

- [10] 王硕,李明,卢艳,等. 补肾益精填髓方结合苯磺酸左氨氯地平片治疗老年原发性高血压临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2021,43(9):847-851.
- [11] 金·李东垣. 脾胃论[M]. 李年顺,校注. 北京:中国中医药出版社,2007:73.
- [12] 赵义纯,任扬,陆曙. 半夏白术天麻汤合桃红四物汤加味治疗后循环缺血眩晕(痰瘀内阻证)的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2021,30(9):1620-1622.
- [13] 董有康,沈燕,徐磊,等. 从“筋”论刺治疗颈源性眩晕的临床研究[J]. 河北中医,2018,40(11):1725-1728.
- [14] 王博深,张玉龙,鲍婷婷,等. 李跃华运用舒筋通络方治疗椎-基底动脉供血不足眩晕经验[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(9):34-37.
- [15] 王淑澜,傅立新,王恒一,等. 傅立新采用调中通关松筋法治疗眩晕病的临床思路[J]. 中国针灸,2022,42(9):1049-1052.
- [16] 李玉超. 武术套路中形、神、意的文化内涵及应用研究[J]. 武术研究,2018,3(3):34-37.
- [17] 孙利兵,郑智英,王斌全,等. 前庭康复训练对良性阵发性位置性眩晕复位后残余症状的疗效分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(12):897-900,905.
- [18] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南(2017)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(3):173-177.
- [19] AGRAWAL Y, WARD BK, MINOR LB. Vestibular dysfunction: Prevalence, impact and need for targeted treatment[J]. J Vestib Res, 2013,23(3):113-117.
- [20] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 梅尼埃病诊断和治疗指南(2017)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(3):167-172.
- [21] 罗俊. 五苓散加味治疗梅尼埃病 56 例[J]. 中国当代医药, 2011,18(31):105-106.
- [22] 王聘益. 加味苓桂术甘汤治疗梅尼埃病 47 例[J]. 河南中医, 2013,33(2):182.
- [23] STERLING M, JULL G, VICENZINO B, et al. Development of motor system dysfunction following whiplash injury[J]. Pain, 2003, 103(1-2):65-73.
- [24] KRISTJANSSON E, TRELEAVEN J. Sensorimotor function and dizziness in neck pain: Implications for assessment and management[J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2009, 39(5):364-377.
- [25] 李旭光,赵敬河,张凤昌,等. TCD 在颈性眩晕患者中的应用价值[J]. 慢性病学杂志,2010,12(5):395-396.
- [26] 邓华,张选国. 后循环缺血性眩晕患者中医体质分析[J]. 陕西中医,2017,38(8):1008-1009.
- [27] 陈玉霞,郭玲. 120 例后循环缺血性眩晕患者的中医体质分析[J]. 甘肃科技,2021,37(9):122-123,150.
- [28] 章文春. 基于形气神三位一体生命观的气功修炼理论研究[D]. 南京:南京中医药大学,2010:19-20.
- [29] 宋家敏,王亦乐,刘立安,等. “粗守形”之针灸临床理论发微[J]. 针灸临床杂志,2021,37(12):89-92.

(编辑:谭雯 收稿日期:2024-01-15)

## 中医药调控脑卒中缺血再灌注铁死亡机制研究进展\*

陈学志<sup>1</sup> 杨晓蕾<sup>2</sup> 郭闫葵<sup>2△</sup>

**摘要:**铁死亡是近年来新发现的一种细胞损伤形式,其调控机制复杂并与神经系统疾病、心血管疾病以及肿瘤等多种疾病密切相关。铁死亡的分子机制尚未完全明确,但是以铁死亡的分子调控机制为靶点,探索各种药物在疾病中应用的研究越来越多。中药多靶点、多层次的作用机制在调控铁死亡方面的作用也日益受到人们的重视。此文从铁死亡的机制、铁死亡在缺血再灌注损伤中的作用以及中医药通过抑制铁死亡机制改善缺血再灌注损伤的几个方面做出述评,旨在为脑缺血再灌注的治疗提供新的策略。

