中西医干预细胞焦亡防治脑缺血再灌注损伤研究进展*

韩非良[1,2]，崔书克[3]

1. 河南中医药大学，河南 郑州 450046；2. 河南中医药大学第一附属医院脑病科，河南 郑州 450000；
3. 河南中医药大学第三附属医院，河南 郑州 450008

摘要：细胞焦亡是一种程序性细胞死亡方式，通过释放多种细胞因子激活和增强炎症反应。细胞焦亡在脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia reperfusion injury，CIRI）的发生发展过程中发挥了重要作用。通过抑制细胞焦亡，可减轻 CIRI 引起的脑损伤，改善神经功能缺损症状，从而对神经系统起到保护作用。中药复方、中药单体、针灸、西医药物和非药物治疗均可通过调控细胞焦亡改善 CIRI 的相关病理症状，但现有研究仍有不足，尚存在较多问题：（1）目前关于通过调控细胞焦亡改善 CIRI 的研究主要集中在动物实验和细胞实验方面，临床研究相对较为缺乏，因此如何将基础研究的成果有效转化为临床应用，仍需进行更深入的探索与研究；（2）其中部分研究忽略了不同程序性细胞死亡之间的干扰，无法精准调控细胞焦亡，从而可能影响 CIRI 的治疗结果；（3）中西医调控细胞焦亡的信号通路较为单一，未来研究应探索更多调控细胞焦亡的信号通路。

关键词：脑缺血再灌注损伤；细胞焦亡；中医药；西医
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.09.310
中图分类号：R259.43　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2025）09－1939－08

Research Progress in Chinese Medicine and Western Medicine Intervening Prevention and Treatment of Cerebral Ischemia－Reperfusion Injury

HAN Feiliang[1,2]，CUI Shuke[3]

1. Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046；2. Department of Encephalology，The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450000；3. The Third Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450008

Abstract：Pyroptosis is a programmed mode of cell death that activates and enhances the inflammatory response by releasing a variety of cytokines. Pyroptosis plays an important role in the occurrence and development of cerebral ischemia reperfusion injury（CIRI）. By inhibiting pyroptosis，it can reduce brain damage caused by CIRI，improve the symptoms of neurological deficits，and thus play a protective role in the nervous system. Traditional Chinese medicine compounds，traditional Chinese medicine monomers，acupuncture，Western medicine，and non－drug treatments can improve the pathological symptoms related to CIRI by regulating pyroptosis，but the existing research is still insufficient and there are still many problems：（1）At present，the research on improving CIRI by regulating pyroptosis mainly focuses on animal experiments and cell experiments，and clinical research is relatively lacking.（2）Some of these studies ignored the interference between different programmed cell deaths and could not accurately regulate pyroptosis，which may affect the treatment results of CIRI.（3）The signaling pathway of traditional Chinese and Western medicine to regulate pyroptosis is relatively simple，and more signaling pathways regulating pyroptosis should be explored in future research.

Key words：cerebral ischemia－reperfusion injury；pyroptosis；Chinese medicine；western medicine

*基金项目：河南省特色骨干学科中医学学科建设项目（STG－ZYX03－202130）；河南中医药大学横向课题项目（HZY2020001）

脑卒中(cerebral stroke,CS)是全球最为常见的神经系统疾病之一,其特征包括较高的复发率、致残率和病死率,尤其在中老年人群中更为常见,不仅对人们的健康构成严重威胁,还给患者家庭带来巨大的经济负担[1]。根据发病机制可将 CS 分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,其中缺血性脑卒中在 CS 患者中占比高达 80%,是临床上最为常见的类型[1]。目前,缺血性脑卒中治疗原则为尽快恢复缺血脑组织的血流供应,临床通常采用药物溶栓或介入取栓等治疗方法,使缺血区血流再通,尽管这种方法可以明显改善患者预后,但是不可避免地造成缺血再灌注损伤[2]。脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury,CIRI)是指在治疗缺血性脑卒中时,恢复血流(即再灌注)对脑组织造成的额外损伤[3]。目前预防和治疗 CIRI 的方法有限,现代研究发现中西医调控细胞焦亡在 CIRI 的治疗中发挥重要作用。因此,本文总结近年来细胞焦亡在 CIRI 发病机制中的作用,以及中西医在调控细胞焦亡方面的新进展,以期为临床治疗 CIRI 提供新的治疗方案和药物靶点。

