

引用:詹敏,孙林娟,刘建勋.从气血立论辨析补阳还五汤治疗缺血性中风的药理机制[J].中医导报,2023,29(8):99-104.

从气血立论辨析补阳还五汤治疗缺血性中风的药理机制*

詹 敏^{1,2},孙林娟¹,刘建勋¹
(1.中国中医科学院西苑医院,北京 100091;
2.中国中医科学院研究生院,北京 100700)

[摘要] 总结补阳还五汤以“气血”辨证施治缺血性中风的药理机制。人体气血互根互用,缺血性中风的治
疗既当“行血”,亦需“调气”。结合补阳还五汤的现代药理研究,从“气”论之,补阳还五汤具备提升能量代谢、促
进神经保护之用;由“血”探之,补阳还五汤又有改善血液循环、促血管新生之功。气血协同共治,共同阐述了该
方治疗中风病以使“血气和、气机畅”的经典释义。
[关键词] 缺血性中风;中风病;补阳还五汤;气血理论;药理机制
[中图分类号] R255.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)08-99-06
DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.08.021

缺血性中风(ischemic stroke, IS)主要是由于脑部血管狭窄畸形或闭塞不通,致使脑组织缺血缺氧而造成的疾病。中风是以猝然昏仆、不省人事,并伴有口眼歪斜、舌强语謇、肢体不遂,或未经昏仆而仅以半身不遂和口眼喎斜为主症的一种疾病。对本病的最早记载首推《黄帝内经》,历来医家对其病因病机的探索步履不止,而气虚血瘀则是其最主要的临床证型。(见表1)气与血是构成和维持人体生命活动不可缺少的重要物质,两者同源于脾胃消化吸收的水谷精微。脾胃为后天之本,气血生化之源。气血理论作为《黄帝内经》重要代表思想,对中医学理论发展影响深远。

清代医家王清任的《医林改错》,首创以黄芪、当归尾、赤芍、川芎、桃仁、红花、地龙共同组方,即为主治中风病之气虚血瘀证的经典名方补阳还五汤。纵观全方配伍,君药以补益

肾、脾、肺气之黄芪;配臣药当归,使化瘀得求而不伤正;取赤芍、川芎、红花、桃仁助当归活血祛瘀之功,佐以地龙求通经活络之效。诸药合用,大振元气,气旺则血行,活血但不伤正^[1]。研究^[2-3]显示,补阳还五汤能够扩张脑血管,增加脑血流量,促进脑缺血区血管新生,修复神经系统损伤。路芳等^[4]从分子模拟的角度阐释补阳还五汤可通过“多成分、多靶点”途径减轻脑组织缺血损伤,促进神经功能修复,与原方君臣佐使的配伍原则耦合。鉴于当前临床对于IS的治疗手段局限、疗效不著,有必要挖掘中医药的优势,提炼在IS防治方面的丰富经验,尤其是从“气血”立论出发,做一探讨。

1 气与血的生理病理基础
脾胃为人体后天之本,也是气血生化之源。《素问·调经论篇》言:“人之所有者,血与气耳。”气推动血,循经脉运行于全

表 1 中风病因病机的历史沿革

时期	代表著作	病因病机	代表人物	主要观点
汉唐	《金匱要略》	“外风致病”	张仲景	“寒虚相搏,邪在皮肤”;“脉络空虚,邪贼不泻”
金元	《素问玄机原病式》	“内风致病”	刘河间 朱丹溪	“心火暴盛” “湿痰生热”
明清	《医学正传》《医林改错》	“内伤外感相兼致病”	王履 张景岳 王清任	因火、气、痰所致,属“类中风” “内伤积损” “气虚血瘀”
近代	《临证指南医案》	“肝风内动致病”	张伯龙、张山雷、张锡纯 陈可冀 王永炎	“肝阳化风,气血并逆直冲犯脑” “活血化痰” “通腑泄热”

*基金项目:国家自然科学基金重点项目(82030124)
通信作者:刘建勋, E-mail: liujx0324@sina.com

身^[5],具有温煦、推动、气化、防御、固摄功能;血起着滋养、润泽的作用。两者在生理与病理上有着密切的关系。气作为生血、行血、摄血的推动力,冠有“气为血之帅,气行则血行”之谓;血为基础,能化气、载气,故有“血为气之母,气滞则血瘀”之说。人体五脏六腑的正常摄纳、生化及输布功能,均依赖于气血的充分滋养^[6]。人体的气血充足与否,会直接影响到邪正盛衰,导致疾病的发生发展。由此可见,基本病理反应常可取决于气血失常。

