

基于 miR-34a-5p/Notch1 信号通路探讨蒙药四味土木香散对压力超负荷心肌肥厚大鼠的保护机制

蒋碧辉,魏明慧,鲁子瑜,李健英,卢孔秦,张欣,范晓梅,薛明明*

(内蒙古医科大学 基础医学院,内蒙古 呼和浩特 010059)

【摘要】目的 探讨四味土木香散(STP)对压力超负荷性心肌肥厚大鼠的保护作用及机制。**方法** 第一部分:将Wistar大鼠按随机数表法分为假手术(sham)组,模型(Mod)组,Mod+STP高、中、低剂量(STP-H、STP-M、STP-L)组,Mod+阳性药卡托普利(CAP)组,检测血压、超声心动图、HE及Masson染色。第二部分:将Wistar大鼠按随机数表法分为sham组、Mod组、Mod+STP-H组、Mod+STP-H+miR-34a-5p激动剂(agomir)组、Mod+STP-H+Notch1抑制剂(DAPT)组,观察HE及Masson染色,RT-qPCR检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、核因子 κ B(NF- κ B)、miR-34a-5p表达量,Western Blot检测Notch1、NICD1、hes1蛋白表达量。**结果** 第一部分:STP各剂量组均对压力超负荷心肌肥厚具有改善作用,其中高剂量治疗效果最佳。与Mod组比,STP-H组在8周、10周时血压降低,心功能提高,细胞短轴直径及心肌纤维化降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。第二部分:与Mod组比,STP-H组 TNF- α 、IL-6、NF- κ B、miR-34a-5p表达水平降低,Notch1、NICD1、hes1表达量升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与STP-H组相比,agomir组、DAPT组细胞短轴直径及心肌纤维化增加,TNF- α 、IL-6、NF- κ B、miR-34a-5p表达水平升高,Notch1、NICD1、hes1表达降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** STP可抑制miR-34a-5p的表达,同时靶向激活Notch1通路而改善压力超负荷性心肌肥厚,发挥心肌保护作用。

【关键词】四味土木香散;心肌肥厚;miR-34a-5p/Notch1信号通路

中图分类号: R917

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)02-0129-06

心肌肥厚(cardiac hypertrophy, CH)是心血管疾病中常见的形态学改变,表现为心肌细胞体积增大、心脏质量增加,以致心室重构^[1]。持续的CH最终会导致心力衰竭和死亡^[2,3]。研究报道,miR-34a-5p被证明可以诱导心肌细胞凋亡^[4],促进心肌纤维化^[5,6]。Notch1作为机械压力感受蛋白参与了CH的发展,同时是miR-34a-5p的直接靶基因,miR-34a-5p负调控Notch1转录^[7]。CH的发生伴有炎症及不同程度炎症细胞的浸润^[8]。蒙药四味土木香散(mongolian medicine siwei tumuxiang powder, STP)具有抗炎、镇痛、抗菌等活性,其抗炎作用较优^[9]。然而,STP对压力超负荷性CH的影响笔者暂未见文献报道。本研究通过腹主动脉缩窄术(AAC)建立压力超负荷CH大鼠模型,基于miR-34a-5p/Notch1通路探究STP对不同病理阶段压力超负荷性CH大鼠的作用及其机制。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF级雄性Wistar大鼠169只,体

质量(200 ± 20)g,购自内蒙古医科大学实验动物中心,许可证号:[SYXK(蒙)2020-0003]。

1.1.2 实验药物 四味土木香散(内蒙古蒙药股份有限公司,批号:Z20206382);卡托普利片(上海旭东海普药业有限公司,批号:H31020564)。

1.1.3 主要试剂与仪器 HE、Masson染色试剂盒(Solarbio,货号:G1120、G1340);SDS-PAGE凝胶试剂盒(Solarbio,货号:P1200);TransScript® miRNA First-Strand cDNA Synthesis SuperMix(北京全式金生物,货号:AT351-01);PerfectStart Green qPCR SuperMix(北京全式金生物,货号:AQ601-01);Notch1(武汉三鹰生物有限公司,货号:20687-1-AP);NICD1(Affinity,货号:AF5307);hes1(博奥森生物技术有限公司,货号:bs-23073R);Gapdh(塞维儿生物,货号:GB15002);HRP-Goat Anti-Rabbit mAb #1198(武汉三鹰生物有限公司,货号:SA00001-2);300A无创尾动脉血压仪(四川成都泰盟科技有限公司);超声心动图检测仪(西门子ACUSON SC 2000);PCR仪(杭州博日科技有限公司)。

