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： Shh 信号通路在卒中后认知障碍中的作用机制及研究进展
作者： 冯雅琛，张铭，苏凯奇，李琪，张栩，潘蕊，王春晓，任琼迪
收稿日期： 2026-05-12
网络首发日期： 2026-08-26
引用格式： 冯雅琛，张铭，苏凯奇，李琪，张栩，潘蕊，王春晓，任琼迪．Shh 信号通路在卒中后认知障碍中的作用机制及研究进展[J/OL]．中国比较医学杂志．https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260825.1555.002

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。

Shh 信号通路在卒中后认知障碍中的作用机制及研究进展

冯雅琛[1,2]，张 铭[1,2]✉，苏凯奇[1]，李 琪[1,2]，张 栩[1,2]，潘 蕊[1,2]，王春晓[1,2]，任琼迪[1,2]

（1.河南中医药大学第一附属医院康复诊疗中心，郑州 450000；2.河南中医药大学康复医学院，郑州 450046）
*通信作者 张铭(1979—)，男，博士，主任医师，副教授，研究方向：脑卒中常见功能障碍的中西医结合研究。E-mail:zhm7919@163.com

摘要 脑卒中后认知障碍（PSCI）是脑卒中后常见并发症之一，主要表现为注意力、记忆力及执行功能等多个认知域受损，严重影响患者的生活质量。目前，PSCI 的发病机制尚未完全阐明，临床缺乏有效的治疗策略。近年来研究表明，音猬因子（Shh）信号通路可通过调控神经炎症及细胞凋亡等病理过程，同时参与血脑屏障修复、血管生成等神经修复过程，并调节神经可塑性，在 PSCI 的病理演变与功能恢复中发挥重要调控作用。本文系统梳理了 Shh 信号通路在 PSCI 中的作用机制，重点阐述其在神经损伤与修复中的调控作用，以期为 PSCI 的基础研究与临床干预提供理论参考。

关键词 脑卒中；认知障碍；Shh 信号通路；综述
中图分类号 R743.3; R749.1; R741.02 文献标志码 A

The mechanism and research progress of the Shh signaling pathway in post-stroke cognitive impairment

FENG Yachen[1,2], ZHANG Ming[1,2]✉, SU Kaiqi[1], LI Qi[1,2], ZHANG Xu[1,2], PAN Rui[1,2], WANG Chunxiao[1,2], REN Qiongdi[1,2]

（1.Department of Rehabilitation Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China;2.Rehabilitation Medicine College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046）

Abstract Post stroke cognitive impairment (PSCI) is one of the common complications after stroke, mainly manifested as damage to multiple cognitive domains such as attention, memory, and executive function, which seriously affects the quality of life of patients. At present, the pathogenesis of PSCI has not been fully elucidated, and there is a lack of effective treatment strategies in clinical practice. In recent years, studies have shown that the Sonic hedgehog (Shh) signaling pathway can regulate pathological processes such as neuroinflammation and cell apoptosis, while also participating in neural repair processes such as blood-brain barrier repair and angiogenesis, and regulating neural plasticity, playing an important regulatory role in the pathological evolution and functional recovery of PSCI. This article systematically summarizes the mechanism of the Shh signaling pathway in PSCI, with a focus on its regulatory role in nerve injury and repair, in order to provide theoretical reference for the basic research and clinical intervention of PSCI.

Key words stroke; cognitive impairment; Shh signaling pathway; review

脑卒中后认知障碍（post-stroke cognitive impairment，PSCI）是指脑卒中后以认知损害为主要特征的临床综合征，其患病率高达 70%，已成为严重影响脑卒中患者生活质量、社会功能恢复及长期预后的重要因素[1,2]。目前，PSCI 的干预方式主要包括药物治疗和认知康复训练，但现有方案的临床获

收稿日期：2026-05-12
基金项目：国家自然科学基金青年基金（82305364）；中国博士后科学基金面上项目（2025M773962）；河南省中医学“双一流”创建科学研究专项（HSRP-DFCTCM-2023-3-11）；河南省中医药传承与创新人才工程（仲景工程）-拔尖人才（CZ0325-14）；河南省中医药科学研究专项（20-21ZY1017）。
作者简介：冯雅琛(2002—)，女，在读硕士研究生，研究方向：脑卒中认知功能障碍的中西医结合治疗。E-mail:fengyachen2024@163.com
网络首发时间：2026-08-26 10:20:13 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260825.1555.002

益较为有限[3,4]。因此，探索新的干预靶点与治疗策略已成为该领域亟待解决的关键问题。

音猬因子（Sonic hedgehog，Shh）是刺猬（hedgehog，Hh）信号通路中的关键配体，主要由星形胶质细胞分泌。Shh 信号通路是一条经典的高度保守的信号转导通路，广泛参与神经系统发育、细胞增殖分化及血管生成等生物学过程，并与多种神经系统疾病的发生发展密切相关[5-7]。近年来研究发现，Shh 信号通路可通过调控炎症反应及细胞凋亡等损伤过程，同时，其还可参与血脑屏障修复、血管生成等神经修复机制，并可调节神经可塑性，从而在 PSCI 的病理演变与认知恢复中发挥重要作用。基于此，本文围绕 Shh 信号通路在 PSCI 中的作用机制及其潜在干预价值进行综述，以期进一步阐明 PSCI 的发病机制并为探索新的治疗策略提供理论依据。

1 Shh 信号通路的组成及信号转导机制

1.1 Hh 家族成员及其生物学特性

Hh 通路信号主要通过 3 种配体发挥作用，分别为 Shh、印度刺猬因子（Indian hedgehog，Ihh）和沙漠刺猬因子（Desert hedgehog，Dhh）[8]。不同成员在胚胎发育及组织稳态维持中发挥不同的生物学功能[9]。其中，Shh 是研究最为广泛的成员，在神经系统发育与功能维持中具有重要调控作用。特别在中枢神经系统发育中，Shh 不仅调控神经干细胞（neural stem cells，NSCs）的增殖与分化，还参与神经元存活、轴突生长及突触形成等关键生物学过程[10,11]。

