

基于数据整合及网络医学的参麦注射液治疗低灌注性脑梗死的有效性评价

马鹏珍¹, 谢晓霞¹, 庞华鑫¹, 沈翊康¹, 胡晓楠¹, 刘明睿¹, 梁笑笑², 赵玉凤^{1*}

1. 中国中医科学院 中医药数据中心, 北京 100700

2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

摘要: 目的 低灌注性脑梗死(hypoperfusion cerebral infarction, HCI)是脑梗死的重要亚型,其当前治疗方案存在一定局限性。通过整合多源异构数据库及测量网络模块距离的方法为参麦注射液(Shenmai Injection, SMI)治疗 HCI 提供证据支持。**方法** 采用 3 种不同的方法在开源数据库中获取 HCI 的疾病靶点。通过在蛋白质互作网络中比较 SMI、常规化学药、中成药与疾病靶点的 S_{AB} 、Z 值,探索 SMI 治疗 HCI 的潜力;通过“靶点-成分-中药”路径,结合 PageRank 与 Hscore 方法验证 SMI 药物组成在治疗 HCI 中药推荐中的排名情况。**结果** 与常规化学药相比,治疗脑梗死的中成药 S_{AB} 、Z 值普遍较小;与其他中成药相比,SMI 的 S_{AB} 值在疾病靶点整合方法 2(数据集 2、数据集 3)中排名靠前,在其余疾病靶点整合方法中的距离优势未凸显出来。687 味中药推荐排名结果发现,在整合的 4 个不同的数据集中,红参排名均排在前 20 名,麦冬排名在前 302 名以内。**结论** SMI 可能在治疗 HCI 尤其是慢性心系疾病导致的 HCI 方面具有一定优势。其作用机制除了直接促进脑组织修复和再生外,还涉及流体剪切应力与动脉粥样硬化通路,可能与通过改善心脏泵血能力而间接达到增加脑灌注的作用有关。

关键词: 低灌注性脑梗死;参麦注射液;网络医学;多源异构数据库;数据挖掘

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)20-7485-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.20.019

Evaluation of effectiveness of Shenmai Injection in treatment of hypoperfusion cerebral infarction based on data integration and network medicine

MA Pengzhen¹, XIE Xiaoxia¹, PANG Huaxin¹, SHEN Yikang¹, HU Xiaonan¹, LIU Mingrui¹, LIANG Xiaoxiao², ZHAO Yufeng¹

1. Data Center of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective Hypoperfusion cerebral infarction (HCI) represents a critical subtype of cerebral infarction, for which current therapeutic strategies exhibit notable limitations. To provide evidence supporting Shenmai Injection (SMI, 参麦注射液)'s efficacy in HCI treatment by integrating multi-source heterogeneous databases and employing network module distance measurement methodologies. **Methods** Disease targets for HCI were identified using three distinct approaches in open-source databases. The therapeutic potential of SMI was evaluated by comparing its S_{AB} and Z-scores with those of conventional Western drugs and Chinese patent medicines within a protein-protein interaction network, followed by validation of SMI's prioritized ranking in HCI treatment through a "target-component-herb" pathway analysis integrating PageRank and Hscore algorithms. **Results** Compared to conventional Western drugs, Chinese patent medicines for cerebral infarction showed generally lower S_{AB} and Z-values. Compared with other Chinese patent medicines, SMI demonstrated superior performance (lower S_{AB} values) in two target-integration methods (Datasets 2 and 3), though this advantage was not consistently observed across all analytical approaches. Among 687 herbs analyzed, Hongshen (*Ginseng Radix et Rhizoma Rubra*) consistently ranked top 20 in all four datasets, while Maidong (*Ophiopogonis Radix*) appeared within the top 302. **Conclusion** SMI may offer particular therapeutic advantages for HCI, especially in cases secondary to chronic cardiac conditions. Its mechanism appears multifactorial, involving not only direct neurorestorative effects but also modulation of fluid shear stress and atherosclerosis pathways, potentially mediated through improved cardiac output and subsequent cerebral

收稿日期: 2025-07-13

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(ZZ1718-XRZ-105-SJ); 中国中医科学院科技创新工程(CI2021A05042)

作者简介: 马鹏珍, 在站博士后, 研究方向为真实世界中医药大数据分析与应用。E-mail: 371255711@qq.com

*通信作者: 赵玉凤, 研究员, 博士, 研究方向为真实世界中医药大数据分析与应用。E-mail: snowmanzhao@163.com

perfusion enhancement.

Key words: hypoperfusion cerebral infarction; Shenmai Injection; network medicine; multi source heterogeneous database; data mining

中国已成为卒中(中风)终生风险最高和疾病负担最重的国家^[1]。低灌注性脑梗死(hypoperfusion cerebral infarction, HCI)是脑梗死的重要亚型,常见于动脉粥样硬化性狭窄或闭塞、心功能不全、入量不足等情况^[2]。因其受血流动力学、灌注能力影响明显,所以与心系疾病密切相关^[3]。而《中国急性缺血性卒中诊治指南 2023》^[4]推荐治疗 HCI 的扩容方案存在加重脑水肿、心功能衰竭等并发症的可能性。中医药在脑梗死治疗中逐渐受到关注^[5]。既往对参麦注射液(Shenmai Injection, SMI)的研究多集中在心血管疾病方面^[6],且机制明晰^[7]。近年来发现,SMI 能够有效改善缺血性卒中患者^[8]尤其是 HCI 患者^[9]的神经功能缺损症状,并且对远期预后有较好的影响^[10]。因此,笔者认为 SMI 改善血流动力学的机制可兼顾心、脑两方面,对改善低灌注导致的脑梗死有积极作用,具有避免加重心力衰竭风险的优势。专家共识表明 SMI 治疗本病有效^[11],但因缺乏基础研究及大样本临床随机对照试验,故其证据等级较弱。

随着生物信息学与大数据的蓬勃发展,多源异构数据库为疾病靶点的系统整合创造了有利条件^[12-14]。周雪忠团队^[15]通过整合多源异构数据库建立了名为 SympGAN 的知识图谱系统,可以作

为疾病靶点整合的方法之一。王忠团队^[16]基于数据库中的疾病靶点信息,提出了疾病进展模块对的研究范式,为探索不同疾病间转化的关键靶点提供了方法支持。同时,网络医学是一种前沿的研究方法。Barabasi 团队^[17-18]通过引入基于网络的邻近度测量为药物重新利用提供了新方法。Hu 等^[19]通过网络距离多个角度证明了抑郁症的发病机制与炎症密切相关。可见,基于网络探索药物与疾病之间的关系已经成为重要且成熟的方法。

因此,本研究首先通过 3 种方法整合开源数据库中 HCI 的疾病靶点。其次,比较不同药物与疾病靶点距离,探索 SMI 治疗 HCI 的潜力。最后,基于构建靶点-成分-中药路径,采用 PageRank 及随机游走方法对 HCI 进行中药推荐,验证 SMI 的药物组成在中药排名中的情况,为 SMI 治疗 HCI 提供一定的证据支持(图 1)。

1 方法

1.1 数据收集

1.1.1 HCI 靶点的筛选

(1)方法 1:直接下载法。从 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、CTD (<https://ctdbase.org/>) 数据库中检索下载并整合“hypoperfusion cerebral

