

心脑宁胶囊治疗心脑血管疾病的网络药理学研究

陈宽¹, 张建永¹, 段灿灿¹, 晏仁义², 李晓飞^{1*}

(1. 遵义医科大学, 贵州 遵义 563000; 2. 天津益倍元天然产物技术有限公司, 天津 300457)

摘要 目的: 基于网络药理学探究心脑宁胶囊治疗心脑血管疾病(Cardiovascular and cerebrovascular disease, CCVD)的作用机制。方法: 本研究依托中药系统药理学平台及文献检索收集心脑宁胶囊所含化合物, 通过类药五原则和生物利用度筛选活性化合物, 采用 Targetnet 数据库及 CTD 数据库获得相关靶点及对应疾病。利用 Cytoscape3. 5. 1 网络可视化工具构建网络图。最终通过生物学信息注释库对关键靶点进行生物通路分析。结果: 经筛选得到心脑宁胶囊中 175 个活性化合物, 可通过作用于 NOS2、NOS3、PTGS2 及 PTGS1 等关键靶点调控 VEGF、cAMP 及 PI3K-Akt 等信号通路, 对心肌梗塞、心力衰竭、动脉粥样硬化及脑缺血等疾病发挥作用, 表明心脑宁胶囊的多成分、多通路共同作用于 CCVD 的治疗。结论: 本研究有助于揭示心脑宁胶囊活性化合物的作用机制。

关键词 心脑宁胶囊; 网络药理学; 心脑血管疾病; CCVD; 分子对接; 作用机制

中图分类号: R285. 5 文献标识码: A 文章编号: 1001-4454(2020)02-0436-08

DOI: 10. 13863/j. issn1001-4454. 2020. 02. 035

Network Pharmacology Study of Xinnaoning Capsule in the Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases

CHEN Kuan¹, ZHANG Jian-yong¹, DUAN Can-can¹, YAN Ren-yi², LI Xiao-fei¹

(1. Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China; 2. Tianjin Ubasic-Ingredient Natural Products Co. Ltd., Tianjin 300457, China)

Abstract Objective: To explore the mechanism of Xinnaoning capsule in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases based on network pharmacology. Methods: The compounds contained in Xinnaoning capsules were collected based on the pharmacology platform of traditional Chinese medicine system and literature search, active compounds were screened by five principles of drug class and bioavailability. Targetnet database and CTD database were used to obtain relevant targets and corresponding diseases. The network diagram was constructed by Cytoscape3. 5. 1 network visualization tool. Biological pathways of key targets were analyzed through the annotation library of biological information. Results: Through screening, 175 active compounds in Xinnaoning capsule were obtained, which could regulate VEGF, cAMP and PI3K-Akt signaling pathways by acting on key targets such as NOS2, NOS3, PTGS2 and PTGS1 and play a role in myocardial infarction, heart failure, atherosclerosis and cerebral ischemia. The results showed that the multiple components and pathways of Xinnaoning capsule acted together in the treatment of CCVD. Conclusion: This study is helpful to reveal the mechanism of action of Xinnaoning capsules.

Key words Xinnaoning capsule; Network pharmacology; Cardio-cerebrovascular disease; CCVD; Molecular docking; Mechanism of action

随着人们生活条件的提升和老龄化的加速, 心脑血管疾病(Cardiovascular and cerebrovascular disease, CCVD)的发病率持续增长。CCVD 具有高死亡率、高致残率和反复发作的特点。目前常见的 CCVD 包括动脉粥样硬化、高血压、高血脂症、脑血栓等^[1]。西药在治疗 CCVD 中取得了良好的效果, 但临床也存在长期服用产生一定不良反应的现象^[2]。中药通过多靶点多途径的优势对 CCVD 具有不错的疗效, 因此从中药中挖掘治疗 CCVD 的药物具有重要意义。

心脑宁胶囊是利用现代制药工艺精制而成的中

成药, 具有活血行气、通络止痛的作用, 用于胸痹、头痛、眩晕等 CCVD 的治疗。有研究发现血管性痴呆大鼠给予心脑宁胶囊治疗后, 水迷宫逃避潜伏期较模型组明显缩短, 海马区 β 淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, $A\beta$) 和 Tau 蛋白表达明显减少^[3]。也有研究发现心脑宁胶囊可降低高尿酸血症大鼠心肌细胞脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)及高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)的水平^[4]。然而目前其治疗 CCVD 的药效物质基础及深入作用机制尚需进一步探讨。

