

DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2026.03.17

基于网络药理学和分子对接 探讨中风醒脑液治疗脑出血的作用机制*

罗星星, 雷 励[△], 黎 辉

广州中医药大学第一附属医院重庆医院/重庆市北碚区中医院, 重庆 北碚 400700

[摘要] 目的:基于网络药理学和分子对接技术探讨中风醒脑液治疗脑出血的作用机制。方法:利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)获取中风醒脑液所含药物的主要活性成分及其靶点,根据吸收、分布、代谢和排泄筛选中药活性组分,通过OMIM、DisGenet、GeneCards数据库筛选出与脑出血相关的靶点,选取三者之间的相同靶点并通过Venn Diagram绘制韦恩图;通过Venn Diagram得到中风醒脑液与脑出血的共同靶点,通过Cytoscape绘制中药-活性成分-靶点网络图,利用STRING进行蛋白质相互作用(protein-protein interaction,PPI)分析,构建PPI网络,并进行基因本体论(gene ontology,GO)及基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)分析。最后通过AutoDock及Pymol对关键靶点与相应活性成分进行分子对接验证。结果:共筛选出中风醒脑液活性药物化学成分31个,主要包含槲皮素、 β -谷甾醇、杨梅酮、芦荟大黄素、豆甾醇、泽兰黄酮素、人参皂苷rh2、决明内酯、儿茶素、大黄酸;其中与疾病交集靶点116个,核心靶点为RB1、MAPK14、MAPK1、FOS、ESR1、AKT1、RELA、JUN、TP53;GO分析得出中风醒脑液治疗脑出血的机制主要涉及对脂多糖的反应、对细菌来源分子的反应、细胞对化学应激的反应、对氧化应激的反应、活性氧代谢过程;KEGG分析结果显示:脂质和动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化、HIF-1信号通路、IL-17信号通路、TNF信号通路为中风醒脑液治疗脑出血的主要信号通路。分子对接结果显示,关键活性成分与核心靶点具有较强的结合活性。结论:中风醒脑液可能通过槲皮素等多种活性成分,作用于RB1、MAPK1等多靶点,调控炎症、氧化应激及动脉粥样硬化等相关信号通路,从而发挥治疗脑出血的作用。充分体现了其多成分-多靶点-多通路的作用特点,为其临床作用机制提供了理论依据和研究思路。

[关键词] 脑出血;中风醒脑液;网络药理学;分子对接;作用机制**[中图分类号]** R277 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2026)03-0084-08

Network Pharmacology and Molecular Docking Based Discussion on Stroke-Waking Liquid in the Treatment of Cerebral Hemorrhage

LUO Xingxing, LEI Li[△], LI HuiChongqing Hospital, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine/
Beibei District Hospital of TCM, Chongqing 400700, China

Abstract Objective: To explore the mechanism of *Zhongfeng Xingnao* liquid (stroke-waking liquid) in the treatment of cerebral hemorrhage based on network pharmacology and molecular docking. Methods: The main active components and corresponding targets of the herbs in stroke-waking liquid were obtained from TCMSP. The active components were screened based on their absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) properties. Targets related to intracerebral hemorrhage were identified by searching the OMIM, DisGenet, and GeneCards databases. The common targets among these datasets were selected, and a Venn diagram was generated using Venn Diagram software. Common targets of the liquid and intracerebral hemorrhage were identified using Venn Diagram. The herb-active component-target network was constructed using Cytoscape software. Protein-protein interaction (PPI) analysis was performed using the STRING database to construct a PPI network. Subsequently, Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were conducted. Consequently, molecular docking between key targets and corresponding active components was validated using AutoDock and Pymol. Results: A total of 31 active chemical components were screened from *Zhongfeng Xingnao* liquid, mainly including quercetin, β -sitosterol, myricetin, aloe-emodin, stigmasterol, eupafolin, ginsenoside Rh2, toralactone, catechin, and rhein. Among them, 116 targets were found to intersect with the disease, and the core targets were RB1, MAPK14, MAPK1, FOS, ESR1, AKT1, RELA, JUN, and TP53. GO analysis revealed that the mechanisms of *Zhongfeng Xingnao* liquid in treating intracerebral hemorrhage primarily involve the response to lipopolysaccharide, response to molecules of bacterial origin, cellular response to chemical stress, response to oxidative stress, and reactive oxygen species metabolic process. KEGG pathway analysis indicated that the main signaling pathways for *Zhongfeng Xingnao* liquid in the treatment of intracerebral hemorrhage are lipid and atherosclerosis, fluid shear stress and atherosclerosis, HIF-1 signaling pathway, IL-17

signaling pathway, and TNF signaling pathway. Molecular docking results showed that the key active components exhibited strong binding activity with the core targets. Conclusion: *Zhongfeng Xingnao* liquid may exert its therapeutic effect on intracerebral hemorrhage through multiple active components such as quercetin, acting on multiple targets including RB1 and MAPK1, and regulating signaling pathways related to inflammation, oxidative stress, and atherosclerosis. This fully reflects its multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanism of action, providing a theoretical basis and research direction for its clinical mechanism of action.

