

基于网络药理学和分子对接探讨三七治疗视网膜静脉阻塞的分子机制

史随随¹, 周剑², 罗越毅³, 高君³, 祁宝玉¹, 巢国俊^{3*} (1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078; 3. 中国中医科学院眼科医院, 北京 100040)

摘要 目的: 探讨三七治疗视网膜静脉阻塞(RVO)的分子作用机制。方法: 采用TCMSP数据库及文献补充获得三七的有效成分, 并在Swiss Target Prediction收集其作用靶点; 使用GeneCards等5个数据库检索RVO疾病靶点, 并将三七成分靶点与RVO疾病靶点进行映射; 利用STRING、Cytoscape 3.8.2软件构建蛋白-蛋白相互作用网络图, 筛选出核心靶基因, 对其进行GO和KEGG富集分析。最后, 利用Sybyl-x 2.0软件进行分子对接验证。结果: 筛选出三七有效成分10种, 涉及354种蛋白。RVO的疾病靶点有181个, 其中9个是三七治疗RVO的潜在靶点。“药物-活性成分-疾病-靶蛋白”相互作用网络中, 核心作用靶点包括VEGFA、EGFR等; 通过GO及KEGG富集分析, 筛选出参与RVO主要生物学过程28种, 相关信号通路18条。三七治疗RVO潜在的分子机制与纤溶等生物学过程密切相关。关键信号通路包括HIF-1信号通路、PI3K-Akt信号通路等。分子对接结果提示, 三七主要活性成分DFV、Panaxydol等与VEGFA、EGFR等关键靶点有着较好的结合活性。结论: 三七的多成分通过纤溶等多种生物学过程及HIF-1等多条生物学信号通路, 多靶点、多通路、多效应作用于视网膜, 进一步发挥治疗作用, 而VEGFA、EGFR等可能是潜在作用靶点。

关键词: 三七; 视网膜静脉阻塞; 网络药理学; 分子对接; 分子机制

中图分类号: R96; R932 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)10-1140-009
doi:10.16153/j.1002-7777.2023.10.006

Explore the Molecular Mechanism of *Panax notoginseng* on Retinal Vein Occlusion Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Shi Suisui¹, Zhou Jian², Luo Yueyi³, Gao Jun³, Qi Baoyu¹, Chao Guojun^{3*} (1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine-Dongfang Hospital, Beijing 100078, China; 3. Academy of Chinese Medicine Sciences-Eye Hospital, Beijing 100040, China)

Abstract Objective: To explore the molecular mechanism of *Panax notoginseng* in the treatment of retinal vein occlusion (RVO). **Methods:** The active components of *Panax notoginseng* were screened by using TCMSP database and relative articles, and the corresponding active targets were collected by Swiss Target Prediction database. Then, GeneCards and other five databases were used to search RVO disease targets, and *Panax notoginseng* active targets were mapped to RVO genes. In addition, the network diagram of protein-protein

基金项目: 中国中医科学院“名医名家传承”项目(编号CM2014GD1031); 国家自然科学基金(编号81874491); 中国中医科学院科技创新工程(编号CI2021A02611); 北京市石景山区名医传承工作室师承项目(编号石卫健中医发[2020]6号)

作者简介: 史随随 Tel: 13039439177; E-mail: 1043787258@qq.com

通信作者: 巢国俊 Tel: 13910015002; E-mail: chaoguojun@sohu.com

interaction was constructed by Cytoscape 3.8.2 and STRING software, and these core genes were selected for GO and KEGG enrichment analysis. Finally, molecular docking verification was performed by software Sybyl-x 2.0.

Results: Ten active components of *Panax notoginseng* were screened, involving 354 proteins. There were 181 disease targets of RVO, among which 9 were potential targets of *Panax notoginseng* for the treatment of RVO. Furthermore, in the drug-active-component-disease-target protein interaction network, the core target genes included VEGFA, EGFR, etc. According to GO and KEGG enrichment analysis, 28 biological processes and 18 signaling pathways related to RVO were screened out. The potential molecular mechanism of *Panax notoginseng* treatment of RVO was closely related to fibrinolysis and other biological processes. The key signaling pathways included HIF-1 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, etc. Molecular docking results also suggested that the main active components of DFV and panaxydol had good binding activity to key targets such as VEGFA, EGFR and other key targets. **Conclusion:** The several components of *Panax notoginseng* act on the retina through different biological processes such as fibrinolysis and different signaling pathways such as HIF-1, with multiple targets, multiple pathways and multiple effects, and further play a treatment role. So the VEGFA, EGFR, etc., may be the potential therapeutic targets.

