

● 论 著 ●

基于网络药理学探讨附子甘草配伍治疗慢性心力衰竭的作用机制*

王利勤^{1,2} 熊鸣峰^{1,2} 王腾宇^{1,2} 万海同³ 熊墨年⁴ 吴春红^{1#}

(1 南昌大学第一附属医院 江西南昌 330006; 2 南昌大学中医十层脉研究所 江西南昌 330006; 3 浙江中医药大学 杭州 310053; 4 江西省中医药研究院 南昌 330046)

摘要:目的:基于网络药理学阐明附子甘草配伍对慢性心力衰竭的作用机制。方法:通过数据库 TCMSP、TCM、STITCH 以及 OMIM、Gene Card 对附子甘草配伍的化学成分、成分靶点以及疾病靶点分别进行检索。再对相关疾病靶点和药物潜在靶点进行分析,制作韦恩图,筛选出共同交集。分别在 David 数据库和 Bioconductor 数据库中对合并所得的候选靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路注释分析。结果:本研究共筛选出附子甘草配伍中的 81 个化合物,对应的成分靶点 169 个。同时通过对慢性心力衰竭的检索得到 8 668 个对应靶点,通过制作韦恩图了解到附子甘草配伍药对的潜在靶点与慢性心力衰竭的潜在靶点共有 154 个交集,5 条相关的信号通路。结论:附子甘草配伍治疗慢性心力衰竭的作用机制可能与调节 AKT、MAPK 等相关信号通路有关,其中 AKT 是其主要信号通路。且附子甘草配伍治疗慢性心力衰竭作用与细胞凋亡及白介素-6、肿瘤坏死因子等细胞因子的表达密切相关,表示细胞凋亡、白介素-6、肿瘤坏死因子可能是附子甘草配伍治疗慢性心力衰竭的重要作用靶点。

关键词:慢性心力衰竭;附子;甘草;配伍;网络药理学

Study on the Mechanism of Radix Aconiti Laterlis Combined with Radix Glycyrrhizae in the Treatment of Chronic Heart Failure Based on Network Pharmacology*

WANG Li-qin^{1,2}, XIONG Ming-fen^{1,2}, WANG Teng-yu^{1,2}, WAN Hai-tong³, XIONG Mo-nian⁴, WU Chun-hong^{1#}

(1The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi330006;

2Shi'ceng Pulse of Traditional Chinese Medicine Institute of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi330006;

3Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou310053;

4Jiangxi Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanchang330046)

Abstract: Objective:To clarify the mechanism of compatibility of Radix aconiti laterlis and Radix glycyrrhizae on chronic heart failure based on network pharmacology. Methods:The chemical components, component targets and disease targets of compatibility of Radix aconiti laterlis and Radix glycyrrhizae were searched through the databases TCMSP, TCM, STITCH, OMIM and Gene Card. Then analyzed the related disease targets and potential drug targets, made Venn diagram, and screened out the common intersections. Go enrichment analysis and KEGG pathway annotation analysis were performed on the merged candidate targets in David database and Bioconductor database respectively. Results: In this study, 81 compounds in the compatibility of Radix aconiti laterlis and Radix glycyrrhizae were screenedout, and 169 corresponding component targets were selected. At the same time, 8 668 corresponding targets were obtained through the retrieval of chronic heart failure. By making Venn diagram, it was found that there were 154 intersections and 5 related

* 基金项目:国家自然科学基金项目(编号:No.81904087);

2019 年全国中医药创新骨干人才培养项目[编号:国中医药办人教函(2019)128 号];

2020 年江西省中医药中青年骨干人才培养项目(第一批)[编号:赣中医科教字(2020)2 号];

江西省科技厅重点研发项目(编号:No.20203BBE52W010);

熊墨年国医名师传承工作室[编号:赣中医药综合字(2021)12 号]

通信作者:吴春红, E-mail:ncwch1213@126.com

signal pathways between the potential targets of compatibility of Radix aconiti laterlis and Radix glycyrrhizae and the potential targets of chronic heart failure. Conclusion: The mechanism of compatibility of Radix aconiti laterlis and Radix glycyrrhizae in the treatment of chronic heart failure may be related to the regulation of AKT, MAPK and other related signaling pathways, of which AKT is the main signaling pathway. Moreover, the effect of compatibility of Radix aconiti laterlis and Radix glycyrrhizae in the treatment of chronic heart failure is closely related to apoptosis, the expression of cytokines such as interleukin-6 and tumor necrosis factors. It indicates that apoptosis, interleukin-6 and tumor necrosis factor may be important targets for the compatibility of Radix aconiti laterlis and Radix glycyrrhizae in the treatment of chronic heart failure.

