

基于化学成分、药理作用及网络药理学的血府逐瘀胶囊质量标志物（Q-Marker）预测

贺木兰^{1,2}, 王玺^{1,2}, 何成峙¹, 余河水^{1,2}, 宋纹³, 张营³, 王跃飞², 李正^{1,2}, 李文龙^{1,2*}

1. 天津中医药大学中药制药工程学院, 天津 301617

2. 现代中医药海河实验室, 天津 301617

3. 天津宏仁堂药业有限公司, 天津 300380

摘要: 血府逐瘀胶囊 (Xuefu Zhuyu Capsule, XZC) 是一种传统中药制剂, 具有活血化瘀、舒筋活络的作用。在临床实践中被广泛用于治疗瘀血相关疾病。此外 XZC 还具有一定的抗炎和抗氧化活性。通过对近年来 XZC 中所含化学成分及其药理作用进行总结, 基于中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 核心理论, 应用网络药理学方法分析预测 XZC 的 Q-Marker。结果表明芍药苷、阿魏酸、甘草苷、甘草酸、苦杏仁苷可作为 XZC 的 Q-Marker, 为 XZC 的后续研究提供质量控制参考。

关键词: 血府逐瘀胶囊; 网络药理学; 质量标志物; 芍药苷; 阿魏酸; 甘草苷; 甘草酸; 苦杏仁苷

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)11-3886-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.11.030

Prediction of quality markers of Xuefu Zhuyu Capsule based on chemical composition, pharmacological action and network pharmacology

HE Mulan^{1,2}, WANG Xi^{1,2}, HE Chengzhi¹, YU Heshui^{1,2}, SONG Wen³, ZHANG Ying³, WANG Yuefei², LI Zheng^{1,2}, LI Wenlong^{1,2}

1. College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Tianjin HongRenTang Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300380, China

Abstract: Xuefu Zhuyu Capsule (血府逐瘀胶囊, XZC) is a traditional Chinese medicine (TCM) preparation that has the effects of promoting blood circulation, removing blood stasis, and relaxing tendons and activating collaterals. It is widely used in clinical practice to treat blood stasis related diseases. In addition, XZC also has certain anti-inflammatory and antioxidant activities. By summarizing the chemical components and pharmacological effects of XZC in recent years, based on the core theory of TCM quality marker (Q-Marker), network pharmacology methods are applied to analyze and predict the Q-Marker of XZC. The results indicated that paeoniflorin, ferulic acid, liquiritin, glycyrrhizic acid, and amygdalin can serve as Q-Marker for XZC, providing quality control references for subsequent research on XZC.

Key words: Xuefu Zhuyu Capsule; network pharmacology; quality markers; paeoniflorin; ferulic acid; liquiritin; glycyrrhizic acid; amygdalin

中药质量的有效控制是其稳定发挥临床疗效的基本保障, 是中药产业延续与发展的基石, 也是中药研究、生产、监管关注的重点。但是, 中药组成

复杂, 关键质量属性的确定具有一定难度。质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 是刘昌孝院士^[1-4]为控制中药产品质量提出的新概念, 对规范中医药

收稿日期: 2023-11-28

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (2023YFC3504502); 现代中医药海河实验室-天津宏仁堂药业有限公司合作项目 (XMH2022004); 现代中医药海河实验室科技计划资助项目 (22HHZYSS00004)

作者简介: 贺木兰 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为体内药物分析。E-mail: hml2599@163.com

*通信作者: 李文龙 (1980—), 男, 研究员, 博士生导师, 从事中药质量控制技术研究。E-mail: wshlwl@tjutcm.edu.cn

质量控制体系具有重要意义。其基于质量传递与溯源、成分可测性、成分有效性、成分特有性、复方配伍环境 5 个原则对中药 Q-Marker 进行阐述。

血府逐瘀汤源于清代医家王清任《医林改错》，由炒桃仁、红花、赤芍、川芎、麸炒枳壳、柴胡、桔梗、当归、地黄、牛膝和甘草 11 味中药配伍组成，具有活血祛瘀和行气止痛的功效，适用于内阻瘀血、内热烦闷、急躁易怒等症状^[5]。为方便携带、易于服用，制药企业将剂型改良为胶囊剂、口服液、颗粒剂等^[6]。

目前对血府逐瘀胶囊 (Xuefu Zhuyu Capsule, XZC) Q-Marker 研究报道较少。Zhang 等^[7]采用基于“蛛网式”模式的策略，对 XZC 中待测化合物的含量、稳定性和活性进行综合评价，最终优选出柚皮苷、异甘草苷、芍药苷、原儿茶酸、新橙皮苷、阿魏酸 6 个化合物作为其 Q-Marker。这种选择方法有一定的主观性，而且需要依赖人工经验，容易产生结果的不一致性，难以复制，该方法并没有形成完整的标准和规范，导致 Q-Marker 选择缺乏一定的科学性和权威性。

网络药理学是在系统生物学理论的基础上进行网络分析，对所选取药物特定的信号靶点进行多靶点药物分子设计，其以多维角度研究问题的理念与中医学的整体观念及核心思想不谋而合^[8-9]。近年来，网络药理学在中药药效学成分筛选中得到了广泛的应用，为中药有效性和安全性的评估等质量问题提供了新的技术支持。

课题组前期采用超高效液相色谱-二极管阵列检测器-串联质谱仪 (ultra performance liquid chromatography-diode array detector-mass spectrometry, UPLC-DAD-MS) 从 XZC 中鉴定出 28 个化合物，并对其中 12 个成分进行了含量测定^[10]。为了更好地控制 XZC 的质量，寻找其 Q-Marker 成分，本文在综合分析的基础上总结归纳了 XZC 的化学成分，基于中药 Q-Marker 核心理论，通过网络药理学方法确定了 XZC 的 Q-Marker，为该品种的全程质量控制体系构建提供依据。

1 化学成分

1.1 单味药材的化学成分

XZC 作为一种中药复方，由多种单味药材组成，主要用于治疗因气滞血瘀所引起的各种疾病。其中每味中药都含有不同的化学成分，这些成分通过协同作用，发挥药效。因此，充分了解单味药材的化学

成分是研究中药物质量控制和疗效评估的基础。

1.1.1 桃仁 桃仁为蔷薇科植物桃 *Prunus persica* (L.) Batsch 或山桃 *P. davidiana* (Carr.) Franch. 的干燥成熟种子。张聪聪等^[11]采用超高效液相色谱-四极杆-轨道阱高分辨率质谱联用技术对桃仁化学成分进行分析鉴定，共检测出 47 种化学成分，其中 30 种化学成分与对照品的比对确认，其次开发了一种快速测定桃仁中苦杏仁苷和野黑樱苷含量的方法，为进一步探究桃仁中苦杏仁苷和野黑樱苷的作用提供了稳定、可靠的技术支持，同时，也为桃仁的质量控制提供了一定的科学参考。梁颖等^[12]采用索氏提取法和热榨法提取，进一步应用气相色谱-质谱联用技术 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 对桃仁的脂溶性成分进行分析，共检测出 21 种化合物，其中主要成分共有 8 种，峰面积高达 90%。此外，研究结果表明除了亚油酸、油酸、棕榈酸之外，桃仁的脂溶性成分还含有维生素 E、角鲨烯、 β -谷甾醇、 β -生育酚。

