

本文引用:姚尧尧,薛冰洁,武艺超,高颖.基于网络药理学和实验验证探讨补气通络颗粒治疗脑梗死的作用机制[J].湖南中医药大学学报,2023,43(4):687-693.

基于网络药理学和实验验证探讨补气通络颗粒 治疗脑梗死的作用机制

姚尧尧^{1,2},薛冰洁^{2,3},武艺超^{1,2},高颖^{2,3*}

1.北京中医药大学,北京 100029;2.北京中医药大学东直门医院,北京 100700;

3.国家中医药管理局脑病中医证治重点研究室,北京 100700

〔摘要〕目的 本研究采用网络药理学与实验验证探讨补气通络颗粒(以下简称“BQTL”)治疗脑梗死的潜在靶点、作用机制及物质基础。**方法** 通过TCMSP数据库及文献检索获得BQTL活性成分及靶点;利用GeneCards和OMIM数据库获取脑梗死的疾病靶点,将疾病靶点与BQTL成分靶点取交集得到潜在靶点,使用Cytoscape 3.9.0构建“药物-活性成分-潜在靶点”网络;通过STRING 11.0数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用网络;利用Metascape平台对潜在靶点进行富集分析。根据网络药理学结果进行实验验证,组别设置为正常组、模型组、BQTL低剂量组、BQTL中剂量组、BQTL高剂量组,除正常组外,其余组制备短暂性大鼠中动脉闭塞(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)模型。正常组和模型组予以生理盐水灌胃,BQTL低、中、高剂量组分别以1.35、2.7、5.4 g/kg浓度的中药灌胃,每天灌胃1次,连续7 d。通过HE染色观察大鼠神经元形态及数目,使用ELISA试剂盒检测大鼠血浆中TNF- α 和ICAM1的含量。**结果** 筛选后得到BQTL活性成分91个,主要包括柚皮素、芒柄花素、原儿茶酸等;治疗脑梗死的潜在靶点259个,主要包括ICAM1、TNF、EGFR、TP53、VCAM1、IL-6等;调控这些核心靶点的信号通路主要富集在PI3K-AKT、MAPK、HIF-1等多条信号通路中。动物实验结果显示,BQTL能够改善脑梗死后神经元死亡及丢失,同时能下调炎症因子TNF- α 及ICAM1的表达。**结论** BQTL通过多靶点、多途径抑制炎症反应和细胞凋亡,揭示了BQTL治疗脑梗死的潜在靶点、作用机制及物质基础,为临床应用提供参考。

〔关键词〕 补气通络颗粒;脑梗死;网络药理学;实验验证

〔中图分类号〕 R285.5

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.04.018

Mechanisms of Buqi Tongluo Granule in treating cerebral infarction based on network pharmacology and experimental verification

YAO Yaoyao^{1,2}, XUE Bingjie^{2,3}, WU Yichao^{1,2}, GAO Ying^{2,3*}

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3. Key Laboratory of TCM Treatment of Encephalopathy, State Administration of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

〔Abstract〕 Objective To investigate the potential targets, mechanism and material basis of Buqi Tongluo Granule (BQTL) in treating cerebral infarction by network pharmacology and experimental verification. **Methods** Active constituents and targets of BQTL were identified by TCMSP database and literature search. Disease targets of cerebral infarction were obtained by using GeneCards and OMIM databases, and the intersection of disease targets and BQTL constituent targets was used to verify the potential targets. Then, the "drug-active constituent-potential target" network was constructed by Cytoscape 3.9.0. The protein-

〔收稿日期〕 2022-07-19

〔基金项目〕 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)(国中医药人教发〔2018〕12号)。

〔第一作者〕 姚尧尧,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治脑血管疾病。

〔通信作者〕 *高颖,女,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:gaoying973@126.com。

