脑科学与神经精神系统疾病前沿 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003880

中医药调控Bcl-2家族蛋白抗细胞凋亡防治缺血性脑卒中的研究进展

张海茜[1],周妍妍[2],张 健[1],李 全[1]

（1.黑龙江中医药大学基础医学院,哈尔滨 150040;2.黑龙江省中医基础理论研究重点实验室,哈尔滨 150040）

【摘 要】缺血性脑卒中(ischemic stroke,IS)作为一种常见的脑血管疾病,其发病机制与脑部供血不足导致的脑细胞死亡密切相关。近年来,细胞凋亡已成为IS发病机制相关研究的热点。凋亡相关蛋白B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)家族作为调控凋亡的关键因子,主要参与内源性凋亡途径,介导线粒体膜通透性和Ca^{2+}超载2种途径调控细胞凋亡,延缓IS的发病进程。因此本文以Bcl-2家族蛋白抗细胞凋亡为切入点,从Bcl-2家族蛋白结构特点、在IS中的抗凋亡作用、中医药调节等方面对中医药调控Bcl-2家族蛋白抗细胞凋亡防治IS的相关研究进行归纳梳理分析。结果显示,IS抗凋亡机制研究主要集中于调控Bcl-2和Bax 2种蛋白,其治疗主要以中药单体、中药提取物和中药复方为主,这些发现进一步证实了中医药防治IS的巨大潜力,为今后IS实验研究与临床治疗提供理论依据。

【关键词】缺血性脑卒中;B淋巴细胞瘤-2家族蛋白;细胞凋亡;中药单体;中药复方

【中图分类号】R743.3 【文献标志码】A

Research advances in traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of ischemic stroke by regulating B-cell lymphoma-2 family proteins through anti-apoptotic mechanisms

Zhang Haiqian[1], Zhou Yanyan[2], Zhang Jian[1], Li Quan[1]

(1. School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine;

2. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Fundamental Research in Traditional Chinese Medicine Theory)

【Abstract】Ischemic stroke(IS) is a common cerebrovascular disease, and its pathogenesis is closely associated with brain cell death due to insufficiency of cerebral blood supply. In recent years, cell apoptosis has become a research hotspot in the pathogenesis of IS. The B-cell lymphoma-2(Bcl-2) family proteins associated with cell apoptosis are the key regulators for apoptosis and are mainly involved in the intrinsic apoptotic pathway, and they regulate cell apoptosis by mediating the two pathways of mitochondrial membrane permeability and Ca^{2+} overload, thereby delaying the progression of IS. Starting from the anti-apoptotic mechanisms of Bcl-2 family proteins, this article summarizes the research advances in traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of IS by regulating B-cell lymphoma-2 family proteins from the aspects of the structural features of Bcl-2 family proteins, their anti-apoptotic role in IS, and traditional Chinese medicine regulation. The results show that the anti-apoptotic strategies in IS mainly focus on the regulation of Bcl-2 and Bax proteins, and monomers of Chinese herbs, traditional Chinese medicine extracts, and compound traditional Chinese medicine prescriptions were used for treatment, which further confirms the great potential of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of IS and provides a theoretical basis for future experimental research and clinical treatment.

【Key words】ischemic stroke; B-cell lymphoma-2 family proteins; cell apoptosis; monomers of Chinese herbs; compound traditional Chinese medicine prescriptions

作者介绍:张海茜,Email:3023354289@qq.com,
研究方向:中医治法治则研究。

通信作者:李 全,Email:hljucm_liquan@163.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81774197);黑龙江省自然科学基金联合引导资助项目(编号:LH2022H070)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20250610.1710.002
(2025-06-11)

缺血性脑卒中（ischemic stroke，IS）是指因脑供血中断，侧支循环不充分，脑组织因缺血缺氧导致局部梗死的脑血管疾病，伴随一系列神经系统症状，临床可见单侧肢体无力或麻木、单侧面部麻木或口角歪斜等表现，是全球致死率和致残率第二高的疾病，为社会健康和患者家庭带来巨大压力[1-2]。IS的机制研究主要集中在氧化应激、神经炎症、血脑屏障破坏和细胞凋亡几个方面，而细胞凋亡是一种受基因调控响应的凋亡刺激的细胞程序性死亡方式，包括内源性（线粒体）和外源性（死亡受体）2种途径[3]。内源性途径发生的关键是线粒体外膜透化（mitochondrial outer membrane permeabilization，MOMP），而凋亡相关蛋白B淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）家族蛋白是内源性途径的关键调节因子，具有抗凋亡和促凋亡2大类功能。当前对Bcl-2家族蛋白的研究以Bcl-2和Bax 2种蛋白为主，当Bcl-2表达较多而Bax表达较少时可抑制凋亡，反之则导致细胞凋亡，以此达到调控细胞凋亡的效果[4]。目前少有研究对中医药调控Bcl-2家族蛋白治疗IS的文献进行综述，因此本文梳理了近5年中药调控Bcl-2家族蛋白防治IS的相关研究，立足于Bcl-2家族蛋白抗凋亡途径，归纳总结中药有效成分、中药复方、中药提取物和针灸治疗IS的最新研究成果，以期为IS临床诊断、治疗提供新的思路与方法。

