

基于网络药理学和分子对接技术探讨芍药苷 调控血小板活化作用机制初步研究

荆杨梦杰^{1,2}, 王然然², 段楚君^{2,3}, 范瀚尹^{2,4}, 庄 然^{2*}, 刘月芹^{1*}

(1. 延安大学生命科学学院, 陕西 延安 716000; 2. 空军军医大学基础医学院免疫学教研室, 陕西 西安 710032; 3. 西北工业大学医学研究院, 陕西 西安 710072; 4. 延安大学延安医学院, 陕西 延安 716000)

摘要: **目的** 借助网络药理学与分子对接技术, 探究芍药苷抑制血小板活化的潜在靶点及机制, 并通过离体实验验证, 为芍药苷药理学研究及临床应用提供依据。 **方法** 采用离体实验验证芍药苷抑制血小板活化作用; 用在线数据库筛选芍药苷作用靶点与血小板活化相关疾病靶点的交集基因, 构建蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络并筛选核心靶点, 开展功能与通路富集分析, 最后进行分子对接及实验验证。 **结果** 离体实验表明, 芍药苷能显著抑制凝血酶诱导的血小板活化; 共获 215 个共同靶点, 其通过调控炎症反应及磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K-AKT) 信号转导通路发挥作用; 分子对接、蛋白质免疫印迹实验以及药物亲和反应靶蛋白稳定性检测证实芍药苷与磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α (phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit α , PIK3CA) 结合力强, 并能抑制其磷酸化。 **结论** 芍药苷可能以 PIK3CA 为核心靶点, 调控 PI3K-AKT 信号转导通路抑制血小板活化。

关键词: 网络药理学; 分子对接; 芍药苷; 血小板活化

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1672-2639(2026)03-0010-09

Preliminary study on the mechanisms of paeoniflorin in regulating platelet activation: a network pharmacology approach and experimental validation

Jing Yangmengjie^{1,2}, Wang Ranran², Duan Chujun^{2,3}, Fan Hanyin^{2,4},
Zhuang Ran^{2*}, Liu Yueqin^{1*}

(1. School of Life Sciences, Yan'an University, Yan'an 716000, China; 2. Department of Immunology, School of Basic Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 3. Institute of Medical Research, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China; 4. Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective This study explored the potential targets and mechanisms of paeoniflorin in inhibiting platelet activation through network pharmacology and molecular docking, and validated its antiplatelet effects and key targets via ex vivo experiments, so as to provide a theoretical basis for its pharmacological research and clinical

基金项目: 国家自然科学基金项目(22268045); 西北工业大学博士学位论文创新基金(CX2024023); 空军军医大学创新研究专项课题(2024GJJH01-06, 2025QMJJ005)

作者简介: 荆杨梦杰(2001—), 女, 陕西咸阳人, 在读硕士研究生。研究方向: 天然药物开发。

通信作者: 刘月芹(1980—), 女, 安徽蚌埠人, 副教授, 硕士生导师。研究方向: 食药真菌栽培技术及活性成分的开发研究。E-mail: liuyue811223@126.com

庄 然(1978—), 男, 山东济南人, 教授, 博士生导师。研究方向: 移植免疫。E-mail: fmmuzhr@fmmu.edu.cn

* 共同通信作者

application. **Methods** Ex vivo experiments were performed to verify the inhibitory effects of paeoniflorin on platelet activation. Intersecting genes between paeoniflorin-related targets and platelet activation-related disease targets were screened using online databases. A protein-protein interaction (PPI) network was established to screen out core targets, and functional and pathway enrichment analyses were performed subsequently. Finally, molecular docking was performed and experimentally verified. **Results** In mouse ex vivo experiments, paeoniflorin significantly inhibited thrombin-induced platelet activation. A total of 215 intersecting targets were identified; paeoniflorin exerts its effects by modulating inflammatory responses and the PI3K/Akt signaling pathway. Molecular docking, Western blot, and drug affinity responsive target stability (DARTS) assays confirmed that paeoniflorin exhibits strong binding affinity to PIK3CA and inhibits its phosphorylation. **Conclusion** These findings suggest that paeoniflorin inhibits platelet activation by targeting PIK3CA and regulating the PI3K/Akt signaling pathway.

Key words: Network pharmacology; Molecular docking; Paeoniflorin; Platelet activation

血小板在机体止血、血栓形成及炎症反应中发挥关键作用,其过度活化是血栓性疾病发生发展的核心环节^[1-2]。临床常用抗血小板药物如阿司匹林、氯吡格雷虽可有效地预防血栓,但长期应用易引发出血风险、药物耐受等问题,临床应用存在一定的局限性^[3-4]。因此,从天然产物中寻找高效、低毒的抗血小板活化药物,成为血栓相关疾病防治的重要研究方向。

芍药苷是芍药属植物的主要活性成分,也是桂枝茯苓丸、血府逐瘀汤等经典活血化癥方剂的重要物质基础^[5-6]。现代药理学研究证实,芍药苷具有抑制血小板聚集、抗炎、抗氧化等作用,可在多种病理状态下减轻血小板过度活化^[7-8]。然而,现有研究多聚焦于整体效应观察,对芍药苷调控血小板活化的多靶点、多通路协同机制尚缺乏系统阐释,限制了其进一步开发与应用。

网络药理学通过构建药物与机体各靶点之间的关联网络,阐释药物分子的作用机制,是研究天然小分子生物学效应的有效手段^[9],也是筛选中药活性成分及其潜在作用靶点的重要工具。分子对接技术则能直观地预测化合物与靶蛋白的结合活性,为机制验证提供可靠依据。本研究整合网络药理学、分子对接与体外实验,系统筛选芍药苷抑制血小板活化的核心靶点与关键通路,为芍药苷的抗血小板药理学研究与临床转化提供更全面的理论支撑。

