

· 方药研究 ·

基于网络药理学探讨颠倒木金散治疗冠心病的分子机制研究

● 叶招娣¹ 刘中勇²

摘要 目的:运用网络药理学的方法探讨颠倒木金散治疗冠心病的潜在机理。方法:利用中药系统药理学数据库(TCMSP)检索木香、郁金的活性化合物,并通过该数据库筛选出与活性成分相关的作用靶点;通过 OMIM、GeneCards 数据库筛选出冠心病的靶点。利用 Cytoscape 软件构建“药物-成分-靶点”网络图,并运用 STRING 数据库构建靶点蛋白互作网络图。利用 DAVID 数据库对药物-疾病交集的靶点进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。结果:颠倒木金散治疗冠心病的核心活性成分是β-谷甾醇、豆甾醇、结晶酚、丁香苷、柚皮素等,核心靶点有 NOS3、PTGS2、JUN、MAPK1、CAT、NR3C1、SOD1、ESR1、MAPK14 等;颠倒木金散治疗冠心病的生物学通路主要依赖于神经活性受体配体相互作用通路、钙离子信号通路、雌激素信号通路,其功能主要为调节类固醇激素受体的生命活动等。结论:颠倒木金散可通过多成分、多靶点、多通路治疗冠心病,对其作用机制的研究可为颠倒木金散的临床运用提供理论依据。

关键词 颠倒木金散;木香;郁金;网络药理学

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)是工业化国家最常见的死亡原因,也是发展中国家心血管疾病发病率和死亡率上升的重要原因^[1]。2017 年的心脏病大会揭示,冠心病的患病率呈攀升态势,缺血性心脏病的患病率从 2003 年的 4.6% 提高到 2015 年的 10.2%,增加了 2 倍多^[2]。现代医学治疗冠心病的主要手段包括药物治疗如稳定斑块、降低血脂、改善缺血,还包括有创治疗如经皮冠脉介入治疗和冠脉动脉旁路搭桥术^[3]。冠心病归属于中医学“胸痹心痛”范畴,治疗以行气活血为主,颠倒木金散为这一类药的代表,方中木香、郁金行气活血化瘀。在现代基础研究的体系里发现中药治疗疾病具有多靶点、多通路的特点,基于系统生物学理论的网络药理学有助于反映中药复方背后的分子、通路机制,将中药转换成一个

个活性成分,活性成分对应的靶点与疾病联系起来,指导临床用药,故而本文运用网络药理学的方法探讨颠倒木金散治疗冠心病的潜在机理。

1 材料与方法

1.1 颠倒木金散相关靶点筛选 通过检索中药系统药理学数据库(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)平台下载中药化学成分,根据口服利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18 的 2 个 ADME 属性值进行活性成分初步筛选以获得活性化合物及其作用的蛋白质靶点,并根据已发表的文献报道补充未预测到的活性化合物的已知靶点。筛选结束后,为标准化蛋白质靶点信息,统一在 Uniprot 蛋白质数据库(<https://www.uniprot.org>)将化合物作用的蛋白质靶点进行规范。

1.2 冠心病相关靶点筛选 冠心病相关靶点筛选以“cardiovascular disease”“coronary heart disease”“coronary artery disease”为关键词在 OMIM 数据库

• 作者单位 1. 江西中医药大学研究生院(江西 南昌 330004);2. 江西中医药大学附属医院(江西 南昌 330000)

(<http://www.omim.org/>) 和 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 进行筛选, 合并疾病数据库靶点后, 删除重复值得到冠心病的疾病靶点。

1.3 颠倒木金散成分-冠心病靶点 PPI 网络 为寻找颠倒木金散药物相关靶点与冠心病靶点间的相互作用, 将得到的药物有效成分及靶点与疾病的靶点进行合并, 得到颠倒木金散有效成分治疗冠心病的靶点。将得到的靶点数据上传至 Cytoscape 3.7.2 软件中, 构建“药物-成分-靶点”网络图。其中节点代表木香、郁金有效成分、靶点等, 边代表木香、郁金成分与成分、成分与靶点之间、药物与成分靶点之间的关系。

