

抵挡汤的研究进展

吴希泽¹, 康健¹, 李越^{2*}, 潘嘉祥^{2*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

[摘要] 抵挡汤作为中医传统经典名方之一,为破血逐瘀之强方。以往认为抵挡汤伤正气、有水蛭、虻虫有毒之品,被人们所忽视。随着对经方的重视,抵挡汤也被广泛运用于临床,根据其病位、病机、症状、药理作用等方面,将其用于治疗糖尿病及其并发症、恶性肿瘤、阿尔茨海默病、脑卒中、肾病、心血管疾病、周围血管病、妇科、男科等疾病,均具有较为满意的疗效。抵挡汤具有改善胰岛素抵抗、改善微血管和周围血管循环、延缓糖尿病大血管病变、抗血管纤维化、提高免疫力、抗肿瘤、保护脑组织及神经细胞、改善血管内皮功能、保护肾脏、抗炎和抗衰老等作用。该文拟对抵挡汤的临床应用进行总结,并初步探索其作用机制。

[关键词] 抵挡汤; 临床应用; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R285;R289.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)20-0230-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231394

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20221125.1720.007>

[网络出版日期] 2022-11-28 12:02:16

Didangtang: A Review

WU Xize¹, KANG Jian¹, LI Yue^{2*}, PAN Jiaxiang^{2*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;

2. The First Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China)

[Abstract] As one of the classic prescriptions of traditional Chinese medicine, Didangtang is an effective prescription for breaking and expelling blood stasis. It was considered that Didangtang damage the healthy qi and contained toxic Chinese medicinal materials such as leeches and gadflies, and thus it was rarely used. However, as the attention to classic prescriptions increases, Didangtang has been widely used in clinical practice and demonstrated definite efficacy in treating diabetes mellitus and its complications, malignant tumors, Alzheimer's disease, stroke, renal diseases, cardiovascular diseases, peripheral vascular diseases, gynecological disease, and male diseases according to the disease location, pathogenesis, symptoms, and pharmacological effects. Didangtang has the effects of mitigating insulin resistance, improving microvascular and peripheral vascular circulation, delaying diabetic macrovascular lesions, preventing vascular fibrosis, improving immunity, inhibiting tumor growth, protecting the brain tissue, nerve cells, vascular endothelial function, and kidney, reducing inflammation, and delaying aging. This paper summarizes the clinical application of Didangtang and initially explores the underlying mechanism.

[Keywords] Didangtang; clinical application; mechanism; research progress

[收稿日期] 2022-09-04

[基金项目] 辽宁省教育厅科技研究项目(L2020048);辽宁省基础科学研究项目青年项目(LJKQZ2021064);辽宁中医药大学附属医院2021“育苗工程”(YM202109)

[第一作者] 吴希泽, 硕士, 从事中西医结合心血管研究, E-mail: 953935269@qq.com

[通信作者] * 李越, 博士, 从事中西医结合治疗动脉粥样硬化性疾病研究, E-mail: 646957112@qq.com;

* 潘嘉祥, 博士, 主治医师, 从事中医心血管及血脉疾病研究, Tel: 024-82961932, E-mail: 953964919@qq.com

抵挡汤出自《伤寒论》和《金匱要略》,《伤寒论》原文第124和125条将抵挡汤用于太阳蓄血证;第237条将抵挡汤用于阳明蓄血证;第257将抵挡汤用于阳明瘀血发热;《金匱要略》将抵挡汤用于妇人经水不利下与男子膀胱满急有瘀血。抵挡汤由大黄、桃仁、水蛭、虻虫组成,具有破血逐瘀的功效,主治下焦血蓄、瘀热互结证,症见少腹硬满疼痛,小便自利,喜忘发狂,大便色黑,舌淡紫,苔白,脉沉迟或弦细涩。当代医家将抵挡汤的应用范围进行拓展,广泛运用于治疗糖尿病及其并发症、恶性肿瘤、阿尔茨海默病(AD)、心脑血管疾病及男妇科等各种临床常见病、多发病和疑难杂症,且具有良好的疗效。但抵挡汤于1985年被全国高校统编教材《方剂学》删除,认为抵挡汤破气血、伤正气,且水蛭、虻虫为有毒之品,不敢应用,为莫大遗憾。本文就此将近年来对抵挡汤的临床应用及基础研究进行综述。

1 临床应用

抵挡汤自古用于治疗下焦蓄血证,近年学者根据病位、病机、症状、药理作用等方面,将抵挡汤的临床应用范围逐渐扩大。如条文中“善忘”为久瘀于脑,将其用于AD;或“少腹硬”“少腹满”为瘀血于内成癥,将其运用于子宫肌瘤等其他恶性肿瘤;或“其人发狂者”为瘀热扰神,将其用于谵妄等精神疾病。或根据其病位为下焦,见瘀热互结者将其用于男科前列腺疾病、妇人子宫疾病、肾病等。或根据其病机见蓄血者,将其用于糖尿病、静脉血栓形成、心血管疾病等。或根据现代药理作用将其临床应用进行扩展。

1.1 糖尿病及其并发症

1.1.1 2型糖尿病 陈于翠等^[1]认为消渴病因津液运化失常所致,痰与瘀均源于津液,痰瘀又易化热,耗伤阴津,因此痰、瘀又作为致病因素而加重津液运化失常,运用抵挡汤(熟大黄、桃仁、水蛭、法半夏、陈皮、茯苓、生白术)治疗2型糖尿病可与胰岛素配合达到协同作用,可减少患者胰岛素用量,降低空腹血糖水平,疗效优于单纯胰岛素治疗,且无不良反应,安全性良好。

1.1.2 糖尿病周围神经病变(DPN) 马国海^[2]将90例DPN随机分为治疗组46例和对照组44例,两组除常规降糖疗法外,对照组加用口服甲钴胺,治疗组加用抵挡汤,结果显示治疗组治疗后神经传导速度显著提高,且治疗组总有效率93.5%,显著高于对照组65.9%。张梅香^[3]运用益气活血法之抵挡汤合黄芪桂枝五物汤配合甲钴胺治疗DPN,能有效改善

神经传导速度和糖脂代谢能力。也有学者对抵挡汤治疗DPN的药效关系进行研究,发现水蛭、桃仁、大黄的常用剂量分别为6、10、6 g,水蛭和大黄剂量比为1:1时疗效更为显著^[4]。

