

基于网络药理学方法探讨板蓝根颗粒治疗上呼吸道感染作用机制

史海龙^{1,2} 杜秋霞¹ 张明星¹ 丁丰悦¹ 尚瑞沙¹ 曹方园¹ 张红¹

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 西北大学, 陕西 西安 710069)

摘要 目的:对板蓝根颗粒进行网络药理学研究,阐明其药效物质基础,进一步探索其药效成分的潜在靶标。方法:采用包括口服可利用度预测、类药性评估、主成分分析、分子对接模拟以及药效分子-靶标网络的分析等方法于一体的网络药理学模型,研究板蓝根颗粒所含中药组分。结果:18个主要药效分子与45个治疗上呼吸道感染的靶标具有高网络度,且分子对接计算得出10个关键药效分子与靶标具有较强的结合能,推断其“多组分-多靶点”的方式来发挥治疗上呼吸道感染的作用。结论:借助网络药理学技术可初步明确板蓝根颗粒治疗上呼吸道感染的药效物质基础及其潜在的分子作用机制。

关键词 板蓝根颗粒;网络药理学;上呼吸道感染

中图分类号 R373.1

文献标志码 A

文章编号 1673-842X(2017)11-0150-05

Network Pharmacological Studies of Banlangen Granules in Treating Upper Respiratory Tract Infections

SHI Hailong^{1,2}, DU Qiuxia¹, ZHANG Mingxing¹, DING Fengyue¹,
SHANG Ruisha¹, CAO Fangyuan¹, ZHANG Hong¹

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China;

2. Northwestern University, Xi'an 710069, Shaanxi, China)

Abstract :Objective :To conduct computing network pharmacological studies on Banlangen Granules, explore its active ingredients in the treatment of upper respiratory tract infections, and further clarify the potential target for its efficacy. Methods :Oral bioavailability analysis, druggability analysis, principal component analysis, molecular docking and network analysis were applied to study pharmacological properties of compounds of Banlangen Granules on upper respiratory tract infections. Results :18 principal compounds had high network degree with 45 targets treating upper respiratory tract infections ;10 key ingredients and certain special protein had close interactions. Network analysis showed that Banlangen Granules played a significant role in treating upper respiratory tract infections based on the synergistic effect of 10 active ingredients. Conclusion :The method of network pharmacological studies is helpful to explore possible active molecules in Banlangen Granules and elucidate the mechanism of action.

Keywords :Banlangen Granules ;network pharmacology ;upper respiratory tract infections

中药复方具有“多组分、多靶点、多通路”的特点,如何阐明其药效物质基础及分子作用机制,遵循现有的药理学实验方法进行研究,需要投入巨大的人力物力,且研究周期漫长,因此显得极为困难。随着计算机网络技术与各学科交叉融合,网络药理学(network pharmacology)的技术也逐渐进入到中药及其复方的研究领域。网络药理学是一门对药物、靶点与疾病间相互作用的网络进行整体性和系统性分析,并选取特定信号节点进行药物、靶点与疾病间相互关系分析的新学科,借助节点的连接和关系来分析网络特性,进而阐明中药的多成分-多靶点作用机制,为分析中药的物质基础及其作用机理提供了崭新的角度^[1-3]。

上呼吸道感染是由多种病毒感染引起,有腺病

毒、流感病毒及冠状病毒等^[4-5],病征为普通感冒、咽炎、流行性感冒等,发病部位主要包括鼻腔、咽部和喉部。临床治疗策略大体上为病征治疗和病因治疗二者结合,具体采用非甾体类抗炎药与抗病毒药搭配组合。然而一方面对症治疗药物如镇咳与解热镇痛等,仅针对性的暂时缓解症状,另一方面现有的抗病毒药物只针对单一靶点进行治疗,病毒却有易突变的特点,患者极易发生耐药。基于西药治疗上呼吸道感染的不足之处,我国医务工作者在临床上主要采用中药制剂,其中板蓝根颗粒作为治疗上呼吸道感染的常用中成药,最具代表性,具有解毒清热、利咽凉血等功效,临床上常用于普通感冒、咽喉肿痛及流行性感冒等治疗。虽然板蓝根颗粒的药效显著,但其化学成分复杂,多靶标协同增效治疗上呼吸道

