

## 补阳还五汤治疗中风的有效成分及作用机制研究\*

李东红<sup>1</sup>, 胥芷灵<sup>1</sup>, 徐翠珊<sup>1</sup>, 贾永艳<sup>1,3</sup>, 张运克<sup>1,2</sup>

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000;  
3. 河南省中药特色炮制技术工程研究中心, 河南 郑州 450046

**摘要:** 目的: 基于网络药理学方法预测补阳还五汤治疗中风的有效成分、作用靶标, 探讨多成分-多靶点-多通路的协同作用机制。方法: 针对补阳还五汤的方剂组成, 采用多元网络药理学方法预测补阳还五汤的体内作用靶标, 通过 TCMSPP 等数据库对比补阳还五汤治疗中风药物靶标, 采用 Cytoscape 软件构建补阳还五汤-有效成分-疾病靶点调控网络。最后将中药复方-疾病靶标导入 Metascape 数据库进行基因本体论 (gene ontology, GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of gene and genome, KEGG) 通路富集分析, 获得中药-疾病靶标涉及的主要功能和信号通路。结果: 通过数据库筛选得到 20 个补阳还五汤治疗中风的有效成分和 136 个对应靶点。中药复方-疾病靶标涉及的 KEGG 通路主要有癌症通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、乙型肝炎病毒、IL-17 信号通路、结核病、TNF 信号通路、弓形体病、蛋白聚糖在癌症的作用、恰加斯病 (美洲锥虫病)、MAPK 信号通路、细胞凋亡、非酒精性脂肪肝、甲型流感、细胞因子-受体相互作用、百日咳、HTLV-I 感染、HIF-1 信号通路及直肠癌等。结论: 初步预测了补阳还五汤治疗中风的有效成分与作用机制, 为补阳还五汤治疗中风的有效成分与机制研究奠定了基础。

**关键词:** 补阳还五汤; 中风; 网络药理学; 急性脑血管疾病; 黄芪

**DOI:** 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.07.324

**中图分类号:** R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2021)07-1545-06

### Study on the Effective Components and Mechanism of Buyang Huanwu Decoction in the Treatment of Stroke Based on Network Pharmacology

LI Donghong<sup>1</sup>, XU Zhiling<sup>1</sup>, XU Cuishan<sup>1</sup>, JIA Yongyan<sup>1,3</sup>, ZHANG Yunke<sup>1,2</sup>

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 2. The First Affiliated of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 3. Henan Research Center for Special Processing Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046

**Abstract:** Objective: To predict and discover the effective components and targets of Buyang Huanwu Decoction in the treatment of stroke, and to explore the synergistic mechanism of multi-component, multi-target and multi-channel based on the network pharmacology method. Methods: According to the composition of Buyang Huanwu Decoction, the multiple network pharmacology method was used to predict the targets of Buyang Huanwu Decoction in vivo. The drug targets of Buyang Huanwu Decoction in treating stroke were compared by TCMSPP and other databases, and the regulatory network of Buyang Huanwu Decoction active ingredients disease targets was constructed by Cytoscape software. Finally, the TCM compound disease targets were imported into the metascape database for gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis, and the main functions and signaling pathways involved in TCM disease targets were obtained. Results: Through database screening, 20 effective components and 136 corresponding targets of Buyang Huanwu Decoction in the treatment of stroke were obtained. The KEGG pathway of Chinese herbal compound disease targets mainly includes cancer pathways, fluid shear stress

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81974564); 河南省高等学校重点科研项目 (20B360003); 河南中医药大学校级科研项目 (2019KYCX019)

and atherosclerosis, AGE-RAGE signaling pathway in diabetes complications, PI3K-Akt signaling pathway, hepatitis B virus, IL-17 signaling pathway, tuberculosis, TNF signaling pathway, toxoplasmosis, proteoglycan in cancer, Chagas disease (trypanosomiasis), MAPK signaling pathway, apoptosis, nonalcoholic fatty liver disease, influenza A, cytokine receptor interaction, pertussis, HTLV-1 infection, HIF-1 signaling pathway, rectal cancer and so on. Conclusion: The effective components and mechanism of Buyang Huanwu Decoction in the treatment of stroke were preliminarily predicted, which laid a foundation for the research on the effective components and mechanism of Buyang Huanwu Decoction in the treatment of stroke.

