

# 白术内酯Ⅲ对自发性高血压大鼠脑卒中的影响及机制研究

李吉博<sup>1</sup>, 冯永文<sup>1</sup>, 吴文峰<sup>1</sup>, 范学政<sup>2</sup>, 李海霞<sup>3</sup>

[中国科学院大学深圳医院(光明), 1. 重症医学科, 2. 神经外科, 3. 急诊科, 广东 深圳, 518106]

**摘要:** **目的** 探讨白术内酯Ⅲ(A Ⅲ)通过微小RNA-296-5p(miR-296-5p)对自发性高血压大鼠(SHR)脑卒中的作用及可能机制。**方法** 使SHR连续2个月自由饮用0.9%氯化钠溶液,然后给予1%氯化钠溶液喂养,构建SHR脑卒中模型。将模型大鼠分为模型组(Model组)、A Ⅲ低剂量组(A Ⅲ-L组)、A Ⅲ高剂量组(A Ⅲ-H组)、阳性药物尼莫地平组(Nim组)、miR-296-5p激动剂组(miR-296-5p agomir组)、agomir NC组、A Ⅲ-H+miR-296-5p agomir组、A Ⅲ-H+agomir NC组,每组12只。检测并记录大鼠神经症状评分、平均动脉压、存活时间、血小板黏附率变化,采用苏木素-伊红(HE)染色法检测大鼠脑组织海马CA1区病理变化,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测海马CA1区中miR-296-5p表达。**结果** 与NC组比较,Model组大鼠神经症状评分、平均动脉压、血小板黏附率、miR-296-5p表达升高,存活时间缩短,海马CA1区病理损伤严重,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与Model组比较,A Ⅲ-L组、A Ⅲ-H组、Nim组大鼠神经症状评分、平均动脉压、血小板黏附率、miR-296-5p表达降低,存活时间延长,海马CA1区病理损伤减轻,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与Model组、agomir NC组比较,miR-296-5p agomir组大鼠神经症状评分、平均动脉压、血小板黏附率、miR-296-5p表达升高,存活时间缩短,海马CA1区病理损伤加剧,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与A Ⅲ-H组、A Ⅲ-H+agomir NC组比较,A Ⅲ-H+miR-296-5p agomir组大鼠神经症状评分、平均动脉压、血小板黏附率、miR-296-5p表达升高,存活时间缩短,海马CA1区病理损伤严重,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** A Ⅲ可能通过抑制miR-296-5p表达对SHR脑卒中起到治疗作用。

**关键词:** 白术内酯Ⅲ; 自发性高血压; 脑卒中; 微小RNA-296-5p; 神经症状; 血小板黏附

中图分类号: R 743.3; R 544.1; R 558 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)22-071-06 DOI: 10.7619/jcmp.20231931

## Effect of atractylenolide Ⅲ on stroke in spontaneously hypertensive rats and its mechanism

LI Jibo<sup>1</sup>, FENG Yongwen<sup>1</sup>, WU Wenfeng<sup>1</sup>, FAN Xuezheng<sup>2</sup>, LI Haixia<sup>3</sup>

[1. Department of Critical Care Medicine, 2. Department of Neurosurgery, 3. Emergency Department, Shenzhen Hospital of Chinese Academy of Sciences (Guangming), Shenzhen, Guangdong, 518106]

**Abstract: Objective** To investigate the effect of atractylenolide Ⅲ (A Ⅲ) on stroke in spontaneously hypertensive rats by regulating microRNA-296-5p (miR-296-5p) expression. **Methods** The spontaneously hypertensive rats (SHR) were given 0.9% sodium chloride solution freely for 2 months, and then fed with 1% sodium chloride solution to establish the stroke model of SHR. The rat models were randomly grouped into Model group, A Ⅲ low-dose group (A Ⅲ-L group), A Ⅲ high-dose group (A Ⅲ-H group), positive drug nimodipine group (Nim group), miR-296-5p agonist group (miR-296-5p agomir group), agomir NC group, A Ⅲ-H+miR-296-5p agomir group, and A Ⅲ-H+agomir NC group, with 12 in each group. The changes in neurological symptom scores, average arterial pressure, survival time, and platelet adhesion rate were detected and recorded; hematoxylin and eosin (HE) staining was applied to detect pathological changes in the CA1 region of the rat hippocampus; quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) was applied to detect the expression of miR-296-5p in the hippocampal CA1 region. **Results** Compared with the NC group, the Model group showed increases in neurological symptom score, mean arterial pressure, platelet adhesion rate, miR-296-5p expression, shortened survival time, and severe pathological