收稿日期:2022-12-08;修回日期:2023-02-28

基金项目:内蒙古自治区科技计划基金项目(2020GG0238);内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08139,2019MS03010)

第一作者:蒋碧辉(1997—),女,2020级在读硕士研究生。E-mail:1932192257@qq.com

*通信作者:薛明明,女,医学博士,教授,博士研究生导师。研究方向:心血管生理学。E-mail:happybird-nmg@163.com

1.2 方法

1.2.1 实验分组 第一部分:将144只大鼠按随机数表法分为sham组、Mod组、Mod+STP-H组、Mod+STP-M组、Mod+STP-L组、Mod+CAP组,每组8只,干预4周、8周、10周。第二部分:将25只大鼠按随机数表法分为sham组、Mod组、Mod+STP-H组、Mod+STP-H+miR-34a-5p激动剂(agomir)组、Mod+STP-H+Notch1抑制剂(DAPT)组,每组5只,干预8周。

1.2.2 模型制备 采用腹主动脉缩窄术(AAC法)^[10]制备压力超负荷CH大鼠模型。大鼠用10%水合氯醛(0.3 mL/100g)腹腔注射麻醉,固定、备皮、消毒、分层开腹,暴露腹主动脉。分离腹主动脉,沿其长轴放置一根直径为0.7 mm的针头,用无菌4号手术线结扎腹主动脉和针头,拔出针头。检查腹腔清洁后,逐层缝合肌肉层和皮层,喷硫酸庆大霉素溶液。术后肌肉注射10万单位青霉素钠,连续5 d。Sham组大鼠仅将4号手术线悬挂于腹主动脉上,无狭窄,其他操作与Mod组制备过程相同。

1.2.3 药物制备与干预 第一部分:按大鼠与人的等效剂量换算方法换算。各药物组灌胃浓度为:STP-H 1.6 g/kg、STP-M 0.8 g/kg、STP-L 0.4 g/kg、CAP 0.02 g/kg。药物溶解方法:STP 20 g加纯水熬煮定容至125 mL、250 mL、375 mL,依次为高、中、低浓度;CAP 20 mg加入10 mL生理盐水溶解。Sham组、Mod组予0.9%生理盐水灌胃,各组灌胃剂量为1 mL/100g/d,灌胃4周、8周、10周。第二部分:agomir组以5 mL/kg尾静脉注射用生理盐水配制成浓度为20 μ mol/L的miR-34a-5p激动剂,每周2次;DAPT组腹腔注射浓度为10 mg/kg的DAPT,隔天注射1次,持续8周。

1.2.4 尾动脉压测量 采用全自动BP-300A无创尾动脉压测量系统进行测量。

1.2.5 超声心动图检测 由二维超声引导M型曲线进行经胸超声心动图测量,计算左室射血分数(EF%)和短轴缩短率(FS%)。

1.2.6 左心室质量指数测定 左心室质量指数(LVMI)=左室重量(mg)/大鼠体质量(g)。

1.2.7 HE和Masson染色 心脏组织固定、流水冲洗、脱水、透明,石蜡包埋,连续切片(厚度为4 μ m),切片按照染色试剂盒依次操作。

1.2.8 RT-qPCR 提取大鼠心肌组织总RNA,测量总RNA浓度,调整总RNA至适当浓度,用逆转录反应试剂盒进行逆转录。RT-qPCR引物由上海生工生物公司设计与合成(见表1)。

表1 用于实时荧光定量PCR的引物序列

基因名称	引物序列
NK- κ B	Forward 5'-GCTGTCATTGCCATCTTCTAC-3'
	Reverse 5'-GGTCTCAAACCTGCTCTGAAG-3'
TNF- α	Forward 5'-AGGACACCATGAGCACGGAA-3'
	Reverse 5'-GGGCCATGGAACCTGATGAGA-3'
IL-6	Forward 5'-CCGGGAGAGGAGACTTCACAG-3'
	Reverse 5'-ACAGTGCATCATCGCTGTTC-3'
GAPDH	Forward 5'-ATGATTCTACCCACGGCAAG-3'
	Reverse 5'-CTGGAAGATGGTGTATGGGTT-3'
miR-34a-5p	Forward 5'-TGGCAGTGTCTTAGCTGTTGT-3'
	Reverse 通用下游引物
U6	Forward 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'
	Reverse 通用下游引物

