DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.01.031

# 黄芪治疗缺血性脑卒中研究进展

宋丹[1,2],李世杰[2],宋研博[1,2],王新志[1,3,4]
(1.河南中医药大学第一附属医院脑病中心,河南 郑州 450099;2.河南中医药大学第一临床医学院,河南 郑州 450046;
3.中西医防治重大疾病河南省协同创新中心,河南 郑州 450046;4.河南省中医药科学院脑病研究所,河南 郑州 451163)

**摘要**:缺血性脑卒中具有高致残率、高病死率和高复发率的特点,是导致我国国民死亡的主要原因。目前,溶栓和手术治疗是缺血性脑卒中主要的治疗途径,但由于各种原因的限制,往往达不到预期的治疗效果。通过中西医结合治疗缺血性脑卒中,已经成为广泛的社会共识。以补阳还五汤为代表的益气活血法在缺血性脑卒中的治疗中展现了显著效果,黄芪作为益气活血方的代表中药,具有补气及"逐恶血"的作用,是治疗缺血性脑卒中的常用中药。既往的研究已经证实,黄芪能够抑制炎症反应和氧化应激,改善线粒体和血管内皮功能障碍,从而对心脑血管疾病起到治疗作用。但是,对于黄芪治疗缺血性脑卒中的相关研究尚缺乏循证和基础的系统性论述。旨在通过系统论述黄芪防治缺血性脑卒中的药理学作用,为黄芪在防治脑血管疾病中更广泛地应用提供药理学依据。

**关键词**:缺血性脑卒中;黄芪;氧化应激;炎症反应
**中图分类号**:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)01-0151-08

## Research Progress of Huanggqi(Astragali Radix) in Treatment of Ischemic Stroke

SONG Dan[1,2],LI Shijie[2],SONG Yanbo[1,2],WANG Xinzhi[1,3,4]
(1. Encephalopathy Center of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450099,Henan,China;
2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
3. Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
4. Institute of Brain Diseases,Henan University of Traditional Chinese Medicine,Zhengzhou 451163,Henan,China)

**Abstract**:Ischemic stroke is characterized by high disability rate,high mortality rate and high recurrence rate,and is the main cause of national death in China. At present,thrombolytic and surgical treatments are the main treatment pathways for ischemic stroke,but due to the limitations of various reasons,the expected therapeutic effects are often not achieved. The treatment of ischemic stroke through the combination of traditional Chinese and Western medicine has become a broad social consensus. The tonifying Qi and activating blood therapy,represented by Buyang Huanwutang,has demonstrated remarkable therapeutic effects in the treatment of ischemic stroke. Huanggqi(Astragali Radix),as a representative traditional Chinese medicine of the formula of tonifying Qi and activating blood,has the effects of tonifying Qi and "expelling evil blood",and it is a commonly used traditional Chinese medicine in the treatment of ischemic stroke. Previous studies have confirmed that Huanggqi(Astragali Radix) can inhibit inflammation and oxidative stress,improve mitochondrial dysfunction and vascular endothelial dysfunction,and thus plays a therapeutic role in cardiovascular and cerebrovascular diseases. However,there is a lack of evidence - based and fundamental systematic discussion on the studies related to the treatment of ischemic stroke with Huanggqi(Astragali Radix). The aim of this paper is to provide a pharmacological basis for the wider application of Huanggqi(Astragali Radix) in the prevention and treatment of cerebrovascular diseases by systematically discussing the pharmacological effects of Huanggqi(Astragali Radix) in the prevention and treatment of Ischemic Stroke.

**Keywords**:ischemic stroke;Huanggqi(Astragali Radix);oxidative stress;inflammatory response

缺血性脑卒中是常见的老年病,随着经济社会的发展,我国人口老龄化进程正在不断加速,进一步增加了缺血性脑卒中的发病率。不仅如此,根据流行病学研究表明,我国缺血性脑卒中发病呈现年轻化的趋势,40~64岁年龄段占比已超过2/3[1-3]。因此,积极防治缺血性脑卒中已成为亟待解决的公共卫生问题。目前认为,溶栓治疗和手术治疗仍是缺血性脑卒中最主要的治疗途径,但由于疾病的突发性和治疗条件的限制,并非所有患者都具有接受溶栓和手术的治疗窗口和能力,且由于脑缺血-再灌注损伤,常常达不到预期的治疗效果[4-5]。在长期的医疗实践中,中医药对缺血性脑卒中形成了许多独特的见解,特别是对缺血性脑卒中恢复期的治疗取得了显著的疗效,并得到了大量的临床验证。通过中西医结合治疗缺血性脑卒中,已经成为广泛的社会共识[6]。

结合现有医疗经验及传统中医认识,缺血性脑卒中多属于

**基金项目**:国家自然科学基金项目(82074493);国家中医药管理局中医药传承与创新"百千万"人才工程(岐黄工程)—国家中医药领军人才支持计划项目(国中医药人教发〔2018〕284号)
**作者简介**:宋丹(1999-),女,河南商丘人,硕士在读,研究方向:中医药防治脑病。
**通讯作者**:王新志(1955-),男,河南郑州人,岐黄学者,教授、主任医师,博士研究生导师,学士,研究方向:中医药防治脑病。E-mail:znqznq@163.com。

中风之中经络的范畴[7]。历代医家对中风的病因病机多有论述,总的来说,多认为该病属于本虚标实之证。在标为风火相煽,痰瘀壅阻;在本则属于肝肾不足,气血衰微[8]。现代中医结合临床认识,多认为缺血性脑卒中以气虚血瘀为基本病机,调和气血阴阳,祛瘀和血通络为主要治法。因此,形成了以补阳还五汤为代表的益气活血法,已在缺血性脑卒中治疗中取得了显著的疗效[9]。

黄芪是补阳还五汤的君药,李时珍认为其能大补元气,是补气圣药,而既往的药理学研究也已经证实,黄芪具有抗炎、抗氧化应激、改善线粒体功能障碍、改善血管内皮功能障碍和保护神经元的作用,从而广泛应用于心脑血管疾病的防治中[10-14]。但是,尚未有文献系统论述黄芪在缺血性脑卒中的循证及基础研究中的药理学作用。因此,本文旨在通过系统梳理黄芪为主的中药方剂、黄芪提取物和黄芪有效成分在缺血性脑卒中的循证及基础研究证据,总结黄芪防治缺血性脑卒中的药理学作用,从而为黄芪在防治脑血管疾病中更广泛的临床应用提供药理学依据。

