

基于R语言及网络药理学与分子对接挖掘蛛网膜下腔出血组方规律

王点, 朱静

遂宁市中医院, 四川 遂宁 629000

[摘要] 目的: 基于R语言用数据挖掘和网络药理学、分子对接方法, 研究中药方剂治疗蛛网膜下腔出血的组方规律和作用机制, 为临床应用提供指导。方法: 用R语言进行数据挖掘和关联规则、聚类分析方法, 研究蛛网膜下腔出血方药组方规律; 进一步用网络药理学、分子对接方法, 通过基因本体GO和KEGG通路分析, 研究核心药物组合的生物通路、与受体的结合能力, 阐明其作用机制。结果: 筛选得到8 567篇文献, 纳入52篇文献, 56首处方, 含113味中药。通过频次、归经、四气、五味分析发现高频药物多为活血化瘀药和平肝熄风药, 多归肝、心两经, 多为寒、平、温性, 多有辛、苦、甘味。关联分析和聚类分析得到川芎-红花-桃仁-赤芍4味核心药物, 采用网络药理学方法筛选出50种有效成分, 66个靶点, 其中包括7种主要成分和6个核心靶点, 主要通过参与抑制细胞凋亡、炎症反应和氧化应激等途径发挥防止神经元受损、保护血脑屏障、减轻脑水肿的治疗作用。分子对接显示槲皮素、木犀草素、山奈酚和IL-6、CASP3、MAPK1具有较好结合活性, 均优于尼莫地平。结论: 经处方数据挖掘得到治疗蛛网膜下腔出血方药的核心药组为川芎-红花-桃仁-赤芍, 其通过炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等相关通路发挥防止神经元受损、保护血脑屏障等疗效, 为临床应用和实验研究提供依据。

[关键词] 蛛网膜下腔出血; R语言; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 方药

[中图分类号] R743.35 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 13-0042-10

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.13.007

Research on the Formulation Rules of Subarachnoid Hemorrhage Based on R Language Mining and Network Pharmacology and Molecular Docking

WANG Dian, ZHU Jing

Suining Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suining Sichuan 629000, China

Abstract: Objective: To study the formulation rules and mechanism of Chinese medicinal formulae in the treatment of subarachnoid hemorrhage based on R language data mining, network pharmacology and molecular docking methods, in order to provide guidance for clinical application. **Methods:** Using R language for data mining, association rules, and cluster analysis methods, study the formulation rules of subarachnoid hemorrhage. Further, network pharmacology and molecular docking methods were used to analyze GO and KEGG pathways to study the biological pathways of core drug combinations and their binding ability to receptors, and clarify their mechanisms of action. **Results:** A total of 8567 articles were selected, including 52 articles, 56 prescriptions, and 113 Chinese medicinals. Through analysis of frequency, meridian tropism, four qi and five flavors, it was found that high-frequency drugs were mostly drugs for promoting blood circulation and resolving blood stasis, and drugs for calming the liver and extinguishing wind. They mostly belong to the liver and heart meridians, with cold, calm and warm natures, as well as pungent, bitter and sweet flavors. Correlation analysis and cluster analysis identified

[收稿日期] 2022-12-31

[修回日期] 2023-04-21

[作者简介] 王点 (1992-), 女, 住院医师, E-mail: wangdian20230211@163.com。

the four core drugs of Chuanxiong Rhizoma, Carthami Flos, Persicae Semen, and Paeoniae Radix Rubra. Using network pharmacology methods, 50 effective components and 66 targets were screened, including 7 main components and 6 core targets. These drugs mainly play a therapeutic role in preventing neuronal damage, protecting the blood-brain barrier, and reducing brain edema by participating in inhibition of cell apoptosis, inflammatory response, and oxidative stress. Molecular docking showed that Quercetin, Luteolin, Kaempferol, IL-6, CASP3, MAPK1 had good binding activity, all of which were superior to Nimodipine. **Conclusion:** The core drug group for treating subarachnoid hemorrhage obtained through prescription data mining is Chuanxiong Rhizoma, Carthami Flos, Persicae Semen, and Paeoniae Radix Rubra, which plays a role in preventing neuronal damage and protecting the blood-brain barrier through related pathways such as inflammatory response, oxidative stress, and cell apoptosis, providing a basis for clinical application and experimental research.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage; R language; Data mining; Network pharmacology; Molecular docking; Prescriptions and medicines

蛛网膜下腔出血(SAH)^[1]是脑血管破裂,血液流入蛛网膜下腔引起的一种严重临床综合征。当前显微、介入、内镜等手术技术虽已日益成熟,但对降低病死率、致残率,提高生活质量仍缺乏有效治疗措施。中医药治疗SAH有多途径、多靶点等优势^[2-3],近年来诸多医家基于自身临床经验治疗SAH取得较好的临床疗效,而这些处方是中医药传承工作中重要的研究内容。近年来R语言、中药处方数据挖掘、网络药理学、分子对接等生物信息学方法在研究中医药组方规律和作用机制中得到广泛应用^[4]。本研究系统搜集整理了各医家治疗SAH的临床研究,以方药为研究载体,采用数据挖掘及网络药理学方法,研究治疗SAH的组方规律和作用机制,为临床治疗提供理论支撑。

1 方法

1.1 文献来源 在中国知网、万方、维普数据库搜索自建库以来至2022年12月1日发表的关于中医药方剂内服治疗SAH的临床试验文献。中国知网检索策略为(主题:蛛网膜下腔出血+脑出血+出血性中风+出血性卒中+动脉瘤性蛛网膜下腔出血+原发性蛛网膜下腔出血)OR(主题:SAH)AND((主题:中药)OR(主题:中医)OR(主题:中西医结合)OR(主题:中草药)OR(主题:中成药)OR(主题:复方)OR(主题:验方)OR(主题:汤药))AND[(摘要:随机)OR(摘要:对照)]。万方检索策略为主题:(蛛网膜)

and 主题:(出血)and 摘要:(中)and 摘要:(对照)。维普检索策略为摘要:(蛛网膜)and 摘要:(中)and 摘要:(对照)。纳入符合中药内服且有具体组成及用量的临床研究文献。排除动物实验、综述、会议论文、单味中药、联合中药注射液、针灸、推拿等文献。

