

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.016

论著·临床

基于网络药理学探究益心饮改善心肌缺血再灌注损伤的作用机制

岳温恒, 黄鲲, 吴越, 温佳雨, 梁春



基金项目: 国家自然科学基金项目(82104588)

作者单位: 200003 上海, 海军军医大学第二附属医院心血管内科

通信作者: 梁春, E-mail: chunliangliang@hotmail.com

【摘要】 **目的** 基于网络药理学方法研究益心饮对心肌缺血再灌注损伤(MIRI)的改善作用及其潜在的分子机制。**方法** 通过 TCMSp 和 BATMAN 数据库筛选益心饮的活性成分,并收集其相关靶点基因。同时,从 GeneCards、OMIM 和 HPO 数据库中收集 MIRI 相关靶点基因。将益心饮和 MIRI 的靶点基因进行交集分析,并构建“益心饮—活性成分—MIRI 共同靶点”网络。随后,利用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建蛋白—蛋白相互作用(PPI)网络,对核心靶点基因进行筛选,并对其进行 GO 和 KEGG 功能富集分析。最后,对核心靶点与益心饮关键活性成分进行分子对接分析,并在细胞模型中进行验证。**结果** 本研究筛选出 146 个益心饮与 MIRI 的共同靶点基因,并进一步确认了 18 个核心靶点基因。GO 和 KEGG 富集分析显示,这些靶点主要涉及氧化应激和炎症反应相关通路。分子对接分析表明,益心饮活性成分与核心靶点基因具有较高的结合活性。细胞实验表明,益心饮在缺血缺氧情况下可抑制心肌细胞凋亡。**结论** 益心饮可能是通过多靶点、多通路的协同作用减轻 MIRI。

【关键词】 益心饮;心肌缺血再灌注损伤;蛋白—蛋白相互作用网络;分子对接**【中图分类号】** R542.2⁺2;R285.6**【文献标识码】** A

Mechanism of Yixinyin alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury based on network pharmacology Yue Wenheng, Huang Kun, Wu Yue, Wen Jiayu, Liang Chun. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China, Youth Science Fund (82104588)

Corresponding author: Liang Chun, E-mail: chunliangliang@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the role of Yixinyin in alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) and elucidate its potential molecular mechanisms using a network pharmacology approach. **Methods** The active components of Yixinyin and their target genes were identified through the TCMSp and BATMAN databases. MIRI-related target genes were collected from the GeneCards, OMIM, and HPO databases. Intersection analysis was performed to construct a "Yixinyin-active component-MIRI common target" network. Subsequently, a protein-protein interaction (PPI) network was developed using the STRING database and visualized with Cytoscape to identify the core target genes, followed by GO and KEGG enrichment analyses. Molecular docking was conducted between the core target genes and the key active components, with cellular model validation performed. **Results** A total of 146 common target genes for Yixinyin and MIRI were identified, with 18 core target genes further confirmed. GO and KEGG enrichment analyses revealed that these targets are mainly involved in oxidative stress and inflammation-related pathways. Molecular docking indicated the strong binding affinity between the active components of Yixinyin and the core target genes. Cell experiments have shown that Yixinyin inhibits cardiomyocyte apoptosis under ischemic and hypoxic conditions. **Conclusion** Yixinyin may alleviate MIRI through a synergistic effect on multiple targets and pathways.

【Key words】 Yixinyin; Myocardial ischemia-reperfusion injury; Protein-protein interaction network; Molecular docking

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)是急性心肌梗死治疗中的关键问题^[1],通常因血流恢复导致氧化应激、炎症反应和细

胞凋亡等病理过程加剧心肌细胞的损伤^[2-4]。近年来,越来越多的研究表明中药复方因其多成分、多靶点的特点在 MIRI 治疗中表现出显著疗效^[5-6]。益心饮

是一种传统的中药复方,主要成分包括党参、黄芪、当归等,具有益气活血的功效,在抗 MIRI、抗心律失常和改善心功能等方面表现出良好效果^[7-8]。但其药效物质基础不清、作用机制不明,制约了益心饮的临床应用。本研究旨在基于网络药理学和分子对接技术,探讨益心饮改善 MIRI 的作用机制。通过构建“药物—活性成分—靶点”网络,识别益心饮的关键成分及靶点,并通过蛋白—蛋白相互作用(PPI)网络、基因本体(GO)与京都基因和基因组百科全书(KEGG)富集分析,系统阐明益心饮在 MIRI 中的作用机制,为其在 MIRI 治疗中的临床应用提供理论支持,报道如下。

1 资料与方法

1.1 网络药理学分析

1.1.1 益心饮药物资料下载及数据预处理:通过 TCMSPP 数据库检索党参、黄芪、当归、丹参、大枣、生姜、五味子、火麻仁、黄连等药物的成分和靶点信息,通过 BATMAN 数据库检索生地黄、阿胶、炙甘草、天门冬、麦冬、桂枝的有效成分及靶点信息。通过 uniprot 数据库下载基因注释文件将药物靶点进行基因名转换。

