

基于网络药理学方法探讨芍药甘草汤治疗高催乳素血症的潜在作用机制[△]

时萌萌^{1*}, 蔡华丹², 马良¹, 周坤¹, 付永莉¹, 刘茜¹, 顾洪伟^{1#} (1. 武汉市精神卫生中心/武汉市心理医院药学部, 武汉 430000; 2. 中国人民解放军总医院第五医学中心药学部, 北京 100039)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0799-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.009

摘要 目的:基于网络药理学方法,探讨芍药甘草汤治疗高催乳素血症(HPRL)的作用机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台筛选白芍、甘草的主要活性成分及作用靶点;使用 GeneCards 数据库、DisGeNET 数据库、人类孟德尔遗传综合数据库和 Drugbank 数据库收集 HPRL 相关靶点;利用 Venny 2.1 在线工具绘制韦恩图;使用 STRING 数据库进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)分析,创建 PPI 网络;采用 Cytoscape 3.7.1 软件构建“药物-成分-靶点-疾病”网络;对潜在靶点在 DAVID 数据库中进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析和基因本体(GO)功能富集分析。通过 Autodock 软件对主要活性成分和核心靶点进行分子对接验证。结果:筛选得到芍药甘草汤活性成分 102 个,与治疗 HPRL 相关的活性成分主要为槲皮素、山柰酚和芒柄花黄素等;取交集得到芍药甘草汤与 HPRL 相关靶点 35 个,其中核心靶点主要有雌激素受体 1、 α_{1B} -肾上腺素受体和血管内皮生长因子受体 2 等;GO 功能富集分析到 122 个生物学过程,主要涉及一氧化氮生物合成过程的正调控、对乙醇的反应等;KEGG 通路富集分析发现 40 条相关信号通路,主要为 FoxO、缺氧诱导因子 1、催乳素信号通路、JAK 激酶-信号转导与转录激活子、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 和丝裂原激活的蛋白激酶等信号通路。分子对接结果显示,主要活性成分与核心靶点具有较好的结合能力。结论:本研究初步揭示了芍药甘草汤治疗 HPRL 的多成分、多靶点和多通路作用机制,为更深一步的临床研究提供了理论基础。

关键词 芍药甘草汤;高催乳素血症;作用机制

Potential Mechanism of Shaoyao Gancao Decoction in the Treatment of Hyperprolactinemia Based on Network Pharmacology[△]

SHI Mengmeng¹, CAI Huadan², MA Liang¹, ZHOU Kun¹, FU Yongli¹, LIU Qian¹, GU Hongwei¹ (1. Dept. of Pharmacy, Wuhan Mental Health Center/Wuhan Psychological Hospital, Wuhan 430000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the mechanism of Shaoyao Gancao decoction in the treatment of hyperprolactinemia (HPRL) based on network pharmacology. **METHODS:** The main active ingredients and targets of radix paeoniae alba and licorice were screened by traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform. GeneCards, DisGeNET, Online Mendelian Inheritance in Man and Drugbank databases were used to predict the related targets of HPRL. Venny 2.1 online tool was used to draw Venn diagram. Protein-protein interaction (PPI) network was created by using STRING database for PPI analysis. Cytoscape 3.7.1 software was used to construct “drug-ingredient-target-disease” network. Potential targets were analyzed by Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis and gene ontology (GO) functional enrichment analysis in DAVID database. Molecular docking verification of main active ingredients and core targets was carried out by Autodock. **RESULTS:** A total of 102 active ingredients were obtained, and the main active ingredients related to HPRL were quercetin, kaempferol and formononetin. Totally 35 targets related to Shaoyao Gancao decoction and HPRL were obtained by the intersection, the core targets mainly included ESR1, ADRA1B and KDR, etc. GO functional enrichment analysis revealed 122 biological processes, mainly related to the positive regulation of nitric oxide

[△] 基金项目:湖北省卫生健康委员会联合基金项目(No. WJ2019H423);武汉市卫生计生委科研计划资助项目(No. WZ19Q18)

* 主管药师。研究方向:中药药理基础研究。E-mail:774101074@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:中药药理基础研究。E-mail:705209528@qq.com

biosynthetic process, and the response to ethanol. Enrichment analysis of KEGG pathway found 40 pathways, mainly FoxO, hypoxia inducible factor-1, prolactin signaling pathway, Janus kinase/signal transduction and transcription activator, phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, and mitogen-activated protein kinases and other signaling pathways. Molecular docking showed that the main active ingredients had good binding ability to the core target.

