

# 基于网络药理学和分子对接探讨苦参治疗心血管疾病的机制研究

马晶鑫<sup>1,2</sup>, 郭金洲<sup>1</sup>, 陈海宁<sup>1</sup>, 谢珂<sup>1</sup>, 全德森<sup>1</sup>, 杜京晏<sup>1</sup>, 田维毅<sup>1</sup>, 蔡琨<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>贵州中医药大学, 贵州 贵阳

<sup>2</sup>太原市中心医院内分泌代谢中心, 山西 太原

收稿日期: 2022年1月19日; 录用日期: 2022年3月16日; 发布日期: 2022年3月25日

## 摘要

目的: 清热类中药苦参具有治疗心血管疾病的潜力, 但其作用机制尚不明确。本研究基于网络药理学的方法及分子对接来系统地揭示苦参对治疗心血管疾病的潜在机制。方法: 通过TCMSP检索筛选苦参的活性成分及靶点, 在GeneCards数据库中寻找心血管疾病的相关靶点, 取交集基因进行蛋白互作分析, GO生物富集及Kegg富集分析, 最后采用分子对接进行验证。结果: 得到苦参的活性成分有45个, 取交集基因得到132个, 蛋白互作分析发现MAPK1、JUN和TP53治疗心血管疾病的作用, Kegg富集结果发现, 苦参治疗心血管疾病主要通过PI3K/AKT、TNF、HIF-1和Toll受体等信号通路进行调控。分子对接结果表明, 苦参中的活性成分sophocarpine、Inermin、Wighteone、formononetin、matrine、luteolin、hyperforin等成分与HSP90AA1、MAPK1、JUN和TP53具有较好的结合能力。结论: 苦参可能是通过4'-三羟基-6-异戊烯黄酮(Wighteone)、7-羟基-4'-甲氧异黄酮(formononetin)、苦参碱(matrine)、木犀草素(luteolin)等化学成分调控PI3K/AKT等信号通路上的MAPK1、JUN和TP53等基因发挥治疗心血管疾病作用, 并为后续研究提供思路。

## 关键词

苦参, 心血管疾病, 作用机制, 网络药理学, 分子对接

## Mechanism of *Sophora flavescens* in the Treatment of Cardiovascular Diseases Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Jingxin Ma<sup>1,2</sup>, Jinzhou Guo<sup>1</sup>, Haining Chen<sup>1</sup>, Ke Xie<sup>1</sup>, Desen Quan<sup>1</sup>, Jingyan Du<sup>1</sup>, Weiyi Tian<sup>1</sup>, Kun Cai<sup>1\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 马晶鑫, 郭金洲, 陈海宁, 谢珂, 全德森, 杜京晏, 田维毅, 蔡琨. 基于网络药理学和分子对接探讨苦参治疗心血管疾病的机制研究[J]. 中医学, 2022, 11(2): 272-284. DOI: 10.12677/tcm.2022.112041

<sup>1</sup>Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

<sup>2</sup>Endocrine Metabolism Center of Taiyuan Central Hospital, Taiyuan Shanxi

Received: Jan. 19<sup>th</sup>, 2022; accepted: Mar. 16<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 25<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** *Sophora flavescens* has the potential to treat cardiovascular diseases, but its mechanism is not clear. Studies have shown that *Sophora flavescens* has the effect of treating cardiovascular diseases. **Methods:** The active components and targets of *Sophora flavescens* were screened by TCMSP, and the related targets of cardiovascular diseases were searched in GeneCards database. The intersection genes were taken for protein interaction analysis, and GO bioconcentration and Kegg enrichment analysis were found. Finally, molecular docking was used for verification. **Results:** 45 active components were obtained from *Sophora flavescens*, and 132 cross-over genes were obtained. Protein interaction analysis showed that MAPK1, JUN and TP53 played a role in the treatment of cardiovascular diseases. Kegg enrichment results showed that the treatment of cardiovascular diseases by *Sophora flavescens* was mainly regulated by PI3K/AKT, TNF, HIF-1 and Toll receptors. Molecular docking results showed that sophocarpine, Inermin, Wighteone, formononetin, matrine, luteolin, hyperforin and other active ingredients in *Sophora flavescens* had good binding ability with HSP90AA1, MAPK1, JUN and TP53. **Conclusion:** *Sophora flavescens* may be through Wighteone, formononetin, matrine, luteolin, etc. Chemical constituents regulate MAPK1, JUN and TP53 genes in PI3K/AKT signaling pathways to treat cardiovascular diseases. Last, it can provide ideas for future research.

## Keywords

*Sophora flavescens* Ait., Cardiovascular, Mechanism of Action, Network Pharmacology, Molecular Docking

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

心血管疾病(Cardiovascular disease, CVDs)是多病因引起的对人类身心健康严重威胁的一种循环系统疾病,其仍是导致发病、致残和死亡的主要原因,占全世界所有死亡人数的45% [1]。CVDs给社会带来了极大的负担,其主要危险因素是高血压、血脂异常、糖尿病、慢性肾病、代谢综合征、睡眠障碍和大气污染等[2]。目前用于CVDs的治疗多以各种抗心血管疾病药物为主,且长期依靠药物维持,不良反应较多,会加重肾脏损害,近些年来运用中医药治疗心血管疾病逐步受到关注[3]。

苦参(*Sophora flavescens* Ait.)为豆科槐属双子叶被子植物,贵州是苦参在国内的主要产地之一。中药苦参是植物的干根,在我国药用历史悠久,最早记载于《神农本草经》,有清热燥湿、杀虫、利尿之功效。其主要化学成分是生物碱类,黄酮类化合物。药理研究发现苦参中生物碱类活性成分的主要类型是苦参碱型生物碱,具有显著的抗肿瘤、抗肝炎病毒、抗心血管疾病作用[4] [5] [6]。同时研究发现苦参中的黄酮类成分具有抗心律失常、抗炎、抗菌等作用[7]。Zhongbai Zhang等研究表明,苦参中的氧化苦参碱治疗治疗心肌缺血/再灌注损伤作用可能与PI3K/Akt信号通路有关,其通过调节PI3K减弱缺氧对H9c2

心肌细胞的作用[8]。7-羟基-4'-甲氧异黄酮(formononetin)属于苦参黄酮类提取物,李玉斌通过体内外实验发现 7-羟基-4'-甲氧异黄酮能使血管平滑肌细胞转化生长因子  $\alpha$  表达水平降低,其可能的作用机制是 7-羟基-4'-甲氧异黄酮通过调控 TGF- $\alpha$ /Smad3 信号通路抑制平滑肌细胞增殖和迁移,对球囊损伤诱导的内膜增生有较好的缓解作用[9]。这些实验证据均充分说明苦参的有效成分在心血管疾病中具有一定的潜力,但对于治疗心血管疾病的靶点及作用机制尚不明确。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 化学成分的建立

