

中医药对缺血性卒中后神经血管单元的保护作用

徐榛敏¹ 刘雪梅² 曾子修² 张昕洋² 刘晓汉² 张允岭³

(1 北京中医药大学东方医院脑病二科,北京,100078; 2 北京中医药大学东方医院实验中心,北京,100078;

3 中国中医研究院西苑医院,北京,100091)

摘要 神经血管单元(Neurovascular Unit, NVU)的提出改变了单纯恢复脑组织血供是治疗卒中后神经元损伤的关键这一观点,使人们认识到缺血性卒中诱导的脑损伤是一个复杂的病理过程,涉及到 NVU 中的各组成成分,而神经保护的目标应从之前传统观点中对单一的神经元保护扩展为对多组成成分的全面保护,药物保护的靶点也应该针对各种有害因子。真正认识到全面保护会使缺血性卒中的治疗达到更理想的效果。中药具有多组分、多靶点、多环节、多途径的全面保护及整体调节的优势和特点,与神经血管单元治疗策略的要求相吻合。现主要基于神经血管单元,对中医药治疗不同病机的中风研究进展进行综述,以期后续中医药治疗缺血性卒中的临床研究及方案选取提供一定参考。

关键词 缺血性卒中;神经血管单元;中医药;保护作用

Progress of Study on Traditional Chinese Medicine in Protecting Neuro Vascular Unit after Ischemic Stroke

Xu Zhenmin¹, Liu Xuemei², Zeng Zixiu², Zhang Xinyang², Liu Xiaohan², Zhang Yunling³

(1 Second Department of Encephalopathy, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

2 Experiment Center, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

3 Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract The proposal of neurovascular unit(NVU) has changed the idea that pure rehabilitation of brain blood supply is the key to the treatment of neuron damage after a stroke which makes people realize that the brain injury induced by ischemic stroke is a complex pathological process. It involves the various components of NVU, and nerve protection goals should expand into a comprehensive protection of multiple components from a single neuron protection. Drug protection should target at all kinds of harmful factors in pathological process. The identification of comprehensive protection would allow the treatment of ischemic stroke to achieve ideal effects. The traditional Chinese medicine has the advantages and characteristics of multi-component, multi-target, multi-link and multi-channel protection and overall regulation, which is in line with the requirements of the treatment strategy of neurovascular unit. Based on neural vascular unit, this paper reviewed the research progress of traditional Chinese medicine treatment of ischemic stroke in order to provide certain reference for follow-up treatment of traditional Chinese medicine clinical research and treatment of ischemic stroke.

Key Words Ischemic stroke; Neuro vascular unit; Traditional Chinese medicine; Protection effect

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.062

脑卒中与心血管疾病、肿瘤是当前威胁人类健康的三大主要疾病,卒中因其高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率“四高”的疾病特点,严重危害人类健康,给社会、家庭带来沉重负担。其中缺血性卒中占脑卒中发病率的60%~80%。缺血性卒中系脑组织缺血导致功能障碍的疾病,及时恢复血供应对脑组织损伤的修复及其功能恢复具有重要意义。但局限于溶栓后症状性颅内出血的危险增高和用药时间窗的狭窄,仅有3%~5%的急性缺血性卒中患者从静脉溶栓中获益^[1]。然而静脉溶栓虽恢复了脑

组织血供,但神经元的损伤仍在发生,这说明脑缺血后神经元坏死和凋亡不仅与脑组织的血供有关,还受其他因素影响。21世纪初期提出的神经血管单元(NVU)这一概念,为缺血性卒中的发病机制及药物治疗靶点及诊治策略的探讨带来了新思路^[2-3]。

神经元、星形胶质细胞、血脑屏障(BBB)以及细胞外基质是组成NVU的主要结构。其中BBB主要由微血管内皮细胞、内皮细胞间的紧密连接、基底膜、星形胶质细胞的足突、周细胞组成^[4],是组成神经血管单元的核心结构^[5]。将各组成成分视为一个

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81774250);北京市自然科学基金资助项目(7182099);北京中医药大学基本科研业务费自主选题项目(2018-JYB-XSCXY01)

