

基于CiteSpace对近10年脑出血信号通路研究进展的可视化分析

孔德敏¹, 邹伟²

摘要: **目的** 通过对脑出血信号通路相关研究进行文献计量学统计及可视化分析,探讨近10年该领域的研究热点和发展趋势。**方法** 基于Web of Science核心合集Science Citation Index Expanded数据库,利用CiteSpace分析软件对近10年发表的文章进行文献计量学统计及可视化分析。**结果** 通过对796篇脑出血信号通路领域文献进行可视化分析显示,该领域发文量呈逐年上涨趋势,中国是发文量最多的国家,发文量最多的机构为洛马林达大学,资助该领域最多的基金资助机构是中国国家自然科学基金委员会,关键词分析结果显示研究热点方向集中在炎症反应、氧化应激反应、miRNA基因表达、核因子- κ B(NF- κ B)信号通路、细胞外调节蛋白激酶1/2信号通路、脂质信号分子鞘氨醇-1-磷酸及头针治疗等。**结论** 应用CiteSpace可视化分析方法可直观的展示出脑出血相关信号通路的研究热点和趋势,为脑出血的治疗和预防打开新的窗口。

关键词: 脑出血; 信号通路; CiteSpace; Web of Science; 可视化分析

中图分类号:R743.34 **文献标识码:**A

CiteSpace-based visual analysis of research progress on intracerebral hemorrhage-related signaling pathways in recent 10 years KONG Demin, ZOU Wei. (Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: **Objective** To explore the hotspots and trend of research on the signaling pathways of intracerebral hemorrhage in the past 10 years through bibliometrics and visual analysis. **Methods** We used CiteSpace to perform bibliometrics and visual analysis on relevant articles published in the recent 10 years, which were obtained from the Science Citation Index Expanded database of the Web of Science Core Collection. **Results** According to visual analysis of 796 pieces of literature on intracerebral hemorrhage-related signaling pathways, there is a growing number of papers published in this field. China was the country with the largest number of papers published. Loma Linda University was the institution with the largest number of papers published. The funding institution sponsoring most in this field was the National Natural Science Foundation of China. The keyword analysis showed that the research focused on inflammatory reactions, oxidative stress, microRNA gene expression, nuclear factor-kappa B signaling pathways, extracellular regulated protein kinase 1/2 signaling pathways, the lipid-signaling molecule sphingosine-1-phosphate, and scalp acupuncture therapy. **Conclusion** CiteSpace-based visual analysis can directly display the research hotspots and trend of intracerebral hemorrhage-related signaling pathways, providing new insights into the treatment and prevention of intracerebral hemorrhage.

Key words: Intracerebral hemorrhage; Signaling pathway; CiteSpace; Web of Science; Visual analysis

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)作为一种严重的脑血管疾病,是卒中的一种亚型,约占15%,它具有较高的发病率、死亡率和致残率,在全球每年有超过1 500万人罹患该病并有约280万人死亡,占卒中相关死亡率的50%^[1,2]。同时,ICH后通过相关信号通路诱发继发性脑损伤(secondary brain injury, SBI)可严重影响患者的预后,存活下来的患者有严重的神经功能缺损,只有大约20%的患者在6个月时达到功能独立,并对患者的心理健康不益^[3]。ICH后SBI发生的病理机制极为复杂。目前,ICH发病机制尚未完全明确,充分了解其病理机制是目前广大医学家亟待解决的核心问题。因此,靶向ICH的相关调控分子和信号通路将成为治疗ICH的潜在可行方案。为进一步了解ICH相关通路对疾病的影响,本研究运用CiteSpace软件对近10年Web of Science

核心合集Science Citation Index Expanded引文索引数据库中收录的ICH相关信号通路文献进行统计及可视化分析,总结当下ICH信号通路的研究热点和趋势,可为后续研究提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源 文献数据来源于Web of Science核心合集Science Citation Index Expanded数据库,检索策略:#1 TS = (“Intracerebral hemorrhage”) AND #2 TS = (“pathway”),时间跨度:最近10年;语种:English;文献类型:Article、Review;共检索到

收稿日期:2023-04-25;修订日期:2023-07-03

作者单位:(1. 黑龙江中医药大学,黑龙江哈尔滨150040;2. 黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江哈尔滨150040)

