·述评·

基于 Nrf2 信号通路探讨中医药治疗缺血性脑卒中的作用机制*

赵宇琦[1,2,3]，王琪[1,2]，许军峰[1,2]

1. 天津中医药大学第一附属医院，天津 300193；2. 中医国家临床医学研究中心，天津 300193；
3. 天津中医药大学，天津 301617

摘要：核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2 - related factor 2，Nrf2）是调控细胞氧化应激的重要因子，在缺血性脑卒中病理机制中具有调节细胞程序性死亡、抗氧化应激、抗神经炎症、维持血脑屏障稳态、促进血管生成、促进神经再生等作用。萜类、苷类、生物碱类等中药单体，补阳还五汤、黄芪桂枝五物汤、化浊解毒活血通络方、益脑复健方等中药复方均可通过调控 Nrf2 相关信号通路治疗缺血性脑卒中。现有研究存在如下不足之处：中药促进血管和神经再生的研究较少；中药单体作用机制研究居多，复方研究薄弱；药物安全剂量和最大疗效剂量研究仍需深入；部分实验设计有待完善；Nrf2 多途径、多通路的协同调节机制有待深入研究。针对此，未来应加强中药复方研究，探索 Nrf2 多通路协同调控机制，以期为缺血性脑卒中的中医药治疗提供新思路与新方法。

关键词：Nrf2 信号通路；缺血性脑卒中；中医药；细胞铁死亡；细胞自噬；细胞焦亡；细胞凋亡；气化应激
DOI：10.16368/j.issn.1674 - 8999.2026.06.186
中图分类号：R277.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 8999(2026)06 - 1237 - 11

Treatment of Ischemic Stroke with Traditional Chinese Medicine Based on Nrf2 Signaling Pathway

ZHAO Yuqi[1,2,3], WANG Qi[1,2], XU Junfeng[1,2]

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin China 300193; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine, Tianjin China 300193; 3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin China 301617

Abstract: Nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 (Nrf2) is an important factor in regulating cellular oxidative stress. In the pathological mechanism of ischemic stroke, it plays roles in regulating programmed cell death, antioxidative stress, anti - neuroinflammation, maintaining blood - brain barrier homeostasis, promoting angiogenesis, and facilitating neural regeneration. Monomeric components of traditional Chinese medicine (TCM) such as terpenoids, glycosides, and alkaloids, as well as TCM formulas including Buyang Huanwu Decoction, Huangqi Guizhi Wuwu Decoction, Huazhuo Jiedu Huoxue Tongluo Formula, and Yinao Fuyan Formula, all can treat ischemic stroke by regulating Nrf2 - related signaling pathways. Existing studies have the following shortcomings: there is limited research on the promotion of vascular and neural regeneration by TCM; studies mainly focus on monomer mechanisms, while research on formulas is weak; studies on safe dosage and maximum therapeutic dosage of drugs still need deepening; some experimental designs need improvement; and the synergistic regulatory mechanisms of Nrf2 through multiple pathways remain to be further studied. In response, future research should strengthen studies on TCM formulas and explore the synergistic regulation mechanisms of Nrf2 across multiple pathways, aiming to provide new ideas and methods for the TCM treatment of ischemic stroke.

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（82104995）；天津市教育委员会科研计划项目（2022ZD045）

Key words: Nrf2 signaling pathway; ischemic stroke; traditional Chinese medicine; ferroptosis; cell autophagy; cell pyroptosis; cell apoptosis; oxidative stress

脑卒中是全球常见的致死、致残类疾病，严重威胁患者生命健康，是需要重点关注和解决的公共卫生问题。缺血性脑卒中（ischemic stroke，IS）是脑卒中最常见的类型，约占所有卒中病例的87%。目前 IS 的西医治疗方案存在治疗时间窗较短、禁忌证较多、适用范围较狭窄等问题[1]，而中医药因具有多效调节、改善神经功能、减轻药物及治疗不良反应损伤等作用，在缺血性脑卒中治疗方面具备独特优势。患者发病后尽早应用中医药联合现代医学治疗手段，对缺血性脑卒中的神经功能、运动功能、记忆功能恢复及改善预后具有重要的临床意义。核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2 - related factor 2，Nrf2）是一种转录因子，通过表达参与抗氧化和药物解毒的基因，调控细胞对毒性和氧化损伤的防御，已成为临床广泛研究的热点。Nrf2 可调节大量抗氧化及防御因子的表达[2]，通过激活其上下游信号通路，清除过量自由基、抑制脂质过氧化，调控氧化应激（oxidative stress，OS）、炎症、细胞程序性死亡等病理过程，并促进神经与血管再生，是缺血性脑卒中防治的关键靶点。本文阐述 Nrf2 在缺血性脑卒中病理机制中的作用，并对中药单体及复方通过 Nrf2 相关信号通路治疗缺血性脑卒中的研究进展进行综述，以期为缺血性脑卒中的中医药治疗提供新思路与新方法。

1　Nrf2 信号通路结构与活化

Nrf2 由 605 个氨基酸组成，属于碱性亮氨酸拉链（basic region - leucine zipper，bZIP）转录因子的 CNC 亚家族，由 *NFE2L2* 基因编码。Nrf2 是一种模块化蛋白，具有 7 个功能不同的 Nrf2 - ECH 同源结构域：Neh1 结构域包含 CNC - bZIP 区域，通过识别小分子肌腱纤维肉瘤及其他 bZIP 蛋白异二聚体，从而激活抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）。Neh2 结构域包含两个高度保守的氨基酸基序 DLG 和 ETGE，可与 Keap1 的 Kelch 结构域以及其上的 7 个赖氨酸残基相互作用，介导泛素化和蛋白酶体降解；C 端 Neh3 结构域具有反式激活活性，与 Neh4 - 5 结构域协同发挥转录激活 Nrf2 靶基因的功能；Neh6 结构域包含两个保守的肽基序 DSGIS 和 DSAPGS，可与 E3 泛素连接酶 βTrCP 结合，介导 OS 条件下 Nrf2 的降解，该过程不依赖于 Keap1；Neh7 结构域通过与维 A 酸 X 受体 α 物理连接，抑制 Nrf2 的活性[1,3-4]。见图 1。

