复方丹参滴丸通过调控 MAPK/ERK 通路减轻脓毒症心肌损伤

候香红[1,3]，郭珍利[1,2]，刘士忠[1,2]，李黛芊慧[1,2]，马克涛[1,2]，杨 瑞[1,2*]，李新芝[1,3*]

1. 石河子大学 医学院 新疆地方与民族高发病教育部重点实验室，新疆 石河子 832002
2. 石河子大学 医学院 生理学教研室，新疆 石河子 832002
3. 石河子大学 医学院 病理生理学教研室，新疆 石河子 832002

摘 要：目的 基于网络药理学筛选出的关键靶点，利用分子对接对活性成分进行配体-受体相互作用模拟，再使用动物实验，探究复方丹参滴丸（CDDP）干预脓毒症心肌损伤（SIMD）的作用机制。**方法** 通过对 C57BL/6 小鼠实施标准的盲肠结扎穿刺术（CLP）制备脓毒症模型，以模拟其相关的心肌损伤病理过程。将小鼠分为对照组、模型组、CDDP 低剂量组、CDDP 高剂量组、地塞米松组，使用超声心动图、苏木精-伊红（HE）染色和 Western blotting 检测 CDDP 对脓毒症心肌损伤（SIMD）的干预效果。通过中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）获得 CDDP 的活性成分和预测靶点，利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建化合物-靶点互作网络。同时，从 OMIM 和 GeneCards 数据库中收集了与 SIMD 相关的疾病靶点，构建蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络，从化合物与疾病靶点中筛选出交集靶点，并将这些靶点提交至 STRING 数据库，基于该 PPI 网络的核心节点，系统性地进行基因本体（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEGG）富集分析，旨在从多层次揭示其潜在的药理机制。通过分子对接验证关键靶点与核心成分间的相互作用关系。**结果** 在体实验发现 CDDP 可以改善 CLP 小鼠心脏功能，减少炎症细胞浸润，增加 B 细胞淋巴瘤/白血病-2（Bcl-2）表达（$P<0.05$），减少 Bax 表达（$P<0.05$、0.01）。基于网络药理学的预测结果，从 CDDP 中共获得 80 种活性成分，并预测得到其对应的 870 个作用靶点，经疾病靶点映射后发现共有 100 个共同靶点。通过 GO 和 KEGG 富集分析发现，其主要作用于 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正向调控、细胞凋亡过程的负向调控、脂多糖诱导的细胞反应等生物过程，涉及肿瘤坏死因子（TNF）、白细胞介素-17（IL-17）、NOD 样受体、Toll 样受体信号通路等。分子对接验证表明，3 种活性成分（槲皮素、木犀草素、丹参酚醛）与 5 个靶点[TNF、丝氨酸/苏氨酸激酶 1（AKT1）、IL-6、IL-1β、丝裂原活化蛋白激酶 3（MAPK3）]之间存在较好的潜在结合亲和力，其中，MAPK3[即细胞外信号调节激酶（ERK）]与 3 种活性成分的对接分数最低，结合最稳定。**结论** CDDP 可以减轻 SIMD，减少细胞凋亡，可能是通过调控 MAPK/ERK 信号通路发挥作用。

关键词：复方丹参滴丸；脓毒症心肌损伤；MAPK/ERK 信号通路；网络药理学；分子对接；丹参酚醛

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 6376(2026)11 - 3916 - 11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.010

Compound Danshen Dripping Pills alleviates sepsis-induced myocardial injury by regulating MAPK/ERK signaling pathway

HOU Xianghong[1,3], GUO Zhenli[1,2], LIU Shizhong[1,2], LI Daiqianhui[1,2], MA Ketao[1,2], YANG Rui[1,2], LI Xinzhi[1,3]

1. Key Labomiceory of Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases, Ministry of Education, Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832002, China
2. Department of Physiology, Shihezi University Medical College, Shihezi 832002, China
3. Department of Pathophysiology, Shihezi University Medical College, Shihezi 832002, China

Abstract: Objective Based on the key targets screened through network pharmacology, this study employed molecular docking to simulate ligand-receptor interactions of potential active ingredients. Animal experiments were further conducted to investigate the mechanism of Compound Danshen Dripping Pills (CDDP) in treating sepsis-induced myocardial injury (SIMD). **Method** Septic myocardial dysfunction models were established by performing cecal ligation and puncture (CLP) on C57BL/6BL/6 mice. The mice

收稿日期：2026-04-16

基金项目：“天山英才”-青年拔尖项目（2024TSYCCX0113）；天山英才科技创新团队（2023TSYCTD0020）

作者简介：候香红（2000—），女，硕士研究生，研究方向为中草药改善心脑血管疾病。E-mail: 1761870492@qq.com

***通信作者：**李新芝（1980—），女，教授，博士生导师，研究方向为中草药改善心脑血管疾病。E-mail: lixinzhi@shzu.edu.cn

杨 瑞（1993—），女，硕士，讲师，研究方向为中草药改善心脑血管疾病。E-mail: yangrui@shzu.edu.cn

were divided into control, model, CDDP-low, high dose group, and dexamethasone group. while echocardiography, HE staining, and Western blot were employed to evaluate the therapeutic effects of CDDP on septic myocardial dysfunction. Active ingredients of CDDP and their predicted targets were obtained from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Platform (TCMSP) online platform. A compound-target interaction network was then built with Cytoscape 3.9.1. Meanwhile, targets associated with sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD) were gathered from the OMIM and GeneCards databases. Computational analysis identified the common targets shared between the compound and the disease. Subsequently, the identified intersecting targets were entered into the STRING database to establish a comprehensive protein-protein interaction (PPI) network, which was then visualized and subjected to in-depth analysis. Further in-depth analysis of core targets was conducted through Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses. Molecular docking studies were performed to validate the interaction relationships between key targets and core components. **Results** *In vivo* experiments demonstmiceed that CDDP improved cardiac function, reduced inflammatory cell infiltmiceion, increased Bcl-2 expression ($P < 0.01$), and decreased Bax expression ($P < 0.05$, 0.01). Network pharmacology results identified 80 active ingredients and 870 corresponding targets from CDDP. After mapping with disease targets, 100 common targets were identified. Through 6 475 GO and 221 KEGG enrichment analyses, it was found that CDDP primarily acts on biological processes such as transcriptional regulation and apoptosis inhibition, and cellular response to lipopolysaccharide. It involves signaling pathways including TNF, IL-17, NOD-like receptor, and Toll-like receptor pathways. Molecular docking validation indicated stable binding between three active ingredient (quercetin, luteolin, tanshinaldehyde) and five targets (TNF, AKT1, IL-6, IL-1β, MAPK3). Among these, MAPK3 exhibited the lowest docking scores with the three active ingredients, indicating the most stable binding. **Conclusion** CDDP can alleviate myocardial damage caused by sepsis and reduce cell apoptosis. This effect may be achieved by regulating the MAPK/ERK signaling pathway.