2 “风”与“气血”的内在联系

《素问·风论篇》曰:“风者,百病之长。”“风”一贯有“外、内风”之异。“外风”四季皆能伤人,经口鼻或肌表而入;“内风”则由体内而生,多由脏腑功能失调所致,与心、肝、脾、肾有关,尤其是与肝的关系最为密切^[7]。人体气血的生理功能和病理变化密切相关,气为动力,血为基础。“气为血之帅”,气行则血行;“血为气之母”,气滞则血瘀。三者关联见图1。

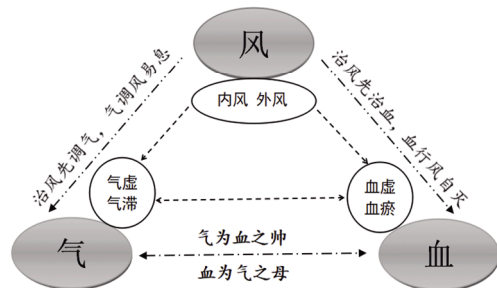


图1 “风”与气血的关联示意图

2.1 治风先治血,血行风自灭 中风先兆为内风之病,血病为由,“治风先治血,血行风自灭”是前哲治风之名训,故治疗时应本着治病求本的原则,先治血液之病。其医理源于气血论,气为血帅,气行则血行。

《素问·至真要大论篇》云:“诸风掉眩,皆属于肝。”肝风亦称内风,故可说内风之病,血病为由。“肝病则血病”,肝脏功能失常易招致风动病变,正如“病则掉眩强直,属风之证”,可见肝与内风的生成有着密切联系^[8]。“治风先治血,血行风自灭”中之“血”,喻指瘀血之物。此物得除,则经络畅通,中风病自然就会痊愈。因此,当机体血液运行不畅之时,治疗上当以补血养血,促进血行原动力,以布散血液精微输至全身,濡养周身筋络诸窍,使得不治风而内风自息^[9],即“治风先治血,血行风自灭”,所以临床中风先兆的“内风”,血病既愈,内风自息。

2.2 气为血之帅,血为气之母 血液为人体提供所需的丰富营养物质,以气为其循行的动力,脉为运行通路,并约束血液而不外溢,内灌五脏六腑,外荣四肢百骸。血液的运行,一需脉之约束,二求气的推动,缺一不可,故此有“气为血之帅,气行则血行”之言。

血奉以生身,化生于人体的水谷精微,内著骨髓,通于五脏,是气的物质基础,持续为气的功能活动提供能量来源,维系气的正常运行,两者相生相伴。所谓“血为气之基,气赖之而为用”,人体机能血足则气旺,血瘀则气滞,血虚血竭则有气少、气脱;反之,若机体气虚推动无力,则会出现血行迟缓,发为瘀血。“气者,人之根本也”,人体之气是由禀受于父母的

先天精气、后天脾胃化生的水谷精气及肺吸入的自然界的清气所组成。血为气之府,守之,赖之而循环,“阴阳相随,内外相贯,如环之无端”。气在血中,血中含气,血气阴阳相系,密若一体,是以“气为血之帅,血为气之母”称之。

2.3 治风先调气,气调风易息 基于中风发病责在气机逆乱、升降失常,诸多医家在《黄帝内经》气血理论进一步启示下,认为该病触发后的气机逆乱能否迅速复常,是决定疾病转归的关键所在,意识到调气治疗急性中风之重要性,主以调气为先,纠正脏腑功能紊乱、气化失司的无序状态^[10]。

调气,即调理气机,其关键在于调理中焦的气机升降,以升清降浊。中风急性期过程中,气机的升降有序往往都被忽视,然而随着病势骤急发展,可出现痰随化随生,瘀愈祛愈多,痰瘀病邪聚集成势。此时不难发现,调气之法恰能化痰、祛瘀、理滞,极大促进祛邪之用。《素问·举痛论篇》云:“百病生于气。”瘀血内停、经脉痹阻为中风歪僻不遂之主要机制,痰瘀仅为中风病机之标,气机不畅方为病本,因此“化痰必先调气”。气机逆乱无形,则血势必随气上逆下陷而行,有甚者可出现吐衄、便血、崩漏等征兆。故而,急性中风的治疗应以调理气机为根本,使气调风自息^[11]。

