

水蛭治疗脑卒中的作用机制研究进展

徐寒莹¹, 张冬梅², 卢靖², 崔雅斌², 吴雷¹, 陈助明¹, 金子淇¹, 吕志国², 徐鹏²,
张艺缤², 兰天野^{2*}, 王健^{2*}

(1. 长春中医药大学, 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属医院, 长春 130021)

[摘要] 脑卒中是最常见的脑血管疾病之一,包括出血性和缺血性2种类型。从现代医学角度,脑卒中是由于脑血管损伤或栓塞引发的血液循环障碍;从中医学角度分析该病病机主要是由于气血逆乱,上犯于脑,从而导致血溢脉外或脑络痹阻。“瘀”是贯穿于脑卒中全程的病理因素,活血化瘀法也是长久以来脑卒中的核心治法。水蛭作为传统的虫类药物,具有较好的破血化瘀之效。现代药理学研究证实,水蛭中含有的抗凝组分在缺血性卒中血栓溶解、出血性卒中后血肿吸收等方面有巨大优势。水蛭及其相关制剂已被证实可通过抗凝、抗栓、保护血管内皮等途径发挥抗脑卒中作用,并广泛应用于该病治疗。该文将基于水蛭的主要活性成分及其具备的化瘀特性探讨其治疗脑卒中的理论基础及研究现状,总结水蛭相关的常用复方、制剂的研究现状,旨在为水蛭参与脑卒中的治疗提供参考。

[关键词] 水蛭; 脑卒中; 缺血性卒中; 出血性卒中; 水蛭素

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R743.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)18-0209-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230843

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230705.1752.006>

[网络出版日期] 2023-07-06 10:56:53

Mechanism of Hirudo in Treatment of Stroke: A Review

XU Hanying¹, ZHANG Dongmei², LU Jing², CUI Yabin², WU Lei¹, CHEN Zhuming¹, JIN Ziqi¹,
LYU Zhiguo², XU Peng², ZHANG Yibin², LAN Tianye^{2*}, WANG Jian^{2*}

(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2. The Affiliated Hospital to Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, China)

[Abstract] Stroke is one of the most common cerebrovascular diseases, including hemorrhagic stroke and ischemic stroke. From a modern medical perspective, stroke is caused by cerebrovascular damage or embolism leading to impaired blood circulation. From the traditional Chinese medicine (TCM) perspective, the pathogenesis of this disease is mainly due to the disorder of Qi and blood, which ascend to the brain, causing either blood extravasation or blockage of brain collaterals. Stasis is a pathological factor that runs throughout the entire course of stroke, and the method of promoting blood circulation and resolving stasis has been a core treatment for stroke for a long time. Hirudo, as a traditional insect drug, has shown good effects in promoting blood circulation and resolving stasis. Modern pharmacological research has confirmed that Hirudo contains anticoagulant components, which provide significant advantages in dissolving thrombi in ischemic stroke and facilitating hematoma absorption in hemorrhagic stroke. Hirudo and its related preparations have been proven to exert an anti-stroke effect through anticoagulation, anti-thrombosis, and protection of vascular endothelium. As a

[收稿日期] 2023-04-12

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(8207152160);国家重点研发计划项目(2019YFC1709902);国家中医药管理局项目(2019XZZX-NB005);吉林省科技发展计划项目(20210303004SF);吉林省自然科学基金项目(20200201542JC)

[第一作者] 徐寒莹,在读博士,从事中医药防治脑血管疾病研究,E-mail:421006829@qq.com

[通信作者] *王健,博士,主任医师,从事中医药防治脑血管疾病研究,E-mail:jian-w222@163.com;

*兰天野,博士,主任医师,从事中医药防治脑血管疾病研究,E-mail:lantianye-x@163.com

result, they have been widely used in the treatment of stroke. This article explored the theoretical basis and research status of using *Hirudo* for treating stroke based on its main active components and hemostatic properties and summarized the current research status of commonly used *Hirudo*-based formulations and preparations, aiming to provide references for the involvement of *Hirudo* in stroke treatment.

[Keywords] *Hirudo*; stroke; ischemic stroke; hemorrhagic stroke; hirudin

脑卒中是最常见的脑血管疾病之一,是我国首位疾病死亡原因^[1],也是目前我国伤残调整寿命年最高的疾病^[2]。相较于全球其他地区,我国脑卒中发病率与患病率始终处于上升趋势^[3-4]。随着人口老龄化及卒中相关危险因素患病率的持续走高,我国卒中负担将进一步加剧。脑卒中主要包括出血性和缺血性2种类型,从中医学角度,两者均是以气血运行紊乱以致脑之脉络损伤为基础,若血溢脉外则为出血,若气血运行不畅,脑脉痹阻则为梗死,“瘀”是贯穿于脑卒中全程的病理因素,也是引发病情在短期内发生显著变化的关键因素,因此活血化瘀法成为了脑卒中治疗中的关键治疗思路。

目前2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)收录的中药水蛭来源于水蛭科动物蚂蟥 *Whitmania pigra*、水蛭 *Hirudo nipponica* 或柳叶蚂蟥 *W. acranulata* 的干燥全体,属于虫类中药,具有破血、逐瘀、通经之效,也是临床用于治疗血管性疾病、栓塞性疾病的代表药物。现代药理学研究证实,水蛭及其相关制剂在抗凝、抗血栓、保护血管内皮等方面显示出巨大优势,其所含的抗凝组分水蛭素被视为是目前最有效的天然抗凝剂,现已广泛应用于中枢神经系统及其他血管疾病的治疗,取得良好的治疗效果。本文将从水蛭所含主要活性成分的药理性质及水蛭活血化瘀特性的角度,探讨水蛭治疗缺血性卒中、出血性卒中的理论基础及研究现状,同时简要总结现有水蛭相关的中成药、制剂并概括其研究现状,旨在为水蛭参与脑卒中的治疗提供参考。

