

基于网络药理学探讨黄芪-当归配伍活性成分改善血管内膜增生的作用机制

李霞¹, 曹旺¹, 唐标², 邓常清^{1,2*}

1. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410028

2. 湖南中医药大学医学院, 湖南 长沙 410028

摘要: 目的 采用网络药理学方法探讨黄芪-当归配伍改善血管内膜增生的药效物质和可能的作用靶点。方法 利用TCMSP数据库, 获取黄芪-当归的有效成分, 利用PharmMapper数据库搜集活性成分所对应的靶标。通过Genecards、DigSeE和OMIM数据库, 收集血管内膜增生相关的靶标, 并与药物作用靶标相比较, 筛选出共同部分, 作为药物成分作用的预测靶标。利用STRING获取预测靶蛋白之间的相互关系, 根据相互关系大小筛选出核心靶标。利用Cytoscape 3.6.1软件, 绘制“药物-成分-疾病-靶标”网络图、核心靶标相互作用网络图。用R语言进行核心靶标的KEGG通路富集分析和GO生物过程分析。结果 收集到黄芪-当归药对的20个活性成分, 共得到193个潜在药物作用靶点、487个潜在疾病靶点, 主要作用于EGFR、ESR1、ALB、MAPK8、PGR等多个靶标, 涉及PI3K-Akt、MAPK、Ras等多条信号通路以发挥抗血管内膜增生的作用。结论 基于网络药理学方法, 初步探讨了黄芪-当归配伍改善血管内膜增生可能的靶标和信号通路, 可为黄芪-当归配伍作用机制的研究提供参考。

关键词: 黄芪; 当归; 血管内膜增生; 网络药理学; 作用靶标

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)15-3987-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.15.018

Mechanism of *Astragali Radix*-*Angelicae Sinensis Radix* compatibility active ingredients in improving intimal hyperplasia based on network pharmacology

LI Xia¹, CAO Wang¹, TANG Biao², DENG Chang-qing^{1,2}

1. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410028, China

2. Medical School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410028, China

Abstract: Objective To investigate the pharmacodynamics and possible targets of *Astragali Radix* (AR)-*Angelicae Sinensis Radix* (ASR) compatibility in improving intimal hyperplasia by using network pharmacology. **Methods** The TCMSP database was used to obtain the active constituents of AR-ASR, and the PharmMapper database was used to collect the targets corresponding to the active ingredients. Targets related to intimal hyperplasia were collected by Genecards, DigSeE, and OMIM databases, and compared with drug targets, common parts were screened as predictive targets for drug action. The use of STRING was to obtain the predicted relationship between target proteins, and to screen out the core targets according to the size of the relationship. Using the Cytoscape 3.6.1 software, a “drug-component-disease-target” network map and a core target interaction network map were drawn. KEGG pathway enrichment analysis and GO biological process analysis of core targets were performed using R language. **Results** A total of 193 drug targets and 487 disease targets were obtained from the 20 active components of AR-ASR, mainly targeting EGFR, ESR1, ALB, MAPK8, PGR and other targets, involving PI3K-Akt, MAPK, Ras and other signaling pathways to play a role in anti-vascular intimal hyperplasia. **Conclusion** Based on the network pharmacology, the possible targets and signaling pathways for the improvement of intimal hyperplasia by AR-ASR can be preliminarily explored, which may provide a reference for the study of the

收稿日期: 2019-12-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81874406)

作者简介: 李霞 (1991—), 女, 博士生, 研究方向为中西医结合心脑血管疾病的研究。Tel: 18570379265 E-mail: 469980486@qq.com

*通讯作者 邓常清 (1963—), 男, 博士生导师, 教授, 研究方向为中西医结合心脑血管疾病的研究。

Tel: (0731)88458258 E-mail: dchangq@sohu.com

mechanism of the combination of AR and ASR.

Key words: *Astragali Radix*; *Angelicae Sinensis Radix*; intimal hyperplasia; network pharmacology; target

血管内膜增生(intima hyperplasia, IH)是血管为适应内外环境变化而发生的结构和功能改变,是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)后再狭窄等心脑血管疾病的共同病理生理基础。血管内膜增生发病机制非常复杂,至今尚未完全明确。已有的研究表明,血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和血管外膜成纤维细胞是血管内膜增生复杂的病理生理机制中最基本的单位,血管内皮细胞的功能改变、血管平滑肌细胞增殖、迁移和凋亡以及血管外膜成纤维细胞活化是血管内膜增生的细胞学基础。

