

心脑舒通胶囊抑制铁死亡减轻大鼠脑缺血再灌注损伤的机制^Δ

李华妮^{1,2*}, 刘长河^{1,2#}, 郭晓燕^{1,2}, 钟鑫³, 张薇^{1,2}, 葛文静^{1,2} (1. 河南省中西医结合医院中药研究所, 郑州 450004; 2. 河南省中药制剂工程技术研究中心, 郑州 450004; 3. 郑州卷烟厂康复医院药剂科, 郑州 450047)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)03-0306-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.03.08



摘要 **目的** 研究心脑舒通胶囊调控铁死亡途径减轻大鼠脑缺血再灌注损伤(CIRI)的机制。**方法** 将大鼠随机分为假手术组、模型组、心脑舒通低、高剂量组(220、440 mg/kg)、银杏叶提取物组(阳性对照, 150 mg/kg)。各组大鼠灌胃相应药液/生理盐水, 连续7 d。采用短暂性大脑中动脉闭塞法复制CIRI模型, 术后24 h进行取材, 检测大鼠脑梗死面积, 并计算脑梗死率; 观察大鼠脑组织病理学变化; 检测大鼠脑组织中总铁和血清中脂质过氧化物(LPO)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)水平; 检测大鼠脑组织中核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶1(HO-1)/谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)蛋白和mRNA表达水平。**结果** 与模型组比较, 银杏叶提取物组和心脑舒通各剂量组大鼠脑梗死率、脑组织中总铁水平、血清中LPO水平(银杏叶提取物组和心脑舒通低剂量组除外)均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 血清中GSH水平以及脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4蛋白和mRNA表达水平均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 脑组织病理损伤减轻, 神经细胞数目增多, 水肿减轻, 核膜平整。**结论** 心脑舒通胶囊可抑制铁死亡, 减轻CIRI, 其作用机制可能与激活Nrf2/HO-1/GPX4信号通路有关。

关键词 心脑舒通胶囊; 脑缺血再灌注损伤; 铁死亡; Nrf2/HO-1/GPX4信号通路

Mechanism of Xinnao shutong capsule alleviating cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by regulating ferroptosis

LI Huani^{1,2}, LIU Changhe^{1,2}, GUO Xiaoyan^{1,2}, ZHONG Xin³, ZHANG Wei^{1,2}, GE Wenjing^{1,2} (1. Academy of Chinese Medicine, Henan Integrative Medicine Hospital, Zhengzhou 450004, China; 2. Henan Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine Preparation, Zhengzhou 450004, China; 3. Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Cigarette Factory Rehabilitation Hospital, Zhengzhou 450047, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the mechanism of Xinnao shutong capsule alleviating cerebral ischemia reperfusion injury (CIRI) in rats by regulating the ferroptosis pathway. **METHODS** SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, Xinnao shutong low-dose, high-dose group (220, 440 mg/kg), *Ginkgo biloba* leaves extract group (positive control, 150 mg/kg). Each group of rats was orally administered with the corresponding medication/normal saline for 7 consecutive days. Transient occlusion of the middle cerebral artery was adopted to induce the CIRI model; the samples were taken 24 h after the operation; the cerebral infarction area of rats was detected, and the cerebral infarction rate was calculated. The pathological changes of brain tissues were observed, and the levels of lipid peroxide (LPO), malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) in cerebral tissue were detected; mRNA and protein expressions of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), heme oxygenase 1 (HO-1) and glutathione peroxidase 4 (GPX4) were all detected in cerebral tissue of rats. **RESULTS** Compared with model group, the cerebral infarction rate, the content of total iron in cerebral tissue and serum level of LPO (except for *Ginkgo biloba* leaves extract group and Xinnao shutong low-dose group) were all decreased significantly in *G. biloba* leaves extract group and Xinnao shutong groups ($P<0.05$ or $P<0.01$); the serum level of GSH, the protein and mRNA expressions of Nrf2, HO-1 and GPX4 were all increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). The pathological damage to brain tissue was reduced, the number of nerve cells increased, the edema was alleviated, and the nuclear membrane was flattened. **CONCLUSIONS** Xinnao shutong capsule can inhibit ferroptosis and reduce CIRI, the mechanism of which may be associated with the activation of the Nrf2/HO-1/GPX4 signaling pathway.

