

# 芪苈强心胶囊治疗心肌梗死的网络药理学研究

于 莉<sup>1,2</sup>, 马石楠,<sup>2</sup> 罗心霞<sup>2</sup>, 汪 珊<sup>2</sup>, 胡 恋<sup>2</sup>, 周君阳<sup>2</sup>, 王 珩<sup>3</sup>, 李世刚<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>三峡大学, 宜昌 443002; <sup>2</sup>湖北医药学院胚胎干细胞研究湖北省重点实验室,

湖北医药学院 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院);

<sup>3</sup>湖北医药学院病理教研室 十堰 442000

**摘要:**本研究旨在应用网络药理学方法探讨芪苈强心胶囊治疗心肌梗死的作用机制。通过TCMSP数据库和Pubmed筛选芪苈强心胶囊中结构与生物活性明确的有效成分、对应的潜在靶点。运用Genecards、OMIM数据库搜集心肌梗死的相关靶点,Cytoscape软件构建“药物-成分-靶点-疾病”网络,STRING数据库绘制PPI网络,对关键靶点进行GO富集分析和KEGG通路富集分析。芪苈强心胶囊靶向心肌梗死的有效成分106个,包括槲皮素、山柰酚、毛蕊异黄酮等,可能通过靶向STAT3、AKT1、IL6等188个靶蛋白,调控TNF、IL-17、Th17细胞分化、Apoptosis在内的173条信号通路。综上,芪苈强心胶囊治疗心肌梗死的药理学机制可能是通过多成分、多靶点、多通路及多层次实现的,为进一步研究提供思路与依据。

**关键词:**芪苈强心胶囊;心肌梗死;网络药理学;作用机制

**中图分类号:**R96

**文献标识码:**A

**文章编号:**1001-6880(2020)Suppl-0101-08

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.S.017

## Network pharmacology study on the mechanism of Qiliqiangxin capsule in treatment of myocardial infarction

YU Li<sup>1,2</sup>, MA Shi-nan<sup>2</sup>, LUO Xin-xia<sup>2</sup>, WANG Shan<sup>2</sup>, HU Lian<sup>2</sup>, ZHOU Jun-yang<sup>2</sup>, WANG Jue<sup>3</sup>, LI Shi-gang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>China Three Gorges University, Yichang, 443002, China;

<sup>2</sup>Hubei Key Laboratory of Embryonic Stem Cell Research, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine;

<sup>3</sup>Department of Pathology, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

**Abstract:** To investigate the mechanism of Qiliqiangxin capsule in the treatment of myocardial infarction based on network pharmacology. TCMSP database and Pubmed was applied to screening active components and potential targets of the 11 traditional Chinese medicines. The myocardial infarction (MI)-related targets were collected from Genecards and OMIM database. Drug-component-target-disease network diagram was constructed by Cytoscape software. STRING database was used to draw PPI network. The gene ontology (GO) and KEGG pathway enrichment analysis were conducted for key targets. There are 106 active ingredients in Qiliqiangxin capsule, including quercetin, kaferferol and calycosin, which may regulate 173 signaling pathways including TNF, IL-17 and Th17 cell differentiation and Apoptosis by targeting 188 target proteins such as STAT3, AKT1 and IL6. In conclusion, the pharmacological mechanism of Qiliqiangxin capsule in the treatment of myocardial infarction may be multi-components, multi-targets, multi-pathways and multi-level. This study will provide theoretical basis for Qiliqiangxin to treat myocardial infarction.

**Key words:**Qiliqiangxin capsule; myocardial infarction; network pharmacology; mechanism

2018年中国心血管病报告指出,心血管病死亡率占居民疾病死亡率构成比的40%以上,高居死亡率首位<sup>[1]</sup>,其中心肌梗死是主要致死原因。心肌梗

死(MI)是由于冠状动脉缺血缺氧引起的心脏损伤<sup>[2]</sup>。随着临幊上溶栓、经皮冠状动脉介入术等再灌注治疗的广泛应用,心肌梗死急性期死亡率明显降低了,但是许多心梗患者在治疗后数年时间内出现了心衰,这进一步加剧心肌功能损伤,威胁病人生存安。如何预防心梗发展为心衰,提高病人的生存

收稿日期:2020-02-22 接受日期:2020-04-24

基金项目:湖北医药学院自由探索基金(FDFR201803);广西科学技术厅项目(2018JJA140751)

