

黄芪-川芎药对治疗脑卒中的网络药理学研究

吴作敏, 郭丽娜, 王单单, 田会东, 康鹤耀, 李倩倩, 王 瑞*

漯河市中心医院, 河南 漯河 462300

摘要: **目的** 探讨黄芪-川芎药对治疗脑卒中的药理机制。**方法** 通过多个数据库并结合文献调研检索黄芪、川芎的有效化学成分和相关靶点; 采用 Cytoscape 软件绘制成分靶点可视化网络, 并进行拓扑分析; 以 CTD 在线分析平台挖掘脑卒中的相关靶点, 借助 STRING 数据库构建化合物靶点蛋白互作网络、脑卒中靶点蛋白互作网络, 应用 Cytoscape 软件进行网络合并获取核心网络, 并对核心靶点基因进行 KEGG 通路富集分析。**结果** 共筛选出黄芪、川芎中 49 个有效化合物, 靶点蛋白 272 个, 核心靶点蛋白 39 个, KEGG 富集通路 10 条。作用通路涉及肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、白介素 17 (IL-17) 信号通路、松弛素信号通路、核因子 (NF) - κ B 信号通路、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、C 型凝集素受体信号通路、Toll 样信号通路、核苷酸结合寡聚化结构域 (NOD) 样信号通路、血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路、p53 信号通路。**结论** 黄芪-川芎药对中槲皮素、山柰酚等化合物可能通过肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、白介素 17 (IL-17) 信号通路等多条通路发挥治疗脑卒中的作用。

关键词: 黄芪; 川芎; 脑卒中; 网络药理学

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 09-1749-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.007

Network pharmacological study on *Astragalus Rhizoma-Chuanxiong* drug pair in treatment of stroke

WU Zuomin, GUO Lina, WANG Dandan, TIAN Huidong, KANG Heyao, LI Qianqian, WANG Rui

Luohe Central Hospital, Luohe 462300, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism of *Astragalus Rhizoma-Chuanxiong* in treatment of stroke. **Methods** The effective components and related target protein of *Astragalus Rhizoma* and *Chuanxiong* were screened by multiple databases and literature research. The effective compound - target protein visual network was established by using Cytoscape software, topology analysis was also performed. The targets related to stroke were found through CTD online analysis platform. The protein-protein interaction (PPI) network of targets related to compound and stroke were constructed and analyzed by STRING database. The two PPI networks were merged to acquire the core target, and KEGG pathway enrichment of target protein coding gene was analyzed by using Cytoscape software. **Results** A total of 49 kinds of effective compounds, 272 target proteins, 39 core target proteins, and 10 enrichment pathways were selected. The target protein coding gene was rich in TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway, relaxin signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, C-type lectin receptor signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, NOD-like receptor signaling pathway, VEGF signaling pathway, p53 signaling pathway. **Conclusion** Quercetin and kaempferol of *Astragalus Rhizoma* and *Chuanxiong* play an effect on treatment of stroke through TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway and other signaling pathways.

Key words: *Astragalus Rhizoma*, *Chuanxiong*, stroke, network pharmacology

脑卒中是一组以急性起病、局灶性或弥漫性脑功能缺失为共同特征的脑血管疾病,其发病率、死亡率、致残率较高^[1],且我国脑卒中患病率、复发率、死亡率逐年攀升^[2],严重影响人民健康及生活质量。

黄芪和川芎为传统中药,黄芪能补气固表、行血通络,川芎可活血行气、祛风止痛,两者在临床上常配伍用于脑卒中的治疗,且目前许多用于脑卒中治疗的中药复方制剂,如脑心通胶囊、消栓通络片、养阴

收稿日期: 2019-03-05

第一作者: 吴作敏(1988—),女,河南省漯河市,主管药师,硕士,研究方向为中药学。Tel: 18239533517 E-mail:wuzuomin8165@163.com

*通信作者: 王 瑞 Tel: 13569680263 E-mail: 994915346@qq.com

通脑颗粒等均配伍使用了黄芪和川芎,且其疗效显著^[3-4]。有研究表明黄芪、川芎的有效成分对损伤的脑细胞均有保护作用^[5-7],可促进脑卒中患者神经功能缺损的恢复。网络药理学以系统生物学和多向药理学为基础,融合计算机生物学和网络分析等学科内容,从多成分、多靶点与多通路的角度阐释药物、靶点、疾病间相互作用的整体性和系统性^[8],这与中医药的整体观一致,为多成分的中药作用机制研究提供方法^[9-10]。本文利用网络药理学的方法研究黄芪-川芎药对治疗脑卒中的分子作用机制,为下一步深入研究提供依据。

