

• 数据挖掘与循证医学 •

基于数据挖掘的益气活血类方防治脑缺血再灌注损伤用药规律及其作用机制研究

陈祥宇^{1,2}, 张晶涵^{1,2}, 赖嘉豪^{1,2}, 张文丽³, 梅志刚^{1,2*}, 聂慧芳^{1,2*}

1. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208

2. 湖南中医药大学 中西医结合心脑血管疾病防治湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

摘要: **目的** 探讨急性缺血性卒中溶栓治疗后使用益气活血类方剂干预的用药规律, 预测核心药物防治脑缺血再灌注损伤的潜在作用机制。**方法** 检索中国知网、万方、维普和 PubMed 数据库中急性缺血性卒中溶栓治疗后使用益气活血类方有效干预的文献, 对方中使用的药物进行频数、聚类及关联分析, 依据关联规则选取置信度和支持度最高的核心药物, 构建核心药物-活性成分-交集靶点网络图, 并进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。**结果** 共筛选纳入 232 篇文献, 涉及中药处方 177 首, 包含中药 119 味, 累计使用频次 1903, 以黄芪为首的高频药物 28 味, 所有药物按功效可分为 16 种, 药味总频次 191, 归经总频次 292。高频药物聚类分析得到 5 个聚类, 关联规则分析得到 20 组支持度较高的中药组合, 其中支持度与置信度最高的二联药物组合为“黄芪-川芎”, 三联药物组合为“黄芪-川芎-地龙”。网络药理学分析收集黄芪、川芎、地龙的活性成分 30 个; 筛选“黄芪-川芎”防治脑缺血再灌注损伤的靶点 91 个, “黄芪-川芎”-地龙防治脑缺血再灌注损伤的靶点 34 个; 主要涉及癌症相关通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 信号通路、微小 RNAs (microRNAs)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路。**结论** 益气活血类方治疗急性缺血性卒中的核心药物为黄芪、川芎和地龙, KEGG 通路富集分析表明核心药物防治脑缺血再灌注损伤涉及多条信号通路, 为指导临床采用益气活血法防治缺血性卒中提供依据, 并为研发相关创新药物提供数据参考。

关键词: 缺血性卒中; 脑缺血再灌注损伤; 益气活血; 数据挖掘; 网络药理学; 配伍规律; 黄芪-川芎; 黄芪-川芎-地龙

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)10-3221-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.10.020

Medication rules and mechanisms of invigorating *qi* and activating blood prescriptions in prevention and treatment of cerebral ischemia reperfusion injury based on data mining

CHEN Xiang-yu^{1,2}, ZHANG Jing-han^{1,2}, LAI Jia-hao^{1,2}, ZHANG Wen-li³, MEI Zhi-gang^{1,2}, NIE Hui-fang^{1,2}

1. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Key Laboratory of Hunan Province for Integrated Traditional Chinese and Western Medicine on Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral Diseases, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Objective To investigate the medication rules of invigorating *qi* and activating blood prescriptions after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke, and to predict the potential mechanism of core drugs in the prevention and treatment of cerebral

收稿日期: 2022-12-23

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82174167); 湖南省自然科学基金面上项目 (2021JJ30499); 湖南省教育厅优秀青年项目 (22B0354); 湖南省卫健委一般项目 (D202303077508); 湖南省国内一流培育学科中西医结合开放基金项目 (2020ZXYJH63); 湖南中医药大学研究生科研创新项目 (2021CX63)

作者简介: 陈祥宇 (1997—), 男, 硕士研究生, 主要从事中西医结合防治脑病作用机制研究。E-mail: cxy173557124@163.com

***通信作者:** 聂慧芳 (1984—), 女, 博士, 讲师, 主要从事中西医结合防治脑病作用机制研究。E-mail: 003783@hnuocm.edu.cn

梅志刚 (1977—), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中西医结合防治脑病作用机制研究。E-mail: meizhigang@hnuocm.edu.cn

ischemia reperfusion injury. **Methods** The literature on effective interventions with invigorating *qi* and activating blood prescriptions after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke was retrieved from CNKI, Wanfang, VIP and PubMed. The drugs were subjected to frequency, clustering and association analyses. According to the association rules, the core drugs with the highest confidence and support were selected to construct the core drugs-active ingredients-intersection targets network diagram. The gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed on the intersection targets. **Results** A total of 232 articles were included, involving 177 traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions, including 119 TCMs with a total of 1903 frequencies, including 28 high frequency drugs. All drugs could be classified into 16 kinds according to their efficacy, with a total of 191 frequencies of flavours and 292 frequencies of meridian. The clustering analysis of high frequency drugs yielded five clusters, and the association rule analysis yielded 20 groups of TCM combinations with high support, among which the binomial association drugs with the highest support and confidence was “Huangqi (*Astragali Radix*)-Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*)” and the three association drugs was “*Astragali Radix*-*Chuanxiong Rhizoma*-*Dilong (Pheretima)*”. The network pharmacological analysis collected 30 active ingredients from *Astragali Radix*, *Chuanxiong Rhizoma* and *Pheretima*, and screened 91 intersectional targets of “*Astragali Radix*-*Chuanxiong Rhizoma*”-cerebral ischemia reperfusion injury and 34 intersectional targets of “*Astragali Radix*-*Chuanxiong Rhizoma*”-*Pheretima*-cerebral ischemia reperfusion injury. They were mainly involved in cancer-related pathways, mitogen activated protein kinases (MAPK), microRNAs, phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) and tumor necrosis factor (TNF) signaling pathways. **Conclusion** The core drugs of invigorating *qi* and activating blood prescriptions in the treatment of acute ischemic stroke were *Astragali Radix*, *Chuanxiong Rhizoma* and *Pheretima*. The enrichment analysis of KEGG pathway showed that the prevention and treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury by the core drugs involved multiple signaling pathways, which provided the basis for guiding the clinical treatment of ischemic stroke by invigorating *qi* and activating blood circulation, and provided data reference for the research and development of related innovative drugs.

Key words: ischemic stroke; cerebral ischemia reperfusion injury; invigorating *qi* and activating blood circulation; data mining; network pharmacology; compatibility rules; *Astragali Radix*-*Chuanxiong Rhizoma*; *Astragali Radix*-*Chuanxiong Rhizoma*-*Pheretima*

随着我国经济水平的高速发展，高压力、快节奏的生活方式导致卒中的发病率逐年升高，对国民健康水平造成严重威胁^[1]。其中，缺血性卒中最为多见，具有高发病率、高致残率、高死亡率和高发复发的特点^[2-3]，尽快进行血流再通、恢复缺血半暗带区域的血供、延缓脑组织损伤是临床治疗的首要原则^[4]。然而，脑缺血后的血流再通会继发更为严重的二次损伤，即脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI），进一步加重病情^[5]。因此，防治 CIRI 成为治疗缺血性卒中的焦点。CIRI 的病理过程极其复杂，给临床治疗带来巨大挑战，目前暂无特别理想高效的治疗手段与药物。中医理论认为，CIRI 属于“中风”范畴，主要病机为气虚血瘀，益气活血为治疗缺血性卒中的主要治法^[6]。中医药治疗具有多靶点、多环节、多层次的优势，已经成为探索更佳治疗效果的热门领域。诸多研究均已证明，以益气活血立法的益气活血类方在防治 CIRI 中具有一定的疗效。本研究利用数据挖掘技术，综合系统分析近 10 年来急性缺血性卒中溶栓治疗后益气活血类方的用药规律，进一步挖掘其用药特点，并借助网络药理学对数据挖掘所得的核心药物的关键活性成分进行筛选，阐明活性成分与

CIRI 交集靶点相互作用及通路，以期中医药通过益气活血法防治 CIRI 提供理论依据与数据参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

检索中国知网（CNKI）、万方、维普和 PubMed 数据库收集急性缺血性卒中溶栓治疗后使用益气活血类方有效干预的文献。CNKI 检索式：SU='脑梗死'+ '缺血性中风'+ '中风'+ '脑卒中' AND SU='益气' AND SU='活血'；万方检索式：主题：（“脑梗死” or “缺血性中风” or “脑卒中” or “中风”）and “益气” and “活血”；维普检索式：U=（脑梗死 OR 缺血性中风 OR 脑卒中 OR 中风）AND U=益气 AND U=活血；PubMed 检索式：（ischemic stroke）AND [（Yiqi）OR（tonifying qi）]AND[（Huoxue）OR（promoting blood circulation）OR（activating blood）]，检索年限为 2012 年 1 月 1 日—2022 年 11 月 8 日，文献类型选择期刊论文和学位论文。

1.2 处方筛选

1.2.1 纳入标准 急性缺血性卒中溶栓治疗后使用益气活血类中药内服复方（汤剂、颗粒剂、胶囊、丸剂等）的临床观察试验、临床随机对照试验以及中西医结合治疗方案中用到益气活血类中药内服复

方的文献。

1.2.2 排除标准 综述类、Meta 分析类、理论探讨类、经验总结类、细胞或动物实验等不属于临床观察的文献；非治疗急性缺血性卒中的文献；治疗急性缺血性卒中伴有其他合并症的文献；发表在不同期刊上的重复文献等。不同文献中出现组成相同的方剂，取其中 1 首。

