

陈婷玉, 苏凯奇, 阮晓迪, 等. 中药调控缺血性脑卒中后紧密连接的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(1): 103-112.
Chen TY, Su KQ, Ruan XD, et al. Research progress of Chinese medicine in regulating tight junction after ischemic stroke [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(1): 103-112.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.01.013

中药调控缺血性脑卒中后紧密连接的研究进展

陈婷玉¹, 苏凯奇^{1,2}, 阮晓迪¹, 房璐¹, 张钰涵¹, 刘昊¹, 冯晓东^{1,2*}

(1.河南中医药大学, 郑州 450046; 2.河南中医药大学第一附属医院康复中心, 郑州 450000)

【摘要】 缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是脑血管疾病的主要类型,通常导致全球老龄人口残疾或死亡。紧密连接(tight junction, TJ)与缺血性脑卒中密切相关。脑组织缺血后紧密连接的过度破坏与血脑屏障通透性的增大将加剧缺血性脑损伤的病理进展。大量研究表明中药可以有效修复缺血性脑卒中后脑血管内皮细胞的紧密连接,进而减轻血脑屏障的破坏、促进脑损伤恢复。本综述主要通过阐明中药单体及其提取物、中药复方调控紧密连接来改善缺血性脑卒中神经功能损伤的可能机制,以期为临床治疗发现中药治疗缺血性脑卒中的新靶点提供理论思路。

【关键词】 缺血性脑卒中; 中药; 紧密连接; 血脑屏障

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 01-0103-10

Research progress of Chinese medicine in regulating tight junction after ischemic stroke

CHEN Tingyu¹, SU Kaiqi^{1,2}, RUAN Xiaodi¹, FANG Lu¹, ZHANG Yuhuan¹, LIU Hao¹, FENG Xiaodong^{1,2*}

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

【Abstract】 Ischemic stroke is a common type of cerebrovascular disease and often leads to death or disability in the global aging population. Tight junction integrity is closely related to ischemic stroke. Excessive destruction of tight junctions and increased permeability of the blood-brain barrier after brain tissue ischemia aggravates the pathological progression of ischemic brain injury. A large number of studies have shown that traditional Chinese medicine can effectively repair the tight junctions between cerebral vascular endothelial cells after ischemic stroke, thereby reducing damage to the blood-brain barrier and promoting recovery after brain injury. This review elucidates the possible mechanisms of the active components of traditional Chinese medicine, including monomers and monomers their extracts, and other compounds, in improving the neurological damage of ischemic stroke by regulating tight junctions. Progress in the discovery of clinical uses of traditional Chinese medicine for ischemic stroke are reviewed, including the new target of cerebral apoplexy.

【Keywords】 ischemic stroke; traditional Chinese medicine; tight junction; blood-brain barrier

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)在所有卒中类型中发病率最高,约占79.1%^[1],并有逐年递增的趋势。高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖、吸烟、缺乏运动等,均是引发IS的危险因素^[2]。生理条件

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(82174473);国家自然科学基金联合基金(U2004131);河南省科技攻关计划(202102310167)。

【作者简介】 陈婷玉(1999—),女,硕士研究生,研究方向:中西医结合防治脑卒中后认知障碍的机制研究。E-mail:ctyza@163.com

【通信作者】 冯晓东(1968—),男,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:常见功能障碍的中西医结合康复的机制和临床研究。

E-mail:fxd0502@163.com

下,由多种蛋白质相互作用形成的紧密连接通过参与调节相邻内皮细胞之间的溶质运动(即细胞旁扩散)来维持内环境稳态^[3-4]。而脑组织在缺氧缺血环境中通过炎症反应和氧化/亚硝化应激产生大量的促炎介质和氧化因子,严重破坏血脑屏障中 TJ 链的完整性^[5];TJ 链断裂导致内皮细胞的细胞旁扩散屏障通透性大大增加,进一步加重了脑血管源性水肿和出血性转化,继而形成恶性循环^[6]。

中药被广泛应用于治疗脑血管疾病,且疗效显著。研究发现,中药及其活性成分可以多方位、多途径修复缺血性脑卒中后 TJ 损伤,降低脑梗死和水肿体积,进而改善 IS 的预后。因此,本文以脑微血管内皮细胞间的 TJ 为着眼点,对中药从炎症反应和氧化/亚硝化应激两个重要方面防治 BBB 损伤减轻 IS 后神经功能障碍的研究现状作一综述,以期为临床试验中发现中药干预 IS 发挥作用的新靶点提供理论依据。

1 TJ 的成分与结构基础

TJ 的形成主要涉及特定的跨膜蛋白,即密封蛋白(claudin)、闭合蛋白(occludin),二者通过与胞浆蛋白(zonula occludens, ZO)的相互作用与细胞骨架相连^[7],从而形成电荷选择性孔道,仅允许离子和不带电分子通过。

1.1 密封蛋白 claudin

claudin 是 TJ 中最为丰富的一类跨膜蛋白,通过同一膜内的顺式配对(在一个细胞的质膜内)或跨膜反式配对(跨相邻细胞的质膜)排列形成延伸链,跨越并封闭相邻内皮细胞^[8]。claudin 的 C 端与辅助蛋白 ZO 的 PDZ 结构域相连。目前已知人体中存在 23 种 claudin,其中 claudin-1、-3、-5、-12 广泛分布于脑微血管内皮细胞。在大鼠的脑毛细血管中,claudin-5 比 claudin-12 的 mRNA 表达水平大约高出 750 倍,主要控制分子量 $<0.8 \times 10^3$ 的小分子溶质的细胞旁扩散运动,是调节血脑屏障(blood brain barrier, BBB)内皮细胞运动和离子通透性的关键因子^[9-11]。脑组织缺血缺氧破坏了 claudin-5 蛋白的排列结构,导致 BBB 通透性增大,加重血管源性脑水肿。然而,有研究发现在脑水肿发生后,靶向抑制 claudin-5 通过增加了 BBB 选择通透性起到减轻水肿改善认知障碍的效果^[12]。因此,针对 IS 后不同时段开发靶向调控 claudin-5 的药物治疗脑水肿可能具有很大前景。

