

基于网络药理学的丹香冠心注射液治疗心绞痛、心肌梗死的作用机制及配伍规律研究

李继彬, 刘爱娜, 赵振宇*, 宋 玮*

天津医科大学朱宪彝纪念医院 药剂科, 天津市内分泌研究所, 国家卫健委激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134

摘要: **目的** 利用网络药理学的方法探究丹香冠心注射液治疗心绞痛、心肌梗死的作用机制及配伍规律。**方法** 选取丹香冠心注射液中丹参中有机酸类成分丹参素、原儿茶醛, 丹酚酸类成分丹酚酸 B、丹酚酸 D、迷迭香酸及降香中挥发油类成分橙花叔醇、氧化橙花叔醇、香兰素为研究对象, 利用 Swiss Target Prediction、TCMSP 数据库对 8 个化合物的潜在作用靶点进行预测。借助 GeneCards、OMIM、DisGeNET 等数据库收集与心绞痛、心肌梗死相关的靶点, 将化合物靶点和疾病靶点取交集, 然后通过 String、Omicsbean 等数据库筛选核心靶点及通路, 借助 Cytoscape 软件构建丹参、降香“药材-成分-靶点-通路-药理作用”网络图, 并利用分子对接技术对预测结果进行验证。最后通过数据整合分析, 剖析丹香冠心注射液的作用机制及配伍规律。**结果** 8 个化合物通过作用于 35 个核心靶点干预了 33 条相关信号通路, 发挥抗炎、外周镇痛、中枢镇痛、抗血栓、扩张血管、保护血管内皮、神经保护、抗氧化应激等作用。各类成分既有共同的作用靶点群及通路群, 又各有偏重, 各通路群间通过共有靶点连接, 显示出不同成分间的多靶点、多途径的协同作用。**结论** 丹参可通过抗炎、外周镇痛、抗血栓、保护血管内皮功能、扩张血管等发挥抗炎、活血、祛瘀等功效, 起到君药的作用。降香除调节上述相关过程外还可通过作用于中枢镇痛相关受体从而发挥理气止痛、化瘀止血的功效, 辅助君药丹参起到臣药作用。

关键词: 丹香冠心注射液; 心绞痛; 心肌梗死; 丹参; 降香; 丹参素; 原儿茶醛; 丹酚酸 B; 丹酚酸 D; 迷迭香酸

中图分类号: R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)12-2488-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.004

Study on the mechanism and compatibility of Danxiang Guanxin Injection in treating angina pectoris and myocardial infarction based on network pharmacology

LI Ji-bin, LIU Ai-na, ZHAO Zhen-yu, SONG Wei

Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Institute of Endocrinology, Pharmacy Department of Chu Hsien-I Memorial Hospital, Tianjin 300134, China

Abstract: Objective To explore the mechanism and compatibility rules of Danxiang Guanxin Injection for the treatment of angina pectoris and myocardial infarction by network pharmacology. **Methods** Salvianic acid A and protocatechuic aldehyde of organic acids, and salvianolic acid B, salvianolic acid D, rosmarinic acid of salvianolic acid compounds in *Salvia miltiorrhiza*, and nerolidol, nerolidol oxide, and vanillin of volatile oil in *Dalbergiae Odoriferae* Lignum were studied. The potential targets of 8 compounds were predicted by Swiss Target Prediction and TCMSP database. The disease targets related to angina pectoris and myocardial infarction were collected by searching GeneCards, OMIM, DisGeNET databases, and the compound targets and disease targets were intersected. Then the core targets and pathways were screened by String and Omicsbean. The network of "herb-compound-target-pathway-pharmacological action" of *Salvia miltiorrhiza* and *Dalbergiae Odoriferae* Lignum was constructed by Cytoscape, and the results were verified by molecular docking. Finally, mechanism and compatibility of Danxiang Guanxin Injection were analyzed by data integration. **Results** The 8 compounds can act on 35 related targets and 33 related pathways, mainly related to anti-inflammation, peripheral

收稿日期: 2021-09-21

基金项目: 天津市科技计划项目 (20KPHDRC00020)