1.3 数据处理

1.3.1 文献管理 将各数据库中检索出的文献导入文献管理软件 NoteExpress，在 NoteExpress 中剔除重复文献，查阅文献标题、摘要及全文，根据纳入和排除标准，将符合纳入标准的文献中的中药处方录入 Excel 2016 中建立数据库，对文献名称、处方名称、处方药物组成、药物的性味归经等内容进行整理。数据库所有信息均由本研究人员严格按照规范进行数据录入，并认真核对。

1.3.2 数据规范化处理 以《中国药典》2020 年版^[7]、《中药学》“十四五”规划教材^[8]的中药命名为标准，对涉及的中药药名进行统一，如将“川穹”规范为“川芎”，“山萸肉”规范为“山茱萸”，“仙灵脾”规范为“淫羊藿”等；统一炮制方法对中药的疗效及性味归经影响不大的药物名称，如“焦山楂”规范为“山楂”，“法半夏”“姜半夏”“清半夏”规范为“半夏”等；同一中药因不同炮制方法使其功效发生变化的归为不同药物，如“甘草”“炙甘草”和“生地黄”“熟地黄”等。检查数据并正确汇总后，统计药物的疗效及性味归经，若 1 味中药有多种性味归经，则全部记录在内。

1.3.3 数据分析 采用 IBM SPSS Modeler18.0 和 IBM SPSS Statistics 25.0 统计软件分别进行关联规则和聚类分析，并绘制网络关系图和聚类树状图。关联规则是反映一个事物与其他事物之间的相互依存性，用来说明 2 种药物之间的关联性，选择 Apriori 算法进行建模处理挖掘药物与药物之间的潜在规律，支持度反映 2 种药物同时出现的概率，置信度反映一种药物出现后另一种药物出现的概率，提升度反映一种药物的出现对另一种药物的出现概率产生的变化。聚类分析是将数据分类到不同的类或簇，同一簇中的事物有很大的相似性，不同簇间的事物有很大的相异性，用来说明几种药物之间的共性。

1.4 网络药理学分析

在中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 和中医

药数据库 (TCM@TAIWAN, <http://tcm.cmu.edu.tw/zh-tw/>) 中查找核心药物的全部活性成分，通过评价活性成分的体内过程，用口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 进行筛选^[9]。利用 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 找到活性成分的规范化化学结构式，并使用 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 进行成分靶点预测，归纳整理出药物靶点数据集。在 OMIM (<http://www.omim.org/>) 和 Genecard (<https://www.genecards.org/>) 数据库采集与 CIRI 相关的基因靶点，建立疾病靶点数据集。运用 Venny2.1.0 工具 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 绘制药物靶点与疾病靶点的韦恩图，并获得交集靶点。运用 Cytoscape 3.7.2 软件将交集靶点进行可视化，绘制核心药物-活性成分-交集靶点网络图。运用 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 构建交集靶点的蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络，生物种属选择 “homo sapiens”，将最低相互作用阈值设置为 “high confidence (0.700)”，并隐藏游离蛋白，其他参数保持默认。运用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对药物防治 CIRI 的潜在靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析，并运用微生信在线作图平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行可视化，用以说明相关靶点在基因功能和信号通路中的作用。

2 结果

2.1 文献纳入情况

初步检索文献共计 1825 篇，根据纳入和排除标准进行筛选，最终共纳入 232 篇急性缺血性卒中溶栓治疗后使用益气活血类方的文献，得到中药处方 177 首，筛选流程见图 1。

2.2 中药频次分析

177 首有效中药处方共涉及 119 味中药，所有药物累计使用频次 1903 次。其中，累计使用频次 ≥ 15 次的中药 28 味，累计使用频次 1644 次，占比 86.4%。使用频次排名前 10 位的中药依次是黄芪、川芎、地龙、当归、赤芍、红花、丹参、桃仁、水蛭、全蝎，见表 1。

2.3 中药功效分析

119 味中药按照药物功效共分为 16 种，总频

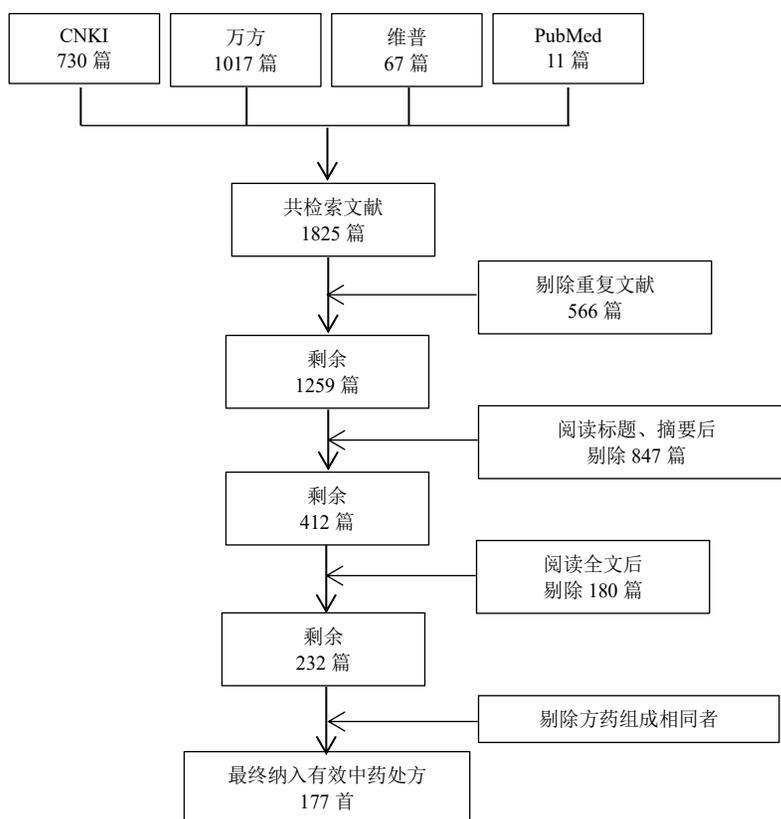


图 1 急性缺血性卒中溶栓后使用益气活血类方治疗文献的筛选流程

Fig. 1 Screening process of literatures on treatment of acute ischemic stroke with invigorating *qi* and activating blood prescriptions after thrombolytic therapy

表 1 28 味高频药物频数统计

Table 1 Frequency statistics of 28 high frequency TCMs

序号	名称	频次	频率/%	剂量区间/g	常用剂量/g	序号	名称	频次	频率/%	剂量区间/g	常用剂量/g
1	黄芪	165	93.22	10~120	30	15	半夏	33	18.64	6~15	10
2	川芎	157	88.70	3~20	15	16	茯苓	28	15.82	6~30	10
3	地龙	141	79.66	3~15	10	17	党参	24	13.56	10~30	30
4	当归	136	76.84	6~50	15	18	白术	23	12.99	10~30	10
5	赤芍	119	67.23	3~20	15	19	葛根	23	12.99	15~20	20
6	红花	114	64.41	3~15	10	20	桂枝	22	12.43	10~15	10
7	丹参	110	62.15	10~30	15	21	三七	22	12.43	3~10	3
8	桃仁	90	50.85	3~30	10	22	天麻	21	11.86	10~15	12
9	水蛭	73	41.24	3~18	3	23	胆南星	20	11.30	6~10	10
10	全蝎	52	29.38	2~15	5	24	生地黄	20	11.30	12~30	15
11	石菖蒲	50	28.25	5~30	10	25	炙甘草	19	10.73	5~10	6
12	甘草	49	27.68	5~10	6	26	蜈蚣	18	10.17	1~3 条	10
13	牛膝	43	24.29	6~15	15	27	瓜蒌	16	9.04	10~24	12
14	鸡血藤	41	23.16	15~30	15	28	僵蚕	15	8.47	6~10	10

次 1903 次，其中使用最多的为活血化瘀药（648 次，34.1%），其次为补虚药（491 次，25.8%），见图 2。

2.4 中药性味归经分析

对 119 味中药进行性味归经统计和分类，同一

味中药的不同性味归经分别进行统计，将中药药性为微寒、微温者统计为寒、温。结果显示，药性总频次 119 次，温（49 次，41.18%）和寒（33 次，27.73%）居多；药味总频次 191 次，以苦（60 次，