1 水蛭概述

1.1 中药水蛭 水蛭首载于《神农本草经》,书中言其“主逐恶血,瘀血,月闭,破血逐瘀,无子,利水道”,为破逐瘀血之要药。水蛭栖生于沼泽、池塘等水域,游行敏捷,故可利水道以通经,因其以吸入浮游软体生物、人畜血液为食,故可消除诸败血结滞。水蛭在我国已有数千年的应用历史,而《伤寒杂病论》中对水蛭的应用,使得本品在内科疾病治疗中的地位一跃而升。相较于虻虫、土鳖虫等其他虫类活血药,水蛭逐瘀之性力缓而持久。《本草经百种

录》言:“水蛭……迟缓则生血不伤,善入则坚积易破,借其力以攻积久之滞,自有利而无害也”。在内科疾病治疗中水蛭以炮制后内服为主。汉代《金匱玉函经》中首载水蛭的炮制方法为“熬去子杵碎”,而后逐渐出现了煎、炒、煨、焙干等法,目前临床中多应用滑石粉烫制水蛭。炮制水蛭的目的主要有二,一可降低毒性,二可矫臭去腥,炮制后虫体脆软,便于粉碎入药。水蛭的活体疗法也被应用于诸多外科疾病的治疗中。《本草拾遗》载:“赤白丹肿……以水蛭十余条,令啗病处,取皮皱肉白为效”,此法主要赖于水蛭喜食血液的特性,可吸食疮痈处的腐肉恶血。本品多以虫体入汤剂,或研末入丸散、胶囊剂为主要入药形式。《中国药典》规定水蛭用量为1.5~3 g,研末用量在0.3~0.5 g为宜,但考虑入药形式、主治病证、炮制方法、药物配伍等因素,其实际用量仍应差异化讨论。在抵当汤(水蛭30条,约108 g)、大黄蛰虫丸(水蛭百枚,约360 g)、抵当丸(水蛭20条,约72 g)中水蛭用量较大,然而随着现代医家对水蛭出血不良反应认识的不断深入,其用量更为考究。目前医案报道中汤剂用量介于1~30 g,多数集中在3~10 g,研末用量则集中在0.3~9 g以内^[5]。数据统计显示,水蛭是国医大师治疗中风病应用频次最多的活血药物,其治疗剂量窗为1~20 g,常用剂量范围在3~7.9 g,入药方式多为研末冲服或入胶囊剂^[6]。

1.2 水蛭的核心活性成分——水蛭素 水蛭素是水蛭中研究最为广泛的大分子多肽。早在1884年,MARKWARDT^[7]已发现水蛭中含有一种具有抗凝活性的物质,在20世纪初将这种抗凝物质命名为水蛭素(hirudin),然而当时人们对于水蛭素化学成分与抗凝作用机制尚未探明,直至20世纪50年代研究者在医用水蛭咽周腺中分离出了水蛭素,对水蛭素进行了纯度分析,并对其纯化和标准化不断改进与完善。

水蛭素是包含65或66个氨基酸残基的多肽结构,相对分子质量约7 000 Da。水蛭素与凝血酶可在不依赖其他辅因子的情况下,按1:1比例紧密结合形成非共价复合物从而使凝血酶失活,具备较好的抗凝效力,是目前已知最有效的天然凝血酶抑制

剂。水蛭素与凝血酶的高亲和力(K_i :10~100 fmol)与其自身结构密切相关,水蛭素的N端包含三对二硫键(Cys6-Cys614, Cys16-Cys28, Cys22-Cys39),是由肽链聚集缠绕形成的核心环态结构,具有疏水性,C端富含酸性氨基酸,具有亲水性。C端与凝血酶的非催化位点结合,启动复合物形成,肽链中部的Pro-Lys-Pro三肽段特殊结构使其不被一般蛋白酶所降解,增强了复合物稳定性,也可引导水蛭素分子以正确顺序与凝血酶分子结合。C端上酸性氨基酸残基与凝血酶特异性结合可阻止凝血酶与纤维蛋白原识别位点结合,抑制纤维蛋白原激活,产生抗凝作用^[8]。同时,水蛭素N端识别凝血酶催化位点并与之结合,抑制凝血酶的催化作用。随着对水蛭素需求的扩大及基因工程的快速发展,人工合成的重组水蛭素逐渐走进大众视野,相较于天然水蛭素,重组水蛭素63位点的酪氨酸残基未被硫酸化,其余生物活性无明显变化。

水蛭素的热稳定性较差,高温炮制会导致其被大量灭活,然而研究显示经过水提取、干燥等高温处理后的水蛭提取组分仍具有较好的抗凝活性;此外,水蛭素主要存在于吸血水蛭的唾液腺中,非吸血水蛭中尚未发现水蛭素,且水蛭素作为大分子口服后会在胃肠道被降解为小分子物质,这也在一定程度上破坏了水蛭素的结构,减弱其抗凝活性,故可知水蛭生品和炮制品体现出的较强药理活性也许并非全部归功于水蛭素^[9-11]。

1.3 水蛭中的其他活性成分 Antistasin(ATS)是从墨西哥水蛭*Haementaria officinalis*唾液腺中分离出的多肽物质,由119个氨基酸组成,其是水蛭中被发现的第一个凝血因子Xa(fXa)抑制剂^[12]。ATS的N末端域包含fXa反应位点,可选择性与fXa紧密结合,体现出良好的抗凝活性,并显示出剂量依赖性,研究者也在昆虫杆状病毒宿主-载体系统中制备出重组ATS。虽然在动物实验中ATS显示出优于肝素的抗凝作用,因前者具有强免疫原性,故其临床开发并未得到大力推进。此外,Ghilanten、Therostasin等也同为fXa抑制剂被熟知。Hirustasin为55个氨基酸组成的蛋白质,为来源于水蛭的组织激肽释放酶抑制剂,其对fXa无抑制作用。除水蛭素,水蛭中含有其他蛋白多肽类大分子物质及嘌呤类、糖脂类、羧酸酯类、游离氨基酸、多种微量元素^[13]。