通信作者:邹伟, E-mail:kuangzou1965@163.com

796 篇文献。

1.2 统计学方法 将在 Web of Science 核心合集 Science Citation Index Expanded 数据库检索到的 796 篇文献的全记录与引用的参考文献以纯文本格式导出,得到 Article 类文献 727 篇, Review 类文献 69 篇。通过 Web of Science 自身的引文报告和文献统计工具,对发文量和被引文献频次进行统计。利用 CiteSpace 软件,设置不同节点类型(Node types)来研究不同内容,时间跨度为 2012 年—2023 年 3 月 1 日,时间切片为 1 年,为了使图谱更加清晰,使用 Pathfinder、Pruning sliced networks、Pruning the merged network 图谱修剪算法进行修剪,并对国家、机构、基金和作者的合作网络及对关键词聚类进行可视化分析。

2 结果

2.1 发文量和被引文献频次年度分布 通过 Web of Science 引文报告,对发文量和被引文献频次进行统计(见图 1)。近 10 年 ICH 信号通路相关文献发表量为 796 篇,被引用频次总计 16 727 次,篇均被引频次为 21.04, h 指数^[4]为 60,表明有 60 篇文献已被引用 60 次。从 2012 年—2023 年 3 月 1 日, ICH 相关通路研究文献呈现增长态势,发文总量逐渐增多,并在 2022 年达到最高峰,2023 年发文量仅纳入到 3 月 1 日,已有 15 篇相关文章发表在该检索的数据库中,尽管无法准确评估出 2023 年的整体情况,但就目前总体趋势来看,可得出 ICH 中相关信号通路的研究仍为热点。2012 年—2023 年 3 月 1 日 ICH 相关信号通路研究文献被引频次逐年增长,增速较快。

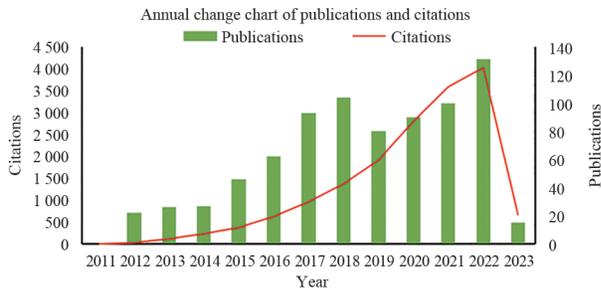


图 1 发文和被引频次的年度变化图

2.2 研究国家和机构分布 对研究国家进行可视化分析,得到节点数为 44、连线数为 72 和密度为 0.076 1 的 ICH 相关通路研究国家图谱(见图 2)。结果显示,全球共有 44 个国家开展 ICH 相关通路研究,但连线零散,国家间合作较少。其中,中国发文量为 600 篇,占总发文量的 75.38%,居于首位,中心性为 0.22;美国为 185 篇,占 23.24%,位居第二,中心性为 0.52。然而,在此领域中心性位列首位的国家为加拿大(0.78)。

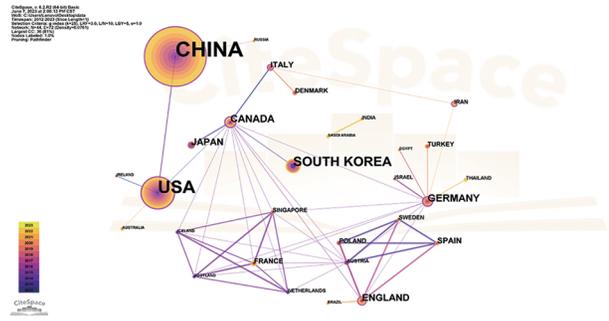


图 2 研究国家可视化图谱

对研究机构进行可视化分析,得到节点数为 272、连线数为 564 和密度为 0.015 3 的 ICH 相关通路研究机构图谱(见图 3)。开展 ICH 相关通路研究的发文机构主要集中于综合性大学和医科大学,机构间合作较为分散,结合线条颜色及数据可知,各机构从 2015 年起合作较前逐年增多,在此领域发文量第一的研究机构为洛马林达大学,共发表了 60 篇;第二为浙江大学,发文量为 50 篇;第三为苏州大学和重庆医科大学,发文量为 47 篇。在此领域中心性居于首位的机构是复旦大学(0.32)和阿尔伯特·爱因斯坦医学院(0.32)。