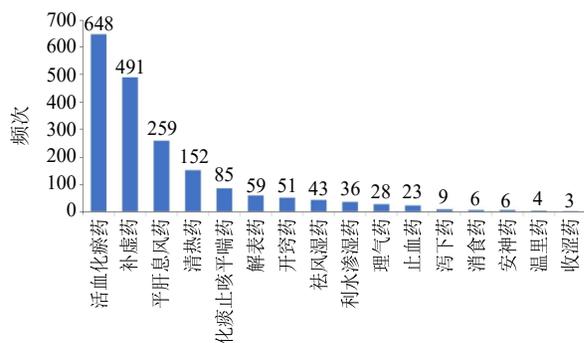


图2 119味中药功效分布

Fig. 2 Efficacy distribution of 119 TCMs

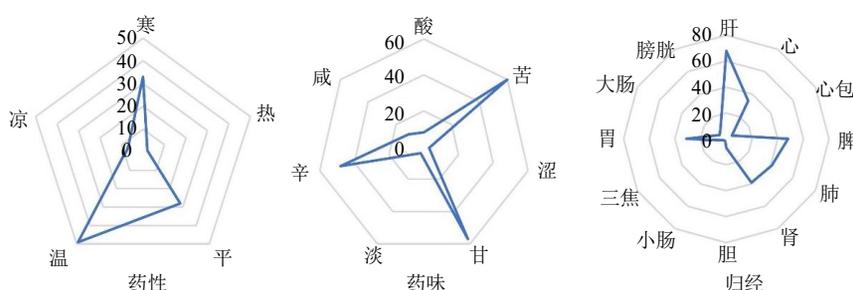


图3 119味中药性味归经统计

Fig. 3 Statistics of properties, flavours and meridian of 119 TCMs

表2 高频药物2项关联规则分析

Table 2 Binomial association rules analysis of high frequency TCM

后项	前项	数量	支持度/%	置信度/%	提升度
川芎	黄芪	165	93.22	90.91	1.02
地龙	黄芪	165	93.22	82.42	1.03
当归	黄芪	165	93.22	80.61	1.05
黄芪	川芎	157	88.70	95.54	1.02
地龙	川芎	157	88.70	82.17	1.03
当归	川芎	157	88.70	77.71	1.01
黄芪	地龙	141	79.66	96.45	1.03
川芎	地龙	141	79.66	91.49	1.03
当归	地龙	141	79.66	83.69	1.09
黄芪	当归	136	76.84	97.79	1.05
川芎	当归	136	76.84	89.71	1.01
地龙	当归	136	76.84	86.76	1.09

2.6 高频药物的聚类分析

利用 SPSS Statistics 25 软件对 28 味高频药物进行聚类分析,选择组间联接、皮尔逊相关性算法,最大聚类数为 10,最小聚类数为 5,经软件运算分析后得出高频药物聚类分析图,以组间距离 21 为界,可以将高频药物分为 5 组,第 1 组:半夏、瓜

31.41%) 和甘 (57 次, 29.84%) 居多;归经总频次 292 次,以肝经 (68 次, 23.29%) 和脾经 (48 次, 16.44%) 居多,见图 3。

2.5 高频药物的关联规则分析

利用 SPSS Modeler 18.0 中的 Apriori 算法对 28 味高频药物进行关联规则分析,设置最低支持度 75%、最低置信度 75%,最大前项数 2,提升度大于 1 等条件挖掘中药之间的配伍规律,共得到 2 项关联药物 12 组,见表 2,3 项关联药物 8 组,见表 3,同时构建 28 味高频中药的关联网图,见图 4。

萎、茯苓、炙甘草、白术、甘草、天麻、石菖蒲、胆南星;第 2 组:鸡血藤、僵蚕、葛根、生地黄;第 3 组:丹参;第 4 组:赤芍、牛膝、红花、桃仁、当归、黄芪、地龙、川芎、全蝎、蜈蚣、水蛭、桂枝;第 5 组:党参、三七,见图 5。

2.7 网络药理学分析

由关联规则分析可知,高频药物中共同出现频次最高、支持度与置信度最高、关联性较强的二联药物组合是“黄芪-川芎”,三联药物组合是“黄芪-川芎-地龙”,由此可知,黄芪、川芎、地龙作为益气活血类方的核心药物治疗急性缺血性卒中的可能性最大,因此,对核心药物开展网络药理学研究,探讨“黄芪-川芎”药对以及“黄芪-川芎”药对和地龙加味治疗 CIRI 的药理学作用机制。

2.7.1 核心药物-活性成分-交集靶点网络构建 运用数据库筛选出黄芪的活性成分 19 个,川芎的活性成分 7 个,地龙的活性成分 5 个,见表 4;预测到可能性值 >0 的“黄芪-川芎”药物靶点 583 个,地龙药物靶点 210 个,筛选出相关性分值 (relevance score) ≥10 的疾病靶点 497 个。韦恩图分析得到“黄芪-川芎”与 CIRI 交集靶点 91 个,见图 6;“黄

表 3 高频药物 3 项关联规则分析

Table 3 Three association rules analysis of high frequency TCM

后项	前项	数量	支持度/%	置信度/%	提升度
地龙	川芎、黄芪	150	84.75	84.67	1.06
当归	川芎、黄芪	150	84.75	80.67	1.05
川芎	地龙、黄芪	136	76.84	93.38	1.05
当归	地龙、黄芪	136	76.84	85.29	1.11
红花	地龙、黄芪	136	76.84	75.00	1.16
川芎	当归、黄芪	133	75.14	90.98	1.03
地龙	当归、黄芪	133	75.14	87.22	1.09
红花	当归、黄芪	133	75.14	75.19	1.17

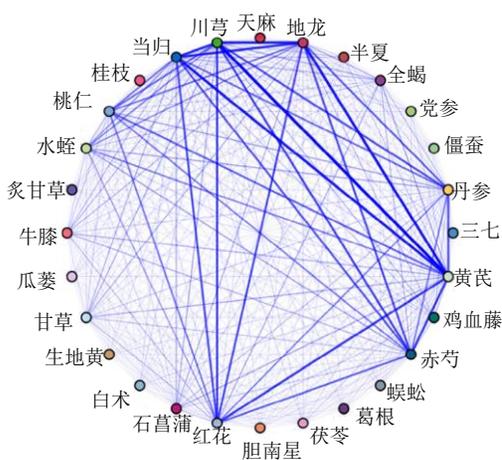


图 4 28 味高频药物关联强度网络图

Fig. 4 Association strength network diagram of 28 high frequency TCMs

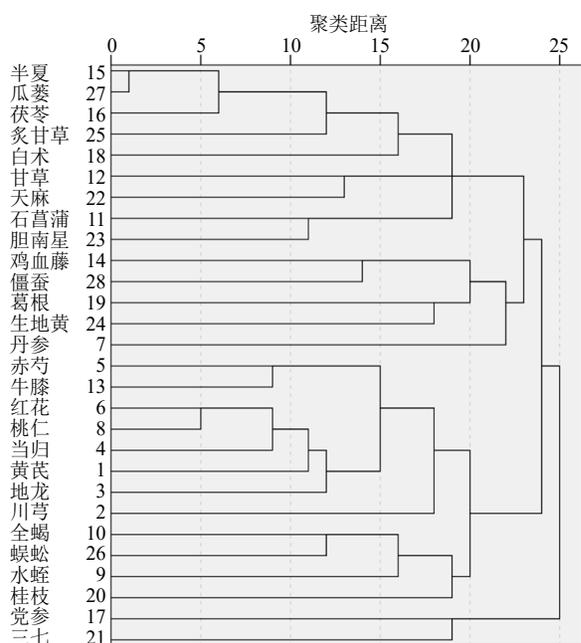


图 5 28 味高频药物聚类树状图

Fig. 5 Cluster analysis plot of 28 high frequency TCMs

芪-川芎-地龙”与 CIRI 交集靶点 106 个，见图 7；“黄芪-川芎”-地龙-CIRI 交集靶点 34 个，见图 8。针对以上交集靶点，运用 Cytoscape 3.7.2 绘制出“黄芪-川芎”-活性成分-交集靶点网络图，该网络中共有 118 个节点，352 条边，见图 9；“黄芪-川芎-地龙”-活性成分-交集靶点网络图，该网络中共有 139 个节点，416 条边，见图 10。其中，黄色六边形代表核心药物，红色四边形代表化学成分，蓝色椭圆代表交集靶点。

2.7.2 PPI 网络构建与 GO 和 KEGG 富集分析 将交集靶点导入 STRING 数据库生成 PPI 网络图，“黄芪-川芎”与 CIRI 的 91 个交集靶点 PPI 网络中共有 91 个节点，198 条边，平均节点度为 4.35，平均聚类系数为 0.419， $P < 1.0 \times 10^{-16}$ ，见图 11；“黄芪-川芎”-地龙与 CIRI 的 34 个交集靶点 PPI 网络中共有 34 个节点，69 条边，平均节点度为 4.06，平均聚类系数为 0.554， $P < 1.0 \times 10^{-16}$ ，见图 12，说明靶点基因之间的相互作用具有统计学意义。用 Excel 2016、Cytoscape 3.7.2 打开导出的“TSV”格式文件，绘制交集靶点网状图，颜色越红，表示该靶点基因度值越大，说明通过该靶点防治 CIRI 的可能性越大，见图 13、14。分别将 91 个和 34 个交集靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析，经 $P < 0.01$ 筛选后，选取前 10 个生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组成 (cellular component, CC) 条目可视化，见图 15、16。选取前 20 个 KEGG 通路富集分析结果进行可视化，见图 17、18。

3 讨论

西医所属 CIRI 与中医学的“中风”的临床表现相似，临床多将 CIRI 归属于“中风”“卒中”范畴。卒中的发病机制极其复杂，历代医家对其病因病机的研究由来已久。早在《灵枢·刺节真邪论》提