作者简介: 李继彬 (1991—), 硕士研究生, 研究方向为药剂学。E-mail: 13602019858@163.com

*通信作者: 赵振宇 (1970—), 男, 主任药师, 药学博士, 从事医疗机构药事管理, 临床药学及制剂开发研究。E-mail: zhaozhenyu0858@163.com

宋 玮 (1967—), 主任药师, 从事医院药事管理。E-mail: zihong36@163.com

analgesia, central analgesia, antithrombotic, vasodilation, protection of vascular endothelium, neuroprotection, antioxidant stress and so on. All kinds of compounds not only have common target groups and pathway groups, but also have their own emphasis. Through the connection of common targets, each pathway group shows the synergistic effect of multi-targets and multi-pathways among different components. **Conclusion** *Salvia miltiorrhiza* can exert anti-inflammation, blood activating and blood stasis removing effects through anti-inflammatory, peripheral analgesia, antithrombotic, protecting vascular endothelium and dilating blood vessels. In addition to regulating the above-mentioned related processes, *Dalbergiae Odoriferae* Lignum can also exert the effect of regulating qi and relieving pain, removing blood stasis and hemostasis by acting on the related receptors of central analgesia, assist the monarch drug *Salvia miltiorrhiza* to play the role of subject medicine.

Key words: Danxiang Guanxin Injection; angina pectoris; myocardial infarction; *Salvia miltiorrhiza*; *Dalbergiae Odoriferae* Lignum; salvianic acid A; protocatechuic aldehyde; salvianolic acid B; salvianolic acid D

丹香冠心注射液为传统组方, 由丹参和降香 2 味药材组成, 以丹参为君药, 有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痛的功效, 辅以降香为臣, 可化瘀止血、理气止痛, 二者汇方, 有活血化瘀、理气止痛、扩张血管、增加冠脉流量的作用, 可用于心绞痛、心肌梗死的治疗^[1]。前期化学成分和药理作用研究表明, 丹香冠心注射液主要为丹参水溶性成分, 包括有机酸类和丹酚酸类以及降香挥发性成分, 具有抗炎镇痛、增加冠脉流量、神经保护、抗氧化应激、改善血管内皮功能、抑制血栓形成等作用, 是其主要药效物质基础^[2-5]。本研究利用网络药理学的方法, 对丹香冠心注射液中代表性成分进行潜在靶点和作用通路的预测, 得到“药材-化合物-靶点-通路-功效”网络关系, 通过数据整合分析, 得到丹参与降香的共同及特有靶点和通路, 进一步解析丹香冠心注射液作用机制及配伍规律, 为后续研究提供参考依据。

1 实验材料

UniProt 数据库 (<http://www.uniprot.org/>), Swiss Target Prediction (<http://new.swiss.targetprediction.ch/>), TCMSP 数据库 (http://lsp.nwu.edu.cn/tcms_psearch.php), STRING 数据库 (<http://string-db.org/>), Omicsbean (<http://www.omicsbean.cn/>), KEGG 数据库 (<http://www.genome.jp/kegg/>), DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>), OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, <https://www.omim.org/>), Gene Cards (<https://www.genecards.org/>), RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>), Cytoscape 3.8.2 软件, Maestro9.0 软件。

2 方法

2.1 目标化合物的选取

丹香冠心注射液处方由丹参、降香 2 味中药组

成, 主要工艺为丹参水提醇沉酸碱除杂, 降香水蒸气蒸馏挥发油, 二者合并。根据工艺推测并结合文献报道^[6-9], 产品中应主要含有丹参水溶性成分和降香的挥发性成分, 此 2 类成分是其主要的药效物质基础。基于此, 本实验选取了丹参中的 5 个主要成分, 包括有机酸类化合物丹参素、原儿茶醛及丹酚酸类化合物丹酚酸 B、丹酚酸 D、迷迭香酸, 降香中 3 个主要挥发性成分, 包括橙花叔醇、氧化橙花叔醇和香兰素。

2.2 作用靶点筛选

在 TCMSP 数据库检索 8 个化合物的相关靶点信息, 同时登录 Swiss Target Prediction 服务器, 采用反向药效团匹配方法得到化合物虚拟匹配靶点结果, 合并 2 个数据库结果得到 8 个化合物潜在作用靶点。通过 DisGeNET、OMIM 和 Gene Cards 数据库搜集与心绞痛、心肌梗死相关疾病靶点, 并与 8 个化合物靶点分别取交集, 获取丹参疾病靶点群及降香疾病靶点群。

