

· 临床论著 ·

灯盏细辛胶囊治疗卒中后疲劳疗效及机制研究

吴 津¹ 谭子虎^{1,2} 彭金香³

摘要 目的 观察灯盏细辛胶囊治疗卒中后疲劳(PSF)的效果,利用网络药理学探讨其机制。**方法** 52例PSF患者按照随机数字表法分为观察组(灯盏细辛胶囊,0.54 g/次,3次/日;维生素C片,0.1 g/次,3次/日)及对照组(维生素C片,0.1 g/次,3次/日),每组26例,两组疗程均为60日。观察患者治疗前后疲劳严重程度量表(FSS)评分、Fugl-Meyer量表(FMA)、脑卒中专用生活质量量表(SS-QOL)及视觉模拟量表(VAS)评分和hs-CRP、IL-6水平变化。采用TCMSP等检索灯盏细辛胶囊的活性成分对应的靶点,检索PSF相关靶点,建立活性成分-靶点-通路网络模型。使用METASCAPE对两者取交集的26个靶点进行GO注释分析和KEGG通路分析。**结果** 与本组治疗前比较,观察组治疗后FSS评分、VAS评分、hs-CRP、IL-6降低($P < 0.05$),SS-QOL、FMA评分升高($P < 0.05$);对照组治疗后FSS评分、hs-CRP、IL-6降低($P < 0.05$),FMA评分升高($P < 0.05$)。与对照组同期比较,观察组治疗后FSS评分、VAS评分、hs-CRP、IL-6降低($P < 0.05$),SS-QOL、FMA评分升高($P < 0.05$)。灯盏细辛胶囊可能通过黄芩素、槲皮素、毛地黄黄酮、山柰酚、芒柄花黄素作用MMP2、SERPINE1、VCAM1以及补体和凝血级联通路等多个通路治疗PSF。**结论** 灯盏细辛胶囊可减轻PSF患者的疲劳症状,其机制主要涉及26个相关基因和4个信号通路。

关键词 网络药理学;灯盏细辛胶囊;卒中后疲劳;作用机制;通路分析

Therapeutic Effect and Mechanism of Erigeron Breviscapus Capsule on Post-stroke Fatigue WU Feng¹, TAN Zi-hu^{1,2}, and PENG Jin-xiang³ 1 Clinical College of Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan(430065); 2 Department of Geriatrics, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan(430061); 3 Medical Department, College of Science and Technology, Hubei University for Nationalities, Hubei(445000)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Erigeron breviscapus Capsule on post-stroke fatigue(PSF) and explore its mechanism by network pharmacology. **Methods** Totally 52 patients with PSF were randomly assigned to observation group(Erigeron breviscapus Capsule, 0.54 g each time, thrice daily; vitamin C tablets, 0.1 g each time, thrice daily) and control group(vitamin C tablets, 0.1 g each time, thrice daily), 26 patients in each group, the therapeutic course for all was 60 days. The changes of Fatigue Severity Scale(FSS), Fugl-Meyer Assessment of Motor Function(FMA) Scale, Stroke-Specific Quality of Life(SS-QOL) Scale, Visual Analogue Scale(VAS), hs-CRP and IL-6 levels were observed before and after treatment. TCMSP was used to retrieve the target of the active ingredient of Erigeron breviscapus Capsule, PSF related target was retrieved, and the active ingredient target pathway network model was established. GO annotation analysis and KEGG pathway analysis were performed on 26 targets intersected by METASCAPE. **Results** Compared with before treatment, the FSS score, VAS score, hs-CRP and IL-6 in the observation group decreased significantly after treatment($P < 0.05$), meanwhile the SS-QOL and FMA scores increased significantly($P < 0.05$); the FSS score, hs-CRP and IL-6 in the control group decreased significantly after treatment($P < 0.05$), the FMA scores increased significantly

作者单位: 1.湖北中医药大学中医临床学院(武汉 430065); 2.湖北省中医院老年病科(武汉 430061); 3.湖北民族大学科技学院医学部(湖北 445000)。