1 资料和方法

1.1 黄芪-川芎药对活性成分的筛选及靶点预测

通过中国科学院化学数据库、中药系统药理学数据库(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)^[11]、TCMID(Traditional Chinese Medicine Integrated Database)数据库,并结合文献报道收集黄芪、川芎的化学成分,其中应用TCMSP筛选活性成分的条件为口服生物利用度(OB)≥30及类药性(DL)≥0.1;通过TCMSP数据库对检索到的活性化合物进行打靶提取,应用UniProt数据库以物种是人为原则将所有靶点名字规范化。

1.2 成分靶点网络构建与分析

将检索得到的黄芪-川芎药对活性化学成分和相关靶点导入Cytoscape 3.7.0软件构建成分-靶点网络,并进行网络拓扑分析,以节点度值(Degree)和中介中心度(Betweenness centrality)对节点的重要性进行评价。节点的度值代表与该节点相连的边的条数,节点大小与度值成正比例关系;中介中心

度指网络中最短路径通过此节点的数目占路径总数的比例,代表该节点在整个网络中的作用和影响。节点对应的两参数值越大,则其在网络中起到的枢纽作用越重要^[12]。

1.3 疾病相关靶点蛋白相互作用网络构建

为了从整体系统水平上解释靶点蛋白在疾病发生发展中的作用,本文通过CTD(The Comparative Toxicogenomics Database)数据库^[13]检索与脑卒中相关基因,并将数据导入STRING(<https://string-db.org>)数据库^[14],限定物种为人,来获取疾病靶点蛋白互作网络(protein protein interaction network, PPI network)。

1.4 核心靶点的筛选

将检索得到的药物化学成分相关靶点输入STRING数据库,限定物种为人,构建黄芪-川芎药对成分靶点蛋白PPI;再利用Cytoscape 3.7.0软件中Merger功能将黄芪-川芎药对的成分靶点蛋白PPI与疾病靶点蛋白PPI进行合并筛选核心网络得到黄芪-川芎治疗脑卒中的核心靶点。

1.5 生物通路富集分析

利用Cytoscape 3.7.0软件中ClueGO功能以 $P < 0.01$ (P 值采用Bonferroni法校正)为筛选条件对核心基因进行KEGG通路富集分析,进一步探索核心靶点蛋白参与表达的信号通路。

2 结果

2.1 黄芪-川芎药对活性成分的筛选靶点预测

通过多个数据库筛选及文献调研,删除无靶点对应的化合物,合并两药物的共有化合物,筛选得到49个活性成分,具体见表1。检索得到49个活性成分对应的靶点共计272个。

表1 黄芪-川芎药对候选化合物的基本信息

Table 1 Information for candidate compounds of *Astragalus Rhizoma* - *Chuanxiong*

编号	化学名	OB/%	DL
M1	(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoic acid	41.9	0.14
M2	Mairin	55.38	0.78
M3	Jaranol	50.83	0.29
M4	hederagenin	36.91	0.75
M5	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78
M6	isorhamnetin	49.6	0.31
M7	3,9-di-O-methylnissolin	53.74	0.48
M8	7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.30
M9	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside	36.74	0.92
M10	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.26	0.42

(续表1)

编号	化学名	OB/%	DL
M11	13-hydroxy-9,11-octadecadienoic acid	35.6	0.17
M12	Bifendate	31.1	0.67
M13	formononetin	69.67	0.21
M14	Calycosin	47.75	0.24
M15	kaempferol	41.88	0.24
M16	linolenic acid	45.01	0.15
M17	7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.3
M18	(Z)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	87.51	0.15
M19	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole	49.28	0.62
M20	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48
M21	quercetin	46.43	0.28
M22	Globulol	85.51	0.12
M23	Cedrene	51.14	0.11
M24	Mandenol	42	0.19
M25	Exceparl M-OL	31.9	0.16
M26	METHYL LINOLEATE	41.93	0.17
M27	(-)-Aromadendrene	55.74	0.1
M28	(+)-ALPHA-FUNEBRENE	52.87	0.1
M29	beta-CUBEBENE	32.16	0.11
M30	Myricanone	40.6	0.51
M31	Perlolyrine	65.95	0.27
M32	1-Acetyl-beta-carboline	67.12	0.13
M33	1H-Cycloprop(e)azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, (1aR-(1aalpha,4aalpha,7beta,7abeta,7balph))-	82.33	0.12
M34	wallichilide	42.31	0.71
M35	Aromadendrene oxide 2	65.1	0.14
M36	sitosterol	36.91	0.75
M37	oleic acid	33.13	0.14
M38	Isoledene	49.01	0.1
M39	ligustrazine	20.01	0.03
M40	ferulic acid	39.56	0.06
M41	Ligustilide	23.5	0.07
M42	senkyunolide-I	46.8	0.08
M43	astragaloside A	17.74	0.15
M44	betaine	24.8	0.55
M45	calycosin	47.75	0.24
M46	3-carene	45.2	0.04
M47	neryl acetate	25.94	0.04
M48	1-phenyl-1-pentanone	42.58	0.03
M49	lupeol	12.12	0.78

