

基于网络药理学探讨麻黄治疗心力衰竭的作用机制

张 垚¹, 杨 继¹, 宋嘉懿¹, 高晟玮¹, 张秋月², 王保和^{2*}, 赵英强^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

摘要: 目的 基于网络药理学探讨麻黄治疗心力衰竭的作用靶点及通路。方法 在TCMSP数据库中筛选麻黄有效成分及作用靶点, 通过Uniprot数据库对靶点进行标准化处理。通过GeneCards、OMIM、TTD、Drugbank数据库筛选心力衰竭疾病相关靶点, 将药物的作用靶点与疾病靶点进行交集, 获得药物-疾病共同靶点, 利用STRING数据库进行蛋白质相互作用分析(PPI), 并通过Cytoscape3.8.0软件进行拓扑学分析。最后运用Metascape数据平台、David数据库对共同靶点进行GO及KEGG富集分析得出有关信号通路及生物进程。**结果** 筛选得到麻黄有效成分23个, 用来治疗心力衰竭潜在有效成分为木犀草素、槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚、豆甾醇、(+)-儿茶素、草质素、柚皮素、飞燕草素、芫花素和乳白蛋白, 槲皮素和山柰酚为重要化学成分。麻黄有效成分与心力衰竭共同核心靶点116个, 通过PPI拓扑筛选及网络拓扑学分析显示TNF、MAPK1、TP53、IL-6、MAPK3、RELA等16个靶点为主要作用靶点, AGE-RAGE信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、MAPK、PI3K-Akt、TNF、IL-17、HIF-1以及细胞凋亡通路等为主要信号通路。**结论** 麻黄治疗心力衰竭是通过多靶点、多通路的作用, 主要体现在调节免疫及炎症因子、抗氧化应激、调控细胞凋亡。

关键词: 麻黄; 网络药理学; 心力衰竭; 作用机制; 免疫; 炎症; 氧化应激; 细胞凋亡

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 10-2189-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.022

Discussion on mechanism of *Ephedra Herba* in treatment of heart failure based on network pharmacology

ZHANG Yao¹, YANG Ji¹, SONG Jiayi¹, GAO Shengwei¹, ZHANG Qiuyue², WANG Baohe², ZHAO Yingqiang²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300250, China

Abstract: Objective To explore the targets and pathways of *Ephedra Herba* in the treatment of heart failure based on network pharmacology. **Methods** The effective components and targets of *Ephedra Herba* were screened in the TCMSP database, and the targets were standardized through the Uniprot database. Screening of heart failure disease-related targets through GeneCards, OMIM, TTD, and Drugbank databases, intersecting drug targets with disease targets, obtaining common drug-disease targets, and using STRING database for protein interaction analysis (PPI), and through the Cytoscape 3.8.0 software for topology analysis. Finally, use the Metascape data platform and David database to conduct GO and KEGG enrichment analysis on the common target to obtain the relevant signal pathways and biological processes. **Results** The results screened 23 active ingredients of *Ephedra Herba*, and the potential active ingredients used to treat heart failure are luteolin, quercetin, β -sitosterol, kaempferol, stigmasterol, (+)-catechin, herbaceous, naringenin, delphinium, daikon and lactalbumin, quercetin and kaempferol are important chemical components. There are 116 common core targets of Ephedra and heart failure. Through PPI topology screening and network topology analysis, 16 targets such as TNF, MAPK1, TP53, IL-6, MAPK3, RELA, etc. are the main targets, which are related to the AGE-RAGE signaling pathway, fluid shear stress is related to signal pathways such as atherosclerosis, MAPK, PI3K-Akt, TNF, IL-17, HIF-1 and apoptosis pathways. **Conclusion** The treatment of *Ephedra Herba* for heart failure is through multiple targets and multiple pathways, which are mainly reflected in the regulation of immune and inflammatory factors, anti-oxidative stress, and regulation of cell apoptosis.

Key words: *Ephedra Herba*; network pharmacology; heart failure; mechanism; immune; inflammatory; oxidative stress; cell apoptosis

收稿日期: 2021-02-18

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFC1710005); 国家科技重大专项重大新药创制项目(2018ZX09734-002)

第一作者: 张 垚, 女, 博士研究生, 研究方向为中医药防治心脑血管疾病临床与基础研究。E-mail: 443902877@qq.com

*通信作者: 王保和, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药防治心脑血管疾病、中药临床药理评价研究。E-mail: wbh3423@sina.com

心力衰竭是多种原因导致的心脏结构和/或功能的异常改变,使心室收缩和/或舒张功能障碍,从而引起一组复杂临床综合征,主要表现为呼吸困难、乏力、体液潴留等,是各种心脏疾病的严重表现或终末阶段,也是造成各种心血管疾病病人死亡的重要因素^[1-2]。近年来,现代医学通过强心、利尿、调剂神经-内分泌系统、超滤等手段,在心力衰竭的治疗上取得了一定疗效,然而也暴露了一些问题,如利尿剂作为心力衰竭治疗的基石药物,能够部分缓解肺循环瘀血症状,但常不能充分纠正液体潴留,且容易出现利尿剂抵抗、尿酸增高、肾毒性等问题,约半数患者出院时仍残存不同程度的瘀血表现,这是导致反复因症状复发而住院的主要原因^[3]。强心苷类正性肌力药物也易加重肾功能恶化^[4],同样,沙库巴曲缬沙坦也有报道出现血管性水肿以及升高血肌酐的风险^[5]。超滤可大幅增加体液清除,但只能是早期超滤治疗患者可以从中获益,晚期则作为补救性治疗,效果欠佳^[6]。基于此,发挥中医药优势,探索中医药在心力衰竭治疗过程中的独特作用,具有重要意义。

心力衰竭属于祖国医学“心悸”“喘证”“水肿”“支饮”等范畴,其基本病机多属心肾阳虚,瘀血水停,病位在心,与肺、脾、肾相关。心肺同属上焦,脏腑相邻,血脉贯通,通过调节气机宣发肃降,可进一步协调水液在体内的输布排泄,统摄血液循环,因此心力衰竭从肺论治逐渐被现代医家所重视,而中药麻黄在心力衰竭治疗上也愈发备受关注^[7-8]。麻黄始载于《神农本草经》,为麻黄科植物草麻黄、中麻黄或木贼麻黄的草质茎。性味辛、微苦,温。归肺、膀胱经,具有发汗解表,宣肺平喘,利水消肿的功效。因其气味轻清,可上开肺经郁闭,通达玄府,在心力衰竭治疗上具有“提壶揭盖”的独特优势,临床研究均显示疗效显著^[9-10]。网络药理学是近年来新型发展的一门交叉学科,将药理学、系统生物学与计算机技术相结合,能从微观角度揭示中药干预疾病的生物学基础及作用机制^[11]。目前,尚未有文献阐述麻黄治疗心力衰竭具体机制,因此,本研究利用网络药理学方法,就麻黄对心力衰竭的干预和治疗作用机制进行研究,为进一步开展相关实验及临床研究奠定基础。

1 材料

1.1 麻黄有效成分及相关靶点筛选

借助中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)获取

麻黄的化学成分,根据药动学吸收、分布、代谢、排泄(ADME)参数初步筛选,以口服利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为筛选标准^[12],同时查阅文献,综合考虑化学成分的含量以及生物学效应等多方面因素,最终确定其有效成分;并通过TCMSP数据库预测其靶点蛋白,同时根据已发表的文献对TCMSP获得的靶点进行补充。筛选结束后,为使蛋白质靶点信息统一标准化,在Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org>)将物种设定为Human,对蛋白质靶点进行规范。

1.2 心力衰竭相关靶点筛选

以“Heart Failure”为关键词,在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org>)、OMIM数据库(<http://www.omim.org>)、Therapeutic Target Database数据库(TTD, <http://db.idrblab.net/ttd>)中检索治疗心力衰竭相关疾病靶点,在Drugbank数据库(<https://www.drugbank.ca>)将治疗心力衰竭临床一线西药已知的作用靶点作为补充。将4个数据库中的疾病相关靶点导入Excel表中进行合并,删除重复和无效基因条目,获得心力衰竭的疾病靶点。最后将筛选出的靶点基因输入Uniprot数据库进行规范处理。

1.3 麻黄干预心力衰竭潜在作用靶点筛选及PPI网络构建

STRING数据库(<https://string-db.org/>)是一个用来分析已知蛋白质和预测蛋白质之间相互作用的数据库^[13]。为明确麻黄有效成分相关蛋白与疾病靶点之间的相互作用,利用R语言将麻黄相关作用靶点与心力衰竭疾病靶点取交集并绘制韦恩图,获得麻黄干预心力衰竭的潜在作用靶点。将交集靶点提交至STRING数据库构建蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络模型。将生物种类设定为“Homo sapiens”,最低互相作用阈值设定为中等置信度“Medium confidence”(0.4),其余设置均为默认,获得蛋白相互作用关键靶点。将结果进一步导入Cytoscape 3.8.0软件中进行PPI拓扑学分析并构建网络。

