

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.08.1075

• 短篇论著 •

基于网络药理学技术探究冠心七味片治疗冠心病的作用机制

闫曙光^{1△}, 史海龙^{1,2△}, 惠毅¹, 张红¹, 范文涛^{1*}

1. 陕西中医药大学方剂学教研室, 咸阳 712046

2. 西北大学生命科学学院, 西安 710069

[摘要] **目的** 阐明冠心七味片的药效物质, 探索其药效成分的潜在靶点。 **方法** 采用融合了口服可利用度预测、类药性评估、主成分分析、分子对接模拟, 以及药效分子-靶点-疾病网络分析等方法为一体的网络药理学模型, 研究冠心七味片所含中药组分和靶点间的相互作用。 **结果** 冠心七味片的 18 个主要药效分子与治疗冠心病的 41 个靶点具有高网络度, 且与分子对接计算得出的 18 个潜在靶点具有较强的结合能。筛选出的 7 个冠心七味片关键靶点与冠心病的治疗密切相关。 **结论** 筛选出冠心七味片中 18 个可能的药效分子和 7 个关键作用靶点, 初步阐明了冠心七味片多成分、多靶点、协同作用的分子机制。

[关键词] 冠心七味片; 网络药理学; 冠心病; 靶点

[中图分类号] R 285.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)08-1075-06

Network pharmacological studies of *Guanxin Qiwei* tablet in treating coronary heart disease

YAN Shu-guang^{1△}, SHI Hai-long^{1,2△}, HUI Yi¹, ZHANG Hong¹, FAN Wen-tao^{1*}

1. Department of Formulaology, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China

2. College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi, China

[Abstract] **Objective** To clarify the active ingredients of *Guanxin Qiwei* tablet, and to explore the potential target for its efficacy. **Methods** We studied the interaction between Chinese medicine ingredients in the *Guanxin Qiwei* tablet and the therapy targets using a network pharmacology model, which was developed by integrating oral bioavailability prediction, druggability analysis, principal component analysis, molecular docking simulation and network of pharmacophore-target-disease analysis. **Results** Eighteen principal compounds had high-degree network with 41 therapy targets for coronary heart disease (CHD), and had higher affinity with 18 potential targets via the calculation of molecular docking. Further analysis showed that 7 key targets were closely related to the treatment of CHD. **Conclusion** We have screened 18 possible active molecules in *Guanxin Qiwei* tablet and 7 key therapy targets, and preliminarily elucidate the molecular mechanism based on the “multi-ingredient, multi-target, and synergistic effect”.

[Key words] *Guanxin Qiwei* tablet; network pharmacology; coronary disease; targets

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(8): 1075-1080]

冠心病(coronary heart disease, CHD)是指因冠状动脉粥样硬化致使管腔狭窄或阻塞,或因冠状动脉功能性改变导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病。中医将 CHD 归属为“胸痹”“真心痛”“厥心痛”^[1]。冠心七味片是治疗 CHD 的经典验方,由丹参、肉豆蔻、檀香、广枣、山柰、降香、沙棘七味草药组

成,具有活血化瘀、强心止痛的功效。药理学研究表明,冠心七味片可通过降血脂、抗炎、改善血管弹性等途径对实验性动脉粥样硬化起到延缓或治疗作用^[2-3]。目前对冠心七味片单个化学成分或药效分子的研究较多,但对其全方的研究未见报道,其全方治疗 CHD 的药效物质基础尚不明确。本研究采用

[收稿日期] 2016-12-17 **[接受日期]** 2017-02-27

[基金项目] 国家自然科学基金(81470188)。Supported by National Natural Science Foundation of China(81470188)。

[作者简介] 闫曙光,博士,副教授。E-mail: ysg2002.student@sina.com; 史海龙,博士生,讲师。E-mail: shihailong2006@sohu.com

△共同第一作者(Co-first authors)。

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 029-38185297, E-mail: 1404113637@qq.com

网络药理学方法,借助分子对接等技术构建了冠心七味片有效成分与 CHD 相关靶点间的有效网络,探讨了冠心七味片的药效分子及其在治疗 CHD 中的多靶点作用机制,阐明中药及其复方“多成分-多靶点”的分析理念^[4-5]。

