



基于网络药理学与分子对接探究附子-丹参 治疗病态窦房结综合征的药理机制

厉焯¹, 侯平²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要:目的 利用网络药理学和分子对接技术,探究附子-丹参药对治疗病态窦房结综合征(sick sinus syndrome, SSS)的作用机制。方法 通过 TCMSP 数据库检索并筛选附子、丹参的有效成分及其对应靶点;利用 DisGeNET、GeneCards、OMIM 数据库预测 SSS 治疗靶点;借助韦恩图取交集,然后利用 String 数据库及 Cytoscape 3.7.2 进行 PPI 网络分析,通过拓扑分析得到关键靶点,利用 Metascape 数据库对靶点进行 GO 功能及 KEGG 富集分析,使用 AutoDock 软件对疾病核心靶基因与潜在活性成分进行分子对接,对接结果通过 Pymol 软件可视化。结果 共挖掘出 64 种活性成分,77 个靶点与改善 SSS 相关。治疗 SSS 的重要靶点涉及 AKT1、TP53、IL-6、TNF、VEGFA 等,主要作用于脂质和动脉粥样硬化通路、松弛素信号通路、钙信号通路、cAMP 信号通路、NF- κ B 信号通路、细胞凋亡、脂肪细胞脂肪分解等信号通路。分子对接结果显示核心成分和核心靶点之间可稳定结合。结论 附子-丹参可能通过 AKT1、TP53、IL-6、TNF、VEGFA 等靶点发挥抑制窦房结及周围组织纤维化、调节离子通道、保护心肌、阻止其他疾病对 SSS 的诱发等机制治疗 SSS。

关键词:病态窦房结综合征;附子;丹参;网络药理学;分子对接

中图分类号:R285

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)07-0030-07

To Explore the Mechanism of Monkshood - Salvia Miltiorrhiza in the Treatment of Sick Sinus Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

LI Ye¹, HOU Ping²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81874403);辽宁省“兴辽英才计划”项目(XLYC1802099)

作者简介:厉焯(1998-),女,辽宁沈阳人,硕士在读,研究方向:中西医结合防治心血管病。

通讯作者:侯平(1963-),女,辽宁沈阳人,主任医师、教授,硕士,研究方向:中西医结合防治心血管病。E-mail:houping0507@126.com。

- [14] GAUGER K J, CHENAUSKY K L, MURRAY M E, et al. SFRP1 reduction results in an increased sensitivity to TGF- β signaling[J]. BMC Cancer, 2011(11):59.
- [15] DZIAŁO E, TKACZ K, BŁYSZCZUK P. Crosstalk between TGF- β and WNT signaling pathways during cardiac fibrogenesis. Acta Biochim[J]. Pol, 2018(65):341-349.
- [16] Clemenceau A, Diorio C, Durocher F. Role of Secreted Frizzled-Related Protein 1 in Early Mammary Gland Tumorigenesis and Its Regulation in Breast Microenvironment[J]. Cells, 2020(1):208.
- [17] 孙丽, 郭东辉, 刘飞, 等. 小鼠乳腺增生组织中 BMP 信号通路的改变[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(3):544-548.
- [18] 张继红, 石孟强, 陈茂华, 等. 基于 PTEN/PI3K/AKT 和线粒体凋亡信号通路探讨乳癖散结汤治疗乳腺增生大鼠作用机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(5):46-53.
- [19] 巩子星, 徐璽, 刘远, 等. 三七总皂苷调控 PI3K/Akt/mTOR 通路对乳腺增生大鼠乳腺组织细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2):98-103.
- [20] 林旭丰, 严梅娣, 谢小红, 等. 中医周期疗法对乳腺增生伴乳痛患者内分泌激素及症状的改善观察[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3):745-748.
- [21] 任聪颖, 左刚, 赵素霞. 中西医结合治疗气滞血瘀型乳腺增生 53 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(16):96-99.
- [22] 王宽宇, 徐文丽, 孙丽娟, 等. 十味香鹿胶囊治疗乳腺增生(肝郁兼痰凝证)的开放、单臂、多中心临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12):150-155.
- [23] 徐秀文. 夏牡四物汤治疗 96 例乳癖[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(13):90.
- [24] 黄子艳, 吴佳丽, 邹盛, 等. 自拟二仙汤加减治疗冲任失调型乳腺增生症 30 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(16):107-111.
- [25] 郑丽, 陆芳, 赵阳, 等. 丹鹿胶囊治疗冲任失调、郁滞痰凝证乳腺增生的多中心、开放、单臂 IV 期临床研究[J]. 江苏中医药, 2021, 53(8):37-39.
- [26] 孙雯, 万华. 丹芍消郁合剂联合他莫昔芬治疗肝郁化火型乳腺增生 64 例[J]. 西部中医药, 2020, 33(10):114-116.
- [27] 周建华. 仙方活命饮加减治疗乳腺增生临床疗效研究[J]. 双足与保健, 2018, 27(3):182-183.

