

醒脑开窍中药治疗脑缺血再灌注损伤作用机制的研究进展

卢志刚^{1,2}, 杨昌明¹, 孔祥辉¹, 高志远¹, 张同梅^{3*}

(1. 湖北民族大学附属荆门市第一人民医院, 湖北 荆门 448000;

2. 风湿性疾病发生与干预湖北省重点实验室, 湖北 恩施 445000;

3. 华中科技大学同济医学院基础医学院, 武汉 430011)

[摘要] 脑缺血再灌注损伤(CIRI)是缺血性卒中(IS)的共同特征和主要病理生理机制,是脑组织在缺血缺氧的基础上恢复血液后,脑组织结构和功能损伤反而加重,甚至发生不可逆损伤的现象,严重影响患者生存质量,甚至危及生命。因此,寻找脑CIRI的确切机制和有效的治疗靶点及药物是目前迫切需要解决的问题。醒脑开窍中药在治疗CIRI方面应用广泛,成为IS的经典疗法。近年来学者运用现代科学方法对醒脑开窍中药的作用机制及治疗靶点进行了广泛深入的研究,发现活醒脑开窍中药可干预IS发生后的一系列变化过程,取得显著疗效。文章总结近醒脑开窍中药治疗CIRI的作用及其机制,包括抑制炎症反应和氧化应激、减轻脑水肿和兴奋性氨基酸毒性、减少细胞凋亡、促进血管新生及神经血管重塑及改善血脑屏障损伤等几个方面,以期明确醒脑开窍中药抗CIRI作用机制及重要靶点提供参考,为醒脑开窍中药脑保护的深入研究和应用提供思路。

[关键词] 醒脑开窍中药; 脑缺血再灌注损伤; 神经保护; 作用机制

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)24-0235-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212405

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211026.2228.004.html>

[网络出版日期] 2021-10-27 11:18

Mechanism of Chinese Medicine in Xingnao and Kaiqiao Against Cerebral Ischemia/ Reperfusion Injury: A Review

LU Zhi-gang^{1,2}, YANG Chang-ming¹, KONG Xiang-hui¹, GAO Zhi-yuan¹, ZHANG Tong-mei^{3*}

(1. The First People's Hospital of Jingmen Affiliated to Hubei Minzhu University, Jingmen 448000, China;

2. Hubei Provincial Key Laboratory of Occurrence and Intervention of Rheumatic Diseases, Enshi 445000,

China; 3. Preclinical Medicine School Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430011, China)

[Abstract] Cerebral ischemia/reperfusion injury (CIRI) is a common feature and the main pathophysiological mechanism of ischemic stroke (IS), which is caused by a blood reperfusion injury in ischemic brain tissues. It can aggravate brain tissue injury and cause irreversible brain damage, seriously affecting the quality of life or even the life of patients. Hence, we must find out the exact mechanism as well as the effective therapeutic drugs and targets for CIRI. The Chinese medicine effective in Xingnao (restoring consciousness) and Kaiqiao (opening orifices) has been widely used in the treatment of CIRI and serves as a classic therapy for IS. In recent years, scholars have conducted extensive and in-depth studies on the mechanism and therapeutic targets of Chinese medicine in Xingnao and Kaiqiao. They found that those drugs could interfere

[收稿日期] 20210713(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060813);湖北省自然科学基金面上项目(2020CFB722);湖北省卫生健康委员会面上项目(WJ2021M075);荆门市科技计划项目(2020YFZD025);风湿性疾病发生与干预湖北省重点实验室开放基金项目(PT022103)

[第一作者] 卢志刚,博士,副教授,从事脑血管病的基础与临床研究,Tel:0724-2305639,E-mail:602195413@qq.com

[通信作者] *张同梅,博士,副教授,从事痴呆及脑卒中的发病机制研究,Tel:027-83692738,E-mail:410006678@qq.com

with a series of changes after IS and achieve the remarkable curative effect. This study summarized the effect and mechanism of Chinese medicine in Xingnao and Kaiqiao in the treatment of CIRI, including reducing the inflammatory response and oxidative stress, alleviating brain edema and the toxicity of excitatory amino acids, reducing cell apoptosis, promoting angiogenesis and neurovascular remodeling, and improving blood-brain barrier injury. It is expected to provide references to clarify the mechanism and important targets of those drugs in resisting CIRI and ideas for the in-depth investigation and application of brain protection of Chinese medicine in Xingnao and Kaiqiao.

[Keywords] Chinese medicine in Xingnao and Kaiqiao; cerebral ischemia/reperfusion injury (CIRI); neuroprotective effect; mechanism of action

缺血性中风(IS)是全球范围内导致死亡和长期残疾的主要原因之一^[1],仅在美国每年就有79.5万人遭受新的或复发的中风,其中87%是IS^[2]。对于急性IS,使用组织型纤溶酶原激活剂(tPA)静脉溶栓和/或使用抽吸装置和支架取栓的独立或联合疗法已证明能够快速、安全、有效地再通^[3-5]。然而,急性脑缺血再通后出现的再灌注在挽救濒临梗死的神经细胞同时,也会加重神经细胞的损伤^[6],导致临床症状恶化。许多临床和动物实验研究均证实了IS致脑缺血再灌注损伤(CIRI)和脑损伤发病机制的复杂性。CIRI的病理过程涉及兴奋性氨基酸(EAAs)毒性、炎症反应、氧化应激、自由基产生、脑水肿、神经元凋亡/死亡等多个步骤,均由脑缺血损伤诱导^[7]。因此,迫切需要新的药物治疗CIRI具有非常重要的现实意义。

