metabolism.

Keywords Huangqi (*Radix Astragali*); Taizishen (*Radix Pseudostellariae*); cardiotoxicity; network pharmacology; anthracyclines

(收稿日期: 2020 - 07 - 03; 修回日期: 2020 - 11 - 24)

编辑: 邓 媛

欢迎订阅 2021 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001 - 1668, CN 11 - 2166/R) 是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 荣获第二届、第三届、第四届新闻出版政府奖期刊奖提名奖, 中医药科技期刊分级目录 T1 级期刊。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、循证中医药、病例讨论、综述、百家言等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 20.00 元, 全年 480 元。国内读者可以到全国各地邮局办理订阅手续 (邮发代号: 2 - 698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010 - 64035632, 010 - 64089195。国外发行: 中国国际图书贸易集团有限公司 (北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: M140)。本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

扫一扫 关注

