

·综述·

本文引用:周鑫,李兰,付子煜,欧阳林旗,胡华,陈镇,邓桂明.脑缺血再灌注不同阶段的损伤机制及中药干预作用[J].湖南中医药大学学报,2025,45(6):1179-1186.

脑缺血再灌注不同阶段的损伤机制及中药干预作用

周鑫¹,李兰¹,付子煜¹,欧阳林旗¹,胡华¹,陈镇¹,邓桂明^{1,2*}

1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;2.湖南中医药大学第二附属医院,湖南长沙410005

〔摘要〕脑缺血再灌注损伤(CIRI)是脑卒中后常见并发症,其发病机制复杂,临床预后欠佳。CIRI可划分为急性缺血期、再灌注早期及再灌注后期,不同阶段损伤机制各具特征又相互影响,共同加速病程进展,最终导致不可逆脑损伤。急性缺血期以能量代谢障碍和钙离子超载为主;再灌注早期氧化应激与炎症反应剧烈;再灌注后期铁死亡和神经再生障碍导致脑组织不可逆损伤。中药治疗CIRI具有独特优势,可通过抗氧化应激、抑制炎症反应、保护线粒体功能、调节钙离子稳态等多途径、多靶点协同作用,综合改善CIRI病理进程。本文系统梳理CIRI阶段性损伤机制,总结中药干预CIRI的实验研究进展,以期对中药治疗CIRI的机制研究及临床转换提供新思路。

〔关键词〕脑缺血再灌注;中药;中药单体;中药复方;发病机制;作用机制

〔中图分类号〕R255.2

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.06.029

Injury mechanisms at different stages of cerebral ischemia-reperfusion and the interventional effects of Chinese medicines

ZHOU Xin¹, LI Lan¹, FU Ziyu¹, OUYANG Linqi¹, HU Hua¹, CHEN Zhen¹, DENG Guiming^{1,2*}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. The Second Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China

〔Abstract〕 Cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI), a common complication following stroke, is characterized by complex pathogenesis and poor clinical prognosis. CIRI can be divided into three phases: acute ischemia, early reperfusion, and late reperfusion. Each phase exhibits distinct yet interconnected injury mechanisms that collectively accelerate disease progression, ultimately leading to irreversible brain damage. The acute ischemic phase is dominated by energy metabolism dysfunction and calcium overload; the early reperfusion phase is marked by severe oxidative stress and inflammatory responses; while the late reperfusion phase involves ferroptosis and impaired neurogenesis, contributing to irreversible brain tissue damage. Chinese medicines demonstrates unique advantages in treating CIRI by exerting synergistic effects through multiple pathways and targets, such as antioxidant stress, inhibiting inflammatory responses, protecting mitochondrial function, and regulating calcium ion homeostasis, thereby comprehensively ameliorating the pathological process of CIRI. This paper systematically reviews the phased injury mechanisms of CIRI and summarizes the experimental research progress of Chinese medicines interventions in CIRI, aiming to provide new insights for the mechanistic study and clinical translation of Chinese medicines in treating CIRI.

〔Keywords〕 cerebral ischemia-reperfusion; Chinese medicines; Chinese medicine monomer; Chinese medicine compound; pathogenesis; mechanism of action

〔收稿日期〕2025-03-25

〔基金项目〕湖南省中医药科研计划重点课题(A2023015);长沙市科技计划项目科技创新平台项目(kh2201060)。

〔通信作者〕* 邓桂明,女,博士,研究员,博士研究生导师,E-mail:guimingd1004@163.com。

脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)是指在缺血性脑卒中后,血流和氧气供应恢复,神经细胞结构和功能进一步受损的病理过程^[1]。根据病理生理变化,CIRI可分为急性缺血期、再灌注早期和再灌注后期3个主要阶段^[2]。在急性缺血期,脑组织缺氧导致线粒体功能紊乱,腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)生成减少,无法满足细胞正常功能需求,细胞内离子泵功能障碍,引起细胞内钙离子超载(这一时期特指实验或临床中血流中断并计划恢复的阶段);再灌注后数分钟至数天(即再灌注早期),氧化应激的加剧导致线粒体持续被活性氧(reactive oxygen species, ROS)损伤,同时炎症反应被进一步激活;再灌注后数小时至数周(即再灌注后期),铁死亡导致的细胞损伤和神经元再生障碍愈发严重^[3]。若缺乏有效干预,这些相互作用的机制最终会导致脑组织不可逆的损伤。中药及其复方在治疗 CIRI 领域展现出独特的优势,能够通过多成分、多途径、多靶点的作用机制干预 CIRI 的复杂病理过程,例如通过调节关键信号通路抑制细胞凋亡、氧化应激和炎症反应等多个环节,发挥神经保护作用,同时通过促进血管生成、改善血脑屏障功能以及激活神经干细胞增殖和分化等机制,为脑卒中后神经功能重建提供干预策略^[4]。本文系统总结 CIRI 不同阶段的主要机制,并探讨中药活性成分、单味药及中药复方对 CIRI 的作用靶点,以期为中医药治疗 CIRI 的临床应用及新药开发提供一定理论基础。

