

# 基于网络药理学和分子对接探讨桃仁红花煎治疗心律失常的作用机制

陈明瑞<sup>1</sup>, 魏广和<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院心内一科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年9月18日; 录用日期: 2022年10月8日; 发布日期: 2022年10月17日

## 摘要

目的: 基于网络药理学和分子对接的方法探讨桃仁红花煎治疗心律失常的有效成分、作用靶点及其作用机制。方法: 通过TCMSP、TCM-ID筛选桃仁红花煎的有效成分并预测其作用靶点, 对成分-靶点网络拓扑分析后得到主要有效成分。在GeenCards、DisGeNET、Drugbank及TTD数据库获得心律失常靶点, 对交集靶点进行蛋白-蛋白相互作用(PPI)筛选出关键靶点, 并进行基因本体论(GO)和京都基因与基因百科全书(KEGG)富集参与的生物学过程及信号通路, 最后通过分子对接验证成分与靶点的结合程度。结果: 筛选出中药主要成分为Lactiflorin、(2R,3R)-4-methoxyl-distylin、Gibberellin A19、Gibberellin A30、Gibberellin A54、Gibberellin A60、Fumaricine、13-methylpalmatrubine、N-methylaurotetanine; 关键靶点为RHOA、EGFR、SRC、STAT3、RAC1、FYN。KEGG表明钙信号通路、cAMP等信号通路在治疗心律失常中发挥主要作用, 分子对接结果提示中药成分能够与关键靶点稳定结合。结论: 桃仁红花煎治疗心律失常的分子机制较为复杂, 本研究为进一步揭示其药理作用提供了新的思路。

## 关键词

桃仁红花煎, 心律失常, 网络药理学, 分子对接, 作用机制

## Exploring the Mechanism of Action of Taoren Honghua Decoction in the Treatment of Cardiac Arrhythmias Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Mingrui Chen<sup>1</sup>, Guanghe Wei<sup>2\*</sup>

\*通讯作者。

<sup>1</sup>Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Cardiology I, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Sep. 18<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 8<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 17<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To investigate the active ingredients, action targets and their mechanisms of action of Taoren Honghua decoction in the treatment of cardiac arrhythmias based on network pharmacology and molecular docking methods. **Methods:** The active ingredients of Taoren Honghua decoction were screened by TCMSP and TCM-ID and their targets of action were predicted, and the main active ingredients were obtained after topological analysis of the ingredient-target network. Arrhythmia targets were obtained in GeenCards, DisGeNET, Drugbank and TTD databases, protein-protein interactions (PPI) were performed on the intersecting targets to screen out the key targets, and gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) were performed to enrich the biological processes and signaling pathways involved, and finally the degree of binding of the components to the targets was verified by molecular docking. **Results:** The main components of the Chinese medicine were screened as Lactiflorin, (2R,3R)-4-methoxyl-distylin, Gibberellin A19, Gibberellin A30, Gibberellin A54, Gibberellin A60, Fumaricine, 13-methylpalmatrubine, N-methylaurotetanine; the key targets were RHOA, EGFR, SRC, STAT3, RAC1, FYN. KEGG indicated that calcium signaling pathways, cAMP and other signaling pathways play a major role in the treatment of cardiac arrhythmias, and the molecular docking results suggest that the herbal components can bind to the key targets stably. **Conclusion:** The molecular mechanism of Taoren Honghua decoction in the treatment of cardiac arrhythmias is complex, and this study provides a new idea to further reveal its pharmacological effects.

## Keywords

Taoren Honghua Decoction, Cardiac Arrhythmia, Network Pharmacology, Molecular Docking, Mechanism of Action

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

心律失常是指心脏电活动的频率、节律和传导速度的异常,其严重程度与心肌结构性病变的发生有关[1]。西药、射频消融、植入型心脏转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)仍是目前治疗心律失常的主要策略,但在临床实施中总有各种限制:多数心律失常药物可能会抑制心脏的功能[2];由于射频消融能量的局限难以治疗对心肌深处的病灶,手术成功率难以保证,且术中可能会出现多种并发症,如蒸汽爆破、膈神经和食道等器官的侧向损伤等[3];ICD的价格昂贵,临床不能普及使用。桃仁红花煎出自《陈素庵妇科补解》卷一,由桃仁、红花、丹参、赤芍、延胡索、香附、当归、青皮、生地黄、川芎11味中药组成,具有活血化瘀、理气通络的功效,适用于治疗由心血淤阻所致的心律失常[4][5],由于该复方中药成分较多,其作用机制目前尚不明确。网络药理学运用系统

生物学和网络数据检索等手段来阐释疾病的发生发展, 强调整体性、系统性并考虑了复杂关系网络中的相互作用, 这和中医用药的理念相契合, 目前已广泛应用于主要活性靶点的分析和组合药物的开发[6]。

在本研究中, 我们运用网络药理学和分子对接的方法研究桃仁红花煎治疗心律失常的有效成分、作用靶点及作用机制, 通过对成分和靶点之间的拓扑分析进一步阐释了中药治疗心律失常作用的生物网络, 为治疗心律失常的治疗提供了新的可能。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 桃仁红花煎有效成分及其靶点的筛选

在中药系统网络药理学分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com/>)基于  $OB \geq 40\%$ 、 $DL \geq 0.18$  的标准[7] 筛选桃仁红花煎各中药的有效成分, 未收录的中药使用 TCM-ID 数据库(<http://bidd.group/TCMID/>)进行补充。在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)查找或通过 OpenBabel GUI3.1.1 计算得到中药有效成分 SMILES 值, 利用 SMILES 值在 SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch/>)预测药物作用的靶点, 最后对中药成分作用靶点进行 uniprot 标准化。

### 2.2. 心律失常相关靶点搜集

在 GenCards (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>)、Drugbank (<https://go.drugbank.com/>)及 TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>)数据库以检索词为“Arrhythmia”或“cardiac arrhythmia”检索心律失常相关靶点, 并通过 uniprot 对靶点进行标准化。

