

· 论著 ·

中药复方参麻颈复颗粒治疗脑梗死的网络药理学研究

徐 熠, 何瑞华, 黄 瑾 (上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科, 上海 200437)

[摘要] **目的** 应用网络药理学研究方法探索中药复方参麻颈复颗粒治疗脑梗死的物质基础及其作用机制。**方法** 通过 TCMSP 数据库、ETCM 数据库、中医药资料库检索参麻颈复颗粒中潜在活性成分及作用靶点; OMIM 数据库检索脑梗死相关靶蛋白基因, 采用交集法获得参麻颈复颗粒与脑梗死的共同靶点基因。运用 Cytoscape 构建“参麻颈复活性成分-靶点”网络, 利用 STRING 数据库构建 PPI 网络, 采用 DAVID 数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析。**结果** 筛选出参麻颈复颗粒的 183 个潜在有效成分, 在 TCMSP 数据库中筛选到 1785 个潜在靶点蛋白, 其中与脑梗死有关的作用靶点 30 个, 这些靶点基因主要参与炎症反应和细胞凋亡过程, 涉及 TNF 信号通路、HIF-1 信号通路、NF- κ B 信号通路等。**结论** 参麻颈复颗粒对脑梗死的治疗作用可能与调控炎症反应、改善受损神经功能、保护脑缺血再灌注损伤有关。

[关键词] 参麻颈复颗粒; 脑梗死; 网络药理学

[文章编号] 2097-2024(2024)02-0066-07

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202303013

Study on the treatment of cerebral infarction with Chinese medicine Shenmajingfu granule by network pharmacology

XU Yi, HE Ruihua, HUANG Jin (Department of Pharmacy, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

[Abstract] **Objective** To explore the material basis and mechanism of the Chinese medicine Shenmajingfu granules in the treatment of cerebral infarction. **Methods** The potential active ingredients and targets of Shenmajingfu granules were retrieved through TCMSP, ETCM database and TCM Database. The related target genes of cerebral infarction were searched from OMIM database. The common targets of Shenmajingfu granules and cerebral infarction were obtained by the intersection method. Cytoscape was used to construct active components of Shenmajingfu granules-targets network. Protein-protein interaction network was constructed by STRING software. DAVID database was used for GO and KEGG enrichment analysis. **Results** The 183 potential active ingredients of Shenmajingfu granules were screened out. 1785 potential targets were screened in the TCMSP database, including 30 targets related to cerebral infarction. These target genes were mainly involved in the inflammatory response and apoptosis process, involving the TNF signaling pathway, HIF-1 signaling pathway and NF- κ B signaling pathway. **Conclusion** The therapeutic effect of Shenmajingfu granules on cerebral infarction may be related to the regulation of inflammatory response, improvement of impaired neurological function and protection of cerebral ischemia-reperfusion injury.

[Key words] Shenmajingfu granules; cerebral infarction; network pharmacology

参麻颈复颗粒是上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院经典的自制制剂, 由丹参、山茱萸、栀子、续断等 10 余味药物组成, 具有活血通络、宁神安脑、健筋壮骨的功效。通过益气活血、滋阴降火、

补肝益肾、温脾化痰以达到气血双补、上中下统调的治疗作用^[1], 多用于颈椎病、脑供血不足、头昏胀痛、夜寐梦扰等。脑梗死属于中医“中风”范畴, 是指各种原因引起的脑部血液供应障碍, 使局部脑组织发生不可逆性损害^[2], 主要采用溶栓、抗血小板或抗凝、调脂药以及脑保护药等治疗手段。参麻颈复颗粒作为上海中医药大学附属岳阳医院(本院)的特色自制制剂, 在数十年的临床应用中发现其对脑梗死患者的预后有明显的治疗作用, 研究表明该方中当归^[3]、川芎^[4]、蒺藜^[5]、杜仲^[6]、天麻^[7]等药味均对脑梗死有一定的疗效, 但作用机制尚不清楚。本研究借助网络药理学方法, 对参麻颈复颗粒治疗

[基金项目] 上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划 [ZY(2021-2023)-0203-03]; 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院科研项目 (2019YYZ07); 上海申康医院发展中心临床科技创新项目 (SHDC12021635); 中国药学会全国医药信息网 2022 年度科普研究重点项目 (CMEI2022KPYJ00296); 上海中医药大学第二十一期课程建设项目 (No.2022SHUTCM 147)

