

## 中药活性成分防治缺血性脑卒中机制研究进展

蔡湘玉<sup>1</sup>, 梁晓晖<sup>2</sup>, 龚怡婷<sup>2</sup>, 蒋义鑫<sup>2</sup>, 林佳谊<sup>2</sup>, 栾鑫<sup>2</sup>, 张莉君<sup>2\*</sup>, 张卫东<sup>1, 2, 3\*</sup>

1. 广东药科大学药学院, 广东 广州 510006

2. 上海中医药大学交叉科学研究院, 上海 201203

3. 海军军医大学药学院, 上海 200433

**摘要:** 缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是由脑动脉或颈动脉堵塞引起局部脑组织缺血缺氧的急性血管疾病, 具有高发病率、高死亡率和高致残率的特点, 严重威胁中老年群体的身体健康和生活质量。目前, 溶栓和取栓术是治疗 IS 的常用方法, 但仍有部分患者因各种原因无法接受此类血管再通治疗。近年来的研究表明, 中药活性成分在 IS 治疗中展现出良好效果, 相关研究也日益受到重视。通过综述 IS 的病理发展过程及中药活性成分改善 IS 的具体作用机制, 为缺血性脑卒中的临床治疗策略及中药活性成分的开发提供研究思路和参考。

**关键词:** 中药; 活性成分; 血管疾病; 缺血性脑卒中; Nrf2/HO-1; PI3K/Akt/mTOR; TLR4/NF- $\kappa$ B; HIF-1 $\alpha$ /VEGF; 人参皂苷 Rg<sub>1</sub>; 红景天苷; 丹参素; 梓醇

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)07-2593-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.07.032

## Research progress on traditional Chinese medicine active ingredient in preventing and treating ischemic stroke

CAI Xiangyu<sup>1</sup>, LIANG Xiaohui<sup>2</sup>, GONG Yiting<sup>2</sup>, JIANG Yixin<sup>2</sup>, LIN Jiayi<sup>2</sup>, LUAN Xin<sup>2</sup>, ZHANG Lijun<sup>2</sup>, ZHANG Weidong<sup>1, 2, 3</sup>

1. School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203, China

3. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

**Abstract:** Ischemic stroke (IS) is an acute cerebrovascular disease caused by blockage of cerebral or carotid arteries, leading to localized cerebral ischemia and hypoxia. It is characterized by high incidence, mortality, and disability rates, posing a serious threat to the health and quality of life of middle-aged and elderly populations. Currently, thrombolysis and thrombectomy are common methods for IS. However, a considerable number of patients are unable to undergo such vascular recanalization therapies due to various reasons. Recent research has shown that many active ingredients of traditional Chinese medicine (TCM) exhibit promising therapeutic effects in the prevention and treatment of IS, garnering increasing attention. This review summarizes the pathological progression of IS and the specific mechanisms by which TCM active components alleviate IS, providing new insights and references for clinical therapeutic strategies and development of TCM-based interventions for IS.

**Key words:** traditional Chinese medicine; active ingredient; vascular disease; ischemic stroke; Nrf2/HO-1; PI3K/Akt/mTOR; TLR4/NF- $\kappa$ B; HIF-1 $\alpha$ /VEGF; ginsenoside Rg<sub>1</sub>; salidroside; danshensu; catalpol

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是由脑动脉和颈动脉狭窄或堵塞导致的局部脑组织血供不

足, 从而形成脑梗死的急性脑血管疾病。其发病机制复杂, 涉及血管内皮损伤、血栓形成、神经血管

收稿日期: 2024-09-15

基金项目: 国家中医药多学科交叉创新团队项目 (ZYXCXTD-D-202004)

作者简介: 蔡湘玉, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治脑血管疾病。E-mail: caixiangyu51@163.com

\*通信作者: 张卫东, 教授, 博士生导师, 从事天然药物化学与化学生物学研究。E-mail: wdzhangy@hotmail.com

张莉君, 副研究员, 硕士生导师, 从事抗肿瘤中药靶标发现及作用机制研究。E-mail: zhanglijun0407@shutcm.edu.cn

单元损伤, 及炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等病理过程。血管内皮受损后, 凝血酶原转变为凝血酶, 促使纤维蛋白原转变为纤维蛋白, 从而与纤维连接蛋白及血细胞缠结形成血栓形成, 进一步导致局部缺血<sup>[1]</sup>。在缺血性卒中发生后, 小胶质细胞首先出现并迅速激活。活化的小胶质细胞会迁移到受伤区域, 释放促炎因子、活性氧、前列腺素和趋化因子等, 从而加重脑损伤<sup>[2]</sup>。星形胶质细胞也迅速激活, 释放大炎症因子, 并上调鞘脂受体鞘氨醇 1 磷酸酯受体 1 的表达, 进一步损害神经元。此外, 小胶质细胞分泌的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 可促进星形胶质细胞释放谷氨酸, 从而增强神经元的兴奋性毒性<sup>[3]</sup>。炎症因子的释放也会促使其他炎性细胞的激活和浸润, 触发炎症级联反应, 加重缺血性神经损伤。

目前, IS 的治疗主要包括神经保护治疗和神经恢复 2 类。神经保护治疗包括静脉溶栓和神经保护剂<sup>[4]</sup>。对于超早期和急性 IS 患者, 最佳治疗方案为静脉注射组织纤溶酶原激活剂和血管内血栓切除术, 以解除大血管闭塞<sup>[5]</sup>, 通过迅速复流以挽救缺血半暗带。组织纤溶酶原激活剂是唯一获得美国食品药品监督管理局批准的溶栓药物, 在世界范围内广泛使用。但其治疗时间窗窄, 患者须在卒中后 4.5 h 内进行溶栓治疗<sup>[6]</sup>。大量患者因错过治疗时间窗或因自身原因无法得到及时救治。即使已接受急性期溶栓取栓治疗的患者, 虽然再灌注可以恢复血氧供应, 但产生的自由基会引发一系列的炎症级联反应<sup>[7]</sup>, 进一步加剧组织损伤, 造成不同程度的神经功能损伤与行为功能障碍, 严重影响患者的生活质量。而神经保护剂可通过抑制氧化应激、改善炎症反应、抑制细胞自噬和凋亡, 减轻缺血性神经功能损伤。相较于溶栓治疗, 神经保护剂没有出血风险和严格的时间限制。因而神经保护剂在急性脑缺血的治疗过程占有重要位置。血管生成是神经恢复治疗的重要组成部分<sup>[8]</sup>, 缺血半暗带功能性微血管的重建有助于周围缺血组织血供的恢复, 有效缓解脑损伤, 对促进神经功能恢复具有重要作用<sup>[9]</sup>。因此, 促血管生成亦是临床 IS 治疗的重要策略。

中药作为中华民族的瑰宝, 是中国医药卫生体系的特色和优势, 几千年来为中华民族的繁衍昌盛和全人类的健康做出了重要贡献。其多成分、多途径、多靶点的特点, 使其在 IS 治疗中展现出独特优势。IS 发生后, 缺血组织的神经血管单元损伤直接