1 Bcl-2家族蛋白概述

Bcl-2家族蛋白根据其结构功能和分子相互作用机制分为3个亚组，包括BH3亚家族、Bax亚家族和Bcl-2亚家族[5-6]。①促凋亡的“BH3-only”蛋白分为激活型和敏化型，它们共享一个称为BH3结构域的共同基序，以高亲和力与抗凋亡BCL-2蛋白结合，从而释放细胞凋亡效应子Bax和Bak，引起MOMP，或者竞争性结合抗凋亡蛋白，使人体抑癌基因P53被释放，从而发挥促凋亡作用[7]。②促凋亡效应蛋白通过形成寡聚体介导线粒体的MOMP过程，直接参与细胞凋亡。Bax被激活后，通过其BH3域与另一个Bak分子的位点结合，形成对称二聚体后组装为寡聚孔，嵌入线粒体外膜中增加其通透性，使细胞色素C（cytochrome C，Cyt-C）和半胱天冬酶激活剂释放被到胞质中，以激活下游的半胱氨酸蛋白水解酶（cysteinyl aspartate specific proteinase，Caspase）级联反应导致细胞凋亡[8]。③抗凋亡蛋白含有4个BH结构域，主要通过与“BH3-only”蛋白的直接相互作用，以及维持线粒体功能来抑制细胞凋亡[9]（表1）。

2 IS中Bcl-2家族蛋白抗细胞凋亡的机制

IS发生后的核心病理改变是神经元细胞的坏死，而过度的细胞凋亡是导致神经元细胞坏死的关键。细胞凋亡是以细胞收缩、胞质凝聚、核膜破裂等形态学特征改变的细胞死亡形式，受抗凋亡和促凋亡2种信号调控，因此调节2种信号平衡的Bcl-2家族蛋白是潜在的治疗靶点。但目前IS中Bcl-2家族蛋白介导细胞凋亡的途径多源于线粒体功能障碍，例如线粒体内、外膜功能下降以及Ca^{2+}增多等（图1）。

2.1 由线粒体膜通透性介导的凋亡

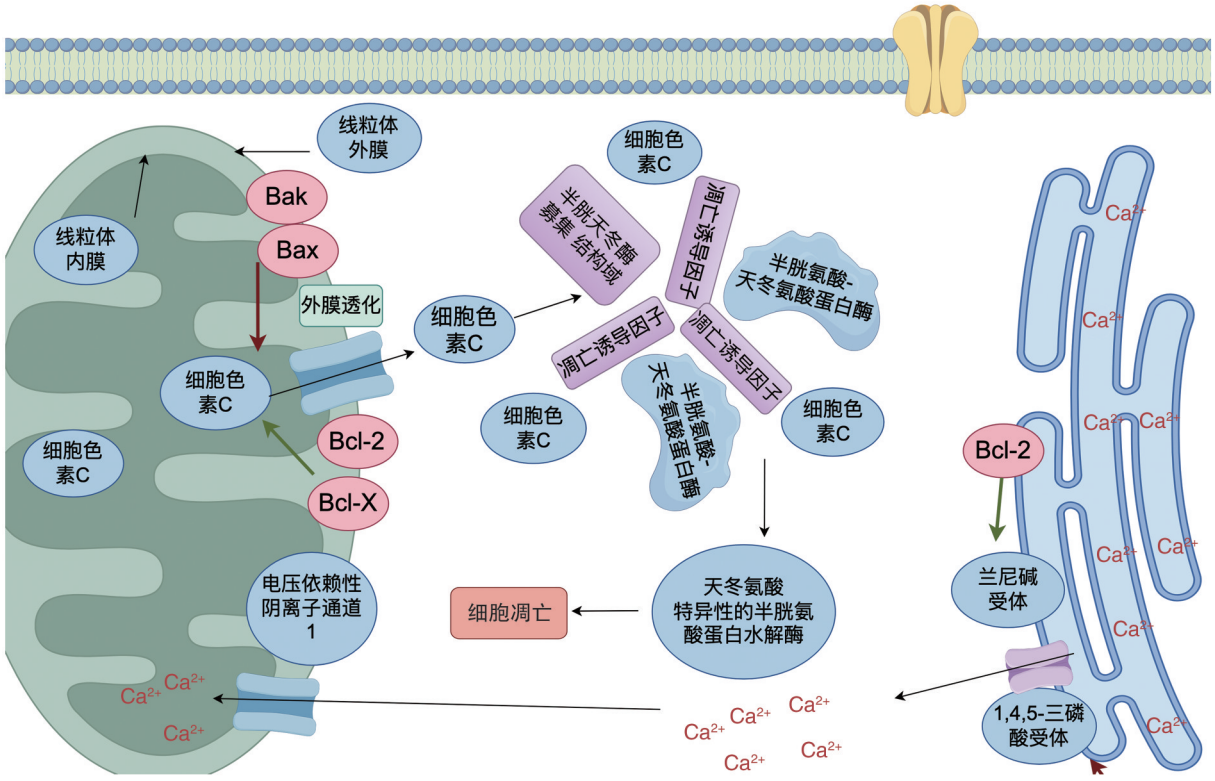
在线粒体中，Bcl-2家族蛋白可通过影响线粒体外膜通透性控制凋亡的发生，一方面，Bcl-2直接作用于线粒体膜上的通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore，mPTP），降低其通透性，阻止Cyt-C进入胞质对Caspase-9和Caspase-3的激活，并拮抗与凋亡诱导因子（apoptotic proteleabharlann baiduse activating factor 1，Apaf-1）的结合，以减少底物降解，抑制细胞凋亡的发生[10]。另一方面，Bcl-2与促凋亡蛋白结合，抑制Bax的激活和寡聚化过程，从而抑制细胞凋亡。有实验发现，线粒体mPTP的开放度提升，Caspase-3、Caspase-9、Bax蛋白表达增加，神经元及线粒体结构破坏严重，细胞凋亡数增加[11]。

