

# 丹参-黄芪调节自噬防治糖尿病心肌病的 lncRNA-miRNA-mRNA 转录网络研究

郝蕊<sup>1,2</sup>, 郭凤<sup>2</sup>, 蒋洁<sup>2</sup>, 马洪艳<sup>2</sup>, 姚蓝<sup>2</sup>

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院 (南京 210046)

2. 新疆医科大学中医学院 (乌鲁木齐 830011)

**【摘要】目的** 基于网络药理学与生物信息学技术探讨丹参-黄芪调节自噬防治糖尿病心肌病 (DCM) 的活性成分及构建长链非编码 RNA (lncRNA) - 微小 RNA (miRNA) - 信使 RNA (mRNA) 转录网络。**方法** 利用 TCMSp 数据库检索丹参-黄芪的化学成分及靶点; 通过 CTD、GeneCards 数据库筛选获得 DCM 和自噬的相关靶点; STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用网络并进行网络拓扑分析; 通过 Cytoscape 软件中的 Hubba 插件 5 种算法筛选核心靶点; 通过 Metascape 数据库对靶点进行基因本体和京都基因与基因组百科全书富集分析; 利用微生信平台构建中药核心成分-核心靶点-核心信号通路网络; 用 Discovery Studio Client 19.1.0 软件进行分子对接; 用 Target Scan Human、miRDB、miRTarBase 数据库预测靶点 mRNA 上游调控的 miRNAs 并筛选核心 miRNA; StarBase 数据库预测 miRNA 竞争性结合的 lncRNAs 并筛选得到核心 lncRNA, 构建竞争性内源 RNA 网络。**结果** 丹参-黄芪中调节自噬防治 DCM 的活性成分为丹酚酸 J、丹参酮 II<sub>B</sub>、丹参二醇 A、黄芪异黄酮苷等; 其核心靶点为原癌基因、生长因子受体结合蛋白 2 等; 核心通路为磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B、叉头转录因子、晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体等; 基于核心靶点 mRNA 预测的核心 miRNA 为 miR-4731-5p、miR-503-5p 等 12 个; 核心 lncRNA 为 NEAT1、XIST 等 5 个。**结论** 丹参-黄芪可能通过调节自噬影响细胞凋亡、氧化应激、糖代谢等过程协同发挥作用, 从而达到防治 DCM 的作用。

**【关键词】** 长链非编码 RNA-微小 RNA-信使 RNA 网络; 丹参-黄芪; 自噬; 糖尿病心肌病

The lncRNA-miRNA-mRNA transcription network of the *Salvia miltiorrhiza* Bge-*Hedysarum multijugum* Maxim in preventing and treating diabetic cardiomyopathy by regulating autophagy

Rui HAO<sup>1,2</sup>, Feng GUO<sup>2</sup>, Jie JIANG<sup>2</sup>, Hong-Yan MA<sup>2</sup>, Lan YAO<sup>2</sup>

1. Affiliated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. College of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Corresponding author: Lan YAO, Email: ylyl1026@sina.com

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202310005

基金项目: 新疆维吾尔自治区天山英才计划第三期 (2021241); 新疆维吾尔自治区“十四五”重点学科-中西医结合临床医学项目 [(2022)112]

通信作者: 姚蓝, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: ylyl1026@sina.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

**【Abstract】Objectives** To study the active components and targets of *Salvia miltiorrhiza* Bge-*Hedysarum multijugum* Maxim in the treatment of diabetic cardiomyopathy based on network pharmacology and bioinformatics technology, and to construct lncRNA-miRNA-mRNA transcription network. **Methods** The TCMSP database was used to retrieve the chemical constituents and targets of *Salvia miltiorrhiza* Bge-*Hedysarum multijugum* Maxim; diabetic cardiomyopathy and autophagy related targets were obtained through CTD and GeneCards database screening; protein-protein interaction network was constructed through STRING database and the core targets were screened by five algorithms for the Hubba plugin in Cytoscape software; the gene ontology and kyoto encyclopedia of genes and genomes enrichment analysis of the targets were carried out through the Metascape database; the core component-core targets-core signaling pathway network were constructed used bioinformatic platform; Discovery Studio Client 19.1.0 software was used for molecular docking; the miRNAs regulated upstream of target mRNA was predicted and the core miRNAs was screened through Target Scan Human, miRDB and miRTarBase databases; StarBase database was used to predict lncRNAs with miRNA competitive binding, and to screen the core lncRNA, and to construct competitive endogenous RNA network. **Results** The active ingredients in *Salvia miltiorrhiza* Bge-*Hedysarum multijugum* Maxim that regulate autophagy and prevent diabetic cardiomyopathy were salvianolic acid J, tanshinone II<sub>B</sub>, tanshindiol A and Isomucronulatol 7-*O*-glucoside, etc; its core targets included SRC and GRB2, etc; the core pathways included PI3K/AKT, FoxO and AGE-RAGE signaling pathways, etc; 12 miRNAs related to core targets were screened, including miR-4731-5p and miR-503-5p, etc; there were five core lncRNAs, including NEAT1 and XIST, etc. **Conclusions** The *Salvia miltiorrhiza* Bge-*Hedysarum multijugum* Maxim may exert synergistic effects through regulating autophagy, which can affect processes such as cell apoptosis, oxidative stress, and glucose metabolism, and achieve the effect of preventing and treating diabetic cardiomyopathy.

**【Keywords】** lncRNA-miRNA-mRNA network; *Salvia miltiorrhiza* Bge-*Hedysarum multijugum* Maxim; Autophagy; Diabetic cardiomyopathy

世界卫生组织预测到 2030 年，糖尿病将成为危害人类健康的主要疾病之一。据统计，糖尿病患者发生心力衰竭的风险是非糖尿病患者的 2 倍以上，约占糖尿病患者总人数的 39%<sup>[1]</sup>。糖尿病心肌病（diabetic cardiomyopathy, DCM）已成为糖尿病患者死亡率升高的主要原因之一<sup>[2]</sup>。现代医学认为，DCM 是糖尿病患者在排除高血压性心脏病、冠状动脉疾病和瓣膜性心脏病等基础性心血管疾病的情况下，发生的一种心功能障碍性疾病，特点为心室肥大、心肌纤维化和心功能不全，最终诱发心力衰竭<sup>[3-4]</sup>。由于心脏功能及内环境复杂，DCM 的发病机制也较复杂，常与线粒体功能障碍、氧化应激、炎症、自噬、心脏代谢紊乱等有关<sup>[4]</sup>。自噬为机体一种高度保守的分解代谢过程。在心肌细胞中，自噬通过活化溶酶体，参与细胞质及细胞器代谢物质的清除和再利

用过程<sup>[5]</sup>。自噬对维持心脏组织细胞活力和功能稳态至关重要<sup>[5]</sup>，然而临床中发现，糖尿病前期患者的心脏组织已经出现了自噬失调的现象，自噬水平高低与糖尿病分型、发展阶段以及血糖水平密切相关，且患者心脏自噬水平的降低和过度激活，均可能导致 DCM 的发生。适量水平的自噬有利于恢复糖尿病患者的内环境稳态，而自噬损伤和过度活化均可导致糖尿病心脏的结构和功能障碍<sup>[1]</sup>。

中医学将 DCM 归为“消渴胸痹、心痛”等范畴<sup>[6]</sup>。《灵枢·师传》指出，“胃中热则消谷，令人悬心善饥”的消渴病会导致“气满发逆”症状<sup>[7]</sup>。张仲景在《伤寒论·辨厥阴病脉证并治第十二》中进一步阐述了消渴病的心痛症状及虚热病机“厥阴之为病，消渴，气上撞心，心中疼热，饥而不欲食，食则吐蛔，下之利不止”<sup>[8]</sup>。因此“热、虚、瘀”

导致消渴心络痹阻为 DCM 的主要病机, 治疗多以益气养阴、活血化痰为主<sup>[6]</sup>。中药复方以其多成分、多靶点、多通路协同作用的特点在 DCM 的预防和治疗中广泛应用<sup>[9-10]</sup>。临床用于 DCM 治疗的常用复方包括益气养阴活血方、芪参益气滴丸、糖心舒合剂、心衰宁合剂等, 丹参-黄芪为复方防治 DCM 的常用药对<sup>[10]</sup>。丹参归心、肝经, 具有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦的功效, 用于治疗症瘕积聚、胸痹心痛、心烦不眠等症<sup>[11]</sup>。黄芪善补脾肺之气, 气足则阳生, 阴有所根, 以促津液输布, 达益阴生津之效<sup>[12]</sup>。现代药理学研究<sup>[13]</sup>表明, 丹参-黄芪作为益气活血通络的代表药对, 可保护缺血性心肌, 通过调控自噬保护心肌细胞与线粒体形态结构, 维持细胞能量代谢稳态等。

