

## 中药单体靶向缺血性脑卒中相关通路的药理作用机制研究进展

黄奇<sup>1</sup>, 刘志华<sup>2\*</sup>, 程率芳<sup>2</sup>, 赵倩倩<sup>1</sup>

1. 河南中医药大学 第二临床医学院, 河南 郑州 450002

2. 河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院) 脑病科, 河南 郑州 450002

**摘要:** 缺血性脑卒中(CIS)因其高致残率、高病死率和高复发率,严重影响患者生活质量。研究发现中药单体可通过多种信号通路防治CIS,如姜黄素、青蒿琥酯、黄芩苷、丹酚酸D、柴胡皂苷A、小檗碱、黄藤素、异钩藤碱、雷公藤甲素、黄芪甲苷、红景天苷、人参皂苷Rg<sub>1</sub>、蒲公英甾醇、芍药苷等中药单体可以通过调控核因子κB(NF-κB)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)等信号通路防治CIS。对中药单体对以上6条信号通路影响的相关机制进行综述,以期对CIS防治的深入研究提供新思路与新方向,同时为临床上运用中药防治CIS提供理论依据与参考。

**关键词:** 中药单体; 缺血性脑卒中; 信号通路; 姜黄素; 柴胡皂苷A; 小檗碱; 黄芪甲苷; 人参皂苷Rg<sub>1</sub>

中图分类号: R971; R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)06-1413-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.06.026

## Research progress on pharmacological mechanism of monomer components from traditional Chinese medicine targeting pathways related to cerebral ischemic stroke

HUANG Qi<sup>1</sup>, LIU Zhihua<sup>2</sup>, CHENG Shuaifang<sup>2</sup>, ZHAO Qianqian<sup>1</sup>

1. Second Clinical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

2. Department of Encephalopathy, Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine/The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

**Abstract:** Cerebral ischemic stroke (CIS) seriously affects the quality of life of patients due to its high disability rate, high mortality rate and high recurrence rate. Studies have found that traditional Chinese medicine monomer components can prevent and treat CIS through a variety of signaling pathways, such as curcumin, artesunate, baicalin, salvianolic acid D, saikosaponin A, berberine, palmatine, isorhynchophylline, triptolide, astragaloside IV, salidroside, ginsenoside Rg<sub>1</sub>, dandelionol, peony glycoside and other traditional Chinese medicine monomers can regulate signaling pathway such as nuclear factor κB (NF-κB), high mobility group protein B1 (HMGB1), adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), mammalian target of rapamycin (mTOR), phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), and nuclear transcription factor red lineage 2-related factor 2 (Nrf2). The mechanisms related to the effects of monomers from traditional Chinese medicine on the above six signaling pathways were reviewed, in order to provide new ideas and directions for the in-depth study of the prevention and treatment of CIS, and to provide a theoretical basis and reference for the clinical application of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of CIS.

**Key words:** monomer components from traditional Chinese medicine; cerebral ischemic stroke; signaling pathway; curcumin; saikosaponin A; berberine; astragaloside IV; ginsenoside Rg<sub>1</sub>

缺血性脑卒中(CIS)是临床常见且危重的脑血管疾病。流行病学调查显示,CIS的患病率逐年升

高,且该病的高致残率、高病死率和高复发率使其成为我国人口死亡和致残的主要原因<sup>[1]</sup>。CIS病因

收稿日期: 2024-02-05

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(2022ZY1065);河南省重点研发与推广专项(科技攻关)(202102311139);河南省中医药科学研究专项课题(2021ZY2208)

第一作者: 黄奇(1998—),男,硕士研究生,研究方向为中西医结合防治脑血管疾病。E-mail: h13703999829@163.com

\*通信作者: 刘志华,男,硕士研究生导师,教授,主任医师,研究方向为中西医结合防治脑血管疾病。E-mail: hnszyylzh@163.com

较多,预后较差,占我国脑卒中发病率的70%<sup>[2]</sup>,带来了沉重的家庭和社会负担。因此,深入研究CIS的发病机制,对该疾病的新药研发及其临床治疗有重要意义。

急性脑缺血引发的卒中级联反应会导致一系列复杂的信号通路被激活,如神经元兴奋性毒性、炎症反应、氧化应激、血管异常以及细胞死亡等,这些反应形成了一个复杂的病理网络。针对CIS,神经保护成为主要治疗方向之一。这种治疗策略旨在通过抑制卒中级联反应,保护神经系统及细胞的结构和功能,从而减轻CIS引起的神经损伤<sup>[3]</sup>。近年来,中医治疗CIS的研究逐渐增多,中药单体在神经保护方面具有丰富的干预手段和独特优势。目前,诸多研究证实中药单体可通过干预CIS相关信号通路,有效调控神经元兴奋性毒性、减轻炎症反应、抑制氧化应激、维护血管功能,对提高细胞缺血缺氧的耐受性、实现脑保护有重要作用<sup>[4-9]</sup>。本文详细综述核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、核转录因子 $\kappa$ B2(Nrf2)等信号通路在CIS发病过程中的作用机制,以及姜黄素、青蒿琥酯、黄芩苷、丹酚酸D、柴胡皂苷A、小檗碱、黄藤素、异钩藤碱、雷公藤甲素、黄芪甲苷、红景天苷、人参皂苷Rg<sub>1</sub>、蒲公英甾醇、芍药苷等中药单体靶向调控这些信号通路治疗CIS的研究进展,以期为今后治疗CIS的新药研发和临床应用提供参考。

