DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220308

中药治疗脑出血后脑损伤病理机制的研究进展

姜拓之，李培武*

（兰州大学第二医院，甘肃 兰州 730030）

【摘要】脑出血是脑血管在各种致病因素综合作用下，血管壁发生病变，破裂，血液外溢导致的一系列临床综合征。脑出血后脑损伤的主要病理机制包括血脑屏障破坏、脑组织水肿、病变区氧化应激、炎症因子过度表达、细胞凋亡、自噬及铁死亡程序的启动等。各类研究证实众多中药可以改善脑出血相关病理损伤，现将中药及其提取物所对应的脑损伤病理机制进行归纳并总结其发挥作用的分子通路及作用靶点，以此为中药治疗脑出血的基础研究提供一定参考，期待进一步挖掘中药在治疗脑出血后脑损伤的临床潜力。

【关键词】脑出血；脑损伤；病理机制；中药；研究进展

中图分类号：R28，R282，R285 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2022）03-0057-07

Research progress on pathological mechanism of brain injury after intracerebral hemorrhage treated with traditional Chinese medicine

Jiang Tuozhi，Li Peiwu*

（Lanzhou University Second Hospital，Lanzhou 730030，Gansu，China）

【**Abstract**】Intracerebral hemorrhage is a series of clinical syndromes which is caused by pathological changes and rupture of cerebrovascular wall under the impact of various pathogenic factors. The main pathological mechanisms of brain injury after intracerebral hemorrhage include the destruction of blood-brain barrier, brain edema, oxidative stress in the lesion area, overexpression of inflammatory factors, apoptosis, autophagy and the initiation of iron death process. Various studies have confirmed that many traditional Chinese medicine can improve the pathological injury related to intracerebral hemorrhage. In this study we outline the treatments and effects of traditional Chinese medicines and extracts on their corresponding pathological mechanisms of brain injury, and summarize their molecular pathways and targets, so as to provide some reference for the fundamental research of traditional Chinese medicine in the treatment of intracerebral hemorrhage, and look forward to further tapping the clinical potential of traditional Chinese medicine.

【**Keywords**】Intracerebral hemorrhage; Brain damage; Pathological mechanism; Traditional Chinese medicine; Research progress

脑血管病以其发病率高、致残及致死率高为危害特点，给家庭和社会造成严重负担。目前，脑血管病已经是国内第一大死亡原因，其中脑出血（Intracerebral Hemorrhage，ICH）占24%并显著高于欧美国家的平均水平[1,2]。ICH为脑血管破裂，血液外溢、血脑屏障破坏、血肿压迫神经细胞及脑动

收稿日期：2022-06-17；**修回日期**：2022-09-15

基金项目：兰州市人才创新创业项目（2016-RC-52）；兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目（CY2020-MS03）

通讯作者：李培武（1966-），男，江苏宿迁人，博士生导师，主要从事脓毒症、创伤、心肺复苏等方面的研究。E-mail：lipeiwu@lzu.edu.cn

静脉，升高颅内压，引起秸兴氏反应，导致多系统损害，因此，ICH介导的脑损伤成为临床治疗难点。目前，西医治疗ICH的主要方法有急性期的脱水降颅压缓解出血周围水肿、抗血小板治疗抑制血肿扩大、外科手术在脑室内置管引流降低颅内压等方式，这些方法虽然见效迅速，但仍有手术造成的再出血、感染、神经损伤等风险。中药作为中华文明的杰出代表，在治疗一些疑难杂症方面已占有自己的一席之地。体内实验和体外实验已证实一些中药材和/或其提取物可对ICH后脑损伤从抗炎，抗氧化，缓解脑水肿，改善血脑屏障，抑制自噬、凋亡、铁过载等方面起到神经保护作用。现就ICH后脑损伤的相关病理机制及中药对ICH后脑损伤的干预机制进行综述，旨在为此类病人更好的治疗及预后提供临床思路。