## 1 缺血性脑卒中的致病机制

现代医学认为,大多数缺血性脑卒中起源于血栓栓塞[15-16]。颅脑是高耗氧器官,缺血导致的局部脑组织氧气和葡萄糖的剥夺,不仅会在短时间内造成大脑神经功能的永久丧失,也会导致细胞能量产生的急剧下降[17]。神经元的能量依赖性离子泵对能量的缺乏十分敏感,氧气和葡萄糖剥夺所导致的能量供应不足会引起离子交换障碍,进而使细胞内高 $Na^+$,最终引起细胞毒性水肿和脑水肿,造成非病变区域的脑组织受压出现继发性损伤。同时,由缺血引起的神经元去极化所过度释放的谷氨酸通过谷氨酸受体,导致 $Ca^{2+}$ 通道开放,进一步诱导钙内流。内流的 $Ca^{2+}$ 可以通过多种信号通路[如线粒体去极化,激活一氧化氮合酶、环氧合酶和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)氧化酶等],从而导致自由基的生成增加[14,17-18]。除此以外,脑缺血-再灌注也会增加自由基的生成,加重氧化应激,进一步导致脂质、蛋白质和DNA的损伤。当缺血性脑卒中发生时,常驻于脑组织的小胶质细胞是最早对损伤做出反应的免疫细胞,其次是可加剧氧化应激和血脑屏障损伤的中性粒细胞[18]。在炎症反应中,白细胞与血管内皮的相互作用是炎症反应的关键环节。被缺血激活的炎症细胞所释放的炎症介质,通过促进白细胞与血管内皮之间的相互作用,损伤紧密连接蛋白,可导致血脑屏障功能障碍和损伤[19]。氧化应激和炎症反应的共同作用下,细胞和细胞器的完整性受损激活多条自噬和凋亡信号通路的同时,也损害了血脑屏障功能,并进一步促进血液中的炎症细胞向脑组织浸润[17,20]。此外,由缺血引起的离子交换障碍、兴奋性毒性谷氨酸的积累等病理生理学机制也在血脑屏障功能障碍中也起到了重要作用[21]。综上所述,氧化应激、炎症反应、血脑屏障功能障碍和自噬与凋亡,是缺血性脑损害主要病理生理学机制,通过抑制上述机制可能是治疗缺血性脑卒中的有效途径[22-23]。

## 2 缺血性脑卒中的中医认识

中医学认为,中风为本虚标实之证,在标为风火相煽,痰瘀壅滞;在本则属肝肾不足,气血衰微[24-25]。《灵枢》有云:"手少阴气绝则脉不通,脉不通则血流不止,血不流……血先死"。沈金鳌在《杂病源流犀烛》中认为:"唯虚也,故无根之火发焉;唯虚也,故逆上之痰生焉;未有痰与火之发,不由于虚者也。""唯中风之病由于虚,故腑虚中腑,脏虚中脏,血脉虚则中血脉而其症各别。"均强调虚为中风之根。因此目前普遍认为,中风起于真气先衰,积气凝血,长期蕴结不散,循环失常,全身各部机能日趋退化所致[26-27]。因此,中风虽有标实之证,但追其本源于本虚。由此可见,单纯活血化瘀、涤痰清热治疗中风,遗漏扶正益气,非万全之法。

中风有中经络和中脏腑之分,中经络为中风证之较轻者。一般认为,缺血性脑卒中多属于中风之中经络的范畴,其病势来得较缓,以半身不遂、偏身麻木、口眼歪斜、言语謇涩为主要表现。本病多见于老年人,这是由于平人中土健旺,化源充足,气血充沛,营卫滋荣,经脉通畅,故四肢轻健柔和而不病中风;老者不同,劳倦内伤,七情多扰,以致中阳虚衰,脾湿不运,气血虚衰不能四达,四肢经络凝涩不畅,一朝七情郁结或八风感袭,以中经络[27]。现代的研究也证实,缺血性脑卒中以气虚血瘀证与风痰瘀阻证为主要证候[28]。痰本于津,瘀本于血,此二证均为机体气血津液代谢平衡失调所致,而痰可致瘀,痰形成后,随气血运行,阻遏气机,气机不利则瘀血内生,故缺血性脑卒中终以气虚血瘀为关键病机[29]。因此,对于缺血性脑卒中的治疗一般以益气活血为治疗的关键。

## 3 益气活血法在缺血性脑卒中的应用

中医学认为,气为血之帅,血为气之母。血为阴主静,气为阳主动,血有赖于气的推动才能在脉道内循环不息。气虚则推动无力,血行不畅则成瘀,瘀阻脉内则津液输布不畅,继而痰浊内生。而气血的生成有赖于脾之健运,脾健运无虞,则浊痰不生,气血充实。王清任结合前人经验认为,人身之气若亏五成,则不能周流全身,或只行于上不行于下,于是半身不遂。这与叶天士的观点相似,其认为:"凡中风症有肢体缓纵不收者,属阳明气虚,络脉空乏"。王氏为发益气活血之效,由此创制补阳还五汤,其义在于补阳气使还所亏损之五成。现代研究证实,以益气活血法为准则化裁的中药方剂均展现了显著的治疗效果,特别是其中代表方补阳还五汤[30],经过了长时间的临床检验取得了显著的临床效果,受到了诸多医家的推崇,已成为中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[31]、脑梗死急性期中西医结合诊疗专家共识[32]、中西医结合脑卒中循证实践指南(2019)[33]、中医康复临床实践指南·脑卒中[34]、《中医内科常见病诊疗指南:西医疾病部分》[35]等多种指南的推荐方,广泛用于缺血性脑卒中的临床实践之中。

## 4 黄芪在缺血性脑卒中的应用

通过大量临床用药规律的研究发现,黄芪在缺血性脑卒中的治疗中具有广泛的应用[36-38]。黄芪作为补气圣药已有近千年的使用历史,李时珍认为其归脾肺二经,能大补元气,从仲景之黄芪桂枝五物汤、到王清任之补阳还五汤、再到现代以脑心通等为代表的补阳还五汤类方,黄芪在中风的治疗中均发挥了显著的疗效[39-41]。王肯堂认为:"卒仆偏枯之症,未有不因正气不周而病,故黄芪为必用之君药,防风为必用之臣药,黄芪助真气者也,防风载黄芪助真气以周于身者也,亦有治风之功焉"。张锡纯亦认为对于治大气下陷,以黄芪为不可缺少的主药,盛称其效。补阳还五汤也以黄芪为君药,重用黄芪,以大补中阳。近期的研究表明,补阳还五汤中主要药效成分来源于黄芪[42]。通过对益气活血方的研究也表明,黄芪是其构成第一位的中药,而因黄芪对缺血性脑卒中较好的疗效,我们在临床实践也常用于患者的治疗中[43]。故本文选取黄芪为主的中药方剂(补阳还五汤及其类方和黄芪桂枝五物汤等)、黄芪提取物(黄芪注射液)和黄芪有效成分(黄芪甲苷、黄芪多糖和毛蕊异黄酮等)作为研究对象,系统梳理黄芪在循证和基础研究方