1.2 Shh 信号通路的核心组成分子

Shh 信号通路主要由配体 Shh、修补蛋白（patched，Ptch）、平滑蛋白（smoothened，Smo）及核转录因子胶质瘤相关癌基因（glioma-associated oncogene，Gli）家族等关键分子构成。Ptch 由肿瘤抑制基因 *Patched* 编码，为一种 12 次跨膜蛋白，包括 Ptch1 和 Ptch2 两种亚型，其中 Ptch1 是 Shh 通路的主要受体[12]。Smo 是位于 Ptch 下游的 7 次跨膜蛋白 G 蛋白偶联受体样蛋白，在信号转导过程中发挥关键作用[13]。Gli 家族转录因子是 Shh 信号通路的主要效应分子，包括 Gli1、Gli2 和 Gli3 3 种亚型，其中 Gli2 和 Gli3 兼具转录激活和抑制功能，而 Gli1 主要发挥转录激活作用[14]。

1.3 Shh 信号通路的经典激活过程

在经典 Shh 信号通路中，Shh 配体首先与靶细胞表面的 Ptch 受体结合。在缺乏 Shh 配体时，Ptch 主要定位于细胞初级纤毛膜上，并持续抑制 Smo 活性，使 Shh 信号通路维持在失活状态。当 Shh 与 Ptch 结合后，Ptch 从初级纤毛移除并发生内化降解，解除其对 Smo 的抑制作用。随后，Smo 转位至初级纤毛并被激活，进一步促进 Gli 转录因子的活化及核转位，进而调控相关靶基因的表达，从而参与细胞增殖、分化、迁移及组织修复等多种生物学过程[15]（图 1）。

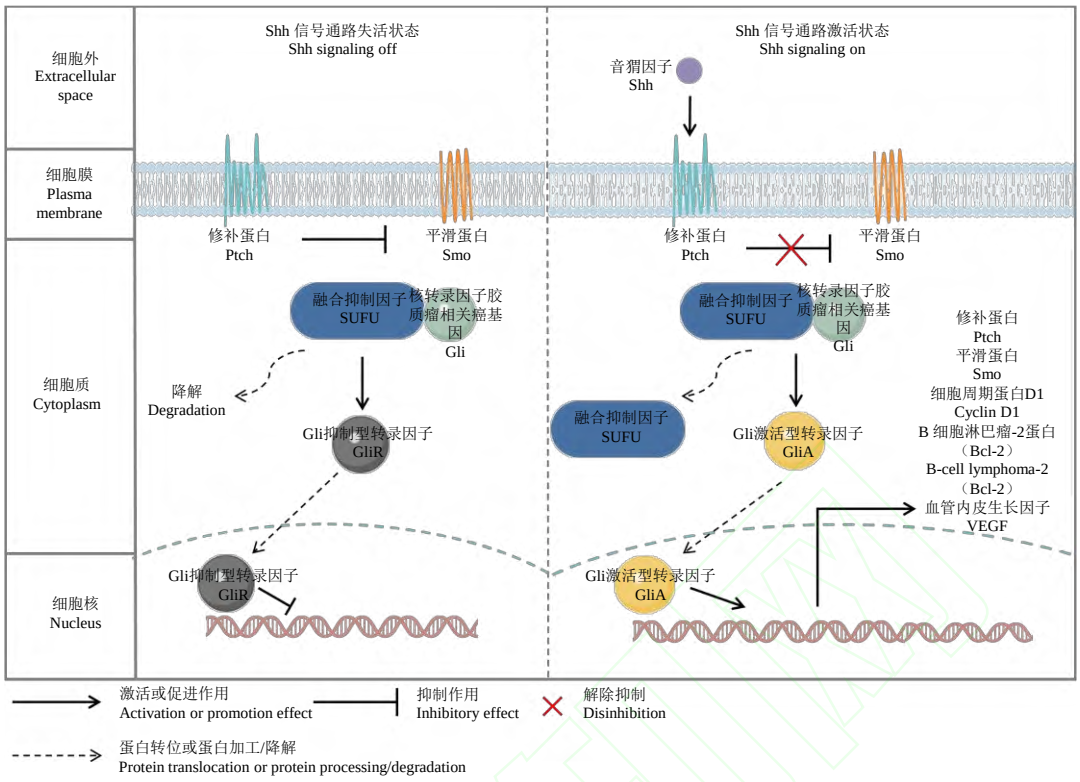

图 1　哺乳动物 Shh 通路典型示意图
Figure 1 Typical schematic diagram of mammalian Shh pathway

1.4 Shh 信号通路的调控机制

Shh 信号通路的活性受到多种分子及信号网络的精细调控，其中 Gli 转录因子的活化与抑制状态在通路功能发挥中具有重要作用。Gli 蛋白在细胞质中经不同加工与修饰形成转录激活型或抑制型，从而调控下游靶基因表达。此外，除经典信号转导途径外，Shh 还可通过非经典信号途径介导生物学效应，包括不依赖 Smo 的信号激活方式，或依赖 Smo 但不经 Gli 转录因子的信号转导方式，这些非经典途径参与细胞迁移、细胞骨架重塑及细胞代谢调节等过程[16]。通过上述多层级调控机制，Shh 信号通路在组织稳态及损伤修复中发挥调节作用。既往研究表明，脑卒中后 Shh 信号通路可通过调控神经炎症、促进神经发生及增强神经可塑性等多种机制参与神经功能恢复过程，为进一步探索其在 PSCI 中的作用提供了理论基础[17]。

2 Shh 信号通路在 PSCI 中的作用机制

2.1 减轻损伤相关病理过程

2.1.1 抑制神经炎症反应

在中枢神经系统炎症反应中，神经-免疫相互作用是脑卒中后病理过程的重要调控基础。血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）破坏后，外周免疫细胞可浸润脑组织，并与胶质细胞构建动态神经-免疫调控网络，从而驱动炎症反应及神经损伤进程[18,19]。小胶质细胞和星形胶质细胞作为中枢固有免疫细胞，其功能状态呈连续动态变化，可表现为促炎或抗炎等不同表型，如白细胞介素（interleukin，IL）-6、IL-1β、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等促炎因子，以及 IL-10 等抗炎因子，在脑卒中后炎症调控中发挥重要作用[18,20,21]。

一项体内研究显示，经腺病毒介导的 Shh 过表达可显著减少脑室内出血幼兔脑组织中分化簇 11B 阳性小胶质细胞数量，并下调 TNF-α、IL-1β 等促炎因子的表达，从而减轻炎症反应促进认知恢复[22]。另一项体外研究指出，沉默信息调节因子 1（silent information regulator 1，Sirt1）可调控