作者简介:徐榛敏(1992.12—),女,在读硕士生,研究方向:中医内科脑病学,E-mail:zhenminxu@qq.com

通信作者:张允岭(1963.08—),男,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治脑血管病,E-mail:yunlingzhang2004@163.com

整体,使人们认识到脑组织的损伤不仅仅是神经元受损造成,更是与各组成成分之间的相互作用有关^[6]。所有的细胞及基质成分都参与损伤的过程,并非只是神经元或血管参与病理反应。这一整体概念的提出改变了之前对缺血性卒中的认识,将其置于一个整合的组织反应关联中^[7]。

NVU 的主要病理变化过程在神经系统疾病发展中常见,典型特征是首先由于缺血后造成组织缺氧,各种炎性反应因子释放,引发炎性反应,与此同时血管生成激活,神经血管单元各种细胞与非细胞成分间的复杂相互作用,多种因素共同导致血脑屏障通透性增加、脑水肿、神经元损伤及功能障碍。因此提出保护“神经血管单元”的治疗策略,或许是纠正缺血性脑损伤更切实的方式^[8]。将针对这一复杂的病理变化过程,将以往保护单一的神经元扩展为对神经血管单元中各组成成分的全面保护,同时药物保护的靶点也由单一病理产物转换为针对整个病理过程中的各种有害因子。只有从多途径、多方位的全面保护才能使缺血性卒中的治疗达到更理想的效果^[9]。目前临床治疗过程中常选用不同作用机制的药物进行联合治疗,以期起到协同增效的作用,例如自由基清除剂(依达拉奉)和谷氨酸受体拮抗剂的联合使用、溶栓药 t-PA 和神经保护剂的联合等^[10]。这一治疗策略刚好与中医药的多靶点、多组分、多环节、多途径的全面保护及整体调节的优势和特点相吻合。中医药对缺血性卒中后神经血管单元各组分之间相互关联的影响引起人们的重视。寻找安全、有效的中医药用于治疗脑卒中已成为当今研究的重点和热点。

1 中药对缺血性卒中后神经血管单元各组成的保护作用

1.1 清热解毒类

1.1.1 单味药 单味黄芩功效为清热燥湿、泻火解毒、止血安胎,其中主要以清热解毒功效见长。现代药理表明,黄芩中含有大量黄芩苷元、黄芩苷等,具有清除自由基、降血脂、抗氧化、减轻心肌梗死后再灌注心肌损伤等药理作用。经黄芩苷前体制备而成的 5,6-二羟乙基黄芩苷对脑缺血再灌注所致神经元损伤具有保护作用,其机制可能与抑制神经元进行细胞凋亡有关^[11]。半枝莲作为清热解毒类中药的成员之一,主要由于广泛应用于肿瘤治疗中而被人们熟稔。近期有研究表明,半枝莲中的主要成分—半枝莲黄酮可以抑制 $\text{A}\beta_{25-35}$ 引起的大鼠皮层星形胶质细胞的损伤,可能通过影响星形胶质细胞对阿

尔茨海默病产生治疗作用^[12]。

1.1.2 复方及中药制剂 黄连解毒汤方出《肘后方》卷二,名见《外台》卷一引《崔氏方》,由黄连、黄芩、黄柏、栀子四味药组成,是清热解毒类的代表方剂。有研究表明其汤剂水提物及其有效部位(总生物碱、总黄酮、总环烯醚萜)通过抑制星形胶质细胞过度活化,干预 Cx43 表达,保护缺血半暗带区神经细胞^[13]。陈美丽等^[14]的研究证明黄连解毒汤可降低脑缺血模型大鼠脑组织中 NF-Kbp65 含量,可能是该方治疗脑缺血的作用机制之一。

苦碟子注射液自 1997 年在国内上市以来,广泛运用于脑血管病的临床治疗中^[15],尤其以治疗急性脑梗死初期火毒症状显著效果佳。其以苦碟子全草为原料提取而成,有研究表明苦碟子注射液对缺氧诱导的血管内皮细胞损伤具有保护作用,其作用机制与下调 PKC δ /MARCKS 信号转导通路的活性有关^[16]。针对苦碟子注射液对神经血管单元的保护机制还有待进一步的研究发现。

