

舒脑欣滴丸对脑缺血模型大鼠恢复期的治疗作用及机制研究

孙双勇, 徐向伟, 张蕊, 席文恭, 郝春华, 王维亭*, 汤立达*

天津天诚新药评价有限公司, 天津 300301

摘要:目的 观察舒脑欣滴丸对脑缺血模型大鼠恢复期的治疗作用, 并对其作用机制进行探讨。方法 采用线栓法制备大鼠局灶性脑缺血模型, 给药组 ig 给予舒脑欣滴丸 (13、26、52 mg/kg), 观察其对模型大鼠恢复期各项指标的影响。通过平衡木实验考察大鼠肢体功能; 通过前肢抓力测定, 考察肌力功能; 通过血清白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和 IL-6 测定, 观察炎症因子变化; 通过血小板激活因子 (PAF) 测定, 观察血小板活化状态; 通过脑组织 HE 染色, 显微镜下观察病理学改变, 考察海马、皮层神经元数目以及病理学变化。结果 脑缺血损伤模型大鼠恢复期用舒脑欣滴丸治疗后, 受损的运动功能显著改善, 前肢抓力明显增加, 学习记忆能力明显改善, 血清内炎症因子 IL-1 β 和 IL-6 水平显著降低, 海马 CA1 区神经元和皮层运动区神经元均显著增加。结论 舒脑欣滴丸 ig 给药, 对脑缺血模型大鼠恢复期有良好的治疗作用, 其治疗作用机制可能与抑制炎症因子以及减轻皮层运动区与海马 CA1 区神经元损伤有关。

关键词: 舒脑欣滴丸; 脑缺血; 恢复期; 白细胞介素; 神经元

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)11-2117-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.002

Study on the therapeutic effect and mechanism of Shunaixin Dropping Pill on the recovery period of cerebral ischemia model rats

SUN Shuang-yong, XU Xiang-wei, ZHANG Rui, XI Wen-gong, HAO Chun-hua, WANG Wei-ting, TANG Li-da
Tianjin Tiancheng New Drug Evaluation Co., Ltd, Tianjin 300301, China

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect of Shunaixin Dropping Pill on the recovery period of cerebral ischemia model rats, and to explore its mechanism. **Methods** The model of focal cerebral ischemia in rats was induced by silk thread method, and Shunaixin Dropping Pill was administrated by gavage to observe its effect on various indexes of recovery period. The limb function of rats was observed by balance beam test. The muscle strength function was measured through the measurement of the grasping force of the forelimb. IL-1 β and IL-6 were measured by ELISA to observe the changes of inflammatory factors. Platelet activating factor (PAF) was measured to observe platelet activation. The number of neurons and pathological changes in hippocampus and cortex were observed by HE staining. **Results** After the rats in the recovery period of cerebral ischemia injury were given Shunaixin Dropping Pills, the motor function of rats was significantly improved, the grasping power of the forelimb and the learning and memory of the rats were significantly increased, the levels of IL-1 β and IL-6 in plasma decreased significantly, and the number of neurons in CA1 and motor cortex increased significantly. **Conclusion** Shunaixin Dropping Pill has a good therapeutic effect on the recovery period of stroke, and its mechanism may be related with inhibition on inflammatory factors and reduction of injury of neurons in hippocampus and cortex.

Key words: Shunaixin Dropping Pill; cerebral ischemia; recovery period; interleukin; neurons

脑卒中是人类致死致残的主要病因之一, 其中缺血性脑卒中约占 80%。目前虽然脑缺血患者的 1 年存活率超过了 80%, 但仍有高达 70% 的患者因错过了恢复期的治疗时机或者经过恢复期治疗后效果

收稿日期: 2020-07-13

基金项目: 天津市第二批特支计划青年拔尖人才基金项目 (TJZJH-QNBRC-2-7)

作者简介: 孙双勇, 男, 博士, 副研究员, 主要从事心脑血管药物药理学研究。Tel: (022)84845255 E-mail: sunshuangyong@163.com

