

【实验研究】

当归芍药散活血利水不同配伍对缺血性脑卒中小鼠血管新生的影响

张 伟¹, 任长虹², 吴晓丹¹, 李海燕², 杨 勇^{1*}

1. 北京中医药大学中医学院 方剂教研室, 北京 100029

2. 首都医科大学宣武医院 低氧适应转化医学北京市重点实验室, 北京 100053

摘要:目的 观察当归芍药散活血利水不同配伍对缺血性脑卒中雄性小鼠血管新生的影响, 并探讨其对血管新生相关因子的影响。方法 采用成年C57雄性小鼠制备大脑中动脉远端梗阻(dMCAO)模型, 随机分为7组, 假手术组、模型组、原方组(当归、川芎、白芍、泽泻、茯苓、白术生药剂量分别为68.3、68.3、363.8、181.9、91.0、91.0 mg/kg)、在原方基础上, 将活血的3味药加倍的活血倍量(当归、川芎、白芍、泽泻、茯苓、白术生药剂量分别为136.6、136.6、727.6、181.9、91.0、91.0 mg/kg)组、将利水的3味药加倍的利水倍量(当归、川芎、白芍、泽泻、茯苓、白术生药剂量分别为68.3、68.3、363.8、363.8、180.2、180.2 mg/kg)组、仅有活血的3味药且加倍的活血(当归、川芎、白芍生药剂量分别为136.6、136.6、727.6 mg/kg)组, 以及仅有利水的3味药且加倍的利水(泽泻、茯苓、白术生药剂量分别为363.8、180.2、180.2 mg/kg)组。采用转棒实验对小鼠进行神经功能评分; 通过免疫荧光染色检测血管新生; 采用Pearson相关性分析进行神经功能与血管数量相关性分析; 采用通过蛋白芯片及Western blotting检测对血管新生相关因子的影响。结果 与模型组及原方组比较, 活血倍量组小鼠在转棒上的停留时间显著增加, 差异有统计学意义($P<0.05$ 、 0.01); CD31⁺细胞数及CD31⁺/BrdU⁺细胞数显著增加($P<0.05$ 、 0.01), 且活血倍量组改善神经功能与血管数量具有相关性; 进一步分子机制研究发现, 活血倍量组显著增加了碱性成纤维细胞生长因子(FGF-2)、基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)的表达($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。结论 当归芍药散的活血倍量配伍对缺血性脑损伤小鼠血管新生的贡献度最大。

关键词: 当归芍药散; 缺血性脑卒中; 血管新生; 活血; 利水

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)01-0056-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.008

Danggui Shaoyao San regulates angiogenesis in ischemic stroke mice through 'blood activating' and/or 'body fluid transportation and transformation' actions

ZHANG Wei¹, REN Changhong², WU Xiaodan¹, LI Haiyan², YANG Yong¹

1. Department of Herbal Formula Science, Chinese Medicine College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China

2. Beijing Key Laboratory of Hypoxia Conditioning Translational Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract: Objective To observe the effects of different compatibility of Danggui Shaoyaosan (DSS) for activating blood circulation and diuresis on the angiogenesis of male mice with ischemic stroke, and explore its effect on angiogenesis-related factors. **Methods** Adult C57 male mice were made with a model of distal middle cerebral artery obstruction (dMCAO model). They were randomly divided into seven groups, the sham group, the model group and the original prescription group (the crude drug dosage of *Angelicae Sinensis Radix*, *Chuanxiong Rhizoma*, *Angelicae Dahuricae Radix*, *Alismatis Rhizoma*, *Poria*, *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* were 68.3, 68.3, 363.8, 181.9, 91.0, 91.0 mg/kg respectively). On the basis of the original formula, the doubling blood activating volume group (the crude drug doses of *Angelicae Sinensis Radix*, *Chuanxiong Rhizoma*, *Angelicae Dahuricae Radix*, *Alismatis*

收稿日期: 2020-03-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573867、81473591)

第一作者: 张 伟, 女, 硕士研究生。Tel: 19801292972 E-mail: 20180931060@bucm.edu.cn

*通信作者: 杨 勇, 副教授, 从事研究方剂配伍现代药理学研究。Tel/Fax: (010)64275689 E-mail: yymark@aliyun.com

Rhizoma, Poria, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma were 136.6, 136.6, 727.6, 181.9, 91.0, 91.0 mg/kg respectively), the doubling body fluid transportation and transformation volume group (the crude drug doses of *Angelicae Sinensis Radix, Chuanxiong Rhizoma, Angelicae Dahuricae Radix, Alismatis Rhizoma, Poria, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* were 68.3, 68.3, 363.8, 363.8, 180.2, and 180.2 mg/kg respectively), blood activating group (the crude drug dosage of *Angelicae Sinensis Radix, Chuanxiong Rhizoma, Angelicae Dahuricae Radix* were 68.3, 68.3, 363.8 mg/kg), body fluid transportation and transformation (the crude drug dosage of *Alismatis Rhizoma, Poria, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* were 363.8, 180.2, 180.2 mg/kg). Mice were scored for neurological function. The angiogenesis was detected by immunohistochemistry. The angiogenesis-related factors were detected by protein array and Western blotting. **Results** Compared with the model group and the original prescription group, the residence time of mice in the doubling blood activating volume group was significantly increased ($P < 0.05, 0.01$); the number of CD31⁺ cells and the number of CD31⁺/BrdU⁺ cells were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$), and the improvement of nerve function was correlated with the number of blood vessels in the doubling blood activating volume group; further molecular mechanism study found that the number of CD31⁺ cells and CD31⁺/BrdU⁺ cells in the doubling blood activating volume group was significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). The expression of basic fibroblast growth factor (FGF-2), stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were increased ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). **Conclusion** The DSS's blood activating compatibility is the most significant contribution to nerve regeneration in mice with ischemic brain injury.

