

丹参白术方“异病同治”冠心病、血管性痴呆、特发性膜性肾病的网络药理学作用机制研究

徐璐璐, 刘爱军

Network pharmacological mechanism of Danshen Baizhu prescription on the treatment of coronary heart disease, vascular dementia and idiopathic membranous nephropathy

XU Lulu, LIU Aijun

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202312027>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于网络药理学和分子对接技术探究定清片活性成分治疗白血病的作用机制

Mechanism of effective ingredients of Dingqing tablets in the treatment of leukemia based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 479-486 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202401073](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202401073)

巴戟天丸组方对A β 损伤成骨细胞的作用及基于网络药理学的机制研究

The roles of Bajitianwan formula on A β -injured osteoblasts and the mechanism based on network pharmacology

药学实践与服务. 2024, 42(7): 285-290, 296 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202305011](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202305011)

基于网络药理学和分子对接技术研究金芪清疏颗粒治疗社区获得性肺炎的潜在机制

Study on the potential mechanism of JQQSG for the treatment of CAP based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 471-478 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202312014](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202312014)

基于网络药理学与分子对接预测鸡骨草特征图谱研究

Prediction of characteristic chromatogram for Abri Herba based on network pharmacology and molecular docking

药学实践与服务. 2024, 42(8): 350-358 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202303048](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202303048)

代谢相关脂肪性肝病的无创诊断与药物治疗

Noninvasive diagnosis and pharmacotherapy of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

药学实践与服务. 2024, 42(10): 411-418 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202403049](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202403049)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

丹参白术方“异病同治”冠心病、血管性痴呆、特发性膜性肾病的网络药理学作用机制研究

徐璐璐¹, 刘爱军^{1,2} (1. 海军军医大学药理学教研室, 上海 200433; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药学研究室, 上海, 200437)

[摘要] **目的** 基于网络药理学探讨丹参白术方“异病同治”冠心病、血管性痴呆、特发性膜性肾病的物质基础和作用机制。**方法** 通过 TCMSP、PubChem、UniProt、GeneCards、OMIM 和 DrugBank 数据库获取药物和疾病靶点, 使用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件绘制中药-化合物-药物靶点网络、复方-共有靶点-疾病网络、蛋白-蛋白互作图, 运用 Metascape 数据库进行基因富集分析。**结果** 共筛选出活性化合物 164 个, 潜在作用靶点 509 个, “异病同治”的共有靶点 141 个。其中主要活性成分为丹参酮 II A、异鼠李素、槲皮素、木犀草素、山奈酚、 β -谷甾醇、豆甾醇等; 关键靶点为清蛋白、白介素 6、肿瘤坏死因子、丝氨酸/苏氨酸激酶 1、血管内皮生长因子 A; 主要富集于细胞迁移的正向调控、细胞活力的正向调节、蛋白质磷酸化的正向调节、对生长因子的反应、氧化应激反应等生物过程及脂质和动脉粥样硬化、MAPK、动脉粥样硬化和流体剪切力、AGE-RAGE、IL-17、PI3K-Akt 等信号通路。**结论** 丹参白术方“异病同治”冠心病、血管性痴呆、特发性膜性肾病的作用机制可能主要通过抑制炎症、抑制氧化应激反应、扩张血管等多靶点、多通路发挥作用。

[关键词] 冠心病; 血管性痴呆; 特发性膜性肾病; 异病同治; 网络药理学

[文章编号] 2097-2024(2025)03-0143-08

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202312027

Network pharmacological mechanism of Danshen Baizhu prescription on the treatment of coronary heart disease, vascular dementia and idiopathic membranous nephropathy

XU Lulu¹, LIU Aijun^{1,2} (1. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy Research, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the material basis and mechanism of Danshen Baizhu prescription in coronary heart disease, vascular dementia and idiopathic membranous nephropathy based on network pharmacology. **Methods** TCMSP, PubChem, UniProt, GeneCards, OMIM, and DrugBank databases were used to obtain drug and disease targets, and the TCM-compound-drug target network, compound-common target-disease network, and protein-protein interaction map were drawn by STRING database and Cytoscape software, and gene enrichment analysis was performed by Metascape database. **Results** A total of 164 active compounds, 509 potential targets, and 141 common targets were screened out. The main active ingredients were Tanshinone II A, Isorhamnetin, Quercetin, Luteolin, Kampferol, β -sitosterol, Stigmasterol, etc. The key targets were albumin, interleukin 6, Tumor necrosis factor, serine/threonine kinase 1, vascular endothelial growth factor A, mainly enriching in the positive regulation of cell migration, cell viability, protein phosphorylation, responding to growth factors, oxidative stress and other biological processes and lipid and atherosclerosis, MAPK, atherosclerosis and fluid shear force, AGE-RAGE, IL-17, PI3K-Akt and other signaling pathways. **Conclusion** The mechanism of action of Danshen Baizhu prescription for coronary heart disease, vascular dementia and idiopathic membranous nephropathy may mainly play a role in multiple targets and pathways such as inhibition of inflammation, inhibition of oxidative stress, and vasodilation.

