

基于数据挖掘和网络药理学的含黄芪方剂治疗气虚血瘀型卒中用药规律及作用机制分析

史俊豪¹, 丘琴^{1*}, 黄春英^{2*}, 刘晓芳¹, 古宝浚¹, 覃春萍¹, 李鹏飞¹, 莫惠晴¹, 甄汉深¹

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200

2. 玉林市中医医院, 广西 玉林 537099

摘要: 目的 基于数据挖掘, 分析以黄芪为核心的方剂治疗气虚血瘀型卒中的用药规律, 运用网络药理学探讨含黄芪核心药物组治疗该病的作用机制。方法 以中国学术期刊全文数据库、万方数据知识服务平台、维普生物医学数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science等中英文数据库收录的相关文献为数据来源, 使用Microsoft Excel 2019建立数据库, 基于Apriori算法进行关联规则分析, 将满足支持度 ≥ 0.55 、置信度 ≥ 0.9 药对作为黄芪核心药物组, 通过网络药理学探究黄芪核心药物组治疗该病症的作用机制并借助分子对接加以验证。结果 最终纳入86首目标方剂, 涉及138味中药, 累计使用频次908次, 关联规则分析结果表明黄芪与川芎、当归、地龙、红花、赤芍具有强关联性, 以这6味中药组成的核心药物组共含有89种成分和165个潜在靶点, 其中107个潜在靶点分布在神经系统, 关键靶点包含丝氨酸/苏氨酸激酶1 (AKT1)、血清白蛋白 (ALB)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-6 (IL6)、白细胞介素-1 β (IL1B)等。基因本体 (GO) 功能分析主要涉及调节能量代谢、炎症应答、细胞凋亡等生物过程; 京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析中磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶 (PI3K-Akt)、MAPK、IL-17、TNF等通路为核心药物组治疗气虚血瘀型卒中密切相关。分子对接结果显示豆甾醇、 β -谷甾醇、槲皮素及汉黄芩素与关键靶蛋白具有较高的结合活性。结论 本研究归纳总结了含黄芪方剂治疗气虚血瘀型卒中的用药配伍规律, 得到1个黄芪核心药物组, 并且在分子水平揭示了黄芪核心药物组治疗该病症的机制, 为后续含黄芪方剂治疗该病症的开发提供了数据支撑。

关键词: 黄芪; 气虚血瘀型卒中; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 川芎; 当归; 地龙; 红花; 赤芍

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 08-1760-16

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.08.010

Dosing regularity and mechanism of prescriptions containing *Astragali Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis based on data mining and network pharmacology

SHI Junhao¹, QIU Qin¹, HUANG Chunying², LIU Xiaofang¹, GU Baojun¹, QIN Chunping¹, LI Pengfei¹, MO Huiqing¹, ZHEN Hanshen¹

1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yulin 537099, China

Abstract: **Objective** Based on data mining, the dosing regularity of *Astragali Radix* as the core treatment for apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis was analyzed, and the network pharmacology was used to elucidate the mechanism of the core drug group containing *Astragali Radix* in the treatment of this disease. **Methods** Relevant literature collected by CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed and Web of Science were used as data sources, and the database was established by Microsoft Excel

收稿日期: 2023-09-21

基金项目: 广西中医药大学“桂派杏林青年英才”培养项目(2022C032); 广西高等学校千名中青年骨干教师培育计划项目(桂教教师(2022)60号); 广西中医药大学横向课题(H2021019); 中药学广西一流学科(桂教科研(2018)12号); 壮瑶药协同创新中心(桂教科研(2013)20号); 广西壮瑶药重点实验室(桂科基字(2014)32号); 广西八桂学者中药创新理论与药效研究项目(J13162); 广西重点学科壮药学(桂教科研(2013)16号)

第一作者: 史俊豪(2000—), 男, 在读硕士, 研究方向为中药药效物质基础及作用机制。E-mail: s61845018@163.com

***共同通信作者:** 丘琴(1983—), 女, 博士, 教授, 研究方向为中药药效物质及其质量评价。E-mail: 12031983@163.com

黄春英(1976—), 女, 主任医师, 研究方向为中药药效物质及中医内科。E-mail: s000707@hotmail.com

2019. Based on Apriori algorithm for association rule, the drug pair that satisfied support ≥ 0.55 and confidence ≥ 0.9 as the core drug group containing *Astragali Radix*. The mechanism of the *Astragali Radix* core drug group for the treatment of this disease was investigated through network pharmacology and validated with molecular docking. **Results** The results showed that a total of 86 target formulas involving 138 TCMS were screened, with a cumulative frequency of 908 uses. The analysis of association rules showed that *Astragali Radix* was strongly associated with *Chuanxiong Rhizoma*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Pheretima*, *Carthami Flos*, and *Paeoniae Radix Rubra*, and the core drug group with these six herbs contained 89 ingredients and 165 potential targets, of which 107 potential targets were distributed in the nervous system, and the key targets contained serine/threonine kinase 1 (AKT1), serum albumin (ALB), tumor necrosis factor (TNF), leukocyte interleukin-6 (IL6), interleukin-1 β (IL1B), etc. GO functional analysis mainly involved the regulation of biological processes such as energy metabolism, inflammatory response, and apoptosis. Phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase (PI3K-Akt), MAPK, IL-17, and TNF pathways in KEGG enrichment analysis were closely related to the treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis. Molecular docking results showed that stigmasterol, β -sitosterol, quercetin and wogonin had high docking activities with key target proteins. **Conclusions** This study summarized the dosing regularity of prescriptions containing *Astragali Radix* in the treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis, and revealed the mechanism of the core drug group containing *Astragali Radix* in the treatment of this disease at the molecular level, which provides data support for the subsequent development of prescriptions containing *Astragali Radix* in the treatment of this disease.

Key words: *Astragali Radix*; apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis; data mining; network pharmacology; molecular docking; *Chuanxiong Rhizoma*; *Angelicae Sinensis Radix*; *Pheretima*; *Carthami Flos*; *Paeoniae Radix Rubra*

脑卒中, 西医又名脑梗死, 中医称“中风”, 根据病灶性质可分为缺血性卒中和出血性卒中, 其中缺血性卒中较常见, 是因脑部血液供应障碍致使脑组织发生缺血缺氧变性或坏死, 并出现神经功能受损的临床常见病, 气虚血瘀为其中一种症候, 中老年人为主要患病人群, 且易复发^[1-2]。据全球疾病负担研究调查数据表明, 卒中是神经系统疾病的第1大疾病, 也是全球范围内的第2大死因, 其发病机制复杂, 其中与该病相关的主要危险因素有高收缩压、高身体质量指数、高空腹血糖、环境颗粒物污染和吸烟^[3]。该病易导致失语、意识丧失、半身不遂、视觉和听觉受损等系列与中枢神经相关症状^[4]。卒中在中医古籍中始见于《内经》, 根据该病临床表现, 古时又称为大厥、薄厥、仆击、偏枯等, 如《素问·生气通天论篇》云:“阳气者, 大怒则形气绝, 而血菀于上, 使人薄厥。”《灵枢·刺节真邪》云:“虚邪偏客于身半, 其入深……邪气独留, 发为偏枯”。卒中的病因病机多为气血亏虚、忧思恼怒、饮酒饱食、外邪侵袭等, 其治疗原则以祛邪为主, 根据具体症候分证论治, 通常施以中药平肝息风、化痰通腑、活血通络、醒神开窍, 并辅以针灸、穴位埋线、康复治疗等疗法进行治疗^[4-7]。

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根, 味甘, 性微温, 归肺、脾经, 具有补气升阳、固表止汗、利水消肿等功效, 主要用于气虚乏力、食少

便溏、中气下陷等症^[8-9]。其作为补气之圣药, 常用于治疗因虚所致病症, 《本草汇言》^[10]载:“补肺健脾, 实卫敛汗, 驱风运毒之药也。”《医学衷中参西录》^[11]强调:“能补气, 兼能升气, 善治胸中大气(即宗气)下陷。”现代研究表明, 黄芪含黄芪甲苷、黄芪多糖、芒柄花素、毛蕊异黄酮等多种活性成分, 具有调节免疫、保护心脑血管与神经系统、抗肿瘤、降糖、抗衰老等作用^[12-13]。其中黄芪甲苷对神经细胞损伤具有良好的保护作用, 且可增强脑细胞的耐缺氧和修复能力^[14]。将含黄芪方剂用于气虚血瘀型卒中的治疗主要通过对血管和神经的保护作用实现, 其相关作用机制与保护血脑屏障、促新血管生成、改善血流动力学、抑制神经细胞自噬和凋亡、抗自由基损伤等有关^[15]。然而目前关于黄芪治疗气虚血瘀型卒中的分子作用机制研究仍处于基础阶段, 需要进一步深入探究。

数据挖掘融合了数据库、信息整合、人工智能、数理统计等多学科内容, 可以从庞大的数据库中提取分析一些潜在的规律并获取潜在的有用信息^[16-17]。近几年诸多学者将该技术应用于中医药研究领域, 它可以使中医药研究过程更加具有客观性、全面性及创新性, 能更加直观快速地反映中医药信息, 同时发现新的问题, 拓宽研究思路^[18]。本研究在收集各大数据库中治疗气虚血瘀型卒中的所有含黄芪方剂的基础上, 运用数据挖掘技术归纳方剂中黄芪高频、强相关的药物组合, 并通过网络药理学的方法揭示黄芪核心药物组治疗气虚血瘀

