



脑胶质细胞凋亡相关信号通路对缺血性脑卒中影响的现代研究进展

秦娜¹,刘馨越¹,郑淇元¹,张帅¹,陈天傲¹,曲怡²,王建波²,吴际³

(1. 辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2. 中医脏象理论及应用教育部重点实验室,辽宁 沈阳 110847;
3. 沈阳医学院,辽宁 沈阳 110034)

摘要:缺血性脑卒中(ischemic stroke,IS)又称脑梗死,是指由于脑的供血动脉(颈动脉和椎动脉)狭窄或闭塞、脑供血不足导致的脑组织缺血性坏死,而出现相应的神经功能缺损的脑血管疾病。IS后脑神经元损伤的病理、生理机制是研究最为活跃的领域之一,其机制十分复杂,可分为凋亡和坏死两种。其中凋亡过程主要是因为存在大量正性以及负性的可调控信号,因此凋亡可以作为脑缺血治疗的潜在靶点。未来要面对IS的预防、治疗以及康复等多方面的问题。文章讨论研究外源性凋亡途径、内源性凋亡途径以及途径中Bcl-2、Caspase家族以及NF- κ B等凋亡基因的相关作用机制与IS的关系。

关键词:缺血性脑卒中;凋亡;Bcl-2家族;作用机制;脑胶质细胞

中图分类号:R255.2

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)07-0120-05

Modern Research Progress on the Effect of Glial Cell Apoptosis - Related Signaling Pathways on Ischemic Stroke

QIN Na¹,LIU Xinyue¹,ZHENG Qiyuan¹,ZHANG Shuai¹,CHEN Tianao¹,QU Yi²,WANG Jianbo²,WU Ji³

(1. The First Clinical College of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;

基金项目:辽宁省教育厅项目(LJKMZ20221315,L202025);辽宁中医药大学大学生创新创业国家级项目(202210162012)

作者简介:秦娜(2001-),女,辽宁锦州人,本科在读,研究方向:中西医结合防治心脑血管疾病。

通讯作者:王建波(1991-)男,山西临汾人,实验师,博士,研究方向:中西医结合防治心脑血管疾病。E-mail:jianbotcm@163.com。

吴际(1971-)女,辽宁沈阳人,医师,硕士,研究方向:公共卫生。E-mail:15040228937@163.com。

肾阳,继而二阳俱虚,肾水上泛,袭心而悸、烦、喘,心肾皆病;治宜当温补心肾、活血利水,以仲景真武汤配伍红参、丹参,佐以安神定悸之远志、茯神等药,随证加减,药切病机,现经随访,患者诸症消失,可见用方准确。

6 小结

温通心肾是治疗心衰的根本,心肾阳气充沛,气行则血行,阳运则水行;利水是治疗本病的关键,祛除水饮痰瘀等实邪,血脉通利,“本虚”方能更好恢复。丹参、红参是张叶祥主任治疗RHF常用对药,二者相伍,具有内外同调、上下同治、交通心肾之功,正中RHF的病机,是张叶祥主任治疗RHF心肾同治的具体表现,能够提高临床疗效,故此对药治疗RHF的机制值得进一步研究。

参考文献

- [1] 张梦迪,赵志强,王贤良,等.难治性心力衰竭治疗研究进展[J].医学研究杂志,2022,51(9):24-26.
- [2] 安海英,黄丽娟,金敬善,等.益气温阳和活血利水法对充血性心力衰竭患者神经内分泌系统的影响[J].中国中西医结合杂志,2002,22(5):349-352.
- [3] 张叶祥.周宜轩教授以心肾同治法治疗难治性心力衰竭经验[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(7):798-799.
- [4] 王月,翟华强,鲁利娜,等.人参的本草考证及现代研究综述[J].世界中医药,2017,12(2):470-473,476.
- [5] 温玉,胡琨建,李欧,等.红参水煎液对心衰大鼠心功能及氧化应

激的影响[J].中国中医急症,2022,31(4):584-587.

