基于网络药理学的注射用益气复脉（冻干）作用机制研究

焦燕婷[1]，周垚垚[1]，陶 瑾[1]，张 琦[1]，侯媛媛[1*]，李德坤[2]，周大铮[2]，鞠爱春[2]，白 钢[1]
1. 南开大学药学院，天津 300353
2. 天津天士力之骄药业有限公司，天津 300402

摘 要：目的 基于网络药理学平台研究注射用益气复脉（冻干，YQFM）治疗心血管疾病的作用机制。**方法** 在前期研究基础上结合文献选出 YQFM 主要化合物结构母核，通过 DRAR-CPI 服务器对结构母核进行模拟分子-靶蛋白对接，筛选靶点；对获取的靶点信息通过 KEGG 数据库进行注释，结合文献对所得通路进行分析；利用 Cytoscape 3.6.0 软件，构建上述靶点的“化合物-靶点-通路-网络”整合模型；阐述 YQFM 治疗心血管疾病的作用机制。**结果** 本研究共筛选了 7 个化合物母核：20（*S*）-原人参三醇、齐墩果酸、2'-羟基异麦冬黄酮 A、麦冬黄酮 B、麦冬皂苷元、五味子甲素、五味子乙素；主要对应 GASP、AKT、INS、AKT、GSK3β、JNK、GSK3β、ERK1、ERK2 等 127 个作用靶点，以及丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）、腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）心血管功能及糖脂代谢相关、肿瘤坏死因子（TNF）、雷帕霉素靶蛋白（mTOR）炎症相关等信号通路。**结论** YQFM 主要通过心血管保护、炎症与免疫调节、以及糖脂代谢干预等多条途径实现气阴两虚证的心血管疾病治疗作用。网络药理学方法可以简便、系统地预测 YQFM 的主要药效成分的网络机制，为中医药治疗心血管疾病提供研究方向。

关键词：注射用益气复脉（冻干）；心血管疾病；网络药理学；靶点；通路
中图分类号：R962.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-6376 (2018) 03- 0391 - 08
DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.03.007

Research on mechanism of Yiqi Fumai Lyophilized Injection based on network pharmacology

JIAO Yanting[1], ZHOU Yaoyao[1], TAO Jin[1], ZHANG Qi[1], HOU Yuanyuan[1], LI Dekun[2], ZHOU Dazheng[2], JU Aichun[2], BAI Gang[1]
1. College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300353, China
2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co. Ltd., Tianjin 300402, China

Abstract: Objective To study the mechanism of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) in the treatment of cardiovascular diseases based on the network pharmacology platform. **Methods** Based on the preliminary studies and related literature, the structural core of YQFM main compound was selected, and the molecular target protein docking was simulated by DRAR-CPI server to screen target. The obtained information of target was annotated by the KEGG database, and the access path was analyzed in combination with references. Cytoscape 3.6.0 software were used to construct the “compound – target – channe – network” integration model of the target, and the mechanism of YQFM in the treatment of cardiovascular disease was also be elaborated. **Results** A total of seven compounds were screened: 20 (s) -protopanaxatriol, oleanolic acid, 2'-hydroxyl isoophio pogonone A, ophiopogon B, Ophiogenin , schisandrin A , and schisandrin B, mainly corresponding to 127 target points, such as GASP, AKT, INS, AKT, GSK3 beta, JNK, GSK3 beta, ERK1, ERK2, etc, as well as MAPK, AMPK related cardiovascular function and glycolipid metabolic pathway, TNF, mTOR related inflammatory signaling pathway, etc. **Conclusion** YQFM achieves the regulation of QiYinLiangXu symptom and other cardiovascular disease treatment mainly through the cardiovascular protection, inflammation and immune regulation, glucose-lipid metabolism intervention and other pathways. The network pharmacological method can be used to predict the network mechanism of the main active ingredients of YQFM conveniently and systematically, and provide a research direction for the treatment of cardiovascular diseases by traditional Chinese medicine.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; cardiovascular disease; network pharmacology; target; pathway

收稿日期：2018-01-04
*通信作者：侯媛媛，女，博士，副教授，主要从事复方药物与系统生物学研究。Tel: (022) 23506930 E-mail: houyy@nankai.edu.cn

网络药理学是基于系统生物学理论，结合网络数据库，选取特定信号节点对生物系统进行靶点、通路和网络分析以及药物分子设计的新学科。而中医药的网络药理学是在中医药理论的指导下构建“系统”对“系统”的研究体系，为探索中医药的科学内涵提供证据[1-3]。益气复脉源于生脉散，由红参、麦冬、五味子 3 味药组成，具有养阴生津的功效[4]，临床上用于冠心病劳累型心绞痛的气阴两虚证[5]，冠心病所致的慢性左心功能不全[6]。方中红参大补元气，复脉固脱、益气摄血为君药，麦冬生津解渴、润肺止咳为臣药，五味子敛肺止咳、生津敛汗为佐药[7]。本文基于网络药理学思想研究了注射用益气复脉（冻干，YQFM）治疗心血管疾病的网络机制，为阐明其复方配伍机制提供依据。

