

补阳还五汤对气虚血瘀型高血压脑出血恢复期患者血清 PI3K/AKT 信号通路的影响

冉 希 张天阳 秦红霞 李长君

(海南省三亚市中医院康复科, 三亚, 572000)

摘要 目的:探讨补阳还五汤对气虚血瘀型高血压脑出血恢复期患者血清磷脂酰肌醇-3 激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(PI3K/AKT)信号通路的影响,并探讨其作用机制。方法:选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月三亚市中医院收治气虚血瘀型高血压脑出血恢复期患者 128 例作为研究对象,按照就诊顺序编号随机分为对照组和观察组,每组 64 例。对照组常规西药治疗,观察组加用补阳还五汤治疗,均治疗 4 周。观察 2 组治疗前、治疗后 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、同型半胱氨酸(Hcy)水平变化并比较;观察 2 组治疗前、治疗后在全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、血细胞比容变化并比较;观察治疗前、治疗后在 PI3K、AKT、B 细胞淋巴瘤基因-2(bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(bax)水平变化并比较;观察 2 组治疗前、治疗后在半身不遂、口眼歪斜、偏身麻木、气短乏力、心悸汗出评分变化并比较;治疗后进行安全性评价。结果:治疗前 2 组全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、血细胞比容比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组以上指标较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后观察组全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、血细胞比容显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前 2 组 CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组以上指标较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后观察组 CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前 2 组 PI3K、AKT、bcl-2、bax 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组 PI3K、AKT、bcl-2、bax 较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组以上指标均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前 2 组半身不遂、口眼歪斜、偏身麻木、气短乏力、心悸汗出比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组以上症状评分较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后观察组以上各指标均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:补阳还五汤能下调 PI3K/AKT 信号通路,抑制炎症反应,从而抑制气虚血瘀型高血压脑出血恢复期患者神经凋亡,改善血液循环,提高疗效。

关键词 补阳还五汤;气虚血瘀型;高血压脑出血恢复期;磷脂酰肌醇-3 激酶;丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶;信号通路;炎症反应递质;血液流变学;疗效

Effects of Buyang Huanwu Decoction on PI3K/AKT Signaling Pathway in Serum of Patients with Hypertensive Cerebral Hemorrhage of Qi Deficiency and Blood Stasis

Ran Xi, Zhang Tianyang, Qin Hongxia, Li Changjun

(Department of Rehabilitation, Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital, Sanya 572000, China)

Abstract Objective: To explore the effects of Buyang Huanwu Decoction on serum phosphatidylinositol-3 kinase/serine-threonine protein kinase(PI3K/AKT) signaling pathway in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage of qi deficiency and blood stasis type in convalescent stage, and to explore its mechanism of action in order to improve the therapeutic effect. **Methods:** A total of 128 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage of qi deficiency and blood stasis type were enrolled in Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2017 to January 2018. They were randomly divided into a control group(64 cases) and an observation group(64 cases). The control group was treated with routine western medicine and the observation group was treated with Buyang Huanwu Decoction for 4 weeks. The changes of C-reactive protein(CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6(IL-6) and homocysteine(Hcy) in the 2 groups were observed and compared before and after treatment, and the changes of whole blood high-cutting viscosity, whole blood low-cutting viscosity, plasma viscosity and hematocrit in the 2 groups before and after treatment were observed and compared. The changes of PI3K, AKT, B-cell lymphoma gene-2(bcl-2) and Bcl-2 related X protein(bax) before and after treatment were observed and compared, and the changes of hemiplegia, deviation of mouth and eye, hemiplegia, shortness of breath, palpitation and sweating score before and after treatment were observed and compared between the 2 groups. Then the safety evaluation was carried out. **Results:** 1) There were significant differences in whole blood high-cutting vis-

