

黄芩苷治疗脑出血的药理作用研究进展

李贵利, 刘 备, 冯远萍*

重庆市大足区人民医院 神经外科, 重庆 402360

摘 要: 脑出血是全球致死致残的主要病因, 发病机制复杂。黄芩苷是黄芩中的主要活性成分, 可通过减轻神经炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制神经细胞凋亡、纠正抑制性氨基酸 γ -氨基丁酸系统失衡、保护血脑屏障的完整性治疗脑出血。总结了黄芩苷治疗脑出血的药理作用研究进展, 为黄芩苷的临床应用提供支持。

关键词: 黄芩苷; 脑出血; 神经炎症反应; 氧化应激反应; 细胞凋亡; 抑制性氨基酸 γ -氨基丁酸; 血脑屏障

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)09-2396-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.042

Research progress on pharmacological effects of baicalin in treatment of cerebral hemorrhage

LI Guili, LIU Bei, FENG Yuanping

Department of Neurosurgery, Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China

Abstract: Cerebral hemorrhage is the main cause of death and disability worldwide, with a complex pathogenesis. Baicalin is the main active ingredient in *Scutellariae Radix*, and can treat cerebral hemorrhage by reducing neuroinflammatory reactions, alleviating oxidative stress reactions, inhibiting neuronal apoptosis, correcting imbalances of inhibitory amino acid gamma aminobutyric acid system, and protecting the integrity of the blood - brain barrier. This article summarizes the pharmacological research progress of baicalin in treatment of cerebral hemorrhage, providing support for the clinical application of baicalin.

Key words: baicalin; cerebral hemorrhage; neuroinflammatory reaction; oxidative stress reaction; cell apoptosis; inhibitory amino acid gamma aminobutyric acid; blood-brain barrier

脑出血是全球致死致残的主要病因, 核心始动因素是脑实质内小动脉的病理性破裂, 其中高血压性血管病变、脑淀粉样血管病是最主要诱因, 当血管破裂后, 血液外渗形成占位性水肿, 直接压迫周围脑组织, 致机械性损伤和微循环障碍, 此为原发性损伤阶段。随后水肿内凝血酶大量释放, 激活蛋白酶活化受体-1 (PAR-1), 触发炎症因子风暴, 并驱动核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路活化, 促使小胶质细胞向促炎 M1 型转化, 进一步扩大炎症反应, 导致复杂的继发性损伤^[1]。脑出血的发病机制复杂, 与年龄增长伴随的血管弹性下降、遗传易感性、高血压、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症等多种因素有关^[2]。目前临床治疗脑出血的常用药物聚焦于降压治疗, 以渗透性脱水剂甘露醇为代表, 止血干

预采用抗纤溶药物氨甲环酸, 神经保护策略包括铁螯合剂去铁胺^[3]。黄芩苷是传统中药黄芩中的主要活性成分, 属于黄酮类化合物, 占黄芩总黄酮量的 80% 以上, 其化学结构为 5,6-二羟基黄酮-7-O-葡萄糖醛酸苷。黄芩苷的水溶性较差, 但药理活性显著, 具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、降压、调脂、神经保护、肝保护等多种药理活性, 临床可用于呼吸道感染、糖尿病并发症、肝病、神经系统疾病等多种病变的治疗^[4]。黄芩苷可通过减轻神经炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制神经细胞凋亡、纠正抑制性氨基酸 γ -氨基丁酸系统失衡、保护血脑屏障的完整性治疗脑出血。本文总结了黄芩苷治疗脑出血的药理作用研究进展, 为黄芩苷的临床应用提供支持。

收稿日期: 2025-07-19

基金项目: 重庆市卫生健康委医学科研项目 (2024WSJK100)

作者简介: 李贵利 (1988—), 女, 主管护师, 本科, 从事神经外科护理。E-mail: 420018584@qq.com

*通信作者: 冯远萍 (1993—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为神经外科护理。E-mail: 1047417679@qq.com