**Key words:** Buyang Huanwu Decoction; stroke; network pharmacology; acute cerebrovascular disease; Huangqi (Astragalus Membranaceus)

中风,又称卒中,始见于张仲景《金匱要略》,是以半身不遂、肌肤不仁、口舌歪斜、言语不利,甚则突然昏仆、不省人事为主要表现的病症,属中医四大疑难病症之首<sup>[1]</sup>,相当于现代医学的急性脑血管疾病,具有高发病率、高病死率、高致残率、高复发率的特点,严重威胁人类健康<sup>[2]</sup>。历代医家对于中风有不同见解。明清时期,王清任认为,其发病机制在于气虚血瘀,治疗需遵循养阴益气,活血化瘀和疏通经络。《医林改错·论抽风不是风》言:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。以一气虚血瘀之症。”并首次收录了补阳还五汤一方<sup>[3-6]</sup>。补阳还五汤由黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁和红花7味中药组成,具有补气通络的功效,是中药方剂中益气活血的经典方剂,在中风的临床治疗中发挥了极大的作用<sup>[7-12]</sup>。但是对于补阳还五汤治疗中风的有效成分及作用机制尚有待进一步研究。本研究基于网络药理学方法,从补阳还五汤所含成分入手,通过TCMSP中药系统药理学数据库与分析平台预测其靶点,并与中风疾病相关靶点进行对比筛选,使用Cytoscape3.6.0数据可视化软件制作中药复方成分-靶标调控网络图。通过STRING在线软件,得到中药复方-疾病靶标蛋白作用网络及中药复方-疾病靶标核心蛋白作用网络。最后使用Metascape数据库与微生信在线作图工具,制作GO富集分析与KEGG通路富集分析气泡图,以预测该方剂治疗中风的有效成分及作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 补阳还五汤化学成分数据库的构建** 通过TCMSP中药系统药理学数据库与分析平台(<http://tcmsp.com/tcmsp.php>)检索补阳还五汤中7味中药所含化学成分,以OB(口服生物利用度)值 $\geq 30\%$ 、DL(类药性)值 $\geq 0.18$ 为筛选条件获得各个中药所含化学成分,构建补阳还五汤所含化学成分数据库。

**1.2 靶点预测** 基于补阳还五汤所含化学成分,通过TCMSP中药系统药理学数据库与分析平台对该

方剂所含化学成分进行化合物-蛋白质作用靶点预测,利用Uniprot蛋白质生物功能数据库(<http://www.uniprot.org/>),获得相关基因靶点,矫正蛋白质名称。

**1.3 中风疾病靶点筛选** 以“Acute cerebrovascular disease”为关键词在GeneCards人类基因数据库(<https://www.genecards.org/>)及OMIM在线人类孟德尔遗传数据库(<https://www.omim.org/>)中检索,得到中风疾病靶点。

**1.4 中药复方-疾病靶标的获取** 通过1.2项及1.3项获得补阳还五汤相关作用靶点及中风疾病靶标后,取两者的靶点基因交集。

**1.5 中药复方成分-靶标调控网络的构建** 将1.4项所得中药复方-疾病靶标与补阳还五汤所含活性成分对应,通过Cytoscape3.6.0数据可视化软件(<http://cytoscape.org/>)处理,得到中药复方成分-靶标调控网络。

**1.6 PPI网络的构建与核心靶标的筛选** 将1.4项中药复方-疾病靶标导入STRING在线软件(<https://string-db.org/>),选择人类基因库,得到补阳还五汤作用于中风的PPI蛋白作用网络。

**1.7 GO富集分析与KEGG通路富集分析** 将中药复方-疾病靶标导入Metascape数据库(<https://metascape.org/gp/index.html>),选择物种为人类,得到基因本体论(gene ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of gene and genome, KEGG)通路富集分析信息。

