论 著

参萸养心胶囊抗心肌纤维化作用机制

罗 钢[1]，杨廷富[1]，杨思进[1,2]
1.西南医科大学附属中医医院 心血管内科（泸州 646000）；2.西南医科大学附属中医医院 国家中医临床研究基地建设单位（泸州 646000）

【摘 要】**目的** 探讨参萸养心胶囊抗心肌纤维化的作用机制。**方法** 利用TCMSP、Genecards、String、Uniprot、DAVID等数据库进行网络药理学分析，通过Cytoscape3.72软件作图及相关插件进行拓扑分析，AutoDock等软件进行分子对接。**结果** 筛选出参萸养心胶囊102种成分和161个靶点，心肌纤维化靶点3 116个，疾病和药物的交集靶点43个，GO和KEGG富集分析得到174和74个条目。参萸养心胶囊治疗心肌纤维化重要成分为木犀草素、山奈酚、β-谷甾醇、丹参酮IIA、人参皂甙Rh2，重要靶点为TNF、IL6、IL1B、VEGFA、STAT3，重要生物学过程和通路为TNF信号通路、HIF-1信号通路、MAPK信号通路、RNA聚合酶II启动子转录的正调控、基因表达正调控。关键成分和关键靶点分子对接结果显示具有强烈的结合力。**结论** 本研究预测了参萸养心胶囊治疗心肌纤维化的可能作用机制，为临床应用提供了理论依据。

【关键词】参萸养心胶囊；心肌纤维化；网络药理学
【中图分类号】 R242 文献标志码 A DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.015

Mechanism of Shenyu Yangxin Capsule in the Treatment of Cardiac Fibrosis

LUO Gang[1], YANG Tingfu[1], YANG Sijin[1,2]
1.*Department of Cardiovascular Medicine, the Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2. *National Traditional Chinese Medicine Clinical Research Base, the Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【**Abstract**】**Objective** To explore the mechanism of Shenyu Yangxin Capsule in the treatment of cardiac fibrosis. **Methods** TCMSP, Genecards, String, UniProt, DAVID databases were used for network pharmacology analysis. Topological analysis was carried out with Cytoscape3.72. AutoDock was used for molecular docking. **Results** 102 ingredients and 161 targets of Shenyu Yangxin capsule were screened out. 3 116 targets of myocardial fibrosis and 43 intersection targets were screened out. 174 and 74 entries were obtained by GO and KEGG enrichment analysis. The important components of Shenyu Yangxin capsules for the treatment of cardiac fibrosis are luteolin, kaempferol β- Sitosterol, tanshinone IIA, ginsenoside Rh2. The important targets were TNF, IL6, IL1B, VEGFA, STAT3. The important biological processes and pathways were TNF signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, MAPK signaling pathway, positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription, positive regulation of gene expression. The molecular docking results of the key components and key targets showed strong binding ability. **Conclusion** This study predicted the possible mechanism of Shenyu Yangxin Capsule in the treatment of myocardial fibrosis and provided a theoretical basis for its clinical application.

【**Key words**】Shenyu Yangxin Capsule; Myocardial fibrosis; Network pharmacology

心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）现已成为全球导致死亡的首位因素。WHO数据显示，心血管疾病死亡人数占比高达31%[1]。心肌纤维化（myocardial fibrosis，MF）是大多数心血管疾病共同的病理特征，主要表现为心肌成纤维细胞过度增殖以及细胞外基质过度沉积[2]。现代研究认为过度心肌纤维化会诱发心衰和恶性心律失常等，从而加重患者病情[3-4]。怎样遏制心肌纤维化进展是目前亟需解决的医学难题。然而导致心肌纤维化的原因是多方面的，中医药具有多成分、多靶点、多通路的特点，在治疗心肌纤维化上具有优势[5-6]。

参萸养心胶囊来源于张锡纯《医学衷中参西录》，由山茱萸、丹参、人参组成。人参大补心之阳气，辅以山茱萸益气固脱，丹参清心之淤血，使之补而不滞，利于心脉舒缩启闭之运动而无所妨碍。综全方，益气养阴补心安神，活血通痹，治疗心衰气虚血瘀证。

综上，过度心肌纤维化是心力衰竭发展到失代偿

基金项目：国家自然科学基金（82074378）；四川省心血管疾病防治协同创新中心项目（XTCX2016-21）
第一作者简介：罗 钢，副主任医师，硕士。
通信作者：杨思进，教授，博士。E-mail:ysjimn@sina.com
引用本文：罗钢，杨廷富，杨思进.参萸养心胶囊抗心肌纤维化作用机制[J].西南医科大学学报，2022，45(3)：256-261.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.015

