

本文引用: 甄泽森, 蔡春江, 惠莹莹. 中医药调控TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路治疗缺血性脑卒中的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(8): 1745-1754.

中医药调控 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路治疗 缺血性脑卒中的研究进展

甄泽森^{1,2}, 蔡春江^{2*}, 惠莹莹³

1.天津中医药大学研究生院,天津 301617;2.河北省人民医院中医科,河北 石家庄 050051;

3.河北外国语学院国际医学院,河北 石家庄 051130

〔摘要〕缺血性脑卒中(IS)发病机制复杂,主要包括神经细胞炎症反应、神经元线粒体功能障碍、氧化应激、神经细胞兴奋性毒性等。其中,神经细胞炎症反应贯穿IS发病的全过程。Toll样受体4(TLR4)/核因子 κ B(NF- κ B)/NLR家族吡啶结构域包含3蛋白(NLRP3)信号通路是引起神经细胞炎症反应的主要通路,中药单体及其复方可通过调控该通路减轻神经细胞炎症反应,促进神经细胞功能恢复。本文系统归纳近年来相关实验研究,总结分析中药及中药复方通过调控TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路治疗IS的作用机制,旨在为后续相关研究提供参考。

〔关键词〕缺血性脑卒中;TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路;发病机制;神经细胞炎症反应;作用机制

〔中图分类号〕R277.7

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.08.030

Research progress on Chinese medicines regulating the TLR4/NF- κ B/ NLRP3 signaling pathway in the treatment of ischemic stroke

ZHEN Zesen^{1,2}, CAI Chunjiang^{2*}, HUI Yingying³

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine of Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 3. Medical School, Hebei International Studies University, Shijiazhuang, Hebei 051130, China

〔Abstract〕Ischemic stroke (IS) involves intricate pathogenesis, primarily neuronal inflammatory response, neuronal mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuronal excitotoxicity, and so on, among which neuronal inflammatory response persists throughout the whole pathological process of IS. The Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor- κ B (NF- κ B)/NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) signaling pathway serves as the major pathway triggering neuronal inflammatory response. Monomers of TCM compound formulas can attenuate neuronal inflammatory response and promote neuronal functional recovery by regulating this pathway. This article systematically summarizes the relevant experimental studies in recent years, summarizes and analyzes the mechanisms of TCM monomers and compound formulas in the treatment of IS via regulating TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway, to provide references for future related research.

〔Keywords〕ischemic stroke; TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway; pathogenesis; neuronal inflammatory reaction; mechanisms of action

〔收稿日期〕2025-11-03

〔基金项目〕河北省中医药类科学研究课题计划项目(2026040);河北省第六批老中医专家学术经验继承工作指导老师蔡春江项目组(冀中医药函2022-75号)。

〔通信作者〕*蔡春江,男,博士,教授,硕士研究生导师,E-mail:caichj326@sina.com。

脑卒中现已成为全球范围内致人死亡的第二大病因,伤残综合影响度位居第三,根据其发病机制可分为缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和出血性脑卒中(hemorrhagic stroke, HS)两类,其中 IS 占总发病率的 87%,且发病率呈逐年上升趋势^[1]。目前研究发现,IS 的发病机制与神经元线粒体功能障碍、神经细胞兴奋性毒性、氧化应激、神经细胞炎症反应等有关,其中神经细胞炎症反应贯穿 IS 发病的全过程,减轻或抑制神经炎症反应可明显减少神经细胞焦亡,并促进神经细胞突触的生成与功能恢复,对 IS 的治疗起着关键作用^[2]。现代医学多以药物溶栓或手术取栓方法恢复 IS 患者脑部血液循环,但溶栓时间窗狭窄,取栓风险高,在应用上存在局限性,且效果多低于预期^[3]。IS 属于中医学“中风”范畴,其症状首载于《素问·风论篇》,与“正气不足,外受风邪”有关。目前多认为,气虚血瘀为 IS 的恢复期和部分中经络证型的常见病机,病变与肺、肝两脏关联紧密,临床多据此辨证施治。中医积累了大量治疗 IS 的临床经验,对不符合溶栓取栓指标或经治疗后有遗留症状的 IS 患者有独到的治疗优势^[4]。研究发现,Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)/NLR 家族吡啶结构域包含 3 蛋白(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)信号通路的激活与神经细胞炎症反应的发生密切相关^[5]。本文归纳了近年来中药单体与复方调控 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路治疗 IS 导致的神经细胞炎症损伤相关实验研究,并对其机制进行分析探讨,以期推动中医药治疗 IS 的临床与相关基础研究,并为相关药物研发提供参考方向。

1 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路概述

TLR4 受体属于 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)家族,是介导炎症和先天性免疫的主要受体蛋白,能通过识别脂质、蛋白质等激活 NF- κ B 等转录因子,诱导促炎性细胞因子产生^[6]。NF- κ B 是细胞内重要的核转录因子,可调控基因表达,参与炎症反应、细胞凋亡及肿瘤发生,正常情况下,NF- κ B p50 与 I κ B 家族抑制蛋白处于结合状态,不会与 NF- κ B p65 结合成异二聚体,从而无法激发基因转录功能^[7]。NLRP3 受体蛋白多存在于巨噬细胞和中性粒细胞中,炎症反应激发时,NLRP3 受体蛋白的PYD 结构域可与凋亡相关斑点样接头蛋白(apoptosis-as-

sociated speck-like protein, ASC)的同类结构域结合,进而与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 前体(Cysteine-aspartic acid protease 1 zymogen, pro-Caspase-1)共同形成炎症小体^[8],引起炎症反应。

当受损组织中的内源性损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)或微生物中的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)被 TLR4 识别后^[9],TLR4 与骨髓分化因子 88 适配蛋白(myeloid differentiation factor 88, MyD88)结合,进而使 IKK 复合体(I κ B 激酶复合体)降解,解除 NF- κ B p50 与抑制蛋白 I κ B 结合状态,NF- κ B p50 与 NF- κ B p65 结合成异二聚体后进入细胞核,上调 NLRP3 受体、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)以及白细胞介素-1 β 前体(pro-interleukin-1 β , pro-IL-1 β)的表达水平^[10]。NLRP3 受体在 ASC 的连接作用下与 pro-Caspase-1 组装成 NLRP3 炎症小体后,促使 pro-Caspase-1 成熟并与焦亡执行蛋白 GSDMD 结合,使 Caspase-1 自切割释放 N 端片段在细胞膜上形成孔道,使 pro-IL-1 β 与 NF- κ B 的非经典激活途径所产生的白细胞介素-18 前体(pro-interleukin-18, pro-IL-18)活化为白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-18,进而通过孔道使其游移到细胞外吸引其他炎性细胞集聚,引起炎症级联反应,加重局部组织损伤^[11]。

