

基于网络药理学探讨地奥心血康联合诺氟沙星 治疗心肌梗死合并肺部感染的分子机制

段玉彩¹, 魏亚君², 王兵玲¹, 袁迎娜³, 李忠⁴

(1. 联勤保障部队第九四〇医院心血管内科, 甘肃 兰州 730000;

2. 解放军 96604 部队医院感染科, 甘肃 兰州 730000;

3. 联勤保障部队第九四〇医院神经内科, 甘肃 兰州 730000;

4. 联勤保障部队第九四〇医院信息科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 目的 采用网络药理学的方法初步探讨地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的分子机制。方法 采用 ETCM 数据库结合相关文献收集黄芩主要成分并通过有机小分子生物活性数据库 (PubChem) 以及 Swiss Target Prediction 数据库预测作用靶点;通过 Genecards 数据库筛选心肌梗死、肺部感染靶点基因;映射后得到地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的共有靶点;借助 STRING 数据库构建靶蛋白相互作用网络;通过 DAVID 数据库对共同作用靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析;通过 Cytoscape 软件对结果进行拓扑分析,并对其作用机制进行初步探讨。结果 共筛选出 21 个活性成分,267 个共有靶点。经 GO 和 KEGG 通路富集分析和靶点网络的拓扑分析得到 10 个主要活性成分;12 个核心靶点参与蛋白质结合、ATP 结合、相同蛋白质结合等分子功能,作用于信号转导、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、细胞增殖的正调控等生物过程,从而影响质膜、膜的组成部分、细胞质等细胞组分,通过 cGMP-PKG 信号通路、JAK-STAT 信号通路、C-type lectin receptor 信号通路等信号通路对心肌梗死合并肺部感染产生治疗作用。结论 地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的药效物质基础可能是 Diosgenin (薯蓣皂素)、Norfloxacin (诺氟沙星)、Palmitic acid (棕榈酸)、Dioscoreoside A (黄芩皂苷 A)、Stigmasterol (豆固醇)、 β -Stosterol (β -谷甾醇)、Deltoside (三角薯蓣皂甙)、26-Desglucoprotodioscin、Dioscin (薯蓣皂苷)、Protodioscin (原薯蓣皂苷)、Progenin II, 作用于 IL2、STAT3、PIK3CA 等靶点,通过激活/抑制 cGMP-PKG 信号通路、JAK-STAT 信号通路、C-type lectin receptor 信号通路等信号通路对心肌梗死合并肺部感染产生治疗作用。

关键词: 网络药理学;地奥心血康;诺氟沙星;心肌梗死;肺部感染

中图分类号:R542.2+2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.16.002

文章编号:1006-1959(2023)16-0008-08

Molecular Mechanism of Di'ao Xinxuekang Combined with Norfloxacin in Treating Myocardial Infarction Complicated with Pulmonary Infection Based on Network Pharmacology

DUAN Yu-cai¹, WEI Ya-jun², WANG Bing-ling¹, YUAN Ying-na³, LI Zhong⁴

(1. Department of Cardiovasculology, No.940 Hospital of the Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu, China;

2. Department of Infectious Disease, No.96604 Hospital of People's Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu, China;

3. Department of Neurology, No.940 Hospital of the Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu, China;

4. Department of Information, No.940 Hospital of the Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu, China)

Abstract: Objective To explore the molecular mechanism of Di'ao Xinxuekang combined with norfloxacin in the treatment of myocardial infarction complicated with pulmonary infection by network pharmacology. **Methods** ETCM database and related literature were used to collect the main components of Dioscorea Panthaica Prain et Burkill, and the targets were predicted by PubChem and Swiss Target Prediction database. The target genes of myocardial infarction and pulmonary infection were screened by Genecards database. After mapping, the common targets of Di'aoXinxuekang combined with norfloxacin in the treatment of myocardial infarction complicated with pulmonary infection were obtained. Target protein interaction network was constructed by STRING database. GO and KEGG enrichment analysis were performed for the co-acting targets through DAVID database. Topological analysis was performed by Cytoscape software, and the mechanism of action was preliminarily discussed. **Results** A total of 21 active

作者简介:段玉彩(1981.8-),女,甘肃白银人,本科,主治医师,主要从事心肌梗死的预防与治疗工作

通讯作者:魏亚君(1982.2-),男,甘肃天水人,本科,副主任医师,主要从事术后肺部感染的预防与治疗工作

components and 267 common targets were screened. After enrichment analysis of GO and KEGG pathways and topological analysis of target network, 10 main active components were obtained. The 12 core targets were involved in molecular functions such as protein binding, ATP binding and identical protein binding, and acted on biological processes such as signal transduction, positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription and positive regulation of cell proliferation, thereby affecting plasma membrane, membrane components, cytoplasm and other cellular components. The treatment of myocardial infarction complicated with pulmonary infection could be achieved through cGMP-PKG signaling pathway, JAK-STAT signaling pathway, C-type lectin receptor signaling pathway and other signaling pathways. **Conclusion** The pharmacodynamic material basis of Di'ao Xinxuekang combined with norfloxacin in the treatment of myocardial infarction complicated with pulmonary infection may be Diosgenin, Norfloxacin, Palmitic acid, Dioscoreside A, Stigmasterol, β -Stiosterol, Deltoside, 26-Desglucoprotodioscin, Dioscin, Protodioscin, Progenin II. They acted on IL2, STAT3, PIK3CA and other targets, and have therapeutic effects on myocardial infarction complicated with pulmonary infection by activating/inhibiting cGMP-PKG signaling pathway, JAK-STAT signaling pathway, C-type lectin receptor signaling pathway and other signaling pathways.

