基于可解释性机器学习研究丹参注射液在脑缺血再灌注损伤大鼠中的多成分药动学-药效学关系

赵诣超[1]，王秋茹[2]，赵希曦[3]，金伟锋[4]，虞　立[5*]

1. 浙江中医药大学第二临床医学院，浙江 杭州　310053
2. 浙江中医药大学生命科学学院，浙江 杭州　310053
3. 浙江中医药大学中医药科学院 动物实验研究中心，浙江 杭州　310053
4. 浙江中医药大学药学院，浙江 杭州　310053
5. 浙江中医药大学基础医学院，浙江 杭州　310053

摘　要：目的　在脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia-reperfusion injury，CIRI）大鼠模型中，基于可解释性机器学习探讨丹参注射液的多成分药动学-药效学（pharmacokinetic-pharmacodynamic，PK-PD）关系以及各成分的药效贡献度。**方法**　建立 CIRI 大鼠模型，于再灌注后立即尾 iv 丹参注射液（2.10 mL/kg）。采用高效液相色谱法（high-performance liquid chromatography，HPLC）测定血浆中原儿茶酸（protocatechuic acid，PAD）、原儿茶醛（protocatechuic aldehyde，PAE）、丹酚酸 A（salvianolic acid A，SAA）和丹酚酸 B（salvianolic acid B，SAB）的质量浓度，采用 ELISA 检测血浆中超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）水平，以 0 h 个体基线校正后的 SOD 变化量（ΔSOD）作为外周抗氧化 PD 指标。采用神经常微分方程（neural ordinary differential equation，Neural ODE）表征多成分 PK 关系，构建遗传神经网络（genetic algorithm with back propagation neural network，GA-BPNN）描述 PK-PD 非线性关系，并结合沙普利加性解释（Shapley additive explanations，SHAP）方法量化各成分对药效的贡献度。**结果**　HPLC 结果显示，PAD、PAE、SAA 与 SAB 在给药后均呈现清晰的质量浓度-时间动态变化特征。且 SOD 在丹参注射液干预后呈早期升高、随后逐渐趋于稳定的动态变化。针对 PK 建立模型，Neural ODE 对 4 种成分的拟合度分别为 0.965、0.994、0.986 和 0.966；针对 PK-PD 建立模型，GA-BPNN 模型拟合度达到 0.971。SHAP 分析表明，各活性成分对 SOD 响应的贡献存在显著差异，整体贡献度排序为 PAE＞SAB＞PAD＞SAA。同时根据 SHAP 结果，提示丹参注射液的药效响应可能由多成分协同驱动。**结论**　丹参注射液在大鼠中表现出显著增强的抗 CIRI 作用，Neural ODE 可较好表征多成分 PK 关系，GA-BPNN 可较好表征非线性 PK-PD 关系。

关键词：丹参注射液；脑缺血再灌注损伤；神经常微分方程；遗传神经网络；药动学-药效学；SHAP 分析；原儿茶酸；原儿茶醛；丹酚酸 A；丹酚酸 B

中图分类号：R285.61　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)22 - 8993 - 13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.22.015

Multi-component pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of Danshen Injection in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury based on interpretable machine learning

ZHAO Yichao[1], WANG Qiuru[2], ZHAO Xixi[3], JIN Weifeng[4], YU Li[5]

1. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China
2. College of Life Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China
3. Laboratory Animal Research Center, Academy of Chinese Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China
4. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China
5. College of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

收稿日期：2026-05-16

基金项目：浙江省自然科学基金项目-优青项目（LZYQ25H270001）；浙江省自然科学基金项目-探索一般（LY24H270007）；浙江省中医药管理局中医药健康服务研究计划项目（2026ZF41）

作者简介：赵诣超（2004—），男，本科生，研究方向为中药药效物质基础。E-mail: zhao_yic@126.com

***通信作者：**虞　立（1991—），男，高级实验师、高级工程师，博士后，硕士生导师，研究方向为中药药效物质基础。E-mail: yuli9119@126.com

Abstract: Objective To investigate the multi-component pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) relationships and pharmacodynamic contribution profiles of Danshen Injection (丹参注射液, DI) in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) based on explainable machine learning approaches. **Methods** A CIRI rat model was established, and DI (2.10 mL/kg) was administered intravenously via the tail vein immediately after reperfusion. High-performance liquid chromatography (HPLC) was used to determine the plasma concentrations of protocatechuic acid (PAD), protocatechuic aldehyde (PAE), salvianolic acid A (SAA), and salvianolic acid B (SAB). The level of superoxide dismutase (SOD) was detected by ELISA, and the change in SOD (ΔSOD) after baseline correction of individual values at 0 h was used as the peripheral antioxidant PD index. Neural ordinary differential equations (Neural ODE) were applied to characterize the multi-component PK profiles, while a genetic algorithm with back propagation neural network (GA-BPNN) was constructed to describe the nonlinear PK-PD relationships. Shapley additive explanations (SHAP) analysis was further employed to quantify the contribution of each component to the pharmacodynamic response. **Results** HPLC results demonstrated that PAD, PAE, SAA and SAB exhibited distinct concentration-time dynamic profiles after administration. Moreover, SOD exhibited a dynamic pattern of early elevation followed by a gradual stabilization after DI intervention. For PK modeling, the fitting coefficients of the Neural ODE model for the four components were 0.965, 0.994, 0.986 and 0.966, respectively. For PK-PD modeling, the GA-BPNN model achieved a fitting coefficient of 0.971. SHAP analysis revealed significant differences in the contributions of the active components to the SOD response, with the overall contribution ranking of PAE > SAB > PAD > SAA. Moreover, the SHAP results suggested that the pharmacodynamic response of DI may be jointly driven by multi-component synergistic effects. **Conclusion** DI exhibited a significantly enhanced anti-CIRI effect in rats. Neural ODE was able to adequately characterize the multi-component PK relationships, and GA-BPNN could effectively capture the nonlinear PK-PD relationships.

Key words: Danshen Injection; cerebral ischemia-reperfusion injury; neural ordinary differential equation; genetic algorithm with back propagation neural network; pharmacokinetic-pharmacodynamic; SHAP analysis; protocatechuic acid; protocatechuic aldehyde; salvianolic acid A; salvianolic acid B

缺血性脑卒中及其引发的脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia-reperfusion injury，CIRI）是目前临床面临的重大健康挑战[1]。脑缺血再灌注过程中可产生大量活性氧并引起氧化还原稳态失衡，该过程不仅涉及脑组织局部损伤，还伴随外周循环氧化应激及炎症状态的改变。临床研究显示，缺血性脑卒中患者外周血超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）等抗氧化指标发生异常变化，且血清 SOD 水平与炎症状态及疾病相关结局存在一定关联[2-3]，提示外周 SOD 水平可作为反映卒中病理背景下机体系统性抗氧化防御状态的指标之一，但并非脑组织特异性指标。丹参注射液作为活血化瘀类中药注射剂，在缺血性脑卒中的临床治疗中已有一定应用[4]；相关临床证据表明，在常规治疗基础上联合活血化瘀类中药注射剂可改善缺血性脑卒中患者的临床疗效及神经功能，其中丹参注射液显示出一定的临床应用价值[5]。现代药理学研究表明，丹参注射液中富含的原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A 与丹酚酸 B 等水溶性活性成分[6-8]，能够通过多成分协同靶向作用，发挥显著的抗氧化、抗炎及改善微循环等功效[9-10]。此外，既往研究表明，丹参及其活性成分具有抗氧化、抗炎及心脑血管保护等多种药理作用，为丹参注射液在缺血性脑卒中及 CIRI 病理背景下的进一步研究提供了药理学依据[11]。

尽管已有研究分别从药动学[12]与药效学[13]层面对丹参注射液展开了探索，但仍缺乏融合研究。在药动学方面，现有工作主要集中于单一成分的体内过程考察，初步描绘了其体内暴露与清除特征[14-15]。在药效学方面，则多通过独立实验评价其脑保护效应，证实其在 CIRI 中具有一定的保护作用[16-18]。然而，这类研究多停留于单成分或单维度分析，缺乏对多成分体内暴露与整体药效之间的定量关联。由于中药注射液的疗效本质源于多成分协同作用，当前药动学与药效学相互割裂的研究模式，使各成分在复杂体内环境中的实际贡献难以明确，导致各成分实际作用难以量化，从而制约了丹参注射液的精准用药、质量控制指标筛选及处方优化。