黄芪和当归药对为临床常用的气血双补药对,也是常用的益气活血药对。黄芪味甘而薄,具补气之功。当归味甘而重,故专能补血;其气轻而辛,故又能行血。大量中医临床和现代实验研究表明,黄芪和当归配伍具有心血管保护^[1]、抗动脉粥样硬化^[2]、抗脑缺血^[3]、抗脏器纤维化^[4]等药理作用,可干预血管内膜增生多个相关的病理生理机制。本课题组的研究也表明,黄芪和当归配伍可抑制血管内皮损伤诱导的血管内膜增生,其作用与抑制血管平滑肌细胞增殖、抑制炎症反应和细胞外基质沉积等有关^[5-6]。

然而,目前对于黄芪-当归配伍抗血管内膜增生的作用机制尚不清楚,对其作用机制的研究也基本停留在针对单靶点和单个病理生理机制方面,无法获得其在体内的具体作用机制网络。考虑到中药治疗疾病涉及多成分、多靶点、多通路的特点,本研究基于网络药理学方法,探讨黄芪-当归配伍抗血管内膜增生的作用机制网络,以期为其作用机制的研究及其临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 黄芪、当归活性成分的获取与收集

综合文献报道及利用 TCMSP 数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)对黄芪、当归的活性成分进行检索。检索关键词分别是“黄芪”“当归”,并按照药动学的特点,借助 TCMSP 平台自带的药物成分筛选工具,设定口服生物利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18 为筛选条件,收集符合条件的有效成分。并联合文献检索,搜索黄芪、当归抗血管内膜增生的活性成分,一并入选。

1.2 黄芪、当归活性成分作用靶点、疾病靶点的获取与收集

根据筛选所得的活性成分,利用 Pharmmaper 获取其所对应的靶标。利用 Uniport 数据库(<https://www.uniprot.org/>)检索黄芪、当归预测靶标相应的人源物种的基因。将预测到的作用靶点输入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),通过输入靶基因名称列表并限定物种为“人”,并将所有靶基因名称校正为其官方名称,设定阈值 $P < 0.05$ 进行 GO 生物学过程富集初步分析和 KEGG 代谢通路富集初步分析,分析作用靶点的潜在作用。

通过多数据联合关键词检索的方式检索血管内膜增生相关靶点,利用 Genecards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、DigSeE(<http://210.107.182.61/geneSearch/>)和 OMIM 数据库(<http://www.omim.org/>)检索与血管内膜增生相关的靶标基因,检索关键词为“vascular intimal hyperplasia”或“neointima formation”或“neointimal hyperplasia”等。其中 Genecards 数据检索到 295 个靶点, DigSeE 数据库检索到 87 个, OMIM 数据库检索到 156 个靶点。去除重复靶点,导入 Uniprot(<http://www.Uniprot.org/>),通过输入靶基因名称列表并限定物种为“人”,剔除非人源靶点,并将所有靶基因名称校正为其官方名称,建立疾病相关靶点数据集。

1.3 药物与疾病共同靶点筛选及互作网络构建

利用联川生物云平台 bio-venn(<http://www.biovenn.nl/index.php>)在线将药物化学成分相关的靶点和疾病靶点进行匹配,并绘制韦恩图获得潜在的黄芪、当归有效成分改善血管内膜增生的作用靶点。将筛选得到的共有靶点在 STRING 平台(<https://string-db.org/>)构建蛋白质相互作用(PPI)网络,把物种设定为“Homo sapiens”,最低相互作用阈值设置为“medium confidence”,其他参数保持默认设置进行操作,并根据分析结果统计靶点关联频次获取靶点互作信息,从而得到关键靶点。节点(node)代表不同靶点,边(edge)代表不同靶点之间的相互关系,保存为 TSV 格式。

将所得数据导入 Cytoscape 软件进行可视化,绘制蛋白相互作用的网络图,设置网络中节点大小

和颜色深浅反映 degree 值大小。利用 R 软件平台绘制 PPI 网络可视化柱状图, 根据蛋白互作的关系依次排列出前 20 位的核心靶蛋白基因。

1.4 药物-成分-疾病-靶点网络图构建

应用 Cytoscape 3.6.1 软件构建药物-成分-疾病靶点互作网络。节点 (node) 代表成分、药物、疾病、靶点, 边 (edge) 代表不同节点之间的相互关系。

1.5 GO 分析和 KEGG 通路富集分析

应用 R 语言对药物与疾病共同靶点进行 GO 分析, 将结果条形图或气泡图形式呈现。并应用 R 语言对以上共同靶点进行 KEGG 通路富集分析。将结果以互作网络图和气泡图呈现。并根据富集因子值分析核心通路富集程度, 以探讨黄芪、当归抗血管内膜增生可能的作用机制。

