鹿角方治疗慢性心力衰竭作用机制的网络药理学研究

郑雅[1,2]，严石焕[3]，覃杨[3]，蓝慧琴[3]，王博龙[2]，朱丹[3]（1. 河北大学附属医院，河北 保定 071000；2. 宜春学院，江西 宜春 336000；3. 广西医科大学药学院，广西 南宁 530213）

摘要：目的 基于入血成分研究鹿角方治疗慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）的机制。**方法** 依托TCMSP数据库和SwissTarget Prediction数据平台预测鹿角方入血成分靶点。运用DisGeNET、TTD、GrugBank疾病数据库挖掘作用于慢性心力衰竭的靶点，将其与鹿角方活性成分靶点相互映射，筛选出共同靶点。应用STRING平台构建靶蛋白相互作用网络，运用Cytoscape软件中的cytoHubba插件分析关键子网络。利用Omicshare平台对筛选出来的靶点进行GO功能富集和KEGG通路分析。**结果** 鹿角方入血成分靶点中与慢性心力衰竭相关的共有37个，它们参与血液循环、血管直径的调节、血压调节、细胞增殖调控等生物过程；调控cGMP-PKG信号通路、钙信号通路、血管平滑肌收缩信号通路、VEGF信号通路、松弛素信号通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化、心肌细胞肾上腺素能信号通路、IL-17信号通路、AGE-RAGE信号通路、TRP通道的炎症介质调节、雌激素、甲状旁腺激素合成、分泌及作用，以及胰岛素抵抗等通路。**结论** 多靶点、多通路调控心血管、抑制炎症、调节激素是鹿角方治疗慢性心力衰竭的主要机理，PRKCA及松弛素信号通路可能是其关键靶点及通路。

关键词：鹿角方；慢性心力衰竭；靶点；信号通路；网络药理学；PRKCA；松弛素信号通路
中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1003-9783（2021）04-0526-07
doi：10.19378/j. issn. 1003-9783. 2021.04.012

Study on Network Pharmacology of *Lujiao* Prescription in the Treatment of Chronic Heart Failure

ZHENG Ya[1,2]，YAN Shihuan[3]，QIN Yang[3]，LAN Huiqin[3]，WANG Bolong[2]，ZHU Dan[3]（1. Affiliated Hospital of Hebei University，Baoding 071000 Hebei，China；2. Yichun University，Yichun 336000 Jiangxi，China；3. College of Pharmacy，Guangxi Medical University，Nanning 530213 Guangxi，China）

Abstract：Objective The mechanism of *Lujiao* prescription in the treatment of chronic heart failure was studied based on the absorbed components in plasma. **Methods** TCMSP database and SwissTarget Prediction data platform were used to predict the targets of absorbed component in plasma of *Lujiao* prescription. DisGeNET，TTD and GrugBank disease databases were used to mine the targets of chronic heart failure，which were mapped with targets of active ingredients in *Lujiao* prescription to screen out common targets. The STRING platform was used to construct the targets protein interaction network，and cytoHubba was used to analyze the key subnetworks. The Omicshare platform was used to carry out GO function enrichment and KEGG pathway analysis on the selected targets. **Results** Among the component targets in plasma of *Lujiao* prescription，there are 37 targets related to chronic heart failure. They are involved in biological processes such as blood circulation，regulation of blood vessel diameter，regulation of blood pressure and regulation of cell proliferation. The components in plasma of *Lujiao* prescription regulate the cGMP-PKG signaling pathway，calcium signaling pathway，signaling pathway involved in vascular smooth muscle contraction，VEGF signaling pathway，relaxin signaling pathway，fluid shear stress and atherosclerosis，adrenergic signaling pathway in myocardial cell，IL-17 signaling pathway，AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications，inflammatory mediators regulation of TRP channels，estrogen signaling pathway，parathyroid

收稿日期：2020-09-08
作者简介：郑雅，女，硕士研究生，研究方向：临床药学、药理学等研究。Email：304987677@qq.com。通信作者：朱丹，女，博士，副教授，硕士研究生导师，研究方向：中药质量评价及中药药理学。Email：zdgxmu2006@163.com。
基金项目：广西自然科学基金青年基金项目（2013GXNSFBA019150）；广西高校中青年教师基础能力提升项目（2018KY0136）；广西一流学科（药学）建设项目（GXFCDP-PS-2018）。

hormone synthesis, secretion and action, and insulin resistance and other signal pathways. **Conclusion** Multi-target and multi-pathway regulation of cardiovascular system, inhibition of inflammation and regulation of hormones are the main mechanisms of *Lujiao* prescription in the treatment of chronic heart failure, PRKCA and relaxin signaling pathway may be the key targets and pathways.