型卒中的潜在作用机制,并采用分子对接实现初步验证。以期黄芪方剂加减配伍用于治疗气虚血瘀型卒中的临床应用提供数据支持。

1 数据与方法

1.1 数据来源

本研究以中国学术期刊全文数据库(<https://www.cnki.net>)、万方数据知识服务平台(<https://www.wanfangdata.com.cn>)、维普生物医学数据库(<https://www.vip360.com>)、中国生物医学文献服务系统(<http://www.sinomed.ac.cn/index.jsp>)、PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)、Web of Science (<https://www.webofscience.com>)等为数据来源,检索年限均为建库至2022年12月,中文数据库以“中医”或“中药”和“中风”“气虚血瘀”,英文数据库以“traditional Chinese medicine”“TCM”“stroke”“qi deficiency and blood stasis”为检索主题词进行组合检索。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)含黄芪方剂的临床研究文献(不区分是否为随机对照试验);(2)文献中方剂药物组成完整;(3)临床疗效明确且未联合其他治疗方式的研究;(4)名称相同但药物组成不全相同的方剂;(5)两方合方选择含黄芪的原方。

排除标准:(1)方剂组成相同;(2)组方不完整或表达信息模糊;(3)非复方文献;(4)综述、理论研究类型文献。

1.3 数据处理

1.3.1 建立处方数据库 将筛选出的各处方导入 Microsoft Excel 2019,通过《中国药典》2020年版^[8]和《中华本草》^[19]对方剂中含有的中药名称进行标准化处理,如将“怀牛膝”“淮牛膝”更改为“牛膝”,“当归尾”更改为“当归”,“熟军?”更改为“熟大黄”等。

1.3.2 数据分析 将标准化处理后的纳入处方中包含的所有中药导入 Microsoft Excel 2019,分别进行频数统计分析,采用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件,基于 Apriori 算法对含黄芪方剂进行关联规则分析^[20],以支持度(support)和置信度(confidence)为筛选指标,当药对满足支持度 ≥ 0.55 、置信度 ≥ 0.9 时,该药对即为黄芪的核心药物组。

1.4 网络药理学分析

1.4.1 成分及靶点筛选 利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP,<http://tcmssp.com/tcmssp.php>)检索黄芪核心药物组中药成分,另通过查阅近

3年文献补充在TCMSP未收录的中药成分,以药动学参数口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 且类药性(DL) ≥ 0.18 筛选核心药物组活性成分,同时获取相关靶点信息。在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>)和 TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)数据库输入内容“stroke”检索中风相关的疾病靶点。通过中华中医药学会发布的《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[21]获取卒中气虚血瘀证的相关症候,并在美国国家医学图书馆网站(<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>)的医学主题词(medical subject heading, MeSH)库确定符合国际规范的主题词。再分别检索 SymMap 数据库(<http://www.symmap.org/>)和 HPO 数据库(<http://hpo.jax.org/app/>)获取气虚血瘀证的症候靶点。通过 UniPort 数据库(<https://www.uniprot.org/>)将所有靶点名称转化为标准基因名。最后通过 Venny 2.1.0 在线平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)将成分靶点与疾病和症候靶点进行映射,获取黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中的潜在靶点。

1.4.2 构建中药活性成分-靶点网络 通过 Cytoscape 3.7.1 软件构建黄芪核心药物组对应的活性成分-成分靶点与疾病和证候靶点交集靶点网络,根据网络拓扑学参数筛选出关键活性成分。

1.4.3 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建 将上述交集靶点上传至 String11.5 平台(<https://cn.string-db.org/>),物种设置为“Homo sapiens”,得到 PPI 网络关系,保存为 TSV 文件后导入 Cytoscape3.7.1 软件重新构建各靶点 PPI 网络,通过 Network Analyzer 工具分析交集靶点的网络拓扑参数,以大于2倍度值的中位数为条件筛选核心靶点。

1.4.4 构建潜在靶点组织分布网络 利用 GeneCards 数据库收集各交集靶点组织分布信息,纳入 Evidence ≥ 4 的分布组织,将收集的组织信息导入 Cytoscape3.7.1 软件构建潜在靶点组织分布网络。

1.4.5 通路富集分析 采用 Metascape 平台(<https://metascape.org/>)对含黄芪核心药物组(黄芪、川芎、当归、地龙、红花、赤芍)的各交集靶点进行基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,在微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)进行可视化,并通过 Cytoscape3.7.1 软件构建中药-活性成分-靶点-前20条与气虚血瘀型卒中相关的 KEGG 通路网络。

1.5 分子对接验证

以PPI网络筛选出的排名前8的核心靶点作为受体,以度值>20的关键活性成分作为配体进行分子对接。分别在PDB数据库(<http://www.rcsb.org/>)和Pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取靶蛋白和成分的三维结构,再使用PyMOL软件和AGFR软件去除蛋白受体的水分子和配体并加氢,最后采用Autodock Vina软件进行对接验证,通过PLIP平台(<https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>)分析结合位点,并在PyMOL软件进行可视化。

2 结果

2.1 处方筛选

通过各数据库共检索得到2 014篇文献,通过严格执行纳入和排除标准最终筛选获得治疗气虚血瘀型卒中的含黄芪处方共86首。

2.2 处方的统计分析

本研究所纳入的86首含黄芪处方,共包含138味中药,使用总频次908次,其中有42味中药使用频次≥4次,在处方中使用频数位于前20的中药见表1。通过关联规则分析获得含黄芪方剂中的高频药对共31对,这些药对的使用频次均≥22次,其中含黄芪的前5个高频药对分别为黄芪-川芎、黄芪-当归、黄芪-地龙、黄芪-红花、黄芪-赤芍,见表2,并对其可视化,其中线条越粗代表药对使用频次越高,见图1。对使用频次≥4次的42味中药根据高学敏主编的《中药学》^[22]进行功效分类划分,见表3。结果显示黄芪治疗气虚血瘀型卒中多与活血化瘀药、平肝息风药、补血药、解表药等配伍使用,疗效

表1 治疗气虚血瘀型卒中的含黄芪方剂中高频中药
Table 1 High-frequency traditional Chinese medicine in formulas containing *Astragali Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis

排序	中药	频次	频率/%	排序	中药	频次	频率/%
1	黄芪	86	100.0	11	牛膝	19	22.1
2	川芎	69	80.2	12	甘草	15	17.4
3	当归	64	74.4	13	桂枝	14	16.3
4	地龙	62	72.1	14	三七	14	16.3
5	红花	50	58.1	15	全蝎	13	15.1
6	赤芍	49	57.0	16	石菖蒲	13	15.1
7	桃仁	40	46.5	17	天麻	11	12.8
8	丹参	38	44.2	18	茯苓	10	11.6
9	水蛭	35	40.7	19	白芍	9	10.5
10	鸡血藤	22	25.6	20	党参	9	10.5

表2 治疗气虚血瘀型卒中的含黄芪方剂药对信息

Table 2 Information of drug pair in formulas containing *Astragali Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis

排序	药对组成	频次	频率/%	排序	药对组成	频次	频率/%
1	川芎、黄芪	69	80.2	17	当归、桃仁	39	45.3
2	当归、黄芪	64	74.4	18	丹参、黄芪	38	44.2
3	地龙、黄芪	62	72.1	19	川芎、桃仁	36	41.9
4	川芎、当归	55	64.0	20	红花、桃仁	36	41.9
5	川芎、地龙	53	61.6	21	地龙、桃仁	35	40.7
6	当归、地龙	50	58.1	22	黄芪、水蛭	35	40.7
7	红花、黄芪	50	58.1	23	赤芍、桃仁	34	39.5
8	赤芍、黄芪	49	57.0	24	川芎、丹参	31	36.0
9	川芎、红花	47	54.7	25	丹参、地龙	27	31.4
10	当归、红花	47	54.7	26	川芎、水蛭	26	30.2
11	赤芍、当归	46	53.5	27	当归、水蛭	26	30.2
12	赤芍、地龙	42	48.8	28	丹参、当归	26	30.2
13	地龙、红花	42	48.8	29	地龙、水蛭	23	26.7
14	赤芍、川芎	40	46.5	30	赤芍、水蛭	22	25.6
15	赤芍、红花	40	46.5	31	黄芪、鸡血藤	22	25.6
16	黄芪、桃仁	40	46.5				

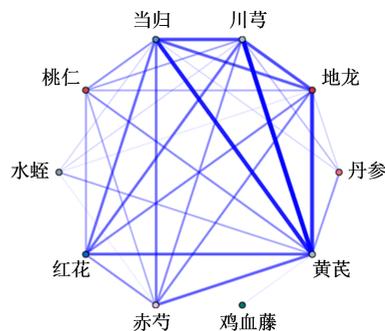


图1 高频药对间关联网络

Fig. 1 Association network between high frequency drug pairs

多可补中益气、祛风止痛、活血祛瘀等。

2.3 黄芪核心药物组

在关联规则分析中,筛选符合“1.3.2”项下条件的中药组成核心药物组,结果与上述高频药物吻合,如表4所示。《成方便读》记载:“血虚多滞,经脉隧道不能滑利通畅……故必加以当归、川芎辛香温润”。《医林改错》记载地龙常同当归、川芎合用止痛逐瘀,《本草汇言》曰:“红花,破血、行血、和血、调血之药也”。故以紧密相关的6味中药(黄芪、川芎、当归、地龙、红花、赤芍)作为黄芪的核心药物组。这与治疗气虚血瘀型卒中的名方效方补阳还五汤、脑

