

基于网络药理学及分子对接技术探讨 木槿花 - 黄芪配伍防治糖尿病心肌病的机制

黄小金^{1,2}, 张传旭², 杨 硕³, 牟骏鹏², 孟德民², 马连青⁴, 薛皓文⁵, 曹舒唱²,
李 丹⁴, 张雅妮², 孙树芹^{1,2*}

¹青岛大学附属医院老年医学科, 山东 青岛

²青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

³青岛大学附属医院平度院区重症医学科, 山东 青岛

⁴青岛大学电子信息学院, 山东 青岛

⁵青岛大学基础医学院, 山东 青岛

收稿日期: 2025年9月21日; 录用日期: 2025年10月14日; 发布日期: 2025年10月22日

摘 要

目的: 运用网络药理学及分子对接技术探究木槿花 - 黄芪配伍防治糖尿病心肌病的作用机制。方法: 利用HERB和TCMSP数据库分别收集木槿花和黄芪成分, 并利用SwissADME平台进一步筛选出活性成分, 通过SwissTargetPrediction工具获得活性成分作用的靶点; 利用GeneCards、OMIM、DrugBank数据库检索DCM作用的靶点, 绘制韦恩图展示药物和疾病的交集靶点。利用Cytoscape3.7.0软件构建“中药 - 成分 - 疾病 - 靶点”网络图。利用STRING数据库构建蛋白质相互作用网络(PPI), 并借助Cytoscape3.7.0软件中的Centiscape2.2插件筛选核心靶点。利用Metascape数据库对交集靶点进行GO分析和KEGG富集分析。将Degree排名前6的核心靶点与对应的活性成分通过AutodockTools1.1.2软件进行分子对接验证(共42对)。结果: 筛选得到18种有效成分(木槿花4种, 黄芪14种)、395个药物作用的靶点和2221个疾病作用的靶点、124个药物与疾病的交集靶点。核心靶点包括表皮生长因子受体(EGFR, degree = 84)、半胱天冬酶3 (CASP3, degree = 80)、雌激素受体 α (ESR1, degree = 80)等9个。GO分析筛选出生物学过程、细胞组成、分子功能的前10位, KEGG分析结果富集于PI3K-Akt、ErbB及AGE-RAGE等信号通路。分子对接分析表明木槿花和黄芪的活性成分与治疗DCM的关键靶点结合良好, 其中, 8'-表黄芩素和槲皮素与EGFR结合最为稳定。结论: 新型复方中药木槿花 - 黄芪可以通过多成分、多靶点、多通路防治DCM, 8'-表黄芩素和槲皮素有望成为治疗DCM药物研发的有效成分, 该研究为其临床应用提供科学依据。

关键词

木槿花, 黄芪, 糖尿病心肌病, 网络药理学, 分子对接技术

*通讯作者。

文章引用: 黄小金, 张传旭, 杨硕, 牟骏鹏, 孟德民, 马连青, 薛皓文, 曹舒唱, 李丹, 张雅妮, 孙树芹. 基于网络药理学及分子对接技术探讨木槿花-黄芪配伍防治糖尿病心肌病的机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2103-2117.

DOI: 10.12677/acm.2025.15102989

Exploring Mechanism of the *Hibiscus syriacus* L.-*Astragalus membranaceus* Combination against Diabetic Cardiomyopathy Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

Xiaojin Huang^{1,2}, Chuanxu Zhang², Shuo Yang³, Junpeng Mou², Demin Meng², Lianqing Ma⁴, Haowen Xue⁵, Shuchang Cao², Dan Li⁴, Yani Zhang², Shuqin Sun^{1,2*}

¹Department of Geriatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Intensive Care Medicine, Pingdu Campus, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁴College of Electronic Information, Qingdao University, Qingdao Shandong

⁵College of Basic Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: September 21, 2025; accepted: October 14, 2025; published: October 22, 2025

Abstract

Objective: To investigate the mechanism of the *Hibiscus syriacus* L.-*Astragalus membranaceus* combination against diabetic cardiomyopathy using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** Active components of *Hibiscus syriacus* L. and *Astragalus membranaceus* were retrieved from the HERB and TCMSP databases, respectively. Drug-likeness screening was performed using the SwissADME platform, and potential targets of active ingredients were predicted via SwissTargetPrediction. Disease-related targets for DCM were obtained from GeneCards, OMIM, and DrugBank. Intersection targets between drug and disease were visualized using Venn diagrams. The “TCM-Ingredient-Disease-Target” network was constructed with Cytoscape 3.7.0. Protein-protein interaction network (PPI) was established using STRING, and core targets were identified via Centiscape 2.2 plugin in Cytoscape 3.7.0 software. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were conducted using Metascape. Molecular docking validation was performed for the top six core targets and corresponding active ingredients (42 pairs) using AutoDockTools 1.1.2. **Results:** 18 active ingredients, 395 drug targets, 2221 disease targets, and 124 intersection targets were identified. Nine key targets included EGFR, CASP3, ESR1 and others. GO analysis revealed enriched biological processes, cellular components, and molecular functions. KEGG pathways included PI3K-Akt, ErbB, and AGE-RAGE signaling. Molecular docking demonstrated strong binding affinity between active ingredients (e.g., 8'-epiflora lignan A and quercetin) and core targets, particularly EGFR. **Conclusion:** The *Hibiscus syriacus* L.-*Astragalus membranaceus* combination exerts therapeutic effects on DCM through multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanisms. 8'-Epiflora lignan A and quercetin are proposed as potential therapeutic agents, providing a scientific foundation for clinical development.

Keywords

Hibiscus syriacus L., *Astragalus membranaceus*, Diabetic Cardiomyopathy, Network Pharmacology, Molecular Docking Technology



1. 前言

糖尿病已成为威胁人类健康的主要疾病之一。据统计, 2022 年全球成年糖尿病患者已高达 8.28 亿, 其中, 中国患者约 1.48 亿, 占全球总数的 18%, 位列全球第二[1] [2]。糖尿病可引发心血管、神经、肾脏等多种并发症[3], 其中糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)尤为突出, 具有发病率高和危害性大的特点[4]。最新研究提出 DCM 是指糖尿病患者出现的心肌收缩和(或)舒张功能障碍, 与是否合并有其他疾病和危险因素无关, 其主要病理特征为心室肥大、心肌纤维化, 最终导致心力衰竭[5]。相较于非糖尿病人群, 糖尿病患者发生心力衰竭的风险高出 2 倍以上, 约 39%的糖尿病患者最终诱发心力衰竭, DCM 已经成为糖尿病患者死亡率上升的主要因素之一[6]-[8]。研究发现, 线粒体功能障碍、炎症反应、氧化应激等因素与 DCM 的发生及发展存在着紧密联系[9]。在治疗方面, 西医通常采用控糖、降脂及改善心力衰竭症状等对症疗法, 但这些治疗难以从根本上逆转心肌损伤, 且许多西药可对肝肾功能产生较大副作用[10]。目前西医尚缺乏针对 DCM 复杂病理机制的有效治疗方法。相比之下, 中药凭借其副作用小、多成分、多靶点等独特优势, 通过多通路协同调节糖脂代谢, 减轻由高血糖导致的线粒体损伤和细胞凋亡, 降低心肌损害, 在预防及治疗 DCM 的研究中展现出重要的地位和潜力[10]。

木槿花(*Hibiscus syriacus* L.), 为锦葵科木槿花序, 作为药食两用植物在我国分布广泛[11][12]。木槿花营养成分丰富, 食用价值高, 且具有清热解毒的功效[13]。其花色苷和多糖等活性成分具有抗氧化、抗炎、降糖和保护心血管等保健作用[14]。研究发现, 花色苷通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制氧化应激, 减轻细胞凋亡[15]; 花色苷还可以通过抑制内质网应激、NF- κ B 诱导的 Ca^{2+} 积累及线粒体活性氧生成, 阻断 NLRP3 炎性体的激活, 继而减轻心肌炎症反应[16]; 同时, 它还可抑制由 TLR4/MD2 介导的 NF- κ B 信号通路, 缓解由脂多糖诱导的炎症和内毒素休克[17]。另一方面, 木槿花多糖能够调控 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路, 从而改善肝糖原代谢, 发挥降糖作用[18]。木槿花多糖还可通过调节丝氨酸生物合成途径抑制胶原蛋白合成, 从而在一定程度上减轻心肌纤维化所致的心肌损害[19]。综上所述, 木槿花的这些特性使其有望在 DCM 的预防及治疗中发挥重要作用。

