

本文引文格式:刘玥彤,蒙兰青,刘佩,等.基于网络药理学及分子对接技术探讨中药治疗脑卒中作用机制的研究进展[J].右江民族医学院学报,2021,43(6):810-814.

【综述与讲座】

基于网络药理学及分子对接技术探讨中药 治疗脑卒中作用机制的研究进展

刘玥彤¹,蒙兰青²,刘佩¹,杨臻鑫¹,刘蕾³,欧阳扬¹,黄清²,陈维¹,陈玉珍¹,方子文¹

1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000;
3. 广东省粤北人民医院,广东 韶关 512000

摘要: 脑卒中又称“中风”,是一种急性的脑血管疾病,包括缺血性和出血性卒中,其高发病率、高致残率的特点严重危害人类健康。中医学是中华民族的瑰宝,几千年来在脑卒中治疗中积累了丰富的临床经验,由于缺乏对作用机制的科学阐释,影响了中药在脑卒中治疗中的应用。因此,基于网络药理学及分子对接技术探讨中药与脑卒中的关系具有重要的临床意义。文章总结了近几年国内外学者对脑卒中的中药研究,分析了中药治疗脑卒中的有效性及可行性,为拓展中药治疗脑卒中的研究思路提供参考。

关键词: 网络药理学;分子对接技术;中药;缺血性卒中;出血性卒中

中图分类号: R743 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2021)06-0810-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.06.023

脑卒中在中医被称为中风,以突然昏仆、半身不遂、肢体麻木、舌蹇不语、口舌歪斜、偏身麻木等为主要表现的脑神经系统疾病。中药是中华民族的瑰宝,几千年来在脑卒中治疗中积累了丰富的临床经验,由于缺乏对其作用机制的科学阐释,影响了中药在脑卒中治疗中的应用。应用现代技术分析和阐释中药在治疗脑卒中的作用机制,是目前中医药学者研究的焦点^[1]。

网络药理学是一门以系统生物学、生物信息学和通量组织学为基础的全新学科,将中药与网络药理学相结合,建立了一种新的研究方法——中药网络药理学,解释药物-基因-疾病三者之间的关系^[2]。分子对接是一种研究小分子配体与蛋白质受体之间相互作用和识别的理论方法。将网络药理学和分子对接技术相结合共同研究中药治疗脑卒中,为活性成分筛选和机制探索提供新的方法^[3-4]。本文将网络药理学及分子对接技术探讨中药在治疗脑卒中作用机制。

1 中药网络药理学及分子对接技术

1.1 中药网络药理学 自从英国药理学家 Hopkins 于 2007 年提出“网络药理学”概念后,中医药研究工作

者在多学科理论基础上,通过可视化软件构建“中药、成分、靶点、疾病”相互作用网络,评估药物的有效性、作用机制以发现高效低毒的药物^[5-6]。我国学者李梢^[7-8]于 2002 年首次提出通过生物信息学分析复杂系统,从“关系→网络→功能”角度探讨中药对疾病的干预作用。以“网络”为核心,利用公共数据库和生物信息学技术对药物成分的靶点信息和特定疾病的靶点信息进行筛选,通过 Venny 等平台进行映射取交集得到交叉靶点,即该药治疗疾病的潜在作用靶点^[9]。然后构建“药物-基因-靶点-疾病”互作网络,以网络靶标为切入点,探讨药物对“致病网络”的作用机制并对药物防治疾病的潜在作用靶点、参与调控的信号通路及中药复方制剂配伍规律进行预测^[10-11]。最后以实验数据支撑,揭示中药的现代药理学机制。朱德才等^[12]对丹参治疗缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)潜在效应机制进行研究,通过网络药理学发现丹参中有效成分 38 种,丹参治疗缺血性脑卒中的核心靶标 83 个,后通过 GO 和 KEGG 富集分析,发现丹参中的丹参素、丹参酚等化合物可通过调节卒中后侧支动脉的

基金项目: 国家自然科学基金项目(81660791)

第一作者简介: 刘玥彤(1990—),女,在读硕士研究生,研究方向:脑血管疾病基础及临床研究, E-mail: 954723445@qq.com

通讯作者简介: 蒙兰青(1972—),男,硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑血管疾病基础及临床研究, E-mail: menglanqingsj@qq.com

