DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.04.010

铁死亡相关 LncRNA 在中医药防治脑缺血再灌注损伤中的研究进展

樊程程,张新宇,王翱,王圣澎,孙梦月,王哲,刘继东
(辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847)

摘要:铁死亡,一种由铁依赖性脂质过氧化所驱动的细胞凋亡模式,在脑缺血再灌注损伤的复杂病理过程中占据重要位置。此类损伤通常发生在脑部缺血后血流恢复阶段,此时脑组织会经历更为严重的二次伤害。在一连串的复杂生理反应中,包括氧化应激、细胞内钙浓度超标以及炎症反应等多种机制共同作用,铁死亡为其中不可忽视的一环。近期研究显示,某些 LncRNA 能够通过影响铁死亡相关基因的表达,进而对脑缺血再灌注损伤过程产生显著影响。某些 LncRNA 通过调控与细胞自噬有关的基因表达,从而在脑缺血再灌注损伤后的细胞凋亡过程中发挥作用。关于 LncRNA 在脑缺血再灌注损伤中如何影响铁死亡的研究尚处于初始阶段,但这一领域的研究价值和应用潜力已经显现。未来,可以更深入地探索 LncRNA 调控铁死亡的相关作用机制,并努力发现更多与铁死亡相关的 LncRNA,以期找到治疗脑缺血再灌注损伤的新方法和新途径。

关键词:缺血性脑卒中;脑缺血再灌注损伤;中风;铁死亡;LncRNA;中医药疗法
中图分类号:R277.743.3 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)04-0052-07

Research Progress of Ferroptosis Related LncRNA in Prevention and Treatment of Cerebral Ischemia – Reperfusion Injury by Traditional Chinese Medicine

FAN Chengcheng, ZHANG Xinyu, WANG Ao, WANG Shengpeng, SUN Mengyue, WANG Zhe, LIU Jidong
(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China)

Abstract: Ferroptosis, a pattern of cell apoptosis driven by iron – dependent lipid peroxidation, plays an important role in the complex pathological process of cerebral ischemia – reperfusion injury. This type of injury usually occurs during the recovery of blood flowing after cerebral ischemia, when the brain tissue undergoes a more severe secondary injury. In a series of complex physiological reactions, multiple mechanisms such as oxidative stress, excessive intracellular calcium concentration and inflammation work together, ferroptosis is a part of them which cannot be ignored. Recent studies have shown that certain LncRNAs can significantly affect the process of cerebral ischemia – reperfusion injury by influencing the expressions of ferroptosis – related genes. Some LncRNAs play a role in the process of apoptosis after cerebral ischemia – reperfusion injury by regulating the expression of genes related to autophagy. The research on how LncRNA affects ferroptosis in cerebral ischemia – reperfusion injury is still in its initial stage, but the research value and application potential in this field have already emerged. In the future, we can further explore the mechanisms by which LncRNAs regulate ferroptosis and strive to discover more LncRNAs related to ferroptosis, in order to find new methods and ways for treating cerebral ischemia – reperfusion injury.

Keywords: ischemic stroke; cerebral ischemia – reperfusion injury; stroke; ferroptosis; LncRNA; therapy of traditional Chinese medicine

脑卒中(stroke)是一种常见的脑血管疾病,具有高发病率、高致死率、高致残率、高复发率等特点[1]。本病发病率随着年龄的增长而逐渐升高,且男性发病率高于女性,不同地区和国家之间脑卒中发病率存在差异,其中亚洲地区发病率较高。既往全球疾病负担研究显示,我国脑卒中发病率呈上升趋势,是导致死亡的首位病因[2],全球疾病负担 2016 卒中终生发病风险研究显示,我国卒中终生发病风险居全球首位,达 39.3%。脑卒中分为缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和出血性脑卒中(hemorrhagic apoplexy),其中 IS 占卒中总体的 85%。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274422)
作者简介:樊程程(1987-),女(满族),辽宁海城人,讲师,硕士,研究方向:眼针防治脑中风病疗效机制。
通讯作者:王哲(1971-),女,辽宁海城人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:眼针防治脑中风病疗效机制。E-mail:wangzhe5655@126.com。
刘继东(1976-),男(锡伯族),辽宁沈阳人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:针刺治疗脾胃病现代作用机理。E-mail:ljd0909@126.com。

IS 是由于脑动脉狭窄或闭塞导致脑部血液供应障碍，导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死或脑软化的一种脑血管疾病[3]，其发病原因主要涉及动脉粥样硬化性闭塞、栓塞性梗死、腔隙性梗死及因血流动力学改变引发的分水岭区梗死[4]。美国食品药品监督管理局（food and drug administration，FDA）仅认证了两种脑梗死治疗手段：静脉内组织纤溶酶原激活剂施用与血管内血栓切除术。然而，这两种疗法的应用窗口极为有限，分别需在脑卒中发作后的 4.5 h 及 12 h 内实施，方能获得较佳康复效果。然而，对于多数患者来说，及时获此治疗实属不易。尽管类似于溶栓技术的紧急治疗已开展多年，但实际仅有 11% 的患者可从中获益[5-6]。由于脑组织受缺血缺氧因素影响，神经元正常血液供应被破坏，细胞进行无氧代谢，无法满足脑细胞能量代谢所需，进而导致神经元死亡[7]。IS 患者的大量研究证实减轻脑缺血临床症状的最有效的治疗策略为梗死组织周边缺血半暗带血流的恢复再通[8]，然而 IS 发生一段时间后重新恢复血液供应时，缺血性损伤有可能不会逆转反而进一步加重，出现更严重的脑组织损伤现象包括神经细胞死亡等，即脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia reperfusion injury，CIRI）[9]。CIRI 的发生发展是一种复杂的病理生理过程，涉及多种机制多个因素。其中氧化应激、细胞内 Ca^{2+} 超载、兴奋性氨基酸毒性、细胞凋亡、铁死亡等因素相互作用、叠加累积、恶性循环，最终造成脑组织的不可逆损伤[10]。这些病理生理事件在 CIRI 中相互影响，并在不同阶段发挥不同的作用，为 IS 的药物治疗带来了极大挑战。关于 CIRI 的疗效机制一直是近年研究的热点和难点。