黄芪(*Astragalus membranaceus*, AM), 为豆科植物, 是大宗药食同源材料[20]。黄芪分别与金银花、枸杞子等药材共同饮用具有补气清热、滋补肝肾、益精明目等功效[21]。其核心活性成分为黄芪多糖(*Astragalus Polysaccharides*, APS), 具有显著的药用价值。它不仅能够降低血糖, 还可以通过减轻氧化应激、抑制炎症因子表达来促进受损器官功能的恢复, 从而广泛应用于糖尿病和心肌疾病的治疗[22] [23]。研究发现, APS 通过抑制 Wnt1 信号通路, 减轻氧化应激反应, 从而降低血糖[24]。APS 还可以通过抑制内/外源性凋亡途径、内质网应激, 减少心肌细胞凋亡, 从而改善 DCM 的心功能[25] [26]。同时, 它还可通过抑制 BNP10 通路, 改善 DCM 的心肌肥厚[27]。

中医记载, 木槿花性凉, 归肝、肺、脾经, 属清热解毒类药材, 具有清热凉血的功效[28]; 而黄芪性温, 归肺、脾经, 属扶正托毒解毒类药材[29], 能够补气升阳[30]。两者配伍助于气血和谐, 且均有调节糖脂代谢, 减轻心肌损伤的作用, 配伍合适。因此, 推测木槿花与黄芪联合应用可能对 DCM 具有协同治疗效果。既往仅有关于黄芪治疗 DCM 的网络药理学研究[31] [32], 本研究旨在进一步探究木槿花与黄芪配伍治疗 DCM 的作用机制, 并为其临床应用提供科学依据。

2. 方法

2.1. 药物活性成分及对应靶点的筛选

首先,从 HERB 数据库中依据 Lipinski 五规则,筛选出木槿花的成分;从 TCMSP 数据库中按照药物相似度(DL) ≥ 0.18 及口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 筛选出黄芪的成分。其次,基于 PubChem 提供的 SMILES 结构式,利用 SwissADME 平台进行二次筛选,将高胃肠道吸收且符合 ≥ 2 种类药性规则的成分作为木槿花和黄芪的活性成分。最后,借助 SwissTargetPrediction 工具获得上述活性成分对应的靶点,选取预测概率大于 0.1 的靶点。

2.2. 疾病靶点的筛选

分别在 GeneCards、OMIM、DrugBank 数据库中,以“糖尿病心肌病”为关键词进行搜索,提取与 DCM 相关的疾病靶点。随后,将上述数据库中的靶点进行汇总,并去除重复项,以此构建 DCM 疾病靶点库。

2.3. 药物与疾病的靶点韦恩图

通过对木槿花-黄芪的药理靶点与 DCM 相关的基因靶点进行交集分析,得到药物及疾病的共同作用靶点,即潜在治疗靶点,并利用 Venny2.1.0 工具制作韦恩图。

2.4. 中药-成分-疾病-靶点网络构建

基于木槿花和黄芪中针对 DCM 的潜在治疗靶点,及靶点所对应的活性成分和中药,构建“中药-成分-疾病-靶点”网络,并利用 Cytoscape3.7.0 软件绘图展示。

2.5. 蛋白质相互作用网络(PPI)构建及分析

将潜在治疗靶点导入 STRING 数据库,物种限定为“Homo sapiens”,置信度分数设置为 ≥ 0.4 ,构建 PPI 网络。随后,利用 Cytoscape3.7.0 软件可视化该网络,并借助 Centiscape2.2 插件从潜在治疗靶点中进一步筛选靶点,取 Degree 值排名前 9 位的靶点作为核心靶点,同时构建核心靶点筛选流程图。

2.6. GO 分析与 KEGG 富集分析

将潜在治疗靶点上传至 Metascape 平台,进行 GO 分析和 KEGG 富集分析,探讨木槿花-黄芪治疗 DCM 的潜在生物学机制。在 GO 分析中,根据 Count 值进行排序,分别筛选出生物学过程(BP)、细胞组成(CC)、分子功能(MF)的前 10 位;在 KEGG 分析中,根据 FDR 校正后的 P 值进行排序,筛选出前 20 位。随后,在微生信平台分别绘制条形图和气泡图,可视化展示 GO 分析和 KEGG 分析结果。

2.7. 活性成分和核心靶点的分子对接

将 Degree 排名前 6 位的核心靶点及其对应的药物活性成分进行分子对接(共 42 对),验证药物和疾病相互作用的稳定性。首先,从 PubChem 和 TCMSP 数据库获取活性成分的 2D 结构,经 Chem3D 软件能量最小化和 3D 转换后,用 AutoDockTools 进行预处理。其次,从 PDB 数据库获取核心靶点的 3D 结构,然后利用 PyMOL3.0.3 和 AutoDockTools 对其进行处理,包括去除水分子、小分子配体和加氢,并利用 OpenBabel 软件进行对接文件的格式转换。最后,利用 AutoDock Vina1.1.2 软件进行对接,将结果以结合能形式呈现,并通过 PyMOL3.0.3 软件可视化展示对接结果。

3. 结果

3.1. 木槿花 - 黄芪活性成分筛选结果

共获得 18 种药物活性成分，其中木槿花 4 种，黄芪 14 种，见表 1、表 2。

Table 1. Active components of *Hibiscus syriacus* L.

表 1. 木槿花有效活性成分

化合物标识号	化学名称	xlogp	hbonddonor	hbondacc	药物名称
11200016	8'-epi-cleomiscosin A (8'-表黄花菜木脂素 A)	2.1	2	8	木槿花
11464176	Cleomiscosin C (黄花菜木酯素 C)	2.1	2	9	木槿花
13965876	Clemiscosin D (黄花菜木酯素 D)	2.1	2	9	木槿花
5280460	Scopoletin (莨菪亭)	1.5	1	4	木槿花

Table 2. Active components of *Astragalus membranaceus*

表 2. 黄芪有效活性成分

编码	化学成分	OB (%)	DL	药物
MOL000387	Bifendate (联苯双酯)	31.10	0.67	黄芪
MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside (9,10-二甲氧基紫檀烷-3-O-β-D-葡萄糖苷)	36.74	0.92	黄芪
MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene (1,7-二羟基-3,9-二甲氧基紫檀烯)	39.05	0.48	黄芪
MOL000422	Kaempferol (山奈酚)	41.88	0.24	黄芪
MOL000098	Quercetin (槲皮素)	46.43	0.28	黄芪
MOL000417	Calycosin (毛蕊异黄酮苷)	47.75	0.24	黄芪
MOL000354	Isorhamnetin (异鼠李素)	49.60	0.31	黄芪
MOL000239	Jaranol (华良姜素)	50.83	0.29	黄芪
MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin (3,9-二-O-甲基尼森香豌豆紫檀酚)	53.74	0.48	黄芪
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol (美迪紫檀素)	64.26	0.42	黄芪
MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol (3R)-3-(2-羟基-3,4-二甲氧基苯基)铬-7-醇	67.67	0.26	黄芪
MOL000392	formononetin (刺芒柄花素)	69.67	0.21	黄芪
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol (7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇)	74.69	0.30	黄芪
MOL000398	Isoflavanone (异黄酮)	109.99	0.30	黄芪

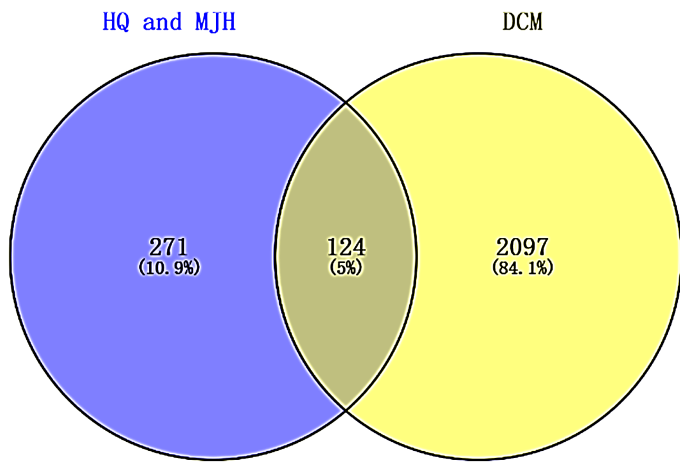
3.2. 木槿花 - 黄芪、DCM 靶点筛选结果及维恩图

木槿花和黄芪的活性成分对应靶点分别为 250 个、1009 个，去除重复项后，药物活性成分作用的靶点为 395 个；DCM 作用的靶点为 2221 个；药物与疾病共同作用的靶点为 124 个。见图 1。