Keywords cerebral hemorrhage; *Zhongfeng Xingnao* liquid; network pharmacology; molecular docking; mechanism

脑出血是临床常见的危急重症,可导致严重残疾甚至死亡。研究数据显示,该病患者发病后1个月内的病死率约为40%,1年内病死率可达54%,而仅有12%~39%的患者可以做到长期的功能独立^[1-2]。该病对患者的生命安全与生活质量构成了严重威胁。脑出血的主要病因为高血压合并细小动脉粥样硬化、脑淀粉样血管病和动脉瘤等,在长期高血压状态下,颅内小动脉壁脂质发生玻璃样变性^[3],增加小动脉破裂的风险,从而导致小动脉穿支所供应的部位脑出血^[4-6]。中医将“脑出血”归为中风病范畴,中风醒脑液由成都中医药大学附属医院陈绍宏教授研发,并获得国家专利(专利号:ZL01823262.0),其为复方制剂,由大黄、红参、三七、川芎组成。中风醒脑液治疗脑出血的机理尚不完全清楚,笔者采用网络药理学和分子对接技术对中风醒脑液治疗脑出血的机制进行探讨。

1 资料与方法

1.1 收集中风醒脑液的活性成分及靶点 通过中药系统药理学数据库分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)(<https://tcmsp-e.com>)收集中风醒脑液主要成分红参、大黄、川芎、三七的所有化合物成分,根据药物的药代动力学,以口服生物利用度(oral bioavailability,OB) $\geq 30\%$ 、类药性指数(drug-likeness,DL) ≥ 0.18 为参数筛选符合条件的活性化合物,用Excel导出保存,查找中药靶点同样通过TCMSP,将以上4味药物分别输入并将药物的所有靶点信息导出,利用R软件将符合条件的靶点成分保留,并将4味药物的符合条件的靶点整理在一个表格中。因基因全称不便于后续分析,因此要转化为基因名称(gene symbol)。通过Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>),选择“Human”“Reviewed”进行过滤,以Tab的格式导出保存,得到注释文件。将药物靶点信息总表和注释文件通过R软件转化为gene symbol并保存。

1.2 筛选疾病相关靶点 通过在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance

in man, OMIM)(<https://www.omim.org/>)、GeneCards(<http://www.genecards.org/>)和DisGeNET(<https://www.disgenet.org/>)数据库,以“cerebral haemorrhage”为关键词进行检索,获取脑出血相关靶点。合并从各数据库中获得的靶点,并删除重复值。利用Draw Venn Diagram工具(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)将上述数据库收集的疾病靶点绘制成韦恩图(Venn diagram)。

1.3 获取复方-疾病交集基因 运用R软件对“1.1”项中所整理的中风醒脑液药物靶点总表与疾病脑出血相关靶点作为输入文件对其进行处理,获取中风醒脑液-脑出血共同作用靶点,并输出Venn图。

1.4 构建中风醒脑液“活性成分-靶点”网络 首先准备中药复方调控网络输入文件,将“1.1”项中所获取的所有药物复方靶点的gene symbol文件和“1.2”项中所获取的疾病靶点文件作为输入文件,运用R软件进行处理,运用Cytoscape进行可视化分析,构建中风醒脑液“活性成分-靶点”网络,并计算degree值,即基因连接节点的数目,进行节点大小的设置等网络拓扑分析;对字体大小和颜色等进行调整。在网络图中,节点表示药物的活性成分,边表示药物活性成分与靶点的相互作用,主要展示成分与基因之间的关系。

1.5 构建PPI网络及PPI网络核心 将“1.3”项中所获取的药物-疾病交集靶点导入STRING数据库(<https://www.string-db.org/>),物种选取“Homo sapiens”、将网络中无关或游离蛋白去掉、互作得分设置为最高置信度 ≥ 0.900 ,余项为默认值,构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction network,PPI)网络,进行调整后保存图片文件,并以tsv格式将文本文件保存。将所得tsv文件导入至cytoscape,得到网络图并进行调节避免节点重叠,运用插件CytoNCA进行拓扑分析,根据拓扑参数获取中风醒脑液的核心蛋白。

1.6 GO和KEGG通路富集分析 运用R软件将“1.3”项所获得的复方-疾病交集基因的gene

symbol 转换为 Uniprot 数据库的 entry ID。运用 R 软件对 gene symbol 和相对应的 entry ID 进行处理, 设定阈值 $P < 0.05$, 对潜在作用靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析并绘制通路网络。

1.7 分子对接 选取“1.5”项所获取的网络核心蛋白并选取相关基因的小分子配体, 运用 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获得小分子配体 2D 结构, 通过 Chem3D 将小分子配体 2D 结构转化为 3D 结构。在 Uniprot 蛋白质数据库中查找基因所对应的蛋白并进行筛选, 将筛选的相关蛋白在 PDB (<https://www1.rcsb.org/>) 中

查找其 3D 结构并以 PDB 格式保存。将该 PDB 格式文件导入 PyMOL 软件, 除去水分子、小分子配体后导出为 PDB 格式。运用 AutoDockTools 将所获取的蛋白受体, 加氢保存。同样将所获取的小分子配体 3D 结构导入, 将二者均转换成 pdbqt 格式文件保存。通过 AutoDockTools 确定活性口袋并保存为 gpf 文件。最后通过 Autodock Vina 实现小分子化合物与靶点蛋白的分子对接。

2 结果

2.1 中风醒脑液活性化学成分 在 TCMS 数据库中, 筛选出中风醒脑液潜在活性成分, 去重后共 31 个活性成分, 分别为川芎 7 种、大黄 16 个、红参 4 个、三七 8 个, 具体见表 1。预测靶点有 178 个。