2 从“瘀”论治脑卒中的理论基础

2.1 缺血性卒中血栓形成与瘀血 在中医理论中,

缺血性卒中是因气血运行不畅,脑络痹阻引发,瘀是诱发脉络痹阻的原因,即为现代医学中的“血栓”。血栓形成是缺血性卒中的核心病理环节,血栓闭塞血管以致管腔不通,导致脑组织缺血缺氧引发神经细胞损伤坏死。血栓由纤维蛋白和血小板组成,以凝血酶生成、血小板聚集、纤维蛋白形成为核心环节。长久以来,人们对于凝血的认识基于内源性和外源性途径搭建的“凝血瀑布学说”。内源性途径主要依赖于血源性fXII作为启动因子,带负电荷的内皮下胶原与fXII在激肽释放酶、高分子量激肽原参与下经过表面激活后活化为fXIIa,通过fXI、fIX、fVIII依次活化,最终fVIIIa激活fX活化为fXa。外源性途径中,血管损伤后释放出组织因子(TF)与fVIIa、 Ca^{2+} 结合形成fVIIa-TF复合物,该复合物激活fX活化为fXa。经内源或外源途径形成的fXa与fVa在细胞膜上形成fXa-fVa凝血酶原激活物,并将凝血酶原裂解为凝血酶。血小板是凝血过程中关键的促凝剂,血小板可直接激活fXI,并经过下游反应得到fXa。fXa与fVa结合后,依托fXa-fVa复合物进一步加速凝血酶生成。凝血酶将纤维蛋白原分裂成纤维蛋白单体,并交联成纤维蛋白。纤维蛋白形成使得黏附于血管破损处的血小板更加牢固,并吸引更多循环血液中的血小板聚集^[14]。应用重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓是目前急性缺血性卒中的首选治疗方法,其作用机制是将血凝块中的纤维蛋白降解为可溶性产物,这与中医学理论中的破血化瘀的治疗思想高度一致。引发卒中之“瘀”在中医理论中具有广泛含义,并不局限于“瘀血”,也包括由“瘀血”而进一步发展形成的“瘀毒”“痰瘀”等瘀浊实邪,这与加速血栓形成的粥样硬化斑块、血小板聚集具有相似之处^[15],目前应用于缺血性卒中一级、二级预防的阿司匹林、他汀类药物也主要从抗血小板聚集、降脂、稳定斑块等角度防止血栓形成。由此可见围绕“瘀”论治缺血性卒中一方面可直接加速其血栓溶解,另一方面可间接延缓其血栓形成过程。

2.2 出血后血肿形成与瘀血 《血证论》言:“离经之血,虽清血鲜,亦是瘀血。”在中医理论中,脑出血后形成的血肿被视为“瘀”,即为急需消散的“离经之血”,此时需用水蛭、虻虫等峻猛之药破血逐瘀,使得瘀去新生,气血畅通。近现代诸多中医研究者也普遍倡导“瘀”是贯穿于脑出血全程的关键因素并提出相应治疗策略。王永炎院士在继承“治风先治血,血行风自灭”理论基础上,主张将活血化

瘀法应用于中风病的治疗,以化痰通腑法治疗在中风急性期的痰热腑实征象^[16-17]。首届国医大师任继学提出以抵当汤为核心处方的破血化瘀法治疗脑出血急性期,并通过开展多项临床与基础研究证明了破血化瘀法在改善脑出血症状、降低神经功能缺损程度、促进血肿吸收等方面具有突出疗效^[18]。首届国医大师周仲瑛倡导瘀热病机学说,提出“瘀热阻窍”是脑出血急性期核心病机,主张以凉血通瘀法治疗,在犀角地黄汤与桃核承气汤的基础上创制凉血通瘀方,使得血凉则火热能平,瘀散则络脉畅通,不止血而血自止^[19]。“瘀”是脑出血急性期脑组织水肿的关键原因。《血证论》言:“血积既久,亦能化为痰水”,若详叙“瘀阻水停”机制,可为血中之清液从细胞中析出储于组织间隙,而血中之有形成分则聚集一处,协同化毒。因此,对于脑出血急性期的治疗更应注重“瘀”与“水”的消散。

活血化瘀法可以显著减少急性脑出血患者的血肿体积,并有更少的不良反应^[20]。脑出血会激活凝血级联反应导致血液中凝血酶原裂解释放大量凝血酶,进而调控多种细胞信号通路参与介导脑损伤^[21]。凝血酶对脑损伤的影响具有二分化,低浓度凝血酶具有神经保护作用,高浓度凝血酶则损害神经细胞^[22]。在脑出血后1 h就可观察到出血脑组织周围凝血酶活性显著增加^[23]。活化的凝血酶可诱导趋化因子和黏附分子表达,加速血肿周围的炎症细胞浸润^[24]。此外,凝血酶可以上调血红素加氧酶-1(HO-1)和转铁蛋白(Tf)/转铁蛋白受体(TfR)系统,促进细胞铁摄取^[25],铁也会加剧凝血酶神经毒性及其诱导的脑水肿^[26]。因此,从出血后凝血级联反应激活、铁沉积等角度也可印证活血化瘀法治疗脑出血的合理性。

3 水蛭在脑卒中治疗中的应用

3.1 水蛭参与缺血性卒中治疗 通过反向药效团匹配方法结合抗凝血、抗血栓药物靶点分析发现水蛭可通过作用于纤维蛋白原、纤溶酶原、凝血酶原、尿激酶型纤溶酶原激活剂和fX共5个关键靶点发挥活血化瘀作用,并通过京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析筛选出补体和凝血级联反应、血小板活化、血管内皮生长因子信号转导及灶性黏附4条水蛭作用于抗凝、抗血栓的代谢通路^[27]。水蛭中的抗凝组分等不仅抗凝活性高且基本无药理毒性,在发挥抗凝血、抗血栓作用的基础上,亦并未增加出血的风险,同时可通过抗炎等途径改善实验动物的神经损伤^[10,28],可见水蛭及其含有的抗凝、抗栓

