

## 潞党参改善MCAO/R小鼠神经功能损伤的作用及其抗炎机制的网络药理学预测和实验验证

魏文一<sup>1,2</sup>, 刘 昕<sup>1,2</sup>, 李钦青<sup>1,2</sup>, 王 婕<sup>3</sup>, 姚完美<sup>1,2</sup>, 刘倬秀<sup>1,2</sup>, 杨 杰<sup>1,2</sup>,  
张 钊<sup>4</sup>, 楚世峰<sup>4</sup>, 张俊龙<sup>1,2,3</sup>, 贺文彬<sup>1,2\*</sup>

(1. 山西中医药大学 分子中医药学国家国际联合研究中心, 山西 太原 030024;

2. 山西中医药大学 中医脑病学山西省重点实验室, 山西 太原 030024;

3. 山东中医药大学 中医学院, 山东 济南 250355;

4. 中国医学科学院药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

**【摘要】目的** 利用网络药理学结合体内实验, 探讨潞党参治疗小鼠大脑局部缺血后再灌注损伤的潜在作用机制。**方法** 对C57BL/6小鼠大脑构建中动脉闭塞再灌注模型(middle cerebral artery occlusion/ reperfusion, MCAO/R), 建模成功后, 将其分为假手术组, MCAO/R模型组, 潞党参低、中、高剂量组, 进行连续7 d潞党参药物治疗; 通过Zea Longa 5级评分法评估MCAO/R小鼠的神经功能损伤情况; 利用网络药理学和分子对接技术预测党参治疗缺血性脑卒中(IS)的潜在作用机制和靶点, 在此基础上利用Western Blot验证预测靶点。**结果** Zea Longa 5级评分法显示, 与假手术组相比, 模型组小鼠神经功能损伤严重, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与模型组相比, 潞党参高剂量组小鼠的神经功能有所改善, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。网络药理学机制研究表明, 潞党参抗IS的作用可能与氧化应激、脂代谢以及神经炎症通路相关。分子对接结果显示, 潞党参中的苍术内酯Ⅲ和补骨脂内酯可能通过IL-2、MMP12和CXCL12基因靶点改善IS后的神经功能。Western Blot验证结果显示, 与模型组相比, 潞党参高剂量组分别对MMP12和CXCL12有着不同程度的抑制作用, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 党参高剂量组对TNF- $\alpha$ 的表达有明显的下调作用( $P < 0.01$ )。**结论** 潞党参可能通过抑制神经炎症反应来缓解IS/R的神经功能损伤。其发挥抗炎作用可能是通过下调MMP12、CXCL12和TNF- $\alpha$ 的表达水平实现的。

**【关键词】** 潞党参; 神经功能损伤; 网络药理学; 炎症反应

中图分类号: R285

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)02-0134-06

脑卒中是世界第二大疾病死亡因素, 长期影响着我国人口的致残率和致死率<sup>[1]</sup>。脑卒中主要分为缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和出血性脑卒中(hemorrhagic stroke, HS), 其中IS占60%~80%<sup>[2]</sup>。然而, 即使救治及时, 缺血后的再灌注也会引起严重的神经炎症和氧化应激反应, 损伤患者的神经功能, 引发严重的后遗症。故在IS康复期的治疗过程中, 抑制神经炎症反应尤为重要。炎症发生时, 受损的组织会释放大量的炎性趋化因子, 从而增加炎性细胞的聚集, 加重局部的炎症。尤其在IS的早期, 各类炎性趋化因子大量表达<sup>[3]</sup>, 其中趋化素样因子1(chemokine-like factor 1, CKLF1)最具有特异性, 它仅在脑缺血的情况下表达, 是脑缺血的特异

性标志物, 与其他的中枢神经系统疾病(阿尔茨海默症、帕金森病等)的炎症无关<sup>[4]</sup>。

IS在中医中属于“中风”的范畴, 其根本病机是阴阳失调、气血逆乱, 属于本虚标实证。后遗症时期, 本虚的问题更加突出。早期研究表明<sup>[5]</sup>, 气虚血瘀证是中风病后遗症期最主要的证型, 其主要症状为: 面色苍白、脉虚、自汗、舌紫或有瘀斑、心悸、头痛或头晕昏沉等, 临床治疗上会配伍党参、黄芪等补气药物。党参作为补气药, 具有健脾益肺、养血生津的作用<sup>[6]</sup>。桔梗科植物党参是中药党参的主要来源, 其中以山西道地药材潞党参最具代表性。我们前期研究发现<sup>[7]</sup>, 潞党参可以通过改善脑缺血状态提高小鼠的认知水平, 并且在IS的治疗中发挥抗