damage to the hippocampal CA1 area ( $P < 0.05$ ); compared with the Model group, the neurological symptom scores, mean arterial pressure, platelet adhesion rate, and miR-296-5p expression in the A III-L, A III-H, and Nim groups decreased, the survival time was prolonged, and the pathological damage in the CA1 area of the hippocampus was alleviated ( $P < 0.05$ ); compared with Model group and agomir NC group, neurological symptom score, mean arterial pressure, platelet adhesion rate and miR-296-5p expression of rats in the miR-296-5p agomir group were increased, survival time was shortened, and pathological damage in hippocampal CA1 region was aggravated ( $P < 0.05$ ). compared with the A III-H group and the A III-H + agomir NC group, the neurological symptom score, average arterial pressure, platelet adhesion rate and miR-296-5p expression of rats were increased, the survival time was shortened, and the pathological damage in hippocampal CA1 region was serious in the AIII-H + miR-296-5p agomir group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** A III may treat SHR stroke by inhibiting the expression of miR-296-5p.

**Key words:** atractylenolide III; spontaneous hypertension; stroke; microRNA-296-5p; neurological symptoms; platelet adhesion

脑卒中是危及人类生命健康的主要疾病之一,具有较高的致死率和致残率<sup>[1-2]</sup>。原发性高血压的临床发病率较高且发病趋于年轻化,而脑卒中是自发性高血压患者常见的并发症<sup>[3]</sup>。自发性高血压所致脑卒中目前尚无针对性的有效治疗方法,因此,开发新药物对治疗自发性高血压相关脑卒中具有重要意义。白术内酯 III (A III) 是一种天然草本生物活性化合物,具有抗炎和神经保护作用<sup>[4]</sup>。既往研究<sup>[5]</sup>发现, A III 可减轻异氟烷诱导的大鼠海马神经元损伤,表明 A III 对脑具有保护作用,但 A III 能否治疗自发性高血压大鼠 (SHR) 脑卒中尚不明确。相关研究<sup>[6-7]</sup>表明,自发性高血压患者血浆中 miRNA-296-5p 表达水平显著高于非自发性高血压患者,且 A III 通过上调微小 RNA-296-5p (miR-296-5p) 而抑制人肝癌细胞生长并诱导其凋亡。本研究探讨 A III 对 SHR 脑卒中的影响及其分子机制,现报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

雄性 SPF 级 SD 大鼠 12 只, 6 周龄, 体质量 200 ~ 210 g, 购自导科医药技术 (广东) 有限公司, 生产许可证号为 SCXK (粤) 2022 - 0060。雄性 SPF 级 SHR 共 96 只, 6 周龄, 体质量 200 ~ 210 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司。本研究动物实验均已获得本院动物伦理委员会审核批准。

### 1.2 主要试剂

A III (规格 1 g, 纯度  $\geq 98\%$ ) 购自深圳虹彩

祥根生物科技有限公司; miR-296-5p 激动剂 (miR-296-5p agomir) 及其阴性对照品 (agomir NC) 购自百奥迈科生物技术有限公司; 尼莫地平购自北京凯诗源生物科技有限公司。

### 1.3 SHR 脑卒中模型构建

使 6 周龄 SHR 连续 2 个月自由饮用 0.9% 氯化钠溶液, 然后给予 1% 氯化钠溶液喂养, 若 SHR 出现肢体抽动、瘫痪、全身震颤、软瘫甚至死亡等症状中的 1 种, 则视为 SHR 脑卒中模型构建成功<sup>[8]</sup>。本实验建模成功率为 100%, 建模过程中未出现大鼠死亡情况。