cosity, whole blood low-cutting viscosity, low shear rate, plasma viscosity and hematocrit between the 2 groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the above indexes of the 2 groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the whole blood high-cutting viscosity, whole blood low-cutting viscosity, and plasma viscosity of the observation group were significantly decreased ($P < 0.05$). The hematocrit was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). 2) The CRP, TNF- α , IL-6 and Hcy of the 2 groups before treatment were comparable ($P > 0.05$). After treatment, the above indexes of the 2 groups were significantly decreased than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, CRP, TNF- α , IL-6 and Hcy of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). 3) Before treatment, PI3K, AKT, Bcl-2 and Bax in the 2 groups were comparable ($P > 0.05$). After treatment, PI3K, AKT, Bcl-2 and Bax in the observation group decreased significantly compared with those before treatment ($P < 0.05$), while there was no significant difference between the control group before and after treatment ($P > 0.05$). They were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). 4) Before treatment, there were significant differences in hemiplegia, deviation of mouth and eye, hemiparalysis, shortness of breath, fatigue, palpitation and sweating between the 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, the scores of symptoms in the 2 groups were significantly decreased than those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Buyang Huanwu Decoction can down-regulate PI3K/AKT signaling pathway and inhibit inflammation, thereby inhibiting neuronal apoptosis, improving blood circulation and improving curative effect in patients with hypertensive cerebral hemorrhage of qi deficiency and blood stasis type in convalescent stage.

Key Words Buyang Huanwu Decoction; Qi deficiency and blood stasis type; Convalescence stage of hypertensive cerebral hemorrhage; Phosphatidylinositol-3 kinase; Serine-threonine protein kinase; Signaling pathway; Inflammatory factors; Hemorheology; Curative effect

中图分类号: R289.5; R544 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.027

脑出血是指原发性非外伤性脑实质内出血, 占全部脑卒中 10% ~ 30%, 该疾病具有起病急、致死率高特点, 严重危害人类健康。脑出血病因很多, 其中 80% 均由高血压型细小动脉病变引起, 因我国高血压防治滞后, 高血压脑出血发病率高, 占各类脑卒中 30%^[1], 因血肿破坏和占位效应造成不可逆中枢神经元及运动神经元不完全损伤, 加上粥样硬化、高血脂等引起动脉管腔病变血流变缓, 血液处于高凝状态和脑缺血区低灌注状态, 局部脑组织处于缺血、缺氧状态, 患者会出现不同程度认知和肢体功能障碍。而在本病的恢复期, 单纯的西医康复治疗效果不尽理想。中医学将此病归属为“中风”范畴, 因情志过激、饮食所伤、劳累过度、气候骤变等引起邪气上犯脑髓络脉, 血脉中伤, 下侵脏腑, 经络受损, 引起脑髓神机和脏腑功能失调, 阴阳气血偏盛偏衰所致。轻者表现为经络受损, 血脉不利, 脉络细急, 血液壅滞转为瘀, 瘀滞血脉则营津不行。故高血压脑出血恢复期的治疗关键是遏制气血逆乱、进一步恢复脏腑气机, 疏通血脉, 避免再次发病^[2]。我们

近年来尝试对高血压脑出血恢复期患者采用补阳还五汤进行治疗, 以期促进脑缺血损伤后组织修复, 改善患者的症状和血液流变学, 巩固疗效, 提高生命质量。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月三亚市中医院收治符合纳入条件气虚血瘀型高血压脑出血恢复期患者 128 例作为研究对象, 按照就诊顺序编号随机分为对照组和观察组, 每组 64 例。2 组患者性别、年龄、高血压病程、脑出血量、出血部位、发病至入院时间等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。具有可比性。本研究方案经医院伦理委员会审核批准(伦理审批号: 2017 年第 2 号)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参考各类脑血管疾病诊断要点进行, 既往有高血压病史, 多发于基底节等部位, 常有体力劳动或情绪激动时发病, 发作时有呕吐、头痛、血压升高, 病情进展迅速, 会出现意识障碍、偏瘫和神经系统局灶症状, 经影像学检查能明确诊断。中医诊断标准参考《中药新药临床研究指导