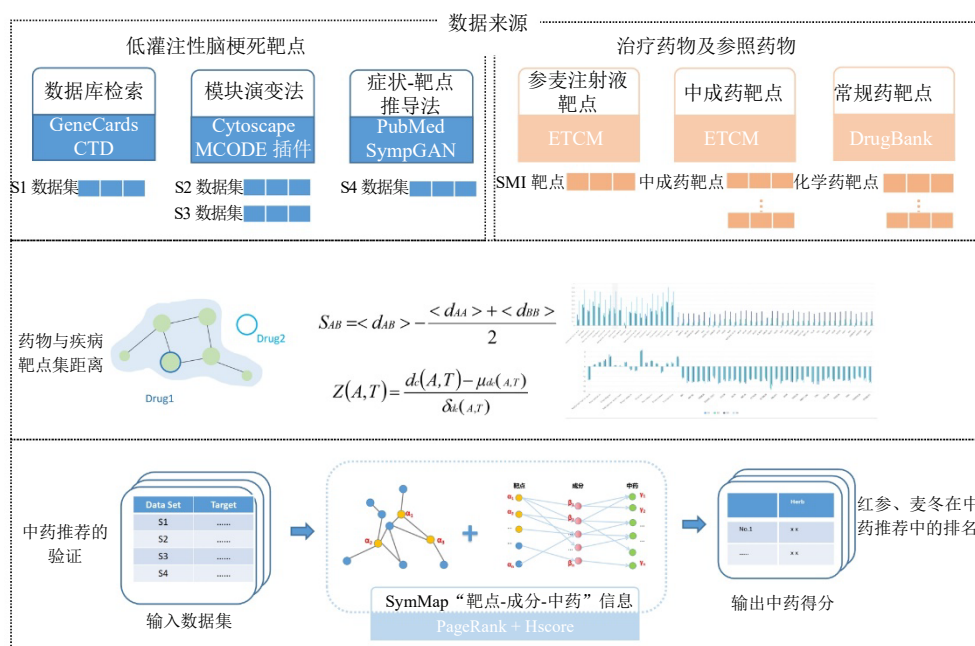


图 1 研究方法框架

Fig. 1 Framework of research methodology

infarction”的靶点,保留分值大于中位数的靶点。

(2) 方法 2: 模块演变法。有文献指出心肌梗死^[20]、心力衰竭^[21-22]以及颈动脉狭窄^[23]与 HCI 的发生有关。使用美国国家医学图书馆颁布的 MESH 主题词明确疾病名称。从 GeneCards、CTD 数据库中检索下载并整合“myocardial infarction”“heart failure”“carotid stenosis”“cerebral infarction”条目下分值大于中位数的靶点,并将 2 个心脏疾病的交集作为本研究关注的慢性心系疾病的靶点,将颈动脉狭窄的靶点作为脑血管狭窄的代表。借鉴 Chen 等^[16]的方法,通过 STRING 数据库的蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建疾病网络,使用 Cytoscape 软件中 Cytoscape 的 MCODE 插件进行网络模块划分,从而识别慢性心系疾病、颈动脉狭窄与缺血性卒中各自的疾病模块,再通过重构模块对方法识别在慢性心系疾病、颈动脉狭窄基础上发生 HCI 的关键疾病靶点。

(3) 方法 3: “症状-靶点”关系推导法。首先,通过脑梗死术语找到 HCI 潜在的症状,使用 MESH 主题词检索脑梗死相关的上下级词语、款目词,并剔除与 HCI 无关的术语;通过 SympGAN 数据库^[14] (<http://www.sympgan.org/>) 检索脑梗死相关术语对应的症状,得到 HCI 潜在的症状。其次,文献检索 HCI 术语与潜在症状的共现情况,根据 HCI 常见名词术语与分型^[24]设定了疾病检索词,在 PubMed 数据库中提供免费全文,遍历 HCI 潜在的症状,得到共现矩阵,再由具备临床脑血管病经验的医师审核,从而筛选 HCI 最可能的症状。最后,通过 SympGAN 数据库中“症状-靶点”的关系筛选 HCI 的靶点。

1.1.2 常规化学药 从 DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>) 下载常规治疗脑梗死的药物信息。

1.1.3 中成药信息 从《中国药典》2020 年版中提取治疗“中风”的全部中成药,在 ETCM 2.0 数据库 (<http://www.tcmip.cn/ETCM2/front/#/>) 中下载中成药对应的靶点。

1.1.4 中药信息 从 SymMap 中医药数据库 (<http://www.symmap.org/>) 中下载“中药-靶点”“中药-成分”数据,建立“靶点-成分-中药”网络。

1.1.5 构建 PPI 网络 通过 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 构建 PPI 网络。

1.1.6 功能富集分析及可视化 使用 Metascape 网站 (<https://metascape.org/>) 进行功能富集分析。使用 Cytoscape 3.10.2、Gephi 0.10 进行网络可视化。

1.2 药物-疾病的距离测量

1.2.1 基于 S_{AB} 值的网络重叠度量方法 利用 S_{AB} (A 是常规治疗脑梗死的化学药/中成药/SMI 蛋白的子网络, B 是 HCI 疾病靶蛋白) 指标来评估不同模块的蛋白质集之间基于网络的重叠,其中 $S_{AB} < 0$ 表示 A 与 B 相关基因之间基于网络的重叠。 S_{AB} 定义如下:

$$S_{AB} = \langle d_{AB} \rangle - (\langle d_{AA} \rangle + \langle d_{BB} \rangle) / 2$$

$\langle d_{AB} \rangle$ 表示 A 与 B 之间最短路径距离的平均值

$$\langle d_{AB} \rangle = \frac{1}{\|B\|} \sum_{j \in B} \min_{i \in A} d(i, j)$$

$d(i, j)$ 是网络中常规治疗脑梗死的化学药/中成药/SMI (i) 和 HCI (j) 之间的最短路径的长度值; $\|B\|$ 表示 B 中的蛋白质数量

$$\langle d_{AA} \rangle = \frac{1}{\|A\|} \sum_{j \in A} \min_{i \in A} d(i, j)$$

$\langle d_{BB} \rangle$ 同理,参考 $\langle d_{AA} \rangle$ 的计算公式。

1.2.2 基于 Z 值的网络邻近性度量方法 计算 SMI、中成药、常规治疗脑梗死的化学药与 HCI 的接近度。给定 HCI 蛋白集 A 和药物靶点集 T , 计算距离 Z ; Z 值越小,药物的疗效越好,药物的排名越高。

$$Z(A, T) = \frac{d_c(A, T) - \mu_{d_c(A, T)}}{\delta_{d_c(A, T)}}$$

$$d_c(A, T) = \frac{1}{\|T\|} \sum_{t \in T} \min_{a \in A} d(a, t)$$

μ 表示参考距离分布的平均值, δ 表示参考距离分布的标准差, $d_c(A, T)$ 用于计算药物靶点集合 T 与疾病模块 A 之间的平均最短路径长度, t 表示药物靶点集合 T 中的节点, a 表示疾病靶点集合 A 中的节点

1.3 HCI 中药推荐的验证

通过 PageRank 算法及 Hscore^[25] 的算法,根据“靶点-化学成分-中药”路径关系,筛选作用于疾病靶点的有效中药。Hscore 的基本原理是如果一种草药含有更多的成分,并且这些成分对靶点的影响更大,则 Hscore 更高。通过在推荐出的中药排名中,查看红参、麦冬所在的位置,验证 SMI 治疗 HCI 的潜在有效性。

2 结果

2.1 HCI 的靶点筛选与整合

2.1.1 直接下载 从 GeneCards 数据库中检索到“hypoperfusion cerebral infarction”相关靶点,保留分值大于中位数的部分,共得到靶点 140 个,将该数据集命名为 S1, S1 数据集功能富集分析结果见图 2-A。

使用 Cytoscape 的 CytoHubba 插件得到 S1 数据集的 Top 10 关键靶点(图 2-B): 白蛋白(albumin, ALB)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL1B)、缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1A)、血管细胞黏附蛋白 1(vascular cell adhesion protein 1, VCAM1)、C-C 基序趋化因子 2(C-C motif chemokine 2, CCL2)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、胰岛素(insulin, INS)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP9)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。主要富集在维生素 B₁₂ 代谢、血管

内皮生长因子的产生、IL-4 和 IL-13 信号传导、炎症反应、单加氧酶活性的正向调节、流体剪切应力与动脉粥样硬化、PID-AP1 通路、肥胖患者 IL1 和巨核细胞、PID-AMB2 中性粒细胞通路、晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycosylation end products, AGE-RAGE)通路、信号受体活性的调节等通路上(图 2-C)。

2.1.2 模块演变 通过 2 个心脏疾病的交集得到的慢性心系疾病的靶点共 2 158 个, 脑梗死靶点 2 367 个。使用 Cytoscape 软件中的 MCODE 插件, 采用

