

桃红四物汤对实验性脑缺血大鼠血清中 ET-1, Ang-1, VEGF 的影响

王飞龙, 韩岚, 樊玲, 汪蒙蒙, 芮瑜琪, 郭栋栋, 吴欢茹, 彭代银*
(安徽中医药大学药学院, 现代中药安徽省重点实验室, 合肥 230012)

[摘要] **目的:**观察实验性脑缺血损伤大鼠血清中内皮素1(ET-1),血管形成素1(Ang-1)和血管内皮生长因子(VEGF)水平的变化及桃红四物汤(TSD)对其的干预作用。**方法:**健康SD大鼠48只,以线栓法构建大鼠大脑中动脉栓塞致局灶性缺血损伤模型,实验动物随机分为6组,分别为假手术组、模型组、桃红四物汤3个剂量组(18,9,4.5 g·kg⁻¹)和尼莫地平组(0.02 g·kg⁻¹)。连续ig 7 d,采用TTC染色法对脑梗死体积进行检测,通过测定全血黏度和血浆黏度,观察桃红四物汤对脑缺血损伤大鼠血液流变学的影响,酶联免疫吸附测定(ELISA)检测大鼠血清中ET-1, Ang-1和VEGF水平。**结果:**桃红四物汤高剂量组能显著减小脑梗死体积。与假手术组比较,模型组全血黏度高、中、低切及血浆黏度均升高,差异具有统计学意义;与模型组比较,桃红四物汤高、中剂量组可显著降低高、中、低3个切变率下的全血黏度及血浆黏度,桃红四物汤低剂量组可显著降低脑缺血大鼠的血浆黏度;与模型组比较,桃红四物汤能显著降低血清中ET-1含量,显著升高血清中Ang-1和VEGF含量。**结论:**桃红四物汤可以明显改善脑梗死情况以及促进实验性脑缺血大鼠缺血区的血管新生,其作用机制可能与调控脑缺血大鼠血清中ET-1, Ang-1, VEGF含量有关。

[关键词] 桃红四物汤; 中动脉栓塞; 内皮素1; 血管形成素1; 血管内皮生长因子; 血管新生

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)01-0101-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017010101

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161107.1524.060.html>

[网络出版时间] 2016-11-07 15:24

Effect of Taohong Siwutang on Contents of ET-1, Ang-1 and VEGF in Serum of Cerebral Ischemia Rats

WANG Fei-long, HAN Lan, FAN Ling, WANG Meng-meng, GUO Yu-qi,
GUO Dong-dong, WU Huan-ru, PENG Dai-yin*

(School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Key Laboratory of Modern Traditional Chinese Medicines of Anhui Province, Hefei 230012, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Taohong Siwutang (TST) on the contents of endothelin-1 (ET-1), angiotensin-1 (Ang-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum of cerebral ischemia rats. **Method:** Models of cerebral ischemia were reproduced with 48 healthy SD rats through middle cerebral artery occlusion (MACO). All rats were divided into six groups: sham group, model group, Taohong Siwu decoction groups (18, 9, 4.5 g·kg⁻¹) and nimodipine group (0.02 g·kg⁻¹). After the successive oral administration for 7 days, the volume of cerebral infarction was detected by TTC staining method; And whole blood viscosity and plasma viscosity were tested to observe the effects of TST on the hemorheology of rats with cerebral ischemia injury; And the content of serum ET-1, Ang-1 and VEGF were detected by ELISA. **Result:** The high dose group of TST could

[收稿日期] 20160309(020)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473387);国家自然科学基金青年基金项目(81503291);安徽省自然科学基金项目(1408085QH163)

[第一作者] 王飞龙,在读硕士,从事中药药理研究,Tel:0551-68129153,E-mail:374972087@qq.com

[通讯作者] *彭代银,硕士,教授,博士生导师,从事中药学研究,Tel:0551-5169189,E-mail:pengdaiyin@163.com

significantly reduce cerebral infarction volume. Compared with the sham group, whole blood viscosity and plasma viscosity of rats in model group were significantly increased, with no statistical significance. Compared with the model group, high and medium-dose TST treatment groups showed significant decreases in whole blood viscosity and plasma viscosity. Meanwhile, the low-dose TST treatment group showed significant decrease in the plasma viscosity in comparison with model group. Compared with the model group, TST remarkably reduced the levels of ET-1 in serum, and increased the levels of Ang-1, VEGF in serum. **Conclusion:** TST has the effect in markedly improving cerebral infarction volume, and promoting angiogenesis in cerebral ischemia rats. Its mechanism may be related to the regulation of content of ET-1, Ang-1 and VEGF in serum.