2 结果

2.1 活性成分筛选

本研究通过 TCMSP 数据库对黄芪、当归活性成分进行检索, 得到活性成分结果为当归 125 个、黄芪 87 个, 共收集到 212 个活性成分。以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为限制条件对黄芪、当归活性成分进行初步筛选, 并综合文献检索共得到 ferulic acid、ligustilide、astragaloside IV、calycosin 等 20 个生物活性成分。见表 1。

2.2 疾病靶点筛选

基于 OMIM、Genecards、DigSeE 数据库共收集血管内膜增生相关靶点基因分别为 156、295、87 个, 挖掘并删除重复靶点, 共收集到潜在疾病作用靶点 487 个, 得到的靶点信息进行基因名和 Uniprot ID 的标准化。

2.3 共同靶点筛选及 PPI 网络构建

通过筛选共得到 193 个潜在药物作用靶点、487 个潜在疾病靶点, 应用联川生物平台 Bio-Venn (<http://www.biovenn.nl/index.php>) 在线将药物化学成分相关的靶点和疾病靶点进行匹配, 得到共同靶点 38 个, 具体靶点名称见表 2。

应用 STRING 插件构建共同靶点 PPI 网络, 共有节点 38 个, 边数 305 条, 应用 Cytoscape 软件绘制共同靶点互作网络图, 见图 1。蛋白互作频次较高的有表皮生长因子受体 (EGFR)、血清白蛋白 (ALB)、苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、丝裂原激活蛋白激酶 1 (MAPK1)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src (SRC) 等是整个网络的节点蛋白, 说明其在药

表 1 黄芪-当归候选有效成分信息

Table 1 Information of AR-ASR candidate active ingredients

标识	分子名称	OB/%	DL
MOL000211	mairin	55.38	0.78
MOL000239	jaranol	50.83	0.29
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31
MOL000387	bifendate	31.10	0.67
MOL000392	formononetin	69.67	0.21
MOL000398	isoflavanone	109.99	0.30
MOL000417	calycosin	47.75	0.24
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL000098	quercetin	46.43	0.28
MOL000407	astragaloside IV	22.50	0.15
MOL000401	astragaloside I	46.79	0.11
MOL000403	astragaloside II	46.06	0.13
MOL000405	astragaloside III	31.83	0.10
MOL000418	3'-hydroxy-4'-methoxyisoflavone-7-O-beta-D-glucoside	10.05	0.81
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76
MOL011782	ligustilide	23.50	0.07
MOL000360	ferulic acid	39.56	0.06
MOL008252	senkyunolide	68.28	0.07

物-疾病共同靶点蛋白互作网络中占有重要地位, 可作为黄芪、当归改善血管内膜增生的潜在靶点。

2.4 药物-活性成分-疾病-靶点互作网络构建

应用 cytoscape 3.6.1 构建药物-活性成分-疾病-靶点互作网络 (图 2), 共包括 61 个节点 (药物 2 个, 活性成分 20 个, 靶点 38 个, 疾病 1 个) 和 610 条边。

2.5 黄芪-当归改善血管内膜增生的核心通路筛选

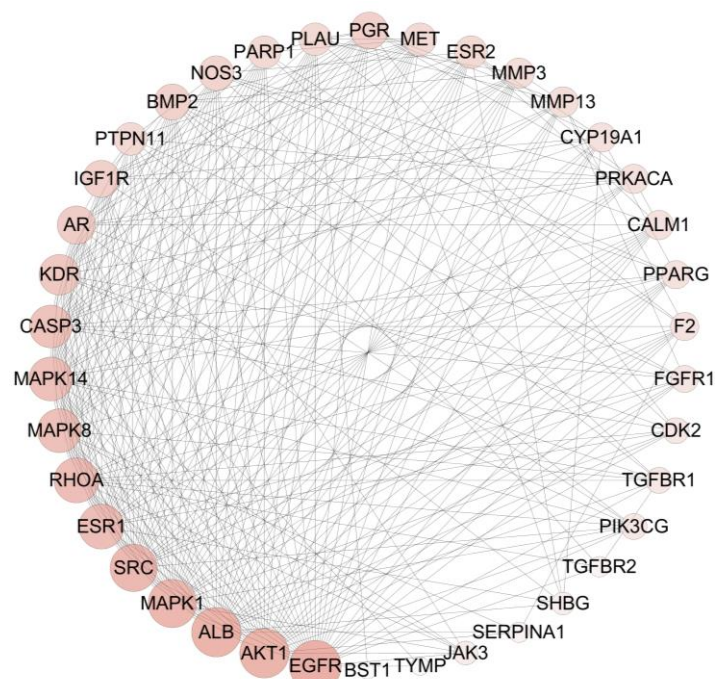
应用 R 对共同靶点进行 GO 分析, 得到柱状图和气泡图见图 3。主要涉及蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、MAP 激酶活性、MAP 激酶活性、激素受体结合、类固醇激素受体结合等生物学过程。这体现了黄芪-当归可能通过调控多个复杂的生物过程来改善血管内膜增生。