通过 TCMSP 数据库,检索“苦参”所有的化学成分,以  $OB > 30\%$ 、 $DL > 0.18$  为筛选条件,此条件下默认该化合物为活性成分,筛选出苦参的活性成分及作用靶点,并通过 UniProt 数据库将靶点的蛋白名转化成基因名格式,最终建立成分靶点数据集。

### 2.2. 靶点的筛选与建立

进入 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>),以“cardiovascular disease”为关键词筛选与心血管疾病相关的基因靶点,将疾病靶点和药物靶点共同导入 Venny2.1 (<https://bioinfo.cnb.csic.es/tools/venny/>)中,建立疾病-药物共用靶点数据集。

### 2.3. 关键靶点 PPI 网络构建

为了明确苦参治疗心血管疾病靶点之间的相互作用,将筛选出的靶点导入 String (<https://string-db.org/>)中,设置种类为“Homo sapiens (人类)”构建靶点互作网络图(PPI),置信度为 0.9,隐藏网络中离散点,将结果保存为 tsv 文件,导入 Cytoscape3.6.1 中,采用其“Cardiovascular disease”插件进行分析,确定苦参治疗心血管疾病的核心靶点。

### 2.4. GO 生物过程富集分析和 KEGG 信号通路

将疾病-药物共有靶点导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中进行 GO 生物过程富集分析和 KEGG 信号通路分析,结果以气泡图的形式进行展示。

### 2.5. 药物成分与靶点分子对接

Hsp90AA1 的晶体结构(ID: 1BYQ)、JUN 的晶体结构(ID: 1JNM)、TP53 的晶体结构(ID: 1H2B)和 MAPK1 的晶体结构(ID: 2Y9Q)下载于 RCSB PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>),化合物通过 TCMSP、PubChem 进行下载,并使用 SYBYL-X 2.0 软件进行能量最小化,并运行 SYBYL-X 2.0 软件模块中的“Dock Ligand”模块对 HSP90AA1、AKT1 和 MAPK1 的晶体结构进行对接进行加氢处理、修复侧链、并选择自动处理寻找活性位点等操作。

## 3. 结果

### 3.1. 活性成分的筛选

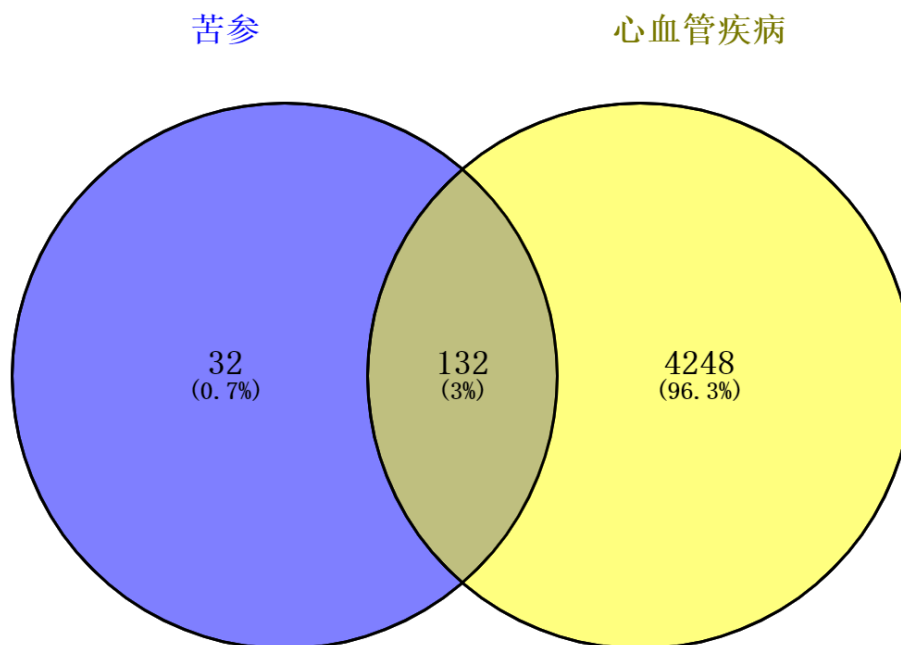
通过检索 TCMSP 数据库,共得到苦参化学成分 112 个,以  $OB > 30$ 、 $DL > 0.18$  为筛选条件,共得到活性成分 45 个,其中 10 个活性成分为: Inermine (MOL001484)、8-Isopentenyl-kaempferol (MOL003542)、sophocarpine (MOL003627)、Inermin (MOL003648)、Wightone (MOL003673)、formononetin (MOL000392)、matrine (MOL005944)、luteolin (MOL000006)、hyperforin (MOL003347)、quercetin (MOL000098),各成分靶点个数具体见表 1。药物靶点删除重复靶点后共有 162 个,与心血管交集靶点 132 个。

**Table 1.** *Sophora flavescens* Ait. active ingredients and target number  
**表 1.** 苦参活性成分及靶标数

MOL ID	化学成分	靶点个数
MOL001484	Inermine	17
MOL003542	8-Isopentenyl-kaempferol	30
MOL003627	sophocarpine	2
MOL003648	Inermin	18
MOL003673	Wighteone	19
MOL000392	formononetin	39
MOL005944	matrine	10
MOL000006	luteolin	56
MOL003347	hyperforin	4
MOL000098	quercetin	148

### 3.2. 疾病和药物相关靶点的筛选

以“cardiovascular disease”为关键词在 GeneCards 数据库中进行检索，结果显示与心血管疾病相关靶基因共 13,810 个，筛选 relevance score 大于 5 的靶点，共得到与心血管疾病相关的靶基因 4380 个，采用 Venny2.1 对苦参相关靶点和心血管疾病靶点进行维恩图的绘制，见图 1，得到共有靶点 132 个，这些靶点包括 PPARG、TNF、AKT1、MAPK1 和 IL-6 等。



**Figure 1.** *Sophora flavescens* Ait. target of active ingredient and target of cardiovascular disease  
**图 1.** 苦参活性成分靶点与心血管疾病交集靶点