protein interaction network was established through STRING 11.0 database. The Metascape platform was used to enrich potential targets. Based on the network pharmacological results, the experimental verification was performed. Normal group, model group, low-, medium- and high-dose BQTL groups were set. Transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) model was prepared in all groups except normal group. Normal group and model group were given normal saline intragastrically, while low-, medium- and high-dose BQTL groups received 1.35, 2.7 and 5.4 g/kg Chinese medicine intragastrically, once a day, for consecutive 7 d. The morphology and number of rat neurons were observed by HE staining, and the content of TNF- α and ICAM1 in rat plasma were detected by ELISA kit. **Results** After screening, 91 active ingredients of BQTL were obtained, including naringenin, formononetin, protocatechuic acid, and others. There were 259 potential targets to treat cerebral infarction, including ICAM1, TNF, EGFR, TP53, VCAM1, IL-6, and others. The signaling pathways regulating these core targets were mainly concentrated in PI3K-AKT, MAPK, HIF-1 and other signaling pathways. Animal experiments showed that BQTL could reduce neuronal death and loss after cerebral infarction, and down-regulate the inflammatory cytokines, of TNF- α and ICAM1. **Conclusion** BQTL inhibits inflammation and apoptosis through multiple targets and multiple pathways. The study reveals the potential target, mechanisms of action and material basis of BQTL for cerebral infarction, providing reference for clinical application.

[**Keywords**] Buqi Tongluo Granule; cerebral infarction; network pharmacology; experimental verification

脑梗死又称缺血性中风,是世界上导致人类死亡的第二大原因,也是引起成人残疾的关键原因^[1]。2020年《中国脑卒中防治报告》指出,中风是我国居民致残、致死的首要原因,近10年中风的发病增长率超过11%,由于脑组织在缺血后数小时内发生神经细胞死亡,因此,通过溶栓治疗尽快恢复血流可挽救患者的半暗带损伤,降低中风后遗症和死亡率^[2]。然而,目前的溶栓药物有严格的时间窗限制,故只有少数患者能从中获益。现代医学对于缺血性脑卒中患者的临床治疗在不断地完善,但其实际的临床治疗效果仍有待提高^[3]。

补气通络颗粒(以下简称“BQTL”)由红芪、三七、泽泻、当归、川芎、蝉蜕、郁金、桂枝组成,是对王永炎院士多年临床经验的总结。此复方中,红芪、当归补气养血,川芎行气活血,桂枝、蝉蜕通络,三七、郁金、泽泻既化痰又通络。与传统的益气活血方相比,此经验方引入红芪代替传统黄芪,是因为红芪在免疫调节、抗凋亡等方面作用优于黄芪^[4]。研究发现,红芪含有黄芪中没有的成分,如柚皮素、大豆皂苷类等,且芒柄花素的含量更高^[5]。研究表明,BQTL在临床上能够明显改善气虚血瘀证,同时降低神经功能缺损程度^[6],目前已完成Ⅱ期临床试验^[7]。

1 方法

1.1 BQTL 活性成分及靶点筛选

基于中药药理信息挖掘平台 TCMSP (<https://tcmsp.com/tcmsp.php>)及文献查阅,对BQTL的活性成分进行检索,依据各成分的毒药物动力学具体参

数,类药性(DL) ≥ 0.18 ,口服生物利用度(OB)值 $\geq 30\%$ 对检索结果进行筛选,并获得其相应的靶点名。依据蛋白序列和功能信息资源数据库 UniProt (<https://www.uniprot.org>),获得靶点对应的基因名。

1.2 疾病靶点的获取与筛选

以“脑梗死”(cerebral infarction)为关键词通过 OMIM、GeneCards 疾病数据库检索靶点,其中通过 GeneCards 数据库,筛选出脑梗死 relevance score ≥ 3 的靶点,去除不符合条件的靶点,最后得到脑梗死的相关靶点。

1.3 “药物-活性成分-潜在靶点”网络构建

以药物、活性成分与治疗脑梗死的潜在靶点,建立“药物-活性成分-潜在靶点”Excel文件,并导入 Cytoscape 3.9.0 构建“药物-活性成分-潜在靶点”网络图,以展示其交互作用关系。

1.4 GO 功能及 KEGG 通路的富集分析

将 BQTL 治疗脑梗死的潜在靶点上传至 Metascape 平台,设定 $P < 0.01$,开展 GO 功能分析及 KEGG 信号通路的富集分析,并对其结果进行可视化分析。

1.5 动物实验验证

1.5.1 实验动物及药物 8 周龄雄性 SD 大鼠 50 只,体质量 220 g 左右,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,动物许可证号:SYXK(京)2020-0013,于北京中医药大学东直门医院 SPF 级动物房饲养,温度 24 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度为 50%~60%,清洁饮水,自由摄食,24 h 光暗循环条件下饲养。BQTL 由步长制药股份有限公司提供,批号 200501,由红芪、三七、泽泻、当归、川芎、蝉蜕、郁金、桂枝组成。

