

基于网络药理学和分子对接的益心舒片治疗冠心病机制研究[△]

郭美玲*, 李嘉琪, 翟弋焱, 金政森, 鲁佩颖, 刘江莹, 雷慧玲, 刘书麒, 吴嘉瑞# (北京中医药大学中药学院, 北京 100029)



中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)08-0912-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.08.003

摘要 目的: 基于网络药理学探究益心舒片治疗冠心病的作用机制, 并结合分子对接技术加以验证。方法: 借助中药系统药理学数据库与分析平台、中医药综合数据库和 Swiss Target Prediction 筛选益心舒片的有效活性成分, 将得到的有效活性成分与通过 GeneCards 数据库、OMIM 数据库得到的冠心病靶点结合构建靶点网络, 通过 STRING 数据库对得到的交集靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 分析, 筛选关键靶点进行基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 最后利用 AutoDock Tools 1.5.6 和 PyMOL 软件进行分子对接来验证核心成分与关键靶点之间的结合能力。结果: 检索得到益心舒片有效活性成分共 155 个, 对应靶点共 6 513 个, 冠心病相关靶点共 1 751 个, 取二者交集靶点最终得到 238 个, 构建 PPI 网络并进行网络拓扑分析得到关键靶点 44 个, 富集分析共得到 938 个 GO 功能进程和 177 条 KEGG 通路。分子对接结果显示, 核心成分木犀草素、华良姜素和 3 β -亚硫酸可以与关键靶点蛋白激酶 B (Akt) 1、肿瘤坏死因子、白细胞介素 6 稳定结合。结论: 本研究预测得到益心舒片可能通过磷脂酰肌醇 3 激酶-Akt 通路等途径治疗冠心病, 揭示了益心舒片治疗冠心病具有多成分、多靶点的特征。**关键词** 益心舒片; 冠心病; 网络药理学; 分子对接

Mechanism of Yixinshu Tablets in the Treatment of Coronary Heart Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

GUO Meiling, LI Jiaqi, ZHAI Yiyan, JIN Zhengsen, LU Peiying, LIU Jiangying, LEI Huiling, LIU Shuqi, WU Jiarui (School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the mechanism of Yixinshu tablets in the treatment of coronary heart disease based on network pharmacology, and to verify by molecular docking technology. **METHODS:** The active component of Yixinshu tablets was screened by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, Traditional Chinese Medicine Information Database and Swiss Target Prediction, and the target network was constructed by combining the obtained active component with the coronary heart disease target obtained by GeneCards database and OMIM database. Protein-protein interaction (PPI) was performed on the intersection targets obtained through STRING database, and key targets were screened for Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. AutoDock Tools 1.5.6 and PyMOL were used for molecular docking to verify the binding ability between core components and key targets. **RESULTS:** A total of 155 active components of Yixinshu tablets were retrieved, corresponding to a total of 6 513 targets, with 1 751 targets related to coronary heart disease. Totally 238 intersection targets of the two were finally obtained, 44 key targets were obtained through PPI network construction and network topology analysis, and 938 GO functional processes and 177 KEGG pathways were obtained through enrichment analysis. Molecular docking results showed that the core components of luteolin, Jaranol and 3 β -sulphurenic acid could stably bind to key targets protein kinase B (Akt) 1, tumor necrosis factor and interleukin-6. **CONCLUSIONS:** This study predicts that Yixinshu tablets may treat coronary heart disease through phosphatidylinositol 3 kinase-Akt pathway and other pathways, which reveals that Yixinshu tablets have multi-component and multi-target characteristics in the treatment of coronary heart disease.

KEYWORDS Yixinshu tablets; Coronary heart disease; Network pharmacology; Molecular docking

[△] 基金项目: 国家中医药管理局重点学科建设项目 (No. zyyzdxk-2023257)

* 硕士研究生。研究方向: 中成药上市后再评价。E-mail: GuoML2027@163.com

通信作者: 教授。研究方向: 中成药上市后再评价。E-mail: exogamy@163.com

冠心病是指冠状动脉粥样硬化导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病。作为临床常见的心血管疾病,冠心病严重危害着人们的健康,据调查,冠心病的发病率为4.61%,且患病者多为中老年人^[1]。目前,冠心病的治疗方案主要包括药物治疗、手术治疗和体外反搏等,其中药物治疗主要是以扩张血管为主,根据患者不同的发病情况用药。治疗冠心病的方法虽然日趋成熟,但是诸如心绞痛、心力衰竭、心律失常、抗血小板药物抵抗、血运重建后无复流或慢血流等临床问题仍需要进一步改善^[2]。近年来,中医药的临床应用在冠心病的治疗中发挥了显著效果,不仅可以改善患者的预后,还可以增强其心脏功能^[3]。益心舒片是一种中成药制剂,在临床上多被用于治疗胸痛、冠心病等病症。益心舒片由人参、黄芪、丹参、五味子、川芎、山楂、麦冬7味中药制成,诸药相辅相成,具有益气复脉、活血化瘀、养阴生津等功效,可以有效改善心悸胸闷等症状^[4]。