通讯作者: 谭子虎, Tel: 027-88929217, E-mail: tanzihu2008@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191102.186

($P < 0.05$)。Compared with the control group after treatment, the FSS score, VAS score, hs-CRP, IL-6 in the observation group decreased significantly ($P < 0.05$), meanwhile the SS-QOL and FMA scores increased significantly ($P < 0.05$)。Erigeron breviscapus Capsule may treat PSF through baicalein, quercetin, Radix Rehmanniae flavonoids, kaempferol, aristoxanthin, MMP2, SERPINE1, VCAM1, complement and coagulation cascade pathways. Conclusion Erigeron breviscapus Capsule can alleviate fatigue symptoms in patients with PSF, and its mechanism mainly involves 26 related genes and 4 signaling pathways.

KEYWORDS network pharmacology; Erigeron breviscapus Capsule; ischemic stroke; mechanism; analysis of signal pathways

脑卒中后疲劳(post-stroke fatigue, PSF)发生率为 23%~75%,是脑卒中后常见症状^[1],影响患者日常活动和康复。由于 PSF 确切病机尚不清楚,目前无有效治疗或预防 PSF 的方法。PSF 发病机制复杂,单一靶向药物疗效不佳。灯盏细辛胶囊具有活血化瘀的作用,其药理学机制包括降低血液黏稠度、抑制血小板聚集、抗缺血、清除氧自由基、抗氧化、改善脑微循环等^[2]。灯盏细辛胶囊具有多靶点治疗疾病的特点。灯盏细辛胶囊已经在临床实践中广泛应用,但灯盏细辛胶囊治疗 PSF 的机制尚不清楚。

网络药理学是基于网络框架的系统药理学,它通过整合已知的药物-疾病靶标相互作用数据,以及人类蛋白质相互作用的数据,从而构建数据模型^[3]。研究者可以利用这些数据模型分析药物的作用机制。本研究拟构建灯盏细辛胶囊-靶标-卒中后疲劳的网络,并揭示灯盏细辛胶囊治疗 PSF 的药理作用机制。

资料与方法

1 诊断标准 PSF 诊断标准^[4]:连续 2 周或者近 1 个月内每天发生显著疲劳感觉,同时出现以下特征:(1)过度忧虑本身的疲劳情况;(2)经过休息或者睡眠没有补充或者恢复;(3)疲劳情况造成患者无法保持日常生活。

2 纳入标准 符合卒中后疲劳诊断标准;年龄 ≥ 18 周岁;疲劳严重度量表(Fatigue Severity Scale, FSS) > 27 分;签署患者知情同意书者。

3 排除标准 (1)失语、认知障碍的患者;(2)合并卒中前抑郁症或精神病史者;(3)合并其他危重疾病,如恶性肿瘤、心肾功能衰竭、呼吸功能衰竭等。

4 脱落、剔除标准 脱落标准:中途退出而无法完成调查。剔除标准:未遵循用药规定;合并应用了禁用的药物或其他治疗方法。

5 一般资料 选择 2015 年 8 月—2018 年 12 月恩施州民族医院住院及门诊 PSF 患者 52 例,按照随机数字表法分为观察组及对照组。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究通过恩施州中心医院伦理委员会审查批准(No. 20150502)。

6 治疗方法 两组均给予维生素 C 片(0.1 g/片,广东恒健制药有限公司,批号:H44021171),0.1 g/次,3 次/日,同时给予抗血小板、他汀类药物,酌情选用降压和(或)降糖药等^[5]。观察组加用灯盏细辛胶囊(成分为灯盏细辛,0.18 g/粒,云南昊邦制药有限公司,批号:Z53021653)口服,每次 3 粒,每日 3 次。两组连续治疗 60 日。