1 CIRI 不同阶段的损伤机制

1.1 急性缺血期

线粒体能量代谢障碍和钙离子超载往往出现在 CIRI 早期阶段,即急性缺血期^[2]。供氧中断致使线粒体内膜末端电子传递链(electron transfer chain, ETC)上的复合体 I~IV 活性受抑制,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化还原失衡,ATP 合成显著减少,引起能量代谢障碍^[5]。同时,细胞内电化学梯度改变,促使钙离子通道异常开放,大量 Ca^{2+} 内流造成钙超载^[6-7]。钙超载通过级联反应加剧线粒体损伤:钙蛋白酶-1/2 异常活化可降解细胞骨架蛋白,引发突触前膜谷氨酸囊泡过量释放,产生兴奋性氨基酸神经毒性;线粒体钙单向转运体介导的钙超载可诱导线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)持续开放,导致其内膜通透性改变及基

质肿胀^[8-9]。在线粒体损伤过程中,细胞色素 C(cytochrome C, Cyt C)及细胞凋亡诱导因子释放,激活胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, Caspase)-9/Caspase-3 级联反应,最终导致 DNA 片段化及程序性细胞死亡^[10]。上述病理机制表明,急性缺血期线粒体能量代谢异常与钙稳态失衡的共同作用,成为神经元不可逆损伤的关键分子基础。

1.2 再灌注早期

在缺血再灌注病理进程早期,血流再灌注虽能恢复组织供氧,但会触发氧化应激反应。线粒体 ETC 发生解偶联,导致超氧阴离子及羟自由基等 ROS 过量生成^[11]。ROS 通过双重机制加剧神经损伤,一是直接攻击线粒体内膜,致膜电位崩溃、ATP 合成效率降低,引发脂质过氧化,造成线粒体结构不可逆损伤;二是激活核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)信号通路,上调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子表达,促进中性粒细胞浸润与小胶质细胞 M1 型极化,形成炎症-氧化应激反馈循环^[11-12]。TNF- α 可诱导星形胶质细胞转化,破坏血脑屏障,引发血管源性脑水肿及免疫细胞外渗^[13-14]。上述病理过程表明,再灌注早期氧化应激与炎症网络的交互作用是脑缺血继发性损害的核心驱动因素。

1.3 再灌注后期

在 CIRI 后期,铁死亡与神经再生障碍成为不可逆神经损伤的核心病理基础。转铁蛋白受体 1 表达上调及铁输出蛋白表达抑制,导致通过二价金属离子转运体介导的线粒体铁内流增多, Fe^{2+} 催化多不饱和脂肪酸脂质过氧化,破坏线粒体嵴结构并诱导 mPTP 持续开放^[15]。同时,谷胱甘肽过氧化物酶 4 活性因谷胱甘肽耗竭受抑,引发线粒体膜破裂及铁死亡^[16-17]。神经再生障碍表现为修复信号抑制及微环境毒性增强:脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达下调,抑制突触可塑性调控功能;活化的星形胶质细胞分泌抑制性基质形成胶质瘢痕,进一步阻断轴突生长^[18-19]。铁死亡释放的脂质过氧化产物也会抑制神经细胞迁移与分化,形成铁死亡-神经再生抑制的恶性循环^[20-21]。上述机制表明,再灌注后期的铁死亡与神经再生障碍通过“氧化-炎症-再生抑制”相互影响,导致神经元不可逆性丢失及神经网络重构失败,最终引发持久性神经功能缺损。

2 中药及其复方干预CIRI

2.1 中药活性成分

中药活性成分是中药药效的物质基础,通过靶向调控线粒体稳态、氧化应激、炎症反应与神经再生等病理环节干预 CIRI,体现了中药“多成分-多靶点-多通路”协同作用的独特优势。

异甘草素作为中药甘草的活性成分,具有抗CIRI作用。刘成等^[22]发现,中高剂量异甘草素能显著增加大鼠神经干细胞 C17.2 的成球数量。神经干细胞的增殖能力与神经修复密切相关,该结果为异甘草素促进脑损伤后神经再生提供了直接证据。在体内实验中,术后 12 h 开始进行异甘草素干预,连续给药 14 d 后能有效减少大脑中动脉闭塞模型 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 大鼠的脑梗死体积,降低脑含水量,同时上调 Notch 受体细胞内结合域 1 和 Hes1 蛋白表达水平,说明异甘草素能通过调控 Notch 信号通路发挥保护作用。孙家贺等^[23]通过线栓法构建 MCAO 大鼠模型,再灌注前腹腔注射异丹叶大黄素,发现治疗后磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase

B, Akt) 蛋白表达显著升高,且实时荧光定量结果显示,抗凋亡因子的基因表达量上调,提示异丹叶大黄素可能通过 PI3K/Akt 信号通路减轻脑损伤。何首乌苷已被证实具有显著的神经保护作用^[24]。曾红雨等^[25]首次证实何首乌苷能通过 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/含亮氨酸拉链/EF 手的跨膜蛋白 1 (leucine zipper/EF hand containing transmembrane protein 1, LETM1) 通路降低 PC12 细胞中线粒体钙超载,其对神经元的保护作用呈剂量依赖性。三七总皂苷具有抗血小板聚集和提升脑血流量的作用,被广泛用于心脑血管疾病治疗^[26]。周玉嘉等^[27]在 MCAO 大鼠复流 2 h 后通过尾静脉注射三七总皂苷,发现早期干预可下调 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)/NF- κ B 信号通路,抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体的形成,并减少白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 分泌,从而保护缺血再灌注脑组织。该结果强调了 CIRI 早期抗炎治疗的重要性。此外,三七总皂苷、茯苓多糖、黄精多糖等中药有效成分也被证明对 CIRI 有较好的疗效。详见表 1。

