

中药复方治疗糖尿病合并脑梗死机制的研究进展

邓冬¹, 周爽², 叶苗青¹, 陈振翼¹, 卜建宏¹, 孙丽华¹, 耿贇¹, 张文¹,
贾丽阳¹, 彭博¹, 汪翔¹, 管新竹¹, 方邦江^{1*}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 2. 上海中医药大学 针灸推拿学院,
上海 201203; 3. 上海市中医医院, 上海 200071)

【摘要】 糖尿病合并脑梗死是糖尿病最常见、最严重的血管并发症,致残、致死率高,严重威胁着人类健康,因发病机制尚不明确,越来越多国内外学者把目光关注到糖尿病脑梗死的基础和临床研究上。中医药治疗临床疗效显著,多靶点起效,副作用小,药物依赖性低,患者认可度高,社会需求量大,临床应用广泛。目前关于中药治疗糖尿病合并脑梗死的相关研究越来越多,但主要集中在疗效观察和单一作用机制等方面,缺乏对中药复方作用机制的深入研究和归纳总结。本文通过系统地查阅和整理国内外相关文献资料,对近5年来经临床观察与动物实验证实对糖尿病脑梗死确有疗效的中药复方的作用机制的研究进展进行分析,研究发现其作用机制主要涉及降压、降糖、降脂、促进血管再生、改善血管内皮功能、抗凝血、抗血栓、改善神经功能缺损、缩小梗死体积、改善血液流变性、抑制炎症反应、抑制血小板聚集、促进侧枝循环建立等方面,深入总结起效的作用机制及靶点,以期为进一步的临床治疗提供参考。

【关键词】 中药复方; 糖尿病合并脑梗死; 作用机制; 研究进展

【中图分类号】 R2-0;R22;R285.5;R284.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2019)13-0214-10

【doi】 10.13422/j.cnki.syfx.20191206

【网络出版地址】 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190301.1508.027.html>

【网络出版时间】 2019-03-04 14:57

Mechanism of Chinese Material Medica in Treatment of Diabetes Mellitus Cerebral Infarction

DENG Dong¹, ZHOU Shuang², YE Miao-qing¹, CHEN Zhen-yi¹, BU Jian-hong¹, SUN Li-hua¹, GENG Yun¹,
ZHANG Wen¹, JIA Li-yang¹, PENG Bo¹, WANG Xiang¹, GUAN Xin-zhu¹, FANG Bang-jiang^{1*}

(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200032, China;
2. Acupuncture and Massage College, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China;
3. Shanghai TCM Hospital, Shanghai 200071, China)

【Abstract】 Diabetes mellitus complicated with cerebral infarction is the commonest and most serious vascular complication of diabetes mellitus. With a high disability and mortality rate, it seriously threatens human health. Because the pathogenesis is still unclear, more and more scholars have focused on the research of diabetic cerebral infarction at home and abroad. Traditional Chinese medicine (TCM) compounds have a remarkable curative effect in the treatment of diabetic cerebral infarction. Its mechanisms of action mainly include anti-hypertension, reduction of blood sugar and lipid, promotion of vascular regeneration and vascular endothelial function, anticoagulation, anti-thrombosis, improvement of nerve function defect, reduction of infarct volume,

【收稿日期】 20181214(019)

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81573923);上海市浦东新区卫生科技联合攻关项目(PW2015D-8)

【第一作者】 邓冬,在读博士,从事中西医结合治疗脑血管疾病的研究,E-mail:ddbucm@163.com

【通信作者】 *方邦江,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事中西医结合治疗脑血管疾病的研究,E-mail:fangbj@163.com

improvement of hemorheological, inhibition of inflammation and platelet aggregation, and promotion of collateral circulation. Through literature search, this paper summarizes the research progress of the mechanisms of TCM compounds in treating diabetic cerebral infarction in recent five years at home and abroad, in order to provide reference for clinical treatment.

[Key words] traditional Chinese medicine compound; diabetes mellitus with cerebral infarction; mechanism of action; research progress

在全球范围内,中风是死亡和疾病负担的主要原因^[1],是全世界死亡和残疾的主要原因之一^[2]。缺血性卒中或短暂性缺血性发作(TIA)患者未来发生心血管事件的风险较高^[3]。中风是美国第5大死亡原因,也是导致长期残疾的主要原因,直接和间接成本为402亿美元。在全球范围内,中风是第2大死亡原因,与高收入国家相比,在低收入和中等收入国家发病率更高^[4]。中风是日本致残和死亡的主要原因之一^[5]。卒中是世界范围内的主要健康负担,伴随而来的是死亡率、发病率和费用。2010年,全球大约有1 690万中风患者和3 300万中风幸存者。此外,在美国,卒中是第三大死亡原因,缺血性卒中导致的30 d死亡率为8%(出血性卒中占20%)。这种疾病惊人的经济成本主要是由残疾和长期护理造成的^[6]。尽管有一些有效的预防卒中的策略,但卒中流行仍然是导致永久性残疾的主要原因^[7]。

2型糖尿病(T2DM)使中风的风险增加2~6倍。此外,与非糖尿病患者相比,T2DM使卒中复发风险加倍,并增加死亡率^[8]。糖尿病是脑卒中的主要危险因素,可引起脑卒中治疗的神经血管改变^[9]。糖尿病是卒中的主要危险因素,与卒中后功能恢复不良有关。越来越多的证据表明高血糖引起的脑血管并发症恶化,尤其是血脑屏障(BBB)的破坏。内皮缺氧诱导因子(HIF-1)抑制作为卒中合并糖尿病患者的治疗靶点值得进一步研究^[10]。近2/3的糖尿病患者伴有急性缺血性卒中,糖尿病的治疗并不理想。卒中发生前的血糖控制是一个独立的预后因素,高于推荐目标的糖化血红蛋白(HbA1c)值会增加3个月不良预后的风险。改善糖尿病的管理可能是降低脑血管疾病负担或预防糖尿病的有效策略^[11]。在每年70万新的和复发的缺血性卒中患者中,40%在入院时是高血糖^[12]。糖尿病脑卒中患者预后较差,长期恢复差,卒中复发风险大,血管损伤广泛^[13]。脑卒中是一种致残率和死亡率较高的神经系统疾病,缺血性脑卒中占所有脑卒中病例的75%。缺血性脑卒中的病理生理过程

