

基于文献分析中药皂苷类治疗脑缺血再灌注的作用机制

李紫东, 方晓艳*, 苗明三*
(河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

[摘要] 脑缺血再灌注是一种发病率高、死亡率高的严重脑血管疾病。近年来,以溶栓、取栓为基础的再灌注治疗是缺血性脑卒中患者的主要治疗方法。众多研究表明中药皂苷类成分可有效干预脑缺血再灌注,中药皂苷干预脑缺血再灌注具有多靶点、多途径的特点和显著效果,在治疗与预防脑缺血再灌注上显示巨大的潜力。该文以中国知网文献数据库和万方文献数据库为分析来源,SPSS统计归纳用于治疗脑缺血再灌注的中药皂苷的文献数量、CiteSpace对研究的高频关键词进行聚类分析,阐述用于治疗脑缺血再灌注的中药皂苷的研究热点及研究现状。基于文献分析总结近二十年对中药皂苷治疗脑缺血再灌注的动物实验,中药皂苷通过抗炎作用、抑制氧化应激、免疫调节、保护神经细胞、抑制血栓形成和促进溶栓、保护线粒体、修复血脑屏障等途径治疗脑缺血再灌注,归纳各中药皂苷的具体作用机制、治疗效果和信号通路,为中药皂苷治疗脑缺血再灌注的深入研究、新药研发与临床应用提供理论依据。

[关键词] 脑缺血再灌注; 中药皂苷; 作用机制; 信号通路

[中图分类号] R285;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)05-0194-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221513 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220907.1906.006.html>

[网络出版日期] 2022-09-08 13:19:18

Mechanism of Chinese Medicine Saponins in Treatment of Cerebral Ischemia-reperfusion Based on Literature Analysis

LI Zidong, FANG Xiaoyan*, MIAO Mingsan*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Cerebral ischemia-reperfusion is a serious cerebrovascular disease with high morbidity and mortality. In recent years, reperfusion therapy based on thrombolysis and thrombectomy has been the main treatment method for patients with ischemic stroke. Numerous studies have shown that Chinese medicine saponins can effectively interfere with cerebral ischemia-reperfusion in a multi-target and multi-way manner, which have great potential on the treatment and prevention of cerebral ischemia-reperfusion. Taking China National Knowledge Infrastructure (CNKI) literature database and Wanfang literature database as the analysis sources, this paper used SPSS statistics to summarize the number of papers on the treatment of cerebral ischemia-reperfusion with Chinese medicine saponins and CiteSpace to conduct cluster analysis on the high-frequency keywords of the research, thereby expounding the research hotspots and research status of Chinese medicine saponins in the treatment of cerebral ischemia-reperfusion. Based on literature analysis and summary of animal experiments on the treatment of cerebral ischemia-reperfusion with Chinese medicine saponins in the past two decades, Chinese medicine saponins exerted effects by anti-inflammation, inhibition of oxidative stress, immune regulation, protection of nerve cells, inhibition of thrombosis, promotion of thrombolysis, protection

[收稿日期] 2022-03-30

[基金项目] 国家中医药管理局标准化项目(GZY-FJS-2020-219);河南省重大公益专项(201300310100)

[第一作者] 李紫东,在读硕士,从事药理学研究,E-mail:15353227384@163.com

[通信作者] *方晓艳,教授,博士,从事中药药理学研究,E-mail:fxylele@yeah.net;

*苗明三,教授,博士,从事中药药理教学与研究,E-mail:miaomingsan@163.com;

of mitochondria, blood-brain barrier repairing, and other ways. The specific mechanism, therapeutic effect, and signaling pathway of each Chinese medicine saponin have been summarized in this study, which provide a theoretical basis for the in-depth research, new drug development, and clinical application of Chinese medicine saponins for the treatment of cerebral ischemia- reperfusion.

[Keywords] cerebral ischemia-reperfusion injury; Chinese medicine saponins; mechanism; signaling pathway

脑缺血再灌注(CIRI)是脑缺血后一定时期的血流供应中断可能导致严重的脑功能障碍引起的,CIRI最典型的特征是短暂缺血后再灌注。CIRI病理过程是多因素复杂的连锁反应,是氧化应激、细胞凋亡、炎症反应等多重病理环节交互作用的结果。CIRI可引发各种病理并发症,包括中风、感染、动脉粥样硬化和颅神经损伤等,导致高发病率和死亡率,对长期学习、记忆和认知功能造成障碍。现阶段临床上,治疗CIRI的药物虽种类多,但其不良反应相应较多。因此,找到治疗CIRI的合适且不良反应少,生物活性高的药物十分重要。近年来,中

药皂苷在预防和治疗CIRI已成为当今的研究热点。皂苷是植物界广泛存在的一类结构复杂的化合物,皂苷的结构可分为苷元和糖两个部分,按皂苷配基的结构可分为两类,甾体皂苷与三萜皂苷。中药皂苷在脑缺血的多尺度病理生理机制中具有多重药理作用,包括抗炎作用、抑制氧化应激、免疫调节、保护神经细胞、抑制血栓形成和促进溶栓、保护线粒体、修复血脑屏障等。中药皂苷类可通过多靶点多途径干预CIRI病理生理机制从而发挥重要的抗脑缺血作用。各种中药皂苷对CIRI的具体药理作用见图1。

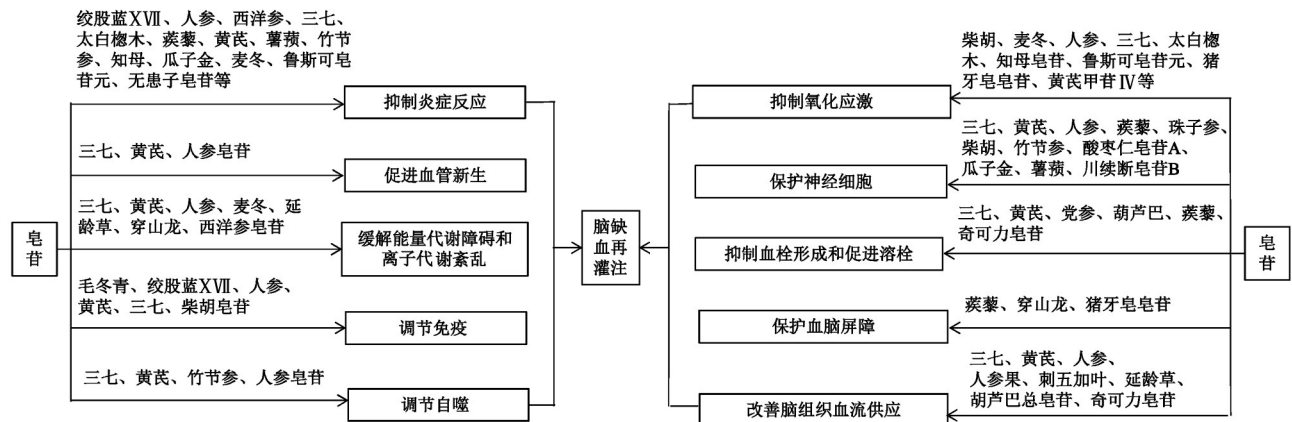


图1 中药皂苷类成分对CIRI的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of traditional Chinese medicine saponins on cerebral ischemia-reperfusion