- [6] JI Y,WANG T,ZHANG X,et al. Astragalosides increase the cardiac diastolic function and regulate the Calcium sensing receptor - protein kinase C - protein phosphatase 1 pathway in rats with heart failure [J]. Biomed Pharmacother,2018(103):838-843.
- [7] DONG Z,ZHAO P,XU M,et al. Astragaloside IV alleviates heart failure via activating PPAR alpha to switch glycolysis to fatty acid beta - oxidation [J]. Sci Rep,2017,7(1):2691
- [8] 单晓晓,洪帮振,刘洁,等.丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J].中国中药杂志,2021,46(21):5496-5511.
- [9] 张美齐,程抗,余利美,等.丹参酮IIA通过半乳糖凝集素-3抑制心肌重塑的机制研究[J].中华危重病急救医学,2022,34(6):640-645.
- [10] ZHANG X,WANG Q,WANG X,et al. Tanshinone IIA protects against heart failure post - myocardial infarction via AMPKs/mTOR - dependent autophagy pathway [J]. Biomed Pharmacother,2019(112):108599.
- [11] 金彩彩,张晓伟.抗心衰天然药物及活性化合物研究进展[J].药学报,2020,55(6):1147-1156.
- [12] ZHENG X,LIU H,MA M,et al. Anti - thrombotic activity of phenolic acids obtained from Salvia miltiorrhiza f. alba in TNF - α - stimulated endothelial cells via the NF - κ B/JNK/p38 MAPK signaling pathway [J]. Arch Pharm Res,2021,44(4):427-438.



2. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Viscera Theory and Application, Ministry of Education, Shenyang 110847, Liaoning, China; 3. Shenyang Medical College, Shenyang 110034, Liaoning, China)

Abstract: Ischemic stroke (IS), also known as cerebral infarction, refers to a cerebrovascular disease in which the cerebral supply arteries (carotid artery and vertebral artery) are narrowed or occluded, and the cerebral blood supply is insufficient, resulting in avascular necrosis of brain tissue, and resulting in corresponding neurological deficits. The pathological and physiological mechanism of neuronal injury after IS is one of the most active academic fields, its mechanism is very complex, and can be divided into two types: apoptosis and necrosis. There are a large number of positive and negative regulated signals in apoptosis, so they can be used as potential targets for the treatment of cerebral ischemia. In the future, we will have to face many problems such as prevention, treatment of IS, and post-illness rehabilitation. The objective of this review is to investigate the mechanisms of exogenous apoptotic pathways, endogenous apoptotic pathways, research apoptotic genes, such as Bcl-2, Caspase family, and NF- κ B, and elaborate their relationship with IS.

Keywords: ischemic stroke; apoptosis; Bcl-2 family; mechanism of action; glial cells in the brain

随着社会的发展和逐渐加剧的人口老龄化现象,脑血管疾病的发生率呈现逐年上升的趋势。缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)作为一个具有高发病率,高病死率和高致残率的疾病,给患者的身体和心理上都带来了较大负担,是全球第二大死因,仅次于缺血性心脏病^[1]。IS在中医中属于“中风”范畴,早在《黄帝内经》中就已经对中风进行了研究,其认为风痰入络、烦劳暴怒是导致中风发生的主要病因,而在后遗症期,其核心病机是气虚血瘀。中医理论认为,气与血是组成人体和维持生命运动的根本物质,在《灵枢·刺节真邪》中记载:“虚邪偏客于半身,其入深,内居营卫,营卫稍衰,则真气去,邪气独留,发为偏枯”。并且气血对于脑的生长发育和功能都具有重要作用,在《灵枢·邪气藏府病形》中记载:“十二经脉,三百六十五络,其血气皆上于面而走空窍”。脑为元神之府,主司全身神机运转,对人体的生命活动有主导的作用,必须通过气血的温煦和濡养才能产生神,从而进行正常的生理活动,如《素问·八正神明论篇》中云:“血气者,人之神”^[2]。因此在治疗时应注意益气养血,化瘀通络,从而达到更好的治疗效果。

星形胶质细胞(AS)是胶质细胞中体积较大的一类细胞,在哺乳动物的脑神经组织内广泛存在,其在中枢神经中的基础作用包括调节血脑屏障、促进神经再生、神经免疫调节、神经递质代谢和离子平衡等作用^[3]。有研究^[4]表明,不同的中枢神经系统损伤可以诱导产生至少两种类型具有不同作用的AS。随着对AS的深入研究,发现其与IS的关系十分密切。陈华波等的研究中可以看出,发生IS后,将激活两种对神经元作用不同的AS功能表型A1和A2,分别对IS起到有害及有益双重作用^[5]。

临床上,通过改善血液流变学指标、抗炎、减轻神经功能损伤以及抑制神经细胞凋亡等方式治疗IS^[6]。其中,AS凋亡与IS发生关系密切。

1 凋亡通路在IS脑胶质细胞中作用机制

Caspase是一种含有半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶,是一组存在于细胞质内具有相似结构的蛋白酶。在通常情况下,Caspase家族的成员会以非活性的酶原形式存在于细胞质内,主要由2个大亚基以及2个小亚基两两组合形成的异四聚体。在受激活后,大、小亚基的前体会被切割,形成两个活性亚基,再将大、小亚基之间切开,构成异源二聚体,2个异源二聚体再构成具有活性的四聚体。然后进行Caspase的级联反应,大量研究发现,Caspase与细胞凋亡的关系十分密切,因此一旦发生

