中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：基于 HIF-1 α 信号通路的中药干预缺血性脑卒中动物模型研究进展
作者：杜佳钰，郝颖煦，张数，韩瑾，刘向哲
收稿日期：2025-11-15
网络首发日期：2026-09-01
引用格式：杜佳钰，郝颖煦，张数，韩瑾，刘向哲．基于 HIF-1 α 信号通路的中药干预缺血性脑卒中动物模型研究进展[J/OL]．中国比较医学杂志．
https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260831.1721.010

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

基于 HIF-1α 信号通路的中药干预缺血性脑卒中动物模型研究进展

杜佳钰[1,2]，郝颖煦[1,2]，张 数[1,2]，韩 瑾[1,2]，刘向哲[1,3]✉

（1.河南中医药大学第一附属医院脑病中心，郑州 450099；2.河南中医药大学第一临床医学院，郑州 450046；3.中西医防治重大疾病河南省协同创新中心，郑州 450099）

✉通信作者 刘向哲（1966—），男，博士，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：中医药防治脑血管病。E-mail：liuxiangzhe@163.com

摘要 缺血性脑卒中（IS）的临床治疗仍受到再灌注治疗时间窗有限、脑缺血再灌注损伤（CIRI）以及有效神经保护策略不足等因素的制约。缺氧诱导因子-1α（HIF-1α）是介导缺氧应答的核心转录因子，通过调控神经炎症、能量代谢、铁死亡、自噬与血管新生等过程，参与 IS 不同阶段的病理损伤与组织修复，因此成为 IS 干预的重要潜在靶点。本文综述了近三年来中药调控 HIF-1α 通路干预 IS 的研究进展，现有研究表明，中药单体、提取物及复方可通过多靶点、多环节及阶段性调控 HIF-1α 相关信号网络，影响炎症反应、代谢稳态、细胞死亡及血管重塑等病理过程，呈现出从急性期损伤抑制到恢复期修复促进的干预潜力。本文旨在为进一步阐明中药调控 HIF-1α 干预 IS 的作用机制及相关治疗策略研究提供参考。

关键词 缺血性脑卒中；脑缺血再灌注损伤；缺氧诱导因子-1α；中药；研究进展

中图分类号 R285.5；R743.3；R-332 文献标志码 A

Advances in traditional Chinese medicine interventions targeting the HIF-1α signaling pathway in animal models of ischemic stroke

DU Jiayu[1,2], HAO Yingxu[1,2], ZHANG Shu[1,2], HAN Jin[1,2], LIU Xiangzhe[1,3]✉

（1. Encephalopathy Center of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China;2. the First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046; 3. Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450099）

Abstract The clinical management of ischemic stroke (IS) remains constrained by the limited therapeutic time window for reperfusion therapy, cerebral ischemia–reperfusion injury (CIRI), and the lack of effective neuroprotective strategies. Hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α), a key transcription factor mediating the cellular response to hypoxia, participates in both pathological injury and tissue repair at different stages of IS by regulating neuroinflammation, energy metabolism, ferroptosis, autophagy, and angiogenesis, making it a promising therapeutic target for IS. This review summarizes recent advances over the past three years in traditional Chinese medicine (TCM) interventions for IS through modulation of HIF-1α-related signaling pathways. Current evidence suggests that TCM-derived compounds, extracts, and herbal formulas can regulate HIF-1α-associated signaling networks in a multitarget, multilevel, and stage-dependent manner, thereby modulating inflammatory responses, metabolic homeostasis, cell death, and vascular remodeling. These interventions show the potential to provide stage-specific protection, ranging from attenuation of acute-phase injury to promotion of tissue repair during recovery. This review aims to provide a reference for further elucidating the mechanisms underlying HIF-1α-targeted TCM interventions in IS and for developing related therapeutic strategies.

收稿日期：2025-11-15

基金项目：国家重点研发计划资助项目（2022YFC3501103）；河南省科技攻关项目（242102311277）；河南省“双一流”创建学科中医学科研专项课题（HSRP-DFCTCM-2023-2-18）；河南省中医药传承与创新人才工程（仲景工程）中医药学科领军人才（豫卫中医函 [2021] 8 号）；河南省卫健委国家中医药传承创新中心联合共建科研重大专项（2024ZXZX1017）。

作者简介：杜佳钰（2000—），女，在读硕士研究生，研究方向：中医药防治脑血管病。E-mail：joenjoy1112@qq.com

网络首发时间：2026-09-01 09:47:07 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260831.1721.010

Key words ischemic stroke; cerebral ischemia-reperfusion injury; hypoxia-inducible factor-1α; traditional Chinese medicine; research progress

缺血性脑卒中（ischemic stroke，IS）是由脑供血动脉闭塞造成局部脑组织缺血、缺氧并发生坏死的急性脑血管疾病，是全球主要的致死和致残的原因之一[1]。静脉溶栓与血管内取栓是目前实现血管再通、恢复脑血流的主要治疗手段，但其临床获益仍受到治疗时间窗有限、血管再通后脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia-reperfusion injury，CIRI）以及缺乏确切有效神经保护药物等因素的限制[2]。因此，如何在促进血流恢复的同时减轻继发性脑损伤并促进神经功能修复，仍是 IS 治疗领域亟待解决的重要问题。缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1 alpha，HIF-1α）是介导细胞缺氧应答的重要转录因子。研究表明，HIF-1α 通过调控神经炎症、能量代谢危机、铁死亡、自噬及血管新生等过程[3]，参与 IS 不同阶段的病理损伤与组织修复。由于 HIF-1α 在不同病程阶段及不同细胞类型中可能发挥差异性作用，对其进行动态、阶段性调控可能比单纯抑制或激活更具治疗意义。中药具有多成分、多靶点和多通路协同调节的特点，在调控复杂病理网络方面具有一定优势，既可能在缺血再灌注早期减轻炎症、氧化应激及细胞死亡，也可能在恢复阶段促进血管新生和神经修复。因此，梳理中药通过调控 HIF-1α 相关信号通路干预 IS 的研究进展，有助于明确现有研究的主要机制与特点，并为后续研究方向及相关干预策略的探索提供参考。

1 HIF-1α 信号通路

HIF-1α 是介导细胞缺氧应答的核心转录因子，其稳定性和转录活性受氧浓度严格调控。常氧条件下，HIF-1α 氧依赖性降解域中的脯氨酰羟化酶（prolyl hydroxylase domain proteins，PHDs）羟基化后，可被 von Hippel-Lindau 蛋白介导的 E3 泛素连接酶复合物识别，继而经泛素-蛋白酶体途径迅速降解，因而细胞内 HIF-1α 维持在较低水平。缺血缺氧时，PHDs 活性被抑制，HIF-1α 降解减少并在胞内稳定积聚，随后转位入核，与 HIF-1β 形成异源二聚体，结合靶基因调控区的缺氧反应元件，并募集转录共激活因子，从而启动下游缺氧应答相关基因的转录[4]。其下游靶基因如血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，*VEGF*）、己糖激酶 2（hexokinase 2，*HK*2）和 BCL2/腺病毒 E1B 19 kDa 相互作用蛋白 3（BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3，*BNIP*3）等，涉及血管新生、糖酵解、自噬及炎症反应等多种过程[5]。此外，HIF-1α 还受到磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B，Akt)/雷帕霉素机制靶蛋白(mechanistic target of rapamycin，mTOR)、沉默信息调节因 2 同源蛋 1(silent information regulator 2 homolog 1，SIRT1)、Yes 相关蛋 1(Yes-associated protein 1，YAP1)及信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3，STAT3)等多条上游信号通路的调控，由此形成以 HIF-1α 为核心、涉及血管新生、糖酵解、自噬及炎症反应等多个病理过程的复杂调控网络[6]。综上所述，HIF-1α 通过整合多种上游信号并调控广泛的下游效应，在 IS 的病理损伤与修复过程中发挥重要作用。

2 HIF-1α 信号通路对 IS 的调控作用

2.1 神经炎症

神经炎症是中枢神经系统对缺血、缺氧等损伤刺激产生的免疫应答过程。适度的炎症反应有助于清除损伤成分并促进组织修复，而持续或过度激活则可加重血脑屏障破坏、氧化应激及神经元损伤，进而影响神经功能恢复[7]。HIF-1α 参与 IS 后的神经炎症调控，NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3，NLRP3）是其介导炎症反应的重要机制之一。HIF-1α 可通过上调 NLRP3 的表达；还可与 NF-κB 等炎症信号通路相互作用，促进 NLRP3 炎症小体活化，继而诱导炎症因子释放及细胞焦亡，放大炎症反应[8]。因此，调控 HIF-1α/NLRP3 信号通路是减轻 IS 后神经炎症和继发性脑损伤的重要干预方向。

2.2 糖酵解

在 IS 早期，缺血缺氧可抑制氧化磷酸化，促使脑组织能量代谢向糖酵解途径偏移。然而，糖酵解供能效率有限且伴随乳酸堆积，持续的代谢失衡可能进一步加重细胞功能障碍及继发性损伤[9]。HIF-1α 是缺氧条件下调控糖酵解重编程的重要转录因子，通过促进葡萄糖转运蛋白 1（glucose transporter 1，GLUT1）、丙酮酸脱氢酶激酶 1（pyruvate dehydrogenase kinase 1，PDK1）等糖酵解相关分子的表达，促进葡萄糖摄取并调整丙酮酸代谢，从而增强糖酵解通量[10]。此外，IS 后累积的乳酸可通过稳定 HIF-1α 抑制 C-C 基序趋化因子配体 7 的表达，并降低 NF-κB 通路活性，促进小胶质细胞向抗炎表型转化，减轻神经炎症[11]。另有研究发现，趋化因子样因子 1 可通过腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）/mTOR/HIF-1α 信号通路促进小胶质细胞发生糖酵解重编程，并影响其炎症表型及免疫功能[12]。上述研究表明，HIF-1α 不仅参与 IS 后糖代谢适应，还可通过代谢与炎症反应之间的相互作用影响疾病进程，因此具有潜在的干预价值。

