

基于网络药理学和分子对接技术探讨丹灯通脑软胶囊治疗中风的作用机制[△]

高艺菲*, 黄佳奇, 郭思宇, 陶晓宇, 金政森, 陈美琳, 伍超, 黄志鸿, 赵若琪, 吴嘉瑞[#] (北京中医药大学中药学院, 北京 102488)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)04-0401-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.04.004



摘要 目的: 基于网络药理学和分子对接技术, 探讨丹灯通脑软胶囊治疗中风的活性成分和作用机制。方法: 借助中药系统药理学数据库与分析平台、中国台湾中医药资料库、BATMAN-TCM 数据库以及文献, 筛选丹灯通脑软胶囊相关成分, 在成分靶点预测数据库中预测其作用靶点, 结合药物与疾病数据库、人类孟德尔遗传综合数据库、治疗靶点数据库和 DisGeNET 数据库中得到的中风靶点构建网络, 通过 STRING 数据库对共同靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 分析, 筛选关键靶点进行基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 并利用 Autodock Tools 1.5.7 软件进行分子对接, 预测核心成分和关键靶点间的结合活性。结果: 共检索到丹灯通脑软胶囊相关成分 161 个, 对应靶点 856 个, 中风相关靶点 234 个, 取交集得到 86 个共有靶点, 构建 PPI 网络并进行拓扑学分析得到 30 个关键靶点, 其富集分析得到 2 712 个 GO 功能进程和 122 条 KEGG 通路。分子对接结果显示, 核心成分槲皮素、木犀草素可以与核心靶点前列腺素内过氧化物合酶 2、蛋白激酶 B、基质金属蛋白酶 (MMP) 9、半胱天冬酶-3 和 MMP2 稳定结合。结论: 本研究预测了丹灯通脑软胶囊可能是通过调节炎症反应, 改善糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物 (AGE)-AGE 受体信号通路等途径治疗中风, 表明丹灯通脑软胶囊通过多成分介导多靶点、作用于多通路来治疗中风的复杂机制, 为进一步深入研究奠定了基础。

关键词 丹灯通脑软胶囊; 中风; 网络药理学; 分子对接

Mechanism of Dandeng Tongnao Soft Capsules in the Treatment of Stroke Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

GAO Yifei, HUANG Jiaqi, GUO Siyu, TAO Xiaoyu, JIN Zhengsen, CHEN Meilin, WU Chao, HUANG Zhihong, ZHAO Ruoqi, WU Jiarui (School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the active components and mechanism of Dandeng Tongnao soft capsules in the treatment of stroke based on network pharmacology and molecular docking. **METHODS:** Based on Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, Taiwan Traditional Chinese Medicine database of China, BATMAN-TCM database and literature, the targets were predicted by component target prediction database. The network was constructed by combining stroke targets obtained from DrugBank, On-line Mendelian Inheritance in Man, Therapeutic Target Database and DisGeNET database. Protein-protein interaction (PPI) network of the common targets were analyzed by STRING. Key targets were screened for gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. Autodock Tools 1.5.7 was used for molecular docking to predict the binding activity between core components and key targets. **RESULTS:** A total of 161 related components of Dandeng Tongnao soft capsules were retrieved, with 856 corresponding targets and 234 apoplexy-related targets, and 86 common targets were obtained from the intersection. The PPI network was constructed and topological analysis was performed to obtain 30 key targets. The enrichment analysis showed 2 712 GO processes and 122 KEGG pathways. Molecular docking results showed that the core components quercetin and luteolin could stably bind to the core targets prostaglandin-endoperoxide synthase 2, serine/threonine protein kinase 1, matrix metalloproteinase (MMP) 9, cysteine asparaginase-3, and MMP2. **CONCLUSIONS:** This study predicts that Dandeng Tongnao soft capsules might treat stroke by regulating inflammatory response and improving advanced glycated

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82074284); 国家中医药传承创新团队子项目 (No. ZYYCXTD-C-202005-10); 中国民族医药学会科研立项项目 (No. 2020MZ298-110101)

* 硕士研究生。研究方向: 临床中医学。E-mail: Gaoyifei0213@163.com

[#] 通信作者: 教授。研究方向: 临床药物上市后再评价。E-mail: exogamy@163.com

end (AGE) products-AGE receptor signaling pathway in diabetes complications, indicating the complex mechanism of Dandeng Tongnao soft capsules in the treatment of stroke by mediating multiple targets through multiple components, laying a foundation for further research.

