

黄连解毒汤通过抑制NF- κ B信号通路调控神经元改善缺血性脑卒中后认知功能障碍

孙梦颖¹, 王丽臻², 李彤³, 王磊磊², 贾世艳², 王婷婷², 杨廷雯²,
司凯强², 崔友祥^{1,2*}, 刘志龙^{2*}

(1. 河北中医药大学, 石家庄 050091; 2. 河北省沧州中西医结合医院, 河北沧州 061001;
3. 华北理工大学, 河北唐山 063210)

[摘要] 目的:探讨黄连解毒汤对缺血性脑卒中(IS)小鼠认知功能的改善作用,并重点阐明其是否通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,进而阻断其所调控的神经元凋亡来发挥神经保护作用。方法:采用大脑中动脉闭塞法建立IS模型,60只C57BL/6J小鼠随机分为假手术组,模型组,黄连解毒汤低(3.9 g·kg⁻¹·d⁻¹)、高(7.8 g·kg⁻¹·d⁻¹)剂量组及银杏叶提取物组(31.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹),每组12只。术后评估神经功能缺损评分(Longa评分)、脑梗死体积(2,3,5-三苯基四唑氯化物,TTC染色)及脑组织含水量;新物体识别(NOR)和条件恐惧(FC)实验评价学习记忆;苏木素-伊红(HE)染色观察海马病理变化;免疫荧光(IF)检测星形胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、神经元激活标志物原癌基因c-Fos及 γ -氨基丁酸合成酶谷氨酸脱羧酶65(GAD65)的表达;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测核转录因子- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)、磷酸化(p)-I κ B α 、核转录因子- κ B p65亚基(NF- κ B p65)、p-NF- κ B p65、离子钙结合适配分子-1(Iba-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及凋亡相关蛋白[裂解的胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、Bcl-2]的表达;实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测Iba-1、TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B p65、cleaved Caspase-3、Bax、Bcl-2 mRNA水平。结果:与假手术组比较,模型组Longa评分、脑组织含水量及脑梗死体积均显著增加($P<0.01$),海马CA1区神经元排列紊乱,出现核固缩、核溶解等病理改变;NOR探索时间及FC冻结时间缩短($P<0.01$);GFAP、c-Fos表达升高,GAD65表达降低($P<0.01$);cleaved Caspase-3、Bax表达上调,Bcl-2表达下调,Bax/Bcl-2升高($P<0.01$);p-I κ B α 、p-NF- κ B p65及炎症因子IL-1 β 、TNF- α 、Iba-1表达均显著上升($P<0.01$)。与模型组比较,黄连解毒汤高、低剂量组及银杏叶提取物组上述指标均显著改善($P<0.01$),其中黄连解毒汤高剂量组神经结构恢复更明显,NOR与FC表现更好($P<0.01$),GFAP、c-Fos表达下降,GAD65升高($P<0.01$),凋亡蛋白表达被逆转,且NF- κ B信号通路及相关炎症因子表达均受抑制($P<0.01$)。结论:黄连解毒汤能够改善IS后小鼠的认知功能障碍,其机制可能是通过抑制NF- κ B通路,进而减轻神经炎症和海马神经元凋亡有关。

[关键词] 黄连解毒汤;缺血性脑卒中;核转录因子(NF)- κ B信号通路;神经炎症;细胞凋亡;认知功能障碍;海马

[中图分类号] R256;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)11-0068-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260523

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20260129.1557.003>

[网络出版日期] 2026-01-30 13:05:03 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Huanglian Jiedutang Improves Cognitive Impairment after Schemic Stroke by Regulating Neuron via NF- κ B Signaling Pathway

SUN Mengying¹, WANG Lizhen², LI Tong³, WANG Leilei², JIA Shiyan², WANG Tingting²,
YANG Yanwen², SI Kaiqiang², CUI Youxiang^{1,2*}, LIU Zhilong^{2*}

(1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China;

[收稿日期] 2025-10-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目(U21A20400);国家中医药传承创新发展示范试点项目(沧卫中医[2023]16号);河北省自然科学基金项目(H2024110042);河北省中西医结合神经康复重点实验室项目(SZX201318);硕士研究生校级创新资助立项项目(XCXZZSS2025002)

[第一作者] 孙梦颖,在读硕士,住院医师,从事中医脑病学方向研究,E-mail:yjs+20234170@hebcm.edu.cn

[通信作者] * 崔友祥,硕士,副主任中医师,从事中医脑病学方向研究,E-mail:heartwing1985@163.com;

* 刘志龙,硕士,医师,从事中西医结合防治内分泌慢性疾病及其相关并发症的研究,E-mail:15732112769@163.com

2. Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Cangzhou 061001, China; 3. North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effects of Huanglian Jiedutang (HLJDT) on cognitive function in mice with ischemic stroke (IS) and to elucidate whether its neuroprotective effects are mediated by inhibition of the nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway and subsequent suppression of NF- κ B-regulated neuronal apoptosis. **Methods:** An IS model was established using middle cerebral artery occlusion (MCAO). Sixty C57BL/6J mice were randomly assigned to five groups ($n=12$ per group), *i.e.*, sham operation, model, HLJDT low-dose ($3.9\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), HLJDT high-dose ($7.8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), and *Ginkgo biloba* extract (GBE, $31.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). Post-operatively, neurological deficit scores (Longa score), cerebral infarct volume assessed by 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining, and brain water content were evaluated. Learning and memory were assessed using new object recognition (NOR) and fear conditioning (FC) tests. Hippocampal pathology was examined via hematoxylin and eosin (HE) staining. Immunofluorescence detected expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP, astrocyte marker), cellular oncogene Fos (c-Fos, neuronal activation marker), and glutamate decarboxylase 65 (GAD65). Western blot measured nuclear factor- κ B inhibitor protein α (I κ B α), phosphorylated I κ B α (p-I κ B α), NF- κ B p65, phosphorylated NF- κ B p65 (p-NF- κ B p65), ionic calcium binding adapter molecule 1 (Iba-1), tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , and apoptosis-related proteins, such as cleaved cysteinyl aspartate-specific protease 3 (Caspase-3), B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), and Bcl-2-associated X protein (Bax). Real-time quantitative PCR (Real-time PCR) was used to assess mRNA levels of Iba-1, TNF- α , IL-1 β , NF- κ B p65, cleaved Caspase-3, Bax, and Bcl-2. **Results:** Compared with the sham group, the model group exhibited significantly increased neurological deficit scores, brain water content, and cerebral infarct volume ($P<0.01$). Hippocampal CA1 neurons were disorganized, showing nuclear pyknosis and karyolysis. NOR exploration time and FC freezing time were significantly reduced ($P<0.01$). GFAP and c-Fos expression were increased, while GAD65 expression was decreased ($P<0.01$). Cleaved Caspase-3 and Bax were upregulated, Bcl-2 was downregulated, and the Bax/Bcl-2 ratio was elevated ($P<0.01$). Expression levels of p-I κ B α , p-NF- κ B p65, IL-1 β , TNF- α , and Iba-1 were significantly increased ($P<0.01$). Compared with the model group, HLJDT high-dose, low-dose, and GBE groups showed significant improvements in all parameters ($P<0.01$). Among them, the HLJDT high-dose group showed the most pronounced neuronal structural recovery and superior performance in NOR and FC tests ($P<0.01$). In this group, GFAP and c-Fos decreased, GAD65 increased ($P<0.01$), apoptosis-related protein expression was reversed, and NF- κ B signaling and related inflammatory factor expression were suppressed ($P<0.01$). **Conclusion:** HLJDT ameliorates cognitive dysfunction in mice after IS, potentially by inhibiting the NF- κ B signaling pathway, thereby reducing neuroinflammation and hippocampal neuronal apoptosis.