2.3 蛋白互作网络 (PPI) 构建和核心靶点筛选

将丹参、降香的靶点数据分别导入 String 数据库, 设定物种为“Homo sapiens”, 置信度 > 0.90, 获取蛋白相互作用信息, 并导入 Cytoscape 3.8.2 得到 PPI, 通过拓扑结构分析, 以度值 (degree)、介数中心性 (betweenness centrality, BC)、节点紧密度 (closeness centrality, CC) 为指标, 筛选丹参、降香的核心靶点。

2.4 通路富集分析和网络构建

将丹参、降香核心靶点导入 Omicsbean 软件, ID type 设置为 Gene Symbol, 物种设置为“Homo sapiens”, 对核心靶点进行 KEGG 信号通路分析。结合化学成分、作用靶点和 KEGG 富集分析结果, 利用 Cytoscape 软件制作丹参、降香及丹香冠心注射液作用特点网络分析图。

2.5 相关靶点与目标化合物的对接验证实验

在 ChemBio3D 软件中将 8 个化合物导入, 进行能量优化并将文件保存为 sdf 格式。选取丹参和降香的核心靶点并根据度值分别选取排名靠前的 5 个靶点, 共 9 个, 分别为 SRC、EGFR、PTGS2、CASP3、MMP9、MAPK3、MAPK1、JUN 和 MAPK8。在 RCSB Protein Data Bank 数据库中搜索找到以上靶点蛋白的构象(此结构为具有抑制剂的蛋白复合物), 再利用 Maestro 9.0 软件, 对目标蛋白进行去除水分子等结构优化, 并找到其对接活性位点, 同时对配体化合物进行构象优化。最后, 将配体化合物与蛋白结构相互作用, 得到化合物与靶点蛋白的对接结果。

3 结果

3.1 目标化合物潜在作用靶点

利用 TCMSP 及 Swiss Target Prediction 数据库, 得到 8 个化合物的 280 个相关靶点, 通过 DisGeNET、OMIM 和 Gene Cards 数据库搜集到与心绞痛相关靶点 4 198 个, 与心肌梗死相关靶点 6 230 个。分别与化合物靶点取交集, 得到丹参与疾病相关靶点 118 个, 降香与疾病相关靶点 105 个。通过 STRING 10 及 Cytoscape 构建 PPI 图(图 1)。圆节点代表蛋白靶点, 圆圈大小和颜色深浅代表靶点蛋白相互作用的紧密程度。通过网络拓扑分析, 以 $\text{degree} > 2$ 倍中位数, $\text{BC} > 2$ 倍中位数, $\text{CC} > 2$ 倍中位数为标准, 筛选得到丹参核心靶点 21 个, 降香核心靶点 19 个(表 1)。

3.2 丹参作用特点分析

通过分析, 得到丹参 5 个代表性化合物的 21 个核心作用靶点。利用 Cytoscape 3.8.2 软件构建丹参

“药材 - 化合物 - 靶点 - 通路 - 药理作用”作用关系图(图 2)。21 个相关靶点主要与抗炎、外周镇痛、保护血管内皮、抗血栓、神经保护、抗氧化应激相关。其中与抗炎、外周镇痛相关蛋白靶点 8 个, 如白细胞介素-2 (IL-2)、单核细胞趋化蛋白-2 (CCL2)、前列腺素过氧化物合酶 2 (PTGS2) 等; 与抗血栓相关蛋白靶点 5 个, 如凝血酶 (F2)、血管紧张素转化酶 (ACE) 等; 与扩张血管相关蛋白靶点 2 个, 如肾上腺素 α 2B 受体 (ADRA2B)、 β 2 肾上腺素能受体 (ADRB2); 与保护血管内皮相关蛋白靶点 6 个, 如金属蛋白酶 9 (MMP9)、基质金属蛋白酶 2 (MMP2)、内皮素转化酶 1 (ECE1) 等; 与抗氧化应激相关靶点 3 个, 如超氧化物歧化酶 1 (SOD1)、凋亡蛋白酶 (CASP3); 与神经保护相关蛋白靶点 4 个, 如 CASP3、淀粉样 β 前体蛋白 (APP) 等。

