

中图分类号: R932; R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)11-0054-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.11.012



基于指纹图谱和网络药理学的通脉乐口服液质量标志物预测*

李秋萍¹, 李倩^{1,2}, 谭柳萍¹, 韦忠文¹, 张洪平¹, 陆世银^{1△}

(1. 广西壮族自治区柳州市中医医院·柳州市壮医医院·柳州市中药 < 壮瑶药 > 制剂研发重点实验室·柳州市中药 < 壮瑶药 > 制剂开发工程技术研究中心, 广西 柳州 545001; 2. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200)

摘要:目的 采用指纹图谱和网络药理学预测通脉乐口服液的质量标志物(Q-marker)。方法 采用高效液相色谱(HPLC)法建立10批通脉乐口服液的指纹图谱,采用中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)进行相似度评价及成分指认;通过网络药理学构建指纹图谱共有峰的成分-靶点-通路网络,预测通脉乐口服液潜在的Q-marker。结果 建立了通脉乐口服液指纹图谱,标定共有峰14个,指认共有峰3个,分别为毛蕊异黄酮葡萄糖苷、党参炔苷和芒柄花黄素;采用网络药理学分析指纹图谱中的3个已知成分,筛选出65个核心靶点和20条关键信号通路,可能通过原癌基因酪氨酸蛋白激酶(SRC)、磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚基1(PIK3R1)、丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(Akt1)、生长因子受体结合蛋白2(GRB2)等靶点发挥作用。结论 毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花黄素和党参炔苷可作为通脉乐口服液中发挥补益气血、养阴生津功效的Q-marker,可为通脉乐口服液质量标准的建立提供参考。

关键词:通脉乐口服液;质量标志物;高效液相色谱法;指纹图谱;网络药理学

Prediction of Quality Markers of Tongmaile Oral Liquid Based on the Fingerprints and Network Pharmacology

LI Qiuping¹, LI Qian^{1,2}, TAN Liuping¹, WEI Zhongwen¹, ZHANG Hongping¹, LU Shiyin¹

(1. Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital · Liuzhou Zhuang Medical Hospital · Liuzhou Key Laboratory for Preparation Development of Chinese Materia Medica < Zhuang and Yao > · Liuzhou Engineering Research Center for Preparation Technology of Chinese Materia Medica < Zhuang and Yao >, Liuzhou, Guangxi, China 545001; 2. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, China 530200)

Abstract: Objective To predict the quality markers (Q-markers) of Tongmaile Oral Liquid by the fingerprint and network pharmacology. **Methods** High-performance liquid chromatography (HPLC) method was used to establish the fingerprints of 10 batches of Tongmaile Oral Liquid. The Similarity Evaluation System for Chromatographic Fingerprint of Traditional Chinese Medicine (Version 2012) was used for similarity evaluation and component identification. The "component-target-pathway" network of common peaks in the fingerprints was constructed through network pharmacology, and the potential Q-markers of Tongmaile Oral Liquid were predicted. **Results** The fingerprints of Tongmaile Oral Liquid were established, with fourteen peaks confirmed and three peaks identified, which were calycosin-7-O-glucoside, lobetyolin and formononetin. In the three known components in the fingerprint analyzed by the network pharmacology, 65 core targets and 20 key signaling pathways were screened, which might exert their effects through targets such as SRC, PIK3R1, MAPK1, Akt1, GRB2, etc. **Conclusion** Calycosin-7-O-glucoside, lobetyolin and formononetin can be taken as Q-markers of Tongmaile Oral Liquid to invigorate Qi and blood, nourish Yin and promote fluid effects, which can provide a reference for the establishment of the quality standard for Tongmaile Oral Liquid.

Key words: Tongmaile Oral Liquid; quality marker; HPLC; fingerprint; network pharmacology

通脉乐口服液为医院制剂,由黄芪、党参、丹参、红参、麦冬和五味子6味中药材组方,临床已使用30余年,疗效显著,安全性良好。目前仅以麦冬对照药材的定性检测作为该制剂的内控指标,质量控制方法较简单且不具有代表性,难以保证制剂的有效性。中药制剂化学成分复杂,通常为多通路、多靶点协同作用,单一成分的控制方法无法全面反映制剂的真实质量。质量标志物(Q-marker)为中药制剂的质量控制提供了新