1.4 麻黄干预心力衰竭潜在作用靶点的GO生物功能及KEGG通路富集分析

将麻黄与心力衰竭的共同核心靶点分别录入Metascape平台(<http://metascape.org/gp/index.html>)、David 6.8数据库(<https://david.ncifcrf.gov>)进行靶点富集以探究相关生物学功能及通路,参考文献报道^[14-16],以 $P < 0.01$ 且校正 P (false discovery

rate, FDR) < 0.01 为筛选条件, 将2个数据库所得结果导入 Excel 表中进行合并, 整理并去除重复后, 采用 R 语言和相关软件包进行可视化展示。

1.5 麻黄有效成分-心力衰竭靶点-通路的网络图构建

根据上述麻黄有效成分、靶点及通路预测结果, 在 Excel 表中建立成分-靶点-靶点-通路的相互对应关系, 然后导入 Cytoscape 3.8.0 软件中构建相关网络。网络中节点(Node)表示药物成分、靶点以及作用通路。边(Edge)表示成分-靶点及靶点-通路相互作用。利用 Cytoscape 3.8.0 内置的 Network Analyzer 工具分析网络拓扑学特征, 并根据网络拓

扑学参数判断药物主要有效成分、重要靶点及通路。

2 结果

2.1 麻黄有效成分及相关作用靶点

通过 TCMSP 数据库得到麻黄有效成分 363 个, 根据 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 进行筛选同时参考文献, 最终获得麻黄有效成分 23 个, 见表 1。相关作用靶点 214 个, 使用 GeneCards、OMIM、TTD 等数据库检索汇总整理得到心力衰竭靶点 1 727 个。将 214 个药物有效成分靶点与 1 727 个疾病靶点输入 Venny 2.1 软件绘制韦恩图, 见图 1, 两者取交集后获得药物-疾病共同靶点 116 个。

表 1 麻黄主要有效成分

Table 1 Active ingredients of *Ephedra Herba*

ID	分子编号	活性成分	OB/%	DL/%
MH1	MOL000006	木犀草素(luteolin)	36.16	0.25
MH2	MOL000098	槲皮素(quercetin)	46.43	0.28
MH3	MOL000358	β -谷甾醇(β -sitosterol)	36.91	0.75
MH4	MOL000422	山柰酚(kaempferol)	41.88	0.24
MH5	MOL000449	豆甾醇(stigmasterol)	43.83	0.76
MH6	MOL000492	(+)-儿茶素[(+)-catechin]	54.83	0.24
MH7	MOL002823	草质素(herbacetin)	36.07	0.27
MH8	MOL004328	柚皮素(naringenin)	59.29	0.21
MH9	MOL004798	飞燕草素(delphinidin)	40.63	0.28
MH10	MOL005573	芫花素(genkwanin)	37.13	0.24
MH11	MOL010788	天竺葵素(leucopelargonidin)	57.97	0.24
MH12	MOL010489	无色花青素(resivit)	30.84	0.27
MH13	MOL001494	亚油酸乙酯(mandenol)	42.00	0.19
MH14	MOL001506	反式角鲨烯(supraene)	33.55	0.42
MH15	MOL001755	24-胆甾乙烯-4-烯-3-酮(24-ethylcholest-4-en-3-one)	36.08	0.76
MH16	MOL001771	多孔甾-5-烯-3 β -醇(poriferast-5-en-3 β -ol)	36.91	0.75
MH17	MOL002881	香叶木素(diosmetin)	31.14	0.27
MH18	MOL004576	花旗松素(taxifolin)	57.84	0.27
MH19	MOL005043	菜油甾-5-烯-3 β -醇(campest-5-en-3 β -ol)	37.58	0.71
MH20	MOL005190	圣草酚(eriodictyol)	71.79	0.24
MH21	MOL005842	番茄红素(pectolinarigenin)	41.17	0.30
MH22	MOL007214	(+)-白矢车菊苷元[(+)-leucocyanidin]	37.61	0.27
MH23	MOL011319	邻苯二甲酸正丁异辛酯(truflex OBP)	43.74	0.24

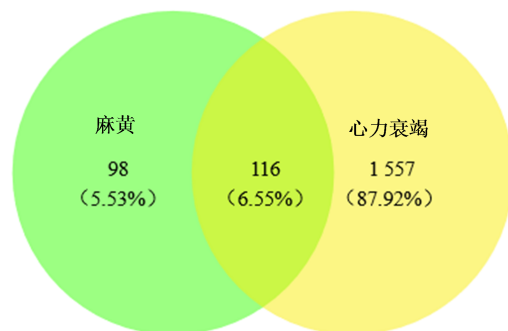


图 1 麻黄治疗心力衰竭作用靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of target of *Ephedra Herba* in treating heart failure

2.2 麻黄与心力衰竭之间 PPI 网络构建

将 116 个共同靶点输入 STRING 数据平台, 以“Medium confidence”(0.4)为限定条件, 对靶点相互作用进行筛选, 得到麻黄与心力衰竭 PPI 网络, 见图 2。该网络含有 116 个节点, 1 777 条边。进一步将得到的 PPI 网络导入 Cytoscape3.8.0 软件进行网络拓扑参数计算, 各节点平均自由度为 6.66, 平均介数为 0.029 56, 平均接近中心性为 0.394 037, 平均最短路径长度的均值为 2.79, 自由度、介数、接近中心性高于均值, 最短路径长度低于均值的靶点有 16 个, 见表 2。这些靶点与其他靶点作用密切, 可能是

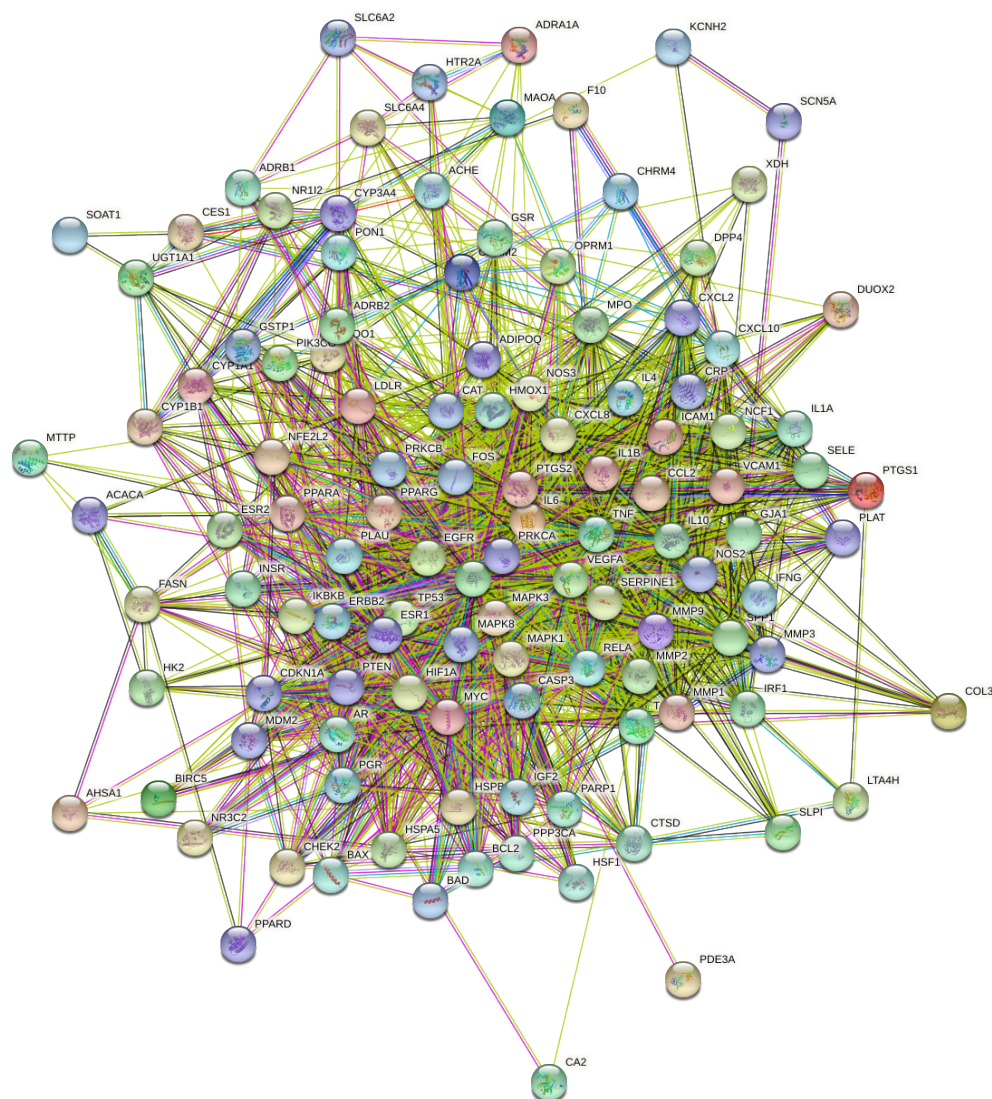


图2 麻黄与心力衰竭共同靶点PPI网络

Fig. 2 Network of common targets PPI *Ephedra Herba* and heart failure

表2 麻黄治疗心力衰竭关键靶点的拓扑参数

Table 2 Topological parameters of key targets of *Ephedra Herba* in treatment of heart failure