2 IS 的发病机制与 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路的激活

2.1 DAMPs 是炎症通路激活的前提

当脑血流中断,脑组织无法获得葡萄糖与氧气时,神经元内活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度产生,诱导线粒体通透性转换孔透孔开放,使胞内的内质网钙库释放钙离子,同时促使钠离子内流与钾离子外流,导致神经元细胞毒性水肿,最终促使线粒体肿胀甚至破裂^[12]。随着细胞质中钙离子浓度的升高,钙调蛋白结合钙离子使质膜 L 型电压门控钙离子通道开放,导致胞外钙离子流入使细胞质 Ca^{2+} 超载,进而激活磷脂酶使细胞膜磷脂分解,损伤细胞膜功能^[13]。线粒体内膜呼吸链酶活性显著下降,将导致线粒体基质颗粒消失、嵴结构断裂等不可逆性细胞内结构损伤^[14]。缺氧诱导酸中毒微环境可使细胞自溶,细胞器崩解,细胞碎片、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)等相关

产物通过受损的细胞膜向四周扩散^[15]。HMGB1 作为 TLR4 的经典内源性配体,由坏死神经元被动释放后,能够与小胶质细胞膜表面的 TLR4 特异性结合并将其激活,进而触发下游 NF- κ B 信号通路,诱导促炎性因子释放。

2.2 炎症通路的激活引起小胶质细胞极化

当 TLR4 识别到 HMGB1 等刺激信号时,通过 MyD88 适配蛋白的信使作用激活核转录因子 NF- κ B,使其进入细胞核激发 NLRP3 受体蛋白与 TNF- α 、IL-10 等因子的表达^[16]。NLRP3 炎症小体形成后,引起 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等促炎因子的释放^[17]。TNF- α 分为分泌型和跨膜型,分泌型可与肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 结合使小胶质细胞极化为 M1 促炎型巨噬型,分泌 TNF- α 、IL-6、IL-12 以及一氧化氮(nitric oxide, NO) 等加重细胞炎症反应^[18]。跨膜型与其肿瘤坏死因子受体 2(tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2) 受体结合使小胶质细胞极化为抗炎/修复型 M2 型巨噬细胞,分泌 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)、精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1) 等抗炎因子,帮助损伤组织修复和神经网络重建^[19],但 M2 型巨噬细胞需要在 TNF- α 持续低浓度状态下才能激活,IL-10 的存在也促进了这一过程^[20]。

2.3 炎症通路的激活损伤血脑屏障

星形胶质细胞足突与脑微血管内皮细胞、紧密连接、基膜及周细胞共同构成血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)^[21]。脑组织缺血后,促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 刺激血管内皮细胞与周细胞,使其释放单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、冯·维勒布兰德因子(von Willebrand factor, vWF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF) 和水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP4),MCP-1 与其相应受体 CC 类趋化因子受体 2 (C-C chemokine receptor 2, CCR2) 结合构成 MCP-1/CCR2 轴来增加血脑屏障的通透性,而 AQP4 介导的水分子异常转运可加剧 BBB 损伤,促使相关免疫细胞浸润至中枢神经系统^[22]。

综上所述,脑组织缺血缺氧产生的 DAMPs 提供了激活该信号通路的刺激物质,其中, HMGB1 是激活该通路的经典内源性配体,而 BBB 的功能损伤是该信号通路激活带来的链式效应。该炎症通路激活引起的小胶质细胞极化是调节炎症反应的枢纽,极化 M1 型是炎症反应的促进者,而极化 M2 型则与之相反^[23]。据此可知,通过下调促炎因子或上调抗炎因子的表达水平可抑制小胶质细胞 M1 型极化,并促使其向 M2 型转化,抑制神经炎症反应,减轻炎症损伤并促进神经功能恢复。相关机制详见图 1。

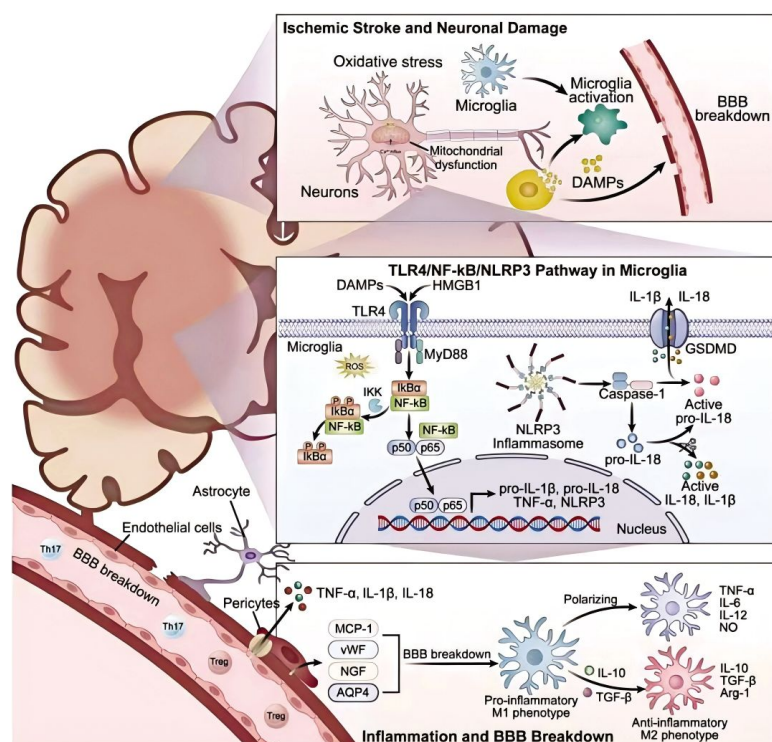


图 1 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路在 IS 发生发展中的作用

Fig.1 Roles of the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway in the occurrence and progression of IS

3 中医药调控 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路治疗 IS

目前,中医药在发挥神经保护作用方面受到越来越多的关注。近年来研究发现,中药单体与复方可通过调控 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路减轻神经细胞炎症反应,相关研究归纳分析如下。

3.1 中药单体

近年来研究发现,抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路中的每个节点皆可减轻炎症反应,有些中药单体可同时抑制该炎症通路中的 3 个节点,发挥抗炎作用,且对该炎症通路中的单个节点的作用机制有特殊之处。