清开灵注射液也是临床上常用的一种中药注射剂,主要由栀子花、板蓝根、黄芩苷、金银花组成,具有清热解毒、化痰通络、醒神开窍的功效,临床上广泛应用于急性脑梗死、脑出血、上呼吸道感染、肺炎及肝病等疾病的治疗。研究表明可抗血小板聚集,延长凝血时间^[17];当缺血性卒中发生之后,小胶质细胞在受到缺氧刺激后,所分泌的 NO、gp91^{phox} 及 TLR4 蛋白等物质能够对血管内皮细胞造成损伤,清开灵注射液可以抑制炎症反应和氧化应激反应,保护 BBB 的完整性,对于缺血性卒中后脑损伤有积极的意义^[18]。

醒脑静注射液为中药学“温病三宝”之一“安宫牛黄丸”的水溶性静脉注射剂型,主要成分为麝香、郁金、栀子、冰片,麝香开窍、醒脑,可兴奋中枢神经;冰片助麝香以通窍、清热;郁金化痰、通窍,使痰化气顺;栀子清热凉血、行气开窍,诸药配伍,共奏安神定志、凉血止痛、清热解毒之功效。冰片、麝香不仅对小鼠生理状态下的 BBB 具有一定的开放效应^[19],且能对不完全脑缺血再灌注损伤模型小鼠 BBB 通透性的异常增高有抑制作用,表现出其在 BBB 处于病理状态下仍对其功能的保护作用^[20],研究同时表明冰片、麝香两味药对 BBB 结构损伤有保护作用,其机制可能与下调血管内皮生长因子(VEGF),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等蛋白表达有关^[21]。有研究表明在临床中醒脑静注射液联合应用依达拉奉对重症颅脑损伤有治疗效果明显,可升高患者脑红蛋白

(NGB)、血红蛋白(HGB)的表达,发挥神经保护作用^[22]。除此之外,醒脑静注射液尚可减轻脑水肿,降低颅内压;抗氧化,减轻钙超载;增强组织细胞耐缺氧能力,改善脑缺氧^[23]。并可对P53/DRAM等信号通路的干预,抑制或者减轻缺血区及周围区神经元凋亡而发挥神经保护作用^[24]

1.2 清热祛风化痰类

1.2.1 单味药 中药天麻具有息风止痉、平抑肝阳、祛风通络的作用,主要提取物为天麻素、香草醇、香草兰醛等。现代药理研究证明,天麻及其提取物等在神经损伤的多个环节起作用,同时涉及对胶质细胞和血管内皮细胞的影响^[25],还可降低外周血管、脑血管和冠状动脉阻力,具有有多途径、多靶点的脑保护作用特点^[25]。

1.2.2 复方及中成药 脑缺血再灌注引发JAK2、STAT3通路激活加重神经细胞损伤和凋亡,加味温胆汤可通过抑制JAK2/STAT3通路活化减少神经细胞凋亡,从而减轻脑缺血再灌注损伤^[26]。另外研究表明,黄连温胆汤大、中、小剂量组以及阳性对照组均能显著减轻MCAO模型大鼠(脑缺血再灌注大鼠)神经功能缺损症状,降低大鼠脑组织VEGF含量^[27]。

痰热清注射液由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘组成,是临床针对此类病机常用的中药制剂。其中黄芩为君,具有清热燥湿、泻火解毒之功。熊胆粉、山羊角为臣药,具有清热解毒、息风止痉等作用。金银花具有清热解毒、疏散风热的功效,与连翘共为使药,连翘味苦性微寒质轻,取其清热宣透之功,引诸药入肺经。本方五味药相互配伍,共奏清热、解毒、化痰、解惊之功效。杨林江^[28]研究证明,痰热清可调整血清中ET-1、VEGF、vWF的表达,减轻了血管内皮的损伤。

