王森雨,刘向哲,马驰远,等. HIF-1α/VEGF 信号通路在缺血性脑卒中的作用及中医药干预研究进展［J］. 中国比较医学杂志, 2025, 35(12): 141-151.
Wang SY, Liu XZ, Ma CY, et al. Role of HIF-1α/VEGF signaling and advances in understanding traditional Chinese medicine interventions in ischemic stroke［J］. Chin J Comp Med, 2025, 35(12): 141-151.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.12.015

HIF-1α/VEGF 信号通路在缺血性脑卒中的作用及中医药干预研究进展

王森雨[1,2],刘向哲[1*],马驰远[1],冉春龙[1]

(1.河南中医药大学第一附属医院脑病中心,郑州　450000;2.河南中医药大学第一临床医学院,郑州　450046)

【摘要】 缺血性脑卒中是常见的重大慢性疾病之一。HIF-1α/VEGF 信号通路是介导血管生成的重要通路。缺血性脑卒中发生后,HIF-1α/VEGF 可通过调节血管新生、神经发生、氧化应激、炎性反应和细胞自噬以发挥治疗作用,其作用机制具有双相性特点。中医药可以靶向调控 HIF-1α/VEGF 通路,进而改善氧化应激、炎性反应、细胞自噬及凋亡,促进缺血区血管生成,治疗缺血性脑卒中。故本文以 HIF-1α/VEGF 信号通路为切入点,系统阐述了 HIF-1α/VEGF 信号通路在缺血性脑卒中中的作用机制及特点,并总结中医药靶向干预 HIF-1α/VEGF 信号通路治疗缺血性脑卒中的研究进展,以期为本病的临床治疗提供依据和参考。

【关键词】 缺血性脑卒中;HIF-1α/VEGF 信号通路;中医药;作用机制
【中图分类号】 R743.3;R285.5;R338　**【文献标识码】** A　**【文章编号】** 1671-7856 (2025) 12-0141-11

Role of HIF-1α/VEGF signaling and advances in understanding traditional Chinese medicine interventions in ischemic stroke

WANG Senyu[1,2], LIU Xiangzhe[1*], MA Chiyuan[1], RAN Chunlong[1]

(1. Encephalopathy Center, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China. 2. First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 Ischemic stroke is one of the most prevalent cerebrovascular diseases. The HIF-1α/VEGF signaling pathway is as a crucial mediator of angiogenesis and has demonstrated bidirectional effects in ischemic stroke treatment through multifaceted mechanisms involving angiogenesis, neurogenesis, oxidative stress, the inflammatory response, and autophagy. Emerging evidence indicates that traditional Chinese medicine can exert therapeutic effects on ischemic stroke by targeting the HIF-1α/VEGF pathway, effectively ameliorating oxidative stress, inflammatory reactions, cellular autophagy, and apoptosis, while promoting vascular regeneration in ischemic regions. Here, we

[基金项目]河南省科技攻关项目(242102311277);河南省中医药科研专项课题(2024ZXZX1017);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)。
[作者简介]王森雨(2000—),男,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治脑血管病。E-mail:m15516904885@163.com
[通信作者]刘向哲(1966—),男,博士,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:中医药防治脑血管病。E-mail:liuxiangzhe@163.com

review the dual-phase regulatory mechanisms and functional characteristics of the HIF-1α/VEGF signaling pathway in ischemic stroke pathogenesis and progression. Furthermore, we summarize recent advances in traditional Chinese medicine-based interventions that target this pathway to provide evidence-based theoretical support and clinical references that will help to optimize therapeutic strategies against this debilitating neurological disorder.

【Keywords】 ischemic stroke; HIF-1α/VEGF signaling pathway; traditional Chinese medicine; mechanism of action

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

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是脑血管疾病中的常见病、多发病,严重危害人民健康,在国内,脑卒中已成为患者死亡率最高的疾病,同时也是最易致残的单病种疾病,防治脑梗死是医学急需解决的难题[1]。血管开通是 IS 的常用治疗方法,包括超早期溶栓或血管内再通,但是由于其具有严格的时间窗,大部分患者往往不能及时进行治疗,进而遗留神经功能缺陷[2]。因此,探索治疗 IS 新的治疗策略是迫切需要的。

缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1α/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路与脑梗死的预后存在相关性[3]。HIF-1α/VEGF 信号通路可参与调节血管新生、氧化应激、炎性反应、细胞自噬,是治疗 IS 的关键靶点。其中,卒中后血管新生有助于恢复大脑组织的氧气和营养供应,与改善神经功能及长期预后密切相关[4,5]。中医药治疗 IS 的作用日益受到关注,相较西药治疗方案具有整体调理、标本兼治、不良反应少等优势,既有助于改善 IS 患者症状,又可提高患者生活和生存质量,本文系统梳理了 HIF-1α/VEGF 信号通路在 IS 病理进程中的作用机制,并综述了中医药通过调控该通路治疗 IS 的最新研究进展,以期为中医防治 IS 提供理论依据。

1 HIF-1α/VEGF 信号通路概述

1.1 HIF-1α 的结构及功能

HIF-1α 是一种对局部氧气浓度敏感的核心转录因子,常氧条件下,HIF-1α 结构域上脯氨酸的 402 和 564 位点被脯氨酸羟化酶(prolylhydroxylase, PHD)羟化,随后迅速降解[6]。但在神经干细胞(neural stem cells, NSCs)内,HIF-1α 可稳定表达。局部缺氧后,HIF-1α 表达显著上调,不仅参与氧化应答,还兼具神经保护与促进神经修复的双重功能[7]。HIF-1α 可嵌入到基因缺氧反应元件的核心 DNA 序列,促进下游多种基因的表达,参与多项基础生理过程和病理过程[8]。

1.2 VEGF 的结构及功能

VEGF 的分子结构为二聚体糖蛋白,它由两条序列相同的多肽链通过二硫键桥联形成[9]。目前为止,VEGF 家族包含 8 种不同亚型,亚型之间具有差异性[10]。VEGF-A 是 VEGF 家族中的主要成员,是作用最强的血管生成促进因子[11]。VEGF 通过与不同受体相结合发挥生物学效应[12]。目前已知 VEGF 存在 3 类不同的跨膜受体,其中 1 型和 2 型主要在血管内皮细胞上表达[13]。在脑血管损伤后的修复中,VEGF-A 能够特异性结合受体,进而激活下游不同信号通路,诱导新血管生成[14]。

