

网络药理学与代谢组学揭示中药治疗缺血性脑卒中作用机制研究现状

Research status on the mechanisms of traditional Chinese medicine treatment for ischemic stroke based on network pharmacology and metabolomics

梁佩华¹, 高科江², 王履旭¹,
刘永莉¹, 李玉珍¹

(1. 甘肃省白银市第一人民医院, 甘肃 白银 730900; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000)

LIANG Pei-hua¹, GAO Ke-jiang²,
WANG Lü-xu¹, LIU Yong-li¹,
LI Yu-zhen¹

(1. First People's Hospital of Baiyin,
Baiyin 730900, Gansu Province, China;
2. Gansu University of Chinese Medicine,
Lanzhou 730000, Gansu Province,
China)

作者简介: 梁佩华(1995-), 女, 主管药师, 主要从事临床药学方面的工作和研究
通信作者: 李玉珍, 副主任药师
Tel: (0943) 8810890
E-mail: 2834624032@qq.com

摘要: 缺血性脑卒中是由于脑部血流减少导致大脑功能异常的疾病, 具有高致死和致残率。中医药(TCM)治疗缺血性脑卒中不仅能够改善症状, 还能减少并发症, 在临床上应用广泛。由于中药治疗“多成分-多靶点-多途径”的特点, 许多药物的作用机制尚不明确。网络药理学和代谢组学作为系统生物学的分支, 成为近年来中药研究领域的热点, 网络药理学通过对药物靶点的网络分析, 揭示药物作用机制, 而代谢组学则能够评估药物对代谢途径的影响。本文通过对近年来相关领域的文献进行分析, 从单味中药、配伍药对及中药复方3个方面, 总结了基于网络药理学和代谢组学研究中药治疗缺血性脑卒中的研究进展, 为中药治疗缺血性脑卒中的临床应用提供更加系统的理论依据。

关键词: 单味中药; 配伍药对; 中药复方; 缺血性脑卒中; 网络药理学; 代谢组学

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.01.021

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)01-0131-06

Abstract: Ischemic stroke, characterized by reduced cerebral blood flow leading to neurological dysfunction, has high mortality and disability rates. Traditional Chinese medicine (TCM) not only alleviates symptoms but also reduces complications, making it widely used clinically. However, due to the multi-component, multi-target and multi-pathway nature of TCM, the mechanisms of many drugs remain unclear. Network pharmacology and metabolomics, as branches of systems biology, have become hotspots in TCM research. Network pharmacology reveals drug mechanisms through target network analysis, while metabolomics assesses metabolic pathway alterations. This review analyzes recent literature from three aspects, including single herbs, herb pairs and compound prescriptions, summarizing advances in network pharmacology and metabolomics research on TCM for ischemic stroke, providing a systematic theoretical basis for clinical application.

Key words: single chinese herb; compatible drug pairs; traditional chinese medicine compound prescription; ischemic stroke; network pharmacology; metabolomics

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)作为致残和致死的重要原因之一, 对患者个人及整个社会均造成了较大的负担。现代医学对IS的治疗以溶栓、抗凝和抗血小板治疗为主^[1]。中医学强调辨证施治,

具有独特的理论体系及治疗方法,在IS治疗中应用广泛,近年来,许多新方法被用于中医药治疗IS的研究当中。本文旨在总结近年来通过网络药理学及代谢组学探究中药治疗IS作用机制方面的研究现状,以期后续的相关研究提供参考。

1 IS的发病机制

1.1 中医学对IS发病机制的探索

IS在中医体系中属于“中风病”的范畴,以“猝然昏仆,口舌歪斜,半身不遂,语言不利”为主症。根据病情轻重可分为“中经络”和“中脏腑”2类^[2]。从东汉时期张仲景著《伤寒杂病论》开始,中医学家们对中风病进行了上千年的探讨与研究,唐宋以前多以“内虚邪中”立论,治疗上主张驱散风邪,补益正气,金元时期多以“内风”立论,明代张景岳则倡导“非风”学说,提出内伤积损是导致中风病的主要原因。这些不断发展的中医理论,催生出许多经典名方,例如,小续命汤,最早记载于孙思邈的《备急千金要方》。FU等^[3]通过Meta分析指出小续命汤在治疗IS中显示出一定的积极效果。清代医学家王清任则创制了补阳还五汤^[4]用于中风病的治疗,目前已被证明具有减轻细胞内钙超载、减轻神经细胞自噬和抑制细胞凋亡的作用。陈沛等^[5]则通过315例患者的临床对照实验证明了王永炎教授所提出的星萎承气汤对中风病痰热腑实证有较好的改善作用。