期的最主要病理改变[7]。然而，临床上参萸养心胶囊对心衰病人治疗效果显著，可提高患者生活质量，减少住院次数。因此推测参萸养心胶囊对心肌纤维化可能具有抑制作用。网络药理学具有预测分析中药治疗疾病作用机制的特点，故本研究旨在运用此方法探讨参萸养心胶囊抗心肌纤维化可能的作用机制，为临床应用及后续研究提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 参萸养心胶囊有效成分和靶点的筛选

通过中药计算系统生物实验分析数据库（The traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Data-Base and Analysis Platform，TCMSP）检索出参萸养心胶囊中人参、丹参、山茱萸的有效成分。设定药物口服利用度 ≥ 30%，类药性指数 ≥ 0.18 为筛选条件，获得相应靶点。再通过 Uniprot 数据库（https://www.uniprot.org）对以上靶点名称标准化。

1.2 疾病靶点的获取

以“myocardial fibrosis”进行检索，通过人类基因数据库 Genecards（https://www.genecards.org）获得心肌纤维化相关靶点，筛选相关性得分（Relevance score）≥ 10 的靶点。

1.3 参萸养心胶囊治疗心肌纤维化的网络构建及分析

以 1.1 项获得的药物靶点与 1.2 项获得的疾病靶点，通过 Venny 图（https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/）取交集靶点，将交集靶点导入 String 数据库（https://string-db.org），设置种类为“homo sapiens”，置信度蛋白参数评分（minimum required interaction score）≥ 0.7，隐藏孤立靶点后，下载 TSV 格式蛋白互作关系文件导入 Cytoscape3.7.2 软件，构建蛋白互作关系网（Protein-Protein Interaction Networks，PPI），并进一步筛选核心靶点和关键靶点。再构建“药物-成分-核心靶点-疾病”网络图，从中获得参萸养心胶囊治疗心肌纤维化的重要成分及关键成分。

1.4 核心靶点的基因本体（Gene Ontology，GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）富集分析

通过 DAVID 数据库（https://david.ncifcrf.gov/），点击“Functional Annotation”，在 Step1 输入核心靶点，Step2 选择“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”，Step3 选择“Gene list”，Step3 选择“Submit List”，在 List 菜单中选择“Homo saplens”，则得到 GO 和 KEGG 分析结果。

1.5 关键成分及关键靶点的分子对接

从 PubChem 数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）搜查关键成分的结构式，运用 ChemBioDraw Ultra 14.0 软件制作结构式后复制到 ChemBio3D Ultra 14.0 软件中，构建三维文件以 mol2 格式保存。PDB 数据库（https://www.rcsb.org/）下载核心靶点蛋白的 3D 结构，以 PDB 格式保存。利用 Pymol 软件去水，进行蛋白与配体的拆分，将蛋白由 pdb 格式转为 pdbqt 格式，AutoDockTools 软件寻找活性口袋，通过 Vina 软件得出对接分数值来评价其结合活性，再使用 Pymol 软件对结果进行可视化。

2 结果

2.1 参萸养心胶囊有效成分和预测靶点

通过 TCMSP 数据库，筛选得到参萸养心胶囊有效成分共 102 个，其中人参 22 个，丹参 65 个，山茱萸 20 个，通过 Uniprot 数据库将靶点名称标准化后共得到 161 个靶点，其中人参 94 个，丹参 123 个，山茱萸 60 个。

2.2 心肌纤维化靶点搜集

通过 Genecards 数据库获得心肌纤维化相关疾病靶点 3 116 个，其中相关性评分 ≥ 10 的靶点 406 个。

2.3 参萸养心胶囊治疗心肌纤维化的潜在靶点筛选

将上述 2.1 项得到的药物靶点和 2.2 项相关性评分 ≥ 10 的疾病靶点通过 Venny 图进行映射得到交集靶点共 43 个，即为参萸养心胶囊治疗心肌纤维化的潜在作用靶点，见图 1。