### 1.4 动物分组及处理

按照随机数字表法将模型大鼠分为模型组 (Model 组)、A III 低剂量组 (A III-L 组)、A III 高剂量组 (A III-H 组)、阳性药物尼莫地平组 (Nim 组)、miR-296-5p 激动剂组 (miR-296-5p agomir 组)、agomir NC 组、A III-H + miR-296-5p agomir 组、A III-H + agomir NC 组, 每组 12 只。A III-L 组、A III-H 组大鼠分别尾静脉注射 2.22、6.66 mg/kg A III, 且腹腔注射等量生理盐水<sup>[9]</sup>; Nim 组大鼠腹腔注射 1 mg/kg 尼莫地平, 且尾静脉注射等量生理盐水<sup>[10]</sup>; agomir NC 组、miR-296-5p agomir 组大鼠分别尾静脉注射 300  $\mu\text{g}$  agomir NC、300  $\mu\text{g}$  miR-296-5p agomir, 腹腔注射等量生理盐水<sup>[11]</sup>; A III-H + agomir NC 组大鼠尾静脉注射 6.66 mg/kg A III 和 300  $\mu\text{g}$  agomir NC, 腹腔注射等量生理盐水; A III-H + miR-296-5p agomir 组大鼠尾静脉注射 6.66 mg/kg A III 和 300  $\mu\text{g}$  miR-296-5p agomir, 腹腔注射等量生理盐水; Model 组大鼠腹腔

注射等量生理盐水,尾静脉注射等量生理盐水。将正常饲养的 12 只 SD 大鼠设为对照组(NC 组),分别腹腔注射和尾静脉注射等量生理盐水。各组大鼠给药 1 次/d,持续 6 周。

### 1.5 观察指标

1.5.1 大鼠神经症状评分:参照文献[10]进行大鼠神经症状评分。0 分表示大鼠正常;1 分表示大鼠少动或轻度激惹;2 分表示单侧前肢或头抽动,时跳时窜;3 分表示大鼠单侧肢体瘫痪,行走困难;4 分表示大鼠四肢瘫痪,不能站立。

1.5.2 大鼠平均动脉压:将大鼠固定于血压计配套的保温套中,待血压监测界面的脉搏波趋于稳定时,使用智能无创血压计测定尾动脉血压。

1.5.3 大鼠存活时间:从给药第 1 天开始,每天统计各组大鼠生存情况直至末次给药结束,若出现死亡,记录大鼠存活时间。

1.5.4 大鼠血小板黏附率:末次处理 24 h 后,将所有大鼠经腹主动脉取血,收集血液,使用 XSN-R 型血小板黏附-体外血栓两用仪检测各组大鼠血小板黏附率。

1.5.5 大鼠脑组织海马 CA1 区病理变化:采用苏木素-伊红(HE)染色法检测。于大鼠死后或卒中后 6 周处死后,立即取海马 CA1 区脑组织。各组随机选取 6 只大鼠的海马 CA1 区脑组织固定于 4% 多聚甲醛中,将组织标本包埋于石蜡中,用切片机制成 5  $\mu\text{m}$  切片后进行 HE 染色,使用光学显微镜观察脑组织海马 CA1 区病理变化。

1.5.6 大鼠脑组织海马 CA1 区 miR-296-5p 表达:采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miR-296-5p 表达。取各组剩余 6 只大鼠的海马 CA1 区脑组织,利用 TRIzol 试剂提取脑组织匀浆总 RNA。将 RNA 逆转录为 cDNA 后,以

cDNA 为模板进行 qRT-PCR<sup>[12-13]</sup>。qRT-PCR 反应条件为 95  $^{\circ}\text{C}$  预变性 30 s, 95  $^{\circ}\text{C}$  变性 5 s, 60  $^{\circ}\text{C}$  退火 30 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 1 min, 共 45 个循环。以 U6 为内参基因,通过  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算 miR-296-5p 相对表达水平。U6 正向引物(5'-3')为 CTCGCTTCGG CAGCACA,反向引物(5'-3')为 AACGCTTCACGA ATTTGCGT; miR-296-5p 正向引物(5'-3')为 GTATCCAGTGCAGGCTCCGA,反向引物(5'-3')为 CGACGAGGGCCCCCGCT。