1.2 数据整理 对所有文献题目进行阅读、排序、剔除重复项,阅读摘要对明显不符合的文献进行剔除。最后对剩余文献进行全文阅读确认无误后纳入研究。2个人共同完成文献筛选,意见不一致时第3人评判。对纳入研究的文献提取以下信息,①文献信息:作者、题目、期刊、年份、研究类型等;②方药信息:方名、剂型、组成、药物归经四气五味等录入Excel表格。根据《中华人民共和国药典》^[5]和《中华本草》^[6]对药名、归经、四气五味等进行规范化。

1.3 组方分析 用Excel对所有药物频次、归经、四气、五味进行分析,以探索用药规律。用R语言转换成二值矩阵数,载入Matrix、arules包,用Apriori算法对药物组合进行关联规则、dist、hclust函数进行聚类分析,以探索组方规律。关联规则研究药物-药物在处方中的配伍联系,大于所设定的支持度、置信度得出核心药物组合。聚类分析对所有处方进行聚类,得出处方的分类。

1.4 核心药物有效成分筛选及靶点收集 以关联分

析得到的核心药物组合作为网络药理学及分子对接的研究对象。载入 R 语言 rvest 包爬取 TCMSP 数据库上核心药物组合的全部化学成分,用 html_nodes 函数获得网页元素、节点,read_html 下载全部元素、html_text 获得文本,保存为 csv 文件。并筛选出类药性(DL)≥0.18、口服生物利用度(OB)≥30%的化学成分并获取其作用蛋白靶点。在 Uniprot 数据库文件中将蛋白靶点名称转变为基因名称。

1.5 检索 SAH 相关靶点 在 GeneCards 数据库中检索“SAH (Subarachnoid Hemorrhage)、SAHs (Subarachnoid Hemorrhage)、Hemorrhage、Subarachnoid”等 29 个主题词的相关基因,并对基因进行整合,去除重复基因。

1.6 获得药物与疾病的共同基因及蛋白互作网络 将药物靶点和 SAH 的靶点 csv 文件二者保存在同一个文件夹中。利用 R 语言(V4.2.2)将计算疾病和有效成分交集靶点进行映射,对映射度值进行筛选,运行后得到共同靶点和韦恩图。将共同基因导入 Cytoscape 分析,经 CytoNCA 插件计算,筛出核心靶点导入 String 构建关键靶点 PPI 网络图。

1.7 GO 与 KEGG 富集分析 利用 R 语言算法,将共同靶点导入,通过“clusterProfiler”“org.Hs.eg.db”“ggplot2”等 R 包进行基因本体(GO)富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析,选出 *P* 值小于 0.01 前 20 个生物过程和通路绘制网络图。

1.8 “药物-有效成分-靶点-通路-疾病”网络构建 将核心药物组合及其有效成分、共同靶点、前 30 条 KEGG 通路,通过 R 语言生成的 TYPE、network 文件输入 Cytoscape,建立“药物-有效成分-靶点-通路”网络。

1.9 分子对接 将“药物-有效成分-靶点-通路”网络中的 degree 大于等于均值前 3 的活性化合物与 PPI 网络拓扑分析后所得的关键靶点的前 3 个靶点蛋白进行分子对接,从 PubChem 数据库下载化合物的 3D 结构,从 PDB 网站(<https://www.rcsb.org/>)下载靶点蛋白结构 PDB 文件。在 CB-Dock 网站(<http://clab.labshare.cn/cb-dock/php/index.php>)输入配体、受体文件进行分子对接。

2 结果

2.1 文献筛选 共检索得到 8 567 篇文献,CNKI 3 249 篇、万方 3 380 篇、维普 1 938 篇、剔除重复

文献后 7 129 篇,阅读题目和摘要初筛后 1 295 篇,阅读全文复筛后 179 篇,最终纳入本研究的文献共 52 篇^[7-10],处方共 56 首。

2.2 频次、归经、四气、五味分析 见图 1~3。共涉及 113 味中药,所有中药累计使用频次共 589 次。排名前 20 的药物为川芎 27 次、赤芍 22 次、钩藤 22 次、大黄 20 次、甘草 19 次、桃仁 19 次、地黄 18 次、天麻 18 次、红花 17 次、白芍 16 次、地龙 16 次、当归 15 次、石菖蒲 15 次、牛膝 14 次、黄芩 11 次、三七 11 次、丹参 10 次、茯苓 10 次、菊花 10 次、葛根 9 次。根据《中华人民共和国药典》,对中药的归经、四气、五味等进行规范。对所有中药的归经频次进行统计,归肝经为 399 次,占 37.93%;归心经为 252 次,占 23.95%;归脾经为 178 次,占 16.92%;归肺经为 126 次,占 11.98%;归肾经为 97 次,占 9.22%。药物归经以肝、心为主,具体见于图 1。对所有中药的四气频次进行统计,归寒为 233 次,占 39.56%;归热为 0 次,占 0%;归温为 189 次,占 32.09%;归凉为 34 次,占 5.77%;归平为 133 次,占 22.58%。药物四气以寒、平、温为主,具体见于图 2。对所有中药的五味频次进行统计,归酸为 45 次,占 5.42%;归苦为 254 次,占 30.60%;归甘为 273 次,占 32.89%;归辛为 200 次,占 24.10%;归咸为 58 次,占 6.99%。药物五味以辛、苦、甘为主,见于图 3。