2.3 铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化为主要特征的调控性细胞死亡方式，在 IS 后的神经元损伤中发挥重要作用。其发生主要与铁代谢紊乱及抗氧化防御失衡有关：一方面，转铁蛋白受体 1（transferrin receptor 1，TFR1）介导的铁摄取增加可导致细胞内游离铁蓄积，并促进活性氧及脂质自由基生成[13]；另一方面，以胱氨酸/谷氨酸反向转运体/谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4 为核心的抗氧化防御功能受损，使脂质过氧化物清除能力下降，从而促进铁死亡发生[14]。HIF-1α 参与缺氧应激条件下的铁代谢与脂质过氧化调控。已有研究表明，HIF-1α 可上调 TFR1 表达，促进铁摄取并增加细胞内游离铁水平[15]；同时还可调节长链脂酰辅酶 A 合成酶 4（long-chain acyl-CoA synthetase 4，ACSL4）表达，促进多不饱和脂肪酸磷脂的形成，从而增强膜脂过氧化并促进铁死亡[16]。因此，HIF-1α 可能通过影响铁代谢与脂质过氧化过程参与 IS 相关铁死亡，为理解缺氧与铁死亡之间的联系提供了重要机制依据。

此外，缺氧条件下产生的代谢改变及代谢产物也可能通过 HIF-1α 信号通路参与铁死亡调节。琥珀酸可通过抑制 PHDs 活性来稳定 HIF-1α 蛋白，并上调转铁蛋白受体和二价金属离子转运蛋白 1 等铁代谢相关分子的表达，从而增加细胞内铁负荷，并可能与氧化应激共同促进铁死亡[17]。

2.4 自噬

自噬是细胞维持稳态并应对应激损伤的重要过程。在 IS 中，自噬具有一定的双重作用。适度激活有助于清除受损细胞器、维持能量与细胞稳态，发挥保护作用；而过度自噬或自噬流受阻可加重细胞损伤[18]。HIF-1α 可通过转录调控 *BNIP3* 参与自噬过程：BNIP3 作为线粒体自噬受体，可介导受损线粒体的选择性清除[19]；还可通过与 B 细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma 2，BCL-2）蛋白相互作用，促进 Beclin-1 蛋白释放并参与自噬启动[20]。因此，HIF-1α/BNIP3 信号通路是缺氧应答与自噬调控之间的重要联系，其在不同病程阶段中的作用及调控特点值得进一步探究。

研究还表明，缺血缺氧条件下的代谢变化可参与自噬调控。氧糖剥夺可引起细胞能量代谢紊乱，并通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路参与自噬调控[21]。此外，乳酸积聚及 NAD^+代谢异常可通过影响沉默信息调节因子/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α 通路，进而影响线粒体稳态及自噬过程[22]。

2.5 血管新生

血管新生是 IS 后改善缺血区血流灌注和促进组织修复的重要过程。HIF-1α 是缺氧诱导血管新生的重要转录调控因子。缺血缺氧条件下，HIF-1α 通过上调 VEGF 表达，进而与酪氨酸激酶受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）结合并激活下游神经源性位点缺口同源蛋白 1（neurogenic locus notch homolog protein 1，Notch1）、内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）等信号分子，调节内皮细胞的增殖、迁移与血管形成[23-25]。因此，HIF-1α/VEGF 信号通路在 IS 后血管新生及血流灌注恢复中发挥重要作用，对该通路进行适度调控可能有助于促进缺血脑组织的血管重塑和功能修复。HIF-1α 信号通路对 IS 的调控作用见图 1。

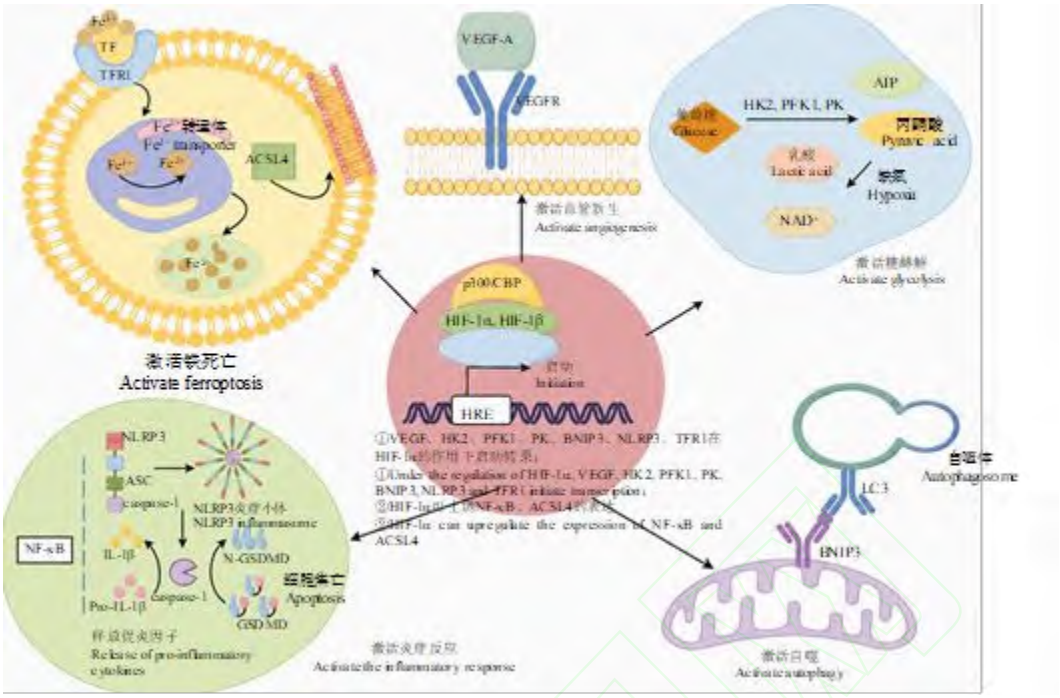

图 1 HIF-1α 信号通路对 IS 病理进程的作用机制（使用 Figdraw 绘制）

Figure 1 Mechanisms of the HIF-1α signaling pathway in the pathological progression of ischemic stroke□drawn by Figdraw□

3 中药活性成分及复方调控 HIF-1α 信号通路防治 IS

HIF-1α 参与 IS 后神经炎症、糖酵解重编程、铁死亡、自噬及血管新生等多种病理生理过程。现有研究表明，多种中药活性成分及复方可通过调控 HIF-1α 及其下游信号，影响上述过程并发挥神经保护作用。

3.1 抑制神经炎症

人参二醇是来源于人参的三萜皂苷元，可通过抑制酪氨酸激酶 3（Janus kinase 3，JAK3）/STAT3/HIF-1α 信号通路，发挥抗氧化、抗炎及抗凋亡作用[26]。黄芪甲苷是黄芪的主要活性皂苷单体，可作用于线粒体柠檬酸转运蛋白溶质载体家族 25 成员（solute carrier family 25 member 1，SLC25A1），减少巨噬细胞内琥珀酸积累及乙酰辅酶 A 生成，降低组蛋白 H3K27 乙酰化水平，从而抑制 HIF-1α 介导的炎症相关基因转录，促进巨噬细胞向 M2 表型极化[27]。三七总皂苷提取自中药三七，主要含人参皂苷 Rb1、Rg1、Rd、Re 及三七皂苷 R1 等活性成分，可通过抑制 HIF-1α/M2 型丙酮酸激酶（pyruvate kinase muscle isoform 2，PKM2）/STAT3 信号通路，减轻小胶质细胞过度活化及神经炎症反应[28]。香青藤药效物质基础包含无根藤辛、甘草素等多种活性成分。分子对接研究表明，上述成分与肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）、细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase 1/2，ERK1/2）、VEGFA、caspase-3 等靶点具有较好的结合活性，提示其具有抗炎和抗凋亡作用[29]。此外，香青藤还可激活 HIF-1α/促红细胞生成素（erythropoietin, EPO）信号通路，促进内源性神经修复与血管新生。益气通络方由黄芪、三七、地龙、鳖甲、泽泻和薏苡仁组成，可通过激活 PI3K/Akt/HIF-1α 信号通路，发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡等神经保护作用[30]。见表 1。

表1 中药调控HIF-1α抑制神经炎症防治IS的作用机制

Table 1 HIF-1α-mediated anti-neuroinflammatory mechanisms of traditional Chinese medicine in IS

成分 Component	实验对象 Experimental subject	最佳给药剂量 Optimal dose	干预时间 Intervention duration	关键指标变化 Changes in key indicators	靶点变化 Alterations in targets

