

本文引用:李宗超,孙康,汪旻峻,迟呈林,王炜,刘荣霞.基于入血成分和网络药理学探讨降香治疗急性心肌梗死的潜在机制[J].湖南中医药大学学报,2023,43(1):80-87.

## 基于入血成分和网络药理学探讨降香治疗急性心肌梗死的潜在机制

李宗超<sup>1</sup>,孙康<sup>1</sup>,汪旻峻<sup>1</sup>,迟呈林<sup>1</sup>,王炜<sup>2\*</sup>,刘荣霞<sup>1\*</sup>

1.烟台大学药学院,新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心、分子药理和药物评价教育部重点实验室,山东烟台264005;2.湖南中医药大学药学院,湖南长沙410208

**[摘要]** **目的** 基于降香入血成分,借助网络药理学探讨降香治疗急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的潜在活成分和机制。**方法** 利用UHPLC-Q-Orbitrap HRMS技术鉴定降香入血成分,并检索在线数据库查找成分和AMI靶点。借助STRING 11.5数据库与Cytoscape 3.7.0软件对蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络进行构建与分析,进一步通过DAVID数据库进行GO功能富集和KEGG通路注释分析,并对关键靶点进行分子对接验证。**结果** 鉴定降香入血成分24个,并筛选出染料木素、柚皮素等潜在活性成分,以及肉瘤基因(sarcoma gene, SRC)、表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)等关键靶点。富集结果显示,降香治疗AMI参与PI3K/AKT、FOXO等信号通路,以及受体结合、激酶活性等功能的调节。对接结果显示,关键靶点与成分有较好的结合性。**结论** 降香可能通过抗炎、抗氧化和促进血管新生治疗AMI。

**[关键词]** 降香;急性心肌梗死;UHPLC-Q-Orbitrap HRMS;入血成分;网络药理学;分子对接

**[中图分类号]**R284.1;R285.5 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.01.012

### Potential mechanism of Jiangxiang (*Dalbergia Odorifera*) in treating acute myocardial infarction based on the components absorbed into the blood and network pharmacology

LI Zongchao<sup>1</sup>, SUN Kang<sup>1</sup>, WANG Minjun<sup>1</sup>, CHI Chenglin<sup>1</sup>, WANG Wei<sup>2\*</sup>, LIU Rongxia<sup>1\*</sup>

1. Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation, Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, School of Pharmacy, Yantai University, Yantai, Shandong 264005, China; 2. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the potential mechanism of Jiangxiang (*Dalbergia Odorifera*) in the treatment of acute myocardial infarction (AMI) through network pharmacology based on the components absorbed into the blood. **Methods** UHPLC-Q-Orbitrap HRMS technology was used to identify the blood components of Jiangxiang (*Dalbergia Odorifera*), and online databases were searched to find the targets of components and AMI. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed and analyzed by STRING 11.5 database and Cytoscape 3.7.0 software. GO function enrichment analysis and KEGG pathway annotation analysis were performed by DAVID database, and the hub targets were verified by molecular docking. **Results** Twenty-four components of Jiangxiang (*Dalbergia Odorifera*) that were absorbed into the blood were identified and potential active components such as genistein and naringenin, and hub targets such as sarcoma gene (Src) and epithelial growth factor receptor (EGFR) were

**[收稿日期]**2022-09-16

**[基金项目]**国家自然科学基金项目(81973513)。

**[第一作者]**李宗超,女,硕士研究生,研究方向:中药质量控制与药效物质基础研究。

**[通信作者]**\*刘荣霞,女,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:liurongxia@ytu.edu.cn;王炜,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:wangwei402@hotmail.com。

screened. The enrichment results showed that the treatment of AMI with Jiangxiang (*Dalbergia Odorifera*) may involve the regulation of PI3K/AKT and FOXO signaling pathways, and the functions of apoptosis process and kinase activity. Molecular docking indicated that the hub targets had superior binding with the components. **Conclusion** AMI may be treated by Jiangxiang (*Dalbergia Odorifera*), that can takes anti-inflammatory and antioxidant effects, and promote angiogenesis.

[**Keywords**] Jiangxiang (*Dalbergia Odorifera*); acute myocardial infarction; UHPLC-Q-Orbitrap HRMS; components absorbed into the blood; network pharmacology; molecular docking

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是由于冠状动脉急剧性供血不足导致的心肌坏死,是冠心病中危害性严重的一类病症<sup>[1]</sup>。我国 AMI 病人超百万,且发病率、死亡率呈快速上升趋势,是威胁人类生命健康安全的重大隐患<sup>[2]</sup>。降香是豆科植物降香檀 *Dalbergia odorifera* T. Chen 树干和根的干燥心材,收载于 2020 版《中华人民共和国药典》,其味辛、性温,具有化瘀止血、理气止痛的功效,具有较高的医药价值<sup>[3]</sup>。现代研究表明,降香有抗炎、抗氧化等众多药理作用,可用于治疗心血管疾病<sup>[4]</sup>。降香提取物可改善心肌梗死大鼠的心功能障碍,其复方制剂如冠心 II 号方、降香通脉汤等对 AMI 也具有较好的临床治疗效果<sup>[5-7]</sup>。

