

· 方药研究 ·

基于网络药理学与分子对接技术探索丹参饮治疗慢性心力衰竭的作用机制研究^{*}

曹志文¹ 焦琳² 刘浩¹ 黄红喜¹ 张梓健¹ 王弘宇¹

摘要 **目的:**运用网络药理学与分子对接技术探索丹参饮治疗慢性心力衰竭的作用机制。**方法:**通过 TCMS 数据库筛选丹参饮中药有效化学成分与对应靶点蛋白,利用 GeneCards、PharmGKB、Therapeutic Target Database(TTD)以及 DrugBank 数据库收集慢性心力衰竭疾病相关靶点,通过 R 软件获取疾病与药物交集靶点。利用 Cytoscape3.9.1 软件构建“丹参饮-成分-慢性心力衰竭-靶点”网络关系图,通过 STRING 网站构建 PPI 蛋白互作网络关系,绘制可视化图形。基于 R 软件基因本体论(Gene Ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析语言包对交集靶点进行富集分析;通过 Autodock Vina 软件对关键化学成分与关键靶点进行对接分析,利用 Pymol 软件实现分子对接可视化。**结果:**筛选后获得药物有效化学成分 78 种,对应靶点 134 个,疾病靶点 2096 个,取两者交集获得 92 个潜在治疗靶点;丹参饮治疗慢性心力衰竭的核心化学成分为木犀草素、丹参酮 II A、 β -谷甾醇,核心靶点为 STAT3、AKT1 和 TP53 蛋白;KEGG 富集分析显示主要信号通路是 PI3K-Akt 信号通路,分子对接结果表明核心成分与关键靶点均能结合稳定。**结论:**丹参饮通过多成分、多靶点、多通路治疗慢性心力衰竭。

关键词 慢性心力衰竭;丹参饮;网络药理学;分子对接;信号通路

心力衰竭(heart failure, HF)是由多种原因导致心脏结构或功能异常,心脏收缩或舒张功能受损,心泵血功能下降,无法维持器官灌注的复杂临床症候群^[1,2],临床表现为呼吸困难、乏力、液体潴留等。心力衰竭已经成为当前全球严重的公共卫生问题,据估计全世界有 6430 万人患有 HF^[3]。美国 NHANES 调查显示美国 HF 患病率约为 2.5%^[4];在中国,每年新发 HF 患者约 50 万例^[5]。随着人口老龄化、全球人口增长及诊断后存活率的提高,HF 患者的绝对数量仍呈持续攀高趋势^[6,7]。现代医学在缓解患者临床症状和延缓病情方面取得了一定的疗效,但仍存在病情反复、患者生存质量低下等不良现况。近年来,中医药治疗慢性心力衰竭的优势日益凸显^[8,9],在改善患者临床症状和提高生存质量上有一定的成效。

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)属于中医学“心衰”范畴,是以心气血阴阳亏虚为本,气滞、血瘀、水饮为标的本虚标实之证,多项关于 CHF 的中医证候要素分析研究^[10-12]发现,血瘀证为 CHF 的主要证型,血瘀贯穿心衰始终^[13]。丹参饮出自《时方歌括》,由丹参、檀香、砂仁组成,是化瘀行滞的经典名方,常用于心血管系统疾病的治疗^[14]。现代药理研究表明,丹参饮可改善 HF 大鼠的心脏功能,并能在一定程度上抑制血清炎症因子 IL-6 和 TNF- α 表达^[15],抑制氧化应激、NLRP3 炎症小体活化以缓解炎症,改善心功能^[16]。多项研究表明丹参饮对 CHF 具有稳定的疗效^[17-19],但其潜在靶点及分子机制尚不清楚,故本研究利用网络药理学与分子对接技术对丹参饮治疗 CHF 的主要化学成分与潜在治疗靶点展开多维度挖掘,以期对丹参饮治疗 CHF 的潜在作用机制研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 丹参饮所含中药的化学成分与靶点筛选

以“丹参”“檀香”“砂仁”为关键词在中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems

^{*}基金项目 热敏灸国家临床研究中心(No.20203CCD41006);江西中医药大学国家级大学生创新创业训练项目(No.202110412023);江西中医药大学省级大学生创新创业训练计划(No.202210412008)

·作者单位 1.江西中医药大学(江西 南昌 330006);2.江西中医药大学附属医院(江西 南昌 330006)

pharmacology database and analysis platform, TCMSPP) 网站检索, 设置筛选标准为: 口服生物利用度 (Oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 类药性 (Drug like, DL) ≥ 0.18 , 获取三者活性成分, 并获取对应靶点蛋白。通过 perl 语言整合药物成分与靶点。应用 uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org>) 转换基因名, 将 target name 转变成 symbol name。