级联反应,细胞中的酶将会被激活,这些酶能够降解细胞中存在的重要蛋白质,导致细胞发生不可逆性的凋亡。Caspase家族中成员较多,具有启动凋亡发挥作用的包括Caspase-2、Caspase-8、Caspase-9和Caspase-10;属于效应凋亡蛋白酶的包括Caspase-3、Caspase-6和Caspase-7^[7]。根据不同的起始Caspase,可以将凋亡分为三条途径,包括外源性凋亡途径、内源性凋亡途径和内质网途径。

1.1 外源性凋亡途径

外源性凋亡途径是通过胞外信号激活细胞内的凋亡酶Caspase而引起的细胞凋亡。IS发生时溶酶体内的溶酶体酶被释放,并参与神经细胞凋亡。溶酶体,是一种由单层膜包被的囊状结构,作为细胞中重要的细胞器之一,主要负责蛋白质的水解,与细胞凋亡的关系非常密切。由于IS的发生,导致脑内神经元凋亡,在此过程中溶酶体发挥了重要的作用。而发挥此作用的关键因素便是溶酶体内的溶酶体酶,其中蛋白组织酶是诱导神经元凋亡的一组非常重要的溶酶体酶。受到凋亡刺激后,可诱导溶酶体膜发生透化作用(LMP)^[8-9],进而选择性地释放溶酶体内的溶酶体酶:中蛋白组织酶等,最终导致神经元发生凋亡。因此,中蛋白组织酶在IS发生神经元凋亡的过程中,其促进凋亡的作用受到了广泛的关注。在中蛋白组织酶中,蛋白组织酶-D也是参与IS发生过程中神经元凋亡的重要成员之一。TAKUMA K等^[10]研究发现,由于H₂O₂作用于溶酶体内,从而引起AS发生凋亡的机制中,Cathepsin-D发挥了重要的作用,它作为Caspase-3的上游死亡诱导因子介导了Caspase引起凋亡反应的发生。同时,还可以通过抑制LAP/XIAP,进而抑制Caspase-9,从而达到控制细胞凋亡的目的。

1.2 内源性凋亡途径

内源性凋亡途径是通过线粒体释放凋亡酶激活因子激活Caspase而引起的细胞凋亡。其中Bcl家族与内源性凋亡途径的关系尤为密切,Bcl家族则是与Bcl-2高度同源分子的统称。Bcl-2基因是由白血病及滤泡性淋巴瘤中所分离出来的原位基因,最先在B细胞淋巴瘤中被发现,并因此命名。其作为细胞凋亡过程中的最主要基因之一,可以抑制由多种原因导致的细胞凋亡,因此Bcl-2又被称之为抑凋亡基因,同时也称之为“长寿基因”。此家族是一类保守的蛋白家族,在传统意义上,它们是控制线粒体外膜完整性和细胞凋亡的关键。Bcl家族最经典的是通过相互作用而产生促进凋亡和抑制凋亡的功能,一部分可以促进细胞凋亡,如Bax、Bak、Bok等;另一部分



则可抑制细胞凋亡,如 Bcl-2、Bcl-w、Mcl-1 等。

1.2.1 Bcl-2 与 Bax 的相互作用 Bax 是 Bcl-2 家族中促进细胞凋亡的基因,在没有凋亡信号刺激时,Bax 以非活性的形式分布在细胞质中,一旦有凋亡信号刺激,Bax 蛋白作为线粒体通路中的“杀手”,其在线粒体外膜上的寡聚作用被激活,就可以通过多聚化导致线粒体外膜的通透性(MOMP)断裂,从而导致促凋亡因子(包括 Cyt-C、AIF)向胞浆的外流,并引发 Caspase 类蛋白被激活,从而引起了细胞的凋亡过程^[11]。而 Bcl-2 对 Bax 有直接拮抗作用,因此 Bcl-2 蛋白会与 Bax 蛋白竞争在线粒体膜上的结合位点,使线粒体外膜上的孔道保持关闭状态,达到降低线粒体通透性的目的,进而抑制凋亡诱导因子进入细胞质后引起的细胞凋亡。同时,Bcl-2 与 Bax 还可以形成一种二聚体,进而抑制 Bax 促进细胞凋亡的作用^[12]。此外,Bcl-2/Bax 的比值是决定细胞是否会发生凋亡的重要因素,如果 Bcl-2/Bax 的比值升高,会促使 Bax-Bcl-2 异源二聚体形成,则可抑制细胞凋亡^[13]。在史婷婷等^[14]研究芹菜素处理后细胞凋亡及相关蛋白影响中指出,高剂量组芹菜素可以降低 Bax 的表达,使 Bcl-2/Bax 的比值升高,明显减少细胞凋亡的数量,从而抑制了细胞凋亡。

