

## 基于网络药理学研究金银花干预心力衰竭的作用机制

史君<sup>1</sup>,何小磊<sup>2</sup>,王星<sup>1</sup>,王静<sup>3</sup>,王超群<sup>4</sup>,任存霞<sup>2\*</sup>

- (1. 内蒙古医科大学基础医学院, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古 呼和浩特 010059;  
3. 内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科, 内蒙古 呼和浩特 010050;  
4. 内蒙古医科大学附属医院影像诊断科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**【摘要】**目的 运用网络药理学方法研究金银花干预心力衰竭的主要活性成分及潜在靶点, 探讨金银花干预心力衰竭的作用机制。方法 利用TCMSP数据库检索金银花中的化合物, 口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18作为筛选金银花活性成分的标准。在Genecards数据库和OMIM数据库中输入关键词“Heart Failure”, 筛选心力衰竭相关靶点。将金银花作用的靶点与心力衰竭相关的靶点取交集, 得到金银花干预心力衰竭的靶点。通过STRING数据库构建交集基因的蛋白互作网络(PPI), 应用Cytoscape3.8.2软件分析PPI网络中核心靶点, 然后进行基因GO功能和KEGG通路富集分析, 构建“成分-靶点-通路”网络。使用Autodock Vina 1.2.0、Discovery Studio 2021、PyMol 2.2进行分子对接, 验证网络药理学分析结果。结果 检索TCMSP数据库得到金银花的23个化学活性成分, 213个与心力衰竭相关的作用靶点。经GO功能和KEGG通路富集分析显示, 金银花主要参与癌症通路、内分泌抵抗等多种生物途径, 主要涉及PI3K-Akt信号通路、cAMP信号通路、TNF信号通路等。通过构建“药物成分-靶点-通路”网络, 显示金银花干预心力衰竭的主要成分是JYH12(secologanicdibutylacetal\_qt, 环有机二丁基缩醛\_qt)、JYH23(dinethylsecologanoside, 二乙基芥子油苷), 排名较高的靶点有AKT1、PIK3R1、PIK3CA。通过分子对接显示JYH12、JYH23与AKT1、PIK3R1结合活性较好。结论 金银花的主要活性成分JYH12、JYH23可能是通过参与调节AKT1、PIK3R1基因, 干预PI3K-Akt、cAMP、TNF等信号通路实现多靶点、多通路干预心力衰竭。

**【关键词】**金银花; 心力衰竭; 网络药理学; 作用机制

中图分类号: R64.1

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2022)04-0353-06

## STUDY ON THE MECHANISM OF LONICERAE JAPONICAE INTERVENTION IN HEART FAILURE BASED ON NETWORK PHARMACOLOGY

SHI Jun<sup>1</sup>, HE Xiaolei<sup>2</sup>, WANG Xing<sup>1</sup>, WANG Jing<sup>3</sup>, WANG Chaoqun<sup>4</sup>, REN Cunxia<sup>2\*</sup>

(1. College of Basic Medical, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China;

2. College of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China;

3. Department of Rheumatism and Immunology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;

4. Department of Imaging Diagnosis, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China )

**【Abstract】 Objective** The main active components and potential targets of Flos Lonicerae in the intervention of heart failure were studied by means of network pharmacology to explore the mechanism of Flos Lonicerae in the intervention of heart failure. **Methods** Using the TCMSP database to search for compounds in honeysuckle, oral bioavailability (OB) ≥ 30% and drug-like properties (DL) ≥ 0.18 were used as the criteria for screening the active components of honeysuckle. Enter the keyword "Heart Failure" in the Genecards database and the OMIM database to screen heart failure-related targets. The target of

收稿日期: 2022-03-08; 修回日期: 2022-07-15

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08109); 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202201196, 202201209)