### 2.3. 蛋白-蛋白相互作用与关键靶点筛选

首先, 我们使用 R Studio4.1.2 对心律失常靶点及中药有效成分作用靶点取交集, 即得到了桃仁红花煎治疗心律失常的作用靶点。使用 String 数据库(<https://cn.string-db.org/>)对交集靶点进行蛋白-蛋白相互作用分析(PPI, protein-protein interaction), 将蛋白种类设置为“homo sapiens”, 最低相互作用分数调整为“highest confidence (0.9)”, 并隐藏网络中未连接的节点。最后将蛋白互作结果导入 cytoscape3.9.0 使用 cytoNCA 插件进行拓扑分析, 按照介数(betweenness)、接近中心性(closeness)、自由度(degree)、特征向量(eigenvector)、局部平均连同中心性(LAC, local average connectivity-based method)、网络(network)均大于中位数的标准筛选得到关键靶点。

### 2.4. 桃仁红花煎治疗心律失常的靶点网络构建

利用 cytoscape3.9.0 可视化中药-成分及成分-靶点网络, 按 degree、betweenness、closeness、平均最短路径长度均大于中位数的标准筛选出在网络中与关键靶点对应的中药核心成分。

### 2.5. GO 和 KEGG 富集分析

我们通过 R Studio4.1.2 使用“org.Hs.eg.db、clusterProfiler、AnnotationHub、ggplot2、DOSE、clusterProfiler、enrichplot 包”对交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析并进行可视化。

### 2.6. 分子对接

首先, 我们在 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)获得的关键靶点的 3D 结构, 在 pubchem 获得中药核心成分的 2D 结构; 然后使用 Discovery Studio2019 和 Autodock Tools1.5.7 对受体蛋白及配体药物分子进行删除水分子、加氢、调整扭转键等操作; 最后使用 AutoDock vina 对预处理后的靶点蛋白与中药核心

成分进行分子对接。利用 R Studio、Discovery Studio2019 进行分子对接的结果进行可视化。

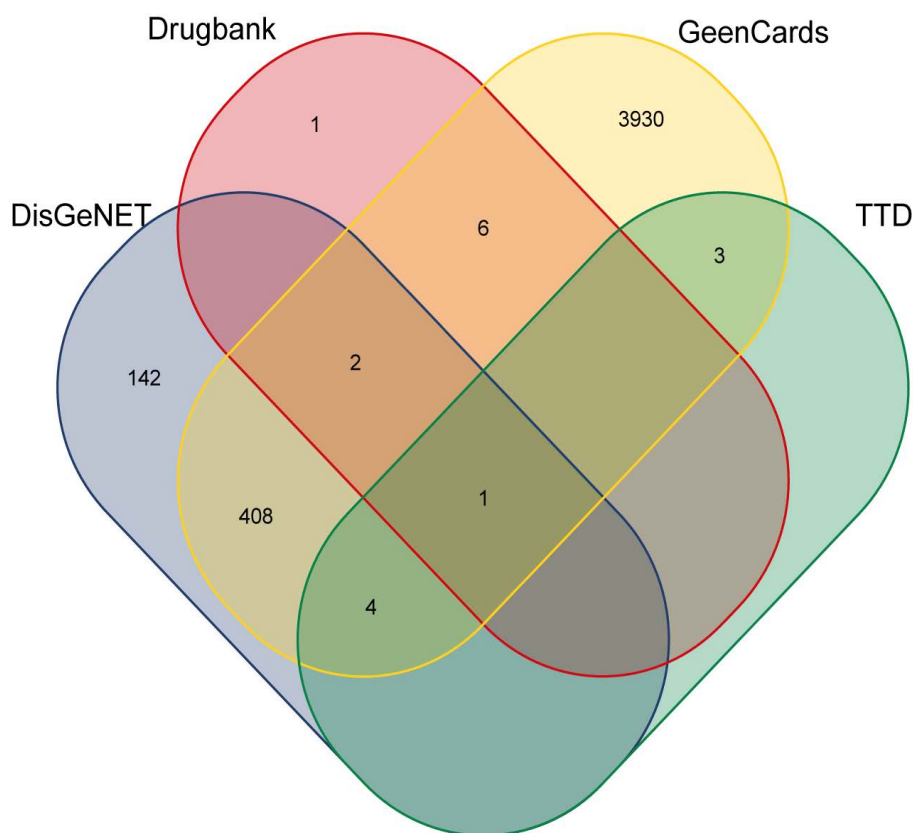
### 3. 结果

#### 3.1. 桃仁红花煎有效成分

我们按照  $OB \geq 40\%$ 、 $DL \geq 0.18$  的标准在 TCMSP 数据库共筛选出 149 种中药有效成分, 其中延胡索 30 种、香附 10 种、桃仁 19 种、乳香 5 种、青皮 5 种、红花 13 种、当归 1 种、丹参 43 种、川芎 6 种、赤芍 17 种。生地黄用 TCM-ID 进行检索补充, 共获得到 4 种成分, 因不满足筛选标准, 最终生地黄筛选到 0 种有效成分, 对 149 种中药有效成分进行预测靶点并标准化后得到 1218 个靶点。

#### 3.2. 心律失常靶点

我们以“Arrhythmia”或“cardiac arrhythmia”为检索词在数据库中检索并标准化后, 在 GeenCards 获得了 4354 个靶点, 在 DisGeNET 获得了 557 个靶点, 在 Drugbank 获得了 10 个靶点, 在 TTD 数据库获得了 8 个靶点, 将以上靶点整合, 删除重复项后共获得 4497 个靶点(图 1)。



**Figure 1.** Cardiac arrhythmia targets  
**图 1.** 心律失常靶点

#### 3.3. PPI 及核心靶点筛选

使用 R Studio 获得桃仁红花煎治疗心律失常的交集靶点基因, 共得到 641 个靶点(图 2)。将交集靶点在 String 进行蛋白蛋白互作分析(图 3), 并将结果导入 cytoscape 后经过 4 次筛选最终得到 6 个心律失常关键靶点: RHOA、EGFR、SRC、STAT3、RAC1、FYN。关键靶点网络参数见表 1。



