

中医药靶向神经血管单元治疗急性缺血性脑卒中的临床思考

雷亚玲¹ 刘 擎¹ 罗 翌²

摘要 神经血管单元(neurovascular unit, NVU)概念的提出,为治疗急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)提供了新靶点,即应针对包括神经元、微循环及神经胶质在内的整体进行治疗,弥补以往单一针对神经元或血管治疗的局限性。同时,国内外针对 AIS 后 NVU 保护的药物治疗陆续展开,临床试验存在诸多失败。中医药具有多组分、多靶点及整体调节的优势特点,符合靶向 NVU 多靶点整体治疗的临床要求。目前中医药靶向 NVU 治疗 AIS 的临床研究极少,亦缺乏规范系统的临床疗效评价,更少有针对中医药改善 AIS-NVU 损伤的血液标记物的临床研究。笔者从上述多方面进行思考,以期为进一步中医药靶向 NVU 治疗 AIS 的临床研究做好铺垫。

关键词 神经血管单元;急性缺血性脑卒中;中医药;整合靶点治疗

Clinical Thinking about Treating Acute Ischemic Stroke by Targeting the Neurovascular Unit of Chinese Medicine LEI Ya-ling¹, LIU Qing¹, and LUO Yi² 1 Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405), China; 2 Department of Emergency, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120), China

ABSTRACT Neurovascular unit (NVU) concept proposed for the treatment of acute ischemic stroke (AIS) provides a new target, i.e., we should target as an integrity including neurons, glia, and microcirculation, thus supplementing limitations of previous treatment targeting neurons or blood vessels alone. Meanwhile, many clinical trials have failed after NVU protection against AIS drug research has developed at home and abroad. Chinese medicine has multi-component, multi-target, and overall regulation advantages, and is in line with clinical requirement for overall treatment targeting multiple targets of NVU. Currently clinical studies of Chinese medicine treatment of AIS targeting NVU are few. Standardized and systematic clinical efficacy evaluation is lack. Clinical studies for improving AIS-NVU injured blood markers by Chinese medicine are rarer. We hope to pave the way for performing clinical studies on Chinese medicine treatment of AIS targeting NVU.

KEYWORDS neurovascular unit; acute ischemic stroke; Chinese medicine; integrated target for combination therapy

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是当今世界死亡的第三大原因,是致残的首要原因。兴奋性氨基酸毒性、氧化应激、炎症反应、线粒体损伤等所致微循环和神经细胞损伤为 AIS 脑损伤的核心^[1]。研究表明,微循环与神经细胞之间联系紧密,互相影响。急性脑缺血后,这种神经-血管的协调关系被破坏,由此引起的脑部炎性反应激活血管内皮细胞和小

胶质细胞,后者受细胞因子和自身分泌的一些物质的调节,产生一系列病理改变,最终导致神经元的进一步损伤^[2,3]。以往 AIS 的治疗多单一聚焦于神经保护或微循环改善,尽管动物实验研究有一定疗效,但进入临床研究后遭遇中途停止或证明无肯定疗效^[4]。

1 神经血管单元(neurovascular unit, NVU)的提出 基于以往 AIS 治疗研究的众多失败,研究者更趋向于使用类似人类的动物模型,以及从一个更复杂的角度,包括组织内皮细胞、胶质细胞和神经元的组件进行研究^[5]。本世纪初,美国科学家 Lo EH 等^[6]首次提出 NVU 的概念框架,将脑卒中后神经血管及神经元之间的紧密联系看做一个单元。NVU 的结构由

作者单位:1. 广州中医药大学第二临床医学院(广州 510405);

2. 广东省中医院急诊科(广州 510120)

通讯作者:罗 翌, Tel: 15918448626, E-mail: lyzmbb@qq.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2013. 09. 1276

神经元、血脑屏障 (blood brain-barrier, BBB) 和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 构成。其中, BBB 是 NVU 的核心结构, 由脑微血管内皮细胞、基底膜、星形胶质细胞的足突、周细胞和胞外间隙组成^[7]。NVU 概念将脑卒中置于一个整合的组织反应的关联中, 所有的细胞及基质成分都参与了组织损伤过程, 并非只是神经元或血管参与病理反应。因此, NVU 的提出是对脑卒中认识的深化, 为整体研究脑损伤保护机制及治疗提供了新靶点。更多的实验研究使人们逐渐认识到, 以往疗效不理想的原因可能与治疗仅局限于卒中的单一结构, 如神经元、微血管或 BBB 中的一个方面有关^[8]。