Key words: Chronic heart failure; Radix aconiti laterlis; Radix glycyrrhizae; Compatibility; Network pharmacology

中图分类号: R285

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.07.001

附子 (*Aconitum carmichaeli* Debx.) 与甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) 都是传统常用中药。附子首次出现在《神农本草经》的下品中,大毒,性热,归心、脾、肾经,味辛甘,主要有回阳救逆、补火助阳等功效,为“回阳救逆第一品药”;甘草,俗称“国老”,性平,归心、肺、脾、胃经,味甘,主要有益气健脾、缓急止痛、调和诸药等功效^[1]。古今医者,一直有从事附子及其相关配伍的研究,如《医理真传》中指出:“附子大辛大热,足壮先天元阳”“非附子不能挽欲绝之真阳”“能补坎中真阳,真阳为君火之种,补真火即是壮君火也”^[2]。陶弘景《神农本草经集注》记载道:“俗方每用附子,皆须甘草、人参、生姜相配者,正制其毒故也。”可见附子虽药效峻猛,但是毒性也较大,临床上使用时需同时兼顾其毒性。我们也发现,医者常用药性缓和的甘草配伍附子,用甘草之缓性来减附子之毒及缓其烈性,比如经典方剂四逆汤等。而《伤寒杂病论》《金匱要略》中关于附子的临床应用大约有 60 条条文,其中炙甘草与生甘草均可与附子配伍,根据需要选择不同炮制方式的甘草,中医四大经典中有关附子甘草配伍的条文奠定了后代附子配伍甘草作为经典药对的基础,并且一直被历代中医学者较好地应用于临床^[3]。我们知道,慢性心力衰竭 (Chronic Heart Failure, CHF) 是大部分常见心血管疾病的最终病理结局,也是冠状动脉粥样硬化性心脏病的最常见死因之一。在前期研究中,我们课题组发现附子甘草药对对于 CHF 具有显著的保护作用,但是基于网络药理学对附子甘草配伍对 CHF 治疗作用的研究尚未见。网络药理学 (Network

Pharmacology)^[4]是指通过生物信息学、高通量组学及计算生物学等多学科融合,根据中药所具有的多组分、多靶点、机制复杂等特点,从系统生物学的角度阐述中药、配伍以及方药的药理作用、治疗作用靶点及相关机制的技术^[5]。本研究将借助网络模块及基因本体论 (Gene Ontology Biology Process, GO) 的分析方法,较系统地阐述附子甘草配伍药对治疗 CHF 的机制。由于生物体内的蛋白质相互间密切合作,在机体内发挥重要作用。蛋白质相互作用 (Protein-protein Interaction, PPI) 是许多生物过程的重要环节,而 GO 是目前认为对 PPI 的解释较有力的方法之一^[6]。本研究将应用网络药理学对附子甘草这一经典配伍药对对 CHF 的治疗作用进行探析,分析其作用机制。现报道如下:

1 材料与方法

1.1 附子、甘草主要活性成分及成分靶点的收集
为了收集“附子”与“甘草”的化学成分及成分靶点,我们选取中医药系统内比较全面的数据库进行搜索。其中 TCMSP 数据库 (<http://lsp.nwsuaf.edu.cn>) 是一个常用的用于分析中药成分药理学中医药数据库,主要可用于查询常见中药的化学成分^[7]。我们在 TCMSP 数据库输入“附子”“甘草”作为关键词进行检索,再根据该数据库的相关搜索结果,结合其他参考文献的研究方法^[8],并将口服利用度 (Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (Drug-likeness, DL) ≥ 0.18 作为筛选条件,最后筛选得到附子有效中药成分为 21 个,甘草有效中药成分为 92 个。为提高我们检索结果的准确性,我们同时选用 TCM 数

据库 (<http://tcm.cmu.edu.tw/>)^[9], 也输入“附子”“甘草”作为关键词进一步检索。通过将上面 2 个数据库中所收集的化学成分进行整理, 再输入 STITCH 数据库 (<https://www.stitchdata.com/>), 一个用于检测已知的以及被预测的化合物和蛋白质之间相互关系的平台, 对“附子”与“甘草”化学成分的成分靶点进行归集。

1.2 CHF 的疾病靶点收集 为了收集 CHF 的疾病靶点, 我们选取用于研究人类遗传病以及基因的知识库 OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 数据库 (<http://www.Omim.org>)^[10] 以及 Gene Card (<http://www.genecards.org/>) 数据库。分别在这 2 个数据库内以“Chronic Heart Failure”为关键词进行检索, 收集与 CHF 相关的疾病靶点, 去除重复数据后再整理所有靶点数据。

