

生脉散防治心房纤颤的作用机制及网络药理学分析

石晶晶¹, 石树青², 师帅¹, 贾秋蕾², 袁果真¹, 魏艺¹, 胡元会^{1*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;

2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

[摘要] **目的:**基于网络药理学方法探讨生脉散治疗心房纤颤的作用靶点和相关信号通路并探讨其作用机制。**方法:**运用中药系统药理学成分分析平台(bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of TCM, BATMAN-TCM)数据库获取生脉散的化学成分及作用靶标基因,通过 GeneCards, OMIM, DisGeNET 数据库收集心房纤颤的靶标基因。将两者取交集后得到生脉散-心房纤颤靶基因交集,运用 STRING 构建蛋白质间相互作用网络,并将结果进行网络可视化展示。将药物-疾病交集基因导入 DAVID6.8 数据库,进行基因本体(gene ontology, GO)分析和基于京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Geomes, KEGG)通路富集分析。**结果:**生脉散干预房颤的有效活性成分 159 个,药物靶点与疾病靶点交集后获得 206 个共有靶点, PPI 蛋白互作网络分析发现 AKT1, TP53, PRKACA, IL-1B, TNF, INS, PPAR, RXR, F2, CACAN1C, PKC 等是生脉散治疗房颤的核心靶点。GO 富集分析确定了 175 个条目($P < 0.05$),其中生物过程主要心脏传导调节心率、动作电位时膜去极化等;分子功能主要包括电压门控钙通道、类固醇激素受体活性、肾上腺素结合等,在细胞组成方面,主要包括钠、钾、钙通道复合物等。KEGG 通路富集分析确定了 100 条相关信号通路,主要有 cGMP/PKG 信号通路, cAMP 信号通路, 血清素能突触, 肾素分泌, 钙信号通路等。**结论:**生脉散治疗心房纤颤具有多途径、多靶点作用的特点。该研究初步探讨了其作用的关键靶点及涉及的生物学过程和信号通路,为生脉散治疗心房纤颤后续的实验研究提供一定的参考。

[关键词] 生脉散; 心房纤颤; 网络药理学; 离子通道

[中图分类号] R285; R289; R22; R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)17-0170-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201815

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200628.0902.001.html>

[网络出版日期] 2020-6-28 10:35

Mechanism of Shengmaisan in Atrial Fibrillation Based on Network Pharmacology

SHI Jing-jing¹, SHI Shu-qing², SHI Shuai¹, JIA Qiu-lei², YUAN Guo-zhen¹, WEI Yi¹, HU Yuan-hui^{1*}

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To study the mechanism of Shengmaisan in treating atrial fibrillation by regulating relative genes and signaling pathways based on network pharmacology. **Method:** Target genes of Shengmaisan were obtained using Bioinformatics Analysis Tool for Molecular Mechanism of TCM (BATMAN-TCM) database, and target genes of atrial fibrillation were obtained through GeneCards, OMIM and DisGeNET databases. The target genes of Shengmaisan-atrial fibrillation intersection protein were obtained through the integration of the two groups of genes. STRING was used to build the protein-protein interaction network and visualize the results. The drug-disease intersection genes were introduced into the DAVID 6.8 database for gene ontology (GO) analysis and enrichment analysis based on the Kyoto Encyclopedia of Genes and Geomes (KEGG). **Result:** A total of 159 active ingredients for Shengmai powder for atrial fibrillation were obtained.

[收稿日期] 20191227(012)

[基金项目] 北京市自然科学基金项目(7172188)