Key words: Compound Danshen Dripping Pills; sepsis-induced myocardial dysfunction; MAPK/ERK signaling pathway; network pharmacology; molecular docking; tanshinaldehyde

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征，常导致多器官功能障碍[1]，是临床上常见的危重症，其病理本质为宿主对感染的反应失调，进而诱发威胁生命的器官功能损害[2]。在此过程中发生的脓毒症心肌损伤（SIMD）是其主要且严重的并发症之一，研究表明，约有 50%的脓毒症患者表现出心肌损伤的迹象[3]，未能有效治疗的 SIMD 会直接导致患者预后恶化，增加死亡风险[4]。然而，现有的治疗方存在疗效有限、机制不清等局限[5]，导致特异性治疗策略的缺乏，亟需探索更为精准的治疗手段。

复方丹参滴丸（CDDP）是结合传统医学和现代医学技术生产的中药，其主要组成包含丹参、三七和冰片[6]。近年来 CDDP 一直广泛用于预防和治疗急性心肌缺血和其他心血管疾病[7]，研究表明，CDDP 可以抑制阿霉素诱导的心脏毒性[8]，同时也可通过调控丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B（PI3K-Akt）信号通路改善缺血性心肌炎[9]，MAPK 信号通路在此过程中介导炎症因子释放与心肌细胞凋亡，是 SIMD 的关键调控通路之一[10]；网络药理学研究表明，CDDP 可通过调控 MAPK 信号通路发挥抗炎、抗凋亡作用，且其活性成分丹参酮已被证实可抑制细胞外信号调节激酶（ERK）的磷酸化，从而干预 MAPK 通路介导的炎症与细胞损伤过程[11]；这提示 CDDP 可能成为 SIMD 的一种潜在治疗策略。本研究聚焦于 CDDP 对脓毒症诱发的心肌损伤发挥的保护效应。

1　材料

1.1　实验动物

本研究使用 8 周龄体质量为 20～30 g 雄性 C57BL/6 小鼠，均为 SPF 级，来源于北京斯贝福生物技术有限公司，（许可证号 SCXK（京）2024-0001）。所有动物饲养于石河子大学实验动物中心的标准化环境，常规摄食饮水，环境温度保持恒定，光/暗周期为 12 h，动物实验方案经石河子大学实验动物伦理委员会审查批准（批件号 A2025-745），所有操作均严格准遵循实验动物福利与管理相关规定。

1.2　试剂

CDDP，天士力医药集团股份有限公司（批号 Z10950111）；苏木素-伊红（HE）染液、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG（货号 ZB-2306）与山羊抗小鼠 IgG（货号 ZB-2305），均购自中杉金桥生物技术有限公司；高效 RIPA 组织/细胞裂解液和 PMSF 蛋白酶抑制剂（货号 R0010）、Acr 丙烯酰胺制胶液（货号 A1010）、Tris-HCl 缓冲溶液（货号 T1010）、SDS（货号 S8010）和过硫酸铵（货号 A6761）购于索莱宝公司；TEMED 促凝剂（货号 AR1165）购自博士德公司；

彩色预染蛋白 Maker 26616 购于赛默飞公司；Anti-Bax 抗体（货号 ab32503）、Anti-Bcl-2 抗体（货号 ab182858）购于 Abcam 公司；Anti-β-actin 抗体（货号 66009-1-Ig）、Anti-GAPDH 抗体（货号 60004-1-Ig）、Anti-p-ERK 抗体（货号 28733-1-AP）购于三鹰公司；Anti-ER 抗体（货号 HY-P80391）购于 MCE 公司。

1.3 仪器

Western blotting 系列器具和 DYCZ-40G 型湿转转膜仪购自六一生物公司；低温高速离心机和−80 ℃冰箱购自赛默飞公司；超纯水仪 Milli-Q Acdemic 购自美国 Millipore 公司；Grant XB70 型制冰机购于美国 Grant 公司。

2 方法

2.1 CDDP 对 SIMD 模型小鼠的心功能保护作用

2.1.1 动物分组及模型制备 适应性饲养 1 周后，将 40 只 C57BL/6 小鼠随机分为 5 组，每组 8 只，分别为对照组、模型组、CDDP 低剂量组、CDDP 高剂量组、地塞米松组，对 5 组小鼠分别进行 ig 给药处理。对照组、模型组给予 0.9%氯化钠溶液，CDDP 低剂量组给予 CDDP 悬浊液 20 mg·kg^{-1}（0.9%氯化钠溶液作为溶剂），CDDP 高剂量组给予 CDDP 悬浊液 40 mg·kg^{-1}（本研究的 2 个剂量分别约为人等效剂量的 0.63 倍和 1.27 倍），连续 ig 16 d，末次给药 12 h 后，小鼠禁食、自由饮水处理 12 h，各组小鼠经 ip 戊巴比妥钠（50 mg·kg^{-1}）麻醉后，对腹部备皮消毒，沿腹正中线做约 1.5 cm 切口，暴露盲肠。对照组仅进行开腹翻动盲肠，其余各组小鼠在回盲瓣远端约 1/3 处用 4-0 丝线结扎约 50%盲肠，用穿刺针头贯穿穿刺结扎段盲肠 1 次，挤出少量肠内容物确保穿刺通道通畅，随后将盲肠放回腹腔，逐层缝合腹壁；将盲肠结扎穿刺术（CLP）后小鼠置于 37 ℃恒温加热垫上保温至苏醒，每 4 小时观察并记录小鼠死亡率[12]。造模 6 h 后，地塞米松组 ip 地塞米松 40 mg·kg^{-1} [13]。于造模完成后的第 2 天，进行心脏超声检测后，通过颈椎脱臼法处死 C57BL/6 小鼠，并收集血清和心脏组织样本。

2.1.2 心脏超声评估心功能 造模完成 24 h 后，对 C57BL/6 小鼠麻醉后，而胸骨左缘脱毛并涂抹耦合剂，随后将其固定于小动物超声检测平台上，使用多普勒超声成像系统进行检测。探头置于胸骨左缘定位，在 M 型超声模式下，连续记录多个心动周期，选取 3 个周期测量并统计左心室射血分数（EF）和短轴缩短率（FS）。

2.1.3 苏木精-伊红（HE）染色 取小鼠心尖部组织于 4%多聚甲醛固定 24～48 h，固定后的组织经梯度乙醇脱水，二甲苯透明，浸蜡后包埋，使用石蜡切片机连续切片，制备成 4 μm 切片，切片经脱蜡后，按照标准步骤进行 HE 染色，用中性树胶封片，在光学显微镜下观察心肌纤维排列、心肌细胞的形态及炎症细胞浸润情况，并使用 Image J 软件对图像进行定量分析。

2.1.4 心肌细胞凋亡相关蛋白表达检测 取小鼠心脏组织约 20 mg，经预冷 PIPA 裂解液（含 1% PMSF）在组织研磨仪中充分裂解后，于 4 ℃、12 000 r·min^{-1} 的条件下离心 15 min 以去除组织碎片。收集上清液，采用 BCA 法测定总蛋白浓度，并按既定浓度配制上样样品，煮沸变性备用。蛋白样品经 SDS-PAGE 电泳分离后，通过湿转法转移至 PVDF 膜上。转膜完成后，脱脂奶粉室温封闭 2 h，随后分别加入 Anti-Bax（1∶2 000）和 Anti-Bcl-2（1∶2 000）一抗，4 ℃孵育过夜。第 2 天回收一抗，用 TBST 缓冲液清洗 PVDF 膜 3 次，每次 5 min。清洗后加入相应种属的二抗，室温孵育 2 h。孵育结束后，再次用 TBST 清洗印迹膜 3 次，将膜浸入化学发光试剂中曝光并采集图像。随后，为检测内参蛋白表达，使用膜再生液对 PVDF 膜进行洗脱去除已结合的抗体，重新依次孵育 Anti-β-actin 内参的一抗（1∶10 000）及相应的二抗（1∶20 000），重复曝光、显影与图像采集步骤。最终，使用 Image J 软件分析目标蛋白与内参蛋白的灰度值。

