

· 临床论著 ·

补阳还五汤治疗气虚血瘀证急性缺血性
脑卒中的临床研究黄志强¹ 曹朝霞² 崔晓娟³ 何其胜¹ 邓志¹ 王龙海¹ 段杰¹

摘要 **目的** 观察补阳还五汤治疗气虚血瘀证急性缺血性脑卒中的临床疗效并探讨其可能的作用机制。**方法** 选择气虚血瘀证急性缺血性脑卒中患者 80 例,按照随机数字表法分为试验组和对照组各 40 例,对照组采用西医常规治疗,试验组采用西医常规治疗加补阳还五汤。治疗 7 天后,观察比较两组治疗前后美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 评分及 NIHSS 评分差值;改良 Rankin 量表 (mRS) 评分及 mRS 评分差值;血清缺氧转录因子-1 α (HIF-1 α) 和 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 水平;评定两组中医证候积分及疗效。**结果** 两组治疗后 NIHSS 和 mRS 评分较治疗前均降低 ($P<0.05$);治疗后两组 NIHSS、mRS 评分均较治疗前降低 ($P<0.05$),两量表评分治疗前后差值试验组均高于对照组 ($P<0.05$);两组治疗后 HIF-1 α 、Bcl-2 水平较治疗前均升高 ($P<0.05$),试验组治疗后 HIF-1 α 值低于对照组 ($P<0.05$),Bcl-2 水平高于对照组 ($P<0.05$);两组治疗后中医证候积分均低于治疗前,试验组治疗后中医证候积分低于对照组 ($P<0.05$);试验组总有效率 (80.0%) 高于对照组 (57.5%, $P<0.05$)。**结论** 补阳还五汤能够改善气虚血瘀证急性缺血性脑卒中患者的神经功能缺损症状,降低中医证候积分,提高治疗总有效率,其机制可能是通过 HIF-1 α 表达下调和 Bcl-2 表达上调改善脑供血和启动抗凋亡。

关键词 补阳还五汤;急性缺血性脑卒中;缺氧转录因子-1 α ;淋巴细胞瘤-2

Clinical Application and Mechanism of Buyang Huanwu Decoction in Acute Ischemic Stroke Patients with Qi Deficiency Blood Stasis Syndrome

HUANG Zhi-qiang¹, CAO Zhao-xia², CUI Xiao-juan³, HE Qi-sheng¹, DENG Zhi¹, WANG Long-hai¹, and DUAN Jie¹ 1 Department of Neurology, Dazhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Sichuan (635000); 2 Department of Endocrinology, Dazhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Sichuan (635000); 3 Laboratory Center, Dazhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Sichuan (635000)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical effect of Buyang Huanwu Decoction (BYHWD) on acute ischemic stroke patients with qi deficiency blood stasis syndrome (QDBSS), and to explore its possible mechanism. **Methods** Totally 80 acute ischemic stroke patients with QDBSS admitted were assigned to the experimental group and the control group by random digit table, 40 in each group. Patients in the control group received routine Western medicine treatment, while those in the control group additionally took BYHWD. After 7 days treatment, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and NIHSS score differences between before and after treatment in the two groups, Modified Rankin scale (mRS) score and the difference of mRS score between before and after treatment in the two groups, the expressions of hypoxia transcription factor-1 α (HIF-1 α) and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) in the two groups were observed and compared. The symptoms scores of traditional Chinese medicine and curative effects in the two groups were evaluated. **Results** The NIHSS and mRS scores in the two groups were lower after treatment than before treatment ($P<0.05$). The post-/pre-treatment differences in NIHSS and mRS scores were higher in the experimental group than in the control group ($P<0.05$). HIF-1 α and Bcl-2 levels were higher in the two groups after treatment than before treatment ($P<0.05$). The HIF-1 α after treatment

基金项目:四川省达州市卫计委科研课题 (No. 2018010)

作者单位:1. 四川省达州市中西医结合医院神经内科 (四川 635000); 2. 四川省达州市中西医结合医院内分泌科 (四川 635000); 3. 四川省达州市中西医结合医院检验中心 (四川 635000)