^Δ基金项目 河南省自然科学基金项目(No.232300421318); 河南省中医药科学研究专项课题(No.2022ZY1148); 河南省基本科研业务费(No.2304013, No.2404044)

* 第一作者 助理研究员, 硕士。研究方向: 中药药效物质基础。E-mail: mgmlhn@163.com

通信作者 副研究员。研究方向: 中药药理。E-mail: liuchhn371@163.com

Xinnao shutong capsule can inhibit ferroptosis and reduce CIRI, the mechanism of which may be associated with the activation of the Nrf2/HO-1/GPX4 signaling pathway.

KEYWORDS Xinnao shutong capsule; cerebral ischemia-reperfusion injury; ferroptosis; Nrf2/HO-1/GPX4 signaling pathway

缺血性脑卒中是由大脑局部供血障碍所导致的神经功能受损、脑组织坏死的一类疾病,其发病率、致残率、复发率、病死率均较高,给患者家庭和社会带来沉重的经济负担^[1]。目前,缺血性脑卒中的临床治疗以静脉溶栓和动脉内血栓切除术为主,以恢复缺血脑组织的血液供应。然而,缺血脑组织在快速再灌注时,会发生一系列继发性病理损伤,即脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI),进而阻碍患者神经功能的恢复;CIRI的病理机制较为复杂,涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等过程^[2-3]。因此,深入研究CIRI的病理过程对于探索有效的防治策略至关重要。

铁在脑组织内存在着动态平衡,当脑缺血再灌注时,脑组织细胞损伤,血脑屏障破坏,脑实质内的铁水平急剧升高,从而引发铁超载、脂质过氧化、铁代谢紊乱等,最终导致脑细胞铁死亡^[4-5]。近年来,相关研究证实,铁死亡是诱发CIRI的一种新机制,与脑组织细胞死亡密切相关^[6-7]。可见,抑制铁死亡逐渐成为减轻CIRI患者神经损伤的一种重要方法。

心脑舒通胶囊是由中药蒺藜干燥的地上全草提取后制成的胶囊剂,其主要成分是蒺藜总皂苷,具有活血化瘀、舒利血脉等药理作用^[8]。药理实验研究显示,心脑舒通胶囊能够显著提高CIRI沙鼠的成活率,减轻沙鼠海马CA1区的神经细胞损伤^[9];心脑舒通胶囊可促进大鼠脑缺血后微血管新生和神经功能恢复^[10]。研究显示,核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)/谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是铁死亡的关键通路,激活Nrf2/HO-1/GPX4信号通路可抑制CIRI大鼠神经元铁死亡^[11]。基于此,本研究拟采用短暂性大脑中动脉闭塞(transient middle cerebral artery occlusion, tM-CAO)法建立CIRI大鼠模型,并从Nrf2/HO-1/GPX4信号通路角度出发,探讨心脑舒通胶囊是否可通过调控铁死亡途径改善CIRI,以期为中心脑舒通胶囊的临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 实验动物

本研究所用实验动物为SPF级6周龄雄性SD大鼠,共50只,体重180~200 g,购自济南朋悦实验动物繁育有限公司,动物生产许可证号为SCXK(鲁)20220006。大鼠饲养于河南省中西医结合医院实验动物中心,温度22~25℃、湿度50%~70%的环境中,自由进食与饮水。本实验经河南省中西医结合医院实验动物伦理委员会批准,批准号为HNTCMDW-2024050502。