1　CIRI 与细胞焦亡

现代研究表明,CIRI 发生过程涉及许多病理机制,细胞焦亡、细胞凋亡、坏死性凋亡等程序性细胞死亡都参与了 CIRI 的发生发展过程[4],其中细胞焦亡是当前 CIRI 的研究热点。细胞焦亡是一种程序性细胞死亡的裂解形式,通过激活炎症小体促进促炎因子的释放,导致细胞裂解并将胞浆内容物释放到细胞外,从而引发细胞死亡[5]。炎症小体是多分子复合物,由传感器[Nod 样受体蛋白 3(NOD - like receptor family pyrin domain containing 3,NLRP3)、人黑色素瘤缺乏因子 2(human absent in melanoma,AIM2)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 4(NLR family CARD domain - containing protein 4,NLRC4)等]、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis - associated speck - like protein containing a CARD,ASC)和半胱氨酸蛋白酶 - 1(Caspase - 1)组成[6]。细胞焦亡的经典途径是通过炎症小体介导实现的,该过程激活了 Caspase - 1,不仅能够裂解消皮素 D(gasdermin D,GSDMD),使细胞膜穿孔,导致细胞裂解,还促进促炎因子[包括白细胞介素 - 18(interleurin - 18,IL - 18)和 IL - 1β]的成熟和分泌,这些促炎因子的释放引发了过度的炎症反应,最终导致细胞焦亡[5,7]。细胞焦亡除了经典途径,还有非经典途径、颗粒酶介导途径等[8]。有研究报道,A2 反应性星形胶质细胞通过外泌体途径递送 miR - 628,促进 M2 型小胶质细胞极化,减少细胞焦亡,从而减轻 CIRI[9]。Guo 等[10]通过动物实验发现,E3 泛素连接酶 MARCH1 介导前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9,PCSK9)的泛素化和降解,降低蛋白表达,抑制 CIRI 后的炎症反应和细胞焦亡,对大脑发挥保护作用。此外,miR - 124 能够通过抑制信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)信号通路,调控细胞焦亡,减轻 CIRI 造成的神经元损伤[11]。综上所述,越来越多的研究证据表明,CIRI 与细胞焦亡之间存在密切的关联。因此,调控细胞焦亡是治疗 CIRI 的新靶点,深入研究细胞焦亡,有助于探索治疗 CIRI 的新策略。

2　中医药调控细胞焦亡防治 CIRI

中医药治疗 CIRI 展现出多机制、多靶点的独特优势。中医药可以通过调控细胞焦亡改善 CIRI 的症状,相关研究已经取得了一定的进展。故本文将从中药复方、中药单体及针灸 3 个方面对中医药通过调控细胞焦亡防治 CIRI 的研究进展进行总结与论述。

2.1　中药复方调控细胞焦亡　中药复方是由两种或两种以上中药组成的中药方剂,可通过调控细胞焦亡减轻 CIRI,并已在临床实践中得到广泛应用。以下对临床中常用于治疗 CIRI 的中药复方及其作用机制进行总结。

2.1.1　补阳还五汤　补阳还五汤是治疗中风的常用方,具有补气活血、舒经通络之效。现代研究发现,补阳还五汤不仅通过调节 NLRP3 介导的经典细胞焦亡途径,还能调节核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 - related factor 2,Nrf2)介导的抗氧化应激途径,抑制 CIRI 神经元的焦亡,发挥大脑的保护作用,从而促进神经功能障碍的改善[12 - 13]。王瑞坤等[14]对大脑中动脉闭塞/再灌注模型(middle cerebral artery occlusion/reperfusion,MCAO/R)大鼠进行实验发现,补阳还五汤组大鼠的神经功能缺

损评分明显降低，脑梗死面积占比减小，脑组织焦亡细胞数明显减少，研究结果认为补阳还五汤通过抑制细胞焦亡，从而有效缓解 CIRI 大鼠的脑组织病理损伤，其机制可能与抑制 Caspase－1 介导的经典细胞焦亡途径有关。综上所述，补阳还五汤通过调节 NLRP3/Caspase－1/Nrf2 信号通路抑制细胞焦亡，进而减少 CIRI 引起的神经功能损伤。

2.1.2　解毒活血汤　解毒活血汤出自王清任的《医林改错》，具有活血化瘀、清热解毒的功效。Zhou 等[15]使用 MCAO/R 方式建立 CIRI 模型大鼠，通过随机分组对照实验发现，解毒活血汤组显著减少了 CIRI 大鼠的神经功能缺损评分和脑梗死面积，通过调节 NLRP3/Caspase－1/GSDMD 信号通路抑制小胶质细胞焦亡，从而缓解 CIRI 神经元的损伤并提高再灌注后的神经元存活率。由此可知，解毒活血汤通过减少小胶质细胞焦亡，有利于维持 CIRI 后大脑微环境稳态，以挽救 CIRI 带来的损伤。

2.1.3　桃红四物汤　桃红四物汤源自《医宗金鉴》，具有养血补血、活血化瘀之效，在临床上广泛应用于心脑血管疾病的治疗。Wang 等[16]采用缝合闭塞法建立 MCAO/R 模型大鼠，研究结果显示，桃红四物汤组硫氧还蛋白相互作用蛋白（thioredoxin－interacting protein，TXNIP）、高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box－1 protein，HMGB1）、Toll 样受体 4（Toll－like receptor 4，TLR4）、核因子 κBp65（rabbit nuclear factor－κB p65，NF－κB p65）、c－Jun 氨基末端激酶（c－Jun N－terminal kinase，JNK）和 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen－activated protein kinase，p38 MAPK）等水平均显著降低，同时 Berderson 评分明显降低，脑梗死面积也有所减小。因此，桃红四物汤可能通过下调 HMGB1/TLR4/NFκB/MAPK 信号通路抑制焦亡，从而缓解 MCAO/R 引起的异常症状。