1.2 闭合蛋白 occludin

occludin 是分子量为 $60 \times 10^3 \sim 65 \times 10^3$ 的完整膜蛋白,包括两个细胞外环(ECL)、一个细胞内环。occludin 的 ECL1 含有大量酪氨酸和甘氨酸残基,酪氨酸残基参与形成氢键发挥疏水作用,而甘氨酸残基则为 TJ 提供灵活性。ECL2 富含酪氨酸残基,含有两个半胱氨酸,在氧化环境中形成二硫键,在缺氧环境下发生同源寡聚化;其胞质内的 C 端形成卷曲螺旋结构与 ZO 和肌动蛋白细胞骨架相连^[13-14]。occludin 异常降解会增加血脑屏障通透性,加重中枢神经系统疾病的进程。

1.3 胞浆蛋白 ZO

ZO 是一种普遍存在的支架蛋白,其谷氨酸激酶区与 occludin 的 C 端相连,并通过 PDZ 区与 claudin 的 C 端共同参与 TJ 的组装。ZO 还调节内皮细胞顶端细胞骨架的组成和功能并连接周围的肌动蛋白。敲除犬肾上皮细胞中的 ZO-1,细胞接触形态发生显著改变,肌动蛋白定位重新分布,TJ 链的染色区域由曲变直,结构复杂性降低,对大于 3.7 \AA 溶质的渗透性增高;在重组 ZO-1 后,连接接触点的曲折度有所增加,降低了 BBB 的通透性^[15]。由此说明,ZO 不仅参与内皮细胞 TJ 的组成还维持了 TJ 正常的复杂结构。

2 缺血性脑卒中与 TJ

IS 后发生的炎症反应、氧化/亚硝化应激等均会影响 TJ 的数量和空间结构^[16],加重脑组织 BBB 屏障的损伤,提高死亡率。

2.1 炎症反应与 TJ

脑组织缺血时,促炎和抗炎细胞因子的表达迅速增加,其中肿瘤细胞坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)和干扰素- β (interferon- β , IFN- β)等均是影响 TJ 的关键介质^[17]。缺血因素增加基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2 的分泌进而松解 TJ 网状链但不改变其在内皮细胞裂隙内的位置,使得 BBB 通透性可逆性增加;继发的神经炎症产生多种炎性因子刺激 MMP-9 的分泌,起到进一步降解 occludin、ZO-1 以及诱导 claudin-5 重分布的作用^[18-20]。小胶质细胞分泌的 TNF- α 以剂量依赖性方式激活 MMP-2 和 MMP-9 直接或间接调节天冬氨酸半胱氨酸蛋白水解酶-3(caspase-3)介导的 TJ 损伤和 BBB 高渗透性^[21-22]。此外,研究者在培养人

脑微血管内皮细胞实验中发现, p38/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路密切参与了 TNF- α 和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)下调 occludin 磷酸化水平的过程^[23-24]。LPS 还通过激活蛋白激酶 C (protein kinases, PKC)、Rho 相关卷曲形成蛋白激酶 1 (Rho-associated coiled forming protein kinase 1, ROCK1) 破坏脑微血管内皮细胞 TJ 复合物的完整性^[25]。缺血性脑卒中后, IL-1 β 的上调一方面激活了磷脂酶 A2 降解花生四烯酸, 破坏内皮细胞磷脂双分子层结构; 另一方面, 诱导细胞核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)/p65 的核转位使周细胞分泌 MMP-9, 下调 occludin、claudin-5 和 ZO-1 的表达, 造成 TJ 结构紊乱^[26-27]。

由此可得, 促炎因子通过降解 TJ 或下调其表达和磷酸化水平增加 BBB 通透性加重脑缺血损伤。然而, 抗炎因子 IFN- β 1a 和 IFN- β 1b 则有效地防止了 IFN- γ 诱导的 TJ 解体, 维持 BBB 屏障作用^[28-29]。Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 在 IS 发生后通过调节黏附分子的表达、抑制氧糖剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 条件下的 TNF- α 诱导的 NF- κ B 磷酸化, 上调 claudin-5 和 ZO-1 的表达水平, 进而减轻脑缺血引起的神经炎症^[30]。

2.2 氧化/亚硝化应激与 TJ

氧化应激和亚硝化应激可以通过多种途径强力破坏 TJ 组成的内皮细胞屏障。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 均是缺血诱导产生的自由基, 在氧化/亚硝化应激损伤中发挥关键作用。ROS 降低跨内皮电阻值 (transendothelial electrical resistance, TEER)、下调 ZO-1 和 claudin-5 的表达并中断了二者连续排列的共定位生理结构^[31]。一氧化氮 (NO) 和过氧亚硝酸盐 (ONOO⁻) 是典型的 RNS。脑组织缺血缺氧后 H₂O₂、NO 大量产生, 不仅降低了 ZO-1 和 occludin 的表达, 还将二者的相互作用部位从细胞间隙转移至细胞质内, 进一步加重 BBB 屏障功能的损伤^[32]。NO 还影响半胱氨酸与 Zn²⁺ 的相互作用, 暴露 Zn²⁺ 的活性位点进而活化 MMP-9; 与此同时, NO 与超氧阴离子发生反应生成 ONOO⁻, 激活 MMP-9 和 MMP-2 降解 TJ 和细胞外基质导致 BBB 结构的破坏^[5]。氧化应激还通过酪氨酸激酶途径诱导 occludin-ZO-1 和钙粘蛋白- β -连环蛋白复合物的酪氨酸磷酸化与 TJ 的重新分布^[33]。血管内皮生

长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在脑组织缺氧后表达增加, 与 VEGF 受体 (VEGFR)-2 结合后激活内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 通路下调 ZO-1 和 occludin 的表达发挥血管通透性调节剂的作用^[34-35]; 在 IS 急性期, VEGF 还可以剂量依赖性地增加 MMP-9 活性、降低 occludin 和 claudin-5 蛋白的表达^[36]。VEGF 对 MMP-9 活性和 TJ 损伤的增强效应可由血管紧张素-1 (angiotensin-1, Ang-1) 抑制^[37]。核转录因子-E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 可以调节内源性抗氧化过程, 上调 ZO-1 和 occludin, 维持 BBB 的完整性^[38]。