1.2 获取疾病靶点与“疾病-药物”交集靶点 以“Chronic Heart Failure”为关键词在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) 四大数据库检索, 收集 CHF 相关靶点, GeneCards 数据库中 relevance score 参数值 ≥ 10.0 。整合疾病靶点信息, 运用 R4.1.3 软件合并后剔除靶点重复值, 获取疾病靶点, 利用韦恩图包绘制疾病靶点 VENN (韦恩) 图。最后将药物靶点与疾病靶点导入 R 软件, 绘制药物-疾病交集靶点韦恩图。

1.3 “药物-疾病-成分-靶点”网络以及相关靶点交集构建 将丹参饮治疗 CHF 的有效成分、药物与疾病交集靶点导入 Cytoscape3.9.1 软件, 构建成分靶点网络关系图。

1.4 构建 PPI 蛋白互作网络关系图及筛选核心靶点 将药物与疾病交集靶点输入 STRING 网站 (<https://cn.string-db.org/>) 进行搜索, 物种设定为人类 (Homo sapiens), 隐藏蛋白网络中的游离节点, 最低交互分数设置为 0.4, 实现蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建。利用 Cytoscape3.9.1 软件 CytoNCA 插件获取 Degree 值筛选核心靶点, 再通过 R 软件以中位值作为筛选条件获得核心靶点。

1.5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 通过 Bioconductor 网站 (<https://www.bioconductor.org>) 下载安装 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析的语言包到 R 4.1.3 软件, 然后依托 R 4.1.3 绘制出 GO 功能和 KEGG 通路富集气泡图、柱状图以及相应的信号通路图。

1.6 分子对接 通过 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取药物主要活性成分的 2D 结构, 利用 Chem3D 软件输出最小能量值并将格式转换为 mol2 格式, 运用 uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 以及 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取核心靶点 3D 结构, 再利用 Pymol 软件优化蛋白 3D 结构, 导入 Autodock 软件, 通过 Autodock Vina 进行对

接, 输入结合能参数。最后将靶点蛋白以及药物活性成分的 pdbqt 格式文件导入 Pymol 软件实现对接可视化。

2 结果

2.1 丹参饮中药化学成分与靶点筛选 按照筛选标准检索 TCMSPP 数据库, 共得到有效化学成分共 78 个, 其中丹参 65 个, 檀香 3 个, 砂仁 10 个, 继续获取对应靶点蛋白, 利用 Uniprot 数据库转换靶点基因名, 剔除重复、无效靶点, 最终共获得 134 个有效靶点, 与药物靶点相对应的有效成分共 63 个。

2.2 获取疾病靶点与“疾病-药物”交集靶点 以“Chronic Heart Failure”为关键词分别在 GeneCards、PharmGKB、TTD、DrugBank 数据库中检索, 分别得到疾病靶点 2036 个、16 个、12 个、66 个, 去除重复靶点后得到 2069 个疾病相关靶点。将药物作用靶点与疾病相关靶点导入 R4.1.3 软件, 通过韦恩图包映射取交集, 获得 92 个丹参饮治疗 CHF 的潜在作用靶点见图 1。

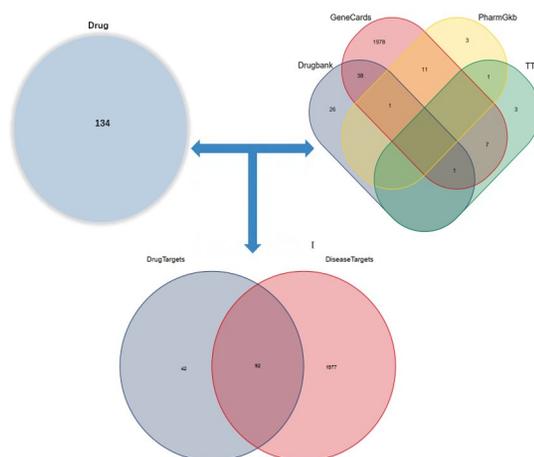


图 1 丹参饮治疗 CHF 的药物-疾病靶点韦恩图

2.3 “药物-疾病-成分-靶点”网络以及相关靶点交集构建 将药物有效成分与交集靶点导入 Cytoscape3.9.1 软件, 获取丹参饮治疗 CHF 的“药物-疾病-成分-靶点”网络关系图 (图 2)。该网络包含 155 个节点 (92 个靶点节点, 63 个活性成分节点), 593 条边。其中, 丹参与檀香的共有成分木犀草素 (Luteolin) 度值最高, 对应的靶点数量最多, 其次是丹参酮 II A (Tanshinone II A) 以及 β -谷甾醇 (beta-sitosterol), 因此这 3 个活性成分研究价值较大, 被作为候选核心化学成分。

