

# 基于网络药理学的参芍片/胶囊干预 心肌纤维化的潜在机制研究\*

张晓囡<sup>1</sup> 朱亚萍<sup>1</sup> 吕仕超<sup>1</sup> 张军平<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:利用网络药理学技术预测参芍片/胶囊干预心肌纤维化的作用机制。方法:从 TCMSp 数据库、TCM-MESH 数据库、UniProt 数据库及 Pubchem 数据库中收集参芍片/胶囊相关中药的活性成分和作用靶点,构建化合物和靶点相互作用的网络图;通过 OMIM 数据库、DiGSeE 数据库以及 TTD 数据库收集心肌纤维化的相关靶标;PPI 数据库构建参芍片/胶囊和心肌纤维化的交叉靶标,筛选两者互作的核心靶点;采用 DAVID 6.8 数据库对核心靶点进行 Gene Ontology(GO)分析、KEGG 通路富集分析。结果:选择口服利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18 作为活性成分的筛选条件,并查阅文献补充,共收集参芍片/胶囊的 32 个潜在活性成分;通过网络拓扑学特征对度、介度中心度及接近中心度等评价筛选出参芍片/胶囊在心肌纤维方面作用的核心靶点 249 个;GO 富集分析共 123 条结果,包含生物过程 65 条,分子功能 31 条,细胞组成 27 条;KEGG 数据库共获取 56 条心肌纤维化相关通路。结论:参芍片/胶囊具有多成分、多靶点及多途径协同作用的特点,预测了参芍片/胶囊干预心肌纤维化的可能作用机制,同时为寻找其药理成分和作用机制奠定基础,为基础研究及临床应用提供理论依据。

**[关键词]** 网络药理学;参芍片/胶囊;心肌纤维化;作用机制;靶点

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.08.012

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

## Potential mechanism of Shenshao Tablets/Capsule for treatment of myocardial fibrosis based on network pharmacology

ZHANG Xiaonan ZHU Yaping LV Shichao ZHANG Junping

(First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300112, China)

Corresponding author: ZHANG Junping, E-mail: tjzhtcm@163.com

**Abstract Objective:** To predict the mechanism of the intervention of Shenshao Tablets/Capsule on myocardial fibrosis (MF) by using network pharmacology. **Method:** The active components and targets of the Shenshao Tablets/Capsule Chinese material media were collected from TCMSp database, TCM-MESH database, UniProt database, and Pubchem database to construct the interaction network diagram. The MF related targets were screened through OMIM, DiGSeE, and TTD databases; the cross-targets of Shenshao Tablets/Capsule and MF was constructed in PPI database, and screened the core targets of the interaction; GO and KEGG pathway enrichment analysis of screened core targets was carried out using DAVID 6.8 database. **Result:** Using the oral bioavailability (OB) ≥30% and drug-likeness (DL) ≥0.18 as screening condition for the active ingredients, combined with supplement literature searched, 32 active components of Shenshao Tablets/Capsule were screened out. Through the evaluation of network topology characteristics, such as degree, degree of medianity and near-center degree were selected to screen 249 core targets of Shenshao Tablets/Capsule in MF, the GO enrichment analysis showed 123 results, inclu-

\* 基金项目: 中华中医药学会(2018—2020 年度)青年人才托举工程项目(No: CACM-2018-QNRC2-B04); 天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程

<sup>1</sup> 天津中医药大学第一附属医院(天津, 300112)  
通信作者: 张军平, E-mail: tjzhtcm@163.com

[13] Bosch L, Carluccio E, Coiro S, et al. Risk stratification of Asian patients with heart failure and reduced ejection fraction: the effectiveness of the Echo Heart Failure Score [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12): 1732-1735.

[14] Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(15): 1937-1948.

[15] Yang H, Marwick TH, Wang Y, et al. Association between electrocardiographic and echocardiographic

markers of stage B heart failure and cardiovascular outcome[J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(4): 417-431.

[16] Olson JM, Samad BA, Alam M. Myocardial performance index determined by tissue doppler imaging in patients with systolic heart failure predicts poor long-term prognosis: An Observational Cohort Study[J]. *J Card Fail*, 2016, 22(8): 611-617.