(本文编辑:张丽)



Abstract: *Objective* Using network pharmacology and molecular docking techniqueto explore the mechanism of monkshood – salvia miltiorrhiza in the treatment of Sick Sinus Syndrome. *Methods* Searching and screening the active ingredients and targets of monkshood and salvia miltiorrhiza by TCMSP database; Predicting the therapeutic targets of SSS using DisGeNET, GeneCards, OMIM database, the potential targets of the monkshood – salvia miltiorrhiza drug pair for the treatment of SSS were refined using the VEnn map, and then the PPI network was constructed by String database and Cytoscape 3.7.2 to obtain the key targets by topological analysis. Use Metascape database to annotate GO function and analyze KEGG enrichment of targets. Finally, use AutoDock software to perform Macromolecular docking between key target genes and active ingredients, and use Pymol software to draw docking results. *Results* A total of 65 active ingredients were mined and 77 targets were associated with the improvement of SSS. The important targets for the treatment of SSS involved AKT1, TP53, IL – 6, TNF, VEGFA, etc. They mainly acted on lipid and atherosclerotic pathways, relaxin signaling pathway, calcium signaling pathway, cAMP signaling pathway, NF – κ B signaling pathway, apoptosis, adipocyte lipolysis and other signaling pathways. Molecular docking results showed stable binding between core components and core targets. *Conclusion* monkshood – salvia miltiorrhiza may exert mechanisms through AKT1, TPT53, IL – 6, TNF, VEGFA and other targets to inhibit fibrosis in the sinoatrial node and surrounding tissues, regulate ion channels, protect the myocardium, and prevent the triggering of SSS by other diseases for the treatment of SSS.

Keywords: sick sinus syndrome; monkshood; salvia miltiorrhiza; network pharmacology; molecular docking

病态窦房结综合征(sick sinus syndrome, SSS)是由窦房结及邻近组织病变受损引起心脏起搏异常及冲动传导障碍,从而诱发多种心律失常及临床症状的综合征^[1]。疾病的发生受多种因素的影响,其中年龄增长是最重要的发病因素。SSS的发病率为0.08%,受人口老龄化的影响,预计在2060年将翻倍^[2-3]。目前治疗最有效的方法是植入心脏起搏器,但其成本高昂,不良反应严重,且存在多种禁忌证和并发症。阿托品、异丙肾上腺素等西药长期疗效不确定,可能诱发严重心律失常,甚至危及生命。生物起搏已成为当下热点,但短期内仍无法投入临床。因此,在进一步研究SSS的发病机制并找寻有效的治疗方法的道路上中医药不可或缺。

中医认为SSS属“心悸”“怔忡”等范畴,《诊家证眼》记载:“迟脉主脏,其病为寒”,该病病机多属阳气亏虚。阳气虚衰则温煦鼓动乏力,血行迟滞而血脉瘀阻。附子-丹参是治疗缓慢性心律失常的常用药^[4],附子大辛、大热,入心、脾、肾经;丹参味苦、微寒,入心、肝二经。附子温心阳而通百脉,丹参又可入血脉破络瘀,二药合用使阴寒得散,温而不燥,直达血脉,共奏温阳活血之功。现代药理学研究表明附子中的生物碱可通过作用于细胞内大分子,影响心脏电活动,心肌离子通道及线粒体功能等机制拮抗心律失常^[5],其中去甲乌药碱能直接作用于窦房结细胞,恢复窦性心律^[6]。丹参中的有效成分具有抗氧化,抗炎,抑制心脏重塑及抗心律失常作用^[7]。本研究采取网络药理学方法,系统分析附子-丹参治疗SSS的靶点及富集通路,并筛选重要靶点进行分子对接,探究其关联规律,以期作为药物研发及临床诊疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 获取附子-丹参活性成分及靶点