Keywords: *Panax notoginseng*; retinal vein occlusion; network pharmacology; molecular docking; molecular mechanism

视网膜静脉阻塞 (Retinal Vein Occlusion, RVO) 如今已成为眼科常见的眼底疾病, 临床中常根据静脉阻塞部位进一步将RVO分为视网膜分支静脉阻塞、半侧视网膜静脉阻塞、视网膜中央静脉阻塞3种类型, 中老年人发病较多。据统计, 世界上30~89岁的人, 其RVO的发病率为0.77%^[1]。一般RVO发病后, 视网膜缺血缺氧进而激活胶质细胞并释放细胞因子, 造成液体渗出积聚于黄斑处, 并发黄斑水肿引起视力下降^[2]。RVO在中医学属“络瘀暴盲”范畴, 多由气滞血瘀及气虚血瘀所致, 静脉栓子的产生中医从血瘀的角度论治, 中医多以活血配伍行气药治疗此病。中药治疗RVO积累了丰富的经验^[3]。临床中多数RVO患者选择中药治疗, 最终取得良好疗效^[4]。中医强调中药三七在治疗RVO中具有重要作用。三七, 其性甘、温、微苦, 临床中多用其治疗瘀血、出血等疾病, 被临床医师们誉为“血证要药”, 也是中医眼科治疗RVO的常用药。临床也证实中药三七对治疗RVO具有良好的疗效, 但关于三七治疗RVO的作用机理尚未知晓。网络药理学的出现为中药的研究提供了一种新方式, 阐明了药物治疗疾病信号途径不是单一、孤立的, 强调药物与疾病靶基因之间的互相作用及关联^[5], 这与中药多种成分、多靶点及多通路调节等特性相同^[6]。因此, 本研究借助网络药理学及分子对接技术进一

步探索了三七治RVO的分子机制, 为中药三七治疗RVO从分子层面解释, 推进中医药现代化发展, 为三七治疗RVO提供基础研究参考。

1 资料与方法

1.1 三七活性成分及潜在治疗靶点的收集

通过中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) 数据库对三七的活性成分进行筛选。以口服利用度 (Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 以及类药性 (Druglikeness, DL) ≥ 0.18 的2个药代动力学 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) 属性值进行活性成分筛选, 获取有效成分。TCMSP数据库更新于2014年, 此后发现的三七一些成分及靶点在TCMSP数据库中没有收录, 故查找2014年至今的相关文献补充三七化学成分, 在PubChem数据库查找分子式及该化合物的2D结构SDF格式, 在Swiss Target Prediction ADME进行活性成分筛选, 最终从补充的成分中筛选新发现的有效活性成分, 汇总得到三七所有有效成分。在Swiss Target Prediction数据库导入三七所有活性化合物的2D结构SDF格式, 收集有效活性成分对应的作用靶点, 获得化合物作用的蛋白质靶点的规范基因名称。

1.2 疾病相关靶点的检索与筛选

以“Retinal vein occlusion”或“Retinal vein obstruction”为检索词,使用Gene Cards数据库及OMIM数据库、Disgenet数据库、TTD数据库来检索获得RVO相关的疾病靶点。借助Drug Bank数据库寻找治疗视网膜静脉阻塞的临床一线西药作用靶点进一步补充。在Gene Cards数据库中,Score值越高则表示该靶点与疾病联系越密切。根据经验,靶点过多,则设置Score大于中位数的目标靶点为潜在靶点。合并5个数据库靶点后,删除重复值。随后将RVO靶点与三七有效成分靶点进行交集映射,用微生信在线解析工具软件将二者靶点取交集并绘制Venny图,获得三七治疗RVO的共同交集靶点。

1.3 构建蛋白互作(Protein-Protein Interaction, PPI)网络和核心靶点筛选

为探寻药物靶点与疾病靶点间相互作用,而将共同交集靶点提交至STRING数据库建立三七活性成分靶蛋白和RVO相关靶蛋白的PPI网络图,选择生物物种为“Homo sapiens”,设定最小相互作用阈值“Highest confidence”(>0.9),其余设置为默认设置。使用Cytoscape 3.8.2软件构建“三七-活性成分-RVO-靶蛋白”可视化网络图。根据Count值,进一步绘制筛选主要潜在靶点的PPI网络图,筛选出核心作用靶基因。

1.4 富集分析

探究三七治疗RVO的多生物过程及多通路情况,利用微生信在线解析工具软件和DAVID对三七

治疗RVO潜在靶点进行基因本体(Gene Ontology, GO)生物过程富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)的代谢通路富集分析。设定种类为“Homo sapiens”,选择 $P(P\text{-value}) < 0.05$ 且校正的 $P(P\text{-adjust}) < 0.05$ 为阈值,进行关键靶基因GO和KEGG的富集分析。

1.5 活性成分与靶点的分子对接验证

分析得到三七-RVO靶点网络图中度值排名前4个靶点基因进行分子对接。从TCMSP数据库获取三七化学成分分子结构mol2格式;从RCSB PDB数据库获取对应靶点基因的3D分子结构PDB格式。利用Sybyl-x 2.0软件对三七主要活性成分与对应关键靶点进行分子对接验证。利用打分函数进行评价。初始筛选采用标准模式进行对接,修饰后的小分子与靶标蛋白进行半柔性对接,获取最后验证结果。

2 结果

2.1 三七有效成分筛选

将三七关键词输入到TCMSP数据库后,经OB及DL条件进行过滤,最终得到8种有效活性成分,见表1。查阅文献补充三七化学成分8种^[7-8]: Ginsenoside rh1、Ginsenoside rg1、Monolaurin、 β -daucosterol、Panaxydol、Nnotoginsenoside r1、Ginsenoside rb1、Ginsenosiderd,其中符合OB、DL的有效活性成分2种: Monolaurin、Panaxydol。