通讯作者:曹朝霞, Tel: 0818-2350020, E-mail: 970293154@qq.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210106. 152

was lower in the experimental group than in the control group ($P<0.05$). Bcl-2 level was higher in the experimental group than in the control group ($P<0.05$). TCM syndromes scores of the two groups after treatment were lower than those before treatment, and TCM syndromes scores of the experimental group after treatment were lower than those of the control group ($P<0.05$). The total effective rate of the experimental group (80.0%) was higher than that of the control group (57.5%, $P<0.05$). **Conclusions** BYHWD improved the symptoms of neurological deficit in acute ischemic stroke patients with QDBSS, reduced TCM syndromes scores, and improved the total effective rate. It might down-regulate HIF-1 α expression and up-regulate Bcl-2 expression possibly through improving cerebral blood supply and evoking anti-apoptotic pathway.

KEYWORDS Buyang Huanwu Decoction; acute ischemic stroke; HIF-1 α ; Bcl-2

急性缺血性脑卒中, 是一种由于脑血液供应障碍, 引起受累血管灌流区的缺血、缺氧所致的局限性脑组织坏死、软化的脑血管意外^[1]。补阳还五汤对缺血性脑卒中的治疗具有较好的临床疗效, 但对补阳还五汤临床疗效研究主要针对缺血性脑卒中恢复期^[2,3], 对急性期的临床疗效研究相对较少, 其机制研究也主要来源于急性缺血性脑卒中的动物模型, 从临床角度研究其机制的相对缺乏。随着对急性缺血性脑卒中认识的逐步深入, 改善脑供血已经成为其治疗的主要目标^[4]。研究发现缺血性脑卒中是一种缺血性级联反应, 脑严重缺氧时会诱发一系列有关凋亡基因表达和蛋白合成^[4]。因此本研究观察补阳还五汤治疗气虚血瘀型急性缺血性脑卒中患者的临床疗效, 并探讨其可能的作用机制。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 符合 2018 年中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[5] 的有关规定。(1) 急性起病;(2) 局灶性神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木, 语言障碍等), 少数为全面神经功能缺损;(3) 症状或体征持续时间不限(当影像学显示有责任缺血性病灶时), 或持续 24 h 以上(当缺乏影像学责任病灶时);(4) 排除非血管性病因;(5) 脑 CT 或 MRI 排除脑出血。

1.2 中医辨证标准 符合 1996 年国家中医药管理局起草的《中风病诊断与疗效评定标准》^[6] 中气虚血瘀证标准: 偏瘫, 口舌歪斜, 言蹇或失语, 感觉减退或消失, 面色㿠白, 气短乏力, 自汗出, 舌质暗淡, 舌苔白腻或有齿痕, 脉沉细。

2 纳入标准 (1) 所有患者符合急性缺血性脑卒中的西医和中医辨证标准;(2) 年龄 40~80 岁, 发病时间 ≤ 72 h;(3) 患者或其家属并签署知情同

意书, 自愿参加本次试验。

3 排除标准 (1) 入院时存在凝血功能障碍或入院前存在局部出血症状或长期抗凝;(2) 入院时存在严重心、肝、脾、肾等重大器质性疾病者;(3) 既往患有精神疾病、妊娠或哺乳期妇女等;(4) 近 1 个月患有急性脑卒中及重大手术、外伤史等或本次合并其他脑血管意外;(5) 已经服用抗炎、免疫调节药等可能影响本次试验疗效药物者。

4 剔除标准 (1) 受试者被纳入后, 在治疗过程中发现不符合纳入标准而误入者;(2) 试验过程中受试者未按试验治疗方案服药或擅自改变治疗方案, 从而影响疗效和安全性判断者;(3) 领取随机号但未开展试验研究者。

5 脱落标准 (1) 因受试者主动退出;(2) 转院或自动出院者。

6 中止试验标准 (1) 发生严重不良反应或其他意外事件;(2) 1 周后试验组大部分患者依从性差、不良反应多。

7 一般资料 选取 2018 年 7 月—2020 年 7 月在四川省达州市中西医结合神经内科收治的气虚血瘀证急性缺血性脑卒中患者 80 例, 按照随机数字表法分为试验组和对照组各 40 例, 其中试验组, 男性 23 例, 女性 17 例, 年龄 55~72 岁, 平均 (63.37 ± 8.68) 岁; 对照组男性 21 例, 女性 19 例, 年龄 54~74 岁, 平均 (63.27 ± 8.66) 岁。两组一般临床资料比较(表 1), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经四川省达州市中西医结合医院医学伦理委员会审查通过 (No. 2020-01)。