传统的药动学-药效学模型（如房室模型与非房室分析）[19]在处理中药复杂体系时，往往难以准确表征多成分间的非线性协同效应及其对病理状态的动态依赖。近年来，机器学习技术在解决高维非线性医药数据分析上表现出卓越的适用性[20]。其中，神经常微分方程（neural ordinary differential equation，Neural ODE）[21-22]突破了传统微分方程的严格预设限制，具有表征多成分动态过程的潜

力；基于遗传神经网络（genetic algorithm with back propagation neural network，GA-BPNN）能够精准捕捉输入特征与输出效应间的高维映射关系，且具备良好的统计学约束能力[23]；而基于博弈论的沙普利加性解释（Shapley additive explanations，SHAP）可解释性框架，则能够突破“黑盒”限制，实现复杂模型中各变量贡献度的定量剥离与精准评价[24]。

本研究在 CIRI 病理背景下开展丹参注射液多成分药动学-药效学定量研究，并结合可解释性机器学习策略分析不同活性成分与外周抗氧化药效学响应之间的动态关联。首先采用 Neural ODE 表征原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 在 CIRI 大鼠体内的药动学特征；随后以血浆 SOD 及其相对于个体 0 h 基线的变化量表征机体外周/系统性抗氧化状态的动态变化，并构建 GA-BPNN 模型描述多成分血药浓度与药效学响应之间的非线性关系；在此基础上，结合 SHAP 分析定量评估各活性成分对 SOD 响应的相对贡献，从而揭示丹参注射液多成分体内暴露与外周抗氧化响应之间的作用特征。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠，体质量（260±20）g，7 周龄，由浙江中医药大学动物实验研究中心提供，许可证号 SYXK（浙）-2021-0012，动物质量合格证号 20210006048299。动物饲养于适宜的实验室环境中，环境温度控制在 25～27 ℃，相对湿度维持在 40%～60%，自由饮水，术前禁食 12 h。动物经浙江中医药大学动物伦理委员会批准（批准号 IACUC-20221031-25）。

1.2 药品与试剂

丹参注射液（国药准字 Z33020177，批号 2210192）购自正大青春宝药业有限公司；对照品原儿茶酸（质量分数≥98%，批号 DSTDY008102）、原儿茶醛（质量分数≥98%，批号 DSTDY008001）、丹酚酸 A（质量分数≥98%，批号 DSTDD000801）、丹酚酸 B（质量分数≥98%，批号 DSTDD000904）和核黄素（质量分数≥98%，批号 DSTDW005501）购自乐美天医药科技有限公司；HPLC 级甲醇（批号 22095179）、乙腈（批号 24126122）购自美国 Tedia 公司；SOD ELISA 试剂盒（批号 FN251022N）购自南京建成生物工程研究所；实验用水为娃哈哈纯净水，其他试剂均为分析纯。

1.3 仪器

Waters e2695 型高效液相色谱系统，配备 2489 型紫外检测器（美国 Waters 公司）；SpectraMax Plus384 型酶标仪（美国 Molecular Devices 公司）。

2 方法

2.1 大鼠大脑中动脉阻塞/再灌注（middle cerebral artery occlusion/reperfusion，MCAO/R）模型的建立

参照文献方法[8]建立大鼠 MCAO/R 模型。大鼠大脑中动脉阻塞 1 h 后，取出尼龙单丝以实现再灌注。手术全程采用恒温加热毯将大鼠体温维持在（37.0±0.5）℃。模型成功的标志为大鼠清醒后出现右眼 Horner 征及对侧前肢为主的偏瘫。

2.2 给药与血样处理

造模前采血，作为 0 h 基线值。再灌注后，大鼠尾 iv 丹参注射液（2.10 mL/kg，相当于人体临床等效剂量），分别于给药后 2、5、10、15、20、45、60、90、120、180、240、360 min 采血，血液收集于肝素化离心管中，4 ℃、4 500 r/min 离心 12 min，吸取上清转移至离心管中，置于−80 ℃保存。

取解冻后的血浆 100 μL，加入 100 μL 内标核黄素溶液（0.01 mg/mL）及 300 μL 甲醇，涡旋混匀 20 s，4 ℃、12 000 r/min 离心 12 min，收集上清液并转移至离心管中，经离心浓缩至完全干燥。加入 100 μL 50%甲醇水溶液，涡旋混匀 20 s，4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min，取上清液 20 μL 用于 HPLC 分析。

2.3 色谱条件

Eclipse XDB-C_{18} 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm），柱温 25 ℃；流动相为 0.1%磷酸水溶液（A）-乙腈（B），梯度洗脱：0～10 min，90%～85% A；10～20 min，85%～81% A；20～40 min：81%～60% A；40～50 min，60%～90% A；50～55 min，90% A。检测波长 230 nm；体积流量 1.0 mL/min；进样量 20 μL。

2.4 方法学验证

研究严格遵循国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）发布的《生物样品定量分析方法验证指导原则》（ICH M10）的相关规定，对大鼠血浆中原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 的 HPLC 定量分析方法进行方法学验证。

2.4.1 专属性、标准曲线及定量下限考察 分别取

空白血浆、加入原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A、丹酚酸 B 及内标核黄素的空白血浆样品，以及给药后 2 min 的 MCAO/R 大鼠含药血浆，按“2.2”项下方法进行样品前处理，并按“2.3”项下色谱条件进行测定。比较各色谱图中待测物及内标保留时间处的峰形和干扰情况，以评价分析方法的专属性。

分别精密称取原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 对照品，其中原儿茶酸、原儿茶醛溶于甲醇，丹酚酸 A、丹酚酸 B 溶于水，配制成质量浓度为 1.0 mg/mL 的对照品储备液。以空白血浆为基质，加入适量对照品储备液，分别配制成原儿茶酸 5、6、7、8、10、17 μg/mL，原儿茶醛 0.8、1.4、2.0、3.8、4.4、5.0 μg/mL，丹酚酸 A 0.10、0.35、0.85、1.35、1.60、1.85 μg/mL，丹酚酸 B 0.05、0.20、0.50、0.80、0.95、1.35 μg/mL 的系列对照品溶液。向各系列对照品溶液中加入内标核黄素溶液（0.01 mg/mL），按“2.2”项下方法进行样品前处理，并按“2.3”项下色谱条件进行测定。以各待测物的理论质量浓度为横坐标（X），待测物与内标的峰面积比值为纵坐标（Y），进行线性回归分析，获得各成分的标准曲线、相关系数及线性范围。以各成分最低校准浓度作为定量下限，并在该浓度水平考察方法的精密度与准确度。

2.4.2 精密度与准确度考察 分别配制低、中、高 3 个质量浓度水平的质控样品。原儿茶酸的质量浓度分别为 5.00、7.00、17.00 μg/mL，原儿茶醛分别为 0.80、2.00、5.00 μg/mL，丹酚酸 A 分别为 0.10、0.85、1.85 μg/mL，丹酚酸 B 分别为 0.05、0.50、1.35 μg/mL。按“2.2”项下方法进行样品前处理，并按“2.3”项下色谱条件进行测定。日内精密度考察于同一日内进行，具体测定时间为 4: 00、8: 00、12: 00、16: 00、20: 00、24: 00 时；日间精密度考察连续 3 d 进行。根据各待测物与内标的峰面积比值及相应标准曲线计算测定浓度，并计算 RSD，以评价日内和日间精密度。以实测浓度与理论浓度的比值计算准确度，以评价分析方法的准确性。