1.2 现代医学对缺血性脑卒中发病机制的认识

IS的发病机制相当复杂,主要包括以下几个方面:①能量代谢紊乱指脑缺血时,脑细胞氧和葡萄糖供应被剥夺,能量产生减少;②氧化应激指由于氧气供应不足,导致细胞代谢产物积累,过量产生自由基和活性氧,诱导细胞凋亡和坏死^[6];③炎症反应指氧化应激诱导细胞损伤后,神经胶质细胞释放多种炎症因子,进一步加剧了脑组织的损伤;④细胞凋亡指缺血再灌注过程中,细胞色素C等凋亡诱导因子被释放到细胞质中,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶信号(Caspase)通路被激活,使得神经元进一步损伤。这些因素共同作用使IS患者脑部血流动力学改变,导致血小板聚集和血栓形成,阻塞血管,而当血流重新恢复时,则会造成再灌注损伤,进一步损伤脑组织。

2 网络药理学在中药治疗缺血性脑卒中的应用

传统的药理学研究更加注重实验设计的线性关系,难以同时评估中药中的多个成分及其作用特点。网络药理学则通过构建药物、靶点和疾病之间的网络,揭示其复杂的相互作用关系。本文将从单味中药、配伍药对及中药复方3个方面对基于网络药理学

探讨中药治疗IS的作用机制的研究进行总结。

2.1 单味中药

中药所含成分复杂,具体的有效成分需要大量研究去发掘,网络药理学的加入可以帮助研究者更加高效的识别活性成分。例如,伍海军等^[7]对三七的化学成分进行筛选,得到5个治疗IS的活性成分,分别为 β -谷固醇、豆甾醇、槲皮素、人参皂苷Rh2和三七皂苷R1,其主要通过调节白介素6(interleukin 6, IL-6)发挥抗炎作用。WEN等^[8]发现赤芍治疗IS的关键活性成分为芍药内酯苷和 β -谷甾醇,并通过蛋白质免疫印迹法证明了其主要通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路调节炎症因子,减少细胞凋亡。

了解药物主要的活性成分之后,还可以通过药物-疾病-靶点网络的构建以及基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析筛选出疾病相关的信号通路和生物过程,寻找核心机制。例如,LUO等^[9]发现从天麻中筛选出的14种化合物显著富集了“氧化应激”、“免疫反应”和“调节血液循环”等生物过程,主要调控了包括花生四烯酸代谢、脂质和半乳糖代谢等在内的11条代表性通路,表明天麻主要通过降低炎症损伤,对抗氧化应激等途径发挥对血脑屏障的保护作用。

通过网络药理学的研究还可以帮助寻找潜在的治疗药物。WU等^[10]对丹参的50多种活性成分进行网络药理学分析,发现丹参醇B、丹参醇A、紫丹参素C、丹参酮IIA等活性成分更多的参与了类固醇激素生物合成、氮代谢、胆汁分泌、5-羟色胺能突触以及阿尔茨海默病等信号通路。包宋羽等^[11]则进一步对丹参酮IIA干预血管新生的作用进行了探讨,发现其通过干预磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)通路、低氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)通路等信号通路来促进血管新生,丹参酮IIA磺酸钠注射液也已广泛应用于临床。

2.2 配伍药对

中药药对多由两味具有互补性质或相似药性的中药配伍而成,不仅强调药物的个别治疗作用,而且更加注重药物之间的相互作用与协同效应。结合网络药理学,能识别配伍药对治疗IS的有效成分,以及潜在的作用靶点和信号通路。兰宁等^[12]分析了当归-全蝎-地龙药对治疗IS的作用机制,筛选出主要的有效成分为亚油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸等,其主要作用于IL-6、白蛋白以及过氧化物酶体增殖物激

活受体 γ 等核心靶点,发挥神经保护作用。王红等^[13]基于丹参-当归药对的研究发现,该药对中 IS 相关的共同靶点主要参与了磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt) 信号通路、脂质和动脉粥样硬化、钙信号通路的调控,发挥抗炎抗氧化以及减少细胞凋亡的作用。

