

张格第,刘庚鑫,罗富里,等. 基于网络药理学研究肾衰方治疗 CKD 心肌损伤的作用机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(7): 17-25.

Zhang GD, Liu GX, Luo FL, et al. Mechanism of Shenshuai Recipe in treating chronic kidney disease-related myocardial injury based on network pharmacology [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(7): 17-25.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.07.003

基于网络药理学研究肾衰方治疗 CKD 心肌损伤的作用机制

张格第¹,刘庚鑫¹,罗富里²,晏子友^{2*}

(1.江西中医药大学,南昌 330000;2.江西中医药大学附属医院肾内科,南昌 330000)

【摘要】 目的 采用网络药理学和分子对接的研究方法,预测肾衰方慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)心肌损伤的作用机制。**方法** 利用 TCMSP 数据库、Herb 本草组鉴数据库(<http://herb.ac.cn/>)和 SWISS Target prediction 数据库筛选活性成分靶点信息,然后通过 Uniprot 数据库筛选出人类靶点和规范基因名;使用 Cytoscape 3.7.2 软件作药物-有效成分-靶点网络图;选用 GeneCards 数据库收集疾病相关靶点;利用 Venny 2.1 建立“肾衰方”抗 CKD 心肌损伤的基因靶点数据库;利用 String 数据库构建主要成分靶点互作网络并筛选关键靶点;然后导入 Cytoscape 3.7.2 软件进行拓扑分析和构建 PPI 网络图,最后用 DAVID 平台进行 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)通路富集分析($P<0.05$)和 Gene Ontology (GO)生物学功能注释。**结果** 经过筛选,肾衰方活性化合物为 252 个;肾衰方与 CKD 心肌损伤共同靶点 649 个,其中 AKT1、TNF、MAPK3、VEGFA 可能是肾衰方治疗 CKD 心肌损伤的重要靶点;进行 GO 分析,得到 Biological process (BP) 1485 条目,Celler component (CC) 176 条目, Molecular function (MF) 386 条目,其中富集基因数量最多的条目为 plasma membrane、cytosol、cytoplasm,分别分布了 313、304、276 个基因;进行 KEGG 分析,肾衰方治疗 CKD 心肌损伤参与的通路可能有 HIF-1 α 通路、Lipid and atherosclerosis 通路、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications 通路、PI3K-AKT 通路、Insulin resistance 通路等。**结论** 肾衰方可能通过参与改善胰岛素抵抗,改善脂质代谢、抗动脉粥样硬化,调节炎症因子和血管内皮生长因子等的表达等多重机制发挥心肾保护作用,其中 PI3K/AKT 和 MAPK 可能是重要的调节通路。

【关键词】 网络药理学;分子对接;肾衰方;CKD;心肌损伤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 07-0017-09

Mechanism of Shenshuai Recipe in treating chronic kidney disease-related myocardial injury based on network pharmacology

ZHANG Ged¹, LIU Gengxin¹, LUO Fuli², YAN Ziyou^{2*}

(1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330000, China.

2. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330000)

【Abstract】 Objective To predict the mechanism of Shenshuai Prescription (SSR) in chronic kidney disease (CKD)-related myocardial injury using network pharmacology and molecular docking method. **Methods** We used the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) and Herb herbal medicine

[基金项目] 国家自然科学基金(81960843)。

[作者简介] 张格第(1990—),男,主治医师,博士,研究方向:中医内科学,经方医学。E-mail:zhanggedi1990@163.com

[通信作者] 晏子友(1963—),男,教授,主任医师,博士生导师,医学博士,研究方向:中医肾病的临床和实验。

E-mail:13970025368@163.com

identification database (<http://herb.ac.cn/>), and the SwissTargetPrediction database to screen target information of active ingredients. We then used the UniProt database to screen for human targets and standard gene names. A drug active ingredient target network diagram was constructed using Cytoscape 3.7.2 software, and the GeneCards database was used to collect disease-related targets. The “Shenshuai Recipe” against CKD myocardial injury gene target database was established using Venny 2.1, and the STRING database was used to build the main component target interaction network and screen key targets. Cytoscape 3.7.2 software was imported for topology analysis and a protein-protein interaction network diagram was constructed. Finally, the DAVID platform was used for Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis and Gene Ontology (GO) biological function annotation. **Results** After screening, there were 252 active compounds in SSR and 649 common targets of SSR and CKD myocardial injury, among which AKT Serine/Threonine Kinase 1 (AKT1), Tumor Necrosis Factor (TNF), Mitogen-Activated Protein Kinase 3 (MAPK3), and Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGFA) may be important targets of SSR in treating CKD myocardial injury. GO analysis identified 1485 Biological process items, 176 Cell component items, and 386 Molecular function items, of which plasma membrane, cytosol, and cytoplasm had the largest number of enriched genes, and 313, 304, 276 genes were distributed respectively. KEGG analysis indicated that HIF-1 α , Lipid and atherosclerosis, AGE-RAGE signaling path in diagnostic complexes, phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-AKT, and insulin resistance pathways might be involved in the mechanisms of SSR in treating CKD myocardial injury. **Conclusions** SSR might play a role in cardiorenal protection by participating in multiple mechanisms, including improving insulin resistance, improving lipid metabolism, anti-atherosclerosis, and regulating the expression of inflammatory factors and vascular endothelial growth factor, with the PI3K/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways being potentially important signal regulation pathways.