[Key words] coronary heart disease; vascular dementia; idiopathic membranous nephropathy; treatment of different diseases; network pharmacology

[基金项目] 国家自然科学基金(82273984); 国家重点研发计划(2019YFC1708504); 岳阳医院 2021 院级基金课题(2021yygm01); 中医学-中成药临床评价平台(A1-U21-205-902)

[作者简介] 徐璐璐, 硕士研究生, Email:641954126@qq.com

[通信作者] 刘爱军, 博士, 研究员, 研究方向: 心脑血管药理学、中药药理学, mrluiujun@163.com

随着人们生活方式的改变,心血管疾病成为全球发病和死亡的重要原因,临床上以冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD,简称冠心病)最为常见,给患者、家庭和社会带来了巨大的负担^[1,2]。血管性痴呆(VD)是缺血或出血性脑血管病引起脑组织损伤所致的痴呆类型^[3]。最新研究估计,我国60岁以上的痴呆患者约有1507万人,其中VD患者约有392万人^[4]。特发性膜性肾病(IMN)是常见的自身免疫性肾小球疾病,该病严重时可引起心、脑等器官障碍。研究显示,IMN患者约有40%可进展为终末期肾病,极大威胁患者生命安全^[5]。

冠心病、血管性痴呆、特发性膜性肾病虽属不同系统疾病,但文献研究发现,他们都有痰瘀互结的共同病因病机。冠心病不同阶段病人痰瘀互结的比例超过50%,血管性痴呆和特发性膜性肾病也有近50%,这三类疾病的异病同治提供了重要的理论基础^[6,7]。

异病同治是中医的重要理念,该理念提供了认识疾病的共同规律,帮助找到治疗方向,是辨证识机论治的根本。国医大师朱良春倡导“顽疾必兼痰和瘀”,痰瘀同治重大疾病疗效卓著。项目组前期提出“益气化痰活血、清热散结法”异病同治冠心病、血管性痴呆、特发性膜性肾病的组方用药新方案,根据中药组方规律结合经典方剂,按照“君、臣、佐、使”的原则,组建益气活血化瘀、清热散结方-丹参白术方,该方剂从治疗湿热、血瘀、气虚、痰瘀等方面结合中药的用药特性组建,在临床取得了较好的治疗效果。

网络药理学是以系统生物学为基础,多学科、多领域融合形成的新兴学科。其综合性、系统性、整体性的理念与中药多成分、多靶点、多通路的特点相吻合。本研究基于网络药理学的方法,对丹参白术方治疗冠心病、血管性痴呆、特发性膜性肾病的靶点进行测试,初步探究其可能的物质基础和作用机制,为临床进一步研究提供依据。

1 研究方法

1.1 丹参白术方活性化合物筛选及靶点预测

丹参白术方由丹参、炒白术、黄芪、虎杖等9味中药组成。本研究依托中药系统药理学分析平台TCMSP^[8](<http://tcmsp.cn/tcmssp.php>)、PubChem^[9]数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)进行检索,根据TCMSP数据库中药物动力学(ADME)参数,以口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18为筛选条件^[10],收集并筛选丹参白术方的活性化合物。将获得的活性化合物输入TCMSP、

PharmMapper^[11-13](http://www.lilab-ecust.cn/pharm_mapper/index.html)数据库,PharmMapper数据库中按照“Norm Fit≥0.8”的标准,筛选靶点,获取活性化合物相应的潜在作用靶点。运用UniProt^[14]蛋白质数据库(<https://www.uniprot.org/>),限定物种为人(Homo Sapiens),将得到的靶点标准化为基因名称(Gene Symbol),并导入Cytoscape 3.8.2软件,构建“中药-活性化合物-药物靶点”的网络图。

1.2 丹参白术方治疗冠心病、血管性痴呆和特发性膜性肾病的潜在靶点及“异病同治”共有靶点预测

以“coronary heart disease”、“vascular dementia”和“idiopathic membranous nephropathy”作为关键词,搜索GeneCards^[15]数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM^[16]数据库(<http://www.omim.org>)和DrugBank^[17]数据库(<https://www.drugbank.ca/>)中与冠心病、血管性痴呆和特发性膜性肾病的潜在靶点。选择物种为“Homo sapiens”,在GeneCards数据库中分别以Score≥11.75、Score≥4.584和Score≥5.398为筛选条件。利用在线作图工具Venny 2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)针对丹参白术方活性化合物的潜在作用靶点与冠心病、血管性痴呆和特发性膜性肾病的靶点绘制韦恩图,所得的交集靶点即为丹参白术方对3种疾病“异病同治”的共有靶点。并将其导入Cytoscape 3.8.2软件,构建“丹参白术方-共有靶点-疾病”(冠心病、血管性痴呆和特发性膜性肾病)网络。

1.3 关键靶点筛选与分析

共有靶点导入STRING11.5数据库^[18](<https://string-db.org/>),以intersection score>0.4为筛选标准^[19],隐去无关靶标,构建蛋白质相互作用(PPI)网络模型。通过Cytoscape 3.8.2软件中的插件cytoHubba对PPI网络进行分析、筛选获得关键靶点。

1.4 关键靶点富集分析

将关键靶点导入Metascape数据库^[20],参数设置为H species, P<0.01,选取排前20位的条目,并通过在线作图网站微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)进行可视化分析。

1.5 分子对接分析

选取丹参白术方中的共有核心成分槲皮素和与筛选出的Degree值高的靶点AKT1和ALB进行分子对接,在PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取药物的2D结构信息,采用Schrödinger软件,将2D结构转化为MOL2格式并将其用作配体;同时通过蛋白质结构数据库(PDB)下载受体蛋白的3D结构,使用Schrödinger软件中