2.1.5 数据处理及统计学分析 所有数据均采用 GraphPad Prism 9.0 统计软件进行数据处理与分析。首先采用 Shapiro-Wilk 检验对各组数据进行正态性检验，并采用 Levene 检验进行方差齐性检验。符合正态分布且满足方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析（One-way ANOVA），事后多重比较采用 Dunnett 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2.2 基于网络药理学和分子对接探讨 CDDP 干预 SIMD 潜在机制

2.2.1 CDDP 活性成分的数据库获取与整理 本研究通过搜索中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）和 SwissTargetPrediction 在线平台，将 CDDP 核心中药组成（丹参、三七、冰片）的活性化合物及其潜在作用靶点进行了系统挖掘与预测分析。TCMSP 数据库采用领域通用标准，以口服生

物利用度（OB）≥30%和类药性（DL）≥0.18 为标准，从丹参、三七和冰片中筛选化合物，通过 Unitprot 数据库对靶点进行基因标准化处理，活性化合物的 Simle 结构从 PubChem 数据库中获得，并将其上传至 Swiss Target database 数据库，筛选保留 $P>0.05$ 的靶点，剔除低概率靶点以减少假阳性靶点干扰。

2.2.2　SIMD 疾病靶点收集　以“sepsis-induced myocardial dysfunction”为检索词，通过 GeneCards 数据库和 OMIM 2 大疾病相关基因数据库进行检索，获取脓毒症诱导心肌损伤相关的疾病靶点。依据 relevance score＞1 筛选出核心靶点集，并将其提交至 Uniprot 数据库进行基因名标准化处理，以确保后续分析中靶点命名的准确性与一致性。

2.2.3　CDDP 干预 SIMD 潜在靶点筛选　将 CDDP 中主要活性成分的作用靶点与 SIMD 疾病靶点进行交叉比对，从而筛选出这些成分作用于 SIMD 的潜在干预靶点。通过 Cytoscape 3.9.1 软件导入活性成分筛选结果及潜在靶点数据，以“药物-成分-靶点-疾病”构建完整的网络模型。

2.2.4　蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络构建与核心靶点筛选　为构建 PPI 网络图，本研究将上述获得的交集靶点导入 STRING 在线平台，在参数设置中，将物种限定为“Homo sapiens”，核心靶点以 Degree 值≥31.6 作为筛选条件，并隐藏网络中不与其他节点相连的孤立节点，最终生成用于后续分析的核心 PPI 网络图。导出包含相互关系信息的 TSV 格式文件，将此文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件并进行可视化构建，通过计算网络中每个节点的 Degree 值，并依据该数值由高到低进行排序，最终选取排名前 10 的靶点，确定为后续深入分析的核心靶点集。

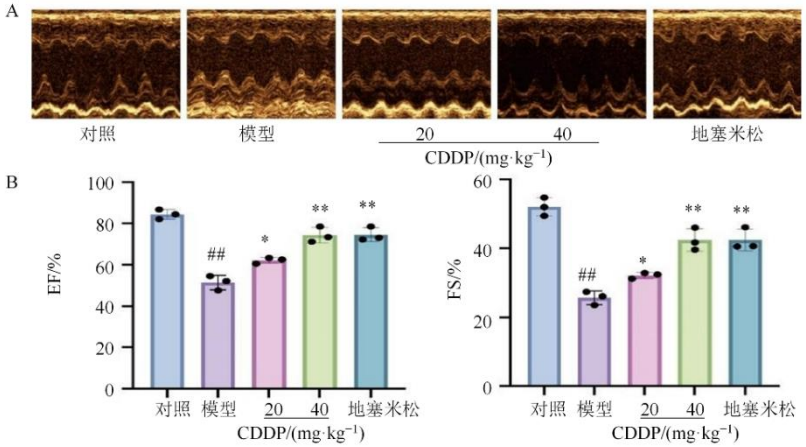
2.2.5　基因本体（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEGG）分析　为系统性阐述核心靶点的生物学功能，将交集靶点列表提交至 omicshare 在线分析平台，进行 GO 与 KEGG 通路富集分析。KEGG 富集分析获得核心靶点富集的潜在通路，GO 分析获取相关生物过程（BP）、分子功能（MF）和细胞组分（CC）；GO 和 KEGG 富集分析采用多重检验校正统一采用 Benjamini-Hochberg 法，以校正后 $P<0.05$ 作为显著性标准，结果以气泡图进行可视化展示。

2.2.6　分子对接验证　从 PDB 数据库下载核心蛋白的三维结构，使用 Autodock Tools 软件对受体蛋白进行加氢和去除水分子处理，从 PubChem 数据库获取关键活性成分的三维结构，再使用 Autodock Tools 软件对核心活性成分与关键靶点蛋白进行分子对接模拟，获取其中对接分数最低的稳定构象，将其确定为最优结合模式。最后，利用 Pmyol 软件对最优对接构象进行三维可视化。

3　结果

3.1　各组小鼠心功能超声评估与参数分析

在 CLP 后 24 h，对使用戊巴比妥钠麻醉的 C57BL/6 小鼠进行超声心动图检测。结果显示，与对照组相比，模型组 EF 和 FS 降低效果显著（$P<0.01$），而 CDDP 低、高剂量干预组与模型组相比，小鼠的 EF 和 FS 显著改善（$P<0.05$、0.01），这表明 CDDP 能有效减轻 CLP 所致的小鼠心功能损伤，其改善作用与阳性药地塞米松相一致。见图 1。



A-小鼠超声心动图；B-EF 和 FS 统计图；与对照组比较：$^{\#\#}P<0.0$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$　$^{**}P<0.01$。

A-mouse echocardiogram; B-EF and FS statistical charts; $^{\#\#}P<0.01$ *vs* control group; $^{*}P<0.05$　$^{**}P<0.01$ *vs* model group.