Key words: Network pharmacology; Di'ao Xinxuekang; Norfloxacin; Myocardial infarction; Pulmonary infection

心肌梗死(myocardial infarction)简称心梗,是一种冠状动脉突发的、持续性缺血缺氧导致的心血管系统疾病,具有较高的发病率和死亡率^[1-3]。流行病学资料统计显示^[4,5],我国每年血栓性疾病的发病人数为 800 万,死亡人数大约 100 万,40 岁以上的人群脑血栓发病率为 25.7%~48.0%,其中心肌梗死发病率为 39.7%~64.0%,死亡率高达 20.7%~41.9%。患者住院期间由于心脏损伤,导致机体免疫力低下,对细菌的免疫防御能力下降,极易并发肺部感染,常加重患者病情,延长住院时间,增加医疗费用,且患者的致残率和病死率均明显升高^[6,7]。地奥心血康是薯蓣科黄山药(*Dioscorea Panthaica* Prain et Burkill)、穿龙薯蓣(*Dioscoreanipponica* Makino)的根茎提取物,具有活血化瘀、行气止痛的功效。现代药理学研究表明^[8-10],地奥心血康具有改善心血管功能、抗血小板聚集、降血脂等多种药理作用,并可用于预防和治疗冠心病、心绞痛以及淤血内阻之胸痹、眩晕、气短、心悸、胸闷等病症,对心肌缺血等心血管疾病有很好的疗效。临床常用地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染,但其作用机制并不明确,基于此,本研究采用网络药理学的方法初步探讨地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的分子机制,以期为临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 软件与数据库 软件:Cytoscape 软件(3.9.0, <http://www.cytoscape.org/>);数据库:ETCM 数据库(<http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/Index/index.html>);有机小分子生物活性数据库(PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>);Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>);治疗靶标数据库(TTD, Therapeutic Target Database, <http://db.idrblab.net>);STRING 数据库

(<https://string-db.org>);韦恩图在线制作网站(<https://bioinfo.cn.csic.es/tools/venny>);DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)。

1.2 地奥心血康活性成分筛选 将地奥心血康中药物名称(黄山药)输入到 ETCM 数据库搜索栏里进行检索,并查阅相关文献^[11-13],合并去重后作为地奥心血康的活性成分。

1.3 地奥心血康联合诺氟沙星活性成分-靶点的预测 将地奥心血康活性成分以及诺氟沙星分别输入到 PubChem 数据库检索成分对应的 SMILES 式,将检索出的 SMILES 式在 Swiss Target Prediction 数据库中预测成分对应的靶点,物种选择为“智人(Homo sapiens)”,将 Probability>0 的靶点筛选去重后得到成分-靶点,采用 Cytoscape 软件构建成分-靶点图。

1.4 心肌梗死合并肺部感染靶点的预测 分别将“Myocardial infarction (心肌梗死)”“Lung infection (肺部感染)”输入 GeneCards 数据库,将“Category (种类)”设置为“Protein Coding(蛋白质编码)”,输出心肌梗死、肺部感染相关靶点。

1.5 地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的相关作用靶点收集 将心肌梗死-靶点、肺部感染-靶点、地奥心血康-靶点、诺氟沙星-靶点输入韦恩图在线制作网站进行映射,获取共同作用靶点。

1.6 地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的靶蛋白相互作用网络的构建 将得到的地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的相关靶点输入 STRING 数据库,选择物种为“Homo Sapiens (智人)”,以“High Confidence (0.700)”为条件,输出 PPI 网络图。

1.7 地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺

部感染相关靶点富集分析 将共有靶点输入 DAVID 数据库,物种选择“9606 Homo Sapiens(智人)”进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析。

1.8 地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的“成分-靶点-通路”网络图的构建 将地奥心血康联合诺氟沙星的活性成分、作用靶