(收稿日期: 2019-03-28)

ding 65 biological processes, 31 molecular functions, and 27 cell compositions. A total of 56 the MF related pathways were obtained from the KEGG database. **Conclusion:** The Shenshao Tablets/Capsule has the characteristics of multi-component, multi-target and multi-channel synergy. It predicts the possible mechanism of Shenshao Tablets/Capsule intervention in the MF, and lays a foundation for finding its pharmacological components and mechanism.

**Key words** network pharmacology; Shenshao Tablets/Capsule; myocardial fibrosis; mechanism; target

心肌纤维化是一种主要由心肌成纤维细胞积累而致的细胞外基质过量堆积的病理表现<sup>[1]</sup>, 可见于缺血性心肌病、高血压性心脏病、病毒性心肌炎和肥厚型心肌病以及糖尿病和风湿性疾病等引起的心血管病变<sup>[2-4]</sup>。心肌纤维化致使心肌运动僵硬, 心脏舒缩功能障碍, 从而诱发心律失常和心力衰竭, 甚至发生猝死等危及生命的表现。近年来, 针对心肌纤维化的研究多从发病机制及治疗入手, 其机制主要包括异常的生长因子如转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、成纤维细胞及其基质金属蛋白酶 (MMP)、神经激素系统如肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和炎症反应以及自噬和非编码 RNA 等方面<sup>[2,5]</sup>; 在治疗上, 研究发现中医药的干预彰显了巨大优势, 但其具体作用机制尚不清楚。

参芍片/胶囊主要由白芍、人参茎叶皂苷组成, 具有活血化瘀、益气止痛之效, 主要用于气虚血瘀所致的胸闷痛、心悸、气促等症。临床研究显示参芍片/胶囊干预心血管疾病疗效确切<sup>[6]</sup>, 且相关研究发现人参茎叶皂苷影响心肌收缩及血流动力学, 进而减少心律失常和心肌细胞缺血缺氧<sup>[7]</sup>; 白芍总苷可以通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路减少心肌 Wnt3a、p-GSK-3 $\beta$  和  $\beta$ -catenin 蛋白表达, 降低心肌间质胶原容积分数, 从而改善心肌肥厚的病理变化<sup>[8]</sup>。由此可见, 参芍片/胶囊体现了中医药具有多靶点、多途径的治疗特点, 尤适用于心血管系统等机制复杂的疾病, 其与药物成分复杂, 药理机制不清晰的特点相吻合。

网络药理学在计算机生物学的基础上, 对系统生物学和多向药理学进行搭建, 并将药物与作用的生物学网络整合, 进一步构建药物与疾病作用的关系网络, 挖掘药物作用靶点与蛋白和生物通路的关系, 从而预测有效活性成分的作用靶点及其调控的生物学过程和机制<sup>[9]</sup>。基于此, 本研究通过网络药理学技术手段, 分析参芍片/胶囊干预心肌纤维化的药效物质基础及可能的分子作用机制, 构建“成分-靶标”与“疾病-靶标”, 对两者进行分析筛选出核心靶标, 建立“靶标-通路”的对应关系, 探究该药干预心肌纤维化的作用机制, 旨在为参芍片/胶囊干预心肌纤维化的基础研究和临床应用提供合理的理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要化学成分及靶点收集

利用 TCMSP 平台 (<http://ibts.hkbu.edu>、

[hk/LSP/tcmsp.php](http://hk/LSP/tcmsp.php))、TCM-MESH 数据库 (<http://mesh.tcm.microbioinformatics.org/>)、UniProt 数据库 (<http://www.uniprot.org/>)、Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 及文献检索收集参芍片/胶囊中白芍、人参茎叶皂苷相关化合物成分及作用靶点。参芍片/胶囊为口服制剂, 到达靶器官经一系列吸收转化, 口服生物利用度 (OB) 指药物吸收到达体循环的速度与程度; 类药性 (DL) 为药效基础, 指其功能基团与多数药物类似的物理特征<sup>[10]</sup>。本研究 OB 和 DL 筛选阈值为  $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 。