的 Glide 模块对小分子和靶蛋白进行高精度(XP)对接,通过对比原配体与活性成分的对接打分值评判丹参白术方的活性成分与该靶点的亲和力。采用 PyMol 进行可视化展示。

2 研究结果

2.1 丹参白术方活性化合物的筛选及靶点预测结果

将丹参白术方中的 9 味中药上传至 TCMSP、

PubChem 数据库搜索到 1 121 个化合物。按照 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 的筛选标准,筛选出 177 个活性化合物,排除 13 个未发现相关靶点的化合物,共收集到 164 个活性化合物。基本信息见附件 1。通过 TCMSP、PharmMapper、UniProt 数据库共获得活性化合物潜在作用靶点 509 个。通过 Cytoscape3.8.2 软件,构建“中药-活性化合物-药物靶点”网络,见图 1。

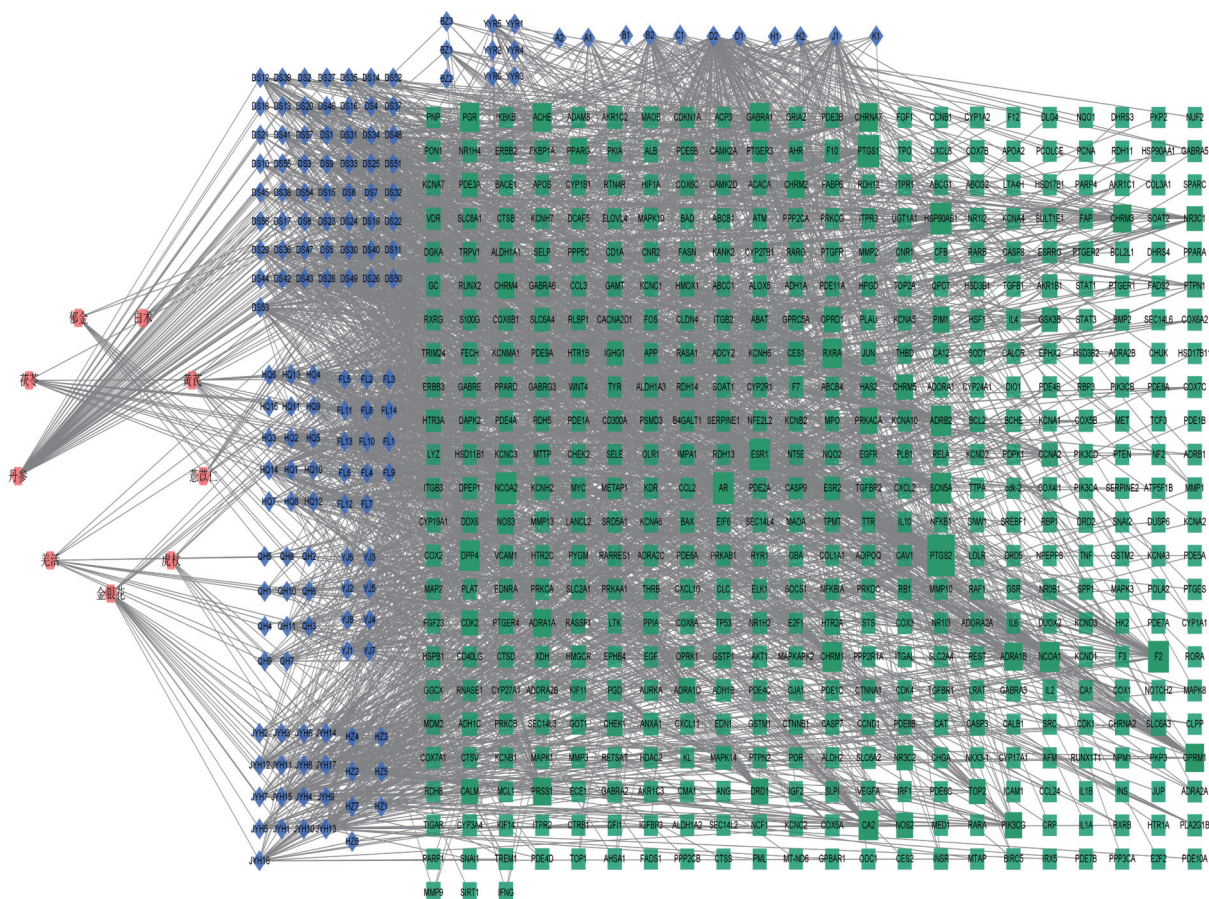


图 1 丹参白术方“中药-化合物-药物靶点”网络

红色节点代表中药;蓝色节点代表活性化合物;绿色节点代表药物靶点

2.2 丹参白术方治疗冠心病、血管性痴呆和特发性膜性肾病的潜在靶点及“异病同治”共有靶点预测结果

通过 GeneCards、OMIM 和 DrugBank 数据库,按照筛选标准搜集 3 种疾病的潜在靶点,去重后获得冠心病疾病靶点 1 993 个,血管性痴呆疾病靶点 1 164 个,特发性膜性肾病疾病靶点 1 098 个。将以上 3 种疾病靶点与丹参白术方 509 个潜在作用靶点进行交集,最终获得丹参白术方对 3 种疾病“异病同治”的共有靶点 141 个,通过 Venny 2.1.0,将数据绘制韦恩图,见图 2。将共有靶点导入 Cytoscape 3.8.2 构建“丹参白术方-共有靶点-疾病”网络图,见图 3。