1 脑出血后脑损伤的相关病理机制

1.1 脑出血后血脑屏障破坏

血脑屏障（Blood Brain Barrier，BBB）是一种在大脑微血管中形成的连续的内皮膜，其内部存在紧密的细胞间连接，其是壁血管细胞及其周边星型胶质细胞端脚所构成。其隔绝体循环对中枢神经元的各种影响，对中枢神经系统维持稳定的内环境起到了关键的作用[3]。脑出血对于患者来说是由于血液突入大脑组织，导致BBB受损。另外还有两个与BBB有关的分子：糖原合成激酶-3β（Glycogen Synthesis Kinase-3β，GSK-3β）和基质金属蛋白酶-9（Matrix Metalloproteinase-9，MMP-9），这两种成分会增加。在微管相关蛋白tau的过度磷酸化中GSK-3β起至关重要的作用，而tau过度磷酸化导致的神经毒性，进而损害大脑并影响认知功能[4]，抑制GSK-3β可以减少缺血再灌注损伤[5]。MMP-9作为蛋白酶在人体中至关重要，细胞表面所释放的细胞外基质蛋白和血浆表面蛋白，正是因为MMP-9的切割作用而产生。ICH后，MMP-9含量增加，BBB的细胞外基质遭到破坏，脑实质受损[6]。

1.2 脑组织水肿

脑水肿是多种诱因导致脑内液体产生过多、异常聚积在细胞内或细胞外间隙的病理过程[7]。ICH后，毛细血管内有较多的蛋白和水分向周围组织渗透，造成了血管源性脑积水[7]。已有的实验结果显示[8]，出血后脑水肿中水通道蛋白（Aquaporins，AQP）起着重要作用。AQP作为跨膜转运通道具有水分双向转运的高度选择性，正常情况下维持大脑的水平衡。它在BBB的血管基底膜、星形胶质细胞足突（P）上的表达水平与其在细胞膜（M）上的表达水平的比值（P/M）约为12∶3，呈极性分布态势。AQP会在ICH后发生极性分布反转，在损伤区星形胶质细胞上的表达水平显著升高，继而脑水肿的类型及严重程度发生变化[8]。

1.3 病变区氧化应激

氧化应激在生理适应和信号转导中发挥重要作用。然而，当促/抗氧化剂平衡失调，高活性氧和氮过度产生，会导致脂质、蛋白质和DNA等生物分子氧化，对细胞产生严重损害[9]。已有的研究显示[10]，在抑制氧化应激中脂联素（Adiponectin，APN）作用显著。注射自体血至大鼠脑内诱导ICH发生的前2周，向大鼠体内注射慢病毒APN基因，在ICH后24 h评估APN慢病毒过表达对脑损伤的影响。再与空载体对照相比，APN过表达改善了神经功能、减少了脑水肿、保护了BBB并增加了APN的表达。由此可见，APN在调节氧化应激中可能发挥着重要作用[10]。

1.4 损伤相关分子模式引发的炎症反应

损伤相关分子模式（Damage-Associated Molecular Pattern，DAMP）是神经细胞死亡后所产生的一组内源危险信号，能够与模式识别相关的感受器相连接，活化机体的免疫应答，进而引发“炎症反应-细胞死亡-DAMP释放-炎症反应”的怪圈。DAMP主要包括腺苷、热休克蛋白、白介素-33等[11]。其诱发的炎性因素有IL-6、TNF-a等，以及抗炎的细胞介素-10、TGF-β。这些因子在脑出血的过程中一直此消彼长的动态变化，影响着病情的进展情况，如何进行干预和调节成为今后的热点问题[12]。

1.5 自噬与细胞凋亡

将细胞物质转运至溶酶体内降解，在基础周转中使细胞成分向大分子体提供能量的机制称之为自噬[13]。自噬在脑出血后可作为保护机制启动，但过度自噬却使脑出血后的损伤恶化。有实验报道[14]，在神经细胞的凋亡中蛋白激酶R样内质网激酶（PKR-like Endoplasmic Reticulum Kinase，PERK）是至关重要的信号通路。各种诱导体内外ICH的实验中激活PERK通路都可使神经元细胞诱发凋亡及坏死。但应用拮抗剂GSK2606414阻断PERK途径后，由ICH导致的神经凋亡明显减少。这表明对该