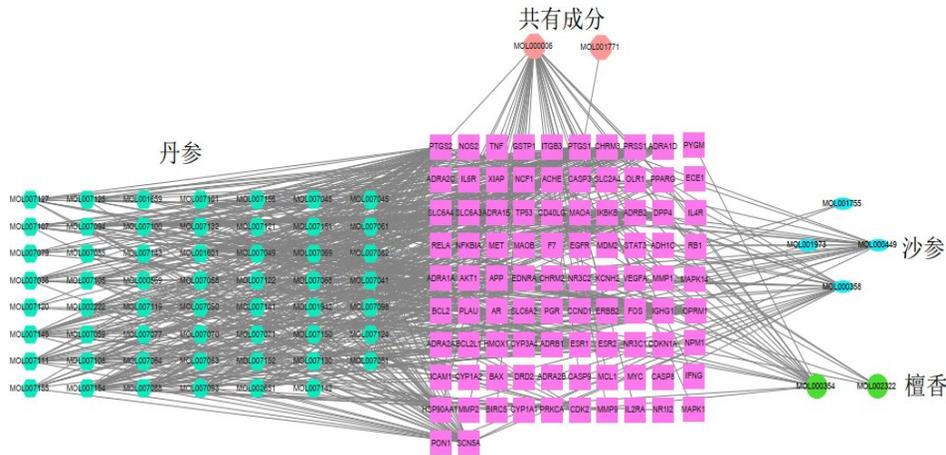


图2 丹参饮治疗CHF的药物-疾病-成分-靶点网络关系图

2.4 构建PPI网络关系图及筛选核心靶点 将92个交集靶点导入STRING网站,获得PPI网络关系图(图3)。将获取的PPI网络关系tsv文件导入Cytoscape3.9.1软件中,利用CytoNCA插件分析核心聚类蛋白,通过R软件以Betweenness、Closeness、Degree、Eigenvector、Information、LAC这6个值的中位值为筛选条件,获得核心靶点,筛选流程见图4。经过两轮筛选最终筛选出14个核心靶点,度值排列前三的是STAT3、AKT1和TP53蛋白。因此,此3个蛋白为丹参饮治疗CHF的核心靶点。

2.5 GO功能和KEGG通路富集分析 依托RR4.1.3软件进行GO富集分析,共获得2004条条目,其中包括133条分子功能(MF),主要与DNA结合转录因子结合、泛素蛋白连接酶结合、RNA聚合酶II特异性DNA结合转录因子结合等功能相关;包含1813条生物过程(BP),主要与外来刺激应答、氧水平、类固醇激素反应、激酶活性的正向调节、氧化应激反应、血液循环等有关;包含58条细胞组成(CC),主要与细胞膜筏、膜微区、细胞器外膜、突触膜、线粒体外膜等组成相关。见图5。