1.3 益气活血类

1.3.1 单味药 三七具有活血止血、化瘀定痛、补虚强壮之效,目前临床有多种提取物制剂,广泛应用于心脑血管疾病的治疗。其主要提取物三七总皂苷对MCAO模型大鼠脑组织有保护作用,有研究表明,其保护机制可能与促进转化生长因子(TGF)- β_1 的表达有关^[29],同时可促进脑缺血后受损的神经元、星形胶质细胞及血管内皮细胞进行修复,从而提示三七总皂苷在缺血性卒中的治疗中具有多靶点、多方位的作用^[30]。红景天具有健脾益气、活血化瘀之功,经研究表明红景天苷能够降低MCAO模型大鼠神经功能受损^[31],同时可以增加Nissl阳性细胞数

目,提高Neun的表达,具有神经保护作用,此作用主要是通过促进抗凋亡因子Bcl-2表达,减少细胞凋亡;增加神经营养因子神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)的蛋白表达,促进脑保护;下调轴突生长抑制因子Nogo-A及其受体NgR的蛋白表达所实现。由此可见,红景天苷亦具有多靶点治疗缺血性卒中后神经血管单元受损的功效。

1.3.2 复方及中成药 补阳还五汤作为益气活血代表方剂之一,由清代著名医家王清任创立,开创了益气活血治疗中风的先河。其认为中风,半身不遂,偏身麻木是由于气虚血瘀而成。补阳还五汤中以升阳补气之圣药黄芪为君,当归尾、赤芍等活血,地龙通络,临床用以治疗中风后遗症肢体活动不利,缓解患者乏力感,效果甚佳。贺小松等^[32]通过实验研究发现补阳还五汤可以保护NVU功能完整性,从而减少缺血性卒中发生后神经元凋亡及死亡数目,减少脑组织梗死面积,提高临床患者后期行为学康复。有研究表明,补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血具有保护作用,其作用可能与保护神经血管单元中的BBB,抑制MMP-9、MMP-2、VEGF、vWF的表达有关^[33]。另有研究证明,复方丹参片(丹参,三七,冰片)可明显改善急性脑缺血大鼠的神经功能,缩小梗死面积,显著增加大鼠脑内VEGF、bFGF、Ang-1、Ang-2等血管生长因子的表达,促进急性脑缺血大鼠脑缺血组织侧枝循环的建立,提高大鼠的神经功能评分,对大鼠的一般情况也有改善^[34]。

血塞通注射液的主要成分是三七提取物—三七总皂苷,具有抑制血小板聚集,降低血液黏度,扩张血管,增加脑血流量,改善梗死后脑组织的血液供应的作用,尤其是其可以明显增加侧支循环的建立,使缺血半暗带缺血缺氧的情况得到好转,从而促进神经元恢复^[35]。三七总皂苷可通过对神经细胞凋亡、钙离子通道、自由基及脂质过氧化物、相关信号通路的蛋白表达等多环节和多靶点的作用来实现对脑缺血/再灌注损伤的保护和神经功能修复^[36]。

目前证属气虚血瘀的卒中患者,除了口服中药外,临床联合应用黄芪注射液^[37]、参麦注射液^[38]、生脉注射液,与灯盏细辛^[39]、丹参^[40]、川芎嗪^[41]、银杏^[42]等注射液可达到益气活血,最终实现保护神经元与改善循环的双重效果。

1.4 滋阴活血类

1.4.1 单味药 麦冬作为典型滋阴类药物,具有养阴生津、清心除烦的功效,近年来有研究在其提取物麦冬皂苷D中发现,麦冬尚具促进血管新生及修复

受损星形胶质细胞有关。研究表明,其可明显增加缺氧后星形胶质细胞培养上清中的 VEGF 蛋白和缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 蛋白表达,同时具有促进脑缺血后星形胶质细胞增殖的作用。由此推测麦冬皂苷 D 可通过调节 HIF-1 α 基因的转录,启动下游目的基因 VEGF 的转录表达通过旁分泌和自分泌的形式作用于星形胶质细胞,促进星形胶质细胞增殖来修复脑损伤^[43]。