[作者简介] 徐 熠, 副主任药师, Email: emilyxy2011@163.com

[通信作者] 黄 瑾, 主任药师, 研究方向: 中药活性成分的作用机制研究, Email: john70550@163.com

脑梗死的作用机制进行研究,预测可能的活性成分、作用靶点及通路,为该制剂的进一步研发提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 参麻颈复颗粒活性成分筛选及对应靶点的收集

参麻颈复颗粒共由十二味中药组成,本研究利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP 数据库)^[8]、中药百科全书数据库(ETCM 数据库)^[9]、中医药资料库检索参麻颈复颗粒中组成中药的化学成分,TCMSP 数据库没有收录中药天麻和首乌藤,因此天麻的化学成分从 ETCM 数据库检索,首乌藤的化学成分从中医药资料库数据库检索^[10-11],鉴于不同数据库中化学成分名称可能不同,因此将检索的化学成分根据其 CAS 匹配到 TCMSP,找到该化学成分并获取其作用靶点。其余十味药通过 TCMSP 查找并导出用于筛选活性成分的相应数据,根据参数的口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) 和类药性 (drug-likeness, DL)^[12],以 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 作为条件筛选出活性成分,再利用 TCMSP,关联相应的靶点,得到潜在靶点蛋白,并通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)^[13] 匹配靶点蛋白所对应的基因。

1.2 参麻颈复颗粒活性成分-预测靶点网络的构建

将参麻颈复颗粒的活性成分及潜在靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件,构建参麻颈复颗粒的活性成分-预测靶点网络。

1.3 脑梗死相关靶标蛋白质的收集

基于 OMIM 数据库^[14] 检索脑梗死相关靶蛋白基因,以脑梗死(cerebral infarction)和缺血性脑卒

中(cerebral ischemic stroke)为关键词进行靶标检索,所有靶标均通过 UniProt 数据库获取其 UniProt ID 信息。

1.4 参麻颈复颗粒相关的蛋白互作网络构建

将 OMIM 中收集到的与脑梗死相关的所有蛋白质,导入 STRING 数据库,导出分值 >0.7 的高置信度蛋白相互作用数据,用 Cytoscape 3.7.2 软件构建与治疗脑梗死有关的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络。

1.5 网络合并

利用 Cytoscape 3.7.2 软件中 Merge 功能,将参麻颈复颗粒活性成分-预测靶点网络与脑梗死的蛋白质-蛋白质相互作用网络合并,确定两者是否存在交集,通过 Cytoscape 3.7.2 软件构建参麻颈复颗粒活性成分-潜在靶点网络,系统分析参麻颈复颗粒治疗脑梗死的潜在作用靶点。

1.6 参麻颈复颗粒治疗脑梗死预测靶标富集分析

采用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)^[15-17], 对与脑梗死相关的参麻颈复颗粒活性成分-潜在靶点网络中的蛋白进行基于 KEGG 的生物通路富集分析,并利用 OmicShare 对通路进行可视化,采用 DAVID 数据库,对与治疗脑梗死相关的参麻颈复颗粒活性成分-潜在靶点网络中的蛋白进行 GO 功能富集分析。

2 结果和分析

2.1 参麻颈复颗粒活性成分筛选

在 TCMSP 数据库中对十二味药的活性成分进行检索,共得到 183 个潜在有效成分(表 1),其中有 13 个为共有成分(表 2)。

表 1 参麻颈复颗粒中药对应潜在有效成分个数

编号	中药名称	检索名称	检索拼音名	中药名称缩写	潜在有效成分个数
1	丹参	丹参	DAN SHEN	DS	65
2	蒺藜	蒺藜	J I L I	JL	30
3	杜仲	杜仲	D U Z H O N G	DZ	28
4	栀子	栀子	Z H I Z I	ZZ	13
5	山茱萸	山茱萸	S H A N Z H U Y U	SZY	12
6	天麻	天麻	T I A N M A	TM	9
7	川芎	川芎	C H U A N X I O N G	CX	7
8	续断	续断	X U D U A N	XD	5
9	陈皮	陈皮	C H E N P I	CP	5
10	首乌藤	夜交藤	Y E J I A O T E N G	YJT	5
11	当归	当归	D A N G G U I	DG	2
12	桑寄生	桑寄生	S A N G J I S H E N G	SJS	2