表 1 中风醒脑液活性化学成分

编号	潜在活性成分	成分来源
MOL001494	杏仁脂 (mandenol)	川芎
MOL002135	杨梅酮 (myricanone)	川芎
MOL002140	佩洛丽林 (Perlolyrine)	川芎
MOL002151	川芎酮 (senkyunone)	川芎
MOL002157	瓦里西内酯 (wallichilide)	川芎
MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	川芎
MOL000433	阿魏酸 (FA)	川芎
MOL002235	泽兰黄醇素 (EUPATIN)	大黄
MOL002251	芒黄质 (mutatochrome)	大黄
MOL002259	大黄素甲醚二葡萄糖苷 (physciondiglucoside)	大黄
MOL002260	原花青素 B-5, 3'-O-没食子酸酯 (procyanidin B-5, 3'-O-gallate)	大黄
MOL002268	大黄酸 (rhein)	大黄
MOL002276	番泻苷 E 元 (sennoside E-qt)	大黄
MOL002280	决明松-8-O-β-D-(6'-氧酰基)-葡萄糖苷 [torachryson-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside]	大黄
MOL002281	决明内酯 (toralactone)	大黄
MOL002288	大黄素-1-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 (emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside)	大黄
MOL002293	番泻苷 D 元 (sennoside D-qt)	大黄
MOL002297	豆甾醇苷 (daucosterol-qt)	大黄
MOL002303	棕榈苷 (apalmidin A)	大黄
MOL000358	β-谷甾醇 (beta-sitosterol)	大黄
MOL000471	芦荟大黄素 (aloe-emodin)	大黄
MOL000554	没食子酸-3-O-(6'-O-没食子酰基)-葡萄糖苷 [gallic acid-3-O-(6'-O-galloyl)-glucoside]	大黄
MOL000096	儿茶素 (catechin)	大黄
MOL002032	邻苯二甲酸二正辛酯 (DNOP)	红参
MOL002372	角鲨烯 (6Z, 10E, 14E, 18E)-2, 6, 10, 15, 19, 23-hexamethyltetracos-2, 6, 10, 14, 18, 22-hexaene	红参
MOL000358	β-谷甾醇 (beta-sitosterol)	红参
MOL005344	人参皂苷 (rh2ginsenoside rh2)	红参
MOL001494	杏仁脂 (mandenol)	三七
MOL001792	二氟缬草素 (DFV)	三七
MOL002879	薯蓣皂苷元 (diop)	三七
MOL000358	β-谷甾醇 (beta-sitosterol)	三七
MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	三七
MOL005344	人参皂苷 (rh2ginsenoside rh2)	三七
MOL007475	人参皂苷 (f2ginsenoside f2)	三七
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	三七

2.2 疾病靶点的获取 通过在OMIM、DisGenet数据库中搜索关键词脑出血(cerebral haemorrhage),获取疾病靶点分别为70个及122个,在GeneCards数据库中疾病靶点过多,根据经验以中位数值进行筛选,筛选后取得的疾病靶点有2107个,将上述3个数据库所取疾病靶点汇总并删除重复值后共取得2130个疾病靶点。

2.3 复方-疾病交集基因的获取 通过R语言,应用Draw Venn Diagrams工具对中风醒脑液所有活性成分的作用靶点与脑出血相关作用靶点进行处理,取得中风醒脑液-脑出血共同作用靶点116个,绘制韦恩图,见图1。

2.4 中风醒脑液“活性成分-靶点”网络的构建 运用Cytoscape将中风醒脑液的活性成分与对应的靶点导入,构建“复方活性成分-靶点”网络,并进行网络拓扑分析。见图2。