## 2 结果

**2.1 中药复方成分-疾病靶标的获取与调控网络的构建** 通过TCMSP中药系统药理学数据库与分析平台分别寻找补阳还五汤全部活性成分(地龙未收录,通过查阅文献<sup>[13]</sup>,得到其活性成分名称、结构式、CAS号,通过CAS号在TCMSP数据库查询),设置OB $\geq 30\%$ ,DL $\geq 0.18$ ,进行初步筛选。并在该数据库内进行活性成分-蛋白靶点的预测,保留具有蛋白靶点的活性成分。利用Uniprot蛋白质生物功

能数据库 (<http://www.Uniprot.org/>), 获得相关基因靶点, 除去找不到基因靶点的成分, 共得到补阳还五汤活性成分 63 个, 相关靶点 242 个。以“Acute cerebrovascular disease”为关键词在 GeneCards 人类基因数据库及 OMIM 在线人类孟德尔遗传数据库中搜索疾病相关靶点信息, 整合二者所得数据, 得到中风相关疾病靶点 1 732 个。利用韦恩图进行分析, 取补阳还五汤中所含成分靶点及中风疾病靶点交集, 获得中药复方-疾病靶标 136 个, 药物-疾病基因映射率为 56.2%, 见图 1。将中药复方-疾病靶标与补阳还五汤所含活性成分对应, 得到补阳还五汤治疗中风的活性成分 20 个, 见表 1。通过 Cytoscape3. 6. 0 数据可视化软件 (<http://cytoscape.org/>) 处理, 得到中药复方成分-靶标调控网络, 见

图 2, 其中来自黄芪与红花的共有成分槲皮素( quercetin)、山柰酚( kaempferol), 黄芪与桃仁共有成分常春藤皂苷元( hederagenin), 当归、赤芍、桃仁与红花共有成分  $\beta$ -谷甾醇( beta-sitosterol) 作用尤为明显。

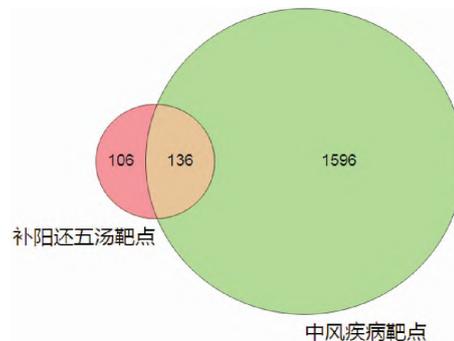


图 1 补阳还五汤成分靶点-中风疾病靶点韦恩图

表 1 补阳还五汤作用于中风疾病靶点及对应活性成分

来源	编号	活性成分	靶标
黄芪, 桃仁	A1	常春藤皂苷元	CHRM3, CHRM1, CHRM2, GABRA1, ADH1C, PTGS1, SCN5A, PTGS2, RXRA, SLC6A2
黄芪, 红花	B1	山柰酚	NOS2, AR, PPARG, PIK3CG, DPP4, NOS3, ACHE, F7, RELA, AKT1, BCL2, BAX, TNF, JUN, CASP3, MAPK8, XDH, MMP1, HMOX1, CYP3A4, CYPIA2, ICAM1, SELE, VCAM1, NR1I2, CYP1B1, ALOX5, GSTP1, AHR, SLC2A4, NR1I3, GSTM1
黄芪, 红花	B2	槲皮素	AKR1B1, F10, ADRB2, MMP3, MAOB, EGFR, VEGFA, BCL2L1, FOS, CASP9, PLA2, MMP2, MMP9, MAPK1, IL10, EGF, IL-6, TP53, ODC1, CASP8, SOD1, HIF1A, CAV1, F3, GJA1, IL1B, CCL2, PTGER3, CXCL8, BIRC5, HSPB1, TGFB1, PLAT, THBD, SERPINE1, IFNG, PTEN, IL1A, MPO, NCF1, NFE2L2, NQO1, PARP1, COL3A1, CXCL2, CLDN4, PPARA, CRP, SPP1, ACP3, IGFBP3, IGF2, CD40LG, IRF1, PON1, HK2, RASA1
黄芪, 川芎	C1	叶酸	GSK3B
赤芍	CS1	鞣花酸	ESR1
赤芍	CS3	芍药苷	CD14
赤芍	CS4	$\alpha$ -菠菜甾醇	NR3C2
赤芍	CS5	儿茶素	CAT
川芎	CX1	杨梅酮	KDRKDR, ESR2, MAPK14
川芎	CX3	芍药内酯	NR3C1
当归, 赤芍, 桃仁, 红花	D1	$\beta$ -谷甾醇	HTR2A, ADRA1A, CHRNA2, SLC6A4, OPRM1, MAP2, ADRA2A, SLC6A3, ADRB1
当归, 赤芍, 红花	E1	植物甾醇	MAOA
赤芍, 红花	F1	黄芩素	CYCS, EGLN1, FABP5
赤芍, 红花	F2	黄芩苷	PTPN1
红花	HH10	木犀草素	APP, PCNA, TYR, IL4, MET
红花	HH3	木脂素	KCNMA1
红花	HH9	$\beta$ -胡萝卜素	ALB, CTNNA1, MMP10
黄芪	HQ10	刺芒柄花素	SIRT1, MT-ND6
黄芪	HQ4	异鼠李素	OLR1
黄芪	HQ5	3,9-di-O-甲基紫檀苷	HTR3A, ADRA2C