*通信作者 王维亭 (1974—), 男, 研究员, 主要从事心血管药理学研究。Tel: (022)84845240 E-mail: wangwt@tjipr.com

汤立达 (1963—), 男, 研究员, 主要从事新药药理、新靶点药物分子设计及新药发现研究。

Tel: (022)23006908 E-mail: tangld@tjipr.com

不佳,从而导致神经功能缺损^[1]。因此,寻找一种改善脑缺血恢复期神经功能的药物是目前临床上亟待解决的问题。舒脑欣滴丸是在芍归汤的基础上改良而来,具有理气活血、化痰止痛的功效,常用于改善血虚、血瘀引起的偏头痛等症状^[2],具有剂量小、使用方便、生物利用度高和显效速度快等优点。随着研究的不断深入,临床应用中发现其对脑卒中恢复有良好的改善作用^[3]。本研究采用线栓法制备大鼠局灶性脑缺血模型,观察舒脑欣滴丸对脑缺血模型大鼠恢复期各项指标的影响,并对其作用机制进行初步探讨,为临床应用于脑卒中恢复期的治疗提供参考和依据。

1 材料

1.1 药品、试剂与仪器

舒脑欣滴丸,天津中新药业集团股份有限公司第六中药厂提供,批号 675003;阳性对照药脑心通胶囊,咸阳步长制药有限公司生产,批号 20141188。大鼠白细胞介素-1 β (IL-1 β) 酶联免疫分析 (ELISA) 试剂盒、大鼠 IL-6 ELISA 试剂盒均为 Immuno Way 公司产品;大鼠血小板激活因子 (PAF) ELISA 试剂盒,武汉华美公司产品。YLS-17B 避暗穿梭测试仪、YLS-13A 抓力测定仪,山东省医学科学院济南益研科技发展有限公司产品;PK121R 低温冷冻离心机,意大利 ALC 公司产品;TS100 显微镜成像系统,日本 Nikon 公司产品;病理图像采集与分析系统,北京航空航天大学图像中心产品。

1.2 实验动物

SD 大鼠,SPF 级,体质量 280~310 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物生产许可证号 SCXK (京) 2012-0001。在温度 25℃、相对湿度 60%、光照/黑暗 (12 h/12 h) 条件下饲养。本研究在天津天诚新药评价有限公司动物实验设施内进行,动物实验已经获得本公司质量保障部 IACUC 的批准,批准号:2015110801。

2 方法

2.1 大鼠局灶性脑缺血模型制备

雄性 SD 大鼠,手术前动物禁食 12 h,自由饮水。大鼠以 12%水合氯醛 360 mg/kg ip 麻醉后,仰卧位固定。颈部正中切开皮肤,逐层分离肌肉,分离右侧颈总动脉,插入直径 0.225 mm 的硬质尼龙线至颈内动脉,1 h 后抽出尼龙线,结扎血管,用生理盐水将手术野清洗干净。局部滴加青霉素 1.6×10^5 U/只。逐层缝合肌层、皮肤,回笼饲养。假手术组只分离

右侧颈总动脉,术后 1 h 缝合。

2.2 分组与给药

大鼠脑缺血后第 3 天,进行平衡木测试,运动评分分值 ≤ 5 分者为造模成功。选取造模成功大鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只,另设假手术组 10 只。假手术组和模型组均 ig 给予 0.5%羧甲基纤维素钠 (CMC-Na),舒脑欣滴丸低、中、高剂量组分别 ig 给予舒脑欣滴丸 (以 0.5% CMC-Na 溶液配制) 13、26、52 mg/kg (中剂量相当于临床等效剂量),阳性对照组 ig 给予脑心通胶囊 (以 0.5% CMC-Na 溶液配制) 0.5 g/kg (相当于临床等效剂量)。脑缺血后第 4 天开始给药,每天 1 次,连续给药 30 d,给药体积均为 10 mL/kg。