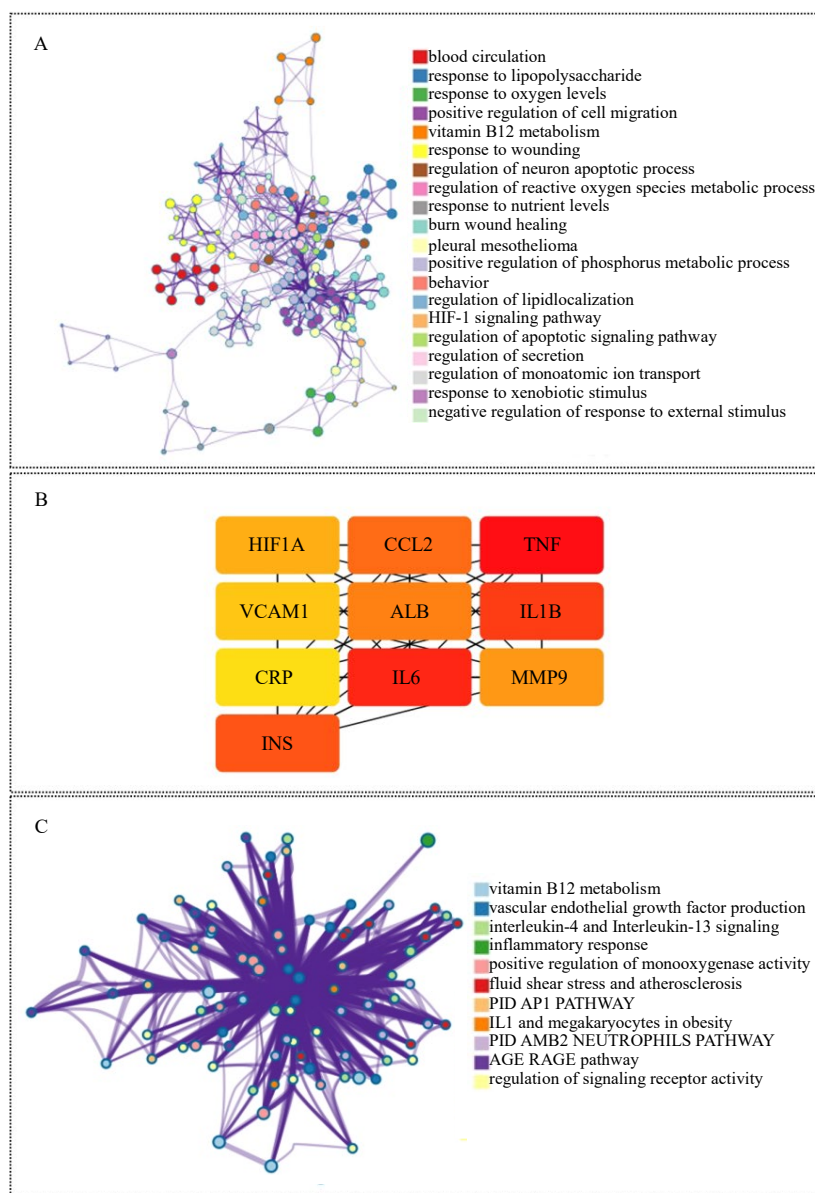
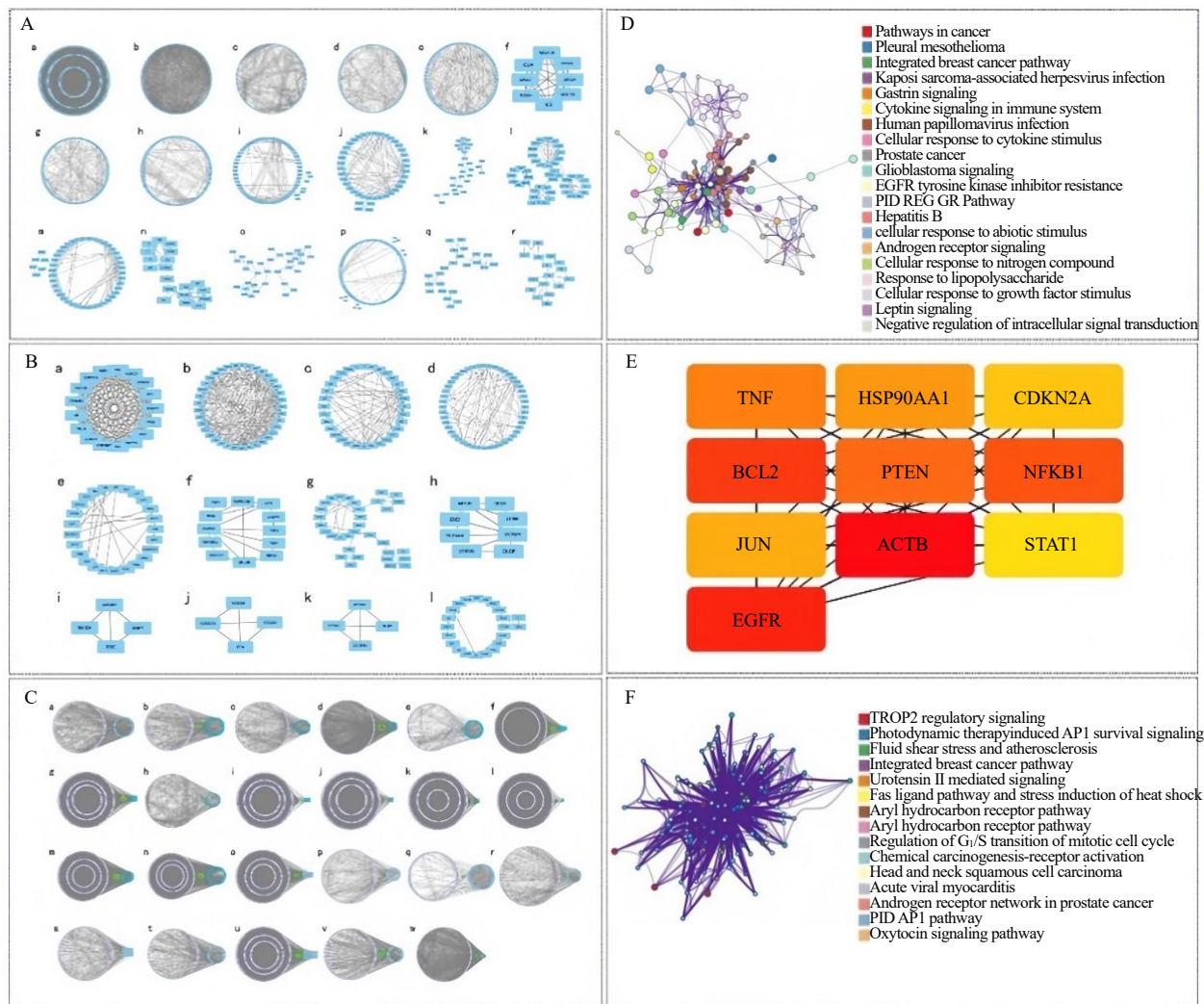


图 2 S1 数据集功能富集分析术语关系可视化 (A)、S1 数据集 Top 10 关键靶点 (B) 和关键靶点富集分析术语关系可视化 (C)

Fig. 2 Visualization of term relationships in functional enrichment analysis of S1 dataset (A), top ten key targets in S1 dataset (B), and visualization of term relationships in key targets functional enrichment analysis (C)

默认参数进行网络模块划分,保留得分大于 3 分的模块,得到慢性心系疾病 18 个模块(图 3-A)、脑梗死 12 个模块(图 3-B)。根据每 2 个进展模块之间的重叠共得到 73 个模块重构对。用基于欧几里得距离优化的 K 值评估进展模块之间的重建程度, K 值越小说明总体差异越小,表明 2 个模块在结构

上越相似。将黄金分割方法(61.8%)作为分割点,保留 K 值统计范围在 61.8%以上的模块,最终得到 23 个模块重构对(图 3-C),即疾病进展模块对,在本研究中认为是 HCI 发病的疾病模块对。最终筛选出 HCI 发病的 88 个关键靶点,将该数据集命名为 S2, S2 数据集功能富集分析结果见图 3-D。



A-慢性心系疾病的网络模块; B-脑梗死的网络模块; C-慢性心系疾病导致 HCI 模块对; D-88 个靶点富集分析术语关系可视化; E-S2 数据集的 Top 10 关键靶点; F-S2 数据集关键靶点富集分析术语关系可视化。

A-network module for chronic heart diseases; B-network module of cerebral infarction; C-module pair of HCI caused by chronic heart diseases; D-visualization of term relationships in enrichment analysis of 88 targets; E-top ten key targets in S2 dataset; F-visualization of term relationships in enrichment analysis of key targets in S2 dataset.