2.2 成分靶点网络构建与分析

成分靶点网络见图1,该网络有321个节点,其中49个成分(左侧),272个靶点(右侧)和785条边组成,节点的大小与其度值(degree)呈正比。网络拓扑分析结果显示,该网络中化

合物节点平均度值为13.6,说明大多化合物作用于多个靶点。其中槲皮素、山柰酚、油酸的度值分别为149、61、46,代表它们在网络中起重要作用,充分说明了中药多成分-多靶点的药理作用特点。

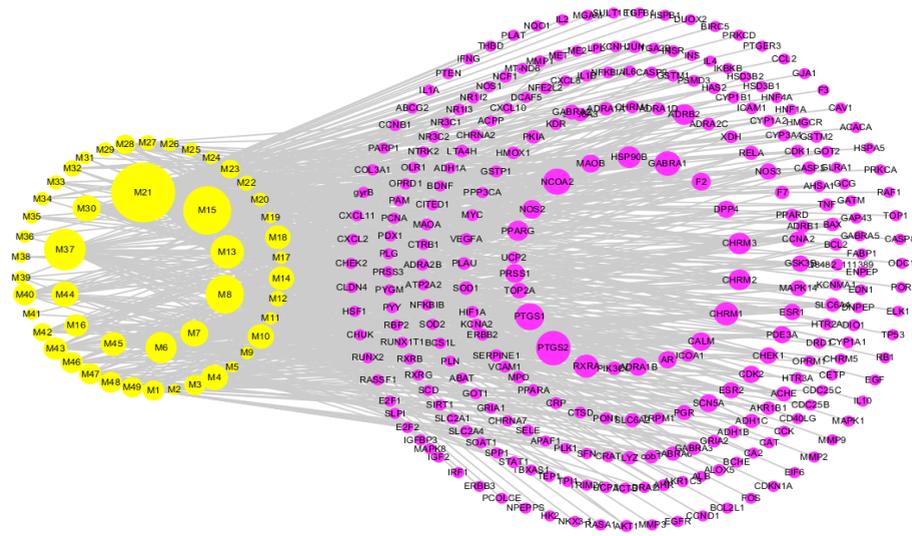


图1 黄芪-川芎药对化合物-靶点网络图

Fig.1 Network diagram of the compound-targets of *Astragalus Rhizome-Chuanxiong* drug pair

2.3 脑卒中相关靶点蛋白相互作用网络构建

将CTD数据库筛选的与脑卒中相关的靶点导入STRING平台得到对应靶点蛋白PPI互作网络, 见图2。包括116个节点、1051条边, 平均度值为

18.1。其中节点为靶点蛋白, 边为各蛋白间互作关系。节点连接边数越多代表其在网络中作用越重要, 排名前3的血清白蛋白(ALB)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)的度值分别为71、70、63。

