

网络药理学研究两经典名方治疗脑卒中的作用机制

刘悦, 周思雨*, 郑欣怡, 喻理德

江西中医药大学药学院, 江西南昌, 中国

*通讯作者

【摘要】运用网络药理学探究两个相关经典名方（补阳还五汤和半夏白术天麻汤）治疗脑卒中的分子物质基础与靶点作用机制。利用 TCMSP 数据库检索补阳还五汤和半夏白术天麻汤中各味中药所含成分; Pubchem 数据库和 SwissTargetPrediction 数据库筛选补阳还五汤和半夏白术天麻汤的作用靶点; 运用 GeneCards 和 OMIM 数据库检索并筛选脑卒中疾病靶点; 将获得的疾病基因和两个名方有效成分靶点基因进行相交, 绘制韦恩图, 分别得到两者与脑卒中的共同靶点; 将所得的两个名方各自的有效成分和治疗脑卒中的靶点基因导入 Cytoscape3.10.4 软件中构建药物-成分-靶点基因可视化网络图; 利用 STRING 数据库构建蛋白互作网络; 最后利用 David 数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析, 并绘制相应图表。通过分析相关靶点揭示了两方剂的多成分、多靶点、多通路的协同作用机制。

【关键词】网络药理学; 脑卒中; 补阳还五汤; 半夏白术天麻汤; 作用机制

【基金项目】省中医药管理局科技计划项目 (2024B0079)

1. 引言

中风, 又称缺血性脑卒中(IS), 是较为经典的居民常见脑血管疾病, 发病率在全球各地均呈逐年上升的趋势, 如美国等国患病率在 3.9%~19.9%[1]。我国是世界中风病患者大国, 早在 2016 年我国新发中风病患者就占全球的 40%[2], 且在近几年越来越呈年轻化趋势[3]。IS 属于急性脑血管疾病, 在心血管疾病中不仅患病率居高不下, 其病死率也超过肿瘤及其他各类疾病, 位居第一[4]。该病具有发病率高、病死率高、致残率高和复发率高的显著特点, 对人类健康构成严重威胁[5]。其不仅给患者本人带来严重的身体功能障碍与精神痛苦, 极大地降低了其生活质量, 同时也给家庭与社会带来了沉重的经济负担与照护压力。它消耗着大量的医疗资源, 并持续影响劳动力人口健康, 已成为一个严峻的公共卫生挑战, 是当代医学必须攻克的重大难题[6,7]。

IS 是由于局部脑组织血流供应中断, 导致相应区域神经细胞大量死亡的疾病[8]。其发病机制复杂, 涉及脑血流减少、能量代谢障碍、炎症反应、兴奋性氨基酸毒性、氧化应激及细胞凋亡等一系列相互关联的病理生理过程[9,10], 最终导致神经系统受损并出现功能障碍[11,12]。目前, 临床治疗的核心在于尽快恢复血流, 主要手段包括溶栓治疗、血管内取栓及抗血小板治疗等, 旨在清除或绕过血栓、恢复血液灌注[13]。然而, 这些方法虽能一定

程度上实现血管再通, 却难以有效逆转或阻断缺血后已启动的复杂病理损伤, 且存在疗效局限性及一定的不良反应风险。

中医药在治疗 IS 等心脑血管疾病时, 注重整体调节, 其复方制剂往往通过多途径、多靶点发挥作用[14], 具有独特的临床价值。在众多方剂中, 如血府逐瘀汤、桃红四物汤、星蒺承气汤及补阳还五汤等[15,16], 均在实验与临床中显示出改善脑循环、减轻神经损伤、促进功能恢复的疗效[17-19]。

其中作为本文所研究之一的补阳还五汤 (Buyang Huanwu Decoction, BYHWD) 是益气活血的经典名方代表[20], 尤其受到关注。该方源于清代王清任《医林改错》, 基于“气虚血瘀”病机认识而创立[21], 由黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁和红花七味药组成, 具有补气、活血、通络之效[22,23]。现代研究表明, 补阳还五汤不仅有助于改善脑部血液循环、减轻脑损伤, 还具有抗氧化、抗自由基、脑保护等多重作用, 对气虚血瘀型中风的治疗具有重要意义。然而, 目前对于补阳还五汤等中药复方在缺血性脑卒中治疗中的具体活性成分及其作用机制, 尚未完全明确, 仍需进一步深入研究。

半夏白术天麻汤则出自《医学心悟》, 由半夏、白术、天麻、茯苓、橘红、甘草组成, 是中医用以熄风化痰、健脾祛湿、活血通络的经典名方。研究表明, 该方能够有效作用于恢

复期,改善脑卒中患者的神经功能缺损,促进微循环与新生血管形成[24],从而提升整体治疗效果。

目前国内外学者对于“补阳还五汤”和“半夏白术天麻汤”治疗 IS 的研究虽然取得了不少进展,但仍然不够全面和深入。本文基于网络药理学,对两者进行进一步研究,希望能够丰富现有成果并为本课题组治疗脑卒中的院内制剂的开发研究提供参考。

