

# p38MAPK通路在脑出血中的作用机制及中医药干预的研究进展

黄德祥<sup>1\*</sup>, 何乾超<sup>2</sup>, 高玉广<sup>3</sup>, 农凤兰<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

<sup>2</sup>广西中医药大学第一附属医院脑病科, 广西 南宁

<sup>3</sup>广西中医药大学第一附属医院急诊科, 广西 南宁

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2025年1月6日; 发布日期: 2025年1月20日

## 摘要

脑出血系常见的急性血管出血性疾病, 其发病的机制复杂, 包括炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、血脑屏障破坏等。近些年, 全球各地的研究者们开始重视利用分子级别和相关途径来处理脑出血的问题, 其中P38丝裂原激活蛋白激酶(p38MAPK)被发现能刺激炎症反应、增加氧气消耗、引发神经细胞的破坏与死亡、恶化脑部的肿胀状况并调控血液-大脑屏障等因素, 这些都可能导致ICH后的次级伤害进一步扩大, 因此对这个路径的控制有可能变成新的治疗目标。运用中医药治疗ICH的疗效明显, 安全性高。本文将概述MAPK通路在脑出血中的功能和中医药干预的最新研究进展。

## 关键词

脑溢血, p38丝裂原激活蛋白激酶, 中医药学, 概述

# The Mechanism of p38MAPK Pathway in Cerebral Hemorrhage and Research Progress on Traditional Chinese Medicine Intervention

Dexiang Huang<sup>1</sup>, Qianchao He<sup>2</sup>, Yuguang Gao<sup>3</sup>, Fenglan Nong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

<sup>2</sup>Department of Brain Diseases, First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 黄德祥, 何乾超, 高玉广, 农凤兰. p38MAPK 通路在脑出血中的作用机制及中医药干预的研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(1): 148-154. DOI: 10.12677/tcm.2025.141023

Guangxi

<sup>3</sup>Emergency Department of the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning  
GuangxiReceived: Nov. 16<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jan. 6<sup>th</sup>, 2025; published: Jan. 20<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

Cerebral hemorrhage is a common acute vascular hemorrhagic disease. Its pathogenesis is complex, including inflammation, oxidative stress, apoptosis, and destruction of the blood-brain barrier. In recent years, researchers around the world have begun to pay attention to the use of molecular levels and related pathways to deal with cerebral hemorrhage, in which P38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) has been found to stimulate inflammation, increase oxygen consumption, cause the destruction and death of nerve cells, worsen brain edema and regulate the blood-brain barrier and other factors. These can lead to further expansion of secondary damage after ICH, so the control of this pathway may become a new therapeutic target. The application of traditional Chinese medicine in the treatment of ICH has obvious curative effect and high safety. In this paper, the function of MAPK pathway in cerebral hemorrhage and the latest research progress of traditional Chinese medicine intervention are reviewed.

## Keywords

Cerebral Hemorrhage, p38 Mitogen Activated Protein Kinase, Chinese Medicine, Summarize

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

## 1. 引言

大约有 10%~15% 的脑卒中是由脑出血引起的, 即 ICH。过去十年里, 全球范围内的 ICH 入院数量增长了 18%。这种疾病以其高发的病例数、死亡率和严重的影响程度而闻名。尽管通过外科手术移除血块并消除压力可以缓解症状, 但患者的神经系统仍无法完全康复。据估计, 超过四成的幸存者会留下明显的身体障碍, 这给他们的家人和社会带来了巨大的财务压力。在中国, 每年的脑血管疾病的治疗成本达到了 200 亿人民币[1] [2]。现有的医疗方法对于处理 ICH 相对有限, 因为该疾病后的神经组织损害过程非常复杂, 包括炎症反应、氧气过量、血液大脑屏障破裂、神经元的损坏与消亡等等。这些因素之间的关系是互相影响且互补的。所以研究 ICH 之后引发的伤害机制变得至关重要。