Keywords: *Lujiao* prescription; chronic heart failure; targets; signal pathway; network pharmacology; PRKCA; relaxin signaling pathway

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心力衰竭(简称心衰)的主要类型，常由多种心脏疾病进展至终末期而形成的一种复杂临床综合征。目前西医治疗以利尿剂、RAAS抑制剂、β受体阻滞剂、正性肌力药、扩血管药物、抗心力衰竭药物等为主，虽能快速缓解患者临床症状，但在缩短病程，降低再住院率及远期死亡率等方面仍不理想[1]。中医药因其在稳定病情、改善心功能、提高患者生存质量等方面具有明显优势，已被逐步应用于心衰治疗[2]。

鹿角方由鹿角胶、淫羊藿、女贞子、补骨脂、山茱萸、陈皮6味中药组成，是上海中医药大学附属曙光医院治疗慢性心力衰竭的经验方，已在临床应用20余年，但其具体分子机制尚未揭示[3-4]。本研究基于成分、基因、蛋白等多种数据库的海量信息，借助网络药理学高通量筛选和大数据分析等功能，全面挖掘鹿角方治疗慢性心力衰竭的药效靶点、生物过程、信号通路，旨在系统阐明鹿角方治疗慢性心力衰竭的科学内涵，为其临床应用提供参考证据。

1 材料与方法

1.1 鹿角方药效物质及靶点的确定 研究中药药理机制的前提是明确其药效物质，而中药成分复杂，一般认为被吸收入血的成分才能发挥作用，通过分析中药口服后的入血成分，是明确其药效物质的有效途径[5]。时潇丽等[6]应用LC-MS/MS法证实鹿角方入血成分有马钱苷、莫诺苷、补骨脂素、异补骨脂素、宝霍苷Ⅰ、红景天苷、柚皮苷、橙皮苷、朝霍定A等13种，奠定了鹿角方治疗慢性心力衰竭作用机制研究的基础。本研究以上述入血成分为鹿角方药效物质，运用TCMSP数据库(http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php)检索入血成分的已知靶点；运用ChemicaoBook数据库(https://www.chemicalbook.com/ProductIndex.aspx)查找入血成分分子结构式并保存mol格式文件，再导入Swiss Target Prediction数据库(http://www.swisstargetprediction.ch)中利用靶点相似性搜寻未知靶点。最后运用UniProt数据库(http://www.uniprot.org/)将以上两个来源的靶点统一转换为对应的gene symbol，去重合并后得到鹿角方入血成分靶点。

1.2 鹿角方治疗慢性心力衰竭的靶点预测 以“Chronic heart failure”“Chronic cardiac failure”为关键词，在DisGeNET(http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/ menu)、DrugBank(https://www.drugbank.ca/)、TTD(http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/TTD_TVD.asp)数据库中收集慢性心力衰竭的疾病靶点，利用Venny 2.1在线工具将鹿角方入血成分靶点与慢性心力衰竭疾病靶点取交集，将交集部分作为鹿角方治疗慢性心力衰竭的药效靶点。

1.3 蛋白互作(PPI)网络构建 为明确鹿角方治疗慢性心力衰竭靶点的相互作用，利用STRING平台(https://string-db.org/)构建靶蛋白相互作用网络(protein-protein interaction network, PPI network)，物种设置为“Homo sapiens”，其余参数保持默认，结果保存为TSV格式并导入Cytoscape 3.7.0软件；利用Cytoscape中的cytoHubba插件分析PPI网络中的靶点。

1.4 鹿角方治疗慢性心力衰竭药效靶点的GO富集 利用Omicshare平台(http://www.omicshare.com/tools/index.php/)候选基因作为背景对鹿角方药效靶点进行GO功能富集分析，以P值<0.001为筛选标准，物种选择“Homo sapiens(智人)”，其中GO功能分析包括生物过程(Biological Process, BP)，分子功能(Molecular Function, MF)和细胞组成(Cellular Component, CC)。

1.5 鹿角方治疗慢性心力衰竭药效靶点的KEGG富集 利用Omicshare平台候选基因作为背景，对鹿角方药效靶点进行KEGG信号通路富集，物种选择为“Homo sapiens”，将KEGG信号通路富集设定阈值P值<0.01，并对富集的KEGG信号通路进行可视化分析。

1.6 鹿角方治疗心衰靶点-信号通路网络 运用Cytoscape 3.7.0软件构建鹿角方治疗心衰靶点-信号

通路网络，利用“Network Analyzer”功能分析网络拓扑属性，并依据拓扑属性筛选最佳靶点和通路。

2 结果

2.1 鹿角方药效物质及作用靶点的确定 表1为鹿角方13种入血成分的基本信息。检索TCMSP数据库得到入血成分的靶点106个(筛除重复)，通过SwissTarget Prediction服务器预测获得入血成分靶点280个(筛除重复)，将两者合并删重后得到入血成分靶点148个。平均每个入血成分对应11.38(148/13)个靶点，说明鹿角方是通过多成分、多靶点发挥整体治疗作用。

2.2 鹿角方治疗慢性心力衰竭的靶点预测 搜集慢性心力衰竭相关的疾病靶点。其中DisGeNET数据库322个，DrugBank数据库104个，TTD数据库85个，将上述3数据库靶点合并去重，即获得453个慢性心力衰竭相关的疾病靶点，再与鹿角方入血成分靶点映射，得到共有靶点37个。表2为鹿角方治疗慢性心力衰竭的37个潜在靶点，以及作用于它们的中药。

2.3 PPI网络的构建 运用STRING数据库与Cytoscape 3.7.0软件，构建鹿角方37个潜在治疗慢性心力衰竭靶点的PPI网络。如图1所示，35个靶点之间可发生蛋白质相互作用(2个靶点未参与)，117条连线代表蛋白质之间相互作用关系。节点大小和颜色代表度值大小，节点越大颜色越深表示度值越大。利用Cytohubba插件对PPI网络靶点进行参数特征计算，分析得到Degree排名前10位的靶点蛋白依次为TNF、NOS3、MMP9、PTGS2、PPARG、MMP2、AR、GSK3B、NOS2、PRKCA。