研究配伍药对时,还可以通过网络药理学分析药对中不同成分的相互作用与协同效应,揭示其治疗 IS 的组合优势。WANG 等^[14]对川芎-赤芍药对进行分析,发现从川芎中筛选到的相关靶点具有抗血栓、抗动脉粥样硬化等作用,而赤芍中相关靶点则可能更多的参与炎症因子的调节过程,并通过转基因斑马鱼实验,证明了该药对可以协同促进血管生成活性,这可能涉及雌激素受体 α (estrogen receptor α , ESR α) 信号通路和 HIF-1 α 相关信号通路。

2.3 中药复方

从中药复方复杂的组成成分以及繁多的相关通路及生物过程中筛选出核心作用机制是网络药理学对中药复方研究的重要作用。吴紫千等^[15]发现小续命汤主要涉及的 IS 相关信号通路有:晚期糖基化终产物 (advanced glycation end-products, AGE)-晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE) 信号通路、白介素 17 (interleukin 17, IL-17) 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路、细胞凋亡相关通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路及 PI3K-Akt 信号通路,表明小续命汤可以通过调节氧化应激、炎症反应和细胞凋亡对抗脑缺血。

另外,网络药理学还可以帮助研究方剂的配伍规律,为药物的临床应用提供理论依据。陈祥宇等^[16]研究了益气活血类中药方治疗 IS 的配伍规律,发现黄芪、川芎和地龙为其核心药物,该类物质主要通过调节癌症相关通路、MAPK 信号通路以及 TNF 等信号通路防治缺血再灌注损伤。

同时,一部分研究从疾病证型的角度出发,试图系统揭示方剂-证候之间的关系。龚翠兰等^[17]通过 GEO 数据挖掘和网络药理学分析,对化痰通络汤治疗脑梗死风痰阻络证的作用机制进行研究,发现该汤剂可针对性调节鞘脂信号通路、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路、HIF-1 通路等多个通路,在脑梗死风痰阻络证中发挥作用,为该方的临床应用提供理论基础。

3 代谢组学在中医药治疗缺血性脑卒中的应用

代谢组学是系统生物学的重要分支,主要研究生物体内小分子代谢物的全局变化和相互关系,其核心内容是通过生物样本中的代谢物进行定性和定量分析,从而揭示生物体内的代谢特征以及生理状态的改变,帮助识别中药的活性成分以及其在代谢过程中的作用^[18]。例如,血小板激活因子可能通过调节前列腺素释放、花生四烯酸代谢和活性氧生成参与炎症反应^[19]。氧化型谷胱甘肽和甲硫氨酸亚砷等代谢物则与活性氧的生成和氧化应激损伤密切相关,它们的异常升高反映了氧化防御系统的失衡^[20-21]。IS 急性期患者血清中支链氨基酸、酮体及三羧酸循环中间产物显著升高^[22],同时,糖酵解产物的积累表明了无氧代谢的增强,提示了神经元能量的衰竭。QI 等^[23]研究发现急性缺血性卒中患者体内的 29 种代谢物的含量发生了显著变化,其中精氨酸琥珀酸、 β -D-氨基葡萄糖、甘油磷酸胆碱等含量均显著降低。

减轻炎症反应是中药治疗 IS 的重要机制,CHEN 等^[24]发现红花的水提取物在体外能够抑制血小板聚集,减少斑马鱼的血栓形成,并延长小鼠的凝血时间,其主要通过调节花生四烯酸代谢相关的 38 种代谢物和 P53 介导的细胞凋亡减轻缺血再灌注损伤引起的脑部代谢紊乱。XIE 等^[25]研究了丹红注射液对 IS 相关小胶质细胞极化和神经炎症的影响,通过体内与体外药理学及代谢组学发现该药可能通过 JunB 原癌基因/核因子- κ B (JunB proto-oncogene/nuclear factor- κ B, JUNB/NF- κ B) 信号通路抑制精氨酸琥珀酸合成酶 1 (argininosuccinate synthase 1, ASS1),减少 TNF- α 、白介素 1 (interleukin 1, IL-1) 和 IL-6 等炎性细胞因子,减轻缺血再灌注损伤。