近年来网络药理学逐渐兴起, 以其结合系统生

收稿日期: 2019-04-03

基金项目: 国家自然科学基金(81803838, 81760746); 贵州省教育厅科技拔尖人才(黔教合 KY 字[2017]078); 贵州省国内一流学科建设(药学 YLXKJS-YS-05)

作者简介: 陈宽(1995-), 男, 在读硕士研究生, 专业方向: 中药作用机理研究。Tel: 15885647963, E-mail: kuanchen@163.com

通讯作者: 李晓飞, Tel: 18275608435, E-mail: lixiaofei35@sohu.com

http://www.cnki.net

物学、生物信息学及药理学相关方法的特点,从多成分-多靶点-多途径探讨药物的作用机制。被广泛用于揭示中药的作用机制等研究。例如,Xue等^[5]通过网络药理学方法研究得出专利药物复方连葛颗粒(编号201711051599.1)的活性物质为黄连素、葛根素、丹参酚酸A等9种化合物,通过作用于胰岛素样生长因子1受体、胰岛素降解酶及淀粉酶等靶点,调节PI3K信号通路、Akt信号通路及FoxO信号通路用以治疗糖尿病,为糖尿病患者降低血糖的研究提供了线索。本研究拟用网络药理学方法对心脑血管宁胶囊治疗CCVD的作用机制进行探讨,为其临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 心脑血管宁胶囊活性化合物的筛选 心脑血管宁胶囊的组方为:银杏叶、大果木子、丹参、小叶黄杨、薤白。通过查阅TCMSP数据库(中药系统药理学分析平台,http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php)及检索中文期刊数据库SinoMed(http://sinomed.cintcm.ac.cn/index.jsp)收集以上各味中药所含化合物,采用ChemDraw手动绘制并将其保存为“MOL2”的格式文件。采用PaDEL-Descriptor对所有化合物进行类药五原则筛选,在此基础上结合ADMElab数据库(http://admet.scbdd.com/)筛选符合生物利用度为30%的化合物作为心脑血管宁胶囊中的活性化合物进行后续分析。

1.2 靶点预测 将活性化合物的MOL2格式文件导入OpenBabel V2.4.1转换为其对应的SMILES号,进一步将活性化合物SMILES号输入TargetNet数据库(http://targetnet.scbdd.com/),收集得分在0.9以上的靶点信息,最后通过Uniprot数据库(http://www.uniprot.org/)进行校正和转化,获取人源的靶点。

1.3 心脑血管宁胶囊治疗疾病的分析 将“1.2”项收集到的靶点导入CTD数据库(http://ctdbase.org/about/)进行疾病类型的相关分析,搜寻靶点相关疾病,将与CCVD不相关联的靶点剔除。

1.4 多元网络构建及分析 首先通过上述结果,采用Cytoscape3.5.1将筛选出的活性化合物及靶点整合为网络,然后构建靶点与疾病的网络关系,通过Merge工具将两者合并为活性化合物-作用靶点-疾病网络图,进一步采用Network Analysis插件进行网络特征分析。同时构建药材-活性化合物网络、活性化合物-靶点网络、关键疾病-靶点网络,将其合并得到药材-活性化合物-靶点-关键疾病网络图。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein inter-

action network,PPI)网络的构建 将“1.3”项得到的CCVD相关靶点导入STRING10.5(<https://string-db.org/>) STRING软件会自动将每个蛋白质相互作用信息进行计算并打分。本研究选取综合打分高于0.9的作为关键靶点,构建靶点相互作用的PPI网络,并采用Cytoscape3.5.1对网络进行可视化处理。

1.6 KEGG富集分析 DAVID数据库(Database for Annotation,Visualization and Integrated Discovery)是一种具有分析基因的富集通路等功能的在线分析工具。本研究运用DAVID数据库对PPI网络中的关键靶点进行KEGG通路分析,进一步采用Omicshare平台(<http://www.omicshare.com/tools/index.php/>)将结果进行可视化处理,分析心脑血管宁胶囊活性化合物调节的通路,解析心脑血管宁胶囊的治疗CCVD的作用机制。

1.7 分子对接 选择活性化合物-靶点网络图中的核心靶点4个,通过PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)查找靶点的PDB ID,输入Systems Dock Web Site(<http://systems-dock.unit.oist.jp/iddp/home/index>)与心脑血管宁胶囊活性化合物-靶点网络中度排名前30的活性化合物分别进行分子对接,采用Docking Score评价化合物和靶点的结合活性。