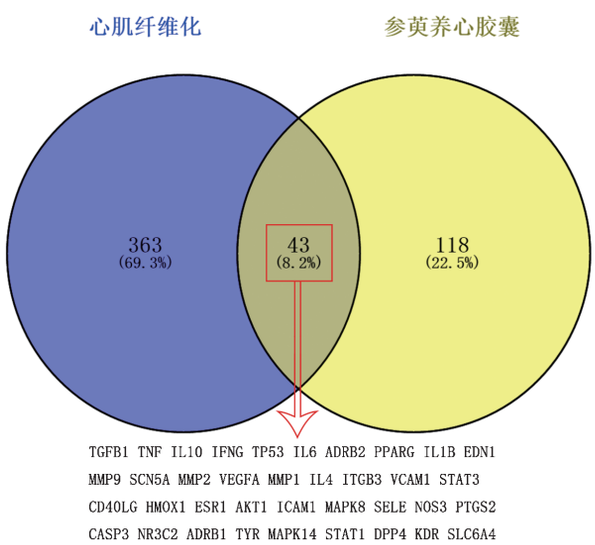


图 1 参萸养心胶囊与心肌纤维化交集靶点韦恩图

Figure 1 Wayne diagram of intersection target of Shenyu Yangxin capsule and myocardial fibrosis

2.4 PPI 构建和核心成分及靶点筛选

将上述 43 个潜在作用靶点上传至 String 数据平台行蛋白互作分析，设置“homo sapiens”“minimum required interaction score ≥ 0.7”，隐藏 6 个孤立蛋白靶点 F7、SCN5A、DPP4、TYR、SLC6A4、NR3C2 后，下载 TSV 格式蛋白互作关系文件导入 Cytoscape3.7.2 软件，构建 PPI，见图 2。利用该软件 CytoHubb 插件进行网络拓扑分析，根据互作网络中节点的节点度（degree），以其 43

个交集靶点的中位数及以上为核心靶点，共22个，见表1。设排名前五位为TNF、IL6、IL1B、VEGFA、STAT3，设它们为重要靶点，再利用Cytoscape 3.7.2软件构建参萸养心胶囊治疗心肌纤维化“药物-成分-核心靶点-疾病”网络图，见图3。通过CytoNCA插件分析图2，根据Degree排名前10的活性成分，如表2所示，前五位为木犀草素（luteolin，Degree = 14.0）、山奈酚（kaempferol，Degree = 9.0）、β-谷甾醇（beta-sitosterol，Degree = 7.0）、丹参酮IIA（tanshinone iia，Degree = 6.0）、人参皂甙Rh2（ginsenoside rh2，Degree =6.0），设它们为重要成分。

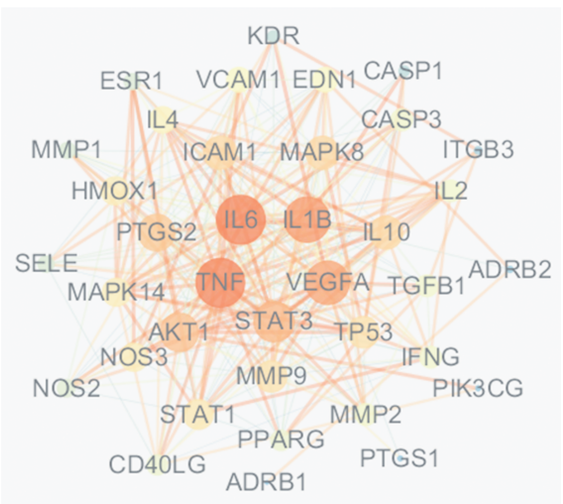


图2 交集靶点蛋白互作关系图（PPI）

Figure 2 Diagram of intersection target protein interaction (PPI)

表1 依据“PPI”中Degree参数排列前22个靶点为核心靶点

Table 1 The top 22 targets are the core targets according to the degree parameter in “PPI”

排名	靶点	Degree:score	排名	靶点	Degree:score
1	TNF	30.0	12	TP53	20.0
2	IL6	30.0	13	STAT1	19.0
3	IL1B	28.0	14	NOS3	18.0
4	VEGFA	27.0	15	MAPK14	18.0
5	STAT3	25.0	16	HMOX1	18.0
6	AKT1	24.0	17	IL4	17.0
7	PTGS2	23.0	18	VCAM1	16.0
8	MAPK8	21.0	19	EDN1	16.0
9	IL10	21.0	20	TGFB1	14.0
10	ICAM1	21.0	21	IFNG	14.0
11	MMP9	20.0	22	CASP3	14.0

表2 “药物-成分-核心靶点-疾病”网络关系图中中药成分“Degree”前十位

Table 2 The top ten of ingredient "" degree "" in "" drug ingredient core target disease "" network relationship diagram

排名	成　分	Degree:score
1	luteolin	Degree: 14.0
2	kaempferol	Degree: 9.0
3	beta-sitosterol	Degree: 7.0
4	tanshinone iia	Degree: 6.0
5	ginsenoside rh2	Degree: 6.0
6	cryptotanshinone	Degree: 5.0
7	neocryptotanshinone ii	Degree: 3.0
8	Miltirone	Degree: 3.0
9	epidanshenspiroketallactone	Degree: 3.0
10	deoxyneocryptotanshinone	Degree: 3.0

