

中图分类号: R932; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)11-0128-07  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.11.029



# 中药复方治疗脑缺血作用机制的网络药理学研究进展\*

何瑞华, 黄瑾<sup>△</sup>, 徐熠

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437)

**摘要:**目的 探讨中药复方治疗脑缺血作用机制的网络药理学研究进展。方法 检索中国知网、PubMed等数据库2005年至2022年的相关文献,分析中药复方治疗脑缺血的作用机制及特点。结果 中药复方治疗脑缺血主要与改善炎症反应、抗氧化应激损伤、抑制神经细胞凋亡、促血管生成、改善凝血等作用机制有关,并通过多成分、多靶点、多通路发挥作用。结论 网络药理学在中药复方治疗脑缺血研究中应用广泛,可为中药复方应用的有效性和科学性提供参考。

**关键词:**网络药理学;中药复方;脑缺血;作用机制

## Research Progress of the Mechanism of Chinese Medicine Compound Preparations in the Treatment of Cerebral Ischemia Based on Network Pharmacology

HE Ruihua, HUANG Jin, XU Yi

(Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China 200437)

**Abstract: Objective** To investigate the research progress of the mechanism of Chinese medicine compound preparations in the treatment of cerebral ischemia based on network pharmacology. **Methods** The relevant studies from databases such as CNKI and PubMed from 2005 to 2022 were searched, and the mechanism and characteristics of Chinese medicine compound preparations in the treatment of cerebral ischemia were analyzed. **Results** The treatment of cerebral ischemia with Chinese medicine compound preparations was mainly related to the mechanisms such as improving inflammatory response, antioxidant stress damage, inhibiting neuronal apoptosis, promoting angiogenesis, and improving coagulation, and the Chinese medicine compound preparations play their roles through multiple components, targets, and pathways. **Conclusion** Network pharmacology is widely used in the study of Chinese medicine compound preparations in the treatment of cerebral ischemia, which can provide a reference for the effectiveness and scientificity of the application of Chinese medicine compound preparations.

**Key words:** network pharmacology; Chinese medicine compound preparations; cerebral ischemia; mechanism

脑缺血是由于脑组织缺少血液的供应所致脑细胞缺氧甚至出现脑组织坏死的疾病,又称缺血性脑血管疾病或缺血性脑卒中。由于局部脑血流暂时或永久性阻塞,引发如偏瘫等各种病理、生理变化。缺血性脑损

\*基金项目:上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院科研项目[2019YYZ07];上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划项目[ZY(2021-2023)-0203-03];上海申康医院发展中心临床科技创新项目[SHDC12021635]。

第一作者:何瑞华,男,壮族,硕士研究生,研究方向为中药活性成分的药理机制,(电子信箱)h1450646933@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:黄瑾,男,博士研究生,主任药师,研究方向为中药活性成分的作用机制,(电子信箱)john70550@163.com。

perspective[J]. Eur Respir J, 2020, 55(4):2000607.

[59] LUKASSEN S, CHUA RL, TREFZER T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE 2 and TMPRSS 2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells [J]. The EMBO Journal, 2020, 39(10):e105114.

[60] RUARO B, SALTON F, BRAGA L, et al. The history and mystery of alveolar epithelial type II cells: focus on their physiologic and pathologic role in lung [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(5):2566.

[61] YUAN S, JIANG SC, ZHANG ZW, et al. The role of alveolar edema in COVID-19 [J]. Cells, 2021, 10(8):1897.

[62] SUBBARAYAN K, ULAGAPPAN K, WICKENHAUSER C, et al. Immune interaction map of human SARS-CoV-2 target genes: implications for therapeutic avenues [J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12:597399.

[63] RAGHAV PK, KALYANARAMAN K, KUMAR D. Human cell receptors: potential drug targets to combat COVID-19 [J]. Amino Acids, 2021, 53(6):813-842.

[64] ZHANG C, VERMA A, FENG YQ, et al. Global patterns of genetic variation and association with clinical phenotypes at genes involved in SARS-CoV-2 infection [J/OL]. medRxiv, (2021-08-07) [2022-09-01]. <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259529>.

[65] FANG L, ZHOU L, TAMM M, et al. OM-85 Broncho-Vaxom®, a Bacterial Lysate, Reduces SARS-CoV-2 Binding Proteins on Human Bronchial Epithelial Cells [J]. Biomedicines, 2021, 9(11):1544.

(收稿日期:2022-10-19;修回日期:2022-12-17)

伤机制包括炎症反应、氧化应激、细胞坏死和凋亡、兴奋性氨基酸毒性等,特别是氧化应激和炎症反应是对血管的结构和功能造成破坏的主要途径和危险因素<sup>[1]</sup>。缺血性脑卒中在中医理论属“中风”范畴,瘀滞是中风的主要病因和病理,故活血化瘀是治疗中风的基本原则,活血化瘀类中药配伍主要通过拮抗炎症反应、氧化应激等发挥治疗作用<sup>[2]</sup>。中医药复方的多靶点、多途径发挥作用与网络药理学整体性、系统性的特点相互契合,越来越多的研究者通过网络药理学技术探讨中药复方的作用机制。为进一步推动中医药走向现代化、科学化奠定基础,本研究中检索中国知网、PubMed等数据库2005年至2022年的相关文献,探讨网络药理学方法在中药复方治疗脑缺血作用机制中的应用,为深入系统研究防治脑缺血的中药复方提供参考。现报道如下。