CONCLUSIONS: This study preliminarily reveals the mechanism of multi-ingredient, multi-target and multi-path mechanism of Shaoyao Gancao decoction in the treatment of HPRL, which provides theoretical basis for further experimental research.

KEYWORDS Shaoyao Gancao decoction; Hyperprolactinemia; Mechanism

服用抗精神病药的患者中,高催乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)发生率高达70%^[1]。该病可导致性功能障碍、骨密度降低、月经紊乱、乳房发育和溢乳,以及下丘脑-垂体-性腺轴的抑制,还可能使乳腺癌的发生率升高。目前,针对药源性HPRL尚无安全有效的治疗方法,中医认为肝脾肾三脏功能失调导致气血失和为HPRL的基本病机,故中医多从肾、肝、脾三脏着手治疗^[2]。芍药甘草汤始载于《伤寒论》,方中芍药味酸、苦、甘,入肝脾二经,具有养血敛阴、柔肝止痛的功效;甘草味甘、性平,归心、肺、脾、肾经,具有补中益气、缓急止痛及调和药性的功效。研究结果证实,芍药甘草汤可治疗HPRL,但尚不明确其作用机制^[3-4]。网络药理学作为新兴的技术方法能对中药作用于机体后的多成分、多途径和多靶点进行较为全面地揭示。故本研究采用网络药理学方法,分析、预测芍药甘草汤治疗HPRL的活性成分和作用靶点,以期为后续的基础研究提供科学依据和启示。

1 资料与方法

1.1 芍药甘草汤活性成分及作用靶点的获取

在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库中,以白芍、甘草为关键词,以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18为筛选条件进行检索,检索出芍药甘草汤的活性成分。再次利用TCMSP检索白芍和甘草所有活性成分对应的靶点,在Uniprot数据库中获取靶点对应的靶基因,即芍药甘草汤活性成分作用的靶点。

1.2 HPRL疾病靶点的获取

以“HPRL”和“Hyperprolactinaemia”为关键词,分别通过GeneCards数据库、人类孟德尔遗传综合数据库(OMIM)数据库、DisGeNET数据库和Drugbank数据库检索并筛选HPRL相关的靶点。

1.3 药物-疾病靶点取交集

为明确芍药甘草汤与HPRL潜在靶点间的相互作用,利用Venny 2.1在线工具(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)取交集靶点,作为芍药甘草汤治疗HPRL的重要靶点。

1.4 芍药甘草汤成分-HPRL靶点的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

把得到的交集靶点上传至STRING 11.0数据库(<https://string-db.org/>),将物种设置为“Homo sapiens”,最小互相作用阈值设置为0.4,去除游离的节点,获得PPI网络,并通过Cytoscape 3.7.1软件根据节点度值大小筛选核心靶点。

1.5 药物-成分-靶点-疾病网络构建

运用Cytoscape 3.7.1创建药物-成分-靶点-疾病网络,并利用Network Analyzer插件对点度中心性(DC)、中介中心性(BC)和接近中心性(CC)网络拓扑参数进行分析,判断核心靶点和主要活性成分。

1.6 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

在DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中导入药物与疾病的交集靶点,设置 $P < 0.01$,对主要的生物学过程(BP)、细胞成分(CC)和分子功能(MF)与代谢通路进行富集分析,按 P value升序进行排序,利用微信软件(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)将通路进行可视化,以柱状图和气泡图形式绘制结果。

1.7 芍药甘草汤活性成分和核心靶点分子对接

从PubChem数据库中下载芍药甘草汤活性成分SDF结构,靶蛋白三维结构从PDB数据库下载获得,使用AutodockTools 1.5.6打开配体小分子和靶蛋白,对其进行加氢、计算电荷、合并非极性氢后,采用Autodock vina 1.1.2进行半柔性对接,分析结合能力。

2 结果

2.1 芍药甘草汤活性成分和作用靶点

以OB≥30%且DL≥0.18为筛选条件,通过TCMSP数据库筛选得到白芍活性成分13种,甘草活性成分92种,重复成分3种,共102种活性成分。同时,删除重复靶点后获得白芍和甘草活性成分对应靶点244个。白芍和甘草部分活性成分基本信息见表1(仅列出其中20项)。