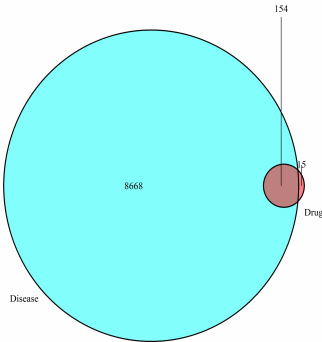
1.3 网络构建 根据收集的“附子”与“甘草”化学成分及成分靶点、慢性心力衰竭疾病靶点, 再参考相关文献中的研究方法^[11], 应用生物信息分析软件 Cytoscape 3.6.1 分别构建“附子”与“甘草”的成分靶点网络、成分靶点相互作用网络, 以及 CHF 的疾病靶点相互作用网络, 并构建上述药物成分靶点与疾病靶点的相互作用网络。在构建“附子”与“甘草”成分靶点网络时, 将“1.1”整理的数据导入 Cytoscape 3.6.1 软件即可得成分靶点网络图。在构建“附子”与“甘草”成分靶点相互作用网络和 CHF 疾病靶点相互作用网络时, 我们使用用于基因网络构建的可视化分析 Bisogenet 插件, 将方法设置为“Input nodes and its neighbors”, 参数为 1, 输出方式定为基因。将构建疾病靶点网络图的方法设置为“Input nodes only”, 通过软件获取“附子”“甘草”的成分靶点与 CHF 的疾病靶点相互作用网络图; 再应用 Bisogenet 插件中的 Merge 功能, 取得以上所获网络图的交集部分为“附子”配伍“甘草”治疗 CHF 的作用靶点候选点。

1.4 通路整合与分析 将“1.3”所取的候选点制作韦恩图并进行相关分析, 了解 CHF 的靶点和“附子”与“甘草”潜在靶点的交集, 共筛选获得 154 个交点。再将所获的靶点交集点进行 GO 富集分析, 同时利用基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 进行相关通路注释分析, 并根

据富集结果, 获得有关条形图。相关通路的蛋白质相互作用信息可从具有检索可能靶点预期作用的网络数据库 STRING 9.1 (<http://string-db.org>) 中获取^[12], 筛选条件是 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 。该数据库获取的数据可信度高, 具有实时更新的功能, 同时可进行信度评分。为了进一步分析药物及疾病之间的作用靶点, 我们选择 Cytoscape 3.6.1 软件中的分析聚类系数、度分布及连接组件等参数^[13], 基于拓扑参数, 与随机网络参数相比, 进行网络无标度、小范围和模块化等特性分析。拓扑参数信息是分析可视化合成组织与结构复杂网络的有效信息^[14]。经过以上拓扑参数信息分析, 我们进一步对 PPI 进行模块划分, 为了获取更精确的靶点信息, 我们设置网络中蛋白质节点连接度的临界值为大于 3。

2 结果

2.1 相关成分、疾病靶点的收集 TCMSP 数据库中的靶点附子 17 个, 甘草 92 个; TCM 数据库中的靶点附子 19 个, 甘草 92 个。利用 STITCH 数据库对 TCMSP 及 TCM 数据库收集所得的化合物进行成分靶点收集, 发现有靶点的化合物共为 81 个, 其中相对应的成分靶点为 169 个。以“Chronic Heart Failure”为关键词在 OMIM、Genecard 这 2 个数据库中进行检索, 获得相关疾病的靶点共 8 668 个。疾病的靶点和药物潜在靶点的交集有 154 个。见图 1。

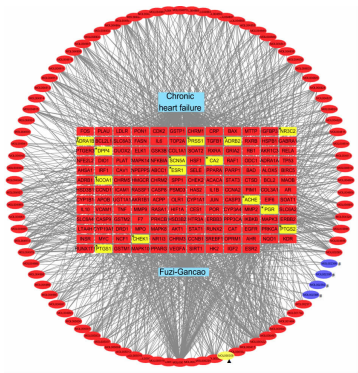


注: 图中疾病靶点 8 668 个, 药物潜在靶点 169 个, 其中疾病与药物靶点交集为 154 个。

图 1 疾病的靶点和药物潜在靶点的韦恩图

2.2 成分靶点与疾病靶点蛋白相互作用网络 在该网络中, 外圈分子红色 (除标注 # 及 ▲ 外) 是来自甘草的, 蓝色 (标注 #) 是附子的, 黄色 (标注 ▲) 的是两者共有的。内部的靶点红色 (除标注 * 外) 是甘草的作用靶点, 黄色 (标注 *) 的是共有的靶点, 也就是