1.1.2 心肌缺血再灌注相关基因获取:从 GeneCards 数据库、OMIM 数据库和 HPO 数据库中下载 MIRI 相关的靶点基因。

1.1.3 “益心饮—活性成分—治疗靶点”网络构建:运用韦恩图得到益心饮活性成分与 MIRI 的共同靶点基因,即潜在治疗靶点基因。运用 Cytoscape 3.9.1 软件对药物活性成分与潜在治疗靶点基因之间的关系进行可视化处理。

1.1.4 心肌缺血再灌注靶点基因 PPI 分析:将潜在作用靶点输入 STRING 数据库,将置信度调整为 ≥ 0.900 ,生物种类限制为“Homo sapiens”,获取益心饮活性成分与 MIRI 共同靶点基因的 PPI 网络图。应用 Cytoscape 3.9.1 软件中的“CytoNCA”插件筛选出核心靶点基因。从“益心饮活性成分-MIRI 共同靶点”网络中筛选鉴定出与核心靶点基因相关的活性成分,这些活性成分被认为是益心饮中的关键活性成分。

1.1.5 GO 与 KEGG 富集分析:利用 R 软件环境下的“clusterProfiler”包进行 GO 富集分析和 KEGG 代谢通路分析,生物种类限制为“Homo sapiens”,其中 GO 功能富集分析从生物学过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)等 3 个维度进行分析。以明确益心饮治疗 MIRI 的生物过程和信号通路。

1.1.6 核心靶点与其相关的关键活性成分的分子对接分析:通过 PubChem 数据库获取益心饮 14 个关键

活性成分的小分子配体二维(2D)结构数据。利用 Chem3D Ultra 12.0 软件获得活性成分稳定构象的三维(3D)结构。从 RCSB 蛋白质数据库下载核心靶点基因编码蛋白的 3D 结构,作为受体蛋白。分子对接在 Discovery Studio 4.5 软件中进行,以 CHARMM 作为打分函数,利用 CDOCKER 模块进行分子对接模拟,对接构象按 CDOCKER 打分值进行排序,最终选取结合模式最优(CDOCKER 打分值最高)的复合物进行分析,并综合评估益心饮活性成分与靶蛋白的结合能力。

1.2 细胞实验验证

1.2.1 氧糖剥夺/再灌注(OGD/R)模型建立:将 H9c2 细胞置于无糖、无 FBS 的 DMEM 培养基,并且在 37℃、5% CO₂ 和 95% 氮气条件下培养 6 h。后将细胞重新转移至含有正常血清和葡萄糖的 DMEM 培养基,置于常规培养条件下(37℃, 5% CO₂)进行复氧(Reoxygenation)培养 24 h。实验分组为:H9c2 组(不做处理)、OGD/R 组(OGD/R 处理)、益心饮 + OGD/R 组(3% 体积浓度的益心饮预处理 1 h,再经 OGD/R 处理)。

1.2.2 增殖活性检测:细胞在 37℃、5% CO₂ 条件下培养 72 h,并且于接种后的 24、48 和 72 h 检测细胞增殖。加入 CCK-8 试剂,摇匀并继续在培养箱中孵育 2 h,用酶标仪在 450 nm 波长处测定各孔的光密度(OD 值),并扣除空白对照的背景值。

1.2.3 细胞凋亡检测:应用 TUNEL 染色方法,将 H9c2 细胞用 4% 多聚甲醛固定 10 min,随后用 PBS 洗涤并使用 0.5% 的 Triton X-100 透化 10 min。将末端脱氧核苷酸转移酶(TdT)和标记的 dUTP 加入样品后于 37℃ 孵育 45 min。后加入 DAPI 工作液,室温孵育 8 min,避光处理。洗涤后使用荧光显微镜观察阳性细胞的核内荧光信号,蓝色为细胞核,红色为凋亡细胞。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。符合正态分布计量数据以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),多重比较采用 LSD 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 益心饮相关靶点及 MIRI 相关靶点的收集 从 TCMSPP 数据库和 BATMAN 数据库中收集得到益心饮活性成分共 209 个。将上述活性成分的靶点蛋白经 Uniprot 数据库转换为靶点基因,共获得 189 个候选靶点基因。从 GeneCards 数据库、OMIM 数据库和 HPO 数据库中收集 MIRI 相关靶点基因共 1 458 个。

