

• 数据挖掘与循证医学 •

基于“成分群协同”与“生物过程网络”解析桃红四物汤抗血栓作用机制

吴彦欣, 李如萍, 杜克群, 杨若桐, 江华娟, 陈卓平, 马 川, 何小芳, 侯寓森*, 何 瑶*

西南特色中药资源国家重点实验室/成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

摘要: **目的** 通过重启随机游走 (random walk with restart, RWR) 算法解析桃红四物汤药味配伍、成分群协同抗血栓作用的生物过程网络与关键成分群, 揭示其“多成分-多靶点-多途径”抗血栓作用机制。 **方法** 结合文献和课题组前期研究基础, 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、本草组鉴 (HERB) 等 4 个数据库, 获取桃红四物汤活性成分、成分群及对应靶标基因; 在人类基因数据库 (Genecards)、人类孟德尔遗传综合数据库 (OMIM) 等 4 个数据库收集血栓相关基因; 首先将血栓相关基因、中药和成分群靶标基因导入 Metascape 平台进行生物过程富集, 采用 Cytoscape 3.9.1 软件将血栓生物过程进行聚类, 初步分析桃红四物汤中药配伍、成分群协同抗血栓作用; 进一步整合 RWR 算法、Pearson 相关性分析与 Z 得分显著性分析, 定量分析复方、单味药与成分群对血栓生物过程网络影响的相关性及显著性, 筛选成分群协同抗血栓的关键生物过程、关键成分群; 最后构建桃红四物汤抗血栓关键生物过程网络, 分子对接筛选核心成分与核心靶点。 **结果** 纳入桃红四物汤 9 类成分群, 血栓生物过程聚类为 4 类, 桃红四物汤抗血栓生物过程显著性影响大小依次为氧化应激>炎症反应>细胞内信号传导>细胞活化, 氧化应激与炎症反应是其抗血栓的关键生物过程; 黄酮类、有机酸类、生物碱类、苯乙醇苷类、萜类、香豆素类、苯酚类是其协同抗血栓的关键成分群; 生物网络构建与分子对接筛选出 10 个核心靶点 (TNF、HMGB1、NLRP3、PARP1、PPARA、GAPDH、MMP9、IFNG、IL17A、HRAS)、6 个核心成分 (川芎嗪、儿茶素、绿原酸、毛蕊花糖苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷)。 **结论** 通过整合生物过程网络和机器学习算法, 定量解析桃红四物汤成分群协同抗血栓的关键生物过程和核心成分、靶点, 为其临床应用和基础研究提供参考。

关键词: 桃红四物汤; 成分群协同; 血栓; 生物过程; RWR 算法; 分子对接; 川芎嗪; 儿茶素; 绿原酸; 毛蕊花糖苷; 羟基红花黄色素 A; 芍药苷

中图分类号: Q811.4; TP18; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)21-7365-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.017

Analysis on antithrombotic mechanism of Taohong Siwu Decoction based on “ingredient group collaboration” and “biological process network”

WU Yanxin, LI Ruping, DU Kequn, YANG Ruotong, JIANG Huajuan, CHEN Zhuoping, MA Chuan, HE Xiaofang, HOU Yusen, HE Yao

State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Objective To analyze biological process network and key component groups of the synergistic anti-thrombotic effect of the components in Taohong Siwu Decoction (桃红四物汤, TSD) using the random walk with restart (RWR) algorithm, revealing its “multi-component, multi-target, and multi-pathway” anti-thrombotic mechanisms. **Methods** Integrating literature and previous research, active ingredients of TSD, ingredient groups, and corresponding target genes were obtained from four databases including Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and HERB. Thrombosis-related genes were collected from four databases such as GeneCards and OMIM. Initially, thrombosis-related genes, Chinese herbal medicine, and component group target genes were imported into the Metascape platform for biological process enrichment. Cytoscape 3.9.1 software was used for clustering thrombosis biological processes, and the synergistic anti-thrombotic effect of Chinese herbal medicine

收稿日期: 2024-06-10

基金项目: 四川省自然科学基金面上项目 (2024NSFSC0696)

作者简介: 吴彦欣, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂新技术、新剂型和炮制研究。E-mail: 1962573943@qq.com

*通信作者: 何 瑶, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 新制剂、新剂型、新工艺。E-mail: heyao2010@cdutcm.edu.cn

侯寓森, 男, 高级工程师, 研究方向为中药分析方法开发。E-mail: houyusen@cdutcm.edu.cn

combinations and ingredient groups was preliminarily analyzed. Further, RWR algorithm, Pearson correlation analysis, and Z-score significance analysis were integrated to quantitatively analyze the correlation and significance of compound, single herbal medicine, and component group effects on thrombosis biological process networks, screening key biological processes and ingredient groups synergistically combating thrombosis. Finally, the key biological process network of TSD anti-thrombosis was constructed, and molecular docking was used to screen core components and core targets. **Results** The study included nine categories of ingredient groups in TSD, clustering of thrombotic biological processes into four categories. The significance of TSD impact on thrombotic biological processes is as follows: oxidative stress > inflammatory response > intracellular signaling > cell activation. Oxidative stress and inflammation were identified as key biological processes in its anti-thrombotic action. Flavonoids, organic acids, alkaloids, phenylethanoid glycosides, terpenes, coumarins, and phenanthrenes were identified as key ingredient groups in its synergistic anti-thrombotic effect. The biological network construction and molecular docking identified 10 core targets (TNF, HMGB1, NLRP3, PARP1, PPARA, GAPDH, MMP9, IFNG, IL17A, HRAS) and six core components (ligustilide, catechin, chlorogenic acid, verbascoside, hydroxysafflor yellow A, paeoniflorin). **Conclusion** In this paper, the key biological processes, core components and targets of the synergistic antithrombotic combination of the component groups of TSD were quantitatively analyzed by integrating bioprocess networks and machine learning algorithms, so as to provide a reference for its clinical application and basic research.

Key words: Taohong Siwu Decoction; ingredient group collaboration; thrombosis; biological processes; random walk with restart algorithm; molecular docking; ligustilide; catechin; chlorogenic acid; verbascoside; hydroxysafflor yellow A; paeoniflorin

桃红四物汤 (Taohong Siwu Decoction, TSD) 是国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录 (第一批)》第 97 号方剂^[1], 是最早公布经典名方关键信息的 7 首方剂之一^[2]。该方剂出自清代柴得华所著《妇科冰鉴》, 由酒地黄、酒当归、酒白芍、生川芎、煨桃仁 (研泥)、酒红花组成, 具有养血、活血、逐瘀功效, 主治血虚血瘀证^[3]。生地黄清热凉血、养阴生津, 当归补血活血, 酒炙增强活血作用, 二者共为君药; 川芎活血行气、祛风止痛, 白芍酒炒后长于养血活血, 桃仁、红花活血祛瘀, 四者均为臣药^[3-4]; 6 药配伍补中有行, 破中有收, 补而不滞, 行而不伤, 共奏活血祛瘀之功, 桃红四物汤为活血化瘀代表方。

随着桃红四物汤古代经典名方制剂的研究开发, 其临床应用和基础研究也成为热点。研究表明桃红四物汤活血化瘀具有改善血流动力学、血液流变学、微循环障碍, 抑制血小板聚集活化等作用^[5-6], 在临床治疗缺血性脑卒中^[7]、冠心病^[8]、心肌梗死^[9]、静脉血栓^[10]等血栓性疾病方面具有良好疗效。血栓性疾病具有较高致残率和病死率, 血栓形成也是引发心血管血栓性疾病的主要病理过程^[11], 抗血栓治疗是预防和治疗心血管血栓性疾病的重要策略^[12-13]。课题组前期研究表明桃红四物汤可抑制血栓模型小鼠尾血管、肝血管、肺血管等不同部位的血栓形成, 抑制血小板氧化应激, 提高血小板超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性, 显著降低血清炎症因子 [白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis

factor- α , TNF- α)] 的表达等^[14], 但其活血化瘀抗血栓的作用机制和药效物质基础还不清楚。

血栓形成与炎症反应、氧化应激、细胞多种信号调控、内皮细胞、血小板和白细胞活化等多种生物过程相关^[15-17]。中药复方具有“多成分、多靶点、多途径”的特点, 其药效作用是多种化学成分生物效应协同参与的结果^[18]。随着网络药理学、系统生物学、机器学习等生物信息技术的发展和普及, 在系统观念和整体网络背景下探究中药复方的治病机制成为可能。机器学习中的重启随机游走 (random walk with restart, RWR) 算法常用于图论和网络分析, 可模拟网络中的随机游走过程, 控制重启概率来调整游走行为, 矩阵运算计算每个节点与起始节点之间的得分向量^[19-20]。RWR 算法考虑多个替代路径和蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络的全局拓扑结构, 相比其他算法, 其在一定程度上实现了精度的预测, 应用于中药研究可以评估中药、成分群对疾病网络的影响程度, 实现成分群到中药、复方的量化分析, 有助于理解中药成分群协同参与疾病生物网络的作用机制^[21]。