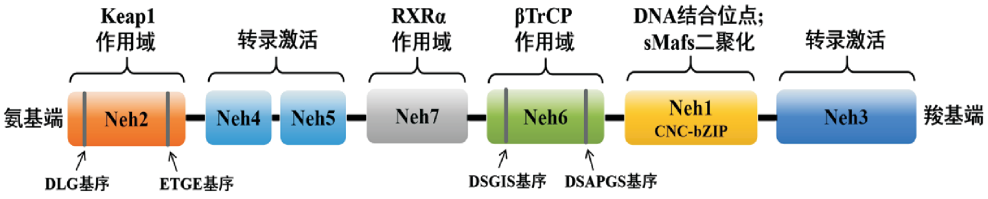


图 1　Nrf2 结构域图

调节 Nrf2 稳定性的因子众多。基础状态下的 Nrf2 因 Keap1 介导的蛋白酶体依赖性降解而保持低水平[5]；在 OS 过程中，亲电试剂和活性氧（reactive oxygen species，ROS）与 Keap1 的传感器半胱氨酸发生反应，阻止 Keap1 介导的 Nrf2 降解[6]；自噬转运体 p62/SQSTM1 等具有 Keap1 相互作用区中的 ETGE 样基序，通过拮抗 Nrf2 与 Keap1 结合使 Nrf2 解离[7]；PI3K/AKT 信号通路的激活可抑制 GSK3 磷酸化 DSGIS 基序，从而抑制 βTrCP 介导的 Nrf2 降解[7]；PI3K/AKT 信号的激活可抑制 GSK3 磷酸化 DSGIS 基序，从而抑制 βTrCP 介导的 Nrf2 降解[8]。ARE 存在于多细胞防御基因及 NFE2L2 的启动子区，Nrf2 不仅可与其结合激活转录，还可激活自身转录。同时，NFE2L2 启动子含有核因子 - κB（nuclear factor - κB，NF - κB）结合位点，其转录受 NF - κB 调控。microRNA 可抑制基因表达，其中 miRNA - 144/28/34/93/153 参与 Nrf2 的转录后调控[4]。目前已知参与氧化还原调控的 Nrf2 靶基因多达 250 余种[1]，包括还原型辅酶Ⅱ（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）、醌氧化还原酶 - 1（NQO1）、血红素加氧酶 1（heme oxygenase - 1，HO - 1）、谷胱甘肽 S 转移酶（glutathione S - transferase，GST）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）等[9-10]。

2　Nrf2 信号通路在缺血性脑卒中病理机制中的作用

2.1　调节细胞程序性死亡

2.1.1　细胞铁死亡　铁死亡是一种铁依赖性氧化性细胞死亡，可由细胞膜上高表达的多不饱和脂肪酸诱导的脂质过氧化物异常蓄积所引发。铁代谢异常、细胞内游离铁增多也可诱发铁死亡。Nrf2 可调节血红素结合铁以维持生理铁稳态，也可调节不稳定铁池内的铁稳态。谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）、溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）等均为 Nrf2 的靶基因，也是铁死亡的重要调节因子[11]。脑卒中发生后，缺血缺氧导致血脑屏障（blood－brain barrier，BBB）通透性改变，引起铁代谢紊乱，产生过量的 ROS 及脂质过氧化，诱导铁死亡从而造成神经功能损伤[12]。研究表明，通过激活 Keap1/Nrf2/HO－1、PI3K/AKT/Nrf2 等信号通路，可调节脑卒中动物模型的铁死亡，从而改善神经损伤[13－14]。

2.1.2　细胞自噬　现有研究广泛认为自噬是一种自我保护的细胞分解代谢途径，脑卒中发生后，自噬被不同程度激活，以维持神经元稳态。自噬有两种形式：轻度和中度自噬通常为“细胞适应性自噬”，可降解脑卒中后的蛋白质聚集体和受损细胞器，以维持细胞稳态；而过度自噬导致的“细胞非适应性自噬”会加重神经损伤。脑卒中后发生的多为非适应性自噬，自噬的形式常与自噬激活持续时间及诱导速率相关[15－17]。有研究认为，Nrf2 可通过抑制过量 ROS 生成阻止线粒体自噬等氧化损伤以保护脑卒中神经细胞[18]。实验发现，TP53 诱导的糖酵解和凋亡调节因子可激活神经细胞自噬，促进 Keap1 消除和 Nrf2 激活，从而调节脑卒中的 OS[19]。上述研究提示，Nrf2 与自噬在改善卒中 OS 损伤中可能存在双向调节关系，两者之间的关联机制仍需进一步研究。

2.1.3　细胞焦亡　细胞焦亡是近年来新发现的一种细胞程序性死亡过程，主要与炎症反应相关。在脑卒中组织中，NLRP3、NLRC4 和 AIM2 等炎症小体与细胞焦亡密切相关。特殊模式识别受体聚集的炎症小体通过经典途径激活 Caspase－1，引起细胞焦亡[20－21]；在非经典途径中，细胞焦亡可被 NLRP3 等炎症小体通过激活 Caspase－4/5/11 而诱导[22]。研究发现，AMPK/Nrf2/NLRP3 信号通路的激活可显著改善脑卒中的细胞焦亡，促进神经功能恢复[23]。TRIM27 预处理可通过激活 AKT/Nrf2/HO－1 信号通路调节大脑中动脉闭塞（middle cerebral artery occlusion，MCAO）小鼠及氧糖剥夺/复氧（oxygen glucose deprivation/reoxygenation，OGD/R）诱导的 BV－2 细胞的 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡[24]。

2.1.4　细胞凋亡　细胞凋亡可能是神经元细胞死亡的重要原因之一，动物实验表明脑卒中可通过线粒体或死亡受体激活内源或外源性凋亡级联反应[20]。脑卒中后机体引发细胞兴奋性毒性、ROS 过量、Ca^{2+} 超载等关键分子事件，从而使 DNA 碎片化、蛋白降解、凋亡小体形成和吞噬细胞激活，诱导细胞凋亡[25]。研究发现，白细胞介素－4 诱导的 M2 极化巨噬细胞外泌体可改善 OGD/R 诱导的 HT22 细胞的凋亡水平，其机制与 Nrf2/HO－1 信号通路的调控相关[26]。Apelin－13 可能通过激活 AMPK/GSK－3β/Nrf2 信号通路，降低 I/R 诱导的 PC12 细胞的细胞毒性，并呈剂量依赖性降低细胞凋亡率[27]。

有研究认为，过度自噬的激活可能是促进凋亡等其他细胞死亡机制的一环，年龄和性别可能为影响因素[15]；自噬等导致的 BBB 受损可促进铁死亡的发生。综上，Nrf2 具有调节脑卒中细胞程序性死亡的作用，其中各类细胞死亡方式间可能存在关联，具体机制有待进一步研究。

2.2　抗氧化应激

氧化应激是导致神经元损伤的重要原因之一，主要由细胞兴奋性毒性和脂质过氧化诱导发生，影响线粒体功能、细胞凋亡等。脑卒中及缺血再灌注发生后，机体产生过量的 ROS 和活性氮等自由基，诱导脑组织 OS 损伤。大脑 OS 损伤可能影响脑细胞增殖、重塑及神经再生，造成难以修复的神经损害[28－29]。Nrf2 调控多种抗氧化蛋白的表达，研究发现，沉默信息调节因子 1（sirtuin 1，SIRT1）可通过调控 PGC－1α/PPARγ/Nrf2 信号通路，改善 MCAO 大鼠及 OGD/R 诱导的星形胶质细胞的脑 OS 损伤[30]。SIRT1 沉默可降低 HO－1、NQO1 等表达，同时降低 SOD 水平、升高丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，从而加重 OS 损伤。上述研究提示 Nrf2 信号通路对于脑卒中 OS 损伤具有调控作用。

2.3　抗神经炎症

神经炎症是脑血管疾病的重要影响因素及病理环节。脑卒中发生后，各类免疫细

胞、趋化因子等的释放促使神经细胞炎症级联反应发生，卒中高风险及复发情况等均与炎症浸润相关[31]。小胶质细胞为中枢神经系统常见免疫细胞，相关研究表明，通过激活 Nrf2、抑制 NF－κB，可分别促进小胶质细胞向抗炎型 M2 表型极化和抑制其向促炎型 M1 表型极化，从而实现抗炎作用[32]。也有研究证实，中医药通过激活 Nrf2/HO－1 等信号通路可改善脑卒中动物的神经炎症[33]。上述研究提示 Nrf2 信号通路可改善脑卒中神经炎症。