由此可得, 在 IS 发生后, 炎症和氧化因子的释放继而引发的 MMPs 的激活是影响 TJ 降解和重塑的主要原因。明确上述病理过程与 TJ 的相互作用机制对于发现保护缺血性脑卒中后血脑屏障破坏、减轻神经系统损伤的新药物至关重要 (见图 1)。

3 中药干预对缺血性脑卒中后 TJ 的影响

中药可以更好的适应复杂的人体环境, 从宏观的角度发挥神经保护作用。近年来许多基础研究显示中药单体及其提取物、中药复方通过抑制炎症反应和氧化/亚硝化应激等过程修复缺血性脑卒中后 TJ 的损伤, 预防并减轻大脑功能损害。

3.1 中药单体及其提取物

现将保护缺血性脑卒中后 TJ 的中药活性成分依据不同的功效分类为清热类药、活血类药、补肾类药、升阳类药等, 并就其保护机制进行详述 (见表 1)。

3.1.1 清热类药

胡桃楸有清热解毒、止痢明目的功效。Liu 等^[39]用其提取物胡桃苷 (Juglanin) 预处理可通过抑制缺氧诱导的 VEGF 和 VEGFR2 的增加提高大脑中动脉栓塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型小鼠的 occludin 和 ZO-1 蛋白的含量; 并将体外实验中细胞死亡率由 21.6% 降低至 12.3%。外源性 VEGF-A (属 VEGF 家族) 抵消了胡桃苷对内皮细胞以及 TJ 的保护作用, 证实胡桃苷作用于 VEGF/VEGFR2 信号通路恢复 occludin 和 ZO-1 的正常表达减少内皮细胞损伤。

黄芩有泻火解毒、止血安胎的功效。黄芩的提取物黄芩苷, 一方面抑制 LPS 诱导 IL-1 β 和 TNF- α 的产生引起的血脑屏障中 TJ 的减少, 起到“节流”的效果, 并上调 claudin-5 和 ZO-1 蛋白的表达发挥“开源”的作用; 另一方面激活 Nrf2 信号通路降低氧

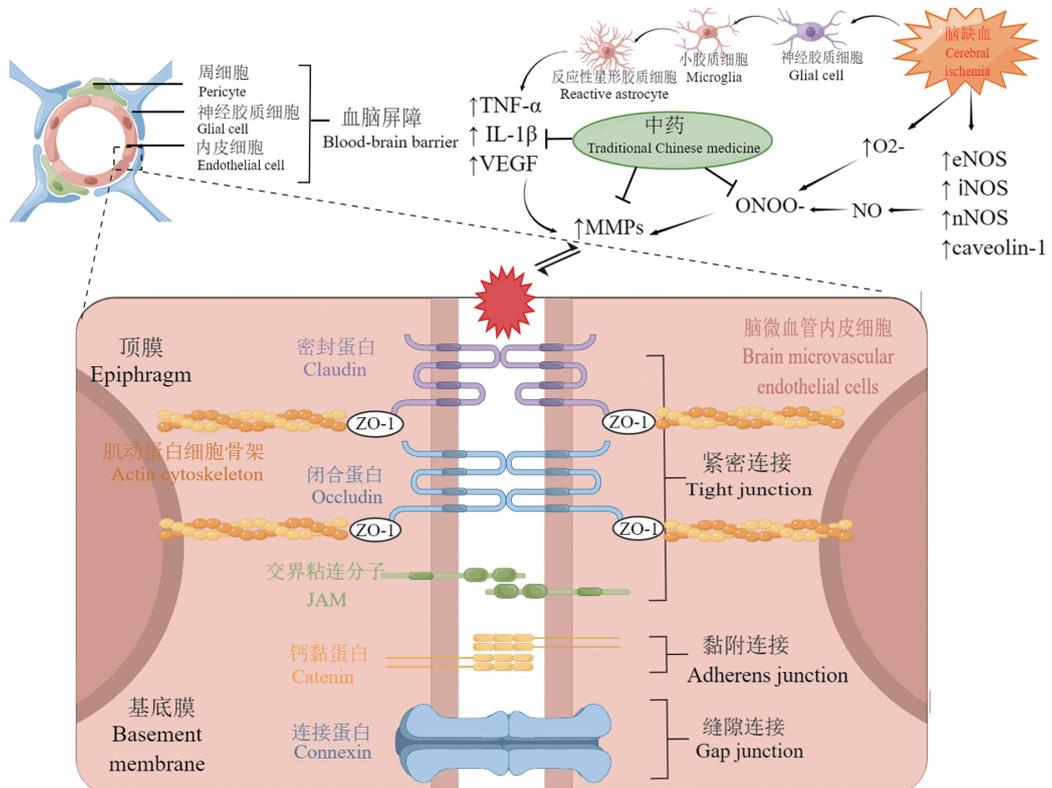


图1 中药对缺血性卒中中 TJ 的保护机制

Figure 1 Protective mechanism of traditional Chinese medicine on tight junction in ischemic stroke

化应激水平,上调 Nrf2、HO-1 和醌氧化还原酶-1 (nadph quinone oxidoreductase 1, NQO-1) 的表达,以此来减轻炎症反应与氧化应激对脑组织的损伤^[40]。

冬凌草有消炎止痛、清热解毒、健胃活血的功效。冬凌草甲素有效增加缺血性卒中后血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和 Nrf-2 所调控的抗氧化因子 NQO-1 的表达,降低同侧大脑中的 ROS 水平,促进 Nrf-2 的核转位防止氧化应激诱导的内皮损伤。除此之外,冬凌草甲素还可防止外周炎症细胞浸润并减少 IS 后的神经炎症进而保护 TJ^[41]。

3.1.2 活血类药物

灯盏花具有活血化瘀、通脉止痛的功效。灯盏花素注射液是以灯盏花乙素为主要成分的一种中药制剂。灯盏花注射液减少缺血引发的诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的合成,抑制 MMP-9 的活化;3,5-二咖啡酰奎宁酸 (灯盏花的化学成分之一) 通过减少 iNOS 的活化和自由基的生成两种途径抑制 MMP-9 的表达和活化,从而减少 claudin-5 的降解。由此得出,灯盏花素减轻脑缺血损伤的分子机制主要是通过 ROS/RNS-MMPs-TJ 信号通路保护血管内皮细胞间的 TJ 实现^[42-43]。