表1 三七有效成分筛选结果

NO	Mol ID名称	名称	OB/%	DL
1	MOL001494	Mandenol	42	0.19
2	MOL001792	DFV	32.76	0.18
3	MOL002879	Diop	43.59	0.39
4	MOL000358	Beta-sitosterol	36.91	0.75
5	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
6	MOL005344	Ginsenoside rh2	36.32	0.56
7	MOL007475	Ginsenoside f2	36.43	0.25
8	MOL000098	Quercetin	46.43	0.28

2.2 疾病靶点筛选

在Gene Cards、TTD、Disgenet、OMIM、Drug Bank疾病数据库进行检索后获取RVO的疾病靶点181个，将获取的RVO疾病靶点与三七成分相关靶

点通过软件取交集后过滤出共同靶蛋白9个，绘制韦恩图见图1(a)，其中得到的9个共同靶点为VEGFA、PGF、MMP2FLT1、SERPINE1、CSF1R、F2、JAK2、CYP1B1见图1(b)。

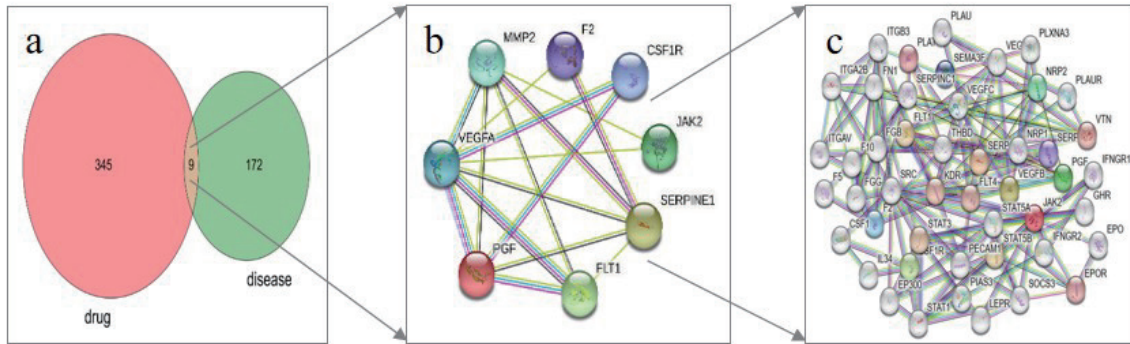


图1 三七与RVO疾病靶点的韦恩图(a)、交集靶点图(b)和交集靶点PPI图(c)

2.3 PPI网络构建及主要靶点筛选

将RVO-三七有效成分的9个共同靶点输入STRING数据库进行靶蛋白互作网络图(PPI)，见图1(c)。再将所得的蛋白靶点导入Cytoscape 3.8.2绘图软件，绘制筛选主要靶点的PPI网络图，如图2(a)颜色越深，靶点作用越密切，根据Count值筛选出前20位核心作用靶基因，如图2(b)，前10位分别为VEGFA(Vascular Endothelial Growth Factor A，血管内皮生长因子A)、EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor，表皮生长因子受体)、KDR(Kinase Domain Receptor，激酶

结构域受体)、STAT3(Signal Transduction and Activation Transcriptional protein 3，信号传导及转录激活蛋白3)、MMP2(Matrix Metall Proteinase 2，基质金属蛋白酶2)、SERPINE1(纤溶酶原激活物抑制因子1)、FLT1(fms相关酪氨酸激酶1，血管内皮生长因子受体1)、TIMP1(Tissue Inhibitor of Metallo Proteinases 1，金属蛋白酶组织抑制因子1)、CSF1(Colony Stimulating Factor 1，集落刺激因子1)、PLAUR(Plasminogen Activator, Urokinase Receptor，纤溶酶原激活剂，尿激酶受体)。

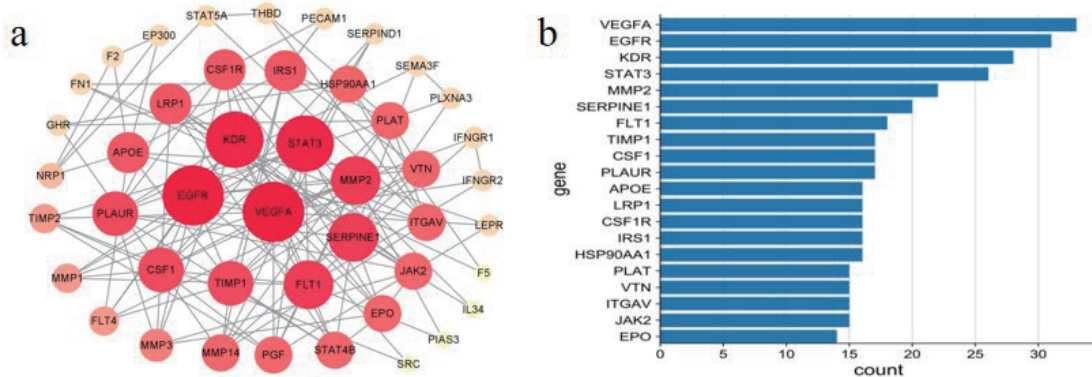


图2 三七与RVO的PPI网络图(a)和核心靶基因(b,前20个)

