

基于网络药理学和分子对接的通心络胶囊治疗中风的作用机制研究[△]

雷慧玲*,周纪颖,翟弋焱,陈晓东,郭美玲,刘江莹,鲁佩颖,刘书麒,吴嘉瑞[#](北京中医药大学中药学院,北京 100029)

中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)12-1430-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.12.004



摘要 目的:应用网络药理学及分子对接的方法,探讨通心络胶囊治疗中风的作用机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台、HERB 数据库对通心络胶囊中各中药的活性成分进行筛选,利用 Swiss Target Prediction 和 PharmMapper 数据库预测其靶点,并与 GeneCards 数据库检索到的中风疾病靶点取交集,得到通心络胶囊治疗中风的潜在作用靶点。利用 Cytoscape 3.10.2 软件构建通心络胶囊的药物-成分-预测靶点网络以及通心络胶囊治疗中风的成分-疾病-潜在靶点网络。借助 Metascape 平台进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,并绘制通心络胶囊治疗中风的成分-关键靶点-核心通路-疾病网络图;应用 AutoDockTools 1.5.7 软件对筛选得到的核心成分与关键靶点进行分子对接验证。结果:共筛选得到通心络胶囊活性成分 243 种,中风疾病靶点 837 个,活性成分靶点与疾病靶点的交集靶点共 103 个。GO 分析过程包括 1 497 条功能条目,涉及循环系统流程、激素反应等生物过程,受体复合体、质膜蛋白复合物等细胞组成,激酶活性、跨膜受体蛋白激酶活性等分子功能。KEGG 分析涉及癌症通路、乙型肝炎、丝裂原激活的蛋白激酶信号通路、钙信号通路等 167 条通路。分子对接结果显示,人参皂苷 Rh4、人参二醇和乙酸龙脑酯等化合物与雌激素受体 1、表皮生长因子受体、磷脂酰肌醇 3 激酶催化亚单位 α 异构体、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B-raf、酪氨酸蛋白激酶和凝血酶原有较强的结合能力。结论:本研究初步预测并验证了通心络胶囊治疗中风的分子作用机制,为进一步研究提供了借鉴。

关键词 通心络胶囊;中风;网络药理学;分子对接

Mechanism of Tongxinluo Capsule in the Treatment of Stroke Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

LEI Huiling, ZHOU Jiying, ZHAI Yiyan, CHEN Xiaodong, GUO Meiling, LIU Jiangying, LU Peiying, LIU Shuqi, WU Jiarui (School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Based on network pharmacology and molecular docking, to explore the mechanism of Tongxinluo capsule in the treatment of stroke. **METHODS:** The active components of each traditional Chinese medicine in Tongxinluo capsule were screened by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform and HERB databases, and the targets were predicted by Swiss Target Prediction and PharmMapper databases, and intersected with the targets of stroke disease retrieved from GeneCards database, the potential targets of Tongxinluo capsule for the treatment of stroke were obtained. Cytoscape 3.10.2 software was used to perform drug-component-predicted target network of Tongxinluo capsule and component-disease-potential target network of Tongxinluo capsule for the treatment of stroke. Gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed with the help of Metascape platform, and the component-key target-core pathway-disease network diagram of Tongxinluo capsule for the treatment of stroke were drew. AutoDockTools 1.5.7 was applied to verify the results of molecular docking between core components and key targets. **RESULTS:** A total of 243 active ingredients of Tongxinluo capsule and 837 stroke disease targets were screened out, and 103 intersection targets of active ingredient targets and disease targets were obtained. The GO analysis process encompassed 1 497 functional terms, involving biological processes such as circulatory system processes and hormone responses, cellular components such as receptor complexes and plasma membrane protein complexes, and molecular functions such as kinase activity and transmembrane receptor protein kinase activity. The KEGG analysis covered 167 pathways including cancer pathway, hepatitis B, mitogen-activated protein kinase

[△] 基金项目:国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(No. zyyzdxk-2023257)

* 硕士研究生。研究方向:临床中医学。E-mail:13176545011@163.com

[#] 通信作者:教授。研究方向:中成药上市后再评价。E-mail:exogamy@163.com

signaling pathway, and calcium signaling pathway. Molecular docking validation results showed that compounds such as ginsenoside-Rh4, panaxadiol and bornyl acetate had strong binding ability to estrogen receptor 1, epidermal growth factor receptor, phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha isoform, serine/threonine protein kinase B-raf, tyrosine protein kinase, and prothrombin. **CONCLUSIONS:** This study tentatively predicts and verifies the molecular mechanism of action of Tongxinluo capsule in the treatment of stroke, which provides reference for further research.

KEYWORDS Tongxinluo capsule; Stroke; Network pharmacology; Molecular docking

“中风”一词起源于《素问》,最早认为是外感风寒所致,现代研究表明,中风属于脑血管疾病^[1]。脑卒中属于中医学“中风”范畴,根据病因不同,可以分为出血性脑卒中和缺血性脑卒中2种亚型^[2]。其中,缺血性脑卒中较为多见,治疗方法主要为药物治疗和手术治疗,常见方法有静脉溶栓与血管内介入,即使上述2种方法的有效性已得到证实^[3],但因其治愈率低,目前尚未有行之有效的办法,中风的受损机制也尚不明确。