【Keywords】 network pharmacology; molecule docking; Shenshuai Recipe; chronic kidney disease; myocardial injury

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

CKD 心肌损伤是患者罹患 CKD 之后而引发的心肌损害,近年来,随着高血压^[1]、糖尿病^[2]、高脂血症^[3]等慢性病发病率的不断攀升,CKD 的发病率也在不断的上升^[4],随之而来的 CKD 心肌损伤的发病率也不断增高,鉴于心脏疾病是 CKD 患者的主要死因之一^[5],并且目前临床中虽然有新药涌现,但是仍缺乏大型、可靠的循证医学研究^[6],为我们研究中医药干预 CKD 心肌损伤提供了客观需求。

肾衰方是晏子友教授在国医大师皮持衡教授指导下参与研制的,江西中医药大学附属医院肾内科院内制剂,经过多年的临床实践^[7-11],证实肾衰方及其拆方具有降低肌酐和尿素氮、改善钙磷代谢、降低血管低度炎症、抗动脉粥样硬化、保护心脏等作用,因此该方具有明显的心肾保护作用,但是具体分析其研究成果,仍大多停留在临床观察的阶段,对其作用机制未有更加深入的研究。

网络药理学是将药物和疾病的成分-药物靶点-疾病靶点结合在一起的研究方法,能够通过靶点结合、通路富集和分子对接等方式,预测中药复方的作用机制,是一种全新的研究方法,有着十分重要的意义^[12],因此,我们采用网络药理学的方法,来

探究肾衰方治疗 CKD 损伤的作用机制,为下一步的研究工作提供方向。

1 材料与方法

1.1 肾衰方活性成分收集

在中药药理数据库(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)和 Herb 本草组鉴数据库(<http://herb.ac.cn/>)以“黄芪”“生地黄”“党参”“山茱萸”“山药”“丹参”“泽泻”“土茯苓”“白花蛇舌草”“大黄”“淫羊藿”“六月雪”检索其所有成分,在检索结果中设定化合物筛选条件:类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ,口服生物利用率(oral bioavailability, OB) ≥ 30 ,去重后,导入 Excel 表格建立肾衰方活性组分易吸收化合物库,通过查阅文献补充并完善肾衰方组分易吸收化合物库。

1.2 肾衰方成分靶点预测及药物-成分-靶点网络图构建

利用 TCMSP 数据库和 SWISS Target prediction 数据库搜索纳入研究的活性成分的相关靶点信息,筛选去重后通过 Uniprot 数据库筛选出人类靶点和规范基因名,使用 Cytoscape 3.7.2 软件作药物-有效成分-靶点网络图。

1.3 疾病相关靶点的获取

以 chronic kidney disease、cardiomyopathy、cardiorenal syndrome 为检索词,分别从 GeneCards 数据库收集疾病相关靶点,建立 CKD 心肌损伤相关靶点数据库。

1.4 药物-疾病共同靶点的筛选与相互作用网络图构建

运用 Venny 2.1 对“肾衰方”预测靶点(1.2)与 CKD 心肌损伤相关靶点(1.3)进行交集并建立“肾衰方”抗慢性肾病心肌损伤的基因靶点数据库;将共同的基因靶点导入 STRING,物种选择 Homo sapiens;获取靶点相互作用网络,导入 Cytoscape 3.7.2 软件进行拓扑分析和 PPI (Protein-Protein Interaction)网络图的构建,并依据节点的 Degree 值调节网络中节点的属性。

1.5 基因通路与生物学功能的分析

将“肾衰方”抗 CKD 心肌损伤作用靶点上传到 DAVID 平台进行 KEGG 通路富集分析($P<0.05$)和 Go 生物学功能注释,筛选出前 20 名 KEGG 通路和前 10 名 GO 生物学功能进行可视化。

2 结果

2.1 肾衰方活性成分的筛选结果

表 1 肾衰方中 Degree 值排名前十的化合物及 OB%、DL 值
Table 1 Top ten compounds with degree values and OB%, DL values in Shenshuai Recipe

活性成分 Active ingredient	化合物来源 Source of compound	OB%	DL
槲皮素 Quercetin	黄芪,土茯苓,白花蛇舌草,淫羊藿 Astragalus, smilax glabra, hedyotis diffusa, epimedium	46.43	0.28
山萘酚 Kaempferol	黄芪,淫羊藿 Astragalus, epimedium	41.88	0.24
木樨草素 Luteolin	党参,丹参,淫羊藿 Codonopsis pilosula, salvia miltiorrhiza, epimedium	36.16	0.25
7-O-甲基异丙醇胺 7-O-methylisomucronulatol	黄芪 Astragalus	74.69	0.30
脱水淫羊藿素 Anhydroicaritin	淫羊藿 Epimedium	45.41	0.44
7-甲氧基-2-甲基异黄酮 7-Methoxy-2-methyl Isoflavone	党参 Codonopsis pilosula	42.56	0.2
谷甾醇 Sitosterol	山茱萸,淫羊藿,泽泻,土茯苓 Cornus officinalis, epimedium, alisma orientalis, smilax glabra	36.91	0.75
β-谷甾醇 β-sitosterol	山茱萸,土茯苓,白花蛇舌草,大黄 Cornus officinalis, smilax glabra, hedyotis diffusa, Chinese rhubarb	36.91	0.75
芒柄花黄素 Formononetin	黄芪 Astragalus	69.67	0.21

注:排名第二的 diincarvilone A 未能在 TCMS 中筛出,未发现 OB%、DL 值,故未在表中列出。
Note. The second-ranked diincarvilone A failed to screen out in TCMS, and no OB% or DL values were found, so it is not listed in the table.