说,黄色的靶点也是附子的靶点,即甘草的靶点包含了附子的靶点。见图 2。



注:外圈#代表附子的靶点,▲代表附子和甘草共同靶点,余为甘草靶点;内圈*为附子和甘草共有靶点,余为甘草靶点。

图 2 附子-甘草配伍药对成分靶点和慢性心力衰竭相关靶点相互作用网络

2.3 蛋白质与蛋白质的相互作用(PPI 图制作) 首先我们将差异基因与 STRING 数据库中比对,获得差异基因的互作关系,并使用 Cytoscape (<http://www.cytoscape.org/>)绘制相互作用网络图。见图 3、表 1。

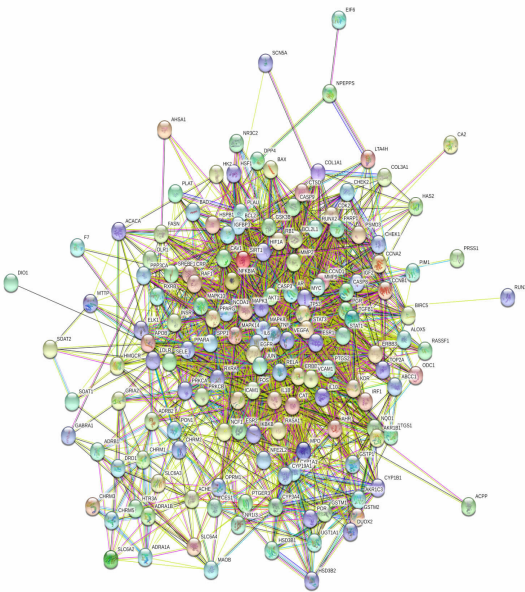


图 3 附子-甘草-CHF 相关靶点蛋白相互作用网络

表 1 附子-甘草-CHF 相关靶点蛋白相互作用网络

蛋白相互作用特点	数值
Number of nodes	154
Number of edges	2 273
Average node degree	29.5
Avg.local clustering coefficient	0.607
Expected number of edges	795
PPI enrichment P-value	<1.0e-16

2.4 计算 PPI 每个节点的度值 对 3 个相互作用的网络进行网络合并后,共获得节点 154 个,即附子-甘草对治疗 CHF 的候选靶点共 154 个。见图 1。对候选靶点进行度值(Degree)评价,计算每个节点的度值,选择结果靠前的 20 条。见图 4。

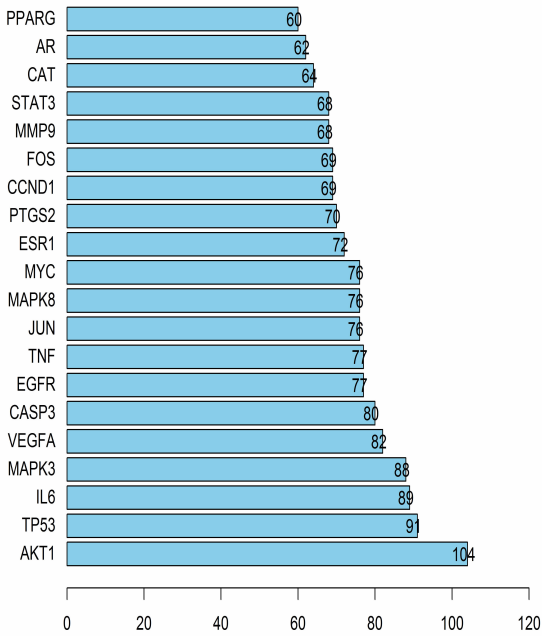


图 4 部分候选靶点的度值

2.5 通路整合分析 将上诉数据分析结果进行 GO 富集分析,GO 富集分析结果主要包括分子功能、生物过程及细胞组成 3 个部分^[15]。其中,在分子功能方面,附子配伍甘草主要是通过蛋白结合、核苷酸结合等方式对 CHF 产生保护作用;在生物过程方面,附子配伍甘草主要是通过抗凋亡、抗氧化、抗磷酸化等过程影响 CHF 的治疗。结果中 P 值越小,表明该基因在 GO 中富集越多。见图 5、图 6。

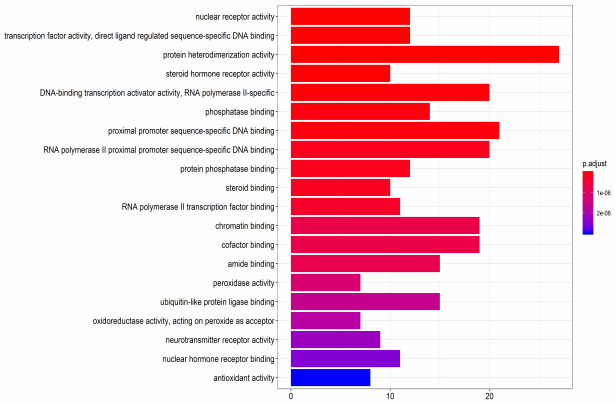


图 5 附子-甘草配伍药对候选靶点的部分 GO 富集分析(柱状图)