1.2.9 Western Blot 将心脏组织在裂解液中匀浆,在4 $^{\circ}$ C以12 000 g离心5 min,收集上清液,BCA法测定蛋白浓度。将等量的蛋白进行SDS-PAGE凝胶电泳分离,电转移到NC膜上。5%脱脂牛奶封闭1 h后将膜在4 $^{\circ}$ C下分别与下列抗体:Notch1(1:1 000)、NICD1(1:1 000)、hes1(1:1 000)、GAPDH(1:2 000)孵育过夜。洗膜后与二抗室温孵育1 h。使用增强化学发光试剂盒及Quan-tity one软件对蛋白条带的强度进行量化。

1.3 统计学方法

使用SPSS 22.0进行统计学分析,数据以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间数据比较采用单因素方差分析,两两比较采用独立样本t检验,检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 第一部分

2.1.1 STP对各组大鼠尾动脉血压的影响 与Sham组相比,Mod组4周、8周时收缩压显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),10周时收缩压和舒张压显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$);与Mod组比,STP-H、CAP组8周、10周时血压显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);STP-M、STP-L组10周时血压显著降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。与CAP组比,STP-H组血压差异无统计学意义($P>0.01$),STP-M、STP-L组4周、10周时差异有统计学意义($P<0.05$)(见表2)。

表2 各组大鼠动脉血压比较 ($n=8$)($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	4周		8周		10周	
	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
Sham组	104.15 \pm 7.18	86.30 \pm 9.59	102.95 \pm 9.58	87.79 \pm 11.34	104.33 \pm 17.06	88.57 \pm 17.76
Mod组	139.72 \pm 23.55*	105.85 \pm 26.92	123.70 \pm 11.47*	102.68 \pm 6.40	142.49 \pm 10.69**	111.68 \pm 10.34**
STP-H组	108.75 \pm 5.98	87.91 \pm 8.67	104.27 \pm 4.84*	88.39 \pm 4.91**	100.20 \pm 8.50**	78.27 \pm 11.08**
STP-M组	112.94 \pm 10.43 Δ	88.87 \pm 12.69	116.05 \pm 16.39	96.01 \pm 14.20	106.57 \pm 4.52** $\Delta\Delta$	81.22 \pm 6.35**
STP-L组	117.72 \pm 9.33 $\Delta\Delta$	83.69 \pm 13.82	118.87 \pm 15.43	94.59 \pm 18.49	124.14 \pm 14.13** $\Delta\Delta$	88.78 \pm 13.59** $\Delta\Delta$
CAP组	92.80 \pm 9.19**	78.69 \pm 8.61	97.49 \pm 6.77**	83.60 \pm 3.30**	89.24 \pm 8.71**	69.74 \pm 5.85**

注:与Sham组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.05$;与Mod组比较 $P < 0.05$, ** $P < 0.05$;与CAP组比较 $P < 0.05$, $\Delta P < 0.05$ 。

2.1.2 STP对各组大鼠心功能的影响 与Sham组相比,Mod组在8周、10周时FS%、EF%显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与Mod组相比,STP-H、CAP组在8、10周时FS%、EF%显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。STP-M组在8周时FS%、EF%显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见图1)。

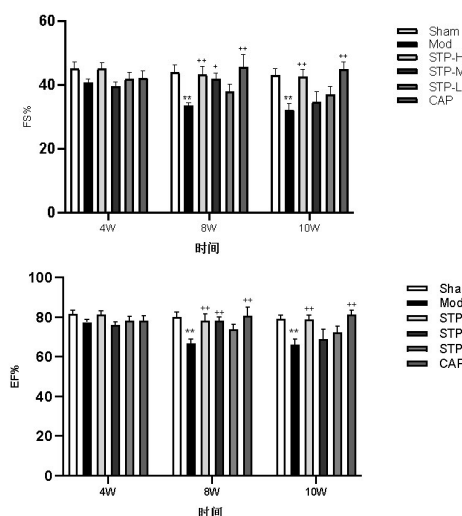


图1 不同时间段各组大鼠FS%、EF%结果比较 ($n=8$, $\bar{x} \pm s$)
注:与Sham组比较** $P < 0.05$;与Mod组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.05$ 。