[**Key words**] Taohong Siwutang; middle cerebral artery occlusion; endothelin-1; angiopoietin-1; vascular endothelial growth factor; angiogenesis

脑梗死又称缺血性卒中,中医称之为卒中或中风。本病系由各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍,导致脑组织缺血缺氧性病变坏死,进而产生临床上对应的神经功能缺失表现。因此,脑梗死后立即应用全身或局部的溶栓治疗,使缺血区部位恢复供血,是挽救缺血脑组织的最佳方案。中医理论认为脑络新生对于缺血性脑血管疾病治疗有重要作用。缺血性脑血管疾病,中医学认为与血瘀证密切相关,瘀阻脉络、气血失和、脑络失养,脑髓气血渗灌营养而脑主神明的功能难以发挥是其主导机制。因此,治疗缺血性脑梗死应该从去瘀生新的角度进行治疗。

桃红四物汤出自于清·吴谦所著的《医宗金鉴》,为中医传统祛瘀生新经典方剂之一,由四物汤加桃仁、红花衍化而成,具有养血活血、祛瘀生新之功效。近年来,随着桃红四物汤的临床应用范围的不断扩大,药理学研究证明,其不仅具有改善心功能、抗心肌缺血、抑制血小板聚集、改善血液流变学及微循环作用,而且具有抗缺氧、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、降血脂、增强免疫功能等多种功效^[1]。近期临床研究^[2]和实验研究^[3]表明其对于脑缺血及脑缺血神经功能损伤具有明显干预作用,且对脑缺血区微血管有促血管新生作用^[4]。课题组前期开展“桃红四物汤祛瘀生新作用”相关课题的专题研究表明,桃红四物汤能显著改善血管性痴呆大鼠的学习记忆能力,这种保护作用可能是通过调节神经递质含量,改善血管舒缩与血小板聚集异常,扩张脑血管,促进脑部血管新生,改善血流状态,抗凋亡来实现的。

本研究遵循中医“去瘀生新”理论,体外复制大鼠脑缺血再灌注模型,桃红四物汤 *ig* 处理,观察桃红四物汤对实验性脑缺血大鼠脑梗死体积、血液黏度、血清中内皮素 1 (endothelin-1, ET-1), 血管形成素 1 (angiopoietin-1, Ang-1) 及血管内皮生长因子

(vascular endothelial growth factor, VEGF) 含量变化的影响,探讨该方对脑缺血部位血管生成可能的作用机制,为进一步阐明桃红四物汤对脑梗死的治疗作用机制奠定基础,同时也为临床广泛应用桃红四物汤治疗脑梗死提供更多的实验依据。

1 材料

1.1 动物 健康 SD 雄性大鼠,体重 (280 ± 20) g,由南京医科大学提供,动物合格证号 SCXK (苏) 2010-0004。

1.2 药物及试剂 桃红四物汤由桃仁 9 g,红花 6 g,熟地黄 12 g,白芍 12 g,当归 10 g,川芎 8 g 组成,经 10 倍量 75% 乙醇回流提取 2 h 后,滤尽药液,然后再用 8 倍量 75% 乙醇回流提取 2 h,合并 2 次提取液,浓缩制成生药质量浓度 1.8 g·mL⁻¹ 的提取液备用。桃仁、红花、熟地黄、白芍、当归、川芎 6 味药材均购自北京同仁堂药业有限公司,并经安徽中医药大学中药与资源教研室杨清山教授鉴定;尼莫地平 (亚宝药业集团股份有限公司,批号 150647), TTC (美国 Sigma 公司,批号 B0016K010700),水合氯醛 (国药集团化学试剂有限公司,批号 20120720),生理盐水 (辰欣药业股份有限公司,批号 1601062164),大鼠 ET-1, Ang-1, VEGF 酶联免疫吸附检测 (ELISA) 试剂盒 (上海谷研实业有限公司,批号均为 201511)。