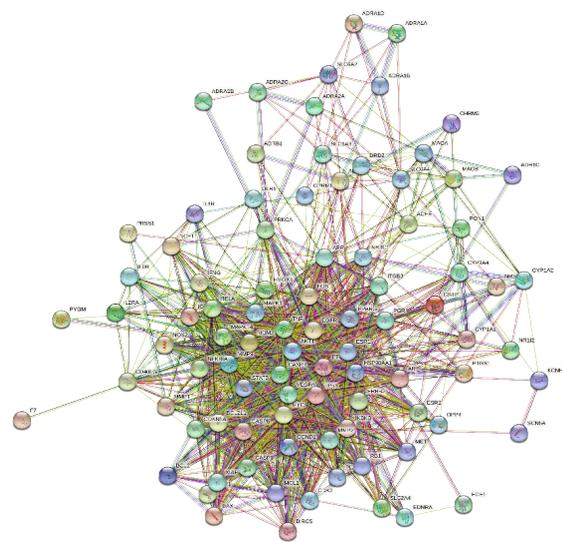


图3 丹参饮治疗CHF的交集靶点PPI网络关系图

KEGG富集分析共获得165条通路,其中主要富集在PI3K-Akt、IL-17、HIF-1、TNF、P53信号通路,体现了丹参饮多通路治疗CHF的特点。见图6。

本研究选择PI3K-Akt信号通路进行靶点通路分析,获得靶点通路图,见图7。

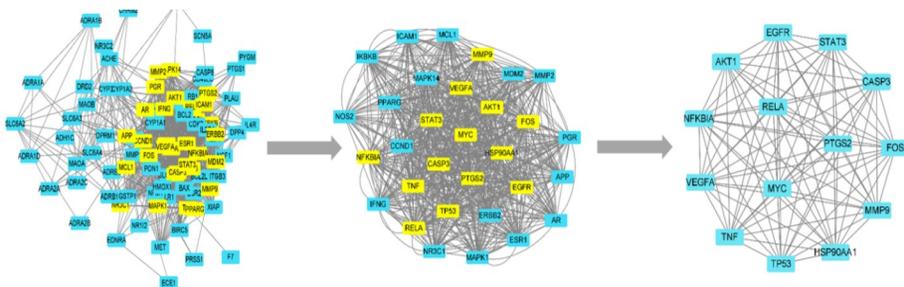


图4 丹参饮治疗CHF的CytoNCA筛选流程图

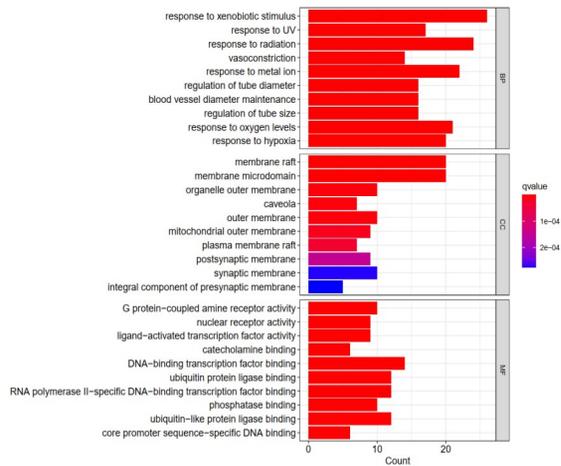


图5 GO富集分析柱状图

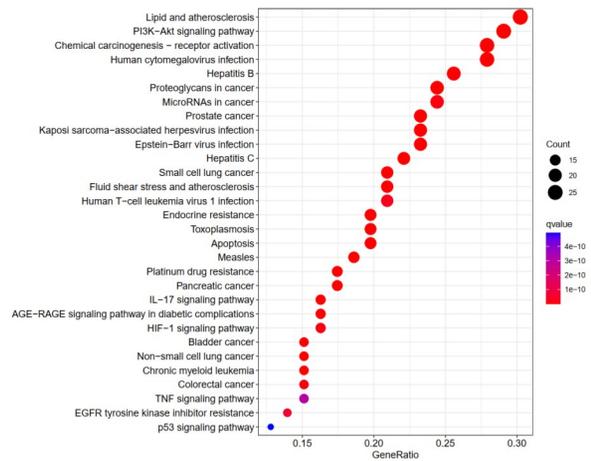


图6 KEGG富集分析气泡图

2.6 分子对接 选取核心成分木犀草素、丹参酮 II A、β-谷甾醇与核心靶点 STAT3、AKT1、TP53 进行分子对接验证预测结果,以成分与蛋白结合自由能为标准,结合能<-5 kcal/mol 则判定两者结合稳定^[20],结合能越低则构象越稳定。对接结果显示木犀草素、丹参酮 II A、β-谷甾醇与 STAT3、AKT1、TP53 结合能均小于

-5 kcal/mol(图 8),均结合稳定。其中丹参酮 II A 与 TP53 结合最佳,结合能为-8.7 kcal/mol;木犀草素与 TP53 结合最稳定(结合能为-8.4 kcal/mol);β-谷甾醇与 STAT3 结合最稳定(结合能为-7.0 kcal/mol)。利用 Pymol 软件对丹参酮 II A 与 TP53、木犀草素与 TP53、丹参酮 II A 与 STAT3 分子对接可视化,结果显示三者均可形成稳定的氢键(图 9)。