2.1.4　益智防呆方　益智防呆方是临床经验方，用于治疗痴呆，具有益气补气、化瘀通络的功效。不过现代研究发现，益智防呆方可降低缺血皮质和海马 CA1 区胶质细胞 GSDMD 含量，进而对 CIRI 诱导的胶质细胞焦亡发挥抑制作用，有助于防止血脑屏障被破坏，维持大脑微环境的稳态，减轻 CIRI 后的神经功能缺损，减少脑梗死面积[17]。故益智防呆方可以抑制胶质细胞（小胶质细胞和星形胶质细胞）焦亡，对血脑屏障具有保护作用，能够促进缺血脑组织中毛细血管的血液循环，从而减轻再灌注后的神经元损伤，发挥显著的神经保护作用。

2.1.5　醒脑静注射液　醒脑静注射液是由麝香、郁金、栀子、冰片等中药的有效成分构成，具有醒脑开窍、活血解毒的功效。Dong 等[18]研究表明，醒脑静注射液可以有效减少脑水肿和梗死面积，并改善神经功能，减轻 CIRI。曹雨琛等[19]通过动物实验发现，经腹腔注射醒脑静注射液预处理的大鼠，与模型组相比，横木训练评分升高，神经功能缺损评分降低，且血清和脑组织中 HMGB1/NLRP3 通路蛋白及 NF－κB、Caspase－1、GSDMD 蛋白的含量均降低，说明醒脑静注射液通过抑制 HMGB1/NLRP3 通路介导的相关蛋白，进而抑制神经元细胞焦亡，对大鼠脑组织发挥保护作用。

2.2　中药单体调控细胞焦亡　目前，关于中药单体调控细胞焦亡方面的研究以中药的活性成分为主，调控与焦亡相关蛋白表达是其研究热点。以下对中药单体通过调控细胞焦亡防治 CIRI 的作用机制进行总结概括。

2.2.1　酮类　黄芪甲苷Ⅳ是中药黄芪中的主要活性成分之一，研究表明其具有抗氧化应激、抗炎及神经保护作用[20]。张怡等[21]通过动物实验发现，黄芪甲苷Ⅳ能够显著缩小脑梗死面积，并降低神经功能缺损评分，同时抑制 NLRP3、Caspase－1、IL－18、IL－1β 等经典细胞焦亡途径相关蛋白表达，从而抑制细胞焦亡。Xiao 等[22]在体外通过氧糖剥夺/复氧（oxygen－glucose deprivation/reoxygenation，OGD/R）建立细胞模型，实验结果表明，黄芪甲苷Ⅳ可以激活 Nrf2 蛋白的表达，并加速其活化，从而抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡。

根皮苷和三叶苷是我国传统植物药多穗石柯的主要活性成分，具有降血糖、降血脂、抗炎、抗氧化和抗肿瘤等多种药理作用。Liu 等[23]通过建立 CIRI 模型大鼠进行随机分组对照实验发现，根皮苷、三叶苷组大鼠的 GSDMD、IL－1β、IL－18、Caspase－1、NF－κB、NLRP3 等蛋白表达较模型组明显下调，神经功能缺损评分和脑梗死面积均显著降低，说明根皮苷和三叶苷通过调节磷脂酰肌醇 3－激酶（phosphatidylinositol 3－kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB）/NF－κB 信号通路，抑制细胞焦

亡，从而发挥神经保护作用。

2.2.2　酚类　白藜芦醇是一种从植物中提取的多酚类有机化合物，具有抗氧化、抗炎及预防血管疾病等多种作用[24]。孙玉洁等[25]在动物实验中发现，白藜芦醇通过提升小胶质细胞 NLRP3、Caspase－1 水平，降低闭锁小带蛋白－1（zonula occludens－1，ZO－1）的表达，从而抑制 CIRI 过程中的细胞焦亡，发挥对大脑的保护作用。张小良等[26]通过 MCAO/R 模型大鼠实验发现，白藜芦醇可以明显减少 NLRP3、Caspase－1、GSDMD、IL－1β 等细胞焦亡的相关蛋白表达，诱导自噬激活，减少炎症小体的形成，从而抑制细胞焦亡，发挥保护神经的作用。

