

· 数据挖掘 ·

## “丹参-三七”药对作用机制的网络药理学探讨

师帅, 胡元会\*, 吴华芹, 邱志凌, 汪九重  
(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

**[摘要]** 目的:探讨“丹参-三七”药对的物质基础,预测其作用方向。方法:在中药系统药理学分析平台(TCMSP)检索“丹参”和“三七”所有的分子、靶点和相关疾病,使用 cytoscape 3. 2. 1 软件构建“活性成分-作用靶点”和“作用靶点-相关疾病”的网络模型,对药对物质基础和机制进行预测和研究。结果:通过口服利用度(oral bioavailability, OB)和类药性(drug-likeness, DL)筛选得到73个活性成分,145个靶点和325中相关疾病。自由度(degree)值较高的活性成分有槲皮素(87), $\beta$ -谷固醇(51)和1,2,5,6-四氢丹参酮(46)等,degree值较高的靶点有雌激素受体(63),雄激素受体(59),前列腺素G/H合成酶2(56)等,Degree值较高的疾病有癌(16),肺转移性骨肉瘤(12),心血管疾病(10),乳腺癌(9)和胰腺癌(9)等。结论:该文对“丹参-三七”药对的物质基础和机制进行初步预测,为更深层次的研究和临床提供思考方向。

**[关键词]** 丹参;三七;网络药理学;药对作用机制

**[中图分类号]** R22;R24;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)18-0192-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20181826

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180703.1641.004.html>

**[网络出版时间]** 2018-07-04 14:42

## Mechanism of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Notoginseng Radix et Rhizoma* Paired Drugs Based on Network Pharmacology

SHI Shuai, HU Yuan-hui\*, WU Hua-qin, QIU Zhi-ling, WANG Jiu-chong

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the material basis and predict the direction of action of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Notoginseng Radix et Rhizoma* paired drugs. **Method:** All the molecules, targets and related diseases for *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and *Notoginseng Radix et Rhizoma* were retrieved from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). Cytoscape 3. 2. 1 software was used to build the ‘active ingredient-target’ and ‘target-related diseases’ network model, and then the material basis and mechanism were studied and predicted. **Result:** Totally 73 active components, 145 targets and 325 related diseases were screened through oral bioavailability (OB) and drug likeness (DL) conditions. The first three active components with higher degree value included quercetin (87), beta-sitosterol (51) and 1, 2, 5, 6-tetrahydrotanshinone (46). The first three targets with higher degree value included estrogen receptor (63), androgen receptor (59), and prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (56). The related diseases with higher degree value included cancer (16), metastatic osteosarcoma in the lung (12), cardiovascular disease (10), breast cancer (9) and pancreatic cancer (9), etc. **Conclusion:** In this paper, the material basis and mechanism of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma Notoginseng Radix et Rhizoma* paired drugs were preliminarily predicted, providing a thinking direction for further research and clinical application.

**[Key words]** *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizome*; *Notoginseng Radix et Rhizoma*; network pharmacology; paired drugs mechanism