[Keywords] Huanglian Jiedutang; ischemic stroke; nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway; neuroinflammation; apoptosis; cognitive impairment; hippocampus

缺血性脑卒中(IS)已成为全球首要死因,具有高发生率、高致残率、高病死率^[1]。脑卒中显著增加认知功能障碍风险,其发生率较普通人群增加5~8倍^[2],卒中后认知障碍作为主要并发症严重影响患者生活质量^[3],目前已有多种溶栓药物用于IS的治疗,但由于治疗时间窗狭窄及技术限制,许多患者难以获得有效救治^[4]。有统计显示,30%~50%的IS患者在发病后3个月内出现记忆力、执行能力和信息处理下降,10%~20%可能发展为血管性痴呆^[5]。目前临床上针对脑卒中后认知障碍的药物疗效有限,且不良反应多,因此,探索安全有效的干预策略具有重要意义。神经炎症在IS后认知功能障碍中扮演关键作用。脑缺血后小胶质细胞激活并释放促炎因子和活性氧(ROS),加剧血脑屏障破坏并诱导神经元凋亡^[6]。海马作为学习记忆的核心脑区,对缺血和炎症尤为敏感,其神经元损伤与认知功能下降密切相关^[7]。抑制神经炎症可改善

神经功能恢复,提示“抗炎-抗凋亡”双途径干预是治疗卒中后认知障碍(PSCI)的潜在策略^[8]。核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路是神经炎症调控核心。其过度激活是继发性损伤的重要标志^[9]。损伤相关分子模式(DAMPs)通过Toll样受体4(TLR4)等受体激活小胶质细胞,触发核转录因子- κ B抑制蛋白(I κ B)激酶(IKK)磷酸化导致I κ B降解,进而释放NF- κ B p65亚基并使其核转位^[10],核内NF- κ B通过启动白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子的转录,形成自我放大的“炎症瀑布”反应。值得注意的是,近年研究进一步揭示NF- κ B通路不仅驱动神经炎症,还可直接激活B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2失衡及裂解的胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)等凋亡通路,形成“炎症-凋亡”恶性循环,导致海马神经元大量丢失^[11]。虽然NF- κ B抑制剂或抗凋亡药物有一定疗效,但其靶向性差、不良反应明显,限制了临床应用^[12]。

黄连解毒汤是中医清热解毒方剂的代表,源自唐代《外台秘要》,具有抗炎、抗氧化和神经保护作用^[13]。然而,黄连解毒汤能否通过抑制NF- κ B通路来调控神经元凋亡,从而改善IS后认知功能障碍,尚缺乏系统实验证据。本研究通过建立小鼠大脑中动脉闭塞模型,重点探讨黄连解毒汤是否通过干预“NF- κ B通路-神经元凋亡”轴发挥神经保护作用,为其临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 选取C57BL/6J雄性小鼠(6周龄;体重20~25 g),购自河南斯克贝斯生物股份有限公司,合格证号SCXK(豫)2020-0005,饲养于河北省沧州中西医结合医院基础实验室动物房。小鼠在标准条件下单独饲养,可获得标准的水和常规的光-暗循环,温度(25±1)°C和湿度(50±10)%受控,适应性喂养1周。

1.2 伦理 经河北省沧州中西医结合医院伦理委员会批准同意,批准号CZX2024012。

1.3 试剂 黄连、黄芩、黄柏(山东百味堂中药饮片有限公司,编号分别为250403、241103、240801),栀子(北京益通柏瑞医药科技有限公司,编号240924004),银杏(*Ginkgo biloba*)叶提取物(德国威玛舒培博士药厂,编号HJ20170088),所用饮片均购自河北省沧州中西医结合医院中药房,并经沧州中西医结合医院药剂科李宝芬主任中药师鉴定均符合2020年版《中华人民共和国药典》规定。抗c-Fos蛋白鼠多克隆抗体、抗谷氨酸脱羧酶65(GAD65)兔多克隆抗体、TNF- α 、山羊抗兔辣根过氧化物酶(HRP)、山羊抗小鼠HRP(武汉三鹰生物技术有限公司,型号分别为66509-1-Ig、21760-1-AP、60291-1-Ig、RGAM001、RGAG001)。IL-1 β 、离子钙结合适配分子1(Iba-1)、I κ B- α 、磷酸化(p)-I κ B- α 、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、cleaved Caspase-3、Bcl-2、Bax、 β -肌动蛋白(β -actin)抗体(苏州睿瀛生物技术有限公司,货号分别为YM8498、YM8165、YM8511、YM8850、YM8209、YM8442、YM3431、YM8319、YM8175、YM8147)。抗胶质纤维酸性蛋白(anti-GFAP)抗体、Alexa Fluor488标记山羊抗小鼠免疫球蛋白(Ig)G(北京索莱宝科技有限公司,货号分别为AC241211084、GB25301-100UL);Cy3标记的山羊抗兔IgG抗体(上海碧云天生物科技有限公司,货号A0516);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)(美国Proteintech公司,批号60004-1-Ig)。