1 资料与方法

1.1 文献来源 以“皂苷”和“脑缺血再灌注”为主题,时间范围为2002年1月至2022年3月,在中国知网数据库高级检索界面进行搜索,共检索到期刊文献1 058篇;在万方数据库高级检索界面进行搜索,共检索到期刊文献643篇。

1.2 纳入筛选标准 ①排除网络药理学相关文献;②排除硕博论文会议性和综述类的文献;③排除对同一皂苷通路研究的重复文献;④排除研究成分不明确文献。最终筛选出近20年来研究中药皂苷治疗CIRI的全部符合条件的实验文献486篇,将收集的486篇相关信息录入Excel 2013归纳处理,以此作为参考建立中药皂苷治疗CIRI的数据库,进行下

一步研究工作。

1.3 统计分析 使用Excel 2013、使用SPSS Statistics 19.0、CiteSpace 6.1.R1统计学软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 用于治疗CIRI中药皂苷文献数量 用于治疗CIRI中药皂苷共计出现30类,累计出现频率797次,其中频数≥15次共有9种中药皂苷,累计频数677次,占总频数的84.94%,研究频数较高的前5味中药分别是人参皂苷(频数267次,33.50%)、三七皂苷(频数245次,30.74%)、黄芪甲苷(频数36次,4.52%)、毛冬青总皂苷(频数32次,4.02%)、七叶皂苷钠(频数29次,3.64%),见表1。

表1 治疗CIRI中药皂苷研究情况

Table 1 Use of saponins in treatment of cerebral ischemia reperfusion

中药皂苷	文献数/篇	中药皂苷	文献数/篇	中药皂苷	文献数/篇
人参皂苷	267	党参总皂苷	13	延龄草甾体皂苷	3
三七皂苷	245	酸枣仁皂苷A	12	瓜子金皂苷	3
黄芪甲苷	36	麦冬皂苷D	10	葫芦巴总皂苷	3
毛冬青总皂苷	32	竹节参皂苷	10	川续断皂苷B	2
七叶皂苷钠	29	珠子参皂苷	10	穿山龙总皂苷	2
茅莓总皂苷	19	刺五加叶皂苷	10	人参果皂苷	2
薯蓣皂苷元	17	柴胡皂苷A	7	太白楸木总皂苷	1
西洋参茎叶总皂苷	16	知母皂苷B	7	奇可力皂苷	1
蒺藜皂苷	16	鲁斯可皂苷元	4	人参花蕾皂苷	1

2.2 用于治疗CIRI中药皂苷的相关文献关键词分析 将符合标准的486篇全选以Refworks格式导出,并利用CiteSpace 6.1.R1对其关键词进行分析,共提取145个关键词,频数≥15次的为高频关键词,三七皂苷、人参皂苷、CIRI、细胞凋亡、氧化应激等,见表2。应用CiteSpace进行关键词共现分析和聚类分析,Threshold选取36,Font Size选取5,Node Size选取9,所得互作网络见增强出版附加材料。

表2 治疗CIRI中药皂苷研究的高频关键词(频数≥15次)

Table 2 High frequency key words of pharmaceutical saponins in treatment of cerebral ischemia reperfusion (frequency ≥15)

高频关键词	频数/次
panax notoginseng saponin	56
大鼠	48
ginsenoside Rg ₁	36
脑缺血	36
cerebral ischemia-reperfusion	34
reperfusion injury	33
cerebral ischemia	29
细胞凋亡	24
oxidative stress	21
cerebral ischemia-reperfusion injury	20
黄芪甲苷	20
ginsenoside Rb ₁	20
ischemia-reperfusion injury	16
cerebral ischemia reperfusion	16
氧化应激	15

3 中药皂苷类治疗CIRI的作用机制

3.1 抑制炎症反应 CIRI的病理生理机制中,患者脑组织血液循环与神经恢复功能起决定性作用,炎症反应会进一步脑部增加损伤。炎症反应的发展

将致使大量神经元凋亡和坏死。CIRI损伤后激活炎症细胞,分析大量促炎因子。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)通过激活核转录因子- κ B(NF- κ B)增加白细胞介素-6(IL-6)分泌,促进中性粒细胞聚集和渗透,从而破坏血脑屏障。实验研究表明,某些中药皂苷能减轻促炎因子的释放和增加抗炎因子的表达,有效控制炎症反应而减轻CIRI。三七总皂苷^[1]干预的CIRI模型后,脑组织中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、TNF- α 、IL-6含量显著降低,且脑组织中Fe²⁺的明显下降,磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)水平上升,表明其可抑制铁死亡,铁死亡会导致损伤模式相关分子的释放激活固有免疫,释放促炎因子和活化促炎通路加重炎症反应。毛冬青总皂苷^[2]通过调控信号转导和转录激活因子5(STAT5)激活辅助性T细胞(Th)17/调节性T细胞(Treg),提高免疫功能,升高脑组织白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-2(IL-2),降低IL-6水平,从而拮抗炎症级联反应。绞股蓝皂苷X VII^[3]通过对磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路的调控,瓜子金皂苷^[4]通过抑制钠-钾-氯协同转运蛋白1(NKCC1)信号通路,抑制IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的释放从而达到抑制炎症的效果。CIRI损伤后,在大脑组织、血液和胸腺等组织中,会增加炎症小体核糖核酸结合寡聚化结构域样受体家族含pyrin结构域蛋白1(NLRP-1)的表达,NLRP-1介导对细胞氧糖剥夺/复氧(OGD/R)的炎症反应,人参皂苷^[5]通过下调NOX2-NLRP-1,可显著降低OGD/R后肾上腺嗜铬细胞瘤细胞(PC12)中NLRP1、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)和IL-1 β 蛋白表达水平,与IL-1 β 的含量,进而减轻OGD/R导致的神经元损伤。