1 材料与方法

1.1 实验动物

野生型 C57BL/6J 小鼠购自空军军医大学实验动物中心。实验期间,所有小鼠均饲养于无特定病原体的独立通风笼具中,可随时自由采食标准实验

鼠粮并摄取饮用水。动物饲养环境严格控制光周期,设定为 12 h 光照与 12 h 黑暗交替循环。环境温度(24±2)℃,相对湿度保持在 50%~60%。所有涉及动物的实验操作均已通过学校实验动物伦理审查委员会审批(伦理批件号:IACUC-20220924)。

1.2 流式细胞术分析

收集小鼠血小板,并将其数量调整为每管 1×10^7 个。实验分为对照组(未刺激)、凝血酶组、凝血酶+芍药苷组(50、100、200 μM ; TargetMol, 上海, 中国)。将芍药苷添加到血小板悬液里,轻柔混匀后,在 37℃ 环境下孵育 5 min,再向其中加入凝血酶,调整凝血酶的终浓度至 0.1 U/mL,然后继续在 37℃ 孵育 5 min。按照说明书加入抗小鼠整联蛋白 αIIb (integrin αIIb , CD41, #11-0411-82, Thermo Fisher) 与 P-选择蛋白(CD62P, #12-0626-82, Thermo Fisher) 抗体。采用 SA3800 型细胞分析仪(SONY, 日本)进行流式细胞术检测。以凝血酶组的活化率为 T,芍药苷组活化率为 P,按公式 $(P/T) \times 100\%$ 计算相对活化率。

1.3 芍药苷靶点预测

研究借助 SuperPred (<https://prediction.charite.de/index.php>)、SEA (<https://sea.bkslab.org>) 以及 TargetNet (<http://targetnet.scbdd.com>) 数据库,对芍药苷的潜在作用靶点展开预测。对从上述数据库检索得到的靶点信息进行系统整理后,进一步在 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org>) 中进行比对与校正操作。在此过程中,剔除其中的非人源基因、重复条目以及无效条目,最终获得一份标准化的基因列表。

1.4 血小板活化相关靶点获取

以“platelet activation”为关键词,在 OMIM (<https://www.omim.org>) 与 GeneCards Suite (<https://www.geneCards.com>) 中检索相关靶点。

genecards.org)数据库中检索血小板活化相关靶点。筛选条件设定为:基因类型为蛋白编码基因,物种为人源。分别对两个数据库所得信息进行去重与整理,得到最终靶点列表。

1.5 基于 Venny 平台的共同靶点筛选

将芍药苷的作用靶点与血小板活化相关靶点进行交集分析,得到二者的共同靶点;同时利用 Venny2.1.0 在线工具(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)绘制韦恩图,直观呈现靶点交集情况,以此筛选出芍药苷调控血小板活化过程的潜在靶点。

1.6 蛋白-蛋白相互作用网络构建

把药物和疾病的共同靶点基因录入 STRING 11.0 数据库(<https://stringdb.org/>)进行蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)分析,限定物种为人和置信度阈值>0.7 来构建 PPI 网络。将 PPI 网络导入 Cytoscape3.8 软件进行可视化,根据度值对各节点进行排序,颜色由红色向黄色渐变,图中节点代表交集基因所对应的蛋白,度值越大,颜色越深,表示蛋白之间的关系越密切,每条边代表蛋白相互作用关系,得到度值 TOP10 的蛋白。使用 MCODE 插件挖掘网络中高度关联的模块,得到关键子网络与核心基因;再通过 cytoHubba 插件进行拓扑分析,以最大团中心性(Maximal Clique Centrality, MCC)为筛选标准对节点排序,获取关键基因。三种方法所得基因的交集作为核心靶点。

1.7 GO 与 KEGG 通路富集分析

借助 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),针对芍药苷调控血小板活化的潜在靶点,开展基因本体论(Gene Ontology, GO)功能注释及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析。保留 $P < 0.05$ 的富集条目并按 P 值排序,使用微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制桑基气泡图对其进行可视化,GO 和 KEGG 分析均呈现排名前 20 的富集结果。

1.8 分子对接

在 CB-Dock2 平台上进行活性化合物芍药苷与核心靶点的分子对接研究,并结合 Chimera 软件完成对接操作。

1.9 蛋白免疫印迹(western blot, WB)分析

分离小鼠血小板,给药组先加入终浓度为 $50 \mu\text{M}$ 的芍药苷,室温孵育 10 min,再和凝血酶组同时加入终浓度为 0.1 U/mL 的凝血酶, 37°C 孵育 5 min。提取总蛋白,经 7.5% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝

胶电泳分离后,湿转至 PVDF 膜。将膜与磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α (phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit α , PIK3CA, bs-2067R, Bioss)、磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphorylated Phosphatidylinositol 3-kinase, p-PI3K, AF3242, Affinity)和 β -肌动蛋白(β -actin, T0022, Affinity)一抗在 4°C 孵育过夜。TBST 洗膜 3 次后,加入对应种属的辣根过氧化物酶标记的二抗(M21002S, Abmart, DY60203, 笛医生物), 25°C 孵育 1 h。采用增强化学发光(ECL)显色系统(MI00607A, 米鼠生物)显影,使用 Bio-Rad ChemiDoc MP 成像系统采集蛋白条带图像。

1.10 药物亲和反应靶蛋白稳定性检测(DARTS)