影响大脑功能。研究表明, 黄酮类、酚类和多糖类中药活性成分可有效清除自由基等有害物质, 减轻氧化应激, 保护神经细胞免受损伤。同时, 这些中药活性成分还能抑制细胞凋亡, 减少神经元丢失, 从而发挥神经保护作用。此外, 姜黄素等中药活性成分通过抑制炎症反应, 不仅减轻组织损伤, 还促进组织修复和神经功能恢复。黄芪、川芎等的活性成分则能够通过促进血管再生, 加速缺血组织血供恢复, 从而支持神经元修复和功能改善。中药活性成分在 IS 治疗中的多靶点作用机制, 充分体现了其在抗氧化损伤、抑制细胞凋亡、调控炎症反应及促进组织修复方面的显著价值。基于此, 本文系统综述了相关信号通路, 归纳了靶向这些信号途径的中药活性成分的具体机制与结构特征, 为中药来源创新药物的开发和活性成分新靶标的发现提供重要思路, 进一步彰显中药在现代医学研究中的潜力和应用前景。

## 1 参与 IS 的相关信号通路

IS 的发病与患者所处的环境、遗传基因、生活习惯等因素相关, 发病原因复杂。脑组织局部缺血将上调缺血半暗带氧化应激、炎症反应水平, 并促进细胞凋亡, 导致神经与血管受损, 组织进一步恶化。因此, 本文旨在对调控氧化应激、炎症反应、细胞自噬与凋亡, 促进血管生成的重要信号通路进行综述。

### 1.1 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/血红素氧化酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路

脑出血后的继发性神经损伤主要是由持续氧化应激引起的线粒体依赖性神经元凋亡, 在脑出血治疗过程中, 各种抗氧化途径可能成为拯救神经元和促进神经功能恢复的新治疗靶点<sup>[10]</sup>。Nrf2/HO-1 信号通路可抑制氧化应激、对抗炎症反应、抑制细胞凋亡并促进血管再生等过程, 是治疗 IS 的重要信号通路。

Nrf2 隶属转录因子家族, 由 589 个氨基酸组成, 并维护细胞抵御氧化损伤的内在防卫机制<sup>[11-13]</sup>。Nrf2 可上调 HO-1 的表达, 有助于抑制氧化应激与炎症反应, 为脑缺血缺氧后的神经保护治疗提供助力<sup>[14]</sup>。生理情况下, Nrf2 通过 Neh2 结构域与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch like ECH associated protein 1, Keap1) 结合成复合体<sup>[15]</sup>, 该复合体在胞浆中经泛素化后被蛋白酶体分解, 从而维持 Nrf2 在

细胞中处于较低的活性状态<sup>[16]</sup>。在应激条件下，Nrf2 从与 Keap1 构成的复合体中解绑并转移至细胞核，在胞核中与 Small Maf 转录因子 (small Maf transcription factor, sMaf) 绑定形成异源二聚体，并与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合，触发 *HO-1*、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 等基因的转录与表达<sup>[13]</sup>，血红素可被 HO-1 降解，生成铁离子、胆绿素和一氧化碳<sup>[15]</sup>等酶解产物，具有抗氧化和抗炎作用 (图 1)。

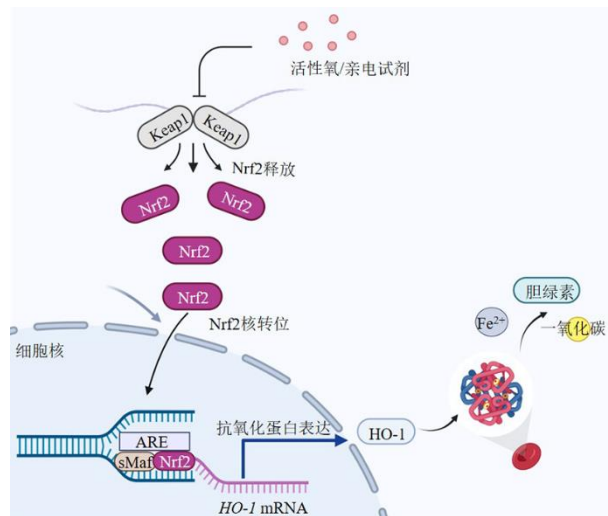


图 1 激活 Nrf2/HO-1 通路发挥神经保护的作用机制

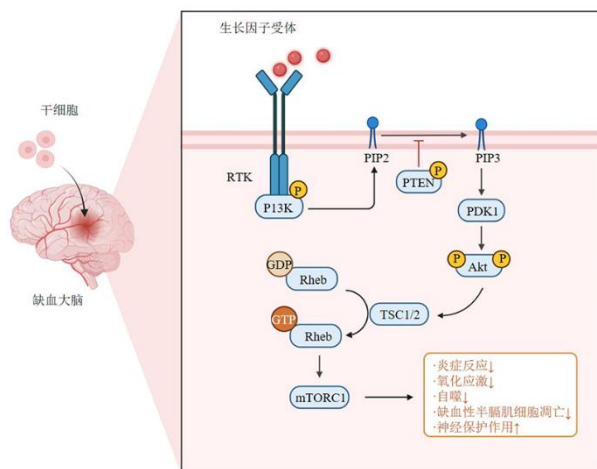
Fig. 1 Mechanisms of activation of Nrf2/HO-1 pathway exerting neuroprotection

## 1.2 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路

PI3K/Akt/mTOR 通路的激活是神经保护治疗的重要途径之一<sup>[17]</sup>。该通路的启动在抑制由缺血引起的炎症反应和细胞凋亡方面扮演关键角色<sup>[18]</sup>，从而可改善缺血-再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 导致的损伤。

PI3K 是一类兼具蛋白激酶及脂质激酶作用的信号传导分子<sup>[19]</sup>。激活状态下的分子酪氨酸激酶受体 (receptor tyrosine kinase, RTKs) 及 G 蛋白偶联受体能使 PI3K 与 RTKs 的磷酸化点位结合而得以激活<sup>[20]</sup>，并进一步对磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2) 进行磷酸化，生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3)<sup>[21]</sup>。PIP3 可进一步激活 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1

(3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1) 与 Akt<sup>[22]</sup>，再通过直接或间接等方式激活下游 mTOR 信号通路。缺氧缺血后，PI3K/Akt/mTOR 信号传递途径启动有助于缓解缺血半暗区的炎症反应，抑制神经元自噬与凋亡的发生，从而起到神经保护的效用<sup>[23-28]</sup> (图 2)。



PTEN-磷脂酰肌醇-3-激酶抑制蛋白; TSC1/2-结节性硬化复合体 1/2; Rheb-脑 Ras 同源蛋白; GDP-二磷酸鸟苷; GTP-三磷酸鸟苷。PTEN-Phosphatase and tensin homolog; TSC1/2-The tuberous sclerosis complex 1/2; Rheb-Ras homolog enriched in brain; GDP-Guanosine-5'-diphosphate; GTP-Guanosine triphosphate.