本研究以中医整体观念为指导, 中药成分群为核心, 疾病生物网络为切入点, 整合中药网络分析、机器学习等技术, 构建多层次生物网络探析桃红四物汤成分群协同抗血栓作用机制^[22]。研究通过 RWR 算法构建“中药-成分群-成分-基因-生物过程-疾病”网络, 解析桃红四物汤药味配伍、成分群协同与血栓之间的潜在生物学联系, 探究桃红四物汤抗血栓的潜在作用机制, 为临床桃红四物汤联合化学

药抗血栓的基础研究提供新方向。

1 方法

1.1 桃红四物汤活性成分群分类及靶标基因获取

结合课题组前期基础及相关文献报道^[3,23], 收集桃红四物汤各单味药炮制后的主要成分, 通过中药系统药理学数据库与分析平台 [TCMSP, <https://www.tcmsp-e.com/>], 设置口服生物利用度 oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18]、本草组鉴数据库 (HERB, <http://herb.ac.cn/>)、瑞士靶标预测数据库 (SwissTargetPrediction, <http://swisstargetprediction.ch/>)、中药分子机制的生物信息学分析数据库 [BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php>], 设置“药物-基因”间相似性得分 scorecutoff ≥ 20 , 调整后 P 值 (adjusted P value, P_{adj}) < 0.05], 获取桃红四物汤各味药活性成分及对应靶标基因, 将成分靶标基因输入 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>, 物种选择为智人“homo sapiens”) 进行校准, 并将成分划分为不同成分群用于后续研究。

1.2 血栓生物过程聚类分析

以“血栓”“血栓形成”为关键词, 检索人类基因数据库 (Genecards, <https://genealacart.genecards.org/>, score > 10)、人类孟德尔遗传综合数据库 (OMIM, <https://www.omim.org/>)、比较毒物基因组数据库 (CTD, <https://ctdbase.org/>, score > 60)、药物银行数据库 (DrugBank, <https://www.drugbank.ca/>), 收集血栓相关基因。用 Metascape 平台 (<https://metascape.org/>) 进行基因本体论 (gene ontology, GO) 生物过程 (biological process, BP) 富集, 得到血栓相关基因的生物过程, 通过 Cytoscape 3.9.1 软件将其聚类为不同生物过程^[24]。

1.3 桃红四物汤抗血栓生物过程富集及协同作用初步分析

将收集的酒当归、生川芎、酒地黄、酒白芍、燀桃仁、酒红花 6 味中药与成分群的靶标基因分别导入 Metascape 平台进行 GO 的生物过程富集, 对比中药、成分群富集排名前 20 的 GO 生物过程与血栓聚类生物过程, 初步分析中药、成分群抗血栓相关生物过程的协同作用。

1.4 基于 RWR 算法和生物过程网络的桃红四物汤成分群协同抗血栓定量分析

首先采用 RWR 算法^[25-26]计算桃红四物汤各组

(复方、单味药与成分群) 与随机对照组 [从 uniprot 导出的 20 270 个人类基因中通过 IBM SPSS Statistics 25 随机抽取 100 组 (每组包含 1 000 个基因) 作为随机对照组] 对血栓 PPI 背景网络影响的得分向量, 以及血栓不同生物过程对血栓 PPI 背景网络影响的得分向量; 再将桃红四物汤各组、随机对照组与血栓不同生物过程的得分向量进行 Pearson 相关性分析, 最后将所得 Pearson 相关系数进行 Z 得分 (Z_{score}) 显著性分析, 以 Z_{score} 衡量不同对象对血栓生物过程网络的显著性影响, 综合分析复方与各单味药的 Z_{score} , 以复方和单味药对血栓生物过程的 Z_{score} 总分的平均数、中位数为标准, 筛选桃红四物汤抗血栓关键生物过程; 基于关键生物过程分析各成分群的 Z_{score} 判断成分群对各类生物过程的显著性及成分群之间的协同作用, 筛选关键成分群。

1.4.1 RWR 得分向量计算 将血栓相关基因导入 STRING 在线平台 (<https://stringdb.org/>) 得到血栓 PPI 网络, 并作为背景网络以血栓不同生物过程的基因为种子节点, 利用 RWR 算法计算血栓不同生物过程影响背景网络的得分向量 (disease scores)。同理, 以桃红四物汤各组靶标基因为种子节点, 用 RWR 算法计算桃红四物汤各组、随机对照组影响 P 背景网络的得分向量 (drug scores)。

$$x^{t+1} = (1-r)Px^t + rx^0$$

t 为游走次数; P 为加权 PPI 网络的列标准化邻接矩阵, 表示网络中 2 个节点之间的连接强度; x^0 为种子节点强度的初始向量; r 为重启概率, 本研究重启概率设置为默认值 0.75

1.4.2 Pearson 相关性分析 基于“1.4.1”项中得到的 disease scores 和 drug scores, 通过 IBM SPSS Statistics 25 计算桃红四物汤各组 and 血栓各生物过程之间的 Pearson 相关系数, 以量化受血栓生物过程影响和受桃红四物汤各组影响的血栓 PPI 背景网络重合程度, 衡量桃红四物汤各组对血栓生物过程作用的影响, 通过 IBM SPSS Statistics 25 计算桃红四物汤各组 and 血栓各生物过程之间的 Pearson 相关系数。将随机对照组作为种子集, 运行 RWR 算法, 重复 100 次以产生参考扰动分布, 得到随机对照组的得分向量, 并计算随机对照组和血栓各生物过程之间的 Pearson 相关系数。

$$\text{相关性} = \text{cor}(\text{Scores}_{\text{药物}}, \text{Scores}_{\text{血栓}})$$

cor 代表 Pearson 相关系数, Scores 代表基因的网络影响得分

1.4.3 Z_{score} 显著性分析 Z_{score} 用于衡量桃红四物

汤各组对血栓生物过程的影响与随机对照组之间的差异,判断桃红四物汤是否对血栓生物过程的影响具有显著性。 Z_{score} 的绝对值大于 3 具有统计学意义, Z_{score} 越高显著性越强,桃红四物汤与随机对照组对血栓生物过程影响的差异性越大。综合分析复方与各单味药的 Z_{score} ,以复方和单味药对生物过程的 Z_{score} 总分的平均数、中位数为标准,筛选桃红四物汤抗血栓关键生物过程;基于关键生物过程分析各成分群的 Z_{score} ,筛选关键成分群。

$Z_{score} = (\text{相关性} - \mu_{\text{相关性}}) / \sigma_{\text{相关性}}$
 $\mu_{\text{相关性}}$ 和 $\sigma_{\text{相关性}}$ 分别表示随机对照组相关系数的均值和标准差

1.5 桃红四物汤关键成分群协同抗血栓关键生物过程网络构建

将“关键成分群-关键生物过程”交集靶点导入 STRING 在线平台,设置物种为“Homo sapiens”,获取 PPI 网络数据,通过 Cytoscape 3.9.1 软件运行 MCODE 算法提取交集靶点的核心子网络,并结合 CytoHubba 中最大团中心算法(maximal clique centrality, MCC)、最大邻域分量算法(maximum neighborhood component, MNC)、最大邻域组件密度(density of maximum neighborhood component, DMNC)、综合度(degree)、瓶颈中心性(BottleNeck)5 种算法筛选排名前 10 的靶点作为关键靶点;采用 Network Analyze 算法,以 degree 值 ≥ 5 为标准,通过“成分群-成分-靶点”网络构建

筛选成分群的关键成分,最后绘制“关键成分-关键靶点-关键生物过程”PPI 网络。

1.6 分子对接

对“1.5”项中得到的关键成分与关键靶点进行分子对接,以结合能判断结合的稳定性,进一步筛选核心靶点与核心成分。在 RCSB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)中下载关键靶点的 PDB 结构文件,通过 PubChem 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>)获取关键成分的 3D SDF 结构文件,利用 CB-Dock2 网站(<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php>)对蛋白质进行去水分子、去金属离子并进行自动对接,结合能越小,亲和力越好,结合越稳定。

2 结果

2.1 桃红四物汤活性成分群分类及靶标基因获取

从桃红四物汤中筛选出 33 个活性成分(表 1),其中当归 13 个、川芎 11 个、地黄 7 个、白芍 6 个、桃仁 6 个、红花 7 个,各单味药靶标基因数量分别是 415、305、112、302、414、336 个,去重后 6 味中药靶标基因有 715 个。将 33 个活性成分归属为 9 类成分群(图 1),包括有机酸类、香豆素类、苯酚类、黄酮类、环烯醚萜苷类、苯乙醇苷类、萜类、氰苷类、生物碱类,各类成分群靶标基因数量分别是 306、147、171、276、33、41、107、76、62 个。