2.4 “三七-活性成分-RVO-靶点”可视化网络的构建

在该网络中,共包含节点47个,其中三七(SQ,图3黄色节点)、视网膜静脉阻塞(RVO,图3绿色节点)节点各1个,从三七10个有效成分中进一步选取其主要有效活性成分5个(SQ1-SQ5,图3黄色节点),其中食脂素(DFV, SQ1)、人参环氧炔醇(Panaxydol, SQ2)、亚

油酸乙酯(Mandenol, SQ3)、月桂酸单甘油酯(Monolaurin, SQ4)、槲皮素(Quercetin, SQ5)5个成分节点相关的节点数较多,是三七治疗RVO的主要有效活性成分。三七治疗RVO的直接潜在靶点蛋白、间接靶点蛋白共40个。使用Cytoscape 3.8.2构建三七治疗RVO的“三七成分-RVO-靶点”可视化网络图,颜色越深,节点越大,连线越深,表明相互作用越明显,见图3。

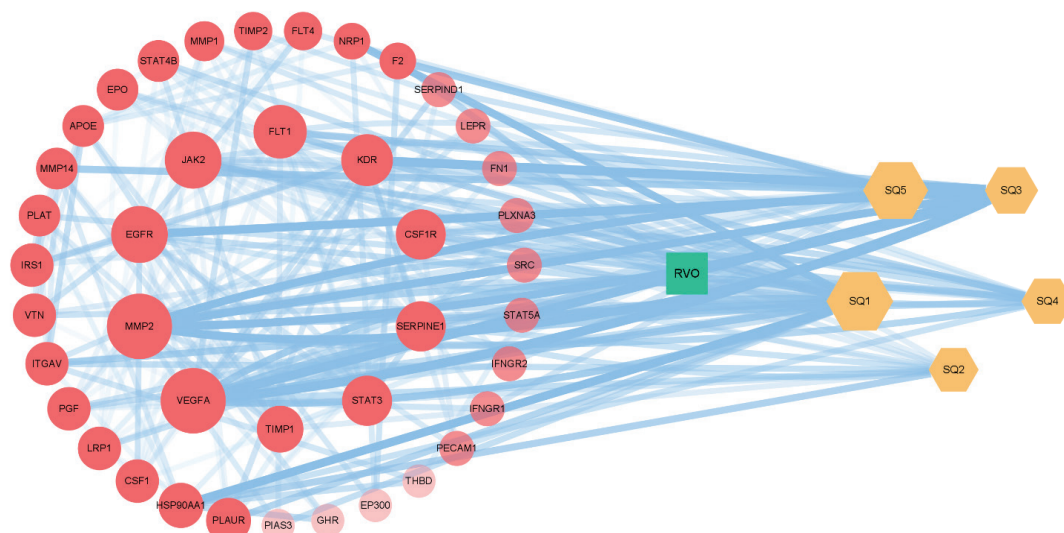


图3 三七治疗RVO的“药物成分-疾病-靶蛋白”网络

2.5 GO功能富集分析

选取30个蛋白基因的GO分析前10项(图4a-c),其中横坐标enrichment代表基因富集程度,圆圈的大小代表基因的数量,圆圈的颜色代表校正的P值(P -adjust)。结果发现30个靶点参与的生物过程中主要富集于纤溶、血管内皮生长因子刺激细胞反应、蛋白酪氨酸磷酸化正调节、血管内皮生长因子受体信号通路、转氨基受体蛋白酪氨酸激酶信号通路、MAP激酶激活正调节、磷酸乙醇3激酶信号正调节、血管生成、缺氧反应等(P -value < 0.05);基因主要定位于细胞外基质、细胞外间隙、细胞表面(P -value < 0.05);分子功能主要包

括细胞外基质结合、转氨基酶受体蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白磷酸酶结合、蛋白酪氨酸激酶活性(P -value < 0.05)。

2.6 KEGG通路富集分析

本过程筛选出的信号途径共18条,主要富集通路有HIF-1(缺氧诱导因子-1)信号通路、PI3K-Akt(磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B)信号通路、Rap1、Ras信号通路、Focal adhesion信号通路、癌症信号通路(Proteoglycans in cancer、Bladder cancer、Pancreatic cancer、Pathways in cancer)、Complement and coagulation cascades(补体凝集级联)信号途径等(图4d)。