包括氧化应激、兴奋性氨基酸毒性、钙离子过剩、细胞凋亡增加和炎症反应^[14]。糖尿病病情加重卒中预后。卒中后恢复期损伤的分子机制尚不十分清楚^[15]。虽然内皮功能障碍是卒中的已知诱因之一,但其机制尚未阐明^[16]。而脑梗死作为糖尿病的一种严重并发症,治疗困难,治愈率低,恢复慢,在老年患者中有极高的致残率和病死率,目前临床上缺乏有效的治疗手段。虽然西药治疗效果明显,对急性起效快速,然而化学药治疗糖尿病合并脑梗死负面影响极大,如长期服用某一种药物引起的血糖血压升高、情绪抑郁、精神不佳、胃肠道出血、血管内皮受损、血小板增加血液呈高凝状态、水肿、肝肾功能障碍、能引起许多并发症或合并症^[17]。研究表明脑缺血后由于受损区域内脑组织糖氧供给减少或阻断,神经细胞失去生理功能,数秒内即可启动损伤级联反应。8~10 min后梗死中心区的神经元即可发生不可逆损害。溶栓治疗是目前治疗脑梗死的有效方法,但此方法仍然受限于较短的治疗时间窗4.5 h。超出时间窗应用溶栓药物会导致脑水肿,出血转化和一些其他并发症发生,而且临床症状的改善也不明显。而抗血小板药物是一类抑制血小板聚集和血栓形成的药物,在动脉循环中有效,而抗凝药则效果欠佳^[18]。所以寻求有效的糖尿病合并脑梗死防治措施,改善患者功能障碍,提高其生活自理能力,使其最大限度地回归社会已成为当今世界各国亟待解决的难题。

既往基础与临床研究显示,糖尿病合并脑梗死因人而异,不同个体的发病机制不尽相同;不同发病机制间也存在交互作用。常见的糖尿病合并脑梗死发病机制有血管壁的病变、动脉粥样硬化、血栓形成、血液成分改变、药源性、外伤所致脑动脉夹层及极少数不明原因者等,且常常伴有高血压、糖尿病、高脂血症等危险因素;目前常见的化学药可归纳溶栓类、抗凝类、抗血小板类、降糖降脂类、胰岛素抵抗等。

脑梗死属中医学“中风”范畴。致病因素有风、火、痰、瘀、虚等,与心、肝、肾三脏阴阳失调密切

相关。近年来病因学说在“内风”为主的基础上，“外风”理论亦取得实验验证的支持；治疗针对“痰”“瘀”主要致病因素，根据兼见症状兼顾风、火、虚；脏腑辨证分别从肝、脾胃、肺论治。方邦江教授提出中风的病理基础为元气虚损，病机为痰热生风、痰瘀互结，致气血逆乱，上冲于脑，乃正虚与邪实并存^[19]。同时根据中风的病因病机提出了治法—复元醒脑法，即以扶正为主，以祛风化痰、化痰泄热、息风醒神为辅，并自拟复元醒脑汤，在临床上用其治疗脑梗死收效颇佳^[20]。王红涛^[21]发现养阴通络汤能够对血液流变学指标进行调节，促进患者血糖和血脂水平的降低，治疗脑梗死疗效确切。杨良锋^[22]提出补阳还五汤可以减少不良反应，有效降低机体高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平，改善神经功能，有效改善糖尿病合并脑梗死患者的神经功能缺损和中医证候积分。中医药在防治脑梗死的研究方面效果显著，某些单味中药、中药提取物、复方和中药对糖尿病合并脑梗死有治疗作用，因此挖掘中药中用于治疗糖尿病合并脑梗死的药物意义深远。所以研究中药复方治疗糖尿病合并脑梗死的机制对指导临床用药至关重要。研究发现，中药复方治疗糖尿病合并脑梗死的作用机制主要涉及降压、降糖、降脂、改善糖脂代谢、促进血管再生、改善血管内皮功能、抗凝血、抗血栓、改善神经功能缺损、缩小梗死体积、改善血液流变性、抑制炎症反应、抑制血小板聚集、促进侧枝循环建立、调节情绪等方面。本文将近年来中药复方治疗糖尿病合并脑梗死的机制进行综述，为中药复方治疗糖尿病合并脑梗死提供临床指导。

1 通过降压治疗糖尿病合并脑梗死

高血压患者由于血压处于较高水平，极易引起血管内膜纤维增生，加快某些物质沉积脱落，进而导致患者小动脉发生粥样硬化^[23-26]。脑血管形成是脑梗死最常见的类型，约占全部脑梗死的 60%，是血管壁本身的病变，病因基础主要为动脉粥样硬化，因而产生动脉粥样硬化的因素是发生脑梗死最常见的病因，而其中高血压是最常见的危险因素。伴高血压的糖尿病脑梗死患者的神经功能损伤比不伴有高血压的大多较重，梗死灶的特点以出血性、大面积、多病灶为主^[27]。因此，控制血压，降低血压水平，是目前中药复方治疗糖尿病脑梗死患者的重要靶点。陶利洪^[28]研究发现复方丹参滴丸对原发性高血压患者起预防性神经保护作用，高血压患者使用复方丹参滴丸联合华法林是预防脑卒中十分有效

的方法，且用药安全。陈爱云等^[29]总结出化痰解瘀汤从痰从瘀论治疗痰瘀阻络型脑梗死，在改善患者的相关临床症状方面显示了良好的效果。益气活血方预防卒中的可能机制是，提高血管的弹性，增加脑灌注，改善脑血流自动调节功能，有效抵御寒潮来临时血管痉挛带来的危害，从而降低寒潮所促发的高血压性卒中^[30]。