表 1 中药活性成分调控 CIRI 的作用机制

Table 1 The mechanism of action of active components in Chinese medicine in regulating CIRI

中药活性成分	动物及造模方式	给药时间及方式	作用通路	调节机制	文献
异甘草素	SD 大鼠;MCAO	术后 12 h 开始每天灌胃, 干预 14 d	Notch 信号通路	抑制细胞凋亡, 减轻氧化应激和炎症反应	[22]
异丹叶大黄素	SD 大鼠;MCAO	术后腹腔注射给药	PI3K/Akt 信号通路	调控氧化应激, 抑制细胞凋亡	[23]
何首乌苷	SD 大鼠;MCAO	术后 90 min 腹腔注射	PINK1/LETM1 信号通路	降低线粒体钙离子水平, 促进线粒体自噬	[25]
三七总皂苷	SD 大鼠;MCAO	复流 2 h 后尾静脉注射	TLRS/NF- κ B 信号通路信号通路	减少炎症损伤	[27]
茯苓多糖	SD 大鼠;MCAO	术后灌胃给药 4 周	RhoA/ROCK2 信号通路	减轻氧化应激, 抗炎, 改善细胞凋亡	[28]
黄精多糖	SD 大鼠;MCAO	术前灌胃给药 7 d	TLR4/NLRP3 信号通路	抗炎, 抑制细胞焦亡	[29]
人参皂苷 Rb1	C57 小鼠;MCAO	造模前腹腔注射 3 d	Wnt/ β -catenin 信号通路	抗氧化应激, 抗炎	[30]
淫羊藿苷	SD 大鼠;MCAO	术后灌胃给药 13 d	NLRP3 炎症小体	抗炎	[31]
赤芍总苷	SD 大鼠;MCAO	术后灌胃给药 7 d	P2X7 受体/NLRP3 信号通路	抗炎, 抑制细胞焦亡	[32]
连翘苷	SD 大鼠;MCAO	术前腹腔注射给药 3 d	NLRP3 通路	抗炎, 抗氧化	[33]
黄芩素	SD 大鼠;MCAO	术后腹腔注射给药 1 次	PI3K/Akt 信号通路	抗炎, 抗氧化应激	[34]
地苿提取物	SD 大鼠;MCAO	术后灌胃给药 7 d	—	抗氧化应激, 改善内质网应激	[35]
青蒿琥酯	C57 小鼠;MCAO	术后 10 min 内腹腔注射给药	Notch 信号通路	抗炎	[36]
槲皮素	SD 大鼠;MCAO	术前灌胃 3 d	PINK1/parkin 信号通路	激活线粒体自噬	[37]
小檗碱	SD 大鼠;MCAO	术后尾静脉注射	TLR4/p38 蛋白信号通路	抗炎, 改善神经功能	[38]
苦参总黄酮	SD 大鼠;MCAO	术后灌胃给药 7 d	Wnt/ β -catenin 信号通路	抗炎, 抗凋亡	[39]

注: RhoA/ROCK2. Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 2。

2.2 单味中药

单味中药在 CIRI 治疗中同样具有显著效果。牛黄具有开窍清心、豁痰凉肝、息风的作用,可用于 CIRI 急性期的治疗。褚坦路等^[40]发现,牛黄可抑制大鼠脑组织小胶质细胞中 NLRP3 的活化,并促进其由 M1 型向 M2 型极化。通过构建 BV2 细胞糖氧剥夺/再灌注模型进一步证实牛黄可显著降低 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)及 Caspase-1 的表达,减少炎症因子的分泌^[40]。任救宏等^[41]在预防性灌胃牛黄溶液 3 d 后构建 MCAO 大鼠模型,首次发现牛黄通过调控 PI3K/Akt 信号通路升高血管内皮生长因子、血管生成素 1 水平促进血管再生,并增强抗凋亡蛋白和相关 mRNA 的表达抑制凋亡。牛黄“炎症-血管-凋亡”三位一体的干预模式,恰与中医“急症治标,痰瘀并祛”的急症治疗思想相契合^[42]。冰片能透过血脑屏障,对脑部疾病的治疗具有显著疗效。芦丹妮等^[43]对比艾片、合成冰片和天然冰片 3 种冰片在 CIRI 急性期的治疗效果,发现三者均可恢复神经元数量,抑制小胶质细胞活化,减轻炎症损伤,证实冰片具有调节神经免疫微环境的多维保护作用。同时,该研究注意到含冰片药物可能有助于 CIRI 患者语言功能的恢复,其中艾片的作用最为显著,除抗炎外还可以改善运动、情绪及记忆功能。不同冰片的治疗效果不同,提示同类药材的精细化研究对临床精准用药具有重要意义。此外,菊花、赤芍等中药对 CIRI 也具有改善作用。详见表 2。