2.2 HPRL疾病靶点

通过检索GeneCards、DisGeNET数据库,分别得到113、48个疾病靶点,以OMIM和DrugBank数据库作为补充,整合并删除重复靶点,最终获取HPRL疾病靶点144个。

2.3 药物与疾病靶点取交集

在Venny 2.1在线工具中输入芍药甘草汤靶点和HPRL相关靶点绘制韦恩图,共取得药物-疾病交集靶点35个,见图1。

2.4 芍药甘草汤成分-HPRL靶点PPI网络的构建

通过STRING 11.0数据库导入韦恩图获得的35个交集靶点,得到芍药甘草汤-HPRL的PPI网络,见图2。该网络共有35个节点,183条边,平均节点度值为10.5,度值排序居

表 1 芍药甘草汤部分活性成分

Table 1 Some active ingredients of Shaoyao Gancao decoction

来源	分子编号	活性成分	OB/%	DL
甘草	MOL002311	glycyrol	90.78	0.67
白芍	MOL001918	paeoniflorone	87.59	0.37
甘草	MOL004990	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-arylcoumarin	83.71	0.27
甘草	MOL004904	licopyranocoumarin	80.36	0.65
甘草	MOL004891	shimpterocarpin	80.3	0.73
甘草	MOL005017	phaseol	78.77	0.58
甘草	MOL004841	licochalcone B	76.76	0.19
甘草	MOL004810	glyasperin F	75.84	0.54
甘草	MOL001484	inermine	75.18	0.54
甘草	MOL000500	vestitol	74.66	0.21
甘草	MOL005007	glyasperins M	72.67	0.59
甘草	MOL000392	formononetin	69.67	0.21
甘草	MOL004328	naringenin	59.29	0.21
白芍,甘草	MOL000211	mairin	55.38	0.78
甘草	MOL002565	medicarpin	49.22	0.34
甘草	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
甘草	MOL003896	7-methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.2
白芍,甘草	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
甘草	MOL000497	licochalcone a	40.79	0.29
白芍,甘草	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75