人参二醇 Panaxadiol	BALB/c 小鼠+SPF 级+线栓法阻断右侧大脑中动脉/HT22 小鼠海马神经元细胞系+氧糖剥夺复糖复氧 BALB/c mice + SPF grade + right MCAO induced by the intraluminal filament method/ HT22 mouse hippocampal neuronal cells + OGD/R	体内：50 mg/kg 体外：8 μmol/L *In vivo*: 50 mg/kg *In vitro*: 8 μmol/L	体内：再灌注后给药，每天 1 次，连续 10 d； 体外：复氧期起始时给药，持续 24 h *In vivo*: Once daily for 10 consecutive days after reperfusion. *In vitro:* At the onset of reoxygenation for 24 h.	↓：梗死体积，Longa 评分；神经元凋亡率；ROS/MDA；促炎因子； ↑：SOD/CAT（P<0.001） ↓: Infarct volume, Longa score; neuronal apoptosis; ROS/MDA; pro-inflammatory cytokines; ↑: SOD/CAT (P<0.001).	↓：JAK3/STAT3/HIF-1α，PTGS2，ICAM-1，PAI-1； ↑：HMOX1（P<0.001）
黄芪甲苷 IV Astragaloside IV	C57BL/6J 小鼠+MCAO/骨髓源性巨噬细胞+LPS/外周血单个核细胞来源巨噬细胞+LPS+IFN-γ/腹腔巨噬细+NIH-3T3 及 HEK-293T 细胞+质粒转染 C57BL/6J mice + MCAO/BMDMs + LPS/PBMC-derived macrophages + LPS/IFN-γ/peritoneal macrophages/NIH-3T3 and HEK-293T cells + plasmid transfection.	体内：40 mg/kg *In vivo*: 40 mg/kg 体外：10 μmol/L *In vitro*: 10 μmol/L	体内：造模前 30 min 和再灌注后 4 h 各给药 1 次； 体外：LPS 处理 16~24 h *In vivo:* Drugs were administered at 30 min before MCAO and 4 h after reperfusion. *In vitro:* LPS for 16~24 h.	↓：梗死体积（P<0.001），Longa 评分（P<0.05）；柠檬酸（P<0.05），琥珀酸（P<0.001）；巨噬细胞 M1/M2 比例（P<0.05）；组蛋白 H3/H4 乙酰化水平(H3: P<0.01，H4: P<0.05) ↑：ATP（P<0.01），OCR（P<0.01） ↓:Infarct volume (P<0.001), Longa score (P<0.05), citrate (P<0.05), succinate (P<0.001), macrophage M1/M2 ratio (P<0.05), and histone H3/H4 acetylation levels (H3: P<0.01; H4: P<0.05); ↑:ATP (P<0.01) and OCR (P<0.01).	↓：SLC25A1（P<0.05），HIF-1α（P<0.01），GABA-T（P<0.001），ACLY（P<0.05）
三七总皂苷 Panax notoginseng saponins	ICR 小鼠+SPF 级+光血栓法 ICR mice + SPF grade + photothrombotic method	体内：100 mg/kg *In vivo*: 100 mg/kg	再灌注后给药，每天 1 次，连续 3 d Administration following reperfusion, once daily for 3 consecutive days	↓：梗死面积，改良 Longa 评分（P<0.001），抓力（P<0.001），Iba1（P=0.023）；IL-1β（P=0.003），TNF-α（P=0.013） ↓:Infarct area, modified Longa score (P<0.001), grip strength (P<0.001), Iba1 (P=0.023), IL-1β (P=0.003), and TNF-α (P=0.013).	↓：HIF-1α（P=0.019），PKM2（P=0.036），p-STAT3/STAT3（P=0.009）
香青藤提取物 Illigera aromatica extract	SD 大鼠+SPF 级+MCAO SD rats + SPF grade + MCAO	体内：14 g/kg *In vivo*: 14 g/kg	再灌注后给药，1 次/d，连续 14 d Administration following reperfusion, once daily for 14 consecutive days	↓：梗死面积，Longa 评分（P<0.05） ↓:Infarct area and Longa score (P<0.05).	↓：TNF-α，p-ERK/ERK；Cleaved caspase-3 ↑：HIF-1α；EPO（P<0.01）

益气通络方 Yiqi Tongluo Formula	SD 大鼠+SPF 级+MCAO SD rats + SPF grade + MCAO	体内：12 g/kg（实验剂量） *In vivo*: experimental dosage of 12 g/kg	再灌注后次日给药，每天 1 次，连续 14 d Administration starting the day after reperfusion, once daily for 14 consecutive days	↓：Longa 评分；炎症因子；LDH，ROS；Bax/Bcl-2 ↑：SOD；VEGF（P<0.001） ↓: Longa score, inflammatory cytokines, LDH, ROS, and Bax/Bcl-2 ratio; ↑:SOD and VEGF (P<0.001).	↑：PI3K/Akt/HIF-1α（P<0.05）

注：文中各表标注的 P 值代表最佳给药剂量相对于模型组的显著性差异。↑表示指标升高或靶点上调；↓表示指标降低或靶点下调。MDA：丙二醛；SOD：超氧化物歧化酶；CAT：过氧化氢酶；PTGS2：前列腺素内过氧化物合酶 2；ICAM-1：细胞间黏附分子 1；PAI-1：纤溶酶原激活物抑制剂-1；HMOX1：血红素加氧酶 1；GABA-T：γ-氨基丁酸转氨酶；ACLY：ATP-柠檬酸裂解酶；OCR：氧耗率；Iba1：离子钙结合衔接分子 1；IL-1β：白细胞介素-1β；ERK：细胞外信号调节激酶；Bax：Bcl-2 相关 X 蛋白；H3：组蛋白 H3；H4：组蛋白 H4；M1：M1 型巨噬细胞；M2：M2 型巨噬细胞；p-：磷酸化。

Note. The P values indicated in each table represent the statistical significance of differences between the optimal-dose treatment group and the model group. ↑ indicates an increase in an indicator or upregulation of a target. ↓ indicates a decrease in an indicator or downregulation of a target. MDA, Malondialdehyde. SOD, Superoxide dismutase. CAT, Catalase. PTGS2, Prostaglandin-endoperoxide synthase 2. ICAM-1, Intercellular adhesion molecule 1. PAI-1, Plasminogen activator inhibitor-1. HMOX1, Heme oxygenase 1. GABA-T, Gamma-aminobutyrate transaminase. ACLY, ATP citrate lyase. OCR, Oxygen consumption rate. Iba1, Ionized calcium-binding adaptor molecule 1. IL-1β, Interleukin-1 beta. ERK, Extracellular signal-regulated kinase. Bax, Bcl-2-associated X protein. H3, Histone H3. H4, Histone H4. M1, M1 macrophage. M2, M2 macrophage. p-, Phosphorylated.

3.2 抑制糖酵解重编程

除调控神经炎症外，HIF-1α 还参与 IS 后的代谢重编程，其介导的糖酵解改变与缺血脑组织能量代谢紊乱及免疫炎症反应密切相关。

IS 后的代谢紊乱不仅表现为神经元能量代谢障碍，还可诱导 HIF-1α 介导的糖酵解重编程，并进一步影响局部炎症反应及免疫细胞功能[31]。多种中药成分均以 HIF-1α 及其相关信号通路发挥作用，但在作用靶点、信号通路及细胞类型等方面存在差异。雷公藤红素、松果菊苷、银杏叶提取物及续命汤均能抑制 HIF-1α 及下游糖酵解相关分子的异常表达，从而改善缺血后代谢紊乱及炎症反应。雷公藤红素是从雷公藤中提取的五环三萜单体，通过调控 HIF-1α/PDK1 信号通路改善神经元代谢异常并减少细胞凋亡[32]；续命汤由麻黄、桂枝、当归、人参、石膏、干姜、甘草、川芎和杏仁组成，可通过下调 HIF-1α/HK2 通路改善脑组织糖代谢异常[33]。在胶质细胞及外周免疫细胞中，中药对 HIF-1α 介导糖酵解重编程的调控同样具有重要作用：松果菊苷是从管花肉苁蓉中提取的苯乙醇苷类成分，网络药理学与分子对接研究显示其可作用于 HIF-1α，并下调乳酸脱氢酶 A（lactate dehydrogenase A, LDHA）的表达[34]，抑制糖酵解重编程，促进星形胶质细胞由促炎型向修复型转变，从而减轻炎症反应并促进组织修复；银杏叶提取物可通过抑制 T 细胞 HIF-1α/HK2 信号通路，降低糖酵解水平，促进调节性 T 细胞分化，进而改善外周免疫失衡[35]。见表 2。

表2中药调控HIF-1α抑制糖酵解防治IS的作用机制

Table2 HIF-1α-mediated antiglycolytic mechanisms of traditional Chinese medicine in IS

成分 Component	实验对象 Experimental subject	最佳给药剂量 Optimal dose	干预时间 Intervention duration	关键指标变化 Changes in key indicators	靶点变化 Alterations in targets
雷公藤红素 Celastrol	C57BL/6 小鼠+MCAO/R C57BL/6 mice+MCAO/R	体内：4.5 mg/kg *In vivo*: 4.5 mg/kg	再灌注后即刻给药 1 次 Administration immediately following reperfusion, single dose	↓：梗死体积（P<0.0001），mNSS 评分（P<0.001）；乳酸产量（P<0.001）；GLUT1（P<0.05），HK2（P<0.0001），LDHA（P<0.01）；	↓：HIF-1α（P<0.01），PDK1（P<0.0001）

				↑：ATP（P<0.0001），葡萄糖含量（P<0.05） ↓:Infarct volume (P<0.0001), mNSS score (P<0.001), lactate production (P<0.001), GLUT1 (P<0.05), HK2 (P<0.0001), and LDHA (P<0.01); ↑:ATP (P<0.0001) and glucose content (P<0.05).	
松果菊苷 Echinacoside	SD 大鼠+SPF 级+MCAO/大鼠原代星形胶质细胞+OGD SD rats+ SPF grade +MCAO/rat primary astrocytes+OGD	体内：20 mg/kg 体外：10 μg/mL *In vivo:* 20 mg/kg *In vitro*: 10 μg/mL	体内：再灌注后 2 h 给药，每天 1 次，连续 7 d； 体外：造模前预处理 8 h *In vivo*: Administration 2 h following reperfusion, once daily for 7 consecutive days; *In vitro*: Treatment: Pretreatment for 8 h prior to model induction	↓：梗死体积，Longa 评分；C3；Neurocan，Phosphacan；乳酸产量；ECAR ↑：ATP、S100A10（P<0.001） ↓:Infarct volume, Longa score, C3, Neurocan, Phosphacan, lactate production, and ECAR; ↑:ATP and S100A10 (P<0.001).	↓：HIF-1α，LDHA（P<0.001）
银杏叶提取物（江苏贝斯康药业有限公司） Ginkgo biloba extract (Jiangsu Bescon Pharmaceutical Co., Ltd.)	C57BL/6J 小鼠+SPF 级+MCAO/小鼠 $CD4^+CD62L^+$ T 淋巴细胞+分离原代培养 C57BL/6J mice + SPF grade + MCAO / Mouse CD4+CD62L+ T lymphocytes + isolated primary culture	体内：100 mg/kg 体外：60 μg/mL *In vivo*: 100 mg/kg *In vitro*: 60 μg/mL	造模前预防性给药，每天 1 次，连续 7 d Preventive administration prior to model induction, once daily for 7 consecutive days	↓：梗死体积，改良 Longa 评分；炎症因子；Th17/Treg；乳酸产量，葡萄糖摄取量（P<0.001） ↓:Infarct volume, modified Longa score, inflammatory cytokines, Th17/Treg ratio, lactate production, and glucose uptake (P<0.001).	↓：HIF-1α, HK2（P<0.001）
《古今录验》续命汤 Xuming decoction from Gujin luyan	SD 大鼠+SPF 级+MCAO SD rats+ SPF grade +MCAO	体内：41.0 g/kg *In vivo*: 41.0 g/kg	再灌注后 6 h 给药，每天 1 次，连续 3 d Administration 6 h following reperfusion, once daily for 3 consecutive days	↓：梗死体积，mNSS 评分；乳酸含量，丙酮酸含量；GLUT1，PFK1 ↑：ATP（P<0.01） ↓:Infarct volume, mNSS score, lactate content, pyruvate content, GLUT1, and PFK1; ↑:ATP (P<0.01).	↓：HIF-1α，HK2，PDK1，LDHA，PKM2（P<0.01）