## 1 靶向NF- $\kappa$ B信号通路的中药单体

NF- $\kappa$ B是一种普遍表达的转录因子,在广泛的生物系统中具有关键功能<sup>[10]</sup>。NF- $\kappa$ B是从B淋巴细胞核提取出来的一种与免疫球蛋白 $\kappa$ 轻链基因的增强子 $\kappa$ B序列特异性结合的蛋白,属于NF- $\kappa$ B/Rel家族蛋白成员,由p50、p52、p65(Rel A)、Rel B、c-Rel这5个异源或同源二聚体构成<sup>[11]</sup>。虽然NF- $\kappa$ B在免疫系统和肿瘤发生过程中的作用已经明确,但在神经系统的基本功能研究却不甚清晰。在正常情况下,NF- $\kappa$ B被核因子 $\kappa$ B抑制蛋白(I $\kappa$ B)抑制并作为二聚体存在于细胞质中,I $\kappa$ B可以掩盖NF- $\kappa$ B的核定位信号,使其失活。脑缺血性损伤后,细胞受到炎症和氧化应激等因素的刺激,I $\kappa$ B蛋白被磷酸化降解,NF- $\kappa$ B二聚体从失活复合物解离到活化状态。活化的NF- $\kappa$ B由于核定位信号暴露而迁移到细胞核中,并发挥转录调控作用,诱导相关炎症因子的

转录合成和表达,最终加重脑损伤<sup>[12]</sup>。

### 1.1 姜黄素

姜黄素是一种在姜黄 *Curcuma longa* L. 中提取的有效成分,可以通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路、环氧化酶-2(COX-2)和促炎细胞因子发挥抗炎作用<sup>[13]</sup>。Wu等<sup>[14]</sup>用线栓法建立缺血再灌注损伤(MCAO)大鼠模型,实验动物分为假手术组、模型组、治疗组,治疗组给予溶于2%二甲基亚砷的姜黄素,剂量为300 mg·kg<sup>-1</sup>,术前30 min 单次ip给药;其余2组未特殊处理。结果发现,姜黄素预处理可抑制NF- $\kappa$ B的转录活性,降低p-NF- $\kappa$ Bp65蛋白和基质金属蛋白酶9(MMP-9)的表达水平,进而减少炎症反应,同时增加紧密连接蛋白表达,维持血脑屏障的完整性和功能,降低梗死面积及神经损伤。Ran等<sup>[15]</sup>用线栓法建立MCAO小鼠模型,实验动物分为假手术组、模型组、治疗组,治疗组给予溶解于5 mol·L<sup>-1</sup>氢氧化钠溶液中的姜黄素,用0.9%氯化钠溶液进一步稀释药物,剂量为150 mg·kg<sup>-1</sup>,术后连续7 d ip给药;其余2组未特殊处理。结果发现姜黄素可降低NF- $\kappa$ B通路相关蛋白的表达水平,包括磷酸化I $\kappa$ B $\alpha$ (p-I $\kappa$ B $\alpha$ )和磷酸化p65(p-p65),抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)介导的小胶质细胞焦亡,进而减少白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和IL-18的成熟,减少白质损伤,达到神经保护及恢复感觉运动功能的作用。

### 1.2 青蒿琥酯

青蒿琥酯来源于青蒿 *Artemisia annua* L.,是青蒿素的衍生物,具有很高的水溶性,可以通过血脑屏障,并且在神经系统中也能维持高浓度,具有抗炎、血脑屏障保护、抗菌等作用<sup>[16]</sup>。Liu等<sup>[17]</sup>用电凝法建立远端大脑中动脉闭塞(dMCAO)小鼠模型,实验动物分为假手术组、模型组和青蒿琥酯(15、30 mg·kg<sup>-1</sup>)组,青蒿琥酯组术后立即ip给药,每隔24 h给药1次,另外2组给予等量0.9%氯化钠溶液,72 h后处死。结果发现30 mg·kg<sup>-1</sup>青蒿琥酯组可遏制缺血诱导的细胞核中NF- $\kappa$ B的增加,减少细胞质中I $\kappa$ B- $\alpha$ 蛋白水解,逆转缺血诱导的NF- $\kappa$ B核易位,这些结果与炎症细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和IL-1 $\beta$ 的变化相符合,表明青蒿琥酯可能通过抑制NF- $\kappa$ B活化来减轻炎症反应。

### 1.3 黄芩苷

黄芩苷是从黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 中提取的黄酮类化合物,具有多种药理活性,包括抗氧化、抗凋亡、抗炎和抗兴奋毒性作用、保护线粒

体、促进神经保护因子表达等<sup>[18]</sup>。Xue等<sup>[19]</sup>建立MCAO大鼠模型,实验动物分为假手术组、模型组和黄芩苷(50、100、200 mg·kg<sup>-1</sup>)组,术后iv给药1次,另外2组给予0.9%氯化钠溶液。结果发现,黄芩苷组的NF-κB p65水平都有不同程度的下降,与给药剂量呈正相关,其中200 mg·kg<sup>-1</sup>黄芩苷组降低幅度达到73%,表明黄芩苷可抑制NF-κB p65的永久活化,保护神经元免受脑缺血再灌注损伤,改善神经功能障碍,减少脑组织梗死面积。