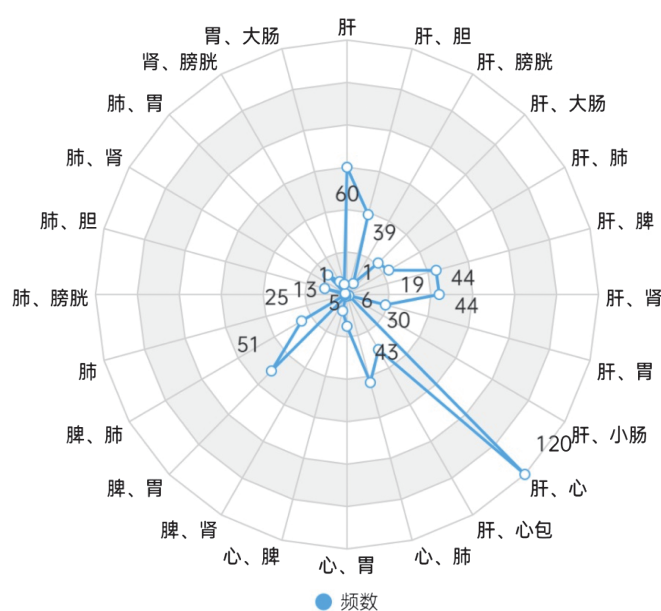


图1 药物归经分布雷达图

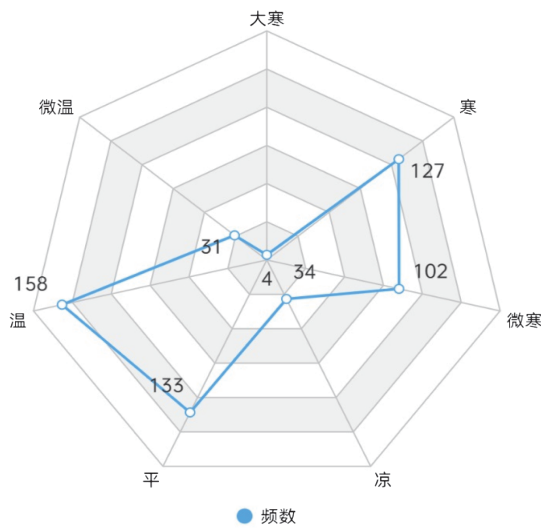


图2 药物四气分布雷达图

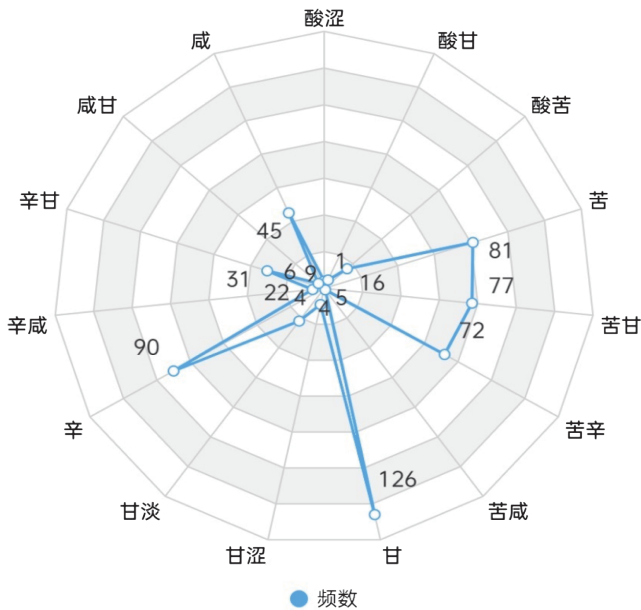


图3 药物五味分布雷达图

2.3 药物关联分析、聚类分析及组方规律 见表1、图4~5。基于R语言用Apriori算法对药物进行关联

分析,模型设置最小置信度“0.80”、最低支持度“0.10”。前项和后项同时出现的处方数占总处方的比例为支持度,占仅含前项处方的比值为置信度。对所有处方进行聚类分析,得出5类,谱系见图4,含有川芎-桃仁-红花-赤芍的处方数为44个,占78.57%。所有药物导入Cytoscape,计算拓扑值,以大于BC和DC两倍中位数和CC中位数为核心药物,包括茯苓、甘草、川芎、桃仁、红花、赤芍等,用Gephi作图如图5。川芎-桃仁-红花-赤芍属于高频药物、支持度>0.20、置信度100%、拓扑核心药物,故选此4药展开网络药理学分析。

2.4 核心药物组合治疗SAH的潜在作用靶点获取 见图6。以川芎-桃仁-红花-赤芍核心药物组合展开网络药理学分析。根据OB、DL初步筛选后获得全部活性成分共50个,潜在作用靶点共有134个。在Genecard数据库中检索SAH的相关基因靶点,剔除重复后得到靶点1296个。核心药物组合与SAH相交得到潜在作用靶点共66个。

2.5 蛋白互作网络(PPI)分析 见图7。将以上66个共同靶标基因输入STRING数据库获取相应蛋白相互作用信息,涉及66个节点和980条边。通过Cytoscape的CytoNCA插件计算出大于介数中心度BC、度值Degree两倍中位数、且大于最短路径中心性CC中位数的核心靶点6个。导入String构建关键靶点PPI网络如图7,共有6个节点,12条边。

表1 置信度前10药物组合

序号	后项→前项	置信度(%)	序号	后项→前项	置信度(%)
1	桃仁→红花	100	6	川芎→红花、桃仁	94.12
2	桃仁→红花、川芎	100	7	川芎→桃仁、赤芍	93.33
3	桃仁→红花、赤芍	100	8	川芎→红花、赤芍	92.31
4	川芎→桃仁	94.74	9	红花→桃仁	89.47
5	川芎→红花	94.12	10	红花→桃仁、川芎	88.89