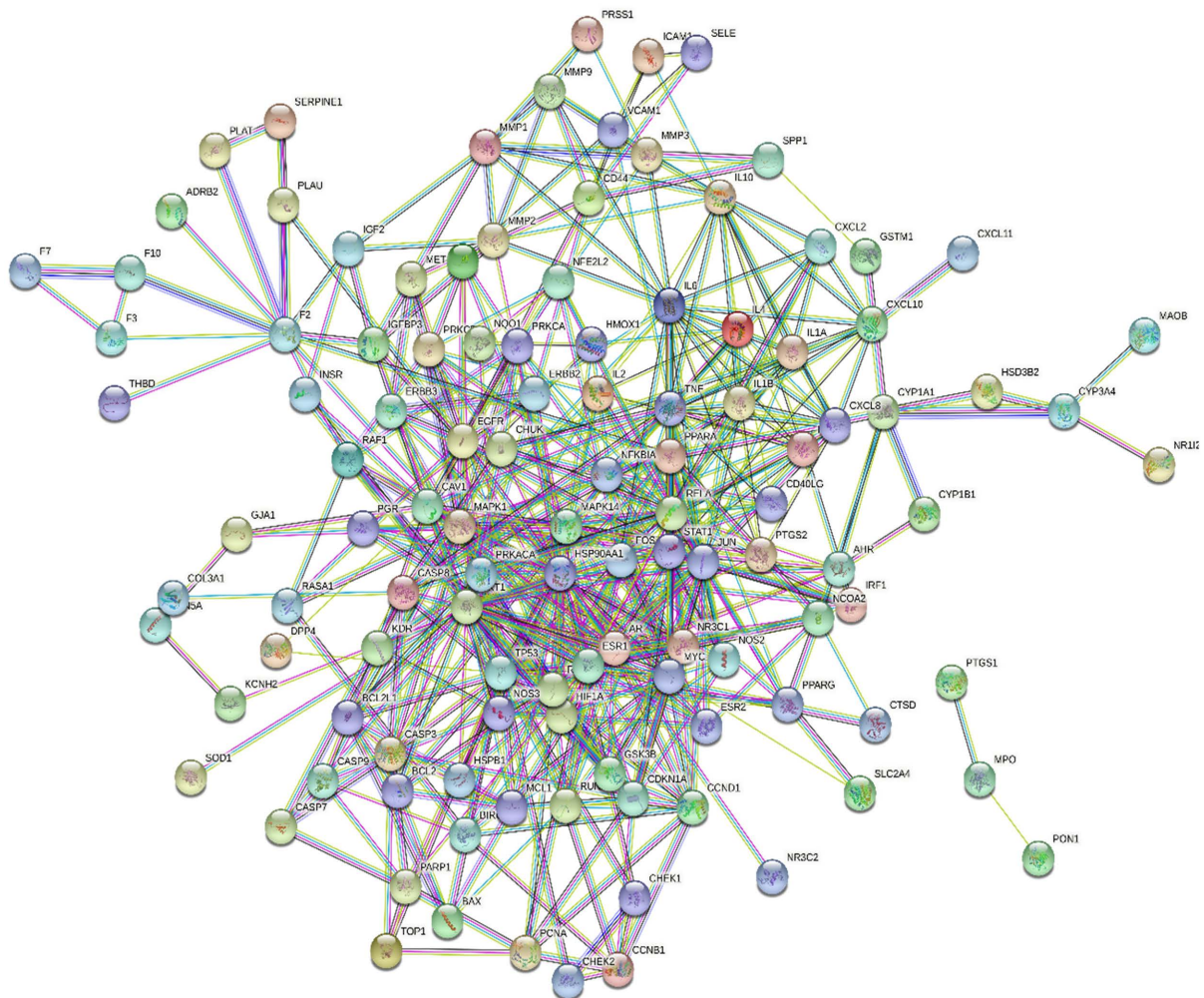
### 3.3. 苦参治疗心血管疾病的直接作用靶点拓扑参数分析

用 String 数据库构建关键靶点之间的相互作用图，将苦参治疗心血管疾病的共有靶点导入 String 中，

得到蛋白互作网络图(如图 2 所示), 设置 minimum required interaction score 为 0.9, 网络统计得到 number of nodes = 132、number of edges = 521、average node degree = 7.89、avg. local clustering coefficient = 0.423、expected number of edges = 168。将结果以 TSV 格式导出, 通过 Cytoscape3.6.1 获取 PPI 网络中拓扑参数, 采用 Cytoscape3.6.1 插件“Network Analyzer”共有靶点的 124 个, 结果发现 HSP90AA1 (Degree = 35)、TP53 (Degree = 34)、MAPK1 (Degree = 32)和 JUN (Degree = 32)等综合排名较前, 如图 3 所示排名前二十靶点蛋白, 说明这些靶点在苦参治疗心血管疾病中发挥着重要作用。

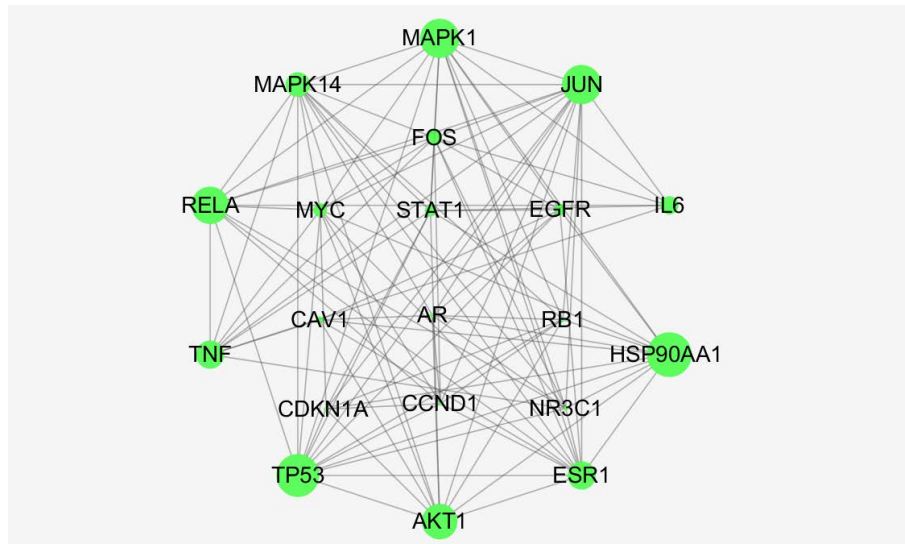
### 3.4. GO 生物学功能富集分析

为了进一步探讨苦参治疗心血管疾病的多重作用机制, 将 132 个共有靶点导入 David 中进行 GO 富集分析, 共得到 GO 生物学富集结果 132 条。其中前 3 位的富集过程包括 response to drug、positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter、extrinsic apoptotic signaling pathway in absence of ligand。将前 20 条富集以气泡图的形式展示, 其中相关靶点在通路富集的多少由圆圈的大小表示, 靶点的富集程度由圆圈的颜色深浅表示, 如图 4 所示, 这表明了苦参可能是通过调节这些生物过程而发挥治疗心血管疾病。