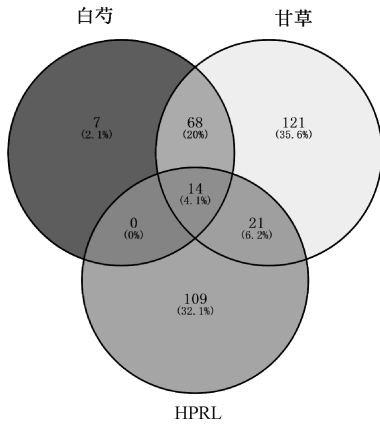


图 1 芍药甘草汤-HPRL 共同靶点韦恩图

Fig 1 Venny diagram of the common targets of Shaoyao Gancao decoction-HPRL

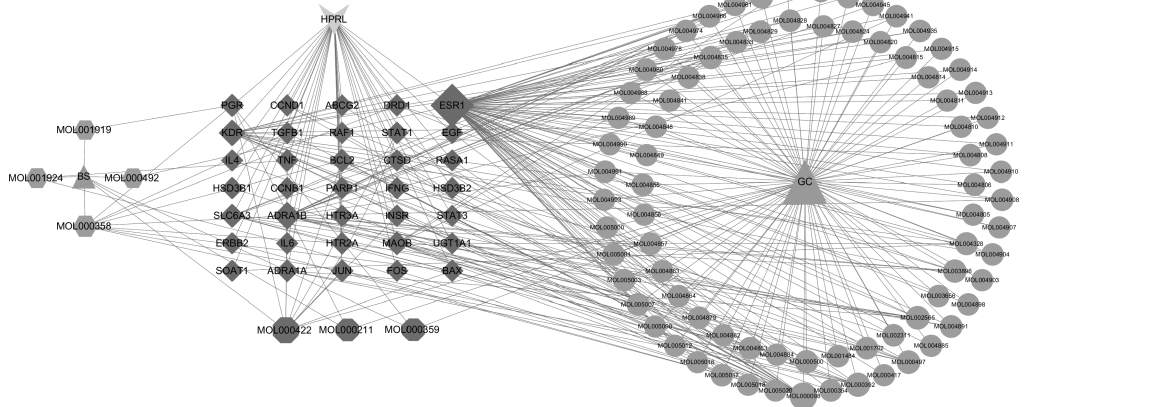


图 3 芍药甘草汤-成分-靶点-HPRL 网络图

Fig 3 Network diagram of Shaoyao Gancao decoction-ingredient-target-HPRL

2.6 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

通过 GO 富集分析共获取 GO 条目 112 个 ($P < 0.05$), 其中

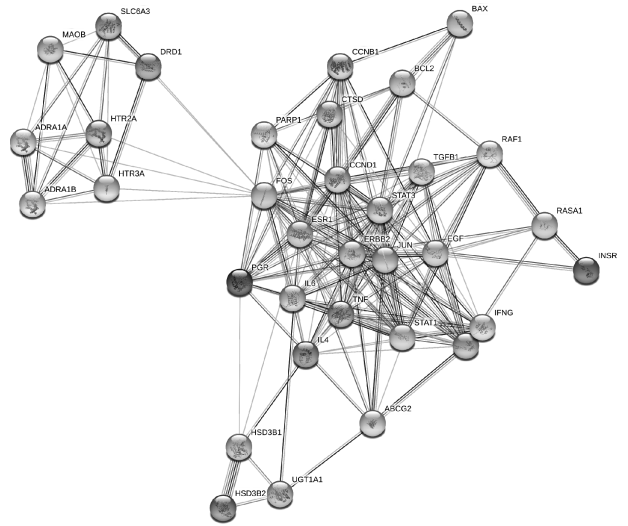


图 2 芍药甘草汤-HPRL 靶点 PPI 网络

Fig 2 PPI network diagram of Shaoyao Gancao decoction-HPRL

前 10 位的靶点为 FOS、雌激素受体 1 (ESR1)、表皮生长因子 (EGF)、受体酪氨酸蛋白激酶 2 (ERBB2)、G1/S-特异性 Cyclin-D1 (CCND1)、JUN、孕酮受体 (PGR) 和白细胞介素 (IL) 4, 上述靶点可能是芍药甘草汤治疗 HPRL 的关键靶点。

2.5 药物-成分-靶点-疾病网络的构建

在 Cytoscape 3.7.1 软件上, 构建“药物-成分-靶点-疾病”关系网络, 见图 3; 图中, 箭头表示疾病, 三角形表示药物, 菱形表示预测靶点, 圆形和六边形表示活性成分, 八边形表示共有活性成分。利用 Network Analyzer 分析网络的拓扑参数, 以大于 DC、BC 和 CC 的平均值为标准筛选出 ESR1、 α_{1B} -肾上腺素受体 (ADRA1B) 和血管内皮生长因子受体 2 (KDR) 等核心靶点, 槲皮素 (quercetin)、山柰酚 (kaempferol)、芒柄花黄素 (formononetin)、甘草查尔酮 A (licochalcone a) 和柚皮素 (naringenin) 等关键有效成分, 见表 2—3。

BP 条目 82 个, CC 条目 10 个, MF 条目 20 个, 根据 P 值大小, 可视化分析前 10 条 GO 条目, 见图 4。结果显示, 芍药甘草汤

表 2 芍药甘草汤治疗 HPRL 核心靶点拓扑参数

Tab 2 Topological parameters of core targets of Shaoyao

Gancao decoction in the treatment of HPRL

靶点	BC	CC	DC
ESR1	0.338 979 05	0.666 666 67	79
ADRA1B	0.040 842 38	0.418 300 65	23
KDR	0.026 222 32	0.405 063 29	19

表 3 芍药甘草汤治疗 HPRL 关键成分拓扑参数

Tab 3 Topological parameters of key ingredients of Shaoyao

Gancao decoction in the treatment of HPRL

有效成分	名称	BC	CC	DC
MOL000098	quercetin	0.131 835 16	0.505 928 85	24
MOL000422	kaempferol	0.031 275 34	0.462 093 86	17
MOL000392	fomnonetin	0.028 130 79	0.452 296 82	9
MOL000497	licochalcone a	0.031 648 44	0.449 122 81	8
MOL002565	medicarpin	0.012 602 06	0.445 993 03	7
MOL000500	vestitol	0.008 617 28	0.442 906 57	6
MOL003896	7-methoxy-2-methyl isoflavone	0.007 192 45	0.442 906 57	6
MOL004328	naringenin	0.014 528 53	0.439 862 54	5
MOL000211	mairin	0.007 847 05	0.439 862 54	4
MOL000359	sitosterol	0.007 847 05	0.439 862 54	4
MOL004891	shimpterocarpin	0.005 183 85	0.436 860 07	4