利用TCMSP数据库(<https://tcmspw.com/tcmsp.php>)检索“附子”“丹参”的所有化学成分,设定筛选标准为口服生物利用度(OB)≥30%及类药性(DL)≥0.18,获取符合条件的靶点,通过Uniprot(<https://www.uniprot.org/>)数据库规范靶点名称,筛选条件为已被验证的人类基因。

1.2 获取SSS相关靶点

以“Sick Sinus Syndrome”“Sinus Node Dysfunction”为检索词在DisGeNET(<https://disgenet.org>)数据库、GeneCards(<https://www.genecards.org>)数据库、OMIM(<http://www.omim.org>)数据库中检索,汇总后去除重复值,得到SSS相关基因。

1.3 构建中药-活性成分-靶点网络

运用Venny2.1.0绘制韦恩图,将药物靶点与疾病靶点取交集,获取附子-丹参药对治疗SSS潜在靶点,潜在靶点所对应的活性成分即附子-丹参药对治疗SSS的潜在活性成分。运用Cytoscape 3.7.2软件构建中药-活性成分-靶点网络,利用软件内“Network Analyze”进行拓扑分析,结果以度值(Degree)衡量各节点的重要程度并通过节点大小体现。

1.4 药物-核心蛋白PPI网络构建

将潜在作用靶点输入STRING 11.0数据库(<http://string-db.org/cgi/input.pl/>)中,生物种属选择为“Homo sapiens”,互动需求得分设置为“medium confidence > 0.4”,构建PPI网络。将结果以TSV格式导入Cytoscape 3.7.2软件,通过拓扑分析计算度值,根据度值调整节点大小及颜色,绘制PPI网络图。

1.5 附子-丹参-SSS靶点功能与通路的富集分析

利用Metascape(<https://metascape.org/>)数据库对附子-丹参药对作用于SSS的潜在靶点进行GO功能和KEGG富集分析,以 $P < 0.01$ 为筛选条件,将结果导入Excel,利用微信信平台将富集结果可视化。

1.6 分子对接验证

为验证核心成分与核心靶点间的作用关系,从TCMSP数据库下载格式为mol2的核心成分(受体)的结构文件,从PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)及AlphaFold Protein Structure Database数据库(<https://alphafold.ebi.ac.uk/>)下载格式为pdb的核心靶点(配体)3D结构文件。利用AutoDockTools 1.5.7软件对配体进行去水、加氢、检查电荷处理并导出为pdbqt格式文件,受体以pdbqt格式输出。将处理后文件导入,确定对接盒子,计算结合能。

2 结果

2.1 获取附子-丹参药对活性成分及靶点

通过TCMSP数据库筛选出附子具有21种活性成分,丹参具有65种活性成分,无重复,得到主要活性成分86种。通过TCMSP数据库获取86种活性成分的全部靶点,去重后得到靶点蛋白932个。通过Uniprot数据库标准化靶点基因名称后剔除无对应基因名靶点蛋白并去重,最终获取130个靶基因。

2.2 获取疾病相关靶点

通过DisGeNET、GeneCards、OMIM三个数据库检索SSS基因,将结果合并去重,共得到1483个靶点基因。应用

Venny2. 1. 0 将 SSS 疾病靶点与药对活性成分靶点取交集,得到参与治疗 SSS 的潜在活性成分 64 种,见表 1,主要包括木犀草素、丹参酮ⅡA、二氢丹参内酯等,共同靶点 77 个。见插页 IV 图 1。