2.4　维持 BBB 稳态　内皮细胞是覆盖血管系统表面的高度活跃的单层上皮细胞，是血液和血管壁之间的物理屏障，构成 BBB 的第一道防线。脑卒中发生后，Nrf2 调控的氧化还原过程影响炎症细胞浸润，同时二者破坏内皮细胞结构、促使紧密连接蛋白降解，从而影响 BBB 完整性，造成卒中后神经损伤[21]。卒中引发 ROS 过度释放可上调内皮细胞炎症相关因子的表达，使血管通透性增加、单核细胞向巨噬细胞分化，也可激活内皮细胞焦亡、铁死亡、凋亡等程序性死亡，引起内皮细胞损伤，从而破坏 BBB 稳态[34]。研究发现，SeMC 可减少大脑中动脉闭塞/再灌注（MCAO/R）小鼠 BBB 渗漏，保持体外 bEnd.3 细胞屏障功能，上调紧密连接蛋白表达，并抑制铁凋亡，其对缺血性脑卒中的神经保护作用机制可能与激活 AKT/GSK3β 信号通路、增加 Nrf2 核转位，从而维持 BBB 完整性有关。上述研究提示，Nrf2 信号通路可减少脑卒中内皮细胞破坏，从而维持 BBB 稳态，起到神经保护作用[35]。

2.5　促进血管生成　血管生成通常发生在缺氧之后，通过基底膜基质与内皮细胞的协调重塑，从现有血管中生成新生血管。保证缺血半暗带的有效血流重建是改善脑卒中发生后神经功能损伤的重要环节，血管生成程度与中风患者存活率相关。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）和基质细胞衍生因子－1（stromal cell－derived factor－1，SDF－1）是缺氧诱导因子（hypoxia－inducible factor，HIF）的下游靶基因的下游基因，HIF 与二者协同作用影响血管生成。星形胶质细胞分泌 VEGF，内皮祖细胞受 SDF－1 诱导，二者共同调控脑卒中的血管生成，并与 BBB 完整性的调控密切相关，其中 VEGF－A 主要与脑缺血的内皮细胞增殖相关[36－37]。研究表明，叔丁基对苯二酚通过激活 Nrf2 信号通路，促进远端大脑中动脉闭塞（distal middle cerebral artery occlusion，dMCAO）小鼠的血管生成，并提高梗死灶周边星形胶质细胞终足的覆盖率[38]。Sestrin2 蛋白可能通过调节 p62 与 Keap1 相互作用从而激活 Nrf2 通路，促进 PTI 大鼠血管生成[39]。上述研究提示 Nrf2 信号通路与脑卒中血管生成调节作用相关。

2.6　促进神经再生　脑卒中发生后，新发轴突发芽、树突重塑、突触形成等改变促进受损脑组织功能恢复，干细胞通过分泌神经营养因子、外泌体调控等机制相互作用，从而调节神经回路再生[40]。周细胞是一种沿毛细血管壁间隔延伸存在的细胞，目前被认为可能是内源性间充质干细胞池，被组织损伤激活后可参与神经再生过程。研究发现，缺血后脑周细胞通过激活 Nrf2 表达干细胞活性，其中巢蛋白、*Sox2* 和 *CDH1* mRNAs 等上皮标志物水平升高，形成神经球样细胞团，分化为 Tuj1 阳性神经元，从而促进神经再生[41]。因此调控 Nrf2 信号通路促进神经再生可能是缺血性脑卒中的潜在治疗策略。Nrf2 信号通路激活及缺血性脑卒中病理机制见图 2。

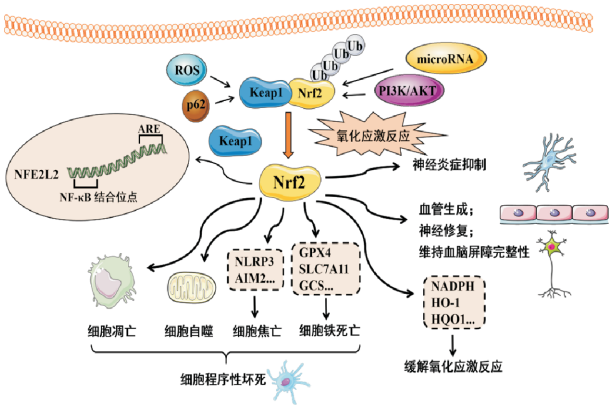


图 2　Nrf2 信号通路激活及 IS 病理机制途径图

3　中药调控 Nrf2 相关信号通路对缺血性脑卒中的干预

3.1　中药单体

3.1.1　萜类　萜类化合物广泛存在于自然界，是很多中草药的有效成分。单萜类化合物包括地黄苷 A、补骨脂酚（bakuchiol，BAK）等。Fu 等[13]研究发现，地黄苷 A 可通过激活 PI3K/Nrf2/SLC7A11 信号通路，调节 MCAO 大鼠及过氧化氢（H_2O_2）诱导的 SH－SY5Y 细胞的铁死亡，改善神经功能和认知障碍，其中 p－PI3K、核 Nrf2、HO－1 和 SLC7A11 表达增多；而使用 Nrf2 抑制剂 ML385 和铁死亡抑制剂 Fer－1 可逆转上述结果。研究发现，BAK 预处理可能通过抑制 NLRP3 介导的炎性反应激活 Nrf2 信号

通路，改善 MCAO/R 小鼠脑缺血损伤[42]。二萜类化合物冬凌草甲素具有抗 OS 的作用，Li 等[43]在体内外研究中发现，冬凌草甲素可通过激活 AKT(Ser473)/GSK3β(Ser473)/Fyn/Nrf2 通路，促进 Nrf2 核易位，减轻 OS 诱导的内皮细胞损伤，提高紧密连接蛋白的表达，从而保护 BBB 完整性，减少神经炎症。银杏内酯和白果内酯为中药银杏叶的两组重要有效成分，均属于萜类化合物。Liu 等[44]研究发现，银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 K 和白果内酯均可抑制脑缺血再灌注引起的 OS 损伤。其中，银杏内酯 B 的抗 OS 作用最强，其作用机制与激活 AKT/Nrf2 信号通路、上调抗氧化蛋白水平有关。三萜皂苷类化合物黄芪甲苷Ⅳ具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用，Xiao 等[45]研究发现，黄芪甲苷Ⅳ可通过激活 Nrf2、抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡，从而减轻脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia - reperfusion injury，CIRI)。研究发现，黄芪甲苷Ⅳ可通过激活 Nrf2/HO - 1 信号通路减轻 MCAO 大鼠神经炎症和铁死亡[33]；同时，可通过调控 p62/Keap1/Nrf2 信号通路减轻铁死亡损伤，改善 CIRI 功能障碍[46]。

3.1.2　苷类　肉苁蓉苯乙醇苷、金线莲苷、红景天苷为苷类化合物，具有抗氧化等功能。李亮等[47]研究发现，肉苁蓉苯乙醇苷可有效改善 MCAO 大鼠海马神经元损伤，减轻脑水肿，其改善自由基过剩和脂质过氧化的机制可能与调节 GSK3β/Nrf2/ARE 信号通路有关。Qiao 等[48]发现金线莲苷可通过激活 Nrf2/HO - 1 信号通路改善 MCAO 小鼠 BBB 结构及功能，减轻 OGD/R 诱导的体外 bEnd. 3 内皮细胞损伤。Li 等[49]通过体内外实验发现红景天苷可通过激活 Nrf2/Trx1 信号通路改善 OS，进而通过抑制 ASK1/MAPK 信号通路减轻 CIRI 诱导的细胞凋亡。

