

补阳还五汤治疗缺血性中风疗效机制研究进展

袁清洁 王嘉麟 贺立娟 邢佳 朱晓晨 王建伟 郭晓 高维 高东阳
郭凯航 郭蓉娟

【摘要】 补阳还五汤是治疗缺血性中风病的名方效方,可据辨证应用于中风病各期病程中。鉴于目前中风病急性期的研究文献质量不高,不推荐急性期常规运用。补阳还五汤疗效机制复杂,既涉及抗炎、抗栓、改善血液流变性、保护血脑屏障、降同型半胱氨酸、促血管新生等血管相关机制,也涉及抗自由基损伤、抗兴奋性氨基酸毒性、调控热休克蛋白、改善红细胞膜 ATP 酶活性、纠正离子代谢紊乱、提高脑组织能量代谢、促神经发生、抗神经细胞凋亡等脑组织保护机制。然而目前研究多局限于某一机制或某几种机制,尚不能阐明补阳还五汤复方的多靶点综合效应特点,基于临床的方证代谢组学的提出有望开启补阳还五汤复方疗效机制研究的新篇章。

【关键词】 补阳还五汤; 缺血性中风; 疗效机制

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.12.037

Research progress on the mechanism of Buyang Huanwu decoction in the treatment of ischemic stroke YUAN Qingjie, WANG Jialin, HE Lijuan, et al. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: GUO Rongjuan, E-mail: dfguorongjuan@163.com

【Abstract】 Buyang Huanwu decoction is a famous and effective prescription for the treatment of ischemic stroke and can be used in different clinical phases of stroke based on the syndrome. In view of the low quality of the literature on the acute phase of stroke, it is not recommended for routine use in the acute phase. The mechanism of Buyang Huanwu decoction is complex, not only involving anti-inflammatory, anti-thrombosis, improve blood rheology, protect the blood-brain barrier, reduce homocysteine and promote angiogenesis, but also involving anti-free radical damage, anti-excitatory amino acid toxicity, regulation of heat shock protein, improvement of erythrocyte membrane ATPase activity, correction of ion metabolism disorders, improve brain tissue energy metabolism, promote neurogenesis and anti-neural cell apoptosis. However, current research is limited to one or several mechanisms. It is still unable to clarify the multi target and comprehensive effect characteristics of Buyang Huanwu decoction. The clinical study on the metabolome of formula and syndrome is expected to open a new chapter of Buyang Huanwu decoction.

【Key words】 Buyang Huanwu decoction; Ischemic stroke; Therapeutic mechanism

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2015CB554401)

作者单位: 100029 北京中医药大学[袁清洁(博士研究生)、王建伟(博士研究生)、高维、高东阳、郭凯航(博士研究生)];北京中医药大学东方医院(王嘉麟、贺立娟、邢佳、朱晓晨、郭晓、郭蓉娟)

作者简介: 袁清洁(1988-),女,2014 级在读博士研究生。研究方向: 中医药防治脑病的基础与临床研究。E-mail: yuanqingjief@163.com

通信作者: 郭蓉娟(1964-),女,博士,主任医师,教授,博士生导师。研究方向: 中医药防治脑病的基础与临床研究。E-mail: dfguorongjuan@163.com

补阳还五汤是治疗中风病的名方效方,首载于清代医家王清任所著《医林改错》一书中。该方由生黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花和桃仁等七味药组成,凡中风后正气亏虚、气虚血滞、脉络瘀阻之证皆可用之。补阳还五汤原方重在补气、辅以祛瘀、寓防于治。王清任提出中风偏瘫本源为“元气亏损”,故方中黄芪用量独重,五倍于其他活血药用量总和,重在补气匡扶元气。《世补斋医书》亦云:“方以黄芪为君,当归为臣,若例以古法当归补血

