

缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治

张艾嘉¹, 王爽¹, 王萍^{2*}, 王烨燃^{1,3*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;
3. 中国中医科学院 中药资源中心, 北京 100700)

[摘要] 卒中是由于脑血管的阻塞(缺血性中风)或爆裂/出血(出血性中风)而导致脑血流中断而发生的破坏性脑血管事件,从而引发身体残疾和多重功能损伤。缺血性卒中的发病率高于出血性卒中,占卒中总发病率的一半以上。其主要发病原因是动脉粥样硬化、各种动脉炎、外伤等引起脑血管病变形成的斑块堵塞血管而引起的,也可能是由于房颤等多种心血管疾病所产生的栓子进入血液,阻塞脑部血管而引发。由于缺血性脑卒中发病原因的复杂性,导致其病理机制复杂多样,如能量衰竭,兴奋性中毒,神经炎症,细胞凋亡及氧化应激等。我国传统单味中药和复方具有多成分,多靶点,多功效的特点,可应用于卒中发生、发展过程中不同阶段的治疗。因此深入了解缺血性脑卒中的病理过程和相关机制,并且开发有针对性的药物,对于预防缺血性脑卒中的发生和控制其发展具有重要意义。本文以缺血性脑卒中发生、发展的时间轴为主线,系统梳理了病理过程及相关机制,归纳了临床及基础研究中应用最多的中药和复方,以期对缺血性脑卒中的病理研究和临床治疗提供理论基础和数据参考。

[关键词] 缺血性脑卒中; 病理机制; 病理过程; 中药; 中药复方

[中图分类号] R2-0;R285;R289;G355.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)05-0227-14

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200538

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191125.1446.002.html>

[网络出版时间] 2019-11-25 15:07

Progress in Pathological Mechanism of Ischemic Stroke and Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Ai-jia¹, WANG Shuang¹, WANG Ping^{2*}, WANG Ye-ran^{1,3*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. National resource center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China)

[Abstract] Stroke is a devastating cerebrovascular event that occurs as a result of cerebral vascular occlusion (ischemic stroke) or burst/bleeding (hemorrhagic stroke) leading to cerebral blood flow disruption, causing physical disability and multiple functional impairment. The incidence of ischemic stroke is higher than hemorrhagic stroke, accounting for more than half of the total incidence of stroke. The main cause of the disease is caused by atherosclerosis, various arteritis, trauma and other plaques that cause cerebral vascular disease, which may be caused by a variety of cardiovascular diseases such as atrial fibrillation. Blood, caused by blocking blood vessels in the brain. Due to the complexity of the causes of ischemic stroke, the pathogenesis and development mechanism are complex and diverse, such as energy failure, excitotoxicity, neuroinflammation, apoptosis and

[收稿日期] 20190827(004)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774201)

[第一作者] 张艾嘉,在读硕士,从事缺血性脑卒中及相关机制研究,E-mail:1130915134@qq.com

[通信作者] *王萍,博士,研究员,从事中药血清药物化学、中医方证代谢组学及脑卒中的发病机制研究,E-mail:hudielanwp@sina.com;

*王烨燃,博士,副研究员,从事方剂学教学、科研及临床工作,E-mail:15195116@qq.com

oxidative stress. Traditional Chinese medicine and compound have the characteristics of multi-component, multi-target, multi-effect, and can be applied to the treatment of different stages of stroke occurrence and development. Therefore, an in-depth understanding of the pathological process and related mechanisms of ischemic stroke, and the development of targeted drugs, is important to prevent the occurrence of ischemic stroke and control its development. In this paper, the timeline of the occurrence and development of ischemic stroke is the main line. The pathological process and related mechanisms are systematically reviewed. The most widely used traditional Chinese medicine and compound in clinical and basic research are summarized, in order to study the pathological study of ischemic stroke. Clinical treatment provides a theoretical basis and data reference.

[Key words] ischemic stroke; pathological mechanism; pathological process; Chinese medicine; traditional Chinese medicine compound

卒中是由于脑血管的阻塞或爆裂而导致的脑血流中断发生的破坏性脑血管事件,从而引发身体残疾和多重功能损伤。缺血性卒中占卒中总数的60%~70%,具有高发病率、高致残率、高死亡率和高复发率的特点^[1-2]。缺血性脑卒中是在动脉粥样硬化基础上发生的局部脑组织缺血性坏死。由于脑动脉具有一定程度的自我代偿功能,因而在长期脑动脉粥样硬化斑块形成中,并无明显的临床表现。但是,脑组织本身对缺血缺氧非常敏感,在糖氧剥夺后几分钟内就会发生严重的脑组织结构损伤和部分脑功能丧失^[3],受损伤的脑组织可分为两部分——缺血中心区和缺血半暗带。缺血中心区的脑细胞由于血流供应中断导致能量耗竭和反应性氧化物质的过量产生而引发不可逆的坏死。缺血半暗带由于旁系小血管的残余灌注,细胞结构完好,但功能受损,如果血流能够及时恢复可能被挽救,但是随着缺血时间的延长,神经元细胞开始凋亡,导致病情加重。对于缺血半暗带而言,葡萄糖/能量代谢障碍所引发的瀑布级联反应以及缺血再灌注损伤,才是导致脑损伤的主要原因。目前,组织纤溶酶原激活物(tPA)是目前唯一经美国食品药品监督管理局正式批准的用于治疗急性缺血性卒中的有效药物,但由于其发病后3~4.5 h的狭窄治疗时间窗,导致其临床应用受到很大限制^[4]。本文将缺血性脑卒中发生、发展的时间轴为主线,系统梳理病理过程及相关机制,归纳临床及基础研究中应用最多的中药和复方,以期缺血性脑卒中的病理研究和临床治疗提供理论基础和数据参考。

1 缺血性脑卒中病理过程概述

缺血性脑卒中是一种由于大动脉或其分支血管阻塞导致血流不能流入大脑而引起脑组织急性损伤的心脑血管类疾病^[5]。缺血性卒中的病理过程在时间上可分为急性期(数分钟至数小时),亚急性期

(数小时至数天)和慢性期(数天至数月)3个阶段。在急性期,缺血性受损脑组织细胞会迅速产生活性氧(ROS),促炎细胞因子和趋化因子等并释放到细胞外,这些介质会激活脑内皮细胞并诱导脑内皮上黏附分子的表达,进而促进循环白细胞脱离血脑屏障的黏附,跨越内皮最后进入脑实质;在亚急性期,浸润性白细胞释放多种促炎介质,包括细胞因子、趋化因子、ROS,基质金属蛋白酶(MMPs)和其他蛋白酶,进一步加大脑部炎症反应并引起脑驻留细胞的更广泛活化和血液白细胞的渗透,最终导致血脑屏障(BBB)破坏、脑水肿、神经凋亡和出血性转化,但是也有研究认为缺血后炎症反应促进了卒中后慢性期的组织修复和功能恢复^[6];慢性期是指患者在缺血性卒中后的1~6个月^[7],运动障碍,血管性认知障碍(VCI)和卒中后抑郁(PSD)是卒中慢性期的幸存者中最常见的长期后遗症。这部分慢性脑损伤可能是由于延迟的神经变性介导的,但这种神经变性不是由最初的损伤本身引起的,而是由免疫激活、神经毒性、神经抑制因子等几种因素导致的继发过程引起的^[8]。

2 缺血性脑卒中的主要病理机制

脑卒中是一个复杂的病理生理过程,梗塞后的脑损伤更是由多种复杂机制导致的。由于动脉粥样硬化等导致脑缺血,缺血中心区域因血流供应中断和能量耗竭使神经元发生不可逆的坏死。对于缺血半暗带而言,葡萄糖/能量代谢障碍导致 Na^+/K^+ -ATP酶活性降低,引发离子稳态失衡,然后细胞膜去极化导致大量的 Ca^{2+} 内流,钙超载则导致神经递质谷氨酸的过量释放,引发兴奋性氨基酸毒性。而谷氨酸可以与谷氨酸受体结合进一步促进大量的钙内流造成线粒体功能障碍导致细胞凋亡,同时水分子被动的跟随钙离子流入细胞导致细胞毒性水肿;与此同时脑梗死后,巨噬细胞

和小胶质细胞被激活,导致血管活性介质和促炎性细胞因子的释放,并促进更多白细胞的浸润而引发神经炎症。炎症细胞也能产生 ROS 和活性氮(RNS),其反过来激活炎症细胞,导致恶性循环。

此外,长时间梗死后恢复血流和供氧,ROS 和 RNS 大量增加引发氧化应激反应,加重损伤血脑屏障,进一步导致血浆成分外渗和炎症反应增加,最终导致不可逆的脑组织损伤。见图 1。