3.3. 中药 - 成分 - 疾病 - 靶点网络构建结果

构建的网络图由 145 个节点(2 个中药节点，18 个活性成分节点，1 个疾病节点，124 个治疗靶点)和

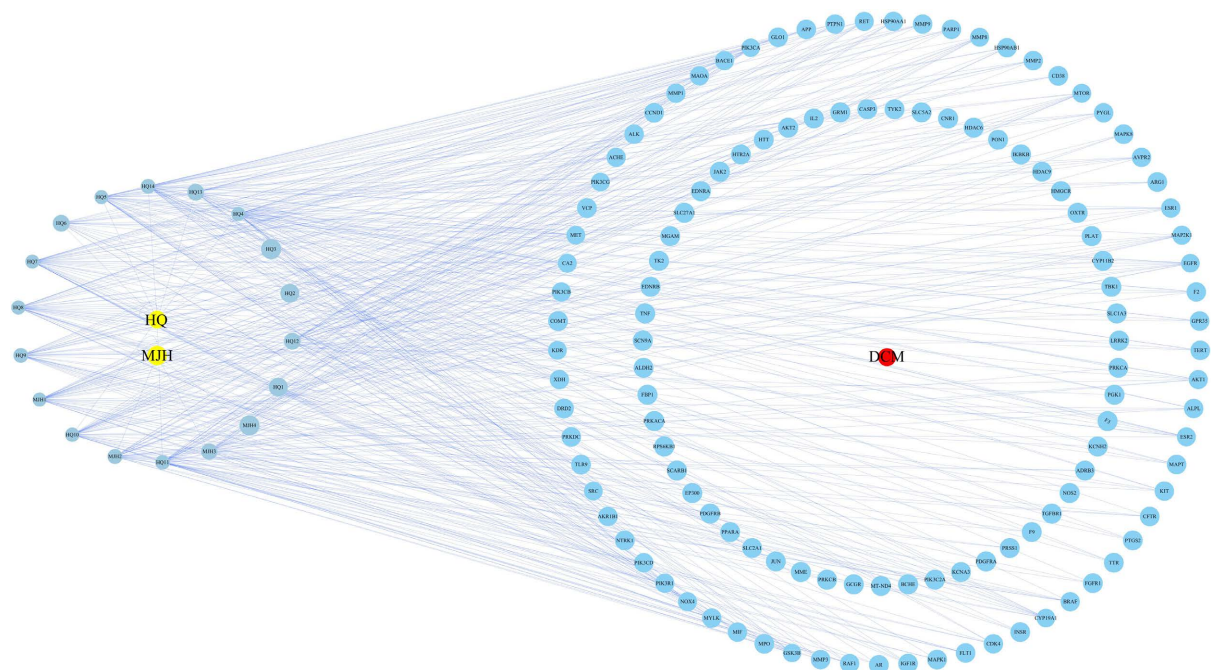
464 条边构成。其中，左边蓝色圆形节点代表中药的活性成分，右边蓝色圆形节点代表潜在的治疗靶点；两个黄色圆形节点分别代表中药黄芪和木槿花，红色圆形节点则代表疾病 DCM。各节点通过边相互连接，清晰地展示了中药、成分、疾病和靶点之间的相互作用关系。见图 2。



注：HQ，黄芪；MJH，木槿花；DCM，糖尿病心肌病。

Figure 1. Venn diagram of drug and disease targets

图 1. 药物与疾病共同作用靶点的维恩图



注：HQ，黄芪；MJH，木槿花；DCM，糖尿病心肌病。

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

图 2. 中药 - 成分 - 疾病 - 靶点网络图

3.4. PPI 网络构建及分析结果

基于 124 个潜在治疗靶点构建的 PPI 网络图，见图 3。9 个核心靶点按照 degree 值排序分别是表皮生

长因子受体(EGFR, degree = 84)、半胱天冬酶 3 (CASP3, degree = 80)、雌激素受体 α (ESR1, degree = 80)、SRC 原癌基因(SRC, degree = 80)、蛋白激酶 B α (AKT1, degree = 80)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR, degree = 78)、肿瘤坏死因子(TNF, degree = 76)、c-Jun 原癌基因(JUN, degree = 76)、热休克蛋白 90 α 1 (HSP90AA1, degree = 76), 核心靶点筛选流程见图 4。

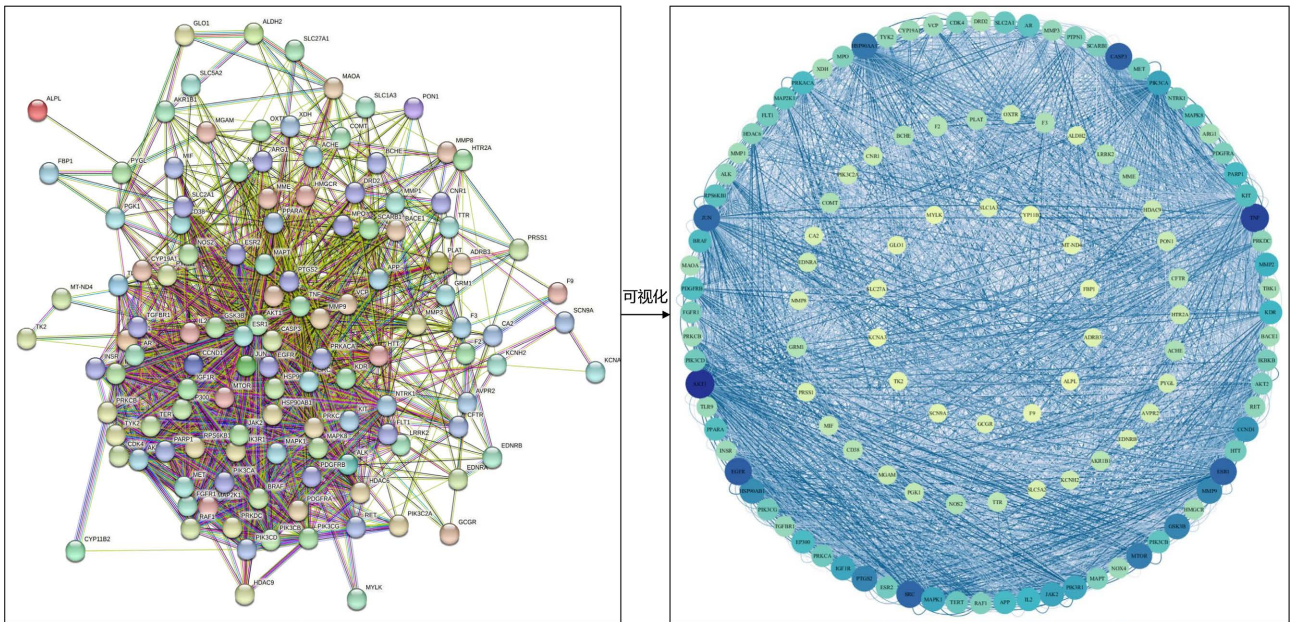


Figure 3. PPI network diagram of *Hibiscus syriacus* L.-*Astragalus membranaceus* and DCM
图 3. 木槿花 - 黄芪和 DCM 的 PPI 网络图

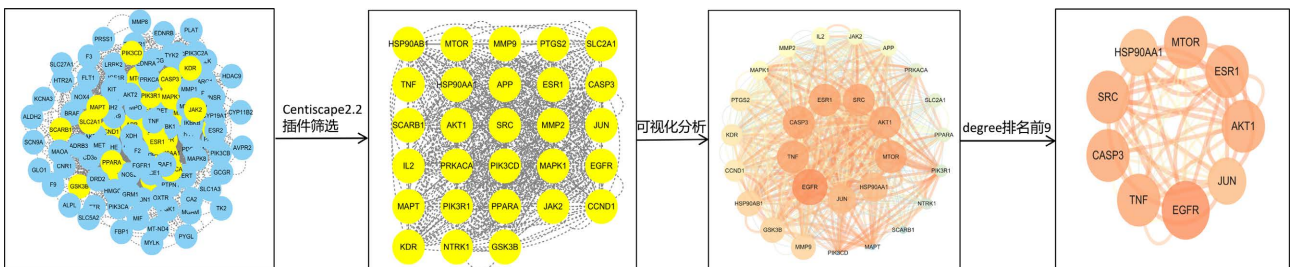


Figure 4. Core target screening flowchart
图 4. 核心靶点筛选流程图

3.5. GO 分析和 KEGG 富集分析结果

GO 分析结果显示共计 4725 条, 包括 BP (3894 条)、CC (308 条)、MF (523 条)。根据条形图结果可推测木槿花 - 黄芪治疗 DCM 的生物学过程主要涉及蛋白激酶 B 信号传导、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性的正向调节等; 在细胞成分中, 膜筏、质膜微区以及膜区位列前三; 分子功能主要涉及跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性等。见图 5。

KEGG 富集分析结果共识别出 260 条通路和生物学过程。气泡越大, 表示该通路涉及的靶点数目越多; P 值越小颜色越接近红色, 表示该通路的富集程度越显著, 见图 6。通过排除不相关通路, 木槿花 - 黄芪治疗 DCM 主要涉及 PI3K-Akt (图 7)、ErbB 及 AGE-RAGE 等信号通路。涉及的生物学过程包括 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药(图 8)、内分泌耐药、中心碳代谢等。