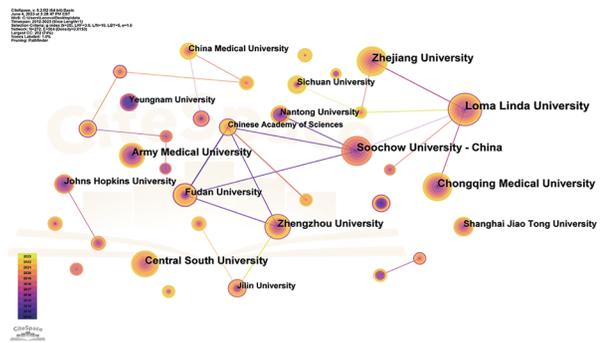


图 3 研究机构可视化图谱

2.3 科研基金分布 通过 Web of Science 核心合集数据库自身的统计功能,对基金资助机构进行分析检索,资助该领域排名前 10 的基金资助机构见表 1,中国国家自然科学基金委员会(351 篇, 44.095%)排名第一,体现出了我国对该领域研究的大力支持;其次是美国国立卫生研究院与美国卫生和公众服务部(均为 108 篇,13.568%)。

2.4 作者合作网络分析 运用 CiteSpace 对文献作者合作网络进行可视化分析,获得 459 个节点, 869 条连线,密度为 0.008 3,结合线条颜色及数据,提示各作者、各团队间的合作度逐年增高(见图 4),有 14 位高产作者,发文量均在 10 篇及以上,其中, Zhang John H 发文量最多,为 58 篇。

