

计算机模拟研究冠心宁注射液主要成分治疗心血管疾病的网络药理学机制

王博龙*, 刘志强

宜春学院化学与生物工程学院, 江西 宜春 336000

摘要: **目的** 利用计算机模拟研究冠心宁注射液主要成分治疗心血管疾病的网络药理学机制。**方法** 以冠心宁注射液中主要药效成分丹参素、丹酚酸 B、原儿茶醛、迷迭香酸、丹参酮 II_A、紫草酸、阿魏酸、洋川芎内酯 I、川芎嗪、丁苯酞、藁本内酯为研究对象, 利用反向分子对接技术进行靶点预测和筛选, 通过蛋白互作网络、GO 生物过程富集、KEGG 信号通路富集, 研究冠心宁注射液治疗心血管疾病的药理机制。**结果** 冠心宁注射液 11 个药效成分作用于 INS、Akt1、TNF、MAPK1、ESR1、F2、SERPINE1 等 142 个潜在心血管疾病治疗靶点, 参与甾类激素介导的信号通路、谷胱甘肽代谢过程、平滑肌细胞增殖的正调控、凝血等生物过程, 调控凝血、炎症和免疫、内分泌等 20 条相关通路。**结论** 冠心宁注射液通过抗炎、抗氧化、抗凝、促纤溶、调节激素以及维持心血管功能稳态等药理作用治疗心血管疾病。

关键词: 冠心宁注射液; 网络药理学; 心血管疾病; 计算机模拟研究; 蛋白互作; 通路富集; 丹参素; 丹酚酸 B; 原儿茶醛; 迷迭香酸; 丹参酮 II_A

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)14-3357-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.14.023

Pharmacological mechanism of main ingredients of Guanxinning Injection treating cardiovascular diseases by computer simulation study

WANG Bo-long, LIU Zhi-qiang

School of Chemical and Biological Engineering, Yichun University, Yichun 336000, China

Abstract: Objective To study network pharmacology mechanism of main ingredients of Guanxinning Injection treating cardiovascular diseases by computer simulation. **Methods** Danshensu, salvianolic acid B, protocatechuic aldehyde, rosmarinic acid, tanshinone II_A, lithospermic acid, ferulic acid, senkyuno lide I, ligustrazine, butylphthalide, and ligustilide from Guanxinning Injection were used to predict and screen the targets by reverse molecular docking technology, and were used to study pharmacological mechanism of main ingredients of Guanxinning Injection treating cardiovascular diseases relying on protein-protein interaction network, GO biological processes enrichment, and KEGG signaling pathways enrichment. **Results** There were total 11 active ingredients acting INS, Akt1, TNF, MAPK1, ESR1, F2, SERPINE1, and 142 cardiovascular diseases related targets in Guanxinning Injection. These targets were mainly involved in steroid hormone mediated signaling pathway, glutathione metabolic process, positive regulation of smooth muscle cell proliferation and other biological processes, and regulation of coagulation, inflammation and immune, endocrine, and 20 relevant pathways. **Conclusion** Guanxinning Injection participated in the treatment of the cardiovascular diseases by anti-inflammatory, anti-oxidant, anticoagulation, promoting fibrinolysis, regulating hormones, and maintaining cardiovascular homeostasis.

Key words: Guanxinning Injection; network pharmacology; cardiovascular diseases; computer simulation study; protein-protein interaction; pathways enrichment; danshensu; salvianolic acid B; protocatechuic aldehyde; rosmarinic acid; tanshinone II_A

冠心宁注射液由丹参、川芎 2 味药材经提取精制加工而成, 具有活血化瘀、通脉养心之功效, 主要用于治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死等心血管疾病^[1-3]。既往药理学研究主要以丹参多酚、阿魏酸等

成分为主, 严春琳等^[4]发现丹参多酚能够调节血脂、抑制炎症的发生与发展, 治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病。乔凤仙等^[5]发现川芎中的阿魏酸等成分有明显的舒张血管、改善微循环、抑制血小板聚

收稿日期: 2018-02-01

*通信作者 王博龙 (1977—), 男, 博士, 副教授, 主治医师, 硕士生导师, 主要从事药物临床前研究及临床有效性、安全性评价。

Tel: 13607059805 E-mail: wblong77@126.com

集、拮抗动脉粥样硬化的形成以及清除自由基的作用。冠心宁注射液含有丹参素、阿魏酸、丹酚酸 B、迷迭香酸、原儿茶醛、紫草素、川芎嗪、丁苯酞、藜本内酯等多种活性成分。心血管疾病属于多靶点、多通路的复杂性疾病，传统药理学的线性化研究难以揭示冠心宁注射液作用的全貌，其治疗心血管疾病的物质基础及作用机制仍不清晰。

计算机模拟研究利用数据挖掘、反向分子对接、计算机模拟建模等技术，从系统生物学、多向药理学角度研究药物、靶点、疾病之间的生物网络关系，系统阐明药物的药理机制，是一种全新的药物研究方法^[6]。陈建丽等^[7]利用超临界 CO₂ 萃取复方柴归方中有效成分，通过计算机模拟研究成功阐明了复方柴归方抗抑郁作用机制。王珂欣等^[8]运用计算机模拟研究预测了苦参碱抗肝癌的作用靶点及通路，并通过 Western blotting 等技术证实了预测。诸多文献表明计算机模拟研究可以有效预测中药及复方中多组分、多靶点作用的药理机制，故本研究使用计算机模拟技术，分析冠心宁注射液的主要药效成分、潜在靶点和信号通路之间的关系，以期全面阐释其可能的药理机制。

1 材料与方法

1.1 活性成分选取

根据文献报道^[1-2,4-5]，将冠心宁注射液药效成分丹参素、丹酚酸 B、原儿茶醛、迷迭香酸、丹参酮 II_A、紫草酸、阿魏酸、洋川芎内酯 I、川芎嗪、丁苯酞、藜本内酯纳入研究。通过中药系统药理学技术平台 TCMSP^[9-10] (<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>) 收集 11 种药效成分信息，保存为 mol2 格式文件。

1.2 潜在作用靶点预测

利用 DRAR-CPI 服务器^[11] (<https://cpi.bio-x.cn/drar/>) 对候选化合物进行模拟分子-靶蛋白对接，通过重叠球体定义受体分子潜在结合位点，将药物与多个蛋白结合位点进行反向分子对接。服务器规定对接分数 Z' -score 越小表示化合物和靶点的结合越牢固，当 Z' -score < -0.5 时化合物与靶点有潜在结合的可能，故本研究选取 Z' -score < -0.5 的蛋白作为化合物潜在靶点，并将其 PDB ID 在 UniProt 数据库^[12] (<http://www.uniprot.org/uploadlists/>) 换成对应的基因名称。将得到的潜在靶点在人类基因组注释数据库 DAVID^[13] (Version 6.8) 进行疾病分类富集，筛选出分类为“Cardiovascular”的

基因，并以此作为冠心宁注射液治疗心血管疾病的靶点。

1.3 主要成分-靶点网络构建

将 11 种主要成分与筛选得到的靶点通过 Cytoscape 3.5.1 软件建立主要成分-靶点网络模型，以节点度 (degree) 表示药效成分对应的靶点个数，根据节点度高低，分析冠心宁注射液中 11 种主要成分多靶点治疗心血管疾病的药理机制。

1.4 靶蛋白相互作用 (PPI) 网络构建

为明确冠心宁注射液与潜在靶蛋白之间的相互作用，将筛选得到的靶蛋白在 STRING 平台^[14] (<https://string-db.org/>) 构建 PPI 网络模型，将蛋白种类设置为“Homo sapiens”进行操作，最低相互作用阈值设为中等“medium confidence”，其他参数保持默认设置。将 PPI 网络模型导入 Cytoscape 3.5.1 软件，利用“Network Analysis”功能进行分析研究。