CIRI均属于中医学的“中风”范畴,肝肾阴虚,气血衰少为致病之本,其病机总不离气血逆乱,脑窍闭阻之根本^[8],窍闭神昏是中风急性期的主要病机,此期治以醒脑开窍为佳,而包括复方及注射剂在内的醒脑开窍中药(麝香、冰片、苏合香、安息香、石菖蒲、苏合香丸、安宫牛黄丸、醒脑静注射液等)具有醒神开窍、安神定志的功效,在长期临床治疗中风病的过程中效果显著,疗效确切^[9]。近年来大量实验研究已初步证明醒脑开窍中药治疗CIRI的科学性,如能进一步发掘其治疗的明确靶点及具体机制将会带来新的思路及手段。本研究从醒脑开窍中药治疗CIRI的机制角度出发,本人在PubMed, Medline, 中国知网,万方数据库,维普网等数据库查询了近年来公开发表的关于醒脑开窍中药与CIRI基础研究相关的文献,以期探讨此类中药治疗CIRI的作用靶点及其脑保护机制,阐释醒脑开窍的科学内涵。

1 抑制炎症反应

炎症反应是加重CIRI的重要病理机制之一,受

损后激活的白细胞和内皮细胞会分泌大量的炎症因子,从而引起炎症反应,加重脑损伤程度^[10]。因此,针对脑缺血再通后神经细胞炎症可能是一种潜在的神经保护方法。大量研究发现,醒脑静注射液明显改善线栓法大鼠脑中动脉栓塞(MCAO)大鼠神经功能缺损评分,减少脑缺血组织中Toll样受体4(TLR4),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和NADPH氧化酶亚单位4(NOX4)的表达,抑制低密度脂蛋白(ox-LDL),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),MMP-9,白三烯B4(LTB4),白三烯D4(LTD4),脂肪氧化酶5(5-LOX)及半胱氨酰白三烯(Cys LTs)的水平和相关受体(Cys LT1和Cys LT2)的表达,减轻炎症反应起到缓解CIRI作用^[11-16]。醒脑静能显著缩小大鼠脑中动脉内线栓阻断法(MCAO)大鼠脑梗死面积,改善神经功能评分,降低大鼠脑组织和体外人脑微血管内皮细胞(HBMECs)SIRT1通路相关介质核转录因子- κ B(NF- κ B)/p65,NF- κ B抑制蛋白(I κ B)- α ,血管细胞黏附分子1(VCAM-1),细胞间黏附分子-1(ICAM-1),TNF- α ,白细胞介素-1 β (IL-1 β)和IL-6的水平,增强SIRT1的表达,通过抑制炎症反应改善CIRI^[17]。安宫牛黄丸(1.5 g·kg⁻¹)可明显改善MCAO大鼠的神经功能缺损评分,减少脑梗死体积,降低脑组织内TNF- α ,IL-1 β 的表达^[18],上调IL-10水平^[19],下调MMP-9与AQP4的表达^[20]。不同剂量的麝香剂量组(25,50 mg·kg⁻¹),冰片剂量组(25,50 mg·kg⁻¹)可有效改善MCAO大鼠的神经功能缺损症状,减轻脑组织5-LOX和环氧酶2(COX-2)的活性及海马CysLT2蛋白的表达,抑制炎症导致的脑损伤^[21],冰片可减少TNF- α 含量起到神经保护作用^[22]。冰片也可逆转体外糖氧剥夺再灌注(OGD/R)诱导的神经元损伤、核凝集和线粒体膜电位消散,抑制促炎因子的释放和I κ B α 的降解,并抑制糖氧剥夺再灌注(OGD/R)诱导的NF- κ B p65核转位,表明冰片通过抑制炎症因子的释放发挥CIRI

神经保护作用^[23]。文静等^[24]发现苏合香可明显升高MCAO大鼠血清中血管内皮生长因子(VEGF),神经生长因子(NGF),降低IL-1 β ,TNF- α 的含量起到脑保护作用。另外苏合香(10,50,100,200 g $\cdot$ L⁻¹)可降低OGD/R诱导的小鼠脑微血管内皮细胞(BEND3细胞)上清液中ICAM-1的含量,增加细胞活力而发挥作用^[25]。同时,苏合香可下调OGD/R所致的初级皮质星形胶质细胞NF- κ B的活化表达起到保护作用^[26]。具有芳香开窍作用的麝香、冰片、安息香和苏合香4味中药可降低MCAO大鼠TNF- α 含量^[27];降低缺血侧脑组织IL-1 β ,IL-6含量^[28],作用机制可能与其抑制炎症有关。

