

• 方药研究 •

基于网络药理学探讨益气凉血生肌方预防冠心病 PCI术后复发心绞痛机制*

鲁婷婷¹, 龙佳¹, 汪吴娇¹, 杨志飞¹, 林谦², 万洁^{3△}

(1. 北京中医药大学 北京 100029; 2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700;

3. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

摘要: **目的** 基于网络药理学研究益气凉血生肌方预防冠心病 PCI 术后复发心绞痛药效机制。**方法** 通过 TCSP, 获取该方各药有效成分及各个成分对应的靶点, 并对成分-靶点相互作用结果进行可视化, “心绞痛”相关靶点通过 Genecards 和 OMIM 获取; 通过 VENN 图取药物与疾病靶点交集, 将交集靶点提交至 String 获取 PPI 图以及相关文件, 进一步通过 CytoNCA 插件获得核心靶点。运用 Metascape 对核心靶点进行 GO 和 KEGG 分析, 最后对其结果进行可视化。**结果** 挖掘到药物和疾病相关靶点分别为 252 个和 1 740 个, 交集靶点 166 个、核心靶点 26 个。其中槲皮素、山奈酚与木犀草素等异黄酮成分排名靠前, 可能通过 RELA、MAPK14、MAPK1 等靶点作用于 TNF、IL-17 以及糖尿病并发症 AGE-RAGE 等信号通路发挥作用。**结论** 揭示了益气凉血生肌方可能通过多成分、多靶点、多通路作用机制预防 PCI 术后复发心绞痛。

关键词: 益气凉血生肌方; 心绞痛; 网络药理学; 冠心病; PCI

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2021)03-0070-09

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2021.03.013

Network Pharmacology of Yiqi Liangxue Shengji Decoction Protecting against Recurrence of Angina after Angiographically Percutaneous Coronary Intervention

LU Tingting¹, LONG Jia¹, WANG Wujiao¹, YANG Zhifei¹, LIN Qian², WAN Jie³

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Dong Zhi Men Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

3. Dong Fang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the biological mechanism of Yiqi Liangxue Shengji Decoction protecting against recurrence of angina after angiographically percutaneous coronary intervention by network pharmacology. **Methods** The effective components and corresponding targets of Yiqi Liangxue Shengji Decoction were screened by TCSP database and Component-target network was constructed by Cytoscape software. Then searching angina related targets from OMIM and GeneCards database. protein-protein interaction network was analyzed using STRING database, and the core target is obtained through the CytoNCA plug-in. **Results** After selection, 252 potential target genes of Yiqi Liangxue Shengji Decoction and 1740 for AP were obtained. The active ingredients, such as kaempferol, quercetin, and luteolin mainly act on RELA, MAPK14, MAPK1 and other key targets. Through fluid shear stress atherosclerosis, TNF, IL-17 signaling pathway and other signaling pathways, playing anti-inflammatory and other functions in the treatment of angina pectoris. **Conclusion** The potential mechanism of Yiqi Liangxue Shengji Decoction for recurrence of angina after angiographically percutaneous coronary intervention has been explored based on the multi-component, which provides a basis for the follow-up scientific research and clinical application of Yiqi Liangxue Shengji Decoction in the treatment of angina and extended indications.

KEY WORDS: Yiqi Liangxue Shengji Decoction; angina pectoris; network pharmacology; coronary heart disease; percutaneous coronary intervention

收稿日期: 2021-04-24

* 基金项目: 国家自然科学基金(82074252; 81603521); 北京市科技计划“首都临床诊疗技术研究及示范应用”专项项目 (Z19100006619070)

第一作者简介: 鲁婷婷 (1995-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 基于气血理论防治冠心病。

△通信作者: 万洁, E-mail: yuezhi1226@sina.com

冠心病(coronary heart disease, CHD)是一种严重影响居民健康,甚至引起死亡的疾病。全球每年约有 740 万患者死于 CHD^[1]。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)因能够快速有效地开通血管恢复血运而降低冠心病病死率,被广泛地运用于临床。但随着 PCI 术的普及,其导致的不良影响也逐渐显现出来。临床发现 PCI 术后患者靶血管常出现内皮细胞受损、炎症反应及血栓形成等病理变化,进而引发复发心绞痛等术后不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)^[2-3]。尽管患者在术后接受规律口服药物治疗,其复发心绞痛的概率仍可高达 30%,而至于那些对口服药物存在不可耐受的副作用以及严格禁忌证的患者,再发心绞痛概率可能会更高^[3-4]。

基于对创伤修复理论的认识,针对 PCI 术后患者病理变化特点,首都国医名师廖家桢教授创立了益气凉血生肌方(YQLXSJF)用于 PCI 术后 MACE 的临床防治。课题组前期研究表明 PCI 术后早期口服中药 YQLXSJF 能够有效减少心绞痛的复发^[5]。本研究结合课题组前期成果,进一步运用网络药理学,拟通过筛选心绞痛与益气凉血生肌方的共同靶基因,找到 YQLXSJF 防治 CHD PCI 术后复发心绞痛的可能机制,为 YQLXSJF 对 PCI 术后患者的临床应用以及后续科学研究提供一定基础。