通路进行靶向可能是改善ICH后继发性脑损伤患者预后的治疗策略[14]。

1.6 铁过载

在脑出血后，红细胞发生崩解，其释放的铁离子作为重要的细胞毒性物质会对神经细胞造成损伤。此外，过量的铁离子还会导致细胞内铁浓化，二价铁可以与过氧化氢通过芬顿样反应产生氧化能力更强的羟基自由基，使细胞内的活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）水平增加，诱导细胞发生铁死亡。当erastin作用于细胞诱导铁死亡发生时，细胞对于半胱氨酸的摄取以及谷胱甘肽的合成能力显著下降。谷胱甘肽是一种重要的抗氧化剂，具有清除氧化自由基的作用。因此，铁过载诱导的铁死亡以及后续发生的抗氧化剂消耗，可能也是ICH后脑损伤的一个重要机制[15]。

2 中药及其提取物对脑出血后脑损伤的治疗作用机制

2.1 抑制炎症反应

炎症反应是ICH后机体对抗脑损伤的重要防御机制，但剧烈的炎症反应会加剧脑组织损伤。ICH时，作为CNS中免疫细胞的小胶质细胞可被激活，其可分泌炎症因子以及趋化因子，并增强炎症反应导致炎性损伤加剧[16]。动物实验显示[17]，白藜芦醇可明显减少IL-6、IL-10、TFN-α、肿瘤转化因子β（Tumor Transforming Factor-β，TGF-β）等的释放，且不干扰小胶质细胞正常活性的同时也抑制了ICH后炎症反应的加剧。大黄中的重要物质大黄素可抑制脑组织炎症反应，在实验中显示[18]，其对于核因子κB通路的抑制，显著的降低炎性介质IL-6、IL-1β、TNF-α在大鼠海马体中的含量。赵军苍[19]在实验研究中发现大蒜素的抗炎、抗氧机制显著，诱导大鼠脑组织ICH后应用大蒜素干预一周，鼠脑中超氧化物歧化酶以及过氧化氢酶等改善炎症物质活性增强，而炎性介质IL-6、IL-1β、丙二醛、TNF-α等含量减少，核因子κB蛋白的表达也有明显减低。还有相关实验证明通过上调AMPK-GSK3β通路大蒜素可显著促进神经元细胞相关轴突蛋白的活性[20]。夏天无醇提物也可通过抑制核因子κB通路改善炎症反应[21]。毛蕊花糖苷是一种主要存在于肉苁蓉中的中药单体化合物，有研究证实[22]，它可通过靶向炎症小体NLRP3抑制ICH后的急性炎症反应，达到治疗小鼠ICH的作用。萸皂苷也可改善ICH后大鼠脑组织炎症反应，其作用机制是抑制转录因子NF-E2相关因子2（Nrf2）/ NLRP3通路以及高迁移率族蛋白B1/Toll样受体4/核因子（NF）-κBp65通路（HMGB1/TLR4/NF-κB p65）[23, 24]。通过蛋白激酶C表达的抑制作用柚皮素也可缓解ICH后造成的脑组织炎症损伤。

2.2 改善血脑屏障

BBB的紧密连接蛋白会被脑出血后增加的MMP-9分解而造成BBB通透性增加。此外，抑制MMP-9在蛛网膜下腔出血大鼠脑组织中的表达也可改善早期脑损伤程度的加剧[25]。进一步研究发现[26]，通过阻断小RNA29b/DNA甲基化转移酶3b/MMP-9（microRNA-29b/DNMT3b/MMP-9）通路有望改善脑缺血后脑损伤。microRNA-29b可以上调DNMT3b，而后者又可上调MMP-9。大黄是蓼科植物大黄的根和根茎，大黄中的大黄酸可以抑制MMPs的活性及proMMP-9的表达[26]。汪坤等[27]用大黄在ICH的动物模型上开展实验，发现大黄可能通过抑制microRNA-29b/DNMT3b/MMP-9通路对ICH后的血脑屏障起到改善作用。