1.3 仪器 iMARK 型酶标仪 (美国 Bio-Rad 公司), Centrifuge5417R 型离心机 (德国 Eppendorf 公司), LBY-N6COMPACT 型全自动血流变仪 (北京普利生仪器有限公司), ALC210 型电子分析天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司), FA2004 型电子天平 (上海天平仪器厂)。

2 方法

2.1 大鼠大脑中动脉阻塞模型建立 大鼠大脑中动脉阻塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO)

缺血模型采用线栓法制备^[5],造模过程:大鼠术前禁食不禁水,采用 3.5% 水合氯醛(350 mg·kg⁻¹, ip)麻醉大鼠,待大鼠麻醉约 10 min,将其仰卧位固定,剪去颈前鼠毛,在对大鼠术区皮肤进行碘伏消毒后,沿颈部正中作长约 2 cm 的纵向切口,将皮肤和浅筋膜剪切开,首先用血管钳将胸锁乳突肌与胸骨舌骨肌之间相连组织作钝性分离,保留颈总动脉(common carotid artery, CCA)和迷走神经,然后分离出右侧 CCA 并挂线备用,再将颈外动脉(external carotid artery, ECA)分离出来,于其根部用丝线结扎,然后细心分离出 ECA 下方的颈内动脉(internal carotid artery, ICA)及翼腭动脉,在其下方插引一根缝线,于近分叉处结扎。用动脉夹暂时于 CCA 近心端处夹紧,以阻断血流,远心端穿缝一黑丝线并轻轻拽起,用眼科手术弯剪于 CCA 近 ICA 端分叉处剪 1 个小口,将预先作有标记的鱼线缓缓沿 ICA 入颅方向推入,至大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA),插入深度约 20 mm,再回拉约 1~2 mm,也就是到达大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)口,即进入距 ICA 和 ECA 分叉处约 18~19 mm,此时系牢 ICA 及 CCA 远心端的备线将线栓固定好。之后逐层缝合手术切口皮肤并作常规消毒,局部使用抗生素以避免感染,术后大鼠回笼,置保温箱中待其清醒。从阻断血流开始计时,2 h 后将鱼线轻轻拔出,恢复血供,实行再灌注。术中室温保持(22±2)℃。根据神经功能学评分来判别大鼠造模是否成功,并根据评分对大鼠进行实验分组。

2.2 神经功能学评分 缺血再灌注损伤 24 h 后参照文献[6]中报道的方法对实验动物进行神经行为学评分,按满分 5 分制评分,得分与分级一一对映,评分越高,行为障碍越严重,说明大鼠的神经功能缺损越严重,见表 1。

表 1 神经功能缺损评分方法

Table 1 Neurological scoring method

分数	Longa 评分法(行为表现)
0	无神经系统功能异常表现、活动自如
1	神经功能轻度缺损、对侧足肢不能完全伸展
2	神经功能中度缺损、出现同侧 Homer 征、爬行时向对侧转圈
3	神经功能重度缺损、爬行时向病灶对侧倾倒
4	神经功能几乎丧失、不能自主爬行、意识水平明显下降
5	动物死亡

2.3 分组与给药 按造模成功的判定标准,筛选出造模成功的大鼠随机分为 6 组,分别为假手术组、模型组、桃红四物汤高、中、低剂量组、尼莫地平组,每组 18 只。桃红四物汤给药组每天 ig 给药,ig 给药

剂量为 8 倍量的临床剂量,桃红四物汤高剂量组 18 g·kg⁻¹,桃红四物汤中剂量组 9 g·kg⁻¹,桃红四物汤低剂量组 4.5 g·kg⁻¹,尼莫地平 0.02 g·kg⁻¹,术后第 2 天开始给药,给药体积按 10 mL·kg⁻¹,每天 1 次,连续给药 7 d。假手术组与模型组 ig 等体积的生理盐水。