基于数据库筛选最终各药材的潜在活性化合物,检索得到黄芪 20 个化合物,生地黄 34 个化合物,党参 21 个化合物,山茱萸 20 个化合物,山药 16 个化合物,丹参 59 个化合物,泽泻 10 个化合物,土茯苓 15 个化合物,白花蛇舌草 6 个化合物,淫羊藿 23 个化合物,大黄 16 个化合物,六月雪 12 个化合物,以下是筛出排名前十的化合物及 OB%、DL 值(表 1)。

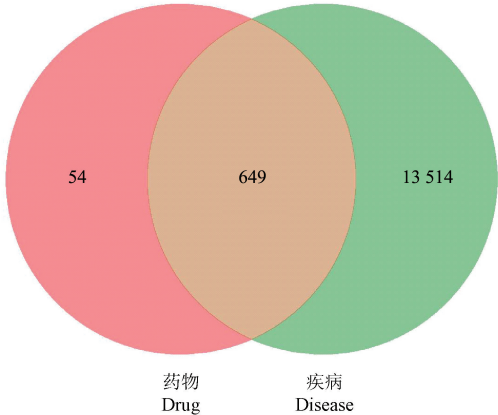


图 1 肾衰方治疗慢性肾病心肌损伤的韦恩图
Figure 1 Wayne diagram of Shenshuai Recipe for the treatment of myocardial injury in chronic kidney disease

2.2 肾衰方预测靶点及疾病的收集

见图 1,肾衰方中的活性成分从 TCMSP 数据库和 SWISS 数据库收集成分靶点,去除重复项后共收集到总成分预测靶点 703 个;在 GeneCards 数据库中收集到疾病相关基因靶点共 14 163 个;肾衰方与 CKD 心肌损伤共同靶点 649 个。

2.3 肾衰方治疗慢性肾病心肌损伤的药物成分靶点网络

将复方中活性成分与疾病的 649 个交集靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件,将“中药、有效成分、靶点”关系进行可视化,根据 Degree 大小调节节点的大小并排序,Degree 越高节点越大,共包括 879 个节点和 4375 条边(图 2)。

2.4 肾衰方治疗 CKD 心肌损伤的 PPI 网络图构建

将肾衰方预测靶点与 CKD 心肌损伤相关靶点输入 Venny 进行对比并取交集,归纳总结出肾衰方预测靶点中有明确抗慢性肾病心肌损伤作用的靶点共 649 个;将结果导入 STRING 数据库进行蛋白互作分析,再将分析结果导入 Cytoscape 3.9.1 绘制 PPI 蛋白互作网络,其中 647 个节点,29 830 条映射

关系,将网络中靶点的大小按照其在网络中网络度的大小来排列,药物分子拥有的靶点数越多其网络度越大,可以得出有 111 个蛋白度值高于 150,其中 AKT1、GAPDH、TP53、ALB、TNF、IL6、MYC、EGFR、VEGFA、SRC、MAPK3、JUN 等靶点在靶点互作分析中网络度较高,表明这些蛋白在网络图中贡献度高,在 PPI 网络中扮演着重要的角色。同时将重点靶点进行可视化(图 3、图 4)。

2.5 肾衰方抗 CKD 心肌损伤作用靶点的基因通路与生物学功能分析

对肾衰方抗 CKD 心肌损伤的 769 个潜在靶点进行 GO 基因本体论分析和 KEGG 靶点富集通路注释分析($P<0.05$)。GO 分析:将上述 649 交集靶点进行 GO 分析,发现共富集到 1485 条 BP 条目,176 条 CC 条目,386 条 MF 条目。其中富集基因数量最多的条目为 plasma membrane、cytosol、cytoplasm 分别分布了 313、304、276 个基因(图 5)。

KEGG 分析,将上述 649 个交集靶点进行 KEGG 分析,共富集通路 204 条(图 6)。其中根据显著性程度排名前五的通路分别为: pathways in cancer、prostate cancer、lipid and atherosclerosis、AGE-