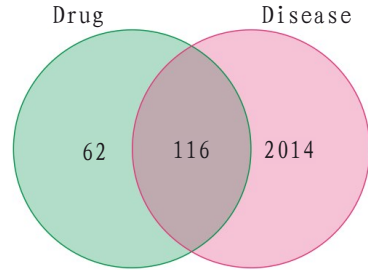


图1 复方-疾病交集基因韦恩图

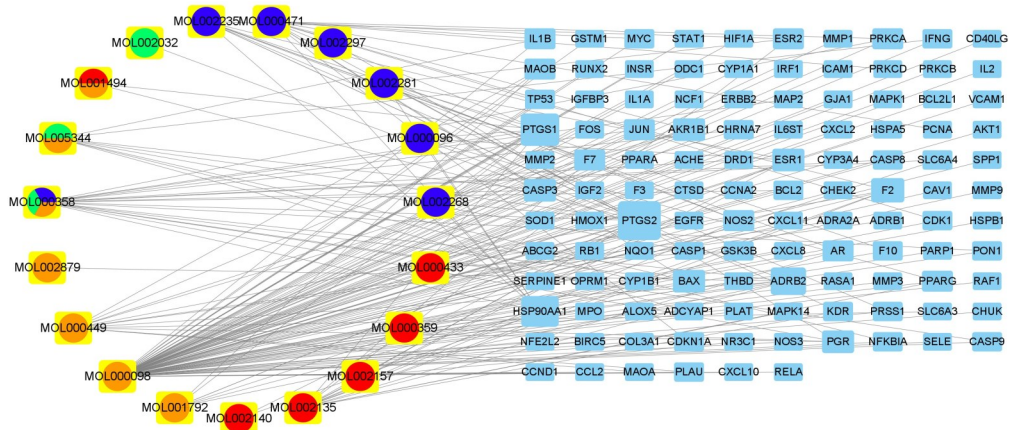


图2 中风醒脑液“活性成分-靶点”网络图

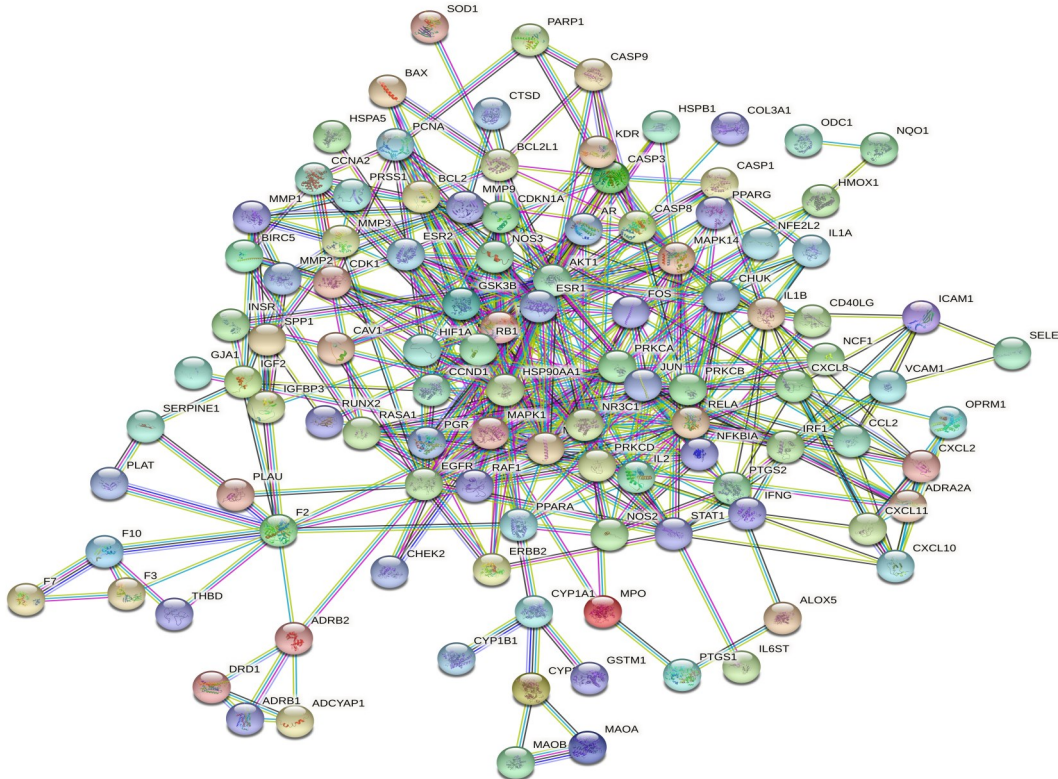


图3 中风醒脑液治疗脑出血PPI网络

图中节点代表活性成分,节点的大小代表与基因相连的数目,节点越大代表与之相连的基因数目越多;边代表活性成分与靶点的相互作用。图中共有135个节点,206条边。左边的圆圈代表药物成分,不同的颜色代表成分来自不同的药物。绿色代表红参、蓝色代表大黄、红色代表川芎、橙色代表三七,一个成分有多种颜色时则代表这个成分存在于多种药物之中。从图中可以看出,成分和靶点并不是一一对应的关系,表明中风醒脑液治疗脑出血并非是通过单成分、单靶点、单通路而起作用的,而是通过多成分、多靶点、多通路协调发挥作用的。其中以槲皮素(quercetin)、β-谷甾醇(beta-sitosterol)、杨梅酮(myricanone)、芦荟大黄素(aloe-emodin)、豆甾醇(stigmasterol)、泽兰黄醇素(EUPATIN)、人参皂苷 rh2(ginsenoside rh2)、决明内酯(toralactone)、儿茶素(catechin)、大黄酸(rhein)的degree值较高,说明这些成分可能是中风醒脑液的主要活性成分。

2.5 PPI 网络构建及核心靶点获取 将所获取的药物-疾病交集靶点文件导入 STRING 数据库 (<https://www.string-db.org/>),物种选取“Homo sapiens”、将网络中无关或游离蛋白去掉、互作得分设置为最高置信度≥0.900,其余按照默认值设置,构建PPI网络,见图3。

网络图包括116个节点,425条边。节点平均度值(average node degree)为7.33,平均介数为:0.467。节点代表基因或蛋白,如果两个蛋白之间有边连接则代表二者之间存在蛋白互作关系,边的不同颜色代表它们有不同的证据证明二者之间具有蛋白互作关系,网络连接程度越高说明蛋白间关系越密切。通过CytoNCA过滤出核心蛋白主要为:RB1、MAPK14、MAPK1、FOS、ESR1、AKT1、RELA、JUN、TP53等,这些靶点可能是中风醒脑液治疗脑出血的主要潜在靶点,见图4。