2.4 鹿角方治疗慢性心力衰竭药效靶点的GO富集 如图2所示，将鹿角方治疗冠心病的37个靶点导入数据库进行富集分析，结果显示生物过程主要涉及

表1 鹿角方入血成分的基本信息

Table 1 Basic information of the absorbed components in plasma of *Lujiao* prescription

序号	入血成分	英文名称	口服生物利用度(OB)/%	类药性(DL)	编号	分子式
1	马钱苷	Loganin	5.90	0.44	18524-94-2	$C_{17}H_{26}O_{10}$
2	莫诺苷	Morroniside	13.86	0.50	25406-64-8	$C_{17}H_{26}O_{11}$
3	补骨脂素	Psoralen	32.96	0.10	66-97-7	$C_{11}H_6O_3$
4	异补骨脂素	Angelicin	19.60	0.10	523-50-2	$C_{11}H_6O_3$
5	宝霍苷Ⅰ	Baohuoside I	3.70	0.84	113558-15-9	$C_{27}H_{30}O_{10}$
6	红景天苷	Salidroside	15.96	0.20	10338-51-9	$C_{14}H_{20}O_7$
7	柚皮苷	Naringin	6.92	0.78	10236-47-2	$C_{27}H_{32}O_{14}$
8	橙皮苷	Hesperidin	13.33	0.67	520-26-3	$C_{28}H_{34}O_{15}$
9	朝霍定A	Epimedin A	6.06	0.32	110623-72-8	$C_{39}H_{50}O_{19}$
10	朝霍定B	Epimedin B	8.65	0.34	110623-73-9	$C_{38}H_{48}O_{19}$
11	朝霍定C	Epimedin C	16.29	0.34	110642-44-9	$C_{39}H_{50}O_{19}$
12	淫羊藿苷	Icariin	41.58	0.61	489-32-7	$C_{33}H_{40}O_{15}$
13	特女贞苷	Nuezhenide	19.30	0.50	39011-92-2	$C_{31}H_{42}O_{17}$

表2 鹿角方治疗慢性心力衰竭的靶点

Table 2 Potential targets of *Lujiao* prescription for chronic heart failure

序号	靶点	Uniprot ID	中药名称	序号	靶点	Uniprot ID	中药名称
1	ADORA1	P30542	淫羊藿、陈皮、山茱萸	20	MMP2	P08253	女贞子
2	ADORA2A	P29274	女贞子、陈皮、山茱萸	21	MMP8	P22894	陈皮
3	ADORA2B	P29275	陈皮、山茱萸	22	MMP9	P14780	女贞子
4	ADORA3	P0DMS8	女贞子、陈皮、山茱萸	23	NOS2	P35228	淫羊藿
5	ADRA1B	P35368	淫羊藿	24	NOS3	P29474	淫羊藿
6	ADRA2C	P18825	淫羊藿	25	NOX4	Q9NPH5	淫羊藿
7	ADRB2	P07550	淫羊藿	26	PPARG	P37231	淫羊藿
8	ALOX12	P18054	山茱萸	27	PRKCA	P17252	淫羊藿
9	AR	P10275	淫羊藿	28	PRKCB	P05771	淫羊藿
10	BAX	Q07812	女贞子、陈皮	29	PRKCE	Q02156	淫羊藿
11	BCL2	P10415	女贞子	30	PTGS1	P23219	淫羊藿、陈皮
12	CA2	P00918	补骨脂、淫羊藿、陈皮、山茱萸	31	PTGS2	P35354	淫羊藿、女贞子、陈皮
13	CALM1	P0DP23	淫羊藿	32	RAF1	P04049	陈皮
14	EPHX2	P34913	陈皮、山茱萸	33	SCN5A	Q14524	淫羊藿
15	GSK3B	P49841	淫羊藿、女贞子	34	SLC5A1	P13866	陈皮、山茱萸
16	KCNH2	Q12809	淫羊藿	35	SLC5A2	P31639	淫羊藿、陈皮、山茱萸
17	LGALS3	P17931	山茱萸	36	TNF	P01375	淫羊藿、陈皮
18	MMP1	P03956	陈皮	37	XDH	P47989	补骨脂、淫羊藿
19	MMP13	P45452	陈皮				

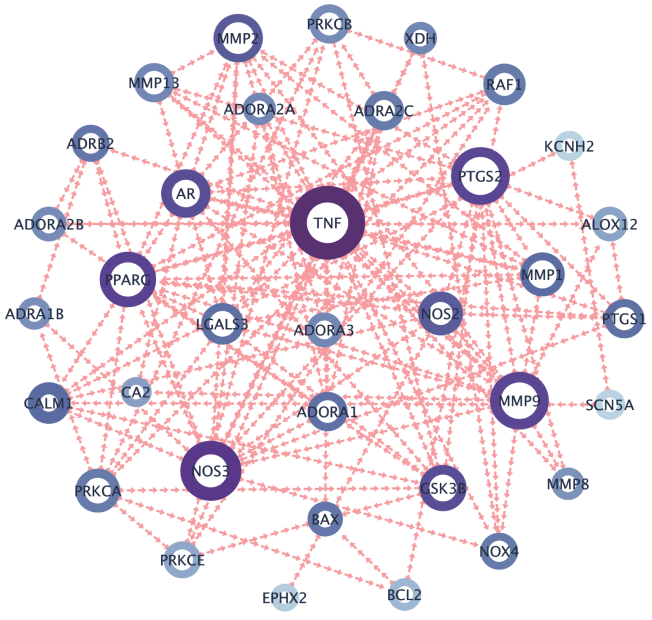


图 1　鹿角方治疗慢性心力衰竭的靶点蛋白互作(PPI)网络

Figure 1　The PPI network of targets of *Lujiao* prescription in the treatment of CHF

