

基于网络药理学解析复方血栓通胶囊 改善微循环的作用机制*

毕聪, 吴灏, 王永刚, 彭维, 苏薇薇, 刘宏

中山大学生命科学学院 / 广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心, 广东 广州 510275

摘要: 复方血栓通胶囊由三七、丹参、黄芪、玄参四味药材组成, 具有活血化瘀、益气养阴的功效。本研究基于网络药理学技术, 解析复方血栓通胶囊改善微循环的作用机制。通过 GeneCards、OMIM、TCMSP 数据库、Venny 平台以及文献检索, 筛选复方血栓通胶囊改善微循环的活性成分及潜在作用靶点; 利用 STRING、Cytoscape, 构建 PPI 网络并筛选核心基因; 通过 DAVID、Cytoscape, 对潜在靶点进行 GO、KEGG 分析并构建成分-靶点-通路网络。结果表明, 筛选出复方血栓通胶囊改善微循环的活性成分 41 个, 包括皂苷类、黄酮类、丹参酮类、丹酚酸类、环烯醚萜类以及苯丙素苷类成分; 筛选出 40 个潜在作用靶点, 核心靶点包括 IL6、CCL2、ICAM1、EDN1、JUN、NOS3、PTGS2、VCAM1、MMP9 和 TNF; 潜在作用靶点富集出的前 20 条通路主要包括 Fluid shear stress and atherosclerosis、HIF-1 signaling pathway 等血管相关通路, Complement and coagulation cascades、TNF signaling pathway 等免疫炎症相关通路, Neuroactive ligand-receptor interaction 等神经活性相关通路以及 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications 等糖尿病相关通路。本研究揭示了复方血栓通胶囊可能通过调控心血管、炎症免疫、神经活性的相关靶点与通路, 影响血管形成、血管舒张、血管平滑肌增生及微循环血流量, 从而发挥改善微循环的作用。

关键词: 复方血栓通胶囊; 网络药理学; 微循环; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137 (2022) 02-0065-11

Network pharmacology analysis of Compound Xueshuantong Capsule (CXC) in improving microcirculation

BI Cong, WU Hao, WANG Yonggang, PENG Wei, SU Weiwei, LIU Hong

School of Life Sciences, Sun Yat-sen University / Guangdong Engineering and Technology Research Center for Quality and Efficacy Re-evaluation of Post-marketed TCM, Guangzhou 510275, China

Abstract: Compound Xueshuantong Capsule (CXC), composed of Notoginseng Radix et Rhizoma, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma, Astragali Radix, and Scrophulariae Radix, has the functions of promoting blood circulation, removing blood stasis, benefiting qi and nourishing yin. This study was designed to analyze the mechanisms of CXC against microcirculation disorders based on the network pharmacology technology. The active components and potential targets of CXC to improve microcirculation was screened by GeneCards, OMIM, TCMSP databases, Venny, and literatures. The PPI network was constructed and the core genes were screened by STRING and Cytoscape. The GO and KEGG pathway were analyzed and the component-target-pathway network was established

* 收稿日期: 2020-06-24

录用日期: 2020-09-30

网络首发日期: 2021-04-22

基金项目: 广东省名优中成药二次开发项目 (粤中医函 [2017] 19 号); 广东省科技计划项目 (2019A141401009)

作者简介: 毕聪 (1994 年生), 女; 研究方向: 中药网络药理学; E-mail: bicong@mail2.sysu.edu.cn

通信作者: 刘宏 (1988 年生), 男; 研究方向: 中药上市后再评价; E-mail: liuhong29@mail.sysu.edu.cn

through DAVID and Cytoscape. The results showed that 41 active compounds and 40 potential targets of CXC were identified. Saponins, flavonoids, tanshinones, salvianolic acids, iridoids, and phenylpropanoid glycosides were the main active compounds. IL6, CCL2, ICAM1, EDN1, Jun, NOS3, PTGS2, VCAM1, MMP9 and TNF were the key targets. The first 20 pathways enriched by potential targets included cardiovascular pathways such as fluid shear stress and atherosclerosis pathway and HIF-1 signaling pathway; inflammatory pathways such as complement and coagulation cascades pathway and TNF signaling pathway, neuroactive pathways such as Neuroactive ligand-receptor interaction, and Diabetes related pathways such as AGE-RAGE signaling pathway. This study showed that CXC might play an important role in improving microcirculation by regulating the targets and pathways of cardiovascular, inflammation, immune, and neuroactivity, thus to affect the angiogenesis, vasodilation, proliferation of vascular smooth muscle and microcirculation blood flow.