网络药理学是一种基于系统生物学,通过构建“成分-靶点-通路-疾病”网络,从整体的角度阐述药物与疾病相互作用机制并挖掘药效物质基础的学科,适用于中药多靶点、多成分治疗的特点<sup>[8]</sup>。从中药有效性角度来讲,需先明确从药材成分到入血成分的传递-转化过程,才能挖掘中药药效物质基础<sup>[9]</sup>。然而,在以往的网络药理学研究中,多采用数据库搜索中药成分,不能保证选出的成分是可以吸收入血的物质,从而无法保证这些成分的有效性。因此,本文在课题组前期对降香的植物化学成分系统性分析的基础上<sup>[10]</sup>,对降香的入血成分进行表征,再采取网络药理学的方法,构建“入血成分-靶点-通路-疾病”网络,系统分析降香治疗 AMI 的药效成分及作用机制,并通过分子对接对其中的关键靶点与关键成分进行验证。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器和试剂

HB 10 旋转蒸发仪(德国 IKA 集团);Waters Acquity H-class UPLC 系统(美国 Waters 公司);Q-Exactive™ Orbitrap HRMS 系统(美国 Thermo Fisher

Scientific 公司)。

乙酸、乙腈(色谱级,美国 Merck 公司);0.5% CMC-Na 溶液自制。

### 1.2 降香给药溶液制备

降香购自北京同仁堂,粉碎过 40 目筛。称取药材粉末加入 10 倍量的 95%乙醇浸泡过夜,加热回流提取 1 h(重复 3 次)。将滤液合并,真空旋蒸得降香提取物粉末,用 0.5% CMC-Na 溶液重悬。

### 1.3 动物与给药方案

6 只雄性 SPF 级 SD 大鼠,体质量(220±20) g,由济南鹏悦实验动物饲养有限公司提供,生产许可证号:SCXK(鲁)2019-0003。大鼠饲养于舒适环境中,动物实验经烟台大学动物伦理委员会批准(2021-DA-04),实验过程遵守《实验动物管理条例》相关指南。实验设置空白组与给药组,给药组灌胃剂量根据降香生药临床用量每人每日 15 g<sup>[3]</sup>,通过体表面积法折算为降香醇提物 320 mg/kg,空白组给予相同体积生理盐水。

### 1.4 血清样本的制备与处理

参考相关文献[11-12],分别在给药前及给药后 0.25、0.5、1、2、4 h 于眼眶静脉取血,3500 r/min 离心 10 min,离心半径 8.6 cm,得血清样本。取 200 μL 血清,并加入 800 μL 冰乙腈,涡旋 1 min,并于 12 000 r/min 离心 10 min,离心半径 8.6 cm。取上清液用氮气吹干,加入 100 μL 初始流动相涡旋复溶,12 000 r/min 离心 10 min,离心半径 8.6 cm,取上清液进样分析。

### 1.5 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 分析

色谱条件:Waters Acquity UPLC HSS T3 柱(100 mm×2.1 mm,1.8 μm);流速 0.4 mL/min;柱温 40 °C;进样量 5 μL。流动相为 0.05%乙酸水(A)、乙腈(B)。设置洗脱条件为 0~19 min,17%~23%B;19~26 min,23%~25%B;26~36 min,25~40%B;36~41 min,40%~60%B;41~42 min,60%~90%B;42~44 min,90%B。

质谱条件:在负离子模式下采用 HESI 源通过 Full MS/dd-MS<sup>2</sup> 方式扫描。扫描范围 50~800 m/z, 喷雾电压选择-2.8 kV, 离子源温度设置 350 °C, 辅助气和吹扫气流速分别为 10 L/min 和 0 L/min, 归一化碰撞能量分别为 20、40、60 eV。

### 1.6 靶点的获取

在 TC MSP 数据库和 SwissTargetPrediction 数据库中查找入血成分靶点。以“acute myocardial infarction”为检索词在 GeneCards、OMIM 数据库获取 AMI 的靶点。在 Genecards 数据库中,Score 值高的靶点与疾病相关度高,因此,保留 Score 值在中位数以上的靶点<sup>[13]</sup>。合并数据库搜索结果,删除冗余条目,得成分与疾病的靶点。

### 1.7 PPI 网络的构建与关键靶点的筛选

将成分和疾病的共有靶点导入 STRING 11.5 数据库获取 PPI 网络文件,并进一步通过 Cytoscape 3.7.0 软件分析网络拓扑参数。Degree 反应节点与节点之间的相互联系,Degree 值越大的节点其重要性越高。因此,关键靶点以 2 倍 Degree 值中位数为标准筛选。