1　材料和方法

1.1　YQFM 化学成分收集与关键母核结构的筛选

依据本实验室前期对 YQFM 成分解析的基础，结合数据库与文献，对 YQFM 中的药效成分进行归类总结、筛选其代表性成分，并确认主要化合物母核。将上述结构绘制在 Chemdraw Profational 15.0 软件中，并储存为*sdf 格式。

1.2　分子对接及药物靶点筛选

通过 DRAR-CPI 服务器（https: //cpi.bio-x.cn/drar/）对母核结构进行模拟分子-靶蛋白对接，选择 Z'-score＜－0.5 的靶点。进一步通过 UniProt 数据库（http://www.uniprot.org/uploadlists/）将上述药物靶点的 PDB ID 转换成 UniProt ID，梳理潜在的基因和靶点。

1.3　靶点通路的筛选

采用 String 10.0 蛋白质标准数据库（https://string-db.org/），对获取的靶点信息通过 KEGG 数据库（http://www.kegg.jp/）进行注释。保留 false discovery rate＜0.01 的通路，并结合文献对所得通路进行分析。

1.4　网络药理学网络的构建

利用 Cytoscape 3.6.0 软件，构建上述靶点的“化合物-靶点-通路-网络”整合模型。并进一步通过网络模型来研究 YQFM 在治疗心血管相关疾病中的成分、靶点、通路的相互作用。

2　结果

2.1　YQFM 化学成分母核的筛选

在本实验室前期研究基础上并结合文献共计选出 7 个结构母核，分别为人参中的 20（*S*）-原人参三醇、齐墩果酸（红参）；麦冬中的 2'-羟基异麦冬黄酮 A、麦冬黄酮 B、麦冬皂苷元；五味子中的五味子甲素、五味子乙素，结构式见图 1。

2.2　靶点预测分析

在 DRAR-CPI 服务器中投入筛选得到的 7 个母核结构，保留 Z'-score＜－0.5 的靶点，并对结果进行整理总结，共涉及 124 个靶点，结果见表 1。