丹参有活血化瘀、通经止痛的功效,其提取物隐丹参酮通过抑制 MMP-9 上调 ZO-1、claudin-5 和 occludin 的表达,从而改善 OGD/R 诱导的 TEER 值的降低和内皮通透性的增加^[44]。

南蛇藤属有祛风除湿活血止痛、利尿解毒的功效。Luo 等^[45]以 OGD 诱导脑内皮细胞发生缺氧性损伤,发现南蛇藤素通过激活 MAPK 信号通路以浓度依赖性的方式恢复缺氧诱导的 TEER 损失,并上调内皮细胞中 occludin、claudin-5 和 ZO-1 的表达。

三七有活血祛瘀、通脉活络的功效。Liu 等^[46]发现体外实验中,三七皂苷 R1 激活质膜微囊 caveolin-1/MMP2/9 通路,恢复质膜中 ZO-1、claudin-5 的表达,并介导 occludin 和 caveolin-1 的重分布。此外,研究证实 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路在三七皂苷抑制 ROS 生成和 TJ 降解,保护脑微血管内皮细胞免受 OGD/R 诱导的 BBB 破坏中发挥重要作用^[47]。

藏红花有活血化瘀、凉血解毒、解郁安神的功效。在脑缺血动物模型中,藏红花素预处理可以显著改善缺血所致的脑损伤,阻断 MMP-2 和 MMP-9 对 TJ 的破坏^[48]。同时,藏红花素还可以抑制氧化应激和炎症级联反应^[49],而这两者与 TJ 的损伤密不可分。

当归有补血和血,调经止痛,润燥滑肠的功效。当归根部(*Angelica gigantis radix*, AGR)通过激活 PI3K/Akt 通路显著增加 Ang-1、VEGF、酪氨酸蛋白激酶受体-2(Tie-2)、ZO-1 和 occludin 的表达,降低了缺血诱导的 BBB 通透性和神经元死亡^[50]。

益母草有活血祛瘀、利尿消肿的功效。益母草碱是益母草的提取物,研究证实,通过调节组蛋白去乙酰化酶-(histone acetylation, HDAC)-4/NOX4/MMP-9-TJ 信号通路,上调 claudin-5、occludin 和 ZO-1 改善神经功能缺损^[51]。

3.1.3 补肾类药

淫羊藿具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效。淫羊藿次苷 II (icariside II, ICS-II) 作为主要提取物之一,可以提高卒中后大鼠神经元存活率,维持海马、皮质、纹状体神经元的结构完整。分子对接结果显示 ICS-II 可以直接结合 MMP-2、MMP-9,调控皮质和纹状体中 MMP-2、MMP-9 与基质蛋白酶抑制剂 1 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP1) 的平衡并抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 依赖的凋亡途径,显著增加 claudin-5、occludin、ZO-1 蛋白表达^[52]。

地黄有滋肾阴、补肾阳和化痰开窍的功效。将地黄中提取的梓醇与 LPS、脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMECs)共培养 24 h 后,梓醇显著逆转了 LPS 造成的 BMECs 核固缩、细胞轮廓模糊、肌动蛋白带锯齿状断裂、ZO-1 和 claudin-5 表达大幅减少的现象;增加了内皮细胞数目,恢复了细胞骨架形态,并重构细胞间的 TJ。该实验进一步发现梓醇拮抗 LPS 保护 TJ 蛋白的过程与其阻断 RhoA/ROCK2 信号通路的作用密不可分^[53]。

虫草有益肾壮阳、止血化痰、补肺平喘的功效。虫草素抑制 IL-1 β 、iNOS、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和 MMP-9 的表达,降低创伤性脑损伤后 NOX1 的表达和活性,保护紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的丢失^[54]。

肉苁蓉有补肾壮阳的功效。研究者发现肉苁蓉总苷通过上调细胞核中 Nrf-2 的水平并下调其负调节因子 Keap1,增加 SOD 和 GSH-Px 活性,降低 MDA 含量,减轻氧化应激损伤,进而显著上调 claudin-5、occludin 和 ZO-1 的表达维持 BBB 的完整性^[55]。

3.1.4 升阳类药

黄芪具有补气升阳、固表止汗、脱毒排脓、利水消肿的功效。黄芪甲苷可以激活 Nrf2 信号通路减轻 LPS 对 ZO-1、occludin 和 claudin-5 的破坏,同时抑制炎症反应并阻止单核细胞的粘附,从而保护 BBB 的物理屏障^[56]。有研究发现,黄芪甲苷还参与调节 MMP-9 进而介导炎性小体 NLRP3/caspase-1 信号通路减轻缺氧缺血诱导新生大鼠的脑损伤^[57]。因此可以合理的猜想黄芪甲苷对 TJ 的保护作用可能与其对 MMP-9 的调控存在时空交叉作用。

人参有强身益智、安神明目、延年益寿的功效。人参皂苷 Rb1(GS-Rb1)是 30 多种人参皂苷中含量最为丰富的一类。研究人员对 MCAO 模型小鼠腹腔内注射 GS-Rb1 后发现 GS-Rb1 可以有效抑制脑组织因缺血诱发的炎症和氧化反应。其不仅使促炎因子 IL-1 β 、MMP-9 表达下降、抗炎标志物 IL-10 表达增多;还抑制了 NOX 活性减轻了氧化损伤,起到保护同侧皮质中 occludin 和 ZO-1 的作用^[58]。

3.2 中药复方

大量基础研究表明,中药复方可以多方位多靶点地抑制炎症反应与氧化/亚硝化应激进而修复缺血性脑卒中后 TJ 的损伤,保护血脑屏障,减轻神经功能障碍(见表 2)。

通心络胶囊由 12 种中药成分组成,有通络止痛、益气活血的功效。星形胶质细胞分泌的血浆音猬因子(shh)与其受体 Patched 和 Smoothed(Smo)蛋白共同构成 shh 通路。在缺血条件下 shh 诱导 Ang-1 的产生,修复脑微血管内皮细胞之间受损的 TJ,起到保护大鼠缺血性脑卒中后 BBB 屏障进而减轻脑水肿的作用^[59-60]。通心络胶囊可以激活 shh 通路,增加大脑内皮中 TJ 的表达。在环巴胺(Smo 及其下游信号分子的阻断剂)与通心络胶囊联合给药时,通心络胶囊对 TJ 的上调作用消失^[61]。此外,通心络胶囊还可以下调低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(LDL-receptor related protein 1, LRP-1)的水平,继而增加 occludin、claudin-5 和 ZO-1 的表达,并减少梗死区 BBB 的渗漏^[62]。

黄芪赤风汤由黄芪、赤芍、防风 3 味中药配制而成,有行气活血、祛风通络的功效。黄芪赤风汤可以降低 MCAO 大鼠脑组织中 IL-1 β 含量,抑制炎症反应进程,下调 MMP-9 表达水平,提高 ZO-1、claudin-5 蛋白的表达,改善脑缺血状态^[63]。

表 1 中药单体及其提取物对缺血性脑卒中 TJ 调控的效应

Table 1 The effects of Chinese medicine monomers and their extracts on tight junction regulation of ischemic stroke.