Key words: Compound Xueshuantong Capsule (CXC); network pharmacology; microcirculation; mechanism

复方血栓通胶囊由三七、黄芪、丹参、玄参四味药材组成,系广东众生药业股份有限公司独家生产的名优中成药品种,具有活血化瘀,益气养阴的功效,临床上主治血瘀兼气阴两虚证的视网膜静脉阻塞及稳定性劳累型心绞痛^[1]。研究表明,视网膜静脉阻塞^[2]、急性心肌梗死^[3]、动脉粥样硬化^[4]等疾病与微循环障碍密切相关,而复方血栓通胶囊改善微循环的作用靶点与机制尚不明晰。本文基于网络药理学技术,通过筛选微循环相关活性成分与作用靶点,构建药材-成分-靶点-通路综合网络,解析复方血栓通胶囊改善微循环障碍的作用机制。

1 实验方法

1.1 微循环障碍靶点获取

利用 GeneCards (<https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php>)和 OMIM (<https://omim.org/>)数据库^[5],以 microcirculation 为关键词,选择“Relevance score \geq 4.0”的基因。同时搜索文献中与微循环障碍相关的基因,去除重复基因。

1.2 复方血栓通胶囊化学成分及作用靶点获取

利用中药系统药理数据库(TCMSP) (<http://tcmssp.com/tcmssp.php>)数据库^[6],以“三七”“黄芪”“丹参”“玄参”为关键词,选择口服生物利用度(OB, oral bioavailability) \geq 30%、化合物类药性(DL, drug-like) \geq 0.18^[7]的化学成分用于下一步分析。利用TCMSP数据库及参考文献获取各化学成分的作用靶点,并将所得靶点通过UniProt数据库 (<https://www.uniprot.org/>)转化为基因名称。

1.3 活性成分及改善微循环靶点筛选

采用 Venny 平台 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)将微循环相关靶点与复方血栓通胶囊作用靶点取交集,作为复方血栓通胶囊改善微循环障碍潜在作用靶点。与潜在作用靶点相关联的成分作为复方血栓通胶囊的活性成分。

1.4 蛋白相互作用(PPI)网络构建及核心基因筛选

将复方血栓通胶囊微循环潜在作用靶点导入 STRING (<https://string-db.org/>)^[8]平台,蛋白种属选择“Homo sapiens”,最低相互作用得分选择中等置信度“medium confidence(0.4)”。将“TSV”格式数据导入 Cytoscape^[9],构建 PPI 网络,并利用“Network Analysis”的“Generate style from statistics”功能将 PPI 网络可视化。利用“cytoHubba”功能筛选核心基因。

1.5 生物功能与通路富集分析

利用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>)对潜在作用靶点进行 GO (gene ontology)功能分析,利用 Cytoscape 中“ClueGO、CluePedia”插件对潜在作用靶点进行 KEGG (kyoto encyclopedia of genes and genomes)信号通路分析^[10],并利用 GraphPad 软件将结果可视化。

1.6 活性成分-改善微循环靶点-通路网络构建

将复方血栓通胶囊活性成分、改善微循环潜在作用靶点、KEGG 通路导入 Cytoscape,构建活性成分-靶点-通路网络。其中,节点代表活性成分、基因或通路,连线代表生物分子的作用关系,以度值和介数作为评价节点在网络中重要性的参数。

2 结果

2.1 改善微循环靶点及活性成分筛选

通过 GeneCards、OMIM 数据库及文献检索,共获取微循环相关靶点 187 个,利用 TCMSP 数据库及文献检索,共获取复方血栓通胶囊作用靶点 151 个。取二者靶点交集(图1),筛选得到复方

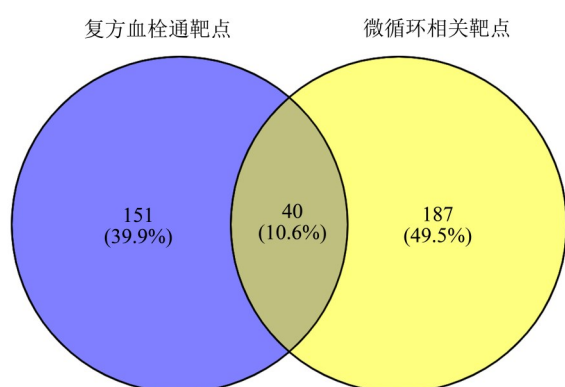


图1 复方血栓通胶囊作用靶点与微循环靶点交集韦恩图

Fig. 1 The Venn diagram of targets of CXC and microcirculation

血栓通胶囊改善微循环的潜在作用靶点 40 个(表1)、关联活性成分 41 个(表2)。其中,归属三七的活性成分有 7 个,为人参皂苷 R_{g1} 、三七皂苷 R_1 、三七素等皂苷类成分;归属丹参的有 20 个,为丹参酮 II A、隐丹参酮等丹参酮类成分和迷迭香酸、丹酚酸 B、原紫草酸等酚酸类成分;归属黄芪的有 8 个,为芒柄花素、毛蕊异黄酮等黄酮类成分和黄芪甲苷等皂苷类成分;归属玄参的成分有 6 个,为哈巴俄苷等环烯醚萜类成分和安格洛昔 C 等苯丙素苷类成分。

2.2 蛋白互作网络构建(PPI)及核心基因筛选

利用 STRING 数据库、Cytoscape,构建 40 个复方血栓通胶囊微循环潜在作用靶点的 PPI 网络图(图2),筛选出核心基因(图3)为 IL6、CCL2、ICAM1、EDN1、JUN、NOS3、PTGS2、VCAM1、MMP9、TNF。结果提示这些靶点可能在复方血栓通胶囊改善微循环障碍的作用中发挥核心作用。