8 治疗方法 对照组根据给予西医常规治疗, 如吸氧、控制血压和血糖、抗血小板聚集、调脂和稳定斑块、康复等。试验组在对照组常规治疗基础上加服补阳还五汤, 方剂组成为: 黄芪 60 g 当归尾 10 g 赤芍 10 g 地龙 10 g 川芎 10 g 红花 5 g 桃仁 10 g。每日 1 剂共 400 mL, 由四川省达州市中

表 1 两组一般资料比较

组别	试验组	对照组	t/χ^2	P
性别(例,男/女)	23/17	21/19	0.20	0.82
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.37 $\pm$ 8.68	63.27 $\pm$ 8.66	0.52	0.95
高血压病(例)	15	18	0.35	0.75
糖尿病(例)	17	14	0.27	0.80
吸烟(例)	13	15	0.25	0.81
饮酒(例)	8	9	0.18	0.92
总胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.39 $\pm$ 0.91	4.28 $\pm$ 0.92	0.01	0.95
甘油三酯 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.91 $\pm$ 0.97	2.18 $\pm$ 1.62	-0.68	0.48
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.07 $\pm$ 0.24	1.03 $\pm$ 0.28	1.02	0.30
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.23 $\pm$ 0.92	3.03 $\pm$ 0.84	1.45	0.46

西医结合医院中药房专人煎制,分早、晚两次饭后温服或鼻饲,共 7 天。

9 观察指标及方法

9.1 美国国立卫生院卒中量表(The National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)、改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS)评定两组在治疗前、第 7 天,由专人进行 NIHSS、mRS 评分评定^[5]。

9.2 血清缺氧转录因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)和 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)测定 两组于治疗前、第 7 天清晨肘静脉抽血约 3 mL,采用 ELISA 法进行测定^[7]。

10 中医证候评分评定 采用《中风病诊断与疗效评定标准》^[6]进行评定。

11 疗效评定标准 采用《中风病诊断与疗效评定标准》^[6]进行中医疗效评定。显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 >70%;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 30%~70%;无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分 <30%。

12 统计学方法 采用 SPSS 20.0 进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后自身比较采用配对 t 检验,两组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料采用率表示,采用 χ^2 检验。所有检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 NIHSS、mRS 评分比较(表 2) 两组治疗后 NIHSS 和 mRS 评分较治疗前均降低

表 2 两组治疗前后 NIHSS、mRS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NIHSS 评分	mRS 评分
试验	40	治疗前	7.57 $\pm$ 2.31	3.07 $\pm$ 0.82
		治疗后	4.92 $\pm$ 1.95*	1.90 $\pm$ 0.95*
		差值	2.65 $\pm$ 1.40 [△]	1.17 $\pm$ 0.90 [△]
对照	40	治疗前	7.40 $\pm$ 2.32	3.22 $\pm$ 1.07
		治疗后	5.60 $\pm$ 2.29*	2.32 $\pm$ 0.91*
		差值	1.80 $\pm$ 1.04	0.90 $\pm$ 0.67

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组差值比较,[△] $P < 0.05$

($P < 0.05$);试验组 NIHSS 和 mRS 评分差值高于对照组($P < 0.05$)。

2 两组血清 HIF-1 α 、Bcl-2 水平比较(表 3) 两组治疗前血清 HIF-1 α 、Bcl-2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后血清 HIF-1 α 和 Bcl-2 水平均高于治疗前(均 $P < 0.05$);试验组治疗后 HIF-1 α 水平低于对照组, Bcl-2 水平高于对照组(均 $P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后血清 HIF-1 α 、Bcl-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HIF-1 α (pg/mL)	Bcl-2 (ng/mL)
试验	40	治疗前	949.59 $\pm$ 198.42	11.88 $\pm$ 1.94
		治疗后	1550.02 $\pm$ 433.55* [△]	20.67 $\pm$ 2.50* [△]
对照	40	治疗前	965.40 $\pm$ 191.40	12.13 $\pm$ 1.73
		治疗后	1753.11 $\pm$ 433.52*	19.24 $\pm$ 2.08*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