靶点	蛋白全称	自由度	平均最短 路径长度	介数	接近中 心性
TNF	肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)	23	2.097 826	0.104 335	0.476 684
MAPK1	丝裂原活化蛋白激酶1(mitogen-activated protein kinase 1)	23	1.978 261	0.146 211	0.505 495
TP53	细胞肿瘤抗原p53(cellular tumor antigen p53)	23	2.163 043	0.090 057	0.462 312
IL-6	白细胞介素-6(interleukin-6)	22	2.119 565	0.097 667	0.471 795
MAPK3	丝裂原活化蛋白激酶3(mitogen-activated protein kinase 3)	22	2.010 870	0.083 938	0.497 297
RELA	转录因子p65(transcription factor p65)	22	2.086 957	0.091 060	0.479 167
AKT1	RAC- α 丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶(RAC-alpha serine/threonine-protein kinase)	21	2.282 609	0.101 297	0.438 095
EGFR	表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor)	17	2.141 304	0.114 437	0.467 005
FOS	原癌基因c-Fos(proto-oncogene c-Fos)	17	2.141 304	0.057 358	0.467 005
CXCL8	白细胞介素-8(interleukin-8)	17	2.336 957	0.055 052	0.427 907
VEGFA	血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A)	16	2.173 913	0.088 266	0.460 000
ESR1	雌激素受体(estrogen receptor)	15	2.315 217	0.046 389	0.431 925
MAPK8	丝裂原活化蛋白激酶8(mitogen-activated protein kinase 8)	15	2.293 478	0.044 533	0.436 019
MMP9	基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9)	11	2.489 130	0.053 629	0.401 747
PRKCA	蛋白激酶C α 型(protein kinase C alpha type)	10	2.423 913	0.042 628	0.412 556
PPARA	过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha)	7	2.423 913	0.095 674	0.412 556

麻黄治疗心力衰竭的关键靶点。

2.3 麻黄与心力衰竭共同靶点 GO 及 KEGG 的富集分析

将 116 个麻黄与心力衰竭的共同靶点通过 Metascape 平台、DAVID 数据库进行 GO、KEGG 富集分析,以 $P < 0.01$ 且 $FDR < 0.01$ 为筛选原则,将 2 个数据库的分析结果合并、整理并剔除重复后,共得到 182 个富集条目,其中生物过程(biological process, BP)分析获得 143 个条目,主要涉及药物反应、氧化应激反应、细胞凋亡过程、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、以 DNA 为模板的转录正调控、炎症反应、能量代谢等。细胞组分(cellular component, CC)分析获得 16 个条目,主要涉及细胞外间隙、膜、线粒体、质膜、细胞外泌体、内质网、细胞外基质等。分子功能(molecular function, MF)分析获得 23 个富集条目,主要涉及酶结合、蛋白质结合、蛋白质异二聚体活性、类固醇激素受体活性、RNA 聚合酶 II 转录因子活性、配体激活的序列特异性 DNA 结合、细胞因子活性、激酶活性等。按 P 值从大到小排序,分别取 BP、CC、MF 前 15 个条目进行可视化展示,见图 3。

KEGG 通路注释分析显示 116 个核心靶点显著富集在 195 条通路上(按 P 值从大到小排序),依次是癌症相关通路(pathways in cancer)、糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、流体剪切应力与动脉硬化(fluid shear stress and atherosclerosis)、肿瘤坏死因子信号通路(TNF signaling pathway)、B 型肝炎(hepatitis B)、白细胞介素-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)、缺氧诱导因子-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)等,剔除重复及明显不相关疾病后,剩余通路 107 条,前 20 条见图 4。结合文献分析^[17-22],麻黄治疗心力衰竭主要通过 23 条通路发挥作用,见表 3。富集分析提示麻黄可通过参与调控多种生物学过程、作用于多条通路发挥治疗心力衰竭的作用。

2.4 麻黄有效成分-心力衰竭靶点-通路的网络图构建

运用 Cytoscape 3.8.0 构建“麻黄有效成分-靶点-通路网络”,见图 5。该网络包括 150 个节点(11 组化合物、116 个靶点、23 条通路),456 条边。通过 Cytoscape 3.8.0 内置的 Network Analyzer 分析网络拓