表 1 桃红四物汤活性成分及成分群

Table 1 Active ingredients and ingredient group in Taohong Siwu Decoction

序号	活性成分英文名称	CAS 号	活性成分中文名称	成分分类	中药来源
1	linolenic acid	463-40-1	亚麻酸	有机酸类	当归、红花、桃仁
2	ferulic acid	1135-24-6	阿魏酸	有机酸类	当归、川芎
3	chlorogenic acid	327-97-9	绿原酸	有机酸类	当归、川芎、红花、桃仁
4	caffeic acid	331-39-5	咖啡酸	有机酸类	地黄、当归、川芎
5	gallic acid	149-91-7	没食子酸	有机酸类	白芍、红花
6	p-coumaric acid	501-98-4	对香豆酸	有机酸类	红花
7	bergapten	484-20-8	佛手苷内酯	香豆素类	当归
8	ammidin	482-44-0	欧前胡素	香豆素类	当归
9	isoimperatorin	482-45-1	异欧前胡素	香豆素类	当归
10	albiflorin	39011-90-0	芍药内酯苷	萜类	白芍
11	paeoniflorin	23180-57-6	芍药苷	萜类	白芍
12	benzoylpaeoniflorin	38642-49-8	苯甲酰芍药苷	萜类	白芍
13	oxypaeoniflorin	39011-91-1	氧化芍药苷	萜类	白芍
14	tetramethylpyrazine	1124-11-4	川芎嗪	生物碱类	川芎
15	perlolyrine	29700-20-7	川芎咪	生物碱类	川芎

表 1 (续)

序号	活性成分英文名称	CAS 号	活性成分中文名称	成分分类	中药来源
16	amygdalin	29883-15-6	苦杏仁苷	氰苷类	桃仁
17	prunasin	99-18-3	野樱苷	氰苷类	桃仁
18	quercetin	117-39-5	槲皮素	黄酮类	红花、桃仁
19	catechin	154-23-4	儿茶素	黄酮类	白芍、桃仁
20	hydroxysafflor yellow A	78281-02-4	羟基红花黄色素 A	黄酮类	红花
21	safflor yellow A	85532-77-0	红花黄色素 A	黄酮类	红花
22	catalpol	2415-24-9	梓醇	环烯醚萜苷类	地黄
23	rehmaionoside C	104112-05-2	地黄苷 C	环烯醚萜苷类	地黄
24	rehmannioside D	81720-08-3	地黄苷 D	环烯醚萜苷类	地黄
25	verbascoside	61276-17-3	毛蕊花糖苷	苯乙醇苷类	地黄
26	isoacteoside	61303-13-7	异毛蕊花糖苷	苯乙醇苷类	地黄
27	echinacoside	82854-37-3	松果菊苷	苯乙醇苷类	地黄
28	ligustilide	4431-01-0	藁本内酯	苯酞类	当归、川芎
29	senkyunolide I	94596-28-8	洋川芎内酯I	苯酞类	当归、川芎
30	levistolide A	88182-33-6	欧当归内酯 A	苯酞类	当归、川芎
31	butylenephthalide	551-08-6	丁烯基苯酞	苯酞类	当归、川芎
32	senkyunolide A	63038-10-8	洋川芎内酯 A	苯酞类	当归、川芎
33	butylphthalide	6066-49-5	丁基苯酞	苯酞类	当归、川芎

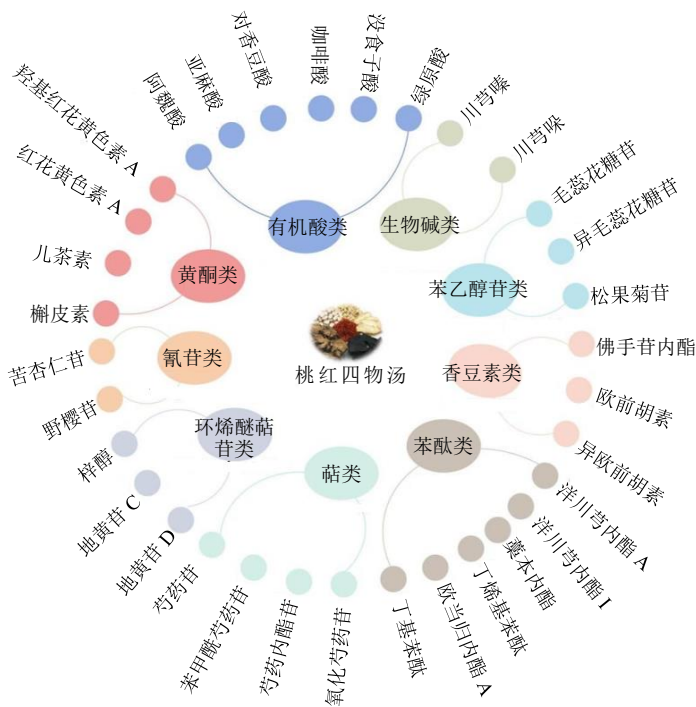


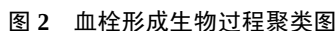
图 1 桃红四物汤“成分群-成分”关系圈图

Fig. 1 Relationship circle diagram of “ingredient group-ingredient” of Taohong Siwu Decoction

2.2 血栓生物过程聚类分析

共收集血栓相关基因 1 040 个，将 1 040 个基因导入 Metascape 平台通过 GO 生物过程富集到 140

个生物过程，在 Cytoscape 软件上进行聚类分析（图 2），根据生物过程相关性聚类为细胞活化（34 个）、炎症反应（21 个）、氧化应激（24 个）、细胞内信号



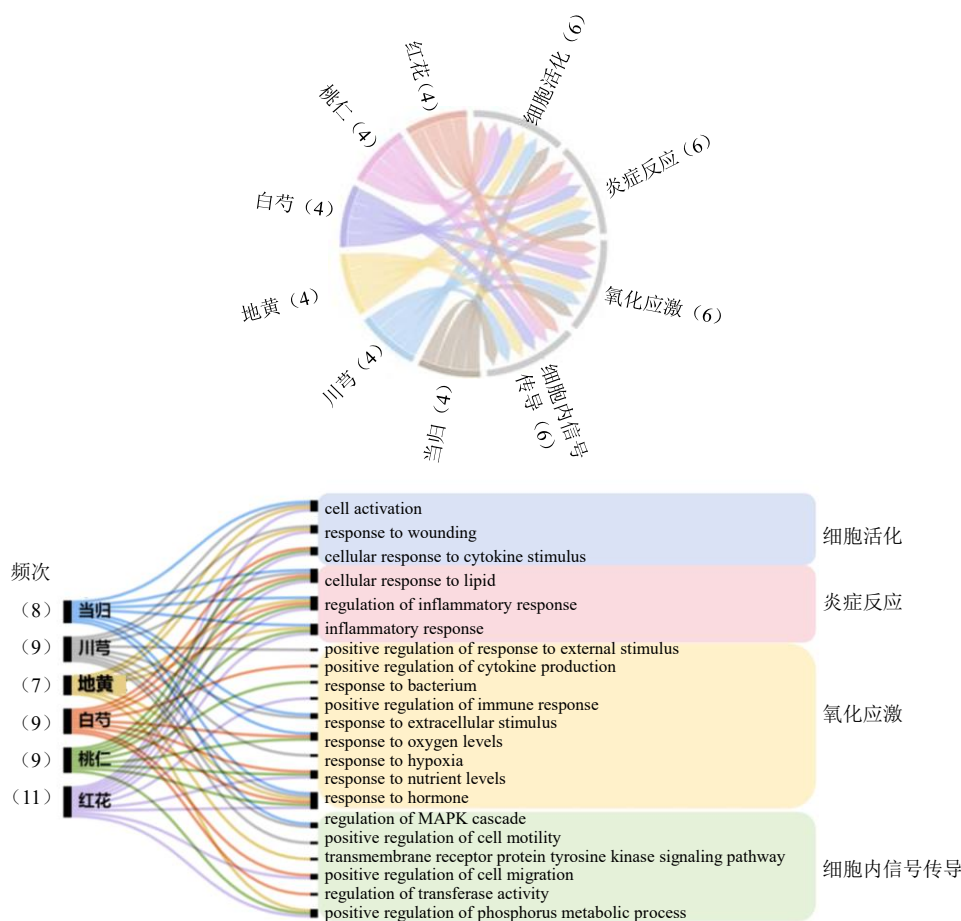
传导 (33 个), 其中 1 040 个血栓相关基因聚类到细胞活化 469 个、炎症反应 454 个、氧化应激 389 个、细胞内信号传导 483 个。

将桃红四物汤中药、成分群靶标基因分别导入 Metascape 平台进行 GO 生物过程富集分析,取各单味药及成分群排名前 20 的 GO 生物过程与血栓聚类生物过程进行对比。从中药层面分析发现,桃红四物汤 6 味中药均参与血栓 4 类生物过程(图 3),各味中药作用于血栓 4 类生物过程出现的频次分别为 11(红花)、9(白芍)、9(桃仁)、9(川芎)、8(当归)、7(地黄)。