表 2 参麻颈复颗粒中药共有潜在有效成分

编号	共有成分	来源	编号	共有成分	来源
A1	槲皮素	栀子、杜仲、桑寄生	A8	多孔菌素-5-烯-3 β -醇	丹参、山茱萸、天麻
A2	β -谷甾醇	栀子、杜仲、山茱萸、续断、当归	A9	京尼平-1-O-龙胆双糖苷	杜仲、栀子
A3	谷甾醇	桑寄生、续断、蒺藜、川芎、陈皮	A10	表儿茶素	杜仲、首乌藤
A4	山柰酚	栀子、杜仲、蒺藜	A11	大黄素甲醚	蒺藜、首乌藤
A5	豆甾醇	栀子、山茱萸、当归	A12	异欧前胡素	丹参、栀子
A6	十八碳-6,9-二烯酸乙酯	栀子、山茱萸、川芎	A13	油酸乙酯	山茱萸、栀子
A7	3- β -羟基亚甲基-苯醌	杜仲、丹参			

2.2 参麻颈复颗粒活性成分-靶点网络的构建

将筛选出的参麻颈复颗粒 183 个潜在有效成分导入到 TCMSP, 查找相应的靶点, 得到 1785 个潜在靶点蛋白, 并通过 UniProt 数据库匹配其蛋白所对应的基因。将结果导入到 Cytoscape 3.7.2 软件中进行网络构建, 得到参麻颈复颗粒主要活性成分靶点网络(见 表 1 和 图 1)。该网络共有 519 个节

点、1 927 条边, 矩形方阵中浅蓝色菱形表示单味药的作用靶点、蓝色菱形表示共有的作用靶点、八边形图标表示参麻颈复颗粒活性成分、黄色箭头图标表示共有活性成分。参麻颈复颗粒的活性成分按度值排序, 前四名分别为槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、豆甾醇。该网络的构建提示参麻颈复颗粒的组成中药均具有多活性成分、多靶点的特点。

