

• 综述 •

中药抗脑缺血再灌注损伤的作用及其机制的研究进展

于 潇¹, 王贵阳², 侯宇东¹, 姜艳艳¹, 张 薇^{1*}, 刘 斌^{1*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488

2. 北京大学 医学部药学院, 北京 100191

摘要:缺血性脑血管病是威胁人类健康与生存的主要疾病之一, 发病率高且死亡率高。目前临床上主要的治疗方式是尽早恢复缺血区血液再灌注, 使脑组织重新获得血氧供应。然而在恢复血流供应时, 常会使缺血组织以及神经系统的病理损害进一步加重, 临床症状恶化, 造成脑缺血再灌注损伤。脑缺血再灌注损伤的病理过程十分复杂, 多种机制参与其中, 是目前临床治疗缺血性脑血管病时亟待解决的问题。中药具有多成分、多途径、多靶点的作用特点, 对于具有复杂病理机制的脑缺血再灌注损伤具有独特的治疗优势和潜力。以中药药效物质及其作用机制与靶点为切入点, 对近 10 年来发现的具有抗脑缺血再灌注损伤作用的中药研究进行综述, 以期对抗脑缺血再灌注损伤治疗药物的进一步科学开发和应用提供参考。

关键词: 脑缺血再灌注损伤; 中药; 中药药对; 中药复方; 药效物质; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2021)05 - 1471 - 14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.05.029

Research progress on effect and mechanism of traditional Chinese medicine against cerebral ischemia reperfusion injury

YU Xiao¹, WANG Gui-yang², HOU Yu-dong¹, JIANG Yan-yan¹, ZHANG Wei¹, LIU Bin¹

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. College of Pharmacy, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Abstract: Ischemic cerebrovascular disease is one of the most threatening diseases to human life and health with high morbidity and mortality. At present, the main clinical treatment for ischemic cerebrovascular disease is to restore blood reperfusion in the ischemic area as soon as possible, so that the brain tissue of the blocked vascular perfusion area can regain blood oxygen. However, when the blood supply is restored, the aggravated damage of brain tissue and the nervous system is called the cerebral ischemia reperfusion injury, which is the most concerned problem in the clinical treatment of ischemic cerebrovascular diseases. However, it is difficult to treat cerebral ischemia reperfusion injury due to its complicated pathological process and multiple mechanisms involved. Traditional Chinese medicine and the formulas have multi-component composition and characteristics of multi-target and multi-pathway in treating disease and show the therapeutic advantages of cerebral ischemia reperfusion injury. Based on pharmacodynamic substances of traditional Chinese medicine and their mechanism of action and targets, the research progress on effect and mechanism of traditional Chinese medicine against cerebral ischemia reperfusion injury discovered in the past ten years is reviewed in this paper, in order to provide reference for the further development and application of therapy drugs against cerebral ischemia reperfusion injury.

Key words: cerebral ischemia reperfusion injury; traditional Chinese medicine; traditional Chinese medicine pairs; traditional Chinese medicine compound; effective substance; mechanism of action

收稿日期: 2020-09-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81803687); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2018-JYBZZ-XJSJJ007); 北京中医药大学“青年科学家培育计划”科研新锐人才项目(BUCM-2019-QNKXJC008)

作者简介: 于 潇(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药化学。E-mail: yuxiao99ivy@163.com

*通信作者: 刘 斌, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药(复方)有效成分(组分)发现与药物创新研究。E-mail: liubinyn67@163.com
张 薇, 女, 讲师, 主要从事中药药效物质基础及天然产物活性成分和作用机制研究。E-mail: zhangwei_bucm@163.com

脑血管疾病是当今世界威胁人类健康与生存的重大疾病之一，其中又以脑缺血较为多见，它主要是由于血管栓塞所造成脑血流量减少、脑组织血氧供应不足以致损伤，这种情况持续时间越久，脑损伤越严重，故通过溶解血栓或机械再通等方式尽早恢复缺血区的血液再灌注至关重要。然而这些治疗措施在使闭塞的脑血管再通的同时却常使缺血组织以及神经系统的病理损害进一步加重甚至不可逆，临床症状恶化，这种现象被称为脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)。

CIRI 的病理机制十分复杂，涉及钙超载、线粒体损伤、炎症反应、细胞凋亡、氧自由基累积和兴奋性氨基酸过度释放等多个环节^[1]。在 CIRI 发生发展过程中，缺血区的脑组织由于得不到充足的血氧供应，通过无氧酵解途径获得能量时 Na^+ , K^+ -ATP 酶活性降低，导致细胞内的钠离子 (Na^+) 和钙离子 (Ca^{2+}) 浓度升高。伴随着 Ca^{2+} 浓度升高，兴奋性氨

基酸递质谷氨酸大量释放。当谷氨酸与 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA) 受体结合后会进一步促进 Ca^{2+} 内流，导致线粒体功能障碍。当谷氨酸与 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid, NMDA) 受体结合则会产生大量的活性氧与活性氮，从而诱发氧化应激和硝化应激损伤，进而影响血脑屏障通透性，促进细胞自噬因子表达，造成血脑屏障破坏和细胞自噬。此外，当发生 CIRI 时，由于小胶质细胞、星形胶质细胞和巨噬细胞被激活，大量炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-1 β 的释放又进一步诱发了炎症反应。这些不同因素在 CIRI 发生和发展的多个环节中彼此相织，互为因果，相互影响，共同诱导脑组织神经细胞损伤、坏死或凋亡，CIRI 的主要病理机制见图 1。

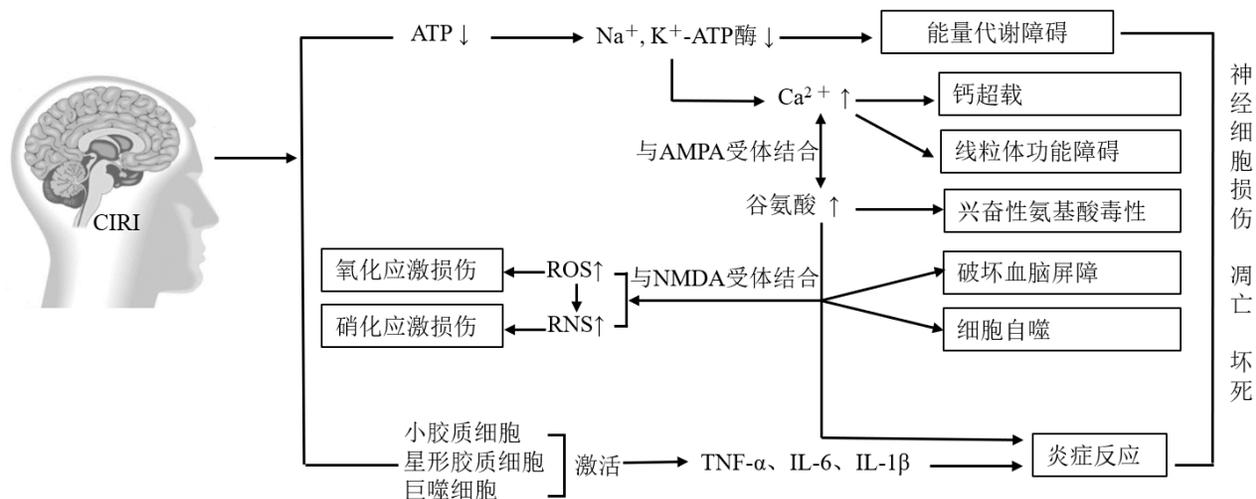


图 1 CIRI 的主要病理机制

Fig. 1 Main pathological mechanism of CIRI

CIRI 在中医学理论中归属于“中风”范畴。中医对中风的认识由来已久，在医疗实践中逐步形成了较为完善的病因病机认识、辨证分型和治疗方法，建立了有效的治疗体系。《景岳全书》记载“中风麻木不仁等证，因其气血不至，所以不知痛痒，盖气虚则麻，血虚则木，麻木不已，偏枯痿废，渐至日增。”《症因脉治》记载“半身不遂之因，或气凝血滞，脉痹不行，或胃热生痰，流入经隧。”传统中医理论认为气滞血瘀、气虚不能统血、脉络不通或脑窍闭阻为该病的病机，血瘀及肾虚为该病的根本病因，活血化瘀、益气活血、清热解毒、化痰通