2.4.3 提取回收率考察 分别配制低、中、高 3 个质量浓度水平的质控样品，按“2.2”项下方法进行样品前处理，并按“2.3”项下色谱条件进行测定，记录各待测物的峰面积，记为 A。另取等体积空白血浆，不加入待测物和内标，按“2.2”项下方法完成样品前处理，获得空白基质提取液；随后加入与上述质控样品相对应浓度水平的待测物标准溶液及内标溶液，按“2.3”项下色谱条件进行测定，记录各待测物的峰面积，记为 B。保证 2 组样品中待测物及内标的加入量具有可比性。提取回收率按 A/B 计算。各浓度水平的平行测定次数按实际实验记录。

2.4.4 稳定性考察 根据各待测物的线性范围，分别配制低、中、高 3 个质量浓度水平的质控样品，考察不同储存条件下样品的稳定性。样品分别置于 4 ℃保存 24 h、−20 ℃保存 2 周、−80 ℃保存并进行 3 次冻融循环。各条件处理结束后，按“2.2”项下方法进行样品前处理，并按“2.3”项下色谱条件进行测定。根据各待测物的实测浓度计算 RSD，以评价不同储存及处理条件下样品的稳定性。

2.5 丹参注射液成分的药效指标

采用 ELISA 试剂盒测定血浆中 SOD 水平活性。考虑到不同大鼠之间基础 SOD 水平存在个体差异，以每只大鼠 0 h 的 SOD 水平作为自身基线，按公式（1）计算各时间点相对于基线的变化量[ΔSOD(t)]。ΔSOD(t) 作为本研究药动学-药效学分析中的外周抗氧化药效学指标，用于表征 CIRI 病理背景下机体系统性抗氧化状态的动态变化。

$$\Delta SOD(t) = SOD(t) - SOD(0) \quad (1)$$

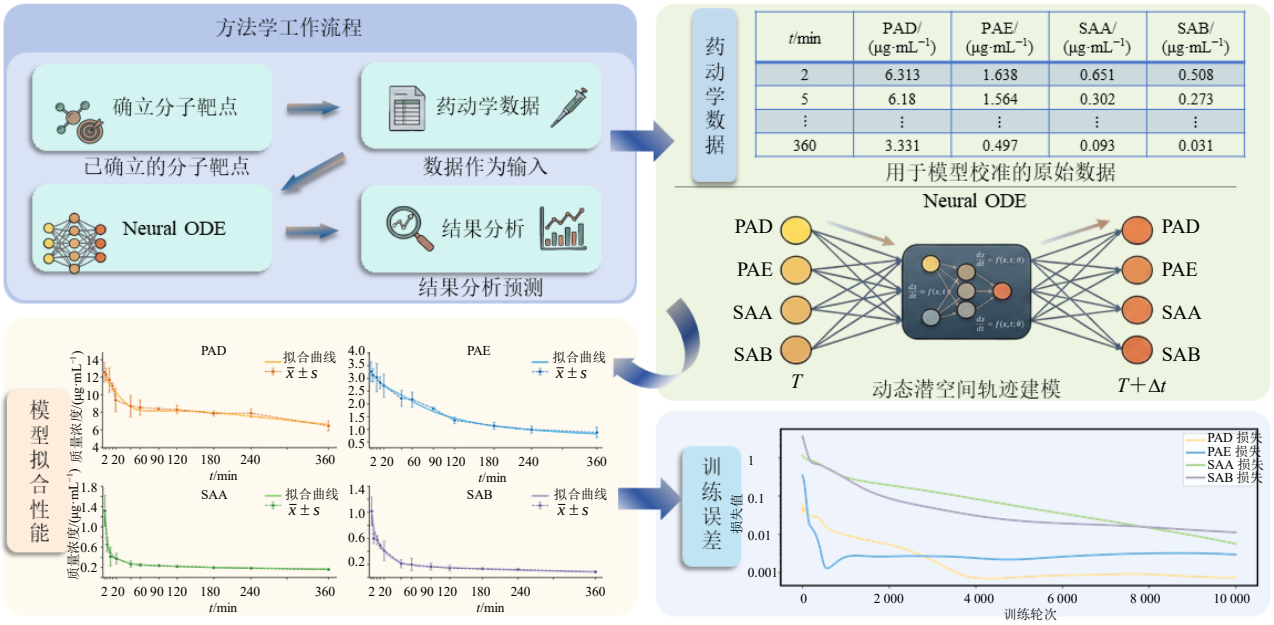
SOD(t) 为给药后 t 时间点的血浆 SOD 水平，SOD(0) 为 0 h 基线值

2.6 机器学习模型

2.6.1 Neural-药动学模型 为捕捉 4 种活性成分间的连续动态变化及其潜在非线性相互作用，构建 Neural ODE 模型，具体流程如图 1 所示。令 $X(t)$ = [原儿茶酸,原儿茶醛,丹酚酸 A,丹酚酸 B]^t 表示 t 时间点原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 的浓度向量。为了从数据中充分学习各成分的复杂动力学行为，引入参数为 θ 的神经网络 f，按公式（2）对系统状态的时间导数进行建模。采用神经网络对函数 f 进行参数化，以表征系统的复杂动态特性，包括组分间的相互作用及传统房室模型难以捕捉的时间依赖性代谢差异，神经网络的激活函数采用 Tanh 函数。

$$dX(t)/dt = f[X(t), t, \theta] \quad (2)$$

通过自适应 ODE 求解器（Runge-Kutta）对组合导数进行积分，从初始状态 $X(t_0)$表示 t_0 时原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 的浓度向量。模型参数 θ 通过最大化观测数据在模型预测下的加权对数似然函数进行联合估计，见公式（3）。



PAD-原儿茶酸；PAE-原儿茶醛；SAA-丹酚酸 A；SAB-丹酚酸 B。

PAD-protocatechuic acid; PAE-protocatechuic aldehyde; SAA-salvianolic acid A; SAB-salvianolic acid B.

图 1　Neural-药动学流程

Fig. 1　Neural-pharmacokinetic process

$$l(\theta)=-\sum_{k=1}^{4}\sum_{i=1}^{n}\frac{1}{X(t)^2}\left[\frac{(X_k(t_i)-x_k(t_i,\theta))^2}{2\sigma_i^2}+\frac{1}{2}\log(2\pi\sigma_i^2)\right] \quad (3)$$

$l(\theta)$为模型加权似然函数值，$X_k(t_i)$、$x_k(t_i,\theta)$分别表示第 k 个成分在第 i 个时间点的观测值和预测值

2.6.2　基于 GA-BPNN 的药动学-药效学模型　运用课题组前期已建立的 GA-BPNN 构建丹参注射液中多成分药动学-药效学的复杂关系，见公式（4）。同时，本研究还对不同机器学习模型（SVM、BPNN、随机森林、XGBoost）进行了对比研究。

$$E=f(C_{\text{原儿茶酸}},C_{\text{原儿茶醛}},C_{\text{丹酚酸 A}},C_{\text{丹酚酸 B}}) \quad (4)$$

E 表示外周抗氧化药效指标（ΔSOD），$C_{\text{原儿茶酸}}$、$C_{\text{原儿茶醛}}$、$C_{\text{丹酚酸A}}$、$C_{\text{丹酚酸 B}}$ 分别表示原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A 和丹酚酸的药物浓度

GA-BPNN 的拓扑结构（图 2）包含输入层（4 个神经元）、单隐层（神经元数量通过试错法优化确定）和输出层（1 个神经元）。隐藏层和输出层的激活函数分别设定为双曲正切函数（Tanh）和线性函数（Linear）。本研究引入的遗传算法（GA）[25]是一种“全局搜索-局部微调”的混合优化策略，综合考虑训练集、测试集以及残差分布等因素，提出带有统计约束适应度函数，见公式（5）。

$$\text{Fitness}=1/[1+\alpha l(\theta)_{\text{train}}+\beta l(\theta)_{\text{test}}+\gamma_{\max}(0,0.05-P_n)+\delta_{\max}(0,0.05-P_m)+\lambda\Omega] \quad (5)$$