3.2 抑制氧化应激反应 CIRI后产生的大量自由基对神经细胞有严重的损伤作用,抑制氧化应激反应成为预防缺血损伤的重要手段。柴胡皂苷A是从柴胡中提取的三萜皂苷,柴胡皂苷A可上调信号转导和转录激活因子1(SIRT1)可显著提升超氧化物歧化酶(SOD)活性,丙二醛(MDA)和乳酸脱氢酶(LDH)的含量均显著降低,其不仅通过抑制活性氧的产生来增加抗氧化酶的水平,而且通过抑制脂质过氧化来增加其抗氧化潜力^[6]。由CIRI损伤引起的氧化应激通常会导活性氧(ROS)的过度产生和积累,因此有必要将其去除。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白是一种重要的抗氧化蛋白,作为PI3K/Akt信号通路的一种下游分子,珠子参皂苷^[7]通过调控PI3K/Akt信号通路,对于异常表达的Bcl-2、Bcl-2相关X蛋白(Bax)可以及时清除,升高Bcl-2/Bax比率。增强内源性抗氧化酶,显著降低和维持血液中ROS的平衡,显著增加血液中SOD、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),降低LDH和MDA活性,表明珠子参皂苷能减轻CIRI所致的脂质过氧化损伤。鲁斯可皂苷元上调时钟基因*Per1*、*Clock*和*Bmal1*,进而抑制主动脉内皮细胞的氧化应激反应达到减小损伤的目的^[8]。使用猪牙皂苷可降低MDA活性,并增加SOD活性,抑制ROS的含量来减轻氧化反应^[9]。

3.3 调节自噬 自噬是一种自然过程,降解不必要的或损坏的细胞器和蛋白质,以维持细胞内稳态。缺血性中风后,当脑细胞暴露于缺氧和营养缺乏的危险时,自噬可被激活。在CIRI损伤中,细胞自噬发挥着重要作用,当细胞发生适度自噬时,自噬通过显著减少神经元、胶质细胞和内皮细胞的缺血性损伤来提供神经保护并改善临床结果。但过度自噬可能对脑细胞有害。黄芪甲苷^[10]可增加神经组织中的自噬体,对自噬效应蛋白(Beclin-1)、微管相关蛋白、轻链3 II(LC3 II)表达量有极大的促进作用,表明黄芪甲苷对CIRI损伤大鼠的神经保护作用可能通过激活自噬实现。有实验证明竹节参皂苷^[11]可改善神经功能损伤,减小脑梗死范围,LC3 II/LC3 I降低,上调p62蛋白,可能通过可能通过诱导自噬,来减轻CIRI损伤。人参皂苷Rb₁^[12]可减轻缺血损伤引起的自噬神经元死亡。且表明PI3K/Akt通路的激活有助于人参皂苷Rb₁对过度自噬的抑制作用。西洋参中提取的假人参皂苷F₁₁^[13]促进钙调神经磷酸酶介导的转录因子EB核转位,减轻了脑缺血时自噬-溶酶体途径的功能障碍。可

明显减轻大鼠的缺血性脑损伤。

线粒体在人体能量代谢方面发挥核心作用,具有生产细胞能量、维持钙稳态与调节活性氧等重要功能。线粒体自噬是一种选择性自噬,由于体内代谢失衡导致神经元死亡,通常与线粒体功能障碍有关。当机体受到不利的外界刺激时,可发生选择性线粒体自噬。线粒体功能障碍会导致氧化应激反应和细胞损伤加重,线粒体自噬是通过消除有障碍的线粒体来控制线粒体总量。人参皂苷Rg₁可持续促进正常线粒体生物生成,可能通过促进三磷酸腺苷(ATP)的产生来缓解线粒体功能障碍,并且通过线粒体自噬受体的激活来清除,从而减少线粒体产生ROS减轻损伤^[14]。

3.4 修复血脑屏障 血脑屏障损伤是脑水肿和出血性转化的重要原因,导致神经元死亡。星形胶质细胞参与神经元的营养供应,抗氧化应激,星形胶质细胞通过分泌一系列炎症因子参与中枢神经系统炎症反应的调节,TNF- α 、IL-6和IL-1 β 可以触发炎症和免疫反应,增加白细胞浸润,产生自由基和兴奋性氨基酸,破坏血脑屏障,引发并促进炎症、细胞毒性、凝血等反应和多种凋亡途径,加重血脑屏障损伤。减轻CIRI后血脑屏障的损伤,有效地控制这一生理病理过程,对于脑缺血的治疗及预后具有重要意义。经试验研究知母皂苷可明显降低脑组织伊文思蓝含量,下调水通道蛋白-4(AQP-4)蛋白水平,起到稳定血脑屏障通透性增加的作用^[15]。NF- κ B对脑卒中后血脑屏障的破坏有重要作用,抑制NF- κ B活性可降低基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达和活性,从而减轻脑卒中后血脑屏障的损伤,相关研究报道人参皂苷Rd可能通过抑制蛋白酶活性,进而抑制NF- κ B/MMP-9通路,减轻脑缺血所致血脑屏障损伤的发病机制^[16]。闭合小环蛋白1(ZO-1)、闭合小环蛋白2(ZO-2)、咬合蛋白(Occludin)都存在于内皮细胞的胞质面,与血脑屏障的开放与关闭状态有关,三七总皂苷,黄芪甲苷IV对ZO-1、ZO-2、Occludin表达有较大促进作用,更好的维持血脑屏障的通透性和稳定性,以此达到减轻损伤的目的^[17]。

3.5 促进血管新生 血管新生是指在原有血管的基础上重新生成新生血管的过程。缺血损伤后,缺血区可发生代偿性血管生成,进而促进缺血区神经功能的修复^[18]。研究表明,损伤后高密度新生血管的形成有助于促进患者功能的恢复,延长患者的生存时间。血管生成的过程涉及多种基因和血管生