### 1 网络药理学在中药复方作用机制研究中的应用

网络药理学基于系统生物学的技术理论,通过搜索网络数据库,构建药物-靶点-疾病网络关系,进行网络拓扑分析,寻找治疗疾病的药物,预测药物治疗疾病的机制(图1)。从多靶点研究策略入手,多层次、多角度实现药物作用的综合网络分析<sup>[3]</sup>。本研究中检索相关文献,总结中药复方治疗脑缺血的功效、作用机制及临床应用。详见表1。

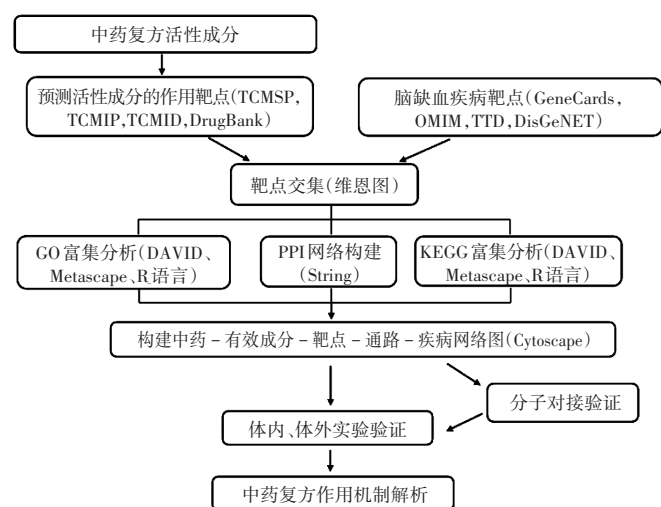


图1 网络药理学研究流程

Fig. 1 Research flow chart of the network pharmacology

### 2 中药复方治疗脑缺血的作用机制

#### 2.1 改善炎症反应

炎症反应被认为是脑缺血发生的主要病理生理机制,在缺血性神经元损伤中起着至关重要的作用。研究表明,肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-1、IL-6等炎症因子在实验性中风24 h内小鼠脑中大量增加<sup>[25]</sup>,即脑缺血损伤引起强烈的炎症反应,释放大量炎症因子,诱导内皮细胞表面黏附分子表达、黏附分子和

中性粒细胞表面的补体受体反应,中性粒细胞在微血管内聚集,释放炎症介质,同时大量的中性粒细胞聚集后浸润到组织中,释放溶酶体酶,使组织发生蛋白水解性破坏,并产生自由基,引发脂质过氧化反应,破坏膜的结构和功能,导致脑细胞损伤。抑制炎症反应是缺血性脑卒中的有效治疗方法。

三花汤:由银花、菊花、红花、蒲公英、薄荷、蝉蜕、白蒺藜、赤芍、熟地黄等组方,有辛凉宣肺、祛风清热、化痰通络等功效,是治疗缺血性脑卒中的经典中药方剂。HUANG等<sup>[4]</sup>采用网络药理学方法研究三花汤治疗缺血性脑卒中的作用机制,通过网络分析确定了12个关键靶点,其主要有效成分大黄素蒽酮、异欧前胡素和东莨菪碱可能通过调节IL-6、淀粉样 $\beta$ 前体蛋白(APP)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)1、血管内皮生长因子A(VEGF-A)等多个分子表达调控相关信号通路,从而减轻脑损伤和炎症损伤,发挥神经保护作用。

舒脑欣丸:主要功效为理气活血、化瘀止痛,已广泛用于治疗脑血管疾病。CHANG等<sup>[5]</sup>采用超高效液相色谱串联四极杆-飞行时间-质谱(UPLC/Q-TOF-MS)法和双荧光素酶报告基因检测筛选舒脑欣丸的抗炎活性成分,采用网络药理学方法预测出舒脑欣丸参与治疗慢性脑缺血的关键途径,发现其重要抗炎活性物质藁本内酯可减弱小鼠脑微血管内皮细胞(bEnd3)中TNF- $\alpha$ 诱导的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)14和丙酮酸脱氢酶激酶1(PDK1)磷酸化,从而发挥抗炎作用。

谷红注射液:主要成分为红花、乙酰谷酰胺等,临床用于治疗脑血管疾病如脑供血不足、脑血栓、脑栓塞及脑出血恢复期。WANG等<sup>[6]</sup>采用网络药理学结合实验验证方法预测了谷红注射液的活性物质为羟基红花黄A、黄芩苷、灯盏花乙素等,筛选出参与炎症反应和细胞凋亡的核心靶点,如核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)p65、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)关联X蛋白(Bax)、Bcl-2、胱天蛋白酶3(CASP3)等。免疫荧光和酶联免疫吸附试验(ELISA)结果显示,谷红注射液减少了NF- $\kappa$ B p65核转位,降低了在受损的皮层组织中异常升高的促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ )水平,显著下调了缺血皮层中原位末端标记(TUNEL)阳性凋亡细胞的数量,有效恢复了Bax、Bcl-2、Caspase-3等的异常表达,表明谷红注射液对改善亚急性中风模型小鼠中风后功能恢复的治疗作用是通过调节皮质炎症反应和细胞凋亡来实现的。

