

基于网络药理学探究银杏叶治疗脑梗死的潜在作用机制[△]

贾悠然^{1*}, 张树泉^{2#}, 秦升³ (1. 山东中医药大学中医学院, 济南 250000; 2. 泰安市中医医院脑病科, 山东泰安 271000; 3. 济宁医学院中西医结合学院, 山东济宁 272067)

中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0428-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.010

摘要 目的: 基于网络药理学方法探讨银杏叶治疗脑梗死(CI)的潜在作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库与分析平台筛选银杏叶高度活性化学成分, 预测潜在靶点; 通过 GeneCards、人类在线孟德尔遗传数据库、DisGeNET、治疗靶点数据库和 Drugbank 数据库检索 CI 相关靶点。通过 Uniprot 数据库转换银杏叶有效成分潜在靶点, 并与 CI 相关靶点取交集, 得到银杏叶治疗 CI 的相关靶点。利用 STRING 11.0 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用网络图, 筛选核心基因, 并通过软件 Metascape 对银杏叶治疗 CI 的作用靶点进行基因本体功能富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析, 最后借助 Auto Dock Tools 等软件进行分子对接验证。结果: 共检测到银杏叶有效化学成分 10 种, 有效成分靶标 122 个; CI 相关靶点 1 109 个; 取交集后获得银杏叶治疗 CI 的潜在靶点 43 个。核心活性成分 β -谷甾醇、芝麻素、豆甾醇、双[(2S)-2-乙基己基]苯-1,2-二羧酸酯、异戊环素和芫花素主要作用于核心靶点前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2), 通过钙信号通路、弓形体病、心肌细胞中的肾上腺素能信号通路和磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路等通路治疗 CI, 主要功能为改善血液循环等。分子对接结果表明核心活性成分与核心靶点之间均可较好结合。结论: 银杏叶可能通过 β -谷甾醇、豆甾醇和芝麻素等活性成分, 作用于 PTGS2 等相关靶点, 经钙信号、PI3K-Akt 信号等通路参与炎症、氧化及凋亡等活动, 从而发挥多成分、多靶点和多通路治疗 CI 的药理作用。

关键词 网络药理学; 银杏叶; 脑梗死; 分子对接

Exploration on Potential Mechanism of Ginkgo Biloba in the Treatment of Cerebral Infarction Based on Network Pharmacology[△]

JIA Youran¹, ZHANG Shuquan², QIN Sheng³ (1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China; 2. Dept. of Encephalopathy, Tai'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong Tai'an 271000, China; 3. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Jining Medical University, Shandong Jining 272067, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the potential mechanism of Ginkgo biloba in the treatment of cerebral infarction (CI) based on the method of network pharmacology. **METHODS:** Through the Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform, the highly active chemical components of Ginkgo biloba were screened and the potential targets were predicted; the CI-related targets were retrieved by GeneCards, OMIM, DisGeNET, Therapeutic Targets Database and Drugbank database. The potential targets of active ingredients of Ginkgo biloba were converted by Uniprot database and intersected with CI-related targets to obtain the relevant targets of Ginkgo biloba for the treatment of CI. The protein-protein interaction network map was constructed to screen the core genes by using STRING 11.0 database, the gene ontology function enrichment analysis and Kyoto gene and genomic encyclopedia pathway enrichment analysis were performed on the active targets of Ginkgo biloba for the treatment of CI by using Metascape software, and finally the molecular docking verification was performed with the help of software such as Auto Dock Tools. **RESULTS:** Totally 10 active chemical components, 122 active component targets and 1 109 CI-related targets of Ginkgo biloba were detected; 43 potential targets of Ginkgo biloba for the treatment of CI were obtained after the intersection. The core active ingredients including β -sitosterol, sesamin, stigmasterol, bis[(2S)-2-ethylhexyl] benzene-1,2-dicarboxylate, isopimelanocycline and cgenkwanin were mainly act on the core target of prostaglandin endoperoxide synthase 2 (PTGS2), and treated CI through calcium signaling pathway, adrenergic signaling pathway in toxoplasmosis and cardiac myocytes, phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K-Akt) signaling pathway, with the main function of improving blood circulation. Results of molecular docking showed that the core active ingredients could bind well to the core targets. **CONCLUSIONS:** Ginkgo biloba may act on PTGS2 and

[△] 基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目 (No. 2019-0757); 泰安市科技发展计划 (引导计划) 项目 (No. 2018NS0113)

* 硕士研究生。研究方向: 中医内科学脑病。E-mail: 850893305@qq.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 中医内科脑病。E-mail: zhangshuquana@126.com

other related targets through β -sitosterol, stigmasterol and sesamin, participate in inflammation, oxidation and apoptosis through the calcium signaling, PI3K-Akt signaling and other pathways, thus exerting the pharmacological effects of multi-component, multi-target and multi-pathway in the treatment of CI.