应用 R 语言软件对以上共同靶点进行 KEGG 通路富集分析, 见图 4。其中, 节点的大小表示富集到的靶点数量, 节点的颜色由红色至蓝色表明 P 值由大到小。因此, 红色节点越大信号通路的显著性

表 2 药物与疾病共同靶点

Table 2 Common targets of drugs and diseases

编号	蛋白	基因	Uniprot ID
1	Epidermal growth factor receptor	EGFR	P00533
2	Serum albumin	ALB	P02768
3	Threonine-protein kinase	AKT1	P31749
4	Mitogen-activated protein kinase 1	MAPK1	P28482
5	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src	SRC	P12931
6	Transforming protein RhoA	RHOA	P61586
7	Estrogen receptor, ER	ESR1	P03372
8	Mitogen-activated protein kinase 8	MAPK8	P45983
9	Mitogen-activated protein kinase 14	MAPK14	Q16539
10	Caspase-3	CASP3	P42574
11	Vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	P35968
12	Androgen receptor	AR	P10275
13	Progesterone receptor, PR	PGR	P06401
14	Insulin-like growth factor 1 receptor	IGF1R	P08069
15	Bone morphogenetic protein 2	BMP2	P12643
16	Nitric oxide synthase, endothelial	NOS3	P29474
17	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11	PTPN11	Q06124
18	Urokinase-type plasminogen activator	PLAU	P00749
19	Poly [ADP-ribose] polymerase 1	PARP1	P09874
20	Hepatocyte growth factor receptor	MET	P08581
21	Estrogen receptor beta	ESR2	Q92731
22	Stromelysin-1	MMP3	P08254
23	Collagenase 3	MMP13	P45452
24	cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit alpha	PRKACA	P17612
25	Cytochrome P450 19A1	CYP19A1	P11511
26	Calmodulin-1	CALM1	P0DP23
27	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPARG	P37231
28	Prothrombin	F2	P00734
29	Fibroblast growth factor receptor 1	FGFR1	P11362
30	TGF-beta receptor type-1	TGFBR1	P36897
31	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma isoform	PIK3CG	P48736
32	Cyclin-dependent kinase 2	CDK2	P24941
33	Tyrosine-protein kinase JAK3	JAK3	P52333
34	Sex hormone-binding globulin	SHBG	P04278
35	TGF-beta receptor type-2	TGFBR2	P37173
36	Alpha-1-antitrypsin	SERPINA1	P01009
37	Thymidine phosphorylase	TYMP	P19971
38	ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase 2	BST1	Q10588

