

· 临床论著 ·

基于网络药理学探讨黄芪治疗扩张型
心肌病的机制研究郭宗耀¹ 王振涛²

摘要 目的 运用网络药理学的方法探讨黄芪治疗扩张型心肌病(DCM)的作用机制。方法 通过网络药理学相关数据库获取黄芪主要活性成分及对应靶点,在疾病靶点数据库中获取 DCM 的疾病靶点。通过 Cytoscape 3.6.0 软件构建成成分—靶点—通路—疾病网络,采用 String 数据库构建蛋白质相互作用网络,使用 DAVID 及 Metascape 数据库对相关靶点进行分析,探讨黄芪治疗 DCM 的作用机制。结果 本次研究筛选到黄芪 24 种有效成分,49 个潜在的作用靶点,其中黄酮类与皂苷类有效成分涉及 49 个靶点,其他类涉及 5 个作用靶点。通过生物信息学分析,潜在靶点涉及的生物过程主要包括血液循环系统、脂多糖介导的通路、一氧化氮生物合成、小分子代谢、活性氧的合成与代谢等,通过调节 HIF-1、cGMP-PKG、cAMP、Apelin、心肌细胞肾上腺素能、MAPK、IL-17、钙信号等通路发挥治疗 DCM 的作用。结论 黄芪中黄酮类、皂苷类活性成分可能是治疗 DCM 的物质基础,机制具有多成分—多靶点—多途径的特点,涉及改善能量代谢、抗细胞凋亡、抗心肌纤维化等。

关键词 网络药理学;黄芪;扩张型心肌病

Mechanism of *Radix Astragali* on Dilated Cardiomyopathy Based on Network Pharmacology GUO Zong-yao¹ and WANG Zhen-tao² 1 Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou (450046); 2 Department of Cardiology, Henan Province Hospital of Chinese Medicine, Zhengzhou (450002)

ABSTRACT Objective To observe the mechanism of *Radix Astragali* in the treatment of dilated cardiomyopathy (DCM) by means of network pharmacology. **Methods** The main active components and corresponding targets of *Radix Astragali* were obtained through the network pharmacology database, and the disease targets of DCM were obtained from the disease gene database. The component-target-pathway-disease network was constructed by Cytoscape 3.6.0 software, the protein-protein interaction network was constructed by String database, and the related targets were analyzed by DAVID and Metascape database. **Results** The results showed that 24 active components and 49 related targets of *Radix Astragali* were selected, and 49 targets were involved in flavonoids and saponins, and 5 targets were involved in other categories. The biological processes mainly include blood circulation, lipopolysaccharide-mediated pathway, nitric oxide biosynthetic process, small molecule metabolic process, reactive oxygen species metabolic process and other biological processes. DCM can be treated by regulating the pathways of HIF-1, cGMP-PKG, cAMP, Apelin, Adrenergic signaling in cardiomyocytes, MAPK, IL-17, calcium signal and other signal pathways. **Conclusion** The active components of flavonoids and saponins in *Radix Astragali* may be the material basis for treatment of DCM, and the mechanism has the characteristics of multi-component-multi-target-multi-pathway, including improving energy metabolism, anti-apoptosis, anti-myocardial fibrosis.

KEYWORDS network pharmacology; *Radix Astragali*; dilated cardiomyopathy

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(No. 81573920)

作者单位:1. 河南中医药大学第二临床医学院(郑州 450046); 2. 河南省中医院心病科(郑州 450002)

通讯作者:王振涛, Tel: 0371-60908742, E-mail: 13803817796@139.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200612. 237

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是引起心力衰竭、心律失常和猝死的常见疾病之一,特征以单侧或双侧心室扩大,并伴有心室收缩功能障碍。DCM 病因包括基因突变、感染(主要是病毒感染)引起的心肌炎、接触药物、毒素或过敏原以及全身内分泌或自身免疫性疾病等^[1]。病情呈进行性加重,目前尚缺乏有效的治疗手段,预后较差。研究表明,DCM 患者 5 年病死率约为 42.24%^[2],且 DCM 的发病率呈逐年上升趋势^[3]。