\*通信作者 Tel:86-015872458627;E-mail:fox201@163.com

率是目前心血管疾病研究的重点。

在中医学上,心肌梗死属于“胸痹心厥”范畴,表现为心气不足、心阳不振,寒凝、气滞、血瘀和痰浊阻于心之脉络,最终导致心脉淤阻,心络绌急,不通则痛。芪苈强心胶囊由陈皮、丹参、附子、桂枝、红花、黄芪、人参、葶苈子、香加皮、玉竹和泽泻 11 味中药组方而成,具有滋阴益气,温阳利尿,活血化瘀等功效,并于 2014 年纳入中国慢性心衰治疗指南。芪苈强心胶囊联合常规西药治疗可改善心衰患者的心功能,提高患者生活质量,近年的临床研究显示,芪苈强心胶囊也能明显改善心肌梗死患者后期心功能<sup>[3,4]</sup>。现代药理学研究发现芪苈强心胶囊延缓心衰的作用机制包括减缓炎症反应,抑制心肌细胞凋亡,抑制心室重构等。为了进一步明确芪苈强心胶囊延缓心肌梗死致心衰的作用机制,本文应用网络药理学的方法筛选芪苈强心胶囊的有效活性成分,预测其作用于心肌梗死的靶点,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图,通过 GO 富集分析与 KEGG 通路分析,得到相关细胞生物学过程以及信号通路,为进一步研究芪苈强心胶囊作用于心肌梗死的机制提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 筛选芪苈强心胶囊有效成分与作用靶点

本研究借助中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php>), 联合 Pubmed 数据库,以口服生物利用度 OB $\geq 30\%$ ,类药性 DL $\geq 0.18$  为依据筛选出芪苈强心胶囊结构与生物活性明确的有效化学成分以及预测靶点。通过 Unitprot 数据库 (<http://www.Unitprot.org/>) 查询预测靶点的基因简称。

表 1 芪苈强心胶囊中排名前 20 活性成分  
Table 1 The top 20 active ingredients in Qiliqiangxin capsule

编码 Encode	成分 Ingredient	生物利用度 OB (%)	类药性 DL
MOL007064	Przewalskin B	110.32	0.44
MOL003908	Cynotoxin	99.94	0.78
MOL005815	Citromitin	86.9	0.51
MOL000332	n-Coumaroyltyramine	85.63	0.2
MOL005656	Glycozolidal	78.07	0.2
MOL000378	7-O-Methylisomucronulatol	74.69	0.3
MOL007058	Formyltanshinone	73.44	0.42
MOL000392	Formononetin	69.67	0.21

### 1.2 挖掘心肌梗死相关靶点,交集药物-疾病靶点

以“myocardial infarction”为关键词在 OMIM (2019-11-18 更新), Genecards (Version 4.12) 两个数据库中挖掘心肌梗死的潜在靶点。利用在线工具 Venny2.1 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 绘制芪苈强心胶囊活性成分靶点和心肌梗死靶点的韦恩图,得到交集靶点。

### 1.3 构建芪苈强心胶囊治疗心肌梗死的有效蛋白互作网络

取芪苈强心胶囊治疗心肌梗死的靶蛋白上传 STRING 数据库,相互作用度选择 0.91, 构建蛋白相互作用网络图 (PPI)。

### 1.4 构建药物-有效成分-靶点-疾病可视化网络

运用 Cytoscape3.7.1 软件构建“芪苈强心胶囊-有效成分-靶点-心肌梗死”的可视化网络图。

### 1.5 基因本体 (Gene Ontology, GO) 分类富集分析与 KEGG 通路富集分析

基于 R 语言,运用 GO 富集分析阐述靶蛋白细胞生物学功能,KEGG 通路富集分析获得显著富集的信号通路,探讨芪苈强心胶囊治疗心肌梗死的生物学过程。

## 2 结果

### 2.1 有效成分筛选

以 OB $\geq 30\%$  和 DL $\geq 0.18$  为筛选依据,芪苈强心胶囊 11 味中药共筛选出 209 个化合物,其中 9 个化合物为各味中药交叉所有,除去重复得到 190 个有效成分,对应的靶点 254 个,靶向心肌梗死的成分 137 个,其中 106 个在 Pubmed 数据库可查到明确的结构与生物学功能。按照 OB 值大小排列,表 1 展示了排名前 20 的活性成分。

续表1(Continued Tab. 1)

编码 Encode	成分 Ingredient	生物利用度 OB (%)	类药性 DL
MOL002398	Karanjin	69.56	0.34
MOL000433	Fa	68.96	0.71
MOL007105	Epidanshenspiroketalactone	68.27	0.31
MOL005308	Aposiopolamine	66.65	0.22
MOL005321	Frutinone A	65.9	0.34
MOL007068	Przewuinone B	62.24	0.41
MOL002712	6-Hydroxykaempferol	62.13	0.27
MOL000569	Digallate	61.85	0.26
MOL005828	Nobiletin	61.67	0.52
MOL005356	Girinimbin	61.22	0.31
MOL001736	(-) -Taxifolin	60.51	0.27
MOL004328	Naringenin	59.29	0.21

注:OB:Oral bioavailability; DL:Drug-likeness.