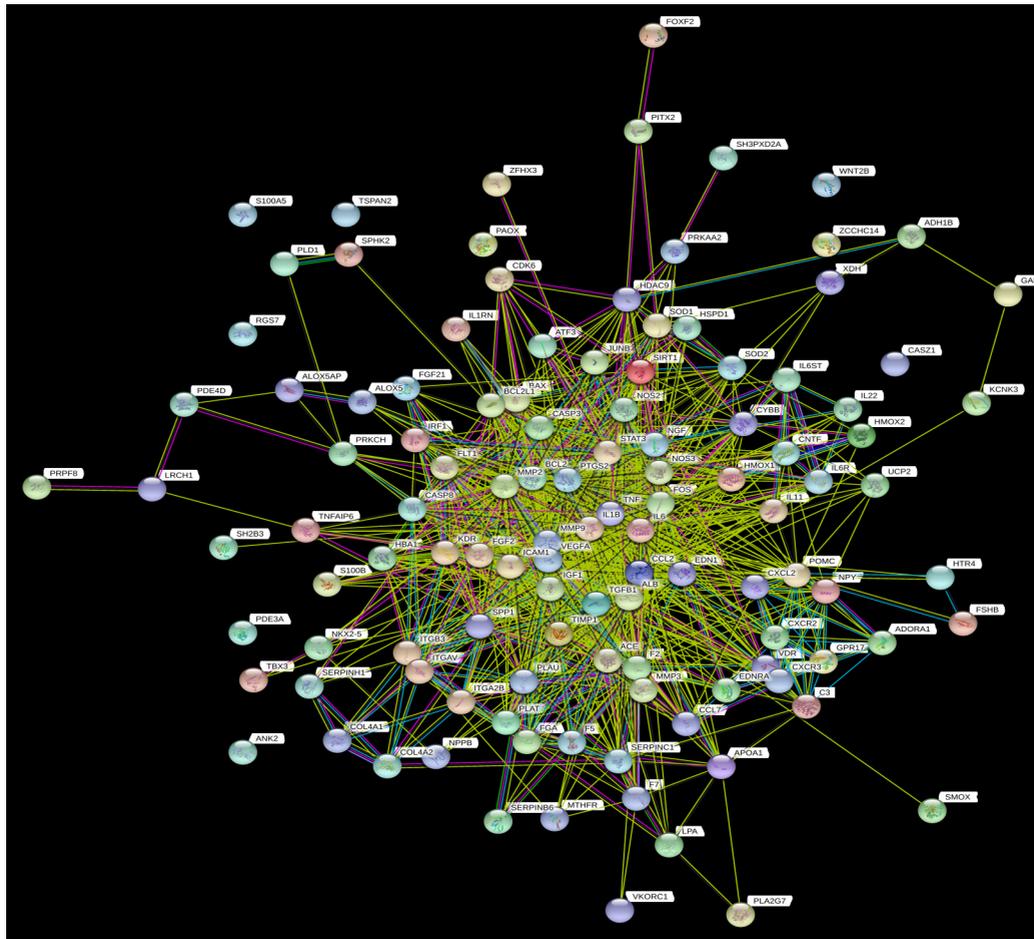


图2 与脑卒中相关的靶点蛋白PPI网络

Fig.2 PPI network of target proteins related to stroke

2.4 核心靶点筛选

活性化合物对应的靶点及脑卒中相关靶点见表2,化合物对应靶点272个,脑卒中相关靶点116个。通过网络合并,获得黄芪-川芎药对治疗脑卒中的核心靶点互作网络,见图3,核心靶点信息见表3。该网络由39个核心靶点蛋白和400条蛋白互作关系构成,节点大小与其度值成正比例关系。

2.5 生物通路富集分析

为了阐明核心靶点对脑卒中治疗的可能作用机制,作者利用Cytoscape 3.7.0软件中ClueGO功能

对筛选出的39个核心靶点进行KEGG生物途径富集分析,共得到43条($P < 0.01$)(包含非信号通路富集结果),其中富集通路共10条,以相关基因数和 P 值两个参数对通路排序分析,具体信息见表4。由表4可见,核心靶点基因显著富集在TNF信号通路、白介素17(IL-17)信号通路、松弛素信号通路、核因子(NF)- κ B信号通路、低氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路、C型凝集素受体信号通路、Toll样信号通路、核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样信号通路、血管内皮生长因子(VEGF)信号通路、p53信号通路等通

表2 黄芪川芎活性成分靶点及脑卒中相关靶点信息
Table 2 Target information for *Astragalus Rhizoma* - *Chuanxiong* and stroke

