

# 基于生物信息技术研究川芎-防风-麻黄角药治疗缺血性脑卒中的机制<sup>\*</sup>

曹蓓苓 潘赐明 杨晓洁 范瀚中 李奇奇 夏雨欣 陈文慧<sup>\*\*</sup>

(云南中医药大学,云南 昆明 650500)

**摘要:**目的 采用生物信息技术探寻川芎-防风-麻黄角药治疗缺血性脑卒中的分子生物学机制。方法 在中药系统药理学分析平台(TCMSP)检索川芎-防风-麻黄角药的全部有效成分及作用靶点,通过 5 个基因网站(GeneCards、OMIM、Drugbank、TTD、PharmGkb)检索卒中的相关疾病基因,利用 R 语言绘制疾病-成分 Venn 图,在利用 String 数据库生成川芎-防风-麻黄角药的 PPI 网络,用 Cytoscape3.6.1 软件进行数据分析提取 PPI 网络中的 Hub 网络,最后进行 GO 和 KEGG 通路分析。结果 限定筛选条件为 OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18 共得到 52 个活性成分,筛选得到川芎-防风-麻黄角药的潜在靶点 176 个,关键靶点共 14 个,GO 生物过程分析显示与对营养水平的反应、对氧化应激的反应、细胞对化学应激的反应等过程。KEGG 结果表明主要参与 PI3K/Akt 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化等。结论 川芎-防风-麻黄中槲皮素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、杨梅酮、川芎嗪等化合物可能通过 PKC、PI3K 信号通路等多条通路,抑制炎症,减小梗死面积,保护神经功能进一步发挥治疗脑卒中的作用。

**关键词:**缺血性脑卒中;角药;川芎-防风-麻黄;网络药理学;机制

**中图分类号:**R285.5

**文献标识码:**A

**文章编号:**2096-1340(2022)06-0091-08

**DOI:**10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.06.018

近期研究显示,河南豫东地区脑卒中发病率 8.3%,上海市长宁区脑卒中报告标化发病率为 166.12/10 万,标化死亡率为 19.62/10 万,发病类型和死亡患者均以缺血性脑卒中为主,发病率高达 84.74%,死亡率高达 61.34%<sup>[1-2]</sup>。而另一项中国近 15 年调研显示,我国缺血性脑卒中发病率为 145/10 万,患病率为 1 256/10 万,死亡率为 62/10 万<sup>[3]</sup>。2019 年与 2009 年相比,伤残调整寿命年增加了 5.9%,男性高于女性<sup>[4]</sup>。伤残损失健康寿命年为 374.5/10 万<sup>[5]</sup>。近年来,脑卒中已经成为健康的一大杀手,其死亡率第二,致残率第六,在青年卒中亦呈现上升趋势<sup>[6-7]</sup>。

角药的配伍思想来源于《黄帝内经》,首次使用则首推仲景,其中“干姜、细辛、五味子”可以说是角药之滥觞,角药之配伍具有一定的条件,如有人认为角药必须满足以下条件中的两个方可:

①存在着相须相畏关系者;②存在着相反相成关系者;③存在着协同相辅关系者<sup>[8-9]</sup>。角药的主要表现形式分为独立成方之“角药”和组成方剂内容之“角药”<sup>[10]</sup>。角药包含着中医哲学理论、四气五味理论以及升降浮沉理论,能够简洁的体现出方剂“七情”配伍关系,药简而内涵丰富<sup>[11]</sup>。

基于数据挖掘《中医方剂大辞典》中治疗中风的 1130 首方剂,结果显示川芎-防风-麻黄角药是常用于治疗脑卒中的配伍组方,其支持度高达 12.4%<sup>[12-13]</sup>。防风、麻黄同为辛温,但麻黄发散力强,防风为风药之润剂,两者相须相使;川芎为血中之气药,行气活血,三者配伍,既能治外风邪气,又能治血灭内风,即血行风自灭<sup>[14]</sup>。川芎-防风-麻黄亦为孙思邈的自拟续命汤的核心药物,即后世医家的大小续命汤,在临床具有较好的疗效。金·刘完素《黄帝素问·宣明论方》<sup>[15]</sup>的防风通

<sup>\*</sup> 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目资助(81760818);云南省科技厅科技计划项目——中医联合重点项目资助[2018FF001(-006)];2020 年云南省教育厅科学研究基金研究生项目(2021Y486);云南中医药大学大学生创新创业训练计划项目(S2021024,X2021018);徐宏喜专家工作站资助项目(11372110136)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者:陈文慧,教授,主任医师。E-mail:cwh6581908@126.com

圣散中亦含有川芎-防风-麻黄的组合,防风通圣散治疗风热雍盛、三焦热实证的患者,有效率达 76.7%<sup>[16-17]</sup>。

有鉴于此,本文基于网络药理学对高频次的角药主要活性成分的作用靶点以及生物通路等进行综合分析,揭示川芎-防风-麻黄角药的主要活性成分及药理作用机制。

1 方法

1.1 化学成分筛选 选用 TCMSP 数据库 (<http://lsp.nwu.edu.cn/index.htm>) 以口服利用度 (OB) ≥30% 或类药性 (DL) ≥0.18 为筛选条件,对川芎-防风-麻黄角药主要化学成分进行筛选。同时以 ETCM 数据库 (<http://www.temip.cn/ETCM/>) 为辅助查询以及检索相关文献报道,最终合并检索到的成分,通过 PubChem 数据库 (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 收集可能性 >10% 的靶点。

1.2 网络构建和分析 通过检索 GeneCards、

OMIM、Drugbank、TTD、PharmGkb 数据库检索疾病相关基因,后通过 UniProt 数据库,得到活性成分潜在靶点的基因靶点。利用 R 语言 VennDiagram 数据包得出川芎-防风-麻黄潜在靶点和卒中相关靶点交集。将交集核心靶点上传至 STRING,选择置信度 ≥ 0.95 作为筛选的标准以构建 PPI 网络。

1.3 GO 及 KEGG 富集分析 使用 DAVID Bioinformatics Resources 6.8 在线富集分析平台对上述获得的相关核心靶点进行生物功能及分子信号通路的富集分析,将 P value 值定义小于 0.05。绘制 GO 功能富集分析气泡图、KEGG 气泡图以及通路图。

2 结果

2.1 活性化合物筛选 对川芎-防风-麻黄在 TCMSP 数据库搜索化合物,按照 OB ≥30% 且 DL ≥0.18 的标准筛选出共 52 个活性化合,其中麻黄 26 个、防风 19 个、川芎 7 个,见表 1。

表 1 活性药物成分

Herb	Mol ID	Compound name	OB (%)	DL	Herb	Mol ID	Compound name	OB (%)	DL
Mahuang	MOL010489	Resivit	30.84	0.27	Chuanxiong	MOL011730	11-hydroxy-sec-o-beta-d-glu-cosylhamaudol_qt	50.24	0.27
	MOL002881	Diosmetin	31.14	0.27		MOL011732	anomalin	59.65	0.66
	MOL001506	Supraene	33.55	0.42		MOL011737	divaricacaid	87	0.32
	MOL002823	Herbacetin	36.07	0.27		MOL011740	divaricatol	31.65	0.38
	MOL001755	24-Ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76		MOL001941	Ammidin	34.55	0.22
	MOL000006	luteolin	36.16	0.25		MOL011747	ledebouriellol	32.05	0.51
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75		MOL011749	phelloptorin	43.39	0.28
	MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75		MOL011753	5-O-Methylvisaminol	37.99	0.25
	MOL005573	Genkwanin	37.13	0.24		MOL002644	Phellopterin	40.19	0.28
	MOL005043	campest-5-en-3beta-ol	37.58	0.71		MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
	MOL007214	(+)-Leucocyanidin	37.61	0.27		MOL000173	wogonin	30.68	0.23
	MOL004798	delphinidin	40.63	0.28		MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL005842	Pectolinarigenin	41.17	0.3		MOL001494	Mandenol	42	0.19
	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24		MOL001942	isoimperatorin	45.46	0.23
	MOL001494	Mandenol	42	0.19		MOL003588	Prangenidin	36.31	0.22
	MOL011319	Truflex OBP	43.74	0.24		MOL007514	methylicosa-11,14-dienoate	39.67	0.23
	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76		MOL013077	Decursin	39.27	0.38
	MOL000098	quercetin	46.43	0.28		MOL001494	Mandenol	42	0.19
	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24		MOL002135	Myricanone	40.6	0.51
	MOL004576	taxifolin	57.84	0.27		MOL002140	Perlolyrine	65.95	0.27
	MOL010788	leucopelargonidin	57.97	0.24		MOL002151	senkyunone	47.66	0.24
	MOL004328	naringenin	59.29	0.21		MOL002157	wallichilide	42.31	0.71
	MOL005190	eriodictyol	71.79	0.24		MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
Fang-feng	MOL000011	(2R,3R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-2-methylol-2,3-dihdropyrano[5,6-h][1,4]benzodioxin-9-one	68.83	0.66		MOL000433	FA	68.96	0.71

**2.2 疾病相关基因获取** 通过检索 GeneCards (5545 个)、OMIM (0 个)、Drugbank (28 个)、TTD (34 个)、PharmGkb (1 个) 数据库检索疾病相关基因, 见图 1。

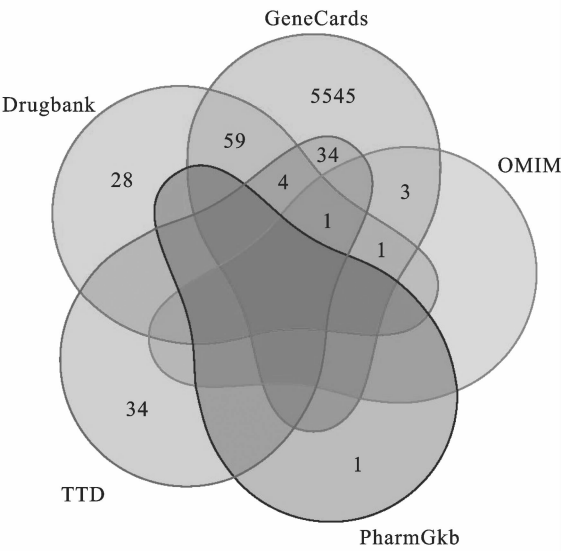


图 1 疾病相关基因合并图

**2.3 川芎-防风-麻黄角药防治卒中靶点韦恩图** 利用 R 语言 VennDiagram 数据包得出川芎-防风-麻黄角药潜在靶点和卒中相关靶点交集, 共发现 176 个共同基因, 确定为川芎-防风-麻黄角药治疗卒中的靶基因, 生成韦恩图, 见图 2。

**2.4 川芎-防风-麻黄角药靶点与卒中相互作用网**

将候选化学成分与卒中基因靶点通过 Cytoscape 3.7.1 建立川芎-防风-麻黄角药成分靶点-卒中靶点群网络, 中间部分菱形代表中药潜在活性成分, 不同的颜色代表来自不同的药物, 青色来自麻黄, 紫色来自防风, 红色来自川芎, 外边圆性代表潜在的作用靶点, 两者的相互关系如图所示, 见图 3。

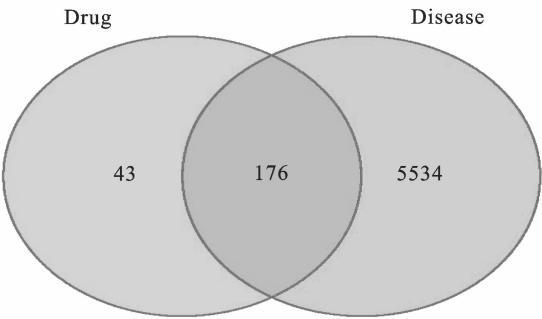


图 2 核心靶点筛选韦恩图

**2.5 蛋白相互作用分析** 将交集核心靶点上传至 STRING, 选择置信度  $\geq 0.95$  作为筛选的标准以构建 PPI 网络, 图中网络节点表示靶点蛋白, 每条边表示蛋白质与蛋白质之间的相互作用关系, 两个节点之间, 线条越多表示之间的关联度越大, 见图 4。使用 R 软件查找 PPI 网络核心靶点 AKT1、BAD、BCL2L1、CASP、CCND1、CDKN1A、EGF、F3、FOS、IKBKB、JUN、KDR、PLAT、PLAU。

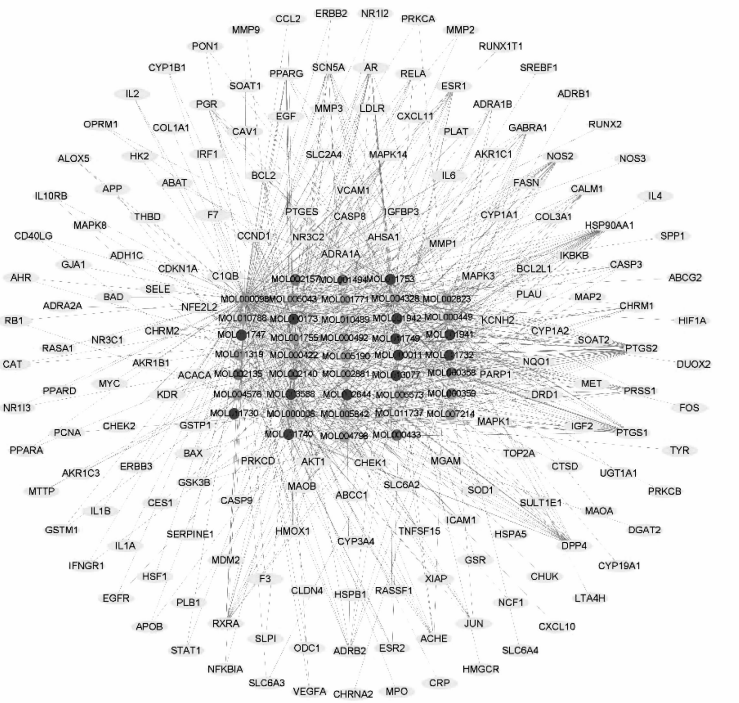


图 3 活性成分-靶点蛋白网络图

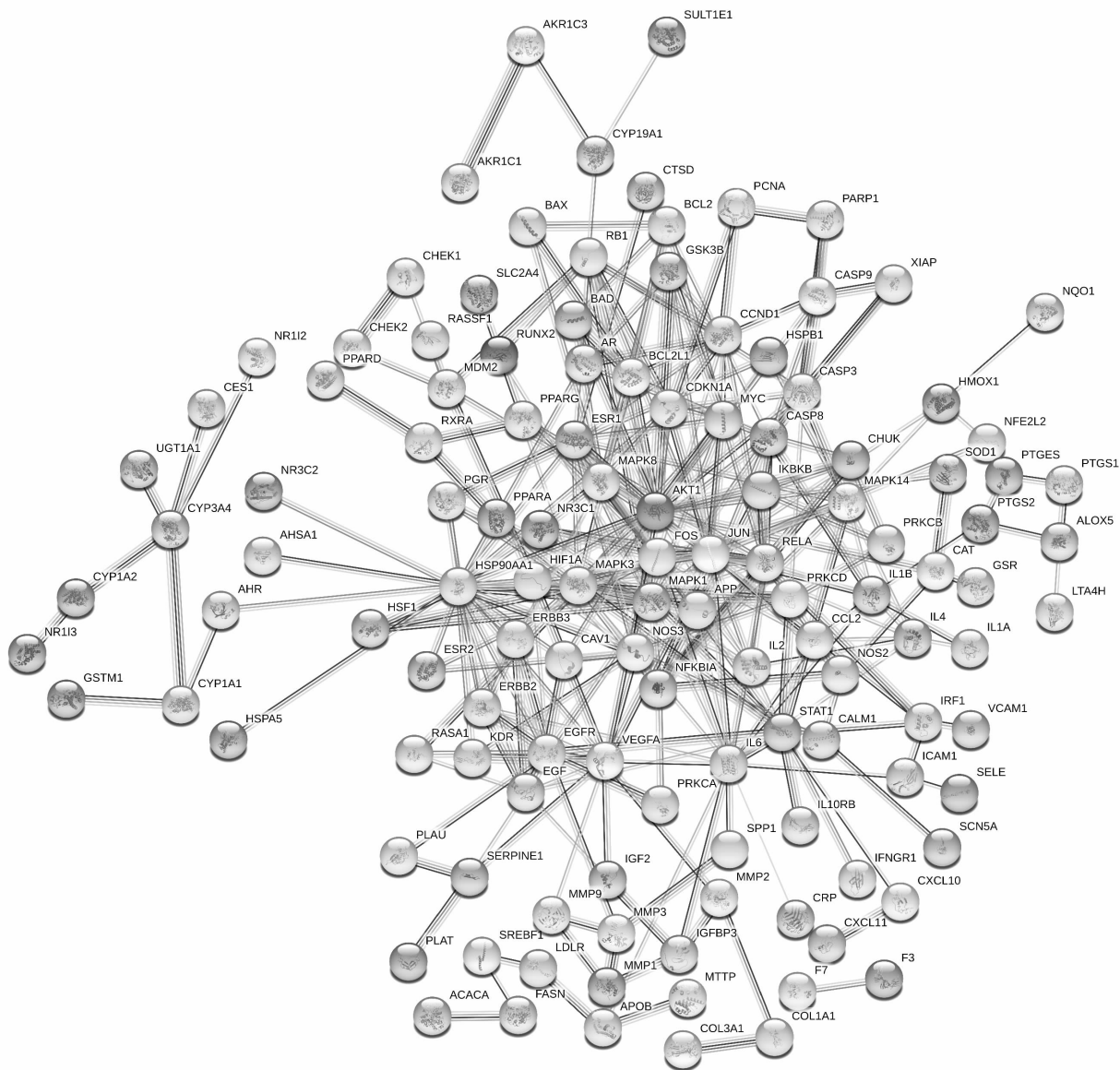


图4 核心靶点蛋白质-蛋白质相互作用网络图

**2.6 川芎-防风-麻黄角药对治疗卒中的 GO 功能与 KEGG 富集分析** 对 3 个核心靶点进行 GO 功能富集分析,选取最具有统计学意义的前 30 条,结果见气泡图,图 5。富集结果显示:①在 BP 中主要涉及对营养水平的反应(response to nutrient levels)、对氧化应激的反应(response to oxidative stress)、细胞对化学应激的反应(cellular response to chemical stress)等;②在 CC 中靶点涉及膜筏(membrane raft)、膜微区(membrane microdomain)、膜区(membrane region)等;③在 MF 中靶点相关分子功能主要包括 DNA 结合转录因子结合(DNA-binding transcription factor binding)、RNA 聚合酶 II

特异性 DNA 结合转录因子结合 (RNA polymerase II-specific DNA-binding transcription factor binding)、泛素样蛋白连接酶结合 (ubiquitin-like protein ligase binding)。

KEGG 富集结果提示川芎-防风-麻黄角药干预卒中涉及的关键基因靶点主要有 PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、流体剪切应力与动脉粥样硬化(Ffluid shear stress and atherosclerosis)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒感染(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、人巨细胞病毒

感染 (Human cytomegalovirus infection) 等。见图 6、图 7。

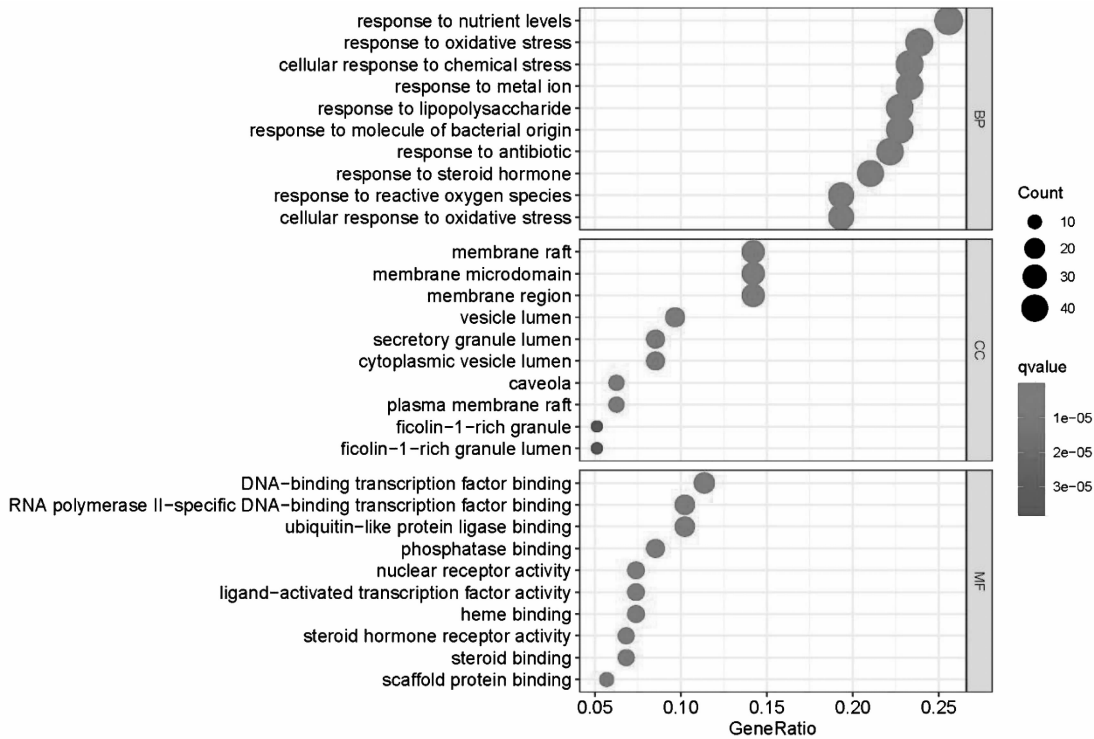


图 5 GO 富集气泡图

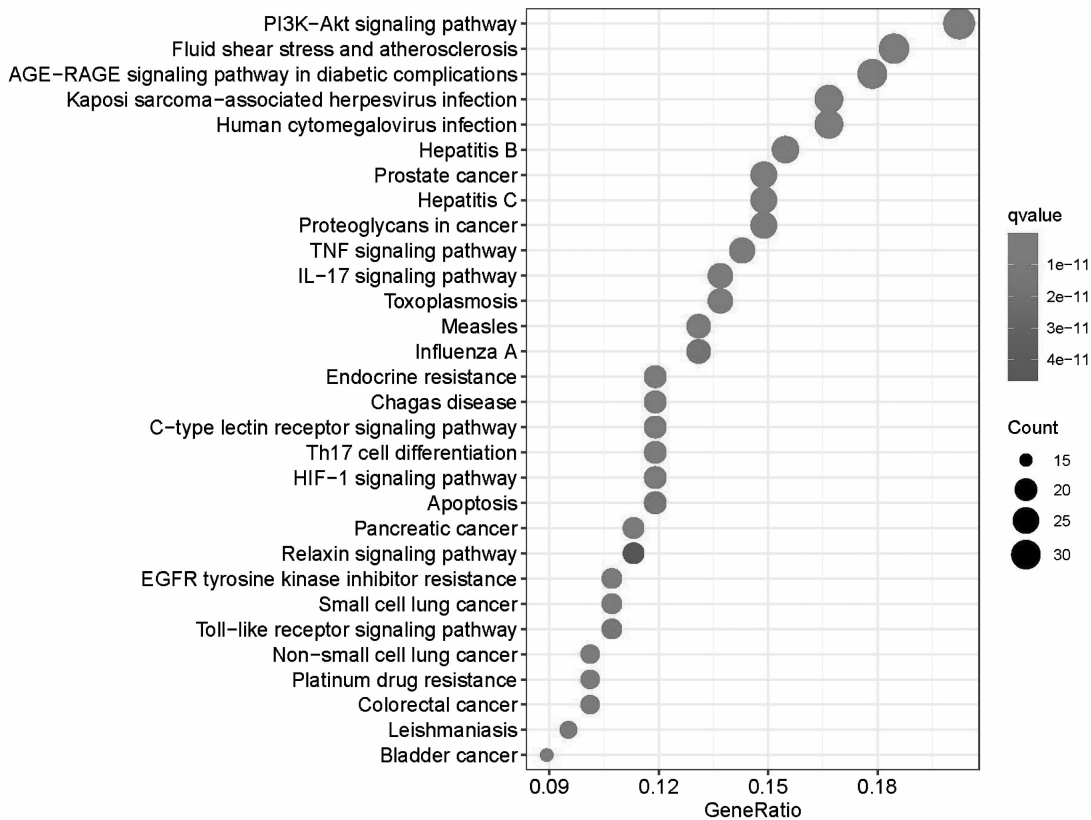


图 6 KEGG 富集气泡图

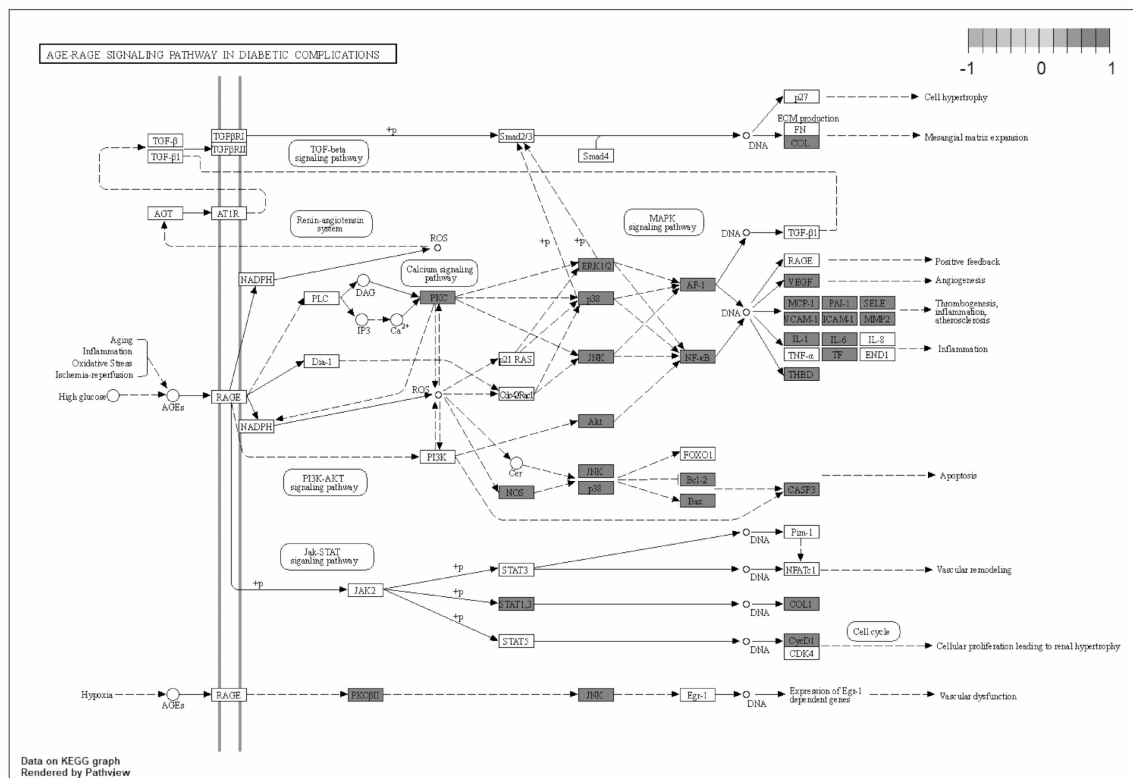


图7 卒中通路图

### 3 讨论

近年来,高血压、高血脂、高血糖和高尿酸已经严重影响人民健康<sup>[18]</sup>。从危险因素来看,糖尿病、代谢综合征、颈动脉粥样硬化、高血压史与高脂血症史是影响缺血性脑卒中的最主要因素<sup>[19-20]</sup>。因此,随着慢性病发病率不断上升,脑中已经首当其冲。中医早在《黄帝内经》时期就有中风的相关记载,如《素问·风论》中记载“入房汗出中风”之说,以及“偏枯”的描述,奠定了“内虚邪中”的外风学说<sup>[21]</sup>。总体而言,金元以前多以内虚邪中立论,金元时期突出以内风立论,此外王履、陈士铎强调真中、类中<sup>[7]</sup>。中医治疗中风有完整的理论体系,亦有丰富的临床经验,中风无外乎正虚邪实,即气血不足,外邪侵袭,统计显示气虚、血瘀是缺血性中风主要证候要素<sup>[8]</sup>。中风发病急促,致死致残率高,急则治其标,重在驱邪活血,《金匱要略》云:“夫病痼疾加以卒病,当先治其卒病,后乃治其痼疾也”<sup>[22]</sup>。川芎-防风-麻黄角药是大、小续命汤的核心药物,经过临床检验,小续命汤在中风急性期疗效可靠<sup>[23]</sup>。全方体现了唐宋以前治疗中风病的基本思路<sup>[24]</sup>。小续命汤加减治疗

能有效改善急性脑梗死病人临床总有效率  $OR = 2.74^{[25]}$ 。中医大家李可老中医亦治中风不离麻黄,体现了驱邪化瘀的重要性。

网络药理学结果分析表明,川芎-防风-麻黄角药中主要活性成分豆甾醇、槲皮素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、杨梅酮、川芎嗪等。川芎具有上行头目,活血行气,祛风止痛的功效<sup>[26]</sup>。《神农本草经》<sup>[27]</sup>载:“味辛,温。主中风入脑,头痛,寒痹,筋挛,缓急,金创。”川芎的主要成分为川芎嗪、川芎啉、杨梅酮,临床研究显示川芎嗪能改善脑卒中患者的神经功能缺损评分,无明显不良反应<sup>[28]</sup>。川芎有扩张血管,改善微循环等作用<sup>[29]</sup>。川芎啉可以抑制血小板聚集、降低神经细胞炎症反应、抗中枢神经缺血损伤、抗氧化等<sup>[30]</sup>。杨梅酮具有抗氧化作用<sup>[31]</sup>。防风具有止痛解痉之功效,陶弘景《本草经集注》<sup>[32]</sup>载:“味甘、辛,温,无毒。主治大风,头眩痛,恶风,风邪,目盲无所见,风行周身,骨节疼痛,烦满。”防风主要化学成分为升麻素苷和5-O-甲基维斯阿米醇苷,具有抗凝血、抗血栓、调节机体免疫功能等药理作用<sup>[33]</sup>。麻黄具有疏风散寒之功效,叶天士《本草经解》<sup>[34]</sup>载:“气温,味苦,无

毒。主中风伤寒头痛,温疟发表出汗,去邪热气,止咳逆上气,除寒热,破癥坚积聚。”现代药理研究麻黄主要以抗氧化、抗血栓形成以通调血脉,兴奋中枢神经系统以通窍醒神<sup>[35]</sup>。麻黄非生物碱类成分对实验性高脂血症小鼠有降血脂作用,这与高脂血症史是影响缺血性脑卒中的最主要因素的研究相一致<sup>[36]</sup>,提示麻黄作用机制可能与调节血脂相关,需要进一步研究。

PPI 网络表明,川芎-防风-麻黄角药中的有效成分可能通过 AKT1、BAD、BCL2L1、CASP、CCND1、CDKN1A、EGF、F3、FOS、IKBKB、JUN、KDR、PLAT、PLAU 等药物-疾病共有靶点进行作用。其中 CASP 参与细胞凋亡,而 AKT1 在控制细胞增殖和凋亡中发挥至关重要作用,对缺血性损伤后的神经元发挥保护作用<sup>[37-38]</sup>。

GO 生物过程分析主要涉及对营养水平的反应、对氧化应激的反应、细胞对化学应激的反应等过程。KEGG 结果表明川芎-防风-麻黄角药可能通过 PI3K/Akt 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染等。PI3K/Akt 信号通路作为细胞内重要信号转导通路之一,通过影响下游多种效应分子的活化状态,在细胞内发挥着抑制凋亡、促进增殖的关键作用<sup>[39]</sup>。川芎-防风-麻黄角药其作用机制与激活 PI3K/Akt 通路相关。NF- $\kappa$ B 信号通路的激活会增加神经系统炎症因子的表达,进一步导致增大梗死面积,从而破坏神经功能<sup>[40]</sup>,通路图显示川芎-防风-麻黄角药通过影响 PKC 进一步调节下游的 ERK1/2、P38、JNK、AP-1、NF- $\kappa$ B 发挥作用,抑制炎症,减小梗死面积,保护神经功能。

综上所述,本研究通过生物信息技术,对川芎-防风-麻黄角药多成分、多靶标、多通路的复杂作用机制进行研究,初步揭示川芎-防风-麻黄角药防治疾病的分子机制,本研究结果可能存在一定的局限性,需要进一步验证。

#### 参考文献

[1] 王永华,王春玉. 河南豫东地区乡镇居民脑卒中的流行病学特征及高危因素分析[J]. 卒中与神经疾病,2020,27(4):466-469,478.

[2] 李玉华,张云,夏庆华. 2017—2018 年上海市长宁区脑卒中流行病学特征分析[J]. 职业与健康,2020,36(6):779-782.

[3] 王亚楠,吴思缈,刘鸣. 中国脑卒中 15 年变化趋势和特点[J]. 华西医学,2021,36(6):803-807.

[4] 于洗河,高尚,贾欢欢,等. 1999 年、2009 年、2019 年我国与全球脑卒中疾病负担研究[J]. 中国卫生经济,2021,40(6):58-61.

[5] 刘咪,王晨冉,梁娟娟,等. 中国 1990—2017 年脑卒中及其危险因素疾病负担变化趋势分析[J]. 中国公共卫生,2021,37(10):1501-1507.

[6] 孙源,王丽华. 青年卒中的流行病学及危险因素研究概况[J]. 心血管康复医学杂志,2020,29(4):522-525.

[7] 鲁文先,宋维伟,陈金波. 中国青年缺血性脑卒中危险因素因素的 Meta 分析[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(19):19-22,34.

[8] 杨发贵. “角药”启微[J]. 河南中医,1999,19(2):55.

[9] 魏祎,张硕,刘超. 浅谈《伤寒论》温法中角药的运用[J]. 中华中医药杂志,2021,36(2):1112-1114.

[10] 徐甜,王雪茜,程发峰,等. 张仲景解表类“角药”的配伍特点分析[J]. 世界中医药,2020,15(6):850-853.

[11] 杨聪聪,司国民. 浅析“角药”理论及其现代临床应用[J]. 中医药导报,2017,23(7):13-16.

[12] 魏丹妮,孙瑶,蔡思雨,等. 基于 Apriori 关联规则的治疗中风方剂组方规律[J]. 中成药,2019,41(5):1140-1143.

[13] 帅文昊,杨颖,张珊珊,等. 基于数据挖掘探讨《中医方剂大辞典》治疗半身不遂的用药规律[J]. 中医药导报,2021,27(5):186-189.

[14] 陈珊珊,赵迪,马坤,等. 小议“治风先治血,血行风自灭”理论[J]. 风湿病与关节炎,2020,9(12):43-45,49.

[15] 刘完素. 黄帝素问宣明论方[M]. 宋乃光,校注. 北京:中国中医药出版社,2007.

[16] 辛凤志. 防风通圣散功效考[J]. 辽宁中医药大学学报,2007,9(3):26-27.

[17] 李秀英. 防风通圣散治疗中风 30 例[J]. 中国民康医学,2008,20(8):749.

[18] 解雨彤,李玉娟. 缺血性脑卒中的危险因素研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(10):1493-1495.

[19] 侯玉梅,曾慧,张晨阳,等. 基于数据挖掘的缺血性脑卒中患病风险预测[J]. 中国老年学杂志,2021,41(1):177-181.

- [20] 乔利军,赵敏,黄燕.从“证素”学说探讨缺血性中风的研究[J].时珍国医国药,2013,24(9):2214-2215.
- [21] 刘冲冲,刘道新,张运克.从玄府理论探讨中风的外风学说[J].中医学报,2017,32(12):2383-2386.
- [22] 张仲景.金匱要略[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [23] 柳皓,胡浩.基于络病理论辨析小续命汤在中风急性期的治疗价值[J].中国中医急症,2021,30(4):656-659,670.
- [24] 张建伟.《千金方》治疗中风思路探讨[J].陕西中医药大学学报,2019,42(1):47-49.
- [25] 黄泽,陈莲梅,吴晓清,等.小续命汤治疗急性脑梗死有效性及安全性的 Meta 分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(12):2078-2083.
- [26] 陈信云,黄丽平.中药学[M].3 版.北京:中国医药科技出版社,2017.
- [27] 孙星衍,孙冯翼.神农本草经[M].太原:山西科学技术出版社,1991.
- [28] 刘亚鹭,徐士欣,张军平,等.川芎-当归药对有效成分在缺血性脑卒中应用的研究进展[J].华西药学杂志,2018,33(6):550-553.
- [29] 卜菲菲,杨硕鹏,郜雷.新安王氏内科辨治头痛探析[J].陕西中医药大学学报,2020,43(2):64-66.
- [30] 吴桐.药用植物葛花、川芎中抗缺血性脑卒中有有效成分的分离提取及活性评价研究[D].长春:长春师范大学,2020.
- [31] Lin XJ, Lin CH, Liu RX, et al. Myricetin against myocardial injury in rat heat stroke model[J]. Biomedecine & Pharmacotherapie, 2020, 127: 110194.
- [32] 陶弘景.本草经集注:辑校本[M].尚志钧,尚元胜,辑校.北京:人民卫生出版社,1994.
- [33] 张翠英,章洪,戚琼华.川芎的有效成分及药理研究进展[J].辽宁中医杂志,2014,41(10):2264-2266.
- [34] 姚球.本草经解要[M].卞雅莉,校注.北京:中国中医药出版社,2016.
- [35] 王奕羲,王冠,周之煜,等.从“通”性浅论麻黄在脑外科的应用[J].中国中西医结合外科杂志,2020,26(1):167-170.
- [36] 黄玲,王艳宁,吴曙粤.中药麻黄药理作用研究进展[J].中外医疗,2018,37(7):195-198.
- [37] Li J, Lang J, Zeng Z, et al. Akt1 gene deletion and stroke[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2008, 269(1-2):105-112.
- [38] Libro R, Bramanti P, Mazzon E. The role of the Wnt canonical signaling in neurodegenerative diseases[J]. Life Sciences, 2016, 158:78-88.
- [39] 胡海峰,殷玥,马恒.蛋白磷酸酶 PHLPP 与 PI3K/Akt 信号通路的研究进展[J].中国医学创新,2012,9(2):153-156.
- [40] 张苗燕,殷小平. IKK/NF- $\kappa$ B 信号通路与中枢神经系统疾病[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(12):1143-1145.

(修回日期:2021-12-27 编辑:崔春利)