汤,黄芪五倍于当归,则二钱之归宜君以一两之芪。若四两之芪即当臣以八钱之归。今则芪以二十倍于归矣。大约欲以还五成之亏,有必需乎四两者。”方中配伍使用少量活血化瘀药,以使补气而不壅滞,活血又不致伤正,尤宜于因虚致瘀者。中风病凡辨证属气虚血瘀且以气虚为主者可用,临证尚需据血瘀程度多少调整诸活血化瘀药之用量,总以益气为主,化瘀为辅。补阳还五汤在维持中风病后遗症期的病情稳定以及预防复中风方面也有作用,寓防于治,王清任在《医林改错》中明确指出气虚所致之中风,无论初得还是病久,均可以补阳还五汤为基础进行加减应用,而对诸如“肩膀脱落二、三指缝,胳膊曲而搬不直,脚孤拐骨向外倒,哑不能言一字”等缠绵难愈之症,常服此方虽不能愈亦可保病不加重。病愈而气虚尤在者,亦不能停药,当“或隔三、五日吃一付,或七、八日吃一付;不吃恐将来得气厥之症”^[1]。补阳还五汤在中风各期均可应用,详察病机、方证相应是关键。中风病病机虽然复杂,但证候要素多不外风、火、痰、瘀、气虚和阴虚阳亢六端^[2]。凡中风病见气虚、血瘀者均可选用补阳还五汤,并据症加减,若属风火痰阴虚者则不宜用。例如,中风急性期多以标实为主,若辨证不当,易犯“虚虚实实”之戒,反致病转危殆,正如《医学衷中参西录》中云:“然王氏书中未言脉象如何,若遇脉之虚而无力者,其方原可见效,若其脉象实而有力,其人脑中多患充血,而复用黄芪之温而升补者,以助其血愈上行,必至凶危立见,此固不可不慎也。”关于中风病急性期补阳还五汤的疗效及安全性方面, Hao C 等^[3]对补阳还五汤治疗急性缺血性中风的临床疗效和安全性进行了系统综述和 meta 分析,最终共纳入符合标准的 19 项随机对照试验,涉及 1580 名急性缺血性患者,结果显示补阳还五汤可有效改善急性缺血性中风患者的神经功能缺损症状,且相对安全,但限于相关研究文献质量较差及缺乏足够的安全性数据支持,目前仍不建议中风急性期常规应用补阳还五汤。

一系列病理生理及生化反应参与了脑梗死的发生发展及预后,补阳还五汤在脑梗死不同病程分期疗效靶点亦各有侧重,现将近年来相关疗效机制研究进展综述如下。

1 抗炎、抗栓

血清超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C reactive

protein, hsCRP) 是一种非常敏感的全身性炎症反应标志物, P-选择素介导活化血小板和内皮细胞、白细胞和内皮细胞之间的黏附, 可促进血栓的形成和发展, 两者共同参与了缺血性脑损伤过程。如叶青^[4]对气虚血瘀证急性脑梗死患者进行研究发现, 补阳还五汤可降低血清 P-选择素和 hsCRP 水平, 进而降低血小板活性、改善局部循环和抑制炎症反应。

脑缺血区常伴有急性炎症的发生, 白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 既可作用于血管内皮细胞, 损伤内皮功能, 还可引起组织因子样凝固活性增高, 破坏凝血抗凝机制, 易于形成血栓。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 是其在血浆和组织液中的主要分泌形式。白细胞介素-1 受体 1 (interleukin-1 receptor 1, IL-1R1) 是 IL-1 β 的受体, 两者结合后通过信号转导途径介导炎症反应。细胞间黏附因子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 能够促进白细胞进一步黏附、激活及浸润, 从而加重炎症反应。张淑萍等^[5]研究表明补阳还五汤及其有效部位生物碱、苷通过抑制大鼠脑缺血 2 小时再灌注 22 小时脑组织 IL-1 β 、IL-1R1、ICAM-1 mRNA 的表达, 对缺血脑组织起保护作用。

IL-6 在介导急性炎症反应方面具有重要的调节作用, 生理状态下其在脑组织中表达水平低, 而在病理情况下高表达, 可作为疾病损伤程度的良好指标, 其水平升高预示着疾病的严重性^[6]。核转录因子 kappa B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 可调节许多与炎症有关的基因, 是参与炎症病理过程的重要蛋白分子。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 在脑缺血引起的白细胞浸润和组织损伤中起重要作用。黄月芳等^[7]对补阳还五汤防治急性脑梗死的作用机制进行研究, 结果发现缺血再灌注大鼠造模后 2 周时血清及脑组织 IL-6、NF- κ B、TNF- α 含量增加, 补阳还五汤可显著降低 IL-6、NF- κ B、TNF- α 等炎症因子水平, 发挥抗炎脑保护的作用。