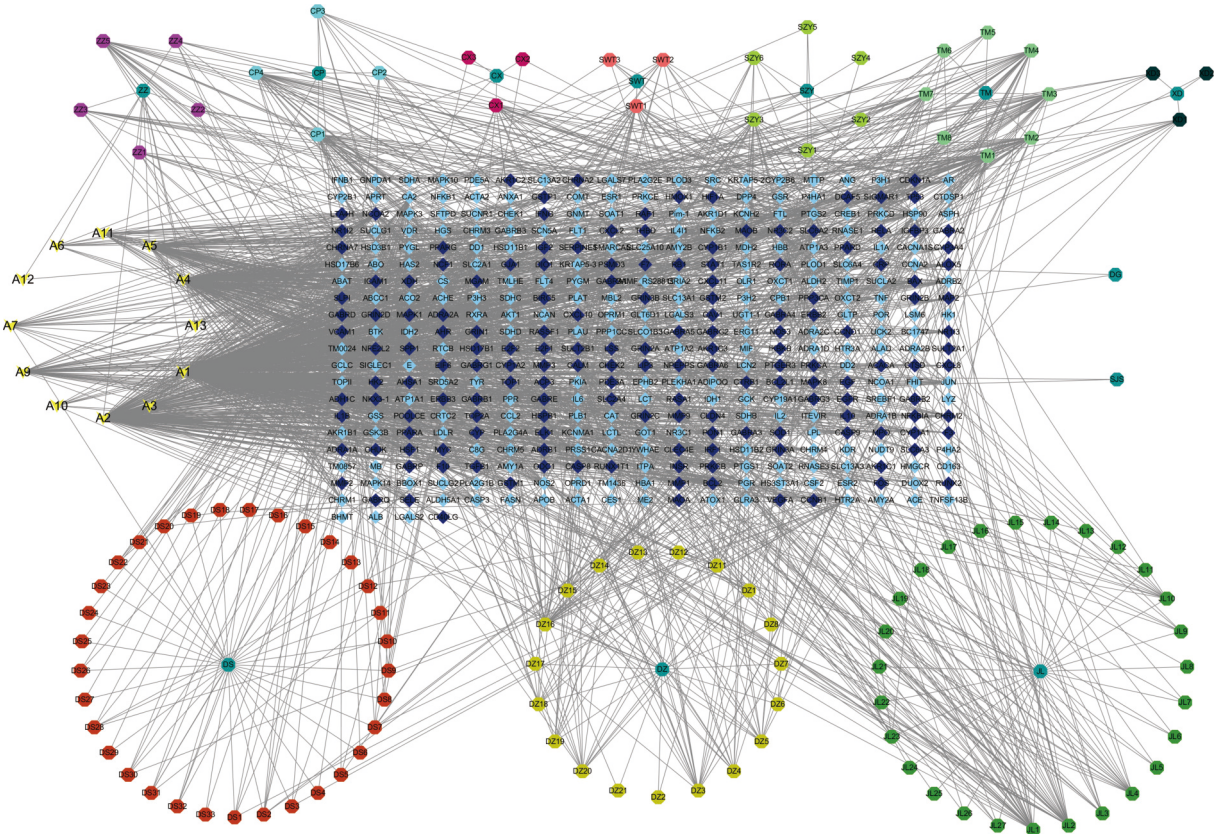


图 1 参麻颈复颗粒主要活性成分-靶点网络

2.3 脑梗死相关靶点信息的收集和筛选

在 OMIM 数据库检索与脑梗死相关的基因, 共检索到 216 个相关基因靶点。参麻颈复有效成份的 1785 个潜在靶点蛋白, 删除重复项后得到 384 个相关靶点。将成分靶点和疾病靶点输入 BioVenn 在线软件进行交集分析, 绘制韦恩图, 筛选出脑

梗死与参麻颈复活性成分共有 30 个共同靶点(图 2)。

2.4 参麻颈复颗粒治疗脑梗死靶标蛋白-蛋白相互作用分析及网络可视化构建

将参麻颈复颗粒预测所得的基因与脑梗死相关基因进行映射后得到共有靶基因, 输入 STRING

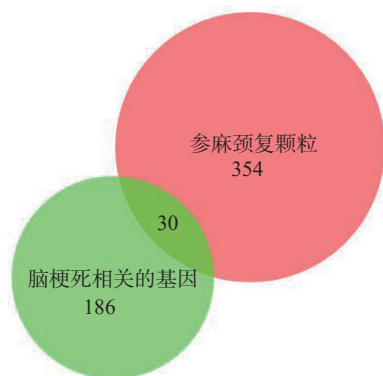


图 2 参麻颈复活性成分与脑梗死共同靶点韦恩图

数据库进行蛋白-蛋白相互作用分析。在分析过程中,选取物种为 *Homo sapiens*,并将蛋白-蛋白互作得分>0.7的基因输入 Cytoscape 3.7.2 进行网络可视化,共有 30 个节点,253 个连线。应用软件中的 Network analysis plugin 对网络图中节点(Node)进行统计,分析其在图中的作用,自由度(Degree)越大,该节点在网络中的生物功能则越多。同时,颜色越深代表该节点自由度较大、生物功能较多(图 3)。进一步对与脑梗死潜在靶点网络进行分析,得到网络中潜在靶点的度值,网络中有 20 个靶点的度值>16.86(平均度值),可能为参麻颈复颗粒活性成分发挥作用的潜在靶点。

2.5 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

利用 DAVID 平台进行 GO 功能富集分析,对与脑梗死相关的参麻颈复颗粒活性成分-潜在靶点

网络中涉及的 30 个蛋白在基因功能中的作用进行研究,得到了 151 个 GO 条目,根据 $P<0.05$,筛选出 117 个 GO 条目,针对前 10 条 BP 分析、CC 分析、MF 分析绘制直方图(图 4)。其中,生物过程相关的条目最多,有 74 个,结果显示参麻颈复颗粒主要对基因表达的正向调控、白细胞迁移、炎症反应、一氧化氮生物合成过程的正向调节等方面影响较大;分子功能相关的条目 23 个,结果显示参麻颈复颗粒主要对蛋白质结合、钙离子结合、受体活性、细胞因子活性等方面影响较大;细胞组成相关的条目 20 个,结果显示参麻颈复颗粒主要对细胞外间隙、质膜、细胞表面、胞外区等方面影响较大。

