

• 实验研究 •

桃红四物汤挥发油在缺血性脑卒中防治中的应用价值研究

葛铭华, 吴智琴, 王静炜, 刘天浩*

(江南大学附属医院消化科, 江苏 无锡 214000)

摘要: **目的** 探索桃红四物汤挥发油在缺血性脑卒中防治中的潜在机制。**方法** 使用气相色谱-质谱联用(GC-MS)分析桃红四物汤挥发油成分, Swiss Target Prediction、PubChem、TCMSP 数据库收集相关成分对应的靶点以及 TTD、DrugBank、GeneCards 数据库和文献收集缺血性脑卒中的相关靶点, 构建药物-靶点与疾病-靶点网络。将两者融合筛选出桃红四物汤挥发油干预缺血性脑卒中的潜在靶点, 导入 STRING 平台, 获得潜在核心靶点的 PPI 网络, 并进行 GO 及 KEGG 富集分析。**结果** 从桃红四物汤挥发油中鉴定成分 36 个, 潜在核心靶点 159 个, 可通过氮化合物反应、PI3K-AKT 信号通路、神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、Rap1 信号通路等多个途径, 参与缺血性脑卒中病理过程。**结论** 本研究揭示了桃红四物汤挥发油干预缺血性脑卒中的潜在机制, 为其临床应用提供了科学依据。

关键词: 桃红四物汤; 挥发油; 缺血性脑卒中; 网络药理学; 气相色谱-质谱联用

中图分类号: R255.2

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2025)03-0021-09

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2025.03.005

Exploring the Application Value of Taohong Siwu Decoction Volatile Oil in the Prevention and Treatment of Ischemic Stroke

GE Minghua, WU Zhiqin, WANG Jingwei, LIU Tianhao

(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214000, China)

ABSTRACT: Objective To explore the potential mechanism of volatile oil of Taohong Siwu decoction in the prevention and treatment of ischemic stroke. **Methods** The volatile oil components of Taohong Siwu decoction were analyzed by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). Swiss Target Prediction, PubChem and TCMSP databases collected the targets corresponding to related components, as well as TTD, Drug Bank and Geen Cards databases and literature collected the relevant targets of ischemic stroke, and constructed drug-target and disease-target networks. The potential targets of Taohong Siwu decoction volatile oil intervention in ischemic stroke were screened by the fusion of the two methods. The PPI network of potential core targets was obtained by introducing the STRING platform, and GO and KEGG enrichment analysis were performed. **Results** From the volatile oil of Taohong Siwu decoction, 36 components and 159 potential core targets were found. These components can contribute to the pathological process of ischemic stroke through a variety of pathways, including the calcium signaling pathway, the Rap1 signaling pathway, the PI3K-AKT signaling pathway, the nitrogen compound reaction, and others. **Conclusion** This study reveals the probable mechanism of Taohong Siwu decoction volatile oil in treating ischemic stroke, giving a scientific foundation for further investigation.

KEY WORDS: Taohong Siwu decoction; volatile oil; ischemic stroke; network pharmacology; gas chromatography-mass spectrometry

缺血性脑卒中 (cerebral ischemic stroke, CIS) 常出现不可逆的脑损伤, 导致神经元损伤和死亡^[1-2]。缺血区域再灌注可通过产生包括超氧阴离子、羟基自由

基、一氧化氮在内的活性氧加剧缺血性脑损伤^[3]。当脑组织发生缺血再灌注时, 炎症细胞可产生促炎细胞因子, 触发白细胞向内皮细胞粘附和迁移, 并产生生活

基金项目: “太湖之光”科技攻关项目(K20221027); 无锡市卫健委-青年基金项目(Q202106)

作者简介: 葛铭华(1984-), 女, 主管护师, E-mail: gmh848702472@126.com

* 通信作者: 刘天浩(1991-), 男, 博士, 研究方向: 中医药防治慢病研究, E-mail: lthlearner@126.com

性氧介导线粒体信号通路,导致神经元细胞凋亡,进而加剧脑缺血^[3]。此外,CIS 后血小板活化,微血管血栓积聚,导致缺血后低灌注和持续的神经元损伤^[4]。目前,CIS 主要通过西医对症治疗,虽在临床上有一定成效,但仍有部分患者的病情无法缓解。因此,寻求中医策略具有重要的意义。

中医药已广泛用于疾病的治疗过程,受到学术界越来越多的关注。桃红四物汤是治疗心血管疾病的著名中医方剂,已有数百年的历史。根据 2020 年国家中医药管理局发布的《古代经典名方关键信息考证原则》和《古代经典名方关键信息表(7 首方剂)》通知,桃红四物汤方出自于柴得华(清代)所著的《妇科冰鉴》^[5],是祛瘀生新法代表方之一。该方以桃仁和红花为主,活血化瘀;熟地和当归滋阴补肝、养血调经;芍药养血和营;川芎行气活血、调畅气血,以助活血之效。全方配伍得当,共奏“养血活血、祛瘀生新,使瘀血去、新血生、气机畅”之功,在临床上长期用于活血化瘀,缓解女性月经不调^[6],也用于治疗高血压^[7]、心绞痛^[8]等心血管疾病。此外,它可以增加微循环的血流量,促进血液循环,减轻机体炎症状态及神经损伤^[9]。当前,对于桃红四物汤的研究多集中在汤剂中,其挥发油的相关研究尚属于初级阶段。中药挥发油在汤剂制备时常容易受到忽视,其挥发油成分及相关机制尚不明确。

网络药理学利用网络可视化的方法分析疾病、药物和靶点间的相互作用关系,是系统生物信息学研究的重要工具^[10],在预测中药调控机体生物网络的作用机制方面受到广泛应用。桃红四物汤药物组成含有挥发油,由于其成份复杂常被忽略。本研究首先提取挥发油,并利用 GC-MS 分析与网络药理学,探索桃红四物汤挥发油主要成分的作用靶点,预测其发挥活血功效的潜在机制,为桃红四物汤挥发油药用价值的深入研究与临床合理应用于 CIS 的治疗提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 药材 桃仁、红花、当归、川芎、生地、赤芍购自南京中医药大学附属无锡市中医医院,由中药房鉴定。