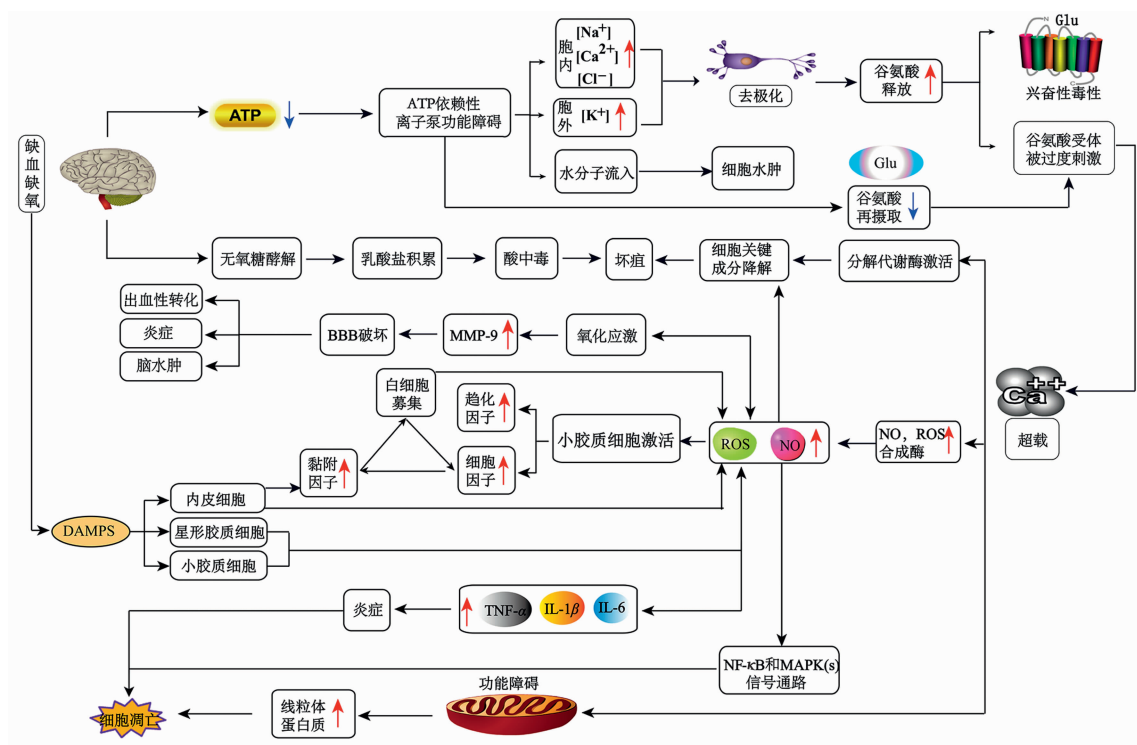


图 1 缺血性卒中病理机制

Fig. 1 Pathological mechanism of ischemic stroke

2.1 能量衰竭与兴奋性中毒

2.1.1 能量衰竭 脑缺血引发的主要事件之一是葡萄糖和氧气缺乏造成的能量衰竭^[9]。能量衰竭导致 ATP 的消耗,Na⁺/K⁺-ATP 和 Ca²⁺/H⁺-ATP 酶降低、细胞外 K⁺ 和细胞内 Ca²⁺ 升高、乳酸酸中毒和细胞外谷氨酸过量释放,导致血脑屏障功能损伤^[5]。在停止脑循环后,神经元内的氧气储存会在 15~20 s 内耗尽,无氧糖酵解导致乳酸产生^[10],过度的乳酸积聚可增强自由基形成,干扰细胞内蛋白质合成从而加重缺血性脑损伤导致神经元不可逆的坏死。在缺血半暗带发生糖氧剥夺后,由于 Na⁺/K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺/H⁺-ATP 酶泵的扰动引发离子稳态失衡与神经胶质细胞膜的去极化,导致细胞内 Na⁺,Ca²⁺,Cl⁻ 浓度升高和细胞外 K⁺ 浓度升高,过量的 Ca²⁺ 内流引发钙超载,同时伴随着 H₂O 的进入导致细胞毒性水肿^[11-12]。

2.1.2 兴奋性中毒 谷氨酸不仅是成年大脑中的主要兴奋性神经递质,也是卒中后神经元信号退化

的关键传递因子,其累计导致兴奋性中毒。缺血期的钙超载导致细胞释放大量的谷氨酸,同时,能量依赖性的突触前重新摄取谷氨酸受到阻碍,进一步增加了其在细胞外空间的积累^[13-14],并且低糖低氧削弱了 ATP 合成,导致谷氨酸不能被清除。另外,研究发现作为去除细胞外谷氨酸的主要转运蛋白之一的谷氨酸转运蛋白-1 (GLT-1) 在脑缺血后 4 h 和 24 h 也明显减少^[15],其表达的抑制也促进了兴奋性中毒的发生^[16]。谷氨酸除了对神经元的直接神经毒性之外,谷氨酸受体的过度激活也导致细胞内 Ca²⁺,Na⁺ 和 Cl⁻ 水平的进一步增加,大量的 Ca²⁺ 内流引发钙超载进而导致兴奋性中毒。同时,H₂O 被动地跟随离子流入,导致细胞毒性水肿^[17]。细胞内 Ca²⁺ 超载还会导致自由基的产生和激活 Ca²⁺ 依赖性酶(包括磷脂酶 A₂, 环氧合酶和一氧化氮合酶 I 等)^[18],活化的蛋白酶破坏质膜并通过水解各种蛋白质(包括细胞骨架蛋白质、结构蛋白质、膜结合蛋白质等)中的肽键杀死细胞,导致广泛的细胞损伤

和细胞毒性产物如自由基和白三烯的产生,引起多种不可逆的线粒体损伤以及坏死和程序性细胞凋亡。

2.2 神经炎症 炎症在缺血性卒中的病程进展中发挥着重要作用,因为脑缺血可以破坏促炎和抗炎反应之间的动态平衡,炎症标志物水平升高也与卒中患者预后不良有关。临床研究表明抑制炎症反应可以减轻脑损伤并且改善神经功能,然而,也有研究称抑制炎症反应的发生还可能使缺血性卒中后脑修复和长期功能恢复的恶化。炎症发生后,小胶质细胞,中性粒细胞以及巨噬细胞等均在炎症反应的动态平衡中发挥着重要的作用,全面详细的了解促炎反应和抗炎反应之间的动态平衡关系以及各种炎症细胞在炎症反应中的作用是开发治疗缺血性卒中有有效疗法的重要条件。

缺血性脑卒中的炎症反应是一个动态过程,缺血性脑损伤后的初始炎症应答是由大脑常驻小胶质细胞和血液中的白细胞诱导的^[19-20]。缺血发生后,缺血中心区的坏死组织和细胞发生病变,释放大量的炎症介质及炎症因子,进而激活免疫应答,促进更多炎症介质和炎症因子的释放,加重炎症反应。在正常情况下,小胶质细胞作为中枢神经系统中的主要的免疫巨噬细胞样细胞能够在缺血、炎症和神经变性的情况下发挥“清道夫”的作用,清除因缺血而损伤的组织,细胞和过量的 ROS, RNS 等,使脑内微环境在一定时间内保持稳定和正常,以维持炎症动态平衡和大脑的正常功能^[21]。然而在脑缺血后的几分钟内,小胶质细胞被迅速激活^[22],转化为吞噬细胞,并且释放多种具有细胞毒性的物质参与炎症反应^[23],增加血脑屏障通透性,导致脑水肿及组织坏死^[24-26]。还可以吞噬组织碎片,分泌炎症细胞因子和 MMPs,导致进一步的损伤^[27-29]。同时巨噬细胞还可以通过分泌具有抗炎性质的细胞因子来发挥抗炎特性,并且参与免疫调节和伤口愈合^[30]。

缺血性卒中发生后的数分钟,缺血中心区的星形胶质细胞也被激活并释放 ROS,促炎细胞因子、趋化因子和诱导型一氧化氮合酶,从而诱导脑内皮上黏附分子的表达并促进跨内皮细胞循环和中性粒细胞迁移,还可以分泌与抗炎反应相关的组织相容性复合物和共刺激分子,从而激活抗炎反应。同时星形胶质细胞也起双重作用,可以抑制星形胶质细胞增殖,改善功能恢复,给予星形胶质细胞有丝分裂原转化生长因子- α (TGF- α) 后又可以减少局灶性脑缺血后的梗塞面积并促进功能恢复。

中性粒细胞在局灶性脑缺血 30 min 至数小时内进入脑实质,24 ~ 48 h 浸润达到高峰^[31-32],中性粒细胞数量的增加与黏附分子、细胞因子、趋化因子、蛋白酶和 ROS 的表达增加有关。中性粒细胞的颗粒和囊泡中储存许多促炎介质,这些促炎介质会导致神经炎症和损伤。中性粒细胞也是再灌注过程中自由基的主要来源,当中性粒细胞与脑内皮相互作用时会释放活性氧、蛋白酶和细胞因子^[33]。

2.3 神经细胞凋亡 细胞凋亡在缺血发作数小时后开始,主要见于缺血半暗带区。缺血性神经元凋亡主要是由 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 家族基因、半胱氨酸蛋白酶 (Caspase) 家族基因参与的以线粒体为中心的凋亡过程。Bcl-2 家族分为抑凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bax,他们在细胞凋亡进程中发挥着重要的调节作用。当细胞处于脑缺血应激状态时, Bcl-2 表达降低,而 Bax 表达增加,从而导致半胱天冬酶的激活,引发依赖性细胞凋亡级联反应。Caspase 家族在线粒体依赖性途径和非依赖性途径均起着重要作用,活化的半胱天冬酶 (特别是 Caspase-1 和 Caspase-3) 可以修饰蛋白质,因此其在缺血介导的细胞凋亡早期中起关键作用,而其他半胱氨酸蛋白酶家族成员可能在凋亡晚期起重要作用。