2. 资料与方法

2.1 活性成分筛选

利用 TCMSP 数据库 [25] (<https://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 分别检索两个经典名方中每味中药所含成分,并用是否满足口服利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 这一基础条件进行筛选,满足条件的成分编辑汇总[26];在 CNKI 搜索 TCMSP 数据库不含有的地龙和天麻化学成分有关文献[27,28],然后进行筛选;合并数据,即得两个名方所含有效成分数据库。

2.2 有效成分作用靶点的筛选

将两个名方各自筛选出来的有效活性成分利用有机小分子生物活性数据库 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 查询其 2D 分子结构式,再将其导入 SwissTargetPrediction 数据库 [29] (<https://swisstargetprediction.ch/>) 中,预测并筛选化合物分子的有效作用靶点 (Probability > 0),保存靶点基因的基本信息。

2.3 脑卒中疾病靶点的筛选

以“Cerebrovascular Accident”为关键词在 GeneCards 人类基因数据库 (<https://www.genecards.org/>) 和 OMIM 人类孟德尔遗传数据库 (<https://www.omim.org/>) 中检索,筛选出主要基因名称。

2.4 治疗脑卒中的基因靶点的获得——韦恩图的构建

将获得的疾病基因和两个名方有效成分靶点基因进行相交,绘制韦恩图[30],相交部分即是两个名方各自治疗脑卒中的相关靶点基因。

2.5 药物-成分-靶点基因网络构建

将所得的两个名方各自的有效成分和治疗脑卒中的靶点基因导入 Cytoscape3.10.4 软件 (<https://cytoscape.org/>) 中构建药物-成分-靶点基因可视化网络图。

2.6 蛋白相互作用网络 (PPI) 构建

将所得的两个名方各自治疗疾病的靶点

基因导入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 中构建蛋白互作网络,最小互相作用阈值设定为 0.4,删除周围零散的和主体无关联的靶点,隐藏网络中断开连接的节点,其它设置不变。

2.7 GO 富集分析与 KEGG 通路富集分析

将所得的两个名方各自治疗脑卒中的靶点基因导入 David 数据库 [31] (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>),进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析,选择物种为 Human(Homo sapiens)。将获得的数据以 Excel 的格式导出,再利用微生信网站 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行相关图表的绘制。

3. 结果

3.1 活性成分筛选结果

3.1.1 补阳还五汤活性成分筛选结果

利用 TCMSP 数据库检索补阳还五汤七味中药各自的活性成分,去除重复部分,得到补阳还五汤活性成分共 127 个。

3.1.2 半夏白术天麻汤

利用 TCMSP 数据库检索半夏白术天麻汤六味中药各自的活性成分,去除重复部分,得到半夏白术天麻汤活性成分共 142 个。

3.2 有效成分作用靶点筛选的结果

将两个名方各自所有的有效成分导入 SwissTargetPrediction 数据库中,筛选出有效成分的作用靶点,进行数据分析,去除重复靶点。

检索到补阳还五汤黄芪有效成分作用靶点 344 个,赤芍 305 个,当归 44 个,川芎 290 个,桃仁 207 个,红花 342 个,地龙 141 个,合并和去除重复项得靶点 714 个。

检索到半夏白术天麻汤半夏有效成分作用靶点 303 个,白术 45 个,天麻 79 个,茯苓 246 个,橘红 299 个,甘草 738 个,合并和去除重复项得靶点 844 个。

3.3 脑卒中疾病靶点的筛选结果及治疗脑卒中基因靶点的获得

从 GeneCards 人类基因数据库获得脑卒中相关靶点基因 788 个,OMIM 人类孟德尔遗传数据库检索出脑卒中相关靶点基因 137 个,合并并去除重复项得脑卒中疾病靶点基因共 858 个。

将上述疾病基因与补阳还五汤有效成分靶点基因作韦恩图,取得交集基因 129 个,见图 1。

将上述疾病基因与半夏白术天麻汤有效

成分靶点基因作韦恩图，取得交集基因 132 个， 见图 2。

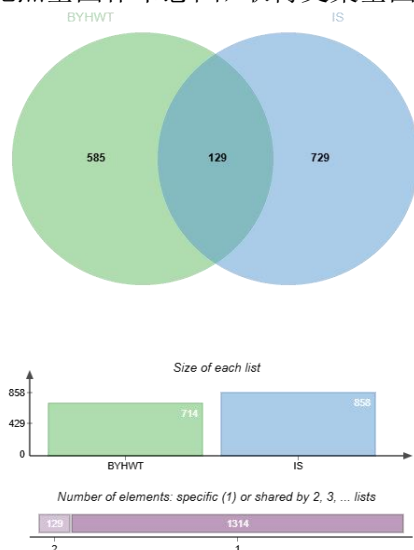


图 1.补阳还五汤与脑卒中韦恩图

3.4 药物-成分-靶点基因网络构建

根据上述有效成分和治疗脑卒中的靶点基因将其一一一对应分别作出两个名方的 Network 文件，再将有效成分、交集基因和药物分别对应 mol、gene 和 drug 分别作出两个名方的 type 文件。

将补阳还五汤的 Netwok 文件和 type 文件导入 Cytoscape3.10.4 软件中构建药物-成分-靶点基因可视化网络图,通过 degree 值分组并调节图谱结构，详见图 3。图中橘红色代表补阳还五汤的七味药物；蓝色代表补阳还五汤治疗脑卒中靶点基因；绿色代表治疗脑卒中的有效