利用 DAVID 平台的 KEGG 通路富集分析功能,对与脑梗死相关的参麻颈复颗粒活性成分-潜在靶点网络中涉及的蛋白信号通路中的作用进行研究,得到 19 条信号通路,包括补体和凝血级联通路、NF- κ B 信号通路、HIF-1 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、HTLV-I 感染、神经活性配体受体相互作用等。

2.6 药物-化合物-靶点-通路图的构建

基于上述信息,构建活性成分-靶点-通路图,以全面阐述参麻颈复颗粒脑梗死的作用机制(图 5、表 3),图中有 74 个节点和 188 条边,黄色菱形代表参麻颈复颗粒活性成分,绿色圆形代表潜在靶点,红色箭头代表信号通路,边代表三者之间的相

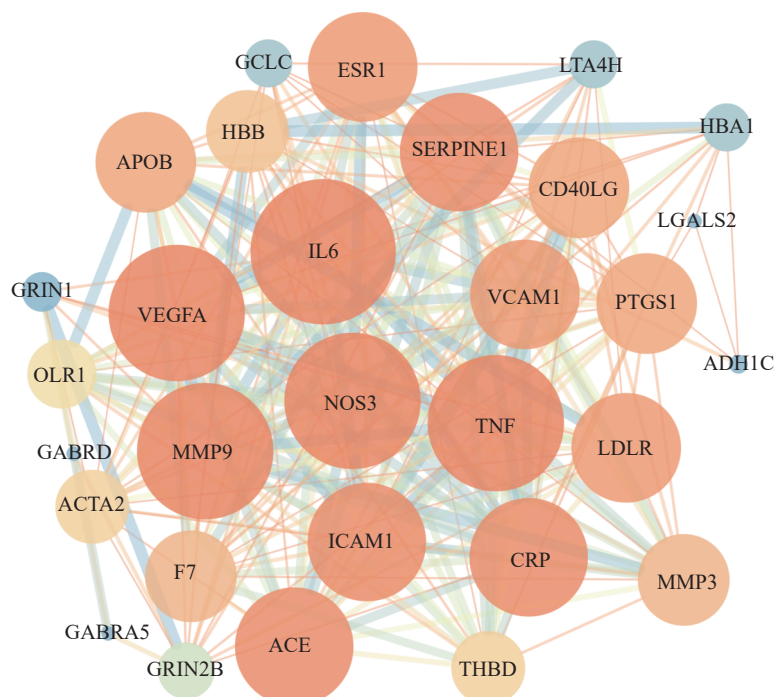


图 3 参麻颈复颗粒治疗脑梗死的 PPI 网络图

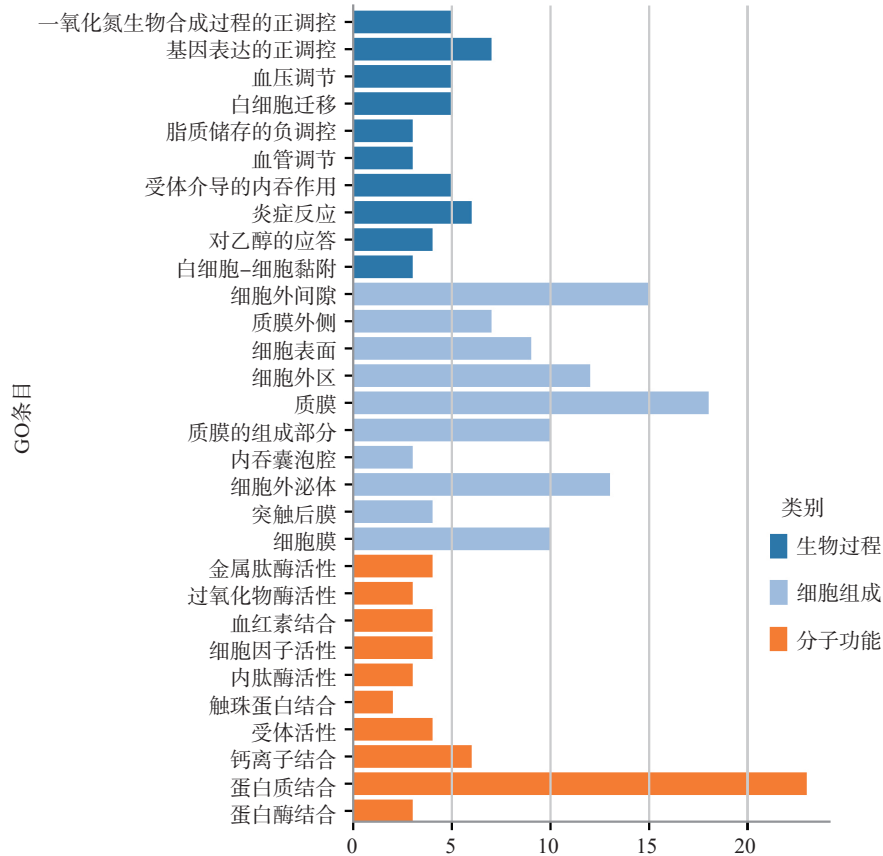


图 4 参麻颈复颗粒治疗脑梗死潜在靶点的 GO 富集分析

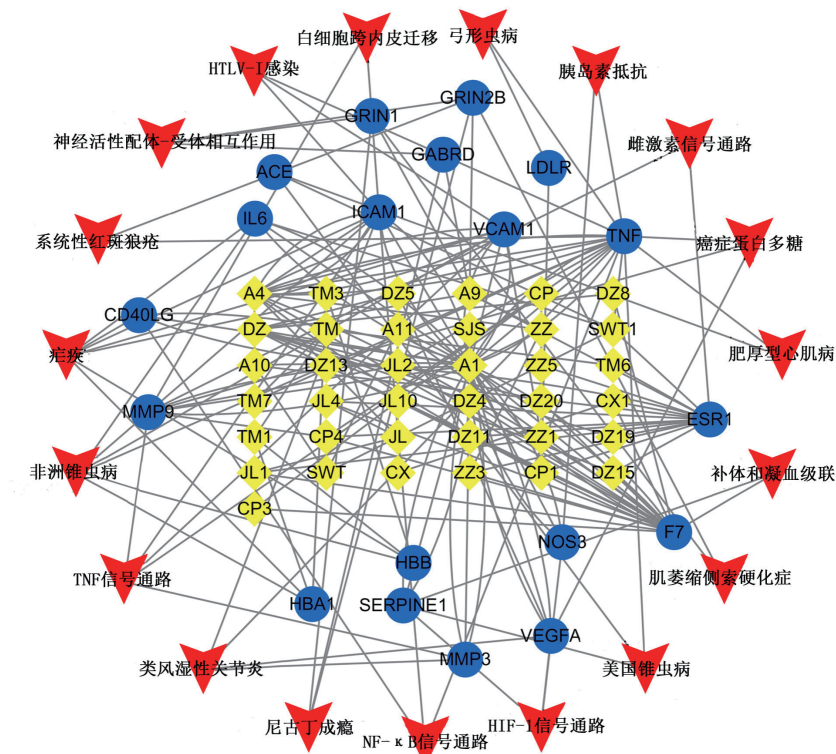


图 5 参麻颈复颗粒治疗脑梗死的“活性成分-靶点-信号通路”网络图

相互作用。从结果可以看出参麻颈复方中槲皮素、β-胡萝卜素、柚皮素、西红花酸、大黄素、报春色素

苷、表儿茶素等活性成分可能是参麻颈复治疗脑梗死的关键成分。

表 3 参麻颈复颗粒活性成分对照表

编号	活性成分	口服利用度(%)	类药系数	度值
A1	槲皮素	46.43	0.28	414
A4	山柰酚	41.88	0.24	174
A9	京尼平-1-O-龙胆双糖苷	36.91	0.75	45
TM1	蔗糖	37.17	0.23	38
CP1	柚皮素	59.29	0.21	34
TM3	琥珀酸	31.62	0.23	34
CP4	柠檬苦素	61.67	0.52	33
JL2	大黄素	32.41	0.24	33
JL1	异鼠李素	49.60	0.31	31
SWT1	表儿茶素	48.96	0.24	29
A11	大黄素甲醚	22.29	0.27	28