**关键词:**脑卒中;缺血再灌注损伤;中医药治疗;综述

doi:10.3969/j.issn.1003-8914.2024.12.061 文章编号:1003-8914(2024)-12-2531-04

脑卒中是目前全球所面临的重大疾病之一,脑组织因其对血氧需求的特殊性,一旦组织发生缺血,其血氧恢复反而有可能会对组织造成进一步的损伤,此损伤即为缺血再灌注损伤(Ischemia-reperfusion injury, IRI)。IRI 发病过程中的病理机制非常复杂,涉及氧化应激、钙超载、炎症反应、兴奋性氨基酸释放增多、细胞凋亡坏死等<sup>[1]</sup>。在各种损伤途径中铁依赖性细胞死亡程序与 IRI 的联系也逐渐被人们发现。有研究证

明,中药可通过调节相关靶蛋白影响细胞的铁依赖性损伤过程,在改善脑缺血后再灌注损伤疗效显著<sup>[2]</sup>。因此,挖掘中医药对缺血再灌注过程中对铁死亡的调控已经成为当下关注的热点,本文就铁死亡的发生机制以及中药对铁死亡的调控机制进行综述,报道如下。

### 1 铁死亡

铁死亡是 2012 年发现一种细胞死亡方式,这种细胞损伤过程与凋亡、坏死和自噬不同,其对铁离子具有明显的依赖性,是以活性氧(Reactive oxygen species, ROS)基团和受铁离子调控的脂质过氧化为主要特征,所以被命名为“铁死亡”<sup>[3]</sup>。铁死亡导致的细胞形态改变主要是:细胞膜和细胞器的膜密度增加,细胞膜外

\*基金项目:山东省中医药科技发展计划(No. 2019-0560)

作者单位:1. 山东中医药大学硕士研究生 2021 级(山东 济南 250000);2. 济南市中医医院脑病科(山东 济南 250000)

△通信作者:E-mail:guoyankui126@126.com

观未见改变,但流动性发生改变;膜磷脂结构性也被破坏;线粒体发生萎缩,其内部脊明显减少同时伴随着线粒体膜出现破裂<sup>[4]</sup>。研究证明,机体发生铁死亡性的细胞损伤后,其可迅速波及其他细胞,导致其他细胞发生相同途径的损伤<sup>[5]</sup>。目前铁死亡已知的发生和调控方式主要受 systemXC-GSH-GPX4 功能轴、脂质过氧化和铁代谢 3 个方面的影响<sup>[6]</sup>。见图 1。

**1.1 铁代谢** 铁是人体内微量元素,Fe<sup>2+</sup> 对人体内的氧气运输、能量转化以及线粒体蛋白的生成具有非常重要的作用<sup>[7]</sup>。正常铁离子进入人体后需要通过转铁蛋白、转铁蛋白受体、二价金属离子转运体、膜铁转运蛋白 1、金属还原酶(STEAP3)以及胞吞作用等多种途径才能进入细胞质,一部分 Fe<sup>2+</sup> 会参与人体的正常代谢过程,其中多余的 Fe<sup>2+</sup> 会转化为铁蛋白储存,防止过多的 Fe<sup>2+</sup> 损伤细胞。但是当铁离子代谢失常时,细胞内会存在过多 Fe<sup>2+</sup>,可以与细胞内的脂质发生芬顿反应,产生过量的 ROS 会对细胞造成氧化损伤,对细胞膜的完整性造成破坏,导致细胞发生铁依赖性的死亡进程<sup>[8]</sup>。Tau 蛋白是一种多功能蛋白,其可以将淀粉样前体蛋白转运至细胞膜,减弱铁死亡过程。热休克蛋白 β-1(HSPB1)磷酸化之后会减少细胞对铁离子的摄取,同时抑制脂质过氧化物的产生。线粒体铁蛋白是一种具有铁氧化酶活性的铁蛋白,可以将有氧化性的二价铁转变为不具有氧化性的三价铁,防止线粒体受到铁依赖性氧化损伤<sup>[9]</sup>。核受体辅激活蛋白 4(NCOA4)是铁蛋白能够进入溶酶体分解所必需的蛋白,当缺乏 NCOA4 时,铁蛋白无法被降解转化成游离的 Fe<sup>2+</sup>,可以减少铁依赖性细胞损伤的发生<sup>[10]</sup>。