## 2.2 蒸苈强心胶囊与心肌梗死相关作用靶点

通过搜索 OMIM 及 Genecards 两个数据库得到与心肌梗死相关的基因 3 285 个, 利用在线工具

Venny2.1 交集药物靶点与疾病靶点, 得交集基因 188 个, 并绘制韦恩(图 1)

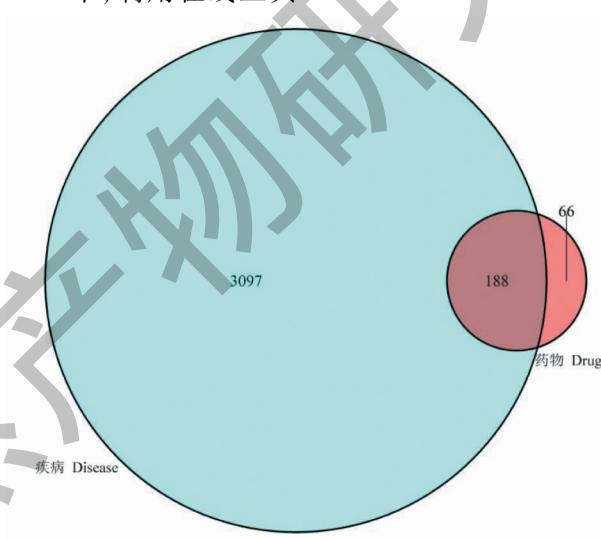


图 1 药物与疾病共同靶点

Fig. 1 Common targets for drug and disease

## 2.3 蒸苈强心胶囊治疗心肌梗死的蛋白互作网络

进入 STRING 在线数据库(版本 11.0), 输入 188 个交集靶蛋白, 物种栏选择 Homo sapiens, minimum required interaction score 定为 0.91, 点击构建蛋白相互作用网络(PPI)(图 2)。去除 22 个游离蛋白, 得到关键靶点蛋白 166 个, 根据 Count 值筛选出排名前 30 的关键靶点蛋白(图 3)。

## 2.4 “蒸苈强心胶囊-有效成分-靶点-疾病”可视化网络图

网络节点与其他节点的连接数量称为节点度值(degree), 本实验选取大于等于 2 的节点, 通过 Cytoscape 3.7.1 软件, 构建蒸苈强心胶囊“药物-成分-靶点-疾病”的可视化网络图(图 4)。图中枚红色四边形节点代表交集靶点, 蓝色椭圆形代表有效成分,

红色菱形代表心肌梗死,黄色六边形代表芪苈强心胶囊,由图可见,芪苈强心胶囊治疗心肌梗死靶点多、成分多。

## 2.5 基因本体论(GO)富集分析以及KEGG通路富集分析

利用GO功能富集分析,对芪苈强心胶囊PPI网络中涉及的166个核心靶点(图2)在基因功能中

的作用进行了研究,共得到180个GO条目。列举生物学功能排名较靠前的20个条目(图5),主要涉及DNA结合转录活性调控、受体配体活性、细胞因子受体结合、细胞因子活性、核受体活性、转录因子活性等。