3.1.1 基于 TLR4 受体蛋白的多靶点调控 TLR4 受体蛋白是 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症通路的起始节点, HMGB1 是 TLR4 受体的经典内源性配体,降低 HMGB1 的表达水平可抑制 TLR4 受体蛋白的激活^[16]。吴茱萸,味辛、苦,性热,有小毒,归肝、脾、胃、肾经,可散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻。吴茱萸碱是吴茱萸果实中提取的吲哚类生物碱,有研究发现,吴茱萸碱可通过降低大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠脑组织中的 HMGB1 活化水平来抑制 TLR4 受体以及 p-NF- κ B p65 的表达,以此减少 NLRP3 炎症小体合成,促使 IL-18 促炎因子的活性水平降低,还可降低环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达水平对神经细胞炎症反应发挥协调抑制作用,进而改善神经功能损伤^[24]。牛蒡子,味辛、苦,性寒,归肺、胃经,可疏散风热、宣肺透疹。牛蒡苷元是牛蒡子中的芳基萜内酯型木脂素类活性成分,具有显著抗炎作用^[25]。陈玺龙等^[26]研究发现,牛蒡苷元可使 MCAO 大鼠脑组织中的 HMGB1 活性水平下降,进而降低 TLR4 受体蛋白的激活水平,从而抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路减轻神经细胞炎症损伤。

TLR4 受体蛋白与 MyD88 的募集可激活下游 NF- κ B/NLRP3 炎症通路,降低 MyD88 适配蛋白的募集水平可有效抑制神经细胞炎症通路的激活^[27]。飞龙掌血,性味辛、微苦,性温,归肝经,可祛风除湿、活血止痛、散瘀止血。飞龙掌血含有苯并菲啶类与喹啉类生物碱活性成分,有研究发现,飞龙掌血的活性成分可使 MCAO/R 大鼠的 TLR4 受体蛋白与 MyD88 适配蛋白表达水平降低,进而抑制下游 p-

NF- κ B p65 与 NLRP3 的表达,使 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 促炎因子表达水平受到抑制,同时可提升 IL-4、IL-10 抗炎因子的表达水平,诱导小胶质细胞从 M1 促炎表型转为 M2 抗炎表型,以此抑制神经细胞的炎症反应与凋亡^[28]。红景天,味甘、苦,性平,归肺经、心经,可益气活血、通脉平喘。红景天苷属于苯乙醇苷类化合物,是红景天的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡的作用^[29]。Liu 等^[30]研究发现,红景天苷可降低大脑中动脉闭塞/再灌注 (middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MACO/R)大鼠以及氧糖剥夺/再灌注(oxygen glucose deprivation/reperfusion, OGD/R)细胞中 TLR4 受体与 MyD88 适配蛋白的表达水平,从而抑制 NLRP3 炎症小体的合成来减轻神经细胞炎症反应与凋亡。

3.1.2 基于 NF- κ B 核转录因子的多靶点调控 NF- κ B 核转录因子中的 NF- κ B p65 与 NF- κ B p50 结合成异二聚体后可激活下游炎症因子,正常状态下 NF- κ B p50 与抑制蛋白 I κ B 呈结合状态,核因子 κ B 抑制蛋白 α (inhibitor of nuclear factor kappa B alpha, I κ B α)是抑制蛋白 I κ B 家族中最具代表性的成员,提高 I κ B α 表达水平有助于抑制炎症反应^[7]。

蔓荆子,味辛、苦,性微寒,归膀胱经、肝经、胃经,可疏散风热、清利头目、祛风止痛。蔓荆子黄素为从蔓荆子果实中提取的黄酮类化合物,具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤作用^[31]。有研究发现,蔓荆子黄素可使 MCAO/R 大鼠以及 PC12 细胞中的 TLR4 蛋白受体、NF- κ B p65 与 NF- κ B p50 的表达水平降低,并同时提高 I κ B α 的活化水平来抑制 NF- κ B 激活下游 NLRP3 炎症信号通路,以此发挥对神经细胞的抗炎、抗凋亡作用^[32]。杜仲,味甘,性温,归肝、肾经,具有补肝肾、强筋骨、安胎作用。杜仲苷是从杜仲中提取的环烯醚萜苷类化合物,具有显著的抗炎与镇痛作用^[33]。Park 等^[34]研究发现,杜仲苷可明显抑制 MCAO/R 大鼠脑组织中的 TLR4、NF- κ B p65 蛋白表达水平,并可提高 I κ B α 的表达来抑制 NF- κ B p65 的核转移,从而减轻因 NLRP3 炎症小体合成所引起神经细胞炎症反应。藏红花,性味甘,性平,归心、肝经,可活血化瘀、散郁开结、凉血解毒。藏红花中的藏红花素属于二萜类化合物,有研究发现,藏红花素可降低 MCAO/R 大鼠的脑组织中的 TLR4 受体、NF- κ B 核转录因子表达水平,提高 I κ B α 的表达水平,以此抑制 NF- κ B 的核转录来减轻神经细胞炎症反应与凋亡^[35]。五味子,味酸、甘,性温,归肺、心、肾经,

可收敛固涩、益气生津、补肾宁心。五味子素 B 属于联苯环辛烯型木脂素类化合物,具有抗炎、镇痛、抗肿瘤作用^[36]。Fan 等^[37]研究发现,五味子素 B 可降低 MCAO/R 鼠脑中的 TLR4 受体、NF- κ B p65 以及 NLRP3 受体的表达水平,同时通过增强 I κ B α 的活化水平来抑制 NF- κ B 核转录,从而发挥对神经细胞的抗炎与抗凋亡作用。

3.1.3 基于 NLRP3 受体蛋白的多靶点调控 NLRP3 炎症小体的合成是神经细胞产生炎症级联反应的重要环节,主要存在于 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症通路的第三节点,NLRP3 受体是组成炎症小体的必要条件,降低 NLRP3 受体的表达水平可抑制炎症小体的合成,NF- κ B 核因子进行转录是 NLRP3 受体的主要来源,降低 NF- κ B 家族中 NF- κ B p65 的表达可抑制 NLRP3 受体的活性水平,从而降低炎症级联反应所引起的促炎因子的高表达^[9]。陈皮,味辛、苦,性温,归脾、肺经,核心功效为理气健脾、燥湿化痰。陈皮中的橙皮素为二氢黄酮类化合物,有研究发现,橙皮素可抑制 MCAO 大鼠和 BV2 体外模型细胞中 TLR4、NF- κ B p65、NLRP3 的表达水平,并可同时提升抗炎因子 IL-10 的表达水平诱导小胶质细胞极化为 M2 抗炎表型,从而减轻神经细胞炎症反应,还可提高转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)的表达水平发挥神经保护作用^[38]。