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	高血压病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	脑出血量 ($\bar{x} \pm s$, mL)	出血部位(例)				发病至入院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)
	男	女				基底节	脑室	丘脑	脑干	
对照组($n=64$)	35	29	63.35 $\pm$ 2.82	8.46 $\pm$ 1.88	23.45 $\pm$ 2.77	37	13	11	3	35.55 $\pm$ 4.89
观察组($n=64$)	33	31	63.31 $\pm$ 2.84	8.45 $\pm$ 1.89	23.43 $\pm$ 2.75	35	14	10	5	35.54 $\pm$ 4.91

原则》进行,辨证为中风,证型为气虚血瘀型。主症为半身不遂、口眼歪斜、言语蹇涩或失语、偏身麻木,次症为面色苍白、气短乏力、口角流涎、汗出心悸、便溏、手足肿胀、舌黯淡、苔薄白或白腻,脉细弱无力^[3-4]。

1.3 纳入标准 1)符合以上诊断标准者;2)年龄 35~80 岁;3)患者签署知情同意书;4)无其他系统严重基础疾病;5)首次发病;6)均已度过危险期,发病时间为 2~20 周。

1.4 排除标准 1)高血压脑梗死、脑梗死后脑出血;2)脑外伤、脑肿瘤等相关疾病引起脑梗死者;3)不符合以上纳入标准;4)存在血液系统或全身凝血功能障碍者;5)参与其他临床试验;6)合并严重心肝肾等重要脏器疾病者;7)妊娠或哺乳期者;8)依从性差,不能配合调查者。

1.5 脱落与剔除标准 1)相关资料不全,影响疗效或安全性判断者;2)依从性差,无法判断疗效者。

1.6 治疗方法 2 组患者均卧床休息,保持安静,维持水电解质平衡。对照组予以尼莫地平片 40 mg,3 次/d,口服,胞二磷胆碱(大理药业股份有限公司,国药准字 H53020287)1 g,规格 0.5 g;配伍 5%葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注,1 次/d,连续 4 周。另外控制食盐、胆固醇摄入,增加富含维生素食物,并循序渐进进行被动、主动功能锻炼,配合物理疗法。观察组在以上基础上加用补阳还五汤治疗。药物组成有黄芪 50 g,赤芍、当归、川芎各 15 g,桃仁、红花、地龙、鸡血藤、杜仲、桂枝、牛膝、续断、桑枝各 10 g。另外随证加减,如头痛明显加石决明、钩藤、菊花各 10 g;苔黄腻加胆南星、瓜蒌各 10 g;火热甚者加栀子、黄芩各 10 g;气虚加党参 10 g;阴虚加生地黄、麦冬、玄参各 10 g;上肢偏瘫加葛根、姜黄、丝瓜络各 15 g;下肢瘫痪者加木瓜、伸筋草各 10 g;失语者加石菖蒲、远志各 10 g。以上为 1 剂,将上述药物交由医院煎药室煎成规格为 200 mL 的中药液 2 袋,早晚餐后 30 min 各服 1 袋,连续治疗 4 周。

1.7 观察指标 观察 2 组治疗前、治疗后 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、同型半胱氨酸(Hcy)水平变化并比较;观察 2 组治疗前、治疗后在全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、血细胞比容变化并比较;观察治疗前、治疗后在 PI3K、AKT、B 细胞淋巴瘤基因-2(bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(bax)水平变化并比较;观察 2 组治疗前、治疗后在半身不遂、口眼歪斜、偏身麻木,气短乏力、心悸汗出评分变化并比较;治疗后进行安全

性评价^[5]。

炎性指标评价:观察治疗前、治疗后 CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 水平变化并比较。空腹抽取静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测 CRP、TNF- α 、IL-6,采用高压液相色谱技术检测 Hcy,试剂盒均购自南京建成生物技术有限公司提供。