3 基于“气血”立论探讨补阳还五汤治疗IS的现代药理机制

《黄帝内经》中“气血”具有“决死生,处百病,调虚实,除邪疾”的重大意义。后世在此基础上进一步认识到,气血失调是外感内伤一切疾病发生的基础^[12]。大量研究已证实,中医药可显著调节IS患者血液流变和血液动力学,稳定斑块,改善微循环,保护神经等^[13],具有补气、活血、通络之功的补阳还五汤一直是针对中风之气虚血瘀证的首选方。现代研究认为,补阳还五汤药理机制主要与神经再生和促血管新生等功能相关^[14-15]。

3.1 能量代谢,神经保护——从“气”论之 中医视“气”为一种运行不息的极精微物质,结合现代医学认为“气”藉由氧气和营养物质组成,通过线粒体中的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合酶产生ATP,与能量代谢密切相关,促进神经生成^[16]。基于此,补阳还五汤中的“益气”之法可理解为神经营养与能量输送,故此从“气”概述补阳还五汤治疗IS的药理机制,包括提高脑组织能量代谢、促进神经再生、抗自由基损伤、抗兴奋性氨基酸中毒、抗神经细胞自噬凋亡等方面。

3.1.1 提升脑组织能量代谢 ATP是一种高能磷酸化合物,作为细胞能量的载体,可通过与二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)的相互转化实现机体能量的储存和释放,从而在维持细胞能量状态方面起到关键作用。现代基础研究^[17]表明,补阳还五汤可提高IS模型大鼠ATP酶活性,增加ATP、ADP及葡萄糖转运蛋白的含量,改善脑组织能量代谢障碍。另外,作为血管内皮细胞损害的标志物之血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)在IS发生发展过程中存在病理性升高,可介导血小板黏附、聚集及释放相关因子,影响纤溶进程,进一步促使动脉粥样硬化形成,加速血栓出现。饶晓等^[18]研究发现,补阳还五汤的疗效机理可能是通过调控内皮活性因子,诸如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、vWF等,改善微循环,促进脑缺血区域的血流恢复,提高脑组织能量代谢,从而促进神经功能恢复。

3.1.2 促进神经再生 近年来,神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的分化和增殖能力一直是神经修复领域关注的焦点方向。脑组织缺血缺氧损伤后,NSCs通过向病灶处迁移,参与神经功能修复^[19]。目前已知的干细胞最重要的趋化剂为基质细胞衍生因子1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)。当缺血性脑损伤发生后,SDF-1表达水平应激性上调,以调节内源性NSCs的迁移过程,达到神经组织再生修复的机制^[20]。

研究^[21]显示,补阳还五汤可促进脑缺血再灌注大鼠海马齿状回神经前体细胞的增殖,优化调节新生细胞向神经元及星形胶质细胞的分化比例;同时通过推动缺血侧NSCs的迁移,上调脑缺血大鼠脑组织SDF-1蛋白水平,提高脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和VEGF蛋白的表达,促进局灶性脑缺血区域组织的神经发生状态^[22]。另外,基于对细胞内蛋白质整体水平,包括组成、结构及特异性活动规律的研究观察,朱立华等^[23]在对抗脑缺血的机制研究中,应用蛋白质组学发现补阳还五汤在清除异常蛋白质的同时,还可促进内源性神经再生。

3.1.3 抗自由基损伤、抗兴奋性氨基酸中毒 自由基,因其化学性质异常活跃,故又称“游离基”。脑组织出现缺血缺氧状态时,会出现炎症反应和兴奋性中毒,抑制细胞呼吸,从而产生大量损伤细胞的病理物质,与活性氧等其他类型的自由基共同破坏血脑屏障的通透性。生理病理下,自由基损害膜结构生成的最终产物即丙二醛(malondialdehyde, MDA),而清除自由基的首要物质则为超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),故两者是生物体评价机体氧化-抗氧化平衡体系的重要指标因素。研究^[24-25]显示,补阳还五汤可提高全脑缺血再灌注后大鼠血清及脑组织SOD活性,降低MDA及血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子的水平,从而抗自由基损伤,减轻炎症反应和兴奋性中毒,改善缺血性脑损伤。

作为脑缺血病理改变的主要起始环节,兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)的毒性作用对加重神经损伤严重程度地位突出,也是中枢神经系统的主要兴奋性神经递质,包括谷氨酸(glutamate, Glu)、天冬氨酸(aspartic acid, Asp)等^[26],因此阻断兴奋性氨基酸中毒对神经保护的意义重大,常常作为脑损伤的治疗靶点之一^[27]。ZHAO L D等^[28]研究发现,脑缺血再灌注损伤可引起脑脊液Glu、Asp等兴奋性氨基酸含量和亲代谢型谷氨酸受体1的表达升高。补阳还五汤可降低不同时间点的脑脊液中Glu、Asp含量,基于调节兴奋性及抑制性氨基酸的表达水平,达到抵消中和兴奋性毒性的作用,促进神经保护功能的释放。