## 2. MAPK 信号通路的概述

典型的第三级酶催化级联反应是通过促进分裂原活化的蛋白质激酶(MAPK)信号路径的启动来实现的: 当神经传递物或细胞因子和特定的受体相互作用时, 会逐一触发 MAPK 激酶的激酶(MAPKKK)、MAPK 激酶(MAPKK)及 MAPK 的活性, 从而调控目标细胞如生长、分化、死亡、炎症等各种生物学和病理学的进程。

MAPK 家族的一个典型代表是 p38, 它是在 1993 年由 Brewster 和他的团队通过研究高渗透压条件下的真菌生长情况而首次被识别出来的[3] [4]。现已知人类体内有四种类型的 p38, 分别是  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$ 。

尽管这四个类型具有高度的序列相似性,但在它们在人体内的分布上有所不同:大量的 p38 $\alpha$  和 p38 $\beta$  广泛地存在于各类组织的细胞里,然而 p38 $\gamma$  只出现在肌肉细胞中,至于 p38 $\delta$ ,它的主要功能区域集中在腺体组织之中[5]。

在中枢神经系统中, p38MAPK 可以受到多种细胞外刺激(如神经递质、细胞因子、谷氨酸、晚期糖基化终末产物、缺氧等)的激活,通过作用于不同的细胞产生特异性的下游效应。在神经元中,代谢性谷氨酸受体的激活会促使磷脂酶 C 通过促进 MAPKK3/6 蛋白的磷酸化而激活 p38MAPK 信号通路,进而导致 p38 各亚型产生特异性的生物学效应: p38 $\alpha$ 、p38 $\beta$  能引起突触可塑性关键蛋白表达的改变,而 p38 $\gamma$ 、p38 $\delta$  则在突触相关蛋白的调节中发挥作用[6]。在星形胶质细胞中,过量的谷氨酸能激活 p38 $\alpha$  和 p38 $\beta$ : p38 $\alpha$  的激活会进一步促进核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的表达,使星形胶质细胞活化,引发神经炎症反应;而激活的 p38 $\beta$  则可以抑制星形胶质细胞的凋亡[7]。在小胶质细胞中,缺氧条件下可激活 p38 $\alpha$  和 p38 $\beta$ ,进而通过 MAPK 的刺激来激活蛋白激酶 2,促进炎症因子如 IL-6、IL-1 $\beta$  和单核细胞趋化蛋白 1 的释放[8]。

### 3. MAPK 信号通路在脑出血后继发脑损伤中的作用机制

#### 3.1. 促进炎症反应

当外部环境刺激引发了 p38MAPK 的磷酸化反应时,这会激发炎症因子的生成,如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等。这些炎症因子参与到与脑出血相关的生物学过程中,并起到了关键的作用[9]。而 p38MAPK 激活则会对大脑的中枢神经系统起到抑制效应,这种蛋白质一旦被激活就会影响多种炎症因子及有害物质,从而导致海马神经突触的功能受到破坏,进而削弱其记忆力和神经系统的正常运作能力[10]。该通路还可通过介导细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  的表达间接参与血管源性水肿的形成[11]。

#### 3.2. 增强氧化应激

p38MAPK 是氧化应激启动和识别的重要蛋白,参与了氧化应激损伤的多个环节。研究者史静[12]通过对比实验得出结论:相较于对照的假手术组,接受了 ICH 治疗的大鼠体内存在更高的氧化应激水平,这体现在如 ROS、MDA 和 p38MAPK 等活性的增加上;而另一方面,其抗氧化能力却有所下降,具体表现为 SOD 含量的减少。这些结果暗示着 p38MAPK 途径可能涉及到 ICH 后的氧化应激反应。