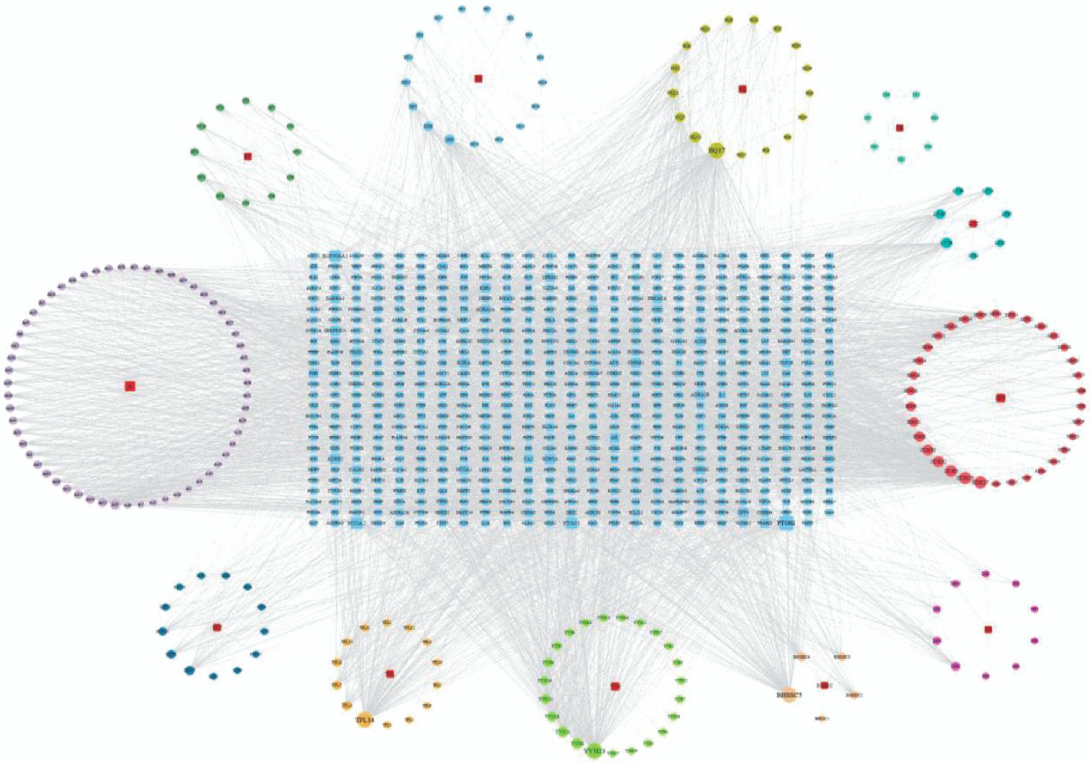


图 2 肾衰方治疗 CKD 心肌损伤的“药物-成分-靶点”网络

Figure 2 The “drug-component-target” network of Shenshuai Recipe for the treatment of CKD myocardial injury

