

基于“态靶思维”的靶向方药调控铁死亡与脑缺血再灌注损伤血管稳态相关性的研究进展

朱佳馨¹,李刚¹,朱潇¹,蔺焕萍¹,雷焯²,苗琦³,张怡敏⁴,朱慧渊¹

(1.陕西中医药大学基础医学院,咸阳 712000;2.陕西中医药大学第二附属医院内分泌科,咸阳 712000;

3.陕西中医药大学附属医院脑病科,咸阳 712000;4.陕西中医药大学医学技术学院,咸阳 712000)

【摘要】脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI),是指缺血性脑卒中后的脑组织血流发生再灌注,进而加重其损伤的一种现象,亦是缺血性脑卒中关键的病理过程。近年来研究发现,铁死亡的病理机制和 CIRI 关系密切,成为治疗 CIRI 的潜在优势靶点。血管稳态指的是在生理状态下对于血管内环境维持动态平衡、血管的结构正常、血管的功能保持良好运转。血管稳态是血管正常发挥功能的重要根基,血管自稳态失衡及不良重构亦是 CIRI 发生、发展的关键因素之一。“态靶思维”是现代中医辨治新模式之一,指的是在疾病诊疗体系中,首先明确具体的疾病诊断,从整体上把握疾病的发展进程,进而针对疾病的整体性、具体的症状以及实验室检测指标开展治疗,并以治疗效果为依据进行后期评估与调整。本综述以铁死亡为调控靶点,采用“宏观调态”与“微观打靶”相结合的研究策略,探讨相关的靶向方药干预脑缺血再灌注损伤血管稳态失衡的作用机制,旨在为临床防治缺血性脑病的针对性用药提供良好的实验基础。

【关键词】态靶思维;铁死亡;脑缺血再灌注;血管稳态

【中图分类号】R69

【文献标志码】A

Research progress on State-Target thinking-based targeted formulations regulating ferroptosis and vascular homeostasis in cerebral ischemia-reperfusion injury

Zhu Jiaxin¹, Li Gang¹, Zhu Xiao¹, Lin Huanping¹, Lei Ye², Miao Qi³, Zhang Yimin⁴, Zhu Huiyuan¹

(1.School of Basic Medical Sciences, Shaanxi University of Chinese Medicine; 2.Department of Endocrinology,

The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine; 3.Encephalopathy Department,

Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine; 4.School of Medical Technology,

Shaanxi University of Chinese Medicine)

【Abstract】Cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) is a critical pathological process in cerebral ischemic stroke, in which neurological damage worsens due to the restoration of blood flow to ischemic brain tissue after vascular occlusion. Emerging evidence reveals that ferroptosis is closely implicated in the pathogenesis of CIRI, positioning it as a promising therapeutic target. Vascular homeostasis refers to the physiological properties of the vasculature that maintain dynamic equilibrium in the intravascular environment and ensure the structural integrity and functional competence of blood vessels. It is the critical foundation for the normal physiological functioning of blood vessels. Dysregulation of vascular homeostasis and maladaptive vascular remodeling have been identified as pivotal contributors to the development and progression of CIRI. The State-Target theory, a novel diagnosis and treatment model in modern traditional Chinese medicine, advocates first establishing a definite disease diagnosis for a holistic understanding of the disease course, and then implementing treatments targeting the overall condition, specific symptoms, and laboratory indicators, followed by outcome-based as-

作者简介:朱佳馨, Email: 744947255@qq.com,

研究方向: 中医防治心脑血管病的方剂配伍量效关系实验及临床研究。

通信作者:朱慧渊, Email: 498734724@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82174268); 国家科技重大专项资助项目(编号:2024ZD0523500)及其子课题(编号:2024ZD0523504)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251202.1555.002>
(2025-12-03)

essment and treatment adjustment. Focusing on the integrated strategy of “macro-modulation of systemic states” and “micro-targeted intervention”, this paper elucidates the mechanisms by which targeted herbal formulations modulate ferroptosis-mediated imbalance in vascular homeostasis in CIRI. We aim to establish an experimental foundation for developing targeted therapeutics against ischemic cerebrovascular disorders.

【Key words】 State-Target theory; ferroptosis; cerebral ischemia-reperfusion injury; vascular homeostasis

脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)是指缺血性脑卒中发生后,缺血半暗带区脑组织由于旁系血管的残余灌注或经血管介入、静脉溶栓等治疗手段使脑组织的血流量、含氧量恢复,进而引起更严重的脑组织复氧损伤^[1]。近年来脑卒中在我国的发病率呈不断上升的趋势,位居全球前列,且因其有高发率、高死亡率、高致残率等特点,给患者家庭和社会带来沉重负担^[2]。近期国内外研究表明,CIRI最新治疗靶点多涉及热休克蛋白(heat shock factor 1, HSF1)^[3]、微小RNA(microRNA)^[4]、核因子红系 2 相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)^[5]以及转铁蛋白受体 1(transferrin receptor protein 1, TFR1)^[6]等。

铁死亡被证明是 CIRI 造成的危险因素之一^[7]。当 CIRI 发生后,血清中的铁储备会升高,脑神经损伤可能因为脑铁含量过多而加剧,通过氧化损伤等病理机制,最终导致细胞发生铁死亡,从而破坏脑血管稳态^[8]。血管稳态生理状态下包括血管细胞的结构完整和功能正常、血小板黏附和血液凝固被抑制、血管张力的精准调控等^[9]。病理状态下,血管稳态的失衡主要涉及氧化应激以及氧化炎症级联反应等方面,并与铁死亡的发生发展密切相关,其失衡引起的血管重构亦是脑卒中等相关脑血管疾病的关键病理学基础^[10]。“态靶”是全小林院士提出的一种现代中医辨治新理念^[11],主张利用中医优势“宏观调态”即中医手段改善疾病发生时造成机体的偏态,激发机体的自我修复机制恢复机体的平衡,结合西医“微观打靶”即在治疗过程中,针对关键病理环节(如铁死亡、炎症因子),通过中药精准调控分子靶点,实现靶向治疗。那么,如何深入挖掘脑缺血再灌注损伤的病理机制,寻找有效的针对性用药成为后续研究的关键之一。因此,本文针对近十年中国知网、PubMed 等数据库中的相关研究,系统归纳铁死亡与血管稳态的相关性,探究基于“态靶思维”的靶药靶方防治 CIRI 的作用机制,综述如下。

1 清热类靶药靶方

1.1 清热类靶药

1.1.1 地黄 地黄(*Rehmannia glutinosa* Libosch.)首次记载出现于《神农本草经》,属于玄参科地黄属植物地黄的根茎,具有清热解毒、凉血生津的功效。根据不同的炮制方式,地黄通常被分成生地和熟地,而地黄苷 A 是一种来源于中药生地的蒽类提取物,具有减少氧化应激,缓解梗死面积的药理作用。脂质过氧化的发生发展过程中,磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine-protein kinase, AKT)信号通路是一条重要通路,同时可以改善 CIRI 发生后神经细胞的生存率。除此之外,核转录因子中有一种核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2),其在脂质过氧化过程中可以诱导谷胱甘肽(glutathione, R-glutamyl cysteinyl glycine, GSH)生物合成从而达到抗氧化的效果^[11]。实验发

现^[12],采用 RayBio 人细胞因子抗体阵列 440(货号:GSH-CAA-440)进行高通量筛选,此种蛋白芯片筛选脑卒中组的差异表达蛋白(differentially expressed protein, DEP)发现地黄苷 A 可以明显降低 p-PI3K 以及磷酸化蛋白激酶 B(phosphorylated protein kinase B, p-AKT)的蛋白表达。并且在 MCAO 模型大鼠中,地黄苷 A 可以改善大鼠的脑梗死面积,提高神经功能评分、改善认知功能^[12]。当地黄苷 A 作用于人神经母细胞瘤 SHSY5Y 细胞时,其被证实可以增加 PI3K、Akt、Nrf2、血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)以及溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)蛋白的阳性表达,进而激活 PI3K/Akt/Nrf2 和 SLC7A11/谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX)信号通路维持 GSH 水平、清除过度积累的 ROS、抑制细胞铁死亡,进而发挥神经保护作用^[12],最终实现平衡脑血管稳态,缓解脑缺血再灌注损伤的目的。