1.2 主要药品与试剂

心脑舒通胶囊(批号2108026,规格为每粒含呋甾皂苷15 mg)购自吉林敖东洮南药业股份有限公司;银杏叶提取物片(批号7491222,规格为每片含银杏叶提取物40 mg)购自德国威玛舒培博士药厂;组织铁、脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量检测试剂盒(批号分别为2309001、2309002、1310003、2310004)均购自北京索莱宝科技有限公司;TTC染色试剂盒(批号20230630)购自南京建成科技有限公司;兔源HO-1、GPX4抗体(批号分别为ab189491、ab125066)均购自英国Abcam公司;兔源Nrf2抗体(批号16396-1-AP)购自武汉三鹰生物技术有限公司;兔源甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(批号AB-P-R001)购自杭州贤至生物科技有限公司;辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白G二抗(批号B42Q00103)购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司;ECL化学发光底物试剂盒、逆转录试剂盒、荧光定量试剂盒(批号分别为BL520A、BL699A、BL697A)均购自北京兰杰柯科技有限公司;引物由武汉赛维尔生物科技有限公司设计、合成。

1.3 主要仪器

本研究所用主要仪器有Synergy NEO型全自动多功能酶标仪(美国Bio-Rad公司)、Fluor Chem R型凝胶成像分析仪(美国ProteinSimple公司)、TG16KK型高速低温离心机(长沙东旺实验仪器有限公司)、Quanstudio 5型实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

2 方法

2.1 分组与给药

将大鼠随机分为假手术组,模型组,心脑舒通低、高剂量组(220、440 mg/kg,低、高剂量分别为临床等效剂量的2、4倍),银杏叶提取物组(阳性对照,150 mg/kg,剂量根据临床等效剂量换算而得),每组10只。各给药组大鼠灌胃相应药液,假手术组和模型组大鼠灌胃等量生理盐水,均连续7 d。

2.2 造模与取材

采用tM-CAO法构建CIRI大鼠模型。术前禁食不禁水12 h,各给药组大鼠腹腔注射2%戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉后,以仰卧位固定于手术台,沿颈部正中间切口并进行钝性肌肉分离,暴露出颈总动脉(common carotid artery, CCA),然后小心分离出右侧颈内动脉(internal carotid artery, ICA)和颈外动脉(external carotid artery, ECA),结扎CCA近心端和ECA,将尼龙线栓由

CCA的剪口处插入ICA,缓慢向前推进约20 mm,使尼龙线末端位于大脑前动脉进而堵塞大脑中动脉;缺血2 h后,缓慢匀速拔出尼龙线栓实现再灌注。假手术组大鼠进行相同的手术操作,但不插入线栓。再灌注24 h后,采用Zea-Longa评分法对大鼠进行神经功能评分:无明显的神经功能缺损症状为0分;提尾时向左侧前肢屈曲为1分;不能直行,向左侧行走为2分;行走困难,站立或爬行时向左侧倾倒为3分;无法自主行走伴意识障碍为4分。1~3分为造模成功;0分为造模失败;评分为4分的大鼠容易死亡,予以剔除^[12]。造模过程中,模型组大鼠死亡3只,银杏叶提取物组死亡1只,心脑血管舒通低、高剂量组均死亡2只。评分完成后,麻醉大鼠,腹主动脉采血,血样静置1 h后以3 000 r/min离心10 min,吸取上清液,于-80℃冰箱中保存,备用。采血后,大鼠迅速断头取出脑组织,生理盐水清洗2遍,滤纸拭干后于-80℃冰箱中保存备用。

2.3 大鼠脑梗死面积检测

取“2.2”项下各组4只大鼠的脑组织,去除脑干、小脑和嗅球后于-20℃冷冻20 min;用手术刀片将脑组织沿冠状面均匀切成5片(每片厚2 mm),然后用2%TTC染液于37℃水浴条件避光染色15 min,再以4%多聚甲醛固定后拍照,正常部位为红色,梗死区为白色。将TTC染色图片导入Image J软件计算梗死面积,并计算脑梗死率,脑梗死率=梗死面积/横切总面积×100%。

2.4 大鼠脑组织病理学变化观察

取“2.2”项下各组3只大鼠的脑组织适量,以4%多聚甲醛固定24 h后进行石蜡包埋切片,将切片脱蜡后进行苏木素-伊红(HE)染色,然后采用光学显微镜观察大鼠脑组织病理学变化。