1 资料与方法

1.1 药物靶点筛选 YQLXSJF 各味药成分及相应靶点通过中药系统药理学数据库与分析平台^[6](TCMSP)检索,并限定两个 ADME 属性值:类药性(drug-likeness, DL)≥0.18 与口服利用度(oral bioavailability, OB)≥30%^[7-8]。并在 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org>)获取标准基因名。

1.2 药物活性成分与靶点图构建 通过 Cytoscape 3.7.1 做出 YQLXSJF“活性成分-靶点”图,并在图中用“节点”对二者进行表示,用“边”表示二者关系,并通过“Network Analyzer”统计分析自由度(degree)等网络拓扑参数,对二者之间的关系进行描述。

1.3 心绞痛相关靶点的筛选 以“angina”为关键词,在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>)、OMIM 数据库(<https://mirror.omim.org>)中挖掘调治心绞痛的靶点,并在 Uniprot 数据库中转化成标准的基因名,合并 2 个数据库靶点后建立疾病的靶标库。

在 Genecards 数据库中,可根据 Score>中位数为筛选标准筛选疾病靶点^[9],删除重复值后得到心绞痛相关靶点。

1.4 药物和疾病共同靶点筛选 通过微生信在线平台(<http://www.Bioinformatics.com.cn/>)将 YQLXSJF 化学成分靶点和心绞痛相关的疾病靶点进行映射,绘制 Venn 图,获得交集靶点。

1.5 蛋白质互作网络(PPI)构建和关键靶点筛选 运用 STRING11.0 数据库(<https://www.string-db.org/>)把交集靶点提交至形成 PPI 网络^[10-11],设置最小相互作用阈值为“highest confidence(0.700)”,选择人类并对断开的节点进行隐藏,将下载的 tsv 导入 Cytoscape 3.7.1 进行 PPI 作图。采用 CytoNCA 插件,根据接近(Closeness Centrality, CC)、介数(Betweenness Centrality, BC)中心性以及自由度(Degree, DC)3 个主要参数进行拓扑筛选^[12],得到其核心靶点。

1.6 生物学功能和通路分析 使用 Metascape 平台^[13]对核心靶点进行基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)和基因本体(GO)分析,并通过微生信在线平台对结果进行可视化。

1.7 关键靶点-通路图构建 应用 Cytoscape 3.7.1 构建核心靶点-信号通路图,并进行网络特征分析,得出 YQLXSJF 防治心绞痛的关键靶点和通路。

2 结果

2.1 药物成分、靶点的筛选以及图形构建 在 TCM-SP 数据库中共筛选出该方 119 种化学成分,其中黄芪 20 种,丹参 65 种,丹皮 11 种,金银花 23 种;去除未查到靶点的成分,去重后共得到 44 种候选药效成分(表 1)。得到 2 116 个相关靶点,去重后有 252 个。各味药物的成分与各成分对应靶点构成的网络图中共包括节点 285 个和相互关系 735 个(图 1)。

2.2 心绞痛靶点的获取及交集靶点 PPI 构建 GeneCards 与 OMIM 数据库得到的心绞痛靶点取交集,得到疾病靶点 1 740 个。疾病与药物靶点取交集获得 166 个共同作用靶点,此即 YQLXSJF 预防心绞痛有重要意义的靶点(图 2)。在 STRING 数据平台输入 166 个共同靶点,设置完成后下载 Tsv 文件,并导入到 Cytoscape 3.7.1 中得到一个由 161 个节点和 1 415 条边组成的网络(图 3A)。以 DC、BC 和 CC 中位数为筛选标准,取同时大于以上 3 个指标中位数的靶点作为第 1 次筛选结果,图中共有节点 55 个和相互