**[收稿日期]** 20180303(002)

**[基金项目]** 北京市自然科学基金项目(7172188);中国中医科学院广安门医院南区所级课题(Y2017-12)

**[第一作者]** 师帅,在读博士,从事中医药防治心血管疾病研究,E-mail: shawshaw@126.com

**[通信作者]** \*胡元会,主任医师,教授,博士生导师,从事中医药防治心血管疾病研究,E-mail: huiyuhui55@sohu.com

“丹参-三七”是经典的临床配伍药对,丹参兼具补血和活血之功,三七在化瘀止血的同时,亦有补虚强壮的功效,两药配伍对许多疾病都有治疗作用,目前已被开发成多种中成药,如复方丹参片<sup>[1]</sup>、丹七片<sup>[2]</sup>、复方丹参滴丸等。丹参具有抗血小板、抗氧化等作用<sup>[3]</sup>,三七在抗凝功效方面也有广泛文献支持<sup>[4]</sup>。研究表明,丹参在治疗糖尿病视网膜病变<sup>[5]</sup>、改善心肌损伤<sup>[6]</sup>、心肌缺血<sup>[7]</sup>等方面具有显著效果。有研究显示丹参与三七协同能纠正糖脂代谢<sup>[8]</sup>,且在 RAW264.7 细胞中具有抗炎作用<sup>[9]</sup>。糖脂代谢紊乱与炎症反应是恶性肿瘤及心血管疾病产生的重要因素<sup>[10-12]</sup>。目前,关于“丹参-三七”药对的疗效及机制研究较多,但多为从某一单一通路或靶点进行讨论和研究。在多种通路和疾病以及药物之间的关系上,缺乏宏观的认识和分析。网络药理学是近年来在中草药方面较为热门的一种研究方法,通过多种数据库的数据整合以及软件建模,获得药物成分、靶点、疾病等信息并进行分析。其研究方法与中药本身多成分、多靶点、重视配伍等特点相吻合。本文运用网络药理学的方法,从“分子-靶点-疾病”的思路对“丹参-三七”药对的成分、治疗靶点以及相关疾病构建网络模型,获得药对频度较高的活性成分、靶点和疾病,分析其中潜在的关系,对“丹参-三七”药对的物质基础和机制提供更准确的把握,并对未来可能的临床应用和科研提供参考思路。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 中药系统药理学分析平台(TCMSP)(<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>);UniProt 蛋白数据库(<http://www.uniprot.org/>);Cytoscape 软件 3.2.1。Cytoscape 是一款分子交互网络和生物通路的可视化开放资源软件平台,支持多种网络描述格式,可以用 Microsoft Excel 作为输入源,也可以在软件中直接编辑构建模型。

**1.2 方法** 通过 TCMSP 平台检索丹参、三七相关的所有化学成分,根据 ADME 参数筛选药物化学成分,获得药物靶点,并根据相应靶点获得对应疾病等信息。在 UniProt 蛋白数据库中检索靶点,获得靶点规范名称。使用 Cytoscape 软件建立药物“活性成分-作用靶点”以及“作用靶点-相关疾病”的网络模型。

## 2 结果

**2.1 化合物筛选情况** 以“丹参”“三七”为关键词,在 TCMSP 中检索其化学成分(截至 2018 年 2 月 20 日)。其中与丹参相关的化学成分有 202 个,与

三七相关的化学成分有 119 个,两者相同含有的成分 9 个,故“丹参-三七”中含有的所有相关化学成分共 312 个。

**2.2 口服利用度和类药性预测** 本研究中筛选得到的化学成分较多,参考其他文献的经验<sup>[13-14]</sup>可适当提高筛选条件使研究重点更加明确,但通过检索发现,三七成分的 OB 值均 < 50%,无法通过提高 OB 值条件达到目的,故仍按照 TCMSP 介绍的 ADME 参数进行筛选:以  $OB \geq 30\%$ ,  $DL \geq 0.18$  作为化合物分子的筛选条件。通过筛选发现,丹参有 65 个,三七有 8 个,312 个化合物分子中有 73 个符合条件,表明其具有较好的口服利用度和类药性,将其作为候选活性成分,结果见表 1。简单解读数据发现,在丹参活性成分中,口服利用度最高为紫丹参萜醚 B (przewalskin B,  $OB = 110.32\%$ ),类药性最高为多孔甾醇 (poriferasterol,  $DL = 0.76$ ) 和  $\alpha$ -香树脂醇 ( $\alpha$ -amyrin,  $DL = 0.76$ ),大多数脂溶性的酮类化合物均有较高的 OB 值和 DL 值,如醛基丹参酮 (formyltanshinone,  $OB = 73.44\%$ ,  $DL = 0.42$ ),丹参新酮 II (millionone II,  $OB = 71.03\%$ ,  $DL = 0.44$ ),表丹参螺旋缩酮内酯 (epidanshenspiroketallactone,  $OB = 68.27\%$ ,  $DL = 0.31$ ) 以及丹参酮 II<sub>A</sub> (tanshinone II<sub>A</sub>,  $OB = 49.89\%$ ,  $DL = 0.4$ ) 等,丹参酮 II<sub>A</sub> 目前广泛应用与临床,用于治疗心血管疾病。另外,丹参酚酸 (salvianolic acid) 在报道中具有促进血管再生的作用<sup>[15]</sup>。符合筛选条件的三七化合物仅 7 种,口服利用度最高的为槲皮素 (quercetin,  $OB = 46.43\%$ ),类药性较高的有豆甾醇 (stigmasterol,  $DL = 0.76$ ) 和  $\beta$ -谷固醇 (beta-sitosterol,  $DL = 0.75$ ),另外人参皂苷 Rh<sub>2</sub> (ginsenoside Rh<sub>2</sub>) 在报道中具有抗肿瘤<sup>[16]</sup>、抗炎<sup>[17]</sup>作用,且在小鼠模型中能够改善学习和记忆能力<sup>[18]</sup>。