2 HIF-1α/VEGF 信号通路在 IS 中的作用

HIF-1α/VEGF 信号通路在 IS 发生和进展的多种途径中起到关键作用,HIF-1α/VEGF 信号通路在缺氧/缺血后迅速激活,并且可通过血管生成、神经发生、炎症、氧化应激、细胞凋亡等多途径参与脑卒中的病理过程[15]。缺氧情况下,HIF-1α 与 HIF-1β 结合形成异二聚体并与 VEGF 的 5'-末端增强子区域中的缺氧反应元件结合后,激活 VEGF 转录并使其表达,减轻局灶损伤,促进神经恢复事件发生,神经恢复性事件包括神经发生和血管生成,研究认为血管和神经常常伴随发生[16]。HIF-1α/VEGF 信号通路可通过调节神经干细胞、内皮细胞、内皮祖细胞,促进卒中后的神经发生和血管生成。此外,HIF-1α/VEGF 信号通路可促进卒中后炎症因子的分泌,如肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介

素(interleukin, IL)和细胞黏附因子(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1),这些因子会加重脑细胞的损伤。细胞自噬是一种细胞内途径,通过形成自噬酶体来降解细胞质成分,从而维持细胞稳态,是细胞清除受损蛋白质和细胞器的一种方式,卒中发生后,自噬过程受到干扰,加剧脑细胞损伤,HIF-1α 可通过调节自噬功能,维持细胞稳态。缺血及再灌注损伤时,氧化应激不仅会引起细胞的凋亡,还会促进炎症因子的产生及释放,从而加重病情,形成恶性循环。HIF-1α 信号通路可通过调节脑部能量代谢,改善线粒体功能,减轻活性氧(reactive oxygen species, ROS)的累积和氧化应激。

2.1　血管新生

研究证实,血管生成是改善 IS 预后的重要因素,与患者存活率呈正相关[17]。HIF-1α 是血管重建的关键介导者,它通过上调 VEGF 等因子表达发挥作用。VEGF 与受体结合后,可传递关键血管生成信号并激活下游效应子,包括磷脂酰肌醇-3 激酶(hosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK),促进内皮细胞存活、血管通透性和迁移/增殖表型。且可通过蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)、细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, Erk)信号通路及下游因子促进血管扩展[18-20]。此外,HIF-1α/VEGF 可通过激活 Notch1 信号通路调控内皮细胞分化与迁移,促进血管新生[21]。其机制详见图 1。

2.2　神经发生

NSCs 存在于哺乳动物神经系统中,可分化为神经元、星型胶质细胞或少突胶质细胞[22]。在缺血性卒中发生之后,NSCs 在受到多种细胞因子的诱导后被激活,迁移至缺血再灌注损伤部位分化为神经元[23]。研究显示,神经元特异性缺失 HIF-1α 可改善 IS 早期神经元存活与感觉运动功能[24]。在 IS 慢性期,HIF-1α 可通过 Wnt/β-连环蛋白(catenin)信号通路刺激 NSCs 的增殖[25]。同时,VEGF 也是一种神经营养因子,可增强神经元可塑性、提高神经元生存能力、促进受损的神经元修复[26]。研究表明,通过移植过度表达 VEGF 的 NSCs,可促进宿主缺血区的血管生成,并且诱导新生神经元的迁移,促进神经发生[27]。