通心络胶囊的主要成分包括12种中药,即人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香(制)、酸枣仁(炒)及冰片,具有通络止痛、活血益气之功,既可用于冠心病,也可用于气虚血瘀络阻型中风,通过中药多成分、多靶点的协同作用发挥治疗效果^[4-5]。研究表明,通心络胶囊可以辅助补阳还五汤提高血流速度,改善脑部血循环,二者协同作用,对气虚血瘀型脑梗死患者具有较好的临床效果^[6]。但通心络胶囊涉及的药物和成分较多,关于该药治疗中风作用机制的研究较少,作用机制尚不十分明确。网络药理学从复杂生物网络角度对病症和作用机制进行阐述,对于探索药效物质基础和作用靶点有着十分重要的意义^[7]。因此,本研究采用网络药理学结合分子对接的方法进行分析,预测通心络胶囊治疗中风的分子作用机制,以期为未来的研究提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 通心络胶囊相关成分的收集

应用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)、本草组鉴(HERB, <http://herb.ac.cn/>)数据库^[8],检索上述12种中药的主要成分,筛选同时满足口服生物利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18的成分作为活性成分;其中土鳖虫与蜈蚣的成分来自本草组鉴数据库,并通过在中国知网查阅有关文献^[9-13],进一步补充土鳖虫和蜈蚣的相关成分,将相关成分的Smiles结构序列号导入Swiss ADME数据库(<http://www.swissadme.ch/>)中,筛选同时满足DL预测结果中包含2个或2个以上“Yes”且肠胃吸收(GI absorption)结果为“High”的成分作为活性成分。

1.2 通心络胶囊相关成分靶点的预测

依托PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取活性成分的Smiles结构序列号,导入Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>),对“1.1”项中筛选得到的活性成分进行靶点预测;将未在Swiss Target Prediction数据库中找到靶点信息的成分,通过PharmMapper(<https://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)进行预测,获取潜在靶点信息。

1.3 疾病靶点的查找

在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)中,以“stroke”“ischemic stroke”“hemorrhagic stroke”和“CVA”为检

索词,获取中风的有关靶点。

1.4 通心络胶囊治疗中风的潜在靶点

利用在线工具jvenn(https://www.bioinformatics.com.cn/static/others/jvenn_en/example.html)绘制中风靶点与通心络胶囊的活性成分靶点的交集靶点图。

1.5 成分-预测靶点网络和疾病-成分-潜在靶点网络的构建

利用Cytoscape 3.10.2软件(<https://cytoscape.org/>),构建通心络胶囊的药物-成分-预测靶点网络以及通心络胶囊治疗中风的成分-疾病-潜在靶点网络图。

1.6 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

将通心络胶囊治疗中风的潜在靶点导入STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)中,设置检索限定物种为“Homo sapiens”^[14],选择置信区间>0.4分(medium confidence > 0.400)的PPI数据并导出数据。将导出的数据导入Cytoscape 3.10.2,构建通心络胶囊治疗中风的PPI网络图,通过分析网络图中每个节点的度值(Degree)、介度中心性(BC)及紧密度中心性(CC)来评价其拓扑特征,进而筛选通心络胶囊治疗中风的关键靶点。

1.7 基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

利用Metascape平台(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)对通心络胶囊治疗中风的关键靶点进行GO分析和KEGG分析,并将结果导出。将导出的数据整理,以P值(P value)为依据,分别筛选关键条目,利用在线工具微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)进行可视化分析。筛选,应用Cytoscape 3.10.2构建KEGG富集分析关键信号通路的成分-关键靶点-核心通路-疾病网络图,计算Degree、BC、CC等重要参数值,以此为条件筛选通心络胶囊治疗中风的核心成分及核心靶点。

1.8 分子对接

从PubChem数据库下载核心成分3D结构的sdf文件,通过软件Chem3D转化为pdb格式,从PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)获取核心靶点的3D结构,使用AutoDockTools 1.5.7软件,进行删除水分子、添加氢原子、计算Gasteiger电荷等相关操作后,将其保存为pdbqt格式。将上述小分子配体与大分子受体的pdbqt文件导入AutoDockTools 1.5.7软件中,利用Autodock Vina进行分子对接,并根据结果中结合能的大小判断核心成分与核心靶点的结合情况。

2 结果

2.1 通心络胶囊相关成分的收集

在TCMSP、HERB数据库以及其他相关文献中检索与通心络胶囊有关的化合物分子,并筛选出243个符合条件的活性成分,其中包含人参相关成分22个,赤芍29个,檀香3个,

降香 37 个,乳香 8 个,酸枣仁 9 个,冰片 3 个,蝉蜕 8 个,全蝎 8 个,水蛭 42 个,土鳖虫 35 个,蜈蚣 39 个。此外,共有 17 个共有成分,其中人参、赤芍和降香存在 1 个共有成分,全蝎、水蛭和蜈蚣存在 1 个共有成分,水蛭、土鳖虫和蜈蚣存在 2 个共有成分。

2.2 通心络胶囊相关成分靶点的预测

在 Swiss Target Prediction 数据库中输入活性成分的 Smiles 结构序列号进行靶点预测,未在 Swiss Target Prediction 数据库中 找到靶点信息的成分导入到 PharmMapper 中进行预测,去重后共得到靶点 1 331 个。

2.3 疾病靶点的查找

以“stroke”“ischemic stroke”“hemorrhagic stroke”和“CVA”为关键词在 GeneCards 数据库中检索中风的靶点,共得到相关靶点 837 个。

