

# 中药干预脑微血管内皮细胞防治缺血性脑卒中的研究进展

秦文秀<sup>1,2,3</sup>, 魏港<sup>1,2,3</sup>, 孔庆杰<sup>1,2,3</sup>, 孙慧莹<sup>1,2,3</sup>, 许军峰<sup>1,2</sup>, 高莹<sup>1,2</sup>, 杨建<sup>1,2\*</sup>

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381; 2. 中医国家临床医学研究中心, 天津 300381;  
3. 天津中医药大学, 天津 301617)

**[摘要]** 血脑屏障(BBB)是一种物理和生化屏障,精确地控制大脑的内稳态,在调节内源性和外源性药物及相关代谢物的血脑通量中发挥核心作用。而BBB的这些功能是通过其主要构成-脑微血管内皮细胞(BMECs)、紧密连接蛋白复合物及内流和外流转运蛋白的表达来实现的。缺血性脑卒中(IS)的病理特征之一就是BBB的破坏,这对卒中后脑损伤的发展和随后的神经功能障碍有重要作用。因此,在IS发病率日益增加的背景下,迫切需要开发新的治疗策略来防止BBB的功能障碍,以保护IS后受损的脑组织。该研究描述了IS后BMECs损伤导致BBB功能障碍的病理机制,并阐明了BMECs与IS的关联,包括调控细胞凋亡、自噬、炎症反应、氧化应激、神经损伤反应和脑水肿等。此外,该文梳理了可能通过干预BMECs防治IS的中药,其中中药单体和单味中药包括黄酮类、苷类、酚类、苯醌类、萜类及苏合香;中药复方及制剂包括口服剂补阳还五汤、塞络通、脑心痛胶囊、丹灯通脑胶囊和麝香通心滴丸等,注射剂包括通络救脑注射液、醒脑静注射液、注射用丹参多酚酸、益气复脉注射液和疏血通注射液。以上研究旨在探讨中药通过靶向调控BMECs功能对IS的保护作用,这将为IS的机制研究和血管内治疗提供新思路。

**[关键词]** 中药; 脑微血管内皮细胞; 血脑屏障; 缺血性脑卒中; 脑缺血再灌注损伤

**[中图分类号]** R277;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)13-0336-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251940

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250926.1520.003>

**[网络出版日期]** 2025-09-26 16:19:19 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



## Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Ischemic Stroke by Intervening in Brain Microvascular Endothelial Cells: A Review

QIN Wenxiu<sup>1,2,3</sup>, WEI Gang<sup>1,2,3</sup>, KONG Qingjie<sup>1,2,3</sup>, SUN Huiying<sup>1,2,3</sup>, XU Junfeng<sup>1,2</sup>,  
GAO Ying<sup>1,2</sup>, YANG Jian<sup>1,2\*</sup>

(1. *First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300381, China*; 2. *National Clinical Research Center for Chinese Medicine, Tianjin 300381, China*; 3. *Tianjin University of TCM, Tianjin 301617, China*)

**[Abstract]** The blood-brain barrier (BBB) is a physical and biochemical barrier that precisely regulates brain homeostasis and plays a central role in controlling the transport of endogenous and exogenous drugs and related metabolites across the blood-brain interface. These functions of the BBB are mediated by its major components, including brain microvascular endothelial cells (BMECs), tight junction protein complexes, and influx and efflux transporter proteins. One of the pathological features of ischemic stroke (IS) is BBB disruption, which plays an important role in the development of post-stroke brain injury and subsequent neurological dysfunction. Therefore, given the increasing incidence of IS, there is an urgent need to develop new therapeutic strategies to prevent BBB dysfunction and thereby protect injured brain tissue after IS. This study describes the pathological mechanisms by which BMEC injury after IS leads to BBB dysfunction and elucidates the association between BMECs and IS, including the regulation of apoptosis, autophagy, inflammatory responses, oxidative stress, neurotoxic effects, and cerebral edema. In addition, this article summarizes Chinese herbal medicines that may prevent and treat IS by targeting BMECs.

**[收稿日期]** 2025-08-13

**[基金项目]** 天津市教委科研计划项目(2024KJ027)

**[第一作者]** 秦文秀,博士,从事中药治疗脑血管疾病研究,E-mail:1139705105@qq.com

**[通信作者]** \* 杨建,硕士,从事中药治疗脑血管疾病研究,E-mail:yj-hero@163.com

These include monomeric compounds and single herbs such as flavonoids, glycosides, phenols, phthalides, terpenoids, and Styrax. Traditional Chinese medicine (TCM) compound formulas and preparations include oral formulations such as Buyang Huanwu decoction, Sailuotong, Naoxintong capsules, Dandeng Tongnao capsules, and Shexiang Tongxin dropping pills, as well as injectable preparations such as Tongluo Jiunao injection, Xingnaojing injection, Danshen polyphenolic acid for injection, Yiqi Fumai injection, and Shuxuetong injection. This study aims to explore the protective effects of TCM against IS through targeted regulation of BMEC function, providing new insights into the mechanisms of IS and endovascular therapeutic strategies.

**[Keywords]** traditional Chinese medicine; brain microvascular endothelial cells; blood-brain barrier; ischemic stroke; cerebral ischemia-reperfusion injury

在全球范围内,中风是仅次于缺血性心脏病的第二大死因,而在所有中风类型中,87%是缺血性卒中(IS)<sup>[1]</sup>。IS的病理生理特征是血液供应受损,大大减少了向受影响脑区的氧气和其他必需营养物质的输送,这导致不可逆的缺血核心损伤和潜在的可修复的周围组织<sup>[2]</sup>。而缺血区域的再灌注可引起严重的脑损伤及相关功能障碍,也称为脑缺血再灌注损伤(CIRI)<sup>[3]</sup>。CIRI是一个复杂的病理生理过程,有一系列机制参与,其中,脑微血管内皮细胞(BMECs)在CIRI微环境中起着重要作用,BMECs的功能缺损和死亡不仅会促进神经炎症和脑水肿,还会增加脑出血的风险<sup>[4]</sup>。

显然,IS是一个重大的公共卫生问题,非常需要系统的治疗模式。目前,干细胞移植、溶栓治疗和血管内取栓已被证明在控制IS方面相对有效<sup>[5-6]</sup>。然而,由于免疫抑制、时间窗窄和出血转化,这些临床应用受到限制<sup>[7-8]</sup>。因此,探索一种安全有效的治疗IS的医学手段是非常重要的。既往研究虽然已经对IS的血管内治疗进行了探讨,但很少有研究系统梳理调控BMECs治疗IS的中药。事实上,中药单体及复方的开发为IS的血管内治疗提供了机会,能有效防治IS发生发展过程中的血脑屏障(BBB)功能障碍。在这篇综述中,笔者将概述BBB的重要构成部分-BMECs,以及BMECs与IS的关系。除此之外,笔者将重点梳理目前体内外实验中调控BMECs防治IS的中药,以全面提供目前通过血管内靶向治疗来赋予IS血管保护作用的中药单体及复方,为IS的血管内治疗思路及中药临床治疗提供依据。

## 1 BMECs与IS的关联

BBB是一个重要的物理和生化屏障,将中枢神经系统与体循环分开,为脑组织提供必需的各种营养物质,控制大脑的水和电解质平衡,调节中枢神经系统离子浓度,维持中枢神经系统的稳态和保护脑组织免受潜在有毒物质的影响<sup>[9]</sup>。BMECs是BBB的基本组成部分,其通过调节血管阻力影响血管张力,在调节BBB中起着至关重要的作用<sup>[10]</sup>。显微镜下,BMECs是一种鳞状上皮细胞,其特征是扁平的形态,中央细胞核细长,细胞质厚度均匀<sup>[11]</sup>。这些细胞紧密相连,并在一定程度上重叠。有时,BMECs包围毛细血管管腔。与外周血管相比,BMECs的特点是缺乏开孔,沿着毛细血管壁的组织形成了连续的细胞屏障,明显降低了BBB的通透性<sup>[12]</sup>。除此之外,BMECs膜中转运蛋白的存在紧密地调节着离子和分子进出血液和大脑的流动<sup>[13]</sup>,这种高选择性屏障,对BBB的功能起关键作用。虽然BMECs在脑血管修复和维持中发挥重要作用,但IS会损害BMECs的生理功

能,使BBB被破坏,脑微血管水平的细胞旁通透性显著增加,导致血管源性水肿形成和出血性转化等不良事件发生<sup>[14-15]</sup>,加重脑损伤。因此,BBB功能障碍是IS的早期病理事件,发生在神经元损伤发生之前<sup>[16]</sup>,是卒中的一个显著病理特征。诸多研究已经证实,IS发生后,BMECs会发生细胞凋亡<sup>[17]</sup>、自噬<sup>[18]</sup>、氧化应激<sup>[19]</sup>和炎症反应<sup>[20]</sup>等,而上述现象会进一步加重IS后的脑水肿和神经兴奋性毒性<sup>[21]</sup>等,进一步导致严重的脑损伤,使IS患者预后不良(BMECs与IS的关联机制图详见图1)。因此,抑制BMECs的凋亡、氧化应激和炎症反应,保护BMECs,促进BMECs增殖和血管再生以降低BBB的通透性对IS的治疗至关重要。