### 1.2 化合物-靶点网络

将 TCMSP 平台、TCM-MESH 数据库、UniProt 数据库及 Pubchem 数据库筛选的候选化合物及潜在靶点蛋白上传至 Cytoscape 3.2.1 软件 (<http://www.cytoscape.org/>) 构建药物靶点相互作用的网络图, 以探究参芍片/胶囊中化合物成分与靶点之间的潜在联系。

### 1.3 疾病-靶点网络构建

筛选心肌纤维化的基因和蛋白靶点, 以“myocardial fibrosis”为关键词通过 Mendelian 数据库 (OMIM, <http://www.omim.org/>) 获取 76 个; DiGSeE 文本挖掘数据库 (DiGSeE, <http://210.107.182.61/geneSearch/>) 以同一基因出现次数  $\geq 2$  次为纳入标准, 共纳入 283 个; 治疗靶点数据库 (TTD, <http://bidd.nus.edu.sg/BIDD-Databases/TTD/TTD.asp>) 筛选得到靶点 1 个, 汇总去重后共获取 342 个心肌纤维化相关靶点。

### 1.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建

利用 Cytoscape 3.2.1 软件中 Bisogenet 插件, 分别构建化合物靶点蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 和疾病靶点 PPI, 并对两者进行交集拓扑分析, 筛选核心靶点蛋白, 从基因蛋白水平阐释参芍片/胶囊干预心肌纤维化的作用。

### 1.5 基因本体分类富集分析

采用 DAVID 6.8 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对核心靶点蛋白进行基因本体 (Gene Ontology, GO) 功能富集分析, 并从生物学的细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 及生物过程 (biological process, BP) 3 个方面进行分析。

### 1.6 基因组百科全书通路富集分析

采用 DAVID 6.8 数据库对核心靶点蛋白进行

基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,旨在阐明靶点蛋白在信号通路中的作用,分析参芍片/胶囊在心肌纤维化中的作用通路,并通过 Omicshare 软件 (<http://www.omicshare.com/tools/index.php/>)对富集通路进行可视化处理。

## 2 结果

### 2.1 参芍片/胶囊潜在活性成分筛选

通过 TCMSp 收集到白芍中活性成分 77 个,OB 和 DL 值筛选的 77 个中有 13 个成分符合要求;TCM-MESH 及文献检索获取人参茎叶皂苷活性成分共 18 个。另文献检索查阅白芍化合物中含有一些活性成分,如棕榈酸通过调控 Collagen I、TGF- $\beta$ 、TLR4 蛋白的表达而损伤心肌成纤维细胞<sup>[11-12]</sup>;苯甲酸影响细菌代谢活动的氧化和抗氧化酶活性<sup>[13-14]</sup>;丹皮酚具有抗炎和抗氧化保护心血管的药理机制<sup>[13,15]</sup>;丁二酸与炎症反应相关,且参与高血压、缺血及动脉粥样硬化等相关疾病<sup>[16-17]</sup>;没食子酸具有抵抗炎症、氧化应激、细菌和病毒等的生物活性,对心血管疾病、肝纤维化及糖尿病等有保护作用<sup>[13,18]</sup>,其可能小于筛选条件而被系统剔除,鉴于其潜在的药理作用对心肌纤维化具有一定的作用,故将棕榈酸、苯甲酸、丹皮酚、没食子酸 5 个活性成分纳入。故白芍、人参茎叶皂苷

共纳入 36 个成分作为候选活性化合物成分。

### 2.2 参芍片/胶囊化合物-靶点相互作用网络

通过 Cytoscape3.2.1 软件构建的化合物-靶点网络共得到 188 个节点和 515 条边,其中 188 个节点包含 32 个活性成分节点和 156 个靶点节点。节点中黄色表示白芍化合物成分,蓝色表示人参茎叶皂苷成分,红色表示相应的潜在靶点,每条边表示成分与靶点之间的相互作用关系(图 1)。化合物中有 4 个成分未参与化合物-靶点构建,表示未找到相关作用靶点。网络中的度(degree)表示活性成分和靶点的对应条数,其值越高说明成分在药理作用中扮演的地位越重要。通过参芍片/胶囊化合物-靶点网络度值分析发现,化合物分子 MOL00422(山柰酚)有最多的潜在靶标(47 个),其次是 MOL00358( $\beta$ -谷甾醇)有 42 个潜在靶标, MOL00346(丁二酸)有 37 个潜在靶标。另外,在网络中,靶点 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4 各拥有 17 个相互作用的化合物配体;CHRM1、CHRM2、CHRM3 及 CHRM5 拥有 16 个化合物配体,CHRM4 拥有 13 个;HPSE、HPSE2 拥有 11 个配体。表明了参芍方/胶囊具有多成分和多靶点的特征,且具有相互协同作用的机制。