网络药理学作为一种符合中医药整体特色并具有原创性的新兴学科,被越来越多的科研学者用来研究中药发挥疗效的活性成分、关键靶点、核心通路和分子机制^[5]。分子对接技术是被广泛用于研发和筛选药物分子的识别研究计算工具,该技术的应用可以更加直观地了解药物和靶点蛋白之间结合的方式以及位点^[6]。为了进一步研究益心舒片治疗冠心病的作用机制,本研究应用网络药理学以及分子对接的生物信息学方法,对益心舒片的活性成分、作用靶点以及信号通路加以预测,以期为其后续临床应用及实验研究提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 益心舒片相关成分的收集与靶点预测

在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/index.php>)和中医药综合数据库(TCMID, <https://www.bidd.group/TCMID/>)中查找人参、黄芪、五味子、丹参、川芎、山楂、麦冬7种中药所含的成分,并以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18为标准筛选相关成分;将相关成分的2D结构上传至Swiss Target Prediction网站(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)进行筛选,以胃肠道吸收(GI absorption)的得分为“high”,类药性中“Yes”个数≥2为筛选条件,获得对应成分的活性成分,同时预测相关靶点。

1.2 疾病靶点的获取

在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)中,以“Coronary heart disease”为关键词进行检索得到疾病的相关靶点,然后采取连续3次取中位数的方法进行筛选。在OMIM数据库(<https://www.omim.org/>)检索,将2个数据库得到的数据进行整合,去除重复值得到冠心病的靶点。

1.3 益心舒片与疾病交集靶点的映射

利用Venny 2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)绘图软件,将益心舒片各化学成分的相关靶点与冠心病相关靶点进行映射,获得二者的交集靶点,即益心舒片治疗冠心病的潜在靶点。

1.4 成分-预测靶点网络和疾病-成分-潜在靶点网络的构建

将收集到的数据进行整理导入Cytoscape 3.10.0软件,建立益心舒片成分-预测靶点网络图和益心舒片治疗冠心病的疾病-成分-潜在靶点网络图。

1.5 基于STRING数据库的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

将筛选得到的潜在靶点全部导入STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>),设置物种为“Homo Sapiens”,获取靶点蛋白之间的相互关系。将得到的数据导入Cytoscape 3.10.0软件构建PPI网络,利用Cytoscape 2.2进行网络分析,根据中介中心性、接近中心性和度值筛选核心靶点,其中度值越大说明该靶点越有可能成为益心舒片治疗冠心病的核心靶点。本研究中,依据中介中心性>225.98,接近中心性>0.00,度值>42.14为筛选条件,得到的结果作为核心靶点。

1.6 基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将得到的交集靶点导入DAVID数据库中,设定阈值 $P < 0.05$,进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,利用微生物信云平台将数据结果可视化,富集分析结果采用气泡图展现。其中,不同气泡代表不同类型的富集结果,气泡大小与显著结果成正相关,代表该通路富集到的靶点数量,气泡颜色由红至绿代表 P 值由小到大,颜色越深表明该通路越重要。

1.7 分子对接

将最终选出来的核心靶点对应的化合物小分子的2D结构通过PubChem下载,然后利用Chemoffice将其3D结构进行优化,最终得到MOL2结构。核心靶点对应的蛋白名称通过Uniprot数据库进行翻译,三维结构通过PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)中找出,最终以pdb格式保存,利用PyMOL软件删掉三维蛋白中的水分子和小分子配体,仅保存蛋白三维结构受体。通过AutoDock Tools 1.5.6软件对蛋白受体进行加氢,计算电荷。将处理后的小分子配体以及蛋白受体以pdbqt格式保存文件,利用GridBox设置蛋白受体的格点参数以及坐标轴的大小,寻找小分子配体以及蛋白受体的结合点,运用vina软件,得出相应的结合能和结合位点,最后应用PyMOL软件进行可视化,绘制出分子对接象图。