表 1 YQLXSJF 成分信息

药物	标记	化合物 ID	化合物名称	OB、%	DL
黄芪	HQ5	MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.3
黄芪	HQ8	MOL000392	formononetin	69.67	0.21
黄芪	HQ6	MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.26	0.42
黄芪	A	MOL000211	Mairin	55.38	0.78
黄芪	HQ4	MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	53.74	0.48
黄芪	HQ1	MOL000239	Jaranol	50.83	0.29
黄芪	HQ3	MOL000354	isorhamnetin	49.6	0.31
黄芪	B2	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
黄芪	B1	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
黄芪	HQ2	MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
黄芪	HQ7	MOL000387	Bifendate	31.1	0.67
丹参	DS8	MOL007050	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	62.78	0.4
丹参	DS5	MOL000569	digallate	61.85	0.26
丹参	DS10	MOL007082	Danshenol A	56.97	0.52
丹参	DS11	MOL007088	cryptotanshinone	52.34	0.4
丹参	DS13	MOL007094	danshenspiroketallactone	50.43	0.31
丹参	DS18	MOL007154	tanshinone iia	49.89	0.4
丹参	DS14	MOL007119	miltionone I	49.68	0.32
丹参	DS2	MOL001659	Poriferasterol	43.83	0.76
丹参	DS4	MOL002651	Dehydrotanshinone II A	43.76	0.4
丹参	DS16	MOL007142	salvianolic acid j	43.38	0.72
丹参	DS6	MOL007041	2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione	40.86	0.23
丹参	DS12	MOL007093	dan-shexinkum d	38.88	0.55
丹参	DS15	MOL007122	Miltirone	38.76	0.25
丹参	DS1	MOL001601	1,2,5,6-tetrahydrotanshinone	38.75	0.36
丹参	DS9	MOL007063	przewalskin a	37.11	0.65
丹参	C	MOL000006	luteolin	36.16	0.25
丹参	DS3	MOL002222	sugiol	36.11	0.28
丹参	DS7	MOL007049	4-methylenemiltirone	34.35	0.23
丹参	DS17	MOL007145	salviolone	31.72	0.24
丹皮	A	MOL000211	Mairin	55.38	0.78
丹皮	DP2	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24
丹皮	B2	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
丹皮	DP3	MOL007374	5-[[5-(4-methoxyphenyl)-2-furyl]methylene]barbituric acid	43.44	0.3
丹皮	B1	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
丹皮	DP1	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
金银花	JYH3	MOL003006	(-)-(3R,8S,9R,9aS,10aS)-9-ethenyl-8-(beta-D-glucopyranosyloxy)-2,3,9,9a,10,10a-hexahydro-5-oxo-5H,8H-pyrano[4,3-d]oxazolo[3,2-a]pyridine-3-carboxylic acid_qt	87.47	0.23

续表 1

药物	标记	化合物 ID	化合物名称	OB、%	DL
金银花	JYH9	MOL003117	Ioniceracetalides B_qt	61.19	0.19
金银花	JYH4	MOL003014	secologanic dibutylacetal_qt	53.65	0.29
金银花	JYH8	MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	51.96	0.41
金银花	B2	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
金银花	JYH6	MOL003036	ZINC03978781	43.83	0.76
金银花	JYH11	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
金银花	JYH1	MOL001494	Mandenol	42	0.19
金银花	B1	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
金银花	JYH2	MOL002914	Eriodyctiol (flavanone)	41.35	0.24
金银花	JYH5	MOL002773	beta-carotene	37.18	0.58
金银花	JYH10	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
金银花	C	MOL000006	luteolin	36.16	0.25
金银花	JYH7	MOL003044	Chryseriol	35.85	0.27

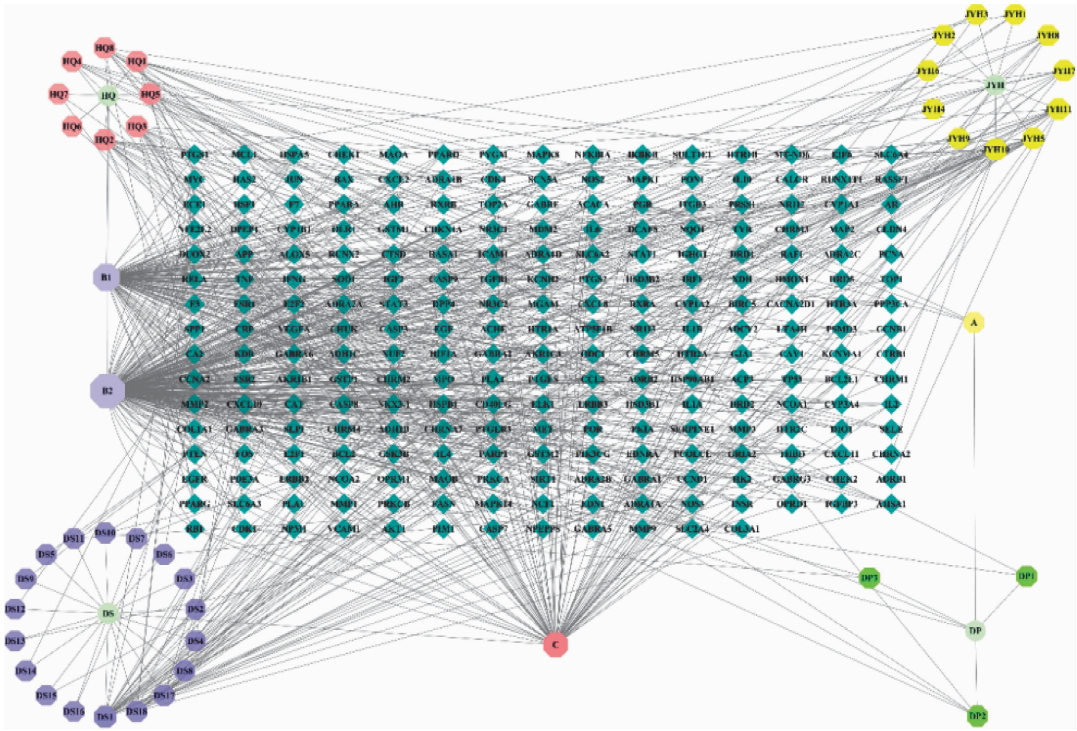


图 1 YQLXSJF 活性成分-靶点网络图

关系 677 个(图 3B);第 2 次以大于 2 倍 DC 的中位数作为筛选标准,进一步筛选,得到 257 个相互作用和 26 个节点,将这些靶标作为 YQLXSJF 作用于心绞痛的核心靶点(图 3C)。26 个核心靶点依次为:AKT1、TP53、MAPK8、IL6、MAPK1、TNF、VEGFA、JUN、STAT3、EGF、EGFR、CXCL8、MYC、MMP9、IL1B、CASP3、RELA、CCND1、FOS、PTGS2、APP、CCL2、ESR1、MAPK14、ICAM1、IL10(表 2)。