2.1.3 STP对各组大鼠LVMI的影响 与Sham组相比,Mod组在8周、10周时LVMI显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与Mod组比,STP-H、CAP组在8、10周时LVMI显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),STP-M组在10周时LVMI显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见图2)。

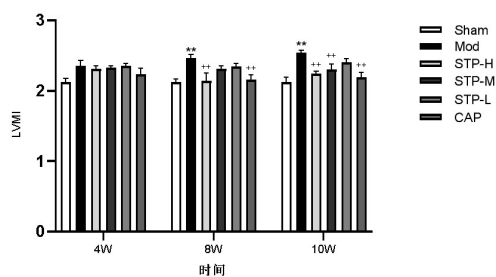


图2 不同时间段各组大鼠LVMI结果比较 ($n=8$, $\bar{x} \pm s$)
注:与Sham组比较** $P < 0.05$;与Mod组比较** $P < 0.05$ 。

2.1.4 STP对各组大鼠细胞肥大的影响 3个时间点的Sham组心肌纤维正常,心肌细胞排列规则。Mod组在4周时心肌纤维有所增宽,心肌细胞排列紊乱;在8周时心肌细胞肥大明显,间隙增宽,出现炎性细胞浸润及局灶性缺血区;在10周时心肌细胞肥大、缺血、炎性细胞浸润更加明显。3个时间点的STP-H、CAP组均有不同程度的心肌细胞肥大减轻、排列规整、炎性细胞浸润减少;STP-M组心肌纤维间隙有减小;STP-L组心肌纤维间隙稍大。细胞短轴直径统计结果显示,与Mod组比,3个时间点内STP-H、CAP组细胞短轴直径显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);STP-M、STP-L组在8周、10周时降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见图3)。

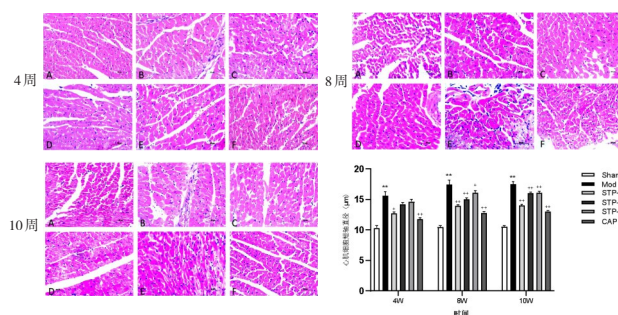


图3 各组大鼠心肌组织HE染色(50 μ m)及细胞短轴直径比较 ($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

注:A:Sham组、B:Mod组、C:STP-H组、D:STP-M组、E:STP-L组、F:CAP组与Sham组比较** $P < 0.01$;与Mod组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.1.5 STP对各组大鼠心肌纤维化的影响 3个时间点Sham组胶原纤维正常,无增生增粗现象。Mod组随着时间的延长,胶原纤维呈局灶性增生,且面积越来越大。这可能是因为增多的心肌细胞坏死区域使胶原纤维增生来填充坏死组织。3个时间点的STP-H、STP-M、CAP组均有不同程度的心肌纤维化改善;STP-L组心肌纤维化改善不明显。胶原体积百分比统计结果显示,与Mod组比,3个时间点内STP-H、STP-M、CAP组无冠状动脉小血管视野胶原

体积百分比(CVF-NV)和左室总胶原体积百分比(CVF-T)显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见图4)。