3.1.3　生物碱类　川芎嗪提取自伞形科植物川芎的根茎，具有抑制钙超载、细胞凋亡及炎性反应等作用。陈晶等[50]研究发现，川芎嗪注射液联合醒脑开窍针刺治疗急性脑梗死，可通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路减少 OS 损伤，从而保护脑组织；此外，联合治疗可改善患者血液流变学和脑组织代谢，促进神经功能恢复。

3.1.4　多酚类　鞣花酸、白藜芦醇、诃子酸、原儿茶酸、白皮杉醇等多酚类化合物具有抗炎、抗 OS、抗凋亡等功效。陈敏纯等[51]研究发现，鞣花酸可降低 MCAO 大鼠 MDA 水平、增加 SOD 活性，激活 PGC - 1α/Nrf2 信号通路可降低细胞毒性、减轻 OS 及细胞凋亡。季辉等[52]将白藜芦醇用于脑缺血大鼠后发现，其可上调脑组织中 Gli1、Ptch1、SOD1 的表达，改善神经功能缺损，减少脑梗死体积，作用机制可能与 Shh 及 Nrf2 信号通路相关。Zhou 等[53]研究发现，诃子酸可保护 OGD/R 诱导的 SH - SY5Y 细胞损伤，通过上调 ARE 和 Nrf2 核转位间接发挥抗氧化作用；同时，可减少缺血性梗死面积，改善运动能力。Khan 等[54]发现原儿茶酸后处理可激活 Nrf2 信号通路，抑制 I/R 小鼠脂质过氧化，降低髓过氧化物酶和炎性细胞因子活性，从而改善神经功能。Wang 等[55]发现，与较低剂量相比，20 mg·kg^{-1}白皮杉醇可明显改善 OGD/R 诱导的细胞活力，并通过激活 Nrf2/HO - 1 信号通路，增强 CIRI 小鼠的抗 OS 能力。

3.1.5　芪类　虎杖苷提取自中药虎杖，又名白藜芦醇苷，在治疗神经退行性病变方面颇具潜力[56]。Shah 等[57]研究发现，虎杖苷可能通过调节 ROS/Nrf2/TRX 和 TLR4/NF - κB 通路，减轻 MCAO 诱导的 OS 和炎症级联反应，从而抑制神经元凋亡。

3.1.6　内酯类　穿心莲内酯和菜蓟苦素是具有抗炎等功效的内酯类化合物。王旭东等[58]研究发现，应用 50 ~ 100 mg·kg^{-1}穿心莲内酯可减少缺血性脑损伤(ischemic brain injury，IBI)大鼠脑梗死范围、减轻脑水肿、改善神经功能，减轻梗死灶半暗带细胞凋亡；Nrf2、HO - 1、Bcl - 2 表达增强，NF - κB、Caspase - 3、Bax 表达减弱，这可能是穿心莲内酯抑制炎症反应的作用机制，其上述作用呈一定的剂量依赖性。Jin 等[59]研究发现，菜蓟苦素具有抗炎、抗氧化作用，有助于维持促炎因子、MDA 和抗氧化酶活性，阻止神经细胞坏死；其对 CIR 损伤诱导的 OS 和神经炎症的改善与 NF - κB 的调节有关。

3.1.7　类胡萝卜素　藏红花素是中药藏红花的主要活性成分，杨欢欢等[60]研究发现，藏红花素可保护 CIRI 大鼠的 BBB 结构和通透性，抑制 OS 和炎症反应，其机制可能与激活 Nrf2/HO - 1 通路及抑制 NF - κB p65 核转位有关，且高剂量藏红花素较尼莫地平疗效更佳。

3.1.8　固醇类　肉苁蓉总苷、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rd、西洋参皂苷是固醇类化合物。袁雨町等[61]研究发现，肉苁蓉总苷对 CIRI 大鼠具有神经保护作用，可能通过激活 Nrf2/HO - 1 通路加速氧自由基的清除，减少细胞毒性物质堆积，从而减轻

OS 诱导的脑损伤；同时可上调脑组织中 Bcl－2 表达，下调 Bax 及 Caspase－3 表达，从而减少细胞凋亡。Chu 等[62]在体内外实验中发现，Rg1 的抗 I/R 作用涉及 Nrf2/ARE 通路，且该通路的增强依赖于 miR－144。胡凯超等[63]在体内外实验中发现，Rg1 可降低 OGD/R 后 HT22 细胞铁死亡的敏感性，同时可能通过激活 Nrf2/GPX4/xCT 通路，缓解神经元线粒体形态损伤，减少脑组织铁死亡的发生。人参皂苷 Rd 可能通过激活 miR－139－5p/FoxO1/Keap1/Nrf2 信号通路改善 NLRP3 炎症小体激活诱导的焦亡[64]。Bai 等[65]发现，西洋参皂苷可通过激活 Nrf2/miR－103－3p/TANK 信号通路，显著抑制 NF－κB 调控的 OGD/R 所诱导的小胶质细胞快速活化及 CIRI 损伤。

3.1.9　酮类

3.1.9.1　黄酮类　黄芩苷、槲皮素、橘皮素、灯盏花素、紫杉叶素、白杨素、淫羊藿次苷Ⅱ、淫羊藿苷等为黄酮类化合物。有研究制备黄芩苷载体并通过鼻－脑途径给药至海马体，发现该途径可使黄芩苷发挥更有效的神经保护作用，同时可能通过调控 Nrf2/HO－1 信号通路抑制 OS、减少炎症相关因子的表达[66]。李琼璘等[67]通过体内外研究发现槲皮素可显著降低 OGD/R 细胞模型中的 ROS 水平，改善 MCAO 大鼠脑缺血再灌注引起的神经损伤与 OS，同时促进 Nrf2 的核转位以发挥神经保护作用，机制可能与槲皮素调控 p62 介导的自噬有关。Peng 等[68]在体内外实验中发现，槲皮素可通过调控 Nrf2/HO－1信号通路，抑制 MCAO 大鼠的脂质过氧化和铁死亡。研究发现，橘皮素可通过调控 Nrf2 抑制 AIM2 炎症小体介导的 MCAO/R 小鼠的细胞焦亡反应[69]。唐钧等[70]研究发现，中等剂量灯盏花素（10 mg·kg^{-1}）可减轻 MCAO/R 大鼠脑组织损伤，损伤侧皮层中 MDA 水平降低、SOD 水平升高，其机制可能为通过调控 Nrf2/HO－1 信号通路降低缺血性脑卒中的 OS 水平，从而发挥脑保护作用。颜丙春等[71]研究发现，紫杉叶素可有效预防脑缺血引起的神经元损伤和功能障碍，主要是通过减少 CIRI 后胶质细胞的增生与活化来减轻炎症损伤，通过调控凋亡相关蛋白的表达减少神经元死亡，以及通过激活 Nrf2/HO－1 信号通路起到神经保护作用。张焕丽等[72]认为，白杨素可能通过激活 Nrf2/HO－1 信号通路抑制神经元细胞凋亡和内质网应激，从而改善急性脑梗死（ACI）大鼠神经功能。Gao 等[73]研究发现，淫羊藿次苷Ⅱ能促进 Nrf2－ARE 结合活性，依赖 Nrf2 因子发挥恢复线粒体功能、抑制铁死亡、抑制神经炎症的作用；而淫羊藿次苷Ⅱ作用于 Nrf2 基因敲除小鼠未能起到神经保护作用。淫羊藿苷可激活 PPARs/Nrf2/NF－κB 通路，增强亚低温治疗对 MCAO 大鼠脑神经功能的改善效果，降低炎症因子水平并抑制细胞凋亡[74]。