2.2 由Ca^{2+}超载介导的凋亡

Ca^{2+}是生物体内核心第二信使，通过浓度振荡的方式控制细胞活动。而Bcl-2通过抑制兰尼碱受体和1,4,5-三磷酸受体来减少内质网（endoplasmic reticulum，ER）中Ca^{2+}的释放，并降低介导线粒体渗透途径的电压依赖性阴离子通道1（voltage dependent anion channel 1，VDAC1）的活性，减少Ca^{2+}信号向线粒体的转移，以防止凋亡的发生[12]。有研究证实，细胞凋亡调控因子能促使Ca^{2+}从ER向线粒体和细胞的转运，伴随ER形态和相关膜结构异常，凋亡细胞阳性数明显增高[13-14]。在氧糖剥夺/再灌注（oxygen glucose deprivation/reperfusion，OGD/R）模型中也发现细胞内Ca^{2+}浓度上升，VDAC1水平明显增加。由此可见，抑制Ca^{2+}超载和VDAC1蛋白表达能有效缓解细胞凋亡[15]。

表1 Bcl-2家族蛋白分类

类别	成员	功能
抗凋亡蛋白	Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1、Bcl-W、A1/Bfl-1、Bcl-B	结合促凋亡蛋白，抑制MOMP，维持线粒体功能
促凋亡效应蛋白	核心成员：Bax、Bak	诱导MOMP，释放Cyt-C激活下游凋亡通路
	非经典成员：Bok	
	潜在成员：tBid、Mcl-1/Bcl-XL（剪切后）	
BH3-only蛋白	激活剂：Bim、Puma、tBid（活化Bid）	激活Bax/Bak，释放P53启动凋亡
	敏化剂：Bad、Noxa	



注：绿色箭头表示抑制；红色箭头表示促进

图 1　Bcl-2 家族成员对细胞凋亡通路的作用机制

3　中医药调控 Bcl-2 家族蛋白防治 IS 的研究

3.1　中药单体

3.1.1　黄酮类　黄芩素是一种从黄芩中提取的天然黄酮类化合物，在大脑中动脉阻塞（middle cerebral artery occlusion，MCAO）模型小鼠中，黄芩素能通过脱乙酰化而抑制 SLC7A11 转运蛋白（抑制氧化应激诱导的细胞死亡）表达，下调 Bax、Cyt-C 和切割型 Caspase-3 蛋白的表达，并上调 Bcl-2 的表达，抑制细胞凋亡从而减轻脑损伤[16]。此外，野黄芩苷能激活磷脂酰肌醇 3-激酶通路（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）通路，使蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB/Akt）蛋白磷酸化和激活，活化的 Akt 可以磷酸化促凋亡蛋白 Bad，从而阻止 Bad 与抗凋亡蛋白 Bcl-xL 等结合，发挥抗凋亡作用。在 IS 模型体内外实验中也发现，野黄芩苷可通过 PI3K 通路使小鼠脑血流恢复，细胞活力增加，促凋亡的 Bax 和 Caspase-3 等蛋白和免疫阳性细胞数，以及核因子-κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）等炎症相关因子表达水平明显降低，而 p-PI3K 和 Bcl-2 等的表达水平进一步升高。因此野黄芩苷可能通过 PI3K 通路减少小胶质细胞神经炎症和细胞凋亡发挥神经保护作用[17]。而存在于红花中的一种具备药用活性的黄酮类化合物，羟基红花黄色素 A 具有改善血液循环、刺激血管再生等多种保护作用，能在 MCAO/R 模型中通过抑制 Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3 信号通路，活化的 STAT3 与 Bcl-2 和 Bcl-xL 等抗凋亡蛋白结合，促进其转录和表达，并抑制 Caspase-3、Bax 表达水平，拮抗细胞凋亡以防治 IS[18]。

3.1.2　醌类　广泛存在于芦荟、大黄等的一种具有多种生物活性的化合物芦荟大黄素，能激活 PI3K/AKT/mTOR 和 NF-κB 信号通路，PI3K 通路激活下游的雷帕霉素靶蛋白 1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1），可促进蛋白质合成和细胞生长，间接抑制细胞凋亡。在大脑中动脉阻塞再灌注（middle cerebral artery occlusion/Reperfusion，MCAO/R）模型大鼠中，芦荟大黄素可提升 Bcl-2/Bax 比率，并降低 Caspase-3 的表达，缓解缺血损伤，发挥神经保护作用[19]。值得注意的是，存在于丹参根系中一种醌类化合物丹参酮 IIA，也可通过抑制神经炎症和神经元凋亡的发生，下调 Bax 和 Cleaved-Caspase-3（Caspase-3 切割型）的蛋白表达，使 MCAO/R 模型大鼠的脑梗死体积和细胞损伤减少，脑含水量降低，改善神经功能障碍[20]。

