

中药调控HIF-1 α 介导的糖酵解重编程重塑缺血性卒中免疫微环境的研究进展^Δ

杜佳钰^{1,2*}, 王森雨^{1,2}, 白琛¹, 郝颖煦^{1,2}, 刘向哲^{1,3#} (1. 河南中医药大学第一附属医院脑病中心, 郑州 450099; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; 3. 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 郑州 450099)

中图分类号 R965;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)17-2332-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.17.20



摘要 缺血性卒中(IS)是临床高发的严重脑血管疾病。脑组织缺血缺氧可诱导细胞糖酵解代谢重编程。缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)是缺氧应答的核心转录因子。本文系统综述了HIF-1 α 介导糖酵解重编程的分子机制,阐述该代谢改变对不同免疫细胞功能状态的影响,并总结了中药干预该病理过程的研究进展。HIF-1 α 可通过调控葡萄糖转运蛋白、糖酵解限速酶及线粒体氧化抑制因子等关键基因的转录,重塑葡萄糖代谢通量,推动细胞代谢向糖酵解模式偏移。该代谢紊乱能够调控小胶质细胞、星形胶质细胞及外周浸润免疫细胞的活化状态、表型分化与功能重塑,进而参与介导IS后神经炎症反应,且多条信号通路及糖酵解代谢产物乳酸可反向调控这一代谢-免疫进程。黄芪甲苷IV、丹酚酸C、银杏叶提取物、脉络舒通丸等多种中药活性成分及中药复方可通过调控AMP活化的蛋白质激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/HIF-1 α 、HIF-1 α /丙酮酸激酶M2型、HIF-1 α /乳酸脱氢酶A等信号通路,抑制异常糖酵解、减少乳酸蓄积、恢复葡萄糖氧化代谢稳态,从而有效减轻神经免疫炎症反应,缓解缺血性脑损伤。

关键词 缺氧诱导因子1 α ;糖酵解;乳酸化修饰;代谢重编程;免疫微环境;缺血性卒中;中药

Research progress on traditional Chinese medicine remodeling the immune microenvironment in ischemic stroke by regulating HIF-1 α -mediated glycolytic reprogramming

DU Jiayu^{1,2}, WANG Senyu^{1,2}, BAI Chen¹, HAO Yingxu^{1,2}, LIU Xiangzhe^{1,3} (1. Encephalopathy Center of The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450099, China)

ABSTRACT Ischemic stroke (IS) is a serious cerebrovascular disease with high clinical incidence. Cerebral ischemia and hypoxia can induce metabolic reprogramming of cellular glycolysis. Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) serves as the core transcription factor in the hypoxic response. This article systematically reviews the molecular mechanisms of HIF-1 α -mediated glycolytic reprogramming, elaborates on the effects of this metabolic alteration on the functional status of different immune cells, and summarizes the research progress of traditional Chinese medicine (TCM) interventions in this pathological process. HIF-1 α reshapes glucose metabolic flux and shifts cellular metabolism toward glycolysis by regulating the transcription of key genes, including glucose transporters, glycolytic rate-limiting enzymes, and mitochondrial oxidative inhibitors. This metabolic disturbance can regulate the activation status, phenotypic differentiation, and functional remodeling of microglia, astrocytes, and peripherally infiltrated immune cells, thereby participating in the mediation of neuroinflammatory responses after IS. Moreover, multiple signaling pathways and the metabolite of glycolysis lactate can exert feedback regulation on this metabolic-immune process. Various

Δ基金项目 国家重点研发计划(No.2022YFC3501103);河南省科技攻关项目(No.242102311277);河南省中医“双一流”创建科学研究专项(No.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项目(No.豫卫中医函[2021]8号);河南省卫生健康委员会国家中医药传承创新中心联合共建科研专项(No.2024ZXZX1017)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治脑血管病。
E-mail:joenjoy1112@qq.com

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

active components of TCM and herbal formulas, such as astragaloside IV, salviolic acid C, *Ginkgo biloba* extract, and Mailuo shutong pills, can inhibit abnormal glycolysis, reduce lactate accumulation, and restore the homeostasis of glucose oxidative metabolism by regulating signaling pathways including AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin/HIF-1 α , HIF-1 α /pyruvate kinase M2, and HIF-1 α /lactate dehydrogenase A. Consequently, they effectively alleviate neuroimmune inflammation and attenuate ischemic brain injury.