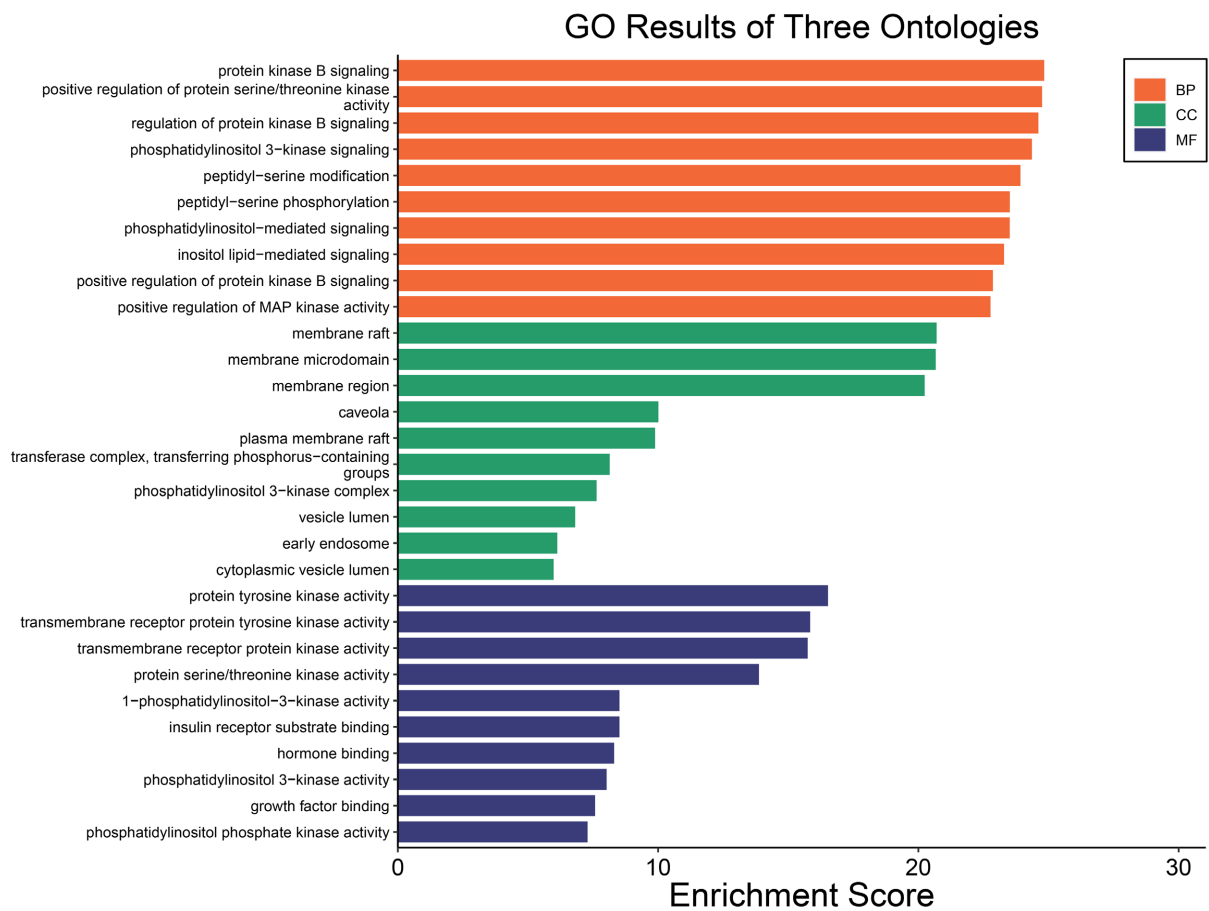


Figure 5. GO analysis
图 5. GO 分析图

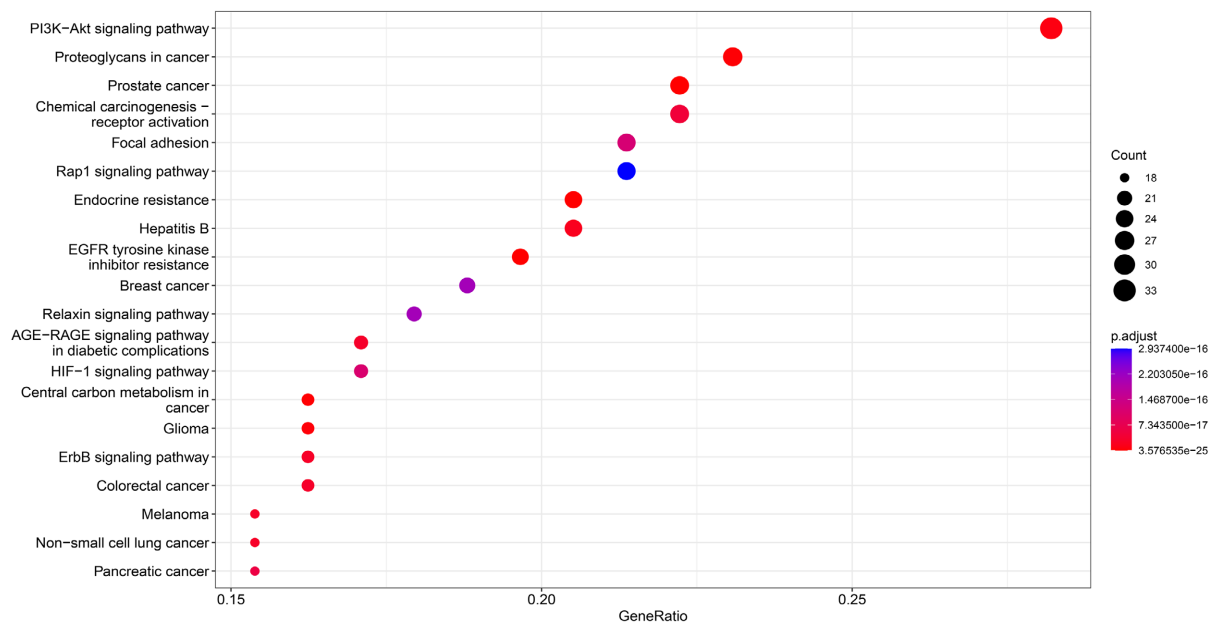


Figure 6. KEGG enrichment signaling pathways
图 6. KEGG 富集分析图

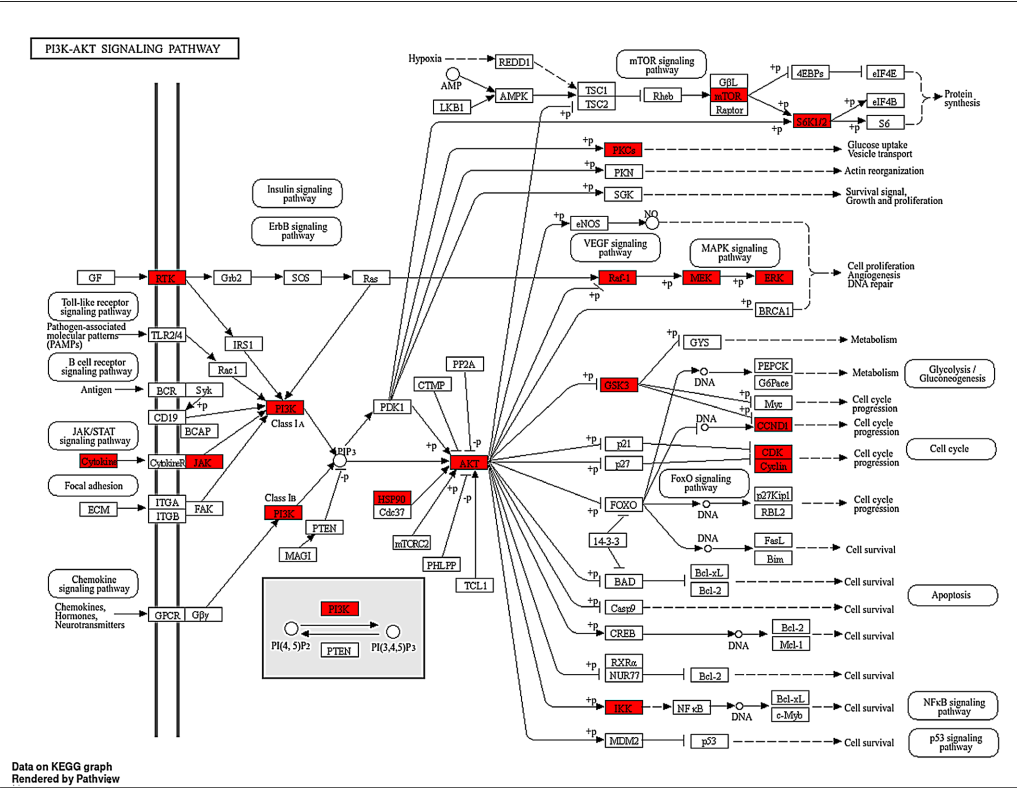


Figure 7. PI3K-Akt signaling pathway diagram
图 7. PI3K-Akt 信号通路图

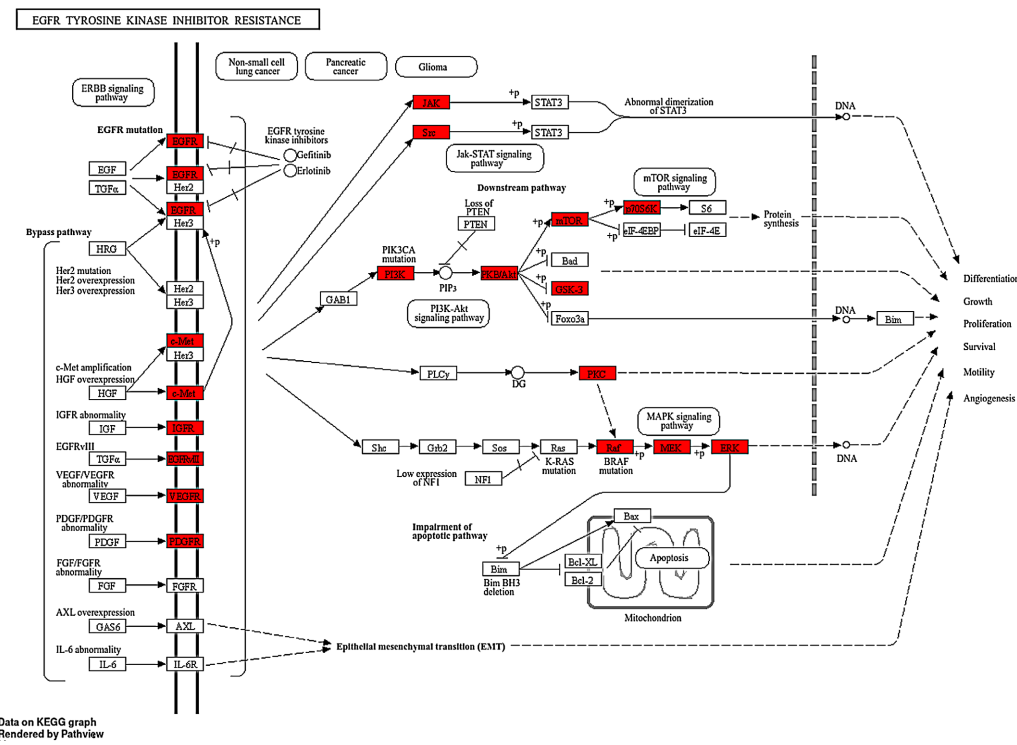


Figure 8. EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance diagram
图 8. EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药图

3.6. 活性成分和核心靶点的分子对接结果

在分子对接中，结合能数值越小，表示受体与配体结合越紧密，相互作用越稳定。当结合能低于-5.0 kcal/mol，表示受体与配体的结合能力较高，当结合能低于-7.0 kcal/mol 时，表示两者之间的结合极为牢固[32]。42 对分子对接结果热图，见图 9。通过筛选出各个靶点与之对接结果最好的活性成分，及木槿花对应的 4 个活性成分与之对接结果最好的靶点，共筛选出 8 对分子对接模式图，见图 10。

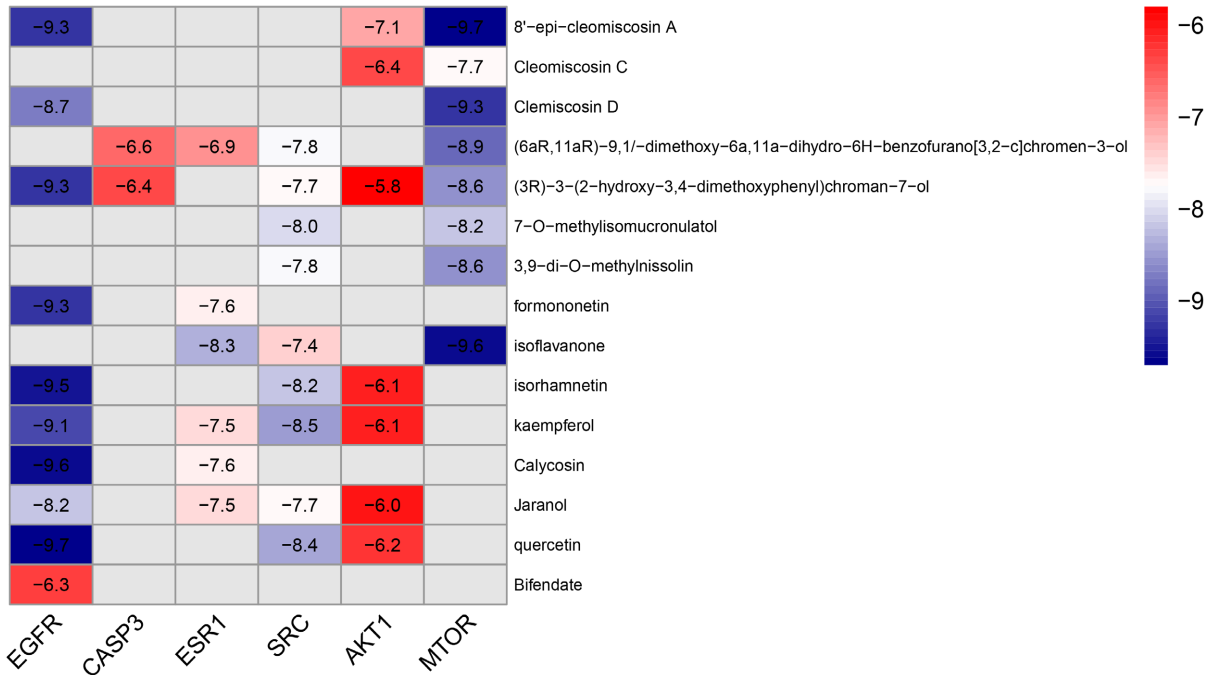


Figure 9. Molecular docking binding energy heatmap