KEYWORDS Dandeng Tongnao soft capsules; Stroke; Network pharmacology; Molecular docking

中风是我国临床目前常见的神经系统疾病,具有发病率高、死亡率高和复发率高的特点^[1]。西药治疗是中风的传统治疗方法,但服药周期长、不良反应大是其普遍存在的缺点。研究发现,中医辨证治疗不仅可以有效改善患者的相关症状,降低血脂水平,减少对神经功能的损伤,而且在治疗过程中不会增加不良反应和并发症对患者机体的影响^[2-3]。丹灯通脑软胶囊根据彝医验方经现代工艺精制而成,由丹参、灯盏细辛、川芎和粉葛4味中药配伍组成,具有活血化瘀、祛风通络的功效,在临床上主要被用于治疗瘀血阻络所致中风,中经络证^[4-7]。网络药理学依托系统生物学理论,结合基因组学和网络生物学,将药物靶点网络映射到生物网络中,形成一个以网络为中心的药物治疗视图,使药物的疗效可以在特定节点和生物网络中反映出来^[8]。这种靶点干预疾病的模式与中医学“整体观”的理念不谋而合^[9]。分子对接技术是探究受体与药物分子之间的相互作用,并检测其结合方式及其亲和力的一种理论模拟方法^[10]。本研究通过网络药理学与分子对接相结合的方法,筛选并预测药物治疗疾病的潜在靶点,构建中药活性成分-药物靶点-疾病网络,并对核心成分与关键靶点进行可视化的分子对接验证,为丹灯通脑软胶囊治疗中风的潜在机制研究提供了有效的科学依据。

1 资料与方法

1.1 丹灯通脑软胶囊相关成分的收集

在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)、中国台湾中医药资料库(<http://tcm.cmu.edu.tw/zh-tw/>)、BATMAN-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)以及文献^[11-14]中查找4味中药所含的成分;并通过SwissADME平台(<http://www.swissadme.ch/>),以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18为标准筛选相关成分。

1.2 丹灯通脑软胶囊相关成分靶点的预测

在Swiss target prediction网站(<http://www.swisstarget-prediction.ch/>)中对丹灯通脑软胶囊符合筛选标准的成分进行靶点预测。

1.3 疾病靶点的查找

以“stroke”“ischemic stroke”为关键词,在人类孟德尔遗传综合数据库(OMIM)(<https://www.omim.org/>)、DrugBank数据库(<https://go.drugbank.com/>)、DisGeNET数据库(<https://www.disgenet.org/>)和治疗靶点数据库(TTD)(<https://db.idrblab.net/ttd/>)中进行检索,去除重复值,筛选得到疾病相关靶点。

1.4 成分-预测靶点网络和成分-潜在靶点网络的构建

将信息导入Cytoscape 3.9.1软件,构建丹灯通脑软胶囊

成分-预测靶点网络和丹灯通脑软胶囊防治中风成分-潜在靶点网络。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

使用Venny 2.1.0平台(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)对丹灯通脑软胶囊成分预测靶点与疾病靶点取交集,得到交集靶点,即丹灯通脑软胶囊治疗中风的潜在靶点。将交集靶点的信息输入STRING数据库,限定目标物种为人,并选取置信度>0.4的PPI关系数据,导入Cytoscape 3.9.1软件建立PPI网络。

1.6 基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

借助Cytoscape软件中的MCODE插件,以k-core>2为标准筛选PPI网络中的关键模块。使用R语言对关键模块中的靶点进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。通过Cytoscape 3.9.1软件建立丹灯通脑软胶囊预防中风的成分-关键靶点-核心通路网络图,对该网络上的节点进行度值、介数中心性和紧密中心性的统计,以中位数为标准值,从中筛选出丹灯通脑软胶囊预防中风的关键靶点及核心成分。

1.7 分子对接

为进一步证明网络药理学的预测结果,在丹灯通脑软胶囊治疗中风的核心成分-关键靶点-核心通路网络中,对筛选出来的核心成分分别与关键靶点蛋白进行分子对接验证。通过PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载核心成分的3D结构,再使用Chem3D 20.0转换成pdb格式,借助Autodock Tools 1.5.7调整配体上能旋转的键和活动键时可以移动的最少原子量。在STRING网站(<https://cn.string-db.org/>)录入靶点信息,在得到所需靶点的PDB代码之后,从PDB网站中下载靶点的pdb格式文件,并使用notepad++软件对信息进行处理,对ATOM之前TER之后的内容进行删除处理。使用Autodock Tools 1.5.7软件对靶点蛋白加氢去水,统计格点电荷。将处理后的配体与受体输入Autodock Tools 1.5.7设置活性口袋值,借助Autodock Vina进行分子对接,利用PyMol软件进行结果可视化。

2 结果

2.1 丹灯通脑软胶囊的有效成分查找

筛选得到4味中药的161个活性成分,主要包括丹参酮类、丹酚酸类、有机酸类、挥发油类和黄酮类。其中有86个来自丹参,14个来自灯盏细辛,43个来自川芎,18个来自粉葛,且丹参、灯盏细辛含共同成分1个,丹参、川芎含共同成分1个,灯盏细辛、粉葛含共同成分1个。

2.2 丹灯通脑软胶囊成分-预测靶点网络图的建立

丹灯通脑软胶囊的161个有效成分中,有96个活性成

分在 Swiss target prediction 数据库中匹配到靶点基因 856 个。去除重复靶点信息后构建成分-预测靶点网络,见图 1。该网络由 1 020 个节点和 4 304 条边组成。靶点由中央的绿色菱形节点代表,中药的活性成分由外层的橙色六边形节点代表,A 代表丹参与灯盏细辛的共有成分,B 代表丹参与川芎的共有成分,C 代表粉葛与灯盏细辛的共有成分。成分包裹的