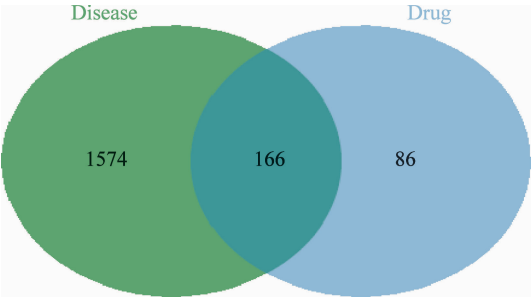


图 2 心绞痛疾病靶点与 YQLXSJF 活性成分靶点韦恩图

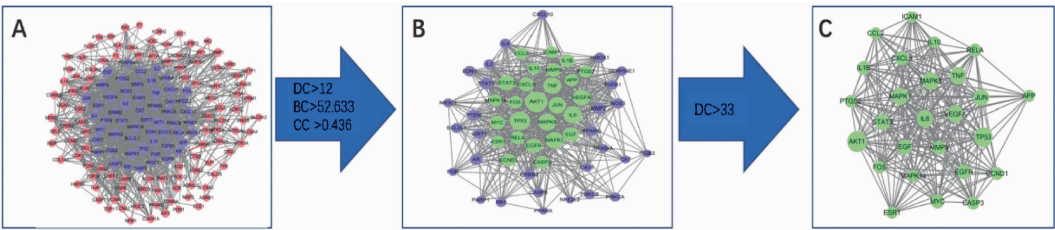


图 3 共同靶点 PPI 网络图

表 2 YQLXSJF 预防心绞痛核心靶点

编号	基因	Uniprot	Degree	介数	接近中心性
1	AKT1	P31749	77	2839.863	0.608 365
2	TP53	P04637	71	2763.147	0.594 796
3	MAPK8	P45983	61	1369.976	0.579 71
4	IL6	P05231	60	868.321 3	0.565 371
5	MAPK1	P28482	59	788.050 8	0.559 441
6	TNF	P01375	59	1132.808	0.575 54
7	JUN	P05412	56	699.829 1	0.559 441
8	VEGFA	P15692	56	861.237 1	0.557 491
9	STAT3	P40763	52	458.994 9	0.540 541
10	EGF	P01133	49	1246.924	0.561 404
11	EGFR	P00533	48	909.086 5	0.551 724
12	CXCL8	P10145	46	902.140 4	0.528 053
13	MYC	P01106	45	459.587 4	0.524 59
14	IL1B	P01584	43	422.030 2	0.507 937
15	MMP9	P14780	43	555.687 2	0.529 801
16	RELA	Q04206	41	304.431 6	0.529 801
17	CASP3	P42574	41	551.176 2	0.526 316
18	CCND1	P24385	39	226.366 4	0.503 145
19	FOS	P01100	38	918.066	0.522 876
20	PTGS2	P35354	37	452.156 6	0.514 469
21	APP	P05067	36	320.306 5	0.509 554
22	CCL2	P13500	36	1554.87 4	0.511 182
23	MAPK14	Q16539	35	109.868 5	0.504 732
24	ICAM1	P05362	35	119.080 7	0.509 554
25	ESR1	P03372	35	304.518 6	0.501 567
26	IL10	P22301	34	105.128 1	0.493 827

2.3 核心靶点 GO 分析 在 Metoscape 数据库中对药物活性成分与疾病的 26 个共同核心靶标进行 GO 富集分析,得到分子功能(Molecular Function,MF)、生物过程(Biological Process,BP)以及细胞组分(Cellular Component,CC)的富集结果,如图 4 所示

BP 方面,共同作用靶点在炎症反应(inflammatory response)、DNA 结合转录因子活性的调节(regulation of DNA-binding transcription factor activity)等较多;在 CC 方面,主要富集在膜微结构域(membrane microdomain)、膜筏(membrane raft)等;在 MF 方面,主要富集在转录因子结合(transcription factor binding)、信号受体激活因子的活性(signaling receptor activator activity)等。

2.4 KEGG 通路富集分析 在 Metoscape 数据库中对药物活性成分与疾病的 26 个共同靶标进行 KEGG 通路富集分析,选取 Pvalue 排名前 20 的通路进行可视化分析,得到 KEGG 通路富集分析图(图 5)。共同靶点集中在糖尿病并发症 AGE-RAGE (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、TNF (TNF signaling pathway)、IL-17 (IL-17 signaling pathway)以及流体剪切应力与动脉粥样硬化(Fluid shear stress and atherosclerosis)等,提示 YQLXSJF 作用于以上多条通路来预防 PCI 术后心绞痛的发生。

