

· 综述 ·

益气活血法在缺血性中风后神经修复中的生物学基础研究进展

范晓迪, 张业昊, 刘建勋*

(中国中医科学院西苑医院基础医学研究所中药药理北京市重点实验室, 北京 100091)

[摘要] 中风是全球死亡和残疾的主要原因,开发增强中风后恢复和增强神经修复的方法至关重要。中风后的恢复涉及复杂的相互关联的神经修复系统。神经修复整个过程需要神经元胞体对伤害性刺激作出应答,通过神经干细胞增殖与迁移、轴浆运输信号分子、细胞骨架结构构建以及轴突末端生长锥形成等一系列协调的相互作用,才能实现再生生长。神经功能重塑作为神经功能缺损治疗潜在的新靶点,无论是神经功能重塑的具体机制,还是神经功能缺损临床治疗方案,均具有重要研究意义。脑损伤后,由于其内在修复机制十分复杂,单一的治疗措施时常难以奏效,综合治疗将是提高脑内再修复功能的发展方向。益气活血法具有神经保护、血管再生、神经发生及环路重建等多方面生物效应,可共同促进损伤后的神经功能重塑;其作用机制与细胞自噬、免疫调节及微小RNA调控密切相关,充分体现了益气活血法的多途径、多靶点、整体调节的治疗特点以及对中风后的神经修复发挥重要的治疗作用。因此,进行益气活血法对中风后脑功能康复的研究具有十分重要的理论和指导意义。

[关键词] 缺血性中风; 神经修复; 气虚血瘀证; 益气活血法; 生物学基础

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R255.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)15-0216-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221543

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220614.1937.002.html>

[网络出版日期] 2022-06-15 11:08

Biological Basis of Invigorating Qi and Activating Blood Circulation in Regulating Neural Repair After Ischemic Stroke: A Review

FAN Xiaodi, ZHANG Yehao, LIU Jianxun*

(Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Institute of Basic Medical Sciences, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] Stroke is the leading cause of death and disability. Therefore, it is critical to develop the approaches for improving recovery and neural repair after stroke. Recovery after stroke involves complex interrelated systems of neural repair. The whole process of neural repair requires a series of coordinated interactions, such as response of neuronal cell body to traumatic stimuli, neural stem cell proliferation and migration, axoplasmic transport of signaling molecules, construction of cytoskeleton, and formation of axonal growth cone, to achieve regeneration and growth. As a potential new target for the treatment of neurologic defects, neural remodeling has important research significance in both the specific mechanism of neural repair and the clinical treatment of neurologic defects. After brain injury, single therapy is often ineffective due to the complex mechanism of internal repair, and thus comprehensive therapy becomes the development direction to

[收稿日期] 2022-05-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82104444, 8203000944);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A04617, CI2021A01304);中国中医科学院西苑医院国家自然科学基金培育项目(XY20-04)

[第一作者] 范晓迪, 博士, 副研究员, 从事中医药防治心脑血管药理学, E-mail: xiaodi.1018@163.com

[通信作者] * 刘建勋, 博士, 研究员, 从事中医药防治心脑血管药理学, E-mail: liujx0324@sina.com

improve the brain repair. Invigorating qi and promoting blood can promote nerve function remodeling after injury through neural protection, angiogenesis, neurogenesis, loop reconstruction, and cytokine regulation, playing a key role in nerve repair after stroke. Its mechanism is associated with autophagy, immunomodulation, and microRNA regulation, which fully embodies the multi-pathway, multi-target, and overall regulation characteristics of invigorating Qi and activating blood. Therefore, it is of theoretical and guiding significance to study the brain function rehabilitation after stroke by invigorating qi and activating blood.