1.5 KEGG 信号通路与 GO 生物过程分析

利用 DAVID (Version 6.8) 数据库将得到的“Cardiovascular”靶基因进行 KEGG 信号通路和 GO 生物过程富集研究，分析冠心宁注射液治疗心血管疾病的信号通路和生物过程。

2 结果

2.1 主要成分信息

通过整理得到冠心宁注射液中 11 种主要成分，其分子式、CAS 号等基本信息见表 1。

2.2 潜在靶点筛选

依据 Z' -score < -0.5 的标准，从 DRAR-CPI 分子-靶蛋白对接结果中去除重复，筛选出 306 个靶蛋

表 1 冠心宁注射液主要成分基本信息

Table 1 Basic information of main ingredients in Guanxinling Injection

药材来源	活性成分	分子式	CAS 号
丹参	丹参素 (danshensu)	C ₉ H ₁₀ O ₅	76822-21-4
	丹酚酸 B (salvianolic acid B)	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	115939-25-8
	原儿茶醛 (protocatechuic aldehyde)	C ₇ H ₆ O ₃	139-85-5
	迷迭香酸 (rosmarinic acid)	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	20283-92-5
川芎	丹参酮 II _A (tanshinone II _A)	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	568-72-9
	紫草酸 (lithospermic acid)	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₂	28831-65-4
	阿魏酸 (ferulic acid)	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	1135-24-6
	洋川芎内酯 I (senkyunolide I)	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	94596-28-8
	川芎嗪 (ligustrazine)	C ₈ H ₁₂ N ₂	1124-11-4
	丁苯酞 (butylphthalide)	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	6066-49-5
	藜本内酯 (ligustilide)	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	4431-01-0

白, 利用 UniProt 数据库转换成对应的基因名称, 将基因在 DAVID 6.8 数据库疾病分类富集, 提取类别为“Cardiovascular”的靶基因 142 个, 确定为冠心宁注射液治疗心血管疾病的靶点群。各化合物对应靶点 Z'-score 值见表 2。

2.3 化合物-心血管疾病靶点网络的构建

如图 1 所示, 以冠心宁注射液 11 个主要成分和 142 个心血管疾病靶点构建化合物-心血管疾病靶点网络, 其中包括 153 个节点、486 条边。其中 6 个红色节点为丹参主要成分, 5 个绿色节点为川芎主要成分, 中间的 142 个紫色节点为心血管疾病靶点群, 486 条边代表化学成分和靶点之间的相互作用, 充分体现了冠心宁注射液多成分、多靶点治疗心血管疾病的特点。冠心宁注射液 11 个主要成分均能与

多个心血管疾病靶点相互作用, 根据 degree 值排序为丹参酮 II_A (54)、阿魏酸 (53)、丹参素 (53)、原儿茶醛 (53)、川芎嗪 (50)、洋川芎内酯 I (48)、藁本内酯 (47)、丁苯酞 (46)、迷迭香酸 (41)、紫草酸 (39)、丹酚酸 B (2)。由上可知, 丹参中的丹参酮 II_A、丹参素、原儿茶醛, 川芎中的阿魏酸、川芎嗪度值大、对应的靶点多, 提示这些物质是冠心宁注射液治疗心血管疾病的主要药效成分。

2.4 靶点 PPI 网络分析

如图 2 所示, 将冠心宁的 142 个心血管疾病相关靶蛋白进行 PPI 互作研究, 并通过拓扑属性参数分析寻找冠心宁注射液治疗心血管疾病的主要靶点。PPI 网络中实际包含 137 个节点 (5 个靶蛋白未参与 PPI 网络构建) 和 945 条相互作用连线。在 PPI 网络中

表 2 各成分作用靶点 Z'-score 值

Table 2 Z'-score of targets

靶基因	Z'-score										
	丹参素	丹酚酸 B	原儿茶醛	迷迭香酸	丹参酮 II _A	紫草酸	阿魏酸	洋川芎内酯 I	川芎嗪	丁苯酞	藁本内酯
ADAM33	—	—	-0.80	—	—	—	—	-0.50	—	—	—
ADH1B	-0.86	—	—	-0.59	-1.13	-0.70	-1.66	-0.79	—	—	-0.72
ADH1C	-1.08	—	—	—	—	-0.86	-1.48	-0.70	—	—	-0.58
ADH7	-1.86	—	—	—	—	—	—	-0.90	—	-1.24	-1.14
AHCY	—	—	-0.83	—	—	—	—	-0.59	—	-1.62	—
AKR1B1	-1.94	—	-1.67	-2.00	—	-0.95	-1.68	-1.38	-1.89	-1.21	—
Akt1	—	—	—	—	-1.44	—	—	—	-0.51	—	-1.10
ALAD	-1.16	—	-1.01	—	—	—	-1.23	—	-1.01	—	—
ALB	-2.41	—	-0.92	-1.36	—	-1.47	-2.51	—	-0.52	—	—
ALDH1L1	—	—	-0.80	—	—	—	—	-1.01	—	-0.85	-1.21
ALDH2	-0.63	—	-1.47	—	—	—	—	—	-2.51	—	—
ANG	-1.62	—	—	-0.99	-1.22	—	-1.34	—	—	—	—
ANXA5	—	—	-1.54	—	—	—	—	—	—	—	—
AR	—	—	-1.02	-0.62	—	—	—	-0.94	-1.18	-0.98	-1.24
B4GALT1	—	—	—	—	-2.81	—	—	—	—	—	—
BHMT	—	—	-2.03	—	—	—	—	—	—	—	—
CA12	—	—	—	—	-0.78	—	—	-0.55	—	-1.87	-1.63
CALM1	—	—	—	—	-0.80	—	—	—	—	—	—
CASP1	—	—	—	—	—	—	-0.64	—	—	—	—
CBS	—	—	—	—	—	—	-0.93	—	—	—	—
CD1A	—	—	—	—	-0.88	-0.79	—	-0.52	—	—	—
CETP	—	—	—	—	-1.05	—	—	—	—	—	—
CFTR	—	—	—	-0.58	—	-1.26	-1.72	—	—	—	—
CMA1	—	—	—	—	—	-1.37	—	—	—	—	—
COMT	—	—	-2.08	—	—	—	—	-0.58	—	—	-2.19
CSK	—	—	—	—	-1.66	-0.78	—	—	—	—	—
CTSG	-0.94	—	-2.10	-0.72	—	-0.87	-1.07	-1.15	-0.71	-1.18	-1.17
CX3CL1	—	—	—	—	-0.77	—	—	—	—	—	—
DHFR	—	—	—	—	—	—	—	-0.64	-1.89	—	—
EGFR	—	—	-0.87	—	-2.27	—	—	—	—	—	—
ELANE	—	—	—	—	-1.26	—	-0.86	—	—	-0.81	—
ESR1	—	—	-0.56	—	—	—	—	-0.64	-1.01	-1.05	-0.89
ESR2	-0.56	—	-1.23	—	—	—	—	-1.37	-1.35	-1.09	-1.31
F10	—	—	-3.38	—	—	—	—	-1.25	-2.32	-1.08	-0.54
F13A1	—	—	—	—	-1.57	-0.71	—	—	—	—	—