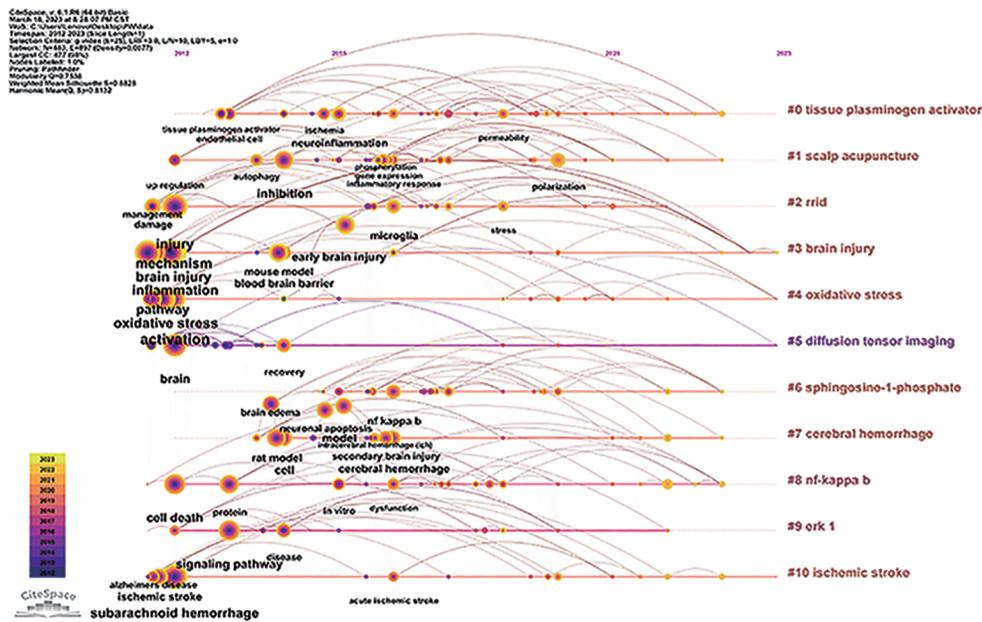


图7 关键词时间线图

表3 关键词聚类表

聚类标签	节点数	轮廓值	年份	关键词
0	35	0.822	2017	tissue plasminogen activator (30.51, 0.0001); matrix metalloproteinase (14.68, 0.001); hemorrhagic transformation (12.86, 0.001); inflammation (10.75, 0.005); blood-brain barrier (10, 0.005)
1	34	0.857	2017	scalp acupuncture (5.69, 0.05); PPAR-gamma (5.69, 0.05); up regulation (5.69, 0.05); inhibition (5.69, 0.05); intracerebral hemorrhage rat model (5.48, 0.05)
2	33	0.912	2016	RRID (16.61, 0.0001); TLR-4 (7.1, 0.01); injury (6.22, 0.05); brain death (5.39, 0.05); phosphorylation (5.39, 0.05)
3	31	0.950	2016	brain injury (19.41, 0.0001); early brain injury (9.43, 0.005); traumatic brain injury (7.96, 0.005); rat (7.77, 0.01); mechanism (7.45, 0.01)
4	30	0.896	2017	oxidative stress (36.13, 0.0001); Nrf2 (11.88, 0.001); PTEN (9.23, 0.005); atrial fibrillation (9, 0.005); Monomethyl fumarate (9, 0.005)
5	30	0.973	2015	diffusion tensor imaging (58.56, 0.0001); diffusion tensor tractography (41.4, 0.0001); corticospinal tract (29.13, 0.0001); corticoreticular pathway (22.61, 0.0001); motor recovery (20.64, 0.0001)
6	29	0.850	2017	sphingosine-1-phosphate (13.51, 0.001); nerve regeneration (6.98, 0.01); trauma (6.75, 0.01); activated microglia (6.75, 0.01); Qubin(GB7) (6.75, 0.01)
7	29	0.853	2016	cerebral hemorrhage (15.6, 0.0001); neuronal apoptosis (15.38, 0.0001); secondary brain injury (11.91, 0.001); inflammatory injury (11.72, 0.001); brain edema (11.26, 0.001)
8	27	0.766	2017	NF-kappaB (13.43, 0.001); involvement (8.42, 0.005); BIM (8.42, 0.005); cell death (7.35, 0.01)
9	26	0.770	2016	ERK 1 (6.63, 0.05); ERK 2 (6.63, 0.05); vascular dementia (6.63, 0.05); VEGF-VEGFR2 signaling pathway (6.63, 0.05); nervous system (6.63, 0.05)
10	25	0.921	2016	ischemic stroke (12.65, 0.001); puerarin (11.46, 0.001); Alzheimers disease (11.16, 0.001); cerebral amyloid angiopathy (10.7, 0.005)