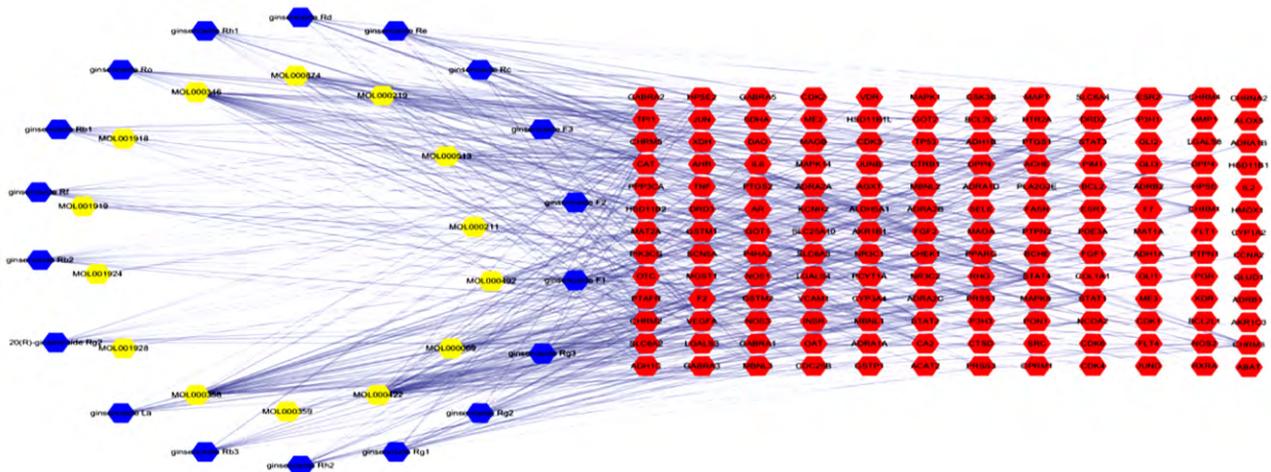


图 1 参芍片/胶囊化合物-靶点网络

Figure 1 Compound-Target Network of Shenshao Tablets/Capsule

### 2.3 PPI 网络的构建与分析

利用 Cytoscape3.2.1 中 Bisogenet 插件,将化合物 PPI(由 4 936 个节点和 123 823 条边组成)与疾病 PPI(由 7 236 个节点和 170 872 条边组成)相交,得到 1 个由 4 030 个节点和 111 151 条边组成的网络(图 2)。对网络中度、介度中心度和接近中心度拓扑参数进行分析,并选择度拓扑参数值大于中位数 2 倍作为筛选条件,首次得到 983 个节点和 44 931 条边构成的网络,二次筛选以中位数 > 73 得

到 492 个节点和 23 394 条边的网络,再次以中位数 > 84 筛选,最终构建为 1 个具有 249 个节点和 10 998 条边的参芍片/胶囊与心肌纤维化作用的核心靶点网络。

### 2.4 GO 功能富集分析

利用 DAVID 平台对参芍片/胶囊 PPI 网络中筛选出的 249 个核心靶点在基因水平上进行 GO 功能富集分析,根据错误发现率(FDR)确定了 123 个 GO 条目(FDR < 0.05)。其中,生物过程条目 65

个,主要涉及核糖体 RNA 加工、翻译、核转录 mRNA 分解代谢、SRP 依赖性共翻译蛋白靶向膜、RNA 聚合酶 II 启动子转录正负调控及表观遗传基因调控等方面;分子功能条目 31 个,主要涉及 RNA、DNA、聚(A)RNA、ATP、蛋白及泛素化蛋白连接酶结合等方面;细胞组成条目 27 个,涉及细胞组分、质膜及外泌体等方面。表 1 根据 FDR 列出前 20 个。