1.4 药物-疾病核心 PPI 网络构建 将药物和疾病的交集靶点数据输入至 STRING 数据库 (<http://string-db.org>) 中, 将物种定义为“人”, 构建郁金-木香治疗冠心病的 PPI 网络。将 STRING 数据库文件导入至 Cytoscape3.7.2 软件中, 并运用其内置工具分析有效成分及靶点的网络拓扑参数, 包括连接度 (Degree)、介度 (Betweenness) 及紧密度 (Closeness) 等, 以 Degree 大于平均值为标准, 筛选出核心靶点^[4]。

1.5 功能富集与生物通路分析 将药物和疾病的交集靶点数据传输至 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 选择“OFFICE_GENE_SYMBOL”“genelist”, 种属选为“Homo sapiens”, 之后选取“geneontology”下的“GOTERM_BP_DIRECT”及“pathways”下的“KEGG_PATHWAY”进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路分析及基因本体 (Gene Ontology, GO) 生物过程的富集分析。

2 结果

2.1 颠倒木金散活性成分的筛选 通过 TCMSP 数据库检索郁金-木香的有效成分, 并与文献中检索得

到的有效成分一同纳入, 根据筛选标准最终得到活性成分 29 个 (包括一个重复成分), 其中木香 13 个, 郁金 16 个, 其中有效成分包括 β -谷甾醇、豆甾醇、结晶酚、丁香苷、柚皮素等。见表 1。

2.2 颠倒木金散治疗冠心病的潜在作用靶点 将收集到的郁金-木香靶点删除重复值后, 得到两味药有效成分作用靶点 78 个, 冠心病靶点 5332 个, 将药物与疾病的靶点合集得到药物与疾病的 Venn 图。由图 1 可见, 药物与疾病的共有靶点为 67 个, 即郁金-木香治疗冠心病的潜在靶点。

2.3 药物-成分-靶点网络图 颠倒木金散治疗冠心病的“药物-成分-靶点”网络图见图 2。其中, 里面的小圆圈代表药物的活性成分, 外面的大圆圈代表药物的作用靶点, 节点的面积、颜色透明度和字体的大小代表其度数, 面积越大、颜色越深和字体越大说明该节点越重要; 线条的粗细也代表两者关系的紧密。图中共有 108 个节点, 其中木香、郁金各 1 个, 药物治疗疾病的活性成分 28 个, 药物的靶点 78 个。通过 CytoScape3.7.1 内置的 NetworkAnalyzer 分析颠倒木金散治疗冠心病的核心成分, 按 Degree 值进行排序, 可见 β -谷甾醇的介度为 0.41197061, 紧密度为 0.55154639, 连接度为 50, 预测 β -谷甾醇为颠倒木金散治疗冠心病的主要成分。具体见表 2。

2.4 药物-疾病的核心靶点 PPI 网络图 将药物郁金-木香与冠心病的靶点合并取交集, 得到药物治疗疾病的 67 个靶点, 将这 67 个靶点导入 STRING 数据库, 物种限定为“人”, 得到药物-疾病 PPI 网络图, 具体见图 3。图中共有 67 节点, 106 条边, 平均节点度 10.3, 节点代表靶标蛋白, 边表示蛋白与蛋白之间的关系。再将该结果以 TSV 格式导出, 导入到