1.5.2 主要试剂及仪器 病理切片机(德国徕卡公司,型号:RM2016);正置显微镜(日本尼康公司,型号:Eclipse E100);TNF- α (北京 Proteintech 有限公司,批号:KE20001);ICAM1 含量检测试剂盒(北京 Proteintech 有限公司,批号:KE20013)。

1.5.3 实验分组、模型制备和给药 随机将大鼠分为正常组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、BQTL 低剂量组(1.35 g/kg)、BQTL 中剂量组(2.7 g/kg)及 BQTL 高剂量组(5.4 g/kg)(按照体表面积药物剂量换算公式计算,分别相当于 70 kg 成人剂量的 0.5、1、2 倍),每组 10 只。大鼠预灌胃给药 7 d 后,除正常组,其余大鼠均使用戊巴比妥注射麻醉,仰卧固定于手术台上。切开右侧颈部皮肤,分离后结扎右侧颈总动脉、颈外动脉及其分支动脉。结扎颈总动脉(活扣),在颈内动脉近端备线、远端放置动脉夹,在颈外动脉处备线、切口,插入直径为 0.165 mm 的尼龙线 9~10 mm;栓线进入颈内动脉、穿过大脑中动脉起始端至大脑前动脉近端,阻断脑中动脉的所有血流来源。扎紧备线,1.5 h 后,拔出尼龙线,解除颈总动脉结扎线,使其血流再通,结扎备线并缝合皮肤,将手术动物放回笼内饲养。

1.5.4 大鼠脑梗死半暗带区病理切片 动物造模 24 h 麻醉后取脑浸泡在福尔马林溶液中,后用石蜡进行包埋切片,依次经过不同浓度的二甲苯以及乙醇,自来水冲洗后,使用苏木素以及伊红染液进行染色,再经过不同浓度的乙醇以及二甲苯进行脱水透明后,用中性树胶进行封片,显微镜下进行图像采集分析。

1.5.5 炎症因子 TNF- α 及 ICAM1 的含量检测 使用 ELISA 试剂盒检测不同大鼠血浆中 TNF- α 及 ICAM1 的含量,操作方法按照商家提供的试剂盒说明书进行。

1.5.6 数据分析 使用 Graphpad Prism 软件进行分析,采用单因素方差分析,比较各组间的显著性差异,如果满足方差齐性,采用 Tukey 的 HSD 进行事后检验,否则采用 Games-Howell 进行检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。相关结果以柱形图的形式呈现。

2 结果

2.1 BQTL 活性成分与预测靶点

通过 TCMSPP 数据库及文献调研筛选中药的活性成分,汇总去重后得到 BQTL 活性成分 91 个,其

中红芪 20 个、三七 10 个、泽泻 12 个、当归 10 个、蝉蜕 8 个、郁金 25 个、桂枝 10 个、川芎 9 个。主要成分有源于红芪的柚皮素、芒柄花素和毛蕊异黄酮,源于蝉蜕的原儿茶酸,源于三七和红芪的甘草素,源于桂枝的二氢槲皮素,源于当归的洋川芎内酯,源于当归的木犀草素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷以及源于泽泻的泽泻醇等。依据蛋白序列和功能信息资源数据库 UniProt,获得靶点对应的基因名,去重后最终得到活性成分对应靶点 697 个。

2.2 疾病靶点的预测

通过 OMIM 和 GeneCards 疾病数据库搜集脑梗死疾病的相关靶点。以 relevance score 为筛选条件,去除不符合条件的靶点,筛选出脑梗死相关靶点 1415 个。将疾病的靶点与 BQTL 活性成分靶点进行匹配,最终得到 BQTL 治疗脑梗死的潜在靶点 259 个,通过韦恩图可视化展示。详见图 1。

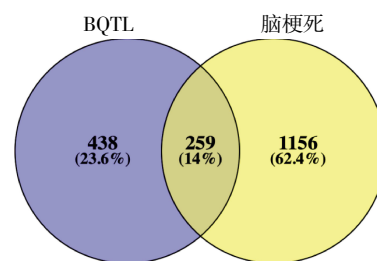


图 1 BQTL 与脑梗死靶点交集的韦恩图

2.3 “药物-活性成分-潜在靶点”网络构建

通过 Cytoscape 3.9.0 软件,构建 BQTL 治疗脑梗死的“药物-活性成分-潜在靶点”网络图。分析可知,网络中有 319 个节点,623 条边,结果显示,BQTL 发挥作用可能通过多个成分作用于多个靶点。通过对 BQTL 成分分析,柚皮素、芒柄花素、原儿茶醛、甘草素、二氢槲皮素结合靶点较多,可能是 BQTL 发挥药效作用的物质基础;BQTL 活性成分和脑梗死靶点连线排名靠前的有 ICAM1、TNF、EGFR、TP53、VCAM1、IL6、AKT1、IL-1 β 、STAT3、VEGFA。详见图 2。