1.4 仪器 BKQH1M3型通用新物体识别视频分

析系统(上海吉量软件科技有限公司);Labmaze型条件性恐惧视频分析系统(北京众实迪科技发展有限公司);MiniChemi 610型全自动化学发光成像分析系统(北京赛智创业科技有限公司);DYY-6D型电泳仪、转膜仪(北京六一生物科技有限公司);QuantStudio™ 5型实时荧光定量聚合酶链式反应(Realtime-PCR)仪(美国Applied Biosystems公司)。

2 方法

2.1 小鼠大脑中动脉闭塞模型建立 建立小鼠大脑中动脉闭塞模型^[14],用七氟醚气麻机进行平稳麻醉,用钝性剪分离颈外动脉(ECA)、颈内动脉(ICA)和颈总动脉(CCA)。用手术缝线结扎ECA和CCA,并用微动脉夹夹闭ICA。在CCA上用手术剪剪一个小口,将线栓轻轻沿着CCA插入ICA,遇到阻力即可停止,1 h后进行再灌注。手术后根据神经功能缺损评分(Longa评分)及2,3,5-三苯基四唑氯化物(TTC)染色判断造模是否成功^[15]。

2.2 分组和给药 将60只小鼠随机分为5组(假手术组,模型组,黄连解毒汤低、高剂量组,银杏叶提取物组),根据《肘后备急方》制备黄连解毒汤水提取物(黄连9 g、黄芩6 g、黄柏6 g、栀子9 g水煎浓缩得2.0 g生药/mL储备液,收率21.4%),按人和动物体表面积等效剂量系数折算法^[16],黄连解毒汤低(3.9 g·kg⁻¹·d⁻¹)、高(7.8 g·kg⁻¹·d⁻¹)剂量组。生理盐水稀释后进行灌胃。神经功能、脑梗死体积及脑组织含水量评估显示高剂量组疗效显著优于低剂量组,故后续实验统一采用高剂量组。假手术组和模型组灌胃等体积生理盐水,阳性对照选用银杏叶提取物31.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[17-18],参考文献[19],每日灌胃1次8 mL·kg⁻¹,共给药5 d。

2.3 检测指标

2.3.1 Longa评分 各组小鼠采用Longa评分^[20]进行评分,无明显的神经功能缺失症状为0分;提尾左侧前肢屈曲不能伸展为1分;行走向左侧划圈或出现追尾症状为2分;行走困难,躯体向左侧倾倒入为3分;不能自行行走或呈昏迷状态为4分。当评分为0分或4分,或评分前发现小鼠死亡,则排除不用于后续实验研究。

双盲评分:由2名独立研究者对所有小鼠进行Longa评分。在评分过程中,对实验分组信息完全不知情(即不知晓假手术组、模型组、黄连解毒汤组或银杏叶提取物组)。小鼠在术后24 h被逐一编号,根据随机顺序独立对每只小鼠进行神经功能缺损评估,评分标准统一采用Longa评分法。

2.3.2 TTC染色 取脑制作2 mm冠状切片,于2% TTC溶液中37 °C避光孵育30 min。染色后置于4%多聚甲醛固定24 h,使用Image J软件测量梗死区(白色)与非梗死区(红色)面积,计算梗死体积百分比。每组取5只小鼠,处死后取全脑称湿质量,随后置于恒温烘箱烘干24 h,称干质量。按公式(湿质量-干质量)/湿质量×100%计算脑组织含水量。

2.3.3 新型目标识别(NOR) 在行为学测试前(造模后第5天),所有小鼠先进行Longa评分以确认状态稳定。造模后第6天进行适应性训练。第7天正式测试并同步记录局部场电位(LFP):先将小鼠与2个相同物体(A+A)置于箱中自由探索5 min;24 h后更换其中一个为新物体(A+B),再次记录5 min的探索行为和LFP。数据分析使用Labmaze软件(3.0版),每只小鼠测试后实验箱用75%乙醇彻底清洁以排除气味干扰。

2.3.4 条件恐惧反射(FC) 给药6 d后,在试验室内驯化2 min后进行FC。训练包括3个音调-脚电击配对(音调2 000 Hz,80 dB,60 s;脚震动1 mA,2 s),试验之间间隔120 s。在最后一次足部电击后,小鼠在室内停留60 s,然后返回笼子。第1天进行条件恐惧学习,随后给予CNO处理。在第7天,通过在相同环境中8 min的情境恐惧条件反射来评估长期记忆,然后在2 h后在不同的环境中进行听觉恐惧条件反射。使用Labmaze软件。

2.3.5 苏木素-伊红(HE)染色 将脑组织进行脱水、包埋、切片处理后,用苏木素对切片染色40 s,随后进行冲洗。用流动的蒸馏水冲洗切片约1 h。伊红溶液对切片染色约8 min。再次进行脱水,最后树脂进行封片。显微镜观察:在显微镜下观察染色后的切片并拍照以进行分析。

2.3.6 免疫荧光(IF)检测 将小鼠深度麻醉后灌注,取脑于4% PFA固定24 h,经脱水、石蜡包埋。切片脱蜡后封闭,分别与兔抗GFAP、兔抗GAD65、鼠抗c-Fos一抗(1:200)4 °C孵育过夜。磷酸盐缓冲液(PBS)清洗后以Cy3标记山羊抗兔/抗鼠(1:300)及Alexa Fluor 488标记山羊抗小鼠(1:300)二抗室温避光孵育1 h,4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)复染核。使用Image-Pro Plus 6.0软件分析免疫反应共定位与荧光强度。

2.3.7 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 处死小鼠,剥离海马组织,放射免疫沉淀法(RIPA)裂解液匀浆,4 °C、12 000 r·min⁻¹离心15 min取上清液。蛋白定量法(BCA)测定蛋白浓度,电泳、转膜、封闭,

将膜与一抗在4 °C下孵育过夜,一抗及稀释比例IκBα(1:2 000)、p-IκBα(Ser32/36)(1:2 000)、NF-κB p65(1:2 000)、p-NF-κB p65(Ser536)(1:2 000)、Iba-1(1:2 000)、TNF-α(1:1 000)、IL-1β(1:1 000)、Bcl-2(1:2 000)、Bax(1:2 000)、cleaved Caspase-3(1:2 000)及内参β-actin(1:5 000)。次日,TBST洗膜3次,每次5 min。与相应二抗(1:5 000)室温孵育1 h,再TBST洗3次,使用增强化学发光法(ECL)化学发光试剂盒孵育聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,在化学发光凝胶成像系统中曝光并采集信号。