续表 2

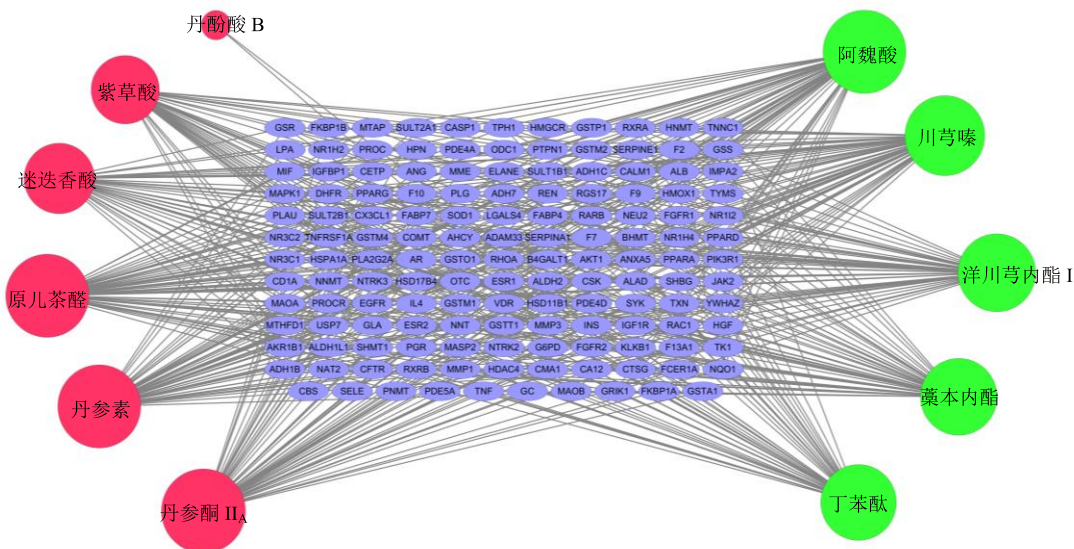
靶基因	Z'-score										
	丹参素	丹酚酸 B	原儿茶醛	迷迭香酸	丹参酮 II _A	紫草酸	阿魏酸	洋川芎内酯 I	川芎嗪	丁香酚	藜本内酯
F2	—	—	-1.49	—	—	—	—	—	—	—	—
F7	-1.03	—	-2.86	-0.91	—	—	-0.94	-1.76	-1.45	-1.16	—
F9	-0.62	—	-2.44	—	-1.07	—	—	-0.96	-1.85	-0.77	-1.19
FABP4	—	—	—	—	—	-0.95	—	—	—	—	—
FABP7	—	—	—	—	-0.90	-0.75	—	—	—	—	—
FCER1A	—	—	—	—	-1.17	—	—	—	-0.77	—	—
FGFR1	—	—	—	—	-1.69	-0.52	—	—	—	—	—
FGFR2	—	-2.28	—	—	-1.37	—	—	—	—	—	—
FKBP1A	—	—	—	—	-2.71	—	—	—	—	—	—
FKBP1B	—	—	—	—	-1.20	—	—	—	—	—	—
G6PD	—	—	—	—	-0.51	—	—	—	—	—	—
GC	—	—	—	—	-1.25	-0.68	—	—	—	—	—
GLA	—	—	-0.78	—	—	—	—	—	—	—	—
GRIK1	-1.42	—	-1.19	—	—	—	-1.30	-0.55	-0.58	-0.79	-1.07
GSR	-1.17	—	—	-0.97	—	—	—	-1.33	-0.95	-0.84	-0.88
GSS	-1.14	—	-0.63	-0.61	—	—	-1.18	-1.68	-0.89	-0.88	-1.68
GSTA1	—	—	—	—	-0.85	-0.98	—	—	—	—	—
GSTM1	-1.00	—	—	—	-0.70	-1.22	-1.10	—	—	—	—
GSTM2	-1.29	—	—	-0.65	—	—	-1.35	—	—	—	—
GSTM4	-1.10	—	-1.12	-0.52	-1.66	-0.80	—	-1.16	-1.43	-2.06	—
GSTO1	-0.77	—	—	—	—	-0.60	-0.52	—	—	—	—
GSTP1	—	—	—	—	-1.87	-1.32	-0.63	—	—	—	—
GSTT1	-1.37	—	—	-1.26	—	-1.14	-1.19	—	—	-0.85	—
HDAC4	—	—	—	—	—	—	-1.25	—	-0.51	—	—
HGF	-1.78	—	—	-1.11	—	-1.81	-1.57	—	—	—	—
HMGCR	—	—	—	—	—	-1.17	—	—	—	—	—
HMOX1	—	—	—	—	-1.85	—	—	—	—	—	—
HNMT	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.51
HPN	—	—	-1.48	—	—	—	—	—	—	—	—
HSD11B1	-1.56	—	—	-1.74	-1.41	-1.35	-0.71	—	—	—	—
HSD17B4	-0.58	—	-0.58	-1.61	—	-0.90	—	-0.60	-0.52	-0.66	-0.51
HSPA1A	—	—	-0.97	-0.83	—	—	—	-0.83	-1.01	-0.93	-0.89
IGF1R	—	—	—	—	-1.14	—	—	—	—	—	-0.68
IGFBP1	—	—	—	—	-0.61	—	—	—	—	—	—
IL4	-1.24	—	—	—	—	-2.17	-1.11	—	—	—	—
IMPA2	—	—	—	—	—	-0.90	—	—	—	—	—
INS	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.83	—	—
JAK2	—	—	—	—	-3.10	—	—	—	-1.52	—	—
KLKB1	-2.21	-2.71	-2.83	-1.59	—	-1.08	-2.12	—	-0.76	-0.50	—
LGALS4	-0.70	—	—	—	-0.61	—	-0.95	—	—	—	—
LPA	-1.45	—	—	-0.52	—	-1.57	-0.79	—	—	—	—
MAOA	-0.87	—	—	-0.80	—	—	—	-0.83	—	-0.76	-0.96
MAOB	—	—	—	-1.04	—	—	—	—	-0.68	-0.74	-0.70
MAPK1	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.53	—	—
MASP2	-0.88	—	—	-2.73	-0.63	—	-2.02	—	-0.93	—	—
MIF	-2.69	—	-1.35	-1.31	—	—	-1.86	-1.28	-1.00	-1.69	-1.60
MME	—	—	—	—	-0.56	—	—	—	—	—	—
MMP1	—	—	-0.89	—	—	—	—	—	—	—	—
MMP3	—	—	-0.60	—	—	—	—	-0.62	-1.23	-0.60	—
MTAP	-1.82	—	-2.53	—	—	—	-1.41	-1.45	—	—	-0.52
MTHFD1	-1.39	—	—	-0.69	-0.58	—	-0.88	—	—	—	—
NAT2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.60
NEU2	-2.30	—	—	-2.13	—	-1.12	-0.70	—	—	-0.81	—
NNMT	—	—	-0.90	—	—	—	—	-1.27	—	-1.30	-0.90
NNT	-2.15	—	—	-2.34	—	-0.94	-1.93	-0.93	-1.17	—	-0.87
NQO1	—	—	—	-0.72	-1.13	—	-0.81	—	—	—	—
NR1H2	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.65	—	—