**1.2 脂质过氧化** 细胞膜物理特性遭到的破坏是铁

死亡过程中细胞的重要损伤过程,脂质过氧化就是这个过程中的主要影响因素<sup>[11]</sup>。多聚不饱和脂肪酸(PUFA)是细胞和细胞器膜磷脂的主要成分<sup>[12]</sup>,其结构并不稳定,可在磷酸化酶激酶 G2 作用下发生氧化。其双键结构中的氢原子很容易被 ROS 氧化成脂质自由基(L·),L·与氧分子作用生成脂质过氧化自由基(LOO·),LOO·产生后,其他 PUFA 中的氢原子被其所夺,产生 L·和脂氢过氧化物(LOOH)<sup>[13]</sup>。同时脂质过氧化过程中还会产生多种脂质醛,这些脂质醛可以影响蛋白质和 DNA 复制合成,其主要作用靶点是磷脂双分子层内层的主要成分磷脂酰乙醇胺(PE)。其是线粒体膜的重要组成成分,PE 可以在酰基辅酶 a 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)、溶磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(LPCAT3)和花生四烯酸 15-脂氧合酶(ALOX15)等一系列酶促反应下,形成能够对细胞产生损害的脂氢过氧化物 PE-AA/AdA-OOH,这个过程会破坏细胞膜的完整性,造成细胞损伤<sup>[14]</sup>。

**1.3 systemXC-GSH-GPX4 功能轴** systemXC-GSH-GPX4 功能轴是由谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)以及胱氨酸/谷氨酸逆转运体(system Xc-)组成的调节铁死亡发生机制的途径。谷胱甘肽在人体中的存在形式主要有 2 种,氧化型谷胱甘肽(GSSG)以及还原型谷胱甘肽(GSH)<sup>[15]</sup>。还原型谷胱甘肽可以防止细胞受到氧化损伤和异生物亲电体的毒性,同时可以维持氧化还原的稳态。GPX4 由 1 个硒代半胱氨酸和 7 个半胱氨酸组成,GSH 是 GPX4 发挥作用的辅助因子,可以在 GPX4 的作用下转化成 GSSG,GSSG 可以活性氧等物质还原<sup>[16]</sup>,将能够损伤细胞的脂质过氧化物(LOOH)还原成无害的脂质醇