直径、抗血小板凝聚、抗氧化等诸多作用治疗 CIS。川芎嗪是中药川芎中所含的有效成分之一,常用来治疗缺血性脑卒中、冠心病等相关的多种疾病,基于中药网络药理学的方法,构建化学成分和疾病相关蛋白网络,网络中包含 150 个作用靶点和 410 个与缺血性脑卒中相关的靶标,分析提示川芎嗪可以调节凝血系统、纤溶系统、炎症、血小板功能、血管功能等生物过程方面及

调控补体和凝血级联、钙信号通路、血小板活化、神经活性配体-受体相互作用等信号通路发挥活血化瘀作用^[13]。

常用的网络药理学数据库主要药物分子数据库、靶点数据库、蛋白质相互作用数据库、蛋白质晶体结构数据库及通路数据库等,见表 1,基于以上数据库可筛选药物有效成分及网络可视化分析^[14-15]。

表 1 常用的网络药理学数据库及特点

数据库	特点
TCMSP	是药物分子数据库中的一种,通过设定口服生物利用度(OB)和类药性(DL)来筛选药物中的活性成分及相关靶标。
Uniprot	是信息最丰富、资源最广的一种蛋白质数据库,由 Swiss-Prot、TrEMBL 和 PIR-PSD 三大数据库数据整合而成,用以筛选靶标蛋白质的基因。
Pubchem/OMIM	又名有机小分子生物活性数据库,主要对药物化合物的 2D、3D 结构进行搜索与转换。
STRING	最常用的蛋白数据库,主要用于构建蛋白相互作用网络(PPI)。
Drug Bank ^[16]	于 2006 年首次发布,是靶点数据库的一种,主要用于搜索疾病基因、蛋白质靶标信息及药物分子-靶点作用关系信息,从而缩小临床药品和化学药品数据库的差距,目前该数据库已被已广泛应用。
TTD ^[17]	提供了药物的主要靶标(primary target)的相关信息。该数据库从 2002 年上线以来,已经过多次升级更新,目前的最新版是上线的 TTD2020 版。新版数据库纳入了两类靶标调控分子,即 microRNAs(MiRNAs)和转录因子(TF),对于 TTD 中成功的(批准的)、临床试验、专利记录和文献报道的靶标的调控。
GeneCards	GeneCards 作为综合数据库用于提供有关所有注释和预测的人类基因的全面信息。该库以 150 个 Web 源的以基因为中心数据,主要设计基因组、转录学、蛋白生物学、遗传、临床等信息。

1.2 分子对接技术 分子对接技术(molecular docking)是从 100 年前 Fischer E 等^[18]提出的“锁钥模型”到二十世纪中叶 Koshland DE^[19]提出的“诱导契合理论”的基础上发展而来,利用配体与受体相结合的理论,从刚性对接、半柔性对接到柔性对接,逐步阐明配体与受体的结合是一个动态过程,即配体与受体诱导契合过程中发生构象改变,最终形成形状和能量最优匹配的结合模式。

分子对接的 3 种方法中,刚性对接适合考察比较大的体系,比如蛋白质和蛋白质、蛋白质和核酸之间的相互作用,计算和原理相对简单,主要考虑构象之间的契合程度。半柔性对接适合于处理小分子和大分子之间的对接。在对接过程中,小分子相对较小,其构象一

般是可以变化的,因此在考察柔性的基础上,还可以保持较高的计算效率。柔性对接适合于精确考察分子之间的识别情况,在提高了对接准确性的同时也耗费较长的计算时间。

分子对接技术在药物设计领域广受欢迎,它既可以用来预测结合模式,还可以用来预测结合亲和力。在过去的 20 年中涌现出了大量的分子对接软件比如 AutoDock、AutoDock Vina、LeDock、rDock、Flex X、UCSF DOCK、LigandFit、GLIDE、GOLD、MOE Dock、Surflex 等,在小分子配体-蛋白质分子对接、蛋白质-蛋白质分子对接、蛋白质-DNA 分子对接、蛋白质-RNA 分子对接中发挥重要作用^[20-21]。常用的分子对接软件及其特点见表 2。