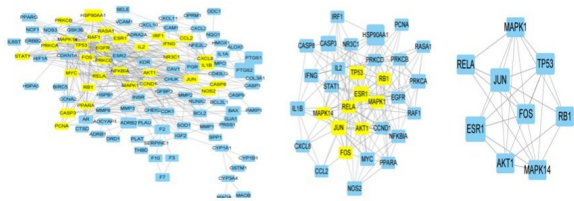


图4 中风醒脑液治疗脑出血核心靶点

2.6 GO 和 KEGG 通路富集分析 基于 Bioconductor(www.bioconductor.org/)中的R包(<http://www.r-project.org/>) cluster profile version 3.12.0对 gene symbol 和相对应的 entry ID 进行处理。设定阈值 $P < 0.05$,对潜在作用靶

点进行GO和KEGG通路富集分析并绘制核心基因-关键通路网络。GO分为分子功能、生物过程和细胞组成三个部分。GO富集分析显示,主要包括对脂多糖的反应对细菌来源分子的反应、细胞对化学应激的反应、对氧化应激的反应、活性氧代谢过程等生物过程,见图5。

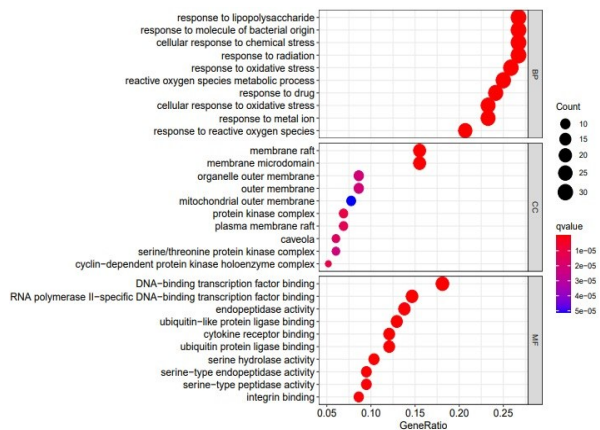


图5 中风醒脑液-脑出血潜在靶点的GO分析

图5中纵坐标代表富集的基因名称,横坐标代表相应富集基因的基因数占所有基因的比例。圆圈的大小表示该富集基因下所包含的基因数,圆圈越大代表所包含的基因数越多,圆圈的颜色代表富集的显著性,颜色越红,代表网络中的基因在该GO上富集越显著。

运用R语言对潜在靶点进行KEGG分析,结果显示KEGG通路主要包括:脂质和动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化(Fluid shear stress and atherosclerosis)、HIF-1信号通路(HIF-1 signaling pathway)、IL-17信号通路(IL-17 signaling pathway)、TNF信号通路(TNF signaling pathway),见图6。

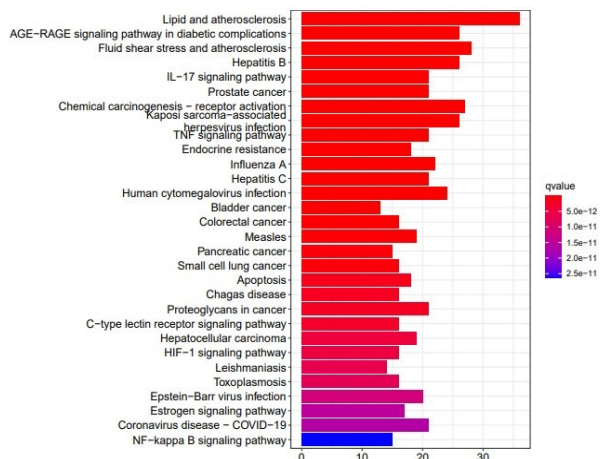


图6 中风醒脑液-脑出血潜在靶点的KEGG通路分析

中风醒脑液有效活性成分可能通过调控这些信号通路作用于脑出血。选取其中的IL-17信号

通路绘制通路图,见图7。

2.7 vina分子对接 选取PPI网络核心靶点中的ESR1、MAPK14与对应的药物活性成分Myrica-none进行分子对接和活性能力预测;再选取PPI网络核心靶点中的RB1、MAPK1、FOS、AKT1、RELA、JUN、TP53与对应的药物活性成分quercetin进行分子对接和活性能力预测。以上所选核心靶点和

相应药物活性成分的自由结合能均小于 $-5.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,具体见图8。分子对接结合自由能与受体与配体之间的亲和力呈负相关,分子对接结合自由能越小,受体与配体之间的亲和力越大。而亲和力越大则提示该靶点与药物活性成分之间的关系越密切。对接结果显示关键药物活性成分与核心靶点均具有较强的结合活性,见图8。