络、开窍醒神、养阴生津、平肝息风、健脾补肾为该病的基本治法^[2]。基于中医学理论对“中风”的认识，现代医学对具有不同功效的中药发挥抗 CIRI 的作用及其机制作了进一步阐释。基于“气滞血瘀”病机的益气活血化痰类中药可通过抗氧化、抑制细胞凋亡及拮抗炎症反应等方式发挥作用^[3-4]；基于“毒损脉络”病机的清热解毒类中药可通过抑制炎症反应、提高超氧化物歧化酶活性等方式发挥作用^[5-6]；基于“痰阻脉络”病机的化痰通络类中药可通过抑制炎症反应，调节内质网应激反应等方式发挥作用^[7-8]；基于“气虚不能统血”病机的健脾补肾中药可提高

抗氧化酶的活性、抑制脂质过氧化损伤,通过抗氧化损伤和清除自由基等方式发挥作用^[9];基于“窍闭神匿、神不导气”病机的开窍醒神类中药可通过抑制炎症反应和氧化应激水平发挥抗 CIRI 作用^[10-11]。

近年来 CIRI 的发病率、死亡率和致残率仍居高不下,严重危害和影响人类的生命健康和生活质量。目前临床上主要采用溶栓剂、钙通道拮抗剂、自由基清除剂、兴奋性氨基酸调控剂等药物,通过干预 CIRI 发生的某一个病理环节进行治疗,但由于治疗时间窗窄、作用靶点单一等问题使上述药物用于 CIRI 的临床治疗具有一定的局限性^[12]。近年来研究发现中药及其复方因其所含化学成分结构种类多样,可通过多靶点、多途径整体干预 CIRI 发生的病理过程,在治疗 CIRI 方面具有独特的优势和潜力,中药防治 CIRI 的研究受到愈来愈多的关注。本文以中药药效物质及其作用机制为切入点,综述了近 10 年来具有抗 CIRI 作用的中药及其作用机制的相关研究进展,以期对 CIRI 的药物研发提供理论依据,为中医药防治 CIRI 的深入研究提供科学基础。

1 治疗 CIRI 的单味中药

在治疗缺血性脑中风的用药历史中,活血类、清热类、补益类、祛湿类以及平肝类等中药可通过活血祛瘀通络、清热泻火解毒、补肾益气、祛风除湿、化痰通腑及调和营卫等方式发挥较好的治疗作用。现代研究发现这些单味药中的主要有效部位或有效成分对 CIRI 同样具有较好的治疗效果,如人参中的人参皂苷、天麻中的天麻素、当归中的当归多糖等。

1.1 天麻

天麻 *Gastrodiae Rhizoma* 为兰科植物天麻 *Gastrodia elata* Bl. 的干燥块茎,具有息风止痉、平抑肝阳、祛风通络的功效,可通过减轻氧化应激损伤、抑制细胞凋亡和减轻神经毒性等途径发挥抗 CIRI 的作用。天麻中主要含有天麻素和酚性成分。研究发现天麻素可明显抑制中枢神经特异性蛋白在 CIRI 后的过度表达而发挥抗 CIRI 作用;天麻脂溶性酚性成分则可通过调节钙调蛋白依赖性蛋白激酶 2 的表达水平而发挥神经保护作用;天麻中的对羟基苯甲醛又可通过抑制细胞凋亡而实现抗 CIRI 作用^[13-15]。此外,陈亭亭等^[16]还围绕氧化应激和神经毒性这 2 个方面的作用机制探讨不同粒径的天麻粉末抗 CIRI 的作用差异,结果发现不同规格的天麻粉末均可改善 CIRI 大鼠的神经功能,其中 500 目的天麻超微粉较其他规格的天麻粉末相比,

神经保护作用更为明显。

1.2 当归

当归 *Angelicae Sinensis Radix* 为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根,具有补血活血、调经止痛的功效,可通过促进血管生成、减轻氧化应激损伤、抑制炎症反应、细胞凋亡及细胞自噬水平等方式发挥神经保护作用。多糖和挥发油是其主要的化学成分。Cheng 等^[17]研究发现 0.5、1 mg 当归水提物干预后可明显提高缺血再灌注损伤大鼠模型海马 CA1 区神经元的存活率,这提示当归水提物对 CIRI 大鼠脑组织的保护作用主要与激活磷酸化丝氨酸-苏氨酸激酶/磷酸化 Bad 蛋白 (serine-threonine kinase, p90RSK/p-Bad) 和磷酸化丝氨酸-苏氨酸激酶/环磷腺苷效应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子 (p90RSK/cAMP-response element binding protein, CREB/brain derived neurotrophic factor, BDNF) 信号通路,从而保护线粒体的完整性和抑制细胞凋亡有关。此外,研究显示当归中的挥发油成分可通过激活磷酸化蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白 (phosphorylated protein kinase B, p-Akt/mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号转导通路,进而调节细胞自噬蛋白从而发挥抗 CIRI 作用^[18]。当归多糖同样表现出较显著的神经保护作用,这可能与抗炎、抗氧化、抑制神经细胞凋亡及促进血管生成等密切相关^[19-20]。

1.3 大黄

大黄 *Rhei Radix et Rhizoma* 为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根和根茎,具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄等功效,可通过抑制氧化应激、炎症反应及细胞凋亡等方式实现对缺血脑组织的保护作用。大黄中主要含有蒽醌类成分。研究发现蒽醌类成分为大黄抗 CIRI 的主要物质基础,其抗 CIRI 的作用机制与抗氧化和抗炎有关^[21]。大黄酚、大黄素等成分还被发现可分别通过抑制环磷腺苷/蛋白激酶 A (cyclic adenosine monophosphate, cAMP/PKA) 信号转导通路和调节线粒体蛋白乙酰化水平,调控腺苷酸活化蛋白激酶/糖原合成酶激酶 3 β (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK/glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 及第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因/磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶

(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN/phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K/Akt)信号通路等方式实现对 CIRI 模型大鼠脑组织的神经保护作用^[22-25]。

1.4 雷公藤

雷公藤 *Tripterygii Radix* 为卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的干燥根, 具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒的功效, 主要通过抑制炎症反应及细胞凋亡、调节免疫系统而发挥抗 CIRI 作用。雷公藤主要含有萜类成分, 雷公藤甲素是其主要活性成分。Bai 等^[26]研究发现雷公藤甲素干预后能够明显改善 CIRI 模型组大鼠的神经功能, 推测雷公藤甲素可通过抑制核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路激活而发挥抗 CIRI 保护作用。此外还有研究显示雷公藤甲素发挥抗 CIRI 作用还与调节半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)、诱导型一氧化氮合酶和 TNF- α 等的表达、NF- κ B/p53 正向凋亡调节因子 (p53 up-regulate modulator of apoptosis, PUMA) 信号通路等密切相关^[27-29]。

此外, 早在 19 世纪已有研究表明人参中的人参皂苷^[30-36]、三七中的三七皂苷^[37-39]、川芎中的川芎嗪、藁本内酯^[40-43]、丹参^[44-49]及黄芩^[50-55]等中药有效成分或单味中药对 CIRI 具有较好的保护效果。近年来, 研究发现藏红素^[56-57]、白芍总苷^[58]、芍药苷^[59-60]、丹皮酚^[61]、知母皂苷^[62]、败酱总黄酮^[63]、贝母素甲^[64]、钩藤碱^[65]、 β -石竹烯^[66-67]、山楂总黄酮^[68]、牡荆苷^[69]、Z-没药甙酮^[70]、11-羰基- β -乙酰乳香酸^[71]、黄芪甲苷^[72]、葛根素^[73-74]、茯苓酸^[75]、紫草素^[76-77]、没食子酸^[78]、柚皮苷^[79-80]、白藜芦醇^[81-82]、蜂胶总黄酮^[83-84]、木犀草素^[85]、银杏内酯^[86-88]、姜黄素^[89-91]、枸杞多糖^[92]等中药有效成分或有效部位同样被证实对 CIRI 具有较好的治疗效果, 见表 1。

2 治疗 CIRI 的中药药对

中药药对是中医临床常用的相对固定的 2 种药味的配伍组合, 是中药配伍应用中的基本形式, 是连接中药和方剂的重要桥梁^[93]。研究发现许多中药药对配伍具有较好的抗 CIRI 作用, 如丹参-红花药对、当归川-芎药对等。