[Keywords] ischemic stroke; neural repair; syndrome of Qi deficiency and blood stasis; invigorating qi and activating blood; biological basis

脑卒中是我国成人致死、致残的首位病因,2019年全球疾病负担研究(GBD)数据显示我国卒中疾病负担沉重,其中缺血性中风(IS)发病率、患病率均有上升趋势^[1]。中医学将IS归为“中风”范畴,历代中医学家治疗中风积累了丰富的学术理论与临床实践经验。IS乃气血亏虚、升降逆乱、脉络瘀阻所致,大量临床试验发现,缺血性中风患者往往会出现气虚血瘀的症候表现^[2-4]。

益气活血法是针对气虚血瘀病因病机特有的中医治疗法则,在现代医学发展的今天,益气活血法在脑血管疾病中仍广泛应用于临床,不仅有其充分的中医理论根据和临床疗效的验证,更有着现代实验研究的支持。益气活血的方药治疗作用是通过多途径、多靶点、整体调节而实现的,这也符合缺血性脑中风是多因素、多环节致病的特点^[5]。

脑损伤后,其内在修复机制十分复杂,单一的治疗措施时常难以奏效,综合治疗将是提高脑内再修复功能的发展方向^[5]。这也为中医益气活血法治疗中枢神经修复提供新的机遇与思路。目前,如何恢复丢失的神经元及整个神经血管单元,重塑神经网络,促进神经发生和突触启动进而修复神经组织已成为神经科学研究的热点。因此,文章将近十年有关基于益气活血法治疗气虚血瘀证缺血性中风病在神经修复方面效应机制的研究成果及相关文献进行综述,以期对中医益气活血中药调节缺血性脑损伤神经修复方面的作用及机制提供重要依据。

1 益气活血法对神经修复的生物效应

1.1 神经保护作用 中医认为脑为元神之府,神经元是其物质基础和功能的微观体现,中风诱导神经元细胞死亡和神经回路破坏,导致运动、感觉或高级脑功能受损。神经元功能的正常运转依赖于气血的充足,当脑组织处于缺血缺氧状态时,三磷酸腺苷(ATP)生成减少,兴奋性神经递质谷氨酸升高,诱导神经毒性,神经元受损。益气活血经典方补阳还五汤(BYHWT)通过增加 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶和 Ca^{2+} -

ATP酶的活性提高能量代谢^[6],上调谷氨酸转运体-1(GLT-1)抑制谷氨酸表达,减轻神经元损伤^[7]。脑损伤后导致细胞内钙超载,触发活性氧(ROS)大量释放,BYHWT可提高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的活性,减轻氧化应激所产生的有害产物,同时BYHWT可下调胱天蛋白酶(Caspase)-3、8、9及Bax/Bcl-2蛋白的表达,减少神经细胞凋亡率,降低脑缺血损伤^[8-9]。研究表明基于益气活血法组成的方药多是通过调节磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及Caspase等信号通路抑制脑神经细胞凋亡^[10],起到脑保护作用。

1.2 血管再生或重建作用 IS发生后缺血半暗带脑组织出现明显的血管新生和组织重构,临床证明新生血管数量与患者的生存期呈正相关^[11]。研究发现缺血后血管生成与轴突生长和神经干细胞的增殖、迁移和成熟密切相关^[12]。中医益气活血方药可调和血脉,有效促进血管新生,增加脑微血管密度,增加脑血流量,恢复脑组织血供。血管内皮生长因子(VEGF)被公认是缺血后血管生成的中枢介质,BYHWT可通过激活VEGF及其受体^[13]和层粘连蛋白/ β 1-整合素^[14]信号通路,引导轴突生长。在MCAO/R诱导大鼠脑缺血模型,BYHWT通过上调沉默信息调节因子2相关酶1(Sirt1)/VEGF^[15]、血管整合素 α 5 β 1^[16]发挥其靶向血管生成的神经保护作用。基于定量蛋白质组学检测,发现益气通络颗粒调节多发性脑梗死复合睡眠剥夺诱导气虚血瘀证大鼠血管新生的相关蛋白改变,验证结果显示益气通络颗粒显著增加血管新生标志蛋白VEGFR2蛋白表达^[17]。基于线栓法复合饥饿+疲劳+低氧多因素构建气虚血瘀证大鼠模型,结果显示益气活血方脑络欣通能显著提高模型动物VEGF、血管紧张素II(Ang II)的表达,恢复局部脑血流量(rCBF),该作用可能与激活Wnt通路密切相关^[18]。体内外实验证明BYHWT通过下调Nox4/ROS通路诱导脑缺血后

血管生成,促进神经功能恢复^[19]。脑组织内血管形成的方向与神经生长方向一致,两个系统在发育时间和迁移方向上具有相似性,内皮细胞和神经元在血管新生和轴突再生过程中,参与调控的导向因子和调节机制可能相同或存在交叉^[20]。因此,深入探讨益气活血中药对血管新生的调节作用及机制研究有利于从多方面对神经修复机制的理解与阐释。