思路^[1-2],随着中药制剂质量控制方法的不断完善和中药数据软件的开发迭代,中药复方制剂Q-marker的测定变得更具可控性、预测性和科学性。中药指纹图谱基于高效液相色谱(HPLC)法,对多批次样品进行检测,并对指纹图谱共有峰进行归属和指认,可最大限度地反映中药复方制剂的复杂性和整体性,已广泛用于中药复方制剂的质量控制^[3-4]。网络药理学通过建立成分-靶点-通路网络探讨中药活性成分对信号通路的

*基金项目:广西壮族自治区中医药管理局自筹经费科研课题[GXZYB20240547, GZZC2020421];广西中医药大学校级科研项目[2020MS056]。

第一作者:李秋萍,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为中药制剂研发,(电子信箱)976298195@qq.com。

△通信作者:陆世银,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药理学,(电子信箱)1175463199@qq.com。

调节,且可通过分子对接及体外动物实验进行验证,对中药复方活性成分及作用机制的确定具有参考价值。指纹图谱与网络药理学相结合,可将中药制剂的活性成分和作用机制联系起来,通过控制与疾病靶点相关活性成分的含量而保障中药制剂的质量^[5-6]。本研究采用中药指纹图谱结合网络药理学的方法,预测了通脉乐口服液的Q-marker,旨在为质量标准的建立提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1260 infinity II 型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);GWB-1型超纯水机(北京普析通用仪器有限责任公司);AL204型电子天平(梅特勒-托利多仪器<上海>有限公司,精度为0.0001 g)。

1.2 试药

通脉乐口服液(医院制剂,批号分别为20200901, 20210101, 20210303, 20210402, 20210801, 20211002, 20211003, 20220102, 20220302, 20220402, 编号为S1-S10);毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品(批号为MUST-21030920,含量为99.86%),党参炔苷对照品(批号为MUST-20061010,含量为99.57%),芒柄花黄素对照品(批号为MUST-20033005,含量为99.03%),均购自成都曼斯特生物科技有限公司;磷酸(色谱纯,河北四友卓越科技有限公司);乙腈(色谱纯,湖北弗顿生化科技有限公司)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent Diamonsil C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈(A)-0.1%磷酸溶液(B),梯度洗脱(0 min时10%A, 25 min时25%A, 40 min时65%A);流速:1 mL/min;检测波长:267 nm;柱温:30℃;进样量:10 μL。

2.2 溶液制备

分别精密量取10批样品(编号为S1-S10)各10 mL,用水饱和的正丁醇萃取2次,每次10 mL,合并萃取液,蒸干,用甲醇溶解并定容至10 mL容量瓶中,取续滤液,即得供试品溶液。

取芒柄花黄素、党参炔苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品各适量,精密称定,加甲醇定容,制成质量浓度分别为20.3, 51.4, 50.2 μg/mL的混合对照品溶液。

2.3 指纹图谱建立

2.3.1 方法学考察

精密度试验:取同一批供试品溶液(编号为S1),按2.1项下色谱条件连续进样测定6次,以6号峰为参照峰。结果峰面积的RSD为0.63%~3.37%(n=6),保留时间的RSD为0.01%~0.08%(n=6),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取同一批供试品溶液(编号为S1),分别于制备后0, 2, 4, 8, 12, 24 h时按2.1项下色谱条件进样测定,以6号峰为参照峰。结果峰面积的RSD为1.64%~3.47%(n=6),保留时间的RSD为0.02%~0.14%(n=6),表明供试品溶液放置24 h内稳定性良好。

重复性试验:取同一批供试品溶液(编号为S1)6份,按2.1项下色谱条件进样测定,以6号峰为参照峰。结果峰面积的RSD为1.66%~3.91%(n=6),保留时间的RSD为0.03%~0.21%(n=6),表明方法重复性良好。

2.3.2 指纹图谱建立

取10批样品(编号为S1-S10)各适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,并将色谱图导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版),以编号为S1的供试品溶液的HPLC图作为参照,时间窗宽度设置为0.1,采用多点校正及Mark峰匹配,生成10批样品的HPLC叠加指纹图谱,共得到14个共有峰。详见图1。