1 材料和方法

1.1 冠心七味片中候选化合物的收集与筛选 采用《中药天然产物大全》和 Reaxys 数据库(<http://www.reaxys.com>)收集七味草药所含的化合物,包括丹参(含 202 个化合物)、肉豆蔻(含 64 个化合物)、檀香(含 70 个化合物)、广枣(含 43 个化合物)、山柰(含 33 个化合物)、降香(含 98 个化合物)、沙棘(含 233 个化合物)。根据“Lipinski 类药五原则”对上述化合物进行初次筛选并去重,共收集到 713 个化合物。考虑冠心七味片所使用的材料和制剂方法,去除不合理分子后剩余 574 个化合物。

应用 Chemoffice 2012 软件的 ChemBioDraw 模块绘制每个化合物的二维结构,再用 ChemBio3D 模块将其转化为三维结构,并使用 MM2 力场进行构象优化,分别保存为 mol2 格式和 sdf 格式。采用

TCMSP 药理学分析平台预测每个化合物的药代动力学 ADME 参数,并基于 Discovery Studio 2.5 软件包的 TOPKAT 模块进行毒性预测,得到的打分值依据 ADME/T 的筛选标准进行二次筛选。从 DrugBank 数据库(<http://www.drugbank.ca>)收集治疗 CHD 疗效显著的药效分子(经国家食品药品监督管理局批准),共计 186 个,作为阳性药物对照,保存为 sdf 格式。利用 Discovery Studio 2.5 软件对符合 ADME/T 规则的候选化合物和阳性药物分子进行主成分分析,进行 3 次筛选。

1.2 CHD 相关靶点的收集 通过查询 Therapeutic Targets Database (<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd>)和 DrugBank 数据库,再结合文献调研,共收集到 41 个 CHD 相关靶点。在 PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/home.do>)网站下载上述靶点的 X 射线晶体结构,保存为 pdb 格式,见表 1。分子对接前,应用 Discovery Studio 2.5 软件包的 Clean Protein 模块对蛋白质进行去水分子、加氢、加电荷,然后采用 CHARMM 力场能量最小化的方法进行构型优化。

表 1 冠心病潜在靶点蛋白

潜在靶点蛋白	PDB_ID	潜在靶点蛋白	PDB_ID	潜在靶点蛋白	PDB_ID
血管紧张素转化酶	1UZF	E 选择素	1G1T	盐皮质激素受体	2AA5
血管紧张素转化酶 2	1R4L	凝血因子 X	1MQ6	环磷酸二酯酶 4D	1Y2K
醛糖还原酶	2DUX	凝血素	1TA2	过氧化物酶增殖体激活受体 α	1K7L
雄激素受体	1GS4	凝血因子 VII	1DAN	过氧化物酶增殖体激活受体 δ	1Y0S
血管生成素	1B1I	糖皮质激素受体	1NHZ	过氧化物酶增殖体激活受体 γ	1RDT
碳酸酐酶	1I9P	3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶	3CD7	视黄醇结合蛋白 4	1RBP
半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3	1RHR	热休克蛋白 90 α	1UYH	肾素	2IKO
组织蛋白酶 K	1TU6	热休克蛋白 90 β	1UYM	视黄酸受体 α	1FBY
组织蛋白酶 S	1NPZ	一氧化氮合成酶(诱导型)	1NSI	视黄酸受体 β	1H9U
糜蛋白酶	1T31	氧化型胆固醇受体 α	1UHL	磷脂酶 A2	1KQU
细胞色素酶 P450 2C9	1R9O	氧化型胆固醇受体 β	1PQ6	转化生长因子 1	1RW8
一氧化氮合酶(内皮型)	3NOS	巨噬细胞游走抑制因子	1GCZ	维生素 D ₃ 受体	1DB1
雌激素受体 α	1YIN	基质金属蛋白酶 9	1GKD	血管内皮生长因子受体 2	2OH4
雌激素受体 β	1NDE	超氧化物歧化酶	1XDC		

1.3 分子打靶 应用 MGLTools 1.5.6 软件将冠心七味片的化学成分存储为 pdbqt 格式,使用 Autodock_Vina 程序进行半柔性分子对接计算。对接过程中,只改变药效分子配体的构象,而保持受体蛋白的刚性不变。首先生成受体结合部位的格点盒子及其参数,再根据拉马克遗传算法优化配体结构,然后发出配体与受体的对接计算指令以产生多个结