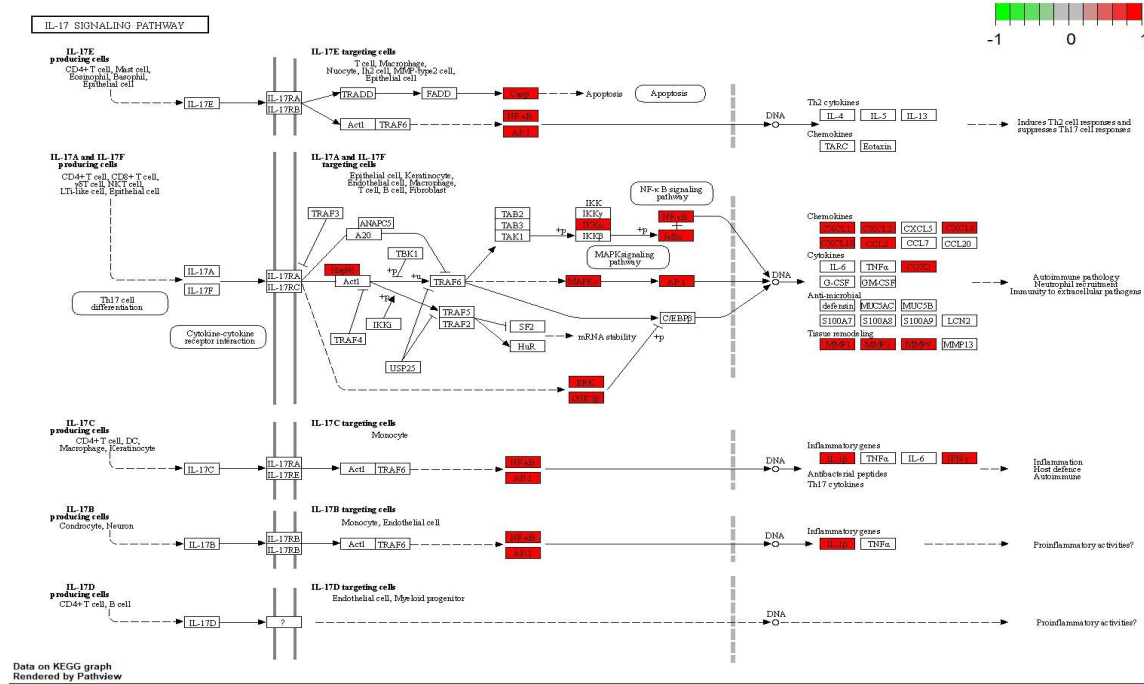
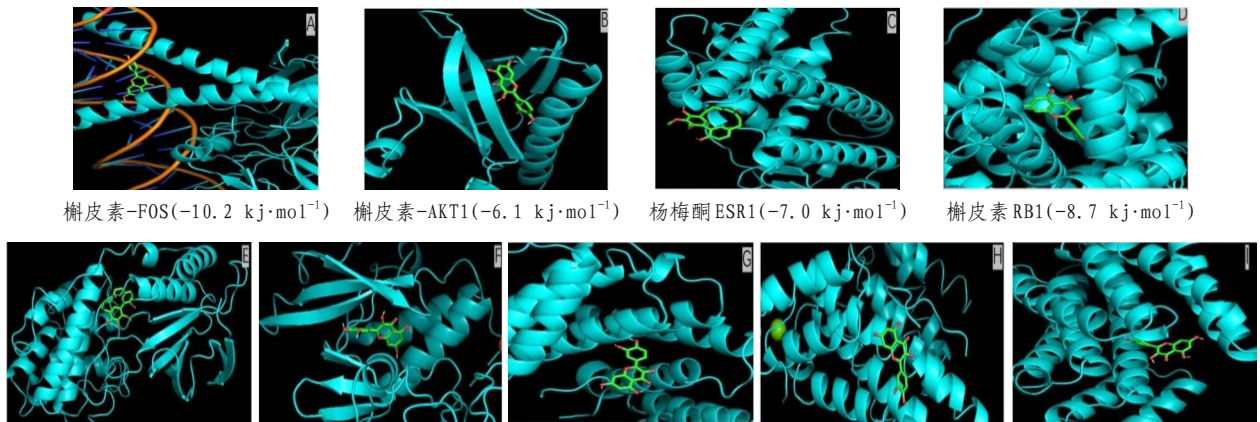


图7 IL-17信号通路图



杨梅酮MAPK14($-7.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) 槲皮素MAPK1($-7.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) 槲皮素RELA($-7.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) 槲皮素IP53($-74 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) 槲皮素JUN($-6.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

图8 中风醒脑液活性成分-脑出血核心靶点的对接分析

3 讨论

脑出血属于中医“中风病”范畴,好发于中老年人,以“风、火、痰、瘀、毒”为主要病理因素,元气不足是该病发病的根源,风、火、痰、瘀相兼为发病之关键。中风醒脑液^[7]具有“补益元气,活血化痰,熄风通络”功效。该方以红参为君药,培补元气,以治本;川芎行气活血,使补而不滞;大黄通腑

泻热、活血祛瘀;三七活血化痰止血。药理研究显示,中风醒脑液中所含成分可能通过抗炎、抗氧化、神经保护等多靶点协同作用共同防治脑出血^[8]。

中风醒脑液的活性成分有31个,槲皮素、 β -谷甾醇、杨梅酮、芦荟大黄素、泽兰黄醇素、人参皂苷rh2等是其治疗脑出血的主要成分。三七中的槲皮素可降低丙二醛水平、改善大鼠脑水肿和神

经行为缺陷^[9]、抑制炎症基因的表达、减少氧化低密度脂蛋白诱发的泡沫细胞形成^[10-12]。大黄中的 β -谷甾醇,可使NOTCH1等蛋白表达上调^[13],有利于胚胎神经干细胞增殖与分化。大黄中的EUPATIN可保护神经^[14],大黄素^[15]通过TRB3诱导BV-2细胞凋亡,消除炎性小胶质细胞,保护神经元。红参可通过改善脑灌注、保护神经元等对脑出血起协同治疗作用^[16],红参中的人参皂苷rh2可以通过减少细胞内ROS和MDA,保护HEK-293细胞免受氧化应激^[17]。