1.2.2 细胞色素 C 诱导细胞凋亡的作用 细胞色素 C(Cyt-C)是由 94~114 个氨基酸残基组成的球状血红素蛋白,存在线粒体内、外膜之间的内膜表面。在正常情况下,Cyt-C 不能进入到细胞内。一旦受到凋亡信号刺激后,线粒体所产生的能量将会受到影响,导致线粒体外膜的通透性增强,而 Cyt-C 则可以被挤入细胞质中,从线粒体中释放的 Cyt-C 可以和细胞质凋亡蛋白酶激活因子 1(APAF-1)共同参与 Caspase-9 的活化^[15]。在细胞质中,Caspase 以无活性前体酶(ProCaspase)的形式存在。受到凋亡信号刺激后,能够激活 ProCaspase,使 Caspase 发生级联反应。Caspase-9 作为线粒体凋亡通路中关键的参与者,在受到凋亡信号刺激的情况下,Caspase-9 能够被 APAF-1 催化加工。APAF-1 在脱氧 ATP 或 ATP 水解作用下,能够促使 APAF-1 与 Cyt-C 相结合。结合后,能够引起 APAF-1 发生寡聚化^[16]。与此同时,ProCaspase-9 也能够与 Apaf-1 结合,并且产生一种名为 Apoptosome 的凋亡小体。这种凋亡小体是由 Cyt-C、Apaf-1 和 ProCaspase-9 寡聚化后而形成的大复合物^[17]。ProCaspase-9 由于分子内处理导致其自身失活,然后形成活化的 Caspase-9 并启动凋亡级联反应,将 ProCaspase-3 活化为 Caspase-3,Caspase-3 的活化导致一系列细胞的蛋白水解切割,最后引起细胞死亡^[18]。

1.3 NF- κ B 信号通路

核转录因子- κ B(NF- κ B)属于 Rel 蛋白家族(即 NF- κ B 家族),其存在 5 位成员,所有成员亚单位上的 N 端都有一段 300 个氨基酸构成的同源结构域,这使得他们其拥有结合 DNA、构建二聚体、同 I κ B 作用等等功能。一般状态下 NF- κ B 的 5 个亚单位会两两相互结合形成同源或异源二聚体,在阻遏蛋白 I κ B 的参与下以失活状态稳定存在细胞质中,当细胞因子、病毒等激活该异源多聚体,NF- κ B 就会被激活并且开始发挥各自不同的生理功能,其可以与多种基因的启动子、增强子序列位点结合,在 IS 发生后的 AS 中参与炎症反应、细胞凋亡、细胞增殖等过程的调控,能够从细胞质向细胞核内传导信息、引起细胞表达,同时也具有促进细胞凋亡和抑制细胞凋亡的双向作用^[19]。

1.3.1 NF- κ B 与 IKK 的相互作用 IKK,即 I κ B 激酶复合体,其中分别存在两种催化亚基 IKK α 、IKK β 和一个调节亚基 IKK γ ^[20]。在经典的激活 NF- κ B 途径发生时,IKK β 被激活,NF- κ B/I κ Ba 复合物上的抑制蛋白 I κ B α ,在 IKK β 的磷酸化泛素化下与 NF- κ B 二聚体(通常为 p50/p65)分离,并进一步被降解,使 p50/p65 得以从中释放、活化并暴露核定位域,随后 p50/p65 通过核孔进入细胞核,与靶基因结合完成相应的转录和翻译^[21]。在非经典途径中,细胞接受 CD4 配体等刺激后,不会降解 I κ Ba,而是利用 p52 前体 p100 的加工,激活的 NIK(NF- κ B 诱导激酶)作用于 IKK α 上的同源二聚体,使其活化并磷酸化 p100c 残基,诱导 p100 泛素化形成 p52(NF- κ B2),形成 p52/RelB 并释放,该活性二聚体进入细胞核内,完成调控靶基因的转录作用^[22]。研究者等通过网络药理学筛选的 TNF- α /IKK β /NF- κ B 通路进行体内实验的研究中,模型组小鼠主动脉中 IKK β 和 NF- κ B p65 的磷酸化水平结果显示有所升高,表明 IKK β 与 NF- κ B 信号通路的激活与动脉粥样硬化有明显相关性,证明 AS 因缺氧缺血而发生炎症反应及坏死时,神经毒性物质激活 NF- κ B 通路,IKK 发生了作用^[23]。