在缺血性脑损伤期间 3 种机制均会导致细胞凋亡,即兴奋性毒性和离子失衡、氧化和亚硝化应激以及凋亡样细胞凋亡。这些机制并非独立存在,而是重叠进行。他们会导致膜完整性的丧失,细胞器功能失效和内部细胞器的质膜破坏,引发细胞毒性水肿,并最终导致细胞坏死。细胞坏死后会释放更多的谷氨酸和毒素,影响周围的神经元。同时,细胞凋亡也会激活谷氨酸受体,导致细胞内钙超载, DNA 的损伤增加,并通过诱导足够的细胞损伤来激活与细胞凋亡级联相关的细胞传感器,进而非特异性地促进凋亡;细胞的凋亡也会导致线粒体活性氧的增加,细胞内 K^+ 的减少以及 Zn^{2+} 内流的增强,这都可能引发细胞凋亡。缺血后的炎症反应也会引发神经细胞凋亡,形成恶性循环,导致炎症反应增加^[34]。

2.4 再灌注损伤与氧化、硝化应激

2.4.1 再灌注损伤 缺血再灌注 (IR) 损伤是指组织/细胞遭受一定时间缺血后恢复血流 (再灌注),组织损伤程度迅速增剧的情况。这是许多疾病,特别是心脑血管疾病发病的基础。尽管缺血组织再灌注是生存所必需的,但生成的线粒体活性氧物质的异常免疫应答可以启动氧化损伤,细胞凋亡等程序,

导致邻近半影领域更广泛的脑组织损伤^[35]。更严重的是如果在关键时间窗口之后进行血管再通,氧合血液突然流入到缺血性损伤的脑组织中可能会破坏已经受损的内源性抗氧化系统和受损的血管内皮,然后毛细血管和小静脉的内皮屏障功能受损,导致血脑屏障的破坏和微血管的高通透性,使得血浆蛋白和水过量外流,在组织间隙停聚,造成血管源性脑水肿和血细胞外渗。而来自受损线粒体的 ROS 不仅直接导致细胞损伤,还可以激活外周白细胞和脑驻留小胶质细胞的免疫途径,这些反过来又会激发各种有害的免疫介质和效应物的释放(包括更多的 ROS)^[36]。

2.4.2 自由基的产生和氧化应激 大脑仅占全身体重的 2%,但占人体氧消耗量的近 20%,所以产生的自由基比其他器官多。此外,脑组织中有大量的不饱和脂肪酸和高浓度的脂质,抗氧化能力较弱,因此大脑更容易受到氧自由基的损伤^[37]。ROS 是哺乳动物细胞中酶促或非酶促反应形成的高活性物质,在缺血再灌注期间的许多病理过程中都起着关键作用^[38]。氧化应激便是由于这些物质产生的不平衡造成的:当氧自由基的产生超过细胞抗氧化剂防御的内源性清除能力时,即会发生氧化应激^[39-40]。在正常生理状态下,细胞内存在的氧自由基和氧化物处于较低水平,这些由线粒体产生的自由基可以被体内的内源性自由基清除酶,如超氧化物歧化酶(SOD),过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化系统清除,在这种情况下低水平的自由基的作用是有利的,他们参与调节细胞稳态、细胞的有丝分裂、分化以及信号传导,并在免疫防御,细胞衰老,细胞凋亡和有毒化合物分解中发挥作用。然而当缺血及缺血再灌注时,由于兴奋性中毒及恢复血流和供氧导致 ROS 的生成显著增加,其生成速度远超过细胞内抗氧化防御措施的清除速度,积累的自由基发生氧化应激反应导致细胞损害。ROS 还可以充当第二信使分子来改变基因、蛋白质表达,从而影响细胞间信号的传导级联,最终影响细胞的表型和功能;过量的 ROS 会攻击重要的细胞组分如蛋白质,磷脂双键和核 DNA,引起脂质过氧化,膜损伤和基因组突变的发生;ROS 还会充当触发炎症和细胞凋亡的重要信号,引发炎症和细胞凋亡等不可逆的反应;在氧化应激发生后 ROS 还会通过神经元,神经胶质和内皮细胞触发基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的释放,进而消化内皮基底膜,损伤 BBB。BBB 的破坏可直接改变生理神经

元环境,进而引发神经炎症反应,脑水肿。

此外,在缺血后的炎症反应过程中也会产生自由基。卒中期间的炎症是由可溶性因子(如白细胞和小胶质细胞)介导的,ROS 作为炎症细胞的天然免疫应答的一部分而产生。ROS 能够启动炎症介质,如黏附分子和细胞因子在卒中后的表达立即升高。这些炎症因子为白细胞黏附血管内皮细胞建立了平台,从而增强了他们的积累。白细胞经由血液循环渗入缺血区域,其浸润释放更多的 MMP-9 而导致更大的组织损伤如 BBB 的破坏,从而允许血液中的成分渗入脑实质导致血管源性水肿和高颅压,引起继发性损伤如梗塞区域的出血性转化。

2.4.3 自由基的产生和硝化应激 同样当活性氮自由基的产生超过抗氧化剂防御系统的内源性清除能力时,就会发生硝化应激^[41]。在正常生理状态下,内源性酶一氧化氮合酶(NOS)可在一些辅助因子(包括四氢生物蝶呤,烟酰胺-腺嘌呤二核苷酸磷酸等)的作用下催化 L-精氨酸转化为 NO 和 L-瓜氨酸^[42],由于超氧阴离子(O_2^-)对 NO 具有高亲和力,且其反应速度高于 SOD 清除 O_2^- 的速度^[43],故 SOD 不能抑制产生 $ONOO^-$ ^[45],所以在线粒体内 NOS 产生的 NO 能很快与缺血产生的 O_2^- 结合产生更强大的氧化剂过氧化亚硝酸离子($ONOO^-$)。NOS 有 3 种类型:内皮型 NOS(nNOS),神经元型 NOS(eNOS)和诱导型 NOS(iNOS)。在缺血期间尤其是后期,iNOS 活性普遍增强,导致过量的 NO 生成,进而造成 BBB 破坏,细胞凋亡和炎症的发生。NO 的生物利用度降低,是内皮功能障碍的重要标志之一。它通过几种潜在的机制发生,例如降低的 eNOS 表达水平,降低的 eNOS 酶活性和降低的 NO 生物利用度,内皮功能障碍与脉管系统中 ROS 产生的增加有关^[45]。 $ONOO^-$ 具有细胞毒性并能引起结构损伤和离子通道故障,还能进一步自发分解产生过氧化氢。过氧化氢进一步扩散穿过细胞膜并通过 Fenton 反应与过渡金属如铁和铜反应以产生高活性羟基自由基(-OH),进而使蛋白质发生不可逆的硝基酪氨酸化,导致 DNA 链断裂并引发脂质过氧化^[46]。脂质膜中的不饱和脂肪酸过氧化严重破坏了细胞膜并破坏跨膜离子梯度^[47],损害蛋白质的生理功能^[48-49]。

3 缺血性脑卒中的中医药防治

我国在中医药治疗卒中方面具有悠久的历史、丰富的经验和独特的优势。历史证明以中医药理论为指导,应用辨证论治的理念,辅佐以临床经验,能够显著提高患者的生活质量。中医认为瘀血阻脑

窍,局部气机停滞,脑髓失养,即可发为卒中。瘀的形成多与气机瘀滞,血少脉涩有关;而卒中的瘀有 3 种存在形:一为离经之血,二为瘀滞之血,三为凝于脉中之血;故活血化瘀是治疗缺血性卒中的根本疗法:只有血液通达,全身气机通畅,髓才能得养,才能从根本上防治或解决卒中的发生。

3.1 治疗缺血性脑卒中的常用中药 基于中医理论治疗的中药可分为益气活血药,活血化瘀药,祛风药,清热药,补血药,解表药,开窍药,化痰药等;临床用药常以益气药,活血化瘀药,祛风药居多。常用的单味药物有如川芎、丹参、当归、黄芪、银杏叶等。针对患者头部淤血的不同病症,均取得了一定的效果。

3.1.1 川芎 川芎具有活血行气的功效,其主要成分有挥发油,生物碱等,其中研究最多的当属生物碱类活性成分川芎嗪^[50]。川芎嗪可以作用于脑缺血再灌注大鼠血管内皮细胞,通过减小血清中丙二醛(MDA)的含量,提升 SOD 的活性来发挥抗氧化作用;降低大脑的梗塞面积和含水量,改善神经功能;下调缺血再灌注大鼠海马神经元的 Bax mRNA 表达,抑制神经元凋亡^[51]。ZHAO 等^[52]通过体外研究表明,川芎嗪对葡萄糖剥夺损伤模型的 PC12 细胞具有明显的神经保护作用,认为其抑制细胞凋亡的机制可能与抑制 Bax/Bcl-2 和 Caspase-3 凋亡途径有关;川芎嗪还可以控制血流流速,促进血液循环,起到抗血小板聚集、抗血栓形成的作用^[53];也有研究发现川芎嗪可以穿透血脑屏障,通过拮抗钙离子改善缺氧状态,舒张血管平滑肌,抗动脉粥样化,对缺血再灌注具有保护作用。当川芎与当归作为药对一起使用时,川芎嗪还发挥积极地抗炎作用,其作用机制可能通过减少巨噬细胞、小胶质细胞的激活以及中性粒细胞的浸润起到抗炎功效^[54]。