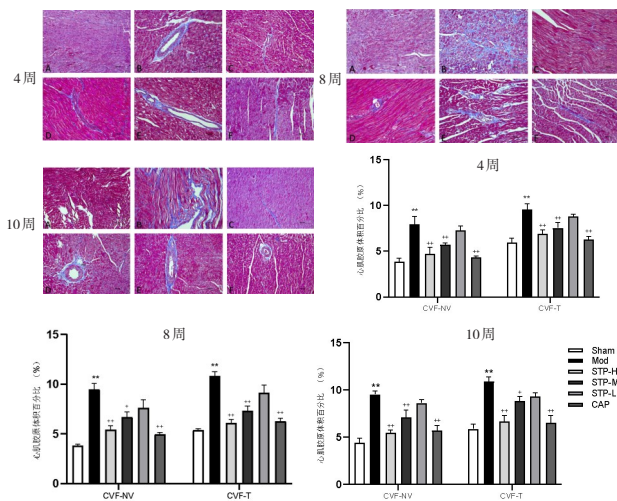


图4 各组大鼠心肌组织Masson染色(100 μm)及胶原体积百分比比较($n=8, \bar{x} \pm s$)

注:A:Sham组、B:Mod组、C:STP-H组、D:STP-M组、E:STP-L组、F:CAP组与Sham组比较 $^{**}P < 0.05$;与Mod组比较 $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.05$ 。

2.2 第二部分

2.2.1 STP介导miR-34a-5p/Notch1通路对各组大鼠细胞肥大的影响 由图5可见,Mod组心肌细胞肥大明显,间隙增宽;STP-H组心肌细胞稍肥大;agomir组及DAPT组心肌细胞肥大明显,排列紊乱。细胞短轴直径统计结果显示,与Mod组比,STP-H组细胞短轴直径显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);agomir组、DAPT组较STP-H组直径均增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

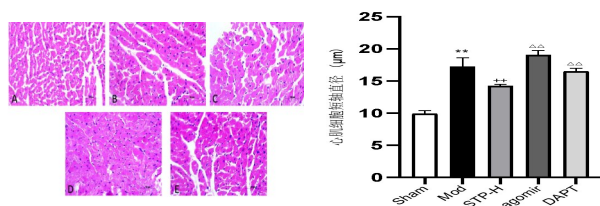


图5 各组大鼠心肌组织HE染色(50 μm)及细胞短轴直径比较($n=8, \bar{x} \pm s$)

注:A:Sham组、B:Mod组、C:STP-H组、D:agomir组、E:DAPT组与Sham组比较 $^{**}P < 0.05$;与Mod组比较 $^{*}P < 0.05$;与STP-H组比较 $^{\Delta\Delta}P < 0.05$ 。

2.2.2 STP介导miR-34a-5p/Notch1通路对各组大鼠心肌纤维化的影响 Mod组胶原纤维增生明显,心肌损伤严重;STP-H组稍有胶原增生;agomir组及DAPT组胶原纤维增生较为明显,主要集中在血管周边。胶原体积百分比统计结果显示,与Mod组相比,

STP-H组CVF-NV、CVF-T显著减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);agomir组、DAPT组较STP-H组显著增高($P < 0.05$)(见图6)。

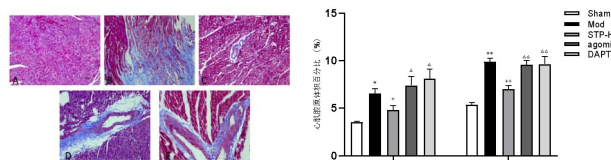


图6 各组大鼠心肌组织Masson染色(100 μm)及胶原体积百分比比较($n=8, \bar{x} \pm s$)

注:A:Sham组、B:Mod组、C:STP-H组、D:agomir组、E:DAPT组与Sham组比较 $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.05$;与Mod组比较 $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.05$;与STP-H组比较 $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.05$ 。

2.2.3 STP介导miR-34a-5p/Notch1通路对各组大鼠TNF- α 、IL-6、NF- κ B、miR-34a-5p mRNA表达的影响 Mod组较Sham组各因子表达显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);STP-H组较Mod组表达显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);agomir组、DAPT组较STP-H组表达显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见图7)。