2 通过改善糖脂代谢治疗糖尿病合并脑梗死

中药复方治疗糖尿病合并脑梗死具有降糖作用、疗效巩固、改善各症状，并可以有效减轻化学药的副作用等特点。安先勇等^[31]发现通脉降糖胶囊治疗后，改善糖脂代谢紊乱，患者气短懒言、神疲乏力、胸痛胸闷、头身困重、心悸症状减轻，同时可改善神经功能和短期预后。杨占团^[32]研究发现益气解毒通络汤具有益气养阴、解毒降浊、化痰通络的作用，治疗糖尿病脑梗死疗效显著，可降低患者血糖、血脂水平，改善糖脂代谢紊乱，降低血液黏度，促进病情转归。益血方具有明显的改善糖尿病合并脑梗死大鼠糖脂代谢作用，为临床应用提供科学依据^[33]。沈俊逸等^[34]发现复元醒脑汤中药治疗组大鼠胆固醇 (TC)，甘油三酯 (TG) 和血糖水平都明显下调，可改善糖尿病脑梗死大鼠糖脂代谢水平，改善神经缺损行为体征评分。

3 通过降糖、降脂治疗糖尿病合并脑梗死

既往研究表明与该病有关的危险因素有 TG，高血脂指数等，需要进行控制^[35]。蔺苗苗^[36]对糖尿病脑梗死病患采取芪葛蛭丹通络汤用药治疗，可改善其神经功能，降低病患的血糖水平，效果显著。杨宁等^[37]研究发现谷红注射液联合华佗再造丸降低空腹血糖、餐后 2 h 血糖值，优于当前常用的糖尿病合并脑梗死治疗药物单一谷红注射液。魏冠德^[38]研究发现益气养阴活血化痰方能够起到降糖降脂的临床疗效。王志芳^[39]提出复元醒脑汤联合西药治疗糖尿病合并脑梗死患者效果较为显著，可降低患者血糖。益气活血方治疗后血糖代谢指标：空腹血糖 (FBG)，餐后 2 h 血糖 (2 hPBG) 及糖化血红蛋白 (HbA1c) 明显减低，能有效降低老年气虚血瘀型 T2DM 脑梗死恢复期患者血糖水平^[40]。芪冬癩复胶囊治疗后 TC, TG, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平均较治疗前明显降低^[41]。曹文斋^[42]研究发现养阴活血通络方、化浊毒方可能改善血糖、血脂水平。宋原敏等^[43]研究发现芪葛蛭丹通络治疗糖尿病脑梗死能明显改善病人的血脂、血糖指标。臧志萍等^[44]研究发现益消复癩汤能够降低 T2DM 并

脑梗死患者血液指标中 TC, LDL 水平。郭星等^[45]研究发现益气活血化瘀降脂方治疗糖尿病并发脑梗死(气阴两虚、瘀血阻络),改善生化指标,空腹血糖、血清 TC, TG, LDL 两组均有改善。

4 通过促进血管新生治疗糖尿病合并脑梗死

既往研究发现中药复方可以增强血管内皮因子表达,从而促进血管内皮细胞增殖,增加缺血区血管新生。蒙秀艳^[46]研究发现复元醒脑汤治疗糖尿病合并脑梗死具有促进血管与神经新生和修复的疗效。沈俊逸等^[47]研究发现复元醒脑汤通过上调细胞周期蛋白 E1(CCNE1),细胞分裂周期蛋白 25A(CDC25A)的表达,从而抑制 microRNA-503 的表达水平,达到促进梗死组织区域的血管新生,改善脑部微循环。红花黄色素注射液可以增强血管内皮生长因子(VEGF)表达,促进血管新生,达到治疗糖尿病脑梗死的疗效^[48]。林秀慧等^[49]发现芪仙通络方可促进缺血大鼠内源性神经干细胞再生,以恢复期和后遗症期明显,而早期活化星形胶质细胞及上调脑源性神经营养因子(BDNF)的表达可能是其作用机制之一。

5 通过改善血管内皮功能治疗糖尿病合并脑梗死

丹红注射液治疗糖尿病合并脑梗死,能够明显改善血浆内皮素(ET),血浆一氧化氮(NO)水平、有效改善患者血管内皮功能,提高临床疗效,是适合糖尿病合并脑梗死患者(均为恢复期腔隙性脑梗死)的治疗方案^[50]。降糖脑通方治疗后 VEGF 水平均较治疗前上升,促进神经功能的恢复,优势显著,值得进一步推广应用^[51]。VEGF 是重要的血管生长因子。复元醒脑汤通过促进 CCNE1 和 CDC25A 的表达,从而抑制 microRNA-503 的表达水平,间接提高了脑微血管内皮细胞(BMEC)的成管和迁移能力,从而使得受损血管内皮修复功能得到改善^[52]。臧志萍等^[53]研究发现益消复瘫汤清热解毒,益气活血通络,能改善患者血液流变学状态,降低血脂水平,能明显降低 ET 水平,升高 NO 水平,保护血管内皮细胞、稳定动脉硬化斑块,因而具有较好的脑保护作用。刘海英^[54]研究发现丹红注射液能够降低 ET-1,提高内皮组织纤维蛋白溶酶原(tPA),NO 储备释放,改善内皮舒张功能,表明丹红注射液可以通过调节血管内皮细胞生成与 NO 储备释放,抑制 ET-1 释放,改善血管舒张功能,促进脑部血液循环,改善受损内皮细胞,加快神经功能恢复。

6 通过抗凝血治疗糖尿病合并脑梗死

糖尿病合并脑梗死患者的 D-二聚体明显升高,

提示患者存在高凝及继发纤溶情况^[55]。只要机体血管内有活化的血栓形成及纤维溶解活动,D-二聚体就会升高。D-二聚体的检测具有血栓性疾病的早期诊断的价值,是直接反映凝血酶和纤溶酶生成的理想指标^[56]。丹红注射液可以通过调节 2 型糖尿病合并脑梗死患者凝血功能与血管舒张功能,改善脑部微循环,加快神经功能恢复^[54]。熊晓东^[48]研究表明,红花黄色素注射液可改善 T2DM 合并脑梗塞患者的血液黏度、血小板聚集等指标。安脑活血胶囊发挥抗凝及抗凝血酶作用,从而抑制脑水肿形成^[55]。消渴脑病方治疗后神经功能缺损评分,出院时评定病残程度,中医证候疗效,FBG,D-二聚体等指标均较治疗前有改善,说明早期常规西医治疗联合使用自拟消渴脑病方能改善患者高凝状态、抑制炎症表达,减少神经功能损坏,进而达到改善患者临床症状和预后,减少致残率的作用^[56]。基础及临床研究表明华佗再造丸可增加脑部血供,选择性增加颈总动脉、颈内动脉血流量,抗凝血^[57]。