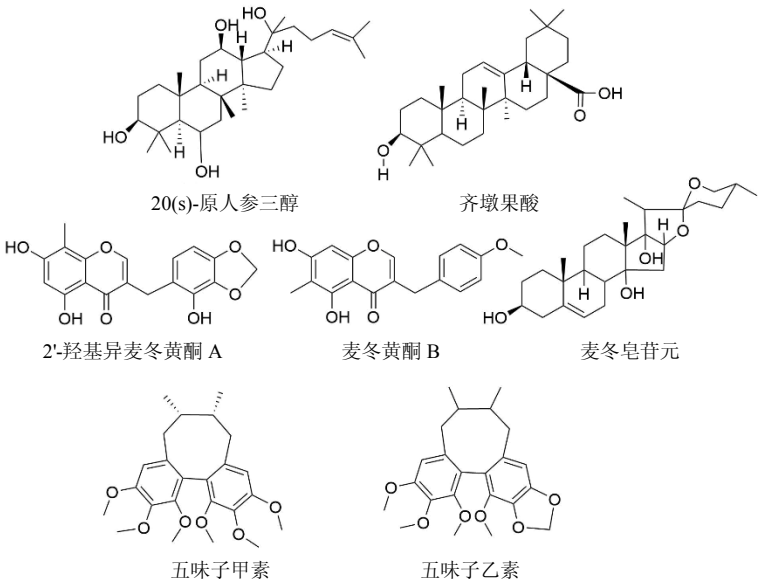

图 1　YQFM 代表性成分母核结构

Fig. 1　Representative compound structures of YQFM

表 1 YQFM 化合物母核-靶点信息

Table 1 Compound-target information of YQFM

化合物母核	靶点
20(*S*)-原人参三醇	SRC、INSR、CSNK2A1、EGFR、CASP3、IL1R1、AKT2、NTRK1、TNFRSF1A、TP53、C1R、BMP2、F3、F7、MASP2、PLAU、BMPR1A、IL-10、IL-4、ARNT、EPHA2、GSK3B、LCK、INS、FCER1A、MAPK8、MMP3、PAK6、HSP90AA1、PAK7、FASN、YWHAZ、USP7、PKLR、NTRK2
齐墩果酸	CSF2RB、IL1R1、NTRK1、TNFRSF1A、TP53、TRAF2、GSK3B、MAPK1、AKT2、C1R、BMP2、CX3CL1、GAPDH、ADH1A、PDHA1、CD44、CSNK2A1、CRAT、AGXT、EGFR、SYK、INS、CASP3、IL4、BMPR1A、EPHA2、FYN、F13A1、RAC2、FGFR1、HGF、NOS2、PDHB、CASP8、PAK1、PAK6、ITGA1、PAK7、TNFRSF4、PDPK1、CFTR、FASN、HMGCR、CASP7、PKLR、SOD1、C1S、BMP7、ARNT、IL-10、MASP2、USP7、PLG、NTRK2、NOG、SELE
五味子甲素	G6PD、GSTA3、ADH7、ADH1B、CASP3、FGFR1、FGFR2、LDHB、C1R、EPHA2、HRAS、IL-10、F13A1、F3、INS、F7、MAPK1、CBS、GSTM2、IL-4、PLA2G2A、PDPK1、GSTO1、PIM1、RARA、MAPK10、TAT、MAPK8、PLK1、NOS2、USP7、TNFRSF1A、GSTP1、PAK1、GSTT2B、PAK6、TP53、SULT2A1、ITGAL、PAK7、GSTA1、GSTM1、ODC1、PKLR、F9、MASP2、PLAU、HDAC8、MAPKAPK2、CASP7、HPN、NTRK2、YWHAZ
五味子乙素	PAK1、PAK6、PAK7、PKLR、F13A1、CASP8、TRAF2、C1S、MAPK10、C1R、SORD、TPI1、LCK、EPHA2、ITGAL、AGXT、BMP2、FASN、FGFR2、PARP1、ADH7、IL-10、FBP1、ADH1B、GAPDH、BMPR1A、RHOA、CRAT、EPHX2、NOS2、MAPK1、PDPK1、INS、TP53、NTRK1、F9、KLKB1、MASP2、PLAU、HMOX1、HSP90AA1、PLK1、USP7、MAPKAPK2、NTRK2
2'-羟基异麦冬黄酮 A	AKT1、BRAF、RARA、GSK3B、JAK2、F2、F10、MAPK10、MAPK8、EGFR、CSNK1G2、PRKACA、FGFR2、ABL1、HADH、NCOA1、NCOA2、CSNK2A1、ITGAL、PAK1、PLA2G2A、PPARA、RXRA、JAK3、F3、F7、F9、KLKB1、SYK、FASN、MAPKAPK2、LCK、MAOA、TPH1
麦冬黄酮 B	AKT1、JAK2、GSK3B、PAK1、PRKACA、MAPK10、MAPK8、LDHB、ADH7、CSNK1G2、HMOX1、MAPKAPK2、PDPK1、ABL1、PPARD、RARA、PPARA、RXRA、PDHA1、PDHB、PPARG、PLA2G2A、NCOA1
麦冬皂苷元	FGFR1、CSNK2A1、INSR、INS、FASN、CASP3、AMD1、ASS1、NOS2、C1R、BMP2、FCER1A、MAPK1、MAPK14、IL-10、GAPDH、CASP1、IL-1R1、EPHA2、LCKSYK、CASP8、PIN1、TRAF2、PAK7、PDPK1、CX3CL1、YWHAZ、PAK6、CSF2RB、NTRK1、TNFRSF1A、TP53、NTRK2、HMGCR、OAT、ODC1、C1S、F13A1、MASP2、SYK、USP7、CASP7、BMPR1A、HSP90AA1、ITGA1、LCK、TNFRSF4

2.3 靶点相关的通路信息

通过UniProt数据库将潜在靶点投入String 10.0蛋白质标准数据库，对结果进行注释分析，结合KEGG 数据库及文献调研筛选出与心血管疾病相关通路，共涉及 40 条通路，按照功能将其分为心血管功能相关、糖脂代谢、以及炎症与免疫 3 类，结果见表 2。

2.4 YQFM 治疗心血管疾病的调控网络

利用 Cytoscape 3.6.0 软件将化合物、靶点、通路信息相连接，主要聚焦炎症及免疫，心血管以及糖脂代谢相关通路，见图 2。从图中可以看出同一化合物可对应不同的靶点，同一靶点可参与不同的通路，体现了 YQFM 多靶点、多通路协同作用的特点。