合构象,最后从中寻找最佳的结合构象并依照半经验自由能函数做出对接结果评价。对接参数设置如下:以距离靶蛋白原配体外侧 0.75 nm 为界标,其活性位点定义为一个八面体结构,其格点盒子大小设定为 40×40×40,中心坐标参照蛋白-配体复合物中原配体分子的坐标设置(若无配体,则参照文献报道的蛋白活性位点残基坐标),其余参数均设为默认值。

1.4 药效分子-靶点网络的构建与分析 对接完成后,以原配体为阈值,依据对接计算结果,即当药效分子与相关靶点对接数值不高于阈值时,认为该靶点与冠心七味片中的化学成分具有相互作用。对冠心七味片进行 ADME/T 活性筛选,得到候选化合物 165 个,再对上述化合物的 41 个靶点进行分子模拟对接。为了找到冠心七味片的主要药效分子,参照文献[6-7]的方法,选择与各个靶点对接的结合自由能前 10 位、前 5 位的化合物分别构建网络。将发生作用的靶点与药效分子作为网络的节点(node),将两者之间的相互作用作为网络的连接(edge),制成 excel 表格文件,导入 cytoscape 3. 2. 1 软件,构建药效分子-靶点(compound-target, C-T)网络。在应用 cytoscape 3. 2. 1 软件构建药效分子-靶点网络时,由于相互作用网络图所含节点的数量及种类不同,所以排名前 20 位左右的化合物的网络参数(网络度与介数)会略微发生改变。为了全面反映药效分子与靶点之间的网络关系,本研究分别描述了所有药效分子-靶点整体型网络节点的网络特征及主要药效分子-靶点的局部型网络节点的网络特征,之后利用其 network_analyzer 插件进行药效分子与靶点蛋白的网络互作分析。

1.5 靶点-疾病网络的构建与分析 将筛选出的靶点与疾病信息关联,利用 cytoscape 3. 2. 1 软件构建靶点-疾病(target-disease, T-D)网络并分析两者的关系。靶点与疾病的关联信息来自 PharmGkb 数据库(<http://www.pharmgkb.org/>)、Therapeutic Targets Database 数据库以及相关文献。

2 结果

2.1 冠心七味片中的候选化合物 对冠心七味片中的 574 个化合物进行药代动力学及毒性等 8 项指标的二次筛选,得到 165 个候选化合物。应用 Discovery Studio 2. 5 软件包的 Calculate Molecular Properties 模块对其进行主成分分析,分析结果转化为三维空间坐标数值,计算得到一对一空间坐标距离共 14 850 个(165×90)。本研究将候选化合物与抗 CHD 药物的空间距离近似度设定为 ≤ 1.0 ,再次筛选后得到 142 个候选化合物。

2.2 药效分子-靶点网络的分析 本研究计算了网络的两个关键拓扑参数-网络度和介数,其中节点的网络度代表药物分子所拥有的靶点数目,介数为通过该节点的最短路径数占通过所有节点路径总数的比值。选取打分前 10 位的化合物构建整体药效分子-靶点网络。统计结果表明 18 种药效分子与 41 种靶点之间的介数和网络度最高,见表 2。其中,丹酚酸 B 和丹参酮 II A 为冠心七味片的国家质检推荐标准物^[8-9],其他 16 种药效分子是冠心七味片治疗 CHD 的潜在药效成分,可能成为冠心七味片新的质量检测物质。上述 18 种药效分子均能作用于 5 个以上的 CHD 靶点,符合传统中药的复方多药效分子、多靶点的特点。网络中胆甾醇苯甲酸酯与 9 个靶点发生相互作用,具有较高的网络度。对其结合多种蛋白的能力进行比较,可以发现胆甾醇苯甲酸酯与维生素 D₃ 受体具有最佳的结合能力。