3.1.3　萜类　雷公藤内酯（Triptonide，TP）是一种从雷公藤中提取的环氧二萜内酯化合物，以构建 MCAO/R 模型小鼠来模拟脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia/reperfusion injury，CIRI），结果显示 TP 能减少梗死面积和凋亡细胞的数量，逆转在半胱氨酸组织蛋白酶 S 过表达的小鼠海马神经元

（hippocampal tumor-22 cell line，HT-22）细胞中 Bax/Bcl-2 比率上升，通过与小鼠小胶质细胞交互抑制 HT-22 细胞的凋亡，从而改善 CIRI[21]。此外，从复合花序植物黄花蒿中提取的有效成分青蒿素，能明显降低 MCAO 模型中 Bax/Bcl-2 比率，使磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2（phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1 and 2，P-ERK1/2）和磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白（phosphorylated cyclic amp-responsive element-binding protein，P-CREB）的表达水平明显升高，恢复小鼠抓握力和运动功能，降低梗死体积和脑积水含量[22]。

3.1.4 其他类 除以上单体外，对于其他类单体的研究也越来越多。例如属于苯丙酸类的绿原酸，是金银花中一种有效成分，能有效逆转缺血损伤脑组织中 Bcl-2 和 Bcl-xL 的低表达，Bax 和 Bad 的高表达，阻止 Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达增加，对 MCAO 损伤具有抗凋亡神经保护作用[23]。此外丹酚酸 A 也可减轻 MCAO 大鼠的脑梗死、脑水肿、脑萎缩水平，通过抑制 Caspase-3 的激活和调节 PKA/CREB/c-Fos 信号通路（促进抗凋亡基因的转录），上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达，来发挥抗凋亡作用，改善缺血后损伤[24]。而益母草主要药效成分之一的益母草碱，可上调 MCAO/R 模型大鼠脑组织中抑制凋亡的酪氨酸激酶受体 B（tyrosine kinase receptor B，TrkB）、p-PI3K、p-Akt 等蛋白表达，激活 PI3K 通路，提高 Bcl-2/Bax 水平，达到抑制细胞凋亡的效果[25]。木脂素类化合物连翘苷不仅具有抑菌、抗炎等药理活性，在 MCAO/R 大鼠模型中，还能明显下调凋亡相关蛋白 Bax/Bcl-2 的比率，并降低过氧化氢损伤神经元中前体 Caspase-3 的水平，有效抑制 CIRI 后的神经元坏死[26]。而在 OGD/R 模型诱导的 CIRI 体外试验中，红景天苷能通过加强对 Caspase-3 的裂解，下调 Bax/Bcl-2 比率，减少丙二醛的形成，有效缓解梗死率，改善组织病理学变化，缓解细胞凋亡[27]。由此表明，多种中药单体在体内外实验中，皆可通过多种途径发挥抗细胞凋亡作用，达到防治 IS 的效果（表 2）。

3.2 中药提取物

在 MCAO/R 大鼠模型胃内连续给药 7 d 后发现，天麻乙醇提取物能抑制 Cyt C 的释放，并伴随 Bax 降低、Bcl-2 和 ATP 水平上升[28]。由此可见，天麻乙醇提取物对 MCAO/R 诱导的线粒体功能障碍具有保护作用，其机制可能与维持线粒体功能形态和抑制内源性细胞凋亡有关。而东北延龄草中提取的一种总皂苷能明显上调突触相关蛋白 PSD-95 和 SYN 等蛋白的表达，抑制神经元坏死，提升 Bcl-2 水平，而降低 Bax 和 Caspase-3 表达，有效改善卒中后认知障碍模型大鼠的功能损伤[29]。

3.3 中药复方

3.3.1 活血类 补阳还五汤具有益气活血、化瘀通络之功效，是治疗 IS 的经典方药[30]，能明显提高脑组织中 Bcl-2/Bax 蛋白比例，以及环磷腺苷效应元件结合蛋白 1（cAMP-responsive element-binding protein 1，Creb1）的表达水平[31]。黄志强等[32]进行了临床试验，发现补阳还五汤能够改善气虚血瘀证急性缺血性脑卒中患者的神经功能缺损症状，降低中医证候积分，提高治疗总有效率，Bcl-2 水平较治疗前升高。而由黄芪、川芎、石菖蒲、地龙等配伍组成的益气活血化浊解毒方，可降低大鼠脑梗死体积和神经细胞凋亡率，明显下调促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3，以此缓解神经功能损伤[33]。治疗 IS 的扎冲十三味丸，以药物血清进行体外试验，作用于