DCM 的治疗以抑制神经内分泌、抑制心室重构为主,而 DCM 患者常伴有低血压,限制了血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等药物的应用,而临床中运用大剂量黄芪“补益宗气、升阳举陷”治疗 DCM 尤其适用于心功能不全的低血压状态,弥补了这一缺陷^[4]。有研究表明黄芪制剂治疗 DCM 临床实践中疗效明确^[5-7],但其治疗 DCM 的作用机制不明,黄芪中主要活性成分包括黄酮类、皂苷类、糖类、有机酸类、氨基酸类等^[8],中药具有多成分、多靶点、多途径等特点,而网络药理学整体性、系统性正契合了中医药理论的整体观、辨证论治的特色^[9]。“网络药理学”的概念由英国药理学家 Hopkins 提出,基于系统生物学和多向药理学等多学科理论,从多维度视角阐明靶标和疾病网络之间的协同效应和潜在机制^[10]。本研究采用网络药理学使用相关数据库对黄芪治疗 DCM 的信息进行收集和综合分析,以期进一步提供理论依据。

资料与方法

1 数据库和软件 数据库主要包括:TCMSP 数据库(<http://http://tcmsp.w.com/tcmsp.php>)、ETCM 数据库(<http://www.nrc.ac.cn:9090/ETCM/>)、TCM-MESH 数据库(<http://mesh.tcm.microbioinformatics.org/>)、GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)、DisGeNet 数据库(<http://www.disgenet.org/>)、DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)、Metascape 数据库(<http://metascape.org/gp/>)、String 数据库(<https://string-db.org/>, Version 11.0)、UniProt 数据库(<http://www.uniprot.org/>)、KEGG 数据库(<http://www.kegg.jp/>)。软件主要有:Cytoscape 3.6.0 软件、Graphpad Prism 6.02 软件。

2 黄芪化学成分及靶点数据库的筛选构建 涉

及吸收、分布、新陈代谢、排泄的 ADME 参数,如成药相似性(drug likeness, DL)、口服生物利用度(oral bioavailability, OB)、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)、脂水分配系数(lipid-water partition coefficient, ALogP)等有助于过滤中药活性成分并识别假定目标^[11]。本文使用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)筛选符合条件($OB \geq 30\%$ 及 $DL \geq 0.18$)的化合物作为有效候选成分,由于 TCMSP 未筛选到黄芪皂苷类等文献报道的黄芪的主要有效成分及相关靶点,故采用 ECTM、Synmap、TCM-MESH 等数据库进行补充整理,并将得到的黄芪有效成分在 TCMSP、ECTM 等数据库中搜索整合筛选出黄芪的潜在的作用靶点。

3 DCM 靶点筛选 通过在 GEO 数据库、DisGeNet 数据库中进行疾病靶点的检索,两个数据库均以“dilated cardiomyopathy”为关键词查找筛选与 DCM 相关的基因,筛选后将靶点信息进行汇总整理。将疾病靶标与黄芪有效成分的作用靶点进行交集处理,交集靶点即为黄芪活性成分治疗 DCM 的潜在作用靶点。

4 黄芪有效成分—靶点—疾病网络及核心网络的构建 将黄芪活性成分和 DCM 靶点进行筛选,删除重复的靶点以及无对应靶点的化学成分,通过 Cytoscape 3.6.0 软件构建“有效成分与靶点”、“靶点与通路”、“有效成分、靶点与通路”之间的黄芪—成分—靶点—通路—DCM 网络模型,包含有效成分、靶点蛋白、通路 3 类节点,通过 Layout—Group Attributes Layout—Class 将同一属性的节点放在同一个环形中,它们之间有相互关系的分别用边连接。

5 蛋白相互作用网络构建与分析 String 数据库是一种包含已知和预测的蛋白质-蛋白质相互作用的数据库。将预测靶点导入 String 数据库,限定物种为“Homo sapiens”,获取蛋白质相互作用关系,提取结果文件中“node1,node2,Combined score”信息并构建三者的关系表,将数据导入 Cytoscape 3.6.0 软件制作蛋白相互作用网路图,并对网络进行网络拓扑结构分析,通过 Tools—NetworkAnalyzer—Generate styles from statistics 将节点大小和颜色设置用于反映度值(Degree)的大小,边的粗细设置用于反映结合率评分(combine score)的大小,获得最终的蛋白相互作用网络图。