KEYWORDS Network pharmacology; Ginkgo biloba; Cerebral infarction; Molecular docking

脑梗死 (cerebral infarction, CI) 属于中医学“中风”范畴, 指多种原因导致的脑组织局部缺血性坏死, 包括脑血管动脉硬化、血栓等, 在临床中较为常见, 占脑卒中的 2/3 以上^[1]。统计数据显示, 我国致死率、致残率均居首位的疾病为 CI, 且有 1/4~3/4 的 CI 患者在 5 年内复发。此外, 肢体功能障碍、神经功能缺损、自理能力降低以及生活能力不足等为 CI 的常见症状, CI 的发生严重降低了患者的生活质量, 给患者家庭和社会带来了极大的负担^[1]。研究结果证实, 很多天然植物对治疗脑缺血性疾病存在巨大的潜在价值。银杏叶具有抗心脑血管疾病的作用。中医以活血化瘀为原则治疗中风, 加之银杏叶具有活血化瘀之效, 故用银杏叶治疗 CI 具有理论依据。现代药理学研究结果发现, 银杏叶具有扩张血管, 改善微循环, 减轻脑水肿, 保护神经细胞, 改善血浆同型半胱氨酸失衡, 减轻血管内皮细胞损伤, 降低血小板聚集, 抑制低密度脂蛋白氧化等药理作用^[2]。本研究运用网络药理学方法, 从分子角度, 探讨银杏叶治疗 CI 的潜在作用机制, 为临床中医治疗 CI 提供参考。

1 资料与方法

1.1 银杏叶靶点收集

将药物分布、吸收、代谢和排泄 (ADME) 模型与文献相结合进行筛选, 确定研究需用的 3 个相关参数, 即类药性 (DL)、口服生物利用度 (OB) 和血脑屏障 (BBB), 根据已发表的研究结果进行考量^[3-4], 得出筛选标准为 $DL \geq 0.18$ 、 $OB \geq 30\%$ 和 $BBB \geq -0.3$ 。通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP), 筛选出有高度活性的银杏叶有效成分, 同时用 TCMSP 数据库检索高度活性有效成分的靶点, 将收集到的靶点导入蛋白质数据库 (UniProt 数据库), 选择已验证的信息, 限定物种为人, 得到相对应的靶基因, 并剔除重复和没有靶点的有效成分, 生成“有效成分-作用靶点”数据集。

1.2 CI 靶点收集

利用 GeneCards (<https://www.genecards.org>)、Drugbank (<https://www.drugbank.com/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>)、人类在线孟德尔遗传数据库 (OMIM, <http://www.omim.org/>) 和治疗靶点数据库 (TTD, <http://db.idrblab.net/ttd/>) 等数据库, 输入关键词“cerebral infarction”, 收集 CI 相关靶点, 整理后建立 CI 相关靶点数据集。

1.3 银杏叶-CI 靶点蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建

将银杏叶有效成分作用靶点与 CI 相关靶点取交集, 筛选出两者的共同靶点, 得到银杏叶治疗 CI 的相关靶点。用 Venny 图 (www.bioinformatics.com) 绘制其结果。通过 STRING 11.0 数据库 (<https://string-db.org/>) 将筛选得出的交集靶点构建银杏叶治疗 CI 潜在靶点相互作用的网络, 改置信度为 0.4, 删掉游离节点, 建立 PPI 网络图。将 PPI 网络导入 Cytoscape 3.8.2 (<http://www.cytoscape.org/>), 用插件 cyto NCA 获取关键基因, 其度值 (Degree) 序列均为靠前者。

1.4 对交集靶点进行通路富集分析

通过 Metascape (<https://metascape.org/>) 对银杏叶治疗 CI 的作用靶点进行基因本体 (GO) 功能富集分析及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 其中 GO 包括生物过程、细胞组成及分子功能, 并设置 $P < 0.05$, 从而得到银杏叶治疗 CI 的主要功能富集信息及可能的信号通路。

1.5 构建银杏叶有效成分-CI 靶点-通路网络

利用 Cyto Scape 3.8.2 内置工具分析有效成分及靶点的网络拓扑参数, 并根据通路富集结果判断核心靶点、发挥药效的主要活性成分以及主要通路关系, 随后运用 Cyto Scape 3.8.2 构建银杏叶-CI 靶点-信号通路网络图。

1.6 分子对接验证

运用 Pub Chem 下载有效成分的“SDF”格式文件, 后通过 Chem Bio3D Ultra 软件将其优化, 得到活性成分 (小分子) 的 PDB 格式文件; 同时将交集靶点的蛋白晶体结构通过 PDB 数据库下载, 选择格式为“PDB”, 然后导入 PyMol 软件中进行去水、加氢、加减电荷等处理, 得到蛋白晶体 (大分子) 的 PDB 格式文件。将 2 个文件运用 Auto Dock Tools 软件调整格式为 PDBQT 后为分子对接设置活性口袋, 然后通过 Autodock Vina 软件完成分子对接, 后应用 pymol 软件将对接结果进行制图。

2 结果

2.1 银杏叶有效成分和作用靶点

通过 TCMSP 数据库共检索到银杏叶有效成分 10 个, 包括芝麻素、 β -谷甾醇、豆甾醇和芫花素等, 见表 1。检索到银杏叶有效化学成分潜在作用靶点 122 个, 见图 1。

表 1 银杏叶治疗 CI 有效化学成分
Tab 1 Active chemical components of Ginkgo biloba for the treatment of CI

序号	有效成分	OB/%	BBB	DL
MOL011594	异戊环素	40.36	0	0.83
MOL001490	双[(2S)-2-乙基己基]苯-1,2-二羧酸酯	43.59	0.68	0.35
MOL001494	甘露醇	42.00	1.14	0.19
MOL001558	芝麻素	56.55	-0.08	0.83
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.99	0.75
MOL000449	豆甾醇	43.83	1.00	0.76
MOL005573	芫花素	37.13	-0.24	0.24
MOL007179	亚麻酸乙酯	46.10	1.09	0.20
MOL002883	油酸乙酯 (NF)	32.40	1.10	0.19
MOL005043	Campest-5-en-3beta-ol	37.58	0.94	0.71