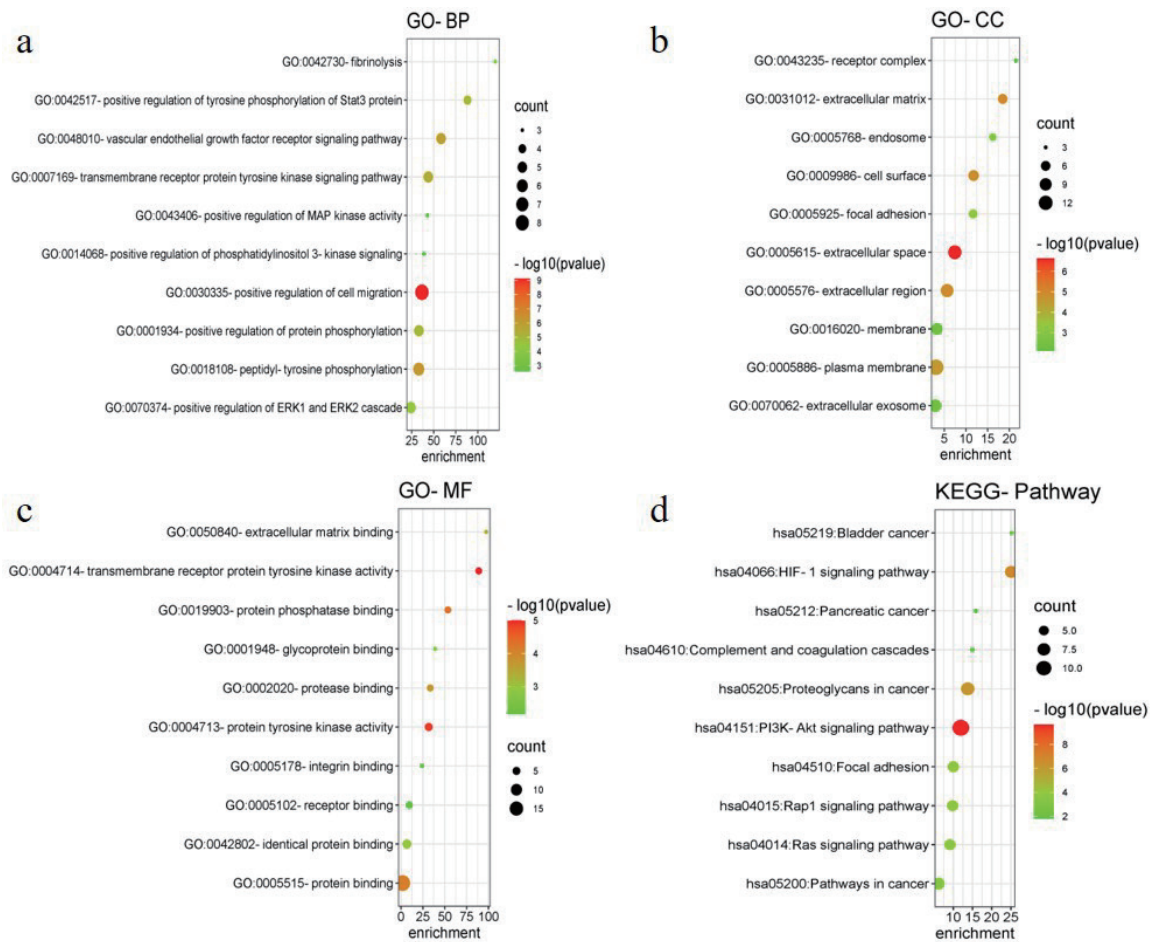


图4 三七和RVO共同靶蛋白GO功能富集分析图(4a-c)和KEGG富集分析图(4d)

2.7 分子对接验证结果

运用Sybyl-x 2.0软件将三七主要活性成分DFV、Panaxydol、Mandenol、Quercetin等化合物与VEGFA、EGFR、STAT3、MMP2等关键靶点分别进行分子对接。基于Sybyl-x 2.0分子对接验证三七4个化学成分与相应4个关键靶点的结合情况,对接结果以打分函数*T*-score为评判指标, $T\text{-score} \geq 7$ 表示活性成分与靶标蛋白有极好的结合。 $T\text{-score} \geq 5$ 表示活性成分与靶标蛋白有较好的结合。分子对接结果见图5。分子对接结果提示,DFV、Panaxydol、Mandenol、Quercetin化合物与VEGFA、EGFR、STAT3、MMP2对应靶点的*T*-score评分范围在4~6 ($4 \geq T\text{-score} \leq 6$),说明两者间均有着较好的结合活性。选取DFV与VEGFA (PDB ID:

4QAF)、Panaxydol与MMP2 (PDB ID: 1GEN)、Mandenol与STAT3 (PDBID: 6NJS)、Quercetin与EGFR (PDB ID: 5HG5),借助Sybyl-x 2.0软件分别进行分子对接验证(图5a-d)。分子对接虚拟技术发现,化合物均稳定地位于口袋状的对接口袋内。DFV与活性位点附近的C/ARG23、D/GLU30、C/GLU30这3个氨基酸形成氢键结合到VEGFA (*T*-score为6); Panaxydo与活性位点附近的A/GLN480氨基酸形成氢键结合到EGFR (*T*-score为4); Mandenol与活性位点附近的A/LYS495这1个氨基酸形成氢键结合到STAT3 (*T*-score为4.5); Quercetin与活性位点附近的A/ASP942、A/GLU967、A/LYS970这3氨基酸形成氢键结合到MMP2 (*T*-score为5)。