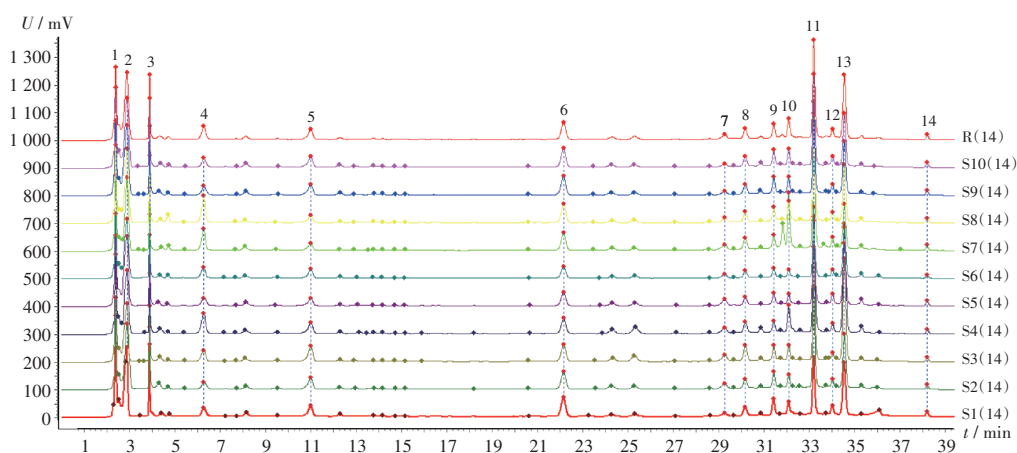


图1 10批样品高效液相色谱叠加指纹图谱

Fig. 1 HPLC superimposed fingerprints of 10 batches of samples

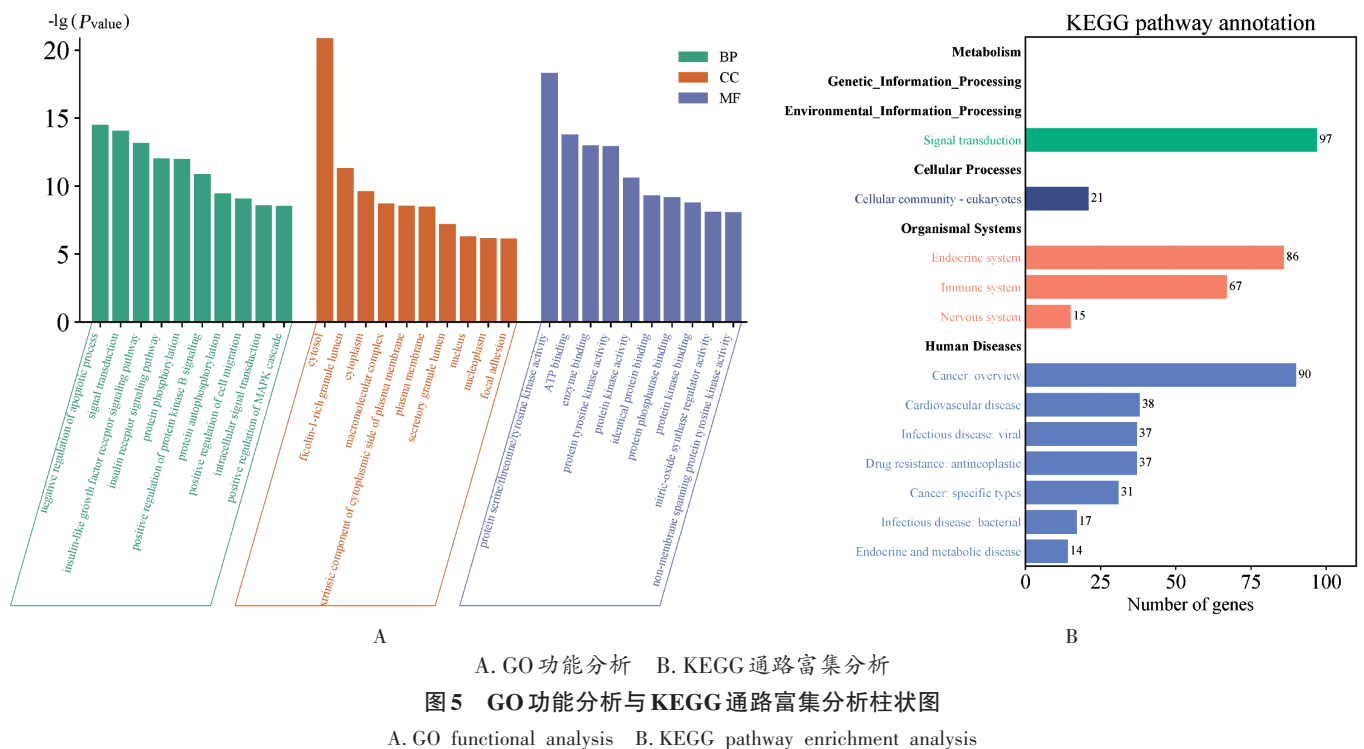


图 5 Bar charts of GO functional analysis and KEGG pathway enrichment analysis

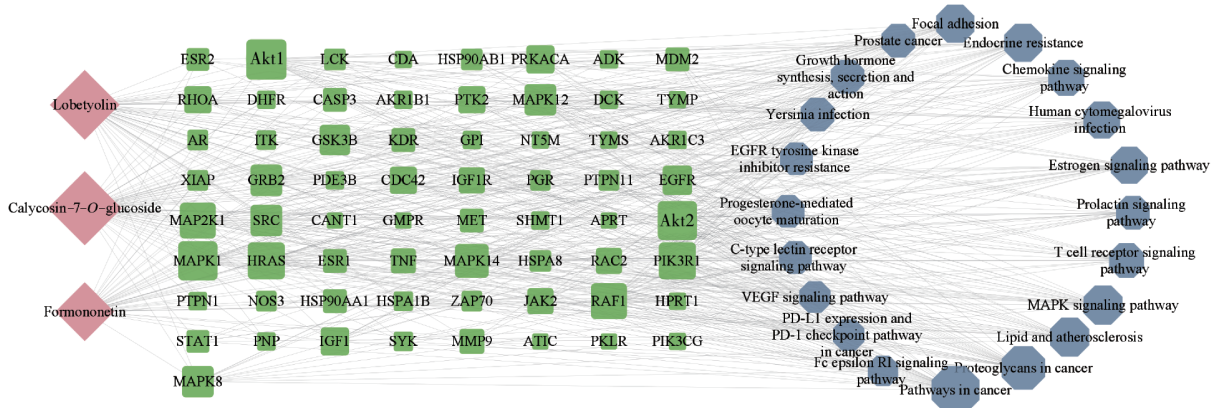


图 6 成分 - 靶点 - 通路网络
Fig. 6 Component - target - pathway network

详见图 5 A。KEGG 通路富集分析中,共得到 156 条信号通路。选取 P 值排名前 30 的信号通路进行分类可视化分析发现,显著富集在环境信息处理中的信号转导类、有机体系统中的免疫系统类、内分泌系统类、人类疾病中的癌症与心血管疾病类等信号通路。详见图 5 B。

2.4.4 成分 - 靶点 - 通路网络构建

采用 Cytoscape 3.8.2 软件将 3 个候选 Q - marker 成分、65 个核心靶点、前 20 条信号通路构建成分 - 靶点 - 通路网络发现, Akt1, Akt2, MAPK1, PIK3R1, HRAS, MAPK2, RAF1, MAPK14, GRB2, SRC 等靶点的连接度较高, degree 值分别为 23, 22, 22, 20, 20, 19, 19, 17, 15, 14; 癌症通路、癌症中的蛋白聚糖、MAPK 信号通路、脂质和动脉粥样硬化、T 细胞受体信号通路等信号

通路的连接度高, degree 值分别为 30, 26, 22, 22, 18。详见图 6。

2.4.5 分子对接验证