表4 核心药物活性成分信息
Table 4 Information of active ingredients in core drug

MOL ID	化合物英文名称	化合物中文名称	OB/%	DL	来源中药
MOL000211	mairin	丁子香萜	55.38	0.78	黄芪
MOL000239	jaranol	熊竹素	50.83	0.29	黄芪
MOL000296	hederagenin	常春藤皂苷元	36.91	0.75	黄芪
MOL000033	(3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-10,13-dimethyl-17-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-propan-2-yl]octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-ol	(3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-10,13-二甲基-17-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-丙烷-2-基辛烷-2-基]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十二氢-1 <i>H</i> -环戊烷[<i>a</i>]菲-3-醇	36.23	0.78	黄芪
MOL000371	3,9-di- <i>O</i> -methylnissoin	3,9-二- <i>O</i> -甲基尼森香豌豆紫檀酚	53.74	0.48	黄芪
MOL000378	7- <i>O</i> -methylisomucronulatol	7- <i>O</i> -甲基-异微凸剑叶莎醇	74.69	0.30	黄芪
MOL000380	(6 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i>)-9,10-dimethoxy-6 <i>a</i> ,11 <i>a</i> -dihydro-6 <i>H</i> -benzofuran[3,2- <i>c</i>]chromen-3-ol	(6 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i>)-9,10-二甲氧基-6 <i>a</i> ,11 <i>a</i> -二氢-6 <i>H</i> -苯并呋喃并[3.2- <i>c</i>]铬-3-醇	64.26	0.42	黄芪
MOL000387	bifendate	联苯双酯	31.10	0.67	黄芪
MOL000392	formononetin	刺芒柄花素	69.67	0.21	黄芪
MOL000398	isoflavanone	异黄烷酮	109.99	0.30	黄芪
MOL000438	(3 <i>R</i>)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	(3 <i>R</i>)-3-(2-羟基-3,4-二甲氧基苯基)色满-7-醇	67.67	0.26	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
MOL000354	isorhamnetin	异鼠李素	49.60	0.31	黄芪
MOL000374	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di- <i>O</i> -glucoside	5'-羟基异微凸剑叶莎醇-2',5'-二- <i>O</i> -葡萄糖苷	41.72	0.69	黄芪
MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucoside	9,10-二甲氧基紫檀烷-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	36.74	0.92	黄芪
MOL000417	calycosin	毛蕊异黄酮	47.75	0.24	黄芪
MOL000422	kaempferol	山柰酚	41.88	0.24	黄芪
MOL000433	ferulic acid	阿魏酸	68.96	0.71	黄芪、川芎
MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di- <i>O</i> -glucosiole	异微凸剑叶莎醇-7,2'-二- <i>O</i> -葡萄糖苷	49.28	0.62	黄芪
MOL001494	mandenol	亚油酸乙酯	42.00	0.19	川芎
MOL002135	myricanone	杨梅酮	40.60	0.51	川芎
MOL002140	perlolyrine	川芎咪	65.95	0.27	川芎
MOL002151	senkyunone	洋川芎酮	47.66	0.24	川芎
MOL002157	wallichilide	川芎萘呋内酯	42.31	0.71	川芎
MOL000359	sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75	川芎
MOL001443	4-guanidino-1-butanol	4-胍基-1-丁醇	26.23	0.01	地龙
MOL002442	cholesteryl ferulate	胆甾醇阿魏酸	22.43	0.63	地龙
MOL002687	guanosine	鸟苷	21.43	0.21	地龙
	hyrcanoside*				地龙
	xanthinin*	黄质宁			地龙

*来源于 TCM@TAIWAN 数据库, 其余化合物来源于 TCMSP 数据库

*were derived from TCM@TAIWAN database, and the other compounds were derived from TCMSP database

到:“虚邪偏客于身半,其入深,内居营卫,营卫稍衰,则真气去,邪气独留,发为偏枯。”指出真气不足,邪气则留居于身,说明卒中的发病与气虚紧密相关^[10];《素问·玉机真藏论》中“急虚身中卒至,五藏绝闭,脉道不通,气不往来”直接指出患

者正气暴虚,则外邪中人,气机闭塞,脉道瘀阻^[11];《诸病源候论》^[12]云:“半身不遂,脾胃气弱,血气偏虚……脾胃既弱,水谷精微润养不周,至血气偏虚,而为风邪所侵,故半身不遂也。”《景岳全书》^[13]也提出“中风麻木不仁等证,因其血气不至,所以

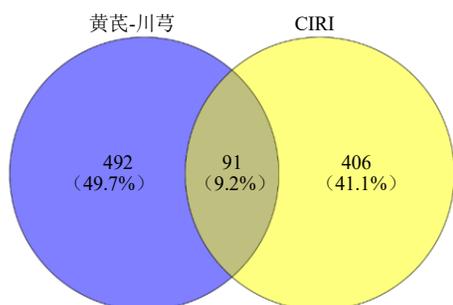


图6 “黄芪-川芎”成分与CIRI的交集靶点韦恩图

Fig. 6 Venn plot of intersection target of ingredient from “*Astragali Radix-Chuanxiong Rhizoma*” and CIRI

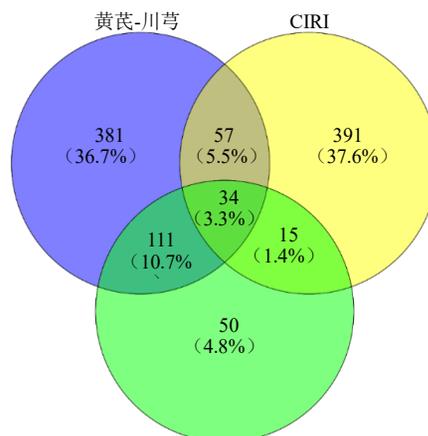


图8 “黄芪-川芎”-地龙-CIRI的靶点韦恩图

Fig. 8 Venn plot of intersection target of ingredient from “*Astragali Radix-Chuanxiong Rhizoma*”-*Pheretima* and CIRI

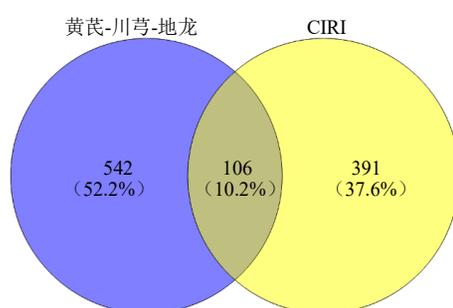


图7 “黄芪-川芎-地龙”成分与CIRI的交集靶点韦恩图

Fig. 7 Venn plot of intersection target of ingredient from “*Astragali Radix-Chuanxiong Rhizoma-Pheretima*” and CIRI

痛痒，盖气虚则麻，血虚则木，麻木不已，偏枯痿废，渐至日增。”说明气血亏虚是造成半身不遂的内因因素。《金匱要略》中记载：“夫风之为病，当半身不遂，或但臂不遂者，此为痹。脉微而数，中风使然。”因其通常发病急，变化多，多以“风性善行数变”比类^[14]。王清任采各家之所长，在《医林改错》^[15]中提出：“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀”，认为气虚导致血瘀，又云：“半

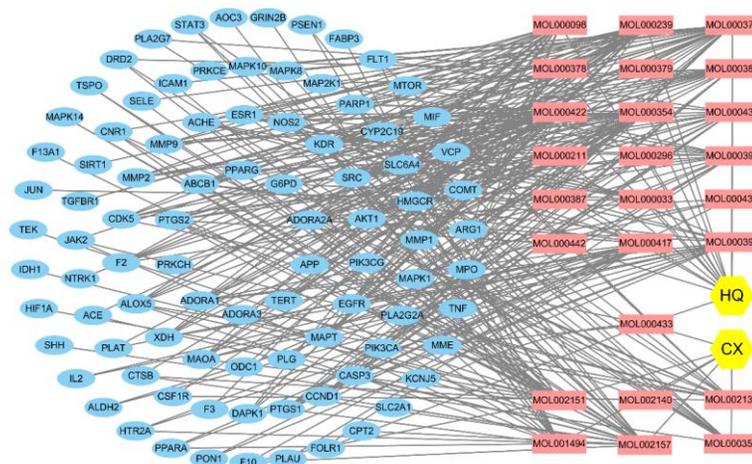


图9 “黄芪-川芎”主要活性成分及作用靶点

Fig. 9 Main active ingredients of “*Astragali Radix* (HQ)-*Chuanxiong Rhizoma* (CX)” and their function targets

身不遂，亏损元气，是其本源”，明确提出了“气虚血瘀”为“中风”之主要病机，并在此基础上创制了益气活血名方补阳还五汤^[16]。因此，传统中医认为“中风”发病多与内伤积损、素体亏虚、气血亏而邪中、饮食不节、作息不律等相关，再加虚、风、火、痰、瘀、气、血等相互影响。病机为本虚标实，