3.1.4 抗神经细胞自噬、凋亡 在神经系统损伤过程中,细胞自噬的激活在脑缺血损伤中的利弊各异。其活性的减弱,可以引发蛋白质的降解和细胞器功能的干扰,而提高自噬活性又有助于清除易聚集的蛋白质并提升神经元存活率,其在脑缺血缺氧损伤中的确切功能及影响很大程度上取决于自噬所针对的细胞内底物的负担和细胞自噬机制的能力之间的平衡^[29]。周胜强等^[30]通过基础实验表明,补阳还五汤干预后,脑缺血发生时缺血半暗带区域的细胞自噬重要受体P62蛋

白水平受到抑制产生降解,从而减少缺血区域神经元自噬,遏制梗死面积扩大,发挥脑神经保护机制。

神经细胞的凋亡多发生在缺血事件数小时后,是IS重要的发病机制之一,多出现于轻、中度缺血的脑区。即半暗区,该病理区域的转归在IS预后中无疑占据关键地位^[31]。细胞凋亡最终是通过Caspase的激活而实现的,Caspase系统中尤以Caspase-3的作用最为突出,Caspase-3为临床诸多神经系统疾病细胞死亡的中心媒介。已有研究显示,IS病理状态下,Caspase蛋白在缺血半暗带被激活。补阳还五汤可下调Caspase-3表达水平^[32],抑制缺血脑组织区域的神经细胞凋亡^[33],下调凋亡基因Bax水平^[34],从而发挥神经功能修复作用,减少疾病发展中细胞死亡态势。另外,补阳还五汤中的生物碱、多糖、苷和苷元等物质,可抑制大鼠脑缺血再灌注后脉络膜Caspase-1及海马、皮质和髓质区Caspase-3的表达^[35],从而抑制神经元迟发性死亡。

3.2 血液循环,血管保护——由“血”探之 《灵枢·决气》云:“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血。”血是维持人体生命活动的重要基本物质之一。目前,有学者提出“气以脉而帅血,血由脉而载气,故气血交互于脉”^[36]、“脉为气血交互的场所”,可见中医学之“脉”和“络”与现代医学中“血管”的概念基本一致。当IS发生时,势必伴随着血管内皮损伤、血流受阻等系列病理改变,因此可从“血”概述补阳还五汤治疗IS的药理机制,包括改善血液流变性、抗炎、抗栓、降血脂、保护血脑屏障、促血管新生等方面。

3.2.1 改善血液流变性 IS患者由于血小板发生聚集活化,血液趋向于“黏、浓、凝、聚”的势态特点。补阳还五汤的干预能有效提高血小板内环磷酸腺苷表达,抑制血小板的活化聚集,促进血栓进一步发生溶解,开放侧支循环,改善微循环^[37]。临床试验^[38-39]表明,补阳还五汤能有效减少IS患者粥样斑块的形成,增加局灶性脑缺血周边区域微血管密度和VEGF蛋白、基因表达,改善红细胞压积及血液黏度等血液流变学水平,从而增加脑血流量,达到降低患者血液黏度、改善局部缺氧症状、促进微循环的目的。另外,补阳还五汤还能调控凝血酶刺激各种凝血因子的释放,抑制病理状态下血栓肿块的形成,同时能通过提升血小板内cAMP表达,显著抑制体内血小板的释放、聚集效应,提升患者侧支循环的血液流速,从而改善机体微循环的异常状态^[40]。

3.2.2 抗炎、抗栓、降血脂 在缺血性脑损伤过程中,脑缺血区常伴有急性炎症的发生。作为特异性及敏感性的全身性炎症反应标志物,血清超敏C反应蛋白(high-sensitivity C reactive protein, hsCRP)极具代表价值^[41-42];同时参与促进血栓形成和发展的IL-1 β 表达水平的增高,不仅能够造成血管内皮功能损伤,还可引起凝固活性增强,破坏机体的抗凝机制。现代研究^[43]表明,补阳还五汤可降低血清P-选择素和hsCRP水平,抑制脑组织IL-1 β mRNA、IL-1R1 mRNA、ICAM-1 mRNA的表达,进而降低血小板活性,改善局部循环和抑制炎症反应。KIM K J等^[44]通过采用可引起病理性炎症反应的神经切断与共吸收(NTC)大鼠模型,发现补阳还五汤可显著抑制IL-1 β 的表达,最终起到保护神经组织的功能;同时补阳还五汤能