点以及 KEGG 富集分析得到的作用通路输入 Cytoscape3.9.0 软件绘制“成分-靶点-通路”网络。

2 结果

2.1 地奥心血康活性成分收集 通过 ETCM 数据库结合相关文献收集黄山药主要成分,合并去重后获得 21 个黄山药主要成分,见表 1。

表 1 黄山药主要成分信息表

成分	CAS 号	化学式	成分	CAS 号	化学式
Diosgenin	512-04-9	C ₂₇ H ₄₂ O ₃	Deltoside	82-02-0	C ₁₄ H ₁₂ O ₅
Dioscin	19057-60-4	C ₄₅ H ₇₂ O ₁₆	Dioscoreside E	-	C ₅₃ H ₈₈ O ₂₃
26-Desglucoprotodioscin	-	C ₄₅ H ₇₄ O ₁₇	Pseudoprotodioscin	102115-79-7	C ₅₁ H ₈₂ O ₂₁
3-Deoxy-delta3-diosgenin	1672-65-7	C ₂₇ H ₄₀ O ₂	Dioscoreside A	-	C ₅₁ H ₈₂ O ₂₄
Dioscoreside C	-	C ₅₂ H ₈₄ O ₂₂	Dioscoreside B	-	C ₅₁ H ₈₂ O ₂₄
Polyphyllin C	76296-71-4	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₂	Dioscoreside I	39941-68-9	C ₃₉ H ₆₀ O ₁₆
Trillin	14144-06-0	C ₃₃ H ₅₂ O ₈	β-Stiosterol	83-46-5	C ₂₉ H ₅₀ O
Progenin II	19057-68-2	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₂	Daucosterol	474-58-8	C ₃₅ H ₆₀ O ₆
Progenin III	19057-67-1	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₂	Stigmasterol	83-48-7	C ₂₉ H ₄₈ O
Gracillin	19083-00-2	C ₄₅ H ₇₂ O ₁₇	Palmitic acid	57-10-3	C ₁₆ H ₃₂ O ₂
Protodioscin	55056-80-9	C ₅₁ H ₈₄ O ₂₂			

2.2 地奥心血康联合诺氟沙星活性成分相关靶点 共获得地奥心血康相关成分-靶点 246 个,诺氟沙星相关靶点 27 个,其中有 5 个共同靶点,见图 1。

2.3 心肌梗死合并肺部感染相关靶点 共得到心肌梗死相关靶点 3766 个,肺部感染相关靶点 17 336 个,对二者进行映射发现二者之间有共同靶点 3678 个,见图 2。

2.4 地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的相关作用靶点 地奥心血康中共有 245 个靶点作用于心肌梗死合并肺部感染,诺氟沙星有 27 个靶点作用于心肌梗死合并肺部感染,并且联合用药后共有 163 个靶点作用于心肌梗死的同时又可作用于肺部感染,见图 3。

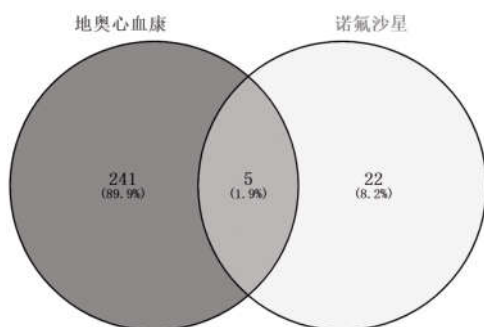


图 1 地奥心血康-靶点与诺氟沙星-靶点映射图

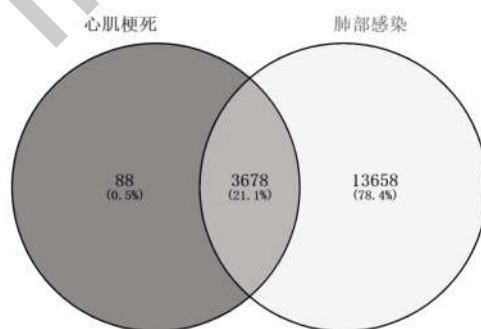


图 2 心肌梗死-靶点与肺部感染-靶点映射图

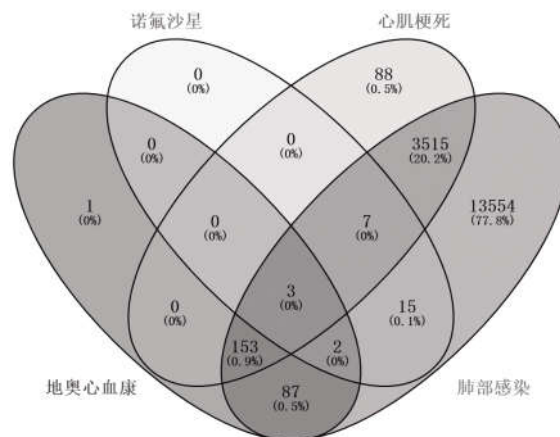


图 3 成分-靶点与疾病-靶点映射图

2.5 地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的靶蛋白相互作用网络 将得到的地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的 267 个共有靶点输入 STRING 数据库, 输出 PPI 网络图, 图中 242 个靶点产生 1117 条关系 (25 个靶点未参与网络的构建), 平均节点度为 8.37, 该 PPI 网络的 $P\text{-value} < 10^{-16}$, 说明该网络有意义。将网络图导入 Cytoscape 软件进行拓扑分析, 以 Degree > 二倍中位数、Betweenness > 二倍中位数为条件筛选, 得到 60 个靶点, 见图 4。

2.6 GO 富集分析和 KEGG 富集分析 对 GO 分析中的生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)进行分析,以 $P\text{-value} < 0.01$ 为筛选标准进行筛

