

·数字中医药·

本文引用: 聂娟, 唐标. 基于系统药理学分析三七总皂苷干预脑血管疾病的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(9): 1032-1037.

基于系统药理学分析三七总皂苷干预脑血管疾病的作用机制

聂娟, 唐标*

(湖南中医药大学医学院, 湖南长沙 410028)

[摘要] **目的** 采用系统药理学方法, 研究三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)干预脑血管疾病的分子网络机制。**方法** 首先通过文本挖掘系统挖掘 PNS 关联的主要疾病, 然后通过多数据库联合检索 PNS 主要有效成分的作用靶点和脑血管疾病相关靶点; 使用 Cytoscape 3.2.1 软件构建有效成分-作用靶点-通路-疾病网络、作用靶点蛋白-蛋白相互作用网络以及疾病靶点蛋白-蛋白作用网络, 并对两个蛋白网络进行交叉融合, 筛选出核心网络, 对核心网络进行进一步分析和筛选。在此基础上, 利用 Cytoscape 的插件 ClueGO 对核心靶点进行生物过程和通路的富集分析, 综合结果和文献检索预测作用机制。**结果** 检索得到 6 种主要有效成分的预测靶点 194 个以及脑血管疾病相关靶点 353 个, 通过筛选得到 PNS 干预脑血管疾病的潜在靶点 232 个, 核心靶点富集分析结果提示, PNS 可能参与脑血管疾病中氧化应激、炎症反应、凋亡以及血管新生的调控, 并且通过调控 FGFR 信号通路、凋亡途径、ERBB2 信号通路、神经营养因子和 VEGF 信号通路、IL-10 信号通路和炎症小体信号通路, 在脑血管疾病中发挥保护作用。**结论** 结果为进一步深入研究 PNS 干预脑血管疾病的药理机制提供了重要依据。

[关键词] 三七总皂苷; 脑血管疾病; 系统药理学

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.09.015

Mechanism of Action of *Panax notoginseng* Saponins in the Intervention of Cerebrovascular Diseases: An Analysis Based on Systems Pharmacology

NIE Juan, TANG Biao*

(School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410028, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the molecular network mechanism of *Panax notoginseng* saponins (PNS) in the intervention of cerebrovascular diseases based on systems pharmacology. **Methods** Firstly, text mining was used to identify the diseases associated with PNS, and then text mining and search of multiple databases were performed to obtain 194 putative targets of 6 major effective constituents and 353 targets associated with cerebrovascular diseases. The association between putative targets and cerebral ischemia was analyzed. Cytoscape 3.2.1 was used to construct effective constituent-putative target-pathway-disease network, putative target protein-protein interaction network, and disease target protein-protein interaction network, and the two protein networks were crossed and integrated to screen out core networks. The core networks were analyzed and screened. A total of 232 potential core targets involved in the intervention of cerebrovascular diseases by PNS were obtained. ClueGO, a plug-in of Cytoscape, was used for the enrichment analysis of biological processes and pathways for these core targets. Mechanism of action was predicted with reference to the above results and literature search. **Results** PNS might be involved in the regulation of oxidative stress, inflammatory response, apoptosis, and angiogenesis in cerebrovascular diseases. It exerted a protective

[收稿日期] 2017-12-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81503385)。

[作者简介] 聂娟, 女, 硕士, 实验师, 研究方向: 心血管疾病。

[通讯作者] *唐标, 男, 副教授, 硕士研究生导师, E-mail: njtangbiao@126.com。

effect against cerebrovascular diseases by regulating the FGFR signaling pathway, apoptosis pathway, ERBB2 signaling pathway, neurotrophin and VEGF signaling pathways, IL-10 signaling pathway, and inflammasome signaling pathway. **Conclusion** The results of this study provide an important basis for further research on the pharmacological mechanism of PNS in the treatment of cerebrovascular diseases.