收稿日期 2017-04-11

基金项目 国家级大学生创新创业训练计划项目(201610716024)

作者简介 史海龙(1981-),男,陕西西安人,副教授,博士,研究方向:计算机辅助药物设计与蛋白质分子模拟研究。

通讯作者 张红(1971-),女,陕西铜川人,教授,博士,研究方向:胰腺炎的分子机制研究工作。



感染的药效物质基础尚不明确^[6-7]。因此我们利用分子对接技术筛选板蓝根颗粒中的76个分子与治疗上呼吸道感染密切相关的45个靶标关系,建立并分析靶-分子之间有效网络,进而在分子水平系统探讨其中活性成分及多靶点作用机制。

1 材料与方法

1.1 板蓝根颗粒中候选活性化合物的收集与筛选

中药板蓝根的天然产物收集于《中药天然产物大全》和 Reaxys 数据库(<http://www.reaxys.com>)。对这些天然产物通过“Lipinski 类药五原则”进行首轮筛选,并结合板蓝根颗粒使用的材料及制剂方法,去除不合理分子后,共收集到板蓝根颗粒有关化合物分子169个。每个化合物的结构需借助 Chemoffice2012 软件进行绘制与转化,其中先绘制的2D结构,后转换为3D结构,使用 MM2 力场进行构象优化,分别保存为 mol2 文件格式和 sd 格式。169个天然产物分别采用 TCMSP 药理学分析平台预测 ADME 药代动力学参数,并基于 Discovery Studio2.5 软件包的 TOPKAT 模块进行毒性预测,得到的打分值依据表1标准进行第二轮筛选。进一步从 DrugBank 数据库(<http://www.Drugbank.ca>)收集疗效显著的临床治疗上呼吸道感染的药物分子(已被批准上市),共计225个,作为阳性药物对照,保存为 sdf 格式。利用 Discovery Studio 2.5 对符合 ADME/T 规则的候选化合物与225个治疗上呼吸道感染的药物进行主成分分析,进行第三轮筛选。

表1 ADME/T 参数建议筛选标准

参数	筛选标准	参数	筛选标准
口服生物利用度	≥ 30%	肠道吸收率	视情况而定
类药性	≥ 0.18		0.00~0.30 (低概率)
分子量	180~480 Da	潜在毒性	0.30~0.70 (中等概率)
可旋转单键数	≤ 10		0.70~1.00 (高概率)
拓扑分子极	≤ 60Å ² (可穿	脂水分系数	-0.4~5.6
性表面积	透细胞膜)		

1.2 治疗上呼吸道感染的相关靶点收集

选取“炎症”“病毒”“感染”为关键词,通过 Therapeutic Target Database 和 DrugBank 两大数据库,并结合文献调研,共收集45个治疗上呼吸道感染的相关靶点,靶点 X-射线晶体结构的 pdb 格式文件均下载于 RCSB Protein Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home.do>,见表2)。对接前,利用 Discovery Studio2.5 软件包的 Clean_Protein 模块对蛋白质进行去水分子,加氢,加电荷,用 CHARMm 力场能量最小化的方法对蛋白进行构型优化。

1.3 分子打靶

板蓝根颗粒的化学成分需转换文件格式,利用 MGLTools_1.5.6 处理这些化合物, Gasteiger 电荷,合并非极性氢,由原先的 pdb 文件格式转成 Autodock_Vina 程序可识别的 pdbqt 文件格式,作为对接前的初始配体结构。用 AutoDock_Vina 进行半柔性分子对接计算,对接过程中只改变小分子配体的构象,而保持受体蛋白的刚性不变,先生成受体结合部位的格点盒子及其参数,接着根据拉马克遗传算法,进行配体结构的进一步优化,然后发出配体与受体对接计算的指令,产生多个结合构象,从中寻找最佳的结合构象,最终依照半经验自由能函数作出对接结果评价。具体对接参数设置如下:以距离靶