**2.2 PPI 网络的构建与核心靶标的筛选** 将中药复方-疾病靶标导入 STRING 在线软件, 选择人类基因库, 得到中药复方-疾病靶标蛋白作用网络, 并下载结果文件。将结果文件导入 Cytoscape3. 6. 0 数据可视化软件, 进行权重分析, 计算 degree 值, 将 degree 值 > 59 (二倍中位数) 作为筛选依据, 得到中

药复方-疾病靶标核心蛋白作用网络, 见图 3。其中核心靶标按照 degree 值从大到小依次为 AKT1、IL-6、ALB、TNF、VEGFA、TP53、CXCL8、PTGS2、CASP3、MAPK8、JUN、EGF、IL-1B、MAPK1、NOS3、MMP9、EGFR、CAT、CCL2、FOS、IL-10、ESR1、MMP2、IL-4。



表2 KEGG 通路富集分析信息表

通路	富集值	-log(10) p	数量
hsa05200: 癌症通路	16.76	34.15	37
hsa05418: 流体剪切应力与动脉粥样硬化	39.06	40.38	31
hsa04933: 糖尿病并发症中的 AGE - RAGE 信号通路	46.99	36.11	26
hsa04151: PI3K - Akt 信号通路	11.51	16.57	22
hsa05161: 乙型肝炎病毒	26.09	23.31	21
hsa04657: IL - 17 信号通路	40.40	27.59	21
hsa05152: 结核病	19.99	19.82	20
hsa04668: TNF 信号通路	33.14	24.40	20
hsa05145: 弓形体病	30.09	22.34	19
hsa05205: 蛋白聚糖在癌症的作用	16.75	17.36	19
hsa05142: 恰加斯病(美洲锥虫病)	31.58	21.57	18
hsa04010: MAPK 信号通路	12.63	14.29	18
hsa04210: 细胞凋亡	22.04	17.61	17
hsa04932: 非酒精性脂肪肝	20.42	17.03	17
hsa05164: 甲型流感	17.58	15.92	17
hsa04060: 细胞因子 - 受体相互作用	11.27	12.70	17
hsa05133: 百日咳	37.67	20.53	16
hsa05166: HTLV - I 感染	11.18	11.93	16
hsa04066: HIF - 1 信号通路	28.35	18.41	16
hsa05210: 直肠癌	44.73	20.50	15

