

基于网络药理学的丹参川芎嗪注射液作用机制分析

杨倩^{1,5}, 吕莉莉⁴, 孙蓉^{2,3*}

1. 日照市中医医院, 山东 日照 276800
2. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012
3. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033
4. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014
5. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

摘要: **目的** 探讨丹参川芎嗪注射液的药理作用机制。**方法** 预测丹参川芎嗪注射液中已知化学成分的作用靶点, 构建丹参川芎嗪注射液化合物-靶点网络, 并对网络进行拓扑分析; 对丹参川芎嗪作用靶点构建蛋白互作网络 (PPI), 进行基因 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析, 预测丹参川芎嗪注射液的药理作用机制, 并通过丹参川芎嗪注射液预处理对脑缺血大鼠海马 MAPK 表达的影响初步验证其作用机制。**结果** 丹参川芎嗪注射液中 15 个主要化合物作用于 94 个靶点蛋白, PRSS1、PTGS2、F2、PTGS1 是化合物-靶点网络中的关键节点蛋白。PPI 网络包含 71 个靶蛋白, 关键蛋白涉及 SRC、MAPK-1、MMP-9、MAPK-14、PTGS2、BCL-2 等; PPI 网络中的靶蛋白富集在 26 条 GO 功能和 6 条主要的 KEGG 通路中。**结论** 本研究结果预测了丹参川芎嗪注射液广泛药理学作用的机制, 并对其治疗脑缺血的作用机制进行了初步验证, 为进一步深入研究丹参川芎嗪注射液的药理作用机制、发现新的治疗作用及靶点提供参考。

关键词: 丹参川芎嗪注射液; 蛋白相互作用关系; 网络药理学; 富集分析; 靶点

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)11-2606-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.11.018

Mechanism analysis of *Salviae Miltiorrhiza* and Ligustrazine Hydrochloride Injection based on network pharmacology

YANG Qian^{1,5}, LV Li-li⁴, SUN Rong^{2,3}

1. Ri Zhao Hospital of TCM, Rizhao 276800, China
2. Institute of Advanced Medical Science of Shandong University, Jinan 250012, China
3. The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China
4. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China
5. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and mechanism of *Salviae Miltiorrhiza* and Ligustrazine Hydrochloride Injection (SMLHI). **Methods** The targets of chemical components of SMLHI were predicted and the compounds-targets (C-T) network was constructed. The key targets were screened through the topology analysis of the C-T network. Also, protein-protein interaction (PPI) network was established, and the Gene ontology and KEGG pathway was enriched and analyzed. The pharmacological action mechanism of SMLHI was predicted, and the mechanism was preliminarily verified by pretreating with SMLHI on the MARK expression of cerebral ischemia rats. **Results** Fifteen main compounds in SMLHI act on 94 targets and PRSS1, PTGS2, F2, and PTGS1 were key targets in the C-T network. There were 71 targets in the PPI network including several key nodes such as SRC, MAPK-1, MMP-9, MAPK-14, PTGS2, BCL-2, and so on. All the targets were enriched in 26 GO items and six KEGG pathways. **Conclusion** Results in this study preliminarily verified the action of SMLHI on cerebral infarction and diabetic peripheral neuropathy, thus laying a solid foundation for further study on the mechanism of action.

收稿日期: 2017-09-14

基金项目: 国家重大新药创制重大专项课题: 中药复方药理学研究与药效评价关键技术 (2009ZX09502-015); 山东省重大产业专项: 国家基药大品种心可舒片二次深度开发 (2015ZDZX07002); 泰山学者工程专项经费资助 (Ns201511107)

作者简介: 杨倩, 女, 博士研究生, 主管中药师, 研究方向为中药药理与毒理。

***通信作者** 孙蓉, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理与毒理研究。Tel: 13605311799 E-mail: sunrong107@163.com

Key words: *Salviae Miltiorrhiza* and Ligustrazine Hydrochloride Injection; protein-protein interaction; network pharmacology; enrichment analysis; targets