## 2 中医药调控BMECs防治IS

### 2.1 中药单体及单味药

**2.1.1 黄酮类** 羟基红花黄色素A是从红花中分离的黄酮类天然产物,已被证明在体内和体外都具有神经保护作用<sup>[22]</sup>。有报道称羟基红花黄色素A可以在CIRI后有效穿透BBB,并通过多种机制显著减轻CIRI<sup>[23-24]</sup>。YANG等<sup>[18]</sup>研究了羟基红花黄色素A保护BMECs免受氧-葡萄糖剥夺/再氧合(OGD/R)诱导的损伤机制。他们采用体外培养OGD/R的大鼠原代BMECs模型模拟CIRI,结果发现,不同浓度的羟基红花黄色素A均能有效逆转细胞形态学和超微结构变化,提高细胞存活率,使BMECs的通透性正常化,抑制OGD/R诱导的细胞凋亡。同时,羟基红花黄色素A也能抑制OGD/R诱导的自噬,使自噬体数量减少,微管相关蛋白1轻链3(LC3)和自噬关键分子酵母Atg6同系物-1(Beclin-1)的蛋白水平下调。研究还表明,高浓度的羟基红花黄色素A(80  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )能显著提高磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)和磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)的水平,而ZSTK474[磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂]能阻断PI3K活性,降低Akt和mTOR磷酸化水平,进一步消除羟基红花黄色素A的抗自噬和促生存作用。这些结果表明羟基红花黄色素A能通过PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制自噬,从而保护BMECs免受OGD/R诱导的损伤。

三叶苷是一种二氢查尔酮类化合物小分子单体,来自于石竹的叶子,具有多种药理活性,包括抗神经元凋亡、抗高血糖、抗炎和抗氧化特性<sup>[25-26]</sup>。重要的是,三叶苷能通过抑制神经炎症和维持氧化状态,有效改善大鼠CIRI后的神经功能,从而发挥神经保护作用<sup>[27]</sup>。HUANG等<sup>[28]</sup>研究了3-三叶苷对小鼠CIRI后血管生成的影响。他们分别以来源于BMECs的bEnd.3细胞与SD大鼠建立的细胞模型和大脑中动脉闭

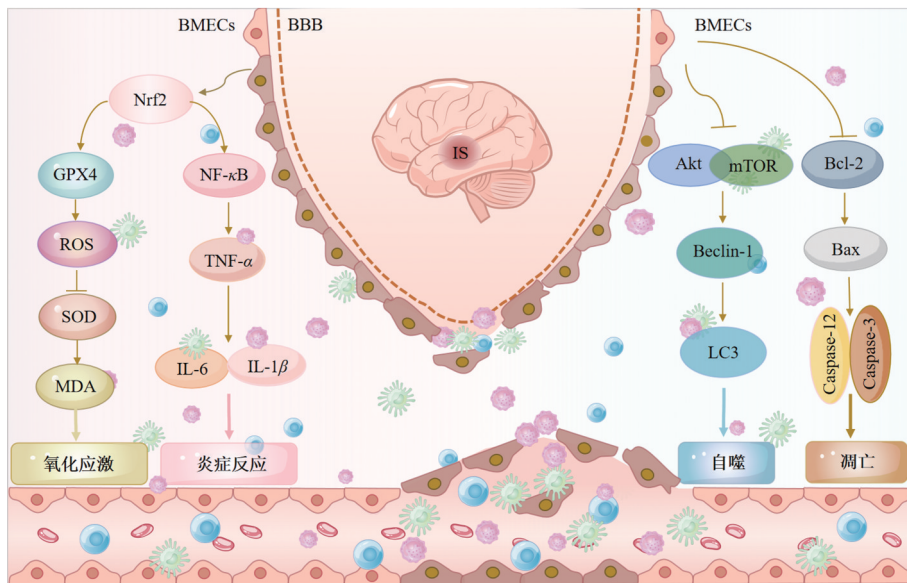


图1 BMCEs与IS的关联机制

Fig. 1 Association mechanism between BMCEs and IS

塞(MCAO)模型为研究对象。结果发现,三叶苷浓度依赖性地促进bEnd.3的细胞增殖,能显著增加沉默信息调节因子2(Sir2)的同源类似物-沉默调节蛋白(SIRT)6、SIRT7和血管内皮生长因子家族A(VEGFA)蛋白的表达,但不影响SIRT1-SIRT5蛋白的表达。此外,三叶苷不仅能显著缓解CIRI后的神经功能损伤,还能促进脑缺血半暗区新生血管形成,上调细胞周期素依赖性激酶4(CDK4)、VEGFA及其受体VEGFR-2的蛋白表达。三叶苷不仅直接结合SIRT7,而且在干预第28天能显著增加SIRT7的表达。总之,这项研究表明,三叶苷能通过介导SIRT7/VEGFA信号通路促进大鼠CIRI后BMECs的增殖,促进血管生成。因此,三叶苷可能是一种新的IS治疗药物。

槲皮素是一种存在于植物中的类黄酮,具有很强的抗氧化和抗炎活性,研究已证实,槲皮素预处理显示出较强的抗氧化和神经保护作用<sup>[29]</sup>。重要的是,槲皮素对缺血性损伤具有神经保护作用,同时能保持BBB的完整性<sup>[30]</sup>。LI等<sup>[31]</sup>通过体外培养人BMECs并建立缺氧复氧(H/R)损伤模型,研究了槲皮素对BMECs的保护作用,发现槲皮素能增加BMECs的细胞活力,促进细胞迁移和血管生成,抑制细胞凋亡。此外,槲皮素能激活Kelch样ECH关联蛋白1(Keap1)/核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)信号通路,降低活化转录因子6(ATF6)/葡萄糖调节蛋白78(GRP78)的表达,提高BBB连接蛋白紧密连接蛋白-5(Claudin-5)和闭合蛋白-1(occlens-1)表达。通过上述研究笔者可以明确槲皮素能通过保护BMECs以维持BBB的完整性。其机制包括槲皮素能促进细胞增殖、细胞迁移和血管生成,并通过Keap1/Nrf2途径抑制氧化应激,经由ATF6/GRP78信号通路途径抑制内质网应激,提高BBB连接蛋白表达,从而起到保护BMECs的作用。这项研究为槲皮素通过保护BMECs治疗IS提供了可能的依据。

黄芩苷是黄酮类化合物,是从黄芩干根中提取的主要活

性成分。该植物被广泛用于传统中草药中,基础药理研究证据表明,黄芩苷能有效抑制脑组织中兴奋性氨基酸和自由基的毒性损伤,从而减少脑梗死体积,减轻脑损伤<sup>[32-33]</sup>。ZHU等<sup>[34]</sup>采用体外培养Balb/c小鼠的BMECs,建立体外BBB模型,探讨了黄芩苷在体外缺血条件下对大鼠BBB通透性的影响。结果发现,OGD能导致体外BBB模型的通透性显著增加,而黄芩苷呈剂量依赖性地降低BBB通透性,促进紧密连接(TJ)蛋白Claudin-5和ZO-1的转录与表达来维持TJ的完整性,并能抑制缺氧应激下TJ蛋白的磷酸化,从而降低TJ解体重排的可能性,保护缺氧条件下BBB的结构和功能。这项研究表明,黄芩苷具有恢复缺血大鼠BBB功能的作用,BBB是黄芩苷治疗IS的重要靶点。

**2.1.2 苷类** 三七皂苷是从三七根中提取的活性成分,具有多种药理作用,包括脑血管舒张、抗炎、神经元保护、抑制凋亡、减少细胞因子和改善血脑屏障通透性等<sup>[35-36]</sup>。HU等<sup>[37]</sup>探索了三七皂苷通过调节受体互作蛋白1(RIP1)/受体互作蛋白3(RIP3)/混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)信号通路,抑制OGD/R条件下BMECs凋亡的作用。结果发现,三七皂苷可显著提高BMECs的细胞活力,抑制BMECs的坏死性凋亡;此外,三七皂苷能抑制RIP1、RIP3和MLKL的磷酸化,阻止线粒体膜电位去极化;这项研究表明,三七皂苷能通过抑制RIP1/RIP3/MLKL信号通路,减轻线粒体损伤,有效地减少OGD/R损伤后BMECs坏死性凋亡的发生。HU等<sup>[19]</sup>也发现三七皂苷对OGD/R诱导的BMECs损伤和体外BBB完整性破坏具有保护作用,其潜在的机制是通过激活Nrf2/PI3K/Akt信号通路进行抗氧化应激而实现的。这些研究为三七皂苷在IS疾病的临床治疗提供了新的见解。