图 2 激活 PI3K/Akt/mTOR 通路发挥神经保护的作用机制

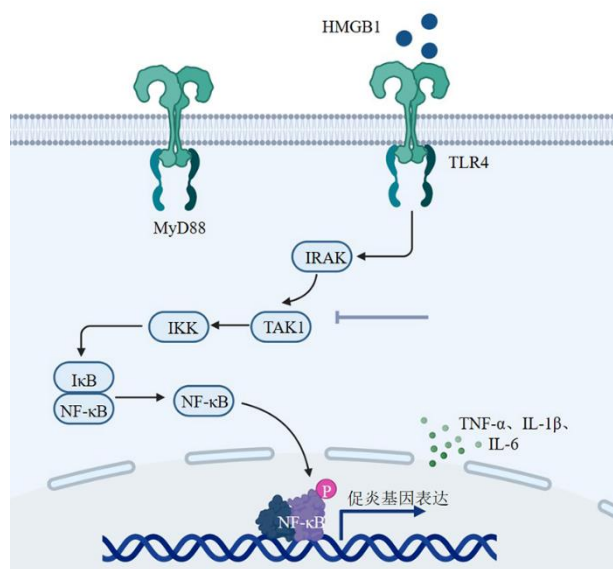
Fig. 2 Mechanism of activation of PI3K/Akt/mTOR pathway for neuroprotection

## 1.3 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) / 核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 通路

脑 I/R 损伤会导致神经炎症和氧化应激等一系列复杂的病理生理事件。促炎因子可能穿过受损的血脑屏障，渗透到组织中<sup>[29]</sup>，加剧血管功能障碍，导致神经元进一步死亡<sup>[30]</sup>。抑制 TLR4/NF-κB 通路的信号传递，可以促进小胶质细胞由促炎状态向抗炎状态转化，从而有效抑制炎症反应。这一机制是改善缺血性卒中预后的关键途径之一。

TLR 是一群非特异性免疫的蛋白分子，可调节卒中诱导的神经炎症反应<sup>[31]</sup>。TLR4 是在哺乳类生物体内最早被识别出的 1 种 TLR，在脑部的免疫反应与炎症级联反应中扮演关键角色，是 TLR4/NF-κB 信号途径上游的核心因子<sup>[32]</sup>。在组织受损时，高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 参与调节核小体形成和基因转录，进而引发炎症反应<sup>[29]</sup>。在脑缺血损伤后，释放的 HMGB1 与小胶质细胞上 TLR4 受体结合，激活骨髓分化因

子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88), 促使复合分子解离释放 NF- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B 在胞核中结合其特定的 DNA 序列, 启动一系列相关基因的转录与表达, 增加 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-1 $\beta$  等炎症反应蛋白的表达<sup>[33]</sup>, 促进炎症反应 (图 3)。



IRAK-白介素 1 受体相关激酶; TAK1-TGF- $\beta$ -活化蛋白激酶 1; IKK-kappa B 抑制因子激酶; I $\kappa$ B-NF- $\kappa$ B 的抑制蛋白。  
IRAK-the interleukin-1 receptor associated kinases; TAK1-Transforming Growth Factor- $\beta$ -Activated Kinase 1; IKK-inhibitor of kappa B kinase; I $\kappa$ B-inhibitor of NF- $\kappa$ B.

图 3 激活 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路促进炎症反应的作用机制

Fig. 3 Mechanism of action of activating TLR4/NF- $\kappa$ B pathway to promote inflammatory responses

#### 1.4 缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) /血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路

HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路在缺血性疾病中主要通过减少细胞死亡和促进血管生成而发挥神经保护作用<sup>[34]</sup>, 可能是促进脑卒中后功能恢复的重要通路。血管生成是指内皮细胞通过增殖和迁移从现有血管中萌发, 形成新血管的过程, 是 IS 后突触重塑和神经发生的基础<sup>[35]</sup>。

HIF-1 是一种由氧敏感亚基 HIF-1 $\alpha$  和芳基羟核转运子 HIF-1 $\beta$  组成的异二聚体转录因子<sup>[36]</sup>。在常氧条件下, 细胞质中的脯氨酰-4-羟化酶促使 HIF-1 $\alpha$  上第 402 位和/或第 564 位氨基酸羟基化, 经泛素化后被蛋白酶体所降解<sup>[37]</sup>。而在缺氧状态下, HIF-1 $\alpha$  蛋白稳定表达<sup>[38]</sup>, 随着细胞质中 HIF-1 $\alpha$  蛋白的积累, HIF-1 $\alpha$  蛋白可在胞核中与 HIF-1 $\beta$  蛋白

形成异源二聚体, 并识别靶基因缺氧反应元件 (hypoxia-responsive element, HRE) 并与其结合, 启动 100 多个与缺氧适应相关的基因进行表达<sup>[39]</sup>, 这些基因包括 VEGF、葡萄糖转运蛋白及红细胞生成素等, 对细胞和生物个体适应缺氧环境具有重要作用<sup>[40]</sup>。VEGF 家族在血管内皮细胞的存活、增殖、迁移、形成等过程扮演重要角色, 可诱导缺血半暗带新生血管, 对缺血缺氧脑组织的预后恢复具有重要意义。VEGF-A 在 VEGF 家族中促进血管生成作用最强, 随着 VEGF-A 的表达水平增加并与其受体 VEGFR-2 发生结合, 触发了细胞内的酪氨酸激酶形成二聚体及磷酸转移作用, 继而启动多种细胞内信号传导途径<sup>[41]</sup>。HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路的激活有利于新生血管的形成, 促进脑缺血后的神经修复 (图 4)。

## 2 靶向关键信号通路的中药活性成分

中药活性成分在治疗 IS 中展现出多靶点、多机制的独特优势。其通过调控多种信号通路, 发挥抑制氧化应激、细胞凋亡及炎症反应的作用, 同时促进缺血后组织的修复。在此过程中, Nrf2/HO-1、PI3K/Akt/mTOR、TLR4/NF- $\kappa$ B 和 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 等信号通路在调控 IS 的病理机制中具有重要地位, 分别在抗氧化、抗凋亡、抗炎及血管生成中发挥关键作用。基于此, 进一步对调控这些通路的中药活性成分及其具体作用机制进行系统总结, 为中药治疗 IS 的深入研究与临床应用提供理论依据和参考。

### 2.1 调控 Nrf2/HO-1 信号通路的中药活性成分

中药活性成分能够通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 发挥抑制氧化应激、对抗炎症反应、抑制细胞凋亡及促进血管再生的多重作用。据报道, 在大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型大鼠中, ip 姜黄素 100 mg/kg 24 h 后, Nrf2 和 HO-1 显著上调, 改善了 MCAO 大鼠的神经功能, 且梗死体积和脑含水量均显著降低<sup>[42]</sup>。为提高姜黄素的稳定性并保留其药理活性, 研究者开发了多种姜黄素衍生物。其中, 单烯酮-单羰基姜黄素类似物相较于姜黄素, 具有更高的稳定性、更低的毒性和更强的抗氧化活性, 可激活 Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路, 有效清除氧化应激损伤产生的活性氧和丙二醛<sup>[43]</sup>。丹参素是丹参的重要活性成分, 对 IS 具有治疗作用。丹参素 7.5 mg/kg 联合羟基红花黄 A 3 mg/kg 可有效调节 TLR4/NF- $\kappa$ B 和 Nrf2/HO-1

