

· 中西医结合研究 ·

三七粉胶囊辅助治疗缺血性卒中的临床疗效及其对铁死亡相关蛋白的影响

扫描二维码
查看更多刘莹莹¹, 王国军²

作者单位: 1.716000陕西省延安市, 延安大学附属医院神经内科 2.716000陕西省延安市, 延安大学附属医院心脑血管病医院康复医学科

通信作者: 王国军, E-mail: 254335774@qq.com

【摘要】 目的 探讨三七粉胶囊辅助治疗缺血性卒中的临床疗效及其对铁死亡相关蛋白的影响。**方法** 本研究为双盲、安慰剂对照的随机试验。选取2022年1月—2023年6月在延安大学附属医院收治的150例缺血性卒中患者作为研究对象。采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组, 每组75例。两组患者均接受再灌注治疗或常规药物治疗, 在此基础上, 对照组患者口服安慰剂, 观察组患者口服三七粉胶囊, 两组患者均持续治疗3个月。记录患者治疗3个月功能独立者占比, 治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及其差值(Δ NIHSS评分), 治疗前后铁死亡相关蛋白[血浆可溶性转铁蛋白受体(sTfR)、同型半胱氨酸(Hcy)、4-羟壬二酸酯(4-HNE)水平]及其差值(Δ sTfR、 Δ Hcy、 Δ 4-HNE), 治疗3个月内卒中复发率、复合脑血管事件发生率。**结果** 治疗3个月, 观察组功能独立者占比高于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后NIHSS评分、 Δ NIHSS评分低于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后血浆sTfR水平、 Δ sTfR高于对照组, 治疗后血浆4-HNE水平、 Δ 4-HNE低于对照组($P<0.05$)。功能独立者治疗后血浆sTfR水平、 Δ sTfR高于非功能独立者, 治疗后血浆4-HNE水平、 Δ 4-HNE低于非功能独立者($P<0.05$)。治疗3个月内, 两组卒中复发率、复合脑血管事件发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 三七粉胶囊辅助治疗能有效促进缺血性卒中患者功能独立, 减轻神经功能损伤程度, 提高血浆sTfR水平, 降低血浆4-HNE水平, 且未增加卒中复发风险及复合脑血管事件发生风险; 三七粉胶囊辅助治疗促进缺血性卒中患者功能独立的机制可能与其升高血浆sTfR水平、降低血浆4-HNE水平有关。

【关键词】 缺血性卒中; 三七粉胶囊; 铁死亡; 治疗结果; 临床对照试验**【中图分类号】** R 743.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.191

Clinical Efficacy of Sanqi Powder Capsules in Adjuvant Treatment of Ischemic Stroke and Its Effect on Ferroptosis-Related Protein

LIU Yingying¹, WANG Guojun²

1.Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

2.Department of Rehabilitation Medicine, Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Corresponding author: WANG Guojun, E-mail: 254335774@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of Sanqi powder capsule in the adjuvant treatment of ischemic stroke and its effect on ferroptosis-related protein. **Methods** This study was a double-blind, placebo-controlled randomized trial. A total of 150 patients with ischemic stroke admitted to Affiliated Hospital of Yan'an University from January 2022 to June 2023 were selected as the study subjects. The patients were divided into control group and observation group by random number table method, with 75 cases in each group. Patients in both groups received reperfusion therapy or conventional drug therapy. On this basis, patients in the control group were given placebo, and patients in the observation group were treated with Sanqi powder capsules. Patients in both groups were treated for 3 months. The proportion of patients with functional independence at 3 months of treatment, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score before and after treatment and its difference (Δ NIHSS score), ferroptosis-related protein [the level of plasma soluble transferrin receptor (sTfR), homocysteine (Hcy), 4-hydroxynonanedioate (4-HNE)] before and after treatment and their differences (Δ sTfR, Δ Hcy, Δ 4-HNE), the recurrence rate of stroke and the incidence of compound cerebrovascular events within 3 months of treatment were recorded. **Results** At 3 months after treatment, the proportion of patients with functional independence in the observation group was higher