1.1.3 糖尿病肾病(DN) DN是导致终末期肾衰的常见原因,中医常用活血利水法配合补肾益气法治疗DN。张又云等^[5]运用抵挡汤加肉桂补肾温阳治疗早期DN,治疗8周后明显降低了尿微量白蛋白,提高了内生肌酐清除率,不仅降低了血糖、糖基化血红蛋白,还起到调节脂代谢,保护血管内皮细胞功能的作用。任秋月等^[6]运用抵挡汤联合水陆二仙丹补肾固涩治疗早期DN,可有效改善中医证候,降低血糖,改善肾功能,且随着治疗时间的延迟,对于改善空腹血糖、甘油三酯(TG)、尿微量白蛋白排泄率、血肌酐的效果亦明显增强。俞仲贤等^[7]运用圣愈汤合抵挡汤联合西药治疗气虚血瘀型DN,可有效改善患者临床症状,降低血清炎症因子,稳定肾功能,延缓糖尿病肾病进展,提高患者生活质量。

1.1.4 糖尿病性心肌病 康玉顺证实了抵挡汤可改善微循环和血流动力学。该项研究对70例糖尿病心肌病患者平均分组,对照组予口服二甲双胍片和硝酸甘油片,观察组在此基础上加用抵挡汤。结果显示,观察组总有效率82.86%,高于对照组60.00%,不仅改善了患者临床症状,亦改善了血流动力学指标^[8]。

1.2 恶性肿瘤 抵挡汤被广泛用于治疗各种恶性肿瘤,但患癌病者素体本虚,且癌病又耗伤人体之气血津液,因此用抵挡汤治疗各种恶性肿瘤时,需兼扶正。姜波^[9]在抵挡汤的基础上加用补气之党参、黄芪,补血之白芍、当归治疗25例卵巢肿瘤,总有效率达88%,其中有10例(40%)甚至痊愈。沈扬等^[10]在常规吉西他滨治疗基础上加用抵挡汤治疗血瘀型非肌层浸润性膀胱癌术后患者,结果显示,抵挡汤可减轻术后吉西他滨化疗期间的不良反应,改善尿道、肠胃不适等不适反应,改善免疫功能,提高患者的生活质量。陈焕龄等^[11]发现抵挡汤联合ECF方案(顺铂、表阿霉素、5-氟尿嘧啶)治疗胃癌具有良好的协同增效作用,中西医结合治疗相比于单纯ECF治疗疗效更佳,不仅显著提高胃癌术后化疗患者的生活质量,降低不良反应发生率,还可能通过降低MDR1 mRNA的表达水平延缓或逆转胃癌化疗的耐药性。

1.3 AD 《伤寒论》第237条阳明蓄血证条文中言“其人善忘者,必有蓄血”,而“喜忘”又是AD早期的

首要症状,“必有蓄血”似为言其病机,结合《本草备要》“人之记忆,皆在脑中”和《医林改错》“灵机记性在脑者”所述,可认为“喜忘”的病机为“脑府蓄血”,故多数学者以此为基础,运用抵挡汤在治疗早期AD均取得良好的疗效,改善了患者的认知功能,也提高了自理能力^[12-13]。

1.4 脑卒中 袁丹桂等^[14]认为急性脑出血期间离经之死血凝滞于脑,脉道不利则津血循行不畅,津液外渗而形成脑组织水肿,瘀血与水湿互结,闭清窍,扰神明,阻经络而致病情重笃。因此在中风病的急性期,采用活血化瘀结合利水消肿法尤为重要,方用抵挡汤祛髓海之血瘀,五苓散泄元神之腑之水湿,临床实践治疗脑出血后,发现中药组的总有效率78.96%高于单纯西医组52.62%,不仅促进患者血肿吸收,还改善患者生活质量。杨建法^[15]认为瘀阻脑脉并腑实是脑梗死早期的病机,治疗上以破瘀通阻,息风泻腑,疏通经络为原则,将82例脑梗塞患者平均随机分组,治疗组予血塞通和加味抵挡汤治疗,对照组予复方丹参注射液加低佑配合肠溶阿司匹林治疗,结果显示治疗组总有效率95.1%高于对照组80.5%。

1.5 肾病

1.5.1 慢性肾脏病 《血证论》云:“瘀血化水,也发水肿,是血病而兼水也”,说明了瘀血对水肿发病的重要性,也说明活血化瘀法对治疗水肿有着重要的作用。李和平等^[16]运用加减抵挡汤治疗80例慢性肾衰竭患者,显效48例,有效25例,无效7例,总有效率为91.25%。张敏等^[17]运用抵挡汤加减(抵挡汤去虻虫,加泽兰利水,黄芪益气利水)治疗脾肾气虚兼血瘀型慢性肾脏病,结果显示治疗组有效率为78.3%明显高于对照组51.7%,不仅可改善患者临床症状,还明显改善肾功能。

1.5.2 小儿血尿 郭腊生^[18]认为血尿多属下焦湿热壅滞证,以往治疗小儿血尿时运用清热利湿剂加止血药,但疗效欠佳,《伤寒论》第125条“小便自利,其人如狂者,血证谛也,抵当汤主之”结合“久病多瘀”及“瘀血不去,新血不生”理论,应用抵挡汤治疗小儿迁延性镜下血尿疗效显著,不仅能改善肾小球病理生理障碍,还有助于肾小球病理损害修复。

1.6 心血管疾病 临床上将抵挡汤用于治疗心肌缺血、动脉粥样硬化、心绞痛、心肌梗死等心血管疾病。宫庆涛^[19]运用抵挡汤方胶囊治疗Ⅲ型无症状性心肌缺血,不仅有效改善心肌缺血阈,还能改善心率变异和血脂代谢。王丽晓^[20]在常规疗法基础

上加用抵挡汤(桃仁、水蛭、虻虫、熟大黄、黄芪、乳香、没药、桂枝)治疗颈动脉粥样硬化易损斑块,6个月后发现治疗组颈动脉粥样硬化易损斑块的消失率高于对照组,且有效降低患者血清炎性因子的水平,为抵挡汤的抗炎作用清除动脉粥样硬化斑块提供了一定的方向。郭小娟^[21]运用通阳活血化痰之抵挡汤合瓜蒌薤白汤治疗冠心病心绞痛,可显著改善冠脉内皮功能和血脂水平。李雨等^[22]认为非ST段抬高型心肌梗死在急性期间血瘀日久,化热蕴毒,瘀热壅塞,除血瘀外,邪毒、火热也是一大病因,因此运用抵挡汤活血化瘀外,加用四妙勇安汤清热解毒治之,结果显示治疗组总有效率93.33%明显高于对照组76.67%,不仅控制急性心肌梗死期间急性炎症反应,还能改善心肌缺血损伤,改善心功能。