2 结果

2.1 心脑血管宁胶囊的活性化合物及对应的潜在靶点信息 本研究共收集心脑血管宁胶囊化学化合物585个,其中符合类药五原则和30%生物利用度的化合物有175个。通过Targetnet数据库(http://targetnet.scbdd.com/)的预测,获得上述活性化合物的潜在作用靶点。本研究选取得分在0.9以上的靶点,进一步通过Uniprot校正,去除重复项后累计得到心脑血管宁胶囊潜在作用靶点637个,经CTD数据库筛选心脑血管疾病相关靶点,共得到141个。

2.2 活性化合物-靶点作用网络分析 采用Cytoscape3.5.1构建心脑血管宁胶囊活性化合物-靶点间的相互作用网络,如图1所示,网络共含316个节点(包含175个化合物26节点,141个蛋白靶标节点)。其中有89个化合物可同10个及以上的靶点产生相互作用,表明这些化合物可能是其主要药效物质基础,其中度排名前30的化合物见表1。同时,对靶点进行分析可知41个靶蛋白可同10个及以上的活性化合物产生相互作用,详见表2。上述靶点具有较多的作用配体,且介数值(betweenness)相对较高,进一步说明表内所述的靶点在网络环节中的重要性,为核心靶点。

2.3 心脑血管宁胶囊的活性化合物-靶点-疾病生物网

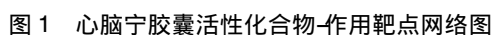


表 1 活性化合物-靶点网络中度排名前 30 的化合物

编号	化合物名称	来源	度	BetweennessCentrality
C108	琥珀酸	丹参 薤白 银杏叶	36	0.066
C106	咖啡酸	丹参 银杏叶	35	0.044
C64	丹参酮 II _A	丹参	30	0.093
C172	芝麻素	银杏叶	25	0.023
C131	香草酸	小叶黄杨 银杏叶	24	0.024
C167	阿魏酸	银杏叶	24	0.016
C156	对香豆酸	薤白 银杏叶	24	0.013
C94	甘氨酸	丹参	23	0.066
C134	(E)-1,2-双(甲硫基)乙烯	薤白	23	0.006
C149	二甲基二硫	薤白	23	0.005
C154	乙基甲基二硫醚	薤白	22	0.010
C169	松醇	银杏叶	22	0.006
C171	红杉醇	银杏叶	22	0.006
C103	原儿茶酸	丹参 银杏叶	22	0.015
C155	甲基丙烯基二硫醚	薤白	21	0.004

续表 1

编号	化合物名称	来源	度	BetweennessCentrality
C157	对羟基苯甲酸	薤白, 银杏叶	21	0.015
C24	隐丹参酮	丹参	20	0.027
C142	大蒜素	薤白	20	0.004
C152	二甲基三硫	薤白	20	0.003
C153	烯丙基甲基二硫醚	薤白	20	0.006
C32	二氢异丹参酮 I	丹参	19	0.007
C61	鼠尾草酚酮	丹参	19	0.010
C138	甲基异丙基二硫醚	薤白	19	0.003
C147	二烯丙基二硫	薤白	19	0.004
C148	二甲基四硫醚	薤白	19	0.003
C151	烯丙基甲基硫醚	薤白	19	0.004
C159	二丙基三硫醚	薤白	19	0.004
C160	二丙基二硫	薤白	19	0.003
C116	四氢丹参酮 I	丹参	18	0.005
C26	丹参新醌 B	丹参	18	0.004

表 2

心脑宁胶囊化学成分的靶点信息

Uniprot ID	基因靶点	度	介数	Uniprot ID	基因靶点	度	介数
P35354	PTGS2	120	0.1817	P37231	PPARG	34	0.0247
P35228	NOS2	95	0.1102	P56524	HDAC4	32	0.0041
P23219	PTGS1	92	0.0904	P14416	DRD2	32	0.0035
P03372	ESR1	80	0.0917	P24468	NR2F2	30	0.0079
P11229	CHRM1	78	0.0457	P35368	ADRA1B	30	0.0022
P00734	F2	75	0.0695	P35869	AHR	29	0.0039
P29474	NOS3	73	0.0662	Q16539	MAPK14	21	0.0029
Q92731	ESR2	61	0.0407	Q71U36	TUBA1A	20	0.0014
P08172	CHRM2	55	0.0242	P34972	CNR2	18	0.0012
P07550	ADRB2	46	0.0128	P06276	BCHE	17	0.0299
Q14524	SCN5A	44	0.0076	P28223	HTR2A	16	0.0020
P18825	ADRA2C	42	0.0182	P35367	HRH1	15	0.0005
P16050	ALOX15	41	0.0211	P48736	PIK3CG	15	0.0009
P29475	NOS1	39	0.0167	P05067	APP	15	0.0017
P35348	ADRA1A	39	0.0082	P04150	NR3C1	14	0.0190
P05186	ALPL	38	0.0052	P10636	MAPT	14	0.0324
O95136	S1PR2	38	0.0060	P08913	ADRA2A	11	0.0016
P09917	ALOX5	38	0.0380	P47989	XDH	11	0.0027
P49841	GSK3B	38	0.0068	Q16445	GABRA6	10	0.0080
P55211	CASP9	37	0.0046	P62158	CALM1	10	0.0002
Q54089	RELA	37	0.0123				