注：文中各表标注的 P 值代表最佳给药剂量相对于模型组的显著性差异。↑表示指标升高或靶点上调；↓表示指标降低或靶点下调。mNSS：改良神经功能缺损评分；C3：补体成分 3；Neurocan：神经蛋白聚糖，Phosphacan 磷酸蛋白聚糖；ECAR：细胞外酸化率；S100A10：S100 钙结合蛋白 A10；PFK1：磷酸果糖激酶 1。

Note. The P values indicated in each table represent the statistical significance of differences between the optimal-dose treatment group and the model group. ↑ indicates an increase in an indicator or upregulation of a target. ↓ indicates a decrease in an indicator or downregulation of a target. mNSS, Modified neurological severity score. C3, Complement component 3. ECAR, Extracellular acidification rate. S100A10, S100 calcium-binding protein A10. PFK1, Phosphofructokinase 1.

3.3 抑制铁死亡

除糖代谢异常外，铁代谢紊乱和脂质过氧化也是 IS 后细胞损伤的重要环节。近年来研究发现，HIF-1α 可通过调控铁稳态及抗氧化相关分子参与铁死亡过程，中药对相关信号的调节也逐渐受到关注。

脑缺血缺氧可诱导 HIF-1α 稳定表达并促进其核转位，进而上调铜蓝蛋白（ceruloplasmin，CP）的表达。CP 是一种具有亚铁氧化酶活性的铜结合蛋白，可将 Fe^{2+}氧化为 Fe^{3+}，减少游离活性铁积累，从而抑制芬顿反应及脂质过氧化，减轻神经元铁死亡[36]。白杨素是存在于蜂胶、黄芩等天然药物中的黄酮类单体，可通过抑制 HIF-1α 的核转位，调控 HIF-1α/CP 信号轴，进而抑制铁死亡并发挥神经保护作用[37]。蟛蜞菊内酯是从旱莲草中分离得到的活性单体，分子对接结果提示其与 HIF-1α 具有较好的结合能力，并可激活 HIF-1α/溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11, SLC7A11）/谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）信号通路[38]，减轻氧化应激和铁代谢紊乱，增强细胞抗氧化能力，从而抑制神经元铁死亡。见表 3。

表3 中药调控HIF-1α抑制铁死亡防治IS的作用机制

Table 3 HIF-1α-mediated antiferroptotic mechanisms of traditional Chinese medicine in IS

成分 Component	实验对象 Experimental subject	最佳给药剂量 Optimal dose	干预时间 Intervention duration	关键指标变化 Changes in key indicators	靶点变化 Alterations in targets
白杨素 Chrysin	SD 大鼠 + tMCAO/PC12 细胞 + OGD/R SD rats + tMCAO / PC12 cells + OGD/R	体内：50 mg/kg 体外：2.5 μmol/L *In vivo*: 50 mg/kg *In vitro*: 2.5 μmol/L	体内：造模前预防性给药，每天 2 次，连续 5 d； 体外：复氧期起始时给药，持续 20 h *In vivo*: Preventive administration twice daily for 5 consecutive days prior to model induction; *In vitro*: Administration at the onset of reoxygenation for a duration of 20 h	↓：梗死体积；Fe，ROS，MDA； ↑：Garcia JH 评分；改善线粒体超微结构（P<0.01） ↓:Infarct volume, Fe, ROS, and MDA; ↑:Garcia JH score; improved mitochondrial ultrastructure (P<0.01).	↓：HIF-1α/CP loop，TFR1，ACSL4 ↑：SLC7A11/GPX4（P<0.01）
蟛蜞菊内酯 Wedelolactone	C57BL/6 小鼠 + SPF 级 + MCAO/R /PC12 细胞 + OGD/R C57BL/6 mice + SPF grade + MCAO/R / PC12 cells + OGD/R	体内：20 mg/kg 体外：2.5 μmol/L *In vivo*: 20 mg/kg *In vitro*: 2.5 μmol/L	体内：再灌注后给药，1 次/d，连续 7 d； 体外：复氧期起始时给药，持续 24 h *In vivo*: Administration following reperfusion, once daily for 7 consecutive days; *In vitro*: Administration at the onset of reoxygenation for a duration of 24 h	↓：梗死体积，mNSS 评分；Fe^{2+}，ROS，MDA； ↑：GSH（P<0.01） ↓:Infarct volume, mNSS score, Fe^{2+}, ROS, and MDA; ↑:GSH (P<0.01).	↓：HIF-1α，SLC7A11，GPX4（P<0.01）

注：文中各表标注的 P 值代表最佳给药剂量相对于模型组的显著性差异。↑表示指标升高或靶点上调；↓表示指标降低或靶点下调。GSH：还原型谷胱甘肽。

Note. The P values indicated in each table represent the statistical significance of differences between the optimal-dose treatment group and the model group. ↑ indicates an increase in an indicator or upregulation of a target. ↓ indicates a decrease in an indicator or downregulation of a target.GSH, Reduced glutathione.

3.4 促进自噬

除参与铁死亡调控外，HIF-1α 还与 IS 后的自噬反应密切相关，其中 HIF-1α/BNIP3 信号通路在受损线粒体清除和细胞稳态维持中发挥重要作用。

绞股蓝皂苷 XVII 主要存在于三七和绞股蓝的茎叶中，可通过调控烟酰胺磷酸核糖转移酶（nicotinamide phosphoribosyltransferase，NAMPT）/SIRT1 并激活 HIF-1α/BNIP3 信号通路，促进线粒体自噬，从而减轻缺血性脑损伤[39]。松果菊苷可通过调控 HIF-1α/BNIP3 信号通路，促进线粒体自噬，改善线粒体功能障碍并减轻神经元损伤[40]。二氢杨梅素是来源于藤茶的黄酮类单体，可通过激活 HIF-1α/BNIP3 信号通路促进神经元自噬，并抑制细胞凋亡[41]。羟基红花黄色素 A 是红花中的主要活

性成分之一，可通过激活 HIF-1α/BNIP3 信号通路促进自噬并抑制凋亡，从而减轻神经元损伤[42]。白藜芦醇是虎杖等中药中含有的天然多酚类活性成分，可通过上调 HIF-1α/BNIP3 信号通路促进自噬，发挥神经保护作用[43]。

小续命汤对 CIRI 的神经保护作用与激活 HIF-1α/BNIP3 信号通路、促进线粒体自噬有关[44]。Wang 等[45]研究发现，小续命汤中不同类型的活性成分具有差异化的药代动力学特征：原酮类成分如升麻素具有较高的血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）通透性；黄芩苷、黄芩素等黄酮类成分血浆暴露水平较高，但 BBB 通透性相对较低；生物碱类成分如麻黄碱则表现出中等程度的 BBB 穿透能力。进一步研究显示，黄芩苷可激活 HIF-1α/BNIP3 信号通路，增强线粒体自噬，促进受损线粒体清除并改善能量代谢稳态[46]；黄芩素则可通过调控环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP)-蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）-NF-κB/cAMP 应答元件结合蛋白（cAMP response element-binding protein，CREB）信号轴，抑制小胶质细胞活化并减少促炎因子释放[47]；麻黄碱则可激活 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1/核转录因子红系 2 相关因子 2 抗氧化信号通路，抑制程序性坏死[48]。上述研究提示，小续命汤不同活性成分可能凭借差异化的体内暴露与 BBB 通透特征，从线粒体稳态、神经炎症及氧化应激等多个环节共同发挥神经保护作用，体现了复方中药多成分、多靶点协同干预 CIRI 的特点。见表 4。

表4中药调控HIF-1α调节自噬防治IS的作用机制

Table 4 HIF-1α-mediated regulation of autophagy by traditional Chinese medicine in IS

成分 Component	实验对象 Experimental subject	最佳给药剂量 Optimal dose	干预时间 Intervention duration	关键指标变化 Changes in key indicators	靶点变化 Alterations in targets
绞股蓝皂苷 XVII Gypenoside XVII	SD 大鼠 ＋SPF 级＋MCAO/R /SH-SY5Y 细胞 +OGD/R SD rats+ SPF grade+MCAO/R /SH-SY5Y cells+OGD/R	体内：20 mg/kg 体外：10 μmol/L *In vivo*: 20 mg/kg *In vitro:* 10 μmol/L	体内：造模前给药，每天 1 次，连续 7 d； 体外：复氧期起始时给药，持续 24 h *In vivo*: Pretreated once daily for 7 days before modeling. *In vitro*: Administration at the onset of reoxygenation for a duration of 24 h	↓：梗死体积（*P*<0.001），Longa 评分（*P*<0.01），Bederson 评分（*P*<0.05）；4-HNE（*P*<0.01）；↑：Beclin1（*P*<0.01），LC3-II/I（*P*<0.01）；T-AOC（*P*<0.05），MnSOD（*P*<0.01） ↓:Infarct volume (*P*<0.001), Longa score (*P*<0.01), Bederson score (*P*<0.05), and 4-HNE (*P*<0.01); ↑:Beclin1 (*P*<0.01), LC3-II/I (*P*<0.01), T-AOC (*P*<0.05), and MnSOD (*P*<0.01).	↑：NAMPT/SIRT1（*P*<0.01），FOXO3A（*P*<0.01），HIF-1α（*P*<0.01），BNIP3（*P*<0.05）
松果菊苷 Echinacoside	SD 大鼠+SPF 级+MCAO SD rats+ SPF grade+MCAO	体内：50 mg/kg *In vivo*: 50 mg/kg	再灌注后次日给药，每天 1 次，连续 7 d Administration starting the day after reperfusion, once daily for 7 consecutive days	↓：梗死体积，mNSS 评分；↑：MMP、LC3-II/I（*P*<0.05） ↓:Infarct volume and mNSS score; ↑:MMP and LC3-II/I (*P*<0.05)	↑：HIF-1α/BNIP3（*P*<0.05）
二氢杨梅素 Dihydromyricetin	SD 大鼠+SPF 级+MCAO SD rats+ SPF grade+MCAO	体内：100 mg/kg *In vivo*: 100 mg/kg	再灌注后 1 h 给药，每天 1 次，连续 7 d Administration 1 h following	↓：梗死体积，Longa 评分；ROS，MDA；caspase-3，Bax；	↓：HIF-1α/BNIP3（*P*<0.05）