续表 2

靶基因	Z'-score										
	丹参素	丹酚酸 B	原儿茶醛	迷迭香酸	丹参酮 II _A	紫草酸	阿魏酸	洋川芎内酯 I	川芎嗪	丁苯酞	藜本内酯
NR1H4	—	—	-0.72	—	—	—	—	—	-1.55	-0.93	—
NR1I2	—	—	—	—	-1.11	—	—	—	—	—	—
NR3C1	—	—	-0.55	—	—	—	—	—	—	—	—
NR3C2	—	—	-0.91	—	—	—	—	-0.75	-0.98	-0.74	-1.08
NTRK2	—	—	—	—	-1.18	—	—	—	—	—	—
NTRK3	-0.98	—	—	—	—	-1.78	-1.12	—	—	—	—
ODC1	—	—	—	—	—	—	-0.74	—	—	—	—
OTC	-1.33	—	-1.11	-0.73	—	-2.60	-2.93	-0.56	—	—	-0.61
PDE4A	—	—	—	—	-0.65	—	—	—	—	—	—
PDE4D	—	—	—	—	-0.56	—	—	—	—	—	—
PDE5A	—	—	—	—	-0.92	—	—	—	—	—	—
PGR	—	—	-0.60	—	—	—	—	-1.02	-0.92	-0.74	-0.69
PIK3R1	—	—	—	—	-1.51	—	—	—	—	—	—
PLA2G2A	-1.00	—	—	—	-1.89	-1.17	—	-0.87	-2.02	-0.62	-0.56
PLAU	—	—	-1.88	—	—	—	—	-0.51	-0.78	-0.84	—
PLG	-1.02	—	—	-0.66	—	—	-0.66	—	—	—	—
PNMT	—	—	-0.92	—	—	—	—	-0.64	—	—	—
PPARA	—	—	-0.85	—	—	—	—	-1.27	-0.87	-1.04	-1.49
PPARD	—	—	—	-1.00	—	—	-0.55	-1.57	-0.51	-0.96	-0.82
PPARG	-0.98	—	-0.77	—	-2.21	—	-0.60	—	-0.87	—	-1.28
PROC	—	—	-2.65	—	—	—	—	—	—	—	—
PROCR	—	—	-1.39	-1.24	—	—	—	-1.16	—	-1.25	-2.29
PTPN1	-2.78	—	-0.85	-0.78	—	—	-2.42	—	—	—	—
RAC1	-1.66	—	-1.28	—	—	—	-2.33	-1.33	-1.13	-0.53	-1.56
RARB	-0.54	—	-1.32	-0.59	—	—	-0.77	-0.58	-0.66	-0.55	-0.76
REN	—	—	—	—	-2.09	—	—	—	—	—	—
RGS17	—	—	—	—	-1.71	—	—	—	—	—	—
RHOA	-1.01	—	-0.89	-0.67	—	—	-1.07	—	—	—	—
RXRA	-1.35	—	—	—	—	—	-1.24	-0.81	-0.94	-0.94	-0.71
RXRB	-1.03	—	-0.56	—	—	—	-1.08	-0.80	-0.91	-0.87	-0.95
SELE	—	—	—	—	—	-0.72	—	—	—	—	—
SERPINA1	—	—	—	—	-1.26	—	—	—	—	—	—
SERPINE1	—	—	—	—	—	-0.54	—	-1.03	-0.75	-1.30	-1.54
SHBG	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.59	-0.80	-0.54
SHMT1	-1.01	—	—	-1.32	-0.75	—	-0.59	—	—	—	—
SOD1	-0.97	—	—	-0.61	—	-1.71	-1.16	—	—	—	—
SULT1B1	-1.12	—	-0.72	-1.34	—	—	-1.41	-0.77	-0.78	-0.76	-0.82
SULT2A1	-2.14	—	—	-0.68	-1.29	—	-1.01	—	—	—	—
SULT2B1	-1.72	—	-0.95	-1.14	—	—	-2.11	-1.13	—	-0.62	-1.02
SYK	—	—	—	—	-0.79	-0.64	—	—	—	—	—
TK1	-2.74	—	-0.67	-1.34	—	-0.64	-1.37	—	—	-1.17	—
TNF	—	—	-0.61	—	—	—	—	-0.61	-0.77	-0.83	-0.59
TNFRSF1A	-1.26	—	—	—	—	-1.16	-0.66	—	—	—	—
TNNC1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.64
TPH1	—	—	-1.34	—	—	—	—	-1.43	-2.30	-1.28	-1.72
TXN	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.60	—	—
TYMS	—	—	—	—	-0.65	—	—	—	—	—	—
USP7	—	—	—	—	-0.77	—	—	—	—	—	—
VDR	—	—	—	—	-1.21	—	—	—	-0.79	—	-0.52
YWHAZ	-1.30	—	—	-0.86	-1.07	—	-0.77	—	—	—	—

degree=66 的胰岛素 (insulin, INS)、degree=54 的蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt1)、degree=50 的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、degree=49 的丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-

activated protein kinase 1, MAPK1)、degree=41 的雌激素受体 α (estrogen receptor α , ESR1)、degree=39 的凝血因子 II (coagulation factor, F2)、degree=35 人纤溶酶原激活物抑制剂 I(plasminogen activator



红色表示丹参的成分，绿色表示川芎的成分，紫色表示靶点，活性成分的节点大小与度值正相关
 Red represents composition of *Salvia miltiorrhiza*, green represents composition of *Chuanxiong Rhizoma*, purple represents targets, and node size of active ingredient is positively correlated with degree value

图 1 冠心宁注射液活性成分-靶点网络

Fig. 1 Ingredients-targets network of Guanxinling Injection

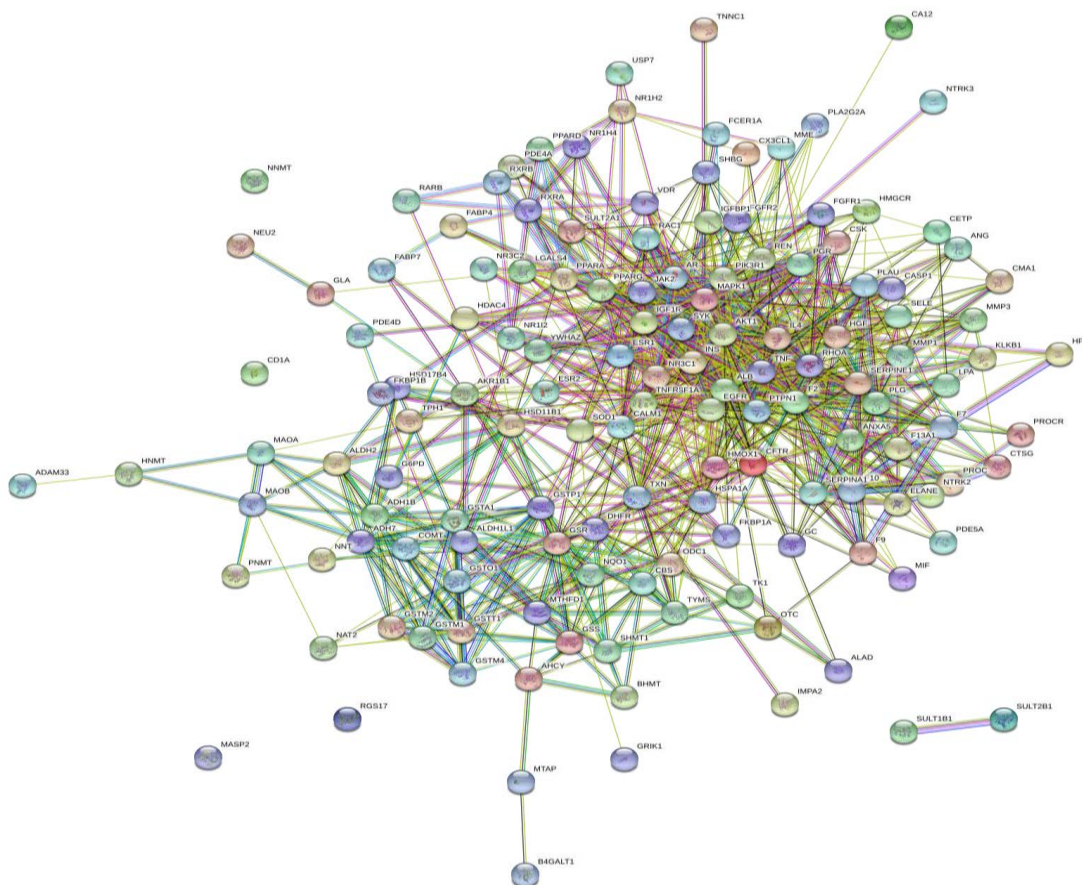


图 2 冠心宁注射液靶蛋白 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of target proteins of Guanxinling Injection

inhibitor-1, SERPINE1)、degree=35 的钙调蛋白 (calmodulin, CALM1)、degree=32 的白细胞介素 4 (interleukin, IL-4)、degree=31 谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GSR)、degree=31 的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPARG)、degree=26 的肾素 (Renin, REN) 等靶蛋白度值大, 在网络中发挥了关键作用, 提示冠心宁注射液可通过调节以上激素、酶、受体、炎症因子、凝血因子、细胞因子类关键靶蛋白, 发挥治疗心血管疾病的作用。