3.3 降香作用特点分析

利用 Cytoscape 3.8.2 软件, 构建降香“药材 - 化合物 - 靶点 - 通路 - 药理作用”网络图(图 3)。通过分析, 19 个相核心靶点主要与抗炎、外周镇痛、中枢镇痛、保护血管内皮、抗血栓、扩张血管、抗氧化应激相关。其中与抗炎、外周镇痛相关蛋白靶点 10 个, 如 JUN、PTGS2、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK1、MAPK8、MAPK3、MAPK14) 等; 与中枢镇痛相关蛋白靶点 2 个, 如 μ 阿片受体 (OPRM1)、瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 1 (TRPV1); 与抗血栓相关蛋白靶点 6 个, 如 EGFR、PTGS2 等; 与扩张血管相关蛋白靶点 3 个, 如 ADRA2B、ADRA2C 等; 与保护血管内皮相关蛋白靶点 3 个, 如 MMP9、酪氨酸蛋白激酶 (JAK2) 等。

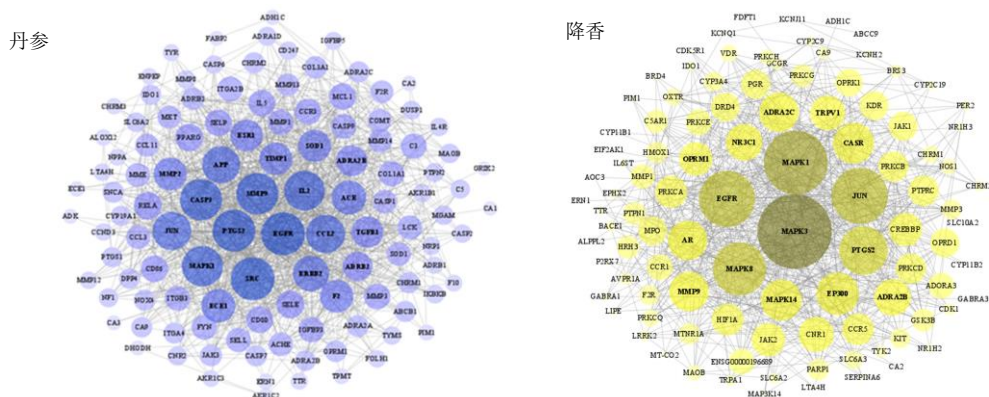


图 1 蛋白靶点网络图

Fig. 1 PPI network diagram of protein target

表 1 丹参及降香核心靶点信息

Table 1 Information of core targets of *Salvia miltiorrhiza* and *Dalbergiae Odoriferae Lignum*

靶点名称	degree	BC	CC	来源
SRC	55	0.09	0.65	丹参
EGFR	55	0.06	0.65	
PTGS2	53	0.06	0.64	
CASP3	52	0.06	0.65	
MMP9	52	0.05	0.64	
MAPK1	50	0.04	0.63	
IL-2	49	0.04	0.61	
CCL2	46	0.03	0.61	
JUN	46	0.03	0.61	
APP	44	0.07	0.61	
ERBB2	41	0.03	0.60	
ACE	38	0.05	0.59	
ECE1	37	0.02	0.59	
F2	36	0.04	0.58	
MMP2	36	0.01	0.58	
TIMP1	35	0.02	0.57	
SOD1	35	0.01	0.55	
ESR1	34	0.02	0.58	
TGFB1	33	0.01	0.57	
ADRA2B	32	0.01	0.55	
ADRB2	29	0.01	0.55	降香
MAPK3	49	0.11	0.64	
MAPK1	42	0.06	0.59	
EGFR	37	0.06	0.57	
JUN	37	0.08	0.56	
MAPK8	35	0.04	0.57	
PTGS2	32	0.06	0.56	
EP300	28	0.03	0.53	
MAPK14	27	0.03	0.52	
CASR	27	0.04	0.51	
AR	26	0.03	0.52	
MMP-9	26	0.03	0.52	
ADRA2C	26	0.02	0.50	
NR3C1	24	0.07	0.54	
ADRA2B	24	0.01	0.49	
CNR1	23	0.03	0.51	
TRPV1	23	0.01	0.50	
JAK2	22	0.02	0.50	
OPRM1	22	0.02	0.50	
CREBBP	22	0.03	0.49	