面的研究证据。

## 5 黄芪治疗缺血性脑卒中的循证研究

大量的系统综述证实,以黄芪为主的中药方剂能够改善缺血性脑卒中患者美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分和临床症状[44-46],但具体机制不明确。LI Y等[47]通过临床试验发现,黄芪能够通过下调缺血性脑卒中患者血清白细胞介素(interleukin,IL)-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule 1,ICAM-1)、血管细胞黏附因子-1(vascular cell adhesion molecule 1,VCAM-1)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1,MCP-1)等指标水平,降低NIHSS评分,显著改善临床症状,结果表明黄芪可能通过抑制炎症反应从而治疗缺血性脑卒中。杨铭等[48]通过临床研究发现,黄芪注射液能够显著降低气虚血瘀型急性缺血性脑卒中患者血清超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)、IL-1β、IL-6水平,改善患者神经功能,表明黄芪注射液可能通过抑制炎症反应起到脑保护作用。樊飞燕等[49]研究证实,补阳还五汤类方能够降低急性缺血性脑卒中患者血清核转录因子-κB(nuclear transcription factor-κB,NF-κB)p65、TNF-α、IL-6、ICAM-1表达水平,下调P-糖蛋白和上调有机阴离子转运多肽1A2的表达,降低NIHSS评分,显著改善临床症状,表明补阳还五汤可能从抑制炎症反应和保护血脑屏障两条途径治疗缺血性脑卒中,改善患者神经功能。而对于急性缺血性脑卒中两项临床研究[50-51]进一步证实,补阳还五汤明显升高患者血清$CD3^+$、$CD4^+$及$CD4^+/CD8^+$值,降低前纤维蛋白原、血浆黏度、血小板黏附率等血流变指标,改善患者神经功能,结果证实补阳还五汤可增强患者免疫功能并改善血流变,起到脑保护作用。近期在中药注射液的系统评价中发现[52],黄芪注射液可以通过显著降低全血高切黏度、全血低切黏度及血浆黏度等血流变指标,对缺血性脑卒中患者疗效显著。王水华等[39]对黄芪桂枝五物汤的临床研究也得到与黄芪注射液类似的结论。马飞等[53]研究进一步证实,与单纯应用依达拉奉相比,补阳还五汤的联合能够降低缺血性脑卒中患者血流变指标和血清及脑脊液中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)-9和TNF-α水平,提高血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)与转化生长因子(transforming growth factor,TGF)-β水平,降低NIHSS评分,改善患者神经功能。而一项超早期缺血性脑卒中患者的临床研究发现[54],在溶栓的基础上加用补阳还五汤不仅可以下调患者血清MMP-9等指标并上调VEGF水平,还能够降低患者溶栓后的出血风险。上述系列研究表明,黄芪可能通过降低血流变指标和保护血脑屏障,下调NIHSS评分,改善患者运动能力,从而治疗缺血性脑卒中。张艳萍等[55]在溶栓后加用脑心通胶囊治疗缺血性脑卒中发现,与单纯溶栓的患者相比,加用脑心通胶囊可显著升高患者血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)水平,降低丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平和NIHSS评分,改善脑内微循环和运动能力,表明脑心通胶囊治疗作用可能与改善大脑微循环和抗氧化应激作用有关,这与许国梅等[56]对补阳还五汤类方的研究结论相似。综上所述,黄芪作为益气活血的代表中药,其可能通过抑制炎症反应和氧化应激,改善血流变,保护血脑屏障和调节免疫等多种途径,显著改善患者神经功能,提高运动能力,对缺血性脑卒中具有显著的疗效。

## 6 黄芪治疗缺血性脑卒中的基础研究

6.1 抑制氧化应激 氧化应激是机体内氧化和抗氧化机制失衡并偏向氧化的病理状态[57]。目前公认,线粒体、NADPH氧化酶、黄嘌呤氧化酶和未解偶联的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)是活性氧(reactive oxygen species,ROS)的主要产生途径,而正常生理状态下SOD等抗氧化机制可以清除ROS,达成氧化和抗氧化的动态平衡。但当缺血性脑卒中发生时,短时间内大量生成的ROS可以引起线粒体受损从而加重氧化应激,引起炎症反应、细胞凋亡和细胞坏死。由于脑组织脂质含量特别是不饱和脂肪酸含量较高,因而脑细胞更易于受到氧化应激损伤。而其他因素,如脑组织较低的抗氧化水平、高促氧化剂水平(铁含量)及较高的氧化代谢率,进一步提高了氧化应激的损害程度[58-59]。此外,脑缺血-再灌注也会在短时间内产生大量自由基,并导致第二次ROS产生的爆发,引起强烈的氧化应激,导致再灌注损伤。因此,通过抑制氧化应激,提高抗氧化能力是抑制脑损害治疗缺血性脑卒中重要的途径。

LU C Y等[60]通过体外研究发现,毛蕊异黄酮可通过蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)/核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)/血红素加氧酶1(heme oxygenase-1,HO-1)信号通路,显著抑制$H_2O_2$所诱导的星形胶质细胞ROS和促炎细胞因子的产生,并通过提高SOD和Nrf2的表达,从而起到保护作用。SHE Y等[61]通过体内和体外实验发现,补阳还五汤通过激活Nrf2信号通路,显著降低氧化应激水平从而抑制了细胞焦亡的发生。ZHANG C L等[62]对大脑中动脉阻塞/再灌注(middle cerebral artery occlusion and reperfusion,MACO/R)大鼠的实验表明,黄芪甲苷通过激活Nrf2/HO-1信号通路,显著降低组织ROS、铁含量、NF-κB和促炎细胞因子的水平,抑制脑水肿,从而改善神经功能并减少神经元的死亡,对脑组织起到保护作用。张颖等[63]通过动物实验发现,补阳还五汤可显著降低梗死面积,下调MDA水平,上调SOD和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)活性,并显著降低凋亡指标,表明补阳还五汤可通过抑制氧化及细胞凋亡,提高抗氧化水平起到脑保护作用。田枫等[64]通过体内研究发现,黄芪注射液可以通过提高SOD酶活性,降低血清MDA水平,从而缩小MACO/R大鼠脑梗死面积,缓解其神经功能缺损。而凌金颖等[65]通过MCAO/R模型发现,黄芪桂枝五物汤可以降低MDA和乳酸脱氢酶水平,提高谷胱甘肽水平,并降低TNF-α等炎症因子水平,通过抑制代谢紊乱和氧化应激,治疗缺血性脑卒中。

上述研究综合表明,黄芪可通过激活Akt/Nrf2/HO-1信号通路,抑制氧化相关指标(如MDA)并提高抗氧化相关指标(如SOD及GSH-Px活性),显著改善神经功能,降低梗死体积,从而对缺血性脑卒中所致的脑损伤起到保护作用。

6.2 抑制炎症反应 与其他组织不同,驻留的小胶质细胞是脑组织中特有的巨噬细胞,其可在刺激下极化为M1型或M2型巨噬细胞,介导炎症反应发生和发展。在炎症反应中,白细胞与血管内皮的相互作用是炎症反应的关键环节,细胞因子、趋化因子和黏附分子等炎症因子在其中起到了重要作用。当缺血性脑卒中发生时,小胶质细胞是第一种感知缺血损伤的细胞。更精细的研究发现,缺血损伤后不久,小胶质细胞即迁移到梗死区域并大多数表现出M2型巨噬细胞的特征,促进组织修复和清除受损细胞;在缺血后7 d后,随着M2型巨噬细胞的耗竭,M1型巨噬细胞主导了损伤区域,表现为吞噬作用降低和

炎症介质的分泌[66-67]。与此同时,由氧化应激和炎症反应所致的血脑屏障功能障碍促进了血液中包括单核细胞在内的免疫细胞向损伤区域的浸润,从而进一步促进了炎症反应的发展。因此,通过促进小胶质细胞/巨噬细胞向 M2 极化,下调促炎细胞因子,抑制炎症反应保护脑组织,抑制缺血性脑卒中损害已成为学界共识。