2.5 GO 生物过程分析

如表 3 所示, 冠心宁注射液发挥作用的 142 个靶基因在 GO 生物过程中富集, 其中与心血管疾病相关的前 10 个 GO 生物过程 ($P < 0.05$) 为甾类激素介导的信号通路、谷胱甘肽代谢过程、平滑肌细胞增殖的正调控、凝血、细胞氧化解毒、肌浆网钙离子进入细胞质的释放调控、血小板脱粒、纤维蛋白溶解、一氧化氮生物合成的正调控、炎性反应的正调控。提示冠心宁注射液治疗心血管疾病与以上生物过程密切相关。

2.6 KEGG 信号通路分析

如表 4 和图 3 所示, 将冠心宁注射液的 142 个靶基因在 KEGG 信号通路富集, 根据 $P < 0.05$ 筛选得到心血管疾病相关信号通路 20 条, 即补体和凝血级联通路、肿瘤坏死因子信号通路、B 细胞受体信号通路、T 细胞受体信号通路、催乳素信号通路、雌激素信号通路、胰岛素拮抗、谷胱甘肽代谢、叶酸一碳单位、脂肪酸降解、PPAR 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、

HIF-1 信号通路、mTOR 信号通路、AMPK 信号通路、FoxO 信号通路、MAPK 信号通路、cAMP 信号通路、肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensinsystem, RAS)、调节肌动蛋白细胞骨架。将以上信号通路分门别类, 发现其主要分布在凝血、内分泌、代谢、炎症、信号转导等 6 方面, 表明冠心宁注射液可能通过抗凝、抗炎、抗氧化损伤、调节内分泌、调节代谢、调节血压等多个途径治疗心血管疾病。

以冠心宁注射液相关度最高的补体和凝血级联通路为例, 由图 4 可知, 冠心宁注射液可通过作用于该通路中的 F2、F9、F7、F10、F13 (F13A1)、PC (PROC)、PAI (SERPINE1)、A1AT (SERPINA1)、Kallikrein (KLKB1)、uPA (PLAU)、PLG、MASP1/2 (MASP2)、CR3 (F10)、CR4 (F10) 等多个凝血因子、纤溶因子以及补体受体蛋白, 从而调控体内凝血-纤溶系统平衡, 产生治疗作用。

2.7 冠心宁注射液主要成分与凝血靶点结合的三维模拟

由图 4 可知, 凝血因子 VII、IX、X、II (F7、F9、F10、F2) 既是外源性、内源性凝血的关键因子, 也是冠心宁注射液的主要靶蛋白。原儿茶醛为《中国药典》2015 年版中冠心宁注射液的质控成分, 将原儿茶醛分别与 F7、F9、F10、F2 进行可视化三维模拟结合, 结果如图 5 所示, 原儿茶醛与 F7、F9、F10、F2 结合良好, Docking Score 依次为-29.302 6、-28.978 7、-30.382 6、-26.7678; Z'-score 依次为-2.86、-2.44、-3.38、-1.49, 属于稳定结合, 由此可以推测原儿茶醛跟 F7、F9、F10、F2 结合后使后

表 3 GO 生物过程

Table 3 Biological processes of GO

GO 生物过程	靶基因	P 值
steroid hormone mediated signaling pathway	ESR1, NR1H2, NR1H4, NR1H2, NR3C2, PPARA, PPARD, PPARG, PGR, RARB, RXRA, RXRB, VDR	3.6×10^{-14}
glutathione metabolic process	G6PD, GSTA1, GSTM1, GSTM2, GSTM4, GSTO1, GSTP1, GSTT1, GSR, SOD1	8.2×10^{-10}
positive regulation of smooth muscle cell proliferation	HMGCR, Akt1, AKR1B1, ELANE, EGFR, FGFR2, HMOX1, HDAC4, TNF	3.4×10^{-8}
blood coagulation	JAK2, ANXA5, F2, F9, F7, F10, F13A1, PLAU, PLG, PROC, RAC1, SERPINA1	4.5×10^{-8}
cellular oxidant detoxification	ALB, GSTA1, GSTM2, GSTO1, GSTP1, GSTT1, GSR, TXN	1.9×10^{-6}
regulation of release of sequestered calcium ion into cytosol by sarcoplasmic reticulum	FKBP1B, CALM1, GSTM2, GSTO1, PDE4D	1.3×10^{-5}
platelet degranulation	ALB, CALM1, F13A1, HGF, PLG, SERPINA1, SERPINE1, SOD1	2.5×10^{-5}
fibrinolysis	F2, KLKB1, PLAU, PLG, SERPINE1	2.5×10^{-5}
positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	Akt1, JAK2, EGFR, ESR1, INS, TNF	2.8×10^{-5}
positive regulation of inflammatory response	CX3CL1, JAK2, TNFRSF1A, EGFR, FABP4, PLA2G2A, SERPINE1	3.2×10^{-5}

表 4 KEGG 信号通路
Table 4 Signaling pathways of KEGG

KEGG 信号通路	靶基因	P 值
凝血相关通路 complement and coagulation cascades	F2、F9、F7、F10、F13A1、PROC、SERPINE1、SERPINA1、KLKB1、PLAU、PLG、MASP2	3.0×10^{-8}
炎症与免疫相关通路 TNF signaling pathway	Akt1、CX3CL1、TNFRSF1A、MMP3、MAPK1、PIK3R1、SELE、TNF	2.8×10^{-3}
B cell receptor signaling pathway	Akt1、MAPK1、PIK3R1、RAC1、SYK	0.035
T cell receptor signaling pathway	Akt1、IL4、MAPK1、PIK3R1、RHOA、TNF	0.037
内分泌相关通路 prolactin signaling pathway	Akt1、JAK2、ESR1、ESR2、INS、MAPK1、PIK3R1	1.6×10^{-3}
estrogen signaling pathway	Akt1、CALM1、EGFR、ESR1、ESR2、HSPA1A、MAPK1、PIK3R1	1.9×10^{-3}
insulin resistance	Akt、TNFRSF1A、INS、NR1H2、PPARA、PIK3R1、PTPN1、TNF	3.2×10^{-3}
代谢相关通路 glutathione metabolism	G6PD、GSTA1、GSTM1、GSTM2、GSTM4、GSTO1、GSTP1、GSTT1、GSR、GSS、ODC1	1.6×10^{-8}
one carbon pool by folate	ALDH1L1、DHFR、MTHFD1、SHMT1、TYMS	3.8×10^{-4}
fatty acid degradation	ADH1B、ADH1C、ADH7、ALDH2	0.044
信号转导相关通路 PPAR signaling pathway	FABP4、FABP7、MMP1、PPARA、PPARD、PPARG、RXRA、RXRB	1.8×10^{-4}
PI3K-Akt signaling pathway	Akt1、JAK2、EGFR、FGFR1、FGFR2、HGF、IGF1R、INS、IL4、MAPK1、PIK3R1、RAC1、RXRA、SYK、YWHAZ	3.4×10^{-3}
HIF-1 signaling pathway	Akt1、EGFR、IGF1R、INS、MAPK1、PIK3R1、SERPINE1	8.1×10^{-3}
cAMP signaling pathway	Akt1、CALM1、CFTR、MAPK1、PPARA、PDE4A、PDE4D、PIK3R1、RHOA、RAC1	9.0×10^{-3}
mTOR signaling pathway	Akt1、INS、MAPK1、PIK3R1、TNF	0.020
AMPK signaling pathway	HMGCR、AKT1、CFTR、IGF1R、INS、PPARG、PIK3R1	0.022
FoxO signaling pathway	Akt1、EGFR、IGF1R、INS、MAPK1、PIK3R1、USP7	0.033
MAPK signaling pathway	Akt1、TNFRSF1A、EGFR、FGFR1、FGFR2、HSPA1A、MAPK1、NTRK2、RAC1、TNF	0.039
其他 renin-angiotensin system	CTSG、CMA1、MME、REN	7.7×10^{-3}
regulation of actin cytoskeleton	F2、EGFR、FGFR1、FGFR2、INS、MAPK1、PIK3R1、RHOA、RAC1	0.036

