

· 论 著 ·

基于网络药理学和分子对接探讨肉豆蔻 治疗心肌缺血的作用机制

杜广朋^{1,2}, 孙洪涛^{1△}

(1. 内蒙古民族大学临床医学院, 内蒙古 通辽 028000; 2. 山东省第一康复医院心内科, 山东 临沂 276032)

[摘要] **目的** 采用网络药理学和分子对接探索蒙药肉豆蔻治疗心肌缺血(MI)的作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库、PubChem、SwissTargetPrediction 等数据库检索得到肉豆蔻的主要化学成分及作用靶点。人类基因组数据库、在线人类孟德尔遗传数据系统、药物靶点数据库获得与 MI 相关的蛋白靶点, 使用微生物构建肉豆蔻活性成分-MI 相交靶点网络, String 数据库构建肉豆蔻蛋白质相互作用网络并进行可视化分析, DAVID 数据库进行基因本体富集分析及京都基因与基因组百科全书通路分析, 运用 AutoDock Vina 软件进行分子对接计算验证, Pymol 软件将对接结果可视化, 预测其作用机制。**结果** 最终获得肉豆蔻 9 种药物活性成分的潜在靶点和与 MI 相关的 195 个相交靶点基因, AKT1、清蛋白、表皮生长因子受体、ESR1、SRC 等可能是重要的治疗靶点。肉豆蔻在对抗 MI 中涵盖了细胞代谢调控、细胞死亡现象, 如细胞凋亡及细胞周期的动态平衡等生物过程, 可能通过调节包括 FoxO 信号通路、ErbB 信号通路、TRP 通道的炎症介质调节、磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路等治疗 MI。分子对接结果显示, 核心成分与核心靶点具有较好的结合能。**结论** 肉豆蔻可能通过多成分、多靶点、多通路方式实现对 MI 损伤的有效干预与保护。

[关键词] 肉豆蔻; 心肌缺血; 治疗; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.23.006

中图法分类号: R282.71; R285

文章编号: 1009-5519(2024)23-3993-08

文献标识码: A

Exploring the mechanism of action of *Myristica fragrans houtt* in the treatment of myocardial ischemia based on network pharmacology and molecular docking

DU Guangpeng^{1,2}, SUN Hongtao^{1△}

(1. School of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao, Inner Mongolia 028000, China; 2. Department of Cardiology, the First Rehabilitation Hospital of Shandong, Linyi, Shandong 276032, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of action of the Mongolian drug, *Myristica fragrans houtt*, in the treatment of myocardial ischemia (MI) using network pharmacology and molecular docking. **Methods** The main chemical components and targets of *Myristica fragrans houtt* were obtained by searching the TCM systematic pharmacology database, PubChem, SwissTargetPrediction and other databases. The human genome database, online human Mendelian genetic data system, and drug target database were used to obtain protein targets related to MI, microbiotics letter was used to construct *Myristica fragrans houtt* active ingredient-MI intersecting target network, String database was used to construct *Myristica fragrans houtt* protein interactions network and visualized, DAVID database was used to perform gene ontology enrichment analysis and Kyoto gene and genome encyclopedia pathway analysis. AutoDock Vina software was used to validate the molecular docking calculations, and Pymol software was used to visualize the docking results and predict the mechanism of action. **Results** The potential targets of nine pharmacologically active components of *Myristica fragrans houtt* and 195 intersecting target genes related to MI were finally obtained, and AKT1, clearin, epidermal growth factor receptor, ESR1 and SRC may be important therapeutic targets. *Myristica fragrans houtt* in the fight against MI covers the regulation of cell metabolism, cell death phenomena, such as apoptosis and the dynamic balance of the cell cycle, and other biological processes, and may be used to treat MI by modu-

lating the regulation of inflammatory mediators including the FoxO signaling pathway, the ErbB signaling pathway, the TRP channel, and the phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B signaling pathway. The results of the molecular docking showed that the core components and the core targets had a better binding energy. **Conclusion** Myristica fragrans houtt may achieve effective intervention and protection against MI injury through a multi-component, multi-target, multi-pathway approach.

[Key words] Myristica fragrans houtt; Myocardial ischemia; Therapy; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

心肌缺血(MI)是冠状动脉疾病的一种表现形式,其发生机制主要在于冠状动脉供氧能力与心肌对氧气的需求失衡,无法满足心肌组织在生理或应激状态下对氧的需求,从而引发一系列代谢紊乱与功能障碍^[1]。全球视角下 MI 扮演着心血管疾病致死主因的角色,每年全球有近 900 万死亡病例与其直接相关^[2]。通过改善生活方式、积极采用药物治疗和进行血运重建手术等措施,可在一定程度上减轻患者的症状并延缓疾病的进展。然而,患者常因心绞痛、心慌等 MI 症状而需多次就诊或再次住院治疗,且 MI/再灌注损伤还可能加重这些症状^[3]。