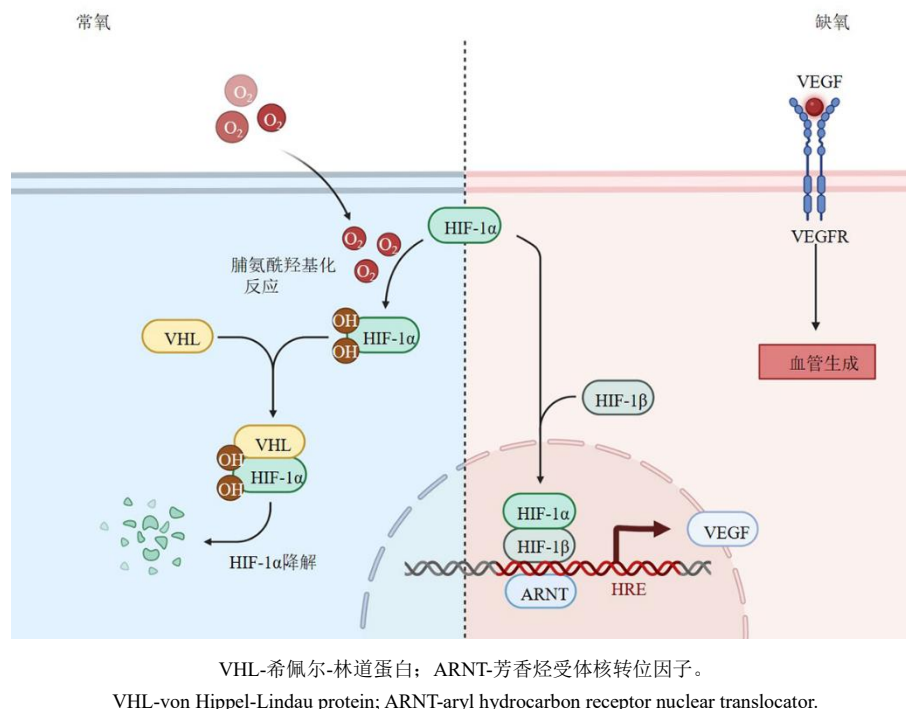


图 4 激活 HIF-1α/VEGF 通路促进血管生成的作用机制

Fig. 4 Mechanism of action of activating HIF-1α/VEGF pathway to promote angiogenesis

通路,减少炎症和改善氧化应激,协同增强对 MCAO 模型大鼠缺血脑组织的保护作用<sup>[44]</sup>。黄芩苷可从黄芩的干燥根中萃取分离而得,是一种黄酮类化合物,因溶解度低而无法靶向大脑,为了提高黄芩苷的生物利用度,促进黄芩苷穿过血脑屏障,可将黄芩苷负载到外泌体或纳米载体中,将药物靶向递送到大脑,通过激活 Nrf2/HO-1 通路来减少神经元中活性氧的产生<sup>[45-46]</sup>。梓醇是地黄的主要活性成分,采用鼻腔给药可增加药物入脑浓度,具有良好的脑靶向性。梓醇 2.5、5.0 mg/kg 可激活 Nrf2/HO-1 通路,抑制氧化应激,对 MCAO 大鼠脑缺血引起的脑损伤具有明显的神经保护作用<sup>[47]</sup>。白藜芦醇具有抗氧化、抗炎、抗糖尿病和抗血栓等药理活性,有研究表明,连续 7 d ig 给予 MCAO 大鼠白藜芦醇 20 mg/kg 可显著增加 Nrf2 的核转移和 HO-1 的表达,从而降低大鼠血清中丙二醛、转化生长因子-β、IL-6 和 TNF-α 的水平,并提高 SOD 和 IL-10 的表达,减轻 MCAO 诱导的氧化应激和炎症反应<sup>[48]</sup>。IS 会导致血脑屏障损伤和过度氧化应激,人参皂苷具有抗氧化应激,修复血脑屏障的作用。研究表明通过脑微注射向 MCAO 小鼠右脑区注射金线莲苷 5 μg,可显著促进 Nrf2 核转位和提高 HO-1 表达,抑制氧化应激并增加紧密连接蛋

白表达,改善血脑屏障的结构和功能,最终改善小鼠脑缺血所致的损伤<sup>[49]</sup>。在 MCAO 诱导 SD 大鼠 30 min 后,ip 黄芪甲苷 IV 20 mg/kg,可活化 Nrf2/HO-1 信号通路进而抑制神经炎症和铁死亡,改善延迟性缺血性神经功能缺损,减少神经元死亡<sup>[50]</sup>。6'-O-蔗糖基芹菜素可从洋甘菊中提取分离得到,研究表明 6'-O-蔗糖基芹菜素 40 mg/kg 可以显著激活 MCAO 大鼠的 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制 I/R 诱导活性氧的产生,是一种高可溶性,可大量合成的神经保护候选药物<sup>[51]</sup>。

综上,Nrf2/HO-1 信号通路在脑卒中具有重要作用。激活的 Nrf2/HO-1 信号通路,可抑制氧化应激,减少氧化损伤,对抗炎症反应,抑制细胞凋亡,从而发挥显著的神经保护作用。此外,该通路的激活有助于修复血脑屏障,为脑卒中后组织修复提供稳定的微环境。中药活性成分通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制活性氧、SOD 及多种炎症因子的产生,同时促进紧密连接蛋白的表达,全面调控脑卒中后的复杂病理生理过程,从而挽救缺血半暗带功能。因此,筛选能够激活 Nrf2/HO-1 信号通路的中药活性成分,具有潜在的临床价值,可为 IS 的有效治疗提供重要的理论依据和研究方向。

## 2.2 调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的中药活性成分

缺氧缺血后, 中药活性成分可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号传递, 缓解缺血半暗区的炎症反应, 抑制神经元自噬与凋亡, 进而发挥神经保护作用。在众多中药活性成分中, 其中从地黄中提取的主要活性成分——梓醇, 在短期缺血时具有显著的神经保护作用。研究表明, 经氧糖剥夺/复氧 (oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R) 模型诱导的神经元细胞活性降低, 神经突触受损。梓醇 10  $\mu\text{g/mL}$  可激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 提高神经元活力、刺激轴突生长, 减轻 OGD/R 对神经元的损伤<sup>[52-53]</sup>。梓醇-葛根素 9:40 可通过调控原代脑血管内皮细胞的细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK)/HIF-1 $\alpha$  和 PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 $\alpha$  通路从而抑制细胞凋亡<sup>[54]</sup>。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 是一种来源于三七和人参的根或茎的天然活性成分, 具有显著的神经保护作用<sup>[55]</sup>, 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 10  $\mu\text{mol/L}$  可促进人脑微血管内皮细胞的增殖、小管生成、垂直迁移, 激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 上调 VEGF 的表达, 促进脑卒中后的脑血管新生<sup>[56]</sup>。去氢木香内酯 2  $\mu\text{mol/L}$  通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路, 降低活性氧和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平, 保护 OGD/R 诱导的大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤 PC12 细胞, 抑制 PC12 细胞的自噬和凋亡, 对 IS 具有神经保护作用<sup>[57]</sup>。连续 7 d ig 给予 MCAO 大鼠黄芩苷 200 mg/kg, 在大鼠脑卒中亚急性期, 黄芩苷可促进 PI3K/Akt/mTOR 途径的磷酸化水平, 减少 I/R 损伤引发的炎症反应与神经细胞凋亡和自噬, 发挥神经保护作用<sup>[58]</sup>。MCAO 术前 7 d, ip 白藜芦醇 30 mg/kg, 通过免疫印迹检测发现白藜芦醇通过直接和间接等方式分别激活 JAK2/STAT3 通路和 PI3K/Akt/mTOR 通路, 上调 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达、下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine-aspartate protease-3, Caspase-3) 等凋亡相关蛋白的表达, 进而抑制脑缺血诱导的细胞凋亡, 对脑 I/R 损伤具有神经保护作用<sup>[23]</sup>。芦荟大黄素是一种天然存在于芦荟或大黄的蒽醌类化合物, 其对机体具有抗氧化和抗炎作用, 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 和抑制 NF- $\kappa\text{B}$  等途径, 降低 Caspase-3、丙二醛、LDH、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达, 同时增加 SOD、Bcl-2/Bax 的