表 2 18 种药效分子-靶点整体型网络的介数和网络度

化合物	代码	介数	网络度	化合物	代码	介数	网络度
日本楠脂素	M09254	0.089 2	10	胆甾醇苯甲酸酯	M10230	0.089 0	9
对甲氧基肉桂酸辛酯	M00433	0.051 5	8	丹酚酸 B	M07141	0.060 4	7
丹参酮 II A	M07154	0.032 6	7	角黄素	M10227	0.033 2	7
胆固醇安息香酸酯	M10230	0.041 1	7	隐丹参酮	M07088	0.022 4	6
丹参新醌 D	M07093	0.037 5	6	丹参螺旋缩酮内酯	M07094	0.022 8	6
异丹参酮 II	M07111	0.036 6	6	羊毛甾醇	M01979	0.022 2	5
1-氢丹参酮 II A	M02651	0.022 2	5	紫丹参乙素	M07068	0.019 4	5
新红根草酮	M07085	0.029 4	5	二氢丹参酮 I	M07101	0.034 3	5
顺式氯菊酯	M09259	0.033 6	5	α -谷甾醇	M10212	0.027 5	5

为了分析与不同靶点蛋白作用力最强的药效分子的特性,取打分前 5 位的化合物构建局部药效分

子-靶点网络。统计结果表明 15 种药效分子与 41 种靶点之间的介数和网络度最高,见表 3。其中,冠

心七味片的国家质检标准品丹参酮 II A、对甲氧基肉桂酸辛酯的网络度分别为 5、4;小红参醌乙、齿孔醇、1-氢丹参酮 II A、4-亚甲丹参新酮、丹参新醌 D、

异丹参酮 II A、丹参醌新酮 II、类胡萝卜素等 8 种药效分子的网络度较低,但其与靶点具有较强相互作用(结合能均 $< -9.7 \text{ kcal/mol}$, $1 \text{ kcal} = 4.186 \text{ kJ}$)。

表 3 15 种药效分子-靶点的局部型网络节点的网络特征

化合物	代码	介数	网络度	化合物	代码	介数	网络度
日本楠脂素	M09254	0.146 9	6	胆甾醇苯甲酸酯	M10230	0.147 6	6
丹参酮 II A	M07154	0.143 0	5	右顺氯菊酯	M09259	0.120 0	5
对甲氧基肉桂酸辛酯	M00433	0.111 2	4	新红根草酮	M07085	0.064 3	4
角黄素	M10227	0.133 3	4	小红参醌乙	M01601	0.023 3	3
齿孔醇	M02588	0.055 3	3	1-氢丹参酮 II A	M02651	0.040 4	3
4-亚甲丹参新酮	M07059	0.038 4	3	丹参新醌 D	M07093	0.047 6	3
异丹参酮 II A	M07111	0.059 7	3	丹参醌新酮 II	M07120	0.032 8	3
类胡萝卜素	M10228	0.070 2	3				

利用 cytoscape 3.2.1 软件的 network_analyzer 插件进行冠心七味片药效分子与靶点蛋白的网络互作分析,得到冠心七味片化学成分的 18 个主要作用靶点,见表 4。根据分析,丹参酮类物质(丹参酮 II A、1-氢丹参酮 II A、4-亚甲丹参新酮、丹参新醌 D、异

丹参酮 II A、丹参醌新酮 II)主要通过作用于 5 个靶点(氧化型胆固醇受体 β 、雌激素受体 β 、盐皮质激素受体、热休克蛋白 90β 、维生素 D_3 受体)实现其药效作用。