细胞杀伤、细胞生物过程、免疫系统过程、细胞增殖、生殖过程、代谢过程、生物过程的调节等；分子功能及细胞组成主要涉及抗氧化活性、催化活性、细胞膜、细胞突触等。进一步富集发现鹿角方主要通过参与循环系统过程、血液循环、调节血管直径大小、血压调节、调控细胞增殖等生物过程发挥治疗慢性心力衰竭的作用，见图 3。

2.5 鹿角方治疗慢性心力衰竭药效靶点的 KEGG 富集　依据 *P* 值 < 0.01，选取前 30 条 KEGG 通路，以富集因子(Rich Factor，即目标基因中属于某个 pathway 的基因数量/该 pathway 所有基因的数量)、*P* 值以及目标基因中属于某个 pathway 的基因数量来绘制 KEGG 富集气泡图。如图 4 所示，其中横轴 RichFactor 代表富集程度，气泡颜色代表 *P* 值大小，气泡大小代表目标基因中属于该通路的绝对数量。图中 *P* 值偏小的是鞘脂类信号通路、AGE-RAGE 通路、癌症通路、cGMP-PKG 信号通路、血管平滑肌收缩、钙信号通路、松弛素信号通路信号通路等；富集因子较高的是 VEGF 信号通路、AGE-RAGE 通路；而目标基因较多的是鞘脂类信号通路、AGE-RAGE 通路、癌症通路、血管平滑肌收缩信号通路。

2.6 鹿角方治疗心衰靶点-信号通路网络　如图 5 所示，该靶点-通路关联网络由 79 个节点和 291 条连线构成，连线代表节点之间的相互作用，节点越大表明该节点对冠心病的影响越显著。通过网络分析可知，PRKCA(蛋白激酶 Cα)、松弛素信号通路分别为鹿角方治疗慢性心力衰竭的最佳靶点和通路。

3　讨论

有资料[7]显示，全球每 1 000 人中就有 9 名心衰

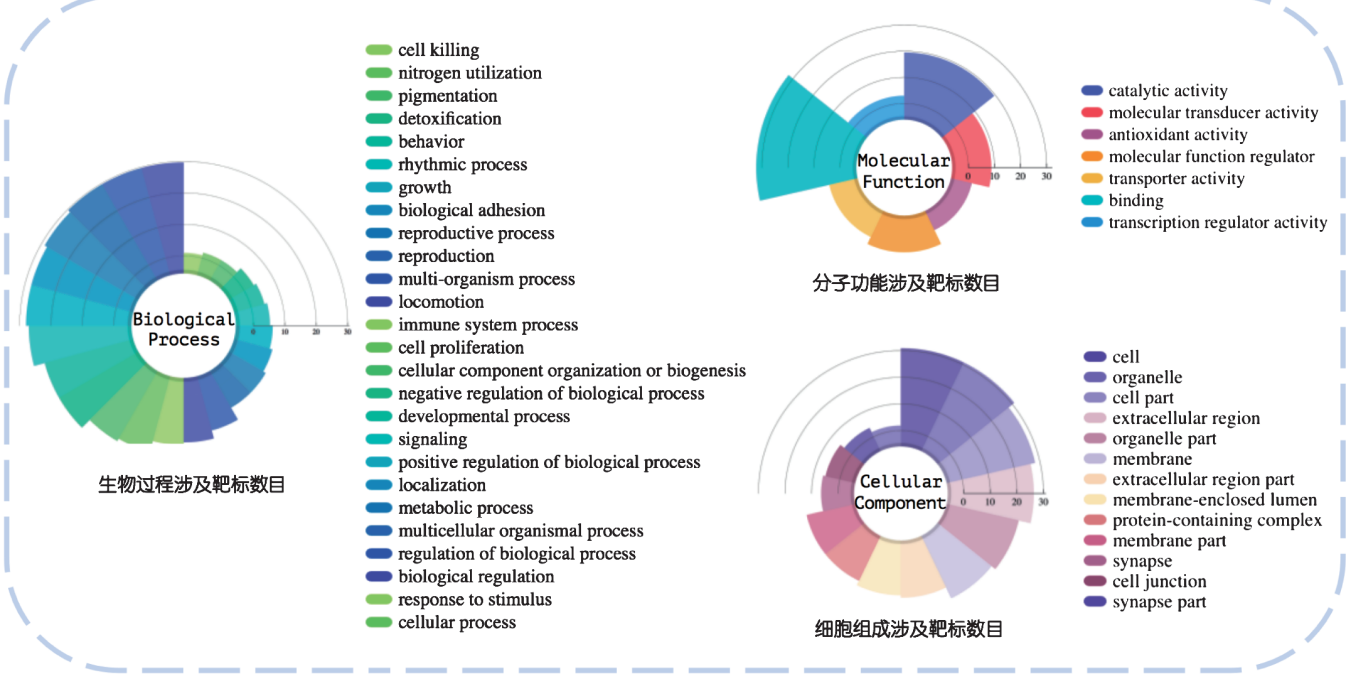


图 2　鹿角方治疗慢性心力衰竭靶点的 GO 富集分析

Figure 2　GO enrichment analysis of targets of *Lujiao* prescription in the treatment of CHF