表达<sup>[25]</sup>。马鞭草苷是从马鞭草果实中提取的环烯醚萜苷, 在马鞭草苷 10 mg/kg 处理的 MCAO 大鼠中发现, 马鞭草苷可激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路从而抑制 MCAO 诱导的星形胶质细胞自噬, 对维持血脑屏障完整性、神经调节和调节神经细胞的突触传递具有重要作用<sup>[59]</sup>。

综上, PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活能够调节多个相互联系的病理生理过程, 有效降低缺血缺氧带来的损伤, 其中包含提高神经元活性、促进脑细胞增殖、促进脑血管生成和抑制脑缺血诱导的细胞凋亡与细胞自噬等。而一系列的中药活性成分在 PI3K/Akt/mTOR 信号通路上均表现出显著的激活作用, 有效缓解 IS 引起的炎症反应。因此, 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活筛选中药活性成分, 有望为 IS 的有效治疗提供新的研究思路。

## 2.3 调控 TLR4/NF- $\kappa\text{B}$ 信号通路的中药活性成分

中药活性成分可通过抑制 TLR4/NF- $\kappa\text{B}$  信号通路的活化, 促进小胶质细胞由促炎性表型向抗炎性表型的转化, 从而有效抑制炎症反应, 减轻 IS 引发的组织损伤, 最终改善患者的疾病预后。红景天苷是传统草药红景天的生物活性提取物, 具有良好的抗炎作用。红景天苷 50  $\mu\text{mol/L}$  可抑制小鼠小胶质 BV2 细胞的 TLR4/NF- $\kappa\text{B}$  信号通路, 对抗 OGD/R 诱导的 NLRP3 炎症小体的活化与凋亡<sup>[60]</sup>。银杏内酯作为银杏的活性成分, 因具有神经保护特性而可应用于卒中的治疗。银杏内酯 50  $\mu\text{g/mL}$  通过抑制大鼠星形胶质细胞 TLR4/NF- $\kappa\text{B}$  通路, 从而抑制血小板聚集, 抑制大鼠星形胶质细胞释放 IL-1 $\beta$  与 TNF- $\alpha$  等促炎因子, 减少 OGD/R 诱导的神经炎症反应<sup>[61]</sup>。黄芩素 45  $\mu\text{mol/L}$  可抑制小胶质细胞的 TLR4/NF- $\kappa\text{B}$  通路活化并下调转录激活蛋白 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 通路的磷酸化, 拮抗脂多糖与  $\gamma$  干扰素诱导的神经炎症, 减少小胶质细胞的促炎表型, 使其向抗炎表型转变, 持续抑制促炎介质并增强抗炎因子, 从而减轻缺血性脑损伤<sup>[62]</sup>。丹参多酚酸是丹参的重要活性成分, 已被证实对血清中 TLR4、NF- $\kappa\text{B}$  低表达的 IS 患者具有较好的治疗效果<sup>[63]</sup>。Zhuang 等<sup>[64]</sup>发现 ip 注射用丹酚酸 46 mg/kg 可抑制 MCAO 大鼠的 TLR4/NF- $\kappa\text{B}$  通路和小胶质细胞的活化, 并降低 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的水平, 减小脑缺血造成的损伤。丹参素和羟基红花黄色素 A 是丹参和红花的重要生物活性成分, Xu 等<sup>[44]</sup>发现 ip 丹参素 7.5 mg/kg

与羟基红花黄色素 A 3 mg/kg 可抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路, 激活 Nrf2/HO-1 通路来减少 MCAO 大鼠的炎症反应和氧化应激, 对脑 I/R 损伤发挥协同神经保护作用。此外, 静脉滴注丹参川芎嗪与尤瑞克林可以抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路激活, 提高 Bcl-2、Livin 的水平, 降低可溶性凋亡相关因子 (soluble factor-related apoptosis, sFas)、凋亡相关因子配体 (soluble factor-related apoptosis ligand, sFas1) 的表达, 对老年 IS 患者有协同治疗作用<sup>[65]</sup>。五味子素 B 是五味子的重要活性成分, 可抑制炎症反应, 具有神经保护特性。大鼠缺血损伤后皮层区域 I $\kappa$ B 和 NF- $\kappa$ B 被激活, 五味子素 B 30 mg/kg 可通过抑制 TLR4 的激活和 NF- $\kappa$ B 的活性, 降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的分泌, 同时调节 Caspase-3 表达, 从而减轻炎症并具有神经保护作用<sup>[66]</sup>。泽兰叶黄素对脑 I/R 损伤的保护作用部分依赖于其对 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路的抑制作用, 泽兰叶黄素 50 mg/kg 通过阻断 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路, 减轻大鼠脑缺血再灌注损伤, 抑制神经元大量分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等促炎因子<sup>[67]</sup>。

在 IS 过程中, TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活显著增强促使神经元分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等促炎因子, 进而引发严重的炎症反应, 导致组织损伤。而上述的中药活性成分在抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的表达方面具有关键作用, 能有效降低炎症因子的分泌, 缓解氧化应激反应, 同时减少可溶性凋亡相关因子及其配体的表达, 并增强抗炎因子的活性。综上, 从抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路入手筛选具有作用的中药活性成分, 可能为 IS 的治疗提供重要的理论依据和有效策略。

## 2.4 调控 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路的中药活性成分

中药活性成分可有效激活 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路, 促进新生血管的形成, 进而促进脑缺血后的神经修复。梓醇保护 MCAO 大鼠梗死皮层的血管结构并促进新生血管形成等作用可能与 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 的激活相关。梓醇 5.0、10.0 mg/kg 可激活 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路, 保护 MCAO 大鼠的血管结构, 维持内皮细胞活力, 促进梗死周围区血管生成<sup>[68]</sup>。神经血管单元 (neurovascular unit, NVU) 作为神经系统的结构和功能单元, 是维持大脑最佳微环境的关键结构基础。高良姜素 100 mg/kg 可激活 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路进而在急性 IS 后激活 Wnt 通路, 通过改善 NVU 的微环境而保护 MCAO 大鼠的缺血脑组

织<sup>[69]</sup>。脑缺血 24 h 内 VEGF 过度激活可能损伤血脑屏障, 加重氧化应激和炎症损伤, 扩大梗死体积, 而缺血 48 h 后 VEGF 高表达可增加 MCAO 大鼠缺血半暗带的血管生成, 显著促进神经功能的恢复。大黄素是一种具有良好抗炎、抗氧化和血管内皮功能调节特性的天然化合物, 大黄素 40 mg/kg 可激活 MCAO 大鼠 HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A 信号通路, 促进缺血半暗带血管生成, 抑制炎症因子的表达, 减少缺血性卒中引起的血管损伤并保护血脑屏障, 在脑缺血再灌注过程中发挥保护作用<sup>[70]</sup>。

HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路的作用主要聚焦于血管生成, 促进 IS 的神经修复。上述的中药活性成分通过调节 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路, 保护未梗死区域的血管结构, 同时修复梗死周围的血管。此外, 引发脑缺血的短时间内, VEGF 过度表达会扩大 IS 的梗死面积, 而在 48 h 后, VEGF 的高表达则会促进血管生成, 修复神经, 上述中药活性成分大黄素的治疗策略充分体现这个过程的重要性。因此, 在使用中药活性成分调控 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路时, 需要合理掌握给药时机, 以实现缺血性卒中的有效治疗。

## 3 IS 的其他机制研究

近年来, 除深入研究 IS 的相关信号通路外, 肠-脑轴的发现同样引起了广泛关注。在健康状态下, 肠道菌群中的益生菌与致病菌之间维持动态平衡。然而, 卒中后肠道菌群失调可引发机体代谢紊乱, 不仅影响胃肠道的蠕动功能, 还通过肠-脑轴调节卒中的发病机制。肠-脑轴通过下丘脑-垂体-肾上腺轴、神经免疫系统及自主神经系统等途径, 直接或间接连接肠道与大脑。此外, 色氨酸、三甲胺 N-氧化物及短链脂肪酸等肠道菌群代谢产物也被发现对大脑功能产生重要影响<sup>[71]</sup>。研究发现在 IS 后, 肠道菌群稳态失衡, 通过改变树突状细胞的活性而促进  $\gamma\delta$  T 细胞的增殖, 随着血脑屏障通透性的增加与肠黏膜屏障的破损,  $\gamma\delta$  T 细胞从小肠迁移进入大脑并分泌 IL-17 等炎症因子, IL-17 可激活其下游信号通路从而促进趋化因子 C-X-C 基序配体 1 (chemokine C-X-C motif ligand 1, CXCL1) 和 CXCL2 等趋化因子的表达和白细胞浸润, 促进梗死周围区炎症级联反应, 引起更严重的脑损伤<sup>[72]</sup>。肠-脑轴涉及多种细胞因子、代谢产物及神经递质等, 作用机制复杂, 对肠-脑轴与脑卒中的关系仍有待进一步探究。随着对肠-脑轴的研究逐渐深入, 中药活

性成分对肠-脑轴的调控作用及其对脑卒中的治疗作用亦是研究新热点。三七皂苷  $R_1$  是三七总皂苷的重要组成部分, 三七皂苷  $R_1$  可抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路从而调节 MCAO/R 模型大鼠肠道微生物群, 进而抑制肠道炎症、神经炎症和血脑屏障损伤<sup>[73]</sup>。山茱萸新苷是一种从山茱萸的果实中分离出的环烯醚萜苷, 研究发现, 山茱萸新苷可改善肠道菌群失调, 通过肠-脑轴抑制 IL-17F/TNF 受体关联因子 6/NF- $\kappa$ B 通路, 减少肠道炎症和神经炎症, 治疗大鼠 IS 症状<sup>[74]</sup>。七叶皂苷可从七叶树种子中分离得到, 是一种三萜皂苷的天然产物。七叶素可调节缺血性卒中大鼠的肠-脑轴来缓解应激诱导的肠道功能障碍并改善回肠组织中的糖皮质激素受体/p38 丝裂原活化蛋白激酶/NF- $\kappa$ B 信号通路和缺血性脑组织中的脂多糖/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路从而保护脑损伤<sup>[75]</sup>。

肠-脑轴作为大脑、肠道与肠道菌群之间的双向调节系统, 卒中后, 不仅能通过肠-脑轴扰乱患者肠道菌群的稳态并影响其代谢物的产生, 还可损伤肠粘膜屏障。外周免疫反应亦可通过肠-脑轴对大脑缺血组织产生影响, 通过调节肠道炎症与神经炎症等作用, 影响脑卒中的病理进程。因此, 肠-脑轴可作为脑卒中治疗的新靶点, 中药活性成分通过调控肠-脑轴, 调节肠道菌群稳态, 影响炎症因子的产生与免疫细胞的浸润, 发挥抑制肠道炎症与神经炎症等作用, 同时修复血脑屏障与肠黏膜屏障, 从而促进 IS 的预后, 有效治疗 IS。

#### 4 结语与展望

IS 作为目前高发的急性脑血管疾病之一, 溶栓治疗作为目前临床治疗的主要手段存在一定的缺陷, 主要局限在治疗时间窗窄, 患者须及时进行溶栓治疗<sup>[5]</sup>。此外, 溶栓虽然可恢复血氧供应, 但同时会产生大量自由基, 引发一系列炎症级联反应<sup>[6]</sup>, 加剧组织损伤, 甚至导致神经功能损伤或死亡。因此神经保护剂和神经恢复治疗在临床治疗脑卒中的地位愈发重要。许多中药活性成分具有多途径、多靶点的优势<sup>[76-77]</sup>, 既可作为神经保护剂, 也可用于神经恢复治疗, 能够直接干预脑缺血的各个阶段, 通过调控多个病理过程协同发挥防治 IS 的作用。如梓醇可激活 Nrf2/HO-1 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 同时调控 PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 $\alpha$  通路, 既能抑制氧化应激和细胞凋亡, 又能促进神经和血管再生, 从神经保护与功能恢复多个层面协同促进

IS 后的脑修复。通过深入研究梓醇的作用机制, 还可以探索其与其他中药活性成分的联合应用, 以开发更安全、更高效的 IS 治疗方案。

然而, 中药活性成分的临床应用仍面临诸多挑战。首先, 其治疗 IS 的有效性和安全性评估尚不充分。部分中药活性成分可能存在潜在不良反应, 这对其在临床推广造成了一定限制。其次, 尽管中药活性成分以多靶点、多途径作用为特点, 但其作用机制较为复杂, 目前的研究多集中单一信号通路, 对个信号通路之间相互作用的研究仍显不足。此外, IS 临床患者多为中老年人群, 常伴有糖尿病、高血压、血脂异常等慢性疾病, 这不仅增加了治疗的复杂性, 也可能导致中药活性成分与其他药物之间发生不良相互作用, 从而进一步限制其临床应用。脑卒中患者多为中老年人群, 但目前的实验研究通常使用健康的年轻小鼠建立脑卒中模型进行脑缺血治疗研究。常用的实验动物模型包括光化学敏感 (photothrombotic, PT) 模型、短暂性大脑中动脉闭塞 (transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO) 模型和远端大脑中动脉闭塞 (distal middle cerebral artery occlusion, dMCAO) 模型, 各有其优势与局限性。PT 模型通过永久性闭塞皮质终末动脉, 操作简单, 创伤较小, 且易于控制阻断位置与程度, 但该模型仅在动脉末梢与毛细血管中产生血栓, 与临床 IS 所致的梗死范围差异较大。tMCAO 模型则通过短暂的线栓急性栓塞大脑中动脉, 并进行复灌, 模拟临床 IS 的溶栓治疗过程。其优势在于无需开颅, 且可控制缺血与再灌注的时长, 但存在梗死体积个体差异较大、死亡率较高, 且操作不当易造成蛛网膜下腔出血。而 dMCAO 模型通过永久性闭塞大脑中动脉, 能够准确控制栓塞位置, 模型稳定, 死亡率较低, 且与人类永久性脑梗死病理改变较为相似。但其需要开颅, 易导致颅腔感染或损伤颞部周围组织。上述动物模型均无法完全模拟临床脑卒中的复杂病理过程, 使得中药活性成分在动物模型中的药理作用与人体表现存在匹配度较低, 显著降低了其研发成功率。