2.3 GO 功能富集分析

分别以生物过程(BP, biological process)、细胞组分(CC, cellular components)和分子功能(MF, molecular function)对复方血栓通胶囊微循环潜在作用靶点进行功能富集分析,列出显著性最高的 10 条(图4~6)。结果表明,在生物过程方面,主要富集于 inflammatory response、lipopolysaccharide-

mediated signaling pathway、response to hypoxia 等,涉及炎症反应、脂多糖信号通路、白细胞迁移、缺氧反应等;在细胞组分方面,主要富集于 extracellular space、external side of plasma membrane、blood microparticle 等,涉及细胞外间隙、质膜外层、细胞外基质、细胞连接、血液微粒等,可能主要通过作用于细胞表面或细胞间物质发挥作用;在分子功能方面,富集于 serine-type endopeptidase activity、heme binding、transmembrane signaling receptor activity 等方面,涉及丝氨酸型内肽酶活性、血红素结合、跨膜受体活性、一氧化氮合酶活性等。

2.4 KEGG 通路富集分析

对复方血栓通胶囊微循环潜在作用靶点进行 KEGG 通路分析,共富集到了 107 条通路,筛选富集靶点数排名前 20 的通路(图7)。结果表明,复方血栓通胶囊可作用于血管相关通路 Fluid shear stress and atherosclerosis (血流剪切应力及动脉粥样硬化)、HIF-1 signaling pathway (缺氧诱导因子 1 信号通路)、Relaxin signaling pathway (松弛素信号通路),通过调节血液流变、扩张血管、促进血管生成、增加微循环血流灌注等改善微循环障碍;也可作用于免疫炎症相关通路,如 Complement and coagulation cascades (补体与凝血级联反应)、TNF signaling pathway (肿瘤坏死因子信号通路)、IL-17 signaling pathway (白细胞介素 17 信号通路);作用于神经活性相关通路 Neuroactive ligand-receptor interaction (神经活性配体-受体相互作用)以及糖尿病相关通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)。由此可见,复方血栓通胶囊改善微循环障碍,可能通过调节血液流变、扩张血管、促进血管生成、增加微循环血流灌注、调节炎症免疫、神经活性等方面的靶点及通路而实现。

2.5 活性成分-靶点-通路网络构建

将 41 个活性成分、40 个作用靶基因、富集靶点数排名前 10 的 KEGG 通路导入 Cytoscape,构建复方血栓通胶囊改善微循环的活性成分-靶点-通路网络图(图8)。其中紫色菱形代表靶点,灰色三角为通路,圆形为活性成分(绿色为三七成分,黄色为丹参成分,蓝色为黄芪成分,粉色为玄参成分)。

3 小结与讨论

微循环即微动脉和微静脉之间的血液循环,

表 1 复方血栓通胶囊改善微循环潜在作用靶点

Table 1 The potential targets of CXC to improve microcirculation

序号	靶点	靶点名称	关联化合物数
1	PTGS2	Prostaglandin G/H synthase 2	29
2	F2	Thrombin	14
3	DPP4	Dipeptidyl peptidase IV	11
4	PTGS1	Prostaglandin G/H synthase 1	10
5	ADRB2	Beta-2 adrenergic receptor	10
6	CA2	Carbonic anhydrase II	10
7	JUN	Transcription factor AP-1	10
8	EDN1	Endothelin-1	10
9	NOS2	Nitric oxide synthase, inducible	9
10	TNF	Tumor necrosis factor	9
11	GABRA1	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-1	8
12	IL6	Interleukin-6	8
13	ICAM1	Intercellular adhesion molecule 1	7
14	PPARG	Peroxisome proliferator activated receptor gamma	7
15	MMP9	Matrix metalloproteinase-9	7
16	TGFB1	Transforming growth factor β 1	7
17	CHRM2	Muscarinic acetylcholine receptor M2	6
18	CCL2	C-C motif chemokine 2	6
19	STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	6
20	VCAM1	Vascular cell adhesion protein 1	6
21	NFKBIA	NF-kappa-B inhibitor alpha	6
22	TLR4	Toll-like receptor 4	6
23	NOS3	Nitric oxide synthesis, endothelial	5
24	F10	Coagulation factor Xa	5
25	SELE	E-selectin	5
26	MMP2	Matrix metalloproteinase 2	5
27	NFKB	NF-kappaB	5
28	MAOB	Amine oxidase [flavin-containing] B	4
29	SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor-1	4
30	C3	Complement C3	3
31	MK14	Mitogen-activated protein kinase 14	3
32	NR3C1	Glucocorticoid receptor	3
33	THBD	Thrombopoietin	3
34	HIF1A	Hypoxia inducible factor 1 α	3
35	MAOA	Amine oxidase [flavin-containing] A	2
36	C5	Complement C5	2
37	F7	Coagulation factor VII	2
38	VEGF	Vascular endothelial growth factor	2
39	KCNH2	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2	1
40	VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	1