1.3 神经元再生作用 脑缺血损伤后,神经祖细胞(NPC)被激活、增殖,通过喙侧迁移流迁移至嗅球或损伤区域分化为成熟神经元^[21]。微管相关蛋白-2(MAP-2)作为神经元特异性细胞骨架蛋白,在缺血0.5 h后的血清含量会显著增加,因此它被认为是评价缺血导致神经元损伤的有效早期标志物^[22]。在大鼠局部脑缺血模型中,BYHWT一方面可刺激脑缺血大鼠梗死灶周围皮层溴脱氧尿苷BrdU⁺/MAP-2⁺细胞数增加,促进新生神经元的转化^[23-24],另一方面减少梗死区BrdU⁺/胶质纤维酸性蛋白GFAP⁺的细胞数,抑制新生细胞向胶质细胞分化^[23],BYHWT对新生细胞的转化作用可能与通过上调Wnt/ β -catenin信号通路中关键分子蛋白的表达有关。另有实验表明BYHWT还可通过激活PI3K/Akt/Bad和酪氨酸激酶2/信号转导及转录激活蛋白3/细胞周期素D₁(Jak2/Stat3/cyclin D₁)信号通路发挥神经保护和促进缺血后大脑海马神经发生作用^[25]。同时研究发现BYHWT干预组大鼠梗死灶周围皮层组织新生细胞数于缺血再灌注15 d达到高峰,缺血再灌注30 d有降低趋势,提示BYHWT促进机体内源性修复的作用具有一定时限性^[23]。由于新生细胞分化、成熟受到所处中枢微环境影响,运用外源信号分子(药物、细胞因子、康复措施),改善中枢微环境,促进新生细胞增殖、分化,发挥内源性修复作用,无疑对脑卒中病人康复具有重要意义。

1.4 环路重建作用

1.4.1 突触再生作用 突触再生和功能重映射在中风后神经环路重塑中是新生神经元整合入神经环路的重要环节。突触素(SYN)和突触后致密物质-95(PSD-95)可直接反应突触结构和功能状态,以及发挥对神经递质的重要传递作用。活血化瘀药血塞通可提高缺血脑组织海马SYN、PSD-95蛋白的表达,促进脑梗死后的突触重建^[26]。BYHWT能够增加脑缺血大鼠SYN、GAP-43和MAP-2蛋白的表达并维持突触超微结构,进而改善突触可塑性,有助于恢复神经元之间信息传递功能,促进脑缺血损伤后的神经康复^[27-28]。

1.4.2 髓鞘化修复作用 理想情况下,再生的轴突应允许长距离生长,并且形成具有适当靶点的功能性突触,大部分轴突被髓鞘包裹着且通过髓鞘再生来实现电脉冲的转导。髓鞘是来自少突胶质细胞(OLs)的多层特化细胞膜结构,为沿神经纤维的快速电脉冲传导提供隔离^[29]。脑组织缺血后白质受损,数分钟至数小时内OLs肿胀、死亡,导致神经纤维脱髓鞘。少突胶质前体细胞(OPCs)分布在整个CNS中,代表了可以分化为OLs的迁移性和增殖性成年祖细胞库^[29]。BYHWT含药血清提高髓鞘碱性蛋白(MBP)的表达,促进SD大鼠OPCs分化为成熟的髓鞘OLs,表明BYHWT具有髓鞘修复及改善神经功能的作用^[30]。未来通过研究多个阶段在时间和空间上协调控制OLs生成机制,及OLs生成的髓鞘再生与神经元回路的相关性,有助于促进中风和其他脱髓鞘疾病新疗法的开发。