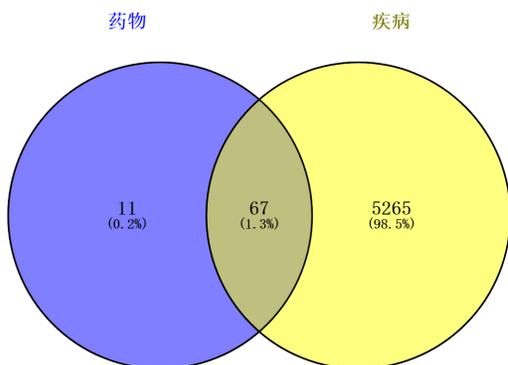


图 1 药物疾病韦恩图

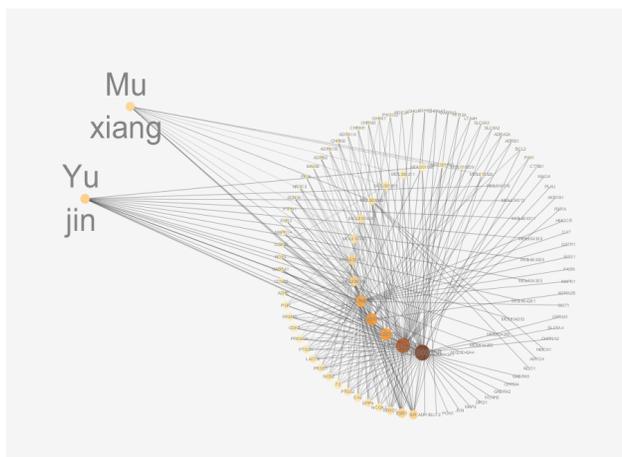


图 2 颠倒木金散治疗冠心病的药物活性成分靶点图

表 1 颠倒木金散的药物活性成分表

成分归属	编号	化合物	OB (%)	DL
木香	MOL000211	Mairin	55.38	0.78
木香	MOL000263	oleanolic acid	29.02	0.76
木香	MOL000347	Syrigin	14.64	0.32
木香	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
木香	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
木香	MOL001551	Trochol	15.48	0.78
木香	MOL001729	Crysophanol	18.64	0.21
木香	MOL001955	Heriguard	11.93	0.33
木香	MOL010813	Benzo[a]carbazole	35.22	0.22
木香	MOL010820	Methyl betulinate	16.81	0.76
木香	MOL010828	cynaropicrin	67.50	0.38
木香	MOL010839	lappadilactone	38.56	0.73
木香	MOL010840	(3aS, 6E, 10Z, 11aR)-6-methyl-3-methylidene-10-[[[(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]-3a, 4, 5, 8, 9, 11a-hexahydrocyclodecad[d]furan-2-one	12.11	0.60
郁金	MOL001098	m-xylene	47.43	0.01
郁金	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
郁金	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
郁金	MOL004241	curcolactone	51.51	0.20
郁金	MOL004244	(4aR, 5R, 8R, 8aR)-5, 8-dihydroxy-3, 5, 8a-trimethyl-6, 7, 8, 9-tetrahydro-4aH-benzo[f]benzofuran-4-one	59.52	0.20
郁金	MOL004253	Curcumenolactone C	39.70	0.19
郁金	MOL004260	(E)-1, 7-Diphenyl-3-hydroxy-1-hepten-5-one	64.66	0.18
郁金	MOL004263	(E)-5-Hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-heptene	46.90	0.19
郁金	MOL004291	Oxycurcumenol	67.06	0.18
郁金	MOL004305	Zedoalactone A	111.43	0.19
郁金	MOL004306	Zedoalactone B	103.59	0.22
郁金	MOL004309	zedoalactone E	85.16	0.19
郁金	MOL004311	Zedoarolide A	87.97	0.30
郁金	MOL004313	Zedoarolide B	135.56	0.21
郁金	MOL004316	1, 7-Diphenyl-3-acetoxy-6(E)-hepten	48.47	0.22
郁金	MOL004328	naringenin	59.29	0.21