将 MIRI 相关的 1 458 靶点基因与益心饮相关的 189 个靶点基因取交集,最终获得药物—疾病共同靶

点基因 146 个,这些共同基因被认为是益心饮治疗 MIRI 相关的潜在基因,见图 1。进一步构建“益心饮—活性成分—治疗靶点”网络,见图 2。

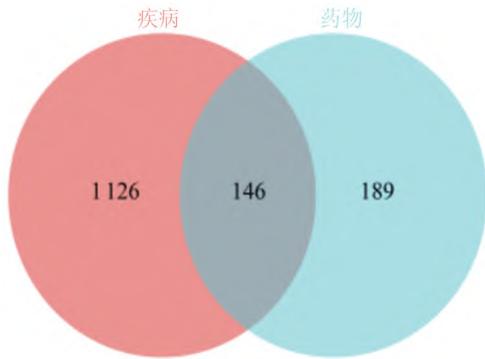


图 1 益心饮靶点基因与 MIRI 靶点基因韦恩图

Fig. 1 Wayne diagram of Yixin Yin target genes and MIRI target genes

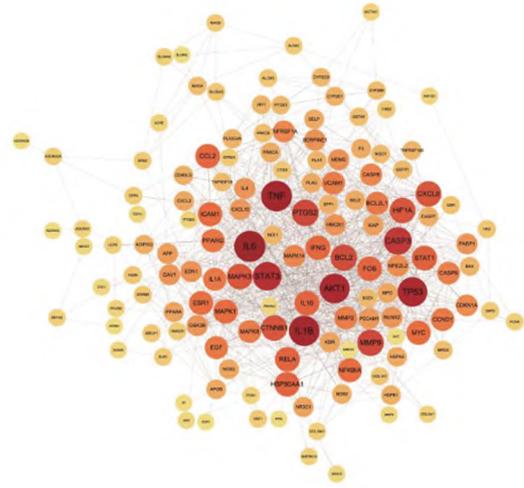
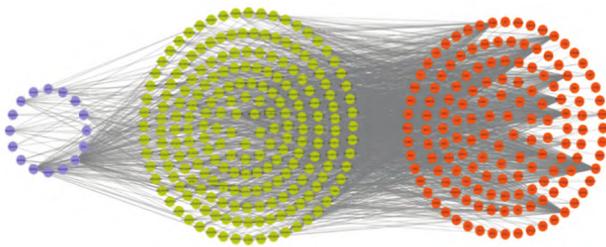


图 3 益心饮治疗 MIRI 共同靶点 PPI 网络

Fig. 3 PPI network of common targets for MIRI treated with Yixin Yin



注:紫色节点表示益心饮中药组成,黄色节点表示药物潜在活性成分,橙色节点表示活性成分对应的靶点。

图 2 “益心饮—活性成分—治疗靶点”网络图

Fig. 2 Network diagram of "Yixin Yin - active ingredients - therapeutic targets"

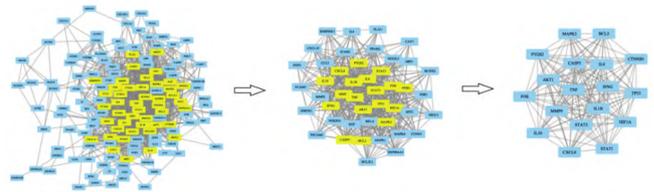
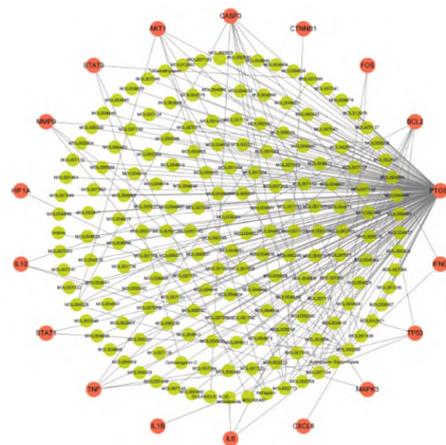


图 4 核心靶点的筛选

Fig. 4 Screening of core targets

2.2 PPI 网络分析 将 146 个共同靶点基因导入 STRING 数据库平台构建 PPI 网络图,见图 3。并通过 Cytoscape 3.9.1 软件将 PPI 数据进行可视化分析,筛选条件设定为: Betweenness Centrality $\geq 270.480\ 900\ 3$; Closeness Centrality $\geq 0.498\ 220\ 641$; Degree Centrality ≥ 33 ; Eigenvector Centrality $\geq 0.125\ 748\ 47$; Local Average Centrality $\geq 16.705\ 882\ 35$,最终得到 18 个靶点基因,见图 4。这些基因在 PPI 网络中起着枢纽调控作用,可能是益心饮改善 MIRI 的核心靶点。然后构建“益心饮—活性成分-MIRI 核心靶点”网络,筛选鉴定出与核心靶点基因相关的活性成分,即为益心饮中的关键活性成分,见图 5。