图 9. 分子对接结合能热图

4. 讨论

DCM 是糖尿病特有的心血管并发症，具有发病率高和危害性大的特点[3] [4]，西医以降糖、改善心力衰竭症状等对症治疗为主，难以从根本上逆转心肌损伤[10]。中医认为，DCM 主要与血瘀、阴虚相关[33]。正所谓津血同源，“夺血者无汗，夺汗者无血”，当气血津液的输布正常时，机体状态良好，若其输布出现异常，则导致痰饮、瘀血等，久病不愈则累及心脏，最终致使心脉痹阻，发为此病[34]。治疗上中医常采用活血化瘀和益气养阴的方法[33]。木槿花作为一种清热凉血植物，其在降糖和心肌保护方面的显著功效已得到研究证实[14]-[19]；而黄芪作为传统补气药，其改善 DCM 的作用已得到实验证实[22]-[27]。基于中医气血同调理论中“气为血之帅，血随之而运行，血为气之母，气得之而静谧”的核心观点[35]，本研究创新性地将清热凉血的木槿花与补气升阳的黄芪配伍，首次运用网络药理学方法系统解析二者协同治疗 DCM 的作用机制，为开发针对该疾病的新型多靶点治疗药物奠定了理论基础。

首先，本研究发现了 8'-表黄花菜木脂素 A、苈蓉亭等 4 种木槿花的活性成分，槲皮素、山奈酚、7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇、联苯双酯等 14 种黄芪有效成分。8'-表黄花菜木脂素 A 属于木脂素类化合物，具备丰富的生物活性，能够强化抗氧化屏障、抑制炎症反应、降低血糖[36]。苈蓉亭属于香豆素类化合物，在抗炎、抗氧化、心肌保护以及改善脂质代谢等方面展现出显著潜力[37]-[39]。具体而言，在抗炎方面，苈蓉亭通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路减少促炎细胞因子的释放[37]。在心血管保护方面，苈蓉亭