2.5 核心靶点富集分析

使用核心靶点导入DAVID数据库分析，以$P < 0.05$为准，确定GO条目174个，包括239条生物学过程（Biological process，BP），主要涉及RNA聚合酶II启动子转录的正调控、基因表达正调控、凋亡过程的负调控等；18条细胞成分（Cell component，CC），主要涉及细胞质、细胞外空间、细胞外区域等；17条分子功能（Molecular function，MF），主要涉及蛋白质结合、细胞因子活性、相同的蛋白质结合等。均取富集基因数排名前10条作图，见图4。

核心靶点通过DAVID数据库分析，共得到74条（$P < 0.05$）KEGG富集通路，按富集基因数目排序取前20条信号通路展示，见表3和图5。分析可知依次是TNF信号通路、结核病、癌症的途径、弓形虫病、乙型肝炎、炎症性肠病、利什曼病、南美锥虫病（美国锥虫病）、

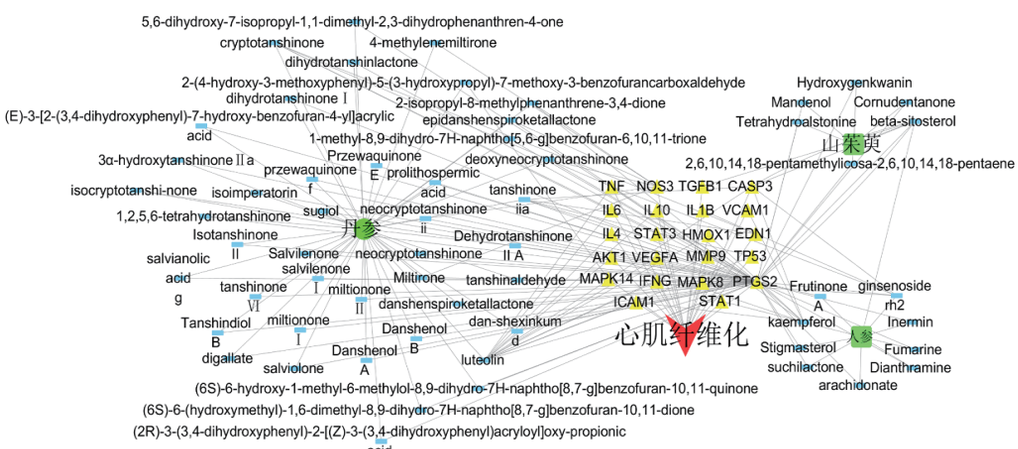


图3 “药物-成分-核心靶点-疾病”图

Figure 3 “drug ingredient core target disease” diagram

注：绿色正方形代表中药，蓝色长方形代表药物成分，黄色三角形代表靶点，红色倒三角代表疾病

甲型流感、癌症中的蛋白聚糖、疟疾、HIF-1信号通路、破骨细胞分化、麻疹、单纯疱疹感染、MAPK信号通路、非洲锥虫病、胰腺癌、百日咳、类风湿关节炎。

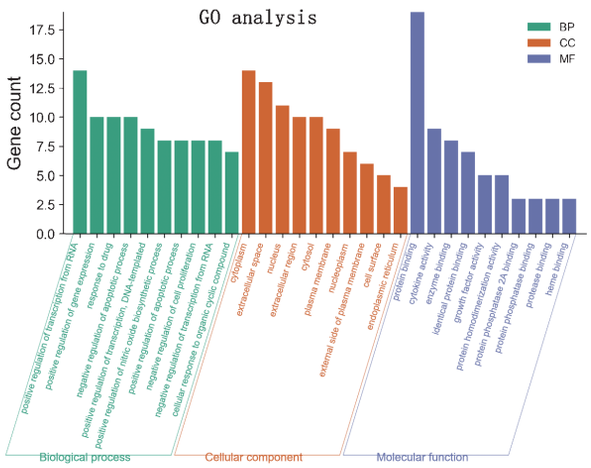


图4 核心靶点GO富集分析

Figure 4 GO enrichment analysis of core targets

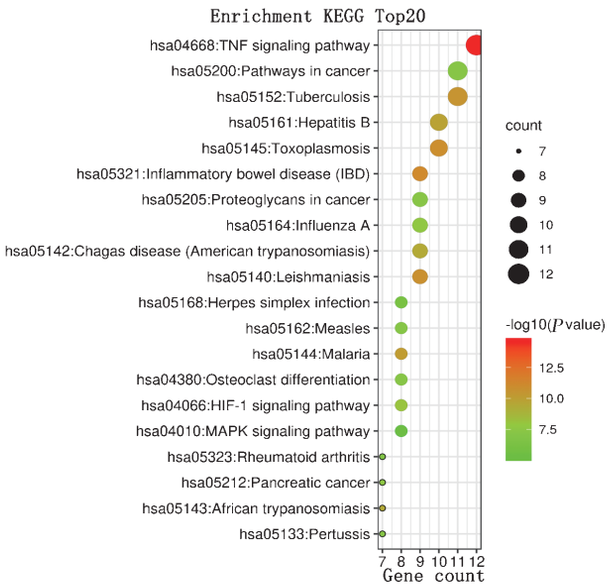


图5 点KEGG通路富集分析

Figure 5 KEGG pathway enrichment analysis

表3 KEGG通路富集分析前20条参数

Table 3 The top 20 parameters of EKGG Pathway enrichment analysis

Term	Count	Genes	*P*
hsa04668:TNF signaling pathway	12	IL6, EDN1, MAPK8, VCAM1, IL1B, CASP3, AKT1, MAPK14, PTGS2, TNF, MMP9, ICAM1	< 0.05
hsa05152:Tuberculosis	11	IL10, IL6, MAPK8, TGFB1, IFNG, STAT1, IL1B, CASP3, AKT1, MAPK14, TNF	< 0.05
hsa05200:Pathways in cancer	11	IL6, MAPK8, TGFB1, STAT1, CASP3, STAT3, AKT1, PTGS2, TP53, MMP9, VEGFA	< 0.05
hsa05145:Toxoplasmosis	10	IL10, MAPK8, TGFB1, IFNG, STAT1, CASP3, STAT3, AKT1, MAPK14, TNF	< 0.05
hsa05161:Hepatitis B	10	IL6, MAPK8, TGFB1, STAT1, CASP3, STAT3, AKT1, TNF, TP53, MMP9	< 0.05