竞争性内源 RNA (ceRNA) 是一种转录水平上的调控机制<sup>[14]</sup>。长链非编码 RNAs (lncRNA) 通过与微小 RNAs (miRNAs) 上的反应元件竞争性结合, 阻止 miRNA 对靶基因信使 RNA (mRNA) 的沉默效应, 以实现在转录水平上对 mRNA 表达的调控作用<sup>[14]</sup>。miRNA 是单链的非编码 RNA, 长度约为 22 个核苷酸, 具有转录后调控活性<sup>[15]</sup>。ceRNA 的调控机制参与 DCM 心肌细胞线粒体功能、活性氧生成、Ca<sup>2+</sup> 处理、凋亡、自噬和纤维化过程, 被视为糖尿病导致的心肌肥厚、重塑和纤维化的重要机制<sup>[14,16-17]</sup>。

本文拟通过网络药理学结合生物信息学技术, 构建益气活血通络药对“丹参-黄芪”调节 DCM 自噬的相关 lncRNA-miRNA-mRNA 转录网络, 为丹参-黄芪复方配伍及组分配伍的临床应用与新药研发提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 丹参-黄芪活性成分和靶点预测

使用 TCMSP (<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>) 数据库, 查找两个药材的有效成分, 分别筛选出口服生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$  并且类药性 (DL)  $\geq 0.18$  的成分, 并下载其 2D 或 3D 结构 (SDF 格式) 建立丹参-黄芪成分数据库。再将丹参-黄芪化学成分的 SDF 结构导入 PharmMapper (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>) 数据库, 进行反向药效团匹配, 选择“Human Protein Targets Only”。使用 UniProt (<https://beta.uniprot.org/>) 数据库进行靶点-基因名转换获得药物主要活性成

分的预测靶点。

### 1.2 丹参-黄芪治疗疾病的潜在靶点交集图

在 CTD 数据库 (<http://ctdbase.org/>) 和 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 中分别以“diabetic cardiomyopathy”与“autophagy”为关键词进行靶点筛查, 获得 DCM 自噬的潜在基因靶点。将丹参-黄芪与 DCM 自噬相关靶点导入微生信分析平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行韦恩分析, 得到交集, 即为丹参-黄芪通过调节自噬防治 DCM 的潜在靶点。

### 1.3 绘制丹参-黄芪治疗疾病靶点网络图和蛋白质-蛋白质相互作用网络

将丹参-黄芪活性成分与所得治疗疾病潜在交集靶点导入 Cytoscape 3.7.1 软件中, 绘制药剂-成分-疾病靶点网络图。将交集靶点导入 STRING (<https://cn.string-db.org/>) 数据库进行分析, 绘制蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络并在 Cytoscape 3.7.1 进行拓扑分析。以 Hubba 插件中最大集团中心度 (MCC)、最大邻域分量 (MNC)、边缘渗透组件 (EPC)、度 (degree) 与接近中心性 (closeness) 5 种算法分别选出排名前 10 的核心靶点<sup>[18]</sup>。

### 1.4 富集分析

将核心靶点导入 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>) 进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。GO 富集分析包括分子功能 (MF)、生物学过程 (BP)、细胞学组分 (CC) 3 个部分。KEGG 通路富集分析筛选出药物调节自噬防治 DCM 的相关信号通路。

### 1.5 分子对接

从 PDB 蛋白数据库 (<http://www.pdb.org/>) 中下载与 DCM 自噬相关的重要受体蛋白的晶体结构并去除水分子, 优化受体蛋白。将 TCMSP 数据库中下载的化合物 2D 结构打开, 利用 Discovery Studio Client 19.1.0 软件中“Small Molecules”项下的“Prepare Ligand”对小分子化合物进行优化, 使用“Receptor-Ligand Interactions”项下的 LibDock 程序进行分子对接, 预测两者的结合性能, 以 LibCode Score 作为评分标准, 预测其结合活性。

### 1.6 中药核心成分-核心靶点-信号通路网络

将核心成分、潜在靶点与 KEGG 分析所得潜在信号通路 Top 5 导入微生信平台中, 得到药物



调节自噬防治 DCM 的中药核心成分-核心靶点-信号通路网络。

### 1.7 核心miRNA与lncRNA的预测及ceRNA网络构建

将核心靶点的 mRNA 导入 Target Scan Human (www.targetscan.org/)、miRDB (www.mirdb.org/mirdb/) 及 miRTarBase (http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/) 数据库, 得到潜在 miRNA。将核心 mRNA 与潜在 miRNA 导入 Cytoscape 软件, 得到 mRNA-miRNA 网络。在 Hubba 插件中采用 MCC、EPC、degree 与 closeness 4 种算法分别筛选排名前 14 位的 miRNA 并取交集核心 miRNA。采用同样方法预测与核心 miRNA 竞争结合的核心 lncRNA 获得 miRNA-lncRNA 网络。将丹参-黄芪通过调节自噬防治 DCM 的核心 mRNA、核心 miRNA 与核心 lncRNA, 导入微生信分析平台, 构建 ceRNA 网络。

### 1.8 构建“丹参-黄芪”成分-mRNA-miRNA-lncRNA网络

将丹参-黄芪活性成分、调节自噬防治 DCM 的预测靶点 mRNA、预测核心 miRNA 与 lncRNA 在 Cytoscape 软件中构建丹参-黄芪活性成分、预测靶点 mRNA、核心 miRNA 与核心 lncRNA 网络。

## 2 结果

### 2.1 丹参-黄芪活性成分及预测靶点

按照 TCMSP 数据库中药活性成分筛选条件, 获得丹参 65 个、黄芪 20 个活性成分, 经 PharmMapper 数据库预测后, 得到丹参靶点 438

个, 黄芪靶点 434 个。

### 2.2 丹参-黄芪治疗疾病的潜在靶点交集图

通过 CTD 与 GeneCards 数据库按照“diabetic cardiomyopathy”与“autophagy”为关键词搜索, 去除重复项, 找到 DCM 基因靶点 7 340 个, 自噬基因靶点 3 852 个。将成分靶点、DCM 基因靶点、自噬相关靶点分别导入微生信平台绘制韦恩图, 可获得共同靶点 156 个。见图 1。

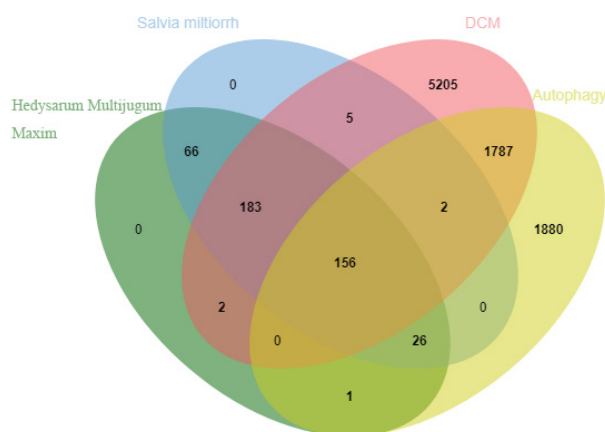


图1 丹参-黄芪与DCM自噬相关作用靶点交集图  
Figure 1. The intersection map of *Salvia miltiorrhiza* Bge-*Hedysarum multijugum* Maxim, DCM and autophagy related targets

### 2.3 中药-成分-疾病靶点网络与PPI

将丹参-黄芪通过自噬防治 DCM 的 156 个靶点, 导入可视化软件 Cytoscape 3.7.1 软件中, 绘制中药-成分-疾病靶点网络图, 见图 2。丹参-黄芪调节自噬防治 DCM 的 PPI 网络前 50 个靶点的结果见图 3, 该网络包括 50 个节点, 433 条边,

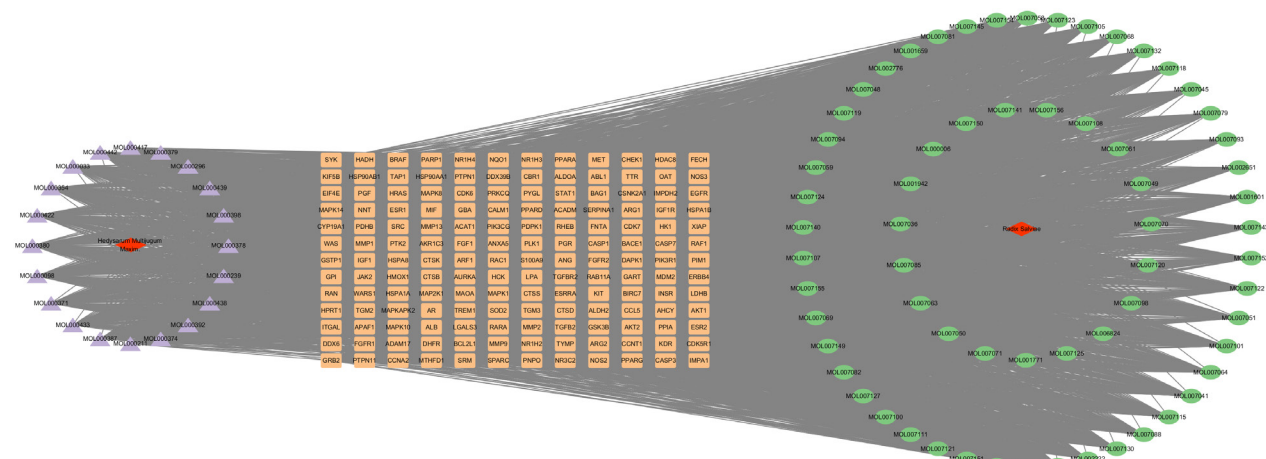


图2 中药-成分-疾病-关键靶点网络图

Figure 2. Network diagram of traditional Chinese medicine-ingredients-diseases-key targets