### 1.8 通路富集与网络构建

利用 DAVID 6.8 数据库对关键靶点进行富集分析,以  $P < 0.01$  为筛选条件。基于上述结果,通过 Cytoscape 3.7.0 软件构建“入血成分-靶点-通路-疾病”网络。

### 1.9 分子对接

选择 PPI 网络中 Degree 值排名前 6 的关键靶点与关键成分进行分子对接验证。通过在线数据库搜索成分与靶标蛋白晶体结构,导入 Sybyl-X 2.1.1 软件进行分子对接,以对接分值评价对接结合活性,分值越高表明对接活性越好。

## 2 结果

### 2.1 入血成分的鉴定

在降香提取物入血样品总离子流图中(图 1),对前期降香定性研究得到的成分进行搜索,对比空白血清、给药血清与降香提取物质谱数据,根据保留时间、一级质量数和二级质谱数据,共鉴定出 24 个降香入血成分(表 1),包含异黄酮 8 个、新黄酮 4 个、二氢异黄酮 4 个、二氢黄酮 3 个、查尔酮 2 个、黄酮醇 1 个、二氢异黄酮醇 1 个、有机酸 1 个。

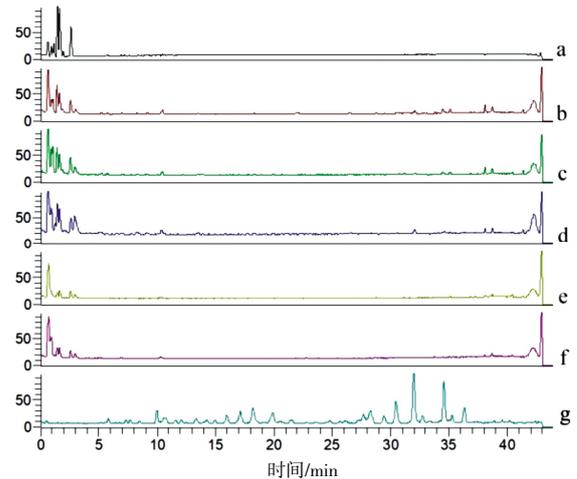


图 1 降香提取物入血样品总离子流图

注:a.0 h 样品;b.0.25 h 样品;c.0.5 h 样品;d.1 h 样品;  
e.2 h 样品;f.4 h 样品;g.降香提取物样品。

### 2.2 关键靶点与成分

通过检索,获得入血成分靶点 516 个,疾病靶点 1812 个,其中共有靶点 248 个。在 PPI 网络(图 2)中,根据条件筛选出 56 个关键靶点。而染料木素(genistein)、山柰酚(kaempferol)、柚皮素(naringenin)、甘草素(liquiritigenin)、大豆苷元(daidzein)、芒柄花黄素(formononetin)6 个成分连接关键靶点最多,可能在降香治疗 AMI 过程中起重要作用。

### 2.3 富集分析

富集结果按 P 值排序,分别将富集排名靠前的通路可视化。GO 功能富集(图 3)显示降香主要参与调节受体结合、激酶活性等分子功能,胞质溶胶、血小板颗粒管腔等细胞组分,以及凋亡过程、蛋白激酶等生物过程。KEGG 富集(图 4)通路中,与 AMI 相关的有 PI3K/AKT 信号通路、HIF-1 信号通路、FOXO 信号通路等。

### 2.4 复合网络的构建

将筛选的关键靶点及其对应的成分、前 20 条相关通路导入 Cytoscape 软件,构建“入血成分-靶点-通路-疾病”复合网络(图 5)。该网络图包含 101 个节点、820 条边。

### 2.5 对接结果

根据相关文献,对接分值在 4.25 以上则表明成分与靶蛋白具有对接活性<sup>[14]</sup>。对接结果(表 2)显示,活性成分与关键靶蛋白大部分具有结合活性,其中 SRC、EGFR 与各成分的对接活性最好,表明其潜在活性相对较高。每个靶点选择与其对接分值最高的成分进行可视化(图 6)。