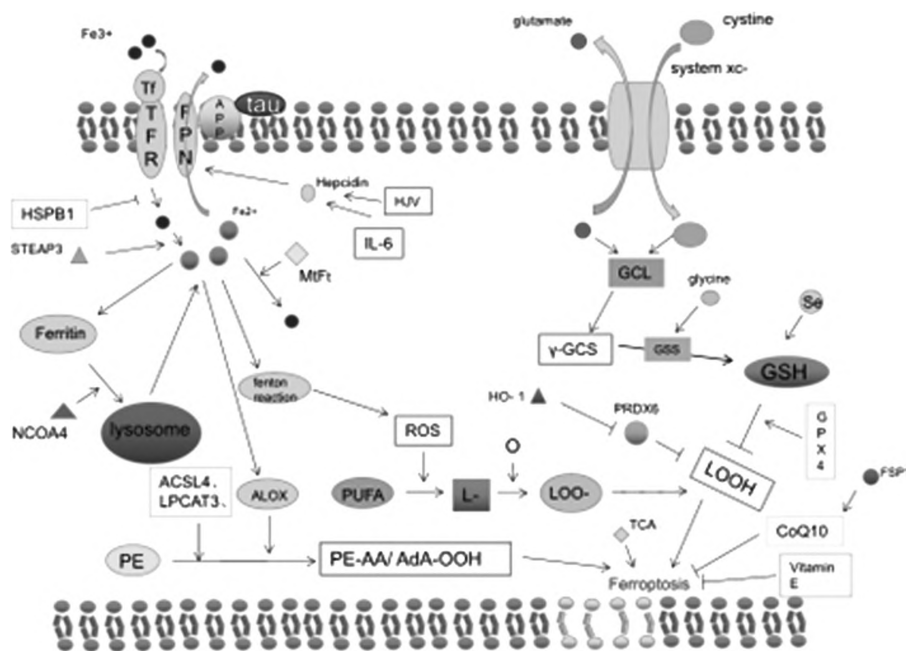


图 1 铁死亡蛋白调控过程

(L-OH),抑制脂质过氧化,防止细胞损伤。system Xc-是细胞膜上的运输蛋白,管理着细胞对半胱氨酸和谷氨酸的运输,在细胞内的半胱氨酸和谷氨酸,会经半胱氨酸-谷氨酸连接酶(GCL)处理生成 $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸( $\gamma$ -GCS), $\gamma$ -GCS和甘氨酸经过谷胱甘肽合成酶(GSS)催化之后生成GSH。此代谢过程也受到线粒体的调控,当细胞在缺乏半胱氨酸的情况下,细胞可以通过分解谷氨酰胺进行代谢,导致线粒体内含有的线粒体三羧酸(TCA)活性增强,诱导脂质过氧化物的生成,会造成线粒体损伤,使得线粒体膜发生超极化并导致其破坏,从而诱导细胞铁死亡<sup>[17]</sup>。此外,虽然systemXC-GSH-GPX4功能轴在铁死亡的发生过程中发挥了重要作用,但是有研究证明,TP53介导的铁死亡不受GPX4的调控<sup>[18]</sup>,此发现证明了铁死亡机制的多样性,仍有许多机制需要进行研究探讨。

## 2 铁死亡与脑卒中缺血再灌注

缺血性脑卒中患者,低血流量灌注的脑组织恢复血液供应后,会导致脑组织进一步损伤,出现神经细胞的坏死、致死性脑水肿即为脑缺血再灌注损伤(CLRL)<sup>[19]</sup>。再灌注后造成神经细胞死亡的途径有很多,其中包括坏死、凋亡、炎症和自噬相关的细胞死亡程序<sup>[20]</sup>。除了这些细胞死亡途径之外,在CIRI中发现了与细胞内铁水平升高和脂质过氧化增多相关的神经细胞死亡途径,这种细胞死亡途径与细胞铁死亡形式的损伤表现一致。因此,铁死亡过程可能是CIRI细胞损伤的重要机制。研究表明,铁死亡特异性抑制剂ferrostatin-1可以通过降低脂质过氧化物的产生及环氧合酶2(COX-2)的表达,从而抑制神经元铁死亡的发生<sup>[21]</sup>。Xu等<sup>[22]</sup>发现前列腺素E<sub>2</sub>可以通过COX-2/PGE<sub>2</sub>信号通路,减少Fe<sup>2+</sup>以及脂质过氧化,减轻小鼠脑卒中后梗死体积。综上所述,脑缺血再灌注确实发生了铁依赖性的细胞损伤,同时抑制铁死亡相关因子可以减轻脑卒中缺血再灌注后的神经功能损伤,改善预后。