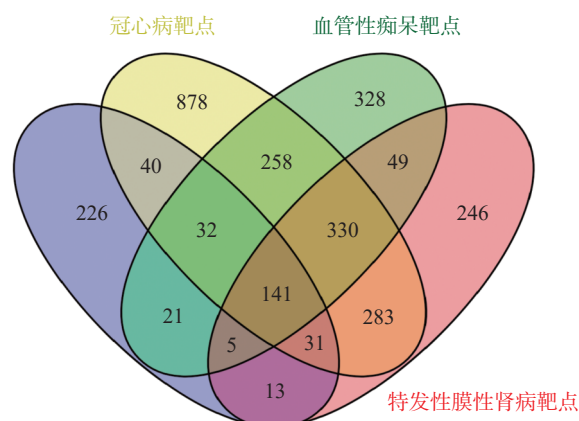


图 2 丹参白术方、冠心病、血管性痴呆、特发性膜性肾病靶点交集韦恩图

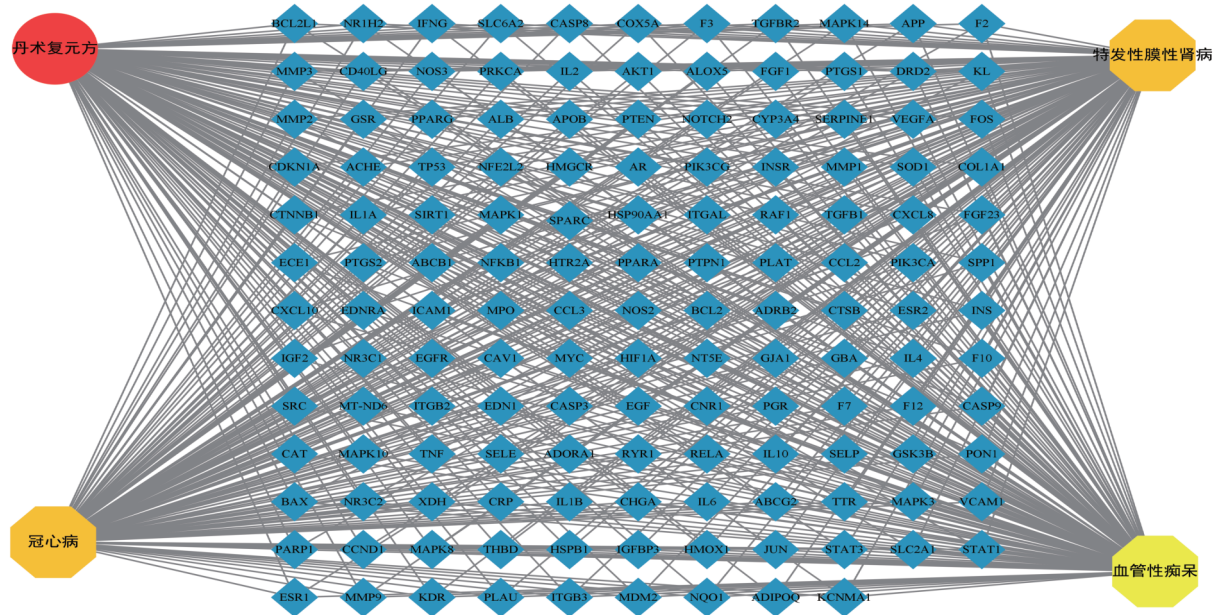


图3 丹参白术方-共有靶点-疾病网络图

2.3 关键靶点筛选及分析结果

将以上获得的 141 个共有靶点输入 STRING 11.5 数据库, 得出共有靶点的蛋白质间相互作用关系, 通过平台分析得到节点数 141 个, 边数 3 564 条, 平均节点度值 50.6, 以 intersection score>0.4 为筛选标准, 将筛选后的信息导入 Cytoscape 3.8.2, 使用其插件 cytoHubba 进行分析, cytoHubba 提供了 11 种拓扑学分析方法搜寻关键靶点, 使用 3 种算法: 连接度(度值)、最大团体中心性(MCC)、最大邻域分量(MNC), 各提取排名前 30 位的关键靶点, 取交集, 得到关键共有靶点 25 个, 分别是: ALB、IL6、TNF、AKT1、JUN、CASP3、VEGFA、STAT3、INS、PTGS2、MAPK3、IL1B、TP53、MMP9、HIF1A、CTNNB1、SRC、FOS、MYC、CXCL8、CCND1、EGFR、EGF、HSP90AA1、PPARG, 见图 4。图形的面积和颜色深浅表示靶点度值的大小, 面积越大, 颜色越深说明靶点度值越大。

2.4 关键靶点富集分析结果

为进一步探究丹参白术方“异病同治”的作用机制, 将上述获得的 25 个关键共有靶点上传至 Metascape, 进行 GO 功能分析和 KEGG 信号通路富集分析。共获得生物过程(BP)817 个, 细胞组成(CC)30 个, 分子功能(MF)44 个, 根据其 P 值大小, 分别列举前 10 位的条目, 具体见图 5。KEGG 通路富集分析筛选得到 142 条 P<0.01 的通路。将 P 值较小的, 富集靶点较多的 20 条通路, 使用在线作图工具微生信进行可视化分析, 结果以散点图的形式呈现, 具体见图 6。