蛋白原配体每侧 0.75 nm 为界标,其活性位点定义为一个八面体结构,其格点盒子大小设定为 40 × 40 × 40 (每个格点的间距为 0.375 Å),对接区域主要参照原靶点 PDB 文件中原配体的位置,若原靶点复合物 PDB 文件无配体小分子存在,则依据已有研究报道的靶标活性口袋附近的关键氨基酸残基确定对接区域,其余参数均设为默认值。

表2 治疗上呼吸道感染的相关靶标蛋白

靶标名称	英文缩写	PDB_ID	靶点名称	英文缩写	PDB_ID
凝血素	(Flu A) HA	3EYM	2型鼻病毒 3c 蛋白酶	HRV A2	1CQQ
聚合酶碱性蛋白2	(Flu A) PB2	2VQZ	鼻病毒外壳蛋白	HRV 1A	2HWD
基质蛋白2	(Flu A) M2	2RLF	外壳蛋白 VP1	HRV B14	1NCQ
核包核酸蛋白质	(Flu A) NP	3R05	融合糖蛋白 F0	RSV	3KPE
聚合酶酸性蛋白质	(Flu A) PA	3HW4	组胺 H1 受体	H1R	3RZE
神经氨酸酶	(Flu A) NA	1XOE	磷脂酶 A2, (膜相关)	sPLA2	1J1A
神经氨酸酶	(Flu B) NA	1NSD	钠钾 ATP 酶 α	K-ATPase	3N23
肌苷-5'-单磷酸脱氢酶1	IMPDH1	1JCN	组蛋白赖氨酸特异性脱甲基酶1	LSD1	2Z3Y
肌苷-5'-单磷酸脱氢酶2	IMPDH2	1NF7	肿瘤坏死因子	TNF-α	2AZ5
促分裂原活化蛋白激酶8	JNK1	3ELJ	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	1M9M
促分裂原活化蛋白激酶9	JNK2	3NPC	诱导型一氧化氮合酶	iNOS	4NOS
促分裂原活化蛋白激酶10	JNK3	3TTI	CXC 趋化因子受体-4	CXCR4	3ODU
促分裂原活化蛋白激酶3	ERK1	2ZOQ	p38 丝裂原活化蛋白激酶	p38 MAPK	1KV1
促分裂原活化蛋白激酶1	ERK2	1PME	磷脂酰肌醇激酶 3 催化亚基型 3	PIK3C3	3LS8
环氧化酶1	COX-1	3N8X	蛋白激酶 C β 型	PKC-β	2I0E
环氧化酶2	COX-2	3LN1	蛋白激酶 C α 型	PKC-α	3IW4
磷酸二酯酶4A 抗体	PDE 4A	2QYK	半胱天冬氨酸蛋白酶3	Caspase-3	1GFW
磷酸二酯酶4B 抗体	PDE 4B	1XLX	自介素-1受体相关激酶4	IRAK4	2NRU
磷酸二酯酶4D 抗体	PDE 4D	3G4K	人腺苷高半胱氨酸水解酶	SAH	1LI4
3c 蛋白酶	CVA16	3SJI	双特异性增殖蛋白激酶激酶1	MEK1	1S9J
3c 蛋白酶	EV71	3SJO	前列腺素 E 合酶	mPGES-1	3DWW
依赖 RNA 的 RNA 聚合酶	(EV71) RdRp	3N6M	乳清酸核苷-磷酸盐脱羧酶	OMPdecarboxylase	1EIX
凝血素-神经氨酸糖蛋白	(PIV 3) HN	1V3E			

1.4 药效分子-靶标网络的构建与分析

对接完成后,以原配体为阈值,参照对接计算结果,相关靶点与候选活性化合物的对接结合能等于或低于参考阈值,推断为板蓝根颗粒的潜在药效分子,进一步筛选与靶标对接的前5和前20的药效分子。将发生作用的靶标与药物分子定为网络的节点(node),以靶标与药物分子之间的相互作用定为网络的连接(edge),制成 excel 表格文件,最终导入 cytoscape 3.2.1 软件构建药物分子-靶标网络(Drug-Target, D-T),利用其特有插件 network_analyzer 进行板蓝根颗粒的分子与靶标蛋白的网络互作分析,如网络度(degree)、介数(betweenness)等。