随着中医药研究的不断深入,传统医药在心血管疾病治疗领域的探索日益活跃。肉豆蔻作为一种颇具潜力的药材,引起了广泛关注。肉豆蔻属肉豆蔻科常绿乔木植物,其药用部位为经妥善干燥处理的种仁。在蒙医传统医学体系中肉豆蔻的应用尤为广泛,尤其是在应对心律失常、MI 等心血管疾病时被视为重要的治疗资源^[4-5]。蒙医学体系中所阐述的“心赫依病”是指一类干扰心脏正常生理机能的病理状态,通常表现为心悸、心区疼痛、情绪焦虑、头晕等。对此类疾病的诊疗,蒙医治疗独具特色且疗效显著。追溯蒙医古籍文献发现,其中记载了用于针对性治疗心赫依病的 13 种传统蒙药验方。这些方剂无一例外地均含有肉豆蔻这一重要成分,13 种方剂中有 6 种更是将肉豆蔻作为处方的主导药物^[6]。但目前针对其治疗 MI 的物质基础及作用机制和作用靶点等方面的研究尚鲜见相关文献报道。本研究运用网络药理学策略对肉豆蔻在 MI 治疗中的关键成分及其作用靶点进行

了全面梳理与筛选,遵循系统生物学的解析路径,深度剖析了肉豆蔻“活性成分-靶点-通路”三者复杂的相互作用关系,对肉豆蔻活性成分与目标靶点进行分子对接,旨在为后续深入开展肉豆蔻在 MI 治疗中的应用研究提供坚实的理论基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象 通过中药系统药理学数据库、Pubchem、swisstargetprediction 等数据库检索蒙药肉豆蔻在 MI 治疗中的关键成分及其作用靶点作为研究

对象。

1.2 方法

1.2.1 肉豆蔻成分收集、活性成分筛选及靶标蛋白筛选 借助中药系统药理分析平台(www.tcmsp-e.com),以“肉豆蔻”为关键词寻找肉豆蔻的化学成分。依据口服生物利用度(OB)阈值大于或等于 30%、药物相似性(DL)指数大于或等于 0.18 标准筛选肉豆蔻化学成分。记录药物活性成分及其对应的分子名称。在中药系统药理学数据库(TCMSP)中检索各分子对应的 PubChem CID 或 CAS 编号,访问 Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)提取标准化 Canonical SMILES 代码,并将其输入 SwissTargetPrediction 平台(<http://www.swisstargetprediction>)进行靶标预测运算。根据预测结果保留 $P > 0$ 的目标蛋白,构建完整的肉豆蔻活性成分-靶标蛋白数据库。

1.2.2 MI 疾病靶点筛选 采用关键词 myocardial ischemia 在人类基因组数据库(GeneCards,<https://www.genecards.org>)、在线人类孟德尔遗传数据系统(OMIM,<https://omim.org>)、药物靶点数据库(TTD,<https://db.idrblab.net/ttd>)中进行查询,去除重复后获得治疗 MI 的潜在作用靶点。

1.2.3 “肉豆蔻活性成分-MI”相交靶点网络构建 打开微生信在线制作交互式 Venn 图。name1 复制药物靶标蛋白并命名为 Active ingredient targets, name2 复制疾病靶点并命名为 myocardial ischemia,制作 Venn 图,获取相交靶点并保存。

1.2.4 肉豆蔻成分-MI-靶点的网络构建 为清晰呈现肉豆蔻成分、MI 及其相关靶点的关系,对所有相关信息进行系统整理并赋予编号,包括肉豆蔻所含各成分、MI 疾病实体,以及列出相交靶点蛋白等,构建药物成分-疾病-靶点关联图。

1.2.5 肉豆蔻蛋白质相互作用(PPI)网络构建 将相交(核心)蛋白靶点导入 STRING 蛋白质相互作用数据库(<https://cn.string-db.org>)筛选出具有较高可信度的蛋白相互作用关系,搜索范围限定于人类物种,并设定最低交互得分阈值为 0.4 分。检索后利用

Cytoscape3. 9. 1 生物信息学可视化软件,通过 Centiscape2. 2 中 Betweenness unDir、Closeness unDir、Degree unDir 筛选出关键核心靶点制作 PPI 网络图,进行拓扑结构分析。

1. 2. 6 基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析 将前期筛选的相交靶点导入 DAVID 生物信息学资源 (<https://david.ncicrf.gov>) 进行进一步的功能注释与富集分析。制作包含生物过程、细胞组分、分子功能、KEGG 4 类信息的表格。运用微生信分析工具绘制柱状图,绘制 KEGG 信号通路富集气泡图,实现富集结果可视化。

1. 2. 7 对核心成分和靶点进行分子对接 从 TCM-SP 数据库下载肉豆蔻有效活性成分结构,在 PubChem 数据库获取活性成分化合物名称,在蛋白质数据库 (<http://www.resb.org/>) 下载活性成分 2D 结

构,用 Chem3D 软件对化合物结构进行 3D 化处理。通过 AutoDock Vina 软件对优化的靶点蛋白结构与肉豆蔻活性成分结构进行分子对接计算,对接过程在 Pymol 软件内置的 Vina 模块中执行,应用 Pymol 软件完成对接结果可视化分析,应用 AutoDockTools-1. 5. 6 工具包进行二维图的可视化处理。在评估分子间的相互作用时当对接能量值下降至-5. 0 kcal/mol 表明结合活性良好,若对接能量值降至-7. 0 kcal/mol 以下提示分子间存在极强的结合活性^[7]。