此外,牛克庆等^[23]根据抵挡汤具有去纤、降黏、解聚的作用,将抵挡汤用于治疗冠心病、高血压、脑梗塞等引起的高黏血症,治疗后可见血流速度增快,红细胞聚集性降低,流态积分值及总积分值均有显著改变。

1.7 静脉系统疾病

1.7.1 静脉炎 关明媚等^[24]认为本病因静脉穿刺伤及脉络,热、毒、瘀阻滞脉道,不通则痛,气血不畅而发,用桃仁、水蛭、虻虫活血化瘀,大黄、冰片清热解毒合成抵挡汤湿敷治疗化疗性静脉炎后疗效显著,操作简便且无不良反应。

1.7.2 静脉血栓形成 王魏亮等^[25]认为湿阻血瘀是血栓性静脉炎的主要病机,自拟二妙抵挡汤祛湿化瘀,治疗41例后有效治愈38例,总有效率为97.5%。产后多虚多瘀,寒滞阴络,郁久化热,气血壅滞血脉,郁久化热,湿热邪瘀阻脉络而发,产后也是血栓性静脉炎的多发病因,施跃芬等^[26]运用抵挡汤治疗12例产后血栓性静脉炎,结果显示,显效7例,有效4例,无效1例,总有效率91.6%。

张玉冬等^[27]认为热毒内蕴是深静脉血栓形成(DVT)的肇始因素,血瘀热壅是病理损害的物质基础,瘀热互结是演变的关键环节,抵挡汤不仅可活血祛瘀,还能清热解毒,水蛭、虻虫等虫药更通络走窜,可有效治疗DVT。DVT也是恶性肿瘤的常见并发症,郝清智等^[28]将120例恶性肿瘤合并DVT患者随机平均分为治疗组和对照组,对照组予口服利伐沙班,治疗组在对照组基础上口服抵挡汤,治疗3月后结果显示抵挡汤联合利伐沙班治疗恶性肿瘤合并DVT比单纯利伐沙班治疗效果更佳,不仅能减轻肢体肿胀症状,还可改善凝血指标,安全有效。

1.8 男科疾病

1.8.1 前列腺增生、前列腺肥大 《景岳全书》言癃闭其因“或以搞血,阻塞水道而不通也”,故可予通法治之;《类证治裁》又言“或血瘀下焦小便闭塞,代抵挡汤”,故抵挡汤也常用于治疗血瘀型癃闭。樊学中^[29]在抵挡汤基础上加西洋参、甘草益气养阴,鸡内金、牡蛎软坚散结,穿山甲、萆薢泄浊利水,治疗185例前列腺增生症,治愈63例,显效96例,有效18例,总有效率达95.7%。华刚^[30]运用抵挡汤加穿山甲治疗40例前列腺肥大患者,总有效率达95%,不仅能使症状、体征消失,肛诊前列腺正常,残余尿测定阴性外,还能降低复发率。

1.8.2 慢性前列腺炎 《诸病源候论》言“诸淋者,由肾虚而膀胱热故也”,《证治汇补》有言“浊分精尿……十常六七,由湿热流注与脾虚而下陷者,十中二三”,可见本病基本病机为湿热蕴结下焦,膀胱气化不利,热甚灼络,血溢于外,可致瘀血。薛良^[31]对60例慢性前列腺炎患者随机平均分组后,对照组予中成药前列欣,观察组予柴胡抵挡汤,治疗4周后观察组总有效率87%显著高于对照组63%,观察组的慢性前列腺炎症状指数(NIH-CPSI)明显改善、前列腺压痛、肿胀等体征明显减轻,前列腺液白细胞计数也明显减少。

此外,还有学者运用抵挡汤治疗索静脉曲张^[32]、慢性精囊炎性血精症^[33]等其他男科疾病均取得良好的疗效。

1.9 妇科疾病

1.9.1 子宫内膜异位症(EMT) 《金匱要略》言“妇人经水不利下,抵当汤主之”,抵挡汤本被仲景用于治疗妇科疾病。何赛萍教授认为离经之血,久郁化热,瘀热蓄结是EMT的主要病机,属于下焦蓄血证,治疗以破结逐瘀为原则,以抵挡汤为主方,可佐补肾、健脾、温经、解痉之法^[34]。王珍等^[35]运用抵挡汤治疗80例EMT患者半年,结果显示,痊愈22例,显效19例,有效24例,总有效率为81.25%,且无不良反应,为抵挡汤治疗EMT提供了一定的实践基础。曾继保后续对90例EMT患者进行分组,38例西药对照组口服丹那唑,52例中药组予加味抵挡汤(水蛭、桃仁、生大黄、土鳖虫、延胡索、蒲黄、车前子、通草、没药、滑石),治疗3个月后结果显示中药组总有效率96.15%明显高于西药对照组76.32%,且中药组治疗后无任何不良反应,为抵挡汤治疗EMT提供了一定的证据^[36]。

1.9.2 流产不全 抵挡汤用于治疗下焦蓄血证,症

见“少腹硬满”与流产不全症状相似,也同属下焦,残留妊娠物可视为蓄血,两者主证、病位、病机相似,故可用之。裘少益^[37]运用抵挡汤联合艾灸治疗61例流产不全患者,结果显示,56例治愈,4例好转,1例无效,总有效率为98.36%。朱朝萍等^[38]将50例药流不全患者设立随机对照试验,35例治疗组口服抵挡汤,15例对照组口服新生化颗粒,治疗5d后结果显示治疗组有效率91.4%高于对照组46.6%。

1.9.3 生育期子宫内膜增厚 王改梅等^[39]认为胞宫位于下焦,子宫内膜增厚为有形之邪、增生之物,阻滞下焦经脉,气血运行不畅,日久成瘀,阻滞胞宫,故用抵挡汤化瘀通络,治疗45例无症状生育期子宫内膜增厚患者,结果显示,痊愈17例,显效14例,有效8例,无效6例,总有效率86.67%。