丹参-川芎药对是治疗冠心病药物中常出现的药对, 药理研究证明丹参与川芎配伍疗效明显优于单味药, 配伍后能很好地增加冠脉流量、提高缺血组织内氧分压、缩小梗死范围。丹参的主要药效成分丹参素和川芎的主要药效成分川芎嗪联合应用在降压、改善心功能和血流动力学等方面均具有协同增效作用^[1]。丹参川芎嗪注射液是由丹参素和川芎嗪组配而成的复方注射剂, 适用于脑供血不足、脑血栓形成、脑栓塞等闭塞性脑血管疾病及其他缺血性心血管疾病。丹参川芎嗪注射液对缺血性脑卒中有显著疗效, 其药理作用有降低炎症因子表达^[2], 调节凋亡蛋白表达以抑制细胞凋亡^[3]; 降低低氧损伤引起的细胞外液乳酸脱氢酶升高, 保护低氧损伤引起的脑基底平滑肌细胞损伤^[4]; 抑制血管平滑肌钙离子通道, 减少细胞外钙内流, 舒张大鼠脑基底动脉^[5]; 降低脑组织水通道蛋白 4 的表达, 减轻脑水肿^[6]。尽管目前对丹参川芎嗪注射液的药理研究取得了一定的成果, 但目前对其药理作用的认识及研究热点均集中在缺血性脑血管病和缺血性心血管病上, 对其他的药理作用认识较少, 且缺乏系统的研究, 尚不能全面、深入阐释其药理作用及作用机制。随着医学与生命科学研究进入大数据时代, 系统生物学、生物信息学、多向药理学等学科快速发展, 网络药理学作为药物研究的新模式应运而生, 在方剂组方配伍研究、药效物质基础筛选、药理作用机制研究等方面得到了充分的应用和长足的发展^[7-8]。本研究从多成分、多靶点、多途径协同作用的研究策略出发, 采用网络药理学研究方法分析丹参川芎嗪注射液治疗多种疾病的药效物质基础和分子作用机制, 以期为深入开展丹参川芎嗪注射液基础实验研究及临床合理应用提供参考。

1 材料

1.1 药品

丹参川芎嗪注射液, 规格 5 mL, 批号 20151240, 贵州拜特制药有限公司。

1.2 动物

SPF 级 SD 大鼠, 体质量 180~220 g, 雌雄各半, 购自济南朋悦实验动物繁育有限公司, 许可证号 SCXK (鲁) 20140007。

1.3 试剂

RNA 提取酚试剂 (批号 1110F011), 北京索莱宝科技有限公司; Total RNA Extractor (批号 DB20KA7106), 生工生物工程股份有限公司; SYBR Fast qPCR Mix (批号 AK801)、PrimerScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser (批号 AK4701) 均为宝日医生物技术有限公司产品。

2 方法

2.1 化合物靶点预测

根据丹参川芎嗪注射液的系统成分分析结果^[9], 将丹参川芎嗪注射液中鉴别出的化学成分纳入研究, 根据简化的 Lipinski 五规则 [相对分子质量 < 500, 氢键供体 ≤ 5, 氢键受体 ≤ 10, 脂水分配系数 (AlogP) < 5.0] 对所纳入的化合物性质进行分析。通过 TCMSP (<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)^[10] 和 SwissTarget (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)^[11] 预测丹参川芎嗪注射液中化学成分的作用靶点。

2.2 化合物-靶点网络的构建

将丹参川芎嗪注射液中的化合物和相关靶点通过 Cytoscape 3.4.0 软件构建化合物-靶点网络, 并对网络进行拓扑结构分析。

2.3 蛋白互作 (PPI) 网络的构建

为了说明丹参川芎嗪注射液相关靶蛋白在系统水平上的作用, 将其相关靶蛋白上传至 string 数据库 (<http://www.string-db.org/>, version 10.5)^[12] 获取蛋白相互作用关系数据, 为确保数据的可靠性, 选择 0.7 的高置信度。将数据导入 Cytoscape 构建 PPI 网络, 并对该 PPI 网络进行拓扑参数分析。

2.4 基因本体功能 (GO) 注释和 KEGG 富集分析

采用 DAVID 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>)^[13] 对丹参川芎嗪注射液作用靶蛋白 PPI 网络中的节点蛋白进行 GO 注释和 KEGG 通路富集分析, 并采用 R 软件对结果进行图形化。

2.5 大鼠大脑中动脉缺血模型的制备

大鼠腹腔麻醉, 颈部正中切口, 分离左侧颈总动脉、颈内动脉和颈外动脉。微动脉夹暂时夹闭颈内动脉, 近心端结扎颈总动脉和颈外动脉, 在颈总动脉分叉 4 mm 处剪一小口插入线栓至颈内动脉, 系牢拴线。对照组不进行任何手术操作; 假手术组

不插线栓,其余手术操作同模型组;药物组术前 1 h ip 20 mL/kg 丹参川芎嗪注射液,给药剂量按照人体与大鼠体表面积比值换算。

2.6 qRT-PCR 法测定非受体酪氨酸激酶(SRC)、丝裂原活化蛋白激酶-1(MAPK-1) mRNA 表达

术后 1 h 大鼠断头取脑,分离海马组织,提取总 RNA,SYBR Green qPCR 法进行反转录,qRT-PCR 方法参照 CFX96 Real Time PCR Detection System (Bio Rad) 的使用说明书进行操作。引物序列见表 1。