1.3.2 NF- κ B 在 PI3K 通路中的作用 神经生长因子 NGF 作用在细胞膜上的靶位,间接作用于细胞内 PI3K,激活 PIP3/Akt 通路。活化的 Akt 能提高 IKK 活性,IKK 在细胞内不断累积,最终影响并磷酸化 I κ B α ,刺激了 NF- κ B 通路的发生,从而达到抑制细胞凋亡的作用。同时,MAPK/ERK1/2 与 PI3K/AKT 通路之间也存在一些相互作用^[24]。MAPK 通路中最主要的因子为 ERK1/2,在相关文献中,Akt 的抑制下调了 ERK 的活性,抑制了 NF- κ B 信号通路,改善了细胞的炎症反应^[25]。一些肿瘤细胞中的 AKT/PkB 通路磷酸化产生活性后,也会引起其下游 IKK 磷酸化激活 I κ B,引起 NF- κ B 通路的激活。因此,通常认为 NF- κ B 是 MAPK 通路的下游因子,与 MAPK 通路及 PI3K 通路在对 IS 的影响中均有关联。而在 MAPK 信号通路中,细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 被 MEK1/2 磷酸化激活后,进入细胞核中,间接作用在 DNA 上,使其生成 Bcl-2 促进细胞生存。研究证明,ERK1/2 在 IS 模型大鼠的脑组织中表达水平升高,这说明 IS 引起的神经细胞凋亡中 MAPK 通路起作用,还说明了通过大黄素抑制活化的 ERK1/2 能够抑制神经细胞的凋亡,降低脑皮质细胞的凋亡率,减轻脑水肿以及脑损伤的程度,同样证明了 ERK1/2 与 IS 的联系密切^[26]。

2 中医药治疗 IS

中风作为中医“风、痲、皴、膈”四大难病之一,引起了众多医家对中风病致病原因和治疗研究的重视。历史上出现过两种中风病因学说:“外风”致病和“内风”致病。张仲景认为:“邪在于络,肌肤不仁……舌即难言、口吐涎”,以“外风”作为致病原因立论,认为中风发生的主因在于风邪侵袭。唐宋以后,各位医家常以“内风”致病来阐释中风的病因,朱丹溪又将中风归因于“湿土生痰,痰生热,热生风也”,叶天士始定“内风”为病因。

《中医内科学》里对“中风”定义为:以半身不遂、肌肤不仁、口舌歪斜、言语不利,甚至突然昏仆、不省人事为主要症状的疾病。其病因有以下几条:内伤、情志失调、饮食不节和劳伤过度,皆是导致气与血的生成与运行混乱而引发中风。病机可归纳起来不外气、血、虚、火、风、痰六个因素,风、火、痰、瘀虽是发病之标,然气血不足或者肝肾阴虚才是治病之本,其基本病



机是阴阳失调,气血逆乱。《素问·调经论篇》有言:“血气不和,百病乃变化而生”,可见气血的失和对疾病的发生有着重要联系,尤其瘀血对IS的影响格外重要。张仲景首创“瘀血”病名,王清任创补阳还五汤和五大逐瘀汤等名方治疗瘀血。王清任《医林改错》记载:“夫元气藏于气街之内……元气绝,则死矣”,认为半身不遂是由气虚无力推动血行导致的,重用黄芪,大补元气,且取得了良好的效果。于彦等^[27-28]对脑梗死患者的治疗观察均说明了对补阳还五汤的良好疗效。

2.1 中医药基于细胞凋亡治疗 IS

2.1.1 中医药调控 Bcl-2 的抗凋亡作用 Bcl-2 作为抗凋亡基因,在细胞凋亡的调控中起到了重要作用。目前在 IS 的治疗中具有重大意义。在丹红注射液联合针刺疗法治疗 IS 时,通过丹红注射液中相关物质的调控,使患者受损的神经系统以及日常生活的运动功能得到改善^[29],究其根本还是 Bcl-2 基因、Bax 基因和 Caspase-3 基因三者之间相互作用,共同抑制细胞凋亡,使得受损脑组织面积变小;在抵挡汤治疗 IS 时也可看出,在抵挡汤实验组中,大鼠症状得到明显改善。进一步研究表明,是因为 Bcl-2 基因与 Bax 基因可使得抑制细胞凋亡途径中线粒体途径中介导 Caspase-3 基因活化的物质释放,活化后的 Caspase-3 基因进一步作用,影响 DNA 的复制和转录等。在线粒体途径中起到重要作用^[30],高剂量下尤为明显;丹参川芎嗪注射液改善 IS 患者的血流变学具有重要的临床意义,对照观察组,试验组评分有所降低,在 Bcl-2 基因与 Bax 基因二者间维持一定动态平衡内维持细胞的正常凋亡, Caspase-3 作为联系因子,激活后产生必要的蛋白,进而发生酶解作用而达到目的^[31]。因此,Bcl-2 受药物调控,在药物作用下可抑制细胞凋亡,减少梗死灶体积。对比传统溶栓栓方法来说,受时间影响更小,给患者争取更多时间。