$l(\theta)_{\text{train}}$、$l(\theta)_{\text{test}}$ 分别代表训练集和测试集的极大似然值，α、β 为其权重（均设为 1）；P_n 为残差序列 Shapiro-Wilk 正态性检验的 P 值，P_m 为残差序列单样本 t 检验（检验均值是否为 0）的 P 值；惩罚项采用铰链损失形式，当 $P_n<0.05$ 时触发惩罚，否则为 0；参数 $\gamma=10$、$\delta=5$ 用于平衡误差与统计约束；$\lambda=0.1$ 为 L2 正则化系数

在上述适应度函数的约束与引导下，遗传算法通过模拟自然选择机制对种群进行迭代优化。算法依次执行选择（Selection）、交叉（Crossover）和变异（Mutation），算法能够在多维解空间内进行随机且并行的全局搜索，从而定位全局最优解所在的区域。GA 输出的最优个体解码后，不再作为最终结果，而是作为 BPNN 的最优初始权值与阈值。随后，BPNN 在此基础上利用梯度下降法进行精细训练。这种混合机制有效克服了随机初始化导致的模型不稳定性，显著提升了预测模型的收敛速度与泛化能力。

2.6.3　基于 SHAP 的药效贡献度量化模型　在明确药动学-药效学模型后，引入 SHAP[26]框架量化各成分对药效的贡献度。把各药动学变量的 SHAP 绝对值在样本维度上求均值并算出占比，即可得到各中药材对整体药效的平均影响力。该比例直接回答“哪一味药材对药效学的贡献最大”，为复方配伍优

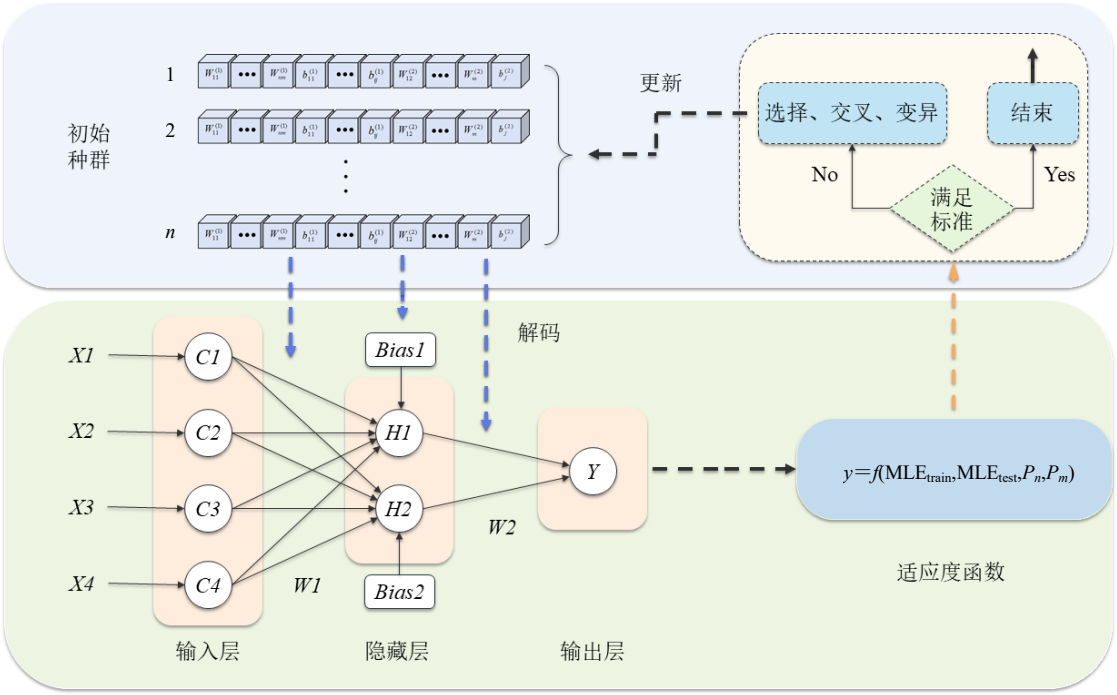


图 2　GA-BPNN 流程

Fig. 2　GA-BPNN process

化、工艺标准化及个性化用药提供数据驱动的决策依据。SHAP 值的计算公式如下。

$$\phi_i(f,x)=\sum_{z'\subseteq x'}\frac{|z'|!(M-|z'|-1)}{M!}[f_x(z')-f_x(z'/i)] \quad (6)$$

x 为当前要解释的样本，f 表示已训练好的神经网络预测函数；x'是 x 对应的简化输入（二元向量），代表特征的“存在”与“缺失”状态；z'代表 x'的子集向量，$|z'|$表示子集中非零特征的数量，即当前组合中包含的药动学指标个数；M 为特征总数（即药动学指标的数量），$f_x(z')$是模型对简化输入 z'的预测结果，通过对缺失特征求期望来估算；$f_x(z'/i)$代表第 i 个药动学指标加入特定组合后对药效学预测值的边际贡献

2.7　统计学分析

采用 Python 3.13 软件完成分析流程。以 pandas、numpy 进行数据预处理与矩阵运算，运用 pygad、torch 构建 Neural-药效学和 GA-BPNN 模型，最终通过 matplotlib 实现模型结果可视化。残差正态性用 Shapiro-Wilk 正态性检验，均值用 t 检验，显著性水平设置 $P=0.05$。

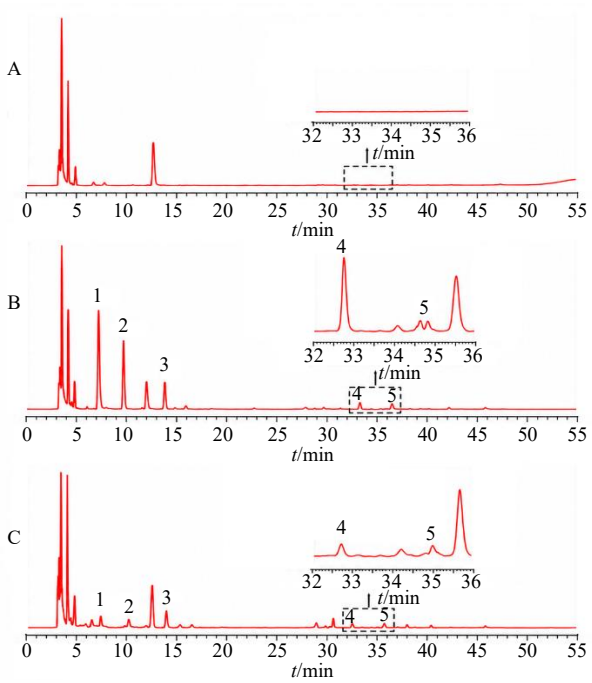
3　结果

3.1　方法学考察结果

大鼠尾 iv 丹参注射液后，采用 HPLC 法测定血浆中原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 的质量浓度。如图 3 所示，所有化合物的色谱峰均在 40 min 内出现，峰形良好且分离度高。已知目标成分的峰未受到内源性血浆化合物或内标的干扰，表明所建立的 HPLC 方法具有良好的特异性。

如表 1 所示，原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 的标准曲线相关系数（R^2）分别为 0.998 0、0.998 7、0.996 2、0.999 5，线性范围分别为 5.00～17.00、0.80～5.00、0.10～1.85、0.05～1.35 μg/mL，定量下限分别为 5.00、0.80、0.10、0.05 μg/mL，表明各待测成分在相应浓度范围内具有良好的线性关系。

如表 2 所示，4 种待测成分在低、中、高 3 个质量浓度水平下的日内精密度 RSD 为 0.95%～5.10%，日间精密度 RSD 为 1.19%～9.78%，准确度为 80.74%～115.29%，提取回收率为 90.59%～95.02%。在 4 ℃保存 24 h、−20 ℃保存 2 周及−80 ℃反复冻融 3 次的条件下，各待测成分的稳定性 RSD 分别为 0.18%～9.73%、1.36%～9.93%和 1.32%～9.89%。上述结果表明，该方法具有较好的精密度、提取回收率及样品稳定性，可用于大鼠血浆中 4 种待测成分的定量分析。



1-原儿茶酸；2-原儿茶醛；3-内标；4-丹酚酸 B；5-丹酚酸 A.
1-protocatechuic acid; 2-protocatechuic aldehyde; 3-internal standard; 4-salvianolic acid B; 5-salvianolic acid A.