2 结果

2.1 板蓝根颗粒中候选活性化合物的筛选结果

基于TCMSP药理学分析平台及Discovery Studio2.5软件包对169个化合物进行药物动力学及毒性等8项指标的第二轮筛选,得到板蓝根颗粒中84个候选活性化合物。进一步利用Discovery Studio 2.5软件包Calculate Molecular Properties模块对其进行主成分分析。以此直观地反映板蓝根颗粒所含候选活性化合物与治疗上呼吸道感染药物在空间的分布(见图1)。二者在空间位置的重叠性越高,则类药性越强;反之重叠性越低,则类药性越弱。所有化合物分子的主成分分析结果转化为三维空间坐标数值,计算得到一对一空间坐标距离共7560个(84×90);本研究将候选活性化合物与治疗上呼吸道感染药物的空间距离近似度设定为1.0,超过这个数值化合物分子全部过滤掉,以此进行第三轮筛选,最终得到76个化合物。

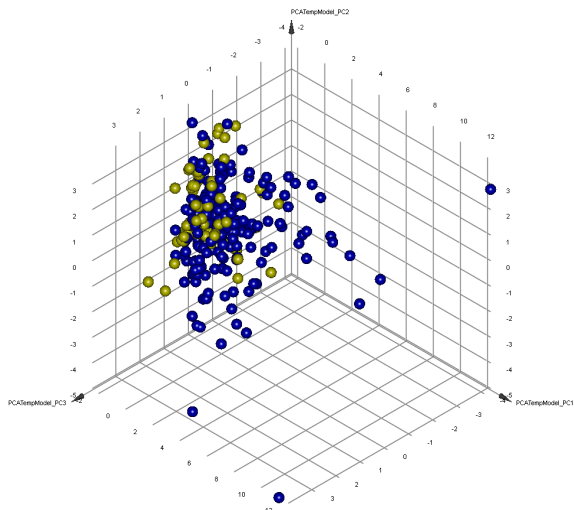


图1 主成分分析 PC3-PC2-PC1图

2.2 基于药效分子-靶点网络的特征分析

通过Cytoscape软件,构建出中药的药效分子-靶标网络。这个可视化的网络通过将活性化合物、活性分子对应靶点相连,绘制成一个药物功效网络,能够帮助探寻每个活性化合物对应的靶点,深度解析中药的药效物质基础。在已制作的药效分子-靶标网络中,节点代表化合物与靶点,边代表二者间发生相互作用。本研究计算了该网络的重要参数,即介数与网络度,其中介数为通过该节点的最短路径数占通过所有节点路径总数的比值,网络度代表药物分子对应的靶标数量,结果见表2与表3。接着,本研究构建了基于板蓝根颗粒中的活性化合物与靶蛋白的作用(D-T网络图),分别为打分前20位化合物-靶蛋白的D-T网络(见图2),打分前5位化合物-靶蛋白的D-T网络(见图3)。如图所示,对该图2整体型网络的建构与图3局部型网络建构,直观地展示了板蓝根颗粒中存在多个药效分子作用于同一个靶标,与此同时,每个单一药效分子与多个靶标发生相互作用的现象。这一结果网络特征阐明了传统中药板蓝根颗粒治疗上呼吸道感染的典型特点就是“多药效分子、多靶标”,与网络药理学有着相近或相关的理论基础。