注:橙色节点代表核心靶点基因,黄色节点代表核心靶点基因相关的益心饮关键活性成分。

图 5 “关键活性成分-核心靶点”网络

Fig. 5 "Key Active Ingredient Core Target" network

2.3 功能富集分析 对 146 个共同靶点基因进行 GO 和 KEGG 功能富集分析。根据 GO 功能富集分析结果(见图 6),这些共同基因主要富集到 2 672 个 BP、122

个 CC、220 个 MF。BP 类别主要富集到脂多糖反应、氧化应激反应等。CC 类别主要富集到膜筏、膜微区等。MF 类别主要富集到转录因子结合、细胞因子受体结合等。根据 KEGG 功能富集分析结果(见图 7)，主要富集到 TNF 信号通路、IL-17 信号通路等 188 条信号通路。

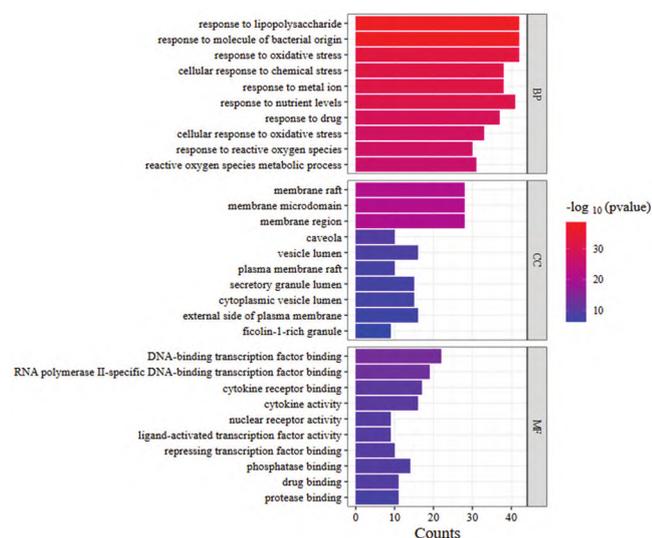


图 6 146 个共同靶点基因 GO 功能富集分析柱状图

Fig.6 Column chart of GO functional enrichment analysis of 146 common target genes

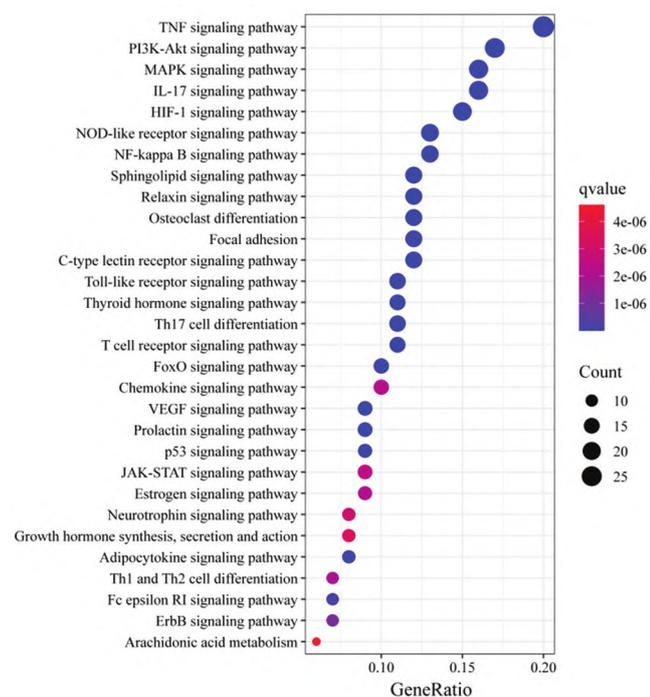


图 7 146 个共同靶点基因 KEGG 富集分析气泡图

Fig.7 Bubble chart of KEGG enrichment analysis of 146 Common target genes

此外,本研究进一步对 18 个核心靶点进行 GO 和 KEGG 功能富集分析。根据 GO 功能富集分析结果(见图 8),这些核心基因主要参与富集到 2 017 个 BP、40 个 CC、77 个 MF。根据 KEGG 功能富集分析结果(见图 9),这些共同基因主要参与 IL-17 信号通路、TNF 信号通路等 147 条信号通路。值得注意的是,18 个核心靶点所涉及的生物学功能和信号通路大部分与 146 个共同靶点一致,提示这些生物学功能和信号通路在益心饮治疗 MIRI 中发挥着重要作用。