2 结 果

2. 1 成分及其对应靶蛋白的收集与筛选 在 TCM-SP 数据库中系统检索得到肉豆蔻中化合物 64 种。成功识别出潜在药理活性成分 9 种。见表 1。同时关联到这些成分的靶蛋白 540 个。

表 1 肉豆蔻中活性化合物

中药成分标识符	分子名称	OB(%)	DL
MOL007920	meso-1,4-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane	31. 32	0. 26
MOL009243	Isoguaiacin	48. 78	0. 31
MOL009265	threo-austrobailignan-5	49. 49	0. 32
MOL009264	tetrahydrofuroguaiacin B	62. 86	0. 32
MOL009263	saucernetindiol	41. 85	0. 32
MOL009259	Kudos	45. 06	0. 38
MOL009255	5-[(2S,3S)-7-methoxy-3-methyl-5-[(E)-prop-1-enyl]-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-1,3-benzodioxole	53. 11	0. 40
MOL009254	galbacin	61. 00	0. 53
MOL000358	beta-sitosterol	36. 91	0. 75

2. 2 MI 疾病靶点的筛选 在 GeneCards 数据库中检索到与 MI 关联的靶点记录 3 086 个,保留 $P>1$ 的靶点,最终获得 MI 标记靶点 2 544 个。在 OMIM 数据库通过 Genemap 搜索输出表格后分列、去重后获得靶点 48 个,在 TTD 数据库输入关键词后获得靶点 4 个,去重后获得治疗 MI 的潜在作用靶点 2 573 个。

2. 3 “肉豆蔻活性成分-MI”相交靶点网络构建 构建肉豆蔻活性成分-MI 交互作用的靶点网络模型见图 1。肉豆蔻活性成分及其对应靶蛋白 540 个,去重后获得的特异性靶蛋白 342 个,与 MI 关联的潜在靶点 2 573 个,获得肉豆蔻治疗 MI 的共同靶点 195 个。肉豆蔻在治疗 MI 中具有多靶点特征。

2. 4 肉豆蔻成分-MI-靶点网络构建 将药物成分及其对应基因靶点 540 个分为 5 组,编号 1~5,药物成分 9 个编号为 6,药物 1 个编号为 7,疾病 1 个编号为 8,创建药物成分-疾病-靶点图。见图 2。每个靶点表

示为 1 个节点,选择 Cytoscape NCA 插件工具获得节点的度值,度值越高表示节点在网络中的连接越密切,参与度越高,可信度越强。通过 Cytoscape 软件 CytoNCA 插件筛选出度值排名前 5 个药物活性成分。见表 2。

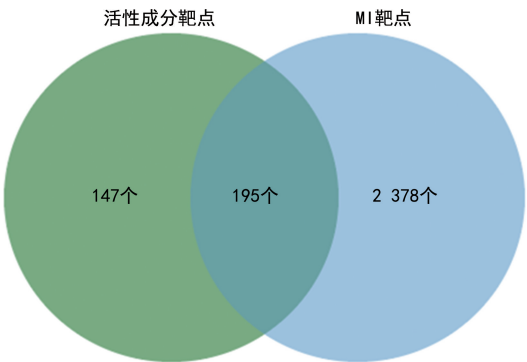


图 1 活性成分-MI 相交靶点图

2. 5 肉豆蔻蛋白-蛋白 PPI 网络构建与拓扑分析

制作的关键核心靶点蛋白-蛋白 PPI 网络图见图 3。对网络节点的拓扑特性进行计算。度值越高颜色越红面积越大。在 PPI 网络中筛选出了前 5 个关键节点,被视为肉豆蔻干预 MI 作用机制的关键核心靶点。见表 3。

2.6 关键靶点生物基因功能与通路 从生物过程组(736 个)、细胞组分组(98 个)、分子功能组(153 个)3 个子类别每类表格中提取前 10 项显著富集条目,运用微生信分析工具绘制柱状图。见图 4。对 KEGG 信号通路(159 条)的 *P* 值排名前 25 的信号通路通过微生信平台进行 KEGG 分析及绘制图谱。见图 5。

蛋白质磷酸化、肽基酪氨酸磷酸化、肽基丝氨酸磷酸化等靶点主要参与了一系列核心调控过程,肉豆蔻活性成分作用的靶点主要分布于细胞质膜和质膜的组成部分、细胞膜上的膜筏、受体复合物等多种关键细胞结构与功能区域,肉豆蔻活性成分所针对的靶点在分子层面上主要通过蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、蛋白激酶活性、ATP 结合等调控。KEGG 富集分析主要涉及 FoxO 信号通路、ErbB 信号通路、磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路等信号通路,还与癌症、内分泌、炎症介质调节等疾病有关,肉豆蔻通过多通路、多靶点起到对疾病的治疗作用。