注: 左侧圆圈为黄芪及其化学成分, 右侧圆圈为丹参及其化学成分, 中间小方框为预测靶点

degree 值的中位数为 15.5；使用 Hubba 插件中 MCC、MNC、EPC、degree 与 closeness 5 种算法，筛选网络中排名前 10 位靶点确定为丹参-黄芪调节自噬防治 DCM 的关键靶基因，见图 4，圆形代表 mRNA，颜色越红，与其他靶点的关联性越高。针对 5 种算法获得的关键靶点，绘制韦恩图得到核心靶点 mRNAs 共 6 个，分别为原癌基因 (SRC)、生长因子受体结合蛋白 2 (GRB2)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚基 1 (PIK3R1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、V-Ha-Ras 肉瘤病毒癌基因同源物 (HRAS)，见图 5。

### 2.4 靶点功能分析

将药物与疾病潜在交集靶点导入 Metascape 数据库进行 GO 富集分析，设置  $P < 0.05$ ，共映射到 26 条 GO 条目，其中 BP 有 10 条，CC 有 6 条，MF 有 10 条，BP 主要包括蛋白质磷酸化、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶信号通路、酶联受体蛋白信

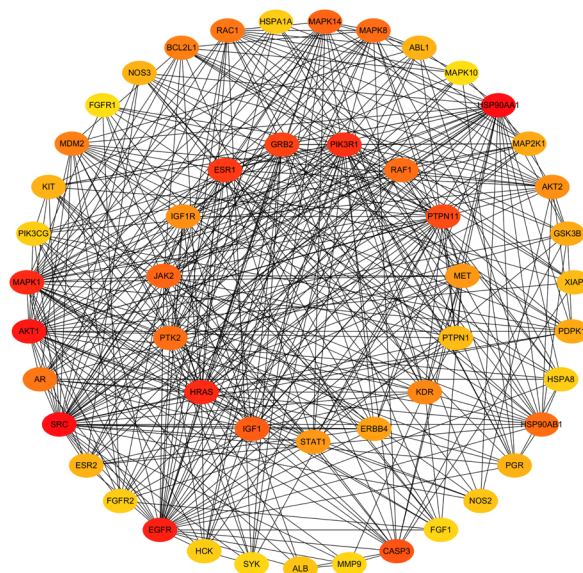


图3 PPI 网络图

Figure 3. PPI network diagram

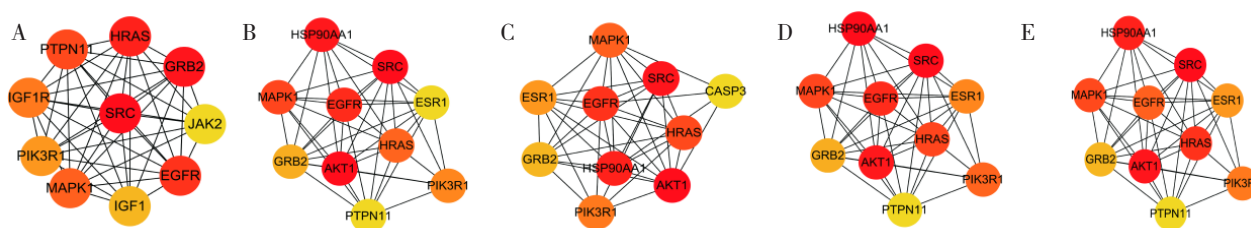


图4 用Hubba插件计算所得Top10靶点

Figure 4. Top10 targets calculated by Hubba plugin

注：A. MCC算法；B. MNC算法；C. EPC算法，D. degree算法；E. closeness算法

号通路、细胞对脂质的反应、激酶活性的调节、蛋白质磷酸化的正调节等；CC 主要包括细胞质囊泡腔、分泌颗粒管腔等；MF 主要包括蛋白丝氨酸 / 苏氨酸 / 酪氨酸激酶活性、醇基作为受体离子结合磷酸转移酶活性、激酶活性等，具体见图 6。KEGG 信号通路富集分析，所得 179 条信号通路，根据 LogP 值大小且与 DCM 有关的排名前 10 的通路为脂质和动脉粥样硬化、磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路、MAPK 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂抗性、叉头转录因子 (FoxO) 信号通路等，其中，PI3K/AKT 通路、MAPK 通路、晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体 (AGE-RAGE) 通路等与自噬密切相关，并能通过线粒体或雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 等影响自噬<sup>[19-20]</sup>，具体见图 7。上述结果提示丹参-黄芪可能通过多条信号通路调节自噬防治 DCM。

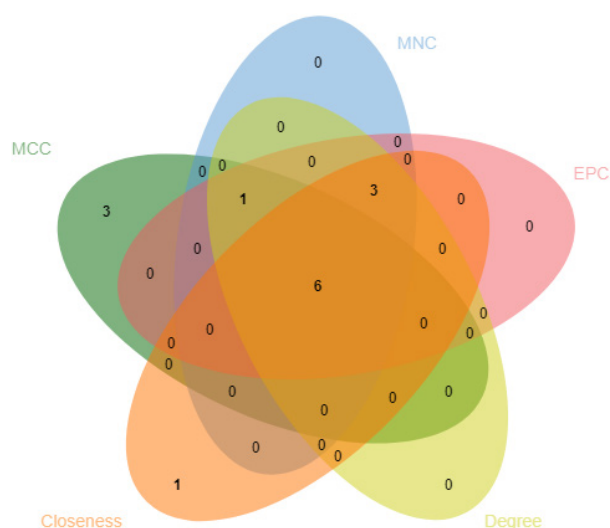


图5 丹参-黄芪调节自噬防治DCM的核心mRNAs  
Figure 5. The core mRNAs of the *Salvia miltiorrhiza* Bge-*Hedysarum multijugum* Maxim in preventing DCM by regulating autophagy

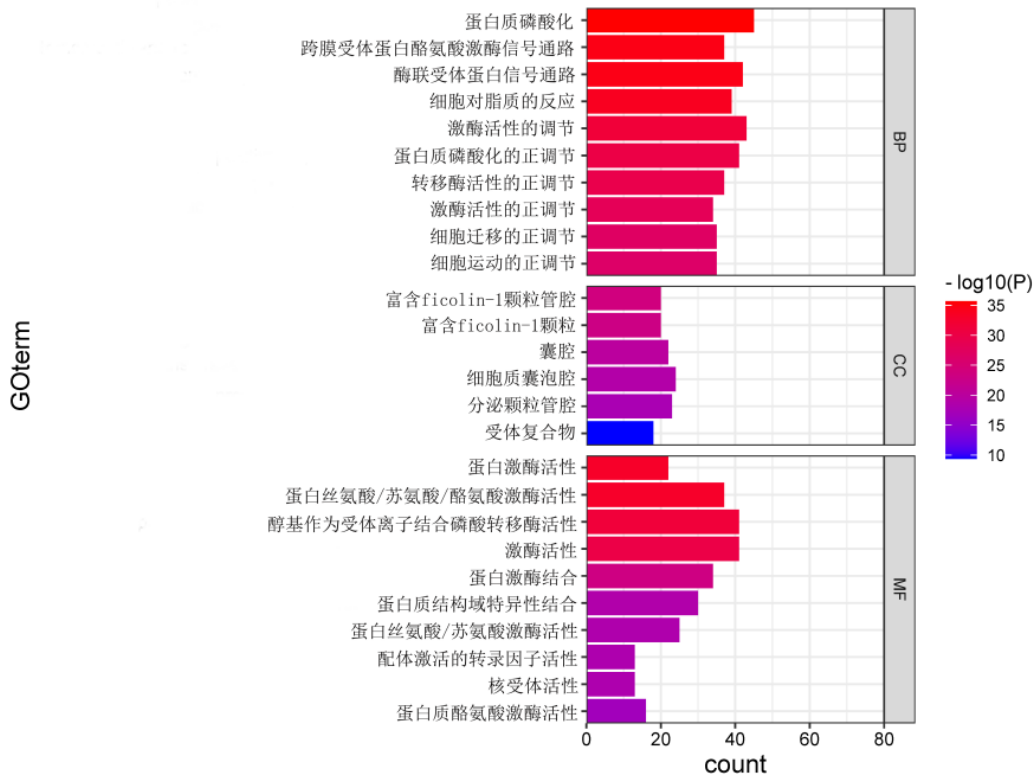


图6 丹参-黄芪通过调节自噬防治DCM的靶基因的 GO 富集分析

Figure 6. GO enrichment analysis of target genes of the *Salvia miltiorrh* Bge-*Hedysarum multijugum* Maxim in preventing DCM by regulating autophagy