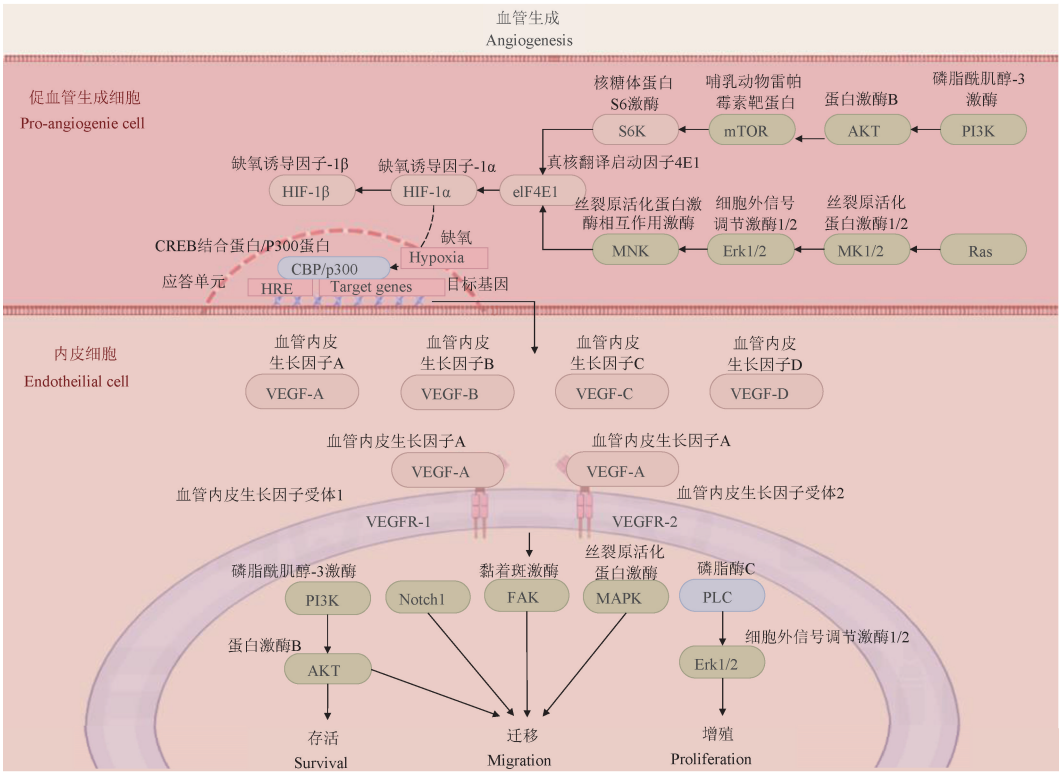

图 1　HIF-1α/VEGF 信号通路在 IS 血管新生中的作用机制

Figure 1　Mechanism of HIF-1α/VEGF signaling pathway in IS angiogenesis

2.3 氧化应激

当病灶出现缺氧时,细胞会产生 ROS。ROS 是许多生物过程中的关键信号分子,当 ROS 累积过度时,则可导致神经细胞损伤,同时,血流恢复后氧气进入局部缺血脑组织也会导致 ROS 产生,继而通过触发炎性反应直接或间接损伤细胞[28]。HIF-1α 和 HIF-1β 结合在一起形成功能性 HIF-1α 因子与基因组上的低氧反应元件(hypoxia-responsive elements, HRE)相互作用,增加糖酵解相关基因的表达,将能量代谢从氧化磷酸化转向糖酵解,降低 ROS 水平[29]。HIF-1α 还可通过调节核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路,增强抗氧化基因如血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)的表达,从而减少 ROS 的积累[30]。除此之外,HIF-1α 可抑制线粒体呼吸链复合物 I 的功能,降低电子传递链活性,激活线粒体选择性自噬,清除功能异常的线粒体,减少 ROS 释放[31]。

2.4 炎性反应

在 IS 发病后,机体免疫系统被激活并产生炎性反应,贯穿 IS 发病到组织修复的全过程,是加重 IS 损伤的主要原因之一[32]。HIF-1α 在调控炎症过程中扮演着关键角色。研究指出,HIF-1α 不仅是氧缺乏情况下的重要转录因子,也是炎症反应的调节因子。在急性期,HIF-1α 通过调节 PI3K/AKT 通路激活核因子 κB(nuclear factor-κB, NF-κB),促进促炎因子的表达,加剧炎症反应[33,34]。且各类型细胞迅速大量分泌的 VEGF 会增加毛细血管的通透性,从而进行内皮-间质转化,加剧了血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的破坏[35]。

2.5 细胞自噬

当缺血灶发生损伤时,自噬被激活,自噬既可以保护脑组织,也可加重损伤。HIF-1α 信号通路和缺氧诱导的自噬紧密相连,在缺氧的刺激下,HIF-1α 被转运到细胞核中,HIF-1α 是 B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma, Bcl)-2 和 BNIP3 的关键转录因子之一,通过附着于 Bcl-2 并释放 Beclin-1 以激活自噬[36]。此外,HIF-1α 可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(5'-AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路或抑制 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)通路,解除 mTOR 对自噬的抑制作用,从而启动自噬[37]。在脑卒中中,HIF-1α 通过激活自噬清除受损线粒体和 ROS,减轻氧化应激;但过度自噬可能导致细胞能量耗竭,加剧损伤。

此外,HIF-1α/VEGF 信号通路在卒中发生后的调节具有一定的双相性。主要体现为其在不同缺血阶段或不同病理条件下对炎症、血管通透性及修复的相反调控作用。HIF-1α 可调节星形胶质细胞分泌 IL-4 和 IL-10,在 IS 的早期阶段作为神经炎症的负调节因子,然而随着缺血性损伤的加剧和神经炎症的恶化,星形胶质细胞释放促炎细胞因子,IL-1、IL-6 等加剧神经炎症[38,39]。VEGF 在脑卒中急性期高表达,导致血管通透性增加,促进脑水肿、颅内压升高、免疫细胞聚集和炎性分子浸润,加重神经炎症,而在慢性期,VEGF 介导的血管新生改善缺血区血流情况和氧气供应[40,41]。此外,不同病灶区域中,神经元细胞内 HIF-1α、VEGF 的浓度差异也可能是引起双相性的原因[42]。

3 中医药干预 HIF-1α/VEGF 信号通路防治 IS

IS 属中医“中风病”范畴,属虚实夹杂之证。中风病最早源于《内经》,其致病因素涵盖风、火、痰、瘀、虚。而其病机则为内伤积损,中医学认为,血管属“脉”“脉管”“络脉”范畴,为气血运行的道路。脑为“元神之府”,其正常功能活动,依赖于脑络的渗灌作用。脑络纵横交错于头窍,气血通过脑络的渗灌作用温煦、濡养脑神,若气血津液运行失调,无以濡养脏腑肢体,则会导致脑卒中等缺血性疾病的发生[43]。因此,调补气机、活血化瘀是临床常用的治疗方法。HIF-1α/VEGF 参与包括血管新生在内的多项生理病理过程,与中医血的“络病”观念具有相通之处。中医药以整体观念和辨证论治为核心,多靶点、多层次为特点,在 IS 中发挥作用,因此,IS 的中医药分析对于防治 IS 具有重要意义。

3.1 中药活性成分

葛根素是葛根的主要单体成分之一,是一种异黄酮类植物雌激素。葛根素具有多种药理活性,包

括抗炎、抗氧化应激、抗凋亡、抗自噬等。LIU 等[44]研究表明葛根素可激活 SIRT1/HIF-1α/VEGF 信号通路,促进突触素(synapsin, SYN)和突触后致密蛋白(postsynaptic density protein, PSD)-95 表达,引起神经突触发生;同时葛根素可降低 IL-1β、IL-6、ICAM-1,减轻炎性反应。

山柰酚是一种天然黄酮醇,存在于山柰、杜仲、柴胡等药用植物中,具有抗氧化、抗凋亡、抗炎和促进神经发生的作用。ZHANG 等[45]研究表明山柰酚可激活自体血栓卒中大鼠模型和氧糖剥夺诱导的人脑微血管内皮细胞模型中的 HIF-1α/VEGF-A/Notch1 信号通路,增强微血管内皮细胞存活、增殖、迁移,同时上调紧密连接蛋白(tight junction proteins, TJPs)的表达来促进新生血管结构重塑。

川陈皮素是一种黄酮类化合物,存在于陈皮、青皮、佛手中,具有抗炎、抗凋亡的药理作用。杨华等[46]研究表明川陈皮素可有效地下调大鼠的 HIF-1α 表达、上调 VEGF,抑制细胞程序性死亡,降低缺血再灌注损伤,并存在效量关系。王敏等[47]提出川陈皮素还具有促进 Bcl-2 表达以及抑制 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, BAX)、天冬氨酸蛋白水解酶-3(cleaved Caspase-3)表达的作用。