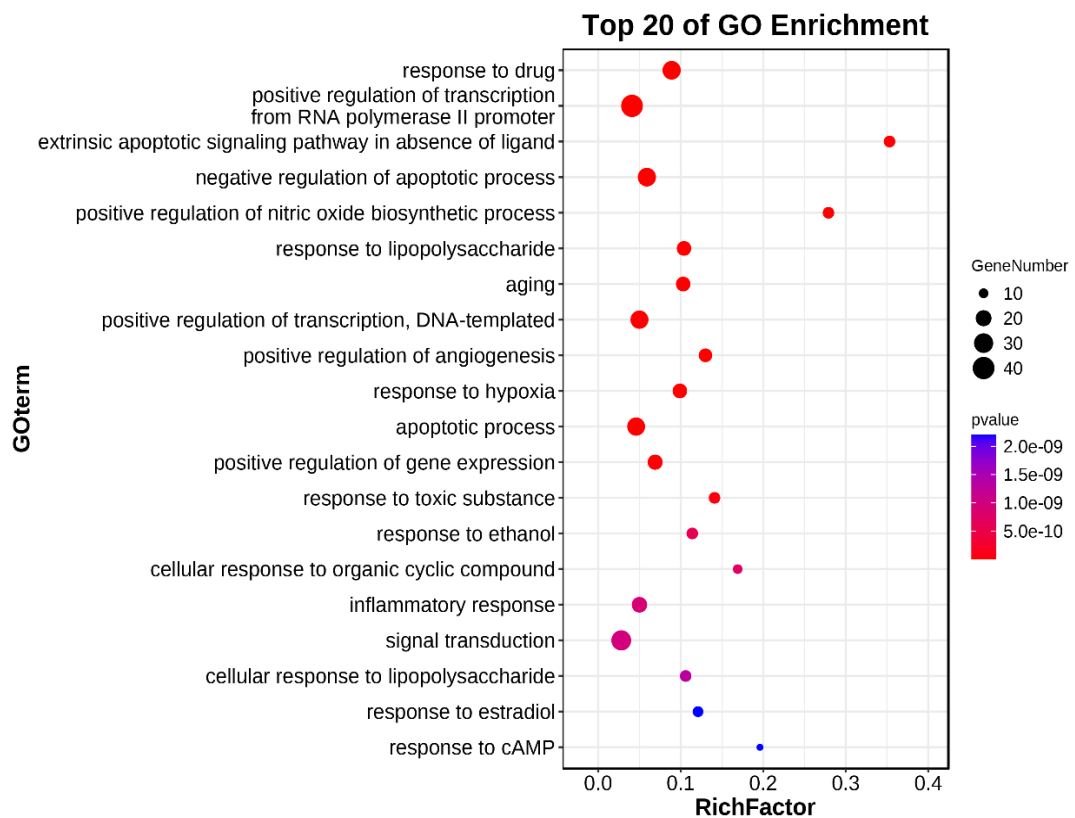


**Figure 2.** Protein interaction network  
**图 2.** 蛋白互作网络图





**Figure 3.** Protein interaction diagram of top twenty targets  
**图 3.** 前二十靶点蛋白交互图

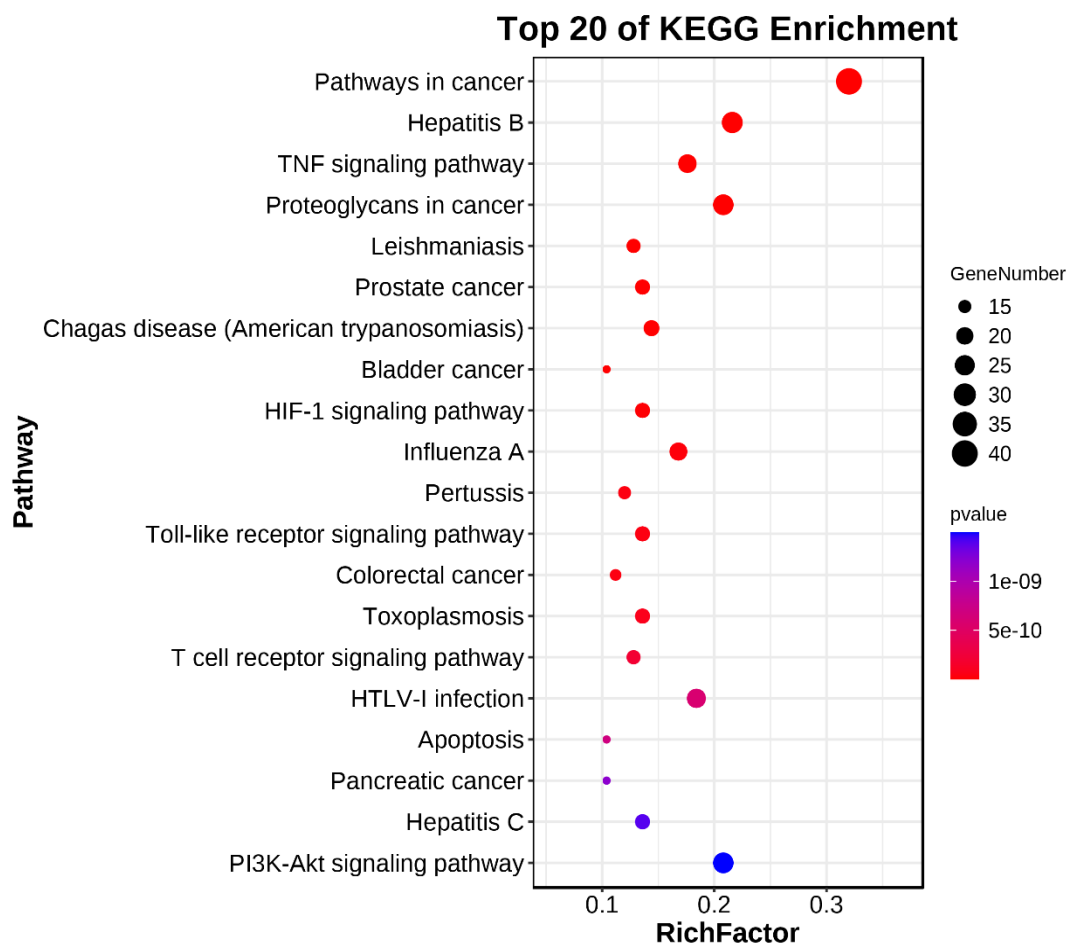


**Figure 4.** Bubble chart of enrichment results of GO biological function  
**图 4.** GO 生物学功能富集结果气泡图

### 3.5. KEGG 通路分析

将 132 个共有靶点映射到 David 数据库中进行 KEGG 通路富集分析，将物种定义为“人类”，共得到信号通路 125 条。通过筛选苦参 KEGG 富集结果显著性较强的前 20 条信号通路进行展示，这些通路

与苦参治疗心血管疾病的作用机制密切相关,如图 5 所示。其中前 5 条通路包括 Pathways in cancer、Hepatitis B、TNF signaling pathway、Proteoglycans in cancer 和 Leishmaniasis 等,这些通路大多与 HSP90AA1、JUN、AKT1 和 MAPK1 等有关。



**Figure 5.** Bubble diagram of KEGG enrichment results  
**图 5.** KEGG 富集结果气泡图

为了更清晰地展现苦参有效成分、核心靶点与通路之间的关系。利用 Cytoscape3.6.1 软件将苦参中的成分、共有靶点进行网络进行可视化分析,通过网络药理学构建出苦参治疗心血管疾病的交互网络,筛选出相应的交互蛋白,其中外层蓝色椭圆形、长方形和红色椭圆形均代表苦参治疗心血管疾病的共有靶点,其中红色椭圆形代表排名前 20 的靶点,绿色长方形代表化学成分,共有 23 个,绿色六边形汉字苦参代表药物,绿色六边形 cardiovascular 代表疾病通过构建药物-成分-靶点网络图(图 6),可更直观更清晰地看出各成分对应的靶点调控。