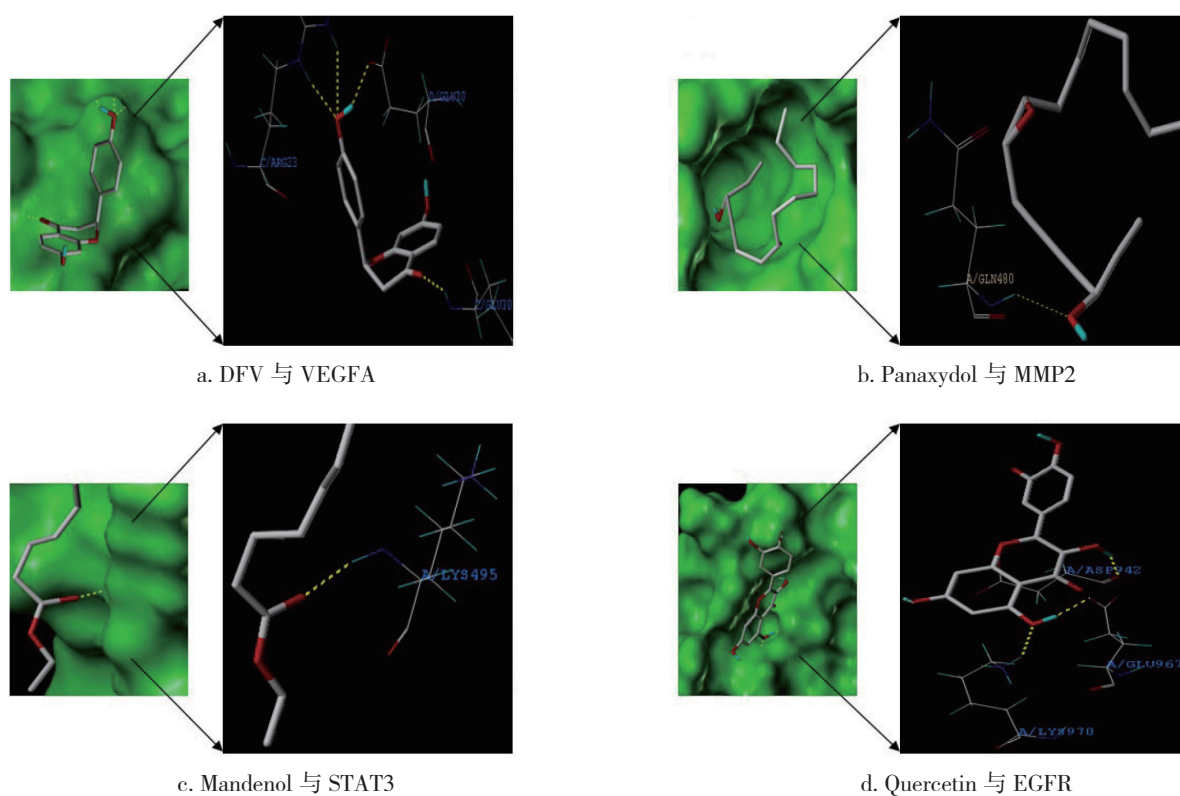


图5 三七主要活性成分与对应作用靶点的分子对接

3 讨论

RVO是一种难治性视网膜血管疾病，其引起的组织缺血、缺氧、继发黄斑水肿是影响视力的主要原因^[9]。RVO是现今发病率占第二位的眼部视网膜血管疾病，相关研究预测20年后亚洲受RVO影响的总人数将达到2100万^[10]。RVO的治疗成为人们关注的热点，治疗上中药有着独特优势，三七中的皂苷类、黄酮类等化学成分^[11]，可对人体神经系统、心脑血管系统、免疫调节系统等产生一定影响^[12]。

本研究确定了三七治疗RVO的主要药物成分是人参环氧炔醇（Panaxydol）、亚油酸乙酯（Mandenol）、月桂酸单甘油酯（Monolaurin）、槲皮素（Quercetin）、食脂素（DFV）等。分子对接结果也提示，这些主要成分与VEGFA、EGFR、STAT3、MMP2等有着良好的结合活性，说明它们可能是治疗RVO的潜在活性成分。查阅近几年相关文献，也可间接证实这一点。例如，丁文龙等^[13]的体外实验认为人参环氧炔醇（Panaxydol）对缺氧损伤的雪旺细胞产生保护作用，可知其在视网膜阻塞发生缺氧时有一定益处。比如，刘国栋等^[14]

证实亚油酸乙酯（Mandenol）可能通过抑制MAPK和核转录因子 κ B信号通路的激活，抑制炎症因子的表达。再者，赵敏洁^[15]指出月桂酸单甘油酯（Monolaurin）能显著降低血清TNF- α 和IL-6水平，缓解高脂膳食诱发的低度系统炎症。另外，槲皮素（Quercetin）是黄酮类的主要代表，也被证明具有强大的抗炎、抑制NV形成、抗氧化应激等作用^[16]。综上，视网膜静脉阻塞常发现一些炎症因子，而三七主要有效成分多具有抗炎作用。