此外,抵挡汤还被用于治疗子宫肌瘤^[40]、盆腔瘀血综合征^[41]、早期异位妊娠^[42]等其他妇科疾病,也获得良好的疗效。

1.10 肝炎后肝硬化 刘为民等^[43]认为失代偿期理应从络病辨治,毒损肝络,痰瘀交阻是本病的主要病机,彭辉^[44]运用抵挡汤直入血络,通瘀破积治疗150例肝炎后肝硬化失代偿期,结果显示,观察组总有效率93.3%明显高于对照组65.3%,说明中西医结合治疗本病可明显改善患者临床症状,缩短病程,减少并发症,提高患者的生活质量和生存期。

2 机制研究

2.1 改善胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是2型糖尿病的重要致病机制,丁宁等^[45-47]发现抵挡汤能降低胰岛素抵抗指数,提高胰岛素敏感性,可能通过维持血栓素A₂(TXA₂)和6-酮-前列腺素F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})的平衡、上调脂联素受体2(AR2)mRNA、瘦素受体(OB-R)mRNA、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的表达,从而改善胰岛素抵抗。

2.2 改善微血管循环障碍

2.2.1 改善糖尿病心肌病变 糖尿病常伴糖脂代谢紊乱,氧化应激可使炎症反应增加,异常激活肾素血管紧张素醛固酮系统,导致心肌微血管病变和凋亡,加速心肌纤维化,导致心室肥厚和舒张功能障碍,研究发现抵挡汤可保护线粒体功能,抑制凋亡,减少炎症反应,改善糖尿病心肌病变^[48-49]。抵挡汤通过降低线粒体融合蛋白2(Mfn2)及Opal蛋白的表达,增加线粒体动力相关蛋白1(Drp1)和分裂蛋白-1(Fis-1)的表达,使线粒体的分裂、融合功能在高糖环境中保持着高度的动态平衡,保护线粒体结构和功能,从而延缓糖尿病心肌病的病理进程^[50]。

抵挡汤还能通过活性氧(ROS)/硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)/NOD样受体蛋白3(NLRP3)通路抑制NLRP3炎症小体的激活,减轻心肌细胞凋亡,降低炎症反应,降低血糖和血脂^[51];或抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)通路,下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达,减轻糖尿病大鼠的心肌炎症反应^[52]。抵挡汤还能影响转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smads和Janus酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/信号转导及转录激活因子3(STAT3)信号通路,减少心肌组织血管紧张素II(Ang II)的含量、延缓糖尿病大鼠心肌细胞肥大和心肌纤维化病变^[53-54]。

2.2.2 改善糖尿病视网膜病变(DR) 李春深等^[55-56]认为炎症反应和新生血管形成是DR形成和发展的因素,抵挡汤可调节色素上皮衍生因子(PEDF)和白细胞介素(IL)-1 β 等因子的平衡状态,影响内皮祖细胞动员;降低大鼠视网膜血管内皮生长因子(VEGF)和蛋白激酶C β_2 (PKC β_2)基因表达,从而抑制炎症反应,降低毛细血管通透性,减少视网膜新生血管过度增生,从而延缓DR的发展。

2.3 保护糖尿病大血管病变、抗血管纤维化 常柏团队研究发现抵挡汤可降低CD40/CD40L的表达,上调IL-10的表达;降低NF- κ B调控的靶基因细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白表达;或下调TNF- α 表达,提高IL-4、IL-13的表达;或降低单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、CD68、E-选择素的表达;或降低巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、巨噬细胞炎症蛋白1A(Mip-1 α) mRNA的表达,可见抵挡汤通过减少各种细胞黏附分子的表达,提高抗炎能力,从而抑制大血管病变的炎症损伤,调节巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块形成及稳定性,延缓糖尿病大血管病变的发展^[57-61]。

张庚扬等^[62]发现不同证型糖尿病足截肢标本中病理变化不一致,除动脉粥样硬化和斑块形成外,还有胶原纤维增多,血管纤维化的现象。史兆瑞等^[63]对此解释到血管壁受到高脂、高糖的刺激,引起平滑肌细胞过度增殖和胶原的过度表达,使纤维沉积于血管,导致血管纤维化,而“血行不畅、瘀血阻滞”是血管纤维化的主要原因,运用活血化瘀中药可能通过基因调控,实现促进胶原纤维的降解和减少组织内胶原纤维的沉积。ZHOU等^[64]发现抵挡汤早期干预可显著降低TGF- β_1 /Smad信号通路相关因子的表达,以及其下游效应物结缔生长因子(CTGF)、MMP和基质金属蛋白酶组织抑制因子

(TIMP)家族蛋白的表达,可有效保护大血管免受细胞外基质(ECM)沉积,减轻大血管纤维化,预防糖尿病大血管病变。抵挡汤还可能通过抑制Ang II、TGF- β /Smads信号传导通路及CTGF因子,上调MMPs/TIMPs的表达,从而调节ECM合成、分解的平衡,延缓大血管纤维化进展^[65-66]。

2.4 改善周围血管循环 静脉血栓由于静脉内膜损伤、血液黏稠度增加、血液高凝状态等原因引起血栓形成,马东明等^[67]发现大鼠深静脉血栓形成时下调了静脉壁内皮细胞NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)的表达,用抵挡汤处理可有效抑制大鼠血管内皮细胞中NF- κ B的表达。越来越多学者认为DVT的关键因素是静脉壁的炎症,通过诱导组织因子的表达促进血液的高凝状态,且辅助型T细胞(Th)1/Th2漂移与DVT的发生密切相关,安震等^[68]发现抵挡汤可升高Th2细胞因子的分泌,抑制Th1细胞因子表达,调节Th1/Th2信号平衡,从而治疗静脉血栓形成。