1.2 仪器 Agilent 7890B 气相色谱仪(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), 安捷伦 7000C 三重四极质谱仪(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), 配备 7697A 自动取样器(Agilent Technologies,

Santa Clara, CA, USA), 使用电子冲击(EI)电离室全扫描模式。

1.3 桃红四物汤挥发油的制备 以 3:2:4:2:3:3 的比例分别取桃仁、红花、生地、川芎、赤芍、当归共 85 g,加入纯化水 800 mL,浸泡 1 h,加热至沸,保持微沸 5 h,直到挥发油提取器中的量不再增加,停止加热,静置 1 h,收集挥发油至乙醚中,冷藏保存备用。

1.4 气相色谱分析 准确吸取挥发油 500 μ L 于 10 mL 气相小瓶中,于 70 $^{\circ}$ C 下孵化加热 20 min,顶空注射。定量管温度为 85 $^{\circ}$ C、传输管温度为 100 $^{\circ}$ C、注射时间为 0.5 min,配备 HP-5MS 熔融石英毛细管柱(30 mm $\times$ 0.25 mm、0.25 μ m)。注射温度端口设置为 250 $^{\circ}$ C、分流比设定为 50:1,载气为流速为 1.0 mL/min 的氦气,程序设置从 50 $^{\circ}$ C 以 6 $^{\circ}$ C/min 的速率升温到 250 $^{\circ}$ C。

1.5 收集桃红四物汤挥发油成分的潜在作用靶点

根据 GC-MS 获得的桃红四物汤挥发油化学成分信息,在 TCMSP 数据库进行成分查询及靶点收集,对于未收录的成分,可在 PubChem 数据库(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)查询相关成分所对应的 SMILES 号,并借助 Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)进行靶点预测补充。将口服利用度 $\geq 30\%$ 和类药性 ≥ 0.18 作为筛选标准。

1.6 药物-靶点-疾病网络融合 以“cerebral ischemic stroke”“cerebral infarction”“ischemic stroke”作为关键词,通过 TTD、DrugBank、GeneCards 数据库和文献收集 CIS 的相关靶点,构建 CIS 相关靶点网络,并与桃红四物汤挥发油-靶点网络进行融合,筛选出桃红四物汤挥发油干预 CIS 的潜在核心靶点。利用 bioinformatics (<http://www.bioinformatics.com.cn/>)平台绘制药物-疾病靶点 Venn 图以及 Cytoscape 3.8.0 构建 CIS-桃红四物汤挥发油-共靶点网络图。

1.7 PPI 蛋白互作网络分析 利用 STRING 平台(<https://string-db.org/>)建立桃红四物汤挥发油干预 CIS 潜在核心靶点的 PPI 蛋白互作网络,从而将各靶点之间的相互作用可视化。

1.8 GO 及 KEGG 信号通路富集分析 采用 DAVID、KEGG 数据库和 Cytoscape 3.8.0 软件中的 Glue GO 及 cytoHubba 插件,进行 Biological Process、Cellular Component、Molecular Function 功能的 GO 及 KEGG 信号通路富集分析,从而综合预测桃红四物汤挥发油

对 CIS 靶点的生物学作用及调控通路。

2 结果

2.1 桃红四物汤挥发油的成分鉴定 通过 GC-MS 法测定桃红四物汤挥发油中的化学成分,总离子流如图 1 所示。利用气相色谱-质谱数据库 NIST08.LIB 进行数据匹配,鉴定出桃红四物汤挥发油化学成分 36 个,分别编号 HFY1-HFY36,如表 1 所示。

2.2 桃红四物汤挥发油-靶点调控网络 将桃红四物汤挥发油的有效成分通过 Pubchem 数据库找出相关成分的化学结构,利用 Swiss Target Prediction 数据库对该成分进行靶点预测,共预测了 15 个成分, HFY5、6、7、11、12、14、15、20、21、22、25、31、33、34、35,其作用靶点 352 个,如图 2 所示。