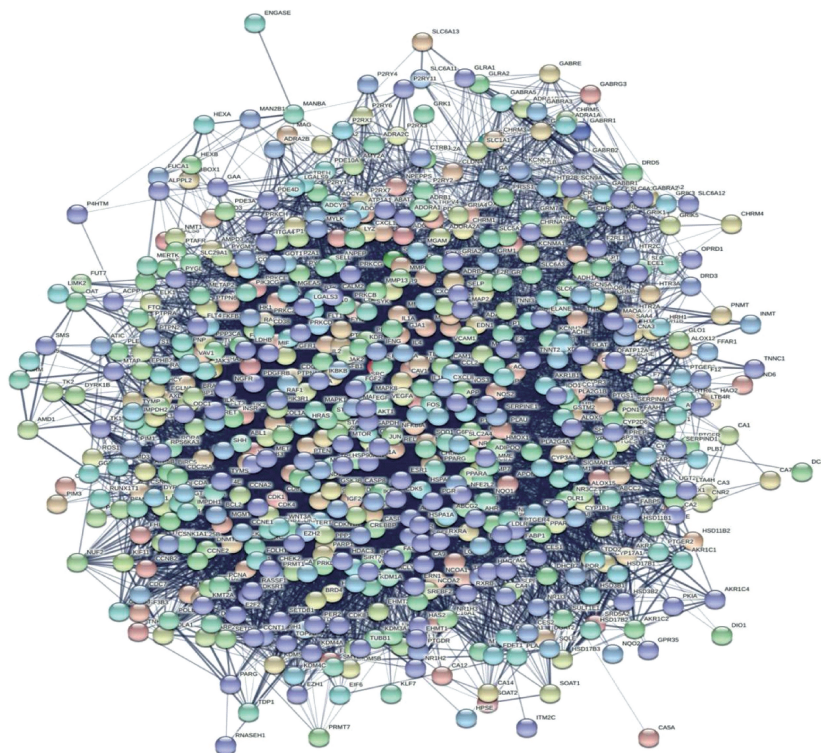


图3 交集治疗靶点的 PPI 蛋白互作网络

Figure 3 PPI protein interaction network that intersects therapeutic targets

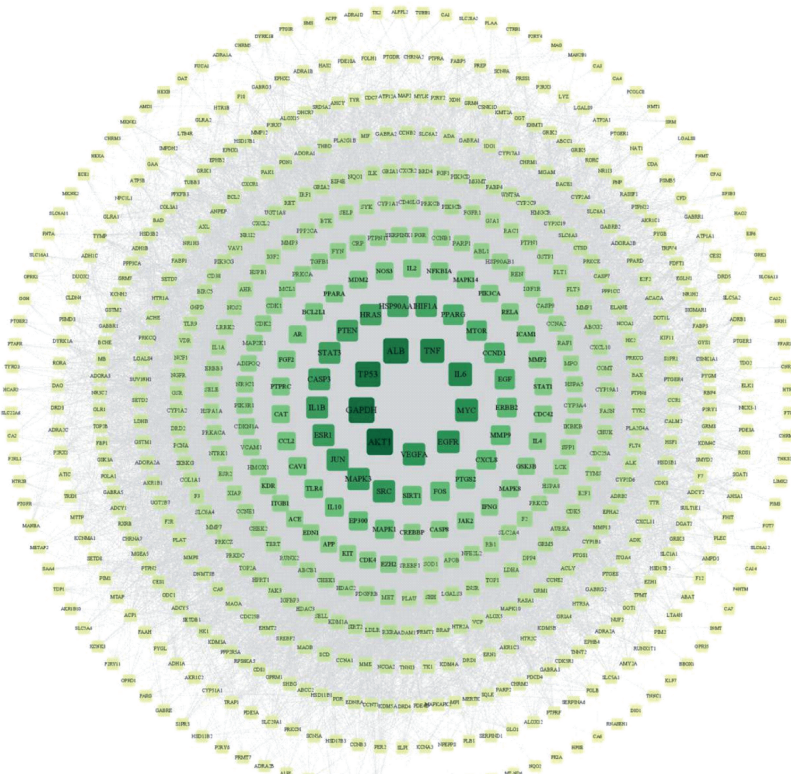


图 4 交集治疗靶点的 PPI 蛋白互作网络可视化分析

Figure 4 Visual analysis of the PPI protein interaction network of intersecting therapeutic targets

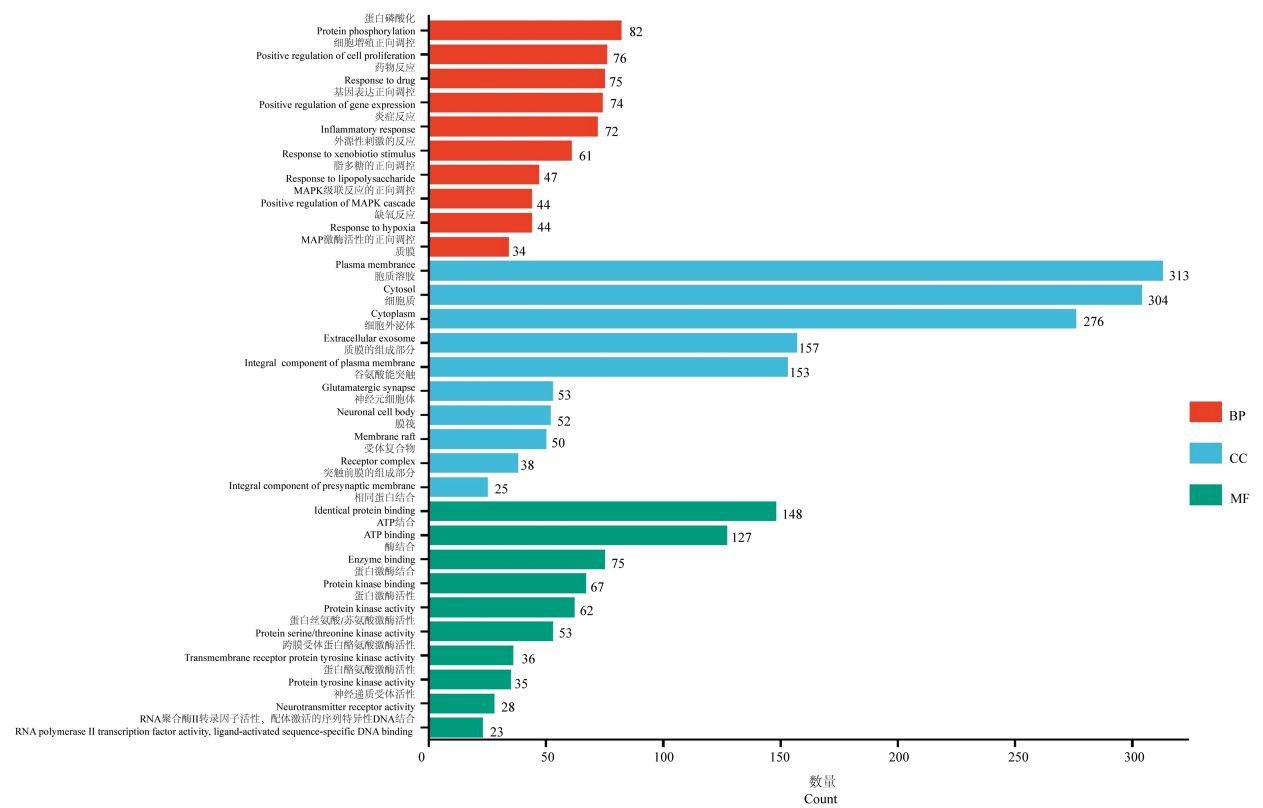


图 5 肾衰方治疗 CKD 心肌损伤交集治疗靶点的 GO 分析

Figure 5 GO analysis of the intersection treatment targets of CKD myocardial injury in the treatment of Shenshuai Recipe