[**Keywords**] *Panax notoginseng* saponins; cerebrovascular disease; systems pharmacology

根据《柳叶刀》公布的2016全球疾病负担研究报告数据,2016年总死亡人数为5470万,心脑血管疾病(cardiovascular diseases,CVD)约占32%,居各类死因首位,其中缺血性心脏病和脑血管疾病(卒中)占有心脑血管疾病死亡的85.1%,在中国,卒中和缺血性心脏病居死因前2位^[1],心脑血管疾病依旧是全球主要的疾病负担。三七是五加科人参属植物三七 *Panax notoginseng*(Burk.) F.H.Chen 的干燥根及根茎,是中医治临床治疗心脑血管疾病的名贵中药,在血液、心血管、神经和免疫系统等都具有药理活性。三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)是三七的主要有效成分,含多种单体皂苷,其制剂如血栓通注射液和血塞通注射液等在心脑血管疾病的防治中广泛应用。研究表明,PNS在心脑血管疾病中具有改善心肌缺血、抗血栓、抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抑制脑神经细胞凋亡、改善脑缺血损伤等多方面的作用^[2-3]。三七总皂苷中三七皂苷(notoginsenosides) R_1 , 人参皂苷(ginsenosides) R_{g_1} , R_d , R_e 和 R_{b_1} 约占总皂苷含量的80%,这些成分是PNS在心脑血管疾病的主要药效物质^[4-7]。另外有研究报道,人参皂苷 R_{g_2} 能抗血栓和改善缺血,在心脑血管中发挥重要作用。已有的研究表明^[4-7],DNS的多种有效成分可以通过多靶点在心脑血管疾病中发挥保护作用,但是其作用机制还缺乏系统性的探讨和分析,系统药理学是从分子、细胞和网络水平研究药物与机体相互作用、规律和作用机制,近期广泛应用于中药作用机制的探讨和研究,为中药复杂作用的研究提供新的思路^[8-9]。因此,本研究采用系统药理学的方法,分析PNS干预脑血管疾病的分子网络机制,以期为临床应用和后续研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

数据库:Polysearch2 文本挖掘系统(<http://wishart.biology.ualberta.ca/polysearch/index.htm>),DRAR-CPI 数据库(<https://cpi.bio-x.cn/drar/>),Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>),

Drugbank 数据库(<https://www.drugbank.ca>),Target-Prediction 数据库(http://prediction.charite.de/index.php.site=chemdoodle_search_target),DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),DiGSeE 文本挖掘数据(<http://210.107.182.61/geneSearch/>),TD 数据库(<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>),Drugbank 数据库(<https://www.drugbank.ca/>),OMIM 数据库(<http://www.omim.org/>)和CTD 数据库(<http://ctdbase.org/>)。软件:Cytoscape 软件3.2.1版。

1.2 方法

1.2.1 PNS 关联疾病的分析 通过Polysearch2系统挖掘PNS关联的疾病,Polysearch系统是一种基于网络的文本挖掘工具,用于挖掘医学文献中的关键问题,可以查询基因、蛋白组、药物、疾病以及通路等之间的关联综合信息^[10]。查询的结果采用人工阅读抽提语句校正,疾病名字根据医学主题词表(medical subject headings,MeSH,<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>)进行匹配,校正名字,并按MeSH分类对疾病进行归类。

1.2.2 有效成分靶点的预测与分析 根据文献报道^[4-8],选择人参皂苷 R_{g_1} 、 R_{b_1} 、 R_e 、 R_d 、 R_{g_2} 和三七皂苷 R_1 作为候选的有效成分,有效成分的靶点采用多数据联合检索和预测,通过Polysearch2系统文本挖掘药物关联的蛋白或基因,结果采用人工阅读抽提语句校正;通过Swiss Target Prediction 数据库、Drugbank 数据库、Target-Prediction 数据库检索、DRAR-CPI 数据库联合检索有效成分靶点。DRAR-CPI 数据库是以CPI为方法学的预测数据库,它以小分子为研究对象,尽可能穷尽全部的上市药物,得到一系列靶药结合强度的矩阵并形成结合谱,用于寻找小分子和FDA所批准药物间的相似性,进而挖掘“药物-药靶”关系,数据库通过计算输入化合物与数据库蛋白的对接情况,来预测能够与化合物相互作用的靶蛋白^[11]。对预测到的靶点,按成分进行整理,剔除重复靶点,并导入Uniprot数据库,通过输入靶基因名称列表并限定物种为人,剔除非人源靶点,并将所有靶基因名称校正为其官方名称(official gene symbol)。建立预测靶点数据集,并将得到的预测