别又各有侧重(图4)。有机酸类、香豆素类、萜类均作用于血栓4类生物过程;黄酮类作用于炎症反应、氧化应激、细胞内信号传导;生物碱类作用于细胞活化、氧化应激、细胞内信号传导;苯乙醇苷类作用于细胞活化、炎症反应、细胞内信号传导;氰苷类作用于炎症反应、氧化应激、细胞内信号传导;苯酚类作用于细胞活化、炎症反应;环烯醚萜类仅作用于氧化应激。

初步分析发现桃红四物汤 6 味中药、成分群协同广泛参与血栓 4 类生物过程, 红花、白芍、桃仁、川芎是其抗血栓的主要药味, 各类成分群中有机酸类、香豆素类、萜类最为主要, 而环烯醚萜苷类的作用相对不明显, 炎症反应、氧化应激、细胞内信号传导是桃红四物汤成分群抗血栓更为主要的生物过程, 而成分群对细胞活化的作用则相对较小。

进一步采用 RWR 算法分析成分群协同对血栓生物过程的影响, 通过 Pearson 相关性分析发现桃红四物汤与血栓相关性强(表 2)。Z_{score} 显著性分析



颜色线条聚集点代表中药协同生物过程；括号中数字代表对应数量及频次。

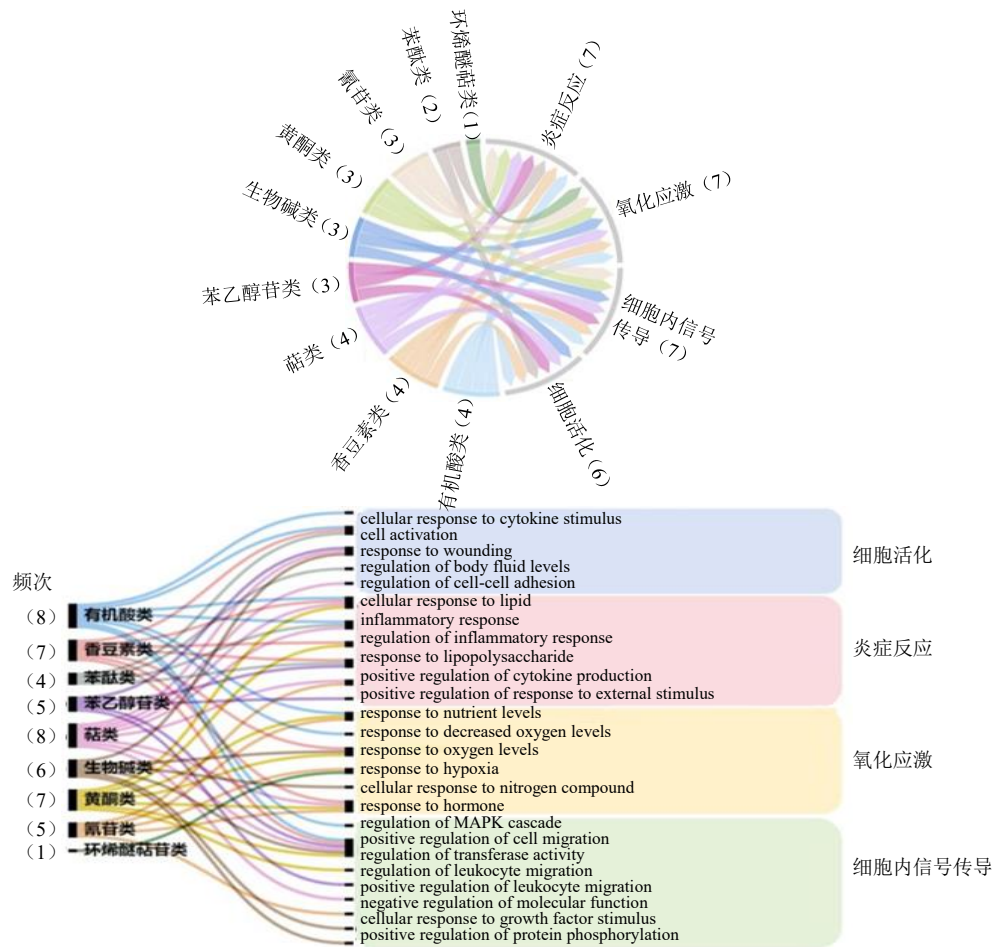
Color-coded lines and clustering nodes represent the synergistic biological processes of traditional Chinese medicines; numbers in parentheses indicate corresponding quantities and frequencies.

图 3 桃红四物汤组成中药配伍协同抗血栓生物过程 (前 20)

Fig. 3 Synergistic anti-thrombotic biological processes of traditional Chinese medicines compatibility in Taohong Siwu Decoction (top 20)

发现, 桃红四物汤、单味药与随机对照差异明显, 复方及单味药 Z_{score} 均大于 4, 具有统计学意义, 表明桃红四物汤抗血栓具有显著性, 各味药配伍协同发挥抗血栓作用的显著性大小依次为白芍>桃仁>红花>川芎>当归>地黄 (表 3 和图 5)。从成分群 Z_{score} 可知, 有机酸类、黄酮类、生物碱类、苯乙醇苷类在细胞活化中 Z_{score} 均大于 4, 有机酸类得分最高; 黄酮类、有机酸类、生物碱类、苯乙醇苷类、萜类在炎症反应中 Z_{score} 均大于 4, 黄酮类得分最高; 黄酮类、有机酸类、生物碱类、苯乙醇苷类、萜类、香豆素类、苯酞类在氧化应激中 Z_{score} 均大于 4, 黄酮类得分最高; 黄酮类、有机酸类、生物碱类、苯乙醇苷类、萜类、苯酞类在细胞内信号传导中 Z_{score} 均大于 4, 黄酮类得分最高 (表 3、图 6)。综合分

析桃红四物汤及单味药对血栓 4 类生物过程的 Z_{score} , 结果显示氧化应激>炎症反应>细胞内信号传导>细胞活化; 以桃红四物汤和单味药对生物过程的 Z_{score} 总分的平均数、中位数为标准, 其中氧化应激与炎症反应的 Z_{score} 总分大于该标准, 推断氧化应激和炎症反应是桃红四物汤发挥抗血栓作用的关键生物过程。以 Z_{score} 大于 4 为标准, 基于关键生物过程分析不同成分群的 Z_{score} , 发现黄酮类、有机酸类、生物碱类、苯乙醇苷类、萜类对氧化应激、炎症反应均具有显著性, 香豆素类、苯酞类主要对氧化应激具有显著性。因此推断桃红四物汤中黄酮类、有机酸类、生物碱类、苯乙醇苷类、萜类、香豆素类、苯酞类可作为关键成分群协同作用于血栓关键生物过程发挥抗血栓作用。



颜色线条聚集点代表成分群协同生物过程；数字代表对应数量及频次。
Color-coded lines and clustering nodes represent the synergistic biological processes of ingredient groups; numbers indicate corresponding quantities and frequencies.

图 4 桃红四物汤成分群协同抗血栓生物过程 (前 20)

Fig. 4 Synergistic anti-thrombotic biological processes of ingredient groups in Taohong Siwu Decoction (top 20)

表 2 桃红四物汤、单味药、成分群对不同生物过程作用的 Pearson 相关系数得分

Table 2 Pearson correlation coefficient scores of effect of Taohong Siwu Decoction, single herbal medicines and ingredient groups on different biological processes

中药/成分群	Pearson 得分 (Cor)			
	细胞活化	炎症反应	氧化应激	细胞内信号传导
桃红四物汤	0.284**	0.349**	0.388**	0.345**
桃仁	0.240**	0.310**	0.387**	0.286**
白芍	0.271**	0.327**	0.372**	0.324**
红花	0.262**	0.329**	0.309**	0.271**
川芎	0.211**	0.244**	0.289**	0.239**
当归	0.176**	0.226**	0.273**	0.236**
地黄	0.189**	0.208**	0.216**	0.200**
黄酮类	0.249**	0.325**	0.395**	0.316**
有机酸类	0.259**	0.311**	0.288**	0.264**
生物碱类	0.217**	0.218**	0.280**	0.248**
苯乙醇苷类	0.197**	0.205**	0.209**	0.217**
萜类	0.139**	0.165**	0.167**	0.191**
香豆素类	0.046	0.126**	0.166**	0.142**
苯醌类	0.120**	0.147**	0.166**	0.168**
甾苷类	0.076*	0.088**	0.140**	0.081**
环烯醚萜苷类	0.076*	0.080*	0.131**	0.075*

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

表 3 桃红四物汤、单味药、成分群对不同生物过程作用的 Z 得分

中药/成分群	Z _{score}			
	细胞活化	炎症反应	氧化应激	细胞内信号传导
复方	8.387	9.985	11.465	9.952
桃仁	6.949	8.774	11.438	8.088
白芍	7.975	9.292	10.972	9.284
红花	7.684	9.342	8.963	7.603
川芎	5.998	6.702	8.315	6.570
当归	4.844	6.162	7.815	6.488
地黄	5.269	5.580	5.997	5.317
黄酮类	7.232	9.217	11.704	9.048
有机酸类	7.579	8.781	8.285	7.357
生物碱类	6.180	5.915	8.036	6.857
苯乙醇苷类	5.536	5.510	5.779	5.864
萜类	3.618	4.245	4.438	5.025
香豆素类	0.556	3.049	4.390	3.461
苯酞类	3.006	3.681	4.390	4.285
氰苷类	1.529	1.856	3.549	1.511
环烯醚萜苷类	1.555	1.598	3.290	1.323