3.1.2 当归 当归擅长补血,具有补血活血、调经止痛的功效。其主要有效成分为挥发油,多糖和有机酸等。当归多糖可以升高缺血再灌注大鼠的血清中 SOD, GSH-Px 活性,降低 MDA 含量和血清 NO, NOS 含量来发挥抗氧化的作用;同时降低肿瘤坏死因子(TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β)含量及 Toll 样受体 4(TLR-4),人核转录因子- κ B(NF- κ B) p65 蛋白表达水平,通过抑制 TLR-4/NF- κ B 信号通路的激活而起抗炎抗凋亡的作用^[55]。朱丽娟等^[56]通过对神经细胞的糖氧剥夺及复糖复氧模型模拟缺血再灌注损伤,再给予不同剂量当归挥发油,发现细胞存活率显著上升,MDA 含量明显下降而 SOD 活性升高,表明其可以提高抗氧化能力,还发现其可以逆转

细胞凋亡过程中的 Caspase-3 活性的升高,并通过激活 ERK 信号通路抑制缺血再灌注神经细胞凋亡,保护受损细胞。当归挥发油中的有效成分阿魏酸对血浆纤维蛋白具有溶解作用,抗氧化并促进自由基的清除;降低细胞中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的表达,增加碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达,从而抗动脉粥样硬化^[57],抑制脂质沉积;阿魏酸钠还可以减少缺血再灌注大鼠组织中炎症细胞的产生,降低血清中炎症因子的水平,并通过抑制 NF- κ B p65 核转位减轻神经细胞炎症反应^[58]。当归的挥发油中含量最高的藁本内酯可以干扰细胞内钙离子代谢,减少缺血组织的 TNF- α 的水平,进而显著改善缺血再灌注引起的神经功能损伤^[59],减少脑梗面积,降低脑水肿及血管通透性。

3.1.3 丹参 丹参有活血祛瘀止痛的功效,主要成分为丹参酮,丹参素,丹酚酸等,具有很好的抗炎、抗氧化、抗凋亡活性。其中丹酚酸 B 不仅可以显著地减轻中动脉阻塞(MCAO)模型大鼠的神经功能缺损症状,还可以显著地提高再灌注后脑组织中 SOD, GSH-Px 等的活力,降低 MDA 含量,降低 NOS 的活力发挥抗氧化作用;抑制由血管内皮生长因子(VEGF)引起的血管通透性增加,进而减少血管通透性;刘秋月等^[60]采用大鼠缺血再灌注模型再给与丹参酮 II A 发现, TNF- α , IL-1 β 和白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子水平均有明显下降, β -连环蛋白(β -catenin), p53 以及 Bax 的 mRNA 和蛋白水平均有降低。研究结果说明丹参酮 II A 减轻脑缺血再灌注损伤的作用机制可能与抑制 Wnt/ β -catenin/p53 信号途径介导的炎症和凋亡相关。丹参酮 II A 及其衍生物还具有扩张血管、激活钙通道、降低动脉压等功效^[61];现代药理研究证明,丹参还能够降低血液黏度和外周阻力,扩张血管,抑制血栓的形成,减轻永久性脑缺血损伤^[62]。

3.1.4 红花 红花主要的活性成分为生物碱,黄酮,有机酸等,在预防和治疗动脉粥样硬化、血栓等心脑血管疾病方面均有很好的疗效;孙达通过给与急性脑缺血大鼠红花黄色素发现能显著减少脑梗死面积,增加脑血管致密性,降低通透性,有效改善脑水肿^[63]。还能抑制血小板的激活和聚集,保护凝血酶,进而抑制血栓的形成;降低血液黏度,舒张血管,改善血液循环;降低钙超载及减轻脑水肿,从而减轻再灌注对脑的伤害;红花黄色素中主要的抗氧化成分是红花黄色素 A 和红花黄色素 B,他们可以降低缺血脑组织中的 MDA 含量,提高 SOD 活性,有效清

除自由基进而达到抗氧化的作用^[64]。谭燕萍通过给与局灶性脑缺血大鼠羟基红花黄色素 A 发现脑组织及血清中的血小板衍生因子(PDGF)显著增加,磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K),蛋白激酶 B(Akt)阳性细胞吸光度均显著增加,说明其可能通过 PDGF 介导的 PI3K/Akt 信号转导通路的激活来发挥保护作用,抑制细胞凋亡。实验研究发现由丹参和红花提取物制成的复方制剂丹红注射液可明显增加 OGD 损伤的细胞活力,降低胞内的 ROS 水平,通过清除 SOD 和抑制脂质过氧化反应保护细胞膜免受缺氧的伤害,从而保护细胞膜的完整性和稳定性^[65]。

3.1.5 赤芍 赤芍的主要成分是苷类,具有清热凉血,活血散瘀的功效。开始记载于《神农本草经》,应用历史悠久。赤芍总苷是其有效成分之一,他通过降低血液黏度,抗血小板聚集来抑制血栓形成,还可以通过内膜依赖性舒张和抑制 L 型离子通道而起到舒张血管的作用,从而改善血液流变学^[66];药理学研究发现赤芍具有强抗氧化作用,其中主要抗氧化成分没食子酸丙酯和芍药苷可以增加 SOD 的活性,降低 MDA 的含量^[67],通过抗氧化作用保护脑缺血周边区的神经元;芍药苷也是芍药中发挥抗炎作用的主要成分,可抑制促炎介质(如 TNF- α , IL-1 β)的产生。中药制剂赤芍 801 可以通过降低 MDA,增加 SOD 活性从而提高脑缺血再灌注的神经功能恢复^[68];同时芍药苷还可以抗细胞凋亡,谢兵兵给与局灶性脑缺血模型大鼠芍药总苷,发现其可呈剂量依赖性地降低脑组织的中 Hes1 和 Hes5 蛋白水平,并且可能通过抑制脑组织 Notch 信号通路以治疗大鼠局灶性脑梗死进而使神经细胞免受伤害^[69]。

3.1.6 银杏叶 银杏是世界上最古老的物种之一,被称为“全身都是宝的活化石”。银杏黄酮和银杏内酯是银杏叶的主要有效成分,对缺血性脑血管疾病具有一定的治疗和预防作用。胡清文等^[70]给与脑缺血模型大鼠银杏内酯及银杏叶胶囊,发现银杏叶胶囊可明显减轻脑缺血大鼠脑含水量,银杏内酯和银杏叶胶囊均能减少坏死神经元和海马区病变部位,在不同程度上降低血黏度,扩张血管,增加脑血流量。银杏黄酮和银杏内酯配比联用能够显著降低脑水肿,并对血小板活化因子有拮抗作用,从而抑制血小板聚集,保护脑组织减轻脑梗塞体积和神经损伤^[71]。二者联用还可以降低 MCAO 模型大鼠的脑组织中 MDA 含量和 IL-1 β 的含量,通过减轻炎症和

氧化应激来保护脑缺血再灌注引起的损伤^[72]。有研究发现银杏内酯 B 能增加 SOD 等自由基清除酶含量,提高自由基清除能力,减少 MDA 的含量,减轻脂质过氧化反应,降低细胞凋亡,改善神经缺损;还可以降低 Na⁺/K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶的活性;张现涛等^[73]银杏内酯 N 能够有效地降低 NOS 活性和 NO 产生,间接减少 ONOO⁻ 含量从而降低脑缺血损伤。

3.1.7 黄芪 黄芪是一味补中益气的药,具有利水消肿,行滞通痹、托毒排脓等作用,主要化学成分为黄芪多糖类、皂苷类、黄酮类等。黄芪的作用机制主要包括减轻脑缺血再灌注后的炎症反应,清除氧自由基,保护血管内皮细胞,降低血管通透性,增加脑血流量,抑制细胞凋亡等。马历历等^[74]给予脑缺血模型大鼠黄芪总黄酮然后发现其 MDA, IL-1 β , TNF- α 水平, Caspase-3, Bax mRNA 表达均显著下降, GSH-Px, SOD 活性, Bcl-2 mRNA 表达, PI3K, Akt 蛋白表达均显著升高,说明其对脑缺血再灌注损伤的保护作用与激活 PI3K/Akt 信号通路引起的抗凋亡作用有关并且具有抗炎、抗氧化作用。黄芪甲苷能够减少脑组织的 IL-1 β 的含量、减弱 MMP-9 蛋白表达,还能降低脑缺血再灌注后脑组织的伊文氏蓝含量,通过下调 IL-1 β 含量、抑制 MMP-9 蛋白的表达起到对血脑屏障的保护作用^[75]。并且还抑制血小板聚集和黏附,从而阻止血栓形成。黄芪多糖也可以有效的提高 SOD 和 GSH-Px 的活性,增加清除自由基的能力,降低 MDA 的含量,降低血浆中脂质过氧化物的含量,减少自由基的产生^[76]。黄芪总黄酮,黄芪皂苷也可调节核因子 NF- κ B 信号通路,从而抑制炎症反应。

