黄芩苷对脑缺血再灌注损伤保护作用的研究进展

田恒运, 闫春生, 贾安, 杨国红, 赵珍*

黄河科技学院 医学部, 河南 郑州 450063

摘要: 脑缺血再灌注损伤是脑血管疾病主要的病理特征。黄芩苷可通过降低炎症反应, 减轻氧化应激反应, 抑制神经组织细胞凋亡, 减轻缺血性脑水肿, 促进神经细胞增殖, 调节肠道微生物群, 增强孕酮活性降低脑缺血再灌注损伤, 对神经功能发挥保护作用。总结了黄芩苷对脑缺血再灌注损伤保护的研究进展, 为黄芩苷的临床应用提供循证支持。

关键词: 黄芩苷; 脑缺血再灌注损伤; 炎症反应; 氧化应激; 细胞凋亡; 缺血性脑水肿; 细胞增殖; 肠道微生物群; 孕酮

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)03-0811-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.044

Research progress on protection of baicalin on cerebral ischemia-reperfusion injury

TIAN Hengyun, YAN Chunsheng, JIA An, YANG Guohong, ZHAO Zhen

School of Medicine, Huanghe S&T University, Zhengzhou 450063, China

Abstract: Cerebral ischemia-reperfusion injury is the main pathological feature of cerebrovascular diseases. Baicalin can reduce inflammation, alleviate oxidative stress, inhibit neural tissue cell apoptosis, alleviate ischemic brain edema, promote nerve cell proliferation, regulate gut microbiota, enhance progesterone activity, reduce cerebral ischemia-reperfusion injury, and protect neurological function. This article summarizes the research progress on the protection of baicalin against cerebral ischemia-reperfusion injury, providing evidence-based support for the clinical application of baicalin.

Key words: baicalin; cerebral ischemia-reperfusion injury; inflammatory; oxidative stress; cell apoptosis; ischemic brain edema; cell proliferation; gut microbiota; progesterone

脑缺血再灌注损伤是脑血管疾病主要的病理特征, 与炎症反应、氧化应激反应、线粒体功能障碍、兴奋性毒性、神经细胞凋亡、血脑屏障、肠道菌群等多种因素有关^[1-2]。目前临床对脑缺血再灌注损伤的治疗药物包括神经营养生长因子、一氧化氮合酶抑制剂、兴奋性氨基酸调节剂、细胞内超载抑制剂、抗炎药物、抗凋亡药物为主, 寻找更佳的治疗药物仍是临床研究的热点^[3]。黄芩苷是从黄芩中提取的黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、抗细胞凋亡、抗血栓等多种活性, 可用于心脑血管疾病、哮喘、肝病、炎症性疾病等多种疾病的治疗^[4]。黄芩苷可通过降低炎症反应, 减轻氧化应激反应, 抑制神经组织细胞凋亡, 减轻缺血性脑水肿, 促进神经细胞增殖, 调节肠道微生物群, 增强孕酮活性降低脑缺血再灌注损伤, 对神经功能

发挥保护作用。本文总结了黄芩苷对脑缺血再灌注损伤保护的研究进展, 为黄芩苷的临床应用提供循证支持。

1 降低炎症反应

1.1 阻止 NOD 样受体家族蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的活化

NLRP3 炎症小体在缺血、缺氧环境下激活半胱天冬酶 (Caspase) -1, 促进白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-18 前体蛋白表达, 加重神经组织的炎性损伤^[5]。Zheng 等^[6]使用 100、200 mg/kg 黄芩苷治疗中动脉闭塞建立的脑梗死大鼠, 可激活腺苷酸活化的蛋白激酶 (AMPK) 信号通路, 阻止 NLRP3 炎症小体的活化, 显著降低 IL-1 β 、IL-18 的表达, 缩小脑梗死体积, 减轻神经细胞的超微结构, 减轻脑缺血再灌注的炎性损伤。吕必华等^[7]使用 100、200 mg/kg 黄

收稿日期: 2025-01-17

基金项目: 河南省科技厅软科学项目 (242400410217)