2.7 关键词突现分析 运行CiteSpace在关键词聚类的基础上,通过“Burstness”获得排名前25的突现词(见图8),由临床检查和治疗向机制探索。近

年,主要突现的关键词有ICH、基因表达(miRNA)、小胶质细胞极化、血肿清除等,这些关键词可能代表ICH信号通路的研究热点和趋势。

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts

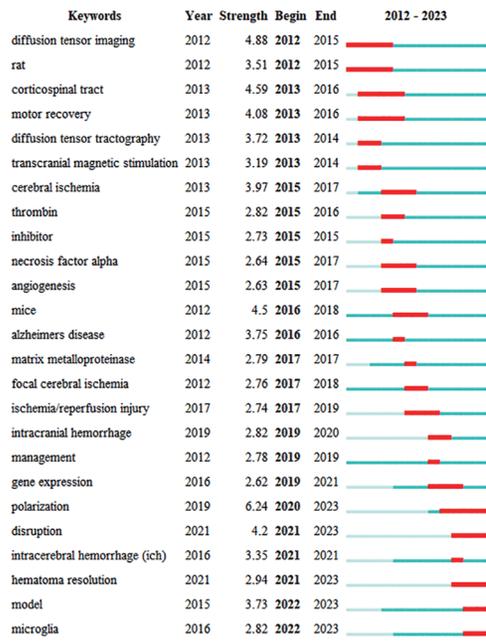


图8 ICH信号通路研究相关突现词出现的年度排序

3 讨论

3.1 研究现状 本研究基于 CiteSpace 软件,对纳入的 796 篇文献进行了可视化分析,深入挖掘与整理可视化图谱节点背后的信息,直观地展示出近年来国家、机构和科研基金分布情况、作者合作网络、关键词共现、聚类以及突现特征,提示目前 ICH 信号通路的主要研究内容、研究热点及研究方向,以期为后续研究提供科研思路和方向。本研究的文献发文量总体上均呈波动性增长,提示 ICH 信号通路的研究受到持续的关注。核心作者有 Zhang John H、Tang Jiping、Li Haiying、Shen Haitao 等,不同作者间形成较为稳定的合作团队。其中,Zhang John H、Tang Jiping 团队主要研究氧化应激反应和神经元凋亡对 ICH 发病机制的影响^[5],发现犬尿氨酸/芳香烃受体对脑出血后线粒体介导的氧化应激和神经元凋亡有调控作用,通过实验证实犬尿氨酸/芳香烃受体可能是治疗脑出血患者线粒体介导的氧化应激与神经元细胞损伤的潜在治疗靶点;白细胞共同抗原相关磷酸酶^[6]和细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)^[7]信号通路对炎症反应具有调节作用,进而探讨 ICH 发病的信号通路。Li, Haiying、Shen, Haitao 团队通过研究 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)参与细胞的炎症反应,明确了 TLR4、TNF 受体关联因子 6 重组蛋白与 NF-κB(TLR4/TNFR6/NF-κB)信号通路及 ICH 后神经炎症反应诱发 SBI 的相关性^[8];核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)可调节多种抗氧化酶,保护细胞

免受氧化应激,对清除血肿至关重要,故激活 Nrf2 信号通路有利于缓解 ICH 诱导的 SBI^[9]。通过文献作者合作网络分析发现,研究团队和研究机构彼此间缺乏合作,受研究内容或研究时间等因素的影响,各位研究者逐渐形成不同研究团队,但各团队间仍缺乏交流。本研究关键词分析显示,文献集中在神经炎症反应^[10]、氧化应激反应^[11]、神经元凋亡^[12]、SBI^[13]、小胶质细胞极化^[14]、头针治疗^[15]及 miRNA^[16]等方面对 ICH 相关调控分子及信号通路的研究。

3.2 研究热点及趋势 ICH 的发病机制极为复杂,受多种因素串扰影响,包括炎症反应、小胶质细胞的极化、氧化应激反应、miRNA 及头针治疗等诸多方面。其中,炎症级联反应与 ICH 严重程度紧密相连,因其炎症反应与血肿周围水肿、炎症细胞因子释放、血脑屏障的破坏以及白细胞浸润相关,可能导致 ICH 的不良预后^[17]。肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1 β, IL-1β)、IL-6、IL-18 等炎症细胞因子的释放会加剧周围脑组织产生炎症性损伤^[18-20]。TNF-α、IL-1β 和 IL-18 通过 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)/半胱天冬酶-1(cysteinylasspartate specific protease 1, caspase-1)/凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)信号通路的激活,来促进神经炎症反应和神经元细胞死亡^[21];IL-6、TNF-α 和 IL-1β 通过相关信号通路参与炎症反应,如 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF-κB^[22]、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF-κB^[23]、沉默调节蛋白 3(sirtuin, SIRT3)/NF-κB/黑素瘤缺乏因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)^[24]等。ICH 后,小胶质细胞被迅速招募激活,且在促炎型与抑炎型之间动态转变,促炎型小胶质细胞通过 Tim-3/Gal-9 通路促进炎症因子的释放^[25],而抑炎型小胶质细胞通过 JAK1/STAT6 通路来减缓神经炎症反应带来的脑损伤^[26]。同时,细胞因子和趋化因子的释放、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生以及氧化应激(oxidative stress, OS)反应的发生均可破坏血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的完整性, BBB 渗透性的增加促进了白细胞和炎症介质渗透到血肿周围组织,这可能导致 ICH 诱发 SBI^[27, 28]。CC 趋化因子配体 2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)作为判断 ICH 严重程度和评估预后的有效生物学指标,可通过 p38MAPK 信号通路破坏 BBB 完整性,诱发脑水肿并出现神经行为功能障碍,而 CCL2-CC 趋化因子受体 2(C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)信号通路影响血肿的吸收和扩散,在早期,CCL2/CCR2 轴可作为