图 3 慢性心系疾病和脑梗死网络模块分析

Fig. 3 Network module analysis of chronic heart diseases and cerebral infarction

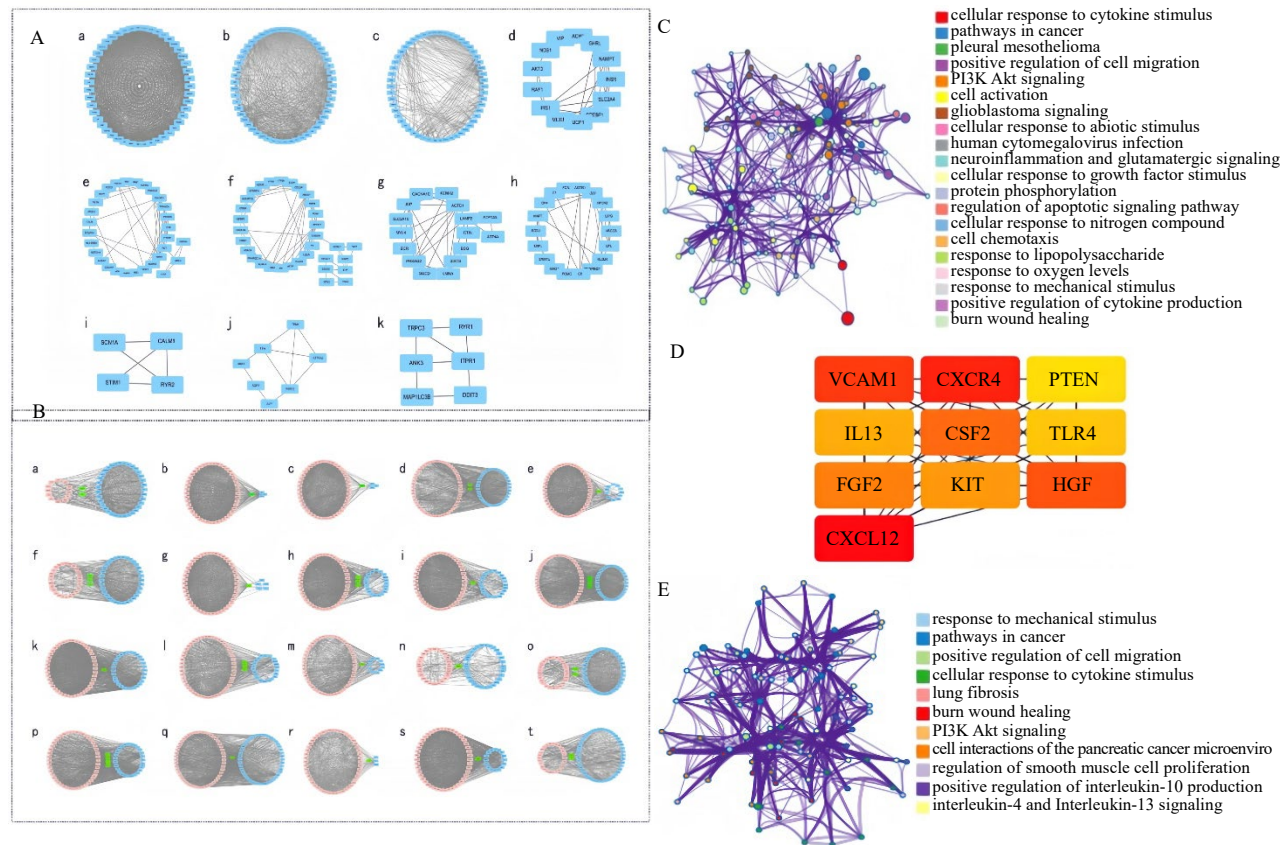
使用 Cytoscape 的 CytoHubba 插件得到 S2 数据集的 Top 10 关键靶点(图 3-E): 核因子- κ B p105 亚基(nuclear factor- κ B p105 subunit, NFKB1)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、转录活化蛋白 1(signal transducer and

activator of transcription 1-alpha/beta, STAT1)、凋亡调节因子 Bcl-2 (apoptosis regulator Bcl-2, BCL2)、肌动蛋白(actin cytoplasmic 1, ACTB)、热休克蛋白 HSP 90 α (heat shock protein HSP 90-alpha, HSP90AA1)、TNF、转录因子 Jun(transcription factor

Jun, JUN)、磷酸酶基因 (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase and dual-specificity protein phosphatase PTEN, PTEN)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)。主要富集在肿瘤相关钙信号传感器 2 (tumor-associated calcium signal transducer 2, TROP2) 调节信号、光动力疗法诱导 AP1 存活信号、流体剪切应力与动脉粥样硬化、癌症综合途径、尿紧张素 II 介导的信号传导、Fas 配体通路、热休克蛋白的应激诱导、芳香烃受体途径、有丝分裂细胞周期 G₁/S 期转换的调控、化学致癌-受体激活、头颈鳞状细胞癌、急性病毒性心肌炎、前列腺癌中的雄激素受体网络、PID-AP1 通路、催产素信号通路等通路上 (图 3-F)。

通过相同的流程获得颈动脉狭窄检索到的靶点共 508 个。使用 Cytoscape 软件中的 MCODE 插件, 采用默认参数进行网络模块划分, 保留得分大

于 3 分的模块, 颈动脉狭窄得到 11 个模块 (图 4-A)。最终得到 20 个疾病进展模块对 (图 4-B)。最终筛选出 HCI 发病的 32 个关键靶点, 将该数据集命名为 S3, S3 数据集功能富集分析结果见图 4-C。使用 Cytoscape 的 CytoHubba 插件得到 S3 数据集的 Top 10 关键靶点 (图 4-D): C-X-C 趋化因子受体 4 型 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)、基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor 1, CXCL12)、成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2)、肥大/干细胞生长因子受体 Kit (mast/stem cell growth factor receptor Kit, KIT)、IL13、血管细胞黏附蛋白 1 (vascular cell adhesion protein 1, VCAM1)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、粒-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, CSF2)、PTEN。主要富集在对机械刺激的反应、癌症的发病途径、



A-颈动脉狭窄疾病的网络模块; B-颈动脉狭窄导致 HCI 模块对; C-32 个靶点富集分析术语关系可视化; D-S3 数据集的 Top 10 关键靶点; E-S3 数据集关键靶点富集分析术语关系可视化。

A-network module of carotid artery stenosis disease; B-HCI module pair caused by carotid artery stenosis; C-visualization of 32 target enrichment analysis term relationships; D-top 10 key targets of S3 dataset; E-visualization of key target enrichment analysis term relationships in S3 dataset.