2.3.8 Real-time PCR检测 取海马组织,加入TRIzol 1 mL提取总RNA,测RNA浓度。用MonScript试剂盒(含去DNA酶步骤)反转录制备cDNA。以TB Green® Premix Ex Taq II配制含上下游引物的Real-time PCR反应体系,加入cDNA后上机检测。反应条件:95 °C 5 min预变性;95 °C 15 s、60 °C 1 min、72 °C 30 s,共40循环。以GAPDH为内参,采用2^{-ΔΔC_t}法分析数据,引物由上海捷瑞生物合成,见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
Iba-1	上游 AGCCTGAGGAGATTTCAACAGAA	167
	下游 CCTCAGACGCTGGTTGTCTT	
IL-1β	上游 AACATAAGCCAACAAGTGGT	115
	下游 TCACACAGGACAGGTATAGA	
TNF-α	上游 ACCCTCACACTCACAACCA	212
	下游 ATAGCAAATCGGCTGACGGT	
NF-κB p65	上游 CCCTACGGAAGTGGGCAAAT	153
	下游 GCGGAATCGAAATCCCCTCT	
Caspase-3	上游 AGCTGGACTGCGGTATTGAG	182
	下游 CGCGTACAGTTTCAGCATGG	
Bax	上游 GATCGAGCAGAGAGGATGGC	249
	下游 GTAGAAAAGGGCAACCACCC	
Bcl-2	上游 GCCTTCTTTGAGTTCGGTGG	221
	下游 CTGAGCAGCGTCTTCAGAGA	
GAPDH	上游 CGATGCCCCATGTTTGTGA	145
	下游 GAGCCCTTCCACAATGCCAA	

2.4 统计学分析 采用GraphPad Prism 9.5.0软件进行统计分析。数据正态性及方差齐性分别经Shapiro-Wilk检验评估。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间满足参数检验,采用独立样本t检验。多组间满足参数检验,采用单因素方差分析,若结果显著,进一步以Tukey检验进行两两比较,以P<0.05为

差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 黄连解毒汤对模型小鼠神经功能损伤、脑组织含水量的影响 与假手术组比较,模型组小鼠 Longa 评分、脑组织含水量比值显著升高 ($P<0.01$)。与模型组比较,高剂量、低剂量组小鼠 Longa 评分、脑组织含水量比值显著降低 ($P<0.01$)。见表 2。

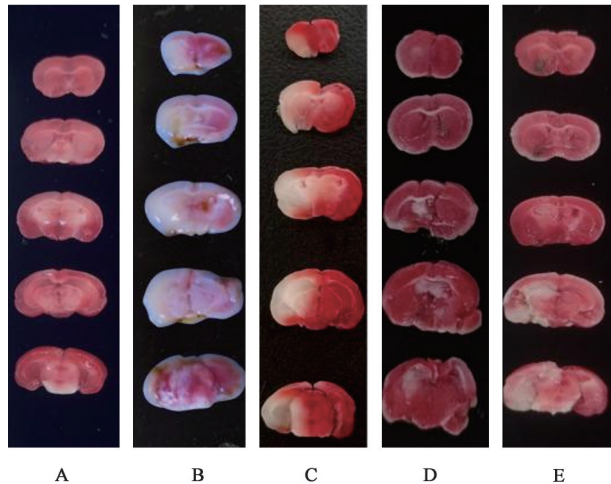
表 2 黄连解毒汤对模型小鼠 Longa 评分及脑组织含水量的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 2 Effect of Huanglian Jiedutang (HLJDT) on Longa scores and brain water content in model mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	Longa 评分/分	脑组织含水量/%
假手术组		0.00±0.00	78.08±0.97
模型组		2.80±0.40 ²⁾	84.62±0.58 ²⁾
黄连解毒汤低剂量组	3.9	1.80±0.40 ⁴⁾	82.07±0.92 ⁴⁾
黄连解毒汤高剂量组	7.8	1.40±0.49 ⁴⁾	80.66±0.47 ⁴⁾
银杏叶提取物组	0.031 2	1.60±0.48 ⁴⁾	83.27±0.38 ³⁾

注:与假手术组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$,与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表 3-表 10 同)

3.2 黄连解毒汤对模型小鼠脑梗死面积的影响 与假手术比较,模型组小鼠脑梗死面积显著增大 ($P<0.01$)。与模型组比较,黄连解毒汤低、高剂量组及银杏叶提取物组小鼠脑梗死面积均显著减小 ($P<0.01$)。见图 1、表 3。



注:A.假手术组;B.模型组;C.黄连解毒汤低剂量组;D.黄连解毒汤高剂量组;E.银杏叶提取物组

图 1 黄连解毒汤对模型小鼠脑梗死面积的影响

Fig. 1 Effect of HLJDT on cerebral infarct area in model mice

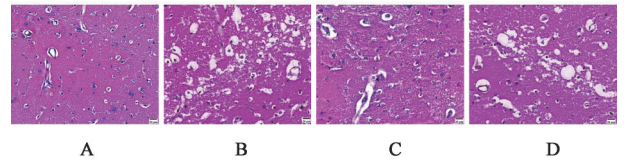
3.3 黄连解毒汤对模型小鼠脑组织病理损伤的影响 假手术组小鼠海马 CA1 区锥体神经元排列紧密整齐,细胞核大而圆,核仁清晰,染色质均匀,结构清晰完整。模型组小鼠脑组织细胞肿胀变

表 3 黄连解毒汤对模型小鼠脑梗死面积的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 3 Effect of HLJDT on cerebral infarct area in model mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	脑梗死体积率/%
假手术组		0.00±0.00
模型组		38.13±0.22 ²⁾
黄连解毒汤低剂量组	3.9	21.63±0.34 ⁴⁾
黄连解毒汤高剂量组	7.8	16.75±0.41 ⁴⁾
银杏叶提取物组	0.031 2	20.65±1.05 ⁴⁾

形,排列紊乱细胞间隙变宽,出现大量的核固缩核溶解等坏死性特征。与模型组比较,黄连解毒汤高剂量组小鼠神经元排列层次较为清晰,细胞间隙变窄,且核固缩核溶解的神经元数量明显减少,病理损伤明显减轻。见图 2、表 4。



注:A.假手术组;B.模型组;C.黄连解毒汤高剂量组;D.银杏叶提取物组(图 3-图 8 同)

图 2 黄连解毒汤对模型小鼠海马病理损伤的影响 (HE, ×100)