2.5 提高免疫力、抗肿瘤 刘建民等^[69]发现抵挡汤可能通过促进TIMP1 mRNA表达,增强对MMP的抑制作用,抵抗C6脑肿瘤干细胞的侵袭能力。沈炀^[70]基于网络药理学发现抵挡汤可能通过钙黏蛋白1(CDH1)、环磷腺苷效应元件结合蛋白1(CREB1)、集落刺激因子2(CSF2)、JUN、MMP2、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)靶点治疗膀胱癌,且JUN的表达水平与膀胱癌患者的预后相关,并通过细胞实验验证了抵挡汤可抑制膀胱癌的增殖,并降低了JUN的表达。杨运高等^[71]发现抵挡汤对小鼠结肠癌脾移植肝转移模型增殖活性有明显抑制作用,不仅减轻肝脏质量,减少肝脏瘤结节数目,抑癌率达43.70%,且降低增殖细胞核抗原(PCNA)的表达。施华平等^[72]发现抵挡汤及加柴胡、桂枝、黄芪4方均可升高S180荷瘤小鼠血清TNF- α 水平和降低血清IL-8的表达,以抵挡汤加柴胡的效果最为显著。

抵挡汤可能通过提高机体免疫力,增强抗肿瘤能力,吴焱森等^[73]发现抵挡汤可提高荷瘤小鼠非特异性免疫力,不仅提高了小鼠的外周血白细胞数量,还增加小鼠免疫器官胸腺和脾的质量。姜波等^[74]发现抵挡汤化裁方提高了荷瘤小鼠CD $_4^+$ 和CD $_8^+$ T淋巴细胞数量和CD $_4^+$ /CD $_8^+$,改善了免疫力低下和免疫紊乱状态,同时抑制了肿瘤的生长,其中,高剂量组抑癌率为55.14%。

2.6 保护神经细胞、保护脑组织 大量研究表明抵挡汤可抑制神经细胞的凋亡,保护神经细胞^[75]。黄

清霞^[76]用缺血缺氧诱导体外神经细胞损伤,抵挡汤呈剂量依赖性通过磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路抑制凋亡,保护神经元。AD由于神经退行性病变,大量的神经细胞损害、功能障碍,引起记忆力、认知障碍,抵挡汤可以显著提高AD模型大鼠学习记忆能力,提高大鼠脑组织端粒酶活性,抑制脑组织细胞凋亡从而保护神经元^[77]。

脑出血由于血管破裂形成血肿,血肿除机械压迫破坏颅内环境稳定外,同时也引起周围血液循环障碍、代谢紊乱、血液分解产物增加,从而释放多种生物活性物质,使脑组织受到损害。诸多研究发现抵挡汤通过抗氧化应激、抗凋亡、保护线粒体功能、调节内质网应激等方面改善脑出血神功功能,促进脑出血后神经功能的恢复。冯丽娜等^[78]发现高剂量抵挡汤对出血性脑卒中大鼠神经功能损伤最低,可减少水肿,降低颅压,第3天开始抵挡汤可能通过补体及凝血级联信号通路从而影响大鼠急性期反应、急性炎症,第7天开始抵挡汤可能通过PI3K/Akt信号通路影响成纤维细胞生长因子,从而保护神经功能。抵挡汤还能激活核因子E₂相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)通路诱导线粒体自噬,增加ATP含量、恢复线粒体膜电位、抑制氧化应激,改善线粒体功能,从而缓解缺氧诱导的神经功能损伤^[79]。HUANG等^[80]证实了抵挡汤还能通过阻断葡萄糖调节蛋白78(GRP78)-肌醇需求酶1(IRE1)/蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)途径,提高细胞活力和减少乳酸脱氢酶(LDH)的释放,从而减少氧糖剥夺(OGD)诱导的钙超载和内质网应激,减少线粒体损伤,从而抑制细胞凋亡。

脑出血后血肿释放的物质对血肿周围组织、脑细胞及神经功能造成损害,扩大血肿,进一步加重脑水肿和炎症反应等继发性损伤,用抵挡汤干预可增强小胶质细胞对红细胞的吞噬能力,促进血肿吸收,降低脑含水量^[81]。脑出血后血肿周围存在一缺血半暗带区,该区域因缺氧使神经细胞处于低代谢状态,抵挡汤可激活缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路,间接调节VEGF、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(PDK-1)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)和促红细胞生成素(EPO)的表达,从而改善缺氧^[82]。单慧毓^[83]从蛋白水平证明了抵挡汤可能通过下调磷酸化真核起始因子2 α (p-eIF2 α)、GRP78及增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)蛋白的表达;从基因水平证明其机制可能通过下调GRP78及CHOP mRNA的表达,抑制过度的内质网应激损

伤,对脑出血半暗带区的神经细胞有保护作用,减少神经元凋亡。

此外,吴子健^[84]基于通腑逐瘀法运用抵挡汤治疗大鼠急性脊髓损伤,发现抵挡汤可抑制水通道蛋白4(AQP4)的表达,抑制反应性星形胶质细胞的活化,减少胶质瘢痕形成,提高神经营养因子、神经生长因子及细胞膜生长相关蛋白的表达,从而有效消除急性脊髓损伤大鼠损伤处水肿,促进其神经功能的康复。

2.7 保护血管内皮功能 研究发现,抵挡汤可通过调节血脂,减少细胞黏附分子的生成,从而保护内皮功能,防治动脉粥样硬化的形成和减少各种心脑血管疾病的发生。张艳慧等^[85]证实了抵挡汤可显著降低血脂异常大鼠总胆固醇(TC)、TG、低密度脂蛋白(LDH)、内皮素(ET)水平,升高高密度脂蛋白(HDL)、一氧化氮(NO)水平,表明抵挡汤具有降低血脂、保护内皮功能的作用。常柏等^[86]同样发现抵挡汤能降低ET-1水平,升高NO水平,对糖尿病患者血管内皮功能有良好的保护作用。

抵挡汤还能通过影响线粒体能量代谢、抑制内皮细胞凋亡,保护内皮细胞功能。任单单等^[87]发现抵挡汤可调控腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路,激活AMPK激酶系统,引起内皮型一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (PGC-1 α)级联反应,同时抑制胱天蛋白酶-3(Caspase-3)活性和升高Bcl-2活性,调节血管内皮细胞线粒体的能量代谢,减少内皮细胞的凋亡,促进线粒体生成,增强血管内皮防御功能。周胜男等^[88]认为抵挡汤可能是通过降低ROS水平,抑制MPTP孔道的开放,使线粒体免受氧化损伤;且下调凋亡诱导因子(AIF)、凋亡蛋白酶激活因子(Apaf-1)、Caspase-3基因表达水平,减少Caspase及非Caspase途径介导的内源性血管内皮细胞凋亡,通过抗氧化应激减少血管内皮细胞凋亡,保护血管内皮细胞的结构。