成因子,骨髓间充质干细胞(BMSCs)可分化为多种类型的细胞,有助于组织的再生,可在脑CIRI损伤后发挥神经保护作用^[19]。黄芪甲苷IV与三七总皂苷^[20]配伍靶向改善脑缺血后受损血管并促进血管新生,促进BMSCs的存活,提高脑缺血后神经细胞的存活率,刺激神经功能的恢复,从而改善脑缺血后的微环境。PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路对促进细胞周期和细胞增殖至关重要,在血管生成中恢复神经再生的功能,人参皂苷Rg₁^[21]通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路增加血管内皮生长因子(VEGF)的表达,从而促进缺血后脑血管的生成。层黏连蛋白(LN)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)对促进血管新生起积极作用。使用三七皂苷后LN^[22]逐渐升高,HIF-1 α ^[23]水平下调,微血管管周水肿程度较模型组逐渐减轻,细胞器结构良好。表明了LN的增加会带来微循环恢复,血管新生,改善神经功能,减小损伤。M2型小胶质细胞可通过分泌胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、VEGF和脑源性神经营养因子(BDNF)促进神经生成和血管生成,黄芪甲苷IV^[24]可以促进小胶质细胞从M1向M2极化,促进梗死周围区域的神经生成和血管生成。

3.6 缓解能量代谢障碍和离子代谢紊乱 在脑缺血后病理包括脑内ATP含量减少,产生超氧阴离子和羟自由基发生脂质过氧化反应,影响线粒体功能,从而影响能量代谢。相关报道中,黄芪甲苷、人参皂苷Rb₁、Rg₁和三七皂苷R₁^[25]均能升高脑组织中ATP含量,有效的改善脑组织能量代谢。人参皂苷Rc^[26]通过激活SIRT1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (PGC1 α)信号通路降低线粒体损伤和凋亡,显著促进心肌细胞和神经元线粒体的生物生成,增加电子传递链复合物II/IV的水平,同时增加了ATP生成、葡萄糖摄取以及己糖激酶I/II和线粒体丙酮酸载体I/II的水平,促进能量代谢,改善心脏和神经保护功能。三七总皂苷可增强脑缺血损伤的保护作用,其机制为改善脑缺血损伤的早期能量代谢,通过抑制c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号转导的线粒体凋亡途径缓解延迟凋亡^[27]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)是电子传递链中产生能量的重要辅酶,可促进细胞增殖、分化,改善能量代谢。三七皂苷R₁能显著恢复脑血流,改善线粒体能量代谢,促进血管生成^[28]。

3.7 其他 CIRI发生后常导致脑微血管闭塞^[29],抑制血栓形成和促进溶栓是中药皂苷类成分的功能之一,利用微生物发酵三七皂苷^[30]可以升高栓塞颈

动脉再通数和血管的持续再通率,降低颈动脉持续栓塞率,抑制血小板聚集,达到血栓的形成和促进溶栓;奇可力皂苷明显降低大鼠的脑梗死面积,抑制其血小板聚集率,且延长凝血时间^[31]。抑制神经细胞凋亡对脑缺血损伤有显著的益处^[32],酸枣仁皂苷A会使缺血侧脑海马区谷氨酸(Glu)及细胞凋亡均明显降低,而 γ -氨基丁酸(GABA)在各时间点均明显升高,从而减轻神经元损伤^[33]。蒺藜总皂苷调控细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)和细胞周期依赖性激酶4(CDK4)蛋白,抑制血栓形成、改善血液流变学,神经元凋亡率明显下降^[34]。刺五加叶皂苷^[35]、人参果皂苷^[36]也从改善血液流变学角度降低脑缺血大鼠全血黏度、血浆黏度、红细胞比容等血液指标。

经归纳总结分析,中药皂苷从抗炎作用、抑制氧化应激、免疫调节、保护神经细胞、抑制血栓形成和促进溶栓、保护线粒体、修复血脑屏障等方面干预CIRI。各种中药皂苷类成分对CIRI的作用机制、主要检测指标及信号通路见表1。

4 中药皂苷类对CIRI的治疗效果

中药皂苷类是通过多途径、多靶点共同调控治疗CIRI。目前,市场上已有治疗CIRI多数主要成分为中药皂苷类成分的中成药。如灯盏生脉胶囊^[63],常用于恢复期阶段,主要成分包括三七皂苷类、人参皂苷、麦冬皂苷、竹节参皂苷、太白楸木皂苷、绞股蓝皂苷X VII等,显著改善学习记忆能力、促进血液循环、血管生成、抑制炎症因子。参附注射液^[64]里含人参皂苷和乌头类生物碱,常用于治疗心脑血管疾病,具有益气温阳,舒张血管、抑制炎症等功效。三七通舒胶囊^[65]的主要活性成分三七三醇皂苷,可降低脑血管阻力,抑制血小板聚集,进而抑制血栓形成,改善微循环等作用。注射用血栓通含有三七皂苷、人参皂苷,临床上可改善患者脑微循环环境、保护神经损伤等^[66]。多种中药皂苷联合对CIRI具有更好的治疗效果,黄芪总皂苷和三七总皂苷配伍^[67]可显著降低大鼠脑梗死面积,三七皂苷阻断内质网释钙,黄芪皂苷抑制异丙肾上腺素引起的肌浆网的释钙,从不同机制相互促进达到降低CIRI损伤;黄芪甲苷和麦冬皂苷^[68]联合通过作用于大鼠星胶质细胞和微血管内皮细胞,促进神经干细胞的增殖和分化;有报道中将名方小柴胡汤中柴胡皂苷联合黄芩苷^[69]可维持Th1/Th2细胞失衡减小CIRI损伤。

5 讨论与展望

通过CiteSpace 6.1.R1对纳入相关文献的关键

表1 中药皂苷类成分对CIRI的作用机制、主要检测指标及信号通路

Table 1 Mechanisms, main indicators and signaling pathways of saponins from traditional Chinese medicine on cerebral ischemia-reperfusion