黄芪甲苷为从中草药黄芪中提纯而来的小分子皂苷,具有抗衰老、免疫调节、抗炎和抗氧化神经保护活性。LIANG 等[48]研究表明黄芪甲Ⅳ苷可通过微小 RNA(microRNA, miRNA)-210 激活 HIF-1α/VEGF/Notch 信号通路,进而促进内皮细胞增殖和迁移,促进脑卒中后的新生血管形成。

三七茎叶总皂苷为三七茎叶的主要活性成分,具有活血和止血双向调节的特点。余慧芳等[49]通过动物实验研究、关键靶点基因 GO 功能及 KEGG 富集分析发现三七茎叶总皂苷可以提高 HIF-1α 的表达,促进 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的分泌,同时又能提高 PI3K、AKT、p-AKT 的表达,促进 IS 脑血管新生。

川芎内酯是从中药川芎中提取出的内酯类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用。WU 等[50]研究表明川芎内酯可通过抑制 HIF-1α、VEGF,下调水通道蛋白(aquaporin, AQP)-4 表达,减轻因 HIF-1α/VEGF 引起的血脑屏障损伤,进而治疗 IS,且具有一定的浓度依赖。

梓醇是来源于中药地黄块根中的萜类化合物,具有神经保护、促进血管生成、抗糖尿病和抗炎的功效。WANG 等[51]研究表明梓醇可激活 HIF-1α/VEGF 信号通路,上调其下游 PI3K/AKT 和 FAK 信号通路的表达,进而促进局灶性脑缺血大鼠的血管生成。同时 VEGF 还可通过 KDR 通路促进神经干细胞的增殖和分化,治疗 IS[52]。

延胡索碱 E 是从传统中药材延胡索中分离得到的一种生物碱,具有抑制神经炎症的作用。WANG 等[53]研究表明延胡索碱 E 可通过 HIF-1α/VEGF 信号通路上调 PI3K/AKT、MAPK/ERK 信号通路,促进血管新生。

综上,中药活性成分可通过 HIF-1α/VEGF 信号通路促进血管新生及神经发生,减轻炎性反应及细胞凋亡,治疗 IS,详见表 1。

3.2 中药复方及中成药

3.2.1 中药复方

黄连解毒汤出自《肘后备急方》,由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成,具有泻火解毒的功效。LIAO 等[54]研究发现黄连解毒汤可上调 PI3K、AKT 与 Von Hippel-Lindau 蛋白,促进 HIF-1α/VEGF 信号通路,促进血管生成。

栝楼桂枝汤出自《金匮要略》,由栝楼根、白芍、桂枝、甘草、生姜、大枣组成,具有生津通脉、养阴柔筋之功效,张玉琴等[55]研究表明栝楼桂枝颗粒可以通过上调 HIF-1α 的表达,激活下游神经导向因子-1(NETRIN-1)/非协调性-5 同源蛋白 B(Unc-5 homolog B, UNC5B)信号通路,调控 VEGF 的表达,提高白细胞分化抗原 34(cluster of differentiation 34, CD34)蛋白表达水平,从而促进脑缺血再灌注损伤后的血管新生,减小脑梗死面积,改善神经功能,缓解肢体痉挛。其另一项研究表明栝楼桂枝可通过 miRNA-210 上调 HIF/VEGF 信号通路,发挥促进血管新生作用[56]。

健脾补肾活血方由黄芪、党参、白术、寄生、杜仲、怀牛膝、肉苁蓉、丹参、川芎、石菖蒲、甘草等组成,兼具扶正固本、活血通络的功效,刘雪楠等[57]研究表明健脾补肾活血方可以提高 RBMEC 细胞 HIF-1α、VEGF 表达,提高组织中封闭蛋白

表 1 中药单体调控 HIF-1α/VEGF 信号通路促进缺血性脑卒中血管新生作用机制

Table 1 Mechanism of action of traditional Chinese medicine monomer intervention on neovascularisation in ischaemic stroke by regulating HIF-1α/VEGF signaling pathway

中药活性成分 Active ingredient of Chinese medicine	化合物类型 Compound type	模型 Model	作用机制 Mechanism of action	作用靶点 Action target
葛根素[44] Puerarin	黄酮类 Lavonoid	FCI 大鼠 FCI rats	突触发生↑,炎性反应↓ Synaptic reaction ↑, inflammatory response ↓	SIRT1/HIF-1α/VEGF↑,SYN↑, PSD-95 ↑, IL-1β ↓, IL-6 ↓, ICAM-1↓
山柰酚[45] Kaempferol	黄酮类 Lavonoid	自体血栓卒中大鼠、OGD HBMEC 细胞 Autothrombotic apoplexy rats, OGD HBMEC cells	内皮细胞增殖↑,血管新生↑ Endothelial cell proliferation ↑, angiogenesis ↑	HIF-1α/VEGF-A/Notch1↑, TJPs↑
川陈皮素[46,47] Nobiletin	黄酮类 Lavonoid	MCAO 大鼠 MCAO rats	细胞凋亡↓ Apoptosis ↓	HIF-1↓,VEGF↑
		MCAO 大鼠 MCAO rats	细胞凋亡↓ Apoptosis ↓	Bcl-2 ↑, BAX ↓, cleaved Caspase-3↓
黄芪甲苷[48] Astragaloside	皂苷类 Saponins	MCAO 大鼠 MCAO rats	血管新生↑ Angiogenesis ↑	miRNA210 ↑, HIF/VEGF/Notch↑
三七茎叶总皂苷[49] Seng Leaf Triterpenes	皂苷类 Saponins	MCAO/R 大鼠 MCAO/R rats	血管新生↑ Angiogenesis ↑	HIF-1α ↑, VEGF ↑, bFGF ↑, PI3K↑,p-AKT↑,AKT↑
川芎内脂[50] Ligustilide	内酯类 Lactones	OGD BMECs	血脑屏障损伤↓ Blood brain barrier discruption↓	HIF-1α↓,VEGF↓,AQP-4↓
梓醇[51,52] Catalpol	萜类 Terpene	MCAO/R 大鼠及 OGD/R BMECs MCAO/R rats, OGD/R BMECs	血管新生↑ Angiogenesis ↑	HIF-1α/VEGF↑,PI3K/AKT↑, FAK↑
			神经发生↑ Neurogenesis ↑	VEGF-A/KDR↑
延胡索碱 E[53] Sinometumine E	生物碱 Alkaloid	HBEC-5i、HUVECs	血管新生↑ Angiogenesis ↑	HIF-1α/VEGF↑,PI3K/AKT↑, MAPK/ERK↑

注:“↑”:表示促进或上调,“↓”表示抑制或下调。

Note. “↑” indicates promotion and upward adjustment, “↓” indicates inhibition and downward adjustment.