### 3.6. 分子对接结果

基于 PPI 网络和 KEGG 富集分析结果,选择苦参和共有靶点综合排名较高的关键靶点(HSP90AA1、JUN、TP53 和 MAPK1)进行分子对接,针对这些靶点的活性成分进行分子对接验证,以总打分值(Total Score) > 5 为筛选条件[10]筛选对接结果较好的化学成分,总打分值越高说明结合较为稳定。苦参相关活性成分包括 sophocarpine、Inermin、Wighteone、formononetin、matrine、luteolin、hyperforin。最后将对

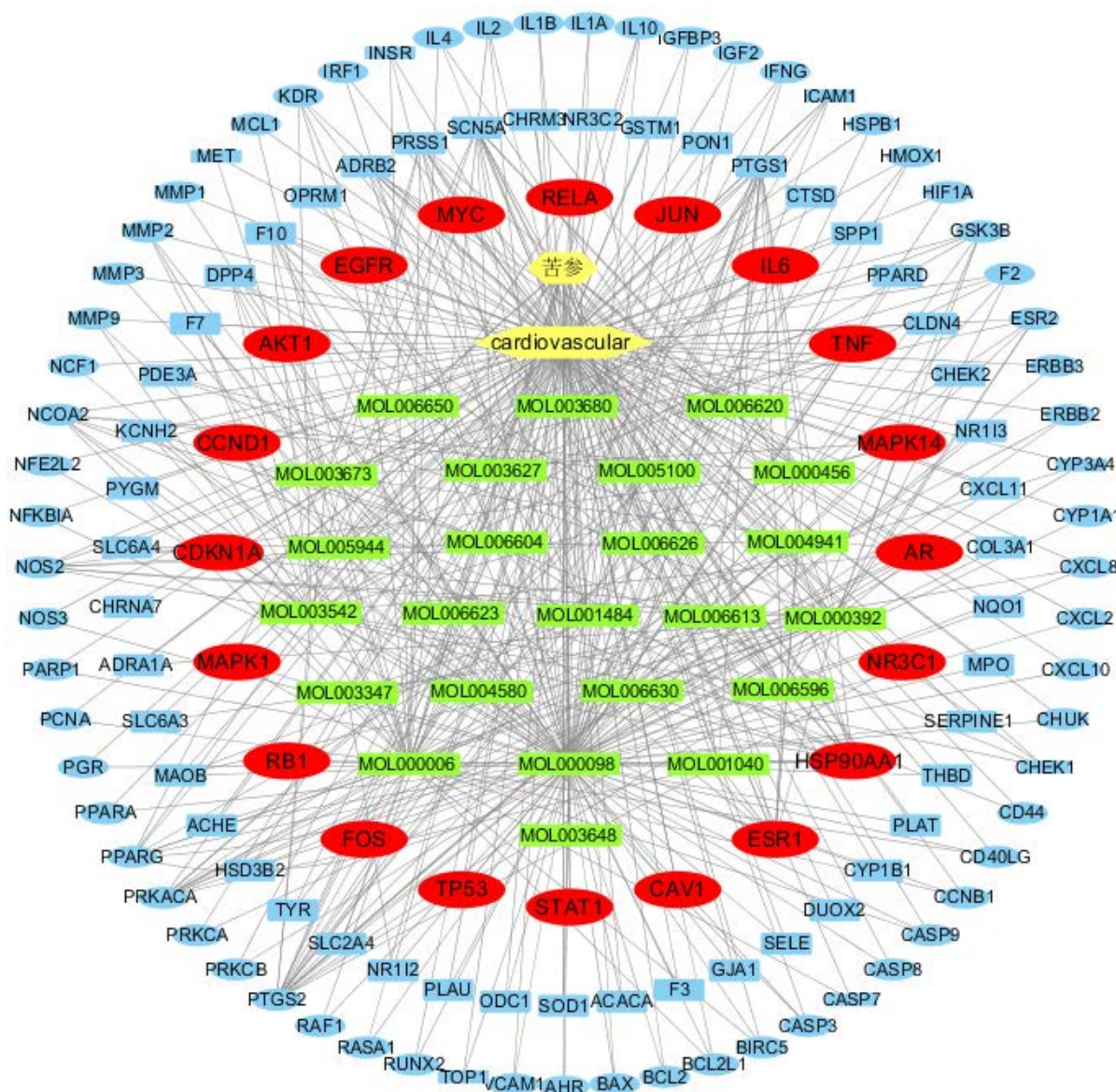


Figure 6. Component-target-disease network diagram

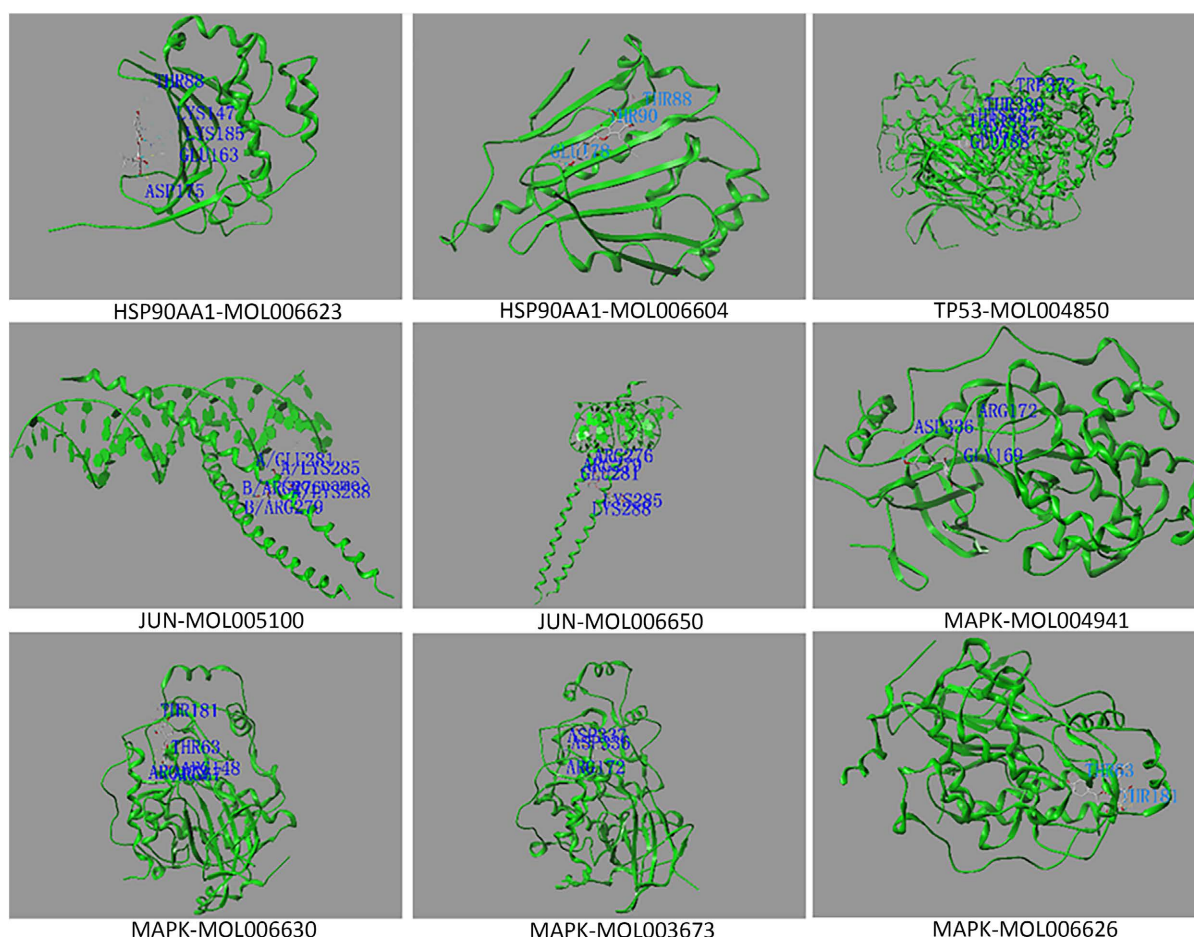
图 6. 化学成分 - 靶点 - 疾病网络图

接结果较好的化学成分和蛋白晶体进行可视化, 结果如图 7 所示。结合成分分子的关键靶标的氨基酸残基清晰地呈现出来, 氢键用虚线表示。所有化合物的对接评分如图 8 所示。结果发现, Norartocarpetin 等 9 个化合物在治疗心血管中可能发挥着重要作用。

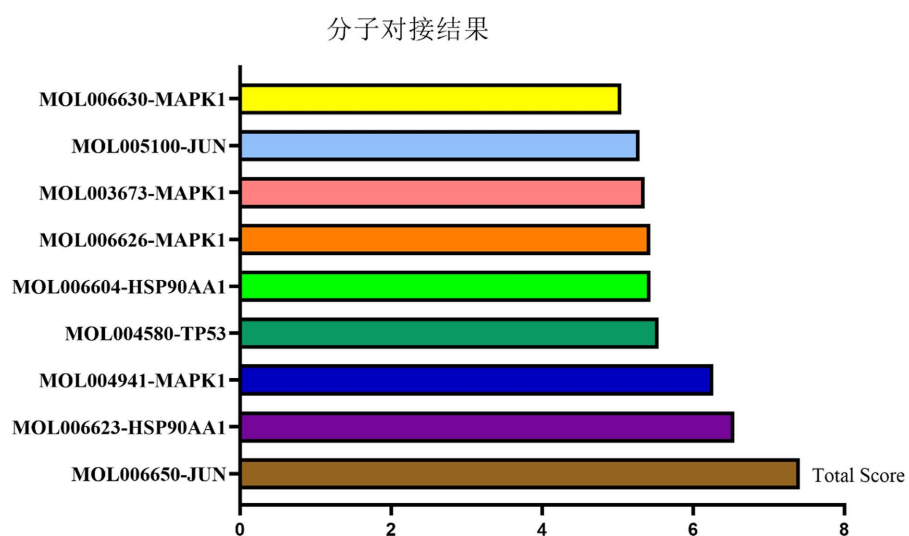
#### 4 讨论

中医学中并无“心血管疾病”这一病名记载, 依据致病特征及临床表现, CVDs 归属于中医学“脉痹、眩晕、胸痹心痛”等病症范围。多年来发现, 清热类中药对 CVDs 有较好的疗效。苦参属于清热类中药, 目前, 关于苦参对心血管系统保护作用的基础研究大量开展, 研究结果显示从苦参中较早分离而得且研究较多的化学成分是生物碱类和黄酮类, 它们对心血管疾病具有良好的防治效果, 然而其机制尚不明确[11] [12] [13] [14]。因此, 本研究基于中医药新兴的网络药理学研究方法, 对苦参有效部位和活性成分进行筛