3.4 丹香冠心注射液治疗心绞痛、心肌梗死配伍合理性分析

利用 Cytoscape 3.8.2 软件, 将丹香冠心注射液 8 个化合物的核心作用靶点及通路进行整合, 构建“药材-化合物-靶点-通路-药理作用”网络图(图 4)。分析发现, 8 个化合物可作用于 35 个靶点, 涉及相关通路 33 条。其中丹参和降香共同靶点 6 个(ADRA2B、MAPK1、EGFR、PTGS2、MMP9、JUN), 通路 17 条(PI3K-Akt signaling pathway、Th1 and Th2 cell differentiation、T cell receptor signaling pathway、VEGF signaling pathway、neuroactive ligand-receptor interaction、JAK-STAT signaling pathway、vascular smooth muscle contraction、platelet activation、cholinergic synapse、cAMP signaling pathway、IL-17 signaling pathway、TNF signaling pathway、relaxin signaling pathway、MAPK signaling pathway、HIF-1 signaling pathway、fluid shear stress and atherosclerosis、Toll-like receptor signaling pathway)。丹参单独作用靶点数 15 个, 通路 10 条; 降香单独作用靶点数 13 个, 通路 6 条。丹参和降香既有共同作用靶点群及通路群, 又各有偏重, 作用通路涉及抗炎、外周镇痛、中枢镇痛、抗血栓、扩张血管、神经保护、保护血管内皮功能、抗氧化应激等相关过程, 且以上过程皆与心绞痛、心肌梗死疾病相关。各通路群间通过共有靶点连接, 显示出不同成分间的多靶点、多途径的协同作用。

3.5 相关作用靶点与目标化合物对接验证结果

通过上述反向对接预测实验, 获取丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B、丹酚酸 D、迷迭香酸、橙花叔醇、氧化橙花叔醇和香兰素潜在作用靶点, 用潜在靶点与此 8 个化合物的 docking 实验, 对预测结果的可靠性进行验证(图 5)。结果发现, 8 个化合物可以较好地对接到相应潜在靶点的活性空腔, 对接得分较高, 从而证实了反向对接结果的合理性。

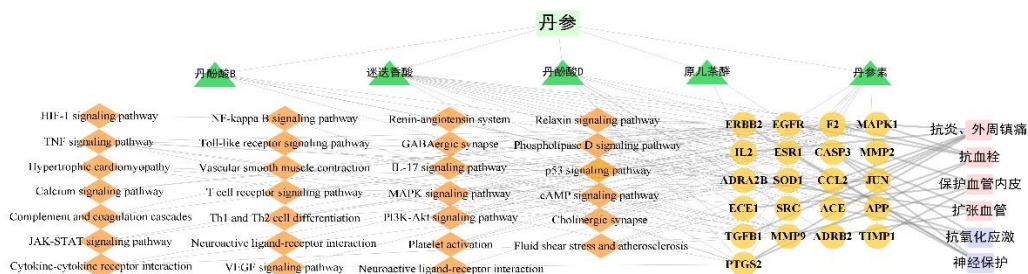


图 2 丹参“药材-化合物-靶点-通路-药理作用”网络图
Fig. 2 “Herb-compound-target-pathway-pharmacological action” network of *Salvia miltiorrhiza*

多途径的调控理念。而网络药理学基于“疾病-基因-靶点-药物”相互作用的基础上,通过网络分析,揭示多分子药物协同作用,这与中医药调控理念具有一致性^[10-11]。因此,可以利用网络药理学的技术和方法来探究复方中药的药效物质基础以及作用机制和配伍规律。