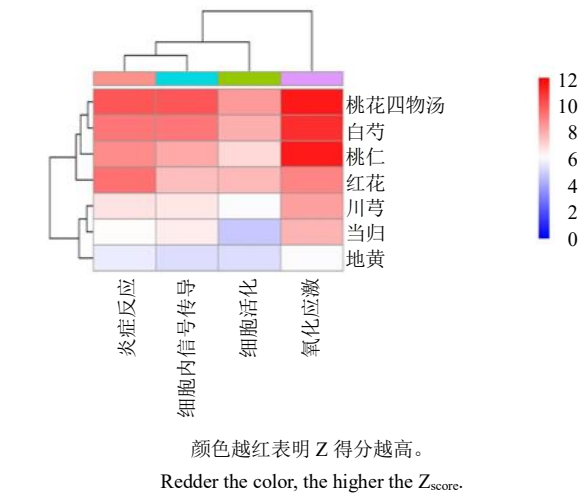


图 5 桃红四物汤、单味药的 Z 得分聚类热图
 Fig. 5 Cluster heatmap of Z_{score} for Taohong Siwu Decoction and single herbal medicines

2.5 桃红四物汤关键成分群协同抗血栓关键生物过程网络构建

基于“2.4”项中筛选出的 2 类关键生物过程与 7 类关键成分群（其中根据“2.4”项结果可知香豆素类、苯酞类主要对氧化应激具有显著性，故仅开展香豆素类、苯酞类与氧化应激的 PPI 分析）分别开展 PPI 网络分析。在血栓炎症反应中，通过“成分群（5 个）-炎症反应”网络筛选得到 25 个关键

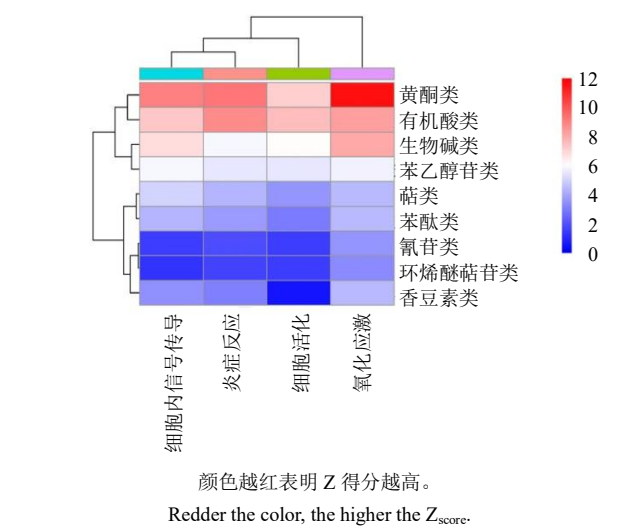


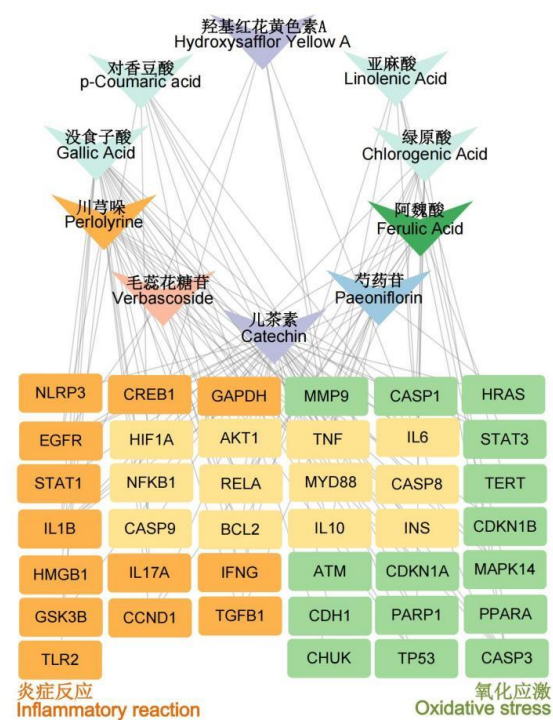
图 6 成分群的 Z 得分聚类热图
 Fig. 6 Cluster heatmap of Z_{score} for ingredient groups

靶点、7 个关键成分；在血栓氧化应激中，通过“成分群（7 个）-氧化应激”网络筛选得到 27 个关键靶点、7 个关键成分（表 4）。综合分析后初步认为桃红四物汤关键成分群主要通过 10 个关键成分（儿茶素、没食子酸、绿原酸、川芎嗪、对香豆酸、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、亚麻酸、毛蕊花糖苷）作用于 40 个关键靶点协同改善炎症反应与氧化应激发挥抗血栓作用（图 7）。

表 4 桃红四物汤抗血栓关键生物过程的关键靶点和成分

炎症反应		氧化应激	
关键靶点	关键成分	关键靶点	关键成分
NFKB1、CASP9、AKT1、RELA、BCL2、TNF、MYD88、IL10、IL6、CASP8、INS、HIF1A、GAPDH、IL1B、CREB1、STAT1、IL17A、NLRP3、MMP9、CASP1、TLR2、HMGB1、TGFB1、GSK3B IFNG	儿茶素、没食子酸、绿原酸、川芎哚、对香豆酸、羟基红花黄色素 A、芍药苷	NFKB1、CASP9、AKT1、RELA、BCL2、TNF、MYD88、IL10、IL6、CASP8、INS、HIF1A、STAT3、TP53、ATM、CASP3、CCND1、HRAS、MAPK14、CHUK、EGFR、PPARA、TERT、CDKN1A、CDKN1B、PARP1、CDH1	儿茶素、没食子酸、川芎哚、阿魏酸、绿原酸、亚麻酸、毛蕊花糖苷

加粗靶点为关键成分在关键生物过程中的共有靶点。
Bold targets are common targets for key components in key biological processes.



橙色方框代表炎症反应靶点；绿色方框代表氧化应激靶点；黄色方框为炎症反应与氧化应激共有靶点。
Orange boxes represent inflammation response targets; green boxes represent oxidative stress targets; yellow box represents targets shared between inflammation response and oxidative stress.

图 7 桃红四物汤抗血栓关键生物过程网络构建

Fig. 7 Construction of key biological process network for anti-thrombotic effects of Taohong Siwu Decoction

2.6 分子对接

将筛选得到的 10 个关键成分与 40 个关键靶点进行 400 次分子对接，分子对接结合能的聚类热图如图 8 所示，10 个关键成分和 40 个关键靶点的对接结合能均 <0 kcal/mol (1 kcal/mol= 4.2 kJ/mol)，表明筛选出的关键成分能够自发地与关键靶点结

合。其中，川芎哚、儿茶素、绿原酸、毛蕊花糖苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷与 40 个关键靶点的结合能均 ≤ -5 kcal/mol，具有较高的结合亲和力，推测川芎哚、儿茶素、绿原酸、毛蕊花糖苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷是桃红四物汤成分群协同抗血栓氧化应激与炎症反应的核心成分；肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、核 DNA 结合蛋白高迁移率组盒 1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)、多聚 ADP 核糖聚合酶 1 (poly ADP-ribose polymerase-1, PARP1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPARA)、磷酸甘油醛脱氢酶 (reduced glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、干扰素 (interferon gamma, IFNG)、白细胞介素 17A (interleukin 17A, IL17A)、原癌 Ras 基因 (harvey Ras, HRAS) 与川芎哚、儿茶素、绿原酸、毛蕊花糖苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷的结合能均 ≤ -6 kcal/mol，推测它们是桃红四物汤成分群协同抗血栓氧化应激与炎症反应的核心靶点 (表 5)。

分子对接结果在“关键成分-关键靶点”的基础上进一步分析得到成分群发挥协同作用的“核心成分-核心靶点”，推测桃红四物汤主要通过川芎哚、儿茶素、绿原酸、毛蕊花糖苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷 6 个核心成分协同作用于 TNF、HMGB1、NLRP3、PARP1、PPARA、GAPDH、MMP9、IFNG、IL17A、HRAS 10 核心靶点，参与炎症与氧化应激 2 个生物过程发挥抗血栓作用。6 个核心成