对筛选出的核心靶点蛋白进行KEGG通路富集分析,共获得173条富集结果,列举排名较靠前的

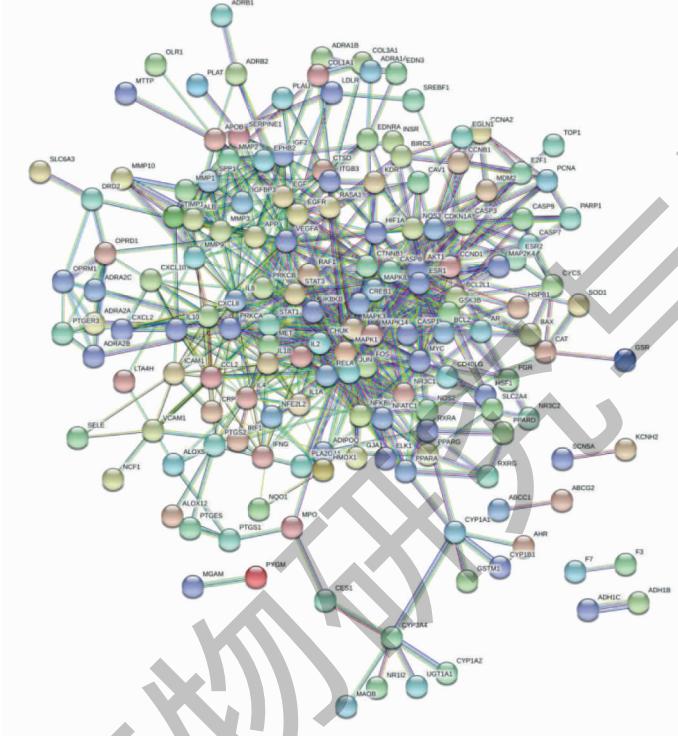


图2 芪苈强心胶囊靶点蛋白质互作网络图(PPI网络)

Fig. 2 Qiliqiangxin's target protein interaction network diagram

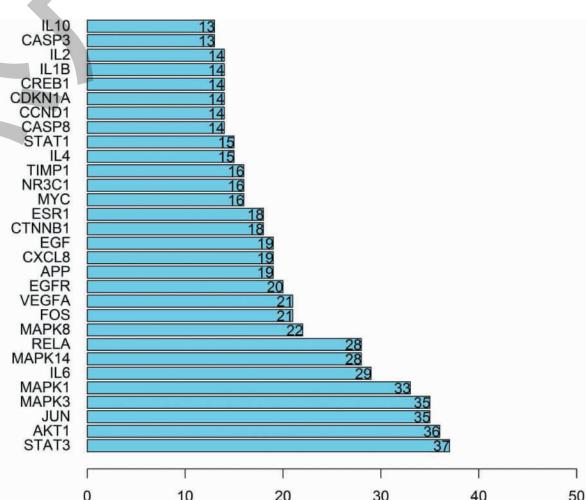


图3 芪苈强心胶囊治疗心肌梗死的关键靶点

Fig. 3 The key target of Qiliqiangxin in the treatment of myocardial infarction

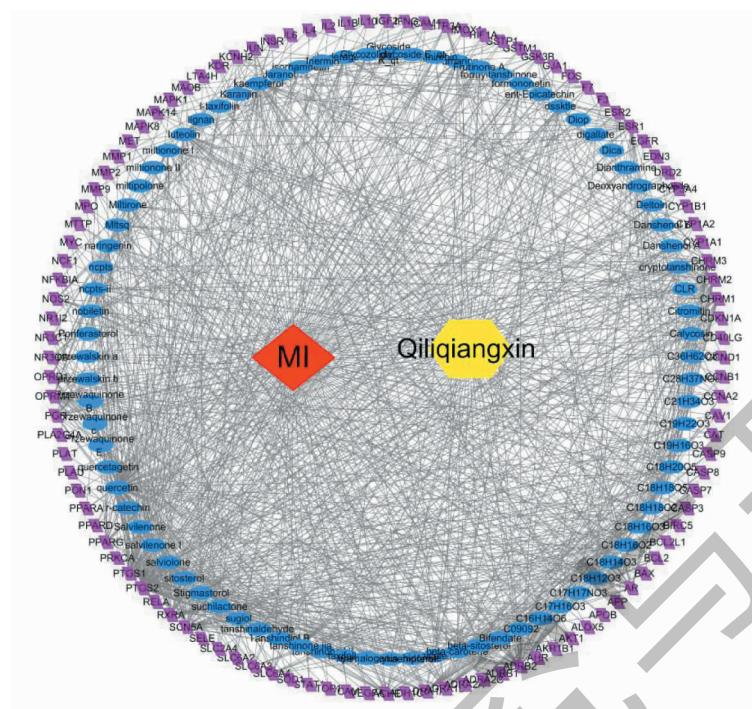


图4 “药物—成分—靶点—疾病”的可视化网络

Fig. 4 Visual network diagram of drugs-ingredients-targets-diseases

20个条目(图6),主要包括TNF信号通路、IL-17信号通路、Th17细胞分化信号通路、Apoptosis信号通路等。

### 3 讨论

复方中药药味多,成分多,治疗疾病的靶点多,环节多,途径多,因此作用机制和配伍机制较难研究。网络药理学以系统网络分析结合药理学来解析

复方中药,主要包括筛选药物活性成分、获取疾病作用靶点、网络构建与分析3个部分,通过构建药物-活性成分-靶点-疾病、靶点-细胞生物学过程、靶点-信号通路等网络,研究药物成分、靶点蛋白质、疾病之间的相互作用关系,适合于中药复方作用机制的研究。