主要参与的 BP 包括药物反应、老化、DNA 模板转录的正调控、从 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、胞外信号调节激酶 (ERK)1 和 ERK2 级联的正调控、一氧化氮生物合成过程的正调控以及对乙醇的反应等;涉及的 CC 主要包括线粒体外膜、轴突、质膜的组成部分、核和内质网等;涉及蛋白质异二聚活性、酶结合、相同的蛋白质结合、转录因子结合、受体信号蛋白酪氨酸激酶活性等 MF。

KEGG 富集分析得到信号通路 40 条 ($P < 0.05$), 分为疾病通路 24 条, 包括各类癌症、肺结核、肝炎和类风湿关节炎等;其他通路 16 条, 包括 FoxO、缺氧诱导因子 (HIF) 1、JAK 激酶-信号转导与转录激活子 (Jak-STAT)、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 和丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK)、催乳素 (PRL) 信号通路和 T 细胞受体信号通路等, P 值由小到大排序居前 25 位通路的气泡图见图 5。

2.7 分子对接结果

以“2.5”项下筛选出来的 11 个活性化合物分别与核心靶蛋白进行分子对接验证, 见图 6。对接效能排序居前 4 位的分别为 ADRA1B 与 shimpterocarpin (MOL004891)、ADRA1B 与山

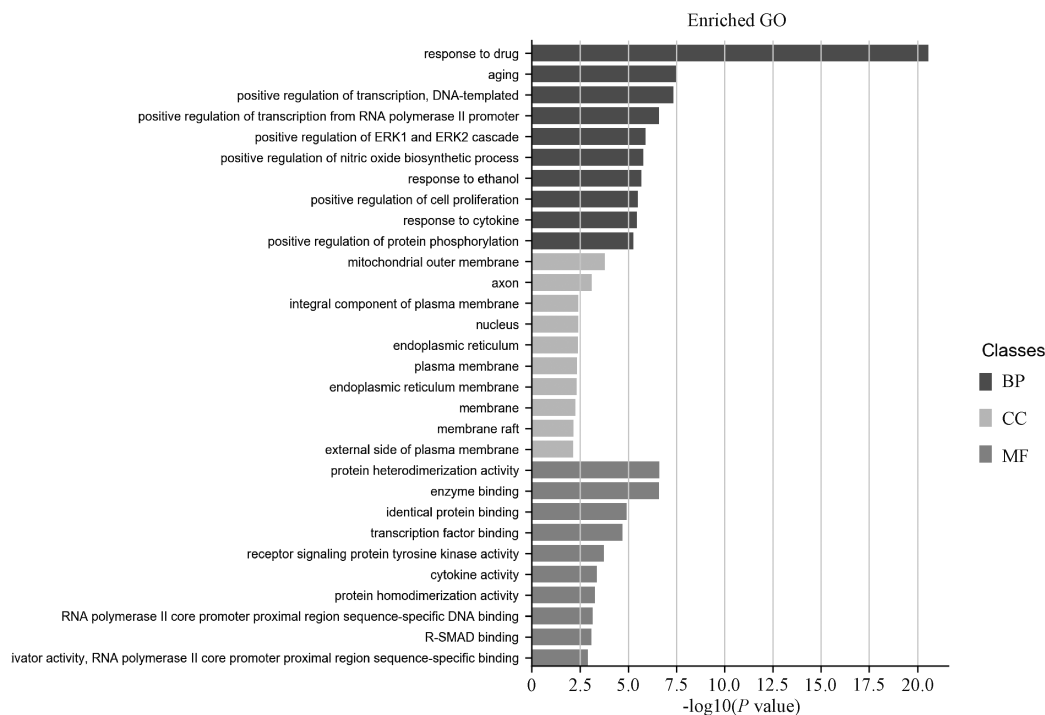


图 4 GO 功能富集分析柱状图

Fig 4 Histogram of GO enrichment analysis

柞酚 (MOL000422)、ADRA1B 与甘草查尔酮 A (MOL000497) 以及 KDR 与槲皮素 (MOL000098), 其结合能分别为 -42.7 、 -41.9 、 -39.8 和 -38.5 kJ/mol。上述结合模式见图 7。