中药皂苷	作用机制	主要指标	相关信号通路及分子
三七皂苷	抑制氧化应激、炎症反应、促进血管新生、缓解能量代谢障碍和离子代谢紊乱、调节免疫、调节自噬、抑制血栓形成和促进溶栓、保护神经细胞、改善脑组织血流供应	下调脑组中MDA和Fe ²⁺ 含量,上调谷胱甘肽(GSH)含量和GPX4水平	NLRP3/IL-1 β 通路、cGAS/STING/NF- κ B通路 ^[37] 、Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B ^[38] 、Notch通路 ^[39] 、PI3K/Akt通路 ^[40]
猪牙皂苷	抗炎、抗氧化应激、保护血脑屏障	IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MDA、NO含量均降低,一氧化氮合酶(NOS)活性被抑制,SOD活性显著增强 ^[9]	
延龄草甾体皂苷	缓解能量代谢障碍和离子代谢紊乱	神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和缝隙连接蛋白(Cx43)表达显著降低,Wnt3a/Dvl3表达增加	Wnt3a/Dvl3、单磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMPK)/SIRT1通路 ^[41]
黄芪甲苷	抑制氧化应激、炎症反应、促进血管新生、缓解能量代谢障碍和离子代谢紊乱、调节免疫、调节自噬、抑制血栓形成和促进溶栓、改善脑组织血流供应	促进BDNF和胶质细胞源性神经生长因子(GDNF)蛋白表达	Wnt/ β -catenin通路 ^[42] 、Nrf2/HO-1通路 ^[43] 、Notch通路 ^[44] 、Akt/mTOR通路 ^[45]
川续断皂苷B	保护神经细胞	抑制线粒体自噬相关因子1(Mul1)、线粒体动力相关蛋白1(Drp1)、升高Mfn2 ^[46]	
柴胡皂苷A	抑制氧化应激、保护神经细胞	上调SIRT1水平	磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(p-CREB)/BDNF通路 ^[47]
人参皂苷	抑制氧化应激、炎症反应、促进血管新生、缓解能量代谢障碍和离子代谢紊乱、调节免疫、调节自噬、抑制血栓形成和促进溶栓、保护神经细胞、改善脑组织血流供应	上调核转录因子E ₂ 相关因子2(Nrf2)的表达,维持血红素加氧酶-1(HO-1)的高表达	Nrf2/ARE通路 ^[48] 、HIF-1 α /VEGF通路 ^[49] 、JAK2/STAT3通路 ^[50]
毛冬青总皂苷	调节免疫、抑制氧化应激、炎症反应	p-STAT5/STAT5、叉头蛋白P3(FoxP3)表达显著上升	STAT5通路 ^[2]
鲁斯可皂苷元	抑制氧化应激、炎症反应	上调时钟基因Per1、Clock和Bmall mRNA和蛋白表达 ^[8]	
麦冬皂苷	抑制氧化应激、炎症反应、缓解能量代谢障碍和离子代谢紊乱	降低大鼠心肌细胞(H9c2)的凋亡率	Caspase-3通路、PI3K/Akt、e NOS/NO通路 ^[51]
瓜子金皂苷	抑制炎症反应	降低NKCC1 mRNA的表达 ^[4]	
竹节参皂苷	抑制氧化应激、炎症反应、保护神经细胞	激活AMPK和SIRT1,降低GFAP、GAP-43 ^[52]	
穿山龙总皂苷	缓解能量代谢障碍和离子代谢紊乱、保护血脑屏障	升高血清中SOD活性,降低MDA含量 ^[53]	
绞股蓝皂苷	抑制炎症反应、调节免疫	下调Akt和PI3K的表达	PI3K/Akt通路 ^[3]
薯蓣皂苷元	抑制氧化应激、炎症反应、保护神经细胞	TLR4、髓样分化因子88(MyD88)及 β 干扰素TIR结构域衔接蛋白(TRIF)降低	TLR4-MyD88/TRIF通路、PI3K/Akt ^[54] 通路
珠子参皂苷	抑制氧化应激、炎症反应、保护神经细胞	上调脑组织中p-PI3K、p-Akt、Bcl-2蛋白表达和升高Bcl-2/Bax	PI3K/Akt通路 ^[7]
太白穗木总皂苷	抑制氧化应激、炎症反应	磷酸化核转录因子- κ B抑制蛋白 α (p-I κ B α)表达明显降低,NF- κ B核转位减少 ^[55]	NF- κ B通路

续表 1

中药皂苷	作用机制	主要指标	相关信号通路及分子
西洋参茎叶总皂苷	抑制炎症反应、抑制血栓形成	抑制脑组织中 TNF- α 、IL-1 β 、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的表达水平 ^[56]	
知母皂苷 B	抑制氧化应激、炎症反应	下调 AQP-4 和 IL-6、IL-1 β 、TNF- α ^[57]	
党参总皂苷	抑制氧化应激、炎症反应、保护神经细胞、抑制血栓形成和促进溶栓	抑制 Nos3 及 Nos2 的 mRNA 表达 ^[58]	
蒺藜皂苷	抑制氧化应激、炎症反应、保护神经细胞、保护血脑屏障	降低 NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β 表达	过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) γ 、NF- κ B 通路 ^[59]
PPAR 胡芦巴总皂苷	抑制血栓形成和促进溶栓、改善脑组织血流供应	延长小鼠凝血时间, 抑制血小板聚集率, 降低血黏度 ^[60]	
刺五加叶皂苷	抑制氧化应激、炎症反应、改善脑组织血流供应	降低血浆黏度、血浆纤维蛋白原浓度、血沉、抑制血小板黏附、聚集功能 ^[35]	
奇可力皂苷	抑制血栓形成和促进溶栓、改善脑组织血流供应	抑制血小板聚集性凝血因子的活性 ^[31]	
茅莓总皂苷	抗氧化应激、保护神经细胞	SOD、GSH-Px 活力提高, MDA 生成减少 ^[61]	
酸枣仁皂苷 A	保护神经细胞	抑制脑组织谷氨酸免疫组化阳性细胞的表达 ^[33]	
无患子皂苷	抑制炎症反应	降低 TNF- α 、IL-1 β ^[62]	

词分析发现,在中药皂苷治疗 CIRI 的研究中从抑制氧化应激反应切入的最多。CIRI 损伤后会产生大量氧化因子,损伤血脑屏障、免疫系统、形成血栓、造成能量离子代谢紊乱等。持续的炎症反应可能导致短暂性神经元细胞死亡,中性粒细胞向毛细血管内皮细胞迁移和黏附,并导致神经功能丧失。随着国家对中医药的支持,人们对中医药也越来越重视,中药具有活性强,不良反应少,且防患于未然的特点,中医药和西医药相互补充、充分协调发展是当下的必然要求。