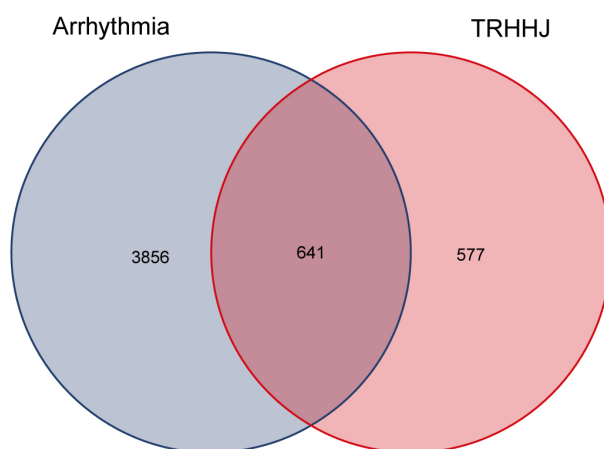


Figure 2. Intersection of targets  
图 2. 交集靶点

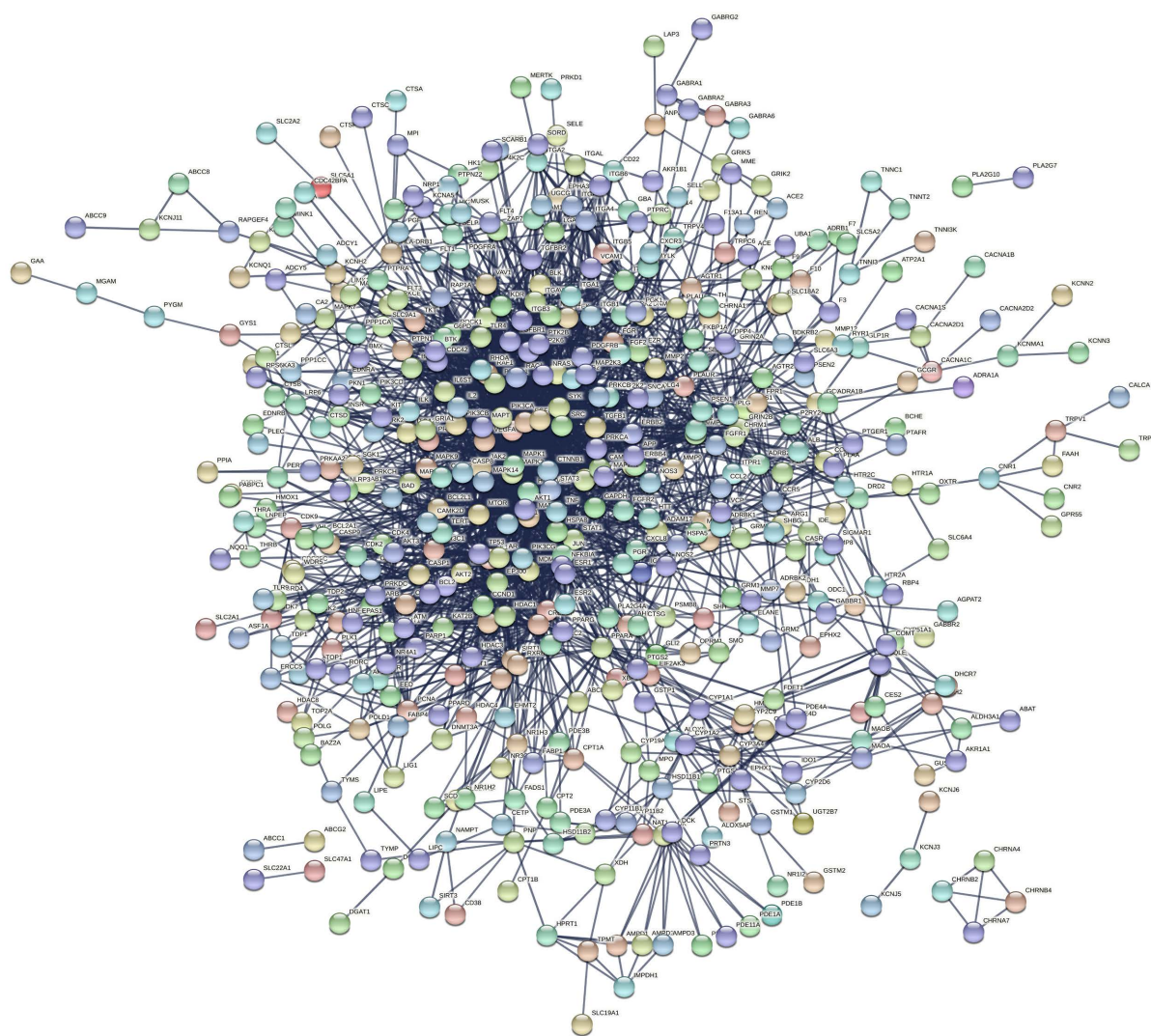


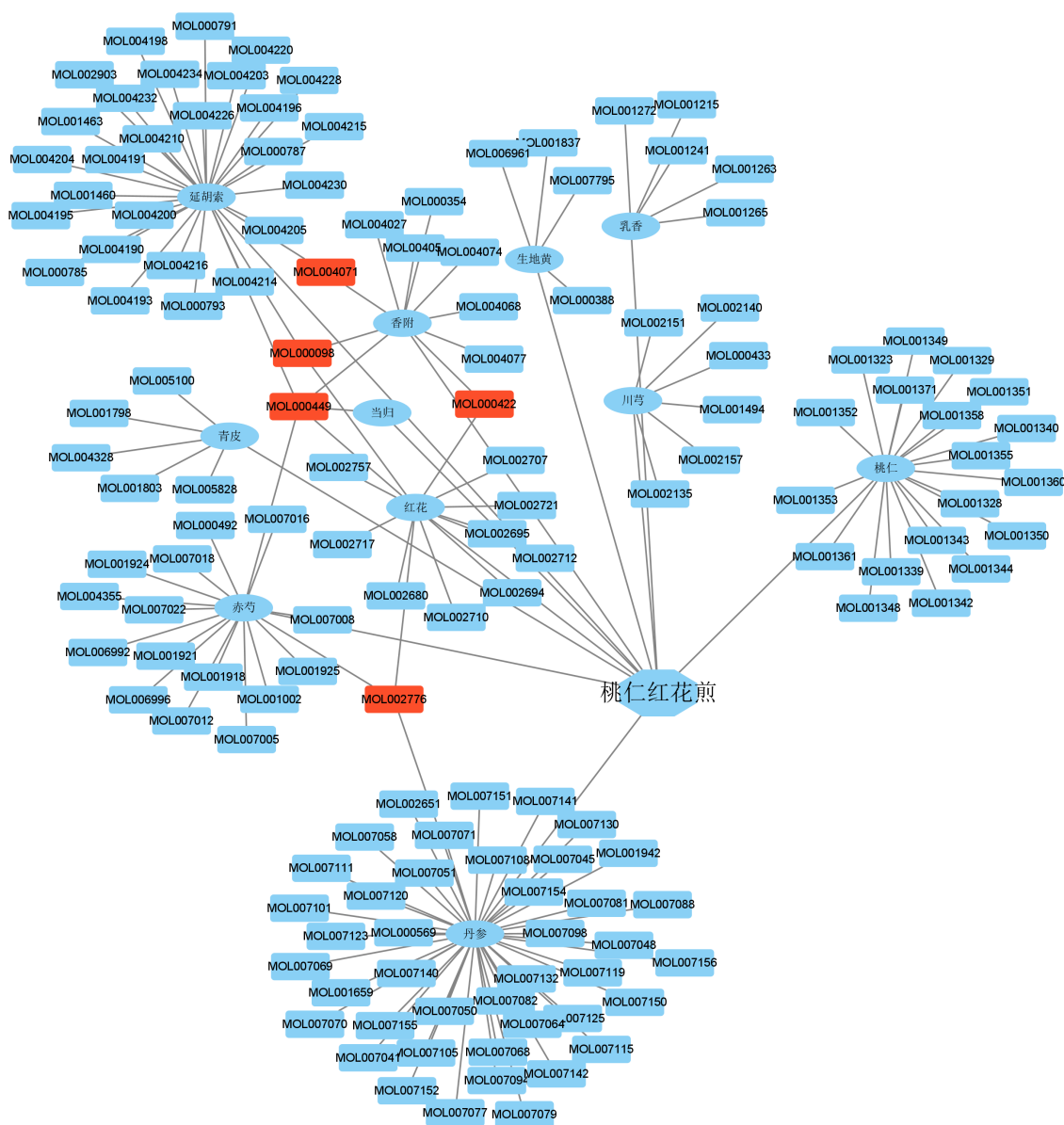
Figure 3. Protein-protein interactions  
图 3. 蛋白 - 蛋白相互作用

**Table 1.** Information of key target network parameters  
**表 1.** 关键靶点网络参数信息

	介数	接近中心性	自由度	特征向量	局部平均连同中心性	网络
RHOA	6855.67	0.06	49.00	0.15	14.65	23.74
SRC	25346.09	0.07	98.00	0.23	15.18	61.77
RAC1	1760.33	0.06	45.00	0.15	14.27	22.55
FYN	5680.65	0.06	50.00	0.15	13.84	26.31
STAT3	7997.26	0.06	64.00	0.17	13.06	32.65
EGFR	7029.74	0.06	52.00	0.16	13.88	23.85