3.1.8 地龙 地龙又称蚯蚓,具有清热定惊、通络、平喘、利尿的功效,多用于高热神昏,惊痫抽搐,肢体麻痹,半身不遂等。现代研究发现地龙还有抗血栓、调节免疫、降压、镇痛消炎等作用。地龙水提取液能明显地减轻缺血再灌注损伤引起的大脑皮层水肿,改善神经元的形态结构,降低大脑皮层损伤后的 Caspase-3 蛋白表达,抑制神经元凋亡,还可以显著提高脑组织 SOD 水平,显著降低 MDA, IL-1 β , TNF- α 等炎症因子水平,减少脑功能受损程度和大脑中动脉闭塞侧脑梗死面积^[77];地龙水提液抗缺血性脑损伤作用还包括减少 Ca²⁺ 内流,抑制 Ca²⁺ 超载进而减少自由基的产生;JI 等^[78]通过研究其主要成分蚓激酶发现,其可以与纤维蛋白结合并使其降解,增强血管内皮细胞功能,抑制细胞间黏附分

子-1 (ICAM-1) 表达, 抑制血小板凝聚进而抑制血
栓形成, 降低血黏稠度, 改善微循环, 对脑卒中病

人的血液流变学有明显的改善作用。单味中药治
疗作用原理见表 1。

表 1 单味中药治疗缺血性脑卒中的作用原理

Table 1 Therapeutic mechanism of single Chinese medicine on ischemic stroke

名称	作用机制, 原理	参考文献
川芎	抗氧自由基, 抗炎, 抗细胞凋亡, 增加血流量, 扩张血管	[50-54]
当归	抗氧化, 抗炎, 抗水肿, 抗血小板凝聚, 抗血栓, 扩张血管	[55-59]
丹参	抗炎, 抗氧自由基, 抗血栓, 扩张血管, 增加血管血流量	[60-62]
红花	抗血栓, 抗炎, 抗氧化, 增加血流量, 抑制细胞凋亡	[63-65]
赤芍	抑制血小板聚集, 抗炎, 抗氧化, 抗细胞凋亡, 扩张血管	[66-69]
银杏叶	抗氧化, 抗血小板聚集, 改善血流动力学, 抑制细胞凋亡	[70-73]
黄芪	抗炎, 抗氧化, 抗凋亡, 抗凝血, 神经保护, 改善微循环	[74-76]
地龙	抗氧化、清除自由基、改善循环、抗血小板聚集、保护神经系统	[77-78]

3.2 常见中药复方 在我国巨大的中医药宝库中, 众多的中药复方对大脑缺血性损伤发挥着良好的疗效。虽然目前针对脑缺血的病理机制, 开发出了一些新的治疗药物, 但是由于脑缺血及其再灌注机制的复杂性, 这些药物在脑缺血治疗中效果不理想, 且毒副作用大。中药复方具有多靶点, 多成分, 多机制的特点, 通过多重机制发挥协同作用, 在脑缺血治疗中产生更好的疗效。中医药讲究辩证论治, 通过对近年来中医药治疗缺血性卒中的方法进行梳理, 其大概分为以下几种治疗方法: 益气活血法, 化痰通腑法, 活血化瘀法, 清热解毒法, 镇肝熄风法。分别选择其中代表方进行总结如下。

3.2.1 补阳还五汤 补阳还五汤由黄芪、当归、赤芍、川芎、地龙、红花、桃仁 7 味药组成, 来源于清代王清任的《医林改错》, 为补气活血代表方, 具有活血祛瘀, 养血通络之功效。临床上常用于治疗缺血性脑卒中, 冠心病, 和其他血管性栓塞疾病等。通过对临床急性脑梗塞患者的观察和对动物模型的研究发现, 补阳还五汤可以显著提高血清 SOD 活性水平, 减少 MDA 的含量水平^[79], 抑制过氧化物的生成进而减少对线粒体的损伤, 维持正常的氧化与供氧作用, 抑制一氧化氮合酶的活性, 减少自由基对脑的损伤, 同时也减少血小板的活化和聚集, 降低血栓的形成, 改善脑循环, 达到“补气”作用; 刘敬霞等给药 MCAO 模型后, 大鼠促凋亡基因 Fas/FasL 及 Caspase-3 的表达减弱, 说明可通过活血来下调促凋亡基因 Fas/FasL 及 Caspase-3 的表达, 从而保护神经功能^[80], 徐榆林等和蔡俊等^[81-82] 通过预防给药 MCAO 大鼠补阳还五汤后, Akt 蛋白和 P38 蛋白激

酶 (p38 MAPK) 蛋白磷酸化水平明显降低, 其保护作用 and 抗血小板作用可能与 PI3K/Akt 信号通路有关系; 还可以激活 MAPK/ERK 信号通路, 通过信号转导级联中的关键分子诱导神经元细胞再生; 通过对脑卒中患者临床观察发现, 给药后患者血清中的 IL-6, C 反应蛋白 (CRP), TNF- α 水平均显著下降, 说明其可能通过减少炎症因子释放, 降低参与炎症反应的 MMP-2 及 MMP-8 水平, 改善内皮功能以及缺血情况。

3.2.2 星萎承气汤 星萎承气汤是王永炎先生根据多年临床经验和研究总结出来的化痰通腑法的代表方, 其基础方由生大黄, 胆南星, 全瓜蒌, 芒硝 4 味中药组成, 具有清热化痰, 通气散结之功效。临床治疗发现, 其对于治疗卒中急性期尤其是痰热腑实证兼具便秘的患者尤为有效。现代临床和动物实验发现, 星萎承气汤可明显提高卒中痰热腑实证大鼠血清 SOD 活性, 降低 MDA 含量和脑含水量, 增加了体内氧自由基清除能力, 减少了氧自由基引起的脂质过氧化损伤^[83]; 临床观察发现星萎承气汤对急性脑缺血并发全身炎症反应综合征的患者也具有良好的治疗效果, 可显著降低血清中 TNF- α , D-乳酸和 NO 水平, 提高 VEGF 水平, 并可能以此来控制机体炎症反应程度, 减轻神经元的缺血性损伤, 改善血液流变学, 促进缺血部位供血、供氧的恢复^[84]; 有研究给与缺血再灌注大鼠星萎承气汤治疗, 发现其还能够降低脑缺血大鼠脑组织中的 ICAM-1 和 NF- κ B 蛋白表达, 有效防止脑缺血再灌注炎性损伤, 通过减少其对炎症介质和细胞因子的转录来阻止接下来的炎症反应。将其与针刺一起治疗脑卒中大鼠可以通过改善

血液流变促进神经功能与肌张力的改善,可进而改善神经功能、日常生活活动能力^[85]。

3.2.3 桃红四物汤 桃红四物汤源自清代吴谦的《医宗金鉴》,该方由四物汤的基础上加桃仁,红花而成,又称加味四物汤,是通过活血化瘀方法治疗缺血性卒中的代表方。动物实验研究发现,桃红四物汤能够改善血管舒缩与血小板聚集异常,降低血清内皮素-1(ET-1)的含量,改善血液黏度,提高大鼠血清中血管形成素-1(Ang-1),VEGF 的含量进而促进缺血区域血管的新生,其可能通过激活 PI3K/Akt 信号转导通路改善缺血性损伤大鼠脑梗死情况^[86];可降低大脑皮质凋亡神经元数量及与凋亡相关基因 Caspase-3, p53 的表达,进而减轻脑缺血再灌注引起的神经损伤和减少脑梗塞体积^[87];细胞实验显示,其可显著提高糖氧剥夺(OGD)模型细胞活力,增加细胞内 SOD 活性,降低 MDA 含量和 Caspase-3 蛋白的表达,通过增加内皮细胞 VEGF 和缺氧诱导因子- α (HIF- α)蛋白的表达从而增加细胞抗氧化能力,上调细胞内源性氧化防御系统的活性,减少氧自由基的产生,保护细胞免受氧化应激所伤^[88]。在现代临床中,在基础治疗的基础上,早期应用桃红四物汤,其疗效更确切,安全性更好,具有很好的应用前景。

3.2.4 益气解毒方 益气解毒方是王永炎院士根据中医脑病“毒损脑络”理论的特点,采用辨证论治、扶正解毒并举的方法提出的临床经验方。该方由人参、黄连、栀子组成,具有扶正驱邪,解毒益气的功用,在临床上取得了显著的疗效^[89]。朱丽等^[90]采用预给药的方式给予 MCAO 大鼠不同剂量益气解毒方,结果显示益气解毒方可以通过提高抗氧化酶 GSH-Px 和 SOD 的活性,降低促氧化酶单胺氧化酶(MAO),髓过氧化物酶(MPO)的活性和 MDA 的含量,其益气、解毒方法与抗氧化机制密切相关;LI 等^[91]发现其还可以减轻血脑屏障损伤导致的脑水肿,降低大鼠局灶性脑缺血后的脑梗死体积,改善脑血流微循环;王军玲等^[92]给予 MCAO 模型大鼠药后,其神经行为学明显改善,还可改善脑缺血后内源性氨基酸的代谢水平异常,抑制兴奋性毒性的产生。