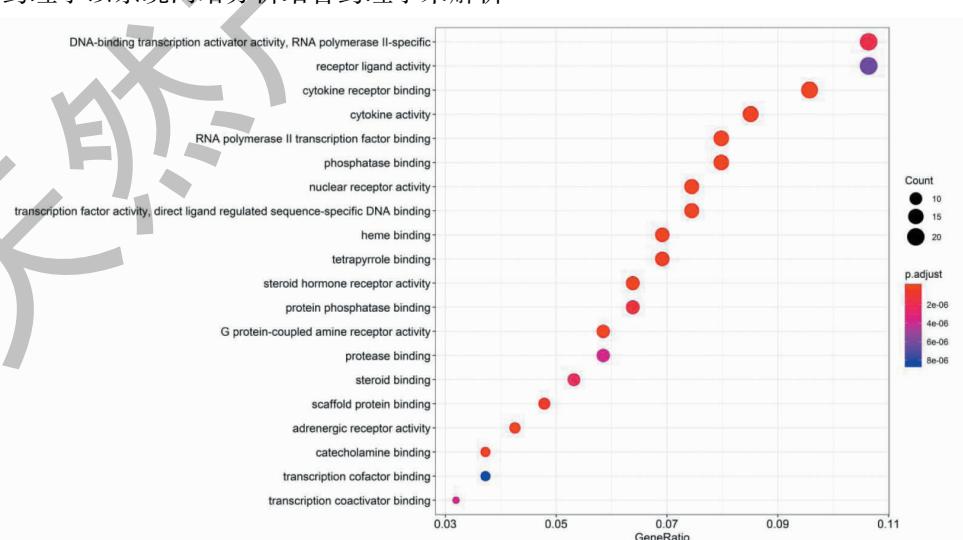


图5 GO富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis of therapy target genes