通过PPI网络及网络拓扑分析结果,可知核心靶基因主要为MAPK14、MAPK1、FOS、ESR1、AKT1、RELA、JUN、TP53、RB1。MAPK1和MAPK14是MAPK家族成员。MAPK14具有激活促炎基因表达的关键作用^[18],通过介导炎症反应和细胞凋亡对人体造成损伤。研究发现MAPK14可能被激活参与脑水肿过程,KIM^[19]认为MAPK14可能是神经系统疾病血管源性水肿的治疗靶点。XIA等^[20]研究发现,上调ESR1的表达可抑制VSMCs增殖和血管平滑肌的凋亡,保护脑血管。Akt1为内皮细胞中主要的Akt亚型,LINDHURST等^[21]发现,Akt1E17K的普遍表达抑制重塑和正常血管的形成。RELA是miR-520c-3p的靶标,JIAO等^[22]发现miRNA-520c-3p通过AKT和NF- κ B信号通路靶向RELA,能够调节血管内皮细胞的增殖、凋亡和黏附;SUN等^[23]发现RELA可以促进HUVECs血管生成。Jun、Fos和活化转录因子蛋白家族的蛋白组成的二聚体转录因子AP-1,进而影响各种细胞过程,包括分化、增殖和凋亡等^[24]。WEI^[25]研究发现,TP53启动子的甲基化水平与颈动脉内膜-中膜厚度、颈动脉粥样硬化程度和外周血中同型半胱氨酸循环水平相关。

通过GO富集结果分析,中风醒脑液治疗脑出血主要涉及的生物过程包括对脂多糖的反应、对细菌来源分子的反应、细胞对化学应激的反应、对氧化应激的反应等。脂多糖是革兰氏阴性细菌细胞壁外壁的组成成分,它通过存在于靶细胞的细胞膜中的Toll样受体4来发挥其生物学作用^[26]。TANG等^[27]发现内皮TLR4和肠道微生物组是海绵状畸形形成的关键刺激因素,革兰氏阴性菌或脂多糖激活TLR4可加速CCM的形成。研究发现,细菌脂多糖可导致出血性血管增生,脂多糖和Btx共享一个共同的细胞内信号通路驱动CA的发展和出血^[28]。而血管氧化应激和NO^[29]与动脉粥样硬化发生发展有密切关系,在血流紊乱的血管区域更易发生动脉粥样硬化,而这些部位呈现氧化应激增强和内皮NO生成减少。氧化应激不仅

可以加速动脉粥样硬化形成,还可以加速血管衰老^[30-32],这些因素都可能使得脑出血的风险系数增加。

KEGG通路富集分析结果显示,中风醒脑液治疗脑出血主要涉及脂质和动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化、HIF-1信号通路、IL-17信号通路、TNF信号通路。脑组织出现缺氧时,HIF-1 α 会在转移细胞核中聚集,此时表达水平会出现大幅度的上升^[33-34]。研究发现HIF-1 α 在脑出血大鼠脑组织中呈现相对较高的表达,这可能增加大鼠脑出血发生后的能量供应,减轻脑组织损伤^[35]。IL-17参与体内大量的炎性反应,研究显示ICH患者血肿周围组织的IL-17表达上调和活性增强,从而加重炎性反应,诱发细胞损伤,造成病情恶化。脑出血发病数天后血肿程度与TNF- α 水平呈正相关,其高表达是导致血脑屏障破损、神经细胞凋亡等继发性损伤的重要原因。

综上所述,中风醒脑液可能通过调节炎症、动脉粥样硬化、细胞凋亡和神经保护等多重机制干预脑出血。其治疗机制体现为多成分、多靶点的作用模式,通过调控多条信号通路发挥抗脑出血效应,体现了中药复方多组分、多途径、多靶点协同作用的特点。

参考文献

- [1] AN S J, KIM T J, YOON B W. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update[J]. J Stroke, 2017, 19(1): 3-10.
- [2] 吴江, 贾建平. 神经病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 125.
- [3] 康凯. 高血压脑出血的发病机制及手术治疗进展研究[J]. 系统医学, 2018, 3(19): 196-198.
- [4] GROSS B A, JANKOWITZ B T, FRIEDLANDER R M. Cerebral intraparenchymal hemorrhage: a review[J]. JAMA, 2019, 321(13): 1295-1303.
- [5] 山东中医学院, 河北医学院. 黄帝内经素问校释[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 161.
- [6] 陈绍宏, 张晓云. 中风醒脑口服液治疗急性脑出血临床研究[J]. 中国中医急症, 2004, 13(12): 793-794.
- [7] 郭建文, 张晓云, 兰万成, 等. 陈绍宏教授“中风核心病机论”[J]. 天津中医药, 2006, 23(1): 7-9.
- [8] 刘磊, 张宏, 陈绍宏, 等. 中风醒脑液组方中药治疗卒中的药理作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(2): 227-232.
- [9] DONG Y S, WANG J L, FENG D Y, et al. Protective effect of quercetin against oxidative stress and brain edema in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage[J]. Int J Med Sci, 2014, 11(3): 282-290.
- [10] MARUNAKA Y, MARUNAKA R, SUN H, et al. Actions of quercetin, a polyphenol, on blood pressure[J]. Molecules, 2017, 22(2): 209.
- [11] BOESCH SAADATMANDI C, LOBODA A, WAGNER A E, et al.