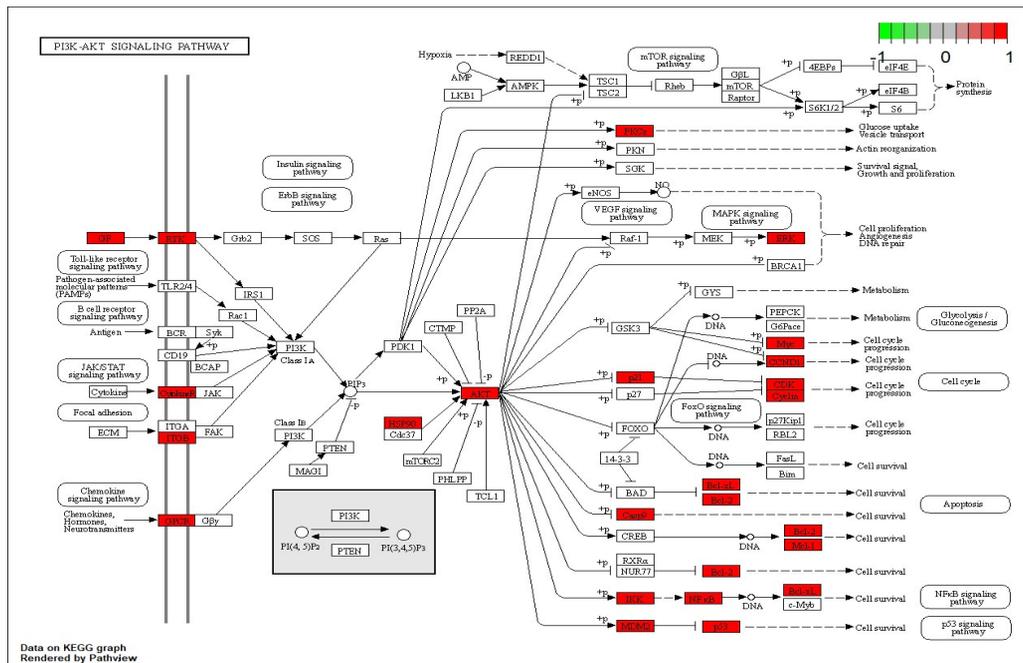


图7 PI3K-Akt信号靶点通路图

3 讨论

CHF 是一种慢性、自发进展性疾病,目前关于心衰的病因大致分为两大类,即心肌病变与心脏负荷异常。心肌病变具体包括缺血性心脏病、心脏毒性损

伤、心肌炎等;心脏负荷异常常由高血压、瓣膜和心脏结构异常、心包及心内膜疾病等所致^[2]。中医认为心衰是以气、瘀、水三者为患的本需标实之证,如王清任《医林改错》载:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”又如《血证论》曰:“水病累血,血病

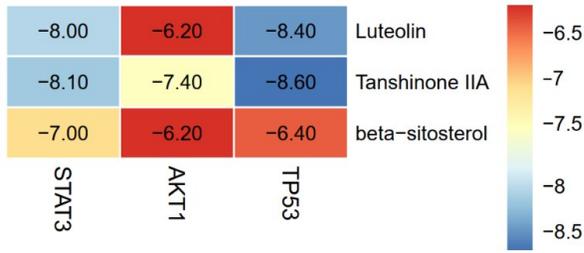


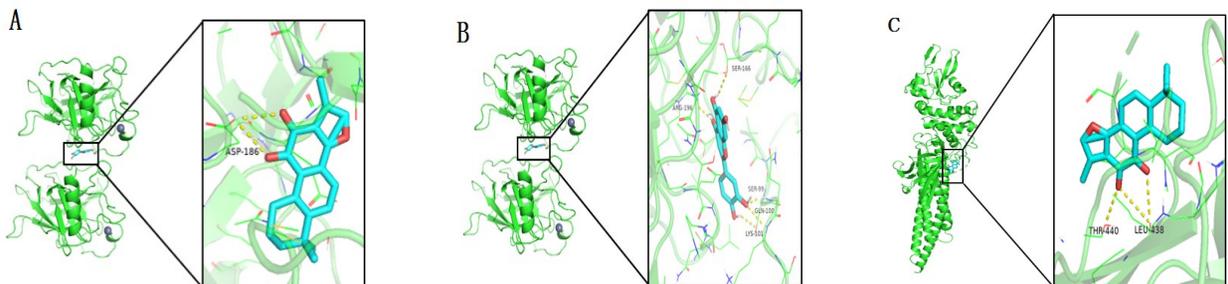
图8 分子对接结果

累气。”丹参饮是活血化瘀的经典名方。君药丹参入心、肝血分，性善通行，活血化瘀之力极强，《本草纲目》谓其能“破宿血，补新血”；檀香为臣，善入气分，能行气助血行而化瘀；砂仁理气醒脾调胃，助后天气血新生，使活血不伤正，行气不伤气，亦为臣药。全方共同发挥行气活血化瘀之功效，对CHF有良好的疗效。然中药复方成分多且复杂，深入研究发挥疗效的主要化学成分及潜在靶点具有深远意义。

本研究通过构建与分析“药物-疾病-成分-靶点”网络关系，发现丹参饮治疗CHF具有多成分、多靶点综合作用的特点，木犀草素、丹参酮II A、β-谷甾醇是丹参饮治疗CHF的核心化学成分。木犀草素是最常见的黄酮类化合物之一，该分子可通过内源性和外源性信号通路，发挥抗氧化、抗肿瘤、抗炎和抗凋亡等作用^[21, 22]。心肌重构是与心衰相关的病理过程，肾素-血管紧张素系统参与心脏重塑的病理过程，有研究表明木犀草素能够抑制血管紧张素II诱导的心脏重构，有望成为治疗心衰的策略^[23]。肌质网Ca²⁺-ATP酶2a (SERCA2a)是SERCA的主要心脏形式，在控制兴奋/收缩耦联中起重要作用，动物实验研究表明在衰竭心肌细胞中SERCA的表达和活性下降^[24]，SERCA2a水平的降低导致细胞内Ca²⁺稳态受损，促使心脏收缩和舒张功能下降^[25, 26]。磷脂酸(PLB)是SERCA2a活性的主要调节剂，PLB与SERCA2a结合可抑制ATP泵对