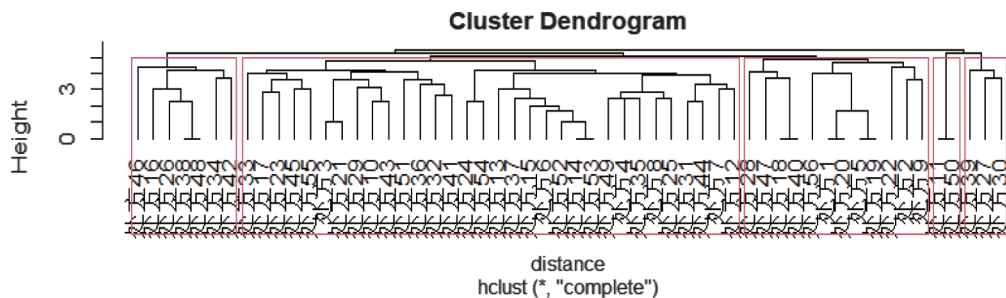


图4 处方聚类谱系图

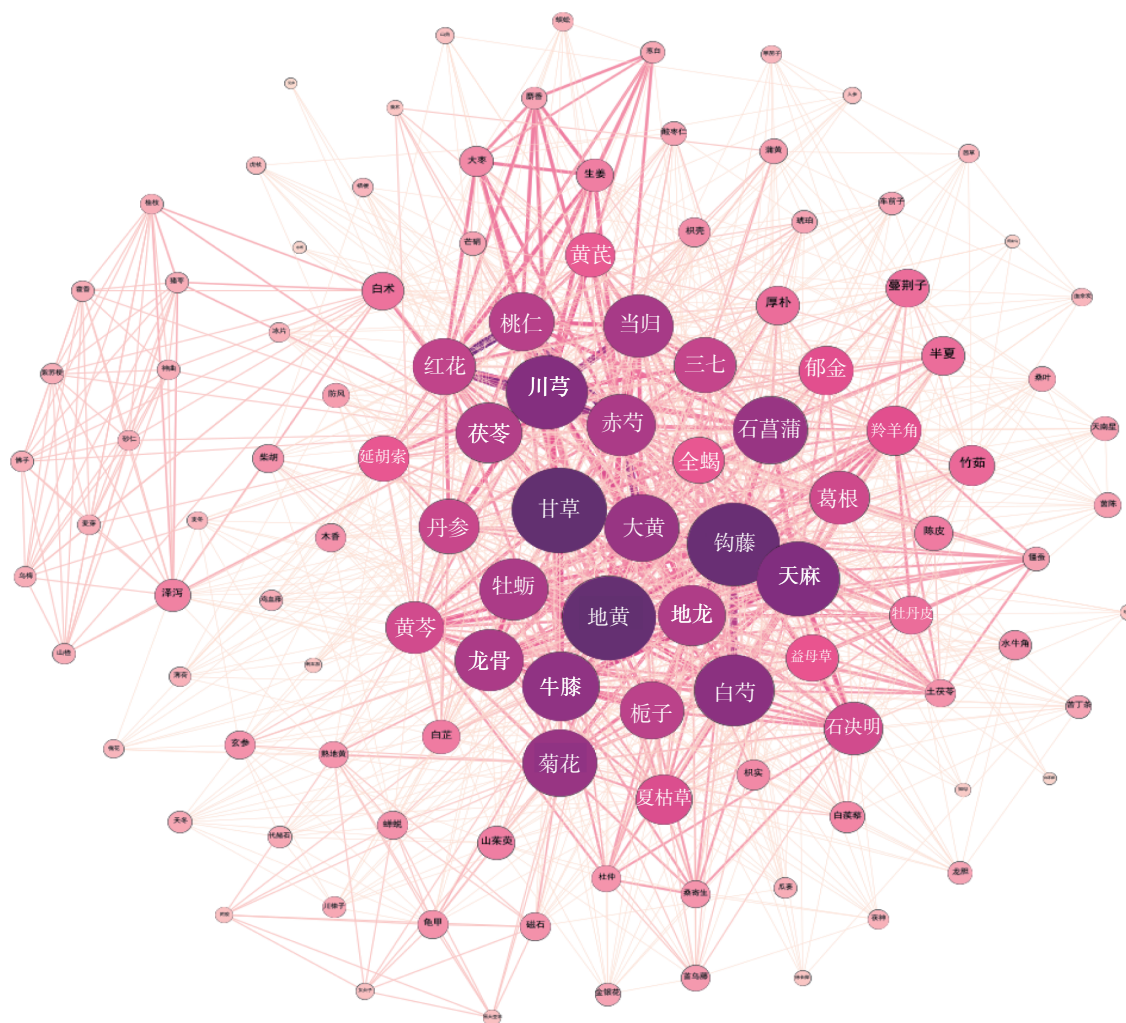


图 5 中药关联网络图

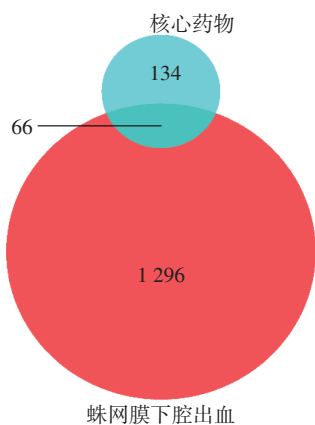


图 6 核心药物与 SAH 的 venny 图

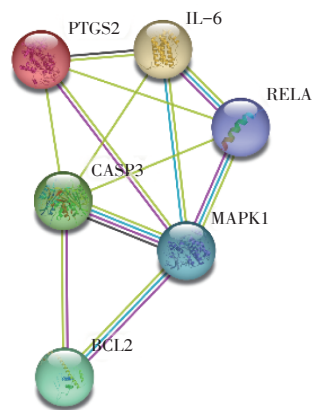


图 7 核心靶点 PPI 图

2.6 GO、KEGG 分析 见图 8~9。用 R 软件对 66 个靶点进行 GO 功能富集和 KEGG 通路分析。得到 GO 功能富集条目 1 283 条, 其中生物过程 1 205 条, 主要包括对脂多糖的反应、白细胞游走、

上皮细胞增殖、氧化应激反应、细胞对刺激的反应、凋亡的负性调控、低氧反应、紫外线反应、炎症反应、氧化应激、细胞对刺激的反应、细胞凋亡等；细胞组成 22 条，包括细胞膜、胞质囊泡、细胞

外基质、多巴胺能神经突触、内质网腔、丝氨酸型肽酶复合物等；分子功能 56 条，包括细胞因子活性、肽链内切酶活性、生长因子受体激活、血红素结合、趋化因子活动、丝氨酸蛋白酶活性、G 蛋白偶联受体结合、儿茶酚胺转录激活等。得到 275 条 KEGG 通路，为 AGE-RAGE、糖尿病并发症、血脂与动脉粥样硬化、IL-17、HIF-1、TNF、NF- κ B、MAPK、EGFR、甲流、人类巨细胞病毒感染、卡波济肉瘤、疱疹病毒感染、乙型肝炎、癌症蛋白聚糖类、疟疾、肺结核、前列腺癌、膀胱癌等肿瘤、病毒、代谢相关信号通路。对 GO 功能、KEGG 富集结果选取 $P < 0.01$ 且前 20 位可视化， P 值代表核心药组治疗 SAH 的生物过程的重要性，越小重要性越高。Count 代表该生物过程富集的靶点个数。