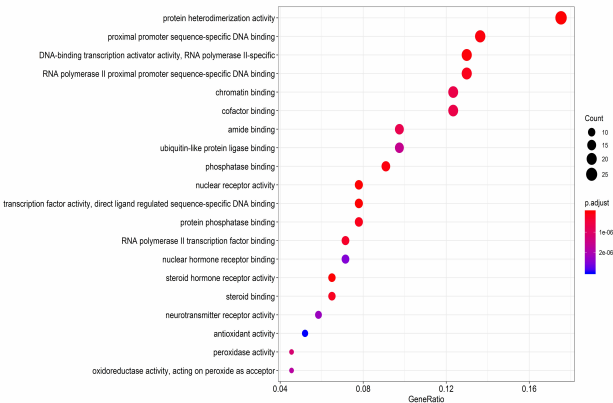


图 6 附子 - 甘草配伍药对候选靶点的部分 GO 富集分析(气泡图)

2.6 KEGG 通路分析 在所筛选到的前 20 条通路中, 包含有 14 条疾病相关通路及 5 条信号通路[肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、细胞凋亡、C 型凝集素受体信号通路、EGFR 酪氨酸激酶、Th17 细胞分化]。见图 7、图 8。

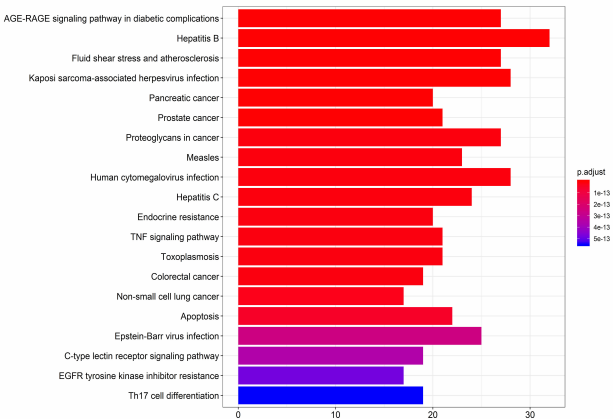


图 7 附子 - 甘草配伍药对候选靶点的部分 KEGG 通路分析(柱状图)

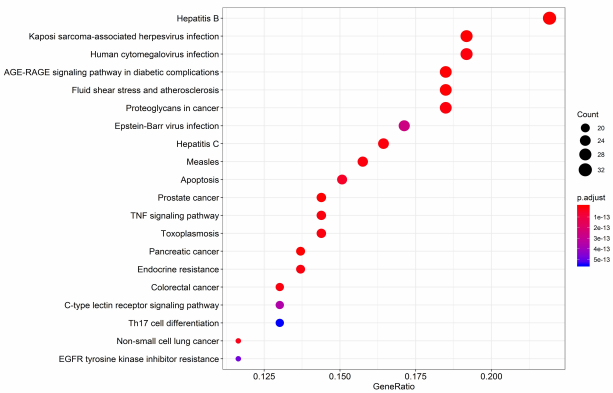


图 8 附子 - 甘草配伍药对候选靶点的部分 KEGG 通路分析(气泡图)

3 讨论

网络药理学是从系统生物学和生物网络学两方

面共同来解释疾病发生发展过程的一种研究方法, 该方法通过对中药成分及作用靶点来探讨附子配伍甘草治疗 CHF 的可能机制。通过研究, 我们发现附子 - 甘草配伍药对共收集到 81 个化合物, 对应的成分靶点为 169 个, 同时通过对 CHF 的检索得到 8 668 个对应靶点, 通过制作韦恩图了解到附子 - 甘草配伍药对的潜在靶点与 CHF 的疾病靶点有 154 个交集。我们在对筛选的 154 个候选靶点进行 GO 与 KEGG 分析时发现, 抗氧化过程与治疗 CHF 的关系密切。已经有研究者发现 CHF 大鼠的心肌氧化损伤增加, 而通过抗心肌氧化损伤可以发挥对 CHF 大鼠的心肌保护作用^[16]。在 CHF 大鼠中黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase, XO)活性和脂质过氧化产物丙二醛(Malondialdehyde, MDA)含量升高, 通过降低心脏 XO 活性及 MDA 含量, 改善心肌水肿、坏死及纤维化损伤, 改善 CHF 的病理变化, 从而发挥抗 CHF 的作用^[17]。同时了解到在冠心病导致的 CHF 患者中, ERK 磷酸化水平提高, 可通过抑制其磷酸化从而达到保护心肌组织、改善心功能的作用^[18]。除此之外, 在进行 KEGG 通路注释分析时, 发现 TNF 信号通路、细胞凋亡相关信号通路的 P 值较小, 被显著富集。有研究发现, TNF 在缺血、缺氧等病理条件的刺激下可显著升高, 同时可通过降低 TNF 水平减轻心力衰竭时心肌损伤程度^[19]。同时, 叶超等^[20]通过对 CHF 患者的观察了解到对 TNF 的抑制明显利于患者的恢复, 表明 TNF 在 CHF 的治疗中具有重要意义。