够防止自然杀伤细胞穿透大脑,减少神经元死亡^[45-46]。另外,作为缺血性脑血管病的独立预测危险因素,血脂水平与血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)表达在血栓形成过程中的作用备受瞩目。已有研究^[47]证实,降低血脂和Hcy水平是补阳还五汤治疗急性缺血性卒中的疗效机制之一。

3.2.3 保护血脑屏障 血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的架构体系主要包括两层紧密连接毛细血管内皮及其间的胞浆。作为中枢神经系统稳定的“护卫军”,BBB有效阻止了各种有害物质通过血液侵袭大脑,所以BBB的损伤无疑是神经血管性疾病发生的重要病理机制之一。在IS炎症反应过程中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可通过降解血管基底膜成分,造成BBB的防护机能破坏^[48]。其通透性改变和脑水肿的发生作为缺血脑损伤的病理现象,势必诱发神经功能发生缺损坏死,直接影响脑损伤疾病的发生发展及预后。因此,保护BBB一直是神经系统疾病治疗的潜在靶点。补阳还五汤可下调气虚血瘀型IS患者血浆及脑组织MMP-3和MMP-9水平的表达^[49],改善脑缺血症状。研究^[50]显示,补阳还五汤可以通过降低小鼠缺血脑组织中MMP-2的活性,抑制脑缺血后脑组织中MMP-2和MMP-9的表达,增加血管内皮细胞标志蛋白vWF的阳性表达量,促进血管新生;同时,电镜观察发现,血管内皮细胞形态相对完整,细胞间隙变宽,连接有序,BBB通透性降低,毛细血管周围水肿减轻。

3.2.4 促血管生成 脑缺血后新血管的生成对促进神经功能恢复具有重要作用。VEGF作为促血管新生的关键基因和重要生长因子,特异性作用于血管内皮细胞上,与神经组织修复密切相关^[51-52]。VEGF及其受体(fetal liver kinase 1, Flk1)的表达上调在促进内皮细胞增殖,诱导生成新血管及建立侧支循环等方面意义重大,在神经血管修复领域一直备受关注。ZHANG Z Q等^[53]研究显示补阳还五汤可增加VEGF表达,并能增加缺血脑区微血管密度,促进神经功能恢复。WU X G等^[54]应用缺血性脑损伤模型的动物实验研究发现,应用补阳还五汤进行预处理可以缓解脑微血管痉挛,提高海马CA1区微血管密度,增加脑血流量,提高组织供血供氧能力,从而通过保护和稳定BBB,减轻缺血再灌注的神经损伤程度。ZHANG Y K等^[55]在IS模型大鼠中通过联合应用补阳还五汤与骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)与单用MSCs比较,发现两种方式均能上调VEGF与Ki-67的表达水平,甚至补阳还五汤的诱导表达能力更强,由此证明补阳还五汤与MSCs在促血管新生中的协同药理机制,为临床治疗提供了新的作用靶点和思路。

4 小结与展望

人体是一个有机整体,分阴阳,类气血。气血作为人体生命运动的基本物质和动力源泉,是脏腑、经络生理与病理的物质基础。补阳还五汤的临床应用多有体现“血气和、气机畅”的经典释义。综上所述,基于气血立论,补阳还五汤对IS的治疗,从“气”而言,可提高脑组织能量代谢、促神经再生、抗自由基损伤、抗兴奋性氨基酸中毒、抗神经细胞自噬凋亡;从“血”而论,补阳还五汤能改善血液流变性、抗炎、抗栓、降血脂、保护血脑屏障、促血管新生。

然而,目前研究尚存在某些问题亟待解决。其一,中医“气血理论”诸多概念与西方科学之间的解析互通尚缺纽带桥梁。尽管它是物质的,既可定性,也予定量,仍存在诸多西方医学的盲区,不便普及,因此更需要加深对中医经典理论与现代医学概念的联合研究,借鉴现代医学检测技术,中西医结合,进行宏观与微观的多角度、广维度辨证。其二,尽管近年来对IS益气活血法的研究颇为广袤,然则重复性突出,临床试验设计的创新性、严谨性均有待提升,大样本、多中心、随机双盲的原则贯彻不够深入。今后的研究应在遵循随机对照和盲法涉及的原则之下,积极建立病证结合动物模型,加强临床和基础研究的高度拟合性,结合现代科学技术,加强对中药新制剂、自拟方药药效机制的深入研究,确定统一、规范的诊疗方案,提升科研水平,努力发掘中医药优势,以期临床IS的治疗提供科学的坚实依据,完善并发展中医理论体系的现代应用。