分离小鼠血小板,使用药物亲和反应靶蛋白稳定性检测试剂盒(S3206S, 碧云天)提取蛋白并定量,给药组先加入芍药苷室温孵育 1 h,再与对照组同时加入蛋白酶(protease), 40°C 孵育 30 min 后终止。最后参照 1.9 部分的方法检测 PIK3CA 蛋白表达量。

2 结果

2.1 芍药苷对血小板活化的影响

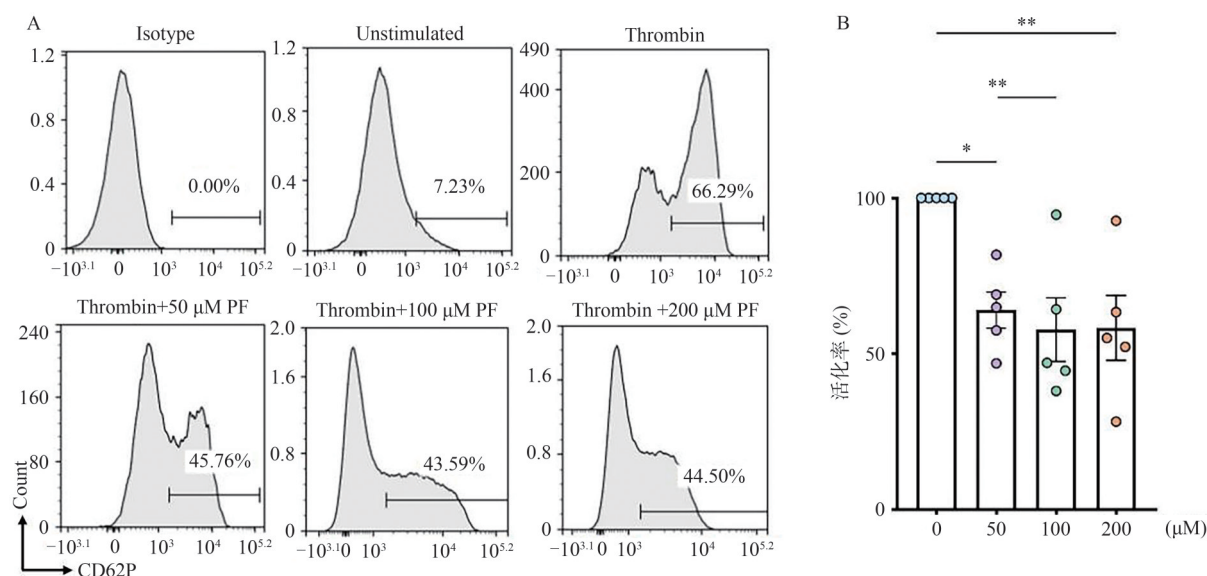
流式细胞术检测不同处理条件下血小板活化水平的变化,以凝血酶组血小板活化率为参照(设为 1)对各组数据进行标准化处理。与凝血酶组相比, 50 、 100 、 $200 \mu\text{M}$ 芍药苷处理组血小板活化率依次降低(图 1A),活化率分别为 $(64.05 \pm 5.8)\%$ 、 $(57.75 \pm 10.2)\%$ 、 $(58.33 \pm 10.4)\%$,单因素方差分析显示各组间差异具有统计学意义,表明芍药苷可显著抑制血小板活化(图 1B)。

2.2 芍药苷调控血小板活化的靶点基因筛选

为明确芍药苷影响血小板活化的关键作用靶点及信号通路,本研究对多数据库靶点预测结果进行系统筛选与整合。SuperPred 数据库获得芍药苷靶点 79 个,SEA 数据库 28 个,TargetNet 数据库 490 个;合并去重后共得到 561 个唯一靶点(图 2A)。以“platelet activation”为关键词,通过 OMIM 与 GeneCards 数据库检索并整合筛选后,共获得 1 942 个血小板活化相关靶点(图 2B)。对以上靶点取交集,芍药苷与血小板活化的共同靶点共 215 个(图 2C)。将血小板活化与芍药苷的共同靶点导入 STRING 平台,并通过 Cytoscape 构建 PPI 网络,最终网络包含 161 个节点、553 条边,表明这些靶点之间存在大量相互作用。根据度值筛选获得前十的核心靶点(图 2D),其中包括磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 1(phosphoinositide 3-kinase regula-

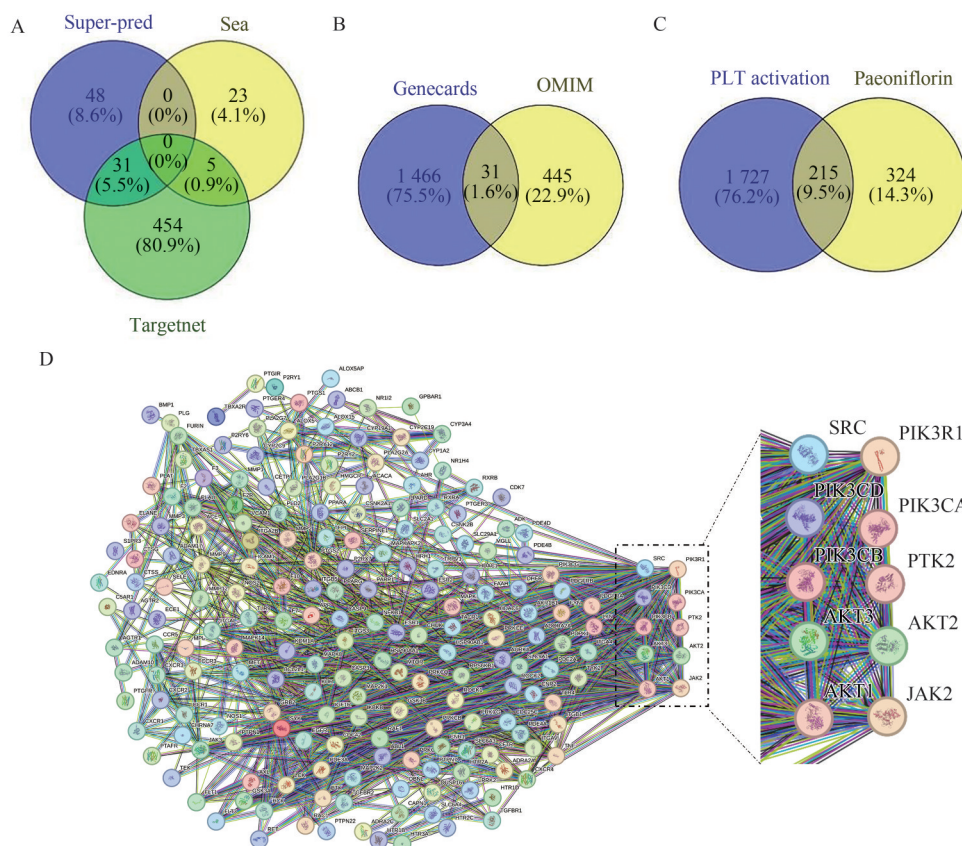
tory subunit 1, PIK3R1), PIK3CA 及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 2 (AKT serine/threonine kinase 2, AKT2) 等, 上