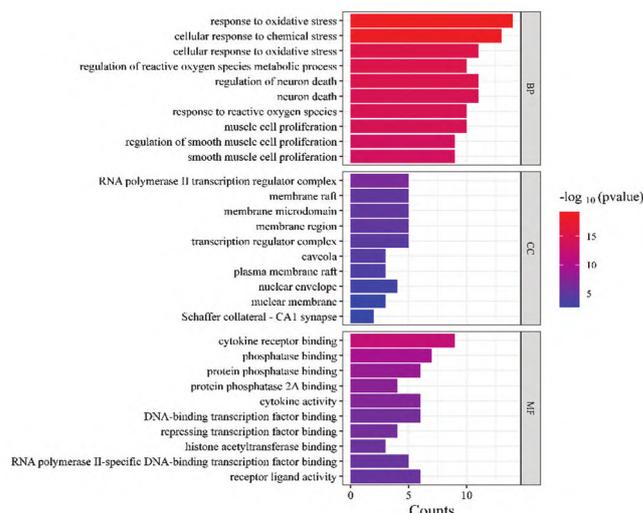


图 8 18 个核心靶点基因 GO 功能富集分析柱状图

Fig.8 Column chart of GO functional enrichment analysis of 18 core target genes

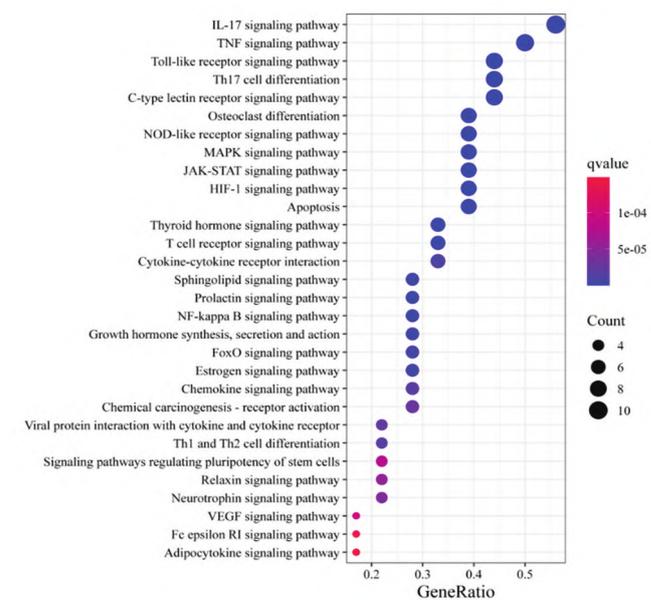


图 9 18 个核心靶点基因 KEGG 富集分析气泡图

Fig.9 Bubble chart of KEGG enrichment analysis of 18 core target genes

2.4 核心靶点与其相关活性成分的分子对接分析

从 PPI 网络选取拓扑参数(Degree 值)最大的 5 个核心靶点基因(IL6、IL1B、STAT3、TNF、AKT1),并基于“关键活性成分—核心靶点”网络候选核心靶点基因相关的关键活性成分,将核心靶点基因相关的活性成分与核心靶点进行分子对接,以验证药物与疾病治疗靶点之间的靶向作用。对接结合能数据见表 1,关键活性成分与其对应的核心靶点之间最低结合自由能均小于 -5 kcal/mol,表明益心饮的关键活性成分与核心靶点基因有较好对接活性,结合能力较强。其中 beta-carotene 与 AKT1 对接结合能最低,为 -8.662 kcal/mol,提示结合活性最好。5 个核心靶点基因与其最佳的结合配体之间的结合情况见图 10。

2.5 益心饮对 OGD/R 诱导的心肌细胞损伤的作用

CCK-8 检测结果显示,与 H9c2 组比较,OGD/R 组细胞增殖活性降低,其中 48 h 和 72 h 检测值组间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(图 11A)。TUNEL 染色结果表明,与 H9c2 组比较,OGD/R 组细胞凋亡增加;与 OGD/R 组比较,益心饮 + OGD/R 组细胞凋亡率有所减少(图 11B)。