表2 复方血栓通胶囊改善微循环活性成分

Table 2 The active compounds of CXC to improve microcirculation

编号	化合物名称	归属药材	关联靶点数
C-1	精氨酸	黄芪	1
C-2	三七素	三七	3
C-3	焦谷氨酸	玄参	2
C-4	丹参素	丹参	3
C-5	色氨酸	黄芪	4
C-6	原儿茶醛	丹参	2
C-7	咖啡酸	丹参	5
C-8	对香豆酸	玄参	5
C-9	毛蕊异黄-7-O-β-D-葡萄糖苷	黄芪	1
C-10	毛蕊花苷	玄参	1
C-11	丹酚酸D	丹参	1
C-12	原紫草酸	丹参	3
C-13	迷迭香酸	丹参	7
C-14	丹酚酸A	丹参	2
C-15	芒柄花苷	黄芪	6
C-16	安格洛苷C	玄参	4
C-17	三七皂苷R1	三七	1
C-18	丹酚酸B	丹参	3
C-19	9, 10-二甲氧基紫檀烷-3-O-β-D-葡萄糖苷	黄芪	1
C-20	毛蕊异黄酮	黄芪	7
C-21	人参皂苷 Rg1	三七	4
C-22	人参皂苷 Re	三七	2
C-23	哈巴俄苷	玄参	5
C-24	丹酚酸C	丹参	1
C-25	紫草酸乙酯	丹参	2
C-26	丹参酚醌 II	丹参	4
C-27	芒柄花素	黄芪	12
C-28	人参皂苷 Rf	三七	2
C-29	人参皂苷 Rb1	三七	2
C-30	黄芪甲苷IV	黄芪	3
C-31	人参皂苷 Rh1	三七	2
C-32	15, 16-二氢丹参酮I	丹参	4
C-33	Scrophuloside A4	玄参	11
C-34	丹参酸甲酯	丹参	4
C-35	人参炔三醇	丹参	1
C-36	隐丹参酮	丹参	9
C-37	丹参酮I	丹参	5
C-38	1, 2-二氢丹参醌I	丹参	4
C-39	丹参酚醌 I	丹参	7
C-40	丹参酮 II A	丹参	8

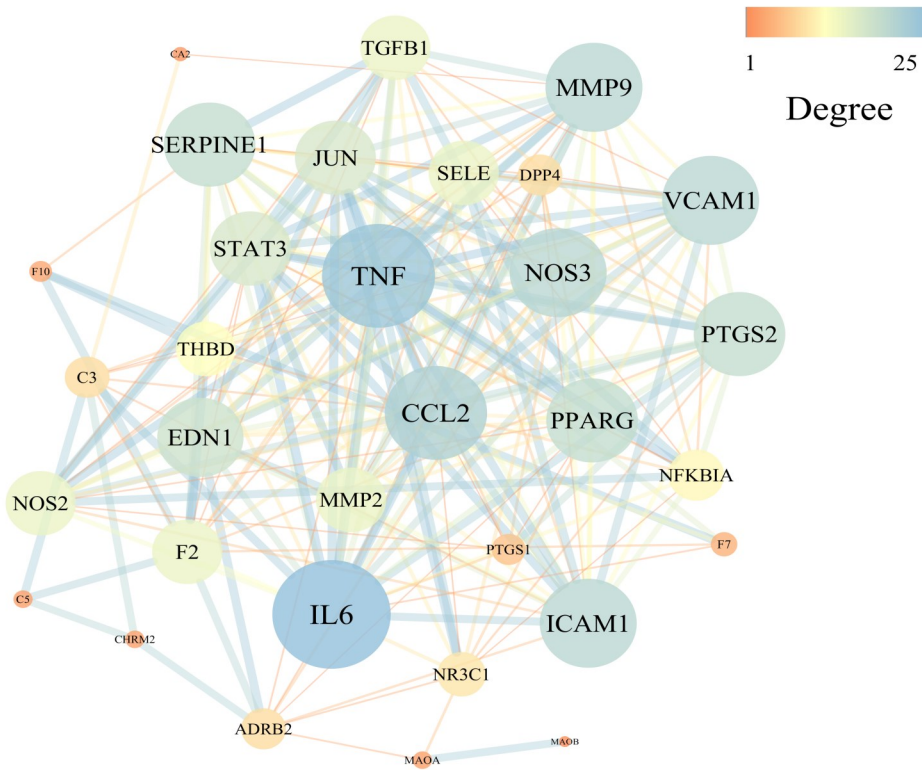


图2 复方血栓通胶囊改善微循环潜在作用靶点互作网络图

Fig. 2 The protein-protein interaction network of CXC to improve microcirculation

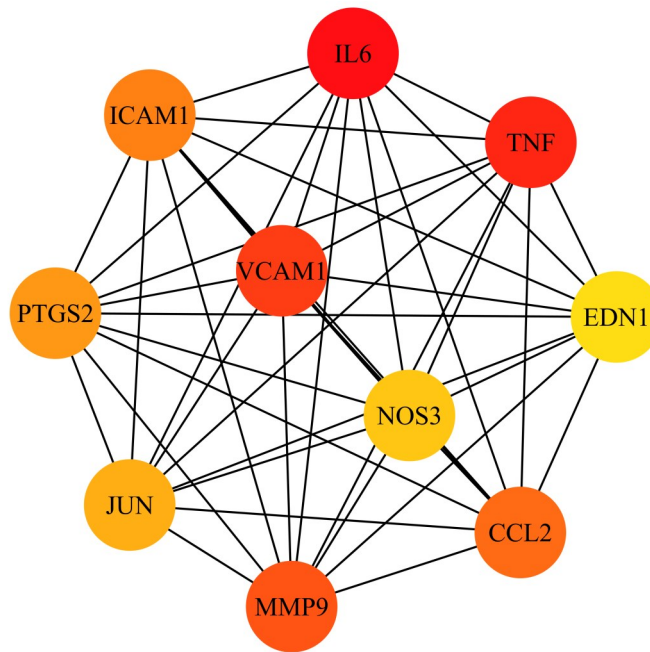


图3 靶点互作网络中的核心基因

Fig. 3 The hub genes in the protein-protein interaction network

是机体进行血液和组织间物质交换的场所。当机体受到某些病理因素的刺激时，出现血管炎症和
内皮功能异常，引起血液流速减慢或形成血栓，
进而引发微循环障碍^[11]。临床数据表明，微循环