1.1.2 红花 红花为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花。白皓天等^[13]通过建立 38 批红花的指纹图谱，共鉴定了 12 个共有峰，并识别出其中 6 个成分，分别是羟基红花黄色素 A、2 个色氨酸衍生物、6-甲氧基山柰酚-O- β -葡萄糖苷、红花红色素、脱水红花黄色素 B 和槲皮素-3-O- β -D-葡萄糖-7-O- β -D-龙胆双糖苷。此外，利用偏最小二乘-判别分析，筛选出 5 个能够导致分类差异的 Q-Marker，为红花药材的质量控制提供了有力的参考。王松松等^[14]使用超高效液相色谱-线性离子阱-轨道阱质谱联用技术对红花进行了快速分离，共检测出 26 种成分，其中包括 5 种黄酮类化合物、11 种黄酮苷类化合物、3 种脂肪酸类化合物及 16 种其他化合物。以上结果为红花中成分的研究提供了关键性信息，为红花的质量控制和药效物质的基础研究提供了参考依据。

1.1.3 赤芍 赤芍为毛茛科植物芍药 *P. lactiflora* Pall. 或川赤芍 *Paeonia veitchii* Lynch 的干燥根。在赤芍提取物的研究中^[15]，超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱联用技术 (ultra performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight mass spectrometry, UPLC-Q-TOF-MS) 的应用显著提高了单萜类化合物定性分析的速度和准确性。通过这种方法，共鉴定出了 41 种单萜类化合物，其中 8 个化合物是首次在该植物中被发现的。此外，还初步鉴

定了一种新的笼状蒽烷型单萜类化合物为 5"-O-甲基没食子酰芍药苷或其位置异构体。为深入探究赤芍的药理作用和开发潜力提供了重要的基础,也为中药材赤芍的质量控制和进一步开发利用提供了参考。孙辑凯等^[16]基于超高效液相色谱-四极杆-三重四极杆串联质谱技术,对赤芍中芍药苷、儿茶素、没食子酸和苯甲酸 4 种化学成分的含量进行了研究,用以评价赤芍的质量。

1.1.4 川芎 川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort.的干燥根茎。王书妍等^[17]使用水蒸气蒸馏法提取川芎中的挥发油,并利用 GC-MS 技术对其进行分离鉴定。共分离出 53 种组分,其中有 34 个组分被鉴定,占挥发油组分总质量分数的 64.42%。梁乙川等^[18]运用高效液相色谱建立了含量测定川芎中 10 种化学成分的方法,包括绿原酸、川芎嗪、阿魏酸、洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H、阿魏酸松柏酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酞、Z-藁本内酯和丁烯基苯酞。这些方法的建立,为川芎药材的质量评价和控制提供了科学的依据。

1.1.5 枳壳 枳壳为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L.及其栽培变种的干燥未成熟果实。在探索枳壳中化学成分及其对药材质量差异影响的研究中,采用高效液相色谱技术对来自不同产地的枳壳样本进行了指纹图谱分析和质量评估。结果揭示,导致质量差异的关键成分主要有柚皮苷、芸香柚皮苷、橙皮苷和枸橼苷^[19]。另一项关注于枳壳药材挥发油成分的研究^[20],则通过 GC-MS 技术建立了挥发油的指纹图谱。结果显示柠檬烯、蒈品烯、月桂烯和 D-cadinene 等是挥发油中的主要成分。这一研究成果为枳壳药材的质量控制和评价提供了重要的科学参考,同时也为枳壳的进一步研究和开发提供了理论和实践上的支持。

1.1.6 柴胡 柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC.或狭叶柴胡 *B. scorzonerifolium* Willd.的干燥根。陈晶等^[21]利用超高效液相色谱-四极杆-轨道阱质谱联用技术方法对柴胡的化学成分进行了分析,该研究共鉴定出 50 种化合物,其中包括 42 种皂苷类成分、4 种苯丙素类成分、3 种黄酮类成分及 1 种羟基不饱和脂肪酸成分。在已知的柴胡皂苷 c、f、a、d 成分外,6"-O-丙二酸单酰柴胡皂苷 a、d 和 6"-O-乙酰柴胡皂苷 a、d 等成分也被鉴定为柴胡药材的关键质控成分,为柴胡药材的整体质量控制提供了科学依据。郭敏娜等^[22]运用 HPLC-Q-TOF-MS

技术对柴胡中的化学成分进行了研究,研究发现 21 种化合物,其中有 4 个化合物(异绿原酸 A、异绿原酸 B、7,3'-二甲氧基槲皮素、5-羟基-7-乙酰氧基黄酮)首次从柴胡中鉴定出来。这些结果不仅可为柴胡药材的质量控制提供更为科学的理论支持,也有助于柴胡的开发和利用。

1.1.7 桔梗 桔梗为桔梗科植物桔梗 *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC.的干燥根。喻格等^[23]采用水蒸气蒸馏法提取桔梗挥发油,利用 GC-MS 结合保留指数对挥发油成分进行了分析。研究发现,脂肪族酸类成分是挥发油的主要成分,而芳香族化合物和萜类化合物含量较少。此外,不同产地的桔梗挥发油存在差异,成分和含量不同。赵新悦等^[24]建立了 HPLC 指纹图谱检测方法,用于桔梗药材的质量控制。通过化学计量学分析不同产地的桔梗药材,筛选出了影响其质量关键的 4 个成分,即桔梗皂苷 D、远志皂苷 D、桔梗皂苷 D3 和去芹糖桔梗皂苷 E。为桔梗的全面质量评价提供准确、丰富的信息。

1.1.8 当归 当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根。张清清等^[25]使用 HPLC-Q-TOF-MS 技术对当归进行了 70%乙醇提取液的分析,并成功鉴定出 72 个化合物,其中包括 55 个苯酞类化合物、13 个有机酸类化合物和 4 个其他类化合物。为当归的质量评价和药效物质研究提供了科学依据。邓雪琪等^[26]运用高效液相色谱法研究了当归中色氨酸、绿原酸、阿魏酸、洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H、欧前胡素、Z-藁本内酯、丁烯基苯酞等成分的含量,为当归质量的全面评价提供依据。

1.1.9 地黄 地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch.的新鲜或干燥块根。张波泳等^[27]采用超高效液相色谱-电喷雾离子源-四极杆-飞行时间质谱联用技术对鲜地黄、生地黄和熟地黄进行化学成分分析,共鉴定了 26 个化学成分。研究发现,鲜地黄和生地黄中的主要成分是梓醇、益母草苷和毛蕊花糖苷,而在熟地黄中这些成分的含量较低。另外,3 种炮制品均含有较高含量的地黄苷 D。在另一项研究中,开发了一种同时测定地黄中梓醇、地黄苷 D、益母草苷、毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷含量的分析方法^[28]。为地黄及其复方制剂的质量控制和综合评价提供了参考依据。

1.1.10 牛膝 牛膝为苋科植物牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl.的干燥根。王彦夫等^[29]采用 HPLC 方法

对 β -蜕皮甾酮、25R-牛膝甾酮、25S-牛膝甾酮进行了含量测定,为怀牛膝的质量评价与控制提供科学依据及参考。滕利等^[30]采用硅胶柱色谱、十八烷基硅烷键合硅胶柱色谱、制备高效液相色谱等对川牛膝的化学成分进行分离纯化,从川牛膝中分离纯化了15个化合物,其中11种为首次在该植物中分离得到。