Shh/Gli-1 信号轴，下调 TNF-α、IL-1β 并上调 IL-10 水平，进而抑制氧糖剥夺、复氧诱导的小胶质细胞过度活化，提示 Sirt1/Shh 信号轴在炎症调控中的关键枢纽作用[23]。除小胶质细胞外，星形胶质细胞同样参与脑卒中后神经炎症及脑微环境稳态调控。在短暂性大脑中动脉闭塞（transient middle cerebral artery occlusion，tMCAO）大鼠模型中，给予单次 Shh 通路激动剂（Smoothened agonist，SAG）治疗后，可显著减少灰质区域小胶质细胞和反应性星形胶质细胞的活化，降低神经炎症水平，从而促进认知功能恢复[24]。总之，Shh 信号通路能够通过调控胶质细胞活化状态及炎症因子表达，参与脑卒中后神经炎症的调控过程，从而在脑卒中后认知功能恢复中发挥重要作用，但其对外周免疫细胞的浸润作用仍有待进一步研究。

2.1.2 抑制神经元凋亡

细胞凋亡是脑损伤的重要病理过程之一，其中以线粒体介导的内源性凋亡途径在脑卒中后神经元损伤中占主导地位。该过程多由缺氧、营养缺乏及氧化应激等刺激引发，导致线粒体膜电位（mitochondrial membrane potential，MMP）下降及 Bcl-2 家族失衡，进而激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（cysteinyl aspartate-specific proteinase，Caspase）级联反应并激活细胞死亡程序[25,26]。研究表明，海马等认知相关脑区对损伤尤为敏感，这些区域的神经元凋亡增加是 PSCI 发生及持续进展的重要病理基础[27-29]。

Jiang 等[30]在体内外缺血再灌注（ischemia reperfusion，IR）模型中发现，Shh 信号激活可逆转 ADP-核糖基化因子样蛋白 13B（ADP-ribosylation factor-like protein 13B，ARL13B）敲低所致的通路抑制，显著减少海马 CA1 及 CA3 区神经元凋亡，并通过调节 Bcl-2/Bax 平衡及抑制 Caspase-3 表达发挥抗凋亡作用。此外，丰富环境康复训练亦可激活 Shh 通路降低细胞凋亡比例，促进认知恢复[31]。进一步研究显示，Shh 信号通路还可能通过维持线粒体功能稳定发挥抗凋亡作用。开心散干预可上调 Shh/Ptch1 通路相关蛋白表达，同时改善 MMP、减轻线粒体结构损伤并抑制谷氨酸神经毒性，从而减轻海马神经元损伤并增强认知表现[32]。综上，Shh 信号通路可能通过调控 Bcl-2/Bax 平衡及维持线粒体功能稳定参与神经元凋亡调控，从而在脑卒中后认知功能恢复中发挥重要作用。

2.2 参与神经修复与功能重建

2.2.1 维持血脑屏障稳态

BBB 是由脑微血管内皮细胞（brain microvascularendothilial cells，BMECs）、周细胞及胶质细胞等多成分协同构成的物理与生化屏障结构。其通过紧密连接蛋白介导内皮细胞间的紧密连接，在维持中枢神经系统稳定及神经元功能中发挥重要作用[33]。研究表明，BBB 功能障碍是脑损伤的重要病理环节之一，脑卒中可破坏 BBB 结构完整性并增加其通透性，促进外周免疫细胞浸润及炎症级联反应放大，从而加重神经损伤并影响认知功能[19,34]。

近年来研究表明，Shh 信号通路在 BBB 结构与功能调控中具有重要作用。研究表明，星形胶质细胞来源的 Shh 可激活 BMECs 中的 Ptch1/Smo/Gli1 信号轴，促进 Gli1 转录因子介导的下游因子紧密连接蛋白表达，进而减轻脑损伤后 BBB 破坏，而抑制该通路则会降低紧密连接蛋白水平并加重 BBB 损伤，提示 Shh 信号通路在维持 BBB 完整性中的关键作用[35]。在干预研究方面，雌激素被证实可通过激活 Shh 信号通路，上调紧密连接蛋白表达，从而改善蛛网膜下腔出血所致的 BBB 功能障碍，并改善大鼠的认知及运动功能[36]。此外，一项体内外研究表明[37]，丁苯酞（dl-3-n-butylphthalide，dl-NBP）干预可上调星形胶质细胞中 Shh 表达，并促进 BMECs 紧密连接蛋白表达，从而增强 BBB 稳定性，同时动物实验观察到神经行为功能改善。但目前仍缺乏针对 Shh 信号通路的阻断或特异性干预，以验证其在 dl-NBP 介导 BBB 保护与认知改善中的关键作用。

2.2.2 促进血管生成

血管生成指在既有的血管基础上，通过内皮细胞增殖、迁移及管腔形成等过程生成新的血管，并进一步促进侧支循环建立。脑卒中发生后，缺血区域可释放血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、成纤维细胞生长因子-1（fibroblast growth factor-1，FGF-1）及血管生成素（angiopoietin，Ang）等多种促血管生成因子，促进脑血管重塑及侧支循环建立，改善脑组织灌注并

为神经修复提供能量支持，进而参与认知功能的恢复过程[38,39]。

Niu 等[40]在血管性认知障碍模型中发现，激活 Shh 信号通路可上调 VEGF、FGF-1、Ang 等促血管生成因子表达，促进海马区血管生成并改善认知表现，提示其在缺血后血管重建中的关键作用。此外，影像学研究从功能层面支持了 Shh 通路的促血管生成效应。Jin 等[41]研究发现，给予大脑中动脉闭塞（middle cerebral artery occlusion，MCAO）小鼠 SAG 干预后，术后 1 个月认知功能显著改善，同时磁共振成像提示病灶周边区及核心区 T_2 值降低、脑血流量增加，提示脑血管生成及灌注恢复。总之，上述研究从分子机制及影像学证据两方面表明，Shh 信号通路可能通过促进血管生成参与脑组织修复及认知功能恢复。

2.2.3 **神经可塑性**

神经可塑性是指中枢神经系统在学习、记忆及外界环境刺激等因素作用下发生的结构与功能重塑过程，同时也是脑损伤后神经功能恢复的重要基础。其主要生物学过程包括神经发生、突触可塑性以及髓鞘修复等[42,43]。

（1）促进神经发生

神经发生是 NSCs 在脑室下区（subventricular zone，SVZ）及海马齿状回颗粒下层（subgranular zone，SGZ）内增殖、分化并最终形成神经元的过程，是脑损伤后神经修复的重要基础[44,45]。其中，细胞周期蛋白 D1（Cyclin D1）、巢蛋白（Nestin）及双皮质素（doublecortin，DCX）等常作为评估神经发生及新生神经元状态的重要分子指标[46,47]。研究表明，脑卒中后 NSCs 可在早期可出现代偿性激活，但持续的异常激活可能导致 NSCs 池耗竭，从而损害长期神经发生能力并影响认知功能[48]。