选, 根据 Count 值由大到小选取前 20 条进行分析, 结果显示地奥心血康联合诺氟沙星可能是通过参与蛋白质结合、ATP 结合、相同蛋白质结合等分子功能, 作用于信号转导、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、细胞增殖的正调控等生物过程, 从而影响质膜、膜的组成部分、细胞质等细胞组分对心肌梗死合并肺部感染产生治疗作用的, 见图 5。KEGG 富集分析中, 以 $P\text{-value} < 0.01$ 为筛选标准进行筛选, 根据 Count 值由大到小选取前 20 条进行分析, 结果显示地奥心血康联合诺氟沙星可能是通过 cGMP-PKG 信号通路、JAK-STAT 信号通路、C-type lectin receptor 信号通路等信号通路对心肌梗死合并肺部感染产生治疗作用的, 见图 6。

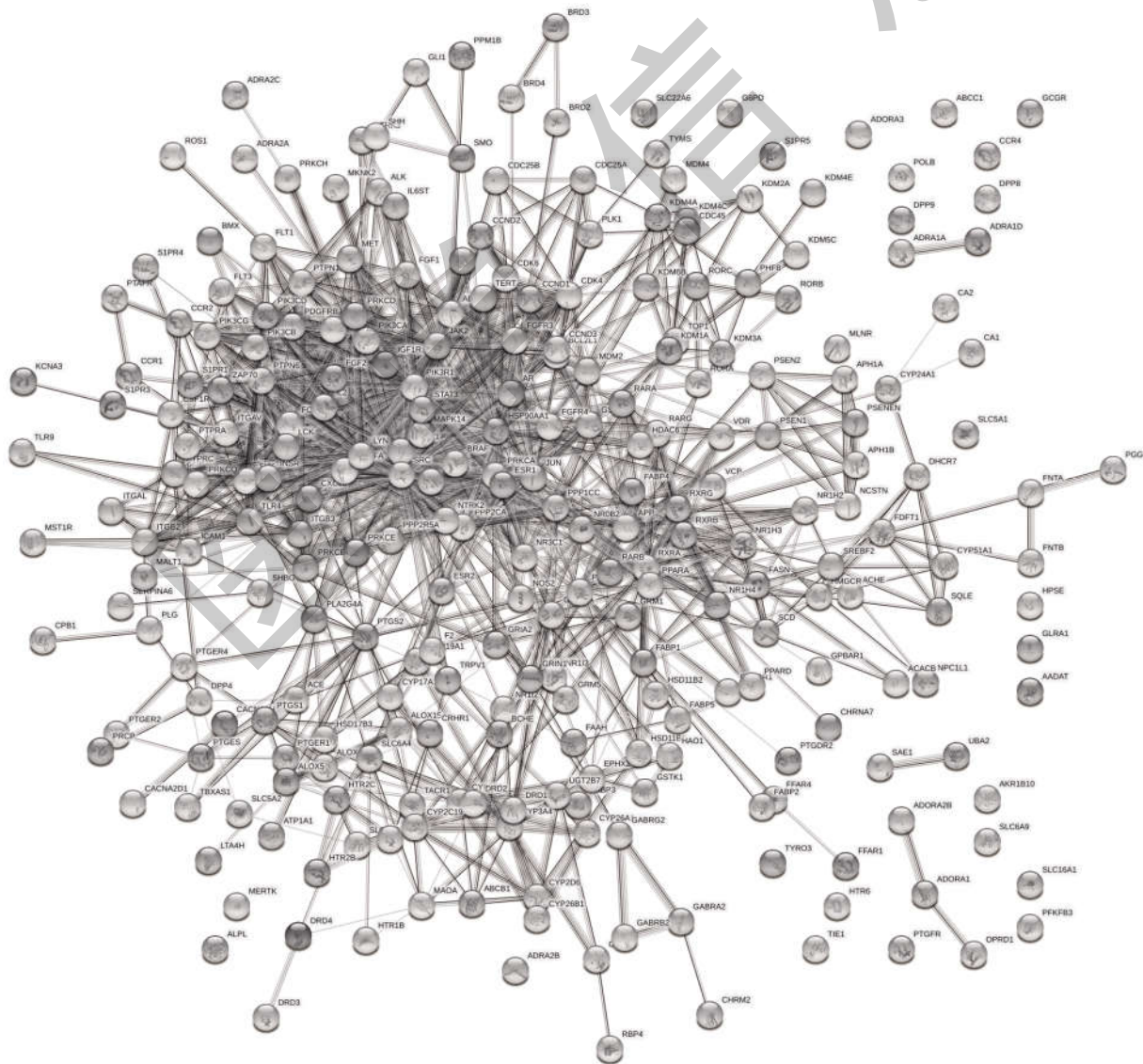


图 4 共有靶点 PPI 网络图

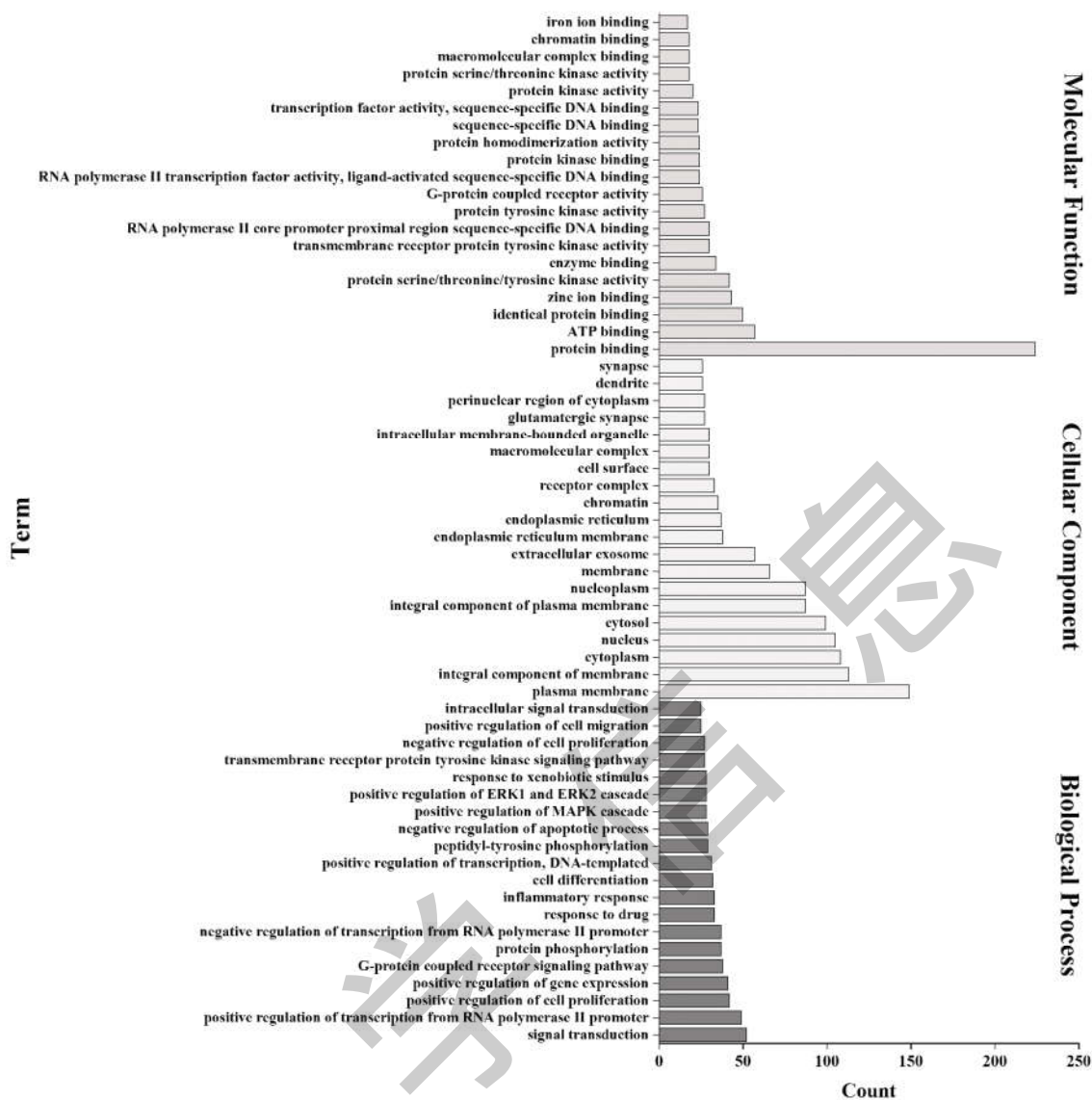


图 5 GO 富集分析结果(前 20 条)

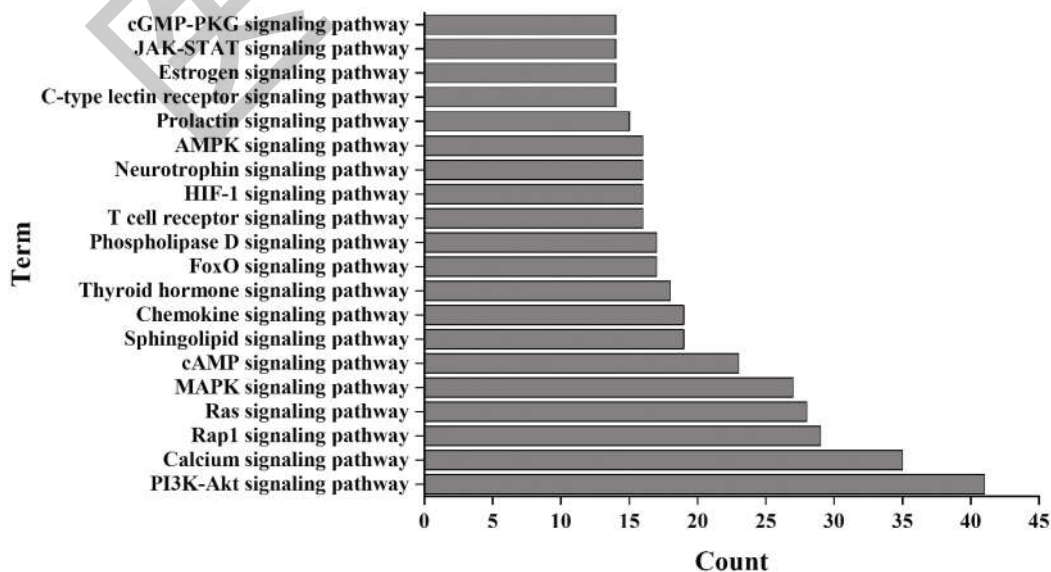


图 6 KEGG 富集分析结果(前 20 条)