以 PPI 网络与成分 - 靶点 - 通路网络中 degree 值排名靠前的 10 个靶点, 以其共同靶点 SRC, PIK3R1, MAPK1, Akt1, GRB2 为受体, 在 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 中下载蛋白晶体结构; 以党参炔苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花黄素为配体, 在 TCMS 数据库 (<http://tcmspw.com/tcmsp.php>) 中下载 MOL2 文件; 采用 PyMOL 2.4.0 软件 (<https://www.pymol.org/>) 与 Autodocktools 1.5.7 软件 (<https://autodocksuite.scripps.edu/adt/>) 对受体和配体进行分子对接。Bind energy < 4.0 kcal/mol, 且值越小表示相互

作用能力越强; Bind energy < 0 kcal / mol, 表明配体与受体能自发相互作用。结果 3 个 Q - marker 成分与靶点的结合能均小于 0 kcal / mol, 表明能自发相互作用。详见表 1。其中, 芒柄花黄素与 SRC 的相互作用能力最强。详见图 7。

表 1 Q - marker 候选成分与关键靶点分子对接结合能(kcal / mol)

靶点蛋白	党参炔苷	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	芒柄花黄素
SRC(2H8H)	- 1. 60	- 4. 31	- 6. 00
PIK3R1(2IUH)	- 0. 73	- 5. 25	- 5. 38
MAPK1(1TVO)	- 0. 37	- 3. 53	- 5. 18
GRB2(1GRI)	- 1. 15	- 3. 60	- 4. 83
Akt1(1UNQ)	- 1. 36	- 4. 61	- 5. 26