3.2.5 血府逐瘀汤 血府逐瘀汤出自清代王清任所著的《医林改错》,由当归、桃仁、红花、枳壳、柴胡、桔梗等 11 味中药组成,具有活血祛瘀,行气的功效。动物实验研究发现,血府逐瘀汤可以降低缺血脑组织中的 MDA 和 NO 含量,提高 SOD, GSH-Px 等活性,抑制脂质过氧化,调节自由基的代谢,从而达

到抗氧化的作用^[93];下调凋亡蛋白 Bax, Caspase-3 的表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,进而减少细胞的凋亡^[94],减低神经功能缺损;临床观察表明,血府逐瘀汤对急性脑梗死溶栓患者缺血再灌注损伤具有保护作用。贾世杰等^[95]给予 MCAO 模型大鼠血府逐瘀汤连续 3 d,发现神经功能缺损得到明显改善,检测到大鼠脑组织中的 IL-1 β , TNF- α 等炎症因子明显下降,脑部炎症反应和微循环障碍状态得到了改善。

3.2.6 镇肝熄风汤 镇肝熄风汤源于清代张锡纯《医学衷中参西录》,由牛膝、龙骨、天冬、代赭石、白芍、玄参等 12 味中药组成,具有镇肝熄风、滋阴潜阳之功效,是治疗阴虚阳亢证型缺血性卒中的代表方剂。动物实验研究证明镇肝熄风汤对于缺血性脑卒中的再灌注过程具有保护作用。俞丽华等^[96]在比较 3 种复方对缺血再灌注大鼠影响中发现,在给药 24 h 后,镇肝熄风汤可明显抑制 ICAM-1 表达,致使 VEGF 表达上调,进而保护血管内皮,对抗脑缺血损伤。王业梅等^[97]通过给予缺血再灌注大鼠镇肝熄风汤发现其能降低缺血脑组织中谷氨酸的含量和其受体的表达,减轻兴奋性氨基酸毒性,抗击缺血伤害发挥脑保护作用。吴艳霞等^[98]发现,镇肝熄风汤可以降低缺血大鼠脑组织中 MDA 含量,提高 SOD 活性,清除过量自由基,降低脑组织中 ET-1, TNF- α 含量,以及 MPO 活性,抑制炎症发生;其中预给药可明显降低 Caspase-3 蛋白的表达,并且减少神经细胞凋亡率,减轻脑水肿^[99]。临床研究发现镇肝熄风汤对阴虚风动型急性脑血管病患者有良好的效果,可以改善缺血性脑卒中急性期组织病理变化及预后。

3.2.7 黄连解毒汤 黄连解毒汤源于唐代王焘所著的《外台秘要》,由黄连,黄柏,黄芩,栀子组成,具有清热解毒的功效,主治实热火毒之证。研究证明三黄汤中的“三黄”具有抗炎的作用,能够抑制炎症因子 TNF- α , IL-1, IL-6 等的表达,周凤华等^[100]发现其可以改善血液黏稠度,缩小动脉斑块面积,降低血清 IL-6, TNF- α 等水平,增加 IL-10 水平并减轻其引起的免疫应答对脑组织的损伤,说明黄连解毒汤可以通过抗炎相关机制减缓动脉粥样硬化斑块的进展;龙建飞等^[101]通过给予脑缺血大鼠灌胃黄连解毒汤提取物发现,大鼠缺血半暗带皮层的神经元 NeuN 表达增强, Caspase-3 表达下调,表明其可通过抑制神经元中的 Caspase-3 活性及降低多聚 ADP 核糖多聚酶(PARP)的过表达来发挥保护缺血半暗带神经元的作用。此外,张建等^[102]发现黄连解毒汤

水提取物及其 3 个有效部位(总生物碱、总黄酮、总环烯醚萜等)能够通过抑制星形胶质细胞的过度异常活化,降低缝隙连接蛋白 43(Cx43)的表达,减轻缺血对神经元的伤害,进而保护缺血半暗带神经细胞。

3.2.8 三化汤 三化汤出自《黄帝内经·素问·病机气宜保命集·卒中论第十》,为金元医家刘完素所创,方由大黄、枳实、厚朴、羌活组成,为开通玄府法的代表方,具有宣行气血、通腑开结的作用。三化汤可以减轻脑含水量,抑制血管源性水肿,促进神经功能

恢复^[103];降低脑组织中 MMP-9, MMP-9 mRNA 的表达,降低细胞外基质(ECM)降解,从而保护了 BBB 免受缺血再灌注的损伤^[104];还可以减少缺血脑组织中的 IL-1 β , ICAM-1 的表达,减少白细胞、内皮细胞的黏附,从而白细胞浸润数量减少,减缓炎症反应的程度和进程,保护神经元细胞。临床上三化汤还可有效的改善急性缺血性脑卒中患者的血液流变学状况,改善患者预后且临床用药十分安全。中药复方治疗缺血性脑卒中的作用机制见表 2。

表 2 中药复方治疗缺血性脑卒中的作用机制

Table 2 Therapeutic mechanism of herbal compound on ischemic stroke

名称	作用机制	参考文献
补阳还五汤	抑制自由基,抗炎,抗凝血,降低血液黏度,改善血液流变学,抗凋亡	[79-82]
星菱承气汤	抑制自由基,抗炎,改善血液流变学,降低血液黏度,改善血液流变学	[83-85]
桃仁四物汤	抑制自由基,抗凝血,降低血液黏度,改善血液流变学,抗凋亡,促进血管新生	[86-88]
益气解毒方	抗氧化,保护线粒体功能,保护血脑屏障,抗兴奋性毒性,改善血流动力学	[89-92]
血府逐瘀汤	抗氧化,抗炎,抗凋亡	[93-95]
镇肝熄风汤	抗氧化,抗兴奋性毒性,抗凋亡	[96-99]
黄连解毒汤	抗炎,抗氧化,抗动脉粥样硬化,抗凋亡,神经保护	[100-102]
三化汤	抗炎,保护血脑屏障,抗脑脑水肿,抗脑缺血再灌注	[103-104]

3.3 缺血性脑卒中与治疗中药的“成分-机制-功效-疾病-证候”关联分析 中药的有效成分种类众多,其相互之间的药理作用机制也十分复杂。根据文献梳理发现,挥发油,生物碱,有机酸,黄酮,多糖,萜类等是治疗缺血性卒中类中药所含有的主要成分;中药及复方以具有活血化瘀类功效为主,其次也有补益类,息风止痉类和清热解毒类功效等;药理机制主要是通过抗炎,抗氧化,抗凋亡,

抗水肿,抗凝血等发挥作用;疾病症候可分为气虚血瘀、淤血阻窍、毒损脑络、痰热腑实、风痰阻络型卒中。

通过对缺血性脑卒中的病理机制的阐述,以及中医药基础理论阐释,并将二者与疾病有机结合起来,形成为“成分-机制-功效-疾病-证候”关联分析网(图 2),为揭示中药治疗缺血性脑卒中的物质基础和作用机制提供新的思路。

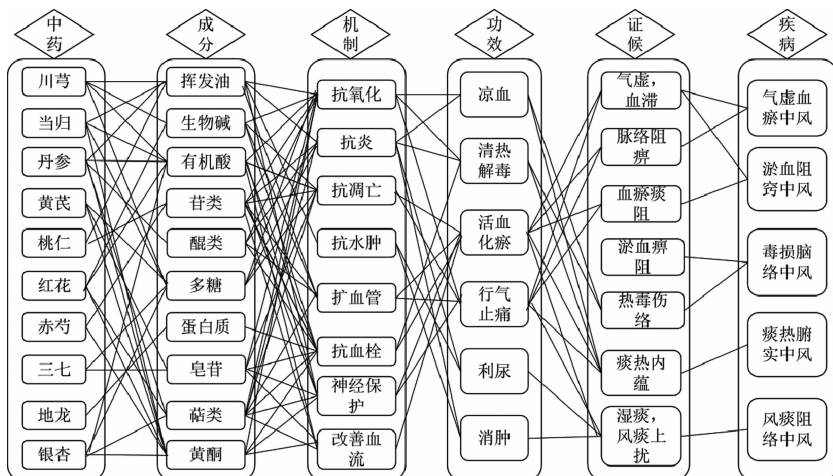


图 2 中药“成分-机制-功效-疾病-证候”关联网络

Fig. 2 "component-mechanism-efficacy-disease-syndrome" network of traditional Chinese medicine

4 结语与展望

近年来,缺血性脑卒中作为致残率,致死率极高的疾病,其复杂的病理过程和相关机制一直是广大学者关注与研究的热点。缺血性卒中病理过程的各个环节都有其独特的机制,并且相互影响,重叠发生,导致了其病理过程的复杂性。因此,有针对性的对疾病过程的各个环节进行治疗,也许可以有效的改善患者的预后,提高生活质量。中医学作为中华文明的瑰宝,具有几千年的历史,应用中医药治疗缺血性脑卒中,已经积累了丰富的用药经验,可以为新药研发提供方向。目前中医药防治脑卒中的机制研究多集中于动物实验,模型选择也与临床实际情况有一定差距,但是其多靶点、多途径的作用优势非常明显。应该深入挖掘中医药的伟大宝库,在中医药理论辅以临床经验的情况下,加强基础实验与临床观察的对接,建立符合中医理论的动物模型数据库,对于进一步阐释中医药“对证下药”的科学内涵具有重要助推作用,进而使中医药更好的服务于人类健康!