6 生物过程与通路分析 DAVID 生物学信息注释数据库能够为大范围的基因或蛋白提供系统综合的生物功能注释信息,能够归纳出最显著富集的生物学

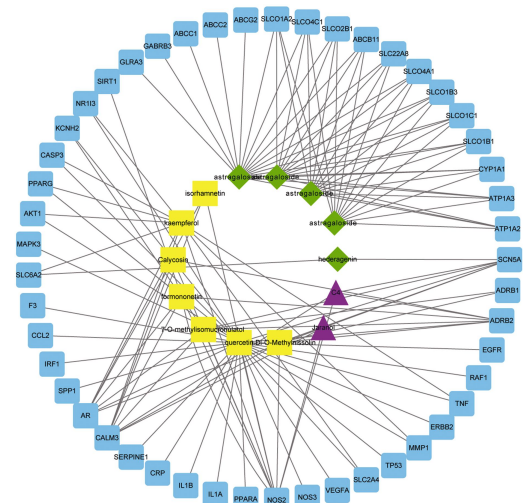
功能注释。由于 DAVID 数据库更新慢,故结合 Metascope 数据库根据 DCM 的病理生理特点进行综合分析,筛选出较显著的富集生物过程、富集疾病以及富集通路。

结 果

1 黄芪有效活性成分的筛选结果(表 1) 经 TCMSP 数据库共检索到活性成分 87 个,根据 OB、DL 参数依次进行筛选得到生物活性成分 20 个,连同文献报道及 ETCM 数据库筛选后得到主要成分 4 种,最后共计 24 种有效成分。其中与 DCM 有靶点交集的化合物共 14 种,包括槲皮素、山奈酚、黄芪皂苷 I、黄芪皂苷 II、黄芪皂苷 III、黄芪皂苷 IV、槲子醇等。

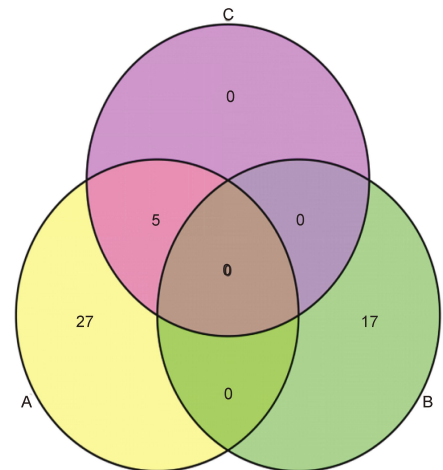
2 黄芪活性成分的作用靶点预测及疾病对应靶点的筛选 黄芪的 24 种有效成分通过 TCMSP、ECTM、Synmap、TCM-MESH 查找筛选整合并删除重复项后,最终共获得 205 个靶点。应用 GEO 数据库及 DisGeNet 数据库进行 DCM 的综合疾病靶点的检索。将黄芪的有效活性成分对应靶点与 DCM 相关靶点对比后得到活性成分与疾病交集靶点 49 个。

3 有效成分—作用靶点网络构建(图 1、2) 采用 Cytoscape 软件构建活性成分-DCM 靶点网络模型图,共有 63 个节点,128 条边,其中黄色正方形表示 7 个黄酮类成分,绿色菱形表示 5 种皂苷类成分,紫色三角形表示 2 种其他类,有效成分的对对应靶点数见表 1,以槲皮素、山奈酚、黄芪皂苷(I、II、III、IV)对应 DCM 靶点数为多。通过韦恩图可以看出,黄酮类对应 32 个靶点,皂苷类对应 17 个靶点,其他类对应 5 个靶点且与黄酮类重复,黄酮类及皂苷类可能是黄芪治疗 DCM 的物质基础。