			reperfusion, once daily for 7 consecutive days	↑：SOD、Beclin-1、LC3-II/I（P<0.05） ↓:Infarct volume, Longa score, ROS, MDA, caspase-3, and Bax; ↑:SOD, Beclin-1, and LC3-II/I.（P<0.05）	
羟基红花黄色素 A Hydroxysafflor yellow A	SH-SY5Y 细胞+OGD/R SH-SY5Y cells+OGD/R	体外：25 μmol/L *In vitro*: 25 μmol/L	复氧期起始时给药，持续 12 h Administration at the onset of reoxygenation for a duration of 12 h	↑：LC3-II/I（P<0.01），Beclin1（P<0.001）；Bax（P<0.01） ↓：P62（P<0.01）；Bcl-2（P<0.001），Cleaved-caspase-3（P<0.01）	↑：HIF-1α/BNIP3（P<0.01）
白藜芦醇 Resveratrol	SD 大鼠+SPF 级+MCAO SD rats+ SPF grade+MCAO	体内：40 mg/kg *In vivo*: 40 mg/kg	再灌注后即刻给药 1 次 Administration immediately following reperfusion, single dose	↓：梗死体积，改良 Longa 评分；mTOR ↑：Beclin-1（P<0.01） ↓:Infarct volume, modified Longa score, and mTOR; ↑:Beclin-1 (P<0.01).	↑：HIF-1α/BNIP3（P<0.01）
小续命汤 Xiaoxuming decoction	SD 大鼠+SPF 级+MCAO SD rats+ SPF grade+MCAO	体内：60 g/kg *In vivo:* 60 g/kg	再灌注后给药，连续 14 d Administration following reperfusion for 14 consecutive days	↓：Longa 评分 ↑：自噬小体数量；LC3-II/I，Beclin1（P<0.05） ↓ Longa score; ↑ number of autophagosomes, LC3-II/I, and Beclin-1 (P<0.05)	↑：HIF-1α/BNIP3（P<0.05）

注：文中各表标注的 P 值代表最佳给药剂量相对于模型组的显著性差异。↑表示指标升高或靶点上调；↓表示指标降低或靶点下调。4-HNE：4-羟基壬烯醛；LC3：微管相关蛋白 1 轻链 3；T-AOC：总抗氧化能力；MnSOD：锰超氧化物歧化酶；NAMPT：烟酰胺磷酸核糖转移酶；FOXO3A：叉头框蛋白 O3A；MMP：线粒体膜电位；p62：隔离体 1。

Note. The P values indicated in each table represent the statistical significance of differences between the optimal-dose treatment group and the model group. ↑ indicates an increase in an indicator or upregulation of a target. ↓ indicates a decrease in an indicator or downregulation of a target. 4-HNE, 4-hydroxynonenal. LC3, Microtubule-associated protein 1 light chain 3. T-AOC, Total antioxidant capacity. MnSOD, Manganese superoxide dismutase. NAMPT, Nicotinamide phosphoribosyltransferase. FOXO3A, Forkhead box O3A. MMP, Mitochondrial membrane potential. p62, Sequestosome 1.

3.5 促进血管新生

上述自噬调控主要涉及缺血后细胞稳态的维持，而脑组织功能恢复仍依赖受损微循环的重建。HIF-1α 可通过调控 VEGF 及其相关信号促进缺血后血管新生，因此也是中药促进神经血管修复的重要作用环节。

梓醇是地黄中的主要活性单体成分，可通过激活 HIF-1α/VEGF 信号通路，在 IS 后发挥血管保护和促进血管新生的作用[49]。小豆蔻明是来源于草豆蔻的天然查尔酮类化合物，可通过激活 HIF-1α/VEGFA 信号通路，抑制内皮细胞凋亡，维持 BBB 完整性并促进血管修复。进一步采用 HIF-1α 抑制剂干预后，小豆蔻明的神经保护作用减弱，提示 HIF-1α 可能为其发挥药理作用的直接靶点[50]。阿魏酸甲酯是黄花油点草中脂溶性较高的活性成分，具有一定的 BBB 通透性，可通过调控 PI3K/HIF-1α/VEGF 信号通路，减轻氧化应激、炎症反应及细胞凋亡，促进血管修复并改善神经功能。该研究结合网络药理学、分子对接及体内实验验证，提示 PI3K 可能是其重要作用靶点，其中 PIK3R1 可能为关键结合位点[51]。冰片-黄芩苷脂质体是一种脑靶向纳米递药系统，可提高黄芩苷的脑部递送效率，并

通过调控 HIF-1α/VEGF/eNOS/NO 信号通路，改善 BBB 结构与功能[52]。该递药策略为提高中药活性成分的脑靶向递送效率及其在缺血性脑血管疾病中的应用提供了实验依据。

补阳还五汤是治疗 IS 气虚血瘀证的经典方剂，可通过促进 YAP1 核转位增强 HIF-1α 稳定性，进而激活 VEGF/VEGFR2 信号通路，促进缺血后血管新生[53]。采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱联用技术对大鼠含药血清进行分析发现，黄芪甲苷 IV、芒柄花素、阿魏酸及芍药内酯苷为其主要入血成分。相关研究显示，黄芪甲苷 IV 可上调 HIF-1α 表达并促进血管新生相关信号激活[54]；芒柄花素与阿魏酸通过改善线粒体功能、抑制中性粒细胞胞外诱捕网形成及 NF-κB 介导的炎症反应，减轻缺血后的氧化与炎症损伤[55,56]；芍药内酯苷则则具有改善微循环和神经保护作用[57]。上述成分可能通过调控血管新生、炎症反应及细胞稳态等多个环节，共同参与补阳还五汤对缺血脑组织的保护与修复。栝楼桂枝颗粒可激活 HIF-1α 调控的神经轴突导向因子 1（Netrin-1）/UNC-5 同源物 B（UNC-5 homolog B，UNC5B）信号通路，并上调 VEGF 表达，从而促进脑缺血后血管新生与神经功能恢复[58]。药代动力学研究显示，栝楼桂枝汤中没食子酸、芍药苷、芒柄花苷等成分可入血具有一定的 BBB 通透性[59,60]。另有研究表明，苯甲酰芍药苷与没食子酸可调节凋亡相关蛋白表达，减轻神经元损伤并维持线粒体功能[61,62]；芒柄花苷则可促进 Treg 分化、抑制 Th17 细胞极化并减少促炎因子释放[63]。这些作用有助于减轻缺血灶局部炎症和细胞损伤，为后续神经血管修复提供有利的微环境。此外，源自天花粉的部分挥发性成分，如十五烷、棕榈酸和 EPA 甲酯等，可能有助于提高相关活性成分的 BBB 通透性[64]，从而与非挥发性成分共同参与复方的多靶点保护作用。健脾补肾活血方由黄芪、党参、白术、桑寄生、杜仲、怀牛膝、肉苁蓉、丹参、川芎、石菖蒲和甘草组成，可通过上调 HIF-1α/VEGF 信号通路，促进脑微血管内皮细胞增殖、迁移与血管形成[65]。脑络欣通由黄芪、川芎、三七、天麻、当归、红花和蜈蚣组成，其作用同样与 HIF-1α/VEGF 信号通路激活有关，并可进一步促进丝裂原活化蛋白激酶/ERK 通路磷酸化及 Notch1 表达，从而增强缺血后血管新生[66]。见表 5。

表5 中药调控HIF-1α促进血管新生防治IS的作用机制

Table 5 HIF-1α-mediated proangiogenic mechanisms of traditional Chinese medicine in IS

成分 Component	实验对象 Experimental subject	最佳给药剂量 Optimal dose	干预时间 Intervention duration	关键指标变化 Changes in key indicators	靶点变化 Alterations in targets
梓醇 Catalpol	SD 大鼠+SPF 级+MCAO / 原代大鼠脑微血管内皮细+OGD SD rats + SPF grade + MCAO / HBMECs + OGD	体内：5 mg/kg 体外：50 μmol/L *In vivo*:5 mg/kg *In vitro*:50 μmol/L	体内：术后 2 h 给药，每天 1 次，连续 14 d 体外：20 h 预处理和 4 h OGD 伴随处理 *In vivo* treatment: Administration 2 h post-surgery, once daily for 14 consecutive days; *In vitro* treatment: Pretreatment for 20 h followed by concomitant treatment with OGD for 4 h	↓：梗死体积，mNSS 评分；LDH（P<0.01） ↑：血管密度与长度（P<0.05），内皮细胞增殖（P<0.01）；TEER（P<0.01） ↓:Infarct volume, mNSS score, and LDH (P<0.01); ↑:vascular density and length (P<0.05), endothelial cell proliferation (P<0.01), and TEER (P<0.01)	↑：HIF-1α（P<0.05），VEGF（P<0.01），VEGFR2（P<0.01），PI3K（P<0.01），AKT（P<0.05），FAK（P<0.05），PXN（P<0.01）
小豆蔻明 Cardamonin	C57BL/6J 小鼠+SPF 级+MCAO / 人脑微血管内皮细胞+OGD/R C57BL/6J mice + SPF grade + MCAO / HBMECs+OGD/R	体内：20 mg/kg 体外：10 μmol/L *In vivo*:20 mg/kg *In vitro*:10 μmol/L	体内：再灌注后给药，每天 1 次，连续 4 d； 体外：复氧期起始时给药，持续 24 h *In vivo*: Administration following reperfusion, once daily for 4 consecutive days;	↓：梗死体积，Longa 评分；HBMECs 凋亡率； ↑：Bax/Bcl-2（P<0.001） ↓:Infarct volume, Longa score, and HBMEC apoptosis rate;	↑：HIF-1α/VEGFA（P<0.001）