2.2 CI 靶点基因收集

在 GeneCards 数据库中, 选择 Score>中位数的靶点为 CI 的相关靶点, 并与 OMIM、DisGeNET、TTD 和 DrugBank 数据库中获得的相关靶点取交集, 得到 1 109 个 CI 相关靶点, 见图 2—3。

2.3 银杏叶-CI 靶点 PPI 网络的构建

将银杏叶有效成分的作用靶点与 CI 相关靶点取交集, 并通过 ImageGP 易汉博生物信息在线作图网站 (<http://www.ehbio.com/>) 绘制韦恩图, 得到银杏叶-CI 共同靶点 43 个, 见图 4。

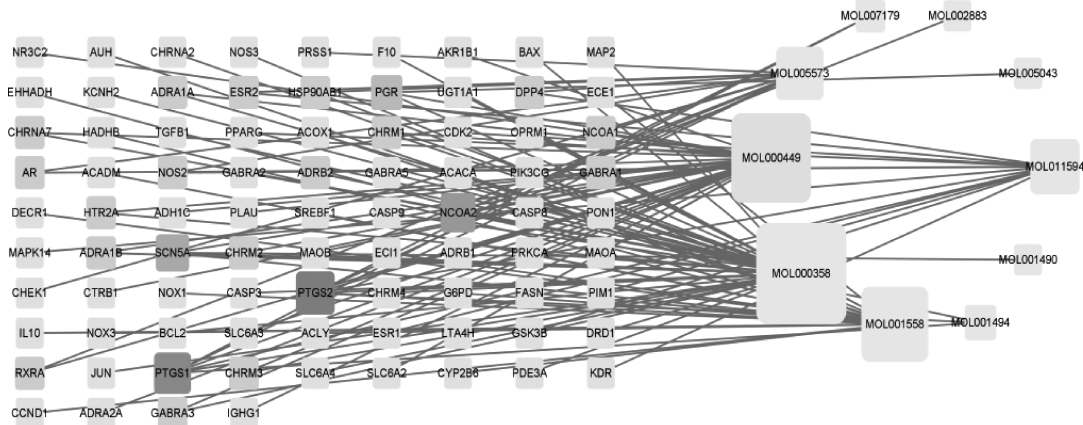


图 1 有效成分的作用靶点网络图

Fig 1 Network diagram of action targets of the active components

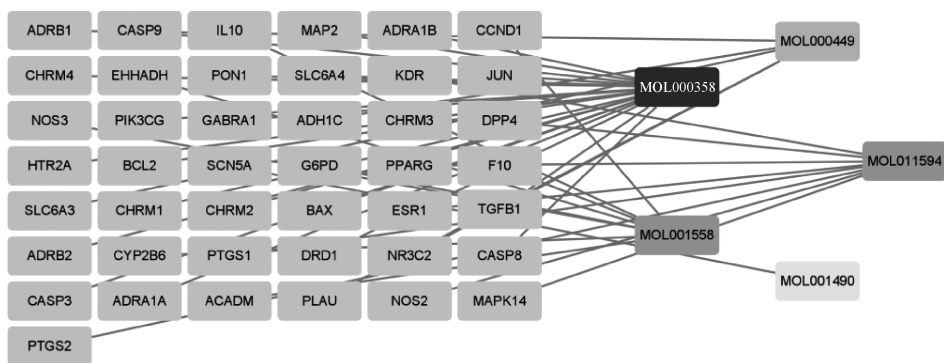


图 2 “有效成分-CI”靶点网络图

Fig 2 Network diagram of “active components-CI” targets

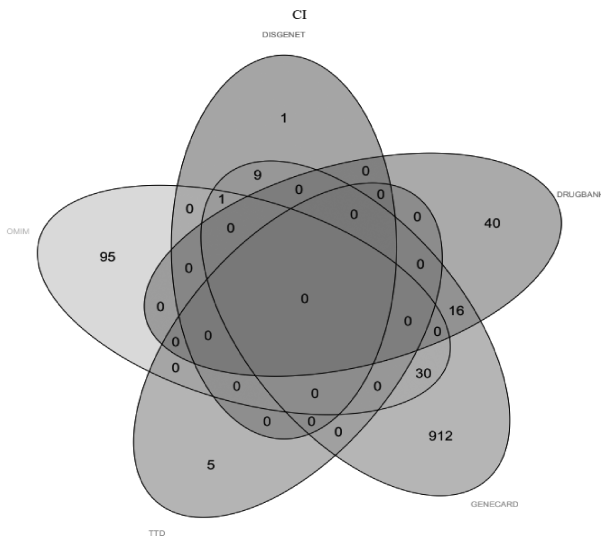


图 3 CI 靶点基因并集韦恩图

Fig 3 Venn diagram of CI target gene concatenation

通过 STRING 11.0 平台 (<https://www.string-db.org/>) 将筛选所得共同靶点绘制银杏叶-CI 靶点 PPI 网络, 见图 5。运用 Cytoscape 3. 8. 2 对 PPI 网络进行可视化, 通过插件 cytoNCA 获取度值排序靠前的基因 (见图 6), 提示 NOS3、JUN、CASP3、MAPK14、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、PPARG、ESR1 和 CCND1 在 PPI 网络中发挥了关键作用。