[参考文献]

[1] SIMON I H, AMANUEL A A, KALKIDAN H A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100):1260-1344.

[2] RANDOLPH S A. Ischemic stroke [J]. *Workplace Health Saf*, 2016, 64(9):444.

[3] LIU F, LU J F, ANATOL M, et al. Mitochondria in ischemic stroke: new insight and implications [J]. *Aging Dis*, 2018, 9(5):924-937.

[4] SIMAO F, USTUNKAYA T, CLERMONT A C, et al. Plasma kallikrein mediates brain hemorrhage and edema caused by tissue plasminogen activator therapy in mice after stroke [J]. *Blood*, 2017, 129:2280-2290.

[5] DURUKAN A, TATLISUMAK T. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, 87:179-197.

[6] JIN R, LIU L, ZHANG S, et al. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(5):834-851.

[7] SHI L, PU J, XU L, et al. The efficacy and safety of cilostazol for the secondary prevention of ischemic stroke in acute and chronic phases in Asian population—an updated Meta-analysis [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14:251.

[8] CUARTERO M I, DE LA PARRA J, GARCÍA-CULEBRAS A, et al. The kynurenine pathway in the acute and chronic phases of cerebral ischemia [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(8):1060-1073.

[9] KHATRI R, MCKINNEY A M, SWENSON B, et al. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2012, 79(13 Suppl 1):S52-S57.

[10] BROUNS R, SHEORAJPANDAY R, WAUTERS A, et al. Evaluation of lactate as a marker of metabolic stress and cause of secondary damage in acute ischemic stroke or TIA [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 397:27-31.

[11] HUANG Y, MCNAMARA J O. Ischemic stroke: “acidotoxicity” is a perpetrator [J]. *Cell*, 2004, 118:665-666.

[12] DIRNAGL U, IADECOLA C, MOSKOWITZ M A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view [J]. *Trends Neurosci*, 1999, 22:391-397.

[13] FISHER M, SCHAEBITZ W. An overview of acute stroke therapy: past, present, and future [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160:3196-3206.

[14] LO E H, DALKARA T, MOSKOWITZ M A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4:399-415.

[15] ZHANG X, SHI M, BJORAS M, et al. Ginsenoside Rd promotes glutamate clearance by up-regulating glial glutamate transporter GLT-1 via PI3K/Akt and ERK1/2 pathways, *Front [J]. Pharmacol*, 2013, 4:152.

[16] FANG Q, HU W W, WANG X F, et al. Histamine up-regulates astro-cytic glutamate transporter 1 and protects neurons against ischemic injury [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 77(2):156-166.

[17] FURUKAWA K, FU W, LI Y, et al. The actin-severing protein gelsolin modulates calcium channel and NMDA receptor activities and vulnerability to excitotoxicity in hippocampal neurons [J]. *J Neurosci*, 1997, 17:8178-8186.

[18] CHEN Z L, STRICKLAND S. Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin [J]. *Cell*, 1997, 91:917-925.

[19] WEINSTEIN J R, KOERNER I P, MOLLER T. Microglia in ischemic brain injury [J]. *Future Neurol*, 2010, 5(2):227-246.

[20] LAMBERTSEN K L, BIBER K, FINSEN B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(9):1677-1698.

[21] ARIMURA K, AGO T, KAMOUCI M, et al. PDGF receptor β signaling in pericytes following ischemic brain injury [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2012, 9(1):1-9.

- [22] DENES A, VIDYASAGAR R, FENG J, et al. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice[J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2007, 27(12):1941-1953.
- [23] SANTOS S C, PELOSI P, LEME S P, et al. Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):391.
- [24] OBERMEIER B, DANEMAN R, RANSOHOFF R M. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier [J]. *Nat Med*, 2013, 19(12):1584-1596.
- [25] YANG Y, ROSENBERG G A. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease [J]. *Stroke*, 2011, 42(11):3323-3328.
- [26] KONG L, WANG Y, WANG X J, et al. Retinoic acid ameliorates blood-brain barrier disruption following ischemic stroke in rats[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99:125-136.
- [27] MORRISON H W, FILOSA J A. A quantitative spatiotemporal analysis of microglia morphology during ischemic stroke and reperfusion [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:4.
- [28] PONOMAREV E D, VEREMEYKO T, WEINER H L. MicroRNAs are universal regulators of differentiation, activation, and polarization of microglia and macrophages in normal and diseased CNS [J]. *Glia*, 2013, 61(1):91-103.
- [29] LEE Y, LEE S R, CHOI S S, et al. Therapeutically targeting neuroinflammation and microglia after acute ischemic stroke [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:297241.
- [30] GLIEM M, MAUSBERG A K, LEE J I, et al. Macrophages prevent hemorrhagic infarct transformation in murine stroke models[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(6):743-752.
- [31] WATCHAROTAYANGUL J, MAO L, XU H, et al. Post-ischemic vascular adhesion protein-1 inhibition provides neuroprotection in a rat temporary middle cerebral artery occlusion model[J]. *J Neurochem*, 2012, 123:116-124.
- [32] TU X K, YANG W Z, SHI S S, et al. Spatio-temporal distribution of inflammatory reaction and expression of TLR2/4 signaling pathway in rat brain following permanent focal cerebral ischemia[J]. *Neurochem Res*, 2010, 35:1147-1155.
- [33] FUNK J L, FRYE J B, DAVIS-GORMAN G, et al. Curcuminoids limit neutrophil-mediated reperfusion injury in experimental stroke by targeting the endothelium [J]. *Microcirculation*, 2013, 20(6):544-554.
- [34] MERGENTHALER P, DIRNAGL U, MEISEL A. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models [J]. *Metab Brain Dis*, 2004; 19:151-167.
- [35] SCHALLER B, GRAF R. Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy[J]. *J Cerebr Blood Flow Metab*, 2004, 24(4):351-371.
- [36] MIZUMA A, YENARI M A. Anti-inflammatory targets for the treatment of reperfusion injury in stroke [J]. *Front Neurol*, 2017, 8:467.
- [37] ADIBHATLA R M, HATCHER J F. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Antioxid Redox Sign*, 2010, 12(1):125-169.
- [38] DRINGEN R. Metabolism and functions of glutathione in brain[J]. *Prog Neurobiol*, 2000, 62(6):649-671.
- [39] RAMÓN R, RODRIGO F, RODRIGO G, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12(2):1-17.
- [40] BAGHERI F, KHORI V, ALIZADEH A M, et al. Reactive oxygen species-mediated cardiac-reperfusion injury: mechanisms and therapies[J]. *Life Sci*, 2016, 165:43-55.
- [41] BERGENDI L, BENES L, DURACKOVA Z, et al. Chemistry, physiology and pathology of free radicals [J]. *Life Sci*, 1999, 65:1865-1874.
- [42] RIDNOUR L A, THOMAS D D, MANCARDI D, et al. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations [J]. *Biol Chem*, 2004, 385(1):1-10.
- [43] HUIE R E, PADMAJA S. The reaction of NO with superoxide [J]. *Free Radical Res Communications*, 1993, 18(4):195-199.
- [44] ALLEN C L, BAYRAKTUTAN U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke[J]. *Int J Stroke*. 2009 Dec;4(6):461-470.
- [45] NAPOLI C, IGNARRO L J. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(8):1103-1108.
- [46] BOUEIZ A, DAMARLA M, HASSOUN P M. Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular disorders [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(5):L830-L840.
- [47] TERASAKI Y, LIU Y, HAYAKAWA K, et al. Mechanisms of neurovascular dysfunction in acute ischemic brain [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(18):

- 2035-2042.
- [48] STAMLER J S, SIMON D I, OSBORNE J A, et al. S-nitrosylation of proteins with nitric oxide: synthesis and characterization of biologically active compounds [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89:444-448.
- [49] TAJES M, ILL-RAGA G, PALOMER E, et al. Nitro-oxidative stress after neuronal ischemia induces protein nitrotyrosination and cell death [J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013:826143.
- [50] 王敏, 刘建勋, 姚明江, 等. 抗脑缺血后神经损伤中药及其药理学研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 10(22):2-7.
- [51] 赵秋振, 刘玉利, 张辉, 等. 川芎嗪对大鼠脑缺血再灌注海马神经元 Bax mRNA 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(2):435.
- [52] ZHAO T, FU Y, SUN H, et al. Ligustrazine suppresses neuron apoptosis via the Bax /Bcl-2 and Caspase-3 pathway in PC12 cells and in rats with vascular dementia [J]. IUBMB Life, 2018, 70(1):60-70.
- [53] LIAN Z, DU J R, JIN W, et al. Z-ligustilide extracted from Radix Angelica sinensis decreased platelet aggregation induced by ADP *ex vivo* and arterio-venous shunt thrombosis *in vivo* in rats [J]. Yakugaku Zasshi, 2014, 134(3):855-859.
- [54] 刘亚鹭, 徐士欣, 张军平, 等. 川芎-当归药对有效成分在缺血性脑卒中应用的研究进展 [J]. 华西药理学杂志, 2018, 33(6):660-663.
- [55] 闫安, 谢云亮. 当归多糖对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织氧化应激水平及炎症因子表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2):123-127.
- [56] 朱丽娟, 罗建云, 张安平, 等. 当归挥发油通过激活 ERK 信号通路以减轻缺血再灌注神经细胞凋亡的作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(17):1679-1686.
- [57] 李尚珠, 黄平平, 金永娟, 等. 阿魏酸钠对塞性动脉粥样硬化症患者白细胞自发活化及表面黏附分子表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(7):492-494.
- [58] 龚婉, 陈晓玲, 周莉, 等. 阿魏酸钠对大鼠脑缺血再灌注炎症损伤的保护作用及机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 3(41):94-99.
- [59] KUANG X, WANG L F, YU L, et al. Ligustilide ameliorates neuroinflammation and brain injury in focal cerebral ischemia /reperfusion rats: involvement of inhibition of TLR4 /peroxiredoxin 6 signaling [J]. Free Radic Bio Med, 2014, 71:165-175.
- [60] 刘月秋, 刘辉. 丹参酮 II A 对大鼠脑缺血再灌注损伤的作用及机制研究 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(12):2283-2295.
- [61] LEI Y, JUN C, WEN J H, et al. Liposome intracellular delivery of *Salvia miltiorrhiza* Bge. deprivative DS-201 improves its BKCa channel-activating and vasorelaxing effects [J]. Sci Bull, 2016, 61(8):622-631.
- [62] FEI Y X, WANG S Q, YANG L J, et al. *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen) extract attenuates permanent cerebral ischemia through inhibiting platelet activation in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 207(31):57.
- [63] 孙达, 常静, 林莉莉. 红花黄色素对实验性脑缺血的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(11):2636-2638.
- [64] 王凯红, 梁萌萌, 张立伟, 等. 红花注射液体外抗凝血、抗氧化活性初步研究 [J]. 山西大学学报:自然科学版, 2018, 2(26):413-418.
- [65] 李美娇, 郭虹, 刘青青, 等. 丹红注射液对脑缺血缺氧损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 17(19):221-224.
- [66] 贾敏, 秦巧红, 陈玉龙, 等. 白芍总苷与赤芍总苷舒血管作用的比较及其物质基础研究 [J]. 中药药理与临床, 2018, 5(17):69-74.
- [67] 何延龙, 周端, 董六一. 赤芍总苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护效果 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(39):59-61.
- [68] 郑建明, 陈晓春, 张静, 等. 赤芍 801 通过抗氧化作用减轻脑缺血/再灌注损伤 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(7):942-946.
- [69] 谢兵兵, 刘丽娟, 卢宝全, 等. 赤芍总苷对局灶性脑梗死大鼠脑组织 Notch 信号通路的影响 [J]. 西安交通大学学报:医学版, 2019, 40(5):830-833.
- [70] 胡清文, 任冬梅, 杨爽. 银杏内酯和银杏叶胶囊对大鼠脑缺血治疗的对比研究 [J]. 中药材, 2012, 35(3):449-451.
- [71] 韩望, 方伟荣, 李运曼, 等. 银杏黄酮和银杏内酯配比对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(1):89-91.
- [72] 郭莹, 张则一, 周展羽. 银杏黄酮、银杏内酯及联合应用对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中成药, 2019, 1(2):1-6.
- [73] 张现涛, 马舒伟, 吴青业, 等. 银杏内酯 N 对局灶性缺血性脑损伤大鼠的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4):797-800.
- [74] 马历历, 李浩, 孙立明, 等. 黄芪总黄酮对脑缺血再灌注损伤大鼠氧化应激、炎症、凋亡的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(8):1181-1185.
- [75] 曲友直, 杨震, 李敏, 等. 黄芪甲苷对脑缺血再灌注后血脑屏障的保护作用及 IL-1 β 含量、MMP-9 蛋白表达的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(6):368-391.
- [76] 何佳, 鄢波, 宋晓征, 等. 黄芪多糖缓解急性脑缺血再灌注损伤的氧化应激反应和免疫功能紊乱 [J]. 中医中药与免疫, 2019, 12(7):1443-1452.

- [77] 肖移生,侯吉华,伍庆华,等.地龙对大鼠大脑局灶性脑缺血损伤保护作用研究[J].中药药理与临床,2009,6(22):62-64.
- [78] JI H, WANG L, BI H, et al. Mechanisms of lumbrokinase in protection of cerebral ischemia [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 590(1/3):281-289.
- [79] 丁彩娟,江勤,王鑫,等.补阳还五汤有效部位对动物全脑缺血损伤的保护作用及抗氧化与凋亡机制[J].中药药理与临床,2017,33(4):2-7.
- [80] 刘敬霞,李建生,俞维等.星萎承气汤和补阳还五汤对脑缺血大鼠细胞凋亡 Fas/FasL 和 Caspase-3 调控的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(23):187-191.
- [81] 徐榆林,秦莎莎,祝赫,等.补阳还五汤对脑缺血再灌注损伤大鼠血小板 Src, Akt 和 p38MAPK 蛋白的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(5):135-140.
- [82] 蔡俊,张继平,姚晖,等.补阳还五汤对急性脑缺血再灌注大鼠脑组织 Akt 和 p-Akt 蛋白表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(6):122-126.
- [83] 周喜燕,王群,吕以静,等.星萎承气汤对卒中病痰热腑实证大鼠血 SOD, MDA 水平的影响[J].中医临床研究,2016,8(18):27.
- [84] 陈进玲,张丽蕊,陈艳霞,等.星萎承气汤对急性脑缺血并发 SIRS 的治疗效果及对血清 TNF- α 、D-L 水平的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(11):2729-2731.
- [85] 于海燕,徐凤超,朱薇,等.针刺联合星萎承气汤对脑卒中大鼠血液流变学的影响[J].中国中医急症,2016,25(5):849-851.
- [86] 王飞龙,韩岚,樊玲,等.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[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(1):101-106.
- [87] 范瑞娟,罗亚非,陈永顺,等.桃红四物汤对大鼠脑缺血再灌注损伤后大脑皮质神经元 Caspase-3 与 p53 表达的影响[J].神经解剖学杂志,2015,31(6):739-745.
- [88] 季兆洁,韩岚,吴欢茹,等.桃红四物汤对人脑微血管内皮细胞 OGD 损伤的保护作用及机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(7):95-100.
- [89] 邹忆怀.“毒损脑络”学说的症状学研究思考探究[J].北京中医药大学学报,2006,29(7):448.
- [90] 朱丽,高健,吴传鸿,等.益气解毒方对大鼠局灶性脑缺血氧化应激的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(6):171-174.
- [91] LI S J, WU C H, CHEN J X, et al. An effective solution to discover synergistic drugs for anti-cerebral ischemia from traditional Chinese medicinal formulae [J]. PLoS One, 2013, 8(11):e78902.
- [92] 王军玲,杨阳,高健,等.基于氨基酸代谢的抗脑缺血益气解毒配伍中药协同作用研究[J].中国药理学通报,2014,30(5):725-731.
- [93] 高红莉,叶文静,曲晓兰,等.血府逐瘀汤对大鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用及其作用机制[J].中国医院药学杂志,2014,34(13):1052-1056.
- [94] 贾世杰,王辉,张新广,等.血府逐瘀汤对大鼠脑缺血再灌注后神经细胞凋亡及半胱氨酸蛋白酶表达的影响[J].临床合理用药,2015,8(1A):86-87.
- [95] 贾世杰,王辉,张新广,等.血府逐瘀汤对大鼠脑缺血再灌注损伤脑组织 NE 活性、IL-1 β 及 TNF- α 表达的影响[J].临床合理用药,2015,8(2):64-65.
- [96] 俞丽华,王键,陈业农,等.3 种中药复方对脑缺血再灌注大鼠脑组织细胞间黏附分子-1 和血管内皮生子因子表达的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(6):1544-1546.
- [97] 王亚梅,胡建鹏,程惠娟.两种中药复方对脑缺血再灌注大鼠组织 Glu 含量及 NMDA 受体亚单位 NR1 表达的影响[J].中国民族民间医药,2013,12:33-34.
- [98] 吴艳霞,吴婷玉,叶红,等.镇肝熄风汤预处理对大鼠中动脉梗死大鼠脑组织 ET-1 表达、TNF- α 含量及髓过氧化酶活性的影响[J].中国医院药学杂志,2013,33(7):530-533.
- [99] 吴艳霞,吴婷玉,叶红,等.镇肝熄风汤预处理对 MCAO 大鼠脑组织病理学变化和神经元凋亡的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(9):224-228.
- [100] 周风华,程赛博,张宇,等.黄连解毒汤通过调节性 T 细胞产生抗动脉粥样硬化作用[J].中国实验动物学报,2016,24(3):233.
- [101] 龙建飞,张弛,张秋霞,等.黄连解毒汤有效部位对脑缺血大鼠半暗带神经元 NeuN、Caspase-3、PARP 表达的影响[J].北京中医药大学学报,2014,37(2):90-93.
- [102] 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.
- [103] 樊凯芳,唐迎雪,李晓亮.三化汤对脑缺血再灌注大鼠神经功能、脑含水量及脑组织病理改变的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):159-162.
- [104] 樊凯芳,李晓亮,梁晓东.三化汤对脑缺血再灌注大鼠脑组织基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):210-214.

[责任编辑 孙丛丛]