			In vitro: Administration at the onset of reoxygenation for a duration of 24 h	↑:Bax/Bcl-2 ratio（*P*<0.001）	
阿魏酸甲酯 Ferulic acid methyl ester	SD 大鼠+SPF 级+MCAO / RAW264.7 小鼠巨噬细胞+LPS SD rats + SPF grade + MCAO / RAW264.7 mouse macrophages + LPS	体内：50 mg/kg 体外：6 μmol/L *In vivo*:50 mg/kg *In vitro*:6 μmol/L	体内：造模前预防性给药，每天 1 次，连续 7 d；体外：药物预处理 1 h 后 LPS 刺激 17 h *In vivo*: Preventive administration once daily for 7 consecutive days prior to model induction; *In vitro*: Pretreatment with drugs for 1 h followed by LPS stimulation for 17 h	↓：梗死体积（*P*<0.0001），Longa 评分；炎症因子；↑：Bcl-2（*P*<0.001） ↓:Infarct volume (*P*<0.000 1), Longa score, and inflammatory cytokines; ↑:Bcl-2 (*P*<0.001).	↑：PI3K/AKT/HIF-1α/VEGF，STAT3（*P*<0.05）
冰片-黄芩苷脂质 Borneol-Baicalin Liposome	KM 小鼠+ SPF 级+双侧颈总动脉阻断再灌注法 / bEnd.3 细胞 KM mice + SPF grade + bilateral common carotid artery occlusion-reperfusion method / bEnd.3 cells	100 mg/kg	体内：造模前预防性给药，每天 1 次，连续 3 d *In vivo* treatment: Preventive administration once daily for 3 consecutive days prior to model induction	↑：脑内 AUC 和 C_{max}（*P*＜0.05） ↓：BBB 通透性（EB 渗漏）（*P*＜0.001） ↑:Brain AUC and C_{max} (*P*<0.05); ↓:BBB permeability (EB extravasation) (*P*<0.001)	↓：HIF-1α/VEGF/eNOS/NO（*P*＜0.001）
补阳还五汤 Buyang huanwu decoction	SD 大鼠+SPF 级+灌胃给药制备含药血清/ bEnd.3 细胞+OGD/R SD rats + SPF grade + intragastric administration for drug-containing serum preparation / bEnd.3 cells + OGD/R	体内：18.5 g/kg 体外：含药血清质量分数 10% *In vivo*: 42 g/kg *In vitro*: 10% medicated serum	体内：1 次/d，连续 7 d；体外：复氧期期起始时给药，持续 24 h *In vivo*: Once daily for 7 consecutive days; *In vitro*: Administration at the onset of reoxygenation for a duration of 24 h	↑：细胞存活率、迁移率及管腔形成能力；VEGF，VEGFR2（*P*<0.01） ↑:Cell viability, migration, and tube formation; VEGF and VEGFR2 (*P*<0.01)	↑：Cav1，YAP1，HIF-1α（*P*<0.01）
栝楼桂枝颗粒 Guolou guizhi granules	SD 大鼠+SPF 级+MCAO SD rats + SPF grade + MCAO	3.6 g/kg	再灌注后给药，每天 1 次，连续 7 d Administration following reperfusion, once daily for 7 consecutive days	↓：梗死面积，mNSS 评分，微血管密度（*P*<0.01） ↓ Infarct area, mNSS score, and microvessel density（*P*<0.01）	↑：HIF-1α/VEGFA（*P*<0.05），NETRIN-1（*P*<0.01），UNCSB（*P*<0.05）
健脾补肾活血方 Jianpi bushen huoxue formula	SD 大鼠+SPF 级+灌胃给药制备含药血清 /大鼠脑微血管内皮细胞+OGD/R SD rats + SPF grade + intragastric administration for preparation of medicated serum / RBMECs + OGD/R	体内：32.5 g/kg 体外：含药血清质量浓度 600 mg/L *In vivo*: 32.5 g/kg *In vitro*: Medicated serum at a mass concentration of 600 mg/L	体内：每天 2 次，连续 5 d；体外：复氧期期起始时给药，持续 4 h *In vivo*: Twice daily for 5 consecutive days; *In vitro*: Administration at the onset of reoxygenation for a duration of 4 h	↑：划痕愈合率，体外成管能力（*P*<0.01） ↑:Scratch wound closure rate and in vitro tube formation (*P*<0.01)	↑：HIF-1α/VEGF；CLDN1，CLDN5（*P*<0.01）
脑络欣通 Naoluoxintong Decoction	SD 大鼠+SPF 级+灌胃给药制备含药血清 /大鼠脑微血	体内：8.4 g/kg 体外：10%含药血清	体内：每天 2 次，连续 3 d；	↑：BMECs 增殖、迁移与成管数目（*P*<0.01）	↑：HIF-1α/VEGF；P-

	管内皮细胞+OGD/R SD rats + SPF grade + intragastric administration for preparation of medicated serum / RBMECs + OGD/R	*In vivo*: 8.4 g/kg *In vitro*: 10% medicated serum	体外：复氧期期起始时给药，持续 24 h *In vivo*: Twice daily for 3 consecutive days; *In vitro*: Administration at the onset of reoxygenation for a duration of 24 h	↑:BMEC proliferation, migration, and number of tubes formed (P<0.01)	ERK1/2；Notch1（P<0.01）

注：文中各表标注的 P 值代表最佳给药剂量相对于模型组的显著性差异。↑表示指标升高或靶点上调；↓表示指标降低或靶点下调。TEER：跨内皮电阻；FAK：黏着斑激酶；PXN：桩蛋白；AUC：药时曲线下面积；Cmax：峰浓度；EB：伊文思蓝；Netrin-1：神经轴突导向因子 1；CLDN1：紧密连接蛋白-1。

Note. The P values indicated in each table represent the statistical significance of differences between the optimal-dose treatment group and the model group. ↑ indicates an increase in an indicator or upregulation of a target. ↓ indicates a decrease in an indicator or downregulation of a target. TEER, Transendothelial electrical resistance. FAK, Focal adhesion kinase. PXN, Paxillin .AUC, Area under the concentration-time curve. Cmax, Maximum plasma concentration. EB, Evans blue. Netrin-1, netrin-1. CLDN1, Claudin-1.

4 小结与展望

综上，HIF-1α 是连接 IS 后损伤反应与组织修复的重要调控节点，中药可通过多靶点、多环节调节其相关信号通路，对不同病理过程产生差异化干预。①HIF-1α 贯穿 IS 后的神经炎症、糖酵解重编程、铁死亡、自噬及血管新生等多个病理生理过程，并呈现出损伤与保护并存的双向调控特点。一方面，HIF-1α 可促进炎症反应、糖酵解增强以及铁代谢紊乱和脂质过氧化，加重代谢失衡与细胞损伤；另一方面，其又可促进小胶质细胞向抗炎表型转化，并参与线粒体自噬和血管新生，从而维持细胞稳态并促进缺血组织修复。上述过程并非彼此独立，糖酵解及线粒体代谢改变所引起的乳酸、琥珀酸等代谢物积累可进一步影响炎症反应、铁死亡及自噬，而炎症反应和氧化还原失衡也可反向调节 HIF-1α 相关信号，表明 HIF-1α 在代谢重编程、免疫炎症、细胞死亡与组织修复之间发挥重要的联系作用。②多种中药活性成分及复方可通过调控 HIF-1α 及其相关信号干预 IS 病理过程，其作用并非表现为对 HIF-1α 的单向抑制或激活，而是随具体作用环节不同呈现差异：在炎症反应、异常糖酵解及部分铁死亡过程中，多通过抑制 HIF-1α 及其相关信号减轻继发性损伤；而在线粒体自噬和血管新生过程中，则多通过激活 HIF-1α/BNIP3、HIF-1α/VEGF 等通路促进细胞稳态维持和组织修复。

尽管相关研究不断深入，中药干预 IS 的基础研究在动物模型构建、疗效评价及临床转化方面仍存在一定局限。①现有研究多采用健康青年啮齿类动物，而临床 IS 患者常合并高血压、糖尿病、高龄等复杂背景，并伴有不同中医证型，这些因素可能改变 HIF-1α 信号通路在缺血缺氧后的表达及调控特征，并进一步影响中药干预效果。②不同造模方法在梗死机制、缺血半暗带形成及再灌注特征等方面存在差异，而目前研究仍较多依赖单一 MCAO 模型。后续研究应根据研究目的合理选择线栓法、栓子栓塞法或光化学法等模型，并结合脑血流监测和统一的纳入、剔除标准，提高模型稳定性与研究结果的可重复性；同时可通过不同模型间的交叉验证，明确 HIF-1α 介导的保护或损伤作用在不同模型中的一致性。③现有疗效评价仍以梗死体积及常规神经功能评分为主，对白质损伤、侧支循环及缺血半暗带动态变化关注不足。未来可结合白质损伤相关标志物、DTI 及 PWI/DWI 等多模态影像技术，从组织损伤、微循环及神经功能等多个层面开展动态评价，并采用 mNSS 及精细运动等综合行为学指标，提高实验评价与临床结局之间的对应性。在中药作用机制研究方面，现有证据已显示中药活性成分及复方可通过多靶点、多通路调控 HIF-1α 相关信号，但其直接作用靶点、脑内有效成分及复方质量控制仍有待进一步明确。①针对直接靶点证据不足的问题，可在网络药理学和分子对接预测基础上，结合药物亲和反应靶标稳定性技术、细胞热稳定性分析等化学生物学技术，进一步验证活性成分与 HIF-1α 及其上游调控分子的直接相互作用，从而增强机制研究的因果证据。②针对中药成分脑内暴露不足的问题，应结合药代动力学明确可进入脑组织或在缺血区域富集的有效成分，并进一步探索适宜的脑靶向递药策略，以提高其脑内有效暴露。③对于中药复方，还应加强化学成分、体内暴露与药效之间的关联研究，结合指纹图谱及药效评价筛选与 HIF-1α 相关作用密切的关键成分或特征峰，

为复方质量控制和制剂标准化提供依据。

参考文献：

[1] Feigin V L, Owolabi M O, World Stroke Organization–Lancet Neurology Commission Stroke Collaboration Group. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization-Lancet Neurology Commission [J]. Lancet Neurol, 2023, 22(12): 1160-1206.