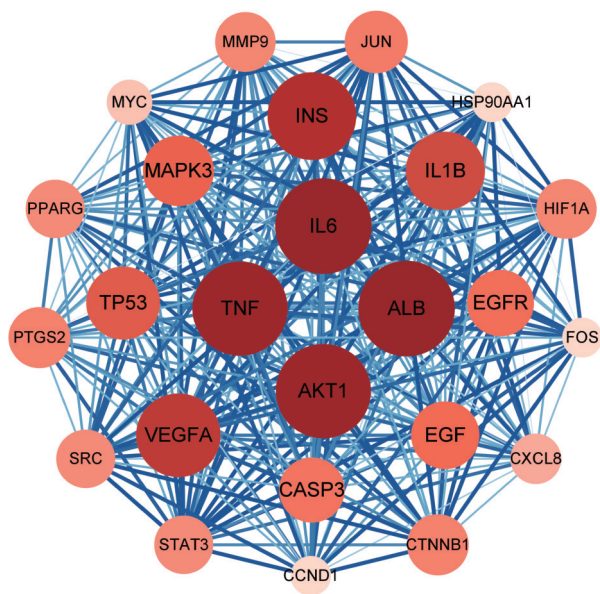


图4 丹参白术方、疾病关键共有靶点的蛋白互作网络

2.5 分子对接结果分析

应用 Schrödinger 软件对丹参白术方的主要共有活性成分槲皮素(Quercetin)、β-甾谷醇与核心靶点 AKT1 和 ALB 进行分子对接, 对接结果见表 1。靶蛋白 AKT1、ALB 与其原配体的对接打分值(Docking score)分别为 -10.807 kcal/mol、-7.664 kcal/mol。若活性成分的对接打分值低于或接近原配体则表明该活性成分与该靶点的结合能力较强。其中槲皮素对 ALB 的对接打分值低于原配体且对 AKT1 的 Docking score 值与其原配体接近, 表明活性成分槲皮素与关键蛋白受体 AKT1 与 ALB 均具有较强的结合稳定性。活性成分 β-甾谷醇对 ALB 的对