三七,味甘、微苦,性温,归肝、胃经,可散瘀止血、消肿定痛。三七皂苷是三七中的主要化合物,具有改善脑循环、保护脑功能的作用^[39]。周玉嘉等^[40]研究发现,三七总皂苷可降低 MCAO/R 大鼠脑中 TLR4 受体与 NF- κ B p65 的表达水平,使下游 NLRP3 受体的活化受到抑制,且可增强 IL-4、IL-10 抗炎因子的活化水平,诱导小胶质细胞 M1 促炎表型转为 M2 抗炎表型,从而减轻神经细胞炎症反应。黄芩,味苦性寒,归肺、胆、脾、大肠、小肠经,可清热燥湿、泻火解毒。黄芩苷为黄芩的主要成分,属于黄酮类化合物,Hao 等^[41]在使用黄芩苷干预 OGD/R 诱导的 BMECs 体外模型以及 IS 大鼠 MCAO/R 模型的研究中发现,TLR4 和 NF- κ B p65 的表达水平明显受到抑制,NLRP3 受体与 Caspase-3、TNF- α 、IL-6 等促炎因子表达水平显著降低,神经细胞炎症反应明显减轻。淫羊藿,味辛、甘,性温,归肝、肾经,可补肾阳、强筋骨、祛风湿。淫羊藿苷为淫羊藿有效活性成分,具有显著抗炎作用^[42]。唐冰雪等^[43]研究发现,淫羊藿苷可降低 MCAO/R 大鼠脑细胞中的 TLR4 受体与 NF- κ B p65 的表达水平,进而下调 IL-1 α 、TNF- α 等促炎

因子以及 NLRP3 受体的表达,以此降低炎症反应并发挥神经保护作用。银杏叶,味甘、苦、涩,性平,归心、肺经,可活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘。银杏内酯是从银杏叶中提取的二萜类内酯化合物,具有改善脑循环、保护脑神经的作用^[44]。有研究发现,银杏内酯可抑制 IS 大鼠和 OGD/R 体外细胞 BV2 的 TLR4 受体与 NF- κ B p65 的表达,降低 NLRP3 受体与 IL-1 β 、TNF- α 促炎因子的活化水平,并可同时降低乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的表达水平来减轻神经细胞炎症反应^[45]。连翘,味苦,性微寒,归肺、心、小肠经,可清热解毒、消肿散结、疏散风热。连翘苷是从连翘中提取的双环氧木脂素类活性成分,具有显著的抗炎作用^[46]。马忠英等^[47]研究发现,连翘苷可降低 OGD/R 诱导的 PC12 细胞中 TLR4 受体与 NF- κ B p65 的表达水平,进而抑制 NLRP3 炎症小体的组装,从而降低神经细胞炎症反应。人参,味甘、微苦,性微温,归脾、肺、心、肾经,可大补元气、生津止渴。人参皂苷为人参的主要活性成分,具有显著抗炎作用^[48]。何首乌,味苦、甘、涩,性微温,归肝、肾经,可补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨。首乌二苯乙烯苷是何首乌中主要活性成分,具有抗氧化作用^[49]。有研究发现,二者协同作用可抑制 MCAO 大鼠脑组织中的 TLR4 受体与 NF- κ B p65 的表达来降低 NF- κ B 的核转录,进而抑制 NLRP3 炎症小体的合成来减轻炎症反应,并可同时促进神经突触的发生以及微血管的生成来发挥脑保护作用^[50]。

综上所述,吴茱萸、牛蒡子、飞龙掌血、红景天的中药活性成分对 TLR4 受体的激活具有显著抑制特性,而蔓荆子、杜仲、藏红花、五味子的活性成分倾向于通过提高 I κ B α 表达水平来抑制 NF- κ B 的核转录来调控炎症通路,陈皮、三七、黄芩、淫羊藿、银杏叶、连翘的单体成分与人参首乌提取物多从降低 NLRP3 受体的表达水平来抑制炎症通路。从中药归经来看,飞龙掌血、何首乌、淫羊藿、藏红花、吴茱萸、三七、蔓荆子、杜仲多归肝经;红景天、人参、黄芩、银杏叶、连翘、五味子、陈皮、牛蒡子多归肺经。肺主气调气,肝藏血调血,肺主皮毛,肝主风,与 IS 的风邪致病病因与气虚血瘀病机彼此相应^[51]。且这些中药味多辛、苦,辛主走散,苦主下泻,以此增强气的升降出入运动,从而解决气虚问题。气行则血行,血瘀自然得解^[52]。此外,三七、陈皮、飞龙掌血的单体成分不但可抑制促炎因子的表达,还可增强抗炎因子的活化

水平,使小胶质细胞 M1 促炎表型转为 M2 抗炎表型,以此发挥协同抗炎作用。中药单体调控炎症通路相关内容详见表 1。

3.2 中药复方

中药复方有着单味中药所不具备的协同治疗作用,为进一步促进中药复方治疗 IS 相关研究的进展,本节根据中药复方调控 TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路治疗脑卒中后遗症的作用机制进行分类阐述。

3.2.1 清热解毒法抑制神经细胞炎症反应 脉络舒通丸由金银花、黄柏、苍术、薏苡仁、玄参、当归、芍

药、水蛭、蜈蚣、全蝎、甘草 11 味药物组成,可清热解毒、化瘀通络、祛湿消肿,具有显著抗炎作用^[53]。有研究发现,脉络舒通丸可显著降低 MCAO 小鼠脑组织中 TLR4 与 NLRP3 受体蛋白的表达水平,进而抑制 NF-κB p65 进行核移位,并可通过降低 ASC 蛋白的表达,阻止 NLRP3 炎症小体的组装,减少 TNF-α、IL-1β、IL-6 等炎症因子的释放,从而减轻神经炎症反应、改善神经功能评分、减少脑梗死体积,证明了脉络舒通丸可抑制 TLR4/NF-κB/NLRP3 炎症通路发挥抗炎作用^[54]。

表 1 中药单体/提取物抑制 TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路治疗 IS 的作用机制
Table 1 The mechanisms of action of TCM monomers in treating IS via inhibiting TLR4/NF-κB/NLRP3 signaling pathway