作者简介: 田恒运 (1980—), 男, 副教授, 硕士, 研究方向为基础医学。E-mail: zhaozhen200009@163.com

*通信作者: 赵珍 (1982—), 女, 副研究员, 博士, 研究方向为心脑血管新药研发。E-mail: zhaozhen526@126.com

芩苈治疗脑缺血再灌注大鼠,可通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化,降低 Toll 受体 (TLR) 4 的激活,减轻神经细胞的炎症反应,降低大鼠皮层损伤,缩小脑梗死面积和降低神经功能评分。

1.2 抑制核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路

NF- κ B 信号通路是典型信号通路,可促进下游多种炎症因子的分泌,加剧神经组织的炎症反应^[8]。Xue 等^[9]使用 50、100、200 mg/kg 黄芩苈治疗局灶性脑缺血大鼠,通过抑制 NF- κ B p65 的信号通路活化,显著降低神经功能缺损评分和脑梗死面积,降低神经组织坏死、固缩、坏死等病理改变,发挥神经保护作用。Xu 等^[10]使用 100 mg/kg 黄芩苈治疗脑缺血再灌注大鼠,可抑制 NF- κ B/趋化因子配体 (CCL) 2/CCR2 的活化,降低外周血单核细胞水平,抑制巨噬细胞中 IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达,显著降低大鼠脑梗死体积、坏死细胞和神经损伤评分,发挥显著抗炎活性。

1.3 下调海马前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2) 的表达

PTGS2 属于诱导酶,脑缺血再灌注可促进 PTGS2 表达,促使小胶质细胞活化,促进花生四烯酸向前列腺素 E₂ (PGE₂) 表达,加重神经的炎症反应^[11]。郑秋然等^[12]使用 5.2 mg/mL 黄芩苈治疗脑缺血再灌注损伤小鼠,下调海马 PTGS2 的表达,显著减轻神经炎症反应,显著降低海马组织 CA68、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 基因和蛋白的表达,缩短逃避潜伏期,提高穿越平台次数、象限停留时间。邓翕仁等^[13]使用 50 mg/kg 黄芩苈治疗 PGE₂ 干预的脑缺血再灌注损伤小鼠,可显著抑制海马组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、PGE₂ 水平,降低海马组织炎症细胞浸润、细胞水肿、神经细胞变性坏死纯度,提高跨平台次数、游泳速度和缩短逃避潜伏期,减轻神经炎症反应。

1.4 抑制脑组织环氧合酶-2 (COX-2) 的表达

脑缺血可促进小胶质细胞活化,促进 COX-2 大量分泌,造成脑组织过度炎症反应,抑制和减弱神经前体细胞增殖和分化^[14]。李蓉等^[15]使用 50、100 mg/kg 黄芩苈治疗双侧颈动脉夹闭建立的全脑缺血再灌注大鼠,可通过抑制脑组织 COX-2 表达,显著减轻神经炎症反应,促进脑组织中神经前体细胞的增殖,恢复神经功能。王海军^[16]使用 100 mg/kg 黄芩苈治疗脑缺血后大鼠,可通过抑制 COX-2 蛋白和基因的表达减轻神经炎症反应和损伤,改善神经

干细胞小生境,提高海马区 5-溴脱氧尿嘧啶核苷炎性细胞,缩短暗室潜伏期和提高错误次数,改善认知功能。

1.5 上调髓样细胞触发受体 2 (TREM2) 的表达

TREM2 是免疫球蛋白超家族的跨膜受体,调节中枢神经系统中炎症反应和细胞碎片的吞噬作用中起关键作用,活化后可抑制炎症细胞因子的产生,促进细胞存活^[17]。Wang 等^[18]使用黄芩苈治疗脑缺血再灌注小鼠,可通过上调 TREM-2 的表达显著抑制小胶质细胞的活化,降低炎症反应,缩小脑梗死体积,降低神经功能缺陷。