以气虚为致病的根本原因，血瘀为疾病发生发展的核心，最终致使机体的气血逆乱，脏腑和阴阳失衡^[17-18]。现代医学对气虚血瘀的病机多为认同，缺血导致体内阴阳失衡，气血逆乱而生风火痰瘀，最终使脑脉瘀阻^[19]。益气活血法的实施能够通过抗氧化应激、抗炎、抗细胞凋亡等作用增强脑缺血再灌

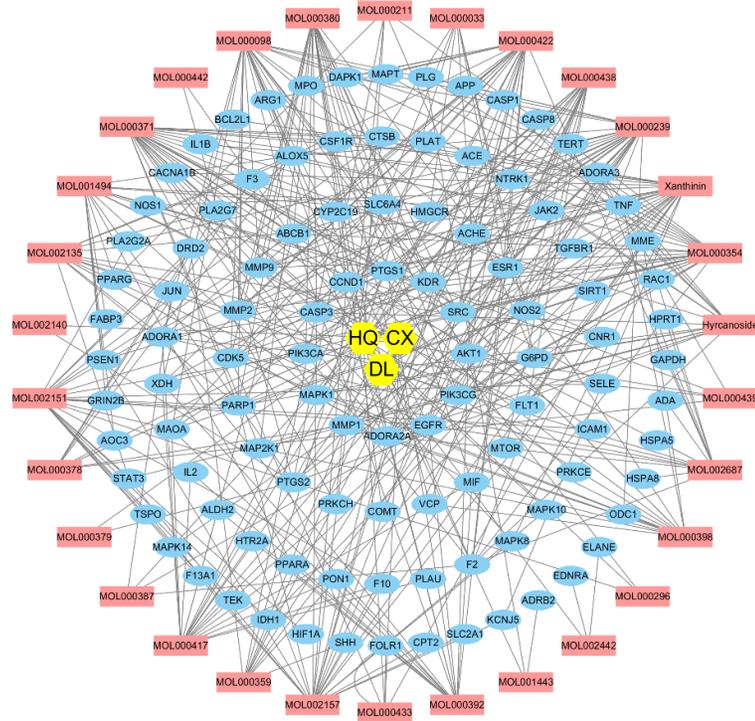


图 10 “黄芪-川芎-地龙”主要活性成分及作用靶点

Fig. 10 Main active ingredients of “*Astragali Radix* (HQ)-*Chuanxiong Rhizoma* (CX)-*Pheretima* (DL)” and their function targets

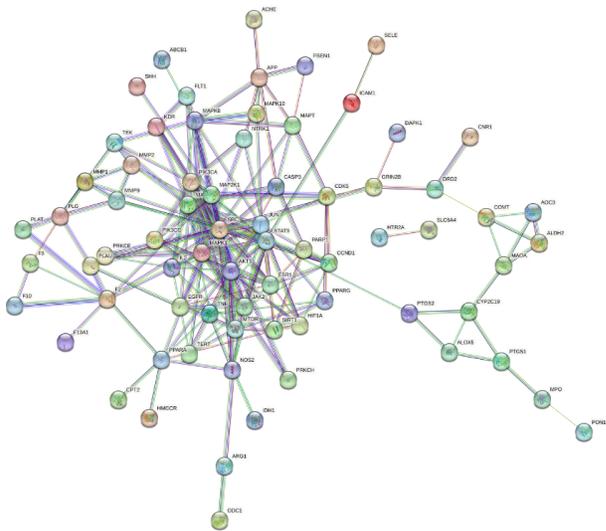


图 11 “黄芪-川芎”-CIRI 交集靶点 PPI 网络图

Fig. 11 PPI network of intersection targets of “*Astragali Radix*-*Chuanxiong Rhizoma*”-CIRI

注后的脑部血流供应，改善脑部微循环，促进脑组织神经血管单元再生，发挥脑保护作用^[20]。临床上，采用益气活血法治疗可有效提升脑卒中患者神经功能和生活能力，疗效显著^[21-22]。

本研究药物频次分析显示，急性缺血性卒中溶

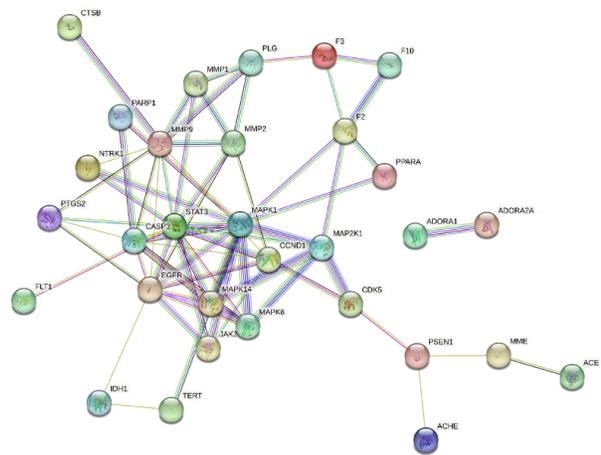


图 12 “黄芪-川芎”-地龙-CIRI 交集靶点 PPI 网络图

Fig. 12 PPI network of intersection targets of “*Astragali Radix*-*Chuanxiong Rhizoma*”-*Pheretima*-CIRI

栓治疗后使用的益气活血类方剂的常用药物有黄芪、川芎、地龙、当归、赤芍、红花、丹参、桃仁等。高频药物中四气以温、寒、平为主，五味以苦、甘、辛为主，归经以肝、脾、肺经为主。中医理论认为苦入心，有泄热、燥湿、坚阴的作用，甘入脾，有补益、和中、调和药性和缓急止痛的作用，辛入

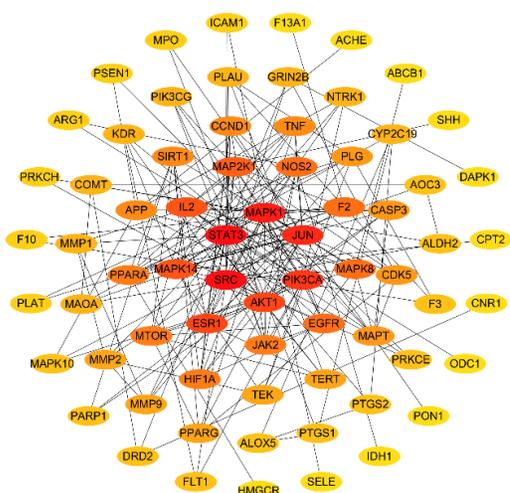


图 13 “黄芪-川芎”-CIRI 交集靶点网状图

Fig. 13 Network of intersection targets of “*Astragali Radix-Chuanxiong Rhizoma*”-CIRI

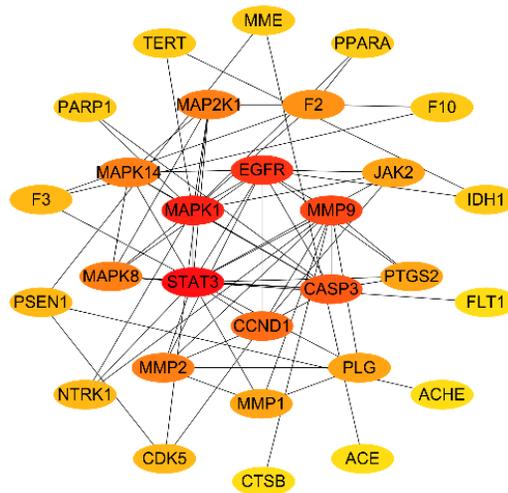


图 14 “黄芪-川芎”-地龙-CIRI 交集靶点网状图

Fig. 14 Network of intersection targets of “*Astragali Radix-Chuanxiong Rhizoma*”-*Pheretima*-CIRI

