

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.20.015

基于网络药理学的黄连解毒汤抗缺血性脑卒中机制研究

马重阳¹, 徐甜², 张双², 樊姝宁², 翟昌明², 程发峰², 张秋云¹, 王庆国², 王雪茜^{2*}

(1. 首都医科大学中医药学院, 北京市丰台区右安门外西头条 10 号, 100069; 2. 北京中医药大学中医学院)

摘要 目的 基于网络药理学研究黄连解毒汤治疗缺血性脑卒中的潜在生物学机制。方法 利用 TCMSPP 数据库, 通过筛选符合口服利用率、药物相似性和血脑屏障透过率阈值得到黄连解毒汤的有效成分组。通过药物靶点预测和脑卒中治疗靶点挖掘, 分析两个靶点数据集找到交集靶点, 对应相应成分作为有效成分并使用 Cytoscape 3.6 软件构建活性成分-靶点网络和有效成分-靶点网络。通过分析有效成分-靶点网络 Degree 参数, 找到重要有效成分和靶点。通过蛋白质相互作用分析/KEGG 富集分析, 找出黄连解毒汤抗缺血性脑卒中的潜在信号通路。结果 筛选出了黄连解毒汤的 60 个活性成分, 包括黄芩新素、榄核莲黄酮、二氢木蝴蝶素等。5 个抗脑缺血的有效成分, 包括汉黄芩素、 β -谷甾醇、吴茱萸碱、黄芩素、鞣质黄芩素 I。10 个重要的抗脑缺血靶点, 包括雄激素受体、雌激素受体 1、前列腺素内过氧化物合成酶 2、凝血因子 II、一氧化氮合成酶 3、凝血因子 VII、核受体亚家族 3 C 组成员 1、5-羟色胺受体 3A、B 淋巴细胞瘤 2、激酶插入域受体。基于蛋白质相互作用网络, 黄连解毒汤的重要靶点显著富集于晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体、凋亡、白细胞介素 17、缺氧诱导因子 1、NOD 样受体、雌激素和 Toll 样受体 7 个信号通路中。结论 黄连解毒汤抗缺血性脑卒中具有多靶点、多途径、多通路的特点, 其主要生物学机制可能与以晚期糖基化终产物受体为中心的信号通路有关。

关键词 黄连解毒汤; 缺血性脑卒中; 网络药理学; 信号通路

缺血性脑卒中是一种具有高致残率和高致死率的疾病, 是全球继心脏病之后的第二大死亡原因^[1-2]。黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成, 出自《肘后备急方》, 主治各种实热火毒及三焦热盛之证。现代研究显示, 黄连解毒汤治疗心脑血管疾病、老年痴呆、糖尿病、肿瘤等多种重大疾病有效^[3], 对缺血性脑卒中具有神经保护作用^[4], 但其抗缺血性脑卒中的潜在机制尚不明确。近年来, 部分学者提出从生物网络调控角度研究方剂原理, 并从网络的角度理解中药方剂复杂化学体系与机体复杂生物系统的相互作用关系^[5-6]。本研究借助网络药理学平台, 通过挖掘和分析黄连解毒汤抗缺血性脑卒中的药效成分和相关靶点, 从系统生物学的角度探索黄连解毒汤治疗缺血性脑卒中的潜在生物学机制。

1 材料与方法

1.1 黄连解毒汤活性成分的挖掘与筛选

中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSPP) 是一个整合了中药成分信息及对应靶点信息的网络药理学数据库。该数据库包含中药成分吸收、分布、代谢、排泄的关键参数, 包括口服生物利用度 (OB)、药物相似性 (DL)、血脑屏障透过率 (BBB) 等。本研究利用 TCMSPP 平台并结合检索 PubMed 数据库, 收集黄连解毒汤的所有成分, 得到每个成分的 OB、DL 及 BBB 值, 以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$, $BBB \geq -0.3$ 作为候选活性成分的依据。

1.2 黄连解毒汤活性成分作用靶点的预测

利用 TCMSPP 数据库获取黄连解毒汤中筛选出的每个活性成分对应的潜在靶点信息, 并将不同来源的靶标在 UniProt (<http://www.uniprot.org>) 数据库中检索, 得到所有靶点的基因名, 用于后续网络药理学分析。

基金项目: 国家自然科学基金 (81430102)