缓解SBI一个有前途的靶点,而抑制这一轴的时间窗口需要进一步明确,这可能与炎症是一把双刃剑有关,其有益或有害的影响取决于时间和环境^[29]。另外,鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)信号失调也会出现BBB破坏,这是许多中枢神经系统疾病发病的早期现象。ICH后,S1P、鞘氨醇-1-磷酸受体3(sphingosine-1-phosphate receptor 3, S1PR3)和CCL2表达升高,S1PR3拮抗剂通过S1PR3/CCL2/p38MAPK信号通路使脑水肿含量减少、BBB完整性以及神经行为缺陷得以改善^[30]。因此,靶向S1PR可能是未来治疗ICH有前途的治疗方法。近年来,研究发现^[31],铁死亡作为一种新发现的铁依赖性非凋亡细胞死亡与ICH相关神经损伤密切相关。铁是血肿中红细胞裂解的主要产物,它可以形成剧毒的羟自由基,攻击DNA、蛋白质和脂质膜,从而破坏细胞功能,导致神经元死亡,而血红蛋白释放的铁诱发ROS的形成,这也会导致铁死亡,故其可能在ICH后SBI中发挥重要作用^[32]。Nrf2是氧化应激环境下的主要调控因子,并作为抗氧化剂保护细胞免受铁死亡^[33]。通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)、Nrf2/抗氧化反应元件(antioxidant Response Element, ARE)/谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、Nrf2/Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)信号通路抑制ROS的产生,从而减少神经元铁死亡,改善ICH预后,为ICH提供新的治疗靶点^[34]。另外,Nrf2被磷酸化的ERK1/2激活后进入细胞核,促进具有抗氧化、抗凋亡和抗炎作用的血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)转录,故ERK/Nrf2/HO-1信号通路亦可作为治疗ICH的潜在药物靶点^[35, 36]。目前,头针(scalp acupuncture, SA)治疗通过激活p62/Keap1/Nrf2信号通路保护细胞免受铁死亡诱发的OS损伤^[37];通过百会透刺曲鬓针法抑制巨噬细胞诱导的C型凝集素受体(mincle Macrophage-inducible C-type lectin, Mincle)/脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk)信号通路,减少促炎因子的释放及炎症级联反应^[38];通过激活神经系统疾病音猬因子(sonic hedgehog, Shh)信号通路,促进神经突生长和突触再生并抑制过氧化氢诱导的神经元凋亡^[39]等,均可缓解ICH诱导的SBI。研究发现,ICH后血清或脑脊液中miRNAs的表达发生变化,如miRNA-126-3p通过靶向脑血管内皮中磷酸肌醇-3-激酶调节亚基2(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2, PIK3R2)和蛋白激酶B(Protein Kinase B, AKT)信号通路参与ICH后血脑屏障保护^[40];miRNA-7通过抑制TLR4信号通路来减轻炎症反应^[41];miRNA-223通过下调

NLRP3炎性小体的表达抑制促炎型小胶质细胞激活,减轻炎症反应^[42];miRNA-183-5p通过抑制HO-1减少氧化应激带来的脑组织损伤^[43];miRNA-144-3p通过激活PI3K/AKT信号通路导致ICH后神经功能障碍和神经细胞凋亡^[44]等,这些miRNAs参与调控的相关分子及信号通路可以作为治疗ICH不同时间窗口的潜在分子靶点为改善ICH预后提供新思路。