注:图 1 黄色为黄酮类成分,绿色为皂苷类成分,紫色为其他类成分,蓝色为作用靶点

图 1 黄芪有效成分与作用靶点的网络构建



注:黄色 A 为黄酮类对应靶点数;绿色 B 为皂苷类对应靶点数;紫色 C 为其他类对应靶点数

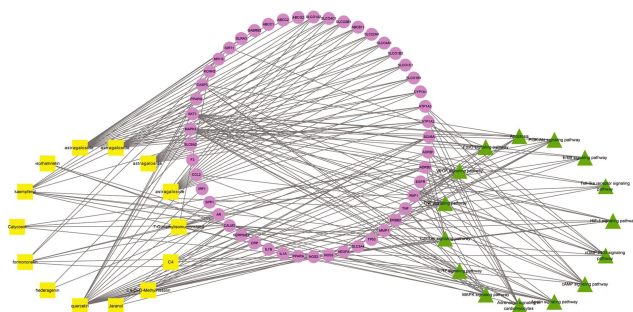
图 2 黄芪有效成分与作用靶点数的韦恩图

表 1 黄芪活性成分

编号		MW	AlogP	OB(%)	DL	度值	对应靶点数
1	7-O-甲基异丙醇胺(7-O-methylisomucronulatol)	316.38	3.38	74.69	0.30	5	7
2	芒柄花素(formononetin)	268.28	2.58	69.67	0.21	2	7
3	3,9-di-O-二甲氧基紫檀烷(3,9-di-O-methylnissolin)	314.36	2.89	53.74	0.48	5	4
4	异鼠李素(isorhamnetin)	316.28	1.76	49.6	0.31	11	3
5	毛蕊异黄酮(Calycosin)	284.28	2.32	47.75	0.24	5	4
6	槲皮素(quercetin)	302.25	1.50	46.43	0.28	5	28
7	山奈酚(kaempferol)	286.25	1.77	41.88	0.24	5	11
8	常春藤皂苷元(hederagenin)	414.79	8.08	36.91	0.75	22	2
9	黄芪皂苷Ⅰ(astragalosideⅠ)	869.06	0.41	46.79	0.11	22	17
10	黄芪皂苷Ⅱ(astragalosideⅡ)	827.02	0.03	46.06	0.13	21	12
11	黄芪皂苷Ⅲ(astragalosideⅢ)	784.99	-0.35	31.83	0.10	22	12
12	黄芪皂苷Ⅳ(astragalosideⅣ)	784.98	-0.35	22.5	0.15	16	12
13	C4(C4)	300.33	2.64	64.26	0.42	4	4
14	梔子醇(Jaranol)	314.31	2.09	50.83	0.29	6	4

注:C4=[(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano(3,2-c)chromen-3-ol]

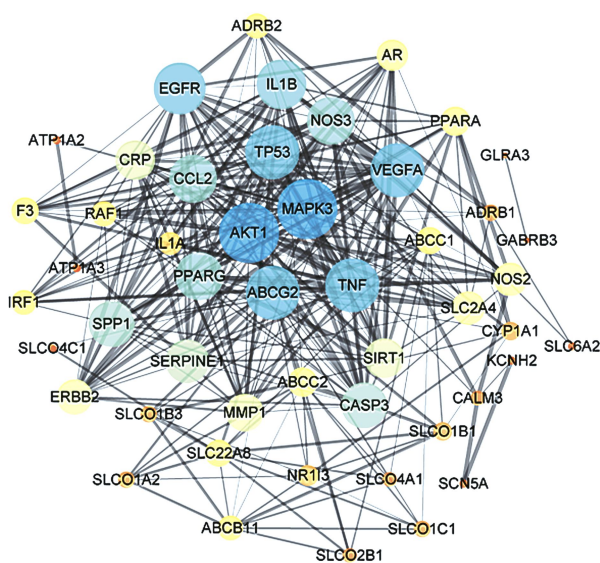
4 黄芪有效成分—靶点—通路的网络构建(图3) 采用 Cytoscape 软件构建黄芪—成分—靶点—通路的网络模型图。该网络有 78 个节点(包括 14 个成分、49 个靶点、15 条通路)和 233 条边。其中黄色正方形节点代表黄芪的有效化合物、紫色圆形节点代表与疾病的交集靶点、绿色三角形节点代表关联的通路、边代表相互作用关系。



注:黄色为黄芪有效成分,紫色为作用靶点,绿色为信号通路

图3 黄芪有效成分治疗 DCM 潜在作用靶点及通路之间的相互作用网络

5 蛋白相互作用网络构建与分析(图4) 靶点蛋白相互作用网络构建运用 String 数据库及 Cytoscape 软件构建蛋白相互作用网络。该网络图共涉及 49 个节点,302 条边。图中的节点表示蛋白,边表示蛋白间的相互关联。互作网络中图节点的大小与此节点的度成正比,即与此节点相连的边越多,它的度越大,节点也就越大。边的宽度表示此边连接的两个节点间的互相作用的关系强弱,互相作用的关系越强,边