近期有研究表明[68],黄芪可下调促炎细胞因子(IL-1β、TNF-α 和 γ 干扰素),上调抗炎细胞因子(IL-10)水平,减轻 MACO/R 大鼠脑梗死体积和神经元丢失情况,但缺乏进一步的机制验证。LI L 等[69]通过体内实验证实,黄芪甲苷通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator activated receptor γ,PPARγ)下调 M1 型表面标志物(CD86 和 iNOS)和促炎细胞因子(TNF-α、IL-1β 和 IL-6)的表达,上调 M2 型表面标志物(CD206 和精氨酸酶 1 等)和抗炎细胞因子(IL-10 和 TGF-β)的表达,并伴有对神经和血管生成的促进作用,结果表明黄芪甲苷能够促进小胶质细胞/巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化,抑制炎症反应从而改善缺血性脑卒中所致的脑损害。对黄芪甲苷的水解产物环黄芪醇的研究也得到了相似的结论,CHEN T 等[70]通过体内和体外实验均证实,环黄芪醇可以促进小胶质细胞/巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化。LI S C 等[71]通过体内和体外实验证实,黄芪甲苷可抑制信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,STAT)3 的激活,从而抑制 NK 细胞的浸润,下调 MCP-1、γ 干扰素和自然杀伤 2 组成员 D(natural killer group 2 member D,NKG2D)水平,从而改善缺血性脑卒中所致的脑损伤,表明黄芪甲苷的治疗作用可能与抑制 NK 细胞的浸润和炎症反应有关。ZOU Y X 等[72]一项体内研究进一步证实,黄芪甲苷可抑制神经源性通路下丘脑-垂体肾上腺轴,从而显著逆转了缺血性脑卒中所致的脾脏中 NK 细胞、T 细胞和 B 细胞数量的减少,降低 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等促炎细胞因子的表达,表明黄芪甲苷可通过神经源性通路抑制炎症反应从而改善缺血性脑卒中所致的脑损害。万浩宇等[73]通过 3 种补阳还五汤类方研究发现,与模型大鼠相比,补阳还五汤类方均能抑制 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)/NF-κB 信号通路,从而抑制大脑炎症反应。辛紫媛等[74-76]通过系列体内实验进一步发现,补阳还五汤能够下调神经功能学评分和梗死体积,激活沉默信息调节因子 1(silent mating type information regulator 1,SIRT1)/NF-κB p65 信号通路,降低 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等细胞因子水平和 Ac NF-κB p65/NF-κB p65 比例,抑制缺血性脑卒中所致的炎症反应,从而发挥其脑保护作用。此外,对黄芪桂枝五物汤的研究[77]也证实,对于 MACO/R 大鼠,其可抑制 SIRT1/NF-κB/NLRP3 信号通路,抑制 M1 极化($Iba1^+$/$CD16^+$ 和 iNOS)和增强 M2 极化($Iba1^+$/$CD206^+$ 和精氨酸酶 1),下调 TNF-α、IL-1β、IL-6 和 MDA 的水平,上调 SOD 和谷胱甘肽的水平,显著降低梗死面积,表明黄芪桂枝五物汤可抑制炎症反应和氧化应激,促进小胶质细胞/巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化,对缺血性脑卒中起到治疗作用。

以上研究证实,黄芪能够通过 Notch1/NF-κB、TLR4/NF-κB 和 SIRT1/NF-κB/NLRP3 等信号通路,下调促炎细胞因子,上调抗炎细胞因子,促进小胶质细胞/巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化,抑制炎症反应,发挥其对缺血性脑卒中所致脑损伤的保护作用。

6.3 保护线粒体 大脑消耗了约 25% 的葡萄糖和 20% 氧气,以执行中枢神经系统中包括动作电位的维持和恢复、神经递质的合成和回收以及囊泡运输等功能[78]。线粒体是一种双层膜结构的细胞器,主要通过氧化磷酸化经由线粒体电子传递链产生以 ATP 形式的能量,有能量工厂之称。线粒体是 ROS 的主要产生途径之一,而过量的 ROS 同样会损伤线粒体结构,从而导致线粒体功能障碍。缺血性脑卒中导致的线粒体功能障碍可导致自由基的产生增加并加剧氧化应激,也在细胞凋亡的发病中起着关键作用[79]。线粒体生物发生和线粒体动力学是改善线粒体功能障碍的主要途径,且线粒体自噬通过线粒体生物发生来平衡,以满足大脑的燃料需求。进一步的研究证实,通过激活线粒体生物合成关键蛋白过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子 1(peroxlsomeproliferator-activated receptor-γ coactlvator-1α,PGC-1α)可以在一定程度上修复受损的线粒体,从而减轻脑损伤;对于损伤较重的线粒体,则通过线粒体自噬清除,从而维持稳态[79-81]。因此,通过维持线粒体数量、质量和功能的相对稳定对治疗缺血性脑卒中具有重要意义[82]。

近期 XU Y Q 等[83]通过动物实验证实,补阳还五汤可改善线粒体动力学,促进线粒体自噬和线粒体生物发生从而保护线粒体的形态和功能,逆转缺血性脑卒中对线粒体的损害,其作用可能是通过激活小窝蛋白-1 实现的。XUE B J 等[84]通过体外实验发现,黄芪甲苷可激活环磷酸腺苷(protein kinase A,PKA)/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein,CREB)信号通路,改善氧葡萄糖剥夺所致的脑皮质神经元线粒体功能障碍,进而抑制细胞凋亡,起到脑保护作用。YAN X L 等[85]通过体外实验也证实,毛蕊异黄酮可激活 SIRT1/叉头盒蛋白 O1(forkhead box protein O1,FOXO1)/PGC-1α 信号通路,逆转由氧葡萄糖剥夺/复氧介导的 HT22 细胞 ROS 和 MDA 水平上升,并提高 SOD 酶活性,抑制细胞凋亡。而 LI Y 等[86]的研究表明,黄芪甲苷可激活 Akt 逆转谷氨酸毒性所致的线粒体己糖激酶-Ⅱ损害,从而显著改善了线粒体结构和功能进而抑制了脑皮质神经元的细胞凋亡。尹美娟等[87]通过动物实验发现,补阳还五汤能够激活蛋白激酶 Cε(protein kinase C epsilon,PKCε)/烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl-transferase,Nampt)信号通路,提高线粒体膜电位、$NAD^+$/NADH 比值和 SOD 酶活性,降低 ROS 和 MDA 等氧化应激指标,从而对脑缺血再灌注大鼠线粒体损伤起到抑制作用。

综合上述研究表明,黄芪可通过 PKA/CREB、SIRT1/FOXO1/PGC-1α 和 PKCε/Nampt 等信号通路,提高 SOD 酶活性,降低 ROS 和 MDA 等氧化应激指标水平,保护线粒体,改善线粒体功能障碍,对缺血性脑卒中所致脑损伤起到了保护作用。

6.4 调节自噬和凋亡 细胞凋亡是常见的细胞程序性死亡的形式,可通过内在或外在途径触发,主要表现为细胞皱缩、核固缩、核碎裂和凋亡小体等,目的在于将多余或病态细胞以死亡的方式处理掉[88]。自噬是一种细胞程序性破坏机制,是细胞分解和回收蛋白质及细胞器维持细胞稳态的过程。通常情况下,自噬可将异常的蛋白质和细胞器等物质分解,供细胞利用重新合成所需的蛋白质和细胞器[89]。自噬可以保护细胞免受多种疾病的损害,但过度自噬也会引起细胞内容物的过度分解导致细胞死亡[90]。缺血性脑卒中所导致的脑损害是一个动态的病理生理学过程,凋亡和自噬可在过程中同时触发,通过调节自噬和凋亡可有助于对脑组织起到保护作用。