述蛋白直接参与血小板活化、聚集或血栓的形成^[10], 提示芍药苷可能具有潜在的血小板活化抑制作用。



A: 流式细胞术检测血小板活化代表图, PF: 芍药苷, Thrombin: 凝血酶; B: 血小板活化比例统计图。数据采用单因素方差分析进行统计, $n=5$, *表示 $P < 0.05$, **表示 $P < 0.01$ 。

图1 流式细胞术检测芍药苷对血小板活化的作用



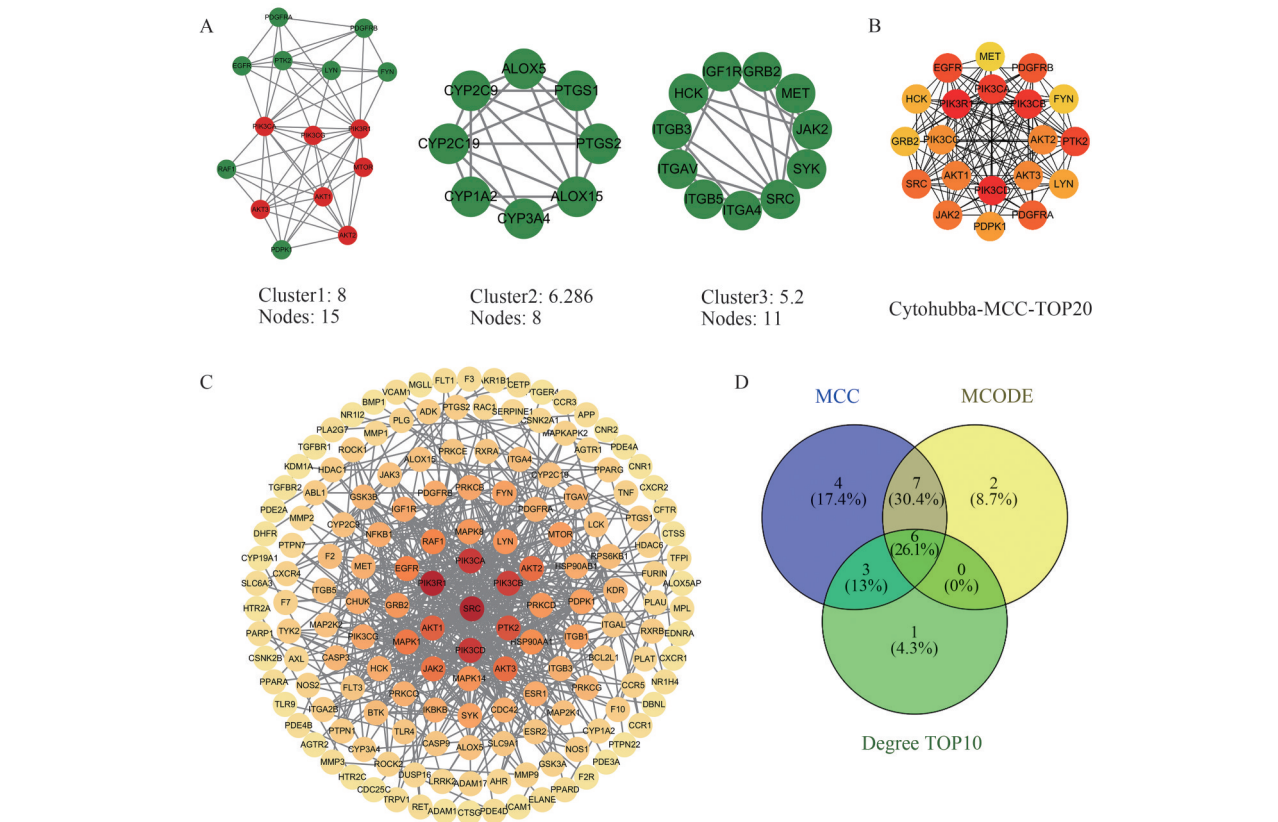
A: 不同数据库芍药苷靶点韦恩图; B: 不同数据库血小板活化靶点韦恩图; C: 芍药苷与血小板活化药物-疾病靶点韦恩图; D: 芍药苷-血小板活化蛋白-蛋白质相互作用网络及Degree TOP10。