2.1.2 中医疗法作用于 Caspase 家族治疗 IS Caspase-3 在 IS 的治疗中发挥着关键作用。王丽晶等^[32]研究表明,患有 IS 的大鼠二周内脑组织和肌肉组织的 Caspase-3 通路均被激活,导致肌肉细胞凋亡增加,肌萎缩发生,使用 Caspase 抑制剂(Z-DEVD-FMK)的 Caspase-3 通道活化,则能够降低肌细胞凋亡,由此可减少肌萎缩。邓寒冰等^[33]实验表明,如果用电针在身体某些部位使脑组织内的 NLRP3、Caspase-1、Pro-Caspase-1 蛋白浓度下降,则可能电针刺激抑制了 NLRP3/Caspase-1 通道的活性,从而降低了通路对 AS 和神经元的影响,进而减轻了病变。刘洁等^[34]使用丹红注射液防治 IS,发现可以显著增强药物作用,这很有可能与其对 Bcl-2、Bax、Caspase-3 基因表达水平的调节作用密切相关。相较于传统的单纯刺激和训练等方法,使用地黄饮子结合治疗 IS^[35],可有效改善患者各方面的功能恢复。其 CFPC 各维度评分、CRR-CAE、NIHSS、SAQOL-39 及 ADL 评分与对照组相比,均有较大提高^[36]。研究表明,经过地黄饮子加减对 IS 患者的治疗,血清中 Caspase-3、Bax 的表达水平有所降低,与此同时,NO、Bcl-2 水平有所提高^[37]。清热化痰解毒汤可以有效减轻 IS 大鼠脑水肿,改善其脑神经功能^[38]。应用清热化痰解毒汤后实验大鼠脑组织含水量明显下降,与缺血 72 h 的脑组织含水量与模型组比,较差异有统计学意义($P < 0.05$)^[39]。丹红注射液联合针刺益气血通络汤通过上调 miR-126-5p 的表达水平来调节细胞内信号通路,进而上调 Bcl-2 的表达水平,抑制细胞凋亡;同时下调 Caspase-3 和 Caspase-9 的表达水平,减

少细胞凋亡的可能性^[40-41]。益气血通络汤中含有丰富的姜黄素,研究表明,姜黄素能够减少心肌缺血再灌注损伤中的氧化应激反应,通过激活 JAK/STAT3 与 SIRT1 通路,增加 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵与 Ca^{2+} 泵活动,降低 Caspase 的表达水平,从而减轻心肌损伤并抑制心肌细胞的凋亡^[42]。

2.1.3 中医药调控 NF- κ B 改善 IS NF- κ B 在机体的免疫应答、炎症反应及细胞的增殖和凋亡等方面具有显著作用。丹红注射液中^[43],丹参酮 II A 是丹参的有效成分,在大鼠实验中丹参酮 II A 具有显著的抗炎功能,这是由于它具有抑制 NF- κ B 的功能,进一步降低了抗炎活性。研究表明,黄芪、三七主要有效成分配伍不单会改善 NF- κ B 的信号传导,还会显著降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、ICAM-1 等炎症因子的表达,进一步有利于神经系统的恢复。其机制可能与大脑受到损伤,如缺氧和重新灌流时,NF- κ B 信号传导受到阻断,导致炎症细胞的数量显著降低有关^[44]。TLR 是一类跨膜识别受体,其中 TLR4 广泛存在于中枢神经系统小胶质细胞、AS、中性粒细胞及淋巴细胞中,在脑组织的免疫应答以及炎症反应调节等相关方面起到了重要的信号传导作用^[45]。在穿心莲内酯对脑出血大鼠急性期炎症的影响实验中发现,脑出血大鼠脑组织 TLR4 蛋白表达水平明显上调,TLR4 的作用是促进 NF- κ B 核转位,从而引发白细胞介素-1 (IL-1)、IL-1 β 、白细胞介素-6 (IL-6)、TNF- α 等炎症介质的表达,这些细菌介质的表达会增强细菌的免疫功能,从而促进细菌的免疫调节,从而有效降低细菌的免疫功能,从而有效地降低细菌的免疫耐受性,从而降低细菌的免疫损伤,从而有效地防止细菌免疫损伤,从而降低细菌的免疫损伤^[46]。

3 小结

综上所述,IS 脑胶质细胞的凋亡与多种信号通路有关,目前临床上通过信号通路的作用机制对 IS 的发生发展以及治疗的研究数不胜数,且越来越多的结果显示中医药通过信号通路的影响对 IS 的治疗发挥了极大作用,这必然是许多临床经验与实践总结出来的对中医药的一大认可^[47]。同时,通过研究相关细胞因子在多种胶质细胞凋亡通路之间的作用,分析其对脑胶质细胞的利弊影响,再寻找可以刺激其产生有效作用的药物,便能更好地对 IS 患者提供具有靶向性的治疗方案以及对病情进行更深层次的调控。