Fig. 2 Effect of HLJDT on hippocampal pathological injury in model mice (HE, ×100)

表 4 黄连解毒汤对模型小鼠海马病理损伤的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 4 Effect of HLJDT on hippocampal pathological injury in model mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	脑组织含水量/%
假手术组		77.45±0.81
模型组		85.20±1.21 ²⁾
黄连解毒汤高剂量组	7.8	79.40±0.60 ⁴⁾
银杏叶提取物组	0.031 2	80.39±0.06 ⁴⁾

3.4 黄连解毒汤对模型小鼠行为学认知功能的影响 与模型组比较,黄连解毒汤高剂量组小鼠的探索时间显著增多 ($P<0.01$)。在 FC 中,模型组小鼠的冻结时间比假手术组的时间显著缩短 ($P<0.01$),高剂量组和银杏叶提取物组小鼠的冻结时间和探索时间显著改善 ($P<0.01$)。黄连解毒汤对模型小鼠条件恐惧冻结时间的影响见增强出版附加材料,图 3、表 5。

3.5 黄连解毒汤对模型小鼠脑组织中 GFAP 的影响 与假手术比较,模型组小鼠脑组织中 GFAP 荧光强度显著增强 ($P<0.01$)。与模型组比较,黄连解毒汤高剂量组、银杏叶提取物组荧光强度显著减弱

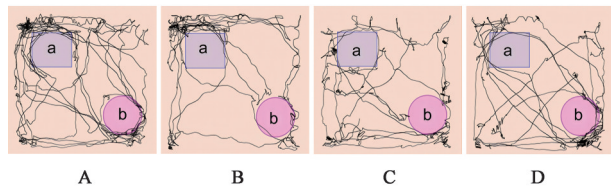


图3 黄连解毒汤对模型小鼠新物体识别指数的影响

Fig. 3 Effect of HLJDT on novel object recognition index in model mice

表5 黄连解毒汤对模型小鼠冻结时间及识别指数、时间占比的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 5 Effect of HLJDT on freezing time, recognition index, and time proportion in fear conditioning test of model mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	冻结时间占比/%	新物体识别指数/%	新物体识别时间/s
假手术组		88.68±5.54	87.46±3.97	23.04±24.52
模型组		23.48±5.05 ²⁾	33.19±6.84 ²⁾	26.01±26.61
黄连解毒汤高剂量组	7.8	77.57±3.80 ⁴⁾	71.06±6.14 ⁴⁾	9.51±4.97
银杏叶提取物组	0.031 2	53.65±4.09 ⁴⁾	56.72±5.63 ⁴⁾	44.52±27.48

($P<0.01$), 见图4、表6。

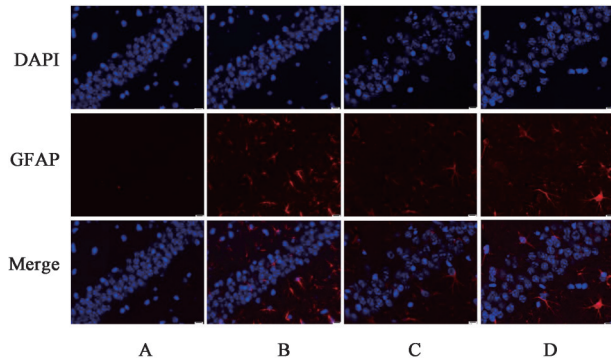


图4 黄连解毒汤对小鼠海马脑区GFAP表达的影响 (IF, ×100)

Fig. 4 Effect of HLJDT on expression of GFAP fluorescence intensity in hippocampal region of mice in each group (IF, ×100)

表6 黄连解毒汤对各组小鼠海马脑区GFAP表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 6 Effect of HLJDT on expression of GFAP fluorescence intensity in hippocampal region of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	GFAP
假手术组		33.63±1.28
模型组		149.48±1.89 ²⁾
黄连解毒汤高剂量组	7.8	67.80±1.88 ⁴⁾
银杏叶提取物组	0.031 2	95.65±1.83 ⁴⁾

3.6 黄连解毒汤对模型小鼠海马组织 c-Fos 与 GAD65 的影响 与假手术组比较,模型组小鼠海马区 c-Fos 的阳性细胞数显著增加 ($P<0.01$), 而 GAD65 荧光强度显著降低 ($P<0.01$)。与模型组比较,黄连解毒汤高剂量组、银杏叶提取物组海马区 GAD65 的表达显著上调 ($P<0.01$), c-Fos 阳性信号

显著减少 ($P<0.01$)。见图5、表7。

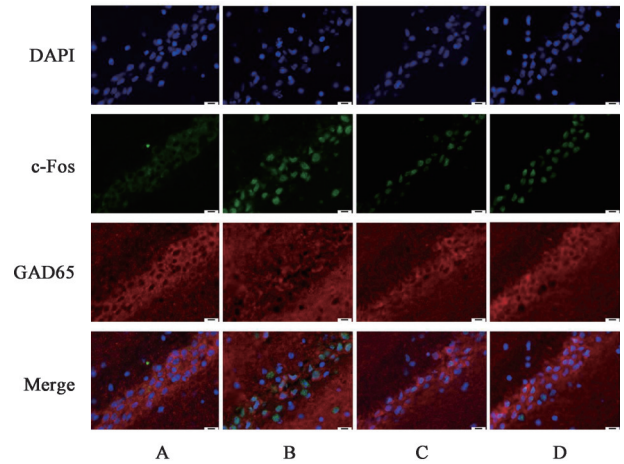


图5 黄连解毒汤对模型小鼠海马 c-Fos 和 GAD65 荧光强度表达的影响 (IF, ×100)

Fig. 5 Effect of HLJDT on expression of c-Fos and GAD65 fluorescence intensity in hippocampal region of model mice (IF, ×100)

表7 黄连解毒汤对模型小鼠海马 c-Fos 和 GAD65 荧光强度表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 7 Effect of HLJDT on expression of c-Fos and GAD65 fluorescence intensity in hippocampal region of model mice ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	c-Fos	GAD65
假手术组		50.74±5.82	234.64±26.07
模型组		245.92±21.34 ²⁾	66.67±5.41 ²⁾
黄连解毒汤高剂量组	7.8	59.89±2.13 ⁴⁾	165.54±29.62 ⁴⁾
银杏叶提取物组	0.0312	66.47±4.64 ⁴⁾	121.98±13.03 ³⁾