2 改善血液流变性

脑缺血损伤后红细胞聚集性增加, 变形能力降低, 血液流变学发生明显异常。吴东华^[8]研究发现, 补阳还五汤可显著改善脑梗塞急性期患者全血高切黏度、低切黏度以及红细胞压积等血液流变学指标, 从而对抗血小板的聚集和黏附、降低血液黏稠度和血管阻力, 增加脑血流量。杨桦等^[9]研究发

现,补阳还五汤与西药联合可明显改善脑梗塞恢复期患者血液流变学及血脂各项指标,较单用西药常规治疗效果显著。另外,冯玉华^[10]对中风后遗症期患者的研究也得出了一致的结果。

3 保护血脑屏障

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)参与缺血性中风后的炎症反应及血脑屏障破坏过程,其中研究较多的是基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)。郑桂芝等^[11]对 120 位气虚血瘀型脑梗死急性期患者的研究显示,补阳还五汤对患者血清 MMP-9 表达有抑制作用,对血管内皮损伤有保护作用,从而促进患者神经功能恢复。蓝艳^[12]对 68 例气虚血瘀型缺血性脑卒中急性期患者进行研究发现,补阳还五汤临床疗效的发挥与降低血浆 MMP-3 和 MMP-9 水平有关。

急性脑缺血时,MMPs 可通过降解细胞外基质,破坏内皮细胞间的紧密连接而增加微血管的通透性,引起血脑屏障破坏,诱发脑水肿。循环中的血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)主要来自血管内皮细胞,内皮细胞受损时,血浆中 vWF 水平升高。vWF 可加速血小板黏附、聚集,介导血小板释放相关因子,干扰纤溶过程,促进血管平滑肌纤维化、动脉粥样斑块及血栓形成,且与疾病的轻重呈正相关,vWF 已被作为血管内皮细胞损害的标志物。王新高等^[13]研究表明,补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注 48 小时后血脑屏障有保护作用,其机制可能与抑制 MMP-9 的基因转录和蛋白表达有关。饶晓等^[14]采用永久性脑缺血模型大鼠,并给予补阳还五汤灌胃 6 天,于第 7 天取材检测,发现补阳还五汤疗效机理可能是通过抑制 MMP-9、MMP-2、vWF 的表达而保护血脑屏障,也可能是通过调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、vWF 等内皮活性因子,改善微循环,促进脑血流的恢复,从而促进神经功能恢复。

4 抗自由基损伤

在生物体内自由基可产生一系列连锁反应破坏细胞结构,丙二醛(malondialdehyde, MDA)是自由基损害膜结构生成的最终产物,而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是生物体内清除自由基

的首要物质,能特异地清除超氧阴离子自由基,抑制超氧自由基的氧化作用。MDA 与 SOD 是评价机体氧化-抗氧化平衡体系的重要指标。谭文聪等^[15]研究显示,补阳还五汤可提高全脑缺血 15 分钟再灌注后大鼠血清及脑组织 SOD 活性,降低 MDA 含量,从而减轻缺血再灌注引起的脑损伤。

5 抗兴奋性氨基酸毒性

兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)是中枢神经系统的主要兴奋性神经递质,EAA 包括谷氨酸(glutamate, Glu)、天冬氨酸(aspartic acid, Asp)等,兴奋性氨基酸的毒性作用是脑缺血病理改变的主要起始环节。脑缺血时细胞外液 EAA 增高,Glu 大量堆积将激活谷氨酸受体引起神经元持续性去极化,Na⁺、Cl⁻以及水分向细胞内流,导致细胞毒性水肿,引起神经元急性损伤和迟发性坏死。邱吕军等^[16]研究显示,补阳还五汤可使大鼠缺血再灌注损伤急性期不同时点的脑脊液中 Glu、Asp 含量降低,其保护作用机制可能与对抗脑缺血灌注损伤后 EAA 的升高有关。Wang L 等^[17]研究发现,Glu、Asp 等兴奋性氨基酸在大鼠脑缺血后 40 分钟释放增加,且分别在缺血 120 分钟和 80 分钟时达到峰值,甘氨酸、牛磺酸、 γ -氨基丁酸等抑制性氨基酸在缺血后也上升,且在 120 分钟时达到峰值;补阳还五汤可减少兴奋性氨基酸的水平并增加抑制性氨基酸的水平从而抵消兴奋性毒性。Zhao LD 等^[18]发现脑缺血再灌注损伤引起脑脊液 Glu 含量增加和亲代谢型谷氨酸受体 1 的表达升高,补阳还五汤可发挥抑制效应。