ZZ5	5-羟基-7-甲氧基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)色酮	51.96	0.41	25
CX1	杨梅酮	40.60	0.51	22
TM7	胡萝卜苷	36.91	0.75	20
JL4	麦黄酮	118.35	0.26	17
DZ11	(E)-3-[4-[(1R, 2R)-2-羟基-2-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-1-羟甲基-乙氧基]-3-甲氧基苯基]丙烯醛	56.32	0.36	15
DZ20	报春色素苷	49.81	0.37	15
DZ5	β -胡萝卜素	37.18	0.58	15
DZ15	脱氢二甘醇4, γ '-二-O- β -D-吡喃糖苷	51.44	0.40	13
DZ13	(+)-右旋杜仲树脂酚	87.19	0.62	12
DZ4	40957-99-1	57.20	0.62	12
JL10	4-酮皮诺类	49.60	0.56	12
CP3	二氢川陈皮素	86.90	0.51	11
DZ19	4-[(2S, 3R)-5-[(E)-3-羟基-1-烯基]-7-甲氧基-3-羟甲基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基]-2-甲氧基苯酚	50.76	0.39	11
ZZ1	西红花酸	35.30	0.26	11
ZZ3	苏丹Ⅲ	84.07	0.59	11
A10	表儿茶素	48.96	0.24	10
TM6	香兰素	52.00	0.33	8
DZ8	AIDS214634	92.43	0.55	7

3 讨论

中药复方具有多活性成分、多作用靶点的特性,通过网络药理学手段,可以有效预测参麻颈复颗粒治疗脑梗死的作用机制。通过药物-化合物-靶点-通路网络的构建,可以发现参麻颈复颗粒中的陈皮、川芎、栀子、蒺藜、杜仲、天麻、首乌藤、山茱萸等药味中的槲皮素^[18]、 β -胡萝卜素^[19]、西红花酸、柚皮素^[20]、大黄素、报春色素苷、表儿茶素等活性成分可改善脑梗死患者的预后情况。研究显示槲皮素可通过抑制细胞凋亡和氧化应激水平,改善脑梗死受损神经功能,改善脑纤溶功能。 β -胡萝