收稿日期: 2022-10-26; 修回日期: 2023-02-10

基金项目: 山西省重点研发计划(国际科技合作)重大区域创新合作项目(201803D421006); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

第一作者: 魏文一(1997—), 男, 2020级在读硕士研究生。E-mail: weiwenyi97@foxmail.cn

\*通信作者: 贺文彬, 男, 医学博士, 教授, 博士研究生导师。研究方向: 脑病防治理论与技术。E-mail: hewb@sxtcm.edu.cn

炎作用<sup>[8]</sup>。但是其抗炎作用的具体机制仍不可知。

中药成分种类多样,通常会调控多个靶点,即使是探究已知靶点之间的联系,信号串扰也是研究中的一个障碍使其难以入手。然而网络药理学通过网络,连接药物成分、作用靶点和相关基因,来帮助预测中药与疾病治疗的关系。本文通过动物实验评估潞党参改善MCAO/R小鼠的神经功能损伤,采用智能通路分析系统(IPA)构建“潞党参-成分-靶点-IS”网络,试图预测和分析潞党参治疗IS过程中的抗炎机制,并对其预测靶点进行动物实验验证。

## 1 材料和方法

### 1.1 数据库与软件

网络药理学:TCMSP数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、CRD数据库(<http://www.chemcpd.cs-db.cn/cmppref/default.html>)、Herb数据库(<http://herb.ac.cn/>)、PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、SwissADME数据库(<http://www.swissadme.ch/>)、SEA数据库(<http://sea.bkslab.org/>)、NCBI数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)、Venny2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)、Cytoscape 3.9.1、IPA 2022、Gephi-0.9.3。

分子对接:Open Babel GUI 2.4.1、PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)、PyMol 2.6、AutoDockTools 1.5.7。

其他:Graphpad prism 9.2.0、Image J 2.1.0。

### 1.2 实验动物与分组

6~8周龄的健康雄性C57BL/6小鼠50只[斯贝福生物技术有限公司,SPF级,体质量18~20 g,许可证号:SCXK(京)-2019-0010],适应性饲养7 d后开始实验。假手术组的6只小鼠只进行颈动脉血管分离。余44只小鼠进行MCAO/R造模,经过脑血流监测,筛选符合实验要求和去除死亡的小鼠后,得到24只MCAO/R造模成功的小鼠,随机分为模型组、党参低剂量组( $4.29\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )、中剂量组( $8.58\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )和高剂量组( $17.16\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),每组6只。期间实验动物饲养在12 h/12 h的昼夜周期环境中,给予自由食水。动物实验所有程序均经山西中医药大学伦理委员会批准,并符合《实验室动物护理和使用指南》中的标准<sup>[9]</sup>。

### 1.3 仪器与耗材

RFLSI III激光散斑血流成像系统,R540型小动物麻醉机,MCAO手术器械包(均购自瑞沃德生命科技有限公司);MCAO线栓(购自佳灵生物技术有限

公司);VERSA max酶标仪(购自美谷分子仪器有限公司);全自动多色荧光及化学发光凝胶成像系统(购自赛智创业科技有限公司);DYY-6D型电泳仪(购自六一生物科技有限公司);TE77XP型电转仪(购自豪沃生物科技有限公司)。

### 1.4 药物与试剂

潞党参口服液(国药准字Z20059002,产品批号:2008310,每10 mL相当于生药饮片16.67 g)购自正来制药有限公司;异氟烷(21071101)购自瑞沃德生命科技有限公司;MPO抗体(ab208670)、CXCL12抗体(ab25117)、CCR4抗体(ab216560)均购自Abcam公司; $\beta$ -Actin抗体(AC006)、MMP12抗体(A3713)、IL2抗体(A22200)均购自爱博泰克生物科技有限公司;TNF抗体(BA0131)、山羊抗兔IgG(BA1052)、SDS-PAGE凝胶试剂盒(15L15B38)、BCA蛋白浓度测定试剂盒(15F08A46)、蛋白印迹膜再生液(ARO153)、ECL化学发光液(15I08A97),均购自博士德生物工程有限公司。