芪参益气方:由黄芪、丹参、三七、降香油组方<sup>[7]</sup>,具有补气活血功效,配方及其滴丸已广泛用于治疗气虚血瘀证,如冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、心绞痛、心肌梗死等心血管疾病。已有研究表明,芪参

表1 中药复方治疗脑缺血的功效、作用机制及临床应用

Tab. 1 Efficacy, mechanism and clinical application of Chinese medicine compound preparations

复方名称	功效	作用机制	临床应用
三花汤 <sup>[4]</sup>	行气活血, 通络, 活血化痰, 散结, 理气, 通汗	降低血液黏度, 防止血栓形成及复发	缺血性脑卒中
舒脑肽丸 <sup>[5]</sup>	理气活血, 化痰止痛	抗炎, 抗氧化, 舒张脑血管	慢性脑缺血等脑血管疾病
谷红注射液 <sup>[6]</sup>	活血化痰	抗炎, 抗凋亡, 减少氧化应激, 抗血栓, 维持脑微血管和线粒体的完整性	脑血管疾病, 特别是缺血性中风
芪参益气方 <sup>[7]</sup>	补气活血	调节能量代谢, 减少氧化应激和炎症反应, 防止细胞凋亡和过度自噬	冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)心绞痛, 心肌梗死
黄连解毒汤 <sup>[8]</sup>	清热解毒	抗炎, 抗氧化, 抗菌, 抗病毒, 抗血栓	感染, 脑缺血等脑血管疾病, 糖尿病, 火证及湿热相关疾病
通圣片 <sup>[9]</sup>	清热解毒	减少氧化应激, 抑制炎症反应, 调节细胞凋亡和自噬活性	精神头晕、谵妄和其他中风样症状
生脉制剂 <sup>[10]</sup>	益气生津	抗炎, 抗氧化应激	缺血性心脑血管疾病
舒血宁注射液 <sup>[11]</sup>	活血化痰, 通脉舒络	抑制炎症反应, 调节氧化应激水平, 抗细胞凋亡, 扩张脑血管	缺血性心脑血管疾病, 冠心病, 心绞痛, 脑梗塞, 脑血管痉挛
脑泰方 <sup>[12]</sup>	益气活血, 化痰通络	改善血液循环, 抗凝, 促进血管生成, 抗过氧化物, 抗炎, 保护神经元免受细胞凋亡和铁死亡	气虚血瘀证脑梗死
血脉通胶囊 <sup>[13]</sup>	活血化痰	抑制炎症反应和细胞凋亡, 改善血液流变学	淤血阻闭引起的胸痹, 冠心病心绞痛, 动脉粥样硬化
丹红注射液 <sup>[14]</sup>	活血化痰, 促再生	促进血管生成, 改善血脑屏障破坏, 缓解脑肿胀和出血, 减轻星形胶质细胞功能障碍, 逆转中性粒细胞浸润	缺血性脑卒中
通窍活血汤 <sup>[15]</sup>	通窍活血	调节血脑屏障的渗透性和纤溶酶原激活物抑制剂1的活性, 促进血管生成	缺血性脑卒中
补阳还五汤 <sup>[16]</sup>	补气, 活血, 通络	抗炎, 抗氧化, 抗凋亡	缺血性心脑血管疾病
黄芪-川芎复方 <sup>[17]</sup>	和血理伤	抗炎, 抗血栓, 保护神经元	脑缺血性疾病
熟地黄-山茱萸药对 <sup>[18]</sup>	补气养血	减轻炎症反应, 促进血管内皮细胞增殖	肾病
桃红四物汤 <sup>[19]</sup>	养血活血	抗炎, 抗氧化, 清除脑组织缺血、缺氧产生的自由基, 抑制神经细胞凋亡	身体慢性疼痛, 骨科、妇科、心脑血管疾病
复方丹蛭片 <sup>[20]</sup>	益气通络, 活血化痰	抗血小板, 抗血栓	脑梗死, 缺血性脑卒中
小续命汤 <sup>[21]</sup>	舒筋活络, 活血化痰	抑制氧化应激, 减少神经元凋亡, 保持线粒体完整性, 改善线粒体功能, 抑制活性脑组织中诱导型一氧化氮合酶, 减轻血脑屏障破坏, 保护神经血管单元, 抑制星形胶质细胞活化, 调节海马中差异表达蛋白的表达	半身不遂, 肢体麻痹, 中风
桃仁-大黄药对 <sup>[22]</sup>	化痰清热	抗血栓, 降低全血黏度和红细胞聚集数量, 缩短凝血酶原时间, 保护内皮细胞	血瘀证
脑栓通胶囊 <sup>[23]</sup>	活血通络, 祛风化痰	抗炎, 抗氧化, 抑制神经元凋亡, 改善血液流变学和能量代谢	脑缺血急性期及机体恢复期
消栓通络方 <sup>[24]</sup>	活血化痰, 温经通络	血管再通, 神经保护	血脂异常, 脑血栓