3.7 黄连解毒汤对模型小鼠海马组织中细胞凋亡蛋白的影响 与假手术组比较,模型组小鼠海马组织中 cleaved Caspase-3、Bax 表达显著升高 ($P<0.01$), Bcl-2 水平显著降低 ($P<0.01$), Bax/Bcl-2 显著增大 ($P<0.01$)。与模型组比较,黄连解毒汤高剂量组、银杏叶提取物组小鼠海马组织 cleaved Caspase-3 和 Bax 表达明显降低 ($P<0.05, P<0.01$), Bcl-2 表达明显上调 ($P<0.05, P<0.01$), Bax/Bcl-2 明显减小 ($P<0.05, P<0.01$)。见表8、图6。

3.8 黄连解毒汤对模型小鼠海马脑组织相关蛋白的影响 与假手术组比较,模型组小鼠的 NF- κ B 通路被激活, p-I κ B α 显著升高 ($P<0.01$), I κ B α 显著降解 ($P<0.01$), p-NF- κ B p65 显著上调 ($P<0.01$), 下游炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 及 Iba-1 蛋白表达显著增加 ($P<0.01$)。黄连解毒汤高剂量组与银杏叶提取物组治疗后,均能显著抑制 p-I κ B α 和 p-NF- κ B p65 的水平 ($P<0.01$), 阻止 I κ B α 的降解 ($P<0.01$), 降低 IL-1 β 、

表8 黄连解毒汤对模型小鼠海马组织细胞凋亡相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 8 Effect of HLJDT on expression of apoptosis-related proteins in hippocampal tissue of model mice ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	cleaved Caspase-3/GAPDH	Bcl-2/GAPDH	Bax/GAPDH	Bax/Bcl-2
假手术组		1.00±0.02	1.00±0.02	1.00±0.01	1.00±0.01
模型组		1.98±0.02 ²⁾	0.40±0.01 ²⁾	2.14±0.01 ²⁾	5.35±0.03 ²⁾
黄连解毒汤高剂量组	7.8	1.55±0.04 ⁴⁾	0.92±0.02 ⁴⁾	1.74±0.03 ⁴⁾	1.90±0.02 ⁴⁾
银杏叶提取物组	0.031 2	1.72±0.05 ⁴⁾	0.45±0.01 ³⁾	1.92±0.01 ³⁾	4.29±0.02 ³⁾

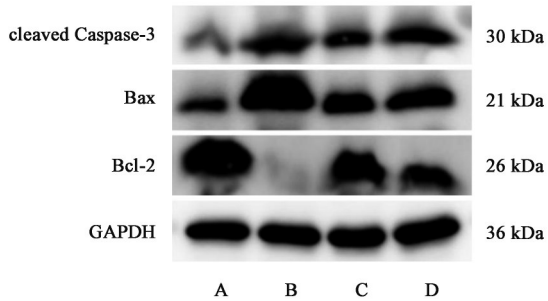


图6 模型小鼠海马组织细胞凋亡相关蛋白表达电泳

Fig. 6 Electrophoresis of apoptosis-related proteins expression in hippocampal tissue of model mice

TNF- α 及 Iba-1 过度表达, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。见图7、表9。

3.9 黄连解毒汤对模型小鼠脑组织中 mRNA 表达的影响 与假手术组比较, 模型组小鼠 Iba-1、TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B p65、cleaved Caspase-3 与 Bax 的 mRNA 水平显著升高 ($P<0.01$), Bcl-2 mRNA 水平显著降低 ($P<0.01$)。与模型组比较, 黄连解毒汤高剂量组与银杏叶提取物组小鼠脑组织中 Iba-1、TNF- α 、IL-1 β 及 NF- κ B p65 的 mRNA 表达均被明显抑制 ($P<0.05, P<0.01$), cleaved Caspase-3 与 Bax

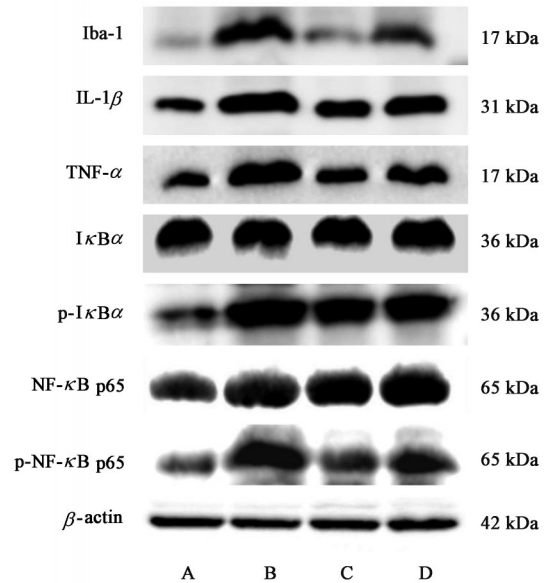


图7 模型小鼠海马脑区相关蛋白表达电泳

Fig. 7 Electrophoresis of related proteins in hippocampal region of model mice

mRNA 水平显著降低 ($P<0.01$), 并促进 Bcl-2 mRNA 水平显著回升, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。见表10。

表9 黄连解毒汤对模型小鼠海马脑区相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 9 Effect of HLJDT on expression of related proteins in hippocampal region of model mice ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	Iba-1/ β -actin	IL-1 β / β -actin	TNF- α / β -actin	p-I κ B α /I κ B α	p-NF- κ B p65/NF- κ B p65
假手术组		1.00±0.01	1.00±0.01	1.00±0.01	1.00±0.02	1.00±0.01
模型组		3.71±0.06 ²⁾	2.39±0.04 ²⁾	2.11±0.05 ²⁾	2.21±0.03 ²⁾	1.54±0.03 ²⁾
黄连解毒汤高剂量组	7.8	1.41±0.02 ⁴⁾	1.48±0.03 ⁴⁾	1.20±0.02 ⁴⁾	1.59±0.03 ⁴⁾	1.13±0.03 ⁴⁾
银杏叶提取物组	0.031 2	2.41±0.02 ⁴⁾	1.73±0.03 ⁴⁾	1.42±0.01 ⁴⁾	1.63±0.01 ⁴⁾	1.16±0.01 ⁴⁾