DU S J 等[91]通过体内和体外实验证实,黄芪甲苷可抑制

钙敏感受体抑制缺血性脑卒中所致的钙内流，从而下调 Caspase－3、凋亡诱导因子和 Bcl－2 相关蛋白（Bcl－2－associated X protein，Bax）/细胞淋巴瘤基因－2（B－cell lymphoma－2，Bcl－2）比例，抑制细胞凋亡的发生，对缺血性脑卒中所致脑损伤起到保护作用。这与 YANG J T 等[92]细胞实验的结论相似，黄芪甲苷可抑制 CXC 趋化因子受体 4/JNK 信号通路从而激活 Keap1/Nrf2 信号通路，降低 Bax/Bcl－2 比例，提高 SOD 酶活性，从而抑制氧葡萄糖剥夺/复氧所致的星形胶质细胞损伤及细胞凋亡，结果提示黄芪甲苷能够通过抑制细胞凋亡从而保护脑细胞。吴增等[93]发现，补阳还五汤可通过下调 Bax/Bcl－2 比例，提高 MCAO/R 大鼠神经干细胞移植的治疗效果。于静等[94]进一步证实，补阳还五汤能下调脑组织微管相关蛋白轻链（microtubule associated protein light chain 3，LC3）－Ⅱ和 Beclin 1 蛋白，降低梗死体积，表明补阳还五汤可能通过抑制过度自噬发挥治疗作用。单玉栋等[95]通过 MCAO/R 模型也发现，补阳还五汤可以通过激活磷脂酰肌醇－3 激酶（phosphoinositide－3 kinase，PI3K）/Akt 通路，下调 LC3－Ⅱ/LC3－Ⅰ比例，上调 PI3K、p62 和 p－Akt/Akt 比例，抑制过度自噬引起的细胞死亡，从而发挥脑保护作用。马秀娟等[96]对补阳还五汤的研究也表明，其可抑制腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate－activated protein kinase，AMPK）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）/Unc－51 样激酶 1（Unc－51－like kinase1，ULK1）信号通路，降低 LC3－Ⅱ/LC3－Ⅰ和 p－AMPK/AMPK 比值，提高 p－mTOR/mTOR 和 p－ULK1/ULK1 比值，通过抑制过度自噬，发挥对 MCAO/R 大鼠的神经功能保护作用。但李梦頔等[97]、张怡等[98]的研究则与上述研究结论相反，研究结果显示补阳还五汤提高了 LC3－Ⅱ/LC3－Ⅰ比例，通过促进自噬起到了脑保护作用。此外，WANG L L 等[99]和 ZHANG C L 等[62]分别证实，黄芪甲苷可通过 p62/Keap1/Nrf2/HO－1 信号通路，下调谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione Peroxidase 4，GPX4）等铁死亡相关蛋白的表达，降低 ROS 水平，减少了细胞损伤，表明黄芪甲苷可通过抑制铁死亡起到对缺血性脑卒中的改善作用。陈娟等[100]和吴海辉等[101]的研究也证实，补阳还五汤能够通过调节铁代谢，降低转铁蛋白、转铁蛋白受体等蛋白表达，促进铁输出，抑制大脑铁沉积损伤，从而发挥脑保护作用，这与 CHEN J 等[102]对黄芪和黄芪注射液的实验结论相似。

上述研究表明，黄芪可通过调节细胞自噬和细胞凋亡，维持细胞稳态，对缺血性脑卒中所致脑损伤起到保护作用。

6.5 保护血脑屏障 血脑屏障是保护中枢神经系统和维持大脑稳态的主要屏障，主要由血管内皮、星形胶质细胞和周细胞构成，控制着血液与中枢神经系统之间分子、离子和细胞的交换[103]。缺血性脑卒中发生后 4～6 h，血脑屏障出现可逆的高通透性改变，并在疾病发生的 2～3 d，出现不可逆的血脑屏障功能障碍。由氧化应激和炎症反应等病理生理学机制引起血脑屏障功能障碍，可引起脑水肿等并发症，加重缺血性脑卒中所致的脑损害，甚至造成死亡。脑微血管内皮细胞是血脑屏障的主要组成部分，与其他部位的血管内皮细胞不同的是，其线粒体含量更高，而线粒体来源的氧化应激已被证实与血管内皮功能障碍有关[104－105]。近期的一些研究表明，通过抑制氧化应激和炎症反应，上调 VEGF 的表达，有利于血脑屏障的修复，从而起到抑制缺血性脑卒中所致脑损害的保护作用。

FU S P 等[106]发现，毛蕊异黄酮可抑制一氧化氮/小窝蛋白－1/MMPs 信号通路，下调 MMP－2 和 MMP－9 的表达，上调紧密连接蛋白的表达，从而维持 MCAO/R 大鼠血脑屏障的完整性，降低梗死体积，起到对缺血性脑卒中所致脑损伤的保护作用。LI H L 等[107]通过体内和体外实验证实，黄芪甲苷可激活 Nrf2 信号通路，逆转由 LPS 诱导的小鼠血脑屏障分解，降低 ROS、IL－1β、TNF－α 和 VCAM－1 的水平，上调了紧密连接蛋白的表达，结果表明黄芪甲苷可保护激活 Nrf2 信号通路血脑屏障，抑制炎症反应，从而起到脑保护作用。根据 JIA X 等[108]的研究发现，黄芪多糖据信也有上述黄芪甲苷相似的作用。SHI G 等[109]通过体内和体外实验发现，黄芪甲苷可激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，增加 VEGF 的表达，降低梗死体积，不仅刺激内皮细胞增殖，还提高了微血管周围星形胶质细胞和周细胞的覆盖，表明黄芪甲苷可通过保护血脑屏障对缺血性脑卒中所致脑损伤起到保护作用。ZAHNG Z Q 等[110]通过实验发现，通过上调 VEGF、整合素 αvβ3 和 CD34 的表达，补阳还五汤可促进 MCAO/R 大鼠血管生成，降低梗死体积，改善脑循环，发挥脑保护作用。诸葛陆杰等[111]同样发现，补阳还五汤能够促进 VEGF 和脑源性神经营养因子蛋白表达，从而促进 MCAO/R 大鼠血管生成，起到对缺血性脑卒中所致脑损伤的保护作用。

综上所述，黄芪可通过一氧化氮/小窝蛋白－1/MMPs、PI3K/Akt/mTOR 和 Nrf2 信号通路，提高 VEGF 的表达，促进血管生成并维持了血脑屏障的完整性，从而起到脑保护作用。

## 7 总结与展望

缺血性脑卒中已成为我国居民的主要死亡原因，其高复发率和频发的并发症进一步提升了治疗难度。目前认为，传统溶栓和手术治疗仍是首选的治疗手段，但由于各种原因的影响，往往达不到预期的治疗效果。中医药对于缺血性脑卒中具有独特的见解，形成了以补阳还五汤为代表的中药方剂，取得了良好的治疗效果。而且，近期的研究表明，中西医联合治疗对降低缺血性脑卒中并发症风险具有显著的优势。黄芪作为补阳还五汤的君药，广泛用于包括缺血性脑卒中在内的中枢神经系统疾病的治疗当中，具有确切的疗效。因此，包括以黄芪为主要成分的中药方剂，黄芪提取物和黄芪有效活性成分在中枢神经系统疾病方面的研究已成为目前研究的热点。

综上所述，通过对以黄芪为主要成分的中药方剂，黄芪提取物和黄芪有效活性成分的梳理研究表明，黄芪能够通过抑制氧化应激和炎症反应，改善线粒体功能障碍和血脑屏障功能障碍，调节自噬和凋亡，从而抑制缺血性脑卒中所致的脑损伤，发挥脑保护作用，上述循证和基础研究已经充分证明了这一结论。

但是，黄芪在缺血性脑卒中的循证和基础研究中仍然存在许多亟待解决的问题：①对于中风和缺血性脑卒中，在中西医结合防治方面已经取得较为丰富的成果，但目前仍然缺乏较新的中医指南，已成为制约中医治疗和研究中风的最大障碍；②对于以黄芪为主要成分的中成药，循证证据质量仍较低，尚缺乏大型的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）研究；③中医药素来有多靶点的特点，由于疾病的动态发展，相关基础实验研究成果存在结论矛盾的情况；④高血压是缺血性脑卒中发生和复发的重要危险因素，已有研究表明黄芪具有降压的作用，但与之相反，亦有研究表明黄芪具有升压的效果，对于黄芪对血压的影响，尚无定论。