益气方中的主要活性成分如黄芪甲苷、花萼苷、人参皂苷 R<sub>G1</sub>、人参皂苷 R<sub>B1</sub>、三七皂苷 R<sub>1</sub>、丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹参酮 II<sub>A</sub> 等通过多功能机制保护大脑免受缺血再灌注损伤。WANG 等<sup>[7]</sup>通过网络药理学方法结合 Fisher 精确检验算法分析得出, 芪参益气方对脑缺血再灌注损伤的治疗作用与神经炎症信号通路密切相关, 同时筛选出 7 种与炎症反应密切相关的关键靶点  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65、转化生长因子  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、Toll 样受体 4 (TLR-4)。动物实验表明, 芪参益气方预处理能下调小鼠体内炎症介质 IFN- $\gamma$ 、TLR-4 和促炎因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65, 上调抗炎因子 TGF- $\beta_1$ , 对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用与抑制神经炎症的作用相关。

黄连解毒汤: 是清热解毒药的代表方, 由黄连、黄芩、黄柏和栀子组方, 具有解毒、清热、化湿功效, 主治

三焦热盛, 有热盛、口干、语无伦次、失眠、发热、吐血、痈肿、舌红、苔黄、脉细数等证, 临床用于治疗感染、脑血管疾病和糖尿病。LI 等<sup>[8]</sup>通过网络药理学构建药物-成分-靶点-疾病网络, 通过度值和介度中心性筛选出黄连解毒汤抗脑缺血的关键靶点 [前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、前列腺素内过氧化物合酶 1 (PTGS1) 等] 和活性成分 (槲皮素、山柰酚、汉黄芩素等)。分子对接技术研究发现, 黄连解毒汤中的黄芩苷、盐酸小檗碱、栀子苷等活性成分与环氧合酶 2 (COX-2) 和 5-脂氧合酶 (5-LOX) 结合活性较好。采用高效液相色谱 (HPLC) 法测定含量, 建立大脑中动脉闭塞大鼠模型, 验证黄连解毒汤的疗效可能是通过抑制 5-LOX 通路相关蛋白、白三烯 D4 (LTD4)、白三烯 B4 (LTB4)、半胱氨酰白三烯 (CysLTs) 的表达发挥抗炎效应, 从而降低脑损伤程度。

## 2.2 抗氧化应激损伤

急性缺血性脑卒中发生时,一氧化氮合酶、氧自由基等在缺血、缺氧刺激下会大量合成,进一步诱导炎症因子表达,加剧炎症反应和局部脑组织损伤。特别是产生的大量活性氧,可通过脂质过氧化、核酸和蛋白质直接破坏细胞结构<sup>[26]</sup>,使神经元细胞和脑组织受到氧化应激损伤。

通圣片:经古方安宫牛黄丸和防风通圣散化裁而成,主要由大黄、栀子、牛黄、赤芍、虎杖等组方,临床用于治疗脑卒中。LIU等<sup>[9]</sup>通过建立通圣片成分的指纹图谱发现栀子苷、芍药苷、大黄素、虎杖苷等11种化合物,将网络药理学分析与生物信息学相结合,预测出通圣片能调节氧化应激、炎症反应和细胞凋亡,以及关键靶点如核红细胞相关因子2(Nrf2)、IL-1 $\beta$ 、TNF、Bcl-2、细胞色素C等。动物实验发现,通圣片能显著下调促炎因子(IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ )和促氧化产物[脂质过氧化物(LPO)、丙二醛(MDA)]的表达,上调抗氧化产物[一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)]及Nrf2和血红素氧合酶1(HO-1)蛋白表达,表明通圣片可能通过减少氧化应激、抑制炎症反应等机制减轻脑缺血再灌注损伤。

生脉散:是中国传统方剂,主要用于防治缺血性心脑血管疾病。LI等<sup>[10]</sup>通过对生脉散的研究筛选出4种化合物(人参皂苷Rb<sub>1</sub>、人参皂苷Rg<sub>1</sub>、五味子素和DT-13)组合而成生脉制剂,基于化学结构、药理学信息、系统生物学功能数据分析等方法,构建靶点-通路相互作用网络,分析和寻找生脉制剂治疗心脑血管缺血的潜在通路和靶点。体外实验结果表明,生脉制剂不仅剂量依赖性抑制TNF- $\alpha$ 处理的EA.hy926细胞中NF- $\kappa$ B p50、NF- $\kappa$ B p65、kappa B抑制因子激酶(IKK) $\alpha$ 、IKK $\beta$ 等分子的磷酸化,以及过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)激活的PC12细胞中Nrf2/血红素加氧酶1(HO-1)通路,发挥抗氧化应激作用。

舒血宁注射液:主要成分来自银杏叶,能扩张血管,改善微循环,用于治疗缺血性心脑血管疾病、冠心病、心绞痛、脑栓塞、脑血管痉挛等。CUI等<sup>[11]</sup>结合网络药理学分析和动物实验发现,黄酮类活性化合物山柰酚、槲皮素和木犀草素与海马组织中PTGS2等靶蛋白亲和力较强,可抑制炎症反应并调节氧化应激水平,减少脑组织中神经元细胞的凋亡,从而保护大鼠的脑组织。

## 2.3 抑制神经细胞凋亡

氧化应激或钙离子超载可促进细胞凋亡和坏死<sup>[27]</sup>。脑缺血损伤发生时,一系列的氧化应激反应会促进神经细胞凋亡。故有效缓解氧化应激和保护神经细胞也是脑缺血疾病防治的重要环节。