### 1.6 统计学分析

本研究所得数据均采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,符合正态分布和方差齐性的数据以  $(\bar{x} \pm s)$  表示。多组间差异比较采用单因素方差分析,进一步 2 组间比较采用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 A III 对大鼠神经症状评分和平均动脉压的影响

与 NC 组比较,Model 组大鼠神经症状评分、平均动脉压升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 Model 组比较,A III-L 组、A III-H 组、Nim 组大鼠神经症状评分、平均动脉压降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 A III-L 组比较,A III-H 组、Nim 组大鼠神经症状评分、平均动脉压降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 Model 组、agomir NC 组比较,miR-296-5p agomir 组大鼠神经症状评分、平均动脉压升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 A III-H 组、A III-H + agomir NC 组比较,A III-H + miR-296-5p agomir 组大鼠神经症状评分、平均动脉压升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组大鼠神经症状评分和平均动脉压比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	神经症状评分/分	平均动脉压/kPa
NC 组	12	0	11.06 $\pm$ 0.24
Model 组	12	2.94 $\pm$ 0.11*	17.75 $\pm$ 0.26*
A III-L 组	12	2.51 $\pm$ 0.08#	15.58 $\pm$ 0.18#
A III-H 组	12	1.25 $\pm$ 0.06# $\nabla$	12.29 $\pm$ 0.14# $\nabla$
Nim 组	12	1.23 $\pm$ 0.07# $\nabla$	12.28 $\pm$ 0.13# $\nabla$
agomir NC 组	12	2.95 $\pm$ 0.12	17.77 $\pm$ 0.24
miR-296-5p agomir 组	12	3.63 $\pm$ 0.12# $\Delta$	19.95 $\pm$ 0.20# $\Delta$
A III-H + agomir NC 组	12	1.24 $\pm$ 0.08	12.30 $\pm$ 0.15
A III-H + miR-296-5p agomir 组	12	2.45 $\pm$ 0.09 $\blacktriangle$	14.92 $\pm$ 0.13 $\blacktriangle$

与 NC 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 Model 组比较, # $P < 0.05$ ; 与 A III-L 组比较,  $\nabla P < 0.05$ ; 与 A III-H 组比较,  $\blacktriangledown P < 0.05$ ; 与 agomir NC 组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与 A III-H + agomir NC 组比较,  $\blacktriangle P < 0.05$ 。

2.2 A III对大鼠存活时间和血小板黏附率的影响  
与 NC 组比较, Model 组大鼠存活时间缩短,血小板黏附率升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 Model 组比较, A III-L 组、A III-H 组、Nim 组大鼠存活时间延长,血小板黏附率降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 A III-L 组比较, A III-H 组、Nim 组大鼠存活时间延长,血小板黏

附率降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 Model 组、agomir NC 组比较, miR-296-5p agomir 组大鼠存活时间缩短,血小板黏附率升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 A III-H 组、A III-H + agomir NC 组比较, A III-H + miR-296-5p agomir 组大鼠存活时间缩短,血小板黏附率升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 各组大鼠存活时间和血小板黏附率比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	存活时间/d	血小板黏附率/%
NC 组	12	42.00	26.62 ± 1.35
Model 组	12	26.72 ± 1.38*	45.85 ± 1.86*
A III-L 组	12	31.14 ± 1.86#	40.27 ± 1.78#
A III-H 组	12	38.23 ± 1.07#▽	33.52 ± 1.65#▽
Nim 组	12	38.21 ± 1.05#▽	33.46 ± 1.59#▽
agomir NC 组	12	26.78 ± 1.41	45.76 ± 1.83
miR-296-5p agomir 组	12	19.44 ± 0.66#△	49.17 ± 1.82#△
A III-H + agomir NC 组	12	37.96 ± 1.04	32.98 ± 1.45
A III-H + miR-296-5p agomir 组	12	30.55 ± 1.45▼▲	38.83 ± 1.76▼▲