2.4 通心络胶囊治疗中风的潜在靶点

利用在线工具 jvenn 将中风靶点与通心络胶囊相关成分靶点取交集,共获得 103 个潜在靶点。

2.5 成分-靶点网络和疾病-成分-潜在靶点网络的构建

借助 Cytoscape 3. 10. 2 软件,构建成分-靶点网络,见图 1。该网络图由 1 552 个节点和 10 879 条边组成;其中,圆形代表靶点,正六边形代表成分,每个节点所涉及的边数用 Degree 来表示,边数越多, Degree 越大,成分与靶点之间的作用越密切,则该靶点可能为本研究中的主要靶点^[15]。图 1 中, Degree ≥ 60 的靶点分别为细胞色素 P450 19A1、细胞周期蛋白依赖性激酶 2、雌激素受体(ESR)1、雄激素受体、ESR2、碳酸酐酶(CA)1、CA2、非受体型酪氨酸磷酸酶 1(PTPN1)、CA12。

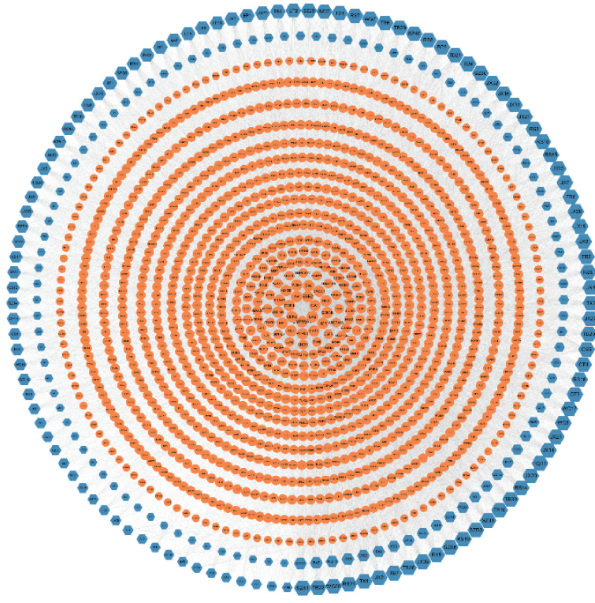


图 1 通心络胶囊成分-靶点网络图

应用软件的 Merge 工具,绘制通心络胶囊治疗中风的成分-疾病-潜在靶点网络,见图 2。该网络图由 284 个节点和 1 149 条边构成;其中,正六边形代表疾病,圆形代表靶点,最外侧的方形代表成分,V 形表示共有成分。图 2 中, Degree ≥ 30 的靶点为磷脂酰肌醇 3 激酶催化亚单位 α 异构体(PIK3CA)、花生四烯酸 5-脂氧合酶、ESR1、溶质载体家族 6 成

员 4、PTPN1、表皮生长因子受体(EGFR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)。

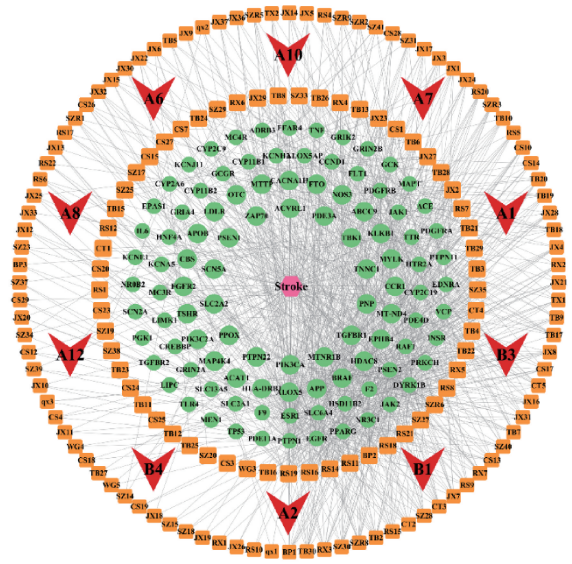


图 2 通心络胶囊成分-潜在靶点网络图

2.6 PPI 网络的构建

将“2.4”中的 103 个潜在作用靶点通过 STRING 数据库进行 PPI 分析,并导入 Cytoscape 3. 10. 2 软件中进行可视化。该网络图涉及 100 个节点和 610 条边,计算各节点的 Degree、BC 及 CC 值,以三者的中位数值进行筛选,即以 Degree 值为 9、BC 值为 0. 004 937 924、CC 值为 0. 434 210 526 进行筛选^[16],得到 39 个靶点,为通心络胶囊治疗中风的关键靶点,见图 3。

2.7 关键靶点的 GO、KEGG 富集分析

使用 Metascape 平台对通心络胶囊治疗中风的 103 个交集靶点进行 GO 分析和 KEGG 分析,并将结果导出。

2.7.1 GO 功能富集分析:在 GO 分析结果中,生物过程(BP)分析共包含 1 244 个条目, P 值由小到大排序居前 15 位的条目涉及循环系统流程、激素反应、激素水平的调节、磷酸化过程正调节等;细胞组成(CC)分析共得到 102 个条目, P 值由小到大排序居前 15 位的条目涉及受体复合体、质膜蛋白复合物等过程;分子功能(MF)富集分析共得到 151 个条目, P 值由小到大排序居前 15 位的条目包含激酶活性、跨膜受体蛋白激酶活性、激素结合、单原子阳离子通道活性等。将上述 BP、CC、MF 的前 15 个条目信息导出,输入至在线分析平台——微生信中进行可视化,结果见图 4—5。

2.7.2 KEGG 通路富集分析:KEGG 通路富集分析共得到 167 个条目,图 6 展示了前 20 条显著的通路,主要涉及癌症通路、乙型肝炎、丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号通路、钙信号通路以及缺氧诱导因子-1 信号通路等。图 6 中,气泡的大小代表富集到各通路上基因数目的多少,颜色代表其显著程度,由蓝到红表明显著性增大,富集程度升高。