表 2 常用的分子对接软件及特点

软件	特点
AutoDock	在经验打分函数的基础上,采用格点对接的方法,能够充分考虑小分子的柔性,使配体与受体分子可以完全柔性对接,进而保存探针原子和受体的相互作用能。
AutoDock Vina	与 AutoDock 相比,提高了结合模式预测的平均准确度,通过使用更简单的打分函数加快了搜索速度,使得在处理更多可旋转键的体系时,仍能提供重现性较好的对接结果。
FlexX	是德国国家信息技术研究中心开发的分子对接软件,因其对接效率高速度快等优点,主要用于小分子数据库的虚拟筛选。
Surflex	是一种快速准确的分子对接方式,采用独特的经验打分函数和拥有专利的搜索引擎,将配体分子对接到蛋白的结合位点。
LeDock	可快速准确地将小分子灵活对接到蛋白质,通过 LeDock 进行高通量虚拟筛选并发现了新的酶抑制剂和结构域拮抗剂。
rDock	是一种快速通用的开源对接程序,主要用于小分子与蛋白质和核酸的对接,专为高通量虚拟筛选和结合模式预测研究而设计。

1.3 网络药理学及分子对接技术在探讨中药作用机制的路线分析 从 TCMSPP 等数据库中筛选出药物有效成分及靶点信息;从 CTD 等数据库中筛选出疾病相关靶点;将药物靶点信息与疾病靶点信息取交集并进行分子对接,最后利用交集基因作 GO 和 KEGG 富集分析等来研究中中药治疗疾病的作用机制。见图 1。

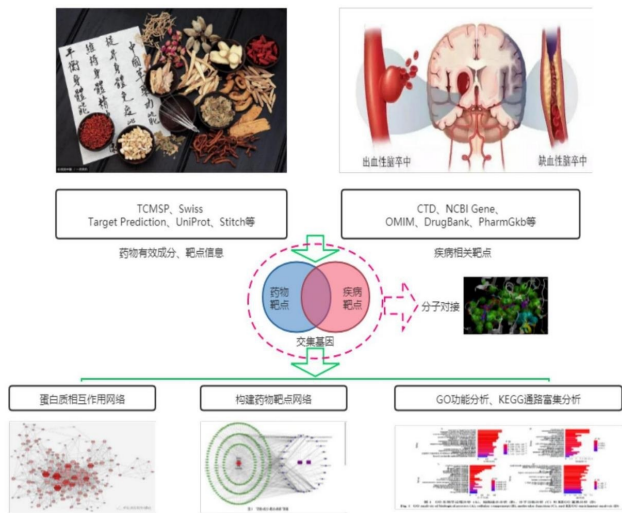


图 1 网络药理学及分子对接技术在探讨中药作用机制的路线图

2 运用网络药理学及分子对接方法研究中中药治疗脑卒中作用机制

2.1 中药治疗缺血性脑卒中的作用机制研究 脑卒中已成为世界上仅次于冠心病和癌症的第三大常见死因^[22],其中缺血性脑卒中(CIS)占有所有卒中的 70%~80%,是临床最常见的卒中类型^[23]。目前,溶栓被认为是 CIS 最快、最有效的治疗方法,但由于适应证严格、时间窗短、出血风险高、再灌注损伤等原因,溶栓治疗的临床效果有限^[24]。大量的实验研究和临床观察证实,中医药在治疗 CIS 方面具有独特的优势,具有一定神经保护作用^[25]。向净匀等^[26]利用网络药理学和分子对接技术,研究黄芩素(BE)、京尼平(GE)抗脑缺血的作用机制,发现以 SE(灯盏花乙素苷元:对阻塞大脑中动脉所致的缺血性脑卒中动物模型发挥神经保护作用)作为参照预测 BE、GE 抗脑缺血疾病靶点有 PIK3CG、CYP1A2、VEGFA、ALOX5、PTGS2, BE 与 GE 配伍治疗缺血性脑卒中主要通过抑制 PTGS2(COX-2)的表达,减轻炎症因子造成的脑组织损伤,改善血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的通透性发挥脑保护作用。吴京霓等^[27]在网络药理学及分子对接技术基础上加用气相色谱-质谱联用技术(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)研究醒脑静注射液入脑成分及其治疗脑缺血损伤的作用机制,发现龙脑、麝香酮、樟脑、莪术二酮等 13 种醒脑静注射液入