## 3 中医药对I/R铁死亡机制的治疗

**3.1 中药复方** 中药复方具有多靶点、多层次的作用,且毒副作用较小。其中脑泰方在脑缺血时可以通过抑制hepcidin从而提高Fpn的活性,抑制细胞内的铁离子转运,促进铁离子向细胞外排泄,从而保护神经元并且促进神经功能恢复<sup>[23]</sup>。补阳还五汤可以保护缺血后造成的BBB损伤,改善CIRI大鼠神经功能损伤评分以及脑梗死面积,同时在分子水平上,补阳还五汤可以提高GPX活性,降低脂质醛丙二醛的含量<sup>[24]</sup>。何信用<sup>[25]</sup>采用ApoE基因敲除(ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠,经二陈汤合桃红四物汤喂养4周后,测得用药组GSH水平升高,而MDA水平下降,表明其能够通过提高机体抗

氧化水平,加强脂质过氧化物清除能力,改善氧化损伤程度,减少铁死亡的发生。郭宇婷等<sup>[26]</sup>通过鱼藤酮诱导PC12细胞损伤24h和48h后,提取其总蛋白,观察组相对于对照组,天麻钩藤饮能够升高GSH活性的同时,提高了GPX4的表达,抑制ACSL4的表达,减少细胞的氧化应激损伤,抑制了铁死亡过程的发生。闵冬雨等<sup>[27]</sup>证明脑心清胶囊可以使得脑缺血再灌注沙鼠模型的谷胱甘肽含量显著升高,显著降低丙二醛的含量。刘家峰等<sup>[28]</sup>证明左归丸处理可以显著降低炎症因子的表达,升高GPX水平,减轻脑缺血再灌注之后脑组织的炎症及氧化应激反应。

**3.2 中药单味及提取物** 单味中药及提取物相对于中药复方而言,其作用靶点更加明确,作用机制更加清晰。研究证明,中药防风中的有效成分升麻素昔可以降低缺血再灌注后的炎症因子水平,同时提高GSH、GPX-4的活性以及超氧化物歧化酶的水平,从而防止细胞发生的氧化应激损伤,调控铁死亡的发生<sup>[29]</sup>。三七总皂苷能够增加MCAO大鼠模型脑组织中GSH含量和GPX4的表达水平,同时降低铁离子的水平<sup>[30]</sup>。鹅不食草通过调控Nrf2/HO-1通路可以降低缺血再灌注后细胞的氧化应激过程,增加抗氧化因子SOD、GSH的表达<sup>[31]</sup>。当归-川芎可以增加I/R模型鼠脑组织中GSH、SOD的水平,减轻氧化应激的水平<sup>[32]</sup>。邱招辉等<sup>[33]</sup>证明远志皂苷元处理缺氧/复氧后PC12细胞模型后,降低了细胞内ROS和Fe<sup>2+</sup>的水平,GSH、GPX-4的表达升高,抑制了细胞铁死亡的发生。刘茂竹<sup>[34]</sup>对脑缺血再灌注皮层组织出现明显的氧化损伤的小鼠,应用雷公藤红素后,损伤部位组织中SOD等抗氧化酶活力增加,MDA含量减少,说明雷公藤红素的处理可以减轻脑缺血再灌注诱导的氧化损伤以及其造成的铁死亡细胞损伤。彭金亮等<sup>[35]</sup>证明对应用银杏二萜内酯葡胺处理的I/R模型鼠的脑组织进行Bradford法定量检测后,发现其MDA含量降低、GPX-4和SOD升高。刘迪等<sup>[36]</sup>证明红景天昔可以保护脑缺血再灌注后血脑屏障的通透性,从而限制大量铁离子进入脑组织,抑制神经元细胞的铁死亡损伤。许璐<sup>[37]</sup>证明丹参酮IIA能够降低脑缺血细胞模型中的活性铁含量,降低ROS及相关铁蛋白的活动,抑制铁死亡的发生。

## 4 小结与讨论

综上所述,CIRI的机制虽然不完全清晰,但其中铁死亡机制越来越受到学者们的重视。干预这3大途径可以有效抑制细胞的铁死亡损伤。同时,相对于西药而言,中药的多成分、多靶点的作用在调控铁死亡的这几个影响途径上取得了一定优势和治疗效果。但是中药对铁死亡的治疗研究还有待提高,大部分研究仍然集中在中药的提取物以及抗氧化应激途径,并没有