2.5 大鼠脑组织中总铁水平和血清中LPO、MDA、GSH水平检测

取“2.2”项下各组大鼠血清适量以及各组3只大鼠脑组织适量,根据ELISA试剂盒方法处理,检测大鼠脑组织中总铁水平和血清中LPO、MDA和GSH水平。

2.6 大鼠脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4蛋白表达水平检测

取“2.2”项下各组3只大鼠缺血侧脑组织(假手术组对应侧脑组织)适量,加入RIPA裂解液裂解,冷冻研磨仪中研磨后,以12 000 r/min离心10 min,吸取上清液,采用BCA法测定蛋白浓度。蛋白变性处理后,以十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳进行分离,再转移至PVDF膜,以封闭液封闭1 h,加入Nrf2、HO-1、GPX4、GAPDH一抗(稀释度分别为1:2 000、1:2 000、1:3 000、1:1 000)于4℃下孵育过夜,再加入二抗(稀释度为1:

5 000)室温孵育1 h;在暗室中加入增强型化学发光液显色成像,采用Image J图像分析系统对蛋白条带灰度值进行分析,以目的蛋白与内参蛋白GAPDH的灰度值比值表示目的蛋白的表达水平。

2.7 大鼠脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4 mRNA表达水平检测

取“2.2”项下各组3只大鼠缺血侧脑组织(假手术组对应侧脑组织)10 mg,采用Trizol法提取总RNA,测定浓度和纯度后,参照试剂盒说明书逆转录为cDNA进行PCR扩增。PCR体系(20 μL)为:PCR试剂10 μL,正、反向引物各0.5 μL,cDNA模板1 μL,ROX试剂0.4 μL,ddH₂O 7.6 μL。PCR扩增条件为:95℃预变性2 min;95℃变性15 s,60℃退火30 s,72℃延伸10 s,共40个循环。以GAPDH为内参,采用2^{-ΔΔCt}法进行数据分析,计算Nrf2、HO-1、GPX4 mRNA表达水平。引物序列及产物大小见表1。

表1 引物序列及产物大小

基因	序列(5'→3')	产物大小/bp
GAPDH	正向:CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG	138
	反向:GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT	
HO-1	正向:CAGCATGTCCCAGGATTGTGTC	104
	反向:CCTGACCCTTCTGAAAGTTCTCTC	
Nrf2	正向:GACATCCTTTGGAGGCAAGACAT	268
	反向:TGGGAATGTGGGCAACCTG	
GPX4	正向:ATTCCCGAGCCTTTCAACCC	263
	反向:TATCGGGCATGCAGATCGAC	

2.8 统计学分析

采用SPSS软件和GraphPad Prism软件分别进行数据分析及作图。计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 心脑血管舒通胶囊对大鼠脑梗死面积的影响

与假手术组比较,模型组大鼠脑组织出现明显的脑梗死现象,脑梗死率为(29.10±5.94)%。与模型组比较,银杏叶提取物组和心脑血管舒通低、高剂量组大鼠脑梗死率[分别为(20.18±3.54)%、(20.04±3.2)%、(22.01±5.22)%]均显著降低($P<0.05$)。结果见图1。

3.2 心脑血管舒通胶囊对大鼠脑组织病理损伤的影响

由图2可见,假手术组大鼠神经细胞核膜清晰完整,排列正常有序。与假手术组比较,模型组大鼠缺血核心区脑组织神经细胞呈空泡样改变,出现大片坏死细胞,神经细胞数目减少且排列紊乱,间质水肿,细胞核固缩。银杏叶提取物组和心脑血管舒通低、高剂量组大鼠的脑组织病理损伤均有不同程度减轻,神经细胞数目增多,水肿减轻,核膜平整。