表 4 冠心七味片药效分子的主要作用靶点

化合物	代码	靶点蛋白(结合能 ^a , 结合能排序)
日本楠脂素	M09254	CYP2C9(-11.3,1), VD ₃ R(-11.1,2), LXR- α (-10.7,2)
胆甾醇苯甲酸酯	M10230	VD ₃ R(-12.1,1), LXR- α (-11.3,1), 醛糖还原酶(-11,1)
丹参酮 II A	M07154	VD ₃ R(-10.6,5), ER- β (-10.2,4), MR(-10.2,1)
右顺氯菊酯	M09259	PPAR- γ (-10.4,1), LXR- β (-10.3,1), RXR- α (-10.2,1), 醛糖还原酶(-10.2,2)
对甲氧基肉桂酸辛酯	M00433	ACE-2(-10.3,4), PDE4D(-10.1,2), VD ₃ R(-10,9)
新红根草酮	M07085	HSP90- β (-11.5,1), HSP90- α (-11.3,1), ACE-2(-10.1,5)
角黄素	M10227	ACE(-11,1), KDR-2(-10.9,2), ACE-2(-10.8,2)
小红参醌乙	M01601	HSP90- β (-10.8,3), ER- β (-10.5,1), TGF-1(-10.4,1)
齿孔醇	M02588	LXR- α (-10.7,2), ACE-2(-10.7), ACE(-9.7,4)
1-氢丹参酮 II A	M02651	VD ₃ R(-10.9,4), LXR- α (-10.2,6), ER- β (-10.1,5), HSP90- β (-10.1,5), MR(-10.1,2)
4-亚甲丹参新酮	M07059	HSP90- β (-11.1,2), ER- β (-10.4,2), TGF-1(-10.3,2)
丹参新醌 D	M07093	HSP90- β (-10.7,4), HSP90- α (-10.6,2), ER- β (-10.3,3), PDE4D(-10.3,1)
异丹参酮 II A	M07111	VD ₃ R(-11.1,2), ER- β (-10.1,5), 肾素(-10.1,1), LXR- β (-10.1,3)
丹参醌新酮 II	M07120	VD ₃ R(-10.2,6), TGF-1(-9.8,4), 磷脂酶 A2(-9.7,2), ACE-2(-9.7,7), LXR- α (-9.7, 8)
类胡萝卜素	M10228	ACE(-11,1), CYP2C9(-10.5,3), ACE-2(-10.4,2), KDR-2(-10.4,2)

^a: 结合能单位是 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, $1 \text{ kcal} = 4.186 \text{ kJ}$. CYP2C9: 细胞色素酶 P450 2C9; VD₃R: 维生素 D₃ 受体; LXR: 氧化型胆固醇受体; ER: 雌激素受体; MR: 盐皮质激素受体; PPAR: 过氧化物酶增殖物激活受体; RXR: 视黄酸受体; ACE: 血管紧张素转化酶; PDE4D: 环磷酸二酯酶 4D; HSP: 热休克蛋白; KDR: 血管内皮生长因子受体; TGF: 转化生长因子

2.3 基于靶点-疾病网络的特征分析 对冠心七味片化学成分的 18 个主要作用靶点(表 4)行疾病搜索,剔除在数据库(PharmGkb, Therapeutic Targets

Database)中暂未搜索到的热休克蛋白 90β 、环磷酸二酯酶 4D、血管紧张素转化酶 2、细胞色素 P450 2C9、氧化型胆固醇受体 β 等 5 个靶点,构建靶点-疾

病的相互作用网络图(图 1)。其中,暗红色箭头代表潜在靶点,蓝紫色圆圈代表相关疾病,绿色圆圈代表疾病分类,节点的大小代表其网络度。网络图显示了 13 个靶点与心血管疾病、肿瘤、炎症、内分泌系统疾病、神经系统疾病、呼吸道疾病等 6 大类疾病的

关联。分析表明,过氧化物酶增殖物激活受体 γ 、血管紧张素转化酶、肾素、血管内皮生长因子受体 2、雌激素受体 β 、热休克蛋白 90α 、氧化型胆固醇受体 α 等 7 个靶点与心血管系统疾病密切相关,可能是冠心七味片中药效分子治疗 CHD 的关键靶点。