7 观察指标及方法

7.1 临床评价量表 治疗前后采用 FSS 评价脑卒中患者的疲劳状态^[6]。Fugl-Meyer 评估(Fugl-Meyer Assessment of Motor Function, FMA)量表评定康复治疗前后患者的运动功能^[7]。脑卒中专用生活质量量表(Stroke-Specific Quality of Life, SS-QOL)评估患者的精力状况^[8]。视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)评价疲劳程度^[7]。

7.2 IL-6、hs-CRP 检测 患者于清晨空腹肘静脉血采血 4 mL, EDTA 抗凝, 5 000 r/min 离心分离血清,置于 -20°C 保存待测。用免疫比浊法测血清 hs-CRP 水平,用 ELISA 法测血清 IL-6 水平。严格按照试剂盒操作说明执行。

7.3 灯盏细辛胶囊化学成分信息 通过中药系统

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女,例)	年龄 (岁)	合并冠心病 (例)	冠心病病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	合并糖尿病 (例)	糖尿病病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	入组前用药(例)			
								抗血小板	他汀类	降压药	降糖药
对照	26	13/13	65 \pm 4	9	3.4 \pm 1.5	7	5.1 \pm 1.3	26	26	21	5
观察	26	14/12	64 \pm 5	8	3.5 \pm 1.5	8	5.1 \pm 1.4	26	26	23	6

药理学数据库和分析平台 TCMSP (<http://sp.nwu.edu.cn/index.php>) 和 PubChem Compound 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/>)^[9], 分别检索灯盏细辛胶囊的化学成分。以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug like index, DL) ≥ 0.2 为限定条件^[10], 筛选灯盏细辛胶囊的化学成分-靶点信息。

7.4 PSF 相关靶点的获得 从 PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)、Genecards (<https://www.genecards.org/>) 2 个疾病相关靶点的数据库检索^[11,12]。

7.5 交集基因的生物学功能注释分析 使用 Uniprot 数据库 (<http://www.uniprot.org/>) 进行蛋白名与基因名转换, 将中成药灯盏细辛胶囊和 PSF 矫正后的基因取交集。将灯盏细辛胶囊中筛选出的化合物和 PSF 靶标导入 Cytoscape 软件, 构建灯盏细辛胶囊与 PSF 交集基因通路网络, 分析灯盏细辛胶囊治疗 PSF 成分、靶点、通路^[13]。

7.6 交集靶点及通路注释分析 利用 METASCAPE (<http://metascape.org/>) 数据库对得到的交集基因进行 KEGG 通路分析^[14]。

7.7 安全性评价 治疗前后检测血、尿、便常规及肝、肾功能, 记录治疗过程中的不良反应。

8 统计学方法 使用 SPSS 19.0 软件进行分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 所有患者完成治疗, 无脱落。

2 两组治疗前后 FSS、FMA、SS-QOL 及 VAS 比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 观察组治疗后 FSS、VAS 评分降低 ($P < 0.05$), SS-QOL、FMA 评分升高 ($P < 0.05$); 对照组治疗后 FSS 评分降低 ($P < 0.05$), FMA 评分升高 ($P < 0.05$)。与对照组同期比较, 观察组治疗后 FSS、VAS 评分降低 ($P < 0.05$), SS-QOL、FMA 评分升高 ($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后疲劳指标评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间点	FSS	FMA	SS-QOL	VAS
对照	26	治疗前	44 \pm 7	34 \pm 7	6.7 \pm 3.1	7.9 \pm 1.9
		治疗后	21 \pm 6*	46 \pm 6*	6.7 \pm 3.0	6.2 \pm 1.1
观察	26	治疗前	45 \pm 6	35 \pm 8	7.1 \pm 2.9	8.0 \pm 2.0
		治疗后	11 \pm 11* Δ	63 \pm 7* Δ	12.8 \pm 2.7* Δ	3.3 \pm 1.5* Δ