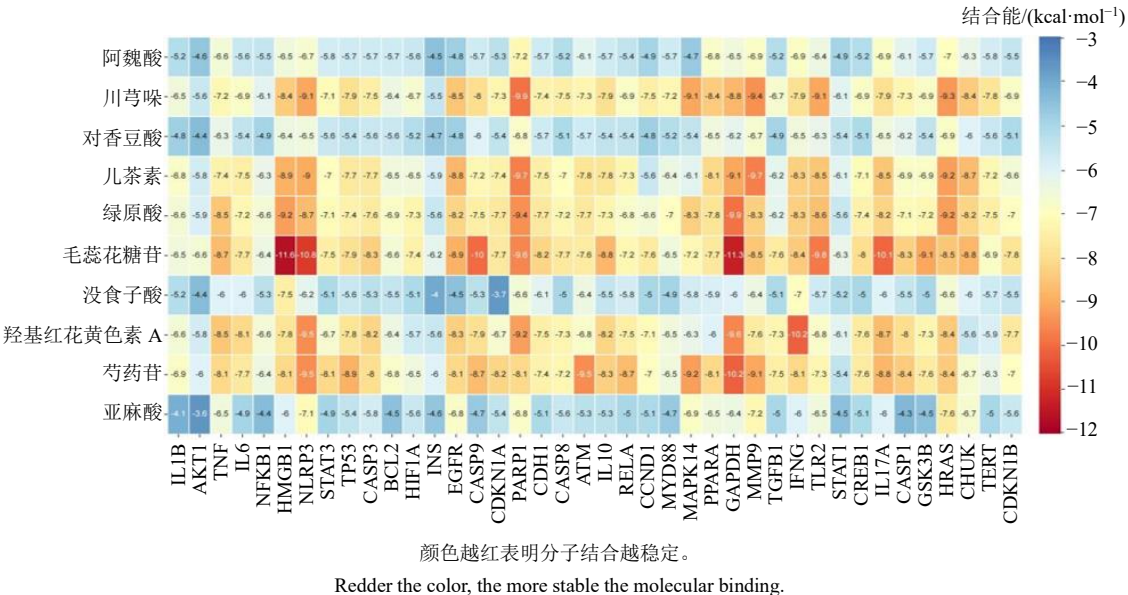


图 8 关键成分与关键靶点对接结合能分数热图

Fig. 8 Heatmap of docking binding energy scores between key ingredients and key targets

表 5 核心成分与核心靶点对接结合能
Table 5 Docking binding energy of core ingredients with core targets

靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)					
	川芎嗪	儿茶素	绿原酸	毛蕊花糖苷	羟基红花黄色素 A	芍药苷
TNF	-7.2	-7.4	-8.5	-8.7	-8.5	-8.1
HMGB1	-8.4	-8.9	-9.2	-11.6	-7.8	-8.1
NLRP3	-9.1	-9.0	-8.7	-10.8	-9.5	-9.5
PARP1	-9.9	-9.7	-9.4	-9.6	-9.2	-8.1
PPARA	-8.4	-8.1	-7.8	-7.7	-6.0	-8.1
IL17A	-7.9	-8.5	-8.2	-10.1	-8.7	-8.8
GAPDH	-8.8	-9.1	-9.9	-11.3	-9.6	-10.2
MMP9	-9.4	-9.7	-8.3	-8.5	-7.6	-9.1
IFNG	-7.9	-8.3	-8.3	-8.4	-10.2	-8.1
HRAS	-9.3	-9.2	-9.2	-8.5	-8.4	-8.4

分与 10 个核心靶点分子对接结合能绝对值前 10 的受体-配体组合分别是毛蕊花糖苷和 HMGB1、毛蕊花糖苷和 GAPDH、毛蕊花糖苷和 NLRP3、羟基红花黄色素 A 和 IFNG、芍药苷和 GAPDH、毛蕊花糖苷和 IL17A、绿原酸和 GAPDH、川芎嗪和 PARP1、儿茶素和 MMP9、儿茶素和 PARP1（图 9）。

3 讨论

血栓形成是一种常见的病理过程，由血小板活化和凝血因子活化引起流动血液凝固导致，内皮损伤、血流状态异常和高凝状态是诱发血栓形成的三

大因素^[13]。目前临床常用的抗血栓药物主要包括溶栓药物、抗凝药物、抗血小板药物和他汀类药物，但这些药物存在出血风险增加、药物不耐受、药物抵抗且疗效单一等问题，限制临床血栓治疗^[27-28]。中医药因其多成分、多靶点、多途径以及较为安全的特点，近年来逐渐被人们关注，现代临床及基础研究发现，活血化瘀中药在抗血栓方面疗效显著，活血化瘀中药与化学药联合抗血栓治疗已经成为中西医结合抗血栓研究最为活跃、成就最为显著的领域。桃红四物汤是临床中西医结合抗血栓的有效治疗措施^[29-30]，但其活血化瘀抗血栓的分子机制尚不清楚，药效物质基础也没有完全阐明。

本研究以中医整体观念为指导，通过血栓生物过程网络聚类、中药配伍与成分群协同分析，结合 RWR 算法定量分析筛选桃红四物汤抗血栓的关键生物过程与关键成分群，层层递进，逐步深入解析桃红四物汤抗血栓的科学内涵。研究结果推测桃红四物汤主要通过 6 个核心成分（川芎嗪、儿茶素、绿原酸、毛蕊花糖苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷）协同作用于 10 个核心靶点（TNF、HMGB1、NLRP3、PARP1、PPARA、GAPDH、MMP9、IFNG、IL17A、HRAS）参与炎症与氧化应激 2 个生物过程发挥抗血栓作用（图 10），为活血化瘀方桃红四物汤联合化学药抗血栓研究提供方向。

查阅大量文献分析核心成分、核心靶点与血栓之间的关系，发现现代研究已明确了 6 个核心成分

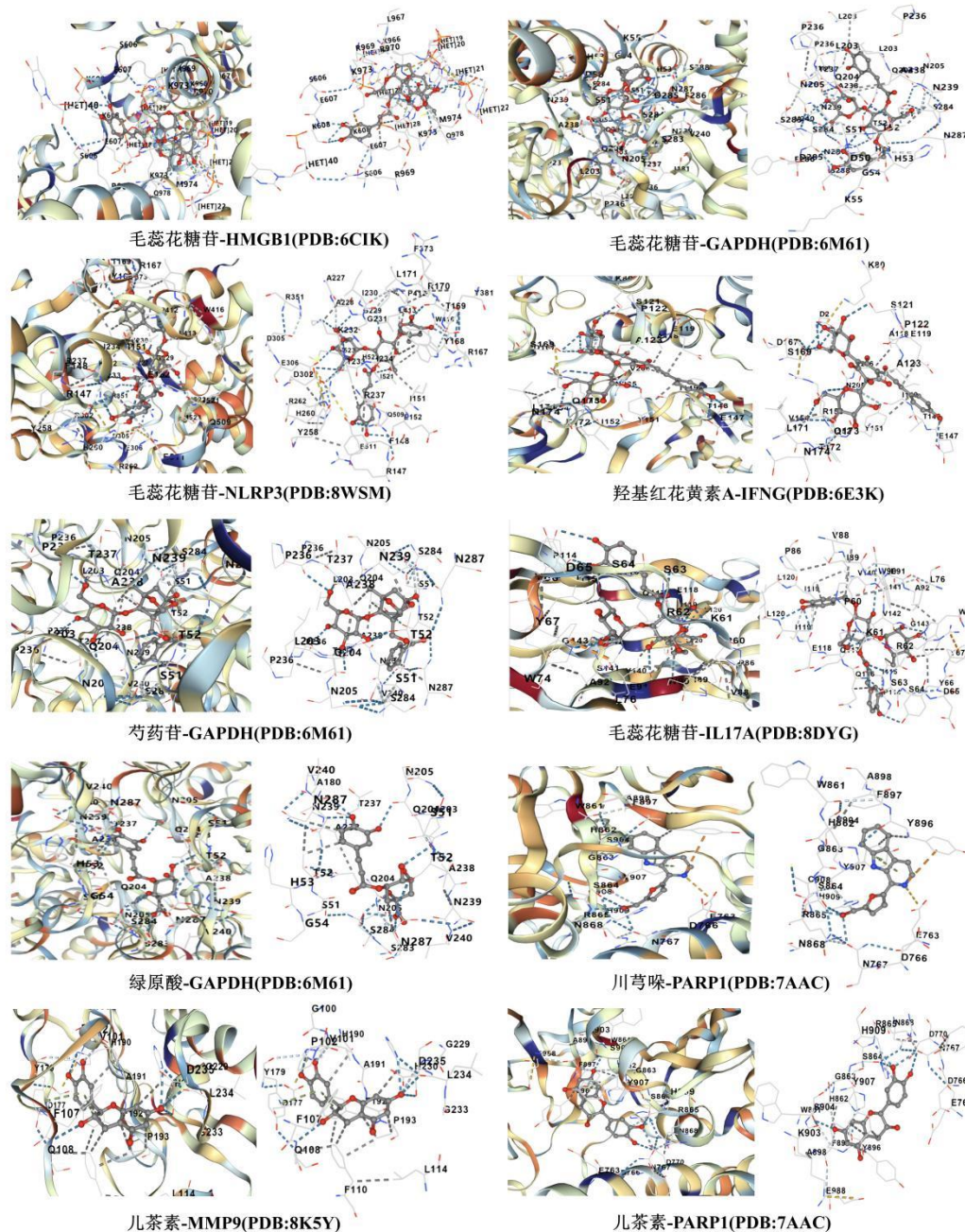


图9 分子对接结合能绝对值前10的受体-配体

Fig. 9 Receptor-ligand with top 10 absolute binding energies for molecular docking