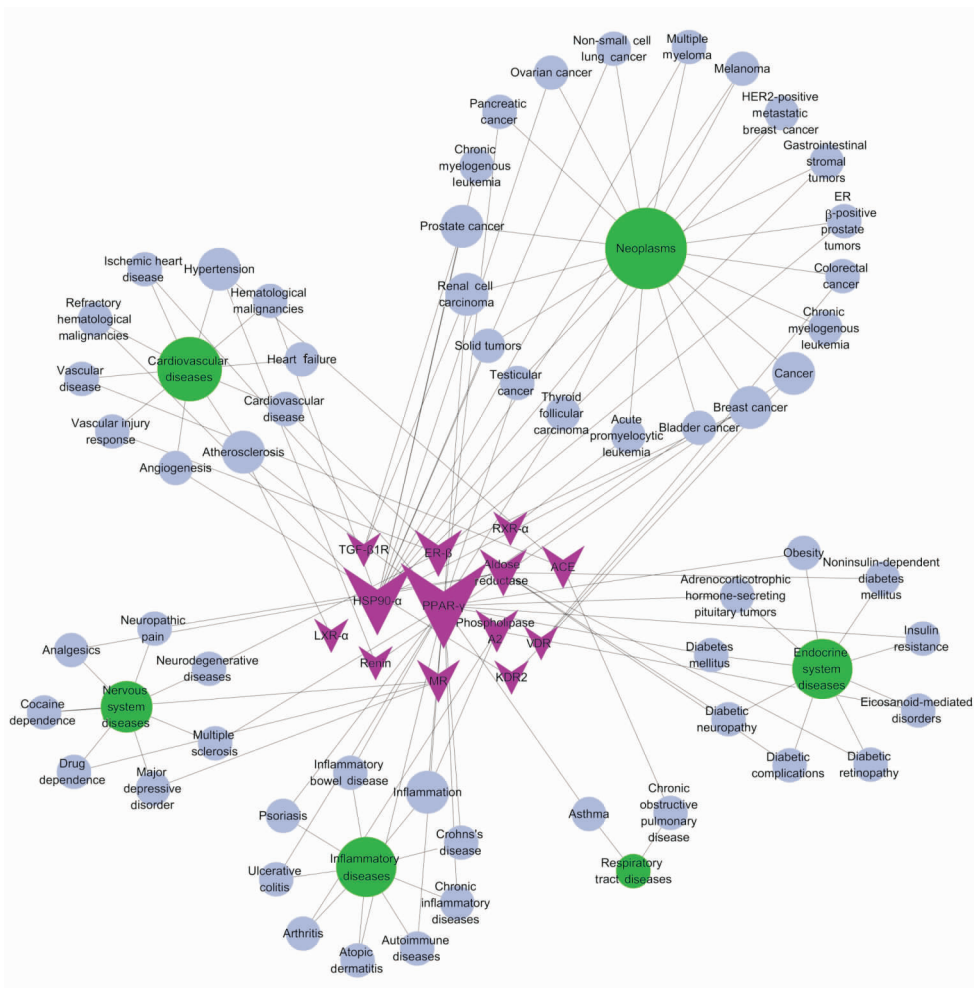


图 1 靶点-疾病的相互作用网络图

TGF: 转化生长因子; ER: 雌激素受体; RXR: 视黄酸受体; HSP: 热休克蛋白; PPAR: 过氧化物酶增殖物激活受体; ACE: 血管紧张素转化酶; VDR: 维生素 D_3 受体; LXR: 氧化型胆固醇受体; MR: 盐皮质激素受体; KDR: 血管内皮生长因子受体

3 讨论

本研究运用网络药理学方法筛选了冠心七味片治疗 CHD 的 18 种主要药效分子,通过药效分子-靶点网络的特征分析,得到了 18 个潜在靶点,通过靶点与疾病的关联性分析,最终发现过氧化物酶增殖物激活受体 γ 、血管紧张素转化酶、肾素、血管内皮生长因子受体 2、雌激素受体 β 、热休克蛋白 90α 、氧化型胆固醇受体 α 是冠心七味片治疗 CHD 的 7 个关键靶点。其中,过氧化物酶增殖物激活受体 γ 主要通过调节脂质代谢、抑制炎症反应发挥作用^[10-11]; 血管紧张素转化酶和肾素主要通过肾素-血管紧张

素系统来延缓冠状动脉粥样硬化的发生和发展^[12-13]; 血管内皮生长因子受体 2 在血管生成和内皮损伤修复中起关键作用,参与冠状动脉粥样硬化的过程^[14]; 雌激素受体 β 具有抗炎、促血管损伤修复、增加冠脉血流量等多重作用^[15]; 热休克蛋白 90α 可以明显减少心肌缺血再灌注损伤; 氧化型胆固醇受体 α 可通过促进内皮细胞增殖和血管新生,防止血栓形成,抑制动脉粥样硬化的发生、发展^[16]。冠心七味片的药效成分通过上述靶点相互作用,实现其降血脂、抗炎、改善血管弹性等作用。