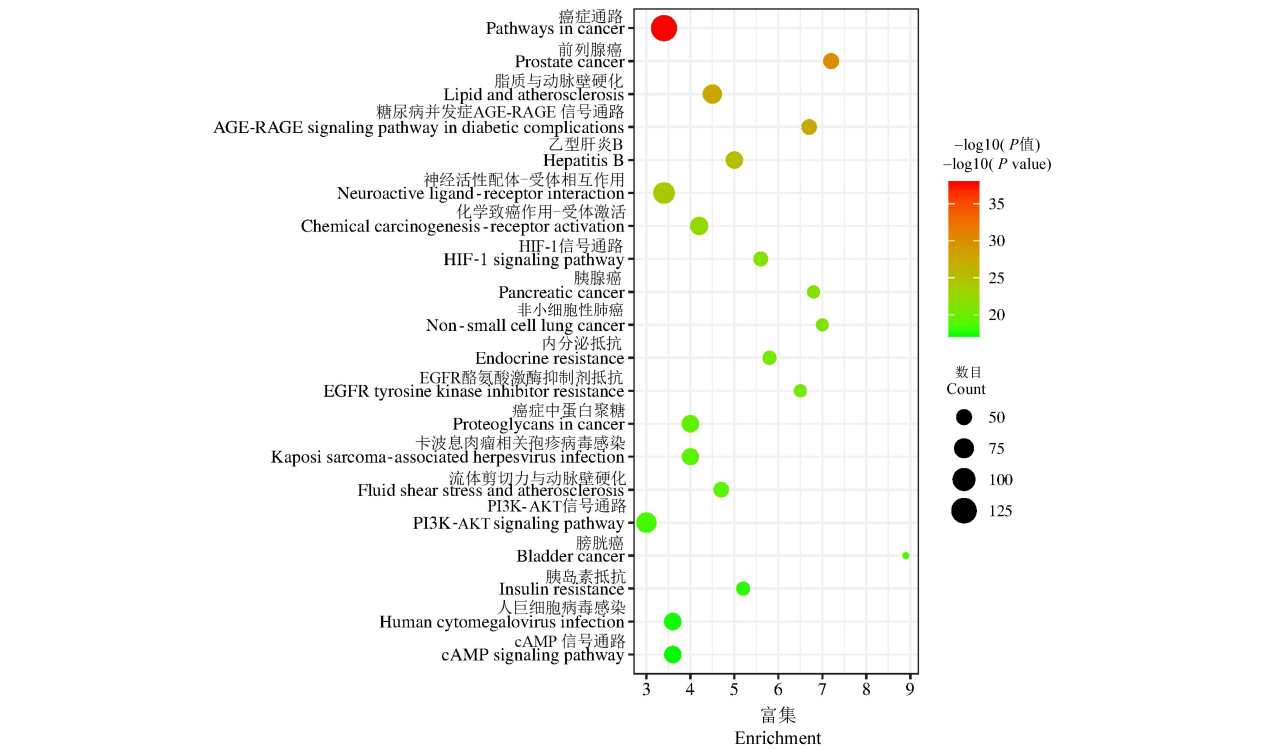
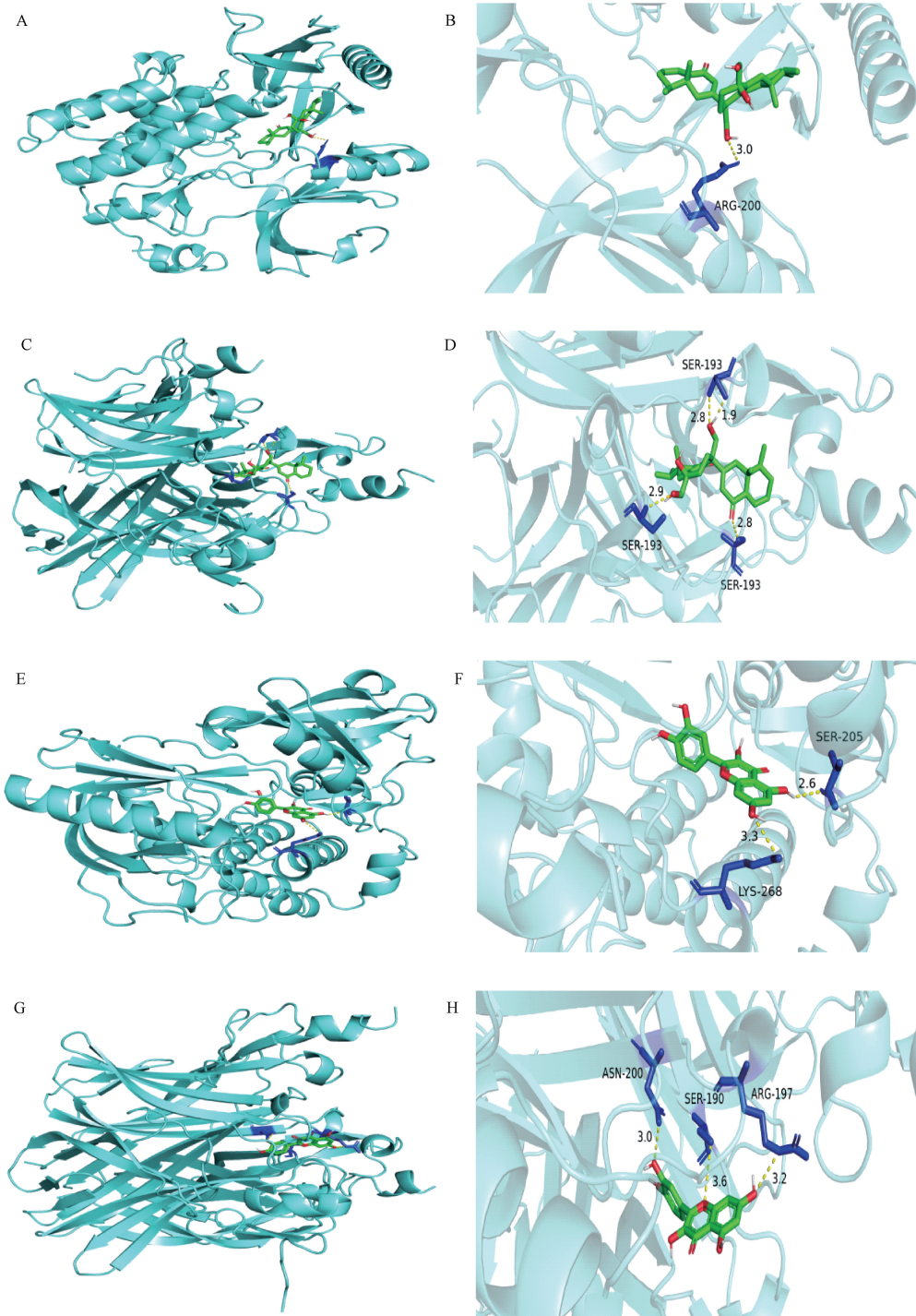