**2.1.3 酚类** 姜黄素是从姜黄的干燥根茎粉末中分离得到的主要活性成分,主要用于改善脑内缺血性损伤和减少脑水肿<sup>[38]</sup>。在临床上,以姜黄为主要成分的中药已被用于治疗急

性期脑缺血性损伤,该化合物的治疗作用已得到普遍认可<sup>[39]</sup>。WANG等<sup>[40]</sup>在离体实验中观察了姜黄素对OGD引起的BBB破坏和TJ蛋白变化的影响。结果发现,姜黄素可减轻OGD诱导的大鼠BMECs通透性的破坏,并增加血红素加氧酶-1(HO-1)蛋白的表达。而且,给予姜黄素干预后,闭合蛋白(Occludin)和紧密连接蛋白-1(ZO-1)蛋白的表达也恢复正常,然而,姜黄素的这种作用能被HO-1的抑制剂锌原卟啉所阻断。因此,他们提出姜黄素能通过HO-1信号通路保护BMECs免受缺血诱导的TJ破坏和屏障功能障碍,是一种有前途的IS治疗药物。

厚朴酚是一种从中药厚朴中分离得到的主要生物活性成分,具有抗氧化、抗炎作用和保护内皮细胞等多种药理活性作用<sup>[41-42]</sup>。而且,厚朴酚还可以保护皮层神经元免受缺氧损伤<sup>[43]</sup>。LIU等<sup>[20]</sup>通过设计体内和体外研究,探讨了厚朴酚对CIRI诱导的神经损伤和BBB功能障碍的影响。结果发现,在小鼠CIRI模型中,静脉注射不同剂量的厚朴酚均可显著降低脑梗死体积、减轻脑水肿。以脂多糖(LPS)加厚朴酚作用于原代培养的小胶质细胞时,厚朴酚对LPS诱导的小胶质细胞一氧化氮(NO)释放、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )分泌、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) p65亚基表达均有显著抑制作用。在BMECs培养基中,OGD/R可显著升高TNF- $\alpha$ 和白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )水平,而厚朴酚能明显逆转这一作用。在体外BBB模型中,厚朴酚能剂量和时间依赖性地降低OGD/R处理引起的BBB高通透性。更重要的是,厚朴酚可显著提高OGD/R后BMECs中ZO-1和Occludin的水平。综上所述,厚朴酚可以保护脑缺血和OGD/R造成的神经损伤,这与其抑制炎症反应和改善BBB功能有关。

**2.1.4 苯酞类** 藜本内酯是川芎根茎中的一种主要功能活性成分,在大鼠和细胞中均表现出良好的神经保护作用<sup>[44]</sup>。前期工作发现,给药后大鼠脑脊液中可发现藜本内酯,并且藜本内酯可通过TJ蛋白有效通过脑缺血大鼠的BBB<sup>[45]</sup>。WU等<sup>[46]</sup>采用星形胶质细胞与BMECs共培养的大鼠OGD模型,研究了藜本内酯对BBB通透性的影响及其分子机制。结果发现,OGD能显著增加共培养BBB模型的通透性,而这种由OGD诱导的通透性增加可被藜本内酯以浓度依赖性的方式抑制。此外,藜本内酯能促进TJ蛋白的基因和蛋白表达,抑制OGD诱导的BBB模型中低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)和水通道蛋白-4(AQP-4)的上调。这项研究表明藜本内酯可通过HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路及AQP-4途径降低OGD诱导的BBB通透性,为今后藜本内酯治疗IS后BBB功能障碍的临床应用提供了药理证据。

**2.1.5 萜类** 雷公藤红素是从中药雷公藤中提取的醌类甲基三萜,具有抗炎、抗氧化、抗自身免疫和抗癌等多种药理活性<sup>[47]</sup>。此外,雷公藤红素还具有减轻缺血性损伤的功效<sup>[48]</sup>,能保护大脑免受急性IS引起的损伤<sup>[49]</sup>。LIU等<sup>[50]</sup>探讨了环状RNA DLGAP4(circDLGAP4)在脑缺血再灌注中的作用及其机制,并观察了雷公藤红素在其中的作用。结果发现,雷公藤红素能促进OGD/R诱导的BMECs中circDLGAP4的表

达,消除OGD/R引起的B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)过度表达和Bcl-2的表达抑制,并降低丙二醛(MDA)和活性氧(ROS)的水平,增加超氧化物歧化酶(SOD)的活性,从而保护BMECs免受OGD/R诱导的细胞增殖抑制、细胞凋亡和氧化应激。除此之外,OGD/R的诱导会使circDLGAP4缺失,然而在雷公藤红素的干预下,circDLGAP4的缺失现象被扭转,circDLGAP4进一步与microRNA-6085(miR-6085)相互作用,抑制生长分化因子11(GDF11)的表达,从而减轻BMECs的凋亡和氧化应激。因此,雷公藤红素能通过circDLGAP4/miR-6085/GDF11途径改善OGD/R诱导的BMECs凋亡和氧化应激,可以作为IS的治疗药物。

梓醇是中药地黄的主要生物活性成分之一,具有神经保护、促进血管生成、抗糖尿病和抗炎等多种药理作用<sup>[51-2]</sup>。研究表明梓醇可以改善神经元微环境,促进皮质神经元的轴突生长<sup>[53]</sup>,经鼻给药梓醇还能有效减轻急性脑缺血大鼠的脑损伤<sup>[54]</sup>。ZHANG等<sup>[55]</sup>以大鼠永久性大脑中动脉闭塞(pMCAO)和OGD模型为对象,研究了梓醇对IS的保护作用。结果发现,梓醇能减轻缺血大鼠的神经功能缺损,改善其神经功能,刺激神经干细胞(NSCs)增殖,促进其向缺血皮质迁移并分化为神经元或胶质细胞。同时,梓醇能增加缺血大鼠梗死皮质的脑血管密度并促进BMECs增殖。经梓醇处理后,缺血皮质中基质细胞衍生因子-1 $\alpha$ (SDF-1 $\alpha$ )和趋化因子C-X-C-基元受体4(CXCR4)的水平会升高。此外,梓醇还被证明可以促进BMECs的增殖。梓醇对培养细胞的影响会被CXCR4的抑制剂AMD3100所抑制。而且,含有梓醇的BMECs培养基会促进NSCs的增殖,AMD3100也会抑制NSCs的增殖,表明梓醇能通过SDF-1 $\alpha$ /CXCR4信号通路促进神经发生和血管生成,从而发挥神经保护作用。这项研究提示梓醇在IS的治疗方面具有一定潜力。

京尼平苷是一种从梔子果实中纯化的环烯醚萜苷类化合物,先前的研究表明,京尼平苷可以保护中枢神经系统免受缺氧/再氧化引起的损伤<sup>[56]</sup>。因此,京尼平苷主要被用于治疗IS。LI等<sup>[57]</sup>探索了京尼平苷对BBB功能的影响。研究结果发现,OGD/R会显著增加体外BBB模型的通透性和细胞凋亡。而京尼平苷预处理能通过降低BBB的通透性,促进紧密连接蛋白(ZO-1、Claudin-5和Occludin)和 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)的表达,增加跨内皮电阻,有效改善BBB的功能。除此之外,京尼平苷还能降低基质金属蛋白酶(MMP)-9和MMP-2的表达水平,增加脑源性神经营养因子(BDNF)和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)的释放。这项研究表明京尼平苷可以通过多种保护机制改善OGD/R诱导的BBB功能障碍。因此,京尼平苷可能是恢复IS后BBB功能的有效药物。

泽泻醇A-24-醋酸酯是中药泽泻的主要活性成分之一,常用于治疗血管疾病。之前的研究表明泽泻和泽泻醇A-24-醋酸酯可以减轻炎症和氧化应激<sup>[58]</sup>,对血管疾病具有保护作用。ZHOU等<sup>[59]</sup>观察了泽泻醇A-24-醋酸酯对BMECs的抗凋亡作用,并探讨了其中机制。结果发现,OGD会诱导

BMECs凋亡,促进miR-92a-3p过表达,抑制Bcl-2的表达,进而促进细胞凋亡。然而,在OGD诱导的BMECs中,泽泻醇A-24-醋酸酯干预可抑制炎症反应,增加Bcl-2表达,抑制Bax表达,减少凋亡和miR92a-3p过表达,缓解miR-92a3p过表达带来的影响。这些研究结果表明,泽泻醇A-24-醋酸酯能通过靶向调控Bcl-2以抑制miR-92a-3p,从而对OGD诱导的BMECs发挥抗凋亡作用,可作为治疗IS的潜在药物。