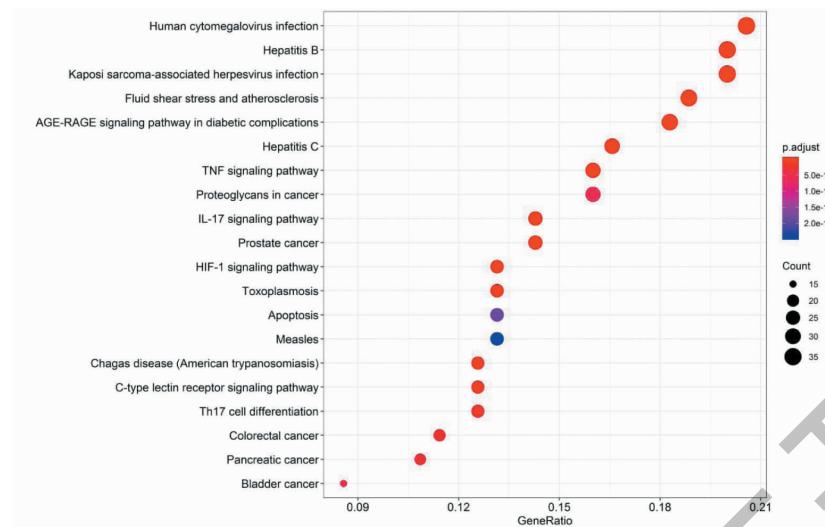


图 6 KEGG 通路分析

Fig. 6 Signaling pathway analysis by KEGG

本研究通过网络药理学分析,芪苈强心胶囊有190个化学成分,预测有137个具有治疗心肌梗的作用,其中包括槲皮素、山柰酚、毛蕊异黄酮、人参皂苷等在内有106个成分结构与功能明确的。槲皮素为黄酮类化合物,存在红花、黄芪、葶苈子中,可在体外抑制中性粒细胞与血小板、内皮细胞<sup>[5]</sup>之间的黏附,在体实验中槲皮素可以通过减少白细胞和内皮细胞黏附来减弱心肌梗死时的炎症反应<sup>[6]</sup>。槲皮素可以提高钙转运蛋白SERCA活性,增强肌浆网对Ca<sup>2+</sup>摄取,增强心肌收缩后的舒张;减少胞浆中Ca<sup>2+</sup>,减轻心肌Ca<sup>2+</sup>超负荷对心肌功能的进一步损害,保护心肌<sup>[7]</sup>。槲皮素通过减少炎性细胞因子TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的生成,缓解心肌缺血的炎症反应<sup>[8]</sup>。毛蕊异黄酮存在黄芪中,能够降低心肌组织中的MDA,增加SOD、SDH等抗氧化酶的活力从而提高梗死心肌抗氧化损伤的活性<sup>[9]</sup>。人参皂苷是人参的主要药用成分<sup>[10]</sup>,能够抑制p38及c-Jun氨基末端激酶的激活,减轻心肌缺血及心室重构,达到保护缺血心肌的作用。人参皂苷显著上调血管内皮生长因子及其受体水平,增加微血管新生数量,保护心肌冠状动脉,缩小心肌梗死面积<sup>[11]</sup>。研究提示芪苈强心胶囊具有多成分,在心肌梗死发生时对心脏可产生有效的保护作用。

从蛋白互作网络的结果来看,STAT3、AKT1、JUN、MAPK3/1、IL6等是芪苈强心胶囊治疗心肌梗死的关键靶点。在心肌组织中,JAK2/STAT3信号

通路主要发挥保护心肌的作用。激活JAK2/STAT3信号通路,增加Bcl-2的表达,减少Bax和Caspase-3的表达,减小心肌梗死面积,抑制心肌细胞凋亡,保护心功能<sup>[12]</sup>。也有研究发现STAT3通过调控Fas死亡信号保护心梗心肌<sup>[13]</sup>。Akt功能涉及细胞周期调控、血管生成、凋亡启动等众多方面。Pei等<sup>[14]</sup>研究结果表明,激活PI3K/Akt通路具有保护心肌细胞损伤的作用,Tian等<sup>[15]</sup>研究证实盐酸小檗碱可通过激活Akt/mTOR通路抑制自噬减轻心肌梗死损伤。IL-6参与机体免疫调节、炎症反应、抗感染反应等多个环节。Fokkema等<sup>[16]</sup>研究发现MI患者伴有不同程度的炎症反应,IL-6升高,升高的IL-6又加剧了机体的炎症反应。Gao等<sup>[17]</sup>研究发现心梗患者预后不良组IL-6、M-CSF水平平均显著高于预后良好组。

联系GO分析与KEGG通路分析的结果,我们预测芪苈强心胶囊可能通过调节炎症、细胞免疫、细胞凋亡、细胞与细胞之间的信号交流等生命活动治疗心肌梗死,并与TNF、IL-17、Th17细胞分化、Apoptosis等多条信号通路相关。研究显示,在心梗发生过程中,炎症反应损伤心肌并引起结构和功能缺陷<sup>[18]</sup>,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )是引起梗死后心肌炎性反应的主要因素<sup>[19]</sup>,Jiao等<sup>[20]</sup>通过Logistic回归分析发现术前TNF- $\alpha$ 高水平是AMI患者PCI术后出现并发症的危险因素。Wang等<sup>[21]</sup>用TNF- $\alpha$ 抑制剂预处理缺血再灌注小鼠,发现其通过激活Notch1信号通路调节