图 3 空白血浆 (A)、含 4 种成分及内标的空白血浆样品 (B)、给药 2 min 的 MCAO/R 大鼠血浆 (C) 的色谱图

Fig. 3 Chromatograms of blank plasma (A), blank plasma sample containing four components and internal standards (B) and MCAO/R rat plasma administered for 2 min (C)

3.2 Neural-PK 模型结果

本研究测定了 MCAO/R 大鼠尾 iv 丹参注射液不同时间点血浆中原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 的质量浓度，并绘制了平均血药浓度-时间曲线，见图 4。Neural-PK 模型对 4 种成分的血药浓度变化过程进行了拟合分析，模型隐藏层包含 2 个神经元。药动学参数见表 3。

由图 4 可见，4 种成分的血浆浓度均随时间延长呈下降趋势，但不同成分的变化特征存在差异。丹酚酸 A 和丹酚酸 B 在给药后早期下降较为明显，曲线前段斜率较大。随后丹酚酸 A 的下降趋势逐渐减缓，血药浓度变化趋于平稳，而丹酚酸 B 在整个观察时间内仍保持较明显的下降趋势。原儿茶酸和原儿茶醛的浓度下降相对平缓。原儿茶酸的血浆浓度整体水平较高，且中后期曲线变化幅度较小。如表 3 所示，4 种成分中，原儿茶酸表现出最高的体内暴露水平和较长的平均停留时间，其 $AUC_{0\sim t}$ 为（49.20±1.69）mg·h/L，$MRT_{0\sim t}$ 为（2.82±0.05）h；原儿茶醛和丹酚酸 B 下降较快，体内消除过程相对明显，其中丹酚酸 B 的 $MRT_{0\sim t}$ 较低，为（2.06±0.09）h；丹酚酸 A 虽总体暴露量较低，$AUC_{0\sim t}$ 为（1.44±0.03）mg·h/L，但其 $MRT_{0\sim t}$ 值相对较高，为（2.62±0.08）h。

表 1 各成分标准曲线、相关系数及线性范围

Table 1 Standard curves, correlation coefficients and linear ranges of each component

成分	标准曲线	R^2	线性范围/(μg·mL^{-1})	定量下限/(μg·mL^{-1})
原儿茶酸	Y=0.157 9 X−0.186 5	0.998 0	5.00～17.00	5.00
原儿茶醛	Y=0.397 1 X−0.103 2	0.998 7	0.80～5.00	0.80
丹酚酸A	Y=0.117 6 X−0.011 0	0.996 2	0.10～1.85	0.10
丹酚酸B	Y=0.123 1 X+0.000 8	0.999 5	0.05～1.35	0.05

表 2 精密度、准确度、提取回收率及稳定性考察结果

Table 2 Precision, accuracy, extraction recovery rate and stability assessment results

成分	质量浓度/(μg·mL^{-1})	精密度 RSD/%		准确度/%	提取回收率/%	稳定性 RSD/%		
		日内	日间			4 ℃保存 24 h	−20 ℃保存 2周	−80 ℃反复冻融 3 次
原儿茶酸	5.00	4.43	9.54	96.06	92.91	9.40	2.21	4.38
	7.00	2.40	2.93	93.97	93.56	2.42	3.62	9.43
	17.00	3.28	9.50	103.34	92.16	6.24	5.25	1.72
原儿茶醛	0.80	2.78	9.78	108.11	93.66	5.77	3.01	1.32
	2.00	3.17	8.44	112.75	92.88	2.32	1.36	5.83
	5.00	0.95	6.64	113.22	95.02	8.15	8.55	9.89
丹酚酸 A	0.10	3.37	9.42	80.74	94.81	5.28	8.04	6.96
	0.85	2.04	7.65	97.76	92.99	6.00	9.93	2.94
	1.85	3.47	8.20	115.29	90.59	0.18	4.35	1.72
丹酚酸 B	0.05	3.59	1.19	92.74	91.25	5.89	3.62	6.17
	0.50	4.90	9.24	94.44	93.33	8.02	1.36	9.74
	1.35	5.10	6.44	104.49	91.00	9.73	9.83	5.66

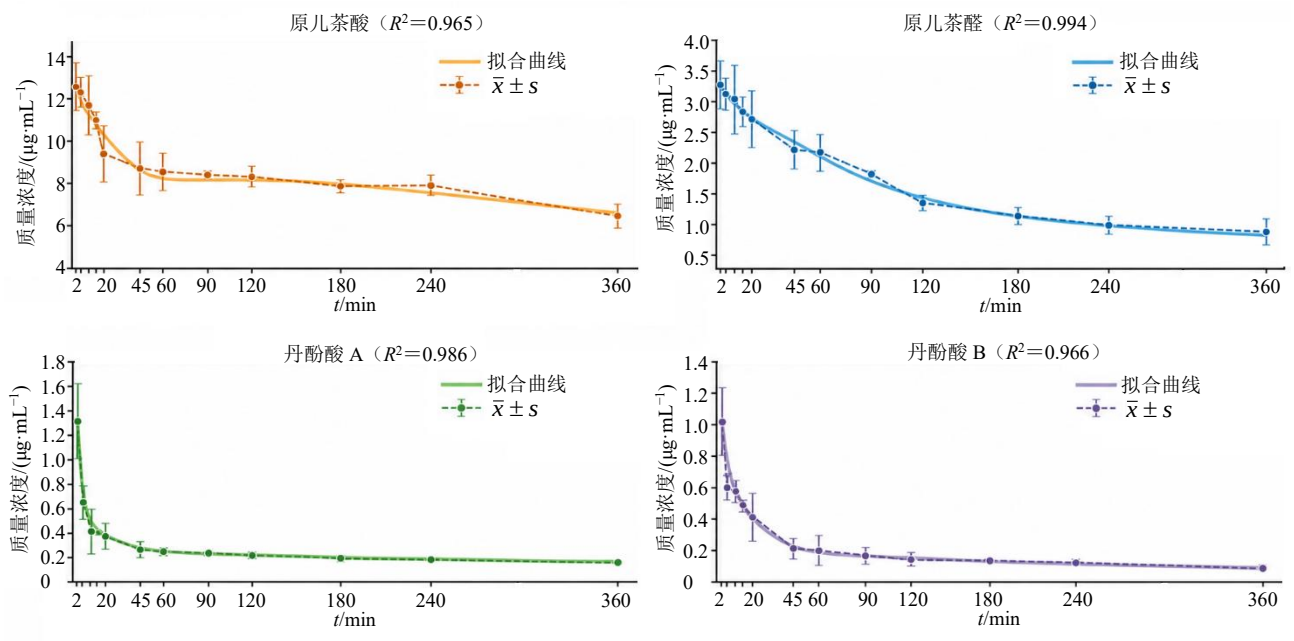


图 4　4 种成分的血浆浓度-时间曲线图（$\bar{x} \pm s$，n = 6）

Fig. 4　Plasma concentration-time curves of four components ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

表 3　MCAO/R 大鼠含药血浆中 4 种成分的主要药动学参数（$\bar{x} \pm s$，n = 6）

Table 3　Main pharmacokinetic parameters of four components in MCAO/R rat drug containing plasma ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

成分	拟合度	$AUC_{0\sim t}$/(mg·h·L^{-1})	$AUMC_{0\sim t}$/(mg·h^2·L^{-1})	$MRT_{0\sim t}$/h	$VRT_{0\sim t}$/h^2
原儿茶酸	0.965±0.110	49.20±1.69	138.71±3.77	2.82±0.05	3.17±0.07
原儿茶醛	0.994±0.119	8.99±0.69	21.65±1.76	2.41±0.03	3.22±0.17
丹酚酸A	0.986±0.039	1.44±0.03	3.77±0.05	2.62±0.08	3.39±0.10
丹酚酸B	0.966±0.081	0.83±0.05	1.71±0.09	2.06±0.09	3.14±0.13

