

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.039

补阳还五汤治疗高血压合并脑梗死的疗效 及对血清 PI3K/AKT 信号通路的影响*

孟玉娟¹ 周莹² 金一峰¹ 李明珠¹ 蔡啸³

(1 沈阳市中医院药剂科 辽宁 沈阳 110004;

2 沈阳市中医院心内科 辽宁 沈阳 110004;3 辽宁中医药大学附属医院沈本院区药剂科 辽宁 沈阳 117004)

摘要 目的:探讨补阳还五汤治疗高血压合并脑梗死的疗效及对血清磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号通路的影响。**方法:**选取 2018 年 2 月~2021 年 2 月期间我院收治的高血压合并脑梗死患者 100 例,经随机数字表法分为观察组(补阳还五汤联合常规西医治疗,50 例)和对照组(常规西医治疗,50 例),均治疗 3 周。对比两组治疗 3 周后的临床总有效率;对比两组治疗前、治疗 3 周后的血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]、神经功能及日常生活活动能力[美国国立卫生院神经功能缺损量表(NIHSS)评分、Barthel 指数]、血液流变学指标(血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度、纤维蛋白)及 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达水平。**结果:**对照组的总有效率为 74.00%,低于观察组的 92.00%,两组对比有显著差异($P<0.05$)。与对照组相比,观察组治疗 3 周后 Barthel 指数更高,NIHSS 评分、DBP、SBP 更低($P<0.05$)。与对照组相比,观察组治疗 3 周后血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度、纤维蛋白水平更低($P<0.05$)。与对照组相比,观察组治疗 3 周后 PI3K、AKT 蛋白表达水平更低($P<0.05$)。**结论:**补阳还五汤可有效改善高血压合并脑梗死患者的血液流变学、血压,提高日常生活活动能力,减轻神经功能损伤,同时还能下调 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达水平。

关键词:补阳还五汤;高血压合并脑梗死;疗效;PI3K/AKT 通路

中图分类号:R544.1;R743;R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)04-786-05

Effect of Buyang Huanwu Decoction on Hypertension Complicated with Cerebral Infarction and Its Effect on Serum PI3K/AKT Signal Pathway*

MENG Yu-juan¹, ZHOU Ying², JIN Yi-feng¹, LI Ming-zhu¹, CAI Xiao³

(1 Department of Pharmacy, Shenyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, 110004, China;

2 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Shenyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, 110004, China; 3 Department of Pharmacy, Shenben District, Affiliated Hospital of Liaoning University of traditional Chinese Medicine,

Shenyang, Liaoning, 117004, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the therapeutic effect of Buyang Huanwu Decoction on hypertension complicated with cerebral infarction and its effect on serum phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/serine threonine protein kinase (AKT) signal pathway. **Methods:** 100 patients with hypertension complicated with cerebral infarction in our hospital from February 2018 to February 2021 were selected and randomly divided into observation group (Buyang Huanwu Decoction Combined with conventional Western Medicine, 50 cases) and control group (conventional western medicine, 50 cases), all for 3 weeks. The clinical total effective rate of the two groups 3 weeks after treatment was compared, the blood pressure [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)], neurological function and activities of daily living [national Institutes of health neurological deficit scale (NIHSS), Barthel Index], hemorheological indexes (plasma viscosity, whole blood low shear viscosity, whole blood high shear viscosity, fibrin), mean blood flow velocity (VM)] and PI3K/AKT signaling pathway related proteins before and 3 weeks after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the control group was 74.00%, which was lower than 92.00% of the observation group ($P<0.05$). Compared with the control group, SBP, DBP and NIHSS scores were lower and Barthel index was higher in the observation group after 3 weeks of treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the plasma viscosity, whole blood low shear viscosity, whole blood high shear viscosity and fibrin level of the observation group were lower after 3 weeks of treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, PI3K, AKT protein levels in the observation group were lower after 3 weeks of treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** Buyang Huanwu Decoction can effectively improve hemorheology, blood pressure in patients with hypertension complicated with cerebral infarction, reduce nerve injury, improve activities of daily living, and down regulate PI3K/AKT signal pathway related protein levels.

