

中图分类号: R969.3; R541.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)04-0047-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.04.012



# 瓜蒌皮注射液治疗稳定型心绞痛作用机制的网络药理学研究\*

魏 龙,李文洁,洪国君,陶 洋,吴连平

(江苏大学附属高淳医院,江苏 南京 211300)

**摘要:**目的 探讨瓜蒌皮注射液治疗稳定型心绞痛(SAP)的作用机制。方法 检索相关文献,获取制剂活性成分,采用 SwissTargetPrediction 数据库预测其靶点。利用 GeneCards 数据库获取 SAP 疾病靶点;利用 Venny 2.1 平台获取共有靶点;利用 MetaScape 软件对作用靶点进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建成分-靶点-通路网络,通过 String 数据库构建蛋白相互作用网络;通过基因表达综合(GEO)数据库获取的差异表达基因和分子对接进行验证,采用 PyMOL 2.3.0 软件进行可视化分析。结果 共获得制剂活性成分 57 个,靶点 517 个,其中 26 个作用于 SAP。核心活性成分为黄酮类,如木犀草素、芦丁、木犀草苷、芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖苷和香叶木素-7-O-β-葡萄糖苷,核心靶点为 TNF, FGF2, MMP-9, ICAM1, EGFR 等。基因主要富集于 37 个 GO 功能(其中生物过程 20 个,分子功能 9 个,细胞组成 8 个)及 9 条 KEGG 通路。验证结果表明,活性成分可特异性作用于部分疾病差异表达基因。核心活性成分与靶点的结合能均小于 -10.6 kcal/mol。结论 瓜蒌皮注射液可能通过多种活性成分作用于多个特异性靶点,进而通过多通路发挥抗炎、抗氧化应激、抗凋亡作用,从而治疗 SAP。

**关键词:**瓜蒌皮注射液;稳定型心绞痛;作用机制;网络药理学;分子对接

## Mechanism Study of Gualoupi Injection in the Treatment of Stable Angina Pectoris Based on Network Pharmacology

WEI Long, LI Wenjie, HONG Guojun, TAO Yang, WU Lianping

(Gaochun Hospital Affiliated to Jiangsu University, Nanjing, Jiangsu, China 211300)

**Abstract: Objective** To investigate the mechanism of Gualoupi Injection in the treatment of stable angina pectoris (SAP). **Methods** The relevant studies were searched to obtain the active ingredients of the preparation, and the SwissTargetPrediction database was used to predict their targets. The GeneCards database was used to obtain the SAP targets. The Venny 2.1 platform was used to obtain the common targets. The MetaScape software was used to perform the Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on targets, the Cytoscape 3.9.1 software was used to construct an ingredient-target-pathway network, and the String database was used to construct a protein-protein interaction (PPI) network. The differentially expressed genes in the Gene Expression Omnibus (GEO) database and molecular docking was used for verification, and the PyMOL 2.3.0 software was used for visualization analysis. **Results** A total of 57 active ingredients were obtained from the preparation. There were 517 targets, of which 26 were related to SAP. The core active ingredients were flavonoids such as luteolin, rutin, cynaroside, apigenin-7-O-β-D-glucoside and diosmetin-7-O-β-glucoside, the core targets were TNF, FGF2, MMP-9, ICAM1, EGFR and others. The genes were mainly enriched in thirty-seven GO functions (including twenty biological processes, nine molecular functions, eight cellular components) and nine KEGG pathways. The verification showed that the active ingredients could specifically act on some differentially expressed genes of diseases. The binding energy of core active ingredients with targets was lower than -10.6 kcal/mol. **Conclusion** Gualoupi Injection may exert anti-inflammatory, antioxidant stress and anti-apoptotic effects through multiple active ingredients, specific targets and pathways, thereby exerting therapeutic effects on SAP.

**Key words:** Gualoupi Injection; stable angina pectoris; mechanism; network pharmacology; molecular docking

心脑血管疾病严重危害人类健康,患者数达3.3亿,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者数为1139万例<sup>[1]</sup>。冠心病属中医“胸痹”范畴,主要证型包括气滞血瘀、痰阻热蕴、痰瘀互阻、气虚血瘀、气阴两虚等<sup>[2]</sup>。稳定型心绞痛(SAP)为冠心病的常见类型,治疗原则为改善冠状动脉的血液供应,降低心肌耗氧量,预防冠状动脉粥样硬化的发生、发展,提高患者的生活质

量,并延长其生存期<sup>[3]</sup>。SAP的基本病机为“阳微阴弦”,属本虚标实之证,发生与饮食不节、寒邪内侵、劳倦内伤等因素有关<sup>[4]</sup>。目前,临床多以经皮冠状动脉介入术治疗冠心病,术后以阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛等治疗<sup>[5]</sup>。但部分患者在药物治疗过程中会出现出血等并发症<sup>[6]</sup>,故需探寻更安全有效的治疗药物。瓜蒌皮为葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim. 或双

\*基金项目:江苏省药学会-天晴医院药学基金[Q202113]。

第一作者:魏龙,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为医院药学、网络药理学,(电子信箱)longweiedu@outlook.com。

边栝楼 *Trichosanthes rosthornii* Harms. 的干燥成熟果皮, 具有清热化痰、利气宽胸功效, 用于治疗痰热咳嗽、胸闷肋痛<sup>[7]</sup>。瓜蒌皮注射液有行气除满、开胸除痹等功效, 治疗冠心病的疗效显著、安全性良好<sup>[8]</sup>。有研究表明, 瓜蒌皮水提物可通过相关信号通路保护缺血缺氧的大鼠心肌细胞<sup>[9]</sup>, 但其成分作用于相关疾病靶点和通路的机制还有待进一步揭示。HOPKINS在2007年首次提出网络药理学的理念<sup>[10]</sup>, 契合了中医药的整体理论。我国学者也先后向中医药领域进行探索, 为中医药理论发展奠定了基础<sup>[11]</sup>。本研究中通过网络药理学技术预测瓜蒌皮注射液治疗SAP的活性成分和潜在作用靶点, 探究其对SAP的作用机制。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 制剂活性成分与靶点收集

通过检索中国知网自建库起至2023年2月的相关重点文献<sup>[12-14]</sup>获取制剂的活性成分, 并将其在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中通过 SMILES 号统一名称。使用 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://old.swisstargetprediction.ch/>) 对活性成分进行靶点预测, 剔除无法获得 SMILES 号且无法预测靶点的活性成分, 预测出的靶点评分需大于0。

### 1.2 SAP 疾病靶点与共有靶点

使用 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>), 以“stable angina pectoris”为检索关键词收集相关性得分大于8分的疾病靶点。以 Venny 2.1 平台 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 分析制剂活性成分靶点与SAP疾病靶点, 挑选出制剂中作用于SAP的靶点作为共有靶点<sup>[15]</sup>。

### 1.3 富集分析与成分-靶点-通路网络构建

将活性成分的靶点和SAP疾病靶点导入 MetaScape (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>) 在线软件进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 结果以柱状图展示。将制剂中成分、靶点和涉及的通路进行一一映射, 采用 Cytoscape 3.9.1 软件对映射结果进行拓扑计算, 构建成分-靶点-通路网络。

### 1.4 蛋白相互作用(PPI)网络构建与数据验证

将共有靶点导入 String 数据库 (<https://www.string-db.org/>)。利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建 PPI 网络并分析。通过基因表达综合(GEO)数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 选定 GSE19339 微阵列数据集作为研究对象(该数据集包含8个样本, 本研究中通过采集急性冠状动脉综合征患者冠状动脉闭塞处血栓并通过 GPL570 平台进行分析)。通过 GEO 数据库中的基因芯片, 以“coronary heart disease”为检索词检索数据, 利用 R 4.2.2 软件进行差异分析, 并绘制火山图, 从而检

验制剂治疗SAP的靶点是否存在于冠心病的差异基因中。差异基因通过R软件的limma包分析, 设定 $|\log_2FC| > 1$  且  $\text{adj. } P < 0.05$  (FC为差异倍数)。

### 1.5 分子对接验证

通过 PPI 网络选择度值较高的靶点作为分子对接的受体, 通过成分-靶点-通路网络分析出分子对接的配体, 从而通过预测活性小分子之间的结合能来预测其亲和力(亲和力越低, 结合越稳定)。通过 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载关键靶点结构, 采用 PyMOL 2.3.0 软件处理靶点。将处理后的关键靶点文件录入 AutoDockTools 1.5.6 软件进行结构修饰, 利用 AutoDock Vina 软件进行分子对接, 得到的最佳构象采用 PyMOL 2.3.0 软件进行可视化分析。

## 2 结果

### 2.1 制剂活性成分与靶点

共获得57种活性成分, 包括氨基酸类、黄酮类、多肽类、核苷类、唾液酸类、生物碱类、葡萄糖。预测出517个靶点。

### 2.2 SAP 疾病靶点与共有靶点

共获得SAP疾病靶点139个, 分析后得到制剂作用于SAP的靶点26个, 包括 NOS2, NOS3, EGFR, MMP-9, ICAM1, ITGB3, ACE, REN, F2, ITGA2B, JAK2, MPO, MAPK1, MMP3, TERT, SERPINE1, CETP, TTR, TNF, IL-2, APP, PIK3CA, ALDH2, SELP, SELE, FGF2。

### 2.3 富集分析与成分-靶点-通路网络

共富集到GO功能条目37个, 包括生物过程(BP)20个, 分子功能(MF)9个, 细胞组成(CC)8个, 以及KEGG通路9条, 详见图1、图2。

成分-靶点-通路网络包含66个节点和153条边, 详见图3, 其中黄色表示活性成分, 红色表示作用靶点, 蓝色表示KEGG通路。活性成分名称及具体KEGG通路见表1。

### 2.4 PPI 网络构建与数据验证

PPI 网络见图4, 其中度值最高的5个节点分别是 TNF, FGF2, MMP-9, ICAM1, EGFR。PPI 网络具有25个节点和164条边, 其中 ALDH2 与其他靶点无关联, 属游离靶点, 故隐藏。PPI 网络说明制剂中活性成分与SAP疾病靶点相互作用, 共同发挥治疗作用。冠心病差异表达基因火山图见图5。共筛选出384个差异基因, 其中红色表示P值和 $\log_2FC$ 均符合要求, 属差异表达基因, 蓝色表示P值符合要求, 绿色表示 $\log_2FC$ 符合要求, 灰色表示无显著差异的靶点。从 TNF, FGF2, MMP-9, ICAM1, EGFR 这5个靶点中, 显示出制剂治疗SAP的靶点也部分存在于冠心病的差异基因中。

### 2.5 分子对接

以 TNF 和 EGFR 作为分子对接的受体; TNF 和 EGFR 主要与分子 MOL052(木犀草苷)、MOL053(芹菜素-7-

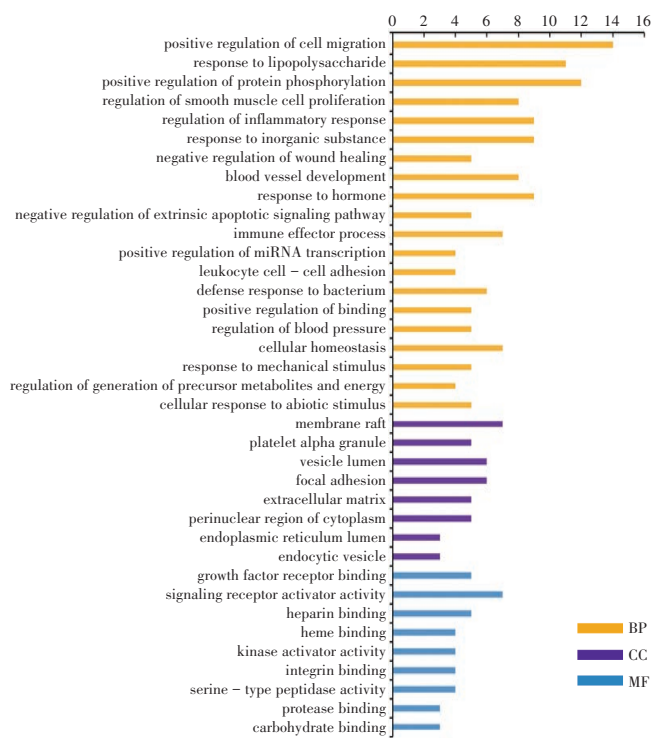


图1 GO功能富集分析柱状图

Fig. 1 Histogram of GO functional enrichment analysis

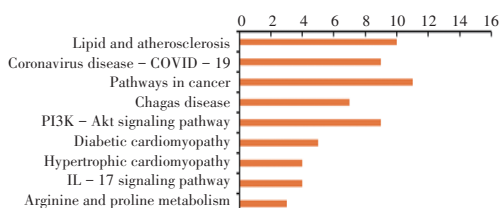


图2 KEGG通路富集分析柱状图

Fig. 2 Histogram of KEGG pathway enrichment analysis

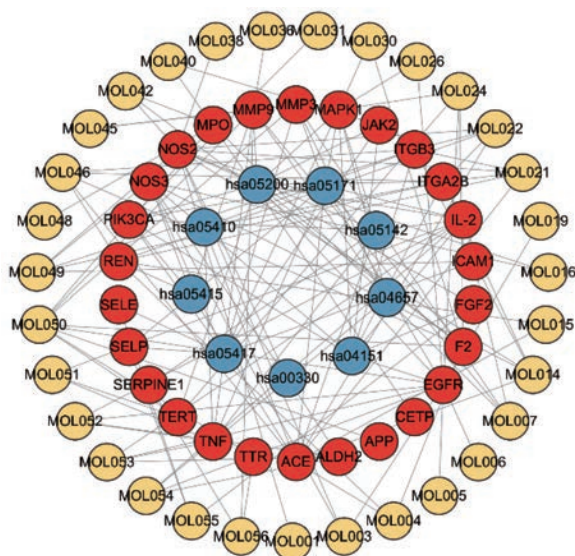


图3 成分-靶点-通路网络图

Fig. 3 Network of ingredients - targets - pathways

*O*-β-*D*-葡萄糖苷)、MOL054(香叶木素-7-*O*-β-葡萄糖苷)发生相互作用,选做本次分子对接的配体。

表1 活性成分与KEGG通路名称

Tab. 1 Names of active ingredients and KEGG pathways

编号	名称	编号	名称
hsa05417	脂质与动脉粥样硬化通路	MOL022	Prolylisoleucine
hsa05171	COVID-19通路	MOL024	鸟苷
hsa05200	癌症信号通路	MOL026	腺苷
hsa05142	恰加斯病通路	MOL030	胞苷
hsa04151	PI3K-Akt信号通路	MOL031	4-甲基-5-羟乙基噻唑
hsa05415	糖尿病性心脏病通路	MOL036	5-氨基水杨酸
hsa05410	肥厚性心脏病通路	MOL038	氯化乙酰甲胆碱
hsa04657	IL-17信号通路	MOL040	4-羟苯基-氨基甲酸叔丁酯
hsa00330	精氨酸和脯氨酸代谢通路	MOL042	(4 <i>S</i> )-4-异丙基-3-丙酰基-1,3-恶唑烷-2-酮
MOL001	精氨酸	MOL045	<i>DL</i> -肉碱
MOL003	瓜氨酸	MOL046	水苏碱
MOL004	脯氨酸	MOL048	1-( <i>Z</i> )-乙烷氧基偶氮吡咯烷
MOL005	酪氨酸	MOL049	对称 <i>N,N</i> -二甲基精氨酸
MOL006	苯丙氨酸	MOL050	木犀草素
MOL007	色氨酸	MOL051	芦丁
MOL014	<i>D</i> -(+)-2-高脯氨酸	MOL052	木犀草苷
MOL015	乙酰精氨酸	MOL053	芹菜素-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷
MOL016	<i>N</i> (6), <i>N</i> (6), <i>N</i> (6)-三甲基- <i>L</i> -赖氨酸	MOL054	香叶木素-7- <i>O</i> -β-葡萄糖苷
MOL019	蛋氨酸亚砷	MOL055	<i>N</i> -乙酰神经氨酸
MOL021	Prolylisoleucine	MOL056	香草酸

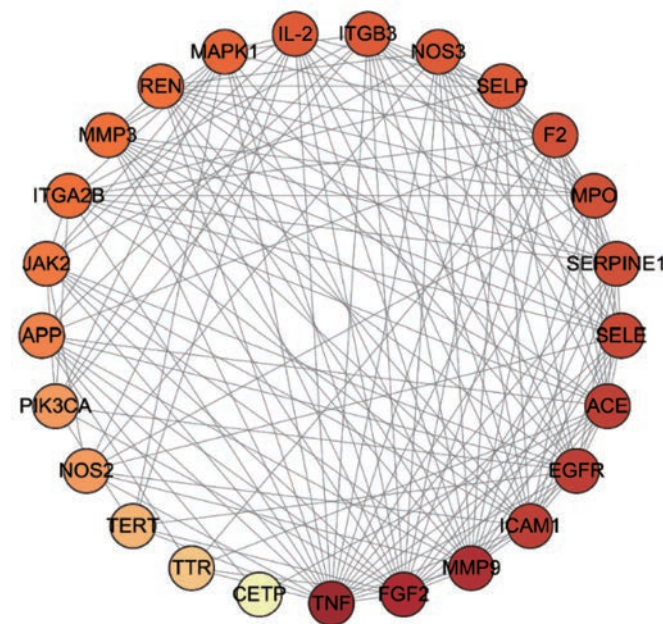


图4 蛋白相互作用网络

Fig. 4 PPI network

通过 RCSB PDB 数据库选定 TNF(PDB ID: 7KPA)和 EGFR(PDB ID: 6JOL)作为受体,其固有配体为 D84 和 STI(见表 2)。3 种配体与 TNF 和 EGFR 均有较好的结合能,说明 3 种黄酮类化合物均能较好地结合在受体 TNF

和EGFR上,发挥治疗作用。活性成分与EGFR / TNF的结合模式见图6,活性成分均可落入受体的口袋中, MOL052与EGFR的836位天门冬氨酸残基形成氢键(见图6 A); MOL053与EGFR的658位缬氨酸残基和836位天门冬氨酸残基形成氢键(见图6 B); MOL054与EGFR的836位天门冬氨酸残基形成氢键(见图6 C); MOL052与TNF的A链60位丝氨酸残基、B链121位甘氨酸残基、120位亮氨酸残基及C链60位丝氨酸残基和151位酪氨酸残基形成氢键(见图6 D); MOL053与TNF的A链60位丝氨酸残基及B链119位酪氨酸残基、121位甘氨酸残基形成氢键(见图6 E); MOL054与TNF的A链60位丝氨酸残基、120位亮氨酸残基、151位酪氨酸

残基和B链121位甘氨酸残基及C链60位丝氨酸残基形成氢键(见图6 F)。

### 3 讨论

SAP属中医学“胸痹”“心痛”范畴,其主要证候要素组合可分为痰瘀互结、气虚血瘀、气滞血瘀等,其中痰瘀互结证在心血管疾病研究中的重要意义<sup>[16]</sup>。SAP病机为气虚,由于气的推动作用不足,水液运行不畅,产生痰浊,进而血液阻滞,而瓜蒌皮注射液有行气除满、开胸除痹之功效,可用于治疗痰浊阻络型冠心病。临床研究表明,该制剂与瑞舒伐他汀联合治疗心肌梗死,可降低心血管不良事件发生率,改善心脏和内皮舒张功能<sup>[17]</sup>。同时,瓜蒌皮提取物对受损的心肌细胞可产生显著的保护作用<sup>[18]</sup>,还可通过激活PI3K / Akt通路从而增加NO含量,产生抗凋亡作用,进而保护受损的心肌细胞<sup>[19]</sup>。

本研究结果表明,氨基酸类、多肽类、核苷类、生物碱类、黄酮类、唾液酸类等为瓜蒌皮注射液的主要活性

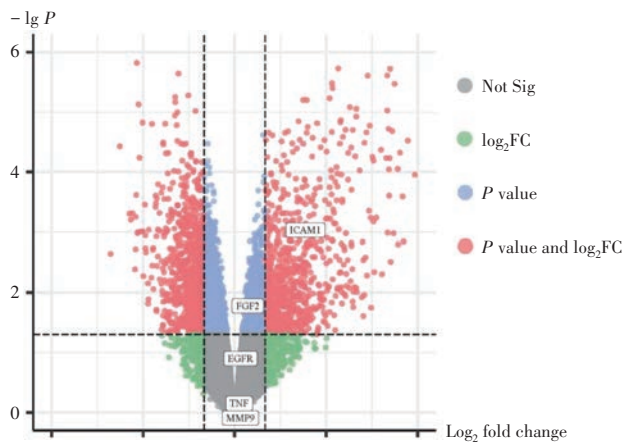


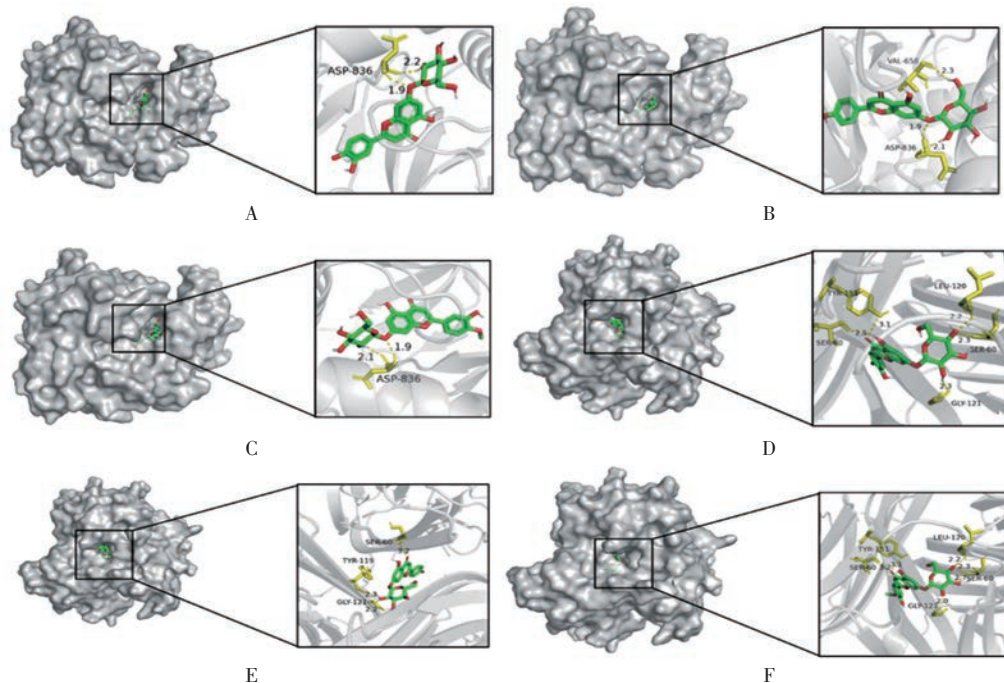
图5 差异表达基因火山图

Fig. 5 Volcano plot of the differentially expressed genes

表2 活性成分与受体间的结合能(kcal / mol)

Tab. 2 Binding energies between the active ingredients and the receptors (kcal / mol)

活性成分	结合能		活性成分	结合能	
	EGFR	TNF		EGFR	TNF
MOL052	-10.4	-11.5	STI	-13.4	
MOL053	-10.5	-11.4	D84		-15.4
MOL054	-10.5	-11.5			



A. MOL052 - EGFR B. MOL053 - EGFR C. MOL054 - EGFR D. MOL052 - TNF E. MOL053 - TNF F. MOL054 - TNF

图6 活性成分与EGFR / TNF结合模式图

A. MOL052 - EGFR B. MOL053 - EGFR C. MOL054 - EGFR D. MOL052 - TNF E. MOL053 - TNF F. MOL054 - TNF

Fig. 6 Binding patterns of active ingredients and EGFR / TNF

成分。黄酮类活性成分主要为木犀草素、芦丁、芹菜素、香叶木素等。木犀草素可通过抑制氧化应激反应,进而降低血管紧张素Ⅱ对心肌细胞的肥大作用,其机制可能为通过激活 Nrf2 / Gpx4 通路,从而抑制铁死亡<sup>[20]</sup>。木犀草素可激活 SIRT1 抑制炎症反应,进而减少脓毒性心脏损伤<sup>[21]</sup>。芦丁为天然黄酮类活性成分,具有抗心肌损伤、抗氧化能力、抗炎反应、抗菌等作用<sup>[22]</sup>;可通过激活 SIRT1 蛋白减轻心肌细胞的损伤,也可通过调控 RAS / ERK 信号通路来治疗抗肿瘤药物所致心肌损伤<sup>[23-24]</sup>。芹菜素可抑制血管内皮炎症,改善血管内皮功能,对心肌细胞有一定保护作用,其可能的机制为抑制核因子(NF) -  $\kappa$ B 活化,进而影响下游细胞间黏附分子 1(ICAM1) mRNA 的表达,发挥抗炎作用<sup>[25]</sup>。此外,芹菜素还可通过激活 PI3K / Akt 通路抑制线粒体凋亡,从而减轻心肌缺血再灌注的损伤<sup>[26]</sup>。香叶木素可产生抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用,通过加强射血功能、心室重构等达到对心肌缺血模型大鼠心脏的保护作用<sup>[27]</sup>。通过对比香叶木素和香叶木素 - 7 - O -  $\beta$  - 葡萄糖苷发现,香叶木素 - 7 - O -  $\beta$  - 葡萄糖苷更有可能成为一种保护血管内皮细胞的药物,其可通过抑制细胞凋亡、自噬和下调 ROS 水平来保护血管内皮细胞<sup>[28]</sup>。SAP 引发心肌细胞缺血、缺氧,而瓜蒌皮注射液含有的主要黄酮类成分可通过影响氧化应激、细胞凋亡等途径改善心肌缺血再灌注损伤。

瓜蒌皮注射液主要通过 26 个靶点作用于 SAP 发挥治疗作用。由基因富集的生物过程可见,主要富集于脂质与动脉粥样硬化通路、COVID - 19 通路、癌症信号通路、恰加斯病通路、PI3K - Akt 信号通路、糖尿病性心脏病通路、肥厚性心脏病通路、IL - 17 信号通路、精氨酸和脯氨酸代谢通路等 9 条 KEGG 通路。BP 功能主要包括对细胞迁移的正向调控、对脂多糖的反应、蛋白质磷酸化的正向调控、平滑肌细胞增殖的调控、炎症反应的调控、血管的发育及外源性凋亡细胞信号通路的负向调控等。PI3K - Akt 信号通路参与多种细胞过程,可通过抑制炎症因子白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 -  $\alpha$  的表达进而发挥心脏保护作用;还可通过作用于下游靶点 Bad,发挥抗凋亡作用而发挥保护作用<sup>[29]</sup>。PI3K - Akt 信号通路也可调控下游 NF -  $\kappa$ B 信号通路,其可调控血管内皮生成、促进缺血再灌注心肌细胞的修复而发挥重要作用<sup>[30]</sup>。NOS3 作为一氧化氮合酶之一,在血管生成中可诱导释放内皮型一氧化氮,从而促进血管生成和血小板聚集等,当表达受限时会造成血管内皮功能紊乱,进而导致 SAP 等疾病的发生、发展<sup>[31]</sup>。

PPI 网络显示了关键作用靶点相互作用,共同调控发挥治疗 SAP 作用,其度值最高的 5 个节点分别是 TNF, FGF2, MMP - 9, ICAM1, EGFR。通过对冠心病差

异表达基因的分析,仅 ICAM1 为差异表达基因,但数据集 GSE19339 主要研究对象为急性冠状动脉综合征患者,存在一定差异。同样说明瓜蒌皮注射液作用靶点可特异性地作用于 SAP 差异表达基因。EGFR 为酪氨酸激酶受体家族成员之一,可通过调控 MAPK 信号通路、PI3K / Akt 信号通路和 JAK / STAT 信号通路参与细胞增殖、分化和转移<sup>[32]</sup>。MMP - 9 为锌依赖基质金属蛋白酶,可导致心肌细胞的过度增殖引发纤维化,引起心肌细胞的受损和重构<sup>[33]</sup>。FGF2 为成纤维细胞生长因子多肽家族成员,调节内皮细胞的增殖、分化和凋亡,在炎症反应中起到重要作用<sup>[34]</sup>。ICAM1 作为经典的细胞黏附分子,是白细胞黏附蛋白 LFA - 1 的配体,对细胞间炎症反应及血管内皮细胞活化起重要作用,从而对心肌细胞产生炎症反应,进而产生纤维化和血栓<sup>[35-36]</sup>。制剂作用靶点说明其可通过 PI3K / Akt 信号通路进而抑制心肌细胞凋亡,作用于 MMP - 9, ICAM1, EGFR 防止心肌细胞纤维化和过度增殖,进而逆转心肌细胞的受损和重构。

分子对接结果表明,瓜蒌皮注射液中黄酮类活性成分木犀草素、芹菜素 - 7 - O -  $\beta$  - D - 葡萄糖苷和香叶木素 - 7 - O -  $\beta$  - 葡萄糖苷可和受体 TNF 与 EGFR 间相互作用,其亲和力均低于 - 6 kcal / mol,但与原始配体相比亲和力仍有一定差距,可通过结构修饰开发出更好的活性成分,为治疗 SAP 提供更多选择。目前,多款 TNF 抑制剂如阿达木单抗已投入临床使用,其主要抑制细胞因子 TNF,从而导致促细胞生长和程序性细胞死亡,用于治疗免疫系统疾病<sup>[37]</sup>。目前已开发出多种小分子酪氨酸激酶抑制剂用于靶向 EGFR, EGFR - 酪氨酸激酶抑制剂的不断研发将对肺癌患者的预后和生存期的改善产生影响<sup>[38]</sup>。

综上所述,本研究中发现瓜蒌皮注射液含有多种活性成分,其中所含黄酮类化合物为主要活性成分。其可能特异性作用于 NOS3, EGFR, MMP - 9 等靶点进而影响脂质与动脉粥样硬化通路、PI3K - Akt 信号通路和精氨酸和脯氨酸代谢通路等通路,通过 Akt 和 SIRT1 表达,诱导 NO 释放产生抗氧化应激、抗凋亡、松弛血管平滑肌等作用,改善冠状动脉的血液供应和降低心肌耗氧量,进而治疗 SAP。但本研究尚处于模拟预测其作用机制阶段,为预防与治疗 SAP 及新药研发提供了参考,仍有待进一步验证。

#### 参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4): 20 - 36.
- [2] 王阶, 李军, 毛静远, 等. 冠心病心绞痛主要证型的辨证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 154 - 155.
- [3] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与

- 治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680 - 694.
- [4] 中华中医药学会心血管病分会. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南[J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1880 - 1890.
- [5] 张艳红, 崔萌, 江宁. 养心饮汤增减对老年急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入术后外周血 CD40、NF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 71 - 73.
- [6] 郝璐, 胡良峰, 李兆申. 双抗药物对消化道黏膜的损害与内镜诊治[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(3): 245 - 248.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 118.
- [8] 黄朝发, 张榕华. 瓜蒌皮注射液联合阿托伐他汀治疗冠心病的疗效和安全性评价[J]. 上海医药, 2021, 42(4): 18 - 20.
- [9] 杨玉婕, 薛慧文, 胡超群, 等. 瓜蒌皮水提物通过 PI3K / Akt / eNOS 信号通路抑制缺血缺氧大鼠原代心肌细胞的凋亡[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2023, 62(1): 111 - 118.
- [10] HOPKINS AL. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110 - 1111.
- [11] 李梢, 张鹏, 王鑫, 等. 网络靶标理论、关键技术与中医药应用[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2022, 24(9): 3261 - 3269.
- [12] 王辉俊, 柯樱, 叶冠. 瓜蒌皮注射液中化学成分的 UPLC/ESI - QTOF - MS 分析[J]. 上海医药, 2017, 38(5): 60 - 65.
- [13] 瞿海斌, 杨嘉誉, 李文竹, 等. 瓜蒌皮注射液核磁共振氢谱中独立信号峰的获取方法、定量分析方法、指纹图谱、应用: CN114646656A[P]. 2022 - 06 - 21.
- [14] 张静娴, 胡青, 于泓, 等. HILIC / ESI - Orbitrap HRMS 法结合 Compound Discoverer 软件快速智能化鉴定瓜蒌皮注射液中的化学成分[J]. 药科学报, 2018, 53(10): 1705 - 1712.
- [15] ZHANG J, ZHOU Y, MA Z. Multi - target mechanism of *Tripterygium wilfordii* Hook for treatment of ankylosing spondylitis based on network pharmacology and molecular docking[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 1090 - 1098.
- [16] 胡骏, 王阶. 王阶运用补法治疗冠心病经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2731 - 2733.
- [17] 夏瑾燕. 瑞舒伐他汀联合瓜蒌皮注射液对老年急性心肌梗死患者内皮舒张功能、心脏功能及血脂水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(22): 5384 - 5386.
- [18] 胡超群, 薛慧文, 郑书臣, 等. 瓜蒌皮提取物对缺血缺氧心肌细胞保护效果及抗氧化能力研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(3): 15 - 18.
- [19] 楚冬海, 张振秋. 瓜蒌皮提取物基于 PI3K / Akt / NO 信号通路保护缺氧 / 复氧损伤心肌细胞的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 42 - 48.
- [20] 马春剑, 马晓静, 鲍海咏, 等. 木犀草素调控 Nrf2 - Gpx4 介导铁死亡途径抑制 Ang II 诱导心肌细胞肥大[J]. 中药材, 2022, 45(11): 2731 - 2736.
- [21] 刘彬, 龙军, 司良毅. 木犀草素通过激活 SIRT1 减轻脓毒性心脏损伤[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(21): 2165 - 2173.
- [22] 杨诗宇, 宋基正, 杨山景, 等. 芦丁药理作用与新剂型的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(10): 1360 - 1370.
- [23] QIN M, LI Q, WANG Y, et al. Rutin treats myocardial damage caused by pirarubicin via regulating miR - 22 - 5p - regulated RAP1 / ERK signaling pathway [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(1): e22615.
- [24] YANG H, WANG C, ZHANG L, et al. Rutin alleviates hypoxia / reoxygenation - induced injury in myocardial cells by up - regulating SIRT1 expression [J]. Chem Biol Interact, 2019, 297: 44 - 49.
- [25] 丁敏芮, 曲彦洁, 安红梅. 芹菜素对心血管及神经系统疾病抗炎作用机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 103 - 106.
- [26] 赵婷婷, 姜胜, 杨一波, 等. 芹菜素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(20): 2809 - 2812.
- [27] 孙贵, 于海波, 薛晴, 等. 香叶木素对结扎冠状动脉致心肌缺血大鼠心脏的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(22): 5063 - 5066.
- [28] 王月华, 杨红英, 付崇罗, 等. 香叶木素和香叶木素 - 7 - O -  $\beta$  - D - 吡喃葡萄糖苷的生物活性比较[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(7): 1193 - 1198.
- [29] 李夏, 王元博, 王超臣, 等. 基于网络药理学和实验验证探究养心开窍开心散类方补心汤调控 PI3K / AKT 信号通路保护心脏的机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(21): 5916 - 5925.
- [30] ZHANG Q, WANG L, WANG S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 78.
- [31] PAUTZ A, LI H, KLEINERT H. Regulation of NOS expression in vascular diseases [J]. Frontiers in bioscience (Landmark edition), 2021, 26(5): 85 - 101.
- [32] 耿传荣, 邓玉晓, 崔新强, 等. 表皮生长因子受体抑制剂用于肺癌治疗的最新研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(13): 1037 - 1046.
- [33] 马晓升, 汪晶, 王以宁, 等. 益心复脉颗粒对风湿性心脏瓣膜病患者血浆内酯素、基质金属蛋白酶 - 9、N 末端脑钠肽前体及心功能、生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 55 - 58.
- [34] 张晓蕾, 许国莹, 王士珍, 等. miR - 186 - 5p 对冠心病大鼠血管内皮细胞损伤及 FGF2 / FGFR1 信号通路的影响[J]. 天津医药, 2021, 49(11): 1169 - 1174.
- [35] 王朋朋, 李志娟. 沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者血清学指标及心功能的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(15): 89 - 92.
- [36] 杨廷富, 刘孟楠, 罗钢, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨蛭龙活血通瘀胶囊抗高血压心肌纤维化作用机制[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(2): 23 - 29.
- [37] ATIQUI S, HOOIJBERG F, LOEFF FC, et al. Immunogenicity of TNF - Inhibitors [J]. Front Immunol, 2020, 11: 312.
- [38] 陆文清, 孟周文理, 虞永峰, 等. 非小细胞肺癌第三代表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂的耐药机制及治疗策略[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(4): 535 - 544.

(收稿日期: 2023 - 03 - 12; 修回日期: 2023 - 09 - 22)