2.3 平衡木测试

分别于治疗前及治疗后 10、20、30 d,对各组大鼠进行平衡木测试。平衡木由长 120 cm、宽 2.5 cm 的木板制成,距离地面 1 m,一端为强光及噪音刺激,对侧端为黑笼子。平衡木测试的评分标准^[4]为 1 分:不能爬过平衡木或放在平衡木上会掉下来;2 分:在平衡木上不能行走,但可坐在上面;3 分:爬过时掉落;4 分:爬过平衡木,后肢不起作用;5 分:能爬过平衡木,瘫痪肢体步态侧滑大于 50%;6 分:能爬过平衡木,瘫痪肢体步态侧滑很少;7 分:能顺利爬行平衡木,无明显神经症状,步态无侧滑。

2.4 前肢肌力测定

分别于治疗前及治疗后 10、20、30 d,采用抓力测定仪测定各组大鼠左前肢肌力。

2.5 穿梭测试

治疗后 30 d,采用避暗穿梭测试仪,进行学习记忆功能测试。穿梭测试参数:电压 60 V,电流 0.9 mA,警告时间 10 s,电击延时 10 s,周期 20 s,穿梭次数 20 次。

2.6 血清炎症因子及 PAF 水平测定

实验结束后,大鼠经腹主动脉取血,4℃、3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,ELISA 法测定血清中 IL-1 β 、IL-6、PAF 水平,操作严格按照试剂盒说明进行。

2.7 组织病理学观察

实验结束后,每组取 10 只大鼠大脑,脑组织固定于 10%甲醛中。石蜡包埋,制作石蜡切片,每只大鼠脑于视交叉后沿冠状面切片,厚度 5 μ m,常规 HE 染色,采用显微镜进行病理学观察,并对皮层、海马神经元计数。在 10×20 倍镜下,每张切片于皮

层运动区(中央前回 3~5 层细胞区)和海马 CA1 区 2 个部位,分别选取视野计数完整的神经细胞数。

2.8 统计学分析

以 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计量资料表示为 $\bar{x} \pm s$, 组间比较用 One-Way ANOVA, 方差齐者用 LSD 检验, 方差不齐者用 Dunnett-*t* 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对运动功能的影响

模型组给药后 10、20、30 d 运动功能较假手术组均明显下降 ($P < 0.001$), 表明缺血性脑卒中恢复期其运动功能明显下降。舒脑欣滴丸 (13、26、52 mg/kg) 治疗后受损的运动功能明显恢复, 治疗 20、

30 d 后, 运动功能评分值与模型组相比均显著增加 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 且具有一定的剂量相关性。阳性药脑心通胶囊治疗 20、30 d 后运动功能评分值亦明显增加 ($P < 0.05$)。结果见表 1。

3.2 对前肢肌力的影响

大鼠脑缺血恢复期前肢肌力明显下降, 与假手术组比较, 模型组大鼠前肢抓力明显下降 ($P < 0.001$)。舒脑欣滴丸 (13、26、52 mg/kg) 治疗后能明显恢复下降后肌力, 治疗 20、30 d 后, 大鼠肌力与模型组比较显著增加 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 且具有一定的剂量相关性; 阳性药脑心通胶囊治疗 20、30 d 后大鼠肌力亦明显增加 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 1 舒脑欣滴丸对脑缺血恢复期大鼠运动功能的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Effects of Shunaixin Dropping Pill on motor function in rats during recovery from cerebral ischemia ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	平衡木测试评分			
		治疗前	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d
假手术	—	6.8±0.4	6.8±0.4	6.8±0.4	6.9±0.3
模型	—	2.9±1.2 ^{△△△}	3.1±1.2 ^{△△△}	3.3±1.6 ^{△△△}	3.5±1.4 ^{△△△}
舒脑欣滴丸	13	2.9±1.1	3.3±1.3	3.6±1.0	3.8±0.9
	26	3.0±1.2	3.5±1.1	3.8±1.1	4.3±0.9*
	52	3.0±0.9	3.7±1.1	4.3±1.2**	4.8±1.0***
脑心通胶囊	500	2.9±1.2	3.4±1.0	3.9±1.1*	4.3±1.2*