已有研究表明,炎症介质如白细胞介素、促炎趋化因子皆可导致血管局部中性粒细胞和单核细胞浸润,进而促进脂质沉积形成血栓,堵塞血管或刺激疼痛的产生,而此过程均与心绞痛、心肌梗死显著相关^[12-14]。分析实验结果发现,丹参中有机酸类成分丹参素、原儿茶醛,丹酚酸类化合物丹酚酸B、迷迭香酸以及降香中挥发油橙花叔醇、香兰素可作用PTGS2、IL-2、CCL2、JUN、MAPK1等靶点,调节TNF、Toll-like receptor、IL-17等与抗炎、外周镇痛相关的信号通路;另外,橙花叔醇、香兰素还能干预中枢阿片受体OPRM1及具有中枢神经调节作用的离子型内源性大麻素受体TRPV1,通过调节中枢系统发挥镇痛作用^[15-17]。由此推断,降香中挥发油类化合物除发挥抗炎、外周镇痛作用外还能通过调节神经受体发挥中枢镇痛作用;丹参主要通过调节炎症因子的表达,参与炎症发生的一系列过程从而发挥抗炎、外周镇痛的作用。

实验发现,丹参中丹酚酸类化合物可通过作用凝血酶F2和ACE靶点,降香中氧化橙花叔醇可通过作用于EGFR、PTGS2靶点蛋白,参与调节Platelet activation、complement and coagulation cascades、cAMP等与抗血栓关系密切的信号通路。推测丹参中丹酚酸类成分可通过F2调节凝血过程,从而降低血液黏度,抑制血栓形成;而降香中挥发油类物质可能通过抑制血小板聚集发挥抗血栓作用。

此外,研究发现血清中MMP9可通过释放VEGF参与血管生成,与心梗面积呈正相关,参与心肌梗死相关过程,并在心肌梗死疾病中的表达明显升高,为损伤因子和检测心肌梗死指标;而TIMP1的表达与心梗面积呈负相关,具有心肌保护作用^[18-21]。结果表明,丹参中丹酚酸类化合物及降香中挥发油类化合物可共同作用于MMP9靶点,且丹参中的丹参素和丹酚酸类成分还可作用于TIMP1、MMP2和ECE1靶点,进而调节与保护血管内皮和心肌梗死等相关的fluid shear stress and atherosclerosis、HIF-1、TNF、relaxin等信号通路。因此推测,丹参和降香皆可通过调节MMP9的表达

保护血管内皮进而减轻心肌梗死面积;而丹参亦可通过调节TIMP1,与MMP9形成双靶点调节作用从而保护心肌和血管内皮。

α 受体拮抗剂可选择性地阻断与血管收缩有关的受体效应,扩张血管从而改善血流循环,增加动脉血流量,研究发现ADRA2B和ADRB2基因与血管舒张密切相关^[22-24]。本实验发现,丹参中有机酸类成分可作用于ADRA2B、ADRB2;降香中氧化橙花叔醇可作用于ADRA2B、ADRA2C。推测二者可能通过作用于肾上腺素 α 受体进一步扩张血管改善组织供血,增加冠状动脉血流量。

氧化应激是各种刺激引起的机体氧化与抗氧化失衡而引起一系列反应的状态。超氧化物歧化酶(SOD)通过将 $O^{\cdot -}$ 转化为 H_2O_2 ,再被过氧化氢酶和氧化物酶转化为无害的水,从而达到清除细胞内氧自由基,保护细胞的目的^[25-26]。此外,Caspases是细胞凋亡过程中的启动者和执行者,CASP3是各种因素启动的凋亡程序中的枢纽,可通过调节神经元细胞而保护神经系统^[27],并在一定程度上与氧化应激的损伤程度具有相关性,通过调控其表达水平可能降低或抑制氧化应激损伤^[28]。网络药理结果发现,丹参中丹参素、丹酚酸B、丹酚酸D、迷迭香酸可作用于SOD1、APP、CASP3、ERBB2等靶点蛋白参与调节Calcium、p53、MAPK、PI3K-Akt等与抗氧化应激、神经保护相关的信号通路。

本实验通过网络药理学方法,以筛选出的关键靶点蛋白及信号通路构建“药材-化合物-靶点-通路-药理作用”网络图,初步阐明丹香冠心注射液作用机制及配伍规律,后续研究中还应对关键靶点蛋白通路进行验证,进一步明确其作用机制及配伍规律。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品标准:丹香冠心注射液[S]. 2002.
- [2] 徐怡,陈途,陈明. 丹参的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 海峡药学, 2021, 33(5): 45-48.
- [3] 丁凡,王拥军,张岩. 丹参活性成分的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 659-662.
- [4] 张波,李佳,刘红燕,等. 降香挥发油研究进展[J]. 中国药师, 2014, 17(8): 1403-1406.
- [5] 杨志宏,梅超,何雪辉,等. 降香化学成分、药理作用及药代特征的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013,