## 2 靶向HMGB1信号通路的中药单体

HMGB1是一种核DNA结合蛋白,可在损伤、感染和炎症反应期间作为促炎细胞因子分泌到细胞外<sup>[20]</sup>。HMGB1可从缺血的脑组织和濒死神经细胞中释放出来,导致小胶质细胞的激活<sup>[21]</sup>,然后与髓样分化蛋白-2(MD-2)结合,诱导Toll样受体4(TLR4)信号传导及促炎细胞因子合成。此外,脑部释放的HMGB1可以在循环中被氧化还原修饰并激活外周免疫细胞,且HMGB1浓度影响疾病严重程度和结局<sup>[22]</sup>。Schulze等<sup>[23]</sup>发现,在急性CIS患者初次损伤后,HMGB1的血浆浓度持续升高30 d,与多种循环白细胞数量具有正相关性。

### 2.1 丹酚酸D

丹酚酸D来源于丹参*Salvia miltiorrhiza* Bunge,具有潜在的抗血小板活性和过氧化物酶抑制作用<sup>[24]</sup>。Zhang等<sup>[25]</sup>建立MCAO大鼠模型,丹酚酸D组给予溶解于0.9%氯化钠的丹酚酸D(1、3、15 mg·kg<sup>-1</sup>),阳性对照组给予尼莫地平(20 mg·kg<sup>-1</sup>),假手术组和模型组给予等量0.9%氯化钠溶液,各组分别在术后及术后12 h iv给药。结果发现尼莫地平组及丹酚酸D高剂量组均有效改善MCAO大鼠的神经功能,其中15 mg·kg<sup>-1</sup>丹酚酸D可以抑制HMGB1在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中的细胞质易位,下调HMGB1的血清浓度,从而抑制其下游TLR4、髓分化因子88、NF-κB等信号通路,减少炎症相关细胞因子的产生,达到降低梗死面积、减轻细胞毒性脑水肿的作用。

### 2.2 柴胡皂苷A

柴胡皂苷A是一种从柴胡*Bupleurum chinense* DC.中提取的三萜皂苷成分,具有抗炎和抗氧化作用<sup>[26]</sup>。Wang等<sup>[27]</sup>在柴胡皂苷A组的饲料中分别加入剂量(柴胡皂苷A质量/体质量)为0.001%、0.010%、0.100%的柴胡皂苷A,假手术组和模型组予常规饲料,喂饲7 d后建立MCAO大鼠模型。结果发现柴胡皂苷A预处理可减少再灌注过程中

HMGB1释放,显著下调TLR4和NF-κB的表达,降低血清中IL-1β、IL-6、TNF-α和乳酸脱氢酶(LDH)水平,与给药剂量呈正相关,表明柴胡皂苷A通过抑制HMGB1信号通路,减少下游炎症反应发生,达到神经保护作用。

## 3 靶向AMPK信号通路的中药单体

AMPK是一种异源三聚体蛋白激酶<sup>[28]</sup>,在哺乳动物中由2个替代α亚基(α1和α2)、2个替代β亚基(β1和β2)和3个替代γ亚基(γ1、γ2和γ3)编码,可形成多达12种不同的αβγ亚型。它是一种重要的内源性防御分子,对CIS、脑出血、神经退行性疾病等能做出及时反应。AMPK在CIS中的调控机制包括氧化应激、自噬、细胞凋亡、线粒体功能障碍、谷氨酸兴奋性毒性、神经炎症和血管生成。AMPK的预激活已被证明可促进神经系统自噬并改善缺血性损伤<sup>[29]</sup>,缺血性损伤的短暂发作导致脑缺血预处理,可诱导低水平的能量应激,并增加大脑对随后致命性缺血暴露的耐受性。脑缺血预处理可激活AMPK并诱导自噬<sup>[30]</sup>,同时减少缺血性卒中期间细胞凋亡、损伤体积和神经功能缺损。

### 3.1 小檗碱

小檗碱是从黄连*Coptis chinensis* Franch.中提取的异喹啉类生物碱<sup>[31]</sup>,具有抗炎、抗菌、抗病毒等药理作用。杨鲁杰等<sup>[32]</sup>用线栓法建立MCAO大鼠模型,小檗碱组ig给予小檗碱(100、200 mg·kg<sup>-1</sup>),阳性对照组ig给予尼莫地平片(40 mg·kg<sup>-1</sup>),模型组给予等量0.9%氯化钠溶液,术后给药14 d。结果发现小檗碱可升高脑组织沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)水平,从而控制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)上调AMPK的表达,改善认知功能、缩小梗死面积、减轻氧化应激、减少海马神经元凋亡,且作用与给药剂量呈正相关。

