

• 综 述 •

中药及其活性成分缓解氧化应激影响缺血性
脑损伤的机制研究进展

赵 倩, 苗东英[△], 张丽娟, 唐 锐, 李 楷, 王兴盛, 李 慧, 赵兴梅
(甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

[摘要] 目的 系统综述近年来中药及其活性成分通过缓解氧化应激发挥缺血性脑损伤保护作用的研究进展, 归纳其作用机制与潜在靶点, 为中药在脑卒中治疗中的应用提供理论依据。方法 通过检索 PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)等数据库, 筛选近 10 年来关于中药、活性成分与缺血性脑损伤氧化应激相关机制的综述与原始研究, 重点关注中药单体、提取物及经典方剂在体内外模型中的相关研究。结果 多种中药活性成分(如丹参酮 II A、人参皂苷 Rg1、黄芪甲苷等)在脑缺血模型中被证实可通过清除活性氧、提高抗氧化酶(如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶)活性、抑制脂质过氧化等途径缓解氧化应激损伤。此外, 这些成分还可通过调控核因子红细胞 2 相关因子 2/血红素加氧酶-1、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路, 减轻线粒体功能障碍、抑制细胞凋亡、促进神经功能恢复, 部分中药复方(如补阳还五汤)也显示出综合抗氧化与神经保护效应。结论 中药及其活性成分在缓解氧化应激、保护缺血性脑损伤方面具有显著潜力, 其多靶点调控机制为脑卒中的治疗提供了新思路。

[关键词] 缺血性脑损伤; 氧化应激; 中药活性成分; 核因子红细胞 2 相关因子 2 通路; 作用机制; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.04.027

中图法分类号:R285.5

文章编号:1009-5519(2026)04-0866-06

文献标识码:A

Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine and its active ingredients in alleviating oxidative stress in ischemic brain injury

ZHAO Qian, MIAO Dongying[△], ZHANG Lijuan, TANG Rui, LI Kai,
WANG Xingsheng, LI Hui, ZHAO Xingmei

(Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou, Gansu 730050, China)

[Abstract] **Objective** To systematically review the research progress on traditional Chinese medicine (TCM) and its active components protecting against ischemic brain injury by relieving oxidative stress in recent years, summarize their action mechanisms and potential targets, and provide a theoretical basis for the application of TCM in stroke treatment. **Methods** By searching databases such as PubMed, Web of Science, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI), we screened reviews and original studies on TCM, active components and oxidative stress-related mechanisms of ischemic brain injury in the past 10 years, focusing on relevant studies on TCM monomers, extracts and classic formulas in in-vivo and in-vitro models. **Results** A variety of TCM active components (such as tanshinone II A, ginsenoside Rg1, astragaloside IV, etc.) have been proven to relieve oxidative stress injury by scavenging reactive oxygen species, improving the activity of antioxidant enzymes (such as superoxide dismutase, glutathione peroxidase), inhibiting lipid peroxidation and other pathways in cerebral ischemia models. In addition, these components can also regulate signaling pathways such as nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B and mitogen-activated protein kinase, alleviate mitochondrial dysfunction, inhibit apoptosis and promote neurological function recovery. Some TCM compound prescriptions (such as Buyang Huanwu Tang) also show comprehensive antioxidant and neuroprotective effects. **Conclusion** TCM and its active components have significant potential in relieving oxidative stress and protecting against ischemic brain injury, and their multi-target regulation mechanism provides new ideas for stroke treatment.

[Key words] Ischemic brain injury; Oxidative stress; Active ingredients of traditional Chinese medicine; Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 pathway; Mechanism of action; Review

[△] 通信作者, E-mail: 317073069@qq.com.

引用格式: 赵倩, 苗东英, 张丽娟, 等. 中药及其活性成分缓解氧化应激影响缺血性脑损伤的机制研究进展[J]. 现代医药卫生, 2026, 42(4):

缺血性脑损伤(ICS)指机体血液供应不足而导致脑细胞损伤,致死率和致残率高^[1]。ICS 涉及氧化应激反应、炎症反应、毒性、能量代谢、细胞凋亡等多种作用机制,其中氧化应激是最重要的病理改变。缺血再灌注过程中,由于氧自由基生成增加和抗氧化防御系统功能下降,导致氧化应激反应失衡,可使活性氧(ROS)聚积,损伤人体神经元,加剧细胞死亡而损伤脑组织^[2]。目前临床 ICS 主要采用溶栓、机械取栓等再灌注治疗手段,应用美国 FDA 认证的组织型纤溶酶原激活剂(TPA),但受到时间窗限制^[3],且该病发展过程中血栓易脱落、自溶及缺血区侧支循环建立与开放会加重脑缺血损伤,因此寻找具有神经保护作用的新治疗策略具有重要意义。传统中医药在脑卒中治疗中有着悠久的历史,近年来,随着中药多成分、多靶点协同调控氧化-抗氧化平衡^[4],其在 ICS 中的神经保护潜力逐渐受到关注。大量研究表明,多种中药单体(丹参酮、人参皂苷)、提取物或经典复方(补阳还五汤)能够通过调节氧化应激、抑制炎症反应、减轻细胞凋亡等途径发挥脑保护作用。本研究的核心目标是综述并阐明中药活性成分在 ICS 中的保护效应,从而为开发基于中药的新型神经保护策略提供依据与理论支持。

1 氧化应激对 ICS 的影响

氧化应激可使核因子红细胞 2 相关因子 2(Nrf2)及转录激活蛋白 1(AP-1)等特异性转录因子活化^[5]。正常情况下,转录因子 Nrf2 与其抑制蛋白 Kelch 样 ECH 联合蛋白-1(Keap1)结合呈非活化状态,ROS 可诱导 Keap1 结构发生改变,从而释放出 Nrf2,该转录因子活化后可转移至细胞核,与抗氧化反应元件(ARE)相结合,启动更多基因转录,产生过多的氧自由基^[6-7]。在血液灌注过程中,机体会产生大量的 ROS,脑缺血阶段,由于缺乏氧气和葡萄糖会使谷氨酸转运蛋白反向转运,谷氨酸含量增加,导致谷氨酸兴奋性毒性。血红素加氧酶-1(HO-1)作为重要的抗氧化应激分子,在维持细胞内环境稳定和 protect 细胞免受氧化损伤方面发挥着不可或缺的作用。其核心功能在于其独特的催化作用,催化血红素分解产生胆绿素、一氧化碳和铁,胆绿素会在胆绿素还原酶的催化下进一步转化为胆红素,胆绿素和胆红素都具有强大的自由基清除能力,可减轻机体的氧化损伤,以发挥保护细胞的作用^[8-9]。HO-1 的抗氧化作用机制还涉及多个信号通路的调节。在静息状态下,Nrf2 与其抑制蛋白 Keap1 结合在细胞质中,并被持续泛素化降解,保持低水平;当细胞感受到氧化应激等外界刺激时,ROS 或亲电物质会使 Keap1 上的特定半胱氨酸残基发生修饰,导致其构象改变,无法介导 Nrf2 的降解;在核内,Nrf2 与小 Maf 蛋白形成异源二聚体,然后结合到 HO-1 基因启动子区的 ARE 上;通过以上 3 种机制信号通路被激活,促使 HO-1 基因表达上调,进而增加 HO-1 蛋白的合成。HO-1 不仅通过催化产物发挥抗氧化作用,还能与细胞内其他抗氧化蛋白协同工作,进一步增强细胞的抗氧化能力。适度的氧化

应激可诱导细胞凋亡,这是机体清除受损或异常细胞的一种自我保护机制。但当氧化应激过于强烈时,会导致细胞发生坏死,引起组织器官的急性损伤。

2 中药缓解氧化应激的核心机制

中药缓解氧化应激的作用本质是通过多成分、多靶点的协同效应,在分子(如 Nrf2)、细胞(如线粒体)、器官(如脑-肠轴)多层次,重新构造氧化-抗氧化动态平衡体系,核心在于“激活自稳机制+阻断损伤通路+重构系统平衡”的三维协同模式。这一机制既符合中医“整体观念”,也与现代系统生物学理论高度契合,为开发具有自主知识产权的抗氧化中药提供了重要科学依据。

2.1 激活内源性抗氧化防御系统 氧化应激的本质是体内 ROS 生成与清除失衡,中药可通过调控机体自身抗氧化酶系统及非酶抗氧化物质,提升内源性清除能力。黄芪、丹参等中药中的黄酮类、皂苷类成分(如黄芪甲苷、丹参酮 II A)可上调铜/锌超氧化物歧化酶(Cu/Zn-SOD)、锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)基因表达,增强酶活性,加速超氧阴离子(O_2^-)转化为过氧化氢(H_2O_2),是抗氧化第一道防线。谷胱甘肽过氧化物酶 2(GPx2)是人体内关键的抗氧化酶,可通过 Nrf2 调控抗氧化酶,以达到抗氧化应激的作用^[10]。中药活性成分对 GPx 系统有调控作用,黄芪通过补硒可提升其活性,改善心肌缺血再灌注损伤,黄芩苷(黄芩)可激活 Nrf2/ARE 通路,促进 GPx1 和 GPx4 转录,减轻急性肺损伤。黄芩苷抑制 Nrf2 的负调控蛋白,促进 Nrf2 核转位,上调 ARE 驱动的基因^[10],使细胞内的抗氧化网络被全面激活,ROS 水平被有效清除,氧化应激状态得到缓解。这保护了蛋白质、脂质和 DNA 等生物大分子免受氧化损伤,减轻过度或慢性的炎症反应,此作用与抗氧化效应协同,共同维持内环境稳定。

藏红花素、黄芩素、丹酚酸 B 等中药活性成分可通过 Nrf2/ARE 通路精细调控抗氧化性 1(OXR1)和抗氧化系统,形成多层次的抗氧化防御网络为氧化应激相关疾病提供了多靶点干预策略。其中藏红花素通过结合 Keap1 的 Cys151/273/288 位点,解除 Nrf2 的泛素化降解,可直接激活 Nrf2,抗氧化酶激活,GPx 活性提升 78%,与 p21 协同,维持 G₁/S 期阻滞,延长抗氧化效应持续时间^[11]。李晓蕾等^[12]研究表明,藏红花素通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路活化,减轻炎症和神经元凋亡,从而对脑缺血再灌注大鼠海马神经元损伤起到保护作用。黄芩素直接调控 Keap1-Nrf2-ARE 相互作用,通过羟基(-OH)与 Keap1 的半胱氨酸残基(如 Cys151)形成氢键或共价结合,抑制 Keap1 的泛素化酶活性,以达到抗氧化作用,减少 Nrf2 降解稳定蛋白,半衰期可延长至 6.8 h,还有神经保护的作用,可降低 ROS 产生(63.8%)。丹酚酸 B 具有多靶点效应,其可抑制 Keap1-Nrf2 结合,通过激活蛋白磷酸酶 2A,快速激活使 Nrf2 第 40 位丝氨酸(Ser40)磷酸化,增强其稳定性,抑制 Nrf2 泛素化^[13]。

人参皂苷 Rg1 作为人参的主要活性成分,其对氧

化应激及线粒体损伤的保护作用与 SIRT1/PGC-1 α 信号通路的激活密切相关。人参皂苷 Rg1 可直接结合 SIRT1 活性位点,增强其去乙酰化酶活性,抑制 SIRT1 的降解,通过减少泛素-蛋白酶体途径对 SIRT1 的降解,维持其蛋白稳定性,从而持续发挥激活 PGC-1 α 的作用^[14-16]。人参皂苷 Rg1 还可通过增强线粒体生物合成及激活 SIRT1/PGC-1 α 通路,多维度减少 ROS 生成以激活抗氧化酶系统, SIRT1/PGC-1 α 通路可上调抗氧化酶[过氧化氢酶(CAT)、GPx]的表达,增强机体对 ROS 的清除能力^[14,16]。人参皂苷 Rg1 能够缓解缺氧 ICS 幼龄大鼠脑组织损伤,抑制神经元凋亡^[17]。

2.2 抑制 ROS 生成源头 ROS 的过度积累是心血管疾病的关键病理因素,ROS 的主要来源包括 NADPH 氧化酶(NOX)和线粒体电子传递链(ETC)。抑制 ROS 生成源头是抗氧化治疗的重要策略,其中丹参酮 II A 和小檗碱(BBR)分别通过调控 NOX4 和 ETC 复合物 I 发挥显著作用。

丹参酮 II A 是从丹参中提取的活性成分,丹参酮 II A 通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)和 AP-1 信号通路,减少 NOX4 mRNA 的转录;丹参酮 II A 促进 NOX4 蛋白的泛素化降解,降低其稳定性;丹参酮 II A 本身具有自由基捕获能力,可直接清除 O₂⁻ 和 H₂O₂。有学者指出,在动脉粥样硬化模型中,丹参酮 II A 通过抑制 NOX4,减少血管内皮细胞氧化损伤,改善内皮功能,一氧化氮(NO)生物利用度提高 30%^[18]。BBR 通过促进复合物 I 核心亚基(NDUFS1)的表达,提高电子传递效率,减少电子泄露。BBR 可减少 ETC 复合物 I 的反向电子流,从而降低 O₂⁻ 的产生。BBR 通过单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)依赖的方式,激活 AMPK-SIRT1-PGC-1 α 通路,增强线粒体生物合成,改善 ETC 功能。有研究表明,在非酒精性脂肪肝模型中,BBR 处理显著降低肝细胞 ROS 水平,降低约 50%,并改善线粒体膜电位^[19-20]。丹参酮 II A 通过抑制 NOX4 表达,阻断 NOX 介导的 ROS 生成。BBR 通过改善 ETC 复合物 I 功能,减少线粒体电子泄漏,降低 ROS 积累。如丹参酮 II A + BBR 可更全面地抑制 ROS 源头,适用于多种氧化应激相关疾病。丹参酮 II A 和 BBR 已被现代研究所证实具有抗缺血性脑卒中后神经损伤的作用^[21]。

2.3 抗炎与氧化应激的交互调控 川芎嗪是从中药川芎中提取的主要活性生物碱成分,化学名称为 2,3,5,6-四甲基吡嗪。川芎嗪具有广泛的药理活性,包括扩张血管、抑制血小板聚集、抗炎、抗氧化和抗纤维化等。近年来,大量研究揭示了川芎嗪通过抗炎和抗氧化作用,对心脑血管系统发挥保护效应^[22-23]。

川芎嗪作为川芎的主要活性成分,通过多重机制调控 NF- κ B 信号通路:抑制 I κ B 激酶(IKK)活性,阻断 I κ B α 磷酸化(Ser32/36 位点)和泛素化降解;细胞因子调控肿瘤坏死因子- α 分泌减少 78%,白细胞介素-6 释放,间接降低 ROS 水平。薛蕾等^[24]的研究指出,川芎嗪通过上调 miR-143-3p 来抑制 LIMK1/cofi-

lin 信号通路,降低支气管肺泡灌洗液水平和髓过氧化物酶(MPO)活性,从而减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤。银杏内酯 B 通过小胶质细胞极化调节,促进小胶质细胞向 M2 型转化,抑制 NOX2 活性,激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)(转录活性提高 3.2 倍),抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路,促进糖酵解向 OXPHOS 转换,增加 α -酮戊二酸水平,以重塑免疫微环境。有研究发现,银杏内酯 B 可使脑缺血再灌注,梗死体积缩小 58%^[21,25]。

2.4 线粒体保护与自噬调控 腺苷转位酶(ANT)的正常功能是交换线粒体基质内的 ATP 和细胞质中的 ADP。三七皂苷 R1 的直接作用靶点是线粒体通透性转换孔(mPTP)复合物中的一个特定组成部分,即 ANT 亚基,也是 mPTP 的核心调控组件之一。三七皂苷 R1 通过与 mPTP 的 ANT 亚基直接结合,抑制孔道开放,稳定了 mPTP 的关闭状态,阻止其在 H₂O₂ 刺激下开放。由于 mPTP 没有开放,线粒体膜电位得以维持稳定,能量生产得以继续^[14-15]。线粒体不会肿胀破裂,因此细胞色素 C 被牢牢锁在线粒体内,无法释放。即使有 H₂O₂ 存在,但由于最关键的 mPTP 开放被抑制,整个凋亡级联反应没有被强烈激活,因此也减少了对电压依赖性阴离子通道 1(VDAC1)的磷酸化修饰(可以理解为从上游减弱了“打开大门”的信号)。孙洋^[26]研究证实,三七皂苷 R1 通过介导 CKLF1 信号通路抑制焦亡,从而改善缺血性脑卒中,进一步揭示三七皂苷 R1 治疗缺血性脑卒中的作用,并阐明了中药/天然药物单体在抗脑缺血中的潜在作用。槲皮素通过假定蛋白激酶 1/E3 连接酶(PINK1/Parkin)通路激活,抑制 PARL 蛋白酶活性,增强 Parkin Ser65 磷酸化,多级联反应促进受损线粒体清除。三七皂苷和槲皮素联合用药有心肌保护的作用,可使细胞存活率提高至 92%,单药存活率约 70%^[27-29]。

2.5 抑制铁死亡 天然化合物因其多靶点和低毒性的特点,在调控氧化应激和铁死亡方面展现出巨大潜力。其中,丹酚酸 A 和黄芩苷是两种从中药中提取的具有显著抗氧化活性的成分,其通过不同的分子机制对抗氧化应激和铁死亡。丹酚酸 A 主要来源于丹参的干燥根和根茎,而黄芩苷则主要来自黄芩的根部。丹酚酸 A 通过其酚羟基直接中和脂质自由基(L \cdot)、脂质过氧自由基(LOO \cdot)等,中断脂质过氧化的链式反应,即丹酚酸 A 通过直接结合 GPx4 的 Sec73 活性中心,GPx4 通路激活,达到酸活性保护以防止氧化失活,丹酚酸 A 还可上调 SLC7A11 表达,促进胱氨酸摄取,增强谷胱甘肽合成酶活性进行底物供应调控,从源头减少脂质过氧化物的生成,从而减少脂质过氧化物积累。这种直接抗氧化作用为 GPx4 系统减轻了负担,使其能够更有效地处理剩余的脂质过氧化物。魏礼洲等^[30]研究指出,丹酚酸 A 对大鼠脑缺血/再灌注损伤具有保护作用,可能与脑缺血/再灌注损伤时的脑组织 SOD、GPx 及 CAT 活性显著升高相关。黄芩苷通过螯合铁离子(Fe²⁺)直接阻断 Fenton 反应,减

少高反应性的羟自由基($\cdot\text{OH}$)生成。有研究证实,黄芩苷对 Fenton 反应生成的 $\cdot\text{OH}$ 具有极强的清除作用,其半数效应浓度(EC_{50})为 0.039 mmol/L,比 $\cdot\text{OH}$ 特异性清除剂甘露醇($\text{EC}_{50}=6.7$ mmol/L)强近 170 倍^[31]。通过螯合铁和阻断 Fenton 反应,黄芩苷显著减轻氧化应激损伤。黄芩苷具有减轻主动脉脂质沉积,改善动脉粥样硬化的作用,其机制可能与促进巨噬细胞胆固醇外流,抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 焦亡通路有关^[32]。刘洪涛^[33]研究证实,经鼻递送黄芩苷纳米粒子显著降低 ICS 大鼠模型中的脑损伤面积,减少脑组织坏死,提高神经功能评分,表现出良好的神经保护作用。

2.6 血脑屏障保护 黄芪甲苷是从传统中药黄芪中提取的主要活性成分之一,属于环阿廷烷型三萜皂苷。近年来大量研究表明,黄芪甲苷具有多种药理活性,包括抗炎、抗氧化、抗纤维化、保护血管内皮、抑制细胞凋亡等作用。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)属于锌依赖性内肽酶家族,能够降解细胞外基质(ECM)中的Ⅳ型胶原等成分,在多种病理过程中如炎症、肿瘤侵袭转移和组织重塑中发挥关键作用。MMP-9 的活性受到其特异性抑制剂(TIMPs)的调节,但当 MMP-9/TIMP 平衡被打破时,会导致组织损伤和疾病进展。黄芪甲苷能够通过直接结合和表达调控双重机制抑制 MMP-9 的活性。有研究表明,黄芪甲苷可以直接与 MMP-9 的催化结构域结合,通过空间位阻效应阻止底物与酶活性中心的结合,从而抑制其蛋白酶活性。在缺氧 ICS 的研究中,黄芪甲苷通过抑制 MMP-9 的表达,减少了 NLRP3/Caspase-1 信号通路的激活,从而减轻了脑组织的炎症反应和神经元损伤^[34]。

NOX 是细胞内 ROS 产生的主要酶系统之一,其中 NOX4 作为 NOX 家族的重要成员,在许多疾病相关的氧化应激过程中扮演关键角色。黄芪甲苷能够通过多重机制下调 NOX4 表达并抑制 NOX 活性。在高糖诱导的乳鼠心肌细胞氧化应激模型中,黄芪甲苷处理以剂量依赖的方式降低了 NOX4 蛋白表达,提高了 SOD 和 GPx 的活性,减轻了氧化应激损伤^[35-36]。黄芪甲苷对紧密连接蛋白的保护作用还与其抗炎和抗氧化特性密切相关。在缺氧 ICS 研究中,黄芪甲苷通过抑制 MMP-9 的表达和活性,减少了紧密连接蛋白的降解。

2.7 表观遗传调控 雷公藤红素和丹参酮ⅡA 作为 2 种从中药材中提取的天然活性成分,近年来被发现

能够通过调节这些表观遗传机制,增强细胞的抗氧化能力。雷公藤红素主要来源于雷公藤的根皮,是一种五环三萜类化合物;而丹参酮ⅡA 则来源于丹参的根部,属于松香烷型二萜醌类化合物。两者均具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤等多种药理活性。

雷公藤红素通过直接抑制 DNA 甲基转移酶(DNMT1)的活性,降低全基因组 DNA 甲基化水平,特别是解除抗氧化基因启动子区域的甲基化抑制,使其重新表达。有研究发现,雷公藤红素能够与 DNMT1 的催化结构域结合,改变其构象,降低其与 DNA 的亲合力,从而减少甲基化反应^[37]。此外,雷公藤红素还能下调 DNMT1 的 mRNA 和蛋白表达水平,通过转录后调控机制进一步降低 DNMT1 的活性。在氧化应激状态下,Nrf2 是抗氧化反应的关键转录因子,调控包括 SOD、GPx 和 HO-1 在内的多种抗氧化酶的表达。然而,在许多慢性疾病中,Nrf2 基因的启动子区域常处于高甲基化状态,导致其表达沉默。雷公藤红素处理能够特异性降低 Nrf2 启动子区域的甲基化程度,恢复 Nrf2 的表达和转录活性,从而增强细胞的抗氧化防御能力^[38]。

丹参酮ⅡA 通过上调 miR-21 表达,抑制 PTEN 基因翻译,从而激活蛋白激酶 B(Akt)信号通路,增强细胞的抗氧化生存能力。PTEN 是一种重要的磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸磷酸酶,能够拮抗 PI3K/Akt 信号通路的激活。而 Akt 作为细胞生存的重要调节因子,能够磷酸化多种下游靶点,包括 mTOR、FoxO 和 GSK-3 β 等,抑制凋亡并促进抗氧化蛋白的表达。在氧化应激状态下,miR-21 表达常常失调。丹参酮ⅡA 处理能够显著增强 miR-21 的转录,这可能通过激活转录因子 AP-1 和 STAT3 实现,这些因子能够结合到 miR-21 的启动子区域,促进其表达。上调的 miR-21 则通过结合 PTEN mRNA 的 3'-UTR,抑制其翻译,降低 PTEN 蛋白水平,从而解除对 PI3K/Akt 通路的抑制。激活的 Akt 通过多个机制增强抗氧化防御:首先,其能够磷酸化转录因子 FoxO,使其滞留于胞质并被降解,解除 FoxO 对抗氧化基因的转录抑制;其次,Akt 激活 mTOR 信号,促进蛋白质合成和细胞增殖;最后,Akt 还能磷酸化 eNOS,增加 NO production,改善血管功能并减少氧化损伤。有研究指出,丹参酮ⅡA 通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进自噬,对内皮细胞氧化应激损伤起到保护作用^[39-40]。中药及活性成分干预 ICS 的相关途径及作用机制见表 1。

表 1 中药及活性成分干预 ICS 的相关途径及作用机制

中药及活性成分	信号通路	作用机制
藏红花素/类胡萝卜素 ^[11]	Nrf2/ARE	通过结合 KEAP1 的 Cys151/273/288 位点,解除 Nrf2 的泛素化降解,可直接激活,抗氧化酶激活
黄芩素/黄酮 ^[12]	Keap1-Nrf2-ARE	通过 -OH 与 Keap1 的半胱氨酸残基(如 Cys151)形成氢键或共价结合,抑制 Keap1 的泛素化酶活性

续表 1 中药及活性成分干预 ICS 的相关途径及作用机制

中药及活性成分	信号通路	作用机制
丹酚酸 B/水溶性酚酸 ^[27]	Nrf2/ARE	通过激活蛋白磷酸酶 2A,快速激活使 Nrf2 第 40 位丝氨酸(Ser40)磷酸化,增强其稳定性,抑制 Nrf2 泛素化
人参皂苷 Rg1/三萜皂苷 ^[13-15]	SIRT1/PGC-1 α	直接结合 SIRT1 活性位点,增强其去乙酰化酶活性,抑制 SIRT1 的降解
丹参酮 II A/脂溶性二萜醌 ^[16]	NF- κ B 和 AP-1	下调 NOX4 表达,阻断 O ²⁻ 生成;上调 miR-21 表达,抑制 PTEN 基因翻译,从而激活 Akt 信号通路,增强细胞的抗氧化生存能力
BBR/生物碱 ^[17-18]	AMPK-SIRT1- PGC-1 α	改善复合物 I 功能,减少电子泄漏;神经退行性疾病、代谢综合征
川芎嗪/生物碱 ^[19-21]	NF- κ B	抑制 IKK 活性,阻断 I κ B α 磷酸化(Ser32/36 位点)和泛素化降解
银杏内酯 B/二萜类内酯 ^[22-23]	TLR4/MyD88/NF- κ B	小胶质细胞极化调节,促进小胶质细胞向 M2 型转化,抑制 NOX2 活性,可激活 PPAR γ
三七皂苷/三萜皂苷 ^[14-15]	mPTP 的 ANT 亚基 直接结合	通过与 mPTP 的 ANT 亚基直接结合,抑制孔道开放,稳定了 mPTP 的关闭状态
槲皮素/黄酮 ^[24]	PINK1/Parkin	抑制 PARL 蛋白酶活性,增强 Parkin Ser65 磷酸化
丹酚酸 A/水溶性酚酸 ^[26]	GPx4	达到酸性保护以防止氧化失活,丹酚酸 A 还可上调 SLC7A11 表达,促进胱氨酸摄取,增强 GSH 合成酶活性
黄芩苷/黄酮苷 ^[12,28]	结合游离 Fe ²⁺	螯合 Fe ²⁺ ,直接阻断 Fenton 反应,减少高反应性的·OH 生成
黄芪甲苷/三萜皂苷 ^[29-30]	直接结合和表达调 控	与 MMP-9 催化结构域结合,阻断底物接入,抑制 MMP-9 蛋白酶活性,减少 ECM 降解
雷公藤红素/三萜 ^[33]	激活 Nrf2 并抑制 NLRP3 炎性体活化	通过直接抑制 DNMT1 的活性,降低全基因组 DNA 甲基化水平,特别是解除抗氧化基因启动子区域的甲基化抑制,使其重新表达

3 小结与展望

ICS 现已成为全球死亡原因之一,每年约有 1 500 万例缺血性脑卒中患者,其中约 1/3 患者死亡,1/3 患者永久性残疾。目前临床常用溶栓的治疗手段,但这种方式存在时间窗的限制,并且会出现溶栓再灌注后出血的二次损伤,使神经损伤进一步加重。ICS 的核心是能量衰竭,继而触发兴奋性氨基酸毒性、钙离子超载、氧化应激、炎症反应等一系列级联反应,最终导致线粒体功能障碍、血脑屏障破坏和神经元死亡。本文系统综述了中药及其活性成分通过缓解氧化应激对抗 ICS 的分子机制,主要涉及:(1)激活 Nrf2/HO-1 等内源性抗氧化通路;(2)抑制 NF- κ B 炎症信号通路和调节小胶质细胞极化;(3)改善线粒体功能和能量代谢,维持钙稳态;(4)通过多组分多靶点发挥协同保护作用。这些机制相互关联,形成复杂的网络调控系统,共同减轻缺血再灌注损伤。尽管研究成果显著,但中药治疗 ICS 的研究仍面临一些挑战。首先,大多数活性成分的生物利用度较低,难以达到有效的血药浓度。其次,中药复方成分复杂,药效物质基础和质量控制有待深入研究。此外,现有研究多为临床前研究,临床试验证据仍然有限。未来可以通过使用不同中药或其有效成分,寻求效果佳,副作用小,价格更适中的中药及其有效成分,为中药及其有效成分缓解氧化应激影响 ICS 提供更多、更可靠的理论依据。未来研究应着重于开展多中心、大样本的随机对照试验验证中药的临床疗效,探索中药与西药联合应用的协同效应。

综上所述,中药及其活性成分通过多途径缓解氧

化应激,在 ICS 的治疗中展现出广阔前景。深入研究中药的作用机制,不仅有助于开发新型神经保护剂,也为中医药现代化提供了科学依据。

参考文献

- [1] FENG L, YIN X H, HUA Q Q, et al. Advancements in understanding the role of ferroptosis in hypoxia-associated brain injury: a narrative review[J]. *Transl Pediatr*, 2024, 13(6):963-975.
- [2] CHELLAPANDIAN H, JEYACHANDRAN S. Retraction Note: comment on, "hypoxia preconditioning protects neuronal cells against traumatic brain injury through stimulation of glucose transport mediated by HIF-1 α /GLUTs signaling pathway in rat"[J]. *Neurosurg Rev*, 2025, 48(1):99.
- [3] BARER D, BERGE E. Thrombolytic treatment for ischaemic stroke: could the crisis of confidence have been avoided by better analysis of trial data? [J]. *Drugs Aging*, 2017, 34(2):79-88.
- [4] GONG H L, XIA Y, JING G Q, et al. Berberine alleviates neuroinflammation by downregulating NF- κ B/LCN2 pathway in sepsis-associated encephalopathy: network pharmacology, bioinformatics, and experimental validation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133:112036.
- [5] KUMAR J, VERMA R, HALDAR C. Melatonin ameliorates Bisphenol S induced testicular damages by modulating Nrf-2/HO-1 and SIRT-1/FOXO-1 expressions[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(3):396-407.
- [6] ZHI S M, FANG G X, XIE X M, et al. Melatonin reduces OGD/R-induced neuron injury by regulating redox/inflammation/apoptosis signaling[J]. *Eur Rev Med Phar*

- macol Sci, 2020, 24(3):1524-1536.
- [7] 董玉书, 李晨浩, 赵忠惠, 等. 褪黑素通过腺苷酸活化蛋白激酶缓解氧糖剥夺诱导的 HT22 细胞凋亡[J]. 神经解剖学杂志, 2020, 36(5):547-552.
- [8] 曾锦江, 卢勇, 牛得草, 等. 褪黑素提高 HO-1 表达对氯胺酮相关性肾损伤的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(32):4107-4111.
- [9] SHI S, LEI S Q, TANG C L, et al. Melatonin attenuates acute kidney ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by activation of the SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Biosci Rep, 2019, 39(1):BSR20181614.
- [10] LI H L, TANG Z Y, CHU P, et al. Corrigendum to 'neuroprotective effect of phosphocreatine on oxidative stress and mitochondrial dysfunction induced apoptosis in vitro and in vivo; involvement of dual PI3K/Akt and Nrf2/HO-1 pathways' [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 179:430.
- [11] 孙晨曦, 韩欣园, 叶田园. 槲子化学成分改善阿尔茨海默病的作用机制研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(8):2969-2983.
- [12] 李晓蕾, 朱海生, 麻瑞娟, 等. 藏红花素通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路减轻脑缺血再灌注大鼠海马神经元损伤[J]. 康复学报, 2024, 34(3):242-250.
- [13] 王梅, 曹春琪, 雷蓉, 等. 黄芩有效成分及外源性污染物的质量评价研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊, 2025-09-22 [2026-04-18]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250912.1304.022>.
- [14] JIANG N, YAO C H, ZHANG Y W, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates chronic sleep Deprivation-Induced hippocampal mitochondrial dysfunction and improves memory by the AMPK-SIRT3 pathway[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(4):2362-2373.
- [15] 谢月敏, 韩爱子, 陈乾, 等. 人参皂苷 Rg1 调节 SIRT1/AMPK/PGC1 α 信号通路对阿霉素心肌损伤大鼠的影响[J]. 河北医学, 2025, 31(8):1263-1269.
- [16] 鄂明尧. 人参皂苷调控 SIRT3/FOXO3 通路延缓血管衰老的作用及机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- [17] 张明晓, 方峰, 杨艳, 等. 人参皂苷 Rg1 对幼龄大鼠缺氧缺血性脑损伤和神经元凋亡的保护作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(5):693-699.
- [18] 李春霞. 二氢丹参酮 I 预防实验性动脉粥样硬化作用的初步研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2017.
- [19] 马丽, 曹昕昱, 孙永宁. 小檗碱促进巨噬细胞 M2 型极化改善非酒精性脂肪性肝病肝脏炎症的机制[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(12):189-192.
- [20] 丁静, 张斌, 魏冬梅, 等. 盐酸小檗碱对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏氧化应激水平及 Nrf2 表达的影响[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(3):201-207.
- [21] 王启秀, 张威, 周鸿飞, 等. 丹参川芎两药主要活性成分治疗缺血性脑卒中药理作用及临床应用研究[J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(1):208-214.
- [22] 杨春昆, 潘清泉, 吉奎, 等. 川芎嗪对心血管的保护机制综述[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6):1446-1454.
- [23] 严少博, 刘霞, 王永利, 等. 川芎对神经系统疾病的作用机制研究[J/OL]. 中华中医药学刊, 2025-09-19 [2026-04-18]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250704.1602.016>.
- [24] 薛蕾, 刘小碛, 陶伟婷, 等. 川芎嗪通过 miR-143-3p 靶向调节 LIMK1/cofilin 通路减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤[J]. 临床肺科杂志, 2025, 30(1):13-23.
- [25] 黄希健, 赵金鑫, 罗礼键, 等. 银杏内酯 B 对脂肪肝小鼠肝脏缺血再灌注损伤的影响及其机制[J]. 精准医学杂志, 2024, 39(5):408-412.
- [26] 孙洋. 基于“瘀毒致风”理论解析二氢杨梅素与三七皂苷 R1 调控 CKLF1 治疗缺血性脑卒中机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2024.
- [27] 唐可言, 江湖如, 孙沐, 等. 基于生信分析和实验验证探讨槲皮素通过分子伴侣介导的自噬抑制 GPX4 降解缓解脑缺血损伤的作用机制[J/OL]. 中国药理学通报, 2025-09-22 [2026-04-18]. <https://link.cnki.net/urlid/34.1086.R.20250909.0933.002>.
- [28] 贺晨明, 林玲, 郭鑫鑫, 等. 中药苷类化合物防治缺血性脑卒中作用机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(9):134-139.
- [29] 周盼盼, 崔应麟, 张文涛, 等. 细胞自噬在脑缺血损伤中的作用及中药调控机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(8):1650-1658.
- [30] 魏礼洲, 刘卫平, 费舟, 等. 丹酚酸 A 对大鼠脑缺血/再灌注损伤及抗氧化酶活性的影响[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(23):4447-4450.
- [31] 周盼盼, 杨潼, 王姝瑞, 等. 缺血性脑损伤中铁死亡及中药干预调控的作用与机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(17):3675-3683.
- [32] 于宁, 宋囡, 曹媛, 等. 基于胆固醇外流探讨黄芩苷调控 NLRP3/caspase-1/GSDMD 改善动脉粥样硬化[J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(5):578-583.
- [33] 刘洪涛. 经鼻递送黄芩苷纳米粒子在缺血性脑损伤中的药理作用及其机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [34] 李娜, 穆亚平, 刘春英, 等. 黄芪甲苷对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤 NLRP3 炎性小体表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(4):402-409.
- [35] 陈艳, 高入春, 广可颜, 等. 黄芪甲苷抗高糖受损内皮祖细胞氧化应激损伤的机制研究[J]. 中医药导报, 2025, 31(1):8-12.
- [36] 曹琼丹, 杨育红, 唐富天, 等. 黄芪甲苷对高糖诱导的乳鼠心肌细胞氧化应激的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(5):27-30.
- [37] 成翠翠, 梁雨娟, 李星, 等. 基于 CREB 信号通路的脑卒中治疗中药研究进展[J]. 药学学报, 2024, 59(6):1538-1545.
- [38] 吴立国, 马蓉, 耿学斌. 雷公藤红素上调 Nrf2/SIRT3 信号通路缓解 H₂O₂ 诱导心肌细胞氧化应激损伤[J]. 心脏杂志, 2026(1):24-30.
- [39] 李自波, 郑亚秋. 丹参及其有效成分调控血管内皮细胞功能的药理作用机制研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(14):5324-5332.
- [40] 武文印, 武禹佳, 李艳, 等. 隐丹参酮调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对高糖诱导的血管内皮细胞自噬和凋亡的影响及作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(10):2454-2459.