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

3 两组治疗前后 IL-6、hs-CRP 比较 (表 3) 与本组治疗前比较, 两组治疗后 hs-CRP、IL-6 均降低 ($P < 0.05$)。与对照组同期比较, 观察组治疗后 hs-CRP、IL-6 降低 ($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 IL-6、hs-CRP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间点	IL-6 ($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP (mg/L)
对照	26	治疗前	81.32 \pm 13.21	19.15 \pm 6.12
		治疗后	57.72 \pm 17.38*	14.02 \pm 5.73*
观察	26	治疗前	80.82 \pm 12.07	18.93 \pm 6.31
		治疗后	37.12 \pm 15.41* Δ	7.81 \pm 3.42* Δ

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

4 化学成分和靶点基因的收集 (表 4) 检索得到灯盏细辛胶囊中符合限定条件的化学成分, 删除灯盏细辛胶囊化学成分中木犀草素 (luteolin) 所对应的 16 个重复靶点基因。最终选出灯盏细辛胶囊的化学成分对应 186 个基因, 包括过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、丝裂原活化蛋白激酶 14 (mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14)、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、前列腺素 G/H 合成酶 1 (prostaglandin G/H synthase 1, PTGS1)、3 β 羟基类固醇脱氢酶/ δ 5-4 异构酶 1 型 (3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta 5-4 isomerase type 2, HSD3B1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor gamma, PPARG) 等。

表 4 灯盏细辛胶囊的代表性化学成分

编号	化合物	OB (%)	DL
MOL000006	luteolin	36.16	0.25
MOL000098	quercetin	46.43	0.28
MOL000392	formononetin	69.67	0.21
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL000816	ergosta-7,22-dien-3-one	44.88	0.72
MOL001040	(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman 4-one	42.36	0.21
MOL002712	6-Hydroxykaempferol	62.13	0.27
MOL002714	baicalein	33.52	0.21
MOL002914	Eriodyctiol (flavanone)	41.35	0.24
MOL005922	Acanthoside B	43.35	0.77
MOL007963	1-hydroxy-2,3,5-trimethoxy-xanthone	101.06	0.30
MOL007984	Δ 5,22-stigmastadien-3-ol	43.83	0.76

5 PSF 相关靶点信息 从 2 个数据库得到 PSF 相关基因 139 个, 包括亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)、血管紧

张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE)、血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II receptor type 1, AGTR1)、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 等。

6 交集基因的生物功能注释 (表 5) 灯盏细辛胶囊靶点基因和 PSF 相关基因交集共有 26 个相关基因, 包括 MMP2、SERPINE1、VCAM1、CYCS、SLC6A4、AKT1、IL-10、PLAT、IL-1B、PON1、IGFBP3、F3、VEGFA、F7、BCL2L1、PPARG、CRP、CCL2、CD40LG、NOS3、IL-6、APP、CASP3、NFE2L2、MMP9、THBD。交集基因分子功能主要为细胞因子活性 (cytokine activity) 等, 包括 IL-6、CCL2、CD40LG、IL-1B、IL-10 等基因。交集基因主要分布在胞外区域部分 (extracellular region part)、细胞外空间 (extracellular space)、胞外区域 (extracellular region) 等部位, 包括 IL-6、CCL2、CD40LG、MMP9、IL-1B、IL-10、VEGFA、F7 等。交集基因主要参与程序性细胞死亡 (programmed cell death)、炎症反应 (inflammatory response)、细胞凋亡 (apop-

osis)、细胞定位调节 (regulation of cellular localization)、凝血 (blood coagulation)、止血 (hemostasis) 等生物过程。IL-6、THBD、CASP3、CASP3、THBD、CCL2、CD40LG、MMP9、CYCS、IL-1B、F3、F7、BCL2L1、IL-10 等基因参与其中。