5.1 中药皂苷广泛的药理作用 近年来对中药皂苷有了更深入的研究,中药皂苷类成分对心脑血管类疾病疗效显著,有降血压血脂、抗血栓、心律失常等药理作用,研究发现中药皂苷类成分不仅对心脑血管类疾病具有治疗效果,并且可以抗肿瘤^[70]、治疗糖尿病^[71]、治疗肺部疾病^[72],有利于改善肠道菌群环境、提高益生菌,治疗相关肠道疾病^[73]等。

5.2 中药皂苷通过多靶点、多途径治疗 CIRI CIRI 的病因及其病理生理机制复杂多样,中药皂苷的多途径、多靶点、生物活性强的优点对治疗 CIRI 起到至关重要的作用。虽然治疗 CIRI 的中药皂苷种类繁多,但其研究机制明确的皂苷不多,通过对用于

治疗 CIRI 中药皂苷文献数量统计发现国内外对三七皂苷、人参皂苷、黄芪甲苷、麦冬皂苷的研究较为透彻,其治疗 CIRI 参与的机制通路具体有:三七皂苷参与调节 NLRP3/IL-1 β 通路、cGAS/STING/NF- κ B 通路、TLR4/NF- κ B、Notch 通路、PI3K/Akt 通路等;黄芪甲苷参与调节 Wnt/ β -catenin 通路、Nrf2/HO-1 通路、Notch 通路、Akt/mTOR 通路等;人参皂苷参与调节 Nrf2/ARE 通路、HIF-1 α /VEGF 通路、JAK2/STAT3 通路等;麦冬皂苷参与调节 Caspase-3 通路、PI3K/Akt、eNOS/NO 通路等。

5.3 中药皂苷治疗 CIRI 展望 中药皂苷所涉及的分子机制复杂,其他中药皂苷对 CIRI 的作用机制与通路较为模糊,不够明确,仍具有较大的研究潜力。不同剂量配伍的皂苷具有一定的协同作用,研究各类中药皂苷治疗 CIRI 的最佳剂量与配伍皂苷的最佳剂量比,结合血清化学及靶器官成分分析是当前研究所需。且现有动物药理实验研究中给药时多以灌胃的形式给药,目前临床上治疗脑部疾病的药物主要依赖于脑植入和脑内注射,这些给药方式不仅感染风险高,而且对患者造成严重创伤。这些缺点归因于血脑屏障的存在,开发可穿过血脑屏障的有效药物递送方法对于治疗 CIRI 至关重要。应更

加注意药物在大脑中的作用效率,使用静脉注射和脑靶向给药的载体可使一些药物穿过血脑屏障。在具有脑靶向能力的纳米粒子中封装药物被认为是最有前途的方法之一。脂质体是将药物包封于类脂制双分子层内,形成的微型泡囊,脂质体作为药物载体在治疗 CIRI 的靶向给药治疗方面极有潜力。脂质体的优点有很多,具有靶向性、安全性、缓释作用,在药物载体方面脂质体要比普通载体浓度高,还可以降低药物的毒性,提高稳定性。黄芩苷(BA)脂质体给药后可有效到达海马体,改善神经功能缺损,减少梗死体积,有效改善 CIRI,使用 BA 脂质体经鼻给药会发挥更好的神经保护作用^[74]。中药皂苷治疗 CIRI 的作用,不仅是现代医学的研究成果,更充分体现了中医学中异病同治的治则和整体观念。也启示中药的发展需要以现代科学技术为工具,以中医药理论为指导,通过先进技术发掘传统医药之新用。为进一步扩大临床应用奠定基础。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 王林琳,康智能,刘文鹏,等. 三七总皂苷抑制铁死亡和炎症反应减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(3):296-300.

[2] 曹利华,赵院院,白明,等. 基于 STAT5 信号通路调控 Treg 免疫功能的毛冬青总皂苷抗脑缺血炎症损伤的分子机制研究[J]. 中华中医药杂志,2021,36(9):5477-5481.

[3] 王文杰,舒升,徐煜彬,等. 绞股蓝皂苷 X VII 调控 PI3K/Akt 信号通路对脑缺血再灌注模型大鼠的保护作用[J]. 中华中医药学刊,2021,39(3):233-236,276-278.

[4] 孙健淇,付旭阳,张若琛,等. 瓜子金皂苷己对脑缺血再灌注损伤大鼠 NKCC1 及炎症因子表达的影响[J]. 包头医学院学报,2021,37(4):59-63.

[5] 黄茸茸,陆松侠,孙玲玲,等. 人参皂苷 Rg₁ 下调 NOX2-NLRP1 减轻 PC12 细胞缺氧再复氧损伤的作用[J]. 中国药理学通报,2021,37(8):1068-1075.

[6] 马大亮,崔红莉,荣卫江,等. 柴胡皂苷 A 减轻脑缺血再灌注大鼠海马神经元损伤[J]. 中国临床解剖学杂志,2021,39(5):569-574.

[7] 段晋宁,向常清,钱爱红,等. 珠子参皂苷通过激活 PI3K/Akt 通路对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2019,24(7):750-758.

[8] 张三利,盛明月,吴琪,等. 鲁斯可皂苷元对脑缺血再灌注损伤小鼠时钟基因的调控作用[J]. 中国药理学

与毒理学杂志,2021,35(7):502-506.

[9] 董娜娜,陈晓兰,邓秘莉,等. 基于偏最小二乘法分析猪牙皂不同组分对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国现代应用药学,2022,39(2):141-146.

[10] 李媛,靳晓飞,周晓红,等. 黄芪甲苷对脑缺血/再灌注损伤大鼠细胞自噬的影响[J]. 中国病理生理杂志,2018,34(11):2037-2042.

[11] 黄亚光,欧炳金,冯家腾,等. 竹节参总皂苷调节大鼠海马区自噬减轻脑缺血再灌注损伤[J]. 中成药,2020,42(7):1721-1726.

[12] LUO T, LIU G, MA H, et al. Inhibition of autophagy via activation of PI3K/Akt pathway contributes to the protection of ginsenoside Rb₁ against neuronal death caused by ischemic insults[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(9):15426-15442.

[13] FU X, LIU Y, ZHANG H, et al. Pseudoginsenoside F₁₁ ameliorates the dysfunction of the autophagy-lysosomal pathway by activating calcineurin-mediated TFEB nuclear translocation in neuron during permanent cerebral ischemia[J]. Exp Neurol, 2021, 338:113598.