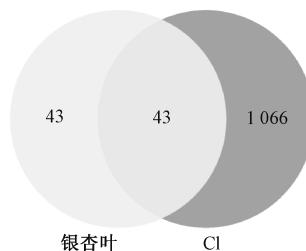


图 4 “银杏叶-CI”靶点交集韦恩图

Fig 4 Venn diagram of target intersection of “Ginkgo biloba-CI”

2.4 银杏叶对 CI 相关靶点的 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析

银杏叶对 CI 靶点的 GO 功能富集分析结果显示, 银杏叶参与的生物学过程包括血液循环 (blood circulation)、细胞对有机环状化合物的反应 (cellular response to organic cyclic compound)、膜筏 (membrane raft)、突触后膜 (postsynaptic membrane)、G 蛋白偶联胺受体活性 (G protein-coupled amine receptor activity) 和氧化还原酶活性 (oxidoreductase activity) 等, 见图 7。KEGG 通路富集分析结果显示, 涉及钙信号、弓形体病、心肌细胞中的肾上腺素能信号和磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路等, 见图 8、表 2。

2.5 “银杏叶有效成分-CI 靶点-信号通路”网络图的构建

运用 Cyto Scape 3. 8. 2 构建“银杏叶有效成分-CI 靶点-信

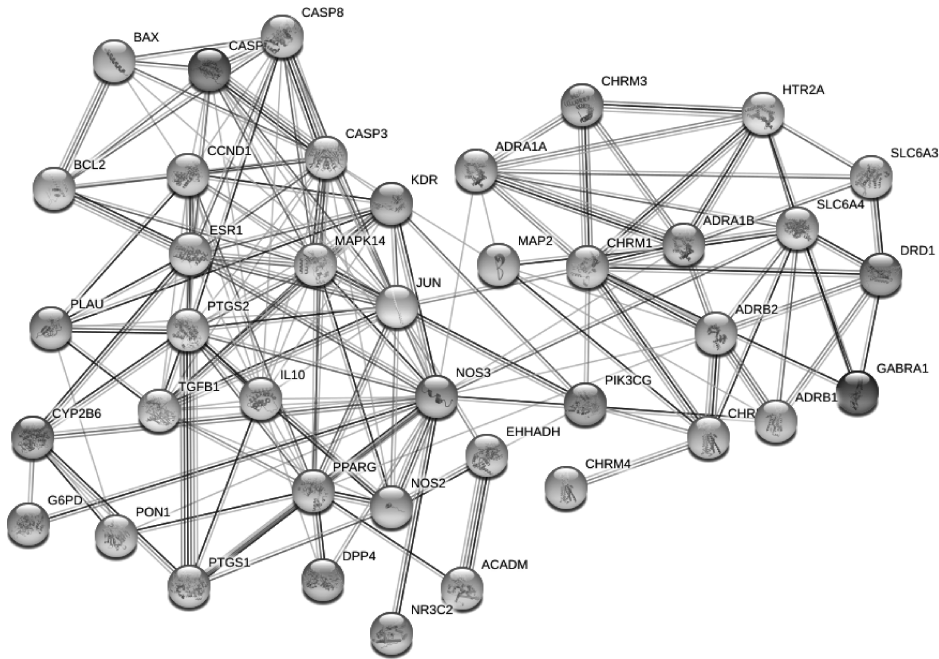
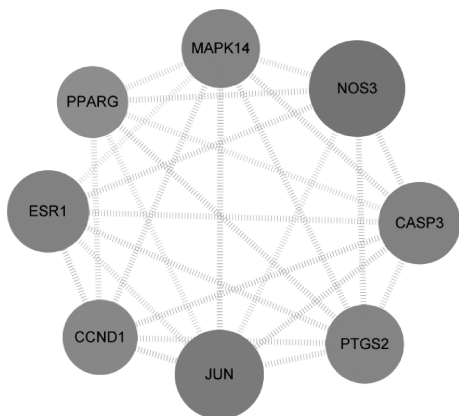


图5 “银杏叶-CI”靶点 PPI 网络
Fig 5 PPI network of “Ginkgo biloba-CI” target



形状越大,靶点越重要,度值越高
the larger the shape, the more important the target and the higher the degree value

图6 PPI 网络中核心靶点
Fig 6 Core targets in PPI network

号通路”网络图,见图9。利用 Cyto Scape 3.8.2 内置工具分析各数据的网络拓扑参数,可以得出在治疗 CI 中的主要靶点有 NOS3、JUN、CASP3、MAPK14 和 PTGS2,见表2。

2.6 分子对接验证

由“有效成分-作用靶点”核心网络(图1)可知, MOL000358、MOL000449、MOL001558、MOL011594 和 MOL005573 等成分在药物效用中起重要作用,且 PTGS2、PTGS1、NCOA2、SCN5A 和 PGR 等是银杏叶发挥药效的关键靶点。由“有效成分-CI 靶点”核心网络(图3)可知, MOL000358、MOL011594、MOL001558、MOL00449 和 MOL001490 等成分在银杏叶治疗 CI 中发挥重要作用。由 PPI 核心成分(图5)可见, NOS3、JUN、CASP3、MAPK14 和 PTGS2 等是银杏叶治疗 CI 的重要靶点。出于对药物本身作用及药物治疗疾病作用2个