**Figure 7.** Visualization of molecular docking  
**图 7.** 分子对接可视化



**Figure 8.** Molecular docking results  
**图 8.** 分子对接结果

选，研究其诸多成分，多个靶点，多条通路的相关作用机制，以阐释其分子间互相作用的内涵。

本次研究通过构建药物 - 有效成分 - 核心靶标网络图, 进行拓扑分析, 筛选出苦参中的苦参碱[15] (*matrine*)、4'-三羟基-6-异戊烯黄酮[16] (*Wighteone*)、木犀草素[17] (*luteolin*)等关键活性成分, 这些成分能够较好的改善心血管疾病。苦参碱是苦参的主要生物碱类成分, Xin Zhang 等研究发现苦参碱可抑制 p38 在体内和体外的活化, 通过调节小鼠的 RPS5/p38 信号传导来减轻心脏纤维化[18]。同时也有实验发现, 苦参碱能够改善血管平滑肌细胞中的炎症反应和脂质代谢, 并通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路减少细胞增殖和细胞凋亡发挥抗动脉粥样硬化的作用[19]。Zhou Junli 等也研究证明了苦参碱显著抑制了 ox-LDL 诱导的巨噬细胞中炎症反应, 并预防了动脉粥样硬化的发生[20]。4'-三羟基-6-异戊烯黄酮属于苦参的黄酮类提取物, Lea Ling-Yu Kan 等研究证实苦参黄酮类化合物能够刺激巨噬细胞发生自噬而发挥抗炎的作用[21]。同样, 木犀草素也是苦参的成分之一, 研究发现木犀草素通过调控 NF- $\kappa$ B 通路信号通路发挥抗炎作用单核细胞不能黏附以保护内皮细胞[22]。也有研究证明木犀草素能够显著减轻脂多糖诱导的心肌损伤小鼠的心脏功能, 发挥抗炎、抗氧化的作用, 使线粒体损伤得到改善, 抑制心肌细胞凋亡[23]。以上可能是苦参改善心血管疾病的重要组成成分, 其中苦参碱、4'-三羟基-6-异戊烯黄酮和木犀草素等成分通过多层次、多途径发挥抗炎作用而改善心血管疾病的发生。