第一作者: 史君(1980-), 女, 博士, 副教授。研究方向: 中西医结合药理学研究。E-mail: 13948616829@163.com

\*通信作者: 任存霞, 女, 硕士, 教授, 硕士研究生导师。研究方向: 中医经方实验及临床研究。E-mail: rcxss@163.com

honeysuckle action and heart failure-related targets were intersected to obtain the target of honeysuckle intervening in heart failure. The protein interaction network (PPI) of intersecting genes was constructed through the STRING database, the core targets in the PPI network were analyzed by Cytoscape 3.8.2 software, and then the gene GO function and KEGG pathway enrichment analysis were performed to construct a "component-target-pathway" network. Molecular docking was performed using Autodock Vina 1.2.0, Discovery Studio 2021, and PyMol 2.2 to verify the results of network pharmacology analysis. **Results** The TCMSD database was searched to obtain 23 chemically active components of honeysuckle and 213 targets related to heart failure. The GO function and KEGG pathway enrichment analysis showed that honeysuckle is mainly involved in cancer pathways, endocrine resistance and other biological pathways, mainly involving PI3K-Akt signaling pathway, cAMP signaling pathway, TNF signaling pathway, etc. Through the construction of the "drug component target pathway" network, it is shown that the main components of honeysuckle in the intervention of heart failure are JYH12 (secologically dibutyl acetal\_qt, cyclic organic dibutyl acetal\_qt), JYH23 (diethyl glucoside, diethyl mustard), and the higher ranked targets are AKT1, PIK3R1, and PIK3CA. Molecular docking showed that JYH12 and JYH23 had better binding activities to AKT1 and PIK3R1. **Conclusions** JYH12 and JYH23, the main active components of honeysuckle, may be involved in regulating AKT1 and PIK3R1 genes and interfering with PI3K Akt, cAMP, TNF and other signal pathways to achieve multi target and multi pathway intervention in heart failure.

**[Keywords]** Lonicera japonica; Heart failure; Network pharmacology; Mechanism of action

心力衰竭为各类心血管疾病发展的终末阶段,尽管其诊治已取得较大的进展,但已有药物疗效不甚满意。中医药治疗心衰历史悠久,部分复方改善心衰患者生活质量药效确切<sup>[1-2]</sup>。中医普遍认为心衰病机以元气虚衰为本,血瘀、水饮内停为标,常规采用益气温阳活血利水法治疗。后续研究发现<sup>[3]</sup>,热毒在心衰病因病机发展中至关重要,清热解毒类中药也逐渐应用于心血管疾病的防治,但是目前此类研究仍处于初级阶段,需要进一步挖掘清热解毒类中药的有效活性成分,深入研究其药效和机制。

金银花作为常用的清热解毒中药,具有清热解毒、宣风散热的作用<sup>[4-5]</sup>。有文献提示,金银花在心衰衰竭的治疗中具有独特贡献,与金银花配伍可提高药效<sup>[6]</sup>。四妙勇安汤为中医学主治热毒型脱疽的良方,其中金银花重为君药,近年也逐渐运用到动脉粥样硬化、急性心肌梗死,心绞痛等心血管疾病中<sup>[7-9]</sup>,且疗效显著。但是史君等<sup>[10]</sup>分析了近20年治疗心力衰竭的现代中医文献,发现金银花在心衰中的应用并未体现。因此本文运用网络药理学方法,分析金银花干预心力衰竭的主要活性成分及潜在靶点,探讨金银花干预心力衰竭的作用机制,为防治心衰提供新的研究思路及理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 筛选活性成分及相应靶点

使用TCMSD数据库<sup>[11]</sup>检索得到金银花236种化学成分,以口服生物利用度(OB)≥30%<sup>[12]</sup>和类药性(DL)≥0.18<sup>[13]</sup>作为筛选金银花活性成分的条件,再

结合所查文献,共获取23种活性成分。通过PubChem网站检索并下载23种活性成分的sdf结构文件,将23种成分的sdf文件上传到SwissTargetPrediction平台预测金银花作用的靶点,以Probability > 0为筛选标准。

### 1.2 查找心力衰竭相关靶点

在Genecards数据库和OMIM数据库<sup>[14]</sup>中输入关键词“Heart Failure”,获得心力衰竭的相关靶标基因。将金银花作用的靶点与心力衰竭作用的靶点取交集并利用在线绘图平台Venny2.1.0绘制韦恩图。

### 1.3 靶蛋白相互作用网络构建

交集基因的蛋白互作网络由STRING数据库<sup>[15]</sup>完成,将物种设作“人类(Homo sapiens)”,蛋白相互作用关系可被获取。下载蛋白互作网络的TSV文件,并导入Cytoscape3.8.2中,通过软件计算蛋白互作网络中连接度值(Degree),根据度值大小重新绘制蛋白互作网络图,度值越大则节点颜色越深,面积越大。并通过CytoHubba插件提取网络中度值排名前十的核心靶点。