**2.1.6 单味中药 苏合香** 源自苏合香树干分泌的树脂经加工精制而成。其性温,味辛,具有开窍、辟秽之效。临床主要用于治疗中风痰厥、卒然昏仆等症。赵培等<sup>[60]</sup>研究了苏合香对小鼠BMECs的保护作用,他们发现,与空白组比较,模型组的细胞活力明显降低,乳酸脱氢酶(LDH)释放量、TNF- $\alpha$ 和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的含量均明显升高;与模型组比较,不同浓度药物组的细胞活力均显著升高,LDH释放量显著减少,bEnd.3细胞上清液中TNF- $\alpha$ 和ICAM-1的含量呈现出不同程度的降低;这说明,苏合香能够改善OGD/R诱导的BMECs损伤,其机制可能是通过降低相关炎症因子的表达,抑制炎症反应而发挥脑保护作用。中药单体及单味药调控BMECs治疗IS的研究模型及作用机制具体见增强出版附加材料。

## 2.2 中药复方及制剂

**2.2.1 补阳还五汤** 补阳还五汤由黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、红花和桃仁组成<sup>[61]</sup>。据报道,补阳还五汤成分中总共有42种化合物参与IS相关的主要途径<sup>[62]</sup>。SONG等<sup>[63]</sup>通过建立大鼠MCAO模型和大鼠BMECs的OGD/R模型,观察了补阳还五汤治疗IS的作用机制,结果显示,补阳还五汤可降低MCAO组大鼠的梗死体积、神经学评分和BBB的通透性;而且,本方还能下调OGD/R相关BMECs中泛赖氨酸乳酸化(kla)和组蛋白H3赖氨酸18乳酸化(H3K18la)的蛋白水平,抑制凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)的转录,显著增加BMECs的细胞活性;因此,他们提出补阳还五汤能通过抑制kla和H3K18la的蛋白水平及Apaf-1的转录活性,减少细胞凋亡,从而延缓并抑制IS的进展。郑华珠等<sup>[64]</sup>通过建立OGD/R模型,观察了补阳还五汤对OGD/R诱导BMECs氧化应激损伤的作用,他们发现补阳还五汤对OGD/R诱导的BMECs氧化应激损伤具有明显的抑制作用,其作用机制可能是通过上调沉默调节蛋白1(SIRT1)的表达水平实现的。胡小伟等<sup>[65]</sup>也探讨了补阳还五汤促进脑微血管生成的机制。他们的研究结果表明,补阳还五汤含药血清能通过激活PI3K/Akt信号通路上调HIF-1 $\alpha$ 和VEGF表达,从而保护OGD/R损伤诱导的BMECs,促进脑微血管生成。上述研究为临床应用补阳还五汤治疗IS提供了实验依据。

**2.2.2 塞络通** 塞络通主要由人参、银杏叶、西红花中的有效组分配伍而成,功能为益气活血、化痰通络,临床多用于治疗血管性痴呆和IS恢复期等疾病<sup>[66]</sup>。范晓迪等<sup>[67]</sup>基于BMECs的保护作用,探讨了塞络通治疗脑缺血损伤的机制,他们发现,OGD/R会导致细胞活力、SOD活力和还原型谷胱甘肽(GSH)的含量明显下降,HO-1的含量增加,而塞络通能通过激活Nrf2/HO-1信号通路显著逆转这一现象,重要的

是,塞络通的治疗作用会被Nrf2抑制剂抵抗;因此,这项研究说明塞络通能激活Nrf2/HO-1信号通路发挥其对BMECs的保护作用。

**2.2.3 脑心通胶囊** 脑心通胶囊是由黄芪、丹参、全蝎和地龙等中药组成的中药复方,临床多应用于脑心通胶囊治疗气虚血瘀、脉络闭阻所致的中风<sup>[68]</sup>。前期研究表明脑心通胶囊能改善局灶性CIRI模型大鼠的神经症状,缩小脑梗死范围,减轻脑损伤后组织的炎症反应,有良好的脑保护作用<sup>[69]</sup>。刘振权等<sup>[70]</sup>观察了脑心通胶囊对体外模拟CIRI大鼠BMECs的保护作用,结果发现,体外培养的大鼠BMECs在模拟CIRI后细胞内的线粒体活力下降,死亡率升高,而不同浓度的脑心通胶囊能不同程度改善细胞损伤,明显提高裂解液中SOD活性,降低MDA及NO的含量,保护损伤的BMECs;这项研究提示,脑心通胶囊能通过抗脂质过氧化作用对缺血缺氧损伤的BMECs产生保护作用。

**2.2.4 丹灯通脑胶囊** 丹灯通脑胶囊是一种由丹参、灯盏草、川芎和葛根组成的中成药,因其活血化瘀的优点被广泛用于治疗IS。既往研究发现,丹灯通脑胶囊可预防MCAO大鼠CIRI<sup>[71]</sup>,还可提高OGD/R诱导损伤的BMECs的活力<sup>[72]</sup>。HUANG等<sup>[73]</sup>观察了丹灯通脑胶囊对IS的治疗作用,他们发现,丹灯通脑胶囊可显著增加MCAO大鼠的脑微血管密度,而且丹灯通脑胶囊干预可使受OGD/R诱导损伤的BMECs内Ca<sup>2+</sup>和ROS的积累明显减少,还能显著上调Bcl-2、 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)和分泌型糖蛋白(Wnt)-1的表达,下调Bax和糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )的表达,抑制氧化应激,减少细胞凋亡;这项研究明确了丹灯通脑胶囊对IS的治疗机制可能与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路有关,为丹灯通脑胶囊治疗IS提供了科学依据。

**2.2.5 麝香通心滴丸** 麝香通心滴丸由7种不同的化合物组成,包括人工麝香、人参皂苷、蟾酥、丹参、人工牛黄、熊胆粉和冰片。临床研究表明,麝香通心滴丸对冠状动脉微循环障碍具有保护作用<sup>[74]</sup>。重要的是,麝香通心滴丸可以减轻炎症反应并改善微血管疾病患者的内皮功能<sup>[75-76]</sup>。ZHU等<sup>[77]</sup>观察了麝香通心滴丸对IS引起的BMECs损伤的影响及其潜在机制,结果发现,麝香通心滴丸可减少MCAO/R小鼠脑梗死面积,修复脑微血管血流,减轻神经功能缺损;此外,麝香通心滴丸还可以消除MCAO/R诱导的氧化应激,这主要表现在挽救GSH含量,恢复SOD活性,降低MDA和ROS水平;体外实验也表明,麝香通心滴丸可提高ODG/R后BMECs的活力,消除氧化应激,降低其通透性;值得关注的是,麝香通心滴丸在体内和体外均能显著抑制内皮细胞ROS-硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)介导的含NLR家族Pyrin域蛋白3(NLRP3)的激活;上述研究表明麝香通心滴丸能通过调节BMECs的ROS/TXNIP/NLRP3信号通路改善IS的脑微循环障碍,这为临床应用麝香通心滴丸治疗IS提供了有力证据。

**2.2.6 黄芪甲苷配伍三七总皂苷** 黄芪甲苷和三七总皂苷分别是中药黄芪和三七中的重要有效成分。研究发现,黄芪甲苷和三七总皂苷可改善脑缺血后脑内的局部微环境,靶向

修复脑缺血后受损的血管并促进血管新生<sup>[78]</sup>,有助于缺血性脑血管病的治疗。陆展辉等<sup>[79]</sup>观察了黄芪甲苷配伍三七总皂苷对 OGD/R 大鼠 BMECs 功能的影响,结果发现,与其他组比较,黄芪甲苷与三七总皂苷不同剂量配伍均能提高 BMECs 的存活率,显著增高跨内皮细胞电阻(TEER)值,增加 BBB 连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 的荧光强度;值得关注的是,黄芪甲苷与三七总皂苷中、高剂量配伍组的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、ICAM-1、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和 p-NF- $\kappa$ B-p65 表达量均下降;这提示黄芪甲苷配伍三七总皂苷能够显著抑制 NF- $\kappa$ B 活化,降低细胞炎症因子的表达,增高 OGD/R 模型 BMECs 的屏障功能,保护缺血缺氧后的脑组织。

**2.2.7 中风膏** 中风膏是由岷当归、黄芪、丹参、赤芍、羌活、甘草等药物组成的中药制剂,具有较强的活血化瘀功效。先前的研究已证实,中风膏能够有效降低血液黏度、抑制血小板聚集、抑制神经细胞凋亡、保护神经和改善微循环作用,对中风病的治疗具有良好疗效<sup>[80]</sup>。HUANG 等<sup>[81]</sup>探讨了中风膏对 OGD/R 诱导的 BMECs 损伤的影响及其机制,结果发现,中风膏能通过促进 BMECs 的迁移和微管形成来保护 OGD/R 诱导的 BMECs 损伤;此外,他们观察到中风膏能显著抑制 OGD/R 诱导的细胞凋亡,提高 VEGF 水平,激活 Notch 和 Wnt 信号通路,促进血管生成;这项研究提示中风膏可能通过 Notch 和 Wnt 信号通路促进血管生成,对 OGD/R 诱导的 BMECs 损伤具有保护作用。这些结果为中风膏的临床治疗作用机制提供了新的见解。