蓝色圆形节点代表丹灯通脑软胶囊中的 4 味中药。节点的形状越大,度值越高,说明该节点越重要。其中,度值较高的 6 个节点为前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、乙酰胆碱酯酶 (ACHE)、雌激素受体 1 (ESR1)、雄激素受体 (AR)、前列腺素内过氧化物合酶 1 (PTGS1) 和碳酸酐酶 2 (CA2),是成分-预测靶点网络中度值>40 的靶点。

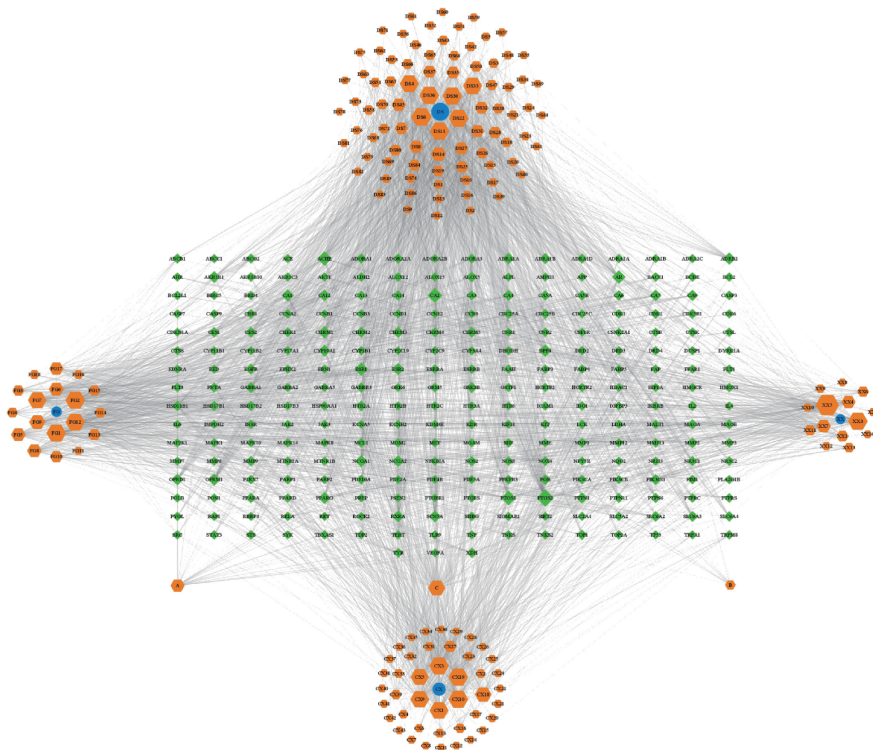


图 1 丹灯通脑软胶囊成分-预测靶点网络图

2.3 丹灯通脑软胶囊治疗中风成分-潜在靶点网络的构建

筛选获得中风疾病相关靶点 234 个。使用韦恩图比较丹灯通脑软胶囊相关成分靶点与中风靶点间的关系,取交集得到 86 个共有靶点,作为丹灯通脑软胶囊防治中风的潜在靶点。丹灯通脑软胶囊防治中风的成分-潜在靶点网络见图 2。该网络由 207 个节点,789 条边构成。中央的蓝色三角形靶点代表疾病,外围的橙色六边形节点代表交集靶点,最外层的绿色 V 形节点代表成分。边表示疾病与靶点之间和成分与靶点之间的联系,节点的大小和度值成正比。围绕在疾病周围的 6 个节点环为 PTGS2、PTGS1、胆碱能受体毒蕈碱 3 (CHRM3)、胆碱能受体毒蕈碱 2 (CHRM2)、肾上腺素受体 α 1A (ADRA1A) 和基质金属蛋白酶 (MMP) 9,是度值>20 的靶点。

2.4 丹灯通脑软胶囊靶点 PPI 网络的构建

交集靶点 PPI 关系网络关键靶点筛选见图 3,该网络图共有 83 个节点,574 条边。使用 Cytoscape 软件中的 MCODE 插件识别 PPI 网络中的关键模块,得到 30 个靶点作为丹灯通脑软胶囊治疗中风的关键靶点。