中药单体 Chinese medicine monomer	提取物 Active ingredient	功效 Efficiency	效应分子 Effector molecule
胡桃楸 ^[39] <i>Juglans mandshurica</i>	胡桃苷 Juglanin	清热解毒、止痢明目 Clearing away heat and detoxifying, stopping dysentery	VEGF、VEGFR2、occludin、ZO-1
黄芩 ^[40] <i>Baikal skullcap root</i>	黄芩苷 Baicalin	泻火解毒、止血安胎 Purging fire, detoxifying, hemostasis and fetal arrest	LPS、IL-1 β 、TNF- α 、Nrf2、HO-1、 NQO-1、claudin-5、ZO-1
冬凌草 ^[41] <i>Blushred rabdosia leaf</i>	冬凌草甲素 Oridonin	消炎止痛、清热解毒、健胃活血 Anti-inflammatory, analgesic, clearing away heat and detoxicating, and invigorating stomach and promoting blood circulation	HO-1、Nrf-2、NQO-1、ROS、ZO-1、 occludin、claudin-5
灯盏花 ^[42-43] Denzhan flower	灯盏花乙素 Erigeron breviscapus	活血祛瘀、通脉活络 Promoting blood circulation to remove blood stasis and activating collaterals	iNOS、RNS、MMP-9、claudin-5
丹参 ^[44] Root of red rooted salvia	隐丹参酮 Cryptotanshinone	活血化瘀、通经止痛 Promoting blood circulation to remove blood stasis and relieving pain through meridians	MMP-9、ZO-1、claudin-5、occludin
南蛇藤属及雷公藤属 植物 ^[45] <i>Celastrus</i> and <i>Tripterygium</i> plants	南蛇藤素 Plant-derived triterpene celastrol	活血止痛、祛风除湿、利尿解毒 Activating blood and relieving pain, expelling wind and dampness, diuretic and detoxification	MAPK、occludin、claudin-5、ZO-1
三七 ^[46-47] <i>Panax Notoginseng</i>	三七皂苷 R1 Notoginse-noside R1	散瘀止血、消肿定痛 Dispelling blood stasis, relieving swelling and pain	caveolin1、MMP-2、MMP-9、ZO-1、 claudin-5、occludin、PI3K、Akt、 Nrf2、ROS
藏红花 ^[48-49] <i>Saffron</i>	藏红花素 Crocin	活血化瘀、凉血解毒、解郁安神 Promoting blood circulation and removing blood stasis, cooling blood and detoxification, relieving depression and tranquilizing mind	MMP-2、MMP-9、ZO-1、 claudin-5、occludin
当归 ^[50] Chinese angelica root	当归根部 <i>Angelica gigantis</i> radix	补血和血、调经止痛、润燥滑肠 Replenishing blood and blood, regulating menstruation and relieving pain, moistening intestines	PI3K、Akt、Ang-1、VEGF、Tie-2、 ZO-1、occludin
益母草 ^[51] <i>Leonurus heterophyllus sweet</i>	益母草碱 Leonurine	活血祛瘀、利尿消肿 Promoting blood circulation and removing blood stasis, diuresis and swelling	HDAC-4、NOX4、MMP-9、claudin- 5、occludin、ZO-1
淫羊藿 ^[52] <i>Shorthorned epimedium herb</i>	淫羊藿次苷 II Icariside II	补肾阳、强筋骨、祛风湿 Tonifying kidney yang, strengthening tendons and bones, dispelling wind and dampness	MMP-2、MMP-9、caspase-3 claudin-5、occludin、ZO-1
地黄 ^[53] <i>Rehmannia</i>	梓醇 Catalpol	滋肾阴、补肾阳、化痰开窍 Nourishing kidney yin, invigorating kidney yang, resolving phlegm	LPS、RhoA、ROCK2、ZO-1、 claudin-5
冬虫夏草 ^[54] <i>Cordyceps sinensis</i>	虫草素 Cordycepin	益肾壮阳、止血化痰、补肺平喘 Nourishing the kidney and strengthens yang, stopping bleeding and resolving phlegm, invigorating the lung and relieves asthma	IL-1 β 、iNOS、MPO、MMP-9、 NOX1、ZO-1、occludin
肉苁蓉 ^[55] <i>Cistanche</i>	肉苁蓉总苷 Total glycosides of <i>Cistanche deserticola</i>	补肾壮阳 Invigorating kidney and strengthening yang	Nrf-2、Keap1、SOD、GSH-Px、MDA、 claudin-5、occludin、ZO-1
黄芪 ^[56-57] <i>Astragalus membranaceus</i>	黄芪甲苷 Astragaloside	补气升阳、固表止汗、脱毒排脓、利水消肿 Nourishing qi and raising yang, strengthening the surface and stopping sweating, detoxifying and removing pus, inducing diuresis to alleviate edema	Nrf2、LPS、MMP-9、NLRP3、 caspase-1、ZO-1、occludin、 claudin-5
人参 ^[58] Ginseng	人参皂苷 Rb1 Ginsenoside Rb1	强身益智、安神明目、止惊悸、延年益寿 Strengthening the body and mind, soothing the mind and eyesight, stopping panic, prolonging life	IL-1 β 、MMP-9、IL-10、NOX、 occludin、ZO-1