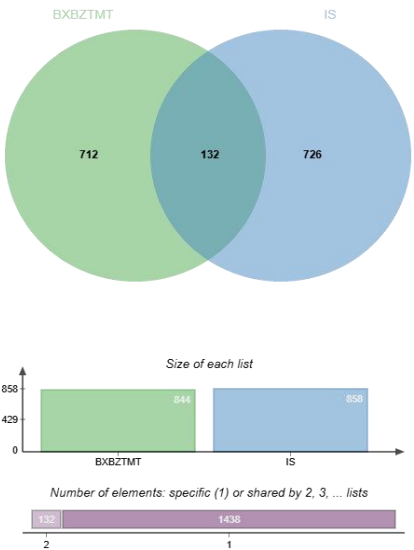


图 2.半夏白术天麻汤与脑卒中韦恩图

成分。通过 degree 值和作用靶点数筛选有效成分作用较大的有华良姜素（Jaranol）、异鼠李素（Isorhamnetin）、山柰酚（kaempferol）、槲皮素（quercetin）、芍药内酯苷（Albiflorin）、川芎嗪（perlolyrine）、常春藤皂苷元（Hederagenin）、黄芩素（baicalein）、木脂素（lignan）、6-羟基山柰酚（6-Hydroxykaempferol）、6-羟基柚皮素（6-Hydroxynaringenin）、栎草亭（quercetagetin）、木犀草素（luteolin）、亚油酸（Linoleic）等。

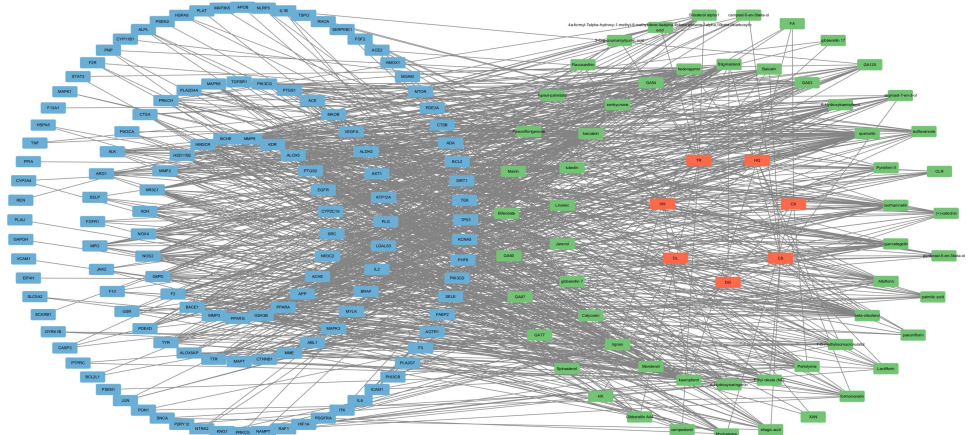


图 3.补阳还五汤的药物-成分-靶点基因网络图

将半夏白术天麻汤的 Netwok 文件和 type 文件导入 Cytoscape3.10.4 软件中构建药物-成分-靶点基因可视化网络图，通过 degree 值分组并调节图谱结构，详见图 4。图中橘红色代表半夏白术天麻汤的六味药物；绿色代表半夏白术天麻汤治疗脑卒中靶点基因；紫色代表治疗脑卒中的有效成分。通过 degree 值和作用靶

点数筛选有效成分作用较大的有卡维丁（Cavidine）、黄芩素（baicalein）、顺-11-二十碳烯酸（gondoic acid）、16A-羟基松苓新酸（16alpha-Hydroxydehydrotrametenolic acid）、栓菌酸(Trametenolic acid)、齿孔酸(Eburicoic acid)、茯苓酸（Pachymic acid）、茯苓新酸（茯苓酸 A，poricoic acid A）、柚皮