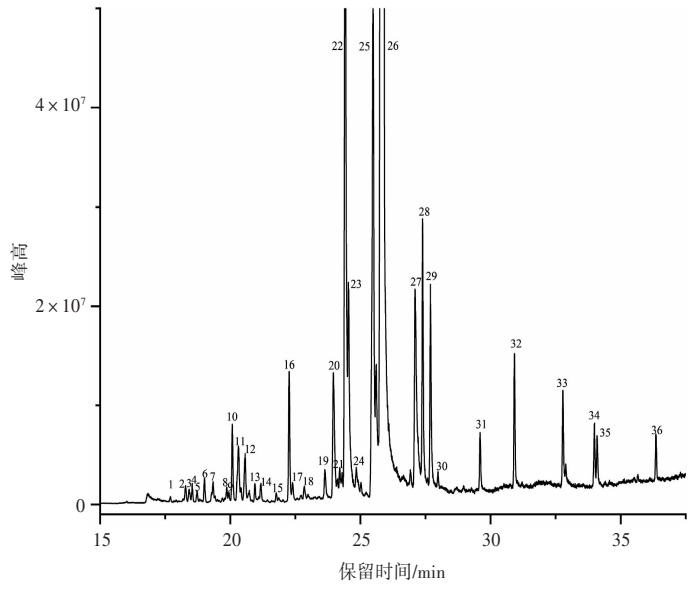


图 1 桃红四物汤挥发油的 GC-MS 总离子流图

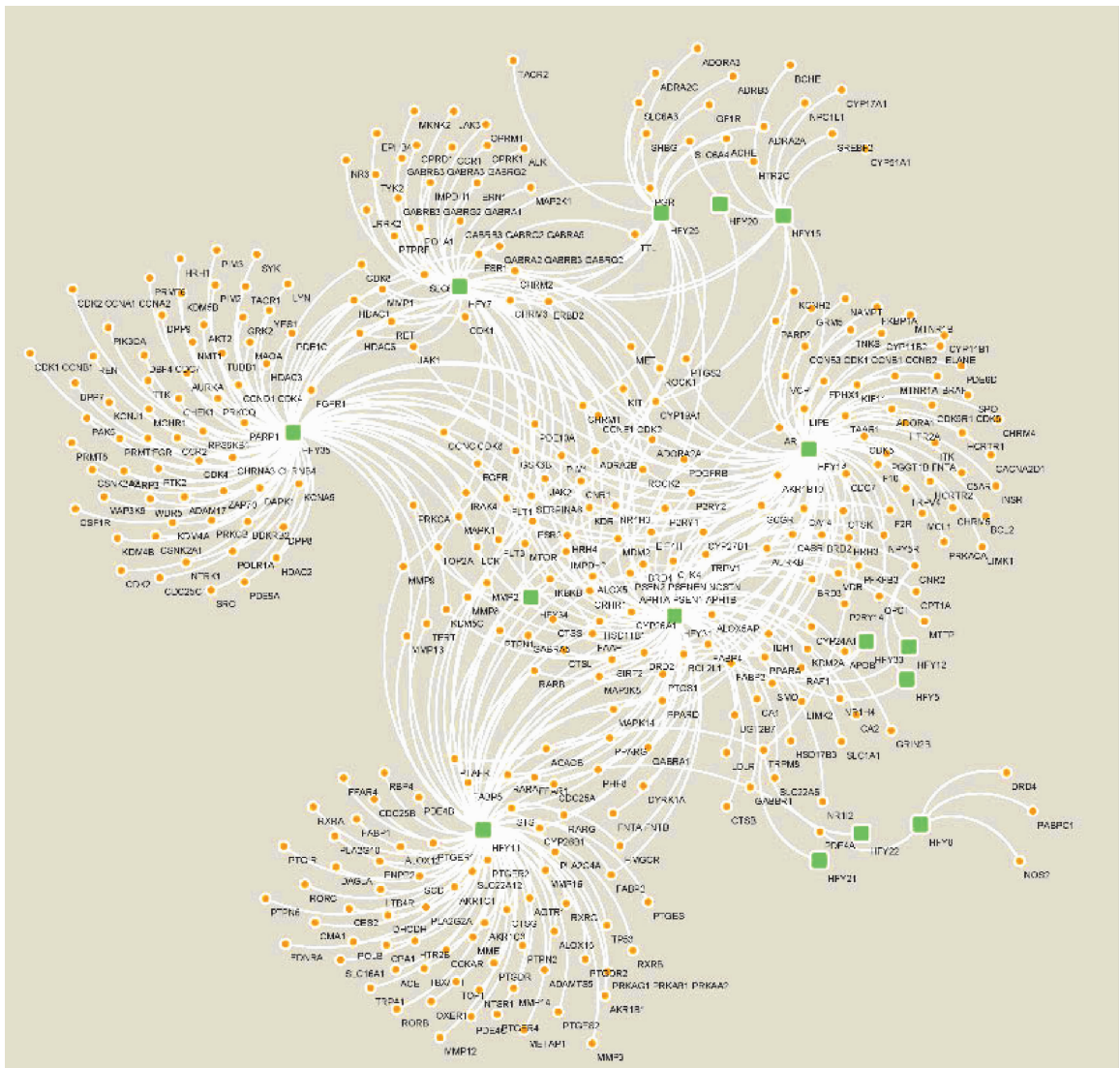


图 2 桃红四物汤挥发油靶点调控网络

表 1 桃红四物汤挥发油中化学成分的定性分析

编号	RT (min)	Compounds	Formula	Molecular mass	CAS	R.Match
HFY1	17.699	β -Longipinene	C ₁₅ H ₂₄	204.35	41432-70-6	807
HFY2	18.284	Benzofuran, 6-ethenyl-4,5,6,7-tetrahydro-3,6-dimethyl-5-isopropenyl-, trans-	C ₁₅ H ₂₀ O	216.32	17910-09-7	888
HFY3	18.42	Guaia-1(10),11-diene	C ₁₅ H ₂₄	204.35	3691-11-0	864
HFY4	18.542	Azulene, 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-1,4-dimethyl-7-(1-methylethenyl)-, [1S-(1 α ,7 α ,8 α ,8 β)]-	C ₁₅ H ₂₄	204.35	3691-11-0	843
HFY5	18.722	α -ylangene	C ₁₅ H ₂₄	204.35	14912-44-8	730
HFY6	19.01	β -Guaiene	C ₁₅ H ₂₄	204.35	88-84-6	749
HFY7	19.341	Columbin	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	358.39	546-97-4	685
HFY8	19.863	5-Benzofuranacetic acid, 6-ethenyl-4,5,6,7-tetrahydro-3,6-dimethyl- α -methylene-, methyl ester	C ₁₆ H ₂₀ O ₃	142.20	19912-86-8	759
HFY9	19.938	Bufa-20,22-dienolide, 14,15-epoxy-3,11-dihydroxy-, (3 β ,5 β ,11 α ,15 β)-	C ₂₄ H ₃₂ O ₅	258.32	39005-15-7	591
HFY10	20.077	4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic acid, methyl ester,(all-Z)-	C ₂₃ H ₃₄ O ₂	342.52	2566-90-7	674
HFY11	20.311	cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	302.45	10417-94-4	775
HFY12	20.572	α -Bulnesene	C ₁₅ H ₂₄	204.35	3772-93-8	820
HFY13	20.947	Benzofuran, 6-ethenyl-4,5,6,7-tetrahydro-3,6-dimethyl-5-isopropenyl-, trans-	C ₁₅ H ₂₀ O	216.32	17910-09-7	830
HFY14	21.181	Methyl eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoate	C ₂₁ H ₃₂ O ₂	316.48	1191-65-7	731
HFY15	21.768	α -acorenol	C ₁₅ H ₂₆ O	222.37	28400-11-5	789
HFY16	22.261	(4 <i>a</i> S,8 <i>a</i> R)-3,8a-Dimethyl-5-methylene-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydronaphtho[2,3-b]furan	C ₁₅ H ₂₀ O	216.32	6989-21-5	814
HFY17	22.387	(2 <i>a</i> S,3 <i>a</i> R,5 <i>a</i> S,9 <i>b</i> R)-2a,5a,9-Trimethyl-2a,4,5,5a,6,7,8,9b-octahydro-2H-naphtho[1,2-b]oxireno[2,3-c]furan	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	209.21	352457-43-3	733