1.1.2 黄芩 黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)又称山萸根,是唇形科植物黄芩的干燥根部,其性味苦寒,首载于张景岳所著的《本草正》中,书中认为它具有清热燥湿、泻火解毒的功效。其中,黄芩素是中药黄芩根茎中提取的黄酮类有效成分,其具有抗氧化、抗自由基、抗铁死亡、抗肿瘤等多种药效,在临床上常用于心脑血管病的治疗^[13]。在铁死亡发生发展过程中,酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 3(Acyl-CoA synthetase long chain family member 3, ACSL3)和酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(Acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)被证实参与铁死亡的发生发展,然而 ACSL3 与 ACSL4 发挥相反作用;ACSL3 可以激活单不饱和脂肪酸的生物活性进而抑制铁死亡的发生发展,而 ACSL4 则可以介导长链多不饱和脂肪酸的乙酰化修饰,激活具有促铁死亡效应的过氧化脂质形成,这 2 种酶通过差异调控脂肪酸代谢途径,分别对细胞铁死亡过程产生抑制或促进作用^[14]。经动物实验发现,黄芩素可以改善 RAS 选择性致死化合物 3(RAS-selective lethal 3, RSL3)引起的脑梗死面积、脑组织内线粒体形态等,同时能够明显降低 ACSL4 的表达并促进 ACSL3、GPX4 的表达,从而调节脂质过氧化产生,抑制铁死亡^[13]。黄芩素可以通过调控铁死亡进而改善脑血管损伤,促使脑血管稳态恢复平衡。此外,黄芩苷是黄芩素的活性前体,在采用黄芩苷干预的 iBCCAO 模型小鼠的海马组织中,二价金属离子转运蛋白 1(divalent metal transporter 1, DMT1)蛋白水平明显升高,前列腺素内过氧化物酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)以及丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平明显降低,这提示黄芩苷可以减轻巨噬细胞相关炎症反应、激活铁死亡防御通路,减轻 CIRI 对小鼠认知功能的损害^[15],调节血管稳态失衡,缓解缺血性脑损伤。另外,在中药黄芩中还存在另一种黄酮类化合物称为白杨素。白杨素有着抗氧化应激、缓解炎症、减少细胞凋亡的

药理作用。有研究发现,采用白杨素治疗 MCAO 模型大鼠后,与模型组相比治疗组大鼠的总铁含量、脂质过氧化物水平、MDA 含量均明显降低,SLC7A11、GPX4 的 mRNA 以及蛋白表达明显上升,TFR1、PTGS2、ACSL4 的 mRNA 以及蛋白表达明显降低^[16]。上述机制提示,白杨素通过减轻铁过载和氧化损伤、促进脑神经恢复,进而减轻脑组织的病理改变,恢复脑内血流量的平稳,维持脑血管稳态。

1.2 清热类靶方

黄连解毒汤,最早出现在葛洪的《肘后备急方》中,之后于《外台秘要》中正式得以冠名。此方由黄连、黄芩、黄柏及栀子四味组成,并以 3:2:2:3 的比例进行配伍,是清热解毒的常用代表方。方中黄连清心火,主泻中焦火为君药。因心主神明,心火降从而人体内水火既济,诸火得宁。黄芩清上焦之火、黄柏清下焦之火共为臣药。栀子通泻三焦之火,引火下行为佐使药。近年来药理学上发现,黄连解毒汤具有抗炎、抗氧化、抗脑缺血作用等广泛的药理作用,在临床上广泛应用于心脑血管疾病、呼吸系统疾病等。通过 Longa 评分、2、3、5-三苯基四氮唑氯染色(2、3、5-triphenyltetrazolium chloride staining, TTC)染色等检测手段发现,黄连解毒汤能明显减少 MCAO 大鼠患侧脑梗死面积,改善神经功能,降低大鼠脑组织中一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)、MDA 蛋白的表达,促进超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)表达的升高^[17]。此外,对 CIRI 患者采取黄连解毒汤进行治疗,并于治疗后 7、15 d 抽取患者血清进行检测,检测发现经治疗后 IL-6、TNF- α 的表达水平明显降低^[18]。以上实验说明,黄连解毒汤可以清除多余活性氧(reactive oxygen species, ROS),提高抗氧化酶的活力和抗炎能力,通过改善氧化应激和炎症因子水平,进而缓解 CIRI 后细胞发生的铁死亡,最终促使脑血管稳态恢复平衡。

2 祛风通络类靶药靶方

2.1 祛风通络类靶药

2.1.1 天麻 天麻(*Gastrodia elata* Bl.)又名定风草,是云南省的道地药材,具有息风止痉、祛风通络的功效,是治疗内外风的药。天麻多糖是来源于中药天麻的多糖类提取物,其相对分子质量为 12 kDa,并具有抗氧化、神经保护等药效。近现代以来,在调控血管稳态方面表现出一定优势。有研究发现,通过对 MCAO 模型大鼠进行天麻多糖给药治疗后,采用脑血流量测量、神经学评分和梗死体积测量等手段发现,天麻多糖应用于 CIRI 发生后 3 d 能减少脑梗死体积、缓解脑水肿、改善神经功能缺损等症状,其机制可能为下调核糖核酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、IL-1 β 和 IL-6 等致炎因子的表达,通过缓解铁死亡介导的炎症水平方面改善血管稳态失衡,从而缓解脑缺血再灌注造成的损伤^[19]。在体内

研究中,天麻多糖通过上调 GPX4、Nrf2 和 HO-1,促进 Nrf2 核转移,降低 ROS、MDA、亚铁离子(ferrous iron, Fe²⁺)水平,促进 OGD/R 诱导的 HT22 细胞存活,激活 Nrf2/HO-1 信号通路,提高下游抗氧化基因 HO-1、NQO1 以及 GSH、SOD 等内源性抗氧化物质水平,有效清除脂质过氧化物,阻断铁死亡的核心驱动因素——铁依赖性脂质过氧化链式反应,进而平衡血管稳态,维持血管稳态^[19]。

2.1.2 钩藤 钩藤(*Uncaria rhynchophylla* Miq.)为茜草科钩藤属植物,其名首见于《别录》。具有熄风止痉、泻火平肝的功效,常用于癌症、心脑血管疾病、神经退行性疾病、抑郁症等病症的治疗。异钩藤碱来源于茜草科钩藤属植物钩藤干燥的茎枝,具有很强的抗氧化活性。经体外实验证实^[20],在小鼠海马 HT-22 细胞中,采用异钩藤碱治疗组与模型组相比铁死亡标志物蛋白、铁离子浓度和氧化应激水平降低,其机制可能是通过微小核糖核酸-122-5p(microRNA 122-5p, miR-122-5p)/肿瘤蛋白 53(tumor protein 53, TP53)/SLC7A11 轴上调 miR-122-5p、SLC7A11,抑制 P53,降低脂质 ROS 水平,改善氧化应激水平,从而抑制细胞铁死亡,缓解血管内皮损伤平衡血管稳态。

2.1.3 雷公藤 雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)是卫矛科雷公藤属植物的根、花及叶,其常生长在阴面湿润的山坡、山谷等地,产地常见于安徽、两广等地。雷公藤首载于《本草纲目拾遗》,又称震龙根、蒸龙草、断肠草等,具有祛风胜湿、消肿止痛的功效。雷公藤多苷,为雷公藤中提取的一种五环三萜化合物,具有抗炎、免疫调节、神经保护等多种药理作用。在 MCAO 模型大鼠中,予以雷公藤多苷治疗后能明显抑制 TNF- α 的产生。TNF- α 可以诱导或刺激炎症介质相关因子上调,促进脑缺血后 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)的激活以及钙超载损伤^[21]。并且雷公藤多苷在 MCAO 大鼠中被证明,在 CIRI 各时间点能够有效抑制 NO 活性,减少一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)产生^[22]。雷公藤多苷可以通过降低炎症因子表达、改善氧化应激水平减轻炎症和氧化应激反应,缓解铁死亡,维持神经元结构和功能的完整^[23],进而起到平衡血管稳态、发挥脑保护的作用。

2.2 祛风通络类靶方

天麻钩藤饮,首载于《中医内科杂病证治新义》之中,此方全方由天麻、钩藤、石决明、山栀、黄芩、川牛膝、杜仲、益母草、桑寄生、夜交藤、朱茯神共 11 味药构成,其中天麻、钩藤平肝息风兼以通络为君药;石决明重镇安神、平肝潜阳,加强熄风之效;川牛膝引血下行,活血通经,共为臣药。杜仲、桑寄生滋补肝肾以补先天之本;栀子、黄芩清泄肝火,以折其亢阳;益母草活血以平肝;夜交藤、朱茯神心安神,均为佐药。此方具有平肝熄风、补益肝肾之功效,临床上常用于原发性高血压、脑卒中等疾病的治疗。有实验发现,鱼藤酮诱导处理的 PC12 细胞在电镜下的微观结构和线粒体形态,与正常 PC12 细胞相比出现线粒体皱缩、膜密度增加等细胞铁死亡