Key words: Buyang Huanwu Decoction; Hypertension complicated with cerebral infarction; Curative effect; PI3K/AKT pathway

* 基金项目:辽宁省博士启动基金项目(20170520316)

作者简介:孟玉娟(1984-),女,本科,主管中药师,研究方向:中药及临床应用,E-mail:lnpanhuiying123@163.com

(收稿日期:2021-05-05 接受日期:2021-05-29)

Chinese Library Classification(CLC): R544.1; R743; R243 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)04-786-05

前言

脑血管疾病是临床的常见病和多发病,目前我国脑血管疾病患者例数高达 2.9 亿,已成为重大公共卫生问题^[1]。脑梗死是脑血管疾病的常见类型之一,主要是指由于供应脑部血液的动脉出现血栓或粥样硬化,致使脑部血液供应不足而发生脑组织坏死的疾病^[2]。脑梗死的发病机制复杂,并伴有多种高危因素,其中高血压是脑梗死发生的危险因素之一^[3]。磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号转导通路异常在多种脑组织损伤的病理学过程中发挥重要作用,该信号通路可通过下游靶点介导多种凋亡因子发挥抑制心肌细胞凋亡的效应,提示其可成为脑梗死药物治疗的靶点^[4]。高血压合并脑梗死患者往往病情较重,治疗难度较大。现临床对于高血压合并脑梗死的治疗多以降压、常规脑梗死处理等西医治疗为主,但其治疗效果仍有待提升^[5]。补阳还五汤是治疗中风后遗症公认的有效方,具有活血通络之效^[6]。本研究通过探讨补阳还五汤治疗高血压合并脑梗死的疗效及对 PI3K/AKT 信号通路的影响,以期对中医治疗该疾病提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入我院于 2018 年 2 月~2021 年 2 月间接收的 100 例高血压合并脑梗死患者,其中高血压诊断标准参考《中国高血压基层管理指南(2014 年修订版)》^[7]:即舒张压(DBP)≥ 90mmHg 和(或)收缩压(SBP)≥ 140 mmHg;西医诊断标准参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[8];中医诊断标准符合《中国脑梗死中西医结合诊治指南》中风病诊断标准^[9],辨证分型为气虚血瘀型,并结合体征及影像学结果确诊。纳入标准:(1)符合上述诊断标准,确诊为高血压合并脑梗死;(2)发病至入院治疗的时间在 24h 内;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)凝血功能异常;(2)继发性高血压患者;(3)合并其他心脑血管疾病者;(4)休克、昏迷、意识不清者;(5)正在参加其他研究,或既往曾参与过相似研究者;(6)脑血管畸形、脑肿瘤患者;(7)对研究药物过敏的患者。本研究通过了我院医学伦理委员会的审核批准。采用随机数字表法将患者分为观察组(补阳还五汤联合常规西医治疗,50 例)和对照组(常规西医治疗,50 例)。两组一般资料如表 1 所示,均衡可比($P>0.05$)。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of two groups of general data

Indexes	Control group(n=50)	Observation group(n=50)	χ^2/t	P
Male/female	27/23	29/21	0.162	0.687
Age(years)	58.89±6.34	58.11±5.21	0.672	0.503
Time from onset to admission(h)	13.17±2.24	13.05±3.13	0.220	0.826
Infarct site(Basal ganglia/Frontal lobe/Thalamus)	15/19/16	18/20/12	0.872	0.647
DBP(mmHg)	105.32±5.01	104.26±4.93	1.066	0.289
SBP(mmHg)	147.38±6.02	147.87±5.73	-0.417	0.678
Course of hypertension(years)	2.96±0.32	3.01±0.38	-0.712	0.418

1.2 方法

两组入院后均采用相同的对症处理,包括适量运动,营养神经、抗血小板聚集、降压、改善微循环等常规西医治疗,维持低脂、低盐饮食,同时视患者病情需要给予纠正电解质紊乱、降低颅内压、呼吸机辅助通气及其他对症处理。观察组加用补阳还五汤治疗,汤方组成如下:桂枝、红花、桃仁、鸡血藤、杜仲、续断、牛膝、桑枝、地龙各 10 g,黄芪 50 g,赤芍、当归尾、川芎各 15 g。将上述药物交由我院煎药室煎成规格为 200 mL 的中药液 2 袋,早晚饭后 0.5h 各服 1 袋。两组均治疗 3 周。