7 通过抗血栓治疗糖尿病合并脑梗死

中药复方能够通过活血化瘀、祛瘀通络,促进血液循环、抑制血小板聚集等抗血栓形成,以治疗糖尿病脑梗死。丹红注射液可以通过抑制血小板聚集,促进血栓溶解,防止脑梗死范围扩大,治疗糖尿病合并脑梗死患者效果明显^[54]。李薇^[58]表明丹红注射液能有效治疗糖尿病合并脑梗死疾病;降低患者血黏度、全血比黏度、红细胞聚集指数以及纤维蛋白原的指标,对于改善血液循环、防止血栓形成有着良好的作用。对丹红注射液的药理成分进行分析,丹红注射液在抑制血小板聚集、提高脑部供血量、改善血液循环、降低血液黏稠度、提高蛋白酶的活性、清除自由基等方面有着良好的作用,在临床中有良好的效果^[59-60]。基础药理及临床药理研究表明华佗再造丸可增加脑部血供,抗血栓,改善血液流变性,抑制血小板聚集,抑制炎症反应,并能改善临床偏瘫症状^[57]。安脑活血胶囊降低红细胞压积和血液中纤维蛋白原含量,使血液黏稠度下降,改善高凝状态,延长凝血酶原时间及抑制血小板凝聚,从而防治血栓形成^[55]。王克非等^[61]研究发现银丹心脑通软胶囊治疗后,患者血小板最大聚集率显著降低。

8 通过改善神经功能缺损治疗糖尿病合并脑梗死

中医药因其辨证论证、整体观念的特点,能够改善糖尿病脑梗死患者的神经功能缺损及后遗症康复等,促进功能恢复,改善生活治疗,降低致残率。

消渴脑病方治疗后神经功能缺损评分、出院时评定病残程度、中医证候疗效,FBG,D-二聚体等指标均较治疗前有改善,能够减少神经功能损坏,进而达到改善患者临床症状和预后,减少致残率的作用^[56]。复元醒脑汤可促进糖尿病合并脑梗死组织中基质细胞衍生因子-1(SDF-1),趋化因子受体趋化因子受体 4(CXCR4),VEGF 蛋白的表达,加快神经功能的恢复^[62]。黄金阳等^[63]研究发现复元醒脑汤可降低血-脑屏障通透性,减轻脑水肿程度,改善神经功能缺损,从而治疗糖尿病脑梗死。王克非等^[61]研究发现银丹心脑通软胶囊可显著改善糖尿病并发脑梗死后遗症,患者肢体功能及智能精神状态康复作用显著。韩辉等^[64]研究的由人参、玉竹、川芎组成的具有益气养阴活血功效的复方颗粒药物益气养阴活血法治疗糖尿病合并脑梗死恢复期具有减轻神经功能缺损程度,提高日常生活能力,并对中医证候积分有一定影响。康海娟^[65]研究发现血栓通治疗糖尿病脑梗死可提高治疗效果、改善神经功能状态。安脑活血胶囊促进血肿吸收,减轻凝血酶及血管活性物质所致的细胞毒性作用,在细胞水平上保护脑细胞,加速神经功能恢复^[55]。裴小溪等^[66]研究表明,益气活血方临床疗效显著,能够改善欧洲卒中量表(ESS),运动功能评分表(FAM),Barthel 指数(BI),汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,提示益气活血方能加速机体神经功能的康复,进而改善运动情况、生活质量及焦虑抑郁情绪。四君子汤加减可能通过上调细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2),蛋白激酶 B(Akt),下调 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(Bax)蛋白表达发挥脑保护作用,抗神经功能损伤^[67]。

9 通过缩小梗死体积治疗糖尿病合并脑梗死

王俊杰等^[68]证明地黄饮子能改善 MCAO 大鼠模型的神经功能缺损,减小脑梗死体积,减轻脑组织病理改变,从而对脑缺血再灌注损伤大鼠起到保护作用。赵平等^[69]研究发现复元醒脑汤可缩小糖尿病脑梗死大鼠脑组织的梗死体积并且改善病理形态。凌丽等^[70]研究发现复元醒脑汤能明显改善缺血脑组织的组织结构与细胞损伤,改善脑内毛细血管内皮细胞与神经元的损伤。红花黄色素注射液可以增强 VEGF 表达,减小组织梗死的面积^[48]。

10 通过影响血液流变学治疗糖尿病合并脑梗死

血液流变学指标改善效果主要观察治疗前后红细胞压积、血沉、红细胞电泳、全血黏度、血沉方程 K 值、全血还原黏度、纤维蛋白原水平^[71],与糖尿病

脑梗死疾病的发生发展密切相关。孙星亮^[72]证明脑心通胶囊可以有效降低红细胞聚集指数、全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度等血液流变学指标,减轻血液凝集状态,同时毒副作用小,作为口服药服用方便,患者依从性好。于志虎^[55]提出安脑活血胶囊治疗后患者血液流变学指标中的血液黏度、高切黏度、中切黏度、低切黏度、聚集指数、血沉值在治疗后降低。补阳还五汤加减能够加快经颅多普勒(TCD)中大脑前动脉(ACA),大脑中动脉(MCA),大脑后动脉(PCA)收缩期峰值血流速度、平均血流速度,从而改善脑血液循环,并且能明显改善血液流变学指标,降低血液黏度^[73]。郭子华^[71]研究发现补阳还五汤通过活血祛瘀,行气补血,治疗缺血性脑中风效果显著,直达病因,有效的改善患者的神经功能及血液流变学指标,提高日常生活能力。曹文斋^[42]提出补阳还五汤可能通过改善血流动力学发挥功效。臧志萍等^[44]提出益消复瘫汤治疗后血液流变学改善,全血比黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原较治疗前明显降低。银丹心脑通软胶囊治疗后,患者血液流变学(血浆比黏滞度、全血黏度、红细胞比容、纤维蛋白原)指标显著改善^[60]。