中药	有效成分	实验模型	给药方式	有效剂量/浓度	作用靶点	作用机制	参考文献
吴茱萸	吴茱萸碱	SD 大鼠 MCAO	灌胃法	70 mg/kg	↓ TLR4、NF-κB p65、NLRP3、IL-18、COX-2、iNOS	抑制炎症反应	[24]
牛蒡子	牛蒡子苷元	SD 大鼠 MCAO	灌胃法	100 mg/kg	↓ HMGB1、TLR4、p-NF-κB、NLRP3、TNF-α、IL-1β、IL-6	抑制炎症反应、细胞凋亡	[26]
飞龙掌血	飞龙掌血提取物	SD 大鼠 MCAO/R	灌胃法	1.08 g/kg	↓ TLR4、MyD88、NF-κB p65、NLRP3、TNF-α、IL-1β、IL-6; ↑ IL-4、IL-10	抑制炎症反应、细胞凋亡	[28]
红景天	红景天苷	①SD 大鼠 MCAO/R; ②BV2 细胞LPS	①腹腔注射 ②细胞加药法	①50 mg/kg ②100 μmol/L	↓ TLR4、MyD88、NF-κB p65、NLRP3、TNF-α、IL-6、IL-8	抑制炎症反应、细胞凋亡	[30]
蔓荆子	蔓荆子黄素	①SD 大鼠 MCAO; ②PC12细胞 OGD/R	①灌胃法 ②细胞加药法	①40 mg/kg ②10 μmol/L	↓ TLR4、NF-κB p65、NF-κB p50、NLRP3、TNF-α、IL-6; ↑ IκBα	抑制炎症反应、细胞凋亡	[32]
杜仲	杜仲苷	SD 大鼠 MCAO/R	腹腔注射	10 mg/kg	↓ TLR4、NF-κB p65、NLRP3、TNF-α、IL-1β, ↑ IκBα	抑制炎症反应	[34]
藏红花	藏红花素	SD 大鼠 MCAO/R	腹腔注射	20 mg/kg	↓ TLR4、NF-κB p65、NLRP3、TNF-α、IL-1β、IL-6; ↑ IκBα	抑制炎症反应、细胞凋亡	[35]
五味子	五味子素 B	SD 大鼠 MCAO/R	静脉注射	100 mg/kg	↓ TLR4、NF-κB p65、NLRP3、TNF-α、IL-6、IL-1β	抑制炎症反应、细胞凋亡	[37]
陈皮	橙皮素	①SD 大鼠 MCAO; ②BV2 细胞MCAO	①灌胃法 ②细胞加药法	①30 mg/kg ②100 μmol/L	↓ TLR4、NF-κB p65、NLRP3、TNF-α、IL-1β, ↑ TGF-β、IL-10	抑制炎症反应	[38]
三七	三七总皂苷	Wistar 大鼠MCAO/R	尾静脉注射	50 mg/kg	↓ TLR4、NF-κB p65、NLRP3、IL-1β、TNF-α; ↑ IL-4、IL-10	抑制炎症反应	[40]
黄芩	黄芩苷	①SD 大鼠 MCAO/R; ②BMECs 细胞 OGD/R	①灌胃法 ②细胞加药法 腹腔注射	①100 mg/kg ②25 μg/mL	↓ TLR4、NF-κB p65、NLRP3、TNF-α、IL-6	抑制炎症反应、细胞凋亡	[41]
淫羊藿	淫羊藿苷	SD 大鼠 MCAO/R	①尾静脉给药 ②细胞加药法	100 mg/kg	↓ TLR4、NF-κB p65、NLRP3、IL-1α、TNF-α	抑制炎症反应	[43]
银杏叶	银杏二萜内酯	①SD 大鼠 MCAO/R; ②BV2 细胞OGD/R	细胞加药法 灌胃法	①1.25 mg/kg ②50 μg/mL	↓ TLR4、NF-κB、NLRP3、IL-1β、TNF-α、LDH	抑制炎症反应	[45]
连翘	连翘苷	PC12 细胞 OGD/R		5 μmol/L	↓ TLR4、NF-κB p65、NLRP3、TNF-α、IL-1β、IL-6	抑制炎症反应	[47]
人参首乌提取物	人参皂苷-首乌二苯乙烯苷	SD 大鼠 MCAO		100 mg/kg	↓ TLR4、NF-κB p65、NLRP3、ASC、pro-Caspase -1、Caspase -1、pro-IL-1β、IL-1β	抑制炎症反应	[50]

片仔癀由牛黄、麝香、三七、蛇胆4味药组成,具有清热解毒、凉血化瘀、消肿止痛之效,对神经细胞的氧化应激具有明显抑制作用^[55]。Zhang等^[56]研究发现,片仔癀可降低MCAO大鼠脑组织中TLR4受体蛋白表达水平,抑制MyD88适配蛋白活性以及NF- κ B蛋白的核转录,进而降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的活化水平,此外,还可降低大鼠脑中的MCP-1、iNOS、COX-2等水平来减轻神经细胞炎症反应,证明片仔癀对TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症通路的抑制作用。

化浊解毒、活血通络方由黄连、茯苓、泽泻、丹参、赤芍、当归、石菖蒲、郁金、川芎、地龙、甘草11味药组成,可抑制神经细胞自噬发挥脑保护作用^[57]。霍瑞卿等^[58]研究发现,化浊解毒、活血通络方高剂量组可降低MCAO大鼠脑中TLR4受体、NF- κ B核转录因子以及MyD88适配蛋白的表达水平,进而抑制通路下游NLRP3炎症小体的组装来降低IL-1 β 、TNF- α 炎症因子及TRAF6蛋白(TNF receptor associated factor 6, TRAF6)表达,从而发挥减轻神经细胞炎症损伤、改善神经功能评分与缩小脑梗死体积的作用。

清达颗粒由天麻、钩藤、黄芩、莲子心4味药组成,可平肝潜阳、清心泻火、疏肝理气,对脑组织损伤引起的神经元凋亡具有明显抑制作用^[59]。有研究发现,清达颗粒高剂量组可显著改善MCAO/R大鼠的脑梗死体积与神经功能评分,通过抑制TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症通路,减轻LPS处理的BV-2体外细胞的神经炎症反应,并发现该作用与清达颗粒降低TLR4、MyD88、NF- κ B p65、NLRP3相关蛋白活化水平,抑制TNF- α 、IL-1 β 、IL-6炎症因子以及MCP-1趋化因子的表达有关^[60]。

3.2.2 益气活血法抑制神经细胞炎症反应、氧化应激与凋亡 通心络胶囊由人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香(制)、酸枣仁(炒)、冰片12味药组成,具有益气活血、通络止痛之效,对急性低压低氧环境下的脑组织水肿与认知障碍有明显改善作用^[61]。李佳佳等^[62]研究发现,通心络胶囊可明显降低MCAO大鼠脑组织中的TLR4蛋白受体水平,并可通过抑制NF- κ B p65表达与核易位来阻止NLRP3炎症小体的组装,从而降低IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、Caspase-3等炎症因子的表达,以此发挥对神经细胞的抗炎、抗氧化、抗凋亡作用。