KEYWORDS hypoxia-inducible factor-1 α ; glycolysis; lactylation modification; metabolic reprogramming; immune microenvironment; ischemic stroke; traditional Chinese medicine

缺血性卒中(ischemic stroke, IS)是临床高发的严重脑血管疾病之一,亦是全球范围内致死和致残的主要原因之一,其病理机制复杂且呈动态演变^[1]。尽管溶栓及机械取栓等再灌注策略可快速恢复脑血流,但再灌注后的炎症级联反应常导致继发性神经损伤,成为限制患者预后的重要因素^[2]。近年研究揭示,缺血后局部免疫微环境的动态变化是调控脑组织损伤与功能修复的关键环节^[3-4]。免疫细胞功能受代谢状态调控,脑缺血造成的缺氧环境可通过代谢重编程影响局部免疫应答^[5]。生理条件下,神经元依赖线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS); IS后,急性缺氧抑制OXPHOS,迫使小胶质细胞等增强糖酵解以维持能量供给^[6]。该代谢转换不仅是缺氧状态下的适应性反应,还可通过调控免疫细胞表型、炎症介质释放及代谢产物信号,参与缺血后免疫微环境的重塑^[7]。

缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是介导缺氧信号向糖酵解代谢重编程转化的重要调控因子。HIF-1 α 可通过调控糖酵解限速酶及转运蛋白的表达,重塑免疫细胞的表型与功能^[8]。因此,干预HIF-1 α 介导的糖酵解重编程以重建免疫平衡,已成为IS神经保护领域的研究热点之一^[9]。

中药具有多组分、多靶点的作用特点,有望通过靶向HIF-1 α 驱动的糖酵解代谢重编程,调控IS后继发的免疫紊乱。本文梳理了IS中HIF-1 α 介导糖酵解重编程的分子机制,阐述该代谢改变对不同免疫细胞功能状态的影响,并总结中药干预相关过程的研究进展,以期对IS的防治及相关药物研究提供参考。

1 IS中HIF-1 α 介导的糖酵解重编程与免疫调控

1.1 IS后糖酵解重编程及免疫微环境变化

IS所致的缺血缺氧可迅速扰乱脑组织能量代谢,促使缺血区细胞发生以糖酵解增强为特征的代谢重编程^[5]。糖酵解产物丙酮酸在缺氧条件下进入线粒体三羧酸循环受阻,在乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)催化下还原为乳酸^[8]。该代谢转变不仅有助于维持缺血条件下的能量供给,还可通过改变糖酵解通量及乳酸水平参与局部免疫反应调控:糖酵解活性的改变可影响小胶质细胞^[10-11]、星形胶质细胞^[12-13]的活化与表型转化,还可调控外周免疫细胞的募集、浸润及功能状态^[14-15];糖酵解产物乳酸可作为信号分子,参与小胶质细胞炎症表型的调控^[16-17]。这种以糖酵解为核心的代谢改变参与了IS后免疫微环境的重塑,并进一步影响缺血脑组织的炎症反应与损伤进程。

1.2 HIF-1 α 介导缺血脑组织糖酵解重编程的机制

在IS背景下,HIF-1 α 是介导缺氧应答及糖酵解重编程的重要转录调控因子。常氧条件下,HIF-1 α 经脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylases, PHDs)修饰后快速降解;缺血缺氧抑制了PHDs的活性,使HIF-1 α 稳定积聚并发生核转位。入核后的HIF-1 α 与HIF-1 β 形成转录复合物,通过结合缺氧反应元件,调控下游糖酵解相关基因的表达^[18-19]。