### 2.5 KEGG 分析

通过 DAVID 平台对 249 个核心靶点蛋白进行 KEGG 通路富集分析,共获得 56 条通路。其中  $P < 0.05, FDR < 0.05$  的 10 条通路主要包括核糖体通路(Ribosome)、乙醇代谢通路(Alcoholism)、病毒致癌通路(Viral carcinogenesis)、系统性红斑狼疮通路(Systemic lupus erythematosus)、肿瘤转录失调通路(Transcriptional misregulation in cancer)。

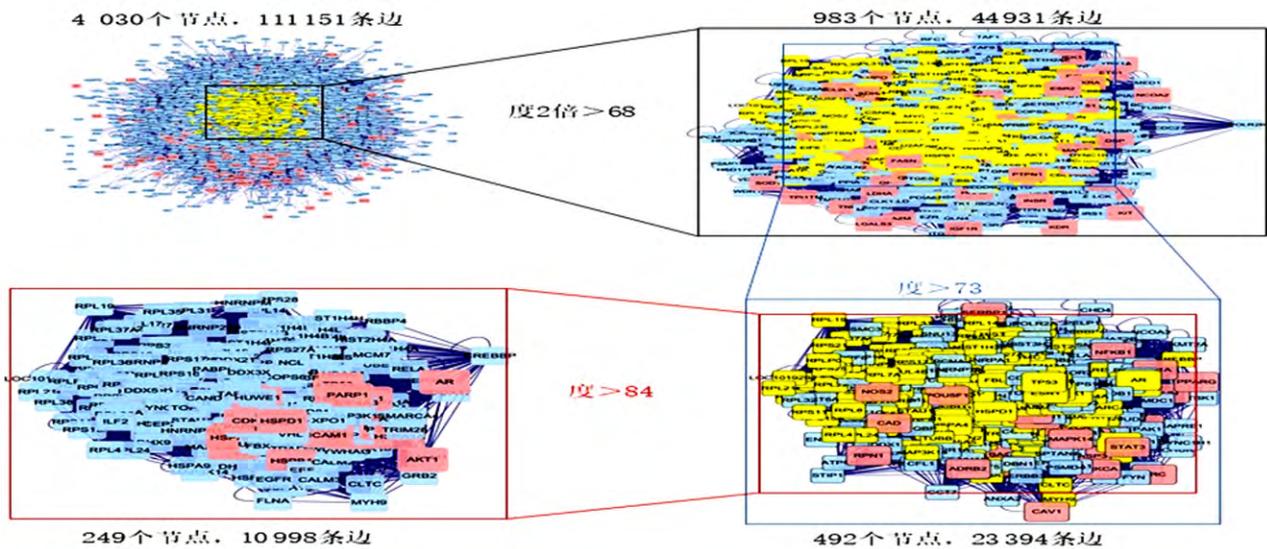


图 2 网络拓扑分析

Figure 2 Network topology analysis

表 1 参芍片/胶囊 PPI 网络中的 GO 条目(FDR<0.05)

Table 1 GO entries in PPI network of Shenshao Tablets/Capsule(FDR<0.05)

类别	GO 编码	名称	基因数	FDR
分子功能	0005515	protein binding	229	$5.56 \times 10^{-40}$
细胞功能	0005634	nucleus	174	$1.97 \times 10^{-36}$
细胞功能	0005654	nucleoplasm	165	$1.14 \times 10^{-71}$
细胞功能	0005829	cytosol	148	$7.73 \times 10^{-45}$
细胞功能	0005737	cytoplasm	143	$1.69 \times 10^{-18}$
分子功能	0044822	poly(A)RNA binding	141	$4.3 \times 10^{-96}$
细胞功能	0016020	membrane	140	$2.12 \times 10^{-60}$
细胞功能	0070062	extracellular exosome	132	$2.65 \times 10^{-40}$
生物功能	0006412	translation	71	$1.42 \times 10^{-67}$
细胞功能	0005730	nucleolus	71	$1.90 \times 10^{-32}$
生物功能	0006364	rRNA processing	70	$8.69 \times 10^{-72}$
生物功能	0000184	nuclear-transcribed mRNA catabolic process,nonsense-mediated decay	69	$2.06 \times 10^{-92}$
生物功能	0006413	translational initiation	68	$1.22 \times 10^{-84}$
生物功能	0006614	SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane	66	$2.08 \times 10^{-96}$
生物功能	0019083	viral transcription	66	$1.06 \times 10^{-88}$
分子功能	0003735	structural constituent of ribosome	66	$2.34 \times 10^{-64}$
分子功能	0003723	RNA binding	64	$1.58 \times 10^{-35}$
细胞功能	0005925	focal adhesion	62	$3.20 \times 10^{-44}$
细胞功能	0005840	ribosome	61	$1.61 \times 10^{-67}$
细胞功能	0031012	extracellular matrix	58	$2.04 \times 10^{-46}$