2.5 关键靶点的 GO、KEGG 富集分析

2.5.1 GO 功能富集分析:生物过程 (BP) 共得到 2 446 个条

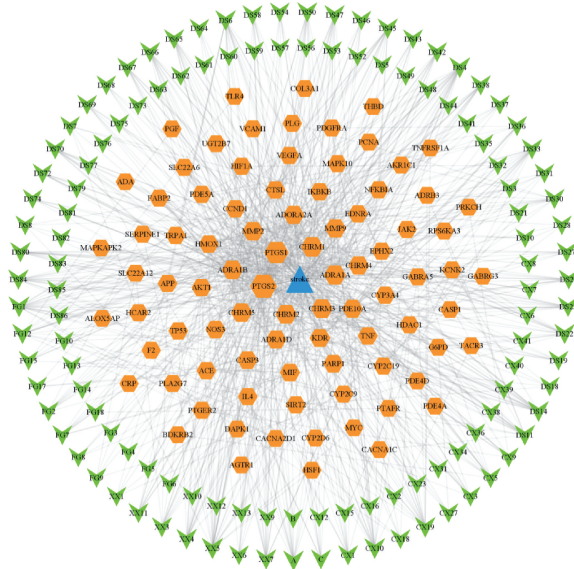


图 2 丹灯通脑软胶囊防治中风成分-潜在靶点网络图

目,主要集中在细胞增殖、化学刺激和炎症反应等方面;细胞组成(CC)得到 73 个条目,主要集中在膜筏、膜微区、质膜和细胞表层等部分;分子功能(MF)富集到 193 个条目,主要集中于信

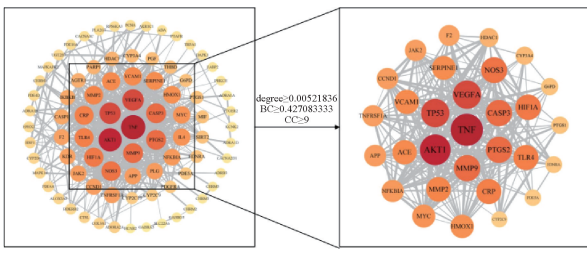
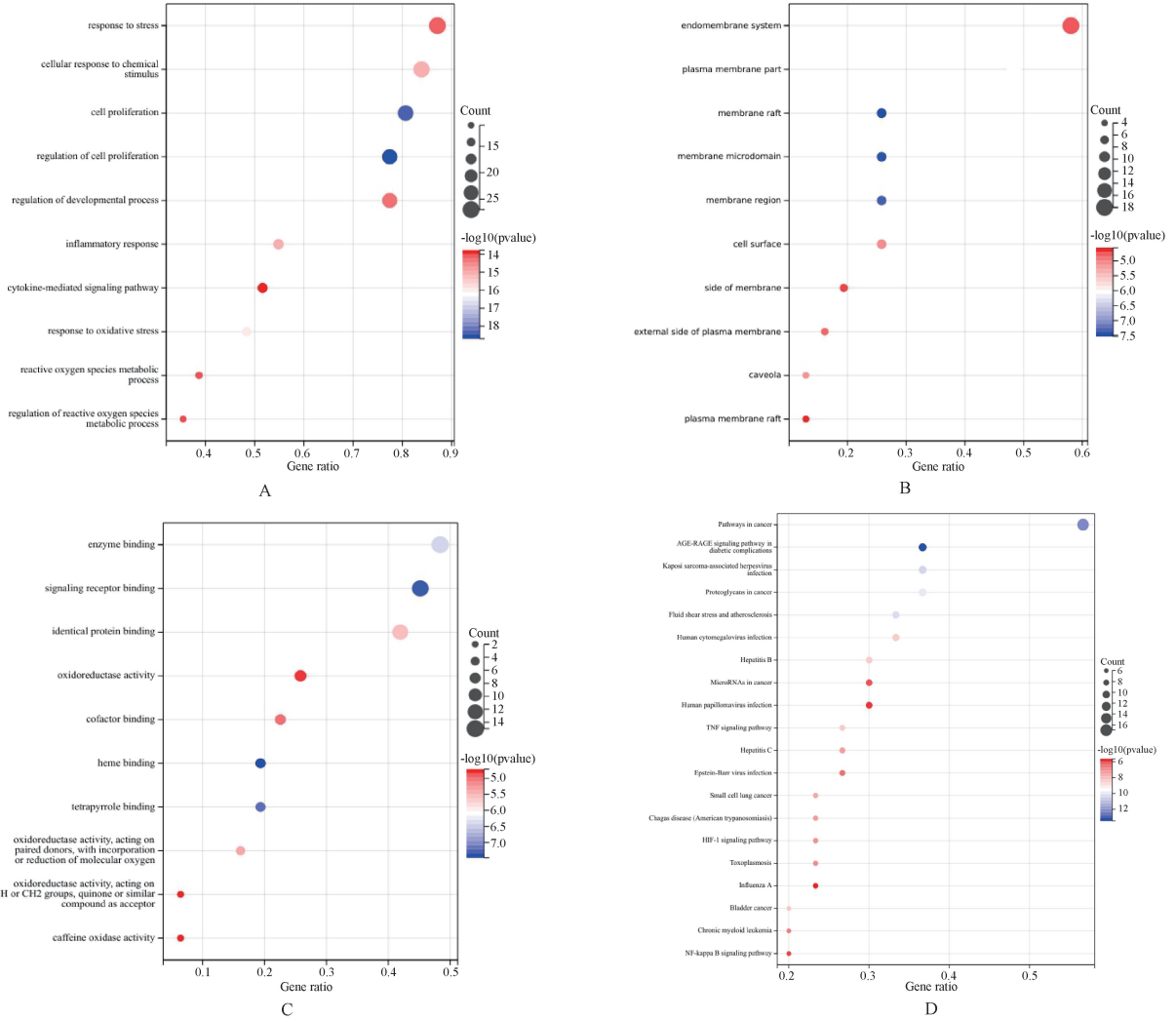