表3 治疗气虚血瘀型卒中的含黄芪方剂中药功效分类情况

类别	中药	频次
活血祛瘀药	川芎、红花、桃仁、丹参、水蛭、鸡血藤、牛膝、郁金、川牛膝、土鳖虫	291
补气药	黄芪、甘草、党参、白术、炙甘草、太子参、红景天	132
平肝息风药	地龙、全蝎、天麻、僵蚕、蜈蚣	100
补血药	当归、白芍、制何首乌	77
清热凉血药	赤芍	49
解表药	桂枝、葛根、柴胡	29
开窍药	石菖蒲、冰片	17
止血药	三七	14
利水渗湿药	茯苓	10
清热药	地黄、黄连	9
化痰药	胆南星、桔梗	9
补阳药	杜仲	6
祛风湿热药	桑枝	6
消食药	山楂	6
补阴药	麦冬	4
收涩药	五味子	4

表4 治疗气虚血瘀型卒中的含黄芪方剂核心药对
Table 4 Core drug pair of prescriptions containing *Astragali Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis

序号	关联规则	支持度	置信度
1	黄芪-川芎	0.80	1.0
2	黄芪-当归	0.74	1.0
3	黄芪-地龙	0.72	1.0
4	黄芪-红花	0.58	1.0
5	黄芪-赤芍	0.57	1.0

心通胶囊、益气逐瘀丸等配伍基本一致，而现今衍生出的诸多治疗气虚血瘀型卒中新型方剂也是在这6味中药的配伍基础上加以改进的。

2.4 构建活性成分-靶点网络

按“1.4.1”项确定的成分筛选条件，共获得89个核心药物组活性成分，其中黄芪、川芎、当归、地龙、红花、赤芍分别有29、8、8、3、22、29个成分（其中10个成分为药材共有成分），共获得潜在作用靶点共255个，通过检索数据库分别获得2486个疾病靶点和706个证候靶点，去重后共获得2831个疾病-证

候靶点。将成分靶点和疾病-证候靶点进行映射后共获得167个交集靶点（图2）。通过Cytoscape 3.7.1软件构建“疾病-证候-中药-成分-靶点”网络，其中疾病节点1个，证候节点1个，中药节点6个，成分节点56个，交集靶点节点167个，该网络共有231个节点，884条边，见图3，其中成分具体信息见表5。采用Network Analyzer分析计算各节点的网络拓扑学参数，将度值>20的11个成分，见表6，这些成分在网络中所占比重较大，均涉及多个靶点，且药理活性广泛，预测为黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中的关键活性成分。

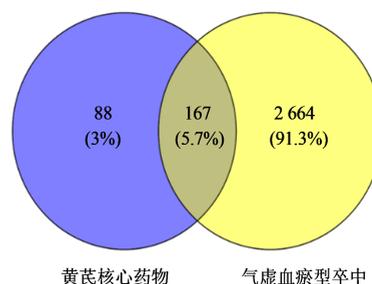


图2 交集靶点 Venny 图
Fig. 2 Venny plot of intersection targets

2.5 PPI网络构建和核心靶点筛选

将167个交集靶点上传至String11.5平台获取靶点间PPI网络关系，下载TSV文件导入Cytoscape 3.7.1软件，通过Network Analyzer插件计算网络各节点拓扑学参数，该网络平均度值为42，网络中心性0.55，靶点度值中位数为35，以大于2倍度值的中位数为条件筛选核心靶点并绘制核心靶蛋白PPI网络，其中包括29个核心靶点，802条连线，其中节点面积越大、颜色越深代表其度值越大，即可能与气虚血瘀型卒中的治疗有强相关性，核心靶点信息见表7，PPI网络见图4。

2.6 靶点组织分布网络构建与分析

将从Genecards数据库收集到的167个交集靶点组织分布信息导入Cytoscape 3.7.1软件，构建潜在靶点组织分布网络，以呈现靶点与人体各组织间的关联情况，见图5。该网络共有182个节点，613条边，其中圆形节点为潜在靶点，箭头节点为分布组织，箭头面积越大，代表靶点在该组织器官分布的数量越多，关联越紧密，结果显示潜在靶点的表达位点多分布于神经系统（107个）、肝脏（77个）、肺（68个）、血液（64个）中。

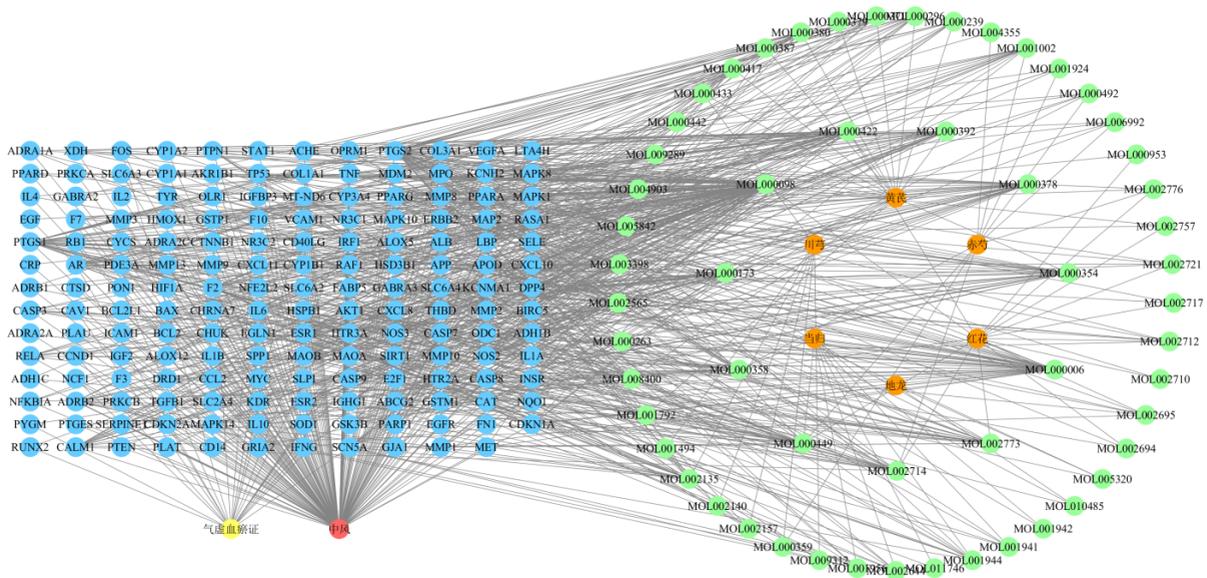


图3 “疾病-证候-中药-成分-靶点”网络图

Fig. 3 Network of disease-symptom-TCM-component-target

表5 黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中涉及的活性成分

Table 5 Active ingredients in core drug group containing *Astragali Radix* for treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis

来源	TCMSP 编号	成分名称	OB/%	DL
黄芪	MOL000239	华良姜素(jaranol)	50.83	0.29
黄芪	MOL000296	常春藤皂苷元(hederagenin)	36.91	0.75
黄芪	MOL000354	异鼠李素(isorhamnetin)	49.60	0.31
黄芪	MOL000371	3,9-二-O-甲基尼索林(3,9-di-O-methylnissolin)	53.74	0.48
黄芪	MOL000378	7-O-甲基异微凸剑叶莎醇(7-O-methylisomucronulatol)	74.69	0.30
黄芪	MOL000379	9,10-二甲氧基紫檀烷-3-O-β-D-葡萄糖苷(9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside)	36.74	0.92
黄芪	MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.26	0.42
黄芪	MOL000387	联苯双酯(bifendate)	31.10	0.67
黄芪	MOL000392	芒果花黄素(formononetin)	69.67	0.21
黄芪	MOL000417	毛蕊异黄酮(calycosin)	47.75	0.24
黄芪、红花	MOL000422	山柰酚(kaempferol)	41.88	0.24
黄芪、川芎	MOL000433	N-pteroyl-L-glutamic acid	68.96	0.71
黄芪	MOL000442	1,7-二羟基-3,9-二甲氧基紫檀烷(1,7-dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene)	39.05	0.48
黄芪、红花	MOL000098	槲皮素(querctetin)	46.43	0.28
黄芪	MOL009289	毛蕊异黄酮葡萄糖苷(calycosin-7-O-β-D-glucopyranoside)	41.60	0.81
黄芪	MOL004903	甘草苷(liquiritin)	32.76	0.18
黄芪	MOL005842	柳穿鱼黄素(pectolinarigenin)	41.17	0.30
黄芪	MOL003398	红车轴草素(pratensein)	39.06	0.28
黄芪	MOL002565	美迪紫檀素(medicarpin)	49.22	0.34
黄芪	MOL000173	汉黄芩素(wogonin)	30.68	0.23
黄芪	MOL000263	齐墩果酸(oleanic acid)	30.02	0.76
黄芪	MOL008400	黄豆黄素(glycitein)	50.48	0.24
黄芪	MOL001792	甘草素(liquiritigenin)	32.76	0.18
川芎	MOL001494	亚油酸乙酯(mandenol)	42.00	0.19
川芎	MOL002135	杨梅酮(myricanone)	40.60	0.51
川芎	MOL002140	呋罗林(perlolyrine)	65.95	0.27