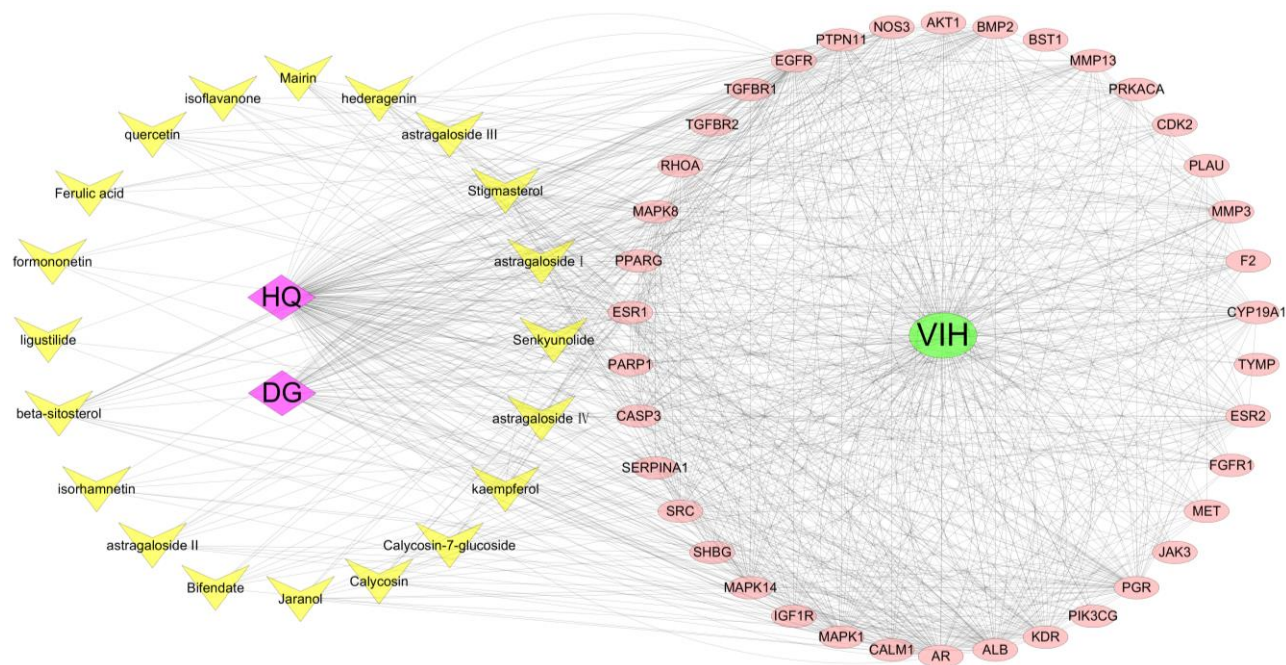


网络中节点大小和颜色深浅反映 degree 值大小, 粉色-浅粉-白色表示 degree 值依次减小

The size and color of the nodes in the network reflect the degree value, and pink-light pink-white indicates that the degree value decreases in turn

图 1 共同靶点 PPI 网络

Fig. 1 Common target PPI network



绿色代表疾病, 黄色代表药物有效成分, 粉色代表核心靶点, 紫色代表药物

Green represents disease, yellow represents active components of drugs, pink represents core targets, and purple represents drugs

图 2 药物-活性成分-疾病-靶点互作网络

Fig. 2 Drug-active component-disease-target interaction network

就越高, 说明该条信号通路的重要性越高。排除广泛通路后, 表 3 中列出了排名前 30 的信号通路。经

分析, 38 个共同靶点主要分布于松弛素信号通路、Ras 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通