靶点输入DAVID(<https://david.ncifcrf.gov>)数据库,通过输入靶基因名称列表并限定物种为人,并将所有靶基因名称校正为其官方名称,设定阈值 $P < 0.05$ 进行GO(gene ontology)KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes)代谢通路富集初步分析,通过文本挖掘和文献检索通路和疾病的关联性,分析预测靶点与疾病的潜在关联性。

1.2.3 疾病相关靶点的收集和整理 通过DiGSeE文本挖掘数据、TTD数据库、Drugbank数据库、OMIM数据库和CTD数据库联合检索疾病相关靶点,检索方式采用疾病关键词检索,收集靶点,其中CTD数据库收集有实验验证的靶点;DiGSeE文本挖掘数据可以挖掘疾病关联的基因、磷酸化位点、甲基化和乙酰化等相关信息,结果采用人工阅读抽提语句校正^[12]。整理靶点,剔除重复靶点和非人源靶点,并统一以官方基因名命名,建立疾病相关靶点数据集。

1.2.4 网络构建和分析 采用Cytoscape软件根据有效成分、预测靶点、相关通路以及关联疾病数据信息构建有效成分-预测靶点-通路-疾病网络^[13],并分析网络的相关拓扑学特征。利用Cytoscape的插件Bisogenet(Version 3.0.0),根据Bisogenet中的蛋白与蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)数据库构建预测靶点 PPI 网络和疾病关联靶点 PPI 网络,在构建中通过输入靶基因名称列表并限定物种为人,数据设置中选择蛋白与蛋白的相互作用,方法选择输入所有节点和所有的邻近节点,输出选择基因^[14]。应用Cytoscape的Merge工具对预测靶点 PPI 网络和疾病相关靶点 PPI 网络进行交叉融合(Intersection),筛选出共有的网络,网络中每个节点的拓扑学特征通过Cytoscape的插件CytoNCA计算4个参数来评价,这4个参数分别为度中心性(degree centrality, DC)、中间中心性(betweenness centrality, BC)、接近中心性(closeness centrality, CC)和邻域连通度(neighborhood connectivity, NC),这4个参数是网络药理学研究中评价网络节点的重要性的核心参数,值越大,说明节点在网络中越重要^[15]。综合利用参数筛选核心网络和核心靶点。

1.2.5 基因的生物学过程和通路富集分析 基因富集分析是分析基因表达信息的一种方法,富集是指将基因按照先验知识,按照基因组注释信息进行分类。采用Cytoscape的插件ClueGO对筛选出的核心靶点进行基因的生物学过程和代谢通路的富集分

析,并进一步对机制网络进行可视化^[16],结合基因富集分析结果和文献检索预测主要有效成分在疾病中的可能机制。

2 结果

2.1 PNS 关联的主要疾病

通过polysearch2系统文本挖掘药物与疾病的关联,结果如表1所示,13个疾病名字与PNS关联,其中为Z score和R score系统查询结果的评分,分数越高关联关系越准确。将疾病名字与MeSH匹配归类后,PNS关联的疾病有心脑血管疾病(cardiovascular diseases)、肿瘤(neoplasms)、糖尿病(diabetes mellitus)和肝硬化(liver cirrhosis)。心脑血管疾病包括表中关联的动脉粥样硬化、脑梗死、脑缺血、脑卒中、冠心病,其中脑梗死、脑缺血和脑卒中在内的脑血管疾病(cerebrovascular disorders)是PNS关联的最主要的疾病。

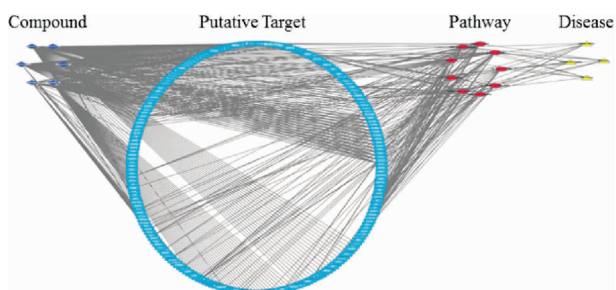
表1 PNS 关联的主要疾病

NO.	Z Score	R Score	Name	MeSH
1	14.53	180	Atherosclerosis	Atherosclerosis
2	10.38	135	Infarction, Cerebral	Cerebral Infarction
4	8.07	110	Ischemic Brain Injury	Brain Ischemia
5	7.15	100	Malignant Tumor of the Lung	Lung Neoplasms
6	7.15	100	Breast neoplasm	Breast Neoplasms
7	7.15	100	Cerebral apoplexy	Stroke
8	6.23	90	Malignant tumoral disease	Neoplasms
9	3.46	60	Diabetes mellitus	Diabetes Mellitus
10	3	55	Cerebral Ischemias	Brain Ischemia
11	2.08	45	Fibrosis Liver	Liver Cirrhosis
12	2.08	45	Disease, Coronary Heart	Coronary Disease
13	1.62	40	Myocarditis	Myocarditis