脑泰方:由黄芪、地龙、僵蚕、川芎4味中药组方,行益气活血、化痰通络功效。YANG等<sup>[12]</sup>基于网络药

理学与实验验证的综合分析结果显示,脑泰方可提高Bcl-2的表达水平,同时降低Bax的表达水平,以有效抑制神经细胞的凋亡。

黄连解毒汤:SHANG等<sup>[28]</sup>通过网络药理学和分子对接技术及蛋白质组学分析对黄连解毒汤治疗脑缺血的作用机制进行研究,基于中药-化合物-靶点网络的度值和接近度,初步确定黄芩苷、白杨素、栀子苷、黄连素等为其核心生物活性成分。在蛋白互作(PPI)网络中利用CytoHubba插件筛选出包括AKT1、PTGS2、TLR-4在内的8个核心靶点。通过药理研究检索和网络拓扑值筛选,选择栀子苷、黄芩苷和盐酸小檗碱作为关键生物活性成分,采用HPLC法检测黄连解毒汤中3种成分的含量。动物实验研究发现,RAS癌基因家庭成员1A(Rap1A)和AKT表达显著上调,N-甲基-D-天冬氨酸离子能谷氨酸受体1(GRIN1)表达显著下调。提示黄连解毒汤在抗炎、抗氧化作用的基础上可能通过调节Rap1信号通路介导多种生物学功能,如抑制细胞凋亡,调节氧平衡,抑制兴奋性毒性,维持细胞基本功能,从而改善脑缺血。

血脉通:由肉桂、丹参、川芎、葛根、栀子和泽泻组方,行活血化瘀功效。ZHANG等<sup>[13]</sup>采用网络药理学方法研究发现,TNF信号通路可能是血脉通胶囊治疗脑出血的关键信号通路;通过体内外实验研究发现,血脉通通过调节TNFR1介导的CASP3/NF- $\kappa$ B/MAPK轴减轻神经元凋亡、缺血区炎症反应、水肿和灌注损伤。

丹红注射液:由丹参和红花提取而成,是目前治疗缺血性脑卒中最常用的中药,具有活血化瘀功效和促再生作用。QI等<sup>[14]</sup>通过网络药理学分析发现,丹红注射液可能通过二萜醌类化合物如脱氢丹参酮II<sub>A</sub>、丹参酚A、丹参醛等调节90 kDa热休克蛋白(HSP) $\alpha$ A1(HSP90 $\alpha$ A1)诱导的磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/AKT信号传导和其他下游分子如髓系细胞白血病1蛋白(MCL-1)和胱天蛋白酶9(CASP9)的表达,发挥抗细胞凋亡作用。

## 2.4 促血管生成

缺血性脑卒中发生后,新的血管生成是一系列复杂的生物和分子过程,受促血管生成和抗血管生成因子[如VEGF、脑源性神经营养因子(BDNF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)]的精确调节<sup>[29]</sup>,促进血管生成,有助于患者在缺血性损伤后的恢复<sup>[30]</sup>。

通窍活血汤:由赤芍、川芎、桃仁、大枣、红花等8味中药组方,是以通窍为主的活血散结方,主要活性成分为芍药苷、阿魏酸和麝香酮,临床已用于治疗中风。WU等<sup>[15]</sup>基于网络药理学方法,预测TNF, AKT1, IL-6, VEGF-A, JUN, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ <sub>1</sub>及胰岛素样生长因子1(IGF1)、表皮生长因子受体(EGFR)、基质金属蛋白酶9

(MMP-9)为关键靶点。经动物体内实验验证,通窍活血汤可能通过激活VEGF-A/血管内皮生长因子受体(VEGFR)2-黏着斑激酶(FAK)-桩蛋白(Paxillin)信号通路促进血管生成,从而对大鼠脑缺血再灌注损伤提供保护。

补阳还五汤:为理血剂,具有补气、活血、通络功效,主治气虚血瘀证中风,临床广泛用于防治缺血性心脑血管疾病。WANG等<sup>[16]</sup>通过网络药理学和生物信息学分析发现,补阳还五汤中的16种潜在活性成分黄芩素、 $\beta$ -胡萝卜素、黄芩苷等能升高缺氧诱导因子(HIF)-1 $\alpha$ 、VEGF-A等促血管生成因子的水平。

黄芪-川芎复方:YANG等<sup>[17]</sup>通过网络药理学方法分析并验证发现,黄芪-川芎复方可调节脑缺血再灌注损伤相关靶点(如AKT1, MAPK1, CASP3, EGFR)的表达、生物学过程(如血管生成、神经元轴突损伤、凝血、钙稳态)和多个相关信号通路[如HIF-1、VEGF、Ras、叉头转录因子(FoxO)]等,其中的活性化合物黄芪甲苷和阿魏酸、川芎嗪之间存在协同调节靶点的作用。实验表明,黄芪-川芎复方可改善神经功能缺损评分,减少脑梗死体积,上调HIF-1 $\alpha$ /VEGF和VEGFR蛋白及mRNA的表达,促进血管生成,最终达到防治缺血再灌注损伤的作用。