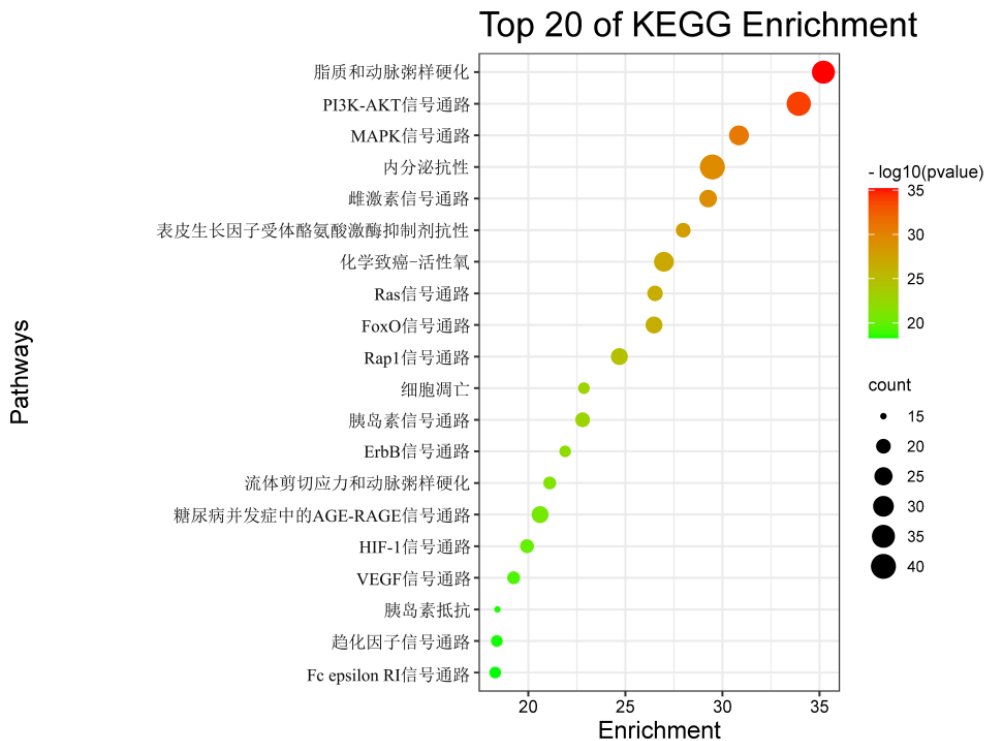


图7 丹参-黄芪通过调节自噬防治DCM的靶基因的 KEGG 富集分析

Figure 7. KEGG enrichment analysis of target genes of the *Salvia miltiorrh* Bge-*Hedysarum multijugum* Maxim in preventing DCM by regulating autophagy



### 2.5 分子对接结果及丹参-黄芪的中药核心成分-核心靶点-信号通路网络的构建

为进一步明确丹参-黄芪调节自噬防治 DCM 的关键靶点与活性成分之间的结合效能, 将筛选后的核心靶基因与所有化学成分进行分子对接, 通过 Discovery Studio Client 19.1.0 软件对其进行打分, 以 Lib Code Score 值排名。Lib Code Score 值  $\geq 120$  证明受体与配体具有较好的结合活性。分子对接结果表示 SRC 与丹酚酸 J、黄芪异黄烷苷等具有较好的结合活性; GRB2 与丹参酮 II<sub>B</sub>、丹参二醇 A、丹参酮 II<sub>A</sub> 等具有较好的结合活性; MAPK1 与丹

酚酸 J、叶酸、黄芪异黄烷苷等具有较好的结合活性; EGFR 与丹酚酸 J、黄芪异黄烷苷等具有较好的结合活性; HRAS 与丹参酮 II<sub>B</sub>、丹参二醇 A 等具有较好的结合活性; PIK3R1 与叶酸具有较好的结合活性。选取各靶点与对接活性较好的活性成分, SRC 与丹酚酸 J、GRB2 与丹参酮 II<sub>B</sub>、MAPK1 与丹酚酸 J、PIK3R1 与叶酸、EGFR 与丹酚酸 J、HRAS 与丹参酮 II<sub>B</sub> 进行可视化分析, 见图 8。将丹参-黄芪对接后的活性成分 15 个、核心靶点 6 个、KEGG 富集信号通路 Top5 导入微生信平台中绘制得到核心成分-靶点-信号通路网络, 见图 9。

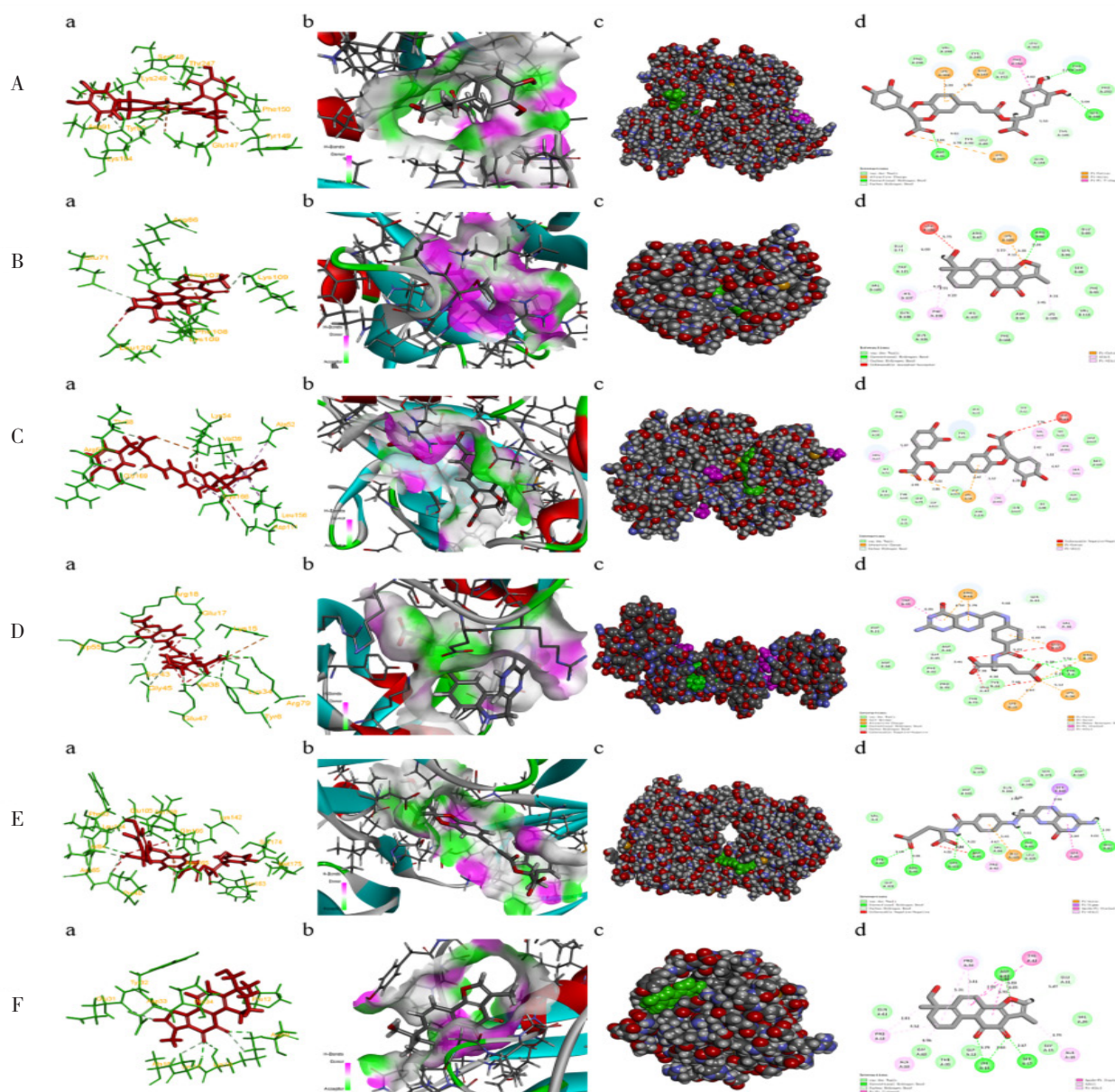


图8 分子对接信息

Figure 8. Message of molecular docking

注: A. SRC-丹酚酸J; B. GRB2-丹参酮II<sub>B</sub>; C. MAPK1-丹酚酸J; D. PIK3R1-叶酸; E. EGFR-丹酚酸J; F. HRAS-丹参酮II<sub>B</sub>; a、b、c、d: 核心靶基因与化学成分预测结合位点, 氨基酸残基及作用力, 橙色标注为氨基酸