3.1.9.2　异黄酮类　葛根素是中药葛根提取物，Zhang 等[75]在体内外实验中发现，葛根素可通过调节 PI3K/AKT 信号通路激活 Nrf2，促进下游抗氧化酶的表达，减少 OS 和 ROS 释放，从而改善 MCAO/R 大鼠的神经功能缺损。Li 等[76]认为葛根素可通过调节自噬与 Nrf2 通路的关键蛋白改善 OGD/R 诱导的 PC12 细胞线粒体完整性和细胞活力，降低 OS 标志物水平从而抑制铁死亡。

3.1.9.3　查尔酮类　黄色当归醇、甘草查尔酮 B 是查尔酮类化合物。Chao 等[77]通过体内外实验研究发现，黄色当归醇可通过激活 Nrf2 信号通路，进而抑制脑皮质细胞凋亡，改善 I/R 诱导的神经功能缺损。Zhou 等[78]发现，甘草查尔酮 B 作为抗氧化剂，可通过激活 Nrf2 减轻 MCAO 神经元损伤及细胞凋亡。

3.1.10　醌类　丹参酮ⅡA、15，16－二氢丹参酮Ⅰ（15，16－dihydrotanshinone Ⅰ，DHT）、大黄酸是醌类化合物。Zhu 等[79]研究发现，丹参酮ⅡA 可促进神经细胞增殖，抑制细胞活性氧的产生及线粒体膜电位的变化；其通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路上调 NQO1、HO－1 等的下游因子，保护脑梗死诱导的细胞损伤。Wu 等[80]研究发现，DHT 可通过激活 Nrf2 减少 ROS 生成、增加 GPX4 表达，改善线粒体功能，从而抑制 pMCAO 大鼠及 t－BHP 诱导的 PC12 细胞铁死亡。Liu 等[81]进行体内外实验发现，大黄酸可通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路抑制 OS 和铁死亡发生，其神经保护作用呈剂量依赖性。

3.1.11　酰胺类　枸杞酰胺 A 是分离自中药枸杞子的一种酚酰胺二聚体化合物。Gao 等[82]进行体内外实验发现，枸杞酰胺 A 可能通过 PKCε/Nrf2/HO－1 通路发挥抗氧化和抑制神经元凋亡作用，对 I/R 大鼠脑损伤发挥显著的神经保护作用。

3.1.12　苯丙烯类　β－细辛醚是一种苯丙烯类化合物，具有调控 OS、神经炎症、自噬、蛋白质稳态等作用[83]。Pan 等[84]研究发现，β－细辛醚通过调控 Nrf2/ARE 信号通路改善 MCAO 大鼠神经功能，减

轻认知功能障碍，抑制脑组织细胞凋亡。

3.1.13　异硫氰酸酯类　萝卜硫素主要来源于十字花科植物如西蓝花等，Li 等[85]发现 Nrf2 在萝卜硫素调节 dMCAO 小鼠神经元死亡、少突胶质细胞生成、轴突发芽等过程中起关键作用，萝卜硫素可减轻上述小鼠髓鞘丢失和轴突损伤，同时改善雌雄 dMCAO 小鼠长期运动及认知功能。

3.2　中药复方　中药复方补阳还五汤、黄芪桂枝五物汤、化浊解毒活血通络方、益脑复健方、益气活血化浊解毒方、补肾启智方、脑清通颗粒、片仔癀等，均可通过调控 Nrf2 信号通路治疗缺血性脑卒中。She 等[86]研究发现，补阳还五汤的主要有效成分为黄芪甲苷、苦杏仁苷和芍药苷等，上述苷类物质通过激活 Nrf2/TXNIP/NLRP3 信号通路参与细胞焦亡的调控，在体内可增加尼氏小体数目、降低焦亡蛋白水平，在体外可降低 LDH 水平、改善细胞存活率，从而减轻 CIRI。陈娟等[87]研究发现，给予 CIRI 大鼠补阳还五汤治疗后，大鼠缺血侧海马 CA3 区 Tf、TfR、Fn 蛋白表达增多，FPN1 表达降低，Nrf2/HO－1/GPX4 信号通路被激活。补阳还五汤可能通过调节脑内铁代谢、预防铁死亡治疗缺血性脑卒中。郭新年等[88]研究发现，黄芪桂枝五物汤具有抑制脑细胞损伤、改善脑微循环等作用，作用机制可能与激活 Nrf2/ARE 通路从而抑制缺血再灌注损伤患者的 OS 及炎症反应有关。韩宇帆等[89]研究发现，化浊解毒活血通络方可通过 Nrf2/Keap1 通路激活下游抗氧化酶体系，降低 MCAO 大鼠脑组织的 OS 损伤，减轻脑水肿及脑梗死面积。卢靖等[90]在体内外实验中发现，益脑复健方具有较强的抗氧化作用，通过激活 Nrf2/HO－1 信号通路减轻 MCAO 大鼠和 $CoCl_2$ 诱导的 PC12 细胞的 OS 损伤。石瑞等[91]发现应用益气活血化浊解毒方治疗 MCAO/R 模型大鼠后，神经功能缺损、脑梗死范围及脑组织细胞凋亡水平明显降低，SOD 活性增加，MDA、NO 含量降低，其抗 OS 作用可能与激活 Nrf2/HO－1 信号通路有关。吴艺帆等[92]运用补肾启智方治疗 CIRI 大鼠，可减轻 OS 损伤，同时提高大鼠 TNF－α、IL－18 和 CXCL10 水平，抑制神经炎症，减轻神经和认知功能损害，作用机制可能与激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路有关。严亚锋等[93]研究发现，脑清通颗粒可能通过激活 Nrf2/HO－1 信号通路减轻 CIRI 大鼠脑损伤，保护脑神经细胞；同时可提高 SOD 含量、降低 MDA 含量，减轻 OS 损伤。张小琴等[94]研究发现，片仔癀可有效降低 MCAO 大鼠脑组织 ROS、MDA 含量，抑制 SOD 水平下降；其改善 OS 损伤的作用依赖于 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路。

4　总结与展望

氧化应激调控因子 Nrf2 是缺血性脑卒中的关键治疗靶点，在脑卒中及再灌注损伤的急慢性阶段均发挥调节作用[95]。综上所述，调控 Nrf2 治疗缺血性脑卒中涉及多条信号通路，各类因子与细胞间反应相互影响，构成一个庞大而复杂的神经元稳态调节系统，可抑制铁死亡、自噬、细胞焦亡、细胞凋亡等细胞程序性死亡，同时具有抗 OS、减轻神经炎症、维持 BBB 稳态、促进血管和神经再生等作用。中药单体及复方可通过 PI3K/Nrf2/SLC7A11、P62/Keap1/Nrf2、Nrf2/GPX4/xCT、Nrf2/SLC7A11/GPX4、Nrf2/HO－1/GPX4 等信号通路调控铁死亡；通过 miR－139－5p/FoxO1/Keap1/Nrf2、Nrf2/miR－103－3p/TANK、Nrf2/TXNIP/NLRP3 等信号通路及抑制 NLRP3、AIM2 调控炎症反应及细胞焦亡；通过 PGC－1α/Nrf2、ROS/Nrf2/TRX、PPARs/Nrf2/NF－κB、PKCε/Nrf2/HO－1 等信号通路调控细胞凋亡；通过调控 p62 介导自噬；通过 AKT/GSK3β/Fyn/Nrf2、抑制 NF－κB p65 核转位等调控血脑屏障稳态；通过 AKT/Nrf2、GSK3β/Nrf2/ARE、Nrf2/Trx1、Keap1/Nrf2/ARE、Nrf2/HO－1 等信号通路调控 OS。但有关中药促进缺血性脑卒中血管和神经再生的研究较少。