熟地黄-山茱萸药对:最早出自《金匱要略》,常用于治疗肾病。王瀚泽等<sup>[18]</sup>通过网络药理学和分子对接技术探讨了熟地黄-山茱萸对在缺血性脑卒中后遗症期的治疗机制,通过数据分析预测AKT1、VEGF-A、信号转导及转录激活因子3(STAT3)为核心靶点,验证了该药对中成分与潜在靶点具有较好的结合活性,表明熟地黄-山茱萸药对中梓醇可促进脑缺血后血管生成。

## 2.5 改善凝血

缺血性脑卒中的发生主要是由于大脑中动脉等脑血管的血栓形成,导致部分大脑供血中断。血小板活化功能出现问题可能导致血液循环内形成闭塞性血栓,从而封闭脑动脉,最终诱发缺血性脑卒中。故抗血小板治疗、改善脑血管的凝血状态已成为防治缺血性脑卒中的有效手段。

桃红四物汤:为中医经典方,由桃仁、红花、地黄、当归、白芍、川芎组方,用于祛瘀、补血、疏通身体的辅助治疗。PAN等<sup>[19]</sup>对桃红四物汤的39种入血成分进行靶点预测研究,确定了脑缺血的靶点及成分靶点和疾病靶点间的交集,构建PPI网络,确定其主要活性成分为牡丹皮苷H、芍药苷、乳花苷、苯甲酰芍药苷等,可逆转补体系统和凝血级联信号通路相关蛋白如人补体1qB(C1qB)、人补体1qC(C1qc)、人补体3A受体1(C3AR1)、人补体5A受体1(C5AR1)、补体因子D

(CFD)的表达水平,从而发挥对缺血性脑卒中的有效治疗作用。

复方丹蛭片:由黄芪、丹参、水蛭、地龙、川芎组方,临床用于治疗缺血性脑卒中。CHENG等<sup>[20]</sup>通过UPLC/Q-TOF-MS法测定了复方丹蛭片中的15种指标成分如丹参素、丹酚酸B等,通过网络药理学分析并结合动物实验验证发现,复方丹蛭片可降低模型大鼠体内血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)的水平,表明其治疗缺血性脑卒中损伤的部分机制可能为其抗血小板凝血功能和通过血小板活化途径抑制血栓形成。

## 2.6 其他

除了上述作用机制外,基于网络药理学探索的中药复方还可通过调节脑血管功能、改善代谢功能、保护血脑屏障等对缺血性脑卒中产生保护作用。

小续命汤:为出自《备急千金要方》的经典名方,广泛用于治疗中风。SHEN等<sup>[21]</sup>基于网络药理学对5种血管G蛋白偶联受体(GPCR)和小续命汤的各种化合物成分进行分子对接研究发现,没食子丹宁、甘草苷、芸香柚皮苷作为活性成分与核心靶点具有较好的结合活性,小续命汤可剂量依赖性地诱导5-HT<sub>1A</sub>受体(5-HT<sub>1A</sub>R)表达,使预收缩的大鼠基底动脉环松弛,表明小续命汤可能通过GPCR调节血管张力,改善脑血管功能,从而实现了对缺血性脑卒中的治疗作用。

桃仁-大黄药对:为化瘀清热的经典药对,行清热凉血、泄热解毒功效,用于治疗各种血瘀证疾病。LI等<sup>[22]</sup>通过网络药理学筛选出花生四烯酸(AA)代谢途径中的关键靶点腺苷受体A<sub>2A</sub>(ADORA2A),并结合代谢组学分析及药理实验方法,证实桃仁-大黄药对可通过调节ADORA2A的降解,减轻AA代谢功能障碍和炎症反应,从而改善脑缺血再灌注损伤。

脑栓通胶囊:由香蒲花粉、赤芍、姜黄、天麻和连翘组方,临床主要用于脑缺血急性期及机体恢复期。LUO等<sup>[23]</sup>通过质谱鉴定脑栓通胶囊中的主要成分,运用网络药理学预测出芹菜素为其发挥抗缺血性脑卒中作用的核心成分。脑栓通胶囊对缺血性脑卒中的预防和保护作用主要表现在抗炎、抗氧化和抗凋亡活性,以及降低兴奋性氨基酸(EAA)毒性等。

消栓通络方:为临床经验方,由川芎、丹参、黄芪、泽泻等11味中药组方,具有活血化瘀、温经通络之功效,主治血脂异常和由脑血栓引起的精神呆滞、舌质发硬、言语迟涩、发音不清、手足发凉和活动疼痛。郑一夫等<sup>[24]</sup>利用机器学习算法、分子对接、虚拟筛选、数据挖掘、网络药理学等方法,构建化学成分-靶点-通路网络,对消栓通络方的药效物质基础和网络药理学作用机制进行了深入研究,发现潜在的作用靶点如凝血因

子XI(F11)、MMP-9、VEGF-A等,以及姜黄素、肉桂醛、丹酚酸等活性成分,表明消栓通络方可能通过血管再通和神经保护等多种途径治疗脑卒中。

### 3 分析与展望

中药复方治疗脑缺血具有独特优势,也是该领域研究的热点。目前,多数研究通过现代药理学实验动物模型对复方的作用机制进行探讨,但由于中药成分复杂,并未能深入厘清其作用机制和明晰其干预的信号通路,也未能对复方中起主要作用的活性成分进行分析,这也是限制中药复方制剂不能得到国际广泛认同的主要原因之一<sup>[31-32]</sup>。网络药理学不仅能快速预测药物作用靶点和机制,还能挖掘出中药复方的主要活性成分。研究发现,各中药复方中活性成分较多,如槲皮素、山柰酚、丹酚酸、栀子苷、黄芩苷等可能是治疗脑缺血的潜在有效单体化合物,主要通过抗炎、抗凋亡、抗氧化应激、保护神经细胞等机制发挥作用,主要作用于TNF, NF- $\kappa$ B, Nrf2/HO-1, Bax/Bcl-2, PI3K/AKT, VEGF-A等靶点或通路,发挥防治脑损伤的作用。