2.2 PNS 主要有效成分靶点的预测和疾病相关靶点的收集

通过多数据库联合检索三七总皂苷主要成分人参皂苷Rg₁、Rb₁、Re、Rd、Rg₂和三七皂苷R₁的作用靶点,共得到194个预测靶点,其中人参皂苷Rg₁74个,人参皂苷Rb₁56个,人参皂苷Re56个,人参皂苷Rd70个,人参皂苷Rg₂59个,三七皂苷R₁55个,其中多种有效成分共有多个靶点。利用DAVID数据库对预测靶点进行基因代谢通路的初步富集分析,结果表明,靶点主要参与代谢途径、肿瘤相关通路、PI3K-Akt信号通路、Hepatitis B信号通路、HIF-1信号通路、Toll受体信号通路、MAPK信号通路、TNF信号通路以及神经营养因子信号通

路。通过文献检索和文本挖掘通路和疾病之间的关联性,通路和 4 种疾病密切相关,见图 1,其中代谢途径、PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路、Toll 受体信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路以及神经生长因子信号通路都与脑血管疾病密切相关,说明预测靶点与心脑血管疾病潜在关联。通过文本挖掘和数据库检索的方式,以“cerebrovascular disorders”或“cerebrovascular diseases”为关键词收集共到脑血管疾病相关靶点 353 个。



注:Compound.成分;Putative Target.靶点;Pathway.通路;Disease.疾病。

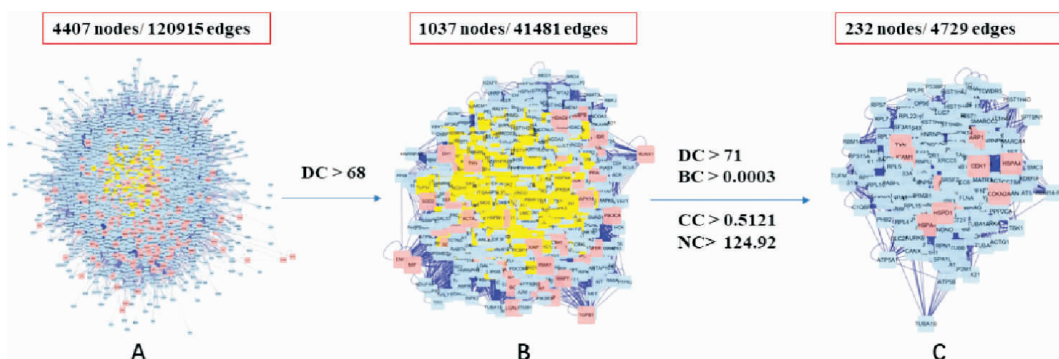
图 1 PNS 的成分-靶点-通路-疾病网络

2.3 网络的构建与分析

采用 Cytoscape 软件构建有效成分-预测靶点-通路-疾病网络,如图 1 所示,网络图产生 232 个节点,583 条边,每个节点平均与 5 个节点相连,图中节点分别代表有效成分、预测靶点、通路以及疾病,边分别代表活性成分-预测靶点之间的相互作用,预测靶点-通路之间的相互作用以及通路与疾病之间的相互作用,整个网络中边的短路径 53 592 条(100%),说明网络有良好的稳定性。从图 1 中可见

一个活性成分可以作用于多个靶点,多个活性成分可以作用于同一个靶点,一条通路有多个预测靶点,一个靶点参与了多条通路,一条通路参与多种疾病以及一种疾病关联多条通路,体现了有效成分多靶点多通路的协同作用特点。