与 NC 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 Model 组比较, # $P < 0.05$ ; 与 A III-L 组比较, ▽ $P < 0.05$ ; 与 A III-H 组比较, ▼ $P < 0.05$ ; 与 agomir NC 组比较, △ $P < 0.05$ ; 与 A III-H + agomir NC 组比较, ▲ $P < 0.05$ 。

2.3 A III对大鼠海马 CA1 区病理损伤的影响  
HE 染色结果显示, NC 组大鼠海马 CA1 区神经元结构正常; Model 组大鼠海马 CA1 区神经元结构紊乱,核固缩,神经元数量减少;与 Model 组比较, A III-L 组、A III-H 组、Nim 组大鼠海马

CA1 区病理损伤减轻;与 Model 组、agomir NC 组比较, miR-296-5p agomir 组大鼠海马 CA1 区病理损伤加剧;与 A III-H 组、A III-H + agomir NC 组比较, A III-H + miR-296-5p agomir 组大鼠海马 CA1 区病理损伤严重,见图 1。

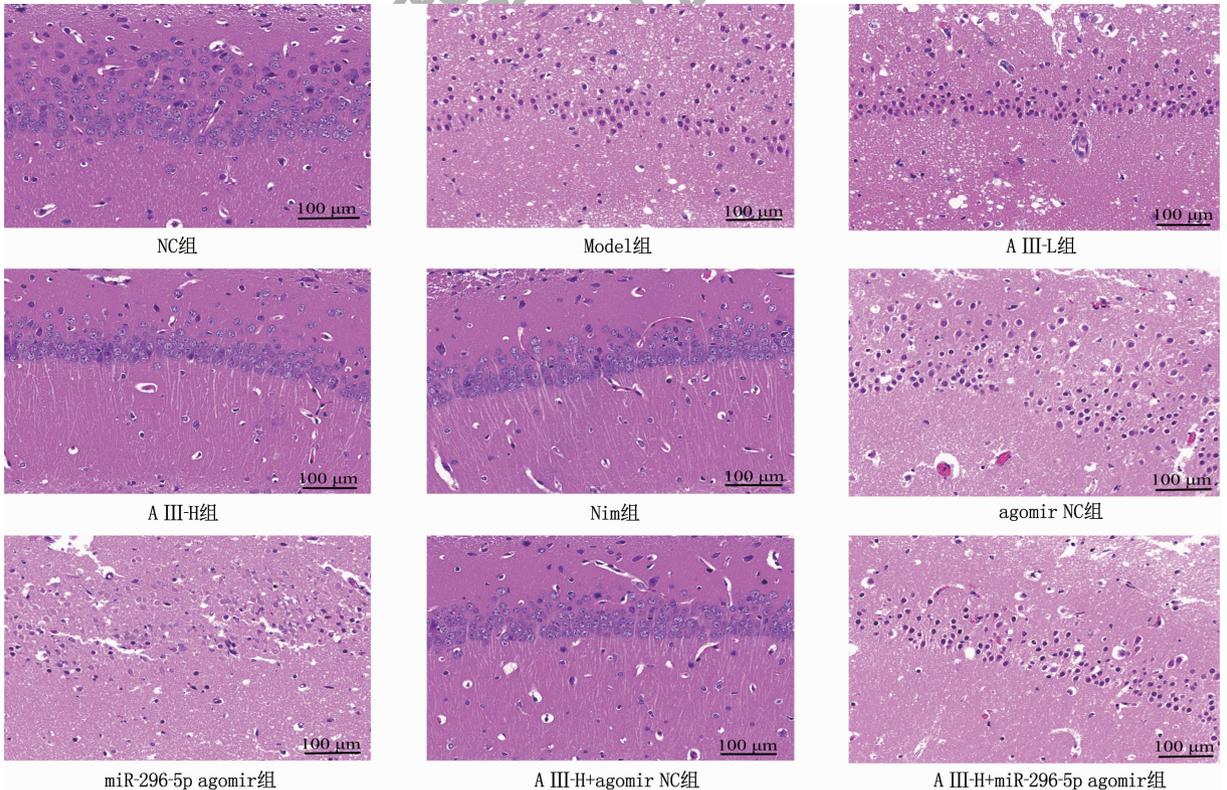


图 1 各组大鼠海马 CA1 区病理变化(HE 染色法,放大 200 倍)