图 4 颈动脉狭窄疾病网络模块分析

Fig. 4 Network module analysis of carotid artery stenosis disease

细胞迁移的正向调控、细胞对细胞因子刺激的反应、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号、平滑肌细胞增殖的调控、白细胞介素-10 产生的正向调节、IL-4 和 IL-13 信号传导等通路上 (图 4-E)。

2.1.3 “症状-靶点”关系 使用 MESH 主题词检索“cerebral infarction”树状结构中相关的上下位词、同义词, 并剔除“infarction, posterior cerebral artery”“hypoxia-ischemia, brain”“ischemic attack, transient”“vertebrobasilar insufficiency”“subclavian steal syndrome”“brain infarction”“brain stem infarctions”“lateral medullary syndrome”“CADASIL”

“dementia, multi-infarct”等与 HCI 无关的术语, 保留了 88 个检索词; 通过 SympGAN 数据库检索该 88 个脑梗死相关术语对应的症状, 得到 118 个症状。根据 HCI 常见名词术语与分型设定了 11 个疾病检索词, 在 PubMed 数据库中得到免费全文 2 852 篇, 得到 11 个检索词语 118 个症状的共现矩阵, 经过人工核对剔除与本病无直接关系的“thrombotic thrombocytopenic purpura”症状, 从而筛选 HCI 最可能的 22 个症状。再通过 SympGAN 数据库筛选得到 HCI 靶点 3 204 个, 将该数据集命名为 S4 (图 5)。

2.1.4 靶点筛选 将上述 3 种方法得到的靶点进行合并, 剔除重复值, 最终得到 3 266 个靶点。4 个数据集交集情况见表 1 和图 6。

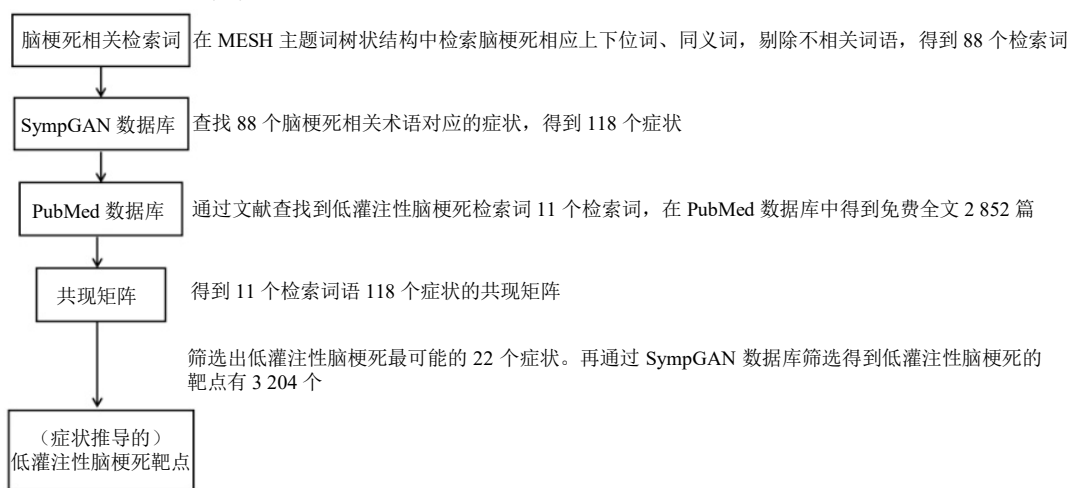


图 5 由症状推导疾病靶点的流程

Fig. 5 Process of deriving disease targets from symptoms

表 1 3 种方法获取的 HCI 靶点数据集交集情况

Table 1 Intersection of HCI targets dataset obtained by three methods

集合	靶点数量	集合	靶点数量
S1∩S2	15	S2∩S3	18
S1∩S3	4	S2∩S4	67
S1∩S4	101	S3∩S4	23
S1∩S2∩S3∩S4	2		

2.2 药物与疾病网络距离的测量

以“stroke”为检索词在 Drugbank 数据库中检索到 23 种治疗脑梗死的常规化学药, 其中有 19 种药物作用靶点明确且经计算得到相应 S_{AB} 、 Z 值。这些化学药分别为 Acetylsalicylic acid (乙酰水杨酸, 阿司匹林)、Apixaban (阿哌沙班)、Atorvastatin (阿托伐他汀)、Choline alfoscerate (胞磷胆碱)、

Clopidogrel (氯吡格雷)、Colchicine (秋水仙碱)、Dabigatran etexilate (达比加群酯)、Dantrolene (丹曲林)、Dipyridamole (双嘧达莫)、Edoxaban (依度沙班)、Glycine (甘氨酸)、Hydrochlorothiazide (氢



图 6 4 个数据集韦恩图

Fig. 6 Venn diagram of four datasets

氯噻嗪)、Perindopril (培哚普利)、Pravastatin (普伐他汀)、Ramipril (雷米普利)、Rivaroxaban (利伐沙班)、Ticagrelor (替卡格雷)、Ticlopidine (噻氯匹啉)、Warfarin (华法林)。

以“中风”为关键词在《中国药典》2020 年版中检索到中成药, 其中名称相同、剂型不同的药物视为一种中成药, 共得到 46 种。保留在 ETCM 2.0 数据库中存在相应靶点且经计算得到相应 S_{AB} 、 Z 值的中成药共 37 种。这些中成药分别为中风回春丸(片)、灯盏细辛颗粒(注射液)、脑得生片(颗粒/丸/胶囊)、消栓口服液、血栓心脉宁胶囊(片)、消栓颗粒、华佗再造丸、益脑宁片、抗栓再造丸、二十五味珍珠丸、脑脉泰胶囊、银丹心脑通软胶囊、七十味珍珠丸、软脉灵口服液、心脑静片、灯盏生脉胶囊、麝香抗栓胶囊、麝香脑脉康胶囊、脑安胶囊、通心络胶囊、甜梦口服液(甜梦合剂/胶囊)、人参再造丸、安脑片(丸)、强力天麻杜仲丸、消栓肠溶胶囊、培元通脑胶囊、天智颗粒、丹灯通脑软胶囊(胶囊)、安宫牛黄散(丸)、十香返生丸、丹膝颗粒、苏合香丸、脑心通胶囊、天丹通络片(胶囊)、清开灵注射液、豨莶通栓丸、豨莶通栓胶囊。

根据网络模块计算得到的 SMI、常规化学药、中成药与 HCl 靶点的 S_{AB} 、 Z 值见图 7 和表 2、3。结果提示, 通过不同的整合方法得到的 4 个疾病靶点数据集中, 治疗脑梗死的中成药与 HCl 的靶点距离较常规化学药靶点距离近, 与常规化学药相比, SMI 与 HCl 的靶点距离近。但在中成药排名中, SMI 的距离优势在数据集 S2、S3 中排名靠前, 尤其在 S2 数据集中排名第 2。而在其余数据集中优势未凸显出来, 考虑与组成的中药个数相关。

2.3 HCl 中药推荐的验证

通过 STRING 数据库构建上述得到的疾病靶点 PPI 网络, 剔除其中孤立节点。通过 PageRank 算法对节点进行赋分。为了避免网络稀疏造成的得分较小的情况, 在建立 PPI 网络时, 将基因的范围从全部基因缩小至从 GeneCards 数据库中检索到的“Cerebral Infarction”的 5 392 个靶点。通过随机游走计算中药得分即中药排名。

687 味中药推荐排名结果发现, 在 4 种不同的疾病数据集中, 红参排名均在前 20 名, 麦冬排名在前 302 名以内。其中, 红参由人参炮制而成, 人参的排名在 4 种方法中均为第 3 名(表 4)。