在IS的病理进程中,HIF-1 α 通过调控*GLUT1*、*HK2*及*PDK1*等关键基因的转录,介导葡萄糖代谢通量的重新分配,驱动细胞向糖酵解模式转变。在葡萄糖摄取方面,HIF-1 α 通过上调葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)的表达,提升葡萄糖的跨膜转运效率^[20]。在糖酵解关键酶调控方面,HIF-1 α 通过上调己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)、6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-二磷酸酶3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase 3, PFKFB3)等糖酵解相关分子,增强糖酵解活性^[5,21];此外,丙酮酸激酶M2型(pyruvate kinase M2, PKM2)不仅受HIF-1 α 转录调控,还可转位入核并发挥转录辅激活作用,与HIF-1 α 形成正反馈调节环路,进一步增强了糖酵解相关基因的转录^[9,22]。在丙酮酸代谢方面,HIF-1 α 通过上调丙酮酸脱氢酶激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)抑制丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)活性,从而减少丙酮酸进入三羧酸循环^[21,23];还可上调LDHA的表达,促进丙酮酸向乳酸转化^[24]。

2 不同细胞类型中糖酵解重编程的免疫调控作用

2.1 小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统的固有免疫细胞,其活化状态与功能受到糖酵解重编程的调控。在IS急性期,趋化因子样因子1(chemokine-like factor 1, CKLF1)通过抑制AMP活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)并激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/HIF-1 α 信号通路,驱动小胶质细胞代谢由OXPHOS向糖酵解转换,促进促炎因子释放,增强自身吞噬能力;持续的CKLF1刺激则可诱导代谢功能障碍与免疫耐受,导致吞噬功能下降并加重神经炎症^[10]。脑缺血早期,受损脑组织释放的损伤相关分子模式可能通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路,诱导小胶质细胞表达并分泌丝甘蛋白聚糖(serglycin, SRGN);SRGN与小胶质细胞表面分化簇44受体结合后,可激活核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路并促进p65核转位,进而上调HIF-1 α 表达,促进糖酵解重编程,驱动小胶质细胞向促炎表型

极化并加剧炎症反应和缺血性脑损伤^[11]。

乳酸可作为代谢信号分子,参与小胶质细胞炎症表型的调控。Zhang等^[16]研究发现,再灌注早期补充外源性乳酸可激活HIF-1 α ,并抑制下游C-C基序趋化因子配体7(C-C motif chemokine ligand 7, CCL7)/NF- κ B信号通路,从而促进小胶质细胞向抗炎表型极化;抑制HIF-1 α 或补充重组CCL7蛋白可逆转上述效应。Si等^[17]研究发现,IS急性期小胶质细胞中的微小RNA-125a-5p表达上调,通过抑制丝裂原活化蛋白激酶抑制因子同源物1,上调PDK3表达并降低PDH活性,促进细胞由OXPHOS向糖酵解代谢转变;乳酸堆积进一步诱导了组蛋白H3第9位赖氨酸乳酸化修饰,促进LDHA与HIF-1 α 的转录,从而形成代谢重编程与乳酸化修饰的正反馈,并促进小胶质细胞向促炎表型极化。上述研究提示,乳酸对小胶质细胞炎症表型的调控作用可能因病程阶段和乳酸来源不同而存在差异:再灌注早期补充外源性乳酸可通过激活HIF-1 α 并抑制CCL7/NF- κ B信号通路,促进小胶质细胞向抗炎表型转化;而缺血急性期内源性乳酸积聚则可诱导组蛋白乳酸化,并进一步促进LDHA和HIF-1 α 表达,形成促进糖酵解和促炎极化的正反馈。

2.2 星形胶质细胞

星形胶质细胞的糖酵解重编程同样参与IS后的炎症反应与神经损伤。Borbor等^[12]研究发现,脑缺血再灌注损伤后,星形胶质细胞内信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)活化并发生核转位,促使其糖代谢由偏向线粒体氧化利用转向乳酸生成,并伴随线粒体功能受损。该代谢重编程可进一步抑制邻近非缺血神经元的线粒体呼吸,导致谷氨酸能突触丢失。抑制STAT3可逆转上述代谢异常并减轻突触损伤,并且其保护作用与星形胶质细胞糖原储备的利用有关——炎症预处理增加糖原储备后,IS后的突触退变也相应减轻。从分子机制上看,STAT3可与HIF-1 α 共同参与下游基因的转录调控——在缺氧或炎症刺激下,活化的STAT3可促进HIF-1 α 转录,并可在细胞核内与HIF-1 α 形成转录复合物,共同调控相关靶基因的表达^[25]。Chen等^[13]研究发现,在再灌注早期,星形胶质细胞中TP53诱导的糖酵解和凋亡调节因子(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR)表达上调,可通过抑制糖酵解并促进葡萄糖进入磷酸戊糖途径,降低局部活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,进而抑制NF- κ B信号通路活化及促炎细胞因子的表达和释放。在分子机制上,特异性蛋白1(specificity protein 1, Sp1)可能介导TIGAR与HIF-1之间的调控联系:活化的Sp1可与HIF-1和p300形成转录复合物,共同促进下游基因表达^[26];Sp1还可结合TIGAR基因启动子并促进其转录^[27]。