2 AIS 后 NVU 保护的药物治疗现状 NVU 的提出为 AIS 治疗提供了多靶点、多环节、全方位的保护及整体调节的治疗新策略。现代医学针对 NVU 治疗的“鸡尾酒”疗法^[9], 代表药物普洛迪, 由曲克芦丁和动物脑蛋白水解物组成, 具有神经细胞和血管双靶位保护作用, 凝聚双重疗效, 可激活神经细胞, 同时对血管壁有保护作用, 具有恢复神经细胞功能和改善血液流变学指标的双重作用; 但存在持续头痛、过敏性皮疹等不良反应^[10,11]。STAIR (stroke therapy academic industry roundtable) 研究^[4]开发了一种抑制自由基产生的神经保护剂——NXY-059, 化学名为 N-(叔丁基)-2,2,4-二磺酸基苯基硝酮二钠盐 (disodium 2,4-disulfophenyl-N-tert-butyl nitron), 是一种硝酮类化合物。SAINT-I (stroke acute ischemia NXY-059 treatment I) 研究初步显示 NXY-059 能有效地减轻缺血性卒中的再灌注损伤, 存在对肾功能的损伤因素。但 SAINT-II 试验并没有获得令人鼓舞的确切结果^[12,13]。2013 年一篇报告指出, SAINT-III 试验仍未取得对于急性缺血性脑卒中疗效的肯定结果^[14]。近期在关于脑缺血过程中 BBB 损伤后治疗重点的研究报道指出, 尽管 AIS 后 NVU 损伤的诸多分子机制已清楚, 但至今仍无一种具有多重药理作用的药物化合物, 能够确切针对缺血/再灌注损伤级联反应过程的 BBB 进行保护, 多靶点的治疗药物可能是保护 NVU 整体功能单位潜在的治疗方法^[15]。所以, 针对 NVU 多靶点的治疗药物仍是国内外研究的焦点及难点。

3 中医药治疗 AIS 研究现状 中医药具有多组分、多靶点、多环节、多途径的全面保护及整体调节的优势和特点。针对临床现有治疗 AIS 常用中成药, 按 AIS-NVU 治疗靶点分类如下。

3.1 以微循环、血管为主要靶点 清开灵注射

液可抗血小板聚集, 延长凝血时间^[16]; 川芎嗪注射液可抗血小板聚集, 扩张小动脉, 改善微循环, 对已聚集血小板有解聚作用^[17]; 血塞通注射液 (主要成分为三七总皂苷), 可扩张血管, 改善血液循环^[18]。

3.2 以神经元、BBB 为主要靶点 醒脑静注射液 (由麝香、冰片、栀子、郁金等组成), 可降低 BBB 通透性; 减轻脑水肿, 降低颅内压; 抗氧化, 减轻钙超载; 增强组织细胞耐缺氧能力, 改善脑缺氧^[19]。参麦注射液可提高大脑皮层耐缺氧能力及应激能力, 减轻脑缺血缺氧和再灌注损伤, 防止脑水肿形成^[20]。银杏类注射液 (银杏达莫) 可加强脑细胞的新陈代谢, 增加脑缺血半球的脑血流速度, 改善脑皮质功能^[21]。

3.3 以神经元、血管、BBB 多重靶点为主 丹参注射液可扩张血管, 抗血栓, 改善微循环, 抗氧化, 调节组织修复和再生, 抗动脉粥样硬化^[22]。灯盏花素注射液可扩张微血管, 提高心脑血管供血, 降低血黏度, 抗血小板聚集, 防栓抗氧化, 改善 BBB 通透性, 减轻脑水肿, 降血糖及降低血脂, 改变体内脂质含量^[23]。脉络宁注射液 (由玄参、石斛、牛膝、金银花、党参等组成) 可扩张血管增加血流量, 抗凝血, 溶血栓, 降低再灌注期 NO、IL-1 及 TNF 活性, 保护神经元结构, 降低脑缺血后梗死体积, 减轻脑水肿^[24]。黄芪注射液具有抗脂质过氧化和清除氧自由基、耐低温、耐缺氧、增强机体应激能力、改变血液流变学、保护红细胞变形能力、降低血小板黏附率、扩张血管、促进血液流动及减轻脑血栓形成等多效作用^[25]。另有研究发现天麻及其提取物、梓醇 (地黄成分之一) 均有多途径、多靶点的脑保护作用特点^[26]。