表5 (续)

来源	TCMSP 编号	成分名称	OB/%	DL
川芎	MOL002157	2-去甲基对苯二酚-3(2-demethylplastoquinone-3)	42.31	0.71
川芎、赤芍	MOL000359	豆甾醇(sitosterol)	36.91	0.75
川芎	MOL009312	3,5-二咖啡酰奎宁酸(3,5-di-O-caffeoylquinic acid)	48.14	0.68
当归、红花、赤芍	MOL000358	β -谷甾醇(β -sitosterol)	36.91	0.75
当归、红花、赤芍	MOL000449	植物甾醇(stigmasterol)	43.83	0.76
当归	MOL001956	8-甲氧基异欧前胡内酯(cnidilin)	32.69	0.28
当归	MOL002644	珊瑚菜素(phellopterin)	40.19	0.28
当归	MOL011746	异茴芹灵(isopimpinellin)	43.14	0.17
当归	MOL001944	异紫花前胡内酯(marmesin)	50.28	0.18
当归	MOL001941	欧前胡素(imperatorin)	34.55	0.22
当归	MOL001942	异欧前胡素(isoimperatorin)	45.46	0.23
地龙	MOL010485	二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid)	45.66	0.21
地龙	MOL005320	花生四烯酸(arachidonic acid)	45.57	0.20
红花	MOL002694	4-[(E)-4-(3,5-dimethoxy-4-oxo-1-cyclohexa-2,5-dienylidene)but-2-enylidene]-2,6-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1-one	48.47	0.36
红花	MOL002695	木酚素(lignan)	43.32	0.65
红花	MOL002710	除虫菊素 II (pyrethrin II)	48.36	0.35
红花	MOL002712	6-羟基山柰酚(6-hydroxykaempferol)	62.13	0.27
红花、赤芍	MOL002714	黄芩素(baicalein)	33.52	0.21
红花	MOL002717	醌式红花甙(carthamone)	51.03	0.20
红花	MOL002721	槲皮万寿菊素(quercetagetin)	45.01	0.31
红花	MOL002757	7,8-dimethyl-1H-pyrimido[5,6-g]quinoxaline-2,4-dione	45.75	0.19
红花	MOL002773	β -胡萝卜素(β -carotene)	37.18	0.58
红花、赤芍	MOL002776	黄芩苷(baicalin)	40.12	0.75
红花	MOL000006	木犀草素(luteolin)	36.16	0.25
红花	MOL000953	5,6-cholesten-3- β -ol	37.87	0.68
赤芍	MOL006992	(2R,3R)-4-methoxyl-distylin	59.98	0.30
赤芍	MOL000492	儿茶素[(+)-catechin]	54.83	0.24
赤芍	MOL001924	芍药苷(paeoniflorin)	53.87	0.79
赤芍	MOL001002	鞣花酸(ellagic acid)	43.06	0.43
赤芍	MOL004355	菠菜甾醇(spinasterol)	42.98	0.76

表6 黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中的关键活性成分

Table 6 Key active ingredients in core drug group containing *Astragalus Radix* for treatment of apoplexy with syndrome of qi deficiency and blood stasis

排名	来源	TCMSP 编号	成分名称	度值
1	黄芪、红花	MOL000098	槲皮素(querctetin)	109
2	红花	MOL000006	木犀草素(luteolin)	43
3	黄芪、红花	MOL000422	山柰酚(kaempferol)	40
4	黄芪	MOL000173	汉黄芩素(wogonin)	30
5	黄芪	MOL000378	7-O-甲基异微凸剑叶莎醇(7-O-methylisomucronulatol)	27
6	黄芪	MOL000354	异鼠李素(isorhamnetin)	26
7	黄芪	MOL000392	刺芒柄花素(formononetin)	26
8	红花、赤芍	MOL002714	黄芩素(baicalein)	25
9	当归、红花、赤芍	MOL000358	β -谷甾醇(β -sitosterol)	23
10	当归、红花、赤芍	MOL000449	豆甾醇(stigmasterol)	23
11	红花	MOL002773	β -胡萝卜素(β -carotene)	21

表7 黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中核心靶点信息

Table 7 Key targets in core drug group containing *Astragali Radix* for treatment of apoplexy with syndrome of qi deficiency and blood stasis

排名	靶点名称	基因名称	度值
1	丝氨酸/苏氨酸激酶1 (serine/threonine kinase 1)	<i>AKT1</i>	121
2	血清白蛋白 (serum albumin)	<i>ALB</i>	120
3	肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)	<i>TNF</i>	117
4	白细胞介素-6 (interleukin-6)	<i>IL6</i>	116
5	白细胞介素-1 β (interleukin-1 β)	<i>IL1B</i>	107
6	血管内皮生长因子A (vascular endothelial growth factor A)	<i>VEGFA</i>	105
7	肿瘤蛋白P53 (tumor protein P53)	<i>TP53</i>	104
8	半胱天冬酶3 (Caspase 3)	<i>CASP3</i>	103
9	前列腺素内过氧化物合成酶2 (prostaglandin G/H synthase 2)	<i>PTGS2</i>	97
10	基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase 9)	<i>MMP9</i>	95
11	表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor)	<i>EGFR</i>	93
12	雌激素受体1 (estrogen receptor 1)	<i>ESR1</i>	92
13	表皮生长因子 (epidermal growth factor)	<i>EGF</i>	91
14	连环蛋白 β 1 (catenin β 1)	<i>CTNNB1</i>	91
15	纤连蛋白 (fibronectin)	<i>FNI</i>	89
16	缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α)	<i>HIF1A</i>	88
17	MYC原癌基因 (MYC proto-oncogene)	<i>MYC</i>	88
18	过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma)	<i>PPARG</i>	88
19	C-X-C基序趋化因子配体8 (C-X-C motif chemokine ligand 8)	<i>CXCL8</i>	88
20	C-C基序趋化因子配体2 (C-C motif chemokine ligand 2)	<i>CCL2</i>	87
21	Fos原癌基因 (Fos proto-oncogene)	<i>FOS</i>	83
22	白细胞介素-10 (interleukin-10)	<i>IL10</i>	82
23	细胞周期蛋白D1 (cyclin D1)	<i>CCND1</i>	79
24	磷酸酶和同源肌腱蛋白 (phosphatase and tensin homolog)	<i>PTEN</i>	77
25	过氧化氢酶 (catalase)	<i>CAT</i>	77
26	基质金属蛋白酶2 (matrix metalloproteinase 2)	<i>MMP2</i>	75
27	一氧化氮合酶3 (nitric-oxide synthase 3)	<i>NOS3</i>	73
28	NF- κ B抑制因子 α (NF- κ B inhibitor α)	<i>NFKBIA</i>	73
29	酪氨酸激酶受体2 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-2)	<i>ERBB2</i>	71

2.7 GO功能和KEGG通路富集分析

将黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中的167个潜在靶点导入Metascape平台进行GO功能和KEGG通路富集分析,筛选 $P < 0.01$ 的GO条目,并根据Count值从大到小排序,将潜在靶点的生物过程(BP)、细胞组分(CC)及分子功能(MF)分析排名前20的结果进行可视化,见图6~8。通过KEGG分析共富集204条通路,其中前20条通路信息见图9。结果显示核心药物组潜在靶点多富集于细胞周期(分裂、自噬、凋亡等)、炎症、病毒感染、动脉粥样硬化、癌症等相关通路,提示黄芪核心药物组治疗

气虚血瘀型卒中涉及多种通路发挥作用。

2.8 网络可视化分析

运用Cytoscape3.7.1软件对黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中的56个活性成分、167个潜在靶点和前20条KEGG通路构建关联网络,见图10,该网络共有249个节点,1317条边,该网络能够清晰地体现黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中通过多成分、多靶点、多通路协同发挥作用。

2.9 分子对接验证

将核心药物组PPI网络中度值位于前8的核心靶点作为对接受体,在PDB数据库下载相应靶蛋白

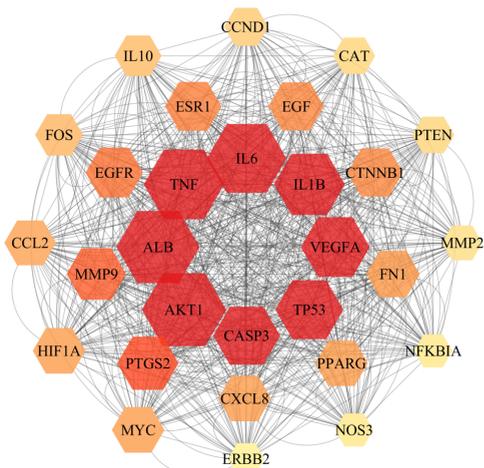


图 4 黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中核心靶蛋白 PPI 网络

Fig. 4 PPI network of key target proteins of core drug group containing *Astragali Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis

的 PDB 结构,分别与筛选出的 11 个关键活性成分进行分子对接。配体和受体间结合能越低,二者结合越稳定,发生作用的可能性越大,一般认为,结合能小于 $-20.93 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 说明有较好的结合活性,小于 $-29.30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 则有强烈的结合活性^[23]。将上述分

子对接结果进行可视化,见图 11。其中结合活性排名前 5 的对接组合为豆甾醇与 $\text{AKT1}(-50.21 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$ 、 β -谷甾醇与 $\text{AKT1}(-46.86 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$ 、豆甾醇与 $\text{ALB}(-44.77 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$ 、槲皮素与 $\text{AKT1}(-43.51 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$ 、汉黄芩素与 $\text{ALB}(-42.68 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$,对应结合模式见图 12。

3 讨论

卒中作为一种临床常见病,危害着全人类的健康,目前中医一般认为卒中的病机,总属阴阳失调,气血逆乱。病位在心脑,与肝肾密切相关^[24-25]。《金匱要略》认为中风病的病因为“络脉空虚,风邪入中”,治疗主以疏风祛邪、补益正气为法。《临症指南医案》载:“精血衰耗,水不涵木……肝阳偏亢,内风时起”,并提出滋液熄风、补阴潜阳,以及开闭、固脱等疗法。现代药理研究表明,缺血性卒中的发病常由血栓阻塞动脉导致大脑局部缺血引起,涉及脑组织能量代谢障碍、兴奋性氨基酸毒性作用、氧化/硝化应激损伤、炎症反应、细胞凋亡、细胞自噬等复杂的发病机制^[26],而中药用于治疗缺血性卒中常通过保护脑缺血区神经元并增加脑血流量、降低脑氧提取率和消耗量、增加抗氧化酶活性、降低炎症因子表达、抑制神经元凋亡等起效^[27-30]。

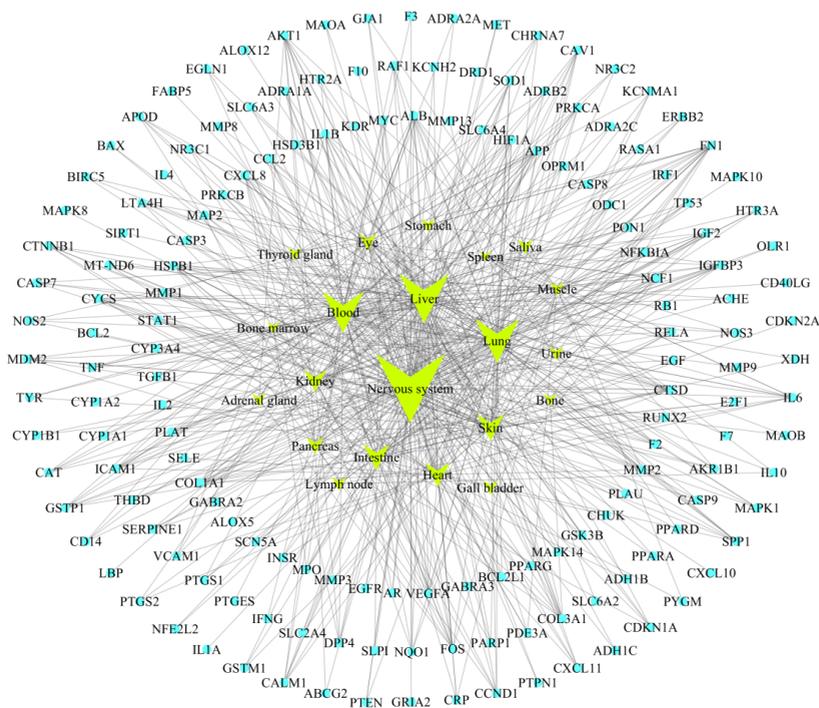


图 5 黄芪核心药物组潜在靶点组织分布网络

Fig. 5 Tissue distribution of potential targets of core drug group containing *Astragali Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis

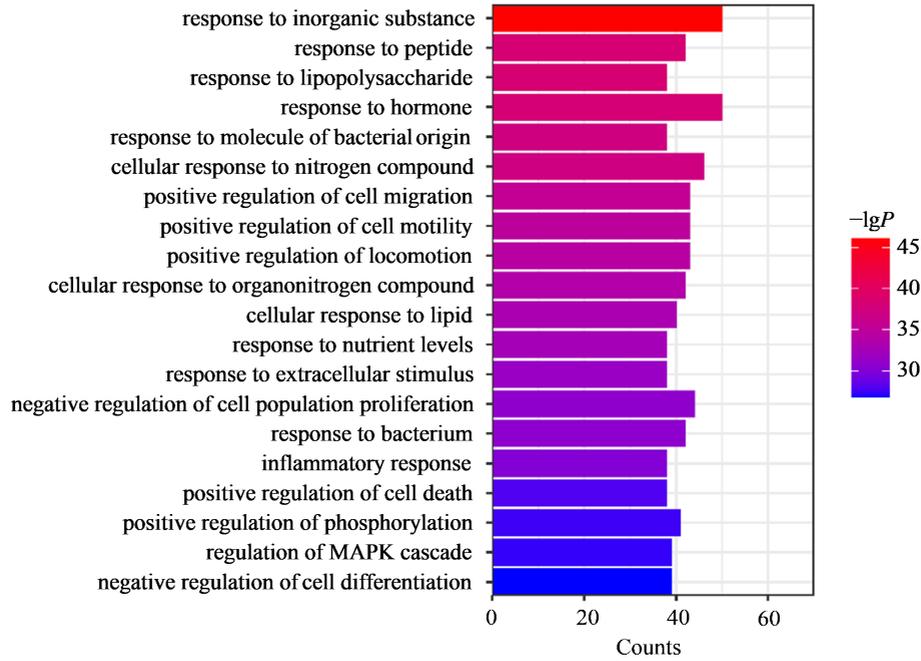


图 6 黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中潜在靶点的 BP 分析

Fig. 6 BP analysis of potential targets of core drug group containing *Astragali Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis

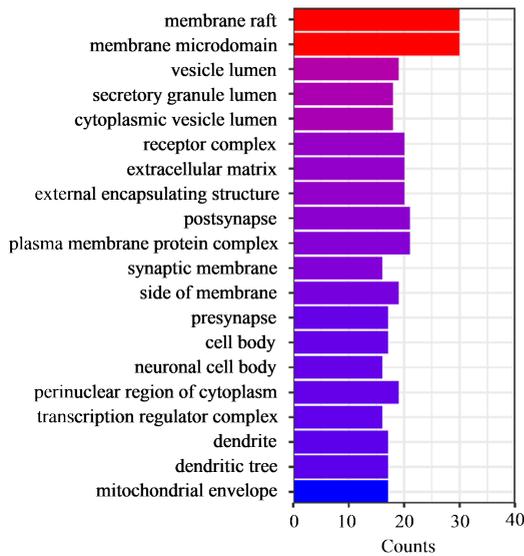


图 7 黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中潜在靶点的 CC 分析

Fig. 7 CC analysis of potential targets of core drug group containing *Astragali Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis

本研究通过各大数据库收集用于治疗气虚血瘀型卒中的含黄芪方剂,共收集到 86 首方剂,包含 138 味中药,31 对高频药对。方中黄芪多与活血化瘀药、平肝息风药、补血药、解表药等配伍使用,以协同发挥补中益气、祛风止痛、活血祛瘀等功效。通过关联规则分析,发现黄芪在中药配伍方面与川芎、当归、地龙、红花、赤芍具有强相关性,故将这 6

味中药作为核心药物组,通过比对发现与治疗气虚血瘀型卒中方剂补阳还五汤、脑心通胶囊、益气逐瘀丸等配伍相似,核心药物组的中药多性温,味甘、辛,主归心、肝、脾经,针对气虚血瘀型卒中气血淤滞,脉络痹阻的病机,黄芪为补气圣药,能补一身之气,当归补血活血,二药配伍可养血补气,川芎、红花、赤芍有活血通经、散瘀止痛之效,地龙长于通行经络,配伍黄芪可起补气活血、通经活络之效,可为后续开发治疗气虚血瘀型卒中的新型黄芪组方提供参考。

动脉粥样硬化是卒中的病理基础,现代药理研究表明黄芪的有效成分黄芪多糖、黄芪甲苷等可以通过降低 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 与 $IL-1B$ 炎症因子的产生,下调 *Bax*、*Cyt-c*、*Caspase3*、*Caspase9* 等凋亡基因的表达,以减轻炎症反应和抑制细胞凋亡,从而产生抗动脉粥样硬化的效果^[31-32]。药对是由两味相对固定的中药组成的中医遣药组方中常用的配伍形式,研究固定的中药配伍有助于中药方剂的合理应用与开发^[33]。本研究将 5 组关联度高的药对设为黄芪核心药物组,联合网络药理学和分子对接的方法,对其治疗气虚血瘀型卒中的作用机制进行初步探索。BP 分析结果中核心药物组参与调节能量代谢、炎症应答、细胞凋亡等过程,与气虚血瘀型卒中发生时由于微环境缺血缺氧易导致能量供应不足进而出现能量代谢障碍;缺血脑组织聚集大量炎症细胞引