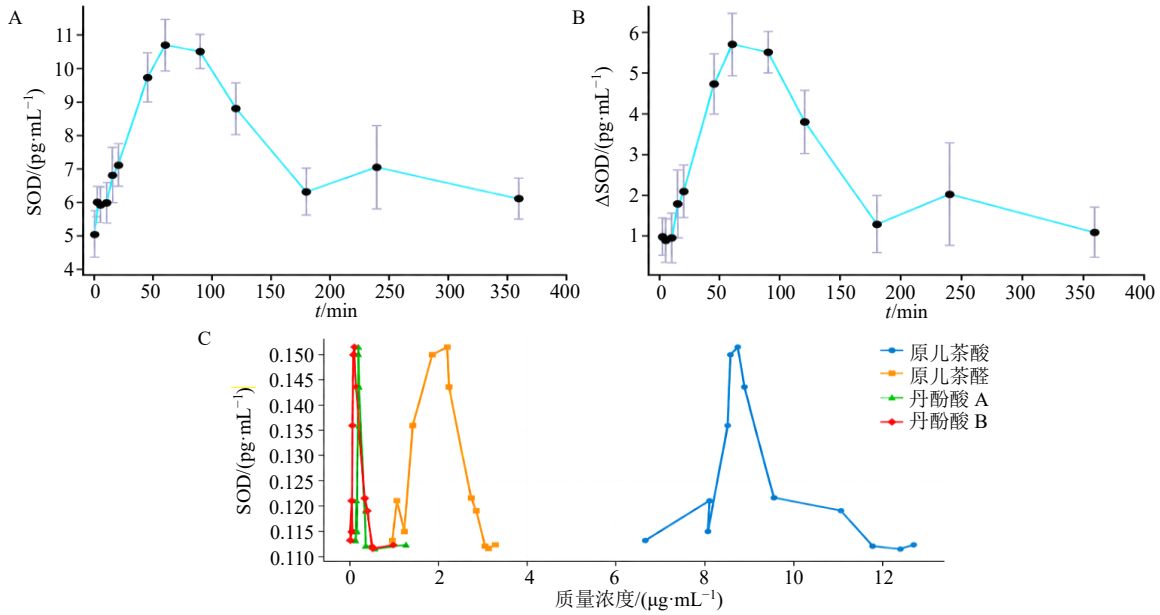
3.3　基于 GA-BPNN 的药动学-药效学模型结果

为直观评价 CIRI 大鼠血浆中 SOD 水平的动态变化，本研究分别展示各时间点血浆 SOD 原始测定值及相对于 0 h 个体基线的变化量。如图 5-A 所示，血浆 SOD 水平在早期逐渐升高，于 60 min 达到较高水平，随后逐渐下降并趋于相对稳定，表明 CIRI 病理背景下丹参注射液干预后血浆 SOD 呈明显的时间相关性变化。如图 5-B 所示，经基线校正后，ΔSOD 整体变化趋势与原始 SOD 水平一致，给药后早期逐渐升高，在 60 min 达到最大变化幅度，随后逐渐下降并趋于稳定。与绝对 SOD 水平相比，ΔSOD 能够更直观地反映各时间点相对于个体基线的净变化。结合 4 种成分的血药浓度变化与ΔSOD 药效指标之间的药动学-药效学关系（图 5-C）可知，血药浓度与ΔSOD 效应之间不是简单线性关系，曲线出现回折变化，说明药动学与药效学之间可能存在一定时间滞后性。

基于上述特点，采用 GA-BPNN 模型对 4 种成分血药浓度与ΔSOD 表达水平之间的非线性映射关系进行建模。模型经遗传算法优化后获得了 W1、W2、b1 和 b2 等关键参数（表 4），并通过 2 个隐藏层神经元建立多成分药动学参数与药效学效应之间的非线性映射关系。其中 W1 和 b1 分别表示输入层到隐藏层的权重和偏置参数，W2 和 b2 分别表示隐藏层到输出层的权重和偏置参数。

模型结果（图 6-A）显示，GA-BPNN 能够较好地拟合 4 种成分血药浓度变化与ΔSOD 表达水平之间的关系，R^2 达 0.971，说明该模型可用于描述 MCAO/R 大鼠体内多成分暴露与抗氧化效应之间的药动学-药效学关联。从整体变化趋势来看，给药后早期ΔSOD 水平升高，而此时 4 种成分仍处于相对较高的血药浓度阶段。随后，随着血药浓度逐渐降低，ΔSOD 水平也逐渐回落并趋于平稳。

残差分析结果（图 6-B）显示，模型预测残差主要围绕零值上下随机分布，未呈现明显的趋势性变化或系统性偏差，说明模型预测误差整体较小且



A-各时间点大鼠血浆中 SOD 水平；B-各时间点大鼠血浆中ΔSOD 水平变化；C-药动学-药效学曲线图。

A-SOD level in rat plasma at various time points; B-changes in ΔSOD level in rat plasma at various time points; C-pharmacokinetic-pharmacodynamic curve chart.

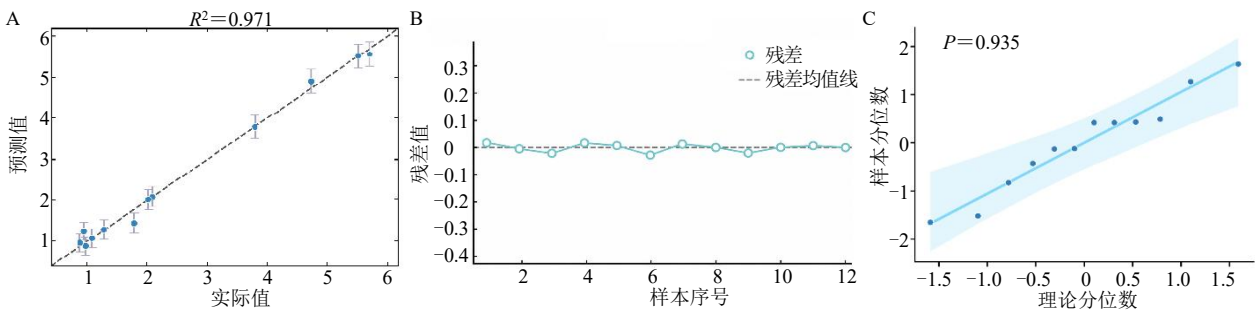
图 5　药动学-药效学实验数据（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Fig. 5　Pharmacokinetic-pharmacodynamic experimental data ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

表 4　GA-BPNN 模型参数

Table 4　GA-BPNN model parameters

组别	W1				W2	b1	b2
	成分 1	成分 2	成分 3	成分 4			
神经元 1	0.493 9	−2.530 4	−0.971 0	−1.847 4	0.979 8	−0.398 2	−0.908 3
神经元 2	−3.197 6	−4.275 8	1.590 7	1.014 2	−0.874 3	−1.518 1	—



A-拟合图；B-残差分布图；C-残差 Q-Q 图。

A-fitting diagram; B-residual distribution diagram; C-residual Q-Q plot.