### 1.4 GO功能富集分析、KEGG通路富集分析

KEGG通路富集分析(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)为东京大学与日本京都大学共同研制的数据库<sup>[16]</sup>。使用Metascape网站进行GO、KEGG富集分析,可阐明金银花干预心力衰竭的靶点所涉及的生物功能,探究相关的靶标蛋白参与调控的生物学通路<sup>[17]</sup>。

### 1.5 药物成分-靶点-通路网络的构建

将交集基因与富集到的通路的相互作用网络和药物成分与交集基因的网络上传到Cytoscape3.8.2,

利用merge工具合并两个网络,构建“成分-靶点-通路”网络,然后计算网络中节点度值(Degree),判断网络中核心靶点以及保护心肌细胞的主要成分。

### 1.6 分子对接

首先从TCMSP数据库下载中药小分子的mol2格式文件,从RCSB PDB数据库下载靶蛋白的结构图,在PyMOL2.2中去除蛋白的水分子和共结晶化合物。把中药小分子、蛋白三维结构导入到AutoDock Vina1.2.0并全部转换为pdbqt格式。在AutoDock Vina1.2.0中调整对接盒子的X、Y、Z坐标,进行分子对接。然后将对接结果导入Discovery Studio 2021,得到对接结果的2D模式图。

## 2 结果

### 2.1 金银花的主要活性成分及靶点

通过TCMSP数据库检索金银花中化合物,获得化学成分236个,以OB ≥ 30%及DL ≥ 0.18作为筛选条件,筛选出活性化合物23种。在Swiss Target Prediction平台筛选金银花的23种活性化合物的作用靶点,共得到418个作用靶点。各化合物详细信息见表1。

表1 金银花活性化合物基本信息表  
Tab.1 Basic information of honeysuckle active compounds

Mark	Mol ID	Molecule Name	OB (%)	DL
JYH1	MOL000006	luteolin	36.16	0.25
JYH2	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
JYH3	MOL000358	β-sitosterol	36.91	0.75
JYH4	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
JYH5	MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76
JYH6	MOL001494	mandenol	42	0.19
JYH7	MOL001495	ethyl linolenate	46.1	0.2
JYH8	MOL002707	phytofluene	43.18	0.5
JYH9	MOL002773	β-carotene	37.18	0.58
JYH10	MOL002914	eriodyctiol (flavanone) Eriodyctiol	41.35	0.24
JYH11	MOL003006	(-)-(3R,8S,9R,9aS, 10aS)-9-ethenyl-8- (β-D- glucopyranosyloxy)-2,3, 9,9a,10,10a- hexahydro-5-oxo-5H, 8H-pyrano[4,3-d] oxazolo[3,2-a]pyridine- 3-carboxylic acid Qt	87.47	0.23
JYH12	MOL003014	secologanicdibutylaceta l Qt	53.65	0.29

表1 金银花活性化合物基本信息表(续)

Tab.1 Basic information of honeysuckle active compounds

Mark	Mol ID	Molecule Name	OB (%)	DL
JYH13	MOL003036	(3S,8R,9R,10R,13R, 14S,17R)-17-[(E,2R, 5S)-5-ethyl-6- methylhept-3-en-2- yl]-10,13-dimethyl-2, 3,4,7,8,9,11,12,14,15, 16,17-dodecahydro- 1H-cyclopenta[a] phenanthren-3-ol	43.83	0.76
JYH14	MOL003044	chryseriol	35.85	0.27
JYH15	MOL003059	kryptoxanthin	47.25	0.57
JYH16	MOL003062	4,5'-Retro-β...β- Carotene-3,3'-dione, 4',5'-didehydro-	31.22	0.55
JYH17	MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy- 2-(3,4,5- trimethoxyphenyl) chromone	51.96	0.41
JYH18	MOL003101	7-epi-Vogeloside	46.13	0.58
JYH19	MOL003108	caerulose C	55.64	0.73
JYH20	MOL003111	centauroside Qt	55.79	0.5
JYH21	MOL003117	ioniceracetalidesB Qt	61.19	0.19
JYH22	MOL003124	xylostosidine	43.17	0.64
JYH23	MOL003128	dinethylsecologanoside	48.46	0.48