2.5 关键靶点-通路网络的构建 在 KEGG 分析中,将核心基因集中较多的通路和这些基因进行可视化分析(图 6)。基因用正方形表示,信号通路 v 形表示。共 41 个节点,221 个相互关系。并进行特征分析, Degree 值大小通过图形大小表示。结果表明 Degree 值最大的为 RELA;其他如 MAPK14、MAPK1、MAPK8、TNF、IL1B、FOS、AKT1、IL6 等基因也具有较大的 Degree 值。这些靶基因可能是 YQLXSJF 预防心绞痛的核心靶标。

3 讨论

PCI 是一把双刃剑,一方面在缓解临床症状的同时,另一方面也会引起血管损伤,短时间内导致平滑肌细胞快速增生迁移以及血栓形成,进而导致术后心绞痛等 MACE 的出现^[14]。因此,在血管内膜创伤修复时,维持冠状动脉血管稳态,对减少 PCI 术后再发心

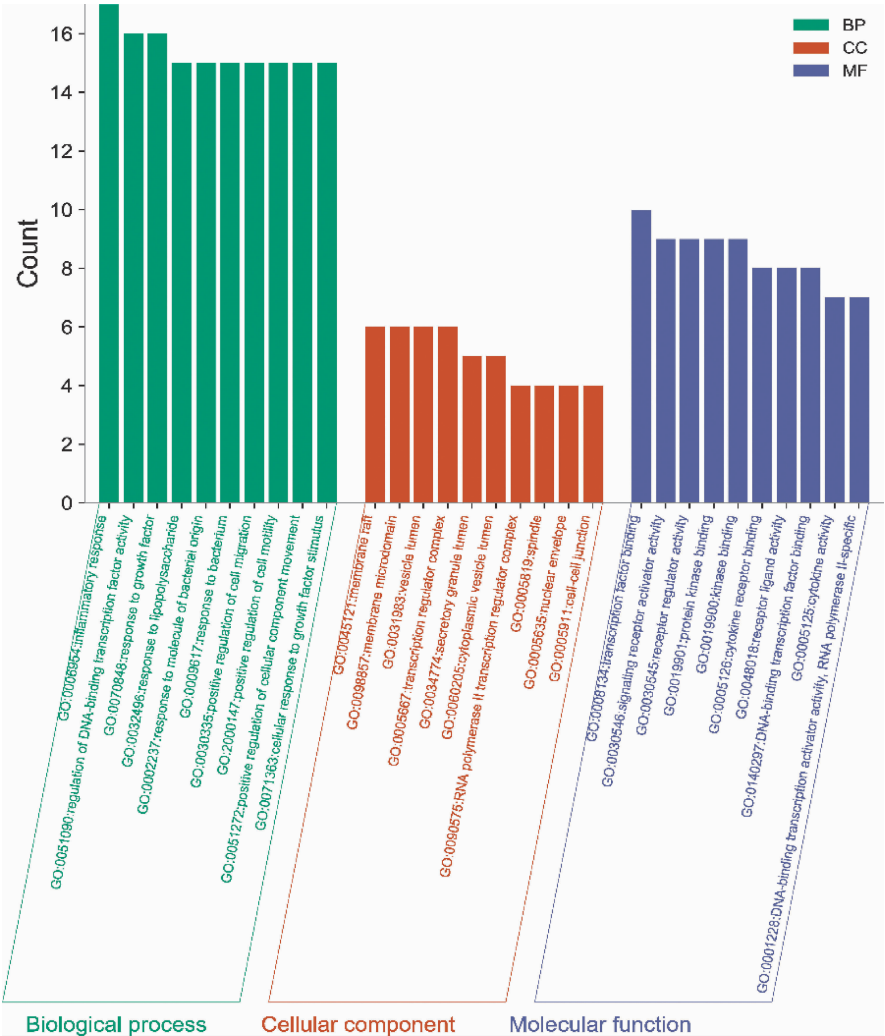


图 4 富集 GO term BP,CC,MF 三合一柱状图

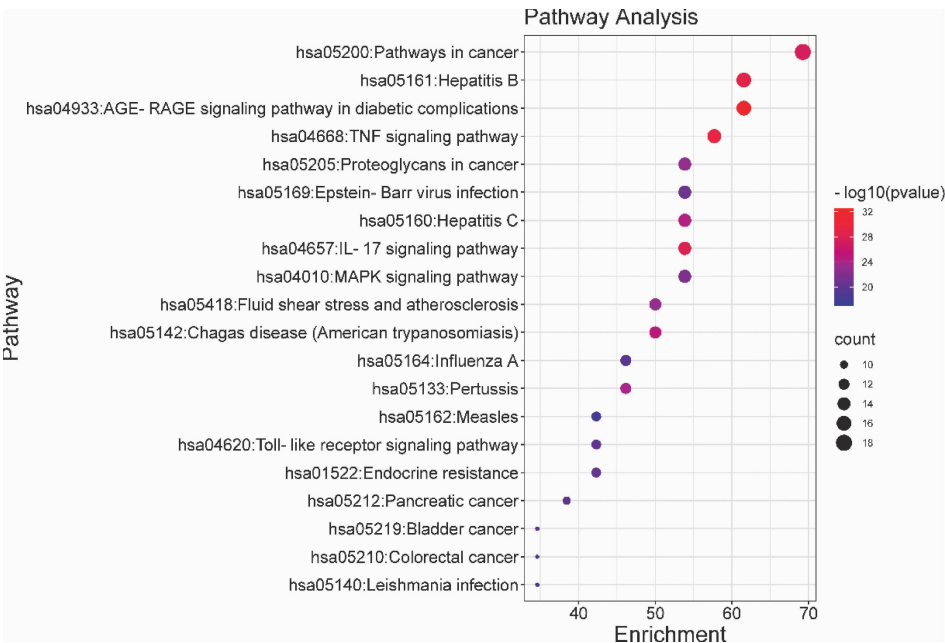


图 5 KEGG 通路富集分析图

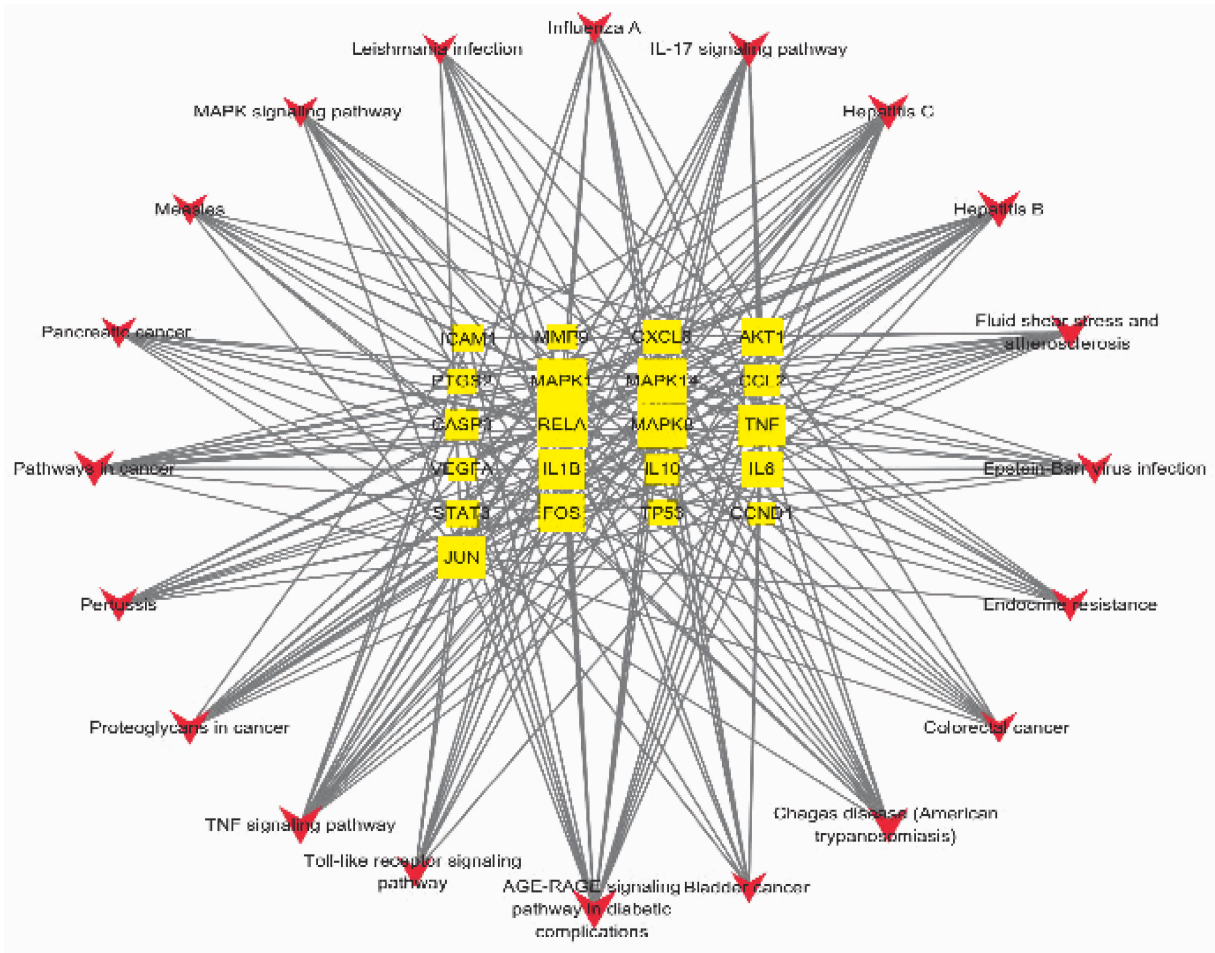


图 6 核心靶点-通路图

绞痛等 MACE 的发生具有重大意义。首都国医名师廖家桢教授在中医创伤修复理论的基础之上结合临床实践,拟定益气凉血生肌方 YQLXSJF(黄芪、丹皮、丹参、金银花)用于临床,该方已获得国家专利(ZL200810240175.4)。方中黄芪益气托毒生肌,丹皮、丹参合用凉血活血、祛瘀生新,金银花凉血祛瘀,重视补益正气兼顾清除热瘀之邪。前期临床研究发现 YQLXSJF 降低 PCI 术后患者再狭窄率的趋势、减少术后复发心绞痛等 MACE 的发生率^[5],改善远期预后^[15-16]。