图 1　各组小鼠心脏功能评估结果（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Fig. 1　Cardiac function parameters of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

3.2 各组小鼠心肌组织 HE 染色

对照组小鼠的心肌组织形态结构正常，心肌纤维排列规整，走向平行，心肌细胞结构完整，未见明显炎症细胞浸润。与之形成鲜明对比的是，采用 CLP 法构建模型的小鼠，其心肌纤维排列明显紊乱、断裂，心肌细胞水肿明显且伴有坏死，组织内可见散在出血点及炎症细胞浸润。经 CDDP 干预后，其病理损伤呈现剂量相关性的改善趋势；与模型组相比，CDDP 低剂量组心肌纤维排列紊乱、断裂，细胞水肿、坏死及炎症浸润程度均有所减轻；CDDP 高剂量组的改善则更为明显，心肌组织结构的完整性得到改善，同时细胞坏死和炎症浸润程度显著减轻。见图 2。

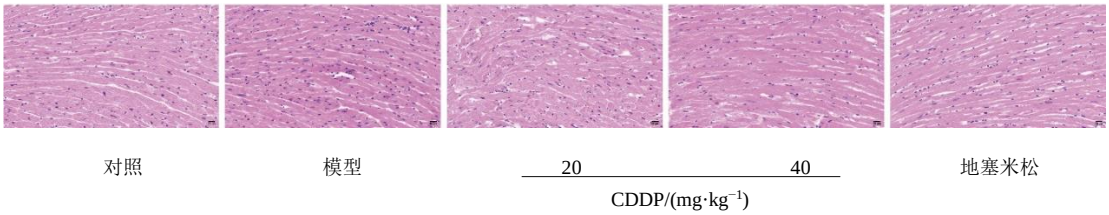
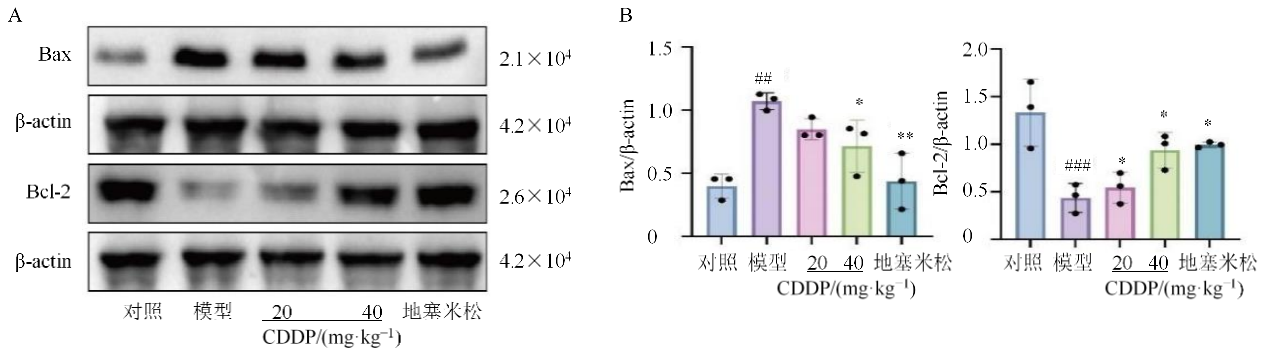


图 2 各组小鼠心肌组织 HE 染色切片显微图 (×400, 比例尺＝20 μm)

Fig. 2 HE staining of myocardial tissues from mice of each group ,n = 3 (×400, scale bar = 20 μm)

3.3 各组小鼠心肌组织凋亡蛋白的表达

为评估 CDDP 对 SIMD 中细胞凋亡的干预作用，采用 Western blotting 法，检测小鼠心肌组织中促凋亡蛋白 Bax 与抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达变化。蛋白表达分析结果如图 3 所示，相较于对照组，模型组心肌组织内 Bax 蛋白表达水平显著升高（$P<0.01$），Bcl-2 蛋白表达水平显著下调（$P<0.001$）；与模型组相比，CDDP 高剂量组的 Bax 蛋白表达被有效抑制（$P<0.05$），同时 Bcl-2 蛋白表达显著提高（$P<0.05$）。



A-小鼠心肌组织中 Bax、Bcl-2 的 Western blotting 条带；B-Bax、Bcl-2 蛋白表达定量分析；与对照组比较：$^{\#\#}P<0.01$ $^{\#\#\#}P<0.001$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$。

A-Western blotting of Bax and Bcl-2 in myocardial tissue of mice in each group; B-Bax and Bcl-2 protein expression; $^{\#\#}P<0.01$ $^{\#\#\#}P<0.001$ *vs* control group; $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ *vs* model group.

图 3 各组小鼠心脏组织中凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 表达水平 ($\bar{x}\pm s$，n＝3)

Fig. 3 Expression levels of apoptosis-related proteins Bax and Bcl-2 in myocardial tissues of mice from each group ($\bar{x}\pm s$，n＝3)

3.4 CDDP 化学成分及靶点筛选结果

通过 TCMSP 数据库筛选，以 OB≥30%和 DL≥0.18 为筛选标准，从丹参中筛选出 65 种活性成分，从三七中筛选出 8 种活性成分，从冰片中筛选出 3 种活性成分，经文献检索，从丹参中进一步筛选出 4 种补充活性成分。

3.5 CDDP 活性成分靶点分析

通过 TCMSP 和 SwissTargetPrediction 在线平台检索，分别从丹参中获得 779 个靶点，从三七中获得 419 个靶点，从冰片中获得 133 个靶点，删除重复靶点后，最终获得 870 个靶点。

3.6 CDDP 干预 SIMD 靶点预测

通过 OMIM 数据库和 GeneCards 数据库中检索“sepsis-induced myocardial dysfunction”靶点。基于 OmicShare 在线分析平台，对 CDDP 的活性成分作用靶点与 SIMD 的疾病相关靶点进行了整合分析。其中 SIMD 单独靶点 334 个，CDDP 单独靶点 870 个，CDDP 与 SIMD 的交集共同靶点 100 个。

3.7　中药-成分-靶点-疾病交互网络的构建与分析

采用 Cytoscape 3.9.1 软件，系统构建并可视化 CDDP 的“药物-活性成分-靶点-疾病”网络。该网络由 175 个节点（包含 73 个活性成分节点与 99 个靶点基因节点）及 625 条表征相互作用的边构成。网络分析表明，CDDP 中存在丰富的多对多相互作用模式：即单一化合物可调控多个不同靶点，而不同化合物亦可共同作用于同一靶点。这种复杂的网络结构直观地揭示了该中药复方通过多成分、多靶点协同发挥干预作用的潜在机制。分析结果显示，有 7 种活性成分 Degree 值大于 15：槲皮素（MOL000098），木犀草素（MOL000006），丹参酚醛（MOL007079），2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-(3-羟丙基)-7-甲氧基-3-苯并呋喃甲醛（MOL007050），丹参新酮 II（MOL007123），新隐丹参酮（MOL007093），积雪草酸（MOL006861）。研究发现这些活性成分分别与 51、24、23、19、19、16 和 15 种靶点存在相互作用，其中，数值大于 15 的靶点包括 β2 肾上腺素受体（ADRB2）、雌激素受体 1（ESR1）、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11（PTPN11）、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（PPARG）、诱导型一氧化氮合酶（NOS2）、聚(ADP-核糖)聚合酶 1（PARP1）、磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶 γ 催化亚基（PIK3CG）、嘌呤能离子通道型受体 7（P2RX7）、信号转导及转录激活因子 3（STAT3）、基质金属蛋白酶 9（MMP9）。这些靶点分别与 36、36、21、21、18、18、17、17、15 和 15 种活性成分存在相互作用。

3.8　PPI 网络

将筛选所得的 100 个潜在作用靶点提交至 STRING 在线平台，构建 PPI 网络。为进一步分析，将此网络导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化与拓扑优化，得到图 4。最终的网络图共包含 99 个有效节点（代表蛋白质）和 1 535 条边（代表 PPI 关系）。节点度（degree）值表示连接该节点的边数，节点越大颜色越深，degree 值越高。网络中节点的平均 degree 值为 31.6，其中 44 个节点的 degree 值超过平均值，包括 TNF、丝氨酸/苏氨酸激酶 1（AKT1）、白细胞介素（IL）6、IL-1β、MAPK3、C-X-C 基序趋化因子配体 8（CXCL8）、IL10、肿瘤蛋白 p53（TP53）、STAT3、C-C 基序趋化因子配体 2（CCL2）、MMP9、γ 干扰素（IFNG）、细胞间黏附分子 1（ICAM1）、缺氧诱导因子 1α（HIF1A）、血管细胞