(Claudin)-l 和 Claudin-5 的浓度,促进大鼠血管内皮细胞的增殖、迁移和分化。张伟等[58]研究表明,健脾补肾活血方可以激活 PI3K/AKT 通路,促进内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的生长和迁移,进而促进 VEGF 的表达,诱导血管内皮细胞迁移。

人参养荣汤出自《三因极一病证方论》,由人参、白术、茯苓、甘草、陈皮、黄芪、当归、白芍、熟地、五味子、桂心、远志组成,具有补益气血的作用。LIANG 等[59]研究表明人参养荣汤可通过 miRNA-210 激活 HIF/VEGF/Notch 信号通路,促进血管生成。

侯氏黑散出自《金匮要略》,是中医治疗中风的经典处方,由菊花、白术、细辛、茯苓、牡蛎、桔梗、防风、人参、矾石、黄芩、当归、干姜、川芎、桂枝组成,具有清肝化痰、养血祛风的功效。XIANG 等[60]通过动物及细胞实验验证了侯氏黑散可以激活 HIF-1α/VEGF 信号通路,促进其下游 CD31、Ang-1 等促血管生成因子的表达,并下调 Ang-2 促进血管生成,同时也可促进局部基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor 1, SDF)-1/CXC 趋化因子受体(CXC chemokine receptor, CXCR)4 的表达,激活和促进内皮细胞迁移。

3.2.2 中成药

丹灯通脑软胶囊由丹参、灯盏细辛、川芎、葛根组成,具有活血化瘀、祛风通络的功效。WANG

等[61]研究表明丹灯通脑软胶囊可上调 HIF-1α、VEGFA、Notch1 表达,上调 CD31、CD34,促进血管生成,同时可诱导 bFGF、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达,发挥神经保护作用。

丹红注射液是临床常用的中药制剂,具有活血化瘀、通经舒络的作用,可用于改善卒中后血液循环,缓解缺血再灌注损伤。许骏如等[62]研究发现在纤溶酶的基础上加用丹红注射液可上调 VEGF、Ang-2、BDNF 水平,下调 HIF-1α、肽素(copeptin)、中枢脑神经蛋白(S100β)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE),促进血管新生,改善患者脑血流灌注及脑组织低氧缺血状态,促进神经功能及日常生活能力恢复。

银杏二萜内酯葡胺注射液主要成分为银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 K 等,具有缩小梗塞范围、降低脑组织含水量等作用,王辉等[63]通过观察假手术组、模型组、尼莫地平组及不同浓度银杏二萜内酯葡胺注射液组,发现银杏二萜内酯葡胺可显著提高大鼠沉默信息调节因子 2 相关酶 1(silent information regulator 2 related enzyme 1, SIRT1)、HIF-1α、VEGF 蛋白表达量,促进 SIRT1/HIF-1α/VEGF 信号通路激活,调控细胞增殖、凋亡、能量代谢、氧化应激,维持血管内皮稳定,促进内皮重塑。

综上,中药复方及中成药成分可通过 HIF-1α/VEGF 信号通路促进血管新生及神经发生,治疗 IS,详见表 2。

表 2　中药复方/中成药调控 HIF-1α/VEGF 信号通路促进缺血性脑卒中血管新生作用机制

Table 2　Mechanism of regulation of HIF-1α/VEGF signaling pathway by Chinese herbal compound/ Chinese patent medicine to promote angiogenesis in ischemic stroke

中药复方/中成药 Chinese medicine compound/Chinese patent medicine	模型 Model	作用机制 Mechanism of action	作用靶点 Action target
黄连解毒汤[54] Huanglian Jiedu decoction	HUVECs	血管新生↑ Angiogenesis ↑	PI3K/AKT↑, HIF-1α↑, VEGF↑
	HBMECs	血管新生↑ Angiogenesis ↑	HIF-1α↑, NETRIN-1/UNC5B↑, VEGF↑, CD34↑
栝楼桂枝汤[55,56] Gualou Guizhi decoction	MCAO/R 大鼠、OGD/R HUVEC MCAO/R rats, OGD/R HUVEC	血管新生↑ Angiogenesis ↑	miRNA210↑, HIF/VEGF↑
健脾补肾活血方[57,58] Jianpi Bushen Huoxue prescription	RBMECs	内皮细胞增殖↑, 血管新生↑ Endothelial cell proliferation ↑, angiogenesis ↑	HIF-1α↑, VEGF↑, Claudin-l↑, Claudin-5↑
	EPCs	内皮细胞增殖↑, 血管新生↑ Endothelial cell proliferation ↑, angiogenesis ↑	PI3K/AKT↑, VEGF↑
人参养荣汤[59] Ginseng Yangrong decoction	OGD 大鼠 OGD rats	血管新生↑ Angiogenesis ↑	miRNA210↑, HIF/VEGF/Notch↑
侯氏黑散[60] Houshiheisan	MCAO 大鼠 MCAO rats	内皮细胞增殖↑, 血管新生↑ Endothelial cell proliferation ↑, angiogenesis ↑	HIF-1α↑, CD31↑, VEGF↑, VEGFA↑, VEGFR2↑, Ang-1↑, SDF-1↑, CXCR4↑, Ang-2↓
丹灯通脑软胶囊[61] Dan Dengtong Nao softgel capsule	MCAO/R 大鼠及 OGD/R BMECs MCAO/R rats and OGD/R BMECs	血管新生↑ Angiogenesis ↑	HIF-1α↑, VEGFA↑, Notch1↑, CD31↑, CD34↑, bFGF↑, BDNF↑