2.1 丹参-红花药对

丹参与红花均属于活血化瘀类中药, 这 2 味药的配伍组合是中药复方中常见药对之一。该药对组合具有活血化瘀、通经止痛等功效, 在妇科和心血

管疾病的临床治疗方面应用广泛。近年来研究发现该药对主要通过抑制氧化应激和炎症反应、减轻内质网应激水平等方式发挥抗 CIRI 作用。陈裕琳等^[94]选取丹参素、丹酚酸 A 和 B、羟基红花黄色素 A 这 4 种丹参和红花药材中的主要有效成分为实验对象, 考察丹参红花药对的抗 CIRI 作用。研究结果显示该药对能够较好地减轻脑缺血再灌注造成的脑组织损伤, 同时推测丹参红花药对可通过抗炎、调节内质网应激等方式实现神经保护作用。夏颖^[95]则对丹参素与羟基红花黄色素 A 这 2 种成分的抗 CIRI 活性及治疗最佳配比展开研究, 结果显示丹参素与羟基红花黄色素 A (1:1) 配伍的治疗组可使模型组大鼠的神经功能评分得到明显改善。此外, 另有研究表明丹参红花配伍治疗 CIRI 的效果明显优于 2 味药单用, 这也进一步阐释了中药药对配伍的科学内涵^[96]。

2.2 乳香-没药药对

乳香与没药同属于活血止痛类中药, 2 味药配伍后气血兼顾, 活血止痛、消肿生肌作用增强, 对于跌打损伤、关节疼痛等疾病的临床治疗效果显著, 并可通过促进血管新生等方式实现较好的神经保护作用。11-羰基- β -乙酰乳香酸和 Z-没药甙酮为乳香和没药治疗 CIRI 的主要活性成分, 研究表明上述 2 种成分单独作用于 CIRI 模型大鼠便已显示出较好的治疗效果。汪继涛等^[97]对 11-羰基- β -乙酰乳香酸和 Z-没药甙酮联合应用的治疗效果进行研究, 结果表明上述 2 种成分联合应用后可明显减轻 CIRI 模型大鼠的神经机能损伤程度, 并呈现出一定的剂量相关性, 其作用机制可能与调节血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、 δ 样配体-4 (delta-like ligand 4, DLL4) 的蛋白表达有关。

2.3 黄芪-红花药对

黄芪具有补中益气健脾的功效, 为临床常用的补气类中药, 而红花具有活血通经、散瘀止痛功效, 为临床常用的活血类中药, 2 味药合用后对于气虚血瘀证的治疗具有较好的临床疗效。黄芪红花配伍可通过抑制炎症及氧化应激反应、促进血管新生等方式发挥抗 CIRI 作用。文献报道黄芪中的黄芪甲苷、黄芪多糖, 红花中的羟基红花黄色素 A 对 CIRI 均具有一定的保护作用。研究发现黄芪与红花 2 味药配伍应用后对 CIRI 的治疗效果明显优于 2 味药单用, 其抗 CIRI 作用机制与调节转化生长因子和 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的

表 1 抗 CIRI 的中药及其作用机制
Table 1 Traditional Chinese medicine against CIRI and their mechanisms

中药	有效成分	功效	作用机制	文献
天麻	天麻酚性成分、天麻素、对羟基苯甲醛	息风止痉、平抑肝阳、祛风通络	抗氧化、抑制细胞凋亡、减轻神经毒性	13-16
当归	当归水提物、当归挥发油、当归多糖	补血活血、调经止痛	抗氧化、抗炎、抑制细胞凋亡、促进血管生成、抑制细胞自噬	17-20
大黄	大黄总蒽醌、大黄酚、大黄素	清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄	抗氧化、抗炎、抑制细胞凋亡、减轻脑水肿	21-25
雷公藤	雷公藤甲素	祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒	抗炎、抑制细胞凋亡、调节免疫系统	26-29
人参	人参皂苷	大补元气、补脾益肺、生津养血、安神益智	减轻硝化应激损伤、维持血脑屏障稳定性、抑制细胞凋亡	30-36
三七	三七皂苷	散瘀止血、消肿定痛	减轻内质网应激反应、抑制细胞凋亡	37-39
川芎	川芎嗪、藁本内酯	活血行气、祛风止痛	减少神经递质释放、抑制细胞凋亡、调节免疫系统、抗炎	40-43
丹参	丹参总酚酸、丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹参酮IIa	活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈	抗氧化、抗炎、促进血管新生、抑制细胞凋亡	44-49
黄芩	黄芩苷	清热燥湿、泻火解毒、止血	抗炎、改善内源性过氧亚硝酸盐介导的神经毒性、改善血脑屏障通透性、抑制细胞凋亡	50-55
藏红花	藏红素	补血化瘀、解郁安神	抑制细胞凋亡	56-57
白芍	白芍总苷、芍药苷、丹皮酚	养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳	改善血液流变学和局部微循环指标、抗炎、抗氧化、改善血脑屏障通透性	58-61
知母	知母皂苷	清热泻火、滋阴润燥	维持血脑屏障稳定性	62
败酱草	败酱总黄酮	清热解毒、祛瘀排脓	抑制细胞凋亡、增强神经细胞营养因子表达	63
贝母	贝母素甲	清热润肺、化痰止咳、散结消痈	抗炎、促进自噬	64
钩藤	钩藤碱	息风定惊、清热平肝	抗炎、抑制细胞凋亡	65
丁香	β-石竹烯	温中降逆、补肾助阳	抑制细胞凋亡、抗炎、抗氧化	66-67
山楂	山楂总黄酮、牡荆苷	行气散瘀、化浊调脂、消食健胃	抗氧化、抑制神经细胞凋亡	68-69
没药	Z-没药甾酮	散瘀定痛、消肿生肌	减轻神经炎症反应	70
乳香	11-羧基-β-乙酰乳香酸	活血定痛、消肿生肌	抗氧化	71
黄芪	黄芪甲苷	补气升阳、生津养血、行滞通痹、托毒排脓	调控细胞自噬、抑制氧化应激损伤	72
葛根	葛根素	通经活络、解肌退热、升阳止泻	抑制过度自噬、细胞凋亡	73-74
茯苓	茯苓酸	利水渗湿、健脾、宁心	抑制细胞凋亡	75
紫草	紫草素	清热凉血、活血解毒、透疹消斑	抗氧化、抗炎、改善血脑屏障通透性	76-77
五倍子	没食子酸	敛肺降火、敛汗止血、收湿敛疮	抗氧化、调节线粒体功能障碍	78
化橘红	柚皮苷	理气宽中、燥湿化痰	抑制过氧亚硝酸盐介导的线粒体过度自噬	79-80
虎杖	白藜芦醇	利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰	调控线粒体自噬、抗炎	81-82
蜂胶	蜂胶总黄酮	补虚化浊、止消渴、解毒消肿	抗氧化、抑制细胞凋亡	83-84
野菊花	木犀草素	清热解毒、泻火平肝	抗氧化、抑制细胞凋亡	85
银杏叶	银杏内酯、银杏黄酮	活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘、化浊调脂	抑制 Ca ²⁺ 内流、抗氧化、抑制细胞凋亡	86-88
姜黄	姜黄素	破血行气、通经止痛	改善线粒体功能障碍、抗炎、维持血脑屏障稳定性、抑制过度自噬	89-91
枸杞子	枸杞多糖	滋补肝肾、益精明目	抗炎	92

表达密切相关^[98-99]。

2.4 当归川芎药对

当归具有养血活血、调经止痛的功效，以养血为主，而川芎具有行气活血、祛风止痛的功效，以行气为要，二者合用气血兼顾，增强补血活血之功效。目前该药对在妇科和脑血管疾病等方面应用较为广泛。当归川芎配伍药对可通过改善神经可塑性、维持血脑屏障的稳定性发挥对脑血管疾病的治疗作用。蔺俊斌^[100]以当归和川芎中的主要活性成分当归多糖和川芎嗪开展当归与川芎配伍组合抗 CIRI 作用研究。研究结果表明当归、川芎单味药治疗组、当归与川芎配伍治疗组均可使局灶性再灌注损伤模型大鼠的神经功能得到改善，当归多糖和川

芎嗪的配伍比例为 5:2 时治疗效果最佳。当归与川芎抗 CIRI 作用的发挥与当归多糖和川芎嗪调节神经可塑性、降低血脑屏障通透性有关。此外研究发现 CIRI 的大鼠脑组织随着缺血再灌注损伤治疗时间的延长，其损伤程度不断减轻。由此可推测缺血再灌注损伤脑组织神经功能的恢复除可被药物治疗外，还可能存在一个自我恢复的过程。