冠心七味片的 18 种药效成分协同作用于 CHD 的 7 个靶点,缓解或改善了 CHD,体现了中药复方

治疗疾病“多成分,多靶点,协同作用”的特点。其中,胆甾醇苯甲酸酯、日本楠脂素、丹参酮ⅡA、对甲氧基肉桂酸辛酯、1-氢丹参酮ⅡA、异丹参酮ⅡA、丹参醌新酮Ⅱ等多个药效分子均可作用于维生素D₃受体,体现了多成分之间的协同作用。分析药效成分与靶点的结合能可知,胆甾醇苯甲酸酯与维生素D₃受体的结合能最大,日本楠脂素和异丹参酮ⅡA次之,可以推测后两者能够协同前者作用于维生素D₃受体,发挥更强的免疫调节作用,从而抑制巨噬细胞活性,最终减少动脉粥样硬化的发生^[17]。上述机制与中医学中的君、臣、佐、使组方原则较为相似。分析冠心七味片的主要药效成分可知,丹参所含的有效成分最多,而丹参正是冠心七味片方的君药,佐证了上述推测的有效性。

综上,本研究筛选了冠心七味片中的18种主要药效成分及其治疗CHD的7个主要靶点,初步揭示了冠心七味片在治疗CHD中“多成分,多靶点,协同作用”的作用机制。此外,中药复方化学成分及其作用于疾病靶点的复杂性,以及中医药强调辨证论治的特色优势,尚需新的技术和进一步的研究来阐明其分子机制。

[参考文献]

- [1] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1979: 18-19.
- [2] 吴一振, 杨洋, 董娟妮, 王世祥, 郑静, 刘勤社, 等. 冠心七味片中丹参素、没食子酸、原儿茶酸和原儿茶醛的测定[J]. 中成药, 2013, 35: 2418-2421.
- [3] 刘志跃, 陈瑶, 常培叶, 李建英, 赵莹. 冠心七味片改善动脉粥样硬化兔血管弹性及其机制的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 10: 1989.
- [4] 王毅, 高秀梅, 张伯礼, 程翼宇. 论建立基于网络生物学的现代中药创制方法学[J]. 中国中药杂志, 2011, 36: 228-231.
- [5] 王永华, 杨凌. 基于系统药理学的现代中药研究体系[J]. 世界中医药, 2013, 8: 801-808.
- [6] LI B, XU X, WANG X, YU H, LI X, TAO W, et al. A systems biology approach to understanding the mechanisms of action of Chinese herbs for treatment of cardiovascular disease[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13: 13501-13520.
- [7] 刘忠政, 梁洁萍, 聂怡初, 刘宏, 谢称石, 程国华, 等. 复方血栓胶囊基于血液循环和凝血过程相关靶点的网络药理学研究[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2013, 52: 97-100.
- [8] 席琳图雅, 莫日根高娃. 高效液相色谱法检测蒙药冠心七味片中丹参酮ⅡA的含量[J]. 时珍国医国药, 2004, 15: 889-890.
- [9] 陈显慧, 常永卓, 白音夫, 王月梅. HPLC法测定蒙药冠心七味胶囊丹酚酸B含量[J]. 中国民族医药杂志, 2007, 13: 53-54.
- [10] TENENBAUM A, FISMAN E Z. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? [J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11: 140.
- [11] 耿彦婷, 张军平, 徐士欣, 吕仕超. PPARs与TLR-NF- κ B信号通路[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28: 1516-1520.
- [12] 朱玮玮, 华琦. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因与高血压患者发生心血管事件相关性研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 4: 394-397.
- [13] MATYAR S, ACARTÜRK E, ATILA G, UNAL I, SOYER L, AKPINAR O. Gene-gene interaction of ACE I/D, endothelial nitric oxide synthase 4a/b and ApoE does not affect coronary artery disease severity [J]. Adv Clin Exp Med, 2014, 23: 215-223.
- [14] HAYASHI H, AL MAMUN A, SAKIMA M, SATO M. Activator of G-protein signaling 8 is involved in VEGF-mediated signal processing in angiogenesis[J]. J Cell Sci, 2016, 129: 1210-1222.
- [15] 张亚云, 林超, 孙鑫, 钱星, 马志, 姚远, 等. 雌激素介导的HSP27在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 2: 159-162.
- [16] CHEN J, CUI X, ZACHAREK A, ROBERTS C, CHOPP M. eNOS mediates TO90317 treatment-induced angiogenesis and functional outcome after stroke in mice[J]. Stroke, 2009, 40: 2532-2538.
- [17] MATHIEU C, ADORINI L. The coming of age of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents[J]. Trends Mol Med, 2002, 8: 174-179.

[本文编辑] 惠朝阳