than that in the control group ($P < 0.05$). The NIHSS score after treatment and Δ NIHSS score in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The plasma sTfR level after treatment and Δ sTfR in the observation group were higher than those in the control group, and the plasma 4-HNE level after treatment and Δ 4-HNE were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The plasma sTfR level after treatment and Δ sTfR in patients with functional independence were higher than those in patients with non-functional independence, and the plasma 4-HNE level after treatment and Δ 4-HNE were lower than those in patients with non-functional independence ($P < 0.05$). Within 3 months of treatment, there was no significant difference in the recurrence rate of stroke and the incidence of compound cerebrovascular events between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion The adjuvant treatment of Sanqi powder capsule can effectively promote the functional independence of patients with ischemic stroke, reduce the degree of neurological impairment, increase the plasma level of sTfR, reduce the plasma level of 4-HNE, and does not increase the risk of stroke recurrence and the risk of compound cerebrovascular events. The mechanism of the adjuvant treatment of Sanqi powder capsule in promoting functional independence in patients with ischemic stroke may be related to the increase of plasma sTfR level and the decrease of plasma 4-HNE level.

【Key words】 Ischemic stroke; Sanqi powder capsules; Ferroptosis; Treatment outcome; Controlled clinical trial

卒中是我国居民的主要死亡原因，也是全球疾病负担的重要组成部分，其中缺血性卒中约占所有卒中患者的70%^[1]。目前，静脉溶栓和机械血栓切除术在改善缺血性卒中患者神经预后方面取得了巨大进展^[2]，但其时间窗严格及手术要求较高^[3]。因此，仍需探索一种有效且安全的替代疗法以改善缺血性卒中患者预后。三七是一种珍贵的中药植物，其主要活性成分为人参皂苷Rb1、Rd、Rg1、Re和三七皂苷R1，其中三七总皂苷常用于治疗缺血性疾病^[4]。动物实验表明，三七粉有利于卒中恢复^[5]。然而，目前仍缺少接受三七粉干预的卒中患者神经功能恢复情况的相关临床数据。本研究旨在探讨三七粉胶囊辅助治疗缺血性卒中患者的临床疗效及其对患者外周血铁死亡相关蛋白的影响，现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为双盲、安慰剂对照的随机试验。选取2022年1月—2023年6月延安大学附属医院收治的150例缺血性卒中患者作为研究对象。纳入标准：（1）年龄18~75岁；（2）症状发作7 d内有缺血性卒中的诊断依据^[6]，改良Rankin量表（modified Rankin Scale, mRS）评分0~1分。排除标准：

（1）合并颅内出血或其他非缺血性脑病、动脉瘤、急性冠脉综合征者；（2）有三七总皂苷禁忌证者。本研究经延安大学附属医院伦理委员会审核批准（批件号：伦审20210036），所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 分组及治疗方法

采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组，每组75例。两组患者均接受再灌注治疗（静脉注射组织型纤溶酶原激活剂或动脉血栓切除术）或常规药物治疗（包括抗血栓治疗、抗血小板治疗、抗凝治疗）。在此基础上，对照组患者口服安慰剂（外形同三七粉胶囊，胶囊内装淀粉，150 mg/粒），2粒/次，1次/d；观察组患者口服三七粉胶囊（生产厂家：芍花堂国药股份有限公司，150 mg/粒），2粒/次，1次/d。两组患者持续治疗3个月。