与假手术组比较: ^{△△△} $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

^{△△△} $P < 0.001$ vs sham operation group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group

表 2 舒脑欣滴丸对脑缺血恢复期大鼠肌力的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 2 Effects of Shunaixin Dropping Pill on muscle strength in rats during recovery from cerebral ischemia ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	大鼠肌力/g			
		治疗前	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d
假手术	—	992±70	995±90	1 009±37	1 037±63
模型	—	594±69 ^{△△△}	598±61 ^{△△△}	604±90 ^{△△△}	633±72 ^{△△△}
舒脑欣滴丸	13	579±75	583±63	644±62	675±72
	26	586±85	604±79	661±91*	758±108***
	52	580±114	631±116	697±115**	834±146***
脑心通胶囊	500	581±122	606±136	652±121*	748±138*

与假手术组比较: ^{△△△} $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

^{△△△} $P < 0.001$ vs sham operation group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group

3.3 对学习记忆功能的影响

脑缺血恢复期大鼠记忆功能明显下降, 与假手术组比较, 模型组大鼠受电击次数均明显增加 ($P < 0.001$)。舒脑欣滴丸 (52 mg/kg) 治疗后能明显恢

复大鼠的学习记忆功能, 大鼠受电击次数与模型组相比显著降低 ($P < 0.05$), 且存在一定的剂量相关性; 阳性药脑心通胶囊治疗后大鼠受电击次数有所降低, 但与模型组比较无显著性差异。结果见表 3。

表 3 舒脑欣滴丸对脑缺血恢复期大鼠学习记忆功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of Shunaixin Dripping Pills on learning and memory function in rats during recovery from cerebral ischemia ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	10 min 内被电击次数
假手术	—	12.6 ± 3.4
模型	—	18.5 ± 1.6 ^{△△△}
舒脑欣滴丸	13	18.1 ± 1.5
	26	16.8 ± 2.3
	52	15.9 ± 2.9*
脑心通胶囊	500	16.7 ± 2.8

与假手术组比较: ^{△△△} $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$

^{△△△} $P < 0.001$ vs sham operation group; * $P < 0.05$ vs model group

3.4 对炎症因子影响

与假手术组比较, 模型组大鼠血清 IL-1 β 和 IL-6 水平均明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 舒脑欣

滴丸 13、26、52 mg/kg 治疗后使升高的 IL-1 β 和 IL-6 均显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01), 且呈剂量相关性; 阳性药脑心通胶囊使 IL-6 明显降低 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

3.5 对血小板激活因子影响

与假手术组比较, 模型组大鼠血清 PAF 水平均明显升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 舒脑欣滴丸 13、26、52 mg/kg 和阳性药脑心通胶囊对 PAF 水平无明显影响。结果见表 4。

3.6 对脑组织神经元密度的影响

表 5 可见, 模型组大鼠海马 CA1 区及皮层运动区神经元数目明显下降 ($P < 0.05$)。舒脑欣滴丸 (13、26、52 mg/kg) 治疗 30 d 后, 海马 CA1 区神经元坏死损伤数目较模型组显著减少, 且呈剂量相关性; 皮层运动区神经元坏死损伤数目亦剂量相关性地减少; 阳性药脑心通胶囊亦可使损伤神经元数目明显减少。