2.8 通心络胶囊治疗中风的成分-关键靶点-核心通路-疾病网络的构建

对 KEGG 富集分析的结果进行分析,将富集程度前 10 位的通路作为核心通路,通过 Cytoscape 软件中的 Merge 工具

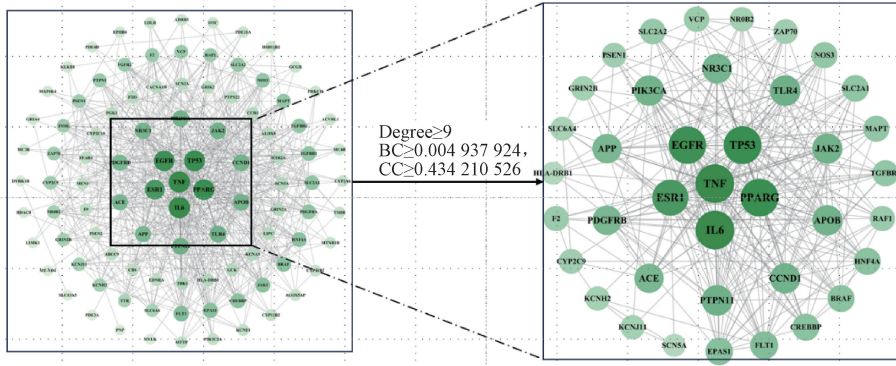


图3 通心络胶囊治疗中风的交集靶点 PPI 网络图

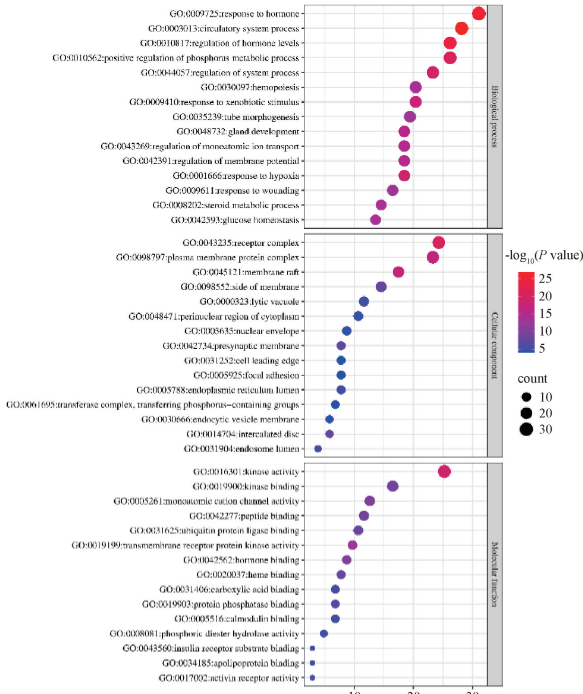


图4 通心络胶囊治疗中风的 GO 分析结果

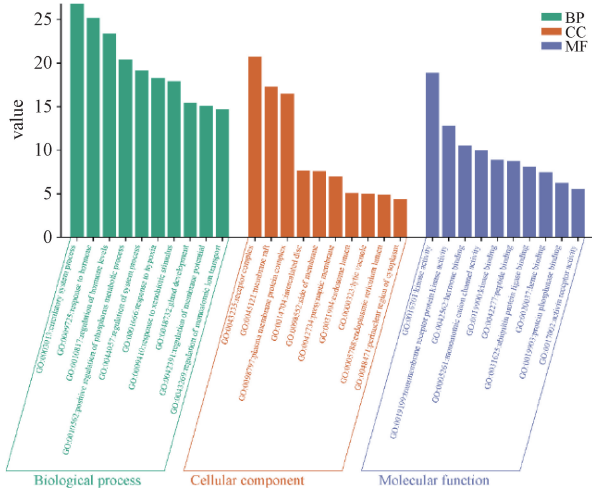


图5 GO 分析柱状图

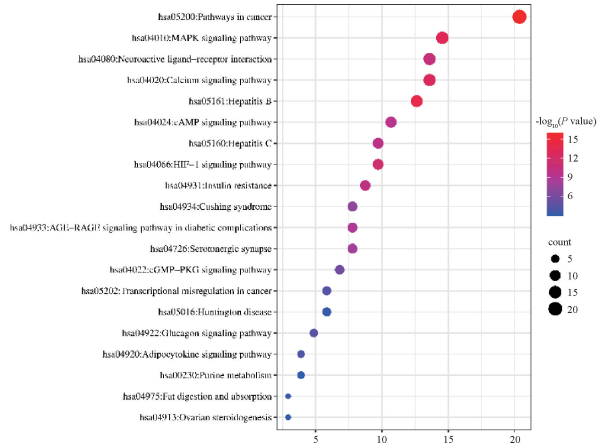


图6 KEGG 富集分析结果图

进行可视化,见图7。图7中,粉色圆形代表疾病名称,绿色圆形代表靶点,三角代表药物成分,V形代表共有成分,红色菱形代表核心通路。经过计算分析,可以得到网络图中 Degree、BC 及 CC 值均>中位数且同时满足 Degree ≥ 28 的靶点,分别为 ESR1、EGFR、PIK3CA、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B-raf (BRAF)、酪氨酸蛋白激酶 (JAK2)、凝血酶原 (F2) 等;同时,筛选 Degree、