1.4.2 复方及中成药 脉络宁注射液是临床上广泛用于治疗脑血管病的一种中药制剂^[44],疗效可靠,不良反应小。原方出自著名医方“四妙勇安汤”,主要组成药物为玄参、牛膝、石斛、金银花等,化学成分包括香豆素类、苯丙素类、昆虫变态激素、三萜皂苷等^[45],具有养阴清热、活血化瘀的功效^[46]。有研究表明脉络宁注射液能明显缩小 MCAO 模型大鼠的脑梗死范围,降低毛细血管通透性,减轻脑水肿等作用,但作用机制尚不明确^[47-48]。庞晓斌等^[49]研究发现,脉络宁能使紧密连接蛋白-1 和闭合蛋白的表达增加。考虑脉络宁可降低 MCAO 模型大鼠血脑屏障通透性的机制可能与上调脑微血管内皮细胞间连接蛋白紧密连接蛋白-1 和闭合蛋白的表达有关。有研究表明,脉络宁注射液可以明显改善 MCAO 模型大鼠脑组织神经血管单元各组成的病理变化;减少海马结构胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 和 Iba1 阳性细胞的数量;降低 MCAO 模型大鼠脑组织 TNF- α , IL-1/3, ICAM-1, VCAM-1 的表达。考虑脉络宁注射液对 MCAO 模型大鼠 NVU 具有明显的保护作用,其机制可能涉及抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的激活,以及多种炎性反应因子的分泌和表达^[50]。吴婷等的实验结果显示,脉络宁注射液可降低脑缺血再灌注大鼠的行为指标评分,增加脑组织匀浆中超氧化物歧化酶 (SOD) 的水平、降低丙二醛水平、降低脑梗死面积,表明脉络宁注射液具有抗氧化的作用,可减轻脑缺血再灌注所造成的损伤,改善脑功能。由此可见脉络宁注射液治疗缺血性卒中的作用方向并不局限于抗炎、促进 NVU 中各组分修复,亦有抗氧化等多层次的作用。

1.5 益肾填精类

1.5.1 单味药 地黄具有补血养阴、益肾填精之功,其中尤以熟地黄益肾为佳,梓醇是地黄的有效成分之一,有研究曾采用电镜发现梓醇治疗后神经元突触数目增多^[51],缺血脑区新生血管增多,但内皮水肿却明显减轻^[52],显示出梓醇对神经血管单元整体保护和修复作用,采用另一种手段观察了梓醇对

各组分构筑的影响,从而证实了梓醇对神经血管单元的保护和修复作用,为临床使用地黄治疗缺血性卒中提供了可视化依据^[53]。

1.5.2 复方及中成药 如果说地黄是益肾填精的代表中药,那以地黄为君药的地黄饮子无疑是其代表方。代表中成药为培元通脑胶囊,其主要由制何首乌、熟地黄、天冬、龟甲等补肾填精的药物组成。有研究发现,地黄饮子和培元通脑胶囊对 MCAO 模型大鼠缺血侧大脑皮质区细胞凋亡有影响^[54]。2 种中药复方可抑制大鼠缺血侧大脑皮质区细胞凋亡相关因子 Cyt-C 蛋白表达,可能有促进局灶性脑缺血再灌注损伤脑组织修复的意义,需要进一步扩大样本量来实现。

中医药多靶点的优势符合 NVU 治疗策略需求,如何更好地利用中医药优势进行多靶点脑保护研究,并且提高临床安全性,将成为当今研究的重点和热点^[55]。

2 针灸对缺血性卒中的神经血管单元的保护作用

近年来,针灸对缺血性卒中的治疗作用越来越得到人们的重视。我们在临床中不得不认识到缺血性卒中的高致残率,即使早期给予规范的药物和康复治疗,仍有 50% ~ 60% 的患者遗留不同程度的功能障碍^[56]。对于这些患者,针灸的干预治疗效果是不可忽视的。夏文广等^[57]的研究表明,“滋水涵木”针刺能促进大鼠脑梗死后神经血管单元的相关蛋白 VEGF、SYN 的表达,减少脑梗死体积,促进神经功能的后期恢复。朱路文等对于头穴取穴治疗缺血性卒中中具有深入探讨,他们采用头穴丛刺,同时辅助进行康复训练,利用头穴丛刺直透颅骨,直接刺激大脑皮质,治疗病变部位,发现头穴丛刺可促进缺血半暗带组织中 VEGF、LN 的表达,从而脑微血管再生,改善 BBB 的通透性。针灸治疗具有针法迥异多样,取穴也大不相同的特点,这样一方面体现了中医特色,另一方面也应认识到其中的不足,临床操作中还是应该以中医基础理论为指导,融合现代科学技术手段,寻找规范有效并且可以推广的针灸治疗康复方案,以提高缺血性卒中后的康复效果。