络的构建与分析 本研究为进一步探究心脑宁胶囊的作用机制,对靶点-疾病网络(图 2)进一步挖掘,提取出网络中显著性强(度值最高的前 5 位)的疾病类型,将其对应的药材来源、活性化合物、蛋白靶点及疾病类型信息导入 Cytoscape3.5.1 软件,构建成分-靶点-疾病的整合网络(图 3),分析心脑宁胶囊治疗 CCVD 的特点。从图 2 可知,心脑宁胶囊对心肌梗塞(度 = 30)、心力衰竭(度 = 28)、动脉粥样

硬化(度 = 24)、心肌缺血(度 = 23)、脑缺血(度 = 19)的治疗具有明显优势,且该结果与心脑宁胶囊的功能主治相符合,表明预测的准确性较好。进一步发现心脑宁胶囊对于不同种类 CCVD 的治疗不仅有共同的活性化合物及靶点作用,而且各有偏重。

2.4 心脑宁胶囊 CCVD 相关靶点的 PPI 网络分析

本研究为深入探究心脑宁胶囊治疗 CCVD 的作用机制,基于 PPI 网络关系,利用 SRTING 的数据收集

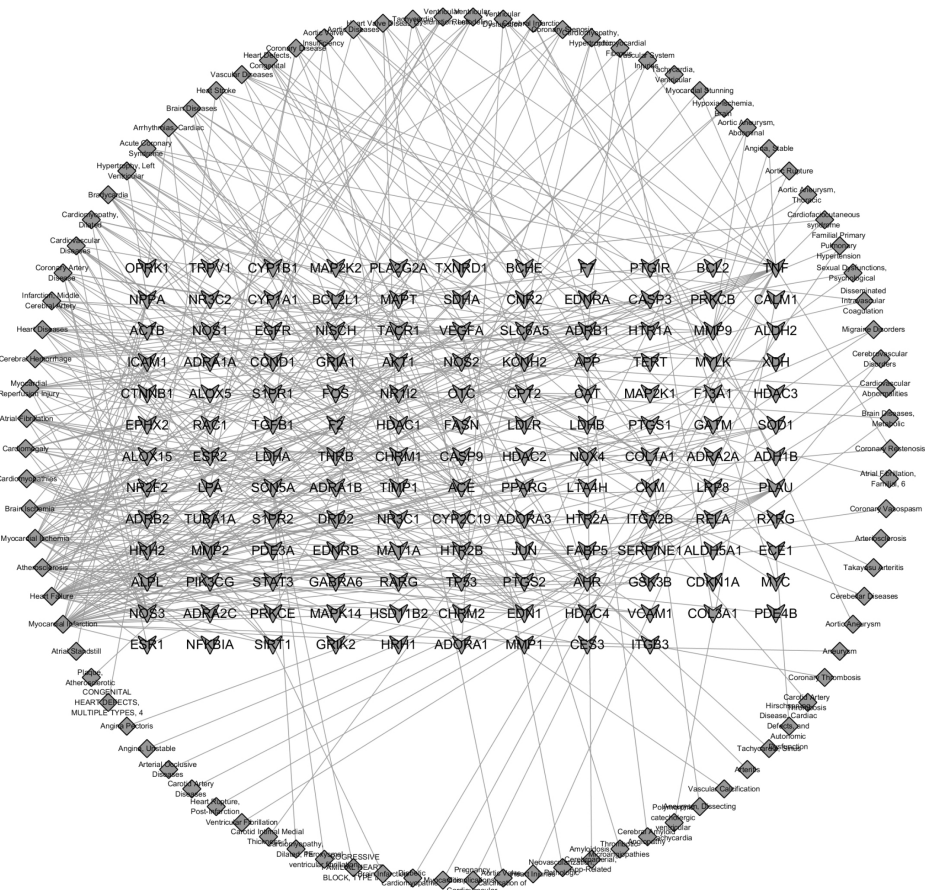