2.3 中药复方及中成药

中医学认为,中风可由风、火、痰、瘀、虚五邪相

互影响致病,病位涉及肝、肾、脾、脑等^[48],如肝肾阴虚导致肝风内动,火热上扰清窍;中焦脾胃失运导致痰湿聚积。因此,治疗 CIRI 主要以补肝肾、益精血、益气活血、祛瘀化痰方药为主^[49]。中药复方及中成药治疗 CIRI 的现代研究是传统中医药理论与现代药理学研究的结合,为 CIRI 的临床治疗提供了新视角。

左归丸具有滋阴补肾、益精填髓的功效。研究表明,左归丸能通过调节雌激素受体产生类雌激素样作用,改善 CIRI^[50]。其作用机制可能与左归丸通过内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERs)/PI3K/Akt 信号通路影响大鼠血清中丙二醛及炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的含量,提高谷胱甘肽过氧化物酶水平,从而减轻炎症及氧化应激反应有关^[51-52]。此外,左归丸通过上调 B 细胞淋巴瘤因子-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2),下调 Cleaved-Caspase3、Bax 表达,降低脑梗死体积和细胞凋亡率^[53]。凋亡调控的协同效应进一步强化了其“补肾填髓”功效的分子基础。补阳还五汤为益气活血的代表方剂,由黄芪、当归、赤芍、地龙等多味中药组成,临床用于改善脑卒中后的颅内水肿、脑组织炎症及动脉粥样硬化斑块^[54]。糖苷是补阳还五汤的药效物质基础,通过调节核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)介导的抗氧化途径抑制神经元焦亡^[55], Nrf2 作为氧化还原平衡的核心调控因子能间接抑制 NLRP3 炎性小体,但该方是否直接干预炎症-氧化应激交互通路仍有待阐明。辛紫媛等^[56]发现,补阳还五汤能有效改善 CIRI 大鼠的神经功能损伤,缩小脑梗死面积,促进神经元形态恢复,其机制与增强沉默信息调节蛋白 1(silent information regulator 1, SIRT1)

表 2 单味中药调控 CIRI 的作用机制

Table 2 The mechanism of action of single Chinese herbal medicine in regulating CIRI

单味中药	动物及造模方式	给药时间及方式	作用通路	调节机制	文献
牛黄	SD 大鼠;MCAO	术后 6、24、48 h 灌胃	NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路	减少小胶质细胞炎性极化,抗炎	[40]
	SD 大鼠;MCAO	预防性灌胃给药 3 d,取材前 30 min 灌胃	PI3K/Akt 信号通路	抑制凋亡,神经元保护作用	[41]
冰片	SD 大鼠;MCAO	术前连续给药 3 d,术后第 2 天再给药	—	抑制小胶质细胞活化,抗炎	[43]
菊花	SD 大鼠;MCAO	术前连续 7 d 灌胃	NLRP3/Caspase-1 信号通路	抗炎,抗细胞焦亡	[44]
赤芍	SD 大鼠;MCAO	术前静脉给药 7 d	—	抗氧化应激,抗凋亡	[45]
丹参	SD 大鼠;MCAO	术前连续灌胃 7 d	PI3K/Akt 信号通路	抗氧化应激,抗凋亡	[46]
黄芪	SD 大鼠;MCAO	术前灌胃 3 d,造模后 1 h、1 d 和 2 d 再次给予相应剂量	—	抗炎,抗凋亡,保护血脑屏障,抑制小胶质细胞活化	[47]

表达,降低NF- κ B、IL-6及TNF- α 水平有关,表明补阳还五汤的神经保护作用可能通过调节SIRT1/NF- κ B信号通路实现。小续命汤记载于《备急千金要方·治诸风方》,由麻黄、防己、人参等12味药组成,具有解毒祛瘀、化痰通络的功效,在临床上被广泛应用于中风及其后遗症。WANG等^[57]发现,小续命汤预处理可改善MCAO大鼠神经行为缺陷,逆转神经元损伤。进一步构建HT22细胞糖氧剥夺/再灌注模型发现,其作用机制与上调神经可塑性相关蛋白的表达,抑制再灌注早期非受体酪氨酸激酶2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的磷酸化有关^[57]。丁慧敏等^[58]发现,小续命汤还可调控缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)与Bcl-2/腺病毒E1B相互作用蛋白3(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3, BNIP3)通路,激活线粒体自噬,维持能量稳态。通心络胶囊由人参、水蛭、冰片等中药组成,具有益气活血、通络止痛的功效。高志杰等^[59]发现,通心络胶囊在给药3 d后对CIRI小鼠具有较好的治疗作用,治疗效果呈剂量依赖性。结合网络药理学发现,通心络胶囊可能通过调控Akt、多巴胺受体DRD2等靶点改善CIRI^[59-60]。丹灯通脑软胶囊则通过提高

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和HIF-1 α 的表达,降低血管抑制素和内皮抑制素水平,促进血管生成,改善CIRI^[61]。此外,桃红四物汤、温阳复元汤、脑心通胶囊等复方及中成药也被证明对CIRI有较好的疗效。详见表3。