2 减轻氧化应激反应

核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 是调节内源性抗氧化反应的关键分子,当 Nrf2 被激活时,进入细胞核,并与抗氧化反应元件 (ARE) 结合激活下游多种抗氧化酶,如醌氧化还原酶 (NQO-1)、血红素加氧酶-1 (HO-1)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 等相关基因表达,针对性地消除有害自由基^[19]。Li 等^[20]使用 9 mg/mL 载黄芩苈的配体修饰纳米粒治疗脑缺血大鼠,可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路降低丙二醛 (MDA)、活性氧 (ROS) 的水平,提高 SOD、GSH 的水平,减轻海马神经纤维紊乱、坏死、核萎缩、水肿等病理损伤,缩小脑梗死体积和神经缺损程度。Huang 等^[21]使用 1 mg/mL 载黄芩苈的巨噬细胞衍生外泌体干预中动脉闭塞建立的脑缺血大鼠,可显著提高黄芩苈的靶向性,通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,上调 SOD 的活性,降低 ROS 的水平,进而显著减轻神经细胞炎症损伤和梗死面积。

3 抑制神经组织细胞凋亡

3.1 调节细胞自噬

细胞自噬具有两面性,可以清除胚胎内有害和过剩的细胞器,细胞自噬的过度激活可导致细胞的程序性死亡,参与慢性脑低灌注和脑缺血再灌注的神经组织损伤^[22]。Li 等^[23]使用 100 mg/kg 黄芩苈治疗高糖干预脑缺血再灌注大鼠,降低神经功能缺损评分和脑梗死面积,可促进线粒体裂变关键蛋白 1 (DRP1) 的磷酸化,阻止线粒体裂变,改善线粒体功能和膜电位,通过抑制 Caspase-3 的裂解,促进线粒体自噬,抑制神经细胞凋亡。

3.2 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路

PI3K/Akt 信号通路的活化,通过磷酸化或抑制

多种下游底物, 如糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、Caspase 等, 来促进细胞存活, 并抑制细胞凋亡^[24]。石瑶^[25]使用 100 mg/kg 黄芩苷治疗脑缺血再灌注大鼠, 通过激活 Akt 信号通路以激活自噬途径, 提高微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) II/I、Beclin1 的水平和降低 Caspase-3 蛋白的表达, 进而显著降低神经功能损伤严重程度和脑组织缺血的病理损伤, 缩小梗死体积。

3.3 抑制钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII) 的磷酸化

CaMKII 磷酸化会触发过量的谷氨酸释放, 导致细胞内钙离子增加, 造成神经兴奋毒性, 在介导一些导致细胞死亡的生化事件中发挥关键作用^[26]。Wang 等^[27]使用黄芩苷治疗脑缺血再灌注沙鼠, 通过抑制 CaMKII 的磷酸化, 降低神经细胞内的钙离子浓度, 抑制 Bax、Caspase-3 的活化, 减轻神经细胞的凋亡, 显著改善沙鼠空间、记忆障碍症状。

4 减轻缺血性脑水肿

4.1 抑制脑组织中水通道蛋白 (AQP) 4 蛋白表达

星形胶质细胞瞬时受体电位香草素受体 4 (TRPV4) 在脑缺血时被激活, 促使钙离子进入细胞内, 导致渗透压升高, 过度的水分通过 AQP4 进入细胞内, AQP-4 是一种源自主要内源性蛋白质的水通道蛋白, 其失调可能导致水积聚, 导致缺血性脑水肿^[28]。郑晓宇等^[29]使用 10、20 mg/kg 黄芩苷治疗中动脉闭塞建立的脑缺血再灌注大鼠, 可通过抑制星形胶质细胞 TRPV4 的表达, 以降低兴奋性毒性, 显著降低脑指数和脑含水量, 减轻脑组织中 Glu 水平, 促进胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 的表达。Lee 等^[30]使用 10、30、100 mg/kg 黄芩苷治疗脑缺血再灌注小鼠, 抑制脑组织中 AQP-4 蛋白表达, 显著降低小鼠脑梗死体积和水肿指数, 抑制 IL-1 β 、TNF- α 的表达, 降低神经功能缺损评分。