Wang 等[49]通过敲除 NSCs 中 Smo 受体发现，SVZ 和 SGZ 区域 Ki67 阳性细胞及双皮质素阳性细胞显著减少，提示 Shh 信号通路受抑制可明显降低神经发生水平，并影响小鼠的运动功能和情绪状态。但空间记忆功能未见明显改变。另一研究发现[50]，补阳还五汤可上调脑缺血大鼠神经发生水平并改善空间记忆障碍，其主要机制可能是通过激活 Shh 信号通路，表现为 Shh、Smo 及 Gli1 表达水平上调，Ptch 表达水平下降，同时促进 Cyclin D1、Nestin 的表达及海马-皮质功能连接重塑，从而促进神经发生。综上，Shh 信号通路在神经发生调控中的作用与认知改善间可能存在条件依赖，其具体机制仍需进一步研究。

（2）调节突触可塑性

突触可塑性是指在既有突触结构上，依赖神经活动引起的突触连接强度与传递效率的动态变化。根据其表现形式，可分为结构性和功能性突触可塑性，前者主要表现为突触数量、密度及分布等超微结构的适应性改变；后者则表现为突触传递效能的改变，包括长时程增强和长时程抑制[51,52]。脑卒中后氧化应激、炎症反应、细胞凋亡及神经营养因子水平异常等病理变化，均可破坏突触结构与功能，进而削弱突触可塑性影响 PSCI 的发生发展[53]。

Wu 等[54]研究发现 Shh 过表达联合康复训练可激活 MCAO 小鼠模型雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路，提高神经元对康复训练的应答性，促进皮质脊髓束轴突向健侧跨中线出芽，增强突触的传递效能。另一项动物实验通过透射电镜发现[55]，电针百会、神庭穴后，血管性痴呆大鼠突触密度升高，突触结构更加完整，且突触前囊泡数量增多，突触后致密带增厚，提示电针可修复突触超微结构，增强结构突触可塑性。此外，联合应用 Shh 信号通路抑制剂环巴胺后，上述效应明显减弱，进一步证实 Shh 信号通路介导了电针促进突触超微结构重塑的过程。研究表明[56]，突触重建是认知恢复的重要神经生物学基础。但尚缺乏针对 PSCI 的直接研究，故未来仍需结合认知行为学评价及突触可塑性相关指标，进一步明确 Shh 信号通路在 PSCI 发生发展中的具体作用。

（3）促进髓鞘修复

髓鞘是由少突胶质前体细胞（oligodendrocyte progenitor cells，OPCs）分化而来的成熟少突胶质细胞（oligodendrocyte，OL）所形成的特化膜结构，以同心圆形式包绕轴突形成绝缘鞘层，从而保障动作电位的高效传导并维持神经网络的功能稳定[57]。研究发现，髓鞘的形成与维持对于学习记忆、运

动功能及社会行为等高级神经活动至关重要，而髓鞘成熟度决定白质微结构及功能状态，白质微结构异常亦参与 PSCI 的发生发展。故促进髓鞘修复和白质重塑是改善 PSCI 的重要神经修复机制之一[58-60]。

Zhang 等[61]发现，脑蛋白水解物可上调 Shh、Ptch、Smo、Gli1 表达，增加梗死周围神经丝重链阳性轴突及 CNPase 阳性少突胶质突起的密度，促进有髓轴突形成。而脑室内持续输注环巴胺可逆转上述效应，提示 Shh 信号通路参与脑卒中后髓鞘重塑和白质修复过程。此外，干细胞治疗为 Shh 信号通路介导髓鞘修复提供了新的干预思路。Xu 等[62]在体内外实验中发现，神经诱导早期阶段适度抑制 Shh 活性并诱导少突胶质细胞谱系转录因子 2（oligodendrocyte lineage transcription factor 2，Olig2）过表达，可促使人诱导多能干细胞（human induced pluripotent stem cells，hiPSCs）高效定向分化为 NG2 阳性 OPCs，将其移植至脑缺血模型大鼠后，可显著增加髓鞘碱性蛋白双阳性少突胶质细胞数量，从而维持大鼠的髓鞘完整性并改善认知功能，提示 Shh 信号通路对少突胶质谱系发生的调控可能受细胞发育阶段和分化程度影响。

2.3 Shh 信号通路在 PSCI 中的网络化调控作用

PSCI 的发生发展涉及多个病理过程。现有研究表明，Shh 信号通路并非仅作用于单一病理环节，而是通过调控多个下游效应分子和靶基因，同时参与炎症抑制、细胞存活及神经修复等过程，在 PSCI 病理进程中发挥多靶点调控作用。其中，神经炎症与细胞凋亡之间存在明显的双向调控关系。持续的炎症反应可通过 TNF-α、IL-1β 等促炎因子激活线粒体凋亡通路，诱导 Bax 表达及 Caspase 级联反应；而凋亡细胞释放的损伤相关分子模式又可进一步激活胶质细胞放大神经炎症反应，形成恶性循环[63,64]。

延龄草总皂苷（total saponins of trillium tschonoskii maxim，TST）作为延龄草的主要活性成分，具有抗炎和抗凋亡等生物学效应。一研究显示[65]，TST 干预可激活 Shh 通路下调 TNF-a 等促炎因子表达并上调 IL-10 水平，同时抑制星形胶质细胞过度活化并减少神经元凋亡，提示 Shh 可能作为连接炎症调控与细胞存活的重要调节节点。此外，艾司氯胺酮在脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia/reperfusion injury，CIRI）模型中可激活 Shh/Ptch1 信号轴，降低细胞凋亡率并减轻炎症反应，进一步支持 Shh 信号通路在多病理过程协同调控中的作用[66]。综上，Shh 信号通路可能通过同时调控炎症反应和细胞凋亡相互关联的病理过程，阻断神经损伤持续放大的正反馈环路，从而促进脑卒中后认知功能恢复。但 Shh 信号通路是否直接介导炎症与凋亡之间的信息传递及其关键分子节点仍缺乏直接证据，未来仍需进一步研究其动态调控机制。

综合现有证据，Shh 信号通路在 PSCI 中既通过调控神经炎症及细胞凋亡等过程减轻脑损伤，又通过维持血脑屏障稳态、促进血管生成及神经可塑性参与组织修复，在疾病演进与认知功能恢复中发挥重要调节作用（图 2）。