3 讨论

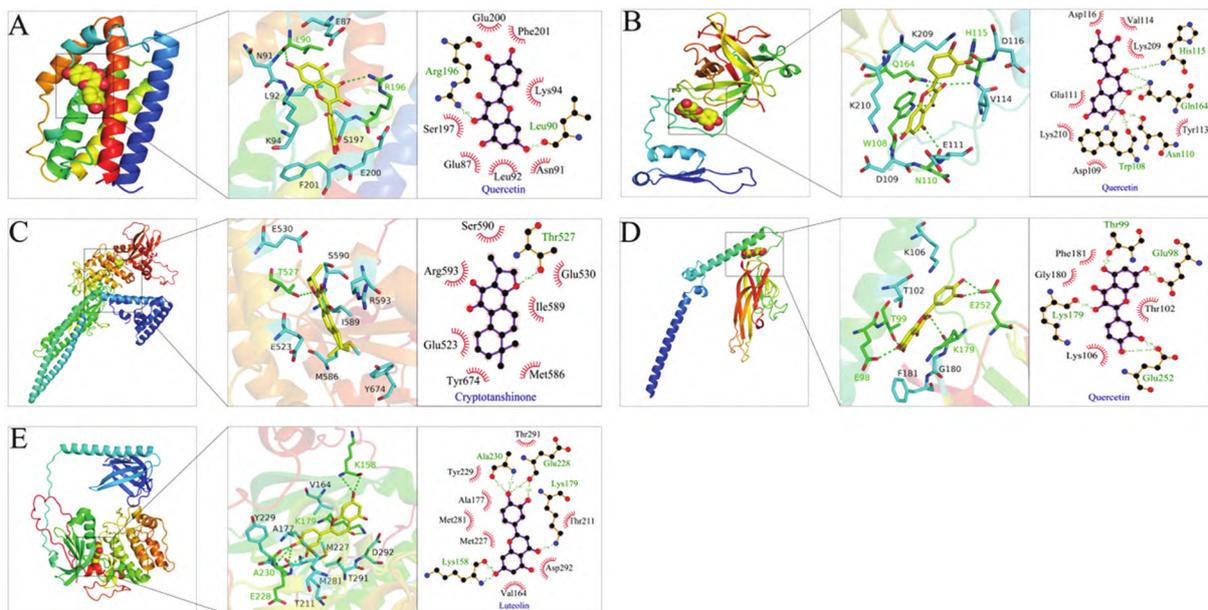
再灌注治疗是急性心肌梗死的重要治疗手段^[9]。值得注意的是,虽然再灌注治疗能够有效恢复血流,但

随之而来的 MIRI 普遍存在^[10]。接受治疗的患者中,缺血再灌注损伤的发生率为 30% ~ 50%^[11]。研究表明,MIRI 是心肌缺血后不良心血管事件的独立加重因素,在心梗再灌注动物模型中,MIRI 引起的心肌坏死占总体梗死面积的 50% 以上^[12]。因此,寻找有效的药物治疗 MIRI 成为临床的研究热点。

表 1 益心饮关键活性成分与核心靶点基因分子对接的结合自由能

Tab. 1 Binding free energy between key active ingredients of Yixin Yin and core target gene molecules docking

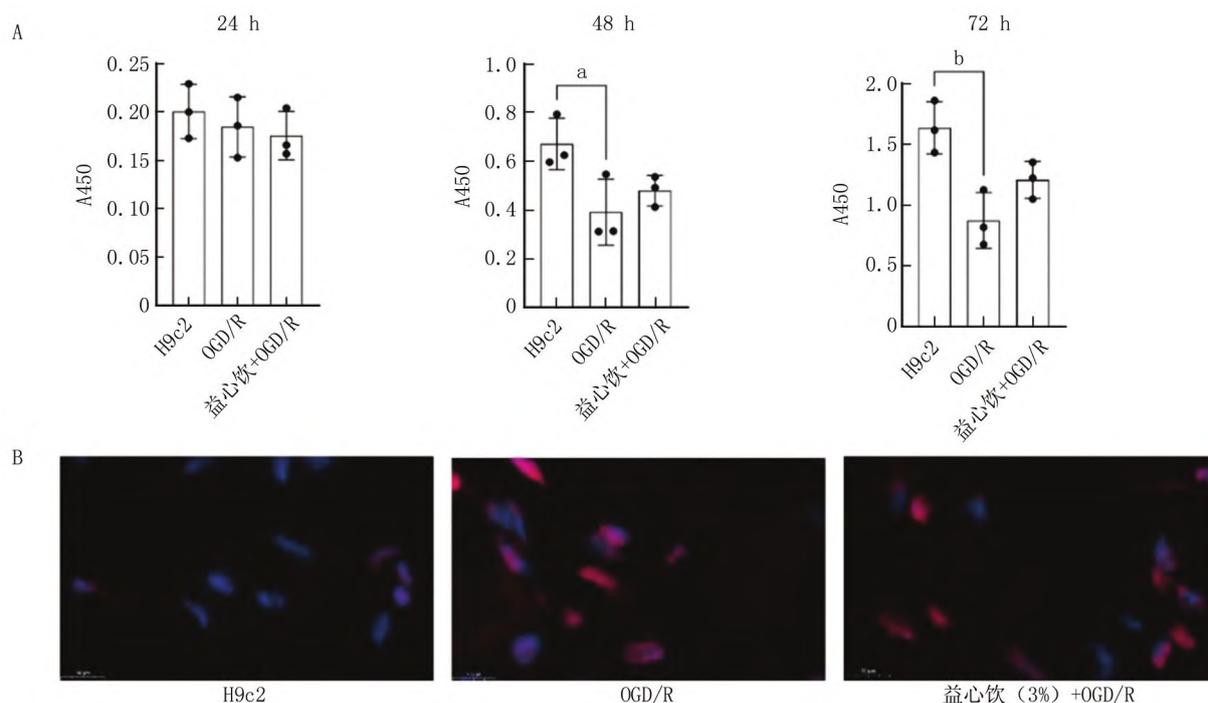
关键活性成分	核心靶点	结合自由能(kcal/mol)
Luteolin	IL6	-7.563
Quercetin	IL6	-7.959
Quercetin	IL1B	-7.03
licochalcone a	STAT3	-6.752
Cryptotanshinone	STAT3	-7.999
Kaempferol	TNF	-6.454
Luteolin	TNF	-7.012
Cryptotanshinone	TNF	-7.348
Quercetin	TNF	-7.623
Naringenin	AKT1	-7.768
Kaempferol	AKT1	-7.789
Quercetin	AKT1	-7.909
Luteolin	AKT1	-8.119
beta-carotene	AKT1	-8.662