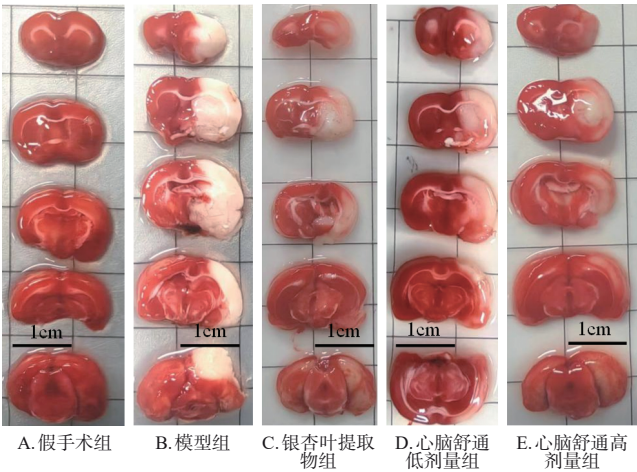
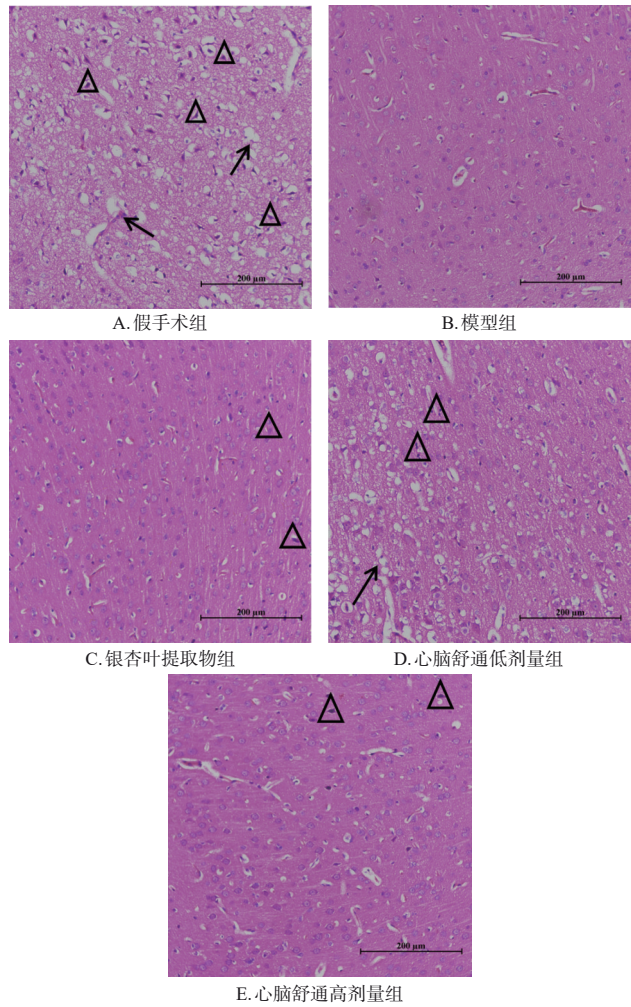


图1 各组大鼠脑梗死面积染色图(TTC染色)



黑色箭头:神经细胞空泡样改变;三角形:细胞核固缩。

图2 各组大鼠脑组织病理学观察结果(HE染色)

3.3 心脑舒通胶囊对大鼠脑组织及血清中生化指标的影响

与假手术组[总铁水平(2.35 ± 0.13) $\mu\text{g/g}$]比较,模型组大鼠脑组织中总铁水平[(3.32 ± 0.36) $\mu\text{g/g}$]和血清中LPO、MDA水平均显著升高($P < 0.01$),GSH水平均显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,银杏叶提取物组

和心脑舒通低、高剂量组大鼠脑组织中总铁水平[(2.64 ± 0.42)、(2.49 ± 0.20)、(2.64 ± 0.26) $\mu\text{g/g}$]均显著降低($P < 0.05$),血清中GSH水平均显著升高($P < 0.05$);心脑舒通高剂量组大鼠血清中LPO显著降低($P < 0.05$)。结果见表2。