Cytoscape3.7.2 软件中,以 Degree 值大于 10 为标准进行筛选,最终得到 32 个核心靶点,见图 4。其中颜色越深、字体越大和面积越大代表节点值较高的靶点,其中 NOS3(内皮型一氧化氮合酶)、PTGS2(环加氧酶 2)可能是颠倒木金散治疗冠心病的主要靶点, JUN(禽肉瘤病毒 17 的转化基因)、MAPK1(丝裂原活化蛋白激酶)、CAT(过氧化氢酶)、NR3C1、SOD1(超氧化物歧化酶)、ESR1(雌激素受体 1)、MAPK14(丝裂原活化蛋白激酶 14)、ACHE(胆碱酯酶)、PPARG(过氧化物酶体增生激活受体 γ)等亦为重要的靶点。

2.5 GO 生物过程分析 将药物治疗疾病的 67 个靶点录入 David 数据库并进行 GO 分析,得到分子功能、生物过程和细胞成分条目 180 个,再根据 $P \leq 0.05$, FDR

≤ 0.05 进行筛选,得到 GO-BP(生物过程)7 条、GO-CC(细胞成分)3 条、GO-MF(分子功能)7 条。并通过在线网址 omicshare(<http://omicsmart.com/>)对数据进行可视化。由结果可见,多个靶点的功能与冠心病的发生发展密不可分。颠倒木金散主要参与的生物学过程包括对药物反应、激活腺苷酸环化酶肾上腺素能受体、对有毒物质的反应、调节血压、对雌二醇的反应、调节平滑肌收缩等。相关靶点治疗冠心病的功能主要富集在类固醇激素受体(steroid hormone receptor activity)、酶结合(enzyme binding)、蛋白质均聚活性(protein homodimerization activity)、药物结合(drug binding)、类固醇结合(steroid binding)、肾上腺素结合(epinephrine binding)等。见图 5。

表 2 颠倒木金散主要活性成分网络节点特征参数

名称	编号	BetweennessCentra(介度)	ClosenessCentrality(紧密度)	Degree(连接度)
β-谷甾醇	MOL000358	0.41197061	0.55154639	50
豆甾醇	MOL000449	0.24932582	0.46521739	44
结晶酚	MOL001729	0.07287372	0.41472868	30
丁香苷	MOL000347	0.09448019	0.41472868	30
柚皮素	MOL004328	0.18469565	0.44214876	26
谷甾醇	MOL000359	0.03073745	0.38489209	14
碳酸苯酯	MOL010813	0.01290608	0.35906040	13
三羟基-6-(羟甲基)氧-2-基[氧甲基]-3a,4,5,8,9,11a-六氢旋流器癸[d]呋喃-2-酮	MOL010840	0.00250523	0.34740260	8
蓟苦素	MOL010828	0.00248404	0.34740260	8