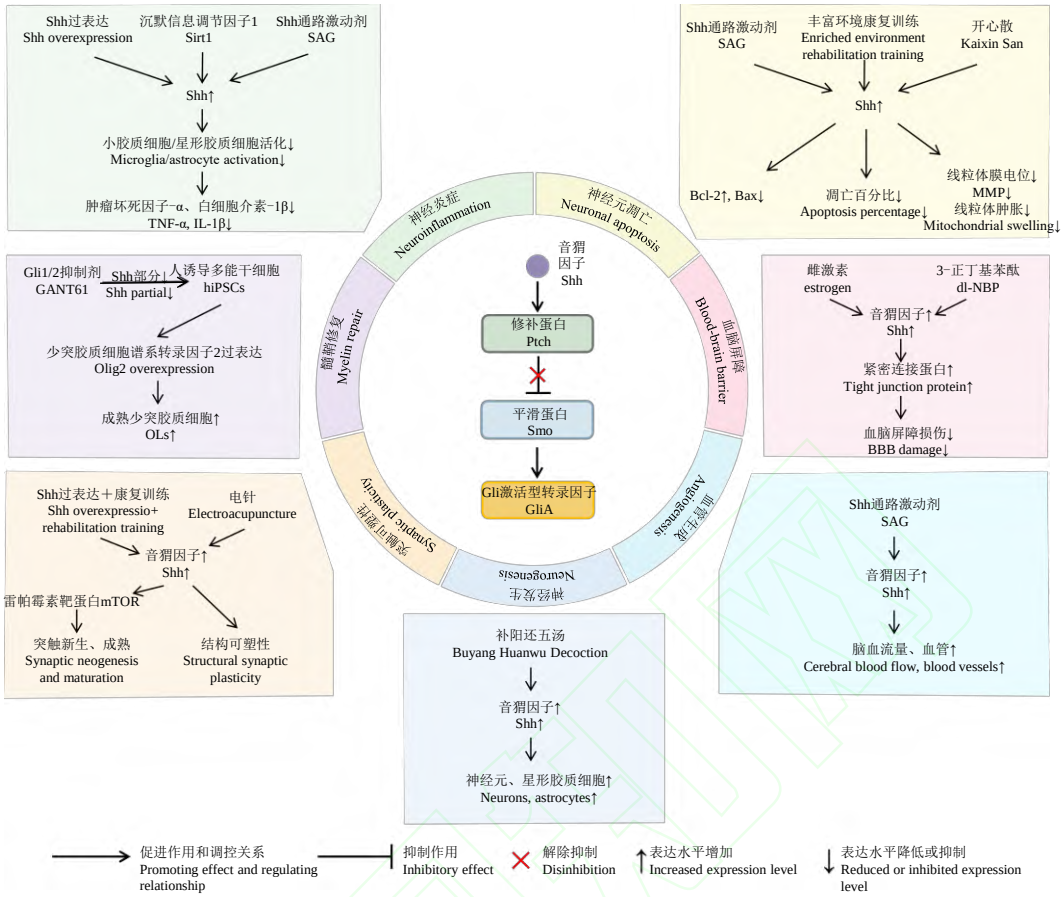

图 2 Shh 信号通路介导神经损伤修复与认知改善相关机制示意图

Figure 2 Schematic diagram of the mechanism of Shh signaling pathway mediated nerve injury repair and cognitive improvement

3　展望

近年来，Shh 信号通路在脑损伤及神经功能恢复中的作用逐渐受到关注。现有研究表明，Shh 信号通路在 PSCI 中呈现出损伤调控与修复促进的双重作用特征，且多种干预措施可通过调控 Shh 信号通路改善 PSCI 相关病理变化（表 1）。

表1 靶向Shh信号通路改善PSCI的干预措施及作用机制

Table 1 Intervention measures and mechanisms targeting the Shh signaling pathway to improve PSCI

干预策略 Intervention strategy	模型 Model	干预方式、剂量及时长 Intervention method, dosage, and duration	Shh 通路变化 Shh pathway changes	主要作用机制 Main mechanism of action
Shh 过表达[22] Shh overexpression	脑室内出血幼兔 Intraventricular hemorrhage in young rabbits	脑室内注射，5 μL，早期单次注射 Intraventricular injection, 5 μL, single injection in early stage	Shh↑	减少小胶质细胞数量，降低 TNF-α、IL-1β 水平 Reduce the number of microglia and lower the levels of TNF-α and IL-1β
SAG[24]	tMCAO 大鼠 tMCAO rat	腹腔注射，50 mg/kg，再灌注后立即单次注射 Intraperitoneal injection, 50 mg/kg, followed by a single injection immediately after reperfusion	Shh 通路激活 Shh pathway activation	抑制小胶质细胞和反应性星形胶质细胞活化 Inhibit the activation of microglia and reactive astrocytes
丰富环境康复训练[31] Enriched environmental training	永久性 MCAO 大鼠 Permanent MCAO rat	滚轮、爬坡、滚筒、秋千、爬梯项目训练，每项 10 min，造模后干预 7 d 或 14 d Training on items such as rolling wheels, climbing slopes, rolling cylinders, swings, and climbing ladders, with each item	Shh, Gli2↑, Ptch1↓	减少神经元凋亡 Reduce neuron apoptosis