hsa05321:Inflammatory bowel disease (IBD)	9	IL10, IL4, IL6, TGFB1, IFNG, STAT1, IL1B, STAT3, TNF	< 0.05
hsa05140:Leishmaniasis	9	IL10, IL4, TGFB1, IFNG, STAT1, IL1B, MAPK14, PTGS2, TNF	< 0.05
hsa05142:Chagas disease (American trypanosomiasis)	9	IL10, IL6, MAPK8, TGFB1, IFNG, IL1B, AKT1, MAPK14, TNF	< 0.05
hsa05164:Influenza A	9	IL6, MAPK8, IFNG, STAT1, IL1B, AKT1, MAPK14, TNF, ICAM1	< 0.05
hsa05205:Proteoglycans in cancer	9	TGFB1, CASP3, STAT3, AKT1, MAPK14, TNF, TP53, MMP9, VEGFA	< 0.05
hsa05144:Malaria	8	IL10, IL6, TGFB1, VCAM1, IFNG, IL1B, TNF, ICAM1	< 0.05
hsa04066:HIF-1 signaling pathway	8	IL6, EDN1, IFNG, NOS3, STAT3, HMOX1, AKT1, VEGFA	< 0.05
hsa04380:Osteoclast differentiation	8	MAPK8, TGFB1, IFNG, STAT1, IL1B, AKT1, MAPK14, TNF	< 0.05
hsa05162:Measles	8	IL4, IL6, IFNG, STAT1, IL1B, STAT3, AKT1, TP53	< 0.05
hsa05168:Herpes simplex infection	8	IL6, MAPK8, IFNG, STAT1, IL1B, CASP3, TNF, TP53	< 0.05
hsa04010:MAPK signaling pathway	8	MAPK8, TGFB1, IL1B, CASP3, AKT1, MAPK14, TNF, TP53	< 0.05
hsa05143:African trypanosomiasis	7	IL10, IL6, VCAM1, IFNG, IL1B, TNF, ICAM1	< 0.05
hsa05212:Pancreatic cancer	7	MAPK8, TGFB1, STAT1, STAT3, AKT1, TP53, VEGFA	< 0.05
hsa05133:Pertussis	7	IL10, IL6, MAPK8, IL1B, CASP3, MAPK14, TNF	< 0.05
hsa05323:Rheumatoid arthritis	7	IL6, TGFB1, IFNG, IL1B, TNF, ICAM1, VEGFA	< 0.05

2.6 关键药物成分-靶点分子对接验证分析

参芪养心胶囊中Degree排名前三为关键成分和靶点，关键成分木犀草素、山奈酚、β-谷甾醇与关键靶点TNF、IL6、IL1B进行分子对接验证。一般认为小于-7.0 kcal/mol^{-1}表示有强烈的结合活性[8]。关键成分的分子结构，见图6。分子对接结果参数见表4。可视化结果展示，见图7。