续表2

中药复方/中成药 Chinese medicine compound/Chinese patent medicine	模型 Model	作用机制 Mechanism of action	作用靶点 Action target
丹红注射液[62] Danhong Injection	AICVD 患者 Patients with AICVD	血管新生↑ Angiogenesis ↑	VEGF↑,Ang-2↑,BDNF↑,HIF-1α↓,copeptin↓,S100β↓,NSE↓
银杏二萜内酯葡胺注射液[63] Ginkgo diterpene lactone meglumine injection	MCAO 大鼠 MCAO rats	血管新生↑ Angiogenesis ↑	SIRT1↑,HIF-1α↑,VEGF↑

注:“↑”:表示促进或上调,“↓”表示抑制或下调。
Note. “↑” indicates promotion and upward adjustment, “↓” indicates inhibition and downward adjustment.

3.3 针灸

针刺、电针作为传统的中医外治法,广泛应用于 IS 的临床治疗中。XU 等[64]研究表明电针“百会”“人中”可显著降低 MCAO 大鼠血清中外泌体 miR-210,增加 HIF-1α、VEGF、Notch1 蛋白和 mRNA 的表达,并上调 CD34 蛋白的含量,且 miR-210 siRNA 或 HIF-1α 抑制剂可抑制此上调趋势,表明电针“百会”“人中”可通过 HIF-1α/VEGF 信号通路治疗 IS。

4 小结与展望

综上所述,HIF-1α/VEGF 在 IS 的发生与发展过程中有着重要的作用,参与卒中后局部血流的重建,同时 PI3K、Notch、mTOR 等通路可调节缺血区的炎性损伤、氧化应激、细胞自噬,与 IS 的预后相关。中药提取物及中药复方可靶向调节 HIF-1α/VEGF 信号通路,通过多种作用途径有效促进缺血区血管新生,具有独特优势和重要价值。同时,中医药又可以同时协同调节 PI3K/AKT/mTOR、NETRIN-1/UNC5B、Notch 等信号通路,抑制炎性反应、氧化应激、细胞凋亡,协助血管新生。

然而值得注意的是,HIF-1α/VEGF 信号通路在卒中发生后的调节具有一定的双相性。其正负效应取决于疾病阶段和持续时间。尽管 HIF-1α 最初可以促进细胞存活和适应低氧环境,但长期激活 HIF-1α 会导致炎症、血脑屏障破坏和神经元死亡。由于 HIF-1α 的双重功能,故在临床中,需要明确脑梗死疾病的分期,进行序贯动态治疗。同时,应积极探索中医药干预 IS 的优势环节,以优化中医药治疗 IS 的临床治疗策略。可通过多中心、前瞻性临床研究,联合生物标志物动态监测,分阶段(急性期、亚急性期、慢性期、后遗症期)探索中医药干预 IS 的关键时间节点,明确 IS 的宏微观证候特点及演变规律。并探索中医证候的生物学本质及中药的作用机制,为精准化、个体化治疗提供依据。

目前的中药作用机制研究尚停留在动物实验阶段,缺乏大规模、多中心的临床试验和循证医学验证,使得确定这些单体及有效成分、复方的有效量、最佳剂量、安全性不明。且中药病理机制研究并不全面,大多集中在单一信号通路,其具体作用机制需在以后研究过程中进一步完善。因此,在对中药单体、中药提取物、中药复方、中成药的研究中,可借助网络药理学、中药指纹图谱等现代技术手段深入挖掘和分析中药中发挥确切治疗作用的有效成分,使中医药更好地服务于临床。

参考文献:

[1] 《中国脑卒中防治报告 2021》编写组.《中国脑卒中防治报告 2021》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(11): 783-793.
Report on Stroke Prevention, Treatment in China Writing Group. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2021 [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2023, 20(11): 783-793.

[2] DELA PEÑA I, BORLONGAN C, SHEN G, et al. Strategies to extend thrombolytic time window for ischemic stroke treatment: an unmet clinical need [J]. J Stroke, 2017, 19(1): 50-60.

[3] CHANG Q, LIU H, ZHANG E, et al. Relationship between serum HIF-1α and VEGF levels and prognosis in patients with acute cerebral infarction combined with cerebral-cardiac

syndrome [J]. Transl Neurosci, 2023, 14(1): 20220295.

[4] GARY P, MORRIS, BRAD A, SUTHERLAND, The presence of functional blood vessels in the ischemic core provides a therapeutic target for stroke recovery. [J] Neural Regen Res, 2023, 18: 2653-2654.

[5] DURAN C L, HOWELL D W, DAVE J M, et al. Molecular regulation of sprouting angiogenesis [J]. Compr Physiol, 2017, 8(1): 153-235.

[6] ZHAO Y, XING C, DENG Y, et al. HIF-1α signaling: Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies [J]. Genes Dis, 2024, 11(1): 234-251.

[7] COWMAN S J, KOH M Y. Revisiting the HIF switch in the tumor and its immune microenvironment [J]. Trends Cancer, 2022, 8(1): 28-42.

[8] SATIJA S, KAUR H, TAMBUWALA M M, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF): fuel for cancer progression [J]. Curr Mol Pharmacol, 2021, 14(3): 321-332.

[9] 陈瑞丹. 基于调控血管新生的角度探讨中医药防治缺血性脑卒中 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(8): 111-115.
CHEN R D. Exploration of the prevention and treatment of ischemic stroke by traditional Chinese medicine from the perspective of regulating angiogenesis [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2024, 26(8): 111-115.

[10] AL KAWAS H, SAAID I, JANK P, et al. How VEGF-A and its splice variants affect breast cancer development-clinical implications [J]. Cell Oncol, 2022, 45(2): 227-239.

[11] ENGLERT-GOLON M, TOKŁOWICZ M, ŹBIKOWSKA A, et al. *HIF*1*A EPAS*1 and *VEGFA* angiogenesis and hypoxia-related gene expression in endometrium and endometrial epithelial tumors [J/OL]. J Appl Genet, 2025[2025-01-31]. https://link.springer.com/article/10.1007/s13353-025-00939-7.