此外，除上述中药药对对 CIRI 有较好的保护作用外，人参与三七配伍^[101]、冰片与川芎配伍^[102]、黄芪与三七配伍^[103-104]、川芎与赤芍配伍^[105]、山楂与三七配伍^[106]、灯盏细辛与赤芍配伍^[107]等其他中药药对配伍方式对 CIRI 的治疗也具有较好的疗效，见表 2。

表 2 抗 CIRI 的中药药对及其作用机制

Table 2 Traditional Chinese medicine pairs against CIRI and their mechanisms

药对	功效	作用机制	文献
丹参-红花	活血化瘀、通经止痛	抗氧化、抗炎、减轻内质网应激	94-96
乳香-没药	活血止痛、消肿生肌	促进血管新生	97
黄芪-红花	补气活血、散瘀止痛	抗炎、抗氧化、促进血管新生	98-99
当归-川芎	补血活血、化瘀止痛	改善神经可塑性	100
人参-三七	益气活血、化瘀止痛	抗炎、改善血脑屏障通透性、改善微循环	101
冰片-川芎	活血化瘀、清热止痛	抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡	102
黄芪-三七	益气活血	抗炎、抑制细胞凋亡、调节内质网应激	103-104
川芎-赤芍	活血化瘀、破血行滞	促进神经营养因子表达	105
山楂-三七	活血祛瘀通络	抗氧化、抑制兴奋性氨基酸释放	106
灯盏细辛-赤芍	活血通络止痛	抗炎	107

3 治疗 CIRI 的中药复方

中药复方是中医临床用药的主要形式。研究发现许多经典名方具有抗 CIRI 的作用，如补阳还五汤、桃红四物汤等。此外，部分现代中药复方制剂如脉络宁注射液、脑保健颗粒等对 CIRI 也具有保护作用。

3.1 补阳还五汤

补阳还五汤出自于清代名医王清任的《医林改错》，由黄芪、当归、赤芍、川芎、桃仁、红花和地龙 7 味中药配伍而成，是治疗缺血性脑血管病的经典名方，临床疗效确切。补阳还五汤可通过抑制血小板活化以及谷氨酸过度释放，抑制兴奋性氨基酸毒性等方式发挥抗 CIRI 的作用。Zhao 等^[108]研究发现补阳还五汤可明显缓解缺血再灌注造成的脑组织损伤，确定了该复方的最佳治疗时间窗为缺血再灌注 4 h 内，提示在发生 CIRI 早期应用补阳还五汤进行治疗效果更好，此外还推测补阳还五汤发挥疗

效与调节谷氨酸受体和抑制谷氨酸释放有关。另有研究表明补阳还五汤发挥抗 CIRI 作用还可通过提高脑组织抗氧化水平，减轻脂质过氧化损伤程度，抑制血小板聚集和活化，调节 PI3K/Akt 信号通路，促进缺血再灌注损伤后的脑组织修复而实现^[109-110]。

3.2 黄连解毒汤

黄连解毒汤为临床常用的清热剂，由黄连、黄芩、黄柏和栀子 4 味中药配伍组成，具有清热解毒之效，可泻三焦之热毒。黄连解毒汤可通过抑制氧化应激及炎症反应、调节能量代谢和线粒体功能、抑制细胞凋亡等方式发挥抗 CIRI 的作用。已有研究报道称黄芩中的黄芩苷等成分具有较好的抗 CIRI 作用。Wang 等^[111]采用 ¹H-NMR 代谢组学结合多变量统计分析全面评价了黄连解毒汤抗 CIRI 的作用。大鼠血清和脑组织样品的 ¹H-NMR 数据显示黄连解毒汤可明显缓解 CIRI 所致的代谢混乱，改

善乳酸、葡萄糖和肌酐等代谢产物水平, 并可通过保护线粒体膜、调节神经递质和抗氧化、抗炎等方式使脑组织恢复正常状态从而发挥脑保护作用。此外, 黄连解毒汤对由缺血再灌注造成的脑组织损伤的保护功能还可通过 PI3K/Akt 信号通路激活低氧诱导因子-1 α 的表达, 进而抑制缺血再灌注诱导的神经凋亡等方式来实现^[112-114]。

3.3 地黄饮子

地黄饮子是由熟地黄、巴戟天、山茱萸、石斛、肉苁蓉、附子、五味子、官桂、白茯苓、麦门冬、菖蒲和远志 12 味中药根据中医理论配伍而成的传统方剂, 具有滋肾阴、补肾阳、开窍化痰的功效, 可通过促进神经干细胞增殖、减轻氧化应激损伤、抑制细胞凋亡和促进血管新生等方式发挥抗 CIRI 的作用。现代临床也逐渐将地黄饮子作为治疗 CIRI 的有效方剂之一。研究发现地黄饮子可通过激活 Notch 信号通路从而改善 CIRI 模型大鼠的神经功能, 具有一定的剂量相关性^[115]。另有研究显示地黄饮子还可使缺血再灌注损伤大鼠模型脑组织中的 Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白和 VEGF 的表达水平明显增加, 提示地黄饮子还可通过抗氧化、抑制神经细胞凋亡和促进血管新生的方式减轻缺血再灌注所致的神经功能损伤^[116]。

3.4 通心络胶囊

通心络胶囊是由人参、水蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕、赤芍、檀香、冰片、降香、乳香、酸枣仁 12 味中药制成的中药复方制剂, 具有益气活血、通络止痛的功效, 目前临床上多用该方剂治疗心脑血管疾病。通心络胶囊治疗缺血性脑卒中的作用机制包括抑制炎症反应、改善血脑屏障通透性和促进血管新生等。高志杰等^[117]利用动物实验结合网络药理学的方法探讨通心络胶囊对 CIRI 的保护作用及其作用机制。动物实验以神经行为学评分、脑损伤程度和脑梗死面积为指标进行评价, 结果显示通心络胶囊对 CIRI 大鼠的脑组织具有明显的保护作用, 并具有一定的剂量相关性。此外为进一步探讨通心络胶囊中真正发挥疗效的化学成分及作用机制, 采用网络药理学从通心络胶囊 12 味中药中筛选出 132 个有效成分和 240 个与脑缺血靶基因相交的基因。网络药理学结果认为重组 cAMP 依赖型蛋白激酶 A 催化亚基 α (protein kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha, PRKACA)、腺苷酸环化酶 1、多巴胺 D2 受体等为通心络胶囊治疗 CIRI

的核心基因, cAMP 和环磷酸鸟苷酸/环磷酸鸟苷酸依赖性蛋白激酶 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP/cyclic guanosate-dependent protein kinase, PKG) 为通心络胶囊起效的主要信号通路, 这为通心络胶囊作用机制的深入研究提供了一定的理论支持。此外, 还有研究表明通心络胶囊可有效保护血脑屏障, 从而对 CIRI 疾病具有预防作用^[118]。

除上述复方制剂外, 研究发现活血开窍汤^[10-11]、三黄泻心汤^[119]、桃红四物汤^[120-122]、血府逐瘀汤^[123]、侯氏黑散^[124]、清脑益元汤^[125]、芪参益气方^[126]、参芎化瘀胶囊^[127-130]、复方血栓通胶囊^[131]、丹灯通脑胶囊^[132]、安脑片^[133]、桑芪首乌片^[134]、醒脑静注射液^[135]、脉络宁注射液^[136]、豨莶通栓制剂^[137]、栝楼桂枝颗粒^[138-140]、脑保健颗粒^[141]和复方菖蒲益智汤^[142]等中药传统复方及现代复方制剂也具有一定的神经保护作用, 见表 3。

4 结语与展望

以往对 CIRI 的临床治疗多采用尼莫地平、依达拉奉和右美托咪定等能够直接作用于 CIRI 病理机制某个靶点或某一环节的藥物^[143-146]。虽然这些药物起效迅速, 但因 CIRI 的发生常同时涉及多个环节, 其复杂的病理生理机制严重制约着这些药物对该类疾病的临床治疗效果。

具有 CIRI 治疗作用的中药及其复方所含有效成分结构类型复杂多样, 可协同作用于 CIRI 发生与发展的多个病理环节与靶点。即使作用机制或作用靶点相同的中药, 其有效成分依然可能具有不同的化学结构类型。如人参皂苷、黄芩苷、丹皮酚虽然分别属于三萜皂苷、黄酮、酚类, 化学结构上存在较大差异, 分属于不同的结构类型, 但三者均可以通过改善血脑屏障通透性来发挥抗 CIRI 的作用^[32,53,61]。这为后续从中药中开发新的抗 CIRI 候选药物分子提供更多可能。此外, 中药配伍 (药对配伍和复方配伍) 中常含有多种类型的有效成分, 这些成分可通过多种途径、多个靶点对 CIRI 发挥治疗作用。如丹参与红花配伍后可以通过抗炎和减轻内质网应激发挥抗 CIRI 作用^[94-96]。补阳还五汤可分别通过抑制血小板活化和谷氨酸过度释放来发挥治疗作用^[108-110]。这对于具有复杂病理机制的 CIRI 显示出了独特的治疗优势和潜力。