的重要特征, 而经天麻钩藤饮处理后细胞铁死亡的形态特征得到改善, 并提高 GSH 活性以及 GPX4 的表达, 抑制 ACSL4 的表达, 缓解细胞氧化应激损伤, 抑制铁死亡的发展进程^[24]。此外, 天麻钩藤饮亦可升高急性脑梗死患者血清中组织金属蛋白酶抑制因子-1 (tissue inhibitor of metalloprotease-1, TIMP-1)、内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs)、血清血小板源性生长因子 (platelet - derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达水平, 进而促进血管内皮的再生与修复, 形成新的血管网络, 从而使血管稳态得以恢复^[25]。故天麻钩藤饮可以通过抑制铁死亡, 维持血管稳态, 进而缓解脑缺血再灌注造成的损伤。

3 活血化瘀类靶药靶方

3.1 活血化瘀类靶药

3.1.1 川芎 川芎 (*Ligusticum chuanxiong* Hort.) 系伞形科藜本属多年生草本植物最早记载于《神农本草经》, 主产于云贵、四川等地区, 常生长于温和的气候环境, 其性温, 味辛, 归肝经、胆经和心包经, 具有活血行气、祛风止痛的功效。川芎其药理作用广泛, 主要包括抗炎、抗氧化, 并在心脑血管疾病中扩张血管、保护血管内皮、抗血小板聚集方面展现出一定优势^[26]。川芎嗪是一种从中药川芎中提取的生物碱^[26]。以往实验表明, 在 MCAO 模型大鼠中予以川芎嗪腹腔注射, 连续 6 d, 结果发现川芎嗪可缩减脑梗死面积、降低神经功能评分, 减少脑 NO、MAD、IL-1、IL-6 以及 IL-10 水平, 提高钙离子泵 (calcium pump, Ca^{2+} -ATP) 和 SOD 的蛋白表达, 从而提高抗氧化应激水平以及清除多余的 ROS, 进而改善铁代谢平衡血管稳态, 减轻缺血再灌注损伤^[27]。

3.1.2 丹参 丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) 是唇形科植物丹参干燥的根或根茎, 属于活血化瘀类的经典药物, 常见功效有活血化瘀、祛瘀止痛、清心除烦等。丹参中所含化学成分众多, 其中主要包括二萜类、酚酸类、黄酮类、多糖类等, 其中以二萜类如丹参酮 I 丹参酮 II A 为丹参的主要活性成分代表。丹参酮 II A 是中药丹参中的二萜类有效成分, 在抑制血小板聚集、改善血流动力、抗动脉粥样硬化等方面具有一定的优势^[28]。在细胞实验中, 丹参酮 II A 能够明显减少 Erastin 或 RSL3 诱导 HT22 海马神经元细胞中总细胞 ROS 和脂质 ROS 的过度积累, 以及恢复 GSH 的还原, 上调铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 和减少内皮细胞中游离铁的积累以减轻铁死亡^[29]。此外, 丹参酮 II A 亦可促进 Nrf2 在细胞质和细胞核内积累, 明显降低脂质过氧化产物 MDA, 降低氧化应激水平; 与此同时, 丹参酮 II A 上调细胞保护基因 SOD1、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)、SLC7A11, 进而有效抑制细胞铁死亡^[30], 改善血管稳态失衡, 最终发挥脑保护作用。二氢丹参酮 I 是一

种从丹参根中提取的亲脂性丹参酮。二氢丹参酮 I 激活 Nrf2, 在铁死亡诱导剂 t-BHP 损伤的 PC12 细胞中可以减少 ROS 生成、上调 GPX4 表达和 GSH/氧化型谷胱甘肽 (glutathione oxidized, GSSH) 比率^[31]; 在 MCAO 模型大鼠中, 二氢丹参酮 I 可以改善神经功能评分、脑梗死和脑水肿体积, 提升局部血流量等, 通过改善血流量达到维持血管稳态, 起到缓解 CIRI 的效果^[31]。

3.1.3 红花 红花 (*Carthamus tinctorius* Linn.) 为菊科植物红花干燥管状花, 亦称草红花或刺红花, 属于一年生或两年生菊科植物, 在我国也已经有 2 000 多年的药用历史。红花在中医归经方面归心、肝经, 具有活血化瘀、散瘀止痛等功效, 是活血化瘀之要药。目前, 红花中已知 200 多种化学成分, 主要涵盖萜类、黄酮类、生物碱类、木脂素类、脂肪酸类等化合物。红花黄色素是源自中药红花中提取的类黄酮化合物, 研究证明, 其可减轻心肌缺血和脑缺血再灌注损伤^[32]。在 MCAO 模型大鼠中给予红花黄色素治疗, 14 d 后大鼠的神经功能缺损评分降低、脑水含量降低、梗死面积得到明显改善, 此外神经元树突中微管结合蛋白 2 (microtubule-associated proteins 2, MAP2), 其与较模型组也得到明显恢复。红花黄色素抑制 Fe^{2+} 和 ROS 的积累, 恢复大脑中 ACSL4、TFR1、GPX4 和 FTH1 蛋白的表达水平, 并且调节血清中 GSH、 Ca^{2+} -ATP 和 MDA 的水平^[33]。以上说明, 红花黄色素可以通过抑制铁过载、提高抗氧化能力来改善铁死亡, 进而维持血管稳态以及对 CIRI 起到一定治疗作用。

3.2 活血化瘀类靶方

3.2.1 丹参-红花 丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bunge)-红花 (*Carthamus tinctorius* Linn.) 是活血化瘀的经典药对, 二者常“相须为用”。在以往的研究中, 丹参-红花被证明可以清除氧自由基、提升脑抗缺血及缺氧能力等, 故此药对被广泛应用于心脑血管疾病的治疗。丹红注射液是一种标准化的中医注射剂, 以丹参和红花按 3:1 比例配比注射用水而成, 多年来一直应用于缺血性脑血管病的临床治疗, 其中的丹参素、对香豆酸、丹参酸 (A、B、D、I)、紫草酸等 9 种核心成分在发挥作用^[34]。研究发现, 丹参素和羟基红花黄色素 A 以 2:1 的比例组合作用于 Nrf2/HO-1 通路, 于 7.5 mg/kg 和 3 mg/kg 时可以抑制炎症因子, 抗氧化应激损伤^[35]。丹红注射液在 MCAO 动物模型中被证明可以降低脑皮层组织的铁含量, 提高 GSH-PX、SOD 活性、下调 ACSL4、TF、TFR1 和上调 GPX4 的 mRNA 和蛋白相对表达量, 这提示丹红注射液可以改善脑缺血发生的铁过载和氧化应激, 缓解铁代谢障碍以及脑组织内铁聚集, 从而提高抗氧化能力、维持血管稳态, 对脑缺血再灌注损伤起到一定的缓解作用。

3.2.2 丹参-葛根 丹参葛根药对在用于活血化瘀方面有着悠久的历史, 此药对最早记载于《施今墨对药》, 中药丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) 有活血祛瘀、通经止痛等功效, 葛根 (*Puerariae lobatae* Radix) 有着解肌退热、升阳止泻的作用,

两药常相使为用能够增强活血通脉、祛瘀生新的作用。现代药理学研究表明,丹参提取物能够通过抑制血小板活化和铁死亡等来保护急性缺血导致的脑损伤,也能有效维持短暂性缺血模型动物的脑电位,从而保护神经功能。葛根在现代药理研究中发现,其抗脑缺血再灌注损伤的作用与其抗血栓机制相一致;葛根素能够通过抗炎、抑制氧化应激和铁死亡来改善脑损伤;并且葛根素抑制铁死亡的机制与 Nrf2/GPX4 通路有关^[36]。在 Erastin 铁死亡诱导剂作用下的 HT22 细胞中^[37],丹参-葛根提取物能够明显促进 SLC7A11、GSH、GPX4 和 Nrf2 的表达水平,同时抑制 ACSL4 和 TFR1 蛋白表达,进而减少脂质过氧化产物堆积、减轻细胞线粒体损伤、抑制铁负载,最终改善脑缺血再灌注造成的神经损伤,平衡血管稳态。