1.1.11 甘草 甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat.或光果甘草 *G. glabra* L.的干燥根和根茎。采用超高效液相色谱-四极杆-轨道阱质谱联用技术,深入分析了甘草地上部位的化学成分^[31],共鉴定出55种化学成分。结果显示,甘草地上部分富含乔松素,并且存在槲皮素、柚皮素、圣草酚等黄酮化合物,其基本母核与异戊烯基、甲基、羟基等取代基相连。此外,芪类化合物也在甘草地上部分中被检测到,特别是乔松素等化合物的色谱峰面积较大,表明其在甘草中的含量较为丰富。靳雪飞等^[32]采用高效液相色谱建立了同时测定甘草中甘草酸、甘草苷、甘草次酸3个成分的含量方法,为甘草及其制品的质量控制和综合评价提供了重要工具。

1.2 全方化学成分

与单味药相比,中药复方的成分复杂多样,是发挥多功能、多层次、多靶点的物质基础。目前主要对XZC中苦杏仁苷、芍药苷、橙皮苷、柚皮苷、新橙皮苷、阿魏酸、甘草苷等化合物研究较多,这些化合物主要来自桃仁、赤芍、枳壳、当归、川芎、甘草。一系列研究通过高效液相色谱技术,为中药复合制剂的质量控制开拓了新的途径。在这些研究中,一项针对新血府逐瘀软胶囊的工作成功建立了高效液相色谱共性指纹图谱^[33],并通过分析多批次样品,成功鉴定出了包括熊果酸、绿原酸、羟基红花黄色素A等在内的9个共有峰成分,这些成分大多源自于红花、桃仁、枳壳等药材。高颖等^[34]运用高效液相色谱-蒸发光散射检测器对XZC中苦杏仁苷、芍药苷、柚皮苷进行了含量测定。周燕等^[35]建立了高效液相色谱同时测定枳壳和XZC中柚皮苷和新橙皮苷含量的方法,并对XZC中化合物的含量进行了研究,发现这些化合物主要来自桃仁、枳壳、赤芍。Zhang等^[10]采用UPLC-DAD-MS对血府逐瘀方的4种剂型进行定性分析,共同时检出28个化合物,其中17个化合物被明确鉴定,并根据定性结果,建立了XZC中12种代表性化合物的UPLC-DAD快速定量分析方法,揭示了其在同一剂型不同

批次间成分含量的差异。为中药的质量控制与标准化提供了重要技术支持。

2 药理作用

2.1 抗动脉硬化

血府逐瘀方可能通过提高血清一氧化氮含量,改善一氧化氮/内皮素平衡,改善内皮功能,保护血管内皮。王曼曼等^[36]采用高脂饲料喂养的载脂蛋白E基因敲除小鼠制备了动脉粥样硬化模型,XZC组ig 血府逐瘀汤 0.6 g/kg,并观察了小鼠主动脉病理和生化指标的变化。发现XZC可以抑制动脉粥样硬化,其作用机制与炎症关键分子CD47、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、核受体家族1群H成员3的蛋白表达有关。刘晓霞等^[37]评估XZC联合西洛他唑用于动脉硬化性闭塞症的疗效,在7周的疗程中,对照组只口服西洛他唑治疗,2次/d,95 mg/次;治疗组在对照组的基础上,增加了口服XZC,2次/d,5粒/次;研究表明XZC联合西洛他唑对于动脉硬化性闭塞症发展起到了抑制效果,治疗组的超敏C-反应蛋白的降低程度上大于对照组。

2.2 保护血管内皮

张浩等^[38]观察XZC联合硫酸氢氯吡格雷片治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛的临床疗效,对照组口服硫酸氢氯吡格雷片,75 mg/次,1次/d,治疗1个月;治疗组在对照组的基础上联合XZC口服,每次6粒/次,2次/d,治疗1个月。研究表明XZC和硫酸氢氯吡格雷片对气虚血瘀型冠心病心绞痛的联合治疗,可以降低内皮素水平,提高一氧化氮和肱动脉血管舒张功能,提示患者的血管内皮功能有所改善,从而缓解了心功能障碍。这些结果表明,XZC对心血管系统有治疗作用。刘聪^[39]研究表明XZC对于减轻血管内皮的损伤具有积极的作用,其可以改善球囊损伤后血管再生内皮功能,抑制血管内膜增生。Shi等^[40]研究XZC对缺血大鼠后肢血管生成的影响,发现XZC不仅可上调促血管生成因子,同时减少抗血管生成因子及其他相关蛋白的表达,促进血管生成。

2.3 抑制血小板聚集

杨欣莹等^[41]研究表明,XZC能够抑制血栓大鼠中的血小板-白细胞聚集体形成及血小板活化,从而抑制血栓的形成。在针对阿司匹林抵抗性患者的研究中^[42],通过将阿司匹林抵抗患者随机分为3组,阿司匹林大剂量组(300 mg/d,1次/d)27例、XZC组(6粒/次,2次/d)30例、XZC(6粒/次,2次/d)

加阿司匹林常规剂量组(100 mg/d, 1次/d) 30例, 连续用药4周, 观察XZC对阿司匹林抵抗患者的干预效果并探讨其机制。研究发现XZC通过降低血栓素B₂(thromboxane B₂, TXB₂)、升高6-酮前列腺素F₁α(6-keto prostaglandin F₁α, 6-keto-PGF₁α)、降低TXB₂/6-keto-PGF₁α及高敏C反应蛋白的含量, 实现了降低血小板聚集率的作用。王宏等^[43]通过研究XZC对高同型半胱氨酸诱导的内皮损伤大鼠血栓弹力图的影响, 发现XZC能够缓解模型大鼠血液的高凝固性。

2.4 抗氧化

卢冠军等^[44]研究发现XZC能够升高血浆中高密度脂蛋白胆固醇的含量, 降低血浆中的总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇含量, 同时增强血清超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性, 降低血清丙二醛的含量。表明XZC具有提高机体抗氧化作用的潜力。杨尚磊等^[45]研究应用氨氯地平阿托伐他汀钙片联合血府逐瘀软胶囊治疗原发性高血压合并颈动脉粥样硬化患者的疗效, 对照组给予氨氯地平阿托伐他汀钙片, 口服, 起始剂量为5 mg, 根据患者病情调整剂量最大剂量为10 mg/d, 连续治疗6个月; 治疗组在对照组的治療基础上给予血府逐瘀软胶囊口服, 3粒/次, 3次/d, 连续治疗6个月。发现氨氯地平阿托伐他汀钙片联合血府逐瘀软胶囊可有效降低原发性高血压合并颈动脉粥样硬化患者炎症反应, 且可有效改善血管内皮功能, 其原因包括XZC可以降低颈动脉组织与血液中脂质的过氧化程度, 清除氧自由基。李江等^[46]研究表明XZC可能通过调控miR-532-5p/肌动蛋白相关蛋白2通路抑制氧化低密度脂蛋白诱导的内皮细胞氧化应激损伤。

2.5 抑制炎症

杨丽等^[47]通过研究XZC联合阿奇霉素序贯疗法对慢性盆腔炎的效果, 对照组采用盐酸阿奇霉素注射液溶于250 mL 5%葡萄糖注射液中, 静脉滴注60 min, 连续治疗3 d。停药3 d后口服阿奇霉素分散片, 12 mg/kg, 1次/d, 服用3 d; 观察组在对照组基础上加用XZC, 即口服XZC, 6粒/次, 2次/d。发现二者联用可调节抗炎-促炎因子表达, 改善转化生长因子-β1、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子水平。王伟等^[48]通过研究XZC治疗子宫内膜细胞炎症模型影响, 发现XZC可显著减轻脂多糖诱导的子宫内膜细胞炎症反应, 与通过降低肿瘤坏死因子-α