2 结果

2.1 益心舒片中有效成分的筛选和靶点预测结果

利用TCMSP、TCMID和SwissTargetPrediction数据库对益心舒片中各种成分进行筛选,共得到有效成分232个,作为活性成分的共有155个,其中人参14个,黄芪14个,川芎4个,南五味子6个,丹参57个,山楂35个,麦冬25个。益心舒片中各成分对应的潜在靶点共6513个。

2.2 冠心病靶点筛选结果

以“Coronary heart disease”作为关键词在基因库GeneCards和OMIM中进行检索,筛选出冠心病靶点。在GeneCards中利用连续2次中位数卡值(根据Relevance score

值进行了低值的剔除)的方法得到相关疾病靶点 1 298 个,在 OMIM 数据库中整理去重后得到疾病靶点 553 个,合并 2 个数据库的结果,并且删去重复项,最终得到 1 751 个与冠心病发展相关的疾病靶点。

2.3 益心舒片与疾病的交集靶点

将汇总得到的益心舒片靶点和疾病靶点导入韦恩图在线绘制工具中,最终得到了 238 个共同靶点,即益心舒片作用于冠心病的靶点,作为益心舒片治疗冠心病的潜在靶点。

2.4 复方-中药-成分-预测靶点网络和疾病-成分-潜在靶点网络

将搜集到的数据整理之后通过 Cytoscape 3.10.0 软件绘制相关的网络图,该网络由 395 个节点和 2 036 条边组成,靶点由外围两圈绿色正六边形节点表示,成分由红色正方形节点表示,中药由蓝色菱形表示,复方由中央黄色八边形表示,见图 1。度值排序居前 10 位的活性成分的拓扑学参数见表 1。益心舒片治疗冠心病的疾病-成分-潜在靶点网络由 391 个节点和 2 314 条边组成,其中的绿色菱形节点代表疾病,外围的蓝色八边形节点代表该复方成分,最外层的红色 V 形节点代表潜在靶点,见图 2。分析显示,度值>30 的潜在靶点包括芳香酶(CYP19A1)、雌激素受体 2(ESR)2、血管内皮生长因子受体 2(KDR)、乙酰胆碱酯酶(ACHE)、雄激素受体(AR)、ESR1、表皮生长因子受体(EGFR)。

2.5 益心舒片靶点 PPI 网络的构建

将药物-疾病的交集靶点输入 STRING 数据库,物种设定为“Homo sapiens”,构建益心舒片潜在靶点 PPI 网络,将由 STRING 分析得到的 TSV 文件导入 Cytoscape 3.10.0 软件中构建益心舒片与冠心病的交集靶点间的网络,将交集靶点中的关键靶点进行可视化,度值的高低用节点的面积大小表示,面积越大表明该节点越重要,见图 3。该网络中靶点之间相互作用的频次排序居前 10 位的分别为白细胞介素(IL)6、蛋白激酶 B(Akt)1、肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1 β 、EGFR、类固醇受体辅激活因子(SRC)、信号转导及转录激活因子 3、B 细胞淋