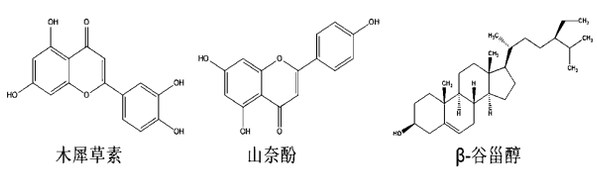


图6 关键成分的分子结构

Figure 6 molecular structures of key components

表4 关键药物成分-关键靶点分子对接参数

Table 4 Key drug components - key target molecular docking parameters

关键成分	关键靶点	PDB-ID	ligand-ID	结合能(kcal/mol)
木犀草素	IL6	3SZ1	LU2	-10
木犀草素	TNF	1X7R	GEN	-8.7
木犀草素	IL1B	5T1T	76P	-9.1
山柰酚	IL6	3SZ1	LU2	-9.5
山柰酚	TNF	4EH3	NAR	-8
山柰酚	IL1B	5WYZ	7VF	-8.6
β-谷甾醇	IL6	1SC7	M38	-8.4
β-谷甾醇	TNF	6M9I	J9G	-8.1
β-谷甾醇	IL1B	6WBM	CLR	-7.4

3 讨论

本研究筛选出参萸养心胶囊共102种成分，其中五种重要成分为木犀草素、山柰酚、β-谷甾醇、丹参酮IIA、人参皂甙Rh2。木犀草素是丹参的主要成分。成纤维化细胞过度增殖分化是心肌纤维化的主要病理表现，WANG T等[9]在大鼠成纤维细胞实验中证实，木犀草素可以拮抗血管紧张素II刺激成纤维细胞增殖和胶原的合成，山柰酚属于黄酮类化合物，是人参的重要成分。DU Y等[10]实验证实山柰酚可以通过减轻血管紧张素II诱导小鼠心脏的炎症和氧化应激来减少心肌纤维化和心功能障碍。β-谷甾醇是山茱萸和人参的重要成分，WONG HS等[11]发现β-谷甾醇通过线粒体呼吸产生活性氧增强细胞谷胱甘肽氧化还原循环来保护H9c2细胞和大鼠心脏免受氧化应激的损伤，从而保护了心功能。丹参酮IIA是丹参的重要成分，ZHANG Y等[12]在小鼠成纤维细胞实验中证实丹参酮IIA通过抑制β-微管蛋白表达来预防心脏纤维化。人参皂甙Rh2是人参所含成分，LO SH等[13]在细胞及Ⅰ型糖尿病模型大鼠实验中发现人参皂苷Rh2通过激活PPARδ抑制STAT3信号，最终使心脏纤维化明显改善。由上讨论可见，筛选的参萸养心胶囊重要成分对抗心肌纤维化具有重要作用。

参萸养心胶囊治疗心肌纤维化的交集靶点43个，核心靶点22个，5个关键靶点为TNF、IL6、IL1B、VEGFA、STAT3。IL6、TNF为多效应的细胞因子，与炎症密切相关。FANG L等[14]研究发现与空白对照组相比，肥厚性心肌病的患者TNF、IL6水平显着升高，IL-6与区域纤维化相关。血管紧张素II是心脏心肌纤维化和心肌肥大重要的致病因素。DUERRSCHMID C等[15]在细胞及小鼠体内实验证实TNF受体1信号传导是血管紧张素II诱导的心脏纤维化的关键因素。IL-1β是心脏病中的关键炎症诱导剂，BRøNNUM H等[16]细胞实验发现IL-1β的增加抑制了TGF-β1介导的心肌成纤维细胞分化、增殖，从而减轻了心肌纤维化程度。VEGFA是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子，具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用，TAO H等[17]实验证实MicroRNA-29a通过靶向VEGFA/MAPK信号通路抑制心脏成纤维细胞增殖，减轻心肌纤维化。STAT3是信号传导与转录激活因子蛋白家族的一员，可以被不同细胞因子受体激活的蛋白，近年研究表明STAT3的激活可以通过如协同NF-κB作用[18]，增强Notch-1信号[19]等多种途径对心肌纤维化产生重要影响。由上讨论可见，筛选的参萸养心胶囊重要靶点对抗心肌纤维化具有重要作用。