表 2　YQFM 心血管疾病相关通路分类信息

Table 2　Cardiovascular disease-related path classification information of YQFM

分类	通道	分类	通道
心血管功能相关	Aldosterone-regulated sodium reabsorption	炎症与免疫	NOD-like receptor signaling pathway
	HIF-1 signaling pathway		B cell receptor signaling pathway
	Peroxisome		Chemokine signaling pathway
	PPAR signaling pathway		Fc epsilon RI signaling pathway
	Cytokine-cytokine receptor interaction		Fc gamma R-mediated phagocytosis
	Hedgehog signaling pathway		Hematopoietic cell lineage
	Complement and coagulation cascades		NF-kappa B signaling pathway
	Rap1 signaling pathway		RIG-I-like receptor signaling pathway
	MAPK signaling pathway		T cell receptor signaling pathway
	Tryptophan metabolism		TNF signaling pathway
	Acute myeloid leukemia		Viral myocarditis
	Focal adhesion		FoxO signaling pathway
糖脂代谢	AMPK signaling pathway		Adherens junction
	Fructose and mannose metabolism		Apoptosis
	Glycolysis/Gluconeogenesis		PI3K-Akt signaling pathway
	Insulin signaling pathway		Ras signaling pathway
	Type II diabetes mellitus		Regulation of actin cytoskeleton
	Wnt signaling pathway		TGF-beta signaling pathway
	mTOR signaling pathway		Thyroid hormone signaling pathway
	Adipocytokine signaling pathway		
	Arginine and proline metabolism		

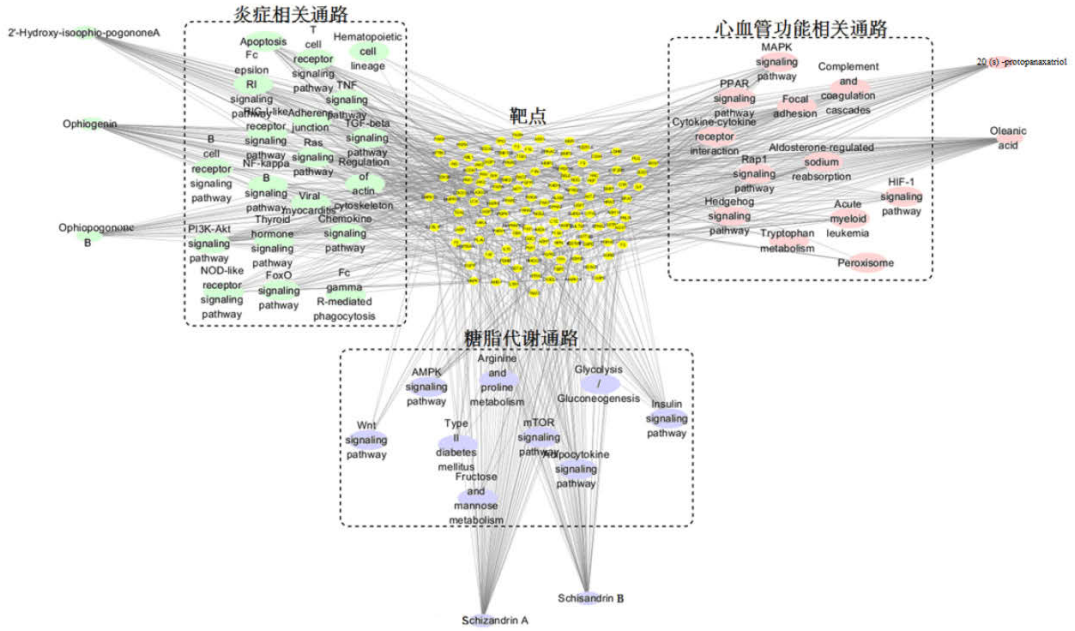

图 2　YQFM“化合物-靶点-通路”的调控网络

Fig. 2　Network diagram of YQFM for compound - target - pathway

3 YQFM 治疗心血管疾病的相关机制分析

现代研究认为，心血管疾病主要与炎症、糖脂代谢、血压调节、凝血因子、血管收缩与扩张、氧自由基的产生以及细胞信号转导相关[8]。本文共筛选出心血管相关通路 40 条，发现 YQFM 可能通过调控心血管系统相关通路、氧自由基产生通路、糖脂代谢、能量代谢、炎症及细胞因子相关通路、以及信号转导通络等多个方面来达到治疗心血管疾病的目的。

3.1 心血管功能相关通路

丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）级联是一种高度保守的模块，参与细胞的多种功能，包括细胞增殖、分化和迁移等。在人类细胞中存在 3 种重要的 MAPK 信号通路，分别是传统 MAPK 通路、c-Jun 氨基末端激酶通路（JNK）和 p38 MAP 激酶通路（p38）。MAPK 被激活后进入细胞核，导致一些转录因子磷酸化，介导了细胞外信号向细胞内的转导。与心血管疾病的发生和发展密切关，具体信号通路见图 3a。