2.4 血液流变学检测 末次给药 1 h 后,每组随机取 8 只大鼠,3.5% 水合氯醛腹腔麻醉,仰卧固定于解剖台上,腹主动脉取血 5 mL,注入抗凝管内,用于血液流变学检测。

2.5 脑梗死体积测算 每组随机取 8 只大鼠,麻醉后断头取脑,保持大脑的完整性,-20℃低温冰箱中速冻 20 min,取出切成 5~6 片,间距 2 mm,2% TTC 溶液浸润,37℃恒温箱避光存置 15~30 min,不时翻动脑片,使均匀染色。梗死体积比=(∑梗死面积×厚度)/(∑对侧脑片面积×厚度)。照片用图像分析系统 Image Pro Plus 6.0 计算每片脑组织的梗死面积,根据公式算出梗死体积。

2.6 大鼠血清中 ET-1, Ang-1 及 VEGF 的含量检测 末次给药 1 h 后,将动物麻醉,腹主动脉取血,全血静置离心,分离血清后待测。ELISA 试剂盒检测血清中 ET-1, Ang-1 及 VEGF 含量。

2.7 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,实验结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据资料经正态性分布检验及方差齐性检验后,采用方差或非参数检验比较组间差异,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 桃红四物汤对实验性脑缺血大鼠脑梗死的影响 从 TTC 染色的脑片可见,假手术组大鼠两侧大脑半球均没有任何损伤,说明其脑组织未受假手术影响。与假手术组比较,模型组缺血侧大脑明显出现了梗死,脑缺血模型组梗死率达到 37.86% ($P < 0.01$);与模型组比较,尼莫地平组和桃红四物汤高剂量组梗死体积均有明显减小($P < 0.01$),且中、低剂量组对脑梗死体积同样具有明显改善作用,但差异不具有统计学意义。见表 2,图 1。

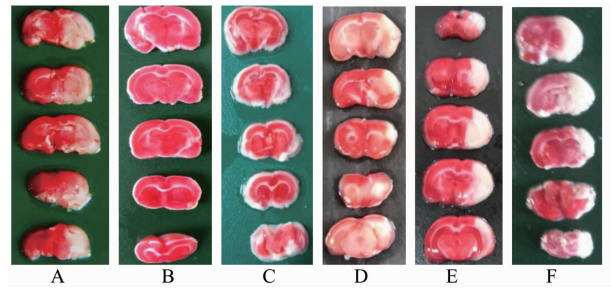
3.2 对实验性脑缺血大鼠血液流变学的影响 与假手术组比较,模型组全血黏度、血浆黏度升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,尼莫地平组与桃红四物汤高、中剂量组均可显著降低全血黏度,血浆黏度($P < 0.01$),桃红四物汤低剂量组可显著降低脑缺血大鼠的血浆黏度($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 桃红四物汤对实验性脑缺血大鼠脑梗死体积的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 2 Effect of Taohong Siwutang on cerebral infarction volume in MACO model rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	脑梗死体积/%
假手术	-	0
模型	-	37.86 ²⁾
桃红四物汤	18	14.63 ¹⁾
	9	24.26
	4.5	25.20
尼莫地平	0.02	11.57 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$;与假手术组比较²⁾ $P < 0.01$ 。



A. 模型组; B. 假手术组; C. 尼莫地平 $0.02 g \cdot kg^{-1}$ 组; D. 桃红四物汤 $18 g \cdot kg^{-1}$ 组; E. 桃红四物汤 $9 g \cdot kg^{-1}$ 组; F. 桃红四物汤 $4.5 g \cdot kg^{-1}$ 组

图 1 脑梗死体积

Fig. 1 Cerebral infarction volume

表 3 桃红四物汤对实验性脑缺血大鼠血液流变学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 3 Effect of Taohong Siwutang on blood rheology in MACO model rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

mPa·s

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	全血黏度			血浆黏度
		低切 ($1 \cdot s^{-1}$)	中切 ($50 \cdot s^{-1}$)	高切 ($200 \cdot s^{-1}$)	
假手术	-	20.94 ± 2.20	4.31 ± 0.10	3.78 ± 0.09	1.21 ± 0.07
模型	-	27.33 ± 1.83 ³⁾	5.57 ± 0.30 ³⁾	4.50 ± 0.10 ³⁾	1.52 ± 0.06 ³⁾
桃红四物汤	18	22.01 ± 1.10 ¹⁾	4.74 ± 0.08 ¹⁾	3.94 ± 0.33 ¹⁾	1.27 ± 0.07 ¹⁾
	9	22.91 ± 1.10 ¹⁾	4.83 ± 0.05 ¹⁾	3.98 ± 0.30 ¹⁾	1.31 ± 0.09 ¹⁾
	4.5	23.09 ± 1.13	4.92 ± 0.16	4.03 ± 0.28	1.39 ± 0.08 ²⁾
尼莫地平	0.02	21.56 ± 1.09 ¹⁾	4.69 ± 0.21 ¹⁾	3.87 ± 0.18 ¹⁾	1.24 ± 0.07 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.05$;与假手术组比较³⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

3.3 对血清中 ET-1, Ang-1, VEGF 含量的影响 与假手术组比较,模型组大鼠血清中 ET-1 和 VEGF 含量明显升高,Ang-1 含量明显降低 ($P < 0.01$);与模型组比较,尼莫地平组和桃红四物汤高、中剂量组大鼠血清中 ET-1 含量明显降低,Ang-1 含量明显升高 ($P < 0.01$),桃红四物汤高剂量组大鼠血清中 VEGF

含量也明显升高,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),中剂量组血清中 VEGF 含量也有明显升高 ($P < 0.05$),低剂量组血清中 ET-1, Ang-1, VEGF 无显著性差异。结果表明桃红四物汤能显著抑制实验性脑缺血大鼠血清中 ET-1 的表达,同时促进实验性脑缺血大鼠血清中 Ang-1, VEGF 的表达。见表 4。

表 4 桃红四物汤对实验性脑缺血大鼠血清 ET-1, Ang-1, VEGF 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 4 Effect of Taohong Siwutang on contents of ET-1, Ang-1, VEGF in serum after MACO in rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	ET-1/ $ng \cdot L^{-1}$	Ang-1/ $\mu g \cdot L^{-1}$	VEGF/ $ng \cdot L^{-1}$
假手术	-	38.73 ± 3.99	10.16 ± 0.89	108.97 ± 7.69
模型	-	58.57 ± 4.34 ³⁾	8.38 ± 0.54 ³⁾	126.02 ± 7.44 ³⁾
桃红四物汤	18	41.31 ± 3.90 ¹⁾	10.17 ± 0.54 ¹⁾	168.36 ± 9.85 ¹⁾
	9	46.70 ± 4.07 ¹⁾	9.51 ± 0.61 ¹⁾	142.45 ± 8.86 ²⁾
	4.5	51.62 ± 4.15	9.15 ± 0.34	132.92 ± 11.70
尼莫地平	0.02	38.97 ± 3.76 ¹⁾	10.18 ± 0.51 ¹⁾	155.15 ± 14.65 ¹⁾

4 讨论

桃红四物汤出自于清代吴谦所著的《医宗金鉴》,对缺血性脑血管疾病有一定的疗效,但该方在促进脑缺血部位血管新生作用机制尚不明确,故实验中复制在大鼠脑缺血模型,考察桃红四物汤对

实验性脑缺血大鼠治疗作用及血管新生相关指标的影响。

尼莫地平为双氧吡啶类拮抗剂,其机制主要为选择性扩张脑血管,增加缺血区的血液供应,降低红细胞脆性及血浆黏度,抑制血小板聚集,改善血液

流变学,从而改善神经损害症状,增强记忆功能。此外,与其他钙通道阻滞剂不同的是,尼莫地平可直接作用于局部细小动脉平滑肌细胞,具有抗血管收缩和抗缺血效应^[7]。因此本实验选用尼莫地平作为阳性药物。