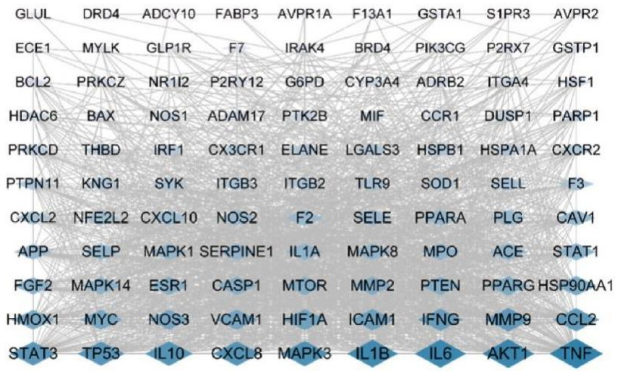


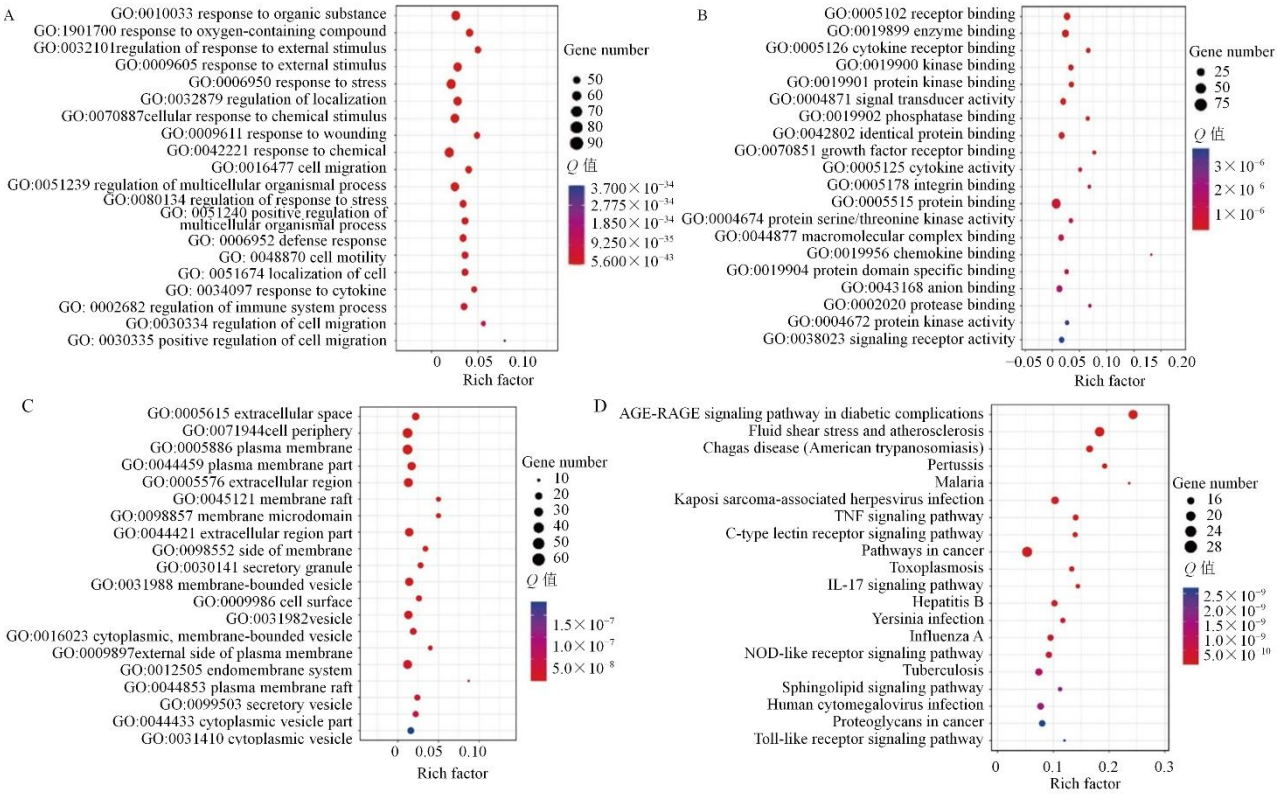
图 4　PPI 网络图

Fig. 4　PPI network

黏附分子 1（VCAM1）、内皮型一氧化氮合酶（NOS3）、血红素加氧酶 1（HMOX1）、原癌基因 MYC（MYC）、热休克蛋白 90α 家族 A 类成员 1（HSP90AA1）、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（PPARG）、基质金属蛋白酶 2（MMP2）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（MTOR）、磷酸酶及张力蛋白同源物（PTEN）、ESR1、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1（CASP1）、成纤维细胞生长因子 2（FGF2）、MAPK14、STAT1、血管紧张素转化酶（ACE）、髓过氧化物酶（MPO）、丝氨酸蛋白酶抑制剂 E 家族成员 1（SERPINE1）、白细胞介素 1α（IL1A）、MAPK8、P 选择素（SELP）、MAPK1、淀粉样前体蛋白（APP）、过氧化物酶体增殖物激活受体 α（PPARA）、E 选择素（SELE）、纤溶酶原（PLG）、小窝蛋白 1（CAV1）、凝血酶原（F2）、NOS2 共 44 个靶蛋白被初步筛选为 CDDP 干预 SIMD 过程的潜在关键作用靶点。

3.9　富集分析

将 100 个交集靶点导入 OmicShare 云平台进行 BP、CC、MF 等相关领域的富集分析，设定显著性水平 $P<0.01$。最终获得 2 537 个 GO 条目和 355 条 KEGG 相关通路。如图 5-A、B、C 所示，在 GO 分析中筛选出 20 个 BP、CC 和 MF，其功能主要富集于 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、细胞凋亡负调控、细胞应激反应、脂多糖应答的正向调控以及血管生成调控等多个关键生物过程。为探究 CDDP 干预 SIMD 的信号通路机制，进行了 KEGG 富集分析。如图 5-D 所示，前 20 条信号通路涉及肿瘤坏死因子（TNF）信号通路、IL-17 信号通路、NOD 样受体信号通路和 Toll 样受体信号通路。



A～C-GO 富集分析（BP、CC、MF）；D-KEGG 富集分析。

A−C-GO enrichment analysis (BP, CC, and MF); D-KEGG pathway enrichment analysis.