表1 降香入血成分信息

编号	t <sub>R</sub> /min	名称	分子式	测量值/(m/z)	误差/10 <sup>-6</sup>
DO-1	5.60	azelaic acid	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	187.097 3	-1.71
DO-2	6.86	2',4,4'-tetrahydroxydihydrochalcone	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	273.076 9	0.29
DO-3	7.37	3'-hydroxymelanettin	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	299.057 1	3.41
DO-4	7.76	4'-methoxy-2',3,7-trihydroxyisoflavanone	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	301.071 4	-1.26
DO-5	9.90	daidzein	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	253.050 1	-1.94
DO-6	10.04	liquiritigenin	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	255.066 0	-1.02
DO-7	10.64	kaempferol	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	285.040 9	1.51
DO-8	11.61	3'-methoxydaidzein	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	283.062 1	3.07
DO-9	12.18	melanettin	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	283.060 4	-2.97
DO-10	14.15	2',7-dihydroxy-4',5'-dimethoxyisoflavone	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	313.072 8	3.26
DO-11	14.40	stevenin	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	283.060 9	-1.13
DO-12	16.18	violanone	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>	315.087 2	-0.60
DO-13	17.31	naringenin	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	271.061 2	-0.04
DO-14	18.38	vestitone	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	285.077 4	2.00
DO-15	18.38	genistein	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	269.046 6	4.01
DO-16	19.91	tectorigenin	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	299.055 4	-2.21
DO-17	20.12	xenogonin B	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	283.066 2	-0.02
DO-18	21.67	pinostrobin	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	269.082 1	0.60
DO-19	27.65	dalbergin	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	267.067 2	3.44
DO-20	27.92	isoliquiritigenin	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	255.066 1	-0.82
DO-21	28.53	formononetin	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	267.066 5	0.71
DO-22	29.58	meliotocarpin A	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	299.092 6	0.51
DO-23	32.91	medicarpin	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	269.082 1	0.71
DO-24	36.34	biochanin A	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	283.061 3	0.28