注:节点为作用靶点,节点大小表示度值的大小,边的宽度表示节点间的互相作用的关系强弱

图4 黄芪治疗 DCM 潜在作用靶点之间的相互作用网络

越宽。其中,关联度较大的靶点有 RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, AKT1)、丝裂原激活的蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)、细胞肿瘤抗原 p53 (cellular tumor antigen p53, TP53)、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、ATP 结合盒转运蛋白 G2 (broad substrate specificity ATP-binding cassette transporter, ABCG2) 等。

6 生物过程、涉及通路及疾病的富集分析(图5~7) 通过 Metascape 数据库分析将条目聚为 20 类,得到 697 种生物过程,901 条相关通路。通过 DAVID 对黄芪治疗 DCM 的 49 个靶点进行 GO 富集分析聚为 13 类、KEGG 生物途径分析聚为 4 类,得出 27 种分子功能(molecular function),57 种生物过程(biological process)和 14 种细胞组成(cellular component)。综合分析两数据库中的生物过程涉及血液循环系统、脂多糖介导的通路、一氧化氮生物合成、循环系统中的血管过程、小分子代谢、系统调节过程、血压的调节、活性氧的合成与代谢、调节蛋白激酶活性、调节心脏发育、调节氧化还原酶活性等排在前列,见图5。

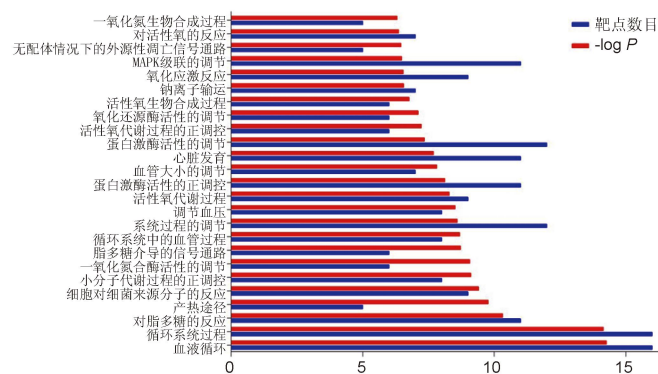


图5 黄芪治疗 DCM 的生物过程富集分析

涉及通路 HIF-1 信号通路、cGMP-PKG 信号通路、cAMP 信号通路、Apelin 信号通路、心肌细胞肾上腺素能信号通路、MAPK 信号通路、IL-17 信号通路、钙信号通路、TNF 信号通路、VEGF 信号通路、FoxO 信号通路、细胞凋亡信号通路、PI3K-Akt 信号通路、ErbB 信号通路、Toll 样受体信号通路等,见图6。