近年来, 中药在防治 CIRI 方面取得了不少令人瞩目的研究进展, 许多中药有效成分、中药复方在药理实验及临床应用中表现出较显著的治疗效果。

表3 抗CIRI的中药复方及其功效、作用机制

Table 3 Compound traditional Chinese medicine against CIRI and their effects and mechanisms

复方名称	组成	功效	作用机制	文献
补阳还五汤	黄芪、当归、赤芍、川芎、桃仁、红花、地龙	补气活血通络	抑制血小板活化、抑制谷氨酸过度释放、抗氧化	108-110
黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、栀子	清热解毒	抑制细胞凋亡、调节神经递质释放、抗炎、抗氧化	111-114
地黄饮子	熟地黄、巴戟天、山茱萸、石斛、肉苁蓉、附子、五味子、官桂、白茯苓、麦门冬、菖蒲、远志	滋肾阴、补肾阳、开窍化痰	促进神经干细胞增殖、抗氧化、抑制细胞凋亡、促进血管新生	115-116
通心络胶囊	人参、水蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕、赤芍、檀香、冰片、降香、乳香、酸枣仁	益气活血、通络止痛	抗炎、改善血脑屏障通透性、促进血管新生	117-118
活血开窍汤	天麻、牛膝、寄生、远志、葛根、川芎、地龙、丹参、赤芍	活血开窍、补肾通络	抑制一氧化氮过度表达、抑制细胞凋亡、改善血脑屏障通透性	11-12
三黄泻心汤	大黄、黄连、黄芩	泻火解毒、燥湿泄热	抑制一氧化氮过度表达	119
桃红四物汤	桃仁、红花、当归、生地、芍药、川芎	养血活血、调经止痛	抑制细胞凋亡、促进神经营养因子表达, 改善神经可塑性、抗炎、抑制血小板聚集	120-122
血府逐瘀汤	桃仁、红花、当归、生地黄、牛膝、川芎、桔梗、赤芍、枳壳、甘草、柴胡	活血化瘀、行气止痛	抑制细胞凋亡	123
侯氏黑散	菊花、白术、细辛、茯苓、牡蛎、桔梗、防风、人参、矾石、黄芩、当归、干姜、川芎、桂枝	祛风化痰、益气和营	促进神经生长因子表达、改善神经可塑性	124
清脑益元汤	水牛角、水蛭、赤芍、参三七、川牛膝、紫河车、红景天、地黄、制首乌、肉苁蓉	清脑祛瘀、益肾生髓	减轻炎症级联反应	125
芪参益气方	黄芪、丹参、三七、降香	益气通脉、活血止痛	抗炎、改善血脑屏障通透性	126
参芍化瘀胶囊	人参、地鳖虫、川芎、乳香、没药、全蝎、紫河车、龙血竭、五味子、石菖蒲、郁金、桑葚子、鸡内金	补肾健脾、填精益气、养血通络	促进神经功能重塑、促进血管新生	127-130
复方血栓通胶囊	丹参、黄芪、三七、玄参	活血化瘀、益气养阴	改善神经可塑性	131
丹灯通脑胶囊	丹参、灯盏细辛、川芎、粉葛	活血化瘀、祛风通络	抑制兴奋性氨基酸释放及钙离子内流	132
安脑片	人工牛黄、猪胆汁粉、朱砂、冰片、水牛角、珍珠、黄芩、黄连、栀子、雄黄、郁金、石膏、赭石、珍珠母、薄荷脑	清热解毒、醒脑安神、豁痰开窍、镇惊熄风	改善线粒体功能障碍、抗细胞凋亡	133
醒脑注射液	麝香、郁金、栀子、冰片	清热解毒、凉血活血、开窍醒脑	改善血脑屏障通透性	135
脉络宁注射液	金银花、牛膝、玄参、石斛	清热养阴、活血化瘀	抑制炎症级联反应	136
栝楼桂枝颗粒	天花粉、桂枝、白芍、生姜、大枣、甘草	发散风寒、解肌舒筋	抑制细胞凋亡、抑制内质网应激、改善血脑屏障通透性	138-140
脑保健颗粒	当归、川芎、白芍、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、地黄、决明子、延胡索、细辛	活血化瘀、平肝息风	改善脑组织微循环、抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡	141
复方菖蒲益智汤	石菖蒲、益智仁、川芎、黄连、丹参、赤芍、地龙、泽泻、当归、茯苓、郁金	养心益智、活血通络、化浊解毒	抗炎	142

但是中药抗 CIRI 的研究仍有许多方面需要深入和延续。首先, 尽管目前研究发现不同中药中含有结构类型多样的有效成分可对 CIRI 的同一靶点发挥作用, 但作用机制研究不够深入, 研究范围相对局限, 研究指标相对单一, 这些有效成分对该靶点的作用方式有何异同尚不清楚。这些问题的阐明将为从中药中开发出新型抗 CIRI 药物, 解释中药抗 CIRI 科学内涵奠定基础。其次, 由于单味药及中药复方中有效成分复杂多样, 相互间作用关系尚不明晰, 阻碍了中药抗 CIRI 的深入研究和临床应用。今后应进一步明确中药(复方)抗 CIRI 的活性成分(组分群), 加强中药有效成分以及单味、配伍之间关系的研究。再者, 要注意药理实验与临床验证相结合。药理学研究应体内和体外实验联合, 发挥现代药理学的优势, 从多方面探讨中药抗 CIRI 的作用及机制。临床试验前, 应选择与临床病例相近的动物实验和动物模型, 对药物的作用机制、治疗窗、药动学和药效学进行详细研究和验证。

中药治疗疾病的短板之一是起效较慢, 对于治疗窗窄的疾病往往达不到满意的治疗效果。化学药作用靶点单一、不良反应较多, 但起效迅速是其相对于中药治疗的优势之一。因此, 可考虑将中药与化学药合理联用, 为抗 CIRI 研究提供新方向。随着 CIRI 发病机制研究的不断深入, 中药及其复方抗 CIRI 的作用机制、治疗时间窗和药代动力学等研究也日渐明朗。相信随着科学研究和临床研究的循序推进, CIRI 治疗困难的现状定会取得突破性进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Eltzschig H K, Eckle T. Ischemia and reperfusion: From mechanism to translation [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1391-1401.

[2] 王永炎. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 124-132.

[3] 张琛, 朱慧渊, 王江, 等. 基于活血化痰理论的中药配伍防治脑缺血再灌注损伤炎症反应的作用机制 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2020, 44(1): 107-110.

[4] 胡红艳, 王燃冰, 刘颖, 等. 益气活血类方药及骨髓间充质干细胞(BMSCs)在脑缺血再灌注损伤中对基质金属蛋白酶(MMPs)的影响的研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2015, 7(4): 137-139.

[5] 程发峰, 宋文婷, 郭少英, 等. 清热解毒法治疗急性缺血性中风的系统综述 [J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(1): 106-109.

[6] 杨铭, 林海燕, 乔恩奇, 等. 解毒通络方对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(4): 908-910.

[7] 韩经丹. 通络化痰胶囊及其有效成分对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.

[8] 杨薇, 刘爽, 樊晓靖. 化痰通络法对急性脑梗死缺血再灌注损伤 TNF- α 及 Ask1 蛋白的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(12): 2439-2441.

[9] 王文瑄, 韦克克, 张琛, 等. 益气健脾补肾法防治脑缺血再灌注损伤的机制探讨 [J]. *中医药学报*, 2020, 48(2): 20-24.

[10] 张丽丽. 活血开窍汤对大鼠脑缺血再灌注损伤 NO 含量及细胞凋亡的影响 [D]. 天津: 天津医科大学, 2013.

[11] 殷韵. 活血开窍汤对大鼠脑缺血再灌注损伤血-脑屏障及 S100 β 和 claudin-5 的影响 [D]. 天津: 天津医科大学, 2014.

[12] 王晓平, 倪京满. 脑缺血再灌注损伤的研究及药物治疗进展 [J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(6): 659-663.