补骨脂酚是一种从中药补骨脂中提取分离的酚类化合物，具有抗菌、抗炎和抗氧化活性等多种作用，并在神经系统疾病中发挥显著的保护作用[27]。Xu 等[28]通过动物实验研究发现，补骨脂酚能够抑制肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－alpha，TNF－α）、IL－1β、IL－18 和 IL－6 的表达，进而抑制神经细胞焦亡，此外，还可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶（AMP－activated protein kinase，AMPK）/Nrf2 通路，抑制 NLRP3 炎性小体的活性，从而减少细胞焦亡，最终改善神经功能缺损的症状。

2.2.3　皂苷类　人参皂苷 Rc 是人参、三七花等多种中药的有效活性成分之一[29]。李良勇等[30]通过动物实验发现，人参皂苷 Rc 能够降低大鼠的神经功能缺损评分，减小脑梗死面积，提高 AMPK 的 mRNA 表达水平，并抑制 NLRP3、Caspase－1 及 GSDMD 的 mRNA 表达，从而抑制大鼠脑组织细胞的焦亡，对大鼠 CIRI 发挥保护作用。

三七皂苷 R1 是中药三七的活性成分之一，在调节血管疾病方面具有重要的临床价值，被称为中医界的“阿司匹林”[31]。安喆妮等[32]对 MCAO 模型大鼠进行实验，结果显示，三七皂苷 R1 组大鼠的神经功能缺损评分、脑含水量及脑组织神经细胞死亡数量均低于模型组，这说明三七皂苷 R1 能够有效减轻 CIRI 诱导的脑损伤，同时三七皂苷 R1 组 NLRP3、Caspase－1、GSDMD、IL－18 和 IL－1β 等蛋白相对表达量也低于模型组，进一步表明三七皂苷 R1 通过降低脑组织中焦亡相关蛋白 NLRP3、Caspase－1、GSDMD、IL－18 和 IL－1β 的表达，进而抑制细胞焦亡，发挥抗 CIRI 诱导脑损伤的作用。

2.2.4　生物碱　石斛碱是一种从兰科植物金钗石斛茎中提取分离得到的生物碱，具有显著的神经保护作用[33]。Liu 等[34]通过体外细胞实验发现，石斛碱能够抑制 Caspase－1 的表达，延缓脑细胞焦亡，减少焦亡细胞的数量，降低神经细胞死亡率，缓解 CIRI 所导致的脑损伤，从而改善神经功能。

小檗碱是一种从中药黄连中提取的具有抗炎特性的生物碱，对神经系统有保护作用[35]。Zhao 等[36]研究结果表明，小檗碱不仅可以抑制 IL－1β 和 IL－18 的表达水平，减少细胞焦亡的发生，提高细胞存活率，还能上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator－activated receptor γ，PPAR－γ）的表达，抑制 NF－κB 介导的细胞焦亡，从而保护大鼠免受缺血再灌注损伤。

2.3　针灸调控细胞焦亡　针灸是一种通过刺激特定穴位，发挥疏通经络、行气活血、缓急止痛以及调节阴阳平衡的治疗方法。近年来大量研究发现，针灸能够通过调控细胞焦亡，减少神经细胞死亡，从而减轻 CIRI 损伤，其中大多研究以电针调控细胞焦亡为主[37]。许秀洪等[38]采用 Longa 线栓法建立脑缺血再灌注模型大鼠，电针组每天给予 20 min 电针治疗，与模型组对比发现，电针组神经功能缺损体征减轻，显微镜下观察发现缺血灶周围的细胞病理改变减少，脑梗死面积减小，脑组织内细胞焦亡相关 Caspase－1 的 mRNA 及蛋白水平均降低。欧阳昕等[39]研究表明，电针不仅能够降低大鼠大脑皮质中 NLRP3、Caspase－1 的表达及活性，还能减少血清中 IL－1β 的含量水平。此外，刘孜琦等[40]通过动物实验发现，电针可以显著降低大鼠脑组织 NLRP3、Caspase－1、IL－1β 蛋白及 mRNA 的表达，由此表明，电针通过抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡，进而减轻 CIRI 症状。童婷婷等[41]在建立大鼠右侧 CIRI 模型前，每天在百会、风府、大椎穴进行电针 20 min，连续预处理 7 d 发现，电针预处理可以显著提高大鼠脑皮质中 PPAR－γ 的 mRNA 及蛋白表达水平，同时降低 NLRP3、Caspase－1、GSDMD 的 mRNA 和蛋白表达，降低 IL－1β、IL－18 的含量，说明电针通过上调大鼠脑皮质 PPAR－γ 的表达水平，抑制神经细胞焦亡，从而发挥神经保护作用。Tang 等[42]研究发现，电针显著降低 Caspase－1、GSDMD、IL－1β、ASC 的表达，证明电针能够调控 Caspase－1/NLRP3/