根据系统生物学理论,蛋白与蛋白之间相互作用的网路是蛋白在疾病中发挥作用的关键,为了揭示靶点在药物治疗疾病中的作用,进一步采用 Cytoscape 的插件 Bisogenet 构建预测靶点 PPI 网络和疾病相关靶点 PPI 网络,194 个预测靶点生成的 PPI 网路含有 5 824 个节点,144 000 条边;353 个脑血管疾病相关靶点生成的 PPI 网路含有 7 731 个节点,170 601 条边,其中节点代表蛋白,边代表蛋白之间的作用。在此基础上,采用 Cytoscape 的 Merge 工具对预测靶点 PPI 网络和疾病相关靶点 PPI 网络进行交叉融合(Intersection),筛选共有网络,即共有的蛋白相互作用网路,预测靶点 PPI 网络与脑血管疾病相关靶点 PPI 网络共有的网络含有 4 007 个节点,120 915 条边。共有网络中每个节点的拓扑学特征通过 Cytoscape 的插件 CytoNCA 计算 DC、BC、CC 和 NC 参数来评价,并对网络进行筛选,筛选核心网络,也就是有效成分发挥作用的核心靶点。参照文献报道的网络筛选方法^[17],第一次采用 DC 值大于其两倍中位数作为筛选指标,第二次采用 DC、BC、CC 和 NC 值大于其中位数作为筛选指标,其中得到 PNS 干预脑血管疾病的潜在核心靶点 232 个。见图 2。



注:A.预测靶点与脑血管疾病相关靶点共有 PPI 网络;B.第一次筛选后的 PPI 网络;C.第二次筛选后的 PPI 网络

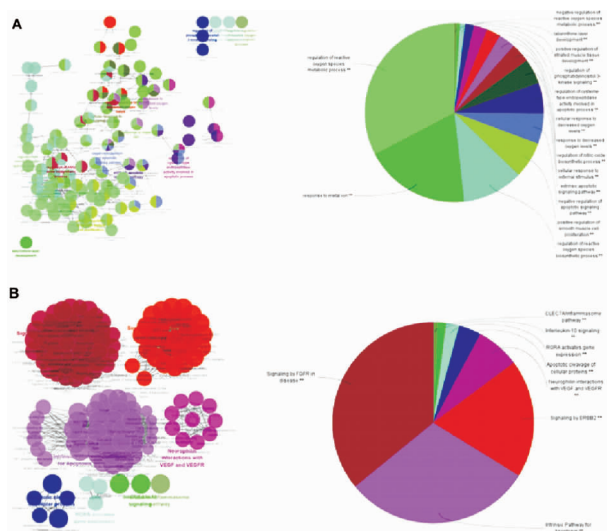
图 2 PNS 干预脑血管疾病的核心靶点筛选

2.4 PNS 干预脑血管疾病的作用机制

采用 ClueGO 对 PNS 潜在干预脑血管疾病的 232 个靶点进行富集分析,结果见图 3,靶点参与了活性氧的代谢、对金属离子的反应、平滑肌细胞的增

值、凋亡调控、NO 的生物合成、PI3K 信号调控等生物过程,这些生物过程都与脑血管疾病密切相关,主要调节脑血管疾病中的氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、血管的损伤与修复等关键环节^[18-22](图 3A);而靶

点主要参与 FGFR 信号通路、凋亡途径、ERBB2 信号通路、神经营养因子和 VEGF 信号通路、IL-10 信号通路和炎症小体信号通路(图 3B)。



注:A.PNS 干预脑血管疾病靶点生物过程富集分析, 左边为富集分析的关键生物过程标注, 右边的饼图为富集分析结果;B. PNS 干预脑血管疾病靶点通路富集分析, 左边为富集分析的关键通路标注, 右边的饼图为富集分析结果。