[13] 赵朝华, 吴树强, 杨杰, 等. 天麻素预处理对短暂性脑缺血大鼠脑组织 S100 β 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(8): 2156-2158.

[14] 李秀芳, 孙衍鲲, 张维明, 等. 天麻酯溶性酚性成分对大鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. *天然产物研究与开发*, 2011, 23(5): 842-845.

[15] 周晓楠, 宋雪兰, 李艳, 等. 对羟基苯甲醛对脑缺血/再灌注损伤的保护作用研究 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(12): 1729-1735.

[16] 陈亭亭, 刘帆, 陈艳, 等. 不同粒径天麻超微粉对脑缺血再灌注脑损伤大鼠的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(8): 71-76.

[17] Cheng C Y, Kao S T, Lee Y C. *Angelica sinensis* extract protects against ischemia-reperfusion injury in the hippocampus by activating p38 MAPK-mediated p90RSK/p-Bad and p90RSK/CREB/BDNF signaling after transient global cerebral ischemia in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252: 112612.

[18] 石皓, 刘凯, 王昕, 等. 当归挥发油对 PC12 细胞缺血缺氧损伤后自噬和相关信号通路的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(5): 445-448.

[19] 闫安, 谢云亮. 当归多糖对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织氧化应激水平及炎症因子表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(2): 123-127.

[20] 李晶晶, 雷涛, 林俊, 等. 当归多糖通过促血管再生保护大鼠脑缺血再灌注损伤机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(9): 2272-2276.

[21] 万浩芳, 万海同, 周惠芬, 等. 大黄总蒽醌提取物对脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制 [J]. *中成药*,

- 2018, 40(4): 771-776.
- [22] 赵薇, 王树, 李方江. 大黄酚对小鼠脑缺血再灌注损伤沉默信息调节因子 3 和水通道蛋白 4 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7): 1673-1676.
- [23] Zhang N, Zhang X J, Liu X X, *et al.* Chrysophanol inhibits NALP3 inflammasome activation and ameliorates cerebral ischemia/reperfusion in mice [J]. *Mediat Inflamm*, 2014, 2014: 1-12.
- [24] Park S Y, Choi Y W, Park G. Nrf2-mediated neuroprotection against oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury by emodin via AMPK-dependent inhibition of GSK-3 β [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(4): 525-535.
- [25] 黄四周. 大黄素对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及机制研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
- [26] Bai S, Hu Z Y, Yang Y, *et al.* Anti-inflammatory and neuroprotective effects of triptolide via the NF- κ B signaling pathway in a rat MCAO model [J]. *Anat Rec*, 2016, 299(2): 256-266.
- [27] 霍雪. 雷公藤甲素对体外氧糖剥夺损伤细胞模型保护作用的机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [28] Zhang B, Song C F, Feng B, *et al.* Neuroprotection by triptolide against cerebral ischemia/reperfusion injury through the inhibition of NF- κ B/PUMA signal in rats [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 817-824.
- [29] 白石. 雷公藤甲素对局灶性脑缺血-再灌注损伤大鼠的抗炎保护作用 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [30] Xie C L, Li J H, Wang W W, *et al.* Neuroprotective effect of ginsenoside-Rg₁ on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by downregulating protease-activated receptor-1 expression [J]. *Life Sci*, 2015, 121: 145-151.
- [31] 王巧云, 吴峰阶. 人参皂苷 Rg₁ 对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织 NOS 活性及蛋白表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(12): 2328-2332.
- [32] Chen W, Guo Y J, Yang W J, *et al.* Protective effect of ginsenoside Rb₁ on integrity of blood-brain barrier following cerebral ischemia [J]. *Exp Brain Res*, 2015, 233(10): 2823-2831.
- [33] Sun C H, Lai X Q, Huang X Y, *et al.* Protective effects of ginsenoside Rg₁ on astrocytes and cerebral ischemic-reperfusion mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(12): 1891-1898.
- [34] Zhou Y, Li H Q, Lu L, *et al.* Ginsenoside Rg₁ provides neuroprotection against blood brain barrier disruption and neurological injury in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion through downregulation of aquaporin 4 expression [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(7): 998-1003.
- [35] 严洁萍, 沈浓儿, 叶强, 等. mTOR/Akt/FoxO3 信号通路在人参皂苷 Rg₁ 抗 PC-12 细胞 OGD 损伤的作用 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1554-1559.
- [36] 何波, 陈鹏, 龙江, 等. 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 对大鼠缺血再灌注后迟发性神经元损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 35-38.
- [37] Meng X, Wang M, Wang X, *et al.* Suppression of NADPH oxidase- and mitochondrion-derived superoxide by notoginsenoside R₁ protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through estrogen receptor-dependent activation of Akt/Nrf2 pathways [J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(7): 823-838.
- [38] Wang Y, Tu L, Li Y B, *et al.* Notoginsenoside R₁ protects against neonatal cerebral hypoxic-ischemic injury through estrogen receptor-dependent activation of endoplasmic reticulum stress pathways [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 357(3): 591-605.
- [39] Zou S, Zhang M X, Feng L M, *et al.* Protective effects of notoginsenoside R₁ on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 6012-6016.
- [40] Han J, Wan H T, Yang J H, *et al.* Effect of ligustrazine on levels of amino acid neurotransmitters in rat striatum after cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(11): 1060-1067.
- [41] Mu Q C, Huang H Y, Gao H J, *et al.* Ligustrazine monomer against cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(5): 832-840.
- [42] Ding Y, Du J, Cui F, *et al.* The protective effect of ligustrazine on rats with cerebral ischemia-reperfusion injury via activating PI3K/Akt pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(10): 1168-1177.
- [43] Kuang X, Wang L F, Yu L, *et al.* Ligustilide ameliorates neuroinflammation and brain injury in focal cerebral ischemia/reperfusion rats: Involvement of inhibition of TLR4/peroxiredoxin 6 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 71: 165-175.
- [44] Wang S B, Pang X B, Zhao Y, *et al.* Protection of salvianolic acid A on rat brain from ischemic damage via soluble epoxide hydrolase inhibition [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(11): 1084-1092.
- [45] Hou S, Zhao M M, Shen P P, *et al.* Neuroprotective effect of salvianolic acids against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): E1190.
- [46] 王国军, 张琳成, 陈冰, 等. 丹参中丹酚酸 B 对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1566-1568.
- [47] 吕娟, 赵红梅, 孙桂芳, 等. 丹酚酸 B 诱导血管新生和缓解氧化应激对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织损伤的保护作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(10): 1174-