**2.3 “活性成分-作用靶点”网络模型构建** 运用 Cytoscape 软件将获得的 73 个活性成分与潜在作用靶点构建网络模型,见图 1。因 5 个活性成分在数据库中尚无作用靶点,见表 1,故构建网络模型中包含 213 个节点 (node) (68 个活性成分和 145 个作用靶点),和 1 577 条边 (edge),红色椭圆代表丹参成分,紫色椭圆代表三七成分,蓝色矩形代表作用靶点。每条边表示活性成分与作用靶点之间的关系。一个节点的度值 (degree) 代表与该节点相连的边的条数。如某个椭圆形节点的度即代表与该活性成分对应的靶点数目,而矩形节点的度即表示某靶点对应的活性成分数目。度值的大小即代表着与对应

表 1 “丹参-三七”药对筛选后得到的 73 个活性成分

Table 1 73 active ingredients after screened in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Notoginseng Radix et Rhizoma Paired Drugs*

编号	活性成分名称	OB /%	DL	degree	编号	活性成分名称	OB /%	DL	degree
0006	luteolin	36.16	0.25	41	7085	salvilenone	30.38	0.38	9
0098	quercetin	46.43	0.28	87	7088	cryptotanshinone	52.34	0.40	36
0358	beta-sitosterol	36.91	0.75	51	7093	dan-shexinkum D	38.88	0.55	29
0449	stigmasterol	43.83	0.76	44	7094	danshenspiroketallactone	50.43	0.31	34
0569	digallate	61.85	0.26	7	7098	deoxyneocryptotanshinone	49.40	0.29	35
1494	mandenol	42.00	0.19	8	7100	dihydrotanshinlactone	38.68	0.32	40
1601	1,2,5,6-tetrahydrotanshinone	38.75	0.36	46	7101	dihydrotanshinone I	45.04	0.36	35
1659	poriferasterol	43.83	0.76	5	7105	epidanshenspiroketallactone	68.27	0.31	35
1771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	5	7107	C09092	36.07	0.25	16
1792	DFV	32.76	0.18	24	7108	isocryptotanshi-none	54.98	0.39	36
1942	isoimperatorin	45.46	0.23	3	7111	isotanshinone II	49.92	0.40	26
2222	sugiol	36.11	0.28	25	7115	manool	45.04	0.2	4
2651	dehydrotanshinone II <sub>A</sub>	43.76	0.4	30	7118	microstegiol	39.61	0.28	-
2776	baicalin	40.12	0.75	6	7119	miltionone I	49.68	0.32	34
2879	diop	43.59	0.39	8	7120	miltionone II	71.03	0.44	13
5344	ginsenoside Rh2	36.32	0.56	6	7121	miltipolone	36.56	0.37	3
6824	α-amyrin	39.51	0.76	2	7122	miltirone	38.76	0.25	33
7036	5, 6-dihydroxy-7-isopropyl-1, 1-dimethyl-2,3-dihydrophenanthren-4-one	33.77	0.29	31	7123	miltirone II	44.95	0.24	3
7041	2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3, 4-dione	40.86	0.23	44	7124	neocryptotanshinone II	39.46	0.23	35
7045	3α-hydroxytanshinone II <sub>a</sub>	44.93	0.44	23	7125	neocryptotanshinone	52.49	0.32	27
7048	(E)-3-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxy-benzofuran-4-yl]acrylic acid	48.24	0.31	12	7127	1-methyl-8, 9-dihydro-7H-naphtho [5,6-g]benzofuran-6,10,11-trione	34.72	0.37	33