### 3.4. 桃仁红花煎中药 - 成分及成分 - 靶点网络构建

使用 cytoscape3.9.0 绘制桃仁红花煎中药、成分及靶点网络图(图 4), 在中药 - 成分靶点网络中我们



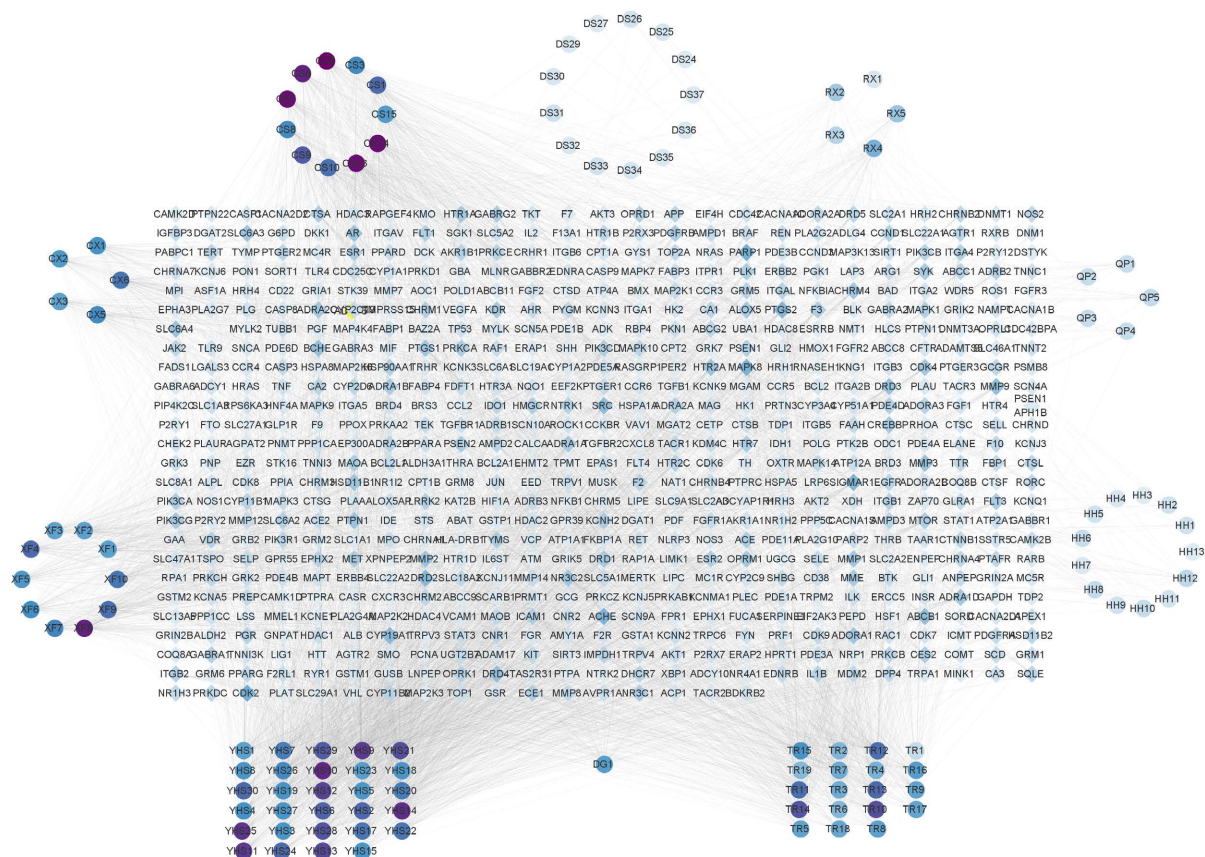


Figure 4. Chinese herbal medicine-component-target network diagram

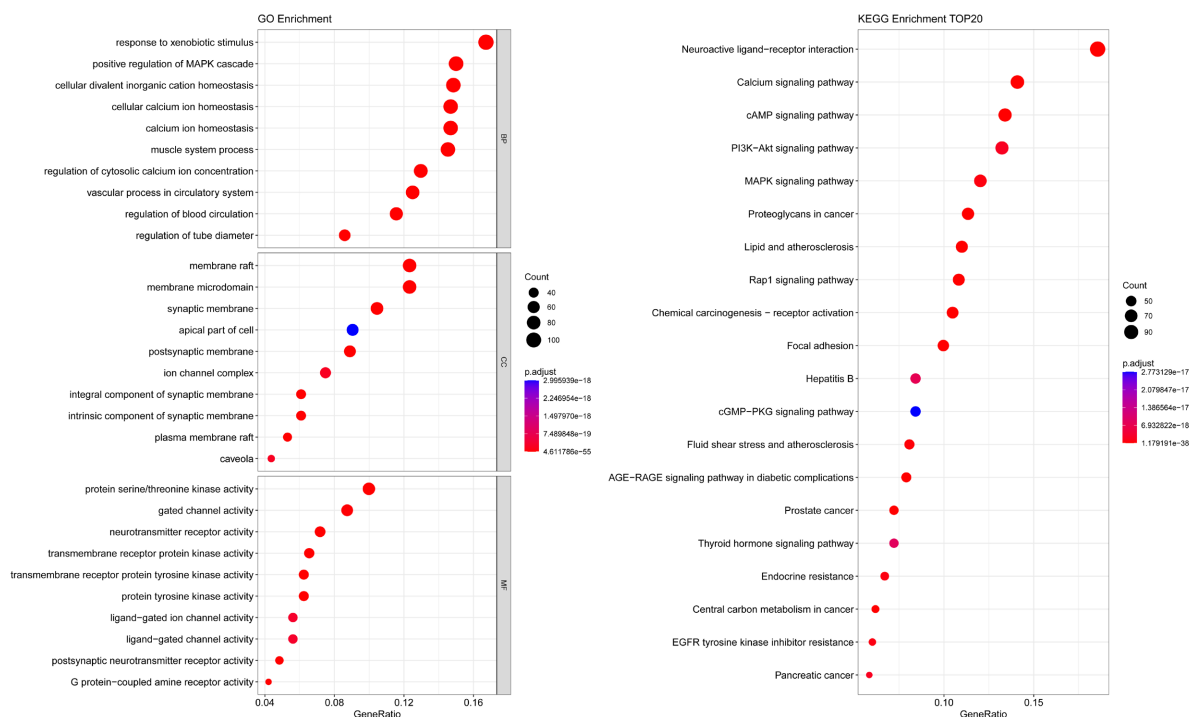
图 4. 中药 - 成分 - 靶点网络图

可以看出有 5 种中药有效成分是共有的, 在成分 - 靶点网络图中, 包含 753 个节点, 4767 条边, 其中一种成分可作用于多个靶点, 一个靶点也可以被多种成分作用, 按 Degree 值大小节点的颜色由浅到深, 经拓扑分析后筛选出的中药核心有效成分, 即 Lactiflorin、(2R,3R)-4-methoxy-4-methylpalmatine、Gibberellin A19、Gibberellin A30、Gibberellin A54、Gibberellin A60、Fumaricine、13-methylpalmatine、N-methylatropine。

### 3.5. GO 与 KEGG 富集分析

GO 富集分析共包括细胞组分(CC)、分子功能(MF)、生物学过程(BP)3 个部分, 用以描述基因的功能。我们对 641 个交集靶点进行 GO 富集分析, 共得到 CC 181 条, MF 347 条, BP 3144 条, KEGG 富集到信号通路 204 条, 根据 P 值大小对前 10 条 GO 富集分析和前 20 个信号通路进行气泡图展示(图 5), 其中横坐标表示基因占所有交集基因的比值, 纵坐标表示每个条目, 气泡的大小与参与的基因数有关, 气泡的颜色与 P 值有关, P 值越小, 颜色越红。由图可见: 细胞组分主要富集在质膜筏、突触膜、离子通道复合物、膜微域、膜筏上; 分子功能主要富集在蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、门控通道活性、神经递质受体活性、跨膜受体蛋白激酶活性、配体 - 门控离子通道活性、突触后神经递质受体活性及 G 蛋白 - 偶联受体活性; 生物学过程主要富集在 MAPK 级联反应的正向调控、细胞二价无机阳离子、钙离子稳态、胞质钙离子浓度的调节作用及血管管径调节等方面。KEGG 主要富集的通路有神经活性配体 - 受体相互作用、钙信号通路、cAMP、PI3K-Akt、MAPK 及脂质代谢信号通路等。