氧化应激是 IS 发展的必要途径。ZHOU 等^[26]检测了丹参川芎嗪注射液给药中动脉闭塞大鼠脑组织中的活性代谢物,发现该药可以显著上调色氨酸、赖氨酸,下调苏糖酸、戊二酸等代谢物水平,逆转脑卒中引起的大脑代谢差异,从而调节脂质代谢,减轻氧化应激。

部分中药也能够起到改善能量代谢,减少神经细胞凋亡的作用。YAO 等^[27]研究了枳壳-当归药对的作用机制,其中,代谢组学揭示了该药对在能量代谢、氨基酸代谢、三羧酸循环和血管生成信号通路中的调节作用,证明了其可以减轻血管生成信号的异常传导,增强血管稳定性。XU 等^[28]也通过代谢组学对七十味珍珠丸进行研究,发现该药可能通过调节脂质代谢、脂肪酸代谢和能量代谢来减少梗死体积,减轻血

脑屏障损伤。

也有研究关注了中药对肠道菌群的影响,XIAN等^[29]通过代谢组学研究发现生大黄能够调节肠道微生物屏障和代谢,减轻IS引起的肠道菌群失调,结果显示,包括甘氨酸、甘氨酸熊去氧胆酸、甘氨酸鹅去氧胆酸在内的11种代谢物受到生大黄给药的调节,这些代谢物大多与胆汁酸代谢途径相关,见表1。

4 多方法结合的研究

随着研究的不断深入,越来越多的研究者们开始使用网络药理学与代谢组学相结合的研究方法。例如, YE等^[32]通过综合应用这2种方法,发现了灯盏生脉胶囊治疗IS的4个共有基因和5个关键转录因子,该药可能主要通过调节NF- κ B信号通路及其下游一氧化氮(nitric oxide, NO)、TNF- α 和IL-6等发挥神经保护作用。TANG等^[33]综合利用这2种方法研究了桃红四物汤通过作用于硫辛酸代谢、果糖和甘露糖代谢、嘌呤代谢和醚脂代谢来改善脑微血管代谢紊乱。

有的研究结合了机器学习等其他生物信息学的方法,例如:LI等^[34]研究了IS氧化应激相关基因,将网络药理学PPI网络与机器学习算法结合,挖掘出了6个与IS患者总体生存期相关的特征基因,这可能为IS的评估和治疗提供新的见解。

王丰等^[35]将补阳还五汤的活性成分与临床治疗IS的药物进行无监督聚类分析,筛选出7种与现有药物具有较高结构相似性的化合物,通过网络药理学分析发现这些化合物可能是通过IL-17A等炎症相关信号通路发挥作用的。

5 网络药理学与代谢组学的局限性分析

同样的,这2种方法也仍然存在一些不足之处,网络药理学研究过度依赖于数据库资源和靶点预测工具,靶点预测的准确性和完整性存在一定的局限,预测结果尚需进一步的实验验证,且难以兼顾中药配伍中的量效关系,简单的成分和靶点的筛选可能与真实药效存在很大差距^[36]。代谢组学则受到了检测灵敏度、鉴定和定量方法的影响,代谢变化的个体差异和外部信号的干扰,加之中药本身的复杂性限制了其研究成果向临床的转化,而对单一时间点、单一生物标本的采样使其忽略了对疾病变化全局的、动态的把握^[37]。未来的研究或许可以通过整合多种研究方法,进一步结合中医理论来克服这些局限。

6 讨论

研究者们也发现,铁死亡及外泌体等机制在IS的防治过程中也具有重要作用。铁死亡是一种铁依赖性的、由脂质过氧化物累积引发的细胞死亡形式,在神经元损伤中扮演关键角色^[38]。如从鱼腥