[第一作者] 石晶晶, 在读博士, 从事中医药防治心血管病的研究, E-mail: sjj-work@163.com

[通信作者] * 胡元会, 博士, 主任医师, 从事中医药防治心血管病的研究, E-mail: Huiyuhui55@sohu.com

After the drug targets and the disease targets were intersected, 206 common targets were obtained. PPI protein interaction network analysis showed that AKT1, TP53, PRKACA, IL-1B, TNF, INS, PPAR, RXR, F2, CACANIC PKC might be the core targets of Shengmaisan in treating AF. GO enrichment analysis was used to identify 175 items ($P < 0.05$), among which biological processes mainly included regulation of heart rate by cardiac conduction, membrane depolarization during action potential; cell components mainly included voltage-gated sodium/potassium/calcium channel complex; molecular functions mainly included high-voltage-gated calcium channel activity, steroid hormone receptor activity. Through KEGG pathway enrichment analysis, 100 signaling pathways were identified, mainly including cGMP/PKG signaling pathway, cAMP signaling pathway, serotonergic synapse, renin secretion, calcium signaling pathway. **Conclusion:** Based on the network pharmacology, Shengmaisan has multiple mechanisms in the prevention and treatment of atrial fibrillation. This study explores relevant signaling pathways, advantages and research directions of Shengmaisan in treatment of atrial fibrillation, so as to lay the foundation for further experimental verification.

[Key words] Shengmaisan; atrial fibrillation; network pharmacology; ion channel

心房纤颤是最常见的心律失常之一,随着经济社会的发展,人口老龄化日益凸显,使得房颤的患病率及发病率不断增长。在低于60岁人群中房颤患病率约为1%,75~84岁患病率上升至12%,80岁以上可超过1/3^[1]。房颤增加了中风、心力衰竭和死亡的风险,降低了患者的生活负担,增加了心律失常患者的住院率,给社会带来巨大的经济负担^[2-3]。

目前房颤的治疗以西医为主,主要是通过药物与手术治疗,但抗心律失常药有产生药物性心律失常和心脏外毒副作用的风险;射频消融术和左心耳封堵术的推广对房颤的治疗有一定效果,但因其费用高,具有相应的风险和并发症,且复发率较高,患者的接受度较低^[4];中医药在治疗房颤中具有独特优势。传统中医学中并无心房纤颤的病名,根据房颤的症状表现,多属于中医“心悸”。在《伤寒论》和《金匱要略》中称之为“心动悸”“心下悸”“心中悸”“惊悸”。房颤的病机以“气阴两虚”为其基本病机,病位在心。生脉散始见于金代医家张元素的《医学启源》,由人参片、麦冬、五味子3味中药组成,方中人参片补益心气并能生津,麦冬养心阴、清心热,五味子敛气生津、宁心安神,三者合用益气滋阴,清热安神。一项运用加味生脉饮治疗房颤的临床随机对照试验研究表明,加味生脉饮可以有效地缓解气阴两虚型冠心病长期持续性房颤患者的中医症状,降低患者的心室率,并且安全性良好,临床疗效确切,但作用机制尚不明确^[5]。

关于中药作用机制,许多研究都集中在其活性单体上^[6],活性单体可能具有明确的靶标,例如受体,酶,离子通道,跨膜信号转导分子,主要作用于单一靶标,但中药及复方由多种复杂成分组成,其

综合药理作用是由许多活性单体通过多渠道和多靶标积累而来的^[7]。网络药理学与传统的单成分、单靶点思维不同,其多成分、多靶点、多通路的网络构建思维更适用于中药复方的复杂特性,为中药及其组成的复方的研究提供了大量化合物、靶点、疾病等信息,对从现代药理学角度探讨中药及复方的作用机制提供帮助^[8]。本研究通过网络药理学研究,根据生脉散化学成分、化学成分靶标、房颤相关基因、蛋白质相互作用等信息,进一步拓展分析生脉散对心房纤颤的治疗作用靶点及其相关信号通路,阐释生脉散在防治心房纤颤的作用机制,为后续实验研究提供一定思路和依据。

1 资料与方法

1.1 生脉散成分及作用靶标预测 生脉散的中药组成包括人参、麦冬、五味子3味中药。本研究使用BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)平台来预测生脉散的成分及其作用靶标。BATMAN-TCM是第一个研究中药分子机制的在线生物信息学分析工具。通过将中药化学成分作用靶点预测与网络药理学分析相结合,系统揭示中药多组分、多维药理作用的在线分析工具,具有成分靶点预测、基因本体与疾病富集分析、成分-靶点-通路/疾病关联的图形分析等功能,该数据库基于与已知药物的结构相似性评价、反向分子对接等方法,可预测目标化合物的潜在作用靶标^[9]。本研究以 $P < 0.05$, Score cutoff > 39为筛选条件,寻找生脉散中人参片、麦冬、五味子3味中药的化学成分,并预测该方的相关靶标。