方面的考量,将图1与图5分析得到的结果取交集,即 PTGS2 作为银杏叶治疗 CI 的核心成分及核心靶点;将图1中排序居前5位的成分及图3中排序居前5位的成分取并集,得到6个小分子,即 MOL000358、MOL001558、MOL000449、MOL001490、MOL011594 和 MOL005573。将6个小分子与大分子蛋白(PTGS2)分别进行模拟对接,通过结合能(affinity)评估并分析对接结果。

有研究结果表明,结合能越小表示分子对接结合效果越好,一般而言,结合能 $<-25\ 115.11\ \text{J/mol}$ 表示结合活性较好,结合能 $<-37\ 672.67\ \text{J/mol}$ 则表示结合活性非常强。MOL000358、MOL001558、MOL000449、MOL001490、MOL011594 和 MOL005573 分别对应的活性成分为 β -谷甾醇、芝麻素、豆甾醇、双[(2S)-2-乙基己基]苯-1,2-二羧酸酯、异戊环素和芫花素,故将其与 PTGS2 进行分子对接,见图10。对接结果显示,芝麻素-PTGS2 结合能为 $-48\ 555.88\ \text{J/mol}$,异戊环素-PTGS2 结合能为 $-42\ 277.10\ \text{J/mol}$,芫花素-PTGS2 结合能为 $-38\ 509.84\ \text{J/mol}$,豆甾醇-PTGS2 结合能为 $-32\ 649.64\ \text{J/mol}$,双[(2S)-2-乙基己基]苯-1,2-二羧酸酯-PTGS2 结合能为 $-27\ 626.62\ \text{J/mol}$, β -谷甾醇-PTGS2 结合能为 $-29\ 719.55\ \text{J/mol}$ 。配体和受体结合能越低,二者结合越稳定。故认为芝麻素、异戊环素、芫花素与 PTGS2 均有较强的结合活性,且各活性成分与目标受体蛋白对接的结果均 $<-25\ 115.11\ \text{J/mol}$,证实了网络药理学的分析结果。

3 讨论

CI 指因脑部血液循环障碍,缺血、缺氧所致局限性脑组织的缺血性坏死或软化,而出现相应的神经系统功能缺损^[5]。常表现为偏身麻木、半身不遂、口舌歪斜和吞咽困难等,具有发病率高、致残率高、死亡率高及复发率高的特点^[6]。脑血管的阻塞有一个发生、发展的过程,要针对不同的发病机制进行不