6 调控热休克蛋白

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是机体在遭受各种应激后产生的一种应激蛋白,对细胞具有保护作用,与缺血性脑损伤关系密切,其中热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)是缺血性脑损伤中一种判断神经细胞缺氧缺血及其程度的较为敏感的指标。产生 HSP70 的细胞主要为星形胶质细胞和神经细胞,正常脑组织几乎测不到 HSP70 mRNA 或蛋白,而脑缺血可诱导 HSP70 mRNA 的表达。谢建军等^[19]从细胞与分子水平观察探讨了补阳还五汤对脑缺血再灌注后星形胶质细胞及其所分泌 HSP70 蛋白基因表达的影响,结果显示补阳还五汤可抑制急性脑缺血期星形胶质

细胞的过度表达,并可维持脑缺血损伤后星形胶质细胞的增殖状态,从而在脑缺血损伤后神经功能的恢复中发挥重要作用。补阳还五汤对脑缺血损伤后神经功能的保护作用可能与调节星形胶质细胞及抑制缺血脑损伤 HSP70 基因的过度表达有关。

7 降同型半胱氨酸

血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平是缺血性脑血管病的独立预测因素之一,且伴高血压者其缺血性脑血管病的再发风险明显升高^[20]。赵光恒等^[21]和武梅^[22]对急性缺血性卒中患者进行研究发现,降低血清 Hcy 水平是补阳还五汤治疗急性缺血性卒中疗效机制之一。袁磊等^[23]对 60 例缺血性中风恢复期气虚血瘀患者进行研究发现,补阳还五汤联合常规治疗可降低 Hcy 水平。

8 改善红细胞膜 ATP 酶活性、纠正离子代谢紊乱

脑缺血后离子通道通透性异常和细胞内外离子平衡紊乱是缺血性脑损伤的重要机制,而 Na^+ - K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶在维持细胞 Na^+ 、 Ca^{2+} 内环境稳定方面具有重要意义。张柱权等^[24]观察了 65 例中风后遗症患者,发现加服补阳还五汤组较单纯复方丹参注射液、三磷酸胞苷二钠静滴治疗组总有效率高,且能提高患者红细胞膜 Na^+ - K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶的活性,纠正离子代谢紊乱。

9 提高脑组织能量代谢

正常情况下机体储存能量的方式是磷酸肌酸,当能量不足时,磷酸肌酸在肌酸激酶催化下可释放出能量。乳酸脱氢酶可使乳酸转变为丙酮酸而进入柠檬酸循环来提供能量,其催化过程是可逆的,故乳酸含量的增加可诱发乳酸脱氢酶的合成。卢永康等^[25]研究发现中风后遗症“气虚血瘀”大鼠模型血糖及肌酸激酶较正常大鼠低,乳酸及乳酸脱氢酶则较正常大鼠高,经补阳还五汤干预后,模型大鼠“气虚血瘀”的状态得以明显改善,且血糖及肌酸激酶明显升高,乳酸及乳酸脱氢酶则明显降低,补阳还五汤可纠正模型大鼠体内能量代谢障碍。另外,谭汉添等^[26]研究发现与全脑缺血模型组大鼠相比,补阳还五汤汤剂治疗组及联合针刺治疗组大鼠三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、二磷酸腺

苷(adenosine diphosphate, ADP)、葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter-1, GLUT1)、GLUT3 含量均明显上升,而一磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)含量均明显下降,补阳还五汤可改善全脑缺血大鼠脑能量代谢。

10 促血管生成

脑缺血后新血管的生成对促进神经功能恢复具有重要作用。VEGF 是调控脑缺血后血管生成最为重要的生长因子,VEGF 及其受体(fetalliver kinase 1, Flk1)的表达上调能促进内皮细胞的增殖,诱导新生血管形成及侧支循环建立。储利胜等^[27]研究显示,补阳还五汤不仅能显著提高肢体放置实验成绩,减少错步次数和缩短粘胶去除潜伏期,而且能显著增加缺血周边区血管生成和 VEGF 的表达。刘柏炎等^[28]研究显示补阳还五汤能改善模型大鼠的神经功能缺失症状,增强 VEGF、Flk1 表达,提高 VEGF 蛋白水平。