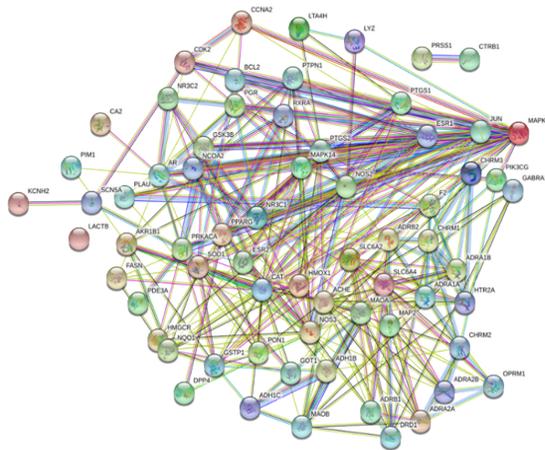


图 3 颠倒木金散-冠心病靶点 PPI 网络图

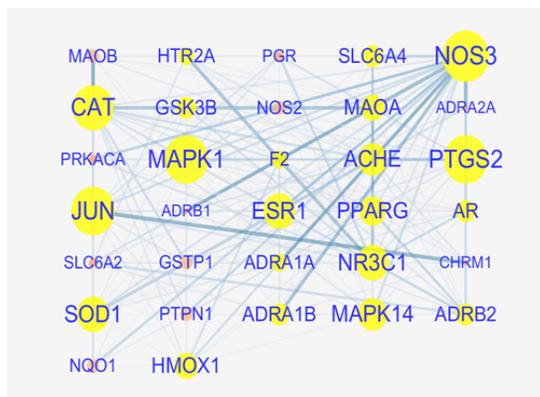


图 4 颠倒木金散-冠心病核心靶点 PPI 网络图

2.6 KEGG 通路富集分析 将药物作用与疾病的靶点录入 David 数据库, 得到 KEGG 通路 73 条, 以 $P \leq 0.05$ 为筛选标准, 筛选出 64 条, 选取前 10 条信号通路, 包括神经活性配体-受体相互作用通路 (Neuroactive ligand-receptor interaction)、钙信号通路 (Calcium signaling pathway)、雌激素信号通路 (Estrogen signaling pathway)、心肌细胞肾上腺素能信

号转导 (Adrenergic signaling in cardiomyocytes)、胆碱能突触信号通路 (Cholinergic synapse) 等。见表 3。

3 讨论

冠心病是危害人类健康的常见病, 给社会带来巨大的经济负担。毕颖斐等^[5]总结中药复方在缓解心绞痛、干预 PCI 术后再狭窄、防治再灌注后无复流及在心肌梗死二级预防等方面存在一定的临床优势。任毅等^[6]基于数据挖掘总结出当代名老中医治疗冠心病的核心药物就包括了木香、郁金。马维成^[7]将 70 例稳定性心绞痛患者作为研究对象, 发现常规疗法加用加味颠倒木金散能够明显改善患者的临床症状和减少硝酸甘油的使用。王秋月等^[8]研究发现毛郁金醇提物具有良好的改善心肌梗死再灌注损伤的作用, 能清除氧自由基并减少其生成, 抑制脂质过氧化, 降低心肌细胞损伤程度, 增强机体抗氧化能力, 最终达到保护和改善心脏功能。SOD 能清除超氧阴离子自由基, 保护细胞免受损伤。MDA 是氧自由基造成损伤的最主要因素, 它不仅把活性氧转化成活性化学剂, 而且还通过链式或链式支链反应, 放大活性氧的作用, 引起细胞损伤。石冰卓等^[9]则进一步证实毛郁金醇提物可以提高 SOD/MDA、GSH/MDA 值, 清除氧自由基, 抑制脂过氧化, 并使心肌细胞肿胀和炎性细胞浸润减轻, 从而缓解心肌缺血。冠状动脉粥样硬化斑块破裂出血, 继发性血小板的聚集, 而动物实验^[10]表明木香挥发油及去氢木香内酯、木香羟内酯成分具有显著的抑制 ADP 诱导的血小板聚集作用。

冠心病归属于中医学“胸痹心痛”范畴, 其基本病机是本虚标实, 根本原因在于气血阴阳亏虚, 心气鼓动无力, 导致痰浊血瘀, 内阻心脉, 不通则痛^[11]。齐婧等^[12]基于聚类分析总结冠心病心绞痛基本中医证候可大致分为热毒蕴结证、肝郁阴虚证、痰湿阻滞证、瘀