中医药多靶点的优势符合 NVU 治疗策略需求, 如何更好地利用中医药优势进行多靶点脑保护研究, 达到现代医学“鸡尾酒疗法”的类似效应, 且弥补普洛迪、NXY-059 不良反应的缺陷, 提高临床安全性, 应是当今研究的重点和热点。

4 中医药靶向 AIS-NVU 目前中医药针对 AIS-NVU 整体结构和功能的临床研究报道罕见, 以“神经血管单元”为关键词查询到相关文章仅 1 篇^[27]。国内已有研究提示中医药治疗 AIS 具有多靶点及整体调节的优势和特点^[28]。因此, 针对 NVU 的中医药研究需要进一步深入。

4.1 中医药切入点 中医药单一或多重靶点针对神经元、血管、BBB 治疗 AIS 的研究, 前文已简述。中医的精髓在于辨证论治。针对中风的病因病机、病理因素、辨证分型再行切入进行研究, 且临床疗效与西医 NVU 各组分保护作用相对应, 将进一步拓宽中医

药多靶点治疗 AIS 的潜力。故在此重点论述以 AIS 中医证候研究为切入点。

4.1.1 靶向气虚加血瘀病机 一项针对 AIS 中医证候的多中心临床研究结果表明,痰加血瘀加气虚为缺血性中风急性期的基本病理因素和病机,痰证、气虚证、血瘀证与阴阳分类的证候诊断无关^[29]。总结近 12 年文献,同样认为气虚血瘀是 AIS 的中医基本病机。中医认为上气不足,气不行血,瘀血停积,阻滞脑络,气血渗灌失常,致脑神失养,神机失守,形成神志昏迷、半身不遂等病理状态。其中,气虚为本,血瘀为标。中医证候分布规律研究表明,中风急性期气虚血瘀证约占 42.94%,治疗采用益气活血、醒脑开窍为主^[30]。清·王清任认为,中风,半身不遂,偏身麻木是由于气虚血瘀而成,创制补阳还五汤,开创了益气活血治疗中风的先河。有研究表明,益气活血法可对抗再灌注后自由基对脑组织的损伤,还可抑制 Ca^{2+} 含量升高,类似钙拮抗剂而保护缺血脑组织^[31];此外,益气活血法针对 AIS 存在“浓、黏、凝、聚”的高凝状态,可以扩张血管,改善脑血液循环^[32]。补阳还五汤中以补气要药之黄芪为君,余药活血通络。目前临床应用的补气药有黄芪注射液、参麦注射液、生脉注射液,活血药有灯盏细辛、丹参、川芎嗪、银杏等注射液;黄芪、天麻、梓醇等药物更具有神经保护及微循环改善双靶点作用。均可以通过临床研究进一步评价其改善 NVU 的临床疗效及作用机制。

4.1.2 靶向风加火加痰病机 AIS 急性期证候因素组合研究中,阴类证患者中证候组合出现频率最高的为风加痰加血瘀加气虚组合和风加痰加气虚组合,阳类证患者中证候组合出现频率最高的为风加火加痰加气虚组合和风加火加痰组合^[29]。中药天麻及其提取物具有熄风、平抑肝阳、降肝火的作用。现代药理研究证明,天麻及其提取物天麻素(Gastrodin)、香草醇(Vanillyl alcohol)、香草兰醛(illin)、对羟基苯甲醛(Phydroxybenzol dehyde)、对羟基苜醇(Phydroxybenzylalcohol)等在神经损伤的多个环节起作用,同时涉及对胶质细胞和血管内皮细胞的影响^[26]。临床可进一步应用天麻及天麻钩藤饮拆方针对肝阳上亢型 AIS 进行临床观察,以期有新的临床发现。中医学对痰证的研究认为,饥、饱、劳碌最易使中焦脾胃受伤,常导致脾虚湿生,湿酿成痰,痰滞化热,湿、热、痰三邪相搏,蓄结日久则瘀阻脉络,形成动脉粥样硬化(或斑块)引起血管狭窄而发中风,痰邪在脑血管狭窄的发生、发展中占有重要地位^[33]。有研究应用大黄廬虫丸,可通过多组分、多靶点、多途径整体调节

纠正血管平滑肌细胞(VSMC)的异常增殖,并诱导其凋亡,进而调节 VSMC 增殖和凋亡之间的平衡,发挥防治动脉粥样硬化的作用^[34]。水蛭咸寒,入肝经,行善走窜,能荡涤体内顽痰瘀滞,有明确的抗血栓及抗凝血作用^[35]。羚羊角粉及羚羊角注射液具有确切的改善肝阳上亢症状作用,并可降低血浆内皮素(ET-1)、血管紧张素 II(AT-2),改善血管内皮细胞功能^[36]。麝香粉、麝香注射液对中枢神经系统有兴奋作用,改善其缺氧状态,并能减轻脑水肿,还有抗炎和类激素样作用^[37],二者临床治疗重症 AIS 应用广泛,可进一步挖掘其治疗靶点的临床效用,为 AIS 治疗提供更多途径。

4.2 疗效评价思考

4.2.1 借助血液标记物联合测评面板(panel of composite blood biomarkers evaluation, CBBEP) 大量动物实验已观察到单一生化标志物在急性脑血管病和脑损伤后有所增高,联合应用时更能提供一个敏感性和特异性均超过 90% 的逻辑诊断模型^[38,39]。其中有代表性的动物实验是德国 Michalski D 等^[5]在大鼠栓塞性中风后 BBB 损害的定量和组织化学定性研究中,首次同时应用荧光素标记白蛋白(FITC-albumin)和生物素化大鼠 IgG 作为中风大鼠 BBB 通透性的标记物,其研究表明,联合指标可能有助于在脑缺血的药物研发中形成一种新的复合性疗效评价模式。因此,借助 CBBEP 模式框架,提出 AIS-NVU 血液标记物应采取“联合检测、整体评判”的研究思路与策略。目前,针对 AIS-NVU 中神经元的血液标记物有 S100-β 蛋白、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、神经元核心抗原(NeuN)、热休克蛋白(HSP)、N-甲基-D-天冬氨酸受体 1(NMDAR₁)、水通道蛋白-4(AQP4)、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)等^[40-48]。针对微循环(包括凝血及纤溶机制、血管内、血管壁、血管外)、BBB 及 ECM 各组分的血液标记物有纤维蛋白肽 A(FPA)、血管内皮生长因子(VEGF)、层粘连蛋白(Laminin)、内皮屏障抗原(EBA)、紧密连接蛋白-5(claudin-5)、封闭蛋白(occludin)、闭锁小带蛋白(ZO,主要为 ZO-1,2,3)、Netrin-1 等^[49-55]。

临床研究中可根据中医药作用机制进行分子标记物组合并联合检测,连续、动态观察标记物组合浓度变化,分析脑保护、脑损伤标记物在 AIS 中的变化,综合评价中医药疗效及作用机制,可保证对 NVU 结构和功能完整性的整体测评。

4.2.2 临床疗效评价 临床研究需应用标准化、规范化的评价量表及指标, 研究结果方有临床应用价值^[56]。西医研究方面, 目前常用于评价急性脑卒中患者临床神经功能缺损程度的量表有美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[57], 得分越高, 表示神经功能缺损程度越严重; Barthel 指数(BI)^[58]评分越高, 表示生活独立能力越强; 改良 Rankin 量表(MRs)^[58]评分越高, 提示预后越差。中医研究方面, 根据国家中医药管理局脑病急症协作组建议, 中风病诊断及临床疗效评价的统一标准是《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》^[59]。此外, 需重视中医药合用时药物疗效的安全性评价。

综上所述, 中医药介入符合 AIS-NVU 整合靶点联合治疗新策略要求, 符合现代医学“鸡尾酒疗法”的疗效需求。借鉴 CBBEP 检测模式框架, 针对 AIS 患者 NVU 的血液标记物进行筛选组合研究, 一方面为探讨中医药治疗 AIS-NVU 的作用及机制提供依据, 更重要的是为早期诊断 AIS 找寻敏感性 & 特异性高的血液学标记物奠定基础。中医药靶向 NVU 治疗为 AIS 治疗提供了新希望, CBBEP 检测模式为寻找中医药介入 AIS 治疗的循证医学证据提供了支撑。

参 考 文 献

[1] 崔庆宏, 陈惠, 张拥波, 等. 脑缺血机制再认识及神经血管单元的保护[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(1): 102-104.

[2] Guo S, Kim WJ, Lok J, et al. Neuroprotection via matrix-trophic coupling between cerebral endothelial cells and neurons[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(21): 7582-7587.

[3] Han HS, Suk K. The function and integrity of the neurovascular unit rests upon the integration of the vascular and inflammatory cell systems[J]. Curr Neurovasc Res, 2005, 2(5): 409-423.