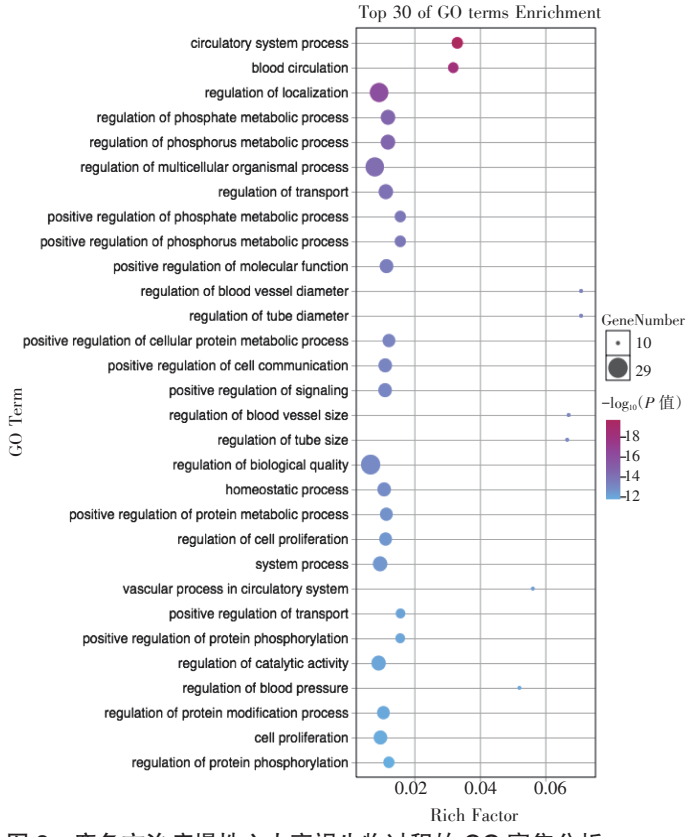


图 3　鹿角方治疗慢性心力衰竭生物过程的 GO 富集分析

Figure 3　GO enrichment analysis of biology process of *Lujiao* prescription in the treatment of CHF

患者，约 60%的患者在确诊 5 年内死亡，心衰治疗药物的开发亟需加强。鹿角方是温肾强心的有效方剂，能加强心脏收缩功能、改善血流动力学，干预心室重构，延缓心力衰竭进程[8-9]。由于其药效物质不明，分子层面的作用机理研究相对滞后。我们基于血清药物化学思维，以入血成分作为鹿角方药效物质，而实验也证实这些入血成分具有多种心血管药理作用。如莫诺苷及马钱苷对高糖所致心肌细胞损伤具有保护作用[10]；淫羊藿苷能改善心室功能，逆转心室重构[11]；红景天苷对 β 受体有激动作用，可增强心肌收缩力，提高心输出量，增加冠脉流量，减轻由缺血再灌注引起的心肌细胞凋亡[12-13]；橙皮苷可抗凝、抗血小板聚集、抗心肌细胞凋亡，在心肌缺血、心肌损伤等方面具有良好的保护作用[14]；补骨脂素、异补骨脂等香豆素类成分具有抗炎、抗氧化、抗血栓和保护心血管等作用[15-16]。以上研究说明，选取鹿角方的入血成分作为鹿角方治疗慢性心力衰竭的药效物质是比较可靠的。

本网络药理学研究显示 148 个入血成分靶点中与慢性心力衰竭相关的靶点共有 37 个，PPI 网络分析得到 10 个关键靶点，包括调节糖脂代谢的 GSK3B（糖原合酶激酶 3β）、PRKCA（蛋白激酶 Cα）、