图 2 CCVD 靶点-心脑血管疾病网络图

V 形代表靶点; 钻石形代表疾病

银杏叶 薤白 小叶黄杨 丹参 大果木姜子

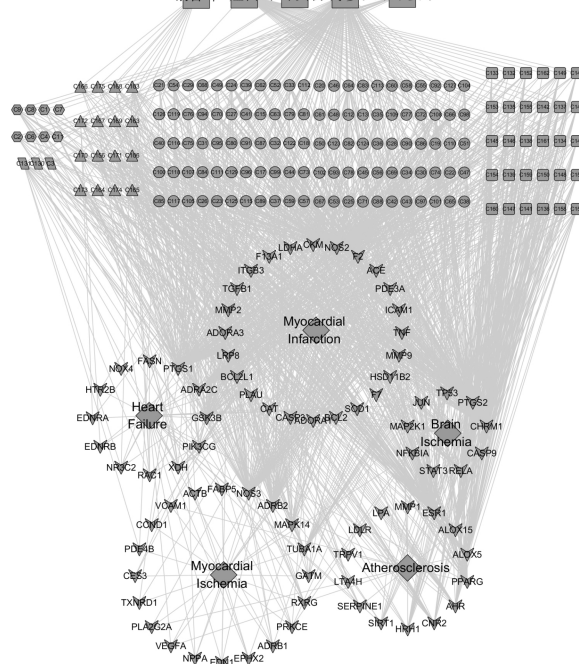


图 3 活性化合物-靶点-关键疾病网络图

矩形代表药材; 圆形代表丹参成分; 六边形代表大果木姜子成分; 平行四边形代表小叶黄杨成分; 圆角矩形代表薤白成分; 三角形代表银杏叶成分; V 形代表靶点; 钻石形代表疾病

功能,剔除掉独立于网络外的靶点数据后,共发现 1 629 对蛋白质相互作用关系。选择综合得分大于 0.9 的靶点对构建心脑宁胶囊治疗 CCVD 的 PPI 网络(图 4)。进一步分析发现介数和度值大于平均值(介数平均值 0.016,度平均值 8.730)的靶点有 22

个,占图 4 网络的 19.1%,关键靶点包括 AKT1、NOS2、MAPK14 等 22 个,度值最高的为蛋白激酶 B (AKT1, degree=31),提示这些关键靶点可能是心脑宁胶囊治疗 CCVD 的主要途径。