本实验采用雄性大鼠 MCAO 模型缺血 2 h 后,进行再灌注,连续 *ig* 7 d,通过 TTC 检测脑梗死体积,结果表明,尼莫地平组、桃红四物汤高剂量组在 7 d 后均能够明显减少实验性脑缺血大鼠脑梗死体积,桃红四物汤中、低剂量组也能减小实验性脑缺血大鼠脑梗死体积,但与模型组比较,不具统计学显著性差异。本实验未采用雌性大鼠进行实验,主要是因为雌性动物生理周期造成的体内激素变化比较大,容易影响实验结果,所以除非必须要雌雄各半的实验,一般实验中均采用雄性动物。

临床研究显示,脑梗死患者多存在血液流变异常。全血黏度增高,血流速度减慢,脑血流降低最终导致血栓的形成。因此,降低血液黏度,改善脑微循环,增加脑血流量,促进脑组织代谢对其治疗极为重要。本实验检测血液流变学指标发现,缺血再灌注后,全血黏度、血浆黏度显著升高,血液流变学各指标明显异常。接受桃红四物汤防治各组实验性脑缺血大鼠血液流变状态较模型组均有所改善,尤以桃红四物汤高、中剂量组更为明显,表明桃红四物汤可改善缺血再灌注后脑组织血液循环,从而减轻缺血再灌注后微循环障碍引起的脑组织损伤,对脑功能的恢复有积极的作用。

ET 是一种生物活性多肽,具有强烈的血管收缩作用,ET-1 为其异构体之一,主要由血管内皮细胞产生。ET-1 具有强的血管收缩作用,其参与脑卒中的发病机制。研究表明,脑缺血发生后,ET-1 的水平升高,参与了脑缺血的脑损害,流行病学研究发现,急性缺血性中风患者血浆中 ET-1 的水平显著升高,证实 ET-1 参与了缺血性脑损伤的发病环节,并且研究发现内皮素可影响大鼠的学习和记忆能力^[8-9]。本实验研究发现脑缺血大鼠血清内 ET-1 的表达较假手术组明显增高,说明大鼠脑缺血后,血管内 ET-1 含量升高,导致大鼠缺血部位血管收缩,血液运行不畅,脑部供血困难,实验中阳性药组与桃红四物汤的高、中剂量组血清内 ET-1 含量较模型组均明显减少,说明桃红四物汤可能通过降低 ET-1 含量,促进血管扩张,改善脑部供血,达到对脑缺血治疗作用。

在缺血性脑损伤中,损伤后期,新生微血管的形

成又是缺血性脑损伤恢复的关键所在。因此,脑缺血的早期采取措施保护内皮细胞,减少钙超载,促进缺血区新生血管形成对脑缺血患者的神经功能恢复是至关重要的。脑缺血后的血管新生可由内皮细胞特异性的 VEGF 家族,Ang 家族等血管生成因子正性调控^[10]。

Ang 家族则能加强血管内皮细胞之间的连接、降低血管的通透性,从而对新生血管的内皮功能稳定起主要作用。其中,Ang-1 促血管生成的作用是诱导内皮细胞出芽形成正常的血管树样结构,并维护血管结构的稳定和完整^[11]。

VEGF 是一种特异性作用于血管内皮细胞的血管形成因子,在新生血管的形成中起着至关重要的作用^[12]。VEGF 与其受体结合后,一方面促使微血管内皮细胞增殖、迁移,诱导新血管生成,改善局部血供,并保护内皮细胞不发生程序性死亡;另一方面能促进微血管新生来维系脑微环境稳定和改善病理状态下的微环境以保护神经元,是脉络渗灌气发挥对脑神经营养作用的生物学基础之一^[13]。本实验研究表明,模型组 VEGF 表达量高于假手术组,说明大脑中动脉阻塞再灌注后,刺激机体 VEGF 的表达,与以往的文献报道一致,VEGF 在脑保护作用 and 促进损伤区血管再生和修复方面发挥了重要作用。桃红四物汤在上调脑缺血大鼠血清中 VEGF,Ang-1 水平方面有显著优势,这表明桃红四物汤改善脑缺血疾病和促缺血区血管新生的作用可能与 VEGF,Ang-1 的表达有关。