1.3 观察指标

（1）临床资料：记录患者的临床资料，包括性别、年

龄、BMI、受教育年限、合并疾病、卒中史、吸烟史、再灌注治疗情况、常规药物治疗情况及住院时间。（2）功能独立情况：治疗3个月，由对分组不知情的研究人员在门诊对患者进行mRS评分，其中0分为无症状，基本能正常生活；1分为虽然有症状，但不影响日常生活；2分为有轻度残疾，但仍能自理生活；3分为中度残疾，需要帮助才能完成日常事务；4分为严重残疾，需要长期照顾；5分为生活无法自理；6分为死亡^[7]。mRS评分0~2分为功能独立。（3）美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS）评分及其差值：记录患者治疗前后NIHSS评分及其差值（ Δ NIHSS评分）；（4）铁死亡相关蛋白：记录患者治疗前后血浆可溶性转铁蛋白受体（soluble transferrin receptor, sTfR）、同型半胱氨酸（homocysteine, Hcy）、4-羟壬二酸酯（4-hydroxynonenal, 4-HNE）水平，其检测方法为酶联免疫吸附试验，并计算患者治疗前后sTfR、Hcy、4-HNE水平的差值（ Δ sTfR、 Δ Hcy、 Δ 4-HNE）。（5）卒中复发情况、复合脑血管事件发生情况：记录患者治疗3个月内卒中复发情况、复合脑血管事件发生情况，其中复合脑血管事件包括缺血性卒中、脑出血、心肌梗死和血管性死亡。

1.4 统计学方法

应用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理。计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组间比较采用成组 t 检验；计量资料不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，两组间比较采用Mann-Whitney U 检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

两组性别、年龄、BMI、受教育年限、血脂异常发生率、糖尿病发生率、高血压发生率、冠状动脉疾病发生率、心房颤动发生率、有卒中史者占比、有吸烟史者占比和接受静脉注射组织型纤溶酶原激活剂、动脉血栓切除术、抗血栓治疗、抗血小板治疗、抗凝治疗者占比及住院时间比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表1。

2.2 功能独立情况

治疗3个月，观察组功能独立65例（86.7%），对照组功

表1 两组临床资料比较				
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups				
项目	对照组 (n=75)	观察组 (n=75)	t (χ ²) 值	P值
性别 (男/女)	37/38	47/28	2.706 ^a	0.100
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.6 ± 11.4	63.5 ± 12.8	0.429	0.669
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.31 ± 3.46	24.38 ± 2.94	0.138	0.891
受教育年限 [n (%)]			2.524 ^a	0.283
0~6年	25 (33.3)	17 (22.7)		
7~12年	28 (37.4)	36 (48.0)		
>12年	22 (29.3)	22 (29.3)		
合并疾病 [n (%)]				
血脂异常	38 (50.7)	37 (49.3)	0.027 ^a	0.870
糖尿病	23 (30.7)	29 (38.7)	1.060 ^a	0.303
高血压	48 (64.0)	54 (72.0)	1.103 ^a	0.294
冠状动脉疾病	10 (13.3)	12 (16.0)	0.213 ^a	0.644
心房颤动	11 (14.7)	17 (22.7)	1.581 ^a	0.209
卒中史 [n (%)]	16 (21.3)	18 (24.0)	0.152 ^a	0.697
吸烟史 [n (%)]	22 (29.3)	23 (30.7)	0.032 ^a	0.859
再灌注治疗 [n (%)]				
静脉注射组织型纤溶酶原激活剂	19 (25.3)	26 (34.7)	1.556 ^a	0.212
动脉血栓切除术	15 (20.0)	15 (20.0)	0 ^a	1.000
常规药物治疗 [n (%)]				
抗血栓治疗	33 (44.0)	31 (41.3)	0.109 ^a	0.741
抗血小板治疗	28 (37.3)	26 (34.7)	0.116 ^a	0.734
抗凝治疗	8 (10.7)	6 (8.0)	0.315 ^a	0.575
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	9.05 ± 8.94	10.03 ± 9.05	0.662	0.509

注: ^a表示χ²值。

能独立51 (68.0%); 观察组功能独立者占比高于对照组, 差异有统计学意义 (χ²=7.454, P=0.006)。

2.3 NIHSS评分

两组治疗前NIHSS评分比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 观察组治疗后NIHSS评分、ΔNIHSS评分低于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05), 见表2。