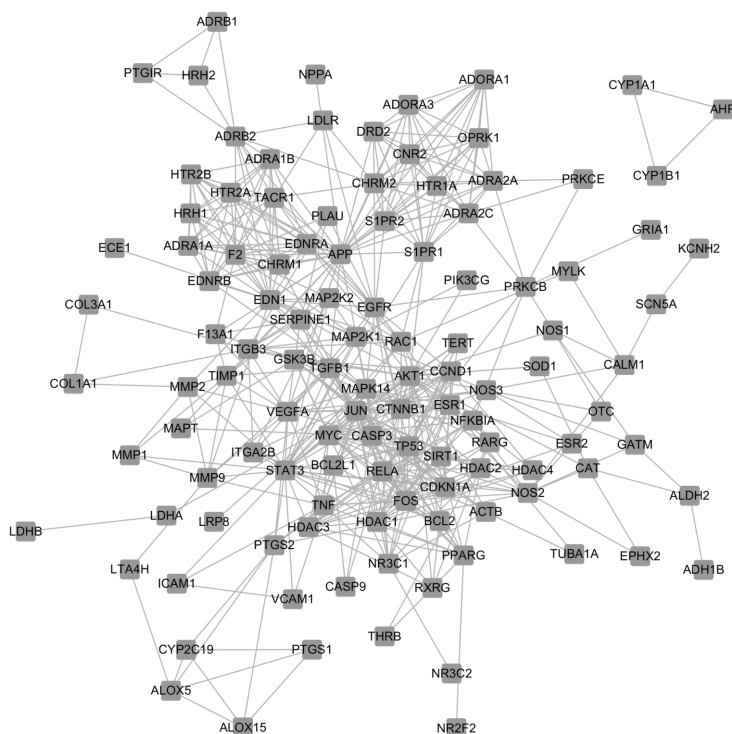


图 4 心脑宁胶囊治疗 CCVD 的 PPI 网络

2.5 生物通路富集分析 药物通过与相关靶蛋白作用,调控对应的生物通路,起到执行特定功能的作用。本研究将 PPI 结果中综合分数大于 0.9 的靶点导入 DAVID 数据库进行 KEGG 通路富集分析,结果见图 5。通过 P 值大小和 Rich factor 以及通路上富集的蛋白对应基因的个数来比较富集程度, Rich factor 越大即富集程度越大。由图 5 得出,蛋白靶点主要富集在 HIF-1、血管内皮生长因子(VEGF)、甲状腺激素(Thyroid hormone)、钙(Calcium)、蛋白激酶 A(cAMP)、磷脂酰肌醇三激酶/蛋白激酶 B(PI3K-Akt)以及鞘磷脂(Sphingolipid)类等多个信号通路。

2.6 分子对接结果 为验证本研究中心脑宁胶囊活性化合物预测靶点方法的准确性,采用 Systems Dock Web Site 软件对 30 个度数最大的活性化合物和 4 个核心靶点根据默认参数进行分子对接。得到的 Docking Score 值越大,配体与受体的结合越稳定。当 Docking Score>4.25,认为分子与靶点结合具有一定活性;当 Docking Score>5.0,说明分子与靶点的结合具有较好活性;当 Docking Score>7.0,说明分

子与靶点的结合具有强烈活性^[6]。如表 3 所示, Docking Score<4.25 有 22 个, 4.25~5.0 有 6 个, 5.0~7.0 有 87 个,大于 7.0 的 5 个。结果表明绝大部分(81.67%)大于 4.25,对接结果良好,表明具有良好的相互作用,验证了靶点预测的可靠性。为进一步阐述心脑宁胶囊药效物质提供实验参考。

3 讨论

鉴于中药复方多成分、多靶点的特点,作用机制的研究是其主要难点。传统的研究方法通常是分离出单体后进行生物活性检测,但其难以体现中药复方的配伍协同作用。网络药理学以其“多成分,多靶点”的特点与当下复杂疾病的治疗理念相吻合。本研究借助网络药理学方法系统地预测和剖析心脑宁胶囊治疗 CCVD 的作用机制,为心脑宁胶囊的后续深入研究及临床合理用药提供科学依据。

目前心脑宁胶囊作用机制的实验研究较少,仅涉及海马区 β 淀粉样蛋白、Tau 蛋白、BNP 和 hs-CRP 等的表达,尚未深入分子通路方面。在单味药材的研究较多。如朱迎春^[7]发现丹参中的丹参酮 II_A可激活 PI3K-Akt 等信号通路的上游环节,进而