3 讨论

3.1 指纹图谱色谱条件考察

曾对不同比例提取溶剂、不同检测波长、不同色谱柱、不同流动相组成进行了考察, 基于色谱峰峰形、分离度、成分响应值、出峰数目和杂质干扰情况, 优化了通脉乐口服液的 HPLC 指纹图谱条件。以氯仿、乙酸乙酯、正丁醇为萃取溶剂发现, 正丁醇为萃取溶剂时色谱峰信息最丰富; 全波长扫描发现, 指纹图谱在 267 nm 波长处的色谱峰数量丰富, 峰形稳定, 分离度好, 能更大程度地表征通脉乐口服液中的化学成分; 考察色谱柱 Agilent Diamonsil C₁₈ 柱、Agilent Zorbax SB - C₁₈ 柱与不同流动相体系(水 - 甲醇、水 - 乙腈、甲醇 - 0. 1% 磷酸溶液、乙腈 - 0. 1% 磷酸溶液)对化学成分的保留与分离情况发现, 色谱柱为 Agilent Diamonsil C₁₈ 柱并同时进行乙腈 - 0. 1% 磷酸溶液梯度洗脱时, 通脉乐口服液中色谱峰响应值高、峰形好, 化学成分的保留时间适宜, 且分离性能优良, 基线平稳。

在对通脉乐口服液指纹图谱中的成分进行指认时, 利用对照品对照法分别检测了甲基麦冬二氢高异黄酮 A、人参皂苷 Rb₁、隐丹参酮、黄芪甲苷、五味子甲

素、芹菜素、五味子醇甲、人参皂苷 Rg₁、丹酚酸 B、槲皮素、绿原酸、丹参酮 II_A、人参皂苷 Re、甲基麦冬二氢高异黄酮 B、人参皂苷 Ro、麦冬皂苷 D、五味子乙素、五味子丙素的 HPLC 图, 但在通脉乐口服液供试品的指纹图谱中均未找到对应色谱峰。指纹图谱中 1 - 5 号峰和 8 - 13 号峰的峰形较好, 峰面积较大, 分离度好, 但并未得到指认, 可考虑用液质联用色谱技术进行进一步研究。

3.2 Q - marker 分析

基于成分可测性: 本研究中通过 HPLC 法建立了 10 批通脉乐口服液的指纹图谱, 共标定了 14 个共有峰, 指认了毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花黄素和党参炔苷 3 种成分, 为后续的网络药理学研究提供了 Q - marker 候选成分, 符合 Q - marker 中的“可测性”原则。

基于质量传递与溯源: 通脉乐口服液作为医院制剂, 所用中药饮片经过严格检验, 完全符合 2020 年版《中国药典(一部)》中的质量标准。党参的定性鉴别以党参炔苷为对照品, 均检出对应斑点, 符合规定; 黄芪的含量测定以黄芪甲苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷作为指标性成分, 含量测定结果均达到标准; 芒柄花黄素虽无法定检验标准, 但文献[7]的研究表明, 芒柄花黄素主要存在于黄芪根部, 是黄芪中异黄酮类化合物的代表性成分。上述原料制备成中药制剂后, 可通过 HPLC 法检出毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花黄素和党参炔苷的对应色谱峰, 符合 Q - marker 中“质量传递与溯源”原则。

基于复方配伍环境: 中药制剂多为复方制剂, 中药配伍遵循“君臣佐使”的组方原则。通脉乐口服液方中红参、黄芪为君药, 红参补脾益肺、鼓舞清阳, 黄芪健脾补中、补气生血; 麦冬、党参为臣药, 麦冬养阴生津、清心除烦, 党参健脾益气、养阴生津, 二者合用气旺津生、脉气得复; 丹参为使药, 善走血分、通行血脉、气血循行; 五味子为佐药, 敛肺宁心、止汗生津。全方合用, 具有补益气血、养阴生津、温补心脾、提神醒脑功效。在选择 Q - marker 时, 中药方剂应遵循“君药首选原则”, 兼顾臣、佐、使的代表性物质[8]。毛蕊异黄酮葡萄糖苷