### 3.2 黄藤素

黄藤素是从黄藤*Daemonorops margaritae* (Hance) Becc.中提取的异喹啉类生物碱成分,具有抗氧化应激、抗炎、抗肿瘤、神经保护等作用<sup>[33]</sup>。Tang等<sup>[34]</sup>建立MCAO大鼠模型,黄藤素组给予溶解于0.9%氯化钠溶液的黄藤素(50、100 mg·kg<sup>-1</sup>),假手术组和模型组给予等量0.9%氯化钠溶液,各组分别在术前1 h ig给药,并在术后24 h处死。结果显示,黄藤素预处理显著上调AMPK磷酸化水平,而后激活Nrf2信号通路,减少8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)表达,增强超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)活性,降低丙二醛(MDA)含量,同时降低血清中IL-1β、IL-6、

TNF- $\alpha$ 水平,通过抗氧化应激、抗炎等机制发挥神经保护作用,与给药剂量呈正相关。

#### 4 靶向mTOR信号通路的中药单体

mTOR是一种丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Ulk1)<sup>[35]</sup>,属于磷酸肌醇3-激酶相关蛋白激酶家族(PIKK)。mTOR包括mTORC1和mTORC2,是自噬最主要的调节剂。mTOR可作用于下游的诸多因子,如微管相关蛋白1轻链3(LC3-II)、螯合体1(p62)、苜氯素1(Beclin-1),并且调节机体多种细胞过程,如细胞自噬、细胞周期、细胞存活、细胞生长等。AMPK和mTOR通过Ulk1的协同磷酸化来调节缺血诱导的自噬,AMPK活化后可抑制mTOR磷酸化,使mTOR与Ulk1解离,促进自噬发生<sup>[36]</sup>。mTOR在脑部疾病的发生发展中起重要作用,研究表明<sup>[37]</sup>,通过调控mTOR信号通路可抑制皮层神经元中自噬细胞死亡,增强皮层神经元抗氧化酶活性,减轻活性氧导致的一系列氧化应激损伤。

##### 4.1 异钩藤碱

异钩藤碱是从钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil. 中提取的四环羟吲哚生物碱成分,具有抗高血压、抗炎和神经保护等作用<sup>[38]</sup>。成家宏等<sup>[39]</sup>用异钩藤碱(20、40 mg·kg<sup>-1</sup>)、依达拉奉(3 mg·kg<sup>-1</sup>)术前连续7 d ip 给药,假手术组及模型组给予等量0.9%氯化钠溶液,末次给药后12 h建立MCAO大鼠模型。结果发现,CIS缺血状态可诱导缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )表达量升高,缺氧情况下HIF-1 $\alpha$ 可反向调节mTOR,从而促进自噬发生,异钩藤碱预处理可抑制HIF-1 $\alpha$ 表达量,激活mTOR信号,提升mTOR磷酸化水平,降低LC3-II、Beclin1表达量,作用与给药剂量呈正相关,表明异钩藤碱通过激活mTOR信号抑制CIS模型大鼠神经元过度自噬,减少梗死面积并降低神经元凋亡水平。

##### 4.2 雷公藤甲素

雷公藤甲素是从雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 中分离的主要活性物质之一,具有良好的抗炎、免疫抑制作用<sup>[40]</sup>。李向斌等<sup>[41]</sup>用雷公藤甲素(0.2 mg·kg<sup>-1</sup>,术前24 h ip 给药)处理MCAO大鼠模型,雷帕霉素组在上述基础上加入0.01  $\mu$ mol·mL<sup>-1</sup>的雷帕霉素,假手术组和模型组未进行特殊处理。结果发现,雷公藤甲素通过激活AMPK调控mTOR磷酸化,抑制mTOR与Ulk1解离,降低LC3-II、Beclin1表达,从而改善神经功能损伤。

#### 4.3 黄芪甲苷

黄芪甲苷是从黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge 中提取的最活跃的单体成分,具有多种药理作用,已被用于治疗脑损伤、糖尿病、心血管疾病、肝肾疾病<sup>[42]</sup>。Shi等<sup>[43]</sup>用电凝法建立dMCAO小鼠模型,将黄芪甲苷溶于0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液中,给药组给药剂量分别为10、20、40 mg·kg<sup>-1</sup>,模型组给予等量0.5%CMC-Na溶液,术后连续14 d ip 给药。发现中、高剂量黄芪甲苷可上调磷酸化mTOR水平,增加血管内皮生长因子(VEGF)的表达,增加微血管周围的周细胞和星形胶质细胞覆盖率,高剂量组梗死面积较中剂量组无明显差异,表明黄芪甲苷可以调控mTOR信号通路改善CIS后的长期神经功能恢复。

#### 5 靶向PI3K/Akt信号通路的中药单体

PI3K/Akt是调节细胞迁移、增殖、分化和凋亡的分子信号通路,在生理、病理条件下都起重要作用<sup>[44]</sup>。PI3K/Akt通路有多种下游靶受体,诸如c-kit受体、胰岛素样生长因子-1受体、血管内皮生长因子受体等。血管生成是其下游效应之一<sup>[45]</sup>,PI3K/Akt可促进一氧化氮释放,一氧化氮、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子以及其他物质会刺激新血管生成。Nrf2是多种抗氧化酶的主要调节因子,是PI3K/Akt通路的主要下游靶点,一些关于Nrf2磷酸化的研究的共识是,PI3K/Akt/Nrf2通路可能是细胞抵抗氧化应激的主要通路<sup>[46-47]</sup>。