图 5 GO 和 KEGG 功能富集分析

Fig. 5 GO and KEGG pathway enrichment analysis

3.10 分子对接可视化

根据网络药理学结果，筛选出 degree 值前 3 的化合物：槲皮素、木犀草素和丹参酚醛，并与 degree 值前 5 的蛋白质 TNF（PDB ID：2e7a）、AKT1（PDB ID：1unq）、IL6（PDB ID：1ALU）、IL-1β（PDB ID：1l2h）和 MAPK3（PDB ID：3FHR）进行分子对接。通过分子对接结合能评估各活性成分与靶点蛋白的结合能力，其数值越低通常表明受体与配体之间的亲和力越强。表 1 展示了化合物与蛋白质的对接评分，表明这些成分与靶点具有良好的结合关系。图 6 通过可视化呈现了受体与配体的最佳对接图像。对接分数结果表明，前 3 种化合物与 TNF、AKT1、IL6、IL-1β 和 MAPK3 5 个靶点的结合能较低，在对接评估中均表现出较强的结合潜力，可能在 CDDP 影响 SIMD 中发挥关键作用。

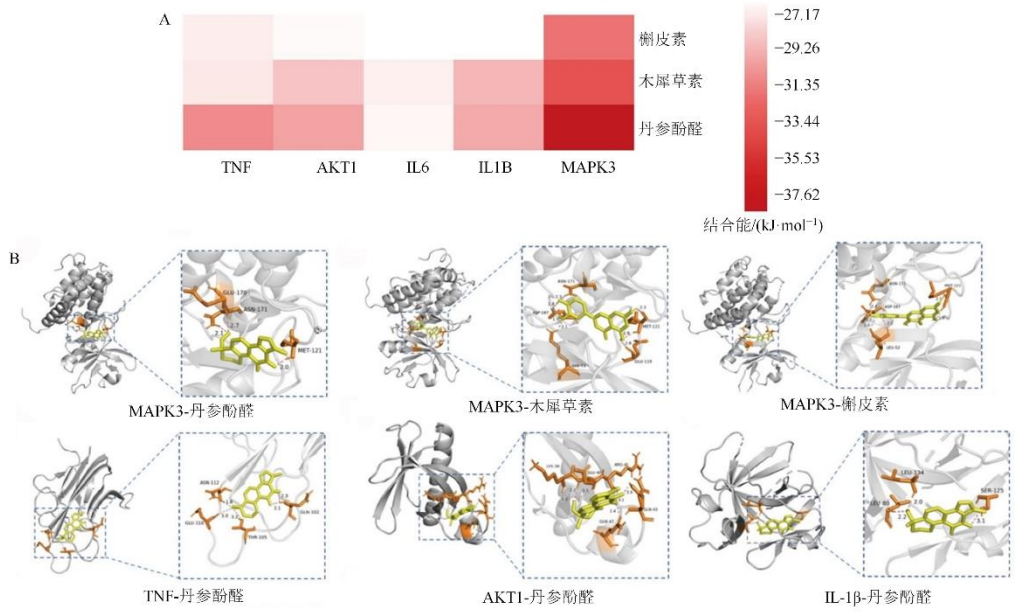
3.11 CDDP 对 SIMD 小鼠心肌组织 MAPK3 相关蛋白表达的影响

分子对接结果表明，CDDP 的 3 种活性成分与 MAPK3 的结合亲和力较好，因此，采用 Western blotting

表 1 核心靶点与活性成分分子对接结果

Table 1 Core targets and core active ingredient molecular docking results

蛋白	化合物	结合能/(kJ·mol^{-1})
TNF (2e7a)	槲皮素	−25.99
	木犀草素	−26.33
	丹参酚醛	−30.30
AKT1 (1unq)	槲皮素	−25.45
	木犀草素	−27.75
	丹参酚醛	−29.13
IL6 (1ALU)	槲皮素	−25.28
	木犀草素	−25.85
	丹参酚醛	−25.58
IL-1β (1l2h)	槲皮素	−25.28
	木犀草素	−28.34
	丹参酚醛	−28.88
MAPK3 (3FHR)	槲皮素	−31.30
	木犀草素	−33.27
	丹参酚醛	−38.95



A-结合能热图；B-构象。

A-binding energy heatmap; B-conformation.

图 6　SIMD 相关靶点与 CDDP 主要活性成分的分子对接结果

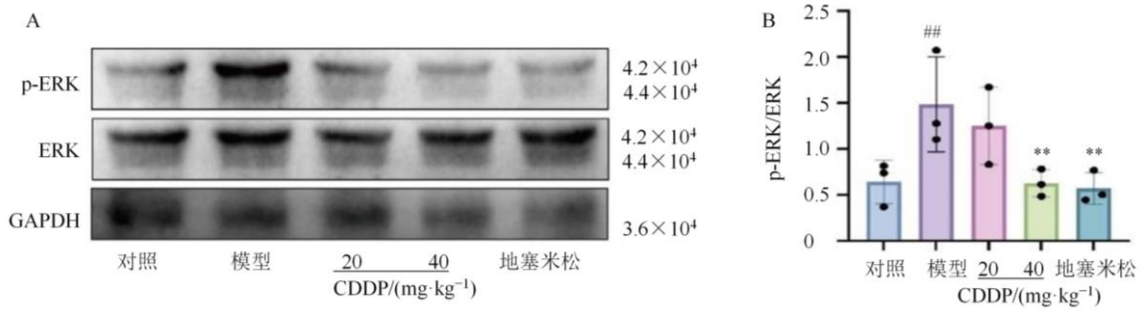
Fig. 6　Docking results of SIMD targets and CDDP components

实验，检测各组小鼠心脏组织中 MAPK3 相关蛋白 ERK 的表达水平。结果如图 7 所示，与对照组相比，模型组的 p-ERK 表达水平显著升高（$P<0.01$）；给予 CDDP 高剂量干预后，p-ERK 表达水平显著降低（$P<0.01$）。

4　讨论

脓毒症是宿主对感染的反应失调导致危及生命的器官功能障碍，心脏是脓毒症患者最易感染的器官之一[14]，其临床表现为不同形式的心律失常，心肌纤维排列明显紊乱、断裂，心肌细胞水肿明显且伴有坏死，组织内可见散在出血点及炎症细胞浸润[15]，伴有心肌损伤的脓毒症死亡率达到 70%～90%[16]。当发生脓毒症时，机体免疫系统产生大量炎症因子，这些炎症因子通过激活心肌细胞内核因子-κB（NF-κB）和 MAPK 等信号通路，导致心肌细胞凋亡，从而造成心功能障碍[17]。

CDDP 是我国自主研发的纯中药复方制剂，它的主要组成是丹参、三七、冰片[18]，主要功效为促进血液循环、活血化瘀、理气止痛，用于治疗冠心病心绞痛以及其他气滞血瘀的相关症状，起效迅速[19-20]。目前研究表明，CDDP 的核心化合物为槲皮素、木犀草素和丹参酚醛[21]，这些化合物具有抗炎、抗氧化、治疗心血管疾病的药理作用。槲皮素可以通过沉寂信息调节因子（SIRT1）/P53/SLC7A11 信号通



A-小鼠心肌组织中 ERK 的 Western blotting 条带；B-ERK 蛋白表达；与对照组比较：$^{\#\#}P<0.0$；与模型组比较：$^{**}P<0.01$。

A-Western blotting band of ERK in mouse myocardial tissue; B-ERK protein expression; $^{\#\#}P < 0.01$ *vs* control group; $^{**}P < 0.01$ *vs* model group.