3 结语与展望

CIRI致病因素复杂,严重影响患者生活质量,其病理机制具有阶段性和因果关联性,多环节相互作用可加速病程进展^[70]。中药多靶点、多途径的作用特点恰能与CIRI机制的复杂性相对应。当前研究主要集中在中药单体和复方的作用机制。单味药中开窍类药物(如冰片和牛黄)在急性期治疗效果显著。冰片具有良好的渗透性,能够促进药物透过血脑屏障,提高药效;牛黄则兼具清热解毒、抗炎及神经保护作用^[41,71]。然而开窍类药物易耗伤正气,需通过配伍(如联合益气药物)减少毒副作用,未来可进一步探索开窍药与不同药物的配伍方案,优化CIRI治疗策略。部分药物(如何首乌苷、小续命汤)表现出生物学效应的双面性:对线粒体自噬的调控既可发挥神经保护作用,也可能因作用阈值差异产生潜在风险。这种特性提示,在研究中需注意中药的量效关系,为临床精准用药奠定基础。

表3 中药复方及中成药调控CIRI的作用机制

Table 3 The mechanism of action of Chinese medicine compounds and Chinese patent medicines in regulating CIRI

名称	动物及造模方式	给药时间及方式	作用通路	调节机制	文献
左归丸	SD大鼠;MCAO	术前连续灌胃给药10 d	ERs/PI3K/Akt信号通路	抗氧化,抗炎	[52]
补阳还五汤	SD大鼠;MCAO	术后灌胃3 d	SIRT1/NF- κ B p65信号通路	抗炎	[56]
小续命汤	SD大鼠;MCAO	术后灌胃2周	HIF-1 α /BNIP3信号通路	促进线粒体自噬	[58]
桃红四物汤	SD大鼠;MCAO	术后灌胃7 d	JAK2/STAT3信号通路	促进小胶质细胞极化,介导血管新生	[62]
温阳复元方	SD大鼠;MCAO	术后灌胃7 d	AGE-AGE受体/NF- κ B/p38蛋白信号通路	抗氧化应激,抗炎,抗凋亡	[63]
通窍活血汤	SD大鼠;MCAO	术后每天腹腔注射2次	—	抗氧化应激,抑制铁死亡	[64]
栝楼桂枝汤	SD大鼠;MCAO	术后灌胃7 d	miRNA210/HIF/VEGF信号通路	增强血管生成	[65]
侯氏黑散	SD大鼠;MCAO	术后灌胃给药7 d	—	调控脂质代谢和动脉粥样硬化通路	[66]
脑泰方	SD大鼠;MCAO	术前灌胃7 d	GCN2-ATF4通路相关通路	抑制铁死亡,改善坏死性凋亡	[67]
通心络胶囊	C57小鼠;MCAO	术后灌胃给药3 d	cGMP/PKG信号通路	抗炎	[59]
丹灯通脑软胶囊	SD大鼠;MCAO	术后给药14 d	HIF-1 α /VEGFA/Notch1信号通路	促进血管生成	[61]
红花黄色素氯化钠注射液	SD大鼠;MCAO	拔出栓线前2 min尾静脉注射	PI3K/Akt信号通路	抗炎	[68]
脑心通胶囊	SD大鼠;MCAO	术前连续灌胃5 d,每天2次	TP53/PINK/Prakin信号通路	加速线粒体自噬	[69]

注:AGE.晚期糖基化终末产物;GCN2.一般性调控阻遏蛋白激酶;ATF4.活化转录因子4;TP53.肿瘤受体P53。

现阶段研究主要采用基于西医病理机制构建的 MCAO 动物模型,缺乏中医分型和证候验证,难以体现辨证论治理念。未来应结合中医证候建立动物模型,更好地探索中医药治疗 CIRI 的优势和临床应用价值。机制研究方面,普遍关注药物在氧化应激和抗炎等 CIRI 早期病理环节发挥的作用,对晚期(神经修复)关注较少,采用长期模型或有助于系统性探究 CIRI 全病程机制。部分实验采用提前给药的干预方式,这种研究策略符合 CIRI 需预防和迅速干预的原则,也能较好地模拟药物在早期发挥保护作用的过程,可用于高风险发病患者的预防性治疗。同时,应进一步研究更快速、更高效的给药方式,减少发病后因时间延误导致的神经损伤加重。纳米技术、靶向药物递送系统等新型技术,可提升药物的生物利用度,增强药物在脑组织的作用效果,为中药快速治疗 CIRI 提供了新的思路。此外,也需进一步优化药物筛选策略,寻找更具针对性、疗效更优的治疗药物。可以结合现代药理学、分子生物学和计算机辅助药物设计等方法,挖掘中药有效成分,明确作用靶点,探索其在 CIRI 治疗中的应用潜力。

综上所述,当前中药治疗 CIRI 的研究虽取得了一定进展,但仍存在诸多不足,如单味药研究较少、动物模型缺乏中医辨证、给药方式尚待优化等。未来的研究应注重药物配伍的合理性及量效关系,探索更符合中医理论的动物模型,同时开发更快速的给药方式,并结合现代技术手段优化新药的筛选与应用,以期在 CIRI 的治疗中实现更好的临床效果。