(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1β、IL-8、环氧合酶2及基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)表达, 及抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路有关。此外, 蒿芩清胆汤联合XZC治疗盆腔炎疾病可有效缓解患者痛经、月经异常等症状, 调节患者的免疫功能, 改善炎症状态^[49]。

2.6 其他

曹利红等^[50]研究表明XZC对脑缺血大鼠神经功能有较好的保护作用, 可减少其神经细胞凋亡, 可能是通过抑制细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)/MAPK信号通路及炎症反应发挥作用。江丽娟等^[51]通过研究XZC对自发性高血压左心室肥厚大鼠心肌纤维化的影响, 发现XZC可通过抑制心肌纤维化缓解左心室肥厚, 尤其在改善心功能方面优势明显。孔嫦娥等^[52]研究了XZC预处理对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及机制, 发现XZC预处理通过PI3K/Akt和ERK通路减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤。也有研究表明XZC可抑制外源成纤维细胞的活化和迁移及促进血管生成^[53-54]。

3 基于网络药理学XZC的Q-Marker预测分析

3.1 基于可测性和可溯性的候选化合物筛选

Zhang等^[10]采用UPLC-DAD-MS对XZC进行定性分析, 从中检测到28个化合物, 见图1。在定性分析的基础上, 建立了XZC中12种代表性化合物的UPLC-DAD快速定量分析方法。研究发现苦杏仁苷、芍药苷、柚皮苷、甘草苷、橙皮苷、新橙皮苷、阿魏酸、甘草酸在XZC中的含量较高。

桃仁的主要成分为挥发油类、苷类等, 具有疏通血脉、祛除淤血的作用。桃仁的质控指标苦杏仁苷对ADP诱导的血小板聚集有不同程度的抑制作用^[55]。枳壳的主要成分为黄酮类、香豆素类化合物等, 橙皮苷可以降低脉管直径, 改善血清胆固醇组成, 抑制脉管系统肥大^[56-57]; 其质控指标柚皮苷、新橙皮苷具有抗炎、抗氧化、保护心血管等药理作用。赤芍的主要成分有萜类、鞣质类化合物, 其质控指标芍药苷具有抗炎、保护神经、调血脂的作用。甘草的主要成分有三萜皂苷、黄酮类化合物, 其质控指标甘草酸、甘草苷具有抗氧化、抗炎等作用。当归的主要成分包括挥发油类、有机酸类, 其质控指标阿魏酸具有调血脂、抗氧化的作用。结合本

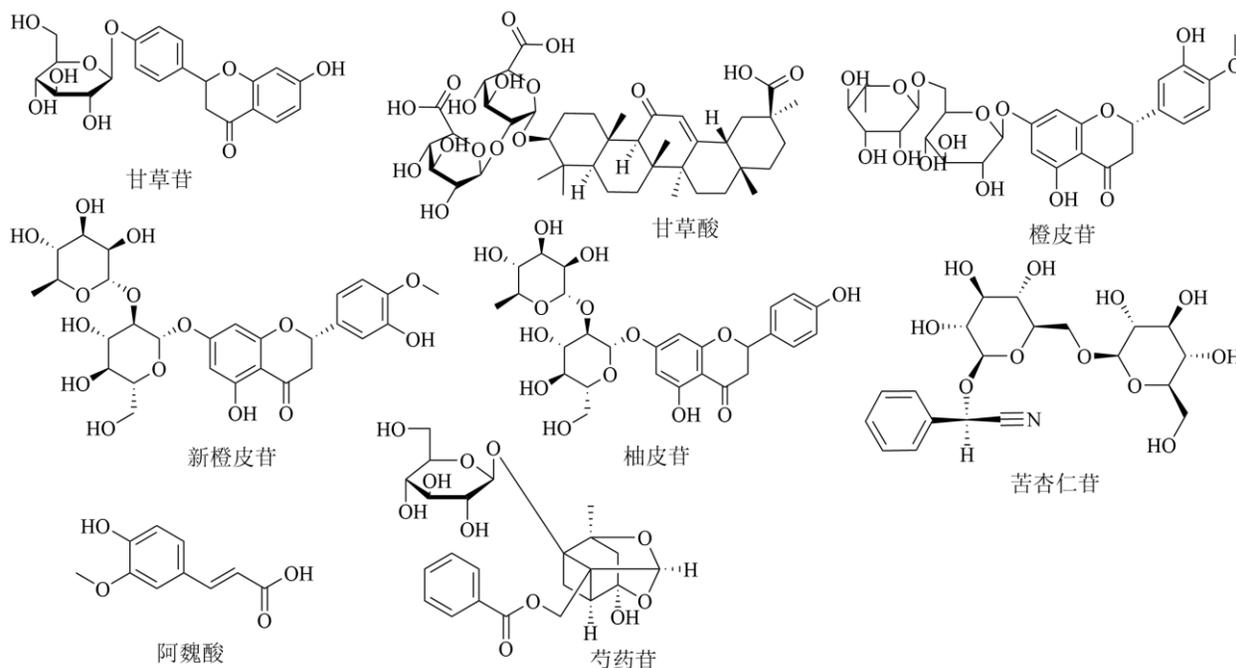


图1 候选化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of candidate compounds

题组前期研究^[10]及相关文献研究^[32-34]发现以上8个成分均可以得到指认和测定,且能够实现饮片到物质基准对应实物的传递。基于可测性和可溯性,通过对《中国药典》2020年版各中药的质控指标和文献报道的XZC的质控指标及各化合物在XZC中的含量等进行综合评价,将以上8个化合物作为候选化合物。

3.2 Q-Marker 候选成分的靶点预测

利用中药系统药理学数据库和分析平台(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)、SwissTarget Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>)预测苦杏仁苷、柚皮苷、芍药苷、新橙皮苷、橙皮苷、甘草苷、甘草酸、阿魏酸的靶标信息,然后利用Uniprot数据库(<http://www.uniprot.org/>)进行蛋白名称和基因名称的转换,构建“化学成分-靶点”库。从而得到上述8个化合物的作用靶点,删除重复靶点,最终得到有关靶点248个。

3.3 蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction networks, PPI) 网络的构建

将筛选得到的250个靶点导入在线数据库STRING (<http://string-db.org>)进行PPI网络构建,选择物种为“Homo sapiens”,蛋白交互评分值“high confidence>0.9”,并隐藏无联系的节点,其余参数设置保持不变,得到166个靶蛋白的PPI网络图,

结果见图2。将PPI的分析结果导入Cytoscape 3.7.2软件,利用软件中“Network Analyzer”功能对分析结果进行拓扑属性分析,选取计算选取度值、介数中心性和接近中心性3个拓扑参数均大于中位数且度值 ≥ 10 的靶点作为关键靶点,经过筛选共得到26个关键靶点,结果见表1。