4.2 保护血脑屏障

血脑屏障对控制外周循环与中枢神经系统之间物质交换至关重要, 基质金属蛋白酶 (MMP) -9 与降解微血管壁中的 claudin-5 等连接蛋白有关, MMP-9 分泌增加可导致缺血性脑卒中后微血管通透性的增加和血脑屏障破坏, 易造成血管源性脑水肿^[31]。Chen 等^[32]使用黄芩苷治疗中动脉闭塞建立的缺血性脑卒中大鼠, 通过抑制 MMP-9 的活化, 进而减轻血脑屏障的损伤, 降低大鼠的死亡率和脑水肿症状, 减轻神经组织的损伤。刘嘉霖等^[33]使用

100 mg/kg 黄芩苷治疗中动脉阻塞建立的脑缺血再灌注大鼠, 可通过上调血管周围 claudin-5 蛋白, 保护血脑屏障的完整性, 减轻脑含水量。

5 促进神经细胞增殖

脑源性神经营养因子 (BDNF) 可提高脑缺血后海马区和室管膜区中神经干细胞存活率, 并促进神经干细胞增殖, 加快神经组织功能的修复^[34]。李蓉等^[35]使用 200 mg/kg 黄芩苷治疗双侧颈总动脉夹闭建立的全脑缺血再灌注大鼠, 可上调缺血区海马组织中 BDNF 蛋白的表达, 促进海马神经干细胞增殖, 降低大鼠空间学习记忆能力的损伤。李蓉^[36]使用 100、200 mg/kg 黄芩苷治疗双侧颈总动脉夹闭建立的全脑缺血大鼠, 可激活蛋白激酶 (ERK) 1/2-cAMP 应答元件结合蛋白 (CREB)-BDNF 信号通路, 进而促进神经前体细胞的增殖和分化, 降低海马 CA1 区的神经元比例, 改善大鼠学习记忆功能。

6 调节肠道微生物群

肠道微生物群将膳食胆碱代谢为三甲胺氧化物, 肠道微生物重塑与认知、记忆衰退、功能连接和海马神经元可塑性相关, 在脑缺血再灌注中促进三甲胺氧化物水平升高, 引起脑神经炎症损伤^[37]。Liu 等^[38]使用 50、100 mg/kg 黄芩苷治疗三甲胺-N-氧化物建立的脑缺血再灌注小鼠, 可通过调控肠道微生物群降低三甲胺氧化物水平, 增强神经元可塑性, 减轻神经炎症损伤, 经静息态功能磁共振成像检测小鼠的脑功能明显改善, 提高穿越平板次数和游泳时间, 缩短逃逸潜伏期, 改善认知记忆能力。

7 增强孕酮活性

孕酮通过孕酮受体途径发挥神经保护作用, 可减少梗死体积、抑制神经元凋亡、保护血脑屏障、促进损伤神经功能康复^[39]。Li 等^[40]使用 15 mg/kg 黄芩苷治疗脑缺血大鼠, 可通过促进半暗带中孕酮的表达, 提高血清孕酮、促肾上腺皮质激素的水平, 降低神经功能缺损程度, 促进神经元和星形胶质细胞 GFAP、NeuN 的表达。刘锦林^[41]使用黄芩苷治疗中动脉栓塞建立的缺血性脑损伤大鼠, 可通过上调孕酮水平缩小脑梗死体积和改善神经功能, 发挥脑保护作用。

8 结语

缺血性脑卒中是全球成人第 3 大常见死因, 也是导致残疾的主要原因, 寻找积极有效降低脑缺血再灌注损伤的药物对改善患者预后可发挥积极作用。黄芩苷可通过降低炎症反应, 减轻氧化应激反