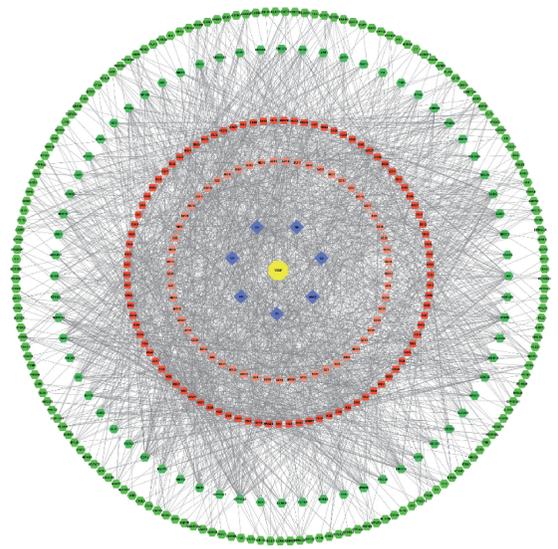


图 1 益心舒片治疗冠心病的复方-中药-成分-预测靶点网络

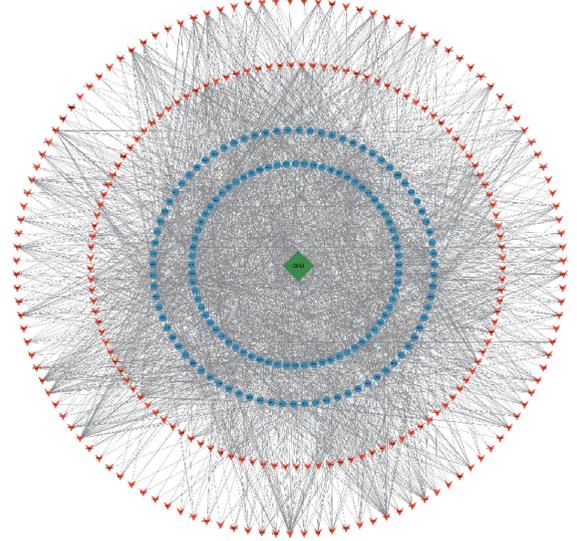


图 2 益心舒片治疗冠心病的疾病-成分-潜在靶点网络

表 1 益心舒片治疗冠心病的活性成分

ID	活性成分	度值	接近中心性	中介中心性
MOL005356	吉九里香碱(girinimbina)	42	0.06	4 978.73
MOL007069	紫丹参素 C (przewaquinone c)	39	0.06	4 952.67
MOL005360	宽叶香蒲(malkangunin)	38	0.06	4 228.90
MOL007119	miltionone I	37	0.06	4 854.60
MOL009199	interiotherin B	36	0.06	3 356.88
MOL005318	石竹胺(dianthramine)	35	0.06	3 974.73
MOL000354	异鼠李素(isorhamnetin)	35	0.06	1 627.76
MOL009220	新南五味子木脂宁(neokadsuranin)	35	0.06	3 861.65
MOL000006	木犀草素(luteolin)	35	0.06	2 375.20
MOL005317	去氧哈林通碱(deoxyharringtonine)	34	0.06	4 306.98
MOL000787	原阿片碱(fumarine)	34	0.06	1 551.92
MOL000422	山柰酚(kaempferol)	34	0.06	1 403.18
MOL000098	槲皮素(quercetin)	34	0.06	1 406.32
MOL000239	华良姜素(jaranol)	34	0.06	1 683.52
MOL002157	川芎嗪(wallichilide)	34	0.06	6 417.15
MOL007079	丹参醌(tanshinolide)	34	0.06	3 700.30
MOL000380	(6aR, 11aR)-9, 10-dimethoxy-6a, 11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	33	0.06	2 230.78
MOL000398	异黄酮(isoflavanone)	31	0.06	3 097.70
MOL007071	przewaquinone f	31	0.06	2 613.74
MOL007077	香紫苏醇(sclareol)	31	0.06	2 779.31

巴瘤 2、ESR1、半胱天冬蛋白酶 (CASP3), 得到的这些靶点可能是 PPI 网络中的枢纽节点, 也可能是益心舒片治疗冠心病的核心靶点, 该网络图表明各靶点之间关系复杂。

2.6 GO 功能富集分析结果

将益心舒片的活性成分靶点与疾病靶点的交集靶点输入 DAVID 数据库进行 GO 功能分析, 以 $P < 0.05$ 作为筛选条件对得到的结果进行处理, 筛选后共得到 GO 条目 1 248 个, 其中生物过程 (BP) 条目 938 个, 分子功能 (MF) 条目 197 个, 细胞组成 (CC) 条目 113 个。各取 Count 值排序居前 10 位的 GO 条目, 利用微生信 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 对结果进行可视化, 见图 4 (A)。GO 功能富集分析结果显示, BP 主

要集中在 RNA 聚合酶 II 正调控转录、信号转导和 DNA 模板转录的正调控等方面, MF 主要集中在金属离子结合、钙调蛋白依赖蛋白激酶和苏氨酸激酶活性等方面, CC 主要集中在细胞核、核质和细胞外泌体等方面。

2.7 KEGG 通路富集分析结果

利用 DAVID 数据库对交集靶点进行 KEGG 通路富集分析, 共得到 177 条信号通路, 选取 $\text{Log}_{10} P$ 值排序居前 20 位的通路进行分析, 见图 4 (B)。益心舒片治疗冠心病的通路主要涉及磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)-Akt 信号通路、MicroRNAs 与肿瘤相关通路、Ras 信号通路及化学致癌作用-受体激活通路等, 表明益心舒片治疗冠心病可通过多种通路发挥作用。