2.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 丹参川芎嗪注射液化合物相关信息

共有 15 个化合物纳入研究,化合物名称及详细信息见表 2。15 个化合物中有 10 个符合 Lipinski

表 1 引物序列

Table 1 Sequence of primers

基因	引物序列 (5'→3')	片段长度/bp
SRC	正向 AGGAAGGTGGATGTCAGGTG	178
	反向 TGGGGAGAAAATGGAGGGTC	
MAPK-1	正向 GACTGTGGGAATGGTGGGTA	237
	反向 GAGGCTCACTGTGTCTTCTT	
GADPH	正向 AGTGCCAGCCTCGTCTCATA	133
	反向 ATGAAGGGGTTCGTTGATGGC	

表 2 丹参川芎嗪注射液化合物信息

Table 1 Compounds in SMLHI

化合物	相对分子质量	AlogP	氢键供体数	氢键受体数
原儿茶酸 (protocatechuic acid)	154.13	0.90	3	4
原儿茶醛 (protocatechualdehyde)	138.13	1.06	2	3
异欧前胡素 (isoimperatorin)	270.30	3.65	9	4
紫草酸单甲酯 (monomethyl lithospermate)	552.52	3.64	6	12
异阿魏酸 (isoferulic acid)	194.20	1.62	2	4
1,5-二羟基-3-甲基蒽醌 (1,5-dihydroxy-3-methylanthraquinone)	254.25	2.76	2	4
丹酚酸 B (salvianolic acid B)	718.66	4.70	9	16
紫草酸二甲酯 (dimethyl lithospermate)	566.55	3.89	5	12
丹参素 (danshensu)	198.19	0.71	4	5
丹酚酸 A (salvianolic acid A)	494.48	4.14	7	10
丹酚酸 C (salvianolic acid C)	492.46	4.53	6	10
丹酚酸 D (salvianolic acid D)	418.38	2.33	6	19
丹酚酸 E (salvianolic acid E)	718.66	5.02	10	16
迷迭香酸 (rosmarinic acid)	360.34	2.69	5	8
盐酸川芎嗪 (ligustrazine hydrochloride)	172.66	1.71	1	2

五规则,丹酚酸类化合物是丹参主要的水溶性成分且被证实具有很好的心血管药理活性,因此丹酚酸 B、丹酚酸 D、丹酚酸 E 虽不符合类药性规则也被纳入了进一步研究。紫草酸 B 具有改善肾功能、防治心血管疾病、抗缺血损伤、保肝、抗肝纤维化等多种药理活性,紫草酸单甲酯和紫草酸二甲酯水解为紫草酸发挥药理作用。因此,上述 15 个化合物全部纳入进一步研究。

3.2 丹参川芎嗪注射液化合物-靶点网络

化合物-靶点网络共包括 109 个节点,193 条边,粉色节点代表化合物,外周节点代表靶蛋白,中间节点与外周节点之间的连线代表化合物分子与靶点之间的相互作用关系(图 1)。节点的大小与度

(degree) 的大小呈正比关系,节点越大表示该节点的度越大。根据拓扑分析,10 个化合物的 degree 值大于 10,分别是丹参素、异阿魏酸、迷迭香酸、原儿茶醛、原儿茶酸、丹酚酸 B、丹酚酸 E、紫草酸单甲酯、紫草酸二甲酯、1,5-二羟基-3-甲基蒽醌;具有较高 degree 值的靶点蛋白有胰蛋白酶-1 (trypsin-1, PRSS1)、前列腺素 G/H 合成酶-2 (prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2)、凝血酶原 (prothrombin, F2)、前列腺素 G/H 合成酶-1 (prostaglandin G/H synthase 1, PTGS1)。说明在丹参川芎嗪注射液化合物-靶点网络中,1 个化合物可同时作用于多个靶点,1 个靶点也同时与多个化合物发生作用。