针对上述问题, 未来研究需要在以下几个方面加以改进: 首先, 应发展更接近中老年患者病理特征的药物模型, 以提高实验研究与临床实际的相关性。其次, 应加强对中药活性成分多途径、多靶点机制的系统性研究, 注重动物实验与临床实践的结合, 进一步揭示中药活性成分的作用规律。此外,

需优化药效与安全性评估体系,针对特定患者群体开展更精确的临床研究,从而提升中药活性成分在 IS 治疗中的转化应用潜力。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

# 参考文献

- [1] 于静, 吴晓光. 自噬与炎症反应对缺血性脑卒中影响的研究进展 [J]. 承德医学院学报, 2021, 38(3): 239-243.
- [2] Candelario-Jalil E, Dijkhuizen R M, Magnus T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities [J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1473-1486.
- [3] Linnerbauer M, Wheeler M A, Quintana F J. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation [J]. *Neuron*, 2020, 108(4): 608-622.
- [4] Zhang Y, Shen L, Xie J, *et al.* Pushen capsule treatment promotes functional recovery after ischemic stroke [J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154664.
- [5] Yang J L, Mukda S, Chen S D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke [J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 263-275.
- [6] Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(4): 165260.
- [7] Wu C F, Li T, Zhu B H, *et al.* Scoparone protects neuronal cells from oxygen glucose deprivation/reoxygenation injury [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(4): 2302-2308.
- [8] Zhu T, Wang L, Wang L P, *et al.* Therapeutic targets of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke: Applications for natural compounds from medicinal herbs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112719.
- [9] Yin K J, Hamblin M, Chen Y E. Angiogenesis-regulating microRNAs and ischemic stroke [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(3): 352-365.
- [10] Duan C Y, Wang H B, Jiao D, *et al.* Curcumin restrains oxidative stress of after intracerebral hemorrhage in rat by activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 889226.
- [11] 张丽红, 陈婷玉, 王艺莹, 等. 中药调控 Nrf2/HO-1 信号通路治疗缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(11): 1415-1425.
- [12] Mansouri A, Reiner Ž, Ruscica M, *et al.* Antioxidant effects of statins by modulating Nrf2 and Nrf2/HO-1 signaling in different diseases [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5): 1313.
- [13] 于馨雅, 申元英, 郭乐. Nrf2/HO-1 通路在氧化应激和炎症反应中的作用 [J]. 医学研究杂志, 2023, 52(7): 19-22.
- [14] 马雪飞, 冯冬军, 吕东, 等. 基于信号通路探讨缺血性脑卒中疾病的研究进展 [J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(5): 128-131.
- [15] 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.
- [16] Kroemer G, Reed J C. Mitochondrial control of cell death [J]. *Nat Med*, 2000, 6(5): 513-519.
- [17] Wang C, Chen H, Jiang H H, *et al.* Total flavonoids of chuju decrease oxidative stress and cell apoptosis in ischemic stroke rats: Network and experimental analyses [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 772401.
- [18] Li T F, Ma J, Han X W, *et al.* Chrysin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats by regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Neurochem Int*, 2019, 129: 104496.
- [19] 詹家仪, 杨媛媛, 詹家国, 等. 中药单体及复方通过调控 PI3K/Akt 信号通路防治心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(6): 1124-1132.
- [20] Sun K, Luo J, Guo J, *et al.* The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in osteoarthritis: A narrative review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(4): 400-409.
- [21] 高雅楠, 刘彩霞. PI3K/Akt/mTOR 通路促进胃癌发生发展及化疗耐药的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2023, 30(11): 33-37.
- [22] Yu L, Wei J, Liu P D. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 69-94.
- [23] Hou Y Y, Wang K, Wan W J, *et al.* Resveratrol provides neuroprotection by regulating the JAK2/STAT3/PI3K/Akt/mTOR pathway after stroke in rats [J]. *Genes Dis*, 2018, 5(3): 245-255.
- [24] Yu Z H, Cai M, Xiang J, *et al.* PI3K/Akt pathway contributes to neuroprotective effect of Tongxinluo against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 181: 8-19.
- [25] Xian M H, Cai J L, Zheng K N, *et al.* Aloe-emodin prevents nerve injury and neuroinflammation caused by ischemic stroke via the PI3K/Akt/mTOR and NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 8056-8067.
- [26] Zhang Y W, Yang M, Yuan Q Q, *et al.* Piperine ameliorates ischemic stroke-induced brain injury in rats by regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 295: 115309.
- [27] Wang Y Y, Wang B, Liu Y Y, *et al.* Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling by NDRG2 contributes to neuronal apoptosis and autophagy in ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32(3): 106984.
- [28] Lee S E, Lim C, Cho S. *Angelica gigas* root ameliorates ischaemic stroke-induced brain injury in mice by activating the PI3K/Akt/mTOR and MAPK pathways [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 662-671.
- [29] Yan S H, Fang C Q, Cao L, *et al.* Protective effect of