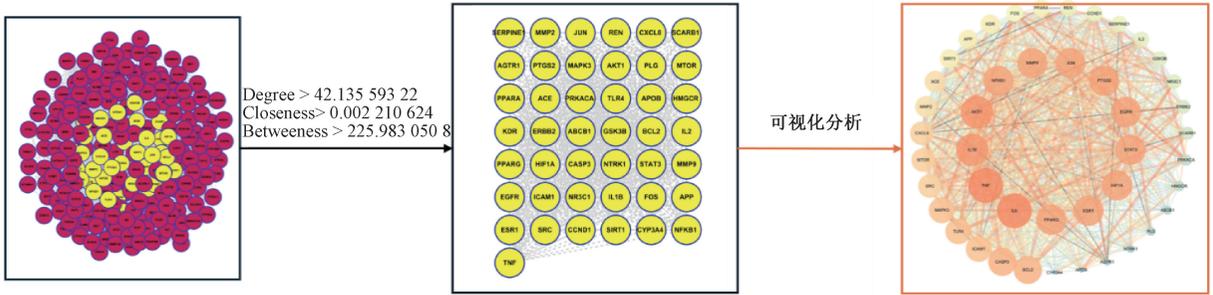


图 3 交集靶点 PPI 关系网络关键靶点的筛选过程

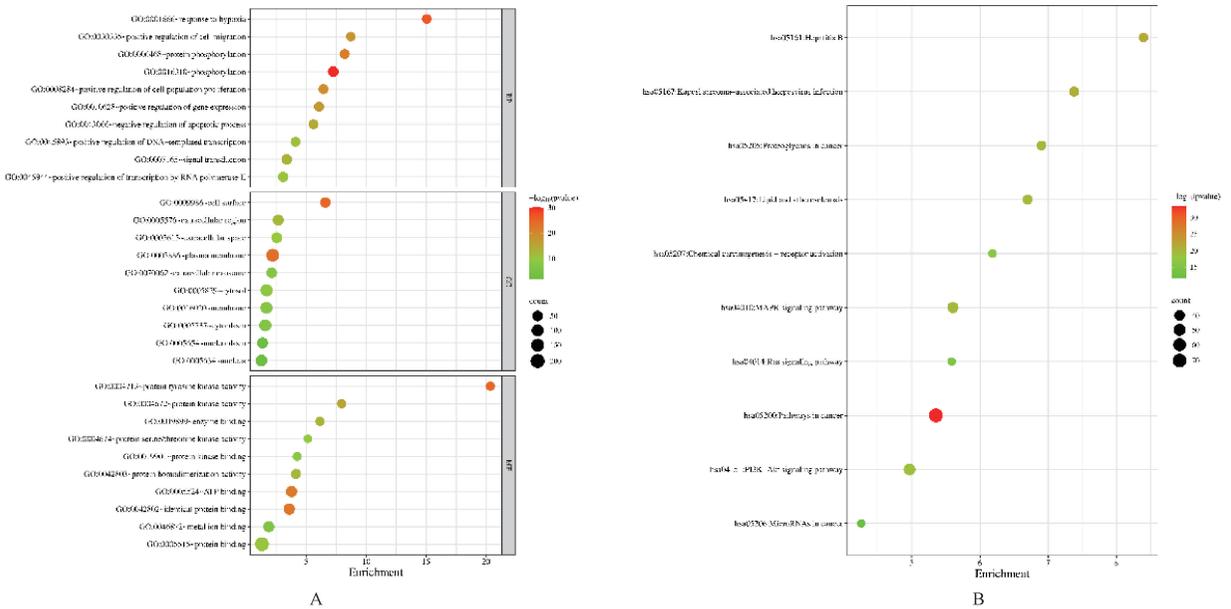


图 4 益心舒片治疗冠心病的关键靶点 GO 和 KEGG 分析

2.8 益心舒片治疗冠心病的复方-中药-成分-靶点-核心通路网络构建

根据 KEGG 富集分析结果, 选取 P 值由小到大排列居前 10 位的通路作为核心通路, 利用 Cytoscape 3. 10. 0 绘制益心舒片治疗冠心病的复方-中药-成分-靶点-核心通路网络图, 该网络图由 109 个节点、291 条边组成, 复方由红色菱形节点表示, 中药由橙色正六边形节点表示, 成分由粉色长方形节点表示, 靶点由红色 V 形表示, 通路由绿色正六边形表示, 灰色线条表