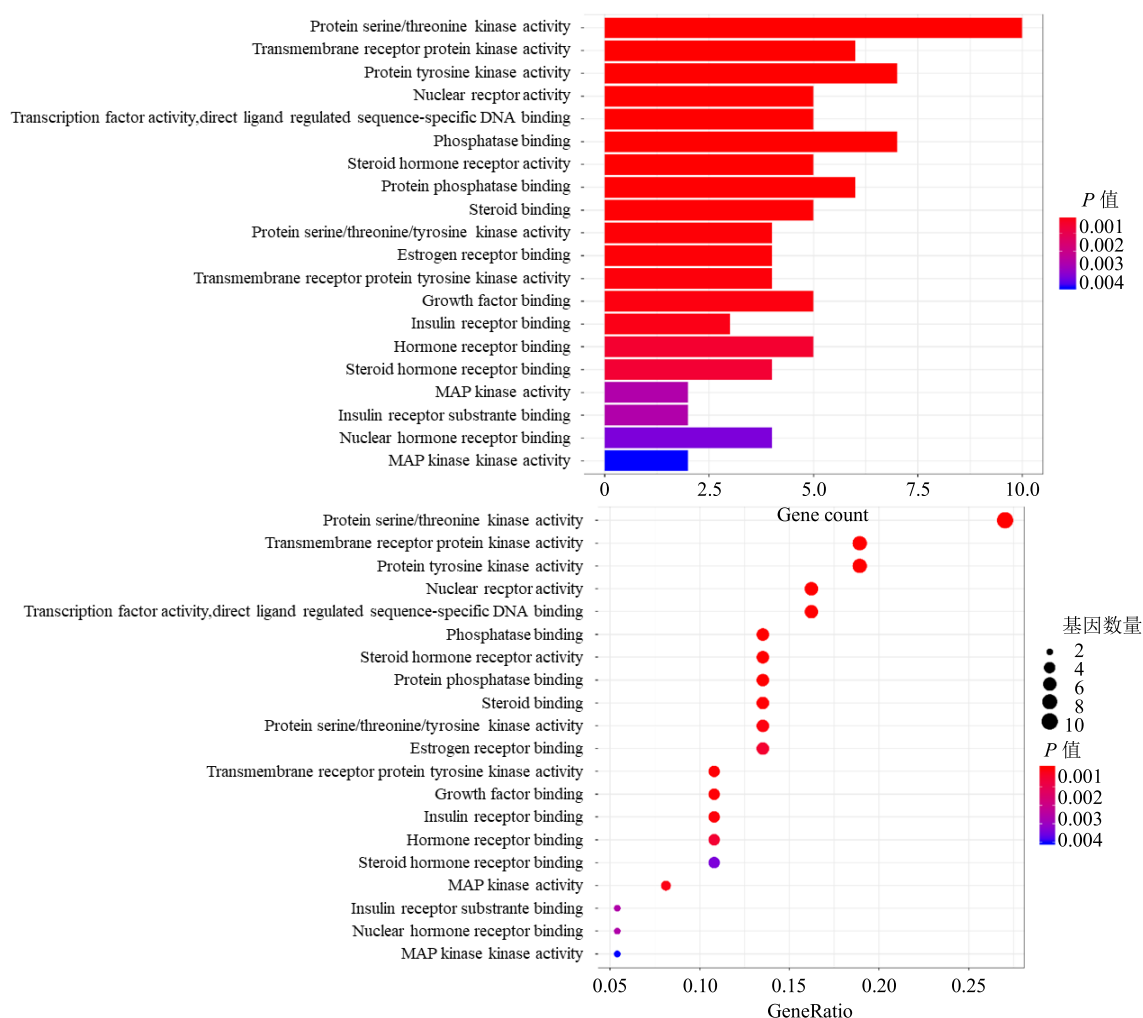


图 3 GO 生物过程分析

Fig. 3 Biological process of GO functional analysis

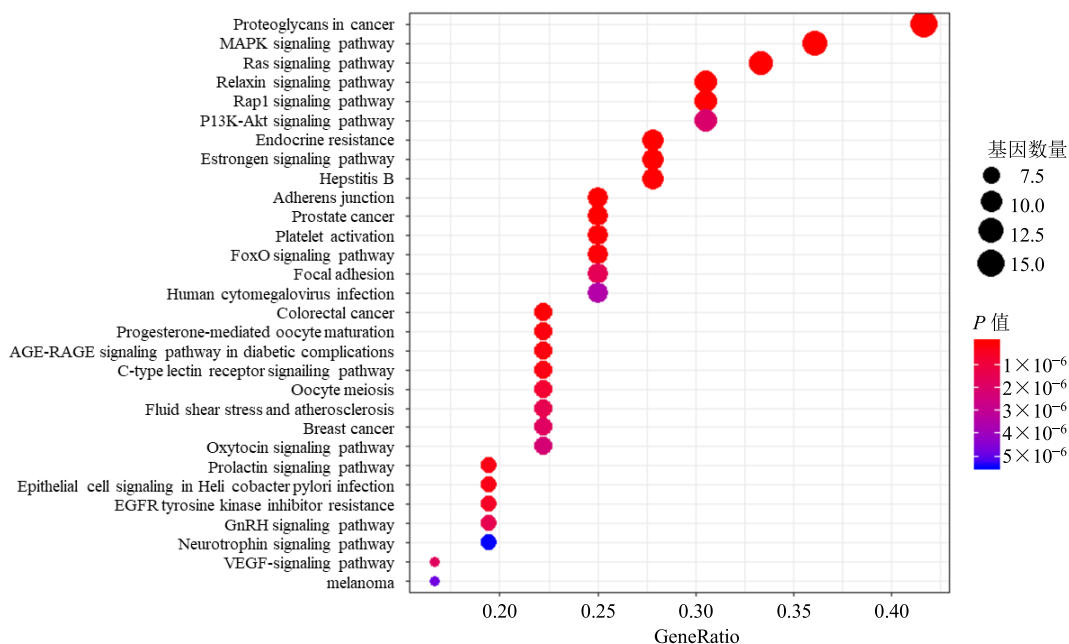


图 4 KEGG 通路富集

Fig. 4 KEGG pathway enrichment

表 3 靶点通路富集结果
Table 3 Results of target pathway enrichment

编号	通路	靶点数目	P 值
hsa05205	Proteoglycans in cancer	15	3.22×10^{-15}
hsa04010	MAPK signaling pathway	13	2.31×10^{-10}
hsa04014	Ras signaling pathway	12	2.13×10^{-10}
hsa04926	Relaxin signaling pathway	11	6.21×10^{-12}
hsa04015	Rap1 signaling pathway	11	1.24×10^{-9}
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	11	2.80×10^{-7}
hsa01522	Endocrine resistance	10	1.07×10^{-11}
hsa04915	Estrogen signaling pathway	10	3.36×10^{-10}
hsa05161	Hepatitis B	10	1.63×10^{-9}
hsa04520	Adherens junction	9	1.79×10^{-11}
hsa05215	Prostate cancer	9	3.17×10^{-10}
hsa04611	Platelet activation	9	2.90×10^{-9}
hsa04068	FoxO signaling pathway	9	4.72×10^{-9}
hsa04510	Focal adhesion	9	1.81×10^{-7}
hsa05163	Human cytomegalovirus infection	9	5.15×10^{-7}
hsa05210	Colorectal cancer	8	3.40×10^{-9}
hsa04914	Progesterone-mediated oocyte maturation	8	1.05×10^{-8}
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	8	1.14×10^{-8}
hsa04625	C-type lectin receptor signaling pathway	8	1.56×10^{-8}
hsa04114	Oocyte meiosis	8	8.01×10^{-8}
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	8	1.52×10^{-7}
hsa05224	Breast cancer	8	2.35×10^{-7}
hsa04921	Oxytocin signaling pathway	8	3.20×10^{-7}
hsa05152	Tuberculosis	8	1.06×10^{-6}
hsa05167	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	8	1.42×10^{-6}
hsa05166	Human T-cell leukemia virus 1 infection	8	4.83×10^{-6}
hsa04917	Prolactin signaling pathway	7	2.18×10^{-8}