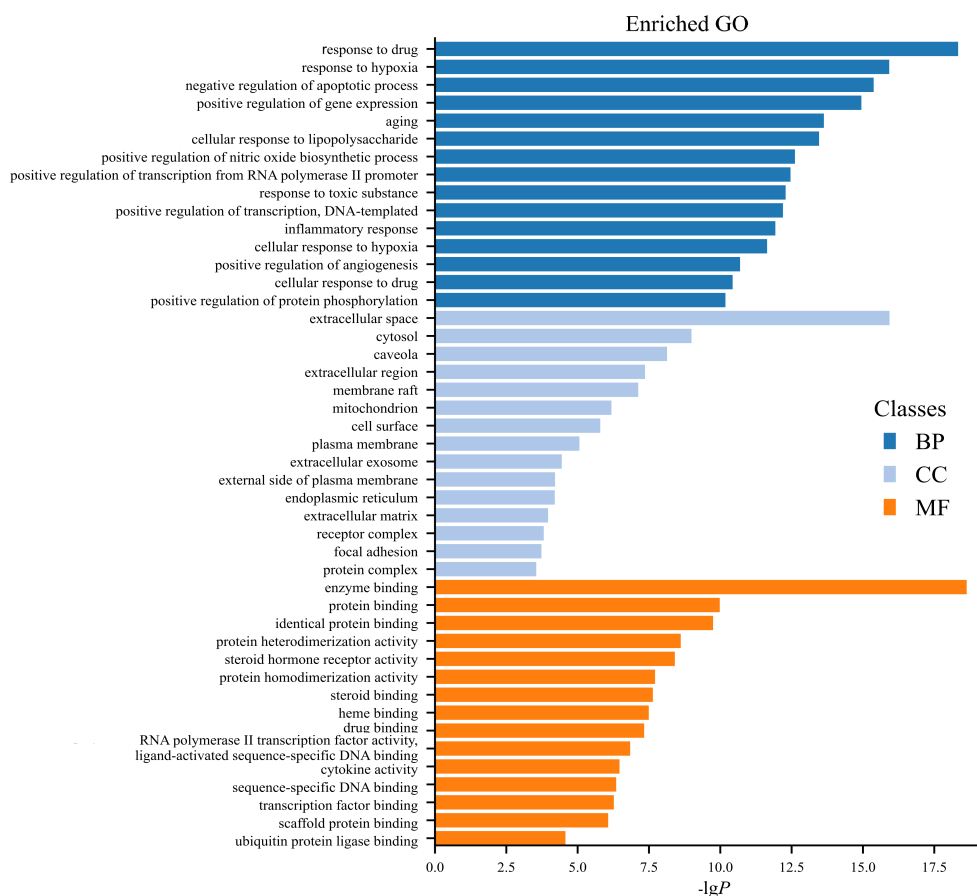


图3 麻黄对心力衰竭潜在作用靶点的 GO 分析

Fig. 3 GO analysis of potential targets of *Ephedra Herba* on heart failure

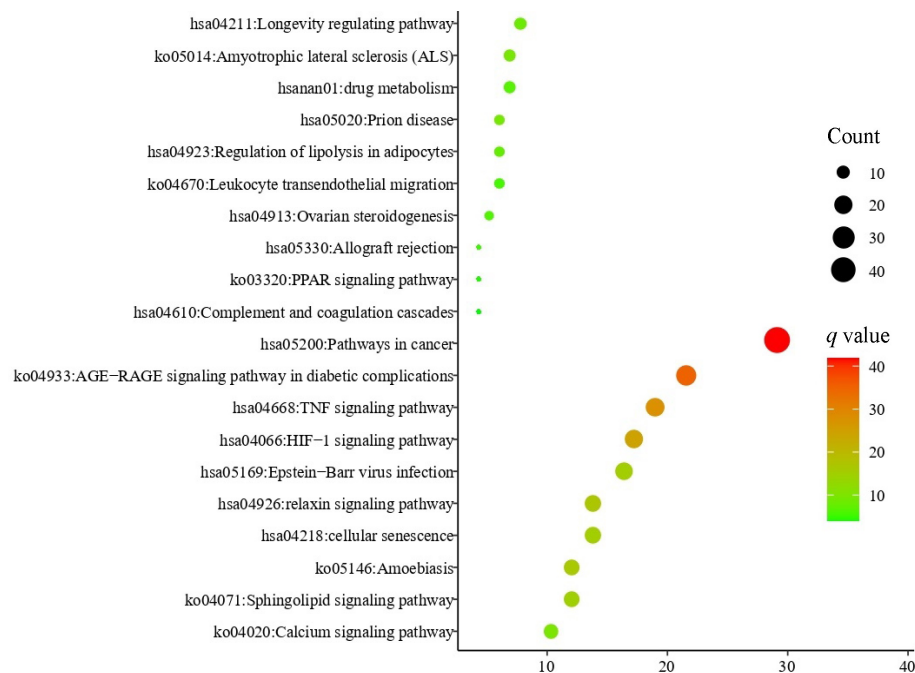


图4 麻黄与心力衰竭共同作用靶点的KEGG富集分析(排名前20)

Fig. 4 KEGG enrichment analysis of targets of *Ephedra Herba* and heart failure (top 20)

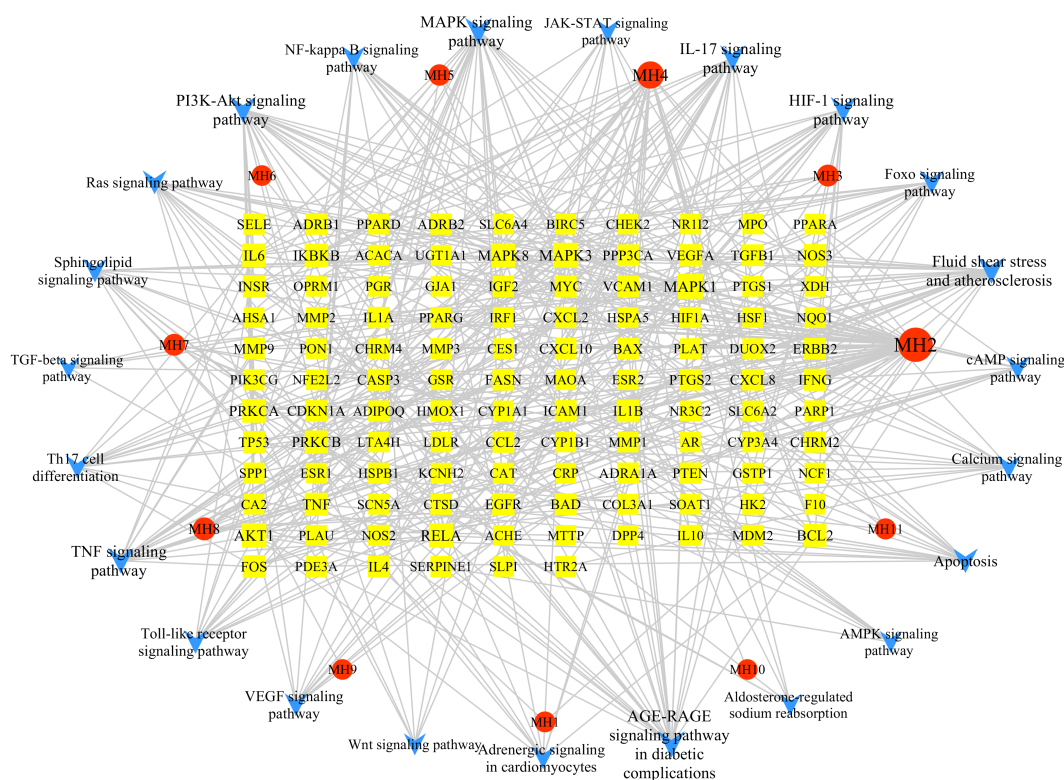
表3 麻黄治疗心力衰竭潜在通路富集结果

Table 3 Potential pathway enrichment of *Ephedra Herba* for heart failure

编号	通路	基因数	P 值	靶点
ko04933	糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)	25	37.61	AKT1、BAX、BCL2、CASP3、COL3A1、ICAM1、IL1A、IL1B、IL6、CXCL8、MMP2、NOS3、SERPINE1、PRKCA、PRKCB、MAPK1、MAPK3、MAPK8、RELA、CCL2、SELE、TGFB1、TNF、VCAM1、VEGFA
ko05418	流体剪切应力与动脉粥样硬化 (fluid shear stress and atherosclerosis)	25	33.29	AKT1、BCL2、NQO1、FOS、GSTP1、HMOX1、ICAM1、IFNG、IKKBK、IL1A、IL1B、MMP2、MMP9、NFE2L2、NOS3、PLAT、MAPK8、RELA、CCL2、SELE、TNF、TP53、VCAM1、VEGFA、NCF1
hsa04668	肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway)	22	30.12	AKT1、CASP3、FASN、FOS、CXCL2、ICAM1、IKKBK、IL1B、IL6、CXCL8、IRF1、MMP3、MMP9、MAPK1、MAPK3、MAPK8、PTGS2、RELA、CCL2、SELE、TNF、VCAM1
ko04657	白细胞介素-17 信号通路 (IL-17 signaling pathway)	20	28.48	CASP3、FOS、CXCL2、IFNG、IKKBK、IL1B、IL4、IL6、CXCL8、CXCL10、MMP1、MMP3、MMP9、MAPK1、MAPK3、MAPK8、PTGS2、RELA、CCL2、TNF
hsa04066	缺氧诱导因子 1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway)	20	26.12	AKT1、BCL2、CDKN1A、EGFR、ERBB2、HIF1A、HK2、HMOX1、IFNG、IL6、INSR、NOS2、NOS3、SERPINE1、PRKCA、PRKCB、MAPK1、MAPK3、RELA、VEGFA
hsa04010	丝裂原活化蛋白激酶信号通路 (MAPK signaling pathway)	25	24.16	AKT1、CASP3、EGFR、ERBB2、FASN、FOS、HSPB1、IGF2、IKKBK、IL1A、IL1B、IL6、INSR、MYC、PPP3CA、PRKCA、PRKCB、MAPK1、MAPK3、MAPK8、RELA、TGFB1、TNF、TP53、VEGFA
hsa04151	磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway)	24	20.98	AKT1、BAD、BCL2、CDKN1A、CHRM2、EGFR、ERBB2、IGF2、IKKBK、IL4、IL6、INSR、MDM2、MYC、NOS3、PIK3CG、PRKCA、MAPK1、MAPK3、PTEN、RELA、SPP1、TP53、VEGFA
hsa04210	细胞凋亡 (apoptosis)	17	19.15	PARP1、AKT1、BIRC5、BAD、BAX、BCL2、CASP3、CTSD、FASN、FOS、IKKBK、MAPK1、MAPK3、MAPK8、RELA、TNF、TP53
hsa04068	叉头框转录因子 O 信号通路 (foxo signaling pathway)	14	15.22	AKT1、CAT、CDKN1A、EGFR、IKKBK、IL6、IL10、INSR、MDM2、MAPK1、MAPK3、MAPK8、PTEN、TGFB1
hsa04071	鞘脂信号通路 (sphingolipid signaling pathway)	14	15.64	AKT1、BAX、BCL2、CTSD、NOS3、PRKCA、PRKCB、MAPK1、MAPK3、MAPK8、PTEN、RELA、TNF、TP53
hsa04064	核因子激活的核转录因子 κ B 信号通路 (NF- κ B signaling pathway)	13	15.86	PARP1、BCL2、CXCL2、ICAM1、IKKBK、IL1B、CXCL8、PLAU、PRKCB、PTGS2、RELA、TNF、VCAM1
hsa04620	Toll 样受体信号通路 (Toll-like receptor signaling pathway)	13	14.94	AKT1、FOS、IKKBK、IL1B、IL6、CXCL8、CXCL10、MAPK1、MAPK3、MAPK8、RELA、SPP1、TNF
hsa04659	辅助性 T 细胞 17 细胞分化通路 (Th17 cell differentiation)	13	14.89	FOS、HIF1A、IFNG、IKKBK、IL1B、IL4、IL6、PPP3CA、MAPK1、MAPK3、MAPK8、RELA、TGFB1