3.4 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

GO功能富集和KEGG通路富集分析利用David 2021数据库 (<https://david.ncicrf.gov/>)对筛选得到的26个关键靶点进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。GO功能分析和KEGG通路分析均选取“ $P \leq 0.01$ ”和“Eenjamini ≤ 0.01 ”,具有统计学意义。GO功能分析共得到113个条目,其中生物过程(biological process, BP)占84条,细胞组成(cell composition, CC)占6条,分子功能(molecular function, MF)占23条。选取显著性最强的前5条进行展示,见图3。BP主要包括基因表达的负调控、蛋白激酶B信号传导的正调控、MAPK级联的正调控、RNA聚合酶II启动子对pri-miRNA转录的正调控、蛋白质磷酸化的正向调节等过程;CC主要涉及细胞质核周区、质膜等方面;MF主要涉及酶结合、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活

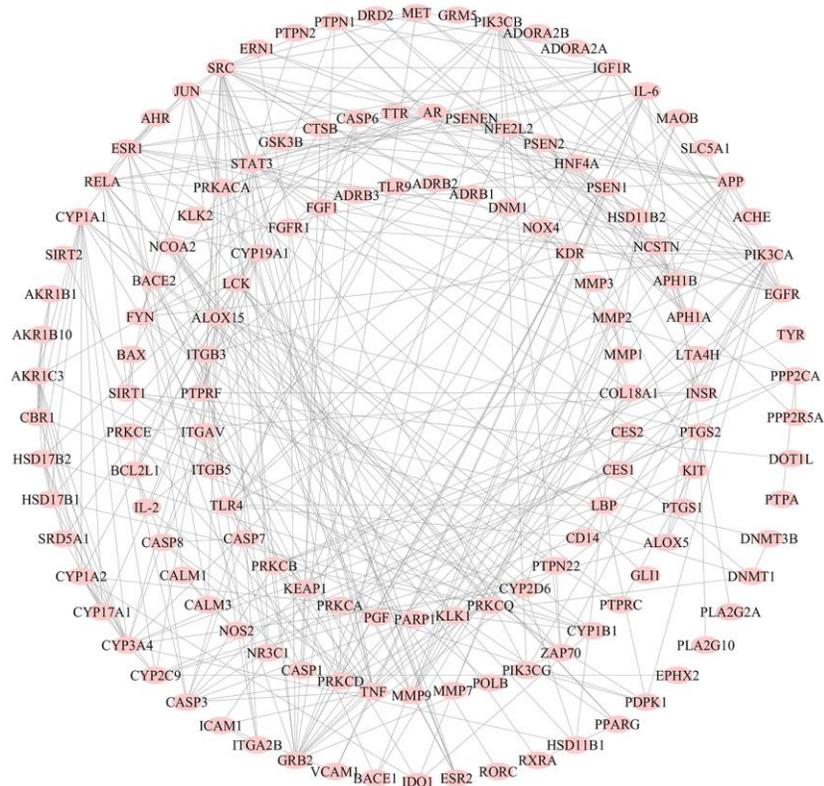


图 2 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network

表 1 靶点网络的拓扑学性质

Table 1 Topological properties of target network

靶点	介数中心性	接近中心性	度值	靶点	介数中心性	接近中心性	度值	靶点	介数中心性	接近中心性	度值
HSP90AA1	0.096 5	0.377 5	27	RELA	0.124 8	0.380 4	17	LBP	0.004 5	0.299 6	10
LCK	0.005 1	0.329 7	13	CYP1A1	0.090 6	0.315 9	13	VEGFA	0.020 9	0.333 3	21
FYN	0.015 2	0.333 3	17	ESR1	0.215 9	0.400 5	20	IGF1R	0.009 9	0.341 6	10
HDAC1	0.041 3	0.344 7	12	PIK3CA	0.049 1	0.366 5	25	FGF2	0.005 5	0.304 4	11
SRC	0.134 0	0.395 3	35	STAT3	0.135 0	0.392 2	30	KDR	0.004 6	0.310 1	11
APP	0.103 7	0.299 6	12	PRKACA	0.036 1	0.327 5	13	MMP9	0.006 9	0.311 3	10
EGFR	0.055 6	0.357 0	20	JUN	0.051 7	0.370 1	19	IL-6	0.037 3	0.339 3	15
TNF	0.030 7	0.339 3	12	HRAS	0.055 8	0.333 3	24	IL-2	0.008 0	0.328 3	12
AR	0.066 3	0.364 7	15	NOS2	0.030 5	0.352 8	11				

HSP90AA1-热休克蛋白 90α 家族 A 类成员 1; LCK-淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶; FYN-FYN 原癌基因, Src 家族酪氨酸激酶; HDAC1-组蛋白去乙酰化酶 1; SRC-SRC 原癌基因, 非受体酪氨酸激酶; APP-淀粉样前体蛋白; EGFR-表皮生长因子受体; AR-雄激素受体; RELA-RELA 原癌基因, NF-κB 亚单位; CYP1A1-细胞色素 P450 家族 1 亚家族 A 成员 1; ESR1-雌激素受体 1; PIK3CA-磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚单位 α; STAT3-信号转导与转录激活蛋白 3; PRKACA-cAMP 激活的蛋白激酶催化亚单位 α; JUN-Jun 原癌基因, AP-1 转录因子亚单位; HRAS-哈维鼠肉瘤病毒癌基因同源物; NOS2-一氧化氮合酶 2; LBP-脂多糖结合蛋白; VEGFA-血管内皮生长因子 A; IGF1R-胰岛素样生长因子 1 受体; FGF2-成纤维细胞生长因子 2; KDR-激酶插入域受体。

HSP90AA1-heat shock protein 90α family class A member 1; LCK-lymphocyte-specific protein tyrosine kinase; FYN-FYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase; HDAC1-histone deacetylase 1; SRC-SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase; APP-amyloid precursor protein; EGFR-epidermal growth factor receptor; AR-androgen receptor; RELA-RELA proto-oncogene, NF-κB subunit; CYP1A1-cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1; ESR1-estrogen receptor 1; PIK3CA-phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α; STAT3-signal transducer and activator of transcription 3; PRKACA-protein kinase, cAMP-activated, catalytic subunit α; JUN-Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit; HRAS-harvey rat sarcoma viral oncogene homolog; NOS2-nitric oxide synthase 2; LBP-lipopolysaccharide binding protein; VEGFA-vascular endothelial growth factor A; IGF1R-insulin-like growth factor 1 receptor; FGF2-fibroblast growth factor 2; KDR-kinase insert domain receptor.

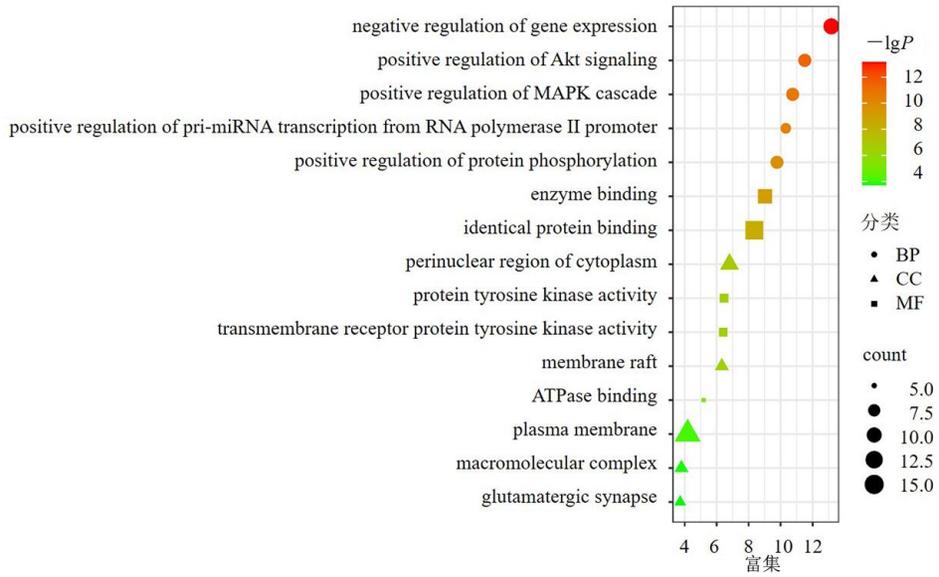


图 3 核心靶点的 GO 富集分析结果

Fig. 3 Results of GO enrichment analysis of core targets

性等方面。KEGG 富集分析共得到条 92 通路，主要涉及癌症通路、化学致癌-受体激活、癌症中的蛋白多糖、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、脂质与动脉粥样硬化等，选取显著性最强的前 20 条进行展示，见图 4。