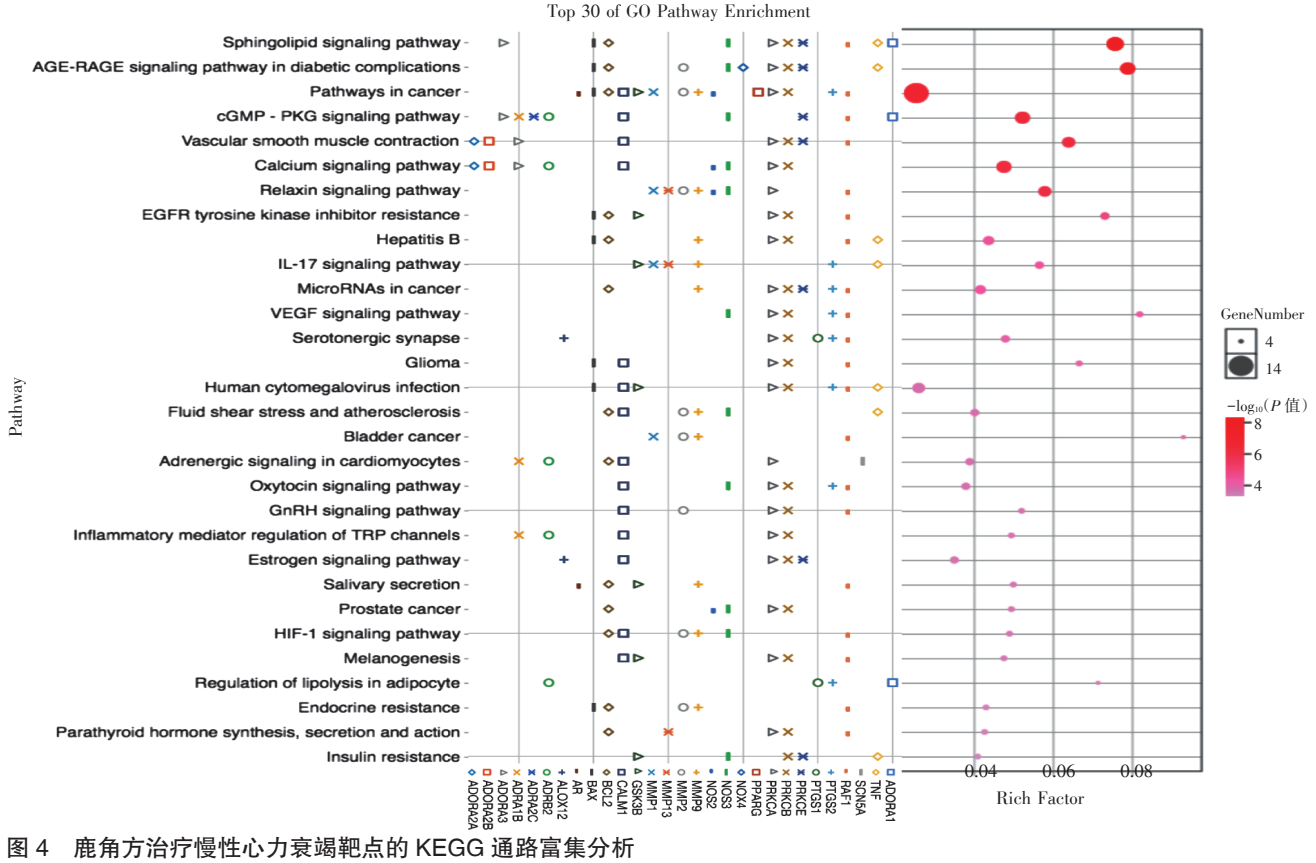
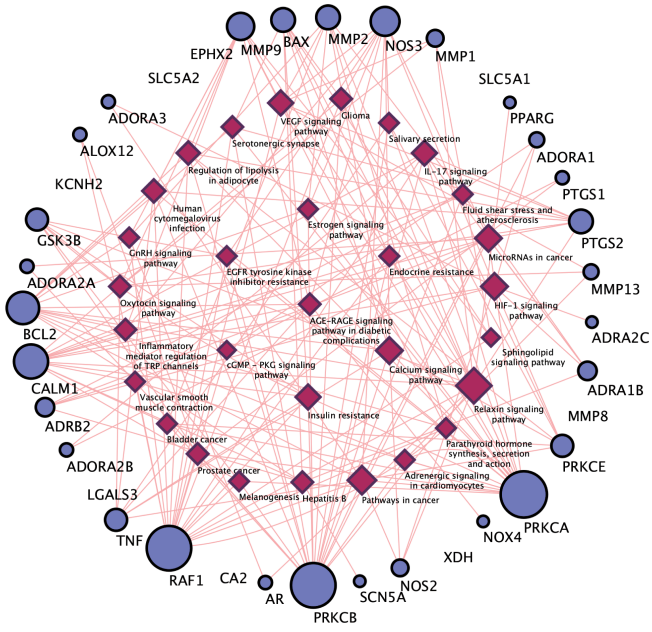


图 4　鹿角方治疗慢性心力衰竭靶点的 KEGG 通路富集分析

Figure 4　KEGG pathway enrichment analysis of targets of *Lujiao* prescription in the treatment of CHF



注：◆：信号通路；●：靶点

图5　鹿角方治疗慢性心力衰竭的靶点-通路网络

Figure 5　Targets of *Lujiao* prescription in the treatment of CHF signaling pathway network

PPARG(过氧化物酶体增殖剂激活受体γ)；参与炎症和免疫反应的TNF(肿瘤坏死因子)、PTGS2(前列腺素内过氧化物合成酶2)；参与心肌重构的MMP2(基质金属蛋白酶2)、MMP9(基质金属蛋白酶9)，以及合成血管舒张因子的NOS2、NOS3(内皮一氧化氮合酶2、3)等。从鹿角方治疗心衰的靶点-信号通路关联网络可知，PRKCA为鹿角方治疗慢性心力衰竭的最佳靶点。PRKCA是一种多功能丝氨酸/苏氨酸激酶，在心脏细胞中广泛存在，对心血管疾病的发生和进展起到关键作用[17]。研究[18]表明PRKCA能上调半乳凝集素3的表达，参与心肌纤维化和心力衰竭的发生，而抑制PRKCA可增强模型动物的心肌收缩力，降低舒张性心衰、心肌肥大的发生率，发挥心脏保护作用[19-20]。