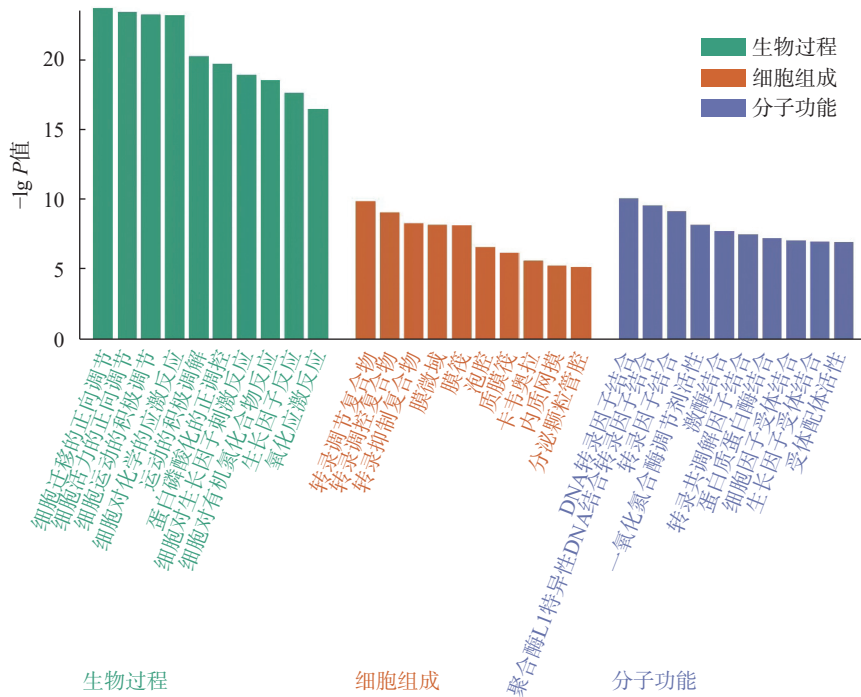


图5 GO功能富集分析

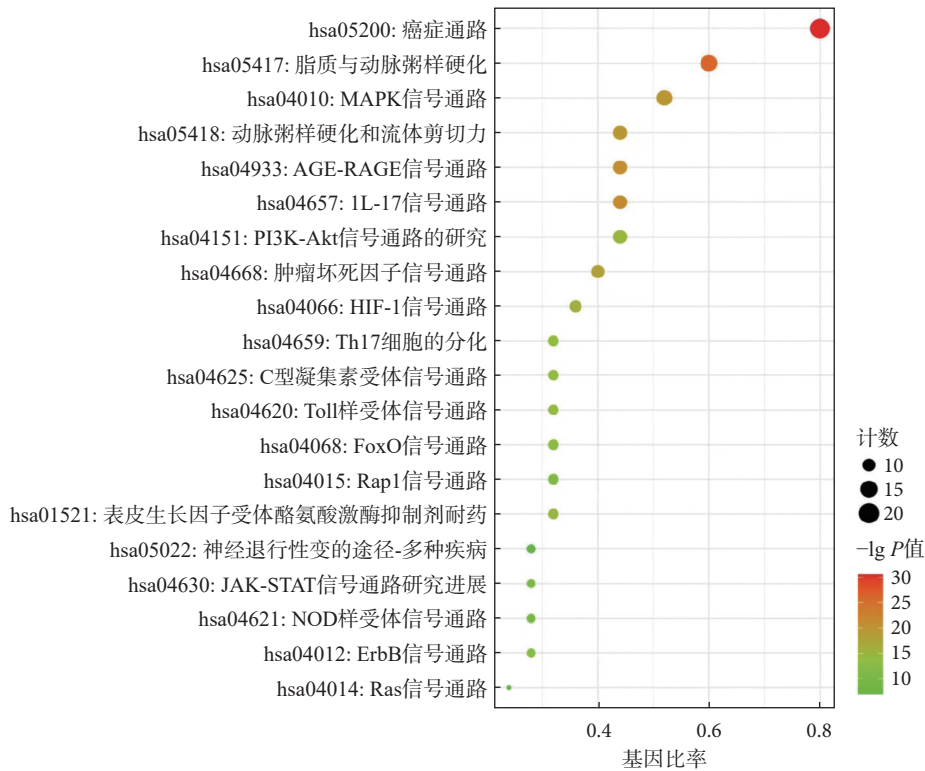


图6 KEGG信号通路富集分析(前20)

表1 丹参白术方的主要共有活性成分与核心蛋白的分子对接结果

活性成分	核心靶点	PDB ID	对接分数(kcal/mol)
槲皮素	AKT1	3O96	-10.332
β -甾谷醇	AKT1	3O96	-6.755
槲皮素	ALB	4LB2	-8.049
β -甾谷醇	ALB	4LB2	-7.358

接打分值与原配体接近,虽然对 AKT1 的对接打分值相对原配体较低,但小于 -6 kcal/mol 也被认为具

有良好的结合活性。绘制分子对接模式图见图 7。

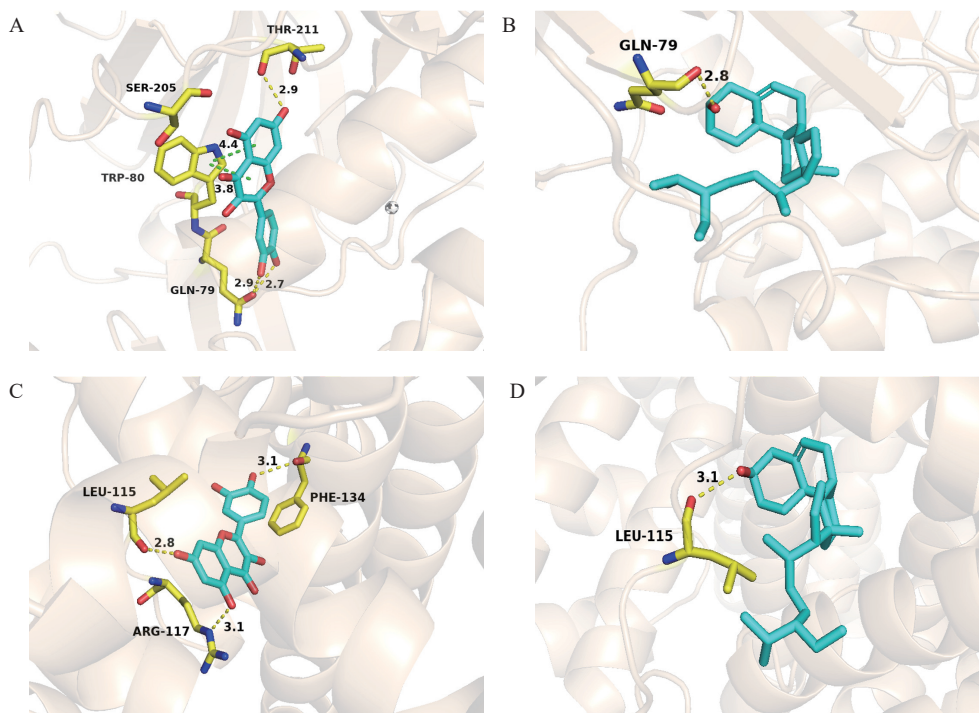


图 7 受体与配体的分子对接图

A. 天蓝色为槲皮素,黄色为 AKT1 氨基酸残基; B. 天蓝色为 β -甾谷醇,黄色为 AKT1 氨基酸残基;
C. 天蓝色为槲皮素,黄色为 ALB 氨基酸残基; D. 天蓝色为 β -甾谷醇,黄色为 ALB 氨基酸残基

3 讨论

研究显示,冠心病的发病发展过程中,冠状动脉粥样硬化斑块及其微循环障碍是痰瘀互结后病理变化的必然结果。临床研究显示活血化瘀法能够保护内皮细胞,降脂抗黏,防治心绞痛发作,多种方药均能通过活血化瘀改善疾病发生发展。对于特发性膜性肾病,痰瘀贯穿始终,并且“痰瘀互结沉痾”是形成该病难治性的主要原因。痰瘀同治能够有效控制感染,调节免疫,促进肾小球血流动力学改变,从而改善肾脏功能,延缓病情进展。在血管性痴呆发生发展中,痰瘀也是重要的发病因素,临床以化痰祛瘀方案治疗疗效甚佳^[7]。因此,针对痰瘀互结的共同病机异病同治,有望成为中医药临床防治重大疾病的突破口,也是中医传统理论在当代重大疾病诊疗中的价值体现和创新应用。