### 2.2 高频互作靶蛋白

在Genecards数据库和OMIM数据库中输入关键词“Heart Failure”,Genecards共计得到13571个疾病基因,因为疾病基因过多,取大于两倍中位数的Relevance score来筛选靶点,共计找到3401个靶点,OMIM数据库找到457个靶点,合并去重后总计3726个靶点,利用Venny2.1.0平台对疾病基因与金银花靶点进行匹配,得到交集基因213个。将交集基因上传到STRING数据库,得到蛋白互作网络,使用Cytoscape3.8.2进一步分析蛋白互作网络,根据连接度值重新绘制蛋白互作网络图。网络中核心基因主要涉及丝氨酸/苏氨酸激酶1(AKT1)、非受体酪氨酸激酶(SRC)、表皮生长因子受体(EGFR)等。

### 2.3 GO功能富集、KEGG通路富集分析

使用Metascape平台进行GO功能富集分析、KEGG通路富集分析,并通过在线绘图工具微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制条形图与气泡图。在条形图中,根据P值排序,P值越小,则显著性越大,颜色越红,反之颜色越蓝,横坐标代表各条目富集基因数,图1A显示,金银花干预心力衰竭参与的主要生物过程(GO-BP)有细胞对氮化合物

的反应 (cellular response to nitrogen compound)、细胞对有机氮化合物的反应 (cellular response to organonitrogen compound)、循环系统过程 (circulatory system process); 图 1B 显示, 细胞组分 (GO-CC) 主要有膜筏 (membrane raft)、膜微区 (membrane microdo-

main)、受体复合物 (receptor complex); 图 1C 显示, 分子功能 (GO-MF) 主要有蛋白激酶活性 (protein kinase activity)、磷酸转移酶活性, 醇基作为受体 (phosphotransferase activity, alcohol group as acceptor)、激酶活性 (kinase activity) 等。

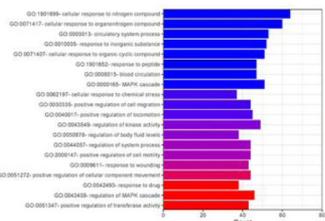


图 1A GO-BP 分析  
Fig.1A GO-BP analysis

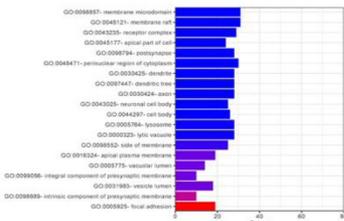


图 1B GO-CC 分析  
Fig.1B GO-CC analysis

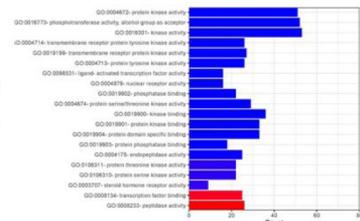


图 1C GO-MF 分析  
Fig.1C GO-MF analysis

通过 Metascape 对金银花活性成分-心力衰竭交集基因进行 KEGG 通路富集分析, 共获得 167 条通路, 显著性最大的前 20 条通路见图 2, P 值代表显著性, 显著性越大 P 值越小, 则颜色越偏向红色, 反之则越偏向绿色, 横坐标代表基因比例, 点的大小代表基因数, 可以发现主要集中于癌症通路 (Pathways in cancer)、磷脂酰肌醇 3-激酶信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway)、Ras 信号通路 (Ras signaling pathway) 等。

示前两个靶点可能是金银花干预心力衰竭的潜在关键靶点, 见图 3。

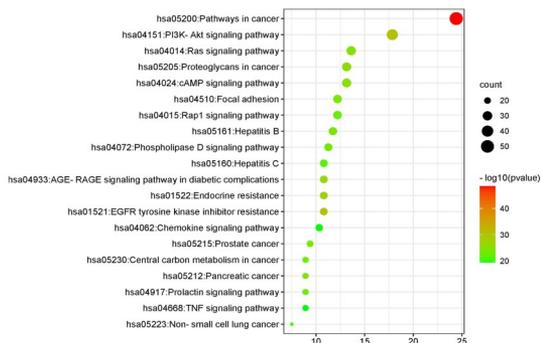


图 2 KEGG 富集分析  
Fig.2 KEGG enrichment analysis

2.4 金银花药物成分-靶点-通路分析

使用 Cytoscape3.8.2 绘制金银花“药物成分-靶点-通路”图, 方形代表靶点, 圆形代表金银花活性成分, V 形代表通路, 图中节点越大颜色越深表明其对心力衰竭的作用越大。