[12] GEISELER S J, MORLAND C. The Janus face of VEGF in stroke [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1362.

[13] QI S, DENG S, LIAN Z, et al. Novel drugs with high efficacy against tumor angiogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 6934.

[14] STEVENS M, OLTEAN S. Modulation of receptor tyrosine kinase activity through alternative splicing of ligands and receptors in the VEGF-A/VEGFR axis [J]. Cells, 2019, 8(4): 288.

[15] 李珺媛, 姚明江, 范晓迪, 等. 缺氧诱导因子-1α 在缺血性脑卒中后神经修复中的作用及中医药干预研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4579-4583.
LI J Y, YAO M J, FAN X D, et al. Research progress on the role of hypoxia-inducible factor-1α in nerve repair after ischemic stroke and the intervention of traditional Chinese medicine [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(8): 4579-4583.

[16] 王颖花, 赵亚, 郭文文, 等. 神经干细胞应用于 CCI 创伤性脑损伤模型修复的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(6): 867-872.
WANG Y H, ZHAO Y, GUO W W, et al. Research progress of neural stem cells in repairing CCI traumatic brain injury model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(6): 867-872.

[17] KANAZAWA M, TAKAHASHI T, ISHIKAWA M, et al. Angiogenesis in the ischemic core: a potential treatment target [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(5): 753-769.

[18] DING W, SU Y, MO J, et al. Novel artemisinin derivative P31 inhibits VEGF-induced corneal neovascularization through AKT and ERK1/2 pathways [J]. Heliyon, 2024, 10(8): e29984.

[19] WANG H J, RAN H F, YIN Y, et al. Catalpol improves impaired neurovascular unit in ischemic stroke rats *via* enhancing VEGF-PI3K/AKT and VEGF-MEK1/2/ERK1/2 signaling [J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(7): 1670-1685.

[20] BHATTARAI P, YILMAZ E, CAKIR E Ö, et al. APOE-ε4-induced Fibronectin at the blood-brain barrier is a conserved pathological mediator of disrupted astrocyte-endothelia interaction in Alzheimer's disease [J/OL]. bioRxiv, 2025 [2025-01-27]. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.01.24.634732v1.

[21] BUZATU I, TACHE D E, MANEA CARNELUTI E V, et al. ELTD1 review: new regulator of angiogenesis in glioma [J]. Curr Health Sci J, 2023, 49(4): 495-502.

[22] 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.

[23] WANG L, ZHOU Y, CHEN X, et al. Long-term iTBS promotes neural structural and functional recovery by enhancing neurogenesis and migration *via* miR-551b-5p/BDNF/TrkB pathway in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Brain Res Bull, 2022, 184: 46-55.

[24] BARTECZEK P, LI L, ERNST A S, et al. Neuronal HIF-1α and HIF-2α deficiency improves neuronal survival and sensorimotor function in the early acute phase after ischemic stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(1): 291-306.

[25] QI C, ZHANG J, CHEN X, et al. Hypoxia stimulates neural stem cell proliferation by increasing HIF-1α expression and activating Wnt/β-catenin signaling [J]. Cell Mol Biol, 2017, 63(7): 12-19.

[26] UREÑA-GUERRERO M E, CASTAÑEDA-CABRAL J L, RIVERA-CERVANTES M C, et al. Neuroprotective and neurorestorative effects of epo and VEGF: perspectives for new therapeutic approaches to neurological diseases [J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(12): 1263-1276.

[27] DAUSE T J, DENNINGER J K, OSAP R, et al. Autocrine VEGF drives neural stem cell proximity to the adult hippocampus vascular niche [J]. Life Sci Alliance, 2024, 7(7): e202402659.

[28] CHEN J, BIE Y, GUAN Y, et al. Ischemic stroke induces ROS accumulation, maladaptive mitophagy, and neuronal apoptosis in minipigs [J]. J Microbiol Biotechnol, 2024, 34(12): 2648-2661.

[29] KIERANS S J, TAYLOR C T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology [J]. J Physiol, 2021, 599(1): 23-37.

[30] AMIN N, CHEN S, YE S, et al. Thymoquinone has a synergistic effect with PHD inhibitors to ameliorate ischemic brain damage in mice [J]. Phytomedicine, 2022, 104: 154298.

[31] ZHANG Y, LIU D, HU H, et al. HIF-1α/BNIP3 signaling pathway-induced-autophagy plays protective role during myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109464.

[32] LIU R, SONG P, GU X, et al. Comprehensive landscape of immune infiltration and aberrant pathway activation in ischemic stroke [J]. Front Immunol, 2021, 12: 766724.

[33] ZHANG C, WANG N, TAN H Y, et al. Targeting VEGF/VEGFRs pathway in the antiangiogenic treatment of human cancers by traditional Chinese medicine [J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(3): 582-601.

[34] YANG W, ZHANG L, CHEN S, et al. Longshengzhi capsules improve ischemic stroke outcomes and reperfusion injury *via* the promotion of anti-inflammatory and neuroprotective effects in MCAO/R rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 9654175.

[35] FAN J, LV H, LI J, et al. Roles of Nrf2/HO-1 and HIF-1α/VEGF in lung tissue injury and repair following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 7695-7707.

[36] TANG Z, ZHANG Z, LIN Q, et al. HIF-1α/BNIP3-mediated autophagy contributes to the luteinization of granulosa cells during the formation of corpus luteum [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 619924.

[37] CHUN Y, KIM J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9765.

[38] HU M H, ZHENG Q F, JIA X Z, et al. Neuroprotection effect of interleukin (IL)-17 secreted by reactive astrocytes is emerged from a high-level IL-17-containing environment during acute neuroinflammation [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 175(2): 268-284.

[39] ZHU H, HU S, LI Y, et al. Interleukins and ischemic stroke [J]. Front Immunol, 2022, 13: 828447.

[40] HU Y, ZHENG Y, WANG T, et al. VEGF, a key factor for blood brain barrier injury after cerebral ischemic stroke [J]. Aging Dis, 2022, 13(3): 647-654.

[41] RODRIGUEZ D, WATTS D, GAETE D, et al. Hypoxia pathway proteins and their impact on the blood vasculature [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9191.