IS 隶属于中医学中风范畴，最早见于《黄帝内经》。中医药治疗中风病具有丰富的理论基础和实践经验，CIRI 中医学认为与“中风”“偏枯”相似，如《黄帝内经》云：“血之与气，并走于上，则为大厥。厥则暴死。”又如《妇人良方大全》曰：“由血气衰损，为风所客，令血气不相周荣于肌，故令偏枯也。”其病因与虚、风、痰、火关系密切，错综复杂；其病机主要为本虚标实，以肝肾阴虚为本，肢体经络痹阻为标。中风后出现的肢体震颤、麻木、痉挛等表现均是由肝肾阴虚、水不涵木、气血运行不畅、经络痹阻引发。

1 铁死亡简介

铁死亡是近年来提出的一种新型的调节性细胞死亡（programmed cell death，PCD）方式，其概念于 2012 年被正式确立提出[11]，它区别于自噬、凋亡、焦亡等其他细胞死亡形式，主要特征为细胞内铁离子及其依赖性脂质过氧化物及活性氧（reactive oxygen species，ROS）等有关代谢产物过量沉积，出现的脂质过氧化反应[12]，最终触发细胞死亡。基于此，两大关键环节可作为治疗策略的着眼点：一是铁离子的转运与代谢调控，二是脂质过氧化物及自由基的清除机制。研究显示，铁死亡与许多疾病联系密切[13]，在心血管疾病、缺血再灌注损伤、神经退行性疾病、肿瘤等疾病的发生发展进程中发挥了重要作用[14]，抑制细胞铁死亡有助于减轻机体损害，具有较大的治疗潜力。研究表明，采取铁死亡抑制剂等有效手段降低神经元铁离子水平，可有效减轻 CIRI 神经元损伤，改善梗死症状[15-16]；而在肿瘤治疗方面，通过针对性诱导铁死亡，能够缩减肿瘤大小，从而有效控制病情发展。本文旨在通过全面审视铁死亡的各个环节、调控其进程的细胞通路及其在 CIRI 中的效应，深化对铁死亡发生发展机制的理解，进而为探索以 CIRI 期间神经元细胞铁死亡为靶点的脑神经保护策略开辟新视角。

1.1 铁代谢途径

铁是人体内维持正常生理功能的一种必需的微量金属元素，主要包括吸收、转运、储存、利用和排泄 5 个方面，它在体内的重要作用之一就是参与红细胞的生成，对运输氧气、调节细胞呼吸等生理过程至关重要[17]。铁的吸收部位主要在人的十二指肠及空肠上段。食物中的铁主要以三价铁形式存在，只有被还原为二价铁才能被人体吸收，吸收入血的二价铁被铜蓝蛋白氧化为三价铁。铁元素具有较强的化学活性，为确保其在体内稳定性，限制其潜在的生物学毒性，通常血液中 Fe^{3+} 与转铁蛋白（transferrin，TF）结合，形成复合物，再被转运到体内各组织[18]。生理状态下，人体内有三分之一的饱和状态转铁蛋白，其余三分之二的非饱和转铁蛋白，作为储备铁以抵御氧化还原反应[19-20]。

脑缺血发生后，细胞外铁浓度上升，促进了细胞膜表面的转铁蛋白受体 1（transferrin receptor 1，TFR1）对 Fe^{3+} 的吸收，前列腺六跨膜上皮抗原 3（STEAP3）作为一种还原酶，将 Fe^{3+} 从转铁受体复合体中解离并转化为 Fe^{2+}，随后，Fe^{2+} 通过二价金属转运蛋白 1（divalent metal transporter 1，DMT1）被转运至细胞质[21]。同时，TAU 蛋白介导的 APP 转运及膜铁转运蛋白 1（ferroportin 1，FPN1）活性减弱，限制了铁的排出，导致 Fe^{2+} 释放到细胞质中的不稳定铁池（labile iron pool，LIP）中[4]。过量的 Fe^{2+} 是铁死亡的基础，通过芬顿反应（fenton reaction，Fenton）生成大量细胞内脂质 ROS，导致 ROS 的生成与降解失衡，加速细胞铁死亡。因此，从铁代谢途径来说，限制铁元素的输入，对细胞内 LIP 容量的调控是调控铁死亡的关键步骤[4]。

1.2 脂质过氧化物代谢途径

铁死亡是一种因细胞内铁过量蓄积而引发的程序性细胞死亡，其根本原因在于脂质过氧化物的过度积累。广泛的多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFAs）为铁死亡中磷脂/脂质过氧化的主要底物，经过氧化还原反应后形成脂质过氧化物，因此磷脂中的 PUFAs 充足是铁死亡插手细胞命运的关键因素。

磷脂的多样性从结构上说，来源于其两条脂肪酸酰基链 sn1 和 sn，其中 sn1 主要连接饱和脂肪酸（saturated fatty acids，SFA）和单不饱和脂肪酸（monounsaturated fatty acids，MUFA），而 sn2 则能进一步结合多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFA）[22]。细胞膜磷脂与 PUFA 的结合虽赋予了细胞多种功能，但同时也提升了细胞对铁死亡的易感性[22]。PUFA 的双烯丙基结构，相较于 MUFA 的烯丙基及 SFA 的无双键亚甲基，因其位于两个碳 - 碳双键之间而导致键能降低，使得该亚甲基极易发生过氧化反应，自由基攻击 PUFA 的双烯丙基，抽离氢离子，从而产生磷脂自由基（PLOO ·）[23]。随后，这一自由基会继续从另一个 PUFA 分子中抽取氢离子，进而生成磷脂氢过氧化物（PLOOH）[23]。