我们知道, 细胞凋亡途径在 CHF 的治疗中也起到至关重要的作用。有研究表明, 在 CHF 病理过程中, 细胞凋亡水平明显升高, 通过降低细胞凋亡水平, 可在 CHF 大鼠体内产生明显的抗心衰效应, 保护心肌细胞病理损伤、改善心肌细胞功能^[21]。同时也有研究表明可通过调节 CHF 时 PTEN/Akt/mTOR 和 ERK1/2 信号通路, 改善心肌细胞凋亡水平, 进而发挥心肌保护作用^[22]。

我们通过 PPI 度值的分析了解到 AKT、IL-6、MAPK 与 CHF 关系密切。众所周知, AKT 是重要的细胞因子, 往往通过上游因子的调节进而对下游因子产生调节作用从而发挥作用。而 Bcl2/Bax 明显受

到 PI3K/AKT 信号通路的调节,通过降低 AKT 磷酸化水平抑制细胞凋亡,进而发挥抗 CHF 的作用^[23]。同时也有研究表明,在大鼠 CHF 模型中,可通过激活 PI3K/AKT 信号通路进而发挥抗 CHF 的作用^[24]。通过调节 PTEN/Akt/mTOR 信号通路可抑制细胞凋亡,进而发挥抗 CHF 的作用^[22]。诸多研究均表明 AKT 在 CHF 的发生发展过程中起到重要作用。而白介素 -6 (IL-6) 是体内细胞因子的重要成员,它可刺激 C 反应蛋白 (CRP) 的生成,是一种重要的炎症介质。在心肌细胞损伤时,IL-6 的表达明显上升,而通过降低 IL-6 的表达,可显著改善心肌细胞功能,从而达到保护心肌的作用^[25]。而钟鸣等^[26]通过探讨 CHF 患者血清 IL-6 及 TNF- α 水平获悉,在 CHF 患者血清中 IL-6 和 TNF- α 水平明显增高,表示在 CHF 的发生发展过程中 IL-6 和 TNF- α 发挥了至关重要的作用。在治疗 CHF 的过程中,血清中 TNF- α 、IL-6 水平在药物的治疗作用下显著降低,说明炎症介质 TNF- α 、IL-6 在 CHF 的发生发展过程中有非常重要的作用^[27]。MAPK 信号通路是细胞外信号传导的共同通路,几乎与生物体中全部病理生理过程相关,尤其是氧化应激等细胞反应过程,在 CHF 模型大鼠中可见 MAPK 磷酸化水平升高,而抑制 MAPK 蛋白磷酸化,激活 PPAR- γ 通路,通过参与线粒体生物合成,可调节线粒体数量和质量,促进能量生成,改善心脏能量代谢,进而减缓 CHF 的病理进展^[28]。但是也有研究表明,抑制 MAPK/ERK1/2 通路可能通过抑制心肌自噬过程,进而在 CHF 模型大鼠中发挥心肌保护作用^[29]。

综上所述,本研究通过网络药理学的方法预测了附子 - 甘草治疗 CHF 的主要机制,推断附子 - 甘草配伍药对可能通过调节 AKT、MAPK 相关信号通路,进而影响 IL-6、TNF 等细胞因子的表达,改善心肌细胞凋亡水平,从而发挥心肌保护作用。但由于所选数据库的信息可能尚不够完全,该研究也还存在一些局限性,需要在今后的研究中进一步阐明附子配伍甘草活性成分的作用靶点,从而更深入地探讨其对 CHF 的作用机制。

参考文献

[1]国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2020.88-89.

[2]清·郑钦安.医书阐释[M].第3版.成都:巴蜀书社,2006.75-83.

[3]郭丽丽,唐雪春.《伤寒论》、《金匮要略方论》中附子应用特点的文獻研究[J].新中医,2011,43(11):108-109.

[4]Fan XH,Shao L,Fang H,et al.Cross-platform comparison of microarray-based multiple-class prediction [J].PLoS ONE,2011,6(1): e16067.

[5]Gu S,Pei JF.Chinese Herbal medicine meets biological networks of complex diseases: A computational perspective [J].Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine,2017:7198645.

[6]Johannes T-H Yeh,Richard Binari,Tenzin Gocha,et al.PAPTi: A peptide aptamer interference toolkit for perturbation of protein-protein interaction networks [J].Scientific Reports,2013,(3): 1156.