表 2 药物活性成分

排序	药物成分	度值
1	5-[(2S,3S)-7-methoxy-3-methyl-5-[(E)-prop-1-enyl]-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-1,3-benzodioxole	101
2	Kudos	101
3	meso-1,4-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane	101
4	Isoguaiacin	90
5	Galbacin	56

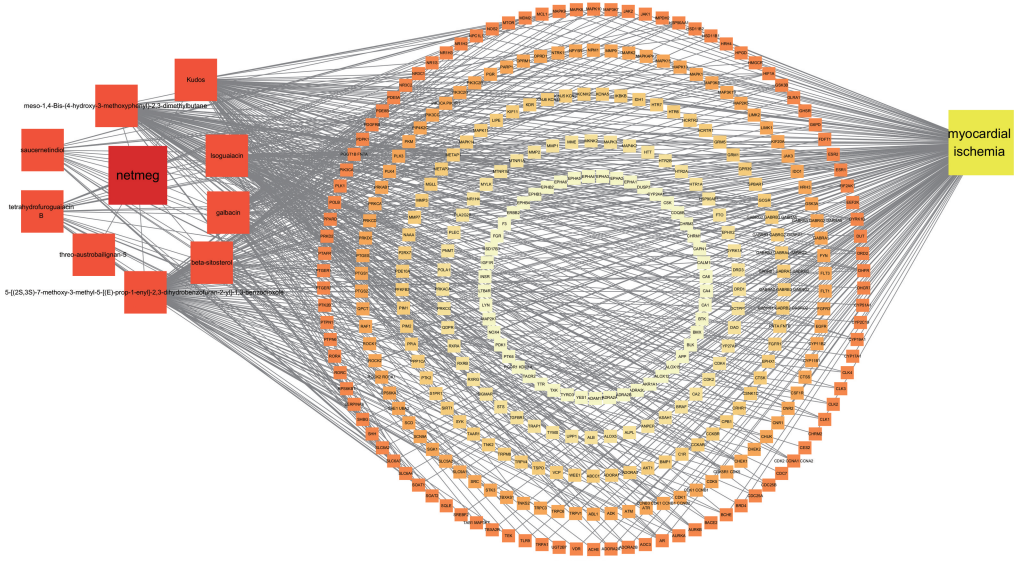


图 2 肉豆蔻成分-MI-靶点图

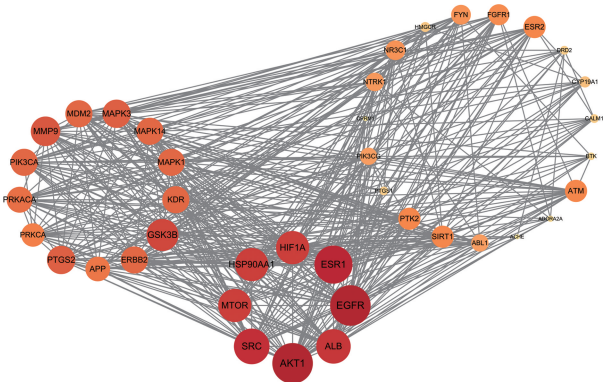


图 3 关键核心靶点蛋白-蛋白 PPI 网络图

2.7 对核心成分和靶点进行分子对接 选取前 5 位活性成分与其对应靶点 AKT1、ALB、EGFR、ESR1、SRC 进行分子对接,获得活性成分与核心靶点的结合能及 5 种活性成分与靶点的对接情况。见表 4、图 6。结合能最好的是 galbacin 与 ALB。