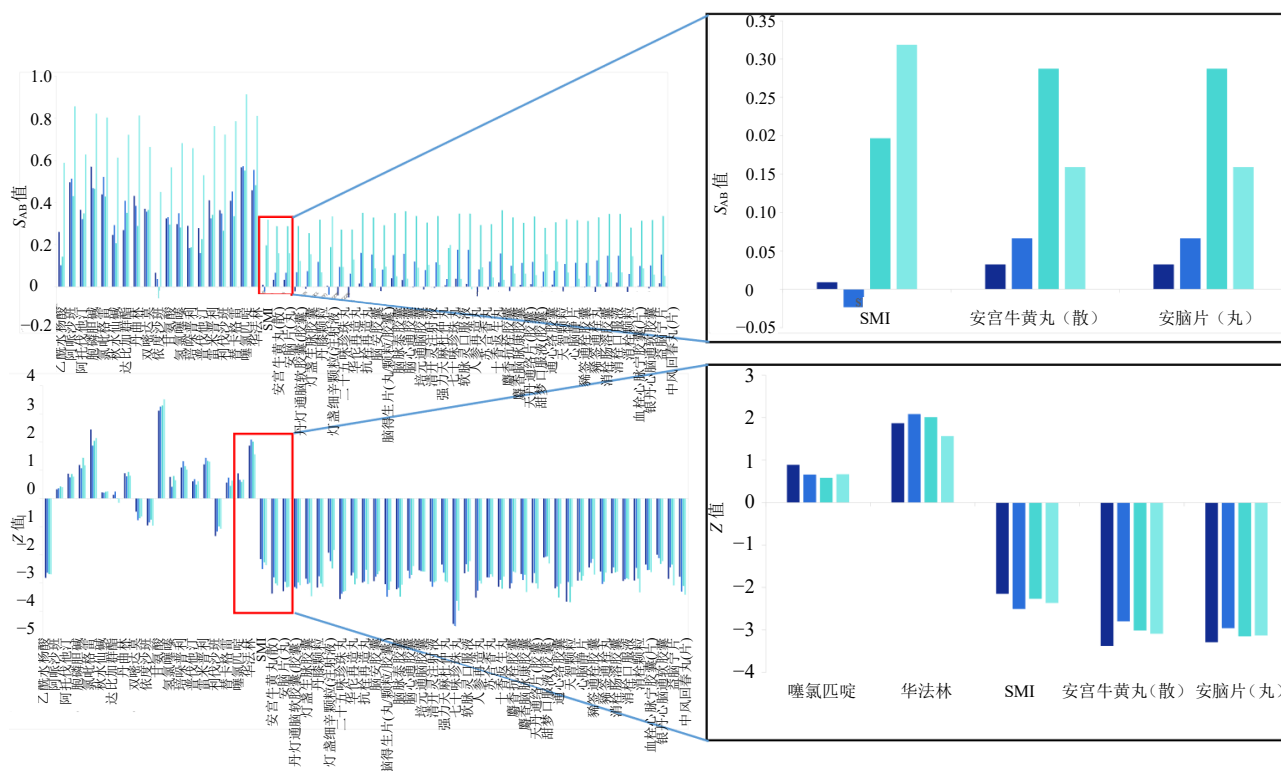


图 7 不同药物与 HCl 疾病靶点的 S_{AB} 距离 (A) 和 Z 值 (B)

Fig. 7 S_{AB} distances (A) and Z values (B) between different drugs and HCl disease targets

表 2 SMI、化学药、中成药与 HCl 靶点的 S_{AB} 距离

Table 2 S_{AB} distance between SMI, Western medicines, Chinese patent medicines and HCl targets

序号	药物	S1		S2		S3		S4	
		S_{AB}	排名	S_{AB}	排名	S_{AB}	排名	S_{AB}	排名
1	SMI	-0.006	12	-0.004	2	0.217	7	0.285	37
2	Acetylsalicylic acid	0.260	41	0.090	14	0.143	2	0.589	42
3	Apixaban	0.496	55	0.524	56	0.430	54	0.857	56
4	Atorvastatin	0.365	48	0.279	44	0.348	38	0.629	44
5	Choline alfoscerate	0.570	57	0.466	53	0.465	55	0.822	55
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
53	脑心通胶囊	0.045	35	0.165	37	0.381	49	-0.069	6
54	天丹通络片（胶囊）	0.020	28	0.122	24	0.322	26	-0.027	17
55	清开灵注射液	-0.007	9	0.089	13	0.320	22	0.026	27
56	稀签通栓丸	0.006	19	0.122	25	0.331	30	-0.039	15
57	稀签通栓胶囊	0.010	22	0.125	27	0.335	34	-0.051	7

表 3 SMI、化学药、中成药与 HCl 靶点 Z 值

Table 3 Z value between SMI, Western medicines, Chinese patent medicines and HCl targets

序号	药物	S1		S2		S3		S4	
		Z 值	排名	Z 值	排名	Z 值	排名	Z 值	排名
1	SMI	-5.020	38	-3.814	26	-5.487	27	-5.173	35
2	Acetylsalicylic acid	-2.814	40	-2.739	40	-2.681	40	-2.691	40
3	Apixaban	0.321	46	0.477	48	0.426	46	0.399	46
4	Atorvastatin	0.876	50	0.896	53	0.863	51	0.772	51
5	Choline alfoscerate	1.182	54	1.180	56	1.437	55	1.173	54
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
53	脑心通胶囊	-5.700	22	-4.006	20	-6.144	8	-5.905	17
54	天丹通络片（胶囊）	-5.277	32	-4.566	9	-5.111	36	-5.199	34
55	清开灵注射液	-6.368	8	-3.618	36	-5.715	21	-6.003	14
56	稀签通栓丸	-6.833	2	-4.226	14	-5.837	16	-5.746	21
57	稀签通栓胶囊	-5.638	24	-4.194	15	-5.592	23	-6.013	13

表 4 红参、麦冬在中药推荐中的排名

Table 4 Ranking of *Ginseng Radix et Rhizoma Rubra* and *Ophiopogonis Radix* in traditional Chinese medicine recommendations

中药	排名			
	S1	S2	S3	S4
人参	3	3	3	3
红参	18	17	14	15
麦冬	267	302	205	263

2.4 SMI 与 S2 靶点交集及富集通路分析

将 SMI 作用靶点与慢性心系疾病导致的 HCl 靶点做交集得到 11 个共同靶点（图 8-A），分别为组蛋白脱乙酰酶 2（histone deacetylase 2, HDAC2）、诱导型一氧化氮合酶（nitric oxide synthase, inducible, NOS2）、FGF2、EGFR、酪氨酸蛋白磷酸酶非受体 11 型（tyrosine-protein phosphatase non-

receptor type 11, PTPN11）、HSP90AA1、前列腺素 G/H 合酶 2（prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2）、Bcl-2 样蛋白 1（Bcl-2-like protein 1, BCL2L1）、1-磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸磷酸二酯酶 γ -1（1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma-1, PLCG1）、组蛋白去乙酰化酶 1（histone deacetylase 1, HDAC1）、雄激素受体（androgen receptor, AR），涉及的通路见图 8-B。将 SMI 的作用靶点使用 Cytoscape 的 CytoHubba 插件得到 Top 10 关键靶点（图 8-C）：EGFR、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ （peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG）、细胞周期蛋白依赖性激酶 2（cyclin-dependent kinase 2, CDK2）、丝裂原活化蛋白激酶 14（mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14）、BCL2L1、HSP90AA1、PTGS2、MMP9、血管内皮生长因子受体 2（vascular endothelial