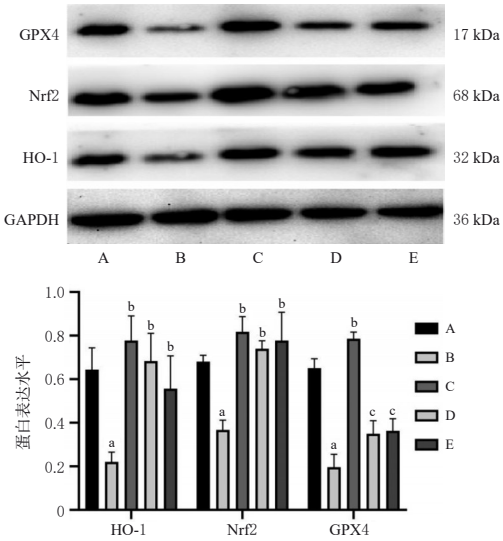
表2 各组大鼠血清中LPO、GSH、MDA水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LPO/(nmol/L)	GSH/($\mu\text{g/mL}$)	MDA/(nmol/mL)
假手术组	10	0.17 ± 0.02	257.27 ± 12.19	2.00 ± 0.40
模型组	7	1.12 ± 0.24^a	161.40 ± 4.56^a	7.20 ± 2.61^a
银杏叶提取物组	9	0.91 ± 0.23	251.75 ± 35.00^b	6.53 ± 1.58
心脑舒通低剂量组	8	0.56 ± 0.04	195.17 ± 20.06^b	5.70 ± 1.13
心脑舒通高剂量组	8	0.17 ± 0.02^c	206.05 ± 13.51^b	6.34 ± 2.90

a:与假手术组比较, $P < 0.01$;b:与模型组比较, $P < 0.01$;c:与模型组比较, $P < 0.05$ 。

3.4 心脑舒通胶囊对大鼠脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4蛋白表达的影响

与假手术组比较,模型组大鼠脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4蛋白表达水平均显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,银杏叶提取物组和心脑舒通各剂量组大鼠脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4蛋白显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见图3。



A:假手术组;B:模型组;C:银杏叶提取物组;D:心脑舒通低剂量组;E:心脑舒通高剂量组;a: $P < 0.01$;b: $P < 0.01$;c: $P < 0.05$ 。

图3 各组大鼠脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4蛋白表达比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

3.5 心脑舒通胶囊对大鼠脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4 mRNA表达的影响

与假手术组比较,模型组大鼠脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4 mRNA表达水平均显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,银杏叶提取物组和心脑舒通各剂量组大鼠脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4 mRNA表达水平均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见表3。

表3 各组大鼠脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4 mRNA表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	HO-1	Nrf2	GPX4
假手术组	1.12 ± 0.22	1.02 ± 0.04	0.88 ± 0.11
模型组	0.45 ± 0.11 ^a	0.50 ± 0.12 ^a	0.38 ± 0.06 ^a
银杏叶提取物组	1.66 ± 0.19 ^b	0.85 ± 0.09 ^b	0.89 ± 0.27 ^b
心脑血管低剂量组	1.37 ± 0.31 ^b	0.97 ± 0.13 ^b	0.82 ± 0.09 ^b
心脑血管高剂量组	1.48 ± 0.23 ^b	0.89 ± 0.13 ^c	1.12 ± 0.35 ^b

a:与假手术组比较, $P<0.01$;b:与模型组比较, $P<0.01$;c:与模型组比较, $P<0.05$ 。

4 讨论

脑卒中可分为缺血性卒中和出血性卒中,其中缺血性卒中在全部脑卒中中所占的比例最大,呈逐步年轻化趋势^[13]。应对缺血性卒中最主要的方法就是血管重建和限制继发性神经细胞损伤,临床上常运用溶栓方法恢复缺血脑组织血流,但是只有很少一部分患者能够在有效的时间窗内接受治疗,且溶栓后患者还会遭受CIRI,因此深入研究CIRI的发病机制,探索有效的防治措施来减轻CIRI尤为重要。研究表明,CIRI发生机制主要与炎症反应、氧化应激、血脑屏障功能障碍有关,常伴随着凋亡、焦亡、坏死等多种细胞死亡形式^[14]。铁死亡是由于细胞内铁离子过载、脂质过氧化物过度积累引起的细胞破裂性死亡^[15],是近年来被发现的一种细胞新型死亡方式,抑制铁死亡已成为心、脑等器官缺血再灌注损伤的防治策略^[16]。