障碍是造成糖尿病^[12]、胰腺炎^[13]、脑损伤^[14]、脓
毒症^[15]、心血管^[16]等多种疾病的重要原因。已有
研究表明，复方血栓通胶囊可显著增加血流灌注量，
扩张血管，从而改善视网膜、心肌组织的微

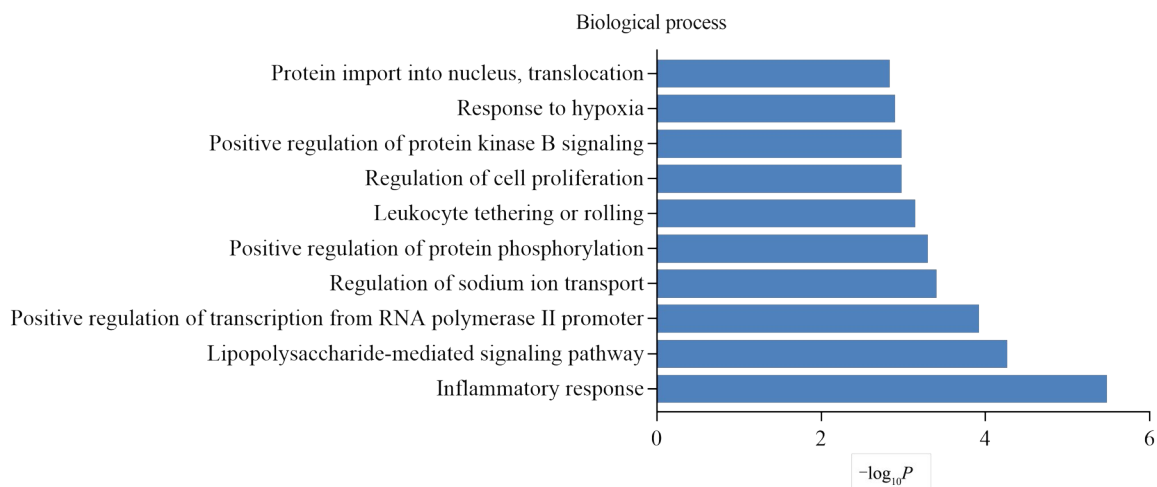


图 4 复方血栓通微循环潜在作用靶点的生物过程富集分析

Fig. 4 Biological process analysis of potential targets of CXC to improve microcirculation

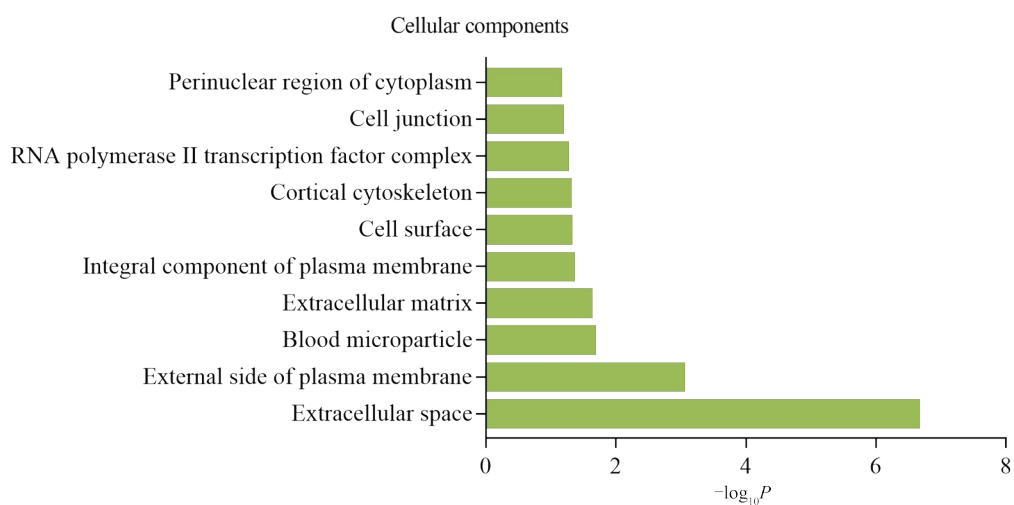


图 5 复方血栓通微循环潜在作用靶点的细胞组分富集分析

Fig. 5 Cellular components analysis of potential targets of CXC to improve microcirculation