图 6 肾衰方治疗 CKD 心肌损伤交集治疗靶点的 KEGG 通路富集分析

Figure 6 KEGG pathway enrichment analysis of intersecting therapeutic targets for the treatment of CKD myocardial injury by Shenshuai Recipe

RAGE signaling pathway in diabetic complications、hepatitis B. 需进一步分析与目标疾病的相关,进而分析上述通路中可能潜在的治疗靶点。

2.6 分子对接结果
表 2 是结合能表,图 7 是分子对接图。肾衰方的大部分成分都能很好地与关键基因结合,就涉及



注:A/B;Diincarvilone A 与 AKT1 整体和局部对接图;C/D;Diincarvilone A 与 TNF 整体和部分对接图;E、F:Quercetin 与 AKT1 整体和部分对接图;G、H:Quercetin 与 TNF 整体对接图。

图 7 分子对接图

Note. A/B, Overall and partial docking diagram of diincarvilone A and AKT1. C/D, Overall and partial docking diagram of diincarvilone A and TNF. E/F, Overall and partial docking diagram of quercetin and AKT1. G/H, Overall docking diagram of quercetin and TNF.

Figure 7 Molecular docking diagram

表 2 肾衰方的关键成分与靶基因分子的结合能
Table 2 The binding energy of the key components of the Shenshuai Recipe and the target gene molecules

化合物名称 Compound name	结合能 Binding energy	
	AKT1	TNF
槲皮素 Quercetin	-10.0	-8.0
Diincarvilone A	-9.7	-8.4

CKD 心肌损伤基因和化合物而言, 其中的 quercetin、diincarvilone A 结合性能最好, 他们能够与 AKT1、TNF 基因能与活性成分很好地对接。

3 讨论

本文借助了网络药理学和分子对接的方法, 来探究肾衰方治疗 CKD 心肌损伤的潜在机制, 为下一步的研究进行前期准备工作。

我们发现 AKT1、GAPDH、TP53、ALB、TNF、IL6、MYC、EGFR、VEGFA、SRC、MAPK3、JUN 等是肾衰方发挥治疗作用的重要靶点, 其中 AKT1、TNF、MAPK3、VEGFA 可能是肾衰方发挥抗 CKD 心肌损伤的关键靶点。AKT 又称蛋白激酶 B, 是 PI3K-AKT 信号途径的重要组成部分, 有研究表明, AKT1 在糖尿病心肌病^[13]、心力衰竭^[14]和心肌梗死^[15]中发挥着重要的作用; TNF 也在心血管疾病^[16]和心肌疾病^[17]中发挥着重要作用; Braile 等^[18]认为控制血管生成和 VEGF-A 可以提高心脏病患者的生活质量和寿命; 也有研究表明, 激活 MAPK3^[19]可以减轻缺血再灌注损伤; 由此可见, AKT1、TNF、MAPK3、VEGFA 可能是肾衰方治疗 CKD 心肌损伤的重要靶点。

根据 KEGG 富集通路结果, 可知肾衰方治疗 CKD 心肌损伤参与的通路可能有 HIF-1 α 通路、lipid and atherosclerosis 通路、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications 通路、PI3K-AKT 通路、insulin resistance 通路等。有研究表明, 促进 HIF-1 α 通路的表达可以减轻心脏缺血再灌注损伤^[20]; 调脂药已成为现代心血管疾病治疗的基石, 现代医学中多款指南将他汀列为 CVD 治疗的不可或缺的药物^[21], 这里就不再对 lipid and atherosclerosis 通路展开讨论; 有研究表明, AGE-RAGE signaling pathway 在糖尿病肾病发挥着重要作用, 其可以调控 VEGF 的表达, 诱导或抑制新生血管, 同时高表达的 AGEs/RAGE 可以促进肾纤维化^[22-23]; Chen 等^[24]发现, 激活 PI3K-AKT 通路可以减少心肌细胞的缺血再灌注损伤, Qin 等^[25]等发现