表 1 附子-丹参药对中的 64 种化合物

分子编号	OB/%	DL	分子编号	OB/%	DL	分子编号	OB/%	DL
MOL001601	38.75	0.36	MOL007070	41.31	0.45	MOL007124	39.46	0.23
MOL001659	43.83	0.76	MOL007071	40.31	0.46	MOL007125	52.49	0.32
MOL001771	36.91	0.75	MOL007077	43.67	0.21	MOL007127	34.72	0.37
MOL001942	45.46	0.23	MOL007079	52.47	0.45	MOL007130	64.37	0.31
MOL002222	36.11	0.28	MOL007081	57.95	0.56	MOL007132	109.38	0.35
MOL002651	43.76	0.40	MOL007082	56.97	0.52	MOL007141	45.56	0.61
MOL002776	40.12	0.75	MOL007085	30.38	0.38	MOL007142	43.38	0.72
MOL000569	61.85	0.26	MOL007088	52.34	0.40	MOL007143	32.43	0.23
MOL000006	36.16	0.25	MOL007093	38.88	0.55	MOL007145	31.72	0.24
MOL007036	33.77	0.29	MOL007094	50.43	0.31	MOL007150	75.39	0.46
MOL007041	40.86	0.23	MOL007098	49.40	0.29	MOL007151	42.67	0.45
MOL007045	44.93	0.44	MOL007100	38.68	0.32	MOL007152	42.85	0.45
MOL007048	48.24	0.31	MOL007101	45.04	0.36	MOL007154	49.89	0.40
MOL007049	34.35	0.23	MOL007105	68.27	0.31	MOL007155	65.26	0.45
MOL007050	62.78	0.40	MOL007107	36.07	0.25	MOL007156	45.64	0.30
MOL007058	73.44	0.42	MOL007108	54.98	0.39	MOL002388	57.76	0.28
MOL007059	32.16	0.41	MOL007111	49.92	0.40	MOL002392	46.69	0.37
MOL007061	37.07	0.36	MOL007115	45.04	0.20	MOL002395	56.3	0.31
MOL007063	37.11	0.65	MOL007119	49.68	0.32	MOL002398	69.56	0.34
MOL007064	110.32	0.44	MOL007120	71.03	0.44	MOL000359	36.91	0.75
MOL007068	62.24	0.41	MOL007121	36.56	0.37			
MOL007069	55.74	0.40	MOL007122	38.76	0.25			

2.3 构建中药-活性成分-靶点网络

应用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“中药-活性成分-靶点”网络,见插页 V 图 2。其中绿色代表附子和丹参两味中药,紫色代表附子的有效活性成分,粉色代表丹参的有效活性成分,蓝色代表疾病 SSS 靶点。药对中共 64 个活性成分作用于这 77 个共有靶点,59 个来自丹参,5 个来自附子。根据度值对有效活性成分排序,前 3 位分别为木犀草素、丹参酮ⅡA、二氢丹参内酯。

2.4 药物-核心蛋白 PPI 网络构建

将 77 个交集靶点上传至 STRING11.0 数据库中,生物种属选择为“Homo sapiens”,互动需求得分设置为“medium confidence>0.4”,经过 CytoScape3.7.2 软件分析后得到 PPI 网络图,见插页 IV 图 3。该网络中共有 77 个节点,1034 个边,其中靶点为蛋白,边为蛋白之间作用关系,平均度值为 26.9,高于平均度值的靶点蛋白有 39 个。图中节点度值越高,面积越大,颜色越趋近于红色,在网络中重要性越强。根据度值对核心靶点排序,前 5 名分别为蛋白激酶(AKT1)、肿瘤蛋白 P53(TP53)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)。

2.5 附子-丹参-SSS 靶点功能与通路的富集分析

为探索核心靶点基因在 SSS 疾病中的可能作用,利用 Metascape 数据库进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析,并获得显著 GO 富集条目 1560 条(生物进程 1366 条,细胞组成 68 条,分子功能 126 条)和 KEGG 通路 166 条($P<0.01$)。根据 Count 值排序后分别选取 GO 富集分析 3 个部分排名前 10 的条目及 KEGG 分析排名前 20 的条目导入微生信平台,分别以