脑成分和 93 个醒脑静注射液治疗脑缺血的作用靶点,这些靶点主要通过神经营养蛋白信号通路、雌激素信号通路及血管内皮生长因子信号通路等发挥抗脑缺血损伤,并验证了栀子苷、莪术二酮、麝香酮等代表性成分与治疗脑缺血潜在靶点具有较好的亲和力。黄清等^[28]通过筛选神经血管单元差异基因与“缺血性脑卒中”靶点取交集,结果得出缺血性脑卒中神经血管单元靶标,相关的神经血管单元靶标 236 个,其中 VEGFA、IL-6 等为关键靶标,通过 GO 和 KEGG 分析得出神经血管单元的缺血性脑卒中相关靶标能通过 PI3K-AKT 信号通路、HIF-1 信号通路等多种生物过程、多个通路发挥抗脑缺血作用。马岱朝等^[29]报道了丹参多酚酸(SA)治疗脑梗死的作用机制,从数据库中筛选得到 305 个靶点蛋白,再与脑梗死相关靶点取交集得到 335 个交集基因,通过 GO 和 KEGG 富集分析得出 SA 可能具有激活 PPAR 信号通路,并拮抗 FABP4 发挥神经保护作用。同时 SA 可能作用于 IL-17 信号通路而保护血脑屏障,并可能促进 IL-4 合成从而达到抗炎作用,诠释了中药中多成分、多靶点作用机制。贾彩霞等^[30]提出了大黄素对缺血性卒中干预机制的研究思路,即通过网络药理学方法构建大黄素的“脑缺血中风-证候-靶点-成分”网络,对大黄素的靶标谱与病证分子网络中的关键模块进行网络分析,揭示大黄素可能主要通过 CASP3、KDR、PTGS1、TNF、MMP9 作用于细胞凋亡通路及炎症通路等发挥治疗脑缺血中风的作用。

2.2 中药在出血性脑卒中作用机制研究 出血性脑卒中包括高血压脑出血(ICH)、脑动脉瘤破裂出血、脑动静脉畸形出血、蛛网膜下腔出血(SAH)等。其发病往往都有诱发因素,如情绪激动、睡眠不好、用力过度、便秘、排尿困难等。由于出血性卒中的高死亡率及预后差等因素,使得越来越多的学者探讨能有效治疗出血性卒中的方法。系统评价表明,中草药(CHM)辅助治疗不仅在缺血性脑卒中发挥重要作用,还可改善出血性脑卒中患者的神经功能缺损、血肿体积及血肿周围水肿体积,并且具有良好的安全性^[31]。将网络药理学等相关组学技术用于探讨 CHM 在出血性卒中的作用机制,以期探索疾病与药物更深层次的关联。Zhang B 等^[32]发现苗药血脉通胶囊对 ICH 周围缺血区继发性脑损伤有保护作用,血脉通胶囊(XMT)是已应用于临床的一种中药,通过使用网络药理学、聚类分析和富集分析筛选了 XMT 靶标、化合物成分和 ICH 相关靶标,发现肿瘤坏死因子(TNF)信号通路可能是 XMT 治疗 ICH 的关键信号通路。其次, XMT 可通过调节 TNF 受体 1(TNFR1)/CASP3 抑制缺血区神经元凋亡、通过调节 TNFR1/核因子 κ B 和 TNFR1/MAPK

信号通路缓解炎症和水肿及通过介导 TNFR1/MAPK/END1 减轻脑缺血区的低灌注。SAH 是一种破坏性的中风亚型,死亡率及发病率很高,即使患者在最初的出血紧急情况下幸存下来,迟发性脑缺血(DCI)也常在 2 周内发生,并造成额外的严重脑损伤。张友刚等^[33]基于网络药理学研究脑血疏口服液治疗脑出血的作用机制,通过建立单味药-成分-靶点、交集基因蛋白质相互作用及活性成分-靶点-通路网络模型,筛选出脑血疏口服液治疗脑出血的活性成分 56 种、靶标 40 个及相关通路 20 条,其中黄芪紫檀烷苷、槲皮素、汉黄芩素、川芎嗪、桉脂素等可能是重要物质基础,ESR1、AKT1、PIK3CA、AKT3 等靶点和 PI3K-Akt、肿瘤坏死因子、细胞凋亡等信号通路在治疗脑出血过程中起着关键作用。刘辉等^[34]通过 Genecards 数据库、OMIM、TTD、Pharm GKB 数据库和 Cytoscape 软件构建了苏合香丸的分子靶标与 SAH 生物分子网络的关联机制;通过苏合香丸活性成分-SAHA 靶点网络进行网络拓扑参数分析,筛选出与疾病网络联系度最高的节点;相关文献的体内和体外实验验证,最终得出苏合香丸有效成分可通过与 SAH 后一氧化氮合酶(NOS)结合减少 NO 的产生,降低认知功能障碍的发生;同时与儿茶酚胺及其受体的结合而有效发挥“醒脑开窍”的作用。