化合物/疾病	对应靶点	靶点数目
黄芪川芎	PTGS1、PTGS2、RXRA、NCOA2、LYZ、cobT、SLC6A2、GABRA2、GABRA1、TRPM1、CHRM1、CHRM2、GABRA6、PGR、NOS2、AR、SCN5A、ESR2、DPP4、HSP90B、CDK2、CHEK1、PRSS1、CALM、CHRM3、GABRA3、ADRA1B、GRIA2、GABRA5、ADH1B、ADH1C、PDE3A、ESR1、PPARG、MAPK14、GSK3B、PIK3CG、CCNA2、PYGM、PPARD、AKR1B1、NCOA1、F7、F2、NOS3、ACHE、MAOB、RELA、XDH、NCF1、OLR1、ADRB1、HTR3A、ADRA2C、ADRB2、ADRA1D、OPRM1、DRD1、KCNA2、CHRM5、CHRM4、OPRD1、HTR2A、ADRA1A、SLC6A3、SLC6A4、RXRB、KCNMA1、TOP2A、KDR、MET、PKIA、BQ8482_111389、JUN、IL4、SIRT1、MT-ND6、HSD3B2、HSD3B1、IKBKB、AKT1、BCL2、BAX、TNF、AHSA1、CASP3、MAPK8、MMP1、STAT1、CDK1、HMOX1、CYP3A4、CYP1A2、CYP1A1、ICAM1、SELE、VCAM1、NR1I2、CYP1B1、ALOX5、HAS2、GSTP1、AHR、PSMD3、SLC2A4、NR1I3、INSR、DIO1、PPP3CA、GSTM1、GSTM2、AKR1C3、SLPI、RXRG、PCNA、ALB、MYC、HNF4A、UCP2、HNF1A、ACTB、TRIM26、CA2、MMP3、EGFR、VEGFA、CCND1、BCL2L1、FOS、CDKN1A、EIF6、CASP9、PLAU、MMP2、MMP9、MAPK1、IL10、EGF、RB1、IL6、TP53、ELK1、NFKBIA、POR、ODC1、CASP8、TOP1、RAF1、SOD1、PRKCA、HIF1A、RUNX1T1、HSPA5、ERBB2、ACACA、CAV1、F3、GJA1、IL1B、CCL2、PTGER3、CXCL8、PRKCD、BIRC5、DUOX2、HSPB1、TGFB1、SULT1E1、MGAM、IL2、CCNB1、PLAT、THBD、SERPINE1、IFNG、PTEN、IL1A、MPO、ABCG2、NFE2L2、NQO1、PARP1、COL3A1、gyrB、CXCL11、CXCL2、DCAF5、CHEK2、CLDN4、PPARA、HSF1、CRP、CXCL10、CHUK、SPP1、RUNX2、RASSF1、E2F1、E2F2、ACPP、CTSD、IGFBP3、IGF2、CD40LG、IRF1、ERBB3、PON1、PCOLCE、NPEPPS、HK2、NKX3-1、RASA1、CHRNA2、KCNH2、LTA4H、NR3C2、NR3C1、ADH1A、PRSS3、CAT、TEP1、EDN1、LPL、GAP43、BDNF、HMGCR、INS、PLG、FABP1、RBP2、GCG、ENPEP、SOAT1、CCK、CITED1、NTRK2、PDX1、SLC2A1、PAM、SCD、UCP3、CETP、PYY、DNPEP、TBXAS1、ITGA2B、ADRA2A、MAOA、CTRB1、ADRA2B、ATP2A2、NFKBIB、SOD2、BCS1L、PLN、ABAT、GLRA1、GOT1、BCHE、GOT2、GATM、TPI1、ME2、NOS1、GRIA1、CDC25B、CHRNA7、CDC25C、APAF1、PLK1、SFN、CRAT	272
脑卒中	TNF、IL6、TGFB1、IL1B、ICAM1、NOS2、F2、PTGS2、EDN1、SOD1、ACE、MMP9、EDNRA、NOS3、SOD2、PLAU、APOA1、IL1RN、ITGB3、CXCL2、SIRT1、HBA1、PLA2G7、NPY、MMP12、FOS、SMOX、VKORC1、IRF1、CDK6、VDR、ATF3、STAT3、ITGAV、FGA、F5、CYBB、PDE4D、MTHFR、KCNK3、CXCR3、FGF21、IGF1、C3、SH3PXD2A、TBX3、ZCCHC14、SERPINH1、PLD1、ADH1B、IL6ST、JUNB、ALOX5AP、ALOX5、WNT2B、CASZ1、XDH、ITGA2B、PRKCH、ANK2、SH2B3、PAOX、RGS7、FOXF2、HSPD1、TSPAN2、TNFAIP6、CCL7、LPA、PTI、IL11、NKX2-5、PITX2、PDE3A、IL6RA、LRCH1、CXCR2、HDAC9、FSHB、ZFHX3、IL22、ABO、GABRA6、S100A5、PLAT、ALB、CCL2、UCP2、PRKAA2、FGF2、SPHK2、ADORA1、NGF、HTR4、GPR17、CASP3、BAX、BCL2、VEGFA、HMOX1、BCL2L1、CASP8、MMP2、POMC、MMP3、S100B、FLT1、KDR、COL4A2、COL4A1、SERPINC1、SPP1、NPPB、F7、HMOX2、CNTF	116