hsa05120	Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	7	2.18×10^{-8}
hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	7	5.12×10^{-8}
hsa04912	GnRH signaling pathway	7	1.60×10^{-7}

路、雌激素信号通路、Rap1 信号通路、FoxO 信号通路、VEGF 信号通路等多条信号通路中, 这提示黄芪-当归通过作用于多条通路来改善血管内膜增生, 且这些通路间存在着复杂的相互作用关系。

3 讨论

本研究采用网络药理学和整合生物信息学方法, 对黄芪-当归配伍抗血管内膜增生的物质基础及其作用机制进行了探析。从黄芪-当归药对中共获得 20 个具有良好 OB、DL 的生物活性成分, 活性成分-靶点互作网络中, degree 值较高有豆甾醇、谷固醇、

毛蕊异黄酮、黄芪甲苷 (AST IV)、黄芪皂苷 III、黄芪皂苷 II 等, 提示其可能在黄芪-当归抗血管内膜增生的药理作用中发挥重要作用。

AST IV 为黄芪的主要药效物质, 具有强心、保护心肌细胞、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖、调节血压等心血管保护作用, 其作用机制与其抗氧化、清除自由基、抗炎、抗凋亡等作用相关^[7-9]。此外, 黄芪皂苷、毛蕊异黄酮、豆甾醇等也均具有心血管保护作用^[10]。因此推测, 以上活性成分可能是黄芪-当归配伍抗血管内膜增生的关键

成分。进一步分析有效成分所对应的靶蛋白,发现一个有效成分往往对应多个靶蛋白,而一个靶蛋白也能同时对应多个有效成分,不同的靶蛋白之间可以组成强大的互作网络系统,体现了黄芪-当归主要有效成分配伍的多靶点协同作用机制。

通过分析整合预测结果共得到 38 个黄芪-当归抗血管内膜增生的可能靶点,可作为血管内膜增生的治疗靶点有 EGFR、ALB、AKT1、MAPK1、SRC 等。这些靶点主要包含蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、MAP 激酶活性、MAP 激酶活性、激素受体结合、类固醇激素受体结合等多种生物学过程,涉及 PI3K/Akt、Ras、MAPK 等多条信号通路。已有研究表明^[11-13],PI3K/Akt 作为细胞内非常重要的信号转导途径,在细胞的生长、增殖、凋亡、血管生成、自噬等起着重要作用。PI3K/Akt 信号通路是表皮生长因子受体一个重要的下游信号通路,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)能够通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活从而干扰细胞的生长、增殖、凋亡的发生,从而抑制血管内膜增生。丝裂素激活蛋白激酶(MAPK)信号通路,是细胞内主要的信息传递途径之一,包括 p38MAPK 信号通路、ERK 信号通路以及应激活蛋白激酶/c-Jun 氨基末端激酶(SAPK/JNK)信号通路^[14]。MAPK 参与调节多种细胞进程,如细胞生长、分化、细胞周期及其细胞凋亡等。MAPK 信号通路在多种心血管疾病进展中发挥着重要作用,是心血管系统药理研究的一个重要靶点^[15]。

Ras 蛋白是一种小 G 蛋白,它介导的信号通路在血管形成和血管增殖中发挥重要作用,且在活跃的 GTP 结合和非活跃的 GMP 结合形式之间循环,并在细胞膜中作为信号转导的分子开关发挥作用。有研究表明,激活 Ras 的表达能增强 VEGF 的表达,提示 Ras 蛋白在血管生成中发挥作用,抑制 Ras 蛋白活性可干扰血管生成。