通过 Cytoscape 中内置的工具分析各节点网络拓扑学参数, 排名较高的活性成分是 JYH12 (环有机二丁基缩醛<sub>qt</sub>)、JYH23 (二乙基芥子油苷), 度值 (Degree) 为 37, 这两种成分可能是金银花干预心力衰竭的主要活性成分。排名较高的靶点有 PIK3R1、AKT1、PIK3CA, 度值 (Degree) 分别为 26、26 和 21, 提

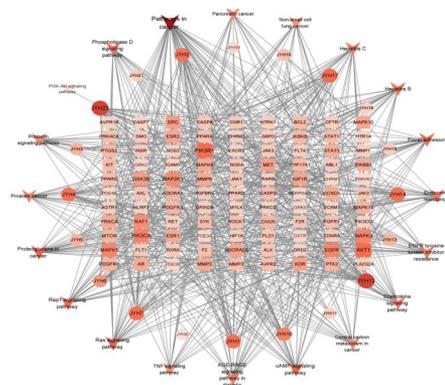


图 3 药物成分-靶点-通路网络  
Fig.3 Drug composition-target-pathway network

2.5 分子对接

将“成分-靶点-通路”网络中排名前两位的活性成分 JYH12 (环有机二丁基缩醛<sub>qt</sub>)、JYH23 (二乙基芥子油苷) 与排名前两位的靶点 PIK3R1、AKT1 分别进行分子对接。结果显示所选活性成分与靶点均对接成功, 结合能越小, 表明结合越稳定, 本研究选取部分对接结果, 见表 2。

表 2 金银花活性成分与靶点对接结果  
Tab.2 Docking results of active components and targets of honeysuckle

成分	靶点	PDB ID	结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> )
环有机二丁基缩醛 <sub>qt</sub>	PIK3R1	1H90	-4.5
环有机二丁基缩醛 <sub>qt</sub>	AKT1	1H10	-4.7
二乙基芥子油苷	PIK3R1	1H90	-6.1
二乙基芥子油苷	AKT1	1H10	-5.9

### 3 讨论

心力衰竭为各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,患者的5年存活率与恶性肿瘤相仿,其防治仍然是临床医生面临的一大挑战。心力衰竭发病机制错综复杂,不能用单一的机制来解释。中药的多成分、多靶标、多途径协同作用,能够调控多个信号转导通路,阻逆心肌重构,防治心力衰竭,因此在治疗心衰方面显示出良好的应用前景<sup>[18]</sup>。金代医家李东垣提出“火与元气不两立”理论,元气虚衰,则此消彼长,内伤之火“阴火”产生。阴火妄行,心失所养,导致各类心系疾病产生,久则心衰。此外,慢性心衰患者发病特点与中医“毒”邪密切相关<sup>[19]</sup>。毒邪“其性暴烈、蕴结不解”。心衰患者本虚,外邪侵入,瘀热互结,日久成毒,导致心衰久治不愈、病情缠绵。故此,在益气温阳活血的基础上结合清热解毒法治疗心衰疗效更确切。

金银花<sup>[1]</sup>化学成分复杂,是一种常用于清热解毒的传统中药,其还具有抗炎、抗病毒、抗氧化、降血脂等多种生物活性。近年来,许多实验研究证实<sup>[2]</sup>,金银花及其复方制剂可以抑制心肌细胞凋亡,减轻心肌缺血再灌注损伤,保护缺血心肌,但目前关于金银花防治心力衰竭方面的研究较少。因此,进一步挖掘金银花干预心力衰竭的有效成分及作用机制具有重要意义。