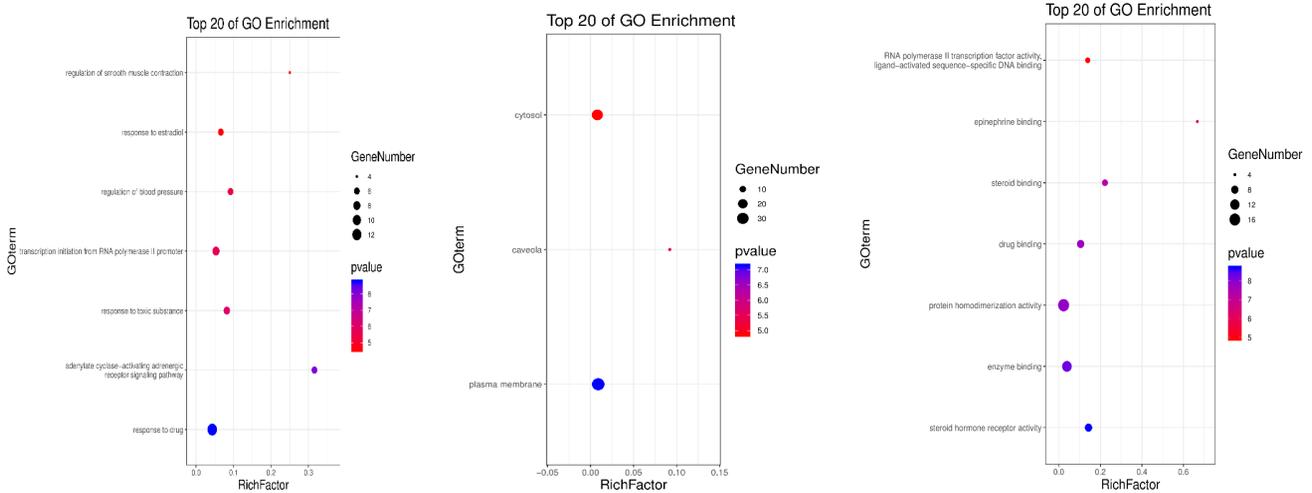


图5 GO分析图

表3 颠倒木金散治疗冠心病靶点通路富集结果

名称	数量	基因
神经活性配体-受体相互作用	16	OPRM1, DRD1, GABRA1, PRSS1, NR3C1, ADRB2, ADRB1, CHRM3, CHRM2, CHRM1, F2, ADRA2A, ADRA1B, ADRA1A, ADRA2B, HTR2A
钙离子信号通路	12	DRD1, ADRB2, ADRB1, CHRM3, CHRM2, CHRM1, ADRA1B, ADRA1A, PRKACA, NOS3, NOS2, HTR2A
雌激素信号通路	8	OPRM1, PIK3CG, MAPK1, JUN, ESR1, PRKACA, NOS3, ESR2
心肌细胞的肾上腺素能信号转导	9	MAPK1, ADRB2, ADRB1, MAPK14, BCL2, ADRA1B, ADRA1A, PRKACA, SCN5A
胆碱能突触	8	PIK3CG, MAPK1, ACHE, CHRM3, CHRM2, CHRM1, BCL2, PRKACA
5-羟色胺能突触	8	MAPK1, PTGS2, MAOA, SLC6A4, PTGS1, MAOB, PRKACA, HTR2A
cAMP信号通路	10	PIK3CG, MAPK1, DRD1, ADRB2, ADRB1, CHRM2, JUN, CHRM1, PRKACA, PDE3A
cGMP-PKG信号通路	9	MAPK1, ADRB2, ADRB1, ADRA2A, ADRA1B, ADRA1A, PDE3A, NOS3, ADRA2B
唾液分泌	7	ADRB2, ADRB1, CHRM3, ADRA1B, LYZ, ADRA1A, PRKACA
孕激素介导的卵母细胞成熟通路	7	PIK3CG, PGR, MAPK1, MAPK14, PRKACA, CCNA2, CDK2

血阻络证、阳气虚证、心肾气虚证6类,其中瘀血阻络证为常见的证型。颠倒木金散出自于《医宗金鉴》,主治气、血、热饮、老痰之胸痛。方中郁金辛散苦泻,既能活血祛瘀以止痛,又能疏肝行气以解郁,善治气滞血瘀之证;木香行气止痛,调中导滞。