HFY18	22.848	3,7-Cyclodecadien-1-one, 3,7-dimethyl-10-(1-methylethylidene)-, (E,E)-	C ₁₅ H ₂₂ O	218.34	6902-91-6	870
HFY19	23.633	4H-Cyclopropa[5',6']benz[1',2':7,8]azuleno[5,6-b]oxiren-4-one, 8,8a-bis (acetyloxy)-2a-[(acetyloxy)methyl]-1,1a,1b,1c,2a,3,3a,6a,6b,7,8,8a-dodecahydro-6b-hydroxy-3a-methoxy-1,1,5,7-tetramethyl-, [1aR-(1 α ,1b β ,1c α ,2 α ,3 α ,6 α ,6b α ,7 α ,8 β ,8 α)]-	C ₂₇ H ₃₆ O ₁₀	520.58	64869-55-2	558
HFY20	23.962	Curdione	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	236.35	13657-68-6	896
HFY21	24.213	Z-Butylidenephthalide	C ₁₂ H ₁₂ O ₂	188.22	72917-31-8	876
HFY22	24.415	1(3H)-Isobenzofuranone, 3-butylidene-	C ₁₂ H ₁₂ O ₂	188.22	551-08-6	873
HFY23	24.544	3-(2-Methylallyl)salicic acid	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	133.15	91143-32-7	582
HFY24	24.842	Senkyunolide	C ₁₂ H ₁₆ O ₂	192.25	63038-10-8	841
HFY25	25.487	Phenol, 4-heptyl-	C ₁₃ H ₂₀ O	192.30	1987-50-4	695
HFY26	25.897	(E)-3-Butylidene-4,5-dihydroisobenzofuran-1(3H)-one	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	190.24	81944-08-3	883
HFY27	27.093	cis-ligustilide	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	190.24	81944-09-4	937
HFY28	27.389	Deca-4,6-diyn-1-yl 3-methylbutanoate	C ₁₂ H ₂₂ O ₂	122.04	29314-16-7	804
HFY29	27.691	(Z)-Deca-8-en-4,6-diyn-1-yl 3-methylbutanoate	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	274.70	126693-81-0	819
HFY30	27.986	(Z)-Deca-8-en-4,6-diyn-1-yl acetate	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	214.03	6131-31-3	781
HFY31	29.599	Pentadecanoic acid, 13-methyl-, methyl ester	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	270.45	5487-50-3	710
HFY32	30.920	Olean-12-ene-3,15,16,21,22,28-hexol, (3 β ,15 α ,16 α ,21 β ,22 α)-	C ₃₀ H ₅₀ O ₆	506.71	15399-43-6	600
HFY33	32.785	8,11-Octadecadienoic acid, methyl ester	C ₁₉ H ₃₄ O ₂	294.47	56599-58-7	764
HFY34	33.996	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester	C ₂₁ H ₃₈ O ₄	354.52	2277-28-3	736
HFY35	34.091	Demecolcine	C ₂₁ H ₂₅ NO ₅	371.43	477-30-5	579
HFY36	36.350	Olean-12-ene-3,15,16,21,22,28-hexol, (3 β ,15 α ,16 α ,21 β ,22 α)-	C ₃₀ H ₅₀ O ₆	506.71	15399-43-6	600