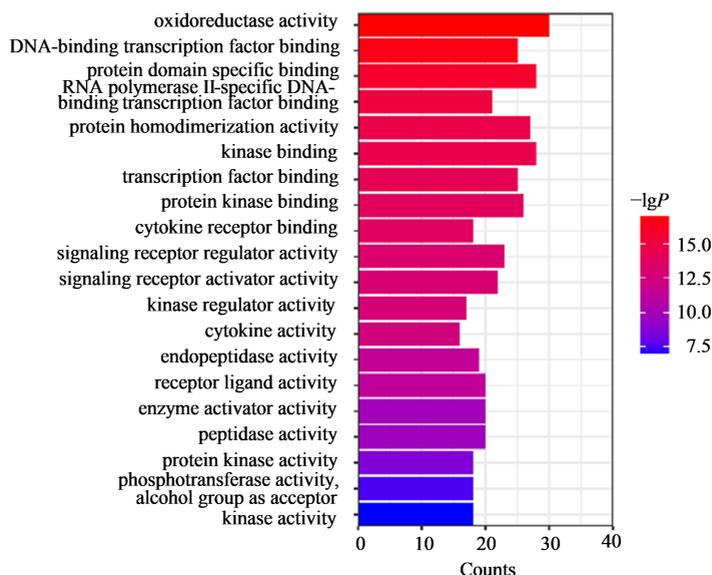


图 8 黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中潜在靶点的 MF 分析

Fig. 8 MF analysis of potential targets of core drug group containing *Astragalus Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis

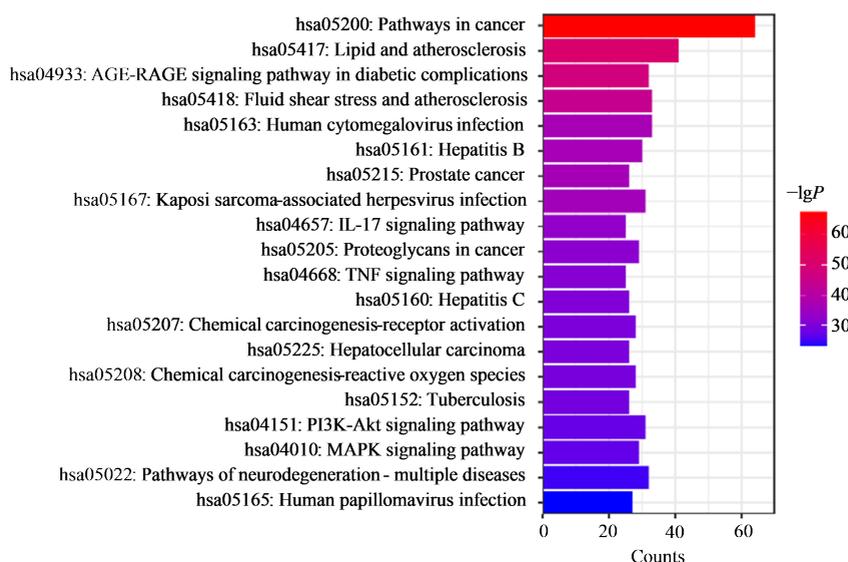


图 9 黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中潜在靶点前 20 条 KEGG 通路分析

Fig. 9 Top 20 KEGG signal pathways of potential targets of core drug group containing *Astragalus Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis

起脑组织局部炎症反应;神经细胞因能量耗竭及大量氧自由基损伤而发生不可逆性坏死等过程息息相关^[34]。KEGG 富集分析显示其涉及动脉粥样硬化、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 (PI3K-Akt)、MAPK、IL-17、TNF 等卒中相关通路。研究表明 PI3K/Akt 信号通路是预防缺血性卒中重要的级联反应通路之一,该通路贯穿在细胞凋亡、自噬、炎症反应、氧化应激等多种关键环节中,与缺血性卒中的严重程度密切相关^[35];MAPK 通路可介导缺血性

卒中的应激反应如炎症和细胞凋亡^[36],研究显示 IL-17 和 TNF 通路能够参与调控机体的炎症反应、血管再生与免疫调节,可以促进炎症因子的释放与表达,并且引起或加重脑组织损害^[37-38]。上述结果表明,缺血性卒中的发生与机体能量代谢障碍、脑组织炎症及神经细胞凋亡有关。

通过网络药理学的方法来研究中药的物质基础及作用机制为中药现代化开辟了新的方向。本研究构建的“中药-成分-靶点”网络涉及 6 味中药,56

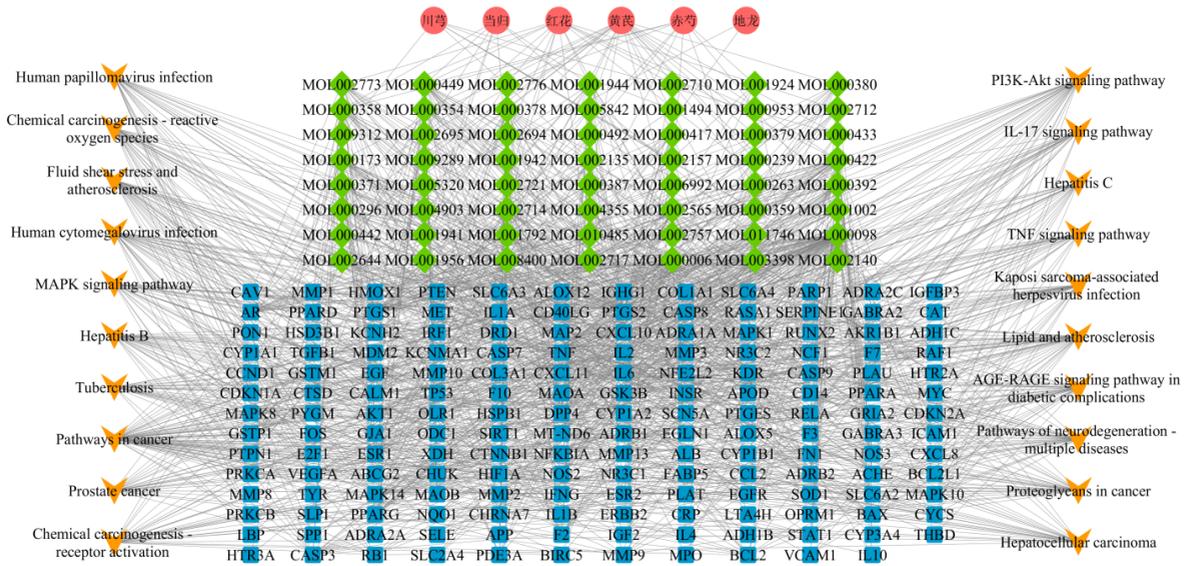


图 10 黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中的中药-成分-靶点-通路网络

Fig. 10 TCM-component-target-pathway network diagram of core drug group containing *Astragali Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of *qi* deficiency and blood stasis

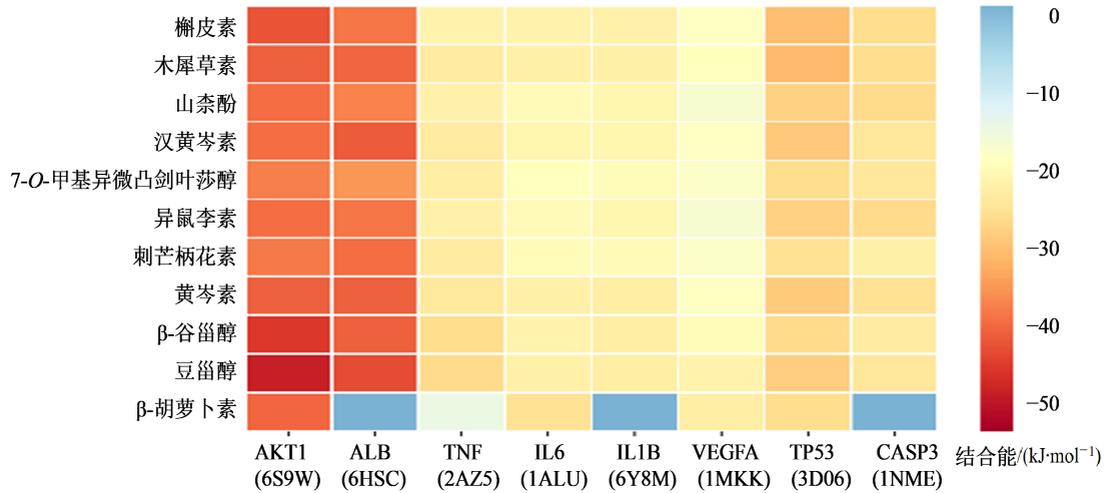


图 11 分子对接结合能热图

Fig. 11 Thermogram of molecular docking binding energy

个成分,167个靶点。分子对接结果反映其中豆甾醇、β-谷甾醇、槲皮素、汉黄芩素与靶蛋白间结合活性较大。有研究证实,豆甾醇可通过下调NF-κB炎症因子减轻炎症,减少促凋亡基因*Bax*、*Caspase3*和增加抗凋亡基因*Bcl-XL*的表达抑制细胞凋亡,从而缓解脑缺血/再灌注损伤^[39]。β-谷甾醇可通过非竞争性抑制凝血酶的活性发挥抗凝、溶栓作用,防止卒中等相关心血管疾病发生^[40]。槲皮素可以有效抑制胶质细胞的活化以降低神经炎症的发生^[41]。汉黄芩素可通过PPARα-CPT1α通路重塑巨噬细胞