本研究初步筛选出颠倒木金散治疗冠心病的活性成分为β-谷甾醇、豆甾醇、结晶酚、丁香苷、柚皮素。植物甾醇存在于植物油的非皂化组分中,膳食中主要的植物甾醇是谷甾醇和豆甾醇,研究^[13]发现植物甾醇能够使胆固醇吸收降低,从而导致血浆胆固醇含量降低,预防心血管疾病。黄酮类化合物是公认的天然抗氧化剂,有助于心脏保护作用,柚皮素是一种存在于柚子和柑橘类水果中的柑橘类黄酮类化合物,研究^[14]发现柚皮素对高胆固醇血症患者能够降低血脂和增加抗氧化酶活性,如SOD1(超氧化物歧化酶)、

CAT(过氧化氢酶)。过度的炎症、氧自由基的损害可介导心肌细胞凋亡,而这种不正常的细胞凋亡可加重缺血心肌的损伤。紫丁香苷是一种苯丙醇苷类化合物,研究^[15]发现丁香苷可降低炎症组织MDA含量,提高SOD活性,起到抗氧自由基的作用,从而保护心脏。

本研究发现,颠倒木金散治疗冠心病的靶点主要是NOS3和PTGS2。NOS包括三种同工酶:内皮型(eNOS)、神经型(nNOS)和诱导型(iNOS)。eNOS主要通过抑制白细胞黏附及迁移、减少低密度脂蛋白氧化和抑制平滑肌细胞增殖等途径来抑制动脉粥样硬化斑块的形成^[16];iNOS则促进动脉粥样硬化斑块形成。研究^[17]发现木香的提取物去氢木香内酯能使核转录因子(NF-κB)失活而抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)基因的表达,从而减少斑块的形成。但是,木香到底是通过激活eNOS还是通过抑制iNOS来抑制动脉

粥样硬化斑块形成,还需在未来的实验中进一步验证。PTGS2 在多种细胞类型如巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞中均有表达,并被细胞因子、生长因子、激素和癌基因高度诱导,研究^[18]发现 PTGS2 酶抑制剂能显著缩小梗死面积,证实了 PTGS2 酶能够诱导心肌梗死并且导致心肌功能障碍。

颠倒木金散治疗冠心病的通路包括神经活性配体受体相互作用信号通路、钙离子信号通路和雌激素信号通路。神经活性配体受体相互作用信号通路是质膜上所有与细胞内外信号通路相关的受体和配体的集合^[19],此信号通路上的蛋白在心肌细胞和冠状动脉均有表达,神经活性物质如去甲肾上腺素激动 α 受体激动,引起心肌收缩力增强、心率加快^[20];再如血管紧张素(Ang)II 促进血管炎症和动脉粥样硬化的发生,且还能介导血管内皮线粒体功能障碍^[21]。心肌细胞的钙离子转运与钙离子通路有关,心肌收缩高度依赖于细胞内 Ca^{2+} 水平,钙通道阻滞剂阻断钙离子经过细胞膜上的钙离子通道进入细胞,减少心肌收缩,减轻心绞痛的症状^[22]。与男性相比,绝经前女性的心血管疾病减少,但绝经后女性心血管疾病的发病率增加,大量的研究证实可能与雌激素水平相关,雌激素可以与膜受体 GPER1 结合,结合后激活磷脂酰肌醇-3(P13)激酶,进而激活蛋白激酶 B(Akt)激酶,能够减少梗死面积,对心脏具有保护作用^[23]。故推测颠倒木金散可能通过阻断钙离子信号通路以及激活雌激素信号通路来治疗冠心病。

综上,本文运用网络药理学的方法提示木香-郁金共有 28 个活性成分,作用于 67 个靶点,经过多种蛋白功能,涉及了多种通路和生物进程,表明颠倒木金散通过多成分-多靶点-多途径治疗冠心病。后续可通过实验验证其治疗冠心病的作用靶点和信号通路。

参考文献

[1] M I, M F, SH S, et al. Helicobacter species in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease.[J]. Cardiovascular pathology: the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology, 2012, 21(4):307-311.