		lasting for 10 minutes. Intervention after model establishment for 7 days or 14 days		
开心散（人参，茯苓，远志，石菖蒲）[32] Kaixin San (*Panax ginseng* C. A. Mey., *Poria cocos* (Schw.) Wolf, *Polygala tenuifolia* Willd., *Acorus tatarinowii* Schott)	多发性脑梗死大鼠，大鼠嗜铬细胞瘤来源高分化细胞系 Multiple cerebral infarction rats, highly differentiated cell line derived from rat pheochromocytoma	灌胃，10 mL/kg，造模后 2 周开始给药，连续 45 d；5 μmol Gavage, 10 mL/kg, starting from 2 weeks after modeling, and continuing for 45 consecutive days; 5 μmol	Ptch1, Smo, Gli1↑	抑制谷氨酸神经毒性，改善线粒体功能 Inhibit glutamate neurotoxicity and improve mitochondrial function
雌激素[36] Estrogen	蛛网膜下腔出血大鼠；人脑微血管内皮细胞 Subarachnoid hemorrhage rats; human brain microvascular endothelial cells	皮下注射，33 μg/kg，连续 3 d；0.1 μg/mL Subcutaneous injection, 33 μg/kg, for 3 consecutive days; 0.1 μg/mL	Shh 信号通路激活 Shh pathway activation	降低血脑屏障通透性 Reduce BBB permeability
SAG[41]	MCAO 小鼠 MCAO mouse	灌胃，10 mg/kg，卒中后第 3~8 天 Gavage, 10 mg/kg, from the 3rd to the 8th day after stroke	Ptch1, Smo, Gli1↑	促进血管生成增加且脑血流灌注增加 Promote angiogenesis and increase cerebral blood flow perfusion
补阳还五汤（黄芪，当归，川芎，红花，桃仁，白芍，地龙）[50] Buyang Huanwu Decoction(*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge, *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Ligusticum chuanxiong* Hort.,*Carthamus tinctorius* L., *Prunus persica* (L.) Batsch *Paeonia lactiflora*, *Pheretima*)	MCAO 大鼠 MCAO rat	灌胃，16.6 g/kg，术后 24 h 开始，连续 30 d Gavage, 16.6 g/kg, starting 24 hours after surgery, for 30 consecutive days	Shh, Ptch1, Smo, Gli1↑	促进梗死周围皮层的神经元、神经胶质细胞增殖 Promote the proliferation of neurons and neuroglial cells in the cortex surrounding the infarction
Olig2 诱导的 hiPSCs 来源 OPCs 移植[62] Transplantation of OPCs derived from Olig2-induced hiPSCs	tMCAO 大鼠 tMCAO rat	体外短暂抑制 Shh 活性并诱导 Olig2 表达获得 OPCs，1×10^5/μL，造模后 6 h 移植 OPCs were obtained by temporarily inhibiting Shh activity in vitro and inducing Olig2 expression, with a concentration of 1×10^5/μL. These cells were transplanted 6 hours after modeling	Shh 信号参与 OPCs 定向分化过程 Shh signaling is involved in the directed differentiation process of OPCs	促进少突胶质细胞成熟及再髓鞘化 Promote oligodendrocyte maturation and remyelination
艾司氯胺酮[66] Esketamine	CIRI 大鼠 CIRI rat	尾静脉注射，30 或 60 mg/kg，每天 1 次，共 28 d Intravenous injection through the tail vein, at 30 or 60 mg/kg, once daily for 28 days	Shh, Ptch1↑	抗凋亡、抗炎，减轻神经元损伤 Anti-apoptosis, anti-inflammatory, and mitigation of neuronal damage

注：↓表示下调；↑表示上调。

Note. ↓ indicates downregulation; ↑ indicates upregulation.

然而，目前关于 Shh 信号通路在 PSCI 中的研究仍存在一定局限。首先，现有研究多集中于细胞及动物实验，临床研究相对较少，Shh 信号通路在 PSCI 患者中的具体调控机制及其与长期认知结局之间的关联需进一步证明。其次，Shh 信号通路如何参与 PSCI 复杂病理网络的调控仍未完全明确，尤其在神经-免疫相互作用过程中，Shh 是否参与调控外周免疫细胞浸润并与胶质细胞产生交互作用，以及不同细胞类型间的信号交流机制仍有待深入研究。因此，未来需进一步结合单细胞测序、空间转录组及多组学分析等技术，从细胞互作和分子网络层面解析 Shh 信号通路在 PSCI 中的调控机制。此外，不同干预方式对 Shh 通路的调控模式及其剂量-效应关系缺乏系统研究。同时，Shh 信号通路具有调控细胞增殖和分化的双重特性，其异常激活可能存在潜在促肿瘤风险，因此如何实现促进神经修复与降低安全风险之间的平衡，是未来临床转化的重要挑战。未来研究可以在现有基础上结合多项技术，多层面系统阐明 Shh 信号通路在 PSCI 中的作用机制，并进一步开展针对关键靶点的精准干预研究，推动基础研究向临床治疗策略转化，以期为 PSCI 的精准防治与康复干预提供新的理论依据和潜在治疗策略。

冯雅琛, 张铭, 苏凯奇, 等. Shh 信号通路在卒中后认知障碍中的作用机制及研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(17): 00 – 00.

Feng YC, Zhang M, Su KQ, et al. The mechanism and research progress of the Shh signaling pathway in post-stroke cognitive impairment [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(17): 00 – 00.

参考文献:

[1] Li Y, Cui R, Liu S, et al. The efficacy and safety of post-stroke cognitive impairment therapies: an umbrella review [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1207075.
[2] Yu J, Wang J. Effect of post-stroke cognitive impairment and dementia on stroke recurrence and functional outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2024, 19(12): e0313633.
[3] Soni A K, Kumar M, Kothari S. Efficacy of home based computerized adaptive cognitive training in patients with post stroke cognitive impairment: a randomized controlled trial [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 1072.
[4] El Husseini N, Katzan I L, Rost N S, et al. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: a scientific statement from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2023, 54(6): e272-e291.
[5] Cheng J, Zheng Y, Cheng F, et al. Different roles of astrocytes in the blood-brain barrier during the acute and recovery phases of stroke [J]. Neural Regen Res, 2026, 21(4): 1359-1372.
[6] Yan M, Yang S, Zhao B, et al. Sonic Hedgehog pathway: molecular mechanisms and therapeutic potentials in ischemic stroke recovery [J]. Biochem Pharmacol, 2025, 242(Pt 1): 117235.
[7] Esmaeli M, Dehabadi M D, Ghanbari A, et al. The role of Sonic Hedgehog (SHH) in the formation of motor neurons and neurodegenerative diseases [J]. Discover Med, 2025, 2(1): 231.
[8] 廉舒博， 陈珏蓉， 何苇． 初级纤毛相关信号通路在小鼠腭发育中的机制研究进展 [J]． 中国比较医学杂志， 2022， 32（7）： 137-141．
Lian S B, Chen J R, He W. Research progress on the mechanism of primary cilia and related signaling pathways in mouse palatal development [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 137-141.
[9] Nguyen N M, Cho J. Hedgehog pathway inhibitors as targeted cancer therapy and strategies to overcome drug resistance [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1733.
[10] Ford T J, Ong P, Sechtem U, et al. Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease why, how, and when [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13(16): 1847-1864.
[11] Cheng H, Huang H, Guo Z, et al. Role of prostaglandin E2 in tissue repair and regeneration [J]. Theranostics, 2021, 11(18): 8836-8854.
[12] Timmis A J, Cross F, Gkotsi D S, et al. The Hedgehog receptors PTCH1 and PTCH2 exist as active homomeric and heteromeric complexes [PP/OL]. bioRxiv (2023-08-09) [2026-01-03]. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.08.08.549832v1.
[13] Deshpande I, Liang J, Hedeen D, et al. Smoothened stimulation by membrane sterols drives Hedgehog pathway activity [J]. Nature, 2019, 571(7764): 284-288.
[14] Han Y, Zhou M, Wang B, et al. Morphogen-induced kinase condensates transduce Hh signal by allosterically activating Gli [J]. Sci Adv, 2025, 11(2): eadq1790.
[15] Zhuang T. Hedgehog pathway, cell cycle, and primary cilium [J]. Cell Death Discov, 2025, 11: 302.
[16] Sigafoos A N, Paradise B D, Fernandez-Zapico M E. Hedgehog/GLI signaling pathway: transduction, regulation, and implications for disease [J]. Cancers, 2021, 13(14): 3410.
[17] Mohan M, Mannan A, Singh T G. Therapeutic implication of Sonic Hedgehog as a potential modulator in ischemic injury [J]. Pharmacol Rep, 2023, 75(4): 838-860.
[18] Liu J, Wang Y, Long Y, et al. The bidirectional regulatory role of neuroimmune interaction in neurodevelopment and neurodegenerative diseases [J]. Yale J Biol Med, 2026, 99(1): 233-242.
[19] Guo H, Liu W C, Sun Y Y, et al. Neuroglia and immune cells play different roles in neuroinflammation and neuroimmune response in post-stroke neural injury and repair [J]. Acta Pharmacol Sin, 2026, 47(2): 273-289.
[20] Zeng J, Bao T, Yang K, et al. The mechanism of microglia-mediated immune inflammation in ischemic stroke and the role of natural botanical components in regulating microglia: a review [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1047550.
[21] Mao S, Qiao R, Wang Q, et al. Activity and heterogeneity of astrocytes in neurological diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. MedComm, 2025, 6(9): e70329.
[22] Cheng B, Sharma D R, Kumar A, et al. Shh activation restores interneurons and cognitive function in newborns with intraventricular haemorrhage [J]. Brain, 2023, 146(2): 629-644.
[23] Liao H, Huang J, Liu J, et al. Sirt1 regulates microglial activation and inflammation following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury by targeting the Shh/Gli-1 signaling pathway [J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(4): 3317-3327.
[24] Nguyen V, Chavali M, Larpthaveesarp A, et al. Neuroprotective effects of Sonic hedgehog agonist SAG in a rat model of neonatal stroke [J]. Pediatr Res, 2021, 90(6): 1161-1170.
[25] Gitego N, Agianian B, Mak O W, et al. Chemical modulation of cytosolic BAX homodimer potentiates BAX activation and apoptosis [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 8381.
[26] Nössing C, Ryan K M. 50 years on and still very much alive: 'Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics' [J]. Br J Cancer, 2023, 128(3): 426-431.
[27] Wang H, Zhang M, Li J, et al. Gut microbiota is causally associated with poststroke cognitive impairment through lipopolysaccharide and butyrate [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 76.
[28] Rolls E T, Treves A. A theory of hippocampal function: New developments [J]. Prog Neurobiol, 2024, 238: 102636.
[29] Tozzi F, Guglielmo S, Paraciani C, et al. Involvement of a lateral entorhinal cortex engram in episodic-like memory recall [J]. Cell Rep, 2024, 43(10): 114795.
[30] Jiang L, Yang S, Deng L, et al. ARL13B promotes cell cycle through the sonic hedgehog signaling pathway to alleviate nerve damage during cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. Biochem Pharmacol, 2024, 227: 116446.
[31] 俞蔼晏， 常滋毓， 张乃菊， 等． 丰富环境康复训练对脑缺血大鼠认知功能及音猬因子信号通路的影响 [J]． 中华物理医学与康复杂志， 2024， 46（5）： 385-392．
Yu A Y, Chang Z Y, Zhang N J, et al. Effects of an enriched environment on cognition and sonic hedgehog signaling after cerebral ischemia