### 1.5 小鼠脑MCAO/R模型的建立

依据改良后的MCAO法<sup>[10]</sup>,建立小鼠MCAO模型。缺血1 h后,对MCAO后的小鼠进行再灌注操作。

### 1.6 激光散斑检测脑血流量

将小鼠用异氟烷麻醉后俯卧固定于手术台上,划开小鼠的头皮,分离组织并暴露头骨,滴加生理盐水。在MCAO术后和再灌注后分别记录小鼠的脑部血流。

### 1.7 Zea Longa评分

根据Zea Longa 5级评分法,给药治疗7 d后对小鼠进行测试。牵拉小鼠尾巴后,观察小鼠的行为状态。具体评分细则如下:无神经功能缺损为0分;轻微神经功能紊乱为1分;牵拉尾巴后单向旋转为2分;牵拉尾巴后翻滚为3分;无意识为4分。

### 1.8 潞党参治疗IS的网络药理学研究方法

#### 1.8.1 潞党参成分收集以及潞党参和IS的靶点预测

由于数据库里缺乏潞党参的直接数据集,考虑到潞党参属于桔梗科党参属,是中药党参主要的药用及研究品种,因此,我们用党参作为关键词进行化学成分的收集。党参的化学成分来源于TCMSP、CRD和Herb数据库。收集完成的化学成分去除氨基酸和单糖,用PubChem对化合物的名称和SMILES进行标准化。有研究证明<sup>[11-13]</sup>,一些不符合SwissADME中口服利用度(OB)和类药性(DL)的成分,可以在体内实验中发挥相应的作用。故不能单凭DL或OB来筛选药物。综上所述,本次研究仅筛掉

党参中的氨基酸和单糖等物质。

用SEA数据库预测党参成分的靶点,按照 $\text{MaxTc} > 0.57$ 、“Homo sapiens”和 $P < 0.05$ 的标准筛选所得到的靶点。通过NCBI数据库中的Gene数据库,以“ischemic stroke”为检索词搜索疾病靶点,以“Homo sapiens”作为筛选条件,收集IS的疾病靶点,之后使用Uniprot数据库标准化成分和疾病的靶点基因。

**1.8.2 潞党参和IS的基因交集、蛋白-蛋白相互作用(PPI)的构建** 利用Gephi和Venny2.1绘制潞党参和IS的交集基因图。并且对交集基因的分类进行统计。使用Cytoscape构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图。利用IPA的“Connect”功能构建党参治疗IS的PPI。

**1.8.3 党参治疗IS交集基因的疾病、功能和经典通路分析** 使用IPA的Core Analysis功能,对交集基因进行分析并制作疾病、功能和经典通路相关图表。

### 1.9 党参治疗IS的关键靶点研究

通过查阅文献,选择“党参-IS”交集基因中,与CKLF1相关的靶点作为关键靶点。取小鼠MCAO/R一侧的冻存脑组织,在冰上裂解后,测定蛋白浓度,制备样本。配制电泳凝胶,依据所测蛋白浓度确定上样量并依次上样。电泳完成后,将蛋白电转至PVDF膜上,之后进行封闭,接着按照程序数相应的一抗和二抗。之后用凝胶成像系统显影。图像使用Image J进行分析。

### 1.10 统计学方法

本研究实验数据使用Graphpad prism进行处理,所有数据均用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 的形式表示。本研究组间比较用Dunnett法检验,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 激光散斑检测脑血流量验证模型建立

如图1A,检测和计算小鼠MCAO术后缺血侧与未缺血侧的流量比值,默认MCAO术前缺血侧与未缺血侧的流量比值为100%,以术后该比值降低到60%以下,再灌注后比值恢复至80%以上为造模成功的标准。根据这一标准,对44只小鼠进行MCAO/R造模,其中11只小鼠缺血侧与未缺血侧的流量比值高于60%、9只小鼠术后死亡。最终,24只小鼠符合MCAO/R成功的标准。

### 2.2 潞党参减轻IS/R小鼠的神经功能损伤

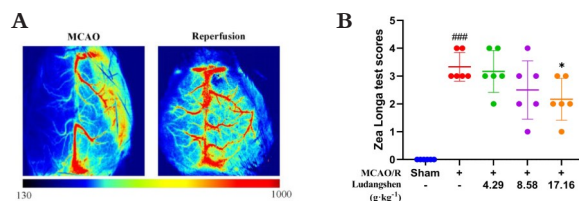


图1 MCAO术后和再灌注后的脑血流量检测以及潞党参干预MCAO/R小鼠7 d后的神经功能缺损结果

根据Zea Longa 5级评分法对小鼠的神经功能损伤进行了评价,如图1B所示,经过7 d用不同浓度潞党参对MCAO/R小鼠进行治疗,发现潞党参整体改善了MCAO/R小鼠的神经功能,尤其显著改善了高剂量组小鼠的神经功能,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 网络药理学预测潞党参治疗IS的机制