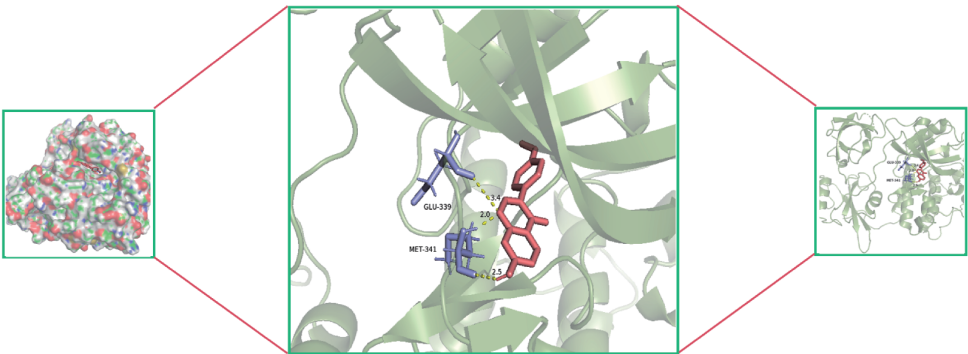


图 7 芒柄花黄素与 SRC 靶点分子对接图

Fig. 7 Molecular docking diagram between formononetin and SRC target

和芒柄花黄素为君药黄芪的主要活性成分,党参炔苷为臣药党参的指标性成分,可作为基于配伍原则的Q - marker预测的首选成分。

基于成分特性:黄芪的主要活性成分包括黄芪多糖、皂苷类化合物、黄酮类、氨基酸类、微量元素等,毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花黄素属黄芪中异黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗疲劳、神经保护和造血功能^[9],2020年版《中国药典(一部)》中将黄芪甲苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷作为黄芪含量测定的指标性成分;党参的化学成分主要包括黄酮类、生物碱类、糖类、皂苷类、甾体类、氨基酸类等^[10],党参炔苷具有抗心律失常、心脏保护等药理学作用,也常作为党参含量测定的指标性成分^[11-13],2020年版《中国药典(一部)》将党参炔苷作为党参定性鉴别的指标性成分。因此,可将毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花黄素作为黄芪的特有性成分,将党参炔苷作为党参的特有性成分。

基于成分有效性:本研究中采用分子对接验证了Q - marker候选成分与关键靶点的相互作用活性,结果表明,3个Q - marker候选成分与关键靶点均有一定结合能力,芒柄花黄素与关键靶点结合能力最强,其次为毛蕊异黄酮葡萄糖苷,党参炔苷的结合能力最弱。进一步通过查阅文献佐证其有效性,毛蕊异黄酮葡萄糖苷对缺血性脑卒中有显著保护作用,能通过沉默信息调节因子1 / 叉头框蛋白质O1 / 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (SIRT1 / FOXO1 / PGC-1 α)信号通路阻止氧化应激和神经元凋亡,上调白细胞介素10(IL-10)分泌,激活Janus激酶2 / 信号转导和转录激活因子3(JAK2 / STAT3)信号通路来保护心肌细胞免受缺血再灌注诱导的损伤^[14-15]。据报道,毛蕊异黄酮葡萄糖苷还能促进血管生成,对治疗心脑血管疾病有较好作用^[16-17]。芒柄花黄素有神经保护特性,可通过核因子- κ B / 核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3(NF- κ B / NLRP3)信号通路改善脂多糖诱导的神经元炎症和细胞凋亡^[18],对脑缺血再灌注损伤有一定保护作用^[19];还可抑制动脉粥样硬化单核细胞黏附和炎症,进而缓解动脉粥样硬化^[20],调节内皮一氧化氮合酶,以减少深静脉血栓诱导的血管内皮损伤^[21]。党参具有益气活血、促进循环等功效,在脑缺血再灌注疾病中还表现出了较大的治疗潜能^[22]。党参炔苷为党参中主要皂苷类成分,可通过血脑屏障改善脑缺血再灌注造成的损伤,其在小鼠体内的分布浓度为血>肝>心>脑>脾>肺>肾^[23-24]。党参炔苷还通过抗氧化酶和Kelch样ECH关联蛋白1-核转录因子红系2相关因子2(Keap1-Nrf2)信号通路发挥抗氧化应激作用^[25]。