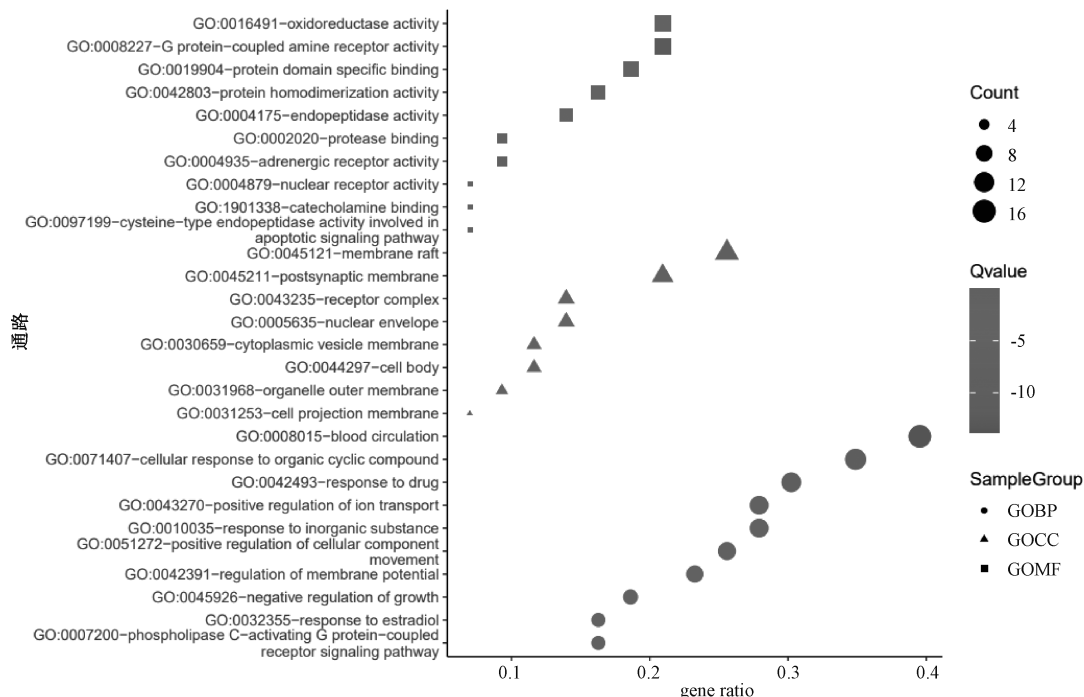


图7 银杏叶治疗CI靶点的GO功能富集分析

Fig 7 GO functional enrichment analysis of Ginkgo biloba for the treatment of CI

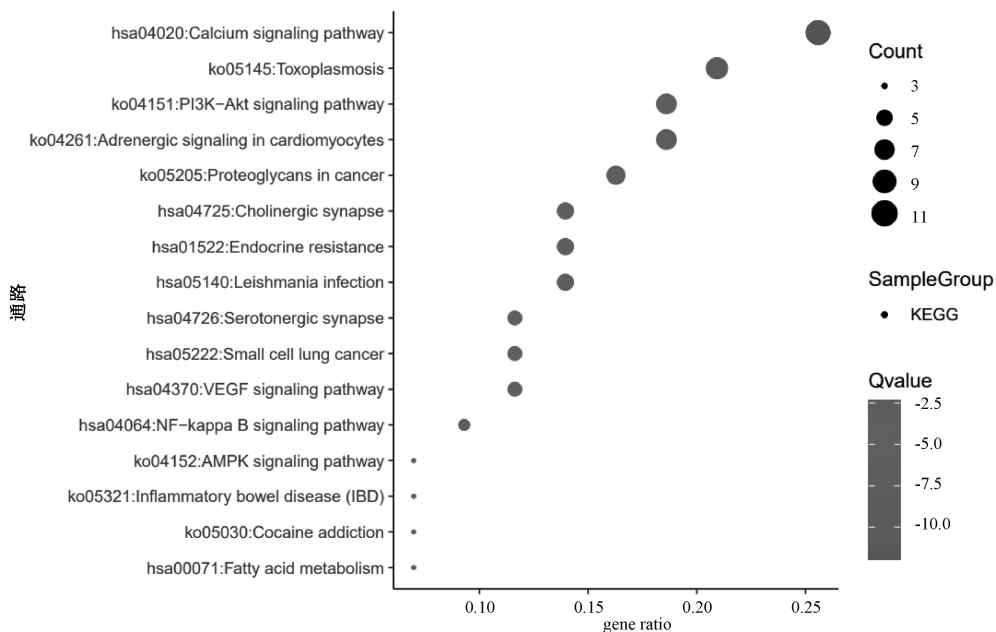


图8 银杏叶治疗CI靶点的KEGG通路富集分析

Fig 8 KEGG pathway enrichment analysis of Ginkgo biloba for the treatment of CI

同的治疗,如抗栓治疗(抗血小板、抗凝治疗)、应用他汀类药物、改善脑侧支循环、脑保护以及影响脑部供血的全身基础治疗(如调整血压、稳定血糖和营养支持)等^[5]。另外,可根据不同的病情应用丹参类、红花类、银杏叶类、三七类和水蛭类等活血化瘀类中药注射剂静脉滴注,有利于阻止病情发展^[5]。临床对CI的处理应强调早期诊断、早期治疗、早期康复和早期预防再发^[5]。钟静梅^[7]对47项随机对照研究进行Meta分析,发现银杏叶具有提高急性CI治疗有效率的作用,从而改善神经功能缺损程度。汪素娟等^[8]对大量研究进行

分析发现,黄酮苷类、银杏内酯和白果内酯等银杏叶的有效成分具有改善微循环、溶解纤维蛋白原、下调血浆黏稠度、抑制血小板聚集和增加红细胞变形及携氧能力的作用。潘洪平^[9]的研究结果发现,银杏叶可优化脑循环系统,改善学习能力,减少发生衰老、痴呆和脑功能障碍的概率。朱旦华等^[10]的研究结果表明,银杏叶可以改善高脂血症,且对全血高切黏度、全血低切黏度、血小板黏附率和血球积压有降低作用,从而对CI的发生有预防作用。

中医学对中风的认识最早源于《黄帝内经》,如“阳气者,

表 2 银杏叶治疗 CI 的 KEGG 通路富集分析结果

KEGG	通路	计数/个	lg(P)	靶点
hsa04020	Calcium signaling pathway	11	-14.54	ADRA1B;ADRA1A;ADRB1;ADRB2;CHRM1;CHRM2;CHRM3;DRD1;HTR2A;NOS2;NOS3
ko05145	Toxoplasmosis	9	-13.01	BCL2;CASP3;CASP8;CASP9;MAPK14;IL10;NOS2;PIK3CG;TGFB1
ko04261	Adrenergic signaling in cardiomyocytes	8	-10.32	ADRA1B;ADRA1A;ADRB1;ADRB2;BCL2;MAPK14;PIK3CG;SCN5A
hsa05140	Leishmania infection	6	-8.86	MAPK14;IL10;JUN;NOS2;PTGS2;TGFB1
hsa01522	Endocrine resistance	6	-8.13	BAX;CCND1;BCL2;MAPK14;ESR1;JUN
hsa04725	Cholinergic synapse	6	-7.66	BCL2;CHRM1;CHRM2;CHRM3;CHRM4;PIK3CG
ko05205	Proteoglycans in cancer	7	-7.63	CCND1;CASP3;MAPK14;ESR1;KDR;PLAU;TGFB1
hsa04370	VEGF signaling pathway	5	-7.51	CASP9;MAPK14;KDR;NOS3;PTGS2
ko04151	PI3K-Akt signaling pathway	8	-7.36	CCND1;BCL2;CASP9;CHRM1;CHRM2;KDR;NOS3;PIK3CG
hsa05222	Small cell lung cancer	5	-6.73	CCND1;BCL2;CASP9;NOS2;PTGS2
hsa04726	Serotonergic synapse	5	-5.98	CASP3;HTR2A;PTGS1;PTGS2;SLC6A4
hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	4	-4.66	BCL2;EHHADH;PLAU;PTGS2
hsa00071	Fatty acid metabolism	3	-4.38	ACADM;ADH1C;EHHADH
ko05030	Cocaine addiction	3	-4.24	DRD1;JUN;SLC6A3
ko05321	Inflammatory bowel disease (IBD)	3	-3.87	IL10;JUN;TGFB1
ko04152	AMPK signaling pathway	3	-3.09	ADRA1A;CCND1;PPARG
hsa05202	Transcriptional misregulation in cancer	3	-2.43	BAX;PLAU;PPARG