参考文献

- [1] KAPANOVA G, TASHENOVA G, AKHENBEKOVA A, et al. Cerebral ischemia reperfusion injury: From public health perspectives to mechanisms[J]. *Folia Neuropathologica*, 2022, 60(4): 384–389.
- [2] 姜辰, 叶建林. 基于线粒体的缺血性脑卒中病理机制研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(3): 323–326.
- [3] GUTIÉRREZ M, MERINO J J, ALONSO DE LECIÑANA M, et al. Cerebral protection, brain repair, plasticity and cell therapy in ischemic stroke[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2009, 27(Suppl 1): 177–186.
- [4] ZHU T, WANG L, FENG Y C, et al. Classical active ingredients and extracts of Chinese herbal medicines: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and molecular mechanisms for ischemic stroke[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 8868941.
- [5] MURPHY M P, HARTLEY R C. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2018, 17(12): 865–886.
- [6] VARLAMOVA E G, PLOTNIKOV E Y, TUROVSKY E A. Neuronal calcium sensor-1 protects cortical neurons from hyperexcitation and Ca²⁺ overload during ischemia by protecting the population of GABAergic neurons[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(24): 15675.
- [7] LIAO Q S, DU Q, LOU J, et al. Roles of Na⁺/Ca²⁺ exchanger 1 in digestive system physiology and pathophysiology[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2019, 25(3): 287–299.
- [8] METWALLY E, ZHAO G L, LI W H, et al. Calcium-activated calpain specifically cleaves glutamate receptor II A but not II B at the Drosophila neuromuscular junction[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2019, 39(15): 2776–2791.
- [9] LAMBERT J P, LUONGO T S, TOMAR D, et al. MCUB regulates the molecular composition of the mitochondrial calcium uniporter channel to limit mitochondrial calcium overload during stress[J]. *Circulation*, 2019, 140(21): 1720–1733.
- [10] LI C, SUN T, JIANG C. Recent advances in nanomedicines for the treatment of ischemic stroke[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2021, 11(7): 1767–1788.
- [11] OKOYE C N, KOREN S A, WOJTOVICH A P. Mitochondrial complex I ROS production and redox signaling in hypoxia[J]. *Redox Biology*, 2023, 67: 102926.
- [12] ZHENG T, JIANG T T, MA H X, et al. Targeting PI3K/Akt in cerebral ischemia reperfusion injury alleviation: From signaling networks to targeted therapy[J]. *Molecular Neurobiology*, 2024, 61(10): 7930–7949.
- [13] LAWRENCE J M, SCHARDIEN K, WIGDAHL B, et al. Roles of neuropathology-associated reactive astrocytes: A systematic review[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2023, 11(1): 42.
- [14] SUN Z W, WANG X, ZHAO Y, et al. Blood-brain barrier dysfunction mediated by the EZH2–Claudin-5 axis drives stress-induced TNF- α infiltration and depression-like behaviors[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2024, 115: 143–156.
- [15] HUANG H P, MEI L Y, WANG L, et al. Ferroptosis contributes to lead-induced cochlear spiral ganglion neurons injury[J]. *Toxicology*, 2024, 509: 153938.
- [16] EKER F, BOLAT E, PEKDEMIR B, et al. Lactoferrin: Neuroprotection against Parkinson's disease and secondary molecule for potential treatment[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1204149.
- [17] THOMAS B, MOHANAKUMAR K P. Melatonin protects against oxidative stress caused by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine in the mouse nigrostriatum[J]. *Journal of Pineal*