续表3

编号	通路	基因数	P值	靶点
hsa04370	血管内皮生长因子信号通路(VEGF signaling pathway)	11	14.55	AKT1、BAD、HSPB1、NOS3、PPP3CA、PRKCA、PRKCB、APK1、MAPK3、PTGS2、VEGFA
hsa04014	肾素-生素系统信号通路(Ras signaling pathway)	14	11.38	AKT1、BAD、EGFR、IGF2、IKBKB、IL6、INSR、PRKCA、PRKCB、MAPK1、MAPK3、MAPK8、RELA、VEGFA
hsa04024	环磷酸腺苷信号通路(cAMP signaling pathway)	13	10.94	ADRB1、ADRB2、AKT1、BAD、CHRM2、FOS、PDE3A、PPARA、PRKCA、MAPK1、MAPK3、MAPK8、RELA
hsa04020	钙信号通路(calcium signaling pathway)	12	10.19	ADRA1A、ADRB1、ADRB2、CHRM2、EGFR、ERBB2、HTR2A、NOS2、NOS3、PPP3CA、PRKCA、PRKCB
hsa04261	心肌细胞中的肾上腺素能信号(adrenergic signaling in cardiomyocytes)	10	9.23	ADRA1A、ADRB1、ADRB2、AKT1、BCL2、PIK3CG、PRKCA、MAPK1、MAPK3、SCN5A
hsa04630	非受体酪氨酸激酶信号转导蛋白及转录激活因子信号通路(JAK-STAT signaling pathway)	9	7.38	AKT1、BCL2、CDKN1A、EGFR、IFNG、IL4、IL6、IL10、MYC
hsa04960	醛固酮调节的钠重吸收(aldosterone-regulated sodium reabsorption)	6	7.89	INSR、NR3C2、PRKCA、PRKCB、MAPK1、MAPK3
hsa04152	腺苷酸激活蛋白激酶信号通路(AMPK signaling pathway)	7	5.94	ACACA、ADRA1A、AKT1、FASN、INSR、PPARG、ADIPOQ
hsa04350	转化生长因子 β 信号通路(TGF-beta signaling pathway)	6	5.60	IFNG、MYC、MAPK1、MAPK3、TGFB1、TNF
hsa04310	细胞外因子信号通路(Wnt signaling pathway)	7	5.16	MYC、PPARD、PPP3CA、PRKCA、PRKCB、MAPK8、TP53



不同颜色的圆形节点为有效成分,矩形为靶点,倒三角为通路;节点的大小代表其度值,节点越大说明该节点越重要
Circular nodes of different colors are active components, rectangles are targets, inverted triangles are pathways, and the size of nodes represents their values. The larger the nodes, the more important the nodes are

图5 麻黄有效成分-靶点-通路网络图

Fig. 5 Network diagram of active ingredient-target-pathway in *Ephedra Herba*

扑学参数得知,化合物的平均度值为10.55,高于该均值的化合物有2个,靶点的平均度值为3.93,高于

该平均值的靶点有45个,通路的平均度值为14.78,高于该平均值的通路有8个,见表4。重要有效成分

表4 麻黄有效成分-靶点-通路网络拓扑学参数

Table 4 Topological parameters of *Ephedra Herba* active ingredient-target-pathway network

类型	名称	自由度	类型	名称	自由度
成分	MH2	55	靶点	ERBB2	5
成分	MH4	27	靶点	CCL2	5
靶点	MAPK1	18	靶点	CXCL8	5
靶点	MAPK3	18	靶点	ICAM1	5
靶点	AKT1	17	靶点	VCAM1	5
靶点	RELA	15	靶点	FASN	5
靶点	MAPK8	14	靶点	PTGS2	5
靶点	PRKCA	13	靶点	PTEN	4
靶点	IL-6	12	靶点	IL-1A	4
靶点	IKBKB	12	靶点	IGF2	4
靶点	PRKCB	11	靶点	ADRB2	4
靶点	TNF	11	靶点	MMP9	4
靶点	BCL2	10	靶点	CXCL2	4
靶点	IL-1B	9	靶点	CXCL10	4
靶点	FOS	9	靶点	ADRA1A	4
靶点	VEGFA	8	靶点	BAX	4
靶点	EGFR	8	靶点	SELE	4
靶点	NOS3	8	靶点	ADRB1	4
靶点	INSR	8	靶点	CHRM2	4
靶点	TP53	7	通路	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	25
靶点	IFNG	7	通路	Fluid shear stress and atherosclerosis	25
靶点	MYC	6	通路	MAPK signaling pathway	25
靶点	TGFB1	6	通路	PI3K-Akt signaling pathway	24
靶点	CASP3	6	通路	TNF signaling pathway	22
靶点	PPP3CA	6	通路	IL-17 signaling pathway	20
靶点	BAD	6	通路	HIF-1 signaling pathway	20
靶点	IL-4	5	通路	Apoptosis	17
靶点	CDKN1A	5			

为槲皮素(quercetin)、山柰酚(kaempferol),重要靶点包括 MAPK1、MAPK3、AKT1、RELA、MAPK8、PRKCA、IL-6等,重要通路涉及糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路等。

3 讨论

心力衰竭是一种慢性、自身进展性疾病。除原发性心肌病变外,血流动力学异常、神经内分泌系统过度激活导致心室重构是心力衰竭发生发展的重要机制^[23]。充分缓解心力衰竭患者的水钠潴留是减轻症状、降低再住院率、提高生活质量的重要措施^[24]。祖国医学早在《黄帝内经》中就有关于心力衰竭临床症状的记载,《灵枢·胀论》云:“心胀者,烦心短气,卧不安”,《素问·痹论》云:“脉痹不已,复感于邪,内舍于心”“心痹者,脉不通,烦则心下鼓,暴上气而喘”。其主要病机多为心肾阳气虚衰、气化不利,导致痰饮、瘀血、水湿内停,治疗多以益气温阳,活血利水为法。然而,对于心力衰竭或心力衰竭的终末阶段,气虚及阳,瘀血日甚,血不利则为水,水湿泛滥,单纯温阳化饮效不明显。麻黄素有宣肺散寒,利水消肿之功效,对于肺气郁痹,水道不

利的心力衰竭患者尤为获益,正如《本草正义》中所言:“后人以麻黄治水肿气喘,小便不利诸法,虽曰皆取解表,然以开在内之闭塞,非以逐在外之感邪也”。因此,为了阐明麻黄对心力衰竭的治疗作用,本研究应用网络药理学方法对麻黄的有效成分和作用机制进行了综合分析。

心肌细胞肥大、凋亡以及心肌间质纤维化是心力衰竭主要病理表现。当前中药研究多倾向探讨参附、参芪类中药(如真武汤、四逆汤、防己黄芪汤等)对心力衰竭的治疗作用,针对麻黄及其单体的相关研究较为罕见。1项研究表明^[25],麻黄加术汤可通过调控相关细胞因子及通路,如PTGS2、AKT1等介导的氧化应激,降低NOS2、PPARG、IL-6、IL-8、MAPK3等致炎因子的表达,干预IL-17、TNF、TLR、Th17等免疫与炎症相关通路,从而起到调节免疫及炎症反应、减少氧化应激、调控细胞凋亡,发挥治疗心力衰竭的作用,然而究其有效成分、靶点和机制尚待进一步探讨。现代药理学表明,麻黄的主要化学成分有生物碱、黄酮、挥发油、有机酸、氨基酸、多糖和鞣质等,具有解热发汗、平喘、利尿、抑制免疫炎症、抗氧化、抗病毒等作用^[26]。本研究通过网络药理学分析筛选出了麻黄治疗心力衰竭潜在有效