成分也许可以成为溶栓药物的优势替代选择。

急性脑缺血损伤大鼠在应用水蛭颗粒后,其血流变高、中、低切变率下的全血黏度、血浆黏度有明显的改善,作用效果与西药曲克芦丁相当^[29]。将单纯常规治疗与常规治疗分别联用3种水蛭单方制剂治疗缺血性脑血管病进行Meta分析^[30],结果显示水蛭单方制剂联合常规治疗可有效改善缺血性脑血管病患者临床有效率,并具备较高的安全性。抗凝治疗是房颤相关心源性栓塞的主要治疗策略,华法林是最具代表性的口服抗凝剂,其疗效已在国内外获得肯定,然而在用药过程中需频繁检测国际标准化比值以监控用药效果。一项多中心、前瞻性研究对非瓣膜性心房颤动引起心源性栓塞后14 d的卒中患者分别给予水蛭素联合阿司匹林治疗与华法林治疗^[31],虽然两组在卒中复发率、疗效上无明显差异,但伴随时间推移以水蛭素为主要成分的脉血康胶囊联合阿司匹林组的复合安全事件(脑出血、其他出血或死亡)显著低于华法林组,可见水蛭素在栓塞事件二级预防中展现出的巨大潜力。据报道,水蛭提取物可通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路,有效减少脑缺血再灌注小鼠半暗带的神经元损伤与细胞凋亡^[32],局灶脑内予水蛭素可以缩小脑缺血模型小鼠脑梗死面积,调节梗死后小胶质细胞极化以抑制神经炎症。生理条件下,水蛭中的水蛭素作为大分子多肽不能穿过血脑屏障(BBB),但卒中发生时BBB已然受损,缺血缺氧环境也可激活凝血酶,后者通过诱导内质网中Ca²⁺释放、线粒体活性氧生成、激活基质金属蛋白酶等途径从受损BBB进入大脑发挥作用^[33]。

3.2 水蛭参与出血性卒中治疗 脑出血后脑损伤被大致划分成2个主要阶段,先是因脑实质内血液的快速积聚和占位效应造成的原发性损伤,其次是在血肿形成基础上由炎症、细胞增殖抑制等多种病理途径介导的继发性脑损伤^[34]。血液被释放入脑实质形成血肿时,血凝块如同吸水的海绵,会加剧占位效应,血肿大小也被视为是评价神经功能恶化程度关键量化指标^[35-36],而凝血级联反应(特别是凝血酶形成)在血肿形成与扩大过程中发挥了重要作用^[24,37]。

以水蛭为代表的虫类药是逐瘀、通利水道的利器,对于脑出血后的血肿形成、脑水肿具有良好的治疗效果。中医的优势在于通过配伍关系调整整体方剂的功效走向,这也成为了中医在脑出血治疗中平衡“活血”与“止血”的重要突破口。国医大师张学文治疗出血性中风急性期伴有脑水肿时则将

水蛭与三七粉配伍以行血止血、祛瘀生新^[38];国医大师任继学常将水蛭与升降散相和用以治疗出血性中风急性期以破瘀、泻热、醒神^[18]。许多中药制剂/复方制剂中都加入了水蛭或其提取成分以增强化瘀效果^[39-41]。水蛭含有的水蛭素A、颗粒体蛋白、羧肽酶A抑制剂、透明质酸酶、腺苷、色氨酸可能是水蛭在脑出血治疗中发挥作用的核心成分,以上成分可通过抗凝、抗炎、组织修复等途径对出血后神经损伤发挥积极作用^[42]。脑出血后较高的凝血酶水平具有神经毒性。水蛭素可显著抑制脑出血小鼠模型24 h后脑损伤和神经元死亡^[43]。凝血酶可激活基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9等,降解细胞外基质,破坏BBB^[44]。相较于其他MMPs成员,MMP-9与人类脑出血关联密切,其对血肿周围水肿贡献更大^[45]。脑出血大鼠MMP-9水平在出血后12~24 h后开始显著增加,而进行凝血酶和水蛭素共注射的大鼠,其皮质和基底节区的MMP-9高表达几乎被完全抑制^[46]。循环的纤维蛋白原水平被视为是出血性疾病面临较差预后的预测指标^[47],纤维蛋白原转化成为纤维蛋白后成为了BBB损伤的关键制造者,其可通过激活小胶质细胞分泌细胞因子和招募白细胞以加剧神经炎症。据报道^[48],小鼠脑出血后7 d左右就可观察到纤维蛋白原显著增高,在出血后的第7~28天予脑出血小鼠水蛭素可显著改善其神经功能,并可降低小鼠脑组织中的白细胞水平,可见水蛭素在抑制纤维蛋白原转化的同时也减轻了出血后的神经炎症。

4 水蛭相关中药复方、制剂现状

对目前用于脑卒中治疗的水蛭制剂进行整理后发现(表1),水蛭制剂主要围绕益气化瘀、活血化痰、补肾活血、息风化痰活血功效展开,其中水蛭-黄芪、水蛭-川芎、水蛭-大黄是水蛭制剂中出现的高频药对^[49]。水蛭-黄芪药对常用于治疗中风恢复期,此阶段患者以气血亏虚为主,黄芪益气,水蛭化瘀,两者合用既增强化瘀之力,也可避免水蛭破血耗损正气,同时亦配伍当归、丹参等养血活血之品,以及桑寄生、杜仲等补肾益气之品,此类制剂以益气养血为主,化瘀之力稍弱。瘀、热是中风急性期的治疗重点,因此川芎、全蝎、地龙等破瘀力强的药物多与水蛭合用。大黄兼具通经、通腑之效,常用于中风急性期出现的热结肠腑;对于神志障碍者,可适当加入冰片、麝香等醒神开窍之品;此类制剂以破血逐瘀、豁痰开窍为主,调补力弱,故体虚患者应控制用药周期。