[J]. Chin J Phys Med Rehabil, 2024, 46(5): 385-392.
[32] Li X, Wen W, Li P, et al. Mitochondrial protection and against glutamate neurotoxicity *via* shh/Ptch1 signaling pathway to ameliorate cognitive dysfunction by Kaixin San in multi-infarct dementia rats [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5590745.
[33] 钟高亮， 张晶晶． 多物种血脑屏障结构与功能研究进展 [J]． 中国实验动物学报， 2020， 28（5）： 702-707．
Zhong G L, Zhang J J. Research progress on the structural and functional studies of blood brain barrier in different species [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(5): 702-707.
[34] 王帅国， 王子豪， 荆京， 等． 左侧海马 CA4 区血脑屏障通透性升高与卒中后认知障碍的关系 [J]． 首都医科大学学报， 2026， 47（1）： 54-61．
Wang S G, Wang Z H, Jing J, et al. Increased blood-brain barrier permeability in the left hippocampal CA4 region is associated with post-stroke cognitive impairment [J]. J Cap Med Univ, 2026, 47(1): 54-61.
[35] Michinaga S, Hishinuma S, Koyama Y. Roles of astrocytic sonic hedgehog production and its signal for regulation of the blood-brain barrier permeability [J]. Vitam Horm, 2024, 126: 97-111.
[36] Zhang J, Li H, Xu Z, et al. Oestrogen ameliorates blood-brain barrier damage after experimental subarachnoid haemorrhage *via* the SHH pathway in male rats [J]. Stroke Vasc Neurol, 2023, 8(3): 217-228.
[37] 野战鹰． 丁苯酞对血管性认知功能障碍大鼠血脑屏障的保护及对紧密连接蛋白调控机制研究 [D]． 石家庄： 河北医科大学， 2019： 78-81．
Ye Z Y. DL-3-n-butylphthalide protects blood-brain barrier ina rat model of vascular cognitive impairment viaupregulation of tight junction proteins [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2019: 78-81
[38] Fang J, Wang Z, Miao C Y. Angiogenesis after ischemic stroke [J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(7): 1305-1321.
[39] Wang L, Li J, Wang Y, et al. Dan-Deng-Tong-Nao softgel capsule promotes angiogenesis of cerebral microvasculature to protect cerebral ischemia reperfusion injury *via* activating HIF-1α-VEGFA-Notch1 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154966.
[40] Niu X, Li M, Gao Y, et al. DL‐3‐n‐butylphthalide suppressed autophagy and promoted angiogenesis in rats with vascular dementia by activating the Shh/Ptch1 signaling pathway [J]. Neurosci Lett, 2021, 765: 136266.
[41] Jin Y, Barnett A, Zhang Y, et al. Poststroke sonic hedgehog agonist treatment improves functional recovery by enhancing neurogenesis and angiogenesis [J]. Stroke, 2017, 48(6): 1636-1645.
[42] 吴浩然， 董洪玮， 李由， 等． PMS/PMDD 神经可塑性发病机制及中药调控研究进展 [J]． 中国实验动物学报， 2026， 34（2）： 238-245．
Wu H R, Dong H W, Li Y, et al. Progress in the study of pathogenesis and regulation of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder neuroplasticity by traditional Chinese medicine [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(2): 238-245.
[43] Reyes-Haro D, Cisneros-Mejorado A, Arellano R O. Therapeutic potential of GABAergic signaling in myelin plasticity and repair [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 662191.
[44] Gao Q, Ni P, Wang Y, et al. DDAH1 promotes neurogenesis and neural repair in cerebral ischemia [J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14(5): 2097-2118.
[45] Rahimi Darehbagh R, Seyedoshohadaei S A, Ramezani R, et al. Stem cell therapies for neurological disorders: current progress, challenges, and future perspectives [J]. Eur J Med Res, 2024, 29(1): 386.
[46] Tirone F. The gene $PC3^{TIS21/BTG2}$, prototype member of the PC3/BTG/TOB family: regulator in control of cell growth, differentiation, and DNA repair? [J]. J Cell Physiol, 2001, 187(2): 155-165.
[47] Prakash R, Waseem A, Siddiqui A J, et al. MCC950 mitigates SIRT3-NLRP3-driven inflammation and rescues post-stroke neurogenesis [J]. Biomed Pharmacother, 2025, 183: 117861.
[48] Zhang X, Li H, Wang H, et al. Iron/ROS/Itga3 mediated accelerated depletion of hippocampal neural stem cell pool contributes to cognitive impairment after hemorrhagic stroke [J]. Redox Biol, 2024, 71: 103086.
[49] Wang J, Ware K, Bedolla A, et al. Disruption of sonic hedgehog signaling accelerates age-related neurogenesis decline and abolishes stroke-induced neurogenesis and leads to increased anxiety behavior in stroke mice [J]. Transl Stroke Res, 2022, 13(5): 830-844.
[50] Lu Y, Lin Z, Wang H, et al. Buyang Huanwu Decoction enhances hippocampal-cortical connectivity remodeling via sonic hedgehog signaling to ameliorate memory dysfunction in cerebral ischemic rats [J]. Chin Med, 2025, 20(1): 144.
[51] 李瑞青， 冯晓东， 唐强． 星形胶质细胞调控缺血性脑卒中后突触可塑性及中医药干预研究进展 [J]． 中国康复医学杂志， 2025， 40（2）： 297-302．
Li R Q, Feng X D, Tang Q. Research progress of astrocytes regulating synaptic plasticity after ischemic stroke and intervention of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Rehabil Med, 2025, 40(2): 297-302.
[52] Harris K M, Kuwajima M, Flores J C, et al. Synapse-specific structural plasticity that protects and refines local circuits during LTP and LTD [J]. Phil Trans R Soc B, 2024, 379(1906): 20230224.
[53] Chi X, Wang L, Liu H, et al. Post-stroke cognitive impairment and synaptic plasticity: a review about the mechanisms and Chinese herbal drugs strategies [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1123817.
[54] Wu B, Yang L, Xi C, et al. Corticospinal-specific Shh overexpression in combination with rehabilitation promotes CST axonal sprouting and skilled motor functional recovery after ischemic stroke [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(4): 2186-2196.
[55] Wen T, Shang M, Wang R, et al. Electroacupuncture ameliorates neuroinflammatory damage and cognitive impairment in vascular dementia by promoting shh signaling-mediated microglial M2 polarization [J]. Neurochem Res, 2026, 51(4): 197.
[56] Zotey V, Andhale A, Shegekar T, et al. Adaptive neuroplasticity in brain injury recovery: strategies and insights [J]. Cureus, 2023, 15(9): e45873.
[57] Marshall-Phelps K L H, Almeida R G. Axonal neurotransmitter release in the regulation of myelination [J]. Biosci Rep, 2024, 44(9): BSR20231616.
[58] Yao M, Fang J, Li J, et al. Modulation of the proteoglycan receptor PTPσ promotes white matter integrity and functional recovery after intracerebral hemorrhage stroke in mice [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 207.
[59] Buyanova I S, Arsalidou M. Cerebral white matter myelination and relations to age, gender, and cognition: a selective review [J]. Front Hum Neurosci, 2021, 15: 662031.
[60] He C, Gong M, Li G, et al. Evaluation of white matter microstructural alterations in patients with post-stroke cognitive impairment at the sub-acute stage [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 563-573.
[61] Zhang L, Chopp M, Meier D H, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke [J]. Stroke, 2013, 44(7): 1965-1972.

[62] Xu J, Zhao J, Wang R, et al. Shh and Olig2 sequentially regulate oligodendrocyte differentiation from hiPSCs for the treatment of ischemic stroke [J]. Theranostics, 2022, 12(7): 3131-3149.
[63] Qin P, Sun Y, Li L. Mitochondrial dysfunction in chronic neuroinflammatory diseases (Review) [J]. Int J Mol Med, 2024, 53(5): 47.
[64] Shang T, Kuang B, Shang Y, et al. Microglia-astrocyte crosstalk in post-stroke neuroinflammation: mechanisms and therapeutic strategies [J]. Curr Neuropharmacol, 2025, 23(13): 1645-1665.
[65] 高建红， 陈雅雯， 田朝禧， 等． 延龄草总皂苷通过调控 Shh 信号通路减轻血管性痴呆大鼠神经元损伤 [J]． 中国病理生理杂志， 2025， 41（2）： 354-361．
Gao J H, Chen Y W, Tian C X, et al. Total saponins of *Trillium tschonoskii* Maxim alleviate neuronal damage in vascular dementia rats by regulating Shh signaling pathway [J]. Chin J Pathophysiol, 2025, 41(2): 354-361.
[66] 梁勇， 逯琴， 成颖， 等． 基于 Shh/Ptch1 通路探讨艾司氯胺酮对脑缺血再灌注大鼠认知功能的影响 [J]． 山西医科大学学报， 2025， 56（9）： 1025-1030．
Liang Y, Lu Q, Cheng Y, et al. Effect of Esketamine on cognitive function in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating Shh/Ptch1 pathway [J]. J Shanxi Med Univ, 2025, 56(9): 1025-1030.