注:核心靶点蛋白 IL6(A)、IL1B(B)、STAT3(C)、TNF(D)、AKT1(E)与其最佳的结合配体之间的结合模式。

图 10 益心饮关键活性成分与核心靶点基因的分子对接结果

Fig. 10 Molecular docking results of key active ingredients and core target genes in Yixin Yin



注:与 OGD/R 组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ 。

图 11 各组细胞增殖、凋亡情况检测

Fig. 11 Detection of cell proliferation and apoptosis in each group

MIRI 机制复杂,涉及氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等多个病理过程^[13-15]。近年来,中药复方因其多成分和多靶点的特点,在 MIRI 的治疗中展现出显著潜力。芪桂益脉灵含黄芪、党参、五味子、桂枝、黄连等有效成分,研究表明芪桂益脉灵对缺血再灌注损伤心肌具有保护作用,其机制与抑制心肌组织中 JNK 磷酸化程度及 MMP-9 表达有关^[16]。洪永芳等^[17]研究表明含有生地、当归等成分的血府逐瘀汤可以减少血栓形成,减少心肌缺血。而这些方剂大多包括了益心饮中的有效成分,提示益心饮可能在心肌缺血再灌注损伤的治疗中发挥潜在作用。

本研究利用网络药理学深入挖掘益心饮改善 MIRI 的潜在靶点和作用机制,识别了 146 个益心饮与 MIRI 的共同靶点基因,并基于 PPI 网络筛选出 18 个核心靶点,包括 AKT1、MAPK3、IL6 和 BCL2 等。通过 GO 和 KEGG 功能富集分析发现,这 146 个共同靶点和 18 个核心靶点主要富集在氧化应激和炎症反应相关的信号通路中,如 HIF-1 通路、NF- κ B 通路和 IL-17 通路^[18]。研究表明 HIF-1 α 可恢复线粒体功能、抵抗氧化应激以及激活心脏保护性信号通路,从而减轻 MIRI^[19]。王琛等^[20]的研究表明姜黄素对大鼠心肌 MI/RI 损伤有保护作用,其机制可能与通过 NF- κ B 通

路调控炎症反应有关。考虑到 MIRI 过程中氧化应激和炎症反应的激活是导致心肌细胞损伤的重要因素^[21-22],益心饮也可能通过调控这些通路发挥心肌保护作用,这可能是益心饮改善 MIRI 的潜在机制。

基于网络药理学的结果,本研究通过分子对接技术进一步验证了分析结果的可靠性。分子对接分析显示,益心饮中的活性成分与核心靶点之间具有良好的结合能力,特别是 β -胡萝卜素与 AKT1 的结合能最低。AKT1 作为 PI3K/AKT 信号通路的重要组成部分,已被证实具有心肌保护作用^[23-24]。细胞实验也进一步证实益心饮能够显著抑制细胞凋亡,提高心肌细胞的存活率。

本研究仍存在一些局限性。首先,尽管网络药理学和分子对接技术揭示了潜在靶点和机制,但仍需通过进一步的体内实验验证益心饮关键活性成分的作用。其次,本研究未观察益心饮在长期治疗中的疗效与安全性,这也是未来研究的重要方向。

综上所述,益心饮通过多靶点和多途径的综合作用有效缓解 MIRI。其主要作用可能是通过调控 AKT1 蛋白的表达,抑制氧化应激和炎症反应。未来的研究可进一步探讨益心饮的具体作用机制,为临床应用提供更加可靠的科学依据。本研究运用网络药理学和分

子对接初步探讨了益心饮抗 MIRI 的作用靶点和其调控通路,结果可知益心饮是通过多靶点、多通路协同发挥作用而产生抗心肌缺血的作用,为后续研究提供了思路 and 方向。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

岳温恒:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;黄鲲:实施研究过程,资料搜集整理;吴越:分析实验数据,进行统计学分析;温佳雨:课题设计;梁春:提出研究思路,论文审核

参考文献

[1] Sagris M, Apostolos A, Theofilis P, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury: Unraveling pathophysiology, clinical manifestations, and emerging prevention strategies [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4):802. DOI:10.3390/biomedicines12040802.