现有水蛭制剂多应用于缺血性中风-中经络的治疗,尤以恢复期更为常见,表1中仅有中风安口服液、脑血疏口服液、五味通栓口服液、豨虻络达胶囊、疏血通注射液在其主治病证中明确了可用于急性期治疗,可见目前可明确用于卒中急性期的水蛭制剂/中成药相对有限。脑心通胶囊由补阳还五汤化裁而来,具有益气活血,化瘀通络之效。基于网络药理学技术可从脑心通胶囊中筛选出65个与缺血性卒中的潜在作用靶点,以及肿瘤坏死因子、脂质和动脉粥样硬化、环磷酸腺苷等103条作用通路^[50]。此外,脑心通胶囊还可通过调节Toll样受体信号通路及相关蛋白有效抑制脑缺血大鼠心肌细胞凋亡,改善心肌酶水平,发挥脑心同治的作用^[51]。龙生蛭胶囊具有补气活血,逐瘀通络之效。研究显示^[52]炎症、营养因子、T细胞调节等相关通路可能是龙生蛭胶囊改善脑卒中的关键调节通路。此外,研究者也对龙生蛭胶囊所含不同功效的药对进行了深入挖掘,化瘀药对(桃仁-红花-川芎)主要通过正向调控一氧化碳合酶活性、一氧化氮生物合成、RNA聚合酶Ⅱ转录调节等途径发挥抗卒中作用^[53];补虚药对(黄芪-当归-刺五加)则也被证实可有效改善脑卒中后认知障碍^[54]。疏血通注射液以水蛭和地龙为主要原料,具有活血化瘀之效,是临床治疗缺血性卒中的常用注射剂。疏血通可有效预防栓塞性疾病^[55],对于进展性卒中也有较好的治疗效果^[56],疏血通可通过抗凝和纤溶、降低血液黏度、改善血流动力学、保护脑微血管内皮细胞、促进血管生成等途径发挥神经保护作用^[57]。

表1中仅有脑血疏口服液与脑血康可用于出血性中风的治疗。脑血疏口服液具有益气活血化痰的作用,可有效降低脑出血患者的炎症,缩小血肿面积,改善患者预后^[39]。研究显示,已经进行开颅或微创手术清除血凝块的急性自发性脑出血患者应用脑血疏口服液可显著降低患者血肿体积,减轻脑水肿程度,以改善患者神经功能^[58]。此外,脑血疏口服液可通过核因子E₂相关因子2(Nrf2)/CD163/HO-1通路调节脑出血后M2小胶质细胞的活化,从而加速血肿内血红蛋白的清除和分解^[59]。脑血康是水蛭单方制剂,据报道,脑血康颗粒能明显增加脑出血患者外周血管内皮祖细胞(EPCs)数量,增强EPCs增殖、分化、黏附和迁移能力,加速血管样结构形成^[60]。

在剂型方面,水蛭制剂多以胶囊、丸剂、片剂多见。胶囊、丸剂多以糖作为辅料,一方面可掩盖

表 1 用于治疗脑卒中的水蛭中成药/制剂

Table 1 Traditional Chinese patent medicines and preparations containing Hirudo for treating stroke

证型	药名	组成	功效	与脑卒中相关主治病症
气虚血瘀	脑心通胶囊	水蛭、黄芪、赤芍、丹参、当归、川芎、桃仁、红花、醋乳香、醋没药、鸡血藤、牛膝、桂枝、桑枝、地龙、全蝎	益气活血、化瘀通络	气虚血滞、脉络瘀阻所致中风中经络
	中风安口服液	水蛭、黄芪	益气活血	气虚血瘀型脑血栓急性期
	丹芪偏瘫胶囊	黄芪、水蛭、丹参、赤芍、川芎、当归、红花、土鳖虫、桃仁、人工牛黄、羚羊角、全蝎、远志、石菖蒲	益气活血	气虚血瘀型缺血性中风病中经络恢复期
	复方丹蛭片	黄芪、水蛭、丹参、地龙、川芎	益气通络、活血化瘀	气虚血瘀中风中经络恢复期见气虚血瘀证
	龙生蛭胶囊	黄芪、水蛭、川芎、当归、红花、赤芍、木香、石菖蒲、地龙、桑寄生、桃仁、刺五加浸膏	补气活血、逐瘀通络	动脉硬化性脑梗塞恢复期中医辨证为气虚血瘀型中风中经络
	脑血疏口服液	黄芪、水蛭、牡丹皮、大黄、石菖蒲、川芎、牛膝	益气活血化瘀	气虚血瘀所致中风，出血性中风急性期及恢复早期见气虚血瘀证候
	蛭蛇通络胶囊	黄芪、水蛭、冰片、郁金、石菖蒲、川芎、葛根、红花、丹参、天麻、人参、乌梢蛇	益气活血、息风通络	中风病中经络（轻中度）恢复期气虚血瘀证
	麝香抗栓胶囊	黄芪、水蛭、人工麝香、羚羊角、全蝎、乌梢蛇、三七、僵蚕、川芎、天麻、大黄、红花、胆南星、鸡血藤、赤芍、粉葛、地黄、忍冬藤、当归、络石藤、地龙、稀莪草	通络活血、醒脑散瘀	中风气虚血瘀证
	五味通栓口服液	黄芪、水蛭、川芎、当归、丹参	益气活血、化瘀通络	脑梗塞（急性期）中风中经络气虚血瘀证
	芪蛭通络胶囊	水蛭、黄芪、胆南星、猪牙皂、羌活、肉桂、天麻、全蝎、姜黄、郁金、僵蚕、地龙、土鳖虫、泽兰、红花、制首乌、丹参、鸡血藤、赤芍、毛冬青、川芎、当归、五味子、麦冬、人参、冰片	益气活血通络	中风恢复期后遗症
瘀血阻络	蛭龙血通胶囊	黄芪、水蛭、葛根、赤芍、红花、桃仁、蕲蛇、川芎、三七、地龙、川牛膝	活血祛瘀、益气通络	中风恢复期及后遗症期
	注射用脑心康（冻干）	黄芪、水蛭、人参、灵芝	补气益血、通脉活络	气虚血瘀脑梗塞
	脑栓康复胶囊	三七、葛根、赤芍、红花、稀莪草、血竭、川芎、地龙、水蛭、牛膝	活血化瘀、通经活络	瘀血阻络所致中风、中经络
	麝香心脑通胶囊	丹参、三七、红花、淫羊藿、葛根、郁金、桃仁、川芎、水蛭、冰片、麝香、人参茎叶总皂苷	活血化瘀、开窍止痛	瘀血阻络所致中风、中经络
	抗栓再造丸	红参、黄芪、胆南星、烫穿山甲、人工牛黄、冰片、烫水蛭、人工麝香、丹参、三七、大黄、地龙、苏合香、全蝎、葛根、穿山龙、当归、牛膝、何首乌、乌梢蛇、桃仁、朱砂、红花、土鳖虫、天麻、细辛、威灵仙、草豆蔻、甘草	活血化瘀、舒筋通络、息风镇痉	瘀血阻窍、脉络失养所致中风
	麝香抗栓丸	麝香、羚羊角、三七、天麻、全蝎、乌梢蛇、红花、地黄、大黄、葛根、川芎、僵蚕、水蛭、黄芪、胆南星、地龙、赤芍、当归、稀莪草、忍冬藤、鸡血藤、络石藤	通络活血、醒脑散瘀	中风
	抗栓胶囊	当归尾、丹参、僵蚕、壁虎、土鳖虫、蜈蚣、水蛭、蜂房、地龙、马钱子（制）、麝香、蟾酥（酒制）、甘草、土茯苓、延胡索（醋制）、骨碎补、乌梢蛇、虻虫、穿山甲	活血化瘀、抗栓通脉	对脑血栓有较好的辅助治疗作用
	脑塞通丸	干漆炭、红参、黄芩、牛膝、天花粉、土鳖虫、牡丹皮、大黄、吴茱萸、桃仁、玄明粉、川芎、葶苈子、地龙、列当、地黄、水蛭、肉桂、茯苓、琥珀、朱砂	活血化瘀、通经活络、益气养阴	脑血栓，脑瘀血后遗症
	脑血栓片	红花、当归、水蛭、赤芍、桃仁、川芎、丹参、土鳖虫、羚羊角、牛黄	活血化瘀、醒脑通络、潜阳息风	对因瘀血、肝阳上亢出现的中风先兆和脑血栓具有预防和治疗作用
	脑血康口服液/胶囊/滴丸/片/颗粒/丸	水蛭经加工制成的口服液、胶囊、滴丸剂、糖衣片、颗粒	活血化瘀、破血散结	血瘀中风，高血压脑出血后的脑血肿、脑血栓