综上所述,桃红四物汤能有效改善脑缺血症状,其作用机制可能与降低 ET-1 含量、改善血液黏度、提高大鼠血清中 Ang-1,VEGF 的含量相关,对脑缺血疾病具有良好的治疗作用。

[参考文献]

- [1] 李翊,彭代银. 桃红四物汤的药理学研究进展[J]. 安徽医药,2011,15(5):529-530.
- [2] 周渭. 桃红四物汤临床应用概述[J]. 实用中医药杂志,2014,30(1):81-83.
- [3] LI L, YANG N, NIN L, et al. Chinese herbal medicine formula Tao Hong Si Wu Tang protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via PI3K/Akt and the Nrf2 signaling pathway [J]. J Nat Med, 2015, 69 (1): 76-85.
- [4] HAN L, JI Z J, CHEN W D, et al. Protective effects of Tao-Hong-Si-Wu Tang on memory impairment and hippocampal damage in animal model of vascular dementia [J]. eCAM, 2015, doi:10.1155/2015/195835.

- [5] XIONG X, GU L, ZHANG H, et al. The protective effects of T cell deficiency against brain injury are ischemic model-dependent in rats [J]. *Neurochem Int*, 2013, 62 (3): 332-343.
- [6] Zea Longa E, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1) : 84-91.
- [7] 李孟, 张晓华. 尼莫地平的药理作用及临床应用 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8(19) : 201-202.
- [8] SHENG T, ZHANG X T, WANG S L, et al. Endothelin-1-induced mini-stroke in the dorsal hippocampus or lateral amygdala results in deficits in learning and memory [J]. *J Biomed Res*, 2015, 29(5) : 362-369.
- [9] MA W W, FU Q Z, ZHANG Y P, et al. A Single-nucleotide polymorphism in 3'-Untranslated region of endothelin-1 reduces risk of dementia after ischemic stroke [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22 : 1368-1374.
- [10] WAN D, YANG X, WANG Y, et al. Catalpol stimulates VEGF production via the JAK2/STAT3 pathway to improve angiogenesis in rats' stroke model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 191 : 169-179.
- [11] SHEN J, ZHU Y, YU H, et al. Buyang Huanwu Tang increases angiotensin-1 expression and promotes angiogenesis and functional outcome after focal cerebral ischemia [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15 (3): 272-280.
- [12] 孙顺昌, 王国峰, 赵玉芳, 等. 局灶性缺血预处理对脑缺血大鼠血管内皮生长因子表达及血管形成的影响 [J]. *中国临床神经科学*, 2011, 19(6) : 594-600.
- [13] Dzierko M, Derugin N, Wendland M F, et al. Delayed VEGF treatment enhances angiogenesis and recovery after neonatal focal rodent stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2013, 4(2) : 189-200.

[责任编辑 周冰冰]

《中国实验方剂学杂志》简介

《中国实验方剂学杂志》主编为吴以岭院士,由国家中医药管理局主管,中国中医科学院中药研究所和中华中医药学会共同主办。以报道、介绍中医药研究为主旨的专业性学术期刊,创刊于1995年10月,目前为半月刊。

随着中医药政策扶持力度的加大和中医药科技创新的振兴,在中医药事业蓬勃发展的进程中,《中国实验方剂学杂志》也进入快速发展阶段! 以下是本刊在各权威数据库中的最新评价数据及收录情况:

①中国知网《中国学术期刊影响年报》(2016年版):影响力指数(CI)学科排序3/122(中医药类122本期刊中排第3名);复合影响因子1.319,学科排序9/122;

②万方数据《中国科技期刊引证报告(扩刊版)》: H 指标为16,总被引频次15 664,复合影响因子1.620,在中医药类122本期刊中排序分别为第2,2,11名;

③入选“中国科学引文数据库来源期刊”(CSCD 2015—2016);

④入选最新版《北大中文核心期刊要目总览》(2014年版);

⑤入选“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊2016年版);

⑥入选“RCCSE 中国核心学术期刊”(2015—2016)。