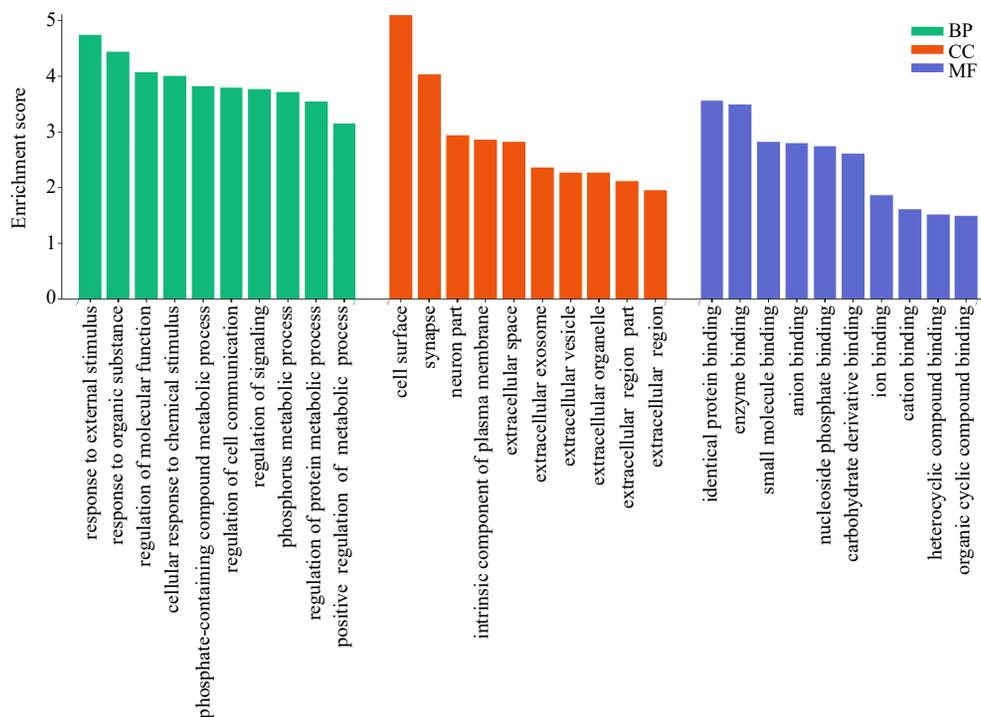


图 15 91 个潜在靶点的 GO 富集分析

Fig. 15 GO enrichment analysis of 91 potential targets

肺，有发散、行气、行血的作用。脾主运化、肝主疏泄、肺朝百脉、心主血脉。配合药之性味功效，可补泻兼施，推动血脉，条畅气机，共奏滋养补虚、活血化瘀之功。聚类分析得到的 5 个核心药物组合，第 1 组为半夏、瓜蒌、茯苓、炙甘草、白术、甘草、天麻、石菖蒲、胆南星，主要为祛湿化痰息风的药物组合；第 2 组为鸡血藤、僵蚕、葛根、生地黄，

主要为补血滋阴的药物组合；第 3 组为丹参，发挥活血祛瘀之功；第 4 组为赤芍、牛膝、红花、桃仁、当归、黄芪、地龙、川芎、全蝎、蜈蚣、水蛭、桂枝，主要为益气活血化瘀通络的药物组合，实为补阳还五汤加减；第 5 组为党参、三七，具有益气活血化瘀之效。关联规则分析显示，高频药物组合前 7 位的是黄芪-川芎、黄芪-地龙、黄芪-当归、川芎-

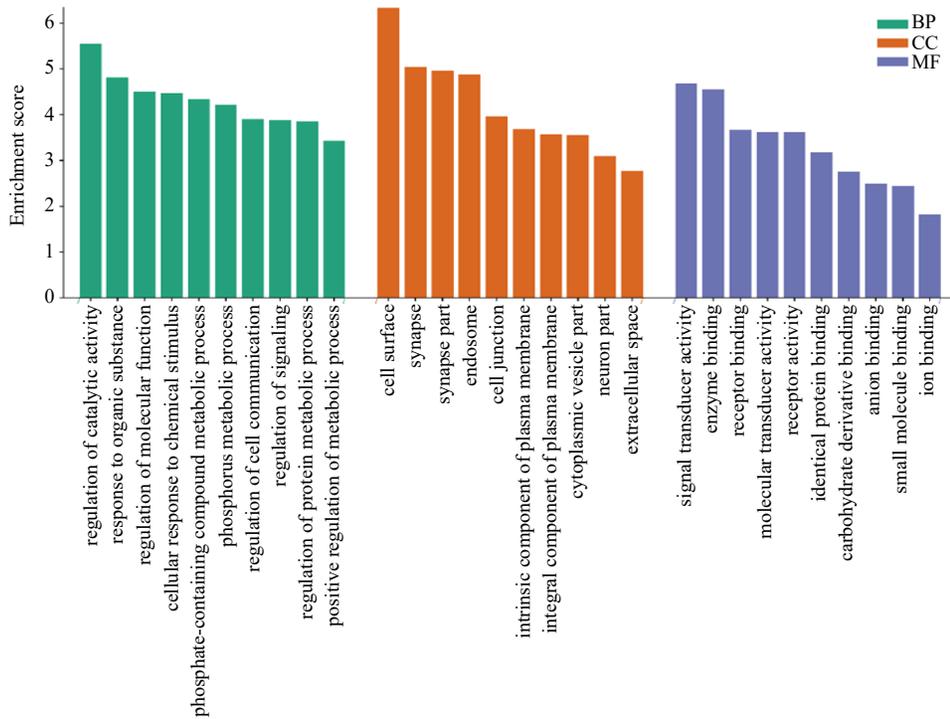


图 16 34 个潜在靶点的 GO 富集分析

Fig. 16 GO enrichment analysis of 34 potential targets

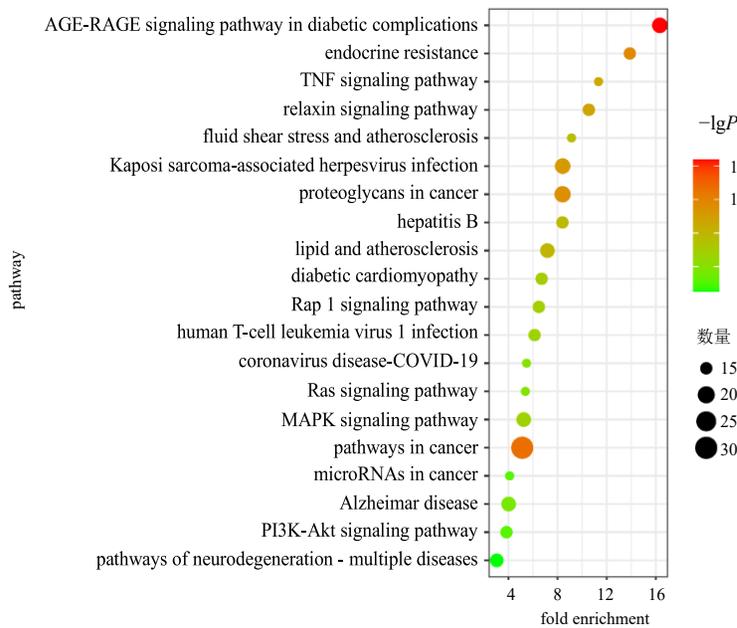


图 17 91 个潜在靶点的 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 17 Bubble map of KEGG pathway enrichment analysis for 91 potential targets

地龙、川芎-当归、黄芪-川芎-地龙、黄芪-川芎-当归。上述药味中主要为补气药和活血药，黄芪为益气良药，补气养血兼行血，川芎活血行气，当归、赤芍、红花、丹参、桃仁活血化瘀，地龙息风通络，共奏益气活血化瘀通络之功。“黄芪-川芎”“黄芪-川芎-

地龙”分别是关联规则中频次最高、支持度与置信度最高、关联性较强的二联和三联药物。

由网络药理学分析可以看出，黄芪、川芎及地龙的生物活性成分能够通过多种途径作用于多靶点防治 CIRI。信号转导和转录激活子 3 (signal

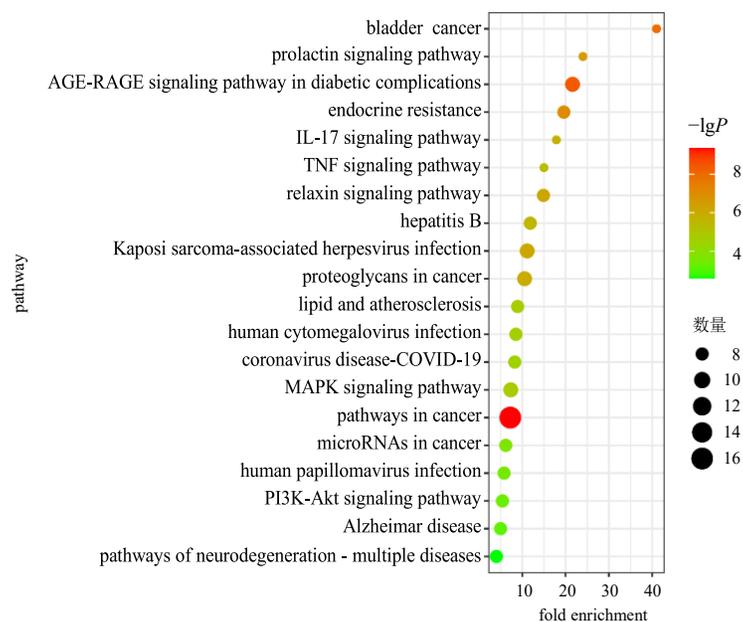


图 18 34 个潜在靶点的 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 18 Bubble map of KEGG pathway enrichment analysis for 34 potential targets

transducer and activator of transcription 3, STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (serine/threonine protein kinase 1, AKT1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine aspartic protease-3, Caspase-3) 等是黄芪、川芎和地龙防治 CIRI 的关键靶点。GO 和 KEGG 富集分析显示涉及多种共同的信号通路, BP 主要涉及对有机物的反应、分子功能调节、细胞对化学刺激的反应、含磷化合物代谢过程、磷代谢过程、细胞通讯的调控、信号监管、蛋白质代谢过程的调节、代谢过程的正向调节等; CC 主要涉及细胞表面、突触、质膜的固有成分、神经元的一部分、细胞外空间等; MF 主要涉及酶结合、相同的蛋白质结合、碳水化合物衍生物结合、阴离子结合、小分子结合、离子结合等; 信号通路主要涉及癌症相关通路、MAPK 信号通路、微小 RNAs (microRNAs)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路等, 说明黄芪、川芎、地龙可能通过这几条通路发挥抗 CIRI 的作用。