参考文献

- [1] KATAN M, LUFT A. Global burden of stroke [J]. Semin Neurol, 2018, 38(2): 208-211.
- [2] 宋祖荣, 胡建鹏. 中医气血理论在缺血性中风病中的运用探讨 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(5): 1178-1179.
- [3] LIDDELOW SA, BARRES BA. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential [J]. Immunity, 2017, 46(6): 957-967.
- [4] 郭子霞, 张丹参. 星形胶质细胞与缺血性脑卒中的关系 [J]. 神经药理学报, 2021, 11(1): 18-23.
- [5] 陈华波, 黄艳丽, 翟立红, 等. 靶向星形胶质细胞治疗缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 生命科学, 2019, 31(7): 671-677.
- [6] 张成. 芪龙胶囊治疗缺血性中风病(气虚血瘀证)的分子网络机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [7] FAN T J, HAN L H, CONG R S, et al. Caspase family proteases and apoptosis [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2005, 37(11): 719-727.



- [8] ZHENG L, KGEDAL K, DEHVARI N, et al. Oxidative stress induces macroautophagy of amyloid beta - protein and ensuing apoptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46(3): 422 - 429.
- [9] YAMASHIMA T, OIKAWA S. The role of lysosomal rupture in neuronal death[J]. Prog Neurobiol, 2009, 89(4): 343 - 358.
- [10] TAKUMA K, KIRIU M, MORI K, et al. Roles of 中蛋白组织酶 in reperfusion - induced apoptosis in cultured astrocytes [J]. Neurochem Int, 2003, 42(2): 153 - 159.
- [11] KIM E J Y, ANKO M L, FLENSBERG C, et al. BAK/BAX - Mediated Apoptosis Is a Myc - Induced Roadblock to Reprogramming[J]. Stem Cell Reports, 2018, 10(2): 331 - 338.
- [12] MARTINOU J C and YOULE R J. Mitochondria in apoptosis: Bcl - 2 family members and mitochondrial dynamics[J]. Dev Cell, 2011, 21(1): 92 - 101.
- [13] 周小莉, 董梦久. 复方白花前胡对脑缺血再灌注大鼠 Bcl - 2、Bax、Caspase - 3 蛋白表达的影响[J]. 广西中医药, 2012, 35(2): 56 - 59.
- [14] 史婷婷, 白建平, 梁月琴, 等. 芹菜素对大鼠缺血/再灌注心肌细胞凋亡及相关蛋白 Bcl - 2、Bax、Caspase - 3 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(5): 666 - 671.
- [15] GREEN D R, REED J C. Mitochondria and Apoptosis[J]. Science, 1998, 281(5381): 1309 - 1312.
- [16] 王鑫. 电针对 TBI 大鼠脑组织中 Cyt - C、Caspase - 9 蛋白表达的调控作用[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2019.
- [17] 朱炎杰, 高维娟. Cyt - C 与 Caspase 在细胞凋亡中的作用及相互关系[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(15): 2990 - 2992.
- [18] ZOU H, LI Y, LIU X, et al. An APAF - 1, cytochrome c multimeric complex is a functional apoptosome that activates proCaspase - 9 [J]. Journal of Biological Chemistry, 1999, 274(17): 11549.
- [19] 司天雷. DHA 与槲皮素的抗炎作用及其对 NF κ B、MAPK 信号通路影响的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2015.
- [20] 徐佳杨, 蔡辉. NF - κ B 与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 四川医学, 2011, 32(2): 271 - 273.
- [21] 张广辉. 基于 p38 MAPK/NF - κ B 通路探究沙参桔梗汤治疗 RILI 的临床和动物实验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [22] 徐丹丹. 内体 Akt/IKK α /IKK β 信号体介导 Sec61 内体转位并促进树突状细胞交叉提呈[D]. 厦门: 厦门大学, 2018.
- [23] 涂宛晴, 梁秋儿, 谢鹏程, 等. 基于 TNF - α /IKK β /NF - κ B 信号通路研究消积丸治疗 ApoE $^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化的机制[J]. 中草药, 2022(16): 5074 - 5084.