表 2 中药单体调控 Bcl-2 家族蛋白抗细胞凋亡防治 IS

类别	活性成分	来源	剂量	机制	参考文献
黄酮类	黄芩素	黄芩	100 mg/kg	Bax↓、Cyt-C↓、Caspase-3↓、Bcl-2↑	[16]
	野黄芩苷	黄芩	100 mg/kg	p-NF-κB↓、TNF-α↓、IL-1β↓、Bax↓、Caspase-3↓、p-PI3K↑、p-AKT↑、p-GSK3β↑	[17]
	羟基红花黄色素 A	红花	12 mg/kg、25 μmol/L	Bcl-2↑、Cleaved-Caspase-3↓、Bax↓	[18]
醌类	芦荟大黄素	芦荟 大黄	4、8、12 mg/kg	Bcl-2/Bax↑、PI3K↑、AKT↑、mTOR↑、TNF-α↓、MDA↓、LDH↓、Caspase 3↓	[19]
	丹参酮 IIA	丹参	25、50、100 mg/（kg·d）	Bax↓、Cleaved-Caspase-3↓、Bcl-2↑	[20]
萜类	雷公藤内酯	雷公藤		Bax↓、Bcl-2↑	[21]
	青蒿素	黄花蒿	2、6、18 mg/kg	Bax↓、Bcl-2↑	[22]
其他类	绿原酸	金银花	100、150、200、250 mmol/L	Bcl-2↑、Bcl-xL↑，Bax↓、Bad↓、Caspase-3↓、Caspase-9↓	[23]
	丹酚酸 A	丹参	2、4、8 mg/kg	Bcl-2↑、Caspase 3↓	[24]
	益母草碱	益母草	25、50、100 mg/kg	TrkB↑、p-PI3K↑、p-Akt↑、Bcl-2↑，Bax↓	[25]
	连翘苷	连翘	25、50、100 mg/kg	Bax/Bcl-2↓，Caspase3↓	[26]
	红景天苷	红景天	50、100 mg/kg	Bax/Bcl-2↓、Caspase-3↓	[27]

注：↑，促进；↓，抑制

H_2O_2诱导的PC12细胞模型，能有效上调Bcl-2/Bax比率，抑制Caspase-3、Caspase-9和被Caspase-3切割的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（Poly ADP-ribose polymerase，PARP）的表达水平，以此逆转线粒体膜电位的去极化并保护细胞免受凋亡[34]。此外具有滋补肝肾，育阴熄风，活血通络之效的柔肝通络汤[35]，能明显缓解梗死侧神经元细胞损伤程度，改善神经功能评分，增加Bcl-2表达，起到神经保护作用[36]。

3.3.2 补益类 四君子汤加减化裁，水煎后灌胃MCAO模型大鼠，发现大鼠脑缺血皮质组织内p-Bad（磷酸化Bad，无法进入细胞内发挥促凋亡作用）、Bcl-2、Occludin（咬合蛋白，维持细胞间屏障功能）和Claudin-5（紧密连接蛋白-5，维持血脑屏障的完整性）等蛋白的表达均增加，而Caspase-3蛋白表达有所降低[37]。此外具有益精生髓、补肾益元之功的清脑益元汤，在急性脑缺血损伤模型中，能上调缺血侧皮质区Bcl-2蛋白及mRNA表达，下调Bax蛋白及mRNA表达，有效抑制神经元凋亡，对脑缺血损伤具有保护作用[38]。肾脑复元汤联合治疗MCAO模型大鼠，大鼠神经功能缺损评分均明显降低，脑组织中Bcl-2蛋白表达增多，Bax蛋白表达减少[39]，这表明，肾脑复元汤可能通过抑制神经细胞凋亡来促进脑缺血再灌注损伤模型大鼠神经功能修复（表3）。

综上所述，中药复方能介导Bcl-2家族蛋白抗凋亡发挥防治IS的作用，并以补益气血和活血两类功效为主。

3.4 针灸

值得注意的是，针灸也在防治IS中发挥了一定的作用。以MCAO模型大鼠为实验对象，电针干预可通过乙酰化，提升Bcl-2蛋白表达和下调Caspase-3的表达水平，从而在I/R损伤中发挥脑神经保护作用[40]。而以百会、风府、大椎、命门、肾俞和太溪穴等穴位为主穴的益肾调督针法，具有补肾填精，振奋阳气，调节脏腑功能，从而改善人体的精神意识思维活动。在干预模型24、72 h后，发现皮质区细胞凋亡率均明显下降，各时间点Bcl-2蛋白表达明显升高，Bax、Caspase-9、Caspase-3蛋白表达均明显降低[41]。这表明电针或传统针灸都能一定程度上介导Bcl-2家族蛋白发挥防治IS的效果。

4 小结与展望

近年来，IS在老年人群的发病率高居不下，因其病理机制的复杂性，临床上尚无根治方法，但本文揭示的Bcl-2调控凋亡网络为突破治疗瓶颈提供了新方向。

该文通过对近5年来相关研究报道进行整理和归纳发现，共有12种中药活性成分，2种中药提取物以及7种中药复方，以及针灸都能够通过调控Bcl-2家族蛋白发挥抗凋亡作用延缓IS的病理进程，其作用机制主要是介导线粒体膜通透性和Ca^{2+}超载两种途径抑制细胞凋亡。尽管中医药防治IS具有多靶点、多途径的优势，但在整理归纳过程中发现，当前该领域的相关研究也存在一些问题。①相关机制研究缺乏深度，检测指标相对单一，主要集中于Bcl-2、Bax和Caspase-3 3种蛋白，对于Ca^{2+}超载介导细胞凋亡的实验研究较少；②中医药防治IS的相关研究缺乏广度，中药有效成分占比较大，以黄酮类、醌类、萜类单体为主，复方研究明显偏少，针灸更甚。