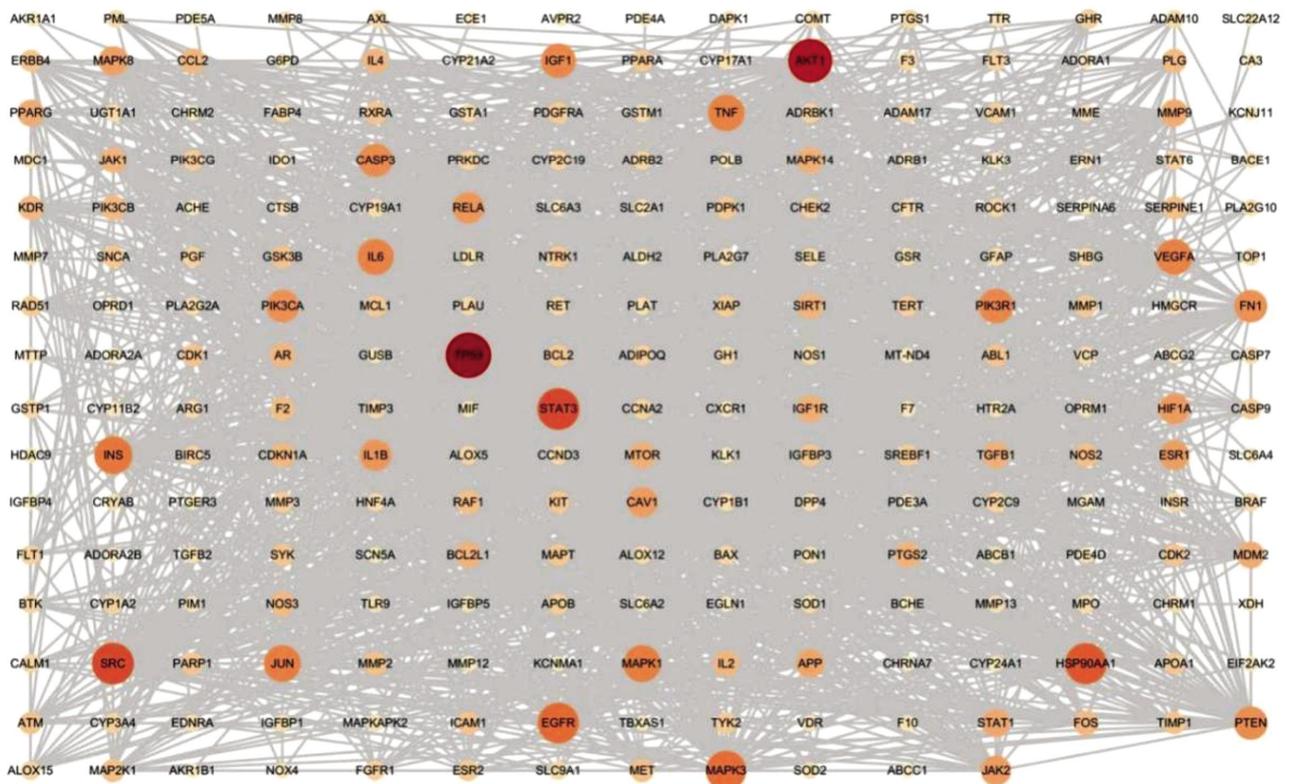


图2 PPI网络图

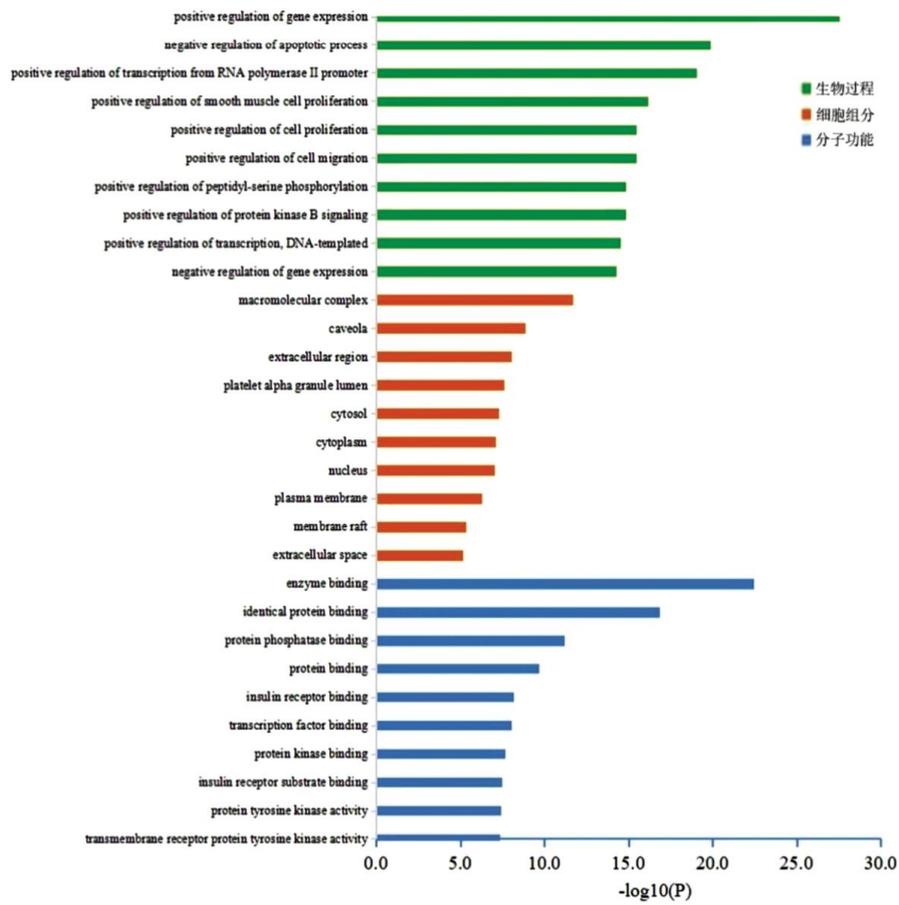


图 3 GO 富集分析图(排名前 10)

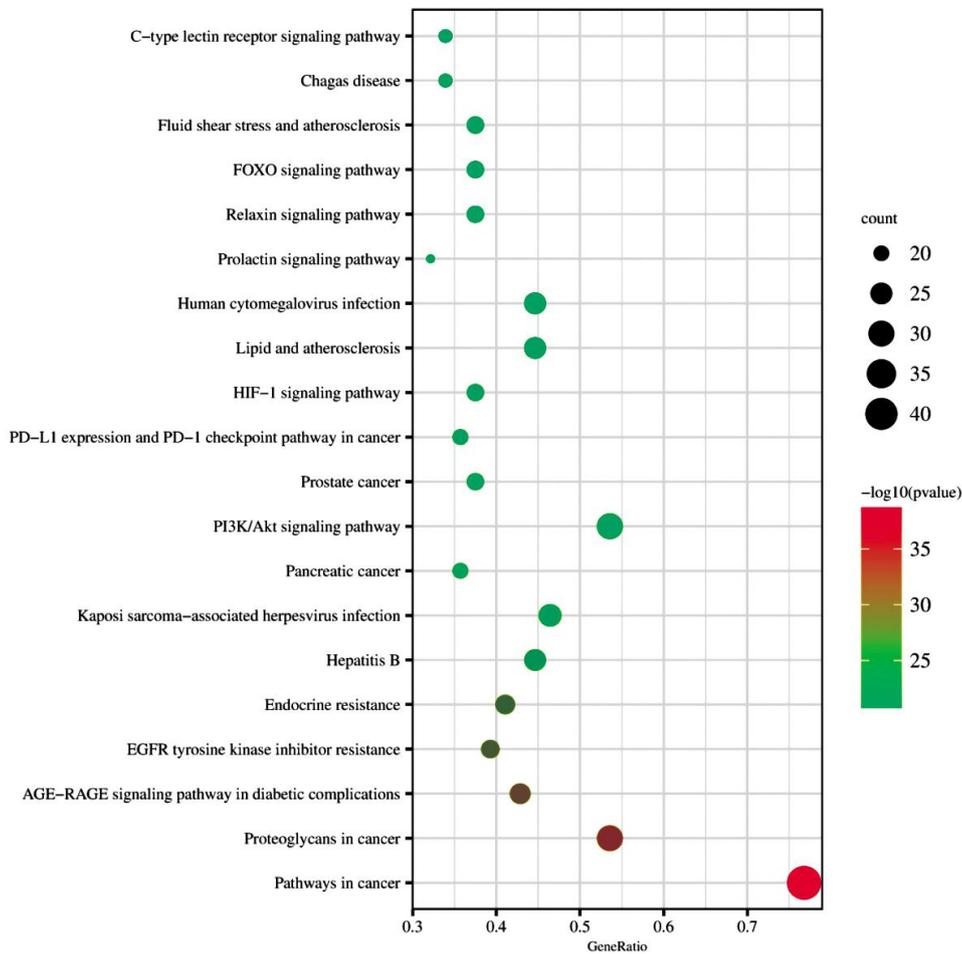


图 4 KEGG 富集分析图(排名前 20)