表 4 舒脑欣滴丸对脑缺血恢复期大鼠血清炎症因子和 PAF 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effects of Shunaixin Dripping Pills on inflammatory factors and PAF in serum of rats during recovery from cerebral ischemia ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	IL-1 β /(pg mL ⁻¹)	IL-6/(pg mL ⁻¹)	PAF/(ng mL ⁻¹)
假手术	—	377 ± 235	210 ± 122	40.8 ± 5.4
模型	—	967 ± 476 ^{△△}	867 ± 404 ^{△△}	45.1 ± 3.3 [△]
舒脑欣滴丸	13	741 ± 500	767 ± 431	45.2 ± 4.3
	26	628 ± 394	493 ± 378*	43.5 ± 6.0
	52	434 ± 525*	367 ± 348**	44.7 ± 7.9
脑心通胶囊	500	540 ± 546	484 ± 394*	43.6 ± 2.7

与假手术组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

[△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs sham operation group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

表 5 舒脑欣滴丸对脑缺血恢复期大鼠脑组织皮层运动区及海马 CA1 区神经元密度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effects of Shunaixin Dripping Pills on neuron density in cortical motor area and hippocampus CA1 area of rat brain during the recovery from cerebral ischemia ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	每个视野下的神经元密度/个	
		海马 CA1 区	皮层运动区
假手术	—	108.5 ± 16.0	92.7 ± 11.2
模型	—	73.0 ± 5.4 ^{△△△}	63.6 ± 10.7 ^{△△△}
舒脑欣滴丸	13	77.4 ± 13.5	69.8 ± 13.4
	26	80.6 ± 10.7	71.0 ± 7.3
	52	83.4 ± 11.9*	81.3 ± 13.5**
脑心通胶囊	500	83.8 ± 11.0*	73.4 ± 10.0*

与假手术组比较: ^{△△△} $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

^{△△△} $P < 0.001$ vs sham operation group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

3.7 对脑组织形态学的影响

假手术组大鼠海马、皮层细胞核膜完整、核仁清楚。模型组大鼠海马 CA1 区锥体细胞层出现显著的神经元损伤, 神经元细胞排列疏松, 数目较少, 体积变小, 胞浆深染, 核固缩。皮层细胞排列不规

则, 细胞稀疏, 核固缩深染, 细胞浆呈嗜伊红染色。给予舒脑欣滴丸 13、26、52 mg/kg 可使上述病理改变减轻, 正常形态细胞增多, 变性坏死细胞减少。阳性药脑心通胶囊也可明显抑制神经元损伤。结果见图 1。

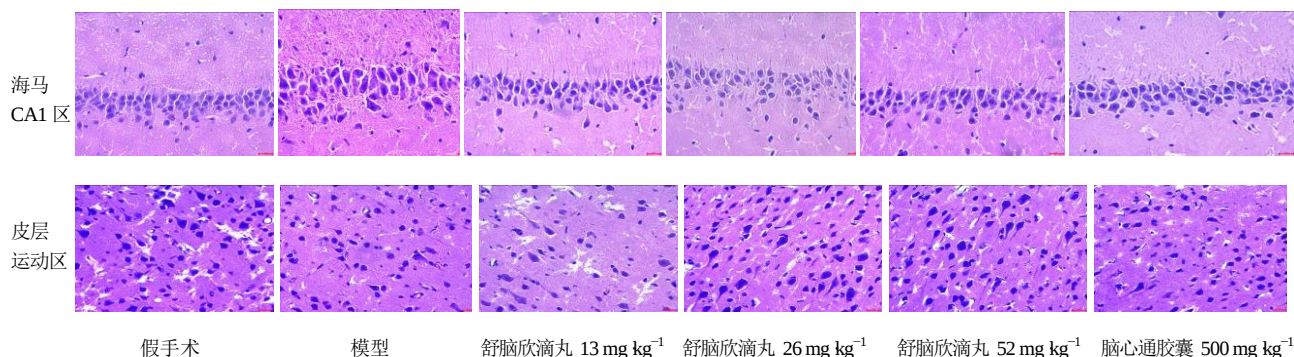


图1 舒脑欣滴丸对脑缺血恢复期大鼠脑组织海马 CA1 区和皮层运动区病变的影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effects of Shunaixin Dripping Pill on pathological changes of hippocampal CA1 area and cerebral cortex motor area of brain tissue in rats during recovery from cerebral ischemia (HE, ×200)