图3 交集靶点 PPI 关系网络关键靶点筛选

号受体结合、酶的结合、血红素结合、四吡咯结合和蛋白质结合等阶段,见图4。

2.5.2 KEGG 通路富集分析:KEGG 通路富集分析共得到122个条目,主要集中在糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物(AGE)-AGE受体(RAGE)信号通路、恶性肿瘤的途径、卡波氏肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)感染、流体剪切应力与动脉粥样硬化、恶性肿瘤中的蛋白多糖通路和核因子 κ B(NF- κ B)信号通路,见图4。



A. GO-BP; B. GO-CC; C. GO-MF; D. KEGG。

图4 丹灯通脑软胶囊治疗中风关键靶点的GO及KEGG分析

2.6 丹灯通脑软胶囊治疗中风成分-关键靶点-核心通路网络的构建

选取KEGG富集分析结果中P值从小到大排序居前10位的通路作为核心通路,利用Cytoscape软件的“Merge”工具,绘制丹灯通脑软胶囊防治中风的成分-关键靶点-核心通路网络图,见图5。该网络图由159个节点,473条边组成,关键靶点用中央的绿色圆形节点代表,成分用外围的三角形橙色节点代表,核心通路用最外层的蓝色正方形节点来代表,边表示成分与靶点间和靶点与通路间的联系,节点大小与度

值成正比。

根据度值、介数中心性及紧密中心性筛选关键靶点,分别为PTGS2、PTGS1、蛋白激酶B(Akt1)、MMP9、半胱天冬酶-3(CASP3)、MMP2、肿瘤坏死因子(TNF)、细胞周期蛋白D1、肿瘤蛋白P53、NF- κ B抑制剂 α (NF- κ BIA)和Janus激酶2;根据度值、介数中心性及紧密中心性选取核心成分,分别为XX5(quercetin)、XX4(luteolin)和DS45(luteolin),见表1。按照与核心通路的关联度,确定PTGS2、Akt1、MMP9、CASP3和MMP2为关键靶点,见图6。

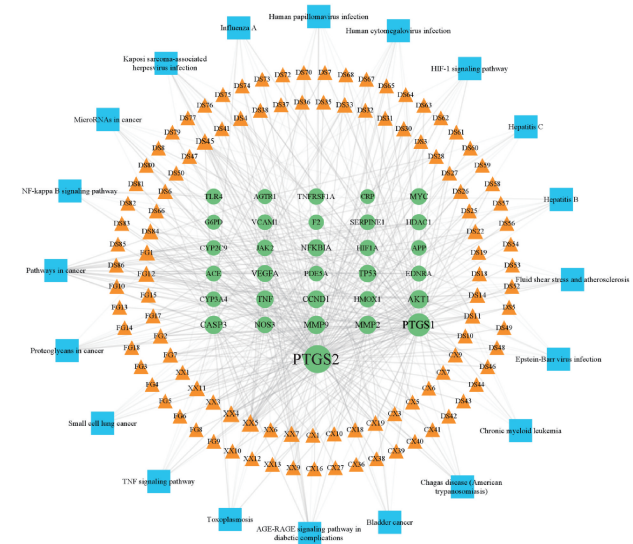
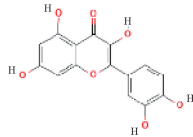
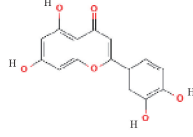
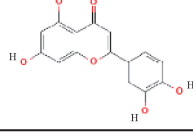


图 5 丹灯通脑软胶囊防治中风的成分-关键靶点-核心通路网络图

表 1 丹灯通脑软胶囊核心成分

Tab 1 Core components of Dandeng Tongnao Soft Capsule

编号	CAS	成分	结构	来源
XX5	117-39-5	槲皮素 (quercetin)		灯盏细辛
XX4	491-70-3	木犀草素 (luteolin)		灯盏细辛
DS45	117-39-5	木犀草素 (luteolin)		丹参

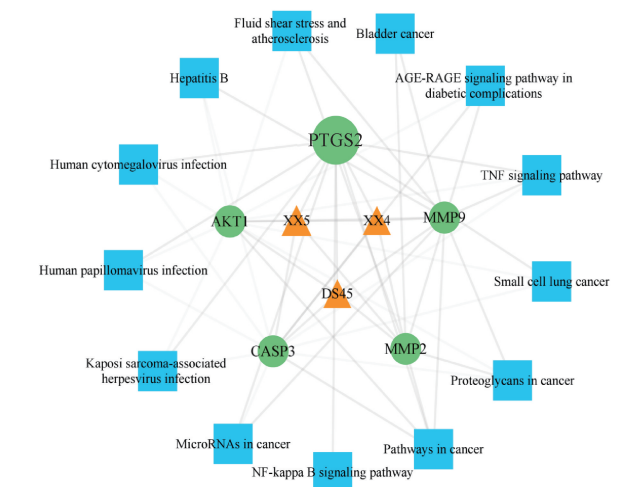
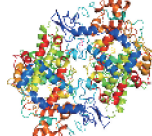
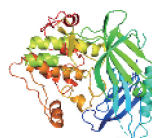
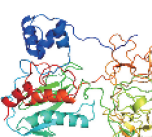
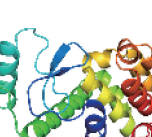
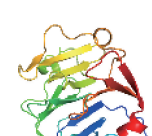