血液流变学指标评价:观察治疗前、治疗后全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、血细胞比容指标变化并比较^[6]。

PI3K/AKT 信号通路指标评价:观察治疗前、治疗后 PI3K、AKT、bcl-2、bax 变化并比较。空腹抽取静脉血 4 mL,离心后取上层清液,采用 Western Blot 法检测 PI3K、AKT 水平,采用免疫组化法检测 bcl-2、bax 水平^[7-8]。

1.8 疗效判定标准 观察治疗前、治疗后半身不遂、口眼歪斜、偏身麻木,气短乏力、心悸汗出变化并比较。按照症状无、轻度、中度、重度分别计为 0 分、2 分、4 分、6 分,分数越高则症状越重,在治疗前、治疗后各评价 1 次。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计数资料用百分率表示,行 χ^2 检验。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,本研究所有数据均符合正态分布,用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血液流变学指标比较 治疗前 2 组全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、血细胞比容比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2 组以上指标较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、血细胞比容显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 2 组患者 CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 比较 治疗前 2 组 CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2 组以上指标较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组 CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 组患者 PI3K/AKT 信号通路指标比较 治疗前 2 组 PI3K、AKT、bcl-2、bax 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组 PI3K、AKT、bcl-2、bax 较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组治疗前、治疗后比较,差异无统计学

意义($P>0.05$),治疗后观察组以上指标均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 2组患者临床症状指标比较 治疗前2组半身不遂、口眼歪斜、偏身麻木,气短乏力、心悸汗出比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后2组以上症状评分较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后观察组以上各指标均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

高血压脑出血属于血证或中风范畴,处于恢复期时体内存在血瘀,而血不利则为水,血脉不通则血

行不畅,瘀血加重代谢紊乱,循环障碍后血不循经或溢出脉外则阻滞经络,瘀血阻于脑窍,神明失养。而气虚血瘀证高血压脑出血则多因劳逸结合、情志不畅、饮食不节等导致气血生化乏源,气虚血液不运行,气虚血液无法固摄,故在治疗上则需益气活血化瘀^[9]。

在本方补阳还五汤中,方中以黄芪为君药,黄芪能补气固表、祛瘀通络,对气虚无力有良效。以赤芍、当归、川芎、桃仁、杜仲、地龙、鸡血藤为臣药,其中当归补血和血养血、调经止痛;赤芍清热凉血、活血化瘀止痛;地龙通经活络、活血化瘀;鸡血藤通络

表2 2组患者血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	全血黏度高切(kPa·s)	全血黏度低切(kPa·s)	血浆黏度(kPa·s)	血细胞比容(%)
对照组($n=64$)				
治疗前	7.12±0.52	14.72±1.25	1.79±0.25	0.53±0.14
治疗后	5.54±0.41*	11.23±1.01*	1.52±0.18*	0.41±0.11*
观察组($n=64$)				
治疗前	7.14±0.53	14.74±1.23	1.81±0.24	0.55±0.15
治疗后	4.23±0.25* [△]	8.99±0.83* [△]	1.14±0.13* [△]	0.23±0.09* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表3 2组患者CRP、TNF-α、IL-6、Hcy比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CRP(mg/L)	TNF-α(μg/L)	IL-6(ng/L)	Hcy(μmol/L)
对照组($n=64$)				
治疗前	16.85±5.63	62.14±5.63	47.85±6.35	30.57±5.62
治疗后	10.35±4.31*	41.67±3.57*	30.56±4.23*	22.55±3.24*
观察组($n=64$)				
治疗前	16.86±5.64	62.15±5.64	47.86±6.34	30.55±5.61
治疗后	8.12±3.12* [△]	30.24±2.46* [△]	22.11±2.46* [△]	11.46±2.67* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表4 2组患者PI3K/AKT信号通路指标比较($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$)