11 通过抗炎糖尿病合并脑梗死

炎症以及炎性血清标记物在动脉硬化的发生发展过程中及动脉硬化斑块由稳定性向不稳定性发展方面的作用极为重要。C 反应蛋白(CRP)是血清炎性标志物之一,与动脉粥样硬化斑块稳定性相关,是脑梗死的独立危险因素。补阳还五汤可能通过改善炎症因子水平发挥功效^[42]。冯军显^[74]研究发现银杏达莫注射液对降低脑梗死患者血清炎症因子,缩小动脉粥样斑块有重要药理作用。谢三平等^[51]证明了降糖脑通方能够降低 CRP,白细胞介素-6(IL-6),可溶性细胞黏附分子-1(sICAM-1)等炎性细胞因子水平,可有效延缓糖尿病脑梗死病情进展,促进患者身体恢复。王建清^[57]研究发现消渴脑病方能够抑制炎症表达,减少神经功能损坏,进而达到改善患者临床症状和预后,减少致残率的作用。刘月秋等^[75]研究发现予益气活血通络汤治疗后血清中 CRP,IL-6,TNF- α 水平明显降低,表明该疗法可有效改善患者的炎性反应状态,有利于加快患者的身体恢复。杨良锋^[76]研究发现补阳还五汤可以有效降低 T2DM 合并脑梗死患者血清 hs-CRP 及 TNF- α 水平,同时改善患者中医证候和神经功能,减少不良反应的发生。银丹心脑通软胶囊治疗后,患者血清 C 反应蛋白水平显著降低^[60]。解晓静等^[77]证明镇肝

熄风汤能够降低 IL-6, TNF- α 水平, 改善临床症状, 改善神经功能及炎症反应。石新涛等^[78] 研究发现消栓通络颗粒能减轻致残程度和提高患者和临床疗效, 并能抑制 SICAM-1, hs-CRP, IL-6 和 TNF- α 炎症因子表达, 调节 S100- β , ANG-1 和 ET-1 因子, 起到减轻炎症反应, 保护神经细胞, 促进神经功能康复的作用。

12 结语

中医药防治糖尿病脑梗死的机制研究日新月异, 不断深入, 优势突出, 主要涉及降压、改善糖脂代谢、降糖、降脂、促进血管新生、改善内皮功能、抗凝血、抗血栓、改善神经功能缺损、调节焦虑抑郁情绪、缩小梗死体积、影响血液流变学、抗炎等方面。中药复方治疗糖尿病合并脑梗死的作用机制总结见表 1。

表 1 中药复方治疗糖尿病合并脑梗死作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine compound in treatment of diabetes mellitus cerebral infarction

机制	中药复方	功效
降压	复方丹参滴丸	预防性神经保护 ^[28]
	化痰解瘀汤	改善相关临床症状 ^[29]
	益气活血方	提高血管的弹性, 增加脑灌注, 改善脑血流自动调节功能 ^[30]
改善糖脂代谢	通脉降糖胶囊	改善糖脂代谢紊乱 ^[31]
	益气解毒通络汤	降低患者血糖、血脂水平, 改善糖脂代谢紊乱, 降低血液黏度 ^[32]
	益血方	改善大鼠糖脂代谢 ^[33]
	复元醒脑汤	明显下调 TC, TG 和血糖水平 ^[34]
降糖、降脂	芪葛蛭丹通络汤	降低血糖水平 ^[36]
	谷红注射液联合华佗再造丸	降低空腹血糖、餐后 2 h 血糖 ^[37]
	益气养阴活血化痰方	降糖降脂 ^[38]
	复元醒脑汤	降低患者血糖 ^[39]
	益气活血方	明显减低空腹血糖, 餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白 ^[40]
	芪冬雍复胶囊	明显降低 TC, TG, LDL-C 水平 ^[41]
	养阴活血通络方、化浊毒方	改善血糖、血脂水平 ^[42]
	芪葛蛭丹通络	改善血脂、血糖指标 ^[43]
	益消复瘫汤	降低 T2DM 并脑梗死患者血液指标中 TC, TG 水平 ^[44]
	活血化痰降脂方	改善生化指标, 空腹血糖、血清 TC, TG, LDL ^[45]
促进血管新生	复元醒脑汤	促进血管与神经新生和修复的疗效, 促进梗死组织区域的血管新生, 改善脑部微循环 ^[46-47]
	红花黄色素注射液	增强血管内皮生长因子表达, 促进血管新生 ^[48]
	芪仙通络方	促进脑缺血大鼠内源性神经干细胞再生 ^[49]
改善血管内皮功能	丹红注射液	明显改善血浆内皮素、血浆 NO 水平、有效改善患者血管内皮功能, 提高临床疗效 ^[50]
	降糖脑通方	增强 VEGF 水平, 促进神经功能的恢复 ^[51]
	益消复瘫汤	能明显降低 ET 水平, 升高 NO 水平, 保护血管内皮细胞、稳定动脉硬化斑块, 具有较好的脑保护作用 ^[53]
	丹红注射液	调节血管内皮细胞生成与 NO 储备释放, 抑制 ET-1 释放, 改善血管舒张功能, 促进脑部血液循环, 改善受损内皮细胞 ^[54]
抗凝血	丹红注射液	调节 T2DM 合并脑梗死患者凝血功能与血管舒张功能, 改善脑部微循环, 加快神经功能恢复 ^[54]
	红花黄色素注射液	改善血液黏度、血小板聚集等指标 ^[48]
	安脑活血胶囊	发挥抗凝及抗凝血酶作用, 从而抑制脑水肿形成 ^[55]
	消渴脑病方	改善患者高凝状态 ^[56]