[42] AMIN N, ABBASI I N, WU F, et al. The Janus face of HIF-1α in ischemic stroke and the possible associated pathways [J]. Neurochem Int, 2024, 177: 105747.

[43] 常成成, 魏聪. 从脉络学说角度探讨通络治疗脉络-血管系统病规律 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4): 487-489, 500.
CHANG C C, WEI C. Discussion of the Regularity of Tongluo method in the Treatment of Vessel collateral-Vascular System Diseases from the Perspective of Vessel collateral Theory [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2019, 25(4): 487-489, 500.

[44] LIU X, SUI X, ZHANG Y, et al. Efficacy of puerarin in rats with focal cerebral ischemia through modulation of the SIRT1/HIF-1α/VEGF signaling pathway and its effect on synaptic plasticity [J]. Heliyon, 2023, 9(5): e15872.

[45] ZHANG S, LIU C, LI W, et al. Kaempferol promotes angiogenesis through HIF-1α/VEGF-A/Notch1 pathway in ischemic stroke rats [J]. Neurochem Int, 2025, 185: 105953.

[46] 杨华, 田萌, 刘喜燕. 川陈皮素对脑梗死大鼠 HIF-1α 和 VEGF 含量及神经细胞凋亡的影响与机制 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(20): 1980-1983.
YANG H, TIAN M, LIU X Y. The effect and mechanism of nobiletin on the content of HIF-1α and VEGF and the apoptosis of neuron in rats with cerebral infarction [J]. J Clin Exp Med, 2017, 16(20): 1980-1983.

[47] 王敏, 卢怀海, 庞旭阳, 等. 川陈皮素对脑梗死缺血再灌注大鼠的保护作用及其机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(14): 2642-2647.
WANG M, LU H H, PANG X Y, et al. Protective effect of tangerine on rats with cerebral infarction and its mechanism [J]. Prog Mod Biomed, 2022, 22(14): 2642-2647.

[48] LIANG C, NI G X, SHI X L, et al. Astragaloside IV regulates the HIF/VEGF/Notch signaling pathway through miRNA-210 to promote angiogenesis after ischemic stroke [J]. Restor Neurol Neurosci, 2020, 38(3): 271-282.

[49] 余慧芳, 肖海燕, 谢皓辰, 等. 三七茎叶总皂苷促血管新生抗缺血性脑卒中的作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55

(14): 4735-4746.
YU H F, XIAO H Y, XIE H C, et al. Mechanism of total saponins in stems and leaves of *Panax notoginseng* on promoting angiogenesis and preventing ischemic stroke [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(14): 4735-4746.

[50] WU S, WANG N, LI J, et al. Ligustilide ameliorates the permeability of the blood-brain barrier model *in vitro* during oxygen-glucose deprivation injury through HIF/VEGF pathway [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 73(5): 316-325.

[51] 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.

[52] SUN S, XU Y, YU N, et al. Catalpol alleviates ischemic stroke through promoting angiogenesis and facilitating proliferation and differentiation of neural stem cells *via* the VEGF-A/KDR pathway [J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(11): 6227-6247.

[53] WANG Y, WANG S, WANG Y, et al. The natural compound sinometumine E derived from *Corydalis decumbens* promotes angiogenesis by regulating HIF-1/VEGF pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117113.

[54] LIAO F, HE D, LIU C, et al. Isolation and identification of angiogenesis-promoting components in Huanglian Jiedu decoction using live cell bio-specific extraction [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 303: 115961.

[55] 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 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.

[56] ZHANG Y Q, CAO Y J, LI Y, et al. Gualou Guizhi decoction promotes therapeutic angiogenesis *via* the miR210/HIF/VEGF pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 779-789.

[57] 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.

[58] 张伟, 刘向哲, 韩红艳, 等. 健脾补肾活血方含药血清调控 PI3K/Akt 信号通路影响大鼠内皮祖细胞功能的机制 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(1): 227-234.
ZHANG W, LIU X Z, HAN H Y, et al. Mechanism of serum containing Jianpi Bushen Huoxue recipe regulating PI3K/Akt signaling pathway and affecting the function of rat endodermal progenitor cells [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2023, 25(1): 227-234.

[59] LIANG C, ZHANG T, SHI X L, et al. Modified Renshen Yangrong decoction enhances angiogenesis in ischemic stroke through promotion of microRNA-210 expression by regulating the HIF/VEGF/Notch signaling pathway [J]. Brain Behav, 2021, 11(8): e2295.

[60] XIANG Y, YAO X, WANG X, et al. Houshiheisan promotes angiogenesis *via* HIF-1α/VEGF and SDF-1/CXCR4 pathways: *in vivo* and *in vitro* [J]. Biosci Rep, 2019, 39(10): BSR20191006.

[61] 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.

[62] 许骏如, 王培, 张蓓蓓. 纤溶酶联合丹红注射液治疗急性缺血性脑血管病患者脑血流参数及血清 HIF-1α、copeptin 水平的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2024, 32(8): 504-508.
XU J R, WANG P, ZHANG B B. Effect of Fibrinolytic enzyme combined with Danhong injection on cerebral blood flow parameters and serum HIF-1α and copeptin levels in patients with acute ischemic cerebrovascular disease [J]. J Brain Nerv Dis, 2024, 32(8): 504-508.

[63] 王辉, 宋爽, 赵建传. 银杏二萜内酯葡胺注射液对局灶性脑缺血大鼠 SIRT1/HIF-1α/VEGF 信号通路及突触可塑性的影响 [J]. 西部医学, 2021, 33(6): 823-828.
WANG H, SONG S, ZHAO J C. The effects of *Ginkgo biloba* diterpene lactone glumine injection on SIRT1/HIF-1α/VEGF signal pathway and synaptic plasticity in rats with focal cerebral ischemia [J]. Med J West China, 2021, 33(6): 823-828.

[64] XU S Y, NI S M, ZENG C L, et al. Electro-acupuncture promotes angiogenesis *via* exosomal miR-210 in the hypoxia-induced HUVECs mediated HIF-1α/VEGF/Notch 1 signal pathway [J]. Curr Neurovasc Res, 2022, 19(4): 406-417.

〔收稿日期〕2025-04-11