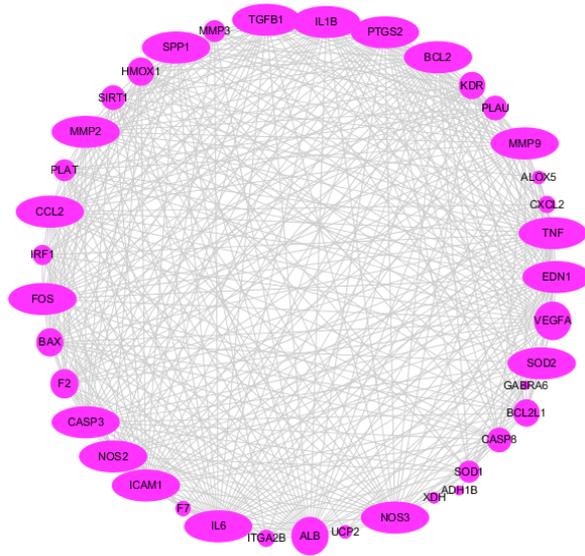


图3 核心靶点互作网络
Fig.3 PPI network of core target proteins

表3 核心靶点信息
Table 3 Core target information

核心靶点	靶点数目
GABRA6、ADH1B、XDH、UCP2、NOS2、F7、HMOX1、PLAT、SPP1、ICAM1、CCL2、IRF1、SIRT1、CXCL2、PLA2G、PTGS2、NOS3、TNF、CASP8、CASP3、BCL2、MMP2、IL1B、ALB、TGFB1、MMP3、EDN1、ALOX5、BAX、BCL2L1、SOD1、SOD2、MMP9、IL6、FOS、KDR、F2、ITGA2B、VEGFA	39

表4 按P值和富集基因数排序后的KEGG富集通路
Table 4 KEGG enrichment pathway sorted by P value and number of enrichment genes

信号通路	基因数	P值
TNF 信号通路	14.00	1.67×10 ⁻¹⁷
IL-17 信号通路	11.00	1.09×10 ⁻¹¹
松弛素信号通路	8.00	4.14×10 ⁻⁶
NF-κB 信号通路	7.00	7.20×10 ⁻⁶
HIF-1 信号通路	7.00	9.86×10 ⁻⁶
Toll 样信号通路	6.00	1.63×10 ⁻⁶
C 型凝集素受体信号通路	6.00	1.63×10 ⁻⁶
NOD 样信号通路	7.00	2.17×10 ⁻⁴
VEGF 信号通路	4.00	1.76×10 ⁻⁴
p53 信号通路	4.00	3.03×10 ⁻⁴

路上。不同的通路多拥有相同的靶点基因,说明各生物通路不是独立存在的,而是通过共有靶点连接协同发挥作用。

3 讨论

脑卒中,在中医上称中风,中医认为中风病是在气血内虚的基础上,因多种原因引起脏腑阴阳失调,气血逆乱,直冲犯脑,导致脑脉痹阻或血溢脑脉之外^[15]。中风病按发病时间主要分为急性期、恢复期及后遗症期,其中恢复期为患者康复的关键时期,此时气虚血瘀为主要证候,因此益气活血法为临床常用于治疗脑卒中的主要方法^[16],清代王清任创设了补阳还五汤,指出气虚血瘀为中风的重要发病机制,现代临床采用益气活血法治疗中风病也多能取得一定疗效^[17]。有研究表明,在益气活血法中黄芪、川芎临床用于卒中治疗频率较高,且疗效显著^[18-19],其中黄芪能抗神经细胞缺氧损伤、抗自由基损害、降低血液黏稠、舒张血管平滑肌,提升机体免疫力^[20-21];川芎具有抑制血小板聚集、抗中枢神经缺血损伤、降低神经细胞炎症反应、抗氧化、促进中枢神经营养因子表达及神经内皮细胞增长等多项作用^[22-23]。本研究利用网络药理学的方法研究黄芪、川芎药对治疗脑卒中的作用机制。