3 讨论

根据中医古籍中的记载, HPRL 可归属为“闭经”“月经后期”“乳泣”“崩漏”“不孕”和“经行乳房胀痛”等范畴, 中医治疗主要以疏肝解郁、补肾健脾、化湿祛瘀和回乳通经为主。芍药甘草汤有疏肝解郁、安脾缓急之功, 益气养血、散瘀通经

之效, 近年来多项研究结果证实芍药甘草汤具有降低 PRL 的效用, 但发挥效用的有效成分和作用靶点尚不明确。

本研究共筛选出 93 种芍药甘草汤的活性成分, 关键活性成分包括槲皮素、山柞酚、芒柄花黄素、甘草查尔酮 A 和柚皮素等, 上述活性成分可能在芍药甘草汤治疗 HPRL 的过程中发挥重要作用, 表明芍药甘草汤是通过多成分、多靶点、多途径共同发挥作用的。雌激素可促进脑垂体泌乳细胞的形成, 并且刺激其分泌和释放 PRL^[5]。植物雌激素作为“选择性雌激素受

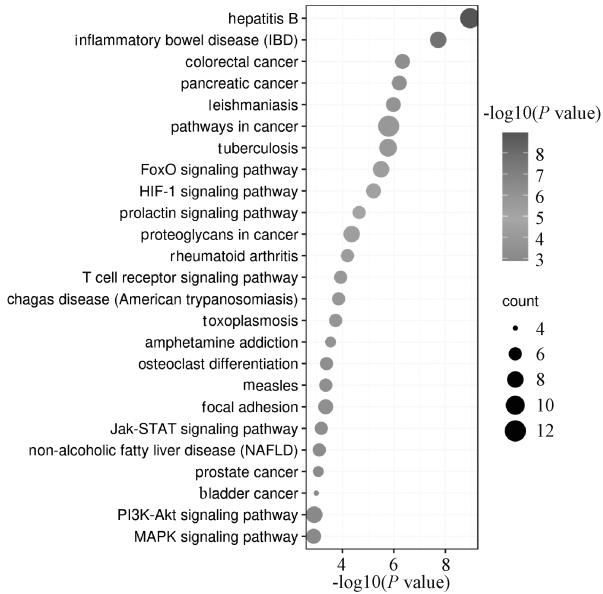


图 5 KEGG 通路富集气泡图

Fig 5 Enrichment bubble diagram of KEGG pathway

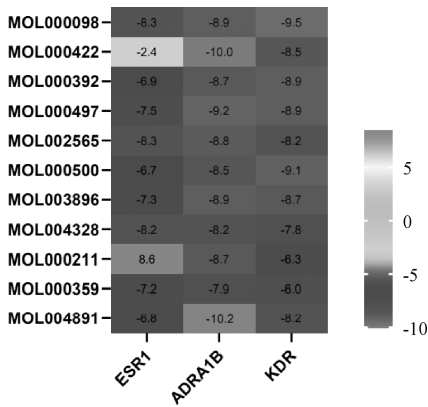


图 6 分子对接效能热图

Fig 6 Heat map of molecular docking efficiency

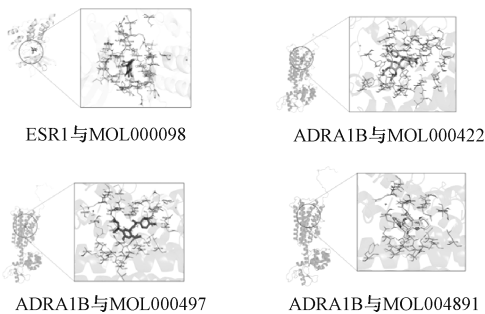


图 7 分子对接模式图

Fig 7 Molecular docking mode diagram

体调节剂”可以与 ESR1 结合,发挥弱的雌激素样或抗雌激素样作用^[6-7]。槲皮素、山柰酚、芒柄花黄素和柚皮素均为植物雌激素,当其处于高水平时,可起到抗雌激素的作用,从而降低 PRL 水平^[8-9]。