表10 黄连解毒汤对模型组小鼠海马脑区相关 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 10 Effect of HLJDT on mRNA expression of related proteins in hippocampal region of model group mice ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	Iba-1	IL-1 β	TNF- α	NF- κ B p65	cleaved Caspase-3	Bax	Bcl-2
假手术组		0.86±0.11	1.42±0.11	1.29±0.23	1.26±0.06	0.92±0.03	1.31±0.08	5.78±0.13
模型组		2.60±0.16 ²⁾	2.36±0.04 ²⁾	2.65±0.15 ²⁾	7.84±0.58 ²⁾	3.66±0.07 ²⁾	6.35±0.09 ²⁾	0.96±0.02 ²⁾
黄连解毒汤高剂量组	7.8	1.40±0.15 ⁴⁾	1.70±0.07 ⁴⁾	1.73±0.2 ⁴⁾	2.87±0.07 ⁴⁾	1.65±0.05 ⁴⁾	2.32±0.08 ⁴⁾	4.39±0.09 ⁴⁾
银杏叶提取物组	0.031 2	1.74±0.06 ⁴⁾	2.10±0.11 ³⁾	2.31±0.13 ³⁾	4.43±0.10 ⁴⁾	2.36±0.04 ⁴⁾	4.81±0.09 ⁴⁾	2.53±0.12 ⁴⁾

4 讨论

IS是全球范围内致残和致死的主要原因之一,其病理机制复杂,涉及神经元急性坏死、继发性神经炎症反应及细胞凋亡等过程,最终导致认知功能障碍,脑卒中后认知障碍是IS常见的并发症,严重影响患者生活质量^[21]。近年研究表明,同时靶向抑制神经炎症与细胞凋亡^[22],可更有效地减轻脑卒中损伤并改善认知功能^[23],这为IS的治疗提供了新的研究方向。

在中医理论中,IS属“中风”“偏枯”范畴,病机多为本虚标实^[24],针对卒中后认知功能障碍,“瘀热互结、毒损脑络”被视为核心病机,与火热、热毒密切相关。宋代刘完素提出“六气皆从火化”理论,开创从火热论治中风的先河^[25],强调“火郁发之”的治疗原则^[26]。现代研究表明,“热毒”病机与缺血后神经炎症反应高度相关,涉及小胶质细胞与星形胶质细胞的过度活化、NF- κ B等炎症信号通路激活及促炎细胞因子释放等过程^[27]。黄连解毒汤清热解毒之功,正合IS后“热毒壅盛”之病机。临床研究已证实该方能改善患者认知功能与神经功能提高生活质量^[28-29]。现代药理亦表明其活性成分具有多靶点通路抗炎和神经保护作用^[30]。然而,该方是否通过调控细胞凋亡途径来发挥“护卫脑髓”的作用,尚待深入阐明。

本实验采用线栓法进行大脑中动脉闭塞,与假手术组比较,模型组小鼠出现严重的神经功能缺损,TTC染色显示大面积脑梗死,脑组织含水量显著增加。HE染色观察可见海马CA1区神经元排列紊乱、细胞肿胀、间隙增宽,出现核固缩、核溶解等坏死表现。黄连解毒汤干预后,在行为学层面,黄连解毒汤组小鼠的Longa评分显著降低,探索时间延长、识别指数提高、冻结时间显著延长,表明其有效保护了海马依赖性学习记忆功能。黄连解毒汤组海马CA1区神经元结构完整性显著恢复,核固缩等坏死性细胞数量减少,有效减轻了脑水肿,改善了血脑屏障的通透性,从而减轻缺血后神经元损伤。

黄连解毒汤通过改善神经功能、减轻脑组织损伤及提升学习记忆能力,尽管干预周期仅为5 d,但覆盖了脑缺血后急性关键窗口期,此期间神经炎症与细胞凋亡等继发性损伤迅速启动并达到高峰,及时干预对于阻断损伤恶性循环至关重要。进一步揭示,中医“热毒”病机不仅与炎症相关,还涉及“触发并加剧神经元的内在凋亡程序”。这与“毒邪耗伤精血、蚀损脑髓”的传统认识不谋而合。一方面,在抗炎机制上,黄连解毒汤能显著抑制小胶质细胞活化,阻断I κ B α /NF- κ B p65的磷酸化及核转位,降

低IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子水平,从源头上“清热解毒”,减轻神经炎症和血脑屏障的破坏,另一方面,通过上调Bcl-2、下调Bax并抑制Caspase-3的活化,减少神经元丢失,海马c-Fos阳性细胞增加亦印证了神经元功能恢复及其抗凋亡作用。上述双重机制共同减轻神经炎症损伤,保护血脑屏障与神经元结构完整性,从而改善认知功能。这一发现不仅深刻深化了“清热解毒”治法的科学内涵,也为中西医结合防治本病提供了新的理论依据和干预策略。

本研究证实黄连解毒汤可通过抑制NF- κ B介导的神经炎症改善卒中后认知障碍,为“清热解毒”理论提供了现代药理学支持。同时,本研究存在一定局限性,如动物模型与临床差异、干预周期较短等。未来需在病证结合模型、长期疗效评价等方面深入探索。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] MI Y, HUAI L, YIN Y, et al. Burden of stroke in China and the different SDI regions over the world[J]. J Glob Health, 2023, 13: 04169.
- [2] MASRI J E, MASRI D E, GHAZI M, et al. Description of the risk factors for ischemic stroke in the Lebanese population: Their association with age at first stroke incidence and the predictors of recurrence[J]. J Clin Med, 2025, 14(6): 2034.
- [3] ZHOU X, LI H, LI T, et al. Altered callosal morphology in post-stroke cognitive impairment[J]. Brain Res, 2025, 1847: 149307.
- [4] SHARMA R, LEE K. Advances in treatments for acute ischemic stroke[J]. BMJ, 2025, 389: e076161.
- [5] ZHAO Y, TAN C, LU Y, et al. The prevalence of mild behavioral impairment in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and Meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2025, 105(2): 351-362.
- [6] KANG C, SANG Q, LIU D, et al. Polyphyllin I alleviates neuroinflammation after cerebral ischemia-reperfusion injury via facilitating autophagy-mediated M2 microglial polarization[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 59.
- [7] LI Y, LONG S, YU J, et al. Preoperative sleep deprivation exacerbates anesthesia/surgery-induced abnormal GABAergic neurotransmission and neuronal damage in the hippocampus in aged mice[J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(7): 9385-9398.
- [8] ZHENG Y, REN Z, LIU Y, et al. T cell interactions with microglia in immune-inflammatory processes of ischemic stroke[J]. Neural Regen Res, 2025, 20(5): 1277-1292.
- [9] ANILKUMAR S, WRIGHT-JIN E. NF- κ B as an inducible regulator of inflammation in the central nervous system[J]. Cells, 2024, 13(6): 485.
- [10] WANG Y, SADIKE D, HUANG B, et al. Regulatory T cells alleviate myelin loss and cognitive dysfunction by regulating neuroinflammation and microglial pyroptosis via TLR4/MyD88/NF- κ B pathway in LPC-induced demyelination [J]. J