素 (Naringenin)、Pranferol 等。

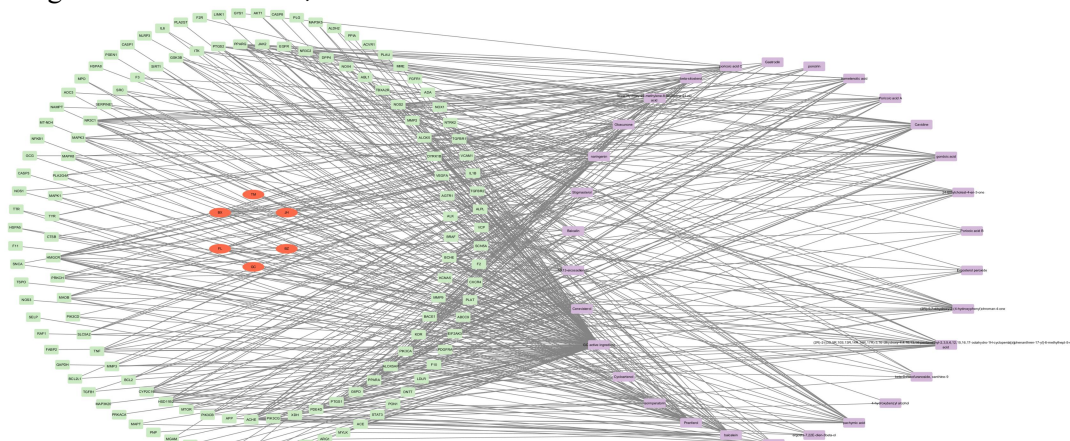


图 4.半夏白术天麻汤的药物-成分-靶点基因网络图

3.5 蛋白相互作用网络 (PPI) 构建结果

将获取的补阳还五汤与脑卒中的共有靶点录入 String 数据库, 进行蛋白质相互作用 (PPI) 信息分析, 构建网络图, 并按彼此之间相互作用更多的靶点基因进行分组, 共分为 3 组 (图 5)。将靶点基因数据导入 Cytoscape3.10.4 软件, 利用 cyHubba 插件, 筛选出 degree 值前 20 的靶点用于 PPI 网络可视化分析 (图 6), 筛选出 PPI 网络中的 10 个核心靶点基因, 包括 IL6、BCL2、IL1B、PTGS2、PPARG、GAPDH、AKT1、TNF、CASP3 和 TP53。

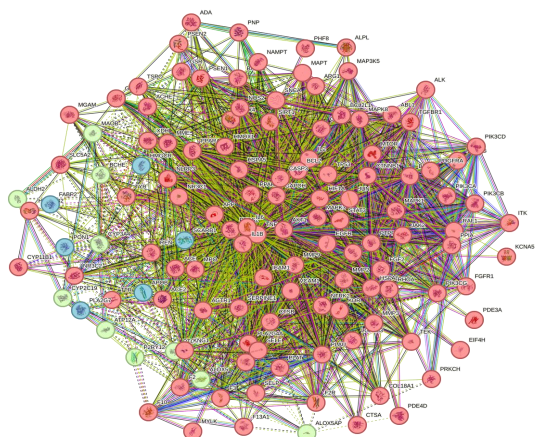


图 5.补阳还五汤治疗脑卒中的 PPI 网络图

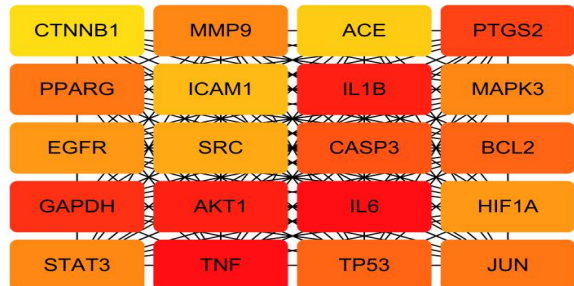


图 6.补阳还五汤共有靶点蛋白互作网络局部可视化分析

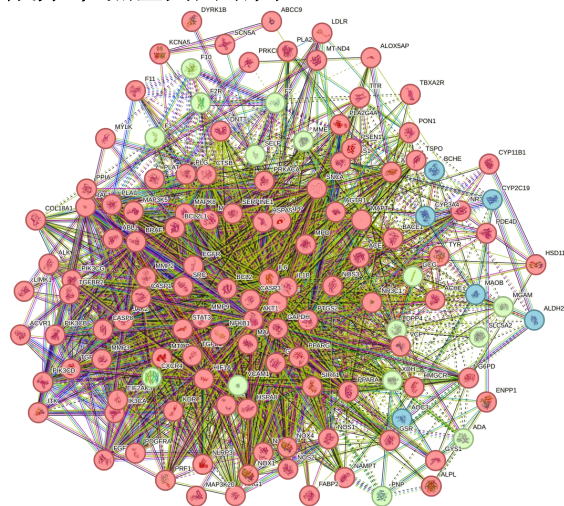


图 7.半夏白术天麻汤治疗脑卒中的 PPI 网络图

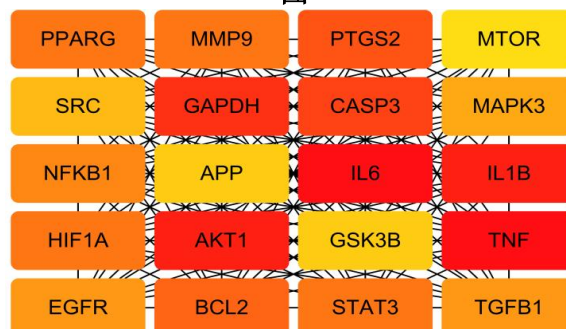


图 8.半夏白术天麻汤共有靶点蛋白互作网络局部可视化分析

将获取的半夏白术天麻汤与脑卒中的共有靶点录入 String 数据库, 进行蛋白质相互作用 (PPI) 信息分析, 构建网络图, 并按彼此之间相互作用更多的靶点基因进行分组, 共分为 3 组 (图 7)。将靶点基因数据导入 Cytoscape3.10.4 软件, 利用 cyHubba 插件, 筛选出 degree 值前 20 的靶点用于 PPI 网络可视化分析 (图 8), 筛选出 PPI 网络中的 10 个

核心靶点基因，包括 TNF、IL6、AKT1、IL1B、GAPDH、CASP3、PTGS2、BCL2、PPARG 和 STAT3。

3.6 GO 和 KEGG 富集分析

将补阳还五汤与脑卒中的共有靶点导入 David 网站进行 GO 和 KEGG 富集分析，选择物种为人类。GO 富集分析结果如下：BP681 个，CC92 个，MF163 个。