[4] Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, et al. Neuron protection as a therapeutic target in acute ischemic stroke[J]. Curr Top Med Chem, 2009, 9(14): 1317-1334.

[5] Michalski D, Grosche J, Pelz J, et al. A novel quantification of blood-brain barrier damage and histochemical typing after embolic stroke in rats[J]. Brain Res, 2010, 1359: 186-200.

[6] Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4(5): 399-415.

[7] del Zoppo GJ. Stroke and neurovascular protection[J]. N Engl J Med, 2006, 354(6): 553-555.

[8] del Zoppo GJ. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia[J]. Neuroscience, 2009, 158(3): 972-982.

[9] 王红云. 普洛迪治疗缺血性卒中 23 例临床观察[J]. 临床医学, 2009, (7): 58-60.

[10] 刘岌虹. 普洛迪治疗脑卒中 66 例治疗观察[J]. 中华临床医学研究杂志, 2008, 14(5): 648.

[11] 李学华, 肖艳丽. 曲克芦丁脑蛋白水解物——普洛迪致过敏反应 1 例报告[J]. 吉林医学, 2007, 28(5): 654.

[12] 沈沸, 苗玲. 神经保护剂 NXY-059 研究进展[J]. 脑与神经疾病杂志, 2005, 13(4): 320.

[13] 冯飞, 姜亚军. 自由基清除剂 NXY-059 的基础与临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(11): 1339-1341.

[14] Floyd RA, Castro Faria Neto HC, Zimmerman GA, et al. Nitron-based therapeutics for neurodegenerative diseases: their use alone or in combination with lanthionines[J]. Free Radic Biol Med, Feb 16, 2013.

[15] Berezowski V, Mysiorek C, Kuntz M, et al. Dysfunction of the blood-brain barrier during ischemia: a therapeutic concern[J]. Biol Aujourd'hui, 2012, 206(3): 161-176.

[16] 李可建. 清开灵注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验的系统评价[J]. 中华实用中西医杂志, 2006, 19(8): 855-857.

[17] 闫瑞萍, 李宝栋, 王志勇. 不同剂量川芎嗪治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(2): 73-74.

[18] 蒋复建. 降纤酶与三七总皂苷治疗急性脑梗 30 例[J]. 现代医药卫生, 2002, 18(4): 295-296.

[19] 王军, 董联玲, 崔志勇. 醒脑静注射液治疗急性脑卒中随机对照试验的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(8): 688-691.

[20] 倪崇松, 武祥顺. 参麦注射液治疗缺血性脑卒中临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(2): 202.

[21] 李洪波, 任君, 吴星宇, 等. 银杏达莫注射液结合常规疗法治疗急性期缺血性卒中[J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(4): 30-31.

[22] 李继英, 芦春宁. 丹参注射液对脑梗死患者 SOD 及 MDA 水平的影响[J]. 江苏中医, 2001, 22(4): 14.

[23] 王震宇. 灯盏花素注射液治疗缺血性脑卒中 33 例[J]. 中医研究, 2000, 13(3): 32-33.

[24] 杨贵. 脉络宁治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(12): 51-52.

[25] 黄立武, 潘霜. 黄芪防治缺血性脑卒中研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(9): 531-533.

[26] 张涛, 曹晓岚. 天麻及其提取物对神经血管单元保护作用的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(6): 515-517.