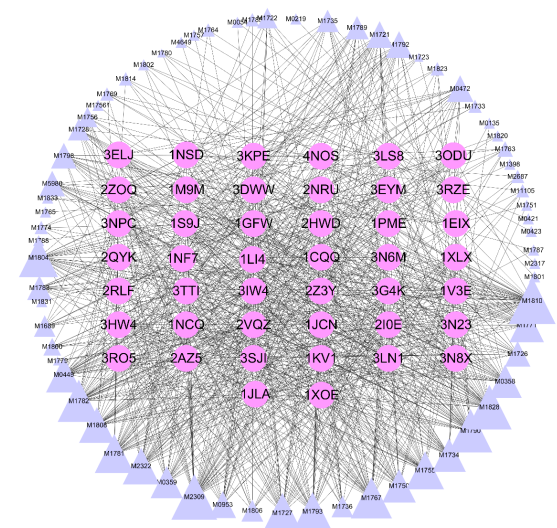


图2 板蓝根颗粒所含化合物(打分前20位)-靶蛋白(D-T)的作用网络

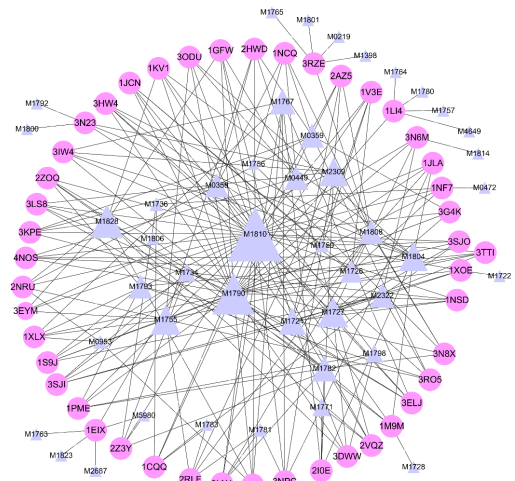


图3 板蓝根颗粒所含化合物(打分前5位)-靶蛋白(D-T)的作用网络

为揭示药效分子的多靶标性,选取打分前20名的化合物构建整体D-T网络(见图2)。各节点分别用暗红色圆圈代表靶标,蓝紫色三角代表小分子,各条边代表某个药效分子与靶标之间的相互作用。统计药效分子-靶标网络图的结果(见表3)得出:18种药效分子与45种靶标之间的介数和网络度最高,依次为表告依春、靛玉红、蒙花苷、靛蓝、异牡荆苷、豆甾醇、色胺酮、 β -谷甾醇、葡萄糖芸壹素、 β -D-葡萄糖苷-O- β -谷甾醇、依靛蓝酮、甘草素、(+)-松脂素- β -D-吡喃葡萄糖苷、新橙皮苷、异甘草素、高车前素、二氢榭皮素和金合欢素。上述18种药效成分均能作用于多个冠心病靶标,符合传统中药的复方多药效分子、多靶标的特点。前人的研究已经将表告依春、靛玉红、靛蓝作为板蓝根颗粒制剂的国家质检推荐标准物,间接证明本研究策略的可靠性^[8-9]。而本研究又发现除去上述3个成分之外的其他15种成分,可能是板蓝根颗粒治疗上呼吸道感染的主要药效成分,可能成为板蓝根颗粒制剂新的质量检测物质。其中网络相互作用图中表告依春与40种靶标发生相

互作用,具有最高的网络度。进一步对其结合多种蛋白分析可以发现,表告依春与JNK1(排名第1)、COX-2(排名第1)、CXCR-4(排名第1)具有最佳的结合能力。目前大多慢性气道炎症相关疾病,包括支气管扩张、支气管哮喘、慢性支气管炎、囊性纤维化等都存在气道黏液高分泌^[10],而气道黏液的大量分泌涉及到JNK1/2-AP1信号通路,因此这为表告依春(JNK1通路的特异性抑制剂)应用于临床治疗呼吸道慢性疾病提供了一个理论基础^[11]。流感病毒能够引起肺部炎症和损伤,从而导致严重呼吸道综合征。COX-2作为诱导型基因,一般在机体正常状态下处于沉默状态。一旦机体受到细菌或病毒侵袭,或异常缺氧等状况,此基因随即被激活。温建立等的研究表明COX-2的表达与细胞炎症密切相关。李洁等通过观察哮喘大鼠肺组织、气道壁CXCR-4表达的变化,发现CXCR-4参与哮喘大鼠气道炎症和气道重塑过程^[12]。综上所述,JNK1、COX-2、CXCR-4均为涉及炎症形成的靶标蛋白。这一结果表明表告依春可能参与了JNK1/2-AP1信号通路、COX-2信号通路、SDF-1/CXCR4等3个通路的调控过程。