本研究利用网络药理学方法,对金银花干预心力衰竭的作用机制进行了较为全面的分析。结果显示,筛选得到金银花23种类药性和口服吸收良好的活性成分,其中干预心力衰竭的主要活性成分是JYH12(环有机二丁基缩醛<sub>qt</sub>)、JYH23(二乙基芥子油苷)。由核心靶点网络图可得到核心靶点PIK3R1、AKT1等,这些靶点可能是金银花干预心力衰竭的潜在关键靶点。磷脂酰肌醇-3激酶调节亚基1(PIK3R1)是PI3K的亚基<sup>[20]</sup>。有研究表明<sup>[21]</sup>,心肌细胞高表达miRNA-1后,可下调PIK3R1水平表达,诱发炎症因子的释放,促进心肌细胞凋亡。Akt是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,目前发现的Akt有3种亚型,即Akt1、Akt2、Akt3<sup>[22]</sup>。有研究表明<sup>[23]</sup>Akt1在多种组织中表达,主要参与细胞的生长和抗凋亡,与心血管功能调节关系密切。

经GO和KEGG通路富集分析,发现金银花可能经PI3K-Akt信号通路、cAMP信号通路、TNF信号通路干预心力衰竭。PI3K/Akt(磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B)信号通路广泛存在于人体心肌细胞

中,Akt作为PI3K下游关键靶点,可介导多种凋亡因子发挥抑制心肌细胞凋亡的效应<sup>[24]</sup>。PI3K/Akt信号通路激活后可减轻炎症反应,改善心肌代谢,从而缓解心力衰竭。然而Akt对心肌细胞的保护作用短暂的,如果Akt长期活化,会引起心肌病理性肥大、心肌纤维化等,造成心功能恶化<sup>[25]</sup>。环磷酸腺苷(cAMP)作为一个重要的次级信使参与调节各种生物过程,以及通过激活蛋白激酶A调节腺体、神经元、免疫及心血管的功能。减少cAMP水平可能在心衰患者的有害心肌细胞表型进展中起重要作用<sup>[26]</sup>。肿瘤坏死因子是重要的炎症介质因子,在心力衰竭中起着重要作用。研究发现<sup>[27]</sup>,TNF信号通路可致心肌收缩功能障碍,促进心室重构,诱导心肌细胞凋亡,加速心力衰竭。

通过分子对接显示金银花主要活性成分JYH12(环有机二丁基缩醛<sub>qt</sub>)、JYH23(二乙基芥子油苷)与核心靶点PIK3R1、AKT1结合活性较强,这充分验证了前期网络药理学预测结果。后续实验需更加关注JYH12、JYH23在金银花干预心力衰竭研究中的作用。综上所述,金银花干预心力衰竭是一个涉及多成分、多靶点、多通路的过程。金银花的主要活性成分JYH12、JYH23可能是通过参与调节AKT1、PIK3R1等多个核心靶点及PI3K-Akt、cAMP、TNF等多信号通路来干预心力衰竭。由于本研究着重于理论,后期需要更多实验研究对所测的靶点和通路加以验证,为开发治疗心力衰竭的中药新药提供理论依据。

### 参考文献

- [1]黄平东. 中医古籍对心力衰竭的论述探要[J]. 中华中医药学刊, 2003, 21(4): 592-593
- [2]张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 883-892
- [3]何启扬, 乔志强, 张敏州, 等. 清热解毒中药与冠心病证治[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, (1): 53-54
- [4]陈雅文. 浅谈金银花的化学成分、药理作用和实用价值[J]. 中国民间疗法, 2013, 21(5): 70-71
- [5]林宏. 金银花药理研究进展[J]. 江西中医学院学报, 2009, 21(6): 82-84
- [6]欧阳雨林. 益心解毒方干预心衰大鼠心肌细胞凋亡机制的药物靶标预测及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013
- [7]钟君, 刘洁, 刘燕云. 四妙勇安汤作用机制研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(32): 25-26+30
- [8]杨志玲, 刘真, 孟云辉, 等. 四妙勇安汤在心血管疾病中的应用及作用机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(1): 85-88

(下转第382页)