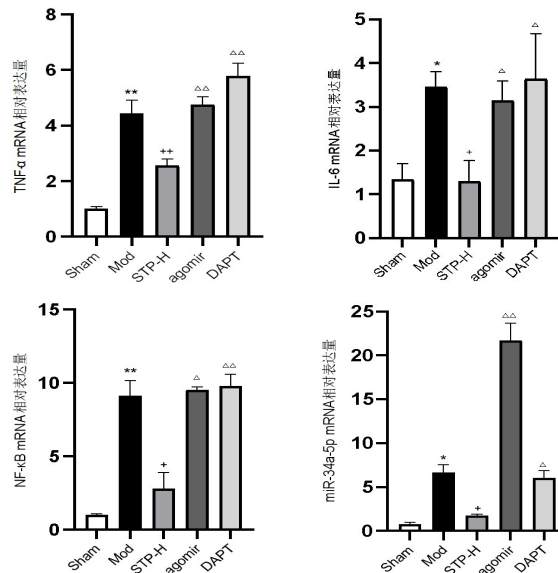


图7 各组大鼠TNF- α 、IL-6、NF- κ B、miR-34a-5p mRNA表达比较($n=8, \bar{x} \pm s$)

注:与Sham组比较 $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$;与Mod组比较 $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.05$;与STP-H组比较 $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.05$ 。

2.2.4 STP介导miR-34a-5p/Notch1通路对各组大鼠Notch1、NICD1、hes1蛋白表达的影响 与Mod组相比,STP-H组Notch1、NICD1、hes1表达显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);agomir组、DAPT组较STP-H组表达显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)(见图8)。

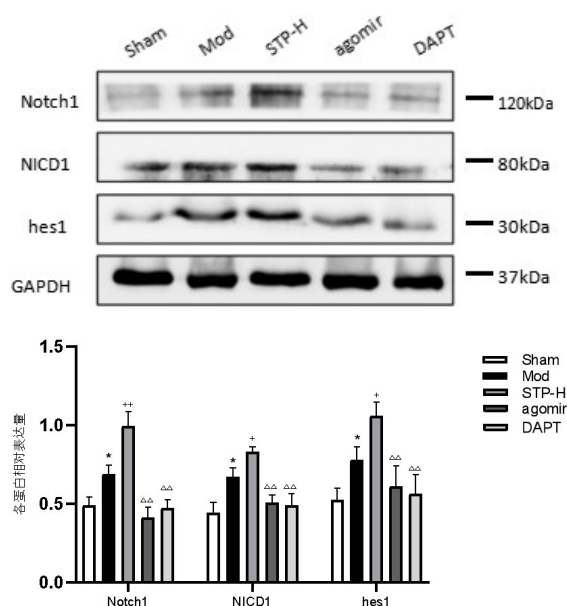


图8 各组大鼠 Notch1、NICD1、hes1 蛋白表达比较
($n=8, \bar{x} \pm s$)

注:与 Sham 组比较* $P<0.05$;与 Mod 组比较* $P<0.05$,** $P<0.01$;
与 STP-H 组比较 $\Delta\Delta P<0.01$ 。

3 讨论

高血压是常见的压力超负荷刺激之一,可诱发心脏肥大和重塑^[11]。因此我们通过 AAC 法建立压力超负荷 CH 模型,建模后的血压及超声心动图结果显示,Mod 组较 Sham 组动脉血压显著增高,左心室收缩功能下降,左心室质量指数增高。这提示压力超负荷心肌肥厚模型构建成功,与文献结果一致^[12,13]。

炎症是 CH 发生、发展的关键病理生理机制。心肌细胞被压力过载刺激激活后释放炎症因子,其可直接作用于心肌细胞,诱导 CH^[14,15]。抑制炎症是干预 CH 的关键。STP 的抗炎作用显著,可在炎症、疼痛等多种疾病中发挥功效^[16],但 STP 对压力超负荷 CH 的作用机制还不清楚。我们首先探究了 STP 对 CH 的作用。结果显示,相较于 Mod 组,STP 组血压下降,心功能提高,细胞短轴直径降低,心肌纤维化减少,此结果在 STP-H 组中更为显著。

研究表明 Notch1 通路参与 CH 的发展,miR-34a 在高血压性肥厚型心肌病中上调^[17,18]。现已证实 Notch1 是 miR-34a-5p 的靶基因。我们进一步探究了 STP 是否通过 miR-34a-5p/Notch1 通路对压力超负荷 CH 发挥保护作用。结果显示,相较 Sham 组 Mod 组 miR-34a-5p 以及炎症相关因子(TNF- α 、IL-6、NF- κ B)表达增加。这提示在压力超负荷 CH 发展进程中伴随着 miR-34a-5p 的激活及炎症因子的释放。同时 Mod 组 Notch1、NICD1 及 hes1 蛋白表达