2.3 外周浸润免疫细胞

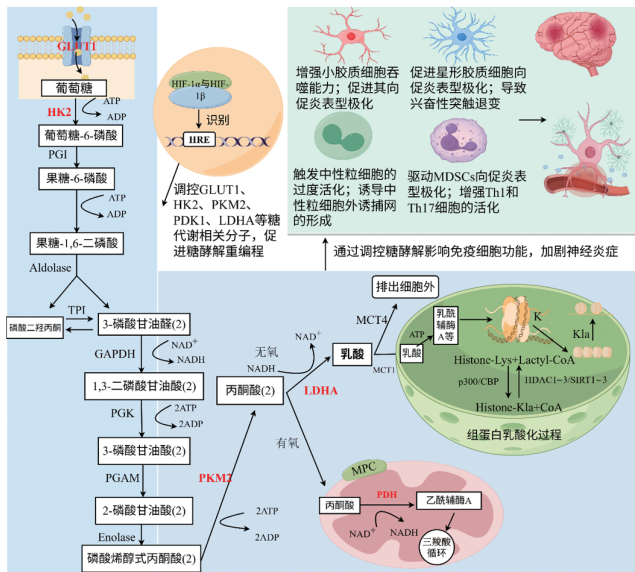
除中枢固有免疫细胞外,外周免疫细胞的糖酵解重编程也参与IS后的炎症反应与脑损伤。Dhanesha等^[14]研究发现,接受机械取栓的急性IS患者外周中性粒细胞内PKM2的表达水平显著升高;小鼠缺血再灌注模型实验进一步显示,PKM2可与STAT3相互作用并促进其磷酸化,继而激活NF- κ B信号通路,促进中性粒细胞活化、促炎细胞因子释放及中性粒细胞胞外诱捕网形成。上述变化可加重缺血再灌注后的血栓炎症反应,表现为局部脑血流下降、脑内纤维蛋白和血小板沉积增加及微血栓形成,并进一步加重脑梗死和神经功能损伤;抑制PKM2核转位则可减轻上述病理改变、缩小梗死体积并改善长期神经功能。Yan等^[15]研究发现,在IS发病初期,髓系来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)能够限制T细胞的促炎分化,发挥免疫调节与神经保护作用。然而,随着缺血后炎症反应加剧,MDSCs发生糖酵解重编程,表现为PFKFB3表达上调及乳酸蓄积;乳酸通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)信号通路,促进MDSCs向促炎表型转化,并进一步促进辅助性T细胞17(T helper 17 cell, Th17)和Th1细胞的活化与分化,从而加重缺血性脑损伤;抑制PFKFB3活性或阻断mTORC1信号通路,可抑制MDSCs的促炎转化,并维持其未成熟的免疫抑制状态。机制研究表明,mTORC1可促进HIF-1 α 的稳定和积聚,进而增强其下游靶基因的转录^[28-29]。

HIF-1 α 介导的糖酵解重编程及其对IS免疫微环境的调控机制见图1。

3 中药调控糖酵解重编程对IS免疫炎症的干预作用

黄芪甲苷IV是黄芪的主要活性成分之一,既往研究已证实其在脑缺血再灌注损伤中的抗炎与神经保护作用^[30]。Li等^[31]研究发现,在永久性大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠模型中,黄芪甲苷IV可显著促进小胶质细胞由促炎的M1表型向修复性M2表型转化;机制上,在脂多糖和干扰素- γ 联合刺激的BV2小胶质细胞模型中发现,黄芪甲苷IV通过激活AMPK,进而抑制mTOR/HIF-1 α 信号通路,并下调糖酵解关键酶HK2、PFKFB3、PKM2及代谢转运蛋白GLUT1、MCT1和MCT4的表达;在BV2细胞中,加入AMPK抑制剂可部分逆转上述过程,提示黄芪甲苷IV调控小胶质细胞极化可能依赖于AMPK介导的代谢重编程。