代谢方式,调节并改善巨噬细胞的炎症反应和脂质代谢,进而发挥动脉粥样硬化保护作用^[42]。

构建PPI网络发现,AKT1、ALB、TNF、IL6、IL1B、VEGFA、TP53、CASP3在网络图中度值较大,这些靶点在黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中的过程中可能起到关键作用。AKT1可参与调节细胞凋亡、葡萄糖代谢、蛋白合成以及血管形成等过程^[43];ALB的神经保护作用已于多种急性脑缺血模型中得到证实^[44];TNF、IL6、IL1B在介导炎症反应及神经损伤中发挥着重要的调节作用,通过抑制这

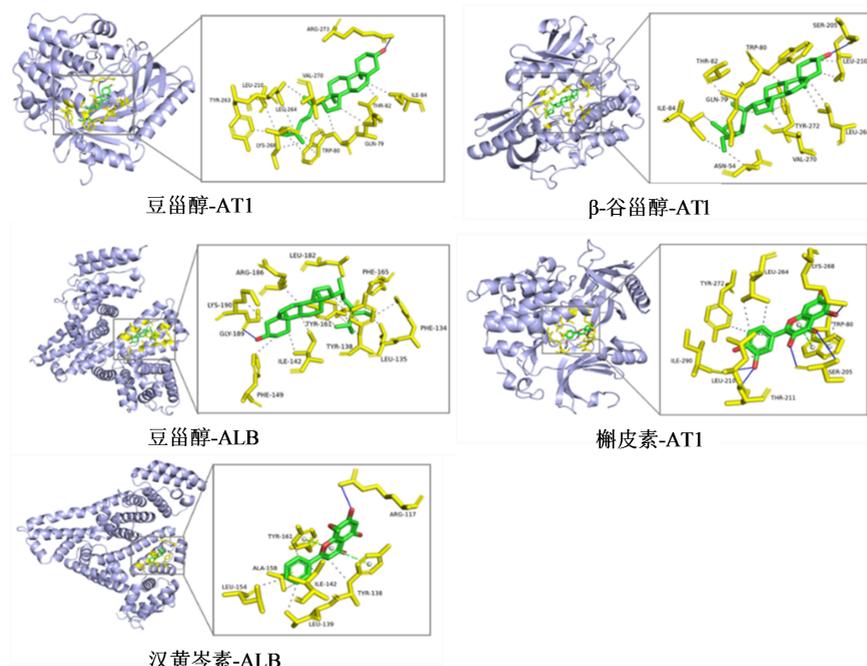


图12 分子对接结合模式图

Fig. 12 Binding pattern diagram of molecular docking

些炎症因子的产生和分泌,可以减轻小鼠脑缺血损伤^[31]; VEGFA能诱导血管内皮细胞的增殖和迁移,通过上调VEGFA在缺血性脑卒中小鼠中的表达能促进卒中后血管生成和神经功能的恢复^[45]; TP53诱导的糖酵解和凋亡调节剂TIGAR能通过调节mTOR-S6KP70信号通路抑制自噬进而防止神经元损伤^[46]; CASP3被认为是细胞凋亡最关键的凋亡蛋白酶,通过抑制CASP3的活性,可以达到抑制细胞凋亡,保护神经元免于缺血和缺氧损伤的效果^[47]。综上所述,作用靶点可能通过调节能量代谢、抑制细胞凋亡、降低炎症因子表达、保护和修复受损神经元从而治疗气虚血瘀型卒中,这也间接证明通过网络药理学来预测活性成分靶点是可行的。

黄芪核心药物组潜在靶点组织分布结果显示,167个潜在靶点在神经系统高表达。研究表明,缺血性卒中导致的神经元受损能进一步诱导胶质细胞活化、释放炎症介质及上调基质金属蛋白酶(MMP)表达,使位于中枢神经系统界面的血脑屏障受损,而血脑屏障在受损后会促进炎症细胞的浸润及胶质细胞的进一步活化,使炎症反应的级联过程加剧及导致缺血性脑损伤^[48-49]。基于神经炎症与血脑屏障间的串扰,了解血脑屏障破坏的主要介质和分子机制,探寻有效的治疗靶点,可作为治疗缺血性卒中研究的新策略^[50]。同时,靶点还集中分布于人体其他多个组织如肝、肺中,提示核心药物组

有治疗气虚血瘀型卒中联合其他病症的潜力。

中药方剂具有成分组成多样、起效机制复杂等特点,方剂的应用是中医药的特色和优势,而理想的方剂应具有安全、有效、质量可控、机制清晰的要素,其中机制清晰包括明确中药药效机制和证明组方应用的合理性,这也是推进中医药走向世界的必由之路^[51]。本研究运用数据挖掘的方法,归纳总结了黄芪方剂治疗气虚血瘀型卒中的用药配伍规律及黄芪核心药物组,基于网络药理学研究策略,整合多个来源数据集并进行网络构建和分析,同时结合分子对接技术对结果进行初步验证,阐明黄芪核心药物组治疗气虚血瘀型卒中涉及多成分、多靶点、多途径协同起效,揭示其与能量代谢-炎症-凋亡-炎症-血脑屏障之间的内在联系。由于本研究信息来源主要依托各大数据库,且数据挖掘和网络药理学的结果仅处于理论验证阶段,对于相关药效成分、作用靶点、作用机制仍需要基于实验研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 房位昊,周莉,刘强,等. 复发脑梗死危险因素及中医证候特征研究[J]. 吉林中医药, 2015, 35(7): 671-674.
Fang W H, Zhou L, Liu Q, et al. Research of risk factors and TCM syndrome on recurrence cerebral infarction [J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2015, 35(7): 671-674.

- [2] 贾建平. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 228.
Jia J P. *Neurology* [M]. Beijing: People's Health Press, 2009: 228.
- [3] Collaborators G 2 S. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820.
- [4] 刘睿, 王蕾, 杜苗, 等. 中风的分类、症状、临床诊断及护理认知 [J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40(2): 929-935.
Liu R, Wang L, Du M, et al. Classification, symptoms, clinical diagnosis and nursing cognition of stroke [J]. *Genom Appl Biol*, 2021, 40(2): 929-935.
- [5] 王永炎. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997.
Wang, Y Y. *Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine* [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1997.
- [6] 张伯奥. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985.
Zhang B Y. *Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine* [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1985.
- [7] 李晓琼, 林荣清, 杨璧璘, 等. 中医药治疗缺血性中风研究新进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(11): 145-147.
Li X Q, Lin R Q, Yang B L, et al. New progress in traditional Chinese medicine treatment of ischemic stroke [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2019, 21(11): 145-147.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [9] 朱燕丽, 李池川, 陈洁, 等. 基于网络药理学探究黄芪辅助治疗肺结核的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(1): 42-49.
Zhu Y L, Li C C, Chen J, et al. To explore the mechanism of *Astragali Radix* in treatment of pulmonary tuberculosis based on network pharmacology [J]. *Drug Clin*, 2022, 37(1): 42-49.
- [10] (明)倪朱谟. 本草汇言 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005.
(Ming) Ni Z M. *The Compendium of Materia Medica* [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2005.
- [11] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2009.
Zhang X C. *Zhong Zhong Gan Xi Lu* [M]. Taiyuan: Shanxi Science and Technology Press, 2009.
- [12] 马艳春, 胡建辉, 吴文轩, 等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 92-95.
Ma Y C, Hu J H, Wu W X, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Radix Astragali* [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2022, 50(4): 92-95.
- [13] 徐世一, 刘秀波, 陆佳欣, 等. 黄芪活性成分抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7613-7623.
Xu S Y, Liu X B, Lu J X, et al. Research progress on antitumor mechanism of active components in *Astragali Radix* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(23): 7613-7623.
- [14] 郑静, 金国琴, 尹芳, 等. 黄芪甲苷对皮质酮损伤海马神经细胞的保护作用及GCR和SYN1表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 83-87.
Zheng J, Jin G Q, Yin F, et al. Effect of astragaloside on the activity and expression of GCR and SYN1 of corticosterone injured hippocampal neurons [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2016, 32(2): 83-87.
- [15] 周啸天, 骆亚莉, 李佳蔚, 等. 补阳还五汤防治缺血性脑卒中作用机制的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(9): 1011-1015.
Zhou X T, Luo Y L, Li J W, et al. Research status of Buyang Huanwu Decoction in the prevention and treatment of ischemic stroke [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2022, 38(9): 1011-1015.
- [16] Yoo I, Alafairet P, Marinov M, et al. Data mining in healthcare and biomedicine: A survey of the literature [J]. *J Med Syst*, 2012, 36(4): 2431-2448.
- [17] 李凌艳, 李认书, 孙鹤. 数据挖掘技术在中药研究中的应用 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 852-854.
Li L Y, Li R S, Sun H. Application of data mining techniques in traditional Chinese medicine research [J]. *Chin Tradit Herb Durgs*, 2010, 41(5): 852-854.
- [18] 徐静雯, 夏菁, 邸若虹, 等. 数据挖掘技术在中医药研究中的应用进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(18): 3672-3676, 3681.
Xu J W, Xia J, Di R H, et al. Application progress of data mining technology in traditional Chinese medicine research [J]. *Med Recapitul*, 2019, 25(18): 3672-3676, 3681.
- [19] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草-9 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
State Administration of Traditional Chinese Medicine, Chinese Materia Medica Editorial Committee. *Chinese Materia Medica* [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1999.
- [20] 白明, 刘保松, 彭孟凡, 等. 基于数据挖掘和网络药理学