**2.2.8 通络救脑注射液** 通络救脑注射液是一种从三七、栀子中提取,主要用于人体静脉注射的中药制剂,其主要成分为栀子苷和三七总皂苷,有泻火解毒、活血化瘀的功效。已有研究证实,通络救脑注射液能通过减少梗死面积和半暗带大小,对 MCAO/R 大鼠的缺血脑组织具有保护作用<sup>[82]</sup>。LI 等<sup>[21]</sup>采用 OGD 法建立 BMECs 或神经元脑缺血的体外模型,观察了通络救脑注射液对 BMECs 的保护作用;结果发现,在通络救脑注射液处理的正常或损伤 BMECs 的培养基中,损伤神经元的活性明显高于不受干预的正常或损伤 BMECs。这些变化包括 Ca<sup>2+</sup> 浓度降低, N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 (NMDAR1) 表达减少, 细胞色素 c 释放减少, 线粒体膜电位升高。此外,通络救脑注射液可上调 BMECs 中 VEGF 的表达,下调血小板活化因子(PAF)的表达;以上结果说明,通络救脑注射液可能通过调节 BMECs 的旁分泌信号来实现神经保护作用,其部分原因可能是通络救脑注射液诱导 BMECs 中的 VEGF 上调和 PAF 下调,显著减轻损伤 BMECs 的神经毒性作用,从而间接保护损伤神经元。

巨噬细胞炎症蛋白-1 $\beta$ (MIP-1 $\beta$ )是 CC 趋化因子家族的一员,在小胶质细胞外细胞膜上表达,并参与新生儿脑损伤后大脑发育过程中小胶质细胞的募集和激活<sup>[83]</sup>, C-C 趋化因子受体 5 型(CCR5)是 MIP-1 $\beta$  输出的特异性受体。WANG 等<sup>[84]</sup>发现通络救脑注射液对 OGD 的 BMECs 具有保护作用,而这种作用源于通络救脑注射液降低了 OGD 诱导损伤的 BMECs 中 MIP-1 $\beta$  和 CCR5 的表达,抑制了小胶质细胞的增殖活性,减少小胶质细胞活化造成的损伤,因此能显著减轻

损伤 BMECs 的增殖抑制作用。LI 等<sup>[85]</sup>也探讨了通络救脑注射液对体外缺血模型 BMECs 与星形胶质细胞相互作用的影响;结果发现,正常 BMECs 或星形胶质细胞的旁分泌信号传导结果显示出相互保护作用,正常星形胶质细胞的条件培养基提高了损伤 BMECs 的细胞活力、碱性磷酸酶(AKP)和  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)的活性,降低了 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的含量;然而,一旦 OGD 损伤 BMECs 或星形胶质细胞,保护作用会减弱或消失,如果通过通络救脑注射液干预,上述保护性诱导能得到有效恢复;这项研究表明,通络救脑注射液能通过恢复 BMECs 和星形胶质细胞之间的双向诱导,增强损伤 BMECs 和星形胶质细胞的活性,促进神经营养因子的表达,抑制炎症因子的表达,从而实现治疗效果;因此,调节 BMECs 与星形胶质细胞之间的相互作用可能是缺血性损伤治疗干预的新途径。总之,上述研究提示通络救脑注射液在临床中可能对 IS 具有显著的治疗效力。

**2.2.9 醒脑静注射液** 醒脑静注射液由中药安宫牛黄丸提取而成,安宫牛黄丸是经国家药品监督管理局批准在中国广泛用于治疗脑卒中的复方中药,主要成分是麝香、姜黄、冰片和栀子<sup>[86]</sup>。临床试验和基础实验均表明,醒脑静注射液可改善脑损伤,促进意识恢复,对脑卒中患者具有神经保护作用<sup>[87-88]</sup>。ZHANG 等<sup>[89]</sup>通过采用 MCAO/R 法建立体内 CIRI 模型,采用人 BMECs 的 OGD/R 法建立体外 CIRI 模型,探讨了醒脑静注射液对 CIRI 的保护机制;结果发现,不同剂量的醒脑静注射液均能显著降低脑梗死面积,改善神经学评分和形态学改变,而且,两种模型的炎症介质水平均显著降低。除此之外,醒脑静注射液也能增强 SIRT1 的表达,而 SIRT1 抑制剂在体内和体外均能减弱醒脑静注射液的抗炎作用。上述结果表明,醒脑静注射液能通过 SIRT1 通路抑制炎症反应改善 CIRI,可能是治疗 IS 的有效药物。

**2.2.10 注射用丹参多酚酸** 注射用丹参多酚酸是由丹参的水溶性酚酸类有效成分制成的冻干粉制剂,临床主要用以保护脑神经,改善脑缺血<sup>[90]</sup>。前期研究已证实,注射用丹参多酚酸中的活性成分可以增加内皮祖细胞的增殖、迁移和分化,并促进血管新生<sup>[91-92]</sup>。姚宇晴等<sup>[93]</sup>观察了注射用丹参多酚酸对 OGD/R 损伤后小鼠 BMECs 增殖、迁移及成管能力的影响及机制;结果发现,与空白组比较,模型组 BMECs 的细胞活力、细胞迁移率及细胞成管血管网络的各项指标均显著降低;与模型组比较,注射用丹参多酚酸质量浓度分别为 2.5、5、10 mg·L<sup>-1</sup> 时细胞活力、细胞迁移率及细胞成管血管网络的各项指标和血管内皮生长因子 A(VEGFA)、血管生成素-1(Ang-1)和 Ang-2 的蛋白表达量均显著上升,且作用呈浓度依赖性;这项研究说明,注射用丹参多酚酸可能通过上调 VEGFA、Ang-1 和 Ang-2 蛋白的表达,从而提高 BMECs 的增殖能力、迁移能力和成管能力,促进 IS 后血管新生。

**2.2.11 益气复脉注射液** 益气复脉注射液是由红参、麦冬和五味子 3 种草药衍生而来,采用现代技术制备的冻干粉。先前的研究已证实,益气复脉注射液对患有心血管疾病的动物有益<sup>[94]</sup>,而且能改善慢性心力衰竭大鼠的心功能<sup>[95]</sup>。IS 与冠心病均是缺氧缺血的血管损伤,具有相似的病理和发病

机制演变。CAO等<sup>[96]</sup>观察了益气复脉注射液对OGD诱导的BMECs损伤的影响,结果发现,益气复脉注射液干预不仅可以提高bEnd.3的细胞活力和TEER值,减少OGD后ZO-1和Claudin-5的断裂和易位,恢复ZO-1和Claudin-5的表达;而且能显著抑制NF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B p65的表达、磷酸化和核易位,降低ICAM-1、环氧化酶-2(COX-2)的表达和NO的产生;除此之外,益气复脉注射液能抑制TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的mRNA水平,显著抑制肌球蛋白轻链(MLC)磷酸化和细胞骨架重组,并降低受OGD的bEnd.3中Rho关联含卷曲螺旋蛋白激酶1(ROCK1)的表达;这些发现表明,益气复脉注射液能通过调控NF- $\kappa$ B/p65和ROCK1/MLC信号通路,减轻OGD诱导的BMECs损伤,为使用益气复脉注射液治疗IS提供了药理学依据。

**2.2.12 疏血通注射液** 疏血通注射液以水蛭和蚯蚓为原料制成<sup>[97]</sup>,到目前为止,主要的活性成分被认为是多肽、糖肽和低聚糖<sup>[98]</sup>。药理研究表明,疏血通注射液具有降低总胆固醇、抗凝、纤溶、降低血液黏度和改善血流动力学等显著作用<sup>[97]</sup>,因此,被广泛用于IS的治疗。SUN等<sup>[98]</sup>观察了疏血通注射液的神经营养机制,结果发现,疏血通注射液能增加bEnd.3的细胞活力和Bcl-2的表达,降低切割型胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)的表达,抑制ROS和线粒体超氧化物的产生,从而抑制细胞凋亡。除此之外,疏血通注射液能抑制TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、ICAM-1和VCAM-1的表达,显著抑制炎症反应。还能降低NF- $\kappa$ B p65和VEGF表达,降低细胞外信号调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)和 $\kappa$ B抑制蛋白(I $\kappa$ B)激酶磷酸化水平,上调Claudin-5、Occludin和Occludin-1表达,保护OGD/R损伤后的TJ蛋白,从而有效降低BBB的通透性,维护BBB的完整性;上述研究结果说明,疏血通注射液可减少ROS和线粒体超氧化物的产生,抑制细胞凋亡和炎症细胞因子的表达,并通过保护TJ蛋白来降低BBB的通透性,防止BBB泄漏,从而对OGD/R诱导损伤BBB功能障碍起保护作用。这项研究丰富了疏血通注射液治疗IS的药理作用。中药复方及制剂调控BMCEs治疗IS的研究模型及作用机制具体见增强出版附加材料。