发挥出中医药的真正优势,且应用到临床治疗上面的少之又少。因此深入挖掘中医药传统文化,明确中药对 CIRI 治疗的清晰靶点,开展中医复方研究,走进临床,对 CIRI 患者的治疗起到真正的作用,是中医药治疗 CIRI 铁死亡机制的发展方向。

#### 参考文献

- [ 1 ] GUAN XY, LI XL, YANG XJ, et al. The neuroprotective effects of carvacrol on ischemia/reperfusion-induced hippocampal neuronal impairment by ferroptosis mitigation [ J ]. *Life Sci*, 2019, 235: 116795.
- [ 2 ] 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.
- [ 3 ] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [ J ]. *Cell*, 2012, 149 ( 5 ): 1060-1072.
- [ 4 ] LI J, CAO F, YIN HL, et al. Ferroptosis: Past, present and future [ J ]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 ( 2 ): 88.
- [ 5 ] RIEGMAN M, SAGIE L, GALED C, et al. Ferroptosis occurs through an osmotic mechanism and propagates independently of cell rupture [ J ]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22 ( 9 ): 1042-1048.
- [ 6 ] 胡婉湘, 谢露. 铁死亡及其在脑缺血再灌注损伤中的作用 [ J ]. *生理科学进展*, 2021, 52 ( 3 ): 169-175.
- [ 7 ] TANG DL, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications [ J ]. *Cell Res*, 2021, 31 ( 2 ): 107-125.
- [ 8 ] CAO JY, DIXON SJ. Mechanisms of ferroptosis [ J ]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73 ( 11-12 ): 2195-2209.
- [ 9 ] YOU LH, LI Z, DUAN XL, et al. Mitochondrial ferritin suppresses MPTP-induced cell damage by regulating iron metabolism and attenuating oxidative stress [ J ]. *Brain Res*, 2016, 1642: 33-42.
- [ 10 ] 张珂嘉, 蒋诗敏, 周瑶, 等. 铁死亡机制及其在神经系统疾病中的研究进展 [ J ]. *徐州医科大学学报*, 2021, 41 ( 5 ): 380-385.
- [ 11 ] GASCHLER MM, STOCKWELL BR. Lipid peroxidation in cell death [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482 ( 3 ): 419-425.
- [ 12 ] MICELI MD, BOSCH-BOUJU C, LAYÉ S. PUFA and their derivatives in neurotransmission and synapses: A new hallmark of synaptopathies [ J ]. *Proc Nutr Soc*, 2020: 1-16.
- [ 13 ] WIKTOROWSKA-OWCZAREK A, BEREZINSKA M, NOWAK JZ. PUFAs: Structures, metabolism and functions [ J ]. *Adv Clin Exp Med*, 2015, 24 ( 6 ): 931-941.
- [ 14 ] KAGAN VE, MAO GW, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [ J ]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13 ( 1 ): 81-90.
- [ 15 ] 崔筱琳, 王凤山. 谷胱甘肽防治疾病的研究进展 [ J ]. *中国现代应用药学*, 2017, 34 ( 4 ): 631-636.
- [ 16 ] INGOLD I, BERNDT C, SCHMITT S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent Hydroperoxide-induced ferroptosis [ J ]. *Cell*, 2018, 172 ( 3 ): 409-422. e21.
- [ 17 ] GAO MH, YI JM, ZHU JJ, et al. Role of mitochondria in ferroptosis [ J ]. *Mol Cell*, 2019, 73 ( 2 ): 354-363. e3.
- [ 18 ] CHU B, KON N, CHEN DL, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway [ J ]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21 ( 5 ): 579-591.