2.7 地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的“成分-靶点-通路”网络图的构建 将检索出的中药、中药成分、成分-靶点、疾病-靶点、地奥心血康、诺氟沙星与心肌梗死、肺部感染、KEGG 通路导入 Cytoscape 软件中, 绘制交集靶点的 KEGG 通路分析图, 见图 7。采用 CytoNCA 插件对图 7 进行拓扑分析, 成分中 Degree、Betweenness 均大于中位数的有 11 个, 分别是 Diosgenin (薯蓣皂素)、Nor-floxacin (诺氟沙星)、Palmitic acid (棕榈酸)、

Dioscoreside A (黄山药皂苷 A)、Stigmasterol (豆固醇)、 β -Stiosterol(β -谷甾醇)、Deltoside(三角薯蓣皂甙)、26-Desglucoprotodioscin、Dioscin (薯蓣皂苷)、Protodioscin(原薯蓣皂苷)、Progenin II, 见表 2; 靶点中 Degree、Betweenness 均大于 2 倍中位数的有 12 个, 分别是 IL2、STAT3、PIK3CA、MAPK1、PIK3R1、PPP2CA、VEGFA、MAPK14、PRKCA、FGF2、PRKCB、JUN, 见表 3。

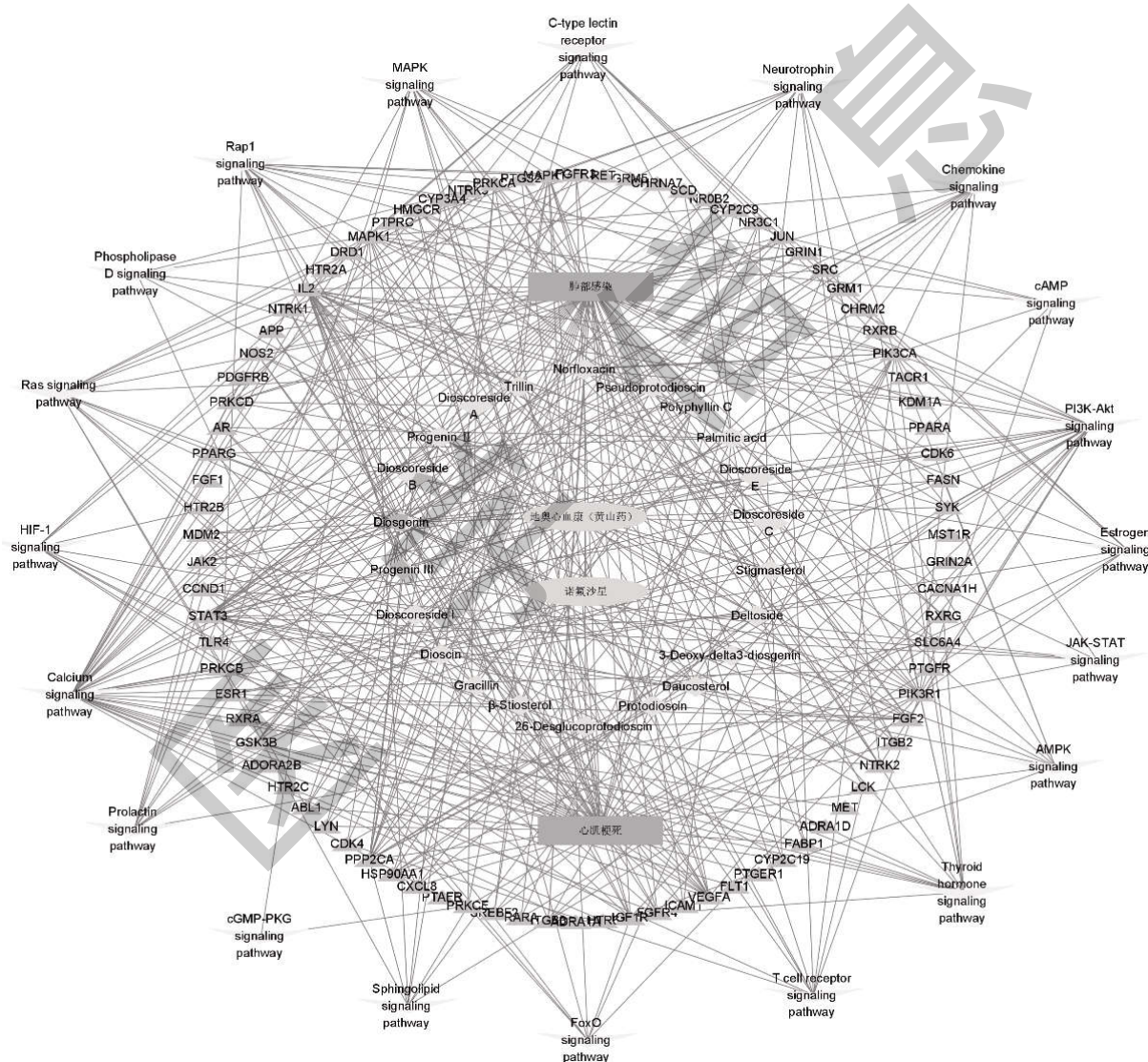


图 7 “药物-成分-靶点-疾病-通路”网络图

表 2 药效成分信息表

成分	Degree	Betweenness	成分	Degree	Betweenness
Diosgenin	25	832.121 34	Deltoside	7	96.946 92
Norfloracin	6	276.202 73	26-Desglucoprotodioscin	6	72.567 75
Palmitic acid	15	257.578 37	Dioscin	6	72.567 75
Dioscoreside A	8	150.277 31	Protodioscin	6	72.567 75
Stigmasterol	9	100.089 89	Progenin II	6	72.567 75
β -Stiosterol	9	100.089 89			

表 3 核心靶点信息表

靶点	Degree	Betweenness	靶点	Degree	Betweenness
IL2	22	966.412 84	VEGFA	13	914.802 86
STAT3	22	886.2069	MAPK14	13	270.349
PIK3CA	21	637.9546	PRKCA	12	762.752 75
MAPK1	20	601.4044	FGF2	11	741.9881
PIK3R1	20	552.354 55	PRKCB	11	698.9285
PPP2CA	16	437.34265	JUN	11	229.759 92

3 讨论