对血栓的重要作用。川芎嗪具有一定程度的抗凝血、降低血液黏度和红细胞聚集、改善血液流变学及轻度增强红细胞变形的功能^[31]。儿茶素可以稳定活性氧，减少氧化应激物的产生，防止脂质过氧化、调节脂质代谢、保护血管内皮等^[32]。绿原酸可以降解血凝块，抑制促凝血蛋白酶、凝血酶、活化因子(FXa、FXIIIa)的酶活性，延长活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间和凝血酶时间^[33]；抑制氧化应激、白细胞浸润、血小板聚集、血小板-白细胞相互

作用、血管重塑和细胞凋亡，调节心血管系统中的葡萄糖和脂质代谢和血管舒张^[34]。毛蕊花糖苷可以抑制动脉粥样硬化大鼠炎症和氧化应激，改善脂质代谢和血管内皮功能^[35]。羟基红花黄色素A可以抑制二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板聚集，改善血浆黏度、全血黏度等相关血液流变学指标，延长大鼠凝血酶时间^[36]；抑制兴奋性毒性、改善氧化应激、抑制炎症和细胞凋亡，具有抗炎、抗氧化、抗凝作用^[37]。芍药苷可以调节葡

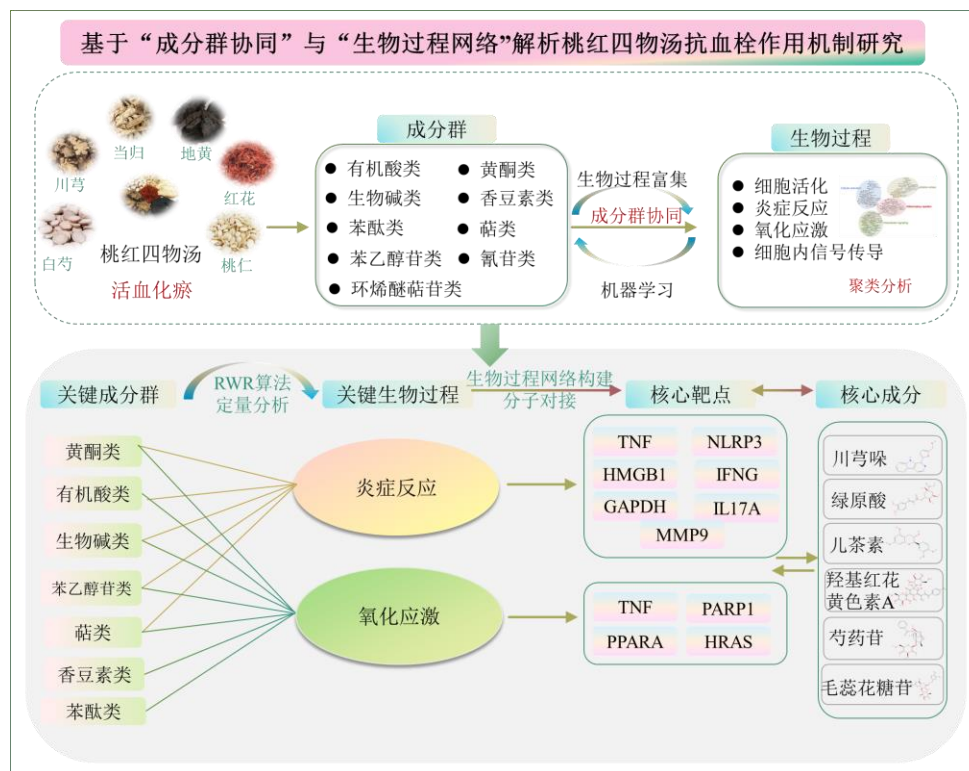


图 10 桃红四物汤成分群协同抗血栓生物过程网络机制示意图

Fig. 10 Schematic diagram of network mechanism of synergistic anti-thrombotic biological processes of ingredient groups in Taohong Siwu Decoction

葡萄糖和脂质代谢，发挥抗炎、抗氧化应激和抗动脉硬化活性^[38]。

10 个核心靶点通过调控不同生物过程参与血栓形成的发生发展。炎症反应是桃红四物汤抗血栓的关键生物过程，现代研究表明炎症和血栓形成之间存在密切联系，炎症能诱导血栓形成，而血栓会进一步促进炎症发展^[39]。TNF 是炎症反应中的核心细胞因子，广泛参与免疫、炎症等多种病理生理过程，研究表明 TNF 水平升高会导致血栓性疾病风险增加，TNF- α 可以促进血管内皮细胞的炎症反应导致多种炎症因子（HMGB1、IL-1 β 、IL-6 等）的释放、增加血管通透性，诱导血栓形成^[40-41]；此外 TNF 可诱导线粒体 ROS 的产生，导致血管氧化应激，促进血管血栓形成^[42]。HMGB1 在炎症刺激下被释放，可以触发多种信号通路并激活免疫细胞释放 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 等促炎细胞因子和趋化因子，介导血小板活化促血栓形成，在心血管疾病炎症反应与血栓形成中起着关键作用^[43]。NLRP3 炎症小体是模式识别受体家族的成员，组织损伤后 NLRP3 炎症小体激活导致细胞因子（IL-1 β 、IL-18）的产生，NLRP3 炎症小体和下游信号分子激活可增强白细

胞和血小板的募集和活化、增加血管通透性、诱导细胞焦亡，促进血栓形成^[44-45]。GAPDH 是糖酵解途径中的关键限速代谢酶，在促炎巨噬细胞活化期间发生的代谢重编程中起着至关重要的作用^[46]，研究发现 GAPDH 活性降低可触发中性粒细胞死亡以及中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps, NETs）形成，同时 NETs 的形成促进 HMGB1、TNF- α 等炎症因子的释放，加剧血栓形成^[47]。MMP9 是炎症反应的重要调节因子，炎症反应募集的白细胞产生多种细胞因子和趋化因子，促进 MMP9 的释放，MMP9 促进 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的激活，形成正反馈参与血栓形成^[48]。IFNG 基因编码的 γ -干扰素（interferon- γ , IFN- γ ）是由 T 细胞和巨噬细胞产生的一种促炎细胞因子，在组织稳态、免疫和炎症反应中具有重要作用^[49]。IL17A 是介导血栓形成的关键促炎因子，血小板中存在 IL17A 受体 mRNA，促进血小板活化和聚集^[50]，同时诱导 TNF- α 、IFN- γ 等促炎性细胞因子、趋化因子的产生，导致白细胞募集，进一步促进了血管炎症的产生从而导致内皮功能障碍和血栓形成^[51]。

氧化应激也是桃红四物汤抗血栓的关键生物

过程。氧化应激参与多种血栓性疾病的病理过程，其诱发的血管损伤是影响各种心血管疾病的关键因素^[52]。有报道称 PARP1 在氧化应激诱导的血管损伤中起着至关重要的作用，心血管疾病研究中观察到 PARP1 的高表达，PARP1 是作为氧化应激诱导的心血管损伤的主要因素^[53]。PPARA 是一种核受体，在调节脂质代谢和炎症反应等多种血管病理过程中起着至关重要的作用，血管平滑肌细胞中 PPARA 的上调可抑制表型转换和氧化应激，改善血管紧张素 II (angiotensin II, ang II) 诱导的 ROS 产生和血管重塑^[54]。HRAS 是 RAS 家族蛋白，与血小板整合素激活的调节有关，可间接调节血小板聚集和血栓的形成^[55]。