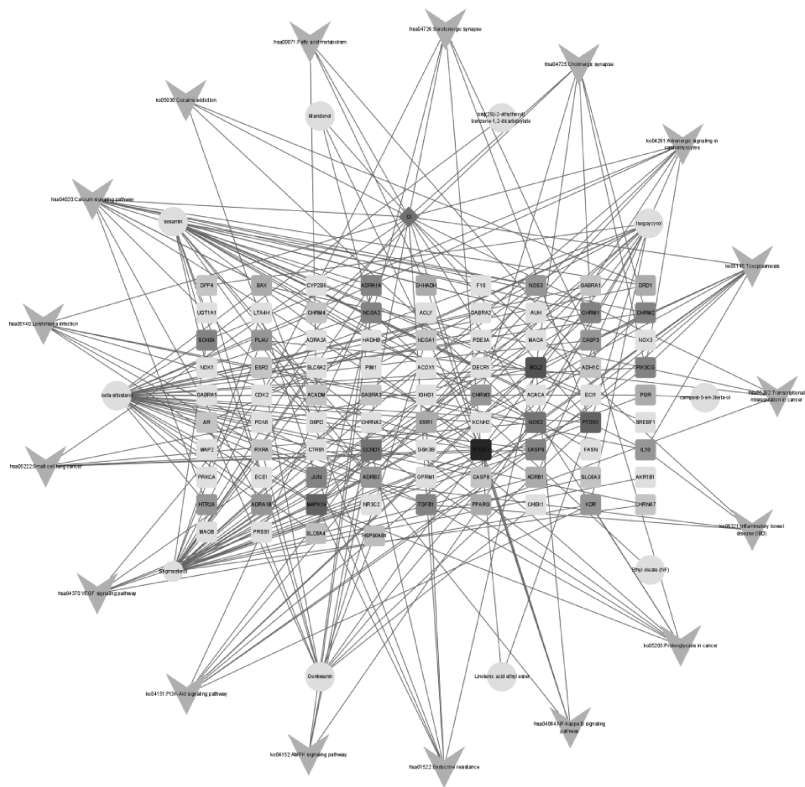


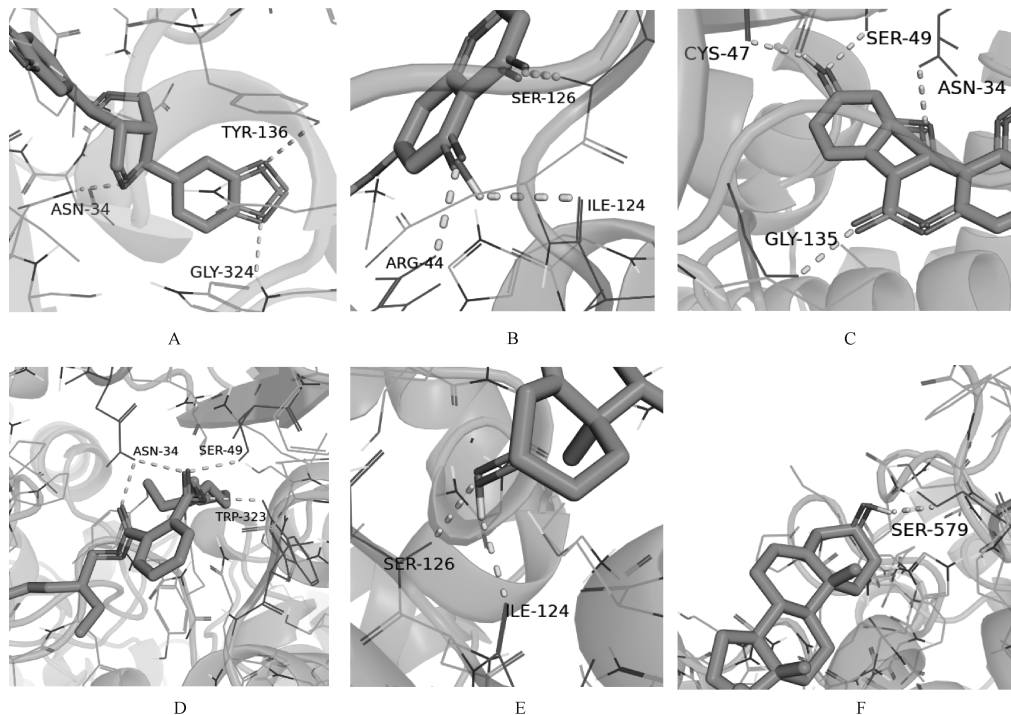
图 9 “银杏叶有效成分-CI 靶点-信号通路”网络图

Fig 9 Network diagram of “active components of Ginkgo biloba-CI target-signaling pathway”