3.2.3 补阳还五汤 补阳还五汤出自王清任所著的《医林改错》,此方由黄芪、当归、赤芍、川芎、红花、桃仁、地龙 7 味中药组成,方以黄芪为君药,通过补气从而气行则血行,助活血化瘀;归尾为臣药和血通络;以川芎、赤芍、桃仁、红花作为佐药,助君臣药活血祛瘀;地龙为使药,通经活络,此方中补气药配伍少量活血药,以达到气行血行、祛瘀通络的功效。根据中医学辨证论治的理念,补阳还五汤的应用不只用于心衰,属气虚血瘀证候者皆可用之,故后代医家学者亦将其广泛应用于气虚血瘀型缺血性脑卒中,并产生较为优势的效果。以往实验表明,补阳还五汤可能通过增强缺血脑组织中半暗带区 GPX4 的表达、激活 PI3K-AKT-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路和 Nrf2/HO-1/GPX4 通路以减少氧化应激反应,抑制铁死亡减轻 CIRI^[38]。最近有研究显示,在敲除胞膜窖的标志性蛋白 Cav-1 后,补阳还五汤治疗脑缺血的作用被削弱^[39],这表示补阳还五汤可能通过 Cav-1 抑制铁死亡,进而发挥维持血管稳态的作用。

3.2.4 通窍活血汤 清代医家王清任创立的通窍活血方是活血化瘀的代表方,全组方由麝香、川芎、赤芍、桃仁等八味中药材构成,并用黄酒调服。王清任创建该方是用于治疗“头面四肢及周身血管、血瘀之证”,方中桃仁苦甘性平,质重趋降入里,善于祛下焦之瘀、除脏腑之瘀血;红花辛温升散,有活血通经、散瘀止痛之功,作用于在表在上,通达经络,二者相伍,表里兼顾,上下瘀血皆除;川芎活血行气、祛风止痛,为血中之气药,上开头目、中开郁结、下调肾水;赤芍散瘀止痛;麝香通诸窍、开经络,助桃仁红花散瘀,同时引药入九窍;生姜大枣调和营卫,缓和诸药辛香过烈之性;葱姜辛散,辛温通阳活络,麝香与老葱、鲜姜相配,芳香温通、开窍散瘀效果更佳;黄酒作为引药,助药力上达头面,提高方药疗效。经验证,在通窍活血汤以 7.95 g/kg 比例灌胃治疗 MCAO 模型大鼠治疗效果最佳,可以明显促进脑组织形态结构的修复,改善 CIRI 造成的损伤。当使用 7.95 g/kg 比例的通窍活血汤作用于 MCAO 模型大鼠时,SLC7A11 和 GPX4 表达出现明显升

高,表明通窍活血汤其作用机制可能是通过激活胱氨酸/谷氨酸反向转运体 (SystemXc)-GPX4 通路,防止铁死亡的发生发展^[40],从而平衡血流量,通过维持血管稳态来改善脑缺血再灌注损伤。

3.2.5 脑泰方 脑泰方是现代医家葛金文教授及其团队共同研发的专利处方,全方由黄芪、川芎、僵蚕和地龙以 8:2:3:3 的比例构成,其主要功效是活血益气、化瘀通络。TFR 和二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 是调节细胞内铁转运的功能性蛋白,脑泰方有效成分可以降低 TFR、DMT1 蛋白表达,增加 SLC7A11、GPX4 和 GSH 的表达水平以及 Nissl 小体的数量,这显示脑泰方有助于维持铁代谢和体内平衡,降低 Zea-longa 评分以及减轻神经功能缺失^[41]。脑泰方经实验验证,脑泰方治疗的 MCAO 模型大鼠 ACSL4、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 的表达水平下降,提示脑泰方抑制 ACSL4、LPCAT3 蛋白和基因的表达以及调控 HSF1/热休克蛋白 B1 (heatshockproteins B1, HSPB1) 通路,抑制脑铁积聚、减轻 ROS 生成及脂质过氧化产物堆积、减轻神经元铁死亡^[42]。另有研究表明,当 MCAO 大鼠缺血后第 72 h 时,FLVCR 的蛋白表达量下降,经使用脑泰方治疗后 BCRP 和 FLVCR 的蛋白表达出现明显升高^[43],其机制可能是通过抑制神经元内铁聚集以及促进血红素铁的外排调节铁代谢,最终起到保护神经元维持血管稳态的作用。

4 温补类靶药靶方

4.1 温补类靶药

4.1.1 淫羊藿 淫羊藿 (*Epimedium brevicornu Maxim.*) 是传统补益类中药材的一种,其具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效。淫羊藿中所含的黄酮类、多糖类和微量元素等成分对应激所产生的多余自由基具有清除作用,能够明显改善应激造成的神经内分泌系统和心脑血管系统的损伤。淫羊藿次苷 II 又名宝藿苷 I,是淫羊藿中提取的主要活性成分,有着抗氧化、保护神经等药效。现代临床研究又表明,淫羊藿次苷 II 具有抗中枢神经系统损伤、改善心血管功能等多重药理学作用。研究发现,淫羊藿次苷 II 在体内可以改善 CIRI 小鼠模型中的脑损伤,同时对于长期供脑血流的恢复也起到一定的积极作用^[44]。在 OGD/R 处理后的原代星形胶质细胞中^[44],淫羊藿次苷 II 可以与 Nrf2 结合,促进 Nrf2 的转录活性以及核移位、激活 Nrf2/NF- κ B 信号通路,从而抑制线粒体氧化应激和铁死亡,改善血管稳态失衡。

4.1.2 黄芪 黄芪 (*Astragalus membranaceus Bunge*) 有着补气生阳的功效,亦被认为是补气要药。黄芪中的主要有效成分涉及黄芪多糖、黄芪甲苷 (AS-IV)、毛蕊异黄酮、槲皮素、黄芪黄酮等。HO-1 是 Nrf2 的下游靶蛋白之一,具有细胞保护和抗氧化等特性^[45],黄芪甲苷可以促进 Nrf2 从细胞质核转

位到细胞核,并上调 HO-1 水平,通过激活 Nrf2/HO-1 通路以达到缓解细胞铁死亡的效果^[46]。此外,毛蕊异黄酮是一种来自黄芪中的植物雌激素成分,在缺血性脑卒中的防治中具有重要的作用。研究表明,毛蕊异黄酮通过下调 TFR1 表达,增加 FTH1 和 GPX4 的水平抑制 ACSL4 表达通路,在 OGD/R 大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤 PC12 细胞中起到缓解铁死亡的作用^[44];在体内试验中,将毛蕊异黄酮低中高剂量用于 MCAO/R 大鼠模型,结果证实毛蕊异黄酮可以抑制铁死亡,且与剂量呈正相关。槲皮素是黄芪中的一种抗氧化剂黄酮醇,其通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路能够缓解氧化应激反应、清除多余的 ROS,发挥保护神经和脑功能以及抗血栓平衡血管稳态的作用^[47]。在 Nrf2/HO-1 通路中,槲皮素通过减少氧化应激反应,增强 Nrf2 的核易位来改善铁死亡^[48]。以上研究表明,黄芪中的活性成分黄芪甲苷、毛蕊异黄酮、槲皮素均可以通过调控铁死亡,最终起到维持脑血管稳态改善脑缺血再灌注损伤的作用。

4.1.3 肉桂 肉桂 (*Cinnamomum cassia* Presl) 为樟科属植物肉桂的干燥树皮又名牡桂、玉桂、茵桂其在我国分布广泛,主产于广东、福建、台湾、云南等地,其味辛、甘性大热入肾、脾、心、肝经具有温中补阳、散寒止痛的功效,临床用于治疗阳痿宫寒、腰膝冷痛、肾虚咳喘等症。肉桂富含多糖、多酚和黄酮类成分,研究发现肉桂多酚具有抗肿瘤、降血糖、调节血脂和保肝等活性,肉桂黄酮具有抗氧化活性和神经保护作用,肉桂多糖具有降血糖和抗氧化的作用。此外, β -石竹烯是来源于中药肉桂的一种萜类化合物,因其具有抗炎、神经保护等作用近年来受到广泛重视。研究发现, β -石竹烯在体外 MCAO/R 模型中可明显改善神经功能评分并缩小脑梗死体积^[49]。其神经保护机制可能与激活 Nrf2/HO-1 通路相关,通过促进 Nrf2 核转位,增强下游抗氧化酶表达,从而有效抑制铁死亡关键标志物 GPX4 和 SLC7A11 的异常下调。同时在体外研究中也表现相同的结果^[49], β -石竹烯可以减少 OGD/R 诱导 ROS 生成和铁积累。以上均证明, β -石竹烯可以通过激活 Nrf2/HO-1 通路,降低细胞内游离 Fe^{2+} 水平,降低 ROS 水平以及炎症反应进而改善铁死亡,恢复血管稳态平衡缓解脑损伤。