#### 3.3. 诱导神经元损伤及凋亡

神经功能损伤是 ICH 后重要临床表现。研究结果证实[13],当发生 ICH 时,体内 p38 的磷酸化程度会增加。通过使用针对性的 siRNA 来抑制小鼠 ICH 模型中的 p38,能够显著降低 ICH 小鼠大脑出血量并减缓其神经功能受损情况,这一现象与 p38 磷酸化的下降密切相关,暗示着 p38MAPK 途径可能对 ICH 之后的神经细胞损害和死亡有影响。

#### 3.4. 加剧脑水肿

大脑中枢信号传输途径(MAPK 路径)对调控并控制着紧密关联于颅内压升高的关键因素如 AQP-4 和 MMP-9 的基因转录有着重要作用[11],这有助于维持血液-中枢系统间渗透平衡及调整血管壁对物质流动性的阻挡能力从而决定了早期的脑部积水的产生情况。此外,大脑中的 p38 蛋白质也起到了重要的角色:在 ICH 小白鼠体内发现其内部存在大量活性化的 p38 分子并且使用针对特定 siRNA 来抑制这些活跃的小型 RNA 可显著降低小白鼠体内的 ICH 病灶发展程度且能明显改善受损的大脑机能表现状况;而这一结果可能归因于活化状态下的 p38 分子的数量下降所致[5]。

### 3.5. 调节血脑屏障通透性

史静[12]在探讨 MAPK (ERK、p38、JNK) 通路是否为氧化应激反应导致 BBB 破坏的主要途径的实验中发现, 与模型对照组比较, ERK 阻断组、p38 阻断组、JNK 阻断组、联合阻断 1 组、联合阻断 2 组大鼠脑组织含水量、BBB 通透性较模型对照组显著降低, 且联合阻断组的作用明显强于单个阻断组, 联合阻断 2 组强于联合阻断 1 组; ERK 激动组、p38 激动组、JNK 激动组、联合激动 1 组、联合激动 2 组大鼠脑组织的含水量、BBB 通透性增高, 且联合激动剂 1 组的作用强于单个激动剂组, 联合激动 2 组的作用强于联合激动 1 组, 表明 p38MAPK 通路在大鼠 ICH 模型的 BBB 破坏过程中发挥重要作用。

## 4. 中医药调节 MAPK 信号通路改善脑出血的研究

### 4.1. 中药单体的研究

#### 4.1.1. 原儿茶酸

B 淋巴细胞瘤-2 基因(BCL-2)有抑制细胞凋亡的作用, 而 Bax 则是促进细胞凋亡的主要基因。Xi 等[14]在研究原儿茶酸在 ICH 中的保护作用时发现, 使用原儿茶酸后缓解了 ICH 模型大鼠在第 3 天的脑水肿, 并显著改善神经功能。同时降低体内 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的蛋白和基因表达。原儿茶酸剂量依赖性降低 ROS 的生成和凋亡率。此外, 原儿茶酸处理剂量依赖性降低 bax 胱天蛋白酶 3caspase-3, 增加 bcl-2 的表达; 原儿茶酸下调 p38 表达。综上所述, 原儿茶酸通过抑制氧化应激、炎症和凋亡有效改善 ICH 小鼠的预后。其机制可能与下调 p38MAPK 通路有关。

#### 4.1.2. 银杏内酯

在观察 62 例高血压脑出血患者接受银杏内酯注射液辅助治疗的疗效以及对神经功能恢复的影响时, 高红英[15]进行了研究。患者被随机分为两组: 一组接受常规对照治疗, 另一组接受银杏内酯注射液。两组患者入院后均接受常规对症处理, 包括吸氧、补液和抗感染治疗, 同时使用依达拉奉清除自由基、甘露醇降颅压, 急诊进行血肿清除手术。银杏内酯组患者在上述常规治疗的基础上同时使用银杏内酯注射液。研究发现, 治疗后 7d 时两组血清中神经损伤标志物的比较有显著性差异, 且银杏内酯组患者治疗后 7d 时血清中微管相关蛋白 Tau (microtubule-associated protein tau, Tau)、神经元特异性烯醇化酶、骨桥蛋白的含量低于常规对照组; 两组患者治疗后 7 天时外周血中内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、p38MAPK 的表达量均呈降低趋势, 且银杏内酯组患者治疗后外周血中 eNOS、p38MAPK 的表达量低于常规对照组。这说明银杏内酯注射液治疗 ICH 能进而发挥抗炎、减轻神经功能损伤作用, 这与抑制 p38MAPK 通路有关。

#### 4.1.3. 黄芩素

Chen 等[16]在探究黄芩素在 ICH 模型大鼠的保护作用实验中发现, 黄芩素可以显著降低大鼠神经功能缺损评分、脑含水量、Caspase-3、诱导型一氧化氮合酶表达, 减少伊凡蓝染料通过 BBB 外渗, 同时检测 p-p38 表达水平下降。这表明黄芩素在 ICH 后发挥抗氧化、改善神经功能损伤、减轻脑水肿、保持 BBB 完整性等作用, 这些保护作用与抑制 p38MAPK 通路激活相关。

#### 4.1.4. 姜黄素

Yang 等[17]研究发现, 姜黄素能显著降低 ICH 模型大鼠 IL-10、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、Caspase-3 表达, 增加海马神经元活性并降低凋亡率, 抑制体内小胶质细胞激活, 减轻脑组织含水量, 降低神经功能缺损评分, 同时检测 p38MAPK 表达水平下降。同时姜黄素能通过抗炎、改善神经功能、减轻脑水肿治疗 ICH, 这与抑制 p38MAPK 通路相关。

#### 4.1.5. 氧化苦参碱

有研究发现[18], 氧化苦参碱可以降低 ICH 大鼠脑组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达, 脂肪氧化酶 (LOX)、胞浆型磷脂酶 A2 (cPLA2) 含量下降, 减少凋亡神经元数量, 磷酸化 p38MAPK 表达下降。表明氧化苦参碱在 ICH 治疗中起到抗炎、抗氧化、改善神经功能作用, 这与抑制 p38MAPK 通路相关。

#### 4.1.6. 大麻素

通过使用 VII 胶原酶诱导的大鼠脑出血模型被朱丽[19]所研究, 结果显示, 无论是大麻素还是尼莫地平治疗组的大鼠出血状况都相对较为轻微, 并且与对照组相比, 大麻素处理组的出血程度更低。随着大麻素用量的提升, 出血区域内的变形红细胞数目逐步下降, 同时神经元的水肿和病变也相应降低, 其组织的形态变化更为稳定, 病理学上的显著改善使得组织结构趋于一致。这表明大麻素能调节 p38MAPK 通路发挥改善神经功能的作用。

### 4.2. 中药复方的研究

#### 4.2.1. 大承气汤

通过对杨树升[9]等人所做的实验分析, 我们得知, 在大承气汤治疗下, ICH 模型组的大鼠 p-p38 浓度显著升高, 这比未接受治疗的同类动物有明显的改善效果。此外, 他们还观察到大承气汤处理后的动物表现出更好的行为能力, 并且测得 IL-1 $\beta$  和 IL-10 的含量分别有所减少和增多, 与此同时, p38 和 p-p38 的活性并未发生显著的变化。类似地, 在 Zeng [20]的研究中也发现了这一点: ICH 模型大鼠的尾壳核和海马区域存在 p38 活化现象, 而在使用大承气汤之后, 这种活动被有效遏制了。该实验结果显示, 大承气汤疗法能够显著提升 ICH 大鼠的神经系统功能恢复程度, 减缓炎症反应, 提高抗炎反应的能力, 这一过程主要依赖于 p38MAPK 途径的阻断来实现。