中药单体中黄酮类和多酚类化合物较多，提示其可能与 Nrf2 的调节更具相关性，未来药物研究应重点关注。目前研究以中药单体治疗缺血性脑卒中作用机制为主，复方或单味中药的研究较少。中药单体制备成本高、工序复杂，无法体现中医学辨证配伍的精髓，且单味中药及单体之间存在成分差异，中药复方较单体更可能发挥多种成分的协同作用。因此在明确药物单体作用的基础上应加深对单味中药或复方的研究。此外，中药制剂与西药相比，具有高效、安全、治疗时间窗宽泛和适用人群广泛等特点，但药物安全剂量和最大疗效剂量等仍需深入研究。同时，实验动物的选择、动物模型的构建、干预时机、作用剂量、缺血缺氧的时间及严重程度等因素均可能影响研究结果。部分实验设计应进一步完善，通过体内外联合实验及干预措施进行对照，使研究结果更具严谨性。最后需要指出的是，Nrf2 相关调控

因子众多，在生理病理状态下的信号通路激活及相关因子调控可能存在多途径相互作用，但现有研究以单信号通路轴为主，今后可对 Nrf2 多途径、多通路的协同调节作用机制及信号通路调控的次序关系进行深入研究。

参考文献：

[1] FARINA M, VIEIRA L E, BUTTARI B, et al. The Nrf2 pathway in ischemic stroke: a review [J]. Molecules, 2021, 26 (16): 5001.

[2] 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, 2021, 49 (2): 15.

[3] TONELLI C, CHIO I I C, TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2 [J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 29 (17): 1727 – 1745.

[4] HE F, RU X L, WEN T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (13): 4777.

[5] BAIRD L, YAMAMOTO M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1 – NRF2 pathway [J]. Mol Cell Biol, 2020, 40 (13): e00099 – e000120.

[6] BAIRD L, LLERES D, SWIFT S, et al. Regulatory flexibility in the Nrf2 – mediated stress response is conferred by conformational cycling of the Keap1 – Nrf2 protein complex [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110 (38): 15259 – 15264.

[7] TANIGUCHI K, YAMACHIKA S, HE F, et al. p62/SQSTM1: Dr. Jekyll and Mr. Hyde that prevents oxidative stress but promotes liver cancer [J]. FEBS Lett, 2016, 590 (15): 2375 – 2397.

[8] HAYES J D, CHOWDHRY S, DINKOVA – KOSTOVA A T, et al. Dual regulation of transcription factor Nrf2 by Keap1 and by the combined actions of β – TrCP and GSK – 3 [J]. Biochem Soc Trans, 2015, 43 (4): 611 – 620.

[9] HE F, ANTONUCCI L, KARIN M. NRF2 as a regulator of cell metabolism and inflammation in cancer [J]. Carcinogenesis, 2020, 41 (4): 405 – 416.

[10] VASCONCELOS A R, DOS SANTOS N B, SCAVONE C, et al. Nrf2/ARE pathway modulation by dietary energy regulation in neurological disorders [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 33.

[11] KERINS M J, OOI A. The roles of NRF2 in modulating cellular iron homeostasis [J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 29 (17): 1756 – 1773.

[12] DENG X M, CHU W M, ZHANG H R, et al. Nrf2 and ferroptosis: a new research direction for ischemic stroke [J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43 (8): 3885 – 3896.

[13] FU C, WU Y F, LIU S J, et al. Rehmannioside A improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis via activating PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 289: 115021.

[14] HU Q W, ZUO T R, DENG L, et al. β – Caryophyllene suppresses ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion via activation of the NRF2/HO – 1 signaling pathway in MCAO/R rats [J]. Phytomedicine, 2022, 102: 154112.

[15] AJOOLABADY A, WANG S Y, KROEMER G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: From molecular mechanisms to clinical therapeutics [J]. Pharmacol Ther, 2021, 225: 107848.

[16] ZHANG Y L, CAO Y J, LIU C F. Autophagy and ischemic stroke [M]. Autophagy: Biology and Diseases. Singapore: Springer Singapore, 2020: 111 – 134.

[17] LIU X, YE Q L, HUANG Z Z, et al. BAG3 overexpression attenuates ischemic stroke injury by activating autophagy and inhibiting apoptosis [J]. Stroke, 2023, 54 (8): 2114 – 2125.

[18] CHEN L, CHEN S, YANG X F, et al. Antioxidants attenuate mitochondrial oxidative damage through the Nrf2 pathway: a promising therapeutic strategy for stroke [J]. J Neurosci Res, 2023, 101 (8): 1275 – 1288.

[19] LIU M R, ZHOU X Y, LI Y, et al. TIGAR alleviates oxidative stress in brain with extended ischemia via a pentose phosphate pathway – independent manner [J]. Redox Biol, 2022, 53: 102323.

[20] TUO Q Z, ZHANG S T, LEI P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications [J]. Med Res Rev, 2022, 42 (1): 259 – 305.

[21] GOU X, XU D, LI F Y, et al. Pyroptosis in stroke – new insights into disease mechanisms and therapeutic strategies [J]. J Physiol Biochem, 2021, 77 (4): 511 – 529.

[22] COLL R C, SCHRODER K, PELEGRIN P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases [J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43 (8): 653 – 668.

[23] LONG J X, TIAN M Z, CHEN X Y, et al. The role of NLRP3 inflammasome – mediated pyroptosis in ischemic stroke and the intervention of traditional Chinese medicine [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1151196.

[24] WEI X Y, ZHANG T Q, MA C, et al. TRIM27 ameliorates ischemic stroke by regulating NLRP3 inflammasome – mediated pyroptosis via the Akt/Nrf2/HO – 1 signaling [J].

Exp Neurol,2024,371:114599.

[25] RADAK D, KATSIKI N, RESANOVIC I, et al. Apoptosis and acute brain ischemia in ischemic stroke[J]. Curr Vasc Pharmacol,2017,15(2):115 – 122.

[26] XIAO T,QU H T,ZENG Z Q,et al. Exosomes from M2 – polarized macrophages relieve oxygen/glucose deprivation/normalization – induced neuronal injury by activating the Nrf2/HO – 1 signaling[J]. Arch Biochem Biophys,2022,721:109193.

[27] DUAN J L,CUI J,YANG Z F,et al. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK – 3β/Nrf2 signaling[J]. J Neuroinflammation,2019,16(1):24.

[28] CHAMORRO A,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.

[29] BRIYAL S,RANJAN A K,GULATI A. Oxidative stress: a target to treat Alzheimer′s disease and stroke[J]. Neurochem Int,2023,165:105509.

[30] ZHOU Y,PENG L,LI Y X,et al. Silent information regulator 1 ameliorates oxidative stress injury via PGC – 1α/PPARγ – Nrf2 pathway after ischemic stroke in rat[J]. Brain Res Bull,2022,178:37 – 48.