- Research, 2004, 36(1): 25–32.
- [18] KHALESANI N, BANDEHPOUR M, BIGDELI M R, et al. 14–3–3 ζ protein protects against brain ischemia/reperfusion injury and induces BDNF transcription after MCAO in rat[J]. *Journal of Applied Biomedicine*, 2019, 17(2): 99–106.
- [19] 刘吉勇, 张文丽, 廖君, 等. 脑泰方对脑缺血再灌注损伤小胶质细胞极化及胶质瘢痕的影响[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(4): 989–999.
- [20] WANG X X, LI M, WANG F, et al. TIGAR reduces neuronal ferroptosis by inhibiting succinate dehydrogenase activity in cerebral ischemia[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2024, 216: 89–105.
- [21] LI S Y, GAO X, ZHENG Y, et al. Hydralazine represses Fpn ubiquitination to rescue injured neurons via competitive binding to UBA52[J]. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2024, 14(1): 86–99.
- [22] 刘成, 常丽莉, 王强, 等. 异甘草素对脑缺血再灌注损伤大鼠 Notch 信号通路的影响[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2025, 24(2): 37–44.
- [23] 孙家贺, 安文灿. 基于 PI3K/Akt 信号通路异丹叶大黄素抗大鼠脑缺血再灌注损伤的神经元凋亡机制研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2025, 39(04): 139–143, 172–173.
- [24] LIU T, SHI J, WU D, et al. THSG alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury via the GluN2B–CaMKII–ERK1/2 pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155595.
- [25] 曾红雨, 谭开媚, 邱峰, 等. 基于 PINK1/LETM1 信号通路探讨何首乌苷减轻脑缺血再灌注损伤的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(11): 145–154.
- [26] 初孟霞, 刘树权. 中药保护脑缺血再灌注损伤作用的研究进展[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(24): 30–35.
- [27] 周玉嘉, 张志辰, 周晶, 等. 三七总皂苷早期干预对脑缺血再灌注损伤大鼠 NLRP3/IL-1 β 信号通路相关因子表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12): 7275–7278.
- [28] 孔德胜, 韩欢欢, 张兴, 等. 茯苓多糖调节 RhoA/ROCK2 信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2025, 32(1): 51–59.
- [29] 詹鑫, 李子旭, 杨著, 等. 黄精多糖提取物 PCPI 通过抑制 TLR4/NLRP3 通路改善大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(9): 2450–2460.
- [30] 刘若静, 赵雪, 朱毅祯, 等. 人参皂苷 Rb1 调控小胶质细胞极化减轻小鼠脑缺血损伤[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(29): 6219–6227.
- [31] 曾奇, 吴雅晨, 胡茂华, 等. 淫羊藿苷调控 NLRP3 炎症小体抗脑缺血再灌注损伤机制[J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(1): 25–32.
- [32] 彭莹娟, 李志营, 孙林林, 等. 赤芍总苷减轻脑缺血/再灌注模型大鼠脑损伤[J]. *基础医学与临床*, 2025, 45(1): 25–30.
- [33] LI Q Y, ZHANG C Y, SUN X, et al. Forsythoside B alleviates cerebral ischemia–reperfusion injury via inhibiting NLRP3 inflammasome mediated by SIRT1 activation[J]. *PLoS One*, 2024, 19(6): e0305541.
- [34] XIE X H, WANG F, GE W X, et al. Scutellarin attenuates oxidative stress and neuroinflammation in cerebral ischemia/reperfusion injury through PI3K/Akt–mediated Nrf2 signaling pathways[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2023, 957: 175979.
- [35] LIU S, ZHANG X Q, LIN B F, et al. Melastoma dodecandrum Lour. Protects against cerebral ischemia–reperfusion injury by ameliorating oxidative stress and endoplasmic reticulum stress[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2025, 336: 118735.
- [36] 张乐国, 朱翠敏, 夏瑞雪, 等. 青蒿琥酯调节 Notch 信号通路对脑缺血再灌注小鼠神经元损伤的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(22): 5531–5535.
- [37] 魏思灿, 林天来, 黄玲, 等. 槲皮素通过 PINK1/parkin 通路激活线粒体自噬减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(12): 2251–2257.
- [38] 冯慧聪, 高娜娜, 宋小峰. 小檗碱调控 TLR4/p38MAPK 通路促进脑缺血再灌注大鼠神经功能恢复[J]. *锦州医科大学学报*, 2024, 45(3): 19–24.
- [39] 许诺, 魏玮, 吴勤研. 苦参总黄酮对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及相关机制[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2023, 24(6): 759–765.
- [40] 褚坦路, 章伟, 陈静文, 等. 体外培育牛黄可调控小胶质细胞极化并介导 NLRP3 抗脑缺血再灌注损伤[J/OL]. *浙江大学学报(医学版)*, 1–12[2025–04–12].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/33.1248.R.20250326.0940.002.html>.
- [41] 任救宏, 李勇, 陈海, 等. 体外培育牛黄对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用[J]. *中成药*, 2023, 45(6): 1989–1997.
- [42] 成晓玲, 余晖, 吴平路, 等. 开塞通胶囊治疗缺血性中风病(痰瘀阻络证)的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2024, 33(11): 2010–2014.
- [43] 芦丹妮, 谢倩, 徐卓, 等. 3 种冰片对脑缺血/再灌注急性期模型大鼠不同脑区的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(5): 1289–1299.
- [44] 李晓莹, 陈阳燕, 周明博, 等. 基于 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡经典途径探讨菊花对大鼠脑缺血再灌注损伤的调控作用及机制[J]. *中医药学报*, 2024, 52(11): 5–10.
- [45] 陆定艳, 李靖, 董莉, 等. 辛芍组方中灯盏细辛、赤芍单方对脑缺血再灌注损伤大鼠的作用及机制[J]. *贵州医科大学学报*, 2018, 43(10): 1169–1173.
- [46] 袁春程, 程谟鑫, 李影, 等. 丹参对脑缺血再灌注损伤脑组织中 p-Akt、Caspase-3 和 HIF-1 α 蛋白的影响[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(9): 23–26.
- [47] LI R, LOU Q, JI T T, et al. Mechanism of Astragalus mongholicus Bunge ameliorating cerebral ischemia–reperfusion injury: Based on network pharmacology analysis and experimental verification[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 329: 118157.