三合一柱状图及气泡图形式展现。见插页 V 图 4、插页 VI 图 5。

(1)生物进程中主要涉及细胞对程序性细胞死亡的调节、磷酸化的调节、对激素的反应等;(2)在细胞组分中主要涉及膜筏、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物、转录调节复合体等;(3)分子功能中主要涉及激酶结合、蛋白质同二聚化活性、蛋白质异构域特异性结合等;KEGG 富集通路主要涉及脂质和动脉粥样硬化通路、松弛素信号通路、钙信号通路、cAMP 信号通路、NF- κ B 信号通路、细胞凋亡、脂肪细胞脂肪分解的调节等。

2.6 分子对接

使用 AutoDock 软件对 PPI 网络度值排名前 5 的核心靶点 AKT1、TP53、IL-6、TNF、VEGFA 与度值排名前 3 核心成分木犀草素、丹参酮ⅡA、二氢丹参内酯进行分子对接。15 组结合能结果见表 2。结合能 TOP5 分别为木犀草素-TP53、丹参酮ⅡA-TP53、二氢丹参内酯-TP53、丹参酮ⅡA-IL-6、二氢丹参内酯-TNF,采用 PyMol 软件进行可视化处理,见插页 VI 图 6。

表 2 附子-丹参药对核心成分与关键靶点分子对接结果

条目	AKT1	TP53	IL-6	TNF	VEGFA
木犀草素	-5.24	-8.44	-4.46	-5.34	-5.59
丹参酮ⅡA	-5.36	-7.65	-6.53	-5.07	-5.03
二氢丹参内酯	-5.46	-7.56	-6.26	-6.29	-6.06

3 讨论

SSS 的病机目前尚无统一论,根据其对接房结的影响可分为内源性和外源性两方面。内源性病因主要包括特发性退行性纤维化、心肌病、急性心肌梗死、结缔组织疾病、浸润性疾病(淀粉样变性、血色素沉着病、结节病)、先天性离子通道功能障碍(HCN4、SCN5A、ANK2 突变)、术后对接房结的损伤等。外源性病因主要包括糖尿病、高血压病、迷走神经张力过大(运动训练、睡眠期间、心肌梗死后)、代谢异常、药物作用等。中医多将 SSS 归属于“心悸”“迟脉”范畴,其病因病机复杂,各医家众说纷纭,尚无定论。

课题组在前期调查中发现,SSS 阳虚证患者最为多见,气虚血瘀证次之。迟为阴盛阳衰之候,阳气虚弱无力推动血液运行,气血阻滞久必化瘀,故治疗上应以温阳活血为要。附子和丹参两味中药是治疗缓慢性心律失常经方中的常用药,同时该药对也在当代名医自拟方中高频出现。附子回阳气,散阴寒,乃温心暖脾补肾之圣药;丹参味苦色赤,有活血,祛瘀,通经之功。两味药皆归属心经,附子温心阳以强心,丹参破瘀血以通脉,两药合用可温通血脉,鼓动血行,补而不滞,温而不燥,以达温阳复脉定悸之功效。

本次研究结果显示附子-丹参药对主要成分包括木犀草素、丹参酮ⅡA、二氢丹参内酯等。其中,木犀草素是一种黄酮化合物,可以通过对抗心肌细胞的氧化应激和炎症反应,减轻心肌纤维化^[8]。降低窦房结及周围组织氧自由基和炎症浸润对其功能单位的影响,同时木犀草素可以减少心肌细胞凋亡和自噬,减轻缺血再灌注心肌损伤^[9]。丹参酮ⅡA 是丹参中的一种脂溶性化学物质,因其抗炎、抗凝血、抗氧化、抗心肌细胞凋亡等作用,被广泛应用于心肌病、心律失常、心肌缺血等心血管疾病治疗中^[10]。目前关于二氢丹参内酯干预 SSS 的报道较少,仍需未来进一步研究证明。