本研究聚焦活血化瘀方桃红四物汤抗血栓生物过程网络，解析“中药-成分群-成分-基因-生物过程-疾病网络”之间的关系，揭示血栓发生、发展的生物学基础与关键机制，预测桃红四物汤抗血栓相关生物过程的核心成分、核心靶点。后续将考虑针对成分群协同抗血栓关键生物过程的核心成分与核心靶点开展进一步的实验研究，对桃红四物汤中成分及各成分相互作用、配伍变化及不同含量进行药效学实验和分子生物学实验，深入研究其抗血栓作用，为活血化瘀方桃红四物汤联合化学药抗血栓研究提供方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL]. (2018-04-13) [2024-04-03]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5429153.htm.
- [2] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7 首方剂)》的通知[EB/OL]. (2020-10-15) [2024-04-03]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-11-10/18132.html>.
- [3] 杜克群, 成颜芬, 李敏敏, 等. 基于特征图谱与 5 种成分含量的经典名方桃红四物汤量值传递分析[J]. 中草药, 2022, 53(22): 7058-7069.
- [4] 聂欣, 成颜芬, 王琳, 等. 桃红四物汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 226-234.
- [5] 赵赞赞, 刘庆丰, 李亚男, 等. 桃红四物汤药效物质基础与质量控制方法研究进展[J]. 中药材, 2019, 42(11): 2730-2735.
- [6] He Y, Jiang H J, Du K Q, *et al.* Exploring the mechanism of Taohong Siwu Decoction on the treatment of blood deficiency and blood stasis syndrome by gut microbiota combined with metabolomics [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 44.
- [7] 李相国, 雷明豪, 黄德斌, 等. 桃红四物汤联合西医常规治疗缺血性脑卒中临床疗效 Meta 分析[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(14): 51-56.
- [8] Wang X Z, Wang T, Wang Y Z, *et al.* Research progress on classical traditional Chinese medicine Taohong Siwu Decoction in the treatment of coronary heart disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113249.
- [9] Shao C L, Cui G H, Guo H D. Effects and mechanisms of Taohong Siwu Decoction on the prevention and treatment of myocardial injury [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 816347.
- [10] 李晓良, 葛占洲. 桃红四物汤对髋关节骨折术后下肢深静脉血栓形成防治效果观察[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(7): 1086-1088.
- [11] Han Z Y, Liu Q, Li H P, *et al.* The role of monocytes in thrombotic diseases: A review [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1113827.
- [12] Twine C P, Kakkos S K, Aboyans V, *et al.* Editor's choice-European society for vascular surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on antithrombotic therapy for vascular diseases [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2023, 65(5): 627-689.
- [13] Li X A, Guo T T, Feng Q, *et al.* Progress of thrombus formation and research on the structure-activity relationship for antithrombotic drugs [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 228: 114035.
- [14] 杜克群. 经典名方桃红四物汤基准样品量质传递及其抗血栓作用机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [15] Sacchetti S, Puricelli C, Mennuni M, *et al.* Research into new molecular mechanisms in thrombotic diseases paves the way for innovative therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2523.
- [16] Scridon A. Platelets and their role in hemostasis and thrombosis-from physiology to pathophysiology and therapeutic implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12772.
- [17] Bettiol A, Galora S, Argento F R, *et al.* Erythrocyte oxidative stress and thrombosis [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2022, 24: e31.
- [18] 湛攀, 吴博文, 张鹏, 等. 基于生物网络的中医药学原理探索[J]. 科学通报, 2024, 69(1): 17-29.
- [19] Kong X R, Diao L H, Jiang P, *et al.* DDK-Linker: A network-based strategy identifies disease signals by

- linking high-throughput omics datasets to disease knowledge [J]. *Brief Bioinform*, 2024, 25(2): bbae111.
- [20] Wang W, Yu M X, Sun B, *et al*. SMGCN: Multiple similarity and multiple kernel fusion based graph convolutional neural network for drug-target interactions prediction [J]. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 2024, 21(1): 143-154.
- [21] Lin L M, Yang T H, Fang L, *et al*. Gene gravity-like algorithm for disease gene prediction based on phenotype-specific network [J]. *BMC Syst Biol*, 2017, 11(1): 121.
- [22] 李如萍, 吴彦欣, 马川, 等. 基于“成分群协同”与“生物过程网络”解析都梁方治疗偏头痛作用机制 [J]. *中草药*, 2024, 55(20): 7006-7020.
- [23] 杜克群, 江华娟, 李敏敏, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS 和网络药理学的桃红四物汤促进骨折愈合潜在药效物质及作用机制研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(6): 633-643.
- [24] Zhang B, Xi Y J, Huang Y, *et al*. Integration of single-nucleus RNA sequencing and network disturbance to elucidate crosstalk between multicomponent drugs and trigeminal Ganglia cells in migraine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117286.
- [25] Yang J, Tian S S, Zhao J, *et al*. Exploring the mechanism of TCM formulae in the treatment of different types of coronary heart disease by network pharmacology and machining learning [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 105034.
- [26] Peng J Q, Yang K, Tian H Y, *et al*. The mechanisms of Qizhu Tangshen formula in the treatment of diabetic kidney disease: Network pharmacology, machine learning, molecular docking and experimental assessment [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154525.
- [27] 刘晓辉, 宋景春, 张进华, 等. 中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(12): 1169-1179.
- [28] 骆金文, 刘敏, 赵小晗, 等. 基于文献计量学的中药抗血栓研究热点与趋势分析 [J]. *中草药*, 2024, 55(10): 3433-3444.
- [29] 林谦. 心血管疾病活血化瘀研究展望 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(6): 664-665.
- [30] 蒋跃绒, 徐浩. “活血化瘀与抗栓治疗的碰撞和融合”座谈述要 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(2): 254-256.
- [31] 华芳, 赵玉玲, 李莞, 等. 川芎及其中成药抗凝血作用测定方法的研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(7): 1698-1702.
- [32] Ganeshpurkar A, Saluja A K. Protective effect of catechin on humoral and cell mediated immunity in rat model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 261-266.
- [33] Choi J H, Kim S. Investigation of the anticoagulant and antithrombotic effects of chlorogenic acid [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(3): 10.1002/jbt.21865.
- [34] Li L, Su C P, Chen X Y, *et al*. Chlorogenic acids in cardiovascular disease: A review of dietary consumption, pharmacology, and pharmacokinetics [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(24): 6464-6484.
- [35] 王小兰, 李孟, 孙墨, 等. 地黄中毛蕊花糖苷对 OxLDL 诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡与自噬的影响 [J]. *中药材*, 2023, 46(1): 186-190.
- [36] Huang W, Yao W D, Weng Y Y, *et al*. Hydroxysafflor yellow A inhibits the hyperactivation of rat platelets by regulating the miR-9a-5p/SRC axis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 747: 109767.
- [37] Yu L, Jin Z, Li M C, *et al*. Protective potential of hydroxysafflor yellow A in cerebral ischemia and reperfusion injury: An overview of evidence from experimental studies [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1063035.
- [38] Li X Y, Sun C X, Zhang J Y, *et al*. Protective effects of paeoniflorin on cardiovascular diseases: A pharmacological and mechanistic overview [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1122969.
- [39] Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(9): 666-682.
- [40] van Loo G, Bertrand M J M. Death by TNF: A road to inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5): 289-303.
- [41] Yuan S, Carter P, Bruzelius M, *et al*. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: A two-sample Mendelian randomization study [J]. *EBioMedicine*, 2020, 59: 102956.
- [42] Vekic J, Stromsnes K, Mazzalai S, *et al*. Oxidative stress, atherogenic dyslipidemia, and cardiovascular risk [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(11): 2897.
- [43] Belmadani S, Matrougui K. Role of high mobility group box 1 in cardiovascular diseases [J]. *Inflammation*, 2022, 45(5): 1864-1874.
- [44] Toldo S, Mezzaroma E, Buckley L F, *et al*. Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 236: 108053.
- [45] Potere N, Abbate A, Kanthi Y, *et al*. Inflammasome signaling, thromboinflammation, and Venous Thromboembolism [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2023, 8(9): 1245-1261.
- [46] Yoo H J, Choi D W, Roh Y J, *et al*. MsrB1-regulated GAPDH oxidation plays programmatic roles in shaping metabolic and inflammatory signatures during macrophage

- activation [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(6): 111598.
- [47] Li Y F, Hook J S, Ding Q, *et al.* Neutrophil metabolomics in severe COVID-19 reveal GAPDH as a suppressor of neutrophil extracellular trap formation [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2610.
- [48] Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, *et al.* Crucial involvement of IL-6 in *Thrombus* resolution in mice via macrophage recruitment and the induction of proteolytic enzymes [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3150.
- [49] Ivashkiv L B. IFN γ : Signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(9): 545-558.
- [50] Huang M, Wang L, Zhang Q H, *et al.* Interleukins in platelet biology: Unraveling the complex regulatory network [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(1): 109.
- [51] Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(8): 491-501.
- [52] Yang J C, Xu J Z, Xu S L, *et al.* Oxidative stress in acute pulmonary embolism: Emerging roles and therapeutic implications [J]. *Thromb J*, 2024, 22(1): 9.
- [53] Zhang N J, Zhang Y, Wu B Q, *et al.* Deacetylation-dependent regulation of PARP1 by SIRT2 dictates ubiquitination of PARP1 in oxidative stress-induced vascular injury [J]. *Redox Biol*, 2021, 47: 102141.
- [54] Pu Y J, Cheng C K, Zhang H S, *et al.* Molecular mechanisms and therapeutic perspectives of peroxisome proliferator-activated receptor α agonists in cardiovascular health and disease [J]. *Med Res Rev*, 2023, 43(6): 2086-2114.
- [55] Janapati S, Wurtzel J, Dangelmaier C, Manne BK, *et al.* TC21/RRas2 regulates glycoprotein VI-FcR γ -mediated platelet activation and thrombus stability [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(8): 1632-1645.

[责任编辑 潘明佳]