2.7 核心药物组合-有效成分-靶点-通路网络构建 见图 10。涉及 133 个节点，636 个边，紫色菱形代表核心药物，绿色箭头代表有效成分，黄色椭圆

圆形代表 KEGG 通路，橙色椭圆形代表交集靶点。以 degree 值大于中位数筛选出 7 种主要有效成分，为山奈酚(Kaempferol)、木犀草素(Luteolin)、槲皮素(Quercetin)、黄芩素(Baicalein)、 β -胡萝卜素(Beta-carotene)、 β -谷甾醇(Beta-sitosterol)、鞣花酸(Ellagic acid)。

2.8 分子对接 见表 2、图 11。选择“药物-成分-靶点-通路”网络主要有效成分的前 3 名化合物，与核心靶点中 Genecard 数据库 SAH 基因 Score 排名前 3 的靶点进行分子对接。有效成分 3D 结构从 PubChem 数据库下载，核心靶点 3D 结构从 PDB 数据库下载，运用 CB-Dock 网站进行分子对接。CB-Dock 可基于曲率检测方法预测蛋白结合位点，通过 Autodock Vina 执行对接，排序后得到最佳构象和结合位点。Vina Score 表示受体和配体进行分子对接所得复合物的得分，值越低代表亲和力越高。

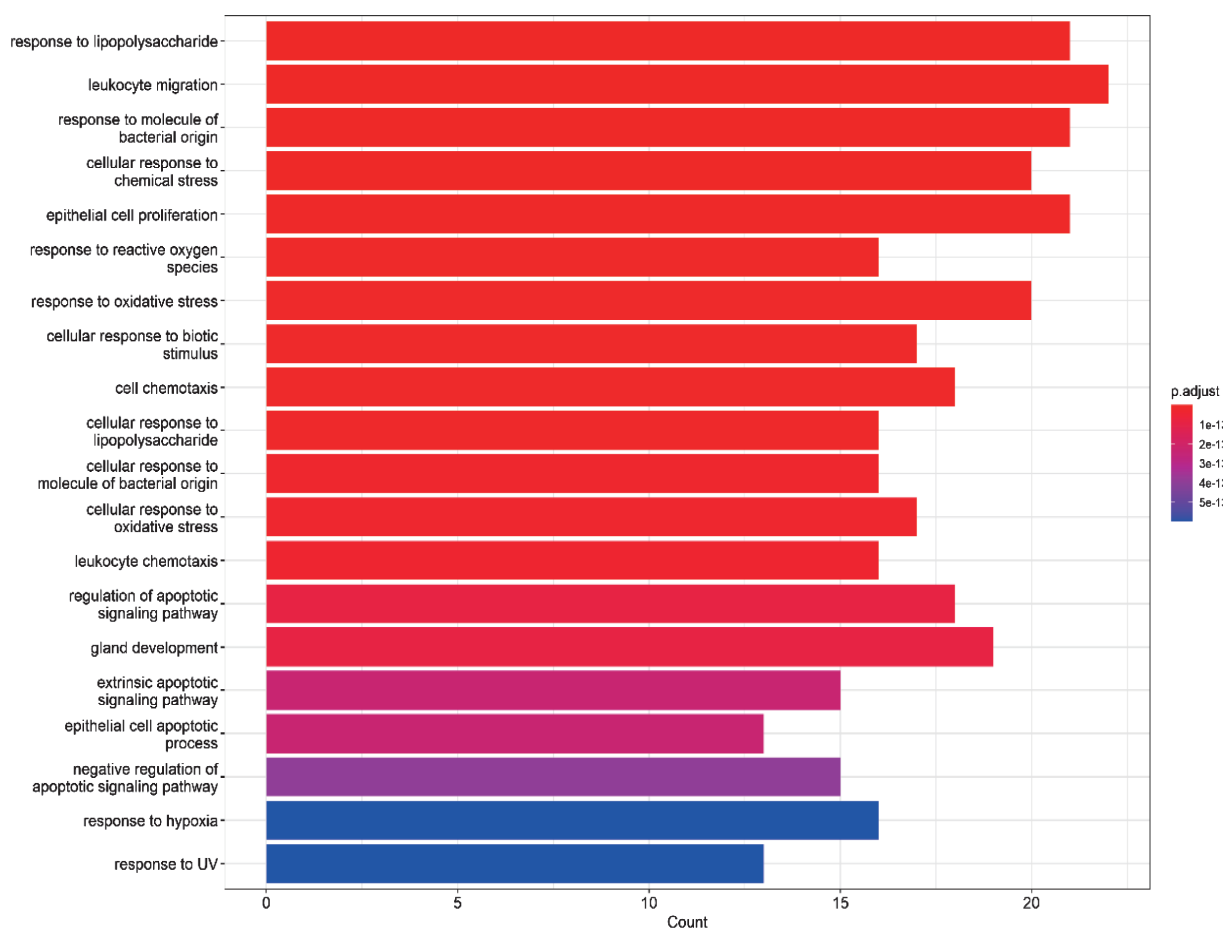


图 8 GO 生物过程图

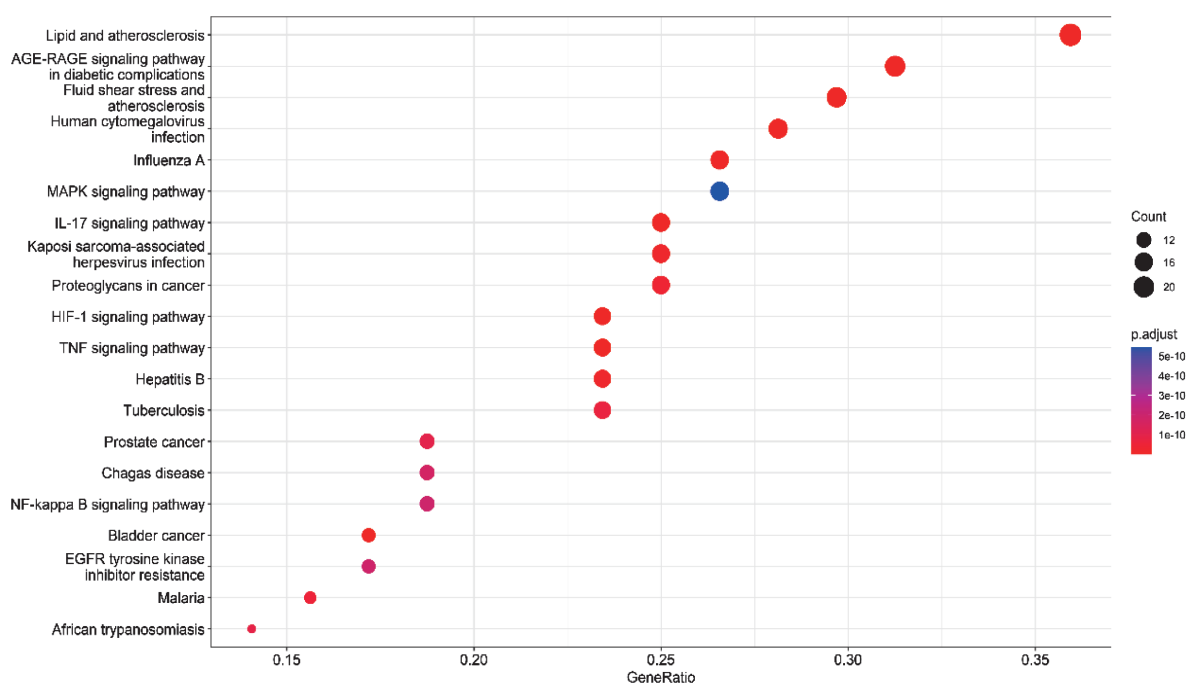


图9 KEGG通路图

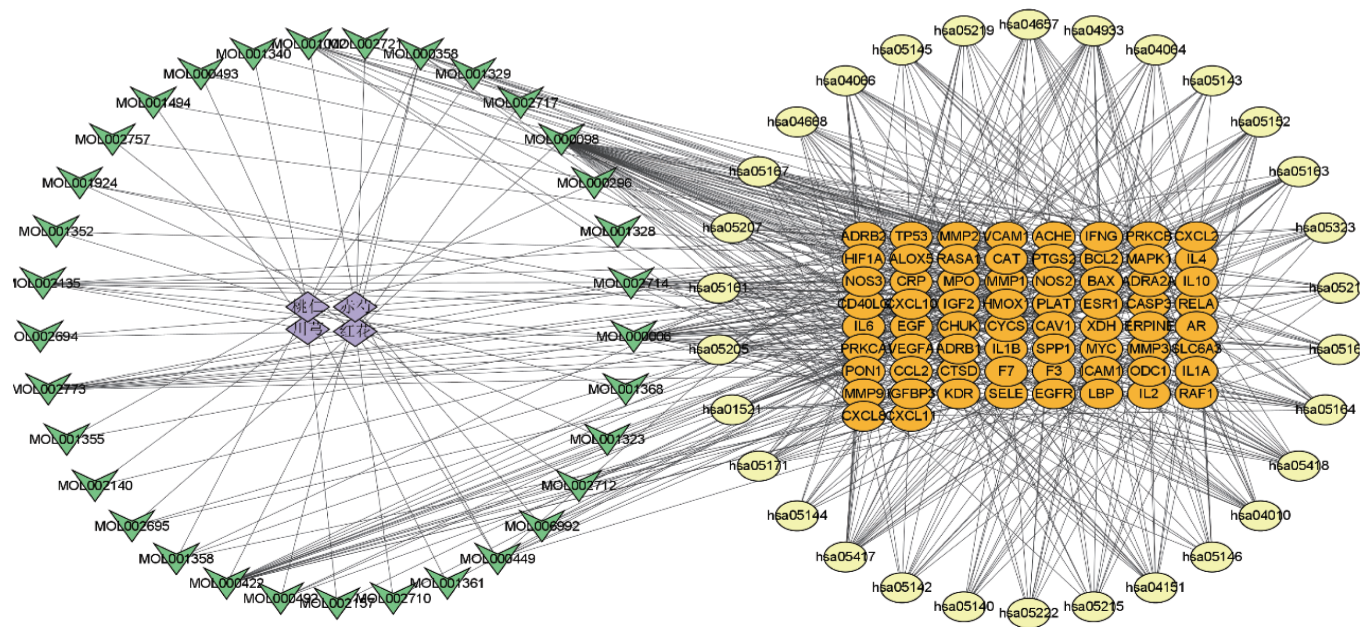


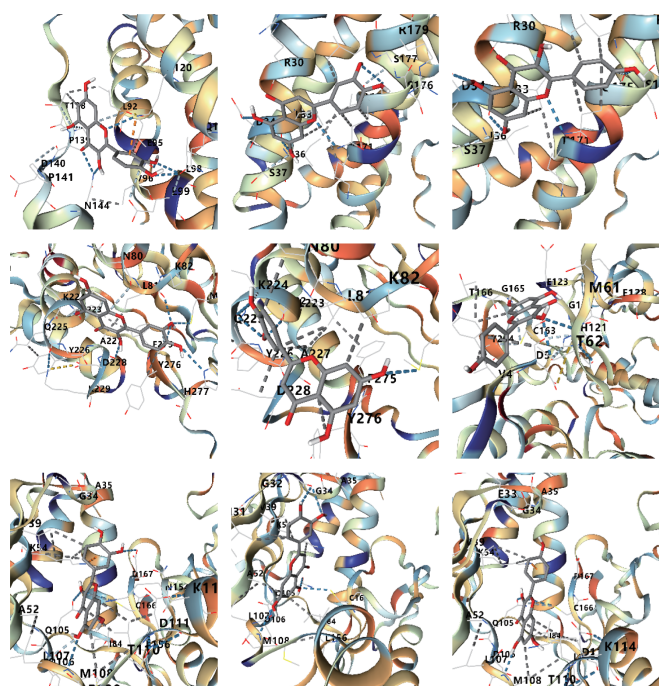
图10 核心药物组合-有效成分-靶点-通路网络图

表2 主要活性成分与核心靶点分子对接结果

编号	化合物	靶蛋白	VinaScores	编号	化合物	靶蛋白	VinaScores
1	槲皮素	IL-6	-6.40	7	山奈酚	CASP3	-5.50
2	木犀草素	IL-6	-6.40	8	尼莫地平	CASP3	-5.00
3	山奈酚	IL-6	-6.00	9	槲皮素	MAPK1	-6.90
4	尼莫地平	IL-6	-5.30	10	木犀草素	MAPK1	-6.90
5	槲皮素	CASP3	-5.90	11	山奈酚	MAPK1	-7.00
6	木犀草素	CASP3	-6.00	12	尼莫地平	MAPK1	-6.00