图2 芍药苷的作用靶点和蛋白相互作用网络图

2.3 芍药苷调控血小板活化的核心靶点筛选及GO/KEGG 富集分析

为进一步筛选关键调控基因,基于网络连接密度,使用MCODE插件筛选出3个功能相关性最高的关键子网络(图 3A);基于网络拓扑结构,通过 cyto-Hubba插件筛选出前 20 个核心基因(图 3B),并与度值排名前 10 的核心靶点(图 3C)取交集,最终获得

6 个核心靶点:PIK3CA、PIK3R1、AKT2、蛋白酪氨酸激酶 2(protein tyrosine kinase 2, PTK2)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3 (AKT serine/threonine kinase 3, AKT3) 及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)(图 3D)。这些结果提示,上述蛋白可能是芍药苷调控血小板活化过程的关键作用靶点。



A:PPI网络高度相互关联的节点集群;B:MCC TOP 20 枢纽基因;C:PPI网络图;D:枢纽基因、核心节点与 Degree TOP 10 靶点韦恩图。

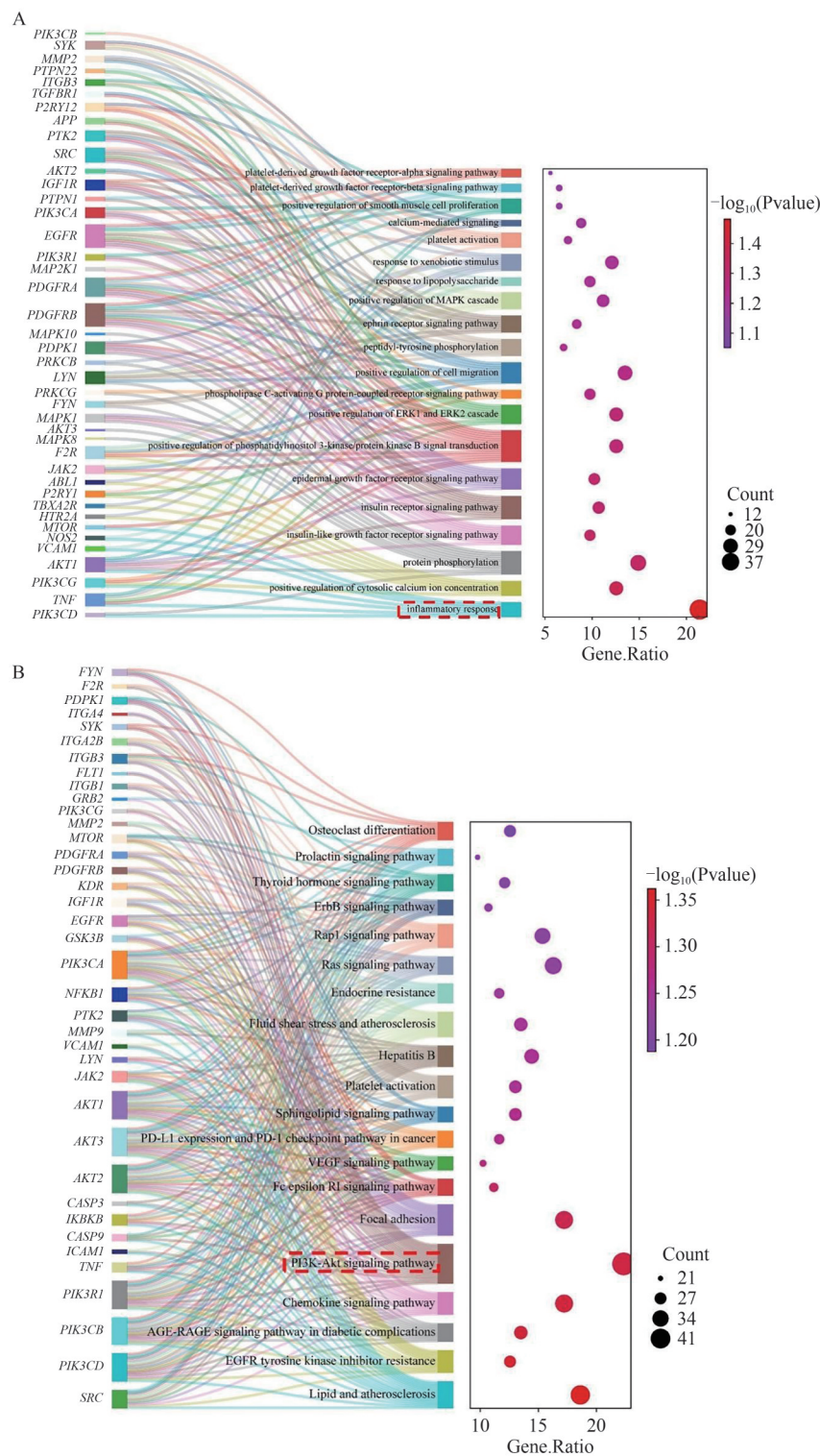
图3 潜在疾病靶点与潜在药理靶点互作基因及核心靶点筛选结果图

进一步对 215 个药物-疾病共同靶点进行 GO 生物学过程与 KEGG 通路生物信息学分析。在 GO 生物学过程中,炎症反应为最主要、富集程度最高且包含基因数最多的显著富集条目(图 4A)。KEGG 分析选取前 20 条通路可视化,结果显示磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K-AKT)信号通路富集程度最高,包含 41 个靶点基因(图 4B)。上述结果提示,炎症反应与 PI3K-AKT 轴在芍药苷抑制血小板活化过程中发挥关键作用。