3 结语

越来越多的科研工作者采用组学间联合的方法进行药物靶点及作用机制研究,如上述学者在网络药理学的基础上联合分子对接技术得出中药及其复方制剂的有效成分及其作用靶点,基于“药物-靶点-基因-疾病”网络构建、可视化分析及相关疾病靶蛋白的构建,初步阐明了中药治疗脑卒中的作用机制,验证中药药效的微观生物学基础,优化和评价已知中药(复方)的临床疗效。目前还有少数学者采用的细胞及动物实验对网络药理学及分子对接结果进行验证,在一定程度上验证了该法的可行性及可靠性,李文标等^[35]采用了 Western blot 方法验证灸黄芪拮抗阿霉素心肌损伤作用机制,发现灸黄芪可通过抑制 JNK/c-Jun/c-Fos 通路进而减轻阿霉素诱导的心肌细胞凋亡,从而拮抗阿霉素造成的心肌损伤。

网络药理学和分子对接技术的迅速发展体现了现代生物医药模式的转变,但也面临诸多挑战,如中药及其复方制剂中成分多,筛选困难,数据库中的关键靶点及药效成分作用机制不明确,现有的分子对接软件程序复杂,分子对接的评价方法不完善等。虽然通过网络药理学和分子对接技术探讨了中药在脑卒中作用机制,但实验验证相关报道较少,仍需大量的体内、体外实验加以阐释。

参考文献:

- [1] 蔡甜甜,潘华峰,王奇,等. 中药复方在病证基础上的网络药理学研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4746-4748.
- [2] Liang XJ, Li HY, Li S. A novel network pharmacology approach to analyse traditional herbal formulae; the Liu-Wei-Di-Huang pill as a case study[J]. Mol Biosyst, 2014, 10(5): 1014-1022.
- [3] Villoutreix BO, Bastard K, Sperandio O, et al. In silico-in vitro screening of protein-protein interactions; towards the next generation of therapeutics[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2008, 9(2): 103-122.
- [4] Vakser IA. Protein-protein docking: from interaction to interactome[J]. Biophys J, 2014, 107(8): 1785-1793.
- [5] Hopkins AL. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [6] Li S, Zhang ZQ, Wu LJ, 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.
- [7] 李梢,王永炎,季梁,等. 复杂系统意义下的中医药学及其案例研究[J]. 系统仿真学报, 2002, 14(11): 1429-1431, 1442.
- [8] 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.
- [9] 黄爱昊,张颖,李晓凤,等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索血必净治疗新型冠状病毒肺炎作用机制[J]. 中药材, 2020, 43(9): 2324-2331.
- [10] Zhang B, Wang X, Li S. An Integrative Platform of TCM Network Pharmacology and Its Application on a Herbal Formula, Qing-Luo-Yin[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 456747.
- [11] Pei LX, Bao YW, Liu S, et al. Material basis of Chinese herbal formulas explored by combining pharmacokinetics with network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57414.
- [12] 朱德才,张昌林,廖映迪. 丹参治疗缺血性脑卒中潜在效应机制的网络药理学研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(5): 737-744.
- [13] 于迎春,李璇,袁晓辉,等. 川芎嗪治疗缺血性脑卒中的网络药理学研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 109-114, 275.
- [14] 李玮婕,毛霞,郭秋岩,等. 网络药理学研究策略在组合药物研究中的应用[J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(3): 3-16.
- [15] 周文霞,王同兴,程肖蕊,等. 网络药理学研究中的网络分析技术[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 399-409.
- [16] Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets[J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36(Database issue): D901-D906.
- [17] Wang YX, Zhang S, Li FC, et al. Therapeutic target data-