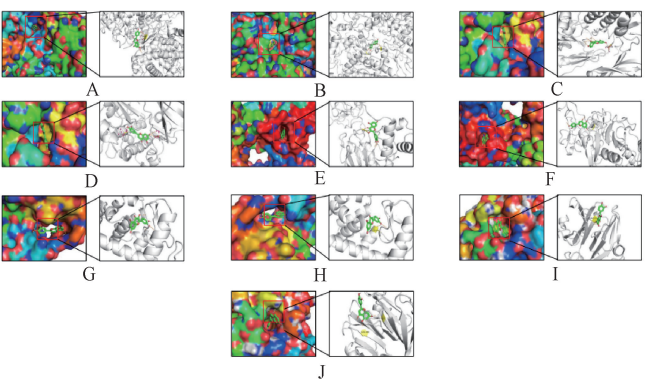
图 6 丹灯通脑软胶囊治疗中风的成分-关键靶点-核心通路网络图

2.7 分子对接

取丹灯通脑软胶囊治疗中风的成分-关键靶点-核心通路网络中的核心节点,使用 Autodock Vina,对核心成分 XX5、XX4 和 DS45 与关键靶点 PTGS2、Akt1、MMP9、CASP3 和 MMP2 分别进行分子对接,整理得到对接结果,见表 2。结合能(kJ/mol)代表了受体与配体之间的结合力,结合能<-20.9 kJ/mol,说明核心成分与关键靶点之间的亲和力较强,结合稳定。利用 PyMol 软件对结果进行可视化,见图 7,提示核心成分可能通过作用于关键靶点从而发挥其治疗作用。

表 2 分子对接结果

编号	蛋白名称	PDB 号	蛋白结构 3D 图	测试化合物名称	结合能/(kJ/mol)
1	PTGS2	5f19		槲皮素	-40.2
				木犀草素	-40.2
2	Akt1	3o96		槲皮素	-40.6
				木犀草素	-41.0
3	MMP9	1l6j		槲皮素	-41.4
				木犀草素	-41.9
4	CASP3	1l30		槲皮素	-33.5
				木犀草素	-33.5
5	MMP2	1gen		槲皮素	-37.7
				木犀草素	-37.7



A. PTGS2-槲皮素; B. PTGS2-木犀草素; C. Akt1-槲皮素; D. Akt1-木犀草素; E. MMP9-槲皮素; F. MMP9-木犀草素; G. CASP3-槲皮素; H. CASP3-木犀草素; I. MMP2-槲皮素; J. MMP2-木犀草素。

图 7 丹灯通脑软胶囊治疗中风的成分与关键靶点分子对接最优构象

3 讨论

中风为中医学病名,可对应西医学的脑梗中、脑血管意外,是一种急性脑血管疾病。其特征是进入脑组织的血流量骤然减少,从而导致中枢神经系统严重损伤甚至丧失。临床上依据病变血管的不同病理特征,分为缺血性中风和出血性中风。缺血性中风是血流的中断或减少,供血异常导致的脑缺血性血管病变;出血性中风是由于脑血管破裂出血导致的脑血管病变。世界卫生组织公报指出,脑血管意外是第二大致死原因,也是第三大致残原因^[15-16]。近年来,中风成为我国首要死亡原因,很大程度上增加了人们的经济负担^[17-18]。在各种诱发中风的危险因素中,年龄、遗传因素及高血压、心脏病、糖尿病、血脂异常、吸烟、饮酒、颈动脉狭窄和肥胖等与中风的发病尤为相关。目前,临床上用于预防中风的传统药物包括抗血小板药,他汀类药物,以及活血化瘀、改善循环和营养神经的药物。

中医理论认为,中风多由内伤头痛积损、劳欲过重、情志不遂、饮食失节或外邪侵袭等导致,引起脏腑阴阳失调,经脉气血逆乱,肝阳暴涨,内风旋动,夹痰夹火,横窜经脉,蒙蔽神窍,从而发生猝然昏仆、半身不遂等诸症^[19]。流行病学研究结果表明,血压水平与中风的死亡率密切相关,即血压越高,中风的危险越大。糖尿病、高脂血症的治疗和控制能够有效降低中风的死亡率^[20-22]。