- [48] 何雪婷, 马进. 缺血性中风的中医证治探析[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(6): 1-4.
- [49] 陈晓, 马彬, 戴璇, 等. 中药治疗脑缺血再灌注损伤的机制研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2024, 43(9): 843-849.
- [50] 刘宏, 易娅静, 于颖, 等. 基于雌激素受体介导的神经营养因子通路探讨左归丸对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国医药导报, 2020, 17(35): 27-33.
- [51] 梁文娜, 李盈盈, 赵晓阳, 等. 左归丸对急性脑梗死大鼠神经损伤与炎症反应的保护机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(6): 829-833.
- [52] 刘家峰, 舒庆, 张颖. 左归丸通过 ERs/PI3K/Akt 通路保护大鼠脑缺血/再灌注损伤的作用研究[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(35): 5-8.
- [53] LIU H, DAI Q M, YANG J, et al. Zuogui pill attenuates neuroinflammation and improves cognitive function in cerebral ischemia reperfusion-injured rats[J]. Neuroimmunomodulation, 2022, 29(2): 143-150.
- [54] 易定, 许恩平. 补阳还五汤加减治疗脑卒中后遗症气虚血瘀证患者的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(19): 2864-2867.
- [55] SHE Y, SHAO L, JIAO K Y, et al. Glycosides of Buyang Huanwu decoction inhibits pyroptosis associated with cerebral ischemia-reperfusion through Nrf2-mediated antioxidant signaling pathway both in vivo and in vitro[J]. Phytomedicine, 2023, 120: 155001.
- [56] 辛紫媛, 靳晓飞, 周晓红, 等. 补阳还五汤通过 SIRT1/NF- κ B p65 信号通路减轻大鼠脑缺血/再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(8): 1454-1462.
- [57] WANG M M, ZHANG Y, FU X Q, et al. Xiaoxuming decoction enhanced neuroprotection after cerebral ischemia/reperfusion via the JAK2/STAT3 signaling pathway based on UPLC/HRMS, network pharmacology and experimental validation [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2025, 340: 119279.
- [58] 丁慧敏, 李彦杰, 秦合伟, 等. 基于 HIF-1 α /BNIP3 信号通路探讨小续命汤对脑缺血-再灌注损伤大鼠线粒体自噬的调控机制[J]. 中药材, 2024, 47(4): 1004-1010.
- [59] 高志杰, 王立新. 通心络胶囊对脑缺血再灌注损伤小鼠的保护作用及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 93-99.
- [60] 卢新宇, 彭鹏. 基于网络药理学探讨通心络治疗缺血性脑卒中的机制[J]. 中国现代医生, 2025, 63(2): 76-79.
- [61] WANG L, LI J C, WANG Y, et al. Dan-Deng-Tong-Nao softgel capsule promotes angiogenesis of cerebral microvasculature to protect cerebral ischemia reperfusion injury via activating HIF-1 α -VEGFA-Notch1 signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154966.
- [62] 王慧芳, 陈新茹, 陈梦圆, 等. 基于 JAK2/STAT3 通路介导的星形胶质细胞 A1/A2 表型转化探讨桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(7): 25-34.
- [63] ZHANG D, QIN H L, CHEN W, et al. Utilizing network pharmacology, molecular docking, and animal models to explore the therapeutic potential of the WenYang FuYuan recipe for cerebral ischemia-reperfusion injury through AGE-RAGE and NF- κ B/p38MAPK signaling pathway modulation[J]. Experimental Gerontology, 2024, 191: 112448.
- [64] OU Z J, DENG Y T, WU Y, et al. Tongqiao Huoxue Decoction inhibits ferroptosis by facilitating ACSL4 ubiquitination degradation for neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Phytomedicine, 2024, 130: 155701.
- [65] ZHANG Y Q, CAO Y J, LI Y, et al. Gualou Guizhi decoction promotes therapeutic angiogenesis via the miR210/HIF/VEGF pathway in vivo and in vitro[J]. Pharmaceutical Biology, 2023, 61(1): 779-789.
- [66] 杨毅, 李若冰, 黄丽娜, 等. 基于脂质与动脉粥样硬化通路探讨侯氏黑散治疗脑缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(4): 675-688.
- [67] ZHOU Y, SHE R N, MEI Z G, et al. Crosstalk between ferroptosis and necroptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury and Naotaiyang formula exerts neuroprotective effect via HSP90-GCN2-ATF4 pathway[J]. Phytomedicine, 2024, 130: 155399.
- [68] 黄安岑, 周颖, 王韵桦, 等. 红花黄色素对大鼠脑缺血再灌注损伤炎症因子及 PI3K/Akt 通路的影响[J/OL]. 成都医学院学报, 1-9[2025-03-25].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1705.r.20250224.0925.002.html>.
- [69] SHANG J F, WEN Y L, ZHANG X L, et al. Naointong capsule accelerates mitophagy in cerebral ischemia-reperfusion injury via TP53/PINK1/PRKN pathway based on network pharmacology analysis and experimental validation[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2025, 336: 118721.
- [70] LIN L, WANG X, YU Z. Ischemia-reperfusion injury in the brain: Mechanisms and potential therapeutic strategies[J]. Biochemistry & Pharmacology, 2016, 5(4): 213.
- [71] TAN X H, ZHANG K, SHI W Y, et al. Research progress on the regulation and mechanism of borneol on the blood-brain barrier in pathological states: A narrative review focused on ischemic stroke and cerebral glioma[J]. Translational Cancer Research, 2023, 12(11): 3198-3209.

(本文编辑 周旦)