脑络通颗粒可补气活血、通经活络,由黄芪、当归、赤芍、川芎、葛根、石菖蒲、地龙、熟地黄8味药组

成,对缺血缺氧所引起的脑神经细胞凋亡具有显著抑制作用^[63]。有研究发现,该方可降低MCAO/R鼠脑中TRL4蛋白以及MyD88适配蛋白表达水平,抑制NF- κ B P65以及I κ B激酶 β (I kappa B kinase β , IKK- β)的活化,从而降低TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的表达,以此减轻神经细胞炎症反应,改善神经功能评分及脑梗死体积,证明了脑络通颗粒可通过抑制TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症通路发挥神经保护作用^[64]。

3.2.3 活血化瘀法抑制神经细胞炎症反应与凋亡 桃红四物汤由桃仁、红花、当归、熟地黄、白芍、川芎6味药组成,可活血化瘀、调经止痛,具有显著抗炎作用^[65]。Wang等^[66]研究发现,桃红四物汤可通过下调MCAO大鼠的TLR4、NLRP3受体蛋白与NF- κ B转录因子的表达来抑制NLRP3炎症小体的合成,从而降低TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-1 β 、IL-18等炎症因子的表达水平,此外,可使HMGB1的活性水平明显降低,从而发挥抑制神经细胞炎症反应与细胞凋亡的作用,证明了该作用与桃红四物汤抑制TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症通路有关。

综上所述,中药复方治法主要为清热解毒法、益气活血法、活血化瘀法,其中清热解毒法中的脉络舒通丸、片仔癀、化浊解毒、活血通络方、清达颗粒4种复方主要通过抑制神经炎症反应发挥治疗作用。益气活血法中的通心络胶囊、脑络通颗粒在发挥抑制炎症反应的基础上,同时还具有抗氧化与抗凋亡作用。活血化瘀法中的桃红四物汤不但可抑制炎症反应,还可抑制神经细胞凋亡发挥神经保护作用。通过分析发现,清热解毒法中的复方作用比较单一,以抗炎为主。活血化瘀法可抗炎与抗凋亡,但相比益气活血法的抗炎、抗氧化与抗凋亡作用,仍处于相对劣势^[67]。肺为水之上源,喜润恶燥,火为肝木所出,易由热化火,肺肝不调,则热毒易生,气血不畅,则瘀血渐成,虽清热解毒法与活血化瘀法可调肺肝,但IS主要问题是脑府不得气血濡养而致各种神经症状,故益气活血法当是IS气虚血瘀证的主要治法。在临床治疗IS时,应根据主证以益气活血类方剂为主要选择^[68]。在相关复方研究中也应以益气活血类方为主要研究方向,探索作用更全、靶点更多、效果更好的中药复方。中药复方调控炎症通路相关内容详见表2。

表 2 中药复方抑制 TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路治疗 IS 的作用机制

Table 2 The mechanisms of action of TCM compound formulas in treating IS via inhibiting TLR4/NF-κB/NLRP3 signaling pathway

分类	中药复方	实验模型	给药途径	有效剂量/浓度	作用靶点	调控效果	参考文献
清热解 毒法	脉络舒通丸	SD 小鼠 MCAO	灌胃	7.2 g/kg	↓ TLR4、NF-κB p65、NLRP3、ASC、TNF-α、IL-1β、IL-6	抑制炎症反应	[54]
	片仔癀	SD 大鼠 MCAO/R S	灌胃	180 mg/kg	↓ TLR4、MyD88、IL-1β、IL-6、TNF-α、MCP-1、iNOS、COX-2	抑制炎症反应	[56]
	化浊解毒活血通络方	D 大鼠 MCAO	灌胃	25 g/kg	↓ TLR4、NF-κB、MyD88、IL-1β、TNF-α、TRAF6	抑制炎症反应	[58]
	清达颗粒	①SD 大鼠 MCAO/ R;②BV2 细胞LPS 诱导	①灌胃 ②细胞加 药法	①1.6 g/kg ②10 μg/mL	↓ TLR4、MyD88、NF-κB p65、NLRP3、TNF-α、IL-1β、IL-6、MCP-1	抑制炎症反应	[60]
益气活 血法	通心络胶囊	SD 大鼠 MCAO	灌胃	2 g/kg	↓ TLR4、NF-κB p65、IL-6、IL-1β、TNF-α、Caspase-1	抑制氧化应激、 炎症反应、细胞 凋亡	[62]
	脑络通颗粒	SD 大鼠 MCAO	灌胃	20.2 g/kg	↓ TLR4、NF-κB p65、IKK-β、MyD88、TNF-α、IL-1β、CRP	抑制氧化应激、 炎症反应、细胞 凋亡	[64]
活血化 瘀法	桃红四物汤	SD 大鼠 MCAO	灌胃	18 g/kg	↓ TLR4、NF-κB、HMGB1、NLRP3、TNF-α、IL-2、IL-6、IL-1β、IL-18	抑制炎症反应、 细胞凋亡	[66]

4 结语与展望

TLR4/NF-κB/NLRP3 炎症通路与 IS 神经细胞炎症反应的发生紧密相关。通过抑制 TLR4 受体蛋白的表达水平虽能降低后续炎症的激发,但会造成损伤或凋亡细胞所产废物的堆积,不利于神经细胞的再生与神经突触的重塑。NF-κB 核转录因子是神经细胞进行炎症反应的启动点,降低 NF-κB 前体的活化水平或提高 IκBα 的表达可抑制低炎性因子的释放^[69],但矛盾之处在于 NF-κB 的核转录不但能释放促炎因子形成 NLRP3 炎症小体加重炎症反应,还能释放抗炎因子 IL-4、IL-10 诱导小胶质细胞向 M2 抗炎型吞噬细胞转化,从而清理细胞破裂所流出的相关物,为神经细胞的生发和突触的重塑提供生化空间环境。目前研究多注意到中药单体与中药复方对促炎因子的抑制作用,很少发现提升抗炎因子对神经细胞的生成和修复的正向作用。因此,小胶质细胞靶向 M2 抗炎表型极化+炎症通路调控极可能成为今后中医药治疗 IS 研究的优先方向。

当前中医药在防治神经细胞炎症损伤方面逐渐显示出自身潜力,但在研究工作方面尚存在局限性:(1)研究所用动物模型为健康年轻鼠,与 IS 发病人群的年龄与生理特征不符,可开发更为接近 IS 患者

生理特征及中医证候特征 的动物模型。(2)诸多中药单体水溶性差,血脑屏障透过率低,可考虑采用纳米技术(如外泌体、脂质体等)包裹中药单体,以提高其靶向精准度。(3)相关研究多为动物实验,研究结果缺乏临床验证,临床转化率有待进一步提高。

参考文献

[1] Feigin V L, Brainin M, Norrving B, et al. World stroke organization: Global stroke fact sheet 2025[J]. International Journal of Stroke, 2025, 20(2): 132-144.