* 通讯作者: shirlyding@163.com, (010) 64286727

1.3 缺血性脑卒中靶点的挖掘

利用“cerebral ischemia”“ischemic stroke”关键词在以下 4 个数据库进行检索, 获得脑卒中靶点的信息: 1) DrugBank 数据库 (<http://www.drugbank.ca/>, 版本: 4.3); 2) OMIM 数据库 (<http://www.omim.org/>, 最后更新: 2016 年 4 月); 3) GAD 数据库 (<http://geneticassociation-db.nih.gov/>, 最后更新: 2014 年 9 月); 4) TTD 数据库 (<http://database.idrb.cqu.edu.cn/TTD/>, 最后更新: 2015 年 9 月)。

1.4 核心靶点筛选

利用 Venny 2.1 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 在线工具绘制黄连解毒汤活性成分靶点和缺血性脑卒中靶点的韦恩图, 并得到交集靶点。

1.5 成分-靶点网络的构建及拓扑分析

利用 Cytoscape 3.6 软件构建化合物-靶点相互作用网络和抗脑卒中中药成分-靶点相互作用网络。中药成分或靶点表示为网络之中的节点, 他们之间的联系表示为边, 利用 Cytoscape 3.6 软件中 NetworkAnalyzer 计算节点度 (Degree) 参数来评价药效成分和靶点的重要性。

1.6 蛋白质相互作用关系分析

将筛选得到的抗缺血性脑卒中的靶点蛋白以基因名的形式上传到 GENEMANIA 数据库 (<http://genemania.org>), 进行蛋白与蛋白的相互作用分析, 得到蛋白质相互作用网络图。

1.7 KEGG 信号通路富集分析

使用 ClueGO 及 CluePedia 插件对黄连解毒汤抗缺血性脑卒中的蛋白质相互作用网络中的蛋白进行 KEGG 信号通路富集分析。先使用 ClueGO 插件对靶点的 KEGG 信号通路进行分析, 然后使用 CluePedia 插件对结果进行可视化, 使其显示 KEGG 通路相关的靶点信息。

2 结果

2.1 黄连解毒汤活性成分

我们以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$, $BBB \geq -0.3$ 为标准, 筛选出了 60 个活性成分, 包括黄芩新素、榄核莲黄酮、二氢木蝴蝶素等。按照 OB 值大小排列, 表 1 展示了排名前 15 的活性成分。

2.2 黄连解毒汤活性成分的靶点预测及缺血性脑卒中的靶点挖掘

检索 TCMSPP 数据库得到黄连解毒汤活性成分

表 1 黄连解毒汤排名前 15 活性成分

成分名称	OB (%)	DL	BBB
黄芩新素	104.34	0.44	-0.19
苏丹 III	84.07	0.59	0.10
榄核莲黄酮	76.26	0.29	0.31
黄芩黄酮 II	69.51	0.44	-0.07
二氢木蝴蝶素	66.06	0.23	0.13
非洲防己碱	64.60	0.65	0.37
广玉兰内酯	63.71	0.19	-0.24
延胡索碱	59.26	0.83	-0.13
R 型四氢小檗碱	55.37	0.77	0.57
山姜素	55.23	0.20	0.26
Δ^7 -脱氢槐胺碱	54.45	0.25	0.75
S 型四氢小檗碱	53.83	0.77	0.64
伞房花耳草素	51.96	0.41	-0.21
裂鼠尾草素	49.07	0.33	-0.03
甲基黄连碱	45.83	0.87	0.24

注: OB, 口服生物利用度; DL, 药物相似性; BBB, 血脑屏障通过率

的靶点共 131 个。并通过关键词检索 DrugBank、OMIM、GAD、TTD 4 个在线数据库得到了 338 个缺血性脑卒中相关靶点。将上述两个数据集取交集得到的 23 个交集靶点用于后续网络药理学分析。

2.3 活性成分-靶点相互作用网络构建与分析

利用 Cytoscape 3.6 软件构建活性成分-靶点相互作用网络, 得到了一个包含 168 个点和 1600 条边的网络。其中, Degree 值排名前 5 个靶点是雄激素受体 (AR)、雌激素受体 1 (ESR1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、二肽基肽酶 4 (DPP4) 和前列腺素内过氧化物合成酶 2 (PTGS2), 它们的 Degree 值分别是 58、57、53、51、51。