1 减轻神经炎症反应

1.1 抑制 NF- κ B 信号通路活化

脑出血后血肿形成,凝血酶大量释放,通过蛋白酶活化受体(PAR)激活 NF- κ B 信号通路,促进多种炎症因子的分泌,破坏血脑屏障,加重神经组织的炎性损伤^[5]。Li 等^[6]使用 5~10 μ mol/L 黄芩苷干预 Toll 样受体 2/4 (TLR2/4) siRNA 转染 PC12 细胞 24 h 的研究发现,黄芩苷可通过特异性抑制 TLR2/4 转录阻断下游 NF- κ B 核转位和肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 蛋白的产生,减轻神经炎症和神经细胞损伤。Zhou 等^[7]使用 25、50、100 mg/kg 黄芩苷 ip 干预向尾状核注射 0.5 U 胶原酶 VII 诱导的脑出血大鼠 5 d 的研究发现,黄芩苷通过抑制 NF- κ B 激活、下调基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 表达和减少炎症因子,从而保护血脑屏障完整性,以呈剂量相关降低大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 的水平,减轻大鼠神经行为缺陷评分和脑水肿。

1.2 抑制 Janus 激酶 2/信号转导与转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 信号通路活化

脑出血后小胶质细胞释放大量的 IL-6,通过结合受体 gp130,促进 JAK2 自磷酸化激活,促使 p-STAT3 二聚体入核,启动促炎基因转录,引发炎症级联反应,加重继发性脑损伤^[8]。刘志刚等^[9]使用 5、10、20、40 μ mol/L 黄芩苷干预小鼠小胶质细胞 HMC3 24 h 的研究发现,黄芩苷通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路活化降低细胞中 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,提高细胞的活力,降低细胞凋亡和迁移,阻断上皮-间质转换进程,有助于减轻脑出血后的神经炎症。刘平^[10]使用 50、100、200 mg/kg 黄芩苷 ip 给药干预立体定位仪向右侧尾状核注入胶原酶 VII 建立的实验性脑出血大鼠 7 d 的研究发现,黄芩苷可通过抑制脑组织中 TNF- α 、IL-1 β 表达减轻炎症级联反应,继而减轻脑出血引起的神经炎性损伤。

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

PI3K/Akt 信号通路的激活可抑制 IKK/I κ B 磷酸化,阻断 NF- κ B 核转位,下调 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的表达,进一步减轻脑出血引起的神经炎症反应^[11]。孟飞等^[12]ig 20 mg/kg 黄芩苷干预脑出血大鼠 3 d 的研究发现,黄芩苷通过激活 PI3K/Akt 信号通路阻止 NF- κ B 通路的活化,有助于阻止下游炎症因子的释放,降低脑组织的炎性损伤。钟文闻等^[13]ip 20 mg/kg 黄芩苷干预脑微出血大鼠 2 周的研究发

现,黄芩苷通过激活 PI3K/Akt/内皮型一氧化氮合酶(eNOS) 信号通路进一步降低大鼠 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17 的水平,减轻神经细胞的炎性损伤和凋亡率,降低脑组织的病理改变和神经功能缺损评分。

2 减轻氧化应激反应

2.1 上调核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 的表达

Nrf2 是脑出血氧化应激的核心防御枢纽,其激活通过血红素氧合酶-1 (HO-1) /超氧化物歧化酶(SOD) /谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 级联反应清除活性氧(ROS)、抵抗铁死亡,减轻脑组织的氧化损伤^[14]。Wang 等^[15]ip 50 mg/kg 黄芩苷干预脂多糖诱导的脑屏障损伤大鼠 7 d 的研究发现,黄芩苷可通过激活 Nrf2 介导的抗氧化应激通路提高 Nrf2、HO-1、NAD(P)H 醌氧化还原酶 1 (NQO1) 的表达,降低丙二醛(MDA)、ROS 的产生,显著减轻脑屏障功能的损伤。刘平等^[16]ip 50、100、200 mg/kg 黄芩苷干预实验性脑出血大鼠 7 d 的研究发现,黄芩苷可通过提高 SOD 的水平降低 MDA、一氧化氮(NO)、NOS 的水平,减轻大鼠氧化应激反应,显著减轻脑水肿的严重程度。