1.2 心房纤颤疾病靶标预测 应用GeneCard数据库 (<https://www.genecards.org/>), OMIM数据库

(<http://omim.org/>)以及 DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>)以“Atrial fibrillation”为检索词获取房颤靶标。

1.3 药物-疾病交集靶点的获取 通过 1.1 项及 1.2 项获得生脉散相关作用靶点及房颤靶标后,取两者的靶点基因交集。

1.4 蛋白质相互作用(PPI)网络的构建及关键靶点筛选 将药物-疾病交集靶点导入 STRING(<https://string-db.org/>)数据库进行蛋白质与 PPI 分析,得到生脉散作用于房颤的 PPI 蛋白互作网络。

1.5 基因本体(gene ontology, GO)功能分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Geomes, KEGG)通路富集分析 将药物-疾病交集基因导入 DAVID 6.8 数据库,输入靶基因名称列表,限定物种为“Homo Sapiens”,将靶基因名称修正为官方名称“official gene symbol”,设定阈值 $P < 0.05$,进行 GO 分析和基于 KEGG 通路富集分析。

2 结果

2.1 药物-疾病靶标预测 在 BATMAN-TCM 数据库中分别输入生脉散的 3 味中药完整拼音,以 $P < 0.05$, score cutoff > 40 为筛选条件进行检索,结果显示,人参的主要化学成分共 293 个,其中 155 个化学成分具有潜在靶点;麦冬的主要化学成分共 55 个,其中 22 个化学成分具有潜在靶点;五味子的主要化学成分共 175 个,其中 112 个化学成分具有潜在靶点。通过 BATMAN-TCM 数据库得到各化学成分对应的靶标基因,将所得靶点导入 Excel 排除重复、

合并统计,共得到生脉散所含化学成分涵盖靶标基因共 639 个。通过 3 个数据库检索,共获取房颤靶标基因 2 661 个;将生脉散与房颤两组靶标基因交集后显示,共获取交集基因 206 个,结果见图 1。进一步手动筛选生脉散干预房颤靶点对应的成分,得到人参干预房颤的有效成分共 98 个,五味子干预房颤的有效成分有 55 个,麦冬干预房颤的有效成分有 14 个,重复的成分共有 8 个,见图 2。基于生脉散在多年临床防治房颤临床有效及相关的理论基础,本研究通过药物-疾病靶标预测,进一步量化、可视化生脉散对房颤的防治作用。通过韦恩图分析发现,生脉散对心房纤颤共有 206 个交集基因,药物-疾病基因映射率为 32.2%,提示该方存在确切防治房颤的作用靶点,生脉散对房颤具有一定特异性的防治作用。