疾病的富集分析:结果显示冠心病、代谢综合征、心肌梗死、左心室肥厚、冠状动脉疾病、血压、心脏衰竭等心血管疾病的富集数据较显著,见图7。

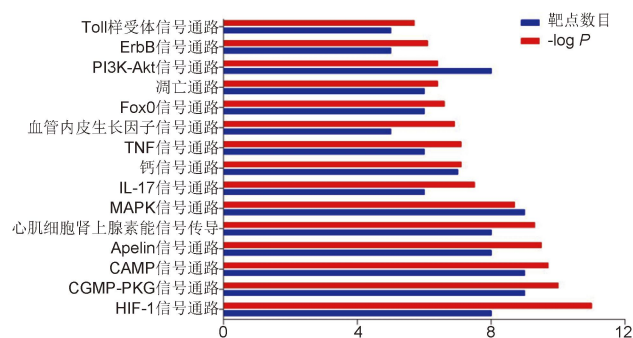


图6 黄芪治疗 DCM 的通路富集分析

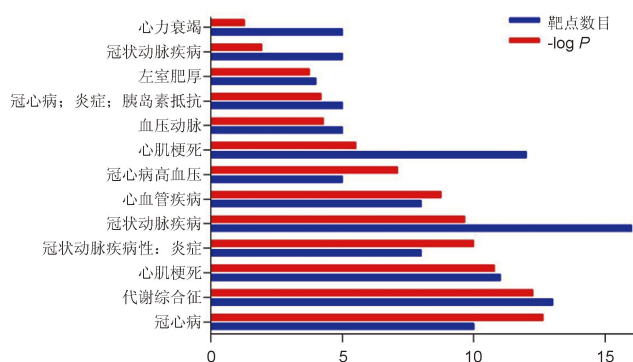


图7 黄芪治疗 DCM 的疾病富集分析

讨论

DCM 主要病理变化是心肌细胞凋亡、心肌纤维化逐渐导致心室重构,发展为心力衰竭。DCM 在中医典籍无确切的命名,根据临床症状与体征判断与“心胀”“宗气下陷”等病名具有相吻合之处,其中,“宗气下陷”与心肌线粒体功能失调导致的心力衰竭临床证候相类似^[12,13]。心肌细胞具有高密度的线粒体分布和独特的线粒体动力学特征,心肌线粒体能量代谢紊乱引起的“代谢重构”直接或间接促进心肌重构的进展^[14,15],能量代谢是直接改善心功能的重要靶点^[16]。研究发现黄芪可通过调节能量代谢治疗 DCM,这与黄芪“益气升陷”调节线粒体功能具有一致性,如:黄芪皂苷Ⅳ可改善心肌能量代谢抑制大鼠心室重构^[17],可抑制心肌细胞凋亡、心肌纤维化^[18,19],通过调节 PTEN/PI3K/Akt 信号通路^[20]、TBK1/PI3K/AKT 通路^[21]减少心肌凋亡、炎症反应,减轻胶原蛋白的累积,抑制心室重构。黄芪的黄酮类化合物通过 NF-κB 和 MAPK 信号通路具有免疫调节和抗炎效果^[22],槲皮素可以通过抑制 CD38,改善体内 NAD⁺的平衡,改善能量代谢,进一步改善心肌纤维化^[23]。

通过分析本研究的富集生物过程发现(图5),黄芪治疗 DCM 涉及的生物过程多与能量代谢、心肌纤

维化、心室重构等相关,脂多糖介导的通路过程对线粒体的功能以及细胞的凋亡具有显著影响^[24,25],并且可以诱导心肌纤维化^[26]。一氧化氮及其代谢物可调节线粒体信号通路^[27]与心力衰竭、心室重构关系密切^[28-30]。线粒体产生的活性氧在心力衰竭过程中可介导心肌损伤^[31],细胞外调节蛋白激酶通路能够促进器官纤维化的进展^[32]。调节血压、调节心脏发育、调节氧化还原酶活性等富集生物过程与 DCM 的病理变化密切相关。另外,从富集的疾病分析,黄芪的潜在靶点对冠心病、心肌梗死、心力衰竭等多种心血管疾病及内分泌系统代谢类疾病有着多重协同效应,这与临床中的药物运用特点也是一致的(图7)。

通过联合分析蛋白互相作用网络(图4)及富集通路(图6),本研究发现黄芪治疗 DCM 主要涉及的信号通路中 AKT1 是信号通路的中心环节,PI3K-AKT 信号通路调节细胞的分裂、分化、凋亡等多种生物学过程^[33]。MAPK 信号通路^[34]、HIF-1 信号通路^[35]、心肌细胞肾上腺素能信号通路^[36]、Apelin 信号通路^[37,38]、TNF-α 及 TGF-β₁/ERK1/2 通路^[39]均参与心肌纤维化、心室重构的病理变化。cGMP-PKG 信号通路与 DCM 关系密切^[40,41],IL-17 信号通路同时参与心肌纤维化、心肌凋亡及心肌肥厚的形成^[42],又可通过激活 MAPK 通路参与心室重构^[43]。SIRT1 可通过抑制 FoxO1 和 Pgc-1α 的乙酰化水平,增强抗氧化系统及下调促凋亡分子而发挥对心力衰竭的保护作用^[44,45],VEGF 可调节血管生成及心肌细胞生长^[46],ErbB 信号通路^[47]、Toll 样受体信号通路^[48]、钙信号通路与线粒体功能^[49,50]在心力衰竭及心室重构具有重要意义。综上,基于网络药理学分析发现,黄芪通过多成分—多靶点—多途径治疗 DCM,其物质基础可能是黄酮类、皂苷类活性成分,其潜在作用机制可能是改善心肌细胞能量代谢、抑制心肌纤维化、改善糖代谢及脂代谢、调节血管等方面。该研究为黄芪治疗 DCM 及提供了理论基础,挖掘出多个潜在治疗靶点,为进一步验证其分子机制提供了理论基础与方向。