增高,这与 Croquelois 等^[19]的研究一致。当心脏受到压力超负荷刺激时,Notch1 通路才被激活,从而对心肌发挥保护作用。STP-H 组相较于 Mod 组,炎症因子表达降低,Notch1、NICD1 及 hes1 表达增高。这表明 STP 可能减少了炎症因子的释放,进一步激活了 Notch1 信号通路。agomir 组、DAPT 组炎症因子表达增加,Notch1、NICD1 及 hes1 蛋白表达下降。这说明 miR-34a-5p 的增多或 Notch1 通路的阻断会促进炎症因子的释放,减少 Notch1 通路上蛋白的激活,从而降低 STP 的治疗效果。

综上所述,我们认为蒙药 STP 可抑制 miR-34a-5p 的表达,同时激活 Notch1 通路改善压力超负荷 CH,发挥心肌保护作用,其作用与抑制炎症因子的释放有关。

参考文献

- [1]冯婉琳,李婧.牛蒡子的化学成分及心血管药理研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报,2022,44(1):101-104+112
- [2]Lin YM, Badrealam KF, Kuo CH, et al. Small molecule compound nerolidol attenuates hypertension induced hypertrophy in spontaneously hypertensive rats through modulation of Mel-18-IGF-1IR signalling[J]. Phytomedicine, 2021, 84: e153450
- [3]Wu XL, Wei MH, Zhang HF, et al. The protective effect of aspirin against myocardial hypertrophy in rats[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: e2043415
- [4]Wang Z, Wang Z, Wang TZ, et al. Inhibition of miR-34a-5p protected myocardial ischemia reperfusion injury-induced apoptosis and reactive oxygen species accumulation through regulation of Notch Receptor 1 signaling[J]. Rev Cardiovasc Med, 2019, 20(3): 187-197
- [5]李雨弥,唐勇.急性脑梗死病人血清 miR-23b、miR-34a 水平与颈总动脉内膜中层厚度相关性研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43(1): 23-26+51
- [6]Weng CF, Wu CF, Kao SH, et al. Down-regulation of miR-34a-5p potentiates protective effect of adipose-derived mesenchymal stem cells against ischemic myocardial infarction by stimulating the expression of C1q/tumor necrosis factor-related protein-9[J]. Front Physiol, 2019, 10: 1445
- [7]Shao T, Hu YH, Tang WL, et al. The long noncoding RNA HOTAIR serves as a microRNA-34a-5p sponge to reduce nucleus pulposus cell apoptosis via a NOTCH1-mediated mechanism[J]. Gene, 2019, 715(c): e144029
- [8]Fang L, Ellims AH, Beale AL, et al. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(11): 5063-5073

(下转第 139 页)