[31] KELLY P J,LEMMENS R,TSIVGOULIS G. Inflammation and stroke risk: a new target for prevention[J]. Stroke,2021,52(8):2697 – 2706.

[32] 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,2022,113:109290.

[33] ZHANG C,SHI Z,XU Q,et al. Astragaloside Ⅳ alleviates stroke – triggered early brain injury by modulating neuroinflammation and ferroptosis via the Nrf2/HO – 1 signaling pathway[J]. Acta Cirúrgica Brasileira,2023,38:e380723.

[34] ZHENG D D,LIU J,PIAO H L,et al. ROS – triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis[J]. Front Immunol,2022,13:1039241.

[35] FEI Y X,LI T,WU R Y,et al. Se – (Methyl) – selenocysteine ameliorates blood – brain barrier disruption of focal cerebral ischemia mice via ferroptosis inhibition and tight junction upregulation in an Akt/GSK3β – dependent manner[J]. Psychopharmacology,2024,241(2):379 – 399.

[36] PATABENDIGE A,SINGH A,JENKINS S,et al. Astrocyte activation in neurovascular damage and repair following ischaemic stroke[J]. Int J Mol Sci,2021,22(8):4280.

[37] LI J,MA Y,MIAO X H,et al. Neovascularization and tissue regeneration by endothelial progenitor cells in ischemic stroke[J]. Neurol Sci,2021,42(9):3585 – 3593.

[38] CHEN Y X,ZHANG X J,YANG Y,et al. Tert – butylhydroquinone enhanced angiogenesis and astrocyte activation by activating nuclear factor – E2 – related factor 2/heme oxygenase – 1 after focal cerebral ischemia in mice[J]. Microvasc Res,2019,126:103891.

[39] LI Y X,WU J X,YU S S,et al. Sestrin2 promotes angiogenesis to alleviate brain injury by activating Nrf2 through regulating the interaction between p62 and Keap1 following photothrombotic stroke in rats[J]. Brain Res,2020,1745:146948.

[40] DABROWSKI A,ROBINSON T J,FELLING R J. Promoting brain repair and regeneration after stroke: a plea for cell – based therapies[J]. Curr Neurol Neurosci Rep,2019,19(1):5.

[41] SAKUMA R,KOBAYASHI M,KOBASHI R,et al. Brain pericytes acquire stemness via the Nrf2 – dependent antioxidant system[J]. stem Cells,2022,40(7):641 – 654.

[42] 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.

[43] LI L,CHENG S Q,GUO W,et al. Oridonin prevents oxidative stress – induced endothelial injury via promoting Nrf – 2 pathway in ischaemic stroke[J]. J Cell Mol Med,2021,25(20):9753 – 9766.

[44] LIU Q,JIN Z Q,XU Z L,et al. Antioxidant effects of ginkgolides and bilobalide against cerebral ischemia injury by activating the Akt/Nrf2 pathway in vitro and in vivo[J]. Cell Stress Chaperones,2019,24(2):441 – 452.

[45] 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.

[46] 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.

[47] 李亮,蒋晓帆,李侠,等. 肉苁蓉苯乙醇苷调控 GSK3β/Nrf2/ARE 通路减轻脑中动脉梗死大鼠氧化应激损伤实验研究[J]. 陕西医学杂志,2023,52(6):660 – 665.

[48] QIAO N,AN Z H,FU Z Y,et al. Kinsenoside alleviates oxidative stress – induced blood – brain barrier dysfunction via promoting Nrf2/HO – 1 pathway in ischemic stroke

[J]. Eur J Pharmacol,2023,949:175717.
[49]LI F Y,MAO Q Q,WANG J Y,et al. Salidroside inhibited cerebral ischemia/reperfusion - induced oxidative stress and apoptosis via Nrf2/Trx1 signaling pathway[J]. Metab Brain Dis,2022,37(8):2965 - 2978.
[50]陈晶,刘静,王娜梅,等. 川芎嗪注射液联合醒脑开窍组穴针刺对急性脑梗死患者神经功能及 Keap1 - Nrf2/ARE 信号传导通路的影响[J]. 中国中医急症,2023,32(5):883 - 886.
[51]陈敏纯,张婧一,张雨晨,等. 鞣花酸对缺血性脑卒中大鼠的保护作用[J]. 中成药,2021(9):2331 - 2335.
[52]季辉,刘莹,王力娜,等. 白藜芦醇苷对脑梗死大鼠中 Shh 和 Nrf2 信号通路的调节及机制研究[J]. 脑与神经疾病杂志,2021,29(9):533 - 538.
[53]ZHOU R,LIN K,LENG C L,et al. Chebulic acid prevents hypoxia insult via Nrf2/ARE pathway in ischemic stroke[J]. Nutrients,2022,14(24):5390.
[54]KHAN H,GREWAL A K,KUMAR M,et al. Pharmacological postconditioning by protocatechuic acid attenuates brain injury in ischemia - reperfusion (I/R) mice model:implications of nuclear factor erythroid - 2 - related factor pathway[J]. Neuroscience,2022,491:23 - 31.
[55]WANG L F,GUO Y,YE J Y,et al. Protective effect of piceatannol against cerebral ischaemia - reperfusion injury via regulating Nrf2/HO - 1 pathway in vivo and vitro[J]. Neurochem Res,2021,46(7):1869 - 1880.
[56]FAKHRI S,GRAVANDI M M,ABDIAN S,et al. The neuroprotective role of polydatin:neuropharmacological mechanisms,molecular targets,therapeutic potentials,and clinical perspective[J]. Molecules,2021,26(19):5985.
[57]SHAH F,AL KURY L,LI T,et al. Polydatin attenuates neuronal loss via reducing neuroinflammation and oxidative stress in rat MCAO models[J]. Front Pharmacol,2019,10:663.
[58]王旭东,朱海生,李晓蕾,等. 穿心莲内酯对大鼠缺血性脑损伤及核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 通路的影响[J]. 心脑血管病防治,2023,23(5):17 - 22.
[59]JIN T,LENG B. Cynaropicrin averts the oxidative stress and neuroinflammation in ischemic/reperfusion injury through the modulation of NF - κB[J]. Appl Biochem Biotechnol,2023,195(9):5424 - 5438.
[60]杨欢欢,段毅. 藏红花素通过 Nrf2/HO - 1 通路对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障的保护作用[J]. 天津中医药,2022,39(8):1069 - 1076.
[61]袁雨町,贾建新,杨志甫. 肉苁蓉总苷对脑缺血再灌注大鼠氧化应激损伤及细胞凋亡的影响[J]. 包头医学院学报,2023,39(12):8 - 12.
[62]CHU S F,ZHANG Z,ZHOU X,et al. Ginsenoside Rg1 protects against ischemic/reperfusion - induced neuronal injury through miR - 144/Nrf2/ARE pathway[J]. Acta Pharmacol Sin,2019,40(1):13 - 25.
[63]胡凯超,高岩,何佳琦,等. 人参皂苷 Rg1 通过激活 Nrf2/xCT/GPX4 通路抑制神经元铁死亡改善缺血性脑卒中损伤[J]. 中国药理学通报,2023,39(10):1905 - 1913.
[64]YAO Y Q,HU S,ZHANG C X,et al. Ginsenoside Rd attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by exerting an anti - pyroptotic effect via the miR - 139 - 5p/FoxO1/Keap1/Nrf2 axis[J]. Int Immunopharmacol,2022,105:108582.
[65]BAI X S,QIU Y,WANG J,et al. Panax quinquefolium saponins attenuates microglia activation following acute cerebral ischemia - reperfusion injury via Nrf2/miR - 103 - 3p/TANK pathway[J]. Cell Biol Int,2024,48(2):201 - 215.
[66]LI X X,LI S L,MA C,et al. Preparation of baicalin - loaded ligand - modified nanoparticles for nose - to - brain delivery for neuroprotection in cerebral ischemia[J]. Drug Deliv,2022,29(1):1282 - 1298.
[67]李琼璘,旦增拉珍,梁兰兰,等. 槲皮素对大脑缺血再灌注损伤的作用及其机制[J]. 营养学报,2023,45(2):181 - 187.
[68]PENG C W,AI Q D,ZHAO F Y,et al. Quercetin attenuates cerebral ischemic injury by inhibiting ferroptosis via Nrf2/HO - 1 signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol,2024,963:176264.
[69]YOU G X,ZHENG L B,ZHANG Y Y,et al. Tangeretin attenuates cerebral ischemia - reperfusion - induced neuronal pyroptosis by inhibiting AIM2 inflammasome activation via regulating NRF2[J]. Inflammation,2024,47(1):145 - 158.
[70]唐钧,曹红梅,余婷婷,等. 灯盏花素通过 Nrf2/HO - 1 抑制缺血性脑卒中脑内氧化损伤的作用研究[J]. 老年医学与保健,2022,28(4):756 - 760.
[71]颜丙春,王福星,李文骥. 紫杉叶素通过调控 Nrf2/HO - 1 信号通路对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 扬州大学学报:农业与生命科学版,2021,42(4):39 - 45,70.
[72]张焕丽,张振,王春燕,等. 白杨素对急性脑梗死大鼠神经功能的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(20):2822 - 2825.
[73]GAO J M,MA C J,XIA D Y,et al. Icariside Ⅱ preconditioning evokes robust neuroprotection against ischaemic stroke,by targeting Nrf2 and the OXPHOS/NF - κB/ferroptosis