参考文献

- [1] 谢鸣.方剂学[M].北京:人民卫生出版社,2002:308-309.
- [2] 冯雪枫,李慢中,詹宇,等.补阳还五汤促进缺血大鼠脑组织微结构重塑的作用[J].北京中医药大学学报,2021,44(6):500-509.
- [3] 诸葛陆杰,方燕,金华倩,等.补阳还五汤上调miR-199a-5p表达促进缺血大鼠神经发生和血管生成[J].浙江大学学报(医学版),2020,49(6):687-696.
- [4] 路芳,蒋芦荻,陈艳昆,等.基于神经保护探讨补阳还五汤抗缺血损伤的多靶点作用机制[J].北京中医药大学学报,2016,39(9):744-749.
- [5] 丰哲,邹环球,黄有荣,等.从气血津液学说:空气-血气分析看中西医结合:由抽象到具体认识论的完善过程[J].中国医药指南,2019,17(12):196-197.
- [6] 赵永厚,赵玉萍,于明.神志病之“脏腑—气血—脑神”诊疗思维的构建[J].世界中西医结合杂志,2012,7(4):353-354.
- [7] 盖明辉,杨丽.中风源流探究[J].浙江中医药大学学报,2017,41(4):282-284.
- [8] 周雪,张琦,滕晶.叶天士《临证指南医案》论治厥证经验[J].中医药导报,2021,27(1):118-121.
- [9] 李文娟,王净净,冯慧媛,等.王净净从风、痰、瘀、虚论治中风经验[J].湖南中医杂志,2021,37(2):14-15.
- [10] 刘海亮,朱凯,王中琳.金元医家对中风病因病机与证治概述[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(20):3370-3373.
- [11] 高磊,焦静,隋晓琳,等.李莉主任医师清火调气法论治缺血性中风急性期思想探讨[J].中国中医急症,2019,28(7):1279-1280,1285.
- [12] 张楚楠.从王清任到唐宗海:由心脑神明论看早期中西医汇通[D].广州:广东省社会科学院,2020.
- [13] 马小晴,郎丰龙,赵爽,等.基于Wnt/ β -catenin信号通路益气活血法对局灶性脑缺血再灌注大鼠的脑保护作用及机制研究[J].中医药导报,2021,27(11):30-34,40.