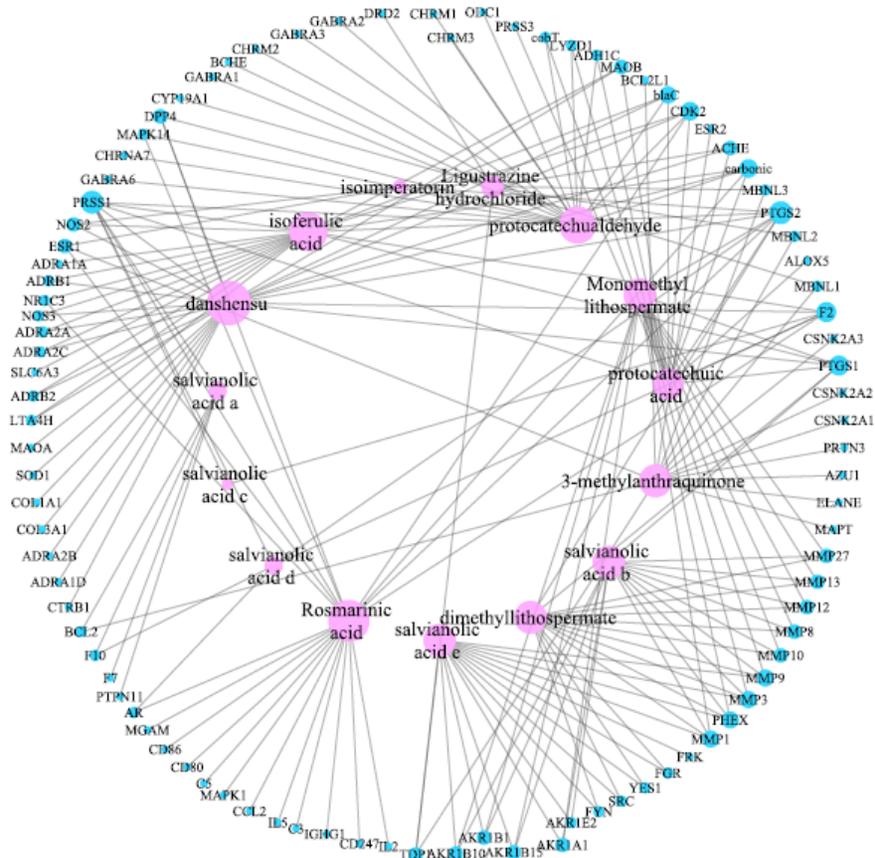


图 1 丹参川芎嗪注射液化合物-靶点网络
Fig. 1 Compound-target network of SMLHI

3.3 丹参川芎嗪注射液靶点 PPI 网络的构建与分析

将 string 获取的丹参川芎嗪注射液相关靶点蛋白相互作用关系数据导入 Cytoscape 绘制 PPI 网络图, 结果见图 2。PPI 网络中共有 71 个节点(靶蛋白)、193 条边(蛋白相互作用)。节点大小代表该节点的 degree 值的大小, 节点颜色深浅代表该节点的 betweenness 值的大小, 颜色越深 betweenness 值越大。连线的粗细代表 2 个节点之间关系值的评分高低。由图中可看出具有较多相互作用关系的靶点蛋白是非受体型酪氨酸激酶(non-receptor protein tyrosine kinase, SRC)、丝裂原活化蛋白激酶-1(mitogen-activated protein kinase 1, MAPK-1)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、丝裂原活化蛋白激酶-14(mitogen-activated protein kinase 14, MAPK-14)、PTGS2、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因凋亡调控因子(apoptosis regulator Bcl-2, BCL-2)、基质金属蛋白酶-1(Matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11(tyrosine-protein phosphatase non-

receptor type 11, PTPN11)、内皮型一氧化氮合酶-3(nitric oxide synthase 3, NOS3)、毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M1(muscarinic acetylcholine receptor M1, CHRM1)、CHRM2, 同时这几个靶点也具有较高的 betweenness 值, 是丹参川芎嗪注射液相关靶点 PPI 网络中的关键节点。通过查阅文献、检索 TTD 等数据库, 收集丹参川芎嗪注射液作用的主要靶点及蛋白相互作用网络的关键靶点蛋白的疾病信息, 见表 3。

3.4 GO 功能富集分析

对 DAVID 富集分析的具有显著性意义(FDR < 0.05)的生物学功能进行分析, 其中涉及的生物学过程包括胶原分解代谢过程、腺苷酸环化酶激活的肾上腺素能受体信号途径、蛋白质水解、细胞外基质分解、正向调控细胞增殖、血小板激活、T 细胞聚集、平滑肌收缩、氧化还原过程; 涉及的分子功能有肽链内切酶活性、肾上腺素结合、金属内肽酶活性、受体结合、酶结合、细胞外配合离子通道功能; 参与的细胞组成有细胞间隙、胞外区、细胞膜、轴突末端、突触(图 3)。