2 抑制氧化应激

脑缺血再灌注增加ROS的产生,反过来导致细胞氧化应激相关损伤、脂质过氧化、蛋白质氧化和DNA损伤,导致血脑屏障(BBB)的破坏和脑组织水肿^[29]。因此,缓解氧化应激反应可能是治疗CIRI的有效手段之一。醒脑静注射液可提高双侧颈总动脉夹闭的急性全脑缺血沙土鼠脑组织中丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活力,抗自由基损伤起到脑保护作用^[30]。醒脑静注射液也可降低“四动脉闭塞法”家兔血浆及脑组织中的MDA浓度及增强SOD活性而改善CIRI^[31]。石菖蒲有效成分 β -细辛醚、冰片、麝香酮及苏合香等四味芳香开窍药的挥发油可不同程度减少双侧颈总动脉闭塞再灌注及MCAO大鼠脑含水量,增高SOD和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量,显著降低MDA含量,起到改善脑缺血损伤作用^[32-33]。含人工麝香或天然麝香(167.333 g $\cdot$ kg⁻¹)的安宫牛黄丸可显著改善MCAO大鼠的神经症状、减少脑梗死范围及降低对缺血侧脑组织LDH含量,并显著升高SOD活力起到脑保护作用^[34]。苏合香挥发油(10,20,40 μ mol $\cdot$ L⁻¹)可提高OGD/R大鼠皮层细胞的存活率和SOD活性,降低细胞凋亡率,下调MDA水平表达,并均呈浓度依赖性,从而保护CIRI^[35]。醒脑静注射液中的活性成分(麝香酮和天然冰片均为10 μ mol $\cdot$ L⁻¹)可明显升高OGD/R诱导的PC12细胞活力及抗氧化酶[SOD和人过氧化氢酶(CAT)]的活力,减少乳酸脱氢酶(LDH)的水平,通过调控氧化应激发挥抗OGD/R损伤的作用^[36]。

3 减轻脑水肿,减少细胞凋亡

脑缺血时脑细胞内ATP生成降低,Na⁺-K⁺-ATPase结合酶活性明显下降,抑制脑细胞膜上的离子泵活性,细胞内Na⁺排出减少而水钠潴留导致脑

水肿的发生^[37]。凋亡已被证明在CIRI中发挥作用,抑制细胞凋亡是IS潜在的治疗靶点^[38]。醒脑静注射液有效减轻MCAO大鼠脑缺血损伤神经元损伤,降低神经功能缺损评分,缩小脑梗死体积,可部分逆转脑组织半暗区抗凋亡蛋白Bcl2/促凋亡蛋白Bax的比值,显著提高脑组织中磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)水平,升高NO水平,抑制OGD/R诱导的人脑微血管内皮细胞(HBMECs)凋亡,其机制可能与PI3K/Akt/eNOS信号通路的激活有关^[39]。醒脑静注射液(15 mL $\cdot$ kg⁻¹)显著增加MCAO大鼠白细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白表达,下调Bax蛋白表达,降低脑组织细胞凋亡百分比^[40]。醒脑静(1.8 mL $\cdot$ kg⁻¹)可显著减少MCAO大鼠脑梗死面积、脑水肿面积及半暗带丢失率,下调凋亡相关蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase-3)以及上调自噬相关蛋白(Beclin-1)的表达,增加紧密连接相关蛋白ZO-1以及Claudin-5蛋白的表达,保护血管内皮基膜和BBB紧密连接的完整性,有效保护神经元^[41]。安宫牛黄丸(100,200,400 mg $\cdot$ kg⁻¹)显著改善MCAO大鼠神经功能缺损症状,上调神经元内磷酸化Akt的表达,减少神经元凋亡比率,抑制神经元凋亡的发生^[42]。方永奇等^[43]发现石菖蒲提取液可抑制CIRI大鼠脑电活动,减轻脑水肿发挥醒脑开窍作用。麝香配伍冰片可有效防止颈内动脉闭塞再灌注大鼠皮质内突触数量的减少,对神经元突触超微结构有保护作用^[44]。 β -细辛醚显著改善双侧颈总动脉夹闭再灌注大鼠的脑皮质和海马神经细胞凋亡,同时降低大鼠脑皮质和海马神经细胞Bax基因的表达发挥脑保护作用^[45]。

4 改善BBB损伤

脑缺血再灌注发生后,大量的蛋白水解酶的产生及白细胞浸润,微血管内皮细胞的密切连接受损,基质金属蛋白酶升高,破坏了BBB通透性,致使CIRI的进一步加重^[46]。醒脑静注射液(10 mL $\cdot$ kg⁻¹)可上调“四血管闭塞法”大鼠ZO-1表达后,降低脑组织EB含量来改善BBB通透性^[47]。醒脑静注射液可提高MCAO大鼠损伤后的存活率,减少梗死面积,改善神经功能缺损,上调紧密连接蛋白和ZO-1的表达,抑制含NLR家族Pyrin域蛋白3(NLRP3)炎症小体来修复BBB损伤^[48-49]。具有芳香开窍作用的冰片、麝香、苏合香、安息香及其不同提取部位可显著降低颈总动脉闭塞再灌注小鼠脑组织中EB含量,改善BBB通透性损伤^[50];降低MCAO大鼠缺血侧脑组织中VEGF与MMP-9含量,修复缺血侧半球额