3 两组治疗前后中医证候积分比较(表 4) 两组治疗前中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后中医证候积分均低于治疗前($P < 0.05$);试验组治疗后中医证候积分低于对照组($P < 0.05$)。

表 4 两组治疗前后中医证候积分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前积分	治疗后积分
试验	40	20.42 $\pm$ 7.18	11.67 $\pm$ 5.28* [△]
对照	40	19.92 $\pm$ 6.69	14.07 $\pm$ 5.40*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

4 两组中医疗效评定比较 试验组 40 例中显效、有效、无效分别为 12、20、8 例,总有效率为 80.0%;对照组 40 例中显效、有效、无效分别为 7、16、17 例,总有效率 57.5%。经 χ^2 检验后,试验组总有效率高于对照组($\chi^2 = 6.09$, $P < 0.05$)。

讨 论

急性缺血性脑卒中属中医学“中风病”的范畴,

《黄帝内经》对中风病的记载,其病名有很多,主要包括“大厥”“薄厥”“仆击”等^[8]。其病因主要包括内风论、外风论、情志因素、个人的体质和饮食因素等。清代医家王清任在《医林改错》中提到:“半身不遂,亏损元气,是其本源”^[9],以“气虚血瘀”为论,强调元气亏虚是导致该病的根本原因,故创立补阳还五汤,补益人体亏损之元气,使正气得复^[10]。中风病的基本病机是阴阳失调,气血逆乱,病位在心脑,与肝、肾密切相关,病理性质多属本虚标实,肝肾阴虚,气血衰少为致病之本,风、火、痰、气、瘀为发病之标,两者可互为因果。缺血性中风病机主要还是气血运行不畅,而致瘀阻于血脉而发病,病理因素总不离“瘀”^[11]。

补阳还五汤重用黄芪大补脏腑经脉营卫之气,使气能帅血,为君药。桃仁、当归、红花、赤芍、川芎行气活血,使血运行于经脉之中,共为臣药,当归补血养血,与黄芪相用,以冀气从血中而生;脉络不通,以地龙通经活络,舒畅血脉,为佐药。诸药相互为用,以奏补气活血通络之效。本方的配伍特点是大量补气药与少量活血化瘀药配伍,补气药使气旺则血行,活血化痰而不伤正^[12]。

现代药理学证实,黄芪有扩张脑血管、增强毛细血管作用,对缺氧的神经细胞有一定保护作用,对于偏瘫肢体末梢的神经功能的恢复和重新建立脑供血有促进作用^[13];红花能抑制血小板聚集和增强纤维蛋白溶解,有抗血栓形成,促进血栓的溶解,改善脑供血^[14];川芎主要活性成分是川芎嗪,具有扩血管、抗血小板聚集、改善脑循环等作用^[15];赤芍能抑制凝血酶和激活纤溶酶原发挥溶栓作用,通过血脑屏障改善脑循环^[16];地龙主要成分包括地龙纤维蛋白溶解酶、蚓激酶和蚓胶原酶等,具有抗凝、溶栓的双重作用^[17,18];当归能抗血小板聚集,抗炎消肿,增强机体免疫力^[19];桃仁具有抗血小板聚集,改善血液流变,扩张血管等作用^[20]。动物实验研究发现,该方可通过增加脑血流量、改善微循环、调节脑血流动力学因素、影响血脑屏障、抗自由基、抑制神经元细胞损伤和细胞凋亡等多种途径发挥作用^[21,22],且相关毒理动物实验已证实安全可靠^[23,24]。

补阳还五汤是治疗气虚血瘀证脑中风恢复期的经典名方^[2,3]。本研究发现,试验组在改善神经功能缺损和中医疗效方面优于对照组,说明补阳还五汤不仅可以用于中风病恢复期,对改善气虚血瘀证急性缺血性脑卒中的神经功能缺损同样有效。

长期以来,对补阳还五汤机制研究主要来源于缺

血性脑卒中的动物模型,从临床角度研究其机制的相对缺乏,且研究者多从血清血管内皮生长因子、脑源性神经营养因子、基质金属蛋白酶-9 等方面阐述其作用机制^[25,26],而从抗凋亡和改善脑供血方面研究其作用机制的尚未见相关文献报道。

HIF-1 α 是低氧状态下产生的一种核转录调节因子,通过对靶基因的诱导表达,使缺氧的组织、细胞维持一定的氧浓度^[27]。在脑组织缺氧时,HIF-1 α 诱导的基因表达可改善缺血半暗带区血液循环、葡萄糖的运输,从而提高组织耐低氧能力。动物实验证实 HIF-1 α 的表达随着脑组织缺氧加重而升高^[28]。临床荟萃分析亦发现,急性期缺血性脑卒中患者血清 HIF-1 α 明显升高,且与梗死面积大小成正比^[29]。研究还发现,HIF-1 α 会根据脑组织缺血、缺氧程度的不同,调节不同的靶基因而发挥作用:(1)轻、中度缺血、缺氧时,HIF-1 α 可通过启动具有保护作用的相关基因表达,如一氧化氮合酶;(2)重度缺血缺氧时,HIF-1 α 可启动前凋亡基因表达,如下调 Bcl-2 蛋白基因,从而加快细胞凋亡,以清除不耐受缺氧缺血的细胞^[30]。若补阳还五汤能改善脑供血,脑组织重度缺血缺氧状态将得到改善,HIF-1 α 表达将下调,从而启动具有保护作用的相关基因表达。

本研究发现,治疗后试验组 HIF-1 α 水平明显低于对照组,HIF-1 α 表达下调,说明补阳还五汤可能通过改善脑供血从而改善脑部缺血缺氧状态。

Bcl-2 作为重要的调节因子,在细胞凋亡过程中发挥着重要的作用。动物实验发现 Bcl-2 蛋白过度表达可保护脑组织免受缺血所致的损伤,在缺血/再灌注性局灶脑缺血模型上,Bcl-2 可通过抗氧化机制激活小胶质细胞,从而防止神经细胞死亡;抑制 Bcl-2 可加重缺血/再灌注后脑组织的损害^[31]。Cao YJ 等^[32]以脂质体为载体,将人源性 Bcl-2 蛋白导入大鼠中动脉闭塞引起的局灶脑缺血大鼠的脑内发现,脑梗死体积和凋亡明显减少。

本研究发现,治疗后试验组 Bcl-2 水平明显高于对照组,Bcl-2 表达上调说明补阳还五汤可能通过启动抗凋亡途径保护脑组织免受缺血所致的损伤,从而改善神经功能缺损症状。

综上,补阳还五汤可以改善气虚血瘀证急性缺血性脑卒中的神经功能缺损,其可能的机制是改善脑供血引起 HIF-1 α 表达下调和启动抗凋亡机制引起 Bcl-2 表达上调,确切的机制尚需要进一步探讨。