为了探究潞党参通过何种途径改善MCAO/R小鼠的神经功能损伤,我们使用网络药理学方法预测其作用机制。

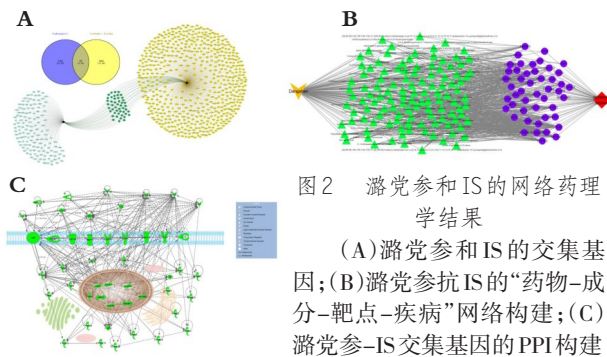
**2.3.1 潞党参的活性成分收集、党参治疗靶点和IS疾病靶点的预测** 在TCMSP、CRD和Herb中的党参化合物分别有123、10和95个,标准化后,共收集228个化合物。使用SEA数据库预测党参成分作用靶点,得到119个化合物调控的183个靶点基因。在Gene数据库里收集IS相关基因1247个,筛选后得到612个基因。将党参靶点基因和IS疾病基因进行重叠,显示党参和IS有47个交集基因(见图2A)。

**2.3.2 “药物-成分-靶点-疾病”网络构建与分析** 为了清晰描述党参治疗IS的潜在机制,我们构建了“药物-成分-靶点-疾病”网络(见图2B)。该网络中有节点168个,边846条。其中,党参节点(黄)、党参成分(绿)、治疗靶点(紫)和疾病节点(红)分别为1个、119个、47个和1个。

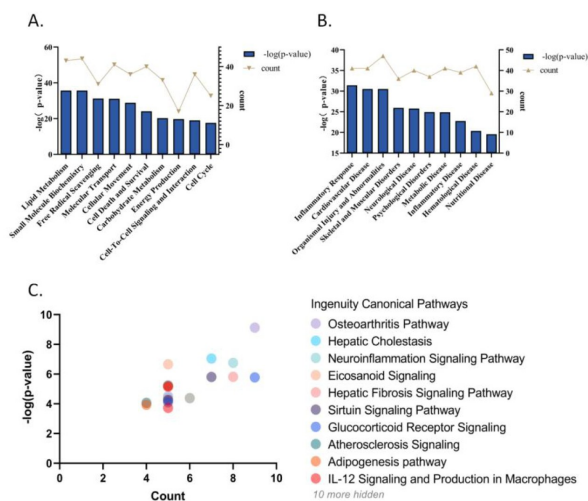
**2.3.3 潞党参治疗IS的交集基因蛋白互作网络(PPI)构建** 为了探究交集基因之间的潜在关系,根据交集基因对应靶点所在位置的不同,构建党参治疗IS交集基因PPI(见图2C)。该网络有节点47个,边640条。其中表达在细胞核内、细胞膜上、细胞质内和细胞外的基因分别为8个、9个、20个和10个。

**2.3.4 潞党参治疗IS的功能、疾病和经典通路分析** 为了预测潞党参治疗IS的作用机制,我们使用IPA核心分析功能分析47个交集基因,得到其疾病、功能和经典通路富集结果。核心分析用Fisher精准检验法分析富集结果并得到p-value。对于党参治疗IS所发挥的潜在功能,核心分析富集到了23种





(见图3A),其中脂代谢的 $-\log(p\text{-value})$ 值最高,为35.65,包含43个基因。此外自由基清除也排名靠前,其 $-\log(p\text{-value})$ 值为31.20。这表明潞党参可能通过调节能量代谢(尤其是脂代谢)和抗氧化途径,来缓解IS导致的神经功能损伤。疾病富集了23种(见图3B),炎症疾病的 $-\log(p\text{-value})$ 值最高为31.41,包含41个基因。这表明潞党参可能通过改善炎症状态来治疗IS的神经功能损伤。经典通路富集了160条(见图3C)。前20名的信号通路,炎症相关的有7个,占前20通路的35%(7/20)。神经炎症信号、巨噬细胞相关通路分别排第3和11, $-\log(p\text{-value})$ 值分别为6.75和5.15。这提示潞党参在IS治疗中的作用与炎症关系极大。