##### 5.1 红景天苷

红景天苷是一种从红景天 *Rhodiola rosea* L. 中提取的苯丙烷苷类化合物,对心肌损伤、肝癌、肾纤维化和其他器官疾病具有保护作用,并在中枢神经系统疾病中发挥神经保护作用<sup>[48]</sup>。Wei等<sup>[49]</sup>建立MCAO大鼠模型,治疗组用红景天苷(50 mg·kg<sup>-1</sup>,术后1 h ip 给药)处理,假手术组及模型组给予等量0.9%氯化钠溶液,并在24 h后处死。对比后发现红景天苷降低大鼠血清中炎症因子IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平,减少梗死面积,减少氧化应激反应,上调PI3K/Akt蛋白表达,增加了磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)的比例。

##### 5.2 人参皂苷Rg<sub>1</sub>

人参皂苷Rg<sub>1</sub>是人参 *Panax ginseng* C.A. Meyer 的主要活性成分,现代药理学研究表明其具有多种药理作用,包括抗炎、抗氧化、抗凋亡、抑制血小板聚集等<sup>[50]</sup>。Chen等<sup>[51]</sup>用人参皂苷Rg<sub>1</sub>(10、20、40 mg·kg<sup>-1</sup>,术后连续ip 给药14 d)处理dMCAO小鼠模型,假手

术组、模型组给予等量0.9%氯化钠溶液。结果发现,中、高剂量的人参皂苷R<sub>g1</sub>可上调PI3K/Akt,增加VEGF表达,增加梗死周围皮层中的血小板内皮细胞黏附分子数量,加速糖氧剥夺离体脑缺血模型内皮细胞的增殖、迁移和血管形成,减少梗死面积,提供长期获益。

## 6 靶向Nrf2信号通路的中药单体

Nrf2是Cap-n-Collar转录因子家族的成员<sup>[52]</sup>,具有氧化还原敏感性,存在于不同的细胞中,由605个氨基酸和7个高度保守的功能域参与调控。当细胞受到氧化应激刺激时,Nrf2与细胞核中的抗氧化反应元件结合,调节抗氧化应激<sup>[53]</sup>。细胞质kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1可以感知氧化损伤,上调Nrf2表达,来对抗氧化应激反应。研究表明<sup>[54]</sup>,在脑卒中急性期,细胞显著提高Nrf2表达,在大脑中动脉闭塞模型中,Nrf2的表达从闭塞后3 h开始上调,并在24 h达到顶峰。

### 6.1 蒲公英甾醇

蒲公英甾醇是在蒲公英*Taraxacum officinale* L.中发现的生物活性三萜类化合物之一,对多种疾病有显著的预防和治疗作用<sup>[55]</sup>。He等<sup>[56]</sup>用原代海马神经元建立氧糖剥夺再灌注(OGD/R)模型,而后分别用2.5、5.0、10.0 μmol·L<sup>-1</sup>的蒲公英甾醇和5 μmol·L<sup>-1</sup>的ML385试剂培养2 h。发现蒲公英甾醇可显著抑制活性氧和丙二醛的产生,诱导Nrf2核积累,上调血红素氧合酶1、谷胱甘肽过氧化物酶3的表达,使海马神经元免受OGD/R诱导的损伤,且作用与给药浓度呈正相关。

### 6.2 芍药苷

芍药苷是从芍药*Paeonia lactiflora* Pall.中提取的萜类糖苷化合物,在神经系统疾病中具有预防和治疗作用<sup>[57]</sup>。Wen等<sup>[58]</sup>用大鼠嗜铬细胞瘤细胞(PC-12)建立体外缺血模型,药物组用含10、50、100 μmol·L<sup>-1</sup>芍药苷的FBS培养基预培养1 h,空白组、模型组用含FBS的培养基预培养1 h。结果发现芍药苷增加了p-Akt和Nrf2蛋白表达水平,并促进了PC12细胞中的Nrf2易位,显著降低丙二醛水平,作用与给药浓度呈正相关,表明芍药苷可能通过调控Nrf2信号通路,改善缺血再灌注损伤后的氧化应激。

## 7 结语与展望

CIS发生后,缺血引起的脑细胞缺氧会使还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶活化,产生大量的活性氧导致氧化应激,细胞核内

HIF-1α被激活,促进炎症因子释放,引发炎症反应,而后细胞内信号通路如NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶等被激活,引发细胞凋亡和坏死,并释放大量细胞内成分和炎症介质,如HMGB1、IL-1β、IL-6等,进一步加剧炎症反应,虽然AMPK、mTOR、Nrf2等信号通路可通过促进自噬、抗氧化应激等来延缓此进程,但整个过程相互交织、相互影响,最终会造成永久性脑损伤和神经功能缺陷。目前溶栓治疗仍是CIS应用最广泛的治疗方法,其治疗目的是在时间窗内开通血管,从而改善缺血状态,挽救神经功能,但由于CIS发病迅速,且存在许多延误因素和禁忌症,使早期溶栓难以实施,仅有较少比例的患者能够接受这种治疗,因此减少CIS引起的神经损伤和促进后期的神经恢复成为了机制和治疗研究的重点<sup>[59]</sup>。随着对CIS机制的研究不断加深,各种具有神经保护特性的药物已经开发出来,如Nerinetide、Sovateltide、活化蛋白C、人尿激肽生成酶等,上述药物在临床前实验中显示出良好的效果,并已转入临床试验。中药在中国已有数千年的使用历史,提供了丰富的天然药物资源,中药单体作为中药中的活性成分,具有多途径、多靶点的优势,有望为未来的神经保护策略提供更多可能。随着中药单体在CIS治疗中的作用机制逐渐明晰<sup>[60]</sup>,一些包含中药单体的药物治疗CIS的临床研究初步展开,为中药单体在实际应用中的效果提供了初步的临床证据,许多中药单体如姜黄素、小檗碱、异钩藤碱、黄芪甲苷等,因其治疗效果明确,不良反应小,也有望成为治疗CIS的新药选择。