在生物过程中显著相关的有正向调控 PI3K/Akt 信号转导、正向调控细胞凋亡过程、表皮生长因子受体(EGFR)信号传导、正向调控 ERK1 和 ERK2 级联反应和负向调控细胞凋亡过程等；在细胞组成中显著相关的有质膜、膜筏、胞外区、细胞表面和外泌体等；在分子功能中显著相关的有酶结合、催化蛋白质磷酸化反应、相同的蛋白质分子发生特异性结合、催化组蛋白 H3 第 41 位酪氨酸（Y41）的磷酸

化反应和识别并结合 ATP 分子等。KEGG 富集分析获得 164 条通路，其中相关度较高的信号通路包括糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路、癌症通路和流体剪切应力与动脉粥样硬化通路等。

选择补阳还五汤 GO 富集分析数据中各自排名前 10 位的条目，通过微生信平台绘制三合一柱状图[32]。选择补阳还五汤 KEGG 富集分析数据中排名前 20 位的条目通过微生信平台绘制气泡图[32]。在柱状图中，富集分数值越高，代表结果的显著性越强；而在气泡图中，p 值越小则颜色越偏红，也意味着结果越显著。同时，图中点的大小对应着富集基因的数量，点越大，表明富集的基因数目越多。GO 富集分析三合一柱状图见图 9，KEGG 气泡图见图 10。

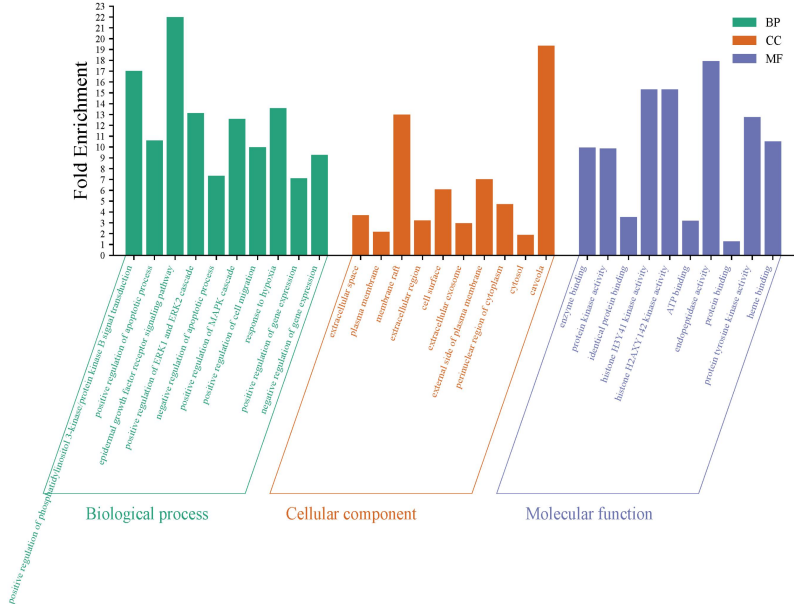


图 9.补阳还五汤 GO 富集分析三合一柱状图

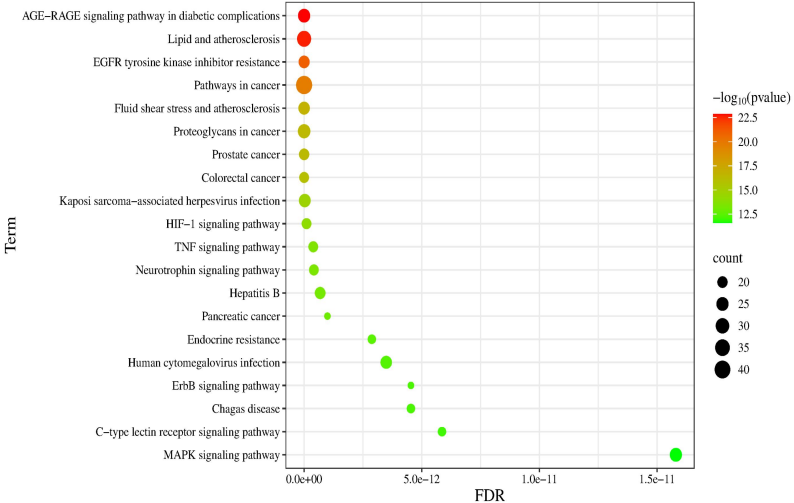


图 10.补阳还五汤 KEGG 富集分析气泡图

将半夏白术天麻汤与脑卒中的共有靶点导入 David 网站进行 GO 和 KEGG 富集分析，选择物种为人类。GO 富集分析结果如下：BP712 个，CC87 个，MF177 个。

在生物过程中显著相关的有有正向调控 PI3K/Akt 信号转导、缺氧应答、正向调控细胞迁移、正向调控细胞凋亡过程和炎症反应；在细胞组成中显著相关的有质膜、胞外区、细胞表面、膜筏和细胞质基质；在分子功能中显著相关的有相同的蛋白质分子发生特异性结合、酶结合、蛋白激酶活性、识别并结合 ATP 分子和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性等。KEGG 富集分析获得 178 条通路，其中相关度较高的信号通路包括糖尿病并发症中的 AGE-RAGE