2.3 缓解脑水肿

在ICH后脑组织发生水肿机制中缺氧诱导因子1α（Hypoxia Inducible Factor-1α，HIF-1α）有重要作用。有研究[28]表明，在抑制HIF-1α后，发现AQP-4和MMP-9的表达水平下降，BBB在一定程度上得以修复，说明HIF-1α可能通过涉及AQP-4和MMP-9的分子信号通路在脑水肿形成和BBB破坏中发挥作用，血府逐瘀汤可以通过抑制HIF-1α，从而缓解脑水肿发生[28]。黄芪总皂苷也可起到缓解ICH后脑水肿的作用，主要机制与降低AQP-4、AQP-9和MMP-9的蛋白表达相关[29]。青风藤提取物青藤碱为生物碱单体，在ICH后水肿的脑组织中白介素-1β、TNF-α等因子可被抑制从而缓解脑组织的炎症反应[30]。田黄颗粒则可以通过降低AQP-4 mRNA的表达减轻ICH后脑水肿[31]。

2.4 抗氧化应激

氧化应激反应是ICH的重要病理现象之一。大黄中的大黄酚可以通过抑制沉默调节蛋白3/SOD2（Silencing Regulatory Protein 3/SOD2，Sirt3/SOD2）途径，对抗氧化作用，下调AQP-4，减轻脑水肿[32]。Nrf2是维持体内抗氧化和氧化的重要因子，在受到氧化应激刺激后，机体可通过Nrf2/Maf/抗氧化反应元件（Nrf2/Maf/Antioxidant Responsive Ele-

ment，Nrf2-Maf-ARE）的方式产生大量抗氧化物质，改善ICH后脑组织损伤[33]。冬凌草甲素属于二萜类化合物可因Nrf2/血红素加氧酶1的抗氧化信号通路缓解ICH后脑损伤[34]。绿茶多酚是绿茶中的儿茶素类，具有极强的抗氧化能力。给予ICH大鼠绿茶多酚，发现与对照组相比，GSH-Px和SOD活性增强，而MDA含量降低，脑内损伤组织修复，脑神经凋亡细胞的数量显著减少[35]。

2.5 抗自噬

近年来，对ICH后脑部损害的细胞自噬机制进行了大量的探讨。在自噬机制中微管相关蛋白1-轻链3（Microtubule Associated Protein 1-Light Chain 3，MAP1-LC3）是标志蛋白。LC3-Ⅱ在自噬启动后逐步增加，其与自噬细胞数目成正比。Bcl-2互作蛋白（Beclin-1）及自噬性基质p62也是一种常见的自噬标记[36]。已有研究表明[37]，Beclin-1以及LC3-Ⅱ等在ICH大鼠中的基因及蛋白标的含量均显著升高[37]。红景天苷是红景天的提取物，被证实具有改善ICH后脑损伤的功效。当给ICH大鼠服用红景天苷后，大鼠脑组织中的含水量减少，运动功能恢复加快，Beclin-1、LC3-II和p62基因及蛋白的表达水平也明显降低[37]。脑组织中线粒体上开放的膜通道转换孔（Permeability Transition Pore，PTP）可诱导细胞自噬，黄芩苷可以抑制mPTP通道开放，从而修复自噬对脑组织的损伤[38]。SDF-1/CXCR4信号轴是由趋化因子受体4（Chemokine C-X-C-Primitive Receptor 4，CXCR4）以及趋化因子基质细胞衍生因子-1（Chemokine Stromal Cell Derived Factor-1，SDF-1）结合而成，其可与磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B，PI3K/Akt）通路构成CXCR4-PI3K复合体通路，其在细胞自噬的调控、神经损伤修复方面作用重要。此信号通路在石菖蒲修复受损脑组织的实验中也明确存在抑制ICH鼠小胶质细胞自噬的重要作用[39]。

2.6 抗凋亡

p53/B淋巴瘤细胞-2相关x蛋白（Bax）/Caspace-3和Bcl-2/Bax/Caspace-3是细胞凋亡的重要信号途径。研究表明，Z-藁本内酯（Z-Ligustilide，LIG）可通过抗细胞凋亡途径减轻ICH后脑损伤。Z-藁本内酯在治疗脑损伤实验中发现Caspase-3的表达明显下降，p53也有类似改变此表明细胞凋亡的数量减少[40]。在槲皮素对神经细胞的干预中发现Bcl-2表达增加，而Bax表达降低，并且Bcl-2/Bax比值升高，可证实槲皮素对大鼠脑出血所致的凋亡有抑制作用[41]。黄芪的主要成分黄芪甲苷以及黄芪总皂苷，在对ICH大鼠的实验中有抗凋亡作用，其中Caspase-3的mRNA、Bax相关蛋白表达降低以及Bcl-2表达增加都存在浓度依赖关系[42,43]。姜黄素可以通过Bcl-2/Bax/Caspace-3途径减少与脑出血相关的神经细胞凋亡[44]。PI3K具有蛋白激酶活性，Akt是PI3K的下游分子，活化后可以调节凋亡、诱发细胞生长。有研究表明[45,46]，人参多糖、生大黄可以通过PI3K/Akt通路降低ICH后继发性损伤，减少脑含水量。忍冬苷对大鼠ICH后减轻脑水肿、减少神经元损伤的机制则是通过PI3K/Akt/GSK3-β级联通路实现的[47]。