针对上述问题，提出以下改进措施：①承古拓新，凝聚共识，即遵循中医理论，又兼顾现代患者病变特点，形成新时代中医防治中风和缺血性脑卒中临床指南；②参考通心络在急性心

肌梗死方面的大型 RCT 研究所取得的成果，进一步开展黄芪制剂的多中心、大规模和高质量的临床随机对照试验，为黄芪更大规模的应用提供坚实的循证证据；③设计更为合理的动物及细胞模型，采用动态观测的方式，摒弃单个时间点静态评估从而对研究产生偏倚，彻底阐明黄芪对缺血性脑卒中病变全周期的动态调控机制；④结合临床和基础研究，探究黄芪及其有效成分的升压及降压具体机制，明确黄芪对血压的调控作用。

**参考文献**

[1] TU W J, WANG L D, Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report. China stroke surveillance report 2021 [J]. Mil Med Res, 2023, 10(1): 33.
[2] CHEN Y P, WRIGHT N, GUO Y, et al. Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: a 9 - year community - based study of 5 million Chinese adults [J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(4): e580 - e590.
[3] YAO M H, REN Y, JIA Y L, et al. Projected burden of stroke in China through 2050 [J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(13): 1598 - 1605.
[4] PAUL S, CANDELARIO - JALIL E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies [J]. Exp Neurol, 2021, 335: 113518.
[5] DELONG J H, OHASHI S N, O'CONNOR K C, et al. Inflammatory responses after ischemic stroke [J]. Semin Immunopathol, 2022, 44(5): 625 - 648.
[6] ZHU T, WANG L, WANG L P, et al. Therapeutic targets of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke: Applications for natural compounds from medicinal herbs [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 148: 112719.
[7] 韩小磊，王峰，王伟民，等. 益气活血中药对脑梗死血清 NGF、BDNF 含量以及神经功能缺损程度的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(2): 108 - 111.
[8] 敖维艳，彭纪临. 中药热熨与针刺结合康复疗法对脑梗死恢复期(气虚血瘀证)脑血流动力学及运动功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 134 - 137.
[9] LEE Y S, WOO S C, KIM S Y, et al. Understanding the multi - herbal composition of Buyang Huanwu decoction: a review for better clinical use [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 255: 112765.
[10] FU J, WANG Z H, HUANG L F, et al. Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of *Astragalus membranaceus* (Huangqi) [J]. Phytother Res, 2014, 28(9): 1275 - 1283.
[11] YAO J, PENG T, SHAO C X, et al. The antioxidant action of *Astragali radix*: its active components and molecular basis [J]. Molecules, 2024, 29(8): 1691.
[12] ELRAHIM ABD ELKADER H T, ESSAWY A E, AL - SHAMI A S. *Astragalus* species: Phytochemistry, biological actions and molecular mechanisms underlying their potential neuroprotective effects on neurological diseases [J]. Phytochemistry, 2022, 202: 113293.
[13] SU H F, SHAKER S, KUANG Y, et al. Phytochemistry and cardiovascular protective effects of Huang - qi (astragali *Radix*) [J]. Med Res Rev, 2021, 41(4): 1999 - 2038.
[14] LI M, HAN B, ZHAO H, et al. Biological active ingredients of Astragali *Radix* and its mechanisms in treating cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. Phytomedicine, 2022, 98: 153918.
[15] CAMPBELL B C V, DE SILVA D A, MACLEOD M R, et al. Ischaemic stroke [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5: 70.
[16] CAMPBELL B C V, KHATRI P. Stroke [J]. Lancet, 2020, 396(10244): 129 - 142.
[17] SORIA F N, PÉREZ - SAMARTÍN A, MARTIN A, et al. Extrasynaptic glutamate release through cystine/glutamate antiporter contributes to ischemic damage [J]. J Clin Invest, 2014, 124(8): 3645 - 3655.
[18] CHAMORRO Á, DIRNAGL U, URRA X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(8): 869 - 881.
[19] JIANG X Y, ANDJELKOVIC A V, ZHU L, et al. Blood - brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke [J]. Prog Neurobiol, 2018, 163 - 164: 144 - 171.
[20] GÜLKE E, GELDERBLOM M, MAGNUS T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2018, 11: 74254.
[21] BOESE A C, LEE J P, HAMBLIN M H. Neurovascular protection by peroxisome proliferator - activated receptor α in ischemic stroke [J]. Exp Neurol, 2020, 331: 113323.
[22] ABE N, NISHIHARA T, YOROZUYA T, et al. Microglia and macrophages in the pathological central and peripheral nervous systems [J]. Cells, 2020, 9(9): 2132.
[23] ZHAO Y F, ZHANG X J, CHEN X Y, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review) [J]. Int J Mol Med, 2022, 49(2): 15.
[24] 易正珩，赖新生. 从培元固本养神论治中风后遗症经验 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 5826 - 5830.
[25] 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.
[26] 张家成，王鹏，李翔宇，等. 真实世界益气活血法治疗脑梗死气虚血瘀证疗效的多因素分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(11): 1880 - 1885.
[27] 吴雷，张艺缤，张冬梅，等. 基于数据挖掘探究出血性中风恢复期处方用药规律研究 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2023, 25(3): 974 - 983.
[28] 张利丹，谢雁鸣，高阳，等. 2558 例缺血性脑卒中患者中医证候与体质的相关性 [J]. 中医杂志, 2021, 62(16): 1416 - 1420.
[29] 吴飚，张相锋. 中药组方治疗缺血性脑卒中的临床效果 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2081 - 2083.
[30] 杜金行，史载祥. 血瘀证中西医结合诊疗共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 839 - 844.
[31] 高长玉，吴成翰，赵建国，等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017) [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136 - 144.
[32] 冯凯，郑志东. 脑梗死急性期中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(7): 1153 - 1162.
[33] 倪小佳，陈耀龙，蔡业峰. 中西医结合脑卒中循证实践指南(2019) [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(8): 901 - 912.
[34] 林志诚，薛偕华，江一静，等. 中医康复临床实践指南 · 脑卒中 [J]. 康复学报, 2019, 29(6): 6 - 9, 15.
[35] 中华医学会. 中医内科常见病诊疗指南：西医疾病部分 [M]. 北京：中国中医药出版社, 2008.
[36] 徐嘉平，刘兆宜，王慧娟，等. 基于数据挖掘探讨缺血性中风用药规律 [J]. 浙江中医杂志, 2023, 58(1): 74 - 75.
[37] 彭智远，刘旺华，曹雯. 基于文献调查的中医治疗中风后遗症期用药规律分析 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(4): 823 - 826.
[38] 穆超超，崔俊波. 张锡纯治疗中风规律探析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(12): 1668 - 1671.
[39] 王水华，余小骊，欧阳小春. 黄芪桂枝五物汤加减配合常规西药治疗脑梗死的临床效果分析 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 236 - 237.
[40] 任思思，张赞，李娟，等. 补阳还五汤治疗脑病的系统评价和 Meta 分析 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(3): 745 - 750.
[41] 孟甜甜，解小龙，程江艳，等. 益气活血类中成药治疗脑梗死恢复期的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6637 - 6647.