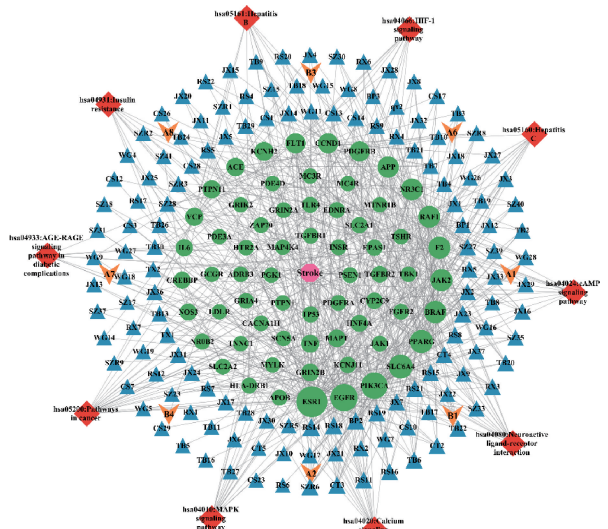


图7 通心络胶囊治疗中风的成分-关键靶点-核心通路-疾病网络图

对通心络胶囊治疗中风的成分-关键靶点-核心通路-疾病网络

BC 及 CC 均值>中位数且 Degree>10 的靶点对应的化合物为核心成分,分别为人参皂苷 Rh4(ginsenoside-Rh4_qt, RS14)、人参二醇(panaxadiol, RS18)及乙酸龙脑酯(bornyl acetate, BP2),并进行可视化,见图 8。

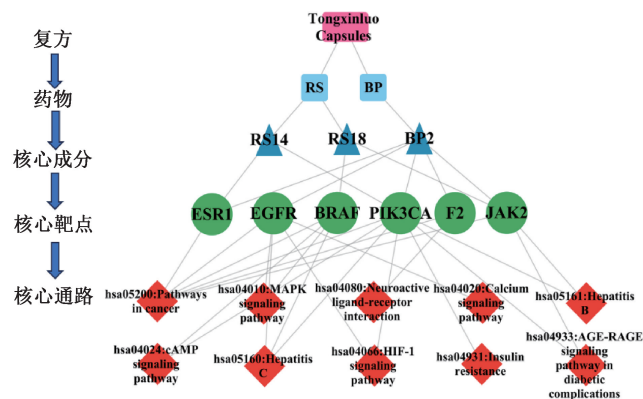


图 8 药物-关键成分-关键靶点-核心通路网络图

2.9 分子对接

根据“2.8”项下所选取的通心络胶囊治疗中风的关键靶点及核心成分,即靶点 ESR1、EGFR、JAK2、PIK3CA、BRAF、F2 以及核心成分人参皂苷 Rh4、人参二醇以及乙酸龙脑酯,使用 Autodock Vina 进行分子对接,验证结果以结合能 ≤ -20.92 kJ/mol 为标准,其值越小,表明二者亲和力更高,稳定性越好。分子对接结果见表 1。使用 PyMOL 对亲和力较高的分子进行可视化分析,见图 9。

3 讨论

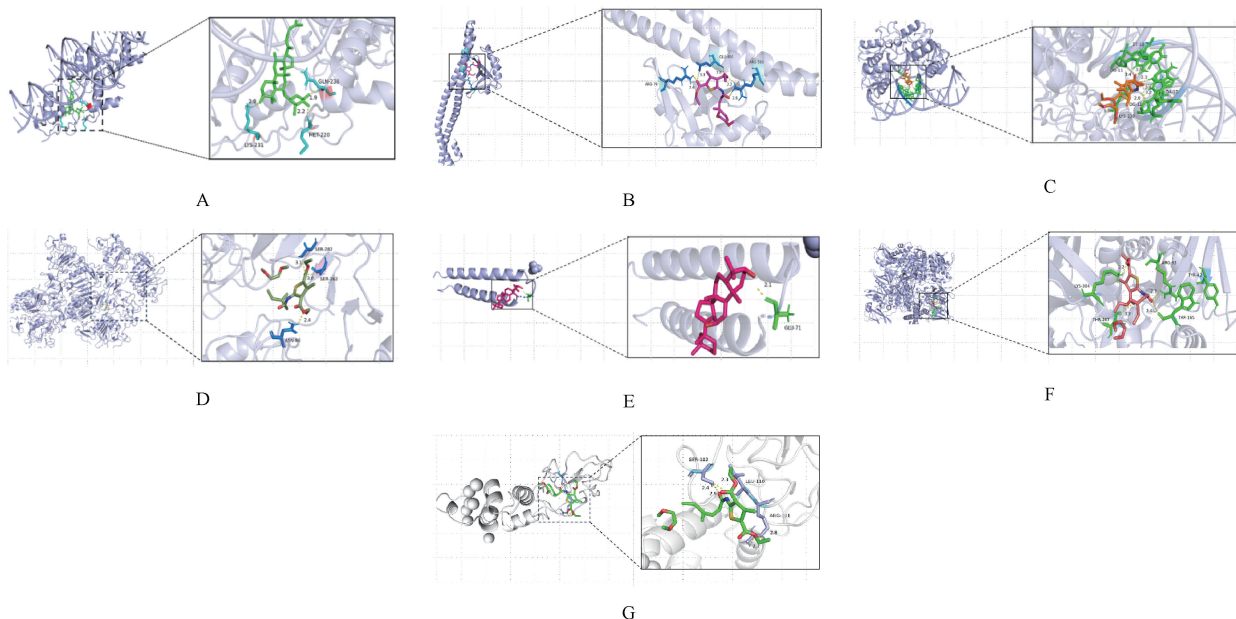
中风是造成大脑血液供应异常的脑血管疾病,严重者会引起脑组织缺血、缺氧甚至坏死等严重后果^[17]。中风具有高发