在药物核心靶点 PPI 网络中,AKT1、TP53、IL-6、TNF、



VEGFA 占据重要地位,表明上述靶点可能是附子-丹参药对治疗 SSS 的主要靶点。AKT1 参与细胞生长、分化、代谢、凋亡等生物学过程,调节血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的增殖与迁移^[11]。研究表明,AKT 可能通过激活钾通道预防缺血后再灌注心律失常^[12]。TP53 基因是一种重要的肿瘤抑制基因,有抑制细胞周期进展、促进凋亡、调节转录等作用,可以对自噬过程中发挥双重调节作用,进而调控血管的生成。另有研究发现,TP53 与抑制纤维化和房颤的进程密切相关^[13]。IL-6 和 TNF 同属于促炎细胞因子,促炎细胞因子可以通过调节其他细胞因子的表达,并通过多种信号通路调节心脏细胞功能^[14],是评估心律失常严重程度及预后的重要指标。IL-6 与急性缺血应激后的心脏组织损伤、内皮功能障碍、心肌纤维化有显著关系。TNF- α 基因缺失可通过心脏成纤维细胞活化减少心脏纤维化,改善心肌顺应性,提高心肌收缩力,减少心律失常的发生。在细胞水平上,TNF- α 可以调节内皮细胞的炎症和吞噬作用。VEGFA 是血管内皮生长因子家族中的一员,参与正常血管生成及病理性血管生成的过程,同时 VEGF 的表达可以调节窦房结的发育,其过表达导致心率降低,窦房结变小^[15]。研究表明 VEGF 表达水平在心律失常患者外周血中显著增加,并在 ICD 植入术后,表达降低^[16]。

根据 KEGG 富集分析结果显示,附子-丹参药对治疗 SSS 靶点通路主要集中在脂质和动脉粥样硬化通路、松弛素信号通路、钙信号通路、cAMP 信号通路、NF- κ B 信号通路、细胞凋亡、脂肪细胞脂肪分解等。冠心病是 SSS 最常见的致病因素之一,由于冠状动脉粥样硬化,窦房结区域供血不足,长期缺血缺氧引起窦房结组织纤维化,诱发心动过缓甚则出现窦房传导阻滞和窦性停搏。在 MARTIN BRUECK 等^[17]的调查中发现,因心动过缓而植入永久起搏器的患者中,有 71% 的患者有明显的冠状动脉狭窄。松弛素是一种多肽类激素,有逆转纤维化、抗炎及抗心律失常的特性。动物实验中证实,长期低剂量松弛素给药可以预防心肌梗死后心律失常的发生^[18]。松弛素可作用于窦房结细胞 L 型钙通道,增加钙离子内流并升高细胞内 cAMP 水平,加快 4 期自动去极化过程继而提升心率。窦房结的自律性有赖于“钙钟”“膜钟”的共同调节。在窦房结细胞中,cAMP 通过激活蛋白激酶 A (PKA) 使细胞内包括受磷蛋白 (PLB)、Ca²⁺-ATP 酶、RyRs、钠钙交换体 (NCX) 等多种钙调蛋白磷酸化,共同调节细胞膜局部钙释放。cAMP 又可与 HCN4 通道耦联电流调控 I_f 电流,cAMP 浓度与 HCN 通道开放程度正相关。因此,cAMP 可通过调节钙钟和膜钟调控心脏起搏。NF- κ B 通路参与调节炎症、氧化应激、细胞凋亡等生物进程,心肌梗死后的氧化应激可以激活 NF- κ B 诱导的炎症反应,加重再灌注心肌损伤及心肌纤维化进程,作用于离子通道诱发房颤。近来研究发现,心外膜脂肪组织体积在 SSS 患者中显著升高,心外膜脂肪组织可能直接作用于窦房结组织或通过旁分泌作用诱发 SSS^[19]。

综上所述,附子-丹参药对可能是通过木犀草素、丹参酮 II A、二氢丹参内酯等成分,作用于 AKT1、TP53、IL-6、TNF、VEGFA 等靶点,通过脂质和动脉粥样硬化通路、松弛素信号通路、钙信号通路、cAMP 信号通路、NF- κ B 信号通路、细胞凋亡、脂肪细胞脂肪分解等信号通路,发挥抑制窦房结及周围组织纤维化、调节离子通道、保护心肌、阻止其他疾病对 SSS 的诱发等机制治疗 SSS。但本研究仅基于理论探讨附子和丹参两味药中单体成分对 SSS 的药理作用机制,后续仍需细胞实验和