丹参白术方以丹参、炒白术为君药,丹参祛瘀、生新、活血,《本草纲目》记载,其活血、通心包络,是活血化瘀的代表药。研究证明,以丹参为君药的中药方剂和有效成分能改善微循环缺血再灌注后引起的心、脑功能障碍和器官损伤^[21]。炒白术健脾祛湿,可绝生痰之源。黄芪、虎杖为臣药,黄芪

具有抗钙超载,清除氧自由基、改善心功能、保护血管内皮等作用,虎杖是清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰的良药。

通过蛋白互作网络显示关键的共有靶点有: ALB、IL-6、TNF、AKT1、VEGFA。ALB 是一种分子量为 69 000 的蛋白,通常占血浆总蛋白含量的 50% 以上,起着调节血浆胶体渗透压的作用,并作为载体蛋白,有研究发现,血清 ALB 水平低与不同类型的心血管疾病有关,包括静脉血栓栓塞、CHD 和偶发缺血性心脏病等^[22,23]。在该研究的蛋白互作网络中,ALB 是程度最高的枢纽基因。

IL-6、TNF 是参与多种生理与免疫过程的促炎细胞因子,研究证明,IL-17 与 TNF- α 偶联对 IL-6 的产生具有协同诱导的作用,并对血管具有显著的促凝血和促血栓作用^[24,25],而本复方制剂中丹参的有效成分丹参酮 II A,木犀草素均有抗凋亡作用,可降低 IL-6 水平^[26-28]。

AKT1 是 AKT 家族激酶的重要成员,有研究证实 AKT1 信号传导可减轻肾脏损伤,保护肾脏功能,并显著改善缺血再灌注损伤后患者的存活率^[29]。

VEGFA 是血管内皮生长因子家族中最重要的成员,具有调节内皮细胞增殖、抑制凋亡及增强血

管通透性等生物作用。在心肌梗死患者血浆中 VEGFA 表达增加, 并与 IL-6 水平正相关, 能够刺激炎症斑块的新生血管并诱导其不稳定, 是心肌梗死患者预后不良的独立风险因素^[30]。在肾脏的发育过程中, 足细胞中 VEGFA 表达水平异常与肾小球疾病的发生有密切关联^[31]。

通路富集分析结果显示丹参白术方涉及多个生物学过程、细胞分子和分子功能。其中 MAPK 信号通路可以通过细胞因子、生长因子、神经递质、激素等外源性刺激信号被激活后参与细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡等生理过程。研究发现^[32], 木犀草素通过激活 MAPK 信号通路, 促进抗氧化酶的表达, 同时降低丙二醛(MDA)的水平, 减轻机体的脂质过氧化损伤, 延缓动脉粥样硬化的发生与发展。PI3K-Akt 信号通路参与细胞生长、分化、增殖、凋亡等, 在氧化应激和炎症反应方面具有重要作用。分子对接验证结果显示, 共有核心成分与核心靶点有良好的结合能力。

综上所述, 本研究通过网络药理学阐述了丹参白术方通过多成分、多靶点、多通路“异病同治”冠心病、血管性痴呆、特发性膜性肾病的药理学作用机制, 为进一步的基础和临床研究提供重要的参考依据。

【参考文献】

- [1] 《心肺血管病杂志》编辑部. 中国心血管健康与疾病报告 2019[J]. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(9): 1145-1156.
- [2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220.
- [3] 王维治. 神经病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1787.
- [4] JIA L F, DU Y F, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [5] UNCANIN S, DZEMIDZIC J, SERDAREVIC N, et al. Idiopathic membranous nephropathy and treatment related complications[J]. *Med Arch*, 2020, 74(3): 228-232.
- [6] 蒋恬, 胡镜清, 陈党红. “痰瘀互结”的 3 个致病特征[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(11): 6376-6379.
- [7] 胡镜清, 韩晶岩. 痰瘀互结: 基础与临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2023.
- [8] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [9] WANG Y L, BRYANT S H, CHENG T J, et al. PubChem BioAssay: 2017 update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D955-D963.
- [10] LIU H, WANG J N, ZHOU W, et al. Systems approaches and polypharmacology for drug discovery from herbal medicines: an example using licorice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(3): 773-793.
- [11] LIU X F, OUYANG S S, YU B, et al. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(Web Server issue): W609-W614.
- [12] WANG X, PAN C X, GONG J Y, et al. Enhancing the enrichment of pharmacophore-based target prediction for the polypharmacological profiles of drugs[J]. *J Chem Inf Model*, 2016, 56(6): 1175-1183.
- [13] WANG X, SHEN Y H, WANG S W, et al. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W356-W360.
- [14] CONSORTIUM U. UniProt: a hub for protein information[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue): D204-D212.
- [15] REBHAN M, CHALIFA-CASPI V, PRILUSKY J, et al. GeneCards: integrating information about genes, proteins and diseases[J]. *Trends Genet*, 1997, 13(4): 163.
- [16] AMBERGER J S, BOCCHINI C A, SCHIETTECATTE F, et al. OMIM. org: online Mendelian Inheritance in Man(OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(D1): D789-D798.
- [17] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1074-D1082.
- [18] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D605-D612.
- [19] LIANG B, LI C N, ZHAO J Y. Identification of key pathways and genes in colorectal cancer using bioinformatics analysis[J]. *Med Oncol*, 2016, 33(10): 111.
- [20] ZHOU Y Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [21] HAN J Y, LI Q, MA Z Z, et al. Effects and mechanisms of compound Chinese medicine and major ingredients on microcirculatory dysfunction and organ injury induced by ischemia/reperfusion[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 177: 146-173.
- [22] GARCIA-MARTINEZ R, CARACENI P, BERNARDI M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications[J]. *Hepatology*, 2013, 58(5): 1836-1846.
- [23] ARQUES S. Human serum albumin in cardiovascular diseases[J]. *Eur J Intern Med*, 2018, 52: 8-12.
- [24] VIRDIS A, DELL'AGNELLO U, TADDEI S. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension[J]. *Maturitas*, 2014, 78(3): 179-183.
- [25] HOT A, LENIEF V, MIOSSSEC P. Combination of IL-17 and