2.4 药效成分-靶点相互作用网络构建与分析

将得到的交集靶点作为药效靶点, 利用 Cytoscape 3.6 构建药效成分-靶点相互作用网络 (见图 1)。Degree 值排名前 10 的靶点见表 2。Degree 值排名前 5 个药效成分分别为汉黄芩素、 β 谷甾醇、吴茱萸碱、黄芩素、鞣黄芩素 I, Degree 值分别是 9、8、8、7、7。

2.5 蛋白质相互作用关系分析

将黄连解毒汤与抗缺血性脑卒中相关靶点输入 GENEMANIA 数据库进行分析, 得到蛋白质相互作用网络图 (见图 2)。结果显示, 这些蛋白之间相互作用主要通过物理性相关、蛋白质共表达、通路和共定位的形式表现出来, 其中物理性相关占 43.17%, 共表达占 31.52%, 共通路占 12.99%, 共定位占 12.32%。

表2 Degree 值排名前10的黄连解毒汤
抗缺血性脑卒中靶点

基因名	Degree 值
雄激素受体	47
雌激素受体 1	46
前列腺素内过氧化物合成酶 2	40
凝血因子 II	35
一氧化氮合成酶 3	22
凝血因子 VII	11
核受体亚家族 3 C 组成员 1	9
5-羟色胺受体 3A	6
B 淋巴细胞瘤 2	5
激酶插入域受体	5

注: Degree, 节点度

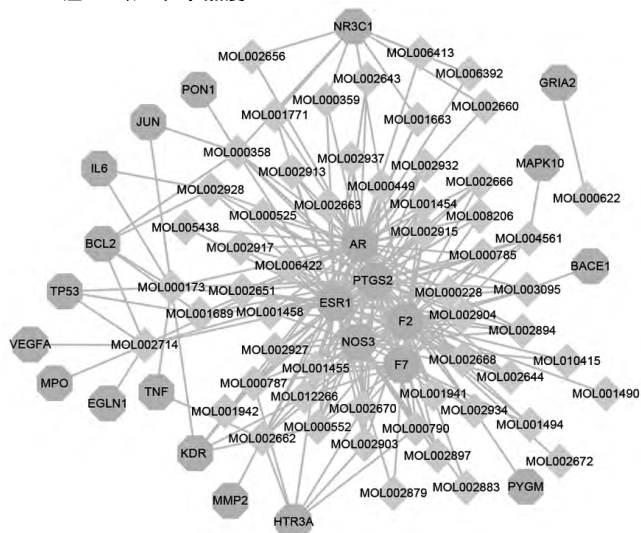


图1 黄连解毒汤抗缺血性脑卒中药效成分-靶点相互作用网络图

2.6 抗缺血性脑卒中靶点 KEGG 通路分析

使用 ClueGO 结合 CluePedictric 插件对黄连解毒汤抗缺血性脑卒中网络中靶点进行 KEGG 信号通路富集分析及可视化（见图 3）。结果显示，黄连解毒汤抗缺血性脑卒中主要涉及晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体、凋亡、白细胞介素 17、缺氧诱导因子 1、NOD 样受体、雌激素和 Toll 样受体等 7 个信号通路。

3 讨论

越来越多的证据表明,缺血性脑卒中的病理生理机制非常复杂,多种生物学过程和多条信号通路参与了缺血再灌注损伤进程^[7]。中药被认为能够针对能量代谢、氧化应激、炎症、内质网应激、凋亡等多个靶点、多种环节、多条通路发挥治疗作用,与传统单一化合物相比具有明显优势^[8]。此外,多靶点药物避免了对某个靶点或某条信号通路