综上所述,本研究基于文献计量学方法,应用CiteSpace可视化展现和分析相关文献的作者、机构、关键词,对ICH信号通路研究的情况深入挖掘,将ICH信号通路的重点研究方向、主题、研究热点等信息展现出来,并进一步预测目前的热点研究内容为炎症反应、小胶质细胞的极化、氧化应激反应、miRNA及头针治疗等,为进一步挖掘该领域的研究内容奠定基础,也为后续研究提供参考。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:孔德敏负责设计论文框架、起草论文及进行相关数据收集、统计学分析和绘制图表且负责论文修改;邹伟负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Lu C, Tan C, Ouyang H, et al. Ferroptosis in intracerebral hemorrhage: a panoramic perspective of the metabolism, mechanism and theranostics[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(5): 1348-1364.
- [2] Schrag M, Kirshner H. Management of intracerebral hemorrhage: JACC focus seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(15): 1819-1831.
- [3] Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, et al. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(11): 1534-1538.
- [4] Murray AG, Wardeh M, McIntyre KM. Using the H-index to assess disease priorities for salmon aquaculture[J]. *Prev Vet Med*, 2016, 126(4): 199-207.
- [5] Ren R, Fang Y, Sherchan P, et al. Kynurenine/aryl hydrocarbon receptor modulates mitochondria-mediated oxidative stress and neuronal apoptosis in experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(16-18): 1111-1129.
- [6] Le C, Hu X, Tong L, et al. Inhibition of LAR attenuates neuroinflammation through RhoA/IRS-1/Akt signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(6): 869-881.
- [7] Yan J, Zuo G, Sherchan P, et al. CCR1 activation promotes neuroinflammation through CCR1/TPR1/ERK1/2 signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3): 1170-1183.
- [8] Yang Y, Tan X, Xu J, et al. Luteolin alleviates neuroinflammation via downregulating the TLR4/IRF6/NF- κ B pathway after intracerebral hemorrhage[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126(6): 110044.
- [9] Tan X, Yang Y, Xu J, et al. Luteolin exerts neuroprotection via modulation of the p62/Keap1/Nrf2 pathway in intracerebral hemorrhage[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10(1): 1551.
- [10] Dai S, Wei J, Zhang H, et al. Intermittent fasting reduces neuroinflammation in intracerebral hemorrhage through the Sirt3/Nrf2/