2.7 抑制铁过载

铁死亡是一种新的细胞死亡方式，铁离子沉积诱导ROS过量生成，继发GSH耗竭，从而导致细胞氧化损伤甚至死亡[15]。有研究显示[48]，绿茶中所含的有效成分能减少HO-1表达以及铁沉积，其机制是降低Nrf2非依赖性。白藜芦醇作为非黄酮类多酚化合物可活化Nrf2/ARE相关通路从而降低脂质氧化物MDA。对ICH大鼠进行了白黎芦醇的介入，结果表明，谷胱甘肽还原酶4在大鼠体内的GR4的基因水平明显升高，从而降低了MDA的积累，从而使其神经机能得到明显的提高[49]。黄芩苷是中药黄芩的成分，有研究发现用黄芩苷干预治疗的ICH小鼠，神经细胞损伤程度明显减轻，脑组织内铁离子沉积减少，铁死亡相关基因表达明显改变。说明黄芩苷能够抑制铁死亡机制，减少神经细胞凋亡[50]。

2.8 其他

有研究发现[51]，小胶质细胞在受到某些因子刺激后可以发生形态和功能的变化，转变为经典M1型小胶质细胞和可变M2型小胶质细胞。M1型小胶质细胞通过释放炎症因子发挥神经毒性作用，而M2型小胶质细胞释放抗炎因子及调控细胞吞噬发挥神经保护作用。金花茶多糖能减轻脑内炎症、脑水肿、BBB损害可明显减轻脑出血后的损害[51]。丹参酮Ⅱ A磺酸钠在一定程度上可以通过调控钙粘蛋白和Rho激酶（RhoA/ROCK）的信号途径（Rho A/roCK）途径，可以有效地防止ICH的发生[52]。各种

表1 中药治疗ICH的分子通路及相应提取物

改善的病理机制	分子通路及作用靶点	中药提取物	模型	参考文献
减轻脑水肿	抑制TNF-α，一氧化氮合酶（iNOS），白细胞介素（IL-1β）释放；下调MMP-3、MMP-9 mRNA及HIF-1α的表达	生物碱（青藤碱）、皂苷类（黄芪总皂苷）	大鼠脑出血	[29,30]
改善血脑屏障	调控microRNA-29b/DNMT3b/MMP-9通路	大黄	大鼠SAH出血	[25]
减少炎症因子	抑制NF-κB通路；降低IL-6、IL-10、TFN-α、TGF-β水平；调控Nrf2/ NLRP3通路、HMGB1/TLR4/NF-κB p65通路；抑制PKC-δ	酚类（白藜芦醇）、二烯丙基三硫化物（大蒜素）、生物碱（夏天无醇提物）、毛蕊花糖苷、酮类（柚皮素）	大鼠局灶脑缺血、大鼠脑出血	[17,18,23,24]
降低氧化应激	调控Sirt3/SOD2、Nrf2-Maf-ARE、Nrf2/HO-1通路；使MDA含量下降，SOD和GSH-Px酶活性上升	香茶菜属（冬凌草甲素）、酚类（绿茶多酚）、大黄	小鼠脑缺血、大鼠脑出血	[32,33,35]
对抗凋亡	调控p53/Bax/Caspase-3、p53/Bax/Caspase-3、PI3K/Akt、PI3K/Akt/GSK3-β通路	内酯类（Z-藁本内酯）、异黄酮类（葛根素）、皂苷类（人参皂苷Rb1）	大鼠SAH出血、大鼠脑出血	[41,47]
对抗自噬	降低Beclin-1、LC3-Ⅱ和p62表达；抑制mPTP开放；调控CXCR4-PI3K通路	皂苷类（红景天苷）、酮类（黄芩苷）、天南星科植物（石菖蒲）	大鼠脑出血、小鼠小胶质细胞	[36-39]
铁死亡	过量铁离子诱导ROS生成，耗竭GSH；调控Nrf2/HO-1、Nrf2/ARE/MDA通路	酚类（绿茶提取物、白藜芦醇）、酮类（黄芩苷）	大鼠脑出血、小鼠脑出血	[49,50]
其他	小胶质细胞M1型转型M2型	酚类（金花茶多糖）	小胶质细胞	[51]