药理实验研究证实,心脑血管舒通胶囊具有提高耐缺氧能力、增强学习和记忆能力、抗炎、保护神经细胞、保护心肌、抗脑缺血等作用^[17-19]。临床上,心脑血管舒通胶囊对脑梗死等缺血性脑病有一定的疗效,王豪杰等^[20]对58例缺血性脑病患者进行研究,发现心脑血管舒通胶囊可显著降低缺血性脑病患者颈动脉内中膜厚度和血清同型半胱氨酸水平,从而降低缺血性脑病发生风险。曾松等^[21]对106例脑梗死患者进行研究,发现心脑血管舒通胶囊可促进脑梗死患者神经功能的恢复,效果显著。

Nrf2是细胞内调节氧化应激的主要转录因子,也是铁死亡过程中的关键负调节因子。在静息细胞中,Nrf2与Kelch样ECH关联蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1,Keap1)相结合并存在细胞质内;当机体受到H₂O₂、MDA或某些疾病刺激时,激活的Nrf2与Keap1分离并转移至细胞核,激活下游HO-1和GPX4等抗氧化基因的表达^[22]。GPX4是一种GSH依赖性抗氧化酶,其可通过GSH的作用有效清除有毒的脂质过氧化物(如LPO等),从而抑制细胞氧化损伤^[23]。本研究结果显示,大鼠CIRI后神经功能变差,且脑梗死面积增大,脑组织发生显著的病理学改变;脑组织中总铁水平增加,血清中LPO、MDA水平升高,GSH水平降低;Nrf2、HO-1、GPX4

等铁死亡关键靶蛋白和mRNA表达水平均降低,这提示CIRI大鼠脑组织存在铁死亡现象。经心脑血管舒通胶囊干预后,大鼠脑梗死面积减小,神经功能和脑组织病理损伤改善,血清中GSH水平升高,LPO水平降低,脑组织中总铁水平降低,脑组织中Nrf2、HO-1、GPX4蛋白和mRNA表达水平均升高,这提示心脑血管舒通胶囊能够抑制CIRI后铁死亡的发生。

综上所述,心脑血管舒通胶囊可抑制铁死亡,减轻CIRI,其作用机制可能与激活Nrf2/HO-1/GPX4信号通路有关。

参考文献

[1] 石露萍,张育贵,马燕,等. 中药治疗缺血性脑卒中作用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3495-3498.
SHI L P, ZHANG Y G, MA Y, et al. Research status on the role of traditional Chinese medicine in the treatment of ischemic stroke[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(23): 3495-3498.

[2] ZHANG Q, JIA M, WANG Y F, et al. Cell death mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Neurochem Res, 2022, 47(12): 3525-3542.

[3] JURCAU A, SIMION A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 14.

[4] TUO Q Z, LEI P, JACKMAN K A, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(11): 1520-1530.

[5] WEILAND A, WANG Y M, WU W H, et al. Ferroptosis and its role in diverse brain diseases[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(7): 4880-4893.

[6] 徐文慧,李沧海,姜廷良. 铁死亡通路与中药干预机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(20): 4019-4026.
XU W H, LI C H, JIANG T L. Ferroptosis pathway and its intervention regulated by Chinese materia medica[J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(20): 4019-4026.

[7] 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 J F, JIAO J K, LI Q N, et al. Chrysin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis in rats[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(6): 1597-1605.

[8] 杜宝奎. 心脑血管舒通胶囊治疗脑血栓形成后遗症的临床效果[J]. 中国实用医药, 2015, 10(5): 29-30.
DU B K. Clinical effect of Xinnao shutong capsules in the treatment of cerebral thrombosis sequela[J]. China Pract

Med, 2015, 10(5):29-30.