基于 PPI 网络、KEGG 富集分析和文献阅读, 筛选苦参有效成分和共有靶点综合排名较高的 HSP90AA1 (编码热休克蛋白 90 $\alpha$ )、MAPK1 (丝裂原活化蛋白激酶 1)、JUN (转录因子 AP-1)和 TP53 (细胞肿瘤抗原 p53)关键靶点进行分子对接, 进一步明确苦参相关化合物与相关核心靶点在治疗心血管中可能发挥着重要作用。热休克蛋白(HSP)是一种能够支持细胞存活并可调节细胞活性、生长与凋亡的伴侣蛋白, 同时发现 17AAG 是 HSP90 的抑制剂, 能够诱导细胞的凋亡, 且提示下调 HSP90 表达可抑制 TGF- $\beta$  的信号激活与氧化应激损伤[24]。Zhu Wen Si 等研究发现了 HSP90AA1 是 miR-1 的治疗心肌局部缺血/再灌注(I/R)损伤一个新的目标, 能够抑制 miR-1 而下调 HSP90AA1 的表达有助于心肌 I/R 期间的恢复[25]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一种包括丝氨酸 - 苏氨酸激酶在内的蛋白激酶, 在生物进化过程中发挥重要作用[26]。Liu Jun 等研究的结果表明, 苦参碱可以通过 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路抑制活性氧刺激 HASMCs 细胞产生过多 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达[27]。TP53 可通过调节机体的新陈代谢和应激反应进而防止心血管疾病的发生[28]。c-jun 末端激酶与动脉内皮损伤关系密切, 有研究表明苦参黄酮类提取物干扰 JNK 介导的 c-Jun 磷酸化, 从而阻止 AP-1 激活, 这可能对 iNOS 的产生发挥抑制作用, 减轻动脉内皮的损伤[29]。这些实验提示苦参有效成分对筛选的多个关键靶点治疗心血管疾病。

利用网络进行 Kegg 富集分析结果表明, 苦参治疗心血管疾病可能与 RNA 聚合酶 II 启动子转录、一氧化氮合成和血管生成等呈正向调控、抗氧化应激、抗炎, PI3K/AKT 信号、cAMP 的反应、TNF 信号通路、HIF 信号通路、Toll 受体信号通路及调控凋亡信号通路等相关途径。miRNA 是由内源基因编码的一类在进化上高度保守内源性小分子, 通过转录后可调节其活性, 据多项心血管疾病相关调控研究表明, miRNA 参与血管平滑肌细胞表型转换、内皮细胞对剪应力的反应以及心肌细胞增殖等生物过程, 同时精细的、高要求的操作方法 RNA 聚合酶链反应过程与 miRNA 在心血管疾病调控方面的研究密切相关[30] [31] [32]。一氧化氮是最具代表性的内皮因子之一[33]。此外, 苦参碱能够通过上调一氧化氮合酶基因的表达, 以促使一氧化氮合酶活性和一氧化氮生成提高, 从而抵抗血管内皮破坏[34]。氧化应激在心力衰竭, 心肌缺血再灌注和动脉粥样硬化等多种疾病中发挥了至关重要的作用。Guanxue Xu 等研究发现苦参碱通过 HOTAIR/miR-106b-5p 信号通路影响 AKT 和 STAT3 途径缓解了心肌细胞氧化应激损伤[35]。同时, 苦参碱可以促进细胞凋亡, 李小丹等研究发现血管平滑肌细胞 MOVAS 细胞能被苦参碱诱导凋亡, 进一步被抑制细胞增殖[36]。细胞内次级信使 3',5'-环磷酸腺苷(cAMP)在心脏和血管信号体中起核心作用, 在生理和病理条件下调节多个细胞过程。cAMP 可促进钙粘蛋白细胞 - 细胞连接收紧并防止钙粘蛋白再分布。

此外,cAMP对促炎性JAK/STAT级联反应进行负调节,以消除炎症[37]。排名前20的信号通路,PI3K/AKT信号通路是抗心血管疾病的重要通路,李晓娜等研究证明苦参碱通过抑制PI3K/AKT通路使心肌成纤维细胞减少分泌胶原纤维,发挥抗心肌纤维化的作用[38]。除此,TNF信号通路、HIF-1信号通路和Toll受体信号通路能发挥抗炎作用并调控细胞凋亡[39][40][41]。心血管疾病的发生与发展与上述通路密切相关,通路富集分析结果也显示苦参的关键靶点在各通路中均有存在,在心血管疾病的治疗中各通路发挥着相互且复杂的作用。

## 5. 结论

通过网络药理学研究苦参治疗心血管疾病的发病机制,初步探明苦参治疗心血管疾病的活性成分、关键靶点,生物过程及作用机制,可为下一步的实验验证提供参考。为现代研究清热类中药苦参提供了更全面的思路与理论的支撑,已有的现代研究成果又印证了网络药理学对苦参认识的正确性,并可作为对传统认识的一种补充和发展,为进一步深入研究苦参使其能更好地合理运用于实验及临床研究提供多方面的理论支持。

## 基金项目

国家自然科学基金项目,项目编号:81660733;贵州省省级工程研究中心项目(黔发改[2020]896号);贵州省科技创新人才团队项目(黔科合平台人才[2020]5010);贵阳中医学院2017年学术新苗培养及创新探索专项项目(黔科合平台人才[2017]5735号-15);贵州省普通高等学校工程研究中心项目(黔教合KY字[2015]337)。

## 参考文献

- [1] Cortesi, P.A., Fornari, C., Madotto, F., *et al.* (2021) Trends in Cardiovascular Diseases Burden and Vascular Risk Factors in Italy: The Global Burden of Disease Study 1990-2017. *European Journal of Preventive Cardiology*, **28**, 385-396. <https://doi.org/10.1177/2047487320949414>
- [2] 中国心血管健康与疾病报告2019概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [3] 马育轩, 王艳丽, 宋仲涛, 等. 中药治疗心血管疾病现代研究进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 109-116.
- [4] 丁园园, 张荣生, 张冬华, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨苦参碱抗新冠病毒机制研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(4): 18-23.
- [5] 权鑫. 苦参碱抗牛乳头状瘤病毒感染C127细胞研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2015.
- [6] 张星宇, 陈曙霞, 刘晶星, 等. 槐果碱体外抗柯萨奇病毒B3m的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2006, 26(8): 82-84.
- [7] Yan, H.W., Zhu, H., Yuan, X., *et al.* (2019) Eight New Biflavonoids with Lavandulyl Units from the Roots of *Sophora Flavescens* and Their Inhibitory Effect on PTP1B. *Bioorganic Chemistry*, **86**, 679-685. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.058>
- [8] Zhang, Z., Qin, X., Wang, Z., *et al.* (2021) Oxymatrine Pretreatment Protects H9c2 Cardiomyocytes from Hypoxia/Reoxygenation Injury by Modulating the PI3K/Akt Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 556. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9988>
- [9] Lin, Y.B., Huang, D.J., Huang, H.L., *et al.* (2020) Sophocarpine Ameliorates Cardiac Hypertrophy through Activation of Autophagic Responses. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **84**, 2054-2061. <https://doi.org/10.1080/09168451.2020.1780111>
- [10] 鄢海燕, 邹纯才. 含瓜蒌方剂的组方规律及核心药对“瓜蒌-甘草”的作用机制:基于网络药理学和分子对接技术[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(2): 173-183.
- [11] 刘建庭, 仇瑜, 卜睿臻, 等. 基于UPLC-Q/TOF-MS的痹祺胶囊化学物质组及入血成分的研究[J]. 中草药, 2021, 52(18): 5496-5513.
- [12] 孙智睿, 沈彦祥, 任媛媛. 苦参碱对心力衰竭大鼠心功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15):

2003-2006+2014.