本研究结果表明,Diosgenin(薯蓣皂素)、Norfloracin(诺氟沙星)、Palmitic acid(棕榈酸)、Dioscoreside A(黄山药皂苷 A)、Stigmasterol(豆固醇)、 β -Stiosterol(β -谷甾醇)、Deltoside(三角薯蓣皂甙)、26-Desglucoprotodioscin、Dioscin(薯蓣皂苷)、Protodioscin(原薯蓣皂苷)、Progenin II可能是地奥心血康联合诺氟沙星治疗心肌梗死合并肺部感染的主要药效物质基础。薯蓣皂素、黄山药皂苷 A、豆固醇、 β -谷甾醇、三角薯蓣皂甙、26-Desglucoprotodioscin、薯蓣皂苷、原薯蓣皂苷、Progenin II是黄山药的主要药效成分^[14],其中薯蓣皂素、黄山药皂苷 A、三角薯蓣皂甙、26-Desglucoprotodioscin、薯蓣皂苷、原薯蓣皂苷、Progenin II是黄山药中皂苷类成分,可对心肌细胞产生良好的保护作用。黄山药总皂苷提取物可使心率减慢,心搏出量、心脏指数、左心室有效泵力指数及心机能量有效利用率增加,对 ST 段及 T 波改善达 83%~88%,可有效恢复心肌的代谢及能量平衡^[15,16]。在心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的研究表明^[17],薯蓣皂素可能通过抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路改善心肌功能,减少心肌梗死、炎症反应和细胞凋亡,从而保护心肌免受缺血再灌注损伤。在 RAW264.7 细胞模型的研究表明^[18],豆固醇可能作用于 MAPK3、PPKACA 等靶点发挥抗炎作用。这些研究与本研究的结果具有一致性,说明网

络药理学实验结果具有一定的可靠性,可为后续研究提供一定的指导作用。

本研究中 KEGG 富集分析结果表明,地奥心血康联合诺氟沙星可通过多条信号通路共同作用于心肌梗死合并肺部感染,发挥治疗作用。以 PI3K-AKT 信号通路为例,PI3K-AKT 信号通路是调控细胞凋亡的重要通路,药物可通过上、中、下游 41 个靶点(核心靶点 8 个:IL2、PIK3CA、MAPK1、PIK3R1、PPP2CA、VEGFA、PRKCA、FGF2)共同刺激 PI3K-AKT 信号通路从而达到治疗疾病的目的。例如,PIK3CA 编码 PI3Kp110a、PIK3R1 编码 PI3Kp58 α ,二者可调控 PI3K 的表达以及磷酸化水平,调控下游 Bcl-2、Bax、caspase 等多种靶蛋白,从而参与心肌细胞凋亡,对心肌梗死产生作用^[19,20]。同时,对 PI3K-AKT 信号通路的影响也可激活下游 NF- κ B 信号通路,纠正 PI3K、NF- κ B 蛋白的异常表达也是治疗肺部感染的主要思路之一^[21,22]。另外,药物还可以通过多条通路进一步刺激 PI3K-AKT 信号通路,或通过 PI3K-AKT 信号通路刺激多条信号通路,从而对心肌梗死合并肺部感染起到治疗作用,这与中药“多成分、多靶点”的理念相吻合。

综上所述,本研究以网络药理学的方法初步探究了地奥心血康联合诺氟沙星治疗新心肌梗死合并肺部感染的药效物质基础及作用机制,地奥心血康联合诺氟沙星中的 Diosgenin(薯蓣皂素)、