caspase-3 蛋白从而保护损伤心肌。IL-17A 主要由 TH17 细胞合成分泌,但其受体可持续表达在心脏成纤维细胞上<sup>[22]</sup>,参与心脏组织纤维化过程。在基础条件下,心脏组织中产生低水平 IL-17,而在某些病理状态下如急性心梗、自身免疫性心肌炎中 IL-17 的表达会大量增加<sup>[23,24]</sup>。Hashmi<sup>[25]</sup>对中国 58 例患者血清学的研究发现,冠心病(ACS)患者组 IL-17 水平明显高于对照组,提示 IL-17 是 ACS 的潜在预测因子,Cheng 等<sup>[26]</sup>的研究证实了 Hashmi S 的研究结论,并发现 IL-17 升高是由 Th17 细胞和调节性 T 细胞(Treg)的功能失衡造成的。而一项纳入 981 例白种人的前瞻性研究结果提示血清 IL-17 水平是心梗两年死亡和再发心梗的独立风险因子,IL-17 水平越低,预后越差<sup>[27]</sup>,这与中国的临床研究相反。Yang 等<sup>[28]</sup>发现 IL-17 抑制体外培养的新生小鼠成纤维细胞的增殖迁移,减缓心梗心肌纤维化。但有研究发现 IL-17A 通过诱导心肌细胞凋亡和嗜中性粒细胞浸润加重 I/R 心肌损伤<sup>[29]</sup>。另有体外研究表明 IL-17A 通 p38MAPK-p53-Bax 信号通路诱导心肌细胞凋亡,促进心肌梗死和梗死后的心室重构<sup>[30]</sup>。由此可见 IL-17 是一类多功能的细胞因子,在心肌梗死的不同阶段和不同种族人群中扮演不同角色,其作用机制亦有待进一步研究确证。细胞凋亡(apoptosis)是一种特定的细胞死亡方式。研究证明,心肌梗死急性期死亡的病人心肌呈现典型的凋亡病理改变,心肌梗死转入慢性期的病人也呈现心肌凋亡的病理改变。Guerra 等实验发现,重度心衰病人心肌细胞的凋亡发生率较正常人高出 30 至 85 倍<sup>[31]</sup>,持续性心肌细胞丢失在心功能进行性恶化中发挥重要作用。Zhu 等<sup>[32]</sup>发现芪苈强心胶囊上调 Bcl-2 蛋白,下调 Bax 蛋白,从而增加 Bcl-2/Bax 的比率,抑制心肌细胞的凋亡,减轻心室重构,缓解心梗后心功能减退。Lin<sup>[33]</sup>发现芪苈强心胶囊可以下调 caspase-3 蛋白表达水平,有效抑制心肌细胞凋亡,明显改善心梗致心力衰竭大鼠心功能。Tao 等<sup>[34]</sup>研究发现芪苈强心胶囊通过提高 PPAR $\gamma$  蛋白的表达,降低心梗后心肌的凋亡和纤维化现象。Liang 等<sup>[35]</sup>发现,在心梗致心衰的大鼠模型中,芪苈强心胶囊通过 AKT 通路,上调 VEGF 表达,改善心肌细胞的活力和凋亡。

综上所述,本文通过网络药理学的方法探索芪苈强心胶囊治疗心肌梗死的有效成分、相关靶点及相关通路,为下一步实验验证提供了理论基础为芪

苈强心胶囊治疗心肌梗死的临床应用提供了科学基础。

## 参考文献

- Ma LY,Wu YZ,Chen WW.Highlights of China cardiovascular disease report 2018[J]. Chin J Hypertens(中华高血压杂志),2019,27:712-716.
- Mangion K,Carrick D,Clerfond G, et al. Predictors of segmental myocardial functional recovery in patients after an acute ST-Ele-vation myocardial infarction[J]. Eur J Radiol, 2019,112:121-129.
- Wang SB.Effect of Qiliqiangxin capsule on serological index and cardiac function in patients with myocardial infarction [J]. J North Pharm(北方药学),2019,16(1):91-92.
- Li DX.Clinical efficacy and mechanism of Qiliqiangxin capsule in patients with acute myocardial infarction [J]. Guide China Med(中国医药指南),2019,17(14):51-53.
- Lin Y,Gao CJ,Li J, et al. Effect of quercetin on TNF $\alpha$  induced endothelial cell adhesion to neutrophils [J]. Acta Pharm Sin(药学学报),1999,34:491-494.
- Li XR,Cheng L,Gao J, et al. Effect of quercetin on adhesion of leukocytes and endothelial cells in rats with acute myocardial infarction [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志),2005,14(11):44-46.
- Wang XH,Zheng YP,Li HX, et al. Effects of quercetin on myocardial ischemia reperfusion injury in rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志),2013,19(4):266-270.
- Zhang XM,Qian XF.Protective effect of quercetin on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats [J]. China Pharm(中国药师),2015,18:1895-1898.
- Li CJ,Xing XX,Zhou ZC, et al. Study on the protective effect of calycosin on myocardial ischemia reperfusion injury in rats [J]. Tianjin J Tradit Chin Med(天津中医药),2017,34:341-344.
- Zhang R,Zhang BL,Xie T, et al. Extraction of ginsenosides from the roots of *Panax ginseng* in aqueous two-phase system [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2012,24:1610-1613.
- Chen XH,Liang JJ,Liu XS, et al. Influence of ginsenoside Rg1 on myocardial angiogenesis in rats after myocardial infarction [J]. Chin J Cardiovasc Rehab Med(心血管康复医学杂志),2017,26:245-250.
- Hattori R,Maulik N,Otani H, et al. Role of STAT3 in ischemic pre-conditioning [J]. J Mol Cell Cardiol,2001,33:1929-1936.
- Xu XC,Ke CB,Wu YQ, et al. Role of signal transducer and