中药治疗ICH的分子通路及相应提取物汇总如表1。

3 小结

如何对ICH引起的继发性脑损伤进行干预，使病人有更为良好的预后成为人们越来越关注的话题。ICH引发脑损伤的机制涉及BBB破坏、脑组织水肿、病变区氧化应激、炎症反应、自噬和细胞凋亡、铁过载等，这些机制已经经基础试验证实，具有一定科学依据。结合相应的损伤机制，人们发现一些中药可以通过激活或阻断相应信号通路对抗上述损伤机制起到脑保护的作用。一种中药可以涉及多个分子通路，不同的中药也可涉及同一分子通路。因此，将不同中药进行不同剂量的配伍制成复合制剂可能对ICH后脑损伤具有更显著的功效。但是，目前某些中药治疗ICH的安全性和有效性仍存在不确定性，需要在临床实践中进一步确认。此外，有些中药为复方制剂，成分之间存在复杂的相互作用，作用靶点不够明晰，这也为临床应用带来困难。因此，未来我们需将中医理论与现代医学充分结合，寻找中药治疗ICH的关键作用环节及具体药用靶点，以期更好地推广和指导临床用药。

参考文献

[1] 孙海欣, 王文志. 中国60万人群脑血管病流行病学抽样调查报告[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(2): 83-88.

[2] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158.

[3] SWEENEY M D, SAGARE A P, ZLOKOVIC B V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders[J]. Nat Rev Neurol,

2018, 14(3): 133-150.

[4] ZHANG Y, HUANG N Q, YAN F, et al. Diabetes mellitus and alzheimer's disease: GSK-3beta as a potential link[J]. Behav Brain Res, 2018, 339: 57-65.

[5] XIAO H, DENG M, YANG B, et al. Role of glycogen synthase kinase 3 in ischemia-induced blood-brain barrier disruption in aged female rats[J]. J Neurochem, 2017, 142 (2): 194-203.

[6] HUANG H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances [J]. Sensors (Basel), 2018, 18(10): 3249.

[7] ZHENG H, CHEN C, ZHANG J, et al. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage[J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 42(3-4): 155-169.

[8] 艾莉, 鲁宏, 林治华. 甘露醇对创伤性脑水肿及AQP4表达影响的研究进展[J]. 重庆理工大学学报(自然科学), 2022, 36(2): 232-237.

[9] DAENEN K, ANDRIES A, MEKAHLI D, et al. Oxidative stress in chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(6): 975-991.

[10] WANG S, LI D, HUANG C, et al. Overexpression of adiponectin alleviates intracerebral hemorrhage-induced brain injury in rats via suppression of oxidative stress[J]. Neurosci Lett, 2018, 681: 110-116.

[11] 于志渊, 郑峻, 马潞, 等. 脑出血损伤相关分子模式研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(2): 82-87.

[12] 刘双岭, 孔菲, 刘刚, 等. 脑出血后脑损伤病理机制的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(14): 2807-2813.

[13] LEVY J, TOWERS C G, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(9): 528-542.

[14] MENG C, ZHANG J, DANG B, et al. PERK Pathway activation promotes intracerebral hemorrhage induced secondary brain injury by inducing neuronal apoptosis both in vivo and in vitro[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 111.

[15] 林鹏展, 田菲, 张林, 等. 中医药干预铁死亡机制的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(2): 318-322.

[16] LUO Q, LI D, BAO B, et al. NEMO-binding domain peptides alleviate perihematomal inflammation injury after experimental intracerebral hemorrhage[J]. Neuroscience, 2019, 409: 43-57.