Norfloxacin (诺氟沙星)、Palmitic acid (棕榈酸)、Dioscoreside A (黄山药皂苷A)、Stigmasterol (豆固醇)、 β -Stiosterol (β -谷甾醇)、Deltoside (三角薯蓣皂甙)、26-Desglucoprotodioscin、Dioscin (薯蓣皂苷)、Protodioscin (原薯蓣皂苷)、Progenin II 等药效物质通过 IL2、STAT3、PIK3CA、MAPK1、PIK3R1、PPP2CA、VEGFA、MAPK14、PRKCA、FGF2、PRKCB、JUN 等核心靶点,参与蛋白质结合、ATP 结合、相同蛋白质结合等分子功能,作用于信号转导、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、细胞增殖的正调控等生物过程,从而影响质膜、膜的组成部分、细胞质等细胞组分,影响 PI3K-AKT 信号通路、JAK/STAT 信号通路等治疗心肌梗死合并肺部感染的。因此,对于心肌梗死合并肺部感染患者,可通过中医辨证选用地奥心血康,为中西医结合治疗心肌梗死合并肺部感染提供了新的思路,有利于促进临床合理用药的进一步发展。

参考文献:

- [1] Jiang K, Tu Z, Chen K, et al. Gasdermin D inhibition confers antineutrophil-mediated cardioprotection in acute myocardial infarction[J]. J Clin Invest, 2022, 132(1): e151268.
- [2] Gaba P, Bhatt DL, Steg PG, et al. Prevention of Cardiovascular Events and Mortality With Icosapent Ethyl in Patients With Prior Myocardial Infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(17): 1660-1671.
- [3] 黄如文, 黄静茹. 美托洛尔与他汀类药物联用治疗心肌梗死的疗效及对患者凝血功能的影响[J]. 黑龙江医药, 2022, 35(3): 562-564.
- [4] 冯雪娇, 邹慧, 喻琼, 等. 抗血栓药物研发和 market 分析[J]. 江西科学, 2019, 37(6): 989-996.
- [5] Shan J, Zhang B, Zhu Y, et al. Overcoming clopidogrel resistance: discovery of vicagrel as a highly potent and orally bioavailable antiplatelet agent[J]. J Med Chem, 2012, 55(7): 3342-3352.
- [6] 刘江波, 赵晓宁, 姚明杨, 等. 心肌梗死合并肺部感染患者血清 PCT、IL-6 和 TNF- α 与心肌酶谱的关系及临床价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1): 19-22, 27.
- [7] Hu LJ, Ren WY, Shen QJ, et al. Inflammation in lung after acute myocardial infarction is induced by dendritic cell-mediated immune response [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2017, 31(1): 29-40.
- [8] 秦江瑜, 康毅, 张真, 等. 地奥心血康对培养 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护机制[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(1): 37-39.
- [9] 郑海娟, 王维亭, 郝春华, 等. 地奥心血康对大鼠心肌缺血再灌注损伤的治疗作用[J]. 天津医药, 2015, 43(5): 491-495.
- [10] 赵小亮. 荷叶化学成分和黄山药皂苷类化学成分及生物活性的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [11] 张晶, 李冰冰, 黄敏仪, 等. 基于网络效应的薯蓣皂苷类成分调控糖代谢作用机制研究[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 197-205.
- [12] 单晓庆, 梁健, 丁立生, 等. 黄山药根茎中一个新睡茄内酯苷[J]. 有机化学, 2013, 33(6): 1349-1351.
- [13] 荆文光. 黄山药化学成分和质量标准研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [14] 徐婉莹, 查志敏, 冯楚炎, 等. 黄山药总皂苷对晚期糖基化终产物诱导心肌老化的保护作用及机制[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(7): 545-550.
- [15] 陈涛, 王燕, 叶菁. 地奥心血康软胶囊对冠心病患者心功能及血管内皮功能的影响分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(11): 1848-1850.
- [16] 陈虹, 朱鲲鹏, 张真, 等. 地奥心血康对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[J]. 中草药, 2010, 41(12): 2018-2023.
- [17] 蒋先训, 张凯, 张鹰. 薯蓣皂苷元对心肌缺血再灌注损伤大鼠细胞凋亡的影响及相关机制的分析 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(5): 526-532.
- [18] 吴力超, 李俊峰, 张婷婷, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用[J]. 中成药, 2022, 44(2): 609-615.
- [19] 颜仁梁, 夏黎, 周国洪, 等. 白藜芦醇上调 GDF-15 调控 PI3K/Akt/Bcl-2 信号通路对急性心肌梗死大鼠的保护作用[J]. 华南师范大学学报(自然科学版), 2022, 54(2): 76-82.
- [20] Feng L, Li B, Xi Y, et al. Aerobic exercise and resistance exercise alleviate skeletal muscle atrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/Akt pathway in mice with myocardial infarction [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 322(2): C164-C176.
- [21] 刘双, 王雪峰, 郝欧美. 清肺通络膏对 IV 性肺炎大鼠肺组织 PI3K/AKT/NF-KBP65 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9): 2289-2291.
- [22] Wang JF, Wang YP, Xie J, et al. Upregulated PD-L1 delays human neutrophil apoptosis and promotes lung injury in an experimental mouse model of sepsis [J]. Blood, 2021, 138 (9): 806-810.

收稿日期: 2022-10-19; 修回日期: 2022-11-02

编辑/杜帆