2.3 CIS-桃红四物汤挥发油-靶点网络融合 通过 TTD、DrugBank、GeeenCards 数据库和文献收集到 CIS 的相关靶点 1 648 个(图 3)。将“CIS-靶点”与“桃红

四物汤挥发油-靶点”调控网络对应的靶点进行对比, 交集靶点共 159 个(图 3、4)。这些重合靶点可能是桃红四物汤挥发油干预 CIS 的潜在核心靶点。

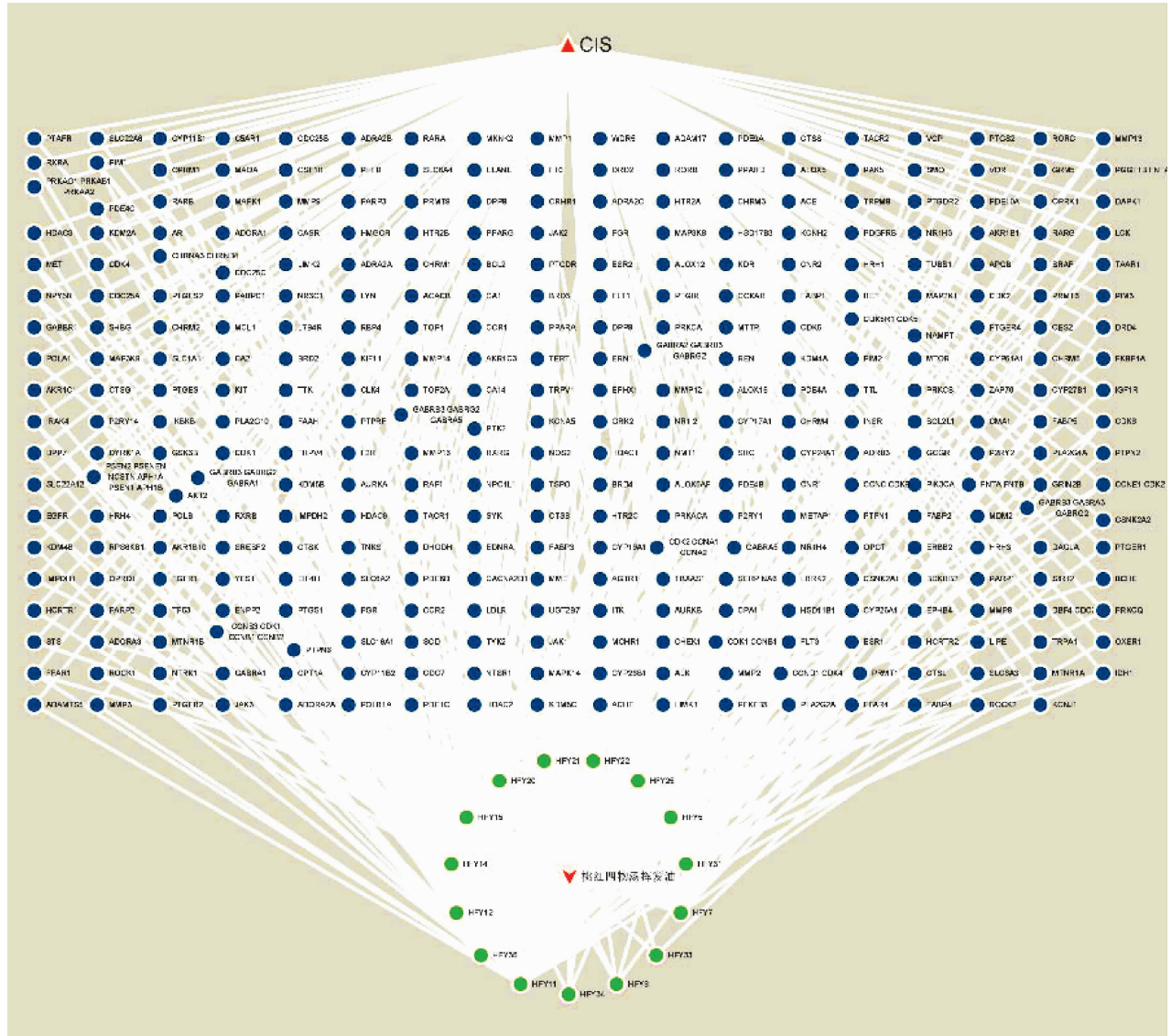


图3 CIS-桃红四物汤挥发油-靶点网络

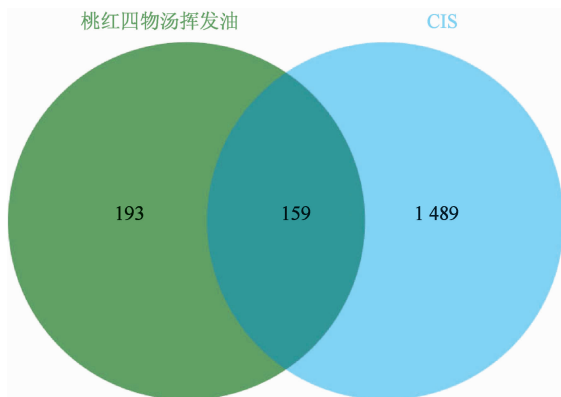


图4 CIS-桃红四物汤挥发油共靶点网络图

2.4 核心靶点 PPI 蛋白互作网络分析 通过 STRING 平台导入桃红四物汤挥发油干预 CIS 的潜在核心靶点, 得到靶点蛋白互作 PPI 网络(图 5)。该网络的节点是靶点蛋白, 边是蛋白间的相互作用关系, 节点连接边数越多说明其作用越重要。此网络包括 159 个节点、1 412 条边, 平均度值为 17.987。

2.5 GO 功能及 KEGG 通路富集分析 从生物过程 (biological process, BP)、细胞成分 (cell composition, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 方面对 159 个共同靶点基因做 GO 富集分析, 以 P-value 值大小