进一步富集37个靶蛋白GO功能和KEGG通路，结果显示它们主要参与循环系统过程、血液循环、血管直径大小调节、血压调节、细胞增殖调控等生物过程，影响细胞增殖、生物过程的正调控、催化活性、抗氧化活性等分子功能。富集的30条KEGG通路中调控心血管的通路最多且P值偏小，如cGMP-PKG信号通路、钙信号通路、血管平滑肌收缩信号通路、VEGF信号通路、松弛素信号通路、心肌细胞肾上腺素能信号通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化信号通路等。从鹿角方的心衰治疗靶点-信号通路关联网络可以看出，松弛素信号可能是鹿角方治疗慢性心力衰竭的最佳通路。已知松弛素具有舒张血管、抗心肌重构、抗心肌缺血等作用，当其与特定受体结合后导致受体发生构象改变，细胞外片段末端与跨膜亚单位发生作用，从而激活松弛素信号通路[21]；与血管平滑肌收缩信号通路一道恢复血管功能紊乱，缓解心力衰竭和呼吸困难等临床症状，能够降低心力衰竭患者的死亡率，是继利尿之后慢性心力衰竭治疗中降低心脏负荷的第二大策略[22]；cGMP-PKG信号通路主要通过调控Ca^{2+}浓度来调节心脏的收缩舒张功能，从而参与心室重构，影响慢性心力衰竭的发展[23]；钙信号通路异常可干扰心肌细胞舒张期的Ca^{2+}从肌浆网释放，导致心肌收缩减弱而加重慢性心力衰竭[24]；VEGF是血管内皮细胞分泌的一种细胞因子，可增加微血管与小静脉血管的通透性，促进血管新生，从而改善心肌缺氧，缓解心绞痛[25]；HIF-1信号通路是机体细胞调节低氧反应的主要途径，可促进HO-1、VEGF等表达，其中HO-1为血管保护因子，具有抗氧化、抗炎、扩张血管作用，且HIF诱导的HO-1对缺血-再灌注损伤心肌具有长期保护作用[26]；在血液湍流和低流体剪切力区域的血管内皮细胞中，某些促炎症因子及凋亡基因表达上调，进而激活相应的信号转导通路，参与炎症诱导、细胞迁移与凋亡、白细胞黏附等作用，导致该区域血管重塑和动脉粥样硬化的形成，而高剪切应力和稳定层流可发挥抗动脉粥样硬化的作用[27-28]；肾上腺素能受体信号通路长期、过度激活可引起心肌肥大、心脏重塑，最终导致心力衰竭。由此可见，鹿角方主要通过上述心血管通路治疗慢性心力衰竭。

其次，鹿角方治疗慢性心力衰竭靶点的KEGG通路还包括IL-17信号通路、AGE-RAGE信号通路、TRP通道等免疫炎症通路。而越来越多的证据显示免疫炎症反应通过促炎细胞因子参与心力衰竭的发生、发展，中和促炎细胞因子或抑制其细胞内信号通路以及随后的基因表达是近期最有希望的慢性心力衰竭治疗策略之一[29]。杨荣荣等[30]发现心衰患者血清中TNF-α、IL-17等促炎症细胞因子含量明显高于正常人，且与心衰的严重程度成正相关，而下调TNF-α、IL-17水平可产生抗心力衰竭作用。激活AGE-RAGE通路能够诱导NF-κB、VCAM-1、组织因子和炎性因子的产生，是动脉粥样硬化、糖尿病等众多慢性心力衰竭基础疾病最为相关的信号通路之一[31]。此外，KEGG富集通路还涉及雌激素、甲状

旁腺激素合成、分泌及作用、胰岛素抵抗等多种激素相关的信号通路，而这些通路也能显著影响慢性心力衰竭的发生发展。如雌激素不仅能阻止或延缓心力衰竭的发展[32]，还可通过雌激素受体α调节VEGF信号通路，并最终影响心脏冠状动脉微血管发育[33]；甲状旁腺激素可影响心肌细胞活力，干扰心肌细胞能量代谢，降低心肌收缩力和冠状动脉充盈等，导致一系列心脏的病理生理变化，患者血清中甲状旁腺激素水平越高，心力衰竭越重，预后越差[34]。

综上所述，本研究基于网络药理学方法，探讨了鹿角方入血成分治疗慢性心力衰竭的作用靶点及信号通路，揭示了其多靶点、多通路调控心血管、抑制炎症，调节激素等主要药效机制，预测出关键靶点PRKCA及关键通路——松弛素信号通路，为后续实验研究鹿角方治疗慢性心力衰竭机理提供了思路与线索。

参考文献：

[1] 叶华伟，叶靖，陈晓军. 中医药治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. 中外医学研究，2020，18(4)：183-185.

[2] 毛静远，朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志，2014，55(14)：1258.

[3] 陈兆善，胡婉英，赵卫，等. 鹿角方对慢性心力衰竭患者左室重构的干预作用[J]. 上海中医药杂志，2006，40(4)：13-15.

[4] 顾君，薛金贵，王肖龙，等. 鹿角方治疗慢性心力衰竭合并肾功能不全(心肾阳虚证)的临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2015，13(2)：163-166.

[5] 陈卓，潘明佳，邢雪飞，等. 血清药物化学在中药及其复方药效物质基础研究中的进展[J]. 药物评价研究，2016，39(1)：143-147.

[6] 时潇丽，马静雅，刘力. 基于LC-MS/MS分析鹿角方的入血移行成分[J]. 中国医院药学杂志，2019，39(18)：1827-1832.

[7] 周白瑜. 2014版《心衰诊疗指南》肯定NT-proBNP临床应用价值[J]. 中国心血管杂志，2014，19(4)：320.