药物-成分-靶点-疾病网络和 PPI 网络筛选出 ESR1、

ADRA1B、KDR、FOS、EGF 和 ERBB2 等多个核心靶点,芍药甘草汤可能通过上述靶点发挥治疗 HPRL 的作用。下丘脑室旁核(PVN)被认为是 PRL 调节系统的中枢刺激成分,有实验结果证明, α_{1B} -肾上腺素能受体亚型(ADRA1B)在 PVN 水平上调节催乳素具有重要作用^[10]。体外研究结果表明,所有的肾上腺素受体拮抗剂对 ADRA1B 的拮抗作用都会使 PRL 产生剂量依赖性降低^[11]。有研究结果表明,小鼠乳腺上皮和上皮中血管内皮生长因子(VEGF)的条件性缺失降低了血管密度和功能,严重影响乳汁分泌^[12]。KDR 可以通过共受体神经纤毛蛋白增强 VEGF 的作用^[13-14]。证明 KDR 可能参与了 PRL 的生成过程。本研究结合分子对接技术,进一步验证了芍药甘草汤治疗 HPRL 的作用机制,其主要活性成分与核心靶点具有较好的结合能力。

KEGG 分析结果表明,芍药甘草汤可能通过调控 FoxO、HIF-1、PRL、Jak-STAT、PI3K-Akt 和 MAPK 等信号通路发挥治疗 HPRL 的作用。有研究结果表明,PRL 诱导成纤维细胞、白细胞和大鼠 C6 神经胶质瘤细胞中神经元型一氧化氮合酶(nNOS)的表达,nNOS 产生的一氧化氮可能是大脑中 PRL 作用的信使,调节 PRL 和催产素分泌^[15]。PRL 受体(PRLR)与 PRL 结合启动 JAK 激酶 2-信号转导及转录激活因子 5(JAK2-STAT5)信号传导通路^[16-17]。高 PRL 环境下,PRL/PRLR-JAK2-STAT5 信号通路相关因子表达降低,与该信号通路相关的激素酶级联反应降低,抑制性腺轴功能及性激素的产生^[18-19]。丁巧燕等^[20]的研究结果表明,回乳抑增方可通过调控 PI3K-Akt-mTOR 信号通路,抑制催乳素腺瘤的增长和 PRL 的过度分泌;Tang 等^[21]的研究结果表明,卡麦角林通过抑制 AKT-mTOR 信号通路诱导催乳素瘤细胞自噬死亡,控制 PRL 水平;Romano 等^[22]发现,PI3K-Akt 抑制剂可减弱胰岛素样生长因子刺激的催乳素分泌。结合本研究结果可推测,芍药甘草汤可能通过 PI3K-Akt 途径治疗 HPRL。

本研究以网络药理学方法对芍药甘草汤治疗 HPRL 的作用机制进行探讨,预测了芍药甘草汤治疗 HPRL 的主要成分、作用靶点和信号通路,并以分子对接理论验证了预测结果的合理性。但本研究是基于目前公开的数据资料,而数据具有实时性,故本研究具有一定的局限性,尚有待基础和临床研究的进一步验证。

参考文献

- [1] GRIGG J, WORSLEY R, THEW C, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia; synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(22): 3279-3297.
- [2] 李茂生. 不同剂量芍药甘草汤治疗利培酮所致高泌乳素血症疗效的临床研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [3] 潘亚慧, 江爱玉, 李亚玲, 等. 芍药甘草汤加味治疗氨碘必利所致高催乳素血症的效果观察[J]. *中国基层医药*, 2021, 28(3): 321-325.
- [4] 孟延兵. 芍药甘草汤治疗高泌乳素血症的组方优化及机制初探