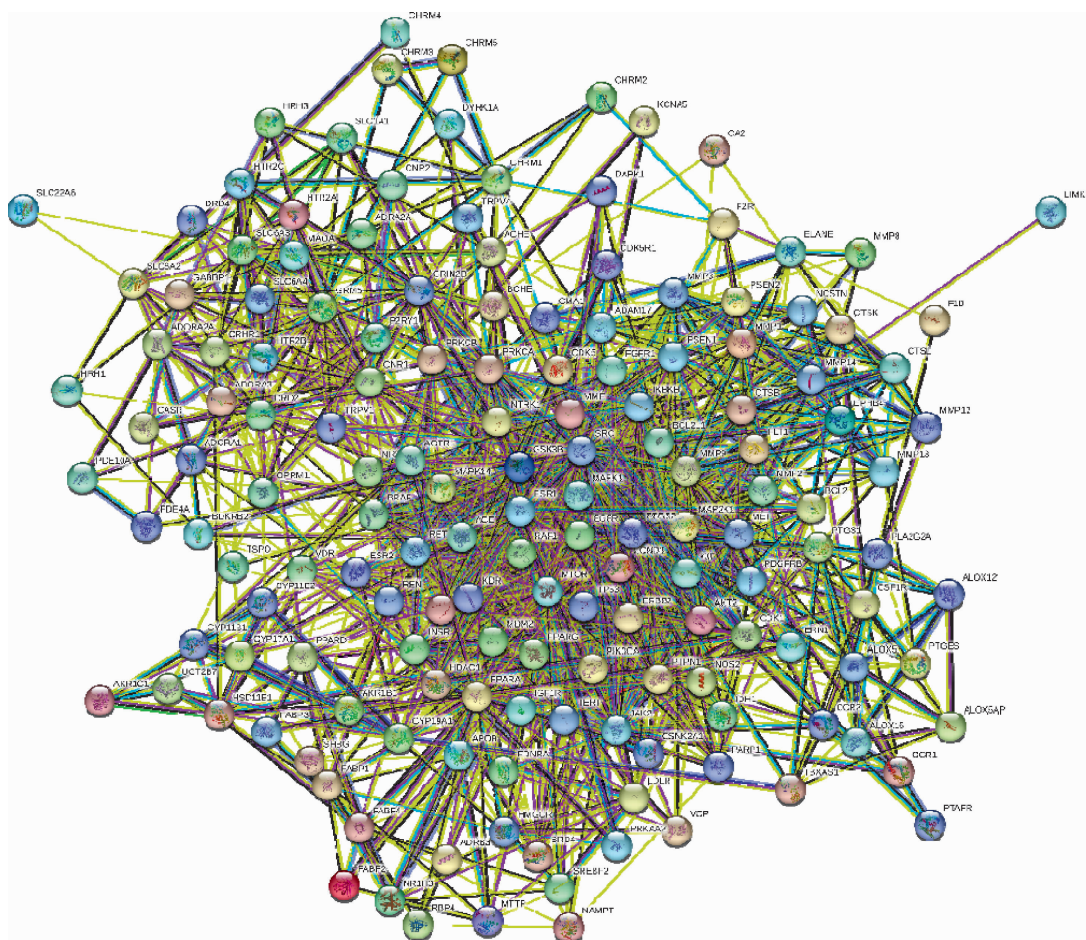


图5 桃红四物汤挥发油治疗 CIS 的潜在核心靶点 PPI 网络

排序,选择前 10 条目可视化得到气泡图(图 6-图 9)。结果表明,涉及的 BP 主要包括细胞对氮化合物的反应、化学突触、跨突触信号、化学性突触传递、顺行跨突触信号等;CC 主要包括树突、细胞体、神经元细胞体、轴突等;MF 主要包括蛋白激酶活性、磷酸转移酶

活性、激酶活性、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性等。对共同靶点基因做 KEGG 通路富集分析,以 P-value 大小排序,选取前 15 条目可视化(图 10),主要涉及癌症信号通路、PI3K-AKT 信号通路、神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、Rap1 信号通路等。

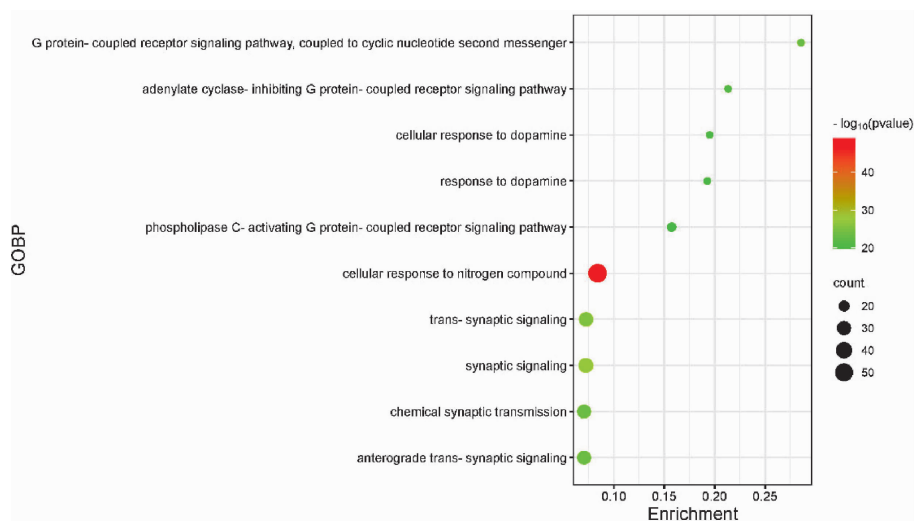


图 6 BP 富集分析(前 10 位)

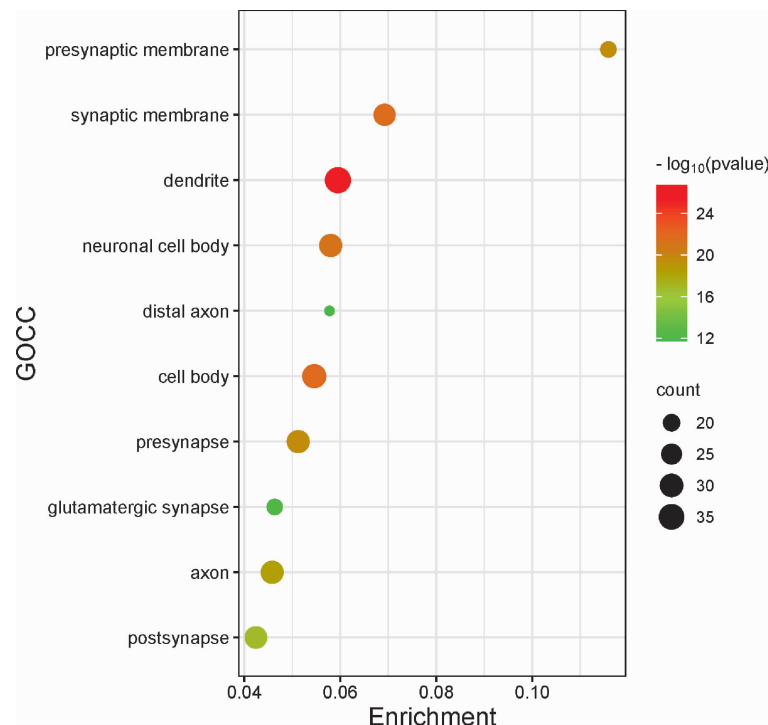


图 7 CC 富集分析(前 10 位)