续表 1

证型	药名	组成	功效	与脑卒中相关主治病症
	活血通脉胶囊	水蛭经加工制成胶囊	破血逐瘀、活血散瘀、通脉止痛	瘀瘀证
	逐瘀通脉胶囊	水蛭、桃仁、虻虫、大黄	破血逐瘀、通经活络	血瘀证眩晕证
	脉血康胶囊	水蛭经适宜的加工制成的胶囊	破血逐瘀、通脉止痛	血瘀证经闭,跌打损伤,症瘕痞块
	稀蛭络达胶囊	稀莪草、水蛭、姜半夏、秦艽、天麻、土鳖虫、三七、川芎、红花、冰片	化痰活血、息风通络	缺血性中风中经络急性期,风痰瘀痹阻脉络
	脑塞安胶囊	水蛭、虻虫、大黄、桃仁	破血祛瘀、通经透络	动脉粥样硬化性脑梗死恢复期中医辨证为中风中经络血瘀证者
	疏血通注射液	水蛭、地龙	活血化瘀、通经活络	瘀血阻络所致的中风中经络急性期
肾虚血瘀	杜蛭丸	杜仲、当归、地黄、巴戟天、水蛭、白薇、淫羊藿、赤芍、石菖蒲、黄芪、益母草、伸筋草	补肾益气活血	气虚血瘀证缺血性中风病中经络恢复期
	培元通脑胶囊	制首乌、熟地黄、天冬、醋龟甲、鹿茸、酒苡蓉、肉桂、赤芍、全蝎、烫水蛭、地龙、炒山楂、茯苓、炙甘草	益肾填精、息风通络	缺血性中风中经络恢复期见肾元亏虚,瘀血阻络证候
风痰瘀阻	天丹通络胶囊/片	川芎、稀莪草、丹参、水蛭、天麻、槐花、石菖蒲、人工牛黄、黄芪、牛膝	活血通络、息风化痰	中风中经络,风痰瘀血痹阻脉络证;脑梗死急性期、恢复早期见风痰瘀血痹阻脉络证
	稀莪通栓丸/胶囊	稀莪草、胆南星、清半夏、酒当归、天麻、秦艽、川芎、三七、桃仁、水蛭、红花、冰片、人工麝香	活血化瘀、祛风化痰、舒筋活络、醒脑开窍	缺血性中风中经络,风痰痹阻脉络

水蛭的腥臭气味,易于患者服用;另一方面也取其“丸者,缓也”之意,可降低水蛭峻烈破血之性,适用于脑卒中恢复期治疗。综上,水蛭在中风急性期、出血性中风治疗方面的应用需进一步大力挖掘。