研究发现，MAPK 通路激活后可诱导血管内皮细胞分泌肿瘤坏死因子（TNF-α）、白细胞介素-1（IL-1）等炎症因子，介导中性粒细胞活化及炎症聚集，从而加重血管内皮损伤。同时，MAPK 通路的激活是多种细胞因子诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移的共同途径[9]，可提升 ERK 的磷酸化水平，诱导对氧化还原敏感的基因的表达，从而导致了血管平滑肌的增殖和迁移。Li 等[10]研究认为，YQFM 主要作用于 MAPK 通路中的 NF-κB、STAT3 和 MAPK14 关键节点，减轻心肌缺血损伤，可以预防和治疗心肌缺血。

此外，CACN 因子的激活可促使细胞产生大量活性氧和 Ca^{2+}内流，导致细胞内 Ca^{2+}超负荷，造成血管内皮细胞渗透性增加，加剧了中性粒细胞和单核细胞与内皮细胞的黏附，进而引起内皮功能的损伤[9]。Yang 等[11]实验结果发现，YQFM 可通过调节 Ca^{2+}抑制线粒体介导的细胞凋亡，从而减弱心肌缺血诱导的心力衰竭。李昊娲等[12]的研究也证明了 YQFM 能通过抑制平台期 Ca^{2+}电流，缩短异丙肾上腺素诱导的心肌细胞动作电位。

本研究的网络分析结果显示，20(*S*)-原人参三醇及齐墩果酸多作用于心血管相关靶点通路。由此推测 YQFM 中对心血管系统起主要作用的药效成分多来源于红参。而《本草蒙筌》中记载红参有“通畅血脉”的功效。红参皂苷类成分可能通过作用于血管内皮细胞及血管平滑肌细胞，调节钠离子重吸收，并作用于凝血系统与造血功能，体现了通畅血脉的功效。

3.2 炎症相关通路

TNF-α 作为一种重要的细胞因子，可以诱导多种细胞内信号通路，包括细胞凋亡、存活以及炎症和免疫。而炎症反应在心血管系统疾病中起重要作用，如组胺、前列腺素和一氧化氮（NO）等可作用于血管平滑肌引起血管舒张，增加血液流动并引起白细胞循环；而组胺和白三烯等炎症介质通过作用于内皮细胞增加血管渗透性，使血浆蛋白和白细胞退出循环。TNF-α、IL-1 等细胞因子又通过增加内皮细胞上白细胞黏附分子的水平促进白细胞外渗。TNF 受体（TNFR）可分为 TNFR1 和 TNFR2 两亚型，活化的 TNFR 可介导激酶的磷酸化，并诱导脂肪酶和蛋白酶的表达，调节多种信号传导[13]；同时 TNF 通路的激活可引起 Traf3 的泛素化，并与转化生长因子 β 活化激酶 1（TAK1）形成复合物，进一步激活 IKKs，促使 NF-κB 向核内转移，导致炎症反应的发生[14]（图 3b）。

Yuan 等[15-16]的实验发现，益气类方能够通过抑制一氧化氮合酶（COX）减缓 NO 在脑内的累积，以及抑制外周血中炎症因子高表达所诱发的动脉低血压和脑缺血。此外，Tan 等[17]通过 Western blotting 发现，YQFM 可通过调控 TNF-α 诱导的人血管内皮 EA.hy926 细胞的相关炎症通路，发挥对心血管的保护作用。

在感染或损伤部位，损伤细胞通过分泌细胞因子激活树突状细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞等先天性免疫细胞，再通过淋巴细胞介导的适应性免疫应答来吞噬外来颗粒和宿主碎片[18]。何志明等[19]研究证明，YQFM 可以有效降低血管内皮生长因子的表达，升高可溶性细胞间黏附因子-1 和血清基质金属蛋白酶-9，从而降低炎症反应。

网络药理学的分析发现，作用于炎症相关通路靶点的成分多来源于麦冬中的 2'-羟基异麦冬黄酮 A、麦冬黄酮 B 和麦冬皂苷元。由此推测 YQFM 中对免疫调节起主要作用的药物为麦冬。现代药理研究表明，麦冬具有提高细胞免疫的功能[20]，而《神农本草经》中所述麦冬具有“养阴润肺、泻热生津”的功效，推测其主要是通过抑制炎症，调节免疫和糖脂代谢等发挥作用。