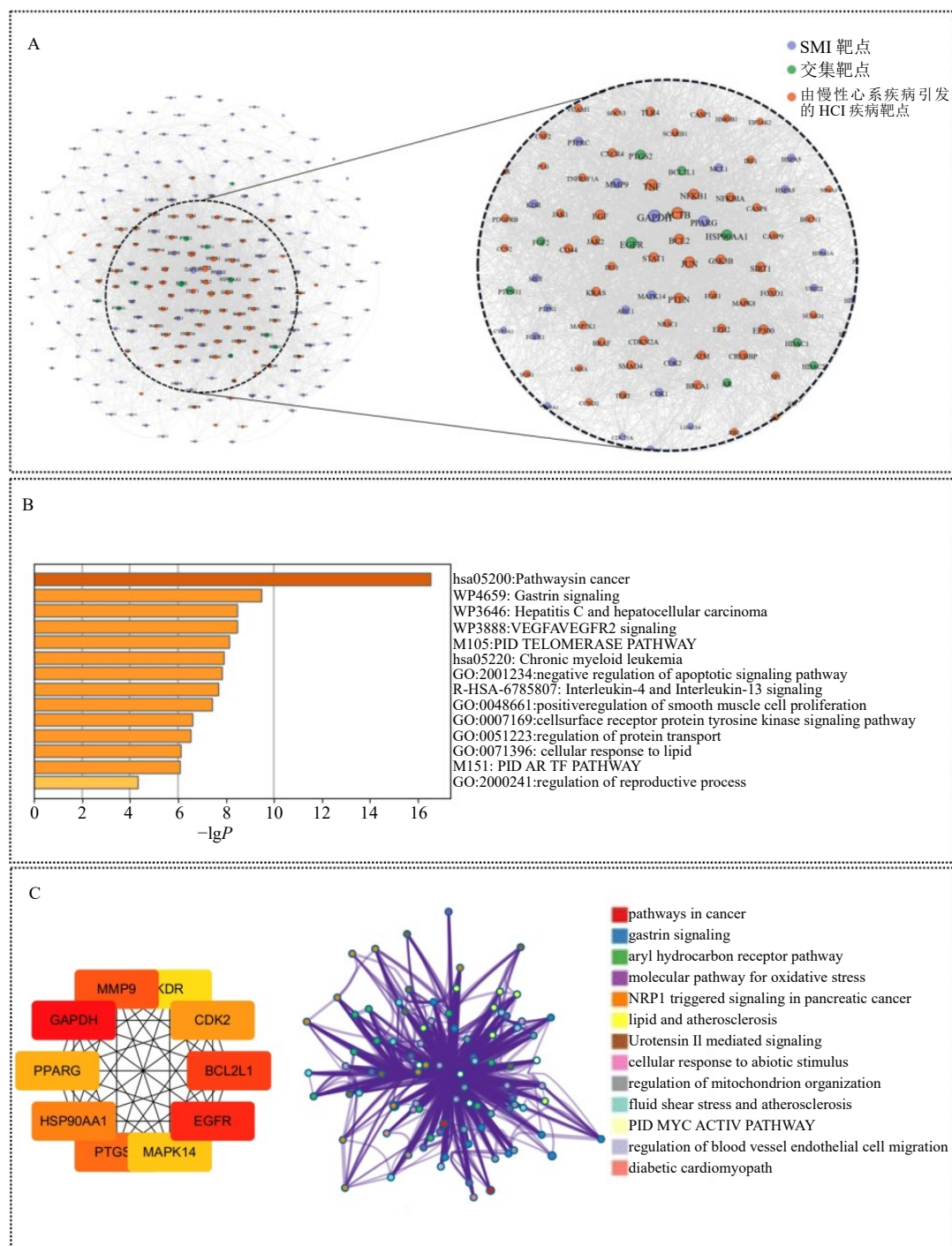


图 8 SMI 与慢性心系疾病所致 HCl 作用靶点 (A)、SMI 与 S2 交集靶点的富集通路 (B) 和 SMI 关键靶点基因富集分析及其术语关系可视化 (C)

Fig. 8 Target of SMI and HCl caused by chronic heart diseases (A), enrichment pathway of intersection targets between SMI and dataset S2 (B), and visualization of gene enrichment analysis and term relationship of SMI key targets (C)

growth factor receptor 2, KDR)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)。主要富集在癌症的发病途径、胃泌素信号、氧化应激的分子途径、神经营养素-1(neuropilin-1, NRP1)触发的信号在脂质与动脉粥样硬化、细

胞对非生物刺激的反应、线粒体组织的调节、流体剪切应力与动脉粥样硬化、血管内皮细胞迁移的调控等通路上(图 8-C)。其中,除了炎症反应、血管生成等通路,流体剪切应力与动脉粥样硬化通路在 S1、S2、SMI 的关键靶点基因富集中同时出现。

3 讨论

HCI 是脑梗死的一种亚型,影像学上常表现为典型的水岭脑梗死特点^[26]。目前本病的治疗尚有一定局限性,而临床观察发现 SMI 具有改善 HCI 患者神经功能缺损症状的作用^[10]。因此,本研究以期通过 3 种方法整合开源数据库中 HCI 的疾病靶点,通过比较不同药物与疾病靶点距离,探索 SMI 治疗 HCI 的潜力;通过对 HCI 进行中药推荐,验证 SMI 的组成在其中的排名情况,为 SMI 治疗 HCI 提供一定的证据支持。

本研究引用了多个权威数据库。GeneCards 是全球知名的人类基因数据库之一,CTD 专注于化学物质、基因、表型、疾病之间关联,SympGAN 是包含了症状、基因、疾病和药物之间的关联关系的高质量知识图谱。在此基础上,本研究使用 3 种疾病靶点的整合方法,分别为基于基因数据库的直接下载法、基于发病机制的模块演变法、基于多源异构数据库的“症状-靶点”推导法。其中,基于发病机制的疾病模块对法选择了靶点较为明确的慢性心系疾病、颈动脉狭窄这 2 类疾病,二者诱发 HCI 的发病机制均有文献支持^[20-23]。通过 3 种不同的整合方法得到了 4 个疾病靶点数据集。DrugBank 是生物信息学与化学信息学领域的权威资源,SymMap 连接了中医药和现代医学,为药物筛选提供了大量的信息,ETCM 是一个中医药权威数据库。三者用于常规化学药、中成药靶点等信息的获取,以便于评估药物与疾病的关系,保证了结果的准确性及可重复性。

在评估药物与疾病的关系时,本研究引用了 S_{AB} 值和 Z 值 2 个关键指标。 S_{AB} 值用于衡量药物模块与疾病模块在网络中的距离。 S_{AB} 值越小,表明二者模块的重叠程度越高,即药物与疾病的关联性越强。 Z 值则进一步考虑了模块规模的影响,生成与药物靶点集、疾病相关蛋白集在规模和度分布上匹配的随机蛋白集。通过比较药物靶点与疾病相关蛋白的实际最短路径长度与随机期望路径长度的差异,评估药物-疾病关系。 Z 值越小,说明药物靶点与疾病相关蛋白在网络上越接近,可能具有更高的治疗潜力。两者结合使用,可以提供更全面的药物-疾病关系评估。结果提示,治疗脑梗死的中成药与 HCI 的靶点距离较常规化学药距离近。在中成药与疾病靶点的距离比较中,SMI 的距离优势在数据集 S2、S3 中排名靠前,尤其在 S2 数据集中排名第 2。

考虑有如下原因:第一,中成药多成分、多靶点,可能通过“多靶点协同”作用更全面地覆盖疾病网络,导致 S_{AB} 和 Z 值均优于靶点少且单一的化学药。此外,中成药靶点往往涉及相关通路,形成高效子网,而化学药可能靶向特定节点但连接不强,因此中成药在 S_{AB} 与 Z 值上均普遍小于化学药。与其他中成药相比,SMI 仅由红参、麦冬 2 味中药组成,网络规模小,路径绝对距离短。经过 Z 值归一化后,小规模网络的随机期望路径也短,与随机网络相比,SMI 的优势不显著;而其他中成药组方中药数量多、靶点多,大规模网络的高效性在归一化后被放大, Z 值更优。第二,SMI 在慢性心系疾病导致 HCI 进展推断出的 HCI 疾病靶点模块距离比较中排名第 2,在颈动脉狭窄导致 HCI 的靶点距离中排名第 7,均表明了 SMI 在治疗 HCI 疾病方面的潜力,尤其更适宜治疗心系疾病导致 HCI 这类患病人群,可能与 SMI 共同作用于心、脑 2 个组织有关。SMI 由红参、麦冬组成。其中,红参以鲜人参为原料,2 次蒸制加工而成^[27]。在 687 味中药推荐的验证部分,人参排名第 3,红参排名在前 20,麦冬排名在前 300 名左右,体现了人参/红参在治疗 HCI 方面的重要作用,同时二者的排名情况也体现了方剂“君、臣、佐、使”角色重要性不同的组方原则。有实验证明红参对可以减少心肌损伤,改善心脏射血分数^[28],红参中的皂苷成分可以增强大鼠的脑血流量^[29],改善缺血脑损伤^[30]。麦冬的有效成分对心脏^[31-32]、脑组织^[33]也有保护作用。有研究发现 SMI 有助于保持缺血性脑损伤时血脑屏障功能的完整性,从而发挥神经保护作用^[34]。此外,SMI 还可通过调节转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)/Smad 信号通路抑制心肌纤维化,有效改善心力衰竭^[35]。有研究通过贝叶斯网络 Meta 分析发现,SMI 联合化学药在改善心输出量和降低脑钠肽水平方面很有可能成为最优治疗方案^[36]。当前的实验均表明 SMI 在治疗心、脑血管疾病方面具有肯定的作用机制。

SMI 与 S2 数据集的交集靶点富集分析结果表明,SMI 治疗慢性心系疾病导致的 HCI 的作用机制可能涉及多个通路的协同作用,包括促进血管生成、抑制炎症反应、保护神经细胞等。这些机制共同作用于脑梗死区域,促进脑组织的修复和再生,从而改善预后。此外,S1、S2、SMI 的关键靶点基因富集分析除了涉及上述方面外,还涉及到流体剪