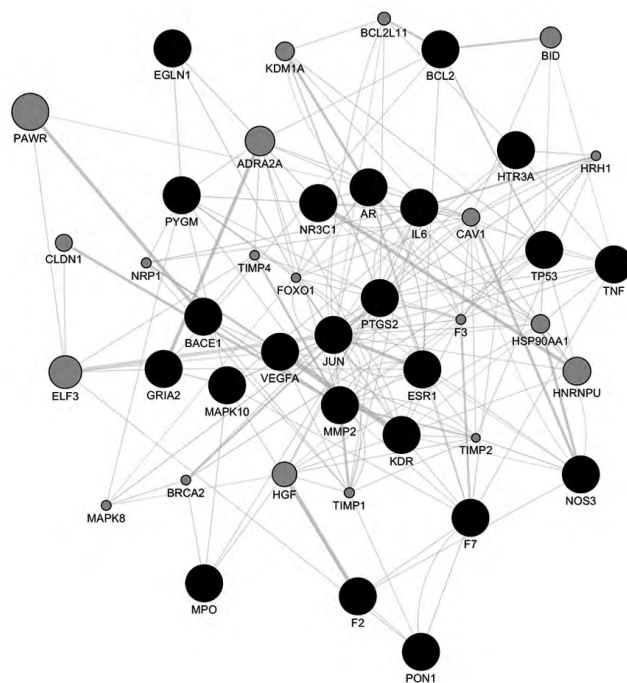


图2 黄连解毒汤药效靶点蛋白质相互作用网络图

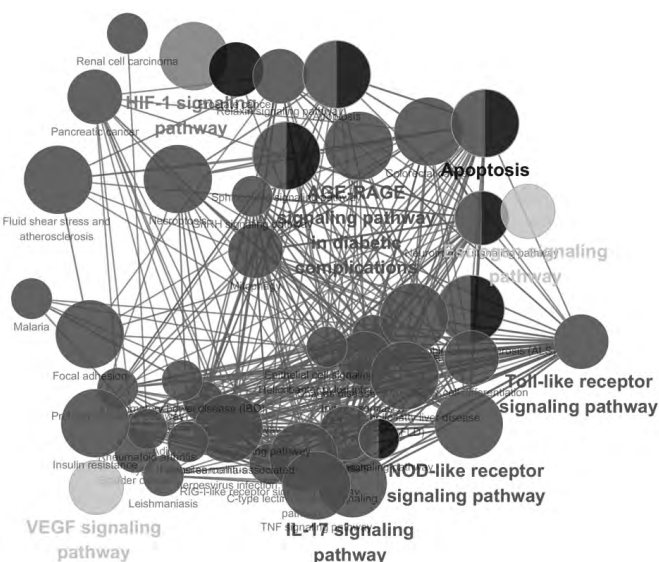


图3 黄连解毒汤抗缺血性脑卒中靶点 KEGG 信号通路分析的过度调控,理论上副作用较小。

清热解毒法治疗缺血性脑卒中于 20 世纪 90 年代被提出^[9]。在该治法指导下的中药治疗急性缺血性脑卒中疗效显著,并在改善神经功能、调节炎症因子等方面有显著作用^[9]。黄连解毒汤是清热解毒法的代表方剂^[10]。日本汉方最早将黄连解毒汤作为治疗脑血管病的常用方剂,效果显著^[11]。基础研究显示,口服黄连解毒汤不仅能够促进卒中后神经功能和认知的恢复,还能抑制血栓形成和炎症反应^[12-13]。为了系统探讨黄连解毒汤抗缺血性脑卒中的药效物质基础及潜在生物学机制,我们利

用网络药理学平台技术,通过活性成分筛选,药效靶点预测和分析,蛋白质相互作用分析及基因注释富集分析,得到 5 个重要的药效成分,即汉黄芩素、 β 谷甾醇、吴茱萸碱、黄芩素、鞣黄芩素 I, 7 条重要信号通路即晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体、凋亡、白细胞介素 17、缺氧诱导因子 1、NOD 样受体、雌激素和 Toll 样受体。值得注意的是,基于其他学者对寒热证候 hub 基因的研究^[14],我们发现,黄连解毒汤有效成分的靶点包含热证的相关靶点,如一些炎症因子。这也从一个侧面提示,临床上黄连解毒汤用以治疗脑卒中的热证可能更具价值。

黄连解毒汤 5 种重要的药效成分中,4 种是黄芩成分,2 种是黄柏的成分,1 种是栀子的成分,其中 β 谷甾醇同时是黄芩、黄柏和栀子的成分。实际上,该 5 种药效成分均被证实具有神经保护作用。如汉黄芩素和 β 谷甾醇具有抗氧化和抗炎的作用^[15-16];吴茱萸碱被证实能够通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶 (PI3K/Akt) 信号通路抑制海马神经元的凋亡^[17];鞣黄芩素 I 能够抑制 β 淀粉样蛋白和双氧水诱导的氧化应激^[18-19];黄芩素是目前研究最广泛的药效成分之一,大量体内体外实验性模型研究发现,黄芩素具有多种神经药理活性,包括抗氧化、抗凋亡、抗炎和抗兴奋毒性、线粒体保护等作用^[20]。

晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 是一种模式判别受体,分布于神经元细胞、内皮细胞、胶质细胞、免疫细胞等,可与多种配体发生相互作用,如:晚期糖基化终产物 (AGEs)、高迁移率蛋白 B1 (HMGB1)、钙结合蛋白 S100、 β 淀粉样蛋白等^[21]。实际上,RAGE 的复杂生物活性还体现在它可因结合配体的不同激活细胞内不同的信号传导途径,引发不同下游效应^[22]。在新生大鼠缺氧缺血模型^[23]和局灶性脑缺血小鼠模型^[24]中均发现 RAGE 表达上调,而敲除 RAGE 基因能够减少模型小鼠梗死体积^[25]。脑缺血后,HMGB1 能够通过 RAGE 激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路和核转录因子 κ B (NF κ B) 信号通路,抑制 RAGE 能够相应地抑制上述通路,进而缓解炎症反应和血脑屏障的破坏,促进卒中后神经修复^[26]。由于晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体信号通路是黄连解毒汤抗缺血性脑卒中富集到最显著的信号通路,且该通路与其他通路如缺氧诱导因子 1、NOD 样受体、Toll 样受体等存在相互作用,我们认

为,该通路可能是黄连解毒汤治疗脑缺血的重要机制之一。研究表明,黄连解毒汤的某些活性成分,如黄芩苷、黄芩素和一些环烯醚萜类等能够剂量依赖性地抑制 HMGB1 或 AGEs 诱导的 RAGE 信号通路^[27-30];黄连素也被报道能够抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路发挥抗脑缺血作用^[31]。此外,有文献报道黄连解毒汤能够抑制体内体外模型 AGEs 的生成^[32],还可以影响脑缺血后该信号通路下游分子的表达,如肿瘤坏死因子、白细胞介素 6、血管内皮生长因子等^[33]。

综上所述,黄连解毒汤抗缺血性脑卒中中具有多靶点、多途径、多通路的特点,其主要生物学机制可能与以 RAGE 为中心的信号通路有关。本研究尚存在一些局限,如有效成分相关靶点寻找和确认方法需要进一步优化,黄连解毒汤与晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体、凋亡、白细胞介素 17、缺氧诱导因子 1、NOD 样受体、雌激素和 Toll 样受体信号通路的关系需要实验性证据,以 RAGE 为核心的信号通路作为黄连解毒汤异病同治潜在生物学基础的合理性需要进一步的生物学依据。

参考文献

- [1] FEIGIN VL, KRISHNAMURTHI RV, PARMAR P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990 - 2013: the GBD 2013 study [J]. Neuro-epidemiology, 2015, 45(3): 161-176.
- [2] BENJAMIN EJ, BLAHA MJ, CHIUVE SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the american heart association [J]. Circulation, 2017, 135(10): e146-e603.
- [3] 赵娜,贾连群,徐丽,等. 黄连解毒汤的文献分析研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(8): 1577-1580.
- [4] WANG P, WANG J, ZHANG C, et al. Huang-Lian-Jie-Du-Decotion induced protective autophagy against the injury of cerebral ischemia/reperfusion via MAPK-mTOR signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 149(1): 270-280.
- [5] 李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2017-2020.
- [6] 李梢. 基于生物网络调控的方剂研究模式与实践 [J]. 中西医结合学报, 2007, 5(5): 489-493.
- [7] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(4): 195-196.
- [8] HAN JY, LI Q, MA ZZ, et al. Effects and mechanisms of compound Chinese medicine and major ingredients on microcirculatory dysfunction and organ injury induced by ischemia/reperfusion [J]. Pharmacol Ther, 2017, 177: 146-173. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.03.005.