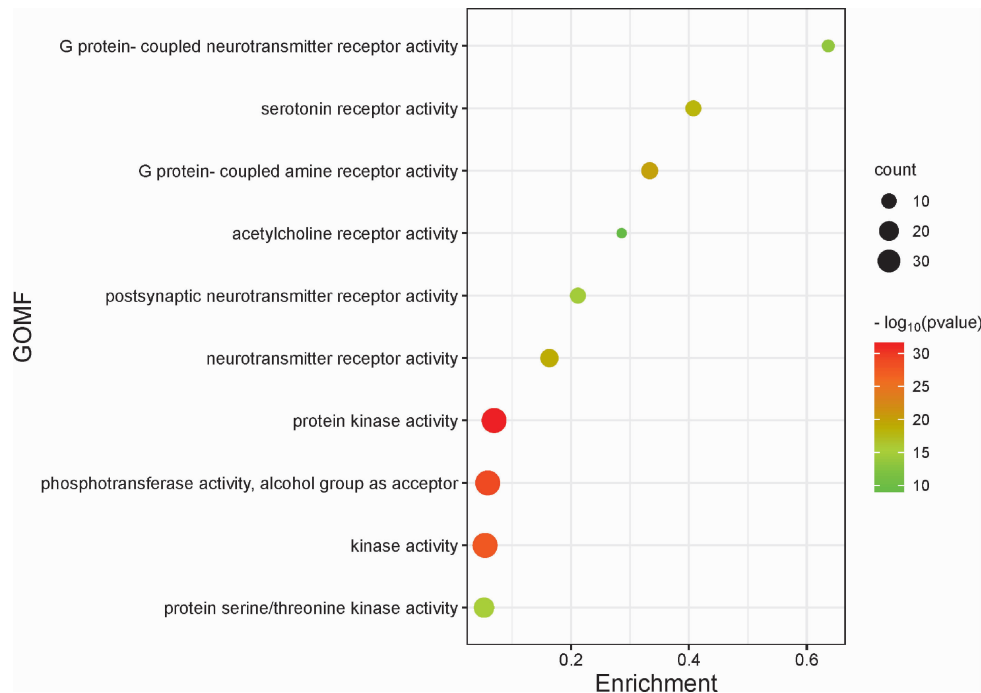


图 8 MF 富集分析(前 10 位)

3 讨论

中药成分复杂,需要多种成分的协同作用发挥药效。网络药理学基于大数据的资源,构建“药物-靶点-疾病”相互作用网络,综合预测药物与疾病之间的互作关系。益气活血法是治疗 CIS 的重要思路,桃红四物汤具有益气活血的功效,可临床上应用于气虚血