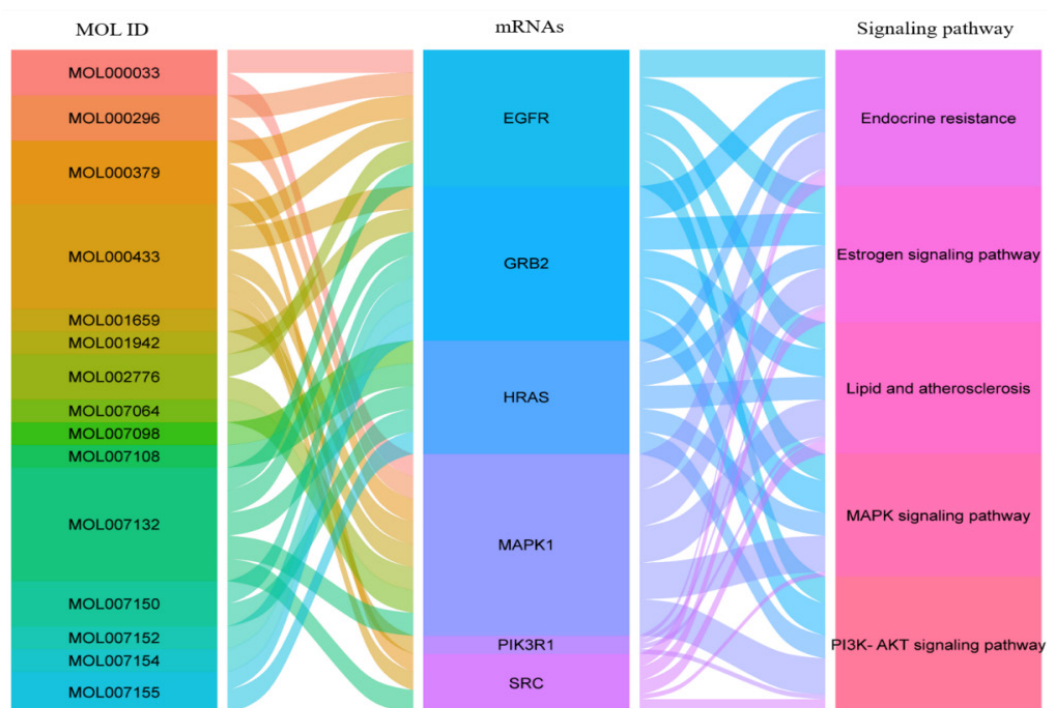


图9 分子对接活性成分-关键靶点-核心通路图

Figure 9. The molecular docking active ingredient-the core mRNAs-the core signaling pathway diagram

注：方块面积占比越多，连线越多越粗，代表关联度越高，连线颜色均与其左侧相关

## 2.6 lncRNA-miRNA-mRNA转录网络的构建

### 2.6.1 mRNA-miRNA网络构建与核心miRNA预测

将核心的6个mRNA导入Target Scan Human、miRDB及miRTarBase数据库后，得到预测的miRNA。其中SRC有222个潜在miRNA，GRB2有316个潜在miRNA，MAPK1有729个潜在miRNA，PIK3R1有572个潜在miRNA，EGFR有460个潜在miRNA，HRAS有62个潜在miRNA。将核心mRNA与潜在miRNA导入Hubba插件中，用MCC、EPC、degree与closeness 4种算法分别筛选排名前14的关键miRNAs，分别构建mRNA-miRNA网络，见图10。将4种算法获得关键miRNA绘制韦恩图，预测核心miRNA共12个，依次为：miR-4731-5p、miR-503-5p、miR-641、miR-141-3p、miR-149-5p、miR-185-5p、miR-200a-3p、miR-448、miR-433-3p、miR-432-5p、miR-520g-3p、miR-599，见图11。

### 2.6.2 miRNA-lncRNA网络构建与核心lncRNA预测

将共有的12个核心miRNA导入StarBase数据库可以得到427个潜在lncRNA，其中

miR-4731-5p预测到8个lncRNA，miR-503-5p预测到22个lncRNA，miR-641预测到34个lncRNA，miR-141-3p预测到32个lncRNA，miR-149-5p预测到51个lncRNA，miR-185-5p预测到59个lncRNA，miR-200a-3p预测到31个lncRNA，miR-448预测到23个lncRNA，miR-433-3p预测到28个lncRNA，miR-432-5p预测到51个lncRNA，miR-520g-3p预测到66个lncRNA，miR-599预测到22个lncRNA，去除重复后获得300个lncRNA。使用MCC、EPC、degree与closeness 4种算法筛选出排名前8位的关键lncRNA，见图12。将获得关键lncRNA绘制韦恩图，预测核心lncRNA共5个，依次为核富集丰富转录本1（NEAT1）、X-非活性特异性转录物（XIST）、肺腺癌转移相关转录本1（MALAT1）、MIR4435-2HG、BLACAT1，见图13。

### 2.6.3 lncRNA-miRNA-mRNA的ceRNA网络预测

将丹参-黄芪通过调节自噬防治DCM的6个核心mRNAs与12个核心miRNAs、5个核心lncRNAs导入微生物分析平台，绘制ceRNA网络，见图14。



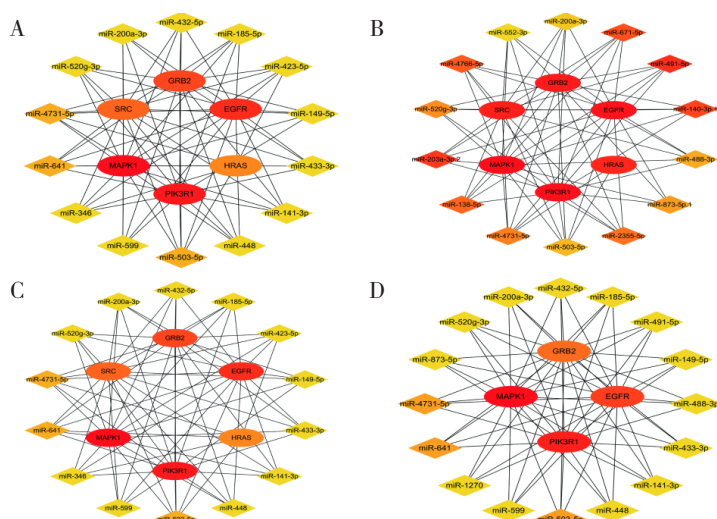


图10 Hubba插件预测核心mRNA-miRNAs网络图

Figure 10. The mRNA-miRNAs network map by Hubba plugin

注: A. MCC算法; B. EPC算法; C. degree算法; D. closeness算法; 菱形代表miRNAs; 椭圆代表mRNAs; 颜色越红, 与其他靶点关联度越高