[7]张建永,王岚,梁日欣,等.基于网络药理学分析丹参山楂组分配伍抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]中国中药杂志,2016,41(23):4408-4415.

[8]王鹏,刘小虹,朱汉平,等.天龙咳喘灵治疗慢性阻塞性肺疾病的物质基础及作用机制的网络药理学研究[J].中药新药与临床药理,2018,29(3):365-371.

[9]陈晨.基于网络药理学的玉屏风散有效成分改善小鼠接触性皮炎的机制研究[D].南京:南京大学,2017.

[10]李建华,李哲人,康雁,等.在线孟德尔人类遗传数据库数据挖掘的研究进展[J].生物医学工程学杂志,2014,31(6):1400-1404.

[11]刘楠,姜云耀,黄婷婷,等.基于网络药理学方法研究补阳还五汤治疗脑梗死的作用机制[J].中国中药杂志,2018,43(11):2190-2198.

[12]Ashburner M,Ball CA,Blake JA,et al.Gene ontology: tool for the unification of biology. The gene ontology consortium [J].Nature genetics,2000,25(1):25-29.

[13]Zhang QC,Petrey D,Deng L,et al.Structure-based prediction of protein-protein interactions on a genome-widescale [J].Nature, 2012,490(7421):556-560.

[14]Lopes CT,Franz M,Kazi F,et al.Cytoscape web: an interactive web-based network browser [J].Bioinformatics,2010,26 (18): 2347-2348.

[15]吴嘉瑞,蔺梦娟,刘鑫馗.基于网络药理学的“水牛角 - 珍珠母”药对作用机制研究[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(1):18-22,29.

[16]尚莉莉,全爱君,王馨,等.祛痰通阳汤对慢性心衰大鼠心肌损伤的保护作用及机制[J].现代生物医学进展,2019,19(12):2267-2271.

[17]孙桂芳,王孝微,张静.别嘌醇治疗慢性心力衰竭大鼠的治疗效果及机制[J].医学研究杂志,2019,48(12):73-76,160.

[18]卢山,栗晓莺,林涛,等.参芎葡萄糖注射液对冠心病所致慢性心力衰竭患者血清 Gal-3、PLGF 的影响及机制研究[J].临床和实验医学杂志,2018,17(1):50-54.

[19]张志国,李庆海.芪附生脉心衰方联合西药治疗慢性心力衰竭 40 例[J].中医研究,2020,33(5):10-12.

[20]叶超,陈平伟,黄宏剑,等.福辛普利对慢性心力衰竭患者血清 VEGF、TNF- α 的影响[J].江西医药,2020,55 (下转第 20 页)

阴常不足”的特点，一般病机为阴阳失调导致的五脏的功能失调，主要表现是肝火生痰。《杂病源流犀烛·痰饮源流》言：“痰为诸病之源，怪病皆由痰成”，痰火内扰型 PTS 患者多是由于先天不足或后天外伤瘀滞、饮食不节、喜好肥甘厚味、火邪扰神等因素，导致肝之疏泄失常、脾胃之运化功能失职，从而湿邪痰浊内生，病程日久，郁而化火，引起肝风内动，扰动心神^[13]。中医重视辨证论治，针对此证往往随证治之，诸医家认为脏腑生理功能、病理状态出现异常往往通过外在神的表现可以察觉，针灸治神有利于脏腑功能的调整及恢复，亦是取效关键所在。现代研究表明，针灸可通过调节人脑的机能，促进脑血管疾病后的组织微循环，消除炎症反应，达到修复运动神经的目的^[14]。针刺疗法作为一种非药物治疗手段，其临床有效率及降低病情严重程度的有效性已得到证实^[15-16]。笔者临床实践发现，儿童普遍畏针，为减轻疼痛，本研究治疗过程中均采用针管进针法，患儿及家属接受程度大，若持续治疗根治可能性极大。针灸临床上下左右、双侧取穴，实则泻之，阴平阳秘，合谷加太冲即为开四关之法，乃取患儿体质之平衡^[17]。所取治疗之穴分别是手阳明大肠经和足厥阴肝经的原穴—太冲与合谷。两者合用，一阴一阳，主气主血，兼可平肝潜阳，熄风止痉，针对痰火内扰之中医证型疗效明显。