- [7]Slusarenko SY, Stoelinga PJW, Naclerio-HomemMDG. Recurrence of nonsyndromic odontogenic keratocyst after marsupialization and delayed enucleation vs. enucleation alone: a systematic review and Meta-analysis[J]. Oral Maxillofac Surg, 2019, 23(1): 1-11
- [8]邸瑞玲, 李向春, 张鑫, 等. 应用袋形术联合囊肿塞治疗大型颌骨囊肿临床疗效分析[J]. 口腔颌面外科杂志, 2018, 28(6): 338-340
- [9]王楚瑶, 何冬梅, 尚伟. 颌骨囊肿诊治及应用组织工程骨修复骨缺损研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志, 2020, 13(6): 364-368
- [10]Chrcanovic BR, Gomez RS. Recurrence probability for keratocystic odontogenic tumors: an analysis of 6 427 cases [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2017, 45(2): 244-251
- [11]Sarfi D, Bouya M, Ben YI. Conservative management of a large odontogenic keratocyst: a case report[J]. Advances in Oral and Maxillofacial Surgery, 2022, 5: 1-5
- [12]Vitale A, Battaglia S, Crimi S, et al. Spontaneous bone regeneration after enucleation of mandibular cysts: retrospective analysis of the volumetric increase with a full-3D measurement protocol[J]. Applied Sciences, 2021, 11(11): 4731
- [13]杜悦, 彭笑, 韩瑞, 等. 颌骨囊肿开窗治疗临床特征动态研究[J]. 上海口腔医学, 2021, 30(6): 658-662
- [14]胡欢, 陈波, 李东, 等. 下颌骨开窗减压术后张口度及影响因素的研究[J]. 口腔颌面外科杂志, 2017, 27(5): 344-348

-----  
(上接第 357 页)

- [9]李帅帅, 于红红, 田维毅. 四妙勇安汤及配伍成分抗动脉粥样硬化作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 125-129
- [10]史君, 王星, 赵慧辉, 等. 近 20 年慢性心力衰竭中医现代临床用药规律分析[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(10): 755-763
- [11]Fu Y, Wang Y, Zhang B. Systems pharmacology for traditional chinese medicine with application to cardio-cerebrovascular diseases[J]. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences, 2014, 1(2): 84-91
- [12]汝锦龙. 中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2015
- [13]宋向岗. 基于分子对接技术探讨中药川芎治疗脑缺血的物质基础及分子作用机制[D]. 广州: 广东药学院, 2015
- [14]Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, et al. Online mendelian inheritance in man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders[J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(6): 514-517
- [15]Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, et al. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration[J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(15): 808-815
- [16]Liao M, Zou S, Weng J, et al. A microRNA profile comparison between thoracic aortic dissection and normal thoracic aorta indicates the potential role of microRNAs in contributing to thoracic aortic dissection pathogenesis[J]. J Vasc Surg, 2011, 53(5): 1341-1349
- [17]Schramm G, Wiesberg S, Diessl N, et al. Path wave: discovering patterns of differentially regulated enzymes in metabolic pathways[J]. Bioinformatics, 2010, 26(9): 1225-1231
- [18]李彩虹, 王永刚, 罗文平, 等. 中医药干预信号转导通路防治心力衰竭研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(15): 1736-1739
- [19]袁天慧, 杨忠奇, 李小兵, 等. 试论毒邪致病与慢性心力衰竭发病的相关性[J]. 中医杂志, 2016, 57(16): 1375-1377
- [20]李少星, 余华, 杨惠欢. 宫颈癌患者血清 ALP、癌组织 PIK3R1 基因蛋白表达及临床意义[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(2): 93-97
- [21]赵齐飞, 刘焕, 王晓雅, 等. 芪苈强心胶囊通过 P13K/AKT/GSK3 $\beta$  信号通路延缓氧化应激损伤心肌细胞线粒体途径凋亡[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 681
- [22]Clark AR, Toker A. Signalling specificity in the Akt pathway in breast cancer[J]. Biochemical Soc Trans, 2014, 42(5): 1349-1355
- [23]李赛赛, 李平, 康楠, 等. PI3K/Akt 信号通路心血管病关系的研究进展[J]. 北京医学, 2021, 43(1): 66-69+72
- [24]Ye G, Fu Q, Jiang L, et al. Vascular smooth muscle cells activate PI3K/Akt pathway to attenuate myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis and autophagy by secreting Bfgf [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 10(7): 1779-1785
- [25]张永花. 当归补血汤经 TGF- $\beta$ 1/Smad2 及 PI3K/Akt 信号通路对 Ang II 诱导心肌细胞肥大的影响[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018
- [26]Lin B, Feng DG, Xu J. MicroRNA-665 silencing improves cardiac function in rats with heart failure through activation of the cAMP signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 13169-13181
- [27]张贇建. 高糖激活 VEGF 受体和 TNF 受体共调控血管内皮细胞的增殖与凋亡信号通路的作用机制研究[D]. 广州: 中山大学, 2010