4.1.4 高良姜 高良姜 (*Alpinia officinarum* Hance) 又称高凉姜、良姜、蛮姜和佛手根等,为姜科山姜属多年生草本植物高良姜的根茎。主产于广东湛江徐闻、海南陵水、儋州、屯昌等县市,目前主要来源为人工栽培。历版《中国药典》均有记载,是“十大广药”之一。高良姜有着温中散寒的功效,其中高良姜素是中药高良姜中提取的天然黄酮类化合物,高良姜素化学名为 3,5,7-三羟基黄酮,其在清除自由基、抗炎方面体现出一定优势。以往研究发现,高良姜素在 I/R 沙鼠大脑中可以降低脂质过氧化物的水平,增加 SLC7A11 和 GPX4 的表达,下调淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、脂质过氧化物 (H2A histone family member X, H2AX)、4-羟

壬二酸酯 (4-Hydroxynonenal, 4-HNE) 的表达^[50]。以上结果表明,高良姜素对铁死亡靶蛋白的阳性调控说明,高良姜素通过激活铁死亡防御通路 SLC7A11/GPX4 减少氧化应激,进而改善铁死亡,促进脑血管稳态恢复平衡。

4.2 温补类靶方

4.2.1 壮通饮 壮通饮的组方包含扶芳藤、参三七以及黄花倒水莲三味壮医特色药材,其广泛应用于临床,常作为治疗脑梗死的经验代表药方。壮通饮应用在 MCAO/R 模型大鼠中表现出体质量减轻减缓、减少神经功能缺损症状和脑梗死体积^[51]。在分子层面上,壮通饮可以降低脑组织内 MDA 含量,增加 SOD 活性,上调 Nrf2、HO-1、NAD(P)H 醌脱氢酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1) 的表达,通过激活 Nrf2 介导的抗氧化应激信号通路可以减轻氧化应激反应,从而有效改善血管稳态失衡以及脑缺血再灌注损伤^[51]。此外,壮通饮被发现不仅能在体内改善 MCAO/R 后小鼠 Nrf2-SLC7A11/Gpx4 通路关键信号分子表达^[52],体外实验中,该方亦能促进小鼠海马神经元 HT22 细胞中 Nrf2、SLC7A11、GSH、GPX4 的表达,通过激活 Nrf2-SLC7A11-GPX4 信号通路抑制铁死亡,缓解神经元损伤并维持血管稳态,最终改善脑缺血再灌注所致病理损伤^[53]。

4.2.2 温阳复元方 温阳复元方来源于四逆汤的加减化裁,全方由附片黄芪、党参、干姜,佐以石菖蒲、淫羊藿、田三七及炙甘草组成,全方共奏温阳益气、化痰通络之效。猫白血病病毒 C 亚组受体 (FLVCR) 家族包含 FLVCR1 与 FLVCR2 两个亚型,其中 FLVCR1 隶属于溶质载体家族 49 (solute carrier family 49, SLC49),主要介导细胞表面血红素外排,对红细胞生成及系统性铁稳态调控至关重要^[54]。乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 由 ATP 结合盒亚家族 G 成员 2 进行基因编码所得,亦称为 ABCG2。研究发现,在缺氧环境下脑细胞中表达的 BCRP 蛋白可通过选择性结合血红素分子,有效阻断其氧化降解过程,进而维持细胞内环境稳定^[55]。这种分子相互作用不仅明显降低 ROS 的生成水平,同时通过激活细胞抗氧化防御系统,最终明显提升神经细胞在低氧胁迫下的生存能力。温阳复元方干预后,BCRP/FLVCR 表达明显上调,与补阳还五汤组相比,治疗 7 d 后该方在神经保护方面更具优势,其机制可能与激活 BCRP 及 FLVCR 蛋白表达、减少细胞内铁蓄积并促进铁外排相关,进而调节铁代谢、抑制线粒体铁死亡并维持血管稳态^[56]。该方亦被证实可以缓解大鼠神经功能损伤,改善脑组织的病理损伤,下调 Fe^{2+} 以及 TFR1 水平,激活微小 RNA-137 (miRNA-137) 介导的线粒体铁死亡通路,同时增加 GSH 及铁调节蛋白 1 (iron regulatory protein 1, IRP1) 的蛋白水平,上调铁转运蛋白表达,最终改善铁代谢紊乱、抑制铁死亡并维持脑血管稳态^[57]。靶药靶方干预铁死亡与脑缺血再灌注损伤血管稳态相关性的分子机制见表 1、图 1。