[2] 李光硕， 赵性泉． 《中国急性缺血性卒中诊治指南 2023》解读 [J]． 中国卒中杂志， 2024， 19（8）： 956-961．
Li G S, Zhao X Q. Interpretation of the Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023 [J]. Chin J Stroke, 2024, 19(8): 956-961.

[3] Lin W, Zhao X Y, Cheng J W, et al. Signaling pathways in brain ischemia: Mechanisms and therapeutic implications [J]. Pharmacol Ther, 2023, 251: 108541.

[4] Shi Y, Gilkes D M. HIF-1 and HIF-2 in cancer: structure, regulation, and therapeutic prospects [J]. Cell Mol Life Sci, 2025, 82(1): 44.

[5] He Q, Ma Y, Liu J, et al. Biological functions and regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor-1α in ischemic stroke [J]. Front Immunol, 2021, 12: 801985.

[6] Zhang J, Yao M, Xia S, et al. Systematic and comprehensive insights into HIF-1 stabilization under normoxic conditions: implications for cellular adaptation and therapeutic strategies in cancer [J]. Cell Mol Biol Lett, 2025, 30(1): 2.

[7] Wang H, Zhang S, Xie L, et al. Neuroinflammation and peripheral immunity: Focus on ischemic stroke [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 120: 110332.

[8] Zhong B, Sun S, Tan K S, et al. Hypoxia-inducible factor 1α activates the NLRP3 inflammasome to regulate epithelial differentiation in chronic rhinosinusitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 152(6): 1444-1459.e14.

[9] Feng J, Li J, Wu L, et al. Emerging roles and the regulation of aerobic glycolysis in hepatocellular carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 126.

[10] Zhao L, Cheng J, Zheng Y, et al. Targeting aerobic glycolysis combats tyrosine kinase inhibitor resistance of hepatocellular carcinoma [J]. Int J Cancer, 2026, 158(3): 475-487.

[11] Zhang Y, Zhang S, Yang L, et al. Lactate modulates microglial inflammatory responses through HIF-1α-mediated CCL7 signaling after cerebral ischemia in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 146: 113801.

[12] Ma W Y, Wu Q L, Wang S S, et al. A breakdown of metabolic reprogramming in microglia induced by CKLF1 exacerbates immune tolerance in ischemic stroke [J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 97.

[13] Yan H F, Tuo Q Z, Yin Q Z, et al. The pathological role of ferroptosis in ischemia/reperfusion-related injury [J]. Zool Res, 2020, 41(3): 220-230.

[14] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. Nature, 2021, 593(7860): 586-590.

[15] Schubert A, Lobo Barbosa da Silva M E, Ambrock T, et al. Targeting hypoxia-inducible factor-1 in a hypoxidative stress model protects retinal pigment epithelium cells from cell death and metabolic dysregulation [J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1): 380.

[16] Liu J, Luo Q, Ke J, et al. Enriched environment attenuates ferroptosis after cerebral ischemia/reperfusion injury via the HIF-1α-ACSL4 pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2023, 2023: 5157417.

[17] Chai Z, Zheng J, Shen J. Mechanism of ferroptosis regulating ischemic stroke and pharmacologically inhibiting ferroptosis in treatment of ischemic stroke [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(7): e14865.

[18] Tuo Q Z, Zhang S T, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications [J]. Med Res Rev, 2022, 42(1): 259-305.

[19] Fleming A, Bourdenx M, Fujimaki M, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration [J]. Neuron, 2022, 110(6): 935-966.

[20] Su L, Zhang J, Gomez H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury [J]. Autophagy, 2023, 19(2): 401-414.

[21] Wu Y, Li Z, Ding T, et al. Bidirectional regulation of neuronal autophagy in ischemic stroke: Mechanisms and therapeutic potential [J]. Ageing Res Rev, 2025, 111: 102842.

[22] Shi Q, Cheng Q, Chen C. The role of autophagy in the pathogenesis of ischemic stroke [J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(5): 629-640.

[23] Fang J, Wang Z, Miao C Y. Angiogenesis after ischemic stroke [J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(7): 1305-1321.

[24] Lee C, Kim M J, Kumar A, et al. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives [J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10: 170.

[25] Guo J, Wang G, Liu T, et al. Acupuncture improves chronic cerebral ischemia by inhibiting the CKLF1/HIF-1α/VEGF/Notch1 signaling pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(3): e70246.

[26] Zhou J, Lei Y, Zhang S, et al. Panaxadiol attenuates neuronal oxidative stress and apoptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury via regulation of the JAK3/STAT3/HIF-1α signaling pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(2): e70233.

[27] Li Y, Zhang Y N, Zhang P L, et al. Inhibition of citrate transport reduces HIF-1α/GABA-T-mediated succinate accumulation in macrophages: The role of astragaloside IV in ischemic stroke [J]. Phytomedicine, 2025, 139: 156449.

[28] Gao J, Yao M, Zhang W, et al. *Panax notoginseng* saponins alleviates inflammation induced by microglial activation and protects against ischemic brain injury via inhibiting HIF-1α/PKM2/STAT3 signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113479.

[29] 王灿， 韦洁， 何俊慧， 等． 香青藤调控 TNF-α/HIF-1α 抗脑缺血再灌注损伤的作用机制 [J]． 中药药理与临床， 2025， 41（6）： 68-75．
Wang C, Wei J, He J H, et al. Anti-cerebral ischemia-reperfusion injury mechanism of *Illigera aromatica* by modulating TNF-α/HIF-1α signaling pathway [J]. Pharmacol Clin Chin Materia Med, 2025, 41(6): 68-75.

[30] 王清华， 王革生， 郑粲， 等． 益气通络方通过 PI3K/Akt/HIF-1α 通路减轻脑缺血再灌注损伤的氧化应激及凋亡的机制研究 [J]． 环球中医药， 2024， 17（11）： 2143-2151．
Wang Q H, Wang G S, Zheng C, et al. Study on the mechanism of Yiqi Tongluo Fang reducing oxidative stress and apoptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury through PI3K/Akt/HIF-1αpathway [J]. Glob Tradit Chin Med, 2024, 17(11): 2143-2151.

[31] Tang Y, Zhang Q, Qu Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals microglial heterogeneity and functional states after cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 16931-16956.

[32] Chen M, Liu M, Luo Y, et al. Celastrol protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice by inhibiting glycolysis through targeting HIF-1α/PDK1 axis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 7420507.