2.8 保护肾脏 柴可夫等^[89]发现加减抵挡汤能下调肾小球硬化大鼠肾组织TIMP-1和纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)mRNA的表达,促进ECM降解,抑制ECM的沉积,减轻系膜区的扩张,从而延缓肾小球硬化,延缓肾功能衰竭。抵挡汤还能阻缓肾间质纤维化,提高纤溶活性、维持肾间质正常血循环、防止肾缺血所产生的间质性肾炎,抑制肾组织 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、PAI-1蛋白表达、抑制肾小管上皮细胞转分化、促进ECM的降解,从而延

缓病变肾组织纤维化进程^[90]。

2.9 抗炎 刘宾等^[91]发现抵挡汤可降低慢性前列腺炎大鼠前列腺组织匀浆中TNF- α 、IL-6和IgG含量,改善了免疫功能,抑制了炎症反应。任秋月等^[92]运用抵挡汤抑制高糖环境下NLRP3炎症小体介导的泡沫细胞焦亡,可能与减少LDH的释放,下调NLRP3、IL-1 β 、IL-18的表达及Caspase-1活化有关,抵挡汤还能下调细胞上清液中IL-1 β 、IL-18、MCP-1、IL-1 α 、TNF- α 的表达,减轻炎症级联反应。

2.10 抗衰老 衰老是一种适应性和调节的过程,也是有害事件长时间或随机积累产生的结果,研究发现血管功能受损,循环障碍,也会促进机体衰老,增加机体患与年龄相关疾病的风险,如动脉粥样硬化、中风等疾病^[93]。施雪音^[94]发现抵挡汤可改善血瘀证模型大鼠的血液流体力学状态和血液高凝的病理状态,下调内皮素mRNA,提高体内细胞转化率,从而达到抗衰老的作用。

3 总结

以往对抵挡汤研究尚少,随着对经方的重视,抵挡汤也进入各大临床工作者和科研者的视野。根据抵挡汤病位、病机、症状、药理作用等方面,将抵挡汤的临床应用范围进行扩展并取得良好的效果,科研人员也对抵挡汤的作用机制进行深入的研究,为抵挡汤的应用提供了一定的实验支持。但多数的抵挡汤应用研究属于小样本和零散的报道,缺乏多中心、大样本、随机对照双盲的前瞻性研究,且作用机制、基因学等研究相对于其他经方仍尚少。因此希望广大中医工作者加强对抵挡汤的运用与研究,使抵挡汤在现代疾病治疗中发挥更大作用。

[参考文献]

- [1] 陈于翠,陈志颜,段公,等. 加减抵挡汤联合西医常规治疗2型糖尿病53例疗效观察[J]. 河北中医,2016,38(4):571-572.
- [2] 马国海. 抵挡汤治疗糖尿病周围神经病变90例疗效观察[C]//中华中医药学会. 全国第二十二次仲景学说学术年会论文集,北京:[出版者不详],2014:246-248.
- [3] 张梅香. 从神经传导速度和糖脂代谢评价黄芪桂枝五物汤合抵挡汤化裁对糖尿病周围神经病变的影响[J]. 检验医学与临床,2017,14(11):1573-1575.
- [4] 赵帅帅. 抵挡汤治疗糖尿病周围神经病变方药量效关系的理论研究[D]. 长春:长春中医药大学,2014.
- [5] 张又云,黄河清. 抵挡汤改良方治疗早期糖尿病肾病的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2002,11(21):2091-2092.
- [6] 任秋月,常柏. 水陆二仙丹合抵挡汤加减治疗早期糖尿

- 病肾病的前瞻性研究[J]. 西部中医药,2021,34(7):9-12.
- [7] 俞仲贤,张文军,周丽娜,等. 中西医结合治疗糖尿病肾病Ⅲ期气虚血瘀证32例临床研究[J]. 江苏中医药,2019,51(3):30-32.
- [8] 康玉顺. 抵挡汤治疗糖尿病心肌病临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2021,19(18):93-95.
- [9] 姜波. 抵挡汤加味治疗卵巢肿瘤的临床观察[J]. 中医临床研究,2017,9(35):114-115.
- [10] 沈炀,杨明,芦倩,等. 抵挡汤联合吉西他滨治疗非肌层浸润性膀胱癌术后患者的疗效评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(8):94-100.
- [11] 陈焕龄,杨新林,杨培君. 抵挡汤与胃癌ECF方案协同作用的近期疗效观察[J]. 中国卫生产业,2011,8(23):59-60.
- [12] 李纪乐. 抵挡汤治疗早期老年痴呆临床研究[J]. 河南中医,2016,36(8):1318-1320.
- [13] 王康锋,张立娟. 抵挡汤加减治疗老年性痴呆疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志,2012,19(10):74-75.
- [14] 袁丹桂,徐成森,卢泓,等. 抵挡汤合五苓散加味治疗急性脑出血疗效观察[J]. 中国中医急症,2005,14(2):112-113.
- [15] 杨建法. 血塞通配合加味抵挡汤治疗脑梗塞疗效观察[J]. 黑龙江中医药,2006(4):5-6.
- [16] 李和平,王魁亮. 加减抵挡汤治疗慢性肾衰竭80例[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2003,4(6):348-349.
- [17] 张敏,方立明,韦玲,等. 抵挡汤加减治疗慢性肾脏病脾肾气虚兼血瘀证临床研究[J]. 河南中医,2021,41(8):1174-1177.
- [18] 郭腊生. 抵挡汤加减治疗小儿迁延性镜下血尿30例[J]. 河南中医,2011,31(7):723-723.
- [19] 宫庆涛. 抵挡汤方胶囊治疗Ⅲ型无症状性心肌缺血的临床疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学,2013.
- [20] 王丽晓. 加味抵挡汤治疗颈动脉粥样硬化易损斑块的效果研究[J]. 当代医药论丛,2020,18(6):187-188.
- [21] 郭小娟. 通阳活血化痰法治疗冠心病心绞痛的研究[D]. 南京:南京中医药大学,2007.
- [22] 李雨,黄瑞音,钟巍,等. 四妙勇安汤合抵挡汤加减治疗老年无痛性急性非ST段抬高型心肌梗死临床研究[J]. 河北中医,2019,41(1):31-35.
- [23] 牛克庆,郭锐. 抵挡汤治疗高粘血症的甲襞微循环流态观察[J]. 现代中西医结合杂志,1999,8(3):421-422.
- [24] 关明媚,刘艳虹,关惠仪,等. 抵挡汤湿敷预防化疗性静脉炎的临床观察[J]. 广东医学,2010,31(17):2307-2308.
- [25] 王魏亮,王新莉. 二妙抵挡汤治疗血栓性静脉炎41例[J]. 新疆中医药,1992(1):17-18.
- [26] 施跃芬,罗开美. 抵挡汤加减治疗产后血栓性静脉炎12例[J]. 云南中医中药杂志,2011,32(2):89-90.
- [27] 张玉冬,侯玉芬,张玥.《伤寒论》抵挡汤证与深静脉