2.2 靶蛋白相互作用网络的构建及关键靶点筛选

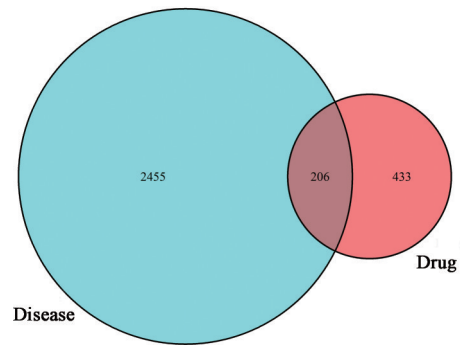


图1 药物-疾病交集基因韦恩

Fig. 1 Venn diagram of drug and disease targets

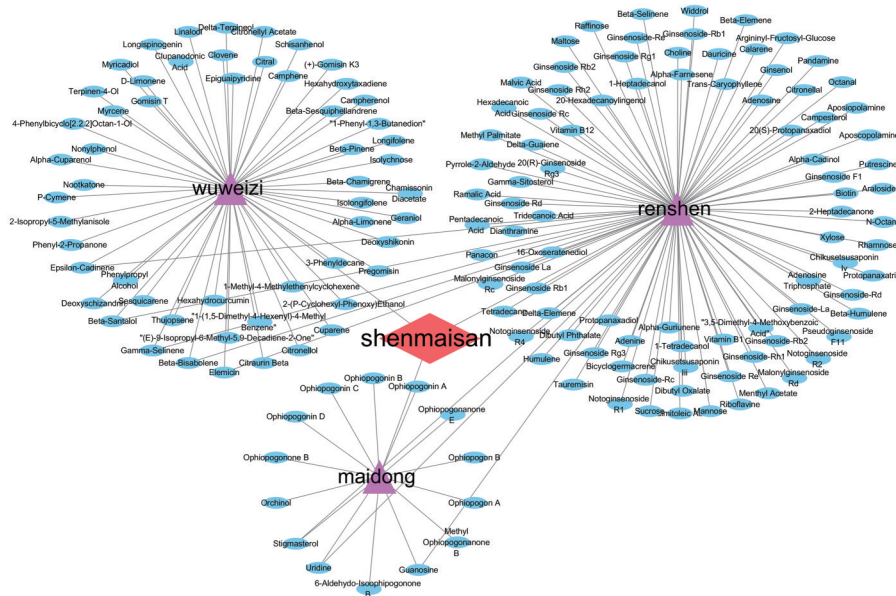


图2 生脉散-药物-房颤相关化合物

Fig. 2 Shengmaisai-drug-atrial fibrillation related compound interaction network

将药物-疾病交集基因编码蛋白导入STRING数据库,设置如下:检索条件中物种设置为“Homo sapiens”,最低相互作用评分设置为高置信度“high confidence(0.700)”,不显示网络中的单一节点,其余参数保持默认设置,获取蛋白相互作用关系,获得药物-疾病交集作用靶蛋白互作网络图,图中节点表示蛋白,连线表示蛋白之间的关联,生脉散-房颤交集作用蛋白共涉及206个节点,653条连线,见图3。统计获得靶点中count排名前20的蛋白,为生脉散治疗房颤的核心蛋白,见图4。

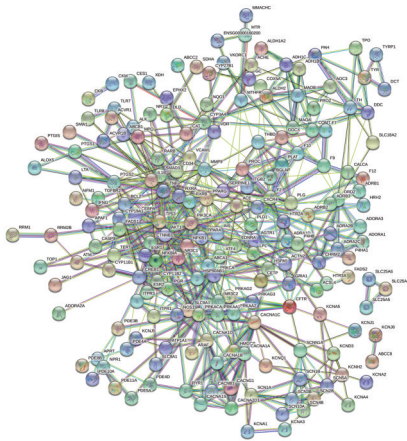


图3 生脉散治疗房颤PPI蛋白互作网络
Fig. 3 Network diagram of target protein interactions in Shengmaisan treating atrial fibrillation

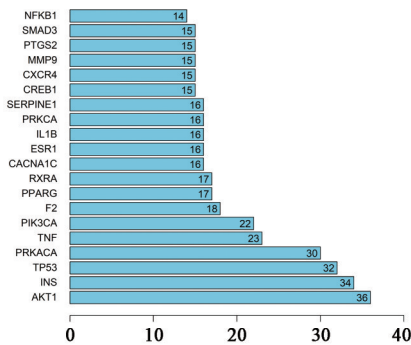


图4 生脉散治疗房颤STRING网络关键靶点(排名前20)
Fig. 4 Frequency of core target proteins in Shengmaisan treating atrial fibrillation(top 20)

2.3 GO功能分析结果 对药物-疾病交集基因进行GO功能分析,以 $P < 0.05$ 为基准筛选,共获得175个功能富集,根据 P 值,分别选取排名前10的功能信息进行可视化。药物-疾病交集基因GO功能分析提示,生脉散活性成分主要富集在通过心脏传导调节心率、动作电位时膜去极化、凝血、血压调节、细胞对葡萄糖饥饿的反应、腺苷酸环化酶激活肾上腺素能受体信号通路、心肌细胞动作电位参与收