2.4 芍药苷与核心靶点的分子对接分析

以芍药苷为配体,对 5 个核心靶点(PIK3R1, PIK3CA, AKT2, PTK2, AKT1)进行分子对接分析

(AKT3 结构不可用于剔除)。对接在 CB-Dock2 平台完成,并结合 Chimera 软件。在分子相互作用研究中,结合能是评估配体-受体结合强度的重要量化指标,当结合能低于-4.25 kcal/mol 时,提示配体与受体间存在可检测的相互作用活性;若结合能低于-5.0 kcal/mol,则表明二者具有显著结合能力;而结合能低于-7.0 kcal/mol 时,可判定为高亲和力结合^[11]。如表 1 所示,所有核心靶点与芍药苷的结合能均低于-5.0 kcal/mol 的显著结合阈值,且多数<-7.0 kcal/mol;其中 PIK3CA 结合能最低(-9.5 kcal/mol),提示芍药苷与该靶点结合能力最强(表 1)。图 5 为芍药苷与核心靶点的分子对接示意图。



A:GO 生物功能富集分析桑基气泡图;B:KEGG 通路富集分析桑基气泡图。

图4 GO 与 KEGG 富集分析图

2.5 PI3K/AKT信号通路验证

为进一步验证结合亲和力最高的靶点基因 PIK3CA 在芍药苷抑制血小板活化中的调控作用,采用 WB 检测芍药苷对凝血酶诱导血小板中 PIK3CA

及磷酸化 PI3K 表达水平的影响。结果表明:凝血酶刺激可显著上调 PIK3CA 磷酸化水平,而芍药苷处理后磷酸化水平显著降低(图 6),提示 PIK3CA 是芍药苷发挥抑制血小板活化作用的关键分子靶点。

表 1 芍药苷与核心靶点的分子对接结果			
Targets	PDB ID	Organism	Affinity (kcal/mol)
PIK3CA	7R9V	Homo sapiens	-9.5
PTK2	6I8Z	Homo sapiens	-8.0
PIK3R1	7PG5	Homo sapiens	-6.9
AKT1	2UZR	Homo sapiens	-6.8
AKT2	1MRY	Homo sapiens	-6.7

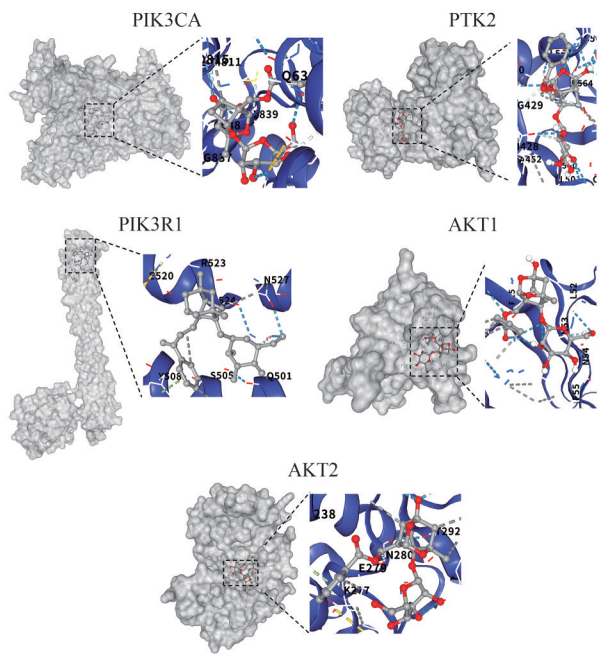


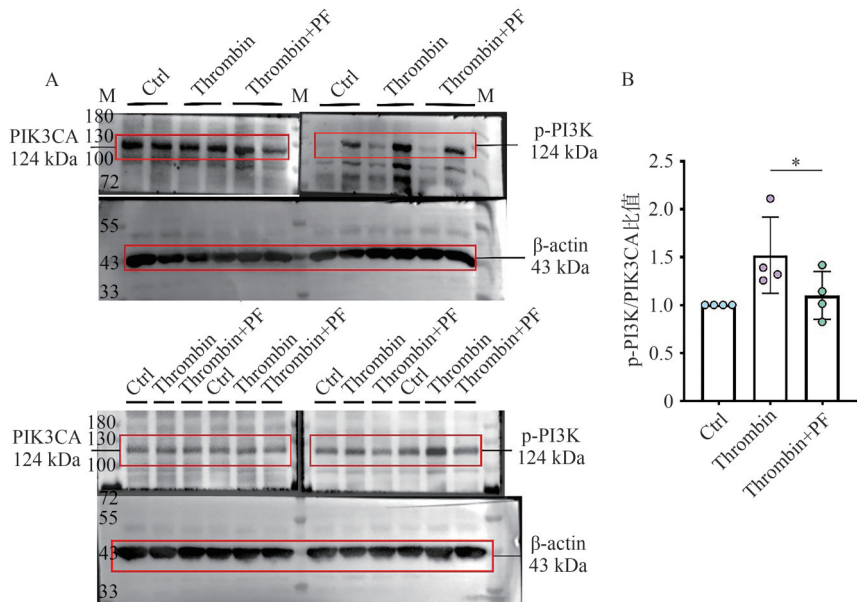
图 5 核心靶点与芍药苷之间的分子对接示意图

2.6 DARTS 验证芍药苷对靶蛋白的直接结合活性

为验证芍药苷与 PIK3CA 蛋白的体外直接结合作用,本研究利用 DARTS 进行检测。结果显示加入芍药苷后 PIK3CA 的含量明显高于蛋白酶组(图 7),说明芍药苷可与 PIK3CA 蛋白发生直接结合,并增强其对蛋白酶水解的稳定性。