因此，对于中药调控Bcl-2家族蛋白抗凋亡防治IS的研究还需深入研究，重视新的非常规Bcl-2家族蛋白，深入研究Ca^{2+}超载途径相关机制，拓宽更多经典或创新的中药复

表3 中药复方调控Bcl-2家族蛋白抗凋亡防治IS

名称	组成	剂量	功效	机制	参考文献
补阳还五汤	生黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁	20 g/kg	补气活血通络	Bcl-2↑、Bax↓、Creb1↑	[30-32]
益气活血化浊解毒方	黄芪、川芎、石菖蒲、地龙、丹参、赤芍、黄连、郁金、茯苓、泽泻	13.75、27.5、55.0 g/(kg·d)	益气活血化浊解毒	Bcl-2↑、Bax↓、Caspase-3↓	[33]
扎冲十三昧丸	诃子、制乌头、石菖蒲、木香、麝香、珊瑚、肉豆蔻、丁香、沉香、磁石、甘草	90、180、360 mg/(kg·d)	疏经活血消肿止痛	Bcl-2/Bax↑、Caspase-3↓、Caspase-9↓、PARP↓	[34]
柔肝通络汤	桑椹、制首乌、枸杞子、丹参、当归尾、赤芍、山楂、葛根、地龙	2.8、1.4、0.7 g/100 g	补益肝肾育阴熄风活血通络	Bcl-2↑	[35-36]
四君子汤	白参、黄芪、山药、茯苓、白术、薏苡仁、炙甘草	14.76、7.38、3.69 g/(kg·d)	补中益气健脾益胃	Bcl-2↑、p-Bad↑、Claudin-5↑、Occludin↑、Caspase-3↓	[37]
清脑益元汤	水牛角、赤芍、川牛膝、红景天、参三七、肉苁蓉、紫河车、干地黄、制首乌、水蛭	1.4 mL/100 g	补气养血回阳救逆益气生脉	Bcl-2及mRNA↑、Bax及mRNA↓	[38]
肾脑复元汤	熟地黄、当归尾、山茱萸、赤芍、牡丹皮、黄芪、红景天、地龙、山药	1.3 mL·100 g^{-1}·d^{-1}	补肾益气填髓	Bcl-2↑、Bax↓	[39]

注：↑，促进；↓，抑制

方，进行更多大规模的基础和临床研究，以期为IS的防治带来更好的方法与前景。

参 考 文 献

[1] Feske SK. Ischemic stroke[J]. Am J Med，2021，134(12)：1457-1464.

[2] Qin C，Yang S，Chu YH，et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke：molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther，2022，7(1)：215.

[3] Zhao YF，Zhang XJ，Chen XY，et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke：From mechanisms to treatment(Review)[J]. Int J Mol Med，2022，49(2)：15.

[4] Green DR. The mitochondrial pathway of apoptosis part Ⅱ：the BCL-2 protein family[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol，2022，14(6)：a041046.

[5] Kaloni D，Diepstraten ST，Strasser A，et al. BCL-2 protein family：attractive targets for cancer therapy[J]. Apoptosis，2023，28(1/2)：20-38.

[6] Czabotar PE，Garcia-Saez AJ. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2023，24(10)：732-748.

[7] 韩 靖. Bcl-2家族蛋白调控铁死亡机制研究[D]. 合肥：中国科学技术大学，2022.

Han J. The mechanisms of Bcl-2 family proteins in the regulation of ferroptosis[D]. Hefei：University of Science and Technology of China，2022.

[8] Wolf P，Schoeniger A，Edlich F. Pro-apoptotic complexes of BAX and BAK on the outer mitochondrial membrane[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res，2022，1869(10)：119317.

[9] Nguyen D，Osterlund E，Kale J，et al. The C-terminal sequences of Bcl-2 family proteins mediate interactions that regulate cell death[J]. Biochem J，2024，481(14)：903-922.

[10] Zhang Y，Ma JL，Liu S，et al. Ginsenoside F1 attenuates pirarubicin-induced cardiotoxicity by modulating Nrf2 and AKT/Bcl-2 signaling pathways[J]. J Ginseng Res，2023，47(1)：106-116.

[11] 黄 平. 羟基红花黄色素A调控线粒体通透性转换孔对脑缺血再灌注大鼠线粒体损伤的保护作用及机制研究[D]. 合肥：安徽中医药大学，2021.

Huang P. Protective effect and mechanism of hydroxysafflor yellow a on mitochondrial permeability transition pores against mitochondrial damage in rats with cerebral ischemia-reperfusion[D]. Hefei：Anhui University of Chinese Medicine，2021.

[12] Beigl TB，Paul A，Fellmeth TP，et al. BCL-2 and BOK regulate apoptosis by interaction of their C-terminal transmembrane domains[J]. EMBO Rep，2024，25(9)：3896-3924.