缩、对药物的反应、心房心肌细胞膜去极化的调节、神经元凋亡过程的正调控等生物过程中,见图5。在分子功能方面,主要涉及了高压门控钙通道活性、类固醇激素受体活性、肾上腺素结合、延迟整流钾通道活动、电压门控钙通道活性、类固醇结合、药物结合、丝氨酸型内肽酶活性、铁离子结合、血红素结合等,见图6。在细胞组成方面,主要和电压门控钠通道复合物,电压门控钾通道复合物,电压门控钙通道复合物,质膜的组成部分,T管,髓鞘,细胞外泌体,质膜的外侧,Z盘,受体复合体等相关,见图7。

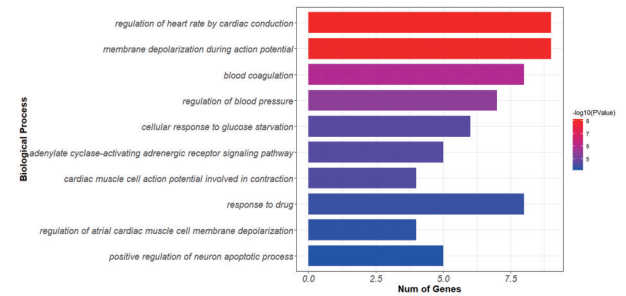


图5 生脉散治疗心房纤颤的生物过程富集分析
Fig. 5 Enrichment analysis of biological processes in Shengmaisan treating atrial fibrillation

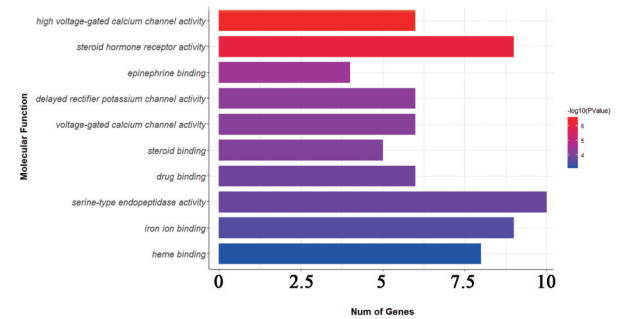


图6 生脉散治疗心房纤颤的分子功能富集分析
Fig. 6 Enrichment analysis of molecular function in Shengmaisan treating atrial fibrillation

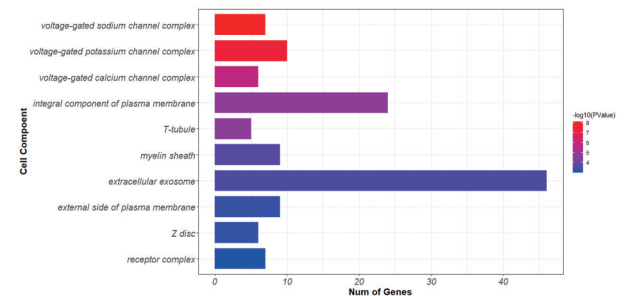


图7 生脉散治疗心房纤颤的细胞组成富集分析
Fig. 7 Enrichment analysis of cell component in Shengmaisan treating atrial fibrillation

2.4 KEGG 富集通路分析 KEGG 通路富集分析中以 $P < 0.05$ 为基准筛选, 206 个交集靶点基因显著富集在 100 条通路上。选取其中最有意义的 20 条通路作可视化处理, 见表 1。由表 1 可知, 富集排名前 20 的通路是 cGMP/PKG 信号通路, cAMP 信号通路, 血清素能突触, 肾素分泌, 钙信号通路, 心肌细胞的肾上腺素信号传导, 多巴胺能突触, 胆碱能突触, 调节脂肪细胞中的脂肪分解, 酪氨酸代谢, 催产素信号通路, 吗啡成瘾, 脂肪细胞因子信号通路, 前列腺癌, 逆行内源性大麻素信号, 肥厚型心肌病 (HCM), 苯丙胺成瘾, 细胞凋亡, 非小细胞肺癌, 非酒精性脂肪肝病 (NAFLD), 提示生脉散通过作用以上多条通路来发挥治疗房颤的作用。

表 1 生脉散治疗房颤关键靶点 KEGG 分析(排名前 20)
Table 1 KEGG analysis of key targets in Shengmaisan treating atrial fibrillation(top 20)