- HO-1 pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 122.
- [11] Shao L, Chen S, Ma L. Secondary brain injury by oxidative stress after cerebral hemorrhage: recent advances[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 853589.
- [12] Guo C, Zhou X, Wang X, et al. Annao Pingchong Decoction alleviate the neurological impairment by attenuating neuroinflammation and apoptosis in intracerebral hemorrhage rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 310: 116298.
- [13] Zhang Y, Yu W, Flynn C, et al. Interplay between gut microbiota and NLRP3 inflammasome in intracerebral hemorrhage[J]. *Nutrients*, 2022, 14(24): 5251.
- [14] Guo H, Zhang W, Wang Z, et al. Dexmedetomidine post-conditioning protects blood-brain barrier integrity by modulating microglia/macrophage polarization via inhibiting NF- κ B signaling pathway in intracerebral hemorrhage[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15(9): 977941.
- [15] Liu P, Yu X, Dai X, et al. Scalp acupuncture attenuates brain damage after intracerebral hemorrhage through enhanced mitophagy and reduced apoptosis in rats[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13(12): 718631.
- [16] Gareev I, Beyerli O, Liang Y, et al. The role of mitochondria-targeting miRNAs in intracerebral hemorrhage[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(5): 1065-1080.
- [17] Bader ER, Pana TA, Barlas RS, et al. Elevated inflammatory biomarkers and poor outcomes in intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurol*, 2022, 269(12): 6330-6341.
- [18] Yu J, Guo M, Li Y, et al. Astragaloside IV protects neurons from microglia-mediated cell damage through promoting microglia polarization[J]. *Folia Neuropathol*, 2019, 57(2): 170-181.
- [19] Tschoe C, Bushnell CD, Duncan PW, et al. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets[J]. *J Stroke*, 2020, 22(1): 29-46.
- [20] Song D, Yeh CT, Wang J, et al. Perspectives on the mechanism of pyroptosis after intracerebral hemorrhage[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(9): 989503.
- [21] Ye X, Zuo D, Yu L, et al. ROS/TXNIP pathway contributes to thrombin induced NLRP3 inflammasome activation and cell apoptosis in microglia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(2): 499-505.
- [22] Shang Y, Dai S, Chen X, et al. microRNA-93 regulates the neurological function, cerebral edema and neuronal apoptosis of rats with intracerebral hemorrhage through TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(22): 3160-3176.
- [23] Wang L, Jiao W, Wu J, et al. Ulinastatin alleviates early brain injury after intracerebral hemorrhage by inhibiting necroptosis and neuroinflammation via MAPK/NF- κ B signaling pathway[J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 37(3): e370301.
- [24] Li X, Zhang H, Zheng W, et al. Ozanimod-dependent activation of SIRT3/NF- κ B/AIM2 pathway attenuates secondary injury after intracerebral hemorrhage[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(3): 1117-1131.
- [25] Chen ZQ, Yu H, Li HY, et al. Negative regulation of glial Tim-3 inhibits the secretion of inflammatory factors and modulates microglia to anti-inflammatory phenotype after experimental intracerebral hemorrhage in rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(6): 674-684.
- [26] He Y, Gao Y, Zhang Q, et al. IL-4 switches microglia/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neurological damage by modulating the JAK1/STAT6 pathway following ICH[J]. *Neuroscience*, 2020, 437(6): 161-171.
- [27] Zeng J, Chen Y, Ding R, et al. Isoliquiritigenin alleviates early brain injury after experimental intracerebral hemorrhage via suppressing ROS- and/or NF- κ B-mediated NLRP3 inflammasome activation by promoting Nrf2 antioxidant pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 119.
- [28] Guo F, Xu D, Lin Y, et al. Chemokine CCL2 contributes to BBB disruption via the p38 MAPK signaling pathway following acute intracerebral hemorrhage[J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 1872-1884.
- [29] Wang J, Bian L, Du Y, et al. The roles of chemokines following intracerebral hemorrhage in animal models and humans[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 15(1): 1091498.
- [30] Xu D, Gao Q, Wang F, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 is implicated in BBB injury via the CCL2-CCR2 axis following acute intracerebral hemorrhage[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(6): 674-686.
- [31] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [32] Ren S, Chen Y, Wang L, et al. Neuronal ferroptosis after intracerebral hemorrhage[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9(8): 966478.
- [33] Abdalkader M, Lampinen R, Kanninen KM, et al. Targeting Nrf2 to suppress ferroptosis and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12(7): 466.
- [34] Sun Y, Li Q, Guo H, et al. Ferroptosis and iron metabolism after intracerebral hemorrhage[J]. *Cells*, 2022, 12(1): 90.
- [35] Xu J, Firouz SM, Farrokhan M, et al. Potential anti-inflammatory effect of anti-HMGB1 in animal models of ICH by downregulating the TLR4 signaling pathway and regulating the inflammatory cytokines along with increasing HO1 and NRF₂[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 915(1): 174694.
- [36] Deng S, Liu S, Jin P, et al. Albumin reduces oxidative stress and neuronal apoptosis via the ERK/Nrf2/HO-1 pathway after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(2): 8891373.
- [37] Li MY, Dai XH, Yu XP, et al. Scalp acupuncture protects against neuronal ferroptosis by activating the p62-Keap1-Nrf2 pathway in rat models of intracranial haemorrhage[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(1): 82-96.
- [38] Liu XY, Dai XH, Zou W, et al. Acupuncture through *Baihui* (DU20) to *Qubin* (GB7) mitigates neurological impairment after intracerebral hemorrhage[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(8): 1425-1432.
- [39] Zhang B, Dai XH, Yu XP, et al. *Baihui* (DU20)-penetrating-*Qubin* (GB7) acupuncture inhibits apoptosis in the perihemorrhagic penumbra[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(9): 1602-1608.
- [40] Xi T, Jin F, Zhu Y, et al. microRNA-126-3p attenuates blood-brain barrier disruption, cerebral edema and neuronal injury following intracerebral hemorrhage by regulating PIK3R2 and Akt[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(1/2): 144-151.
- [41] Mracsko E, Veltkamp R. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8(11): 388.
- [42] Yang Z, Zhong L, Xian R, et al. microRNA-223 regulates inflammation and brain injury via feedback to NLRP3 inflammasome after intracerebral hemorrhage[J]. *Mol Immunol*, 2015, 65(2): 267-276.
- [43] Wang Y, Song Y, Pang Y, et al. miR-183-5p alleviates early injury after intracerebral hemorrhage by inhibiting heme oxygenase-1 expression[J]. *Aging*, 2020, 12(13): 12869-12895.
- [44] Fan W, Li X, Zhang D, et al. Detrimental role of miRNA-144-3p in intracerebral hemorrhage induced secondary brain injury is mediated by formyl peptide receptor 2 downregulation both *in vivo* and *in vitro*[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(6): 723-738.

引证本文:孔德敏,邹伟.基于CiteSpace对近10年脑出血信号通路研究进展的可视化分析[J].中馈与神经疾病杂志,2023,40(12): 1119-1125.