er)、细胞循环通路(Cell cycle)、前列腺癌通路(Prostate cancer)、剪接体通路(Spliceosome)、泛素介导的蛋白水解通路(Ubiquitin mediated proteolysis)及卵母细胞减数分裂通路(Oocyte meiosis)。表明参芍片/胶囊在干预心肌纤维化的方面可能与这些信号通路密切相关。利用 Omicshare 对通路富集进行可视化处理,结果见图 3。

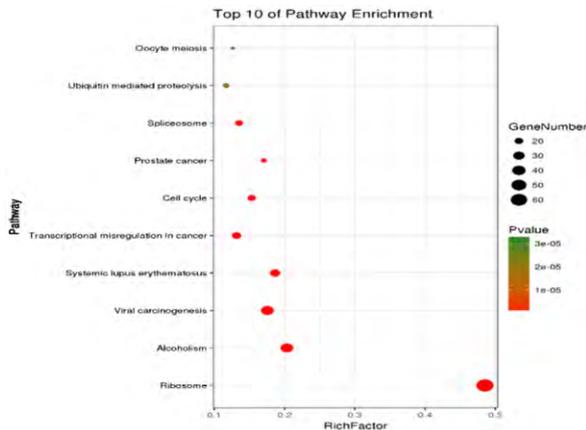


图 3 KEGG 机制分析

Figure 3 KEGG mechanism analysis

### 3 讨论

网络药理学对中医药的多成分、多靶点及多通路进行系统分析有助于阐释单味中药及复方活性成分之间的协同作用机制,并从微观基因靶点蛋白水平进行认识,探索中医药与疾病在细胞分子生物层面的相关性,符合中医药的整体观念和辨证论治<sup>[19]</sup>。参芍片/胶囊用于心血管系统疾病的活血化瘀,益气止痛疗效确切。本研究筛选出参芍片/胶囊 32 个潜在活性成分,及作用于心肌纤维化的 249 个核心靶点蛋白和 56 条通路。这些结果反映了参芍片/胶囊在心肌纤维化方面的潜在机制。

本研究通过对参芍片/胶囊的有效成分构建化合物-靶点网络,并筛选出关键节点,揭示其某些活性成分可能通过调控相应的靶标发挥了药理作用。其中,白芍活性化合物-靶点蛋白网络中的重要成分为山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、丁二酸等。山柰酚为黄酮类化合物,对炎症、氧化应激、微生物具有拮抗的药理作用。体内和体外实验均证明通过山柰酚可以减少血管紧张素 II 或 TGF- $\beta$  诱导的内皮-间质转化,并且山柰酚可以抑制心脏成纤维细胞的增殖和活化,从而预防及逆转心肌纤维化和心功能不全<sup>[20]</sup>。 $\beta$ -谷甾醇同样具有抗炎和抗氧化的药理活性,其使 TNF- $\alpha$  的 mRNA 水平增加,IL-1 $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 受到抑制,激活 Nrf2 表达,从遗传水平调节和控制炎症及脂质过氧化<sup>[21]</sup>。目前,虽有报道表明丁二酸具有抗炎作用<sup>[17]</sup>,但其具体机制有待进一步研

究。人参茎叶皂苷化合物-靶点网络拓扑学分析显示人参茎叶皂苷中活性成分度值均等,可能从不同角度扮演了重要地位。人参皂苷 Rb1 通过降低 HB-EGF 表达,抑制 JAK/STAT3 或 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,下调 TGF- $\beta$ 1、CTGF、ET-1 等蛋白和 mRNA 的表达,改善了心肌纤维化,并抑制了异丙肾上腺素等诱发的心肌肥厚<sup>[22]</sup>。人参茎叶皂苷 Rb1、Rb2、Rc、Rg1 还可抑制凋亡、自噬,抗炎、抗氧化,减轻钙超载和促进血管生成的作用,对心肌具有保护作用<sup>[23]</sup>。