[8] 蔡辉，胡婉英. 鹿角方对充血性心力衰竭大鼠心纳素的影响[J].安徽中医学院学报，1999，18(2)：49.

[9] 蔡辉，胡婉英，董耀荣，等. 压力负荷增加大鼠心肌和血浆血管紧张素Ⅱ的改变及鹿角方的作用[J]. 中国中西医结合杂志，2000，20(4)：282-283，285.

[10] 时艳，高钦，张颖，等. 山茱萸有效成分对高糖致心肌细胞损伤的保护作用[J]. 南京中医药大学学报，2008，24(2)：119-121.

[11] SONG Y H，CAI H，GU N，et al. Icariin attenuates cardiac remodeling through down-regulating myocardial apoptosis and matrix metalloproteinase activity in rats with congestive heart failure [J]. J Pharm Pharmacol，2011，63(4)：541-549.

[12] 雷尚芳，郭俐宏，鲍升娟，等. 红景天苷对大鼠急性心肌缺血/再灌注损伤离体心脏心功能的影响[J]. 实用药物与临床，2015，18(11)：1289-1292.

[13] XU M C，SHI H M，GAO X F，et al. Salidroside attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Asian Nat Prod Res，2013，15(3)：244-252.

[14] ROOHBAKHSH A，PARHIZ H，SOLTANI F，et al. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases [J]. Life Sci，2015，124：64-74.

[15] 鲁亚奇，张晓，王金金，等. 补骨脂化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(3)：180-189.

[16] 钟佩茹，高秀梅，陈彤，等. 补骨脂素对人脐静脉内皮细胞活力及TNF-α诱导组织因子产生的影响[J]. 辽宁中医杂志，2012，39(11)：2247-2249.

[17] 陈文政，柏树令. 蛋白激酶C(PKC)与心衰[J]. 解剖科学进展，2001，7(2)：140-142.

[18] 唐碧，崔路遥，周静，等. 蛋白激酶C和半乳糖凝集素-3对心肌纤维化、心力衰竭的影响及作用机制[J]. 华中科技大学学报(医学版)，2019，48(1)：21-25，57.

[19] TUTTLE K R，MCGILL J B，BASTYR E J，et al. Effect of ruboxistaurin on albuminuria and estimated GFR in people with diabetic peripheral neuropathy：results from a randomized trial[J]. Am J Kidney Dis，2015，65(4)：634-636.

[20] HU R，MORLEY M P，BRANDIMARTO J，et al. Genetic reduction in left ventricular protein kinase C-α and adverse ventricular remodeling in human subjects[J]. Circ Genom Precis Med，2018，11(3)：e001901.

[21] BATHGATE R A，IVELL R，SANBORN B M，et al. International union of pharmacology：recommendations for the nomenclature of receptors for relaxin family peptides[J]. Pharmacol Rev，2006，58(1)：7-31.

[22] 戎成振，卢家忠. 松弛素治疗心力衰竭的研究进展[J]. 心脏杂志，2018，30(3)：368-371.

[23] 伍燕宏，郑景辉，朱梓铭，等. 真武汤治疗慢性心力衰竭的网络药理学机制研究[J]. 广州中医药大学学报，2019，36(10)：1617-1623.

[24] 胡炜，李树仁. Rvanodine受体在心力衰竭和心律失常中的作用[J]. 心血管病学进展，2011，32(2)：199.

[25] 任宝琦，李成辉，金政. 邓老冠心方对ApoE~(-/-)小鼠动脉粥样硬化斑块内新生血管及VEG F信号通路的影响[J]. 吉林中医药，2018，38(11)：1307-1311.

[26] SOUSA FIALHO M D L，ABD JAMIL A H，STANNARD G A，et al. Hypoxia-inducible factor 1 signalling，metabolism and its therapeutic potential in cardiovascular disease[J]. BBA-Mole Basis Dis，2019，1865：831-843.

[27] 武春艳，刘录山，姜志胜. 血流剪切应力信号转导与动脉粥样硬化的关系[J]. 东南大学学报(医学版)，2009，28(5)：446-450.

[28] SIASOS G，TOUSOULIS D，SIASOU Z，et al. Shear stress，protein kinases and atherosclerosis[J]. Curr Med Chem，2007，14(14)：1567-1572.

[29] RIEHLE C，BAUERSACHS J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure[J]. Herz，2019，44(2)：96-106.

[30] 杨荣荣，王志禄. 白细胞介素-1家族相关成员与慢性心力衰竭关系的研究进展[J]. 医学综述，2020，26(1)：45-49.

[31] BASTA G. Advanced glycation end products and vascular inflammation：implications for accelerated atherosclerosis in diabetes[J]. Cardiovascul Res，2004，63(4)：582-592.

[32] 丁铃，沈涛，边云飞，等. 雌激素抑制心肌肥厚及心力衰竭的作用机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2012，10(6)：731-733.

[33] JESMIN S，MOWA C N，SULTANA S N，et al. VEGF signaling is disrupted in the hearts of mice lacking estrogen receptor alpha[J]. European Journal of Pharmacology，2010，641(2/3)：168-178.

[34] 王丽丽，富路. 血清甲状旁腺激素与慢性心力衰竭的相关性[J]. 医学综述，2017，23(13)：2593-2595.

（编辑：修春）