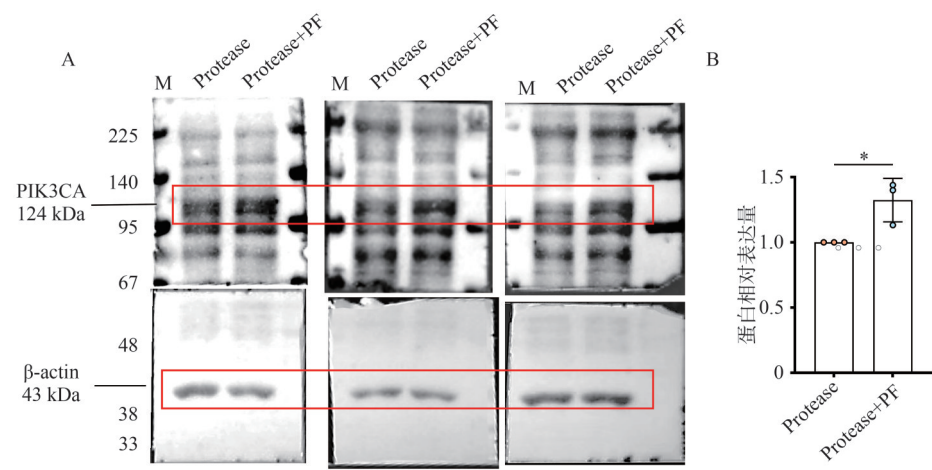
3 讨论

血小板过度活化会提升血栓形成风险、加剧炎症反应,同时扰乱机体正常的免疫调节状态,也是心血管不良事件的核心环节^[12],寻找安全、高效的抗血小板活化药物具有重要临床价值。本研究通过多数据库联合预测与交集筛选,获得芍药苷与血小板活化的共同靶点,并构建 PPI 网络挖掘核心调控基因。GO 与 KEGG 富集分析提示,芍药苷主要参与炎症反应、蛋白磷酸化等生物学过程,且高度富集于 PI3K-AKT 信号转导通路,提示该通路是芍药苷发挥作用的关键通路。分子对接结果显示,芍药苷与 PIK3CA、PTK2、AKT2 等核心靶点均具有良好的结合活性,其中与 PIK3CA 结合能最低、亲和力最强,提示 PIK3CA 可能是芍药苷的关键作用靶点。后续 WB 实验进一步证实,芍药苷可显著抑制凝血酶诱导的 PIK3CA 磷酸化,从分子水平验证了上述预测结果,并通过 DARTS 证实芍药苷可与 PIK3CA 直接结合,表明芍药苷可能通过抑制 PI3K-AKT 通路活化,进而实现对血小板过度活化的调控(图 8)。



A:不同处理的血小板上 PIK3CA 及其磷酸化的代表性蛋白印迹图;B:p-PI3K 和 PIK3CA 比值统计图。3 组间采用单因素方差分析,n=4,*表示 P<0.05。

图 6 WB 检测血小板上 PI3K 的表达及其磷酸化水平



A:加酶处理及给药后血小板中PIK3CA的WB检测;B:PIK3CA与β-actin比值统计图。统计学比较采用非配对t检验进行统计分析,n=3,*表示P<0.05。

图7 DARTS检测芍药苷对PIK3CA的直接结合活性

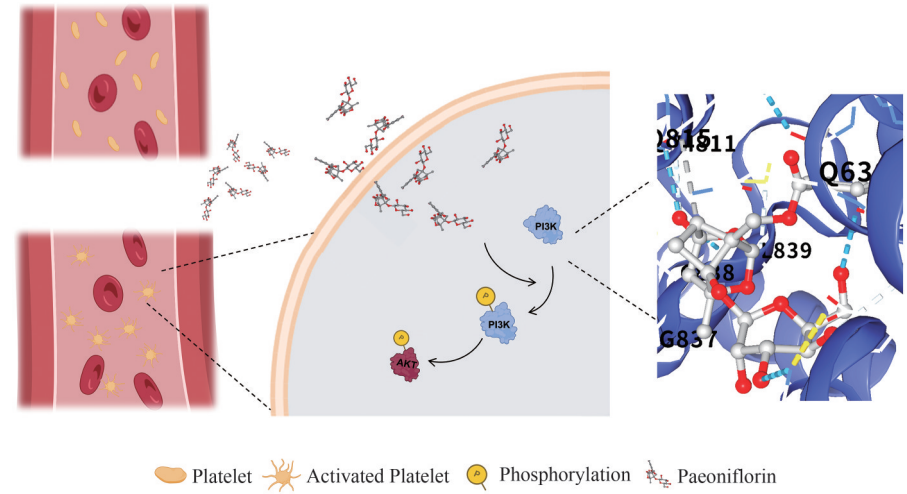


图8 芍药苷通过PI3K-AKT通路抑制血小板活化可能机制

PIK3CA作为PI3K的核心催化亚基,可通过磷酸化激活下游AKT,促进血小板形态改变、颗粒释放及整合素活化,在血栓形成中发挥关键作用^[13]。PDPK1作为AKT的上游激酶,可调控AKT多位点磷酸化,进一步放大PI3K-AKT信号^[14];PDGFRA/PDGFRB则通过受体酪氨酸激酶活性启动PI3K信号,间接参与血小板功能调控^[15]。本研究筛选的核心靶点PIK3CA、PIK3R1、AKT2、AKT1等均集中于该通路,从多靶点角度证实芍药苷可通过协同调控PI3K-AKT轴发挥抗血小板活化作用,与文献研究^[16-18]报道的PI3K-AKT轴可抑制血小板聚集、改善血栓风险的结论一致。