在化合物靶点网络中,信号传导及转录激活因子(STAT)家族中 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4 各拥有 17 个相互作用配体。细胞膜胞内的一种蛋白酪氨酸激酶 JAK 在细胞因子受体下发生磷酸化,从而转为信号分子激活 STAT 参与基因表达。且研究发现,JAK/STAT 信号通路与心肌纤维化密切相关<sup>[24]</sup>,其参与了心肌梗死、心力衰竭、高血压及心脏瓣膜病等引起的心肌肥大<sup>[25]</sup>。尚有研究报道 STAT1 通过 caspase-1 凋亡通路促进心肌缺血再灌注的细胞凋亡,反之 STAT1 基因缺失后心肌细胞死亡降低;而 STAT3 蛋白的活化增加心肌胶原的形成,促进了心肌纤维化<sup>[26]</sup>。CHRM1、CHRM2、CHRM3 及 CHRM5 各拥有 16 个作用配体,CHRM4 有 13 个作用配体。CHRM 基因编码了毒蕈碱型乙酰胆碱受体(即 M 受体)<sup>[27]</sup>。M 受体是心脏 G 蛋白偶联受体家族中的成员,研究显示在心房颤动的发展中 M2 受体诱导了左心房纤维化<sup>[27-28]</sup>,而其他亚型受体对心肌细胞的纤维化研究较少,有待进一步研究。硫酸乙酰肝素酶(HPSE)拥有 11 个配体,该基因通过发挥细胞信号转导的级联反应,诱导血管生成,在炎症、凝血中的表达增加,并调节平滑肌细胞增殖,影响动脉斑块的稳定性;且与其他大分子如层黏蛋白、纤维蛋白和胶原 I、IV 相互作用,调控细胞外基质,参加细胞外重塑<sup>[29]</sup>。

对参芍片/胶囊的成分靶点 PPI 与心肌纤维化靶点 PPI 的拓扑分析筛选出的核心靶点如 MCM2、NPM1、CUL3、CUL1、COPS5、FN1、CAND1、NTRK1、ESR1、HNRNPU、ITGA4、TP53、CDK2、VCAM1、CUL7 等进行了生物学和通路富集分析,合理阐释了活性靶点在基因层面和信号通路中的作用。发现参芍片/胶囊可能调控了细胞组分、质膜及外泌体、表观遗传基因、RNA、mRNA 以及蛋白结合等;并通过调控相应的信号通路如核糖体通路、细胞循环通路、前列腺癌通路等干预了心肌纤维化,其具体作用机制值得深入研究。综上所述,本研究初步探究了参芍片/胶囊多成分、多靶点、多通路的复杂机制过程,对进一步理解其作用机制提供了方向,为参芍片/胶囊有效干预心肌纤维化提