PPI网络分析结果显示，VEGFA（血管内皮生长因子A）、EGFR（表皮生长因子受体）、STAT3（信号传导及转录激活蛋白3）、MMP2（基质金属蛋白酶2）、SERPINE1（纤溶酶原激活物抑制因子1）等可能是三七发挥治疗作用的潜在关键点。查阅相关靶点的文献，也可证实以上观点。首先是VEGFA靶点，研究表明，VEGFA在缺氧时会释放，是一种内皮有丝分裂原与血管内皮表达的VEGF受体结合，引起视网膜血管内皮细胞连接构象发生变化而导致血管通透性增高，从而引起水肿影响视力^[17]。另有研究得出VEGF的过度表达导致

白细胞淤滞,这也可使视网膜血管闭塞加重^[18]。诸多文献记载STAT3是炎症发展过程中的重要节点,可介导炎症介质的细胞外信号调控免疫细胞等的生物学行为^[19],同样为炎症靶点。还有靶点MMP2也与纤维化表达相关,韩艳珍等^[20]研究枸杞多糖能改变MMP-2及TIMP-2含量,MMP-2/TIMP-2上升,进而减少肝纤维化损伤。故这些潜在靶点不同程度参与缺血、缺氧、炎症病理过程。

GO富集结果发现三七治疗RVO作用较大的分子功能包括纤溶、STAT3蛋白酪氨酸磷酸化正调节、血管内皮生长因子受体信号通路、MAP激酶激活正调节等。血栓形成是RVO发病的重要原因,纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)能够快速抑制纤维蛋白溶解酶原的活性而造成人体纤溶功能低下,是最主要的抑制纤维蛋白溶解酶原活性的生物酶,能使血液处于高凝状态^[21],近年来已经证明RVO患者的PAI-1活性明显增高^[22],三七或可抑制PAI-1的表达而发挥治疗RVO的作用。Product-Zengaffinen N等的研究中,p38MAPK能被应激刺激和促炎因子激活,在缺氧时诱导细胞磷酸化,释放大量VEGF,VEGF作用于血管内皮细胞减弱其紧密连接^[23]。三七或可抑制p38MAPK的激活,降低炎症因子水平,减轻视网膜水肿,提升视力。

KEGG富集分析结果表明,发挥关键功能的信号通路有HIF-1(缺氧诱导因子-1)信号通路、PI3K-Akt(磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B)信号通路、补体凝集级联信号途径等。HIF-1信号途径中的HIF-1是保持氧稳态关键的细胞因子,视网膜缺血、缺氧时,HIF-1表达急剧上升,再诱导VEGF产生促血管渗漏、促血管新生的作用,最终引起视网膜黄斑水肿。在缺氧条件下,TLR(Toll样受体)激动剂能激发炎症因子IL-6、MMPs、VEGF的产生。缺氧及缺氧诱导因子HIF-1 α 可以促进类风湿关节炎中TLR信号通路介导的炎症反应^[24]。三七的抗炎作用可能是其主要成分之一的槲皮素通过干扰MAPKs进一步减弱NF- κ B信号,从而减轻炎症^[25]。RVO常伴血-视网膜屏障破坏,液体转运障碍导致黄斑水肿。而血管内皮生长因子(VEGF)以及炎症介质在破坏液体转运机制中起着重要作用^[26-27]。VEGF已被证明是新生血管形成的重要介质。VEGFA是目前研究最多的VEGF家族成员,它在增强血管通透性和刺激新生血管方面起着关键作

用^[28]。RVO伴发缺血、缺氧可能造成新生血管并发症,而有研究提示槲皮素及其衍生物可通过抑制VEGF受体2的活化,从而抑制PI3-K/Akt活化和Ras下游级联,发挥抑制新生血管的作用^[21]。

综上,中医治疗阻塞性疾病多从血瘀因素考虑,血液功能异常、血管内皮改变等也是血瘀证探讨的核心。三七或可抑制PAI-1(纤溶酶原激活物抑制剂-1)的表达而改善血液高凝状态以发挥治疗RVO的作用。2019年,欧洲视网膜专家协会强调了在RVO所致黄斑水肿中抗炎治疗的关键性^[27]。大量的临床研究明确了抗VEGF药物的疗效和安全性,但其注射次数多、复发率较高,成为患者不愿继续接受治疗的原因。通过网络药理学分析,中药三七治疗RVO或可抑制炎症因子表达,参与关键靶点VEGFA(血管内皮生长因子A)、STAT3(信号传导及转录激活蛋白3)、MMP2(基质金属蛋白酶2),主要通路为HIF-1(缺氧诱导因子-1)信号通路、PI3K-Akt(磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B)信号通路,因而进一步发挥治疗RVO并发症黄斑水肿的作用。最终,经过分子对接后初步验证,知VEGFA与MMP2是中药三七的主要成分槲皮素(Quercetin)、食脂素(DFV)的潜在作用靶点,为三七治疗RVO的有效成分及靶蛋白的筛选提供了预测理论依据。

参考文献:

- [1] Song P, Xu Y, Zha M, et al. Global Epidemiology of Retinal Vein Occlusion: a Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence, Incidence, and Risk Factors[J]. J Glob Health, 2019, 9(1): 10427.
- [2] Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of Macular Edema: Beyond the Surface[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 63: 20-68.
- [3] 邵霖霖,冯俊. 中医药治疗视网膜静脉阻塞研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1909-1911.
- [4] 黎琳娟. 活血化瘀类中药干预视网膜静脉阻塞有效性和安全性的系统评价与荟萃分析[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [5] 解静,高杉,李琳,等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.