[2] Chen L, Mao LS, Xue JY, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury: The balance mechanism between mitophagy and NLRP3 inflammasome [J]. *Life Sci*, 2024, 355: 122998. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122998.

[3] Yao H, Xie Y, Li C, et al. Mitochondria-associated organelle crosstalk in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2024, 17(5): 1106-1118. DOI: 10.1007/s12265-024-10523-9.

[4] Huang X, Wang Y, Cui X, et al. Insight into myocardial ischemia-reperfusion injury from the perspective of ferroptosis [J]. *Perfusion*, 2024. DOI:10.1177/02676591241280371.

[5] Yang Y, Li X, Chen G, et al. Traditional Chinese Medicine Compound (Tongxinluo) and clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction: The CTS-AMI Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(16): 1534-1545. DOI: 10.1001/jama.2023.19524.

[6] 张宇, 李建锋, 单红燕, 等. 中药调节心肌缺血再灌注损伤的活性成分及作用机制 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(8): 1709-1713. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2016.08.051.

[7] 龙卫平, 何汉康, 陈剑, 等. 益心饮改善急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术后左心收缩功能的临床研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2013, 47(1): 3. DOI:CNKI:SUN:SHZZ.0.2013-01-018.

[8] 田玉, 王欣, 祁登叶, 等. 自拟中药益心饮方联合溶栓治疗急性心肌梗死临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(6): 3. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.06.078.

[9] Welt FGP, Batchelor W, Spears JR, et al. Reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: jacc scientific statement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(22): 2196-2213. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.02.056.

[10] Zhang S, Yan F, Luan F, et al. The pathological mechanisms and potential therapeutic drugs for myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155649. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155649.

[11] Zhou M, Yu Y, Luo X, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutics from a mitochondria-centric perspective [J]. *Cardi-*

ology, 2021, 146(6): 781-792. DOI: 10.1159/000518879.

[12] Lillo-Moya J, Rojas-Solé C, Munoz-Salamanca D, et al. Targeting ferroptosis against ischemia/reperfusion cardiac injury [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(5):667. DOI:10.3390/antiox10050667.

[13] Zhang Y, Jiang M, Wang T. Reactive oxygen species (ROS)-responsive biomaterials for treating myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1469393. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1469393.

[14] 王青瑛, 王相东, 邢文文, 等. 和厚朴酚通过 PI3K/AKT 信号通路调节线粒体凋亡对小鼠心肌缺血/再灌注损伤的影响及机制研究 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(6): 729-735. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.017.

[15] Zhao Y, Huang W, Liu F, et al. Verapamil attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting apoptosis via activating the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180: 117568. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117568.

[16] 赵龙, 张超越, 徐京育, 等. 芪桂益脉灵对大鼠心肌缺血再灌注损伤基质金属蛋白酶 9 及 c-Jun 氨基末端蛋白激酶表达的影响 [J]. *河北中医*, 2017, 39(2): 5. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2017.02.026.

[17] 洪水芳, 陈晓欣, 张丽丽. 血府逐瘀汤在急性冠脉综合征患者中的临床应用 [J]. *养生保健指南*, 2023(7): 226-228. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6845.2023.07.076.

[18] Zhong Z, Su G, Kijlstra A, et al. Activation of the interleukin-23/interleukin-17 signalling pathway in autoinflammatory and autoimmune uveitis [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 80: 100866. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100866.

[19] 卢紫君, 黄照河. 缺氧诱导因子 1 α 在心肌缺血再灌注损伤中作用的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(12): 27-30. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.282.

[20] 王琛, 赵小建, 孟哲, 等. 姜黄素通过调节 HMGB1/NF- κ B 通路对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(11): 1977-1983. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2023.11.009.

[21] 杨丽张俊峰. 橙皮素对糖尿病兔心肌缺血再灌注损伤氧化应激及凋亡作用的研究 [J]. *重庆医学*, 2022, 51(22): 3781-3785. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.001.

[22] 赵志成, 梁国英. 麦冬皂苷 D 调节 SphK1/S1P/S1PR1 信号通路对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌炎症的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(11): 1698-1704. DOI:10.19378/j.issn.1003-9783.2024.11.008.

[23] Guo Y, Wu Y, Huang T, et al. Licorice flavonoid ameliorates ethanol-induced gastric ulcer in rats by suppressing apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117739. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117739.

[24] Chen O, Cao Z, Li H, et al. High-concentration hydrogen protects mouse heart against ischemia/reperfusion injury through activation of the PI3K/Akt1 pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14871. DOI: 10.1038/s41598-017-14072-x.

(收稿日期:2024-12-19)