#### 4.2.2. 凉血通瘀方

研究者李建香[21]指出, 通过对 ICH 模型中大鼠的血液淤积区域附近的大脑组织的免疫学分析, 他们观察到了炎症反应的存在, 其中包括了 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  含量的增加。而使用凉血通瘀方的治疗可以有效地抑制这种炎症反应的发生。此外, 他们的实验结果还显示出 p38MAPK 蛋白质浓度的上升, 而在接受凉血通瘀方处理之后, 该蛋白质浓度会显著下降。表明凉血通瘀方在 ICH 后发挥抗炎作用与 p38MAPK 通路激活相关。

#### 4.2.3. 安宫牛黄丸

早期基因 c-fos 和原癌基因 c-jun 在正常细胞中的表达水平较低, 参与了细胞的生长、分化、神经功能可塑性改变、学习和记忆等多种生理过程, 起着第三信使的调控作用, 调节靶基因的表达。c-fos、c-jun 持续表达与细胞凋亡有关, 当神经细胞受到刺激时, c-fos、c-jun 表达增加, 继之引起其他凋亡基因的表达, 促进细胞凋亡。冯淑怡[22]观察到 ICH 模型大鼠出血周围 Bax、c-fos、c-jun 蛋白表达增加, 安宫牛黄丸作用后可以减少这些蛋白的表达。同时也观察到出血侧出血周围组织 p38mRNA 表达的增加, 用安宫牛黄丸后会减少 p38mRNA 的表达。证明了安宫牛黄丸能够通过干扰 p38MAPK 路径来实现抗凋亡和神经保护的效果。

#### 4.2.4. 血府逐瘀汤和安宫牛黄丸

王学强[10]以安宫牛黄丸灌胃为阳性药组, 研究低、中、高剂量组血府逐瘀汤对 ICH 模型大鼠的神经保护作用。研究成果揭示了, 无论是安宫牛黄丸还是血府逐瘀汤的中或高剂量都可有效减小 ICH 模型大鼠的血肿大小及其脑部出血点的数量与范围, 并提升其行为表现和神经系统功能。此外, 我们还观察

到了 p-p38MAPK/p38MAPK 的水平有所上升, 其中, 血府逐瘀汤的高剂量效果最为显著, 远胜过安宫牛黄丸所带来的影响。这表明血府逐瘀汤和安宫牛黄丸均能改善 ICH 模型大鼠神经功能, 血府逐瘀汤疗效优于安宫牛黄丸, 且有剂量依赖性, 这与其提高 p38MAPK 的磷酸化水平, 激活 p38MAPK 通路紧密相关。

## 5. 结语

p38MAPK 信号通路在细胞的生长、增殖、分化和凋亡过程中发挥作用。ICH 后, p38MAPK 信号通路通过促进炎症反应、增强氧化应激、诱导神经元损伤及凋亡、加剧脑水肿、破坏 BBB 等加重 ICH 后继发性损伤, 调节该通路可减轻炎症反应、调节血脑屏障、促进神经功能恢复。而中医药通过调节 p38MAPK 通路, 可有效逆转 ICH 后病理损伤, 发挥抗炎、抗氧化、改善神经功能、减轻脑水肿、调节 BBB 等作用。中药成分复杂, 通过复方组合, 可以作用于诸多不同的靶点, 介导多种相关蛋白, 改善 ICH 后损伤, 但目前有关临床研究相对匮乏, 需要进行更充分的临床验证。