- base 2020;enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics[J]. *Nucleic Acids Res*,2020,48(D1):D1031-D1041.
- [18] Fischer E. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme[J]. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*,1894,27(3):2985-2993.
- [19] Koshland DE. Application of a Theory of Enzyme Specificity to Protein Synthesis[J]. *Proc Natl Acad Sci*,1958,44(2):98-104.
- [20] 许先进,王存新. 分子对接方法在药物发现之外领域的应用[J]. *北京工业大学学报*,2017,43(12):1872-1880.
- [21] Huang SY,Zou X. An iterative knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions:I. Derivation of interaction potentials[J]. *J Comput Chem*,2006,27(15):1866-1875.
- [22] Ng M,Fleming T,Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013;a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*,2014,384(9945):766-781.
- [23] Moretti A,Ferrari F,Villa RF. Neuroprotection for ischaemic stroke:current status and challenges[J]. *Pharmacol Ther*,2015,146:23-34.
- [24] Robba C,Battaglini D,Samary CS, et al. Ischaemic stroke-induced distal organ damage: pathophysiology and new therapeutic strategies[J]. *Intensive Care Med Exp*,2020,8(Suppl 1):23.
- [25] Dong XZ,Wang DX,Yu BY, et al. Kai-Xin-San, a traditional Chinese medicine formulation, exerts antidepressive and neuroprotective effects by promoting pCREB upstream pathways[J]. *Exp Ther Med*,2016,12(5):3308-3314.
- [26] 向净匀,吴杰,王琰,等. 基于网络药理学的黄芩素、京尼平抗脑缺血作用机制研究[J]. *中草药*,2019,50(23):5802-5811.
- [27] 吴京霓,刘瑞敏,许丹妮,等. 基于 GC-MS 技术及网络药理学探讨醒脑静注射液入脑成分抗脑缺血损伤的作用机制[J]. *中草药*,2021,52(3):808-820.
- [28] 黄清,梁萍,欧阳扬,等. 神经血管单元多靶点抗缺血性脑卒中的相关靶标及通路研究[J]. *右江民族医学院学报*,2020,42(2):167-174.
- [29] 马岱朝,陈会生,刘辉,等. 基于网络药理学方法探讨丹参多酚酸治疗脑梗死的作用机制[J]. *中华中医药学刊*,2020,38(10):118-121.
- [30] 贾彩霞,陈建新,庞小涵,等. 基于网络药理学和分子对接预测大黄素治疗脑缺血中风的作用机制[J]. *世界中医药*,2021,16(6):878-886.
- [31] Wang HL,Zeng H,Xu MB, et al. Efficacy and Safety of Chinese Herbal Medicine for Primary Intracerebral Hemorrhage:A Systematic Review of Randomized Controlled Trials[J]. *Front Pharmacol*,2019,10:1139.
- [32] Zhang B,Zeng ZY,Wu HJ. A Network Pharmacology-Based Analysis of the Protective Mechanism of Miao Medicine Xuemaitong Capsule Against Secondary Brain Damage in the Ischemic Area Surrounding Intracerebral Hemorrhage[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2021,377(1):86-99.
- [33] 张友刚,李昊楠,史永平,等. 基于网络药理学研究脑血疏口服液治疗脑出血的作用机制[J]. *中成药*,2021,43(1):234-240.
- [34] 刘辉,王姣,马岱朝,等. 苏合香丸治疗蛛网膜下腔出血的网络药理学研究[J]. *辽宁中医杂志*,2020,47(7):131-136.
- [35] 李文标,徐缘博,沈隽吉,等. 基于网络药理学和分子对接探讨灸黄芪拮抗阿霉素心肌损伤的机制研究[J]. *中药药理学与临床*,2021:1-24. [2021-12-21]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20210622.002>.

收稿日期:2021-10-21;修回日期:2021-10-30

(上接第 805 页)

- [11] 刘西国.“常回家看看”是必须的吗?——基于生活满意度视角的实证检验[J]. *统计与信息论坛*,2015,30(4):90-96.
- [12] 齐丽娜,许丽雅,马素慧,等. 家庭支持对城市社区≥80岁老年人日常生活照护需求的影响[J]. *华北理工大学学报(医学版)*,2020,22(5):398-402.
- [13] 郑婵娇,张冬莹,黄翔,等. 中山市老年人生活状况、家庭支持及日常生活能力及其影响因素[J]. *中国老年学杂志*,2016,36(23):5984-5985.
- [14] 罗盛,张锦,李伟,等. 不同养老模式下老年人生活满意度的 Meta 分析[J]. *中国老年学杂志*,2016,36(5):1176-1179.
- [15] 安思琪,陈长香. 唐山市高龄老年人家庭支持现状及其影响因素分析[J]. *中国卫生事业管理*,2018,35(2):147-151.
- [16] 王华军,曾勇军,练桂丽,等. 家庭支持对老年人生活质量及医疗救助影响调查[J]. *南京医科大学学报(社会科学版)*,2020,20(6):559-563.
- [17] 胡月,方桂霞,刘慧君,等. 基于健康信念模型的老年人健康管理服务利用影响因素分析[J]. *右江民族医学院学报*,2021,43(4):534-537,541.

收稿日期:2021-09-10;修回日期:2021-09-23