### 3 讨论

本研究基于网络药理学理论和方法,使用数据库及相关工具寻找补阳还五汤活性成分及靶点,筛选补阳还五汤治疗中风的活性成分、靶标及核心靶标,构建中药复方活性成分-疾病靶标调控网络、中药复方疾病靶标蛋白作用网络、中药复方疾病靶标核心蛋白作用网络(protein-protein interaction, PPI)及 GO、KEGG 通路富集分析研究补阳还五汤治疗中风的有效成分及作用机制。结果表明补阳还五汤治疗中风有效成分 20 个,其中君药黄芪与红花共有成分槲皮素( quercetin)、山奈酚( kaempferol),黄芪与桃仁共有成分常春藤皂苷元( hederagenin),当归、赤芍、桃仁与红花共有成分  $\beta$ -谷甾醇( beta - sitosterol)作用最明显。其中槲皮素( quercetin)具有抗氧化、清除自由基、抗癌、抗炎、抗菌等生理活性<sup>[14-15]</sup>,并且具有降血糖、降血压、降血脂、抗动脉粥样硬化、抗血栓和防止冠状动脉粥样硬化性心脏病等多种心血管保护作用<sup>[16]</sup>;山奈酚( kaempferol)具有抗癌、抗氧化、降血糖、免疫调节、疾病预防、心肌保护、抗慢性脑缺血等药理作用<sup>[17-18]</sup>;常春藤皂苷元( hederagenin)具有抗肿瘤、抗抑郁、抗菌抗炎、抗糖尿病、神经保护以及改善高脂血症血液流变学等药理作用<sup>[19]</sup>;  $\beta$ -谷甾醇( beta - sitosterol)具有抗氧化、降低胆固醇、抗炎、抗焦虑及抗惊厥等药理作用<sup>[20]</sup>。但是,通过 TCMS 数据库以  $OB \geq 30\%$ ,  $DL \geq 0.18$  筛选补阳还五汤中活性成分时,君药黄芪的主要成分黄芪皂苷中大多化合物未通过筛选,所以通过 TCMS 数据库以  $OB \geq 30\%$ ,  $DL \geq 0.18$  筛选补阳还

五汤中活性成分可能会存在某些主要成分的丢失。

中药复方补阳还五汤治疗中风的核心靶点主要有: AKT1、IL - 6、ALB、TNF、VEGFA、TP53、CXCL8、PTGS2、CASP3、MAPK8、JUN、EGF、IL - 1B、MAPK1、NOS3、MMP9、EGFR、CAT、CCL2、FOS、IL - 10、ESR1、MMP2、IL - 4。其中 AKT1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,研究表明 AKT1 在血管平滑肌细胞中表达时,在动脉粥样硬化形成过程中起着关键作用,并且可以调节动脉粥样硬化进展过程中的血管重塑<sup>[21]</sup>,与肿瘤、心血管、神经系统等疾病发生相关<sup>[22-23]</sup>; IL - 6、TNF、IL - 1B、IL - 10、IL - 4 均为重要的炎症因子,参与调节机体多种炎症反应<sup>[24]</sup>,其中 IL - 6 是冠状动脉粥样硬化性心脏病的主要炎症标志物, TNF 的亚型 TNF -  $\alpha$  能够增加损伤血管中炎症细胞数量,并通过协助血管平滑肌重塑参与动脉粥样硬化的病理过程; ALB、VEGFA、CXCL8 会影响人体血液流变学<sup>[25-28]</sup>,血清中 ALB 水平的异常变化可能会引起脑梗死的复发<sup>[29]</sup>, VEGFA 通过与内皮细胞膜上的受体结合,可以调节血管和淋巴管的生成; TP53 可以调控细胞分裂与增殖; PTGS2 基因的表达产生环氧化酶 - 2( cyclooxygenase - 2, COX - 2), 环氧化酶( cyclooxygenase, COX) 参与花生四烯酸合成血栓素 A2 的过程,促进血小板聚集; MMP9 和 MMP2 是细胞外基质重塑的关键效应物, MMP2 参与神经纤维间质的浸润和分解过程,与脑组织损伤状况关系密切<sup>[30]</sup>。