pathway[J]. Br J Pharmacol,2023,180(3):308 – 329.
[74]DAI M M,CHEN B,WANG X Z,et al. Icariin enhance mild hypothermia – induced neuroprotection via inhibiting the activation of NF – κB in experimental ischemic stroke [J]. Metab Brain Dis,2021,36(7):1779 – 1790.
[75]ZHANG Q Q,YAO M,QI J J,et al. Puerarin inhibited oxidative stress and alleviated cerebral ischemia – reperfusion injury through PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway[J]. Front Pharmacol,2023,14:1134380.
[76]LI C X,LIU Y. Puerarin reduces cell damage from cerebral ischemia – reperfusion by inhibiting ferroptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun,2024,693:149324.
[77]CHAO M,GAO C,HUANG Y P. Xanthoangelol alleviates cerebral ischemia reperfusion injury in rats[J]. Anat Rec,2021,304(3):602 – 612.
[78]ZHOU B S,WANG H L,ZHANG B,et al. Licochalcone B attenuates neuronal injury through anti – oxidant effect and enhancement of Nrf2 pathway in MCAO rat model of stroke [J]. Int Immunopharmacol,2021,100:108073.
[79]ZHU X C,HE L J,GAO W,et al. Neuroprotective investigation of tanshinone in the cerebral infarction model in the Keap1 – Nrf2/ARE pathway[J]. Cell Cycle,2023,22(4):390 – 402.
[80]WU C H,DUAN F P,YANG R C,et al. 15,16 – Dihydrotanshinone I protects against ischemic stroke by inhibiting ferroptosis via the activation of nuclear factor erythroid 2 – related factor 2[J]. Phytomedicine,2023,114:154790.
[81]LIU H,ZHANG T A,ZHANG W Y,et al. Rhein attenuates cerebral ischemia – reperfusion injury via inhibition of ferroptosis through NRF2/SLC7A11/GPX4 pathway[J]. Exp Neurol,2023,369:114541.
[82]GAO K,LIU M Y,DING Y,et al. A phenolic amide (LyA) isolated from the fruits of Lycium barbarum protects against cerebral ischemia – reperfusion injury via PKCε/Nrf2/HO – 1 pathway[J]. Aging,2019,11(24):12361 – 12374.
[83]BALAKRISHNAN R,CHO D Y,KIM I S,et al. Molecular mechanisms and therapeutic potential of α – and β – asarone in the treatment of neurological disorders[J]. Antioxidants,2022,11(2):281.
[84]PAN H Y,XU Y,CAI Q,et al. Effects of β – asarone on ischemic stroke in middle cerebral artery occlusion rats by an Nrf2 – antioxidant response elements (ARE) pathway – dependent mechanism[J]. Med Sci Monit,2021,27:e931884.
[85]LI Q Q,FADOUL G,IKONOMOVIC M,et al. Sulforaphane promotes white matter plasticity and improves long – term neurological outcomes after ischemic stroke via the Nrf2 pathway[J]. Free Radic Biol Med,2022,193:292 – 303.
[86]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.
[87]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.
[88]郭新年,口锁堂,刘帮健. 基于 Nrf2 – ARE 通路探讨黄芪桂枝五物汤对急性脑梗死治疗后缺血再灌注损伤的保护效应与机制[J]. 中国医院用药评价与分析,2023,23(10):1190 – 1194.
[89]韩宇帆,霍瑞卿,李芳钊,等. 化浊解毒活血通络方通过调控核因子 E2 相关因子 2/Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 – 1 通路发挥对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织抗氧化作用的机制研究[J]. 河北中医,2022,44(11):1861 – 1869.
[90]卢靖,唐晓雷,张冬梅,等. 益脑复健方对大脑中动脉闭塞大鼠及氯化钴诱导的 PC12 细胞氧化应激损伤的影响[J]. 中华中医药杂志,2022,37(10):5676 – 5681.
[91]石瑞,孙亚萍,谢占维,等. 基于 Nrf2/HO – 1 通路探讨益气活血化浊解毒方改善大鼠脑缺血再灌注损伤的实验研究[J]. 河北中医药学报,2023,38(1):3 – 8,23.
[92]吴艺帆,傅晨,罗超琴,等. 补肾启智方调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路对缺血性卒中大鼠认知功能的影响[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(7):654 – 662.
[93]严亚锋,刘伟,王斌,等. 基于 Nrf2/HO – 1 信号通路探讨脑清通颗粒对脑缺血再灌注大鼠的保护作用及机制[J]. 中药药理与临床,2024,40(3):23 – 28.
[94]张小琴,赵优琴,黄莉莉,等. 基于 Keap – 1/Nrf2/ARE 信号通路探讨片仔癀改善 MCAO 大鼠氧化应激损伤的作用[J]. 中华中医药杂志,2022,37(11):6466 – 6470.
[95]FADOUL G,IKONOMOVIC M,ZHANG F,et al. The cell – specific roles of Nrf2 in acute and chronic phases of ischemic stroke[J]. CNS Neurosci Ther,2024,30(3):e14462.

收稿日期:2025 – 12 – 22
作者简介:赵宇琦(1999 –),女,天津人,医学硕士,医师,主要从事针灸治疗脑血管疾病的研究。
通信作者:许军峰,医学博士,主任医师,主要从事针灸治疗脑血管疾病的研究。E – mail:2763662628@qq.com
编辑:吴楠