尽管中药单体通过调控相关通路治疗CIS有较为广泛的应用前景和研究意义,但目前研究中仍存在许多挑战和不足:(1)目前的研究大多针对某一种中药单体的作用机制展开,缺乏对不同中药单体间的比较性研究以及多种中药单体的联合应用研究,导致难以全面了解不同中药单体在治疗CIS时的综合作用效果。故需要加强包含多单体的综合分析和比较研究,进行大规模、多维度的系统评价和荟萃分析,以全面揭示中药单体在CIS治疗中的作用机制。(2)CIS的每个阶段都有不同的病理变化和临床表现,且患者多伴有常见的基础疾病,如高血压、糖尿病、高脂血症等。目前的动物模型仍有待进一步改进,确保其可重复性不受技术难度影响的前提下诱导合并症,更好地模拟临床发病。同时基于不同模型的研究结果需要通过一系列实验反复验证,例如,在对健康的年轻动物进行初步评估

后,应对患有合并症的老年动物进行进一步研究,以更准确地评估中药单体的治疗效果和安全性。(3)当前研究的通路有限,仍有许多通路未进行深入研究,且通路并非独自发挥作用,相关通路之间存在 cross-talk 机制,导致许多研究中的机制研究较为杂乱,不具有整体性。未来需要增加不同中药单体调控多条信号通路的作用机制研究,进行多通路、系统性的探索,同时运用代谢组学和网络药理学相结合的综合策略寻找可能的药物靶点,为中药单体治疗 CIS 提供更多的可能性。(4)虽然研究表明大多数中药单体是有效的,但其安全性和不良反应仍未得到充分重视,多数研究未能同期证明疗效及不良反应,所以难以精准控制发挥作用且副作用小的给药剂量,导致目前的研究方法主要集中在体外细胞实验和动物实验上,大规模临床研究和临床试验难以开展,无法应用到临床实践中。未来应对中药单体的药理活性、药动学、毒理学等方面进行更详尽地探索。

综上所述,未来应继续深入研究不同中药单体的药理作用机制、建立更符合临床的动物模型、注重信号通路整体性及多样性、重视安全性和不良反应评估,加速有效药物研发,推动临床研究和临床试验的开展,为 CIS 患者提供更加安全、有效的综合治疗方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Sun Z, Xu Q, Gao G, et al. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction [J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(10): 1324-1327.
- [2] 邓丽, 刘晓冬, 张拥波, 等. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(8): 825-829.  
Deng L, Liu X D, Zhang Y B, et al. Therapeutic progress of acute cerebral infarction [J]. *Chin Gen Pract*, 2011, 14(8): 825-829.
- [3] Haupt M, Gerner S T, Bähr M, et al. Neuroprotective strategies for ischemic stroke-future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4334.
- [4] Zhai Z, Su P W, Ma L Y, et al. Progress on traditional Chinese medicine in treatment of ischemic stroke via the gut-brain axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114056.
- [5] 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]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8868941.
- [6] Li J X, Zhao T T, Qiao H Z, et al. Research progress of natural products for the treatment of ischemic stroke [J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(1): 14.
- [7] Bo C R, Wang T Q, Hou C B, et al. Evolution of ischemic stroke drug clinical trials in mainland China from 2005 to 2021 [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(8): 1229-1239.
- [8] Bu L, Dai O, Zhou F, et al. Traditional Chinese medicine formulas, extracts, and compounds promote angiogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110855.
- [9] Liu X, Xiao X Y, Han X, et al. A new therapeutic trend: Natural medicine for ameliorating ischemic stroke via PI3K/akt signaling pathway [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7963.
- [10] He J, Zhou D, Yan B. Eriocitrin alleviates oxidative stress and inflammatory response in cerebral ischemia reperfusion rats by regulating phosphorylation levels of Nrf2/NQO-1/HO-1/NF- $\kappa$ B p65 proteins [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(12): 757.
- [11] Chen J, Yang C L, Xu X, et al. The effect of focal cerebral ischemia-reperfusion injury on TLR4 and NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 897-903.
- [12] Zhu L P, Yang X P, Janic B, et al. Ac-SDKP suppresses TNF- $\alpha$ -induced ICAM-1 expression in endothelial cells via inhibition of I $\kappa$ B kinase and NF- $\kappa$ B activation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(9): H1176-H1183.
- [13] Hasanazadeh S, Read M I, Bland A R, et al. Curcumin: An inflammasome silencer [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104921.
- [14] Wu S G, Guo T, Qi W X, et al. Curcumin ameliorates ischemic stroke injury in rats by protecting the integrity of the blood-brain barrier [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1): 783.
- [15] Ran Y Y, Su W, Gao F H, et al. Curcumin ameliorates white matter injury after ischemic stroke by inhibiting microglia/macrophage pyroptosis through NF- $\kappa$ B suppression and NLRP3 inflammasome inhibition [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1552127.
- [16] Zuo S L, Li Q, Liu X, et al. The potential therapeutic effects of artesunate on stroke and other central nervous system diseases [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1489050.
- [17] Liu Y, Dang W, Zhang S Y, et al. Artesunate attenuates inflammatory injury and inhibits the NF- $\kappa$ B pathway in a mouse model of cerebral ischemia [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(11): 3000605211053549.
- [18] Liang W, Huang X B, Chen W Q. The effects of baicalin