表3 所有药效分子-靶标整体型网络节点的网络特征

节点	介数	网络度	节点	介数	网络度
表告依春_M1810	40	0.0441	靛玉红_M2309	39	0.0449
蒙花苷_M1790	36	0.0326	靛蓝_M1781	29	0.0219
异牡荆苷_M2322	27	0.0133	豆甾醇_M0449	26	0.0168
色胺酮_M1808	26	0.0555	β -谷甾醇_M0358	23	0.0101
葡萄糖芸素_M1750	23	0.0162	β -D-葡萄糖苷-O- β -谷甾醇_M0359	21	0.0111
依靛蓝酮_M1721	19	0.0104	甘草素_M1792	18	0.0081
(+)松脂素- β -D-吡喃葡萄糖苷_M1726	17	0.0045	新橙皮苷_M1798	17	0.0093
异甘草素_M1789	14	0.0053	高车前素_M1735	13	0.0042
二氢槲皮素_M1736	12	0.0041	金合欢素_M1689	11	0.0023

注:每个蛋白取结合能前30名的小分子构建的网络。由于篇幅有限,仅展示前18个药效分子(介数排名靠前)的节点网络特征。

表4 主要药效分子-靶标局部型网络节点的网络特征

节点	介数	网络度	节点	介数	网络度
表告依春_M1810	36	0.4400	蒙花苷_M1790	27	0.2545
靛玉红_M2309	9	0.0362	依靛蓝酮_M1721	8	0.0137
β -谷甾醇_M0358	6	0.0129	β -D-葡萄糖苷-O- β -谷甾醇_M0359	6	0.0127
豆甾醇_M0449	6	0.0143	色胺酮_M1808	6	0.1198
异牡荆苷_M2322	6	0.0104	(+)松脂素- β -D-吡喃葡萄糖苷_M1726	5	0.0022

注:每个蛋白取结合能前5名的小分子构建的网络。

为了分析与不同的靶标蛋白作用力最强的小分子特性,取打分前5名做出局部D-T网络图(见图3),归纳其主要作用靶标及打分情况。分析网络特征,如表4所示,发现8种化合物[靛玉红、依靛蓝酮、 β -谷甾醇、 β -D-葡萄糖苷-O- β -谷甾醇、豆甾醇、色胺酮、异牡荆苷、(+)松脂素- β -D-吡喃葡萄糖苷]虽与靶标的网络度较低(只有5~9),但其与靶标具有较强相互作用(结合能均低于-9.3 kcal·mol⁻¹)。其中,板蓝根颗粒的国家质检查标准品包括表告依春和靛玉红,二者网络度均大于9,前者的相关研究表明板蓝根抗病毒作用的有效成分为总生物碱,尤其发现其生物碱类化学

成分表告依春有较强的抗病毒作用^[13];而后的相关药理学实验研究表明,靛玉红可以有效抑制引起流感病毒感染相关的细胞炎症因子,例如分泌因子的释放与T型细胞的表达^[14],这些研究结果均与本研究对接计算得到的结果相吻合。主要药效成分(+)松脂素- β -D-吡喃葡萄糖苷虽只与5个靶点相互作用,但主要作用于聚合酶酸性蛋白质(结合能为-10.2 kcal·mol⁻¹,排名第1),已有实验证明在病毒复制的早期阶段产生效应,有效阻遏病毒早期NP蛋白表达及其核输出途径,进一步抑制病毒复制,因而对接计算数据的可靠性也得到再次印证。综上所述,局部D-T网络图阐明中药“多成分、多靶点”的作用特点,并且预测了少数重要靶点作用的分子机制。见表5。