2.4 靶点富集生物分析

通过 Metascape 平台,将 BQTL 治疗脑梗死的潜在靶点进行 GO 富集分析,主要分析其参与的生物过程。结果显示,BQTL 治疗脑梗死的潜在靶点主要富集在细胞迁移的正向调控、蛋白磷酸化的正向调节、炎症反应、对氧气水平下降的反应、对生长因子刺激的反应、对凋亡过程的调控、对脂多糖的反应、对激素的反应等生物过程。详见图 3。

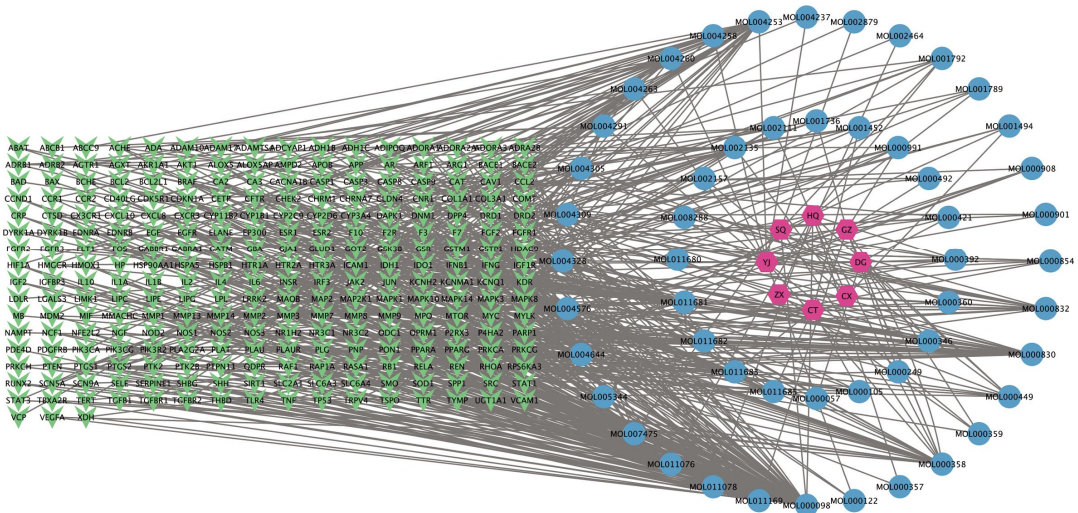


图 2 BQTL 作用于脑梗死的“中药-活性成分-潜在靶点”网络图

注:紫色代表 BQTL 的单味药;蓝色代表 BQTL 的活性成分;绿色代表 BQTL 治疗脑梗死的潜在靶点。HQ.红芪;SQ.三七;ZX.泽泻;DG.当归;CT.蝉蜕;YJ.郁金;CZ.桂枝;CX.川芎。