黄芪、川芎和地龙是补阳还五汤的经典组方

药物, 这些药物对缺血性卒中以及 CIRI 的治疗作用被大量研究证实。黄芪注射液能激活缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) /血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号转导通路, 促进 CIRI 大鼠的脑血管再生^[23]。黄芪注射液联合亚低温能够通过降低炎症反应及抗氧化作用改善急性脑梗死患者溶栓术后的 CIRI^[24], 黄芪注射液分别与奥扎格雷钠^[25]、刺五加注射液^[26]、丹红注射液^[27]、血塞通注射液^[28]联用治疗急性脑梗死取得较好的疗效。黄芪甲苷是黄芪的质量控制成分, 能够改善能量代谢、清除氧自由基、抑制炎症反应、缓解细胞内钙超载、抑制细胞凋亡、保护血脑屏障等干预 CIRI 的发生发展过程, 减轻 CIRI^[29]。川芎有效成分、药对、复方以及中药制剂对缺血性脑卒中具有良好的脑保护作用^[30]。川芎嗪是川芎的特征性生物碱, 川芎嗪注射液治疗急性缺血性脑卒中疗效确切^[31]。丹参川芎嗪注射液联合重组组织型纤溶酶原激活剂能增强急性缺血性卒中患者溶栓疗效并能延长溶栓治疗时间, 缩小脑梗死面积, 减轻缺血、缺氧引起的再灌注损伤^[32]。藁本内酯具有强大的抗氧化和有效的神经保护特性^[33], 能明显降低 CIRI 引起的炎症反应^[34]。地龙及其主要活性物质如地龙纤维蛋白溶解酶、蚓激酶、蚓胶原酶、地龙素等其他蛋白质和肽类成分具有抗凝、溶栓、抗炎、促进神经再生和改善神经功能的作用,

在治疗脑缺血疾病方面应用广泛^[35]。“黄芪-川芎”药对能够显著降低脑缺血再灌注大鼠血清白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 水平,减轻多糖包被和血脑屏障损伤,改善神经功能^[36]。网络药理学研究发现,益气活血药对“黄芪-川芎”可能通过调节 PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 信号通路、核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路等多个途径改善缺血性脑卒中病理损伤^[37]。黄芪甲苷配伍川芎嗪能够修复神经血管单元^[38],抑制钙内流,增加细胞活力^[39],起到抗炎、抗氧化、抗凋亡^[40-42]作用,改善 CIRI。自拟益气活血方^[43]、益气通窍活血汤^[44]、龙蛭汤^[45]、脑心通胶囊、复方地龙片^[46]等均含有黄芪、川芎和地龙,本研究团队负责人葛金文教授防治卒中的专利处方(发明专利号 ZL201110178359.4)脑泰方^[47-48]是在此 3 味中药的基础上加僵蚕组成,此类益气活血方药对急性缺血性卒中具有良好的治疗作用。

许多炎症因子可通过酪氨酸蛋白激酶 2 (Janus kinase, JAK2) /STAT3 信号通路来诱导神经细胞凋亡^[49]。STAT3/PI3K/Akt 信号通路能够通过调控细胞生长与分化^[50]、凋亡^[51]、缺血神经元的恢复和存活^[52]、神经炎症、血管生成等途径发挥对缺血性卒中和 CIRI 的治疗作用。研究发现,常春藤皂苷元能够通过抑制混合谱系激酶 3 (mixed lineage kinase 3, MLK3) 信号通路,激活 MAPK 和 NF- κ B 信号通路,降低 CIRI 诱导的神经元凋亡和炎症因子的表达^[53]。刺芒柄素能够抑制 JAK2/STAT3 信号通路,发挥抗炎作用^[54],下调 Bcl-2 相关的 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 与 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 比值,激活 PI3K/Akt 信号通路,发挥抗神经细胞凋亡作用^[55]。黄芪异黄酮能够激活雌激素受体-PI3K-Akt 信号通路^[56],对 CIRI 发挥保护作用。异鼠李素能够抑制 CIRI 小鼠髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性,降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平^[57],激活 Akt/SIRT1/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) / 血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路缓解氧糖剥夺/再灌注 (oxygen-glucose deprivation/reperfusion, OGD/R) 诱导的小鼠神经细胞 HT22 细胞凋亡、炎症反应和氧化应激^[58]。毛蕊异黄酮通过降低 Caspase-3 的表达^[59],上调磷酸化胞外信号调节激酶 (phosphorylated extracellular

signal-regulated kinase, p-ERK) /ERK 的表达,激活 ERK1/2 通路^[60],联合芍药苷激活 PI3K/Akt 信号通路^[61],减轻神经细胞凋亡。山柰酚通过调节 p-Akt、Nrf2、p-NF- κ B 的表达,抑制 CIRI 过程中的神经元凋亡、氧化应激和炎症应激^[62]。阿魏酸能够降低 CIRI 大鼠血清和脑组织中的炎症因子水平^[63],抑制钙离子内流、活性氧生成、Caspase-3 和 Bax 水平,提高 Bcl-2 水平,通过抗氧化和细胞凋亡对体内外缺血损伤发挥明显的保护作用^[64]。乌昔能够抑制 IL-8 的表达发挥抗炎作用减轻大鼠 CIRI^[65]。益气活血名方补阳还五汤能够通过激活 PI3K/Akt 通路,抑制细胞自噬减轻大鼠 CIRI^[66],激活 PI3K/Akt 信号通路提高 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达,促进 OGD/R 诱导损伤的大鼠脑微血管内皮细胞新生^[67]。本课题组亦有研究证实具有益气活血作用的脑泰方能够通过激活 STAT3/PI3K/Akt 信号通路减轻神经元凋亡,发挥对 CIRI 的脑保护作用^[68]。

CIRI 引发的一系列继发病理反应进一步加重神经元损伤,阻碍缺血性脑卒中患者的康复,是临床亟待解决而又尚未解决的难题。基于“气虚血瘀”病机的益气活血法在临床应用广泛,益气补充亏损之元气,使其运血有力;活血疏通瘀血阻滞的脉道,保证营养物质正常输布于脑髓;益气活血共奏修复既损脑神之功,通过多靶点、多途径整体干预 CIRI 发生的病理进程。目前,临床上 CIRI 的治疗很难达到预期的理想效果,益气活血法防治 CIRI 的机制研究更多体现在基础实验中,在临床上应用益气活血法治疗缺血性卒中中长期处于辅助地位。尽管如此,益气活血法及益气活血类方药在抑制 CIRI 过程中的病理反应、减轻脑缺血再灌注带来的神经损伤、修复受损的神经血管单元、恢复正常生理功能方面仍然具有极大的研究开发潜力,值得研究者进行更多、更深入的科学探索与研究,为临床采用益气活血法治疗缺血性卒中提供充实依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhou M G, Wang H D, Zeng X Y, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990—2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [2] Randolph S A. Ischemic Stroke [J]. *Workplace Health Saf*, 2016, 64(9): 444.