表1 代谢组学在缺血性脑卒中中的应用

Table 1 Application of metabolomics in ischemic stroke

类别	代表药物	标本类型	相关代谢物	主要代谢途径
单味中药	大黄 ^[29]	血浆	甘氨酸、磺基石胆酞甘氨酸、甘氨酸熊去氧胆酸、甘氨酸鹅去氧胆酸、GANT-61、硫酸多巴、N-胆酞甘氨酸、甘油磷酸-N-花生四烯酞乙醇胺、麦角异胺、牛磺熊去氧胆酸等	胆汁酸代谢
	红花 ^[24]	血清	雄酮葡萄糖醛酸苷、羟基肉桂醛、(S)-2,3-环氧角鲨烯、丙酞腺苷酸等	花生四烯酸代谢、类固醇生物合成、苯丙氨酸代谢、色氨酸代谢
配伍药对	丹参-牡丹皮 ^[30]	血清	谷氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、溶血磷脂酰肌醇、溶血磷脂酰丝氨酸、酰基肉碱等	氨基酸代谢、甘油磷脂代谢、鞘磷脂代谢、脂肪酸代谢
	枳壳-当归 ^[27]	脑组织	2-酮戊二酸、富马酸、(S)-苹果酸盐、琥珀酸、L-精氨酸、L-谷氨酸、谷胱甘肽与氧化型谷胱甘肽等	三羧酸循环、氨基酸代谢、谷胱甘肽代谢、血管生成信号通路
中药复方	安宫牛黄丸 ^[31]	脑组织	L-组氨酸、L-苏氨酸、L-丙氨酸、富马酸、苹果酸、N-(L-精氨酸)琥珀酸、1-吡咯啉-4-羟基-2-羧酸和甲基组胺	三羧酸循环、组氨酸代谢、甘油磷脂代谢、尿素循环和精氨酸、脯氨酸、谷氨酸、天冬氨酸和天冬酰胺的代谢
	丹参川芎嗪注射液 ^[26]	脑组织	L-色氨酸、赖氨酸、吡啶-3-乙酸甲酯、1-磷酸鞘氨醇、L-苏氨酸、戊二酸和N6,N6,N6-三甲基L-赖氨酸等	能量代谢、氨基酸代谢、脂质代谢、氧化应激相关途径等
	丹红注射液 ^[25]	细胞	天冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸、酪氨酸、精氨酸等	精氨酸生物合成通路、氨基酸代谢、能量代谢、脂质代谢
	七十味珍珠丸 ^[28]	血浆	N,N-二乙酰乙酰胺、 α -D-塔罗糖、2-羟基丙酸、甘油、肉豆蔻酸等	脂质代谢、脂肪酸代谢、能量代谢

草中提取的细胞外囊泡样颗粒能够穿过血脑屏障,靶向抑制长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 的表达,减轻脂质过氧化,有效减轻了氧糖剥夺/再灌注诱导的 HT22 细胞铁死亡^[39]。外泌体是细胞分泌的纳米级囊泡,作为重要的细胞间通讯载体,参与介导神经保护、抗炎、促进血管新生和神经再生等多种生理病理过程^[40]。神经干细胞来源外泌体能够通过递送蛋白质、核酸等活性物质,参与减少神经元凋亡、调节免疫反应和促进血脑屏障修复等多个环节,从而改善卒中预后^[41]。未来的研究或许可以从铁死亡或外泌体等新的机制入手,结合网络药理学或代谢组学等生物信息学的方法,进一步挖掘中药治疗 IS 的相关作用途径。

总而言之,中药治疗 IS 具有多成分,多靶点,多通路的特点,传统的研究往往难以全面掌握这些靶点以及通路,缺乏系统性、宏观性的评价。网络药理学以及代谢组学等研究方法的加入,使得药理学研究不仅仅局限于实验室当中,可以更高效的从众多活性化合物中锁定核心靶点及通路,为后续的研究提供方向。结合多种生物学方法进一步筛选可以将研究目标聚焦于那些在药物治疗过程中起到关键作用的化合物或通路。从多方法、多视角出发,探索 IS 治疗的新策略,深入推动研究,弥补了单一研究方法忽略了药物成分间的协同作用及整体效果的不足。相关研究可以更加关注药物之间的协同作用,采用多种研究方法相结合,通过中医药多维网络的建立推动精准治疗的发展,在大数据背景下,利用机器学习等方法进行数据的深入挖掘,提高研究效率。

参考文献:

- [1] SAINI V, GUADA L, YAVAGAL D R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions[J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2): S6—S16.
- [2] 高长玉,吴成翰,赵建国,等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(2):136—144.
- [3] FU D L, LU L, ZHU W, et al. Xiaoxuming decoction for acute ischemic stroke: A systematic review and Meta - analysis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(1):1—13.
- [4] 周啸天,骆亚莉,李佳蔚,等. 补阳还五汤防治缺血性脑卒中作用机制的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(9):1011—1015.
- [5] 陈沛,江澜,韩笑,等. 星萎承气汤治疗急性缺血性中风病痰热腑实证的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2018, 33(10):4764—4767.
- [6] ZHAO Y, FU B, ZHANG X, et al. Paeonol pretreatment attenuates cerebral ischemic injury via upregulating expression of pAkt, Nrf2, HO - 1 and ameliorating BBB permeability in mice[J/OL]. *Brain Res Bull*, 2014, 109: 61—67. 2014 - 10 - 05 [2025 - 09 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25286445/>.
- [7] 伍海军,吴静澜,杨欣,等. 基于网络药理学三七治疗缺血性脑卒中的作用机制研究[J]. 中国医科大学学报,2021, 50(9):814—819.
- [8] WEN T, XIN G, ZHOU Q, et al. Investigation into the potential mechanism of radix paeoniae rubra against ischemic stroke based on network pharmacology[J]. *Nutrients*, 2024, 16(24): 4409.
- [9] LUO Y, CHEN P, YANG L, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of *Gastrodia elata* Blume in the treatment of ischemic stroke[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(6): 742.
- [10] WU J, LI M, LI A, et al. Mechanism of salvia miltiorrhiza Bge. for the treatment of ischemic stroke based on bioinformatics and Network pharmacology[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022: 12. 2022 - 09 - 12 [2025 - 09 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36133785/>.
- [11] 包宋羽,李思铭. 基于网络药理学和分子对接探讨丹参酮 II A 干预血管新生的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2025,23(5):649—656.
- [12] 兰宁,肖波,李富勇. 基于网络药理学和分子对接探讨"当归 - 全蝎 - 地龙"药对治疗缺血性脑卒中的作用机制[J]. 内蒙古中医药,2024,43(1):161—166.
- [13] 王红,蒋征,刘玲,等. 丹参 - 当归治疗缺血性脑卒中作用机制网络药理学研究[J]. 中国药业,2024,33(6):40—48.
- [14] WANG Y, GUO G, YANG B R, et al. Synergistic effects of Chuanxiong - Chishao herb - pair on promoting angiogenesis at network pharmacological and pharmacodynamic levels[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(9): 654—662.
- [15] 吴紫千,钱施艳,宋城成,等. 基于网络药理学探讨小续命汤治疗缺血性脑卒中的有效机制[J]. 中药药理与临床,2021,37(1):49—58.
- [16] 陈祥宇,张晶涵,赖嘉豪,等. 基于数据挖掘的益气活血类方防治脑缺血再灌注损伤用药规律及其作用机制研究[J]. 中草药, 2023,54(10):3221—3236.
- [17] 龚翠兰,周德生,杨仁义,等. 基于 GEO 数据挖掘与网络药理学探讨化痰通络汤治疗脑梗死的机制研究[J]. 世界中医药, 2021,16(9):1406—1412.
- [18] WEI L, CHEN S, DENG X, et al. Metabolomic discoveries for early diagnosis and traditional chinese medicine efficacy in ischemic stroke[J]. *Biomarker Res*, 2024, 12(1): 63.
- [19] CHI N F, CHANG T H, LEE C Y, et al. Untargeted metabolomics predicts the functional outcome of ischemic stroke[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(1 Pt 1): 234—241.
- [20] XU F, LIU T P, GUAN Y J, et al. Analysis of ischemic stroke biomarkers based on non - targeted metabolomics[J]. *Se Pu*, 2025, 43(2): 139—147.
- [21] BALASUBRAMANIAN R, HU J, GUASCH - FERRE M, et al. Metabolomic profiles associated with incident ischemic stroke[J/OL]. *Neurology*, 2022, 98(5): e483—e492. 2021 - 12 - 01 [2025 - 09 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34853177/>.