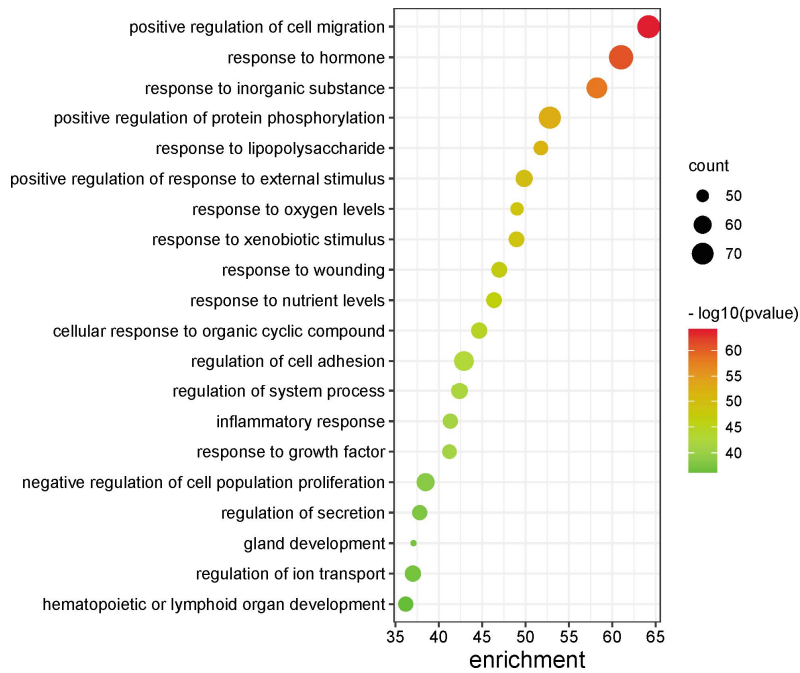


图 3 BQTL 治疗脑梗死的 GO 富集分析

2.5 靶点富集通路分析

利用 Metascape 平台将 BQTL 治疗脑梗死的潜在靶点进行 KEGG 通路分析,共获得 229 条信号通路,根据 P 值排序靠前的通路有流体剪切应力和动脉粥样硬化、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、HIF-1 信号通路等信号通路,主要参与调控炎症反应和细胞凋亡等相关过程。详见图 4。

2.6 BQTL 对脑梗死大鼠的影响

2.6.1 BQTL 对脑梗死大鼠半暗带区神经元的影响

通过 HE 染色发现,正常组大鼠脑皮质、髓质神经元细胞及神经胶质细胞排列有序,神经元细胞核

大,染色质分布均匀,核仁清晰,未见变性、坏死等病变,神经元数量较多;模型组皮质、髓质神经元见多梗死灶区,为液化性坏死,呈筛网状结构,神经细胞大片消失,坏死区内可见小胶质细胞增生,坏死边缘(半暗带)较窄,神经细胞变性,可见中性粒细胞浸润,同时观察到神经元数量变少,与正常组相比,差异显著($P<0.0001$)。在 BQTL 低、中、高剂量作用后,以上情况均得以缓解,其中 BQTL 中剂量及高剂量组与模型组相比,有显著差异(BQTL 中剂量组与模型组相比, $P=0.0119$;BQTL 高剂量组与模型组相比, $P=0.0005$)。详见图 5。

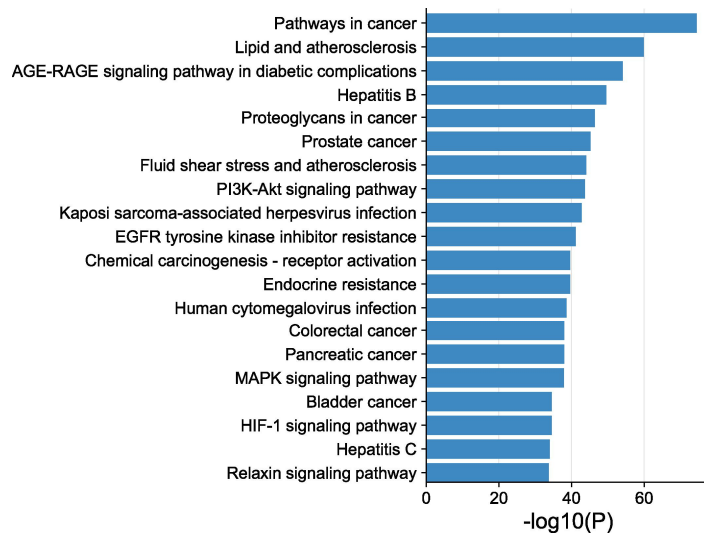


图4 BQTL治疗脑梗死的KEGG通路分析

2.6.2 BQTL对炎症因子TNF- α 和ICAM1的影响 与正常组相比,模型组的炎症因子TNF- α 及ICAM1含量显著升高,说明脑梗死后,神经元因缺氧导致TNF- α 及ICAM1的产生。在使用BQTL处理后,炎症因子TNF- α 及ICAM1含量显著降低,其中对于TNF- α , BQTL中剂量及高剂量组与模型组相比,差异具有

显著性(BQTL中剂量组与模型组相比, $P=0.0077$; BQTL高剂量组与模型组相比, $P=0.0068$);对于ICAM1, BQTL中剂量及高剂量组与模型组相比,差异具有显著性(BQTL中剂量与模型组相比, $P=0.0085$; BQTL高剂量组与模型组相比, $P=0.0053$)。详见图6。