[33] 蔡昱哲， 李定祥， 雷翰霖， 等． 《古今录验》续命汤通过下调 HIF-1α/HK2 通路抑制缺血性卒中大鼠糖酵解的机理研究

[J]. 中药药理与临床， 2024， 40（12）： 2-7.
Cai Y Z， Li D X， Lei H L， et al. Mechanism of Xuming decoction（续命汤）in Gujin luyan（古今录验）in inhibiting glycolysis in ischemic stroke rats by downregulating HIF-1α/HK2 pathway [J]. Pharmacol Clin Chin Materia Med， 2024， 40（12）： 2-7.
[34] Liao Y, Yang L, Guo C, et al. Echinacoside targets the HIF-1α/LDHA axis to modulate A1/A2 astrocyte differentiation and promote glial scar repair following ischemic stroke [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 353: 120375.
[35] Hui W, Huang W, Zheng Z, et al. *Ginkgo biloba* extract promotes Treg differentiation to ameliorate ischemic stroke via inhibition of HIF-1α/HK2 pathway [J]. Phytother Res, 2023, 37(12): 5821-5836.
[36] Gao G, You L, Zhang J, et al. Brain iron metabolism, redox balance and neurological diseases [J]. Antioxidants, 2023, 12(6): 1289.
[37] Shang J, Jiao J, Wang J, et al. Chrysin inhibits ferroptosis of cerebral ischemia/reperfusion injury via regulating HIF-1α/CP loop [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 174: 116500.
[38] Tao X, Zhao M, Gao K, et al. Wedelolactone ameliorates ischemic stroke by inhibiting oxidative damage and ferroptosis via HIF-1α/SLC7A11/GPX4 signaling [J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 6849-6868.
[39] Xie W, Zhu T, Zhang S, et al. Protective effects of Gypenoside XVII against cerebral ischemia/reperfusion injury via SIRT1-FOXO3A- and Hif1a-BNIP3-mediated mitochondrial autophagy [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 622.
[40] 安影丹， 张洁， 刘美苓， 等. 松果菊苷调节 HIF-1α/BNIP3 信号通路对脑缺血再灌注损伤大鼠线粒体自噬的影响 [J]. 卒中与神经疾病， 2023， 30（6）： 550-556.
An Y D, Zhang J, Liu M L, et al. Impacts of echinace tin on mitochondrial autophagy in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating the HIF-1α/BNIP3 signaling pathway [J]. Stroke Nerv Dis, 2023, 30(6): 550-556.
[41] 陈笛， 温昌明， 周静， 等. 二氢杨梅素调节 HIF-1α/BNIP3 信号通路对脑卒中大鼠神经元自噬和凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志， 2024， 44（13）： 3249-3253.
Chen D, Wen C M, Zhou J, et al. Effect of dihydromyricetin regulating HIF-1α/BNIP3 signaling pathway onneuronal autophagy and apoptosis in rats with stroke [J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(13): 3249-3253.
[42] Wei R, Song L, Miao Z, et al. Hydroxysafflor yellow a exerts neuroprotective effects via HIF-1α/BNIP3 pathway to activate neuronal autophagy after OGD/R [J]. Cells, 2022, 11(23): 3726.
[43] 张小良， 高赛红， 杨迎春， 等. 白藜芦醇通过上调 HIF-1α/BNIP3 通路诱导自噬而减轻大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. 中国病理生理杂志， 2024， 40（7）： 1253-1260.
Zhang X L, Gao S H, Yang Y C, et al. Resveratrol alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by ac-tivating autophagy via up-regulation of HIF-1α/BNIP3 pathway [J]. Chin J Pathophysiol, 2024, 40(7): 1253-1260.
[44] 丁慧敏， 李彦杰， 秦合伟， 等. 基于 HIF-1α/BNIP3 信号通路探讨小续命汤对脑缺血-再灌注损伤大鼠线粒体自噬的调控机制 [J]. 中药材， 2024， 47（4）： 1004-1010.
Ding H M, Li Y J, Qin H W, et al. Regulatory mechanism of Xiao Xuming Decoction on mitophagy in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury based on HIF-1α/BNIP3 signaling pathway [J]. J Chin Med Mater, 2024, 47(4): 1004-1010.
[45] Wang C, Jia Z, Wang Z, et al. Pharmacokinetics of 21 active components in focal cerebral ischemic rats after oral administration of the active fraction of Xiao-Xu-Ming decoction [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 122: 110-117.
[46] 林筱洁， 周惠芬， 虞立， 等. 基于线粒体自噬调控的黄芩苷减轻神经元细胞缺血缺氧/再灌注损伤的研究 [J]. 中华中医药杂志， 2019， 34（5）： 2022-2027.
Lin X J, Zhou H F, Yu L, et al. Based on regulation of mitophagy to study the effect of baicalin attenuates oxygen and glucose deprivation/reperfusion injury of neuronal cells [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(5): 2022-2027.
[47] 郑晓宇， 张业昊， 宋文婷， 等. 黄芩素通过调控 cAMP-PKA-NF-κB/CREB 通路改善人脑小胶质细胞的炎性反应 [J]. 中国中药杂志， 2023， 48（21）： 5863-5870.
Zheng X Y, Zhang Y H, Song W T, et al. Baicalin improves inflammatory response of human microglia by regulating cAMP-PKA-NF-κB/CREB pathway [J]. China J Chin Materia Med, 2023, 48(21): 5863-5870.
[48] 张哲， 苏志伟， 武萌萌. 麻黄碱调节 Keap1/Nrf2 信号通路对脑缺血再灌注模型小鼠神经细胞凋亡的影响 [J]. 中国细胞生物学学报， 2025， 47（1）： 47-57.
Zhang Z, Su Z W, Wu M M. The effect of ephedrine on neuronal apoptosis in cerebral ischemia-reperfusion model mice by regulating the Keap1/Nrf2 signaling pathway [J]. Chin J Cell Biol, 2025, 47(1): 47-57.
[49] Wang H, Xu X, Yin Y, et al. Catalpol protects vascular structure and promotes angiogenesis in cerebral ischemic rats by targeting HIF-1α/VEGF [J]. Phytomedicine, 2020, 78: 153300.
[50] Ni H, Li J, Zheng J, et al. Cardamonin attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by activating the HIF-1α/VEGFA pathway [J]. Phytother Res, 2022, 36(4): 1736-1747.
[51] Zhou P, Yu S, Wang X, et al. Ferulic acid methyl ester attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by modulating PI3K/HIF-1α/VEGF signaling pathway [J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 5741-5762.
[52] Long Y, Liu S, Wan J, et al. Brain targeted borneol-baicalin liposome improves blood-brain barrier integrity after cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting HIF-1α/VEGF/*ENOS*/NO signal pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 160: 114240.
[53] Chen B, Xu Y, Tian F, et al. Buyang Huanwu decoction promotes angiogenesis after cerebral ischemia through modulating caveolin-1-mediated exosome MALAT1/YAP1/HIF-1α axis [J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155609.
[54] 张艳丽， 万凤， 田沫， 等. 黄芪甲苷上调 HIF-1α 表达促进氧糖剥夺/再灌注胚鼠海马神经干细胞增殖和分化的作用 [J]. 中华中医药杂志， 2020， 35（7）： 3358-3362.
Zhang Y L, Wan F, Tian M, et al. Astragaloside up-regulates HIF-1α expression to promote the proliferation and differentiation of NSCs in the hippocampus of OGD/R embryonic mice [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(7): 3358-3362.
[55] 李思博， 万彦军， 陈娟， 等. 芒柄花素磺酸钠调节 NETs 减轻脑缺血再灌注损伤作用机制 [J]. 药物评价研究， 2025， 48（7）： 1798-1806.
Li S B, Wan Y J, Chen J, et al. Sodium formononetin-3'-sulphonate alleviates cerebral ischemia reperfusion injury via regulating NETs formation [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(7): 1798-1806.
[56] 龚婉， 陈晓玲， 周莉， 等. 阿魏酸钠对大鼠脑缺血再灌注炎症损伤的保护作用及机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志， 2019， 25（3）： 94-99.
Gong W, Chen X L, Zhou L, et al. Protective effect and mechanism of sodium ferulate on cerebral ischemia-reperfusion inflammatory injury

in rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(3): 94-99.
[57] 周惠芬， 万海同， 何昱， 等． 丹参-川芎有效成分配伍对氧糖剥夺海马神经元细胞保护作用研究 [J]． 中草药， 2019， 50（6）： 1372-1381．
Zhou H F, Wan H T, He Y, et al. Protective effects of compatibility of effective constituents in *Salvia miltiorrhiza* and *Ligusticum chuanxiong* on hippocampal neurons injured by oxygen glucose deprivation [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(6): 1372-1381.
[58] 张玉琴， 李亚男， 冯怡， 等． 栝楼桂枝颗粒通过 HIF-1α-Netrin-1-UNC5B/VEGF 促进大鼠脑缺血后血管生成和神经功能恢复的研究 [J]． 中药药理与临床， 2024， 40（7）： 16-20．
Zhang Y Q， Li Y N， Feng Y， et al． Gualou Guizhi Granule （栝楼桂枝颗粒） promotes angiogenesis and neurological recovery by improving the expression of HIF-1α-NETRIN-1-UNC5B/VEGF cascade after cerebral ischemic injury in rats [J]． Pharmacol Clin Chin Mater Med， 2024， 40（7）： 16-20．
[59] 许文， 吴献， 黄鸣清， 等． 栝楼桂枝汤的血清药物化学研究 [J]． 中草药， 2017， 48（10）： 2033-2043．
Xu W, Wu X, Huang M Q, et al. Analysis on pharmacodynamic constituents in Gualou Guizhi Decoction by serum pharmacochemistry [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(10): 2033-2043.
[60] 刘珂， 吕贵杰， 王希琳， 等． 栝楼桂枝汤物质基准指纹图谱及关键质量属性量值传递规律研究 [J]． 药物分析杂志， 2024， 44（7）： 1125-1136．
Liu K, Lyu G J, Wang X L, et al. HPLC fingerprint of substance benchmarks in Gualou Guizhi decoction and quantity transfer rule of key quality attributes [J]. Chin J Pharm Anal, 2024, 44(7): 1125-1136.
[61] 林彤， 魏旭婷， 祝黄清， 等． 苯甲酰芍药苷对大鼠脑缺血再灌注损伤神经保护作用及机制的研究 [J]． 药学学报， 2026， 61（1）： 194-203．
Lin T, Wei X T, Zhu H Q, et al. Neuroprotective role and underlying mechanisms of benzoylpaeoniflorin in rat cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Acta Pharm Sin, 2026, 61(1): 194-203.
[62] 吴莹， 谭立伟， 梁晨， 等． 没食子酸改善脑缺血再灌注损伤大鼠的药效评价 [J]． 中药药理与临床， 2018， 34（2）： 28-32．
Wu Y, Tan L W, Liang C, et al. Evaluation on ameliorative effect of GA on cerebral ischemia/reperfusion injure [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2018, 34(2): 28-32.
[63] 高佳鸿， 黄丽华， 宋锦乾， 等． 芒柄花苷调控 Th17/Treg 失衡改善脑缺血损伤 [J]． 中国药理学通报， 2025， 41（10）： 1835-1842．
Gao J H, Huang L H, Song J Q, et al. Ononin alleviates brain ischemic injury by modulating the Th17/Treg balance [J]. Chin Pharmacol Bull, 2025, 41(10): 1835-1842.
[64] 李煌， 许文， 徐伟， 等． GC-MS 分析栝楼桂枝汤及其入脑的挥发性成分 [J]． 中国中药杂志， 2014， 39（8）： 1509-1515．
Li H, Xu W, Xu W, et al. Research on volatile components of Gualou Guizhi decoction and its components in rat brain by GC-MS [J]. China J Chin Materia Med, 2014, 39(8): 1509-1515.
[65] 刘雪楠， 刘向哲， 兰瑞， 等． 基于 HIF-1α/VEGF 信号通路观察健脾补肾活血方对大鼠脑微血管内皮细胞的影响 [J]． 中国实验方剂学杂志， 2024， 30（15）： 81-89．
Liu X N, Liu X Z, Lan R, et al. Effect of Jianpi Bushen Huoxue prescription on rat brain microvascular endothelial cells based on HIF-1α/VEGF signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(15): 81-89.
[66] 张玉， 胡音琦， 李佩佩， 等． 脑络欣通通过激活 HIF-1α/VEGF 信号通路促进氧糖剥夺/复氧复糖损伤后大鼠的脑微血管内皮细胞增殖 [J]． 南方医科大学学报， 2025， 45（9）： 1980-1988．
Zhang Y, Hu Y Q, Li P P, et al. Naoluo Xintong Decoction promotes proliferation of rat brain microvascular endothelial cells after oxygen-glucose deprivation by activating the HIF-1α/VEGF signaling pathway [J]. J South Med Univ, 2025, 45(9): 1980-1988.