中药复方治疗脑缺血并非只作用于某一靶点或脑部,而是对其他组织器官甚至全身系统均有调理作用。如芪参益气配方及其滴丸还应用于气虚血瘀证如冠心病、心绞痛等心血管疾病的临床治疗<sup>[33]</sup>,表明其对心脏及血液循环有保护作用。炎症反应、氧化应激、细胞凋亡不仅发生于脑缺血中风过程,同样参与血管损伤和动脉粥样硬化的发生。动脉粥样硬化可导致血栓栓塞,是造成脑梗死或缺血性脑卒中的重要危险因素<sup>[34]</sup>。血脉通等中药复方目前已用于治疗动脉粥样硬化<sup>[13]</sup>,对身体机理具有良好的协同调节作用。桃红四物汤用于治疗心脑血管疾病的同时对身体慢性疼痛也有缓解作用,也可用于贫血的治疗<sup>[19]</sup>。中药复方对多种疾病的有效治疗充分表明了其具有多靶点、多途径发挥作用的优点。

通过网络药理学开展的不同研究发现,对靶点的发现和活性成分的挖掘存在不尽相同的情况,这可能与生物靶标数据库更新较慢、现有活性成分数据库的准确性、完整性不足相关,跨数据平台筛选的结果也可能出现偏差<sup>[35]</sup>。在同一中药复方如黄连解毒汤<sup>[8,28]</sup>的研究中,由于研究者选择了不同插件、不同方法筛选关键靶点和活性成分,得到的结果并不完全一致。此外,中药复方也可能由于通过口服进入血液循环,在体内组织分布不均,对靶点的亲和力不稳定,导致筛选的成分、靶点完整性欠佳<sup>[36]</sup>。故仍需进一步拓展网络药理学的研究应用,将其与中药药动学、中药药效学、中药血清药理学及代谢组学等学科结合,提高筛选作用靶点和发现活性成分的有效性和准确性。

近年来,网络药理学联合其他方法或技术为研究中

药复方的作用机制提供了新的思路。如UPLC/Q-TOF-MS<sup>[20]</sup>等分析技术的运用可明确中药复方的物质基础,机器学习算法、虚拟筛选等技术<sup>[24]</sup>能进一步缩小筛选范围,分子对接方法可聚焦到单个化合物的预测,代谢组学<sup>[22]</sup>和蛋白质组学<sup>[28]</sup>可对预测的核心靶点进行验证,从而阐明中药复方治疗脑缺血等疾病的物质基础和作用机制,进一步证明中药复方的科学性和可靠性。

综上所述,网络药理学在中药复方治疗脑缺血研究中的应用广泛,为中药复方应用的有效性和科学性提供了依据。

### 参考文献

- [1] MOSKOWITZ MA, LO EH, IADECOLA C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments [J]. *Neuron*, 2010, 67(2):181-198.
- [2] 张琛,朱慧渊,王江,等. 基于活血化瘀理论的中药配伍防治脑缺血再灌注损伤炎症反应的作用机制[J]. *浙江中医药大学学报*, 2020, 44(1):107-110.
- [3] HOPKINS AL. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10):1110-1111.
- [4] HUANG Y, GAO SS, GONG ZH, et al. Mechanism of Sanhua Decoction in the Treatment of Ischemic Stroke Based on Network Pharmacology Methods and Experimental Verification [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 7759402.
- [5] CHANG N, WANG Y, JIANG M, et al. Integrated Network Pharmacology and UPLC/Q-TOF-MS Screen System to Exploring Anti-Inflammatory Active Components and Mechanism of Shunaoxin Pills [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:2868767.
- [6] WANG Y, WU H, HAN Z, et al. Guhong injection promotes post-stroke functional recovery via attenuating cortical inflammation and apoptosis in subacute stage of ischemic stroke [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99:154034.
- [7] WANG YL, XIAO GX, HE S, et al. Protection against acute cerebral ischemia / reperfusion injury by QiShenYiQi via neuroinflammatory network mobilization [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125:109945.
- [8] LI H, LV T, WANG B, et al. Integrating Network Pharmacology and Experimental Models to Investigate the Mechanism of Huanglian Jiedu Decoction on Inflammatory Injury Induced by Cerebral Ischemia [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:2135394.
- [9] LIU T, YANG K, LI G, et al. Experimental evidence and network pharmacology identify the molecular targets of Tong Sheng tablets in cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(6):3301-3316.
- [10] LI F, LV YN, TAN YS, et al. An integrated pathway interaction network for the combination of four effective compounds from ShengMai preparations in the treatment of cardio-cere-