参桂三生散,由人参、当归和肉桂组成,通过抑制 MMP-2、MMP-9 的表达以及 TJ 和钙粘蛋白(VE-Cadherin)的降解,增强内皮间连接复合物的稳定性。该过程伴随着血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)与其受体含量的增加,使用血管活性肠肽拮抗剂加剧了 BMECs 的细胞旁屏障损伤证实,参桂三生散保护 TJ 减轻脑缺血损伤除了作用于 MMPs 外,还与血管活性肠肽密切相关^[64]。

七十味珍珠丸,含有 70 多种药材,是治疗脑血管疾病常用的藏药方剂。七十味珍珠丸可激活脑缺血再灌注模型大鼠 p38/MAPK 信号通路下调其脑组织中 TNF- α 、IL-1 β 和 MMP-9 水平,稳定 TJ 的成分^[65-66]。

参附汤是益气温阳固脱的代表方剂。张伟^[67]发现,参附汤通过上调脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)的限速酶肉碱棕榈酰转移酶 1A(carnitine palmitoyl transferase 1A, CPT1A)的水平保护缺血再灌注损伤大鼠的 TJ,且其作用优于人参和附子单味中药单独引发的保护效应。然而脂肪酸氧化与 TJ 的相互作用机制仍需进一步阐明。

麝香黄芪复方滴丸是在补阳还五汤的基础上添加麝香、冰片配置而成。张运克等^[68]发现麝香黄芪复方滴丸上调 MCAO 大鼠大脑中 occludin、claudin-5、ZO-1 的表达进而修复 BBB 损伤,实现保护脑组织、降低脑水肿的作用。

表 2 中药复方对缺血性脑卒中紧密连接调控的效应

Table 2 Effect of Chinese herbal compound on tight junction regulation of ischemic stroke

中药复方 Chinese herbal compound	成分 Component	功效 Efficiency	效应分子 Effector molecule
通心络胶囊 ^[61-62] Tongxinluo capsule	人参,水蛭,全蝎,赤芍,蝉蜕,土鳖虫,蜈蚣,檀香,降香,乳香(制),酸枣仁(炒),冰片 Ginseng, leech, whole scorpion, <i>Paeoniae radix rubra</i> , cicada slough, soil soft-shelled turtle, centipede, sandalwood, <i>Dalbergia odorifera</i> , frankincense (prepared), jujube seed (fried), borneol	通络止痛,益气活血 Dredging collaterals, relieving pain, replenishing qi and promoting blood circulation	shh、Patched、Smo、Ang-1、LRP-1、occludin、claudin-5、ZO-1
黄芪赤风汤 ^[63] Huangqi Chifengtang	黄芪,赤芍,防风 <i>Astragalus membranaceus</i> , <i>Paeoniae radix rubra</i> , <i>saposhnikoviae radixin</i>	行气活血,祛风通络 Activating qi and promoting blood circulation, expelling wind and dredging collaterals	IL-1 β 、MMP-9、ZO-1、claudin-5
参桂三生散 ^[64] Shengui Sansheng Pulvis	人参,当归,肉桂 Ginseng, <i>Angelica</i> , Cinnamon	强身益智、补血和血、补火助阳 Strengthening the body and mind, nourishing blood and blood, nourishing fire and helping yang	MMP-2、MMP-9、claudin-5、ZO-1、occludin、VE-Cadherin VIP
七十味珍珠丸 ^[65-66] Tibetan Medicine Qishiwei Zhenzhu Pills	珍珠,檀香,降香,甘草,天竺黄,西红花、体外培育牛黄、人工麝香、珊瑚、玛瑙、九眼石、坐台等 70 味 70 flavors such as pearl, sandalwood, <i>Dalbergia odorifera</i> , licorice, Tianzhu yellow, saffron, bezoar cultivated <i>in vitro</i> , artificial musk, coral, agate, nine-eye stone, sitting table, etc	通经活络、调和气血、镇静安神、醒神开窍 Unblocking meridians, reconciling qi and blood, calming the mind, refreshing the mind	p38、MAPK、TNF- α 、IL-1 β 、MMP-9、claudin-5、occludin
参附汤 ^[67] Red Ginseng Aconite Soup	红参,附子 Red ginseng, aconite	益气、温阳、固脱 Nourishing Qi, warming yang, strengthening the surface and stopping perspiration	CPT1A occludin、claudin-5、ZO-1
麝香黄芪复方滴丸 ^[68] Shexiang Huangqi Dropping Pill	黄芪,当归尾,赤芍,地龙,川芎,红花,桃仁、麝香、冰片 <i>Astragalus membranaceus</i> , <i>Angelica tail</i> , <i>Paeoniae radix rubra</i> , Dilong, Chuanxiang, safflower, peach kernel, musk, borneol	开窍祛浊、益气活血 Removing turbidity, nourishing Qi and activating blood	occludin、claudin-5、ZO-1

4 小结与展望

随着研究的深入,学者们逐渐证实 TJ 可作为中药治疗 IS 的效应靶点。本文经分类总结后发现,中药单体常选用清热类、活血类、补肾类、升阳类药物,其作用机制与抑制 IS 后炎症与氧化亚硝化反应、抑制 MMPs 的激活、上调抗氧化因子的表达等有关,对紧密连接蛋白 claudin、occludin、ZO 起到一定的保护作用。同时经归纳分析得出,对 IS 后上述 3 个蛋白起作用的中药复方大多具有通络止痛、益气活血、醒神开窍的功效。

中药疗法作为一种有效的保护血脑屏障 TJ 的防治手段,被广泛应用于基础研究,但是对其作用机制梳理过程中也发现很多不足之处:大部分研究仅观察了中药对脑内皮细胞间 TJ 蛋白表达的改变,其产生影响的复杂机制仍需深入探讨;其次,多数实验采用基因与人类同源性较高的鼠类作为研究 IS 与血脑屏障相互影响的对象^[69],仍缺乏临床试验研究,未来还需建立中医症候群模型实验与临床试验研究,以更进一步的揭示中药治脑病的科学作用。因此,在现有的研究基础上,明确中药调控 IS 后 TJ 的具体保护机制,进一步筛选和研发改善 IS 后神经功能损伤的药物至关重要。

参考文献:

[1] Baron JC. Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(6): 325-337.

[2] Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management [J]. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 2017, 23(1): 15-39.

[3] Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications [J]. *Neurobiol Dis*, 2004, 16(1): 1-13.