除 VEGF/Flk 信号系统外,Angiopoietins/Tie-2 receptor 信号系统在促进血管生成方面也发挥了重要作用。VEGF/Flk 信号系统主要与脑缺血急性期血管生成相关,而 Angiopoietins/Tie-2 receptor 系统与脑缺血晚期血管网络的维持有关^[29]。血管生成素-1(angiotensin-1, Ang-1)信号通过其受体酪氨酸激酶 Tie-2 发挥促进血管生成和血管重塑的作用。Shen J 等^[30]研究显示补阳还五汤可显著减轻神经功能紊乱、梗死灶体积及缺血后的脑萎缩,显著增加缺血半暗带区微血管密度和 Ang-1 的表达量。

此外,整合素是重要的细胞黏附分子,整合素 $\alpha\text{v}\beta3$ (integrin $\alpha\text{v}\beta3$, ITG $\alpha\text{v}\beta3$)通过促进内皮细胞增殖、活化、迁移和存活来调节血管新生。Zhenqiang Zhang 等^[31]研究显示补阳还五汤可增加 VEGF、ITG $\alpha\text{v}\beta3$ 的表达,并能增加缺血脑区微血管密度,促进神经功能恢复。

11 促神经发生

生理情况下神经干细胞多局限于侧脑室的室管膜下区和海马齿状回颗粒细胞下区,且多处于静息状态。补阳还五汤能促进脑缺血大鼠海马齿状回神经干细胞增殖和存活,如储利胜等^[32]研究显示,缺血后第 8、35 天,补阳还五汤组大鼠海马齿状回神经干细胞数及存活的神神经干细胞与模型组比较显著增多,可见补阳还五汤能促进海马齿状回内

神经干细胞增殖与存活。

大部分 NSCs 都要经过一定距离的迁移才能抵达它们发挥功能的部位,迁移是 NSCs 发育成熟的必经阶段。脑损伤后 NSCs 向病灶处迁移是其参与神经组织再生修复的关键环节^[33]。基质细胞衍生因子 1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)是目前已知的干细胞最强大的趋化剂,广泛且稳定地表达于脑、心脏、肝等组织中,缺血性脑损伤可引起 SDF-1 表达上调,并主要通过与其受体 CXCR4 结合,调节内源性 NSCs 的迁移^[34]。苏晓慧等^[35]研究显示,补阳还五汤治疗 3 周可明显上调中动脉阻塞大鼠侧脑室 SDF-1 蛋白表达,补阳还五汤能促进 MCAO 大鼠缺血侧 NSCs 迁移,其可能机制是通过上调 SDF-1 蛋白的表达水平实现的。

蛋白质组学是从整体水平研究细胞内蛋白质的组成、结构及其自身特有的活动规律,可从整体活动的角度来揭示和阐明生命活动的基本规律。朱立华等^[36]选用蛋白质组学从整体、动态、网络的水平上对补阳还五汤抗脑缺血的机制进行研究,结果表明补阳还五汤在脑缺血中期表现为清除异常蛋白质同时促进内源性神经再生,后期以促进内源性神经再生为主。

12 抗神经细胞凋亡

细胞凋亡多发生在轻、中度缺血的脑区,即半暗区,而缺血半暗区的转归在脑缺血预后中占关键地位。Caspase 系统在凋亡过程中起重要作用,凋亡的最后过程是通过 Caspase 的激活而实现的,其中 Caspase-3 是参与凋亡的 Caspase 级联反应最终效应子,在蛋白酶级联切割过程中处于核心位置。任岩等^[37]研究显示补阳还五汤可下调 Caspase-3 表达而抑制大鼠脑缺血再灌注损伤诱导的细胞凋亡。刘海娟等^[38]的研究表明补阳还五汤可通过抑制全脑缺血 72 小时海马神经细胞的凋亡而减轻神经功能损伤。

综上所述,补阳还五汤既可通过抗炎、抗栓、改善血液流变性、保护血脑屏障、降同型半胱氨酸、促血管新生等血管相关机制改善脑组织血液供应,预防复发,也可通过抗自由基损伤、抗兴奋性氨基酸毒性、调控热休克蛋白、改善红细胞膜 ATP 酶活性、纠正离子代谢紊乱、提高脑组织能量代谢、促神经发生、抗神经细胞凋亡等机制对抗缺血缺氧等应激引起的脑组织损伤。然而,目前研究尚存在某些问