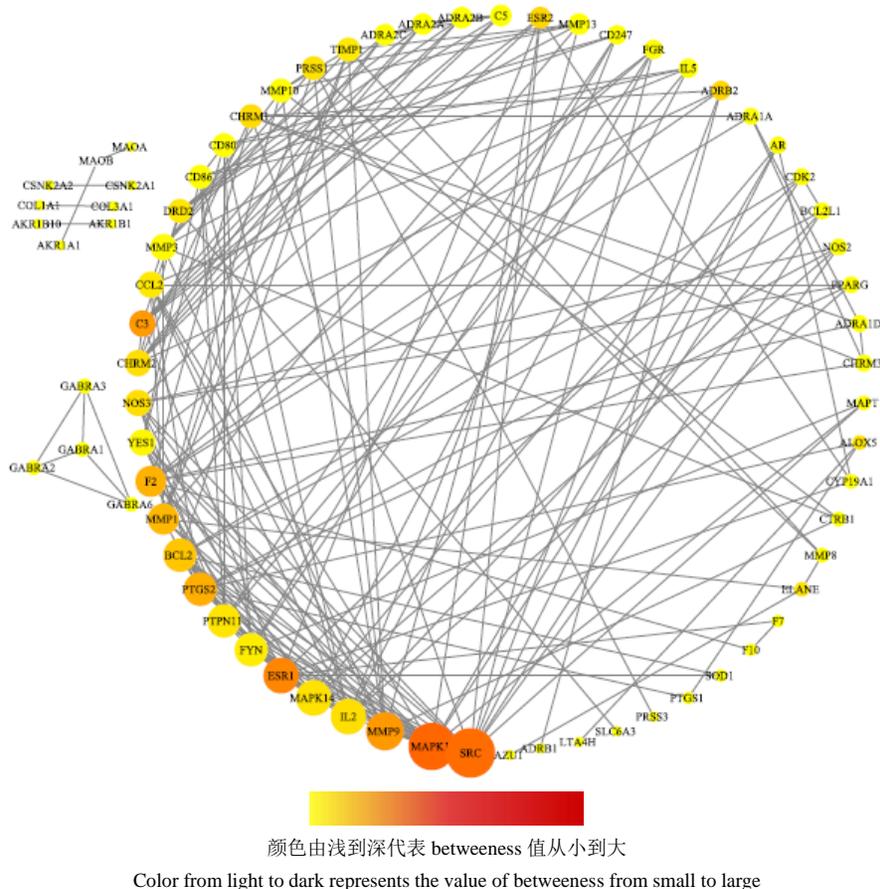


图 2 丹参川芎嗪注射液靶点 PPI 网络
Fig. 2 PPI network of SMLHI

表 3 丹参川芎嗪注射液主要作用靶点及疾病信息
Table 3 Main targets and counter-diseases of SMLHI

靶点	疾病
PRSS1	哮喘、凝血障碍、肿瘤、高血压
PTGS1	痤疮、阿尔茨海默病、肿瘤、糖尿病神经病变、疼痛、炎症、2 型糖尿病
PTGS2	关节炎、阿尔茨海默病、哮喘、肿瘤、疼痛、炎症
F2	心绞痛、凝血障碍、心律失常、心肌梗死、心房颤动、脑卒中、血栓
SRC	肿瘤
MAPK-1	关节炎、血管再狭窄
MMP-9	肿瘤、肝炎、中风、关节炎
MAPK-14	肺损伤、肿瘤、关节炎、冠脉综合征、炎症疾病、冠心病、糖尿病肾病
BCL-2	肿瘤、肌萎缩侧索硬化
MMP-1	关节炎、肿瘤、肝炎、糖尿病肾病、类风湿关节炎
PTPN11	肿瘤
NOS3	冠心病心绞痛、脑损伤、心肌梗死、肺动脉高压
CHRM1	阿尔茨海默病、认知障碍、慢性阻塞性肺病、神经系统疾病、精神分裂症
CHRM2	阿尔茨海默病、冠心病、哮喘、心衰、尿失禁

3.5 KEGG 通路富集分析

丹参川芎嗪注射液 PPI 网络中的 71 个蛋白在 27 条 KEGG 通路上富集程度较高 ($P < 0.01$)，图形化结果见图 4。图中气泡大小代表该条通路上富集基因数的多少，气泡颜色差异代表靶基因在该条通路富集程度的高低。富集程度高且富集基因数较多的通路是：神经配体-受体相互作用信号通路 (neuroactive ligand-receptor interaction)、钙离子信号通路 (calcium signaling pathway)、胆碱能突触信号通路 (cholinergic synapse)、cGMP-PKG 信号通路 (cGMP-PKG signaling pathway)、血小板激活 (platelet activation)、逆行神经信号通路 (retrograde endocannabinoid signaling)。通过 Cytoscape 建立这 6 条通路的靶点-通路网络，结果见图 5。

3.6 丹参川芎嗪注射液对脑缺血大鼠海马 SRC、MAPK-1 mRNA 表达的影响

模型组大鼠海马组织中 SRC、MAPK-1 mRNA 表达水平均明显高于假手术组 ($P < 0.05$)，经过丹参川芎嗪注射液预处理的药物组大鼠 SRC、MAPK-1