- [6] 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.
- [7] 庞会婷, 罗朵生, 郭姣. 三七化学成分分析及其抗炎机制的网络药理学探讨[J]. 中草药, 2020, 51(21): 5538-5547.
- [8] 卢汝梅, 黄志其, 李兵, 等. 三七化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(7): 62-64.
- [9] Hirabayashi K, Tanaka M, Imai A, et al. Development of a Novel Model of Central Retinal Vascular Occlusion and the Therapeutic Potential of the Adrenomedullin Receptor Activity Modifying Protein 2 System[J]. The American Journal of Pathology, 2019, 189(2): 449-466.
- [10] Victor K, Carol YC, Xiang L, et al. Retinal Vein Occlusion in a Multi-Ethnic Asian Population: The Singapore Epidemiology of Eye Disease Study[J]. Ophthalmic Epidemiology, 2016, 23(1): 6-13.
- [11] Wang T, Guo R, Zhou G, et al. Traditional Uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology of *Panax notoginseng* (Burk.) F.H.Chen: A review [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 188: 234-25.
- [12] 陈奕玮, 王君, 赵坤, 等. 基于网络药理学探讨三七治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中医杂志, 2019, 19(60): 1684-1691.
- [13] 丁文龙, 王月明, 王文进. 人参环氧炔醇(PND)单体促进周围神经再生的研究[C]. 中国解剖学会2015年年会论文文摘汇编. 西宁: 中国解剖学会, 2015: 2.
- [14] 刘国栋, 辛兵, 黄栋, 等. 亚油酸乙酯抑制钛颗粒诱导的炎症反应及其作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(52): 7836-7843.
- [15] 赵敏洁. 基于多组学策略研究月桂酸单甘油酯对高脂膳食饲喂小鼠脂代谢的调节作用及机制[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [16] Li Y, Yao J, Han C, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity[J]. Nutrients, 2016, 8(3): 167.
- [17] Miller JW, LeCouter J, Strauss EC, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in a Intraocular Vascular Disease[J]. Ophthalmology, 2013, 120(1): 106-114.
- [18] Liu Y, Shen J, Fortmann SD, et al. Reversible Retinal Vessel Closure from VEGF-induced Leukocyte Plugging[J]. JCI Insight, 2017, 2(18): e95530.
- [19] Lupo G, Cambria MT, Olivieri M, et al. Anti-angiogenic Effect of Quercetin and Its 8-Methylpent Amethylether Derivative in Human Microvascular Endothelial Cells[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(10): 6565-6577.
- [20] 韩艳珍, 单铁英, 李伟, 等. 口服枸杞多糖对小鼠肝纤维化组织基质金属蛋白酶-2及基质金属蛋白酶-2抑制剂水平影响的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(3): 276-279.
- [21] Gori AM, Marcucci R, Fatini C, et al. Impaired Fibrinolysis in Retinal Vein Occlusion: a Role for Genetic Determinants of PAI-1 Levels[J]. Thromb Haemost, 2004, 92(1): 54-60.
- [22] Glueck CJ, Wang P, Bell H, et al. Associations of Thrombophilia, Hypofibrinolysis, and Retinal Vein Occlusion[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2005, 11(4): 375-389.
- [23] Prodius-Zengaffinen N, Favez T, Pournaras CJ, et al. JNK Inhibition Reduced Retinal Ganglion Cell Death after Ischemia / Reperfusion in Vivo and after Hypoxia in Vitro[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 854: 677-683.
- [24] 胡凡磊, 朱佳鑫, 穆荣, 等. 缺氧及缺氧诱导因子 HIF-1 α 促进类风湿关节炎中TLR信号通路介导的炎症反应[C]. 第八届全国免疫学学术大会论文集. 重庆: 中国免疫学会, 2012: 1.
- [25] Lee M, Yun S, Lee H, et al. Quercetin Mitigates Inflammatory Responses Induced by Vascular Endothelial Growth Factor in Mouse Retinal Photo Receptor Cells through Suppression of Nuclear Factor Kappa B[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): 2497.
- [26] 雍红芳, 戚卉, 吴瑛洁, 等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制及黄斑水肿影响视功能的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2019, 11(19): 1888-1891.
- [27] Schmidt-Erfurth UM, Garcia-Arumi J, Gerendas B, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. Ophthalmologica, 2019, 242(3): 123-162.
- [28] 韩梦雨, 王志军, 金明. 新生血管性眼病发病相关细胞因子研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(8): 636-642.

(收稿日期 2022年3月27日 编辑 王丹)