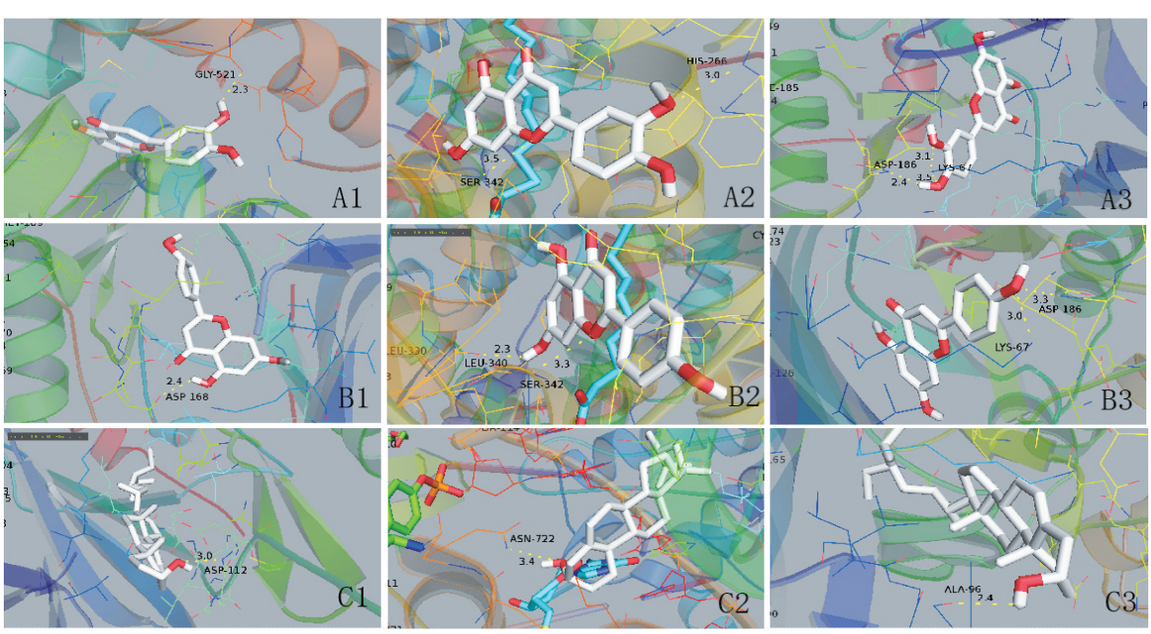


图7 关键成分-关键靶点分子对接模式图

Figure 7 Diagram of molecular docking mode of key components key targets

注：A、B、C分别代表木犀草素、山柰酚、β-谷甾醇；1、2、3分别代表TNF、IL6、IL1B；黄色断点线代表结合键，旁边字母及数字代表结合的氨基

分子对接结果显示参萸养心胶囊中3个关键成分木犀草素、山奈酚、β-谷甾醇与3个关键靶点TNF、IL6、IL1B结合能均小于—7.0 kcal·mol $^{-1}$，表明它们具有强烈的结合活性，从而在理论上验证了参萸养心胶囊可能通过上述成分和靶点抗心肌纤维化。

GO富集分析显示参萸养心胶囊治疗心肌纤维化主要在RNA聚合酶II启动子转录的正调控、基因表达正调控、凋亡过程的负调控等方面起作用。根据KEGG富集分析前20项结果和近年研究报道：TNF通路涉及炎症及参与导致心肌纤维化的联级反应[20-22]；激活HIF-1α信号通路可增强血管紧张素II诱导心脏纤维化作用[23]；通过增强MAPK通路致心肌纤维化报道亦甚多[24-26]。表明参萸养心胶囊可能作用于上述多通路途径来抗心肌纤维化。

4 结论

筛选参萸养心胶囊所含的五个重要成分和靶点，且分子对接理论上验证了木犀草素、山奈酚、β-谷甾醇和TNF、IL6、IL1B相互具有强烈的结合力，故参萸养心胶囊治疗心衰的良好效果，可能源于以木犀草素、山奈酚、β-谷甾醇、丹参酮IIA、人参皂甙Rh2等为代表的多成分，以TNF、IL6、IL1B、VEGFA、STAT3等为代表的核心靶点，以TNF、HIF-1α、MAPK通路等为代表的多通路，多方面起到协同抗心肌纤维化的作用。本研究为后续的临床与实验研究奠定了一定的理论基础，具有重要的指导意义。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions[J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(10): e1332-e1345.

[2] 洪子，杨巍. 心肌纤维化发病机制及治疗的研究进展[J]. 临床与病理杂志，2022，42(1): 220-225.

[3] CENTURIÓN OA, ALDERETE JF, TORALES JM, *et al*. Myocardial fibrosis as a pathway of prediction of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. Crit Pathw Cardiol, 2019, 18(2): 89-97.