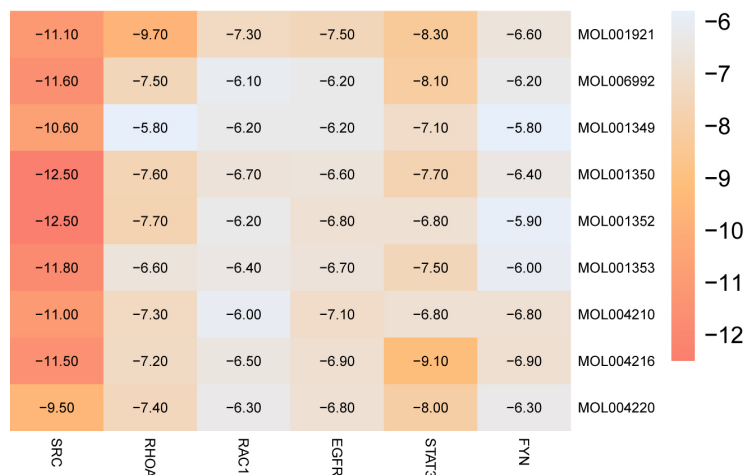




**Figure 5.** Bubble diagram of GO and KEGG enrichment analysis  
**图 5.** GO 与 KEGG 富集分析气泡图

### 3.6. 分子对接

将筛选出的 9 种核心中药成分和 6 种关键疾病靶点进行分子对接, 结合能是评价受体与配体结合程度指标, 当结合能小于  $-5$  kcal/mol 时认为配体和受体分子结合程度较好, 本研究所有结合能结果均小于  $-5$  kcal/mol, 说明药物分子与靶点结合稳定, 对结合能进行热图展示(图 6), 对结合程度前 2 名对分子对接结果进行可视化(图 7)。MOL001350 (赤霉素 A30, GA30)可以与 SRC 活性位点稳定集合, 并与 ARG-296、GLN-192 形成了 3 个氢键相互作用, 与 LYS-194 形成了 2 个烷基相互作用, MOL001352 (赤霉素 A54, GA54)也可以与 SRC 活性位点结合, 与 ARG-296、GLN-192 共形成了 6 个氢键相互作用和 2 个烷基相互作用。



**Figure 6.** Molecular docking binding energy  
**图 6.** 分子对接结合能



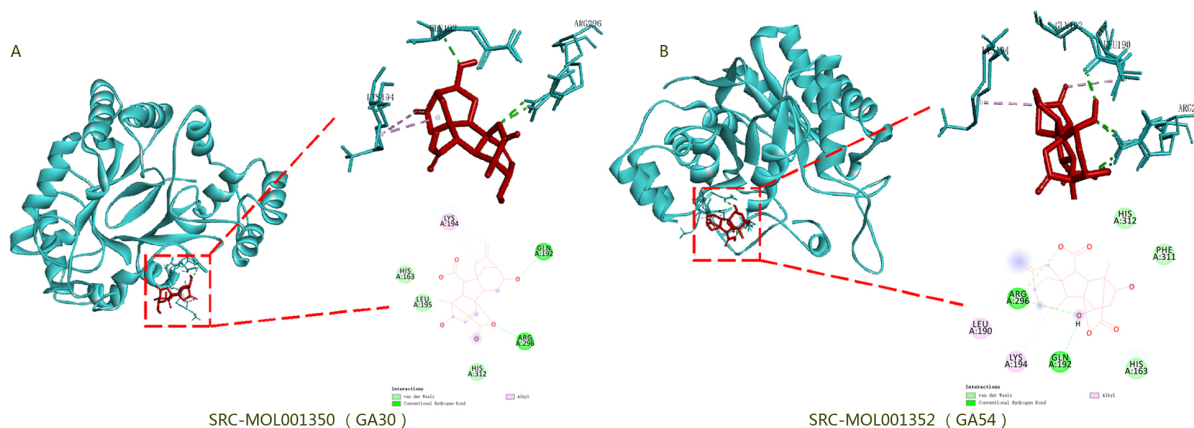


Figure 7. Molecular docking diagram

图 7. 分子对接图

#### 4. 讨论

在中医上, 心律失常主要被归为“心悸”的范畴, 包括“惊悸、怔忡”, 主要是由于气血阴阳亏虚, 致心失所养而发病, 其中心脉淤阻是心失所养的主要原因, 临床上心律失常证属心脉淤阻常用桃仁红花煎治疗。从现代药理学角度来看, 桃仁和红花具有抗血小板聚集、保护心血管内皮细胞、降低全血粘度及延长凝血酶时间和活化部分凝血活酶时间的作用[8]。丹参可减少活性氧的产生, 进而减轻由活性氧累积导致的窦房结起搏功能[9]。细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  稳态是维持功能所必需的, 通过抑制钙通道可以减轻钙超载, 维持细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  稳态, 从而达到心脏保护, 减少心律失常的发生[10], 有研究表明川芎可选择性打开 ATP 敏感钾通道或小电导钙激活钾通道来减少细胞中  $\text{Ca}^{2+}$  的增加, 并可以抑制心肌细胞中钙离子的瞬变和收缩[11]。同样的, 李荣等人证实延胡索可降低心肌细胞膜上 L-型钙通道的开放频率和平均电流幅值, 从而降低心肌细胞内的钙浓度, 并通过临床观察发现, 与西药相比, 桃仁红花煎能明显减少室性早搏的次数并可明显改善心悸、胸闷等症状, 且出现较少的副作用[12]。