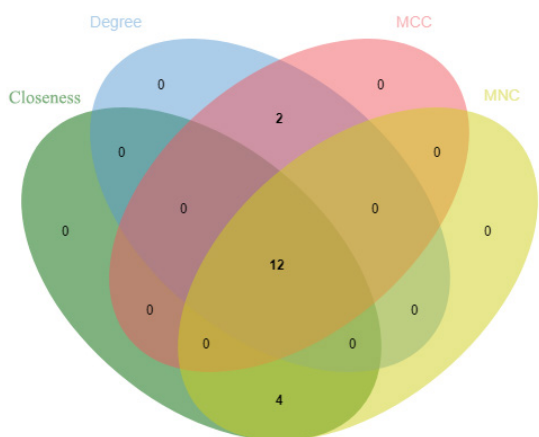


图11 核心miRNAs

Figure 11. The core miRNAs

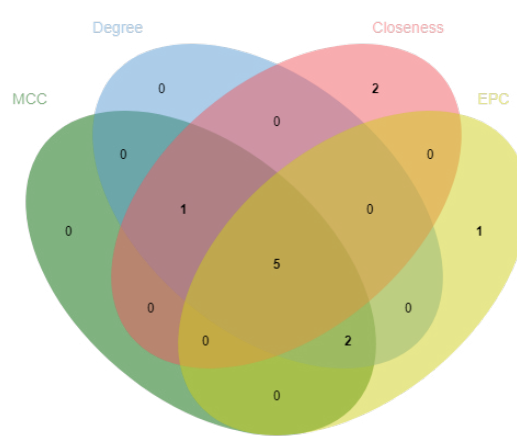


图13 核心lncRNAs

Figure 13. The core lncRNAs

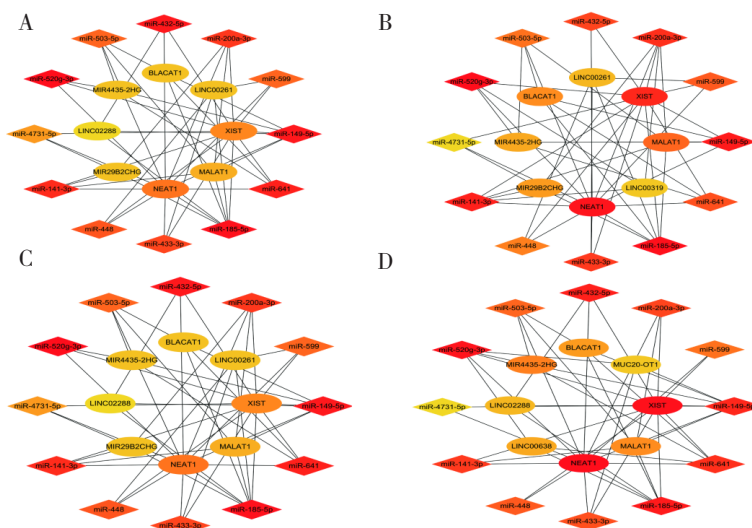


图12 Hubba插件预测核心miRNA-lncRNAs 网络图

Figure 12. The miRNA-lncRNAs network diagram by Hubba plugin

注: A. MCC算法; B. EPC算法; C. degree算法; D. closeness算法; 菱形代表miRNAs; 椭圆代表lncRNAs; 颜色越红, 与其他靶点关联度越高

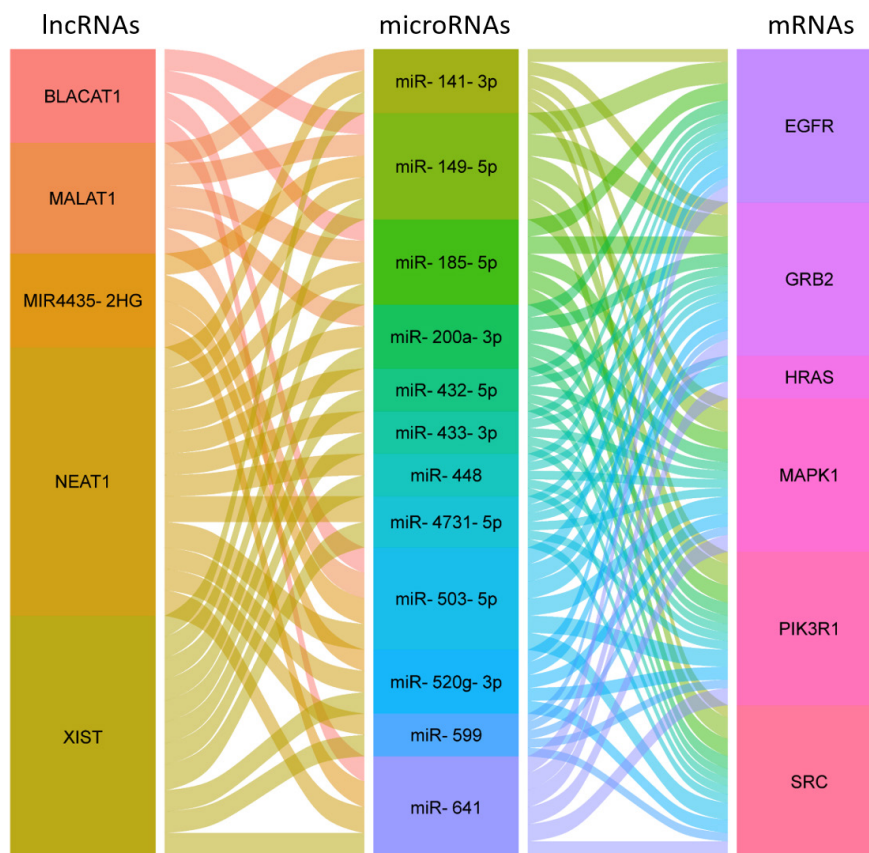


图14 lncRNA-miRNA-mRNA的ceRNA网络图

Figure 14. The ceRNA network diagram of lncRNA-miRNA-mRNA

注：方块面积占比越多，连线越多越粗，代表关联度越高，连线颜色均与其左侧相关

### 3 讨论

自噬已被视为糖尿病患者心脏功能调节的关键因素<sup>[1]</sup>，丹参-黄芪药对用于DCM的治疗已有临床报道和文献支撑<sup>[21]</sup>。丹参活性成分具有保护心血管、抗心律失常、抗动脉粥样硬化、改善微循环、保护心肌等作用<sup>[11]</sup>；黄芪中黄芪多糖能调节心肌能量代谢、减轻糖尿病大鼠心肌组织损伤、抑制心肌细胞外基质积聚和心肌纤维化，恢复心肌功能等<sup>[22]</sup>。此外，丹参-黄芪水煎液可能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶途径上调自噬，从而抑制异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌重构<sup>[21]</sup>。因此本研究认为丹参-黄芪药对可能通过调节自噬防治DCM。本研究通过网络药理学预测丹参-黄芪调节自噬防治DCM的主要活性成分为丹酚酸J、丹参酮II<sub>B</sub>、黄芪异黄酮苷、丹参二醇A等。

基于网络药理学及生物信息学计算方法对丹参-黄芪活性成分调控自噬防治DCM的lncRNA-miRNA-mRNA转录网络预测中，获得

核心 mRNA 为 SRC、GRB2、MAPK1、PIK3R1、EGFR、HRAS。SRC 是机体组织细胞凋亡、分化、迁移等多种生物学活性调控的信号通路分子<sup>[23]</sup>。研究<sup>[24]</sup>表明，肿瘤细胞中自噬可活化 SRC，通过多种效应诱导蛋白激酶 C、MAPK 的活化，连接蛋白 32 等酪氨酸蛋白酶的磷酸化，阻止细胞间隙的连接通讯，进而阻断其对正常细胞的影响。肺组织中巨噬细胞自噬诱导的肺损伤炎症反应可通过磷酸化 SRC 来阻止<sup>[25]</sup>。GRB2 是一种衔接蛋白，介导内皮生长因子受体、MAPK 蛋白的信号传导<sup>[26]</sup>。急性心肌梗死患者心肌组织中 GRB2 通过诱导胶原蛋白合成导致心肌组织的重构<sup>[27]</sup>。研究<sup>[28-29]</sup>发现 MAPK1 通路活化，抑制血管内皮细胞 mTOR 介导自噬调节，诱发冠状动脉粥样硬化的发生。结肠癌细胞中 EGFR 的活化可通过介导 MAPK1/3 通路，激活自噬诱导肿瘤细胞死亡<sup>[30]</sup>。靶点 HRAS 可通过调节下游靶蛋白 MAPK、PI3K 等，参加肿瘤细胞自噬介导的细胞增殖、凋亡、代谢和血管生成<sup>[31]</sup>。因此，推测上述丹参-黄芪

调节自噬防治 DCM 的核心靶点, 可能通过彼此相互关联, 以生物网络形式发挥调节作用。

有研究<sup>[1]</sup>发现, 大多数的 miRNA 可以抑制 DCM 的自噬, 从而对糖尿病心脏产生不同的影响。如 miR30a/c、miR-133a 和 miR-551b-5p 在糖尿病心脏中下调, 当被激活后可抑制心脏自噬, 减轻 DCM<sup>[32-35]</sup>。本次研究筛选出的核心 miRNA 有 miR-503-5p、miR-149-5p、miR-185-5p、miR-641 等 12 个。其中 miR-503-5p 是前 miR-503 的 5' 末端<sup>[36]</sup>, miR-503 高表达于 DCM 大鼠心脏组织中, 其靶向负调控核因子红链烷 2 相关因子 2 的表达进而阻止心肌细胞免受氧化应激损伤<sup>[37]</sup>。miR-149-5p 通过负调控其下游自噬相关靶标细胞 ATG5 参与细胞存活<sup>[38]</sup>。此外, miR-149-5p 还可抑制白细胞介素 6 的表达, 减少小鼠心肌缺血再灌注诱导的心肌凋亡<sup>[39]</sup>。研究<sup>[40]</sup>表明, lncRNA 是细胞自噬的调控因子, 其可以通过多种机制影响自噬通路, 一方面通过直接干扰自噬相关基因的表达和功能, 另一方面充当 ceRNA 调节 miRNA 而影响下游基因的功能等机制调节自噬过程<sup>[3]</sup>。本研究预测了丹参-黄芪调节自噬防治 DCM 相关的核心 lncRNA 分别为 NEAT1、XIST、MALAT1、MIR4435-2HG、BLACAT1。其中 lncRNA NEAT1 可以参与多种细胞内因子的调节<sup>[41]</sup>。有研究<sup>[42]</sup>表明, lncRNA NEAT1 与自噬、癌细胞迁移侵袭等密切相关。肝细胞癌数据库筛选分析中发现, lncRNA NEAT1 可能通过靶向结合 miR-204, 恢复自噬相关基因的表达水平, 进而促进肝癌细胞自噬; 此外, 在癌症的相关研究中发现 lncRNA NEAT1 与本课题组筛选出的 miR-185-5p、miR-141-3p、miR-448 等相互作用, 参与癌细胞的迁移、侵袭与发展等<sup>[43-45]</sup>, 但 lncRNA NEAT1 在 DCM 自噬调节机制中的作用尚不清楚。lncRNA XIST 可通过与 miRNA 结合参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和迁移等生物学过程<sup>[46-47]</sup>。MALAT1 是基因间转录本, 长约 8 778 bp<sup>[48]</sup>。有研究<sup>[49]</sup>表明, lncRNA MALAT1 能通过调控下游转录因子等来诱发细胞凋亡、炎症等病理变化, 进而参与糖尿病及其并发症的发生与发展, 其过表达会通过调节自噬增强小鼠心肌细胞的凋亡<sup>[50]</sup>。Sun 等<sup>[51]</sup>发现 lncRNA MALAT1 可以与 miR-200a-3p 竞争结合, 通过调节程序性死亡细胞 4, 调节缺氧诱导的小鼠心肌细胞的增殖、细胞周