7 灯盏细辛胶囊与 PSF 交集基因通路网络 (表 6) 筛选得到 5 条通路。作用于靶点和通路的化学成分有黄芩素 (baicalein)、槲皮素 (quercetin)、毛地黄黄酮 (luteolin)、山柰酚 (kaempferol)、芒柄花黄素 (formononetin) 等。其中黄芩素 (baicalein) 作用于 CASP3、CYCS、MMP9、AKT1、VEGFA。槲皮素作用于 IGFBP3、CD40LG、PON1、CRP、NFE2L2、PLAT、THBD、SERPINE1、F3、IL-1B、CCL2、NOS3、IL-6、BCL2L1、MMP2、IL-10, 毛地黄黄酮作用于 APP, 山柰酚作用于 VCAM1、F7, 芒柄花黄素作用于 PPARG、SLC6A4。灯盏细辛胶囊主要活性成分的靶点涉及较多的通路有补体和凝血级联通路、细胞因子及其受体相互作用信号通路、NOD 样受体信号通路、肠道免疫网络的 IgA 产生信号通路。

表 5 灯盏细辛胶囊靶点基因和 PSF 交集靶点的部分代表性 GO 注释分析

分类	编号	注释	基因	P 值
分子功能	0005125	细胞因子活性	IL-6, CCL2, CD40LG, IL-1B, IL-10	1.151×10^{-2}
细胞组分	0044421	细胞外区域	IL-6, CCL2, CD40LG, MMP9, IL-1B, IL-10	2.987×10^{-2}
细胞组分	0005615	细胞外间隙	IL-6, CCL2, CD40LG, IL-1B, IL-10	3.839×10^{-2}
细胞组分	0005576	胞外区	IL-6, CCL2, CD40LG, MMP9, VEGFA, IL-1B, F7, IL-10	6.020×10^{-2}
生物学过程	0006915	细胞凋亡	IL-6, CASP3, CYCS, BCL2L1	2.363×10^{-2}
生物学过程	0012501	程序性细胞死亡	IL-6, CASP3, CYCS, BCL2L1	2.597×10^{-2}
生物学过程	0008219	细胞死亡	IL-6, CASP3, CYCS, BCL2L1	3.957×10^{-2}
生物学过程	0016265	死亡	IL-6, CASP3, CYCS, BCL2L1	3.957×10^{-2}
生物学过程	0009611	损伤反应	IL-6, THBD, CCL2, CD40LG, F3, IL-1B, F7	1.226×10^{-4}
生物学过程	0006952	防御反应	IL-6, CCL2, CD40LG, IL-1B, IL-10	1.076×10^{-2}
生物学过程	0006954	炎症反应	IL-6, CCL2, CD40LG, IL-1B	1.373×10^{-2}
生物学过程	0051046	分泌调节	IL-6, CD40LG, IL-1B	2.457×10^{-2}
生物学过程	0060341	细胞定位调节	IL-6, CD40LG, IL-1B	3.391×10^{-2}
生物学过程	0006955	免疫应答	IL-6, CCL2, CD40LG, IL-1B, IL-10	8.907×10^{-2}
生物学过程	0009611	损伤反应	IL-6, THBD, CCL2, CD40LG, F3, IL-1B, F7	1.226×10^{-4}
生物学过程	0007596	血液凝固	THBD, CD40LG, F3, F7	2.563×10^{-3}
生物学过程	0007599	止血	THBD, CD40LG, F3, F7	2.563×10^{-3}
生物学过程	0050817	凝固	THBD, CD40LG, F3, F7	2.563×10^{-3}
生物学过程	0050878	体液水平调节	THBD, CD40LG, F3, F7	2.563×10^{-3}
生物学过程	0042060	创面愈合	THBD, CD40LG, F3, F7	3.962×10^{-3}
生物学过程	0006508	蛋白水解	CASP3, MMP9, F7	3.067×10^{-1}

表 6 灯盏细辛胶囊与 PSF 交集基因的部分代表性通路

编号	通路	基因	P 值
cfa04672	肠道免疫网络的 IgA 产生信号通路	IL-6, CD40LG, IL-10	1.418×10^{-2}
cfa04621	NOD 样受体信号通路	IL-6, CCL2, IL-1B	2.579×10^{-2}
cfa04060	细胞因子及其受体相互作用信号通路	IL-6, CD40LG, IL-1B, IL-10	4.201×10^{-2}
cfa04610	补体和凝血级联信号通路	PLAT, THBD, F3, SERPINE1, F7	1.179×10^{-4}