丹酚酸C是中药丹参的主要活性成分之一。Shen等^[32]研究发现,在脂多糖和干扰素- γ 诱导的BV2小胶质细胞模型中,丹酚酸C可抑制M1型极化,减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1 β



ATP:三磷酸腺苷;ADP:二磷酸腺苷;PGI:磷酸葡萄糖异构酶;Aldolase:醛缩酶;TPI:磷酸丙糖异构酶;GAPDH:甘油醛-3-磷酸脱氢酶;NAD⁺:氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;NADH:还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;PGK:磷酸甘油酸激酶;PGAM:磷酸甘油酸变位酶;Enolase:烯醇化酶;MCT1:单羧酸转运蛋白1;Histone-Lys:组蛋白赖氨酸残基;Lactyl-CoA:乳酰辅酶A;Histone-Kla:组蛋白赖氨酸乳酰化;CoA:辅酶A;K:赖氨酸;Kla:赖氨酸乳酰化;HDAC1~3:组蛋白去乙酰化酶1~3;SIRT1~3:沉默信息调节蛋白1~3;p300/CBP:p300/CREB结合蛋白;MPC:线粒体丙酮酸载体;HRE:缺氧反应元件。

图1 HIF-1 α 介导的糖酵解重编程及其对IS免疫微环境的调控机制(使用Figdraw绘制)

(interleukin-1 β , IL-1 β)和IL-6等促炎因子的释放,并抑制TLR4/髓样分化因子88信号通路及NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3,NLRP3)、NF- κ B抑制蛋白 α 的表达。进一步采用PKM2抑制剂IN3进行机制验证发现,IN3可降低HK2和三羧酸循环关键酶柠檬酸合酶的表达水平,并抑制M1极化及炎症反应;而丹酚酸C与IN3联合处理未产生进一步的叠加效应,提示丹酚酸C抑制小胶质细胞M1极化和炎症反应的作用可能与PKM2相关糖酵解过程有关。由于HIF-1 α 是介导PKM2翻译及核转位的关键上游因子^[9],故丹酚酸C可能通过调控HIF-1 α 介导的糖酵解重编程发挥上述作用。

三七总皂苷是中药三七的主要活性成分,主要由人参皂苷Rb₁、Rg₁、Rd、Re和三七皂苷R₁等组成,具有抗炎和神经保护作用^[33]。Gao等^[34]研究发现,在光化学法诱导的血栓性卒中小鼠模型中,三七总皂苷可抑制梗死周围组织中HIF-1 α 、PKM2及磷酸化STAT3/STAT3水平的升高,并减少活化小胶质细胞中PKM2的核表达,进而抑制小胶质细胞的活化及IL-1 β 、TNF- α 的表达。这提示三七总皂苷可能通过下调HIF-1 α /PKM2/STAT3信号通路活性,减轻小胶质细胞介导的神经炎症和缺血性脑损伤。

脉络舒通丸是由黄芪、金银花、黄柏、苍术、薏苡仁、玄参、当归、赤芍、甘草、水蛭、蜈蚣、全蝎组成的复方,具有清热解毒、化痰通络、祛湿消肿的作用^[35]。Guan等^[35]研究发现,在MCAO再灌注小鼠模型中,脉络舒通丸通过下调小鼠脑组织中HK1和HK2的表达,并上调丙酮酸脱氢酶E1组分 α 1亚基、PDHB和琥珀酰辅酶A连接酶GDP形成型 α 亚基的表达,促使丙酮酸进入三羧酸循环,减少脑组织中的乳酸蓄积;同时,NLRP3的表达下降,并伴随离子化钙结合合适配分子1及IL-1 β 、TNF- α 、IL-6水平降低,提示脉络舒通丸可能通过纠正糖代谢紊乱并抑制NLRP3炎症小体活化,减轻小胶质细胞相关神经炎症。由于HIF-1 α 是介导HK2翻译及核转位的关键上游因子^[21],故脉络舒通丸可能通过调控HIF-1 α 介导的糖酵解重编程发挥上述作用。

松果菊苷是管花肉苁蓉中的苯乙醇苷类活性成分^[36],近年来研究显示其具有促进脑缺血后神经修复的潜力。Liao等^[37]研究发现,在MCAO大鼠模型及氧糖剥夺诱导的原代星形胶质细胞模型中,松果菊苷可抑制HIF-1 α /LDHA信号通路介导的糖酵解活性,下调GLUT1、PFKFB3、PKM2和LDHA等糖酵解相关蛋白的表达,并促进星形胶质细胞由A1型向A2型偏移,从而减轻神经炎症并促进胶质瘢痕修复。

重楼皂苷VII是从中药重楼中分离得到的甾体皂苷,具有抗炎等多种生物活性^[38]。Sang等^[39]研究发现,在MCAO小鼠模型及小鼠CD4⁺T细胞体外极化模型中,重楼皂苷VII可抑制mTORC1信号通路活化,显著降低调节性T细胞(regulatory T cell,Treg)和Th17极化条件下CD4⁺T细胞的糖酵解水平,并增加线粒体ROS生成。代谢状态的改变促使Treg/Th17平衡向Treg偏移,并抑制Th17和Th1的脑内浸润,从而减轻神经炎症和脑损伤。采用mTORC1激活剂可逆转上述过程,提示mTORC1介导的T细胞糖酵解重编程可能是其发挥脑保护作用的重要机制。由于mTORC1是介导HIF-1 α 翻译及核转位的关键上游因子^[28],故重楼皂苷VII可能通过调控mTORC1/HIF-1 α 信号通路重塑外周浸润T细胞的免疫平衡。

银杏叶提取物的核心成分包括黄酮类化合物和萜类内酯,可改善急性IS患者的卒中后认知及整体功能障碍^[40]。Hui等^[41]研究发现,在MCAO小鼠及体外诱导分化的原代CD4⁺CD62L⁺T细胞中,银杏叶提取物可下调HIF-1 α 和HK2的表达,抑制Treg分化过程中的糖酵解,并促进CD4⁺T细胞向Treg分化及IL-10表达水平升高。体内实验显示,银杏叶提取物可提高MCAO小鼠肠系膜淋巴结中的Treg比例、降低Th17/Treg比值,并减轻脑梗死边缘区的炎症反应及脑缺血再灌注损伤。

4 结语

IS后HIF-1 α 介导的糖酵解重编程与免疫炎症反应密切相关,其主要机制可归纳为三方面:(1)HIF-1 α 是缺氧条件下调控糖酵解重编程的关键转录因子。缺血缺氧可促进HIF-1 α 稳定积聚并发生核转位,进而上调GLUT1、HK2、PFKFB3、PKM2、PDK1及LDHA等糖酵解相关分子的表达,增强葡萄糖摄取和糖酵解活性,促进乳酸生成,并减少丙酮酸进入三羧酸循环。(2)HIF-1 α 介导的糖酵解重编程可通过影响小胶质细胞、星形胶质细胞及外周免疫细胞的活化、表型和功能状态,参与IS后免疫炎症反应的调控。多种信号通路可通过调节HIF-1 α 及其上下游分子影响糖酵解水平,而乳酸也可作为代谢信号参与上述过程。(3)现有研究表明,多种中药活性成分及复方可通过调节AMPK/mTOR/HIF-1 α 、HIF-1 α /PKM2、HIF-1 α /LDHA等信号通路,抑制糖酵解、减少乳酸积聚或促进葡萄糖氧化代谢,进而减轻免疫炎症反应和缺血性脑损伤。上述研究提示,调控HIF-1 α 介导的糖酵解重编程可能是中药干预IS免疫炎症的重要途径。

尽管现有研究提示HIF-1 α 介导的糖酵解重编程在IS免疫炎症及中药干预中具有重要作用,但仍存在以下问题有待进一步研究:(1)糖酵解及其代谢产物在不同病程阶段和不同细胞类型中可能具有不同甚至相反的作用,因此需进一步明确HIF-1 α 介导的糖酵解重编程的时相特征和细胞特异性,并在此基础上进一步探讨不同免疫细胞之间的代谢相互作用。(2)目前部分中药研究对HIF-1 α 的作用仍主要依据上下游信号变化进行推测,未来应结合遗传学干预和药理学验证,进一步明确相关通路的因果关系;借助多组学和单细胞技术,进一步明确中药干预后不同细胞类型的代谢变化及免疫反应差异,并筛选其中的关键调控环节。(3)现有证据仍以动物和细胞实验为主,临床研究相对不足,今后应进一步开展临床样本验证和高质量干预研究,并探索HIF-1 α 及糖酵解相关分子作为患者分层和疗效评价标志物的可行性,从而推动相关中药干预策略的临床转化。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

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

[2] 李光硕,赵性泉.《中国急性缺血性卒中诊治指南2023》解读[J]. *中国卒中杂志*, 2024, 19(8):956-961.

[3] Li Z D, Li M, Fang Z, et al. Immunological mechanisms and therapeutic strategies in cerebral ischemia-reperfusion injury: from inflammatory response to neurorepair[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(17):8336.

[4] Shichita T, Ooboshi H, Yoshimura A. Neuroimmune mechanisms and therapies mediating post-ischaemic brain injury and repair[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(5):299-312.

[5] Hu T Y, Liu C H, Lei M, et al. Metabolic regulation of the immune system in health and diseases: mechanisms and interventions[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):268.

[6] Zhang G M, Zhao A L, Zhang X L, et al. Glycolytic reprogramming in microglia: a potential therapeutic target for ischemic stroke[J]. *Cell Signal*, 2024, 124:111466.

[7] Li X T, Fang C C, Li Y N, et al. Glycolytic reprogramming during microglial polarization in neurological diseases[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1648887.

[8] Park S G, Lee J Y, Seo H, et al. Modulation of immune responses by metabolic reprogramming: the key role of immunometabolism[J]. *Immune Netw*, 2025, 25(1):e15.

[9] Zhang J Y, Lin F, Xu Y, et al. Lactylation and ischemic stroke: research progress and potential relationship[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(5):5359-5376.

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

[11] Qian Y, Yang L X, Chen J, et al. SRGN amplifies microglia-mediated neuroinflammation and exacerbates ischemic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1):35.

[12] Borbor M, Yin D P, Brockmeier U, et al. Neurotoxicity of ischemic astrocytes involves STAT3-mediated metabolic switching and depends on glycogen usage[J]. *Glia*, 2023, 71(6):1553-1569.

[13] Chen J Y, Zhang D M, Feng X, et al. TIGAR inhibits ischemia/reperfusion-induced inflammatory response of astrocytes[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 131:377-388.

[14] Dhanesha N, Patel R B, Doddapattar P, et al. PKM2 promotes neutrophil activation and cerebral thromboinflammation: therapeutic implications for ischemic stroke[J]. *Blood*, 2022, 139(8):1234-1245.

[15] Yan J W, Li A Q, Chen X L, et al. Glycolysis inhibition ameliorates brain injury after ischemic stroke by promoting the function of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 179:106208.

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

[17] Si W Y, Yang C L, Wei S L, et al. Therapeutic potential of microglial SMEK1 in regulating H3K9 lactylation in cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1):1701.

- [18] Shi Y, Gilkes D M. HIF-1 and HIF-2 in cancer: structure, regulation, and therapeutic prospects[J]. Cell Mol Life Sci, 2025, 82(1):44.
- [19] Yuan X Y, Ruan W, Bobrow B, et al. Targeting hypoxia-inducible factors: therapeutic opportunities and challenges[J]. Nat Rev Drug Discov, 2024, 23(3):175-200.
- [20] Ralph G S, Parham S, Lee S R, et al. Identification of potential stroke targets by lentiviral vector mediated overexpression of HIF-1 α and HIF-2 α in a primary neuronal model of hypoxia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24(2):245-258.
- [21] Madai S, Kilic P, Schmidt R M, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor pathway protects against acute ischemic stroke by reprogramming central carbon metabolism[J]. Theranostics, 2024, 14(7):2856-2880.
- [22] Ting K K Y. Revisiting the role of hypoxia-inducible factors and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in regulating macrophage inflammation and metabolism[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14:1403915.
- [23] Hernández M I, Zugaza J L, Martín A. Hypoxia-inducible factor-1: a new neuroprotective agent for the treatment of hyperglycemia after stroke[J]. Neural Regen Res, 2026, 21(9):4061-4067.
- [24] Mitroshina E V, Vedunova M V. The role of oxygen homeostasis and the HIF-1 factor in the development of neurodegeneration[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9):4581.
- [25] Dinarello A, Betto R M, Diamante L, et al. STAT3 and HIF1 α cooperatively mediate the transcriptional and physiological responses to hypoxia[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1):226.
- [26] Formisano L, Guida N, Valsecchi V, et al. Sp3/REST/HDAC1/HDAC2 complex represses and Sp1/HIF-1/p300 complex activates NCX1 gene transcription, in brain ischemia and in ischemic brain preconditioning, by epigenetic mechanism[J]. J Neurosci, 2015, 35(19):7332-7348.
- [27] Sun M L, Li M, Huang Q, et al. Ischemia/reperfusion-induced upregulation of TIGAR in brain is mediated by SP1 and modulated by ROS and hormones involved in glucose metabolism[J]. Neurochem Int, 2015, 80:99-109.
- [28] Cheng S C, Quintin J, Cramer R A, et al. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity[J]. Science, 2014, 345(6204):1250684.
- [29] Hudson C C, Liu M, Chiang G G, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression and function by the mammalian target of rapamycin[J]. Mol Cell Biol, 2002, 22(20):7004-7014.
- [30] Liang Y T, Chen B Q, Liang D, et al. Pharmacological effects of astragaloside IV: a review[J]. Molecules, 2023, 28(16):6118.
- [31] Li M C, Jia J T, Wang Y X, et al. Astragaloside IV promotes cerebral tissue restoration through activating AMPK-mediated microglia polarization in ischemic stroke rats[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 334:118532.
- [32] Shen H P, Pei H Y, Zhai L P, et al. Salvianolic acid C improves cerebral ischemia reperfusion injury through suppressing microglial cell M1 polarization and promoting cerebral angiogenesis[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110:109021.
- [33] Duan Z D, Jia W J, Wang J X, et al. Exploring the mechanism of *Panax notoginseng* saponin in inhibiting the inflammatory response of microglia in cerebral ischemia based on network pharmacology[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2024, 56(10):1566-1570.
- [34] Gao J L, Yao M J, Zhang W, et al. *Panax notoginseng* saponins alleviates inflammation induced by microglial activation and protects against ischemic brain injury via inhibiting HIF-1 α /PKM2/STAT3 signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155:113479.
- [35] Guan Y X, Pan L H, Niu D J, et al. Mailuo Shutong pills inhibit neuroinflammation by regulating glucose metabolism disorders to protect mice from cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 335:118621.
- [36] Huang W Q, Yan Y R, Tian W S, et al. Complete pathway elucidation of echinacoside in *Cistanche tubulosa* and de novo biosynthesis of phenylethanoid glycosides[J]. Nat Commun, 2025, 16(1):882.
- [37] Liao Y C, Yang L, Guo C, et al. Echinacoside targets the HIF-1 α /LDHA axis to modulate A1/A2 astrocyte differentiation and promote glial scar repair following ischemic stroke[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 353:120375.
- [38] Zhou J, Liao B B, Miao J L, et al. *Paris spp* (liliaceae): a review of its botany, ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacological activities, and practical applications[J]. Front Pharmacol, 2025, 16:1570818.
- [39] Sang Q L, Kang C Y, Liu D X, et al. Polyphyllin VII ameliorates neuroinflammation and brain injury via modulating Treg/Th17 balance in a mouse model of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt.2):113423.
- [40] Cui M, You T Y, Zhao Y W, et al. *Ginkgo biloba* extract EGb 761[®] improves cognition and overall condition after ischemic stroke: results from a pilot randomized trial[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1147860.
- [41] Hui W Y, Huang W, Zheng Z G, et al. *Ginkgo biloba* extract promotes Treg differentiation to ameliorate ischemic stroke via inhibition of HIF-1 α /HK2 pathway[J]. Phytother Res, 2023, 37(12):5821-5836.

(收稿日期:2026-04-14 修回日期:2026-08-22)

(本文责编:邹丽娟)