- 38(11): 1679-1683.
- [6] 王少敏, 胡青, 季申. GC/MS法和UPLC/Q-TOF-MS法研究丹香冠心注射液中的有效成分[J]. 中成药, 2012, 34(1): 78-84.
- [7] 杨凌鉴, 任莉莉, 黄九林, 等. HPLC法同时测定香丹注射液中9种成分[J]. 中成药, 2020, 42(11): 2849-2853.
- [8] 栾晓琳, 张海, 王慧, 等. HPLC-TOFMS法快速分离与鉴别丹香冠心注射液中的化学成分[J]. 药学实践杂志, 2011, 29(3): 214-216.
- [9] 胡生俊, 徐岳鑫. 丹香冠心注射液HPLC指纹图谱及4种成分的含量测定[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(2): 99-101.
- [10] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [11] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [12] Oliveira J B, Soares A A S M, Sposito A C. Inflammatory response during myocardial infarction [J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 84: 39-79.
- [13] 范竹鸣, 王佑华, 谢瑞芳, 等. 降香化学成分和药理作用研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(10): 2478-2480.
- [14] 李永鑫, 高彦宇, 胡晓阳, 等. 丹参活性成分对心肌缺血再灌注损伤保护作用及机制研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(4): 106-111.
- [15] Mannan M A, Khatun A, Khan M F. Antinociceptive effect of methanol extract of *Dalbergia sissoo* leaves in mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 72.
- [16] Mo K, Wu S G, Gu X Y, et al. MBD1 contributes to the genesis of acute pain and neuropathic pain by epigenetic silencing of *Oprm1* and *Kcna2* genes in primary sensory neurons [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(46): 9883-9899.
- [17] Basso L, Aboushousha R, Fan C Y, et al. TRPV1 promotes opioid analgesia during inflammation [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(575): eaav0711.
- [18] Kaplan R C, Smith N L, Zucker S, et al. Matrix metalloproteinase-3 (MMP3) and MMP9 genes and risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and hemorrhagic stroke [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 201(1): 130-137.
- [19] 李惠彬. MMP9、TIMP1在心肌缺血适应中的作用及意义 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2009.
- [20] 何远. 丹酚酸对心肌梗死大鼠的心肌保护和调节基质金属蛋白酶的作用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(3): 237-238.
- [21] 史云, 顾秀峰, 李玉明, 等. 丹参素通过抑制 miR-199a-5p 对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(6): 1104-1111.
- [22] Link R E, Desai K, Hein L, et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and C [J]. *Science*, 1996, 273(5276): 803-805.
- [23] Hesse C, Schroeder D R, Nicholson W T, et al. beta2-Adrenoceptor gene variation and systemic vasodilatation during ganglionic blockade [J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 14): 2669-2678.
- [24] Muszkat M, Kurnik D, Solus J, et al. Variation in the alpha2B-adrenergic receptor gene (ADRA2B) and its relationship to vascular response *in vivo* [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(6): 407-414.
- [25] Alscher R G, Erturk N, Heath L S. Role of superoxide dismutases (SODs) in controlling oxidative stress in plants [J]. *J Exp Bot*, 2002, 53(372): 1331-1341.
- [26] Fiordaliso F, Cuccovillo I, Bianchi R, et al. Cardiovascular oxidative stress is reduced by an ACE inhibitor in a rat model of streptozotocin-induced diabetes [J]. *Life Sci*, 2006, 79(2): 121-129.
- [27] Mnich K, Carleton L A, Kavanagh E T, et al. Nerve growth factor-mediated inhibition of apoptosis post-caspase activation is due to removal of active caspase-3 in a lysosome-dependent manner [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1202.
- [28] Hagar H, Al Malki W. Betaine supplementation protects against renal injury induced by cadmium intoxication in rats: Role of oxidative stress and caspase-3 [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 37(2): 803-811.

[责任编辑 高源]