[14] XU H T, NING N C, XIANG L. Ginsenoside Rg₁ improves ischemic brain injury by balancing mitochondrial biogenesis and mitophagy[J]. Tropical J Pharmaceut Res, 2017, 16(10):2469-2475.

[15] 丁玲,胡毅,刘洁,等. 知母皂苷对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药学,2018,35(12):1821-1825.

[16] ZHANG X, LIU X, HU G, et al. Ginsenoside Rd attenuates blood-brain barrier damage by suppressing proteasome-mediated signaling after transient forebrain ischemia[J]. Neuroreport, 2020, 31(6):466-472.

[17] 丁煌,唐三,杨筱倩,等. 冰片配伍黄芪甲苷与三七总皂苷对脑缺血/再灌注后血脑屏障通透性的影响[J]. 中国药理学通报,2019,35(11):1516-1523.

[18] LIANG C, NI G X, SHI X L, et al. Astragaloside IV regulates the HIF/VEGF/Notch signaling pathway through miRNA-210 to promote angiogenesis after ischemic stroke[J]. Restor Neurol Neurosci, 2020, 38(3):271-282.

[19] LIU X, ZHANG M, LIU H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate cerebral ischemia-reperfusion injury-induced neuroinflammation and pyroptosis by modulating microglia M1/M2 phenotypes[J]. Exp Neurol, 2021, 341:113700.

[20] 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.
- [21] CHEN J, ZHANG X, LIU X, et al. Ginsenoside Rg₁ promotes cerebral angiogenesis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in ischemic mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: 1724-18.
- [22] 林军,梁萍,黄清,等.三七总皂苷对脑缺血再灌注大鼠神经血管单元的影响[J].*中国药业*, 2019, 28(13):10-14.
- [23] 徐士欣,马惠宁,王成益,等.三七总皂苷对脑缺血再灌注损伤大鼠缺氧诱导因子1 α 和基质金属蛋白酶表达的影响[J].*中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(8):859-862.
- [24] LI L, GAN H, JIN H, et al. Astragaloside IV promotes microglia/macrophages M2 polarization and enhances neurogenesis and angiogenesis through PPAR γ pathway after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107335.
- [25] 黄小平,王蓓,邱咏园,等.黄芪甲苷、人参皂苷 Rg₁、Rb₁和三七皂苷 R₁抗小鼠脑缺血再灌注氧化应激损伤和促进能量代谢的配伍研究[J].*湖南中医药大学学报*, 2014, 34(7):5-11.
- [26] HUANG Q, SU H, QI B, et al. A SIRT1 Activator, ginsenoside Rc, promotes energy metabolism in cardiomyocytes and Neurons [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(3): 1416-1427.
- [27] HUANG X P, TAN H, CHEN B Y, et al. Combination of total *Astragalus* extract and total *Panax notoginseng* saponins strengthened the protective effects on brain damage through improving energy metabolism and inhibiting apoptosis after cerebral ischemia-reperfusion in mice[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(6):445-452.
- [28] ZHU T, XIE W J, WANG L, et al. Notoginsenoside R₁ activates the NAMPT-NAD⁽⁺⁾-SIRT1 cascade to promote postischemic angiogenesis by modulating Notch signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111693.
- [29] HAN J Y, LI Q, MA Z Z, et al. Effects and mechanisms of compound Chinese medicine and major ingredients on microcirculatory dysfunction and organ injury induced by ischemia/reperfusion[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 177:146-173.
- [30] 刘韬,朱万芸.微生物发酵三七皂苷抗脑缺血和抗血栓形成作用的研究[J].*医学食疗与健康*, 2020, 18(10):1-4,22.
- [31] 李晶,昌友权,曲红光,等.奇可力皂苷抗脑缺血作用研究[J].*食品科学*, 2005, 26(8):392-394.
- [32] XIAO B, CHAI Y, LV S, et al. Endothelial cell-derived exosomes protect SH-SY5Y nerve cells against ischemia/reperfusion injury[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4): 1201-1209.
- [33] 吴云虎,陆晖,张永全.酸枣仁皂苷 A 对大鼠脑缺血海马区氨基酸递质水平及细胞凋亡的影响[J].*浙江中西医结合杂志*, 2009, 19(7):403-405.
- [34] 王璟,卢敏.蒺藜总皂苷对缺血再灌注损伤大鼠视网膜神经细胞凋亡的影响[J].*湖北科技学院学报:医学版*, 2015(3):194-196.
- [35] 姜红玉,睢大员,于晓风,等.刺五加叶皂苷对实验性脑缺血大鼠血液流变学及血小板功能的影响[J].*吉林大学学报:医学版*, 2004, 30(3):384-386.
- [36] 刘力,徐华丽,曲绍春,等.人参皂苷注射液对大鼠实验性脑缺血的保护作用[J].*中国老年学杂志*, 2006, 26(9): 1242-1244.
- [37] 吴艺帆,傅晨,罗超琴,等.三七总皂苷调控 cGAS/STING/NF- κ B 通路对急性脑梗死大鼠炎症反应的影响[J].*北京中医药*, 2021, 40(10):1061-1065.
- [38] 周玉嘉,张允岭,周晶,等.三七总皂苷对脑缺血再灌注大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路及炎性细胞因子的影响[J].*中国中医急症*, 2021, 30(8):1340-1344.
- [39] 欧阳波,刘晓丹,杨筱倩,等.冰片配伍黄芪甲苷和三七总皂苷通过 Notch 信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤模型的神经保护作用[J].*中草药*, 2020, 51(23):5990-5997.
- [40] 贾壮壮,袁庆,陈红阳,等.丹参多酚酸配伍三七总皂苷通过调节 PI3K/Akt 信号通路对大鼠脑缺血/再灌注损伤神经元凋亡的影响[J].*中国药理学通报*, 2020, 36(9):1214-1220.
- [41] 李慢中,欧阳俊摇,杨乐,等.延龄草甾体皂苷对脑缺血大鼠星形胶质细胞 GFAP/Cx43 及 Wnt3a/Dvl3 信号通路的影响[J].*中国中医药信息杂志*, 2022, 29(5):75-80.
- [42] 徐玥玮,王丽,高晓明,等.黄芪甲苷对局灶性脑缺血后适应中 Wnt/ β -catenin 信号通路关键因子表达的影响[J].*贵州医科大学学报*, 2022, 47(2):171-178.
- [43] 鄢宇梅,米佳佳,付英豪,等.基于 Nrf2/HO-1 通路的黄芪-灯盏细辛成分配伍对缺氧缺糖 PC12 细胞氧化损伤研究[J].*中药药理与临床*, 2022, 38(2): 159-164.
- [44] 欧阳波,刘晓丹,杨筱倩,等.冰片配伍黄芪甲苷和三七总皂苷通过 Notch 信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤模型的神经保护作用[J].*中草药*, 2020, 51(23):5990-5997.
- [45] 史楠,张燕,李晋峰,等.黄芪甲苷通过 AKT-mTOR 信号通路促进脑缺血的自噬改善脑缺血再灌注损伤[J].*中国临床神经科学*, 2017, 25(6):601-612.
- [46] 任凯迪,彭紫梅,罗秀菊,等.川续断皂苷 B 抑制线粒体 E₃ 泛素连接酶 1 减轻缺血性中风大鼠脑损伤[J].