本文采用网络药理学的方法筛选得到黄芪、川芎中49个活性成分,272个对应靶点蛋白。由成分-靶点网络拓扑分析可知槲皮素、山柰酚等为黄芪-川芎药对的主要活性成分,有研究表明槲皮素、山柰酚可通过抗脑缺血、抗自由基氧化、抑制炎症反应等对卒中患者起到神经保护作用^[24-25]。

通过合并成分靶点蛋白PPI与疾病靶点蛋白PPI得到的39个靶点是黄芪、川芎中化学成分对应的靶点,同时也是与卒中中相关的靶点,因此这39个靶点为黄芪-川芎药对治疗脑卒中的核心靶点,靶点间通过400条相互作用关系协同影响疾病的治疗。

在KEGG生物通路富集分析中,TNF信号通路、IL-17信号通路、松弛素信号通路、NF-κB信号通路、HIF-1信号通路、C型凝集素受体信号通路、Toll样信号通路、NOD样信号通路、VEGF信号通路、p53信号通路等10条通路被显著富集。其中大部分靶点蛋白显著富集在TNF信号通路和IL-17信号通路上,相关研究表明脑卒中发生前血浆中TNF-α含量明显增加,TNF-α有可能成为预测卒中的分子标志物之一^[26];IL-17A可能通过神经元的自噬和凋亡途径加重神经元缺血损伤^[27];松弛素通过促进内皮细胞合成舒张血管因子、改善血管重塑、促进血管再生及拮抗血管收缩因子途径来改善卒中患者的血管状态,松弛素的缺乏会诱发脑卒中的发

生^[28];NF- κ B信号通路的激活会增加神经系统炎症因子的表达,增大梗死面积,破坏神经功能^[29];在脑缺血状态下,小胶质细胞上HIF-1 α 表达上调,引发细胞的炎症及死亡效应,进一步加重了神经功能损伤^[30];蛛网膜下腔出血也归属脑卒中的范畴,有研究表明Toll样信号通路对蛛网膜下腔出血后的早期脑损伤起重要作用^[31];C型凝集素受体信号通路参与包括脑卒中在内的多种神经系统疾病的炎症反应,现代实验室研究表明特异性的抑制该通路的激活可以降低神经炎症,有助于损伤神经功能的恢复^[32];NOD2蛋白的表达可促进炎症因子的表达,会增加缺血脑组织的损伤程度,不利于脑卒中的恢复^[33];脑创伤后,海马区VEGF及p53蛋白的表达增加,损伤的脑神经细胞存活率降低^[34-35]。经文献查阅发现本研究富集到的10条通路均与脑卒中存在一定的联系,充分说明黄芪-川芎药对可通过多靶标、多通路来治疗脑卒中,这为下一步的实验室研究打下基础。

综上所述,本研究通过网络药理学的方法,对黄芪-川芎药对多成分、多靶标、多通路的复杂作用机制进行研究,初步验证了黄芪-川芎药对治疗脑卒中的基本药理作用机制,但由于数据库信息有限,本研究结果可能存在一定的局限性,有待下一步的深入研究来验证。