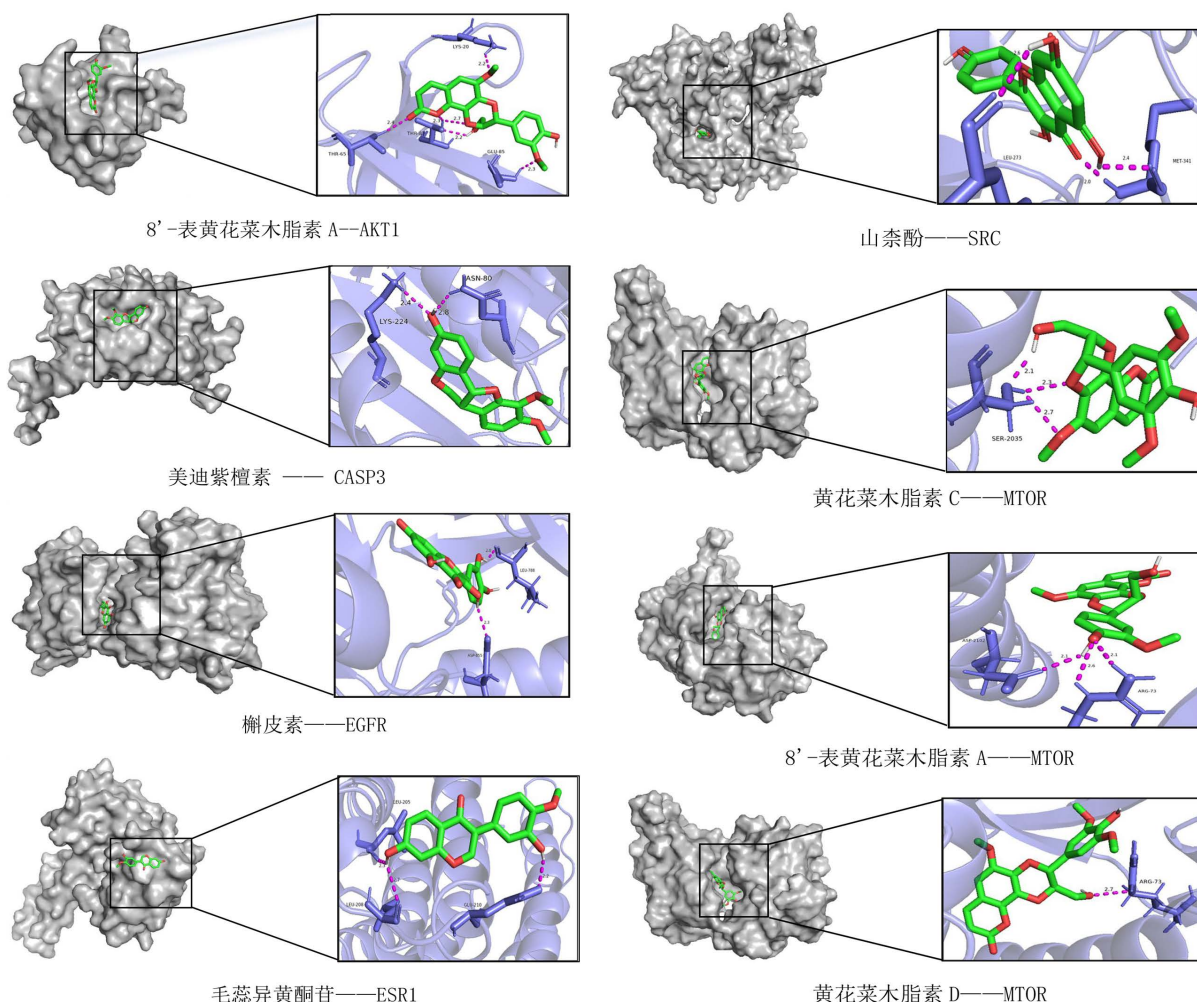


Figure 10. Molecular docking mode diagram

图 10. 分子对接模式图

通过激活 Akt-eNOS-NO 通路,舒张冠状动脉,能有效改善心肌供血[38]。槲皮素通过清除自由基,保护细胞免受氧化损伤[40]。山柰酚通过 HDAC3 介导的 Nrf2 信号通路,减轻心肌损伤[41]。7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇通过调控动脉粥样硬化以及 IL-17 和 TNF 信号通路等机制,发挥抗炎作用[42]。联苯双酯通过调节 mTOR 通路、Nrf2 通路、自噬相关蛋白以及 NLRP3 炎症小体的活化,既能抗炎抗氧化,又具有保护心肌细胞的作用[43][44]。

其次,本研究共获得 124 个木槿花-黄芪抗 DCM 病变的潜在治疗靶点,构建了中药-成分-疾病-靶点网络,并通过 PPI 网络构建及分析得到 EGFR、CASP3、ESR1、SRC、AKT1、MTOR、TNF、JUN、HSP90AA1 9 个关键靶点。胰岛素抵抗是 DCM 的关键特征,可导致血糖升高和心肌细胞损伤,值得注意的是,炎症会进一步加重胰岛素抵抗,加剧代谢紊乱和细胞损伤[45]。EGFR 是细胞表面的膜受体,能抑制心肌细胞凋亡,促进其增殖与修复,从而助于心肌功能恢复[46],但 CASP3 裂解表达的增加会加剧细胞坏死凋亡[47]。ESR1 可以维持血糖稳态和能量代谢的平衡[48],但 c-Src 通过激活 MAPK/NF- κ B 信号通路,加重心肌纤维化和肥大[49]。在 DCM 中,质膜上的 GLUT 可与 PI3K 相互作用激活 AKT,影响胰岛素信号传导[45]。AKT1 通过介导胰岛素信号传导、氧化磷酸化等多种机制调节糖脂代谢、增强线粒体功能以及抑制氧化应激,从而调节心肌细胞的能量代谢,改善心功能[50]-[53]。在细胞自噬调控中,AMPK

激活自噬, 而 mTOR 抑制自噬。当细胞能量不足时, 通过激活 AMPK, 磷酸化 TSC2 和 Raptor 来抑制 mTOR, 促进自噬; 相反, 激活 PI3K/Akt 信号通路可抑制 TSC2, 进而激活 mTOR, 抑制自噬[54]。在 DCM 中, 线粒体功能障碍导致能量不足, AMPK 被激活, 从而抑制 mTOR, 促进自噬以清除受损细胞器, 维持细胞功能[54]。然而, TNF- α 不仅能诱导心肌纤维化, 还能干扰胰岛素信号通路加剧代谢紊乱[55][56]; c-Jun 通过调控 JunD/PPAR γ /CD36 信号通路, 加重高脂饮食诱发的心功能损伤[57]; HSP90 蛋白通过诱导细胞胶原沉积导致了心肌细胞肥厚和纤维化[58]。这些靶点及其相关信号通路通过相互作用共同影响 DCM 的发生和发展。

随后, 本研究对木槿花-黄芪抗 DCM 病变的潜在治疗靶点进行 GO 分析和 KEGG 富集分析。结果表明, BP 主要涉及蛋白激酶 B 信号传导、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性的正向调控等; CC 显著富集于膜筏、质膜微区以及膜区等; MF 以跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性为核心。KEGG 富集分析得到木槿花与黄芪配伍治疗 DCM 涉及的关键信号通路包括 PI3K-Akt 信号通路、ErbB 信号通路、AGE-RAGE 信号通路等。研究发现, PI3K-Akt 通路的激活具有双重效应: 一方面, 它可增强 eNOS 和 PPAR 的活性, 从而保护血管内皮, 抑制 NF- κ B 的活性, 并减少细胞凋亡; 另一方面, 该通路通过介导 TGF- β 信号传导, 可能导致心肌纤维化[59]。激活 ErbB 信号通路可上调心肌组织中 Bcl-2 基因的表达, 同时下调 Bax 及 Caspase-3 的表达, 从而抑制凋亡途径, 减轻心肌细胞凋亡[60]。然而, 在高血糖状态下, AGEs 与 MD2 结合, 激活 MD2-TLR4 信号通路, 诱发炎症反应, 导致心肌组织损伤[61]; 同时, AGEs 水平升高, 激活细胞表面的 RAGE 受体, 进而激活 AGE-RAGE 通路, 加剧氧化应激、炎症和纤维化[60]。

最后, 本研究通过分子对接进行验证, 结果表明, 主要活性成分与核心靶点的结合能均小于-5.8 kcal/mol, 表示木槿花、黄芪的活性成分与关键靶点的结合能力良好。此外, 核心靶点 EGFR 和 MTOR 与活性成分的结合能多数在-8 kcal/mol 到-10 kcal/mol 之间, 表现出极高的亲和力, 相互作用极强。其中, 木槿花的活性成分 8'-表黄芩素 A、黄芪的活性成分槲皮素与靶点 EGFR 的结合能为-9.7 kcal/mol, 亲和力最强。并且木槿花中的活性成分 8'-表黄芩素 A、黄芩素 C、黄芩素 D 和靶点 MTOR 的结合能均在-7 kcal/mol 以下, 结合稳定。且以上活性成分与核心靶点均形成氢键。研究发现, 木槿花总提取物可通过抑制活性氧与炎症因子改善心肌损伤, 然而, 其关键活性成分 8'-表黄芩素 A 是否对 DCM 有保护作用及其具体机制尚属未知[62]。基于本研究结果, 我们首次提出该关键活性成分可能通过调控 EGFR-PI3K-Akt 轴来干预 DCM 的进展的假说。该假说还可从既往文献中获得间接支持, 例如, 槲皮素可通过靶向 EGFR、激活 PI3K-Akt 通路来促进血管再生、抑制心肌细胞凋亡, 从而有效延缓 DCM [31][63]-[65], 此发现与本研究结果相互印证。