[2] ROTH G A, JOHNSON C, ABAJOBIR A, et al. Figure 3: Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 70(1):1-25.

[3] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6):1-130.

[4] 王 林,杨志华,张浩然,等. 连花清瘟治疗新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎网络药理学研究与初证[J]. 中药材, 2020, 43(3):772-778.

[5] 毕颖斐,毛静远,王贤良,等. 中医药防治冠心病临床优势及有关疗效

评价的思考[J]. 中医杂志, 2015, 56(5):437-440.

[6] 任 毅,陈志强,张敏州,等. 当代名老中医治疗冠心病用药规律的聚类分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(4):411-414.

[7] 马维成. 加味颠倒木金散治疗冠心病心绞痛 70 例临床疗效观察[J]. 北京中医, 2004(5):288-289.

[8] 王秋月,冯 洁,莫叶勤,等. 毛郁金醇提取物对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 华西药学杂志, 2017, 32(3):244-246.

[9] 石冰卓,郝春华,张 蕊,等. 毛郁金醋酸乙酯提取物对大鼠心肌缺血再灌注损伤的治疗作用[J]. 中草药, 2018, 49(3):633-639.

[10] 侯鹏飞,陈文星,赵新慧,等. 木香挥发性成分气质联用分析及其抑制血小板聚集作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008(7):26-30.

[11] 陈小波,虞 立,应雨棋,等. 基于复杂网络的冠心病方剂配伍规律的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(11):2417-2427.

[12] 齐 婧,郑 刚,王永刚,等. 基于聚类分析的冠心病心绞痛中医证候特点研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(4):351-354.

[13] JONES P J, ABUMWEIS S S. Phytosterols as functional food ingredients: linkages to cardiovascular disease and cancer[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2009, 12(2):147-151.

[14] JUNG U J, KIM H J, LEE J S, et al. Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects[J]. Clinical Nutrition, 2004, 22(6):561-568.

[15] S. M R U, ZIN T, ABDURRAZAK M, et al. chemistry and pharmacology of syringin, a novel bioglycoside: a review[J]. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2015, 8(3):20-25.

[16] 刘昭娅,胥 茜,唐义信,等. 内皮型一氧化氮合酶活性的调节与心血管病的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(6):632-636.

[17] ZHAO F, XU H, HE E, et al. Inhibitory effects of sesquiterpenes from Saussurea lappa on the overproduction of nitric oxide and TNF- α release in LPS-activated macrophages[J]. Journal of Asian natural products research, 2008, 10(11-12):1045 - 1053.

[18] SAITO T, RODGER I W, HU F, et al. Inhibition of COX pathway in experimental myocardial infarction[J]. Journal of Molecular & Cellular Cardiology, 2004, 37(1):71-77.

[19] M L, A K, K V, et al. Characterization of the drugged human genome. [J]. Pharmacogenomics, 2007, 8(8):1063-1073.

[20] WANG Y, YU X, WANG F, et al. Yohimbine Promotes Cardiac NE Release and Prevents LPS-Induced Cardiac Dysfunction via Blockade of Presynaptic α 2A-Adrenergic Receptor[J]. Plos One, 2013, 8(5):e63622.

[21] DOUGHAN A K, HARRISON D G, DIKALOV S I. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction, linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction[J]. Circ Res, 2008, 102(4):488-496.

[22] BLATTER A V Z A. Redox regulation of cardiac calcium channels and transporters[J]. Cardiovascular Research, 2006, 71(2):310-321.

[23] DESCHAMPS A M, MURPHY E. Activation of a novel estrogen receptor, GPER, is cardioprotective in male and female rats[J]. American Journal of Physiology Heart & Circulatory Physiology, 2009, 297(5):H1806.

(收稿日期:2020-09-18)

(本文编辑:金冠羽)