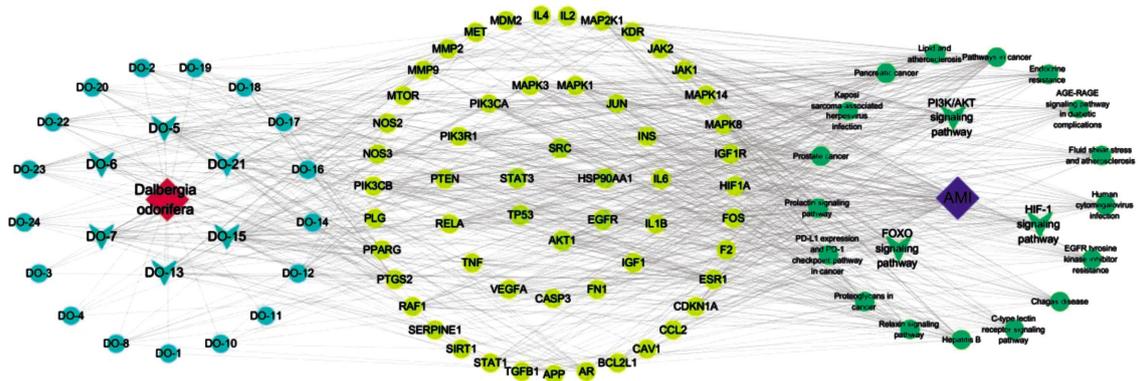


图5 “入血成分-靶点-通路-疾病”网络图

注:青色节点代表成分,黄色节点代表关键靶点,绿色节点代表通路,橘色节点代表中药,紫色节点代表疾病。  
V型节点表示关键成分以及与AMI相关的关键通路。

表2 分子对接结果

成分	对接分值					
	TP53	AKT1	SRC	STAT3	HSP90AA1	EGFR
genistein	4.072 8	4.552 1	5.461 9	4.321 1	7.163 5	5.420 7
kaempferol	6.089 7	4.710 9	5.964 7	3.767 1	6.875 5	5.590 7
daidzein	4.496 8	3.900 0	5.635 6	3.970 1	7.103 4	4.452 1
naringenin	4.539 1	5.031 8	5.275 4	3.811 1	5.937 8	5.068 5
liquiritigenin	5.812 7	4.595 3	4.425 9	3.876 2	5.203 6	5.275 2
formononetin	3.730 8	4.847 9	7.126 9	4.487 8	5.955 9	5.995 0

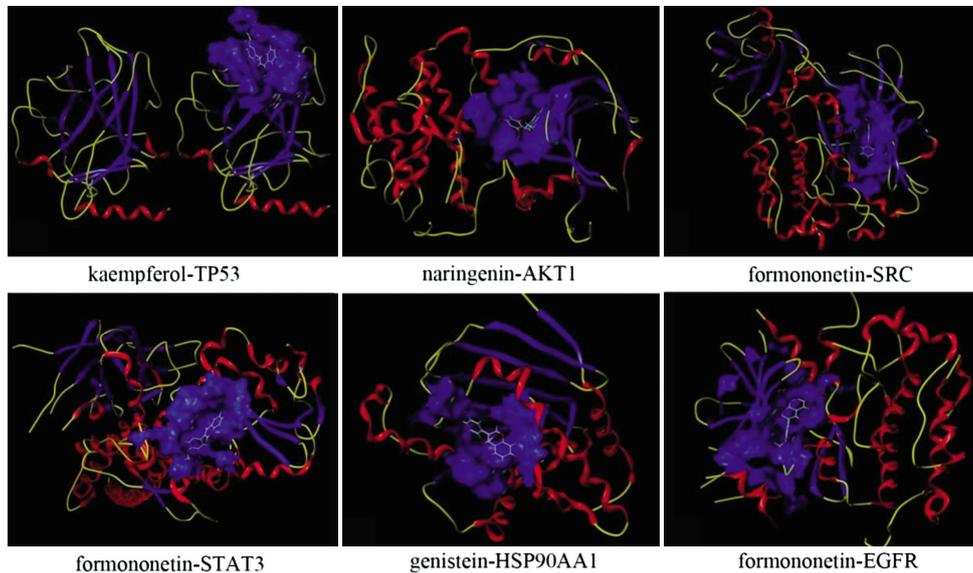


图6 成分与靶蛋白分子对接图

### 3 讨论

AMI是由于冠状动脉闭塞、心肌急剧缺血缺氧导致的心肌组织坏死。粥样斑块内部炎症浸润,以及缺氧导致的氧化应激激活、血管损伤等过程促进AMI的发生和发展。降香是一味活血化瘀中药,能