2.4 铁死亡相关蛋白

对照组与观察组治疗前血浆sTfR、4-HNE水平比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 观察组治疗后血浆sTfR水平、ΔsTfR高于对照组, 治疗后血浆4-HNE水平、Δ4-HNE低于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05); 两组治疗前后血浆Hcy水平及ΔHcy比较, 差异无统计学意义 (P>0.05), 见表3。功能独立者与非功能独立者治疗前血浆sTfR、4-HNE水平比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 功能独立者治疗后血浆sTfR水平、ΔsTfR高于非功能独立者, 治疗后血浆4-HNE水平、Δ4-HNE低于非功能独立者, 差异有统计学意义 (P<0.05); 功能独立者与非功能独立者治疗前后血浆Hcy水平及ΔHcy比较, 差异无统计学意义 (P>0.05), 见表4。

表2 两组治疗前后NIHSS评分及其差值比较 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 分]				
Table 2 Comparison of NIHSS score and its difference between the two groups before and after treatment				
组别	例数	治疗前NIHSS评分	治疗后NIHSS评分	ΔNIHSS评分
对照组	75	3 (0, 8)	2 (1, 5)	-1 (-5, 2)
观察组	75	3 (1, 9)	1 (0, 2)	-1 (-7, 0)
Z值		0.188	3.312	2.176
P值		0.851	0.001	0.030

注: NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表。

表3 两组治疗前后铁死亡相关蛋白及其差值比较										
Table 3 Comparison of ferroptosis related proteins and their differences between the two groups before and after treatment										
组别	例数	sTfR ($\bar{x} \pm s$, mg/L)		ΔsTfR [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	Hcy ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)		ΔHcy [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	4-HNE ($\bar{x} \pm s$, μg/L)		Δ4-HNE [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
对照组	75	7.97 ± 2.62	7.31 ± 1.66	-0.17 (-2.67, 1.49)	7.52 ± 1.68	7.23 ± 1.21	-0.20 (-1.30, 1.40)	1.48 ± 0.87	1.53 ± 0.67	-0.03 (-0.38, 0.70)
观察组	75	8.69 ± 3.19	9.21 ± 3.21	0.50 (-1.01, 1.38)	7.83 ± 2.13	7.28 ± 1.53	-0.47 (-1.48, 0.05)	1.51 ± 0.65	1.20 ± 0.63	-0.35 (-0.65, -0.07)
t (Z) 值		1.508	4.538	2.017 ^a	0.978	0.247	0.789 ^a	0.224	3.060	3.919 ^a
P值		0.134	<0.001	0.044	0.330	0.805	0.431	0.823	0.003	<0.001

注: sTfR=可溶性转铁蛋白受体, Hcy=同型半胱氨酸, 4-HNE=4-羟壬二酸酯; ^a表示Z值。

表4 功能独立者与非功能独立者治疗前后铁死亡相关蛋白及其差值比较										
Table 4 Comparison of ferroptosis related proteins and their differences between patients with functional independence and patients with non-functional independence before and after treatment										
组别	例数	sTfR ($\bar{x} \pm s$, mg/L)		ΔsTfR [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	Hcy ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)		ΔHcy [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	4-HNE ($\bar{x} \pm s$, μg/L)		Δ4-HNE [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
非功能独立者	34	8.33 ± 3.28	7.25 ± 1.92	-0.91 (-2.22, 0.72)	7.47 ± 2.08	7.02 ± 1.36	-0.45 (-2.05, 1.50)	1.36 ± 0.50	1.58 ± 0.54	0.39 (-0.58, 0.86)
功能独立者	116	8.33 ± 2.89	8.56 ± 2.85	0.35 (-1.06, 1.47)	7.73 ± 1.87	7.32 ± 1.38	-0.43 (-1.34, 0.43)	1.54 ± 0.83	1.30 ± 0.69	-0.24 (-0.57, -0.03)
t (Z) 值		0.002	2.496	2.292 ^a	0.697	1.133	0.314 ^a	1.217	2.217	2.550 ^a
P值		0.999	0.014	0.022	0.487	0.259	0.753	0.226	0.028	0.011

注: ^a表示Z值。

2.5 卒中复发率、复合脑血管事件发生率

治疗3个月内,对照组卒中复发率为1.3% (1/75),复合脑血管事件发生率为1.3% (1/75);观察组卒中复发率和复合脑血管事件发生率均为0。治疗3个月内,两组卒中复发率、复合脑血管事件发生率比较,差异无统计学意义 (χ^2 值均为1.007, P 值均为0.316)。

3 讨论

近30年来,脑卒中的神经保护一直是神经病学的研究热点。以啮齿动物和非人灵长类动物作为局灶性脑缺血模型的实验表明,突触后致密物95 (postsynaptic density-95, PSD-95) 可有效缩小梗死体积并减轻缺血后神经功能损伤^[8]。但一项多中心、双盲临床随机对照试验表明,PSD-95不具有强大的神经保护作用^[9]。有临床前研究证实,那他珠单抗可在局灶性脑缺血模型中发挥神经保护作用^[10],但临床试验并未发现那他珠单抗可有效治疗缺血性卒中^[11]。此外,其他神经保护剂(如白蛋白、尿酸和硫酸镁)在临床试验中也未获得预期的神经保护益处^[7, 12]。分析原因可能为上述潜在神经保护剂均为单药。脑卒中后脑组织损伤涉及多个生理病理机制^[13],故单药可能无法获得有效的神经保护效果^[14]。三七粉由多种活性成分组成,其中人参皂苷Rb1、Rd、Rg1、Re和三七皂苷R1是主要皂苷,占三七总皂苷的90%^[15]。研究发现,人参皂苷Rb1可抑制星形胶质细胞激活,并促进星形胶质细胞线粒体向神经元转移,进而对抗缺血性卒中^[16]。三七皂苷R1通过干预紧密连接蛋白的再分布与降解而改善缺血性卒中患者血脑屏障通透性^[17]。本研究结果显示,治疗3个月,观察组功能独立者占比高于对照组;观察组治疗后NIHSS评分、 Δ NIHSS评分低于对照组,提示三七粉胶囊辅助治疗能有效促进缺血性卒中患者功能独立,减轻神经功能损伤程度,分析原因可能与三七皂苷的不同活性成分对缺血性脑组织的协同保护作用有关。

铁死亡是缺血再灌注损伤中细胞死亡的新机制。既往研究表明,接受血管内治疗的急性缺血性卒中患者血浆Hcy、4-HNE、sTfR水平降低^[18]。sTfR由不稳定的转铁蛋白受体裂解产生,而转铁蛋白受体在缺铁时升高^[18]。Hcy是甲硫氨酸代谢的毒性中间体,其通过活性氧和同型半胱氨酸化的蛋白质翻译后修饰介导缺血性损伤^[19]。4-HNE是铁死亡的毒性终产物,由细胞膜上多不饱和脂肪酸的脂质过氧化作用产生,其可导致细胞毒性^[20]。临床研究表明,4-HNE与脑卒中患者NIHSS评分、梗死核心、低灌注和半暗带体积相关,提示4-HNE可能由缺血脑组织产生^[21]。本研究结果显示,观察组治疗后血浆sTfR水平、 Δ sTfR高于对照组,治疗后血浆4-HNE水平、 Δ 4-HNE低于对照组;功能独立者治疗后血浆sTfR水平、 Δ sTfR高于非功能独立者,治疗后血浆4-HNE水平、 Δ 4-HNE低于非功能独立者,提示三七粉胶囊辅助治疗能有效提高缺血性卒中患者血浆sTfR水平,降低血浆4-HNE水平,且三七粉胶囊辅助治疗促进缺血性卒中患者功能独立的机制可能与其提高血浆sTfR水平、降低血浆4-HNE水平有关。本研究结果还显示,两组卒中复发率、复合脑血管事件发生率比较差异无统计学意义,提示三七粉胶囊辅助治疗未增加缺血性卒中患者卒

中复发风险及复合脑血管事件发生风险。

4 结论

三七粉胶囊辅助治疗能有效促进缺血性卒中患者功能独立,减轻神经功能损伤程度,提高血浆sTfR水平,降低血浆4-HNE水平,且未增加卒中复发风险及复合脑血管事件发生风险;三七粉胶囊辅助治疗促进缺血性卒中患者功能独立的机制可能与其升高血浆sTfR水平、降低血浆4-HNE水平有关。但本研究纳入的多数患者为轻度缺血性卒中患者,可能导致3个月时功能独立者占比较高;此外,本研究部分患者未接受静脉溶栓或机械血栓切除术治疗。

作者贡献:刘莹莹进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,数据收集、整理、分析,结果分析与解释,负责撰写、修订论文;王国军负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

©The author(s) 2024. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] YAN W X, QIN C Y, TAO L Y, et al. Association between inequalities in human resources for health and all cause and cause specific mortality in 172 countries and territories, 1990—2019: observational study [J]. *BMJ*, 2023, 381: e073043. DOI: 10.1136/bmj-2022-073043.
- [2] MAJOIE C B, CAVALCANTE F, GRALLA J, et al. Value of intravenous thrombolysis in endovascular treatment for large-vessel anterior circulation stroke: individual participant data meta-analysis of six randomised trials [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10406): 965–974. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01142-X.
- [3] TSIVGOULIS G, KATSANOS A H, SANDSET E C, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22 (5): 418–429. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00519-1.
- [4] 刘佩, 杨鏊鑫, 刘玥彤, 等. 缺血性脑卒中三七总皂苷和外泌体 miRNA 的研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50 (1): 216–220, 228. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.01.056.
- [5] GAO J L, YAO M J, ZHANG W, et al. Panax notoginseng saponins alleviates inflammation induced by microglial activation and protects against ischemic brain injury via inhibiting HIF-1 α /PKM2/STAT3 signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113479. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113479.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14 (35): 4013–4017. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.35.004.
- [7] HAUPT M, GERNER S T, BÄHR M, et al. Neuroprotective strategies for ischemic stroke—future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (5): 4334. DOI: 10.3390/ijms24054334.
- [8] RASHEED M, WANG H, WANG C L, et al. Opposing manner of miR-455-3p against NR2B-PSD-95-nNOS complex in the cortex and hippocampus of depressive rats under simulated complex space