- Neuroinflammation, 2023, 20(1):41.
- [11] SUN J, LU L, LIAN Y, et al. Sodium butyrate attenuates microglia-mediated neuroinflammation by modulating the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway and microbiome-gut-brain axis in cardiac arrest mice[J]. Mol Brain, 2025, 18(1):13.
- [12] 吴斌,曹国胜,瞿领航,等. 参附注射液调节NF- κ B信号通路改善小鼠脑缺血再灌注损伤的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9):2085-2088.
- WU B, CAO G S, JU L H, et al. Shenfu injection ameliorates brain injury after focal cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting the NF- κ B pathway in mice[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(9):2085-2088.
- [13] 张砺冰,梅应兵,徐鑫梓,等. 黄连解毒汤对星形胶质细胞ODC1的影响及其在APP/PS1小鼠学习记忆中的潜在作用[J]. 四川中医, 2024, 42(6):72-77.
- ZHANG L B, MEI Y B, XU X Z, et al. Huanglian Jiedu decoction modulates ODC1 in astrocytes and improves learning and memory in APP/PS1 mice[J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2024, 42(6):72-77.
- [14] WANG K, SUN Z, SHAO Q, et al. Modulation of double-negative T cells by Huang-Lian-Jie-Du decoction attenuates neuroinflammation in ischemic stroke: Insights from single-cell transcriptomics[J]. Front Immunol, 2025, 16:1537277.
- [15] 康赟赟,唐东宁,张健,等. 电凝法制作C57/BL6J小鼠局灶性脑缺血模型的评价[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(1):100-107.
- KANG Y Y, TANG D N, ZHANG J, et al. Validation of a C57/BL6J mouse model of focal cerebral ischemia established by electrocoagulation of the middle cerebral artery[J]. J South Med Univ, 2024, 44(1):100-107.
- [16] 魏伟,吴希美,李元建. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:1721.
- WEI W, WU X M, LI Y J. Methodology of Pharmacological Experiments[M]. People's Medical Publishing House, 2010:1721.
- [17] PFUHLMANN K, KOCH A K, LANGHORST J. Ginkgo biloba leaf extract EGb 761® for the treatment of various diseases: Overview of systematic reviews[J]. Phytomedicine, 2025, 141:156565.
- [18] HUI W, HUANG W, ZHENG Z, et al. Ginkgo biloba extract promotes Treg differentiation to ameliorate ischemic stroke via inhibition of HIF-1 α /HK2 pathway[J]. Phytother Res, 2023, 37(12):5821-5836.
- [19] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9):1069-1072.
- HUANG J H, HUANG X H, CHEN Z Y, et al. Dose conversion among different animals and healthy volunteers in pharmacological study[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2004, 9(9):1069-1072.
- [20] WANG C, LUO Q, QUE H, et al. Integrating network pharmacology and pharmacological evaluation to explore the protective mechanism of Ershiwuwei Zhenzhu pill in ischemic stroke[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 301:115847.
- [21] 杜慧杰,刘星雨,徐明欢,等. 急性缺血性脑卒中预后预测研究的应用进展:以机器学习预测模型为例[J]. 中国全科医学, 2025, 28(5):554-560.
- DU H J, LIU X Y, XU M H, et al. Advances in the prognostic prediction of acute ischemic stroke: Using machine learning predictive models as an example[J]. Chin Gen Pract, 2025, 28(5):554-560.
- [22] QIN H, SU L, ZHOU B, et al. Remote ischemic postconditioning improve cerebral ischemia-reperfusion injury induced cognitive dysfunction through suppressing mitochondrial apoptosis in hippocampus via TK/BK/B2R-mediated PI3K/Akt[J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(8):10652-10669.
- [23] HU C, CHEN X, WANG M, et al. Analgesic protects against cerebral ischemia-reperfusion through apoptosis inhibition and anti-neuroinflammation in rats[J]. Neuropeptides, 2022, 93:102230.
- [24] 刘向哲,宋艳芳,冉春龙,等. 基于八纲虚实辨证分期序贯治疗缺血性中风探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(9):186-192.
- LIU X Z, SONG Y F, RAN C L, et al. Staging sequential treatment of ischemic stroke based on syndrome differentiation of deficiency and excess in eight principles[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(9):186-192.
- [25] 张同,徐邵路遥,陈曦. "六气皆从火化"机制探析与运用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(8):1323-1325.
- ZHANG T, XU S L Y, CHEN X. Analysis and application of the mechanism of "six Qi transform to fire"[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2024, 30(8):1323-1325.
- [26] 刘立伟,任江,王一童,等. 五运六气理论对刘完素医学理论体系的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(4):334-340.
- LIU L W, REN J, WANG Y T, et al. The influence of "five movements and six Qi" theory on liu wansu's medical theory system[J]. Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2024, 40(4):334-340.
- [27] SHUI X, CHEN J, FU Z, et al. Microglia in ischemic stroke: Pathogenesis insights and therapeutic challenges[J]. J Inflamm Res, 2024, 17:3335-3352.
- [28] XU M, YUE Y, HUANG J. Efficacy evaluation and metabolomics analysis of Huanglian Jiedu decoction in combination with donepezil for Alzheimer's disease treatment[J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 235:115610.
- [29] PANG R, SHI J, PENG X, et al. Huang-Lian-Jie-Du decoction alleviates cognitive deficits in Alzheimer's disease model 5xFAD mice by inhibiting Trem2/Dap12 signaling pathway[J]. Chin Med, 2025, 20(1):50.
- [30] 李莉,姜雪,姜荣格,等. 基于TLR4 NF- κ B通路-神经相关因子探究依达拉奉对急性脑梗死患者炎症反应与神经损伤的保护机制[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2025, 28(1):47-52.
- LI L, JIANG X, JIANG R G, et al. Protective mechanism of edaravone on inflammatory response and nerve injury in acute cerebral infarction patients based on TLR4 NF- κ B pathway-neurocorrelation factor[J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2025, 28(1):47-52.

[责任编辑 张丰丰]