题亟待解决。临床研究多着眼于缺血性中风某一病程阶段的某一机制研究,虽然对中风不同分期的疗效机制研究取得一定进展,但在不同分期以哪些机制为主,关键靶点为哪些,哪些机制为辅,尚缺乏标准化的研究。动物实验虽可对脑缺血再灌注动物模型不同的病程时点进行研究,但研究也多局限于某一或某几种机制。中药复方疗效的发挥涉及多靶点调节的综合效应,临床研究尚需探索能够更好地针对多靶点机制的研究方法,基因组学、蛋白组学和代谢组学技术的应用或可提供更多的思路。动物试验以疾病模型为基础,但目前尚缺少较为公认的病证结合动物模型,这就为基于辨证论治的临床确有疗效中药复方的基础研究带来了困难,如何研制出符合中医辨证论治特点的病证结合动物模型是目前研究的热点也是难点。

补阳还五汤是由多种单味药物配伍组合而成的中药复方,其发挥疗效的根本在于其药效物质基础。近年提出方证代谢组学是中药药效物质基础研究的系统方法学,有望开启中药方剂疗效机制研究的崭新篇章。王喜军^[39]明确提出在方剂对应证候/病有效的状态下的体内物质分析才能发现与临床疗效相关的药效物质基础。补阳还五汤对应的是气虚血瘀证,对中医气虚血瘀证的客观正确诊断,阐释气血血瘀证的生物学本质,发现气虚血瘀证的生物标记物,建立临床疗效的生物评价体系,是评价补阳还五汤临床疗效进而发现其药效物质基础的基本前提,也是基于中医临床经验创新药物的决定性环节,而且任何超越于证候、方剂的单一的研究过程,都将与方剂的有效性失之交臂。

参 考 文 献

- [1] 清·王清任. 医林改错[M]. 北京:人民卫生出版社, 1991:41.
- [2] 国家中医药管理局脑病急症科研组. 中风病辨证诊断标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(3):64-65
- [3] Hao C, Wu F, Shen J, et al. Clinical efficacy and safety of Buyang Huanwu Decoction for acute ischemic stroke; a systematic review and meta-analysis of 19 randomized controlled trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, (2012):630124.
- [4] 叶青. 补阳还五汤加减治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 心脑血管病防治, 2013, 13(2):155-157.
- [5] 张淑萍, 梁燕, 邓常青. 补阳还五汤和其有效部位对大鼠脑缺血再灌注后 IL-1 β 及相关因子表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(2):24-27.
- [6] 段乐, 白利群, 田苗苗, 等. 炎症反应在脑缺血中作用机制研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(9):