[42] 谯茹,樊启猛,贺鹏,等. 补阳还五汤抗脑卒中网络动力学研究[J]. 中草药,2024,55(1):127 - 137.
[43] 杨海燕,杨克勤,孙永康,等. 基于中医传承辅助系统的王新志治疗脑梗死常用药物及剂量分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(14):2193 - 2195.
[44] HAN C H,KIM M,CHO S Y,et al. Adjunctive herbal medicine treatment for patients with acute ischemic stroke:a systematic review and meta - analysis[J]. Complement Ther Clin Pract,2018,33:124 - 137.
[45] JIANG C,XU Y C,ZHANG W,et al. Effects and safety of Buyang - Huanwu Decoction for the treatment of patients with acute ischemic stroke:a protocol of systematic review and meta - analysis[J]. Medicine(Baltimore),2020,99(23):e20534.
[46] GAO L,XIAO Z R,JIA C H,et al. Effect of Buyang Huanwu decoction for the rehabilitation of ischemic stroke patients:a meta - analysis of randomized controlled trials[J]. Health Qual Life Outcomes,2021,19(1):79.
[47] LI Y,WANG D P,GUO R J,et al. Neuroprotective effect of Astragali *Radix* on cerebral infarction based on proteomics[J]. Front Pharmacol,2023,14:1162134.
[48] 杨铭,林海燕,傅志泉. 黄芪注射液联合血塞通治疗气虚血瘀型急性脑梗死临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2017,35(5):1077 - 1079.
[49] 樊飞燕,陈娜,行文娟,等. 麝香黄芪复方治疗急性脑梗死的疗效及对血脑屏障转运蛋白、炎性因子的影响[J]. 时珍国医国药,2023,34(8):1901 - 1904.
[50] 臧金鹏,刘建浩,韩丹,等. 电针联合补阳还五汤加减治疗急性脑梗死对细胞免疫功能、血液流变学及神经功能的影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(8):222 - 225.
[51] 张振帅,周欣,鲁海琴. 补阳还五汤联合尤瑞克林对急性脑梗死患者免疫功能及血液流变学的影响[J]. 中国免疫学杂志,2023,39(7):1481 - 1485.
[52] 曾珊珊,谢乐,伍大华,等. 补益类中药注射液治疗缺血性脑卒中的系统评价再评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(6):137 - 146.
[53] 马飞,陈涛,邓益东,等. 补阳还五汤联合依达拉奉对缺血性脑卒中患者血液流变学及神经功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(12):2824 - 2826.
[54] 路永坤,杨海燕,刘向哲,等. 补阳还五汤佐治超早期脑梗死患者对静脉溶栓后出血性转化的影响[J]. 中国中药杂志,2019,44(8):1696 - 1703.
[55] 张艳萍,蒋超,李坷. 脑心通胶囊辅助 rt - PA 静脉溶栓治疗中风气虚血瘀证疗效及对微循环、氧化应激、肢体运动功能的改善作用研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(5):74 - 77.
[56] 许国梅,魏娟,钱景丽,等. 加味补阳还五汤对急性脑梗死患者(气虚血瘀型)t - PA、PAI - 1、Cys - C、MMP - 9 及脑侧支循环建立的影响[J]. 中国老年学杂志,2023,43(6):1299 - 1303.
[57] KRZEMIŃSKA J,WRONKA M,MŁYNARSKA E,et al. Arterial hypertension - oxidative stress and inflammation[J]. Antioxidants(Basel),2022,11(1):172.
[58] KAMAL F Z,LEFTER R,JABER H,et al. The role of potential oxidative biomarkers in the prognosis of acute ischemic stroke and the exploration of antioxidants as possible preventive and treatment options[J]. Int J Mol Sci,2023,24(7):6389.
[59] LUSHCHAK V I,DUSZENKO M,GOSPODARYOV D V,et al. Oxidative stress and energy metabolism in the brain:midlife as a turning point[J]. Antioxidants(Basel),2021,10(11):1715.
[60] LU C Y,DAY C H,KUO C H,et al. Calycosin alleviates $H_2O_2$ - induced astrocyte injury by restricting oxidative stress through the Akt/Nrf2/HO - 1 signaling pathway[J]. Environ Toxicol,2022,37(4):858 - 867.
[61] SHE Y,SHAO L,JIAO K Y,et al. Glycosides of Buyang Huanwu decoction inhibits pyroptosis associated with cerebral ischemia - reperfusion through Nrf2 - mediated antioxidant signaling pathway both *in vivo* and *in vitro*[J]. Phytomedicine,2023,120:155001.
[62] ZHANG C L,SHI Z H,XU Q Y,et al. Astragaloside Ⅳ alleviates stroke - triggered early brain injury by modulating neuroinflammation and ferroptosis *via* the Nrf2/HO - 1 signaling pathway[J]. Acta Cir Bras,2023,38:e380723.
[63] 张颖,陈自雅,刘强,等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注大鼠脑损伤的保护作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2019,21(8):867 - 870.
[64] 田枫,李佶操,唐绍微,等. 基线等比增减设计法优选黄芪注射液联合灯盏细辛注射液抗大鼠脑缺血再灌注损伤的最佳配比[J]. 中国药房,2019,30(14):1885 - 1889.
[65] 凌金颖,王琦,范海贞,等. 黄芪桂枝五物汤改善大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤:药理和代谢组学证据(英文)[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(6):920 - 929.
[66] HU X M,LI P Y,GUO Y L,et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia[J]. Stroke,2012,43(11):3063 - 3070.
[67] DORDOE C,HUANG W T,BWALYA C,et al. The role of microglial activation on ischemic stroke:Modulation by fibroblast growth factors[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2023,74:122 - 133.
[68] LI R,LOU Q,JI T T,et al. Mechanism of *Astragalus mongholicus* Bunge ameliorating cerebral ischemia - reperfusion injury:Based on network pharmacology analysis and experimental verification[J]. J Ethnopharmacol,2024,329:118157.
[69] LI L,GAN H Y,JIN H Q,et al. Astragaloside Ⅳ promotes microglia/macrophages M2 polarization and enhances neurogenesis and angiogenesis through PPARγ pathway after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Int Immunopharmacol,2021,92:107335.
[70] CHEN T,LI Z Q,LI S C,et al. Cycloastragenol suppresses M1 and promotes M2 polarization in LPS - stimulated BV - 2 cells and ischemic stroke mice[J]. Int Immunopharmacol,2022,113(Pt A):109290.
[71] LI S C,DOU B K,SHU S,et al. Suppressing NK cells by astragaloside Ⅳ protects against acute ischemic stroke in mice *Via* inhibiting STAT3[J]. Front Pharmacol,2022,12:802047.
[72] ZOU Y X,LI S C,CHEN T,et al. Astragaloside Ⅳ ameliorates peripheral immunosuppression induced by cerebral ischemia through inhibiting HPA axis[J]. Int Immunopharmacol,2022,105:108569.
[73] 万浩宇,王海燕,何昱,等. 补阳还五汤类方对大鼠脑缺血再灌注损伤炎症的保护作用[J]. 中华中医药杂志,2021,36(9):5176 - 5181.
[74] 辛紫媛,靳晓飞,周晓红,等. 补阳还五汤通过 SIRT1/NF - κB p65 信号通路减轻大鼠脑缺血/再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(8):1454 - 1462.
[75] 辛紫媛,靳晓飞,周晓红,等. 补阳还五汤对脑缺血/再灌注损伤大鼠皮质区沉默信息调节因子 1 表达的影响[J]. 中国药理学通报,2022,38(12):1896 - 1901.
[76] 辛紫媛,刘真一,高萍,等. 补阳还五汤通过激活大鼠海马区沉默信息调节因子 1 减轻脑缺血/再灌注损伤后炎症反应的机制[J]. 中国药理学通报,2023,39(9):1787 - 1793.
[77] OU Z J,ZHAO M,XU Y,et al. Huangqi Guizhi Wuwu decoction promotes M2 microglia polarization and synaptic plasticity *via* Sirt1/NF - κB/NLRP3 pathway in MCAO rats[J]. Aging(Albany NY),2023,15(19):10031 - 10056.