ID	通路	数量 / 个	P
ptr04022	cGMP-PKG signaling pathway	27	1.79×10^{-14}
ptr04024	cAMP signaling pathway	26	3.03×10^{-11}
ptr04726	serotonergic synapse	20	8.24×10^{-11}
ptr04924	renin secretion	16	1.10×10^{-10}
ptr04020	Calcium signaling pathway	24	1.26×10^{-10}
ptr04261	adrenergic signaling in cardiomyocytes	21	3.28×10^{-10}
ptr04728	dopaminergic synapse	20	4.16×10^{-10}
ptr04725	cholinergic synapse	18	2.18×10^{-9}
ptr04923	regulation of lipolysis in adipocytes	12	1.09×10^{-7}
ptr00350	tyrosine metabolism	10	1.63×10^{-7}
ptr04921	oxytocin signaling pathway	18	4.82×10^{-7}
ptr05032	morphine addiction	13	1.52×10^{-6}
ptr04920	adipocytokine signaling pathway	12	1.89×10^{-6}
ptr05215	prostate cancer	13	2.50×10^{-6}
ptr04723	retrograde endocannabinoid signaling	13	6.27×10^{-6}
ptr05410	hypertrophic cardiomyopathy(HCM)	12	7.88×10^{-6}
ptr05031	amphetamine addiction	11	8.00×10^{-6}
ptr04210	apoptosis	11	1.04×10^{-5}
ptr05223	non-small cell lung cancer	10	1.09×10^{-5}
ptr04932	non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	16	1.20×10^{-5}

3 讨论

对于房颤的发病机制尚无统一定论, 目前普遍认为心房电重构、结构重构、自主神经刺激、炎症等都参与了房颤的发生和维持^[10]。以心房有效不应期缩短、心房扩张和心房组织纤维化为特征的电重

构和结构重构在房颤基质形成中起重要作用, 重构有利于折返的形成^[11], 房颤发生的电生理机制与自主神经异常有关, 交感神经或迷走神经受到刺激后, 释放相应的神经递质与受体结合, 影响心肌细胞膜上离子通道的通透性、增加细胞内钙离子浓度、缩短有效不应期从而诱发房颤^[12-13]。炎症相关因子可能引起心肌细胞的变性、坏死, 影响心肌电活动、促进心房内钠、钾、钙等电离子流发生异位折返^[14], 进而导致房颤。抑制机体炎症反应能有效的防止心肌结构重构和电重构, 进而减少房颤的发生频率与持续时间^[15]。内经中就有关于心悸时脉象的论述,《黄帝内经·素问·平人氣象论》说:“脉绝不至曰死, 乍疏乍数曰死”, 之后历代医家对心悸的病因病机及治疗均有论述。房颤患者以气阴两虚证最为常见^[16], 生脉散益气养阴, 是治疗气阴两虚证的代表方剂。临床研究表明, 生脉散治疗房颤临床效果显著, 但中药具有多成分对应多靶点的特点, 各成分之间互相影响形成复杂的作用体系, 因而难以阐明其物质基础和治疗作用机制。本研究基于网络药理学技术, 从药物和疾病两个方面出发构建网路, 并对靶点进行了通路富集分析, 系统地探讨生脉散治疗房颤的作用机制。

本研究经使用 BATMAN-TCM 平台, 筛选高可信度的蛋白作为候选靶点, 去除没有对应靶点的成分, 得到生脉散治疗房颤共有 159 个活性成分。共涉及多少 206 个交集靶点。表明生脉散中活性成分可能作用于房颤相关的多个靶点, 而非作用于某一个蛋白靶点, 体现了中药作用的整体性与复杂性, 同时也说明了生脉散治疗房颤多成分、多靶点的作用机制。