- 837-839.
- [7] 黄月芳,楼招欢,邓梦娇,等.补阳还五汤对 MCAO 模型大鼠炎症因子水平的作用研究[J].浙江中医杂志,2016,51(3):221-222.
- [8] 吴东华.补阳还五汤对急性脑梗死患者的疗效及血液流变学指标的影响[J].中国医药导报,2012,9(22):114-118.
- [9] 杨桦,刁志光,冯鑫.补阳还五汤对脑梗塞恢复期血液流变学及血脂的影响[J].中医临床研究,2011,3(7):12-13.
- [10] 冯玉华.补阳还五汤治疗气虚血瘀型中风后遗症的临床分析[J].中国保健营养,2013,23(3):1496-1497.
- [11] 郑桂芝,梁汝庆,孙冰,等.补阳还五汤对不同危险因素脑梗死患者血清 MMP-9 含量的影响[J].中华中医药学刊,2016,(1):198-200.
- [12] 蓝艳.补阳还五汤对气虚血瘀型缺血性脑卒中患者血浆基质金属蛋白酶影响[J].福建中医药,2013,(1):21-22.
- [13] 王新高,童萼塘,孙圣刚.补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注损伤后血脑屏障的影响[J].中国动脉硬化杂志,2005,13(5):579-582.
- [14] 饶晓,汤铁波,潘彦舒,等.补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血损伤血脑屏障的影响[J].中国中医药信息杂志,2014,21(6):49-52.
- [15] 谭文聪,张少欢,彭丹婷,等.补阳还五汤对大鼠全脑缺血再灌注的药效研究[J].广州中医药大学学报,2012,29(3):279-282,338.
- [16] 邱吕军,杨洁红,张宇燕,等.补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注损伤的脑脊液中兴奋性氨基酸的影响[J].中华中医药学刊,2009,27(10):2063-2065.
- [17] Wang L, Huang Y, Wu J, et al. Effect of Buyang Huanwu decoction on amino acid content in cerebrospinal fluid of rats during ischemic/reperfusion injury[J]. J Pharm Biomed Anal, 2013,(86):143-150.
- [18] Zhao LD, Wang JH, Jin GR, et al. Neuroprotective effect of Buyang Huanwu decoction against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats—time window and mechanism[J]. J Ethnopharmacol,2012,140(2):339-344.
- [19] 谢建军,赖真,耿小茵,等.补阳还五汤对脑缺血再灌注后星形胶质细胞及热休克蛋白的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(3):225-226.
- [20] 张红,李震亮,姚冬梅,等.高血压患者血浆 Hcy 水平与缺血性脑血管事件再发风险的相关性[J].热带医学杂志,2015,(11):1491-1494.
- [21] 赵光恒,张芳,刘仁斌.补阳还五汤对急性缺血性卒中患者神经功能及同型半胱氨酸的影响[J].河北中医,2014,36(4):544-546.
- [22] 武梅.补阳还五汤对气虚血瘀型脑梗死血清同型半胱氨酸的影响[J].中医药临床杂志,2014,26(8):793-795.
- [23] 袁磊,杨进平,闻瑛,等.补阳还五汤治疗缺血性中风恢复期(气虚血瘀)的临床疗效及对 Hcy 影响的临床研究[J].中华中医药学刊,2016,34(1):195-197.
- [24] 张柱权,官国东.补阳还五汤对中风后遗症患者红细胞膜 ATP 酶活性的影响[J].中国中医急症,2006,15(8):811-812,938.
- [25] 卢永康,彭康,朱传武,等.补阳还五汤对中风后遗症“气虚血瘀”大鼠模型能量代谢的影响[J].中华中医药学刊,2007,25(11):2280-2283.
- [26] 谭汉添,唐纯志.针刺结合补阳还五汤对全脑缺血大鼠脑能量代谢的影响[J].河南中医,2016,36(9):1528-1530.
- [27] 储利胜,姜艳艳,柯庆,等.补阳还五汤促进大鼠局灶性脑缺血后血管生成和功能恢复[J].中华中医药学刊,2011,29(2):335-338.
- [28] 刘柏炎,蔡光先,刘维,等.补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后血管内皮生长因子及其受体 Flk1 的影响[J].中草药,2007,38(3):394-397.
- [29] Suri C, Jones PF, Patan S, et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis[J]. Cell,1996,87(7):1171-1180.
- [30] Shen J, Zhu Y, Yu H, et al. Buyang Huanwu decoction increases angiopoietin-1 expression and promotes angiogenesis and functional outcome after focal cerebral ischemia[J]. Journal of Zhejiang University Science B,2014,15(3):272-280.
- [31] Zhenqiang Zhang, Jun-ying Song, Yaquan Jia, et al. Buyanghuanwu decoction promotes angiogenesis after cerebral ischemia/reperfusion injury: mechanisms of brain tissue repair[J]. Neural Regen Res,2016,11(3):435-440.
- [32] 储利胜,俞天虹,刘志婷,等.补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后海马齿状回神经干细胞增殖和存活的影响[J].浙江中医药大学学报,2011,35(3):375-377.
- [33] Ikedab T. Stem cells and neonatal brain injury[J]. Cell Tissue Res,2008,331(1):263.
- [34] Lanfrancini S, Locatelli F, Corti S. Growth factors in ischemic stroke[J]. J Cell Mol Med,2011,15(8):1645.
- [35] 苏晓慧,孔祥英,庞宗然,等.补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后神经干细胞迁移的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):159-162.
- [36] 朱立华,蔡光先.补阳还五汤促脑缺血后中晚期内源性神经再生的蛋白质组研究[J].湖南中医杂志,2013,29(8):121-124.
- [37] 任岩,曹余恒,李杰萍.补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注损伤后神经细胞凋亡和 Caspase-3 基因表达的影响[J].中国医学创新,2014,11(13):16-18.
- [38] 刘海娟,赵雅宁,马素慧,等.补阳还五汤对脑缺血再灌注损伤沙鼠神经功能及神经细胞凋亡的影响[J].现代预防医学,2012,39(4):936-937,940.
- [39] 王喜军.中药药效物质基础研究的系统方法学—中医方证代谢组学[J].中国中药杂志,2015,(1):13-17.

(收稿日期:2017-06-18)

(本文编辑:董历华)