续表 1

机制	中药复方	功效
抗血栓	华佗再造丸	增加脑部血供,选择性增加颈总、颈内动脉血流量,抗凝血 ^[57]
	丹红注射液	抑制血小板聚集,促进血栓溶解,防止脑梗死范围扩大,提高脑部供血量、改善血液循环、降低血液黏稠度、提高蛋白酶的活性、清除自由基等 ^[58]
	华佗再造丸	增加脑部血供,抗血栓,改善血液流变性,抑制血小板聚集,抑制炎症反应,并能改善临床偏瘫症状 ^[57]
改善神经功能缺损	安脑活血胶囊	降低红细胞压积和血液中纤维蛋白原含量,使血液黏稠度下降,改善高凝状态,延长凝血酶原时间及抑制血小板凝聚,从而防治血栓形成 ^[55]
	银丹心脑通软胶囊	血小板最大聚集率显著降低 ^[61]
	消渴脑病方	改善神经功能缺损评分,出院时评定病残程度,中医证候疗效,FBG, <i>D</i> -聚体等指标,能够减少神经功能损坏,进而达到改善患者临床症状和预后,减少致残率的作用 ^[56]
	复元醒脑汤	加快神经功能的恢复,改善神经功能缺损 ^[62]
	银丹心脑通软胶囊	显著改善后遗症,患者肢体功能及智能精神状态康复 ^[61]
	益气养阴活血复方颗粒药物	具有减轻神经功能缺损程度,提高日常生活能力,并对中医证候积分有一定影响 ^[64]
	血栓通	提高治疗效果、改善神经功能状态 ^[65]
缩小梗死体积	安脑活血胶囊	促进血肿吸收,减轻凝血酶及血管活性物质所致的细胞毒性作用,在细胞水平上保护脑细胞,加速神经功能恢复 ^[55]
	益气活血方	加速机体神经功能的康复,进而改善运动情况、生活质量及焦虑抑郁情绪 ^[66]
	四君子汤	发挥脑保护作用,抗神经功能损伤 ^[67]
	地黄饮子	改善神经功能缺损,减小脑梗死体积,减轻脑组织病理改变 ^[68]
	复元醒脑汤	缩小糖尿病脑梗死大鼠脑组织的梗死体积并且改善病理形态,明显改善缺血脑组织的组织结构与细胞损伤,改善脑内毛细血管内皮细胞与神经元的损伤 ^[69-70]
	红花黄色素注射液	减小组织梗死的面积 ^[48]
影响血液流变学	脑心通胶囊	有效降低红细胞聚集指数、全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度等血液流变学指标,减轻血液凝集状态,同时毒副作用小,作为口服药服用方便,患者依从性好 ^[72]
	安脑活血胶囊	患者血液流变学指标中的血液黏度、高切黏度、中切黏度、低切黏度、聚集指数、血沉值在治疗后降低 ^[55]
	补阳还五汤	能明显改善血液流变学指标,降低血液黏度 ^[42,1,3]
	益消复瘫汤	血液流变学改善,降低全血比黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原水平 ^[44]
	银丹心脑通软胶囊	显著改善血液流变学(血浆比黏滞度、全血黏度、红细胞比容、纤维蛋白原)指标 ^[60]
抗炎	补阳还五汤	改善炎症因子水平 ^[42]
	银杏达莫注射液	降低脑梗死患者血清炎症因子、缩小动脉粥样斑块 ^[74]
	降糖脑通方	降低 CRP, IL-6, 可溶性细胞黏附分子-1 (sICAM-1) 等炎症细胞因子水平,可有效延缓糖尿病脑梗死病情进展,促进患者身体恢复 ^[51]
	消渴脑病方	能够抑制炎症表达,减少神经功能损坏,进而达到改善患者临床症状和预后,减少致残率的作用 ^[57]
	益气活血通络汤	明显降低,血清中 CRP, IL-6, TNF- α 水平,有效改善患者的炎症反应状态,加快患者的身体恢复 ^[75]
	补阳还五汤	降低 T2DM 合并脑梗死患者血清 hs-CRP 及 TNF- α 水平 ^[76]
	银丹心脑通软胶囊	血清 CRP 水平显著降低 ^[60]
	镇肝熄风汤	降低 IL-6, TNF- α 水平,改善临床症状,改善神经功能及炎症反应 ^[77]
	消栓通络颗粒	抑制 sICAM-1, hs-CRP, IL-6 和 TNF- α 炎症因子表达,调节 S100- β , ANG-1 和 ET-1 因子,减轻炎症反应 ^[78]

综上所述,中药复方用于治疗糖尿病脑梗死的机制可通过多种途径调控,为中医药研究工作者在探索中药复方调控作用靶点研究提供基础理论支撑。为发现中药复方新靶点、新的信号通路提供研究基础,然而目前仍有许多机制尚不清晰,因此深入探究其疗效机制任重道远,为糖尿病脑梗死治疗药物的开发及中药复方用于治疗糖尿病脑梗死提供依据。

[参考文献]

[1] Torregosa M B, Sada R, Perez I. Dealing with stroke: perspectives from stroke survivors and stroke caregivers from an underserved Hispanic community [J]. Nurs Health Sci, 2018, 20(3) : 361-369.

[2] Shim R, WONG C H Y. Complex interplay of multiple biological systems that contribute to post-stroke infections [J]. Brain Behav Immun, 2018, 70: 10-20.

[3] Toell T, Boehme C, Mayer L, et al. Pragmatic trial of multifaceted intervention (STROKE-CARD care) to reduce cardiovascular risk and improve quality-of-life after ischaemic stroke and transient ischaemic attack-study protocol [J]. BMC Neurol, 2018, 18(1) : 187.

[4] Seifert H A, Offner H. The splenic response to stroke: from rodents to stroke subjects [J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1) : 195.

[5] Takashima N, Arima H, Kita Y, et al. Two-year survival after first-ever stroke in a general population of 1.4 million Japanese shiga stroke registry [J]. Circ J, 2018, 82(10) : 2549-2556.