基于网络药理学, 我们筛选出 RhoA GTP 酶(RHOA)、Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 (RAC1)、表皮生长因子受体(EGFR)、酪氨酸激酶 Src、酪氨酸激酶 Fyn、转录激活因子 3 (STAT3) 6 个关键靶点。其中 Src 和 Fyn 均是 Src 家族激酶(SFK)的重要成员[13], Src 和 Fyn 在所有的细胞类型中均有表达[14], Src 家族激酶可以充当许多受体和细胞信号传导机制之间的传感器来调节细胞功能, 参与多种生物学过程。超极化激活环核苷酸门控的阳离子通道 4 (HCN4) 突变时可导致窦房结自律性功能障碍, 在休息或运动时心率不足[15], D553N 是其新型的突变位点, 有研究表明激活的 Src 和 Fyn 可改善 D553N 的门控特性, 并能增强心脏的酪氨酸磷酸化来恢复 D553N 的表面表达以实现正常的电流表达[16]。Huang J 等人发现当使用 Src 酪氨酸激酶抑制剂 PP2 时可抑制和防止异丙肾上腺素对心脏起搏活动的刺激, 这可能是通过 HCN4 的 cAMP 独立介导的[17], 有研究证实 cAMP 可以与 C 末端环状核苷酸的结构域结合, 进而抑制 HCN4 的电压门控通道, 而 cAMP 可以解除这种抑制作用[18]; Src 被抑制时还可减少了连接蛋白 43 的内化和降解, 连接蛋白 43 是整个心脏间隙连接的主要成分, 以提高传导速度并减少 MI 后的心律失常诱发率[19]。L 型  $\text{Ca}^{2+}$  (Ica, L) 电流的减少有助于心房颤动的电重构, 当 Src 调节受损时, 导致激酶/磷酸酶平衡失调发生复杂改变进而导致心房颤动的 Ica, L 失调[20]。RhoA 和 Rac1 同属于 Rho 家族蛋白, Rho 家族蛋白控制着真核生物体几乎所有基本的细胞过程, 如细胞分裂、基因表达、细胞骨架重组等, 与心律失常疾病密切相关[21]。其中 Rho 激酶(ROCK)是 Rhoa 的下游信号分子, 在静脉窦和房室结之间心肌连续性的正常形态发育阶段, Rhoa/ROCK 信号通路起重要作用, 该通路被扰乱后可导致房室传导障碍[22]。当 RhoA 表达下调时, 可减少因心梗后过

度支配交感神经引起的室性心律失常[23]。结缔组织生长因子(CTGF)可使心房重构, 导致心房收缩功能障碍、心房电活动不均一从而引起房颤, 有研究表明 Rac1 激活后可使 CTGF 表达上调, 进而导致缝隙连接蛋白 43、N-钙黏蛋白和间质纤维化上调, 从而介导心房重构, 引起房颤的发生[24]。

GO 富集分析表明桃仁红花煎治疗心律失常可能与跨膜受体蛋白激酶活性、配体 - 门控离子通道活性、G 蛋白 - 偶联受体活、MAPK 级联反应的正向调控、二价阳离子、钙离子稳态等过程相关, 其中钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )稳态异常在多种心律失常发病机制中起关键作用[25], 当异常  $\text{Ca}^{2+}$  信号的持续存在和舒张期肌质网中  $\text{Ca}^{2+}$  渗透增强时可触发  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性信号通路, 从而促进心房重构的演变, 使得房颤向更持久的形式进展[26], 根据 KEGG 信号通路富集分析结果, 我们推测桃仁红花煎治疗心律失常的机制可能与神经活性配体 - 受体作用、钙信号通路、cAMP、PI3K-Akt、MAPK 等信号通路有关, 其中 cAMP 信号通路是参与心脏交感神经调节的主要通路, 其下游信号分子蛋白激酶(PKA)可介导集中关键蛋白磷酸化参与兴奋 - 收缩耦合, 如 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道、肌钙蛋白 I 等[27]。已有大量研究表明 PI3K-AKT 信号通路在调节各种系统的细胞存活中发挥重要作用, 在大鼠心肌梗死的模型中, PI3K-AKT 信号通路可通过调控神经生长因子(NGF)的表达来修复交感神经损伤进而减轻心梗后交感神经重构, 避免严重心律失常的发生[28]。MAPK 信号通路可许多生理活动, 如炎症、凋亡、肿瘤细胞转移等, 炎症与室性心律失常有关[29], 炎症可引起心肌传导不均, 为电信号折返创造了条件, 最终导致室性心律失常的发生[30], 在兔心衰模型中, MAPK 信号通路激活时可抑制 IL-17 及其下游靶点的表达, 从而降低纤维化和细胞凋亡的水平抑制室性心律失常的发生[31]。

网络药理学的方法与中药应用观念高度一致, 近年来在中药研究中受到广泛关注。然而该研究方法处于发展的早期阶段, 仍存在着诸多问题: 中草药数据库不完整, 无法保证其准确性和完整性; 网络药理学利用计算机网络筛选来实现靶点选择, 很多结果没有足够的实验数据支持。然而随着计算机网络软件和计算方法不断更新, 更多对应的临床实验和网络药理学研究结果相互对应, 大大增加了结果的可靠性, 相信在以后的研究中网络药理学会有更广泛的应用。

## 5. 结论

本研究通过网络药理学的方法探究了桃仁红花煎治疗心律失常的核心中药成分、关键靶点及其信号通路, 综上可知与既往的研究有一致性, 该复方中药成分较多, 涉及的作用靶点及信号通路庞大, 下一步仍需进一步开展相关实验来探讨。

## 参考文献

- [1] Fu, D.G. (2015) Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **73**, 291-296. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0626-4>
- [2] Varro, A., Nanasi, P.P., Acsai, K., et al. (2004) Cardiac Sarcolemmal Ion Channels and Transporters as Possible Targets for Antiarrhythmic and Positive Inotropic Drugs: Strategies of the Past—Perspectives of the Future. *Current Pharmaceutical Design*, **10**, 2411-2427. <https://doi.org/10.2174/1381612043383836>
- [3] Habibi, M., Berger, R.D. and Calkins, H. (2021) Radiofrequency Ablation: Technological Trends, Challenges, and Opportunities. *Europace*, **23**, 511-519. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa328>
- [4] 饶炼, 褚庆民, 洪创雄. 桃仁红花煎加减方治疗围产期心脏病并发反复室速室颤 1 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(6): 762-763.
- [5] 谭巨浪, 胡晓军, 张臻, 等. 桃仁红花煎联合伊伐布雷定治疗血络瘀阻型持续性房颤的临床效果[J]. 中国当代医药, 2021, 28(16): 178-183.
- [6] Luo, T.T., Lu, Y., Yan, S.K., et al. (2020) Network Pharmacology in Research of Chinese Medicine Formula: Methodology, Application and Prospective. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **26**, 72-80. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3064-0>
- [7] Zhang, W., Chen, Y., Jiang, H., et al. (2020) Integrated Strategy for Accurately Screening Biomarkers Based on Me-