期进程和凋亡; 沉默 MALAT1, 可增强心肌细胞活力, 促进细胞周期进程并抑制细胞凋亡。此外 lncRNA MALAT1 还可靶向 miR-141-3p 促进高糖诱导的大鼠心肌细胞焦磷酸化, 进而诱发炎症等病理症状<sup>[52]</sup>。可见, 本研究预测出丹参-黄芪的核心 miRNA 与 lncRNA 可通过调节自噬、炎症反应、细胞凋亡、氧化应激损伤等过程参与 DCM 及多种疾病进程的调节。

KEGG 富集分析结果发现 PI3K/AKT 信号通路、FoxO 信号通路、AGE-RAGE 信号通路等是丹参-黄芪调节自噬防治 DCM 的核心通路。其中, PI3K/AKT 信号通路在各种关键的细胞生理学和过程中起着核心作用, 活化 PI3K/AKT 通路能改善线粒体功能障碍, 拮抗心肌纤维化, 抑制慢性炎症反应、心肌细胞凋亡、细胞自噬, 延缓 DCM 发病进程<sup>[53]</sup>。

综上所述, 本研究所构建的丹参-黄芪药对 lncRNA-miRNA-mRNA 转录网络可通过多靶点, 多途径系统调节自噬防治 DCM。基于网络药理学所获取的结果, 可在一定程度上体现丹参-黄芪防治 DCM 的配伍用药特点, 即从改善恢复人体生物网络平衡的整体观, 辩证论治角度阐述药物与机体的相互作用, 为探索丹参-黄芪药对调节自噬防治 DCM 作用机制提供理论参考。

## 参考文献

- 1 Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, et al. Autophagy in the diabetic heart: a potential pharmacotherapeutic target in diabetic cardiomyopathy[J]. Ageing Res Rev, 2021, 68: 101338. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101338.
- 2 Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(9): 951-957. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq110.
- 3 Zhang W, Xu W, Feng Y, et al. Non-coding RNA involvement in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(9): 5859-5867. DOI: 10.1111/jcmm.14510.
- 4 Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. Cir Res, 2018, 122(4): 624-638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
- 5 Wu X, Liu Z, Yu XY, et al. Autophagy and cardiac



- diseases: therapeutic potential of natural products[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1): 314–341. DOI: 10.1002/med.21733.
- 6 樊一波, 文颖娟. 糖尿病心肌病中医药治疗刍议 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2018, 41(4): 123–125, 130. [Fan YB, Wen YJ. Discussion on Traditional Chinese medicine treatment of diabetic cardiomyopathy [J]. *Journal of Shaanxi College of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 41(4): 123–125, 130.] DOI: 10.13424/j.cnki.jsctem.2018.04.038.
- 7 尤良震, 潘海娥, 代倩倩, 等. 糖尿病心脏病中医病机述要 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(12): 1013–1019. [You LZ, Pan HE, Dai QQ, et al. Pathogenesis of diabetic heart disease in traditional Chinese medicine[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 62(12): 1013–1019.] DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.12.001.
- 8 王亚运, 许生, 张琪. 基于伤寒论中消渴日久病及于心治法的刍议 [J]. *实用妇科内分泌杂志*, 2017, 4(21): 50–51. [Wang YY, Xu S, Zhang Q. Based on the theory of typhoid fever, quenching thirst, long-term illness, and the treatment of the heart[J]. *Journal of Practical Gynecologic Endocrinology*, 2017, 4(21): 50–51.] DOI: 10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2017.21.035.
- 9 陈方敏. 糖尿病心脏病中医药文献研究与方药证治规律探微 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- 10 朱宇溪, 周慢, 赵兴旺, 等. 糖尿病心肌病的中医治疗进展 [J]. *四川中医*, 2017, 35(5): 218–220. [Zhu YX, Zhou M, Zhao XW, et al. Advances in TCM treatment of diabetic cardiomyopathy[J]. *Journal of Sichuan Traditional Chinese Medicine*, 2017, 35(5): 218–220.] DOI: CNKI:SUN:SCZY.0.2017-05-085.
- 11 徐怡, 陈途, 陈明. 丹参的化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *海峡药学*, 2021, 33(5): 45–48. [Xu Y, Chen Y, Chen M. Research progress of chemical constituents and pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza* Bunge[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2021, 33(5): 45–48.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2021.05.015.
- 12 李奔, 赵泉霖, 王贞贞, 等. 黄芪、当归防治糖尿病性心肌病研究概况 [J]. *山东中医药大学学报*, 2022, 46(3): 406–410. [Li B, Zhao QL, Wang ZZ, et al. Research overview of *Huangqi* (*Astragalus Radix*) and *Danggui* (*Angelica Sinensis Radix*) in prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy[J]. *Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 46(3): 406–410.] DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2022.03.021.
- 13 辛高杰, 付建华, 李磊, 等. 中药调控自噬与缺血性心脏病关系的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(16): 3784–3789. [Xin GJ, Fu JH, Li L, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in regulating autophagy and ischemic heart disease[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(16): 3784–3789.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200113.401.
- 14 Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language?[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353–358. DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.014.
- 15 Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 203–222. DOI: 10.1038/nrd.2016.246.
- 16 Yang L, Zhang X, Li H, et al. The long noncoding RNA HOTAIR activates autophagy by upregulating ATG3 and ATG7 in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(8): 2605–2612. DOI: 10.1039/c6mb00114a.
- 17 Jing Z, Ye X, Ma X, et al. SNGH16 regulates cell autophagy to promote Sorafenib Resistance through suppressing miR-23b-3p via sponging EGR1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(12): 4324–4338. DOI: 10.1002/cam4.3020.
- 18 Chin CH, Chen SH, Wu HH, et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome[J]. *BMC Syst Biol*, 2014, 8 Suppl 4(Suppl 4): S11. DOI: 10.1186/1752-0509-8-S4-S11.
- 19 严斐斐, 张超, 王艾丽, 等. 二甲双胍调控 PI3K/Akt 通路对心肌缺血再灌注模型大鼠心肌细胞自噬的影响研究 [J]. *中国药师*, 2019, 22(11): 1980–1985. [Yan FF, Zhang C, Wang AL, et al. Effect of metformin on the autophagy of myocardial cells in myocardial ischemia-reperfusion model rats by regulating PI3K/Akt pathway[J]. *China Pharmacist*, 2019, 22(11): 1980–1985.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.11.004.
- 20 Waghela BN, Vaidya FU, Ranjan K, et al. AGE-RAGE synergy influences programmed cell death signaling to promote cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2): 585–598. DOI: 10.1007/s11010-020-03928-y.
- 21 王新东, 卞勇, 祁晓霞. 黄芪丹参水煎液激活 AMPK 上调自噬抑制 ISO 诱导的大鼠心肌重构 [J]. *中药材*, 2017, 40(10): 2433–2436. [Wang XD, Bian Y, Qi XX. *Astragalus* and *Salvia Miltiorrhiza* decoction activates