ASC 信号通路，抑制细胞焦亡，改善神经元损伤。Chen 等[43]通过动物实验结果表明，电针可以显著降低 NLRP3、GSDMD 和 P2X7R 蛋白表达，改善神经功能缺损评分并减少脑梗死面积，这表明电针通过抑制 NLRP3/GSDMD/嘌呤能离子通道型受体 7（P2X purinoceptor 7，P2X7R）通路，减少细胞焦亡。综上所述，电针治疗可以通过调控多种信号通路，抑制细胞焦亡，从而发挥神经保护作用。

3　西医调控细胞焦亡防治 CIRI

当前西医调控细胞焦亡防治 CIRI 的研究主要以药物治疗为主，如丁苯酞、盐酸右美托咪定等。此外，非药物治疗方面有氢气、丰富环境和运动训练等。以下对西医调控细胞焦亡防治 CIRI 的作用机制进行总结。

3.1　药物调控细胞焦亡　丁苯酞是一种从芹菜种子中提取的有效成分，临床常用于治疗急性缺血性脑卒中[44]。张玮等[45]通过线栓法建立 MCAO/R 模型大鼠，结果发现经过腹腔注射丁苯酞的大鼠与模型组相比，脑梗死面积明显缩小，细胞形态改变较轻，同时减少 Caspase－1、NLRP3 蛋白的表达，表明丁苯酞通过调控 NLRP3 信号通路，抑制细胞焦亡，减轻 CIRI，改善神经功能。

二甲双胍作为治疗 2 型糖尿病的传统药物，近年来相关研究表明其对缺血性脑卒中患者具有脑保护作用[46]。袁钰萍等[47]通过动物实验发现，给予二甲双胍灌胃后的大鼠神经功能缺损评分、脑梗死面积、神经元坏死数量均减少，且焦亡相关蛋白 NLRP3、Caspase－1 表达降低。因此，二甲双胍通过调节炎症小体通路，减少细胞焦亡的发生，从而减轻 CIRI 所导致的脑损伤。

盐酸右美托咪定常用于镇静和麻醉，已有研究表明其对 CIRI 具有保护作用[48]。赵海峰等[49]通过对 PC12 细胞进行 OGD/R 处理发现，添加盐酸右美托咪定后 PC12 细胞的存活率显著提高，同时乳酸脱氢酶释放率和 Caspase－1、NLRP3、GSDMD 蛋白 N 端（gasdermin D N－terminal domain，GSDMD－N）细胞焦亡相关蛋白的表达均降低，这说明盐酸右美托咪定能够有效抑制 OGD/R 所引起的 PC12 细胞焦亡。

阿托伐他汀是一种临床常用的血脂调节药物，同时也可用于急性缺血性脑卒中的治疗[50]。曹瑜等[51]使用线栓法制备 CIRI 大鼠模型，于缺血后 2 h 和 14 h 给予阿托伐他汀进行灌胃处理，研究结果显示，阿托伐他汀组大鼠的神经功能缺损评分、脑组织含水量以及海马组织中焦亡相关蛋白 Caspase－1、GSDMD－N、IL－1β 和 IL－18 的表达水平均明显降低，且海马组织 miR－21 表达水平显著升高，结果表明阿托伐他汀能够抑制 CIRI 大鼠的神经细胞焦亡，从而改善神经功能损伤。

D－阿洛糖是一种从非洲灌木叶子中提取的天然己醛糖，属于稀有糖，具有抗氧化、抗炎的特性，近年来已成为稀有糖研究的热点[52]。付奕豪等[53]通过动物实验研究发现，缺血前 1 h 腹腔注射 D－阿洛糖的小鼠，与 CIRI 组相比，神经功能缺损评分、行为学表现、脑形态学改变均得到改善，同时降低大脑皮质中 GSDMD、IL－18 和星形胶质细胞中 GSDMD 蛋白表达。因此，D－阿洛糖能够抑制星形胶质细胞的焦亡，进而对大脑神经元发挥保护作用。

3.2　非药物调控细胞焦亡　氢气是一种无色、无味的医学气体，已有大量研究证实其具有抗氧化应激、抗炎性反应和抗细胞凋亡的作用，并对缺血性脑卒中患者有显著的治疗效果[54]。基于此，万强等[55]探究吸入高浓度氢气（42%）对 CIRI 大鼠的影响及其机制，研究结果显示经氢气治疗后大鼠的脑梗死面积、脑含水量、神经功能缺损评分以及脑组织中 Caspase－1、ASC 表达水平和血清中 IL－1β、IL－18 的浓度均明显降低，同时大鼠的生存率也显著升高。由此可见，氢气通过抑制神经细胞焦亡，促进神经功能恢复，从而改善 CIRI 预后，发挥神经保护作用。

丰富环境（enriched environment，EE）指的是一种提供更多感官性、认知性、运动性和社交性刺激的环境，越来越多的研究表明，EE 是一种适用于多种神经系统疾病且安全便捷的康复方法[56]。Liu 等[57]通过建立 MCAO 模型大鼠研究 EE 对 CIRI 后神经元焦亡的影响，研究结果表明 EE 治疗能够通过抑制 NOD 样受体蛋白 1（NOD－like receptor family pyrin domain containing 1，NLRP1）、NLRP3 炎症小体的活性，抑制神经元焦亡，进而促进 CIRI 后神经功能恢复，发挥脑保护作用。