3 讨论

SAH是临床常见的脑血管病急危重症,病理生理过程涉及脑血管痉挛、氧化应激反应、炎症反应、细胞凋亡等^[11]。其中氧化应激及炎症反应可引起细胞凋亡与坏死,导致神经血管单元直接受损、血脑屏障破坏、发生脑水肿,加重患者预后^[12]。尽管药物和血管内治疗不断进步,但至今仍缺乏有效的治



注：从左到右、上到下依次为(1)槲皮素对接至 IL-6 蛋白表面；(2)木犀草素对接至 IL-6 蛋白表面；(3)山奈酚对接至 IL-6 蛋白表面；(4)槲皮素对接至 CASP3 蛋白表面；(5)木犀草素对接至 CASP3 蛋白表面；(6)山奈酚对接至 CASP3 蛋白表面；(7)槲皮素对接至 MAPK1 蛋白表面；(8)木犀草素对接至 MAPK1 蛋白表面；(9)山奈酚对接至 MAPK1 蛋白表面

图 11 主要有效成分与核心靶点分子对接模型图

疗措施。中医中药治疗 SAH 有丰富资源和临床经验积累可以挖掘，为研究临床口服中药方剂的组方规律，本研究全程采用 R 语言分析，应用数据挖掘方法对三个常用中文数据库中口服中药治疗 SAH 的文献进行分析，排除物理治疗、单体药物，筛选出中药处方 56 首，中药 113 味。对所有药物的频次、归经、四气、五味分析显示，高频使用的药物主要为《中药学》^[13]中活血化瘀药 5 个、止血药 1 个、平肝熄风药 3 个、补虚药 3 个、清热药 3 个、解表药 2 个、开窍药 1 个、利水渗湿药 1 个、泻下药 1 个。药物以归肝、心为经主，肝主疏泄和藏血，心主血脉和神智。药物无热性，以寒、平、温为主。药物五味以辛、苦、甘为主。辛能行散、有活血作用，归肺。苦味能清泻火热、泻降气逆、入心。甘味能缓和药性、补益、归脾。根据 SAH 临床表现可将其归于中医中风、头痛、厥证等范畴。病位在脑，与心、肝密切相关，风证、火证、痰证、阴虚证为其急性期的基本证候^[14]，“风”为发病因素，急性期以

“火证”最明显，“痰证”贯穿于疾病的始末。本研究处方组方规律分析结果符合其中医辨证论治特点。进一步关联规则和聚类分析得出的核心药物组合为川芎-桃仁-红花-赤芍四味药。川芎能活血行气、祛风止痛；赤芍能清热凉血、活血散瘀；桃仁能活血祛瘀、润肠通便；红花能活血通经、散瘀止痛。治疗中风的经典方剂补阳还五汤包含以上四味药，是益气活血法的代表方，临床研究证实其治疗 SAH 取得良好疗效^[15-16]。故以上四药均为治疗 SAH 的经典药物，故选此进行进一步挖掘。通过相关数据库获取 4 味核心药物活性成分，以口服生物利用度(OB)、类药性(DL)作为药物筛选的限定条件，得到 50 种有效化合物，筛选出 7 种度值靠前的活性成分有槲皮素、木犀草素、山奈酚、 β -胡萝卜素、黄芩素、鞣花酸、 β -谷甾醇。槲皮素、木犀草素、山奈酚、黄芩素是黄酮类化合物， β -胡萝卜素是维生素 A 前体，鞣花酸是有机化合物， β -谷甾醇是植物甾醇。SAH 的发病与炎症、氧化应激、细胞增殖及凋亡关系密切，而这些关键活性成分多具有相关药理活性^[17]。研究证实槲皮素^[18]可通过抑制 IL-6 激活，抑制脂氧合酶和环氧合酶途径产生抗炎和抗过敏作用，减少氧化应激造成的脑损伤，还可诱导细胞周期阻滞在 G 期，抑制细胞凋亡，保护神经细胞。山奈酚^[19]可能通过调控 Akt、Src 蛋白的磷酸化水平来发挥脑保护作用。木犀草素^[20]可清除自由基，保护神经细胞免受活性氧(Ros)诱导的损伤。故选择研究证实治疗 SAH 的 3 个有效成分槲皮素、木犀草素、山奈酚进一步行分子对接。为了进一步明确核心药物组合治疗 SAH 的作用机制，构建活性成分与疾病的网络 PPI 图，筛选出核心作用靶点为 IL-6(score26.39)、半胱天冬酶 3(score8.39)、丝裂原活化蛋白激酶 1(score6.21)、前列腺素-过氧化内合酶 2、BCL2 细胞凋亡调节剂、RELA 原癌基因。IL-6 由急性和慢性炎症部位产生分泌到血清中并通过 IL-6 受体诱导转录炎症反应。研究发现 SAH 患者组织中 IL-6 蛋白水平较高，可通过调节炎症和血管生成加重出血^[21]。半胱天冬酶 3 是参与细胞凋亡执行阶段的主要效应酶。研究发现 SAH 患者血清 CASP3 活性增加，在第 3 天达到峰值，之后逐渐降低，与 SAH 的严重程度和预后高度相关^[22]。丝裂原活化蛋白激酶 1 是 MAP 激酶信号转导途径的重要组成部分，

充当转录抑制因子。研究发现抑制 MAPK 可通过抑制基底动脉凋亡,减轻 SAH 兔脑血管痉挛^[23]。进行 KEGG 通路和 GO 功能富集分析,通过 IL-17、TNF、EGFR、NF- κ B、MAPK 等与细胞凋亡、代谢、肿瘤、病毒相关通路,及抑制氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、细胞对刺激的反应等生物过程来发挥治疗作用。IL-6、CASP3、MAPK1 参与本研究中的 EGFR、IL-17、TNF、血脂与动脉粥样硬化信号通路^[24-26];参与信号受体结合、细胞因子受体结合、实现蛋白质结合、实现生长因子活性、肽链内切酶活性、蛋白酶结合、丝氨酸型肽酶活性的分子功能^[27-28];位于细胞外、细胞质、内质网腔等成分;参与细胞趋化作用、白细胞游走、低氧反应、细胞凋亡的生物过程^[29]。为研究药物与靶点结合活性,所以选择这 3 个核心靶点中 Score 排名前 3 的靶点进行分子对接。分子对接结果显示,这些化合物与 IL-6、CASP3、MAPK1 之间的结合评分均小于-5.00,构象结构稳定,均有较好的结合活性^[30]。山奈酚与丝裂原活化蛋白激酶 1 结合评分小于-7.00 表明药物分子与靶点具有强烈的结合活性。这 3 个化合物与临床常用尼莫地平比与蛋白结合力更高^[31]。