进一步在基础实验中发现 YQLXSJF 对球囊损伤术后兔颈动脉具有促进修复的作用,对 VEC 的增殖具有促进作用,同时能抑制 VSMC 的增殖和迁移,使血管内皮功能得以改善^[17]。但 PCI 术后复发心绞痛的单独作用机理缺乏整体阐述。本研究使用网络药理学方法整体分析 YQLXSJF 抗心绞痛的主要作用机制。

本研究通过在 TCMSP 数据库初步筛选出候选药

效成分及靶点,再进一步借助软件对 YQLXSJF 成分靶点信息进行网络分析,从网络图中得到关键的药效成分,其中山柰酚、槲皮素与木犀草素等黄酮类化合物 Degree 值排名靠前。YQLXSJF 中大多数化合物会影响多个靶标。根据 Degree 值排名靠前的有山柰酚、槲皮素以及木犀草素等,这 3 种化合物率属于黄酮类化合物,大量研究表明黄酮类化合物能够清除体内过多的自由基并拮抗血小板活化因子,从而抑制 VSMC 增殖以及血管壁增厚^[18]。一项大样本临床研究表明食用富含山柰酚、槲皮素以及木犀草素能够明显降低冠心病心绞痛的发生以及冠心病致死率^[19]。山柰酚、槲皮素以及木犀草素调节了与心绞痛疾病相关的大多数靶标,均具有抑制 VSMC 增殖,且 OB 较高,因此,推测它们可能为 YQLXSJF 的代表性化合物。

YQLXSJF 与心绞痛蛋白质相互作用核心网络图结果显示,该方防治心绞痛的靶点主要集中在 AKT1、TP53、MAPK8、IL6、MAPK1、TNF、VEGFA、JUN

以及 FOS 等。AKT1 主要是参与调节机体的炎症反应、免疫调节以及新陈代谢等过程,为冠心病患者的重要的生物标记物及治疗靶点^[20]。MAPK1 与 MAPK8 能够参与调节细胞凋亡及炎症等多种细胞反应^[21]。JUN 与 FOS 属于两种原癌基因,能够调控 IL-6、IL-1 β 的表达以及机体的炎症反应。此外,研究表明 Jun-Fos 核蛋白复合物在心肌缺血、心肌梗死以及 PCI 术后管腔再狭窄等心血管疾病病理过程中起到重要作用^[22]。学者刘婧玮等研究发现 IL6 与 TNF 在冠心病血瘀证患者中存在高表达,这也佐证了 YQLXSJF 能够用于冠心病 PCI 术后证型为血瘀的患者^[23]。因此,推测这些靶点基因主要能够通过调节炎症反应、免疫、新陈代谢来预防冠心病心绞痛。