综上所述, 本研究采用网络药理学与分子对接相结合的方法提示了木槿花-黄芪通过多成分、多靶点和多通路的相互作用防治 DCM。研究结果尤其提示, 靶向 EGFR-PI3K-Akt 信号轴可能是其发挥保护作用的关键机制之一, 这为开发防治 DCM 的新型中药复方提供了潜在的分子机制假设。然而, 本研究在某些方面仍具有局限性: 本研究主要借助公共数据库, 在活性成分覆盖度、靶点选择准确性、数据筛选及更新频率等方面存在局限, 可能导致部分有效成分或关键靶点缺失。其次本研究采用计算生物学方法, 无法还原药物在体内的完整代谢过程及体内复杂的生理、代谢及微环境对药物代谢的干扰。后续需要开展体外细胞实验、动物模型及临床实验研究, 对本研究预测结果的可靠性进一步验证。

基金项目

国家自然科学基金: iNOS 通过 DREAM-A20 通路调控心肌细胞坏死性凋亡及其在糖尿病心肌病中的作用(82300403); 山东自然科学基金: 黄芪多糖抑制 BMP10 表达延缓 DCM 心肌肥厚发生及其机制研究(ZR2023MH216)。

参考文献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2024) Worldwide Trends in Diabetes Prevalence and Treatment from 1990 to 2022: A Pooled Analysis of 1108 Population-Representative Studies with 141 Million Participants. *The Lancet*, **404**, 2077-2093.
- [2] Xu, Y., Lu, J., Li, M., Wang, T., Wang, K., Cao, Q., *et al.* (2024) Diabetes in China Part 1: Epidemiology and Risk Factors. *The Lancet Public Health*, **9**, e1089-e1097. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(24\)00250-0](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(24)00250-0)
- [3] Jin, Q. and Ma, R.C.W. (2021) Metabolomics in Diabetes and Diabetic Complications: Insights from Epidemiological Studies. *Cells*, **10**, Article 2832. <https://doi.org/10.3390/cells10112832>
- [4] Huynh, K., Bernardo, B.C., McMullen, J.R. and Ritchie, R.H. (2014) Diabetic Cardiomyopathy: Mechanisms and New Treatment Strategies Targeting Antioxidant Signaling Pathways. *Pharmacology & Therapeutics*, **142**, 375-415. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.01.003>
- [5] Seferović, P.M., Paulus, W.J., Rosano, G., Polovina, M., Petrie, M.C., Jhund, P.S., *et al.* (2024) Diabetic Myocardial Disorder. a Clinical Consensus Statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases. *European Journal of Heart Failure*, **26**, 1893-903. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3347>
- [6] Chavali, V., Tyagi, S.C. and Mishra, P.K. (2013) Predictors and Prevention of Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **6**, 151-160. <https://doi.org/10.2147/dmso.s30968>
- [7] Peters, M.N., Pollock, J.S. and Rajagopalan, S. (2016) Unraveling the Association of Heart Failure from Drug and Disease: Insights from Recent Cardiovascular Trials in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, **30**, 189-191. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.10.015>
- [8] Tian, Y., Qiu, Z., Wang, F., Deng, S., Wang, Y., Wang, Z., *et al.* (2024) Associations of Diabetes and Prediabetes with Mortality and Life Expectancy in China: A National Study. *Diabetes Care*, **47**, 1969-1977. <https://doi.org/10.2337/dca24-0012>
- [9] 郝蕊. 丹参-黄芪调节自噬防治糖尿病心肌病的 lncRNA-mRNA 转录网络研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 55(15): 1234-1240.
- [10] 叶加虎, 孙虹, 朱平. 糖尿病心肌病的药物治疗进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(5): 551-552.
- [11] 曹际云. 木槿花多糖的超声波辅助热水浸提工艺优化及抗氧化活性研究[J]. 粮油食品科技, 2019, 27(5): 55-60.
- [12] 杨少宗, 陈家龙, 柳新红, 等. 不同品系食用木槿花瓣营养、功能成分组成及营养价值评价[J]. 食品科学, 2018, 39(22): 213-219.
- [13] 刘海涛. 几种食用花卉的食用价值及文化[J]. 花卉, 2015(12): 32-35.
- [14] Ziyank-Demirtas, S. (2024) Therapeutic Potentials of Hibiscus Trionum: Antioxidant, Anti-Lipid Peroxidative, Hypoglycemic, and Hepatoprotective Effects in Type 1 Diabetic Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **175**, Article 116630. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116630>
- [15] Molagoda, I.M.N., Lee, K.T., Choi, Y.H. and Kim, G. (2020) Anthocyanins from *Hibiscus syriacus* L. Inhibit Oxidative Stress-Mediated Apoptosis by Activating the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Antioxidants*, **9**, Article 42. <https://doi.org/10.3390/antiox9010042>
- [16] Xu, X.Y., Tran, T.H.M., Perumalsamy, H., Sanjeevram, D. and Kim, Y. (2021) Biosynthetic Gold Nanoparticles of *Hibiscus syriacus* L. Callus Potentiates Anti-Inflammation Efficacy via an Autophagy-Dependent Mechanism. *Materials Science and Engineering: C*, **124**, Article 112035. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112035>
- [17] Karunarathne, W.A.H.M., Lee, K.T., Choi, Y.H., Jin, C. and Kim, G. (2020) Anthocyanins Isolated from *Hibiscus syriacus* L. Attenuate Lipopolysaccharide-Induced Inflammation and Endotoxic Shock by Inhibiting the TLR4/MD2-Mediated NF- κ B Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **76**, Article 153237. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153237>
- [18] 孟磊, 张玉婷. 木槿花多糖改善 II 型糖尿病作用机制研究[J]. 锦州医科大学学报, 2021, 42(2): 28-34.
- [19] Kim, H., Jang, Y., Ryu, J., Seo, D., Lee, S., Choi, S., *et al.* (2023) The Dipeptide Gly-Pro (GP), Derived from *Hibiscus Sabdariffa*, Exhibits Potent Antifibrotic Effects by Regulating the TGF- β 1-ATF4-Serine/Glycine Biosynthesis Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13616. <https://doi.org/10.3390/ijms241713616>
- [20] 侯正嘉. 黄芪多糖提取纯化、结构鉴定及复方产品开发[D]. [硕士学位论文]. 成都: 西华大学, 2024.
- [21] 胡元红. 一杯黄芪水: 开启元气养生局[J]. 家庭医学, 2025(4): 54-55.
- [22] 江远玲, 冯楠, 邵欣宇, 等. 黄芪的现代药理作用研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(5): 456-460+463.
- [23] Piao, Y. and Liang, X. (2014) *Astragalus membranaceus* Injection Combined with Conventional Treatment for Viral Myocarditis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **20**, 787-791. <https://doi.org/10.1007/s11655-014-1825-3>
- [24] 武洁, 刘旭光, 冯晓辞, 等. 黄芪多糖调控 Wnt1 信号对糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱影响机制研究[J]. 辽宁中医药