- 1178.
- [48] Jiang Y F, Liu Z Q, Cui W, *et al.* Antioxidant effect of salvianolic acid B on hippocampal CA1 neurons in mice with cerebral ischemia and reperfusion injury [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(7): 516-522.
- [49] Chen Y L, Wu X M, Yu S S, *et al.* Neuroprotective capabilities of tanshinone II_A against cerebral ischemia/reperfusion injury via anti-apoptotic pathway in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(2): 164-170.
- [50] Xu M J, Chen X M, Gu Y, *et al.* Baicalin can scavenge peroxynitrite and ameliorate endogenous peroxynitrite-mediated neurotoxicity in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1): 116-124.
- [51] 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.
- [52] Zhou Z Q, Li Y L, Ao Z B, *et al.* Baicalin protects neonatal rat brains against hypoxic-ischemic injury by upregulating glutamate transporter 1 via the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(10): 1625-1631.
- [53] Tu X K, Yang W Z, Liang R S, *et al.* Effect of baicalin on matrix metalloproteinase-9 expression and blood-brain barrier permeability following focal cerebral ischemia in rats [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(11): 2022-2028.
- [54] Zhu H Y, Wang Z Y, Xing Y W, *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.
- [55] Zhou Q B, Ju X N, Wang X Y, *et al.* Pretreatment with baicalin attenuates hypoxia and glucose deprivation-induced injury in SH-SY5Y cells [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(3): 201-206.
- [56] Zhang X, Fan Z X, Jin T. Crocin protects against cerebral ischemia-induced damage in aged rats through maintaining the integrity of blood-brain barrier [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(1): 65-75.
- [57] 王日康, 张浪, 陈河如. 藏红素在体保护大鼠脑缺血/再灌注损伤和可能的作用机制 [J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2018, 57(2): 143-154.
- [58] 杜欢, 史晴晴. 白芍总苷对脑缺血再灌注大鼠血液流变学的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(24): 3614-3617.
- [59] Ko C H, Huang C P, Lin Y W, *et al.* Paeoniflorin has anti-inflammation and neurogenesis functions through nicotinic acetylcholine receptors in cerebral ischemia-reperfusion injury rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(11): 1174-1178.
- [60] 饶梦琳, 唐蜜, 何锦悦, 等. 芍药苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注脑血流量及 PGI₂/TXA₂ 平衡的影响 [J]. 药学报, 2014, 49(1): 55-60.
- [61] Zhao Y, Fu B S, Zhang X J, *et al.* Paeonol pretreatment attenuates cerebral ischemic injury via upregulating expression of pAkt, Nrf2, HO-1 and ameliorating BBB permeability in mice [J]. *Brain Res Bull*, 2014, 109: 61-67.
- [62] 丁玲, 胡毅, 刘洁, 等. 知母皂苷对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1821-1825.
- [63] 魏珍珍, 方晓艳, 王灿, 等. 败酱总黄酮对局灶性脑缺血再灌注大鼠的神经保护作用及炎症因子的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(4): 396-402.
- [64] 郭苏兰, 李佳娜, 肖水秀. 贝母素甲对小鼠脑缺血再灌注损伤炎症反应及自噬的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(21): 5347-5350.
- [65] Huang H C, Zhong R L, Xia Z, *et al.* Neuroprotective effects of rhynchophylline against ischemic brain injury via regulation of the Akt/mTOR and TLRs signaling pathways [J]. *Molecules*, 2014, 19(8): 11196-11210.
- [66] 王倩, 饶江燕, 王钰淳, 等. β-石竹烯对小鼠脑缺血/再灌注白质损伤的保护作用研究 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 360-365.
- [67] Yang M, Lv Y, Tian X C, *et al.* Neuroprotective effect of β-caryophyllene on cerebral ischemia-reperfusion injury via regulation of necroptotic neuronal death and inflammation: *In vivo* and *in vitro* [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 583.
- [68] 毛晓霞, 夏爱华, 吴晓光, 等. 山楂叶总黄酮对脑缺血再灌注损伤大鼠神经元凋亡和 c-fos, c-jun 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2): 174-177.
- [69] 刘磊, 张静文, 张新玥. 牡荆苷调控 Nrf2/ARE 通路减轻急性脑缺血再灌注大鼠氧化应激反应研究 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1287-1293.
- [70] Liu T L, Liu M N, Zhang T J, *et al.* Z-Guggulsterone attenuates astrocytes-mediated neuroinflammation after ischemia by inhibiting toll-like receptor 4 pathway [J]. *J Neurochem*, 2018, 147(6): 803-815.
- [71] Ding Y, Chen M C, Wang M, *et al.* Neuroprotection by acetyl-11-keto-β-boswellic acid, in ischemic brain injury involves the Nrf2/HO-1 defense pathway [J]. *Sci Rep*, 2015, 4: 7002.
- [72] 靳晓飞, 张弋宁, 周晓红, 等. 黄芪甲苷调控自噬减轻氧糖剥夺/复氧复糖 PC12 细胞氧化应激损伤研究 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(1): 53-58.
- [73] Wang N, Zhang Y M, Wu L, *et al.* Puerarin protected the brain from cerebral ischemia injury via astrocyte apoptosis

- inhibition [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 79: 282-289.
- [74] 黄亚光, 王金凤, 杜利鹏, 等. 葛根素调节 AMPK-mTOR 信号通路抑制自噬改善大鼠脑缺血再灌注损伤研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(13): 3127-3133.
- [75] Pang Y Q, Zhu S Z, Pei H T. Pachymic acid protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(4): 673-680.
- [76] Wang L N, Li Z Z, Zhang X J, et al. Protective effect of shikonin in experimental ischemic stroke: Attenuated TLR4, p-p38MAPK, NF- κ B, TNF- α and MMP-9 expression, up-regulated claudin-5 expression, ameliorated BBB permeability [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1): 97-106.
- [77] Wang Z H, Liu T, Gan L, et al. Shikonin protects mouse brain against cerebral ischemia/reperfusion injury through its antioxidant activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 643(2/3): 211-217.
- [78] Sun J, Li Y Z, Ding Y H, et al. Neuroprotective effects of gallic acid against hypoxia/reoxygenation-induced mitochondrial dysfunctions *in vitro* and cerebral ischemia/reperfusion injury *in vivo* [J]. *Brain Res*, 2014, 1589: 126-139.
- [79] Feng J H, Chen X M, Lu S W, et al. Naringin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibiting peroxynitrite-mediated mitophagy activation [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(12): 9029-9042.
- [80] 张家辉. 化橘红柚皮苷调控 Nrf2/HO-1 及 JAK2/STAT3 信号通路保护脑缺血再灌注损伤的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [81] 向菲, 李明航, 徐露, 等. 白藜芦醇通过促进线粒体自噬减轻小鼠脑缺血再灌注损伤的实验研究 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(6): 815-821.
- [82] He Q, Li Z Y, Wang Y T, et al. Resveratrol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through Sirt1-dependent autophagy induction [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 208-215.
- [83] 王启海, 黄文斌, 韩军, 等. 蜂胶总黄酮对全脑缺血-再灌注损伤大鼠脑组织病理学及细胞凋亡的影响 [J]. *中草药*, 2015, 38(7): 1488-1492.
- [84] 袁丽杰, 赵蕾, 张悦, 等. 蜂胶黄酮对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(15): 2187-2188.
- [85] Qiao H M, Dong L P, Zhang X J, et al. Protective effect of luteolin in experimental ischemic stroke: Upregulated SOD1, CAT, Bcl-2 and claudin-5, down-regulated MDA and Bax expression [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(9): 2014-2024.
- [86] 韩望, 方伟荣, 李运曼, 等. 银杏黄酮和银杏内酯配比对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(1): 89-91.
- [87] 马舒伟, 刘兴艳, 殷华峰, 等. 基于 MCU 离子通道银杏内酯K对脑缺血再灌注损伤保护作用 [J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(18): 1497-1503.
- [88] 张雯, 杜冠华. 银杏内酯通过激活 Nrf2 和 CREB 核转位促进抗氧化和抗凋亡基因表达发挥抗脑缺血再灌注损伤作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(10): 877.
- [89] Liu L, Zhang W C, Wang L, et al. Curcumin prevents cerebral ischemia reperfusion injury via increase of mitochondrial biogenesis [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(7): 1322-1331.
- [90] Huang L F, Chen C W, Zhang X, et al. Neuroprotective effect of curcumin against cerebral ischemia-reperfusion via mediating autophagy and inflammation [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(1): 129-139.
- [91] Hou Y, Wang J, Feng J. The neuroprotective effects of curcumin are associated with the regulation of the reciprocal function between autophagy and HIF-1 α in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1135-1144.
- [92] 葛建彬, 卢红建, 宋新建, 等. 枸杞多糖对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其抑制 NF- κ B, TNF- α , IL-6 和 IL-1 β 表达的机制 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(2): 326-331.
- [93] 宋佳, 高晓霞, 田俊生, 等. 中药药对配伍机制的现代研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(21): 4367-4374.
- [94] 陈裕琳, 万海同, 周惠芬, 等. 丹参与红花有效成分配伍对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中草药*, 2018, 49(16): 3875-3881.
- [95] 夏颖. 丹参红花有效组分配伍抗脑缺血再灌注损伤炎症反应作用及其机制的研究 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2018.
- [96] 宋金军, 周竹晨, 陈冰, 等. 丹参与红花水溶性成分配伍抗大鼠脑缺血再灌注损伤的作用研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(7): 1616-1619.
- [97] 汪继涛, 刘天龙, 李玉文. Z-没药甙酮联合 11-羧基- β -乙酰乳香酸对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的改善作用研究 [J]. *中国药房*, 2019, 30(24): 3354-3359.
- [98] 许航, 丁一, 刘文星, 等. 黄芪甲苷和羟基红花黄色素 A 配伍抗脑缺血再灌注损伤的协同作用及机制研究 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2017, 16(5): 427-431.
- [99] 王鹏. 黄芪加红花对脑缺血再灌注大鼠神经细胞的保护机制 [D]. 广州: 暨南大学, 2010.
- [100] 蔺俊斌. 当归多糖/川芎嗪对脑缺血再灌注损伤大鼠神经可塑性的作用 [D]. 武汉: 武汉大学, 2015.