为进一步探讨 YQLXSJF 潜在作用机制,KEGG 分析结果发现的多条潜在信号通路中,流体剪切应力与动脉粥样硬化,TNF、IL-17 以及糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路相关性大。剪切应力是血流在血管壁内皮表面产生的摩擦力,在血管生物学中起着核心作用,并有助于心绞痛的发展。扰动的血流和相关的往复运动以及低剪切应力通常会上调内皮细胞基因和蛋白的表达,从而促进动脉壁的氧化和炎症状态,促进硬化斑块的化生,最后发生心绞痛^[24]。AGE-RAGE 信号传导涉及 MAPKs 以及蛋白激酶 C 的多个细胞内信号途径的激活,然后影响 NF- κ B 活性^[25]。NF- κ B 可促进促炎因子(如 IL-6 和 TNF- α)以及心绞痛相关的基因 VEGF 表达。而 VEGF 能加快血管形成^[26]。推测 YQLXSJF 可能通过以上等通路发挥防治 PCI 术后心绞痛的作用,前期对 PCI 术后复发心绞痛机制的研究与本研究结果基本一致^[27-29]。除此之外,富集分析结果显示 YQLXSJF 作用于心绞痛与炎症反应、膜筏、转录因子结合等生物过程相关。未来可以从 PCI 术后剪切应力和炎症反应等通路方面对凉血生肌方预防冠心病 PCI 术后复发心绞痛机制进一步验证。

本研究运用网络药理学方法初步探究 YQLXSJF 预防冠心病 PCI 术后再发心绞痛的潜在作用机制,为 YQLXSJF 防治 PCI 术后复发心绞痛的临床应用以及后续科学研究提供一定理论基础。但由于网络药理学研究热点的倾向性和数据库信息完整性和准确性的限制,且药物成分及其相应靶点数量有限,不能完全