- tabolomics Coupled with Network Pharmacology. *Talanta*, **211**, Article ID: 120710. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120710>
- [8] Liu, L., Duan, J.A., Tang, Y., *et al.* (2012) Taoren-Honghua Herb Pair and Its Main Components Promoting Blood Circulation through Influencing on Hemorheology, Plasma Coagulation and Platelet Aggregation. *Journal of Ethnopharmacology*, **139**, 381-387. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.11.016>
- [9] Zhang, H., Hao, M., Li, L., *et al.* (2021) Shenxian-Shengmai Oral Liquid Improves Sinoatrial Node Dysfunction through the PKC/NOX-2 Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, Article ID: 5572140. <https://doi.org/10.1155/2021/5572140>
- [10] Qu, Z., Xie, L.H., Olcese, R., *et al.* (2013) Early after Depolarizations in Cardiac Myocytes: Beyond Reduced Repolarization Reserve. *Cardiovascular Research*, **99**, 6-15. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt104>
- [11] Li, D., Long, Y., Yu, S., *et al.* (2021) Research Advances in Cardio-Cerebrovascular Diseases of Ligusticum Chuanxiong Hort. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 832673. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.832673>
- [12] 李荣, 吴伟, 李文晞, 等. 延胡索碱预处理对缺血再灌注心肌钙泵及钠钾泵活性的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(8): 1613-1615.
- [13] Manning, G., Whyte, D.B., Martinez, R., *et al.* (2002) The Protein Kinase Complement of the Human Genome. *Science*, **298**, 1912-1934. <https://doi.org/10.1126/science.1075762>
- [14] Roskoski Jr., R. (2004) SRC Protein-Tyrosine Kinase Structure and Regulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **324**, 1155-1164. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.09.171>
- [15] Ueda, K., Nakamura, K., Hayashi, T., *et al.* (2004) Functional Characterization of a Trafficking-Defective HCN4 Mutation, D553N, Associated with Cardiac Arrhythmia. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 27194-27198. <https://doi.org/10.1074/jbc.M311953200>
- [16] Lin, Y.C., Huang, J., Kan, H., *et al.* (2009) Rescue of a Trafficking Defective Human Pacemaker Channel via a Novel Mechanism: Roles of Src, Fyn, and Yes Tyrosine Kinases. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 30433-30440. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.039180>
- [17] Huang, J., Lin, Y.C., Hileman, S., *et al.* (2015) PP2 Prevents Isoproterenol Stimulation of Cardiac Pacemaker Activity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **65**, 193-202. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000078>
- [18] Liao, Z., Lockhead, D., St Clair, J.R., *et al.* (2012) Cellular Context and Multiple Channel Domains Determine cAMP Sensitivity of HCN4 Channels: Ligand-Independent Relief of Autoinhibition in HCN4. *Journal of General Physiology*, **140**, 557-566. <https://doi.org/10.1085/jgp.201210858>
- [19] Rutledge, C.A., Ng, F.S., Sulkin, M.S., *et al.* (2014) c-Src Kinase Inhibition Reduces Arrhythmia Inducibility and Connexin43 Dysregulation after Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, 928-934. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.081>
- [20] Greiser, M., Halaszovich, C.R., Frechen, D., *et al.* (2007) Pharmacological Evidence for Altered Src Kinase Regulation of I (Ca, L) in Patients with Chronic Atrial Fibrillation. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **375**, 383-392. <https://doi.org/10.1007/s00210-007-0174-6>
- [21] Mosaddeghzadeh, N. and Ahmadian, M.R. (2021) The RHO Family GTPases: Mechanisms of Regulation and Signaling. *Cells*, **10**, Article No. 1831. <https://doi.org/10.3390/cells10071831>
- [22] Kelder, T.P., Vicente-Steijn, R., Poelmann, R.E., *et al.* (2019) Disruption of RHOA-ROCK Signaling Results in Atrioventricular Block and Disturbed Development of the Putative Atrioventricular Node. *The Anatomical Record (Hoboken)*, **302**, 83-92. <https://doi.org/10.1002/ar.23912>
- [23] Wang, Y., Shao, C., Qi, L., *et al.* (2022) EphrinB2-RhoA Upregulation Attenuates Sympathetic Hyperinnervation and Decreases the Incidence of Ventricular Arrhythmia after Myocardial Infarction. *Journal of Cardiology*, **79**, 423-431. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.10.014>
- [24] Adam, O., Lavall, D., Theobald, K., *et al.* (2010) Rac1-Induced Connective Tissue Growth Factor Regulates Connexin 43 and N-Cadherin Expression in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 469-480. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.064>
- [25] Landstrom, A.P., Dobrev, D. and Wehrens, X.H.T. (2017) Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias. *Circulation Research*, **120**, 1969-1993. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310083>
- [26] Heijman, J., Algalarrondo, V., Voigt, N., *et al.* (2016) The Value of Basic Research Insights into Atrial Fibrillation Mechanisms as a Guide to Therapeutic Innovation: A Critical Analysis. *Cardiovascular Research*, **109**, 467-479. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv275>
- [27] Garnier, A., Bork, N.I., Jacquet, E., *et al.* (2021) Mapping Genetic Changes in the cAMP-Signaling Cascade in Human Atria. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **155**, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.02.006>
- [28] Li, S.S., Kang, N., Li, X.L., *et al.* (2021) LianXia Formula Granule Attenuates Cardiac Sympathetic Remodeling in

- Rats with Myocardial Infarction via the NGF/TrKA/PI3K/AKT Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, Article ID: 5536406. <https://doi.org/10.1155/2021/5536406>
- [29] De Jesus, N.M., Wang, L., Herren, A.W., *et al.* (2015) Atherosclerosis Exacerbates Arrhythmia Following Myocardial Infarction: Role of Myocardial Inflammation. *Heart Rhythm*, **12**, 169-178. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.10.007>
- [30] Carrick, D., Haig, C., Rauhalampi, S., *et al.* (2015) Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI: Inflammation, Remote Myocardium, and Prognosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **8**, 779-789. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.03.007>
- [31] Hsiao, Y.W., Tsai, Y.N., Huang, Y.T., *et al.* (2021) Rhodiola Crenulata Reduces Ventricular Arrhythmia through Mitigating the Activation of IL-17 and Inhibiting the MAPK Signaling Pathway. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **35**, 889-900. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07072-z>