- [J]. 新中医, 2015, 47(11): 197-200.
- [5] MITCHNER N A, GARLICK C, BEN-JONATHAN N. Cellular distribution and gene regulation of estrogen receptors alpha and beta in the rat pituitary gland[J]. *Endocrinology*, 1998, 139(9): 3976-3983.
- [6] 李炜, 牛建昭, 王继峰, 等. 槲皮素的植物雌激素作用及其受体机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(2): 91-95.
- [7] OSENI T, PATEL R, PYLE J, et al. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens[J]. *Planta Med*, 2008, 74(13): 1656-1665.
- [8] 韩静, 邵瑞, 王跃飞, 等. 甘草化学成分植物雌激素活性研究进展[J]. *天津中医药*, 2017, 34(3): 212-216.
- [9] 赵元, 郑红霞, 徐颖, 等. 中药植物雌激素的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(18): 3474-3487.
- [10] DODGE J C, BADURA L L. Noradrenergic regulation of prolactin secretion at the level of the paraventricular nucleus of the hypothalamus; functional significance of the alpha-1b and beta-adrenergic receptor subtypes[J]. *Brain Res*, 2004, 1016(2): 240-246.
- [11] COLTHORPE K L, NALLIAH J, ANDERSON S T, et al. Adrenoceptor subtype involvement in suppression of prolactin secretion by noradrenaline[J]. *J Neuroendocrinol*, 2000, 12(4): 297-302.
- [12] VANKLOMPENBERG M K, MANJARÍN R, DONOVAN C E, et al. Regulation and localization of vascular endothelial growth factor within the mammary glands during the transition from late gestation to lactation[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2016, 54: 37-47.
- [13] BRUNS A F, BAO L Y, WALKER J H, et al. VEGF-A-stimulated signalling in endothelial cells via a dual receptor tyrosine kinase system is dependent on co-ordinated trafficking and proteolysis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2009, 37(Pt 6): 1193-1197.
- [14] STATON C A, KUMAR I, REED M W R, et al. Neuropilins in physiological and pathological angiogenesis[J]. *J Pathol*, 2007, 212(3): 237-248.
- [15] VEGA C, MORENO-CARRANZA B, ZAMORANO M, et al. Prolactin promotes oxytocin and vasopressin release by activating neuronal nitric oxide synthase in the supraoptic and paraventricular nuclei[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 299(6): R1701-R1708.
- [16] DEKKERS O M, LAGRO J, BURMAN P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 43-51.
- [17] NEWAY P J, GORVIN C M, CLELAND S J, et al. Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(21): 2012-2020.
- [18] 张芸娜. 从 PRL/PRLR-JAK2/STAT5 信号传导通路角度探讨疏肝补肾法治疗高催乳素血症月经后期的实验及临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [19] 张芸娜, 金哲, 睢丛璐, 等. 自拟柴郁寄生汤对高催乳素血症大鼠卵巢 PRL/PRLR-JAK2-STAT5 信号传导通路的影响[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(11): 1180-1185.
- [20] 丁巧燕, 王雄, 郭润竹, 等. 回乳抑增方抗泌乳素腺瘤的药效及作用机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(1): 48-52.
- [21] TANG C, SUN R X, WEN G D, et al. Bromocriptine and cabergoline induce cell death in prolactinoma cells via the ERK/EGR1 and AKT/mTOR pathway respectively[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 335.
- [22] ROMANO D, PERTUIT M, RASOLONJANAHARY R, et al. Regulation of the RAP1/RAF-1/extracellularly regulated kinase-1/2 cascade and prolactin release by the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway in pituitary cells[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(12): 6036-6045.

(收稿日期:2021-08-17 修回日期:2022-02-18)

(上接第 798 页)

- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(6): 435-444.
- [10] 杨艳敏, 颜红兵, 朱俊, 等. 解读美国心脏协会/美国心脏病学学会/心律学会最新心房颤动治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(11): 971-973.
- [11] 庞志华, 姚宋华, 田留洋, 等. 年龄 ≥ 75 岁的心力衰竭合并心房颤动患者利伐沙班与华法林应用疗效对比研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(11): 1153-1156.
- [12] HONG K S, KWON S U, LEE S H, et al. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(10): 1206-1215.
- [13] ABDUL-RAHIM A H, FULTON R L, FRANK B, et al. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(7): 1048-1055.
- [14] 罗轩文, 罗伟良. 伴心房颤动的缺血性卒中患者抗凝治疗的时机[J]. *国际脑血管病杂志*, 2019, 27(6): 442-446.
- [15] SEIFFGE D J, TRÄENKA C, POLYMERIS A, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke: risk of intracranial hemorrhage and recurrent events[J]. *Neurology*, 2016, 87(18): 1856-1862.
- [16] GIOIA L C, KATE M, SIVAKUMAR L, et al. Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in hemorrhagic transformation: a prospective magnetic resonance imaging study[J]. *Stroke*, 2016, 47(7): 1917-1919.
- [17] PACIARONI M, AGNELLI G, FALOCCHI N, et al. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-K oral anticoagulants (RAF-NOACs) study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(12): e007034.

(收稿日期:2021-08-05 修回日期:2022-04-14)