- and baicalein on cerebral ischemia: A review [J]. *Aging Dis*, 2017, 8(6): 850-867.
- [19] Xue X, Qu X J, Yang Y, et al. Baicalin attenuates focal cerebral ischemic reperfusion injury through inhibition of nuclear factor  $\kappa$ B p65 activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403(3/4): 398-404.
- [20] Zhu J R, Lu H D, Guo C, et al. Berberine attenuates ischemia-reperfusion injury through inhibiting HMGB1 release and NF-  $\kappa$ B nuclear translocation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(11): 1706-1715.
- [21] Xie W J, Zhu T, Dong X, et al. HMGB1-triggered inflammation inhibition of notoginseng leaf triterpenes against cerebral ischemia and reperfusion injury via MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 512.
- [22] Singh V, Roth S, Veltkamp R, et al. HMGB1 as a key mediator of immune mechanisms in ischemic stroke [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(12): 635-651.
- [23] Richard S A, Sackey M, Su Z L, et al. Pivotal neuroinflammatory and therapeutic role of high mobility group box 1 in ischemic stroke [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6): BSR20171104.
- [24] Chen Y, Zhang N, Ma J, et al. A Platelet/CMC coupled with offline UPLC-QTOF-MS/MS for screening antiplatelet activity components from aqueous extract of Danshen [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 117: 178-183.
- [25] Zhang W, Song J K, Li W, et al. Salvianolic acid D alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing the cytoplasmic translocation and release of HMGB1-triggered NF-  $\kappa$ B activation to inhibit inflammatory response [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 9049614.
- [26] Du Z A, Sun M N, Hu Z S. Saikosaponin a ameliorates LPS-induced acute lung injury in mice [J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 193-198.
- [27] Wang X Y, Yang G F. Saikosaponin A attenuates neural injury caused by ischemia/reperfusion [J]. *Transl Neurosci*, 2020, 11(1): 227-235.
- [28] Du L L, Chai D M, Zhao L N, et al. AMPK activation ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and spatial memory impairment in a streptozotocin-induced Alzheimer's disease model in rats [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(3): 775-784.
- [29] Jiang S, Li T, Ji T, et al. AMPK: Potential therapeutic target for ischemic stroke [J]. *Theranostics*, 2018, 8(16): 4535-4551.
- [30] Wang Z G, Yuan Y M, Zhang Z G, et al. Inhibition of miRNA-27b enhances neurogenesis via AMPK activation in a mouse ischemic stroke model [J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(5): 859-869.
- [31] 叶紫梦玮, 徐冰蕊, 赵祎, 等. 人参皂苷Rb<sub>1</sub>、小檗碱及其联合应用对肥胖小鼠肠道菌群的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(11): 1541-1553.
- Ye Z, Xu B R, Zhao Y, et al. Effect of ginsenoside Rb<sub>1</sub>, berberine, and their combination on intestinal flora in obese mice [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2023, 46(11): 1541-1553.
- [32] 杨鲁杰, 邢树礼, 司婕, 等. 小檗碱干预缺血性脑卒中大鼠的作用机制研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(7): 1232-1238.
- Yang L J, Xing S L, Si J, et al. Study on the mechanism of berberine intervention in rats with ischemic stroke [J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2022, 20(7): 1232-1238.
- [33] Long J, Song J, Zhong L, et al. Palmatine: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. *Biochimie*, 2019, 162: 176-184.
- [34] Tang C, Hong J, Hu C, et al. Palmatine protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by activation of the AMPK/Nrf2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi: 10.1155/2021/6660193.
- [35] Kim Y C, Guan K L. mTOR: A pharmacologic target for autophagy regulation [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 25-32.
- [36] 毕珂瑶, 李赫妍, 苏景超, 等. 电针调控 PI3K/AKT/mTOR 通路改善血管性痴呆大鼠海马神经元炎症和氧化损伤机制 [J]. *上海针灸杂志*, 2024, 43(3): 326-334.
- Bi K Y, Li H Y, Su J C, et al. Mechanism of electroacupuncture in improving hippocampal neuronal inflammatory and oxidative injuries in vascular dementia rats by regulating PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Shanghai J Acupunct Moxibustion*, 2024, 43(3): 326-334.
- [37] 张扬, 严寒, 梁永. 补阳还五汤对缺血性脑卒中大鼠认知功能的影响 [J]. *中成药*, 2023, 45(4): 1309-1314.
- Zhang Y, Yan H, Liang Y. Effect of Buyanghuanwu Decoction on cognitive function in rats with ischemic stroke [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2023, 45(4): 1309-1314.
- [38] Wang L H, Gu Z W, Li J, et al. Isorhynchophylline inhibits inflammatory responses in endothelial cells and macrophages through the NF-  $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 80.
- [39] 成家宏, 孟毅, 乔明亮. 异钩藤碱对缺血性脑卒中模型大鼠脑损伤及神经元自噬的影响 [J]. *中医药导报*, 2022, 28(5): 13-17, 51.
- Cheng J H, Meng Y, Qiao M L. Effects of isorhynchophylline on brain injury and neuronal autophagy in rats with ischemic stroke [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 28(5): 13-17, 51.