表 1 分子对接结果

靶点	PDB ID	核心成分	结合能/(kJ/mol)
ESR1	4aa6	乙酸龙脑酯	-30.56
		人参皂苷 Rh4	-43.12
EGFR	5wb7	乙酸龙脑酯	-26.80
PIK3CA	2v1y	乙酸龙脑酯	-22.19
BRAF	5vr3	人参二醇	-26.38
JAK2	6e2q	乙酸龙脑酯	-30.14
F2	1nl1	乙酸龙脑酯	-25.54

死亡率、高致残率以及高复发率等特点^[18]。年龄、高血压、心脏病以及血脂异常等为诱发中风的因素,发病后涉及多种生理病理过程,如细胞凋亡^[19]及其介导的炎症反应^[20]等。现有预防中风的药物除抗血小板药外,还有活血化瘀、改善神经的药物^[21]。

本研究应用网络药理学和分子对接方法,预测和探讨通心络胶囊治疗中风的作用机制。首先利用多种数据库对通心络胶囊的活性成分及靶点进行筛选和预测,进而得到通心络胶囊的成分-预测靶点网络图和通心络胶囊治疗中风的成分-疾病-潜在靶点网络图,最后拟合 KEGG 富集分析结果得到通心络胶囊治疗中风的成分-关键靶点-核心通路-疾病网络图。网络拓扑分析结果显示,人参皂苷 Rh4、人参二醇、乙酸龙脑酯等成分能作用于多个靶点,而 ESR1、EGFR、PIK3CA、BRAF、JAK2 及 F2 可能是通心络胶囊作用于中风的关键靶点。通过分子对接技术进一步探究通心络胶囊的药剂物质基础,当结合能 ≤ -20.92 kJ/mol 时,说明其成分和靶点结合得更稳定,结合能越低,越有可能产生相互作用。综上所述,通心络胶囊通过多成分、多靶点的综合作用应用于中风的不同发展过程与通路,具有一定的前景和应用价值。



A. ESR1 与人参皂苷 Rh4; B. PIK3CA 与乙酸龙脑酯; C. ESR1 与乙酸龙脑酯; D. EGFR 与乙酸龙脑酯; E. BRAF 与人参二醇; F. JAK2 与乙酸龙脑酯; G. F2 与乙酸龙脑酯。

图 9 通心络胶囊治疗中风核心节点分子对接 3D 图

对活性成分-靶点网络图进行分析,人参皂苷 Rh4、人参二醇、乙酸龙脑酯可能是通心络胶囊在中风的治疗中发挥主要成分。人参皂苷 Rh4 是人参主要的活性成分之一,属于四环三萜类皂苷,可借助多通路、多靶点发挥抗炎、抗肿瘤等生理活性^[22-23]。有研究表明,人参皂苷 Rh4 可上调与造血相关的调节因子,如红细胞转录因子-1、白细胞介素(IL)3,同时可促进髓外造血^[24];人参皂苷 Rh4 通过抑制脂多糖/NOD 样受体家族 pyrin 结构域 3/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1/IL-1 β 信号通路改善抑郁症,减轻神经元损伤和下丘脑-垂体-肾上腺轴疾病^[25]。提示人参皂苷 Rh4 可能通过改善血液循环,减轻神经元损伤,进而起到改善中风症状的作用。人参二醇是三萜皂苷单体化合物,具有抗炎、抗肿瘤以及神经保护作用,其可通过抑制锌指蛋白 91 调节的 MAPK 通路的激活来抑制 IL-1 β 的分泌,进而起到抗炎作用^[26]。有研究指出,在进行体外处理时,人参二醇不仅可以抑制胶原蛋白和二磷酸腺苷诱导的血小板聚集,还可以通过上调环磷酸鸟苷水平,进而起到减少血小板与纤连蛋白的黏附作用^[27]。Liang 等^[28]的研究发现,人参二醇不仅可以增加细胞活力,抑制细胞凋亡,还可以减少脑组织损伤并且改善认知功能,可能有助于改善中风后的认知障碍。人参二醇可能通过发挥抗炎作用、抗血小板活性、减少脑组织损伤来改善认知功能,进而对中风病理过程起到干预作用。乙酸龙脑酯是双环含氧单萜类化合物,具有镇静安神、神经保护、抗炎、抗肿瘤等药理作用^[29]。研究表明,乙酸龙脑酯可以通过抑制核因子 κ B 抑制蛋白 α /核因子 κ B(NF- κ B) 信号通路的激活,进而抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 IL-1 β 等促炎细胞因子的表达,从而对抗炎症反应^[30]。Lee 等^[31]的研究发现,乙酸龙脑酯可以显著降低实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的促炎因子如 IL-1 β 、IL-6 等,抑制由 MAPK 和 NF- κ B 信号通路介导的炎症反应,还可以起到保护血脑屏障完整性的作用。提示乙酸龙脑酯可能通过减轻炎症反应、保护血脑屏障进而保护神经系统,从而发挥治疗作用。综上,通心络胶囊可能通过其多组分协同作用起到神经保护等作用,从而对抗中风过程。