利益冲突:无利益冲突。

参考文献

- [1] Schultheiss HP, DeLisa P, Caforio A LP, et al. Dilated cardiomyopathy [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 32.
- [2] Liu XY, Yu HY, Pei JH, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction in China

- [J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(9): 818-826.
- [3] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet, 2016, 388(10053): 1545-1602.
- [4] 曾垂义, 王振涛. 王振涛应用升阳举陷法治疗扩张型心肌病经验[J]. 河南中医, 2011, 31(5): 470-471.
- [5] 谭雨晴, 武庆娟, 田盼盼, 等. 黄芪中药制剂治疗扩张型心肌病临床疗效的系统评价[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4): 934-939.
- [6] 沈丽娟, 梅晓鹏, 陆曙, 等. 黄芪对心气阳虚证扩张型心肌病患者的干预作用及对抗心肌抗体的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 157-162.
- [7] Zhao P, Su G, Xiao X, et al. Chinese medicinal herb *Radix Astragali* suppresses cardiac contractile dysfunction and inflammation in a rat model of autoimmune myocarditis[J]. Toxicol Lett, 2008, 182(1-3): 29-35.
- [8] 刘傲雪, 王晶娟, 张贵君, 等. 基于大鼠体内多成分代谢的黄芪质控成分遴选[J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 216-222.
- [9] 韩森, 吕爱平, 李健, 等. 网络药理学在中药药性理论研究中的应用概述[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1): 127-130.
- [10] Hopkins AL. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.
- [11] Zhao J, Yang J, Tian S, et al. A survey of web resources and tools for the study of TCM network pharmacology[J]. Quant Biol, 2019, 7(1): 17-29.
- [12] 姜文睿, 王阶. 透过慢性心力衰竭探讨宗气与心肌线粒体的关系[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 2084-2086.
- [13] 林飞, 许娜, 刘巍, 等. 宗气、心力衰竭和能量代谢的相关性研究[J]. 北京中医药, 2013, 32(9): 659-662.
- [14] Carpentier AC. Abnormal myocardial dietary fatty acid metabolism and diabetic cardiomyopathy[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(5): 605-614.
- [15] van Bilsen M, Smets PJ, Gilde A, et al. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? [J]. Cardiovasc Res, 2004, 61(2): 218-226.
- [16] Brown DA, Perry JB, Allen ME, et al. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(4): 238-250.
- [17] 唐斌, 张金国, 谭洪勇, 等. 黄芪甲苷对压力超负荷大鼠心室重构及过氧化物酶体增殖物激活受体 α 表达的影响[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(2): 183-187.
- [18] 梁丽英, 刘欢, 张永琴, 等. 黄芪甲苷对盐酸多柔比星损伤心肌细胞的保护作用及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, (17): 1868-1871.
- [19] 李佳莘, 朱晓雨, 鲁美丽, 等. 黄芪甲苷对大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 42-45.
- [20] Yousefi M, Mamipour M, Sokullu SE, et al. Toll-like receptors in the functional orientation of cardiac progenitor cells[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 19451-19463.
- [21] Liu ZH, Liu HB, Wang J. Astragaloside IV protects against the pathological cardiac hypertrophy in mice[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97(1): 1468-1478.
- [22] Li J, Xu L, Sang R, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of total flavonoids of *Astragalus* by regulating NF-Kappa B and MAPK signalling pathways in RAW 264.7 macrophages[J]. Pharmazie, 2018, 73(10): 589-593.
- [23] Escande C, Nin V, Price NL, et al. Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD⁺ ase CD38 implications for cellular NAD⁺ metabolism, protein acetylation, and treatment of metabolic syndrome[J]. Diabetes, 2013, 62(4): 1084-1093.
- [24] 张钊, 蒋绪顺, 杨姗, 等. 线粒体损伤在脂多糖诱导的血管内皮细胞凋亡中的作用[J/OL]. 重庆医科大学学报: 1-7. <https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.002190>.
- [25] 李红梅, 邝志强. 脂多糖诱导成年大鼠心室肌细胞线粒体融合-分裂动力失衡模型的构建[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2019, 40(2): 101-108.
- [26] 蔡伟, 杨佳丹, 高珊, 等. 百里香酮对脂多糖诱导大鼠心肌纤维化的保护作用及机制研究[J]. 中国药房, 2019, 30(4): 464-469.
- [27] 李鹏飞, 郭铭生, 石达友, 等. 一氧化氮对线粒体信号的调节[J]. 动物医学进展, 2010, 31(10): 105-107.
- [28] 朱科, 张军平, 李萌. 神经型一氧化氮合酶在冠心病中的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(3): 207-210.
- [29] 吴纪珍, 齐咏, 郭亚丽, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与静脉血栓栓塞症相关性的荟萃分析[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5): 83-86.
- [30] Chirinos JA, Akers SR, Trieu L, et al. Heart failure, left ventricular remodeling, and circulating nitric oxide metabolites[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(10): e004133.
- [31] Goh KY, Qu J, Hong H, et al. Impaired mitochon-