[4] Krause G, Winkler L, Mueller SL, et al. Structure and function of claudins [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(3): 631-645.

[5] Yang C, Hawkins KE, Doré S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2): C135-C153.

[6] Sandoval KE, Witt KA. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(2): 200-219.

[7] Ronaldson PT, Davis TP. Targeting transporters: promoting blood-brain barrier repair in response to oxidative stress injury [J]. *Brain Res*, 2015, 1623: 39-52.

[8] Milatz S, Piontek J, Schulzke JD, et al. Probing the cis-

arrangement of prototype tight junction proteins claudin-1 and claudin-3 [J]. *Biochem J*, 2015, 468(3): 449-458.

[9] Daneman R, Zhou L, Agalliu D, et al. The mouse blood-brain barrier transcriptome: a new resource for understanding the development and function of brain endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13741.

[10] Ohtsuki S, Sato S, Yamaguchi H, et al. Exogenous expression of claudin-5 induces barrier properties in cultured rat brain capillary endothelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 210(1): 81-86.

[11] Nitta T, Hata M, Gotoh S, et al. Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice [J]. *J Cell Biol*, 2003, 161(3): 653-660.

[12] Campbell M, Hanrahan F, Gobbo OL, et al. Targeted suppression of claudin-5 decreases cerebral oedema and improves cognitive outcome following traumatic brain injury [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 849.

[13] Furuse M, Hirase T, Itoh M, et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions [J]. *J Cell Biol*, 1993, 123(6): 1777-1788.

[14] Bellmann C, Schreivogel S, Günther R, et al. Highly conserved cysteines are involved in the oligomerization of occludin-redox dependency of the second extracellular loop [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(6): 855-867.

[15] Van Itallie CM, Fanning AS, Bridges A, et al. ZO-1 stabilizes the tight junction solute barrier through coupling to the perijunctional cytoskeleton [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(17): 3930-3940.

[16] Du J, Yin G, Hu Y, et al. Coicis semen protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and promoting angiogenesis via the TGFβ/ALK1/Smad1/5 signaling pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(1): 877-893.

[17] 霍晓川, 高峰. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2018 [J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13(7): 706-729.

[18] Yang Y, Estrada EY, Thompson JF, et al. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(4): 697-709.

[19] Liu J, Jin X, Liu KJ, et al. Matrix metalloproteinase-2-mediated occludin degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(9): 3044-3057.

[20] Zhang S, An Q, Wang T, et al. Autophagy-and MMP-2/9-mediated reduction and redistribution of ZO-1 contribute to hyperglycemia-increased blood-brain barrier permeability during early reperfusion in stroke [J]. *Neuroscience*, 2018, 377: 126-137.

[21] Chen AQ, Fang Z, Chen XL, et al. Microglia-derived TNF-α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10

- (7): 487.
- [22] Yang YN, Wang F, Zhou W, et al. TNF- α stimulates MMP-2 and MMP-9 activities in human corneal epithelial cells via the activation of FAK/ERK signaling [J]. *Ophthalmic Res*, 2012, 48(4): 165–170.
- [23] Ni Y, Teng T, Li R, et al. TNF α alters occludin and cerebral endothelial permeability: role of p38 MAPK [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0170346.
- [24] Qin LH, Huang W, Mo XA, et al. LPS induces occludin dysregulation in cerebral microvascular endothelial cells via MAPK signaling and augmenting MMP-2 levels [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 120641.
- [25] He F, Yin F, Omran A, et al. PKC and RhoA signals cross-talk in Escherichia coli endotoxin induced alterations in brain endothelial permeability [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 182–188.
- [26] Barnes J, Mondelli V, Pariante CM. Genetic contributions of inflammation to depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 81–98.
- [27] Qin W, Li J, Zhu R, et al. Melatonin protects blood-brain barrier integrity and permeability by inhibiting matrix metalloproteinase-9 via the NOTCH3/NF- κ B pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(23): 11391–11415.
- [28] Kraus J, Ling AK, Hamm S, et al. Interferon-beta stabilizes barrier characteristics of brain endothelial cells *in vitro* [J]. *Ann Neurol*, 2004, 56(2): 192–205.
- [29] Minagar A, Long A, Ma T, et al. Interferon (IFN)- β 1a and IFN- β 1b block IFN- γ -induced disintegration of endothelial junction integrity and barrier [J]. *Endothelium*, 2003, 10(6): 299–307.
- [30] Zhang X, Wang L, Han Z, et al. KLF4 alleviates cerebral vascular injury by ameliorating vascular endothelial inflammation and regulating tight junction protein expression following ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 107.
- [31] Zehendner CM, Librizzi L, Hedrich J, et al. Moderate hypoxia followed by reoxygenation results in blood-brain barrier breakdown via oxidative stress-dependent tight-junction protein disruption [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82823.
- [32] Basuroy S, Sheth P, Kuppuswamy D, et al. Expression of kinase-inactive c-Src delays oxidative stress-induced disassembly and accelerates calcium-mediated reassembly of tight junctions in the Caco-2 cell monolayer [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(14): 11916–11924.
- [33] Rao RK, Basuroy S, Rao VU, et al. Tyrosine phosphorylation and dissociation of occludin-ZO-1 and E-cadherin- β -catenin complexes from the cytoskeleton by oxidative stress [J]. *Biochem J*, 2002, 368(2): 471–481.
- [34] Argaw AT, Asp L, Zhang J, et al. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(7): 2454–2468.
- [35] Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, et al. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(6): 1977–1982.
- [36] Li YN, Pan R, Qin XJ, et al. Ischemic neurons activate astrocytes to disrupt endothelial barrier via increasing VEGF expression [J]. *J Neurochem*, 2014, 129(1): 120–129.
- [37] Valable S, Montaner J, Bellail A, et al. VEGF-induced BBB permeability is associated with an MMP-9 activity increase in cerebral ischemia; both effects decreased by Ang-1 [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(11): 1491–1504.
- [38] Prasad S, Sajja RK, Kaiser MA, et al. Role of Nrf2 and protective effects of Metformin against tobacco smoke-induced cerebrovascular toxicity [J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 58–69.
- [39] Liu J, Chen L, Zhang X, et al. The protective effects of Juglanin in cerebral ischemia reduce blood-brain barrier permeability via inhibition of VEGF/VEGFR2 signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 3165–3175.
- [40] Wang X, Yu JY, Sun Y, et al. Baicalin protects LPS-induced blood-brain barrier damage and activates Nrf2-mediated antioxidant stress pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107725.
- [41] Li L, Cheng SQ, Guo W, et al. Oridonin prevents oxidative stress-induced endothelial injury via promoting Nrf-2 pathway in ischaemic stroke [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(20): 9753–9766.
- [42] Liu G, Liang Y, Xu M, et al. Protective mechanism of Erigeron breviscapus injection on blood-brain barrier injury induced by cerebral ischemia in rats [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18451.
- [43] Zhong X, Luo C, Deng M, et al. Scutellarin-treated exosomes increase claudin 5, occludin and ZO1 expression in rat brain microvascular endothelial cells [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 33–40.
- [44] Zhao H, Zheng T, Yang X et al. Cryptotanshinone attenuates oxygen-glucose deprivation/recovery-induced injury in an *in vitro* model of neurovascular unit [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 381.
- [45] Luo D, Zhao J, Rong J. Plant-derived triterpene celastrol ameliorates oxygen glucose deprivation-induced disruption of endothelial barrier assembly via inducing tight junction proteins [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(13): 1621–1628.
- [46] Liu B, Li Y, Han Y, et al. Notoginsenoside R1 intervenes degradation and redistribution of tight junctions to ameliorate blood-brain barrier permeability by Caveolin-1/MMP2/9 pathway after acute ischemic stroke [J]. *Phytomedicine*, 2021, 90: 153660.
- [47] Hu S, Wu Y, Zhao B, et al. Panax notoginseng saponins protect cerebral microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced barrier dysfunction via activation of PI3K/Akt/Nrf2 antioxidant signaling pathway [J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 2781.
- [48] Zhang X, Fan Z, Jin T. Crocin protects against cerebral-ischemia-induced damage in aged rats through maintaining the integrity of blood-brain barrier [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(1): 65–75.