[78] ZANFARDINO P, DOCCINI S, SANTORELLI F M, et al. Tackling dysfunction of mitochondrial bioenergetics in the brain[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8325.
[79] YANG J L, MUKDA S, CHEN S D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke[J]. Redox Biol, 2018, 16: 263 – 275.
[80] HAN B, JIANG W, CUI P, et al. Microglial PGC – 1α protects against ischemic brain injury by suppressing neuroinflammation[J]. Genome Med, 2021, 13(1): 47.
[81] ANDRABI S S, PARVEZ S, TABASSUM H. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets[J]. Protoplasma, 2020, 257(2): 335 – 343.
[82] SONG M Y, ZHOU Y, FAN X. Mitochondrial quality and quantity control: mitophagy is a potential therapeutic target for ischemic stroke[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(5): 3110 – 3123.
[83] XU Y Q, CHEN B W, YI J, et al. Buyang Huanwu Decoction alleviates cerebral ischemic injury through modulating caveolin – 1 – mediated mitochondrial quality control[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1137609.
[84] XUE B J, HUANG J S, MA B, et al. Astragaloside Ⅳ protects primary cerebral cortical neurons from oxygen and glucose deprivation/reoxygenation by activating the PKA/CREB pathway[J]. Neuroscience, 2019, 404: 326 – 337.
[85] YAN X L, YU A M, ZHENG H Z, et al. Calycosin – 7 – O – β – D – glucoside attenuates OGD/R – induced damage by preventing oxidative stress and neuronal apoptosis *via* the SIRT1/FOXO1/PGC – 1 α pathway in HT22 cells[J]. Neural Plast, 2019, 2019: 8798069.
[86] LI Y, YANG Y L, ZHAO Y P, et al. Astragaloside Ⅳ reduces neuronal apoptosis and parthanatos in ischemic injury by preserving mitochondrial hexokinase – Ⅱ[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 131: 251 – 263.
[87] 尹美娟,刘真一,靳晓飞,等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注大鼠线粒体氧化损伤和 PKCε – Nampt 通路的影响[J]. 中成药, 2024, 46(1): 79 – 86.
[88] NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death[J]. Cell, 2024, 187(2): 235 – 256.
[89] WANG X Y, FANG Y J, HUANG Q X, et al. An updated review of autophagy in ischemic stroke: From mechanisms to therapies[J]. Exp Neurol, 2021, 340: 113684.
[90] WANG P, SHAO B Z, DENG Z, et al. Autophagy in ischemic stroke[J]. Prog Neurobiol, 2018, 163 – 164: 98 – 117.
[91] DU S J, ZHANG Y, ZHAO Y M, et al. Astragaloside Ⅳ attenuates cerebral ischemia – reperfusion injury in rats through the inhibition of calcium – sensing receptor – mediated apoptosis[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(1): 302 – 314.
[92] YANG J T, SHAO C Y, LI W T, et al. Protective effects of Astragaloside Ⅳ against oxidative injury and apoptosis in cultured astrocytes by regulating Nrf2/JNK signaling[J]. Exp Brain Res, 2021, 239(6): 1827 – 1840.
[93] 吴增,董贤慧,周晓红,等. 补阳还五汤对脑缺血/再灌注大鼠神经干细胞移植后神经功能的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(9): 1289 – 1295.
[94] 于静,田俊杰,王建福,等. 补阳还五汤加水蛭对脑梗死大鼠学习记忆能力和神经元自噬的影响[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化, 2022, 24(10): 4007 – 4014.
[95] 单玉栋,赵艳萌,靳晓飞,等. 补阳还五汤通过 PI3K/AKT 通路调控自噬抗大鼠脑缺血/再灌注损伤的作用[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(2): 386 – 391.
[96] 马秀娟,赵艳萌,王文良,等. 补阳还五汤通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路调控自噬减轻大鼠脑缺血/再灌注损伤[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(1): 147 – 152.
[97] 李梦頔,麻玉成,李双利,等. 麝香黄芪复方滴丸对脑缺血再灌注大鼠海马组织自噬相关蛋白的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(1): 44 – 47.
[98] 张怡,张彐宁,周晓红,等. 黄芪甲苷缓解大脑中动脉阻塞/再灌注大鼠脑组织损伤的作用及机制[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(11): 2636 – 2639.
[99] WANG L L, LIU C W, WANG L L, et al. Astragaloside Ⅳ mitigates cerebral ischaemia – reperfusion injury *via* inhibition of P62/Keap1/Nrf2 pathway – mediated ferroptosis[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 944: 175516.
[100] 陈娟,暴军,张颖,等. 补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注损伤后脑组织铁转运相关蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5231 – 5236.
[101] 吴海辉,梁祺,杨彤,等. 补阳还五汤干预缺血性卒中气虚血瘀证铁代谢损伤的机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3562 – 3569.
[102] CHEN J, MA DL, BAO J, et al. Roots of *Astragalus propinquus* schischkin regulate transmembrane iron transport and ferroptosis to improve cerebral ischemia – reperfusion injury[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 7410865.
[103] KADRY H, NOORANI B, CUCULLO L. A blood – brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity[J]. Fluids Barriers CNS, 2020, 17(1): 69.
[104] PARK S Y, KWON O S, ANDTBACKA R I, et al. Age – related endothelial dysfunction in human skeletal muscle feed arteries: the role of free radicals derived from mitochondria in the vasculature[J]. Acta Physiol(Oxf), 2018, 222(1): 12893.
[105] EDWARDS D N, SALMERON K, LUKINS D E, et al. Integrin α5β1 inhibition by ATN – 161 reduces neuroinflammation and is neuroprotective in ischemic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(8): 1695 – 1708.
[106] FU S P, GU Y, JIANG J Q, et al. Calycosin – 7 – O – β – D – glucoside regulates nitric oxide/caveolin – 1/matrix metalloproteinases pathway and protects blood – brain barrier integrity in experimental cerebral ischemia – reperfusion injury[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1): 692 – 701.
[107] LI H L, WANG P, HUANG F, et al. Astragaloside Ⅳ protects blood – brain barrier integrity from LPS – induced disruption *via* activating Nrf2 antioxidant signaling pathway in mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 340: 58 – 66.
[108] JIA X, XIE L Y, LIU Y, et al. A*stragalus* polysaccharide(APS) exerts protective effect against acute ischemic stroke(AIS) through enhancing M2 micoglia polarization by regulating adenosine triphosphate(ATP)/purinergic receptor(P2X7R) axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 4468 – 4480.
[109] SHI G, CHEN J M, ZHANG C, et al. Astragaloside Ⅳ promotes cerebral angiogenesis and neurological recovery after focal ischemic stroke in mice *via* activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Heliyon, 2023, 9(12): e22800.
[110] ZHANG Z Q, SONG J Y, JIA Y Q, et al. Buyanghuanwu decoction promotes angiogenesis after cerebral ischemia/reperfusion injury: mechanisms of brain tissue repair[J]. Neural Regen Res, 2016, 11(3): 435 – 440.
[111] 诸葛陆杰,方燕,金华倩,等. 补阳还五汤上调 miR – 199a – 5p 表达促进脑缺血大鼠神经发生和血管生成[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(6): 687 – 696.