- environment [J]. *J Neurochem*, 2023, 165 (3): 391–412. DOI: 10.1111/jnc.15766.
- [9] HILL M D, GOYAL M, MENON B K, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10227): 878–887. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.
- [10] EREN F, YILMAZ S E. Neuroprotective approach in acute ischemic stroke: a systematic review of clinical and experimental studies [J]. *Brain Circ*, 2022, 8 (4): 172–179. DOI: 10.4103/bc.bc_52_22.
- [11] ELKIND M S V, VELTKAMP R, MONTANER J, et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION II): a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Neurology*, 2020, 95 (8): e1091–1104. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010038.
- [12] PALAZZOLO J S, ALE A, HO H, et al. Platelet-targeted thrombolysis for treatment of acute ischemic stroke [J]. *Blood Adv*, 2023, 7 (4): 561–574. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006691.
- [13] SACELEANU V M, TOADER C, PLES H, et al. Integrative approaches in acute ischemic stroke: from symptom recognition to future innovations [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (10): 2617. DOI: 10.3390/biomedicines11102617.
- [14] ZHAO W B, WU C J, DORNBOS D 3rd, et al. Multiphase adjuvant neuroprotection: a novel paradigm for improving acute ischemic stroke outcomes [J]. *Brain Circ*, 2020, 6 (1): 11–18. DOI: 10.4103/bc.bc_58_19.
- [15] XIE Y J, WANG C H. Herb-drug interactions between *Panax notoginseng* or its biologically active compounds and therapeutic drugs: a comprehensive pharmacodynamic and pharmacokinetic review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116156. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116156.
- [16] LIU Y, WANG X, XIE J Y, et al. Regulation of NAD^+/NADH redox involves the protective effects of ginsenoside Rb1 against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced astrocyte lesions [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (22): 16059. DOI: 10.3390/ijms242216059.
- [17] ZHU T, WAN Q. Pharmacological properties and mechanisms of Notoginsenoside R1 in ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Traumatol*, 2023, 26 (1): 20–26. DOI: 10.1016/j.cjtee.2022.06.008.
- [18] YE H S J, CHEN C H, LIN Y H, et al. Association of ferroptosis with severity and outcomes in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular thrombectomy: a case-control study [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60 (10): 5902–5914. DOI: 10.1007/s12035-023-03448-y.
- [19] KAMAL F Z, LEFTER R, JABER H, et al. The role of potential oxidative biomarkers in the prognosis of acute ischemic stroke and the exploration of antioxidants as possible preventive and treatment options [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (7): 6389. DOI: 10.3390/ijms24076389.
- [20] ZHANG L H, LI D, ZHANG C, et al. Predictive value of serum MDA and 4-HNE levels on the occurrence of early neurological deterioration after intravenous thrombolysis with rt-PA IVT in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2024, 33 (4): 107574. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107574.
- [21] WANG Y Q, HOU R H, LIU Y. Plasma homocysteine (Hcy) concentration functions as a predictive biomarker of SPECT-evaluated post-ischemic hyperperfusion in acute ischemic stroke [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2023, 16: 481–489. DOI: 10.2147/PGPM.S400767.
- (收稿日期: 2024-03-27; 修回日期: 2024-07-06)
(本文编辑: 谢武英)

(上接第80页)

- [74] TIAN L, CAO W J, YUE R J, et al. Pretreatment with Tiliarin improves mitochondrial energy metabolism and oxidative stress in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury via AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139 (4): 352–360. DOI: 10.1016/j.jphs.2019.02.008.
- [75] 余海彬. 葛根素通过介导Sirt1调控PI3K/AKT和AMPK信号通路改善H9c2心肌细胞的缺氧损伤 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [76] 王超, 孙浩栋, 魏凤凤, 等. 人参皂苷Rb1改善心力衰竭的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38 (3): 731–737. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.043.
- [77] 徐华丽, 付雯雯, 于晓风, 等. 人参皂苷Rb2通过上调SIRT1发挥心肌损伤的保护作用 [J]. *神经药理学报*, 2018, 8 (6): 55–56.
- [78] WANG Z, WANG Z, WANG T Z, 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. DOI: 10.31083/j.rcm.2019.03.545.
- [79] 刘钰, 蔡民华, 王聪, 等. 辣椒素对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能及miR-34a/SIRT1轴的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43 (8): 1894–1899. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.08.028.
- [80] 杨静帆, 李敏艳, 秦燕勤, 等. 川陈皮素的药理活性研究进展 [J]. *中医学报*, 2023, 38 (4): 719–725. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2023.04.120.
- [81] CHEN S X, SUN T, LI X L. Nobiletin alleviates the hypoxia/reoxygenation-induced damage in myocardial cells by modulating the miR-433/SIRT1 axis [J]. *J Food Biochem*, 2021: e13844. DOI: 10.1111/jfbc.13844.
- [82] HUANG M, CHENG G, TAN H, et al. Capsaicin protects cortical neurons against ischemia/reperfusion injury via down-regulating NMDA receptors [J]. *Exp Neurol*, 2017, 295: 66–76. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.05.001.
- [83] 朱娟霞, 孔令恒, 张超锋, 等. 辣椒素降低线粒体氧化应激水平拮抗心脏缺血再灌注损伤的研究 [J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2017, 48 (5): 716–720. DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2017.05.011.
- (收稿日期: 2024-03-12; 修回日期: 2024-06-21)
(本文编辑: 陈素芳)