[4] PAULUS WJ, ZILE MR. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited[J]. Circ Res, 2021, 128(10): 1451-1467.

[5] 罗钢，宋震宇，杨廷富，等. 心脏磁共振评价益气祛风通络法对气虚血瘀型慢性心衰患者心肌重塑的影响[J]. 西南医科大学学报，2020，43(6): 571-575.

[6] 刘颜，刘孟楠，杨廷富，等.中药防治心肌纤维化的研究进展[J/OL]. 中药药理与临床: 1-23. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20220222.002.

[7] ISOMI M, SADAHIRO T, IEDA M. Progress and challenge of cardiac regeneration to treat heart failure[J]. J Cardiol, 2019, 73(2): 97-101.

[8] HSIN KY, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83922.

[9] WANG TT, PAN DF, ZHANG YY, *et al*. Luteolin antagonizes angiotensin II-dependent proliferation and collagen synthesis of cultured rat cardiac fibroblasts[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2015, 16(5): 430-439.

[10] DU Y, HAN JB, ZHANG HX, *et al*. Kaempferol prevents against Ang II-induced cardiac remodeling through attenuating Ang II-induced inflammation and oxidative stress[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(4): 326-335.

[11] WONG HS, CHEN N, LEONG PK, *et al*. β-sitosterol enhances cellular glutathione redox cycling by reactive oxygen species generated from mitochondrial respiration: protection against oxidant injury in H9c2 cells and rat hearts[J]. Phytother Res, 2014, 28(7): 999-1006.

[12] ZHANG Y, ZHANG S, CHEN X. Tanshinone IIA protects against cardiac fibrosis through inhibition of β-tubulin expression[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(6): 1451-1455.

[13] LO SH, HSU CT, NIU HS, *et al*. Ginsenoside Rh2 improves cardiac fibrosis via PPAR δ-STAT3 signaling in type 1-like diabetic rats[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7): 1364.

[14] FANG L, ELLIMS AH, BEALE AL, *et al*. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(11): 5063-5073.

[15] DUERRSCHMID C, CRAWFORD JR, REINEKE E, *et al*. TNF receptor 1 signaling is critically involved in mediating angiotensin-II-induced cardiac fibrosis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 57: 59-67.

[16] BRØNNUM H, ESKILDSEN T, ANDERSEN DC, *et al*. IL-1β suppresses TGF-β-mediated myofibroblast differentiation in cardiac fibroblasts[J]. Growth Factors, 2013, 31(3): 81-89.

[17] TAO H, CHEN ZW, YANG JJ, *et al*. MicroRNA-29a suppresses cardiac fibroblasts proliferation via targeting VEGF-A/MAPK signal pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2016, 88: 414-423.

[18] LI H, GONG ZJ, HE Y, *et al*. YQWY decoction improves myocardial remodeling via activating the IL-10/Stat3 signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 7532892.

[19] CHEN X, SU J, FENG JY, *et al*. TRIM72 contributes to cardiac fibrosis via regulating STAT3/Notch-1 signaling[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 17749-17756.

[20] BANSAL SS, ISMAHIL MA, GOEL M, *et al*. Dysfunctional and proinflammatory regulatory T-lymphocytes are essential for adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy[J]. Circulation, 2019, 139(2): 206-221.

[21] LEE HC, SHIOU YL, JHUO SJ, *et al*. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 45.

[22] MANILALL A, MOKOTEDI L, GUNTER S, *et al*. Inflammation-induced left ventricular fibrosis is partially mediated by tumor necrosis factor-α [J]. Physiol Rep, 2021, 9(21): e15062.

[23] ICHIHARA S, LI P, MISE N, *et al*. Ablation of aryl hydrocarbon receptor promotes angiotensin II-induced cardiac fibrosis through enhanced c-Jun/HIF-1α signaling[J]. Arch Toxicol, 2019, 93(6): 1543-1553.

[24] TIAN XQ, SUN CY, WANG XW, *et al*. ANO1 regulates cardiac fibrosis via ATI-mediated MAPK pathway[J]. Cell Calcium, 2020, 92: 102306.

[25] LIU WY, SUN HH, SUN PF. MicroRNA-378 attenuates myocardial fibrosis by inhibiting MAPK/ERK pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(10): 4398-4405.

[26] DONG B, CHEN DF, BU XH, *et al*. Effect of imatinib on DOCA-induced myocardial fibrosis in rats through P38 MAPK signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(4): 2028-2036.

（2021-02-20收稿，2022-03-11修回）