1.3 细胞铁死亡调控信号通路

1.3.1 System Xc^-/GSH/GPX4 信号通路 System Xc^- 作为一种胱氨酸/谷氨酸逆向转运体，其编码的 xCT 蛋白在细胞内发

挥着重要作用,帮助细胞维持氧化还原平衡,并在多种应激条件下提升细胞存活率[24]。在细胞内,胱氨酸(cystine)转运蛋白 SLC7A11 介导胱氨酸摄入,胱氨酸随后在细胞内被还原为半胱氨酸(cysteine),与谷氨酸、甘氨酸结合形成谷胱甘肽(glutathione,GSH)[25]。谷胱甘肽过氧化酶 4(recombinant glutathione peroxidase 4,GPX4)作为一种公认的铁死亡抑制蛋白,可通过 GSH 依赖的方式特异性催化脂质过氧化物来清除自由基,进而保护细胞免受铁死亡威胁[26]。System Xc^-/GSH/GPX4 信号通路被认为是调节铁死亡的机制,抑制胱氨酸 - 谷氨酸逆向转运或 GSH 的生成、降低 GPX4 表达水平或活性均可直接影响铁死亡的发生发展。近年来随着对肿瘤发病机制的深入研究,发现针对性干预 System Xc^-/GSH/GPX4 系统上游信号通路,降低 GPX4 表达水平,可有效诱导肿瘤细胞发生铁死亡而杀伤肿瘤细胞[27]。研究证实,氨基酸转运蛋白 SLC1A5 在多种癌症中高表达,在铁死亡中发挥调节作用,而通过上调 GPX4 表达能够抑制肿瘤细胞的铁死亡过程[28]。

1.3.2 FSP1/CoQ10/NAD(P)H 信号通路 铁死亡抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1,FSP1)是一种 GPX4 非依赖性铁死亡抑制因子,亦称为线粒体相关凋亡诱导因子 2(apoptosis - inducing factor mitochondrial ,AIFM2)[29],是一种 NADP 依赖性的辅酶 Q10(coenzyme Q10,CoQ10)氧化还原酶。FSP1 通过 N - 豆蔻酰化修饰后赋予其灵活可变的质膜结合能力,并积极刺激下游信号传导,促进 CoQ10 还原为泛醇(ubiquinol)。CoQ10 作为细胞线粒体呼吸链的重要组成部分,是有效的抗氧化剂和自由基清除剂,抑制 CoQ10 的表达会诱导细胞铁死亡的发生[30]。

1.3.3 KEAP1/NRF2/HO - 1 信号通路 核因子 E2 相关因子(nuclear factor - erythroid 2 related factor ,NRF2)是一种转录因子,可与细胞核内小 MAF 蛋白结合形成二聚体,进而识别结合抗氧化反应元件上的相关序列,启动下游基因转录[31],例如醌氧化还原酶 - 1(quinone oxidoreductase1,NQO1)、血红素加氧酶 - 1(heme oxygenase1,HO - 1)以及铁蛋白重链 - 1(ferritin heavy chain 1,FTH1)等[31]。HO - 1 是一种抗炎、抗氧化和具有神经保护作用的酶,其表达可以在受到氧化应激和细胞损伤后上调,而 Nrf2 也可以直接调节 HO - 1 启动子活性[32]。在 HO - 1 催化血红素分解的过程中,血红素基团的降解有利于增强抗氧化能力,同时副产物也具有清除 ROS 的作用,以抵御过氧化物、过氧亚硝酸盐、羟基和超氧化物自由基对细胞的损伤[33]。

1.3.4 DHODH/CoQ 信号通路 二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase,DHODH)位于线粒体内膜,是一种含铁的黄素依赖的线粒体酶,它能催化氧化二氢乳清酸(dihydroorotate,DHO),使其脱氢转变为乳清酸,黄素单核苷酸(flavin mononucleotide,FMN)接受其转移电子生成 FMNH2[4],进而促进乳清酸向尿嘧啶核苷酸(urid ylic acid,UMP)的转化,这是核糖体 RNA 核苷酸生物合成的关键步骤。与此同时内膜中的泛醌(CoQ)接收电子被还原成为二氢泛醌($CoQH_2$)。研究显示[33],利用氯化亚锰($MnCl_2$)处理肿瘤细胞能诱发铁死亡,并伴随 DHODH 表达的下调,这导致线粒体内 ROS 及脂质过氧化水平上升。而恢复 DHODH 的表达可以通过产生线粒体内膜中 $CoQH_2$ 从而逆转铁死亡,阻止脂质过氧化,进而证实 DHODH/CoQ 信号通路是铁死亡防御体系。

1.3.5 GCH1/BH4/磷脂代谢信号通路 三磷酸鸟苷环化水解酶 1(GTP cyclohydrolase 1,GCH1)催化底物 GTP 生成具有生物活性的四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin,BH4),能对多种铁死亡诱导因素(如铁死亡诱导剂及 GPX4 基因敲除等)作出响应[34]。KRAFT V 等[35]通过基因编辑器激活筛选,发现 GCH1 及其代谢产物四氢生物蝶呤/二氢生物蝶呤(BH4/BH2)都是能抑制铁死亡的基因。GCH1 抑制铁死亡机制在于:一是 GCH1 生成的 BH4,作为一种亲脂性抗氧化剂,能有效抑制脂质过氧化;二是表达 GCH1 的细胞合成 BH4/BH2 引起脂质重塑,同时消耗铁死亡的诱导因素 PUFA - PLs[35],GCH1 - BH4 - 磷脂轴可作为抗铁死亡的主要调控因子。

2 铁死亡在 CIRI 中的角色

铁死亡是缺血后再灌注损伤的重要机制之一,其发生往往伴随着 ROS 的过度产生和铁离子的累积[36]。游离的 Fe^{2+} 通过芬顿反应催生羟基自由基[36],进而产生细胞毒性。这一过程中,脑微血管内皮细胞功能受损,ROS 过度积累导致巨噬细胞增殖,血脑屏障破坏,引发脑梗死后出血性转化、脑水肿[37]及早期神经功能衰退。在大脑中动脉闭塞(MCAO)大鼠模型中,降低色素框同源物 7(chromobox homolog7,CBX - 7)的表达能减少铁离子浓度及 TFR1 的蛋白表达,同时激活 SLC7A11/GPX4、NRF2/HO - 1 信号通路来抑制铁死亡的发生发展,从而减轻 CIRI、改善认知障碍[38]。研究指出[39],线粒体铁蛋白(mitochondrial ferritin,MtFt)具有减轻神经元铁死亡的作用,其机制在于抑制由炎症介导的铁沉积。进一步的研究发现,MtFt 的过表达能够缓解缺血再灌注导致的血脑屏障损伤。另一方面,CISD2(一种含 CDGSH 铁硫簇结构域蛋白 2)作为神经元早期分化的标志,其高表达水平可以保护细胞免受铁过度积累的影响。研究显示,过表达 CISD2 能显著抑制脑缺血再灌注损伤小鼠的铁死亡,且这一作用可能与激活 NRF2/HO - 1 信号通路有关;同时,过表达 CISD,可以下调 TFR1 的表达,进而限制铁的转运,减少芬顿反应,进而减少脂质过氧化物的生成[39]。众多研究已证实,NRF2 基因是调控铁死亡的关键基因。miR - 27 家族在肿瘤、代谢等诸多疾病中都具有显著的调控作用。应用 MCAO 模型研究[40],miR - 27a 能引起脑室细胞 NRF2 表达降低而加剧铁死亡,而使用 miR - 27a 拮抗剂则呈相反趋势,提示 miR - 27a 可能通过靶向抑制 NRF2 活性从而引发 CIRI。