## 2.4 A Ⅲ对大鼠脑组织海马 CA1 区 miR-296-5p 表达的影响

与 NC 组比较, Model 组大鼠海马 CA1 区 miR-296-5p 表达升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 Model 组比较, A Ⅲ-L 组、A Ⅲ-H 组、Nim 组大鼠海马 CA1 区 miR-296-5p 表达降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 A Ⅲ-L 组比较, A Ⅲ-H 组、Nim 组大鼠海马 CA1 区 miR-296-5p 表达降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 Model 组、agomir NC 组比较, miR-296-5p agomir 组大鼠海马 CA1 区 miR-296-5p 表达升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 A Ⅲ-H 组、A Ⅲ-H + agomir NC 组比较, A Ⅲ-H + miR-296-5p agomir 组大鼠海马 CA1 区 miR-296-5p 表达升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 各组大鼠脑组织海马 CA1 区 miR-296-5p 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-296-5p
NC 组	6	1.00
Model 组	6	2.86 ± 0.13*
A Ⅲ-L 组	6	2.15 ± 0.14#
A Ⅲ-H 组	6	1.43 ± 0.12# <sup>▽</sup>
Nim 组	6	1.44 ± 0.13# <sup>▽</sup>
agomir NC 组	6	2.89 ± 0.14
miR-296-5p agomir 组	6	4.75 ± 0.34# <sup>△</sup>
A Ⅲ-H + agomir NC 组	6	1.46 ± 0.15
A Ⅲ-H + miR-296-5p agomir 组	6	2.15 ± 0.16 <sup>▽▲</sup>

与 NC 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 Model 组比较, # $P < 0.05$ ;

与 A Ⅲ-L 组比较, <sup>▽</sup> $P < 0.05$ ; 与 A Ⅲ-H 组比较, <sup>▼</sup> $P < 0.05$ ;

与 agomir NC 组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ ;

与 A Ⅲ-H + agomir NC 组比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

SHR 是目前国际公认的最接近于人原发性高血压的动物模型, 也是药物筛选及基础研究的首选动物模型<sup>[14]</sup>。本研究通过高盐喂养 SHR 构建 SHR 脑卒中模型, 结果显示, 与 NC 组比较, Model 组大鼠神经症状评分、平均动脉压升高, 存活时间缩短, 海马 CA1 区病理损伤严重, 表明 SHR 脑卒中模型构建成功。血小板黏附是指血小板可黏附于其他异物表面的特性, 在正常生理情况下, 血小板不与完整的血管内皮发生黏附, 病理状态下血小板则可黏附至内皮下基质中的胶原上, 进而引发脑血管病变<sup>[15]</sup>。本研究发现, Model 组大鼠血小板黏附率显著高于 NC 组, 再次证实 Model 组大鼠存在脑血管病变。

A Ⅲ是从白术中发现的主要生物活性成分,

已被证实具有抗氧化、抗肿瘤、抗过敏反应、抗菌作用和认知保护作用<sup>[16-17]</sup>。A Ⅲ可抑制脂多糖诱导的小鼠小胶质细胞炎症反应<sup>[18]</sup>, 可保护原代培养的神经元免受同型半胱氨酸处理诱导的细胞凋亡<sup>[19]</sup>, 可减轻神经炎症而改善小鼠脑缺血情况<sup>[20]</sup>。本研究结果显示, A Ⅲ可降低脑卒中 SHR 的神经症状评分、平均动脉压、血小板黏附率, 延长存活时间, 减轻海马 CA1 区病理损伤, 且 A Ⅲ剂量越高, 对应指标的变化趋势越显著, 表明 A Ⅲ可减轻 SHR 脑卒中, 或可成为治疗自发性高血压诱发脑卒中的潜在有效药物。