综上所述，开四关法毫针针刺治疗痰火内扰型 PTS 患儿临床效果理想，不仅能够缓解抽动症严重程度，提高临床疗效，而且安全性高，值得临床应用。

参考文献

[1]刘文博.解码抽动秽语综合征[M].北京:中国中医药出版社,2021.8.
[2]陈瑜明,李瑞星,马丙祥.中西医结合治疗小儿抽动秽语综合征的 Meta 分析[J].世界中西医结合杂志,2021,16(5):817-821,828.
[3]陈政.首发抽动秽语综合征儿童脑结构的 MRI 研究[J].中国医学计算机成像杂志,2022,28(2):183-186.
[4]Xin X,Feng Y,Zang Y,et al.Multivariate classification of brain blood-oxygen signal complexity for the diagnosis of children with tourette syndrome[J].Mol Neurobiol,2022,59(2):1249-1261.
[5]韩新民,马融,雷爽,等.中医儿科临床诊疗指南·儿童多动症(修订)[J].中医儿科杂志,2017,13(5):1-6.
[6]胡梦超,刘伟,张慈浩,等.基于数据挖掘探究针灸治疗儿童多动症的取穴规律[J].环球中医药,2021,14(7):1212-1218.
[7]李道五,汤必孝,沈君英,等.心身同治法治疗儿童抽动-秽语综合征初探[J].新中医,2012,44(9):131-132.
[8]辛陈,裴丽霞,耿昊,等.针灸治神与心流理论关系初探[J].中国针灸,2021,40(9):1003-1005.
[9]曾侠一,陈璐,罗秋燕,等.靳三针疗法治疗小儿多发性抽动症临床研究[J].新中医,2016,48(7):199-201.
[10]赵霞,李新民.中医儿科学[M].第 5 版.北京:中国中医药出版社,2021.116.
[11]潘丽佳,陈波,赵雪,等.针灸临床研究中假针灸设计若干问题的思考[J].中国针灸,2014,34(1):83-86.
[12]Hartmann A,Atkinson-Clement C,Depienne C,et al.Tourette syndrome research highlights from 2020[J].F1000 Res,2022,11:45.
[13](清)沈金鳌著,田思胜整理.中医临床丛书-杂病源流犀烛[M].北京:人民卫生出版社,2006.38.
[14]刘欣媛.针灸对不同月龄 SAMP8 小鼠行为学及海马齿状回神经元新生障碍的影响[D].武汉:湖北中医药大学,2021.
[15]谢晓书,朱青霞,姚献花,等.逍遥散联合针刺治疗抽动症患者临床研究[J].新中医,2021,53(16):43-45.
[16]宋瑞霞.MOTomed 智能运动训练联合针灸治疗脑瘫患儿的临床研究[J].实用中西医结合临床,2021,21(22):93-94.
[17]边丽莎.“治未病”角度下不同体质儿童的中医辨证调护与对策[J].中医药管理杂志,2022,30(1):180-182.

(收稿日期:2021-11-19)

(上接第 6 页)(1):54-56.

[21]Binhao Shi,Yuting Huang,Jingyu Ni,et al.Qi Dan Li Xin pill improves chronic heart failure by regulating mTOR/p70S6k-mediated autophagy and inhibiting apoptosis [J].Scientific reports,2020,10(1):6105.
[22]Lijiang Wei,Qingqing Zhou,Hua Tian,et al.Integrin $\beta 3$ promotes cardiomyocyte proliferation and attenuates hypoxia-induced apoptosis via regulating the PTEN/Akt/mTOR and ERK1/2 pathways [J].International journal of biological sciences,2020,16(4):644-654.
[23]齐月寒,马全鑫,徐松涛,等.冠心宁片通过 PI3K/AKT 信号通路抑制慢性心力衰竭小鼠心肌细胞凋亡[J].中国比较医学杂志,2019,29(10):33-39.
[24]Hao Qingqing,Zhang Feifei,Wang Yudan,et al.Cardiac contractility modulation attenuates chronic heart failure in a rabbit model via the PI3K/AKT pathway[J].BioMed research international,2020:1625362.

[25]Miguel Cainzos-Achirica,Cristina Enjuanes,Philip Greenland,et al. The prognostic value of interleukin 6 in multiple chronic diseases and all-cause death: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J].Atherosclerosis,2018,278:217-225.
[26]钟鸣,傅慎文,刘爱霞,等.慢性心力衰竭患者 CA125 水平与炎症因子表达相关性研究[J].心电与循环,2016(2):81-83.
[27]张凯.心力衰竭患者血清中脂联素水平的变化以及阿托伐他汀的干预研究[D].长沙:中南大学,2007.
[28]王莹威,任广杰,王博,等.温阳补心汤对慢性心衰大鼠心肌线粒体能量代谢及 MAPK/PPAR- γ 信号通路的影响[J].中国中医急症,2020,29(2):197-200.
[29]柴松波,王振涛,张淑娟,等.心衰康抑制慢性心衰大鼠心肌自噬及 MAPK/ERK1/2 信号通路[J].中国病理生理杂志,2019,35(6):981-987.

(收稿日期:2021-11-25)