1.4.3 轴突再生作用 轴突可塑性是导致缺血性损伤后新突触形成的重要机制。细胞骨架重构是轴突再生的一个先决条件,轴突再生是微管和微丝等细胞骨架是否恢复至有组织的动态平衡状态,从而保证生长锥的形成和神经轴突的延伸。BYHWT可上调脑缺血大鼠损伤皮层的生长相关蛋白43(GAP43)基因表达,促进脑内轴突生长和白质微结构重塑^[31]。研究发现脑缺血15 d处于早期慢性发病阶段,机体的神经修复进程全面启动,梗死灶边缘区周围神经再生加快,随着OLs迅速增生并过度活化,轴突生长抑制蛋白大量释放,阻碍轴突再生进程。轴突生长抑制蛋白(Nogo)包括3种基因编码蛋白NogoA、B、C,是阻止成年脊椎动物CNS轴突再生和损伤后功能恢复的关键因子之一,在CNS神经元和OLs广泛表达。OLs为合成NogoA的主要场所。BYHWT能够抑制脑缺血大鼠梗死灶周围皮层和内囊的NogoA和NgR表达,有效拮抗脑缺血所致的轴突损伤和生长抑制^[31]。在气虚血瘀证脑梗死模型下,马博等利用蛋白质组学技术检测出与神经系统相关的差异蛋白,如前列腺素-H2D-异构酶,PlexinA4,ADAM基质金属蛋白酶等,这些蛋白可以调节OLs的凋亡,维持血脑屏障、轴突修建、髓鞘形成及血管重塑^[32],同时证明BYHWT可以通过调节神经系统相关蛋白,从而对脑梗死组织结构及功能恢复发挥重要保护作用。通过对益气活血方BYHWT发挥神经修复作用的生物学机制的研究,可为中医益气活血法治疗脑梗死气虚血瘀证神经功能修复的临床和基础研究提供分子依据。

2 益气活血法对神经修复机制的调控作用

2.1 细胞自噬调节 相比于正常细胞,神经干细胞(NSCs)更需要自噬对于细胞稳态的调节,研究表明NSCs的发育和分化与自噬有着紧密的联系^[33]。通过糖氧剥夺/复氧(OGD/R)诱导大鼠海马NSCs损伤,发现20% BYHWT含药血清和雷帕霉素(Rapa)均对受损的NSCs起到等效的保护和促进作用,给予3-甲基腺嘌呤(3-MA)导致自噬流受阻并部分阻断了BYHWT的神经保护和分化能力,证明了BYHWT可以通过上调细胞自噬减少糖氧剥夺造成的大鼠NSCs损伤,促进增殖、分化^[34]。BYHWT保护MCAO-R诱导的大鼠神经元损伤并促进神经发生,通过激活Sirt1/自噬通路上调巢蛋白(nestin)、脑源性神经营养因子(BDNF)、DCX蛋白表达^[35]。

2.2 免疫调节 中风诱导的神经发生可被多种涉及免疫反应的因素所驱动。其恢复机制与小胶质细胞极化反应的变化密切相关,即M1和M2表型的转化,正是这种转化可以塑造突触发生和神经发生,重塑受损的神经元回路^[36]。脑缺血后的炎症失衡是导致神经细胞损伤的重要原因,BYHWT可减少缺血区M1型小胶质细胞/巨噬细胞(CD16/32⁺)数量和促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6基因表达,增加M2型小胶质细胞(CD206⁺)数量和抗炎因子IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)基因表达,表明BYHWT通过促进激活的小胶质细胞/巨噬细胞从M1型向M2型转换,从而抑制大鼠脑缺血后炎症反应^[37]。BYHWT可以通过抑制脂多糖(LPS)激活的P38和JNK通路^[38]以及Toll样受体4/髓样分化因子88/核转录因子- κ B(TLR4/MyD88/NF- κ B)信号通路^[39],有效抑制炎症因子的表达,减轻神经元细胞和轴突的炎症浸润、组织损伤。另有研究表明基于益气活血法可通过抑制细胞焦亡减轻缺血性脑中风急性期大鼠脑组织的炎症反应^[40]。补阳还五汤可减少脑缺血半暗带区炎性细胞的数量及下调NF- κ B、TNF- α 的表达,从而增加巢蛋白表达,降低脑梗死体积^[41]。BYHWT显著增加脑缺血大鼠BrdU阳性细胞数,可能是通过增强大鼠脑缺血后TLR2表达,促进脑缺血后神经干细胞增殖,同时抑制TLR4/MyD88信号传导通路而减轻脑缺血后损伤及促神经再生^[42]。

通过调节小胶质细胞表型,改善脑缺血后神经炎症的微环境,促进神经修复是近年来重要的研究方向之一,因此,深入研究益气活血中药对小胶质细胞表型的调控作用可能是缺血性脑卒中后促进