- [9] 程发峰, 宋文婷, 郭少英, 等. 清热解毒法治疗急性缺血性中风的系统综述 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(1): 106-109.
- [10] 梅全喜. 黄连解毒汤源出《肘后备急方》考辨 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(11): 2730-2731.
- [11] 长谷川恒, 蒋明方. 脑血管障碍的汉方治疗 [J]. 国外医学中医中药分册, 1991, 13(5): 7-9.
- [12] XUE M, YIN HJ, WU CF, et al. Effect of Chinese drugs for activating blood circulation and detoxifying on indices of thrombosis, inflammatory reaction, and tissue damage in a rabbit model of toxin-heat and blood stasis syndrome [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(1): 42-47.
- [13] XU J, MURAKAMI Y, MATSUMOTO K, et al. Protective effect of Oren-gedoku-to (Huang-Lian-Jie-Du-Tang) against impairment of learning and memory induced by transient cerebral ischemia in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2000, 73(3): 405-413.
- [14] LI S, ZHANG Z, WU L, et al. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network [J]. IET Syst Biol, 2007, 1(1): 51-60.
- [15] PIAO HZ, JIN SA, CHUN HS, et al. Neuroprotective effect of wogonin: potential roles of inflammatory cytokines [J]. Arch Pharm Res, 2004, 27(9): 930-936.
- [16] VANMIERLO T, BOGIE J, MAILLEUX J, et al. Plant sterols: Friend or foe in CNS disorders? [J]. Prog Lipid Res, 2015, 58: 26-39. doi: 10.1016/j.plipres.2015.01.003.
- [17] DAI Z, XIAO J, LIU S, et al. Rutaecarpine inhibits hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in rat hippocampal neurons [J]. Neuropharmacology, 2008, 55(8): 1307-1312.
- [18] TELERMAN A, OFIR R, KASHAMN Y, et al. 3,5,4'-trihydroxy-6,7,3'-trimethoxyflavone protects against beta amyloid-induced neurotoxicity through antioxidative activity and interference with cell signaling [J]. Bmc Complement Altern Med, 2017, 17(1): 332. doi: 10.1186/s12906-017-1840-y.
- [19] LIAO S, DENG H, HUANG S, et al. Design, synthesis and evaluation of novel 5,6,7-trimethoxyflavone-6-chlorotacrine hybrids as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25(7): 1541-1545.
- [20] LIANG W, HUANG X, CHEN W. The effects of baicalin and baicalein on cerebral ischemia: A review [J]. Aging Dis, 2017, 8(6): 850-867.
- [21] 吕翠, 刘洪娟, 刘晓丽, 等. 晚期糖基化终末产物受体及其抑制剂的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(4): 452-456.
- [22] VALENCIA J, MONE M, ZHANG J, et al. Divergent pathways of gene expression are activated by the RAGE ligands S100b and AGE-BSA [J]. Diabetes, 2004, 53(3): 743-751.
- [23] MA L, CARTER R, MORTON AJ, et al. RAGE is expressed in pyramidal cells of the hippocampus following moderate hypoxic-ischemic brain injury in rats [J]. Brain Res, 2003, 966(2): 167-174.
- [24] HASSID BG, NAIR MN, DUCRUET AF, et al. Neuronal RAGE expression modulates severity of injury following transient focal cerebral ischemia [J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(2): 302-306.
- [25] MUHAMMAD S, BARAKAT W, STOYANOV S, et al. The HMGB1 receptor RAGE mediates ischemic brain damage [J]. J Neurosci, 2011, 28(46): 12023-12031.
- [26] 奥婷, 张芹, 肖淑英, 等. HMGB1 与缺血性脑卒中关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(9): 23-28.
- [27] CHEN Z, WANG Q. Activation of PPAR γ by baicalin attenuates pulmonary hypertension in an infant rat model by suppressing HMGB1/RAGE signaling [J]. Febs Open Bio, 2017, 7(4): 477-484.
- [28] SINGH J, CHAUDHARI B, KAKKAR P. Baicalin and chrysin mixture imparts cyto-protection against methylglyoxal induced cytotoxicity and diabetic tubular injury by modulating RAGE, oxidative stress and inflammation [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 50: 67-75. doi: 10.1016/j.etap.2017.01.013.
- [29] YAMAGISHI SI, MATSUI T, ISHIBASHI Y, et al. Phytochemicals against advanced glycation end products (AGEs) and the receptor system [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(8): 1135-1141.
- [30] YIN H, HUANG L, OUYANG T, et al. Baicalein improves liver inflammation in diabetic db/db mice by regulating HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 55: 55-62. doi: 10.1016/j.intimp.2017.12.002.
- [31] ZHU JR, LU HD, GUO C, et al. Berberine attenuates ischemia-reperfusion injury through inhibiting HMGB1 release and NF- κ B nuclear translocation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(11): 1706-1715.
- [32] 邓远雄, 何丽华, 万思婷, 等. 黄连解毒汤对体内外晚期糖基化终产物形成的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 130-133.
- [33] 王文杰, 陈赛贞, 徐红燕, 等. 黄连解毒汤抗脑缺血研究进展及展望 [J]. 江西中医药, 2018, 49(11): 70-74.