图 7　各组小鼠的心脏组织 ERK 蛋白表达水平（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Fig. 7　Protein expression levels of ERK in cardiac tissue of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

路降低铁死亡相关蛋白的表达，从而减轻心肌细胞凋亡，改善 SIMD[22]。木犀草素是黄酮类化合物，具有抗炎[23]、抗氧化[24]、心血管保护的功能[25]，相关研究表明，木犀草素可通过激活 AMPK 增强细胞自噬，减轻炎症和线粒体损伤，从而改善脂多糖诱导的心肌损伤[26]。丹参酚醛是丹参中的一种重要活性成分，属于二萜类化合物，其在心血管保护、抗肿瘤、神经保护方面有显著的药理作用。本研究成功构建了 C57BL/6 小鼠的 SIMD 模型。结果显示，CDDP 干预可有效改善模型小鼠的心功能，抑制心肌细胞凋亡。

为了进一步验证 CDDP 治疗 SIMD 的作用机制，本研究整合网络药理学与分子对接技术，对 CDDP 干预 SIMD 的潜在机制进行系统性探究，筛选出 TNF、AKT1、IL6、IL-1β 和 MAPK3 等核心靶点。进一步通过 GO 功能与 KEGG 通路富集分析，从而初步阐释了 CDDP 多成分、多靶点、多通路的作用特点。GO 富集分析得到 RNA 聚合酶II启动子转录的正向调控、细胞凋亡过程的负向调控、细胞应答、脂多糖的正向调控、血管生成调控等生物过程功能，这表明 CDDP 治疗 SIMD 与细胞凋亡密切相关，而细胞凋亡在脓毒症的发病机制中扮演极其关键且复杂的角色，发生脓毒症时，机体出现全身性炎症介质风暴，氧化应激与线粒体功能异常，能量代谢障碍等最终都会导致细胞凋亡[27]。既往研究显示，越来越多的中药在治疗脓毒症方面发挥很重要的作用，例如，葛根素通过抑制 AMPK 的磷酸化和铁死亡，减轻心肌细胞的炎症和氧化应激从而抑制细胞凋亡和铁死亡，改善脓毒症引起的心肌损伤；桃核承气汤通过激活 Nrf2 减轻小鼠炎症反应，抑制氧化应激和心肌铁死亡，从而改善小鼠 SIMD[28]；KEGG 富集分析结果显示，CDDP 治疗 SIMD 的靶点主要富集在 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、NOD 样受体信号通路和 Toll 样受体信号通路。KEGG 富集分析结果与 GO 富集分析结果相对应。TNF 信号通路主要由肿瘤坏死因子与其受体结合后触发，它广泛参与调控细胞活力、增殖、分化、炎症反应和细胞凋亡，是连接炎症与免疫的核心通路之一；现有实验结果表明，姜黄素可通过抑制 TNF 和氧化应激，改善阿霉素诱导的大鼠心肌损伤[29]，并且 TNF 信号通路可以影响 MAPK 信号通路[30]。IL-17 信号通路是一条主要由免疫细胞产生的细胞因子 IL-17 所激活的细胞内路径，其主要功能是激活中性粒细胞和炎症反应；现有研究表明补阳还五汤通过调节 IL-17 信号通路降低炎症因子的表达，从而改善大鼠心肌纤维化[31]，且 IL-17 信号通路和 MAPK 信号通路也相互影响[32]。NOD 样受体信号通路主要作用是识别细胞质内出现的病原体相关分子模式和宿主自身的危险信号，进而触发炎症反应、激活适应性免疫，并调控细胞以清除感染、修复损伤或诱导细胞程序性死亡；在体研究发现，中药复方扶心汤通过抑制 NOD 样受体蛋白 3（NLRP3）抑制细胞焦亡改善慢性心力衰竭[33]，并且 NOD 样受体信号通路与 MAPK 信号通路之间也存在相互作用[34]。Toll 样受体（TLRs）是保护性免疫感应器，负责感知病原体相关分子模式（PAMPs）；已有文献表明，黄芩苷通过抑制 Toll 样受体/核因子-κB（TLR4/NF-κB）通路、MAPK 信号通路、NF-κB 信号通路和 NLRP3 炎症小体活化，以及抑制炎症因子的释放，减轻氧化应激反应和清除活性氧，从而抑制细胞凋亡控制脓毒症疾病进展，减轻心肌损伤，TLRs 信号通路同样也影响着 MAPK 信号通路[35]。

为验证 CDDP 主要成分与其治疗 SIMD 的核心靶点的亲和力，使用分子对接方法，将槲皮素、木犀草素和丹参酚醛与蛋白质 TNF、AKT1、IL6、IL-1β 和 MAPK3 进行分子对接，结合能均小于 −20.93 kJ·mol^{-1}，说明 CDDP 中的 3 种主要活性成分与 5 个关键靶点都能直接结合，其中 3 种活性成分都与 MAPK3 的结合更为紧密。有研究表明，麝香保心丸可通过抑制 MAPK3 的表达从而改善动脉粥样硬化[36]；隐丹参酮通过调节 MAPK3 的表达来减轻心肌缺血/再灌注导致的心肌细胞凋亡。因此，CDDP 活性成分可能通过调控 MAPK 通路的 ERK 分支，缓解脓毒症诱导的心肌损伤。

基于本研究结果表明，CDDP 治疗 SIMD 的潜在机制，可能部分归因于其活性成分槲皮素、木犀草素及丹参酚醛，通过靶向 MAPK3 蛋白，影响 MAPK 信号通路，进而抑制心肌细胞凋亡、改善心功能，从而发挥保护作用。本研究为阐释 CDDP 多成分、多靶点的作用特点及 SIMD 的防治提供了新的线索与依据。然而，本研究目前仅聚焦于 ERK 单一信号节点的变化，尚未对 TNF-α、IL-6、IL-1β 等关键炎症效应因子进行系统性检测，也缺乏对 AKT1 生存通路以及 c-Jun 氨基末端激酶（JNK）、p38 等 MAPK 亚家族分支活性的覆盖。鉴于这些分子构成复杂的网络化调控体系，而非线性单一通

路，当前数据尚不足以全面评估干预措施对整体炎症微环境及细胞应激应答的影响，这在一定程度上限制了对下游生物学效应的深度机制阐释。该缺漏既是本研究的明确不足，也为后续工作指明了方向，后续研究将着力于建立多靶点磷酸化蛋白组学及多因子炎症谱系检测体系，系统解析各信号分支间的交互作用与时间动力学特征，以期更完整阐明 CDDP 治疗 SIMD 的机制。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 焦云峰, 张佳, 吴荣谦, 等. 冷诱导 RNA 结合蛋白在脓毒症肝损伤中的作用及其机制 [J]. 山西医科大学学报, 2025, 56(10): 1116-1122.
Jiao Y F, Zhang J, Wu R Q, et al. Role and mechanisms of cold-inducible RNA-binding protein in sepsis-induced liver injury [J]. J Shanxi Med Univ, 2025, 56(10): 1116-1122.

[2] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive Care Med, 2021, 47(11): 1181-1247.

[3] Lü X X, Wang H D. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Mil Med Res, 2016, 3: 30.

[4] Hollenberg S M, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(6): 424-434.

[5] Wang R Z, Xu Y R, Fang Y X, et al. Pathogenetic mechanisms of septic cardiomyopathy [J]. J Cell Physiol, 2022, 237(1): 49-58.

[6] Guo J H, Yong Y H, Aa J Y, et al. Compound Danshen Dripping Pills modulate the perturbed energy metabolism in a rat model of acute myocardial ischemia [J]. Sci Rep, 2016, 6: 37919.

[7] Hu Y H, Sun J, Wang T X, et al. Compound Danshen Dripping Pill inhibits high altitude-induced hypoxic damage by suppressing oxidative stress and inflammatory responses [J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 1585-1593.