3.3 糖脂代谢通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）是一种高

度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，可分为 mTOR 复合物 1（mTORC1）和 2（mTORC2），其中 mTORC1 调节脂质代谢、自噬、蛋白质和核糖体的生合成等过程，mTORC2 参与了控制细胞骨架的构建、细胞的代谢、分化和凋亡。mTOR 通路对于心肌细胞代偿性的增殖及心脏对压力超负荷的适应能力具有重要的调节作用。AKT 可以分别被 PDK1 和 mTORC2 磷酸化，激活后的 AKT 通过磷酸化 GSK3、FoxO 家族蛋白和 mTORC1，最终调节细胞生长和凋亡等过程[21]。mTOR 信号通路对于心肌细胞能量剥夺及缺血损伤也具有调节作用，磷酸化的 mTORC1 会负调控蛋白复合物 TSC1/2，通过减少细胞能量的消耗、诱导自噬来维持细胞相对正常的能量状态，帮助细胞的存活[22]（图 3c）。Guo 等[23]提出 YQFM 能够显著抑制 mTOR 的磷酸化，缓解局部缺血再灌注所引起的损伤，起到神经保护作用。李晓阳等[24]的研究也证实了 YQFM 具有维持心肌能量的平衡和改善心肌功能的作用。

腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）是一种异源三聚体蛋白，由 α、β 和 γ 3 个亚单位组成，在真核细胞中能够发挥能量调节的作用。AMPK 作为能量感受信号的中转站，可将细胞内的能量信号汇聚到 mTOR 上。当细胞内 ATP 生成减少，磷酸化激活的 AMPK 可抑制 mTORCl，继而增强自噬及分解代谢。此外激活的 AMPK 还可使 TSC2 磷酸化，间接地抑制了 mTORCl 的功能[25]。在肌肉收缩或者组织缺氧时，细胞因为能量代谢导致 AMP/ATP 比率升高，此时 AMPK 就会激活，通过上调葡萄糖转运载体 4（GLUT4）和 PPARγ 共激活因子 1α（PGC1α），增加 ATP 的生成以及减少 ATP 的消耗来恢复 AMP/ATP 比率[26]（图 3d）。因此 AMPK 能够通过促进葡萄糖摄取，抑制细胞凋亡和减少心肌梗塞发挥心脏保护作用[27]。Li 等[28]的研究证明了 YQFM 通过激活 AMPK 介导的线粒体裂变，对心肌缺血再灌注诱导的小鼠心肌损伤起到保护作用。

网络药理学结果显示，与糖脂代谢靶点通路相关的药效分子主要源于 20(*S*)-原人参三醇、齐墩果酸、五味子甲素、五味子乙素，由此推测 YQFM 中红参和五味子对糖脂代谢起主要作用。红参能“大补元气，复脉固脱”；五味子具有“收敛固涩，益气生津，补肾宁心”的功效，可能是通过调节胰岛素信号、控制 AMPK 来调节能量代谢达到“益气”的目的[29]。