Study on the Mechanism of *Huanglian Jiedu Decoction* (黄连解毒汤) in Ischemic Stroke: Based on Network Pharmacology

MA Chongyang¹, XU Tian², ZHANG Shuang², FAN Shuning², ZHAI Changming², CHENG Fafeng², ZHANG Qiuyun¹, WANG Qingguo², WANG Xueqian²

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100069; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To study the potential biological mechanism of *Huanglian Jiedu Decoction* (黄连解毒汤) in the treatment of ischemic stroke by network pharmacology method. **Methods** Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database was used to obtain effective constituents of *Huanglian Jiedu Decoction* by screening eligible oral utilization, drug similarity and blood-brain barrier permeability threshold. By drug target prediction and stroke treatment target mining, the 2 target data sets were analyzed to find intersection targets, and the corresponding constituents were used as active constituents. An active constituent target network and an effective constituent target network were constructed by using Cytoscape 3.6 software. Degree parameters of the effective constituent target network were analyzed to find important effective constituents and targets. Through protein interaction analysis/ Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis, potential signaling pathways of *Huanglian Jiedu Decoction* in ischemic stroke were found out. **Results** A total of 60 active constituents of *Huanglian Jiedu Decoction* were screened out, including neobaicalein, panicolin, dihydroroxylin, etc. There were 5 active constituents against cerebral ischemia, including wogonin, β -sitosterol, evodiamine, baicalein and skullcapflavone I. And 10 important targets for anti-cerebral ischemia, including androgen receptor, estrogen receptor 1, prostaglandin-endoperoxide synthase 2, blood coagulation factor II, nitric oxide synthase 3, blood coagulation factor VII, nuclear receptor 3C subfamily member 1, 5-serotonin receptor 3A, B lymphocytoma 2 and kinase insert domain-containing receptor (KDR). Based on protein interaction network, the important targets of *Huanglian Jiedu Decoction* were significantly enriched in 7 signaling pathways such as receptor for advanced glycation and products, apoptosis, interleukin 17, hypoxia induction factor 1, NOD-like receptors, estrogen and Toll-like receptors. **Conclusion** *Huanglian Jiedu Decoction* in ischemic stroke has characteristics like multiple targets, multiple approaches and multiple pathways. Its main biological mechanism may be related to the RAGE-centered signaling pathway.

Keywords *Huanglian Jiedu Decoction* (黄连解毒汤); ischemic stroke; network pharmacology; signaling pathway

(收稿日期: 2018-10-06; 修回日期: 2019-07-15)

编辑: 王利芬

《中医杂志》(英文版) 欢迎投稿

Journal of Traditional Chinese Medicine 【《中医杂志》(英文版)】(ISSN 0255-2922, CN 11-2167/R, 双月刊)

由中华中医药学会与中国中医科学院联合主办, 是我国中医药界具有权威的中医药英文科技期刊, 现发行和交换 90 多个国家和地区。

《中医杂志》(英文版) 自 1981 年创刊以来一直坚持正确的办刊宗旨, 国际影响力不断提升。2010 年入选 SCI-E (《科学引文索引》扩刊版), 2011 年获得中国中医科学院自主选题项目资助, 2013 年获得“中国科技期刊国际影响力提升计划”资助, 自 2012 年起连续被评为“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊先后被国际知名文献数据库 MEDLINE、《化学文摘》(CA)、《医学文摘》(EM) 等收录, 是 MEDLINE 收录的第一份中国出版的中医药期刊, 是 SCI 收录的 30 余种全科医学和替代医学期刊中唯一的中国传统医学综合性学术期刊。

《中医杂志》(英文版) 主要栏目包括循证研究、理论研究、基础研究、临床观察、中药研究、文献研究、思路与方法、综述等。内容以报道中医药基础、临床研究成果和科研前沿进展为主, 覆盖中医药学科各个领域。欢迎广大专家学者积极投稿。作者可直接登录本刊网站 <http://www.journaltcem.com> 投稿。

联系邮箱: jtcmen@126.com。电话: 010-64089190。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。