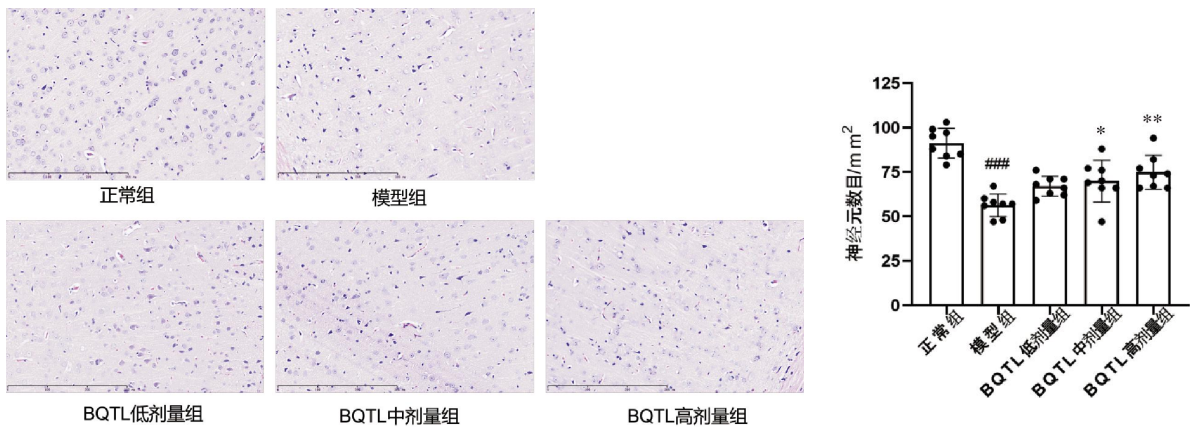


图5 BQTL对脑梗大鼠神经元形态及数目的影响(HE染色, $\times 20$)

注:与正常组相比,### $P<0.0001$;与模型组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

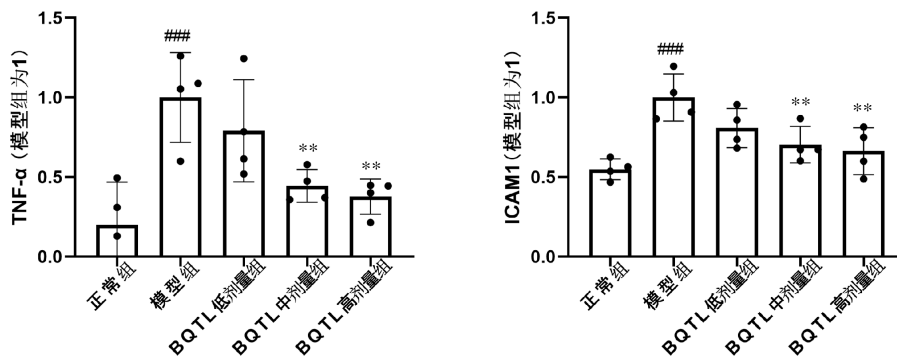


图6 BQTL对脑梗大鼠炎症因子TNF- α 和ICAM1的影响

注:与正常组相比,### $P<0.0001$;与模型组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

3 讨论

随着经济发展,生活节奏加快,脑梗死的发病率逐年升高,且发病群体逐渐呈现年轻化趋势。因此,对脑梗死的防治具有十分重要的意义。本研究通过网络药理学筛选活性成分并预测靶点蛋白^[8],在此基础上进行实验验证。结果显示,BQTL中柚皮素、芒柄花素、原儿茶酸、甘草素、二氢槲皮素等活性成分作用于 ICAM1、TNF、EGFR、TP53、VCAM1、IL-6、AKT1、IL-1 β 、STAT3、VEGFA 等信号靶点,通过抗炎、减少细胞凋亡等机制,改善神经功能障碍。研究表明,炎症反应是血瘀证的一个典型表现^[9]。现代药理学研究认为,脑梗死的发病与血管炎症有关^[10]。炎症因子通过招募白细胞,促进其与血小板以及内皮细胞之间的黏附,造成血管的局部瘀堵,诱发血栓^[11-12];凋亡是气虚血瘀脑梗大鼠半暗带细胞死亡的主要方式^[13]。气虚血瘀导致神经元凋亡,补气活血方通过调控 Bcl-2、Fas-L、Mc-2 等凋亡相关蛋白表达抑制神经细胞的凋亡^[14-16]。研究证明,柚皮素能降低低密度脂蛋白和甘油三酯水平,具有抗动脉粥样硬化的作用^[17]。芒柄花素可改善大鼠脑缺血再灌注后神经功能缺损程度,减小脑梗死体积^[18]。原儿茶醛抑制 ICAM1 及 VCAM1 表达,对大脑神经元具有保护作用^[19]。甘草素可以预防中风引起的脑损伤,减轻神经炎症^[20]。二氢槲皮素抗炎、抗氧化及促进血管生成^[21]。洋川芎内酯可抗炎、抗血小板聚集^[22]。