顶区皮质血脑屏障的超微结构,减轻毛细血管内皮细胞和星型胶质细胞水肿^[51]。麝香配伍冰片可降低MCAO大鼠ICAM-1,淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1),MMP-9和水孔蛋白-4(AQP-4)的表达,升高伊文思蓝(EB),NGF的含量和上调基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)的表达^[52-53],减轻CIRI后BBB超微结构损伤而发挥醒脑开窍的作用。人工麝香($0.2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)可降低MCAO大鼠脑组织血脑屏障基底膜细胞外基质的降解和调节BBB的通透性,减轻脑缺血后脑水肿^[54]。苏合香显著改善MCAO大鼠的神经行为学评分,通过调节凝血功能来增加缺血状态下BBB的通透性起到脑保护作用^[55]。石菖蒲煎剂($7.5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)降低MCAO大鼠脑含水量及脑EB的含量,能有效改善BBB通透性^[56]。

5 促进血管新生及神经血管重塑

脑缺血发生后,血管新生在脑微循环修复重建过程中起到重要作用^[57],而神经血管单元促进细胞分泌、释放出相关的促血管新生因子(如VEGF),最终导致了缺血区血管生成^[58]。醒脑静注射液($10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)可上调颈总动脉闭塞再灌注大鼠血清S100B蛋白,VEGF和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达起到脑保护作用^[59]。文静等^[60]发现安息香显著降低MCAO大鼠神经功能评分,降低脑组织含水量、脑水肿率及脑梗死率,显著升高VEGF,人血管生成素-1(ANG-1),转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)浓度,减轻皮层及海马CA1区损伤,发挥开窍醒神功效改善CIRI作用。苏合香($0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)显著降低MCAO大鼠脑缺血后第21,28天的神经功能缺损评分,增加缺血脑组织周边中的CD31,SYP阳性表达量,其机制可能是促进脑缺血后长期神经功能恢复及内源性神经血管重塑^[61]。

6 减轻EAA s毒性,调节内源性代谢物

EAA s是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质,过量的EAA s对神经系统具有明显的神经毒性作用,是引起CIRI的重要因素之一^[62]。在脑缺血的发病机制中,EAA s毒性激活N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体,诱导钙内流和氧化应激。醒脑开窍药多味辛而芳香,善走窜入心经,有助于开窍醒脑之功效。实验研究发现芳香开窍药容易透过BBB进入脑内,并有效提高其他药物在脑内的浓度,提高其药物功效^[63]。安宫牛黄丸可部分逆转脂多糖(LPS)所致皮层单胺类神经递质的改变,包括去5-羟色胺、代谢产物5-羟吲哚乙酸和去甲肾上腺素含量,升高肾上腺素、降低3,4-二羟基苯乙酸的

含量,这可能是安宫牛黄丸发挥醒脑开窍作用的机制之一^[64]。采用气相色谱-四级杆飞行时间质谱联用系统分析发现苏合香可调节血瘀阻证大鼠血清中14个潜在的生物标志物,有效纠正体内紊乱的代谢网络^[65]。利用气相色谱-质谱联用技术对大鼠血浆中内源性代谢物分析揭示出麝香冰片可调节与脑缺血相关的生物标志物的量,从而发挥CIRI脑保护作用的生物机制^[66]。石菖蒲的有效成分($7.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)明显降低双侧颈总动脉闭塞再灌注大鼠脑纹状体区细胞外液中氨基酸类神经递质天门冬氨酸、谷氨酸含量,减少EAA s过度释放的毒性,起到脑保护作用^[67]。麝香酮可显著增加CIRI模型PC12细胞活力,减少线粒体膜电位崩溃, Ca^{2+} 超载和谷氨酸诱导的细胞凋亡;抑制了谷氨酸诱导的 Ca^{2+} /钙调素依赖蛋白激酶II型(CaMK II)和ASK1/JNK/p38信号通路的激活,通过减少 Ca^{2+} 内流,保护PC12细胞免受谷氨酸诱导的凋亡^[68]。麝香酮($3.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)可明显减少MCAO大鼠海马区脑组织S100 β 蛋白释放,减轻EAA s毒性发挥作用^[69]。

根据上述实验研究发现醒脑开窍中药、复方及注射液对于CIRI的治疗涉及多方位,多靶点,作用机制复杂多样,可从不同方面对CIRI起到保护作用。见表1。

7 总结与展望

近年来,醒脑开窍中药在防治CIRI方面取得了大量令人瞩目的研究成果,许多醒脑开窍中药有效成分、复方及注射剂在药理实验及临床应用研究中表现出较显著的治疗效果,由于醒脑开窍中药所含有效成分的复杂多样,利于相互协同作用于CIRI的多个病理环节与作用靶点,证实了醒脑开窍中药从不同靶点及各种机制在治疗CIRI方面的有效性,为明确醒脑开窍中药治疗IS提供了客观指标和科学依据。但是醒脑开窍中药治疗CIRI的研究仍有许多方面需要进一步深入。首先,目前大量研究发现醒不同脑开窍中药均可对CIRI的同一靶点发挥作用,但作用机制研究不明确,研究指标比较单一,研究范围相对较局限,其对该靶点的作用途径有何异同仍不清楚。这些困惑的阐释将为从醒脑开窍中药中开发出新的治疗CIRI药物,并且为解释醒脑开窍中药治疗CIRI的科学内涵奠定实验基础。另外,有关CIRI的病理机制十分复杂,多种病理机制及不同靶点密切联系、相互作用,而醒脑开窍中药及其复方在治疗CIRI表现出较好的疗效,这表明醒脑开窍中药治疗CIRI是全方位及多靶点的。基于醒脑

表 1 醒脑开窍中药治疗 CIRI 相关实验研究

Table 1 Experimental study on treatment of CIRI with therapeutic methods for Xingnao and Kaiqiao therapy

醒脑开窍药物	作用机制	评价模型	应用	参考文献
麝香	下调 NO,MDA,IL-1 β ,IL-6,TNF- α ,S100 β 及 ET-1 含量,减少 NF- κ B,CysLT2, ICAM-1,LFA-1,MMP-9 和 AQP-4 的表达,减少 5-LOX,COX-2,GSH-PX 及 NOS 活性,提高 SOD 活性,减少脑含水量,升高 Bcl-2 含量,下降 Bax 含量,上调 EB 含量,NGF 及 TIMP-1 的表达,减少释放,减轻 EAAs 毒性	MCAO 模型大鼠	体内	[21,27-28,32-33,53,55,69]
	减少线粒体膜电位崩溃,LDH 释放,Ca ²⁺ 超载,ROS 产生和谷氨酸诱导的细胞凋亡;降低 NR1 蛋白的表达,抑制 CaMK II 和 ASK1/JNK/p38 信号通路的激活	OGD/R 诱导的 PC12 细胞	体外	[69]
冰片	下调 NO,MDA,IL-1 β ,IL-6,ET-1 与 TNF- α 含量,NOS 活性及 ICAM-1,LFA-1A,CysLT2,MMP-9 和 AQP-4 的表达,减轻 5-LOX 和 COX-2 活性,增加 SOD,GSH-PX 和 MPO 活性,升高 Bcl-2 含量,下降 Bax 含量,上调 EB 含量,NGF 及 TIMP-1 的表达,改善血脑屏障通透性,减少脑含水量。	MCAO 模型大鼠	体内	[21-22,27-28,32-33,52-53]
	减轻细胞内 ROS 和 iNOS/NO 通路,抑制炎症因子释放和抑制 Caspase 相关的凋亡	OGD/R 诱导的神经元	体外	[23]
苏合香	降低上清液中 TNF- α 和 ICAM-1 的含量,减轻 NF- κ B 的活化表达,增加细胞活力和 LDH 释放量	OGD/R 诱导的 BEND3 细胞及皮质星形胶质细胞	体外	[25-26]
	提高神经细胞存活率和 SOD 活性,降低凋亡率,MDA 水平,下调 Caspase-3 及 TLR9 表达	OGD/R 诱导的皮层细胞	体外	[35]
	降低 NO,MDA,ET-1,IL-1 β ,IL-6,TNF- α 含量,NOS 活性及变性细胞指数,升高 Bcl-2 含量,下降 Bax 含量,增加 VEGF,NGF,CD31,SYP 表达,改善神经行为学评分,延长 PT,TT,降低 FIB,增强血脑屏障通透性,降低脑梗死率,脑指数及脑含水量	MCAO 模型大鼠	体内	[24-28,32-33,56,60]
安息香	下调 NO,MDA,ET-1,IL-1 β ,IL-6,TNF- α 含量,提高 SOD 和 GSH-P 活性,抑制 NOS 活性,减少脑含水量,升高 Bcl-2 含量,下降 Bax 含量,升高 VEGF,TEK,ANG-1,TGF- β_1 含量,改善皮层及海马 CA1 区损伤	MCAO 模型大鼠	体内	[27-28,32-33,60]
石菖蒲	抑制脑电活动,减轻脑皮质和海马神经细胞凋亡,抑制 Bax 基因表达,增加脑 EB 含量,改善 BBB 通透性,降低纹状体区细胞外液中氨基酸类神经递质天门冬氨酸,谷氨酸含量,减少 EAAs 过度释放的毒性	MCAO 模型大鼠	体内	[43,45,56,67]
安宫牛黄丸	降低 TNF- α ,IL-1 β ,MMP-9,AQP-4 及 iNOS 的表达,降低 LDH 含量,升高 SOD 活性,上调 IL-10 及神经元内磷酸化 Akt 的表达,改善神经功能评分,减少脑梗死体积,减少引起的神经元凋亡比率	MCAO 模型大鼠	体内	[18-20,34,42]
醒脑静注射液	降低 NF- κ B/p65,VCAM-1,ICAM-1,TNF- α ,IL-1 β ,IL-6,TLR4,I κ B α ,MMP-9,MPO,ROS,MDA,VEGF,5-LOX,LTB4,Cys LTs,NLRP3 炎症小体,NOS 活性和 NOX4 的表达水平,下调 Caspase-3 及上调 Beclin-1 的表达,增加 S100B 蛋白,VEGF,HIF-1 α ,T-AOC 的含量,ZO-1,Claudin-5 及 SIRT1 的表达,上调 mRNA 表达水平,减轻神经元损伤,逆转半暗区 Bcl-2/Bax 比值,升高 PI3K/Akt 及 NO 水平,缓解微血管损伤,保护血管内皮基膜和血脑屏障紧密连接的完整性,保护血脑屏障的完整性,缩小脑梗死面积,改善神经功能评分和形态学改变	MCAO 模型大鼠	体内	[11-17,39,49,59]
	提高 MDA 含量和 SOD 活性	颈总动脉夹闭模型沙土鼠	体内	[30]
	降低 MDA 浓度及增强 SOD 活性	“四动脉闭塞法”模型家兔	体内	[31]
	降低 NF- κ B/p65,I κ B α ,VCAM-1,ICAM-1,TNF- α ,IL-1 β 和 IL-6 水平,上调 SIRT1 表达;逆转 eNOS 磷酸化和 NO 水平下调,增加细胞活力和降低凋亡率	OGD/R 诱导的 HBMECs	体外	[17,39]
	升高细胞活力,增加 SOD 和 CAT 的活性,减少 LDH 释放	OGD/R 诱导的 PC12 细胞	体外	[36]

开窍中药的多成分、多途径协同作用的特点,在以后的研究中可结合神经病学、药理学、分子生物学、中医学及中药学等不同学科,系统全面解析醒脑开窍中药内在的活性成分在不同分子靶点对 CIRI 进行干预,挖掘临床治疗 IS 的有效方药,进一步阐释醒脑开窍中药治疗 CIRI 的作用机制。相信随着相

关基础实验研究和大量临床实践的循序推进,CIRI 治疗困惑的现状定会取得突破性进展,醒脑开窍中药在治疗 IS 中会进一步发挥重要作用。

[参考文献]

- [1] BENJAMIN E J,VIRANI S S,CALLAWAY C W,et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a

- report from the american heart association [J]. *Circulation*,2018,137:e67-e492.
- [2] DIRNAGI U, SIMON R P, HALLENBECK J M. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection [J]. *Trends Neurosci*,2003,26(5):248-254.
- [3] CAMPBELL B C, MITCHELL P J, KLEINIG T J, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection [J]. *N Engl J Med*,2015,372(11):1009-1018.
- [4] NOGUEIRA R G, JADHAV A P, HAUSSEN D C, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct [J]. *N Engl J Med*,2018,378(1):11-21.
- [5] RIBO M, MOLINA C A, C0BO E, et al. Association between time to reperfusion and outcome is primarily driven by the time from imaging to reperfusion [J]. *Stroke*,2016,47(4):999-1004.
- [6] ELTZSCHIG H K, ECKLE T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation [J]. *Nat Med*,2011,17(11):1391-1401.
- [7] ZHU L, HE D, HAN L, et al. Stroke research in China over the past decade: analysis of NSFC funding transl [J]. *Transl Stroke Res*,2015,6(4):253-256.
- [8] 杨小钰,黄海红,湛泽芳,等. 张伟. 脑缺血再灌注后炎症反应研究进展及中西医结合防治思路[J]. *中国现代医药杂志*,2019,21(12):95-99.
- [9] 田超,袁梦晨,王晓峰,等. 醒脑开窍药治疗中风病实验研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志* [J].2018,16(15):2158-2161.
- [10] CHEN C Y, LI T T, ZHAO Y C, et al. Platelet glycoprotein receptor 1b blockade ameliorates experimental cerebral ischemia-reperfusion injury by strengthening the blood-brain barrier function and anti-thrombo-inflammatory property [J]. *Brain Behav Immun*,2018,69:255-263.
- [11] 王振凤,田克姚,刘南海. 醒脑静注射液对MCAO大鼠神经功能、神经细胞炎症及氧化应激损伤的影响[J]. *中国现代医生*,2020,58(36):36-39.
- [12] 李震,陈磊,肖明,等. 醒脑静注射液在急性脑出血治疗中的临床疗效和安全性[J]. *世界中医药*,2019,14(3):661-665.
- [13] 李敏,武璞,吕腾,等. 醒脑静提取物对脑缺血再灌注炎症损伤 5-LOX-CysLTs-CysLT 通路的影响[J]. *中药药理与临床*,2015,31(6):131-134.
- [14] 廖卫宁,杨丽,张合,等. 基于TLR4/NF- κ B信号通路探讨醒脑静改善反复缺血-再灌注脑损伤小鼠学习记忆能力的作用研究[J]. *中国医学创新*,2019,16(21):30-34.
- [15] 武璞. 醒脑静抗大鼠脑缺血再灌注炎症损伤机制的研究[D]. 咸阳:陕西中医药大学,2015.
- [16] 李春雷,黄川锋,张峰. 醒脑静注射液联合醒脑窍法对脑缺血再灌注大鼠血清及脑组织炎症因子水平的影响[J]. *中国临床药理学杂志*,2016,32(20):1873-1877.
- [17] ZHANG Y M, QU X Y, TAO L N, et al. XingNaoJing injection ameliorates cerebral ischaemia/reperfusion injury via SIRT1-mediated inflammatory response inhibition [J]. *Pharm Bio*,2020,58(1):16-24.
- [18] 颜俊文,陈澜,王艳英,等. 安宫牛黄丸对大鼠脑缺血再灌注损伤和脑外伤的保护作用[J]. *遵义医学院学报*,2017,40(3):249-253.
- [19] 刘宗涛,沙地克·沙吾提,李继彬,等. 安宫牛黄丸对实验性大鼠脑缺血的保护作用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2011,9(6):710-712.
- [20] 李继中,江艳,曾艳,等. 安宫牛黄丸对大鼠急性脑缺血再灌注 MMP9、AQP4 表达的影响[J]. *遵义医学院学报*,2019,42(4):412-415.
- [21] 刘磊,卫昊,徐立. 不同剂量麝香、冰片对大鼠脑 IR 模型神经功能缺损评分、脑 COX-2 和 5-LOX 活性及海马 CysLT2 表达的影响[J]. *临床和实验医学杂志*,2018,17(12):1241-1244.
- [22] 邵新然,蔡克瑞,贾茹,等. 冰片对脑缺血再灌注损伤模型大鼠炎症反应和血脑屏障通透性的影响[J]. *中国临床药理学杂志*,2018,34(13):1558-1560.
- [23] LIU R, ZHANG L, LAN X, et al. Protection by borneol on cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reperfusion: involvement of anti-oxidation and anti-inflammation through nuclear transcription factor κ B signaling pathway [J]. *Neuroscience*,2011,176:408-419.
- [24] 文静,王建,陈念,等. 苏合香对永久性大脑中动脉栓塞大鼠模型的脑保护及其机制研究[J]. *时珍国医国药*,2017,28(10):2305-2308.
- [25] 赵培,岳少乾,马妍. 苏合香对脑微血管内皮细胞氧糖剥夺/复氧损伤的影响[J]. *中国临床药理学杂志*,2016,32(9):847-849.
- [26] ZHANG M, MA Y, CHAI L J, et al. Storax protected oxygen-glucose deprivation/reoxygenation induced primary astrocyte injury by inhibiting NF- κ B activation *in vitro* [J]. *Front Pharmacol*,2019,9:1527.
- [27] 倪彩霞,曾南,汤奇,等. 芳香开窍药对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及其机制初探[J]. *中药药理与临床*,2010,26(5):64-66.
- [28] 倪彩霞,曾南,苟玲,等. 芳香开窍药对脑缺血再灌注损伤大鼠保护作用机制的研究[J]. *中药药理与临床*,2011,27(5):65-68.

- [29] KASSNER A, MERALI Z. Assessment of blood-brain barrier disruption in stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3310-3315.
- [30] 张红波, 代建峰, 张宾辉. 醒脑静注射液对脑缺血再灌注氧化损伤的实验研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2006, (3): 233-234, 237.
- [31] 王万铁, 陈寿权, 王卫, 等. 醒脑静注射液对实验性脑缺血及再灌注损伤中氧自由基水平的影响[J]. *中医药学刊*, 2004, 22(3): 434-435.
- [32] 黄丽, 朱彩霞, 张芹欣, 等. 四种开窍药对急性不完全性脑缺血再灌注损伤模型大鼠的脑保护作用[J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(8): 77-82.
- [33] 倪彩霞, 曾南, 汤奇, 等. 芳香开窍药对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及其机制初探[J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(5): 64-66.
- [34] 董世芬, 楼黎明, 等. 安宫牛黄丸(含天然麝香或人工麝香)对实验性脑缺血的保护作用[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2013, 15(1): 85-90.
- [35] 陈雨, 林高城, 白亮. 苏合香挥发油对脑缺血再灌注诱导神经细胞损伤的影响[J]. *中成药*, 2020, 42(12): 3298-3302.
- [36] 黄菊阳, 王昭昕, 王少侠, 等. 醒脑静注射液活性成分对氧糖剥夺/复氧损伤的PC12细胞的保护作用研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10): 1337-1340.
- [37] 张颖, 蒋玉凤, 刘智勤, 等. 丹酚酸B对小鼠脑缺血不同时间脑能量代谢及脑水肿的作用[J]. *药学报*, 2007, 42(12): 1250-1253.
- [38] SHU Q, FAN H, LI S, et al. Protective effects of Progranulin against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing endoplasmic reticulum stress and NF- κ B activation in reactive astrocytes[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8): 6584-6597.
- [39] ZHANG Y M, QU X Y, ZHAI J H. Xingnaojing injection protects against cerebral ischemia reperfusion injury via PI3K/Akt-mediated eNOS phosphorylation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, doi: 10.1155/2018/2361046.
- [40] 沈婷, 袁婕, 常莎, 等. 醒脑静联合缺血预适应对脑缺血再灌注损伤大鼠细胞凋亡的影响[J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2020, 17(5): 30-33.
- [41] 吴丽君. 醒脑静注射液保护脑缺血急性期半暗带损伤的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [42] 王国骅, 向军, 兰瑞, 等. 安宫牛黄丸对急性缺血大鼠神经元凋亡及其磷酸化Akt表达的影响[J]. *中成药*, 2012, 34(10): 1866-1869.
- [43] 方永奇, 李翎, 邹衍衍, 等. 石菖蒲对缺血-再灌注脑损伤大鼠脑电图和脑水肿的影响[J]. *中国中医急症*, 2003, 12(1): 55-56, 6.
- [44] 夏鑫华, 刘亚敏, 赵光峰, 等. 麝香配伍冰片对局灶性脑缺血再灌注大鼠神经元突触超微结构的影响[J]. *江西中医学院学报*, 2008, 20(1): 56-58.
- [45] 方永奇, 匡忠生, 谢宇辉, 等. 石菖蒲对缺血再灌注脑损伤大鼠神经细胞凋亡的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2002, 11(17): 1647-1649.
- [46] 杨迪, 王桂敏, 翟宏颖. 菖丝子黄酮对脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑组织中炎症反应的影响[J]. *中国药房*, 2013, 24(11): 979-982.
- [47] 钟志越, 李炳, 刘明, 等. 醒脑静注射液对全脑缺血再灌注大鼠血脑屏障ZO-1表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(7): 1320-1323.
- [48] XIAO Y Q, ZHANG Y M, TAO L N, et al. XingNaoJing injections protect against cerebral ischemia/reperfusion injury and alleviate blood-brain barrier disruption in rats, through an underlying mechanism of NLRP3 inflammasomes suppression[J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(7): 498-505.
- [49] 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.
- [50] 倪彩霞, 曾南, 汤奇, 等. 芳香开窍药对脑缺血再灌注损伤小鼠血脑屏障通透性的影响[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(11): 2639-2640.
- [51] 倪彩霞, 曾南, 许福会, 等. 芳香开窍药对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障影响的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(18): 2562-2566.
- [52] 赵光峰, 刘亚敏, 黄宏敏, 等. 芳香开窍法对大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障超微结构损伤及AQP-4表达的影响[J]. *海南医学*, 2013, 24(14): 2029-2031.
- [53] 刘亚敏, 赵光峰, 夏鑫华, 等. 麝香配伍冰片对缺血再灌注损伤后血脑屏障的影响[J]. *北京中医药*, 2009, 28(6): 459-462.
- [54] 徐秋英, 刘亚敏, 沈强, 等. 人工麝香对大鼠局灶性脑缺血再灌注后大脑MMP-9 mRNA及其蛋白表达的影响[J]. *热带医学杂志*, 2011, 11(8): 875-878, 997.
- [55] 李东娜, 马静, 李莉莉, 等. 苏合香对脑缺血再灌注损伤大鼠的脑保护及血脑屏障开放作用研究[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(10): 1977-1982.
- [56] 肖一鑫, 章纪叶, 刘佳奕, 等. 石菖蒲煎剂对不同时长急性脑缺血再灌注大鼠BBB保护效应的研究[J]. *成都中医药大学学报*, 2016, 39(2): 32-35.
- [57] ZHAO G C, YUAN Y L, CHAI F R, et al. Effect of *Melilotus officinalis* extract on the apoptosis of brain tissues by altering cerebral thrombosis and inflammatory mediators in acute cerebral ischemia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1346-1352.
- [58] CHENG C Y, HO T Y, HSIANG C Y, et al. *Angelica*