4 讨论

缺血性脑血管病是临床常见的神经系统疾病, 其病死率仅次于肿瘤及心脏病, 是人类死亡的主要疾病之一^[5]。血管闭塞导致氧和能量被剥夺, 形成活性氧物质, 释放谷氨酸, 细胞内钙的积聚和诱导炎症过程, 这一系列事件会导致不可逆转组织损伤^[1]。为研究脑缺血的病因及开发相关药物, 多种动物脑缺血模型被成功建立, 常见的造模方法包括线栓法、颅内手术法、光化学法及栓塞法等多种手术方法^[6-7]。线栓法建立的大鼠局灶性脑缺血模型不需要开颅, 手术创伤小, 不影响缺血性脑病的病理变化自然过程, 而且操作简单, 血管闭塞效果好, 可准确控制缺血时间, 是目前局灶性脑缺血及再灌注损伤研究较为理想的模型。本实验中通过大鼠造模后神经功能评分发现, 模型大鼠均出现了脑梗死后病灶相应的活动异常表现, 脑组织可见局部缺血梗死灶, 证明了所制作的脑缺血模型是成功的。

舒脑欣滴丸由当归和川芎 2 味药组成, 方中当归性温, 味甘辛, 具有补血、活血和止痛的作用; 川芎辛温升散, 为血中气药, 善上行头窍, 具有通经活络的作用, 两药合用具有理气活血之功效^[3,8]。随着临床研究的不断深入, 发现其对脑卒中患者临床症状的恢复有一定功效。陈静等^[9]使用舒脑欣滴丸治疗 1~3 个月后, 与对照组相比, 能显著改善患者肢体运动功能障碍, 说明口服舒脑欣滴丸对脑梗死后肢体功能的恢复有一定的促进作用。张军平等^[10]

的研究也表明, 舒脑欣滴丸可改善急性缺血性脑卒中患者的临床症状, 减轻患者神经功能的损伤。在本研究中, 脑缺血模型大鼠连续 ig 给药 30 d 舒脑欣滴丸后, 运动功能显著改善, 前肢抓力明显增加, 且学习记忆功能得到显著改善, HE 染色结果显示, 治疗组海马 CA1 区神经元与皮层运动区神经元存活率均显著高于模型组, 表明舒脑欣滴丸对脑缺血恢复期模型大鼠有较好的治疗效果。

研究^[11]表明, 脑缺血再灌注后内皮细胞炎症反应使血脑屏障受损, 加重了脑损害及脑水肿, 在此病理生理过程中有许多炎症因子的参与, 其中发挥着重要作用的包括 IL-1 β 和 IL-6。IL-1 β 是 IL-1 在血浆和组织液中的主要形式, 也是脑组织中的主要形式, 它不仅能够协同其他细胞因子促进 B、T 淋巴细胞活化, 而且能够诱导其他炎性介质的产生, 加强白细胞与内皮细胞的黏附, 调节肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 的产生^[9]。IL-6 是一种具有广泛生物学活性的多功能的单链糖蛋白细胞因子, 是由 T 细胞、成纤维细胞、单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞等产生, 可受 IL-1 β 、TNF- α 的调节而上调, 具有急性期免疫调节作用^[12-13]。在本研究中, 舒脑欣滴丸能够显著降低脑缺血恢复期模型大鼠血清中的 IL-1 β 和 IL-6, 表明其抑制了炎症反应, 减少了炎症因子的聚集和浸润, 降低血管通透性和减少血浆蛋白渗出, 减轻脑水肿, 改善神经功能, 从而起到脑保护的作用。