- 的2型糖尿病用药规律及机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 182-188.
- Bai M, Liu B S, Peng M F, et al. Mechanisms and medication rules of type 2 diabetes mellitus based on data mining and network pharmacology [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(9): 182-188.
- [21] 中华中医药学会发布. 中医内科常见病诊疗指南 中医病证部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
- Published by the Chinese Society of Traditional Chinese Medicine. A guide to the diagnosis and treatment of common diseases in Chinese medicine [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2008.
- [22] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- Gao, X M. Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2002.
- [23] 单萍, 姚汉云, 王莉, 等. 基于网络药理学和分子对接的苏合香丸治疗缺血性卒中的机制探究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1294-1311.
- Shan P, Yao H Y, Wang L, et al. Mechanism of Suhexiang Pill in treatment of ischemic stroke based on network pharmacology and molecular docking [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(7): 1294-1311.
- [24] 王宏良, 张连贵, 彭争会, 等. 中药治疗缺血性中风常见证型的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(21): 29-30, 37.
- Wang H L, Zhang L G, Peng Z H, et al. Research progress of TCM treatment of common syndrome types of ischemic stroke [J]. Clin J Chin Med, 2019, 11(21): 29-30, 37.
- [25] 路振凯, 张旭明, 谢雁鸣. 口服中成药联合西医常规疗法治疗2型糖尿病合并脑卒中(气虚血瘀证)的网状Meta分析 [J]. 中草药, 2024, 55(6): 1866-1877.
- Lu Z K, Zhang X M, Xie Y M. Network Meta-analysis of oral Chinese patent medicine combined with conventional western medicine in treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with stroke (*qi* deficiency and blood stasis syndrome) [J]. Chin Tradit Herb Durgs, 2024, 55(6): 1866-1877.
- [26] 陈孝男, 杨爱琳, 赵亚楠, 等. 缺血性脑中风的发病机制及其常用治疗中药研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 422-432.
- Chen X N, Yang A L, Zhao Y N, et al. Research progress on pathogenesis of ischemic stroke and traditional Chinese medicine commonly used for treatment of ischemic stroke [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(3): 422-432.
- [27] Fei Y X, Wang S Q, Yang L J, et al. *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen) extract attenuates permanent cerebral ischemia through inhibiting platelet activation in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 207: 57-66.
- [28] Xu L L, Hu Z Y, Shen J J, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract on cerebral oxygen and glucose metabolism in elderly patients with pre-existing cerebral ischemia [J]. Complement Ther Med, 2015, 23(2): 220-225.
- [29] 闫安, 谢云亮. 当归多糖对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织氧化应激水平及炎症因子表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 123-127.
- Yan A, Xie Y L. Effect of angelicae *Sinensis Radix polysaccharide* on oxidative stress level and inflammatory cytokine expression of brain tissues in rats with cerebral ischemia reperfusion injury [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(2): 123-127.
- [30] Li M, Qu Y Z, Zhao Z W, et al. Astragaloside IV protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury correlating to suppression of neutrophils adhesion-related molecules [J]. Neurochem Int, 2012, 60(5): 458-465.
- [31] 孙尚文, 张泽金, 乔云, 等. 黄芪多糖对ApoE^{-/-}小鼠动脉硬化炎症因子的影响 [J]. 预防医学论坛, 2018, 24(6): 407-408.
- Sun S W, Zhang Z J, Qiao Y, et al. Effects of astragalus polysaccharide on atherosclerotic inflammatory factors in ApoE^{-/-} mice [J]. Prev Med Tribune, 2018, 24(6): 407-408.
- [32] 尤良震. 黄芪甲苷通过JNK信号通路对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞炎性损伤的保护作用机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.
- You L Z. Protective mechanism of astragaloside IV on inflammatory injury of human umbilical vein endothelial cells induced by high glucose through JNK signaling pathway [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2017.
- [33] 唐于平, 尚尔鑫, 陈艳琰, 等. 药对配伍效应与功效物质现代研究方法策略 [J]. 药学报, 2019, 54(9): 1564-1573.
- Tang Y P, Shang E X, Chen Y Y, et al. Modern research approaches and strategies for compatibility effects and efficacy components of herbal pairs [J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54(9): 1564-1573.
- [34] 杜澍金, 高维娟. 黄芪甲苷对急性缺血性脑卒中神经保护作用研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9): 1532-1534.
- Du S J, Gao W J. Research progress on neuroprotective effect of astragaloside IV on acute ischemic stroke [J]. J Basic Chin Med, 2021, 27(9): 1532-1534.
- [35] 白秀, 沈亚亭, 王明威, 等. PI3K/Akt信号通路与缺血性中风的相关性研究进展 [J]. 河北医药, 2021, 43(13): 2050-2054.
- Bai X, Shen Y T, Wang M W, et al. Research progress on the correlation between PI3K/Akt signaling pathway and

- ischemic cerebral stroke [J]. Hebei Med J, 2021, 43(13): 2050-2054.
- [36] Fann D Y, Lim Y A, Cheng Y L, et al. Evidence that NF- κ B and MAPK signaling promotes NLRP inflammasome activation in neurons following ischemic stroke [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(2): 1082-1096.
- [37] 张悦, 周冬梅, 李伟, 等. 肿瘤坏死因子- α 在糖尿病痛性神经病变患者中的表达及其意义 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(1): 36-40.
- Zhang Y, Zhou D M, Li W, et al. The expression level of TNF- α in patients with painful diabetic neuropathy [J]. Chin J Lab Diagn, 2020, 24(1): 36-40.
- [38] Li J, Lau G, Chen L L, et al. Interleukin 23 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via NF- κ B induced matrix metalloproteinase 9 expression [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e46264.
- [39] Liang Q L, Yang J, He J J, et al. Stigmasterol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammation and improving antioxidant defenses in rats [J]. Biosci Rep, 2020, 40(4): BSR20192133.
- [40] Gogoi D, Pal A, Chattopadhyay P, et al. First report of plant-derived β -sitosterol with antithrombotic, *in vivo* anticoagulant, and *Thrombus*-preventing activities in a mouse model [J]. J Nat Prod, 2018, 81(11): 2521-2530.
- [41] 吴婷. 槲皮素对NRTI类药物AZT引起的神经炎症的影响及机制研究 [D]. 杭州: 浙江理工大学, 2017.
- Wu T. Effect of quercetin on neuroinflammation induced by NRTI AZT and its mechanism [D]. Hangzhou: Zhejiang Sci-Tech University, 2017.
- [42] 华云清. 汉黄芩素通过PPAR α -CPT1 α 通路诱导线粒体代谢重编程抑制动脉粥样硬化发展 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- Hua Y Q. Scutellarin induces mitochondrial metabolic reprogramming to inhibit atherosclerosis development via the PPAR α -CPT1 α pathway [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [43] Vasudevan K M, Garraway L A. AKT signaling in physiology and disease [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2010, 347: 105-133.
- [44] 王玉玲, 梁浩, 宋淑亮, 等. 缺血性中风治疗的神经保护干预疗法 [J]. 生理科学进展, 2012, 43(4): 279-282.
- Wang Y L, Liang H, Song S L, et al. Neuroprotective intervention therapy for ischemic stroke [J]. Prog Physiol Sci, 2012, 43(4): 279-282.
- [45] Sun P, Ma F F, Xu Y, et al. Genetic deletion of endothelial microRNA-15a/16-1 promotes cerebral angiogenesis and neurological recovery in ischemic stroke through Src signaling pathway [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2021, 41(10): 2725-2742.
- [46] Zhang D M, Zhang T, Wang M M, et al. TIGAR alleviates ischemia/reperfusion-induced autophagy and ischemic brain injury [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 137: 13-23.
- [47] Chen Y L, Wu X M, Yu S S, et al. Neuroprotective capabilities of tanshinone IIA against cerebral ischemia/reperfusion injury via anti-apoptotic pathway in rats [J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(2): 164-170.
- [48] Yang C J, Hawkins K E, Doré S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 316(2): C135-C153.
- [49] Zhang W T, Zhu L, An C R, et al. The blood brain barrier in cerebral ischemic injury-Disruption and repair [J]. Brain Hemorr, 2020, 1(1): 34-53.
- [50] Huang Y Y, Chen S P, Luo Y M, et al. Crosstalk between inflammation and the BBB in stroke [J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(12): 1227-1236.
- [51] 陈凯先, 张卫东. 中药现代化与中药创新 [J]. 中国食品药品监管, 2022(8): 4-13.
- Chen K X, Zhang W D. Modernization and innovation of traditional Chinese medicine [J]. China Food Drug Adm Mag, 2022(8): 4-13.

[责任编辑 齐静雯]