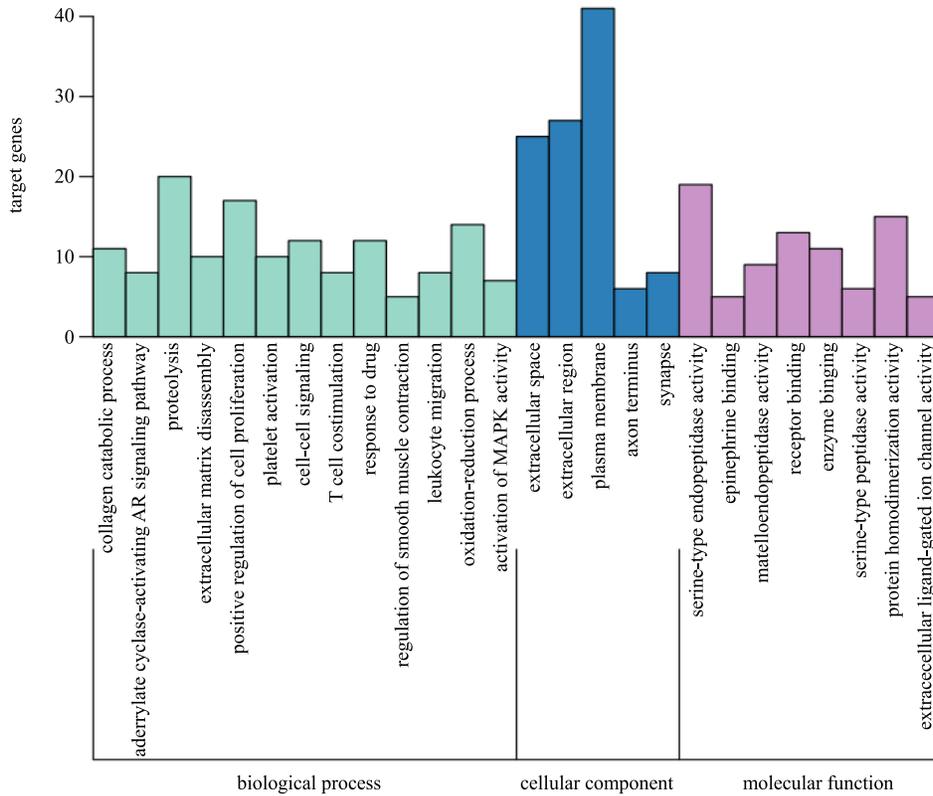


图 3 丹参川芎嗪注射液相关靶点 GO 富集条形图

Fig. 3 Barplot diagram of GO annotation enrichment of SMLHI

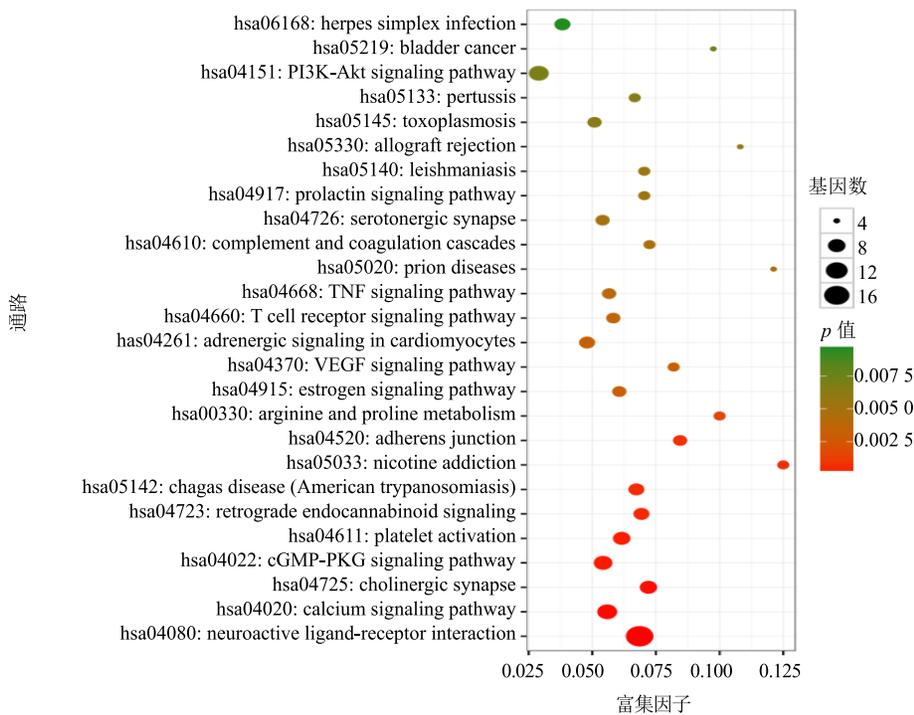


图 4 丹参川芎嗪注射液相关靶点 KEGG 富集气泡图

Fig. 4 Bubble diagram of KEGG enrichment of SMLHI

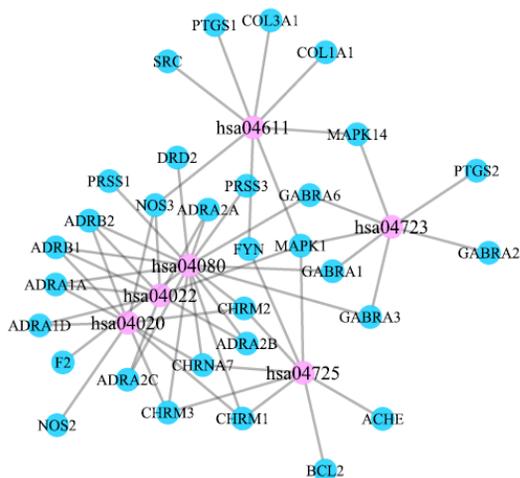


图 5 丹参川芎嗪注射液靶点-通路网络

Fig. 5 Target-pathway network of SMLHI

mRNA 表达水平明显低于模型组 ($P < 0.05$, 图 6)。

4 讨论

丹参川芎嗪注射液临床应用广泛, 对冠心病、脑缺血、肺心病、糖尿病神经病变等多种疾病均有良好的疗效^[12-15]。但目前丹参川芎嗪注射液的研究仅限于小样本的临床疗效观察, 其药理作用机制尚不清楚。为了探究丹参川芎嗪注射液的作用机制, 本研究对丹参川芎嗪注射液中的 15 个化合物进行了分析, 构建了化合物-靶点网络, 分析了化合物与靶点的直接作用关系, 为其多成分、多靶点、多途径的治疗作用机制研究提供了参考。化合物-靶点网络的关键靶点蛋白包括 PRSS1、PTGS2、PTGS1 和 F2, PTGS1 和 PTGS2 是前列腺素内源性过氧化物

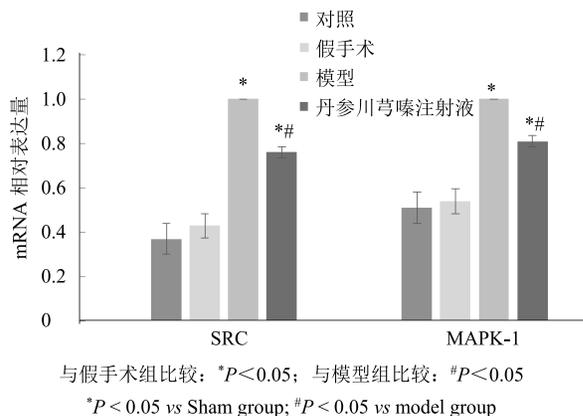


图 6 丹参川芎嗪注射液对脑缺血大鼠海马 SRC、MAPK-1 mRNA 表达水平的影响

Fig. 6 Effect of SMLHI on expression level of SRC and MAPK-1 mRNA in hippocampal paltissue of rats with cerebral ischemia