中药复方补阳还五汤治疗中风的主要通路有癌症的途径、流体剪切应力与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的 AGE - RAGE 信号通路、PI3K - Akt 信号通路、乙型肝炎病毒、IL - 17 信号通路、结核病、TNF 信号通路、弓形体病、蛋白聚糖在癌症的作用、恰加斯病(美洲锥虫病)、MAPK 信号通路、细胞凋亡、非酒精性脂肪肝、甲型流感、细胞因子 - 受体相互作用、百日咳、HTLV - I 感染、HIF - 1 信号通路、直肠癌等。研究表明高胆固醇血症诱发的动脉粥样硬化可能是通过 AGE - RAGE 介导的,可溶性晚期糖基化终末产物受体通过与晚期糖基化终末产物受体竞争能抑制动脉粥样硬化<sup>[31]</sup>;流体剪切应力和动脉粥样硬化通路在血脂异常向动脉粥样硬化发展过程中也发挥着重要作用;流体剪切应力是血液与内皮之间的摩擦力,是决定内皮功能和基因表达的主要因素,可以调整血管通透性<sup>[32]</sup>;激活 PI3K - Akt - mTOR 通路能保护大脑缺血再灌注损伤,具有神经保护功能,可抑制氧化应激相关的神经元自噬<sup>[33]</sup>; IL - 17 通路被激活后可以加速血管的动脉粥样硬化过程<sup>[34]</sup>; HIF - 1 信号通路可以调节血脂的代谢。由此可以看出,补阳还五汤治疗中风主要通过影响

细胞凋亡与再生、改善血液流变学、影响人体代谢水平等方面多通路达到治疗效果。

综上所述,该研究通过对补阳还五汤治疗中风的网络药理学研究进一步明确了补阳还五汤治疗中风的有效成分、靶点及作用机制,这也进一步证明了中药治疗疾病的整体性原则,在发挥治疗疾病作用时,将人体作为一个整体,通过多成分-多靶点-多通路达到治疗疾病的目的。

### 参考文献:

- [1] 胡龙涛,蔡芳妮,王亚丽. 中风病病因病机探析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(7):883-885.
- [2] 秦瑜玲,舒杨,卢岩,等. 中风病病因病机新说[J]. 河南中医,2019,39(9):1309-1313.
- [3] 张海娥. 补阳还五汤联合针灸治疗中风偏瘫后遗症的临床疗效分析[J]. 名医,2019(4):246.
- [4] 张克飞,王旋旋,王兵. 补阳还五汤联合中医针灸治疗中风后肢体功能障碍的疗效观察[J]. 基层医学论坛,2019,23(10):1447-1449.
- [5] 陕西省中医研究所革委会医林改错三结合评注小组.《医林改错》评注[M]. 北京:人民卫生出版社,1976:108-118.
- [6] 张笑男,焦富英. 探析古今中风病的发病机制[J]. 中国民间疗法,2019,27(24):106-108.
- [7] 王燕珍,王维峰,安玉兰,等. 补阳还五汤合四君子汤加减治疗中风后疲劳气虚血瘀证和抗氧化及抗炎的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(23):131-136.
- [8] 高洁. 补阳还五汤联合针灸治疗中风后偏瘫的症状转归分析[J]. 实用中医内科杂志,2020,34(4):112-114.
- [9] 关艳君,田欢,王胜,等. 补阳还五汤联合针灸治疗脑中风中风的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2020,5(8):146-147.
- [10] 赵欣,姬孟艳,董强. 补阳还五汤对缺血性脑卒中大鼠神经自噬的保护作用及机制分析[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(9):910-914.
- [11] 汪白云,刘国良,朴成玉,等. 基于网络药理学的补阳还五汤防治阿尔茨海默病的机制研究[J]. 中国医药导报,2019,16(6):12-15,181.
- [12] 刘楠,姜云耀,黄婷婷,等. 基于网络药理学方法研究补阳还五汤治疗脑梗死的作用机制[J]. 中国中药杂志,2018,43(11):2190-2198.
- [13] 黄敬文,高宏伟,段剑飞. 地龙的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药导报,2018,24(12):104-107.
- [14] 渠文涛. 槲皮素酰胺类衍生物的合成与生物活性研究[D]. 郑州:郑州大学,2013.
- [15] SHARMA A, KASHYAP D, SAK K, et al. Therapeutic charm of quercetin and its derivatives: a review of research and patents[J]. Pharm Pat Anal,2018,7(1):15-32.
- [16] 梁艳玲,蒋威. 槲皮素的心血管保护作用研究进展[J]. 解剖学杂志,2018,40(5):444-448.
- [17] 余录,胡光强,李永杰,等. 山奈酚对慢性脑缺血大鼠星型胶质细胞和轴突的影响[J]. 泸州医学院学报,2014,37(2):179-181.
- [18] 雷晓青,陈鳌,刘毅,等. 山奈酚药理作用的研究进展[J]. 微量元素与健康研究,2017,34(2):61-62.
- [19] 邢颖,南敏伦,王雪,等. 常春藤皂苷元的研究进展[J]. 中国实

验方剂学杂志,2017,23(22):226-234.