[2] Qin C, Yang S, Chu Y H, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: Molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7: 215.

[3] Jolugbo P, Ariens R A S. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2021, 52(3): 1131-1142.

[4] 王虎, 姜德友. 中风古今证治差异及原因分析[J]. 河北中医, 2024, 46(12): 2087-2090.

[5] Yin D, Zhou S, Xu X, et al. Dexmedetomidine attenuated early brain injury in rats with subarachnoid haemorrhage by suppressing the inflammatory response: The TLR4/NF-κB pathway and the NLRP3 inflammasome may be involved in the mechanism[J]. Brain Research, 2018, 1698: 1-10.

[6] Anthoney N, Foldi I, Hidalgo A. Toll and toll-like receptor signalling in development[J]. Development, 2018, 145(9): dev156018.

- [7] Picavet L W, Abu-Tawil H I, Sijbers L J P M, et al. Transcriptional regulation of WTAP isoforms by NF- κ B signaling in human monocytes[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(19): 9364.
- [8] 高欣, 苏刚, 柴苗, 等. 小胶质细胞 NLRP3 炎症小体在缺血性脑卒中中的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2025(6): 1504–1511.
- [9] Zhang Y F, Li J, Deng H L, et al. High mobility group box 1 knockdown inhibits EV71 replication and attenuates cell pyroptosis through TLR4/NF- κ B/NLRP3 axis[J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2024, 38: e23620.
- [10] Feng A C, Thomas B J, PURBEY P K, et al. The transcription factor NF- κ B orchestrates nucleosome remodeling during the primary response to Toll-like receptor 4 signaling[J]. *Immunity*, 2024, 57(3): 462–477.e9.
- [11] Paerewijck O, Lamkanfi M. The human inflammasomes[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2022, 88: 101100.
- [12] You H M, Wang L, Meng H W, et al. Pyroptosis: Shedding light on the mechanisms and links with cancers[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1290885.
- [13] Sha S, Jin N, Xie X Y, et al. Ethyl pyruvate alleviates NLRP3/Caspase-1/GSDMD-mediated neuronal pyroptosis in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage[J]. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2024, 84(6): 594–604.
- [14] Tang X H, Ke J, Chen F L, et al. Hypoxic preconditioned mesenchymal stem cells ameliorate rat brain injury after cardiopulmonary resuscitation by suppressing neuronal pyroptosis[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2023, 27(13): 1836–1858.
- [15] 伦踪元, 李雪晨, 李小宇, 等. 细胞焦亡在脑缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2025, 54(7): 158–163.
- [16] Peng J, Hu X Q, He J, et al. G protein-coupled receptor 30 attenuates neuronal pyroptosis induced by subarachnoid hemorrhage[J]. *Mediators of Inflammation*, 2025, 2025: 3585885.
- [17] 杨才弟, 汪正於, 曾鼎华, 等. NLRP3 炎症小体参与脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(13): 1657–1660.
- [18] Kodi T, Sankhe R, Gopinathan A, et al. New insights on NLRP3 inflammasome: Mechanisms of activation, inhibition, and epigenetic regulation[J]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2024, 19(1): 7.
- [19] Ye T, Tao W Y, Chen X Y, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and the development of peptide inhibitors[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2023, 74: 1–13.
- [20] 王景, 白栓成. TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路抑制炎症反应作用的研究[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(11): 180–185.
- [21] Sun J, He Z D. Interactions between astrocytes and cerebral endothelial cells in central nervous system diseases[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2025, 191: 118516.
- [22] Costantino G, Merlo S, Gullotta G S, et al. Group II metabotropic glutamate receptors modulate blood brain barrier function: Direct and indirect effect through astrocytes and microglia[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2025, 1003: 177893.
- [23] 陈育文, 刘倩, 魏乾峰, 等. 炎症-免疫调控通路在脑卒中后小胶质细胞极化与神经修复中的作用[J]. *卒中与神经疾病*, 2025, 32(5): 537–542.
- [24] 宋秀威, 杨月君, 王伟. 吴茱萸碱调节 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路对脑梗死大鼠神经炎症的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(7): 1240–1246.
- [25] 马宇慧, 孟佳磊, 齐璐瑶, 等. 牛蒡子苷元抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡发挥抗炎作用[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(8): 116–118, 37–39.
- [26] 陈玺龙, 王宏君, 宋征宇, 等. 牛蒡苷元通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路减轻急性脑梗死大鼠的神经元损伤 [J]. *天津医药*, 2023, 51(8): 825–829.
- [27] 朱媛媛, 潘龙, 韩曼, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路与肠道菌群探究叶叶止泻合剂对脾虚泄泻小鼠的作用机制[J]. *湖南中医药大学学报*, 2025, 45(11): 2044–2053.
- [28] 高建红, 王刚, 杨丹, 等. 飞龙掌血通过调控大鼠 M1/M2 型小胶质细胞极化减轻脑缺血再灌注损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(12): 2133–2140.
- [29] 张庆光, 马丽娟, 朱亮, 等. 红景天苷防治缺血再灌注损伤的药理作用及相关机制研究进展[J]. *上海中医药大学学报*, 2021, 35(1): 126–133.
- [30] Liu J, Ma W, Zang C H, et al. Salidroside inhibits NLRP3 inflammasome activation and apoptosis in microglia induced by cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(22): 1694.
- [31] 丁卫星, 刘雅娴, 王露露, 等. 中药蔓荆子的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国野生植物资源*, 2024, 43(5): 86–94.
- [32] Huang D, Zhou J F, Li W N, et al. Casticin protected against neuronal injury and inhibited the TLR4/NF- κ B pathway after middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2021, 9(2): e00752.
- [33] 师艳艳, 康少英, 杨武燕, 等. 杜仲总黄酮对腰椎间盘突出症大鼠的抗炎镇痛作用研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2025, 33(4): 11–15.
- [34] Park J H, Lee T K, Kim D W, et al. Neuroprotective effects of aucubin against cerebral ischemia and ischemia injury through the inhibition of the TLR4/NF- κ B inflammatory signaling pathway in gerbils[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(6): 3461.
- [35] 李晓蕾, 朱海生, 麻瑞娟, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 通路探讨藏红花素对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的神经保护作用[J]. *康复学报*, 2022, 32(6): 518–526.
- [36] 邢楠楠, 屈怀东, 任伟超, 等. 五味子主要化学成分及现代药理作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(15): 210–218.
- [37] Fan X J, Elkin K, Shi Y W, et al. Schisandrin B improves cerebral ischemia and reduces reperfusion injury in rats through TLR4/NF- κ B signaling pathway inhibition[J]. *Neurological Research*, 2020, 42(8): 693–702.
- [38] Zhang J W, Jiang H, Wu F, et al. Neuroprotective effects of hesperetin in regulating microglia polarization after ischemic