示成分与靶点和靶点与通路之间的关系, 见图 5。根据度值选取核心成分, 分别为木犀草素 (luteolin)、华良姜素 (jaranol)、 β -3-亚硫酸 (β -sulphurenic acid), 并将益心舒片核心成分治疗冠心病的核心通路进行展示, 见图 6。

2.9 分子对接

分子对接需要配体和受体进行配对, 本研究中受体为核心靶点蛋白, 将通过 PPI 筛选得到的度值排序居前 3 位的核心靶点作为受体, 分别为 IL-6、Akt1、TNF; 配体是作用于核心靶点

蛋白的小分子化合物,即木犀草素、华良姜素、3 β -亚硫酸。对接结果见表 2;利用 PyMOL 软件进行可视化,见图 7。提示益心舒片的核心成分可能通过作用于关键靶点而发挥治疗冠心病的作用。

表 2 分子对接结果

编号	蛋白名称	化合物名称	结合能/(kJ/mol)
1	Akt1	木犀草素	-26.7
		华良姜素	-25.5
		3 β -亚硫酸	-25.0
2	IL-6	木犀草素	-28.0
		华良姜素	-26.3
		3 β -亚硫酸	-29.7
3	TNF	木犀草素	-30.0
		华良姜素	-28.8
		3 β -亚硫酸	-29.3

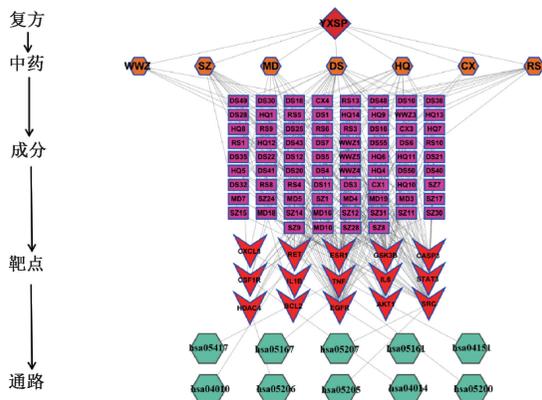


图 5 益心舒片治疗冠心病的复方-中药-成分-靶点-核心通路网络

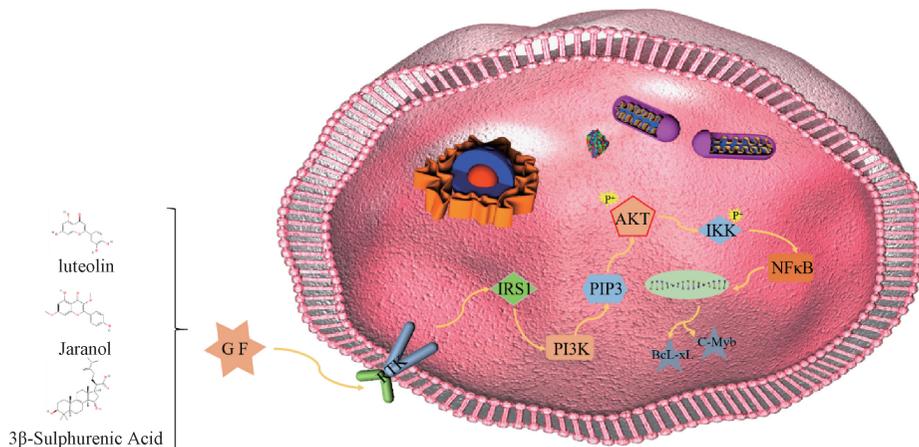
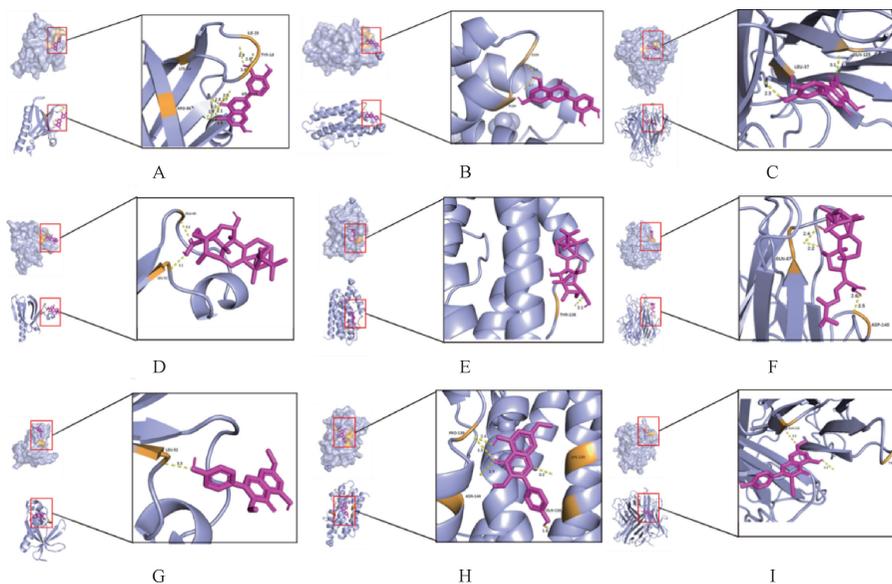