- [20] 刘威良,姬显,黄艾祥.  $\beta$ -谷甾醇的研究及开发进展[J]. 农产品加工,2019(1):77-79,82.
- [21] ROTLLAN N, WANSCHER A C, FERNÁNDEZ - HERNANDO A, et al. Genetic evidence supports a major role for Akt1 in VSMCs during atherogenesis[J]. Circ Res,2015,116(11):1744-1752.
- [22] BALASURIYA N, DAVEY N E, JOHNSON J L, et al. Phosphorylation-dependent substrate selectivity of protein kinase B (AKT1)[J]. J Biol Chem,2020,295(24):8120-8134.
- [23] ALWHAIBI A, VERMA A, ARTHAM S, et al. Nodal pathway activation due to Akt1 suppression is a molecular switch for prostate cancer cell epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis[J]. Biochem Pharmacol,2019,168:1-13.
- [24] 丁园园,张冬华,张荣生,等. 基于网络药理学研究血必净注射液治疗肝脏缺血再灌注损伤的作用机制[J/OL]. 海南医学院学报:1-18 [2020-05-24]. https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20200515.001.
- [25] 蔺鹏阳,黄辉,杨慧,等. 血清碱性磷酸酶及白蛋白水平对冠脉慢血流的预测作用[J]. 天津医药,2020,48(3):191-194.
- [26] 周小明,邓桂明,龙云,等. CXCL8对小鼠动脉粥样硬化发生发展的影响及其分子机制研究[J]. 现代生物医学进展,2020,20(6):1057-1060.
- [27] 龚珍强,马家驰,苏河,等. CXCL12和CXCL8调控结肠癌增殖和转移的机制研究[J]. 中华普通外科杂志,2018,33(3):244-247.
- [28] 李尧锋,杨欣,朱璨,等. 基于网络药理学和分子对接分析薤白治疗心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(8):885-891.
- [29] 刘楠,李冰,于颖,等. 脑梗死复发患者血清同型半胱氨酸、白蛋白和尿微量白蛋白的变化及其影响因素分析[J]. 现代生物医学进展,2019,19(16):3146-3149.
- [30] WU W, ZHONG W, LANG B, et al. Thrombopoietin could protect cerebral tissue against ischemia-reperfusion injury by suppressing NF- $\kappa$ B and MMP-9 expression in rats[J]. Int J Med Sci,2018,15(12):1341-1348.
- [31] MCNAIR E, QURESHI M, PRASAD K, et al. Atherosclerosis and the hypercholesterolemic AGE-RAGE axis[J]. Int J Angiol,2016,25(2):110-116.
- [32] SIMMONS R D, KUMAR S, JO H. The role of endothelial mechanosensitive genes in atherosclerosis and omics approaches[J]. Arch Biochem Biophys,2016,591:111-131.
- [33] YAN B C, WANG J, RUI Y G, et al. Neuroprotective effects of gabapentin against cerebral ischemia reperfusion-induced neuronal autophagic injury via regulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathways[J]. J Neuropathol Exp Neurol,2019,78(2):157-171.
- [34] 刘福丽,霍小森,刘芳. Th17/IL-17通路在稳定性冠心病患者心室重构中的作用[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(8):982-985.

收稿日期:2021-01-14

作者简介:李东红(1998-),女,河南新乡人,硕士研究生,研究方向:药物制剂新剂型、新技术及新药研究。

通信作者:贾永艳(1965-),教授,研究方向:药物制剂新剂型、新技术及新药研究。E-mail:hnzyjy@126.com

编辑:纪彬