本研究 PPI 蛋白相互作用分析结果发现, 生脉散对房颤的防治作用, 与抑制细胞凋亡相关的蛋白 AKT1, TP53, PRKACA, IL-1B, TNF 等关系密切, 胰岛素 (INS) 也是生脉散治疗房颤的重要靶蛋白。生脉散可通过 PPAR 与类视黄醇 X 受体 (RXR) 可以形成异源二聚体, 调节房颤相关的基因转录。凝血相关的蛋白 F2 (coagulation factor II, thrombin) 及钙调控相关的蛋白 CACAN1C, PKC 等也是生脉散治疗房颤的核心靶蛋白。

药物-疾病交集基因 GO 功能分析提示, 生脉散治疗房颤的潜在靶点多与心脏传导调节心率、心肌细胞动作电位等生物过程相关。涉及的分子功能主要是电压门控钙通道、类固醇激素受体活性、肾上腺素结合、延迟整流钾通道活动, 相应的在细胞

组成方面,主要是钠、钾、钙通道复合物。离子通道重构导致的离子流异常和电重构在房颤发生发展起着至关重要的作用^[17],本研究结果显示生脉散可能通过调节离子通道蛋白的表达,改善心房电重构而发挥治疗房颤的作用。

KEGG 富集通路分析发现生脉散治疗房颤与多条通路密切相关:①cGMP/PKG 信号通路。cGMP 是一种细胞内第二信使,通过细胞膜上的 cGMP 门控离子通道,cGMP 依赖性的 PDE 及 PKG 和 cAMP 的交叉调节,参与心肌收缩和离子电流的调控^[18],离子通道重构使房颤发生和维持的重要机制。研究表明,cGMP 激活 PKG1 β 可减少细胞内钙的释放^[19],细胞内钙超载,使激动传导波长缩短,有利于折返的形成。②cAMP 信号通路和肾素分泌通路。cAMP 可调节钙稳态,心肌收缩,细胞命运和基因转录,PKA 通过磷酸化调节许多细胞底物,包括转录因子,离子通道,转运蛋白,交换子,细胞内 Ca²⁺处理蛋白和收缩机制。有研究表明,交感神经兴奋时释放去甲肾上腺素,激动心肌细胞 β_1 -肾上腺素能受体导致 cAMP 激活,通过第二信使 PKA 使 L 型钙离子通道开放,钙离子内流增加^[20],激活的 PKA 还可使 RYR2 磷酸化进而调节钙离子通道的开放^[21],钙离子通道失调在房颤发生中起主要作用^[22]。另外,有研究表明,阴虚证患者及模型大鼠血浆 cAMP, cAMP/cGMP 水平明显升高与中医阴虚证变化趋势相同^[23]。③钙信号通路。心房肌细胞内钙稳态异常和离子通道的改变是导致房颤发生、发展的重要机制之一^[24]。有研究表明,人参的主要成分——人参总皂苷能抑制保护钙泵活性,稳定细胞内钙离子浓度,进而可以维持心房肌细胞内稳态^[25]。④心肌细胞的肾上腺素能信号通路。钙调控蛋白表达的异常在房颤的发生和维持中发挥重要作用,有研究表明,长期左房压力超负荷引起引起 β -肾上腺能途径的一系列变化,使参与心脏兴奋收缩偶联相关的钙调控蛋白表达发生变化,RYR2 相对磷酸化水平增加,SERCA2a 蛋白表达下降及 PLB 相对磷酸化水平下降等均可以导致心房肌细胞舒张期 Ca²⁺渗漏增加,肌浆网 Ca²⁺再摄取能力下降,导致心房肌细胞内 Ca²⁺超负荷,导致房颤的发生^[26]。

综上所述,本研究采用网络药理学的方法对生脉散治疗房颤的作用机制进行了分析探讨,阐述了生脉散治疗房颤的活性成分、作用靶点和作用通路之间的关系,发现生脉散通过多成分、多靶点、多通路治疗房颤,为进一步从分子生物学验证的研究奠

定了基础。但是,本研究依旧存在一些不足需要解决,如网络药理学是基于数据进行研究,数据搜集的全面性与否及活性成分筛选标准的制定尚不能做到完全准确,未考虑药物合煎发生化学反应可能引起的成分变化,仅对药物作用进行初步分析。此外,本研究尚未考虑药物剂量及煎服方法对治疗结果的影响,因此需要进一步实验验证本研究结果。