- activator of transcription 3 in rat myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Chongqing Med J(重庆医学), 2016, 45: 606-609.
- 14 Pei YH, Chen J, Xie L, et al. Hydroxytyrosol protects against myocardial ischemia/reperfusion injury through a PI3K/Akt-dependent mechanism [J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 1232103.
- 15 Tian L, Jin P, He Q, et al. Effect of Akt/mTOR signal-mediated autophagy in mice with myocardial infarction injury treated by berberine hydrochloride [J]. Med Pharm J Chin PLA (解放军医药杂志), 2019, 31(12): 1-5.
- 16 Fokkema ML, James SK, Albertsson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention 20-year results from the SCAAR (Swedish coronary angiography and angioplasty registry) [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: 1222-1230.
- 17 Gao Y, Pan YP, Lv Y. Effects of serum myoglobin, TnI, IL-6 and M-CSF levels on the prognosis of patients with myocardial infarction [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis (中西医结合心脑血管病杂志), 2014, 12: 1475-1476.
- 18 Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. Circ Res, 2012, 110(1): 159-173.
- 19 Li J. Correlation between serum galactosin-3 level and cardiac function and inflammatory response in patients with chronic heart failure after myocardial infarction [J]. Shandong Med J(山东医药), 2016, 56(17): 52-53.
- 20 Jiao Y, Hu F, Zhang Z, et al. Effect of rosuvastatin dose-loading on serum sLox-1, hs-CRP, and postoperative prognosis in diabetic patients with acute coronary syndromes undergoing selected percutaneous coronary intervention (PCI) [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8: 21565-21571.
- 21 Wang WF, Liu X, Ji XL, et al. Study of TNF- $\alpha$  inhibitor on myocardial reperfusion injury by activating Notch1 signaling pathway [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med(中国循证心血管医学杂志), 2016, 8: 1504-1507.
- 22 Wilson MS, Msdala SK, Ramalingam TR, et al. Bleomycin and IL-1a-1 beta-mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent [J]. J Exp Med, 2010, 207: 535-552.
- 23 Liu W, Feng W, Wang F, et al. Osteoprotegerin/RANK/RANKL axis in cardiac remodeling due to immuno-inflammatory myocardial disease [J]. Exp Mol Pathol, 2008, 84: 213-217.
- 24 Sonderegger I, Rohn TA, Kurrer MO, et al. Neutralization of IL-17 by active vaccination inhibits IL-23-dependent autoimmune myocarditis [J]. Eur Immunol, 2006, 36: 2849-2856.
- 25 Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease [J]. Coron Artery Dis, 2006, 17: 699-706.
- 26 Cheng X, Yu X, Ding YJ, et al. The TH17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome [J]. Clin Immunol, 2008, 127(1): 89-97.
- 27 Simon T, Taleb S, Danchin N, et al. Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2013, 34: 570-577.
- 28 Yang D. Interleukin17A inhibits mouse cardiac fibroblast activation via EphrinB2 signaling pathway [D]. Hangzhou: Zhejiang University(浙江大学), 2015.
- 29 Liao YH, Xia N, Zhou SF, et al. Interleukin-17A contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating cardiomyocyte apoptosis and neutrophil infiltration [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(4): 240-249.
- 30 Zhou SF, Yuan J, Liao MY, et al. IL-17A promotes ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. J Mol Med (Berl), 2014, 92: 1105-1116.
- 31 Guerra S, Leri A, Wang XW, et al. Myocyte death in the failing human heart Is gender dependent [J]. Circ Res, 1999, 85: 856-866.
- 32 Zhu JR. Experimental research on chronic heart failure rats with Qiliqiangxi treatment [D]. Shantou: Shantou University (汕头大学), 2008.
- 33 Lin RB, Zhu JR, Wang W, et al. The effect of Qiliqiangxin on chronic heart failure rat model [J]. J Med Res(医学研究杂志), 2010, 39(4): 62-66.
- 34 Tao LC, Shen ST, Fu SY. Traditional chinese medication Qiliqiangxin attenuates cardiac remodeling after acute myocardial infarction in mice [J]. Sci Rep, 2015, 5: 8374.
- 35 Liang T, Zhang YH, Yin SJ, et al. Cardio-protective effect of Qiliqiangxin capsule on left ventricular remodeling, dysfunction and apoptosis in heart failure rats after chronic myocardial infarction [J]. Am J Transl Res, 2016, 8: 2047-2058.