神经修复的新的治疗靶点。

2.3 微小RNA调控 微小RNA(miRNA)参与调控脑缺血损伤与修复过程,如参与急性期细胞凋亡、炎症和氧化应激,恢复期的神经发生、血管生成和神经可塑性等^[43]。已有研究证实神经干细胞增殖、分化可通过不同miRNAs参与调控^[44-45]。脑组织中特异性表达的miR-124主要集中于NSCs中,miR-124可通过影响不同的靶mRNA参与NSCs增殖分化过程。基于饥饿+疲劳+低氧+肥甘厚味多因素复合线栓法建立的气虚血瘀证脑缺血再灌注损伤模型中,发现益气活血方脑络欣通可通过调控miR-124激活Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,促进Nestin和BrdU的表达,从而发挥对气虚血瘀型脑缺血神经保护及神经再生的作用^[46]。诸葛陆杰等^[47]研究脑缺血大鼠侧脑室下区内神经祖细胞miRNA表达谱时发现,脑缺血大鼠神经祖细胞miR-199a-5p表达上调,提示miR-199a-5p可能介导脑缺血后神经发生。BYHWT可促进脑缺血大鼠BrdU⁺/DCX⁺、BrdU⁺/NeuN⁺、BrdU⁺/vWF⁺细胞数,上调miR-199a-5p表达,增加VEGF和BDNF蛋白表达;侧脑室注射miR-199a-5p拮抗剂后则逆转BYHWT的保护效应。结果提示,BYHWT通过上调miR-199a-5p表达促进脑缺血大鼠神经发生、血管生成和功能恢复。

3 讨论

从病因作用于人体,到中风发病会形成复杂的病机关联,最终损伤机体的气血脉^[2]。将气虚血瘀证的理论应用于临床治疗中风,最早是来源于王清任的《医林改错》,他提出了“治病要诀在明白气血”的治病总则。现代医家认为气血是脑生长发育和产生功能的物质基础,脑由精髓汇聚而成,精血同源,气血充盈,则精髓充足,脑神自然得养。故“气虚血瘀”是缺血性中风恢复期的主要病机之一,气虚则血液运行受阻,瘀血阻络。瘀血一旦形成,不但影响新血生成,还会造成髓失养,神机失用,导致机体出现一系列生理及病理变化^[48]。益气补血修复既损之脑神,活血通络疏通淤塞之道路。现代临床医学和实验研究表明,依据益气活血法组成的中药复方能够保护大脑和神经系统,宏观上能提高脑缺血损伤后的肢体运动功能,改善认知障碍和语言障碍;微观上能够维持血脑屏障、促进脑微血管新生及神经元再生、修复轴突生长及髓鞘再生,微观辨证学认为生命活动都是以细胞物质代谢为基础的,通过对益气活血法的生物学基础的探索,

可以更形象地认识气血在中风病发生发展中的作用特点及机制,从而为揭示气血的物质基础及功能提供参考与实验依据。

脑缺血可以激活在SVZ和SGZ的内源性神经干细胞增殖,还可诱导梗死灶周围皮层脑区神经发生,是脑组织损伤后内源性修复的重要机制^[49-50]。但由于成年脑内神经干细胞数量不足及新生细胞向神经干细胞的分化、成熟均受到所处中枢微环境的影响,因此机体内源性修复能力非常有限,探索促进内源性神经发生的有效方法是脑卒中康复研究的热点^[49-50],更是符合中枢神经可修复理论即“病损修复,本能使然;外在干预,强化修复”的宗旨^[51]。西医学有限的内源性脑修复作用,更加体现出中医药的优势与前景。益气活血中药复方激活内源性神经干细胞对修复神经系统损伤颇具潜力,如基于益气活血法创立的传世名方补阳还五汤被认为是脑卒中后神经康复的重要促进剂^[52]。