[8] Feng K, Liu Y X, Sun J, et al. Compound Danshen Dripping Pill inhibits doxorubicin or isoproterenol-induced cardiotoxicity [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 138: 111531.

[9] Lei W, Li X, Li L, et al. Compound Danshen Dripping Pill ameliorates post ischemic myocardial inflammation through synergistically regulating MAPK, PI3K/Akt and PPAR signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 281: 114438.

[10] 殷翟. 野黄芩素通过 MAPK/PINK1/Parkin 途径促进线粒体自噬以改善脓毒症心肌损伤的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2025.
Yin Z. Study on scutellarein ameliorating sepsis-induced myocardial injury by promoting mitophagy via the MAPK/PINK1/Parkin pathway [D]. Suzhou: Soochow University, 2025.

[11] 程怡宁. 丹参酮II_A靶向 EZH2 调控 VEGFR2/ERK1/2/HIF-1α 信号通路抑制乳腺癌血管生成的机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2005.
Cheng Y N. Mechanism of tanshinone II_A inhibition of EZH2 targeting VEGFR2/ERK1/2/HIF-1α signaling pathway to inhibit angiogenesis in breast [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2025.

[12] Rittirsch D, Huber-Lang M S, Flierl M A, et al. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture [J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 31-36.

[13] Lu S M, Yang B, Tan Z B, et al. TaoHe ChengQi Decoction ameliorates sepsis-induced cardiac dysfunction through anti-ferroptosis via the Nrf2 pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155597.

[14] Zhao H D, Chen Y, Qian L, et al. Lycorine protects against septic myocardial injury by activating AMPK-related pathways [J]. Free Radic Biol Med, 2023, 197: 1-14.

[15] Wang J Y, Pu X Y, Zhuang H W, et al. Astragaloside IV alleviates septic myocardial injury through DUSP1-Prohibitin 2 mediated mitochondrial quality control and ER-autophagy [J]. J Adv Res, 2025, 75: 561-580.

[16] Liu C, Zou Q, Tang H X, et al. Melanin nanoparticles alleviate sepsis-induced myocardial injury by suppressing ferroptosis and inflammation [J]. Bioact Mater, 2022, 24: 313-321.

[17] van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga W J. The immunology of sepsis [J]. Immunity, 2021, 54(11): 2450-2464.

[18] 寿晓媛, 薛小荣, 折明. 复方丹参滴丸通过调控巨噬细胞极化改善冠心病患者冠状动脉病变及炎症状态机制的研究 [J]. 西北药学杂志, 2025, 40(6): 110-115.
Shou X A, Xue X R, She M. Compound Danshen Dripping Pills mitigate coronary lesions and inflammation in coronary heart disease patients via the macrophage pathway [J]. Northwest Pharm J, 2025, 40(6): 110-115.

[19] Li C L, Li Q, Xu J M, et al. The efficacy and safety of compound Danshen Dripping Pill combined with percutaneous coronary intervention for coronary heart disease [J]. Evid Based Compl Alternat Med, 2020, 2020: 5067137.

[20] 朱思越, 王栋元, 强婷婷, 等. 基于单细胞-空间转录

组学探究复方丹参滴丸改善小鼠心肌缺血再灌注损伤的机制 [J]. 中草药, 2026, 57(5): 1703-1714.
Zhu S Y, Wang D Y, Qiang T T, et al. Mechanism of Compound Danshen Dropping Pills in improving myocardial ischemia-reperfusion injury in mice based on single-cell spatial transcriptomics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2026, 57(5): 1703-1714.

[21] 李梦兰, 徐天, 李全, 等. 基于网络药理学探究复方丹参滴丸治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的作用机制 [J]. 中国医药导刊, 2023, 25(2): 156-162.
Li M L, Xu T, Li Q, et al. Mechanism of compound Danshen Dripping Pills in the treatment of coronary artery disease based on network pharmacology [J]. Chin J Med Guide, 2023, 25(2): 156-162.

[22] Lin X, Zhao X X, Chen Q F, et al. Quercetin ameliorates ferroptosis of rat cardiomyocytes via activation of the SIRT1/p53/SLC7A11 signaling pathway to alleviate sepsis-induced cardiomyopathy [J]. Int J Mol Med, 2023, 52(6): 116.

[23] Wu B, Song H X, Fan M M, et al. Luteolin attenuates sepsis-induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice [J]. Int J Mol Med, 2020, 45(5): 1477-1487.

[24] Wang Z Z, Zheng P, Chen X, et al. Cannabidiol induces autophagy and improves neuronal health associated with SIRT1 mediated longevity [J]. Geroscience, 2022, 44(3): 1505-1524.

[25] Lin T Y, Lu C W, Wang S J. Luteolin protects the hippocampus against neuron impairments induced by kainic acid in rats [J]. Neurotoxicology, 2016, 55: 48-57.

[26] Wu B, Song H X, Fan M M, et al. Luteolin attenuates sepsis-induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice [J]. Int J Mol Med, 2020: 1477-1487.

[27] Zhou B, Zhang J, Chen Y X, et al. Puerarin protects against sepsis-induced myocardial injury through AMPK-mediated ferroptosis signaling [J]. Aging, 2022, 14(8): 3617-3632.

[28] Ibrahim Fouad G, Ahmed K A. Curcumin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity via suppressing oxidative stress and modulating iNOS, NF-κB, and TNF-α in rats [J]. Cardiovasc Toxicol, 2022, 22(2): 152-166.

[29] Zhang T W, Zhong Y, Shi Y, et al. Multi-omics reveals that 5-*O*-methylvisammioside prevention acute liver injury in mice by regulating the TNF/MAPK/NF-κB/arachidonic acid pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155550.

[30] Wang T Y, Jiang X Y, Ruan Y M, et al. Based on network pharmacology and in vitro experiments to prove the effective inhibition of myocardial fibrosis by Buyang Huanwu Decoction [J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 13767-13783.

[31] Yang Y J, Lu L J, Wang J J, et al. Tubson-2 decoction ameliorates rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis in CIA rats involving isochlorogenic acid A regulating IL-17/MAPK pathway [J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154875.

[32] Zhang L, Li Y, Fan C D, et al. Chinese medicinal for mula Fu Xin decoction against chronic heart failure by inhibiting the NLRP3/caspase-1/GSDMD pyroptotic pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 174: 116548.

[33] Liu L, Zhong Y Y, Zheng T, et al. Epimedin B exerts an anti-inflammatory effect by regulating the MAPK/NF-κB/NOD-like receptor signalling pathways [J]. Fish Shellfish Immunol, 2024, 150: 109657.

[34] Li B X, Hong L S, Luo Y D, et al. LPS-induced liver injury of Magang geese through toll-like receptor and MAPK signaling pathway [J]. Animals, 2022, 13(1): 127.

[35] Li D S, Chen R L, Xu X J, et al. Integrated metabolomics and network pharmacology to reveal the mechanisms of Shexiang Baoxin Pill against atherosclerosis [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156138.

[36] Wang H F, Pang W H, Xu X S, et al. Cryptotanshinone attenuates ischemia/reperfusion-induced apoptosis in myocardium by upregulating MAPK3 [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 77(3): 370-377.

[责任编辑 齐静雯]