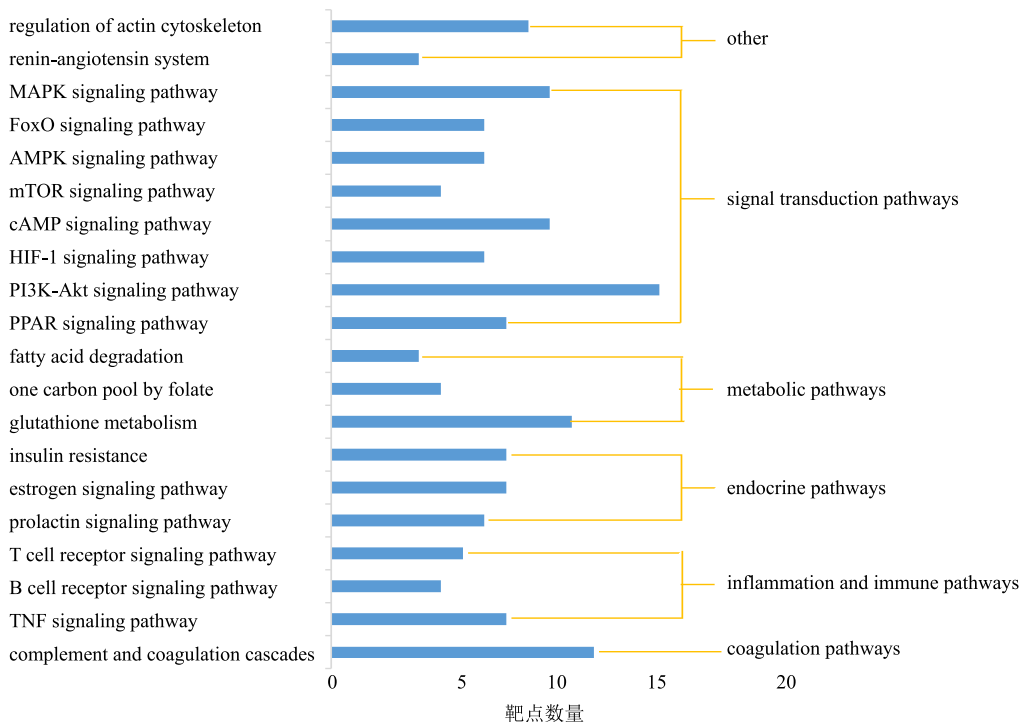
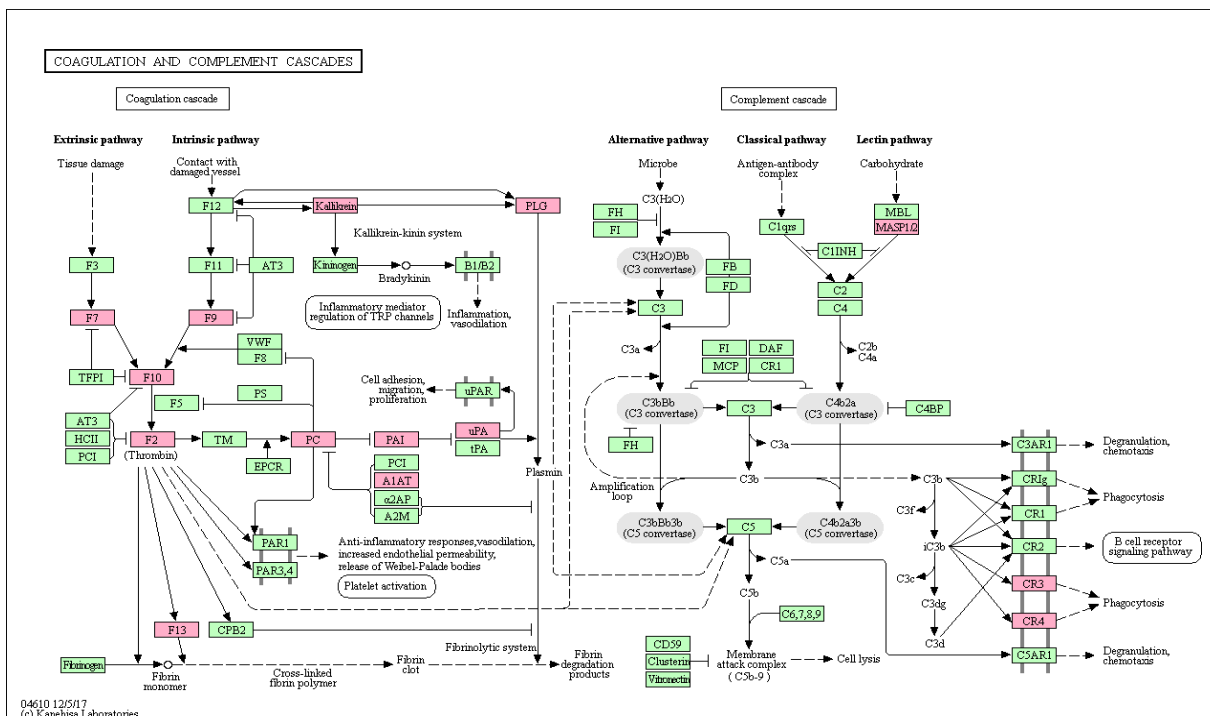


图 3 KEGG 信号通路富集

Fig. 3 Enrichment of KEGG signaling pathways



红色高亮显示者为冠心宁注射液靶蛋白
Red is the target protein of Guanxinning Injection

图 4 补体和凝血级联通路
Fig. 4 Complement and coagulation cascades pathway

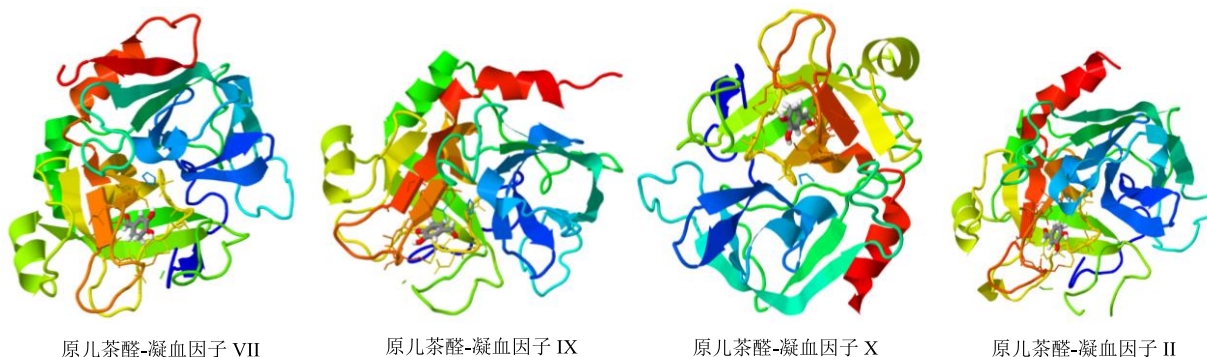


图 5 原儿茶醛与凝血因子 VII、IX、X、II 结合的三维模拟

Fig. 5 Three-dimensional simulation of combination of protocatechuic aldehyde with clotting factors VII, IX, X, and II

者失活，从而发挥抗凝作用。

3 讨论

本研究利用 DRAR-CPI 服务器对冠心宁注射液中 11 主要成分进行反向分子对接，筛选得到 142 个心血管疾病密切相关靶点，并建立了成分-心血管疾病靶点网络模型，发现其中丹参酮 II_A、丹参素、原儿茶醛、阿魏酸、川芎嗪对应靶点多、度值大，是冠心宁注射液治疗心血管疾病的主要药效物质。丹参中有效成分包括脂溶性二萜醌和水溶性多酚