大怒则形气绝,而血菀于上,使人薄厥”,又如“血之与气并走于上,则为大厥”。而后,历代医家对于中风的认识逐渐宽泛,目前主流思想认为其主要由虚、火、风、痰、气等 5 种病理因素使气机无力、逆乱,精血停滞、瘀阻,进一步生成瘀血,痰湿阻滞脑络、脑脉,从而导致清阳不升,元神失司,脑髓肢体缺于濡养,出现突然昏仆、半身不遂、肢体麻木、舌蹇不语、口舌歪斜和偏身麻木等症状。其中又以阴虚、气虚最为根本,阴虚则化血无源、血液黏滞,气虚则血行无力、气血失和。故认为中风发病的主要因素为瘀血、痰湿。CI 的临床治疗多以中西医结合治疗

为主,两者相互补充,如西医采用改善脑循环作用的药物,大部分活血化瘀类中药均具有改善脑循环的作用,两者合用效佳^[5]。蓝桂彬等^[11]的研究结果显示,银杏具有较强的活血化瘀作用,因其含有黄酮类、内酯类和聚戊烯醇等化合物。

本研究筛选出银杏叶活性成分共 10 个, β -谷甾醇、芝麻素及豆甾醇等是与 CI 相关靶点作用最多的化学成分,提示其可能与银杏叶治疗 CI 密切相关。(1) β -谷甾醇。刘威良等^[12]的研究结果显示, β -谷甾醇有较强的抗氧化活性,主要表现为能增加谷胱甘肽过氧化物酶及超氧化物歧化酶活性,同时降低



A. 芝麻素-PTGS2; B. 芫花素-PTGS2; C. 异戊环素-PTGS2; D. 双[(2S)-2-乙基己基]苯-1,2-二羧酸酯-PTGS2; E. 豆甾醇-PTGS2; F. β -谷甾醇-PTGS2
A. sesamin-PTGS2; B. genkwanin-PTGS2; C. isogoycyrol-PTGS2; D. bis[(2S)-2-ethylhexyl]benzene-1,2-dicarboxylate;
E. stigmasterol-PTGS2; F. beta-sitosterol-PTGS2

图 10 分子对接模式图

Fig 10 Diagram of molecular docking model

过氧化氢酶的活性。Choi 等^[13]和 Valerio 等^[14]的研究结果均显示, β -谷甾醇具有较强抗炎作用,可提高抗炎因子白细胞介素(IL)10 的活性,减少肿瘤坏死因子 α 及 IL-1 等炎症因子的分泌。Feng 等^[15]的研究结果指出, β -谷甾醇具有较好的降脂作用,可降低机体对胆固醇、胆汁酸和膳食脂质的吸收与再吸收。此外,因膳食中的 β -谷甾醇可顺利通过 BBB,摄入 β -谷甾醇可有效预防动脉粥样硬化^[16]。颈动脉粥样硬化是 CI 的病因之一,有效预防动脉粥样硬化可减少 CI 的发生^[17]。(2) 芝麻素。芝麻素能降低神经元损伤,保护神经元^[18]。(3) 豆甾醇。有研究结果显示,豆甾醇具有抗炎、抗氧化等作用^[19]。除上述成分外,KEGG 通路富集分析发现的潜在通路也在 CI 发病中起重要作用。如钙信号通路,根据“钙稳态假说”^[20-21],因内质网钙水平升高,继发神经元内钙水平失衡,加剧神经毒性,影响突触的可塑性及神经元的兴奋性^[22-23]。PI3K-Akt 通路不仅为细胞存活提供保障,还能在神经营养因子激活下,抑制细胞凋亡。推测上述化学成分可能是银杏叶治疗 CI 的潜在药效靶点,并通过抗炎、抗氧化及抗凋亡等通路发挥抗 CI 作用。结合 CI 的病理生理机制,得出银杏叶的有效成分通过调控参与 CI 炎症、氧化及凋亡等过程,对 CI 的发生与变化有一定影响。

银杏叶有效成分靶点 122 个,CI 相关靶点 1 109 个,通过 PPI 网络发现 43 个共同靶标,为银杏叶治疗 CI 的潜在作用靶标;根据度值,对银杏叶发挥药物效用靶点的前 5 位(PTGS2、PTGS1、NCOA2、SCN5A 和 PGR)与银杏叶治疗 CI 靶点的前 5 位

(NOS3、JUN、CASP3、MAPK14 和 PTGS2)取交集,得到 PTGS2 为银杏叶治疗 CI 的关键作用靶点。PTGS2 为炎症过程中花生四烯酸向前列腺素转化的关键酶,已被证实 CI 的发生发展中起到重要作用^[24]。

综上所述,银杏叶可能通过 β -谷甾醇、豆甾醇和芝麻素等活性成分,作用于 PTGS2 等相关靶点,经钙信号、PI3K-Akt 信号等通路,参与炎症、氧化及凋亡等活动,从而发挥多成分、多靶点、多通路治疗 CI 的药理作用,为阐明中医药治疗疾病的机制提供了新方法、新依据。

参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281.
- [2] 蒋玉兰, 王相明. 银杏叶片阿司匹林肠溶片及阿托伐他汀钙片联用对脑梗死恢复期患者的临床疗效[J]. 安徽医学, 2018, 39(2): 178-181.
- [3] LIU J L, PEI M J, ZHENG C L, et al. A systems-pharmacology analysis of herbal medicines used in health improvement treatment: predicting potential new drugs and targets [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 938764.
- [4] 夏玲, 郭盛, 钱大玮, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究八珍益智方治疗阿尔茨海默病的潜在作用机制[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(6): 876-881.
- [5] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.

(下转第 439 页)