- Effect of quercetin and its metabolites isorhamnetin and quercetin-3-glucuronide on inflammatory gene expression: role of miR-155 [J]. *J Nutr Biochem*, 2011,22(3):293-299.
- [12] SATO S, MUKAI Y. Modulation of chronic inflammation by quercetin: the beneficial effects on obesity[J]. *J Inflamm Res*, 2020,13:421-431.
- [13] MAHMOUDI R, GHAREGHANI M, ZIBARA K, et al. Alyssum homolocarpum seed oil (AHSO), containing natural alpha linolenic acid, stearic acid, myristic acid and β -sitosterol, increases proliferation and differentiation of neural stem cells *in vitro* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019,19(1):113.
- [14] CHOU C H, HSU K C, LIN T E, et al. Anti-inflammatory and tau phosphorylation-inhibitory effects of eupatin[J]. *Molecules*, 2020,25(23):5652.
- [15] GONG P, ZHANG Z, ZOU Y, et al. Tetramethylpyrazine attenuates blood-brain barrier disruption in ischemia/reperfusion injury through the JAK/STAT signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019,854:289-297.
- [16] 樊伟旭,詹志来,侯芳洁,等. 红参的化学成分及药理作用研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2021,33(1):137-149.
- [17] WU W, ZHANG W, CHOI M, et al. Vascular smooth muscle-MAPK14 is required for neointimal hyperplasia by suppressing VSMC differentiation and inducing proliferation and inflammation[J]. *Redox Biol*, 2019,22:101137.
- [18] JIN X, LIAO Y, TAN X, et al. Involvement of the p38 MAPK signaling pathway in overexpression of matrix metalloproteinase-9 during the course of brain edema in 1, 2-dichloroethane-intoxicated mice [J]. *Neurotoxicology*, 2018,69:296-306.
- [19] KIM D S, MIN S J, KIM M J, et al. Leptomycin B ameliorates vasogenic edema formation induced by status epilepticus via inhibiting p38 MAPK/VEGF pathway[J]. *Brain Res*, 2016,1651:27-35.
- [20] XIA X, ZHOU C, HE X, et al. The relationship between estrogen-induced phenotypic transformation and proliferation of vascular smooth muscle and hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Transl Med*, 2020,8(12):762.
- [21] LINDHURST M J, LI W, LAUGHNER N, et al. Ubiquitous expression of Akt1 p. (E17K) results in vascular defects and embryonic lethality in mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2020,29(20):3350-3360.
- [22] JIAO Y, ZHAO D, GAO F, et al. MicroRNA-520c-3p suppresses vascular endothelium dysfunction by targeting RELA and regulating the AKT and NF- κ B signaling pathways[J]. *J Physiol Biochem*, 2021,77(1):47-61.
- [23] SUN Y, XIONG X, WANG X. RELA promotes hypoxia-induced angiogenesis in human umbilical vascular endothelial cells via LINC01693/miR-302d/CXCL12 axis[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(8):12549-12558.
- [24] GAZON H, BARBEAU B, MESNARD J M, et al. Hijacking of the AP-1 Signaling Pathway during Development of ATL[J]. *Front Microbiol*. 2017,8:2686.
- [25] WEI Y, SUN Z, WANG Y, et al. Methylation in the TP53 promoter is associated with ischemic stroke [J]. *Mol Med Rep*, 2019,20(2):1404-1410.
- [26] LIU D, ZHANG C, SUN H, et al. Protective effects of ginsenoside F₂ on hydrogen peroxide induced cell injury[J]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2019,48(3):452-457.
- [27] TANG A T, CHOI J P, KOTZIN J J, et al. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations[J]. *Nature*, 2017,545(7654):305-310.
- [28] KOSKIMÄKI J, ZHANG D, CARRIÄN-PENAGOS J, et al. Symptomatic brain hemorrhages from cavernous angioma after botulinum toxin injections, a role of TLR/MEK3 mechanism? case report and review of the literature[J]. *World Neurosurg*, 2020,136:7-11.
- [29] FRSTERMANN U, XIA N, LI H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2017,120(4):713-735.
- [30] GUZIK T J, TOUYZ R M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension[J]. *Hypertension*, 2017,70(4):660-667.
- [31] CASTILLO J, DVALOS A, ALVAREZ-SABN J, et al. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2002,58(4):624-629.
- [32] BABU R, BAGLEY J H, DI C, et al. Thrombin and hemin as central factors in the mechanisms of intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury and as potential targets for intervention[J]. *Neurosurg Focus*, 2012,32(4):8.
- [33] 任鑫. 急性脑出血患者血肿周围组织 IL-17 与 NF- κ Bp65 的表达[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018,21(3):314-317.
- [34] 赵红领,李磊,苗成,等. 丹参酮 II A 对脑出血大鼠脑组织 HIF-1 α 和 VEGF 表达的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017,34(2):130-132.
- [35] 陈锦艳,李雄新,罗世旺,等. 缺氧诱导因子-1 α , ICAM-1, γ -干扰素及 BDNF 在脑出血模型大鼠中的表达水平变化[J]. *卒中与神经疾病*, 2019,5(1):17-21.

收稿日期:2025-05-30

*基金项目:广东省重点领域研发计划项目(2020B1111100009)。

作者简介:罗星星(1998—),女,硕士学位,中医师。研究方向:中医药治疗脑血管疾病。

△通讯作者:雷励(1970—),女,主任医师。研究方向:中医药治疗脑血管疾病。Email:1807313118@qq.com。