- 大学学报, 2024, 26(11): 43-51.
- [25] Sun, S., Yang, S., Dai, M., Jia, X., Wang, Q., Zhang, Z., *et al.* (2017) The Effect of Astragalus Polysaccharides on Attenuation of Diabetic Cardiomyopathy through Inhibiting the Extrinsic and Intrinsic Apoptotic Pathways in High Glucose -Stimulated H9C2 Cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **17**, Article No. 310. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1828-7>
- [26] Sun, S., Yang, S., An, N., Wang, G., Xu, Q., Liu, J., *et al.* (2019) Astragalus Polysaccharides Inhibits Cardiomyocyte Apoptosis during Diabetic Cardiomyopathy via the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **238**, Article 111857. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111857>
- [27] Sun, S., Yang, S., Zhang, N., Yu, C., Liu, J., Feng, W., *et al.* (2023) Astragalus Polysaccharides Alleviates Cardiac Hypertrophy in Diabetic Cardiomyopathy via Inhibiting the Bmp10-Mediated Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **109**, Article 154543. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154543>
- [28] 韩学俭. 木槿清热利湿润燥[J]. 家庭医学, 2014(9): 53.
- [29] 吕守礼, 黄健, 王海涛, 等. 王洪京主任医师应用解毒类药治疗脾胃病的临床经验[J]. 光明中医, 2017, 32(5): 639-640.
- [30] 曹佳蕾, 梁绿圆, 刘宜杭, 等. 基于“病-药-量”探索黄芪古代用药规律[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(3): 798-811.
- [31] 孟庆雯, 刘华江, 丁顺, 等. 基于网络药理学探讨黄芪治疗糖尿病心肌病的作用机制及初步验证研究[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(19): 1463-1471+1478.
- [32] 孙玉凤, 葛卓琦, 李银洛, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芪治疗糖尿病心肌病的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(8): 1910-1918.
- [33] 樊一波, 文颖娟. 糖尿病心肌病中医治疗刍议[J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(4): 123-125, 130.
- [34] 李嘉钰, 闫康, 赵泉霖. 芪归药对治疗糖尿病心肌病的理论探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(2): 69-71.
- [35] 王艳蕾, 颜旭, 杨军辉. 从《血证论》气血水理论谈慢性心力衰竭的中医辨证[J]. 四川中医, 2022, 40(3): 36-39.
- [36] 程昌琴, 张莲琴, 李志勇, 等. 杜仲木脂素对糖尿病脑病大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(12): 1378-1382.
- [37] Yuan, Y., Zhang, J., Li, H., Yuan, F., Cui, Q., Wu, D., *et al.* (2025) Scopoletin Alleviates Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity through Modulation of NLRP3 Inflammasome Activation and Nrf2/HMGB1/TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **148**, Article 114132. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114132>
- [38] Li, S., Zhan, J., Wang, Y., Oduro, P.K., Owusu, F.B., Zhang, J., *et al.* (2023) Suxiao Jiuxin Pill Attenuates Acute Myocardial Ischemia via Regulation of Coronary Artery Tone. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1104243. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1104243>
- [39] Zhang, J., Yuan, Y., Gao, X., Li, H., Yuan, F., Wu, D., *et al.* (2025) Scopoletin Ameliorates Hyperlipidemia and Hepatic Steatosis via AMPK, Nrf2/HO-1 and NF- κ B Signaling Pathways. *Biochemical Pharmacology*, **231**, Article 116639. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116639>
- [40] 何依津, 张鹏志, 田海月, 等. 槲皮素通过 MAPK/ERK1/2 信号途径对 H9C2 细胞抗缺氧损伤的作用[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(20): 2220-2225.
- [41] Yue, Z., Zhang, Y., Zhang, W., Zheng, N., Wen, J., Ren, L., *et al.* (2025) Kaempferol Alleviates Myocardial Ischemia Injury by Reducing Oxidative Stress via the HDAC3-Mediated Nrf2 Signaling Pathway. *Journal of Advanced Research*, **75**, 755-764. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.10.037>
- [42] Ren, J., Ding, Y., Li, S. and Lei, M. (2023) Predicting the Anti-Inflammatory Mechanism of Radix Astragali Using Network Pharmacology and Molecular Docking. *Medicine*, **102**, e34945. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000034945>
- [43] Du, L., Wang, J., Chen, Y., Li, X., Wang, L., Li, Y., *et al.* (2020) Novel Biphenyl Diester Derivative AB-38b Inhibits NLRP3 Inflammasome through Nrf2 Activation in Diabetic Nephropathy. *Cell Biology and Toxicology*, **36**, 243-260. <https://doi.org/10.1007/s10565-019-09501-8>
- [44] Liu, J., Liu, C., Chen, H., Cen, H., Yang, H., Liu, P., *et al.* (2023) Tongguan Capsule for Treating Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Integrating Network Pharmacology and Mechanism Study. *Pharmaceutical Biology*, **61**, 437-448. <https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2175877>
- [45] Mak, D., Ryan, K.A. and Han, J.C. (2021) Review of Insulin Resistance in Dilated Cardiomyopathy and Implications for the Pediatric Patient Short Title: Insulin Resistance DCM and Pediatrics. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article ID: 756593. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.756593>
- [46] Zhang, Y., Wang, D., Zhao, Z., Liu, L., Xia, G., Ye, T., *et al.* (2022) Nephronectin Promotes Cardiac Repair Post Myocardial Infarction via Activating EGFR/JAK2/STAT3 Pathway. *International Journal of Medical Sciences*, **19**, 878-892.

- <https://doi.org/10.7150/ijms.71780>
- [47] Song, S., Ding, Y., Dai, G., Zhang, Y., Xu, M., Shen, J., *et al.* (2021) Sirtuin 3 Deficiency Exacerbates Diabetic Cardiomyopathy via Necroptosis Enhancement and NLRP3 Activation. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 230-241. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0490-7>
 - [48] Gregorio, K.C.R., Laurindo, C.P. and Machado, U.F. (2021) Estrogen and Glycemic Homeostasis: The Fundamental Role of Nuclear Estrogen Receptors ESR1/ESR2 in Glucose Transporter GLUT4 Regulation. *Cells*, **10**, Article 99. <https://doi.org/10.3390/cells10010099>
 - [49] Tsai, C., Chen, W., Hsieh, H., Chi, P., Hsiao, L. and Yang, C. (2014) TNF- α Induces Matrix Metalloproteinase-9-Dependent Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 Release via Traf2-Mediated MAPKs and NF- κ B Activation in Osteoblast-Like MC3T3-E1 Cells. *Journal of Biomedical Science*, **21**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-12>
 - [50] Ta, A., Chen, Y., Li, J., Salem, E. and Wang, P.H. (2023) 1626-P: Activation of Cardiac Mitochondrial Akt1 Enhanced Myocardial Fatty Acid Utilization, Protected against Diabetic Cardiomyopathy, and Improved Whole Body Fat Distribution. *Diabetes*, **72**, 1626-P. <https://doi.org/10.2337/db23-1626-p>
 - [51] 梁国新, 唐红悦, 郭畅, 等. miR-224-5p 调控 PI3K/Akt/FoxO1 轴抑制氧化应激减轻缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(6): 1173-1181.
 - [52] 崔勤涛, 王俊华, 刘晓晨, 等. 丹酚酸 A 激活 AKT/mTOR/4EBP1 通路缓解脂多糖诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡和氧化应激[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(1): 16-23.
 - [53] Yang, J., Deng, W., Chen, Y., Fan, W., Baldwin, K.M., Jope, R.S., *et al.* (2013) Impaired Translocation and Activation of Mitochondrial Akt1 Mitigated Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Complex V Activity in Diabetic Myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **59**, 167-175. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.02.016>
 - [54] Peng, M., Fu, Y., Wu, C., Zhang, Y., Ren, H. and Zhou, S. (2022) Signaling Pathways Related to Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 907757. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907757>
 - [55] Yu, M., Wen, S., Wang, M., Liang, W., Li, H., Long, Q., *et al.* (2013) TNF- α -Secreting B Cells Contribute to Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Clinical Immunology*, **33**, 1002-1008. <https://doi.org/10.1007/s10875-013-9889-y>
 - [56] Zand, H., Morshedzadeh, N. and Naghashian, F. (2017) Signaling Pathways Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **11**, S307-S309. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.006>
 - [57] Costantino, S., Akhmedov, A., Melina, G., Mohammed, S.A., Othman, A., Ambrosini, S., *et al.* (2019) Obesity-Induced Activation of Jund Promotes Myocardial Lipid Accumulation and Metabolic Cardiomyopathy. *European Heart Journal*, **40**, 997-1008. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy903>
 - [58] Qi, S., Yi, G., Yu, K., Feng, C. and Deng, S. (2022) The Role of HSP90 Inhibitors in the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Cells*, **11**, Article 3444. <https://doi.org/10.3390/cells11213444>
 - [59] 黄家喜, 鲍翠玉, 李晶. PI3K/Akt 通路在糖尿病心肌病中的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(9): 1202-1205.
 - [60] 常晓, 李惠林, 楚淑芳, 等. 黄芪多糖介导 NRG-1/ErbB 信号通路对糖尿病心肌细胞凋亡的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(9): 1192-1195+1218.
 - [61] Wang, Y., Luo, W., Han, J., Khan, Z.A., Fang, Q., Jin, Y., *et al.* (2020) MD2 Activation by Direct AGE Interaction Drives Inflammatory Diabetic Cardiomyopathy. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2148. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15978-3>
 - [62] Chao, H., Cheng, T., Chen, C., Liu, J., Chen, J. and Sung, L. (2025) *Hibiscus syriacus* L. Exhibits Cardioprotective Activity via Anti-Inflammatory and Antioxidant Mechanisms in an *in Vitro* Model of Heart Failure. *Life*, **15**, Article 1229. <https://doi.org/10.3390/life15081229>
 - [63] Liu, X., Liu, X., Luo, S., Chen, D., Lin, J., Xiong, M., *et al.* (2025) Quercetin Promotes Angiogenesis and Protects the Blood-Spinal Cord Barrier Structure after Spinal Cord Injury by Targeting the PI3K/Akt Signaling Pathway. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 958. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06973-7>
 - [64] 向仲双, 申强. PI3K/AKT 信号通路在心肌病中应用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 51-56. <https://doi.org/10.12677/acm.2024.14112844>
 - [65] 谭鑫, 鲜维, 陈永锋, 等. 槲皮素治疗心力衰竭的分子机制: 基于网络药理学与分子对接方法[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(8): 1198-1206.