运动训练是脑卒中后常用的康复方法。Luo 等[58]通过动物实验研究发现，MCAO 处理后连续

7 d 在电动跑步机(速度为 10 m · min^{-1})上进行 30 min 运动训练的大鼠,相较于模型组,脑梗死面积、NLRP3 和 Caspase－1 蛋白水平均降低,同时血清中 IL－1β 和 IL－18 的浓度降低。因此,运动训练可以通过抑制 NLRP3 炎症小体激活,抑制细胞焦亡,从而防止脑损伤的加重并改善 CIRI 后的运动功能恢复。

4　结语

细胞焦亡在 CIRI 的发病过程中发挥重要作用。通过抑制细胞焦亡,可减轻 CIRI 引起的脑损伤,改善神经功能缺损症状,从而对神经系统起到保护作用。目前,已有大量研究证实中药复方、中药单体、针灸、西医药物和非药物治疗均可通过调控细胞焦亡,改善 CIRI 的相关病理症状。这说明调控细胞焦亡是治疗 CIRI 的有效干预手段之一,但现有研究仍有不足,尚存在较多问题:(1)目前关于通过调控细胞焦亡改善 CIRI 的研究主要集中在动物实验和细胞实验,临床研究相对较为缺乏,因此如何将基础研究的成果有效转化为临床应用,仍需进行更深入的探索与研究;(2)其中部分研究忽略了不同程序性细胞死亡之间的干扰,无法精准调控细胞焦亡,从而可能影响了 CIRI 的治疗结果;(3)中西医调控细胞焦亡的信号通路较为单一,未来研究应探索更多调控细胞焦亡的信号通路。综上所述,本文对细胞焦亡与 CIRI 的机制及中西医通过调控细胞焦亡防治 CIRI 的研究现状进行了系统性总结论述,旨在拓宽治疗 CIRI 的研究方向,以期为中西医结合治疗 CIRI 开辟新的治疗思路与方法。

参考文献:

[1]SAINI V,GUADA L,YAVAGAL D R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions[J]. Neurology,2021,97(20 Suppl 2):S6－S16.

[2]HU J,TIAN M X. The cGAS－STING pathway in ischemia－reperfusion injury in acute cerebral infarction:a new therapeutic opportunities[J]. Front Neurol,2024,15:1471287.

[3]SCHELDEMAN L,SINNAEVE P,ALBERS G W,et al. Acute myocardial infarction and ischaemic stroke:differences and similarities in reperfusion therapies－a review[J]. Eur Heart J,2024,45(30):2735－2747.

[4]何树诺,张威,马贤德,等. 基于泛凋亡探讨中医药防治脑缺血再灌注损伤机制[J]. 辽宁中医杂志,2025,52(4):216－220,230.

[5]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.

[6]VASUDEVAN S O,BEHL B,RATHINAM V A. Pyroptosis－induced inflammation and tissue damage[J]. Semin Immunol,2023,69:101781.

[7]石晓花,莽靖,徐忠信. 脑缺血再灌注损伤细胞死亡模式的研究进展[J]. 吉林大学学报:医学版,2022,48(6):1635－1643.

[8]YU P,ZHANG X,LIU N,et al. Pyroptosis:mechanisms and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther,2021,6(1):128.

[9]WANG Y J,LI H,SUN H W,et al. A2 reactive astrocyte－derived exosomes alleviate cerebral ischemia－reperfusion injury by delivering miR－628[J]. J Cell Mol Med,2024,28(16):e70004.

[10]GUO H M,LI W L,YANG Z G,et al. E3 ubiquitin ligase MARCH1 reduces inflammation and pyroptosis in cerebral ischemia－reperfusion injury via PCSK9 downregulation[J]. Mamm Genome,2024,35(3):346－361.

[11]SUN H,LI J J,FENG Z R,et al. microRNA－124 regulates cell pyroptosis during cerebral ischemia－reperfusion injury by regulating STAT3[J]. Exp Ther Med,2020,20(6):227.

[12]SHE Y,SHAO L,ZHANG Y R,et al. Neuroprotective effect of glycosides in Buyang Huanwu Decoction on pyroptosis following cerebral ischemia－reperfusion injury in rats[J]. J Ethnopharmacol,2019,242:112051.

[13]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.

[14]王瑞坤,高维娟,张浩燃,等. 补阳还五汤及主要成分对大脑中动脉阻塞再灌注大鼠脑组织细胞焦亡的影响[J]. 中国组织工程研究,2025,29(18):3819－3825.

[15]ZHOU C,LI J X,ZHENG C X,et al. Neuroprotective effects of Jie－du－Huo－Xue decoction on microglia pyroptosis after cerebral ischemia and reperfusion:From the perspective of glial－vascular unit[J]. J Ethnopharmacol,2024,318(Pt B):116990.