合酶 PTGS 的 2 个异构酶, PTGS 及其产物参与血压调节、炎症反应、凝血平衡、肿瘤新生等多种生理病理过程。丹参川芎嗪注射液可明显升高急性脑梗死患者血浆 6-keto-PGF1 α 的含量^[16], 关于丹参川芎嗪注射液通过调控 PTGS 影响前列腺素类物质合成尚需更深入研究。F2 在维持血液稳态、炎症反应及伤口愈合中均有重要的调节作用^[17], 丹参川芎嗪注射液能明显降低脑梗早期患者血清凝血酶原 F1+2 片段水平^[18]。将丹参川芎嗪注射液相关靶点进行 PPI 映射并构建网络, 该网络中有多个与复杂疾病紧密相关的关键靶点蛋白, 如 SRC、MAPK-1、MMP-9、MAPK-14、PTGS2、BCL-2、MMP-1 等。由此可推测丹参川芎嗪注射液正是与这些关键靶点直接或间接作用发挥药理作用。

此外, 本实验还对丹参川芎嗪注射液相关靶点蛋白在 GO 功能和 KEGG 通路中的作用进行了富集分析, GO 功能富集分析结果提示丹参川芎嗪注射液作用的靶点主要参与了血小板激活、细胞增殖、平滑肌收缩、与活性酶活受体结合等生物学过程和分子功能。KEGG 富集分析显示大多数基因富集到了与心脑血管疾病相关的几条通路上, 包括神经配体-受体相互作用信号通路、钙离子信号通路、胆碱能突触信号通路、cGMP-PKG 信号通路、血小板激活通路等。神经配体-受体相互作用信号通路、胆碱能突触信号通路主要参与了神经传导过程, 丹参川芎嗪注射液用于糖尿病周围神经病变的治疗效果好^[19], 有效提高患者神经传导速度^[20]。钙离子对于维持生物电位、维持正常的神经传导功能和肌肉收缩功能起着重要的作用, 张丽心等^[5]等研究证实抑制细胞外钙离子进入、抑制血管平滑肌钙离子通路是丹参川芎嗪注射液舒张大鼠脑基底动脉的主要作用机制之一。抑制心肌细胞内钙离子浓度升高还是丹参素和川芎嗪抑制心肌细胞肥大和心肌成纤维细胞增殖的重要途径^[21]。血小板激活通路富集了 8 个基因, 抑制血小板聚集、抗血栓形成是血栓栓塞性疾病治疗的重要手段, 丹参川芎嗪注射液临床用于急性冠脉综合征、脑缺血^[22]、肺心病^[23]等患者的治疗, 血小板聚集率明显降低。SRC 是丹参川芎嗪注射液蛋白互作网络中与其他靶点相互作用最多的靶点, MAPK-1 参与到丹参川芎嗪注射液作用的 4 条通路中, 本研究中丹参川芎嗪注射液预处理可明显降低大脑中动脉栓塞 (MCAO) 模型大鼠海马组织 SRC 和 MAPK-1 mRNA 的表达水平。SRC 激