[6] Mukundan G, Seidenwurm D J. Economic and societal aspects of stroke management [J]. Neuroimaging Clin, 2018, 28(4) : 683-689.

[7] Papanagiotou P, Ntaios G. Endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2018, 11(1) : e005362.

[8] Darsalia V, HUA S, Larsson M, et al. Exendin-4 reduces ischemic brain injury in normal and aged type 2 diabetic mice and promotes microglial M2 polarization [J]. PLoS One, 2014, 9(8) : e103114.

[9] DING G, CHEN J, Chopp M, et al. Cell treatment for stroke in type two diabetic rats improves vascular permeability measured by MRI [J]. PLoS One, 2016, 11(2) : e0149147.

[10] ZHANG Z, YAN J, SHI H. Role of hypoxia inducible factor 1 in hyperglycemia-exacerbated blood-brain barrier disruption in ischemic stroke [J]. Neurobiol Dis, 2016, 95: 82-92.

[11] Lattanzi S, Bartolini M, Provinciali L, et al. Glycosylated hemoglobin and functional outcome after acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(7) : 1786-1791.

[12] Reshi R, Streib C, Ezzeddine M, et al. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: is it time to re-evaluate our understanding? [J]. Med Hypotheses, 2017, 107: 78-80.

[13] YAN T, Venkat P, Chopp M, et al. Neurorestorative therapy of stroke in type 2 diabetes mellitus rats treated with human umbilical cord blood cells [J]. Stroke, 2015, 46(9) : 2599-2606.

[14] REN W, YANG X. Pathophysiology of long non-coding rnas in ischemic stroke [J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11: 96.

[15] HAN H, WU L, HAN M, et al. Diabetes impairs spatial learning and memory and hippocampal neurogenesis via BDNF in rats with transient global ischemia [J]. Brain Res Bull, 2016, 124: 269-277.

[16] Mishiro K, Imai T, Sugitani S, et al. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis [J]. PLoS One, 2014, 9(8) : e103818.

[17] 陈静, 高雪燕, 袁荣荣, 等. 药物副作用与缺血性脑卒中的关系 [J]. 齐鲁医学杂志, 2015, 30(1) : 118-120, 123.

[18] 赵金华. 西洛他唑与阿司匹林的脑保护作用及出血副作用的对比研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2012.

[19] 赵平, 沈俊逸, 魏俊平, 等. 复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠脑组织梗死体积的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(5) : 66-69.

[20] 陈振翼, 方邦江, 刘月, 等. 复元醒脑汤对急性脑梗死(风痰瘀阻证)患者凝血功能影响的临床研究 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(8) : 1317-1319, 1329.

[21] 王红涛. 养阴通络汤联合西药治疗糖尿病脑梗死疗效及对患者血糖和血脂的影响 [J]. 陕西中医, 2018, 39(7) : 900-902.

[22] 杨良锋. 补阳还五汤治疗 2 型糖尿病合并脑梗死 51 例观察 [J]. 中医学报, 2018, 33(1) : 54-58.

[23] 赵焕东, 万新力. 糖尿病合并脑梗死急性期血糖控制水平对预后影响的临床研究 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(29) : 62.

[24] 王小辉. 糖尿病、高血压及糖尿病伴高血压患者合并脑梗死特点及与预后关系 [J]. 中外医疗, 2012, 3(15) : 20-21.

[25] Ergul A, Kelly-Cobbs A, Abdalla M, et al. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2011, 11(1) : 1-10.