供了物质基础及研究依据,同时为临床应用及基础研究提供了科学理论。

### 参考文献

- [1] Guo Y, Gupte M, Umbarkar P, et al. Entanglement of GSK-3 $\beta$ , beta-catenin and TGF- $\beta$ 1 signaling network to regulate myocardial fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 110: 109–120.
- [2] Lu C, Yang Y, Zhu Y, et al. An Intervention Target for Myocardial Fibrosis: Autophagy[J]. *Biomed Res Int*, 2018; 6215916.
- [3] 龙秀环,徐新,张社兵,等. MicroRNA-432与TGF- $\beta$ 1在风湿性心脏病合并心房颤动患者中的表达[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(6): 633–636.
- [4] 王小芳,杨露露,李文书,等. 西格列汀对糖尿病患者心脏舒张功能和心肌纤维化的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(4): 376–380.
- [5] 曾紫凡,王勇,李春,等. 心肌纤维化的发病机制和治疗进展[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(27): 13–15.
- [6] 陈硕,韩琦,刘文君,等. 参芍片/胶囊治疗冠心病临床随机对照试验的Meta分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(17): 2089–2094.
- [7] 熊晨阳,许明良,易帆,等. 人参不同部位主要活性成分及其在美容护肤方面的研究进展[J]. *日用化学工业*, 2019, 49(3): 193–198.
- [8] 郑亚萍,康红钰. Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在白芍总苷干预大鼠心肌肥厚中的作用[J]. *中成药*, 2018, 40(1): 194–197.
- [9] 朱梓铭,张因彪,郑景辉,等. 基于网络药理学探究苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(2): 154–161.
- [10] 张潇,高耀,向欢,等. 基于网络药理学的交泰丸治疗抑郁症作用机制研究[J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1584–1590.
- [11] 仲美楠. 棕榈酸对血管紧张素II诱导的心肌成纤维细胞的影响及相关通路研究[D]. 延边大学, 2018.
- [12] 任娟,刘晓,李伟东,等. 基于UHPLC-Q-TOF-MS/MS的白芍炒制前后化学成分研究[J]. *世界中医药*, 2019, 14(2): 268–273.
- [13] 万超,苏慧,霍雨佳,等. 白芍饮片炒制前后物质基础的变化规律分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(22): 28–33.
- [14] Ding Q, Alborzi S, Bastarrachea LJ, et al. Novel sanitization approach based on synergistic action of UV-A light and benzoic acid: Inactivation mechanism and a potential application in washing fresh produce[J]. *Food Microbiol*, 2018, 72: 39–54.
- [15] 宋爱伟,吴鸿飞,戴敏. 丹皮酚减缓动脉粥样硬化病变的形成及发展涉及脂质调节,抗炎和抗氧化活性(英文)[J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2018, 27(8): 565–575.
- [16] 范玛莉,邢婕,李震宇,等. 基于NMR代谢组学技术的白芍与赤芍化学成分比较研究[J]. *中草药*, 2014, 45(22): 3230–3237.
- [17] Nguyen TD, Prykhodko O, Fak HF, et al. Monovalerin and trivalerin increase brain acetic acid, decrease liver succinic acid, and alter gut microbiota in rats fed high-fat diets[J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(4): 1545–1560.
- [18] 郑雪花,杨君,杨跃辉. 没食子酸药理作用的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(1): 94–98.
- [19] 蔡甜甜,潘华峰,王奇,等. 中药复方在病证基础上的网络药理学研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4746–4748.
- [20] Liu Y, Gao L, Guo S, et al. Kaempferol Alleviates Angiotensin II-Induced Cardiac Dysfunction and Interstitial Fibrosis in Mice[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6): 2253–2263.
- [21] Yin Y, Liu X, Liu J, et al. Beta-sitosterol and its derivatives repress lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute hepatic injury by inhibiting the oxidation and inflammation in mice[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(9): 1525–1533.
- [22] 孙佳欢,于琨,刘玉,等. 中药单体成分抗心肌纤维化的药效物质基础[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(21): 5459–5462.
- [23] 李清,李娜,杨跃进. 人参皂甙对缺血心肌保护作用及机制研究进展[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2014, 14(3): 974–977.
- [24] 谭文婷,李琳,唐芬,等. 硫化氢通过抑制STAT1通路改善高甲状腺素导致的大鼠心肌纤维化[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(8): 790–793.
- [25] 高玉桥,苏丹,张汉辉. 中药干预JAK/STAT信号通路的研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(9): 2236–2240.
- [26] 万春霞,徐蔓,黄思慧,等. 信号转导子和转录激活因子蛋白在心肌重构中的作用[J]. *岭南心血管病杂志*, 2018, 24(6): 724–727.
- [27] 高旭,马宁,王大勇,等. 限制性内切酶策略鉴定CRISPR/Cas9介导的Chrm3基因敲除小鼠[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2016, 32(4): 404–409.
- [28] Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, et al. M2-muscarinic acetylcholine receptor autoantibody levels predict left atrial fibrosis severity in paroxysmal lone atrial fibrillation patients undergoing cryoablation[J]. *Europace*, 2015, 17(2): 239–246.
- [29] 曹洪冲,韩轩茂. 乙酰肝素酶在心肌缺血/再灌注损伤中表达的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(7): 772–774.

(收稿日期: 2019-04-08)