螯合作用是指金属等中心元素形成螯合物的过程,螯合物具有增加稳定性的效应。铁螯合作用能够有效减少铁过载,减轻 CIRI[41-42],去铁胺(deferoxamine,DFO)是一种经 FDA 批准的铁螯合剂,能与游离或蛋白结合的 Fe^{3+} 形成功能稳定的水溶性铁胺复合物。为提高 DFO 穿透血脑屏障的能力,改善其单独用药时生物利用度低、不良反应大的缺点,研究人员采取纳米脂质体(liposome)对 DFO 进行包封,形成去铁胺纳米脂质体(DFO - Lip)。实验发现,这种纳米颗粒能有效清除体内多余的铁,逆转卒中后大脑神经功能损伤[43]。

酰基辅酶 A 合成酶长链家族的第 4 号成员(recombinant acyl coenzyme a synthetase long chain family member 4,ACSL4),

是多不饱和脂肪酸（PUFA）代谢的重要同工酶，在脂质代谢过程中发挥着重要的作用。它激活相应的脂肪酸，将游离长链脂肪酸转化为其酰基辅酶 A（CoA）形式，过表达 ACSL4 能够增强脂质过氧化诱导铁死亡[44]。在对 MCAO 导致的脑组织损伤研究中[45]，缺氧诱导因子 1α（hypoxia inducible factor－1，HIF－1α）通过调控脂质代谢来抑制 ACSL4 的表达。此外，研究还发现 ACSL4 能够促进小胶质细胞炎症因子的产生，进一步证实了 ACSL4 是神经炎症的调节因素。敲除或抑制 ACSL4 基因的表达，能从减轻炎症反应、控制脂质过氧化两个角度有效防止细胞发生铁死亡，进而降低神经细胞损害程度[45]。

有研究表明，缺血缺氧状态下，脑组织中的三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）水平的下降会引发 NA^+/K^+ 泵电化学梯度的失衡，进而导致谷氨酸转运蛋白的逆向运作，导致细胞外谷氨酸浓度上升，通过兴奋谷氨酸受体介导神经毒性[45－46]。研究还指出，氧糖剥夺/再灌注（oxygen－glucose deprivation/reoxygenation，OGD/R）条件下，HIF－1α 能直接与 System Xc^- 启动子结合来调节 System Xc^- 的转录活动，这一过程会加剧谷氨酸的转运，从而增强氧化应激的毒性作用[46]。

3 LncRNA 在 CIRI 中的角色

哺乳动物的中枢神经系统中富含多种非编码 RNA（ncRNA），包括微小 RNA（miRNA）、长链非编码 RNA（lncRNA）及环状 RNA（circRNA）等，它们呈现出组织和细胞的特异性表达。在神经退行性病变中，ncRNA 作为基因表达的关键调控因子，其活化或抑制可能通过影响 GSH 对铁死亡抑制剂 1（ferrostatin－1，Fer－1）的合成及代谢，进而改变大脑中的氧化应激状态[47]。长链非编码 RNA（long non－coding RNA，LncRNA）是一类长度在 200～100 000 nt 的 RNA 分子，虽不直接编码蛋白质，但广泛参与细胞内多种过程调控，成为近十年来生命科学研究热点[48]。研究表明，LncRNA 可以作为一种竞争性内源 RNA（ceRNA）与特定的 miRNA 相互作用，参与靶基因的表达调控，在疾病发生发展过程中发挥重要作用[49]。研究表明，在 CIRI 过程中，浆细胞瘤多样异位基因 1（plasmacytoma variant translocation 1，PVT1）介导的铁死亡在疾病的发生和发展中扮演着重要角色。同时，生长抑制特异性基因 5（growth arrest－specific transcripts5，GAS5）、染色体失活特异转录本（xinactive specific transcript，Xist）和 ZFAS1（zinc finger antisense 1）等 LncRNA 也可能参与调控铁死亡过程。

近年来有研究指出，SLC7A11 基因是 p53 介导的转录抑制的靶标，LncRNA 能够调控 p53 进而抑制 SLC7A11 的表达来增强铁死亡[50]，进一步验证了 LncRNA 调控铁死亡发生发展的重要作用。在小鼠 CIRI 过程中，miR－214 通过与 TFR1 的 3′非翻译区（3′UTR）结合，调控铁离子进入细胞，从而加剧脂质过氧化物和铁在脑组织中的积累，促进铁死亡的发生[51]。此外，降低 PVT1 的表达或提高 miR－214 的表达会显著下调 p53 的表达水平；相反，过表达 PVT1 或抑制 miR－214 的表达则能显著减弱 Fer－1 对铁死亡的抑制作用。另一项研究揭示，神经元在经历 OGD/R 处理后，转录因子 Yin－Yang1（YY1）的表达会下调，YY1 通过与 GAS5 的启动子结合，负向调节 GAS5 的表达。同时，YY1 和 GAS5 还能与 6－磷酸果糖激酶－2/果糖－，6－二磷酸酶 3（phosphofructokinase－2/fructose－，6－bisphosphatase，PFKFB3）启动子的相同区域结合，促进 PFKFB3 的表达和神经元的糖酵解过程，进而加剧 OGD/R 诱导的神经元凋亡。值得注意的是，上调 YY1 或抑制 GAS5 的表达能够逆转缺血再灌注诱导的脑损伤，并改善神经功能[52]。XIST 通过调控 miR－27a－3p/FOXO3 轴来加重 CIRI，而沉默转录因子 FOXO3 则能抑制 N2a 细胞的凋亡和 ROS 的产生，从而减轻脑损伤[53]。在 CIRI 过程中，ZFAS1 的表达显著下调。上调 ZFAS1 或下调 miR－582－3p 的表达都能抑制炎症、氧化应激和细胞凋亡，并提高经 OGD/R 处理的 PC12 细胞中的一氧化氮（NO）水平[54]。