组别	PI3K	AKT	bcl-2	bax
对照组($n=64$)				
治疗前	9.95±3.41	6.72±2.46	15.67±4.24	12.34±3.27
治疗后	9.31±2.67	6.39±2.37	14.96±3.98	12.01±3.06
观察组($n=64$)				
治疗前	9.96±3.43	6.74±2.48	15.69±4.26	12.36±3.26
治疗后	6.35±1.99* [△]	5.01±1.78* [△]	9.95±2.36* [△]	8.92±2.01* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表5 2组患者临床症状评分指标比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	半身不遂	口眼歪斜	偏身麻木	气短乏力	心悸汗出
对照组($n=64$)					
治疗前	4.53±1.55	4.71±1.34	4.78±1.78	4.22±1.23	3.88±1.08
治疗后	3.41±1.22*	3.41±1.03*	3.23±1.24*	2.89±0.97*	2.78±0.82*
观察组($n=64$)					
治疗前	4.51±1.53	4.73±1.35	4.79±1.76	4.24±1.25	3.89±1.11
治疗后	2.34±0.89* [△]	2.52±0.78* [△]	2.01±0.89* [△]	1.92±0.78* [△]	1.67±0.65* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

活血;桃仁活血化瘀;川芎性辛温,具有行气开郁、活血化瘀,为血中气药,能引药上行;杜仲补益肝肾^[10-11]。以桂枝、牛膝、续断、桑枝为佐药。桂枝具有发汗解肌、温经通脉、散寒止痛、助阳化气功效;牛膝逐瘀通经、利尿通淋、通利关节;续断活血化瘀消肿;桑枝祛风湿、利关节。方剂现代研究指出,补阳还五汤具有以下作用^[12-13]:1)降低全血和血浆黏度,能延长凝血酶原时间,能抗血栓形成和促溶栓作用,改善血液微循环,对冠状动脉和其他外周组织血液有一定扩张作用,能降低脑血管阻力,增加脑血流量,能改善脑血循环,促进神经再生和修复,减轻神经元胞体萎缩;2)提高机体免疫力,能提高红细胞受体活性,减少复合免疫循环,增加巨噬细胞吞噬性;3)保护神经元,能提高神经损伤后脊髓前角运动神经元存活率,减轻萎缩程度;4)促进脑出血损伤后血管新生作用。

报道称,脑出血后会造成血肿周围脑组织发生迟发性神经元死亡^[14],PI3K/AKT 信号通路能作为细胞生存信号通路之一,对细胞增殖、分化、抑制神经细胞凋亡均有重要意义,大脑中动脉闭塞后 5 h 在缺血病灶区神经元可测到磷酸化 AKT,这说明 PI3K/AKT 参与脑缺血病理过程,且和损伤程度相关^[15]。脑出血恢复期会释放出一些能具有络氨酸酶活性物质,如神经细胞生长因子等,这些物质特异性结合 PI3K 激活,PI3K 结合下游效应分子 AKT 的 PH 值结构域,AKT 会从细胞质向细胞膜转位,研究指出,AKT 是由于位点发生磷酸化,由抑制转为激活状态,被激活后的 AKT 能直接将下游凋亡靶点蛋白磷酸化,发挥抗凋亡作用^[16-17]。Bad 属于 bcl-2 家族,是目前被确定 AKT 调控凋亡蛋白,而 bcl-2、bax 结合能使得线粒体完整性功能丧失,AKT 可促使 bad 磷酸化,和 14-3 蛋白结合后和 bcl-2 脱落,从而起到抑制细胞凋亡作用,促进细胞成活。

高血压脑出血恢复期患者炎症反应递质会处于一个较高水平,CRP、TNF- α 、IL-6 水平越高,则炎症反应及其引发的脑水肿越显著,以上 3 者是高血压脑出血预后负面效应的独立危险因素^[18]。Hcy 可造成血管内皮细胞功能紊乱,血管内氧自由基失控,造成血管内皮增厚,引起管腔狭窄,同时会改变花生四烯酸代谢,增加 TXA2 合成,发挥促进血小板聚集作用^[19]。结果显示,经补阳还五汤治疗后在 CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 上均显著下降,这说明该汤剂能显著降低高血压脑出血恢复期炎症反应,从而提高疗效,保障患者的临床预后。