1.3 疗效判定

疗效标准^[10]:基本痊愈:神经缺损表现完全消失,血压降至正常,中医证候积分减少 >95%。显著进步:SBP 和(或)DBP 降低 ≥ 15 mmHg,患者神经缺损表现大部分消失,中医证候积分减少 75%~95%。进步:SBP 和(或)DBP 降低 ≥ 10 mmHg,患者神经缺损表现部分消失,中医证候积分减少 50%~74%。无进

步:SBP 和(或)DBP 降低 <10 mmHg,患者神经缺损表现仍存在,几乎无明显改变,中医证候积分减少 <50%。

1.4 评价指标

(1)血压、神经功能及日常生活活动能力 对比两组 SBP 及 DBP、美国国立卫生院神经功能缺损量表(NIHSS)^[11]评分和 Barthel 指数^[12]。治疗前、治疗 3 周后采用 BPro6000 腕式动态血压监测仪(上海涵飞医疗器械有限公司)获取每位患者的 SBP 和 DBP,在不同时间段内测量 3 次,取平均值。NIHSS 包括 14 条目,总分 42 分,每个条目评分 0~3 分,总分与成神经功能反比。Barthel 指数评定日常生活活动能力,评分为 0~100 分,日常生活活动能力与总分成正比。(2)血液流变学 对比两组血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、纤维蛋白。治疗前、治疗 3 周后采集患者外周静脉血 4 mL,采用赛科希德 SA-6000 全自动血流变测试仪(厦门海菲生物技术有限公司)检测以上指标。(3)血清 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达 治疗前、治疗 3 周后采

集患者外周静脉血 4 mL,经离心处理分离血清后,Ficoll 密度梯度离心收集单个核细胞,Western Blotting 法检测 AKT、PI3K 蛋白表达水平(检测服务由北京博奥森生物技术有限公司提供)。

1.5 统计学处理

以 SPSS 17.0 分析数据。性别、疗效等计数资料以比或率表示,行卡方检验。NIHSS 评分、Barthel 指数等计量资料经检验符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

与对照组的临床总有效率 74.00%(37/50)对比,观察组的 92.00%(46/50)明显更高($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组疗效评价[n(%)]

Table 2 Efficacy evaluation of the two groups[n(%)]

Groups	Basically recovered	Significant progress	Progress	No progress	Total effective rate
Control group(n=50)	7(14.00)	14(28.00)	16(32.00)	13(26.00)	37(74.00)
Observation group (n=50)	11(22.00)	16(32.00)	19(38.00)	4(8.00)	46(92.00)
χ^2			5.742		
P			0.017		

2.2 血压、神经功能及日常生活活动能力评价

治疗前两组 DBP、SBP、Barthel 指数、NIHSS 评分无明显差异($P > 0.05$)。两组治疗 3 周后 DBP、SBP、NIHSS 评分较治疗前

下降,Barthel 指数升高($P < 0.05$)。与对照组相比,观察组治疗 3 周后 DBP、SBP、NIHSS 评分更低,Barthel 指数更高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血压、神经功能及日常生活活动能力评价($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Evaluation of blood pressure, nerve function and activities of daily living($\bar{x} \pm s$)

Groups	DBP(mmHg)		SBP(mmHg)		Barthel index(score)		NIHSS(score)	
	Before treatment	3 weeks after treatment	Before treatment	3 weeks after treatment	Before treatment	3 weeks after treatment	Before treatment	3 weeks after treatment
Control group (n=50)	105.32±5.01	96.56±4.62*	147.38±6.02	141.49±6.76*	53.27±6.06	71.52±6.73*	16.28±2.04	10.53±2.53*
Observation group(n=50)	104.26±4.93	92.91±3.47*	147.87±5.73	132.51±8.68*	53.63±8.69	84.50±6.54*	16.24±1.96	5.88±1.45*
t	1.066	4.467	-0.417	5.772	-0.240	-9.780	0.100	11.276
P	0.289	0.000	0.678	0.000	0.811	0.000	0.921	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.3 血液流变学评价