## 参考文献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators (2021) Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, **20**, 795-820.
- [2] 王蔚, 王洪连, 杨思进, 等. 脑出血后脑水肿相关信号通路研究现状[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(3): 327-330.
- [3] Caunt, C.J. and Keyse, S.M. (2012) Dual-Specificity MAP Kinase Phosphatases (MKPs). *The FEBS Journal*, **280**, 489-504. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08716.x>
- [4] Brewster, J.L., de Valoir, T., Dwyer, N.D., Winter, E. and Gustin, M.C. (1993) An Osmosensing Signal Transduction Pathway in Yeast. *Science*, **259**, 1760-1763. <https://doi.org/10.1126/science.7681220>
- [5] 李丹, 徐沙丽, 周志林. 基于 p38 MAPK/Drosha 信号通路探讨脑出血患者继发性脑损伤及神经细胞凋亡的机制[J]. 华南国防医学杂志, 2021, 35(11): 786-791.
- [6] Falcicchia, C., Tozzi, F., Arancio, O., Watterson, D.M. and Origlia, N. (2020) Involvement of P38 MAPK in Synaptic Function and Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5624. <https://doi.org/10.3390/ijms21165624>
- [7] Asih, P.R., Prikas, E., Stefanoska, K., Tan, A.R.P., Ahel, H.I. and Ittner, A. (2020) Functions of P38 MAP Kinases in the Central Nervous System. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **13**, Article 570586. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.570586>
- [8] Ghasemlou, N., Lopez-Vales, R., Lachance, C., Thuraisingam, T., Gaestel, M., Radzioch, D., et al. (2010) Mitogen-activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase 2 (MK2) Contributes to Secondary Damage after Spinal Cord Injury. *The Journal of Neuroscience*, **30**, 13750-13759. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2998-10.2010>
- [9] 杨树升, 林丽. 大承气汤对脑出血模型大鼠小胶质细胞的作用及机制探讨[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(6): 728-733.
- [10] 王学强, 王正德, 忻莹. 血府逐瘀汤调控 p38MAPK 信号通路改善高血压性脑出血大鼠神经功能研究[J]. 新中医, 2019, 51(8): 9-13.
- [11] 梁彦超, 宋玉文, 刘晓谦. 炎症因子介导脑出血后脑水肿形成机制的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(8): 428-431.
- [12] 史静. 橄榄苦苷降低大鼠脑出血模型血脑屏障通透性的机制探讨[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [13] 崔振文. 香芹酚对 SH-SY5Y 细胞铁超载损伤的神经保护作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [14] Xi, Z., Hu, X., Chen, X., Yang, Y., Ren, J., Wang, B., et al. (2019) Protocatechuic Acid Exerts Protective Effects via Suppression of the P38/JNK- NF- $\kappa$ B Signalling Pathway in an Experimental Mouse Model of Intracerebral Haemorrhage. *European Journal of Pharmacology*, **854**, 128-138. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.03.008>
- [15] 高红英. 高血压脑出血围手术期银杏内酯注射液辅助治疗对神经功能恢复的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(12): 1203-1206.

- 
- [16] Chen, M., Lai, L., Li, X., Zhang, X., He, X., Liu, W., *et al.* (2016) Baicalein Attenuates Neurological Deficits and Preserves Blood-Brain Barrier Integrity in a Rat Model of Intracerebral Hemorrhage. *Neurochemical Research*, **41**, 3095-3102. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2032-8>
- [17] Yang, Z., Zhao, T., Zou, Y., Zhang, J.H. and Feng, H. (2014) Curcumin Inhibits Microglia Inflammation and Confers Neuroprotection in Intracerebral Hemorrhage. *Immunology Letters*, **160**, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.03.005>
- [18] Huang, M., Hu, Y., Dong, X., Xu, Q., Yu, W. and Zhang, Z. (2012) The Protective Role of Oxymatrine on Neuronal Cell Apoptosis in the Hemorrhagic Rat Brain. *Journal of Ethnopharmacology*, **143**, 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.06.028>
- [19] 朱丽. 大麻素对大鼠脑出血神经元的保护作用及其作用机制的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2010.
- [20] Zeng, P., Wang, X., Su, H., Zhang, T., Ning, L., Shi, Y., *et al.* (2021) Protective Effects of Da-Cheng-Qi Decoction in Rats with Intracerebral Hemorrhage. *Phytomedicine*, **90**, Article 153630. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153630>
- [21] 李建香. 基于脑肠互动研究凉血通瘀方治疗脑出血的抗炎机制及对肠道菌群的影响[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [22] 冯淑怡. 含与不含朱砂雄黄的安宫牛黄丸对大鼠出血性脑损伤的保护作用及机理研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2007.