既往研究<sup>[21]</sup>显示, A Ⅲ可通过调控 miR-466c-5p 表达而抑制过氧化氢诱导的大鼠骨髓间充质干细胞成脂分化。为了进一步探究 A Ⅲ影响 SHR 脑卒中的分子机制, 本研究团队对与自发性高血压相关的文献进行搜索, 发现 miR-296-5p 表达与非洲绿猴的自发性高血压有关<sup>[22]</sup>, 且脑缺血损伤可刺激 miR-296 表达水平逐渐上调<sup>[23]</sup>, 表明 miR-296-5p 可能与 SHR 脑卒中有关。本研究结果显示, Model 组大鼠脑组织海马 CA1 区 miR-296-5p 表达高于 NC 组, 且相较于 Model 组、agomir NC 组, miR-296-5p agomir 组大鼠海马 CA1 区 miR-296-5p 表达升高, 神经症状评分、平均动脉压、血小板黏附率升高, 存活时间缩短, 海马 CA1 区病理损伤加剧, 表明 miR-296-5p 确实参与了 SHR 脑卒中过程。本研究还发现, A Ⅲ可抑制脑卒中 SHR 海马脑组织 CA1 区 miR-296-5p 表达, 且 A Ⅲ剂量越高, 抑制作用越显著, 推测 A Ⅲ可能通过抑制 miR-296-5p 表达减轻 SHR 脑卒中。为了验证该猜想, 本研究在高剂量 A Ⅲ作用的基础上加用 miR-296-5p agomir 干预脑卒中 SHR<sup>[24]</sup>, 结果显示, miR-296-5p agomir 减弱了高剂量 A Ⅲ对 SHR 脑卒中的改善作用, 证实了猜想的正确性, 即 A Ⅲ可能通过抑制 miR-296-5p 表达而减轻 SHR 脑卒中。

综上所述, A Ⅲ可能通过抑制 miR-296-5p 表达对 SHR 脑卒中起到治疗作用, 但 A Ⅲ对 SHR 脑卒中的改善作用可能还涉及其他通路, 有待未来深入开展后续研究加以探讨。

## 参考文献

- [1] FORTE M, BIANCHI F, COTUGNO M, et al. Pharmacological restoration of autophagy reduces hypertension-related stroke occurrence[J]. *Autophagy*, 2020, 16(8): 1468-1481.
- [2] 高海花, 杨玲玲, 刘晓慧, 等. 基于结构方程模型的脑卒中患者主要照护者智谋及其影响因素研究[J]. *实用临床*