信号通路、脂质与动脉粥样硬化通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路、癌症通路和胰腺癌通路等。

选择半夏白术天麻汤 GO 富集分析数据中各自排名前 10 位的条目，通过微生信平台绘制三合一柱状图[32]。选择半夏白术天麻汤 KEGG 富集分析数据中排名前 20 位的条目通过微生信平台绘制气泡图[32]。在柱状图中，富集分数值越高，代表结果的显著性越强；而在气泡图中，p 值越小则颜色越偏红，也意味着结果越显著。同时，图中点的大小对应着富集基因的数量，点越大，表明富集的基因数目越多。GO 富集分析三合一柱状图见图 11，KEGG 气泡图见图 12。

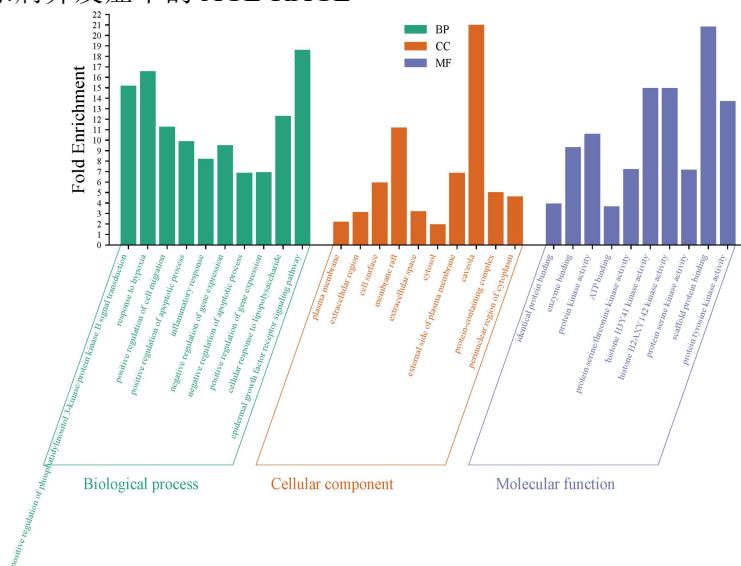


图 11.半夏白术天麻汤 GO 富集分析三合一柱状图

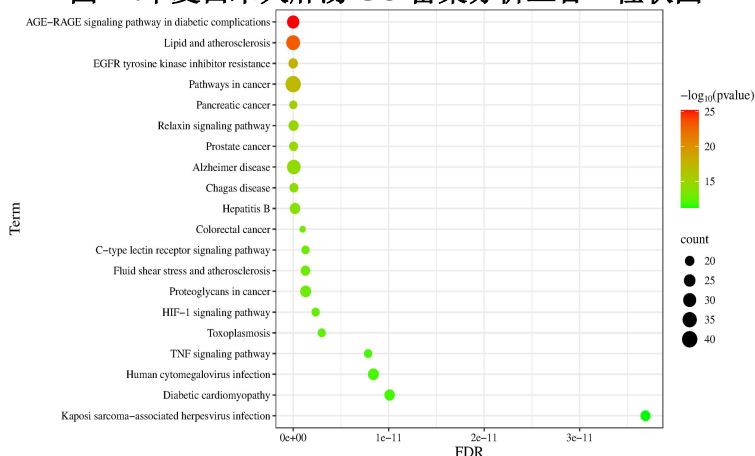


图 12.半夏白术天麻汤 KEGG 富集分析气泡图

4.讨论

本文研究并筛选出补阳还五汤的 127 个活性成分和 714 个药物作用靶点，858 个疾病靶点，129 个共有靶点；半夏白术天麻汤的 142 个活性成分和 844 个药物作用靶点，858 个疾

病靶点，132 个共有靶点。

其中补阳还五汤和半夏白术天麻汤治疗脑卒中的最重要的十个靶点中有九个相同，说明两者治疗脑卒中的作用机制相似。脑卒中的一个重要病理机制是脑细胞受损和凋亡，主要

原因是脑血管损伤后剧烈炎症反应和缺氧等因素造成的损伤。AKT1 是一种在细胞生理和多种疾病（尤其是癌症和心脑血管）[33]中起核心作用的蛋白质，通过抑制其异常激活可以治疗心脑血管损伤和多种癌症；IL6 和 IL1B 都是重要的炎症因子[34]，其中 IL6 不仅有炎症作用，还能协调免疫、代谢等多方面反应，作用十分广泛，抑制其表达可以类风湿关节炎等免疫炎症反应和癌症，而 IL1B 是强效促炎细胞因子，治疗罕见的自身炎症性疾病方面效果显著，抑制其表达也是探索治疗动脉粥样硬化等炎症相关慢性病的重要方向，通过控制这两个靶点可以预防血栓的形成和脑卒中发作所带来的炎症损伤；TNF（肿瘤坏死因子）是免疫系统中一个核心的多效性细胞因子，在正常生理状态下，它是协调免疫防御、维持组织稳态的关键，而一旦失控（过度表达）就会成为驱动慢性炎症和自身免疫疾病的元凶，破坏内皮细胞，造成血脑屏障的损伤[35]；PTGS2 是诱导型酶，在静息细胞中基本不表达，是催化花生四烯酸转化为前列腺素的第一步，也是最关键一步的酶，选择性抑制它可以在缓解炎症反应的同时减少对身体正常组织的损害；BCL2 是一个抑制细胞凋亡（程序性死亡）的蛋白，当它异常高表达或功能失调时，会导致本该死亡的细胞（如受损细胞、癌细胞）异常存活和积累，从而引发癌症、自身免疫病等多种疾病，但当脑卒中发作后 BCL2 可以阻止脑细胞凋亡和坏死，发挥神经保护的作用；PPARG 主要调控脂质代谢、糖稳态、炎症反应等过程，通过控制该靶点可以用于治疗糖尿病和肥胖等疾病[36]；GAPDH 几乎在所有细胞中持续表达，是糖酵解中的关键酶，此外还参与炎症反应抑制等多项非代谢功能；CASP3 是细胞凋亡（程序性死亡）过程中最关键的“执行者”，抑制它可以阻止神经元异常死亡[37]。

此外，补阳还五汤和半夏白术天麻汤在治疗脑卒中的作用通路上也有不少相似处，更加印证了两者治疗脑卒中的作用机制相似。作用通路主要有糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路和癌症通路。AGE-RAGE 信号通路是驱动糖尿病多种并发症（如肾病、视网膜病变、神经病变和心血管病）发生发展的核心机制[38]，其本质是晚期糖基化终末产物（AGEs）与细胞膜上的受体（RAGE）结合后，持续激活多条下游炎症和氧化应激通路，导致组织损伤。脂质与动脉粥

样硬化通路是胆固醇（特别是低密度脂蛋白胆固醇，LDL-C）从正常血液成分转变为导致动脉粥样硬化斑块的关键驱动因素，从而诱发脑卒中。EGFR-TKI 耐药通路的作用，是从分子层面揭示肿瘤在靶向治疗下的“适应性进化”的过程，为今后肿瘤治疗的研究提供了思路，研究表明对该通路的异常作用会血管痉挛或异常凝血等不良后果[39]，推测在此起保护作用以防止脑卒中的复发和加重。癌症通路能让我们理解癌症的“运作原理”，更为攻击其致命弱点、实现精准医疗提供了根本性的武器，它揭示了癌症患者脑卒中（尤其是缺血性卒中）发生的独特机制，从而为诊断、治疗和预防这类特殊卒中提供了精准的理论依据[40,41]。

由此可以看出，补阳还五汤和半夏白术天麻汤治疗脑卒中主要通过调节代谢和炎症反应、治疗糖尿病并发症、改善肥胖和动脉粥样硬化和影响细胞凋亡与再生等方面多通路达到治疗效果。

综上所述，本研究借助网络药理学方法，系统阐释了补阳还五汤和半夏白术天麻汤治疗脑卒中的有效成分、作用靶点及相关通路，进一步揭示了两方剂的多成分、多靶点、多通路的协同作用机制。这一结果也印证了中医药治疗疾病的整体观，即在治疗过程中将人体视为有机整体，通过多种活性成分共同调节多个靶点与信号通路，从而达到治疗疾病的目的。此外，本课题组所研究的治疗脑卒中的院内制剂补气通络颗粒的来源就是上述两个名方所化裁，本文为该院内制剂的合理性提供了理论支持并相互印证。

参考文献

- [1] Joynt Maddox K E, Elkind M S V, Aparicio H J, et al. Forecasting the burden of cardiovascular disease and stroke in the United States through 2050-prevalence of risk factors and disease: a presidential advisory from the American heart association[J]. Circulation, 2024, 150(4): e65-e88.
- [2] 全球中风报告: 中国 2016 年有 551 万人发病，占全球 40%，但死亡率明显下降[J]. 疾病监测, 2019, 34 (3) : 215.
- [3] Putaala J. Ischemic Stroke in Young Adults[J]. Continuum (Minneapolis, Min), 2020, 26(2): 386-414.
- [4] 王陇德, 彭斌, 张鸿祺等.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J].中国脑血管病杂

- 志.2022, 19 (2): 136-144.
- [5] 秦瑜玲, 舒杨, 卢岩等.中风病因病机新说[J].河南中医, 2019, 39 (9): 1309-1313.
- [6] 王爽, 吴丹, 张敬博等.星萎承气汤治疗中风痰热腑实证的研究进展[J].中国实验方剂学杂志, 2021, 27 (10): 213-221.
- [7] 李雯洁, 黄颖.三化汤治疗中风的研究进展[J].中医研究, 2021, 34 (12): 67-71.
- [8] Daidone M, Cataldi M, Pinto A, et al. Non-coding RNAs and other determinants of neuroinflammation and endothelial dysfunction: regulation of gene expression in the acute phase of ischemic stroke and possible therapeutic applications[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(11): 2154-2158.
- [9] Marto JP, Strambo D, Livio F, et al. Drugs associated with ischemic stroke a review for clinicians[J]. Stroke, 2021, 52:E646-E659.
- [10] Feske, Steven K. Ischemic Stroke[J]. Am J Med, 2021, 134(12): 1457-1464.
- [11] 陈孝男, 杨爱琳, 赵亚楠等.缺血性脑中风的发病机制及其常用治疗中药研究进展[J].中国中药杂志, 2019, 44 (3): 422-432.
- [12] Bsai S, Halaoui A, Kobeissy F, et al. Acute ischemic stroke biomarkers: a new era with diagnostic promise?[J]. Acute Med Surg, 2021, 8(1): e696.
- [13] Gina H, Ivie IG, Alastair MB. Stroke: management and prevention[J]. Medicine, 2020, 48(9): 567-574.
- [14] Li XH, Yin FT, Zhou XH, et al. The signaling pathways and targets of natural compounds from traditional Chinese medicine in treating ischemic stroke[J]. Molecules, 2022, 27:3099.
- [15] 陆雪健, 张婷婷, 姜亚楠等.中医方剂对缺血性中风的现代研究进展[J].世界中西医结合杂志, 2017, 12 (11): 1616-1619.
- [16] 全球中风报告: 中国 2016 年有 551 万人发病, 占全球 40%, 但死亡率明显下降[J]. 疾病监测, 2019, 34 (3): 215.
- [17] Mo JY, Liao WG, Du JY, et al. Buyang Huanwu Decoction improves synaptic plasticity of ischemic stroke by regulating the cAMP/PKA/CREB pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 335:118636.
- [18] She Y, Shao L, Jiao KY, et al. Glycosides of Buyang Huanwu Decoction inhibits pyroptosis associated with cerebral ischemiareperfusion through Nrf2-mediated antioxidant signaling pathway both in vivo and in vitro[J]. Phytomedicine, 2023, 120:155001.
- [19] Wang RQ, Ren JH, Li SY, et al. Efficacy evaluation of Buyang Huanwu Decoction in the treatment of ischemic stroke in the recovery period:a systematic review of randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:975816.
- [20] 吕双, 张敬华, 虞鹤鸣.中药对缺血性脑卒中炎症/氧化应激机制的研究[J].中国中医基础医学杂志, 2021, 27 (2): 357-361.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 关艳君, 田欢, 王胜等.补阳还五汤联合针灸治疗脑中风后遗症的临床效果[J].临床医学研究与实践, 2020, 5 (8): 146-147.
- [24] 郑全成, 刘建浩, 张宇等.半夏白术天麻汤加减联合针刺治疗偏头痛风痰上扰证的观察[J].中国实验方剂学杂志, 2021, 27 (3): 111-116.
- [25] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. Journal of Cheminformatics, 2014, 6(1):13.
- [26] 徐甜, 樊姝宁, 邓楠等.基于分子网络研究四逆散抗抑郁症作用的潜在生物学机制[J].药物评价研究, 2019, 42(9): 1723-1729.
- [27] 舒童, 刘荣军, 汪凤淋等.天麻的化学成分及其生物活性研究进展[J].山东化工, 2025, 54 (10): 112-114.
- [28] 赫悠然, 李梅信, 周艳等.地龙化学成分、药理作用及质量标志物预测分析[J].广西医学, 2025, 47 (04): 619-622.
- [29] Daina A, Michielin O, Zoete V. Swiss Target Prediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Res. 2019, 47(W1):357-364.
- [30] Philippe Bardou, Jérôme Mariette, Frédéric Escudié, Christophe Djemiel and Christophe Klopp. jvenn: an interactive Venn diagram viewer. BMC Bioinformatics 2014, 15:293.
- [31] Sherman BT, Panzade G, Imamichi T and Chang W. DAVID ortholog: An integrative tool to enhance functional analysis through orthologs. Bioinformatics. 2024 Oct 16: btae 615.

- [32] Tang D, Chen M, Huang X, Zhang G, Zeng L, Zhang G, Wu S, Wang Y. SRplot: A free online platform for data visualization and graphing. PLoS One. 2023 Nov 9; 18(11): e0294236.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Chen AQ, Fang Z, Chen XL, et al. Microglia-derived TNFalpha mediates endothelial necroptosis aggravating blood brainbarrier disruption after ischemic stroke[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7):487.
- [36] Kadowaki T. [PPAR gamma agonist and antagonist]. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2001 Nov; 118(5):321-6. Japanese.
- [37] Herr AB. Evolution of an allosteric "off switch" in apoptotic caspases. J Biol Chem. 2018 Apr 13; 293(15):5462-5463.
- [38] McNair E, Qureshi M, Prasad K, et al. Atherosclerosis and the hypercholesterolemic AGE-RAGE axis[J]. Int J Angiol, 2016, 25(2): 110-116.
- [39] Hanazono A, Abe M, Togashi S, Takahashi T, Takahashi N and Sugawara M (2024) Case report: Three characteristics of tyrosine kinase inhibitor-associated cerebrovascular stenosis. High threshold for infarction, atypical infarct area, and vascular recoverability under the use of ponatinib. Front. Stroke 3:1367869.
- [40] Costamagna G, Navi BB, Beyeler M, Hottinger AF, Alberio L, Michel P. 2024. Ischemic Stroke in Cancer: Mechanisms, Biomarkers, and Implications for Treatment. Seminars in thrombosis and hemostasis, vol. 50, no. 3, pp. 342-359. 1 January 2024.
- [41] Ryan D, Bou Dargham T., Ikramuddin S, Shekhar S, Sengupta S, Feng W. (2024). Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Cancer-Associated Ischemic Stroke. Cancers (Basel), 16(23).