尽管益气活血法在临床应用中取得了显著的临床疗效,但仍在积极的探索之中。①目前用于评价益气活血方药对缺血性脑卒中神经发生调节作用的动物模型多是基于疾病模型,不符合中医病证结合理念,在单纯的疾病模型下可能不能更好地反应神经发生相关的生物学变化,现有的研究结果尚未发现与中风病气虚血瘀证紧密相关的客观指标,基于脑梗死气虚血瘀证病证结合动物模型可能更加符合现代中医药研究的需求与发展。②益气活血中药复方成分较为复杂、有效成分不明,如补阳还五汤含有多味药材,纷繁复杂的药味成分中哪些是补阳还五汤促进神经修复的药效物质基础尚待研究,后续可深入挖掘益气活血复方中药促进神经新生的物质基础,如有效部位或组分或有效成分,以期对益气活血复方中药调节神经新生的物质基础研究提供有力证据。③缺少益气活血复方在神经功能修复方面的联动机制研究。目前研究多集中在单一的主要效应靶点上,如MAP-2、SYN、PSD-95、GAP-43及Nogo-A等,基于单一通路或单一靶点的研究,无法系统阐释益气活血复方如BYHWT治疗脑缺血后神经修复的分子网络机制。miRNA微阵列芯片检测发现BYHWT干预后能够改变缺血大鼠脑组织的miRNA表达谱,并通过构建circRNA-miRNA-mRNA三元转录网络揭示BYHWT多靶点协同治疗脑缺血的作用机制^[53-54];代谢组学技术发现BYHWT可以调节脑梗死恢复期气虚血瘀证患者的代谢轮廓^[55]。利用网络药理学

方法研究获取的BYHWT治疗缺血性脑卒中的多条关键信号通路^[56]与组学筛选结果^[53-55]基本相一致,进一步证明了BYHWT的多靶点、多通路及复杂的生物调节作用。多组学研究不仅能够从整个转录组、蛋白组或代谢组水平探讨益气活血复方治疗机制,并有利于筛选气虚血瘀证候特异性标志物及益气活血中药药效的作用机制。但益气活血复方对差异表达的miRNAs、蛋白或代谢物的功能调节及作用机制仍有待进一步实验验证。④对益气活血方证关系及益气活血中药复方能否有效恢复原有血管神经功能缺少大样本临床试验证实,大多数临床研究样本较小、且研究质量较低,因此,严谨的、系统的、动态的临床大样本多中心研究是十分必要的。

目前,针对神经系统损伤疾病临床上很难达到理想的治疗效果,仍然缺少有效的治疗措施。那么,如何改善神经功能的缺损,促进神经再生,提高受损神经的修复能力,是神经科学领域正在积极解决的重大问题。尽管益气活血中药在临床治疗脑梗死处于辅助地位及恢复期治疗,但其促进神经再生和血管新生策略在临床治疗脑梗死有着极大的研究开发潜力,因此,值得研究者进行更多更深入的科学探索与研究。

[参考文献]

- [1] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.
- [2] 丁元庆. 中风多元性与中风病机链相关问题探讨[J]. 山东中医药大学学报,2021,45(4):423-428.
- [3] 陈晓薇. 运用中医气血理论诊治缺血性中风的思路探讨[J]. 黑龙江中医药,2020,49(4):75-76.
- [4] 郭永红. 缺血性中风气虚血瘀病机学说的理论分析[J]. 中国民间疗法,2020,28(19):4-5.
- [5] 任思思. 益气活血法理论溯源及代表方补阳还五汤治疗脑病的Meta分析[D]. 太原:山西中医药大学,2021.
- [6] 李莹,王磊沙,刘建勋,等. 脑梗死气虚血瘀证大鼠模型表征及病理生理变化研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(4):786-793.
- [7] DING W, YU P, LIU W, et al. Buyang Huanwu decoction increases the expression of glutamate transporter-1 and glutamate synthetase in association with PACAP-38 following focal ischemia[J]. Biomed Rep,2015,3(5):651-656.
- [8] 张颖,陈自雅,刘强,等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注