切应力与动脉粥样硬化的通路。血流剪切力是血流与血管内皮间产生的平行于管壁的摩擦力，其与血液特性、血流速度和血管形态有密切关系^[37]，是血流阻力与血流动力蓄积的共同体现^[38]。当血管内血流动力不足时，可以通过改变血流剪切力促进动脉粥样硬化的生成与进展，对脑梗死的发生起到间接致病作用。同时，有研究表明生理性流体剪切应力抑制了炎症信号并激活了稳定血管的通路^[39]，而低于或高于流体剪切应力的生理范围激活了炎症通路并抑制了稳定通路，直接破坏血脑屏障^[40]，影响脑组织的稳态。由此可见，当慢性心系疾病长期泵血能力不足影响血流动力学时，对脑血管的损伤是直接和间接双重作用的。

因此本团队认为，目前西医指南^[4]治疗 HCI 的扩容治疗方案通过增加血容量达到提高脑灌注的目的，但有加重心力衰竭的可能，而 SMI 除了可以直接作用于脑组织外，还可以通过改善心脏泵血能力而间接达到增加脑灌注的目的。二者改善脑灌注的原理可能有所不同。本研究通过整合多源异构数据库及测量模块距离的方法探索了 SMI 治疗 HCI 的有效性，缺少结合相关通路以及体现心脏中介作用的动物实验验证或临床试验是本研究的局限性。因此，本团队后续将通过动物实验、临床试验或中介分析探讨 SMI、心脏疾病、脑梗死（尤其是慢性心系疾病诱发的 HCI）三者之间的关系，深入验证 SMI 治疗 HCI 的作用机制，以便更加全面、客观地证明本研究的结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2019 (中文版) (1) [J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(10): 1037-1043.
- [2] 马鹏珍. 低灌注性脑梗死中医临床特征的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [3] 刘广志, 胡荣, 彭丹涛. 心源性卒中诊断中国专家共识 (2020) [J]. 心肺血管病杂志, 2024, 43(7): 669-679.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 彭斌, 等. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023 [J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 523-559.
- [5] 胡钟竞, 张泉. 浅谈治疗心脑血管疾病中成药的合理选用 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(18): 40-41.
- [6] 凡奥迪, 孙恒, 樊官伟, 等. 参麦注射液治疗冠心病心力衰竭有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(6): 1645-1659.
- [7] Li L, Zhong S J, Ye J H, *et al.* Shenmai Injection revives cardiac function in rats with hypertensive heart failure: Involvement of microbial-host co-metabolism [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2025, 25(1): 24.
- [8] Zhao S, Sun T Y, Zhang M, *et al.* Efficacy and safety of Shenmai Injection for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1394936.
- [9] 孙小雪. 参麦注射液联合丁苯酞注射液治疗急性分水岭脑梗死患者的效果观察 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(11): 114-115.
- [10] 徐雷. 急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化的危险因素分析及参麦注射液对其临床疗效的研究 [J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(6): 393-394.
- [11] 中国中西医结合学会. 脑梗死中西医结合诊疗指南 [EB/OL]. (2023-05-31) [2025-06-20]. [https://www.cacm.org.cn/2023/05/31/23420/\(1-84\)](https://www.cacm.org.cn/2023/05/31/23420/(1-84)).
- [12] Zhang Y Q, Wang N, Du X, *et al.* SoFDA: An integrated web platform from syndrome ontology to network-based evaluation of disease-syndrome-formula associations for precision medicine [J]. *Sci Bull*, 2022, 67(11): 1097-1101.
- [13] Zhang Y Q, Li X, Shi Y L, *et al.* ETCM v2.0: An update with comprehensive resource and rich annotations for traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(6): 2559-2571.
- [14] 王豫骞, 樊薛津, 金博文, 等. 中医药生物信息学数据库: 从数据整合到知识发现 [J]. 中草药, 2025, 56(17): 6450-6462.
- [15] Lu K Z, Yang K, Sun H L, *et al.* SympGAN: A systematic knowledge integration system for symptom-gene associations network [J]. *Knowl Based Syst*, 2023, 276: 110752.
- [16] Chen L, Yu Y N, Liu J, *et al.* Modular networks and genomic variation during progression from stable angina pectoris through ischemic cardiomyopathy to chronic heart failure [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 140.
- [17] Guney E, Menche J, Vidal M, *et al.* Network-based in silico drug efficacy screening [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10331.
- [18] Morselli Gysi D, do Valle Í, Zitnik M, *et al.* Network medicine framework for identifying drug-repurposing opportunities for COVID-19 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(19): e2025581118.
- [19] Hu X N, Pang H X, Liu J, *et al.* A network medicine-based approach to explore the relationship between depression and inflammation [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1184188.
- [20] Kelley R E, Kelley B P. Heart-brain relationship in stroke [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(12): 1835.

- [21] Choi B R, Kim J S, Yang Y J, *et al.* Factors associated with decreased cerebral blood flow in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(9): 1365-1369.
- [22] Finsterer J, Stöllberger C. Neurological complications of cardiac disease (heart brain disorders) [J]. *Minerva Med*, 2016, 107(1): 14-25.
- [23] Momjian-Mayor I, Baron J C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: Review of cerebral perfusion studies [J]. *Stroke*, 2005, 36(3): 567-577.
- [24] 邓莹. 不同类型脑分水岭梗死发病机制的影像学研究与临床应用探索 [D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [25] Niu Q K, Li H T, Tong L, *et al.* TCMFP: A novel herbal formula prediction method based on network target's score integrated with semi-supervised learning genetic algorithms [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(3): bbad102.
- [26] Shi J F, Meng R, Konakondla S, *et al.* Cerebral watershed infarcts may be induced by hemodynamic changes in blood flow [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(6): 538-544.
- [27] Wang C Z, Zhang C F, Zhang Q H, *et al.* Phytochemistry of red ginseng, a steam-processed *Panax ginseng* [J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(1): 35-55.
- [28] Yoshikawa N, Hirata N, Kurone Y, *et al.* Red ginseng is a therapeutic candidate for chronic doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 4085409.
- [29] Kim C S, Park J B, Kim K J, *et al.* Effect of Korea red ginseng on cerebral blood flow and superoxide production [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(12): 1152-1156.
- [30] Bae E A, Hyun Y J, Choo M K, *et al.* Protective effect of fermented red ginseng on a transient focal ischemic rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27(11): 1136-1140.
- [31] Zhang J F, Fan S R, Mao Y G, *et al.* Cardiovascular protective effect of polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* in diabetic rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 82: 505-513.
- [32] Fan S R, Zhang J F, Xiao Q, *et al.* Cardioprotective effect of the polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* on isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 147: 233-240.
- [33] Lin M B, Sun W, Gong W, *et al.* Methylophiopogonanone A protects against cerebral ischemia/reperfusion injury and attenuates blood-brain barrier disruption *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124558.
- [34] Xu H M, Liu Y, Wang D S, *et al.* Shenmai injection maintains blood-brain barrier integrity following focal cerebral ischemia via modulating the expression and trafficking of occludin in lipid rafts [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 55-63.
- [35] Hu S Y, Zhou Y, Zhong S J, *et al.* Shenmai injection improves hypertensive heart failure by inhibiting myocardial fibrosis via TGF- β 1/sm α d pathway regulation [J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(2): 119-126.
- [36] Cao X F, Liu H X, Zhou M X, *et al.* Comparative efficacy of five Chinese medicine injections for treating dilated cardiomyopathy with heart failure: A Bayesian network meta-analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114604.
- [37] 罗成, 庄明华. 血流剪切力在动脉粥样硬化中所起的作用 [J]. 中国现代医生, 2010, 48(9): 13-14.
- [38] 姚志峰, 丁舰, 侯军阳, 等. 提高血流剪切力在改善心肌缺血区血运重建中的作用 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21(11): 1878-1879.
- [39] Baeyens N, Nicoli S, Coon B G, *et al.* Vascular remodeling is governed by a VEGFR3-dependent fluid shear stress set point [J]. *eLife*, 2015, 4: e04645.
- [40] Wang X L, Xu B W, Xiang M Y, *et al.* Advances on fluid shear stress regulating blood-brain barrier [J]. *Microvasc Res*, 2020, 128: 103930.

[责任编辑 潘明佳]