此外,芍药苷作为天然来源的活性成分,相较于临床常用抗血小板药物,具有来源广泛、安全性高、不良反应少等优势^[19-20]。本研究从网络调控层面

揭示其多靶点、多通路作用特点,不仅为芍药苷抗血小板活化提供了更完整的机制解释,也为天然产物防治血栓性疾病提供了新思路。同时,本研究将生物信息学预测与实验验证相结合,提高了靶点筛选的可靠性与机制阐释的科学性,可为同类中药活性成分的作用机制研究提供可借鉴的研究模式与方法学参考。

但本研究仍存在一定局限性,本研究以生物信息学预测与离体血小板实验为主,分子对接仅为计算机模拟结果,虽结合WB验证了PIK3CA的磷酸化水平变化,并通过DARTS验证芍药苷与PIK3CA可以体外直接结合,发挥蛋白酶抑制作用,但缺乏免疫共沉淀等直接结合证据,以及干预或挽救实验,后续需要进一步验证PIK3CA作为芍药苷直接靶点的必要性与特异性;其次,本研究仅聚焦PI3K-AKT单

一通路,未对炎症相关通路、钙信号通路等其他富集通路开展验证。未来我们将明确芍药苷与核心靶蛋白的直接结合作用,并进一步对炎症通路、钙离子信号通路等进行多通路验证,同时构建在体血栓动物模型,结合组织与临床样本加以佐证,使研究结论更充分、更可靠,为芍药苷的临床转化与应用提供更坚实的实验依据。

参考文献:

- [1] Tsoupras A, Gkika D A, Siadimas I, et al. The multifaceted effects of non-steroidal and non-opioid anti-inflammatory and analgesic drugs on platelets: Current knowledge, limitations, and future perspectives [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 17(5):627.
- [2] Hong H J, Nam G S, Nam K S. Daidzein inhibits human platelet activation by downregulating thromboxane A2 production and granule release, regardless of COX-1 activity [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(15): 11985.
- [3] Xiong Y Y, Bath P M. Antiplatelet therapy for transient ischemic attack and minor stroke [J]. *Stroke*, 2020, 51(11): 3472-3474.
- [4] Kamran H, Jneid H, Kayani W T, et al. Oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: A review [J]. *Jama*, 2021, 325(15):1545.
- [5] 葛浩然, 朱培元, 陈鑫, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨桂枝茯苓丸对血小板活化的作用机制 [J]. *云南中医中药杂志*, 2025, 46(3):60-68.
- [6] 刘韩彬, 刘如歌, 王家慧, 等. 血府逐瘀汤现代临床应用及作用机制研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2024, 21(27): 66-69.
- [7] Ngo T, Kim K, Bian Y Y, et al. Antithrombotic effects of paeoniflorin from *Paeonia suffruticosa* by selective inhibition on shear stress-induced platelet aggregation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(20):5040.
- [8] Xu S Y, Cao H Y, Yang R H, et al. Genus *Paeonia* monoterpene glycosides: A systematic review on their pharmacological activities and molecular mechanisms [J]. *Phytomedicine*, 2024, 127:155483.
- [9] Liu T F, Wang J L, Tong Y, et al. Integrating network pharmacology and animal experimental validation to investigate the action mechanism of oleanolic acid in obesity [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2024, 22:86.
- [10] Yuan Y J, Yang Z Z, Guo F, et al. Prolyl hydroxylase inhibitors, roxadustat and daprodustat, inhibit platelet activation and thrombosis through the PI3K/AKT/HIF-1 α pathway [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2026, 248:117808.
- [11] Song Y Y, Saktharkar M K, Yang J. Probing the mechanism of action (MOA) of *Solanum nigrum* Linn against breast cancer using network pharmacology and molecular docking [J]. *SN Applied Sciences*, 2023, 5(5):133.
- [12] Zhang L Q, Che C X, Du Y Q, et al. N-homocysteinylated β -arrestins biases GPCR signaling and promotes platelet activation [J]. *Blood*, 2025, 145(20):2374-2389.
- [13] Pan N, Li Z C, Li Z H, et al. Antiplatelet and antithrombotic effects of isaridin E isolated from the marine-derived fungus *via* downregulating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Marine Drugs*, 2022, 20(1):23.
- [14] Paré G, Vitry J, Merchant M L, et al. The inhibitory receptor CLEC12A regulates PI3K-Akt signaling to inhibit neutrophil activation and cytokine release [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12:650808.
- [15] Wu H, Yang X P, Chen T, et al. Aneurysm is restricted by CD34⁺ cell-formed fibrous collars through the PDGFR β -PI3K axis [J]. *Advanced Science*, 2025, 12(7):2408996.
- [16] 郭芳, 田晓云, 熊秀琴, 等. 斑蝥素经 PI3K/Akt/PKC 通路对血小板功能的调控作用 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(7):1248-1255.
- [17] 邵丹, 吴晖, 梁志奇, 等. 基于 PI3K/Akt 通路研究蛇伤胶囊调节血小板活化功能治疗竹叶青蛇伤凝血障碍机制 [J]. *中国医药指南*, 2024, 22(3):8-10.
- [18] 郭会敏, 安静霞, 李辉. 血府逐瘀胶囊对大鼠 PCI 术后血管再狭窄及血小板聚集的影响及其 PI3K/AKT/mTOR 通路机制 [J]. *贵州医科大学学报*, 2025, 50(6):883-890.
- [19] 崔恩泽, 方晶晶, 王洁, 等. 经典名方芍药甘草汤解痉止痛功效研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(14): 267-278.
- [20] Li M Y, Wang Q Y, Zhu S N, et al. Paeoniflorin attenuates limb ischemia by promoting angiogenesis through ER α /ROCK-2 pathway [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 18(2):272.

[收稿日期 2026-02-27; 责任编辑 赵菊梅, 折建局]