KEGG 通路富集分析结果显示,通心络胶囊可以作用于癌症通路、MAPK 信号通路、钙信号通路等,从而影响中风的病理或生理过程。其中,通心络胶囊治疗中风的核心靶点 ESR1、EGFR、PIK3CA、BRAF、JAK2 和 F2 皆富集在癌症通路上。现有研究表明,恶性肿瘤与中风具有复杂的相互关系,恶性肿瘤可能通过高凝状态、血管的肿瘤压迫或者增强中风的治疗效应直接或间接导致中风^[32]。恶性肿瘤细胞与身体的炎症反应产生促凝因子,导致血小板聚集异常,进而增加静脉和动脉包括中风在内的风险^[33]。现在研究认为,脑癌患者由活性氧和活性氮驱动的氧化应激导致血脑屏障受到破坏,进而影响神经毒性微环境,增加了中风的易感性^[34]。分析癌症通路与中风的的关系,可能发现治疗中风的其他思路。MAPK 通路是调节细胞增殖、分化、凋亡等过程的关键信号通路^[35]。p38 MAPK-PPARG 信号通路可以通过调控自噬诱导脑缺血耐受,且该信号通路可以参与细胞内炎症与存活的调节^[36]。有研究表明,p38 MAPK 是参与脑缺血再灌注损伤的病理过程的一条重要通路,可以通过多种途径干涉其病理过程,进而保护脑组织免

受损害^[37];益气通脉方通过干预 p38 MAPK 信号通路的三级酶联机制和蛋白的表达,进而抑制核内促炎因子 TNF- α 和 IL- β 的表达,打破炎症损伤循环,从而发挥脑保护作用^[38]。表明 MAPK 通路与中风的治疗过程有着密切的关系。神经活性配体-受体相互作用信号通路作为与神经系统有关的通路,主要通过神经活性配体与细胞内受体相互作用进而影响神经元功能,该通路学习与记忆等认知能力密切相关^[39-40]。有研究发现,Aster koraiensis Nakai(朝鲜紫菀)提取物可以通过影响神经活性配体-受体相互作用信号通路的有关基因的表达,进而提高大脑认知和记忆能力^[41]。钙离子是参与人体多种生理过程的重要成分,同时涉及多种信号通路的调节,如肌醇 1,4,5-三磷酸-Ca²⁺通路、p38-MAPK 通路和钙调蛋白结合通路^[42]。Li 等^[43]指出,瞬时受体电位阳离子通道 C 亚家族成员 6 作为钙通道的主要成分,可以通过减轻炎症反应、抑制细胞凋亡,从而对中风起到一定的治疗作用。Lin 等^[44]通过检索获得缺血性中风的单细胞 RNA 测序谱,并对其进行多加权基因共表达网络分析,发现钙信号通路的相关基因在治疗缺血性中风上发挥关键作用,这主要与血栓形成和血小板活化有关。

综上所述,癌症通路、MAPK 信号通路、钙信号通路等有关通路可能通过调节炎症反应、保护神经功能以及抑制血小板活化,从而参与到治疗中风的过程中。本研究结果可为后续通心络胶囊治疗中风的机制研究提供有价值的参考。同时,由于网络药理学自身的特点,该结果可能具有一定的局限性,后续仍需要通过实验以及临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] 李丹,潘霏,阮越勇. 基于知识考古学中风病因病名的历史考察[J]. 中华养生保健, 2024, 42(16): 73-75, 79-80.
- [2] JUN-LONG H, YI L, BAO-LIAN Z, et al. Necroptosis Signaling Pathways in Stroke: From Mechanisms to Therapies [J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(9): 1327-1339.
- [3] 焦丹阳,刘昊天,王金麒,等. 缺血性脑卒中治疗相关国内外研究热点与前沿分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(9): 1110-1112.
- [4] 鞠晓宇,赵越,程杰. 4 种中成药治疗气虚血瘀型心绞痛的临床综合评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(6): 713-716, 721.
- [5] 杨畅,樊萍,潘琳娜,等. 通心络胶囊在气虚痰瘀阻络型中风早期应用研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(6): 706-709.
- [6] 金田,李欣吉,郭玉峰. 补阳还五汤联合通心络胶囊治疗气虚血瘀型脑梗死的效果[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(12): 2203-2206.
- [7] 张琪,常久,季巍巍,等. 网络药理学在中医药领域的研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(11): 186-190.
- [8] 张雯,唐雅伦,丛晓东,等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨红花治疗肺动脉高压的作用机制[J]. 河南中医, 2023, 43(2): 227-237.
- [9] 倪林君,刘晓凤,胡筱,等. 虫类药土鳖虫化学成分研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 170-176.
- [10] 王潇,文敏,郑沛,等. 土鳖虫化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 环球中医药,