3 结论

神经血管单元这一概念的提出完善了人们对缺血性卒中造成脑损伤原因的认识,同时也为临床预防和治疗卒中后脑损伤提供了新的研究方向。中医药具有多组分、多靶点、多环节、多途径的全面保护及整体调节的优势,对 NVU 各组分具有修复作用,可以改善缺血性卒中发生后脑组织内环境,对缺血

造成神经功能损伤可以部分恢复,减轻临床患者由此造成的神经功能缺损症状。但就中医药在 NVU 各组分之间复杂的调控机制中扮演了何种角色这一问题,尚缺乏系统的研究与评价,值得在今后的科学研究中深入探讨。

参考文献

- [1] Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes[J]. *Circulation*, 2011, 123(7): 750-758.
- [2] del ZGJ. Stroke and neurovascular protection[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 553-555.
- [3] Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(5): 399-415.
- [4] Lo EH. Experimental models, neurovascular mechanisms and translational issues in stroke research[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153 Suppl 1: S396-405.
- [5] del Zoppo GJ. Stroke and neurovascular protection[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 553-555.
- [6] 陈伟伟, 吴春云. 神经-血管单元与缺血性脑卒中的研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2014, 30(5): 609-613.
- [7] Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders[J]. *Neuron*, 2008, 57(2): 178-201.
- [8] 陈萍, 陈立云, 王拥军. 缺血性卒中的神经血管单元保护研究进展[J]. *中国卒中杂志*. 2007, 2(12): 1003-1008.
- [9] Nagaraja TN, Knight RA, Croxen RL, et al. Acute neurovascular unit protection by simvastatin in transient cerebral ischemia[J]. *Neurol Res*, 2006, 28(8): 826-830.
- [10] Jin R, Yang G, Li G. Molecular insights and therapeutic targets for blood-brain barrier disruption in ischemic stroke: critical role of matrix metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(3): 376-385.
- [11] 华会明, 曹学松, 张蕊, 等. 5,6-二羟乙基黄芩苷对大鼠急性脑缺血再灌注所致海马神经细胞凋亡的保护作用[J]. *沈阳药科大学学报*, 2014, 31(4): 293-300.
- [12] 范悦, 吴晓光, 赵泓翔, 等. 半枝莲黄酮对 A β 25-35 引起的大鼠皮层星形胶质细胞 NOS、HSP70 及 apoE 异常表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(2): 359, 379.
- [13] 张建, 龙建飞, 邹海艳, 等. 黄连解毒汤有效部位对脑缺血半暗带区星形胶质细胞活化及 Cx43 表达的影响[J]. *中草药*, 2014, 45(13): 1876-1882.
- [14] 陈美丽, 刘静, 何文智. 黄连解毒汤对脑缺血大鼠模型脑组织中 NF- κ B/p65 动态变化的影响[J]. *中医药导报*, 2018, 24(1): 13-17.
- [15] 杨嘉颐, 王少杰, 白文, 等. 苦碟子注射液治疗缺血性脑血管病的研究进展[J]. *北京中医药*, 2010, 29(7): 566-568.
- [16] 杨嘉颐, 于佳澜, 戴中, 等. 苦碟子注射液对缺氧损伤血管内皮细胞 PKC δ /MARCKS 通路的调节[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(3): 214-218.
- [17] 李可建. 清开灵注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验的系统评价[J]. *中华实用中西医杂志*, 2006, 19(8): 855-857.
- [18] 玛娜璐璐. 小胶质细胞缺氧活化损伤血脑屏障模型及清开灵干预作用研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015: 70-75.