- [101] 张楠, 黄鑫, 戴雨霖, 等. 人参三七配伍对脑缺血再灌注损伤小鼠血脑屏障通透性及脑组织炎症反应的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1580-1583.
- [102] Yu B, Ruan M, Zhang Z N, *et al.* Synergic effect of borneol and ligustrazine on the neuroprotection in global cerebral ischemia/reperfusion injury: A region-specificity study [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2016, 2016: 1-8.
- [103] Huang X P, Ding H, Lu J D, *et al.* Effects of the combination of the main active components of *Astragalus* and *Panax notoginseng* on inflammation and apoptosis of nerve cell after cerebral ischemia-reperfusion [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(7): 1419-1438.
- [104] 李静娴, 杨筱倩, 唐标, 等. 黄芪甲苷和三七总皂苷配伍抗大鼠脑缺血再灌注损伤及其药动学的研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19): 3786-3794.
- [105] 褚丽. 川芎赤芍配伍对脑缺血再灌注大鼠神经保护因子表达的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [106] 温富春, 纪凤兰, 刘博, 等. 山楂叶与三七叶有效部位组合物对兔全脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(3): 637-639.
- [107] 刘亨, 刘香香, 陈亭亭, 等. 灯盏细辛和赤芍配伍组方对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及对 NF- κ B 通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 111-115.
- [108] Zhao L D, Wang J H, Jin G R, *et al.* Neuroprotective effect of Buyang Huanwu decoction against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats: Time window and mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(2): 339-344.
- [109] 祝赫. 补阳还五汤对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及 Akt 蛋白表达的影响 [D]. 广州: 广东药科大学, 2016.
- [110] 周赛男, 蔺晓源, 易健, 等. 补阳还五汤对脑缺血大鼠神经功能及细胞形态的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 251-254.
- [111] Wang P R, Wang J S, Yang M H, *et al.* Neuroprotective effects of Huang-Lian-Jie-Du-Decoction on ischemic stroke rats revealed by $^1\text{H-NMR}$ metabolomics approach [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 88: 106-116.
- [112] 姜莉莉, 李盛建, 黄春燕, 等. 黄连解毒汤对 PC12 细胞和小鼠全脑缺血损伤的保护作用 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(12): 1333-1337.
- [113] Wang P R, Wang J S, Zhang C, *et al.* Huang-Lian-Jie-Du-Decoction induced protective autophagy against the injury of cerebral ischemia/reperfusion via MAPK-mTOR signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 270-280.
- [114] Zhang Q C, Bian H M, Li Y, *et al.* Preconditioning with the traditional Chinese medicine Huang-Lian-Jie-Du-Tang initiates HIF-1 α -dependent neuroprotection against cerebral ischemia in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(2): 443-452.
- [115] 王俊杰, 楼琦, 汤娟娟, 等. 地黄饮子对脑缺血再灌注损伤大鼠保护作用及其机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 42-48.
- [116] 宫健伟. 地黄饮子对实验性脑缺血再灌注模型大鼠脑组织损伤的保护作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [117] 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.
- [118] Liu Y, Tang G H, Sun Y H, *et al.* The protective role of Tongxinluo on blood-brain barrier after ischemia-reperfusion brain injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(2): 632-639.
- [119] 张祎, 陈文, 刘宇, 等. 三黄泻心汤对全脑缺血再灌注损伤大鼠的神经保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(1): 30-32.
- [120] Wu C J, Chen J T, Yen T L, *et al.* Neuroprotection by the traditional Chinese medicine, Tao-Hong-Si-wu-tang, against middle cerebral artery occlusion-induced cerebral ischemia in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 803015.
- [121] 吴欢茹. 桃红四物汤对脑缺血再灌注大鼠脑源性神经营养因子的调节作用研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [122] 范瑞娟, 罗亚非, 陈永顺, 等. 桃红四物汤对大鼠脑缺血再灌注损伤后大脑皮质神经元 Caspase-3 与 p53 表达的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(6): 739-745.
- [123] 贾世杰, 王辉, 张新广, 等. 血府逐瘀汤对大鼠脑缺血再灌注后神经细胞凋亡及半胱氨酸蛋白酶表达的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(1): 86-87.
- [124] Chang J H, Yao X Q, Zou H Y, *et al.* BDNF/PI3K/Akt and Nogo-A/RhoA/ROCK signaling pathways contribute to neurorestorative effect of Houshiheisan against cerebral ischemia injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 1032-1042.
- [125] 曾宪晶, 周金凤, 祝美珍, 等. 清脑益元汤对大鼠脑缺血再灌注损伤 TNF- α 、IL-8 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5): 1124-1127.
- [126] Wang Y L, Xiao G X, He S, *et al.* Protection against acute cerebral ischemia/reperfusion injury by QiShenYiQi via neuroinflammatory network mobilization [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 125: 109945.
- [127] 刘斌, 蔡梅芝, 李爱华, 等. 参芎化瘀胶囊对大鼠急性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 229-232.
- [128] 刘斌, 王新宇, 孙晓雪, 等. 参芎化瘀胶囊预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤后血管内皮生长因子表达的影响

- [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 284-287.
- [129] 赵雅宁, 刘文倩, 牛静, 等. 参芎化瘀胶囊通过 VEGF/Notch1 信号通路改善大鼠缺血性脑卒中损伤 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2014, 35(6): 843-847.
- [130] 黄海玲, 李建民, 赵亚宁. 参芎化瘀胶囊对大鼠全脑缺血再灌注损伤及其海马 CA1 区生长相关蛋白 43 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2): 185-190.
- [131] 高文慧, 徐梦, 马青, 等. 复方血栓通胶囊对脑缺血再灌注小鼠神经可塑性的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(5): 378-388.
- [132] 李丹, 吴思鹏, 侯金才, 等. 丹灯通脑胶囊对脑缺血/再灌注损伤大鼠的保护作用研究 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(20): 1670-1676.
- [133] 张逸. 安脑片抗脑缺血再灌注损伤作用及机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [134] 顾力华, 杨仁华, 陈奇刚, 等. 桑芪首乌片对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑梗死体积及脑组织形态病理的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(8): 1070-1072.
- [135] 曲晓宇, 张月明, 张四喜, 等. 醒脑静注射液保护大鼠脑缺血-再灌注损伤及血脑屏障的作用研究 [J]. 中药材, 2018, 41(9): 2196-2200.
- [136] 庞晓斌, 谢欣梅, 王海燕, 等. 脉络宁对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(4): 721-725.
- [137] 谷宇, 赵博文, 陈茜, 等. 基于神经保护探讨豨莶通栓制剂抗脑缺血损伤的多靶点作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(11): 2353-2358.
- [138] 张玉琴, 李煌, 许文, 等. 栝楼桂枝颗粒对脑缺血再灌注损伤大鼠的血脑屏障通透性及神经保护作用 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1410-1417.
- [139] 陈喆鸣. 基于内质网应激 PERK/ATF4 信号通路研究栝楼桂枝汤对脑缺血再灌注损伤大鼠的治疗机制 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
- [140] 曾洁, 张玉琴, 王宏运, 等. 栝楼桂枝颗粒抑制 MCAO 大鼠神经元凋亡的机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1007-1011.
- [141] Sun K, Hu Q, Zhou C M, *et al.* Cerebralcare Granule, a Chinese herb compound preparation, improves cerebral microcirculatory disorder and hippocampal CA1 neuron injury in gerbils after ischemia-reperfusion [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(2): 398-406.
- [142] 田军彪, 臧春柳, 崔媛, 等. 复方菖蒲益智汤对脑缺血再灌注损伤小鼠 IL-1 β 及 TGF- β 1 表达水平的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2309-2311.
- [143] Babu C S, Ramanathan M. Post-ischemic administration of nimodipine following focal cerebral ischemic-reperfusion injury in rats alleviated excitotoxicity, neurobehavioural alterations and partially the bioenergetics [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2011, 29(1): 93-105.
- [144] 韩威, 张颖, 魏胜男, 等. 尼莫地平对大鼠急性脑缺血再灌注损伤的作用机制研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(8): 713-715.
- [145] Miyamoto N, Pham L D, Maki T, *et al.* A radical scavenger edaravone inhibits matrix metalloproteinase-9 upregulation and blood-brain barrier breakdown in a mouse model of prolonged cerebral hypoperfusion [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 573: 40-45.
- [146] 杨桐桦, 王凯, 王震, 等. 右美托咪定抑制小胶质细胞活化发挥脑保护作用的实验研究 [J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(23): 2197-2203.

[责任编辑 崔艳丽]