成分为木犀草素、槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚、豆甾醇、(+)-儿茶素、草质素、柚皮素、飞燕草素、茺花素和乳白蛋白。其中,根据网络拓扑学分析,槲皮素和山柰酚为关键化合物成分。结合文献调查^[27],黄酮类化合物主要代表槲皮素,具有抗氧化、抗血小板聚集、抑制炎症等作用,可通过干预心肌细胞和内皮细胞增殖、调控能量代谢参与调节HIF-1信号通路、类固醇激素生物合成等信号通路发挥治疗心力衰竭的作用。实验表明,槲皮素二水合物能显著降低由Ang II诱导的心脏收缩功能,抑制炎症反应及心肌成纤维细胞增殖分化作用^[28]。山柰酚具有抗氧化,保护心肌及抑制蛋白激酶活性和免疫调节等药理作用^[29-30]。实验也表明,山柰酚可通过调节核因子E2相关因子2(Nrf2)、核因子激活的核转录因子 κ B(NF- κ B)、磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/糖原合成激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)信号通路对异丙肾上腺素诱发的心力衰竭的心脏保护作用^[31],在麻黄治疗心力衰竭的有效成分中,除槲皮素、山柰酚外,其他化合物也起到了一定作用。如实验研究发现,木犀草素也可通过调节Nrf2介导的氧化应激和NF- κ B介导的炎症反应,抑制链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠心肌组织基质蛋白的表达,减少细胞肥大来起到心脏保护作用^[32]。由此可见,通过网络药理学筛选出的麻黄治疗心力衰竭的主要成分与当前研究结果相吻合。

炎症反应贯穿心力衰竭全过程。在PPI拓扑筛选出的关键靶点中的TNF及IL-6均为重要的致炎因子,参与机体多种炎症反应。心肌细胞合成并分泌TNF- α ,且细胞膜上有TNFR1存在。研究发现,心力衰竭后期TNF- α 和TNFR1配体的水平升高,且TNF- α 的血清水平和心力衰竭的严重性密切相关^[33]。在缺血/再灌注损伤下,心脏和血液循环中的TNF- α 水平持续增加。IL-6是一种多功能的细胞因子,是细胞因子网络中的关键成分,具有多种生物活性。研究表明,IL-6与TNF- α 具有明显相关性,TNF- α 可诱导IL-6在多种细胞中表达与蛋白质合成,二者在心力衰竭心肌细胞肥厚及凋亡中起到重要作用^[34]。此外,在心力衰竭中伴有血流动力学的变化,使全身组织器官出现缺氧、缺血,从而诱导VEGF的生成,因此,VEGF在心力衰竭的代偿机制中发挥着重要作用。心室重构是心力衰竭的核心机制。除心肌细胞自身病变外,心肌细胞外基

质(ECM)重构也是心肌重构的重要组成部分,基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制剂TIMPs是维持细胞外基质动态平衡的一对内源性调节系统^[35-36]。临床研究显示,采用瑞舒伐他汀联合稳心颗粒治疗后老年慢性心力衰竭患者,能有效降低患者血清VEGF、MMP-9、MMP-2水平,升高TIMP-1水平,改善患者临床症状,临床疗效良好,安全性高^[37]。由此可见,通过网络药理学筛选出的麻黄治疗心力衰竭的关键靶点与当前研究亦相一致。

进一步将PPI拓扑筛选的16个关键靶点与网络拓扑筛选的45个重要靶点进行合并,得到MAPK1、TP53、MAPK3、RELA、AKT1、EGFR、FOS、CXCL8、MAPK8、PRKCA 10个麻黄治疗心力衰竭的重要靶点,大致分为凋亡因子和炎症因子。其中,MAPK3、MAPK1、MAPK8均属于丝裂原活化蛋白激酶家族(MAPK)。MAPK是一个多功能的信号家族,控制着细胞生长、发育、分裂与凋亡等多种生物过程。MAPK包括ERKs、JNKs和p38 3种激酶,其中张力诱导的p38活性增加可导致心肌细胞病理性肥大,p38a活性增加可促使心肌细胞凋亡。MAPK也可被上游激酶激活和磷酸化,从而激活下游因子,调节细胞增殖、分化和凋亡^[38]。TP53是细胞凋亡途径的关键激活因子,可通过上调某些细胞损伤性基因如Bax,下调某些细胞应激保护性基因如Bcl-2的表达,来起到对细胞凋亡过程的调控作用^[39]。体内外实验均表明,TP53介导的miR-18-HSF2-IGF-IIR轴是心肌细胞肥大的关键调节途径,并提示miR-18可作为高血压性心力衰竭患者心功能调控及心肌病变缓解的治疗靶点^[40]。RELA又称NF- κ B3,是NF- κ B家族中的成员之一,NF- κ B在心肌细胞中具有促凋亡和抑制凋亡的双重调节作用^[41]。AKT又称蛋白激酶B(PKB),是磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)的下游靶点之一,也具有双重调节作用。生理状态下(暂时活化),AKT参与血管生成、抑制细胞凋亡、维持心肌细胞钙离子浓度、参与心肌细胞能量代谢及抑制炎症反应。在心力衰竭过程中(长期活化),压力超负荷下,VEGF磷酸化VEGFR2,激活细胞内PI3K/Akt信号通路。Akt可在Thr308和Ser473处磷酸化,进而上调MMPs水平,调节内皮细胞增殖和迁移,增加毛细血管通透性^[42]。通过抑制AKT1-RPS6KB1信号传导增强心肌细胞的自噬作用,将有助于改善心力衰竭大鼠心脏功能和重塑^[43]。表皮生长因子受体(EGFR)是一种酪氨酸激酶受体,用于上皮生长因子(EGF)细胞增殖和信号转导,属于

ErbB 受体家族。EGFR 位于细胞膜表面并被配体(EGF、TGF- α 等)结合激活,参与血管生成、细胞增殖、分化和凋亡抑制。EGFR 可通过激活 Ras 蛋白和磷酸化激活 PI3K,然后激活 Akt 进行磷酸化,从而影响细胞增殖、分化和血管生成^[44]。研究表明,TNF- α 可通过 c-Src 蛋白介导的 EGFR-PI3K-Akt 通路激活 NF- κ B,来诱导心肌成纤维细胞黏附因子(VCAM-1)表达,参与心力衰竭慢性炎症过程^[45]。FOS 又称 c-fos,属于“直接早期基因”家族。它是一个在转录水平上传递不同信号的枢纽,常与靶基因结合,激活靶基因的转录活性,完成细胞信号的传递。又被称为“第三信使”^[46]。研究发现,白藜芦醇可以通过调节 c-fos 途径来抑制急性心肌梗死模型大鼠的心肌细胞凋亡,减轻心肌细胞的损伤,保护心脏功能^[47]。PRKCA 又称蛋白激酶 C(PKC),属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员之一,与 PKA 和 PKG 共同组成 AGC 超级家族。研究发现,活化的 PKC- α 可能通过上调半乳糖凝集素-3(galectin-3)表达参与心肌纤维化和心力衰竭的发生^[48]。上述靶点之间存在密切的协同关系,相互影响,结合 GO 生物过程分析结果表明,麻黄治疗心力衰竭与细胞间信号转导、分子与蛋白结合过程及体内酶活性的调节有关,麻黄可通过调节上述关键靶点的表达调控细胞凋亡,参与炎症反应,起到治疗心力衰竭的作用。

为进一步探讨,本研究继续对麻黄治疗心力衰竭的重要靶点进行了 KEGG 信号通路的富集分析,结果发现,排序靠前的通路主要涉及糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、细胞凋亡通路。AGE-RAGE 信号通路被称为晚期糖基化终末产物(AGEs)-AGEs 受体(RAGE)信号转导通路。AGEs 是在非酶催化作用下,机体大分子物质与还原单糖反应生成的稳定、不可逆的聚合物。AGE 与 RAGE 的特异性结合可诱导一系列信号转导通路,从而诱导单核细胞趋化和氧化应激,释放炎症因子和生长因子,导致血管壁增厚,管腔狭窄,血管弹性下降。心力衰竭发生是与细胞炎症因子释放、氧化应激和血管内皮损伤密切相关的^[18]。血管内皮是心血管系统中血液与血管壁之间的重要屏障,流体剪切应力可直接影响血管内皮细胞的形态与功能,在将力学信号转化为生物学信号的传导中具有重要地位^[49]。心力衰竭是一种慢

性全身炎症反应过程,细胞炎症因子作为炎症敏感性的标志物,与心力衰竭的发生密切相关^[50]。IL-17 信号通路和 TNF 信号通路是重要的炎症通路。IL-17 是一种促炎细胞因子,主要由辅助性 T 细胞 17(Th17)分泌,具有诱导多种细胞分泌细胞炎症因子和趋化因子的功能^[51],研究发现,抑制 IL-17 信号通路和 TNF- α 表达可改善心力衰竭大鼠的心功能^[52]。TNF 信号通路是心力衰竭病理过程中的关键,研究证实,TNF- α 广泛存在于心力衰竭患者的组织活检中,被认为是心力衰竭发生发展的重要疾病因子^[53]。TNF 与跨膜 TNFR1 受体结合并作用于细胞内蛋白复合物,导致细胞内 MAPK 和 PI3K-Akt 信号通路中各种蛋白的磷酸化。另外,HIF-1 α 通路在心肌重塑中也起到重要作用^[54],在缺氧条件下,HIF-1 信号通路的激活具有心脏保护作用^[55]。研究表明,中药大株红景天能够通过上调大鼠心肌 HIF-1 α 以及 VEGF 表达,促进血管新生^[56]。实验发现泽兰乙醇提取物能够上调 PI3K/Akt/HIF-1 α 信号通路,增强 HIF-1 α 的下游基因 HO-1 蛋白表达,增强抗缺氧能力^[57]。近年来关于 HIF-1 α 通路在心血管领域相关研究较少,尤其是中医药研究,可作为今后关注的重点。