图 6　药动学-药效学模型评估结果

Fig. 6　Pharmacokinetic-pharmacodynamic model evaluation results

分布较稳定。进一步通过 Q-Q 图进行残差正态性评价，结果见图 6-C，大部分残差点分布在对角参考线附近，Shapiro-Wilk 正态性检验结果 P_n＝0.935（P＞0.05），提示残差近似服从正态分布。同时，单样本 t 检验结果 P_m＝0.842（P＞0.05），说明残差均值未显著偏离零，进一步表明模型不存在明显系统性预测偏差。

为进一步验证 GA-BPNN 对药动学-药效学关系的表征能力，选取 SVM、BPNN、随机森林和 XGBoost 等常用机器学习模型[27]进行对比分析。结果见表 5 和图 7，GA-BPNN 在拟合度、$l(\theta)_{train}$、$l(\theta)_{test}$、P_n、P_m 及综合适应度（Fitness）等指标上整体优于其他模型，雷达图覆盖范围最大，展现其具有较好的拟合能力、预测稳定性和综合性能。

表 5 不同机器学习模型结果比较

Table 5 Comparison of results from different machine learning models

模型	拟合度	$l(\theta)_{train}$	$l(\theta)_{test}$	P_n	P_m	Fitness
SVM	0.505±0.011	−0.325±0.041	−4.021±0.567	0.322	0.833	0.021
BPNN	0.899±0.032	−0.121±0.025	−1.077±0.897	0.205	0.567	0.512
随机森林	0.774±0.028	−0.199±0.022	−2.054±0.132	0.008	0.123	0.238
XGBoost	0.963±0.009	−0.001±0.000	−0.431±0.009	0.000	0.201	0.522
GA-BPNN	0.971±0.009	−0.014±0.004	−0.001±0.001	0.935	0.842	0.986

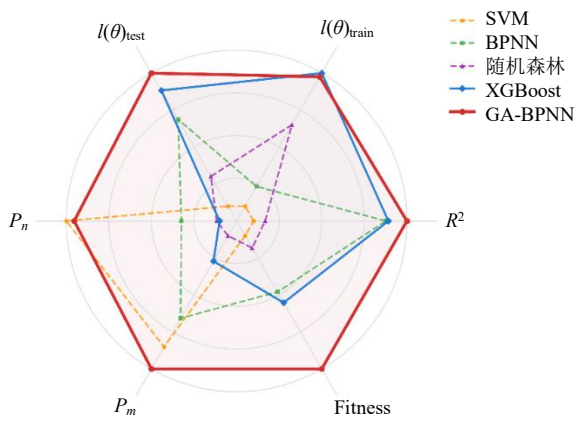


图 7 不同模型结果雷达图

Fig. 7 Radar chart of different model results

3.4 SHAP 结果分析

将数据带入模型得到 SHAP 分析结果（图 8）。图中灰色条柱代表各特征对模型输出影响的平均绝对值占比，直观反映了特征重要性排序。基于 SHAP 值的特征重要性排序显示，各成分对血浆 ΔSOD 响应的贡献存在明显差异。原儿茶醛表现出最高的贡献度，是影响该药效指标的核心关键因子；丹酚酸 B 的贡献次之，起到了重要的协同作用；原儿茶酸的贡献较为中等，主要起到辅助作用；而丹酚酸 A 则表现为贡献最低的成分，属于次要辅助成分。尽管各成分的贡献不同，但所有成分的贡献均为正向。提示不同活性成分对 CIRI 病理背景下外周抗氧化药效学响应的影响程度不同。

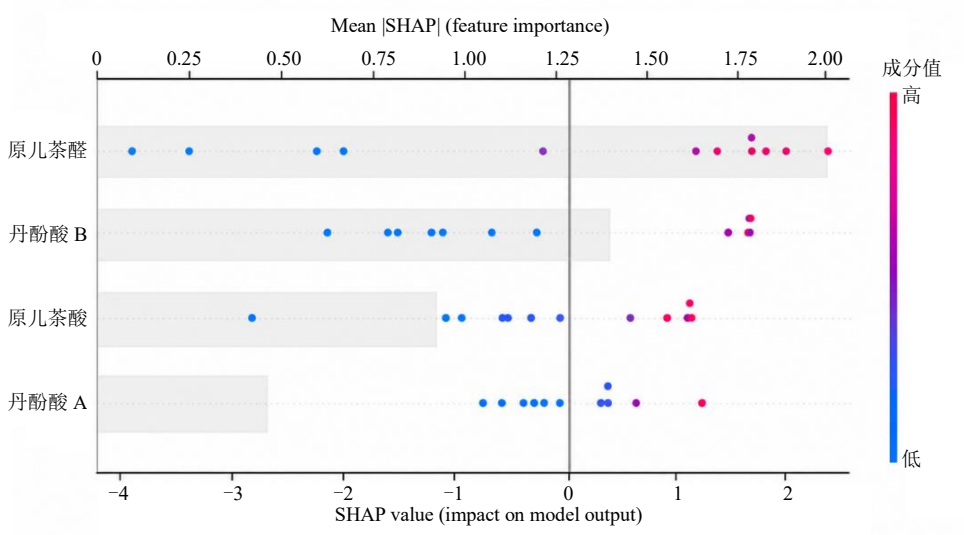


图 8 SHAP 分析

Fig. 8 SHAP analysis plot

4 讨论

CIRI 的病理生理过程极其复杂，其中自由基诱导的氧化应激损伤是导致神经元损伤的核心机制[17]。研究显示，在 MCAO/R 大鼠中，脑缺血可伴随血清 SOD 水平下降，而丹参注射液干预可升高 SOD 水平[28]。临床显示，缺血性脑卒中患者外周血 SOD、还原型谷胱甘肽（reduced glutathione，GSH）、过氧化氢酶（catalase，CAT）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GPx）等抗氧化指标存在异常变化[2-3]。因此，SOD 可作为评价药物抗氧化潜力及神经保护作用的重要间接指标。本研究结果显示，CIRI 大鼠尾 iv 丹参注射液干预后，血浆 SOD

水平相对于个体给药前基线呈现早期快速升高、随后趋于稳定的动态变化，提示丹参注射液可调节 CIRI 病理状态下的系统性抗氧化防御反应。结合既往脑组织研究，丹参注射液可能具有多层次的抗氧化和神经保护作用，但本研究的血浆 SOD 结果本身主要反映外周/系统性氧化还原状态，尚不能作为丹参注射液脑内抗氧化作用的直接证据。

中药注射剂的疗效本质在于其复杂体系中的“多成分协同作用”，但明确各成分对药效指标的真实贡献一直是中药复方研究中的难点。本研究通过 SHAP 可解释性分析，定量揭示了丹参注射液中 4 种活性成分对 SOD 表达上调的贡献差异。结果显示，各成分对 SOD 表达均呈正向调控作用，贡献排序为原儿茶醛＞丹酚酸 B＞原儿茶酸＞丹酚酸 A，说明丹参注射液对 SOD 的调节并非由单一成分决定，而是多成分共同参与的结果。其中，原儿茶醛对 SOD 提升的贡献度最高，提示其可能是丹参注射液发挥抗氧化效应的重要贡献成分。药理学研究表明，原儿茶醛相对分子质量较小，较易透过受损的血脑屏障[29]，其特有的醛基结构可能与清除活性氧[30]、抑制脂质过氧化[31]以及激活核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）通路[32]等作用有关，从而促进 SOD 表达升高。同时，丹酚酸 B 和丹酚酸 A 也表现出明确的正向药效贡献，两者可能通过不同的药动学特征形成互补作用：丹酚酸 B 体内代谢相对较快，可能参与早期抗氧化效应；丹酚酸 A 的平均滞留时间相对较长，可能有助于维持后期抗氧化保护作用。原儿茶酸虽在贡献排序中低于原儿茶醛和丹酚酸 B，但其较高的体内暴露水平仍可能为持续药效提供一定基础。上述结果说明，丹参注射液的抗氧化效应体现出“主次分明、协同起效”的多成分药效模式，突破了传统“高含量即高药效”的单一认识，也为丹参注射液质量控制和药效物质基础研究提供了新的依据。

在方法学层面，传统药动学-药效学模型在处理中药复方多成分、多靶点、非均匀采样及复杂非线性关联时存在一定局限，难以充分表征其体内动态过程。为此，本研究构建了“Neural ODE＋GA-BPNN＋SHAP”的可解释机器学习框架，用于中药多成分药动学-药效学研究。已有研究将 Neural ODE 用于计算机模拟及临床药动学数据建模[21,33]，提示其在表征药物体内动态变化方面具有应用潜力。本研究进一步将 Neural ODE 引入中药多成分药动学建模，用于拟合 4 种活性成分在 MCAO/R 病理状态下的血药浓度变化，结果显示 4 种成分的拟合度均大于 0.95，说明该模型能够较好地描述多成分血药浓度随时间变化的动态特征。在药动学-药效学关联建模方面，GA-BPNN 通过遗传算法优化 BPNN 的初始权重和阈值，降低了传统神经网络易陷入局部最优的风险；模型比较结果显示，GA-BPNN 综合适应度（0.986）显著优于 SVM、随机森林、基础 BPNN 和 XGBoost 等模型，表现出较好的拟合能力和泛化性能。进一步残差分析显示，模型残差围绕零值随机分布，Q-Q 图提示残差近似服从正态分布，说明模型预测误差无明显系统性偏差。最后，SHAP 分析实现了各成分对药效贡献的定量解释，解决了机器学习模型“黑箱化”的问题，使模型结果兼具预测性能和可解释性，为中药多成分药动学-药效学研究提供了可借鉴的方法参考。