Ca²⁺的亲合力，而PLB的磷酸化可促进ATP泵对Ca²⁺的亲合力^[24, 27]。胡文静等发现木犀草素能够激活PI3K-Akt通路，促进PLB磷酸化，提高SERCA2a的蛋白质水平和ATP酶活性，最终改善心力衰竭大鼠心肌细胞功能^[28]。丹参酮II A是丹参中最丰富，结构最具代表性的丹参酮，具有抗炎和抗氧化作用^[29]，临床上丹参酮II A注射液应用颇多，多项临床研究结果表明，丹参酮II A制剂治疗CHF具有良好的疗效^[30-32]。现代药理研究结果表明，丹参酮II A可通过激活AMPK-mTOR信号通路，抑制细胞凋亡和诱导自噬，从而保护心肌细胞，改善心功能^[33]。有研究表明，β-谷甾醇对异丙肾上腺素引起的心肌损伤具有很强的抗氧化、保护心脏、抗炎和抗凋亡作用^[34]。以上诸多研究验证了本研究分析结果，即木犀草素、丹参酮II A、β-谷甾醇可以作为丹参饮治疗CHF的核心化学成分。

本研究构建PPI蛋白互作网络关系筛选核心靶点发现，STAT3、AKT1、TP53为PPI核心靶点。STAT是一类具有整体结构的细胞质转录因子，STAT3参与许多生物学过程，包括细胞增殖、存活、分化和血管生成^[35, 36]。已有研究广泛探索了STAT3在缺血/再灌注损伤^[37]、心脏肥大^[38]和HF^[39]中的作用，STAT3持续激活与心脏肥大和HF预后较差有关^[40, 41]。AKT又称为蛋白激酶B，是一类丝氨酸/苏氨酸激酶，属于AGC激酶家族成员^[42]，AKT信号通路在调节心脏生长和代谢中起重要作用^[43]，AKT1和AKT2两个亚型占心脏AKT蛋白的99%。有研究表明AKT1和AKT2信号通路可下调心脏连接蛋白CX43和紧密连接蛋白ZO-1表达，减少心脏功能障碍的早期缺陷，降低心力衰竭的风险^[44]。TP53是一种肿瘤抑制转录因子，可诱导与细胞周期阻滞、凋亡和新陈代谢相关的基因转录^[45]，研究发现TP53诱导的糖酵解和凋亡调节剂(TIGAR)可以



A. Tanshinone II A与TP53分子对接; B. Luteolin与TP53分子对接; C. Tanshinone II A与STAT3分子对接

图9 分子对接结合模式

改变心脏代谢及细胞结局,在压力超负荷的 HF 模型中,消融心脏 TIGAR 能保留心肌能量和心脏功能^[46]。GO 富集结果涉及转录因子、蛋白连接酶、氧水平、类固醇激素反应、激酶活性的正向调节、氧化应激反应、血液循环、线粒体外膜等,与核心靶点作用基本一致,与心肌细胞代谢、心衰相关危险因素以及发病机制密切相关。

代谢重塑和慢性炎症在心衰病理过程中发挥重要作用,线粒体生物合成受损、自噬、胰岛素抵抗和氧化应激是心衰的主要机制^[47]。KEGG 富集分析主要富集在 PI3K-Akt、IL-17、HIF-1、TNF、P53 等信号通路。心脏间质重构是心脏纤维化的实质,心肌纤维化是心力衰竭发展的主要原因之一。大量研究表明,PI3K-Akt 信号通路通过一系列细胞因子包括雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、糖原合成酶激酶 3(GSK-3)和一氧化氮合酶蛋白(NOS)调节心肌纤维化的发生、发展和病理形成^[48]。TNF 是一种促炎细胞因子,可直接作用或刺激 IL-1 分泌而引起发热,诱导细胞凋亡,TNF 和 IL-1 参与了心肌梗死后心力衰竭和非缺血性心力衰竭的发生^[49],提示 TNF 在 HF 的发生、发展中发挥重要作用。IL-17 是炎性因子,有研究报道 IL-17 可诱导心肌细胞凋亡,促进梗死后心室重构^[50],丹参饮可能通过抑制 IL-17 释放,降低心脏炎症反应,减少心肌细胞凋亡治疗 CHF。HIF-1 是调控缺氧反应的重要转录因子,广泛参与血氧利用、葡萄糖代谢、血管生成、组织重塑等过程,维持机体氧稳态。氧化应激是 CHF 的主要机制之一,研究表明,HIF-1 在生理或应激状态下,能够维持组织、细胞缺氧条件下内环境稳定以适应缺氧,在缺血性心脏病、心力衰竭等疾病中有重要作用^[51]。上述通路于心衰的发病机制基本吻合,大量的研究证明了上述信号通路能够从不同的方面调节心肌细胞代谢,参与 HF 的发生、发展。最后,分子对接结果均具有稳定的结合力,验证丹参饮治疗 CHF 的核心成分与核心靶点之间相互作用关系密切。