- [22] SIDOROV E V, ROUT M, XU C, *et al.* Comparison of acute and chronic stage ischemic stroke metabolome with controls [J/OL]. *Res Sq*, 2023, 30: rs.3.rs-2515376. 2023-01-30 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36778444/>.
- [23] QI B, ZHANG Y, XU B, *et al.* Metabolomic characterization of acute ischemic stroke facilitates metabolomic biomarker discovery [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2022, 194(11): 5443—5455.
- [24] CHEN J, WU L, XIE X, *et al.* *Carthamus tinctorius* L. protects cerebral ischemia/reperfusion injury via arachidonic acid/p53-mediated apoptosis axis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1504109. 2024-12-24 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39776584/>.
- [25] XIE M, HUANG H, LU Y, *et al.* Danhong injection modulates microglial polarization and neuroinflammation via the JUNB/NF- κ B pathway in ischemic stroke [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119247. 2025-01-31 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39694424/>.
- [26] ZHOU P, ZHOU L, SHI Y, *et al.* Neuroprotective effects of danshen chuanxiongqin injection against ischemic stroke: Metabolomic insights by UHPLC-Q-orbitrap HRMS analysis [J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 630291. 2021-05-07 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34026822/>.
- [27] YAO B, XU D, WANG Q, *et al.* Neuroprotective and vasoprotective effects of herb pair of zhiqiao-danggui in ischemic stroke uncovered by LC-MS/MS-based metabolomics approach [J]. *Metab Brain Dis*, 2024, 39(6): 1131—1148.
- [28] XU M, WU R, LIANG Y, *et al.* Protective effect and mechanism of qishiwei zhenzhu pills on cerebral ischemia-reperfusion injury via blood-brain barrier and metabonomics [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110723. 2020-09-26 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33152910/>.
- [29] XIAN M, MA Z, ZHAN S, *et al.* Network analysis of microbiome and metabolome to explore the mechanism of raw rhubarb in the protection against ischemic stroke via microbiota-gut-brain axis [J/OL]. *Fitoterapia*, 2024, 175: 105969. 2024-04-20 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38643860/>.
- [30] ZHAO C, BAI X, DING Y, *et al.* Combining systems pharmacology, metabolomics, and transcriptomics to reveal the mechanism of salvia miltiorrhiza-cortex moutan herb pair for the treatment of ischemic stroke [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1431692. 2024-09-09 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39314757/>.
- [31] TIAN L, CAO G, ZHU X, *et al.* Transcriptomics and metabolomics unveil the neuroprotection mechanism of AnGong NiuHuang (AGNH) pill against ischaemic stroke injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(10): 7500—7516.
- [32] YE J, HUANG F, ZENG H, *et al.* Multi-omics and network pharmacology study reveals the effects of dengzhan shengmai capsule against neuroinflammatory injury and thrombosis induced by ischemic stroke [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 305: 116092. 2022-12-29 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36587875/>.
- [33] TANG L, WANG D, CHANG H, *et al.* Treating ischemic stroke by improving vascular structure and promoting angiogenesis using taohong siwu decoction: An integrative pharmacology strategy [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 332: 118372. 2024-05-20 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38777084/>.
- [34] LI G, CHENG Y, DING S, *et al.* Identification of key genes associated with oxidative stress in ischemic stroke via bioinformatics integrated analysis [J]. *BMC Neurosci*, 2025, 26(1): 3.
- [35] 王丰, 孟庆琦, 刘晴, 等. 基于机器学习与网络药理学探究补阳还五汤治疗缺血性脑卒中的物质基础 [J]. *药学报*, 2025, 60(3): 627—636.
- [36] 任艳, 邓燕君, 马焱彬, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战 [J]. *中草药*, 2020, 51(18): 4789—4797.
- [37] 徐子鉴, 杨欢, 刘棕, 等. 中医药治疗冠心病的代谢组学应用现状 [J/OL]. *实用中医内科杂志*, 1—7. 2025-04-09 [2025-09-15]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1187.R.20250409.1519.006>.
- [38] YANG J, WU S, HE M. Extracellular vesicle-mediated delivery of mitochondrial circRNA MTCO2 protects against cerebral ischemia by modulating mPTP-dependent ferroptosis [J/OL]. *Redox Biol*, 2025, 86: 103806. 2025-08-05 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40768899/>.
- [39] ZHANG S, LIANG Z, WU C, *et al.* Houttuynia cordata thunb-derived extracellular vesicle-like particles alleviate ischemic brain injury by miR159a targeting ACSL4 to suppress ferroptosis [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 141.
- [40] ALVAREZ M M, SALAZAR F E, RODRIGUEZ T, *et al.* Endogenous extracellular vesicles participate in brain remodeling after ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16857.
- [41] 丁江博, 郭爱红, 刘越, 等. 神经干细胞来源外泌体在缺血性脑卒中的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(4): 598—602. (本文编辑:王珊 收稿日期 2025-10-21)