[16]WANG M M,LIU Z Q,HU S S,et al. Taohong Siwu decoc-

tion ameliorates ischemic stroke injury via suppressing pyroptosis[J]. Front Pharmacol,2020,11:590453.

[17]LYU Z K,LI Q Y,YU Z H,et al. Yi – Zhi – Fang – Dai formula exerts neuroprotective effects against pyroptosis and blood – brain barrier – glymphatic dysfunctions to prevent amyloid – beta acute accumulation after cerebral ischemia and reperfusion in rats[J]. Front Pharmacol,2021,12:791059.

[18]DONG X L,LI C P,YAO Y Y,et al. Xingnaojing injection alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury through regulating endoplasmic reticulum stress in Vivo and in Vitro[J]. Heliyon,2024,10(3):e25267.

[19]曹雨琛,黄可欣,张楠,等. 基于 HMGB1/NLRP3 通路探讨醒脑静预处理对脑缺血再灌注大鼠脑组织损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2024,44(22):5553 – 5556.

[20]DING Y P,JIE K,XIN L,et al. Astragaloside IV plays a neuroprotective role by promoting PPARγ in cerebral ischemia – reperfusion rats[J]. Behav Brain Res,2025,476:115267.

[21]张怡,侯仙明,张拴成,等. 黄芪甲苷通过调控 Caspase – 1 介导的经典焦亡途径抑制细胞焦亡缓解脑缺血/再灌注损伤的研究[J]. 中国免疫学杂志,2024,40(2):325 – 329.

[22]XIAO L,DAI Z W,TANG W J,et al. Astragaloside IV alleviates cerebral ischemia – reperfusion injury through NLRP3 inflammasome – mediated pyroptosis inhibition via activating Nrf2[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:9925561.

[23]LIU D F,WU W D,WANG T T,et al. Lithocarpus polystachyus Rehd. ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting PI3K/AKT/NF – κB pathway and regulating NLRP3 – mediated pyroptosis[J]. Front Pharmacol,2024,15:1365642.

[24]XU Y N,YU P Y,LIANG J,et al. Synthesis and bioactivity evaluation of glycosylated resveratrol derivatives as antioxidative neuroprotection agents against cerebral Ischemia – Reperfusion injury[J]. Bioorg Chem,2024,153:107791.

[25]孙玉洁,张楠楠,赵萌. 白藜芦醇对大鼠脑组织缺血再灌注过程中细胞焦亡的调控作用及对小胶质细胞 NLRP3 炎症小体、Caspase – 1 及 ZO – 1 的影响[J]. 海南医学院学报,2019,25(17):1291 – 1294.

[26]张小良,高赛红,杨迎春,等. 白藜芦醇激活自噬抑制焦亡减轻脑缺血再灌注损伤[J]. 中国临床药理学与治疗学,2024,29(11):1240 – 1248.

[27]XU Y W,GAO X M,WANG L,et al. Bakuchiol ameliorates cerebral ischemia – reperfusion injury by modulating NLRP3 inflammasome and Nrf2 signaling[J]. Respir Physiol Neurobiol,2021,292:103707.

[28]XU Y W,YAO C H,GAO X M,et al. BAK ameliorated cerebral infarction/ischemia – reperfusion injury by activating AMPK/Nrf2 to inhibit TXNIP/NLRP3/caspase – 1 axis[J]. Neurosci Lett,2025,844:138037.

[29]HUANG Q X,SU H,QI B,et al. A SIRT1 activator,ginsenoside rc,promotes energy metabolism in cardiomyocytes and neurons[J]. J Am Chem Soc,2021,143(3):1416 – 1427.

[30]李良勇,马莉,李亚军,等. 人参皂苷 Rc 通过调控 AMPK 通路介导的细胞焦亡减轻小鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志,2024,40(5):844 – 851.

[31]ZHU T,WAN Q. Pharmacological properties and mechanisms of Notoginsenoside R1 in ischemia – reperfusion injury[J]. Chin J Traumatol,2023,26(1):20 – 26.

[32]安喆妮,文海韬,石雅宁,等. 三七皂苷 R1 对脑缺血再灌注诱导焦亡的影响[J]. 中医药导报,2024,30(1):15 – 19.

[33]WEI X,WANG D,XU Z M,et al. Research progress on the regulatory and pharmacological mechanism of chemical components of Dendrobium[J]. Heliyon,2024,10(18):e37541.

[34]LIU D H,DONG Z,XIANG F,et al. Dendrobium alkaloids promote neural function after cerebral ischemia – reperfusion injury through inhibiting pyroptosis induced neuronal death in both in vivo and in vitro models[J]. Neurochem Res,2020,45(2):437 – 454.