- [14] LI J H, LIU A J, LI H Q, et al. Buyang Huanwu Decoction for healthcare: Evidence-based theoretical interpretations of treating different diseases with the same method and target of vascularity[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014,2014:506783.
- [15] 董志强,陈延,向庆伟.基于NLRP3炎性小体研究补阳还五汤对脑低灌注大鼠的脑保护作用[J].中医药导报,2018,24(24):26-29.
- [16] 郑晓宇,张业昊,宋文婷,等.补阳还五汤对脑缺血后神经血管单元影响的研究进展[J].中国中药杂志,2021,46(20):5226-5232.
- [17] 谭汉添,唐纯志.针刺结合补阳还五汤对全脑缺血大鼠脑能量代谢的影响[J].河南中医,2016,36(9):1528-1530.
- [18] 饶晓,汤轶波,潘彦舒,等.补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血损伤血脑屏障的影响[J].中国中医药信息杂志,2014,21(6):49-52.
- [19] HUANG L, ZHANG L. Neural stem cell therapies and hypoxic-ischemic brain injury[J]. Prog Neurobiol,2019,173:1-17.
- [20] RHIM T, LEE M. Targeted delivery of growth factors in ischemic stroke animal models [J]. Expert Opin Drug Deliv,2016,13(5):709-723.
- [21] GAO J F, LÜ F H, HOSPITAL C Z T A, et al. Effects of Buyang Huanwu Decoction on cell proliferation and differentiation in the hippocampal dentate gyrus of aged rats following cerebral ischemia/reperfusion[J]. Neural Regen Res,2009,4(5):390-395.
- [22] SHEN J, ZHU Y, YU H, et al. Buyang Huanwu Decoction increases angiopoietin-1 expression and promotes angiogenesis and functional outcome after focal cerebral ischemia[J]. J Zhejiang Univ Sci B,2014,15(3):272-280.
- [23] 朱立华,蔡光先.补阳还五汤促脑缺血后中晚期神经再生的蛋白质组研究[J].湖南中医杂志,2013,29(8):121-124.
- [24] 梁逸仙,周光辉,廖仲波,等.补阳还五汤对大鼠全脑缺血再灌注L型Ca²⁺通道平均开放时间的影响[J].中国医药导报,2019,16(16):13-16.
- [25] 邵乐,夏相宜,王宇红,等.补阳还五汤精简方对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(2):163-167.
- [26] 刘梅,李小刚,谭华.大鼠脑缺血时脑组织NO含量的变化[J].现代临床医学,2012,38(1):28-30.
- [27] ÁNGEL C, ULRICH D, XABIER U, et al. Neuroprotection in acute stroke: Targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation[J]. Lancet Neurol, 2016,15(8):869-881.
- [28] ZHAO L D, WANG J H, JIN G R. Neuroprotective effect of Buyang Huanwu Decoction against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats-Time window and mechanism[J]. J Ethnopharmacol,2012,140(2):339-344.
- [29] WEI K, WANG P, MIAO C Y. A double-edged sword with therapeutic potential: An updated role of autophagy in ischemic cerebral injury[J]. CNS Neurosci Ther, 2012,18(11):879-886.
- [30] 周胜强,易健,周赛男,等.补阳还五汤对局灶性脑缺血小鼠半暗带细胞自噬水平的影响[J].湖南中医杂志,2017,33(2):119-123.
- [31] PATEL P, YAVAGAL D, KHANDELWAL P. Hyperacute management of ischemic strokes: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol,2020,75(15):1844-1856.
- [32] 任岩,曹余恒,李杰萍.补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注损伤后神经细胞凋亡和Caspase-3基因表达的影响[J].中国医学创新,2014,11(13):16-18.
- [33] 钟芳芳,吴承龙,孙新芳,等.补阳还五汤联合依达拉奉对脑缺血再灌注损伤小鼠神经细胞线粒体凋亡途径的影响[J].中华全科医学,2016,14(11):1844-1847.
- [34] 张琪,张秋霞,王蕾,等.补阳还五汤联合丰富环境对血管痴呆大鼠凋亡相关蛋白Fas,Bax,Caspase-3表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(15):149-154.
- [35] 陈瑞芬,邓常青,陈北阳,等.补阳还五汤四类有效部位对大鼠脑缺血再灌注后Caspase表达的作用[J].中医药导报,2009,15(6):4-8.
- [36] 刘建勋,陈进成,郭浩,等.气血交互于脉的理论基础与实践[J].中医杂志,2020,61(2):98-102.
- [37] CUI H J, YANG A L, ZHOU H J, et al. Buyang Huanwu Decoction promotes angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-2 activation through the PI3K/Akt pathway in a mouse model of intracerebral hemorrhage[J]. BMC Complement Altern Med,2015,15:91.
- [38] 马飞,陈涛,邓益东,等.补阳还五汤联合依达拉奉对缺血性脑卒中患者血液流变学及神经功能的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(12):2824-2826.
- [39] 林森.补阳还五汤对慢性脑缺血患者脑血流及血液流变学的影响[J].实用中医内科杂志,2012,26(7):38-39.
- [40] 李莲英,李爱民,黎胜驹.补阳还五汤治疗缺血性脑卒中(气虚血瘀型)的临床疗效[J].光明中医,2017,32(9):1299-1300.
- [41] 叶祖峰,谢小武,张莲秀,等.急性缺血性脑卒中患者尿酸和高敏C反应蛋白检测的临床意义[J].中南医学科学杂志,2012,40(6):591-593.
- [42] 吴强,吕晓影,张乐国.血浆脂蛋白相关磷脂酶A₂、超敏C反应蛋白联合载脂蛋白E检测在脑梗死诊断中的应用价值[J].中南医学科学杂志,2019,47(1):40-43.
- [43] 叶青.补阳还五汤加减治疗急性脑梗死的临床观察[J].心脑血管病防治,2013,13(2):155-157.
- [44] KIM K J, HWANG J, PARK J Y, et al. Augmented