Q - marker潜在成分的文献报道与通脉乐口服液临床应用范围一致,表明本研究方法具有一定的准确性和可靠性。

3.3 通脉乐口服液药理学作用机制分析

通脉乐口服液主要用于治疗气血两虚、心悸气短、疲劳怠倦、神经衰弱等症,对心脑血管疾病及各种术后导致的气血两虚证均有良好疗效。通过网络药理学分析发现,其作用机制可能与MAPK1, SRC, PIK3R1, Akt1, GRB2等核心靶点的调控相关。MAPK1为MAPK信号传导的重要蛋白,研究发现,miR-132可通过抑制MAPK1表达来抑制海马细胞中一氧化氮合酶(NOS)的表达和氧化应激,从而改善阿尔茨海默病的认知功能^[26];miR-362-3p表达可通过MAPK / PTEN / Akt通路下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α), IL-1 β , IL-6, ESR1,上调一氧化氮,以抑制心肌细胞凋亡,缓解内皮细胞损伤^[27]。SRC在激活参与血管细胞分化、迁移、增殖和胞骨架重组的各种信号蛋白中发挥着核心作用,被认为是治疗心血管疾病的重要靶点^[28]。PIK3R1是外泌体miR-320的靶基因,参与miR-320介导的心肌细胞凋亡,PIK3R1上调时能降低心肌细胞的凋亡水平^[29],通过介导PIK3R1可调控转化生长因子- β (TGF- β)信号通路干预缺血性卒中^[30]。Akt1可调节血管生成,高浓度氢气可导致Akt1磷酸化,但不导致Akt2磷酸化,依赖PI3K / Akt1机制保护心脏免受缺血再灌注损伤,进一步通过抑制Akt1表达显著消除高浓度氢气诱导的心脏保护作用^[31],Akt1过表达可显著降低心肌细胞缺氧 / 复氧损伤^[32]。GRB2与多种信号通路的转导密切相关,GRB2基因沉默能抑制PI3K / Akt / NF- κ B信号通路的活化,缓解动脉粥样硬化大鼠的脂质沉积和炎症浸润,进而发挥缓解动脉粥样硬化的作用^[33]。

3.4 小结

毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花黄素和党参炔苷可能为通脉乐口服液的潜在Q - marker,为通脉乐口服液的质量控制及后续研究提供了实验基础数据,同时为中药Q - marker的量化评价提供了创新思路与方法。但主要基于数据分析的网络药理学-分子对接还有一定局限性,后期还需开展更深入的药物效应动力学试验,以促进通脉乐口服液质量标准的完善。

参考文献

- [1] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q - Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药,2016,47(9): 1443 - 1457.
- [2] 张铁军,白 钢,陈常青,等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q - marker)研究路径[J]. 中草药,2018,49(1):1 - 13.
- [3] 李壮壮,张 静,赵绍哲,等. 指纹图谱与化学计量学结合优选