参考文献

- [1] Gold A B, Herrmann N, Lanctot K L. Lithium and its neuroprotective and neurotrophic effects: potential treatment for post-ischemic stroke sequelae [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(2): 243-255.
- [2] 王陇德,王金环,彭斌,等.《中国脑卒中防治报告2016》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2017, 14(4): 217-224.
- [3] 童海光,胡建雄,肖文,等.脑心通胶囊对脑卒中高危个体强化干预效果观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(12): 2634-2636.
- [4] 汤晶晶,韩辉,鲍远程,等.益气活血法治疗缺血性脑卒中研究进展[J]. *中国中医急症*, 2010, 19(9): 1578-1580.
- [5] 杨珍,周惠芬,周鹏,等.川芎、黄芪有效成分伍对缺氧脑微血管内皮细胞的影响[J]. *中草药*, 2015, 46(9): 1326-1332.
- [6] 周惠芬,何昱,张宇燕,等.川芎和黄芪有效部位组合给药后川芎嗪在脑缺血再灌注大鼠体内的PK-PD结合研究[J]. *中草药*, 2016, 47(19): 3463-3468.
- [7] 周慧芬,万海同,何昱,等.川芎有效成分伍对氧糖剥夺海马神经元细胞保护作用研究[J]. *中草药*, 2019, 50(6): 1372-1381.
- [8] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [9] Hasan S, Bonde B K, Buchan N S, et al. Network analysis has diverse roles in drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2012, 17(15/16): 869-874.
- [10] Zhang Y Q, Mao X, Guo Q Y, et al. Network pharmacology-based approaches capture essence of Chinese herbal medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(2): 107-116.
- [11] Ru J L, Li P, Wang J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [12] Le D, Pham V. HGPEC: a Cytoscape app for prediction of novel disease-gene and disease-disease associations and evidence collection based on a random walk on heterogeneous network [J]. *BMC Syst Biol*, 2017, 11: 61.
- [13] Mattingly C J, Rosenstein M C, Colby G T, et al. The comparative toxicogenomics database (CTD): a resource for comparative toxicological studies [J]. *J Exp Zool*, 2006, 305A(9): 689-692.
- [14] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRING v10: protein - protein interaction networks, integrated over the tree of life [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(D1): 447-452.
- [15] 高颖. 中医临床诊疗指南释义: 脑病分册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [16] 刘晓利, 封南华. 益气活血通络方对脑卒中恢复期运动功能及生活质量的影响[J]. *四川中医*, 2016(5): 132-133.
- [17] 周瑜, 方锐, 王国佐, 等. 益气活血方治疗缺血性脑卒中的Meta分析[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(7): 1537-1545.
- [18] 杨遵勤. 治疗脑卒中患者恢复期的用药规律分析[J]. *湖南中医药大学学报*, 2012, 32(8): 60-61.
- [19] 王建伟, 郭蓉娟, 王嘉麟, 等. 中风病气虚血瘀证用药规律文献研究[J]. *中医杂志*, 2018, 59(1): 69-73.
- [20] 李媛, 吴增, 靳晓飞, 等. 黄芪甲苷对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的影响[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(1): 108-112.
- [21] 陈国辉, 黄文凤. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(17): 1482-1485.
- [22] 李伟霞, 唐于平, 王欢, 等. 药对研究(VII): 当归-川芎药对[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(24): 4220-4226.
- [23] 张翠英, 章洪, 戚琼华. 川芎的有效成分及药理研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(10): 2264-2266.
- [24] 宋玉乔, 姚凌云, 曹蔚, 等. 槲皮素的药理作用研究近况[J]. *西北药学杂志*, 2002, 17(1): 40-42.
- [25] Huan Y. Neuroprotective effects of kaempferol against 2VO-induced chronic cerebral ischemia in rats [J]. *Chin J*

- Pharmacol Toxicol, 2016, 30(10): 1028-1029.
- [26] 凌维俊. 基于微阵列芯片鉴别缺血性脑卒中长链非编码RNA及mRNA表达谱 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [27] 于津泠, 李淑娟, 魏海萍, 等. 缺血性脑卒中小鼠脑和血清中IL-17A的变化及其对缺血神经元的影响 [J]. 基础医学与临床, 2016, 36(4): 456-461.
- [28] 苏文, 王萍, 陈晖, 等. 松弛素对血管作用的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(5): 6-8.
- [29] 张茵燕, 殷小平. IKK/NF- κ B信号通路和中枢神经系统疾病 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(12): 1143-1145.
- [30] Wu X Y, Liu S Q, Hu Z H, et al. Enriched housing promotes post-stroke neurogenesis through calpain 1-STAT3/HIF-1 α /VEGF signaling [J]. Brain Res Bull, 2018, 139: 133-143.
- [31] 王超, 杨智勇, 路华, 等. Toll样受体4信号通路在蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的机制研究 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(1): 25-28.
- [32] 刘晓莹, 邹伟, 于学平. C型凝集素受体参与出血性卒中炎性脑损伤的作用机制及前景展望 [J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(2): 189-193.
- [33] Lapchak P A, Zhang J H. Neuroprotective therapy for stroke and ischemic disease [M]. Cham: Springer International Publishing, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-45345-3.
- [34] He Q, Wang S, Liu X, et al. Salvianolate lyophilized injection promotes post-stroke functional recovery via the activation of VEGF and BDNF-TrkB-CREB signaling pathway. International Journal of Clinical & Experimental Medicine, 2015, 8(1): 108-117.
- [35] 刘清军, 崔建忠, 高俊玲, 等. 大鼠脑创伤后海马区p53蛋白表达对神经细胞凋亡影响 [J]. 医学争鸣, 2003, 24(18): 1704-1706.