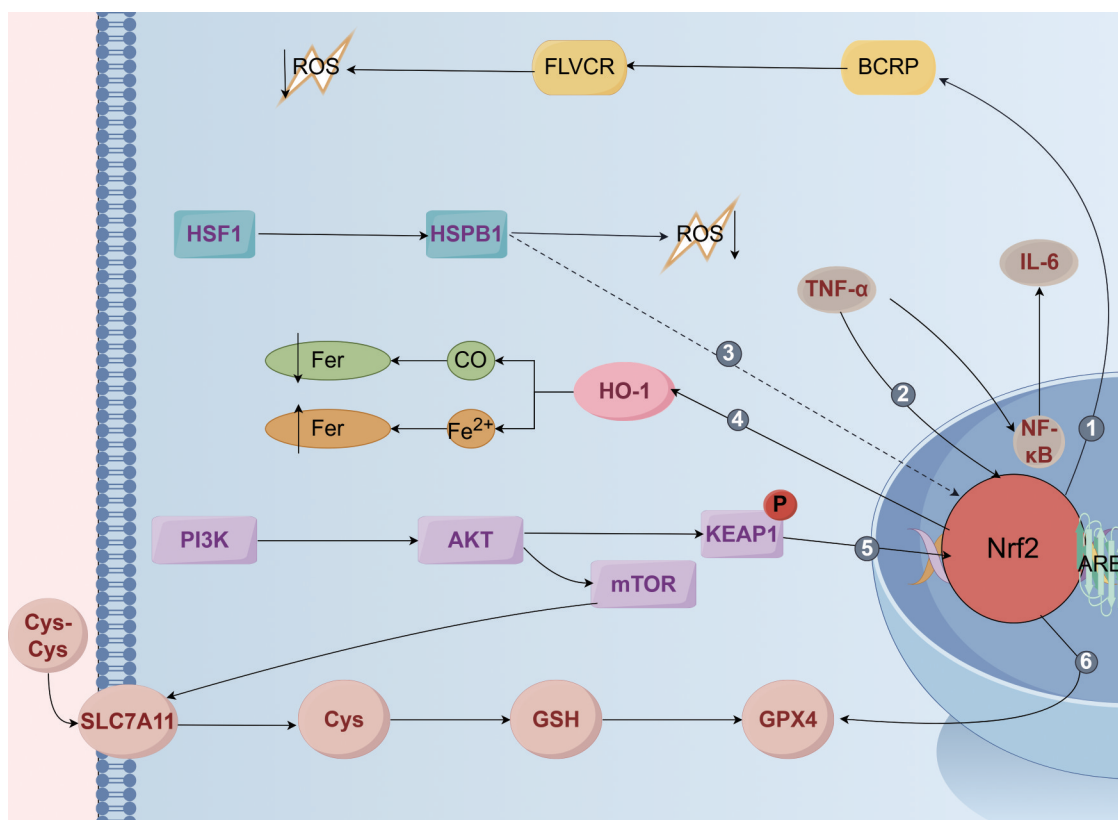
表 1 靶药靶方干预铁死亡与脑缺血再灌注损伤血管稳态相关性的分子机制

靶向方药类型	靶药靶方	靶向单体	实验模型	体内体外	微观靶蛋白	分子机制	参考文献
清热类	地黄	地黄苷 A	MCAO/R OGD/R	雄性SD大鼠 SH-SY5Y 细胞	PI3K、Akt、Nrf2、HO-1、SLC7A11 ↑	PI3K/Akt/Nrf2、SLC7A11/ GPX4	[12]
	黄芩	黄芩素	MCAO/R	雄性SD大鼠	ACSL3、GPX4 ↑ ACSL4 ↓	调节脂质代谢	[13-14]
		黄芩苷	tBCCAO	雄性C57小鼠	DMT1、GPX4 ↑ GPX4、PTGS2、IL-6、IL-1β、TNF- α、MDA ↓	GPX4/GSH	[15]
		白杨素	MCAO	雄性SD大鼠	SLC7A11、GPX4 ↑ MDA、TFR1、PTGS2、ACSL4 ↓	SLC7A11/GPX4	[16]
	黄连解毒汤		MCAO	雄性SD大鼠	SOD、GSH-Px ↑ NO、MDA、IL-6、TNF-α ↓	SystemXc-GSH-GPX4	[17-18]
祛风通络类	天麻	天麻多糖	MCAO OGD/R	雄性SD大鼠 HT22 细胞	GPX4、Nrf2、HO-1 ↑ NLRP3、IL-1β、IL-6、ROS、MDA、 Fe ²⁺ ↓	Nrf2/HO-1	[19]
	钩藤	异钩藤碱	OGD/R	HT22 细胞	miR-122-5p、SLC7A11 ↑ P53 ↓	miR-122-5p/P53/SLC7A11	[20]
	雷公藤	雷公藤多糖甙	MCAO	雄性SD大鼠	TNF-α ↑ NO、NOS ↓	NF-κB/TNF-α	[21-23]
	天麻钩藤饮		OGD/R	PC12 细胞	GSH、GPX4、TIMP-1、EPCs、PDGF、 VEGF ↑ ACSL4 ↓	SystemXc-GSH-GPX4	[24-25]
活血化痰类	川芎	川芎嗪	MCAO	雄性SD大鼠	Ca ²⁺ -ATP、SOD ↑ NO、MAD、IL-1、IL-6、IL-10 ↓	清除多余 ROS	[27]
	丹参	丹参酮 II A	OGD/R	HT22 细胞 HCAEC 细胞	GSH、FTH1、SOD1、NAD、 SLC7A11 ↑ ROS、Fe ↓	Nrf2 通路	[29-30]
		二氢丹参酮 I	OGD/R	PC12 细胞	GSH/GSSH、GPX4 ↑ ROS ↓	SystemXc-GSH-GPX4	[31]
	红花	红花黄色素	MCAO	雄性SD大鼠	ACSL4、TFR1、GPX4、TFH1、GSH、 Ca ²⁺ -ATP、MDA ↑ Fe ²⁺ 、ROS ↓		[33]
	丹参-红花	丹参素、羟基 红花黄色素	MCAO	雄性SD大鼠		Nrf2/HO-1	[34]
	丹红注射液		MCAO	雄性SD大鼠	GSH-PX、SOD ↑ ACSL4、TF、TFR1、GPX4 ↓		[35]
	丹参-葛根		OGD/R	HT22 细胞	-XCT、GSH、GPX4、Nrf2 ↑ ACSL4、TFR1 ↓	Nrf2 / GPX4	[36-37]
	补阳还五汤		MCAO	雄性KO(Cav-1-/-)小鼠 C57 小鼠 雄性SD大鼠	GPX4 ↑	PI3K-AKT-mTOR、Nrf2/ HO-1/GPX4、Cav-1	[38-39]
通窍活血汤		MCAO	雄性SD大鼠	SLC7A11、GPX4 ↑	SystemXc-GPX4	[40]	
脑泰方		MCAO	雄性SD大鼠	SLC7A11、GPX4、GSH、BCRP、 FLVCR ↑ TFR、DMT1、ACSL4、LPCAT3 ↓	HSF1/HSPB1	[41-43]	
温补类	淫羊藿	淫羊藿次苷 II	MCAO OGD/R	雄性SD大鼠 AST 细胞	HO-1、NQO-1、SIRT5、GPX4 ↑ IL-1β、IL-6、TNF-α ↓	Nrf2/NF-κB	[44]
	黄芪	黄芪甲苷 毛蕊异黄酮 槲皮素	MCAO OGD/R	雄性SD大鼠 PC12 细胞	Nrf2、HO-1、FTH1、GPX4 ↑ TFR1、ACSL4 ↓	PI3K/AKT/mTOR Nrf2/HO-1	[45-48] [14]
	肉桂	β-石竹烯	MCAO OGD/R	雄性SD大鼠 AST 细胞	Nrf2 ↑ ROS、Fe ↓	Nrf2/HO-1	[49]

续表 1

靶向方药类型	靶药靶方	靶向单体	实验模型	体内体外	微观靶蛋白	分子机制	参考文献
	高良姜	高良素	I/R	沙鼠	SLC7A1、GPX4 ↑ APP、H2AX、4-HNE ↓	SLC7A1/GPX4	[50]
	壮通饮		MCAO OGD/R	雄性SD大鼠 HT22细胞	SOD、Nrf2、HO-1、NQO1、Nrf2、 SLC7A11、GPX4、GSH ↑ MDA ↓	Nrf2-SLC7A11-GPX4	[51-53]
	温阳复元方		MCAO	雄性SD大鼠	GSH、IRP1 ↑ Fe ²⁺ 、TFR1 ↓	BCRP/FLVCR miRNA-137	[55-57]

注: ↑, 上调、促进; ↓, 下调、抑制



注: ①, BCRP/FLVCR 通路; ②, NF-κB/TNF-α 通路; ③, HSF1/HSPB1 通路; ④, Nrf2/HO-1 通路; ⑤, PI3K/AKT/mTOR 通路; ⑥, GPX4/SLC7A11 通路; —▶, 直接作用; - - -▶, 间接作用

图 1 铁死亡与脑缺血再灌注损伤血管稳态相关性的机制汇总图

6 总结与展望

综上所述, 本文得出以下结论: ① 态靶辨治将缺血性卒中的急性发作期辨为“实态”, 恢复期辨为“虚态”, 故靶向方药主要包括: 清热类方药、祛风通络类方药、活血化瘀类方药、温补类方药; 当处于“实态”时, 选用清热类、祛风通络类、活血化瘀类靶药靶方, 发挥清热解毒、祛风通络、活血祛瘀等相关药效, 当处于“虚态”时, 宜选用温补类方药, 达到补益肝肾、健脾益气养血等扶正功效。综上, 脑缺血损伤的机制为本虚标实, 急则治其标, 活血化瘀成为治疗核心“态”; 且上述

研究归纳统计结果显示, 活血化瘀类靶向方药占主导抗脑缺血损伤作用, 其作用机制是促进铁死亡与脑缺血再灌注损伤血管稳态相关通路的激活, 进而发挥抗脑缺血损伤的保护作用。② 针对上述靶药靶方的机制研究, 本文发现, 靶向方调控铁死亡与血管稳态相关性的作用机制可能是以下过程: 脑组织缺血缺氧发生后, 铁过载导致铁稳态失衡, 诱导铁死亡产生, 涉及 6 条防御通路阳性表达: GPX4/SLC7A11 通路、BCRP/FLVCR 通路、Nrf2/HO-1 通路、NF-κB/TNF-α 通路、PI3K/AKT/mTOR 通路、HSF1/HSPB1 通路。上述 6 条关键通路均与核心蛋白 Nrf2 表达相关联, 首先启动上调 Nrf2 的阳性表达, 进而减少 ROS、MDA、Fe²⁺ 以及 TFR1 蛋白阳性表达,