- [3] GBD DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990—2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1260-1344.
- [4] Rabinstein A A. Update on treatment of acute ischemic stroke [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26(2): 268-286.
- [5] Eltzschig H K, Eckle T. Ischemia and reperfusion: From mechanism to translation [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1391-1401.
- [6] 宋祖荣, 胡建鹏. 中风病中医病因病机及其治法研究进展 [J]. *中医药临床杂志*, 2013, 25(5): 463-465.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [8] 钟麟生. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [9] 马重阳, 徐甜, 张双, 等. 基于网络药理学的黄连解毒汤抗缺血性脑卒中机制研究 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(20): 1772-1777.
- [10] 张秀琴校注. 灵枢经 [M]. 第2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 172.
- [11] 周鸿飞, 范涛点校. 黄帝内经素问 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017: 195.
- [12] 隋·巢元方撰. 诸病源候论 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2015: 348.
- [13] 明·张介宾. 景岳全书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 961.
- [14] 徐成贺. 金匱要略 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2019: 470.
- [15] 王清任. 《医林改错》白话解 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 151.
- [16] 李南方, 陈永斌, 刘启华, 等. 益气活血法治疗缺血性中风的研究进展 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(5): 974-976.
- [17] 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.
- [18] 赵欣, 周明. 中医药治疗缺血性中风的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(22): 4548-4552.
- [19] 解兰琴, 韩冠先. 急性缺血性脑卒中的中西医结合研究进展 [J]. *中国疗养医学*, 2019, 28(10): 1047-1050.
- [20] 张楠, 郭乐, 周玉莹, 等. 中医药对气虚血瘀型脑缺血再灌注损伤拮抗机制的研究进展 [J]. *长春中医药大学学报*, 2017, 33(3): 505-507.
- [21] 王波, 齐进利, 张红梅, 等. 益气活血法治疗脑卒中患者38例临床观察 [J]. *西部中医药*, 2017, 30(12): 58-60.
- [22] 莫换好. 益气活血化痰通络汤治疗气虚血瘀痰阻型脑梗死恢复期临床观察 [J]. *光明中医*, 2020, 35(3): 306-308.
- [23] 余晴晴, 柏建峰, 王江军. 黄芪注射液对脑缺血再灌注损伤大鼠脑内血管新生及HIF-1 α /VEGF信号转导通路的影响 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(10): 1309-1313.
- [24] 刘润, 王小智, 于航. 黄芪注射液联合亚低温对急性脑梗死溶栓术后缺血再灌注患者脑保护作用 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(3): 299-302.
- [25] 李胜迪, 任琳, 陈丹. 黄芪注射液联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死的临床分析 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8(34): 25-26.
- [26] 段桂珍, 岳新爱, 师幸莉. 大剂量黄芪注射液合用刺五加治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(32): 7867.
- [27] 曹学乾. 丹红注射液联合黄芪注射液治疗气虚血瘀型脑梗死疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(15): 1862-1863.
- [28] 匡颖文, 尹维林, 许俊. 黄芪联合血塞通治疗急性脑梗塞120例 [J]. *湖北医药学院学报*, 2011, 30(1): 89-90.
- [29] 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.
- [30] 蒋希成, 李晓莹, 陈阳燕, 等. 川芎治疗缺血性脑卒中的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(5): 4-7.
- [31] 孙寒静, 郑缅甸, 梁天山. 川芎嗪注射液对急性脑梗死患者血清sCD40L及hs-CRP水平的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2013, 27(4): 39-41.
- [32] 李冬, 赫鹏. rt-PA联合丹参川芎嗪注射液对急性缺血性卒中溶栓的临床观察 [J]. *辽宁医学院学报*, 2015, 36(6): 31-34.
- [33] Barzegar-Fallah N, Baery N, Soleymankhani M, et al. *Kelussia odoratissima* Mozaff attenuates thromboembolic brain injury, possibly due to its Z-ligustilide content [J]. *Brain Inj*, 2016, 30(7): 926-932.
- [34] 王雁南, 杜俊蓉. 藜本内酯对脑缺血再灌注大鼠的作用及其抗炎机制的研究 [J]. *华西药学杂志*, 2010, 25(6): 685-687.
- [35] 袁庆, 殷孟兰, 张彤, 等. 中药地龙治疗缺血性脑损伤的药理研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(19): 3574-3577.
- [36] 翁国虎, 刘卫花, 钟亨任. “黄芪-川芎”药对减轻脑缺血再灌注大鼠多糖包被与血脑屏障损伤 [J]. *湖北医药学院学报*, 2022, 41(1): 16-20.
- [37] 陈红阳, 杨志华, 贾壮壮, 等. 基于网络药理学探究黄芪-川芎药对治疗缺血性脑卒中的作用机制 [J]. *云南*

- 中医学报, 2021, 44(1): 88-97.
- [38] 陈红阳, 贾壮壮, 赵磊, 等. 益气活血组分黄芪甲苷配伍川芎嗪对脑缺血再灌注损伤大鼠神经血管单元的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(21): 5312-5318.
- [39] 王继浩, 陈桂敏, 任守忠, 等. 黄芪甲苷-川芎嗪配伍对神经细胞钙超载损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8): 1856-1859.
- [40] 张宇燕, 李剑, 万海同, 等. 黄芪甲苷与川芎嗪合用对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2788-2792.
- [41] Zhu Z H, Wan H T, Li J H. Chuanxiongzine-astragaloside IV decreases IL-1 β and Caspase-3 gene expressions in rat brain damaged by cerebral ischemia/reperfusion: A study of real-time quantitative PCR assay [J]. *Acta Physiol Sin*, 2011, 63(3): 272-280.
- [42] Yang J H, Li J H, Lu J, *et al.* Synergistic protective effect of astragaloside IV-tetramethylpyrazine against cerebral ischemic-reperfusion injury induced by transient focal ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(1): 64-72.
- [43] 赵春霞, 张绿明, 秦雪颖, 等. 益气活血汤治疗缺血性脑卒中疗效及对血小板聚集的影响 [J]. 中国中医急症, 2022, 31(6): 1061-1064.
- [44] 林晓伟, 王家艳, 王能, 等. 益气通窍活血汤对急性脑梗死(气虚血瘀型)患者 HIF-1 α 、MMP-9、Cys-C 及神经功能的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(6): 1268-1274.
- [45] 梁桂林. 龙蛭汤治疗气虚血瘀型急性脑梗死的临床疗效及其机制探讨 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(10): 1191-1194.
- [46] 刘煜帆, 宋元清, 李年春. 复方地龙片对急性脑梗死患者神经功能及血小板活化的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(14): 86-88.
- [47] 贺旭, 宋祯彦, 王珊珊, 等. 脑泰方治疗脑卒中的研究进展 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2021, 30(4): 387-391.
- [48] 饶政清, 梅志刚, 葛金文, 等. 脑泰方调控细胞铁转运抑制铁死亡保护脑卒中缺血损伤的机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6552-6560.
- [49] Hu G Q, Du X, Li Y J, *et al.* Inhibition of cerebral ischemia/reperfusion injury-induced apoptosis: Nicotiflorin and JAK2/STAT3 pathway [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(1): 96-102.
- [50] Sheng L L, Mao X Y, Yu Q X, *et al.* Effect of the PI3K/AKT signaling pathway on hypoxia-induced proliferation and differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(1): 55-62.
- [51] Tian yu shuang, Zhong D, Liu qing qing, *et al.* Upregulation of miR-216a exerts neuroprotective effects against ischemic injury through negatively regulating JAK2/STAT3-involved apoptosis and inflammatory pathways [J]. *J Neurosurg*, 2019, 130(3): 977-988.
- [52] Jiao S J, Zhu H C, He P, *et al.* Betulinic acid protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by activating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1533-1537.
- [53] Yu H L, Song L L, Cao X, *et al.* Hederagenin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by regulating MLK3 signalling [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1173.
- [54] Yu L, Zhang Y Y, Chen Q Q, *et al.* Formononetin protects against inflammation associated with cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112836.
- [55] Liang K, Ye Y, Wang Y, *et al.* Formononetin mediates neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion in rats via downregulation of the Bax/Bcl-2 ratio and upregulation PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 344(1/2): 100-104.
- [56] Gu Y, Chen X, Fu S P, *et al.* *Astragali radix* isoflavones synergistically alleviate cerebral ischemia and reperfusion injury via activating estrogen receptor-PI3K-Akt signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 533028.
- [57] Zhao J J, Song J Q, Pan S Y, *et al.* Treatment with isorhamnetin protects the brain against ischemic injury in mice [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(8): 1939-1948.
- [58] Wu Y Q, Fan L, Wang Y, *et al.* Isorhamnetin alleviates high glucose-aggravated inflammatory response and apoptosis in oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced HT22 hippocampal neurons through Akt/SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2021, 44(5): 1993-2005.
- [59] 张弆宁, 靳晓飞, 张怡, 等. 黄芪中毛蕊异黄酮不同剂量对脑缺血再灌注大鼠神经细胞的保护作用 [J]. 河北中医药学报, 2022, 37(3): 43-47.
- [60] You S H, Wang Y F, Guo Y X, *et al.* Activation of the ERK1/2 pathway mediates the neuroprotective effect provided by calycosin treatment [J]. *Neurosci Lett*, 2023, 792: 136956.
- [61] Wang P C, Wang S X, Yan X L, *et al.* Combination of paeoniflorin and calycosin-7-glucoside alleviates ischaemic stroke injury via the PI3K/AKT signalling

- pathway [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1469-1477.
- [62] Wang J, Mao J Q, Wang R, *et al*. Kaempferol protects against cerebral ischemia reperfusion injury through intervening oxidative and inflammatory stress induced apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 424.
- [63] 龚婉, 陈晓玲, 周莉, 等. 阿魏酸钠对大鼠脑缺血再灌注炎症损伤的保护作用及机制分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(3): 94-99.
- [64] Ren Z K, Zhang R P, Li Y Y, *et al*. Ferulic acid exerts neuroprotective effects against cerebral ischemia/reperfusion-induced injury via antioxidant and anti-apoptotic mechanisms *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(5): 1444-1456.
- [65] Connell B J, di Iorio P, Sayeed I, *et al*. Guanosine protects against reperfusion injury in rat brains after ischemic stroke [J]. *J Neurosci Res*, 2013, 91(2): 262-272.
- [66] 单玉栋, 赵艳萌, 靳晓飞, 等. 补阳还五汤通过 PI3K/AKT 通路调控自噬抗大鼠脑缺血/再灌注损伤的作用 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(2): 386-391.
- [67] Hu X W, Li L, Gong Y Y, *et al*. Buyang Huanwu Decoction promotes angiogenesis of rat brain microvascular endothelial cells after oxygen-glucose deprivation reperfusion injury via activation of PI3K-AKT signaling pathway [J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2022, 51(5): 544-551.
- [68] Yang T, Chen X, Mei Z, *et al*. An integrated analysis of network pharmacology and experimental validation to reveal the mechanism of Chinese medicine formula naotaifang in treating cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3783-3808.

[责任编辑 潘明佳]