TNF、IL-6、IL-1 β 是典型的炎性细胞因子,缺血状态下在血液中的含量可达正常水平的 40~60 倍^[23];这些炎症因子能提高巨噬细胞对脂质沉积物的敏感性,并增强局部炎症和斑块不稳定,增加脑血管疾病风险^[24]。脑梗死后,血管内皮细胞黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 表达显著增强,其与白细胞相互作用促进了炎症细胞黏附和迁移^[25]。AKT1 激酶参与调节代谢、细胞凋亡、血管生成,是 PI3K/AKT 信号通路中的核心成分^[26]。转录因子 STAT3 参与慢性炎症、细胞生长、凋亡等多种生命活动^[27]。受到 JAK 激酶的调控,STAT3 被磷酸化后,转录合成 Bcl-2 等^[28]。TP53 作为经典的凋亡基因,同时能够抑制星形胶质细胞衰老并介导神经炎症反应^[29]。VEGFA 是一种促血管内皮细胞生长因子,在缺血性大脑的神经血管重塑

中起着至关重要的作用^[30]。

从信号通路 KEGG 富集显示分析,BQTL 治疗脑梗死主要涉及 PI3K/AKT 信号通路、MAPK 信号通路以及 HIF-1 信号通路等。HIF-1 由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 组成,在缺血性卒中过程中,早期通过抑制 HIF-1 α 可减轻脑水肿和细胞凋亡;恢复期抑制 HIF-1 α 则导致神经元损伤^[31]。

在网络药理学分析的基础上进行实验验证,发现 BQTL 能减少脑梗死后神经元坏死的数量,使血液中 TNF- α 及 ICAM1 等炎性因子数量降低,减轻脑损伤,有利于脑梗死的恢复。

综上所述,BQTL 中的有效活性成分可通过多靶点、多途径发挥抑制炎症反应、降低细胞凋亡水平等作用,改善脑梗死。本研究为对症治疗的药物开发提供初步的理论基础,并为后续进一步的实验研究及临床应用提供依据。

参考文献

- [1] ORELLANA-URZUA S, ROJAS I, LIBANO L, et al. Pathophysiology of ischemic stroke: Role of oxidative stress[J]. *Current pharmaceutical design*, 2020, 26(34): 4246-4260.
- [2] 王陇德,彭 斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. *中国脑血管病杂志*,2022,19(2):136-144.
- [3] 惠小珊,袁书章,张金生,等.基于量表等级化法对缺血性中风证候要素及治法的研究[J].*中国中西医结合杂志*,2021,41(3):338-342.
- [4] 徐静汶.补中益气汤中用红芪替换黄芪的免疫调节作用比较及红芪多糖的抗免疫老化机制研究[D].兰州:兰州大学,2020.
- [5] 白海英,张凯雪,包 芳,等.黄芪和红芪对比研究进展[J].*西北药学杂志*,2020,35(3):460-466.
- [6] 王永炎,赵 涛,王 忠,等.一种治疗气虚血瘀证的中药制剂及其制备方法:CN108066702A[P].2018-05-25.
- [7] LIU W, ZHOU L, FENG L, et al. BuqiTongluo Granule for ischemic stroke, stable angina pectoris, diabetic peripheral neuropathy with qi deficiency and blood stasis syndrome: Rationale and novel basket design[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2021, 12: 764669.
- [8] 世界中医药学会联合会.网络药理学评价方法指南[J].*世界中医药*,2021,16(4):527-532.
- [9] 肖 雪,王乐琪,谢志茹,等.炎症介质:探讨血瘀证生物学基础新思路[J].*中华中医药杂志*,2021,36(1):32-36.
- [10] RIDKER P M. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial Infarction, stroke, diabetes, and total mortality: Implications for longevity[J]. *Nutrition Reviews*, 2007, 65(suppl 3): S253-S259.