以及增加 GSH 含量及 SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达,缓解铁死亡诱发的脑组织缺血缺氧损伤,最终维持脑组织血管稳态。因此,铁死亡与脑缺血损伤后的血管稳态互为因果,相互干预,进而发挥相辅相成的协调保护机制。然而,以往的研究尚有些许不足,例如:基础性研究向临床应用转化较单一、靶向方药抗缺血性脑损伤的相关作用机制有待进一步挖掘。故在后续的研究过程当中,适当引入高通量质谱分析技术、基因敲除技术,便于基础研究在临床治疗的针对性应用,为后续 CIRI 临床靶向防治的选方用药奠定良好的基础。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 朱佳馨:论文框架设计、论文撰写;李刚、朱潇:论文修改;朱慧渊、蔺焕萍、雷焱、苗琦、张怡敏:论文框架设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] 张行行,赵 麓,王 斌. 脑缺血再灌注损伤机制及中药防治研究文献分析[J]. 现代中医药,2022,42(2):6-16.
Zhang XX, Zhao L, Wang B. Literature analysis on mechanism of cerebral ischemia-reperfusion injury and prevention and treatment of traditional Chinese medicine[J]. Mod Chin Med, 2022, 42(2): 6-16.
- [2] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10):795-820.
- [3] Zhao A, Zhang G, Wei H, et al. Heat shock proteins in cerebral ischemia-reperfusion injury: Mechanisms and therapeutic implications[J]. Exp Neurol, 2025, 390: 115284.
- [4] 韩 奇,关宏铜. 脑缺血再灌注损伤中 microRNA 作用机制的研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2025, 33(5): 328-331.
Han Q, Guan HJ. Mechanism of microRNA in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2025, 33(5): 328-331.
- [5] Li Z, Xing J. Role of sirtuins in cerebral ischemia-reperfusion injury: Mechanisms and therapeutic potential[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 310(pt 4): 143591.
- [6] Liu YY, Wang Q, Hou ZW, et al. Electroacupuncture inhibits ferroptosis by modulating iron metabolism and oxidative stress to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. J Mol Neurosci, 2025, 75(2): 63.
- [7] Chi SI, Wang CK, Chen JJ, et al. Differential regulation of H- and L-ferritin messenger RNA subunits, ferritin protein and iron following focal cerebral ischemia-reperfusion[J]. Neuroscience, 2000, 100(3): 475-484.
- [8] Wang P, Cui Y, Ren Q, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 447.
- [9] Grandoch M, Bollyky PL, Fischer JW. Hyaluronan: a master switch between vascular homeostasis and inflammation[J]. Circ Res, 2018, 122(10): 1341-1343.
- [10] 全小林,何莉莎,赵林华. 论“态靶因果”中医临床辨治方略[J]. 中医杂志, 2015, 56(17): 1441-1444.
Tong XL, He LS, Zhao LH. Discussion on strategy of clinical syndrome differentiation and treatment based on status-target-cause-result in traditional Chinese medicine[J]. J Tradit Chin Med, 2015, 56(17): 1441-1444.
- [11] Li J, Jia B, Cheng Y, et al. Targeting molecular mediators of ferroptosis and oxidative stress for neurological disorders[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 3999083.
- [12] Fu C, Wu Y, Liu S, et al. Rehmnnoside A improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis via activating PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 289: 115021.
- [13] Li M, Meng Z, Yu S, et al. Baicalein ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via regulating GPX4/ACSL4/ACSL3 axis[J]. Chem Biol Interact, 2022, 366: 110137.
- [14] Liu H, Zhao Z, Yan M, et al. Calycosin decreases cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing ACSL4-dependent ferroptosis[J]. Arch Biochem Biophys, 2023, 734: 109488.
- [15] 邓翁仁,曾道君,张官鹏,等. 黄芩苷通过 PGE2 在脑缺血再灌注损伤小鼠认知功能中的作用研究[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(15): 1881-1887.
Deng XR, Zeng DJ, Zhang GP, et al. The effect of baicalin on cognitive function of cerebral ischemia-reperfusion injury in mice through PGE2[J]. J Pract Med, 2023, 39(15): 1881-1887.
- [16] 尚津锋,焦家康,李倩楠,等. 白杨素通过抑制铁死亡减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6): 1597-1605.
Shang JF, Jiao JK, Li QN, et al. Chrysin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis in rats[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(6): 1597-1605.
- [17] 王志潭,窦锦明,王修彬,等. 黄连解毒汤药效部位对大鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用研究[J]. 山东中医杂志, 2012, 31(5): 354-356.
Wang ZT, Dou JM, Wang XB, et al. Protective effect of effective parts of Huanglian Jiedu decoction on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2012, 31(5): 354-356.
- [18] 陈隐漪. 黄连解毒汤对急性脑梗死患者的血清 IL-6、TNF- α 的影响[J]. 首都医药, 2007(8): 35-36.
Chen YY. Effects of Huanglian Jiedu Decoction on serum IL-6 and TNF- α in patients with acute cerebral infarction[J]. Capital Med, 2007(8): 35-36.
- [19] Zhang Y, Ye P, Zhu H, et al. Neutral polysaccharide from *Gastrodia elata* alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation via the NRF2/HO-1 signaling pathway[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(3): e14456.
- [20] Zhao HK, Li XQ, Yang L, et al. Isorhynchophylline relieves ferroptosis-induced nerve damage after intracerebral hemorrhage via miR-122-5p/TP53/SLC7A11 pathway[J]. Neurochem Res, 2021, 46(8): 1981-1994.
- [21] Song J, He GN, Dai L. A comprehensive review on celastrol, trip-

- tolide and triptonide: Insights on their pharmacological activity, toxicity, combination therapy, new dosage form and novel drug delivery routes[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 162: 114705.
- [22] 方莉, 方伟, 李庆军, 等. 雷公藤多甙对大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤脑组织中 NO 水平、NOS 活性的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2003, 38(1): 87-89.
- Fang L, Fang W, Li QJ, et al. Changes of NOS and NO in tissues of focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats and effects of multi-glycosides of TWHF on them[J]. J Henan Med Univ, 2003, 38(1): 87-89.
- [23] 方莉, 李庆军, 方树友. 雷公藤多糖对大鼠脑缺血/再灌注损伤的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2010, 45(3): 472-474.
- Fang L, Li QJ, Fang SY. Effects of Tripterygium Glycosides on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. J Zhengzhou Univ (Med Sci), 2010, 45(3): 472-474.
- [24] 郭宇婷, 李珊珊, 李庆林. 天麻钩藤饮抑制铁死亡-脂质代谢保护鱼藤酮诱导的 PC12 细胞损伤[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(1): 8-14.
- Guo YT, Li SS, Li QL. Tianma Gouteng Decoction protects against rotenone-induced PC12 cell injury by inhibiting ferroptosis-lipid metabolism[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2022, 27(1): 8-14.
- [25] 肖俊峰, 饶凯华, 于晓明, 等. 加味天麻钩藤饮对急性脑梗死患者(风痰瘀阻型) VEGF、TIMP-1、EPCs、NSE 及高凝状态的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1348-1351.
- Xiao JF, Rao KH, Yu XM, et al. Effects of Jiawei Tianma Gouteng Decoction on VEGF, TIMP-1, EPCs, NSE and hypercoagulable state in patient with acute cerebral infarction (wind-phlegm and blood stasis syndrome) [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32(6): 1348-1351.
- [26] 张晓娟, 张燕丽, 左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 128-133.
- Zhang XJ, Zhang YL, Zuo DD. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Chuanxiong[J]. Inf Tradit Chin Med, 2020, 37(6): 128-133.
- [27] 葛亮, 曹慧玲, 张洁, 等. 川芎嗪对大鼠脑缺血再灌注损伤后氧化应激、Ca²⁺-ATP 酶活性及炎症因子的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 517-520.
- Ge L, Cao HL, Zhang J, et al. Effects of Tetramethylpyrazine on oxidative stress, Ca²⁺-ATPase activity and inflammatory factors in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Lab Med, 2021, 42(5): 517-520.
- [28] 黄爱梅. 丹参酮 II A 的药理作用机制及不良反应研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(25): 179-181.
- Huang AM. Research progress on pharmacological mechanisms and adverse reactions of Tanshinone IIA[J]. J Clin Rational Drug Use, 2021, 14(25): 179-181.
- [29] 许璐, 汤其强. 丹参酮 II A 抑制 HT22 海马神经元发生铁死亡的机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(6): 833-839.
- Xu L, Tang QQ. Mechanism of Tanshinone II A inhibiting ferroptosis in HT22 hippocampal neurons[J]. J Anhui Med Univ, 2019, 54(6): 833-839.
- [30] He L, Liu YY, Wang K, et al. Tanshinone II A protects human coronary artery endothelial cells from ferroptosis by activating the NRF2 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 575: 1-7.
- [31] Wu C, Duan F, Yang R, et al. 15, 16-Dihydrotanshinone I protects against ischemic stroke by inhibiting ferroptosis via the activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2[J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154790.
- [32] 刘可心, 宋丽娟, 吴艺舸, 等. 羟基红花黄色素 A 干预脑缺血再灌注损伤后星形胶质细胞脂质运载蛋白 2 的表达[J]. 中国组织工程研究, 2022, 28(7): 1063-1069.
- Liu KX, Song LJ, Wu YG, et al. Hydroxysafflor yellow A regulates lipocalin-2 expression in astrocytes after cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2024, 28(7): 1063-1069.
- [33] Guo H, Zhu L, Tang P, et al. Carthamin yellow improves cerebral ischemia-reperfusion injury by attenuating inflammation and ferroptosis in rats[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(4): 52.
- [34] 王赏, 卢宏. 丹红注射液的临床研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(17): 1862-1866.
- Wang S, Lu H. Clinical research progress of Danhong injection[J]. J Chin Pract Nerv Dis, 2018, 21(17): 1862-1866.
- [35] Hu TX, Wei G, Xi MM, et al. Synergistic cardioprotective effects of Danshensu and hydroxysafflor yellow A against myocardial ischemia-reperfusion injury are mediated through the Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(1): 83-94.
- [36] 王艳. 基于铁死亡途径研究丹参葛根药对治疗脑缺血再灌注损伤的作用及机制[D]. 北京: 北京协和医学院, 2024.
- Wang Y. Investigating the therapeutic effects and mechanisms of Danshen-Gegen herb pair on cerebral ischemia-reperfusion injury via ferroptosis pathway[D]. Beijing: Peking Union Med Coll, 2024.
- [37] 王艳, 刘茵, 贺晓丽. 丹参葛根提取物抑制 Erastin 诱导的 HT22 细胞铁死亡[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(2): 47-53.
- Wang Y, Liu Y, He XL. Danshen-Gegen extract inhibits Erastin-induced ferroptosis in HT22 cells[J]. J Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2025, 41(2): 47-53.
- [38] 蔡国英, 刘均广, 叶佳蓓, 等. 补阳还五汤增强 GPX4 表达抑制铁死亡减轻脑缺血再灌注损伤[J]. 承德医学院学报, 2024, 41(1): 10-14.
- Cai GY, Liu JG, Ye JB, et al. Study on the effect of Buyang Huanwu decoction on enhancing the expression of GPX4 and inhibiting ferroptosis to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. J Chengde Med Univ, 2024, 41(1): 10-14.
- [39] 刘英飞, 陈博威, 田丰铭, 等. 补阳还五汤通过 Cav-1 抑制铁死亡对脑缺血小鼠的神经保护作用[J]. 中成药, 2024, 46(2): 605-610.
- Liu YF, Chen BW, Tian FM, et al. Neuroprotective effect of Buyanghuanwu decoction on cerebral ischemia mice by inhibiting iron death through Cav-1[J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(2): 605-610.
- [40] 娄原. 通窍活血汤调控 System Xc: GPX4 通路对抗铁死亡治疗 CIRI 的作用机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.