图 6 益心舒片作用于 PI3K-Akt 信号通路示意图



A. 木犀草素与 Akt1; B. 木犀草素与 IL-6; C. 木犀草素与 TNF; D. 3 β -亚硫酸与 Akt1; E. 3 β -亚硫酸与 IL-6; F. 3 β -亚硫酸与 TNF; G. 华良姜素与 Akt1; H. 华良姜素与 IL-6; I. 华良姜素与 TNF。

图 7 核心成分化合物和关键靶点分子对接构象

3 讨论

冠心病在中医学中属于“胸痹”“心痛”范畴,临床病症表

现为心慌气喘、胸部闷痛,重则心痛彻背、大汗淋漓、喘息不得卧。《伤寒杂病论》认为胸痹心痛的病机主要表现为“阳微阴

弦”,但有医家认为其病机主要原因为“阴弦”而非“阳微”,对此不同医家的理解不同。目前在中医药临床领域,对于冠心病的治疗以络脉理论为指导^[7]。张仲景在《金匱要略》中提到对于“胸痹”从络脉理论进行辨证论治,提出了该病的病机为络脉瘀阻,为冠心病的临床治疗提供了思路^[8]。

益心舒片是临床治疗冠心病的中成药之一,由人参、麦冬、黄芪、丹参、山楂、川芎、五味子组成,主要功效为益气复脉、活血化痰、养阴生津,多用于治疗气阴两虚、心悸脉结代、胸闷不舒、胸痛、冠心病和心绞痛等。本研究通过网络药理学,构建疾病-成分-靶点等一系列网络,对益心舒片治疗冠心病的潜在作用靶点进行 PPI、GO 及 KEGG 分析以明确诊疗机制,最后利用分子对接技术加以验证。通过 PPI 网络分析筛选得到 Akt1、TNF、IL-6 可能是益心舒片治疗冠心病的关键靶点,主要参与炎症反应、细胞增殖凋亡等 BP。相关研究表明,炎症反应在冠心病的发展过程中起着至关重要的作用,炎症贯穿于病变发生、发展和恶化的全过程^[9-10]。Akt 信号通路和心肌细胞的存活和凋亡有着密切联系,而 Akt1 作为 Akt 信号通路上重要的信号分子,可能通过促进炎症反应,进而调控成纤维细胞转分化,从而促进心肌纤维化^[11]。TNF 根据来源不同分为 TNF- α 和 TNF- β 。相关研究表明,高浓度的 TNF- α 可以显著降低大鼠心肌细胞的收缩能力^[12];而且 TNF- α 对于心肌的重塑和间充质干细胞的迁移有一定作用,与心肌的损伤修复过程密切相关^[13]。IL-6 作为炎症标志物,在炎症反应中具有促炎和修复导向的作用,相关研究发现,冠心病患者血清 IL-6 基因-572 位点多态性分布与正常人群具有显著差异,表明 IL-6 可能与冠心病的发生、发展具有一定的相关性^[14]。

通过对复方-中药-成分-靶点-核心通路网络进行拓扑分析,得到木犀草素、华良姜素和 3 β -亚硫酸可能为益心舒片治疗冠心病的关键成分。木犀草素是黄酮类化合物,具有抑制促炎因子表达、保护氧化应激损伤等多种药理活性,有研究表明,在铜绿假单胞菌诱导的巨噬细胞炎症反应中,木犀草素可以下调 TNF- α 、IL-6 等水平,从而发挥抗炎作用^[15]。华良姜素属于黄酮类化合物,广泛存在于黄芪、丁香、豆蔻等中药中,具有抑制血管异常新生的作用,可用来治疗由于血管异常新生导致的恶性肿瘤等相关疾病^[16]。