[13] 李 丽，汪梦哲，刘赛赛，等. 大豆异黄酮通过抑制Wnt/Ca^{2+}信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注引起的钙超载[J]. 南方医科大学学报，2024，44(6)：1048-1058.

Li L，Wang MZ，Liu SS，et al. Soy isoflavones alleviates calcium overload in rats with cerebral ischemia-reperfusion by inhibiting the Wnt/Ca^{2+} signaling pathway[J]. J South Med Univ，2024，44(6)：1048-1058.

[14] 江臻遥，施军平. 代谢相关脂肪性肝病治疗进展及挑战[J]. 中华肝脏病杂志，2025，33(9)：834-838.

Jiang ZY，Shi JP. Advances and challenges in the treatment of metabolic-associated fatty liver disease[J]. Chin J Hepatol，2025，33(9)：834-838.

[15] Wan H，Yang YD，Zhang Q，et al. VDAC1，as a downstream molecule of MLKL，participates in OGD/R-induced necroptosis by inducing mitochondrial damage[J]. Heliyon，2023，10(1)：e23426.

[16] Fang CN，Liu XR，Zhang FX，et al. Baicalein inhibits cerebral ischemia-reperfusion injury through SIRT6-mediated FOXA2 deacetylation to promote SLC7A11 expression[J/OL]. eNeuro，2024[epub ahead of print]. doi：10.1523/ENEURO.0174-24.2024.

[17] Duan ZD，Chen HL，Miao W，et al. Scutellarin alleviates microglia-mediated neuroinflammation and apoptosis after ischemic stroke through the PI3K/AKT/GSK3β signaling pathway[J]. J Cell Commun Signal，2024，18(2)：e12023.

[18] 吴艺舸，殷丽君，王泽乾，等. 基于生物信息学分析探讨羟基红花黄色素A通过JAK2/STAT3信号通路抑制缺血性脑卒中后神经元凋亡的机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2024，22(18)：3326-3335.

Wu YG，Yin LJ，Wang ZQ，et al. Mechanism of hydroxysafflor yellow A inhibiting neuronal apoptosis after ischemic stroke through JAK2/STAT3 signaling pathway based on bioinformatics analysis[J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis，2024，22(18)：3326-3335.

[19] Xian MH，Cai JL，Zheng KN，et al. *Aloe*-emodin prevents nerve injury and neuroinflammation caused by ischemic stroke *via* the PI3K/AKT/mTOR and NF-κB pathway[J]. Food Funct，2021，12(17)：8056-8067.

[20] Su WB，Lv MF，Wang DY，et al. Tanshinone IIA alleviates traumatic brain injury by reducing ischemia-reperfusion *via* the miR-124-5p/FoxO1 axis[J]. Mediators Inflamm，2024，2024：7459054.

[21] Zhou JJ，Ye W，Chen L，et al. Triptolide alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury *via* regulating the Fractalkine/CX3CR1 signaling pathway[J]. Brain Res Bull，2024，211：110939.

[22] Peng TM，Li S，Liu LL，et al. Artemisinin attenuated ischemic stroke induced cell apoptosis through activation of ERK1/2/CREB/BCL-2 signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. Int J Biol Sci，2022，18(11)：4578-4594.

[23] Kang JB，Son HK，Park DJ，et al. Modulation of thioredoxin by chlorogenic acid in an ischemic stroke model and glutamate-exposed neurons[J]. Neurosci Lett，2024，825：137701.

[24] Yang R，Hu N，Liu TY，et al. Salvianolic acid A provides neuroprotective effects on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats *via* PKA/CREB/c-Fos signaling pathway[J]. Phytomedicine，2024，124：155326.

[25] Li Y，Xiang LL，Wang C，et al. Protection against acute cerebral ischemia/reperfusion injury by Leonuri Herba Total Alkali *via* modulation of BDNF-TrKB-PI3K/Akt signaling pathway in rats[J]. Biomed

Pharmacother，2021，133：111021.

[26] Chen S，Zhang S，Wu HG，et al. Protective effect of phillyrin against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats and oxidative stress-induced cell apoptosis and autophagy in neurons[J]. Bioengineered，2022，13(3)：7940-7950.

[27] Li FY，Mao QQ，Wang JY，et al. Salidroside inhibited cerebral ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and apoptosis *via* Nrf2/Trx1 signaling pathway[J]. Metab Brain Dis，2022，37(8)：2965-2978.

[28] Luo Y，Chen P，Yang LP，et al. Effect of ethanol extract of Gastrodiae Rhizoma on mitochondrial dysfunction in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Zhongguo Zhongyao Zazhi，2022，47(20)：5564-5573.

[29] Wang G，Tang XE，Zhao FY，et al. Total saponins from *Trillium tschonoskii* Maxim promote neurological recovery in model rats with post-stroke cognitive impairment[J]. Front Pharmacol，2023，14：1255560.

[30] 尹美娟，刘真一，靳晓飞，等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注大鼠线粒体氧化损伤和 PKCε-Nampt 通路的影响[J]. 中成药，2024，46(1)：79-86.