尽管本研究构建了基于可解释性机器学习的多成分药动学-药效学分析框架，并获得了较好的模型拟合结果，但仍存在一定局限。①本研究未设置正常大鼠给予丹参注射液的平行时间序列组，因此尚不能判断正常生理状态下丹参注射液给药后血浆 SOD 是否呈现与 CIRI 大鼠相似的动态变化，也无法明确该响应是否具有 CIRI 病理状态特异性。②本研究主要采用血浆ΔSOD 作为外周抗氧化药效学指标，未同步检测脑组织 SOD、其他脑组织氧化应激指标、脑梗死体积及神经功能，因此目前结果主要反映丹参注射液干预后机体外周/系统性抗氧化状态的动态变化，尚不能直接评价其脑组织抗氧化作用及神经保护效应。③本研究仅考察单一剂量丹参注射液，且模型主要基于动物实验数据构建。后续研究将设置正常大鼠给药组、模型对照组及多剂量干预组，并结合脑组织氧化应激、脑梗死体积、神经行为学及多维度外周药效学指标进行综合评价，同时进一步开展临床数据验证，以提高模型的生物学解释能力和临床转化价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Yang M M, Liu B Y, Chen B Q, *et al*. Cerebral ischemia-reperfusion injury: Mechanisms and promising therapies [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1613464.

[2] Zhang M S, Liang J H, Yang M J, *et al*. Low serum

superoxide dismutase is associated with a high risk of cognitive impairment after mild acute ischemic stroke [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 834114.

[3] Pawluk H, Tafelska-Kaczmarek A, Sopońska M, *et al*. The influence of oxidative stress markers in patients with ischemic stroke [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(9): 1130.

[4] 乔思蓉, 陈雨萌, 李康杰, 等. 丹参注射液的药理作用和临床应用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(11): 2977-2982.

[5] 李冀, 赵一点, 胡晓阳, 等. 9 种活血化瘀类中药注射剂治疗缺血性脑卒中的网状 Meta 分析 [J]. 云南中医学院学报, 2020, 43(4): 24-33.

[6] Guan S J, Ma J J, Zhang Y, *et al*. Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) Injection suppresses kidney injury induced by iron overload in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74318.

[7] Liu A H, Lin Y H, Yang M, *et al*. Development of the fingerprints for the quality of the roots of *Salvia miltiorrhiza* and its related preparations by HPLC-DAD and LC-MS^n [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 846(1/2): 32-41.

[8] Chen Q Q, Wan J Y, Zhang Y Y, *et al*. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling analysis for hydroxysafflor yellow A-calycosin in compatibility in normal and cerebral ischemic rats: A comparative study [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112950.

[9] Yang S Y, Chen H M, Su W, *et al*. Protective effects of salvianic acid A against multiple-organ ischemia-reperfusion injury: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1297124.

[10] Qiao X, Zhang Y, Wu H, *et al*. Physiological fluid shear stress synergistically enhances the protective effects of salvianic acid A on endothelial cells against H_2O_2-induced oxidative damage [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1606146.

[11] 安娜, 孟根杜希,马明星, 等. 丹参及其有效成分的药理作用研究进展 [J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 142-150.

[12] Shi B M, Li Q N, Feng Y, *et al*. Pharmacokinetics of 13 active components in a rat model of middle cerebral artery occlusion after intravenous injection of *Radix Salviae miltiorrhizae-Lignum Dalbergiae Odoriferae* prescription [J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(2): 531-546.

[13] He Y, Wan H T, Du Y G, *et al*. Protective effect of Danhong Injection on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(2): 387-394.

[14] 张寒, 李振皓, 范骁辉. 一标多测 UPLC 定量指纹图谱在丹参注射液质量评价中的应用研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3724-3731.

[15] Li Y, Gong X, Kuang G, *et al*. Pharmacokinetics of salvianolic acid B, rosmarinic acid and danshensu in rat plasma by LC-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 166: 193-201.

[16] 吴金华, 马慧萍, 蒙萍, 等. 脑缺血和再灌注损伤与防治机制的研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2014, 32(6): 401-404.

[17] Yang R, Hu N, Liu T Y, *et al*. Salvianolic acid A provides neuroprotective effects on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via PKA/CREB/c-Fos signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 124: 155326.

[18] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.

[19] Foster D M. Noncompartmental versus compartmental approaches to pharmacokinetic analysis [M] // Atkinson AJ Jr, Huang S M, Lertora J J, *et al*. *Principles of Clinical Pharmacology*. Academic Press, 2007: 89-105.

[20] Huang S Q, Xu Q H, Yang G P, *et al*. Machine learning for prediction of drug concentrations: Application and challenges [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2025, 117(5): 1236-1247.

[21] Bräm D S, Nahum U, Schropp J, *et al*. Low-dimensional neural ODEs and their application in pharmacokinetics [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2024, 51(2): 123-140.

[22] Ruiz-Balet D, Zuazua E. Neural ODE control for classification, approximation, and transport [J]. *SIAM Rev*, 2023, 65(3): 735-773.

[23] Yu Z X, Zhang Y Y, Zhao X X, *et al*. Simultaneous optimization of ultrasonic-assisted extraction of danshen for maximal tanshinone II_A and salvianolic acid B yields and antioxidant activity: A comparative study of the response surface methodology and artificial neural network [J]. *Ind Crops Prod*, 2021, 161: 113199.

[24] Shu P, Wang X, Wen Z P, *et al*. SHAP combined with machine learning to predict mortality risk in maintenance hemodialysis patients: A retrospective study [J]. *Front Med*, 2025, 12: 1615950.

[25] Katoch S, Chauhan S S, Kumar V. A review on genetic algorithm: Past, present, and future [J]. *Multimed Tools Appl*, 2021, 80(5): 8091-8126.

[26] Lundberg S M, Lee S I. A unified approach to interpreting model predictions [C] // 31st Conference on Neural Information Processing Systems. Long Beach: NIPS, 2017: 4765-4774.

[27] Abdelhaq M, Palanisamy S, Gopinath M, *et al*. A hybrid XGBoost-SVM ensemble framework for robust cyber-attack detection in the Internet of medical things (IoMT)

[J]. *Sci Rep*, 2026, 16(1): 6855.

[28] 程体娟, 杨志勇. 甘西鼠尾草注射液和丹参注射液抗大鼠急性脑缺血和抗脂质过氧化作用的比较 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(1): 23-26.

[29] 杨世瑜, 肖雨, 安春娜, 等. 原儿茶醛的神经保护作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2463-2471.

[30] Shi X Y, Yue X L, Xu Y S, *et al*. Aldehyde dehydrogenase 2 and NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 inflammasome in atherosclerotic cardiovascular diseases: A systematic review of the current evidence [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1062502.

[31] Zhang L, Li Y, Yang W Q, *et al*. Protocatechuic aldehyde increases pericyte coverage and mitigates pericyte damage to enhance the atherosclerotic plaque stability [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115742.

[32] Guo C, Wang S Q, Duan J L, *et al*. Protocatechualdehyde protects against cerebral ischemia-reperfusion-induced oxidative injury via protein kinase Cε/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(2): 833-845.

[33] Lu J, Deng K W, Zhang X Y, *et al*. Neural-ODE for pharmacokinetics modeling and its advantage to alternative machine learning models in predicting new dosing regimens [J]. *iScience*, 2021, 24(7): 102804.

[责任编辑 李亚楠]

• 公益广告 •