5 小结

水蛭在国内外均已悠久的历史。在我国古代医学典籍中含有水蛭的方剂有近百首,然而所载主治病证多以妇人癥瘕、痞块、经闭不行及瘀阻经脉而致痹证等居多,将其应用于脑系疾病的治疗鲜有载录。血瘀是始终贯穿于脑卒中全程的病理因素,因此中医倡导以活血化瘀法治疗本病。水蛭是逐“瘀”利器,将其应用于卒中治疗处方中可以增强化瘀效果。随着科学研究技术的发展,水蛭中活性成分的药理作用已被逐渐证实,其在脑卒中等脑系疾病治疗中的优势作用也被广泛认可,特别是对于水蛭素的开发利用,为临床抗凝、抗血栓药物的研发提供了更多选择。相较于目前临床上应用的肝素等其他抗凝剂,水蛭素具有以下优势:①高活性剂量应用后出血风险低;②有较好的生物利用度;③在应用过程中不会引起血小板水平下降;④无肝毒性,不会引起肝酶增高。然而,水蛭的潜

在出血风险是临床医生产生顾虑的因素,故在采用以水蛭为代表的具有较强破血作用的中药时应全面评估患者的凝血功能、出血量、基础血管条件等风险因素,并且需充分考虑其应用时点问题。此外,水蛭素主要经肾脏代谢,肾功能不全患者应用后可能导致血浆中水蛭素积累。在动物实验中也暴露出了多次使用水蛭素产生的耐药性,以及有关于应用水蛭/水蛭素后出现过敏反应的报道。目前,水蛭已进入众多中医临床与科研工作者的研究视野,并认识到水蛭在脑卒中治疗中的潜力,在未来广大中医工作者也应加强对水蛭及其相关制剂的临床应用,并基于科学研究探索水蛭在加速血栓溶解、限制血肿扩大、改善神经损伤方面的科学内涵,为水蛭应用于脑卒中的治疗提供更多临床与科研证据。

【参考文献】

[1] 孙海欣,王文志. 我国脑卒中流行状况及其防控策略[J]. 中华神经科杂志,2017,50(12):881-884.
[2] WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: Advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. Lancet Neurol, 2019,18(4):394-405.

- [3] GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019; A systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258): 1223-1249.
- [4] FEIGIN V L, FOROUZANFAR M H, KRISHNAMURTHI R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: Findings from the global burden of disease study 2010 [J]. *Lancet*, 2014, 383(9913):245-254.
- [5] 沈仕伟,邸莎,韦宇,等. 水蛭临床应用及其用量[J]. *吉林中医药*, 2019, 39(3):313-316.
- [6] 田广宇. 基于数据挖掘的国医大师应用活血类药物的剂量及相关研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2020.
- [7] MARKWARDT F. Hirudin as alternative anticoagulant-a historical review [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2002, 28(5):405-414.
- [8] SALZET M. Hirudo thrombin inhibitors [J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(7):493-503.
- [9] 马莉,马琳,王曙宾,等. 动物药水蛭高温炮制的科学合理性[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(19):3894-3898.
- [10] 李宝红. 基于水蛭传统给药的抗凝活性组份的相关研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2014.
- [11] 王红,王常麟,刘国飞,等. 宽体金线蛭和日本医蛭对急性血瘀大鼠血液流变学及凝血系统的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(10):2384-2386.
- [12] IWAMA R E, TESSLER M, SIDDALL M E, et al. The origin and evolution of antistasin-like proteins in leeches (*Hirudini da*, Clitellata) [J]. *Genome Biol Evol*, 2021, 13(1):5988513.
- [13] 刘璇,高美凤,孔毅. 水蛭化学成分及药理作用的研究进展[J]. *药物生物技术*, 2017, 24(1):76-80.
- [14] SAVAGE B, CATTANEO M, RUGGERI Z M. Mechanisms of platelet aggregation [J]. *Curr Opin Hematol*, 2001, 8(5):270-276.
- [15] 徐寒莹,张艺缤,张冬梅,等. 铁死亡机制与中医药干预脑卒中后神经细胞铁死亡的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(20):232-240.
- [16] 张丽梅,胡元会,陈锦. 王永炎教授学术思想及临床经验总结[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(1):139-143.
- [17] 孟繁兴,谢颖桢,任晋婷. 王永炎对中风变证的早期发现与治疗[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(8):870-871.
- [18] 兰天野,李巧莹,张冬梅,等. 任继学从伏邪论治出血性中风经验[J]. *中医杂志*, 2018, 59(9):733-735.
- [19] 陈顺中. 周仲瑛从瘀热论治脑出血急性期的理论基础与临床实践[J]. *江西中医药*, 2015, 46(7):16-18.
- [20] LI H Q, WEI J J, XIA W, et al. Promoting blood circulation for removing blood stasis therapy for acute intracerebral hemorrhage: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(6): 659-675.
- [21] MADANGARLI N, BONSACK F, DASARI R, et al. Intracerebral hemorrhage: Blood components and neurotoxicity [J]. *Brain Sci*, 2019, 9(11):9110316.
- [22] XI G, REISER G, KEEP R F. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: Deleterious or protective? [J]. *J Neurochem*, 2003, 84(1):3-9.
- [23] GONG Y, XI G, HU H, et al. Increase in brain thrombin activity after experimental intracerebral hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 105: 47-50.
- [24] HUANG F P, XI G, KEEP R F, et al. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: Role of hemoglobin degradation products [J]. *J Neurosurg*, 2002, 96(2):287-293.
- [25] HUA Y, KEEP R F, HOFF J T, et al. Thrombin preconditioning attenuates brain edema induced by erythrocytes and iron [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23(12):1448-1454.
- [26] GAO C, DU H, HUA Y, et al. Role of red blood cell lysis and iron in hydrocephalus after intraventricular hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(6):1070-1075.
- [27] 欧阳罗丹,胡小松,牛明,等. 基于网络药理学的水蛭活血化瘀的作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(9):1901-1906.
- [28] LI W Q, QIN Z S, CHEN S, et al. Hirudin alleviates acute ischemic stroke by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation: *In vivo* and *in vitro* approaches [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110:108967.
- [29] 邱全,王海洋. 水蛭颗粒对急性脑缺血大鼠血液流变学影响的研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2009, 11(4):207-208.
- [30] 阎早芳,孙瑞华,陈燕芬,等. 水蛭单方制剂治疗缺血性脑血管病的网状Meta分析[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(4):1108-1115.
- [31] SONG C G, BI L J, ZHAO J J, et al. The efficacy and safety of hirudin plus aspirin versus warfarin in the secondary prevention of cardioembolic stroke due to nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter prospective cohort study [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(5):1167-1178.
- [32] 赵磊,袁庆,张彤,等. 基于PI3K/Akt通路探讨水蛭、地龙提取物对MCAO/R小鼠脑缺血半暗带神经元的保护作用[J]. *天津中医药*, 2022, 39(8):1057-1063.
- [33] SHAVIT-STEIN E, BERKOWITZ S, GOFRIT S G, et al. Neurocoagulation from a mechanistic point of view in the central nervous system [J]. *Semin Thromb*