图 3 PNS 干预脑血管疾病的潜在核心靶点富集分析

3 讨论

本研究采用系统药理学方法对 PNS 干预脑血管疾病的多靶点、多通路机制进行研究。通过文本挖掘的方式揭示了在以往对 PNS 的研究中, PNS 主要应用于心脑血管疾病的防治, 并且通过多数据库联合检索 PNS 的 6 种主要药效成分的靶点, 靶点的初步分析表明预测靶点与脑血管疾病潜在关联, 并且表现出了多靶点、多通路的协同作用机制。基于蛋白与蛋白之间的相互作用也就是蛋白网络去探究靶点在疾病中的作用, 通过预测靶点 PPI 网络和疾病相关靶点 PPI 网络的构建以及两者的交叉融合, 并根据网路拓补学特征筛选核心网络, 得到 PNS 潜在干预脑血管疾病的潜在核心靶点。通过核心靶点的生物过程和通路富集分析, 结果提示, 靶点参与的生物学过程和信号通路中, 细胞凋亡是心脑血管疾病发生和演变的细胞学基础; FGFR 信号通路、ERBB2 信号通路、神经营养因子和 VEGF 信号通路主要调节血管的新生; IL-10 信号通路和炎症小体信号通路主要调节脑血管疾病中的炎症反应^[23-26]。对结果的综合分析和文献检索, 预测 PNA 干预脑血管疾病的主要机制: PNS 参与脑血管疾病中氧化应激、炎症反应、细胞凋亡以及血管新生的调控, 并且通

过调控 FGFR 信号通路、细胞凋亡途径、ERBB2 信号通路、神经营养因子和 VEGF 信号通路、IL-10 信号通路以及炎症小体信号通路在脑血管疾病中发挥保护作用。已有的研究^[27-30]包括课题组的前期研究^[31], 揭示了 PNS 在脑血管疾病中的保护作用, 其机制包括多方面: 促进血管新生; 减少 IL-1 β 的 TNF- α 分泌以及增加 IL-10 的分泌抑制脑缺血中的炎症反应; 抑制 Caspase 的活化抑制脑缺血中神经元凋亡; 以及调节 VEGF 的表达和抗氧化来减少脑缺血损伤。这些研究表明炎症反应、凋亡、氧化应激以及血管新生是 PNS 干预心脑血管疾病的核心机制, 这与预测结果吻合, 为预测提供了实验依据, 但是目前还不明确 PNS 对这些生物过程的具体调控机制, 还需要进一步研究。同时炎症反应、凋亡、氧化应激以及血管新生也介导了脑血管疾病发生发展过程, 是脑血管疾病干预的重要靶点, 在脑血管疾病中存在多种相互作用, 参与了脑血管疾病复杂的网络病理机制。因此 PNS 对于心脑血管疾病中炎症反应、凋亡、氧化应激以及血管新生具体的调节机制及其关联分子网络机制还需要进一步深入研究。

综上所述, 本研究基于系统药理学研究 PNS 干预脑血管疾病的分子机制, 预测了 PNS 干预脑血管疾病的潜在核心分子作用机制, 并且揭示了 PNS 干预脑血管疾病多靶点-多途径的作用特点, 这为进一步深入研究 PNS 干预脑血管疾病作用机制及 PNS 的临床应用提供了参考。

参考文献:

- [1] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390: 1151-1210.
- [2] HAN S X, YOU Y. Balance between cardiovascular pharmacological and hemolytic effects of saponins of Panaxnotogenseng[J]. *China J Chin Mater Med*, 2016,41(5): 818-822.
- [3] YANG P F, SONG X Y, CHEN N H. Advances in pharmacological studies of Panaxnotogenseng saponins on brain ischemia-reperfusion injury[J]. *Acta PharmaceuticaSinica*, 2016,51(7):1039-1046.
- [4] GUO Q, LI P, WANG Z, et al. Brain distribution pharmacokinetics and integrated pharmacokinetics of Panax Notoginsenoside R1, Ginsenosides Rg1, Rb1, Re and Rd in rats after intranasal administration of Panax Notoginseng Saponins assessed by U-PLC/MS/MS [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 969(15): 264-271.
- [5] WU Y J, ZHU X Y, SHA X Y, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal preparation of Panaxnoto-