还有研究发现，作为新发现的调节因子，LncRNA 在缺血性脑卒中及脑血管内皮损伤中扮演着重要角色[55]，作为治疗 CIRI 进展的新靶点，展现出巨大的应用潜力。例如，通过抑制 CHRF 来调节 miR－126/SOX6 轴，可以有效减轻缺血性损伤[56]；降低 AK038897 的表达，并通过死亡关联蛋白激酶 1（DAPK1）的 miR－26a－5p 靶向，能够预防 CIRI 的发生[57]；OGD/R 发生时，敲减 MALAT1 能够抑制细胞凋亡，而过表达 MALAT1 可抑制凋亡蛋白 BAX 的表达，增加抗凋亡蛋白 BCL2 的表达[58]；此外还有研究报道，在 OGD/R 诱导的小胶质细胞中，SNHG8 通过海绵化 miR－449c－5p 并调节 SIRT1/FOXO1 通路减轻血脑屏障损伤，抑制小胶质细胞活化，减弱小胶质细胞炎症反应，进而保护脑细胞活力和完整性[59]。

近年来，随着 LncRNA 领域研究的不断进步，LncRNA 在基因表达调控及细胞命运决定中的核心作用日益凸显。在 CIRI 的研究框架下，LncRNA 与铁死亡之间的关联正逐渐成为科研焦点。最新研究指出，特定 LncRNA 能够通过调节铁代谢和脂质过氧化等核心环节，对铁死亡进程施加影响。例如，它们可能通过调整铁转运蛋白的表达水平，改变细胞内铁离子的浓度，进而控制铁死亡的发生。此外，还有研究揭示 LncRNA 能够调控抗氧化酶的表达，从而影响细胞内 ROS 的含量，这也是触发铁死亡的关键因素。在 CIRI 的复杂病理过程中，LncRNA 可能通过调节铁死亡相关基因的表达，对脑细胞的存活和命运产生重大影响。这一新发现不仅为我们深入理解 CIRI 的病理机制提供了新颖视角，同时也为开发新型治疗策略提供了潜在的干预靶点。

4 中医药疗法干预治疗 CIRI

诸多研究显示，单味中药及中药有效成分、中药复方、针刺治疗等传统中医药疗法对 CIRI 具有明显的改善作用，保护神经元免受缺血缺氧的损伤。

4.1 单味中药及中药有效成分

黄芪能够通过下调凋亡基因 JUN 蛋白抑制神经细胞凋亡，还能降低炎细胞浸润减轻炎症反应，进而发挥脑保护作用[60]；银杏叶能够促进轴突生长，增加突触数量，减少神经细胞凋亡，重建和修复缺血半暗带组织[61]；茯苓[62]能够下调促使神经元凋亡的半胱天冬蛋白酶表达，保护神经元；绞股蓝[63－64]能够明显提升脑组织的总抗氧化能力，促进超氧化物歧化酶的表达，显著降低丙二醛的水平，明显缩小脑梗死面积，明显改善脑组织受损程度。

某些中药有效成分，例如：川芎嗪、丹参素、丹参酮ⅡA、灯盏花素、葛根素、雷公藤多糖苷、三七总皂苷、天麻素等均对 CI-

RI 具有良好的保护作用;通过相应的动物实验模型研究证实,川芎嗪[65]、丹参素[66]、丹参酮ⅡA[67]能够改善血流动力学变化,降低血小板集聚,提高存活神经元密度,进而起到对 CIRI 的保护作用;灯盏花素[68]能够降低血脑屏障通透性,又通过抑制神经元炎症因子、钙超载、细胞凋亡等,进而提高脑组织抗氧化作用;葛根素[69]、雷公藤多糖苷[70]能够降低炎症因子的表达抑制炎症反应,保持神经元结构和功能的完整;三七总皂苷[71]能够上调抗凋亡蛋白的表达,进而抑制神经元细胞凋亡;天麻素[72]能提高脑组织 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶活性,清除过载的 ROS,改善脑组织能量代谢,缩小脑梗死面积,进而起到保护脑组织神经功能的作用。

4.2 中药复方

研究显示,天麻钩藤饮[73]、桃红四物汤[74]均可通过激活 NRF2/HO-1 信号通路,促使 NRF2 发生核易位,促进抗氧化酶 HO-1 表达水平上调,进而保护 CIRI 免受氧化应激损伤。补阳还五汤为治疗脑中风经典方剂,研究发现,补阳还五汤[75]、瓜蒌桂枝汤[76]能够保护血脑屏障,拮抗炎性介质产生,进而减轻 CIRI 脑损伤。化浊解毒活血通络方[77]能够降低 CIRI 大鼠脂多糖及二胺氧化酶,减轻炎症损伤,促进细胞修复。桃红四物汤[78]、失苔剌知丸[79]干预 CIRI 大鼠都能促进微血管再生,促进脑缺血半暗带组织血管内皮生长因子的表达,作用机制与分别激活 PI3K/AKT、Notch/Delta 信号通路有关。动物实验表明地黄饮子[80]、通脉活血汤[81]可通过调控 Notch 信号通路,促进神经干细胞增殖与分化,促进损伤细胞的修复。

4.3 针刺治疗

针刺治疗缺血性脑卒中已广泛应用于临床治疗,其疗效在动物实验方面也得到了有效证实。针刺作为中医药传统疗法,具有调达气血、通络止痛的功效,对改善中风后症状疗效显著。

醒脑开窍针刺法[82]能够改善神经功能缺损,改善大脑微循环,拮抗自由基对神经元的损伤,减轻神经细胞凋亡,对 CIRI 具有明显改善作用。电针针刺百会穴[83]能够上调抗凋亡基因的表达,拮抗神经细胞凋亡,改善线粒体形态,从而改善神经功能。针刺太冲、水沟、丰曲池、足三里[84]等穴位能够促进脑血管再生,降低血液黏稠度,改变血流动力学,进而对 CIRI 产生明显的保护作用;眼针疗法采用“八区十三穴”取穴[85],通过动物实验研究,验证眼针能够促使脑组织血液循环改善明显,缺血灶血供明显增加;此外,研究证实眼针可显著改善关节功能、恢复肌张力,进而提高日常生活能力。