- glycyrrhizic acid on cerebral ischemia/reperfusion injury via inhibiting HMGB1-mediated TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66(6): 1024-1030.
- [30] Gao J M, Chen N N, Li N, *et al.* Neuroprotective effects of trilobatin, a novel naturally occurring Sirt3 agonist from *Lithocarpus polystachyus* rehd., mitigate cerebral ischemia/reperfusion injury: Involvement of TLR4/NF- $\kappa$ B and Nrf2/Keap-1 signaling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33(2): 117-143.
- [31] Zhang J W, Jiang H, Wu F, *et al.* Neuroprotective effects of hesperetin in regulating microglia polarization after ischemic stroke by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 9938874.
- [32] Han L, Liu D L, Zeng Q K, *et al.* The neuroprotective effects and probable mechanisms of ligustilide and its degradative products on intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 63: 43-57.
- [33] Li X, Yang X, Lu H L, *et al.* Calycosin attenuates the inflammatory damage of microglia induced by oxygen and glucose deprivation through the HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2023, 55(9): 1415-1424.
- [34] Li P P, He L, Zhang L M, *et al.* Naoluo Xintong Decoction ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by promoting angiogenesis through activating the HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9341466.
- [35] Li Y, Ma T T, Zhu X Y, *et al.* Zinc improves neurological recovery by promoting angiogenesis via the astrocyte-mediated HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway in experimental stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11): 1790-1799.
- [36] Zhang Z, Yao L, Yang J H, *et al.* PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3547-3554.
- [37] Pereira T, Zheng X W, Poellinger L. Degradation of the hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ : Where does it happen? [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(23): 2720-2722.
- [38] Lee J W, Bae S H, Jeong J W, *et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF-1) $\alpha$ : Its protein stability and biological functions [J]. *Exp Mol Med*, 2004, 36(1): 1-12.
- [39] Dong P L, Li Q N, Han H. HIF-1 $\alpha$  in cerebral ischemia (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(2): 41.
- [40] Zheng J, Chen P E, Zhong J F, *et al.* HIF-1 $\alpha$  in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 352.
- [41] 杨媛, 王岚. 血管内皮生长因子在胃癌诊疗中的研究进展 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(11): 2018-2022.
- [42] Yang C H, Zhang X J, Fan H G, *et al.* Curcumin upregulates transcription factor Nrf2, HO-1 expression and protects rat brains against focal ischemia [J]. *Brain Res*, 2009, 1282: 133-141.
- [43] He W F, Wang J S, Jin Q L, *et al.* Design, green synthesis, antioxidant activity screening, and evaluation of protective effect on cerebral ischemia reperfusion injury of novel monoenone monocarbonyl curcumin analogs [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 114: 105080.
- [44] Xu H, Liu W X, Liu T L, *et al.* Synergistic neuroprotective effects of Danshensu and hydroxysafflor yellow A on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 115434-115443.
- [45] Huang Z X, Guo L, Huang L J, *et al.* Baicalin-loaded macrophage-derived exosomes ameliorate ischemic brain injury via the antioxidative pathway [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 126: 112123.
- [46] 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.
- [47] Wang J H, Zhang Y H, Zhang M F, *et al.* Feasibility of catalpol intranasal administration and its protective effect on acute cerebral ischemia in rats via anti-oxidative and anti-apoptotic mechanisms [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 279-296.
- [48] Fu K, Chen M C, Zheng H, *et al.* Pelargonidin ameliorates MCAO-induced cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by the action on the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Transl Neurosci*, 2021, 12(1): 20-31.
- [49] Qiao N, An Z H, Fu Z Y, *et al.* Kinsenoside alleviates oxidative stress-induced blood-brain barrier dysfunction via promoting Nrf2/HO-1 pathway in ischemic stroke [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949: 175717.
- [50] Zhang C L, Shi Z H, Xu Q Y, *et al.* Astragaloside IV alleviates stroke-triggered early brain injury by modulating neuroinflammation and ferroptosis via the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Acta Cir Bras*, 2023, 38: e380723.
- [51] Zhang S, Xu S K, Duan H F, *et al.* A novel, highly-water-soluble apigenin derivative provides neuroprotection following ischemia in male rats by regulating the ERK/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 208-215.
- [52] Wang J H, Wan D, Wan G R, *et al.* Catalpol induces cell activity to promote axonal regeneration via the PI3K/Akt/mTOR pathway *in vivo* and *in vitro* stroke model [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(23): 756.
- [53] Zhu H F, Wang J H, Shao Y L, *et al.* Catalpol may improve axonal growth via regulating miR-124 regulated PI3K/Akt/mTOR pathway in neurons after ischemia [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(14): 306.

- [54] Liu Y, Tang Q, Shao S Y, *et al.* Lyophilized powder of catalpol and puerarin protected cerebral vessels from ischemia by its anti-apoptosis on endothelial cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(3): 327-338.
- [55] 石洪洋, 董慧, 刘嘉, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对心肌细胞氧化应激损伤的抑制作用 [J]. *中草药*, 2023, 54(24): 8117-8126.
- [56] 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.
- [57] Meng J N, Ma H X, Zhu Y F, *et al.* Dehydrocostuslactone attenuated oxygen and glucose deprivation/reperfusion-induced PC12 cell injury through inhibition of apoptosis and autophagy by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 911: 174554.
- [58] Yang S L, Wang H G, Yang Y L, *et al.* Baicalein administered in the subacute phase ameliorates ischemia-reperfusion-induced brain injury by reducing neuroinflammation and neuronal damage [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109102.
- [59] Lan T C, Xu Y Y, Li S C, *et al.* Cornin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by preventing autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2022, 23(1): 82.
- [60] 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-κB signaling pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22): 1694.
- [61] Li X, Huang L L, Liu G, *et al.* Ginkgo diterpene lactones inhibit cerebral ischemia/reperfusion induced inflammatory response in astrocytes via TLR4/NF-κB pathway in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112365.
- [62] Ran Y Y, Qie S Y, Gao F H, *et al.* Baicalein ameliorates ischemic brain damage through suppressing proinflammatory microglia polarization via inhibiting the TLR4/NF-κB and STAT1 pathway [J]. *Brain Res*, 2021, 1770: 147626.
- [63] 李伟, 马大伟, 李海洋, 等. 注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中疗效与血清 TLR4/NF-κB 信号通路因子水平相关性临床研究 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(11): 2436-2442.
- [64] Zhuang P W, Wan Y J, Geng S H, *et al.* Salvianolic Acids for Injection (SAFI) suppresses inflammatory responses in activated microglia to attenuate brain damage in focal cerebral ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 198: 194-204.
- [65] 杨云鹏, 郭刚, 张璐璐. 丹参川芎嗪联合尤瑞克林治疗对老年急性缺血性脑卒中患者脑血流动力学及 TLR4/NF-κB 信号通路的影响 [J]. *海南医学*, 2021, 32(1): 26-30.
- [66] Fan X J, Elkin K, Shi Y W, *et al.* Schisandrin B improves cerebral ischemia and reduces reperfusion injury in rats through TLR4/NF-κB signaling pathway inhibition [J]. *Neurol Res*, 2020, 42(8): 693-702.
- [67] Chen X W, Yao Z J, Peng X, *et al.* Eupafolin alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via blocking the TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 5135-5144.
- [68] Wang H J, Xu X G, Yin Y, *et al.* Catalpol protects vascular structure and promotes angiogenesis in cerebral ischemic rats by targeting HIF-1α/VEGF [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153300.
- [69] Wu C H, Chen J X, Chen C, *et al.* Wnt/β-catenin coupled with HIF-1α/VEGF signaling pathways involved in galangin neurovascular unit protection from focal cerebral ischemia [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16151.
- [70] Lv B J, Zheng K N, Sun Y F, *et al.* Network pharmacology experiments show that emodin can exert a protective effect on MCAO rats by regulating HIF-1α/VEGF-A signaling [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(26): 22577-22593.
- [71] Peh A, O'Donnell J A, Broughton B R S, *et al.* Gut microbiota and their metabolites in stroke: A double-edged sword [J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1788-1801.
- [72] Benakis C, Brea D, Caballero S, *et al.* Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal γδ T cells [J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 516-523.
- [73] Zhang S X, Chen Q Y, Jin M Q, *et al.* Notoginsenoside R<sub>1</sub> alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway through microbiota-gut-brain axis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155530.
- [74] Yan C, Liu Z H, Xie W E, *et al.* Cornuside protects against ischemic stroke in rats by suppressing the IL-17F/ TRAF6/NF-κB pathway via the brain-gut axis [J]. *Exp Neurol*, 2024, 373: 114672.
- [75] Li M, Wang S G, Zhang C, *et al.* Escin alleviates stress-induced intestinal dysfunction to protect brain injury by regulating the gut-brain axis in ischemic stroke rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109659.
- [76] Zhang H Y, Jin B W, You X Y, *et al.* Pharmacodynamic advantages and characteristics of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of ischemic stroke [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(4): 496-508.
- [77] Song Y Q, Chen C, Li W. Ginsenoside Rb<sub>1</sub> in cardiovascular and cerebrovascular diseases: A review of therapeutic potentials and molecular mechanisms [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 489-504.

[责任编辑 赵慧亮]