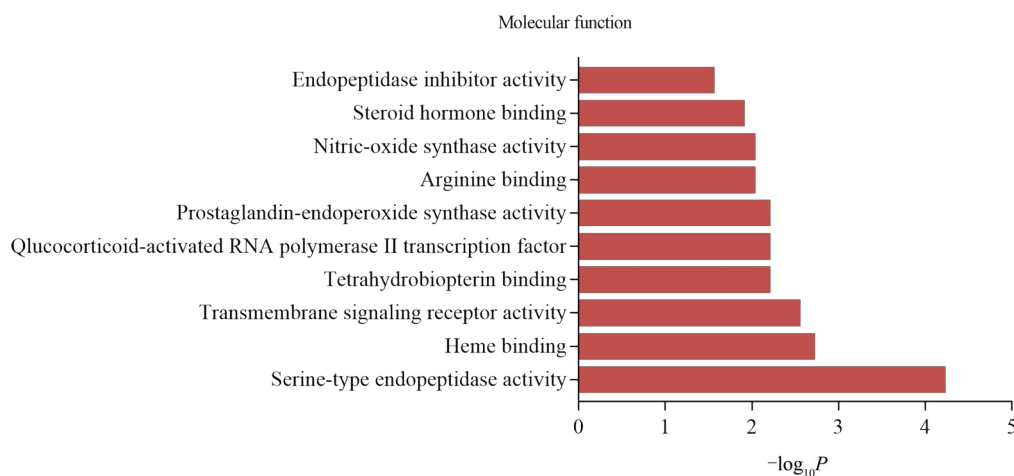


图 6 复方血栓通微循环潜在作用靶点的分子功能富集分析

Fig. 6 Molecular function analysis of potential targets of CXC to improve microcirculation

循环障碍 [1, 17-18]。

本研究基于网络药理学, 筛选出复方血栓通胶囊与改善微循环相关的 41 个活性成分, 主要为人参皂苷 R_{g1}、三七皂苷 R₁ 等皂苷类成分, 芒柄花素、毛蕊异黄酮等黄酮类成分, 丹参酮 II A、隐丹参酮等丹参酮类成分, 迷迭香酸、丹酚酸 B 等酚酸类成分, 哈巴俄苷等环烯醚萜类成分, 以及安格洛昔 C 等苯丙素苷类成分。筛选出复方血栓通胶囊与改善微循环相关的 40 个潜在作用靶点, 其中 IL6、CCL2、ICAM1、EDN1、JUN、NOS3、PTGS2、VCAM1、MMP9、TNF 发挥了关键作用。

复方血栓通胶囊微循环潜在作用靶点富集于心血管、免疫炎症、神经活性及糖尿病相关通路。在心血管通路方面, HIF-1 信号通路对微循环的建

立有重要意义 [19], 复方血栓通胶囊可直接调控 HIF 信号通路中的核心基因 HIF-1 α (图 9), 进而影响红细胞生成、血管形成、铁代谢、血管舒张等; 也可调控下游血管内皮生长因子 (VEGF)、纤溶酶原激活剂抑制剂-1 (PAI-1), 直接影响血管形成; 以及调控内皮素 (EDN-1)、一氧化氮合酶 (iNOS、eNOS), 调节血管舒张、血小板聚集以及血管平滑肌增生 [20]。在炎症方面, 微循环内皮细胞被激活后, 细胞间黏附因子-1 (ICAM-1)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和趋化因子等被大量释放, 引起白细胞聚集, 同时影响血管通透性, 形成微血管血栓 [21]。复方血栓通胶囊可调控 TNF 信号通路等炎症相关通路 (图 10), 通过调控 TNF- α 、IL6、CCL2、MMP9、ICAM-1、VCAM-1、E-选

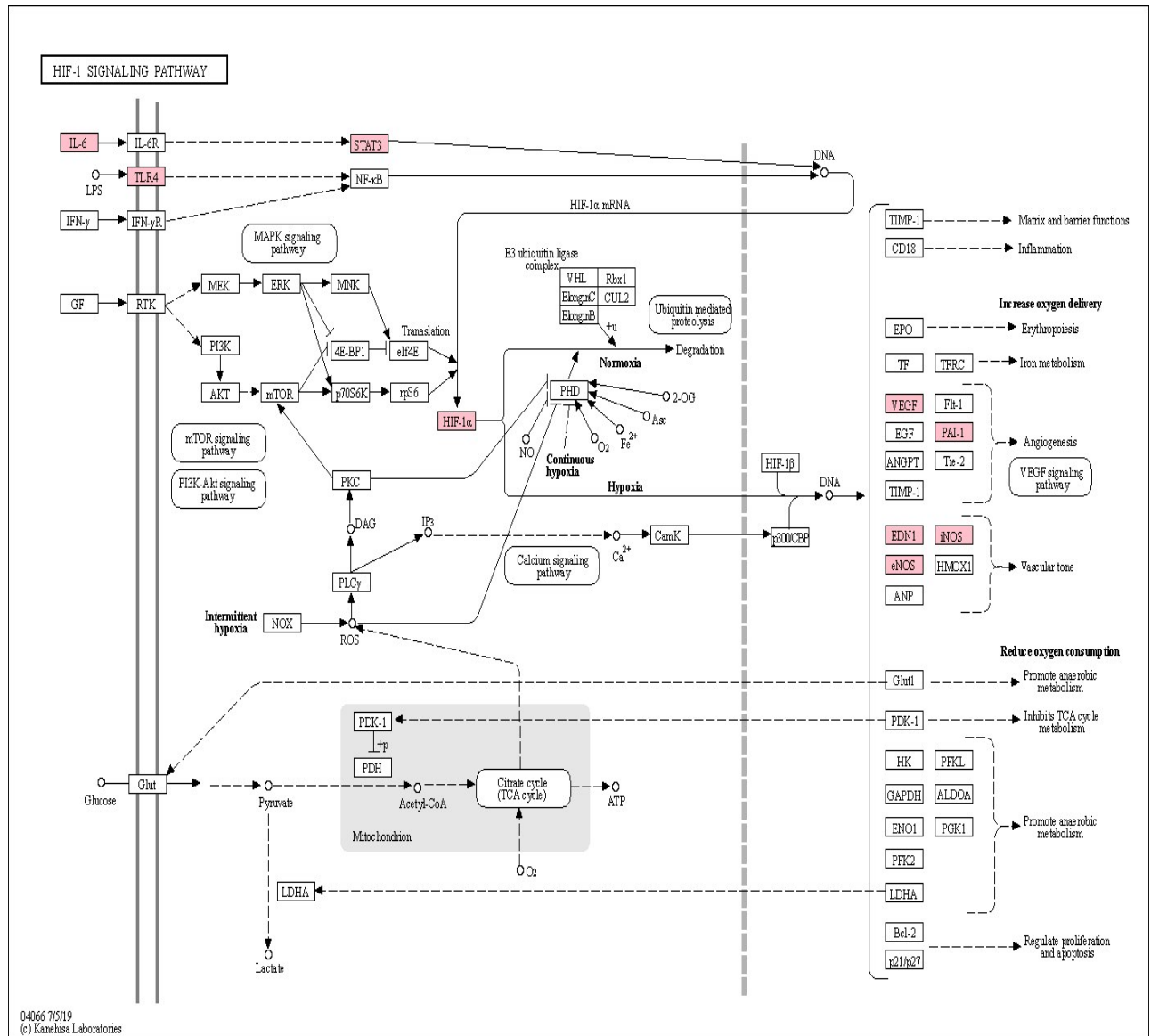


图 9 推测的复方血栓通胶囊在 HIF-1 信号通路的作用

Fig. 9 The effect of CXC in HIF-1 signaling pathway

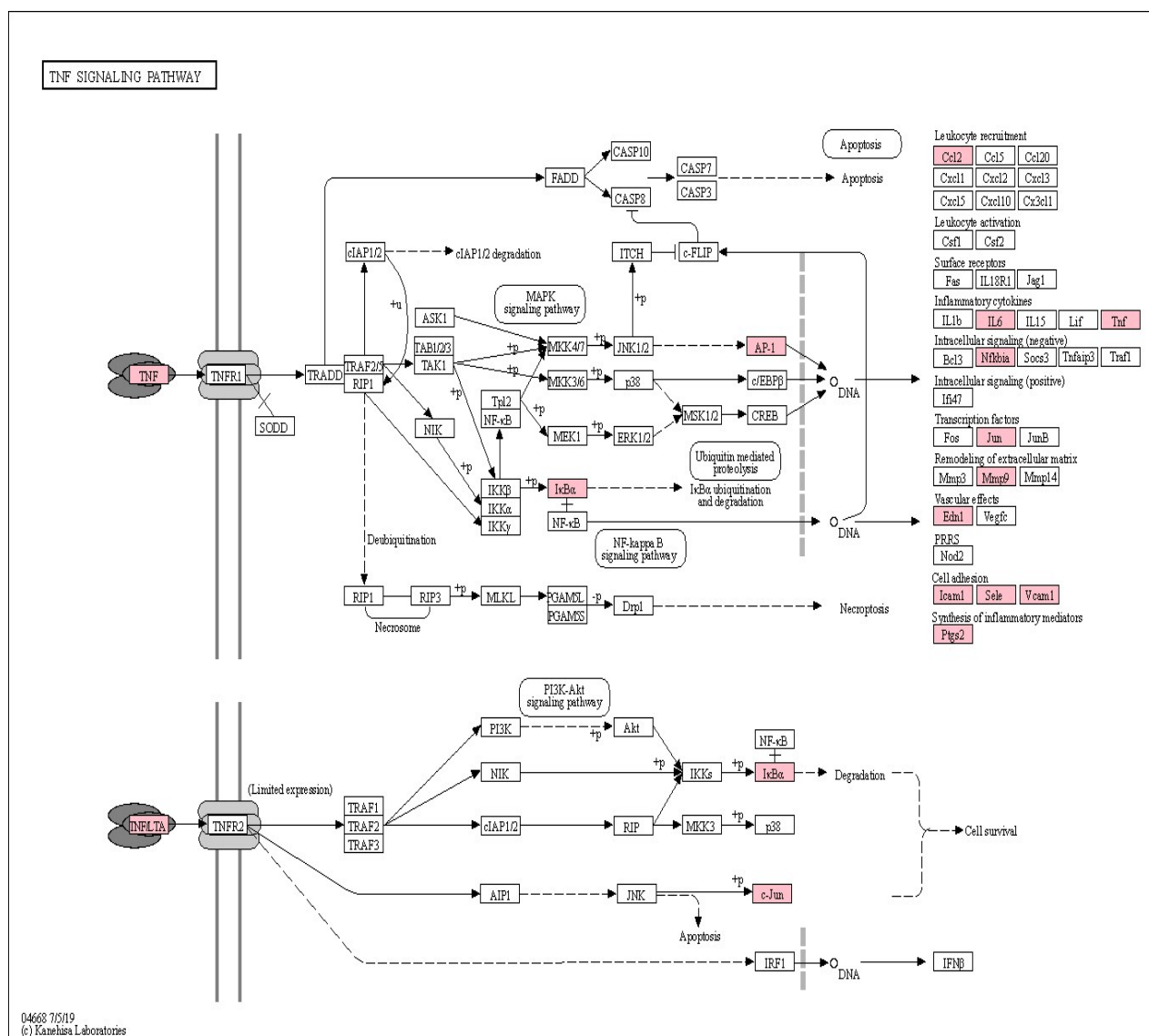


图 10 推测的复方血栓通胶囊对 TNF 信号通路的作用

Fig. 10 The effect of CXC in TNF signaling pathway

择素等, 调控炎症因子的释放、白细胞黏附、血管重构、细胞黏附等。在神经活性方面, 交感神经通过支配微血管的平滑肌, 调节血管收缩舒张及微循环的血流量^[22-23]。复方血栓通胶囊可通过调节乙酰胆碱受体 2 (CHRM2)、肾上腺素能受体 (ADRB2)、糖皮质激素受体 (NR3C1)、补体 (C3、C5) 等调控 Neuroactive ligand-receptor inter-

action 信号通路, 从而影响微循环血流量。

综上所述, 本研究揭示了复方血栓通胶囊可能通过调控心血管、炎症免疫、神经活性等相关靶点与通路, 影响血管形成、血管舒张、血管平滑肌增生及微循环血流量, 发挥改善微循环作用; 为其机制解析、临床用药提供了依据。

参考文献:

- [1] LIU H, LIANG J P, LI P B, et al. Core bioactive components promoting blood circulation in the traditional Chinese medicine Compound Xueshuantong Capsule (CXC) based on the relevance analysis between chemical HPLC fingerprint and *in vivo* biological effects [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112675.
- [2] NOMA H, FUNATSU H, MIMURA T, et al. Perifoveal microcirculation in macular oedema with retinal vein occlusion [J]. *Open Ophthalmology Journal*, 2012, 6(1): 63-64.

- [3] WHITE S K, HAUSENLOY D J, MOON J C. Imaging the myocardial microcirculation post-myocardial infarction [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9(4): 282-292.
- [4] GROSZEK E, GRUNDY S M. The possible role of the arterial microcirculation in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Journal of Chronic Diseases*, 1980, 33(11/12): 679-684.
- [5] YUTAO W, XUE P, ANJU L. Study on the mechanism of artemisiae scopariae herba in the treatment of deep vein thrombosis based on network pharmacology [J]. *Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology*, 2019, 30(12): 1464-1473.
- [6] LUO Y, WANG Q, ZHANG Y. A systems pharmacology approach to decipher the mechanism of danggui-shaoyao-san decoction for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016, 178: 66-81.
- [7] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *Journal of Cheminformatics*, 2014, 6(1): 13.