表 3 肉豆蔻治疗 MI 的关键作用靶点主要拓扑参数

排序	关键核心靶点	度值
1	AKT1	37
2	表皮生长因子受体(EGFR)	37
3	ESR1	35
4	SRC	32
5	清蛋白(ALB)	32

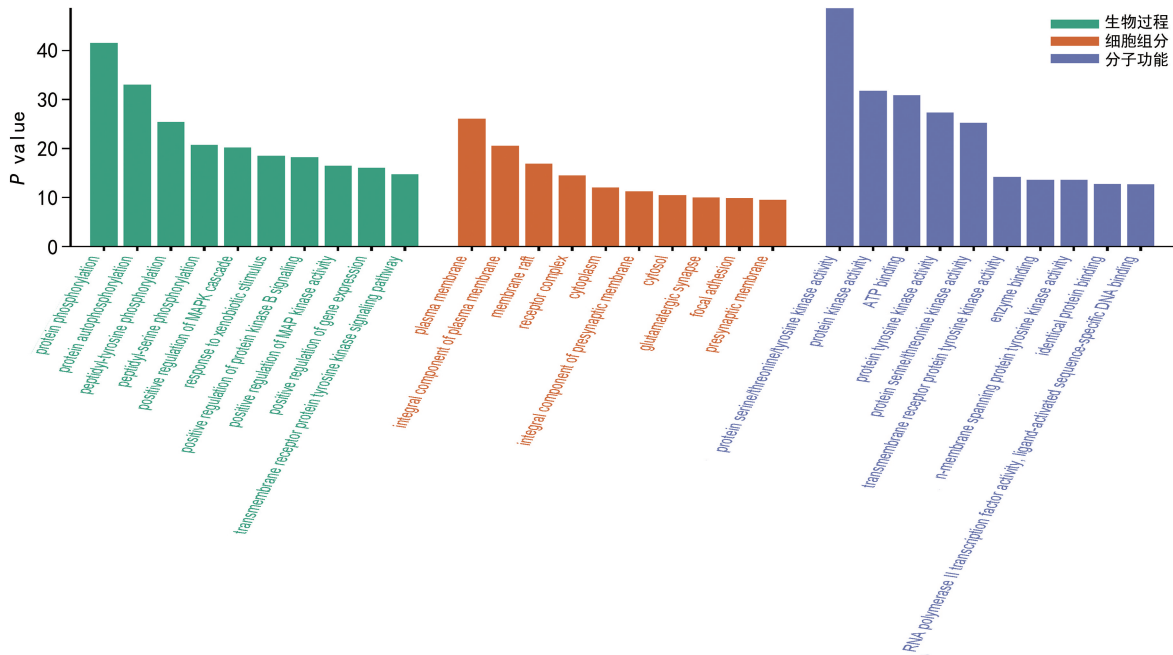


图 4 GO 富集分析

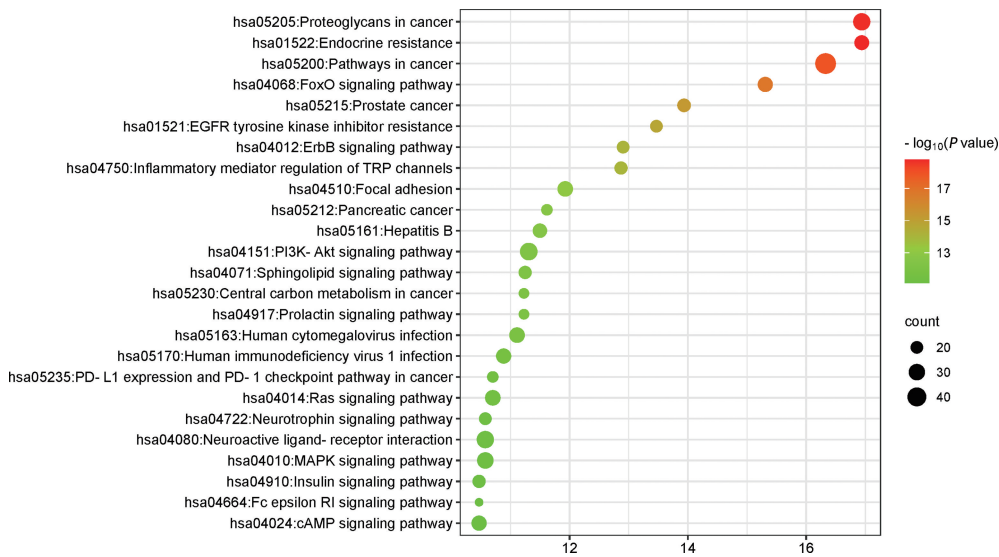
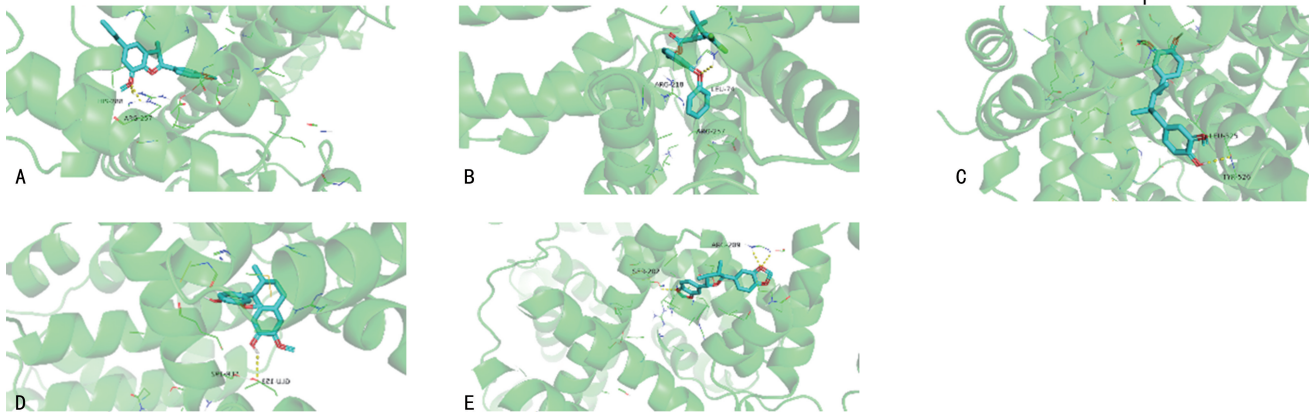


图 5 KEGG 富集分析



注：A. 5-[(2S,3S)-7-methoxy-3-methyl-5-[(E)-prop-1-enyl]-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-1,3-benzodioxole 与 ALB; B. Kudos 与 ALB; C. me-so-1,4-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane 与 ESR1; D. Isoguaiacin 与 ALB; E. Galbacin 与 ALB。