- 44(4):342-346
- [8]王洁. 基于益气养血法的党参改善脑缺血再灌注神经功能损伤的作用机制研究[D]. 太原:山西中医药大学, 2021
- [9]美国《实验动物饲养管理和使用指南》修订委员会. 实验动物饲养管理和使用指南[M]. 8版. 上海:上海科学技术出版社, 2012
- [10]Fluri F, Schuhmann MK, Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9(6):3445-3454
- [11]谭云龙. 参芪五味子片的血清药物化学研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2015
- [12]史宝忠, 胡建燃, 李平, 等. 党参多糖对 Ana-1 巨噬细胞和小鼠的免疫调节作用[J]. *生物技术通报*, 2019, 35(6):114-118
- [13]张涛, 杨婉玲, 曹喻, 等. 党参多糖的分离纯化及抗衰老作用研究[J]. *江苏农业科学*, 2018, 46(23):235-237
- [14]Li FF, Zhou X, Chu SF, et al. Inhibition of CKLF1 ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury via MAPK pathway[J]. *Cytokine*, 2021, 141:e155429
- [15]Liu Y, Liu L, Zhou Y, et al. CKLF1 enhances inflammation-mediated carcinogenesis and prevents doxorubicin-induced apoptosis via IL6/STAT3 signaling in HCC[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13):4141-4154
- [16]Ai Q, Chen C, Chu S, et al. IMM-H004 protects against cerebral ischemia injury and cardiopulmonary complications via CKLF1 mediated inflammation pathway in adult and aged rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):1661
- [17]Kong LL, Wang ZY, Hu JF, et al. Inhibition of chemokine-like factor 1 improves blood-brain barrier dysfunction in rats following focal cerebral ischemia[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 627:192-198
- [18]Zheng Y, Guo C, Zhang Y, et al. Alleviation of murine allergic rhinitis by C19, a C-terminal peptide of chemokine-like factor 1 (CKLF1)[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12):2188-2193
- [19]Li J, Bao X, Li Y, et al. Study of the functional mechanisms of osteopontin and chemokine-like factor 1 in the development and progression of abdominal aortic aneurysms in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6):4007-4011
- [20]洁丽. 张根明教授防治缺血性中风经验[D]. 北京:北京中医药大学, 2016
- [21]杨鹏飞, 楚世峰, 陈乃宏. 党参的药理学研究进展及其抗脑缺血再灌注损伤的机制[J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 35(12):5-10
- [22]Glaucylara Reis Geovanini. Peter libby, atherosclerosis and inflammation: overview and updates[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(12):1243-1252
- [23]孙飞一, 潘晓芳, 贾晓东, 等. 多模态超声检查结合临床预测颈动脉粥样硬化患者缺血性脑卒中或短暂性脑缺血复发[J]. *中国医学影像技术*, 2022, 38(1):53-58
- [24]陈文彬. 党参多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用的研究[D]. 上海:上海海洋大学, 2016
- [25]Cárcel MJ, Culléll N, Muiño E, et al. Causal effect of MMP-1 (matrix metalloproteinase-1), MMP-8, and MMP-12 levels on ischemic stroke: a mendelian randomization study[J]. *Stroke*, 2021, 52(7):e316-e320
- [26]刘小霞, 张彦伟, 岳毅, 等. 血清趋化因子 12 基因多态性与缺血性脑卒中的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(17):3234-3237
- [27]王爽. 白细胞介素-2 在脑缺血/再灌注损伤中的保护作用及相关机制[D]. 长春:吉林大学, 2022
- [28]孟凤琴, 李玉静, 苗蕊. 血清髓过氧化物酶、低密度脂蛋白表达与缺血性脑卒后认知功能障碍的相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(13):2446-2449

(上接第 133 页)

- [9]赵中华, 王秀兰, 王玉莹. 四味土木香散的镇痛抗炎作用[J]. *中国民族医药杂志*, 1996(S1):85-86
- [10]谭巍, 任澎. 腹主动脉缩窄法建立大鼠心衰模型的研究[J]. *实验动物科学*, 2020, 37(3):19-24
- [11]Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of hypertensive heart disease: beyond left ventricular hypertrophy[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(2):11
- [12]Wang JX, Shi Q, Wang YH, et al. Gene therapy with the N-terminus of Junctionalophilin-2 improves heart failure in mice[J]. *Circ Res*, 2022, 130(9):1306-1317
- [13]Zhu YQ, Zheng CK, Zhang R, et al. Circ-Ddx60 contributes to the antihypertrophic memory of exercise hypertrophic preconditioning[J]. *J Adv Res*, 2022, 19(7):23-27
- [14]Han BJ, Xu JJ, Shi XW, et al. DL-3-n-butylphthalide attenuates myocardial hypertrophy by targeting gasdermin D and inhibiting gasdermin D mediated inflammation[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:e688140
- [15]Korf KM, Reboil MR, Polten F, et al. Myeloid-derived growth factor protects against pressure overload-induced heart failure by preserving sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase expression in cardiomyocytes[J]. *Circulation*, 2021, 144(15):1227-1240
- [16]张屏, 海花, 哈斯其木格, 等. 蒙药“四味土木香散”的研究进展[J]. *中国民族民间医药杂志*, 2013, 22(12):1-3
- [17]巩亮, 王晓春, 姜顺涛, 等. 血清循环 miR-145 及 miR-34a 对老年高血压性肥厚型心肌病患者的诊断价值[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(23):4929-4932
- [18]You JY, Wu J, Jiang GL, et al. Olmesartan attenuates cardiac remodeling through DLL4/Notch1 pathway activation in pressure overload mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61(2):142-151
- [19]Croquelois A, Domenighetti AA, Nemir M, et al. Control of the adaptive response of the heart to stress via the Notch1 receptor pathway[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(13):3173-3185