根据 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析结果,得出益心舒片治疗冠心病的信号通路及涉及的 BP,其中主要的核心通路为 PI3K-Akt 信号通路。有研究证实,PI3K-Akt 信号通路在冠心病患者发病机制中具有一定作用,与本研究结果一致^[17]。PI3K 是细胞信号转导分子,通过磷酸化磷脂酰肌醇产生第二信使分子 PIP3,进而激活下游的 Akt 等蛋白激酶,调控细胞多种生物学行为^[18-19]。在炎症反应中,PI3K 信号通路可通过调节炎症相关基因的表达,影响炎症反应激活和进展,进而影响冠心病的发展历程。说明 PI3K-Akt 信号通路可能成为临床治疗冠心病的关键通路。在分子对接结果中,有效成分木犀草素、华良姜素、3 β -亚硫酸与 Akt1、IL-6、TNF 的结合能力较强,进一步证明了网络药理学预测结果的准确性。

综上所述,本研究通过网络药理学方法对于益心舒片治疗

冠心病的靶点及作用机制进行了预测,发现益心舒片中木犀草素、华良姜素、3 β -亚硫酸等活性成分,通过影响 PI3K-Akt 信号通路,作用于 Akt1、IL-6、TNF 等多个靶点,从而发挥益心舒片治疗冠心病的作用,揭示了益心舒片治疗冠心病具有多成分、多靶点的特征。

参考文献

- [1] 马腾,李晓,刘建辉,等. 冠心病与血脂 7 项指标的相关性及流行病学调查[J]. 心血管病防治知识, 2022, 12(19): 4-7.
- [2] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020 年)[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(9): 1409-1435.
- [3] 俞溪,韩旭. 中医药治疗冠心病的现代研究进展[J]. 生命科学仪器, 2024, 22(2): 102-104.
- [4] 王宁,邢书成,任明芬. 益心舒片联合地尔硫卓治疗稳定型劳力性心绞痛疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 652-656.
- [5] 廖韵诺,赵凯丽,郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战[J]. 中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [6] 赵宏,高琪,宋琳琳,等. 分子对接技术在药物设计学教学中的应用[J]. 药学教育, 2024, 40(2): 55-59.
- [7] 常成成,袁国强,魏聪,等. 络脉学说卫理论指导冠心病心绞痛辨证论治[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(8): 837-840, 846.
- [8] 张仲景. 金匱要略[M]. 何任,何若苹,整理. 北京:人民卫生出版社, 2023: 60-68.
- [9] 王建爱,于蕾,罗育红,等. 冠心病合并肺部感染患者血清 IL-6、PCT 水平变化及与心肌酶学、肺炎严重程度相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(11): 1554-1557.
- [10] LIBBY P, RIDKER P M, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis[J]. Circulation, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [11] 苗艳菊,杨敏,郑娇,等. AKT1 在高血压心肌纤维化中的作用及其机制[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(3): 265-271.
- [12] BOZKURT B, KRIBBS S B, CLUBB F J Jr, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats[J]. Circulation, 1998, 97(14): 1382-1391.
- [13] 余霞. CD73 在 ADMSCs 向心肌分化 and 细胞因子 VEGF、TNF- α 分泌中的作用[D]. 新乡:新乡医学院, 2016: 26-27.
- [14] 韦叶生,蓝艳,刘运广,等. 白细胞介素-6 基因多态性与冠心病的相关性研究及其对血脂的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(4): 233-236.
- [15] 耿亚飞,杨成,赵炳天. 木犀草素对铜绿假单胞菌上清液诱导 RAW264. 7 炎症反应的作用[J]. 中成药, 2023, 45(5): 1686-1690.
- [16] 李鑫萍,于溪璇,况婷瑞,等. 黄酮类衍生物抗肿瘤作用研究进展[J]. 药学报, 2021, 56(4): 913-923.
- [17] 郑绪雅. PI3K/AKT 信号通路在冠心病患者外周血的表达及作用机制的初步研究[D]. 郑州:郑州大学, 2022: 22-23.
- [18] 刘裕,左清平,何鸽飞,等. 山姜素调控 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路对冠心病大鼠心肌损伤的影响[J]. 四川中医, 2024, 42(5): 79-82.
- [19] FRANKE T F. PI3K/Akt: getting it right matters[J]. Oncogene, 2008, 27(50): 6473-6488.

(收稿日期:2024-10-25 修回日期:2025-01-10)