7049	4-methylenemiltirone	34.35	0.23	46	7130	prolithospermic acid	64.37	0.31	20
7050	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofuran-carboxaldehyde	62.78	0.40	13	7132	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acryloyl]oxy-propionic acid	109.38	0.35	12
7051	6-O-syringyl-8-O-acetyl shanzhiside methyl ester	46.69	0.71	-	7140	(Z)-3-[2-[(E)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)vinyl]-3,4-dihydroxy-phenyl]acrylic acid	88.54	0.26	-
7058	formyltanshinone	73.44	0.42	18	7141	salvianolic acid G	45.56	0.61	3
7059	3-beta-hydroxymethylenetanshinquinone	32.16	0.41	30	7142	salvianolic acid J	43.38	0.72	3
7061	methylenetanshinquinone	37.07	0.36	37	7143	salvilenone I	32.43	0.23	15
7063	przewalskin A	37.11	0.65	4	7145	salviolone	31.72	0.24	44
7064	przewalskin V	110.32	0.44	12	7149	NSC 122421	34.49	0.28	-
7068	przewaquinone B	62.24	0.41	21	7150	(6S)-6-hydroxy-1-methyl-6-methylol-8,9-dihydro-7H-naphtho [8,7-g]benzofuran-10,11-quinone	75.39	0.46	17
7069	przewaquinone C	55.74	0.40	34	7151	tanshindiol B	42.67	0.45	17
7070	(6S,7R)-6,7-dihydroxy-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho [8,7-g]benzofuran-10,11-dione	41.31	0.45	17	7152	przewaquinone E	42.85	0.45	16
7071	przewaquinone F	40.31	0.46	15	7154	tanshinone II <sub>A</sub>	49.89	0.40	40
7077	sclareol	43.67	0.21	6	7155	(6S)-6-(hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho [8,7-g]benzofuran-10,11-dione	65.26	0.45	24
7079	tanshinaldehyde	52.47	0.45	23	7156	tanshinone VI	45.64	0.30	27
7081	danshenol B	57.95	0.56	16	7475	ginsenoside F <sub>2</sub>	36.43	0.25	-
7082	danshenol A	56.97	0.52	23					

节点的连接程度,亦即在网络中的关键度。因此,观察度值可以得出在网络中相对重要的活性成分及作用靶点。图 1 中,分子 0098(槲皮素, quercetin)的作用靶点最多(degree = 87),接着是分子 0358( $\beta$ -谷固醇, beta-sitosterol)(degree = 51),分子 1601(1,2,5,6-四氢丹参酮, 1,2,5,6-tetrahydrotanshinone)(degree = 46)和分子 7049(4-亚甲丹参新酮, 4-methylenemiltirone)(degree = 46)等。这些活性成分具有较多的作用靶点,可能在丹参-三七药对的药理功能中起到较为核心的作用。在作用靶点方面,靶点雌激素受体(estrogen receptor, ESR1, degree = 63),雄激素受体(Androgen receptor, ANDR, degree = 59)工,前列腺素 G/H 合成酶 2(prostaglandin G/H synthase 2, PGH2, degree = 56)和凝血酶(thrombin, THRB, degree = 53)有较多的活性成分配体。在 145 个作用靶点中,至少有 91 个靶点与 2 个或以上的活性成分相连,有 54 个靶点仅与 1 个活性成分连接,根据表 1 中的度值,在网络模型中的每个活性成分都至少与 2 个作用靶点相连接,说明“丹参-三七”药对中含有的活性成分可能作用于整个生物网络系统,而非单一靶点,一定程度说明中药所具有的多成分、多靶点的复杂性。