- [40] Chen S R, Dai Y, Zhao J, et al. A mechanistic overview of triptolide and celastrol, natural products from *Tripterygium wilfordii* hook F [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 104.
- [41] 李向斌, 侯芳芳. 雷公藤甲素通过mTOR/ULK1途径抑制自噬功能减轻脑缺血卒中造成的神经功能损伤 [J]. *中国药师*, 2022, 25(1): 1-5, 17.
- Li X B, Hou F F. Triptolide inhibiting autophagy and improving neurological function in rats suffered from ischemic stroke through mTOR/ULK1 pathway [J]. *China Pharm*, 2022, 25(1): 1-5, 17.
- [42] Ren S, Zhang H, Mu Y P, et al. Pharmacological effects of astragaloside IV: A literature review [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(3): 413-416.
- [43] Shi G, Chen J M, Zhang C, et al. Astragaloside IV promotes cerebral angiogenesis and neurological recovery after focal ischemic stroke in mice via activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Heliyon*, 2023, 9(12): e22800.
- [44] Wu D, Shi J F, Elmahoun O, et al. Dihydrocapsaicin (DHC) enhances the hypothermia-induced neuroprotection following ischemic stroke via PI3K/Akt regulation in rat [J]. *Brain Res*, 2017, 1671: 18-25.
- [45] Duan M X, Zhou H, Wu Q Q, et al. Andrographolide protects against HG-induced inflammation, apoptosis, migration, and impairment of angiogenesis via PI3K/AKT-eNOS signalling in HUVECs [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 6168340.
- [46] Lai T T, Yang C M, Yang C H. Astaxanthin protects retinal photoreceptor cells against high glucose-induced oxidative stress by induction of antioxidant enzymes via the PI3K/akt/Nrf2 pathway [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(8): 729.
- [47] Yu C, Xiao J H. The Keap1-Nrf2 system: A mediator between oxidative stress and aging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6635460.
- [48] Jin M H, Wang C, Xu Y F, et al. Pharmacological effects of salidroside on central nervous system diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113746.
- [49] Wei Y C, Hong H M, Zhang X Q, et al. Salidroside inhibits inflammation through PI3K/Akt/HIF signaling after focal cerebral ischemia in rats [J]. *Inflammation*, 2017, 40(4): 1297-1309.
- [50] Sun Y, Yang Y T, Liu S S, et al. New therapeutic approaches to and mechanisms of ginsenoside Rg<sub>1</sub> against neurological diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2529.
- [51] Chen J M, Zhang X J, Liu X X, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> promotes cerebral angiogenesis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in ischemic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: 172418.
- [52] Farina M, Vieira L E, Buttari B, et al. The Nrf2 pathway in ischemic stroke: A review [J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 5001.
- [53] Liu L, Locascio L M, Doré S. Critical role of Nrf2 in experimental ischemic stroke [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 153.
- [54] Wang L, Zhang X, Xiong X X, et al. Nrf2 regulates oxidative stress and its role in cerebral ischemic stroke [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12): 2377.
- [55] Jiao F J, Tan Z Y, Yu Z H, et al. The phytochemical and pharmacological profile of taraxasterol [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 927365.
- [56] He Y, Jiang K F, Zhao X. Taraxasterol protects hippocampal neurons from oxygen-glucose deprivation-induced injury through activation of Nrf2 signalling pathway [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 252-258.
- [57] Hong H X, Lu X, Wu C S, et al. A review for the pharmacological effects of paeoniflorin in the nervous system [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 898955.
- [58] Wen Z M, Hou W C, Wu W, et al. 6'-*O*-galloylpaeoniflorin attenuates cerebral ischemia reperfusion-induced neuroinflammation and oxidative stress via PI3K/akt/Nrf2 activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8678267.
- [59] 杜佳琳, 龚诗立, 胡朝英, 等. 缺血性脑卒中的神经炎症反应机制及相关的抗炎药物研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(10): 2126-2132.
- Du J L, Gong S L, Hu C Y, et al. Progress of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs of ischemic stroke [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(10): 2126-2132.
- [60] 赵麓, 张行行, 孙欠欠, 等. 基于NLRP3炎症小体研究黄芩苷联合栀子苷防治缺血性脑卒中及并发心肌损伤的作用机制 [J]. *中草药*, 2023, 54(6): 1833-1841.
- Zhao L, Zhang H H, Sun Q Q, et al. Mechanism of bicalin combined with geniposide for prevention and treatment of cerebral ischemic stroke and complex myocardial injury based on NLRP3 inflammasome [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(6): 1833-1841.

[责任编辑 刘东博]