两组治疗前血液流变学指标对比无明显差异($P > 0.05$)。两组治疗 3 周后血液流变学指标水平较治疗前下降($P < 0.05$)。与对照组相比,观察组治疗 3 周后血液流变学指标水平更低

($P < 0.05$)。详见表 4。

2.4 血清 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达水平评价

治疗前两组 PI3K、AKT 蛋白表达水平组间对比无明显差异($P > 0.05$)。两组治疗 3 周后 PI3K、AKT 蛋白表达水平低于治

表 4 血液流变学评价($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Hemorheological evaluation($\bar{x} \pm s$)

Groups	Plasma viscosity(mPa·s)		Whole blood low shear viscosity (mPa·s)		High shear viscosity of whole blood(mPa·s)		Fibrin(g/L)	
	Before treatment	3 weeks after treatment	Before treatment	3 weeks after treatment	Before treatment	3 weeks after treatment	Before treatment	3 weeks after treatment
Control group (n=50)	3.58±0.26	2.56±0.32*	8.67±1.65	6.08±1.24*	5.97±1.03	3.37±0.84*	5.73±1.16	3.91±0.84*
Observation group(n=50)	3.52±0.23	1.91±0.27*	8.43±1.53	4.17±1.16*	6.03±1.15	2.18±0.78*	5.66±1.21	2.89±0.97*
t	1.222	10.978	0.754	7.954	-0.275	7.341	0.295	5.621
P	0.225	0.000	0.453	0.000	0.784	0.000	0.768	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

疗前($P<0.05$)。观察组治疗 3 周后 PI3K、AKT 蛋白表达水平低于对照组($P<0.05$)。详见表 5。

表 5 血清 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达水平评价 ($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Expression level of serum PI3K/AKT signaling pathway related proteins ($\bar{x}\pm s$)

Groups	PI3K		AKT	
	Before treatment	3 weeks after treatment	Before treatment	3 weeks after treatment
Control group(n=50)	6.11±1.92	4.97±1.78*	5.21±1.78	4.39±1.63*
Observation group(n=50)	6.15±1.88	3.82±1.61*	5.19±1.82	3.21±1.58*
t	0.498	7.317	0.665	8.437
P	0.620	0.000	0.507	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

3 讨论

随着人们的生活方式不断变化,熬夜、抽烟、酗酒等不良嗜好的增长及老龄化进程的加快,我国新发脑梗死患者的数量呈逐年增加趋势^[13]。大量研究证实^[14,15],高血压是脑梗死的危险因素,血压越高的患者其脑梗死发生概率越大。有关高血压合并脑梗死的病因研究较多,多数学者均认可其是由多种相关因素互相作用的结果,人体长期处于持续的高血压状态,可导致动脉血管壁增厚、硬化,致使血管僵硬度增加、顺应性降低,引起心、脑血管的一系列变化,并最终导致这些器官的功能衰竭^[16-18]。

高血压合并脑梗死现阶段的治疗多以改善微循环、降压、抗血小板聚集、营养神经等常规治疗为主^[9],鉴于高血压合并脑梗死是多因素互相作用的结果,故在治疗方面,单纯的西医治疗还有不足之处,如通常需要在较短的起病时间内使用药物才可获得较好的疗效,超出一定时间范围则疗效不甚理想。中医将脑梗死归属于“中风”“血证”范畴,多因饮食不节、情志不畅、劳累过度等导致气血生化乏源,故在治疗上需活血化瘀益气^[20]。补阳还五汤出自《医林改错·下卷·瘫痿论》,以往应用于治疗缺血性疾病、血栓性疾病中取得了较好的疗效^[21]。补阳还五汤的主要成分为红花、桂枝、鸡血藤、桃仁、续断、杜仲、地龙、牛膝、桑枝、黄芪、赤芍、当归尾、川芎,方中以黄芪为君药,大补元气,气行则血行;当归尾、川芎、桃仁、赤芍、杜仲、鸡血藤、地龙为臣药,活血补血、通经活络;以牛膝、续断、红花为佐药,散寒止痛、助阳化气功效,桂枝、桑枝为使药,温经通脉^[22]。本次研究结果显示,补阳还五汤治疗可有效控制血压,减轻脑神经损伤程度,进一步提高治疗效果。从辨证上来说,淤血是高血压的病理产物,但其同时也是高血压、脑梗死两种疾病发病的主要原因,遵循“异病同治”的原则,补阳还五汤治疗证属气虚血瘀的高血压患者,也可获得较好的疗效,主要是因为补阳还五汤能够降低血管阻力,软化血管,恢复动脉弹性,较好改善机体血压;同时补阳还五汤可减少动脉硬化斑块,减轻脑组织损害,发挥神经保护效果^[23]。本次研究还显示,补阳还五汤治疗可较好的改善血液流变学。高血压合并脑梗死患者的主要病理基础为动脉粥样硬化,而血液流变学异常又是引起动脉粥样硬化的主要原因之一^[24]。现代药理研究指出^[25,26],桃仁、红花可降低全血和血浆黏度,发挥促溶栓和抗血栓形成的作用;同时当归尾、赤芍对冠状动脉有一定扩张作用,可改