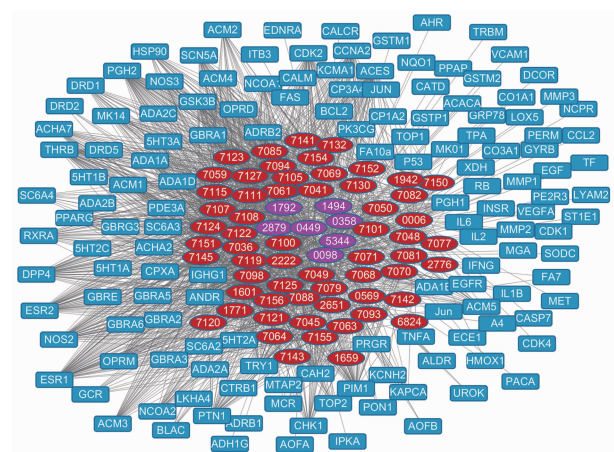


图 1 “丹参-三七”药对“活性成分-作用靶点”网络模型  
Fig. 1 Network model of active ingredient-target in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Notoginseng Radix et Rhizoma* paired drugs

**2.4 “作用靶点-相关疾病”网络模型构建** 靶点是药物与机体大分子之间的结合位点。在现代药物的研究和开发中,寻找和筛选药物最准确的靶点对确定药物的治疗方向以及保证药物的疗效具有重要意义。靶点也是在药物和疾病之间最重要的衔接环节。“作用靶点-相关疾病”网络模型,由靶点和疾病共同构成,见图 2。其中包括 441 个节点(116 个

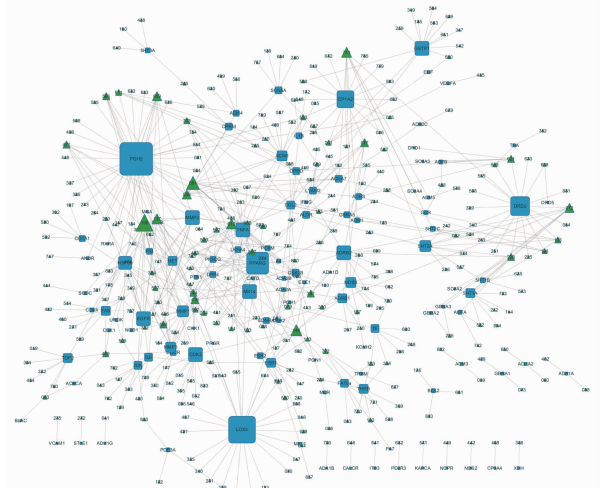


图 2 “丹参-三七”药对“作用靶点-相关疾病”网络模型  
Fig. 2 Network model of target-related disease in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Notoginseng Radix et Rhizoma* Paired Drugs

作用靶点和 325 个疾病)和 584 条边,矩形节点(蓝色)表示作用靶点,三角形节点(绿色)表示相关疾病,疾病以 TC MSP 数据库疾病编号的后三位作为标记。在“活性成分-作用靶点”网络模型中,靶点数目为 145 个,而在“作用靶点-相关疾病”网络模型中,靶点数目为 116 个,可知 29 个靶点缺乏相关疾病。通过图 2 不难得知,靶点与疾病之间的关系相当复杂,一个靶点可以与几十种疾病间存在关系,如前列腺素 G/H 合成酶 2(PGH2, degree = 32);靶点与疾病之间也存在单独对应的关系,如降钙素受体(calcitonin receptor, CALCR)与 646(绝经后期骨质疏松, post-menopausal osteoporosis)<sup>[19]</sup>。图 2 中涉及的 325 种疾病,以恶性肿瘤和心血管疾病为主,按度值排序主要有 130[癌, cancer (unspecified), degree = 16], 051(肺转移性骨肉瘤, metastatic osteosarcoma in the lung, degree = 12), 144[心血管疾病, cardiovascular disease (unspecified), degree = 10]以及 117(乳腺癌, breast cancer, degree = 9), 612(胰腺癌, pancreatic cancer, degree = 9)等。