结果显示,经补阳还五汤治疗后,患者在临床症状上显著改善,能降低 CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 炎症反应递质水平,能改善 PI3K/AKT 信号通路,抑制 bcl-2、bax 结合,从而提高疗效。且安全性高,可作为临床上气虚血瘀证高血压脑出血恢复期有效辅治策略之一。

参考文献

- [1]梁永忠.养血清脑颗粒佐治高血压性脑出血恢复期 46 例临床观察[J].中医临床研究,2017,9(19):16-18.
- [2]高丽丽,吴成翰.基于神经保护探讨补阳还五汤在脑出血恢复期的作用[J].中国卫生标准管理,2016,7(36):107-109.
- [3]中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点(1995)[J].临床和实验医学杂志,2013,12(7):559.
- [4]中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,1995:104.
- [5]郑青秀,徐小小,刘刚,等.补阳还五汤对气虚血瘀型肺癌患者血液高凝状态的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(6):694-699.
- [6]马飞,陈涛,邓益东,等.补阳还五汤联合依达拉奉对缺血性卒中患者血液流变学及神经功能的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(12):2824-2826.
- [7]孟杰,刘云霞,吴晓光,等.中药补阳还五汤对大鼠脑出血神经元凋亡及磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶蛋白表达的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(12):2984-2986.
- [8]吴晓光,李蒙蒙,仇志富,等.补阳还五汤对脑出血大鼠 PI3K/AKT 信号通路的影响及其神经保护作用的机制[J].国际神经病学神经外科学杂志,2016,43(2):119-123.
- [9]王宇彤.补阳还五汤对高血压脑出血(气虚血瘀型)病人恢复期中医证候积分及高同型半胱氨酸水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(6):733-735.
- [10]吕娟,张建平,张婷,等.加味补阳还五汤联合醒脑静注射液治疗急性脑出血临床研究[J].新中医,2018,50(8):70-73.
- [11]李岩杰,蔡丰光.自拟通瘀汤治疗脑出血恢复期患者神经功能缺损、并发症发生率及预后的影响[J].中国医药指南,2018,16(19):212-213.
- [12]陆明.高压氧联合补阳还五汤加味治疗高血压病脑出血恢复期 35 例临床观察[J].湖南中医杂志,2017,33(12):41-42.
- [13]周文,董美华,孙西周,等.补阳还五汤配合西药分期治疗急性高血压脑出血的疗效观察[J].陕西中医,2016,37(8):971-973.
- [14]仇志富,吴晓光,祖炳学,等.补阳还五汤对脑出血模型大鼠脑组织 CXCR4-PI3K 自噬信号传导通路及 Beclin-1 的影响[J].中国组织工程研究,2016,20(27):3992-3998.
- [15]吴晓光,仇志富,孟杰,等.补阳还五汤对脑出血模型大鼠脑组织 PI3K、Akt、Bcl-2、BAX 蛋白表达的影响[J].中国组织工程研究,2016,20(40):5933-5938.
- [16]郑丽娟.补阳还五汤对急性脑缺血再灌注大鼠血小板 PI3K/Akt 通路的作用研究[D].广州:南方医科大学,2017.
- [17]祝赫.补阳还五汤对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及 Akt 蛋白表达的影响[D].广州:广东药科大学,2016.
- [18]梁恩龙.补阳还五汤联合穴位注射治疗缺血性中风恢复期的临床研究[D].南宁:广西中医药大学,2017.
- [19]姜莉,王馨,吴晓光,等.补阳还五汤对脑出血的治疗作用及机制研究[J].河北医学,2015,21(11):1907-1910.