- bral ischemic diseases[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(11): 1337 – 1348.
- [11] CUI Q, ZHANG YL, MA YH, et al. A network pharmacology approach to investigate the mechanism of Shuxuening injection in the treatment of ischemic stroke[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112891.
- [12] YANG T, CHEN X, MEI Z, et al. An Integrated Analysis of Network Pharmacology and Experimental Validation to Reveal the Mechanism of Chinese Medicine Formula Naotai Tang in Treating Cerebral Ischemia – Reperfusion Injury [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3783 – 3808.
- [13] ZHANG B, ZENG Z, WU H. A Network Pharmacology – Based Analysis of the Protective Mechanism of Miao Medicine Xuemaitong Capsule Against Secondary Brain Damage in the Ischemic Area Surrounding Intracerebral Hemorrhage [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 377(1): 86 – 99.
- [14] QI Y, ZOU Y, CHEN L, et al. Pharmacological Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Danhong Injection on Cerebral Ischemia[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5584809.
- [15] WU SP, WANG N, ZHAO L. Network Pharmacology Reveals the Mechanism of Activity of Tongqiao Huoxue Decoction Extract Against Middle Cerebral Artery Occlusion – Induced Cerebral Ischemia – Reperfusion Injury [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 572624.
- [16] WANG K, LEI L, CAO J, et al. Network pharmacology – based prediction of the active compounds and mechanism of Buyang Huanwu Decoction for ischemic stroke [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4): 1050.
- [17] YANG K, ZENG L, GE A, et al. Exploring the Regulatory Mechanism of *Hedysarum Multijugum* Maxim. – Chuanxiong Rhizoma Compound on HIF – VEGF Pathway and Cerebral Ischemia – Reperfusion Injury’s Biological Network Based on Systematic Pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 601846.
- [18] 王瀚泽, 高歌, 杨芊芊, 等. 基于网络药理学技术探讨熟地黄 – 山茱萸药对在缺血性脑卒中后遗症期的治疗机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(24): 6020 – 6027.
- [19] PAN L, PENG C, WANG L, et al. Network pharmacology and experimental validation – based approach to understand the effect and mechanism of Taohong Siwu Decoction against ischemic stroke[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 294: 115339.
- [20] CHENG TF, ZHAO J, WU QL, et al. Compound Dan Zhi tablet attenuates experimental ischemic stroke via inhibiting platelet activation and thrombus formation [J]. *Phytomedicine*, 2020, 79: 153330.
- [21] SHEN Y, YANG R, ZHOU R, et al. Xiaoxuming Decoction Regulates Vascular Function by Modulating G Protein – Coupled Receptors: A Molecular Docking Study [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5575443.
- [22] LI LL, LIU YR, SUN C, et al. Taoren – dahuang herb pair reduces eicosanoid metabolite shifts by regulating ADORA2A degradation activity in ischaemia / reperfusion injury rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260: 113014.
- [23] LUO L, WU S, CHEN R, et al. The study of neuroprotective effects and underlying mechanism of Naoshuantong capsule on ischemia stroke mice [J]. *Chin Med*, 2020, 15(1): 119.
- [24] 郑一夫, 孔令雷, 贾皓, 等. 基于系统的化合物 – 靶点相互作用预测模型的消栓通络方抗脑卒中网络药理学研究[J]. *药科学报*, 2020, 55(2): 256 – 264.
- [25] CLAUSEN BH, LAMBERTSEN KL, BABCOCK AA, et al. Interleukin – 1beta and tumor necrosis factor – alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5: 46.
- [26] COBLEY JN, FIORELLO ML, BAILEY DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress [J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 490 – 503.
- [27] SCHINZEL AC, TAKEUCHI O, HUANG Z, et al. Cyclophilin D is a component of mitochondrial permeability transition and mediates neuronal cell death after focal cerebral ischemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(34): 12005 – 12010.
- [28] SHANG J, LI Q, JIANG T, et al. Systems pharmacology, proteomics and in vivo studies identification of mechanisms of cerebral ischemia injury amelioration by Huanglian Jiedu Decoction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115244.
- [29] LIU J, WANG Y, AKAMATSU Y, et al. Vascular remodeling after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potentials [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 138 – 156.
- [30] LIU J, LI Q, ZHANG KS, et al. Downregulation of the Long Non – Coding RNA Meg3 Promotes Angiogenesis After Ischemic Brain Injury by Activating Notch Signaling [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10): 8179 – 8190.
- [31] 卢国, 徐阳美, 季晖. 中药复方防治脑缺血的研究进展 [J]. *药学进展*, 2015, 39(7): 514 – 524.
- [32] CHEN YF. Traditional Chinese herbal medicine and cerebral ischemia [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4(3): 809 – 817.
- [33] 季海刚, 张琪. 芪参益气滴丸治疗冠心病稳定型心绞痛气虚血瘀证临床观察 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(23): 66 – 69.
- [34] QURESHI AI, CAPLAN LR. Intracranial atherosclerosis [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 984 – 998.
- [35] 毛丽斯, 朱晓红. 网络药理学在中药领域的应用进展 [J]. *中医药管理杂志*, 2021, 29(13): 98 – 102.
- [36] 马清林, 杜丽东, 臧凯宏, 等. 网络药理学在复方中药研究中的应用及其存在的问题 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26(26): 21 – 24.

(收稿日期: 2022 – 07 – 18; 修回日期: 2022 – 12 – 06)