丹灯通脑软胶囊是治疗缺血性中风的上市中成药,由丹参、灯盏细辛、川芎、粉葛组成,用于瘀血阻络所致中风,中经络证。本研究通过数据库和文献检索获取丹灯通脑软胶囊中所含的有效成分及相关靶点,利用 PPI 网络推测丹灯通脑软胶囊治疗中风的潜在靶点,利用 R 语言对筛选出的 30 个关键靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,绘制丹灯通脑软胶囊治疗中风的核心成分-关键靶点-核心通路网络图。根据网络拓扑分析结果,得出槲皮素、木犀草素可以介导网络中的多个靶点,其中 PTGS2、Akt1、MMP9、CASP3 和 MMP2 可能是丹灯通脑软胶囊作用于中风的关键靶点。分别对槲皮素、木犀草素与 PTGS2、Akt1、MMP9、CASP3、MMP2 进行分子对接验证其结合能,对接结果显示,成分与靶点结合较稳定,发生作用的可能性较大。对活性成分靶点网络图分析发现,槲皮素、木犀草素可能是丹灯通脑软胶囊在中风的治疗中发挥主要物质。槲皮素作为植物中广泛存在的生物活性类黄酮,有抗炎、抗高血压、抗动脉粥样硬化和扩张血管等多种药理作用。研究发现,槲皮素能够抑制炎症细胞因子的产生、减少环氧合酶和脂氧合酶的表达,从而发挥抗炎和抗氧化的作用^[23-24];槲皮素在动脉上表现出重要的血管松弛性,有助于降低血压,并防止心脏肥大的发生^[25]。木犀草素作为黄酮类化合物,具有抑制促炎因子表达和体内外保护氧化应激损伤等多种药理活性。研究发现,木犀草素可以抑制肥大细胞、胶质细胞和神经元的激活,具有神经保护作用,可以单独或与其他抗炎药联合治疗,以抑制或预防中风相关的神经炎症反应、神经元死亡和认知功能下降^[26]。从 PPI 关系网络的研究结果对关键靶点进

一步分析,PTGS2 是前列腺素生物合成中的关键酶,是炎症反应因子的下游因子之一,其活性产物(如前列环素)参与了包括炎症反应、疼痛和内皮抗血栓等过程,能参与介导脑缺血后的炎症反应^[27]。Akt1 调节许多过程,包括代谢,增殖,细胞存活、生长和血管生成等^[28-30]。Akt 通过介导胰岛素诱导的葡萄糖转运蛋白向细胞表面的易位来调节葡萄糖摄取,Akt 还通过磷酸化“Ser-21”处的糖原合酶激酶(GSK)3A 和“Ser-9”处的 GSK3B 来调节糖原形式的葡萄糖的储存,从而抑制其激酶活性。MMP9 和 MMP2 是缺血性中风后血-脑脊液屏障破坏的机制之一,抑制 MMP9 表达对中风的预后是有益的^[31-32]。CASP3 是诱发神经系统坏死的蛋白酶,能诱发神经元坏死,参与细胞凋亡和炎症信号通路^[33]。

KEGG 通路富集分析结果显示,糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化通路以及 NF-κB 信号通路可能是丹灯通脑软胶囊治疗中风的主要调节通路。AGE-RAGE 信号通路的传导能够引发多种细胞内信号通路的激活,如 NF-κB 通路的激活。NF-κB 可促进促炎细胞因子以及多种动脉粥样硬化相关基因的表达。

综上所述,本研究通过网络药理学方法及分子对接技术,系统探讨了丹灯通脑软胶囊对于中风多成分、多靶点、多通路的作用机制,为深入开展丹灯通脑软胶囊治疗中风的临床相关研究奠定了基础。

参考文献

- [1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153-e639.
- [2] 毕阿迪. 中医治疗中风的临床疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2022, 20(5): 1-4.
- [3] 吴永惠. 缺血性中风病的中医药治疗[J]. *医学信息*, 2022, 35(12): 89-92.
- [4] 李菲, 郑国成, 屈云萍, 等. 丹灯通脑软胶囊剂的临床应用概况[J]. *中国民族民间医药*, 2016, 25(13): 35-37, 41.
- [5] 周霖, 周珮珮, 王肖辉, 等. UPLC-Q-Orbitrap HRMS 结合主成分分析的丹灯通脑软胶囊质量评价研究[J]. *中草药*, 2018, 49(18): 4311-4318.
- [6] 王润妹, 李舜. 丹灯通脑软胶囊对脑梗死恢复期患者功能恢复的疗效观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(13): 1048-1049.
- [7] 冯桂丽. “丹灯通脑软胶囊”的临床应用[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(4): 177.
- [8] LU C C, BING Z T, BI Z J, et al. Top-100 most cited publications concerning network pharmacology: a bibliometric analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1704816.
- [9] 陈美琳, 范啸天, 刘莹莹, 等. 基于网络药理学和分子对接的白头翁汤治疗炎症性肠病作用机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(4): 997-1002.
- [10] 吴雪芬, 卫晓红, 武玉卓, 等. 中药活性成分靶点确定及作用机制研究方法进展[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(17): 4565-4573.
- [11] 孟晓伟, 赖云飞, 张普照, 等. 粉葛化学成分的研究[J]. *中成*