够降低血瘀动物的血液黏度,改善梗死大鼠心肌组织损伤<sup>[15]</sup>。因此,本文对降香治疗AMI的潜在机制展开研究。

本研究首先对降香的入血成分进行分析,并对其进行网络药理学研究。结果显示黄酮类化合物是降香的主要入血成分,同时也是网络药理学研究预

测的主要活性成分。据报道,黄酮类化合物是降香中的主要活性成分之一,具有良好的心血管保护活性以及抗炎活性<sup>[16-17]</sup>。另有研究发现,降香醇提物在体内外均具有促进血管新生的作用,分析发现醇提物含有多种黄酮类成分,推测可能是其药效成分<sup>[18]</sup>。上述成果提示,黄酮类成分可能是降香治疗 AMI 的重要药效成分。

其次,研究通过 PPI 网络的拓扑参数筛选出关键靶点,并对其进行富集分析,探讨可能调节的生物过程。结果显示相互作用较强的 SRC、EGFR 等靶点以及富集程度较高的 PI3K/AKT、FOXO、HIF-1 等信号通路,可能是降香改善 AMI 的活性靶点与潜在通路。PI3K/AKT 信号通路是体内重要的调节体系,参与心功能障碍等多种生物学功能的调节<sup>[19-20]</sup>。而 EGFR 可与多种配体结合,作用于下游 PI3K/AKT、MAPK 等通路,参与细胞增殖、血管生成等作用<sup>[21]</sup>。研究显示,降香醇提物可通过作用于血管内皮细胞生长因子受体和 PI3K/MAPK 通路促进血管生成,芒柄花黄素可能是重要活性成分<sup>[18]</sup>。另外,柚皮素可通过介导 PI3K/AKT 通路以及提高 EGF 的表达等方式,促进大鼠梗死心肌的血管新生,改善大鼠心肌损伤<sup>[22-23]</sup>。FOXO 家族是一类重要的转录因子,其成员 FOXO1 诱导内皮细胞损伤,抑制血管新生;且 FOXO1 过表达会引起缺血/再灌注小鼠心肌梗死面积增加<sup>[24-25]</sup>。而染料木素可调控 FOXO1 转录活性,改善小鼠的血管新生<sup>[26-27]</sup>。研究显示,HIF-1 $\alpha$  是机体介导低氧信号的重要转录因子,在 AMI 患者血清中显著增加<sup>[28]</sup>。山柰酚是膳食黄酮的一种,能够有效抑制缺氧条件下的 HIF-1 活性;也可以通过抑制 NADPH 氧化酶活性,调控体内活性氧水平,减轻 AMI 致使的心肌损伤<sup>[29-30]</sup>。SRC 作为一种酪氨酸蛋白激酶,参与能量代谢、细胞增殖等多种生物学功能调节;有研究显示 AMI 大鼠心肌组织 SRC 被激活,抑制 SRC 磷酸化则可减少心肌炎性浸润,减轻 AMI 病变<sup>[31-32]</sup>。芒柄花黄素可显著抑制 SRC 磷酸化,抑制炎症反应<sup>[33]</sup>。在本研究中,上述成分与 SRC、EGFR 等关键靶点具有较好的对接活性,进一步提示黄酮类成分可能是降香治疗 AMI 的重要药效成分,并通过调控 SRC、EGFR

等靶点以及 PI3K/AKT 等信号通路,参与调节机体炎症反应、氧化应激和血管新生等过程,治疗 AMI。

综上所述,本实验通过 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术,鉴定降香入血成分 24 个,并借助网络药理学以及分子对接技术初步探索了降香治疗 AMI 的潜在机制,为其进一步的体内、外研究提供理论依据。本研究是对作用机制的初步预测,今后需要进一步实验进行验证。

## 参考文献

- [1] 邢少杰,郑淑霞,卞丹丹,等.基于 SIRT3/ $\beta$ -catenin/PPAR $\gamma$  信号通路探讨芪参益气滴丸治疗急性心肌梗死模型大鼠的作用机制[J].湖北中医药大学学报,2020,22(6):9-13.
- [2] 苏 懿,王 磊,张敏州.急性心肌梗死的流行病学研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(4):467-469.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2020:240.
- [4] 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.
- [5] 张会涛,郗 涛.基于 AMPK 通路降香水提物对急性心肌梗死大鼠心肌细胞线粒体能量代谢的影响[J].中药导报,2021,27(12):15-19,23.
- [6] 柏业军,魏 鹏,张丽丽,等.降香通脉汤对急性 ST 段抬高心肌梗死患者再灌注后微循环障碍的影响[J].山西中医,2022,38(1):9-13.
- [7] 冯 娟,闫奎坡,朱翠玲,等.基于 HPLC-MS/MS 和网络药理学探讨冠心 II 号方治疗急性心肌梗死的作用机制[J].北京中医药大学学报,2021,44(8):704-713.
- [8] 韩利文,陈善军,董 榕,等.网络药理学在中药复杂作用模式研究中的应用进展[J].山东科学,2021,34(6):22-31.
- [9] 朱晓芹,裴志斐,严石焕,等.基于入血成分和网络药理学研究桂枝茯苓胶囊抗乳腺增生症的作用机制[J].中国比较医学杂志,2021,31(7):71-77.
- [10] SUN K, SU C N, LI W J, et al. Quality markers based on phytochemical analysis and anti-inflammatory screening: An integrated strategy for the quality control of *Dalbergia odorifera* by UHPLC-Q-Orbitrap HRMS[J]. Phytomedicine, 2021, 84: 153511.
- [11] 刘荣霞.中药降香的质量控制和体内代谢研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2005.
- [12] 周明眉,杨 奎,姜远平,等.中药血清药理学的方法学研究——采血时间的确定及时效关系研究[J].中药药理与临床,1999(1):44-45.