- [19] 倪彩霞, 曾南, 汤奇, 等. 芳香开窍药对正常小鼠血脑屏障通透性的影响[J]. *江苏中医药*, 2011, 43(2): 88-89.
- [20] 卢晓梅, 赵红, 张海鹏. 灯盏花素对脑缺血再灌注小鼠明胶酶及血脑屏障通透性的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2006, 35(5): 481-483.
- [21] 倪彩霞, 曾南, 许福会, 等. 芳香开窍药对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障影响的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(18): 2562.
- [22] 李一民. 依达拉奉联合醒脑静注射液对重症颅脑损伤病人血清脑红蛋白、血红蛋白表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(5): 617-620.
- [23] 王帅, 王东岩. 醒脑静注射液治疗老年脑梗死患者的疗效及其对脑血流动力学的影响[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(10): 1975-1976.
- [24] Wei G, Huang Y, Li F, et al. XingNaoJing, prescription of traditional Chinese medicine, prevents autophagy in experimental stroke by repressing p53-DRAM pathway[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 377.
- [25] 张涛, 曹晓岚. 天麻及其提取物对神经血管单元保护作用的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2007, 5(6): 515—517.
- [26] 朱小晓, 蒙杏泽, 黎艳, 等. 加味温胆汤对脑缺血再灌注损伤大鼠酪氨酸蛋白激酶 2 与信号转导子和转录激活子 3 蛋白表达及细胞凋亡的影响[J]. *广西医学*, 2016, 38(7): 906-909, 928.
- [27] 王瑞, 曹健, 刘永惠, 等. 黄连温胆汤对糖尿病合并脑梗死大鼠血糖、神经功能缺失及血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(20): 20-23.
- [28] 杨林江. 痰热清注射液对急性肺损伤肺功能和血管内皮的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(7): 318-320.
- [29] 王杰华. 三七总皂苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤 TGF- β_1 表达的影响[J]. *北方药学*, 2014, 11(12): 104, 105.
- [30] 蒙兰青, 陆婉杏, 黄建敏, 等. 三七总皂苷对脑缺血大鼠神经血管单元的影响[J]. *右江民族医学院学报*, 2014, 36(1): 7-9.
- [31] 赖文芳, 张小琴, 洪海棉, 等. 红景天苷对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的神经保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(6): 771-780.
- [32] 贺小松, 刘诗娴, 蔡军, 等. 补阳还五汤对脑缺血后神经血管单元的保护作用研究[J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50(8): 78-80.
- [33] 王树, 张丹参, 薛贵平, 等. 大黄酚对脑缺血再灌注小鼠脑组织 H $_2$ O $_2$ 和 CAT 的影响[J]. *中药药理与临床*, 2008, 24(4): 22-24.
- [34] 吴露, 黄小平, 邓常清, 等. 人参皂苷 Rg1 对小鼠脑缺血再灌注后脑组织损伤及 Nr2/HO-1 途径的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(11): 2066-2071.
- [35] 蒋复建. 降纤酶与三七总皂苷治疗急性脑梗死 30 例[J]. *现代医药卫生*, 2002, 18(4): 295-296.
- [36] 翟晓晨, 吴捷. 三七总皂苷对脑缺血/再灌注损伤保护机制的研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2016, 51(1): 6-9.
- [37] 余晴晴, 柏建峰, 王江军. 黄芪注射液对脑缺血再灌注损伤大鼠脑内血管新生及 HIF-1 α /VEGF 信号转导通路的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(10): 1309-1313.
- [38] 鲁锐, 杨平. 参麦注射液对急性缺血性脑卒中患者血清 TNF- α