- 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 795.
- [47] WANG A R, MI L F, ZHANG Z L, et al. Saikosaponin A improved depression-like behavior and inhibited hippocampal neuronal apoptosis after cerebral ischemia through p-CREB/BDNF pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 403: 113138.
- [48] 王睿智, 陈志文, 邵乐, 等. 人参皂苷 Rb₁ 通过调控 Nrf2/ARE 信号通路抗氧糖剥夺/复氧后神经细胞焦亡的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(10): 1383-1390.
- [49] 石智珍, 白宇, 程记伟, 等. 人参皂苷通过调节 HIF-1 α -VEGF 通路对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *四川中医*, 2019, 37(6): 43-46.
- [50] 余录, 胡光强, 陈碧琼, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对大鼠脑缺血再灌注 JAK2/STAT3 信号转导通路的影响 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(17): 1932-1934.
- [51] 高龙龙, 尹丽君, 孟祎凡, 等. 麦冬及其有效成分抗心脑血管疾病的药理研究进展 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(13): 182-185.
- [52] 王敏, 张秋霞, 邹海艳, 等. 竹节参总皂苷对慢性脑缺血大鼠海马 GFAP、GAP-43 表达的影响 [J]. *世界中医药*, 2013, 8(2): 183-185.
- [53] 杨璐平, 刘方永, 徐凯, 等. 穿山龙总皂苷对脑缺血损伤大鼠的保护作用 [J]. *泰山医学院学报*, 2020, 41(11): 817-821.
- [54] 王春燕, 黄萍, 张朕华. 3 β -双水杨酰薯蓣皂苷元对脑缺血/再灌注损伤大鼠的梗死体积及 PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(12): 1672-1675.
- [55] 刘学红, 潘阳, 王剑波. 太白橐木总皂苷对小鼠脑缺血/再灌注的脑保护作用机制 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(11): 1360-1365.
- [56] 王爱华, 王丽丽, 刘英梅, 等. 西洋参茎叶总皂苷对大鼠局灶性脑缺血损伤及其炎症反应的影响 [J]. *中南药学*, 2019, 17(4): 522-526.
- [57] 吴非, 郭胜蓝, 程玉芳, 等. 知母总皂苷对大鼠脑缺血及再灌注损伤的保护作用 [J]. *中国药学杂志*, 2006, 41(9): 668-671.
- [58] 龚其海, 谭丹枫, 李菲, 等. 党参总皂苷对大鼠局灶性脑缺血性损伤的保护作用 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(5): 339-342.
- [59] 翟凤国, 李厚忠, 周福波, 等. 蒺藜皂苷对局灶性脑缺血大鼠脑组织 PPAR γ 和 NF- κ B 炎症信号途径表达的影响 [J]. *医学综述*, 2015, 21(24): 4539-4540, 4546.
- [60] 李琳琳, 冉新建, 毛新民, 等. 胡芦巴总皂苷对脑缺血保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2001, 17(1): 92-94.
- [61] 张旭, 李彬, 高博闻, 等. 茅莓化学成分及药理活性研究 [J]. *中医学报*, 2014, 29(9): 1332-1334.
- [62] 刘金林, 龙子江, 张道福, 等. 无患子皂苷对脑缺血再灌注损伤模型大鼠炎症因子的影响 [J]. *中医药临床杂志*, 2011, 23(7): 635-637.
- [63] 曹光昭, 徐核, 张毅, 等. 灯盏生脉胶囊抗慢性脑缺血的分子作用机制分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(7): 49-56.
- [64] 李艳, 陈雨, 杨柳, 等. 参附注射液治疗心脑血管疾病相关物质基础及作用机制研究进展 [J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(4): 499-503.
- [65] 臧卫平, 张志军, 封倩, 等. 盐酸氟西汀联合三七通舒胶囊对缺血性脑卒中老年患者 NIHSS 评分及血清 CGRP、IGF-1 水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19): 4178-4181.
- [66] 袁庆, 殷孟兰, 赵磊, 等. 注射用血栓通对脑缺血损伤的药理研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(16): 2521-2524.
- [67] 任周新, 李丽, 李君, 等. 黄芪总皂苷和三七总皂苷配伍对大鼠局灶性脑缺血的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2006, 12(12): 56-58.
- [68] 万凤, 刘峻崎, 田沫, 等. 黄芪甲苷、麦冬皂苷作用于大鼠星形胶质细胞和脑微血管内皮细胞对中风后神经干细胞增殖和分化的影响 [J]. *中国民康医学*, 2015(14): 174.
- [69] 董利平, 崔玉环, 赵宝民, 等. 柴胡皂苷 d 联合黄芩苷对大鼠缺血/再灌注损伤中 Th1/Th2 平衡的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(16): 3918-3920.
- [70] 杨先浩, 陈涛. 中药皂苷类成分抗肿瘤的作用机制 [J]. *生命的化学*, 2020, 40(8): 1375-1381.
- [71] 汪悦, 郭颖华. 中药皂苷类化合物治疗糖尿病肾病研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(5): 114-117.
- [72] 吴朋, 李银华, 谭心海, 等. 桔梗总皂苷对支气管肺发育不良新生大鼠肺损伤的作用及机制研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(5): 52-57.
- [73] 王新红, 张迟, 刘琳, 等. 皂苷类成分与肠道菌群相互作用研究进展 [J]. *中成药*, 2021, 43(7): 1834-1839.
- [74] LI X, LI S, 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.

[责任编辑 顾雪竹]