## 2.4 潞党参治疗IS的抗炎关键靶点选择

结果“2.3”提示潞党参可能抑制炎症反应,又因CLKF1在IS中发挥特异性作用,故以CLKF1为党参抗炎作用的切入点,筛选党参治疗IS的关键靶点。

在PubMed上以“CKLF1”为关键词检索文献。得到CKLF1相关的靶点有MPO、TNF、IL1B、p38、JNK<sup>[14]</sup>、IL6、STAT3<sup>[15]</sup>、CCR4<sup>[16]</sup>、AQP-4、MMP-9<sup>[17]</sup>、CCR3、IL4<sup>[18]</sup>、MMP-2<sup>[19]</sup>等。以上靶点中的MPO和TNF与交

集基因重合。此外,CKLF1与炎症因子和MMP蛋白的分泌相关,故选择MPO、TNF、IL2、CXCL12、MMP12、CKLF1和CCR4,构建关键靶点PPI(见图4)。

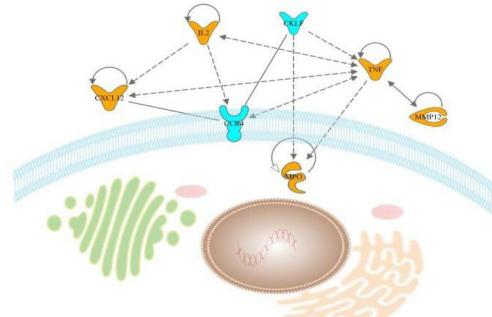
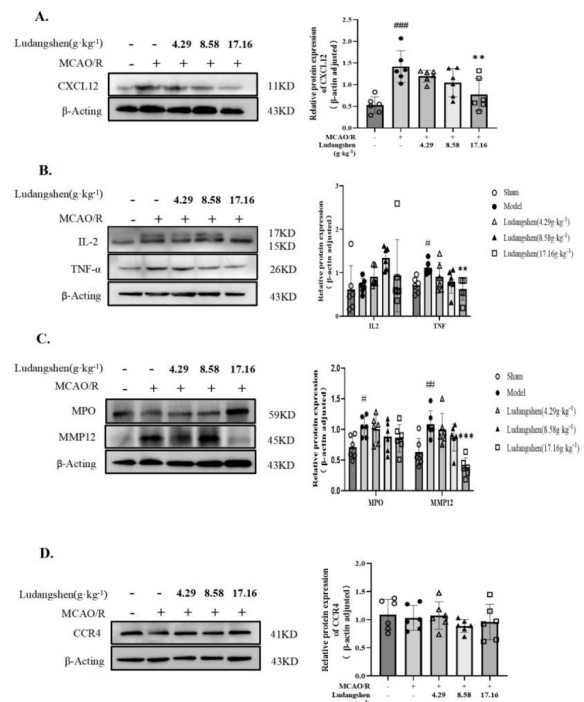


图4 潞党参治疗IS的关键靶点PPI

## 2.5 潞党参治疗IS的关键靶点体内实验验证

如图5所示,与分子对接预测的结果基本一致,Western Blot的结果显示高剂量的潞党参可以降低MMP12在MCAO/R小鼠脑中的表达,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),并且还对CXCL12的表达有显著的下调作用,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。另外,潞党参可以显著降低脑卒中后TNF在小鼠脑中的表达,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。然而IL2的表达似乎没有受到潞党参的大幅调控,但整体来看,低、中剂量有上调趋势,这与分子对接的结果稍有不同。除此之外,潞党参对MPO的表达有下调趋势,但无统计学意义。潞党参对MCAO/R小鼠脑中CCR4的表达没有影响。



### 3 讨论

中医一般将“IS”称为“中风”“偏枯”和“仆击”等。巢元方在《诸病源候论》中提出“风半身不遂者,脾胃气弱,气血偏虚,为风邪所乘故也”,认为气血虚弱是中风发病的重要因素;张景岳认为中风“皆内伤积损颓败而然”。可以看出,自古以来气血理论贯穿于中风的研究。故在治疗上,古代医家也十分重视补气养血。张景岳提出在治疗中风时需“峻补元气”和“填补真阴,以培其本”;叶天士提出了“攻风劫痰、养血润燥、补气培元”的中风治疗原则。不仅如此,现代医家在此基础上<sup>[20]</sup>,从中风的发病机制与机体自身“正虚”的角度出发,提出了IS急性期“扶正护脑”的治疗方法。