[参考文献]

- [1] CAMM A J, KIRCHHOF P, LIP G Y H, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2010, 12(19):2369-2429
- [2] GO A S, MOZAFFARIAN D, ROGER V L, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2014, 129:399-410.
- [3] DAVID C, DAVID F R, JALIFE JOSÉ, et al. Mechanisms and drug development in atrial fibrillation [J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(3):505-525.
- [4] 张月婵,王永霞,邢作英,等.中医药防治房颤的研究进展[J].中医研究,2018,31(8):74-77.
- [5] 张晓艳.加味生脉饮治疗气阴两虚型冠心病长程持续性房颤的临床研究[D].成都:成都中医药大学,2017.
- [6] TU E Y, ZHOU Y G, WANG Z H, et al. Effects of tanshinone II_A on the myocardial hypertrophy signal transduction system protein kinase B in rats[J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(5):365-370.
- [7] XU H, CHEN K J. Herb-drug interaction: an emerging issue of integrative medicine [J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(3):195-196.
- [8] 赵炳聪,李亚鸿,解红霞.网络药理学在中药复方作用机制研究中的应用[J].中国中医药信息杂志,2020,27(3):133-136
- [9] LIU Z, GUO F, WANG Y. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine [J]. Sci Rep, 2016 (6): 21146.
- [10] 刘鸿亚,王玲.房颤的发病机制及其合并心衰的相关性研究[J].疾病监测与控制,2018,12(2):139-143
- [11] 马长生.房颤零距离[M].北京:中国医药科技出版社,2013.
- [12] 黄从新,张澎,黄德嘉,等.心房颤动:目前的认识和治疗建议-2015[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2015,19(5):321-323.
- [13] 吴敏,汤宝鹏.自主神经系统与心房颤动研究新进展[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2017,31(1):

- 58-60.
- [14] MORRY J, NGAMCHERDTRAKUL W, YANTASEE W. Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles [J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 240-253.
- [15] BRANDES R P, WEISSMANN N, SCHRODER K. Nox family NADPH oxidases: Molecular mechanisms of activation [J]. *Free Rad Biol Med*, 2014, 76: 208-226
- [16] 刘强, 倪飞珍, 毛威, 等. 房颤中医辨证分型与凝血类指标的相关性研究 [J]. *中国中医药科技*, 2010, 17 (4): 281-282.
- [17] 黄鑫, 李莉. 房颤心房肌离子通道重构的研究 [J]. *国外医学: 心血管疾病分册*, 2005, 32(5): 37-40.
- [18] CASTRO L, VERDE I, COOPER D, et al. Cyclic guanosine monophosphate compartmentation in rat cardiac myocytes [J]. *Circulation*, 2006, 113(18): 2221-2228.
- [19] SCHLOSSMANN J, DESCH M. IRAG and novel PKG targeting in the cardiovascular system [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(3): H672-H682.
- [20] KAMP T J, HELL J W. Regulation of cardiac l-type calcium channels by protein kinase a and protein kinase C [J]. *Circulation Res*, 2000, 87(12): 1095-1102.
- [21] 杨珍, 刘宇宁, 余薇, 等. RNA结合基序蛋白20在心脏病中作用的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35 (11): 1505-1508.
- [22] 黄燕, 黄从新. 钙离子通道与心房颤动关系的研究进展 [J]. *医学综述*, 2015, 21(13): 2353-2356.
- [23] 刘玥, 谢鸣, 张业. 基于实验室指标动态变化的2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠模型中医证候演变规律研究 [J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(1): 100-108.
- [24] 董丽君, 许国军, 周贤惠, 等. 心房肌钙转运调控蛋白的表达改变与增龄及心房颤动关系的实验研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(3): 241-244.
- [25] 侯明晓, 敖定椿. 人参总皂甙抗心肌缺血-再灌注损伤的作用机制 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2000, 7 (4): 256-259.
- [26] 刘彤. 交感神经过度且不均一支配与钙调控蛋白表达变化在长期左房压力超负荷致心房颤动中的作用 [D]. 天津: 天津医科大学, 2006.

[责任编辑 顾雪竹]