阐述中药复方的药理作用,且中药从口服到代谢过程中,要经历复杂的过程,故需后续代谢组学研究明确入血成分。为明确该方作用于心绞痛的主要靶点,仍需进一步细胞实验验证。

参考文献:

- [1] BANSILAL S, CASTELLANO J M, FUSTER V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201 (Suppl 1): S1-S7.
- [2] TUCKER B, VAIDYA K, COCHRAN B J, et al. Inflammation during percutaneous coronary intervention—prognostic value, mechanisms and therapeutic targets [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1391.
- [3] FERRARI R, FORD I, FOX K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of Trimetazidine in patients with angina pectoris having been treated by percutaneous coronary intervention (ATPCI study): Rationale, design, and baseline characteristics [J]. *Am Heart J*, 2019, 210: 98-107.
- [4] TASK FORCE MEMBERS, MONTALESCOT G, SECHTEM U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (38): 2949-3003.
- [5] 马征, 龙佳, 贾文浩, 等. 益气凉血生肌方预防冠心病 PCI 术后气虚血瘀、痰热互结证患者主要不良心血管事件的随机对照试验 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(21): 1837-1842.
- [6] RU J L, LI P, WANG J A, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [7] TIAN S, LI Y Y, WANG J M, et al. ADME evaluation in drug discovery. 9. Prediction of oral bioavailability in humans based on molecular properties and structural fingerprints [J]. *Mol Pharm* 2011, 8(3): 841-851.
- [8] TIAN S, WANG J M, LI Y Y, et al. Drug-likeness analysis of traditional Chinese medicines: prediction of drug-likeness using machine learning approaches [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(10): 2875-2886.
- [9] 但文超, 何庆勇, 曲艺, 等. 基于网络药理学的枳术丸调治血脂异常的分子机制研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(11): 2396-2405.

- [10] VON MERING C, JENSEN L J, SNEL B, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33: D433-D437.
- [11] SZKLARCZYK D, MORRIS J H, COOK H, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D362-D368.
- [12] TANG Y, LI M, WANG J X, et al. CytoNCA: a cytoscape plugin for centrality analysis and evaluation of protein interaction networks[J]. *Biosystems*, 2015, 127: 67-72.
- [13] 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.
- [14] 高群, 刘璐, 刘静, 等. 益气凉血生肌方干预冠心病 PCI 术后预后的思路与实践探索 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(2): 592-594.
- [15] 崔晓云, 吴旻, 农一兵, 等. 凉血生肌方对冠心病介入术后狭窄及心血管事件的干预 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(1): 30-32.
- [16] 苏菲, 万洁, 董巧稚, 等. 从 10 年随访探讨益气凉血生肌方改善 PCI 术后生存质量的跟踪研究 [J]. *世界中医药*, 2016, 11(3): 395-397.
- [17] 贾文浩. 基于 NF- κ B 通路探究益气凉血生肌方干预兔颈动脉球囊损伤修复的机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [18] 范丽芳, 张兰桐. 中药有效成分治疗心绞痛的研究进展与开发前景[J]. *临床荟萃*, 2006, 21(13): 975-976.
- [19] HERTOGE M G, FESKENS E J, HOLLMAN P C, et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study [J]. *Lancet*, 1993, 342(8878): 1007-1011.
- [20] WANG W T, LIU Q, WANG Y, et al. Integration of gene expression profile data of human epicardial adipose tissue from coronary artery disease to verification of Hub genes and pathways [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8567306.
- [21] KUMAR A, SINGH U K, KINI S G, et al. JNK pathway signaling: a novel and smarter therapeutic target for various biological diseases [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(15): 2065-2086.
- [22] MATSUMOTO Y, KOMATSU K, SHIMAZU Y, et al. Effect of resveratrol on c-fos expression of rat trigeminal spinal nucleus caudalis and C1 dorsal horn neurons following mustard oil-induced acute inflammation[J]. *Eur J Oral Sci*, 2017, 125(5): 338-344.
- [23] 刘婧玮. 冠心病心绞痛气虚血瘀证和气滞血瘀证的生物学网络特征初步研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [24] CHIU J J, CHIEN S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327-387.
- [25] KIM D W, TANEJA K, HOANG T, et al. Transcriptomic profiling of control and thyroid-associated orbitopathy (TAO) orbital fat and TAO orbital fibroblasts undergoing adipogenesis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(9): 24.
- [26] GUERRA A, BELINHA J, MANGIR N, et al. Simulation of the process of angiogenesis: quantification and assessment of vascular patterning in the chicken chorioallantoic membrane[J]. *Comput Biol Med*, 2021, 136: 104647.
- [27] DE LUCA L, ROSANO G M C, SPOLETINI I. Post-percutaneous coronary intervention angina: From pathophysiological mechanisms to individualized treatment[J]. *Cardiol J*, 2021, 2021: 0042.
- [28] CREA F, BAIREY MERZ C N, BELTRAME J F, et al. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(29): 2455-2462.
- [29] MANGIACAPRA F, DEL BUONO M G, ABBATE A, et al. Role of endothelial dysfunction in determining angina after percutaneous coronary intervention: Learning from pathophysiology to optimize treatment[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(3): 233-242.