- Lou Y. Study on the mechanism of Tongqiao Huoxue decoction regulating system Xc: GPX4 pathway in the treatment of CIRI against iron death[D]. Jinan: Shandong Univ Tradit Chin Med, 2023.
- [41] Lan B, Ge JW, Cheng SW, et al. Extract of Naotaifang, a compound Chinese herbal medicine, protects neuron ferroptosis induced by acute cerebral ischemia in rats[J]. *J Integr Med*, 2020, 18(4): 344-350.
- [42] 饶政清, 梅志刚, 葛金文, 等. 脑泰方调控细胞铁转运抑制铁死亡保护脑卒中缺血损伤的机制研究[J]. *中草药*, 2021, 52(21): 6552-6560.
- Rao ZQ, Mei ZG, Ge JW, et al. Mechanism of Naotaifang on ischemic stroke through regulating cellular iron transport and inhibiting ferroptosis[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(21): 6552-6560.
- [43] 廖君, 陈懿, 夏兴, 等. 大鼠脑缺血后海马 CA2 区 FLVCR 和 BCRP 的表达及益气活血法干预[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(11): 1091-1096.
- Liao J, Chen Y, Xia X, et al. Research on expression of FLVCR and BCRP in hippocamp CA2 of rats subjected to cerebral ischemia and traditional Chinese medicine of supplementing qi and activating blood circulation intervention effects[J]. *Chin J Arterioscler*, 2014, 22(11): 1091-1096.
- [44] Gao J, Ma C, Xia D, et al. Icariside II preconditioning evokes robust neuroprotection against ischaemic stroke, by targeting Nrf2 and the OXPHOS/NF- κ B/ferroptosis pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(3): 308-329.
- [45] Parfenova H, Leffler CW, Basuroy S, et al. Antioxidant roles of heme oxygenase, carbon monoxide, and bilirubin in cerebral circulation during seizures[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(6): 1024-1034.
- [46] Liu Z, Zhou Z, Ai P, et al. Astragaloside IV attenuates ferroptosis after subarachnoid hemorrhage via Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 924826.
- [47] 李秋菊, 江毅, 赵仁超, 等. 槲皮素通过 PI3K/Akt/mTOR 通路促进缺血性脑卒中小鼠康复的机制[J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(11): 1318-1324.
- Li QJ, Jiang Y, Zhao RC, et al. Quercetin promotes rehabilitation of mice with ischemic stroke via PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Guizhou Med Univ*, 2022, 47(11): 1318-1324.
- [48] Peng C, Ai Q, Zhao F, et al. Quercetin attenuates cerebral ischemic injury by inhibiting ferroptosis via Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 963: 176264.
- [49] Hu Q, Zuo T, Deng L, et al. β -Caryophyllene suppresses ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion via activation of the NRF2/HO-1 signaling pathway in MCAO/R rats[J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154112.
- [50] 关雪. 高良姜素对脑缺血再灌注损伤沙鼠海马神经元的保护作用及机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- Guan X. Protective effects and underlying mechanisms of Galangin on hippocampal neurons in gerbils with cerebral ischemia-reperfusion injury[D]. Shenyang: Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022.
- [51] 王亚南. 基于 Nrf2 信号通路介导的抗氧化应激损伤探索补阳壮通饮对 MCAO/R 模型大鼠的神经保护作用[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
- Wang YN. Exploring the neuroprotective effects of Buyang Zhuangtong Yin on MCAO/R model rats via Nrf2 signaling pathway-mediated antioxidant stress injury[D]. Nanning: Guangxi Univ Chin Med, 2023.
- [52] 王成毅, 蔡粤芳, 宁振求, 等. 壮通饮通过 Nrf2-SLC7A11/xCT-Gpx4 通路调控铁死亡改善脑缺血再灌注损伤[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2024, 45(4): 539-548.
- Wang CY, Cai YF, Ning ZQ, et al. Zhuangtong Yin ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating ferroptosis via the Nrf2-SLC7A11/xCT-GPX4 pathway[J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2024, 45(4): 539-548.
- [53] 王正阳, 王凯华, 赖思嘉, 等. 壮通饮通过 Nrf2-SLC7A11-GPX4 通路调控铁死亡保护神经 OGD/R 损伤的作用机制研究[J]. *中药材*, 2024, 47(6): 1531-1535.
- Wang ZY, Wang KH, Lai SJ, et al. Mechanism of Zhuangtong Yin in Protecting Neurons from OGD/R Injury via Nrf2-SLC7A11-GPX4 Pathway-Mediated Ferroptosis Regulation[J]. *J Chin Med Mater*, 2024, 47(6): 1531-1535.
- [54] Khan AA, Quigley JG. Heme and FLVCR-related transporter families SLC48 and SLC49[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2/3): 669-682.
- [55] Krishnamurthy P, Ross DD, Nakanishi T, et al. The stem cell marker Bcrp/ABCG2 enhances hypoxic cell survival through interactions with heme[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(23): 24218-24225.
- [56] 邓秋媚, 袁莉, 黄秋霞, 等. 温阳复元方通过调控线粒体铁死亡相关基因 BCRP/FLVCR 保护大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(11): 2588-2592.
- Deng QM, Yuan L, Huang QX, et al. Wenyang Fuyuan Formula Protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by regulating mitochondrial ferroptosis-related genes BCRP/FLVCR[J]. *J Li-shi Zhen Tradit Chin Med*, 2022, 33(11): 2588-2592.
- [57] 彭依然, 李瑞青. 缺血性脑卒中中线粒体质量控制系统的改变及针刺治疗的研究进展[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2025, 46(6): 955-963.
- Peng YR, Li RQ. Research progress on changes of mitochondrial quality control system in ischemic stroke and acupuncture therapy[J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2025, 46(6): 955-963.
- (收稿: 2025-04-19; 修回: 2025-07-07; 录用: 2025-07-18)
(责任编辑: 周一青)
- 本文引用格式:
朱佳馨, 李刚, 朱满, 等. 基于“态靶思维”的靶向方药调控铁死亡与脑缺血再灌注损伤血管稳态相关性的研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(3): 376-386.