- [24] LAI H C, CHANG Q Y, HSIEH C L. Signal transduction pathways of acupuncture for treating some nervous system diseases[J]. Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine, 2019(2019): 2909632.
- [25] JIANG K, GUO S, YANG C, et al. Barbaloin protects against lipopolysaccharide (LPS) - induced acute lung injury by inhibiting the ROS - mediated PI3K/AKT/NF - κ B pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2018(64): 140 - 150.
- [26] 潘峰, 郭夏青, 沈江宜, 等. 大黄素对缺血性脑卒中模型大鼠的神经保护作用及其对 ERK1/2 信号通路的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019(6): 1212 - 1217, 1480.
- [27] 于彦, 王文科, 袁伟红, 等. 补阳还五汤加減治疗气虚血瘀型脑梗死临床观察[J]. 北京中医药, 2022, 41(6): 662 - 664.
- [28] 卢昌均, 安红伟, 鹿俊磊, 等. 加服补阳还五汤治疗气虚血瘀型急性脑梗死疗效观察[J]. 广西中医学院学报, 2012, 15(1): 6 - 8.
- [29] 王雅君, 张杰. 丹红注射液联合针刺对缺血性脑卒中患者血液流变学及 Bcl - 2、Bax、Caspase - 3 蛋白水平的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(3): 284 - 286.
- [30] 肖瑶, 任吉祥, 冯丽娜, 等. 基于 p63MAPK 探究抵当汤对急性出血性脑卒中大鼠凋亡相关基因 Bax/Bcl - 2/Caspase3 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(11): 2372 - 2376.
- [31] 张玉森, 王红莲, 周宏斌, 等. 丹参川芎嗪注射液对 IS 患者血流变及外周血 BCL - 2、BAX、Caspase - 3 蛋白水平的影响[J]. 中药材, 2015, 38(9): 2003 - 2005.
- [32] 王丽晶, 余敏, 姜嘟嘟, 等. Caspase - 3 通路在脑卒中相关性肌萎缩中的作用机制[J]. 海南医学, 2019, 30(20): 2585 - 2590.
- [33] 邓寒冰, 李春琴, 张黎, 等. 基于 NLRP3/Caspase - 1 研究电针刺激对脑卒中大鼠小胶质细胞形态转换及神经元凋亡的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(2): 51 - 57.
- [34] 刘洁, 任利霞. 奥拉西坦联合丹红注射液对缺血性脑卒中患者 BCL - 2、BAX、Caspase - 3 蛋白表达水平的影响[J]. 中国药科学, 2021, 11(21): 123 - 126.
- [35] 刘王波, 彭禹, 马瑞, 等. 地黄饮子汤对 rt - PA 溶栓后急性脑梗死大鼠神经细胞凋亡及 Bcl - 2、Caspase - 3 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(8): 1366 - 1369.
- [36] 王欣宇, 孟维然, 徐晓艳, 等. 地黄饮子对缺血性脑卒中的血管新生作用及机制研究[J]. 滨州医学院学报, 2023, 46(4): 246 - 252, 258.
- [37] 王雪利, 谢静红, 蒋利魁. 地黄饮子加減对急性脑梗死患者血清 NO、Caspase - 3、Bcl - 2、Bax 水平的影响[J]. 中医药信息, 2022, 39(8): 60 - 64, 70.
- [38] 王涛, 刘宏祥, 王颖, 等. 清热化痰解毒方对卒中相关性肺炎大鼠 Akt/JNK3/Caspase - 3 和 NF - κ B 信号通路的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(10): 42 - 48.
- [39] 王涛, 刘宏祥, 王颖, 等. 早期应用清热化痰解毒汤对实验性缺血性脑卒中大鼠缺损神经的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(9): 1311 - 1314, 1318.
- [40] 陈莹, 黄东勉, 谭辉. 针刺联合益气活血通络汤对卒中患者神经功能的影响[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(9): 1081 - 1086.
- [41] 解紫从. 基于 miR - 126 - 5p/Bcl - 2/mPTP 调控通路探究益气活血方对心肌细胞线粒体损伤修复的机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [42] 刘化进. 姜黄素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [43] 唐晓科, 杨弘文, 聂亚雄, 等. 易卒中型肾血管性高血压大鼠脑组织 NF - κ B 和 ICAM - 1 的动态观察[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(3): 333 - 336.
- [44] 俞凌, 陈晖. 丹参酮 II A 对 COPD 模型大鼠肺组织炎症反应的影响及相关机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(1): 4 - 8, 83.
- [45] 黄小平, 卢金冬, 丁煌, 等. 黄芪和三七的主要有效成分配伍对脑缺血/再灌注小鼠 NF - κ B 信号通路及炎症因子表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(1): 141 - 146.
- [46] 姜燕强, 陈俊丽, 陈利平, 等. 基于 TLR4/NF - κ B 通路研究穿心莲内酯对脑出血大鼠急性期炎症的影响[J]. 中医学报, 2023, 38(2): 367 - 374.
- [47] 王珊珊, 吴远华. 中医药防治缺血性脑卒中的现代分子生物学研究进展[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(22): 113 - 116.