8 安全性评价 两组患者治疗期间均未出现明显不良反应。

讨 论

灯盏细辛多用于治疗脑卒中^[15-17]。动物实验发现灯盏细辛可抑制炎症因子 IL-1、TNF- α 等,提升超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶水平^[18]。本研究结果发现,灯盏细辛胶囊可明显改善 PSF 患者 FSS、VAS、SS-QOL、FMA 评分,减轻 PSF 患者的疲劳症状,降低 PSF 患者 hs-CRP、IL-6 水平。网络药理学方法可以将 PSF 疾病表型和灯盏细辛胶囊化合物构建到生物分子网络中,从分子、细胞、组织以及生物体水平,分析灯盏细辛胶囊有效化学成分、PSF 靶标和 PSF 之间的联系,探索灯盏细辛胶囊治疗卒中后疲劳的作用靶点、通路及其作用机制。

FSS、SS-QOL、FMA 是临床评价疲劳的通用量表。视觉模拟量表 VAS 也用于评价各种主观感受,如全身不适、感觉疲倦。故本研究使用以上量表分析中风后心理疲劳程度。

hs-CRP 水平与中风后梗死灶面积及神经功能缺损程度互为因果^[19]。hs-CRP 与脂蛋白结合后,激活补体系统,产生大量的终末攻击复合物,导致血管内膜受损。含有 hs-CRP 受体的单核细胞活化后,可通过直接浸润、聚集或细胞因子的作用导致细胞的损伤。较高水平的 hs-CRP 增加炎症反应,加重缺血半暗带的损伤。hs-CRP 水平的高低在 PSF 中有效地反映患者病情轻重。

促炎细胞因子 IL-6 可使外周血循环中的中性粒细胞产生增多,对中风后疲劳发挥重要作用。IL-6 可通过内皮细胞上的转运蛋白转运到大脑,IL-6 也可通过增加血脑屏障的通透性,最终转运到大脑。IL-6 不仅导致脑内小胶质细胞和星形胶质细胞活化,从而诱导神经炎症。而且它还能减弱星形胶质对谷氨酸的摄取作用。未被摄取的细胞外谷氨酸可导致神经细胞死亡,最终使机体疲劳加重^[20]。

本研究运用网络药理学的方法对灯盏细辛胶囊有效化学成分和 PSF 的相关基因分析,灯盏细辛胶囊的中黄芩素作用于 5 个 PSF 靶点,槲皮素作用于 16 个 PSF 靶点,毛地黄黄酮作用于 1 个 PSF 靶点,山柰酚作用于 2 个 PSF 靶点,芒柄花黄素作用于 2 个 PSF 靶点。通过灯盏细辛胶囊和 PSF 交集基因的相关通路分析,预测灯盏细辛胶囊通过黄芩素、槲皮素、毛地黄黄酮、山柰酚、芒柄花黄素等多个化学成分,作用于补体和凝血级联通路、细胞因子及其受体相互作用信

号通路、NOD 样受体信号通路、肠道免疫网络的 IgA 产生信号通路等多个信号通路。本研究通过观察灯盏细辛胶囊降低 PSF 患者 IL-6 水平,进一步证明灯盏细辛胶囊可能通过细胞因子及其受体相互作用信号通路、NOD 样受体信号通路、肠道免疫网络的 IgA 产生信号通路发挥作用。本研究从网络药理学角度获得了一些新的知识。其中,灯盏细辛胶囊对肠道免疫网络的 IgA 产生信号通路的干预作用,提示灯盏细辛胶囊可能影响机体免疫及炎症系统,致使血液中促炎细胞因子水平发生变化,从而使中枢神经系统的功能发生改变。相较于其他研究,本研究采用临床研究与网络药理学相结合的方法,为其更好的临床应用提供依据。