应, 抑制神经组织细胞凋亡, 减轻缺血性脑水肿, 促进神经细胞增殖, 调节肠道微生物群, 增强孕酮活性, 多途径、多靶点降低脑缺血再灌注损伤, 对神经功能发挥保护作用。目前黄芩苷用于脑缺血再灌注损伤多属于基础研究阶段, 在人体的作用机制有待更准确的研究。动物模型还需进一步优化, 应充分模拟临床疾病来探讨黄芩苷的神经保护作用。黄芩苷毒效关系也需进一步确认, 最佳药物剂量有待确定。黄芩苷存在机体的生物利用度低也是亟待解决的问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ryu W S, Hong K S, Jeong S W, *et al.* Association of ischemic stroke onset time with presenting severity, acute progression, and long-term outcome: A cohort study [J]. *PLoS Med*, 2022, 19(2): e1003910.
- [2] Stanzione R, Cotugno M, Bianchi F, *et al.* Pathogenesis of ischemic stroke: role of epigenetic mechanisms [J]. *Genes*, 2020, 11(1): 89.
- [3] Li J, Zhao T, Qiao H, *et al.* Research progress of natural products for the treatment of ischemic stroke [J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(1): 14.
- [4] 龙宇, 向燕, 谭裕君, 等. 黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(24): 6142-6148.
- [5] Wang L, Ren W, Wu Q, *et al.* NLRP3 inflammasome activation: A therapeutic target for cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 847440.
- [6] Zheng W X, He W Q, Zhang Q R, *et al.* Baicalin inhibits NLRP3 inflammasome activity via the AMPK signaling pathway to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Inflammation*, 2021, 44(5): 2091-2105
- [7] 吕必华, 熊传真, 张阳, 等. 黄芩苷调控炎症因子缓解脑缺血再灌注大鼠皮层神经细胞损伤的研究 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2022, 33(6): 28-32.
- [8] Liu J, Chen Q, Jian Z, *et al.* Daphnetin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via inhibition of TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016(1): 2816056.
- [9] Xue X, Qu X J, Yang Y, *et al.* Baicalin attenuates focal cerebral ischemic reperfusion injury through inhibition of nuclear factor κ B p65 activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403(3-4): 398-404.
- [10] Xu T, Wang X Q, Ma C Y, *et al.* Identification of potential regulating effect of baicalin on NF- κ B/CCL2/CCR2 signaling pathway in rats with cerebral ischemia by antibody-based array and bioinformatics analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 284: 114773.
- [11] Wu Y H, Sun J, Huang J H, *et al.* Bioinformatics Identification of angiogenesis-related biomarkers and therapeutic targets in cerebral ischemia-reperfusion [J]. *Sci Rep-Uk*, 2024, 14(1): 32096.
- [12] 郑秋然, 李雪莲, 梁一凡, 等. 海马 PTGS2 在黄芩苷减轻小鼠脑缺血再灌注损伤后认知功能障碍中的作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2024, 44(11): 1339-1344.
- [13] 邓翕仁, 曾道君, 张官鹏, 等. 黄芩苷通过 PGE2 在脑缺血再灌注损伤小鼠认知功能中的作用研究 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(15): 1881-1887.
- [14] Xu Y, Liu Y, Li K, *et al.* COX-2/PGE2 pathway inhibits the ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1619-1631.
- [15] 李蓉, 李振华, 杨俊卿, 等. 黄芩苷对全脑缺血/再灌注大鼠认知功能的影响及其机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(6): 801-805.
- [16] 王海军. 黄芩苷对脑缺血后大鼠海马 COX-2 表达和神经干细胞增殖作用及其可能机制 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(6): 660-664.
- [17] Wu R, Li X, Xu P, *et al.* TREM2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Mol Brain*, 2017, 10: 1-13.
- [18] Wang H X, Ma J L, Li X L, *et al.* FDA compound library screening Baicalin upregulates TREM2 for the treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Exp Physiol*, 2024, 969: 176427.
- [19] Fan J, Lv H, Li J, *et al.* Roles of Nrf2/HO-1 and HIF-1 α /VEGF in lung tissue injury and repair following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 7695-7707.
- [20] Li X X, Li S L, Ma C, *et al.* Preparation of baicalin-loaded ligand-modified nanoparticles for nose-to-brain delivery for neuroprotection in cerebral ischemia [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 1282-1298.
- [21] Huang Z X, Guo L, Huang L J, *et al.* Baicalin-loaded macrophage-derived exosomes ameliorate ischemic brain injury via the antioxidative pathway [J]. *Mat Sci Eng C-Mater*, 2021, 126: 112123.
- [22] Wang X, Yu J, Sun Y, *et al.* Baicalin protects LPS-induced blood-brain barrier damage and activates Nrf2-mediated antioxidant stress pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107725.
- [23] Li S S, Sun X X, Xu L X, *et al.* Baicalin attenuates *in vivo* and *in vitro* hyperglycemia-exacerbated ischemia/reperfusion injury by regulating mitochondrial function in a manner dependent on AMPK [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 815: 118-126.
- [24] Zhou J, Du T, Li B, *et al.* Crosstalk between MAPK/ERK