图 6 5 种核心成分与靶点的对接情况

表 4 核心成分和核心靶点的结合能

核心成分/核心靶点	AKT1	ALB	EGFR	ESR1	SRC
5-[(2S, 3S)-7-methoxy-3-methyl-5-[(E)-prop-1-enyl]-2, 3-dihydrobenzofuran-2-yl]-1,3-benzodioxole	-6.8	-9.3	-5.9	-7.5	-6.2
Kudos	-6.7	-7.8	-6.3	-6.4	-5.0
meso-1,4-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane	-5.6	-6.7	-5.7	-6.9	-5.1
Isoguaiacin	-6.5	-7.6	-5.9	-6.5	-5.5
Galbacin	-6.7	-11.0	-8.3	-7.5	-6.6

3 讨 论

面对日益严峻的人口老龄化趋势及不健康的生活习惯,心血管疾病已成我国公共卫生面临的严峻挑战,是导致死亡的主要原因。冠状动脉粥样硬化是引起 MI 的常见病因,急性心肌梗死是 MI 中较为严重的心血管疾病。探究 MI 损伤的病理生理机制是一项复杂的任务,需深入理解多种遗传、蛋白质表达调控及环境风险因素的交织作用及其对心肌组织的影响^[8-9]。本研究利用网络药理学与分子对接技术的双重手段,针对肉豆蔻核心化学成分、作用靶点及关联疾病构建了一套生物信息网络模型,以此深入剖析肉豆蔻在治疗 MI 中的作用机制。

本研究结果显示,在 PPI 网络中 AKT1、EGFR、ESR1、SRC、ALB 等为核心靶点。KEGG 富集分析显示,大多数基因富集到了 FoxO 信号通路、ErbB 信号通路、PI3K/AKT 信号通路等。AKT 也被称为 PKB,是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在人体各类型组织中普遍存在且表达,在细胞信号传导、代谢、细胞存活方面发挥着至关重要的作用,包括存活、增殖、代谢、基因表达等。AKT 蛋白家族包含 3 个结构上高度相似的同工型成员,依次为 AKT1(PKB α)、AKT2(PKB β)和 AKT3(PKB γ)^[10]。AKT1、AKT3 在人体各类细胞中展现出广泛的表达分布特性,而 AKT2 则在响应胰岛素信号的特定组织中呈特异性表达,如褐色脂肪组织、骨骼肌、肝脏等^[11-12]。有研究表明,AKT1 缺陷小鼠在心肌梗死后表现出心脏功能和重构的改善。这种改善可能是由于血管生成增强和心肌毛细血管网络功能增强,有助于挽救梗死的心肌组织^[13]。AKT 作为 PI3K/AKT 信号传导通路的核心组成部分,功能活动严格依赖于 PI3K 的激活状态,在此过程中无论是酪氨酸激酶受体还是 G 蛋白偶联受体均可作为上游信号触发因子,有效启动 PI3K 的活化过程^[14]。AKT 在心脏中具有调节心肌细胞生长、增殖、血管生成、收缩、舒张等作用^[15]。

EGFR 家族包括 ErbB1(EGFR)和 ErbB4 受体及“辅助受体”ErbB2(不结合 EGF 配体)和 ErbB3(缺乏酪氨酸激酶活性)。该受体家族对心脏发育、心肌、肾脏、血管功能及心脏对生理和病理反应均至关重要。EGFR 在保护心肌细胞免受损伤方面至关重要^[16]。

有研究表明,纤维化组织的形成在梗死心肌中受到 Nrg1/ErbB/PI3K/AKT 信号通路的调节,该通路可减少心脏成纤维细胞的凋亡和衰老,M2 样巨噬细胞分泌的 Nrg1 通过激活 ErbB 信号通路在梗死成年小鼠心脏纤维化组织的形成中发挥着至关重要的作用,包括抑制心脏成纤维细胞的衰老和凋亡等^[17]。EGFR 心脏中有 3 种不同类型的雌激素受体,分别为 ESR1、ESR2、G 蛋白偶联雌激素受体 1^[18]。绝经前妇女卵巢可产生 17 β -雌二醇,可分别通过由 ESR1 基因编码的核受体 ER α 、ESR2 编码的 ER β 相互作用发挥生物学功能,MI 动物模型中激活 ER α 后可减少心肌细胞凋亡、炎症、梗死面积和氧化应激,增加新生血管形成及诱导血管舒张^[19]。

SRC 蛋白酪氨酸激酶家族是参与调控急性炎症反应这一关键生理过程的众多细胞内信号传导体系中不可或缺的一员^[20]。c-SRC、SRC 是同一种蛋白激酶,没有本质的区别,只是在不同情况下对同一蛋白质的不同称呼。c-SRC 是血管细胞中重要的信号传导分子,参与了调节细胞分化、迁移、增殖、细胞骨架重组等多种细胞活动,因此,被认为是治疗心血管疾病(除心脏纤维化外)的治疗靶点^[21]。