- AMPK up-regulates autophagy and inhibits ISO-induced myocardial remodeling in rats[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2017, 40(10): 2433–2436.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.10.044.
- 22 叶婷, 马国庆, 魏明慧, 等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病大鼠 AMPK-mTOR 通路的调控机制研究 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(7): 977–982. [Ye T, Ma GQ, Wei MH, et al. [Regulation mechanism of Astragalus Polysaccharides on diabetic cardiomyopathy rats by AMPK-mTOR pathway[J]. *World Chinese Medicine*, 2022, 17(7): 977–982.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2022.07.014.
- 23 Roskoski R Jr. Src protein-tyrosine kinase structure and regulation[J]. *Bio Biophys Res Commun*, 2004, 324(4): 1155–1164. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.09.171.
- 24 Yang X, Xu S, Su Y, et al. Autophagy-Src regulates Connexin43-mediated gap junction intercellular communication in irradiated HepG2 cells[J]. *Radiat Res*, 2018, 190(5): 494–503. DOI: 10.1667/RR15073.1.
- 25 Li G, Li Y, Zheng SF, et al. Autophagy in pulmonary macrophages mediates lung inflammatory injury via c-Src tyrosine kinase pathway activation during mechanical ventilation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1674–1680. DOI: 10.266355/eurrev\_201902\_17129.
- 26 Bongartz H, Gille K, Hassenkemper W, et al. The multi-site docking protein Grb2-associated binder 1 (Gab1) enhances interleukin-6-induced MAPK-pathway activation in an SHP2-, Grb2-, and time-dependent manner[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 135. DOI: 10.1186/s12964-019-0451-2.
- 27 Wang J, Sun X, Wang X, et al. Grb2 induces cardiorenal syndrome type 3: roles of IL-6, cardiomyocyte bioenergetics, and Akt/mTOR pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 630412. DOI: 10.3389/fcell.2021.630412.
- 28 Bravo-San Pedro JM, Gómez-Sánchez R, Niso-Santano M, et al. The MAPK1/3 pathway is essential for the deregulation of autophagy observed in G2019S LRRK2 mutant fibroblasts[J]. *Autophagy*, 2012, 8(10): 1537–1539. DOI: 10.4161/auto.21270.
- 29 Zhu Y, Yang T, Duan J, et al. *MALATI*/miR-15b-5p/*MAPK1* mediates endothelial progenitor cells autophagy and affects coronary atherosclerotic heart disease via mTOR signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(4): 1089–1109. DOI: 10.18632/aging.101766.
- 30 Zhang P, Zheng Z, Ling L, et al. w09, a novel autophagy enhancer, induces autophagy dependent cell apoptosis via activation of the EGFR-mediated RAS-RAF1-MAP2K-MAPK1/3 pathway[J]. *Autophagy*, 2017, 13(7): 1093–1112. DOI: 10.1080/15548627.2017.1319039.
- 31 Chen S, Li F, Xu D, et al. The function of RAS mutation in cancer and advances in its drug research[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(10): 1105–1114. DOI: 10.2174/1381612825666190506122228.
- 32 Pan W, Zhong Y, Cheng C, et al. MiR-30-regulated autophagy mediates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy[J]. *PLoS one*, 2013, 8(1): e53950. DOI: 10.1371/journal.pone.0053950.
- 33 Nandi SS, Duryee MJ, Shahshahan HR, et al. Induction of autophagy markers is associated with attenuation of miR-133a in diabetic heart failure patients undergoing mechanical unloading[J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(4): 683–696. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26064437/>.
- 34 Nandi SS, Zheng H, Sharma NM, et al. Lack of miR-133a decreases contractility of diabetic hearts: a role for novel cross talk between tyrosine aminotransferase and tyrosine hydroxylase[J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 3075–3090. DOI: 10.2337/db16-0023.
- 35 Chen C, Yang S, Li H, et al. Mir30c is involved in diabetic cardiomyopathy through regulation of cardiac autophagy via BECN1[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 7: 127–139. DOI: 10.1016/j.omtn.2017.03.005.
- 36 He Y, Cai Y, Pai PM, et al. The causes and consequences of miR-503 dysregulation and its impact on cardiovascular disease and cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 629611. DOI: 10.3389/fphar.2021.629611.
- 37 Miao Y, Wan Q, Liu X, et al. miR-503 is involved in the protective effect of phase II enzyme inducer (CPDT) in diabetic cardiomyopathy via Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *Bio Med Res Int*, 2017, 2017: 9167450. DOI: 10.1155/2017/9167450.
- 38 Wei H, Li L, Zhang H, et al. Circ-FOXMI1 knockdown suppresses non-small cell lung cancer development by regulating the miR-149-5p/ATG5 axis[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(2): 166–178. DOI: 10.1080/15384101.2020.1867780.
- 39 Pan Q, Su H, Hui D, et al. miR-149-5p can reduce myocardial apoptosis induced by myocardial ischaemia reperfusion by inhibiting the expression of IL-6[J].

- Acta Medica Mediterranea, 2020, 36(1): 641–646. DOI: 10.19193/0393-6384\_2020\_1\_101.
- 40 Zhuo C, Jiang R, Lin X, et al. LncRNA H19 inhibits autophagy by epigenetically silencing of DIRAS3 in diabetic cardiomyopathy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1429–1437. DOI: 10.18632/oncotarget.13637.
- 41 Han D, Zhou Y. YY1-induced upregulation of lncRNA NEAT1 contributes to OGD/R injury-induced inflammatory response in cerebral microglial cells via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55(7): 501–511. DOI: 10.1007/s11626-019-00375-y.
- 42 李欣瑜. 长链非编码 RNA NEAT1 调控肝癌细胞自噬的机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- 43 Zhuang ST, Cai YJ, Liu HP, et al. LncRNA NEAT1/miR-185-5p/IGF2 axis regulates the invasion and migration of colon cancer[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(4): e1125. DOI: 10.1002/mgg3.1125.
- 44 Zhou D, Gu J, Wang Y, et al. Long non-coding RNA NEAT1 transported by extracellular vesicles contributes to breast cancer development by sponging miRNA-141-3p and regulating KLF12[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 68. DOI: 10.1186/s13578-021-00556-x.
- 45 Fan CB, Yan XH, Tian M, et al. Long non-coding RNA NEAT1 regulates Hodgkin's lymphoma cell proliferation and invasion via miR-448 mediated regulation of DCLK1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 6219–6227. DOI: 10.26355/eurrev\_202006\_21518.
- 46 李吉, 徐莹, 褚以恣, 等. lncRNA XIST-miR137-ATG5 调节细胞自噬功能在肠癌细胞 5-氟胞嘧啶耐药性中的作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(19): 3609–3615. [Li J, Xu Y, Chu YM, et al. LncRNA XIST-miR137-ATG5 mediate cell autophagy to attenuate 5-FU resistance in colorectal cancer cells to 5-FU[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2020, 20(19): 3609–3615.] DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.19.002.
- 47 邢益桓, 付斌, 夏鹰. lncRNA XIST 介导的 ceRNA 调控网络在恶性肿瘤中作用的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(9): 1062–1067. [Xing YH, Fu B, Xia Y. Research progress on the role of lncRNA XIST mediated ceRNA regulatory network in various malignant tumors[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2020, 27(9): 1062–1067.] DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.09.016.
- 48 冯晓帆, 王艳杰, 刘羽茜, 等. 沉默 LncRNA MALAT1 对补脾益气法调节 DE 大鼠海马中 I- $\kappa$ B、IL-6 和 PI3K 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(10): 151–155. [Feng XF, Wang YJ, Liu YQ, et al. Effect of silencing LncRNA MALAT1 on regulating expressions of I- $\kappa$ B, IL-6 and PI3K in hippocampus of DE rats by Tonifying Spleen and Qi effects method[J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 40(10): 151–155.] DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.10.035.
- 49 曹亚莉, 李宏慧, 邵渊, 等. siRNA 靶向沉默 MALAT-1 对鼻咽癌细胞增殖、凋亡及 PI3K/ATK 通路的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(6): 892–896. [Cao YL, Li HH, Shao Y, et al. Effects of siRNA targeting silencing MALAT-1 on proliferation, apoptosis and PI3K/ATK pathway of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2020, 28(6): 892–896.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.06.005.
- 50 Hu H, Wu J, Yu X, et al. Long noncoding RNA MALAT1 enhances the apoptosis of cardiomyocytes through autophagy modulation[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(2): 130–136. DOI: 10.1139/bcb-2019-0062.
- 51 Sun R, Zhang L. Long non-coding RNA MALAT1 regulates cardiomyocytes apoptosis after hypoxia/reperfusion injury via modulating miR-200a-3p/PDCD4 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 1036–1045. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.122.
- 52 Wu A, Sun W, Mou F. lncRNAMALAT1 promotes high glucoseinduced H9C2 cardiomyocyte pyroptosis by downregulating miR1413p expression[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 259. DOI: 10.3892/mmr.2021.11898.
- 53 黄家喜, 鲍翠玉, 李晶. PI3K/AKT 通路在糖尿病心脏病中的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(9): 1202–1205. [Huang JX, Bao CY, Li J. Research progress of PI3K/Akt pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2019, 35(9): 1202–1205.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.09.005.

收稿日期: 2022 年 09 月 22 日 修回日期: 2023 年 03 月 16 日  
 本文编辑: 钟巧妮 周璐敏