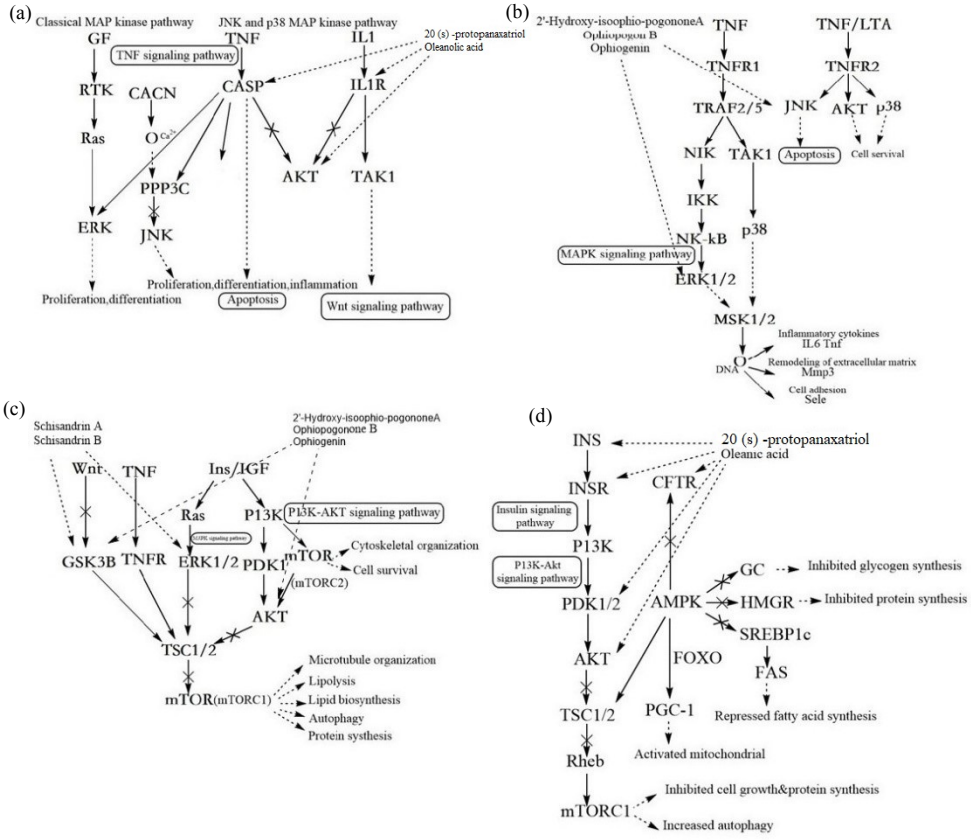

图 3　YQFM 的作用机制示意图

Fig. 3　Pathway mechanism of action schematic for YQFM

4 讨论

通过 YQFM 药理作用的相关文献整理发现，YQFM 针对心肌缺血导致的心衰、脑缺血引起的血脑屏障功能障碍、缺血再灌注引起的微循环障碍等心脑血管疾病具有治疗效果[30-33]。而 MAPK 信号通路通过影响炎症细胞、血管平滑肌细胞及血管内皮细胞与动脉粥样硬化的发生发展直接相关，且调控了多种心血管疾病的进程[10, 18]。Tan 等[17]曾对 YQFM 进行的网络药理学研究也认为，MAPK、AMPK 及 TNF 信号通路对其治疗效果起到关键作用。另有文献报道，丹参酮ⅡA 具有调节血脂和抗动脉粥样硬化的作用，其机制也与 TNF 信号通路相关[14]，这也侧面证明了 TNF 信号通路确与心血管疾病相关。Guo 等[23]的研究认为，调节 mTOR 通路可减轻脑缺血再灌注损伤，改善心脏内环境稳态，对心脏肥大、缺血性损伤、心脏代谢等病理过程起着至关重要的作用。任俊芳等[34]研究显示，AMPK 在心血管重构过程中对心肌细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞的增殖及能量代谢均有影响。

通过本研究的网络药理学数据分析，共筛选了 7 个化合物母核，主要对应了 127 个作用靶点和 40 条与心血管疾病相关的作用通路。其作用机制分别通过影响炎症、离子通道、能量代谢、糖脂代谢、细胞因子、信号转导、血管内皮细胞生长、氧自由基生成等过程对心血管疾病起到治疗作用。以上研究充分显示了 YQFM 不同成分间的多靶点、多通路相互配合，共同作用的特点。方中君药红参作用在 GASP、AKT、INS 等靶点上，通过 MAPK、AMPK 等心血管相关功能以及糖脂代谢通路起到大补元气、复脉固脱、益气摄血的作用；臣药麦冬作用在 AKT、GSK3β、JNK 等靶点上，通过 TNF、mTOR 等炎症以及糖脂代谢通路起到生津解渴、养阴润肺的功效，与人参相配，气阴双补；佐药五味子作用在 GSK3β、ERK1、ERK2 等靶点上，通过 mTOR 等糖脂代谢通路起到收敛固涩、益气的作用，辅佐人参与麦冬固气养津。

本研究通过网络药理学手段，初步解释了 YQFM 治疗气阴两虚证的网络作用机制，也为进一步研究心血管疾病的治疗方法提供了思路和路径。

参考文献

[1] 罗国安, 梁琼麟, 王义明, 等. 中医药系统生物学发展及展望 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(4): 242-248.

[2] Liu C X, Liu R, Fan H R, et al. Network pharmacology bridges traditional application and modern development of traditional Chinese medicine [J]. Chin Herb Med, 2015, 7(1): 3-17

[3] 窦新宇, 冯晓敬. 注射用益气复脉（冻干）治疗房颤气阴两虚证的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病志, 2017, 15(5): 582-584.

[4] 李泮霖, 苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2938-2942.

[5] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中 9 种成分的质量控制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3537-3544.

[6] 陈宁红. 生脉饮红参方治疗气阴两虚型心律失常的临床观察 [J]. 光明中医, 2017, 32(16): 2297-2299.

[7] 刘鑫馗, 吴嘉瑞, 张 丹, 等. 基于网络药理学的生脉散作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16): 219-225.

[8] 揭红波. 浅谈心血管疾病的发病机理与预防 [J]. 中外医疗, 2011, 30(12): 184.

[9] 王 蒙, 陈绍良. P38 MAPK 信号通路与心血管疾病关系的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(30): 5968-5970.

[10] Li F, Zhang Y, Zeng D L, et al. The combination of three components derived from Sheng MaiSan protects myocardial ischemic diseases and inhibits oxidative stress via modulating MAPKs and JAK2-STAT3 signaling pathways based on bioinformatics approach [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 21. Doi: 10.3389/fphar.2017.00021.