- 大鼠脑损伤的保护作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(8): 867-870.
- [9] 刘芳, 朱炎贞, 赵冯岩, 等. 补阳还五汤类方提取物对PC12细胞氧化应激损伤模型凋亡与自噬的调控[J]. 中草药, 2020, 51(20): 5228-5236.
- [10] 朱慧渊, 王文瑄, 罗斌, 等. 益气活血法干预脑缺血细胞凋亡信号通路作用机制的研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(11): 133-137.
- [11] KRUPINSKI J, KALUZA J, KUMAR P, et al. Role of angiogenesis in patients with cerebral ischemic stroke [J]. Stroke, 1994, 25(9): 1794-1798.
- [12] HATAKEYAMA M, NINOMIYA I, KANAZAWA M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke [J]. Neural Regen Res, 2020, 15(1): 16-19.
- [13] JIN K, MAO X, GREENBERG D. Vascular endothelial growth factor stimulates neurite outgrowth from cerebral cortical neurons via Rho kinase signaling [J]. J Neurobiol, 2006, 66: 236-242.
- [14] LEI W, XING S, DENG C, et al. Laminin/ β 1 integrin signal triggers axon formation by promoting microtubule assembly and stabilization [J]. Cell Res, 2012, 22: 954-972.
- [15] ZHENG X, SHAN C, XU Q, et al. Buyang Huanwu decoction Targets SIRT1/VEGF pathway to promote angiogenesis after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Front Neurosci, 2018, 12, 911: 1-10.
- [16] 李媛媛. 补阳还五汤对大鼠脑缺血组织周围新生血管整合素 α 5 β 1表达的影响[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [17] 薛冰洁, 黄吉生, 马博, 等. 益气通络颗粒促气虚血瘀证脑梗大鼠血管新生的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(1): 112-118.
- [18] 谭辉, 尹婷婷, 邓勇, 等. 益气活血中药脑络欣通促进脑缺血气虚血瘀证大鼠脑血管再生及机制[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(8): 712-718.
- [19] SHEN J, HUANG K, ZHU Y, et al. Buyang Huanwu decoction promotes angiogenesis after cerebral ischemia by inhibiting the Nox4/ROS pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, doi: 10.1155/2020/5264205.
- [20] 章鑫, 陈修平. 脑卒中后血管新生及其相关调节因子研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(10): 1077-1080.
- [21] 刘丽俊, 孟令真, 熊薇, 等. 脑卒中后神经新生对神经功能修复的作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(11): 1227-1229.
- [22] 杨琼英, 冯晋, 宁珑, 等. 脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑组织缺血半暗带病理进程研究[J]. 药学研究, 2021, 40(8): 491-496, 507.
- [23] 张琪, 李慢中, 冯雪枫, 等. 补阳还五汤对脑缺血大鼠梗死灶周围脑区新生神经细胞增殖、分化及Wnt/ β -catenin信号通路的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(11): 1002-1010.
- [24] LIU B, CAI G, YI J, et al. Buyang Huanwu decoction regulates neural stem cell behavior in ischemic brain [J]. Neural Regen Res, 2013, 8(25): 2336-2342.
- [25] CHEN X, CHEN H, HE Y, et al. Proteomics-guided study on Buyang Huanwu decoction for its neuroprotective and neurogenic mechanisms for transient ischemic stroke: Involvements of EGFR/PI3K/Akt/Bad/14-3-3 and Jak2/Stat3/Cyclin D1 signaling cascades [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(10): 4305-4321.
- [26] 吴建华. 血塞通对局灶性脑梗死大鼠海马Nogo-A、SYN、PSD-95表达的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [27] 陈晓锋, 许志威, 何姗姗, 等. 补阳还五汤对大鼠内源性神经干细胞GFAP、SYN表达的影响[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(12): 9-13.
- [28] PAN R, CAI J, ZHAN L, et al. Buyang Huanwu decoction facilitates neurorehabilitation through an improvement of synaptic plasticity in cerebral ischemic rats [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 173.
- [29] KUHN S, GRITTI L, CROOKS D, et al. Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond [J]. Cells, 2019, 8(11): 1424.
- [30] 罗金鑫, 黄勇. 补阳还五汤含药血清对少突胶质前体细胞分化的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(6): 1073-1078.
- [31] 冯雪枫, 李慢中, 詹宇, 等. 补阳还五汤促进脑缺血大鼠脑组织微结构重塑的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(6): 500-509.
- [32] 马博, 薛冰洁, 陈进成, 等. 基于定量蛋白质组技术探索补阳还五汤治疗脑梗死气虚血瘀证的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(11): 2199-2206.
- [33] HA S, JEONG S, YI K, et al. Autophagy mediates astrogenesis in adult hippocampal neural stem cells [J]. Exp Neurobiol, 2019, 28(2): 229-246.
- [34] 秦彬喻, 彭冬, 王逸雪, 等. 补阳还五汤通过调节自噬促进OGD/R损伤大鼠NSCs增殖、分化能力[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 9-18.
- [35] LI H, PENG D, ZHANG S, et al. Buyang Huanwu decoction promotes neurogenesis via sirtuin1/autophagy pathway in a cerebral ischemia model [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5): 1-12.