善脑部血液循环;此外,地龙可减少复合免疫循环,提高免疫力,增强巨噬细胞吞噬能力,促进患者脑梗死后恢复,提高其日常生活活动能力。

PI3K 是真核生物内一类可特异化催化磷酸酰肌醇的重要激酶,AKT 作为 PI3K 下游关键靶点,是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,PI3K/AKT 信号通路的主要作用为调节细胞增殖、分化^[27]。既往有研究证实^[28],大脑中动脉闭塞后 5h,可检测到磷酸化 AKT,提示 PI3K/AKT 信号通路参与脑梗死的病理过程。脑梗死发病时期人体会释放出可特异性结合 PI3K 的络氨酸酶活性物质,使其发生磷酸化,并通过下游靶点介导多种凋亡因子发挥抑制心肌细胞凋亡的效应^[29,30]。本次研究结果显示,与对照组相比,观察组治疗 3 周后 PI3K、AKT 蛋白水平更低。提示补阳还五汤可明显抑制 PI3K/AKT 信号通路活性。需注意的是,补阳还五汤作为中药方剂作用广泛,单一的信号通路并不能完全的解释其全部的作用机制,还有待从多角度切入对其进行研究阐释。

综上所述,高血压合并脑梗死患者经补阳还五汤治疗后,可明显控制血压,减轻其神经功能缺损,同时还可改善机体血液流变学,提高患者日常生活活动能力,其可能是通过抑制 PI3K/AKT 信号通路活性发挥上述作用。

参考文献(References)

- [1] 施德,刘振国,王文安,等.老年急性轻型脑卒中患者中陈旧性腔隙性脑梗死的流行病学调查[J].河北医药,2020,42(20):3166-3169
- [2] Sun W, Li G, Zeng X, et al. Clinical and Imaging Characteristics of Cerebral Infarction in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Combined with Cerebral Artery Stenosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(8): 720-732
- [3] Haegens NM, Gathier CS, Horn J, et al. Induced Hypertension in Preventing Cerebral Infarction in Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage[J]. Stroke, 2018, 49(11): 2630-2636
- [4] 杨明,王春娟,刘世昱.氯沙坦联合叶酸对老年 H 型高血压急性脑梗死患者认知功能障碍的改善作用及 PI3K/AKT 参与机制 [J]. 河北医药,2020,42(12):1797-1800
- [5] 赵秋兰,邢金梅,崔秀卿,等.氨氯地平联合丁苯酞治疗老年高血压病合并急性脑梗死的效果观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(6): 705-707, 710
- [6] 罗穗,潘凤仙,银春莉.补阳还五汤治疗中风后肢体痉挛的随机单盲对照研究[J].世界中医药,2021,16(3):472-476