- [ 19 ] SARMAH D, DATTA A, RAUT S, et al. The role of inflammasomes in atherosclerosis and stroke pathogenesis [ J ]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26 ( 34 ): 4234-4245.
- [ 20 ] ZHENG JH, XIE L, LI N, et al. PD98059 protects the brain against mitochondrial-mediated apoptosis and autophagy in a cardiac arrest rat model [ J ]. *Life Sci*, 2019, 232: 116618.
- [ 21 ] LI Q, HAN XN, LAN X, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain [ J ]. *JCI Insight*, 2017, 2 ( 7 ): e90777.
- [ 22 ] XU YF, LIU Y, LI KX, et al. COX-2/PGE2 pathway inhibits the ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion [ J ]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59 ( 3 ): 1619-1631.
- [ 23 ] 廖君, 王建君, 余清平, 等. 益气活血脑泰方干预脑缺血后铁代谢相关机制研究 [ J ]. *世界中医药*, 2021, 16 ( 22 ): 3331-3336.
- [ 24 ] 张颖, 陈自雅, 刘强, 等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注大鼠脑损伤的保护作用 [ J ]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21 ( 8 ): 867-870.
- [ 25 ] 何信用. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧化损伤及铁死亡抗 AS 的机制研究 [ D ]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [ 26 ] 郭宇婷, 李珊珊, 李庆林. 天麻钩藤饮抑制铁死亡-脂质代谢保护鱼藤酮诱导的 PC12 细胞损伤 [ J ]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27 ( 1 ): 8-14.
- [ 27 ] 闵冬雨, 李红岩, 关乐, 等. 脑心清对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的保护机制 [ J ]. *中国组织工程研究*, 2020, 24 ( 2 ): 215-222.
- [ 28 ] 刘家峰, 舒庆, 张颖. 左归丸通过 ERs/PI3K/Akt 通路保护大鼠脑缺血/再灌注损伤的作用研究 [ J ]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6 ( 35 ): 5-8.
- [ 29 ] 付劭静, 周延华, 卑红喆, 等. 升麻素苷对脑缺血/再灌注大鼠脑损伤的保护作用及其机制研究 [ J ]. *中国临床神经科学*, 2021, 29 ( 6 ): 617-624.
- [ 30 ] 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.
- [ 31 ] 黄钢, 马善波, 杨双武, 等. 鹅不食草介导 Nr2/HO-1 信号通路在脑缺血再灌注中抗氧化抗炎作用机制研究 [ J ]. *陕西中医*, 2020, 41 ( 12 ): 1699-1703.
- [ 32 ] 泥文娟, 张书琦, 王晓艳, 等. 当归-川芎药对对脑缺血/再灌注损伤大鼠 JAK-STAT 信号通路的影响 [ J ]. *中国药理学通报*, 2021, 37 ( 9 ): 1305-1311.
- [ 33 ] 邱招辉, 张贺平, 李健玲, 等. 远志皂苷元对缺氧/复氧诱导的 PC12 细胞铁死亡的影响 [ J ]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37 ( 6 ): 988-997.
- [ 34 ] 刘茂竹. 雷公藤红素通过激活 Nr2/HO-1 信号通路调节氧化应激减轻小鼠局灶性脑缺血再灌注损伤 [ D ]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [ 35 ] 彭金亮, 熊丽娇, 刘向红. 银杏二萜内酯葡胺对脑缺血再灌注损伤的保护作用 [ J ]. *天津医药*, 2021, 49 ( 2 ): 153-158, 225.
- [ 36 ] 刘迪, 翟玉莹, 刘也, 等. 红景天苷对脑缺血再灌注大鼠半暗带区神经细胞及血脑屏障通透性的保护作用 [ J ]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20 ( 20 ): 2132-2135.
- [ 37 ] 许璐. 丹参酮 II A 通过调节铁稳态抑制脑缺血模型中铁死亡的机制研究 [ D ]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.

(编辑: 李佳丽 收稿日期: 2023-08-16)