综上,本研究运用网络药理学与分子对接技术对丹参饮治疗 CHF 的核心化学成分、核心靶点以及相关作用机制进行了初步探讨,为今后相关研究提供参考。由于本研究方法是基于公共数据库和公开发表的已有数据,从生物网络信息分析的角度预测药物作用机制,存在一定的局限性,后续仍需相关动物、细胞、分子实验研究验证,为丹参饮治疗 CHF 的机制研究给予更加可靠的证据。

参考文献

- [1] VERBRUGGE F H, GUAZZI M, TESTANI J M, et al. Altered hemodynamics and end-organ damage in heart failure: impact on the lung and kidney[J]. *Circulation*, 2020, 142(10):998-1012.
- [2] 王华, 梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- [3] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and incidence-national, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159):1789-1858.
- [4] BENJAMIN E J, VIRANI S S, CALLAWAY C W, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12):e67-e492.
- [5] 王 雷, 周 琳, 刘 洋, 等. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(8):1022-1024.
- [6] DUNLAY S M, ROGER V L. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(4):404-415.
- [7] ROTH G A, FOROUZANFAR M H, MORAN A E, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(14):1333-1341.
- [8] 孙丽丽, 张 哲. 中医药治疗慢性心力衰竭研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(4):214-217.
- [9] 孙龙飞, 安冬青, 郭龙龙. 心力衰竭的中医药治疗优势与特色[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(3):452-456.
- [10] 张少强, 杜武勋, 朱明丹, 等. 296 例慢性心力衰竭患者中医证候临床调查分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(8):1528-1530.
- [11] 张 洁, 仇蕾蕾. 慢性心力衰竭患者中医证候要素分布特征[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(7):103-106.
- [12] 罗良涛, 赵慧辉, 王 娟, 等. 中医医院冠心病慢性心力衰竭患者中医证候要素分布特点分析[J]. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(2):130-134.
- [13] 高 风, 马晓昌. 活血化痰法治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4):1602-1604.
- [14] 孔令雷, 杜冠华. 丹参饮的现代研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(3):197-200.
- [15] 何 琦, 史 华, 丹 阳, 等. 加味丹参饮对慢性心力衰竭大鼠心脏功能和血清炎症因子 IL-6 及 TNF- α 的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2019, 45(1):63-68.
- [16] 燕柳艳, 王丹姝, 魏广义, 等. 丹参饮颗粒抑制 NLRP3 炎症小体抗大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1):16-21.
- [17] 徐 静, 孔令彪. 丹参饮合血府逐瘀汤加减治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. *心血管病防治知识*, 2021, 11(5):46-48.
- [18] 龚培培, 顾 诚. 丹参饮合真武汤加减治疗慢性心力衰竭的临床疗效及其对心功能的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(15):43-45.
- [19] 蔡啸静, 张秀华, 王丰伟. 丹参饮治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭

- 疗效及对血气指标、心功能的影响[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(8): 555-556.
- [20] LI B, RUI J, DING X, et al. Exploring the multicomponent synergy mechanism of Banxia Xiexin Decoction on irritable bowel syndrome by a systems pharmacology strategy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 233: 158-168.
- [21] SUN D W, ZHANG H D, MAO L, et al. Luteolin inhibits breast cancer development and progression in vitro and in vivo by suppressing notch signaling and regulating miRNAs[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(5): 1693-1711.
- [22] SUN G B, SUN X, WANG M, et al. Oxidative stress suppression by luteolin-induced heme oxygenase-1 expression[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 265(2): 229-240.
- [23] NAKAYAMA A, MORITA H, NAKAO T, et al. A food-derived flavonoid luteolin protects against angiotensin II-induced cardiac remodeling[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e137106.
- [24] KRANIAS E G, HAJJAR R J. Modulation of cardiac contractility by the phospholamban/SERCA2a regulome[J]. *Circ Res*, 2012, 110(12): 1646-1660.
- [25] TILEMANN L, ISHIKAWA K, WEBER T, et al. Gene therapy for heart failure[J]. *Circ Res*, 2012, 110(5): 777-793.
- [26] GWATHMEY J K, YEREVANIAN A I, HAJJAR R J. Cardiac gene therapy with SERCA2a: from bench to bedside[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50(5): 803-812.
- [27] SHANMUGAM M, GAO S, HONG C, et al. Ablation of phospholamban and sarcolipin results in cardiac hypertrophy and decreased cardiac contractility[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(2): 353-361.
- [28] HU W, XU T, WU P, et al. Luteolin improves cardiac dysfunction in heart failure rats by regulating sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2a[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41017.
- [29] YIN Y, GUAN Y, DUAN J, et al. Cardioprotective effect of Danshen-su against myocardial ischemia/reperfusion injury and inhibits apoptosis of H9c2 cardiomyocytes via Akt and ERK1/2 phosphorylation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 699(1-3): 219-226.
- [30] 范学民, 卢小燕. 丹参酮 II A 磺酸钠对慢性心力衰竭患者冠状动脉血流动力学的影响[J]. 北方药学, 2013, 10(9): 65.
- [31] 瞿珍清, 林秀琴, 何显荣, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对慢性心力衰竭患者冠状动脉血流动力学的影响探析[J]. 中医临床研究, 2016, 8(6): 16-17.
- [32] 刘艳霞, 冯雪亚. 盐酸曲美他嗪联合丹参酮 II A 磺酸钠治疗慢性心衰临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(25): 33.
- [33] ZHANG X, WANG Q, WANG X, et al. Tanshinone II A protects against heart failure post-myocardial infarction via AMPKs/mTOR-dependent autophagy pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108599.
- [34] AL-TAWHEEL A M, RAISH M, PERVEEN S, et al. Nepeta deflersiana attenuates isoproterenol-induced myocardial injuries in rats: Possible involvement of oxidative stress, apoptosis, inflammation through nuclear factor (NF)- κ B downregulation[J]. *Phytomedicine*, 2017, 34: 67-75.
- [35] HANLON M M, RAKOVICH T, CUNNINGHAM C C, et al. STAT3 mediates the differential effects of oncostatin M and TNF α on RA synovial fibroblast and endothelial cell function[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2056.
- [36] RAWLINGS J S, ROSLER K M, HARRISON D A. The JAK/STAT signaling pathway[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 8): 1281-1283.
- [37] SZCZEPANEK K, XU A, HU Y, et al. Cardioprotective function of mitochondrial-targeted and transcriptionally inactive STAT3 against ischemia and reperfusion injury[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(6): 53.
- [38] YE S, LUO W, KHAN Z A, et al. Celastrol attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling by targeting STAT3[J]. *Circ Res*, 2020, 126(8): 1007-1023.
- [39] BOENGLER K, HILFIKER-KLEINER D, DREXLER H, et al. The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 120(2): 172-185.
- [40] QIU H, LIZANO P, LAURE L, et al. H11 kinase/heat shock protein 22 deletion impairs both nuclear and mitochondrial functions of STAT3 and accelerates the transition into heart failure on cardiac overload[J]. *Circulation*, 2011, 124(4): 406-415.
- [41] BOENGLER K, BUECHERT A, HEINEN Y, et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice[J]. *Circ Res*, 2008, 102(1): 131-135.
- [42] TESTA J R, BELLACOSA A. AKT plays a central role in tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(20): 10983-10985.
- [43] SHIOJIMA I, WALSH K. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(24): 3347-3365.
- [44] OCK S, LEE W S, KIM H M, et al. Connexin43 and zonula occludens-1 are targets of Akt in cardiomyocytes that correlate with cardiac contractile dysfunction in Akt deficient hearts[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt A): 1183-1191.
- [45] RANJAN A, IWAKUMA T. Non-canonical cell death induced by p53[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 2068.
- [46] OKAWA Y, HOSHINO A, ARIYOSHI M, et al. Ablation of cardiac TIGAR preserves myocardial energetics and cardiac function in the pressure overload heart failure model[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(6): H1366-H1377.
- [47] LI Z, ZHAO H, WANG J. Metabolism and chronic inflammation: the links between chronic heart failure and comorbidities[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 650278.
- [48] QIN W, CAO L, MASSEY I Y. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(11): 4045-4059.
- [49] HANNA A, FRANGOGIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(6): 849-863.
- [50] ZHOU S F, YUAN J, LIAO M Y, et al. IL-17A promotes ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(10): 1105-1116.
- [51] 陈斌, 陶敏, 康品方, 等. 缺氧诱导因子-1 α 与心血管疾病的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2788-2791.

(收稿日期: 2022-09-08)

(本文编辑: 蒋艺芬)