党参是补虚药的代表。近年来,党参治疗IS的研究逐渐增多<sup>[7,21]</sup>,皆表明党参对IS的治疗作用较为明确。本实验表明,潞党参可以改善MCAO/R后小鼠的神经功能损伤,这与目前主流的研究结果一致。

在潞党参与IS共同基因功能的富集结果中,自由基清除作用名列前茅。众所周知,氧化应激反应与炎症反应关系密切且相互影响。很多心脑血管疾病中,氧化应激反应和炎症反应往往同时存在,共同促进动脉粥样硬化的产生<sup>[22]</sup>。大多数IS的患者,会伴有动脉粥样硬化,且动脉粥样硬化与IS密切相关<sup>[23]</sup>。动脉粥样硬化与脂代谢异常的密切关系使我们联想到潞党参可能对IS的发生有积极的预防作用。

此外,疾病富集结果显示,有47个共同基因与炎症反应、心血管疾病和神经系统疾病等有关。其中,大多数疾病的发病过程与炎症反应相关。这提示潞党参治疗IS的作用机制可能与抑制炎症反应有关。许多文献也证明了党参可以在缺血再灌注后抑制炎症因子IL-18、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的表达<sup>[24]</sup>。经典通路富集中排名靠前的通路所调控的靶点主要是炎症因子。与之前功能富集相呼应。另外党参对花生四烯酸信号通路的调控本质上是干预炎症和氧化应激,不过目前党参调控该通路的研究不充分,需要继续挖掘。

Western Blot验证实验的结果表明,分子对接中针对党参关键成分和靶点的预测基本正确。MMP12作为一种促炎因子,近些年来被发现与IS密切相关<sup>[25]</sup>,本次实验结果也印证了这一点。临床研究发现<sup>[26]</sup>,血清中的CXCL12基因可以作为IS的易感基因。本实验的结果也提示了党参可能部分通过调

控CXCL12来减轻IS损伤引发的炎症反应。TNF是一种内源性的促炎因子,在IS/R后会增加表达。治疗之后,TNF的表达会降低,这与本次实验结果一致。IL-2有干预细胞自噬和抗炎的作用<sup>[27]</sup>。脑中的神经元、星形胶质细胞以及小胶质细胞都可以分泌IL-2。本次研究发现,潞党参有潜在的提高IS/R脑组织IL-2水平的能力。MPO可以反映IS后中性粒细胞浸润的情况。临床研究显示<sup>[28]</sup>,IS/R患者的认知水平与血清中的MPO水平呈负相关。本次研究表明,潞党参干预后,MPO的表达在IS/R的脑中有降低的趋势,虽然没有统计学意义,但是可以推测潞党参可能具有部分抗中性粒细胞浸润的作用。CCR4的结果提示,潞党参在发挥抗炎作用时,不会引起CKLF1受体数量的改变。

综上所述,本实验通过MCAO/R模型、网络药理学方法、分子对接技术,对潞党参改善MCAO/R小鼠神经功能损伤的机制进行了初步的探究,发现潞党参可能通过抑制神经炎症反应,来缓解IS/R的神经功能损伤,并且其抗炎作用可能与党参中的Atractylenolide III、Psoralen等相关。潞党参可能通过下调MCAO/R后脑组织中MMP12、CXCL12和TNF- $\alpha$ 的表达来发挥抗炎作用。在MCAO/R后,潞党参是否对CKLF1具有调节作用及相关机制还值得我们继续研究。

### 参考文献

- [1] Liu L, Chen W, Zhou H, et al. Chinese stroke association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases[J]. Stroke Vasc Neurol, 2020, 5(2): 159-176
- [2] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in china: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771
- [3] Wolinski P, Glabinski A. Chemokines and neurodegeneration in the early stage of experimental ischemic stroke[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: e727189
- [4] Kong LL, Wang ZY, Han N, et al. Neutralization of chemokine-like factor 1, a novel C-C chemokine, protects against focal cerebral ischemia by inhibiting neutrophil infiltration via MAPK pathways in rats[J]. J Neuroinflammation, 2014, 20(11): 112
- [5] 江涛. 中风病后遗症期证候分型及气虚血瘀证的同位素研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2004
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 294
- [7] 王立有, 刘铭, 崔恺, 等. 潞党参口服液对慢性脑缺血小鼠脑血流量及认知功能的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2022,

- 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中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 Junctional-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