5 总结与展望

十多年来,铁死亡发病机制一直占据着研究热点,多项研究表明,铁死亡在包括 IS 在内的多种疾病的发病机制中扮演着重要角色,铁死亡的研究为这些疾病治疗提供了新的靶点和策略。IS 导致的神经细胞缺血缺氧再灌注损伤,已成为全球医务工作者及科学研究者致力攻克的难题。随着对细胞铁死亡通路及影响因素研究的不断深入,我们将能够更全面地揭示 CIRI 中细胞组织病变的奥秘。例如,通过调节铁代谢通路、脂质代谢通路和氧化应激通路,可以为临床减轻患者痛苦、提高治疗效果提供新的策略。

近年来中医药防治 CIRI 的机制研究已经取得了重大进展,中医药注重从整体观念、辨证论治来看待疾病,中医药讲究君臣佐使协同作用,常作用于多靶点,从而发挥其生理效应。广泛的动物实验研究证实了中医药疗法可能干预酶促级联反应的多条信号通路,多层面、多维度、多环节发挥保护脑组织的作用。

但本文的局限性在于,中医药治疗 CIRI 的作用机制,缺乏运用现代科技手段在微观和基因分子水平上全面揭示作用发挥的确切途径;铁死亡的细胞通路盘根错节,涉及多个相互作用和调节的靶点和信号通路,本文仅能概述部分 LncRNA 对铁死亡的调节作用,未能深层次阐述信号通路和分子网络的相互作用关系。随着对铁死亡研究的不断深入,我们将能够更全面地揭示铁死亡的发生发展机制,为 CIRI 的有效诊治提供更精准的理论依据。

参考文献

[1] 张怡,周晓红,靳晓飞,等. 缺氧缺糖/复氧复糖 HT22 细胞损伤的动态观察[J]. 解剖学报,2019,50(1):13-17.
[2] 国家心血管病中心.《中国心血管病报告 2013》[J]. 临床荟萃,2015,30(10):1091.
[3] LINDSAY M P,NORRVING B,SACCO R L,et al. World Stroke Organization(WSO):global stroke fact sheet 2019[J]. Int J Stroke,2019,14(8):806-817.
[4] 施嘉华,陈真珍,黄龙坚,等. 铁死亡在脑缺血再灌注中的作用研究进展[J]. 陕西医学杂志,2024,53(1):132-135.
[5] YEO L L,PALIWAL P,TEOH H L,et al. Timing of recanalization after intravenous thrombolysis and functional outcomes after acute ischemic stroke[J]. JAMA Neurol,2013,70(3):353-358.
[6] 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.
[7] SEKERDAG E,SOLAROGLU I,GURSOY-OZDEMIR Y. Cell death mechanisms in stroke and novel molecular and cellular treatment options[J]. Curr Neuropharmacol,2018,16(9):1396-1415.
[8] LOU Y,MA M Q,JIANG Y N,et al. Ferroptosis:A new strategy for traditional Chinese medicine treatment of stroke[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2023,156:12570.
[9] FANN D Y W,LEE S Y,MANZANERO S,et al. Pathogenesis of acute stroke and the role of inflammasomes[J]. Ageing ResearchReviews,201,12(4):941-966.
[10] LONGA E Z,WEINSTEIN P R,CARLSON S,et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke,1989,20(1):84-91.
[11] DIXON S J,LEMBERG K M,LAMPRECHT M R,et al. Ferroptosis:an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell,2013,149(5):1060-107.
[12] 李俞辰,刘耀,刘斌冰,等. 铁死亡与卒中相关性研究进展[J]. 中国卒中杂志,2019,14(9):946-949.
[13] 康传杰,张相彤,马威. 细胞铁死亡发生与调控机制的研究进展[J]. 中国病理生理杂志,2017,33(3):567-571.
[14] 王凯华,杨鑫勇,李岩,等. 柚皮素通过调控细胞增殖和线粒体自噬发挥神经细胞保护作用实验研究[J]. 陕西医学杂志,2023,52(7):779-788.
[15] 朱蕊,曾庆,黄国志,等. 铁死亡与脑卒中[J]. 中国组织工程研究,2021,25(23):3734-3739.
[16] 苏永永,吴鹏昌,谢江涛,等. 去铁胺在小鼠局灶性脑缺血损伤