- Hemost, 2022, 48(3): 277-287.
- [34] ZHENG H, CHEN C, ZHANG J, et al. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(3/4): 155-169.
- [35] CHEN Y, CHEN S, CHANG J, et al. Perihematomal edema after intracerebral hemorrhage: An update on pathogenesis, risk factors, and therapeutic advances [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 740632.
- [36] 刘浩, 徐寒莹, 石众, 等. 铁死亡与中枢神经系统疾病的关联概述及中医药干预进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(5): 246-256.
- [37] ARONOWSKI J, ZHAO X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: Secondary brain injury[J]. *Stroke*, 2011, 42(6): 1781-1786.
- [38] 闫咏梅, 周海哲. 张学文教授辨治中风颅脑水瘀证经验探析[J]. *北京中医药大学学报: 中医临床版*, 2012, 19(4): 9-10.
- [39] SONG J, LYU Y, WANG P, et al. Treatment of naoxueshu promotes improvement of hematoma absorption and neurological function in acute intracerebral hemorrhage patients [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 933.
- [40] PENG W, YANG J, WANG Y, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of xingnaojing treatment for stroke [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 210851.
- [41] REN J, ZHOU X, WANG J, et al. Poxue Huayu and Tianjing Busui decoction for cerebral hemorrhage: Upregulation of neurotrophic factor expression [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(22): 2039-2049.
- [42] 何伟伟, 安莹, 张根明. 基于网络药理学和分子对接技术预测水蛭治疗脑出血的有效成分及作用机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(2): 286-292.
- [43] XUE M, HOLLENBERG M D, DEMCHUK A, et al. Relative importance of proteinase-activated receptor-1 versus matrix metalloproteinases in intracerebral hemorrhage-mediated neurotoxicity in mice [J]. *Stroke*, 2009, 40(6): 2199-2204.
- [44] LATTANZI S, DI NAPOLI M, RICCI S, et al. Matrix metalloproteinases in acute intracerebral hemorrhage [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 484-496.
- [45] ROSELL A, ORTEGA-AZNAR A, ALVAREZ-SABÍN J, et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke [J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1399-1406.
- [46] KAWAKITA K, KAWAI N, KURODA Y, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9 in thrombin-induced brain edema formation in rats [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2006, 15(3): 88-95.
- [47] CHITSAZ A, MOUSAVI S A, YOUSEF Y, et al. Comparison of changes in serum fibrinogen level in primary intracranial hemorrhage (ICH) and ischemic stroke [J]. *ARYA Atheroscler*, 2012, 7(4): 142-145.
- [48] LI X, ZHU Z, GAO S, et al. Inhibition of fibrin formation reduces neuroinflammation and improves long-term outcome after intracerebral hemorrhage [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 473-478.
- [49] 连妍洁, 刘思娜, 刘红旭, 等. 基于数据挖掘分析含水蛭中成药的配伍规律[J]. *世界中医药*, 2022, 17(4): 505-511.
- [50] 伊晓娇, 朱俊峰, 李松龙, 等. 基于HPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS结合网络药理学的脑心通胶囊抗缺血性卒中有效成分及其作用机制研究[J]. *中国药师*, 2022, 25(4): 584-594.
- [51] 李倩楠, 尚津锋, 姜婷月, 等. 基于Toll样受体信号通路探讨脑心通胶囊“脑心同治”的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(15): 4110-4118.
- [52] 孙晓丽, 杨若聪, 刘俊杰, 等. 基于网络药理学研究龙生蛭胶囊抗脑卒中的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5): 2165-2168.
- [53] 许海燕, 王珊, 彭修娟, 等. 龙生蛭胶囊中“桃仁-红花-川芎”药组治疗脑卒中网络药理学研究[J]. *中国药业*, 2022, 31(3): 36-41.
- [54] 王珊, 刘亚倩, 侯敏娜, 等. 龙生蛭胶囊中“黄芪-当归-刺五加”药组治疗PSCI的动物实验研究及其作用机制的整合药理学发掘与预测[J]. *中南药学*, 2021, 19(2): 191-197.
- [55] GU H Q, XIE X W, JING J, et al. Shuxuetong for prevention of recurrence in acute cerebrovascular events with embolism (SPACE) trial: Rationale and design [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 311-314.
- [56] 赵佳源, 王小玲, 王小芳, 等. 疏通灌注注射液治疗进展性卒中有效性的Meta分析及GRADE证据质量评价[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(3): 807-818.
- [57] SUN W, ZHANG L, FANG Z, et al. Shuxuetong injection and its peptides enhance angiogenesis after hindlimb ischemia by activating the MYPT1/LIMK1/Cofilin pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 292: 115166.
- [58] SONG J, NIE Y, WANG P, et al. Naoxueshu relieves hematoma after clot removal in acute spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Brain Behav*, 2021, 11(1): e01957.
- [59] LI Y, TIAN C, WEI Y, et al. Exploring the pharmacological mechanism of Naoxueshu oral liquid in the treatment of intracerebral hemorrhage through weighted gene co-expression network analysis, network pharmacological and experimental validation [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154530.
- [60] 蒋辉, 姜亚军. 脑血康颗粒对脑出血患者外周血内皮祖细胞的影响研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(31): 3428-3431.

[责任编辑 孙丛丛]