- [49] 温彬, 张琪, 靳丽丽, 等. 藏红花素预处理对大鼠全脑缺血再灌注损伤保护作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 429-435.
- [50] Oh TW, Park KH, Jung HW, et al. Neuroprotective effect of the hairy root extract of *Angelica gigas* NAKAI on transient focal cerebral ischemia in rats through the regulation of angiogenesis [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 101.
- [51] Zhang QY, Wang ZJ, Sun DM, et al. Novel Therapeutic effects of leonurine on ischemic stroke: new mechanisms of BBB integrity [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 7150376.
- [52] Liu MB, Wang W, Gao JM, et al. Icariside II attenuates cerebral ischemia/reperfusion-induced blood-brain barrier dysfunction in rats via regulating the balance of MMP9/TIMP1 [J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(12): 1547-1556.
- [53] Feng S, Zou L, Wang H, et al. RhoA/ROCK-2 pathway inhibition and tight junction protein upregulation by catalpol suppresses lipopolysaccharide-induced disruption of blood-brain barrier permeability [J]. Molecules, 2018, 23(9): 2371.
- [54] Yuan J, Wang A, He Y, et al. Cordycepin attenuates traumatic brain injury-induced impairments of blood-brain barrier integrity in rats [J]. Brain Res Bull, 2016, 127: 171-176.
- [55] Wang F, Li R, Tu P, et al. Total Glycosides of *Cistanche deserticola* promote neurological function recovery by inducing neurovascular regeneration via Nrf-2/Keap-1 pathway in MCAO/R rats [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 236.
- [56] Li H, Wang P, Huang F, et al. Astragaloside IV protects blood-brain barrier integrity from LPS-induced disruption via activating Nrf2 antioxidant signaling pathway in mice [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 340: 58-66.
- [57] 李娜. 黄芪甲苷调控 MMP-9 介导 NLRP3/Caspase-1 信号通路改善缺氧缺血性脑损伤的分子机制 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [58] Chen W, Guo Y, Yang W, et al. Protective effect of ginsenoside Rb1 on integrity of blood-brain barrier following cerebral ischemia [J]. Exp Brain Res, 2015, 233(10): 2823-2831.
- [59] Alvarez JI, Dodelet-Devillers A, Kebir H, et al. The Hedgehog pathway promotes blood-brain barrier integrity and CNS immune quiescence [J]. Science, 2011, 334(6063): 1727-1731.
- [60] Xia YP, He QW, Li YN, et al. Recombinant human sonic hedgehog protein regulates the expression of ZO-1 and occludin by activating angiopoietin-1 in stroke damage [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68891.
- [61] Liu S, Chang L, Wei C. The sonic hedgehog pathway mediates Tongxinluo capsule-induced protection against blood-brain barrier disruption after ischaemic stroke in mice [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 124(6): 660-669.
- [62] Chang L, Hu L, Wei C, et al. Chinese medicine Tongxinluo capsule protects against blood-brain barrier disruption after ischemic stroke by inhibiting the low-density lipoprotein receptor-related protein 1 pathway in mice [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(9): 105071.
- [63] 刘舒毓, 王秋月, 刘树民. 黄芪赤风汤对脑梗死大鼠模型的治疗作用及对脑组织 ZO-1、Claudin-5、P-gp、MRP1 蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 26-33.
- [64] Xia ZY, Luo C, Liu BW, et al. Shengui Sansheng Pulvis maintains blood-brain barrier integrity by vasoactive intestinal peptide after ischemic stroke [J]. Phytomedicine, 2020, 67: 153158.
- [65] Xu M, Wu R, Liang Y, et al. Protective effect and mechanism of Qishiwei Zhenzhu pills on cerebral ischemia-reperfusion injury via blood-brain barrier and metabolomics [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110723.
- [66] Fu K, Zhang D, Song Y, et al. Tibetan Medicine Qishiwei Zhenzhu pills can reduce cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating gut microbiota and inhibiting inflammation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 2251679.
- [67] 张伟. 参附汤对脑缺血后血脑屏障保护的协同增效作用以及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [68] 张运克, 傅小欧, 李可. 麝香黄芪复方滴丸对缺血再灌注损伤大鼠脑组织紧密连接蛋白表达影响 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 1-5.
- [69] 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.

[收稿日期] 2022-04-18