Yin MJ，Liu ZY，Jin XF，et al. Effects of Buyang Huanwu Decoction on mitochondrial oxidative damage and PKCε-Nampt pathway in rats following cerebral ischemia-reperfusion[J]. Chin Tradit Pat Med，2024，46(1)：79-86.

[31] Mo JY，Liao WG，Du JY，et al. Buyang Huanwu decoction improves synaptic plasticity of ischemic stroke by regulating the cAMP/PKA/CREB pathway[J]. J Ethnopharmacol，2024，335：118636.

[32] 黄志强，曹朝霞，崔晓娟，等. 补阳还五汤治疗气虚血瘀证急性缺血性脑卒中的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志，2022，42(1)：24-28.

Huang ZQ，Cao ZX，Cui XJ，et al. Clinical application and mechanism of Buyang Huanwu decoction in acute ischemic stroke patients with qi deficiency blood stasis syndrome[J]. Chin J Integr Tradit West Med，2022，42(1)：24-28.

[33] 孙玲玲. 益气活血化浊解毒方对 MCAO 大鼠神经细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 表达的影响[D]. 石家庄：河北中医药大学，2023.

Sun LL. Effects of Yiqi Huoxue Huazhuo Jiedu Formula on neuronal apoptosis and expression of Bcl-2，Bax and Caspase-3 in MCAO rats[D]. Shijiazhuang：Hebei University of Chinese Medicine，2023.

[34] Hu HQ，Sun YF，Yang Z，et al. Zhachong Shisanwei pill drug-containing serum protects H_2O_2-Induced PC12 cells injury by suppressing apoptosis，oxidative stress *via* regulating the MAPK signaling pathway[J]. Front Pharmacol，2024，15：1445597.

[35] 彭 舟. 柔肝通络汤治疗脑梗死后痉挛性瘫痪阴虚血瘀证的临床观察[D]. 长沙：湖南中医药大学，2021.

Peng Z. Clinical observation on the treatment of spastic paralysis after cerebral infarction with Rougan Tongluo decoction[D]. Changsha：Hunan University of Chinese Medicine，2021.

[36] 杨 颖，龙华君，刘 雨，等. 柔肝通络汤对脑缺血再灌注损伤大鼠 Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 中国中医急症，2021，30(1)：48-51，70.

Yang Y，Long HJ，Liu Y，et al. Effect of Rougan Tongluo decoction on the expression of bcl-2 protein in rats with cerebral ischemia reperfusion injury[J]. J Emerg Tradit Chin Med，2021，30(1)：48-51，70.

[37] 陈佳敏，李 花，刘旺华，等. 健脾补土方对脑缺血再灌注大鼠缺血侧皮质 Claudin-5、Occludin、p-BAD、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. 环球中医药，2023，16(4)：653-660.

Chen JM，Li H，Liu WH，et al. The Effect of Spleen-strengthening Decoction on Claudin-5，Occludin，p-Bad，Bcl-2，Caspase-3 protein expression in ischemic cortex of cerebral ischemia/reperfusion rats[J]. Glob Tradit Chin Med，2023，16(4)：653-660.

[38] 俞 睿，祝美珍，刘倩菁，等. 清脑益元汤对脑缺血损伤大鼠缺血侧皮质区神经细胞凋亡及凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax 表达的影响[J]. 中国老年学杂志，2021，41(4)：825-830.

Yu R，Zhu MZ，Liu QJ，et al. Effect of QingnaoYiyuan decoction on neuronal apoptosis and expression of apoptosis-related proteins Bcl-2 and Bax in ischemic cortex of rats with cerebral ischemia injury[J]. Chin J Gerontol，2021，41(4)：825-830.

[39] 汪辛强，何 飘，文爱珍，等. 肾脑复元汤联合 hUC-MSCs 移植对脑缺血再灌注损伤模型大鼠神经细胞凋亡的影响[J]. 亚太传统医药，2024，20(9)：18-23.

Wang XQ，He P，Wen AZ，et al. The impact of Shennao Fuyuan decoction combined with hUC-MSCs transplantation on neuronal apoptosis in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury model[J]. Asia Pac Tradit Med，2024，20(9)：18-23.

[40] 田中华，董永书，刘换焕. 益肾通督针法治疗中风后认知障碍的疗效及对 MMSE、MoCA 评分的影响[J]. 中医研究，2023，36(8)：53-56.

Tian ZH，Dong YS，Liu HH. Efficacy of kidney benefiting tongdu acupuncture in the treatment of post-stroke cognitive impairment and its effect on MMSE and MoCA score [J]. Tradit Chin Med Res，2023，36(8)：53-56.

[41] 冯 卓，刘学谦，赵晓君，等. 益肾调督针法对脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能及大脑皮质凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志，2024，44(16)：3942-3949.

Feng Z，Liu XQ，Zhao XJ，et al. Effect of yishen tiaodu acupuncture on nerve function and expression of apoptosis-related proteins in cerebral cortex of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Chin J Gerontol，2024，44(16)：3942-3949.

（收稿：2025-03-01；修回：2025-03-25；录用：2025-05-19）

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

张海茜，周妍妍，张 健，等. 中医药调控 Bcl-2 家族蛋白抗细胞凋亡防治缺血性脑卒中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(11)：1465-1471.