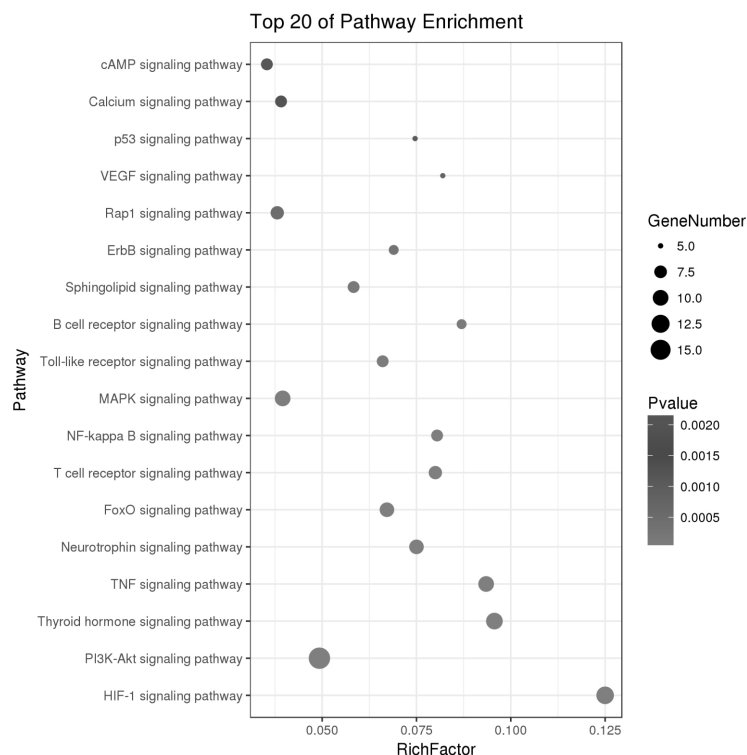


图 5 KEGG 通路分析气泡图

表 3

心脑血管胶囊 4 个核心靶点与 30 个活性化合物的分子对接得分

活性化合物	CHRM1	PTGS2	ESR1	NOS2	活性化合物	CHRM1	PTGS2	ESR1	NOS2
脱氢表雄酮 II _A	6.347	6.782	6.034	5.523	二甲基三硫	5.462	5.519	5.366	5.54
隐丹参酮	6.332	6.593	6.03	6.624	烯丙基甲基二硫醚	5.344	5.726	5.506	5.655
二氢异丹参酮 I	6.294	6.594	6.038	7.155	乙基甲基二硫醚	5.353	5.485	5.257	5.431
丹参新醌 B	6.246	6.495	5.985	6.854	甲基丙烯基二硫醚	5.36	5.701	5.502	5.675
二烯丙基二硫	5.715	5.943	5.712	5.873	对香豆酸	3.152	3.152	3.3	3.638
四氢丹参酮 I	6.326	6.511	6.175	7.062	对羟基苯甲酸	5.384	5.951	5.934	4.884
大蒜素	5.783	5.956	5.761	5.939	松醇	5.332	5.462	5.182	5.386
甲基异丙基二硫醚	5.375	5.74	5.334	5.68	二丙基三硫醚	5.934	6.092	5.876	6.048
(E)-1,2-双(甲硫基)乙烯	4.962	5.204	5.22	5.306	原儿茶酸	5.464	6.065	5.998	4.517
咖啡酸	3.993	4.629	4.202	4.421	鼠尾草酚酮	6.217	6.376	6.048	7.239
二甲基四硫醚	5.541	5.542	5.398	5.574	红杉醇	5.345	5.421	5.174	5.389
二甲基二硫	5.074	5.098	5.076	5.032	芝麻素	5.279	7.152	5.65	7.278
阿魏酸	3.258	3.807	3.416	4.181	二丙基二硫	5.825	6.04	5.826	5.984
甘氨酸	4.762	5.171	5.232	5.338	琥珀酸	3.955	3.909	3.872	3.942
烯丙基甲基硫醚	3.291	3.598	4.124	3.431	香草酸	3.151	3.687	3.429	4.048

抑制其下游自噬从而发挥脑梗死后的神经保护作用。但不同药材间的相互整合作用方式及深入作用机制尚不明确。

本研究通过药味-活性化合物-靶点-疾病网络分析,发现了 175 个活性化合物,如丹参酮 II_A、对香豆酸、阿魏酸、大蒜素等。其中来源于丹参的丹参酮 II_A 可显著降低免疫性血管炎症模型家兔的血小板数量、减轻血液的高凝状态等^[8]。此外丹参酮 II_A 可显著减少心肌梗死模型大鼠心律失常的发生^[9];来

源于银杏叶的对香豆酸和阿魏酸在离体血管灌流实验发现二者均可拮抗去氧肾上腺素和氯化钾对大鼠离体胸主动脉环的收缩^[10];来源于薤白的大蒜素具有降血压和扩张血管的效果,在动脉持续灌注大蒜素对兔脑血管痉挛影响的实验中发现,脑血管痉挛显著减轻且基底动脉造影直径增大^[11]。进一步验证了上述化合物为心脑血管胶囊作用的主要药效物质基础。

同时对网络进行靶点分析发现,心脑血管胶囊可

通过作用于 NOS2、NOS3、PTGS2、PTGS3、ESR1 等 141 个靶点发挥治疗 CCVD 的作用。其中一氧化氮合酶 3(NOS3) 主要在血管内皮细胞表达,有促进血管舒张、参与血管生成的功能^[12];前列腺内环氧化物合成酶 2(PTGS2) 的多态性和冠心病的发生具有协同作用和显著相关性^[13];雌激素受体 1(ESR1) 存在于细胞内膜,其介导的雌激素受缺血性脑损伤的调节。且 ESR1 与脑室内出血存在相关性^[14]。