- [13] 张小慧,杨霞,马小青,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨石菖蒲治疗缺血性脑卒中的作用机制[J].湖南中医杂志, 2022, 38(1):135-143.
- [14] 赵石,刘珂娣,段佳林,等.单味中药治疗心肌梗死的药效物质及作用机制:基于网络药理学和多靶标分子对接方法[J].南方医科大学学报,2022,42(1):13-25.
- [15] 王大英.中药对心肌梗死后大鼠血管新生和心室重构的影响[D].上海:复旦大学,2005.
- [16] 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.
- [17] 孙志慧.类黄酮物质对心血管疾病的保护作用[J].中国老年学杂志,2008(1):98-100.
- [18] FAN Z M, WANG D Y, YANG J M, et al. Dalbergia odorifera extract promotes angiogenesis through upregulation of VEGFRs and PI3K/MAPK signaling pathways[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2017, 204: 132-141.
- [19] 黄家喜,鲍翠玉,李晶.PI3K/Akt通路在糖尿病心肌病中的研究进展[J].中国药理学通报,2019,35(9):1202-1205.
- [20] 谢延峥,马金,邹旭.PI3K/Akt信号通路串扰在心肌缺血再灌注损伤中的作用及中医药防治进展[J].中国实验方剂学杂志, 2020,26(24):201-210.
- [21] 章亚平.肾连蛋白促进小鼠心肌梗死后心肌修复的机制研究[D].上海:上海交通大学,2020.
- [22] 王欣,李磊,陈元友,等.柚皮素对心肌梗死大鼠血管新生的促进作用及机制研究[J].浙江中医药大学学报,2021,45(5):441-446,459.
- [23] 兰卓,王欢,何夕松,等.柚皮素对心肌缺血/再灌注损伤大鼠PI3K/AKT信号通路和内质网应激及其相关凋亡通路的影响[J].中国病理生理杂志,2021,37(1):41-47.
- [24] 陈锦文,王卓飞,铁璐,等.转录因子FoxO1在糖尿病中的作用研究[J].生理科学进展,2014,45(1):55-60.
- [25] 冯世栋,孙璐,路晓艳,等.FoxO1变化对糖尿病小鼠心肌缺血/再灌注损伤的影响[J].心脏杂志,2012,24(3):303-307.
- [26] 余立华,刘康,刘保林.染料木素的药理作用[J].药学与临床研究,2010,18(3):299-302.
- [27] TIE L, AN Y, HAN J, et al. Genistein accelerates refractory wound healing by suppressing superoxide and FoxO1/iNOS pathway in type 1 diabetes[J]. The Journal of nutritional biochemistry, 2013, 24(1): 88-96.
- [28] 童雄兵.急性心梗患者心肌标志物与血清低氧诱导因子-1 $\alpha$ 的相关性[J].中国医学创新,2021,18(20):139-143.
- [29] MYLONIS I, LAKKA A, TSAKALOF A, et al. The dietary flavonoid kaempferol effectively inhibits HIF-1 activity and hepatoma cancer cell viability under hypoxic conditions[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010, 398(1): 74-78.
- [30] 于雪.山柰酚和芒柄花黄素对缺氧条件下H9c2心肌细胞内活性氧水平的影响及其机制研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [31] 李子通,闫旭,张守敏,等.Src/RUNX2参与调控周期性高张应变诱导的血管平滑肌细胞迁移[J].医用生物力学,2022,37(3):395-402.
- [32] 黄宇翔,苟志平,张丽丽,等.瘦素通过FAK/Src途径对心肌梗死大鼠心功能及心室重构的作用研究[J].实用药物与临床,2022,25(8): 678-684.
- [33] XIANG K, SHEN P, GAO Z, et al. Formononetin protects LPS-induced mastitis through suppressing inflammation and enhancing blood-milk barrier integrity via AhR-Induced Src inactivation[J]. Frontiers in immunology, 2022, 13: 814319.

(本文编辑 苏维)