- 柴胡桂枝颗粒水提工艺[J]. 中成药, 2018, 40(8): 199 - 203.
- [4] 杨宝慧, 刘天易, 陈雅慧, 等. 基于指纹图谱结合多成分定量分析的视疲宁片质量评价研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(24): 2526 - 2531.
- [5] 李 正, 杨 欢, 陈碧莲. 基于指纹图谱和网络药理学对舒筋活血片的质量标志物预测分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(13): 1703 - 1708.
- [6] 帅 霞, 陈 旺, 袁 袁, 等. 基于指纹图谱和网络药理学对经典名方二冬汤质量标志物(Q - Marker)预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(18): 5682 - 5691.
- [7] 白 月, 王红芳, 黄怀鹏. 芒柄花素药理作用的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(2): 425 - 432.
- [8] 陈 佳, 李 伟, 刘 征, 等. 基于“五原则”结合蛛网模型辨析肺热止咳颗粒质量标志物[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(21): 2990 - 2997.
- [9] 吴 娇, 仝芳超. 黄芪的化学成分、药理作用及临床应用[J]. 滨州医学院学报, 2024, 47(1): 68 - 75.
- [10] 李力恒, 陈昌瑾, 胡晓阳, 等. 党参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(3): 112 - 115.
- [11] 陈前锋, 邓小艳, 祝慧凤. HPLC法测定不同产地党参中党参炔苷和丁香苷的含量[J]. 食品工业科技, 2016, 37(6): 64 - 67.
- [12] 贡东军, 陈培云, 庞艳苹, 等. 党参中党参炔苷和苍术内酯Ⅲ含量的反相高效液相色谱法同时测定[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(1): 70 - 72.
- [13] 陈 娟, 陈瑞明, 孟 雪, 等. 高效液相色谱法同时测定党参中3种指标性成分含量[J]. 中国药业, 2021, 30(5): 69 - 72.
- [14] YAN XL, YU AM, ZHENG HZ, et al. Calycosin - 7 - O - β - D - glucoside Attenuates OGD / R - Induced Damage by Preventing Oxidative Stress and Neuronal Apoptosis via the SIRT1 / FOXO1 / PGC - 1 α Pathway in HT22 Cells[J]. Neural Plast, 2019, 2019: 8798069.
- [15] LIU YJ, CHE GY, DI ZX, et al. Calycosin - 7 - O - β - D - glucoside attenuates myocardial ischemia - reperfusion injury by activating JAK2 / STAT3 signaling pathway via the regulation of IL - 10 secretion in mice[J]. Mol Cell Biochem, 2020, 463(1 / 2): 175 - 187.
- [16] RUAN JQ, LI S, LI YP, et al. The Presystemic Interplay between Gut Microbiota and Orally Administered Calycosin - 7 - O - β - D - Glucoside[J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43(10): 1601 - 1611.
- [17] TSAI CC, WU HH, CHANG CP, et al. Calycosin - 7 - O - β - D - glucoside reduces myocardial injury in heat stroke rats [J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(3): 730 - 738.
- [18] ZHOU ZJ, ZHANG P. Formononetin ameliorates the LPS - induced inflammatory response and apoptosis of neuronal cells via NF - κ B / NLRP3 signaling pathway [J]. Funct Integr Genomics, 2023, 23(4): 321.
- [19] YU L, ZHANG YY, CHEN QQ, et al. Formononetin protects against inflammation associated with cerebral ischemia - reperfusion injury in rats by targeting the JAK2 / STAT3 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149: 112836.
- [20] MA CR, XIA RL, YANG S, et al. Formononetin attenuates atherosclerosis via regulating interaction between KLF4 and SRA in apoE^{-/-} mice[J]. Theranostics, 2020, 10(3): 1090 - 1106.
- [21] ZHOU ZX, ZHOU HM, ZOU X, et al. Formononetin regulates endothelial nitric oxide synthase to protect vascular endothelium in deep vein thrombosis rats [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2022, 36: 394632022111117.
- [22] 杨鹏飞, 楚世峰, 陈乃宏. 党参的药理学研究进展及其抗脑缺血再灌注损伤的机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(12): 5 - 10.
- [23] 冯亚静, 王晓霞, 庄鹏宇, 等. 党参的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 135 - 139.
- [24] 师方园. 调心方对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[D]. 张家口: 河北北方学院, 2014.
- [25] 廖江敏, 朱 彤, 杨雪峰, 等. 基于网络药理学的党参抗氧化损伤研究[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(12): 2110 - 2118.
- [26] DENG Y, ZHANG J, SUN X, et al. miR - 132 improves the cognitive function of rats with Alzheimer's disease by inhibiting the MAPK1 signal pathway [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6): 159.
- [27] 熊纭辉, 王 娟, 邓海华. miR - 362 - 3p 通过 MAPK1 / PTEN / AKT 信号通路调节冠心病大鼠心肌细胞凋亡和内皮细胞损伤[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(14): 2582 - 2586.
- [28] HUSSAIN M, IKRAM W, IKRAM U. Role of c - Src and reactive oxygen species in cardiovascular diseases [J]. Mol Genet Genomics, 2023, 298(2): 315 - 328.
- [29] 张 欣, 李雪琴, 朱良宇, 等. 病毒性心肌炎血清外泌体来源的 miR - 320 通过靶向 Pik3r1 抑制 AKT / mTOR 通路促进小鼠心肌细胞凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(6): 516 - 525.
- [30] LI J, WANG N, NIE H, et al. Long Non - coding RNA RMST Worsens Ischemic Stroke via MicroRNA - 221 - 3p / PIK3R1 / TGF - β Signaling Pathway[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(5): 2808 - 2821.
- [31] CHEN OY, CAO ZY, LI H, et al. High - concentration hydrogen protects mouse heart against ischemia / reperfusion injury through activation of the PI3K / Akt1 pathway [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14871.
- [32] DU YY, ZHU H, LI DY, et al. Lentiviral - mediated overexpression of Akt1 reduces anoxia - reoxygenation injury in cardiomyocytes[J]. Cell Biol Int, 2014, 38(4): 488 - 496.
- [33] 申 童, 喻青松, 董飒英. GRB2 基因沉默介导 PI3K / AKT / NF - κ B 信号通路对动脉粥样硬化大鼠脂质沉积和炎症浸润的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(5): 792 - 799.

(收稿日期: 2024 - 02 - 26; 修回日期: 2024 - 11 - 18)