- 血栓形成病机辨析[C]//中华中医药学会. 中华中医药学会周围血管病分会第五届学术大会暨黑龙江省中医周围血管病2013年学术讨论会学术论文集. 北京:[出版者不详],2013:144-148.
- [28] 郝清智,赵亚男,王彬,等. 抵挡汤联合利伐沙班治疗恶性肿瘤并发深静脉血栓形成临床观察[J]. 山东中医药大学学报,2020,44(5):522-526.
- [29] 樊学中. 加味抵挡汤治疗前列腺增生症185例[J]. 河南中医,1999,19(6):7.
- [30] 华刚. 抵挡汤加味治疗前列腺肥大40例[J]. 陕西中医,2004,25(12):1087-1088.
- [31] 薛良. 从热入精室论治慢性前列腺炎的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2010.
- [32] 屈运东. 疏肝化痰法改善精索静脉曲张症状的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2010.
- [33] 王小龙. 补阳还五汤合抵挡丸治疗慢性精囊炎性血精症18例[J]. 中国中医药现代远程教育,2014,12(7):44-45.
- [34] 时珍,刘佳俐. 子宫内膜异位症从蓄血证论治[J]. 浙江中医药大学学报,2020,44(2):170-172,206.
- [35] 王珍,罗爱鄂. 抵挡汤加味治疗子宫内膜异位症80例[J]. 广西中医药,2009,32(1):19-20.
- [36] 曾继保,王涛,许爱凤. 抵挡汤加味治疗子宫内膜异位症临床分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2008,10(3):88-88.
- [37] 裘少益. 加味抵挡汤为主治疗流产不全61例[J]. 浙江中医杂志,2012,47(6):407.
- [38] 朱朝萍,吉贤. 加味抵挡汤治疗药流不全35例疗效观察[J]. 新中医,2014,46(3):112-113.
- [39] 王改梅,徐立然. 桂枝茯苓丸、抵挡汤加减治疗生育期女性子宫内膜增厚75例[J]. 中医研究,2021,34(3):40-43.
- [40] 刘兴明. 抵挡汤加味治疗子宫肌瘤28例[J]. 现代医药卫生,2005,21(9):1118-1119.
- [41] 汪碧云. 抵挡汤加减治疗盆腔淤血综合征60例[J]. 山东中医杂志,2011,30(12):855-856.
- [42] 王小晶. 氨甲喋呤合抵挡汤治疗早期异位妊娠42例[J]. 中国中医急症,1999,8(1):45.
- [43] 刘为民,刘绍能,姚乃礼. 肝纤维化络病辨治[J]. 中医药研究,2002,18(6):2-4.
- [44] 彭辉. 中西医结合治疗肝炎后肝硬化(失代偿期)的疗效观察[J]. 中外医疗,2011,30(19):53-53.
- [45] 丁宁,郭素丽,张玲,等. 抵挡汤对高脂饮食胰岛素抵抗大鼠血栓素A₂-6-酮-前列腺素的影响[J]. 中药药理与临床,2014,30(3):1-4.
- [46] 丁宁,张玲,陈凤静,等. 抵挡汤对高脂饮食胰岛素抵抗大鼠的瘦素、脂联素及其受体mRNA表达的影响[J]. 中药药理与临床,2013,29(4):1-5.
- [47] 丁宁,刘国旗,迟丹,等. 抵挡汤对胰岛素抵抗大鼠胰岛素受体及胰岛素样生长因子的影响[J]. 中药药理与临床,2013,29(3):5-8.
- [48] TAN Y, ZHANG Z, ZHENG C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(9):585-607.
- [49] JIA G, WHALEY-CONNELL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [J]. Diabetologia, 2018, 61(1):21-28.
- [50] 任晓霞,尚鑫,陈栋,等. 基于线粒体分裂与融合探讨抵挡汤对糖尿病心肌病的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(1):195-198,后插2-2后插3.
- [51] 尚鑫,任晓霞,陈栋,等. 抵挡汤对糖尿病心肌病小鼠NLRP3炎症小体的作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9):19-25.
- [52] 储全根,王玲,张凯,等. 抵挡汤调控NF- κ B通路干预DM大鼠心肌炎症反应的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1):109-113.
- [53] 储全根,张凯,刘新萍,等. 抵挡汤及其拆方对糖尿病大鼠心肌Ang II含量和TGF- β /Smads信号通路的影响[J]. 中药材, 2016, 39(2):408-410.
- [54] 张凯,储全根,毕华剑,等. 抵挡汤对糖尿病大鼠心肌组织JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(2):65-69.
- [55] 李春深,谭俊珍,蔡青,等. 抵挡汤早期干预对糖尿病大鼠视网膜PEDF及IL-1 β 表达的影响[J]. 实用糖尿病杂志, 2016, 12(6):52-55.
- [56] 李春深,常柏,苗戎,等. 抵挡汤早期干预对糖尿病大鼠视网膜VEGF和PKC基因表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(8):543-548.
- [57] 刘伟,刘莹莹,高学清,等. 抵挡汤加减对痰瘀互结证糖尿病下肢动脉血管病变患者中CD40/CD40L和IL-10的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(8):1875-1878,1882.
- [58] 潘从清,常柏,李巧芬,等. 抵挡汤早期干预对2型糖尿病大鼠大血管病变的影响及其机制[J]. 中草药, 2013, 44(8):1013-1016.
- [59] 常柏,李巧芬,李春深,等. 抵挡汤早期干预对2型糖尿病大鼠血清IL-4、IL-13水平及主动脉TNF- α mRNA表达的影响[J]. 四川中医, 2013, 31(3):48-50.
- [60] 常柏,甄仲,潘从清,等. 抵挡汤早期干预对2型糖尿病模型大鼠大血管病变CD68、MCP-1、E-选择素的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(6):614-615,620.
- [61] 常柏,李巧芬,常宝成,等. 抵挡汤早期干预对2型糖尿病大鼠大血管巨噬细胞调控作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16):195-199.
- [62] 张庚扬,范英昌,金树梅,等. 糖尿病足辨证分型与病理学相关性研究[J]. 天津中医药, 2006, 23(2):115-117.
- [63] 史兆瑞,王军. 糖尿病大血管纤维化探析及活血化瘀中