2.2 上调 GPX4/溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 的表达

脑出血后红细胞溶解释放游离铁,通过 Fenton 反应催化脂质过氧化,不仅可消耗 GPX4 底物谷胱甘肽(GSH),GPX4 酶活性丧失,还能加重脂质过氧化反应,抑制 SLC7A11 表达,降低胱氨酸摄入,导致 GSH 合成受阻,加重神经细胞的铁死亡^[17]。Duan 等^[18]使用 20 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预立体定位注射 IV 型胶原酶(0.1 U)到右侧纹状体建立脑出血小鼠 3 d 的研究发现,黄芩苷通过上调 GPX4/SLC7A11 减少铁沉积和 ROS,穿透血脑屏障靶向抑制铁死亡通路,显著改善神经功能,降低脑血肿周围沉积和神经元退化,促进小鼠运动功能的恢复。季小添^[19]使用 20 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预脑出血小鼠的研究发现,黄芩苷通过上调 GPX4、SLC7A11 增强抗氧化能力,下调血红素氧合酶 1 (Hmox1)、二价金属转运蛋白 1 (DMT1) 减少铁离子积累,进而抑制铁死亡进程,缩小出血灶大小,降低神经元损伤。

3 抑制神经细胞凋亡

3.1 调控凋亡相关蛋白的表达

Son 等^[20]使用 100 mg/kg 黄芩苷 ip 给药干预中风大鼠 24 h 的研究发现,黄芩苷通过上调 B 细胞

淋巴瘤-2 (Bcl-2)、下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 平衡 Bcl-2/Bax 比值, 抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase)-3 活化, 阻断凋亡通路, 显著降低神经元固缩和核碎裂等病理改变, 降低 TUNEL 阳性细胞率, 减轻脑部损伤。赵艳梅^[21]使用 200 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预胶原酶+肝素钠注射法诱导脑出血大鼠 7 d 的研究发现, 黄芩苷通过抑制 Caspase-3 的活化促进 Bcl-2 的表达, 阻断凋亡级联反应, 显著降低神经元的凋亡率。孟飞等^[12]研究发现, 20 mg/kg 黄芩苷可通过上调 Bcl-2、降低 Bax、cleaved-Caspase-3 的表达阻断凋亡通路的活化, 进而降低脑出血大鼠神经元凋亡, 发挥神经保护作用。

3.2 抑制 PAR-1 表达

脑出血后可释放大量的凝血酶, 造成 PAR-1 的胞外结构域暴露, 自激活后可通过促使细胞色素 c 释放激活线粒体凋亡途径, 加重神经细胞凋亡^[22]。Zhou 等^[23]使用 25、50、100 mg/kg 黄芩苷 ip 给药干预右侧尾状核注射 0.5 U 胶原酶 VII 建立的脑出血大鼠 10 d 的研究发现, 黄芩苷通过抑制 PAR-1 蛋白和基因的表达, 以剂量相关降低神经细胞的凋亡数量, 减轻脑水肿状态, 降低大鼠神经行为缺损评分。周庆博等^[24]使用 25、50、100 mg/kg 黄芩苷 ip 给药干预立体定位向右侧尾状核注射胶原酶 VII 诱导的脑出血大鼠 3 d 的研究发现, 黄芩苷可通过剂量相关抑制 PAR-1 表达减少神经细胞凋亡, 减轻脑水肿。