- sinensis* exerts angiogenic and anti-apoptotic effects against cerebral ischemia-reperfusion injury by activating p38MAPK/HIF-1 α /VEGF-A signaling in rats[J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(8):1683-1708.
- [59] 刘颂华,胡结明,方锦霞,等. 醒脑静注射液对缺氧缺血性脑损伤大鼠 S100B 蛋白及低氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(12):1176-1178.
- [60] 文静,王建,陈念. 安息香对永久性大脑中动脉栓塞大鼠模型的保护作用及其机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(12):1683-1687.
- [61] 周敏,范祥,朱金墙,等. 苏合香早期干预促进大鼠脑缺血后长期神经功能修复[J]. *天津中医药*, 2017, 34(9):621-625.
- [62] RAMANATHAN M, BABU C S, JUSTIN A, et al. Elucidation of neuroprotective role of endogenous GABA and energy metabolites in middle cerebral artery occluded model in rats[J]. *Indian J Exp Biol*, 2012, 50(6):391-397.
- [63] 肖玉强,张良玉,唐海涛,等. 冰片促进砷剂透过血脑屏障实验研究中华神经外科疾病研究杂志, 2007, 6(3):244-246.
- [64] 朱坤杰,孙建宁,马长华,等. 安宫牛黄丸及重金属组分对内毒素脑损伤大鼠大脑皮层单胺类递质的影响[J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(10):949-953.
- [65] 牟菲,蔺瑞,张海悦,等. 基于代谢组学方法研究中药苏合香对冠心病心血瘀阻证大鼠的干预作用[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(5):620-627.
- [66] 李欢,夏鑫华,刘梅,等. 麝香配伍冰片干预局灶性脑缺血-再灌注损伤的代谢组学研究[J]. *中药材*. 2012, 35(8):1274-1279.
- [67] 张卫同,柴栋,徐珊,等. 石菖蒲对脑缺血大鼠纹状体氨基酸类神经递质含量变化的影响[J]. *中国应用生理学杂志*. 2014, 30(4):352-356.
- [68] YU L, WANG N, ZHANG Y, et al. Neuroprotective effect of muscone on glutamate- induced apoptosis in PC12 cells via antioxidant and Ca²⁺ antagonism [J]. *Neurochem Int*, 2014, 70:10-21.
- [69] 肖珍科,黎贤泰,王保,等. 麝香酮处理后 CIRI 模型大鼠海马组织中 S100 β 、NF- κ B 表达变化研究[J]. *陕西中医*. 2019, 40(10):1327-1329.
- [责任编辑 周冰冰]