- [7] 《中国高血压基层管理指南》修订委员会. 中国高血压基层管理指南(2014年修订版)[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(1): 24-43
- [8] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257
- [9] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73, 380-381
- [11] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)[J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61
- [12] 闵瑜, 吴媛媛, 燕铁斌. 改良 Barthel 指数(简体中文版)量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30(3): 185-188
- [13] 史宝林, 张勇, 武艳华, 等. 脑梗死的遗传流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(8): 719-721
- [14] 杜秋明, 曹书华, 王淑亮, 等. 高血压患者发生急性脑梗死的影响因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 26(2): 133-137
- [15] 孙琦. 进展性脑梗死影响因素分析[J]. 中国医药导报, 2015, 12(4): 56-59
- [16] Yang K, Zhu X, Feng Y, et al. Abnormal blood pressure circadian rhythms are relevant to cerebral infarction and Leukoaraiosis in hypertensive patients[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 36
- [17] Wen HJ, Wang XY. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with cerebral infarction in young hypertensive patients: A retrospective case-control study[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(5): 61
- [18] Li AL, Zhu S, Hu ZH, et al. The distribution and epidemic characteristics of cerebrovascular disease in followed-up hypertension patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 9366
- [19] Tian Z, Liao G, Li S, et al. Comparison of multimodal intra-arterial treatment versus intravenous thrombolysis for hypertensive patients with severe large vessel cerebral infarction [J]. J Invest Med, 2017, 65(7): 1033-1040
- [20] 雍苏南, 龙远雄, 阳赣萍, 等. 高血压病合并脑梗死中医证型分布规律研究[J]. 中国中医急症, 2017, 26(9): 1519-1521, 1568
- [21] 许嘉芯, 毛丽军, 赵文灏, 等. 补阳还五汤联合强力定眩片对后循环缺血性眩晕患者眩晕症状、氧化应激及血流指标的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(3): 463-466, 417
- [22] 曾永青, 陈晓霞, 苏晓玉. 补阳还五汤治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清 MMP-2、hs-CRP 水平的影响 [J]. 海南医学, 2020, 31(2): 178-180
- [23] 胡小勤, 付蓉, 曾学文, 等. 补阳还五汤对高血压病气虚血瘀证内皮细胞凋亡及凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12): 22-27
- [24] 张全福, 靳双荣, 肖永红. 老年高血压合并脑梗死患者血液流变学指标和 hs-CRP 的关系及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(11): 2356-2357
- [25] 赵永见, 牛凯, 唐德志, 等. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 888-890
- [26] 韩鼎帝, 马飞祥, 汪亚楠, 等. 基于网络药理学探讨红花活性成分及药理作用机制[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(2): 126-130
- [27] 陈博威, 周胜强, 易健, 等. 补阳还五汤对 Cav-1/- 小鼠脑缺血模型 PI3K、Akt、PTEN 表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(4): 35-40
- [28] 王国峰, 刘伯芹, 王滨, 等. PI3K/Akt 信号通路在肢体缺血后处理减轻脑缺血再灌注损伤中的实验研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(11): 983-988
- [29] Zhao TN, Yuan LD, Chen LX, et al. PI3K/Akt and ERK1/2 pathways are responsible for sodium butyrate-induced inhibition of neuronal apoptosis in rats with cerebral infarction [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(3): 901-908
- [30] Jin B, Kim H, Choi JI, et al. Avenanthramide C Prevents Neuronal Apoptosis via PI3K/Akt/GSK3 β Signaling Pathway Following Middle Cerebral Artery Occlusion[J]. Brain Sci, 2020, 10(11): 878
- [31] 朱原, 张继平. 补阳还五汤对心脑血管疾病信号通路的作用研究进展[J]. 中医药导报, 2016, 22(4): 104-106

(上接第 769 页)

- [27] Kumar M, Sandhir R. Hydrogen sulfide suppresses homocysteine-induced glial activation and inflammatory response [J]. Nitric Oxide, 2019, 90: 15-28
- [28] Wu X, Zhang L, Miao Y, et al. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis[J]. Redox Biol, 2019, 20(1): 46-59
- [29] Duan H, Li Y, Yan L, et al. MicroRNA-217 suppresses homocysteine-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via N-methyl-D-aspartic acid receptor [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(10): 967-975
- [30] Romecín P, Atucha NM, Navarro EG, et al. Role of homocysteine and folic acid on the altered calcium homeostasis of platelets from rats with biliary cirrhosis[J]. Platelets, 2017, 28(7): 698-705