卜素能阻止脑组织因自由基激活的氧化损伤,保护低密度脂蛋白免遭氧化损伤,在降低脑血管病危险因素方面有一定的作用。柚皮素可降低缺血再灌注损伤侧脑组织含水量、缩小脑梗死体积、降低脑组织 MDA 含量,提高 SOD 活性,对脑缺血再灌注损伤具有保护作用。通过 GO 功能富集结果提示,参麻颈复颗粒可能通过作用于纤溶酶原激活物抑制物 1、血栓调节蛋白、凝血因子Ⅶ、血管内皮生长因子 A 等多个靶点,干预血小板激活、改善受损神经功能、保护脑缺血再灌注损伤,从而有助于脑梗死患者的恢复。

脑梗死后出现的炎症反应与脑损伤存在一定

的关系, KEGG 生物通路富集分析结果提示参麻颈复颗粒在干预脑梗死相关通路中, TNF 信号通路和 NF- κ B 信号通路起到了治疗脑梗死后炎症反应的重要作用。IL-6 靶点和 TNF 信号通路是脑梗死后重要的炎症反应通路^[21]。NF- κ B 信号通路对炎症反应具有显著的影响, 是脑缺血后炎症级联反应的始动因素^[22], NF- κ B 被激活, 使其调控的靶基因转录活性升高, 可诱导 TNF 和 IL-6 等炎症因子的产生, 促进炎症发生发展和诱导细胞凋亡加重脑缺血的损伤。因此, 参麻颈复颗粒可能是通过抑制 NF- κ B、TNF 等炎症信号通路, 起到保护脑血管损伤的作用。

HIF-1 信号通路参与脑缺血组织的血管再生和血脑屏障的维持^[23], 可以通过调控下游基因的转录, 对抗低氧造成的细胞功能紊乱。HIF-1 可以调控 10 余种下游基因的表达和转录, 进而对多种细胞的多种生物学活动有重要影响^[24]。因此, 参麻颈复颗粒可能通过调节 HIF-1 信号通路促进对脑血管组织的再生, 维持脑梗死患者的血脑屏障, 改善脑梗死患者的预后情况。

本研究运用网络药理学的方法和技术, 通过中药活性成分的筛选、靶点预测、网络构建与分析, 从“药物-化合物-靶点-疾病”的关联性对中药复方参麻颈复颗粒治疗脑梗死的相关作用机制进行分析, 预测参麻颈复颗粒治疗脑梗死的主要活性成分、作用靶点及信号通路, 为进一步的实验验证提供依据。