表5 板蓝根颗粒化学成分的主要作用靶点及打分情况

化合物	靶点
表告依春_M1810	促分裂原活化蛋白激酶8(-11.6,1),环氧化酶2(-12.3,1),磷酸二酯酶4A抗体(-12.3,1),C-X-C趋化因子受体类型4(-11.9,1),磷酸二酯酶4A抗体(-10.6,2),磷酸二酯酶4B抗体(-10.4,1),磷酸二酯酶4D抗体(-10.4,1),C-X-C趋化因子受体类型4(-10.5,2)
蒙花苷_M1790	前列腺素G/H合成酶2(-10,3),组蛋白赖氨酸特异性脱甲基酶1(-10.5,2),蛋白激酶C α 型(-10.2,1),血凝素(-9.4,1),磷脂酶A2(膜相关型)(-9.8,3),肿瘤坏死因子(-9.4,2)
靛玉红_M2309	鼻病毒外壳蛋白(-11.3,1),外壳蛋白VP1(-10.6,2),组蛋白赖氨酸特异性脱甲基酶1(-10.3,3)
依靛蓝酮_M1721	磷酸二酯酶4D抗体(-10.5,2),鼻病毒外壳蛋白(-11.1,3),外壳蛋白VP1(-10.5,3)
β -谷甾醇_M0358	磷酸二酯酶4D抗体(-10.4,3),鼻病毒外壳蛋白(-11.1,3),外壳蛋白VP1(-10.8,1)
β -D-葡萄糖苷-O- β -谷甾醇_M0359	环氧化酶2(-10.7,2),外壳蛋白VP1(-10.1,4),组蛋白赖氨酸特异性脱甲基酶1(-10.1,4)
豆甾醇_M0449	核包核酸蛋白质(-9.6,4),磷酸二酯酶4A抗体(-9.7,4),鼻病毒外壳蛋白(-9.5,7)
色胺酮_M1808	(+)松脂素- β -D-吡喃葡萄糖苷_M1726
异牡荆苷_M2322	聚合酶酸性蛋白质(-10.2,2),磷酸二酯酶4A抗体(-9.3,6),诱生型一氧化氮合酶(-9.3,2)

注:靶点括号中第1个数值为化学成分与此靶点对接的结合能,单位为kcal·mol⁻¹;第2个数值为化学成分与此靶点对接的排名。

3 讨论

中华人民经过上千年的临床实验及经验总结创立了中医药学,具有鲜明的民族特色,为中华民族的卫生保健作出不可磨灭的功绩,然而由于以往缺乏有效实验技术与研究方法,因此无法有效深入挖掘中药的药效成分及分子机制。以中药制剂板蓝根颗粒为例,其在临床治疗上呼吸道感染疗效确切,并未见明显的不良反应。但是由于中药成分繁杂,无法有效明确板蓝根颗粒的药效成分及潜在作用靶标。因此,本文运用网络药理学方法(涵盖分子对接、靶标预测、网络构建等多种分析技术),预测其药效物质基础及分子作用机制,阐明成分与靶标的关系,构建中药作用机制的多重网络,从“多组分,多靶标,协同作用”的角度来揭示板蓝根颗粒治疗上呼吸道感染的作用机理,以上工作可以为后续其它中草药的相关研究提供参考,起到抛砖引玉的效果。◆

参考文献

[1] 王毅,高秀梅,张伯礼,等.论建立基于网络生物学的现代中

加味生脉汤联合贝那普利对慢性心力衰竭患者ALT、AST及ALB影响

刘立壮 李琳 杜鸿瑶 张玉焕 刘薇

(唐山市中医医院,河北 唐山 063000)

摘要 目的:观察加味生脉汤联合贝那普利对慢性心力衰竭患者ALT、AST及ALB的影响。方法:选取确诊为慢性心力衰竭的患者86例,随机分为对照组40例和观察组46例,分组方法依据随机数字表法。对照组仅用西药贝那普利进行治疗,同时观察组使用加味生脉汤联合贝那普利进行治疗。比较观察两组治疗结果及ALT、AST及ALB的指标变化。结果:观察组总有效率为93.47%,高出对照组75.00%的总有效率,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组的乏力、呼吸困难、下肢水肿症状改善时间较对照组症状改善时间明显缩短,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者ALT、AST及ALB均在正常值之内;但急性肝损伤指标ALT及AST值,观察组高于对照组($P<0.01$),中后期肝损伤指标ALB则低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:加味生脉汤联合贝那普利治疗慢性心力衰竭疗效显著且对肝功能影响较小,副作用低,值得临床应用推广。