- ginseng Saponins[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2005, 40(4): 377–381.
- [6] QI B, ZHANG L, ZHANG Z, et al. Effects of ginsenosides-Rb1 on exercise-induced oxidative stress in forced swimming mice[J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(40): 458–463.
- [7] GONZÁLEZ-BURGOS E, FERNÁNDEZ-MORIANO C, LOZANO R, et al. Ginsenosides Rd and Re co-treatments improve rotenone-induced oxidative stress and mitochondrial impairment in SH-SY5Y neuroblastoma cells [J]. *Food Chem Toxicol*. 2017, 109(1): 38–47.
- [8] PARK S Y, PARK J H, KIM H S, et al. Systems-level mechanisms of action of Panax ginseng: a network pharmacological approach [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(1):98–106.
- [9] CHOUDHARY N, SINGH V. A census of *P. longum*'s phytochemicals and their network pharmacological evaluation for identifying novel drug-like molecules against various diseases, with a special focus on neurological disorders[J]. *PLoS One*. 2018, 13(1):e0191006.
- [10] LIU Y, LIANG Y, WISHART D. PolySearch2: a significantly improved text-mining system for discovering associations between human diseases, genes, drugs, metabolites, toxins and more[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43 (W1): W535–W542.
- [11] LUO H, CHEN J, SHI L, et al. DRAR-CPI: a server for identifying drug repositioning potential and adverse drug reactions via the chemical-protein interactome[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39 (WebServer issue):W492–W498.
- [12] KIM J, SO S, LEE H J, et al. DigSee: Disease gene search engine with evidence sentences (version cancer)[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Web Server issue): W510–W517.
- [13] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J].*Genome Res*, 2003, 13 (11): 2498–2504.
- [14] MARTIN A, OCHAGAVIA M E, RABASA L C, et al. Biogenet: a new tool for gene network building, visualization and analysis[J]. *BMC Bioinformatics*, 2010,17(2), 11: 91.
- [15] TANG Y, LI M, WANG J, et al. CytoNCA: a cytoscape plugin for centrality analysis and evaluation of protein interaction networks [J]. *Biosystems*, 2015, 127: 67–72.
- [16] BINDEA G, MLECNIK B, HACKI H, et al. ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks[J]. *Bioinformatics*. 2009, 25(8): 1091–1093.
- [17] WANG S, WANG H, LU Y. Tianfoshen oral liquid: a CFDA approved clinical traditional Chinese medicine, normalizes major cellular pathways disordered during colorectal carcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9):14549–14569.
- [18] RODRIGO R, FERNÁNDEZ-GAJARDO R, GUTIÉRREZ R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities[J]. *CNS NeurolDisord Drug Targets*, 2013, 12(5):698–714.
- [19] KISELYOV K, MUALLEM S.ROS and intracellular ion channels[J]. *Cell Calcium*, 2016,60(2):108–114.
- [20] MENG Q, RICHMOND-BRYANT J, LU S E, et al. Cardiovascular outcomes and the physical and chemical properties of metal ions found in particulate matter air pollution: a QICAR study[J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(5):558–564.
- [21] RITCHIE R H, DRUMMOND G R, SOBEY C G, et al. The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 116: 57–69.
- [22] KOH S H, LO E H. The Role of the PI3K Pathway in the Regeneration of the Damaged Brain by Neural Stem Cells after Cerebral Infarction[J].*J ClinNeurol*, 2015,11(4):297–304.
- [23] SINGH S S, KANG P M. Mechanisms and inhibitors of apoptosis in cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(18): 1783–1793.
- [24] GOLESTANI R, JUNG J J, SADEGHI M M. Molecular Imaging of Angiogenesis and Vascular Remodeling in Cardiovascular Pathology[J]. *J Clin Med*. 2016, 5(6):E57.
- [25] WINNIK S, LOHMANN C, SICILIANI G, et al. Systemic VEGF inhibition accelerates experimental atherosclerosis and disrupts endothelial homeostasis-implications for cardiovascular safety[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2453–2461.
- [26] LI X, DEROIDE N, MALLAT Z. The role of the inflammasome in cardiovascular diseases[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(4): 307–319.
- [27] HUI Z, SHA D J, WANG S L, et al. Panaxatriol saponins promotes angiogenesis and enhances cerebral perfusion after ischemic stroke in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017,17(1):70.
- [28] SHI X, YU W, LIU L, et al. Panaxnotoginseng saponins administration modulates pro-/anti-inflammatory factor expression and improves neurologic outcome following permanent MCAO in rats[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(1):221–233.
- [29] XU L, LIU J T, LIU N, et al. Effects of Panaxnotoginseng saponins on proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1):226–230.
- [30] ZHOU N, TANG Y, KEEP R F, et al. Antioxidative effects of Panaxnotoginseng saponins in brain cells[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(10):1189–1195.
- [31] LI H, DENG C Q, CHEN B Y, et al. Total saponins of Panaxnotoginseng modulate the expression of caspases and attenuate apoptosis in rats following focal cerebral ischemia-reperfusion. *J Ethnopharmacol*, 2009, 121(3):412–418.

(本文编辑 杨 瑛)