- 医药杂志, 2023, 27(8): 24-30.
- [3] WANG B, SHENG Y M, LI Y, *et al.* Lymphatic microcirculation profile in the progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats[J]. *Microcirculation*, 2022, 29(6/7): e12724.
- [4] XUE M T, SHENG W J, SONG X, *et al.* Atractylenolide III ameliorates spinal cord injury in rats by modulating microglial/macrophage polarization[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(7): 1059-1071.
- [5] ZHU S Y, WANG Z R, YU J, *et al.* Atractylenolide III alleviates isoflurane-induced injury in rat hippocampal neurons by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(9): e13892.
- [6] 唐春仕, 谭利辉, 卢新林, 等. 循环 miRNA-296-5p 与原发性高血压发病机制的相关性研究[J]. *贵州医科大学学报*, 2017, 42(3): 360-364.
- [7] SHENG L Q, LI J R, LI N F, *et al.* Atractylenolide III predisposes miR-195-5p/FGFR1 signaling axis to exert tumor-suppressive functions in liver cancer[J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(5): e13582.
- [8] 刘微, 秦海翔, 黄晓东, 等. 杜仲木脂素对自发性高血压大鼠脑卒中的治疗作用[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(24): 5487-5488.
- [9] ZHOU K C, CHEN J, WU J Y, *et al.* Atractylenolide III ameliorates cerebral ischemic injury and neuroinflammation associated with inhibiting JAK2/STAT3/Drp1-dependent mitochondrial fission in microglia[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152922.
- [10] 赵婷, 张伟, 沈甫明. 盐酸非那嗪对易卒中型自发性高血压大鼠的抗脑卒中作用[J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32(12): 1282-1285.
- [11] 吴哲, 邹彩霞, 廖锋. 微小 RNA-124-3p 对自发性高血压大鼠心肌线粒体功能和 PI3K/AKT 信号通路的调控作用[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(6): 747-751.
- [12] 周怡锦, 田新磊, 祝志朋, 等. 黄芪甲苷通过抑制 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路调节肺脾气虚反复呼吸道感染模型大鼠的 Th17/Treg 细胞平衡[J]. *中药材*, 2022, 45(9): 2228-2233.
- [13] 韩博, 于敏, 熊锡山. 梔子苷调节 AMPK/SIRT1 信号通路对阿霉素诱导的肾病综合征大鼠肾损伤的影响[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(10): 1345-1350, 1463.
- [14] 刘珍君, 王波, 肖梦媛, 等. 骨髓间充质干细胞及其外泌体干预自发性高血压大鼠降低脑卒中风险研究[J]. *转化医学杂志*, 2020, 9(2): 79-83.
- [15] 宋磊, 薛梅, 王文婷, 等. 血小板黏附与药物干预的研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(3): 379-384.
- [16] LI Q, TAN J X, HE Y, *et al.* Atractylenolide III ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by activating hepatic adiponectin receptor 1-mediated AMPK pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1594-1611.
- [17] 潘毅, 陈军喜, 闫智杰, 等. 白术内酯 III 调节 AMPK/SIRT1/NF- $\kappa$ B 信号通路对脓毒症大鼠肝损伤的影响[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(7): 827-832.
- [18] NOVIANTI E, KATSUURA G, KAWAMURA N, *et al.* Atractylenolide-III suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation via downregulation of toll-like receptor 4 in mouse microglia[J]. *Heliyon*, 2021, 7(10): e08269.
- [19] ZHAO H, JI Z H, LIU C, *et al.* Neuroprotection and mechanisms of atractylenolide III in preventing learning and memory impairment induced by chronic high-dose homocysteine administration in rats[J]. *Neuroscience*, 2015, 290: 485-491.
- [20] 陈洁. 基于 JAK2/STAT3/Drp1 通路探讨白术内酯 III 减轻神经炎症改善脑缺血的作用研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2020.
- [21] 李可. 白术内酯 III 调控 MicoRNA-466c-5p 对 BMSCs 成脂分化的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [22] ZHOU X J, WANG J, FA Y Z, *et al.* Signature microRNA expression profile is associated with spontaneous hypertension in African green monkey[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(3): 287-291.
- [23] 冯洁. microRNA-296 对脑缺血梗死后血管新生的调控机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [24] 黄毅斌, 郑雅茹, 黄丽云. lncRNA GAS5 靶向 miR-103 影响人牙髓干细胞向成牙骨质分化的作用[J]. *临床口腔医学杂志*, 2023, 39(5): 273-278.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋)

(上接第 70 面)

- [6] CHEN R Z, LIU Z Q, ZHAO J M, *et al.* Antioxidant and immunobiological activity of water-soluble polysaccharide fractions purified from *Acanthopanax senticosus*[J]. *Food Chem*, 2011, 127(2): 434-440.
- [7] SONG C, LI S J, DUAN F Y, *et al.* The therapeutic effect of *Acanthopanax senticosus* components on radiation-induced brain injury based on the pharmacokinetics and neurotransmitters[J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 1106.
- [8] 梁晓峰. 中国控烟策略发展与展望[J]. *预防医学*, 2022, 3(5): 433-434.
- [9] 吴雪, 周游, 李佳丽, 等. STZ 诱导糖尿病大鼠新物识别能力的动态监测[J]. *哈尔滨商业大学学报: 自然科学版*, 2017, 33(2): 135-137, 148.
- [10] 周洪莉, 张祚, 周吉银. GABA 能神经系统与学习记忆的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(6): 961-963, 970.
- [11] 左滢竹, 林瑶, 哈略, 等. 艾烟经嗅觉途径对快速老化小鼠学习记忆能力的影响[J]. *中国针灸*, 2023, 43(7): 800-806.
- [12] 马媛媛, 姚晓英, 谈卓臣, 等. 地黄多糖对东莨菪碱诱导小鼠学习记忆能力障碍的改善作用及其机制[J]. *中成药*, 2021, 4(6): 1462-1466.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋)