

醒脑静对中风后认知功能障碍的疗效及机制

卞茂成 范益博

(上海市浦东新区人民医院急诊科, 上海, 201200)

摘要 目的: 观察醒脑静治疗中风后老年患者认知障碍的疗效, 并探讨其基于脑脊液中 PI3K/AKT 信号通路的作用机制。方法: 选取 2016 年 1 月至 2016 年 6 月收住我科的诊断为“中风”的老年患者 90 例, 随机分成对照组和治疗组, 各 45 例。2 组均使用常规治疗, 治疗组注射醒脑静注射液 20 mL, 对照组注射等量生理盐水。在治疗后 1 d 及治疗后 3、7 d 使用恢复质量评估 (Physician Quality Reporting System, PQRS) 量表新认知评价体系评估患者的认知功能水平。利用蛋白免疫印迹法 (Western blotting) 检测治疗前 (T0)、治疗后 1 个月 (T1)、2 个月 (T2)、3 个月 (T3) 和 4 个月 (T4) 不同时间点脑脊液中 PI3K、AKT、pAKT、Bcl、Bax 的浓度。结果: 1) 治疗后 2 组患者认知功能均出现降低, 对照组变化较治疗组明显, 2 组患者治疗后 7 d 的 MMSE 评分恢复正常, 而 PQRS 评分则显示患者仍存在认知功能缺损。2) PQRS 评分显示, 对照组治疗后发生 OCD 15 例 (33.3%), 治疗组治疗发生 OCD 9 例 (20%); MMSE 评分显示, 对照组治疗后发生 OCD 15 例 (33.3%), 治疗组治疗后发生 OCD 9 例 (20%)。PQRS 评分显示 OCD 发生率明显高于 MMSE 评分 ($P < 0.05$)。3) Western blotting 结果显示: 与 T0 相比, 2 组 T1、T2、T3 及 T4 时间点 PI3K、pAKT、bcl 水平明显降低, 而 bax 水平明显升高, 其中各时间点对照组各标志性蛋白水平变化的趋势较治疗组明显 ($P < 0.05$)。结论: 醒脑静对老年中风患者中风后认知功能的恢复作用显著, 此机制可能与介导 PI3K/AKT 信号通路的标志性蛋白表达水平有关。

关键词 醒脑静; 认知功能; 中风; PI3K/AKT 信号通路

Clinical Efficacy and Mechanism of Xingnaojing on Cognitive Function on Elderly Patients after Stroke

Bian Maocheng, Fan Yibo

(Emergency Department of Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201200, China)

Abstract Objective: To observe Xingnaojing on cognitive function in elderly patients after stroke, and to discuss the effect on PI3K/AKT signal pathway in the cerebrospinal fluid. **Methods:** A total of 90 cases of elderly patients after stroke in our hospital during January 2016-June 2016 were included into the study. According to the random principle, they were divided to observation group and the control group. On 1 d before, 3 d and 7 d after treatment, through recovery Physician Quality Reporting System (PQRS) the new cognitive evaluation system, cognitive function levels of the patients were accessed. The PI3K, AKT, pAKT, Bcl, and Bax concentration changes were detected by Western blotting before treatment (T0), after treatment 1 month (T1), 2 month (T2), 3 month (T3), 4 month (T4), in the different time points in cerebrospinal fluid. **Results:** 1) cognitive function the two groups both reduced, the changes of control group were more obviously than the observation group, MMSE scores went back to normal in both of the two groups 7 d after treatment, while the PQRS scores showed that the patients still had cognitive function defects. 2) PQRS scores showed that the incidence of postoperative OCD was 15 cases (33.3%) in control group and 9 cases (20%) in observation group; MMSE scores showed that the incidence of postoperative OCD was 15 cases (33.3%) in control group and 9 cases (20%) in observation group; PQRS score showed the OCD incidence was significantly higher than MMSE scores. 3) Western blotting results showed that the concentration of PI3K, pAKT, Bcl decreased in the two groups of T1, T2, T3, and T4 compared with the T0, while the Bax levels rose. The iconic protein concentration change trend of every time point of the control group was more obviously than the observation group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The effect of Xingnaojing on cognitive function in elderly patients before or after Stroke is clear, the impact mechanism may be related to the mediation on iconic protein expression levels of PI3K/AKT signal pathway.

Key Words Xingnaojing; Cognitive function; Stroke; PI3K/AKT signaling pathway

中图分类号: R255.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.032

中风或称为“脑卒中”, 在老年人中常见, 是神经内科最常见的急危重症之一, 通常可表现为口角

歪斜、偏身感觉障碍、半身不遂等, 最严重的可因中枢神经系统受损后使脑细胞受损, 造成脑水肿而使

患者出现意识障碍或称认知功能障碍 (Obsessive-Compulsive Disorder, OCD) ^[1]。作为最影响患者生活质量的一个并发症,具体可表现为社会交往能力减弱、表达能力退化、记忆力减退、认知水平及技巧减弱等等。认知在医学心理学可定义为人体有目的地对外界事物进行感知和认识,获取相关信息,从而解决问题,这个过程可形成对事物的认识或经验,这样的心理行为过程称之为认知^[2]。认知功能障碍即感知外界事物过程中出现错误感知或混乱感知,其可严重影响患者生活、工作和对社交能力,同时给家庭和社会带来沉重的经济负担和资源浪费^[3]。

目前认为 OCD 的发病机制尚不十分明确,有临床研究^[4]认为其与年龄、炎性反应水平、脑水肿程度、脑神经元放电等因素密切相关。近年来,在一项多中心大样本的调查研究发现,对中风患者早期使用醒脑静,有通窍醒脑的功效,对促进老年患者认知功能的恢复疗效显著,因此 OCD 的发生率的降低与醒脑静使用情况的关系是目前临床探讨的热点问题^[5]。近年研究发现 PI3K/Akt 通路的激活可维持神经元细胞的活性,参与调节中枢神经系统的凋亡和自噬管理着细胞的存活,并和机体的神经系统的学习和记忆等多种生理功能有莫大关联^[6-7]。因此我们大胆提出假设:醒脑静对 OCD 程度的影响,是否是通过 PI3K/Akt 信号通路进行关联?在此基础上,本研究拟通过观察醒脑静的使用对中风后老年患者认知功能及脑脊液中 PI3K/Akt 信号通路中标志性蛋白的变化,以期寻找适宜的药物以缓解老年患者术后 OCD 的程度,为目前热门的临床诊疗提供切实可行的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2016 年 6 月收住我科的诊断为“中风”的老年患者 90 例,其中,男 48 例,女 42 例,年龄 60 ~ 80 岁,平均年龄 (65.2 ± 5.52) 岁,住院天数 7 ~ 15 d,平均住院天数 (7 ± 2.3) d。所有患者诊断均采用 1996 年 1 月国家中医药管理局脑病急症协作组公布的《中风病诊断标准》^[8]。所有患者均符合上述诊断并符合单盲原则,均无认知功能障碍,简易智能量表 (MMSE) 评分 ≥ 22 分;无合并明显心、脑、肾等重大脏器疾病;无精神异常史,无服用镇静催眠药物史,无药物过敏史;无脊柱畸形精神疾病史及家族史^[9]。本研究符合伦理委员会准则并医患双方知情同意,签署书面资料。将这 90 例患者随机分成对照组 (给予降颅内压药物、吸氧、营养脑神经药、补液等常规治疗) 和治疗组

(在对照组常规治疗基础上加用醒脑静),每组 45 例。2 组患者在性别、年龄、病程、受教育程度方面的比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者一般情况比较

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程
治疗组	24/21	64.3 ± 4.6	10.9 ± 1.8
对照组	24/21	66.6 ± 5.8	10.3 ± 2.5
χ^2	3.24	3.19	3.22
P	0.050	0.190	0.750

1.2 治疗方法 2 组患者属脑梗死者予以吸氧,抗血小板聚集,补充血容量,改善微循环,预防或控制感染,清除自由基,神经细胞营养剂,吸氧,降低颅内压及对症治疗。2 组患者有高血压、糖尿病,高脂血症的按常规治疗。治疗组在对照组基础上联合醒脑静治疗,20 mL 醒脑静注射液在 250 mL 10% 生理盐水溶液中稀释后静脉滴注。1 次/d,治疗 2 周。对照组单纯予以生理盐水 250 mL 静脉注射,2 组患者均在 1 min 之内推注完毕,2 h 内滴完,1 次/h,10 ~ 14 d 为 1 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 恢复质量评估 (PQRS) 量表评分 在治疗前后使用 PQRS 量表新认知评价体系评估患者的认知功能水平,包括定向力、复述数字 (正序/倒序)、回忆语句、组词能力^[10]。以治疗后评分-治疗前评分的差值为评定标准,定向力 ≥ 0 分;正序复述数字 ≥ -2 分;倒序复述数字 ≥ -1 分;回忆词语 ≥ -3 分及组词 ≥ -3 分^[10]。出现上述 5 项中的任何一项即认为出现 OCD。

1.3.2 MMSE 量表评分 该量表包括时间、空间定向力、迟记忆力、注意力及计算力,语言表达力等,总分为 30 分, < 23 分为认知功能缺陷^[11]。

1.3.3 脑脊液中 PI3K/Akt 信号通路标志性蛋白 将脑脊液标本以 3 000 r/min 4 ℃ 离心 10 min,收集上清,再根据 DAB 方法对所提蛋白液进行浓度测定,之后以 100 μL 蛋白液中加入 25 μL 的上样缓冲液于 100 ℃ 金属浴中变性,接着可按照每泳道上样量为 50 μg 蛋白,计算上样量,电泳 (4% 浓缩胶, 12% 分离胶, 120 V, 50 mA, 1.5 h) 结束后将凝胶取出,用 PVDF 膜转印,遵循胶在负极,膜在正极的原则, 50 V, 100 mA, 2 h, 5% 脱脂奶粉液的封闭 2 h, TBS 洗 3 次, 5 min/次, 分别加入 5% 脱脂奶粉按 1:1 000 稀释的抗 PI3K、p-Akt、bcl/bax 和 β-actin 抗体 (1:1 000), 4 ℃ 孵育过夜, TBS 洗 3 次, 5 min/次, 加

入碱性磷酸酶标记山羊抗兔 IgG(1:2 000)室温 2 h, TBS 洗 3 次,5 min/次^[12]。将滤膜放入配好的显色液中显色 15~30 min,计算机扫描图像,并由生物图像分析系统 Bio-Rad 公司,Model Gel Doc 2000,美国)分析处理。

1.4 统计学方法 所有结果均选择 3 个或 3 个以上数据,各实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 23.0 软件进行统计处理,计量资料比较采用 *t* 检验和单因素方差分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组认知功能评分比较 2 组治疗前 PQRS 评分及 MMSE 评分比较差异均无统计学意义(*P* 均 > 0.05),2 组治疗后 3 d、7 d PQRS 评分均明显低于治疗前(*P* 均 < 0.05),且各时间点 PQRS 评分对照组均明显低于治疗组(*P* 均 < 0.05);2 组治疗后 3 dMMSE 评分均明显低于治疗前(*P* 均 < 0.05),且对照组明显低于治疗组(*P* < 0.05),2 组治疗后 7 d MMSE 评分与治疗前比较差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后各时间点认知评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

指标	组别	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d
PQRS	对照组	57.28 ± 6.34	28.61 ± 8.66 *	38.67 ± 4.66 *
	治疗组	56.56 ± 5.56	33.46 ± 6.96 *△	45.96 ± 7.65 *△
MMES	对照组	32.16 ± 1.63	26.52 ± 1.66 *	29.34 ± 2.23
	治疗组	34.87 ± 1.24	29.27 ± 1.24 *△	31.37 ± 1.24

注:与术前 1 d 比较,**P* < 0.05;与 CSI-50 组比较,△*P* < 0.05。

2.2 2 组不同评分手段 OCD 发生率比较 PQRS 评分显示,对照组治疗后发生 OCD 15 例(33.3%),治疗组治疗发生 OCD 9 例(20%);MMSE 评分显示,对照组治疗后发生 OCD 15 例(33.3%),治疗组治疗后发生 OCD 9 例(20%)。PQRS 评分显示 OCD 发生率明显高于 MMSE 评分(*P* < 0.05)。

2.3 2 组 PI3K/AKT 信号通路标志性蛋白浓度比较 与治疗前(T0)相比,2 组治疗后第 1 个月(T1)、第 2 个月(T2)、第 3 个月(T3)及第 4 个月(T4)时间点 PI3K、pAKT、bcl 水平明显降低(*P* 均 < 0.05),而 bax 水平明显升高(*P* 均 < 0.05),其中各时间点对照组各标志性蛋白水平变化的趋势较治疗组明显(*P* < 0.05)。见图 1 及表 3。

3 讨论

随着目前国民经济快速发展,我国人口老龄化趋势越发明显,不仅高血压、糖尿病等老年病发病率升高,脑卒中发病的人数也与日俱增,脑卒中的诸多

危害不言而喻,首当其冲的是其可导致认知功能障碍,影响患者的日常生活能力、工作水平和社会交往水平,给患者家庭或者社会经济带来严重损失^[13]。脑卒中的发病机制可能包括:1)老年人神经系统神经细胞及轴突少,这是发生 COD 的主要原因,2)老年人随着年龄增大,记忆力、分辨力自身就减弱,脑细胞功能较前衰退,这也是发生 OCD 的重要原因之一^[14]。

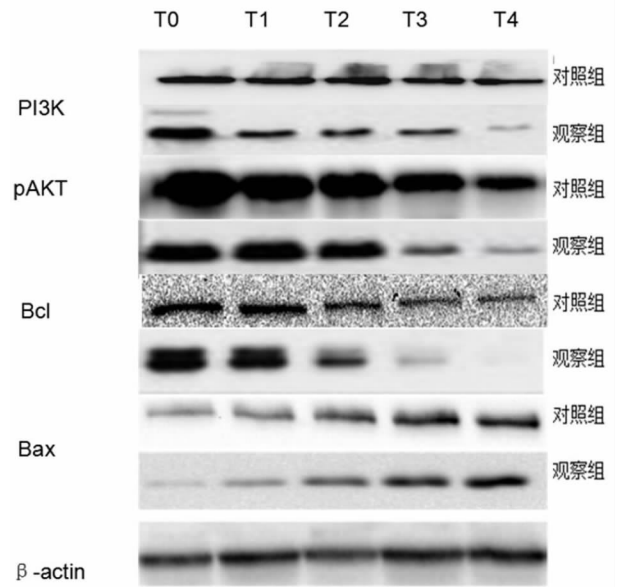


图 1 2 组 PI3K/AKT 信号通路各标志性蛋白水平

随着研究者对中风后认知功能水平改变研究的逐渐深入,认为老年人发生中风后认知障碍的机制与中枢神经退行性改变关系密切,而细胞凋亡是神经退行性改变的主要方式。而 PI3K/Akt 是经典的抗凋亡信号转导通路,它通过影响下游凋亡相关蛋白、细胞周期调节蛋白等效应分子的活化过程,在细胞的增殖、凋亡、膜泡转运和细胞的恶性转化等众多病理生理过程中起重要作用^[15]。PI3K 是磷脂激酶家族中的重要成员,具有特异的催化磷脂酰肌醇脂类物质的激酶作用,也是参与细胞内信号转导的信号分子之一,功能上是蛋白激酶 B(Akt Protein Kinase B,AKT)活化的首要调节者^[16]。在中枢神经系统病变时被证明该通路在损伤后被激活,并可以通过多种途径发挥抗凋亡作用,PI3K/Akt 信号传导调节 bcl-2 家族成员的活性,PI3K 依赖性的 Akt 的激活可以使促进细胞凋亡蛋白 Bad 磷酸化,而抑制细胞凋亡蛋白 bcl-2 发挥抗凋亡作用,PI3K/Akt 通路的激活,还可以使促进细胞凋亡蛋白 bax 磷酸化而失活,从而抑制细胞凋亡,另活化的 Akt 能够阻止线粒体释放细胞色素 C 及凋亡诱导因子,从而抑制细

表 3 2 组 PI3K/AKT 信号通路各标志性蛋白/内参 IOD 比值变化($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5
P3K	治疗组	34.4 ± 3.4	28.6 ± 2.6	24.5 ± 2.6	19.8 ± 1.9	14.5 ± 1.5	9.5 ± 0.8
	对照组	32.4 ± 3.3	25.6 ± 2.6	20.4 ± 1.4	13.8 ± 1.8	8.5 ± 1.5	2.6 ± 0.5
pAKT	治疗组	31.2 ± 2.2	25.6 ± 2.6	19.4 ± 2.4	14.8 ± 1.7	10.5 ± 0.9	5.3 ± 0.8
	对照组	31.3 ± 2.3	20.6 ± 1.8	15.5 ± 1.7	11.4 ± 1.8	6.6 ± 0.6	3.7 ± 0.7
Bcl	治疗组	5.8 ± 4.8	11.7 ± 4.7	16.7 ± 5.7	22.8 ± 7.8	30.5 ± 9.4	32.7 ± 8.7
	对照组	5.3 ± 4.3	16.7 ± 5.7	20.7 ± 8.5	28.8 ± 8.8	35.4 ± 10.4	44.7 ± 12.7
Bax	治疗组	4.3 ± 3.7	6.7 ± 3.7	8.5 ± 3.5	11.8 ± 5.8	15.3 ± 7.3	19.7 ± 7.7
	对照组	4.7 ± 3.7	9.7 ± 3.7	15.5 ± 5.8	18.2 ± 5.8	22.3 ± 7.7	30.7 ± 8.7

胞凋亡。

中风也称为脑卒中,是神经内科最常见的急危重症之一,中医学认为,脑卒中属于气血瘀滞、血痰阻滞于脑络所致,其可表现为气血瘀滞,筋脉阻塞,常因情志内伤、劳逸失协、饮食不节、气候变化、年龄增大等病因所致,所以中医学的治疗方案以益气通络及活血化瘀为主。醒脑静注射液是中医学传统名方“安宫牛黄丸”经过合理、科学提炼而成的水溶性静脉注射液,成分含有麝香、冰片、栀子和郁金等。其中的麝香芳香气味,能开窍醒脑,而冰片和麝香联用,加强它通窍醒脑功效的同时,可以去火排毒,上述几个中药配合,可兴奋中枢神经,缓解脑水肿和缺氧的状态,正好是可以缓解或治疗脑中风后认知障碍的程度^[17]。同时动物实验表明,醒脑静注射液可明显抑制氧自由基 ROS 的水平,抑制氧化应激反应的过程,促进细胞凋亡,不仅可以保护脑细胞,可对记忆力和学习能力的提高有帮助^[18]。

本研究表明,通过 MMSE 评分和 PQRS 评分来评价中风后患者认知功能水平后发现,醒脑静可改善中风后患者认知水平,对中风后认知功能障碍治疗疗效显著,在研究醒脑静对患者认知功能的影响时,本研究使用传统 MMSE 评分法进行认知功能评定显示 2 组患者于治疗后均伴有 MMSE 评分显著降低,但到了治疗后 7 d 2 组基本达到正常水平,而 2 组治疗后 7 d PQRS 评分虽均有提升,但是仍然低于治疗前,并且 PQRS 评分显示 OCD 发生率高于 MMSE 手段评估所得 OCD 发生率,说明虽然 MMSE 亦可体现中风后患者认知功能变化,但其敏感度低于 PQRS 评分;同时发现不同时间治疗组,即使用醒脑静的患者,认知功能评分均高于对照组,说明醒脑静对促进老年患者认知功能的恢复方面效果显著^[19]。

而根据上文所述,近年研究显示,PI3K/Akt 通路作为促存活信号,参与了逆转中枢神经退行性改变的作用,它的激活在保护神经细胞,PI3K/Akt 通路通过调节神经系统的凋亡和自噬管理着细胞的存活,与老年患者中风后认知障碍有关^[20]。本研究利用 Western blotting 技术检测不同时间点脑脊液中 PI3K/Akt 信号通路上标志蛋白的水平变化,结果显示不同时间点 PI3K、pAKT、Bcl、bax 水平的确发生了变化,其中各时间对照组各标志性蛋白浓度变化的趋势较治疗组明显^[21]。提示用醒脑静治疗后可造成 PI3K/Akt 信号通路的改变,因此我们推测,用中风后 OCD 的发生与细胞凋亡关系密切,且可能通过 PI3K/Akt 信号通路进行链接。

综上所述,醒脑静对老年中风患者中风后认知功能的恢复作用显著,此机制可能与介导 PI3K/AKT 信号通路的标志性蛋白表达水平有关。

参考文献

[1] 庄绪娟,李春华,江毅. 依达拉奉对急性脑出血患者神经功能恢复的效果研究[J]. 临床神经病学杂志,2011,24(5):399.

[2] 陈岩,郑境劼,方向,等. 依达拉奉对急性脑出血患者血浆 S-100β 蛋白表达及神经功能的影响[J]. 临床神经病学杂志,2012,25(5):385-387.

[3] 黄月,任秀花,张杰文,等. Aβ1-42 单克隆抗体对阿尔茨海默病大鼠认知能力及脑组织 Aβ 和 ChAT 表达的影响[J]. 郑州大学学报:医学版,2011,46(1):88-91.

[4] 吴峰嵘. 依达拉奉联合醒脑静注射液治疗急性脑出血的临床效果研究[J]. 白求恩医学院学报,2013,11(1):11-13.

[5] Miyawaki T, Mashiko T, Ofengeim D, et al. Ischemic preconditioning blocks BAD translocation, Bcl-xL cleavage, and large channel activity in mitochondria of postischemic hippocampal neurons[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(12):4892-4897.

[6] 张百军,杨赵栋,郑晏,等. 硬膜外麻醉和全身麻醉对老年骨科患者术后认知功能影响对比[J]. 浙江医学,2015,37(7):595-596.

[7] Li L, Qu Y, Mao M, et al. The involvement of phosphoinositid 3-kinase/Akt pathway in the activation of hypoxia-inducible factor-1α in the developing rat brain after hypoxia-ischemia[J]. Brain Res, 2008, 1197:152-158.

[8] Bruel-Jungerman E, Veyrac A, Dufour F, et al. Inhibition of PI3K-Akt signaling blocks exercise-mediated enhancement of adult neurogenesis and synaptic plasticity in the dentate gyrus[J]. PLoS One, 2009, 4(11):e7901.

(下接第 2653 页)

- 出版社,1994:48.
- [7] 杜坤一,葛会泉,郑红敏,等. 中医药治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制研究概况[J]. 实用中医内科杂志,2013,27(3):147-148.
- [8] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[S]. 2 版. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1999:16-21,10-15.
- [9] 钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海:上海医科大学出版社,1993:425,625,638.
- [10] 佩文. 肺癌综合诊疗学[M]. 北京:中国中医药出版社,2001:557.
- [11] Gabrilovich DI. Decreased antigen presentation by dendritic cells in patients with breast cancer[J]. *Clinic Cancer Research*, 1997, 3: 483-490.
- [12] Huang WW, Ko SW, Tsai HY, et al. Cantharidin induces G2/M phase arrest and apoptosis in human colorectal cancer colo 205 cells through inhibition of CDK1 activity and caspase-dependent signaling pathways[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(4):1067-1073.
- [13] Strand TE, Rostad H, Damhuis RA, et al. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude[J]. *Thorax*, 2007, 62(11):991-997.
- [14] 吴建春,李雁. 原发性支气管肺癌中医证治规律的研究[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(6):930-932.
- [15] G. Rakovich, Bussieres, and E. Frechette. Postpneumectomy syndrome[J]. *MMCT*, August 31, 2009, 2009(831):3475.
- [16] 薛青. 中药芪脂固本方对肺癌化疗患者骨髓抑制及免疫功能的影响[J]. 北方药学,2012,9(6):48-49.
- [17] 蒋立峰,刘延庆. 中医药治疗化疗致骨髓抑制的研究评述[J]. 中医学报,2011,26(5):526-529.
- [18] Chen HS, Chen J, Cui DL, et al. Effects of a Shuangling Fuzheng anticancer preparation on the proliferation of SGC-7901 cells and immune function in a cyclophosphamide-treated murine model[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(48):6575-6580.
- [19] 李军,马鲁新,孔冬,等. 改良 Kestenbaum 术式治疗婴儿型眼球震颤综合征疗效观察[J]. 中国实用眼科杂志,2014,32(9):1104-1107.
- [20] Legg JW, Lewis CA, Parsons M, et al. A novel PKC-regulated mechanism controls CD44 ezrin association and directional cell motility[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(6):399-407.
- [21] Itano N, Atsumi F, Sawai T, et al. Abnormal accumulation of hyaluronan matrix diminishes contact inhibition of cell growth and promotes cell migration[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(6):3609-3614.

(2016-08-10 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2648 页)

- [9] Koh PO. Melatonin attenuates the focal cerebral ischemic injury by inhibiting the dissociation of pBad from 14-3-3[J]. *J Pineal Res*, 2008, 44(1):101-106.
- [10] Koh PO, Cho GJ, Choi WS. 17beta-estradiol pretreatment prevents the global ischemic injury-induced decrease of Akt activation and bad phosphorylation in gerbils[J]. *J Vet Med Sci*, 2006, 68(10):1019-1022.
- [11] 钟赤平,卢君. 醒脑静注射液在老年患者谵妄中的临床应用[J]. 当代医学,2013,19(34):137-138.
- [12] Zhou Y, Lekic T, Fathali N, et al. Isoflurane posttreatment reduces neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats by the sphingosine-1-phosphate/phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway[J]. *Stroke*, 2010, 41(7):1521-1527.
- [13] 李红新,温海明,劳燕萍,等. 醒脑静对老年患者胸科手术全麻后早期认知功能的影响[J]. 广东医学,2013,34(21):3330-3331.
- [14] 张军. 老年患者全麻复苏中盐酸纳美芬及醒脑静的催醒效果比较[J]. 中国医药指南,2012,10(34):443.
- [15] 舒爱华,方海滨,占乐云,等. 醒脑静注射液对老年患者全静脉麻醉恢复期心率变异性的影响[J]. 中国临床实用医学,2010,4(6):47-49.
- [16] 汪凌. 醒脑静注射液佐治轻型颅脑损伤合并认知功能障碍的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(31):17-18.
- [17] 陆志伟. 三种全身麻醉方法对老年患者术后认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(24):5592-5593.
- [18] 温海明,林舜艳,高巨,等. 醒脑静对老年大鼠氯胺酮麻醉后学习记忆的影响及机制[J]. 广东医学,2012,33(11):1546-1549.
- [19] 于燕芳,陶金圣,卢静波. 醒脑静联合依达拉奉治疗急性脑出血的临床观察[J]. 中国药师,2015,18(9):1533-1535.
- [20] 王宝林. 醒脑静注射液联合依达拉奉治疗急性脑出血 56 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(1):44-45.
- [21] 丁进京. 依达拉奉联合醒脑静治疗急性脑出血的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2012,15(7):55-57.

(2016-07-24 收稿 责任编辑:王明)