总之,本研究表明盏细辛胶囊可以减轻 PSF 患者的疲劳症状,具有良好的临床疗效,灯盏细辛胶囊中的有效化学成分可能直接作用于 PSF 的关键通路靶点。本文为深入揭示灯盏细辛胶囊治疗 PSF 的药理机制提供思路。由于网络药理学方法存在一些局限性,仍需要后续实验的验证。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Choi-Kwon S, Kim JS. Poststroke fatigue: an emerging, critical issue in stroke medicine[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(4): 328-336.
- [2] 何苗,李敏清,文曦娜,等.灯盏花素防治急性脑梗死作用机制及应用进展[J]. *中国医药科学*, 2012, 2(22): 30-31.
- [3] Yuan H, Ma Q, Cui H, et al. How can synergism of traditional medicines benefit from network pharmacology? [J]. *Molecules*, 2017, 22(7): 1135.
- [4] De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: implications for stroke rehabilitation[J]. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003, 84(11): 1714-1720.
- [5] 刘凤丽,李焰,焦丽艳,等.乌灵胶囊抗脑卒中后疲劳患者炎症反应的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(7): 1725-1727.
- [6] Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, et al. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort[J]. *Sleep*, 2008, 31(11): 1601-1607.
- [7] Amano S, Umeji A, Uchita A, et al. Clinimetric properties of the Fugl-Meyer assessment with adapted guidelines for the assessment of arm function in hemiparetic patients after stroke[J].

- Top Stroke Rehabil, 2018, 25(7): 500-508.
- [8] 张婧主编. 脑血管病量表手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 358.
- [9] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSPP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6(1): 13.
- [10] 熊婷, 何堃, 孙梦盛, 等. 基于网络药理学的牛膝防治阿尔茨海默病的物质基础与作用机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(1): 145-152.
- [11] Huddart R, Leeder JS, Altman RB, et al. PharmGKB summary: clobazam pathway, pharmacokinetics [J]. Pharmacogenet Genomics, 2018, 28(4): 110-115.
- [12] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2016, 54(1): 1-30.
- [13] Demchak B, Hull T, Reich M, et al. Cytoscape: the network visualization tool for GenomeSpace workflows [J]. F1000Res, 2014, 3: 151.
- [14] 张晶晶, 赵拯, 刘赞心, 等. 基于基因表达谱筛选乳腺癌他莫昔芬耐药的生物标志物与治疗药物[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(7): 1392-1397.
- [15] 陈彩虹. 奥扎格雷钠联合灯盏细辛治疗进展性脑梗死的临床效果观察[J]. 中国当代医药, 2014, 21(6): 73-75.
- [16] 侯凌波, 乔利军, 郭建文. 灯盏细辛注射液对血瘀型急性脑梗死患者血清 VEGF、MMP-9、EPCs 水平的影响[J]. 中成药, 2015, 37(11): 42-47.
- [17] 尹文伟, 陈思, 毕坤, 等. 灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者血清 HIF-1 α 、Caspase-3 及尿酸水平影响研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5): 106-108.
- [19] 柯细彤, 章瑜芳, 朱兆云, 等. 灯盏细辛中咖啡酰奎宁酸防治缺血性脑卒中的研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(3): 609-615.
- [19] 张茂信, 王瑞莉, 丰桂青. 血清 C 反应蛋白水平与脑梗死大小、病情及预后的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(1): 50-52.
- [20] Morris G, Berk M, Galecki P, et al. The neuro-immune pathophysiology of central and peripheral fatigue in systemic immune-inflammatory and neuro-immune diseases [J]. Molecular Neurobiology, 2015, 53(2): 1195-1219.

(收稿: 2019-03-20 在线: 2019-11-22)

责任编辑: 赵芳芳

欢迎订阅 2020 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excepta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。2018 年 6 月底科睿唯安公布 2017 年本刊 SCI 影响因子为 1.346。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 60.00 元/期,全年定价:720.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail:cjim_en@cjim.cn;网址:http://www.cjim.cn。