酸^[15]，已知丹参酮 II_A 是其主要的脂溶性成分，可治疗冠状动脉粥样硬化、心肌梗死、心律失常等多种心血管疾病^[16]，而其水溶性主要成分丹酚酸 B 可在体内降解、转化成原儿茶醛、丹参素等^[17-18]发挥药效作用，故丹参酮 II_A、原儿茶醛、丹参素是丹参治疗心血管疾病的主要物质基础。川芎是常用的活血行气药，张翠英等^[19]发现其有效成分主要为阿魏酸、川芎嗪等，研究表明阿魏酸能抑制血小板聚集、缓解主动脉痉挛性收缩、降低血液黏度，而川芎嗪

具有扩张冠脉、防止心肌缺血等作用。以上实验结果与本研究一致,均证实了丹参酮 II_A、丹参素、原儿茶醛、阿魏酸、川芎嗪等成分具有良好的心血管疾病治疗效果。另外,迷迭香酸、紫草酸、洋川芎内酯 I、丁苯酞、藁本内酯等成分,也与多个心血管疾病靶点相互作用,在冠心宁注射液中也不可或缺的重要药效成分。曾慧婷^[20]发现迷迭香酸和紫草酸能改善血瘀大鼠血液流变学及凝血功能,而舒冰等^[21]发现洋川芎内酯 I、丁苯酞、藁本内酯是川芎挥发油的主要成分,具有镇痛、抗炎、抗血小板聚集和抗血栓等药理作用。

PPI 网络中度值较大靶点包括 TNF 和 IL-4 等炎症因子、INS 和 ESR1 等激素(受体)、F2 和 SERPINE1 等血栓相关因子,以及一些激酶 Akt1、MAPK1 和功能蛋白 CALM1、PPARG。以上靶蛋白大多是调节心血管疾病的关键靶点,刘欣^[22]发现丹参酮 II_A 能与 ESR1 强力结合、上调 Akt 蛋白表达,降低氧化应激和炎症反应,对血管内皮损伤具有保护作用。而川芎嗪、丹参素可以下调 TNF、IL, 保护损伤的血管内皮细胞^[23-24]。杨洁红等^[25]发现川芎能提高组织型纤溶酶原激活物的活性、抑制 SERPINE1 活性,具有抗栓、溶栓等药理作用。苏亚平等^[26]发现丹参酮 II_A 能下调急性心肌梗死后心肌细胞 CALM1 表达,扩张冠状动脉,改善心肌缺血。以上结果均说明丹参、川芎配伍而成的冠心宁注射液可作用于多种细胞因子、激素受体、血栓相关因子等靶蛋白,进而治疗心血管疾病。

GO 是一个用于基因功能分类的系统论,本研究对冠心宁主要成分的 142 个心血管疾病靶点进行 GO 生物过程富集,发现这些靶点多富集在心血管疾病密切相关的生物过程上。其中甾类激素介导的信号通路、谷胱甘肽代谢过程、细胞氧化解毒、炎症反应的正调控 4 个生物过程说明冠心宁注射液能从调节激素水平、抗氧化、抗炎等方面治疗心血管疾病,多个实验^[22,27-28]证实冠心宁注射液及其组分确能与激素受体结合、抗氧化、抗炎、保护血管内皮细胞。平滑肌细胞增殖的正调控、一氧化氮(NO)生物合成的正调控、肌浆网钙离子进入细胞质的释放调控 3 个生物过程表明冠心宁注射液具有改善血管内皮细胞分泌功能、扩张血管、防止血管狭窄等作用。高晓丽等^[29]通过临床研究发现冠心宁注射液能提高患者血清 NO 及一氧化氮合酶(NOS)含量,增加冠脉血流量、降低心肌耗氧量,减轻患者临床

症状。血栓形成是急性 ST 段抬高型心肌梗死的主要病理学基础,而凝血、血小板脱粒、纤维蛋白溶解是血栓形成的 3 个关键生物过程,王木兰等^[30]发现冠心宁片具有显著的抗血栓作用,且其抗血栓机制存在多靶点效应。结合冠心宁注射液在补体和凝血级联通路中的投射靶点以及三维模拟对接,可以推测其主要通过抑制多个凝血因子及人纤溶酶原激活物抑制剂 1 的活性,抗凝血、促纤溶,进而实现多靶点抗血栓作用。

KEGG 信号通路富集涉及多条心血管疾病关键通路。谷胱甘肽代谢、补体和凝血级联、肿瘤坏死因子信号通路、B 细胞受体信号通路、T 细胞受体信号通路、催乳素信号通路、雌激素信号通路、胰岛素拮抗 8 条信号通路与 PPI 网络模型、GO 生物富集结果相互补充,再次说明冠心宁注射液能从抗氧化、抗凝、抗炎和调节激素等方面治疗心血管疾病。另外,PPAR 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路、mTOR 信号通路、AMPK 信号通路、RAS 系统、cAMP 信号通路、脂肪酸降解 8 条通路也是丹参、川芎治疗心血管疾病的典型通路。PPAR 包括 PPAR α 、 β/δ 、 γ 3 种受体亚型,与肥胖、心血管疾病、糖尿病等疾病有密切关联,王铭等^[31]发现川芎、人参、三七提取物能上调 PPAR γ 表达,改善胰岛素抵抗,调节血糖、血脂的平衡,保护心脑血管。祝骥等^[32]发现丹参、三七、冰片能增加 PPAR γ 表达,激活 PPAR- γ /LXR- α /ABCA1 信号通路而发挥抗动脉粥样硬化的作用,说明 PPAR 信号通路可能是丹参、川芎的作用通路之一。PI3K-Akt 信号通路激活是心肌保护的重要途径,他汀类、腺苷、心房钠尿肽等药物能激活 PI3K-Akt 保护心血管、减少心梗面积,而丹参酮 II_A、川芎嗪也能通过调控 PI3K-Akt 防治心血管疾病^[33-34]。HIF-1 信号通路与 mTOR 信号通路在缺血性心血管疾病中的作用也日益受到人们重视^[35-36],研究^[37]发现丹参酮 II_A 能显著抑制肾组织中 HIF-1 α 蛋白表达、还能调控 mTOR 通路抗内皮细胞氧化应激损伤^[34]。AMPK 信号通路与高血压、血管内皮功能损害密切相关,具有调节血管平滑肌细胞增生、存活、分化等多重作用,多个研究^[38-39]证实丹参、丹酚酸 B 能通过激活 AMPK 信号通路改善高血压、保护血管内皮治疗心脑血管疾病。RAS 系统对血压、心血管功能稳态的调节具有重要作用,付彦君等^[40]发现川芎治疗高血压以及心脏和动脉增生性病变的机制与其抑制 RAS 系统

有关; 余良主等^[41]发现丹参酮 II_A 可抑制肾性高血压大鼠左室肥厚的发生, 其机制与调节 RAS 系统不同成分的表达相关。cAMP 与 cGMP 可作为衡量心功能的一种敏感指标, 其含量变化与高血压、冠心病的发生发展密切相关^[42]。赖福生等^[43]发现川芎注射液升高 cAMP 含量, 抑制血小板活化, 说明含有川芎的冠心宁注射液也可能有此功效。马晨等^[44]发现丹参注射液能抑制离体大鼠心脏中脂肪酸的氧化, 保护心肌细胞, 推测含有丹参的冠心宁注射液也可能干预脂肪酸降解, 发挥心血管保护作用。叶酸一碳单位^[45]、FoxO 信号通路^[46]、调节肌动蛋白细胞骨架^[47]等 3 条通路也与心血管疾病密切相关, 目前未见冠心宁注射液及其成分通过以上通路治疗心血管疾病的研究报道, 有待于进一步实验验证。

综上所述, 本研究利用计算机模拟技术, 对冠心宁注射液主要成分治疗心血管疾病的多靶点、多途径的网络药理学机制进行研究, 发现冠心宁注射液能作用于 142 个心血管疾病靶点, 通过抗炎、抗氧化、抗凝、促纤溶、调节激素以及维持心血管功能稳态治疗心血管疾病。

参考文献

[1] 阮 鸣, 孔令义, 罗建光. 冠心宁注射液的化学成分研究 [J]. 中草药, 2014, 45(13): 1838-1844.