本课题组前期研究也表明,黄芪、当归配伍可抑制大鼠胸腹主动脉血管内膜增生,抑制 VSMC 表型转化、增殖和细胞外基质沉积^[5-6,16],其作用机制可能与抑制 PI3K/Akt、MAPK 信号通路激活有关。因此,可以推断,PI3K/Akt、MAPK、Ras 信号通路可能是黄芪-当归配伍改善血管内膜增生的关键信号通路,可作为研究黄芪-当归配伍抗血管内膜增生的关键作用机制。以上结果均提示黄芪-当归可通过多种生物学过程,作用于多条信号通路

发挥抗血管内膜增生作用,且这些通路间存在着复杂的相互作用关系,体现了中药多成分、多靶点、多途径协同治疗疾病的特点。

综上所述,本研究对黄芪-当归药对的多成分、多靶点、多通路与血管内膜增生的复杂网络关系进行了网络药理学研究,初步阐述了黄芪-当归药对抗血管内膜增生的主要潜在活性成分及其作用靶点和相关通路,不仅与以往的相关研究相互验证,还为进一步探讨其作用机制提供了新思路 and 潜在有效的研究方向。

参考文献

- [1] Li Y D, Ma Y H, Zhao J X, *et al.* Protection of ultra-filtration extract from Danggui Buxue Decoction on oxidative damage in cardiomyocytes of neonatal rats and its mechanism [J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(11): 854-859.
- [2] 秦臻, 黄水清. 当归补血汤含药血清对内皮祖细胞功能及其 PI3K/Akt 通路影响的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(9): 1320-1323.
- [3] 陆莹, 罗亚非, 范瑞娟. 当归补血汤对大鼠局灶性脑缺血再灌注血-脑屏障和大脑皮质神经元的影响 [J]. *神经解剖杂志*, 2013, 29(3): 301-305.
- [4] Ke H L, Zhang Y W, Zhou B F, *et al.* Effects of Danggui Buxue Tang, a traditional Chinese herbal decoction, on high glucose-induced proliferation and expression of extracellular matrix proteins in glomerular mesangial cells [J]. *Nat Prod Res*, 2012, 26(11): 1022-1026.
- [5] 彭熙炜, 阎卉芳, 黄娟, 等. 黄芪-当归配伍对大鼠血管内膜增生模型炎症反应的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(2): 580-584.
- [6] Yan H F, Peng X W, Xu H, *et al.* Inhibition of aortic intimal hyperplasia and vascular smooth muscle proliferation and extracellular matrix protein expressions by Astragalus-Angelica Combination [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018(6): 1508637.
- [7] Liu S, Zhang J G, *et al.* Cardiovascular protective effects of astragaloside IV [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2013, 22(3): 222-225.
- [8] 崔伟, 王高频, 卢美丽, 等. 黄芪甲苷通过激活 PI3K/AKT 通路抑制内皮细胞内质网应激介导的细胞凋亡的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5): 39-44.
- [9] 刘天一, 何观虹, 姚丽. 黄芪甲苷治疗心血管疾病研究进展 [J]. *中医药信息*, 2013, 30(2): 117-120.
- [10] 常翠青. 植物甾醇与心血管疾病的研究进展和应用现状 [J]. *中国食物与营养*, 2016, 22(6): 76-80.

- [11] Zhang Q Z, Guo Y D, Li H M, *et al.* Protection against cerebral infarction by Withaferin A involves inhibition of neuronal apoptosis, activation of PI3K/Akt signaling pathway, and reduced intimal hyperplasia via inhibition of VSMC migration and matrix metalloproteinases [J]. *Adv Med Sci*, 2017, 62(1): 186-192.
- [12] Fang H H, Yang S L, Luo Y Y, *et al.* Notoginsenoside R₁ inhibits vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal hyperplasia through PI3K/Akt signaling [J]. *Sci Rep*, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-25874-y.
- [13] Duan Y Y, Zhang Y B, Qu C J, *et al.* CKLF1 aggravates neointimal hyperplasia by inhibiting apoptosis of vascular smooth muscle cells through PI3K/AKT/NF- κ B signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.108986.
- [14] 王 蒙, 陈绍良. P38MAPK 信号通路 with 心血管疾病关系的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(30): 5968-5970.
- [15] Hyman K M, Seghezzi G, Pintucci G, *et al.* Transforming growth factor-beta1 induces apoptosis in vascular endothelial cells by activation of mitogen-activated protein kinase [J]. *Surgery*, 2002, 132(2): 173-179.
- [16] 彭熙炜, 阎卉芳, 邓常清. 黄芪-当归配伍对大鼠血管内膜增生模型细胞外基质的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(6): 629-634.