- 药, 2022, 44(5): 1489-1497.
- [12] 岳世彦, 周荣荣, 南铁贵, 等. 粉葛与葛根中主要化学成分的含量比较[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2689-2697.
- [13] 俞洪华, 孟晓伟, 李家荣, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的葛根、粉葛大鼠血清药物化学比较研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 528-536.
- [14] 孙志, 赵灵灵, 左莉华, 等. UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 鉴定丹灯通脑软胶囊中多种化学成分[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 191-199.
- [15] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [16] JOHNSON W, ONUMA O, OWOLABI M, et al. Stroke: a global response is needed[J]. Bull World Health Organ, 2016, 94(9): 634-634A.
- [17] YANG G H, WANG Y, ZENG Y X, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010; findings from the global burden of disease study 2010[J]. Lancet, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [18] WU S M, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 394-405.
- [19] 苏占清, 夏毅, 宁厚旭, 等. 急性脑梗死中医因病机、辨证研究概述及简评[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(6): 2481-2486.
- [20] LACKLAND D T, ROCCELLA E J, DEUTSCH A F, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2014, 45(1): 315-353.
- [21] 王丽萍, 陈真, 李梅, 等. 我国 6 省市脑卒中流行病学调查及危险因素分析[J]. 中国病案, 2017, 18(3): 97-100.
- [22] SAAM T, HETTERICH H, HOFFMANN V, et al. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1081-1091.
- [23] XIAO X S, SHI D B, LIU L Q, et al. Quercetin suppresses cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis through inactivation of P300 signaling[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e22934.
- [24] WARREN C A, PAULHILL K J, DAVIDSON L A, et al. Quercetin may suppress rat aberrant crypt foci formation by suppressing inflammatory mediators that influence proliferation and apoptosis[J]. J Nutr, 2009, 139(1): 101-105.
- [25] ANAND DAVID A V, ARULMOLI R, PARASURAMAN S. Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid[J]. Pharmacogn Rev, 2016, 10(20): 84-89.
- [26] KEMPURAJ D, THANGAVEL R, KEMPURAJ D D, et al. Neuroprotective effects of flavone *Luteolin* in neuroinflammation and neurotrauma[J]. Biofactors, 2021, 47(2): 190-197.
- [27] PATRONO C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82(4): 957-964.
- [28] NICHOLSON K M, ANDERSON N G. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy[J]. Cell Signal, 2002, 14(5): 381-395.
- [29] HERON-MILHAVET L, KHOUYA N, FERNANDEZ A, et al. Akt1 and Akt2: differentiating the aktion[J]. Histol Histopathol, 2011, 26(5): 651-662.
- [30] HERS I, VINCENT E E, TAVARÉ J M. Akt signalling in health and disease[J]. Cell Signal, 2011, 23(10): 1515-1527.
- [31] PARK K P, ROSELL A, FOERCH C, et al. Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats [J]. Stroke, 2009, 40(8): 2836-2842.
- [32] 樊文香. 缺血性脑卒中的机制研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(6): 751-759.
- [33] KUO W T, SHEN L, ZUO L, et al. Inflammation-induced occludin downregulation limits epithelial apoptosis by suppressing Caspase-3 expression[J]. Gastroenterology, 2019, 157(5): 1323-1337.

(收稿日期:2023-02-26 修回日期:2023-07-17)

(上接第 400 页)

- [18] LIU Z A, ZHAO M N, JIANG X Z, et al. Upregulation of KLHL17 promotes the proliferation and migration of non-small cell lung cancer by activating the RAS/MAPK signaling pathway [J]. Lab Invest, 2022, 102(12): 1389-1399.
- [19] VANHAESEBROECK B, PERRY M W D, BROWN J R, et al. PI3K inhibitors are finally coming of age[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(10): 741-769.
- [20] 李煜, 张毅, 徐核, 等. 基于网络药理学的芩暴红止咳口服液抗炎、止咳、祛痰、平喘的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(22): 5902-5911.
- [21] GUNAWARDHANA L P, GIBSON P G, SIMPSON J L, et al. Characteristic DNA methylation profiles in peripheral blood monocytes are associated with inflammatory phenotypes of asthma [J]. Epigenetics, 2014, 9(9): 1302-1316.
- [22] 钟琦, 谢斌, 姚风云, 等. 痰液分泌的细胞与分子机制及中医药防治研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(19): 203-205.
- [23] QI Y C, DUAN G Z, MAO W, et al. Taurochenodeoxycholic acid mediates cAMP-PKA-CREB signaling pathway [J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(12): 898-906.
- [24] HASAN S, KULKARNI N N, ASBJARNARSON A, et al. *Bordetella pertussis* adenylate cyclase toxin disrupts functional integrity of bronchial epithelial layers[J]. Infect Immun, 2018, 86(3): e00445-17.
- [25] WENDELL S G, FAN H, ZHANG C. G protein-coupled receptors in asthma therapy: pharmacology and drug action [J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(1): 1-49.
- [26] 世界中医药学会联合会. 网络药理学评价方法指南[J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.

(收稿日期:2023-04-23 修回日期:2023-09-28)