- TNF α induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(5): 768-776.
- [26] CHEN Y L, WU X M, YU S S, et al. Neuroprotective capabilities of Tanshinone IIA against cerebral ischemia/reperfusion injury via anti-apoptotic pathway in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(2): 164-170.
- [27] SUN S K, YIN Y, YIN X, et al. Anti-nociceptive effects of Tanshinone IIA(TIIA)in a rat model of complete Freund's adjuvant(CFA)-induced inflammatory pain[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 88(6): 581-588.
- [28] 于倩, 巫冠中. 木犀草素抗炎机制的研究进展 [J]. *药学研究*, 2019, 38(2): 108-111,119.
- [29] LIN H Y H, CHEN Y, CHEN Y H, et al. Tubular mitochondrial AKT1 is activated during ischemia reperfusion injury and has a critical role in predisposition to chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(4): 870-884.
- [30] BRAILE M, MARCELLA S, CRISTINZIANO L, et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5294.
- [31] CARRANZA K, VERON D, CERCADO A, et al. Cellular and molecular aspects of diabetic nephropathy; the role of VEGF-A[J]. *Nefrologia*, 2015, 35(2): 131-138.
- [32] 孙霁寒. 木犀草素对高脂血症 SD 大鼠的降脂作用及初步机制研究 [C] //营养研究与临床实践——第十四届全国营养科学大会暨第十一届亚太临床营养大会、第二届全球华人营养科学家大会.
- [收稿日期] 2023-12-11 [修回日期] 2024-03-31
[本文编辑] 崔俐俊

(上接第 142 页)

- [10] GANESAN P, NARAYANASAMY D. Lipid nanoparticles: Different preparation techniques, characterization, hurdles, and strategies for the production of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for oral drug delivery[J]. *Sustain Chem Pharm*, 2017, 6: 37-56.
- [11] XU W T, BAE E J, LEE M K. Enhanced anticancer activity and intracellular uptake of paclitaxel-containing solid lipid nanoparticles in multidrug-resistant breast cancer cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 7549-7563.
- [12] TENG F F, DENG P Z, SONG Z M, et al. Enhanced effect in combination of curcumin- and ketoconazole-loaded methoxy poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone)micelles[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 43-51.
- [13] BONGOMIN F, GAGO S, OLADELE R O, et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision[J]. *J Fungi(Basel)*, 2017, 3(4): 57.
- [14] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D R, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): 409-417.
- [15] CARMO P H F D, GARCIA M T, FIGUEIREDO-GODOI L M A, et al. Metal nanoparticles to combat *Candida albicans* infections: an update[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(1): 138.
- [16] KOVÁCS R, NAGY F, TÓTH Z, et al. Synergistic effect of nikkomycin Z with caspofungin and micafungin against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* biofilms[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2019, 69(4): 271-278.
- [17] YANG Q T, LIU Z Y, WANG Y, et al. *In vitro* synergistic antifungal activities of caspofungin in combination with fluconazole or voriconazole against *Candida* species determined by the Etest method[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 122: 982-990.
- [18] DOS REIS T F, DE CASTRO P A, BASTOS R W, et al. A host defense peptide mimetic, brilacidin, potentiates caspofungin antifungal activity against human pathogenic fungi[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2052.
- [19] HE J B, HUANG S S, SUN X T, et al. Carvacrol loaded solid lipid nanoparticles of propylene glycol monopalmitate and glyceryl monostearate: preparation, characterization, and synergistic antimicrobial activity[J]. *Nanomaterials(Basel)*, 2019, 9(8): 1162.
- [20] ZHANG W T, YI P, ZHOU Y, et al. Effect of fatty acids on intracellular pneumocandin B₀ storage in the fermentation of *Glarealozoyensis*[J]. *Bioresour Bioprocess*, 2023, 10(1): 63.
- [21] LI P, SENEVIRATNE C J, LUAN Q X, et al. Proteomic analysis of caspofungin-induced responses in planktonic cells and biofilms of *Candida albicans*[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 639123.
- [收稿日期] 2023-10-22 [修回日期] 2024-05-30
[本文编辑] 费永和