ALB 在肝脏进行合成,受到营养摄取、胶体压力、全身炎症反应的影响^[22]。在营养不良、高龄、肝病、恶性肿瘤等情况下机体合成 ALB 的能力下降,异化作用增强,导致血清 ALB 水平下降,引起低蛋白血症^[23]。ALB 是反映心血管患者营养不良和炎症的重要指标,低蛋白血症已是公认的预测急性心力衰竭患者短期预后的指标^[24]。MI 再灌注损伤可诱导内皮糖萼(GCX)降解。动物实验表明,ALB 可维持内皮 GCX 结构,防止内皮 GCX 通过心肌缺血再灌注(I/R)中的鞘氨酶-1-磷酸受体脱落,并消除了 ALB 对 I/R 损伤的保护作用^[25]。在慢性冠状动脉综合征患者中低 ALB 水平会引起更严重的医院内不良事件^[26]。

FoxO 转录因子通路在多种生物过程中发挥着重要作用,包括细胞周期调节、凋亡、代谢、氧化应激等反应。在心肌细胞中氧化应激的诱导可促进 FoxO1、FoxO3 核定位和靶基因的激活,FoxO1、FoxO3 缺失可引起梗死面积增加,CBP/P300 相互作用反式激活

因子和抗凋亡分子 PTEN 诱导激酶 1 表达减少,可引起心肌瘢痕增多、功能下降、促进氧化应激、细胞凋亡等^[27]。胰岛素/胰岛素样生长因子 1/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/FoxO 途径也是心血管老化影响寿命的主要调节因素^[28]。

PI3K/AKT 信号通路在心血管疾病的发生和发展中发挥着至关重要的调控作用,与心肌细胞的多种生理过程有关,包括心肌细胞的增殖、自噬、凋亡、坏死等^[29]。动物实验表明,人参皂苷 Rb1 治疗减轻了大鼠 MI/再灌注损伤(RI),而且保护了 H9C2 细胞免受缺氧/复氧诱导损伤,消除了 MI/RI 诱导的自噬激活,人参皂苷 Rb1 可通过 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路抑制心肌细胞自噬,从而具有对抗 MI/RI 的保护作用^[30]。

综上所述,肉豆蔻在治疗 MI 中展现出多成分、多靶点、多通路协同作用等特点,可能的作用机制包括但不限于通过激活 FoxO、ErbB、PI3K/AKT 等信号通路,调控细胞凋亡过程、应对应激反应、抑制炎症反应。运用分子对接技术对肉豆蔻关键活性成分与目标蛋白的相互作用进行建模分析,有助于揭示这些成分可能的分子作用机制。然而,本研究所呈现的结果仅基于网络药理学理论框架与分子对接预测所得,对这些预测性结论仍需通过严谨的实验验证予以确认。

参考文献

[1] FELICIANO L, HENNING R J. Coronary artery blood flow: Physiologic and pathophysiologic regulation[J]. Clin Cardiol, 1999, 22(12): 775-786.

[2] SIRAJUDDIN A, MIRMOMEN S M, KLIGERMAN S J, et al. Ischemic heart disease: Noninvasive imaging techniques and findings[J]. Radiographics, 2021, 41(4): 990-1021.

[3] 张凯. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 处方药, 2020, 18(4): 30-32.

[4] 王乐纯, 陆景坤. 广枣肉豆蔻药对关于心血管病的药理活性研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016(A0): 54-56.

[5] GHORBANIAN D, GHASEMI-KASMAN M, HA-SHEMIAN M, et al. Myristica fragrans houtt extract attenuates neuronal loss and glial activation in pentylentetrazol-induced kindling model[J]. Iran J Pharm Res, 2019, 18(2): 812-825.

[6] 伊乐, 马月宏, 莎茹拉, 等. 蒙药肉豆蔻对大鼠心律失常的作用及机制研究[J]. 中国民族医药杂志, 2010, 16(11): 48-50.

[7] 左文明, 李锦萍, 李彩明, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合网络药理学和分子对接探讨椭圆叶花锚抗肝炎的药效物质及作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(11): 1946-1956.

[8] 黄文东, 杨艳芳, 高琦, 等. 丹参川芎嗪对离体大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国医药科学, 2019, 9(5): 9-13.

[9] 王龙, 马磊, 黄燕, 等. 杨梅素对心肌缺血再灌注损伤大鼠血红素加氧酶 1 表达的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(4): 5-10.

[10] LOPICCOLO J, BLUMENTHAL G M, BERNSTEIN W B, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: Effective combinations and clinical considerations[J]. Drug Resist Updat, 2008, 11(1/2): 32-50.

[11] PODURI A, EVRONY G D, CAI X, et al. Somatic activation of AKT3 causes hemispheric developmental brain malformations[J]. Neuron, 2012, 74(1): 41-48.

[12] DUMMLER B, TSCHOPP O, HYNX D, et al. Life with a single isoform of Akt: Mice lacking Akt2 and Akt3 are viable but display impaired glucose homeostasis and growth deficiencies[J]. Mol Cell Biol, 2006, 26(21): 8042-8051.

[13] VANDOORNE K, VANDSBURGER M H, RAZ T, et al. Chronic Akt1 deficiency attenuates adverse remodeling and enhances angiogenesis after myocardial infarction[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2013, 6(6): 992-1000.