4 纠正抑制性氨基酸 γ -氨基丁酸 (GABA) 系统失衡

GABA 属于抑制性神经递质, 脑出血后可造成 GABA 系统失衡, 神经兴奋性增强, 抑制性减弱, 导致线粒体 ROS 爆发, 造成神经元损伤^[25]。赵艳梅等^[26]使用 200 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预右侧大脑皮层注射胶原酶 (0.5 U/ μ L) 和肝素钠 (7 U/ μ L) 诱导脑出血大鼠 72 h 的研究发现, 黄芩苷通过抑制 γ -氨基丁酸转运体 1 (GAT-1) 表达、增加 GABAAR 表达调节 GABA 系统平衡, 挽救受损神经元, 减轻脑出血后神经元损伤。周乾坤等^[27]使用 50、100、200 mg/kg 黄芩苷 ig 给药干预胶原酶+肝素钠法诱导脑出血大鼠 3 d 的研究发现, 黄芩苷通过调节脑出血大鼠脑内氨基酸平衡, 降低兴奋性氨基酸 (Glu、Asp) 含量, 提高抑制性氨基酸 (GABA) 含量, 减轻神经细胞损伤。赵艳梅等^[21]研究也证实, 黄芩苷通过抑制 GAT-1 的表达和增强 GABAAR 的表达调节 GABA 能系统, 减轻脑出血大鼠的神经功能损

伤。周庆博^[28]使用 25、50、100 mg/kg 黄芩苷 ip 给药干预脑出血大鼠 3 d 的研究发现, 黄芩苷可通过降低兴奋性氨基酸受体 (NMDA-NR) 的表达拮抗兴奋性氨基酸毒性, 进而减轻大鼠脑组织水肿、神经元数量减少、排列紊乱、细胞不完整等病理学改变, 减轻神经功能缺损程度。

5 保护血脑屏障的完整性

脑出血灶直接挤压微血管, 造成内皮细胞变形和紧密连接蛋白构象改变, 破坏血脑屏障的完整性, 加重脑水肿、炎症细胞浸润^[29]。Zhu 等^[30]使用 10~20 μ mol/L 黄芩苷干预氧和葡萄糖剥夺的 PC12 细胞 24 h 的研究发现, 黄芩苷可促进脑微血管中紧密连接蛋白的表达, 提高细胞中紧密连接蛋白-5、闭锁小带蛋白-1 的转录和表达, 有助于保护血脑屏障的完整性, 发挥神经保护作用。

6 结语

黄芩苷可通过减轻神经炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制神经细胞凋亡、纠正抑制 GABA 系统失衡、保护血脑屏障的完整性多靶点、多途径地治疗脑出血的作用。然而黄芩苷用于脑出血也存在明显不足, 如黄芩苷的口服生物利用度低, 血脑屏障穿透率差, 药物半衰期短, 且多数研究以动物和细胞实验为主, 缺乏灵长类模型的验证, 在人体的作用机制还需进一步探讨。黄芩苷长期用药的安全性也未评估。未来可通过纳米载体、鼻腔给药系统、缓释制剂等多种新型递送系统的开发提高黄芩苷的生物利用度。加大联合用药的探索, 探讨与甘露醇、铁螯合剂等标准治疗是否可发挥协同效应。加快黄芩苷的成药研发, 给尽快开展人体临床试验研究奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李萍, 赵树明, 胡亚男, 等. 脑出血发病机制研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2): 214-215.
- [2] 王文娟, 王春雪, 杨中华, 等. 中国脑出血医疗现状及死亡相关因素分析 [J]. 中国卒中杂志, 2013, 8(9): 703-711.
- [3] 龙春男, 贺权威, 胡波, 等. 脑出血药物治疗的研究进展: 现状与展望 [J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(4): 459-463.
- [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] Zhang Z, Liu Y, Huang Q, *et al.* NF- κ B activation and cell