- [13] Wang, G., Ji, C., Wang, C., *et al.* (2021) Matrine Ameliorates the Inflammatory Response and Lipid Metabolism in Vascular Smooth Muscle Cells through the NF- $\kappa$ B Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, Article No. 1309. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10744>
- [14] 陈海宁, 蔡琨, 郭金洲, 等. 苦参胶囊对高脂饮食诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化的干预效果研究[J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(3): 19-23.
- [15] Schempp, C.M., Kiss, J., Kirkin, V., *et al.* (2005) Hyperforin Acts as an Angiogenesis Inhibitor. *Planta Medica*, **71**, 999-1004.
- [16] 邵泰明, 李小宝, 郑彩娟, 等. 大果榕根中异黄酮类成分的研究[J]. 有机化学, 2018, 38(3): 710-714.
- [17] 钱令波, 陆建锋, 叶治国, 王会平, 夏强. luteolin 对糖尿病大鼠心脏功能的保护作用及其可能机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2011, 27(4): 409-414.
- [18] Zhang, X., Hu, C., Zhang, N., *et al.* (2021) Matrine Attenuates Pathological Cardiac Fibrosis via RPS5/p38 in Mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 573-584. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0473-8>
- [19] Liu, J., Zhang, L., Ren, Y., *et al.* (2016) Matrine Inhibits the Expression of Adhesion Molecules in Activated Vascular Smooth Muscle Cells. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 2313-2319.
- [20] Zhou, J., Ma, W., Wang, X., *et al.* (2019) Matrine Suppresses Reactive Oxygen Species (ROS)-Mediated MKKs/p38-Induced Inflammation in Oxidized Low-Density Lipoprotein (ox-LDL)-Stimulated Macrophages. *Medical Science Monitor*, **25**, 4130-4136.
- [21] Kan, L.L., Liu, D., Chan, B.C., *et al.* (2020) The Flavonoids of *Sophora Flavescens* Exerts Anti-Inflammatory Activity via Promoting Autophagy of Bacillus Calmette-Guérin-Stimulated Macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*, **108**, 1615-1629. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MA0720-682RR>
- [22] 王汉卿. 养阴法治疗射血分数正常心力衰竭的证据分析及养阴舒心方的网络药理学研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [23] Wu, B., Song, H., Fan, M., *et al.* (2020) Luteolin Attenuates Sepsis-Induced Myocardial Injury by Enhancing Autophagy in Mice. *International Journal of Molecular Medicine*, **45**, 1477-1487. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4536>
- [24] Myung, S.J., Yoon, J.H., Kim, B.H., *et al.* (2009) Heat Shock Protein 90 Inhibitor Induces Apoptosis and Attenuates Activation of Hepatic Stellate Cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **330**, 276-282. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.151860>
- [25] Zhu, W.S., Guo, W., Zhu, J.N., *et al.* (2016) Hsp90aa1: A Novel Target Gene of miR-1 in Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 24498. <https://doi.org/10.1038/srep24498>
- [26] Xu, M., Zhou, K., Wu, Y., *et al.* (2019) Linc00161 Regulated the Drug Resistance of Ovarian Cancer by Sponging MicroRNA-128 and Modulating MAPK1. *Molecular Carcinogenesis*, **58**, 577-587. <https://doi.org/10.1002/mc.22952>
- [27] Liu, J., Zhang, L., Ren, Y., *et al.* (2016) Matrine Inhibits the Expression of Adhesion Molecules in Activated Vascular Smooth Muscle Cells. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 2313-2319. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4767>
- [28] Reiling, E., Lyssenko, V., Boer, J.M., *et al.* (2012) Codon 72 Polymorphism (rs1042522) of TP53 Is Associated with Changes in Diastolic Blood Pressure over Time. *European Journal of Human Genetics*, **20**, 696-700. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.240>
- [29] Chen, C.C., Tsai, P.C., Wei, B.L., *et al.* (2008) 8-Prenylkaempferol Suppresses Inducible Nitric Oxide Synthase Expression through Interfering with JNK-Mediated AP-1 Pathway in Murine Macrophages. *European Journal of Pharmacology*, **590**, 430-436. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.05.018>
- [30] Zhao, Y., Samal, E., Srivastava, D., *et al.* (2005) Serum Response Factor Regulates a Muscle-Specific MicroRNA that Targets *Hand2* during Cardiogenesis. *Nature*, **436**, 214-220. <https://doi.org/10.1038/nature03817>
- [31] van Rooij, E., Sutherland, L.B., Liu, N., *et al.* (2006) A Signature Pattern of Stress-Responsive MicroRNAs that Can Evoke Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 18255-18260. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608791103>
- [32] Malizia, A.P. and Wang, D.Z. (2011) MicroRNA in Cardiomyocyte Development. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, **3**, 183-190. <https://doi.org/10.1002/wsbm.111>
- [33] Kattoor, A.J., Pothineni, N.V.K., Palagiri, D., *et al.* (2017) Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, **19**, 42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
- [34] Zhang, S., Guo, S., Gao, X.B., *et al.* (2019) Matrine Attenuates High-Fat Diet-Induced *In Vivo* and ox-LDL-Induced *In Vitro* Vascular Injury by Regulating the PKC $\alpha$ /eNOS and PI3K/Akt/eNOS Pathways. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 2731-2743. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14180>



- 
- [35] Xu, G., Zhang, W., Wang, Z., *et al.* (2020) Matrine Regulates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Oxidative Stress through Long Non-Coding RNA HOTAIR/miR-106b-5p Axis via AKT and STAT3 Pathways. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20192560. <https://doi.org/10.1042/BSR20192560>
- [36] 李小丹, 高婉琴, 王京. 苦参碱对血管平滑肌细胞增殖和凋亡的影响及机制[J]. 山东医药, 2020, 60(26): 37-40.
- [37] Sadek, M.S., Cachorro, E., El-Armouche, A., *et al.* (2020) Therapeutic Implications for PDE2 and cGMP/cAMP Mediated Crosstalk in Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 7462. <https://doi.org/10.3390/ijms21207462>
- [38] 李晓娜, 常煜胤, 路明, 等. 苦参碱对 PDGF 诱导心肌成纤维细胞胶原分泌及表型转化的保护作用及其可能机制 [J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(6): 592-595.
- [39] Hu, Z., Li, H., Xie, R., *et al.* (2019) Genomic Variant in Porcine TNFRSF1A Gene and Its Effects on TNF Signaling Pathway *in Vitro*. *Gene*, **700**, 105-109. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.046>
- [40] Hong, X., Zhong, L., Xie, Y., *et al.* (2019) Matrine Reverses the Warburg Effect and Suppresses Colon Cancer Cell Growth via Negatively Regulating HIF-1 $\alpha$ . *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article No. 1437. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01437>
- [41] Zhang, Y., Yan, R. and Hu, Y. (2015) Oxymatrine Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Inflammation by Down-Regulating Toll-Like Receptor 4/Nuclear Factor-Kappa B in Macrophages. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **93**, 253-260. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0362>