[14] PAVLIDOU A, VLAHOS N F. Molecular alterations of PI3K/Akt/mTOR pathway: A therapeutic target in endometrial cancer[J]. ScientificWorldJournal, 2014, 2014: 709736.

[15] SHIOJIMA I, WALSH K. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway[J]. Genes Dev, 2006, 20(24): 3347-3365.

[16] REICHELT M E, O'BRIEN S, THOMAS W G, et al. Transactivation of the epidermal growth factor receptor in responses to myocardial stress and cardioprotection[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 83: 97-110.

[17] SHIRAIISHI M, YAMAGUCHI A, SUZUKI K. Nrg1/ErbB signaling-mediated regulation of fibrosis after myocardial infarction[J]. FASEB J, 2022, 36(2): e22150.

[18] KABIR M E, SINGH H, LU R, et al. G protein-

coupled estrogen receptor 1 mediates acute estrogen-induced cardioprotection via MEK/ERK/GSK-3 β pathway after ischemia/reperfusion[J]. PLoS One,2015,10(9):e0135988.

[19] PUZIANOWSKA-KUZNICKA M. ESR1 in myocardial infarction[J]. Clin Chim Acta, 2012,413(1/2):81-87.

[20] OKUTANI D,LODYGA M,HAN B,et al. Src protein tyrosine kinase family and acute inflammatory responses[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2006,291(2):L129-L141.

[21] HUSSAIN M,IKRAM W,IKRAM U. Role of c-src and reactive oxygen species in cardiovascular diseases[J]. Mol Genet Genomics,2023, 298(2):315-328.

[22] NIKOLAOU M,PARISSIS J,YILMAZ M B, et al. Liver function abnormalities,clinical profile,and outcome in acute decompensated heart failure[J]. Eur Heart J,2013,34(10):742-749.

[23] GATTA A,VERARDO A,BOLOGNESI M. Hypoalbuminemia [J]. Intern Emerg Med, 2012,7(Suppl 3):S193-S199.

[24] POELZL G,AUER J. Cardiohepatic syndrome [J]. Curr Heart Fail Rep,2015,12(1):68-78.

[25] SAWASHITA Y,KAZUMA S,TOKINAGA Y, et al. Albumin protects the ultrastructure of the endothelial glycocalyx of coronary arteries in myocardial ischemia-reperfusion injury in vivo[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 666:29-35.

[26] BICCIRÉ F G,PASTORI D,TANZILLI A,et al. Low serum albumin levels and in-hospital outcomes in patients with ST segment elevation myocardial infarction[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2021,31(10):2904-2911.

[27] SENGUPTA A,MOLKENTIN J D,PAIK J H,et al. FoxO transcription factors promote cardiomyocyte survival upon induction of oxidative stress[J]. J Biol Chem,2011,286(9): 7468-7478.

[28] MARIAN A J. Genetic basis of cardiovascular aging is at the core of human longevity[J]. J Cardiovasc Aging,2022,2(2):25.

[29] GHAFOURI-FARD S,KHANBABAPOUR SASI A,HUSSEN B M,et al. Interplay between PI3K/AKT pathway and heart disorders[J]. Mol Biol Rep,2022,49(10):9767-9781.

[30] QIN G W,LU P,PENG L,et al. Ginsenoside Rb1 inhibits cardiomyocyte autophagy via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and reduces myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Am J Chin Med,2021,49(8):1913-1927.

(收稿日期:2024-04-23 修回日期:2024-08-21)

(上接第 3992 页)

band isoenzyme and point-of-care cardiac troponin/contemporary cardiac troponin for the early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. World J Emerg Med,2022,13(3):163-168.

[9] SUN J H,LIU X K,XING X W,et al. Value of cardiac troponin, myoglobin combined with heart-type fatty acid-binding protein detection in diagnosis of early acute myocardial infarction [J]. Pak J Med Sci,2023,39(6):1690-1694.

[10] 周成龙,金先银,赵军,等. 急性心肌梗死 PCI 术后并发心力衰竭的列线图预测模型研究[J]. 心血管康复医学杂志,2022,31(5):586-590.

[11] 张师儒,李瑞雪,焦云娣,等. 梗死面积对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的预测价值 [J]. 中华内科杂志,2021,60(8):751-756.

[12] 冯彩玲,李利军,李正卿. NLR 与 PLR 联合检测对急性 ST 段抬高型心肌梗死后发生心力衰竭的预测价值[J]. 海南医学,2020,31(24):3141-3144.

[13] SHEN S H,YE J H,WU X Z,et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with adverse outcomes in patients with acute myocardial infarction:A meta-analysis[J]. Heart Lung,2021,50(6):863-869.

[14] 李鹤,孙军鸽,侯传龙. 老年伴 2 型糖尿病急性 ST 段抬高型心肌梗死并发心力衰竭相关因素分析[J]. 心肺血管病杂志,2022,41(5):471-475.

[15] WANG D S,LI Y X,SHENG W Y,et al. Development and validation of a nomogram model for pneumonia after redo cardiac surgery[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2022, 23(5): 325-334.

(收稿日期:2024-03-05 修回日期:2024-07-28)