由 PPI 结果中结合分数 0.9 以上的靶点进一步富集分析发现,心脑宁胶囊主要通过 VEGF 信号通路、甲状腺激素信号通路、cAMP 信号通路及 PI3K/Akt 信号通路发挥治疗心脑血管疾病的作用。揭示了心脑宁胶囊“多成分-多靶点-多途径”治疗心脑血管疾病的网络机制。其中 VEGF 信号通路可使 VEGF(血管内皮生长因子) 表达激活,VEGF 激活后诱导组蛋白脱乙酰酶 5 从细胞核向细胞质易位,促进肌细胞增强因子-2 的基因表达、迁移,在促进大鼠心肌梗死后心肌组织血管新生过程中起关键作用^[15]。研究表明激活 PI3K/Akt 信号通路可有效抑制神经元细胞的凋亡而发挥对缺血性脑损伤的保护作用^[16]。钙信号通路可调控动脉粥样硬化易感性及其炎症反应,在心血管疾病的过程中起重要作用^[17]。鞘磷脂类信号途径则在调节心脏缺血-再灌注损伤中发挥重要作用,有学者发现缺血-再灌注损伤能激活酸性鞘磷脂酶(ASMase)、中性鞘磷脂酶(NSMase) 等,使心肌细胞神经酰胺释放增加,导致心肌损伤,采用鞘磷脂酶预适应和后适应能逆转或改善缺血-再灌注损伤^[18]。以上表明心脑宁胶囊可通过多成分作用靶点及其多通路共同作用于心脑血管疾病的治疗。

综上所述,心脑宁胶囊可通过“多靶点-多途径”直接或间接治疗 CCVD。本研究从多个角度探究了其潜在作用靶点和通路和分子机制,为后续科学研究提供一定的科学依据。

参 考 文 献

- [1] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M].第 5 版.北京:人民卫生出版社,2007.
- [2] 于美丽,高翔,徐浩. 心脑宁胶囊防治心脑血管疾病研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(22): 2835-2837.
- [3] 冯锦丽,王丽丽,王卫. 心脑宁胶囊对血管性痴呆大鼠认知功能及海马区 β 和 Tau 蛋白表达的影响[J].北京医学,2015,37(2): 194-196.
- [4] 邹晖,李晓杰,桂文杰,等. 心脑宁胶囊对高尿酸血症大鼠心肌细胞炎症反应及血清尿酸、C 反应蛋白的影响[J].中医学报,2015,30(10): 1458-1460.
- [5] Xue JT, Shi YL, Li CY *et al.* Network pharmacology-based prediction of the active ingredients, potential targets, and signaling pathways in compound Lian-Ge granules for treatment of diabetes[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6431-6440.
- [6] Hsin KY, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [7] 朱迎春. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路研究丹参酮 II A 对脑梗死后的神经保护调控机制[D].合肥:安徽医科大学,2017.
- [8] 徐筱跃. 丹参酮 II_A 对免疫性血管炎、血小板及凝血活性的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(17): 4201-4203.
- [9] Shan H, Li X, Pan Z *et al.* Tanshinone II_A protects against sudden cardiac death induced by lethal arrhythmias via repression of microRNA-1[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(5): 1227-1235.
- [10] 高秀艳. 酚酸类化合物对大鼠离体胸主动脉环舒张作用的相关研究[D].石家庄:河北医科大学,2013.
- [11] 芦奕,孙丕通,白景阳,等. 动脉持续灌注大蒜素对兔脑血管痉挛的实验研究[J].临床神经病学杂志,2002,15(2): 79-81.
- [12] 孙婷,池晴佳,王贵学. NOS3 参与心血管疾病调控机制研究进展[J].生物医学工程学杂志,2016,33(1): 188-192.
- [13] Xie X, Ma YT, Yang YN *et al.* Interaction between COX-2 G-765C and smoking in relation to coronary artery disease in a Chinese Uighur population[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(1): 55-60.
- [14] 潘金勇,张惠荣,曹晓燕,等. 雌激素受体 1 基因多态性与早产儿脑室内出血相关性的研究[J].中国儿童保健杂志,2016,24(5): 462-465, 482.
- [15] 付卫云,刘暖,王延柯,等. 黄芩甲苷通过调控 PKD1-HDAC5-VEGF 通路促进心肌梗死大鼠血管新生[J].中国病理生理杂志,2018,34(4): 643-649.
- [16] 郁迪,莫绪明. PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路在缺血性脑损伤中的保护作用[J].医学综述,2015,21(2): 210-213.
- [17] Yuan Z, Miyoshi T, Bao Y *et al.* Microarray analysis of gene expression in mouse aorta reveals role of the calcium signaling pathway in control of atherosclerosis susceptibility[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(5): H1336-H1343.
- [18] 孙雨华,张正海,张海滨,等. 鞘磷脂类信号通路在大鼠心脏缺血再灌注损伤中的作用及机制探讨[J].临床和实验医学杂志,2016,15(12): 1140-1143.