### 3 总结与展望

综上所述,BMECs是IS的关键靶点,在脑血管的修复和维持中发挥着关键作用。而卒中中事件发生后,BMECs的脑血管的修复和维持作用都会受到阻碍<sup>[99]</sup>。因此,保护BMECs功能已成为当前治疗IS研究的主要方向。在此背景下,中医药凭借其较低的不良反应和显著的多靶点调控特性,日益引起卒中研究领域的关注。从上述研究来看,中药有效成分、单味中药及复方制剂对BMECs的保护作用主要是通过介导多条关键信号通路,包括但不限于PI3K/Akt/mTOR、SIRT7/VEGFA、Keap1/Nrf2、RIP1/RIP3/MLKL、Nrf2/PI3K/Akt、HIF-1 $\alpha$ /VEGF、circDLGAP4/miR-6085/GDF11、SDF-1 $\alpha$ /CXCR4、Nrf2/HO-1、Wnt/ $\beta$ -catenin、ROS/TXNIP/NLRP3和ROCK1/MLC等来实现的。其保护机制主要涉及抑制炎症反应与氧化应激、减少细胞自噬与凋亡、促进

BMECs增殖与血管新生,以及维持BBB完整性以减轻神经毒性和脑水肿等。由此可见,中药单体及复方制剂能够通过多靶点、多通路协同调控BMCEs功能,是一种治疗IS的有效且极具前景的策略,值得开展更深入的研究,探索其临床应用潜力。

然而,当前研究仍存在若干局限性。首先,现有关于中医药调控BMECs治疗IS机制的研究,多集中于细胞凋亡、炎症反应及血管新生等常见领域,存在机制探索重复度高、创新性不足的问题。例如,在细胞焦亡、自噬和铁死亡等新兴机制方面的基础研究尚显薄弱。其次,针对中药复方调控BMECs的研究相对匮乏,且机制解析不够系统深入,多数研究缺乏必要的反向验证实验以确证所提出的机制。再次,类似研究中对同一药物的实验剂量和浓度缺乏统一规范,对相关药物的药代动力学特征(如体内代谢与吸收)及安全性评价关注不足,而且,药物是否对BMECs有较高的专一性更需深入探讨。此外,现有研究主要聚焦于啮齿类动物模型和体外细胞层面,缺乏人体临床试验对疗效的验证,因此相关药物在IS患者中的安全性与有效性仍有待确证。最后,上述研究所揭示的中药单体及复方激活的下游信号通路及效应因子之间是否存在交互作用尚需进一步阐明。基于此,未来研究应着力于:开展多层次(细胞-动物-临床)、多维度(分子-细胞-组织-整体)及多期次(I-IV期)的临床试验,拓展中药单体及复方制剂调控BMECs的研究广度与深度;结合特异性激动剂和抑制剂等药理学工具,深入解析其作用机制;加强药物的体内药代动力学(吸收、分布、代谢、排泄)和安全性评价研究;补充多中心、大样本的随机对照临床试验。上述工作将有助于加速相关药物向临床应用的转化进程,为中医药防治IS提供更全面、坚实的理论依据和更具针对性的治疗策略。总之,本文系统综述了近年来国内外关于中药单体、单味中药及复方制剂通过调控BMECs治疗IS相关研究,总结最新进展,并剖析当前研究的局限性与挑战,旨在为中医药治疗IS深入研究和临床转化提供更丰富的理论支撑。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

### [参考文献]

- [1] BENJAMIN E J, MUNTNER P, ALONSO A, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: A report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56-e528.
- [2] LIU S, LEVINE S R, WINN H R. Targeting ischemic penumbra part I: From pathophysiology to therapeutic strategy [J]. *J Exp Stroke Transl Med*, 2010, 3(1): 47-55.
- [3] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [4] CHEN A Q, FANG Z, CHEN X L, et al. Microglia-derived TNF-alpha mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 487.

- [ 5 ] BONCORAGLIO G B, RANIERI M, BERSANO A, et al. Stem cell transplantation for ischemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 5(5):CD7231.
- [ 6 ] ZAIDI S F, CASTONGUAY A C, JUMAA M A, et al. Intraarterial thrombolysis as rescue therapy for large vessel occlusions[J]. *Stroke*, 2019, 50(4):1003-1006.
- [ 7 ] HOU K, LI G, YU J, et al. Receptors, channel proteins, and enzymes involved in microglia-mediated neuroinflammation and treatments by targeting microglia in ischemic stroke[J]. *Neuroscience*, 2021, 460:167-180.
- [ 8 ] NOGUEIRA R G, JADHAV A P, HAUSSEN D C, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1):11-21.
- [ 9 ] HOSSAM K, BEHNAM N, LUCA C. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1):69.
- [10] CLAASSEN J, THIJSSSEN D, PANERAI R B, et al. Regulation of cerebral blood flow in humans: Physiology and clinical implications of autoregulation[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(4):1487-1559.
- [11] YU Q, TAO H, WANG X, et al. Targeting brain microvascular endothelial cells: A therapeutic approach to neuroprotection against stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(11):1882-1891.
- [12] RUCK T, BITTNER S, MEUTH S G. Blood-brain barrier modeling: Challenges and perspectives [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(6):889-891.
- [13] ABDULLAHI W, TRIPATHI D, RONALDSON P T. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: Targeting tight junctions and transporters for vascular protection [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(3):C343-C356.
- [14] TSCHOE C, BUSHNELL C D, DUNCAN P W, et al. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets[J]. *J Stroke*, 2020, 22(1):29-46.
- [15] TURNER R J, SHARP F R. Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10(305):56.
- [16] SAKADZIC S, LEE J, BOAS D A, et al. High-resolution in vivo optical imaging of stroke injury and repair [J]. *Brain Res*, 2015, 1623:174-192.
- [17] YONG Y, YANG H, LIAN J, et al. Up-regulated microRNA-199B-3p represses the apoptosis of cerebral microvascular endothelial cells in ischemic stroke through down-regulation of MAPK/ERK/EGR1 axis [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(16):1868-1881.
- [18] YANG G, WANG N, SETO S W, et al. Hydroxysafflor yellow a protects brain microvascular endothelial cells against oxygen glucose deprivation/reoxygenation injury: Involvement of inhibiting autophagy via class I PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 140:243-257.
- [19] HU S, WU Y, ZHAO B, et al. *Panax notoginseng* saponins protect cerebral microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced barrier dysfunction via activation of PI3K/Akt/Nrf2 antioxidant signaling pathway[J]. *Molecules*, 2018, 23(11):2781.
- [20] LIU X, CHEN X, ZHU Y, et al. Effect of magnolol on cerebral injury and blood brain barrier dysfunction induced by ischemia-reperfusion *in vivo* and *in vitro*[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(4):1109-1118.
- [21] LI W, LI P, LIU Z, et al. A Chinese medicine preparation induces neuroprotection by regulating paracrine signaling of brain microvascular endothelial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1):686-693.
- [22] ZHU H B, WANG Z H, MA C J, et al. Neuroprotective effects of hydroxysafflor yellow A: *In vivo* and *in vitro* studies [J]. *Planta Med*, 2003, 69(5):429-433.
- [23] LV Y, QIAN Y, FU L, et al. Hydroxysafflor yellow A exerts neuroprotective effects in cerebral ischemia reperfusion-injured mice by suppressing the innate immune Tlr4-inducing pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 769:324-332.
- [24] RAMAGIRI S, TALIYAN R. Neuroprotective effect of hydroxy safflor yellow a against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats: Putative role of mptp [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2016, 27(1):1-8.
- [25] SUN Y S, LI W, LIU Z B. Preparative isolation, quantification and antioxidant activity of dihydrochalcones from sweet tea (*Lithocarpus polystachyus* Rehd.) [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, 1002:372-378.
- [26] WANG J, HUANG Y, LI K, et al. Leaf extract from *Lithocarpus polystachyus* Rehd. promote glycogen synthesis in T2DM mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e166557.
- [27] CHEN J, YU H, ZHONG J, et al. The phosphodiesterase-4 inhibitor, FCPR16, attenuates ischemia-reperfusion injury in rats subjected to middle cerebral artery occlusion and reperfusion [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 137:98-106.
- [28] HUANG F, LUO L, WU Y, et al. Trilobatin promotes angiogenesis after cerebral ischemia-reperfusion injury via SIRT7/VEGFA signaling pathway in rats [J]. *Phyther Res*, 2022, 36(7):2940-2951.
- [29] CHEN B H, PARK J H, AHN J H, et al. Pretreated quercetin protects gerbil hippocampal CA1 pyramidal neurons from transient cerebral ischemic injury by increasing the expression of antioxidant enzymes [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(2):220-227.
- [30] JIN Z, KE J, GUO P, et al. Quercetin improves blood-brain barrier dysfunction in rats with cerebral ischemia reperfusion via Wnt signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8):4683-4695.
- [31] LI M, KE J, GUO S, et al. The protective effect of quercetin on endothelial cells injured by hypoxia and reoxygenation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:732874.
- [32] LEE H H, YANG L L, WANG C C, et al. Differential effects of natural polyphenols on neuronal survival in primary cultured central neurons against glutamate- and glucose deprivation-induced neuronal death [J]. *Brain Res*, 2003, 986(1/2):103-113.
- [33] CHEN H, HE Y, CHEN S, et al. Therapeutic targets of oxidative/nitrosative stress and neuroinflammation in