[35]ZHAO L N,LI H M,GAO Q,et al. Berberine attenuates cerebral ischemia – reperfusion injury induced neuronal apoptosis by down – regulating the CNPY2 signaling pathway[J]. Front Pharmacol,2021,12:609693.

[36]ZHAO Y N,LI Z K,LU E R,et al. Berberine exerts neuroprotective activities against cerebral ischemia/reperfusion injury through up – regulating PPAR – γ to suppress NF – κB – mediated pyroptosis[J]. Brain Res Bull,2021,177:22 – 30.

[37]蔡理,姚锃钰,杨路,等. 细胞焦亡在针刺抗脑缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 上海针灸杂志,2023,42(1):105 – 109.

[38]许秀洪,周国平,董苗苗,等. 电针对脑缺血再灌注损伤

大鼠海马区细胞焦亡相关蛋白酶 Caspase－1 的影响[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2020,22(2):446－451.

[39]欧阳昕,廖可欣,宋渺渺,等. 针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠大脑皮质细胞焦亡的影响[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2022,24(3):946－952.

[40]刘孜琦,聂妍琦,傅旖灵,等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨电针对脑缺血再灌注损伤大鼠细胞焦亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2022,29(10):84－89.

[41]童婷婷,王颖,李奎武,等. “通督调神”电针预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠脑皮质 PPARγ 介导的细胞焦亡的影响[J]. 中国针灸,2023,43(7):783－792.

[42]TANG B,LI Y,XU X F,et al. Electroacupuncture ameliorates neuronal injury by NLRP3/ASC/caspase－1 mediated pyroptosis in cerebral ischemia－reperfusion[J]. Mol Neurobiol,2024,61(4):2357－2366.

[43]CHEN S F,HAO P F,LIANG Y G,et al. Electroacupuncture protects against cerebral ischemia－reperfusion injury:reducing inflammatory response and cell pyroptosis by inhibiting P2X7/NLRP3/GSDMD pathway[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2024,20:2335－2346.

[44]谭亚芳,关思奇,张文杰,等. 中药治疗血管性认知障碍的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志,2023,32(6):641－644.

[45]张玮,马静萍. 丁苯酞通过 NLRP3 炎性小体信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤后细胞焦亡的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(6):898－902.

[46]吕程美,王晴晴,孙永鑫,等. 二甲双胍在对缺血性脑卒中的脑保护作用及机制的研究进展[J]. 卒中与神经疾病,2015,22(5):317－319.

[47]袁钰萍,蒋霞,刘璐,等. 二甲双胍调节细胞自噬和焦亡发挥脑缺血再灌注损伤保护作用的机制研究[J]. 中国药学杂志,2021,56(5):359－367.

[48]赵海峰,范鸣玥,陈亮,等. 盐酸右美托咪定对脑缺血再灌注损伤小鼠的保护机制[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(3):258－261.

[49]赵海峰,范鸣玥,陈亮,等. 盐酸右美托咪定通过抑制细胞焦亡发挥脑缺血再灌注损伤保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2023,37(10):744－752.

[50]袁星宝,戴世杰,郑娅. 通心络胶囊联合阿托伐他汀预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2023,25(9):983－987.

[51]曹瑜,邢丹. 阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注损伤后 神经细胞焦亡的影响[J]. 中国临床神经外科杂志,2024,29(2):92－96,104.

[52]张敏,杨舒雅,高大宽. 稀有糖 D－阿洛糖的生理功能研究进展[J]. 生物工程学报,2024,40(7):2010－2021.

[53]付奕豪,张敏,罗耀文,等. D－阿洛糖治疗脑缺血再灌注损伤后小鼠星形胶质细胞焦亡的影响[J]. 脑与神经疾病杂志,2024,32(3):157－161.

[54]LI H,LUO Y,YANG P F,et al. Hydrogen as a complementary therapy against ischemic stroke:a review of the evidence[J]. J Neurol Sci,2019,396:240－246.

[55]万强,李庭庭,肖媛,等. 吸入高浓度氢气对大鼠脑缺血－再灌注损伤的影响[J]. 中国脑血管病杂志,2021,18(5):303－310.

[56]HAN Y,SHEN X Y,GAO Z K,et al. Pre－ischaemic treatment with enriched environment alleviates acute neuronal injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress－dependent autophagy and apoptosis[J]. Neuroscience,2023,513:14－27.

[57]LIU J Y,ZHENG J,XU Y,et al. Enriched environment attenuates pyroptosis to improve functional recovery after cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Front Aging Neurosci,2021,13:717644.

[58]LUO F,ZHU M J,LV K K,et al. Treadmill training attenuates pyroptosis in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Iran J Basic Med Sci,2022,25(10):1215－1221.

收稿日期:2025－04－02

作者简介:韩非良(1998－),男,河南郑州人,硕士研究生,研究方向:中医药防治脑血管疾病。

通信作者:崔书克(1969－),男,河南南阳人,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治脑血管疾病。E－mail:shuke618@163.com

编辑:纪彬