- 药干预机制[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(5): 84-86.
- [64] ZHOU S N, ZHANG J, REN Q Y, et al. Early intervention with Di-Dang Decoction prevents macrovascular fibrosis in diabetic rats by regulating the TGF- β_1 /Smad signalling pathway[J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(8): 612-619.
- [65] 周胜男. 抵挡汤早期干预调控 TGF- β /Smads 信号通路、Ang II、CTGF 因子对 2 型糖尿病大鼠大血管纤维化的影响[D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [66] 任秋月, 刘鹏, 姚蓉飞, 等. 抵挡汤早期干预调节 MMPs/TIMPs 平衡对 2 型糖尿病大鼠大血管纤维化的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(8): 1071-1075.
- [67] 马东明, 张玥, 王彬, 等. 抵挡汤调控深静脉血栓形成大鼠模型 IkB α 表达的实验研究[J]. 四川中医, 2016, 34(2): 49-51.
- [68] 安震, 张玥, 张玉冬, 等. 抵挡汤调控深静脉血栓形成大鼠 Th1/Th2 信号漂移的实验研究[J]. 江苏中医药, 2018, 50(11): 76-78.
- [69] 刘建民, 黄良文, 胡鹏, 等. 活血化瘀中药对 C6 脑肿瘤干细胞侵袭能力及 TIMP1 mRNA 表达的影响[J]. 新中医, 2013, 45(8): 192-194.
- [70] 沈炀, 芦倩, 张东健, 等. 基于网络药理学探讨抵挡汤治疗膀胱癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14): 200-207.
- [71] 杨运高, 华何与, 陈先明, 等. 中药抵挡汤对小鼠结肠癌脾转移肝转移模型肿瘤增殖细胞核抗原的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(3): 579-581.
- [72] 施华平, 周玲玲, 孙敏捷, 等. 抵挡汤及加味方对 S180 荷瘤小鼠外周血 IL-8、TNF- α 的影响[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(9): 58-60.
- [73] 吴焱森, 谢则平. 抵挡汤对荷瘤小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 湖北省卫生职工医学院学报, 2001, 14(2): 6-7.
- [74] 姜波, 艾华. 抵挡汤化裁方对荷瘤小鼠抑瘤作用及对 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 吉林中医药, 2008, 28(2): 147-148.
- [75] 卢靖. 破血化瘀法对氯化铝诱导的体外神经细胞凋亡模型神经保护作用的实验研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2016.
- [76] 黄清霞. 破血化瘀法对缺血缺氧诱导的体外神经细胞损伤模型神经保护作用的实验研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2016.
- [77] 王康锋, 张立娟, 孙西庆, 等. 抵挡汤对阿尔茨海默病大鼠脑组织端粒酶活性的影响[J]. 中国当代医药, 2014, 21(11): 11-13.
- [78] 冯丽娜, 黎明全, 任吉祥. 基于补体及凝血级联通路及 PI3K-Akt 信号通路探究抵挡汤对急性出血性脑卒中大鼠蛋白组学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(14): 3049-3057.
- [79] 吴子菁. 基于 Nrf2/ARE 信号通路研究抵挡汤调节线粒体自噬改善脑出血后神经损伤的作用机制[D]. 长春: 长春中医药大学, 2021.
- [80] HUANG Q, LAN T, LU J, et al. DiDang Tang inhibits endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis induced by oxygen glucose deprivation and intracerebral hemorrhage through blockade of the GRP78-IRE1/PERK pathways[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1423.
- [81] 孙晓舟. 基于破血化瘀法的抵挡汤干预脑出血后小胶质细胞对红细胞内源性清除的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [82] 汤尔峰, 吴颢昕, 姜惟. 抵挡汤对高血压脑出血模型大鼠低氧诱导因子-1 α 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 230-234.
- [83] 单慧毓. 基于内质网应激损伤研究抵挡汤对脑出血大鼠 p-eIF2 α 、CHOP 及 GRP78 蛋白表达的影响[D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [84] 吴子健. 通腑逐瘀法指导下抵挡汤加减调控 AQP4 表达治疗大鼠急性脊髓损伤的作用机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [85] 张艳慧, 蔡冀民, 宋爱华, 等. 抵挡汤对血脂异常大鼠内皮功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(2): 5-6.
- [86] 常柏, 潘从清, 孟东, 等. 抵挡汤对 2 型糖尿病患者血管内皮功能影响的临床研究[J]. 天津中医药, 2011, 28(6): 457-458.
- [87] 任单单, 李晶, 常柏, 等. 抵挡汤早期干预对糖尿病大鼠腺苷酸活化蛋白激酶信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(10): 72-77.
- [88] 周胜男, 常柏, 吴晓明, 等. 抵挡汤早期干预对 2 型糖尿病大鼠血管内皮细胞凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 3985-3988.
- [89] 柴可夫, 张曾亮, 黄晓玲. 加减抵挡汤对肾小球硬化大鼠 TIMP-1 及 PAI-1 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(1): 93-95.
- [90] 冯宏汉. 加味抵挡汤对 UUO 大鼠肾间质纤维化的影响及作用机制[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009.
- [91] 刘宾, 刘文礼. 抵挡汤对慢性前列腺炎大鼠组织匀浆 TNF- α 、IL-6、IgG 含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 281-283.
- [92] 任秋月, 姚蓉飞, 杨荣禄, 等. 抵挡汤对高糖环境下泡沫细胞焦亡炎症级联反应的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 8-15.
- [93] WEN S W, WONG C. Aging- and vascular-related pathologies[J]. Microcirculation, 2019, 26(2): e12463.
- [94] 施雪音. 抵挡汤与桃核承气汤抗衰老作用比较的实验研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2010.

[责任编辑 王鑫]