[2] 张 雪, 褚文静, 刘伟娜, 等. 高效液相色谱-二极管阵列检测法测定冠心宁注射液中丹参素、原儿茶酸、原儿茶醛、阿魏酸、迷迭香酸和丹酚酸 B [J]. 中草药, 2010, 41(2): 234-236.

[3] 李 丹, 王俊文, 李彦文, 等. 冠心宁注射液临床应用及不良反应的文献回顾分析 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 116-121.

[4] 严春琳, 杨 静, 韩际宏, 等. 中药抗动脉粥样硬化机制研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(6): 904-913.

[5] 乔凤仙, 蔡 皓, 屠鹏飞, 等. 单标多组分 HPLC 定量分析法在川芎质量评价中的应用 [J]. 药学学报, 2015, 50(6): 749-754.

[6] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.

[7] 陈建丽, 高 耀, 秦雪梅, 等. 基于网络药理学的复方柴归方超临界 CO₂ 萃取组分的抗抑郁作用机制 [J]. 药学学报, 2016, 51(3): 388-395.

[8] 王珂欣, 高 丽, 周玉枝, 等. 基于网络药理学的苦参碱抗肝癌作用及机制研究 [J]. 药学学报, 2017, 52(6): 888-896.

[9] 王永华, 杨 凌. 基于系统药理学的现代中药研究体

系 [J]. 世界中医药, 2013, 8(7): 801-808.

[10] 汝锦龙. 中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2015.

[11] Luo H, Chen J, Shi L M, *et al*. DRAR-CPI: A server for identifying drug repositioning potential and adverse drug reactions via the chemical-protein interactome [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, doi: 10.1093/nar/gkr299.

[12] Consortium U. Reorganizing the protein space at the universal protein resource (Uni Prot) [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, doi: 10.1093/nar/gkr981.

[13] Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nature Protoc*, 2009, 4(1): 44-57.

[14] Szklarczyk D, Franceschini A, Kuhn M, *et al*. The STRING database in 2011: Functional interaction networks of proteins, globally integrated and scored [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, doi: 10.1093/nar/gkq973.

[15] 叶 勇. 丹参有效成分分离的研究进展 [J]. 药品评价, 2005, 2(2): 146-148.

[16] 段媛媛, 郭振丰, 李雪连. 丹参酮 II_A 治疗心血管疾病研究机制新进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(19): 1817-1820.

[17] 万仁忠, 许妍妍, 谷 元. 丹酚酸 B 及其活性代谢产物在大鼠体内药动学研究 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 335-339.

[18] 张翠英, 郭丽丽, 王 阶. 原儿茶醛的药理研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 338-342.

[19] 张翠英, 章 洪, 戚琼华. 川芎的有效成分及药理研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10): 2264-2266.

[20] 曾慧婷. 丹参茎叶资源化学研究及心血管活性评价 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.

[21] 舒 冰, 周重建, 马迎辉, 等. 中药川芎中有效成分的药理作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(9): 1043-1047.

[22] 刘 欣. 丹参酮 II_A 对血管内皮损伤的类雌激素样保护效应及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.

[23] 熊石龙. 川芎嗪对肿瘤坏死因子致血管内皮细胞组织因子表达影响及机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2003.

[24] 季亢挺, 唐疾飞, 陈 鹏, 等. 丹参素保护内皮祖细胞炎症损伤的机制研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2010, 11(8): 809-812.

[25] 杨洁红, 张宇燕, 王华锋. 养阴益气活血方对培养人脐静脉内皮细胞抗凝和纤溶功能的作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(1): 3-5.

[26] 苏亚平, 卜琳琳, 李平平, 等. 丹参酮 II_A 注射液对急性心肌梗死大鼠钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 表达及心肌收缩力的影响 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(2): 204-207.

- [27] 俞丹晖. 冠心宁注射液的临床应用进展 [J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(3): 454-455.
- [28] 陈民利, 寿旗扬, 潘永明, 等. 冠心宁片对气滞血瘀大鼠抗血小板聚集和保护血管内皮作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(5): 586-589.
- [29] 高晓丽, 王春梅. 冠心宁对稳定型心绞痛患者血管内皮功能及血流变学影响的临床观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(30): 7252-7253.
- [30] 王木兰, 潘永明, 金敏, 等. 斑马鱼血栓模型的建立与冠心宁片的干预作用 [J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(4): 432-438.
- [31] 王铭, 雷燕, 陈连凤, 等. 人参三七川芎提取物激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 延缓血管内皮细胞衰老的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2085-2089.
- [32] 祝骥, 许颖龄, 卢德赵, 等. 复方丹参片对颈动脉粥样硬化兔 PPAR- γ /LXR- α /ABCA1 信号通路的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(12): 1503-1507.
- [33] 吕磊. PI3K/Akt 信号通路在川芎嗪对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护中的作用 [D]. 南京: 南京大学, 2012.
- [34] 曹慧敏, 宋囡, 张妮, 等. 丹参酮 II_A 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬抗内皮细胞氧化应激损伤研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(11): 933-939.
- [35] 叶鸣, 王志刚, 李兴升. HIF-1A 在缺血性心血管疾病中作用的研究进展 [J]. 心脏杂志, 2010, 22(5): 758-759.
- [36] 陈志强, 邓勇志. mTOR 信号通路与心血管疾病的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(8): 3504-3506.
- [37] 陈宗平, 梁国标, 杨亦彬, 等. HIF-1 α 在肾缺血-再灌注损伤及高压氧、丹参酮 II_A 治疗中的表达及意义 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(4): 246-251.
- [38] 侯霁芯, 王丹, 阚竞宇, 等. 丹参酚酸 B 上调 AMPK 改善糖尿病小鼠血管内皮功能 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(20): 3367-3371.
- [39] 赵蒙. 黄芪-丹参药对改善自发性高血压大鼠肾脏损害的药效学观察及与 AMPK 通路相关性作用机制的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2009.
- [40] 付彦君, 刘晴, 马琛, 等. 天麻川芎对自发高血压大鼠肾素血管紧张素系统的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(4): 854-856.
- [41] 余良主, 石春蓉. 丹参酮 II_A 对高血压大鼠左心室肌肾素-血管紧张素系统不同成分表达量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1468-1472.
- [42] 连祖光, 崔普坤, 李科民, 等. 心血管疾病血浆中 cAMP、cGMP 变化的临床意义 [J]. 临床荟萃, 1992, 7(1): 44-45.
- [43] 赖福生, 史荫眠, 郑惠民, 等. 川芎注射液对静止血小板 cAMP 水平的影响 [J]. 中成药, 1994, 16(9): 33.
- [44] 马晨, 张善飞, 曹彦光, 等. 丹参注射液对离体大鼠心肌能量代谢的调节作用 [J]. 中国药科大学学报, 2009, 40(2): 147-151.
- [45] 刘轩, 谢安明. 内皮抑素对小鼠脉络膜新生血管抑制作用的信号通路分析 [J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(4): 260-263.
- [46] 王路乔, 黄波, 程晓曙, 等. FoxO 转录因子与心血管生物学效应 [J]. 生命的化学, 2013, 33(4): 413-417.
- [47] 杨杰, 王米渠, 李炜弘, 等. 冠心病血瘀证与肌动蛋白相关基因异常表达的相关性 [J]. 中医杂志, 2009, 50(6): 538-540.