3.5 成分-靶点-网络的构建

根据筛选得到的 XZC 的 8 个成分、26 个关键

靶点和排名前 20 条通路导入 Cytoscape 3.7.2 软件，构建 XZC 的“成分-靶点-通路”网络图，结果见图 5，利用软件中“NetworkAnalyzer”功能对网络进行分析，结果见表 2。预测度值、介数中心性和接近中心性 3 个拓扑参数较高的前芍药苷、阿魏酸、甘草苷、甘草酸和苦杏仁苷为 XZC 的 Q-Marker。

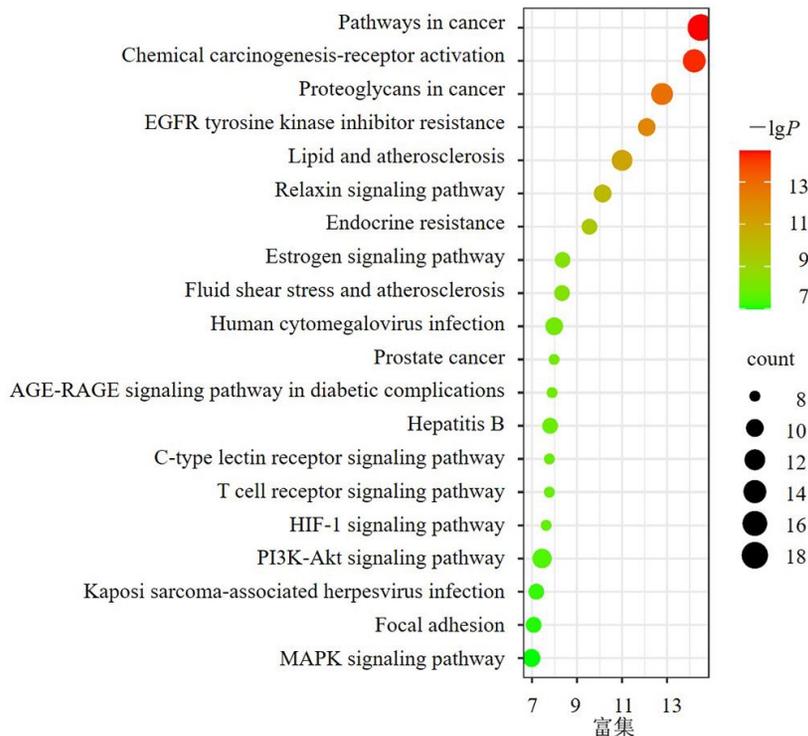


图 4 核心靶点的 KEGG 富集分析结果

Fig. 4 Results of KEGG enrichment analysis of core targets

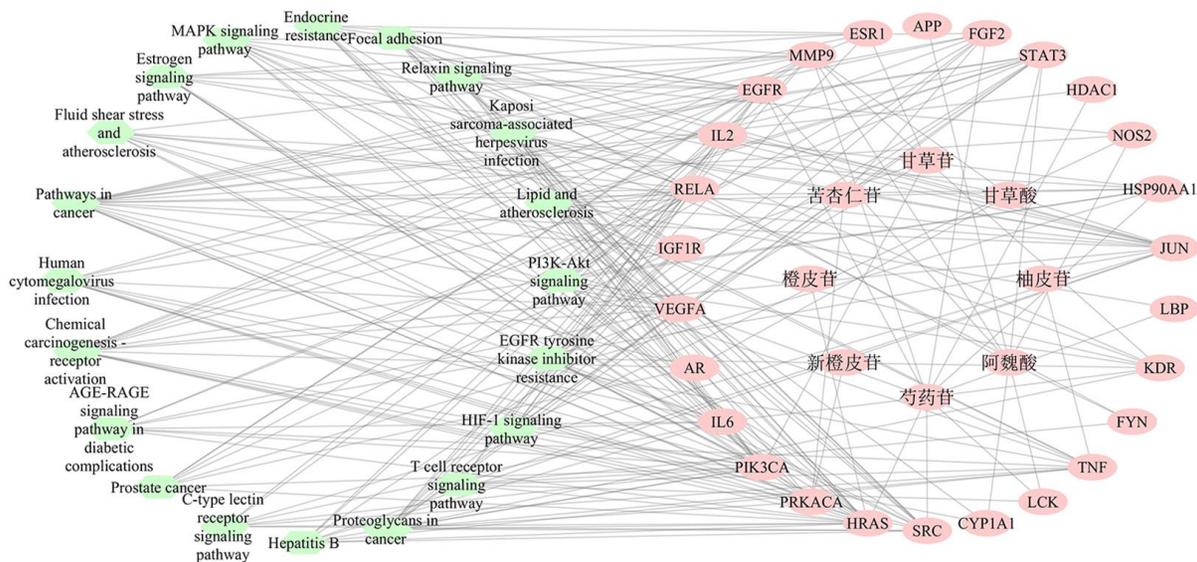


图 5 XZC “成分-靶点-通路” 网络图

Fig. 5 “Ingredient-target-pathway” network of XZC

表 2 “成分-靶点-通路” 网络的拓扑学性质
Table 2 Topology properties of “component-target-pathway” network

成分	介数中心性	接近中心性	度值
芍药苷	0.067 9	0.490 7	13
阿魏酸	0.064 6	0.434 4	9
甘草苷	0.005 9	0.420 6	6
甘草酸	0.006 1	0.407 7	5
苦杏仁苷	0.001 3	0.363 0	3
柚皮苷	0	0.311 8	1
橙皮苷	0	0.358 1	1
新橙皮苷	0	0.304 6	1

3.6 Q-Marker 的分析

XZC 在临床上主要用于治疗心血管系统疾病、呼吸系统疾病、痛经等疾病，尤其在治疗心血管系统疾病中具有显著疗效。网络药理学分析结果可知，芍药苷和阿魏酸可能作用于 MMP9，MMP9 可以促进内皮细胞的血管生成，从而影响血管的结构和功能。内皮细胞是血管内膜中的一种细胞，其在脂质代谢和运输过程中具有重要作用，研究发现，MMP9 基因的过度表达与血管内皮细胞的异常增殖和血管生成有关^[58-59]。MMP9 能够调节胆固醇的转运和吸收，进而影响脂质在动脉壁上的沉积和细胞增生^[60]。HSP90AA1 是一种热休克蛋白 90 家族的成员，HSP90AA1 可以通过下调炎症信号通路，抑制炎症反应的发生，从而减少动脉粥样硬化的风险^[61]。STAT3 是一种信号转导和转录激活子，属于 STAT