- [8] SZKLARCZYK D, FRANCESCHINI A, KUHN M, et al. The STRING database in 2011: functional interaction networks of proteins, globally integrated and scored [J]. *Nucleic Acids Research*, 2011, 39: 561-568.
- [9] KOHL M, WIESE S, WARSCHEID B. Cytoscape: Software for visualization and analysis of biological networks [J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 696: 291-303.
- [10] 李泮霖,刘宏,廖弈秋,等.基于网络药理学探讨丹红注射液成分-抗血栓靶点的相互作用[J].*中山大学学报(自然科学版)*,2018,57(4):121-127.
- [11] 罗丽珊,孙嘉.微循环障碍相关细胞信号通路的研究进展[J].*微循环学杂志*,2013,23(1):77-80.
- [12] BROOKS B A, FRANJIC B, BAN C R, et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2010, 10(9): 739-746.
- [13] CUTHBERTSON C M, CHRISTOPHI C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis [J]. *British Journal of Surgery*, 2006, 93(5): 518-530.
- [14] McHEDLISHVILI G. Role of cerebral microcirculation in secondary brain damage [M]. USA:Springer, 1986.
- [15] HAWIGER J, VEACH R A, ZIENKIEWICZ J. New paradigms in sepsis: from prevention to protection of failing microcirculation [J]. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*, 2015, 13(10): 1743-1756.
- [16] HOUBEN A J, ERINGA E C, JONK A M, et al. Perivascular fat and the microcirculation: relevance to insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease [J]. *Current Cardiovascular Risk Reports*, 2012, 6(1): 80-90.
- [17] 郝改梅,王伟,毕力夫,等.复方血栓通胶囊对糖尿病周围神经病变的影响[J].*陕西中医*,2015,6:753-755.
- [18] 苏锦锋,杨凡,邓莉,等.复方血栓通胶囊对冠心病患者PCI术后心肌微循环的影响[J].*现代中西医结合杂志*,2019,28(32):3601-3604.
- [19] 朱婷娜,徐恩.缺氧诱导因子-1 α 在脑缺血中的作用及其机制[J].*国际脑血管病杂志*,2012,20(4):310-314.
- [20] BHM F, PERNOW A J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease [J]. *Cardiovascular Research*, 2007, 76(1): 8-18.
- [21] GRANGER D N. Inflammation and the Microcirculation [J]. *Minerva*, 2010, 2(1): 1-87.
- [22] 肖博文,曹维,赵香,等.交感神经与脉络膜微循环障碍相关性的实验研究[J].*临床心身疾病杂志*,2016,22(z1):41-42.
- [23] 瞿群威,王诗才,陈四海,等.腰交感神经毁损术对股骨头缺血性坏死患者微循环和血管活性物质的作用[J].*微循环学杂志*,2013,23(2):44-46.

(责任编辑 张冰)