- 2024, 17(5): 933-940.
- [11] 胡雨, 高波, 张辉, 等. 蜈蚣的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医学报, 2024, 52(6): 98-104.
- [12] 孙琳娜. 蜈蚣中有效成分的研究[D]. 天津: 天津理工大学, 2015.
- [13] 汲雨丽, 吕邵娃, 杨志欣. 蜈蚣化学成分与药理作用研究进展[J]. 特产研究, 2020, 42(4): 75-84.
- [14] 李嘉琪, 黄佳奇, 时锐, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨天麻眩晕宁颗粒治疗梅尼埃病的作用机制[J]. 中国药师, 2022, 25(9): 1507-1515.
- [15] 许博文, 张潇潇, 李杰, 等. 基于网络药理学探讨中药调控癌基因诱导衰老用药规律研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(2): 98-105.
- [16] 陈美琳, 范啸天, 刘莹莹, 等. 基于网络药理学和分子对接的白头翁汤治疗炎症性肠病作用机制研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 997-1002.
- [17] 田汝芳. 中医药治疗气虚血瘀型中风的临床经验[J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(8): 153-155.
- [18] 张敏, 王艳童, 肖明明, 等. 中风民族医药的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(7): 72-76.
- [19] 罗涛, 刘志刚. 细胞焦亡在缺血性卒中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(2): 82-84.
- [20] ZHAO Z, PAN Z, ZHANG S, et al. Neutrophil extracellular traps: A novel target for the treatment of stroke [J]. Pharmacol Ther, 2023, 241: 108328.
- [21] 高艺菲, 黄佳奇, 郭思宇, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨丹灯通脑胶囊治疗中风的作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(4): 401-407.
- [22] JIANG R Y, LUO S J, ZHANG M, et al. Ginsenoside Rh4 inhibits inflammation-related hepatocellular carcinoma progression by targeting HDAC4/IL-6/STAT3 signaling[J]. Mol Genet Genomics, 2023, 298(6): 1479-1492.
- [23] TO K I, ZHU Z X, WANG Y N, et al. Integrative network pharmacology and experimental verification to reveal the anti-inflammatory mechanism of ginsenoside Rh4[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 953871.
- [24] WEI B, DUAN Z G, ZHU C H, et al. Anti-anemia effects of ginsenoside Rk3 and ginsenoside Rh4 on mice with ribavirin-induced anemia[J]. Food Funct, 2018, 9(4): 2447-2455.
- [25] SHAO J J, MA X X, QU L L, et al. Ginsenoside Rh4 remodels the periphery microenvironment by targeting the brain-gut axis to alleviate depression-like behaviors[J]. Food Chem, 2023, 404(Pt B): 134639.
- [26] WANG J Y, XING Y, LI M Y, et al. Panaxadiol inhibits IL-1 β secretion by suppressing zinc finger protein 91-regulated activation of non-canonical caspase-8 inflammasome and MAPKs in macrophages [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114715.
- [27] LEE Y Y, OH Y, SEO M S, et al. The anti-platelet activity of panaxadiol fraction and panaxatriol fraction of Korean Red Ginseng *in vitro* and *ex vivo*[J]. J Ginseng Res, 2023, 47(5): 638-644.
- [28] LIANG X C, YAO Y J, LIN Y, et al. Panaxadiol inhibits synaptic dysfunction in Alzheimer's disease and targets the Fyn protein in app/PS1 mice and APP-SH-SY5Y cells[J]. Life Sci, 2019, 221: 35-46.
- [29] 李晓花, 金玲钰, 岳建军, 等. 砂仁活性成分乙酸龙脑酯药理活性研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(5): 131-134.
- [30] YANG L, LIU J L, LI Y Z, et al. Bornyl acetate suppresses ox-LDL-induced attachment of THP-1 monocytes to endothelial cells [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 234-239.
- [31] LEE J I, CHOI J H, KWON T W, et al. Neuroprotective effects of bornyl acetate on experimental autoimmune encephalomyelitis via anti-inflammatory effects and maintaining blood-brain-barrier integrity[J]. Phytomedicine, 2023, 112: 154569.
- [32] DEARBORN J L, URRUTIA V C, ZEILERS S R. Stroke and cancer- a complicated relationship[J]. J Neurol Transl Neurosci, 2014, 2(1): 1039.
- [33] ZUBER M. Stroke and cancer[J]. Rev Neurol (Paris), 2023, 179(5): 417-424.
- [34] MENOUNOS S, SHEN H, TIPIRNENI S, et al. Decoding the nexus: cellular and molecular mechanisms linking stroke and neurotoxic microenvironments in brain cancer patients [J]. Biomolecules, 2024, 14(12): 1507.
- [35] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [36] 苏阿丑. p38 MAPK-PPAR γ 信号通路通过调控自噬参与脑缺血预处理诱导的脑缺血耐受[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.
- [37] 张奎明, 葛鸾蝶, 张林悦, 等. 基于 p38MAPK 信号通路探讨中医药防治脑缺血再灌注损伤[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(6): 1417-1422.
- [38] 张奎明. 基于 p38MAPK 信号通路探讨益气通脉方对脑缺血再灌注大鼠炎症因子的作用机制[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.
- [39] WEI J L, LIU J H, LIANG S, et al. Low-dose exposure of silica nanoparticles induces neurotoxicity via neuroactive ligand-receptor interaction signaling pathway in zebrafish embryos [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 4407-4415.
- [40] KIM D W, LIM J H, CHO S, et al. Effects of banhabaekchulcheonma-tang on brain injury and cognitive function impairment caused by bilateral common carotid artery stenosis in a mouse model[J]. Int J Med Sci, 2024, 21(4): 644-655.
- [41] LEE S E, PARK S, JANG G Y, et al. Extract of *Aster koraiensis* Nakai leaf ameliorates memory dysfunction via anti-inflammatory action[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5765.
- [42] SONG Z G, WANG Y, ZHANG F, et al. Calcium signaling pathways: key pathways in the regulation of obesity[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): 2768.
- [43] LI W B, ZHANG Y D, YANG F, et al. Molecular mechanism by which TRPC6 regulates calcium signaling and neuroinflammation in the onset and development of ischemic stroke: a review[J]. Altern Ther Health Med, 2024, 30(8): 170-175.
- [44] LIN W W, WANG Y X, CHEN Y S, et al. Role of calcium signaling pathway-related gene regulatory networks in ischemic stroke based on multiple WGCNA and single-cell analysis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8060477.

(收稿日期:2025-01-19 修回日期:2025-05-17)