- drial network excitability in failing guinea-pig cardiomyocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(1): 79–89.
- [32] Lake D, Corrêa SA, Müller J. Negative feedback regulation of the ERK1/2 MAPK pathway [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73 (23): 4397–4413.
- [33] Naga PS, Esposito G, Mao L, et al. Gbetagamma-dependent phosphoinositide 3-kinase activation in hearts with *in vivo* pressure overload hypertrophy [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(7): 4693–4698.
- [34] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65(2): 70–99.
- [35] Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Obes Rev*, 2019, 20(5): 701–712.
- [36] 胡小芳, 李娜, 王丽, 等. β_3 肾上腺素能受体对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(4): 446–450.
- [37] 张昌琳, 乔树宾. Apelin-APJ 系统在心肌肥厚发展过程中作用的研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(4): 398–400.
- [38] 林朵朵, 张志, 刘紫东. Apelin-13 对 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化防治的作用机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(10): 1009–1014.
- [39] Vermeulen Z, Segers VFM, De Keulenaer GW. ErbB2 signaling at the crossing between heart failure and cancer [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(6): 60.
- [40] Persoon S, Paulus M, Hirt S, et al. Cardiac unloading by LVAD support differentially influences components of the cGMP-PKG signaling pathway in ischemic and dilated cardiomyopathy [J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(8): 948–957.
- [41] Wang DD, Shan YG, Huang Y, et al. Vasostatin-1 stops structural remodeling and improves calcium handling via the eNOS-NO-PKG pathway in rat hearts subjected to chronic β -adrenergic receptor activation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(5): 455–464.
- [42] 陈阳, 张彦周. 白细胞介素-17(A)在心室重构中的作用 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(5): 487–489.
- [43] Cheng S, Zhang X, Feng Q, et al. Astragaloside IV exerts angiogenesis and cardioprotection after myocardial infarction via regulating PTEN/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 227: 82–93.
- [44] Hsu CP, Zhai P, Yamamoto T, et al. Silent information regulator 1 protects the heart from ischemia/reperfusion [J]. *Circulation*, 2010, 122 (21): 2170–2182.
- [45] Kulkarni SR, Donepudi AC, Xu J, et al. Fasting induces nuclear factor E2-related factor 2 and ATP-binding cassette transporters via protein kinase A and Sirtuin-1 in mouse and human [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20 (1): 15–30.
- [46] Kivela R, Hemanthakumar KA, Vaparanta K, et al. Endothelial cells regulate physiological cardiomyocyte growth via VEGFR2-mediated paracrine signaling [J]. *Circulation*, 2019, 139(22): 2570–2584.
- [47] Vermeulen Z, Segers VFM, De KGW. ErbB2 signaling at the crossing between heart failure and cancer [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(6): 60.
- [48] Yousefi M, Mamipour M, Sokullu SE, et al. Toll-like receptors in the functional orientation of cardiac progenitor cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19451–19463.
- [49] Bertero E, Maack C. Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria [J]. *Circ Res*, 2018, 122(10): 1460–1478.
- [50] De La Fuente S, Sheu SS. SR-mitochondria communication in adult cardiomyocytes: A close relationship where the Ca^{2+} has a lot to say [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 663(3): 259–268.
- (收稿: 2019-09-15 在线: 2020-07-01)
责任编辑: 白 霞