[17] 杨鸣, 杨文臣. 白藜芦醇对脑出血和小胶质细胞的作用研究[J]. 中国老年保健医学, 2019, 17(4): 67-70.

[18] 毕勇志, 马芬, 时俊霞, 等. 大黄素对大鼠局灶性脑缺血的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(3): 569-574.

[19] 赵军苍. 大蒜素对脑出血大鼠脑组织保护作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(4): 353-359.

[20] 李永召. 大蒜素改善脑出血大鼠神经功能的机制研究[J]. 河北医药, 2021, 43(2): 227-230.

[21] 潘荣斌, 占惠唯, 邹进发, 等. 夏天无醇提物对实验性脑出血大鼠的干预作用及机制研究[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(10): 29-33.

[22] 周鸿伟. 毛蕊花糖苷抑制NLRP3介导的急性炎症反应在减轻脑出血损伤中的实验研究[D]. 西南医科大学, 2021.

[23] 曾光, 洪明, 杨巨亮. 薯蓣皂苷对脑出血大鼠模型血脑屏障和脑水肿的影响及机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(18): 1916-1920.

[24] 田青, 黄齐飞, 黄天韬, 等. 薯蓣皂苷抑制HMGB1/TLR4/NF-κB p65通路的活化对老年大鼠急性脑出血模型血灶周围细胞凋亡和炎性因子的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(11): 2180-2187.

[25] SINGH S, HOUNG A K, REED G L. Matrix metalloproteinase-9 mediates the deleterious effects of alpha2-antiplasmin on blood-brain barrier breakdown and ischemic brain injury in experimental stroke[J]. Neuroscience, 2018, 376: 40-47.

[26] TAMURA T, KOSAKA N, ISHIWA J, et al. Rhein, an active metabolite of diacerein, down-regulates the production of pro-matrix metalloproteinases-1, -3, -9 and -13 and up-regulates the production of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in cultured rabbit articular chondrocytes[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2001, 9(3): 257-263.

[27] 汪坤, 赵旭, 杨艳华, 等. 大黄对ICH模型大鼠microRNA-29b/DNMT3b/MMP-9信号通路的调节作用研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1604-1608.

[28] WANG Z, MENG C J, SHEN X M, et al. Potential contribution of hypoxia-inducible factor-1alpha, aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 to blood-brain barrier disruption and brain edema after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. J Mol Neurosci, 2012, 48(1): 273-280.

[29] 龚磊, 韦余, 丁雁南, 等. 黄芪总皂苷对脑出血大鼠脑组织病理学形态的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3713-3716.

[30] 雷皓尹, 杨菲, 殷晓珮, 等. 青藤碱对脑出血大鼠脑水肿及炎症因子IL-1β和TNF-α的影响[J]. 四川生理科学杂志, 2020, 42(1): 6-10.

[31] 刘清娥, 于晓凡, 杨家玥, 等. 田黄颗粒对脑出血大鼠脑水肿及水通道蛋白-4 mRNA的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(19): 3202-3204.

[32] 赵薇, 王树, 李方江. 大黄酚对小鼠脑缺血再灌注损伤

沉默信息调节因子3和水通道蛋白4表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7): 1673-1676.

[33] 张莉, 王露, 肖涵, 等. 抑制Fyn可激活Nrf2信号通路减轻大鼠脑出血后氧化应激损伤[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(21): 2035-2042.

[34] 熊静, 卢冬林, 王梓炫, 等. 冬凌草甲素对大鼠脑出血后继发性脑损伤的保护机制[J]. 青岛大学学报(医学版), 2020, 56(3): 275-280.

[35] 王红磊, 韦红巧, 李祝森, 等. 绿茶多酚对急性脑出血大鼠抗氧化能力及神经细胞凋亡的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(15): 2048-2052.

[36] 张方, 李文杰, 侯听听. 活血散瘀醒脑汤对微创血肿清除后脑出血患者血浆MMP-9与神经功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1254-1256.

[37] 石宗华, 王新军, 张兰玉, 等. 红景天苷对脑出血后自噬蛋白Beclin-1、LC3-II、p62的作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 61-64.