家族的成员，在许多细胞过程中发挥着重要的作用，包括细胞生长、凋亡、分化和免疫调节等，STAT3 的异常活化可以导致炎症反应的过度激活，从而促进动脉粥样硬化的发生和进展^[62]。在 GO 功能富集分析显示，XZC 对基因表达的调控、酶的结合等具有调节作用。在 KEGG 富集的通路中，XZC 主要调节癌症、脂质与动脉粥样硬化等信号通路。磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）通路是一条重要的信号传导通路，参与多种细胞生长、增殖、存活和代谢等过程的调控，PI3K/Akt 通路的过度激活可以导致胆固醇的合成和摄取增加，外排减少，从而使血液中的胆固醇水平升高，促进动脉粥样硬化的进展^[63]。MAPK 通路是一条关键的信号转导途径，参与许多细胞的生物学过程，包括细胞增殖、分化、凋亡、情感性记忆和宿主免疫应答等。通过 PI3K/Akt 和 MAPK 通路的激活，可以促进细胞内的胆固醇合成、脂酰基转移酶和三酰甘油合成等途径，增加胆固醇和三酰甘油的合成^[64]。由此可知，网络药理学的预测结果与已有文献报道较为一致，说明该研究方法具有一定的准确性和可取性。

4 结语

中药制剂是由传统中药材制备而成的药物，其质量控制是确保中药制剂符合药理学要求，具有一定药效和安全性的的重要手段。XZC 是一种中药制剂，主要用于治疗心血管疾病、各种疼痛性疾病等^[65-67]。根据中医理论，其主要成分有活血化瘀、舒筋止痛

的作用,能够调节气血运行、消除瘀滞、缓解疼痛。网络药理学是将系统生物学、网络科学和计算机科学等应用到药理学研究中的一门新兴的交叉学科。中药复方中存在着多种复杂的药物组分,采用网络药理学可以对多种药物组分的作用进行模拟和分析,为中药的质量控制和疗效评价提供科学依据。本研究基于前期研究基础,结合文献筛选的结果,选取了苦杏仁苷、柚皮苷、芍药苷、新橙皮苷、橙皮苷、甘草苷、甘草酸、阿魏酸 8 个化合物进行网络药理学研究,这种综合利用多种信息源的方法有助于提高数据的可靠性和分析的综合性,提供了一个全面评估 XZC 质量的基础。本研究运用网络药理学方法,通过构建“成分-靶点-通路”网络,从整体角度揭示了 XZC 的药理作用与其所含化学成分间的关系,这种综合的分析方法有助于揭示药物的多目标作用机制,并为 Q-Marker 的预测提供了新的思路。根据网络药理学的分析,本研究初步预测了 XZC 的潜在 Q-Marker 为芍药苷、阿魏酸、甘草苷、甘草酸和苦杏仁苷。这 5 个化合物在 XZC 中可能发挥重要作用,对药物的质量和疗效具有一定的指示作用。网络药理学可以预测 XZC 的 Q-Marker,但需要进一步的实验验证其生物学活性、不良反应等方面的信息,以确保其安全有效,这对于保障药品的质量安全具有重要作用。此外,建立 XZC 质量标准,也可以为中药制剂的生产和质量控制提供有力的支撑。因此,网络药理学的应用在中药制剂的研究与开发中具有重要意义,将在未来得到越来越广泛的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [2] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [3] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, et al. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [4] Wang Y L, Cui T, Li Y Z, et al. Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 349-356.
- [5] 吴凤嘉. 读《医林改错》,用“血府逐瘀”[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(19): 259-260.
- [6] 段多喜,周思远,陈颖,等. 常见中药剂型及运用浅析 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(16): 66-69.
- [7] Zhang J, Wang D N, Zhang X Y, et al. Application of “spider-web” mode in discovery and identification of Q-Markers from Xuefu Zhuyu Capsule [J]. *Phytomedicine*, 2020, 77: 153273.
- [8] 解静,高杉,李琳,等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [9] 牛明,张斯琴,张博,等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [10] Zhang L, Zhu L, Wang Y F, et al. Characterization and quantification of major constituents of Xue Fu Zhu Yu by UPLC-DAD-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 62: 203-209.
- [11] 张聪聪,王长虹,李兴佳,等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 分析桃仁化学成分及快速测定苦杏仁苷和野黑樱苷的含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(4): 347-355.
- [12] 梁颖,裴瑾,周明眉,等. GC-MS 分析不同品种桃仁的脂溶性成分 [J]. 华西药学杂志, 2012, 27(2): 174-176.
- [13] 白皓天,杨婧,李娅兰,等. 基于指纹图谱与化学模式识别的红花药材质量评价 [J]. 中药材, 2022, 45(10): 2432-2436.
- [14] 王松松,马艳,张毅,等. UHPLC-MS/MS 快速鉴别红花中的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7): 1347-1354.
- [15] 何潇,伍慧敏,熊乐乐,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的赤芍单萜类成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 1005-1013.
- [16] 孙辑凯,张梅娟,张宏莲,等. UPLC-Q-Trip-MS/MS 法测定赤芍中 4 种成分的含量 [J]. 化学试剂, 2021, 43(2): 216-219.
- [17] 王书妍,张丽,包玉敏,等. 川芎挥发油化学成分 GC/MS 分析 [J]. 光谱实验室, 2010, 27(6): 2174-2176.
- [18] 梁乙川,伍清芳,刘素娟,等. HPLC 法同时测定川芎药材中 10 种成分含量 [J]. 中药材, 2019, 42(1): 136-138.
- [19] 李灿,曾娟,龙雨青,等. HPLC 指纹图谱结合多模式化学计量学方法评价枳壳药材质量 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(4): 665-676.
- [20] 刘清茹,谭伟民,文诗泳,等. 枳壳药材挥发油的 GC-MS 指纹图谱研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(4): 461-465.
- [21] 陈晶,傅欣彤,陈有根,等. 基于 UHPLC-QE Plus-MS/MS 法分析柴黄颗粒及柴胡中化学成分 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4634-4644.
- [22] 郭敏娜,刘素香,赵艳敏,等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的柴胡化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2044-2052.