【参考文献】

- [1] 孙浩, 杨春雷, 赵庆. 参麻颈复颗粒联合超短波治疗颈性眩晕 62 例 [J]. 陕西中医, 2014, 35(6): 677-678.
- [2] 陈宗胜, 程宜福. 脑梗死临床治疗研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(12): 1116-1120.
- [3] 杨正飞, 杨小燕, 陈叶飞, 等. 当归-川芎药对治疗脑梗死的“调控网络”和机制 [J]. 中医学报, 2020, 35(1): 149-154.
- [4] 黄赫, 甘雨, 袁媛, 等. 川芎赤芍对急性脑梗死大鼠 Nogo-A/NgR/RhoA/ROCK mRNA 水平的影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(10): 1816-1821.
- [5] 张新平. 藜藜总皂苷对缺血性脑卒中患者神经功能重建的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(4): 450-452.
- [6] 陈云华, 张硕峰, 孙建宁, 等. 杜仲红景天胶囊对大鼠脑缺血的保护作用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(12): 30-32.
- [7] 冯鹏硕, 王健, 高春雷. 天麻在治疗缺血性中风中的应用 [J]. 中国社区医师, 2019, 35(6): 91-92.
- [8] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminformatics, 2014, 6(1): 13.
- [9] XU H Y, ZHANG Y Q, LIU Z M, et al. ETCM: an encyclopedia of traditional Chinese medicine [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D976-D982.
- [10] LV L S, SHAO X, WANG L Y, et al. Stilbene glucoside from *Polygonum multiflorum* Thunb.: a novel natural inhibitor of advanced glycation end product formation by trapping of methylglyoxal [J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(4): 2239-2245.
- [11] CHEN Y, WANG M, ROSEN R T, et al. 2, 2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl radical-scavenging active components from *Polygonum multiflorum* thunb [J]. J Agric Food Chem, 1999, 47(6): 2226-2228.
- [12] XU X, ZHANG W X, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [13] ZHANG Y Q, MAO X, GUO Q Y, et al. Network pharmacology-based approaches capture essence of Chinese herbal medicines [J]. Chin Herb Med, 2016, 8(2): 107-116.
- [14] RAPPAPORT N, TWIK M, PLASCHKES I, et al. MalaCards: an amalgamated human disease compendium with diverse clinical and genetic annotation and structured search [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): D877-D887.
- [15] JIAO X L, SHERMAN B T, HUANG D W, et al. DAVID-WS: a stateful web service to facilitate gene/protein list analysis [J]. Bioinformatics, 2012, 28(13): 1805-1806.
- [16] HUANG D W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 44-57.
- [17] HUANG D W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists [J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37(1): 1-13.
- [18] 范崇桂, 张燕平, 付国惠, 等. 槲皮素对急性脑梗死大鼠模型神经功能和氧化应激的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(4): 685-688.
- [19] 潘天虹, 苗玲, 金慧芳, 等. 脑梗塞患者血清抗氧化维生素和低密度脂蛋白分析 [J]. 现代康复, 2000, 4(3): 356-357.
- [20] 唐黎黎, 杨运周, 傅佳, 等. 柚皮素对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 安徽医科大学学报, 2006, 41(4): 430-432.
- [21] 代鸣明, 吴志殿, 苏庆杰, 等. 脑梗通汤联合舒血宁注射液治疗脑梗死患者临床效果观察及对患者 IL-6、IL-10、TNF- α 、MMP-9 水平影响 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(2): 104-107.
- [22] 吴海洋, 王颖, 韩为, 等. 基于 NF- κ B 通路动态观察通督调神针刺对动脉硬化性脑梗死模型大鼠 Chemerin 水平的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(1): 20-24.
- [23] 马岱朝, 陈会生, 刘辉. 基于网络药理学探讨涤痰汤治疗脑梗死作用机制 [J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(4): 350-355.
- [24] 刘盼月, 段淑荣, 曹国娟, 等. 脑梗死后 HIF-1 α 及下游因子 VEGF、SDF-1 对神经干细胞作用的研究进展 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(6): 393-396.

【收稿日期】 2023-03-09 【修回日期】 2023-09-22

【本文编辑】 陈盛新