- death after intracerebral hemorrhage in patients [J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(7): 1097-1102.
- [6] Li H Y, Yuan Z Y, Wang Y G, *et al.* Role of baicalin in regulating Toll-like receptor 2/4 after ischemic neuronal injury [J]. *Chin Med J*, 2012, 125(9): 1586-1593.
- [7] Zhou Q B, Jin Y L, Jia Q, *et al.* Baicalin attenuates brain edema in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Inflammation*, 2014, 37(1): 107-115.
- [8] Wang Y, Kong X Q, Wu F, *et al.* SOCS1/JAK2/STAT3 axis regulates early brain injury induced by subarachnoid hemorrhage via inflammatory responses [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(12): 2453-2464.
- [9] 刘志刚, 张宪起, 张良君, 等. 黄芩苷对脑出血后小胶质细胞炎症反应的影响 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(12): 755-761.
- [10] 刘平. 黄芩苷对实验性脑出血大鼠脑保护作用 [D]. 合肥: 安徽大学, 2008.
- [11] Zhuang Z, Zhao X, Wu Y, *et al.* The anti-apoptotic effect of PI3K-Akt signaling pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2011, 41(4): 364-372.
- [12] 孟飞, 李靖远, 杨成宝. 黄芩苷通过调控 PI3K/AKT/NF- κ B 通路改善大鼠脑出血后的神经元凋亡 [J]. *解剖科学进展*, 2022, 28(5): 639-642.
- [13] 钟文闻, 邹正寿, 向庆伟. 黄芩苷通过 PI3K/AKT/eNOS 通路保护脑微出血大鼠神经损伤 [J]. *天津医药*, 2025, 53(5): 468-473.
- [14] Imai T, Matsubara H, Hara H. Potential therapeutic effects of Nrf2 activators on intracranial hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(7): 1483-1500.
- [15] 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.
- [16] 刘平, 隗义双, 周乾坤, 等. 黄芩苷对实验性脑出血大鼠脑损伤的保护作用 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(4): 34-35.
- [17] Yang X, Jin Y, Ning R, *et al.* Electroacupuncture attenuates ferroptosis by promoting Nrf2 nuclear translocation and activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway in ischemic stroke [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 4.
- [18] Duan L, Zhang Y, Yang Y, *et al.* Baicalin inhibits ferroptosis in intracerebral hemorrhage [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 629379.
- [19] 季小添. 黄芩苷抑制神经元铁死亡改善脑出血的作用及机制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [20] Son H K, Park D J, Kang J B, *et al.* Baicalin ameliorated neurological damage in animal models of stroke through its antioxidant and anti-apoptotic effects [J]. *J Vet Sci*, 2024, 26(4): e37.
- [21] 赵艳梅. 黄芩苷对脑出血大鼠脑损伤保护机制研究 [D]. 合肥: 安徽大学, 2010.
- [22] Liu Y P, Ju M L, Yu F Q. Clinical significance of FSTL 1, Bax, Bcl-2 in acute cerebral infarction and its relationship with hemorrhagic transformation [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(16): 1159-1153.
- [23] Zhou Q B, Jia Q, Zhang Y, *et al.* Effects of baicalin on protease-activated receptor-1 expression and brain injury in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Chin J Physiol*, 2012, 55(3): 202-209.
- [24] 周庆博, 贾青, 张媛, 等. 黄芩苷对脑出血大鼠脑组织凝血酶受体-1 表达及细胞凋亡的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(12): 1302-1305.
- [25] Chen Q, Ke J, Cai X, *et al.* GABA-induced motor improvement following acute cerebral infarction [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(12): 7724.
- [26] 赵艳梅, 余嗣明, 周乾坤. 黄芩苷对脑出血大鼠脑内 GAT-1 和 GABAAR 表达的作用 [J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(11): 970-974.
- [27] 周乾坤, 余嗣明, 刘平, 等. 黄芩苷对脑出血大鼠脑内氨基酸递质含量的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2009, 16(4): 35-37.
- [28] 周庆博. 黄芩苷对实验性大鼠脑出血神经保护作用的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [29] Keep R F, Zhou N, Xiang J, *et al.* Vascular disruption and blood-brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2014, 11(1): 18.
- [30] Zhu H, Wang Z, Xing Y, *et al.* Baicalin reduces the permeability of the blood-brain barrier during hypoxia in vitro by increasing the expression of tight junction proteins in brain microvascular endothelial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(2): 714-720.