中的保护作用[J]. 陕西医学杂志,2017,46(10):1340-1342.
[17] BAKOGIANNIS C,BRIASOULIS A,MOUSELIMIS D,et al. Iron deficiency as therapeutic target in heart failure:a translational approach [J]. Heart Fail Rev,2020,25:173-188.
[18] 王莹,陈亚红. 铁代谢及铁死亡在慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. 生理科学进展,2023,4(53):105-110.
[19] VOGT A S,ARSIWALA T,MOHSEN M,et al. On iron metabolism and its regulation[J]. Int J Mol Sci,2021,22(9):4591.
[20] ZILLE M,KARUPPAGOUNDER S S,CHEN Y,et al. Neuronal death after hemorrhagic stroke in vitro and in vivo shares features of ferroptosis and necroptosis[J]. Stroke,2017,48(4):1033-1042.
[21] 韩冬梅,赵一帆,李江林,等. 转铁蛋白受体在肿瘤研究中的进展[J]. 福建师范大学学报(自然科学版),2018,34(3):110-116.
[22] KLAUS S,KEIPERT S,ROSSMEISL M,et al. Augmenting energy expenditure by mitochondrial uncoupling:a role of AMP-activated protein kinase[J]. Genes and Nutrition,2013,7(3):369-386.
[23] KOPPULA P,ZHANG Y,ZHUANG L,et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer[J]. Cancer Commun (Lond),2018,38(1):1.
[24] KANG X H,XU Z Y,GONG Y B,et al. Bufalin reverses HGF-induced resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer cells via blockage of met/PI3k/Akt pathway and induction of apoptosis [J]. Evid Based Complement Alternat Med,2013,2013:243859.
[25] 谢冠锋,梁余槟,唐艳艳,等. 蛛网膜下腔出血早期脑损伤与铁死亡相关性的研究进展[J]. 医学研究生学报,2023,35(7):763-767.
[26] 张一楠,任彩佩,吴亚俐,等. 白藜芦醇通过调节铁死亡通路抑制小鼠溃疡性结肠炎相关性结肠癌实验研究[J]. 陕西医学杂志,2023,52(6):671-675.
[27] HAN L Y,ZHOU J P,LI L Y,et al. SLC1A5 enhances malignant phenotypes through modulating ferroptosis status and immune microenvironment in glioma[J]. Cell Death Dis,2023,13:1071.
[28] STOCKWELL B R,JIANG X J,GU W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis[J]. Trends Cell Biol,2020,30(6):478-490.
[29] CHEN M,SHI Z,SUN Y,et al. Prospects for anti-tumor mechanism and potential clinical application based on glutathione peroxidase 4 mediated ferroptosis[J]. Int J Mol Sci,2023,24(2):1607.
[30] SEBASTIAN D,PRONETH B,TYURINA Y Y,et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. Nature chemical biology,2017,2017:2239.
[31] SUN X F,OU Z H,CHEN R C,et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Hepatology,2016,63(1):173-184.
[32] LI J,LU K,SUN F,et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. J Transl Med,2021,19(1):96.
[33] ZHANG S,KANG L,DAI X,et al. Manganese induces tumor cell ferroptosis through type-1 IFN dependent inhibition of mitochondrial dihydroorotate dehydrogenase [J]. Free Radic Biol Med,2023,193(Pt1):202-221.
[34] 周鑫杰. 基于生物信息学方法构建肺腺癌铁死亡相关基因预后模型[D]. 开封:河南大学,2023.
[35] KRAFT V,BEZJIAN C T,PFEIFFER S,et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. ACS Cent Sci,2020,6(1):41-45.
[36] HE Y J,LIU X Y,XING L,et al. Fenton reaction-independent ferroptosis therapy via glutathione and iron redox couple sequentially triggered lipid peroxide generator [J]. Biomaterials,2020,241:119911.
[37] 李佳,许玲,左益璇,等. 铁死亡参与脑卒中后缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 临床神经病学杂志,2023,36(1):68-71.
[38] ZHANG F,LEI F,XIAO X. Knockdown of CBX7 inhibits ferroptosis in rats with cerebral ischemia and improves cognitive dysfunction by activating the Nrf2/HO-1 pathway[J]. Journal of Biosciences,2023,47(3):1-9.
[39] CHANG Y Z. Overexpression of mitochondrial ferritin enhances Blood-Brain Barrier integrity following ischemic stroke in mice by maintaining iron homeostasis in endothelial cells[J]. Antioxidants,2023,11(7):1257.
[40] GUO J C,WANG S J,WAN X,et al. Mitochondria-derived methylmalonic acid aggravates ischemia-reperfusion injury by activating reactive oxygen species-dependent ferroptosis[J]. Cell Commun Signal,2024,22:35.
[41] 胡淼,童旭辉,黄杰,等. 基于铁死亡探讨AMPK抗小鼠脑缺血/再灌注损伤的作用及机制[J]. 华中科技大学学报(医学版),2021,50(4):418-423.
[42] WU Q L,CUI Z L,XIA H M,et al. The extracellular secretion of miR-1825 wrapped by exosomes increases CLEC5A expression:a potential oncogenic mechanism in ovarian cancer [J]. Biocell,2023,47(5):1039-1050.
[43] GUO X L,ZHENG H,GUO Y T,et al. Nasal delivery of nanoliposome-encapsulated ferric ammonium citrate can increase the iron content of rat brain[J]. J Nanobiotechnol,2017,15:43.
[44] SOUPENE E,FYRST H,KUYPERS F A. Mammalian acyl-CoA:lysophosphatidylcholine acyltransferase enzymes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2008,105(1):88-93.
[45] CUI Y,ZHANG Y,ZHAO X L,et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation[J]. Brain Behav Immun,2021,93:312-321.
[46] HSIEH C H,LIN Y J,CHEN W L,et al. HIF-1α triggers long-lasting glutamate excitotoxicity via system xc- in cerebral ischaemia-reperfusion[J]. J Pathol,2017,241(3):337-349.
[47] KINOSHITA C,AOYAMA K. The role of non-coding RNAs in the neuroprotective effects of glutathione[J]. Int J Mol Sci,2021,22(8):4245.
[48] 李冉,王恬,朱鸿亮. 长链非编码RNA的生物学功能和研究方法[J]. 中国生物工程杂志,2015,35(9):66-70.
[49] WANG L Y,CHO K B,LI Y,et al. Long noncoding RNA (lncRNA)-mediated competing endogenous RNA networks provide novel potential biomarkers and therapeutic targets for colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci,2019,20(22):5758.
[50] MAO C,WANG X,LIU Y,et al. A G3BP1-Interacting lncRNA promotes ferroptosis and apoptosis in cancer via nuclear sequestration of p53[J]. Cancer Res,2018,78(13):3484-3496.
[51] LU J J,XU F,LU H. LncRNA PVT1 regulates ferroptosis through

miR - 214 - mediated TFR1 and p53 [J]. Life Sci, 2020, 260: 118305.

[52] ZHANG X C, GU A P, ZHENG C Y, et al. YY1/LncRNA GAS5 complex aggravates cerebral ischemia/reperfusion injury through enhancing neuronal glycolysis [J]. Neuropharmacology, 2019, 158: 10768.

[53] ZHANG H, XIA J, HU Q, et al. Long non - coding RNA XIST promotes cerebral ischemia/reperfusion injury by modulating miR - 27a - 3p/FOXO3 signaling[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(2): 566.

[54] ZHANG Y Y, ZHANG Y P. lncRNA ZFAS1 improves neuronal injury and inhibits inflammation, oxidative stress, and apoptosis by sponging miR - 582 and upregulating NOS3 expression in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Inflammation, 2020, 43 (4): 1337 - 1350.