- [27] 施启红, 向军, 朱旭莹, 等. 脑栓通对脑缺血再灌注大鼠神经血管单元的保护作用[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(10): 1135-1139.
- [28] 承韶晖, 陈晓蓉, 侯冠峰, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对脑缺血/再灌注模型大鼠脑梗死及神经功能评分影响的实验研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(5): 287-289.
- [29] 尤劲松, 黄燕, 蔡业峰, 等. 缺血性中风急性期患者阴阳类证中医证候特点的多中心临床研究[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(4): 346-351.
- [30] 梁伟雄, 黄培新, 刘茂才, 等. 中风病急性期中医证候分布规律的研究[J]. 广州中医药大学学报, 1997, 14(2): 71-75.
- [31] 周超杰. 益气活血通络汤治疗缺血性脑中风 64 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 237-238.
- [32] 钟如春, 胡庆华. 益气活血法在急性脑梗死患者治疗中的应用[J]. 中国基层医药, 2012, 19(1): 137-138.
- [33] 高利, 王平平, 刘倩, 等. 涤痰逐瘀法联合西药治疗脑血管狭窄[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(1): 28-31.
- [34] 姬媛媛, 刘俊田, 李静莉, 等. 大黄廑虫丸拆方对动脉粥样硬化家兔血管平滑肌细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(10): 913-917.
- [35] 钟山, 崔征, 王东, 等. 水蛭注射液抗血栓与抗凝血作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(7): 456-458.
- [36] 杨兴才. 羚羊角治疗高血压病的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(11): 911-912.
- [37] 李忠杰. 依达拉奉联合复方麝香注射液治疗急性脑梗死 96 例疗效观察[J]. 实用预防医学, 2011, 18(9): 1746-1747.
- [38] Lynch JR, Blessing R, White WD, et al. Novel diagnostic test for acute stroke[J]. Stroke, 2004, 35(1): 57-63.
- [39] Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, et al. Early biomarkers of stroke[J]. Clin Chem, 2003, 49(10): 1733-1739.
- [40] 陈景红, 李娜, 高俊淑, 等. 急性脑梗死患者血清 GFAP 和 S100- β 蛋白水平的动态变化研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(3): 319-320.
- [41] 张昆南, 刘世民, 胡国柱, 等. 脑缺血再灌注恢复期大鼠脑梗死周围组织 GFAP、NSE、SYN、Nogo-A 表达与神经功能转归的相关性[J]. 国际脑血管病杂志, 2011, 19(3): 220-225.
- [42] 耿倩, 邹玉安, 薛茜. 康脑液对脑缺血再灌注大鼠 GFAP 和 NeuN 表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(11): 843-845.
- [43] 梁辉, 范金英, 周盛年. 大鼠局灶性脑缺血再灌注后 NMDAR α 1 蛋白表达对神经功能恢复的意义[J]. 中国临床康复, 2004, 8(34): 7688-7689.
- [44] Lu H, Sun SQ. A correlative study between AQP4 expression and the manifestation of DWI after the acute ischemic brain edema in rats[J]. Chin Med J, 2003, 116(7): 1063-1069.
- [45] 朱卫香, 刘彦敏, 韩亚军, 等. 缺血性脑卒中患者血清 MMP-9、Hs-CRP 与脑梗死体积及神经功能缺损的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(4): 341-343.
- [46] 郁姗姗, 宋晓聪. 腺病毒介导的热休克蛋白 70 对脑缺血缺氧大鼠保护作用的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(6): 365-367.
- [47] 张美齐, 翟昌林, 涂建锋, 等. 丹参酮 II A 对脑缺血-再灌注损伤大鼠高迁移率族蛋白 1 表达的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(6): 626-630.
- [48] 陈杰, 朱磊, 周喜燕, 等. 益脑康对动脉粥样硬化性缺血性中风大鼠脑组织 MMP-9、TIMP-1 活性的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2681-2682.
- [49] 耿直, 孙晓江, 沈洁, 等. 不同类型脑梗死后凝血及纤溶功能的改变[J]. 上海医学, 2010, 33(1): 55-58.
- [50] 秦秀德, 黄燕, 朱磊, 等. 益脑康对动脉粥样硬化基础急性缺血性中风大鼠脑组织病理及脑组织血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 166-169.
- [51] 王娟, 张微微, 魏徽. 缺血后大鼠脑内神经血管单元病理损害的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(9): 841-843.
- [52] 张伟, 赵伟秦, 卢德宏. 大鼠脑缺血再灌注损伤后神经血管单元的改变[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10(8): 620-622.
- [53] 王振华, 刘云会, 马腾, 等. 大鼠局灶性脑缺血再灌注早期血脑屏障通透性变化的研究[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(12): 1073-1076.
- [54] 曲友直, 李敏, 高国栋. 黄芪注射液对大鼠脑缺血/再灌注后血脑屏障的保护作用及其机制研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 263-265.
- [55] 龚琼, 余剑. Netrin-1 及其受体在脑缺血中的作用[J]. 国际脑血管病杂志, 2010, 18(8): 637-640.
- [56] 段洪连, 刘美云, 张拥波, 等. 缺血性脑卒中常用评估量表及其最新研究进展[J]. 中国全科医学, 2011, (35): 4018-4021.
- [57] Roth EJ, Heinemann AW, Lovell LL, et al. Impairment and disability: their relation during stroke rehabilitation[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1998, 79(3): 329-335.
- [58] 张世洪, 吴波, 谈颂. 卒中登记研究中 Barthel 指数和改良的 Rankin 量表的适用性与相关性研究[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(12): 871-874.
- [59] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55-56.

(收稿:2012-11-09 修回:2013-06-12)