本研究采用网络药理学方法,系统阐述了麻黄治疗心力衰竭的作用机制,结果表明麻黄治疗心力衰竭主要成分是木犀草素、槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚、豆甾醇、(+)-儿茶素、草质素、柚皮素、飞燕草素、芫花素和乳白蛋白,其中关键成分是槲皮素与山柰酚;关键作用靶点是 TNF、IL-6、MAPK1、TP53、MAPK3、RELA、AKT1 等;主要通过糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、细胞凋亡通路发挥作用。可见麻黄含有多种有效成分,同一有效成分可调控不同靶点,同一靶点可干预不同的生物学过程及信号通路,体现了麻黄可通过多通路、多靶点交互作用,调节免疫及炎症因子、抗氧化应激、调控细胞凋亡,发挥治疗心力衰竭的作用,这与目前研究心力衰竭的机制相吻合,从一定程度上即表明网络药理学预测结果的可靠性与准确性,也表明麻黄在心力衰竭的治疗上具有重要的研发价值。但是为明确麻黄对于以上预测关键靶点及信号通路的影响,在后续研究中,可以通过液相色谱、质谱等方法鉴别麻黄中有效的药物成分,并且对网络药理学筛选出的关键靶点和通路进

行进一步高通量测序筛选,从而能够为麻黄的临床应用奠定坚实的基础,为深入研究麻黄治疗心力衰竭的机制提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
Heart Failure Group of Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, Heart Failure Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Disease. Chinese Heart Failure Diagnosis and Treatment Guide 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.
- [2] 张艳,杨继,冯伟.中医药治疗慢性心力衰竭研究进展[J].现代中西医结合杂志,2019,28(32):3638-3641.
Zhang Y, Yang J, Feng W. Progress in the treatment of chronic heart failure with traditional Chinese medicine [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 28(32): 3638-3641.
- [3] 薛艳梅,唐雯.腹膜透析治疗心肾综合征的研究进展[J].中国血液净化,2019,18(5):322-324.
Xue Y M, Tang W. The research progress of peritoneal dialysis in the treatment of cardiorenal syndrome [J]. Chin J Blood Purif, 2019, 18(5): 322-324.
- [4] Bavendiek U, Berliner D, Dávila L A, et al. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve outcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(5): 676-684.
- [5] 金子安,陈阳.沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数下降的慢性心力衰竭合并肾功能不全的临床疗效研究[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(5):91-95.
Jin Z A, Chen Y. Study on the clinical efficacy of sacubitril and valsartan in the treatment of chronic heart failure with decreased ejection fraction and renal insufficiency [J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis, 2020, 28(5): 91-95.
- [6] 杜晓敏,翟磊.血液超滤对心肾综合征病人心肺功能及相关指标的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(11):1744-1747.
Du X M, Zhai L. Effects of blood ultrafiltration on cardiopulmonary function and related indexes in patients with cardiorenal syndrome [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2019, 17(11): 1744-1747.
- [7] 王玉林,朱艳,王大伟,等.严夏教授治疗顽固性心力衰竭的临证经验[J].中国中医急诊,2018,27(7):1275-1276,1279.
Wang Y L, Zhu Y, Wang D W, et al. Professor Yan Xia's clinical experience in treating refractory heart failure [J]. J Emerg Syndromes Tradit Chin Med, 2018, 27(7): 1275-1276, 1279.
- [8] 王莹威,张泽权.提壶揭盖法治疗心源性水肿[J].世界中西医结合杂志,2018,13(4):571-573.
Wang Y W, Zhang Z Q. Treatment of cardiogenic edema with the method of lifting and uncovering the lid [J]. World J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 13(4): 571-573.
- [9] 刘中友.麻黄附子细辛汤合五苓散治疗肺心病心衰39例[J].江西中医药,2019,50(2):41-43.
Liu Z Y. Treatment of 39 cases of pulmonary heart disease and heart failure by Mahuang Fuzi Xixin Decoction and Wuling Powder [J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2019, 50(2): 41-43.
- [10] 赵志幸.防己黄芪汤加麻黄治疗阳虚水泛型慢性心力衰竭的临床观察[D].南宁:广西中医药大学,2018.
Zhao Z X. Clinical observation of Fangji Huangqi Decoction plus Ephedra in the treatment of chronic heart failure due to yang deficiency and water [D]. Nanning: Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [11] 阿瓦古丽·达吾提,任利文,王冉冉,等.治疗心力衰竭中药有效成分网络药理学研究[J].中药药理与临床,2020,36(5):131-136.
Dawuti A, Ren L W, Wang R R, et al. Network pharmacology study of active ingredients of traditional Chinese medicine for the treatment of heart failure [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(5): 131-136.
- [12] Xu X, Zhang W X, Huang C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [13] von Mering C, Jensen L J, Snel B, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms [J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(database issue): D433-D437.
- [14] 石璐,孙文燕.基于网络药理学探讨芍药甘草汤治疗类风湿关节炎的作用机制[J].中草药,2020,51(24):6246-6257.
Shi L, Sun W Y. Discussion on the mechanism of Shaoyao Gancan Decoction in treating rheumatoid arthritis based on network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(24): 6246-6257.
- [15] 曹建,朱晓燃,杨振寰,等.基于网络药理学探讨清肝化瘀颗粒治疗肝癌的作用机制[J].中草药,2021,52(7):2039-2052.
Cao J, Zhu X R, Yang Z H, et al. An exploration on

- mechanisms of Qinggan Huayu Granule in treating liver cancer based on network pharmacology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(7): 2039-2052.
- [16] 高寒, 徐伟, 张宇航, 等. 基于网络药理学的刺五加总苷抗疲劳作用机制研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(2): 413-421.
- Han G, Wei X, Yuhang Z, et al. Research on the anti-fatigue mechanism of the total glycosides of *acanthopanax* based on network pharmacology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(2): 413-421.
- [17] 曲艺, 但文超, 刘金垒, 等. 基于网络药理学的升陷汤治疗心力衰竭的作用机制研究 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2020, 22(10): 3583-3593.
- Qu Y, Dan W C, Liu J L, et al. Study on the mechanism of Shengxian Decoction in treating heart failure based on network pharmacology [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2020, 22(10): 3583-3593.
- [18] 乔利杰, 朱明军, 李彬, 等. 基于网络药理学研究葶苈大枣泻肺汤治疗心力衰竭的作用机制 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(7): 147-152, 256.
- Lijie Q, Mingjun Z, Bin L, et al. Based on network pharmacology research on the mechanism of Tingli Dazao Xiefei Decoction in the treatment of heart failure [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2021, 48(7): 147-152, 256.
- [19] 刘妍, 谢铨子, 张璐, 等. 采用网络药理学研究黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭的作用机制 [J]. *中国药房*, 2019, 30(11): 1513-1518.
- Liu Y, Xie Y Z, Zhang L, et al. Using network pharmacology to study the mechanism of *Astragalus-Tinglizi* in the treatment of heart failure [J]. *J China Pharm*, 2019, 30(11): 1513-1518.
- [20] 王单单, 郭丽娜, 田会东, 等. 基于网络药理学的黄芪治疗心力衰竭作用机制研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(1): 19-24.
- Wang D D, Guo L N, Tian H D, et al. Research on the mechanism of *Astragalus* in the treatment of heart failure based on network pharmacology [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2020, 37(1): 19-24.
- [21] Liu J, Li Y, Zhang Y, et al. A network pharmacology approach to explore the mechanisms of Qishen Granules in Heart Failure [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7735-7745.
- [22] Wu R M, Jiang B, Li H, et al. A network pharmacology approach to discover action mechanisms of Yangxinshi Tablet for improving energy metabolism in chronic ischemic heart failure [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 246: 112227.
- [23] Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure [J]. *Compr Physiol*, 2015, 6(1): 187-214.
- [24] Dunlay S M, Roger V L. Understanding the *Epidemic* of heart failure: past, present, and future [J]. *Cur Heart Fail Rep*, 2014, 11(4): 404-15.
- [25] 谭静琳, 褚庆民, 李秋明. 麻黄加术汤治疗风湿性心脏病的网络药理学机制 [J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(6): 1242-1248.
- Tan J L, Chu Q M, Li Q M. Mechanisms of Mahuangjiazhu Decoction for treatment of rheumatic heart disease based on network pharmacology [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2021, 38(6): 1242-1248.
- [26] 卓小玉, 陈晶, 田明, 等. 麻黄的化学成分与药理作用研究进展 [J]. *中医药信息*, 2021(2): 80-83.
- Zhuo X Y, Chen J, Tian M, et al. Research progress on the chemical constituents and pharmacological effects of *Ephedra* [J]. *Inf Tradit Chin Med*, 2021(2): 80-83.
- [27] 张良, 杨双蓉, 李淑莹, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨槲皮素治疗心力衰竭的分子机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(15): 156-165.
- Zhang L, Yang S R, Li S Y, et al. Explore the molecular mechanism of quercetin in the treatment of heart failure based on network pharmacology and experimental verification [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(15): 156-165.
- [28] Wang L, Tan A, An X, et al. Quercetin dihydrate inhibition of cardiac fibrosis induced by angiotensin II *in vivo* and *in vitro* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110205.
- [29] 于雪, 付帮泽, 郭淑贞, 等. 山柰酚和芒柄花黄素对缺氧/复氧条件下 H9C2 心肌细胞活性氧水平的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(1): 111-113.
- Xue Y, Bangze F, Shuzhen G, et al. Effects of kaempferol and formononetin on reactive oxygen species in H9C2 cardiomyocytes under hypoxia/reoxygenation conditions [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2017, 44(1): 111-113.
- [30] Liu Y, Gao S. Kaempferol alleviates angiotensin II-induced cardiac dysfunction and interstitial fibrosis in mice [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6): 2253-2263.
- [31] Zhang L, Guo Z, Wang Y, et al. The protective effect of kaempferol on heart via the regulation of Nrf2, NF- κ B, and PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathways in isoproterenol-induced heart failure in diabetic rats [J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(3): 294-309.
- [32] Li L, Luo W, Qian Y, et al. Luteolin protects against diabetic cardiomyopathy by inhibiting NF- κ B-mediated inflammation and activating the Nrf2-mediated antioxidant responses [J]. *Phytomed*, 2019, 59: 152774.
- [33] Tang J, Xie Q, Ma D, et al. Effects of ET-1 and TNF- α levels on the cardiac function and prognosis in rats with