图 2 k 的靶点中,degree 最大的即为 PGH2,广泛地与多种类别的疾病相关联,如腹主动脉瘤、疼痛等,其后依次是花生四烯酸盐 5-脂氧合酶 arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5 degree = 26), peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPARG, degree = 21)等。ALOX5 与过敏性疾病如过敏性鼻炎、以及抗原诱导的心脏过敏等密切相关,PPARG 则与哮喘、动脉粥样硬化和特应性皮炎等疾

病相关。同时,本文根据涉及的 325 种相关疾病的度值计算均值(average = 1.79),将度值 > 平均值的节点重新构建网络模型,更清晰地表达出重点的靶点和疾病关系,有 93 种疾病共 192 个节点符合条件。见图 3。

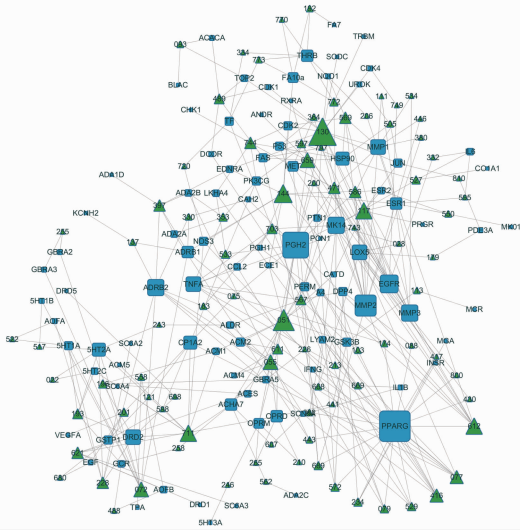


图 3 “丹参-三七”药对 degree ≥ 2 的“作用靶点-相关疾病”网络模型

Fig. 3 Network model of target-related disease of degree ≥ 2 part in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Notoginseng Radix et Rhizoma Paired Drugs*

### 3 讨论

在本研究中,丹参的活性成分共有 202 个,三七的活性成分共有 119 个,经过 ADME 条件的筛选,有 73 个活性成分被认为具有较好的口服利用度和类药性。在网络模型构建中,共有 145 个作用靶点与各成分相对应,有 325 种疾病与各靶点对应。通过计算疾病度值的均数,取大于均数的节点重构图形,共有 99 个靶点与 93 种疾病互相对应。充分提供了中药“多成分”“多靶点”“多疾病”的理论基础。通过疾病种类进行分析,发现度值较高的疾病集中在恶性肿瘤和心血管疾病方面。《神农本草经》谓丹参能“治心腹结气……积聚,破癥除瘕”,《本草纲目》谓三七乃“阳明、厥阴血分之药,故能治一切血病”。古籍经典中的理论均与本文所得出的结果在一定程度上相吻合。除了度值较高的靶点和疾病,“丹参-三七”药对还与许多其他靶点、疾病存在关联,其临床应用仍有广泛的挖掘空间。

通过活性成分筛选,在“丹参-三七”药对中口服利用度最高的成分为,研究表明,该成分通过生物合成,体现出抗 HIV-1 的活性<sup>[20]</sup>;类药性最高的成分为多孔甾醇、豆甾醇及 α-香树脂醇等,甾醇类具