[38] 季小添, 李海珊, 李伟荣, 等. 基于黄芩苷药理研究进展探讨其对出血性脑损伤可能的保护作用及机制[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(12): 1508-1515.

[39] 李芝明, 付胜奇, 刘变化, 等. 石菖蒲通过CXCR4-PI3K信号通路对脑出血大鼠小胶质细胞自噬的影响[J]. 中医学报, 2021, 36(8): 1711-1717.

[40] CHEN D, TANG J, KHATIBI N H, et al. Treatment with z-ligustilide, a component of angelica sinensis, reduces brain injury after a subarachnoid hemorrhage in rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 337(3): 663-672.

[41] 涂鄂文, 陈琼, 宁敏, 等. 槲皮素对脑出血大鼠神经细胞凋亡与Bcl-2、Bax蛋白表达的作用研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(5): 555-560.

[42] 潘冬梅, 田青, 黄天韬, 等. 黄芪甲苷对高血压脑出血模型大鼠神经细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J]. 西部医学, 2019, 31(9): 1344-1349.

[43] 郭辉, 钟燕, 杨贤义, 等. 黄芪总皂苷对实验性脑出血大鼠脑水肿与神经功能的影响及作用机制[J]. 中国中医急症, 2019, 28(3): 453-456.

[44] 潘飞豹, 柯莉, 蒋丝丽, 等. 姜黄素通过调节Bcl-2/Bax/Caspase-3信号通路活性保护脑出血大鼠神经细胞的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(22): 3897-3902.

[45] 郑希院, 翟洁敏, 李会琪, 等. 人参多糖对脑出血模型大鼠的干预效果及对海马区细胞凋亡的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4): 394-398.

[46] 谢作常, 田少斌. 生大黄对脑出血大鼠磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶信号通路的影响及其神经保护机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(3): 433-437.

[47] 蔡昱. 忍冬苷对大鼠脑出血后神经元凋亡的保护作用及机制研究[D]. 西南医科大学, 2021.

[48] CHANG C F, CHO S, WANG J. (-)-Epicatechin protects hemorrhagic brain via synergistic Nrf2 pathways[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2014, 1(4): 258-271.

[49] 佘仁夏, 张潘, 何晓英. 白藜芦醇对脑出血大鼠铁死亡的影响[J]. 四川医学, 2021, 42(3): 254-259.

[50] 季小添. 黄芩苷抑制神经元铁死亡改善脑出血的作用及机制[D]. 广州中医药大学, 2020.

[51] 田宁, 向文静, 周紫贤, 等. 小胶质细胞在金花茶多糖保护脑出血中的作用[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(2): 231-237.

（上接第44页）

[82] 徐卓, 项想, 尚尔鑫, 等. 丹参茎叶总酚酸对2型糖尿病肾病小鼠肠道菌群和短链脂肪酸的调节作用 [J]. 药学学报, 2021, 56(4): 1035-1048.

[83] 朱道仙, 陆江, 赵学刚, 等. 大黄素通过选择性调节肠道菌群缓解犬慢性肾衰竭[J]. 江苏农业学报, 2020, 36(6): 1489-1497.

[84] ZHENG H J, ZHANG X, GUO J, et al. Lysosomal dysfunction-induced autophagic stress in diabetic kidney disease[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(15): 8276-8290.

[85] 马雅楠, 刘德敏, 谷国强. 2型糖尿病与血管衰老研究进展[J] . 临床心血管病杂志, 2021, 37(9): 791-795.

[86] 童楠, 张宁. 中药益肾颗粒通过PI3k/Akt/mTOR和LKB1/AMPK/Sirt1信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究[J] . 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1853-1857.

[87] HUANG S S, DING D F, CHEN S, et al. Resveratrol protects podocytes against apoptosis via stimulation of autophagy in a mouse model of diabetic nephropathy[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 45692.

[88] 张春晶, 张越, 王小龙, 等. 人参皂苷Rh1对UUO大鼠肾纤维化的抑制作用[J] . 中国病理生理杂志, 2018, 34 (12): 2289-2293.

[89] SHI Y, GAO Y, WANG T, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates podocyte EMT passage by regulating AKT/GSK3 β/β -Catenin pathway by restoring autophagic activity[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, 2020, 2020: 1903627.