- [23] 喻格, 朱丽丽, 张玲. 气相色谱-质谱联用法测定桔梗中挥发油成分 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(11): 1373-1378.
- [24] 赵新悦, 刘蕊, 冯红, 等. 基于化学计量学结合 HPLC 指纹图谱评价桔梗药材质量 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(9): 1491-1498.
- [25] 张清清, 冯媛, 李春花, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术快速鉴定当归中苯酚类和有机酸类成分 [J]. 中国药房, 2022, 33(5): 579-585.
- [26] 邓雪琪, 管小军, 黄娜娜, 等. HPLC 法同时测定当归中 8 种成分 [J]. 中成药, 2020, 42(8): 2075-2079.
- [27] 张波泳, 江振作, 王跃飞, 等. UPLC/ESI-Q-TOF MS 法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学成分 [J]. 中成药, 2016, 38(5): 1104-1108.
- [28] 张留记, 周志敏, 屠万倩, 等. HPLC 同时测定地黄中 5 种苷类成分的含量 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(1): 87-90.
- [29] 王彦夫, 刘艳, 杨琬琪, 等. 基于 HPLC 指纹图谱、多指标成分含量测定结合化学计量学的怀牛膝质量评价 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(11): 4216-4224.
- [30] 滕利, 杨龙飞, 付强. 川牛膝化学成分的分离与鉴定 [J]. 中药材, 2022, 45(1): 84-88.
- [31] 常冠华, 薄颖异, 崔洁, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 分析甘草地上部分主要化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1449-1459.
- [32] 靳雪飞, 何云娇, 张杰, 等. HPLC 法同时测定甘草中 3 种成分 [J]. 中成药, 2020, 42(10): 2786-2788.
- [33] 白小英, 陈静, 张红, 等. 新血府逐瘀软胶囊质量标准 HPLC 指纹图谱定性研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(4): 515-519.
- [34] 高颖, 高文远, 董玄. HPLC-ELSD 法测定血府逐瘀胶囊中苦杏仁苷、芍药苷和柚皮苷 [J]. 中草药, 2009, 40(11): 1756-1758.
- [35] 周燕, 薛磊冰, 金佩芬. 枳壳及其制剂血府逐瘀胶囊中柚皮苷和新橙皮苷的含量测定 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(6): 778-780.
- [36] 王曼曼, 贾冬冬, 张馨月, 等. 血府逐瘀胶囊对动脉粥样硬化模型小鼠主动脉病变及 CD47、PPAR- γ 、NR1H3 表达的影响 [J]. 中医杂志, 2022, 63(17): 1673-1678.
- [37] 刘晓霞, 董敏, 秦义红. 西洛他唑联合血府逐瘀胶囊治疗动脉硬化性闭塞症 [J]. 吉林医学, 2013, 34(18): 3594.
- [38] 张浩, 王李伟, 刘庆宪. 血府逐瘀胶囊联合硫酸氢氯吡格雷片治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛临床研究 [J]. 新中医, 2023, 55(8): 33-37.
- [39] 刘聪. 血府逐瘀胶囊在高出血风险的不稳定型心绞痛支架术后氯吡格雷抵抗中的应用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 190-194.
- [40] Shi W L, Lu P F, Gao D, *et al.* Effect of Xuefu Zhuyu Capsule (血府逐瘀胶囊) on angiogenesis in hindlimb ischemic rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 39-45.
- [41] 杨欣莹, 王梓, 宋纹, 等. 血府逐瘀胶囊对大鼠心肌缺血及抗血栓作用的影响研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(21): 38-41.
- [42] 薛铸, 丁有钦, 胡志兵, 等. 血府逐瘀胶囊干预阿司匹林抵抗的临床观察及机制探讨 [J]. 中国医药科学, 2018, 8(15): 194-197.
- [43] 王宏, 康利, 王蕾. 血府逐瘀胶囊对内皮损伤大鼠血栓弹力图的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(6): 547-550.
- [44] 卢冠军, 谭东, 李南. 血府逐瘀胶囊降血脂及抗氧化作用的实验研究 [J]. 北京中医, 2007, 26(1): 55-56.
- [45] 杨尚磊, 黄丽娟. 氨氯地平阿托伐他汀钙片联合血府逐瘀软胶囊治疗原发性高血压合并颈动脉粥样硬化患者的疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(1): 108-112.
- [46] 李江, 赵建廷, 吕昌光, 等. 血府逐瘀胶囊调控 miR-532-5p/Arp2 抑制 ox-LDL 诱导的人冠状动脉内皮细胞氧化应激损伤 [J]. 中医学报, 2023, 38(6): 1131-1138.
- [47] 杨丽, 路鹏艳. 血府逐瘀胶囊联合阿奇霉素序贯疗法治疗慢性盆腔炎的效果及对抗炎-促炎因子表达、TGF- β 1、GM-CSF 水平的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(12): 96-99.
- [48] 王伟, 曾庆兰, 王曼丽, 等. 血府逐瘀胶囊对子宫内膜细胞炎症模型影响的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8): 1600-1602.
- [49] 谭志平, 陈观尚, 林玲莉. 蒿芩清胆汤联合血府逐瘀胶囊对盆腔炎疾病所致痛经患者血清 Th1/Th2 和 GM-CSF 水平的影响 [J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(6): 647-650.
- [50] 曹利红, 崔怡娴, 蒲佰丹, 等. 血府逐瘀胶囊对脑缺血大鼠神经功能和神经细胞凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(10): 1451-1455.
- [51] 江丽娟, 任钧国, 李军梅, 等. 血府逐瘀胶囊对自发性高血压大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 5-9.
- [52] 孔嫦娥, 程欣欣, 徐哲龙. 血府逐瘀胶囊预处理对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15): 2007-2010.
- [53] Mingjing Z, Jie W, Qingqin S, *et al.* E0545 Research on inhibiting vascular remodelling of Captopril and Xuefuzhuyu Capsule on the basis of restraining activation and migration of adventitial fibroblasts [J]. *Heart*, 2010, 96(Suppl 3): A169.
- [54] Zhang J S, Wang Y Z, Hu Y Q, *et al.* Effect of EphB4/

- EphrinB2 reverse signal on angiogenesis induced by Xuefu Zhuyu Capsule (血府逐瘀胶囊) containing serum in human microvascular endothelial cell 1 [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(8): 605-610.
- [55] 朱萱萱, 朱芳, 施荣山, 等. 桃仁、防己提取物对大鼠血小板聚集作用的研究 [J]. *中医药研究*, 2000(3): 44-45.
- [56] Yamamoto M, Suzuki A, Jokura H, *et al.* Glucosyl hesperidin prevents endothelial dysfunction and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats [J]. *Nutrition*, 2008, 24(5): 470-476.
- [57] 杨萍, 黄清杰, 李喜香, 等. 橙皮苷药理作用及机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 7222-7231.
- [58] Bendeck M P, Zempo N, Clowes A W, *et al.* Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat [J]. *Circ Res*, 1994, 75(3): 539-545.
- [59] Bendeck M P, Conte M, Zhang M Y, *et al.* Doxycycline modulates smooth muscle cell growth, migration, and matrix remodeling after arterial injury [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(3): 1089-1095.
- [60] Loftus I M, Naylor A R, Bell P R F, *et al.* Plasma MMP-9—a marker of carotid plaque instability [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2001, 21(1): 17-21.
- [61] Calderwood S K, Gong J L. Heat shock proteins promote cancer: It's a protection racket [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(4): 311-323.
- [62] Chatterjee M, Jain S, Stühmer T, *et al.* STAT3 and MAPK signaling maintain overexpression of heat shock proteins 90 α and β in multiple myeloma cells, which critically contribute to tumor-cell survival [J]. *Blood*, 2007, 109(2): 720-728.
- [63] Song X X, Yang B Y, Qiu F Y, *et al.* High glucose and free fatty acids induce endothelial progenitor cell senescence via PGC-1 α /SIRT1 signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(10): 1146-1159.
- [64] Tabas I, Williams K J, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications [J]. *Circulation*, 2007, 116(16): 1832-1844.
- [65] 王雪, 刘炜. 血府逐瘀胶囊联合非洛地平治疗老年冠心病心绞痛的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(9): 1855-1859.
- [66] 王宇, 贺达, 沈玉杰. 血府逐瘀胶囊联合干扰素治疗带状疱疹后遗神经痛的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(5): 1364-1367.
- [67] 孟瑶, 赵丹阳, 隋月皎. 血府逐瘀胶囊治疗冠心病疗效的 Meta 分析 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(9): 1990-1997.

[责任编辑 赵慧亮]