利益冲突:本研究无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Fisher M. The ischemic penumbra: A new opportunity for neuroprotection[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21 (2): 64-70.
- [2] 徐辉, 邹艳丽, 周辉, 等. 补阳还五汤对缺血性脑卒中患者恢复期的疗效评价[J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12 (8): 1155-1157.
- [3] 谢佳宏, 杨志新, 韩淑丽. 补阳还五汤治疗缺血性脑卒中恢复期的系统评价[J]. *中医药导报*, 2015, 21 (20): 78-82.
- [4] 吴江, 贾建平主编. *神经病学* [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 171-180.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (9): 666-682.
- [6] 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[J]. *北京中医药大学学报 (中医临床版)*, 1996, 19 (1): 55-56.
- [7] 杜圆圆, 罗永杰. 急性脑梗死患者外周血中 HIF-1 α 的动态变化及意义[J]. *中国社区医师*, 2016, 32 (19): 102-104.
- [8] 田德禄主编. *中医内科学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 271.
- [9] 清·王清任. *医林改错* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 102.
- [10] 张素卿. 补阳还五汤治疗中风恢复期及后遗症期的系统评价[D]. 咸阳: 陕西中医学院, 2013.
- [11] 俞丽华. 缺血性中风病因病机探讨[J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16 (11): 1478-1479.
- [12] 吴宏. 对补阳还五汤在《方剂学》中归属问题之管见[J]. *北京中医*, 2006, 25 (6): 364.
- [13] 张柏华. 补阳还五汤治疗急性脑梗死 40 例疗效观察[J]. *河南中医*, 2004, (10): 76-77.
- [14] 沈映君, 李仪奎, 陈奇主编. *中药药理学* [M]. 上海: 上海科技出版社, 1997: 125-137.
- [15] 迟雪洁, 孙蓉. 川芎基于功效物质基础的抗脑缺血药理作用研究进展[J]. *中国药物警戒*, 2013, 10 (6): 355-361.
- [16] 杨军, 马传庚. 赤芍总苷治疗缺血性脑血管病作用及其机制[J]. *安徽医科大学学报*, 2001, 36 (2): 164.
- [17] 毕燕芳, 马书林. 中药地龙中溶栓成分研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2004, 38 (8): 60-62.
- [18] 刘文雅, 王曙东. 地龙药理作用研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33 (2): 282-285.
- [19] 夏泉, 张平, 李绍平, 等. 当归的药理作用研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2004, 15 (3): 164-166.
- [20] 汪宁, 刘青云, 彭代银, 等. 桃仁活血化瘀作用的研究进展[J]. *安徽中医学院学报*, 2002, 21 (3): 63-64.
- [21] 费洪新, 姜波, 张英博, 等. 补阳还五汤对脑组织作用机制的研究进展[J]. *中医药信息杂志*, 2015, 32 (1): 125-126.
- [22] 徐晶, 辛随成, 张青川. 补阳还五汤治疗缺血性脑血管病的研究进展[J]. *山西中医学院学报*, 2009, 10 (4): 73-76.
- [23] 陈淑清, 颜芳, 徐德俊, 等. 补阳还五汤颗粒剂的药效学和急性毒性[J]. *华西药学杂志*, 2000, 15 (4): 259-261.
- [24] 彭丹婷. 补阳还五汤新型中药复方颗粒的药效评价和急性毒性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [25] 秦保锋, 郭咏梅, 朱旭莹, 等. 加味补阳还五汤对缺血性脑卒中患者血清 VEGF 的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2012, 26 (5): 45-47.
- [26] 王有科. 基于 VEGF、BDNF、MMP-9 表达探讨中药补阳还五汤熏蒸治疗缺血性脑卒中的作用机理[D]. 百色: 右江民族医学院, 2017.
- [27] Na YR, Han KC, Park H, et al. Menadione and ethacrynic acid inhibit the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway by disrupting HIF-1 α interaction with p300[J]. *Biochem Biophys Res Communications*, 2013, 434 (4): 879-884.
- [28] Mu D, Jiang X, Sheldon RA, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α and induction of vascular endothelial growth factor in a rat neonatal stroke model[J]. *Neurobiol Dis*, 2003, 14 (3): 524-534.
- [29] Zhang X, Wu J, Zhang B. Xuesaitong Injection as one adjuvant treatment of acute cerebral infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Complementary Alternat Med*, 2015, 15 (1): 1-10.
- [30] Mu D, Chang YS, Vexler ZS, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α and erythropoietin upregulation with deferoxamine salvage after neonatal stroke[J]. *Exp Neurol*, 2005, 195 (2): 407-415.
- [31] 张予阳, 史琳琳, 郝冬海, 等. Bcl-2 蛋白在缺血性神经细胞损伤中的作用及药物的影响[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26 (1): 21-24.
- [32] Cao YJ, Shibata T, Rainov NG. Liposome-mediated transfer of the Bcl-2 gene results in neuroprotection after *in vivo* transient focal cerebral ischemia in an animal model[J]. *Gene Therapy*, 2002, 9 (6): 415.

(收稿: 2020-09-01 在线: 2021-03-02)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