- Buyang Huanwu Decoction facilitates axonal regeneration after peripheral nerve transection through the regulation of inflammatory cytokine production[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020,260:113063.
- [45] GAN Y, LIU Q, WU W, et al. Ischemic neurons recruit natural killer cells that accelerate brain infarction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,111(7):2704-2709.
- [46] ZHANG Y, GAO Z M, WANG D D, et al. Accumulation of natural killer cells in ischemic brain tissues and the chemotactic effect of IP-10[J]. *J Neuroinflammation*, 2014,11:79.
- [47] 袁磊,杨进平,闻瑛,等.补阳还五汤治疗缺血性中风恢复期(气虚血瘀)的临床疗效及对Hcy影响的临床研究[J].*中华中医药学刊*,2016,34(1):195-197.
- [48] KIMURA-OHBA S, YANG Y. Oxidative DNA damage mediated by intranuclear MMP activity is associated with neuronal apoptosis in ischemic stroke[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016,2016:6927328.
- [49] 蓝艳.补阳还五汤对气虚血瘀型缺血性脑卒中患者血浆基质金属蛋白酶影响[J].*福建中医药*,2013,44(1):21-22.
- [50] 王新高,童萼塘,孙圣刚.补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注损伤后血脑屏障的影响[J].*中国动脉硬化杂志*,2005,13(5):579-582.
- [51] ZHENG X W, SHAN C S, XU Q Q, et al. Buyang Huanwu Decoction targets SIRT1/VEGF pathway to promote angiogenesis after cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Neurosci*, 2018,12:911.
- [52] KUDO H, TAKEICHI O, HATORI K, et al. A potential role for the silent information regulator 2 homologue 1 (SIRT1) in periapical periodontitis[J]. *Int Endod J*, 2018,51(7):747-757.
- [53] ZHANG Z Q, SONG J Y, JIA Y Q, et al. Buyanghuanwu Decoction promotes angiogenesis after cerebral ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of brain tissue repair[J]. *Neural Regen Res*, 2016,11(3):435-440.
- [54] WU X G, LI Y X, LIU H X, et al. Microvessel changes in the gerbil hippocampus after cerebral ischemia and reperfusion by Buyang Huanwu Decoction pretreatment[J]. *Neural Regen Res*, 2011,6(9):656-660.
- [55] ZHANG Y K, HAN X Y, CHE Z Y. Effects of Buyang Huanwu Tang combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on the expression of VEGF and ki-67 in the brain tissue of the cerebral ischemia-reperfusion model rat[J]. *J Tradit Chin Med*, 2010,30(4):278-282.
- (收稿日期:2022-09-26 编辑:刘颖)
-
- (上接第98页) cardiotoxicity[J]. *Exp Ther Med*, 2018,16(4):3333-3344.
- [47] 姜茜茜,张敬美,薛思明,等.丹参酮 I 基于Akt-Nrf2抗氧化通路减轻多柔比星诱导的心脏毒性[J].*药学学报*, 2022,57(10):3077-3085.
- [48] UNGVARI Z, BAGI Z, FEHER A, et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010,299(1):H18-H24.
- [49] HU Z Q, XIONG Y, HAN X F, et al. Acute mechanical stretch promotes eNOS activation in venous endothelial cells mainly via PKA and Akt pathways[J]. *PLoS One*, 2013,8(8):e71359.
- [50] KIDA Y, GOLIGORSKY M S. Sirtuins, cell senescence, and vascular aging[J]. *Can J Cardiol*, 2016,32(5):634-641.
- [51] 吴思思,蒋维.Sirt1和Sirt3在阿霉素诱导的心脏损伤中的作用[J].*生命科学*, 2019,31(7):665-670.
- [52] SU S, LI Q, LIU Y, et al. Sesamin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity: Involvement of Sirt1 and Mn-SOD pathway[J]. *Toxicol Lett*, 2014,224(2):257-263.
- [53] HIRSCHENSON J, MELGAR-BERMUDEZ E, MAILLOUX R J. The uncoupling proteins: A systematic review on the mechanism used in the prevention of oxidative stress[J]. *Antioxidants*, 2022,11(2):322.
- [54] 梁宝璐,荆黎,彭双清.金属硫蛋白间接调控线粒体解偶联蛋白3抵抗阿霉素心肌毒性的作用机制研究[J].*毒理学杂志*, 2022,36(3):218-223,230.
- [55] LI L, NI J Y, LI M, et al. Ginsenoside Rg3 micelles mitigate doxorubicin-induced cardiotoxicity and enhance its anticancer efficacy[J]. *Drug Deliv*, 2017,24(1):1617-1630.
- [56] 陆文强.异甘草素通过调节UCP2对抗阿霉素所致心脏毒性[D].杭州:浙江大学,2021.
- [57] ZACZEK A, JÓŹWIĄK P, KRZEŚLAK A. Participation of BMI-1 protein in cancer[J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2017,71.
- [58] CHEN Y J, WANG L, LIU T J, et al. Inhibitory effects of Panax ginseng glycoproteins in models of doxorubicin-induced cardiac toxicity in vivo and in vitro[J]. *Food Funct*, 2021,12(21):10862-10874.
- (收稿日期:2023-01-01 编辑:刘颖)