- [11] ISHIKAWA M, COOPER D, ARUMUGAM T V, et al. Platelet-leukocyte-endothelial cell interactions after middle cerebral artery occlusion and reperfusion[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2004, 24(8): 907-915.
- [12] GERDES N, SEIJKENS T, LIEVENS D, et al. Platelet CD40 exacerbates atherosclerosis by transcellular activation of endothelial cells and leukocytes[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2016, 36(3): 482-490.
- [13] UZDENSKY A B. Apoptosis regulation in the penumbra after ischemic stroke: Expression of pro-and antiapoptotic proteins[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(9): 687-702.
- [14] 陈根成,胡金城,朱成全,等.益气活血片对脑缺血神经细胞凋亡及相关基因表达的影响[J].*广州中医药大学学报*,2003,20(2): 147-149.
- [15] 占天为,郭书文,陈曦,等.益气活血方对心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡影响的研究[J].*环球中医药*,2020,13(4):540-545.
- [16] 吴培,胡小勤.气虚血瘀证与细胞凋亡相关性研究进展[J].*辽宁中医杂志*,2017,44(2):439-441.
- [17] SCHÜLTKE E, KENDALL E, KAMENCIC H, et al. Quercetin promotes functional recovery following acute spinal cord injury[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2003, 20(6): 583-591.
- [18] CASTALDO, NARVÁEZ, IZZO, et al. Red wine consumption and cardiovascular health[J]. *Molecules*, 2019, 24(19): 3626.
- [19] QU L, LIANG X, GU B, et al. Quercetin alleviates high glucose-induced Schwann cell damage by autophagy[J]. *Neural Regeneration Research*, 2014, 9(12): 1195-1203.
- [20] ZHANG Y, LIU X, LONG J, et al. Exploring active compounds and mechanisms of Angong Niuhuang Wan on ischemic stroke based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 2443615.
- [21] PATCH C S, TAPSELL L C, WILLIAMS P G, et al. Plant sterols as dietary adjuvants in the reduction of cardiovascular risk: Theory and evidence[J]. *Vascular Health and Risk Management*, 2006, 2(2): 157-162.
- [22] PONNULAKSHMI R, SHYAMALADEVI B, VIJAYALAKSHMI P, et al. In silico and in vivo analysis to identify the antidiabetic activity of beta sitosterol in adipose tissue of high fat diet and sucrose induced type-2 diabetic experimental rats[J]. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2019, 29(4): 276-290.
- [23] BABU S, KRISHNAN M, RAJAGOPAL P, et al. Beta-sitosterol attenuates insulin resistance in adipose tissue via IRS-1/Akt mediated insulin signaling in high fat diet and sucrose induced type-2 diabetic rats[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 873: 173004.
- [24] VINCIGUERRA M, ROMITI S, FATTOUCH K, et al. Atherosclerosis as pathogenetic substrate for sars-Cov2 cytokine storm[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(7): E2095.
- [25] CHEN J, JIANG L, YU X H, et al. Endocan: A key player of cardiovascular disease[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021, 8: 798699.
- [26] 潘晔,殷佳,蔡雪朦,等.基于PI3K/Akt信号通路探讨中医药治疗冠心病的研究进展[J].*中草药*,2017,48(19):4100-4104.
- [27] 杨丹,樊迪,杨政,等. STAT3与心血管疾病的研究进展[J].*中华心血管病杂志*,2020,48(7):616-620.
- [28] 梁艳盆,马捷.阻断JAK/STAT通道对大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡及Bcl-2/Bax表达的影响[J].*中国药物与临床*,2010,10(4): 424-426.
- [29] TURNQUIST C, BECK J A, HORIKAWA I, et al. Radiation-induced astrocyte senescence is rescued by $\Delta 133p53$ [J]. *Neuro-Oncology*, 2019, 21(4): 474-485.
- [30] CHEN B, ZHANG Y, CHEN S, et al. The role of vascular endothelial growth factor in ischemic stroke[J]. *Die Pharmazie*, 2021, 76(4): 127-131.
- [31] PAN Z R, MA G D, KONG L L, et al. Hypoxia-inducible factor-1: Regulatory mechanisms and drug development in stroke[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 170: 105742.

(本文编辑 苏维)