- chronic heart failure [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24): 11004-11010.
- [34] Schumacher S M, Naga Prasad S V. Tumor necrosis factor- α in heart failure: An updated review [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(11): 117.
- [35] Frangogiannis N G. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure [J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 117-146.
- [36] Chen L C, Shibu M A, Liu C J, et al. ERK1/2 mediates the lipopolysaccharide-induced upregulation of FGF-2, uPA, MMP-2, MMP-9 and cellular migration in cardiac fibroblasts [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 306: 62-69.
- [37] 童琳. 瑞舒伐他汀联合稳心颗粒对老年慢性心力衰竭疗效及血清 VEGF、MMP-9、MMP-2、TIMP-1 水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(22): 5377-5380.
- Tong L. The effect of rosuvastatin combined with Wenxin granule on the curative effect of elderly chronic heart failure and the effect of serum VEGF, MMP-9, MMP-2, TIMP-1 levels [J]. *Chin J Gerontol*, 2018, 38(22): 5377-5380.
- [38] Tikkanen R, Nikolic-Paterson D J. Mitogen-activated protein kinases: functions in signal transduction and human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4844.
- [39] Sirotkin A V, Petrak J, Alwasel S, et al. Apoptosis signal-regulating kinase (ASK1) and transcription factor tumor suppressor protein TP53 suppress rabbit ovarian granulosa cell functions [J]. *Anim Reprod Sci*, 2019, 204: 140-151.
- [40] Huang C Y, Pai P Y, Kuo C H, et al. p53-mediated miR-18 repression activates HSF2 for IGF-IIR-dependent myocyte hypertrophy in hypertension-induced heart failure [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2990.
- [41] Oeckinghaus A, Hayden M S, Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8): 695-708.
- [42] 范亮亮, 马立宁, 彭元亮, 等. PI3K/AKT 信号通路与心力衰竭 [J]. *生命科学研究*, 2015, 19(1): 85-90.
- Fan L L, Ma L N, Peng Y L, et al. PI3K/AKT signaling pathway and heart failure [J]. *Life Sci Res*, 2015, 19(1): 85-90.
- [43] Wang J, Wu M L, Cao S P, et al. Cycloastragenol ameliorates experimental heart damage in rats by promoting myocardial autophagy via inhibition of AKT1-RPS6KB1 signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1074-1081.
- [44] Yamazaki S, Higuchi Y, Ishibashi M, et al. Collagen type I induces EGFR-TKI resistance in EGFR-mutated cancer cells by mTOR activation through Akt-independent pathway [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(6): 2063-2073.
- [45] Lin C C, Pan C S, Wang C Y, et al. Tumor necrosis factor- α induces VCAM-1-mediated inflammation via c-Src-dependent transactivation of EGF receptors in human cardiac fibroblasts [J]. *J Biomed Sci*, 2015, 22(1): 53.
- [46] 刘建桥. 不同应激源、针灸与 c-fos 基因(综述) [J]. *北京中医药大学学报*, 2003(2): 86-89.
- Liu J Q. Different stressors, acupuncture and c-fos gene (review) [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2003(2): 86-89.
- [47] 李成军, 董梅, 任法新. 白藜芦醇通过 c-fos 通路对 AMI 大鼠心肌损伤标志物含量的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(4): 436-438, 442.
- Li C J, Dong M, Ren F X. Effects of resveratrol on the levels of myocardial injury markers in AMI rats through c-fos pathway [J]. *Chin J of Evid-Bas Cardio Med*, 2020, 12(4): 436-438, 442.
- [48] 唐碧, 崔路遥, 周静, 等. 蛋白激酶 C 和半乳糖凝集素-3 对心肌纤维化、心力衰竭的影响及作用机制 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2019, 48(1): 21-25, 57.
- Tang B, Cui L Y, Zhou J, et al. The effect and mechanism of protein kinase C and galectin-3 on myocardial fibrosis and heart failure [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol (Health Sci)*, 2019, 48(1): 21-25, 57.
- [49] Zhou J, Li Y S, Chien S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(10): 2191-2198.
- [50] Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu S D, et al. Reappraising the role of inflammation in heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5): 269-285.
- [51] 刘冉. 心力衰竭患者血清 IL-17 及 IL-35 水平的变化及其临床意义 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- Liu R. The changes of serum IL-17 and IL-35 levels in patients with heart failure and their clinical significance [D]. Suzhou: Suzhou University, 2014.
- [52] Chen Z, Yan W, Mao Y, et al. Effect of aerobic exercise on Treg and Th17 of rats with ischemic cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(3): 230-235.
- [53] Shao T, Zhang Y, Tang R, et al. Effects of milrinone on serum IL-6, TNF- α , Cys-C and cardiac functions of patients with chronic heart failure [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4162-4166.
- [54] Du Y, Ge Y, Xu Z, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α)/vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway participates in angiogenesis of myocardial infarction in muscone-treated mice: preliminary study [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8870-8877.
- [55] 石秀娟, 魏易洪, 唐靖一, 等. Hif-1 α 在中医药治疗心力衰竭中的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1):

- 118-121.
- Shi X J, Wei Y H, Tang J Y, et al Research progress of Hif-1 α in the treatment of heart failure with traditional Chinese medicine [J]. Chin Archi of Tradit Chin Med, 2020, 38(1): 118-121.
- [56] 杨 萍, 彭吉霞, 陈德森, 等. 大株红景天注射液对大鼠心肌缺血预处理血管内皮生长因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(7): 710-712.
- Yang P, Peng J X, Chen D S, et al. Effects of rhodiola root injection on vascular endothelial growth factor in rats with myocardial ischemic preconditioning [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2015, 24(7): 710-712 .
- [57] 金 玉, 张默函, 洪 兰, 等. 泽兰乙醇提取物对大鼠离体心肌缺氧损伤的影响及机制 [J]. 山东医药, 2017, 57(38): 11-14.
- Yu J, Zhang M H, Hong L, et al. Effects and mechanism of ethanol extract of *Adenophora adenophorum* on hypoxia injury of isolated rat myocardium [J]. Shandong Med J, 2017, 57(38): 11-14.

【责任编辑：兰新新】