瘀型脑卒中的治疗。因此,本研究采用 GC-MS 分析和网络药理学的方法,初步探索桃红四物汤挥发油干预 CIS 的潜在机制。

通过 GC-MS 法测定到桃红四物汤挥发油中的化学成分 36 个。构建“疾病-药物-靶点”网络,初步发现 159 个桃红四物汤挥发油治疗 CIS 的潜在核心

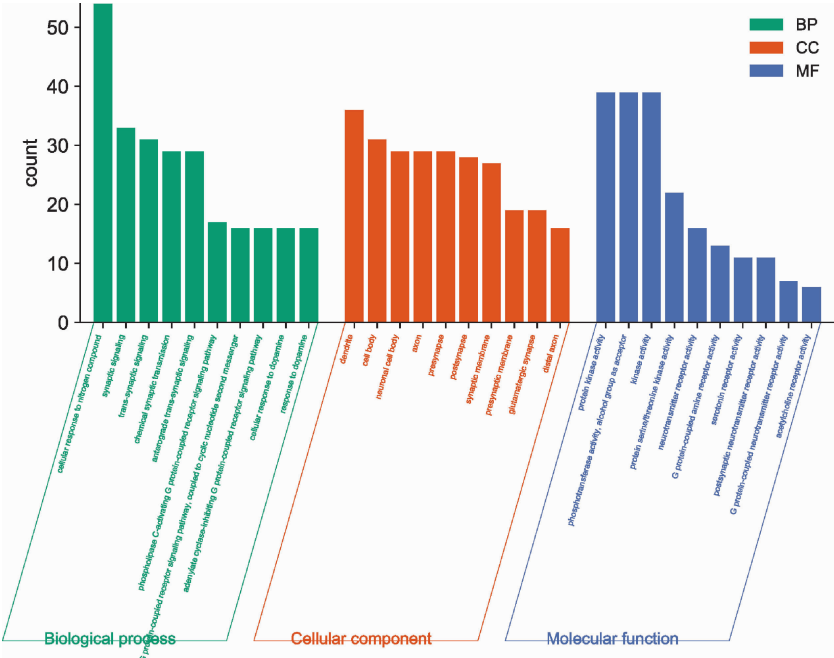


图 9 核心靶点 GO 功能富集注释图

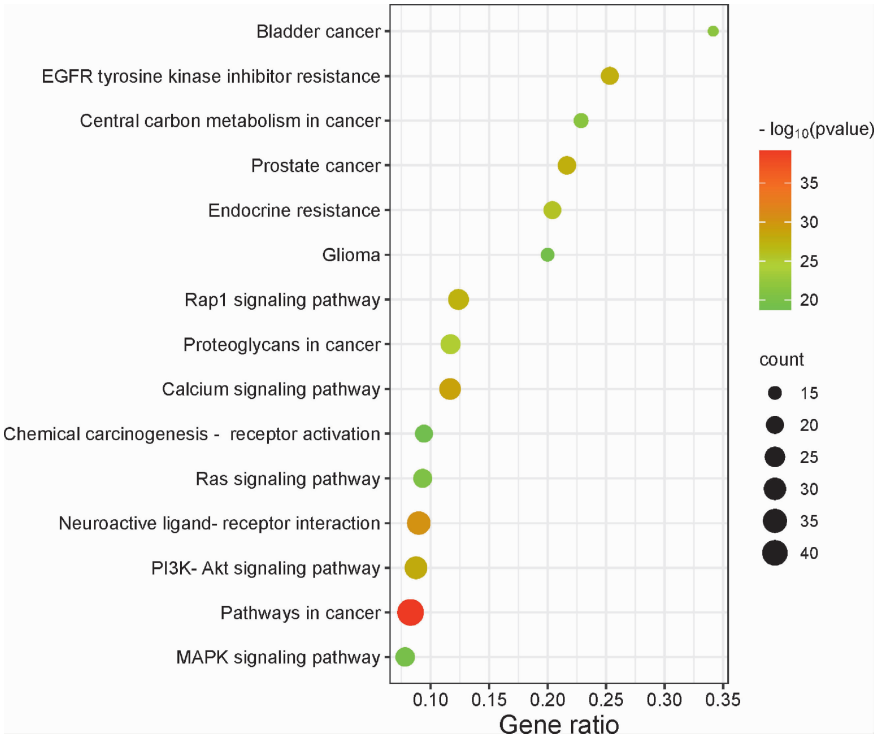


图 10 核心靶点 KEGG 富集分析(前 15 位)

靶点。对这些核心靶点进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析,结果发现该核心靶点可通过调节癌症信号通路、PI3K-AKT 信号通路、神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、Rap1 信号通路等多个途径,参与调节神经元细胞体氮化合物反应、化学性突触传递、顺行跨突触信号、蛋白激酶活性、磷酸转移酶活性、丝氨

酸/苏氨酸蛋白激酶活性等多个生物过程。
CIS 发病机制复杂,涉及多个病理过程。一氧化氮是体内重要的调节物质,生理状态下能够参与突触间的信号传递,发挥扩张血管、抑制血小板聚集的作用,但脑缺血后过度产生的一氧化氮会与超氧阴离子反应产生神经毒性,导致神经系统破坏^[11]。脑缺血发

作后缺血半暗带区域的血供减少,神经元细胞发生凋亡,其凋亡程度影响脑梗死体积及神经功能恢复。钙离子作为第二信使,在真核细胞中调节各种活动,维持细胞膜两侧生物电位的稳定和正常的神经传导功能。钙超载导致细胞膜离子泵瘫痪,影响信号传递,加重细胞凋亡^[12]。PI3K/AKT 信号通路能够发挥抗细胞凋亡、促细胞增殖的作用,在脑缺血损伤中扮演着重要角色^[13]。脑缺血发作后 PI3K 被激活,可以调控下游的多个作用靶点(如 Caspase 和 Bcl-2 蛋白家族),导致相关的凋亡蛋白发生磷酸化,从而失去活性。此外,AKT 能够减少线粒体膜的蛋白性孔道开放,进而改善线粒体功能,发挥抗凋亡作用^[14]。神经活性配体-受体通路是质膜上与细胞内外信号通路相关的受体配体集合,与神经功能的传导息息相关。Rap1 是原癌基因 Ras 家族成员之一,动物实验表明小鼠血小板 Rap1b 缺乏可减少血小板聚集,防止动脉血栓形成^[15],减轻脑缺血损伤。

综上所述,本研究利用网络药理学系统分析了桃红四物汤挥发油干预 CIS 的潜在靶点和作用机制,可能涉及氮化合物反应,PI3K-AKT 信号通路、神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、Rap1 信号通路等多个途径,为其临床应用提供了理论依据。但是,网络药理学是一种虚拟的研究模式,不能确切地揭示药物在疾病中的作用机理,后期仍需要通过实验进一步验证。

参考文献:

- [1] QIN C, YANG S, CHU Y H, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 215.
- [2] FESKE S K. Ischemic Stroke[J]. *Am J Med*, 2021, 134(12): 1457-1464.
- [3] ANDRABI S S, PARVEZ S, TABASSUM H. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets[J]. *Protoplasma*, 2020, 257(2): 335-343.
- [4] JOLUGBO P, ARIENS R. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 1131-1142.
- [5] 柴得华. 妇科冰鉴[M]. 北京:人民军医出版社, 2012: 67.
- [6] 蒋玲. 桃红四物汤治疗女性月经不调的临床疗效观察[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2021, 8(5): 41-43.
- [7] 金鹭. 桃红四物汤联合氨氯地平治疗高血压合并冠心病的临床效果[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(7): 66-67.
- [8] 张舸, 姚淮芳. 基于网络药理学和分子对接探究桃红四物汤治疗心绞痛的作用机制[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(23): 1-7.
- [9] WU C J, CHEN J T, YEN T L, et al. Neuroprotection by the traditional Chinese medicine, Taohong Siwu tang, against middle cerebral artery occlusion-induced cerebral ischemia in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 803015.
- [10] NOGALES C, MAMDOUNH Z M, LIST M, et al. Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(2): 136-150.
- [11] FENG J, CHEN X, GUAN B, et al. Inhibition of peroxynitrite-induced mitophagy activation attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(8): 6369-6386.
- [12] ZHANG Y Y, YANG X Y, LIU H Q, et al. The weakened interaction between HECTD4 and GluN2B in ischemic stroke promotes calcium overload and brain injury through a mechanism involving the decrease of GluN2B and MALT1 ubiquitination[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(3): 1563-1579.
- [13] FU C, WU Y, LIU S, et al. Rehmannioside a improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis via activating PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 10(289): 115021.
- [14] XIAN M, CAI J, ZHENG K, et al. Aloe-emodin prevents nerve injury and neuroinflammation caused by ischemic stroke via the PI3K/AKT/mTOR and NF-kappaB pathway[J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 8056-8067.
- [15] CHRZANOWSKA W M, SMYTH S S, SCHOENWAELEDER S M, et al. Rap1b is required for normal platelet function and hemostasis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(3): 680-687.

(收稿日期: 2024-05-27)