酶与脑出血神经损伤密切相关,抑制 SRC 激酶活性可减轻兴奋性氨基酸介导的兴奋毒性和 MMPs 介导的血管通透性改变及炎症反应等。同时, SRC 激酶可直接调控 MAPK 信号通路的上游激活蛋白 Ras, 活化的 MAPK 通路也可磷酸化 SRC 激酶的相应位点^[24]。

综上所述,本研究应用网络药理学方法对丹参川芎嗪注射液多成分、多靶点、多途径的复杂作用机制进行了研究,预测了丹参川芎嗪注射液可能的作用靶点。实验研究表明丹参川芎嗪注射液可降低脑缺血大鼠海马组织 SRC 和 MAPK-1 的 mRNA 表达,可能与其保护脑损伤作用有关。本研究也为进一步深入研究其作用机制、发现新的治疗作用靶点提供参考。

参考文献

- [1] 黄文东, 杨永飞, 陈建文, 等. 丹参与川芎嗪对心血管系统的协同作用 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(3): 432-436.
- [2] 范文慧, 裘五四. 丹参川芎嗪注射液对急性颅脑损伤患者炎症因子的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(12): 1082-1084.
- [3] 张玉淼, 王红莲, 周宏斌, 等. 丹参川芎嗪注射液对缺血性卒中患 Caspase3 蛋白水平的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(9): 2003-2005.
- [4] 裴建梅, 贺 瑜, 朱邦豪. 丹参川芎嗪注射液对缺氧/复氧损伤脑基底平滑肌细胞的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(7): 618-621.
- [5] 张丽心, 黄琳红. 丹参川芎嗪注射液对大鼠脑基底动脉的舒张作用及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(2): 184-188.
- [6] 刘凤琴, 牛小媛, 牛文华. 大鼠脑缺血再灌注后脑组织水通道蛋白 4 的表达及丹参川芎嗪干预作用的研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(12): 1321-1324.
- [7] 李泮霖, 苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2938-2942.
- [8] 董亚楠, 韩彦琪, 王 磊, 等. 基于网络药理学的六经头痛片治疗偏头痛的作用机制探讨 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4174-4180.
- [9] 孙进华, 李先荣. UPLC-LTQ-Orbitrap 快速鉴定丹参川芎嗪注射液中化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 64-67.
- [10] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, doi: 10.1186/1758-2946-6-13.
- [11] Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, et al. SwissTargetPrediction: A web server for target prediction of bioactive small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, doi: 10.1093/nar/gku293.
- [12] 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, doi: org/10.1093/nar/gku1003.
- [13] Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44-57.
- [14] 李 婷, 王 煜, 张 立, 等. 丹参川芎嗪注射液联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 1872-1875.
- [15] 许珍晶. 丹参川芎嗪注射液治疗后循环缺血性眩晕的临床评价 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(9): 1334-1337.
- [16] 陈 赞. 丹参川芎嗪注射液联合西药对急性脑梗死患者血液流变学及血浆 TXB2、6-Keto-PGF1 α 含量的影响 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(1): 181-183.
- [17] Glenn K C, Frost G H, Bergmann J S, et al. Synthetic peptides bind to high-affinity thrombin receptors and modulate thrombin mitogenesis [J]. *J Pept Res*, 1988, 1(2): 65-73.
- [18] 康梅娟. 应用丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗塞早期临床观察 [J]. 中药药理与临床, 2015(5): 117-120.
- [19] 王燕华. 穴位注射丹参川芎嗪注射液治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [20] 李 菲. 丹参川芎嗪注射液并物理疗法治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2008.
- [21] 郭自强, 王硕仁, 朱陵群, 等. 活血药对血管紧张素 II 致心肌肥大细胞内钙浓度变化的影响 [J]. 环球中医药, 2009, 2(2): 99-101.
- [22] 周辉飞, 谢 波, 秦 理, 等. 丹参川芎嗪对椎-基底动脉系统短暂性脑缺血发作患者血液流变学的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(1): 101-103.
- [23] 游 雯, 宋阳春, 傅 锐, 等. 丹参川芎嗪注射液联合血塞通胶囊对肺心病患者血液黏稠度的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2017(4): 131-133.
- [24] 丁明芹. 非受体酪氨酸激酶 Src 在脑缺血损伤中研究进展 [J]. 中国继续医学教育, 2015(9): 169-170.