激活 PI3K-AKT 通路可以减轻心脏的纤维化; Saotome 等^[26]发现 2 型糖尿病患者的 心衰死亡风险与胰岛素抵抗有关; 这些研究表明上述通路在心脏疾病中发挥着重要作用, 可能是肾衰方发挥心肾保护作用的潜在机制。结合关键靶点和富集通论的分析, 我们认为 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路可能是肾衰方发挥心脏保护作用的重要信号通路, 相关研究证实, PI3K/AKT^[24-25]和 MAPK^[19] 信号通路确实可以发挥出相应作用。

4 结论

综上, 肾衰方可能通过参与改善胰岛素抵抗, 改善脂质代谢、抗动脉粥样硬化, 调节炎性因子和血管内皮生长因子等的表达等多重机制发挥心肾保护作用, 其中 PI3K/AKT 和 MAPK 可能是重要的调节通路, 我们将完善细胞实验和动物实验, 做进一步验证。

参考文献:

[1] 冯静, 张贤春. 复方天麻蜜环糖肽片对原发高血压大鼠 T 淋巴细胞亚群、早期肾损伤及 AT1 R/Smad3 蛋白作用机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 38-45.

[2] 刁元元, 李玉梅, 李晓文, 等. 黄芪抗糖尿病并发症的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 123-128.

[3] 赵抒沛, 刘谦, 朱婷钰, 等. 中医特色疗法治疗高脂血症的研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(9): 1904-1908.

[4] 段虹飞, 张冬燕, 孙俊, 等. 慢性肾脏病患者的用药现状调查及分析 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(8): 714-717.

[5] Ravid JD, Kamel MH, Chitalia VC. Uraemic solutes as therapeutic targets in CKD-associated cardiovascular disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(6): 402-416.

[6] 李倩, 吴海波, 刘佳, 等. 沙库巴曲缬沙坦在心肾功能不全患者中的应用进展 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(9): 40-43.

[7] 晏子友, 胡良伟, 沈山峰, 等. 肾衰方对维持性血液透析的临床疗效分析 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 14-17.

[8] 万鸿宏. 肾衰方对 CKD3-4 期合并动脉粥样硬化患者脂联素及微炎症影响的研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.

[9] 晏子友, 杨芸琪, 沈山峰, 等. 肾衰方及其拆方对肾间质纤维化 VEGF、VEGFR2、 α -SMA 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10): 10-15, 260.

[10] 沈山峰. 肾衰方治疗 CKD3-4 期合并心脏损害的临床研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.

[11] 沈山峰, 罗富里, 黄伟, 等. 肾衰方及其拆方对肾间质纤维化 Wnt4、 β -catenin 蛋白表达的影响 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(24): 4050-4055.

[12] 李清韵, 谢慧, 李宇思, 等. 基于网络药理学和分子对接技

- 术研究柴胡-黄芩药对治疗鼻窦炎的作用机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 44-54.
- [13] Ren BC, Zhang YF, Liu SS, et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(21): 12355-12367.
- [14] Riehle C, Weatherford ET, Wende AR, et al. Insulin receptor substrates differentially exacerbate insulin-mediated left ventricular remodeling [J]. JCI Insight, 2020, 5(6): e134920.
- [15] Zhang J, Huang L, Shi X, et al. Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway [J]. Aging, 2020, 12(23): 24270-24287.
- [16] Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, et al. Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets [J]. Toxins, 2021, 13(2): 142.
- [17] Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(6): 849-863.
- [18] Braile M, Marcella S, Cristinziano L, et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5294.
- [19] Wang H, Pang W, Xu X, et al. Cryptotanshinone attenuates ischemia/reperfusion-induced apoptosis in myocardium by upregulating MAPK3 [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 77(3): 370-377.
- [20] Geng B, Wang X, Park KH, et al. UCHL1 protects against ischemic heart injury via activating HIF-1 α signal pathway [J]. Redox Biol, 2022, 52: 102295.
- [21] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2019, 139(25): e1082-e1143.
- [22] 姜婷, 滕士超, 安晓飞, 等. 中医药干预 AGEs-RAGE 信号通路改善糖尿病肾病的机制研究概述 [J]. 环球中医药, 2022, 15(1): 173-178.
- [23] 于嘉祥, 张瀚文, 杨宇峰, 等. 基于 AGEs-RAGE 信号通路研究中药复方益糖康改善大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的作用机制 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 25-30, 260.
- [24] Chen E, Chen C, Niu Z, et al. Poly (I: C) preconditioning protects the heart against myocardial ischemia/reperfusion injury through TLR3/PI3K/Akt-dependent pathway [J]. Sig Transduct Target Ther, 2020, 5: 216.
- [25] Qin W, Cao L, Massey IY. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis [J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(11): 4045-4059.
- [26] Saotome M, Ikoma T, Hasan P, et al. Cardiac insulin resistance in heart failure: the role of mitochondrial dynamics [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3552.

[收稿日期]2022-10-24