有降低胆固醇、抗氧化、抗动脉粥样硬化等作用<sup>[21]</sup>,这与“丹参-三七”药对目前广泛应用于心血管疾病的现状是对应的。在该药对成分-靶点分析中,与槲皮素对应的靶点最多,说明槲皮素可能起到潜在关键作用,药理研究表明,槲皮素及其代谢物具有抗炎、抗氧化作用<sup>[22]</sup>,并对乳腺癌细胞迁移侵袭具有抑制作用<sup>[23]</sup>;雌激素受体与各成分相关性最高,研究表明,该受体除调控靶器官肿瘤如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌外,还调控非靶器官肿瘤如结肠癌、肺癌等<sup>[24]</sup>。在靶点-疾病分析中,与疾病关联最多的靶点为前列腺素 G/H 合成酶 2,研究表明,该靶点与前列腺癌<sup>[25]</sup>、原发性肝癌<sup>[26]</sup>、膀胱癌<sup>[27]</sup>等肿瘤疾病的发生关系密切,且能调控心房钠尿肽对心血管疾病产生影响<sup>[28]</sup>;与该分析中具有高关联度的恶性肿瘤及心血管疾病的结果相吻合。

当然,本研究成果仍有局限的地方。本文依托数据库,通过数据挖掘对药物的功能和作用进行预测,未来还需要在基础和临床实验中进一步证实;口服利用度和类药性的筛选本身也存在着限制,药物在人体的吸收利用不仅仅局限于口服,以丹参为例,目前丹参提取物的注射剂已经广泛在临床使用,如丹参多酚酸盐<sup>[29]</sup>注射液,丹参注射液<sup>[30]</sup>等,在以后的新药预测和开发中还需要重视口服利用度较低的成分,可能有更广泛的潜在治疗作用<sup>[31]</sup>;本文仅将丹参、三七两药合并加以分析,忽略了在煎煮过程中互相之间产生的效应,以及不同剂量带来的治疗方向和疗效变化<sup>[32]</sup>。另外,三七临床价格相对昂贵,多研粉送服,剂型产生的变化对药物吸收的影响在本研究中也难以得到体现。故本文仅为进一步科研及临床提供思考方向,仍需要不断完善。

### [参考文献]

[1] 耿燕娜,张文鑫.一测多评法同时测定复方丹参片中人参皂苷 Rg<sub>1</sub>,Re,Rb<sub>1</sub> 和三七皂苷 R<sub>1</sub> 含量[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(1):69-72.  
[2] 王玉龙,吕光耀,王妮妮,等.基于<sup>1</sup>H-NMR 的丹七片对自发性高血压大鼠尿液代谢组学分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(4):102-107.  
[3] ZHOU G J, WANG W, XIE X M, et al. Post-harvest induced production of salvianolic acids and significant promotion of antioxidant properties in roots of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) [J]. *Molecules*, 2014, 19(6): 7207-7222.  
[4] ZHANG X, WU J, ZHANG B. Xuesaitong injection as one adjuvant treatment of acute cerebral infarction: a systematic review and Meta-analysis [J]. *BMC*