- [9] 何前松,杨红云,胡利民,等. 心脑血管舒通对大鼠脑缺血再灌注损伤缺血周边区微血管新生及Ang/Tie系统表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(12):3203-3206.
- HE Q S, YANG H Y, HU L M, et al. The effects of Xinnao shutong capsule on the expressions of Ang/Tie and angiogenesis after cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(12):3203-3206.
- [10] 王金鑫,卢国彦,郭虹,等. 心脑血管舒通胶囊对蒙古沙鼠全脑缺血再灌注损伤模型的神经保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(6):518-521.
- WANG J X, LU G Y, GUO H, et al. Neuroprotective effects of Xinnao shutong capsule on the brain ischemia-reperfusion injury in Mongolian gerbils[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33(6):518-521.
- [11] WANG Y Q, ZHAO Y J, YE T, et al. Ferroptosis signaling and regulators in atherosclerosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:809457.
- [12] 丁慧敏,李彦杰,秦合伟,等. 基于HIF-1 α /BNIP3信号通路探讨小续命汤对脑缺血-再灌注损伤大鼠线粒体自噬的调控机制[J/OL]. 中药材, 2024(4):1004-1010[2024-07-30]. <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZYCA20240425014&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- DING H M, LI Y J, QIN H W, et al. Based on HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway, the regulatory mechanism of Xiaoxuming decoction on mitochondrial autophagy in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury was discussed [J/OL]. China Ind Econ, 2024(4):1004-1010[2024-07-30]. <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZYCA20240425014&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [13] RAI A T, SELDON A E, BOO S, et al. A population-based incidence of acute large vessel occlusions and thrombectomy eligible patients indicates significant potential for growth of endovascular stroke therapy in the USA[J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9(8):722-726.
- [14] 陈俊仁,谢晓芳,曹小玉,等. 红花治疗缺血性脑卒中的机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17):4574-4582.
- CHEN J R, XIE X F, CAO X Y, et al. Research progress on mechanism of *Carthamus tinctorius* in ischemic stroke therapy[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(17):4574-4582.
- [15] YU Y, YAN Y, NIU F L, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1):193.
- [16] 国胜文,童媛媛,柏利婷,等. 铁死亡及其在器官缺血再灌注损伤中作用研究进展[J]. 中国体外循环杂志, 2020, 18(4):248-250.
- GUO S W, TONG Y Y, BAI L T, et al. Advances of ferroptosis in organ ischemia-reperfusion injury[J]. Chin J Extracorp Circ, 2020, 18(4):248-250.
- [17] CHULUUN B, 王金鑫,李芮琳,等. 心脑血管舒通胶囊对血管性痴呆大鼠的神经保护作用[J]. 天津中医药, 2018, 35(1):68-71.
- CHULUUN B, WANG J X, LI R L, et al. Neuroprotective effects of Xinnao shutong capsule on vascular dementia in rats[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2018, 35(1):68-71.
- [18] 马萌萌,胡利民,王乔悦,等. 心脑血管舒通对缺氧/复氧损伤神经细胞的保护作用及其机制研究[J]. 天津中医药大学学报, 2015, 34(4):245-247.
- MA M M, HU L M, WANG Q Y, et al. Protective effect of Xinnao shutong on hypoxia/reoxygenation injured nerve cells and its mechanism[J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2015, 34(4):245-247.
- [19] 袁庆,柴丽娟,王少峡,等. 心脑血管舒通及其单体成分对小鼠脑微血管内皮细胞缺氧复氧炎症损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17):4227-4230.
- YUAN Q, CHAI L J, WANG S X, et al. The anti-inflammatory effect of Xinnao shutong in hypoxia and reoxygenation mouse brain microvascular endothelial cells [J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(17):4227-4230.
- [20] 王豪杰,赵静雅,梁冰,等. 心脑血管舒通胶囊在缺血性脑血管病二级预防中的临床应用价值[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(3):517-520.
- WANG H J, ZHAO J Y, LIANG B, et al. Clinical value of Xinnao shutong capsule in secondary prevention of ischemic cerebrovascular disease[J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat, 2023, 29(3):517-520.
- [21] 曾松,李文强,谢维衡. 心脑血管舒通胶囊对脑梗死患者神经功能的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(3):103-105.
- ZENG S, LI W Q, XIE W H. Effect of Xinnao shutong capsule on nerve function in patients with cerebral infarction[J]. China Health Stand Manag, 2020, 11(3):103-105.
- [22] QIN T, FENG D N, ZHOU B Y, et al. Melatonin suppresses LPS-induced oxidative stress in dendritic cells for inflammatory regulation via the Nrf2/HO-1 axis[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(10):2012.
- [23] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. Proteomics, 2019, 19(18):e1800311.

(收稿日期:2024-08-28 修回日期:2025-01-05)

(编辑:唐晓莲)