- stroke by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Journal of Healthcare Engineering*, 2021, 2021: 9938874.
- [39] 王怡琳, 李佳, 刘陆, 等. 三七总皂苷抑制剪切诱导血小板聚集及血栓形成的生物力学分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(23): 111-120.
- [40] 周玉嘉, 张允岭, 周晶, 等. 三七总皂苷对脑缺血再灌注大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路及炎症细胞因子的影响[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(8): 1340-1344.
- [41] Hao Z Y, Zhang Z Y, Zhao Y H, et al. Baicalin reduces immune cell infiltration by inhibiting inflammation and protecting tight junctions in ischemic stroke injury[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2023, 51(2): 355-372.
- [42] 熊庭旺, 张珏, 孙成新, 等. 基于 GABA 能神经系统探究淫羊藿次苷 II 的抗抑郁作用及机制[J]. *中国药房*, 2024, 35(2): 145-149.
- [43] 唐冰雪, 张源文, 吴雅晨, 等. 淫羊藿苷对脑缺血再灌注大鼠的神经保护及小胶质细胞 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(22): 47-52.
- [44] Liu Y, Zhang C G, Cheng L, et al. Enhancing both oral bioavailability and anti-ischemic stroke efficacy of ginkgolide B by preparing nanocrystals self-stabilized Pickering nano-emulsion[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2024, 192: 106620.
- [45] Li X, Huang L L, Liu G, et al. Ginkgo diterpene lactones inhibit cerebral ischemia/reperfusion induced inflammatory response in astrocytes via TLR4/NF- κ B pathway in rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 249: 112365.
- [46] 翁家俊, 谢奕霖, 张轩硕, 等. 基于数据挖掘和网络药理学技术的《中医方剂大辞典》含连翘组方规律及其抗炎机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(22): 181-193.
- [47] 马忠英, 张迪, 孙金, 等. 连翘酯苷 A 通过 TLR4/NF- κ B 抑制 PC12 细胞低氧/再复氧诱导的炎症反应[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(5): 730-734.
- [48] 谢佳雨, 柳钰书, 朱菲亚, 等. 人参皂苷 Rb1 通过 PI3K/Akt 信号通路对 LPS 炎症小鼠的神经保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(19): 81-89.
- [49] 张慧杰, 任晓亮, 孙浩, 等. 基于半定量分析方法的药对配伍对制首乌成分含量及 DPPH 自由基清除能力影响研究[J]. *中草药*, 2021, 52(7): 1924-1936.
- [50] Li Y P, Liang W Y, Guo C J, et al. Renshen Shouwu extract enhances neurogenesis and angiogenesis via inhibition of TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway following ischemic stroke in rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 253: 112616.
- [51] 秦默怡, 何双柳, 范洪桥, 等. 从“风气通于肝”理论探析肉芽肿性乳腺炎的治疗[J]. *湖南中医药大学学报*, 2026, 46(1): 96-100.
- [52] 洪绘, 江昊翼, 冯立, 等. 《黄帝内经》“苦味”探析[J]. *浙江中医药大学学报*, 2025, 49(6): 714-719.
- [53] 杨永芳, 彭善鑫, 王恺悦, 等. 脉络舒通丸治疗缺血性卒中的网络药理学分析和实验验证[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(23): 6466-6475.
- [54] 杨永芳, 王恺悦, 张玉娟, 等. 基于 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路探讨脉络舒通丸保护小鼠脑缺血再灌注损伤的作用机制[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(8): 36-40.
- [55] 张小琴, 赵优琴, 黄莉莉, 等. 基于 Keap-1/Nrf2/ARE 信号通路探讨片仔癀改善 MCAO 大鼠氧化应激损伤的作用[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(11): 6466-6470.
- [56] Zhang X Q, Zhang Q, Huang L L, et al. Pien-Tze-Huang attenuates neuroinflammation in cerebral ischaemia-reperfusion injury in rats through the TLR4/NF- κ B/MAPK pathway[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2021, 59(1): 826-837.
- [57] 赵敏茵, 储心乔, 曹晓慧, 等. 基于 JNK 信号通路调控细胞自噬探讨化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(7): 115-125.
- [58] 霍瑞卿, 田军彪, 赵敏茵, 等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠 LPS 及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(11): 1317-1323, 1332.
- [59] 蔡巧燕, 许瑶瑶, 林雨星, 等. 清达颗粒通过调控 miR-124/STAT3 信号轴减轻自发性高血压大鼠脑损伤[J]. *南方医科大学学报*, 2025, 45(1): 18-26.
- [60] Cai Q Y, Zhao C Y, Xu Y Y, et al. Qingda granule alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling in microglia[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 324: 117712.
- [61] 刘鹏飞, 胡艳婷, 姜静雯, 等. 通心络胶囊对大鼠低血压低氧暴露后炎症反应和脑组织水肿及认知功能的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(6): 69-76.
- [62] 李佳佳, 朱云波, 康玲玲, 等. 通心络对脑缺血再灌注大鼠 TLR4 和 NF- κ B 表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(6): 672-676.
- [63] 马莉, 董园振, 李良勇. 脑络通颗粒对脑缺血再灌注损伤大鼠凋亡及 PRMT5、p53 的影响[J]. *中医药临床杂志*, 2024, 36(1): 124-129.
- [64] 李亚军, 李良勇, 吴云虎, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路探讨脑络通颗粒对急性脑梗死模型大鼠的影响[J]. *中医学报*, 2023, 38(2): 360-366.
- [65] 王艺霖, 孟祥国, 叶宇航, 等. 基于网络药理学和动物实验探讨桃红四物汤抗缺血性脑卒中的分子机制[J]. *中南药学*, 2024, 22(2): 392-398.
- [66] Wang M M, Liu Z Q, Hu S S, et al. Taohong Siwu decoction ameliorates ischemic stroke injury via suppressing pyroptosis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 590453.
- [67] 周鑫, 李兰, 付子煜, 等. 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.
- [68] 薛璐, 董莹, 刘欣琦, 等. 《医林改错》论治缺血性脑中风经验摘要[J]. *四川中医*, 2022, 40(4): 35-38.
- [69] 张艾嘉, 王爽, 王萍, 等. 缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(5): 227-240.