海马组织与空间学习记忆密切相关, 皮层运动区是大脑皮层中参与计划、控制和执行自主运动的区域, 这些区域对缺血缺氧都很敏感^[14]。细胞继发性凋亡是神经元迟发性死亡的主要形式, 是缺血性脑损伤的主要病理机制之一, 因此抑制海马 CA1 区细胞和皮层运动区细胞凋亡可能是降低慢性缺血性脑病损伤的有效途径^[15]。舒脑欣滴丸能够改善海马 CA1 区和皮层运动区神经元病变, 抑制该区域神经元凋亡, 从而有效地改善模型大鼠的记忆和运动功能。

PAF 是一种具有生物活性的脂质递质, 在细胞活化过程中大量产生, 并可能参与急性脑梗死的病理生理过程^[16]。脑梗死患者中的 PAF 是过量产生的, 异常释放从而引起脑损害, 并且形成恶性循环, 加重脑损害。在本研究中, 模型组大鼠血清中的 PAF 显著升高, 给予舒脑欣滴丸后, 血清中的 PAF 无显著变化, 表明舒脑欣滴丸发挥神经保护作用与 PAF 无关。

总之, 舒脑欣滴丸 ig 给药, 对脑缺血恢复期有良好的治疗作用, 可明显改善运动功能, 促进肌力恢复, 改善学习记忆障碍。舒脑欣滴丸的作用机制可能和抑制炎症因子以及减轻皮层运动区与海马 CA1 区神经元损伤有关。

参考文献

- [1] 李振均. 骨髓间充质干细胞移植对恢复期脑缺血大鼠的功能康复及NogO-A表达的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [2] 武晓娟. 芎归滴丸的制备及药理学研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
- [3] 闫晓洁, 吉媛红, 马玉萍, 等. 舒脑欣滴丸辅助治疗缺血性脑卒中康复患者的临床观察 [J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1629-1631.
- [4] Chen J, Li Y, Wang L, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats [J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 1005-1011.
- [5] Gö E, Reymann S, Langhauser F, et al. Blocking of plasma kallikrein ameliorates stroke by reducing thromboinflammation [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(5): 784-803.
- [6] Fluri F, Schuhmann M K, Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 2015: 3445-3454.
- [7] Peng T M, Jiang Y Z, Farhan M, et al. Anti-inflammatory effects of traditional Chinese medicines on preclinical in vivo models of brain ischemia-reperfusion-injury: Prospects for neuroprotective drug discovery and therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 204.
- [8] 张蕊, 郝春华, 孙双勇, 等. 舒脑欣滴丸对寒凝气滞血瘀证大鼠血小板聚集和血液流变学指标的影响 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(2): 206-211.
- [9] 陈静, 林彦琛, 单娜娜, 等. 舒脑欣滴丸对脑梗死病人肢体功能恢复的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(9): 1027-1029.
- [10] 张军平, 徐媛媛, 徐士欣, 等. 舒脑欣滴丸治疗急性缺血性中风 73 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2013, 54(9): 758-761.
- [11] 狄政莉, 万琪, 张琳, 等. IL-1 β 和 IL-6 在脑缺血再灌注微血管内皮细胞炎症反应中的作用 [J]. 卒中与神经疾病, 2001, 8(5): 292.
- [12] Zheng Y Y, Wang L Q, Chen M L, et al. Inhibition of T cell immunoglobulin and mucin-1 (TIM-1) protects against cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 103.
- [13] Zhao Y L, Xue Y, Liu Z H, et al. Role of the Janus kinase 2/signal transducers and activators of transcription 3 pathway in the protective effect of remote ischemia preconditioning against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(9): 664-670.
- [14] 刘新建, 温慧敏, 黄英, 等. 大鼠缺氧缺血后海马神经元凋亡及凋亡抑制蛋白 XIAP 表达的变化 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(10): 2323-2324.
- [15] 余婷, 韩亚非. 苦参素对慢性脑缺血大鼠海马 CA1 区神经元凋亡保护作用的研究 [J]. 天津中医药, 2018, 35(11): 863-867.
- [16] 赵涵邵蓓. 脑梗死急性期患者血小板活化因子治疗前后的变化 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(24): 16-19, 24.