综上所述,核心药物组合的槲皮素、木犀草素、山奈酚等成分可能通过和 IL-6、CASP3、MAPK1 等蛋白高效结合,刺激神经细胞、多巴胺能神经突触等部位中的 IL-6ST、肿瘤坏死因子受体、Toll 样受体、表皮生长因子受体、酪氨酸激酶受体等,通过 IL-17、TNF、EGFR、NF- κ B、MAPK/ERK 等信号通路,参与细胞凋亡和分化、炎症反应、氧化应激、信号转导等生物学过程,发挥抑制细胞凋亡、减轻炎症和氧化应激反应的功能,达到防止神经元受损、保护血脑屏障、减轻脑水肿的疗效。

但是本研究具有局限性,一是本研究中高频药物是否能通过这些关键靶点和信号通路起作用,有待于今后进一步进行动物实验、临床试验验证。二是有待完善中医对 SAH 的辨证分型及诊断标准,中医证型或证型名称差异较大,没有进行考虑辨证分型分析,导致了网络药理学研究具有不确定性。三是纳入文献、处方数量有限、质量不同,可能存在偏倚。最后,本研究运用数据挖掘结合网络药理学

的研究方法,系统总结出医家运用中药治疗 SAH 的用药规律,并对核心药物进行靶点筛选和信号通路富集分析,为临床用药提供依据,为基础研究提供思路。

[参考文献]

- [1] ETMINAN N, MACDONALD R L. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Handbook of Clinical Neurology, 2017, 140: 195-228.
- [2] 胡明哲,陈香岩,陈发军. 中医药治疗蛛网膜下腔出血研究进展[J]. 新中医, 2020, 52(20): 18-20.
- [3] 许小泰,陈殿豫. 蛛网膜下腔出血中医证型规律的研究[J]. 光明中医, 2017, 32(12): 1685-1687.
- [4] 刘辉,王姣,马岱朝,等. 苏合香丸治疗蛛网膜下腔出血的网络药理学研究[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(7): 131-136, 223.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 5.
- [6] 国家中药学管理局《中华本草》编委会. 中华本草:精选本[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1998.
- [7] 周德生,钟捷,高晓峰,等. 安脑平冲汤治疗蛛网膜下腔出血临床研究[J]. 新中医, 2010, 42(5): 11-13.
- [8] 陈俊臣,任晓乐,李倩,等. 解痉汤治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(8): 1055-1058.
- [9] 胡世华,韩景光,喻坚柏. 龙琥醒脑颗粒防治外伤性脑血管痉挛[J]. 中国医药指南, 2012, 10(19): 304-305.
- [10] 崔磊,高乐. 宁神止痉汤治疗 aSAH 介入术后脑血管痉挛的机制研究[J]. 现代中医药, 2022, 42(1): 133-136.
- [11] 张昌林,倪小佳,林浩,等. 蛛网膜下腔出血病理生理机制研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(6): 612-618.
- [12] AYER R, JADHAV V, SUGAWARA T, et al. The Neuroprotective Effects of Cyclooxygenase-2 Inhibition in a Mouse Model of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. Acta Neurochir Suppl, 2011, 111: 145-149.
- [13] 高学敏. 中药学:上册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000.
- [14] 陆连第,高长玉,杨东宁,等. 蛛网膜下腔出血分期分型与中医证候相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(4): 421-423.
- [15] 邵阳升. 补阳还五汤结合针灸治疗蛛网膜下腔出血后遗症临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(4): 513-514, 525.
- [16] 韦麟. 补阳还五汤加味结合西药治疗老年性外伤性蛛网膜下腔出血急性期疗效[J]. 吉林中医药, 2005, 25(5): 50.
- [17] 张喜平,李宗芳,刘效恭. 黄芩素的药理学研究概况[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(6): 711-713.
- [18] 薛智,彭倩,李璟,等. 槲皮素对蛛网膜下腔出血大鼠脑损伤的

- 影响机制[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(4): 561-566.
- [19] 徐芳琴, 郭超, 王婧雯. 山柰酚对脑缺血/再灌注损伤的体内外保护作用机制研究[J]. 中国药房, 2022, 33(17): 2065-2071.
- [20] 孙倩, 陈红, 郭欣欣, 等. 木犀草素抗脑缺血的网络药理学研究[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(8): 760-762, 765.
- [21] BRANDON L W, KOJI H, WILLIAM D, et al. Interleukin-6: Important mediator of vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. Current Neurovascular Research, 2021, 18(3): 364-369.
- [22] WANG J, JIANFENG W, XIAOMING H. Caspase-3 in serum predicts outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Clinica Chimica Acta, 2016, 460: 196-202.
- [23] ZHANG X, ZHAO X D, SHI J X, et al. Inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway attenuates cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits[J]. Annals of Clinical & Laboratory Science, 2011, 41(3): 244-250.
- [24] GU C, WU L, LI X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling[J]. Cytokine, 2013, 64(2): 477-485.
- [25] SABBAB D A, HAJJO R, SWEIDAN K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2020, 20(10): 815-834.
- [26] JANG D, LEE A H, SHIN H Y, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(5): 2719.
- [27] GUPTA R, CHEN J, SRIVASTAVA O P. A serine-type protease activity of human lens β A3-crystallin is responsible for its autodegradation[J]. Molecular Vision, 2010, 16: 2242.
- [28] LUCKE-WOLD B P, LOGSDON A F, MANORANJAN B, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: a comprehensive review[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(4): 497.
- [29] CIUREA A V, PALADE C, VOINESCU D, et al. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm—literature review[J]. Journal of Medicine and Life, 2013, 6(2): 108-110.
- [30] 刘玥彤, 蒙兰青, 刘佩, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨中药治疗脑卒中作用机制的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(6): 810-814.
- [31] 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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 1006-1021.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)