动物实验进一步证明。

参考文献

- [1] 王心意,徐璇,徐浩.徐浩教授巧用麻黄附子细辛汤治疗病态窦房结综合征经验[J].四川中医,2023,41(3):7-9.
- [2] HAWKS M K,PAUL M L B,MALU O O. Sinus Node Dysfunction[J].Am Fam Physician,2021,104(2):179-185.
- [3] JABBOUR F,KANMANTHAREDDY A. Sinus Node Dysfunction [M].StatPearls Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Arun Kanmanthareddy declares no relevant financial relationships with ineligible companies,2023.
- [4] 张聪,侯平.中医药物治疗慢性心律失常症药关系研究[J].中医杂志,2016,57(14):1247-1250.
- [5] 刘诗韵,杨洋,冉凤英,等.附子抗心律失常作用机制研究进展[J].中国医院药学杂志,2023,43(2):221-225.
- [6] WANG Y,GENG J,JIANG M,et al. The cardiac electrophysiology effects of higenamine in guinea pig heart[J].Biomed Pharmacother,2019(109):2348-2356.
- [7] LI Z M,XU S W,LIU P Q. Salvia miltiorrhizaBurge (Danshen): a golden herbal medicine in cardiovascular therapeutics[J].Acta Pharmacol Sin,2018,39(5):802-824.
- [8] 吕芳,李卫萍,田朝霞,等.木犀草素通过调控 AMPK/SIRT3 通路改善慢性心力衰竭大鼠心脏功能及心肌纤维化的研究[J].免疫学杂志,2022,38(5):407-415.
- [9] 赵思宇,邵珣.木犀草素通过减少心肌细胞凋亡和自噬减轻缺血再灌注大鼠心肌损伤[J].解剖学杂志,2022,45(6):509-514.
- [10] REN J,FU L,NILE S H,et al. Salvia miltiorrhiza in Treating Cardiovascular Diseases: A Review on Its Pharmacological and Clinical Applications[J].Front Pharmacol,2019(10):753.
- [11] 陈凡,叶俊梅,张玉彬. Akt 在心血管疾病中的调控作用[J].药学研究,2018,37(5):291-294.
- [12] HU Z,LIU J,ZHOU L,et al. AKT and ERK1/2 activation via remote ischemic preconditioning prevents Kcne2-dependent sudden cardiac death[J].Physiol Rep,2019,7(3):13957.
- [13] KATAOKA N,NISHIDA K,KINOSHITA K,et al. Effect of irbesartan on development of atrial fibrosis and atrial fibrillation in a canine atrial tachycardia model with left ventricular dysfunction, association with p53[J].Heart Vessels,2016,31(12):2053-2060.
- [14] GOSWAMI S K,RANJAN P,DUTTA R K,et al. Management of inflammation in cardiovascular diseases [J]. Pharmacol Res,2021(173):105912.
- [15] CALKOEN E E,VICENTE STEIJN R,HAHURIJ N D,et al. Abnormal sinoatrial node development resulting from disturbed vascular endothelial growth factor signaling[J].Int J Cardiol,2015(183):249-257.
- [16] 周浩然,李家立,杨洁,等.经典名方炙甘草汤治疗心律失常的研究现状[J].中药药理与临床,2023,39(5):123-128.
- [17] BRUECK M,BANDORSKI D,KRAMER W. Incidence of coronary artery disease and necessity of revascularization in symptomatic patients requiring permanent pacemaker implantation [J]. Med Klin (Munich),2008,103(12):827-830.
- [18] BEIERT T,KNAPPE V,TIYERILI V,et al. Chronic lower-dose relaxin administration protects from arrhythmia in experimental myocardial infarction due to anti-inflammatory and anti-fibrotic properties[J].Int J Cardiol,2018(250):21-28.
- [19] 刘赛哲,时向民,郭红阳,等.病态窦房结综合征与心外膜脂肪组织的相关性分析[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(8):593-598.

(本文编辑:张丽)