关键词 生脉汤;贝那普利;慢性心力衰竭;ALT;AST;ALB

中图分类号 R541.6 文献标志码 A 文章编号 1673-842X(2017)11-0154-03

Effect of Jiawei Shengmai Decoction Combined with Benazepril on ALT, AST and ALB in Patients with Chronic Heart Failure

LIU Lizhuang, LI Lin, DU Hongyao, ZHANG Yuhuan, LIU Wei

(Tangshan City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 063000, Hebei, China)

Abstract :Objective :To observe the effect of Jiawei Shengmai Decoction combined with benazepril on ALT, AST and ALB in patients with chronic heart failure. Methods :86 patients with chronic heart failure were randomly divided into control group (40 cases) and observation group (46 cases), grouping method based on random number table method. The control group was treated with benazepril alone, and the observation group was treated with Jiawei Shengmai Decoction combined with benazepril. Comparison of the two groups of treatment results and ALT, AST and ALB indicators of changes. Results :The total effective rate was 93.47% in the observation group and 75.00% in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). ALT, AST and ALB were significantly higher in the two groups than in the control group ($P<0.01$). The liver injury index ALB in the middle and late stage was lower than that in the control group, difference was statistically significant ($P<0.05$). Conclusion :Jiawei Shengmai Decoction combined with benazepril has a significant effect on chronic heart failure and has little effect on liver function and low side effect, which is worthy of clinical application.

Key words :Shengmai Decoction ;benazepril ;chronic heart failure ;ALT ;AST ;ALB

- 药创制方法学[J]. 中国中药杂志,2011,36(2):228-231.
- [2] 王永华,杨凌. 基于系统药理学的现代中药研究体系[J]. 世界中医药,2013,8(7):801-808.
- [3] Azmi AS, Mohammad RM. Rectifying cancer drug discovery through network pharmacology[J]. Future Med Chem,2014,6:529-539.
- [4] Peter S Morris. Epidemiology of viral respiratory infections[J]. Am J Med,2002,112(6A):101-117.
- [5] Peter S Morris. Upper respiratory tract infections (including otitis media)[J]. Pediatr Clin North Am,2009,56(1):101-117.
- [6] 肖飞,陈桦,李其凤,等. 抗病毒分散片质量标准研究[J]. 中国药业,2012,21(21):25-27.
- [7] 张博,王建雷,社会龙,等. 组分板蓝根药材的研究[J]. 中国药业,2013,22(19):23-24.
- [8] 朱文灯,张倩,吴翠,等. HPLC法测定板蓝根颗粒中RS-告伊春的含量[J]. 中国医药指南,2015,13(6):51-52.
- [9] 马莉,孙琴,李友,等. HPLC法测定板蓝根药材及制剂中靛蓝和靛玉红含量[J]. 药物分析杂志,2010,30(9):1642-1645.
- [10] 吴晓玲,周向东. 气道黏液高分泌的信号传导通路[J]. 基础医学与临床,2008,28(11):1142.
- [11] 温建立,李琪,周向东. JNK1/2-AP1 信号转导通路对PM2.5所致气道粘液高分泌的介导作用[J]. 中国医科大学学报,2013,42(1):23-27.
- [12] 李洁,莫碧文,毛雨红,等. 间充质干细胞在哮喘大鼠气道炎症及气道重塑中的作用[J]. 安徽医科大学学报,2014,49(11):1549-1552.
- [13] Chan H-L, Yip H-Y, Mak N-K, et al. Modulatory effects and action mechanisms of tryptanthrin on murine myeloid leukemia cells[J]. Cellular & Molecular Immunology,2009,6(5):335-342.
- [14] Shin EK, Kim DH, Lim H, et al. The anti-inflammatory effects of a methanolic extract from Radix Isatidis in murine macrophages and mice[J]. Inflammation,2010,33(2):110-118.

收稿日期 2017-03-29

基金项目 河北省中医药管理局科研计划项目(2014252)

作者简介 刘立壮(1979-),男,河北唐山人,主治医师,学士,研究方向:中西医结合治疗心血管内科疾病。

154



微信公众号:lnzyydxsb (或扫左侧二维码关注)

投稿平台: <http://lxzb.cbpt.cnki.net>