- and PI3K/AKT signal pathways during brain ischemia/reperfusion [J]. *ASN Neuro*, 2015, 7(5): 1759091415602463.
- [25] 石瑶. 黄芩苷后处理调控 AKT-自噬途径保护脑缺血/再灌注损伤的实验研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [26] Yao Y, Li F, Zhang M, *et al.* Targeting CaMKII- δ 9 ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting myocardial inflammation [J]. *Circ Res*, 2022, 130(6): 887-903.
- [27] Wang P, Cao Y G, Yu J, *et al.* Baicalin alleviates ischemia-induced memory impairment by inhibiting the phosphorylation of CaMKII in hippocampus [J]. *Brain Res*, 2016, 1642: 95-103.
- [28] Xu S, Kang C, Chen M, *et al.* Dynamic expression of AQP4 in early stage of ischemia/reperfusion rats and cerebral edema [J]. *Chin Pharmacoll Bull*, 2016: 1433-1441.
- [29] 郑晓宇, 宋文婷, 张业昊, 等. 黄芩苷通过抑制星形胶质细胞 TRPV4 和 AQP4 治疗脑缺血再灌注引起的大鼠脑水肿 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(4): 1031-1038.
- [30] Lee B G, Lin C Y, Lin S X, *et al.* Baicalin administered orally after ischemia/reperfusion alleviated brain injury in mice by inhibiting inflammation and edema [J]. *Nat Prod Commun*, 2019, 14(5): 1934578X19843032.
- [31] Meng F, Liu R, Gao M, *et al.* Pinoembrin attenuates blood-brain barrier injury induced by global cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. *Brain Res*, 2011, 1391: 93-101.
- [32] Chen H S, Guan B H, Chen X, *et al.* Baicalin attenuates blood-brain barrier disruption and hemorrhagic transformation and improves neurological outcome in ischemic stroke rats with delayed t-PA treatment: Involvement of ONOO-MMP-9 pathway [J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9: 515-529.
- [33] 刘嘉霖, 王燕, 张鹏, 等. 黄芩苷对局灶性脑缺血再灌注引起的脑水肿治疗作用研究 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(12): 1946-1947.
- [34] Taliyan R, Ramagiri S. Delayed neuroprotection against cerebral ischemia reperfusion injury: putative role of BDNF and GSK-3 β [J]. *Recept Sig Transd*, 2016, 36(4): 402-410.
- [35] 李蓉, 李振华, 谌贝贝, 等. 黄芩苷对全脑缺血/再灌注大鼠海马神经干细胞增殖和认知功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(9): 2322-2324.
- [36] 李蓉. 黄芩苷对全脑缺血大鼠海马神经发生的影响研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [37] Wang H, Ren S, Lv H, *et al.* Gut microbiota from mice with cerebral ischemia-reperfusion injury affects the brain in healthy mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(7): 10058.
- [38] Liu J F, Zhang T H, Wang Y Y, *et al.* Baicalin ameliorates neuropathology in repeated cerebral ischemia-reperfusion injury model mice by remodeling the gut microbiota [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3791.
- [39] Zhu X, Frécho M, Schumacher M, *et al.* Cerebroprotection by progesterone following ischemic stroke: Multiple effects and role of the neural progesterone receptors [J]. *J Steroid Biochem*, 2019, 185: 90-102.
- [40] Li H Y, Wu L L, Wang D H, *et al.* A protective effect of baicalin on cerebral ischemic rats is related to the improvement of serum progesterone level in serum [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(16): 1121-1128.
- [41] 刘锦林. 黄芩苷通过调控孕激素水平发挥脑缺血保护作用的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.