- [36] 苏广俊,刘改改,黄志华,等. M1/M2小胶质细胞在缺血性脑卒中的神经再生作用[J]. 赣南医学院学报, 2021,41(3):219-224.
- [37] 甘海燕,李琳,杨琰,等. 补阳还五汤调控小胶质细胞/巨噬细胞极化抑制大鼠脑缺血后炎症反应研究[J]. 浙江中医药大学学报,2019,43(1):1-6.
- [38] RYU H, KANG J, NAMGUNG U, et al. Anti-inflammatory effects of modified Buyang Huanwu decoction[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020,doi:10.1155/2020/6458460.
- [39] 董志强,向庆伟,陈延. 补阳还五汤对TLR4介导脑缺血大鼠海马炎症损伤的作用[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(34):3777-3781,3876.
- [40] 江利敏,刘向哲,桑锋,等. 益气活血法通过抑制细胞焦亡减轻缺血性脑中风急性期大鼠脑组织炎症[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(1):152-158.
- [41] JIN Y, DONG L, WU C, et al. Buyang Huanwu decoction fraction protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating the inflammatory response and cellular apoptosis[J]. Neural Regen Res, 2013,8(3):197-207.
- [42] 周赛男. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后神经细胞增殖及脑组织TLR2、TLR4、MyD88、NF- κ Bp65表达的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学,2012.
- [43] LI G, MORRIS-BLANCO K, LOPEZ M, et al. Impact of microRNAs on ischemic stroke: From pre- to post-disease[J]. Prog Neurobiol,2018,163-164:59-78.
- [44] JIAO S, LIU Y, YAO Y, et al. miR-124 promotes proliferation and differentiation of neuronal stem cells through inactivating Notch pathway[J]. Cell Biosci, 2017,7:68.
- [45] LIU X, FAN B, PAN W, et al. Identification of miRNomes associated with adult neurogenesis after stroke using Argonaute 2-based RNA sequencing[J]. RNA Biol,2017,14(5):488-499.
- [46] 谭辉,王键,尹婷婷,等. 益气活血方基于miR-124调控Wnt通路促进神经再生[J]. 南方医科大学学报, 2017,37(8):1047-1053.
- [47] 诸葛陆杰,方燕,金华倩,等. 补阳还五汤上调miR-199a-5p表达促进脑缺血大鼠神经发生和血管生成[J]. 浙江大学学报:医学版,2020,49(6):687-696.
- [48] 卜菲菲,郜蛮. 中医药疗法促进中枢神经修复的实验研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2015,13(4):153-154.
- [49] KOH S, PARK H. Neurogenesis in stroke recovery[J]. Transl Stroke Res,2017,8(1):3-13.
- [50] DILLEN Y, KEMPS H, GERVOIS P, et al. Adult neurogenesis in the subventricular zone and its regulation after ischemic stroke: Implications for therapeutic approaches[J]. Transl Stroke Res, 2020,11(1):60-79.
- [51] 黄红云,毛更生,陈琳. 神经修复学发展历程及中国推进策略[J]. 神经病学与神经康复学杂志,2019,15(1):15-21.
- [52] 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,2012:1-10.
- [53] 陈博威,徐雅倩,唐荣梅,等. 基于miRNA微阵列探讨补阳还五汤对脑缺血大鼠神经血管单元的保护机制[J]. 中药新药与临床药理,2022,33(3):333-341.
- [54] 陈博威,唐荣梅,易健,等. 补阳还五汤对脑缺血大鼠海马组织circRNA-miRNA-mRNA转录网络的影响[J]. 中草药,2022,53(1):143-153.
- [55] 冉超. 基于代谢组学研究补阳还五汤治疗脑梗死恢复期患者的作用机制[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
- [56] 韩沛淞,马重阳,赵晖. 基于网络药理学研究补阳还五汤干预缺血性脑卒中神经血管单元的作用机制[J]. 国际中医中药杂志,2021,43(3):272-279.

[责任编辑 孙丛丛]