[11] Yang Y, Tian Y S, Hu S Y, et al. Extract of Sheng-Mai-San ameliorates myocardial ischemia-induced heart failure by modulating Ca^{2+} - calcineurin-mediated Drp1 signaling pathways [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9): 1825. Doi: 10.3390/ijms18091825.

[12] 李昊娲, 武 乾, 石晓璐, 等. 益气复脉合剂抗心律失常作用机制研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(2): 132-134.

[13] Takahiko H, Hiroki M, Harashima S, et al. Transmembrane TNF-α: structure, function and interaction with anti-TNF agents [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(7): 1215-1228.

[14] George D K, Lionel B I. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(1): 49-62.

[15] Yuan Q, Wang J, Fang Q H, et al. Attenuating effect of pretreatment with Yiqifumai on lipopolysaccharide-induced intestine injury and survival rate in rat [J]. J Inflamm (Lond), 2011, 8: 10. doi: 10.1186/1476-9255-8-10.

[16] Martin L P. The NO/ONOO-Cycle as the central cause of

heart failure [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(11): 22274-22330.

[17] Tan Y, Li F, Lv Y, et al. Study on the multi-targets mechanism of Yiqifumai powder injection on cardio-cerebral ischemic diseases based on network pharmacology [J]. J Proteomics Comput Biol, 2014, 1(1): 1-9.

[18] Kim N, Vishva M D. Signaling in Innate Immunity and Inflammation. [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(3): 829-841.

[19] 何志明, 陈冬清, 吕小强, 等. 自拟益气复脉通络方对冠心病介入治疗后心绞痛疗效及对 VEGF、sICAM-1、MMPs-9、炎症因子表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(7): 1306-1308.

[20] 陈 柳, 李悌聪, 胡静波, 等. 橘红麦冬药对的免疫增强实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1481-1483.

[21] 吴 红, 韩 薇. mTOR 信号通路在心血管系统中作用研究的进展 [J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(2): 225-228.

[22] 张英驰, 程 涛, 袁卫平. PI3K/AKT/mTOR 信号通路在造血干细胞中作用的研究进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(1): 245-249.

[23] Guo Z S, Cao G S, Yang H P, et al. A combination of four active compounds alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in correlation with inhibition of autophagy and modulation of AMPK/mTOR and JNK pathways [J]. J Neurosci Res, 2014, 92(10): 1295-1306.

[24] 李晓阳, 杨志欣. 注射用益气复脉(冻干)研究概况 [J]. 黑龙江科技信息, 2016(6): 79.

[25] 刘 北. 葛根素通过 AMPK/mTOR 信号通路调控自噬发挥对心肌肥厚的保护作用 [D]. 南方医科大学, 2016.

[26] 王钰钢, 范启明, 汤亭亭. AMPK 信号通路对骨代谢的调节作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3): 322-326.

[27] Morrison A, Li J. PPAR-γ and AMPK-advantageous targets for myocardial ischemia/reperfusion therapy [J]. Biochem Pharmacol, 2011, 82: 195-200.

[28] Li F, Fan X, Zhang Y., et al. Cardioprotection by combination of three compounds from ShengMai preparations in mice with myocardial ischemia/reperfusion injury through AMPK activation-mediated mitochondrial fission [J]. Sci. Rep, 2016, 6: 37114.

[29] 苗艳艳, 苗明三, 马 霄, 等. 五味子醇提部位对反复脑缺血再灌注模型小鼠脑能量代谢的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(9): 1207-1209.

[30] Cao G, Ye X, Xu Y, et al. YiQiFuMai powder injection ameliorates blood-brain barrier dysfunction and brain edema after focal cerebral ischemia-reperfusion injury in mice [J]. Drug. Des. Dev. Ther, 2016, 10: 315-325.

[31] Cao G, Zhou H, Jiang N, et al. YiQiFuMai powder injection ameliorates cerebral ischemia by inhibiting endoplasmic reticulum stress-mediated neuronal apoptosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 5493279-5493293.

[32] Li F, Fan X, Zhang Y, et al. Cardioprotection by combination of three compounds from ShengMai preparations in mice with myocardial ischemia/reperfusion injury through AMPK activation- mediated mitochondrial fission [J]. Sci. Rep, 2016, 6: 37114.

[33] Li F, Lv Y N, Tan Y S, et al. An integrated pathway interaction network for the combination of four effective compounds from ShengMai preparations in the treatment of cardio-cerebral ischemic diseases [J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36: 1337-1348.

[34] 任俊芳, 秦旭平. AMPK 与心血管重构 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2008(1): 33-36.