- ischemic stroke: Applications for natural product efficacy with omics and systemic biology [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158:104877.
- [34] ZHU H, WANG Z, XING Y, et al. Baicalin reduces the permeability of the blood-brain barrier during hypoxia *in vitro* by increasing the expression of tight junction proteins in brain microvascular endothelial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(2):714-720.
- [35] SUN T, WANG P, DENG T, et al. Effect of panax notoginseng saponins on focal cerebral ischemia-reperfusion in rat models: A meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 572304.
- [36] ZHANG J, GUO F, ZHOU R, et al. Proteomics and transcriptome reveal the key transcription factors mediating the protection of panax notoginseng saponins (PNS) against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2021, 92:153613.
- [37] HU Y H, LEI H T, ZHANG S, et al. Panax notoginseng saponins protect brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/resupply-induced necroptosis via suppression of RIP1-RIP3-MLKL signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(11):3261-3271.
- [38] DAS L, VINAYAK M. Anti-carcinogenic action of curcumin by activation of antioxidant defence system and inhibition of NF-kappaB signalling in lymphoma-bearing mice [J]. *Biosci Rep*, 2012, 32(2):161-170.
- [39] 陈云波, 李长清, 许川山. 姜黄素在脑血管疾病防治中的应用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2005, 3(7): 631-633.
- CHEN Y, LI C, XU C. Curcumin for the protection and treatment of cerebral vascular disease [J]. *Chin J Integr Med Cardio/Ce-rebrovasc Dis*, 2005, 3(7):631-633.
- [40] WANG Y F, GU Y T, QIN G H, et al. Curcumin ameliorates the permeability of the blood-brain barrier during hypoxia by upregulating heme oxygenase-1 expression in brain microvascular endothelial cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(2):344-351.
- [41] DONG L, ZHOU S, YANG X, et al. Magnolol protects against oxidative stress-mediated neural cell damage by modulating mitochondrial dysfunction and PI3K/Akt signaling [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 50(3):469-481.
- [42] LIANG C J, LEE C W, SUNG H C, et al. Magnolol reduced TNF-alpha-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in endothelial cells via JNK/p38 and NF-kappaB signaling pathways [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(3): 619-637.
- [43] CHANG C P, HSU Y C, LIN M T. Magnolol protects against cerebral ischaemic injury of rat heatstroke [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2003, 30(5/6):387-392.
- [44] LI J, YU J, MA H, et al. Intranasal pretreatment with Z-ligustilide, the main volatile component of rhizoma Chuanxiong, confers prophylaxis against cerebral ischemia via Nrf2 and HSP70 signaling pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(8):1533-1542.
- [45] LI L, WANG N, JIN Q, et al. Protection of Tong-Qiao-Huo-Xue decoction against cerebral ischemic injury through reduction blood-brain barrier permeability [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2017, 65(11):1004-1010.
- [46] WU S, WANG N, LI J, et al. Ligustilide ameliorates the permeability of the blood-brain barrier model *in vitro* during oxygen-glucose deprivation injury through HIF/VEGF pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(5):316-325.
- [47] ZHANG T, ZHAO Q, XIAO X, et al. Modulation of lipid metabolism by celastrol [J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(3): 1133-1144.
- [48] CHEN M, LIU M, LUO Y, et al. Celastrol protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice by inhibiting glycolysis through targeting HIF-1alpha/PDK1 axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, doi:10.1155/2022/7420507.
- [49] JIANG M, LIU X, ZHANG D, et al. Celastrol treatment protects against acute ischemic stroke-induced brain injury by promoting an IL-33/ST2 axis-mediated microglia/macrophage M2 polarization [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):78.
- [50] LIU C, GU J, YU Y. Celastrol assuages oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced damage in human brain microvascular endothelial cells through the circdlgap4/mir-6085/gdf11 pathway [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(1): 255-267.
- [51] HU H, WANG C, JIN Y, et al. Catalpol inhibits homocysteine-induced oxidation and inflammation via inhibiting Nox4/NF-kappaB and GRP78/PERK pathways in human aorta endothelial cells [J]. *Inflammation*, 2019, 42(1):64-80.
- [52] WANG H, XU X, YIN Y, et al. Catalpol protects vascular structure and promotes angiogenesis in cerebral ischemic rats by targeting HIF-1alpha/VEGF [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153300.
- [53] WANG H, YANG H, SHI Y, et al. Reconstituting neurovascular unit with primary neural stem cells and brain microvascular endothelial cells in three-dimensional matrix [J]. *Brain Pathol*, 2021, 31(5):e12940.
- [54] WANG J, ZHANG Y, ZHANG M, et al. Feasibility of catalpol intranasal administration and its protective effect on acute cerebral ischemia in rats via anti-oxidative and anti-apoptotic mechanisms [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 279-296.
- [55] ZHANG M F, WANG J H, SUN S, et al. Catalpol attenuates ischemic stroke by promoting neurogenesis and angiogenesis via the SDF-1alpha/CXCR4 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128:155362.
- [56] SHAN M, YU S, YAN H, et al. A review on the phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of geniposide, a natural product [J]. *Molecules*, 2017, 22(10):1689.
- [57] LI C, WANG X, CHENG F, et al. Geniposide protects against hypoxia/reperfusion-induced blood-brain barrier impairment by increasing tight junction protein expression and decreasing inflammation, oxidative stress, and apoptosis in an *in vitro* system [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854:224-231.
- [58] XUE X H, ZHOU X M, WEI W, et al. Alisol a 24-acetate, a triterpenoid derived from *Alisma orientale*, inhibits Ox-LDL-induced phenotypic transformation and migration of rat vascular smooth muscle cells through suppressing ERK1/2

- signaling[J]. *J Vasc Res*, 2016, 53(5-6):291-300.
- [59] ZHOU Y, WEI W, SHEN J, et al. Alisol A 24-acetate protects oxygen-glucose deprivation-induced brain microvascular endothelial cells against apoptosis through miR-92a-3p inhibition by targeting the B-cell lymphoma-2 gene [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1):513-524.
- [60] 赵培, 岳少乾, 马妍, 等. 苏合香对脑微血管内皮细胞氧糖剥夺/复氧损伤的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(9):847-849.
- ZHAO P, YUE S Q, MA Y, et al. Effects of styrax on oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury in cerebral microvascular endothelial cells [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2016, 32(9):847-849.
- [61] LI G, ZHUORAN X, CHUNHUA J, 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.
- [62] WANG K, LEI L, CAO J, et al. Network pharmacology-based prediction of the active compounds and mechanism of Buyang Huanwu Decoction for ischemic stroke [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4):1050.
- [63] SONG C, FANG X, FANG N, et al. Buyang Huanwu decoction suppresses ischemic stroke by suppressing glycolysis and cell apoptosis in rat brain microvascular endothelial cells [J]. *Brain Res Bull*, 2024, 215:111032.
- [64] 郑华珠, 王利胜, 孟英姣. 补阳还五汤通过上调 SIRT1 抑制脑微血管内皮细胞氧糖剥夺再灌注诱导氧化应激损伤 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(2):9-13.
- ZHENG H Z, WANG L S, MENG Y J. Buyang Huanwu decoction inhibits oxygen-glucose deprivation-reperfusion-induced oxidative stress damage in cerebral microvascular endothelial cells by upregulating SIRT1 [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2017, 33(2):9-13.
- [65] 胡小伟, 李琳, 龚莹莹, 等. 补阳还五汤激活 PI3K-Akt 通路促进氧糖剥夺再灌注损伤的脑微血管内皮细胞血管生成 [J]. *浙江大学学报:医学版*, 2022, 51(5):544-551.
- HU X W, LI L, GONG Y Y, et al. Buyang Huanwu Tang activates the PI3K-Akt pathway to promote angiogenesis in cerebral microvascular endothelial cells following oxygen-glucose deprivation and reperfusion injury [J]. *J Zhejiang Univ:Med Sci*, 2022, 51(5):544-551.
- [66] LIANG J, LI F, WEI C, et al. Rationale and design of a multicenter, phase 2 clinical trial to investigate the efficacy of traditional Chinese medicine SaiLuoTong in vascular dementia [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(10):2626-2634.
- [67] 范晓迪, 姚明江, 李澎, 等. 塞络通通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路改善 OGD/R 诱导脑微血管内皮细胞损伤 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(7):1018-1023.
- FAN X D, YAO M J, LI P, et al. Celecoxib ameliorates OGD/R-induced injury in cerebral microvascular endothelial cells by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(7):1018-1023.
- [68] 黄贵, 金凤, 尚津锋, 等. 脑心通胶囊通过铁死亡机制减轻大鼠脑缺血再灌注损伤研究 [J]. *中草药*, 2025, 56(4):1224-1233.
- HUANG G, JIN F, SHANG J F, et al. Naoxintong capsules alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via the ferroptosis mechanism [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(4):1224-1233.
- [69] 王乔悦, 郭虹, 赵步长, 等. 脑心通胶囊对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(10):890-893.
- WANG Q Y, GUO H, ZHANG B C, et al. Effects of Naoxintong capsules on the blood-brain barrier in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2016, 32(10):890-893.
- [70] 刘振权, 徐秋萍, 张文生, 等. 脑心通胶囊对体外模拟脑缺血再灌注损伤大鼠脑微血管内皮细胞的保护作用 [J]. *中国药理学杂志*, 2007, 42(10):733-736.
- LIU Z Q, XU Q P, ZHANG W S, et al. Protective effects of naoxintong capsules on rat cerebral microvascular endothelial cells in an *in vitro* model of cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin Pharm J*, 2007, 42(10):733-736.
- [71] 李丹, 吴思鹏, 侯金才, 等. 丹灯通脑胶囊对脑缺血/再灌注损伤大鼠的保护作用研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(20):1670-1676.
- LI D, WU S P, HOU J C, et al. Protective effect of Dandeng Tongnao capsule (DDTN) on cerebral ischemia reperfusion rats [J]. *Chin Pharm J*, 2019, 54(20):1670-1676.
- [72] 高子茹, 李丹, 汪宁, 等. 丹灯通脑胶囊含药脑脊液对 OGD/R 损伤大鼠脑微血管内皮细胞的保护作用 [J]. *中成药*, 2018, 40(5):1174-1178.
- GAO Z R, LI D, WANG N, et al. Protective effects of Dandeng Tongnao capsule-containing cerebrospinal fluid on microvascular endothelial cells in the brain of OGD/R-damaged rats [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2018, 40(5):1174-1178.
- [73] HUANG Q, QI J, GAO Z, et al. Chemical composition and protective effect of cerebrospinal fluid of Dan-Deng-Tong-Nao capsules on brain microvascular endothelial cells injured by OGD/R [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 283:114705.
- [74] ZHANG S, LIU H, FANG Q, et al. Shexiang Tongxin dropping pill protects against chronic heart failure in mice via inhibiting the ERK/MAPK and TGF- $\beta$  signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:796354.
- [75] BAI Y, ZHANG M, PENG S, et al. Efficacy of Shexiang Tongxin dropping pills in a swine model of coronary slow flow [J]. *Front Physiol*, 2022, 13:913399.
- [76] LU X, YAO J, LI C, et al. Shexiang Tongxin dropping pills promote macrophage polarization-induced angiogenesis against coronary microvascular dysfunction via PI3K/Akt/mTORC1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:840521.
- [77] ZHU L, YANG Y, HUANG Y, et al. Shexiang Tongxin dropping pills protect against ischemic stroke-induced cerebral microvascular dysfunction via suppressing TXNIP/NLRP3 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 322:117567.
- [78] 李艳玲, 丁煌, 杨芙蓉, 等. 黄芪甲苷配伍三七总皂苷对脑缺血大鼠 BMSCs 移植后血管新生的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(21):73-79.
- LI Y L, DING H, YANG F, et al. Effects of astragaloside IV combined with notoginsenosides on angiogenesis following

- bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in rats with cerebral ischemia [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(21): 73-79.
- [79] 陆展辉,李艳玲,孙婧怡,等. 黄芪甲苷配伍三七总皂苷对 OGD/R 大鼠脑微血管内皮细胞屏障功能的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(10): 1786-1792.  
LU Z H, LI Y L, SUN J Y, et al. Effects of astragaloside IV combined with notoginsenosides on the barrier function of cerebral microvascular endothelial cells in OGD/R rats [J]. *Hunan Univ Chin Med*, 2023, 43(10): 1786-1792.
- [80] 杨涛,刘志军,李妍怡,等. 中风膏治疗缺血性中风临床观察[J]. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(4): 83-84.  
YANG T, LIU Z J, LI Y Y, et al. Clinical Observation of stroke ointment in the treatment of ischemic stroke [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2008, 15(4): 83-84.
- [81] HUANG S, GONG T, ZHANG T, et al. Zhongfenggao protects brain microvascular endothelial cells from oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by angiogenesis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 42(2): 222-230.
- [82] 康康,冀书娟,梅海云. 通络救脑注射液对大鼠脑缺血/再灌注神经保护作用的研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(5): 57-59.  
KANG K, JI S J, MEI H Y. Neuroprotective effects of Tongluo Jiunao injection on cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. *Chin J Pract Nerv Dis*, 2016, 19(5): 57-59.
- [83] HUR J, LEE P, KIM M J, et al. Ischemia-activated microglia induces neuronal injury via activation of Gp91phox NADPH oxidase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 391(3): 1526-1530.
- [84] WANG J, LI P T, DU H, et al. Tong Luo Jiu Nao injection, a traditional Chinese medicinal preparation, inhibits MIP-1beta expression in brain microvascular endothelial cells injured by oxygen-glucose deprivation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(1): 151-157.
- [85] LI W, LI X, DU Q, et al. Effect of Tongluojiunao injection made from Sanqi (radix Notoginseng) and Zhizi (fructus Gardeniae) on brain microvascular endothelial cells and astrocytes in an *in vitro* ischemic model [J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34(6): 725-732.
- [86] 陶金喆,张一颖,朱淑青,等. 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 的醒脑静注射液研究热点及趋势的可视化分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2025, 25(3): 289-293.  
TAO J Z, ZHANG Y Y, ZHU S Q, et al. Visual analysis of research hotspots and trends in Xingnao Jing injection using citespace and VOSviewer [J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2025, 25(3): 289-293.
- [87] MA X, YANG Y X, CHEN N, et al. Meta-analysis for clinical evaluation of Xingnaojing injection for the treatment of cerebral infarction [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 485.
- [88] ZHANG Y, QU X, ZHAI J, et al. Xingnaojing injection protects against cerebral ischemia reperfusion injury Via PI3K/Akt-mediated eNOS phosphorylation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, doi: 10.1155/2018/2361046.
- [89] ZHANG Y M, QU X Y, TAO L N, et al. XingNaoJing injection ameliorates cerebral ischaemia/reperfusion injury via SIRT1-mediated inflammatory response inhibition [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 16-24.
- [90] ZHANG Y X, LIANG J W, WAN M X, et al. Overview of pharmacological effects and mechanisms of *salvia miltiorrhiza* polyphenolic acid for injection in treating ischemic stroke [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(8): 1469-1479.
- [91] YUAN Q, WANG J, LI R, et al. Effects of salvianolate lyophilized injection combined with Xueshuantong injection in regulation of BBB function in a co-culture model of endothelial cells and pericytes [J]. *Brain Res*, 2020, 1751: 147185.
- [92] 陈宗军,陈政雄,蔡杨靖. 丹参多酚酸对脑梗死小鼠血管微循环的影响[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(4): 761-766.  
CHEN Z J, CHEN Z X, CAI Y J. Effects of *Salvia miltiorrhiza* polyphenolic acids on microcirculation in cerebral infarction mice [J]. *Drugs Clin*, 2023, 38(4): 761-766.
- [93] 姚子晴,薛子卓,陈璐,等. 注射用丹参多酚酸对氧糖剥夺/复氧复糖小鼠脑微血管内皮细胞血管生成的影响及机制研究[J]. *药物评价研究*, 2023, 46(8): 1645-1651.  
YAO Y Q, XUE Z Z, CHEN L, et al. Effects and mechanisms of *Salvia miltiorrhiza* polyphenolic acid for injection on angiogenesis in cerebral microvascular endothelial cells of mice under oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-rehydration conditions [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(8): 1645-1651.
- [94] LI L H, WANG J S, KONG L Y. Protective effects of Shengmai San and its three fractions on cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(3): 222-230.
- [95] 王世娟,卜芸芸,李凡,等. 益气复脉注射液治疗老年冠心病慢性心力衰竭临床疗效[J]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(7): 119-122.  
WANG S J, BU Y Y, LI F, et al. Clinical efficacy of Yiqi Fumi injection in treating chronic heart failure in elderly patients with coronary heart disease [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2025, 52(7): 119-122.
- [96] CAO G, CHEN H, ZHANG Y, et al. Yiqifumai powder injection ameliorates the oxygen-glucose deprivation-induced brain microvascular endothelial barrier dysfunction associated with the NF- $\kappa$ B and ROCK1/MLC signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 183: 18-28.
- [97] LIU Y, QIN W. Effect of Shuxuetong injection on thrombin and blood rheology of patients with cerebral infarction [J]. *Chin Community Dr*, 2016, 32(11): 102, 104.
- [98] SUN Z, WANG F, GUO H, et al. Shuxuetong injection protects cerebral microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation reperfusion [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(5): 783-793.
- [99] LI R, CUI K, LIU K, et al. Metabolic syndrome in rats is associated with erectile dysfunction by impairing PI3K/Akt/eNOS activity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13464.

[责任编辑 孙丛丛]