[55] ZHANG Q, MATSUURA K, KLEINER D E, et al. Analysis of long noncoding RNA expression in hepatocellular carcinoma of different viral etiology[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 328.

[56] BAO M H, SZETO V, YANG B B, et al. Long non - coding RNAs in ischemic stroke[J]. Cell Death Dis, 2018, 9: 281.

[57] CHANDRAN R, MEHTA S L, VEMUGANTI R. Non - coding RNAs and neuroprotection after acute CNS injuries[J]. Neurochem Int, 2017, 111: 12 - 22.

[58] GAI H Y, WU C, ZHANG Y, et al. Long non - coding RNA CHRF modulates the progression of cerebral ischemia/reperfusion injury via miR - 126/SOX6 signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 514(2): 550 - 557.

[59] ZHANG D B, PAN N, JIANG C, et al. LncRNA SNHG8 sponges miR - 449c - 5p and regulates the SIRT1/FoxO1 pathway to affect microglia activation and blood - brain barrier permeabiliTy in ischemic stroke[J]. J Leukoc Biol, 2023, 111(5): 953 - 966.

[60] 曲友直,赵燕玲,赵振伟,等. 黄芪对脑缺血再灌注后脑组织 IL - 1β 含量及 MPO 活性的影响[J]. 中国中医急症,2006,15(2): 176 - 177.

[61] 王桂斌,刘运海. 银杏叶提取物对大鼠脑缺血再灌注损伤热休克蛋白 70 表达的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2007,9(2): 132 - 142.

[62] PANG Y Q, ZHU S Z, PEI H T. Pachymic acid protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(4): 673 - 680.

[63] 韦登明,林兴明,张朝辉,等. 绞股蓝总皂苷对大鼠局灶性缺血再灌注脂质过氧化脑损伤影响的实验观察[J]. 中华实用医药杂志,2003,2(6):484.

[64] 池明宇,梅学文,郑贵元,等. 绞股蓝丹对小鼠脑缺血再灌注损伤的脑保护作用[J]. 广西中医药,2003,26(4):56.

[65] 李建民,陈长香,赵雅宁,等. 川芎嗪对沙鼠前脑缺血 - 再灌注损伤后学习记忆的影响[J]. 河北医药,2010,32(1): 19 - 21.

[66] 杨莹,薛霞,刘兆平. 丹参素对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 食品与药品,2009,11(1): 24 - 26.

[67] 陈卫银,孙承铭,王会民,等. 丹参酮ⅡA 预处理对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠神经保护作用及 GFAP 表达的影响[J]. 山东医药,2011,51(8): 35 - 37.

[68] 杨淑艳,钟秀宏,郑中华,等. 灯盏花素对脑缺血再灌注损伤的细胞和分子保护机制研究现状[J]. 中国药房,2009,20(9): 714 - 715.

[69] 涂强,林捷,谭小平,等. 葛根素对大鼠脑缺血/再灌注损伤缺血区细胞黏附分子 ICAM - 1 的影响[J]. 慢性病学杂志,2010,11(8): 782 - 784.

[70] 方莉,李庆军,方树友. 雷公藤多糖甙对大鼠脑缺血/再灌注损伤的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2010,45(3): 472 - 474.

[71] 钟森,陈文超,徐永强,等. 三七总皂苷对脑缺血再灌注损伤大鼠神经干细胞相关调节因子及脑细胞凋亡的影响[J]. 中国中医急症,2010,19(2): 279 - 282.

[72] 聂晶,杜亮,黄燮南,等. 天麻素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 华西药学杂志,2010,25(4): 423 - 425.

[73] 王艳旭,李世举,钟晓勇,等. 天麻钩藤饮对脑缺血模型大鼠皮层组织中 Nrf2/HO - 1 信号通路的影响[J]. 福建中医药,2021,52(1): 28 - 30,36.

[74] LI L, YANG N, NIN L, et al. Chinese herbal medicine formula Taohong Siwu decoction protects against cerebral ischemia - reperfusion injury via PI3K/Akt and the Nrf2 signaling pathway[J]. J Nat Med, 2015, 69(1): 76 - 85.

[75] 韩绍娟,刘志龙. 补阳还五汤对沙土鼠脑缺血再灌注损伤后血清炎性细胞因子 IL - 1β、IL - 6、TNF - α 的影响[J]. 实用中西医结合临床,2004,4(4): 12 - 23.

[76] NAN L, XIE Q, CHEN Z, et al. Involvement of PARP - 1/AIF Signaling Pathway in Protective Effects of Gualou Guizhi Decoction Against Ischemia - Reperfusion Injury - Induced Apoptosis[J]. Neurochem Res, 2020, 45(2): 278 - 294.

[77] 霍瑞卿,田军彪,赵敏菡,等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠 LPS 及 TLR4/NF - κB 信号通路的影响[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(11): 1317 - 1323.

[78] 张远海. 桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤大鼠脑内血管新生及 PI3K/AKT 信号转导通路的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2017,42(1): 36 - 40,56.

[79] 李占涛,贾孟辉,苏丹,等. “失荅剌知丸” 对大鼠脑缺血再灌注后 Notch/Delta 信号通路相关因子表达的影响[J]. 时珍国医国药,2017,28(2): 286 - 289.

[80] 王俊杰,楼琦,汤娟娟,等. 地黄饮子对脑缺血再灌注损伤大鼠保护作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(4): 42 - 48.

[81] 李慧,李丹丹,吴珠,等. 基于 HIF - VEGF - Notch 通路探讨通脉活血汤对局灶性脑缺血再灌注大鼠的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2021,41(17): 3740 - 3745.

[82] 胡国强,田菲,李平,等. 醒脑开窍针法对脑缺血及再灌注家兔脑自由基病理学超微结构的影响[J]. 中国危重病急救医学,1996,8(1): 5 - 7.

[83] 张高峰,王培,符丽,等. 电针预处理对大鼠脑缺血再灌注时皮质 Ubc9 表达的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2020,40(1): 107 - 110.

[84] 何学斌,吴耀,舒荣,等. 针刺对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 针刺研究,2003,28(2):85 - 88.

[85] 徐畅,马贤德,刘昱麟,等. 眼针对急性脑缺血再灌注损伤模型大鼠 CREB 和 BDNF 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(2): 13 - 16.