- 和 IL-6 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(11): 1399-1400.
- [39] 王震宇. 灯盏花素注射液治疗缺血性脑卒中 33 例[J]. 中医研究, 2000, 13(3): 32-33.
- [40] 李继英, 芦春宁. 丹参注射液对脑梗死患者 SOD 及 MDA 水平的影响[J]. 江苏中医, 2001, 22(4): 14.
- [41] 闫瑞萍, 李宝栋, 王志勇. 不同剂量川芎嗪治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(2): 73-74.
- [42] 李洪波, 任君, 吴星宇, 等. 银杏达莫注射液结合常规疗法治疗急性期缺血性卒中[J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(4): 30-31.
- [43] 刘峻崎. 三种中药有效成分调控中风后星形胶质细胞的作用及其机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [44] 程启友. 脉络宁注射液治疗脑梗死临床分析[J]. 中国医学工程, 2012, 20(9): 174.
- [45] 吴婷, 张军, 周玲, 等. HPLC 同时测定脉络宁注射液中 8 种主要成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 101-105.
- [46] 张军, 陈玫, 居文政, 等. 脉络宁注射液中肉桂酸血药浓度的 LC-MS-MS 测定及人体药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14): 1887-1891.
- [47] 杨蕊平. 脉络宁联用依达拉奉治疗急性脑梗死临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(8): 1012.
- [48] 肖灵辉, 骆俊. 脉络宁治疗急性脑梗塞疗效观察[J]. 临床急诊杂志, 2012, 13(5): 340-341.
- [49] 庞晓斌, 谢欣梅, 王保全, 等. 脉络宁对脑缺血再灌注大鼠脑屏障通透性的影响研究[J]. 中成药, 2014, 36(7): 1346-1350.
- [50] 庞晓斌, 谢欣梅, 王海燕, 等. 脉脉络宁对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(4): 721-725.
- [51] Wan D, Zhu HF, Luo Y, et al. Changes in synapse quantity and growth associated protein 43 expression in the motor cortex of focal cerebral ischemic rats following catalpol treatment[J]. Neural Regen Res, 2011, 6(18): 1380-1385.
- [52] Zhu HF, Wan D, Luo Y, et al. Catalpol increases brain angiogenesis and up-regulates VEGF and EPO in the rat after permanent middle cerebral artery occlusion[J]. Int J Biol Sci, 2010, 6(5): 443-453.
- [53] 谭灵莉, 崔丹丹, 祝慧凤, 等. 梓醇对脑缺血后神经血管单元构筑的影响[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(1): 44-48.
- [54] 张明慧. 地黄饮子加减方对脑缺血再灌注模型大鼠细胞凋亡机制的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017: 33-35.
- [55] 雷亚玲, 刘擎, 罗翌. 中医药靶向神经血管单元治疗急性缺血性脑卒中的临床思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(9): 1276-1280.
- [56] Raghavan P. Upper Limb Motor Impairment After Stroke[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2015, 26(4): 599-610.
- [57] 夏文广, 郑婵娟, 张璇, 等. “滋水涵木”针刺对局灶性脑缺血再灌注大鼠血管内皮生长因子、突触素表达的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(1): 14-18, 47.

(2018-04-08 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2083 页)

- [53] 钟鑫鑫. 清热救阴汤对脓毒症患者细胞因子及肾功能的影响研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.
- [54] 张继翔, 李家瑞, 乔佑杰, 等. 血必净注射液治疗脓毒症急性肾损伤的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 天津中医药, 2016, (1): 13-17.
- [55] 董旭, 郭洁, 樊艳华, 等. 疏血通注射液对脓毒症休克患者肾功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(3): 262-264, 268.
- [56] 张静. 急肾宁保留灌肠治疗脓毒症合并急性肾损伤的临床疗效观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010: 1-49.
- [57] 张敏, 彭翔, 严斌, 等. 肾康注射液对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2015, 36(1): 110-113, 150.
- [58] 何聪, 王显雷, 王志刚, 等. 参麦注射液联合中药大黄制剂对脓毒症合并急性肾损伤患者免疫功能的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(19): 1759-1761.
- [59] 何聪, 王显雷, 申丽旻, 等. 参麦注射液联合中药大黄制剂对脓毒症急性肾损伤患者炎性递质的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, (25): 2808-2809.
- [60] 申丽旻, 何聪, 王显雷, 等. 参麦注射液联合中药大黄制剂预防脓毒症大鼠急性肾损伤的效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(13): 80-81.

(2017-07-20 收稿 责任编辑: 杨觉雄)