- 2012,12(2):148-158.
- [26] 资道君. 糖尿病、高血压及糖尿病合并高血压患者脑梗死特点及预后分析[J]. 中国医药指南, 2010, 8(19):131-133.
- [27] 韦维. 糖尿病伴高血压合并脑梗死的特点及与预后的关系[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(12):67-69.
- [28] 陶利洪. 复方丹参滴丸配合西药治疗高血压及对预防脑卒中疗效观察[J]. 陕西中医, 2015, 36(3):280-282.
- [29] 陈爱云, 王晓梅. 中药干预治疗痰瘀阻络型 H 型高血压合并急性脑梗死的临床研究[J]. 实用医技杂志, 2017, 24(8):877-879.
- [30] 文洁. 益气活血方预防寒潮诱发高血压性脑卒中的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [31] 安先勇, 肖柏春. 通脉降糖胶囊对 2 型糖尿病并脑梗死恢复期患者预后的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(4):83-87.
- [32] 杨占团. 益气解毒通络汤联合西药治疗糖尿病脑梗死 42 例[J]. 中医研究, 2017, 30(11):23-25.
- [33] 刘羽, 易亚乔, 刘检, 等. 益气养阴活血法对糖尿病合并脑梗死大鼠糖脂代谢影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7):1562-1565.
- [34] 沈俊逸, 赵智明, 刘春丽, 等. 复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠神经缺损行为及糖脂代谢的干预作用[J]. 西部中医药, 2018, 31(7):5-8.
- [35] 薛炬君. 老年 2 型糖尿病合并脑梗塞患者的临床特点及相关危险因素[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(10):69-70.
- [36] 蒯苗苗. 芪葛蛭丹通络汤用于糖尿病脑梗死患者治疗中的临床效果[J]. 饮食科学, 2018, 15(4):124.
- [37] 杨宁, 宁厚旭. 华佗再造丸治疗缺血性中风急性期临床疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(11):1584-1587.
- [38] 魏冠德. 观察益气养阴活血化痰中药治疗 2 型糖尿病并发急性脑梗死的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(9):156-157.
- [39] 王志芳. 复元醒脑汤治疗糖尿病合并脑梗死的临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(12):1736-1737.
- [40] 裴小溪, 李玉成, 任莹, 等. 益气活血方对老年 2 型糖尿病脑梗死恢复期患者负性情绪和生活质量及血糖的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(5):829-832.
- [41] 孟雪莲, 吴建波. 芪冬癩复胶囊治疗 2 型糖尿病合并急性脑梗死的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(4):505-507.
- [42] 曹文斋. 基于数据挖掘技术对中药治疗急性脑梗死合并糖尿病的评价[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [43] 宋原敏, 邹清, 邓桂兰, 等. 芪葛蛭丹通络汤治疗气虚血瘀型糖尿病脑梗死 50 例临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(14):1666-1668.
- [44] 臧志萍, 曹晓岚, 孙志升. 中药益消复瘫汤对 2 型糖尿病并脑梗死患者血液指标的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(8):947-948.
- [45] 郭星, 郭新春. 益气活血化瘀降脂方联合西药治疗糖尿病并发脑梗死(气阴两虚、瘀血阻络)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2018, 32(3):24-26.
- [46] 蒙秀艳. 复元醒脑汤治疗实验性糖尿病合并脑梗死的机制分析[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(32):53-54.
- [47] 沈俊逸, 方邦江, 赵智明, 等. 复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠 microRNA-503 及 CCNE1、CDC25A 蛋白表达的影响及对促进血管新生的实验研究[J]. 中国中医急症, 2018, 27(11):1881-1885, 1890.
- [48] 熊晓东. 红花黄色素注射液治疗糖尿病合并急性脑梗死临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3):157-159.
- [49] 林秀慧, 周春吉, 马珂, 等. 芪仙通络方对脑缺血大鼠内源性神经干细胞再生的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24):141-147.
- [50] 董丹, 李佳佳, 尚宜星, 等. 丹红注射液辅助西药对糖尿病合并脑梗死患者血管内皮功能的影响及疗效研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3):712-715.
- [51] 谢三平, 谭显红, 王彦丽, 等. 自拟降糖脑通方治疗糖尿病性脑梗死的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(8):1161-1164.
- [52] 沈俊逸, 方邦江, 赵智明, 等. 复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠 BMECs 的影响及 microRNA-503 的调控机制研究[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(10):718-721.
- [53] 臧志萍, 曹晓岚, 孙志升. 中药益消复瘫汤对 2 型糖尿病并脑梗死患者血液指标的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(8):947-948.
- [54] 刘海英. 丹红注射液对 2 型糖尿病合并脑梗死病人血管舒张功能及内皮 tPA、NO 储备释放的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(24):3177-3180.
- [55] 于志虎. 安脑活血胶囊治疗高血压脑出血患者的临床研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2012.
- [56] 关婕婷, 马万千, 魏青, 等. 自拟消渴脑病方联合西药治疗糖尿病合并脑梗死的临床研究[J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(5):382-385.
- [57] 王建清. 谷红注射液与华佗再造丸治疗糖尿病合并脑梗死临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(11):1574-1575.
- [58] 李薇. 丹红注射液在糖尿病合并脑梗死患者中的疗效研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(7):894-896.
- [59] 张名扬, 吕肖锋, 张微微, 等. 2 型糖尿病合并急性脑

- 梗死患者血糖波动对体内氧化应激水平的影响及意义[J]. 中国全科医学, 2014, 17(7): 784-787.
- [60] 马亮, 刘倩, 丛笑, 等. 糖尿病与非糖尿病性脑梗死患者 MTHFR 基因多态性 C677T 与同型半胱氨酸水平相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(3): 205-209.
- [61] 王克非, 许珂, 宋艳琴. 银杏心脑通软胶囊治疗糖尿病并发脑梗死后遗症的康复治疗作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(1): 121-123.
- [62] 何少华. 复元醒脑汤治疗糖尿病合并脑梗死的机制研究[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(3): 233-234.
- [63] 黄金阳, 王宏, 方邦江. 复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠血-脑屏障干预作用的实验研究[J]. 江苏中医药, 2013, 45(8): 68-70.
- [64] 韩辉, 王守运, 鲍远程, 等. 益气养阴活血法拟方治疗糖尿病合并脑梗死随机对照临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(12): 1052-1055.
- [65] 康海娟. 血栓通治疗糖尿病脑梗死临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(1): 183-184.
- [66] 裴小溪, 李玉成, 任莹, 等. 益气活血方对老年 2 型糖尿病脑梗死恢复期患者负性情绪和生活质量及血糖的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(5): 829-832.
- [67] 胡康丽, 李花, 刘旺华, 等. 四君子汤加减对脑缺血/再灌注损伤大鼠脑组织 ERK1/2, Akt, Bax 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 152-158.
- [68] 王俊杰, 楼琦, 汤娟娟, 等. 地黄饮子对脑缺血再灌注损伤大鼠保护作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 42-48.
- [69] 赵平, 沈俊逸, 魏俊平, 等. 复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠脑组织梗死体积的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(5): 66-69.
- [70] 凌丽, 沈俊逸, 陈森, 等. 复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠脑组织梗死体积及形态学影响的实验研究[J]. 中国中医急症, 2018, 27(2): 189-193.
- [71] 郭子华. 补阳还五汤治疗缺血性脑中风的效果及对血液流变学指标的影响[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(12): 2090-2092.
- [72] 孙星亮. 脑心通胶囊联合奥扎格雷钠治疗糖尿病合并脑梗死的临床效果分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(20): 3746-3747.
- [73] 刘楠茜. 益气活血法对脑梗死急性期(气虚血瘀证)的临床疗效观察[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
- [74] 冯军显. 银杏达莫注射液联合阿托伐他汀对伴 2 型糖尿病脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块、脂代谢的影响[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(4): 517-519.
- [75] 刘月秋, 刘辉, 杜卫. 益气活血通络汤治疗缺血性脑中风疗效观察[J]. 世界中医药, 2017, 12(1): 42-44, 48.
- [76] 杨良锋. 补阳还五汤治疗 2 型糖尿病合并脑梗死 51 例观察[J]. 中医学报, 2018, 33(1): 54-58.
- [77] 解晓静, 邢兆宏, 朱宏勋, 等. 镇肝熄风汤对糖尿病合并脑梗死患者急性期 IL-6, TNF- α 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 159-163.
- [78] 石新涛, 赵霞, 柴志坤. 消栓通络颗粒对缺血性中风风痰瘀阻证的早期干预[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 198-203.

[责任编辑 周冰冰]