- Complement Altern Med, 2015, 15(1):36.
- [5] LIAN F, WU L, TIAN J, et al. The effectiveness and safety of a danshen-containing Chinese herbal medicine for diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164:71-77.
- [6] ZHANG J P, ZHANG Y Y, ZHANG Y, et al. *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) injection ameliorates iron overload-induced cardiac damage in mice [J]. Planta Med, 2013, 79(9):744-752.
- [7] QIN R A, LIN J, LI C Y, et al. Study of the protective mechanisms of compound Danshen tablet (Fufang Danshen pian) against myocardial ischemia/reperfusion injury via the Akt-eNOS signaling pathway in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 156(1):190-198.
- [8] XIE Z, Truong T L, ZHANG P, et al. Dan-Qi prescription ameliorates insulin resistance through overall corrective regulation of glucose and fat metabolism [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 172:70-79.
- [9] ZHOU X, Razmovski-Naumovski V, CHANG D, et al. Synergistic effects of Danshen (*Salvia Miltiorrhiza Radix et Rhizoma*) and Sanqi (*Notoginseng Radix et Rhizoma*) combination in inhibiting inflammation mediators in RAW264.7 cells [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016:5758195.
- [10] 赖玉玲, 黄丽芳, 卢建华, 等. 脂代谢指标联合血清CEA, CA19-9检测对诊断结直肠癌的临床意义 [J]. 中国医学创新, 2017, 14(35):74-77.
- [11] 莫淋, 顾军. 糖代谢异常与乳腺癌的关系 [J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(4):240-243.
- [12] 陈晓秋, 李柱, 胡阳春, 等. 消化道恶性肿瘤患者营养风险、营养状况与炎症因子的相关性及其对临床结局的影响 [J]. 广东医学, 2015, 36(10):1505-1508.
- [13] 吴嘉瑞, 金燕萍, 王凯欢, 等. 基于网络药理学的“金银花-连翘”药对作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5):179-183.
- [14] 吴嘉瑞, 金燕萍, 段笑娇, 等. 基于网络药理学的“桔梗-甘草”药对作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5):184-188.
- [15] SHI H B, CHEN J D, CHEN X H, et al. Effects of salvianolic acid and notoginseng triterpenes on angiogenesis in EA-hy926 cells *in vitro* [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(3):254-257.
- [16] CHEN W, QIU Y. Ginsenoside Rh2 targets EGFR by up-regulation of miR-491 to enhance anti-tumor activity in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72(2):325-331.
- [17] LI L C, PIAO H M, ZHENG M Y, et al. Ginsenoside Rh2 attenuates allergic airway inflammation by modulating nuclear factor- $\kappa$ B activation in a murine model of asthma [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5):6946-6954.
- [18] HOU J, XUE J, Lee M, et al. Ginsenoside Rh2 improves learning and memory in mice [J]. J Med Food, 2013, 16(8):772-776.
- [19] GUO Y, LI Y, XUE L, et al. *Salvia miltiorrhiza*: an ancient Chinese herbal medicine as a source for anti-osteoporotic drugs [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(3):1401-1416.
- [20] XU G, HOU A J, ZHENG Y T, et al. Przewalskin B, a novel diterpenoid with an unprecedented skeleton from *Salvia przewalskii maxim* [J]. Org Lett, 2007, 9(2):291-293.
- [21] 周志远, 卢群, 刘洋, 等. 豆甾醇的研究及开发进展 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(24):15-17.
- [22] 王敏, 刘保林, 国旭丹. 槲皮素及其代谢物抑制氧化应激与炎症 [J]. 食品科学, 2013, 34(15):256-260.
- [23] 孙怡, 顾君. 槲皮素抑制乳腺癌细胞迁移侵袭及分子机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6):1144-1150.
- [24] 谢辛慈, 吴佳, 潘芬芬, 等. 雌激素受体与肿瘤发生的研究进展 [J]. 药物生物技术, 2015, 22(2):156-159.
- [25] 吴双双, 吴建辉, 孙祖越. 前列腺素合成酶基因调控与前列腺疾病关系的研究进展 [J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(7):663-667.
- [26] 刘春琳, 李永强, 胡晓桦, 等. 前列腺素内过氧化物合成酶2基因单核苷酸多态性与原发性肝癌预后关系的研究 [J]. 广西医学, 2014, 36(10):1366-1370.
- [27] 臧桐, 孙凤岭, 李瑛, 等. 前列腺素合成酶-2在膀胱癌中的表达 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 7(3):158.
- [28] 崔百日, 卞超超, 洪兰, 等. 缺氧条件下L型前列腺素D合成酶对内皮素1调控ANP分泌作用的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(10):1792.
- [29] CHANG Y, ZHANG W, XIE Y, et al. Postmarketing safety evaluation: deposite salt injection made from Danshen (*Radix Salviae Miltiorrhizae*) [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(6):749-753.
- [30] GUAN S, MA J, ZHANG Y, et al. Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) injection suppresses kidney injury induced by iron overload in mice [J]. PLoS One, 2013, 8(9):e74318.
- [31] LONG W, ZHANG S C, WEN L, et al. *In vivo* distribution and pharmacokinetics of multiple active components from Danshen and Sanqi and their combination via inner ear administration [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 156:199-208.
- [32] 徐玉玲, 白婷钰, 付春梅, 等. 三七配伍丹参对丹参中成分提取溶出的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(24):4357-4363.