Key words: Danggui Shaoyao Powder; cerebral ischemic stroke; angiogenesis; blood activating; body fluid transportation and transformation

脑卒中以其高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率以及逐年递增的防治费用成为危害我国居民健康最严重的疾病之一^[1-2],探讨有效的治疗药物,积极改善患者的预后意义重大。

当归芍药散对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用已得到共识^[3],当归芍药散全方六味药分为两组,一是以当归、芍药、川芎调肝理血;一是以白术、茯苓、泽泻健脾调津。全方三血三水之品相济并用,共奏调肝健脾,活血利水之功。当归芍药散发挥其治疗作用,是与其独特的配伍结构和活血利水功效不能分割的。本课题组前期研究结果显示,当归芍药散原方配伍可以增加缺血性脑卒中小鼠的血管新生^[4]。本研究采用小鼠远端大脑中动脉结扎模型(dMCAO),探讨当归芍药散活血、利水不同配伍对脑缺血损伤神经保护及血管新生的贡献度,以期从微观层次上解读中药复方的效应机制,丰富中医活血利水法在缺血性脑血管病治疗的内涵,并为当归芍药散在临床的优化配伍及用于缺血性脑血管病的治疗提供理论和实验依据。

1 材料

1.1 动物

SPF级C57/BL6雄性小鼠,体质量20~24 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2007-0001。饲养于首都医科大学宣武医院实验动物中心,温度(22±2)℃,相对湿度(45±5)%,日照时间12 h。小鼠分笼喂养,每5只1笼,自由摄食饮水。

1.2 药材及其制备

当归芍药散由当归、川芎、白芍、泽泻、茯苓、白术药材组成,饮片购自北京同仁堂,经中国医学科学院药物研究所李帅研究员鉴定合格。将原方(当归、川芎、白芍、泽泻、茯苓、白术比例为3:3:16:8:4:4)依据方剂学理论分组,调肝理血的活血组(当归、川芎、白芍比例为3:3:16)、健脾调津的利水组(泽泻、茯苓、白术比例为8:4:4)、活血倍量组(当归、川芎、白芍、泽泻、茯苓、白术比例为6:6:32:8:4:4)、利水倍量组(当归、川芎、白芍、泽泻、茯苓、白术比例分别为3:3:16:16:8:8)组,采用醇提水沉法分别煮取各组药物,按1:5的比例加入95%乙醇室温过夜,然后煮沸2次,每次2 h。滤过离心后留取提取液,剩余药物残渣加入蒸馏水(1:4)煮沸2次,每次1 h。滤过离心留取提取液,将2次的提取液混合测定浓度,调至1 g/mL,4℃冷藏。

1.3 主要试剂

恩氟烷(河北九派制药);水合氯醛(化学纯,天津大茂化学试剂厂);抗碱性成纤维细胞生长因子(FGF-2)、基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)抗体(Cells Signaling Technology公司);抗BrdU抗体(Sigma公司);免疫荧光二抗(Lifetechnologies公司);蛋白抗体芯片试剂盒(R&D公司ARY015)。

1.4 实验器材

小动物肛温检测仪器(上海生物技术仪器有限公司);手术器械(上海医疗器械公司);神经功能评分用激素转棒仪(Omnitech AccuRotor)。

2 方法

2.1 大脑中动脉远端阻塞模型(dMCAO)

小鼠面罩吸入1%~2%恩氟烷于30%O₂和70%N₂O的混合气体中维持麻醉,术中监测肛温,维持在(37±0.2)℃。将双侧颈总动脉与周围组织分离出来,小鼠呈右侧位放置,在左侧眼外眦至外耳道之间作一长约0.5 cm切口。暴露颞肌并剪开,用颅骨钻钻一个直径约2 mm小口,暴露皮层支,用显微弯镊钩住大脑中动脉并将其电凝阻断。用小血管动脉夹阻断双侧颈总动脉,15 min后松开并去除小血管夹,在切口处喷洒0.05 mL 0.25%布比卡因,缝合伤口。采用激光散斑血流检测系统检测dMCAO模型是否成功,当局部脑血流降低70%以上,视为模型成功。

2.2 动物分组及给药

实验分为7组,假手术组、模型组、原方组、活血组、利水组、活血倍量组、利水倍量组。各个组别的单味药用量以原方为依据^[4],原方组:当归、川芎、白芍、泽泻、茯苓、白术生药剂量分别为68.3、68.3、363.8、181.9、91.0、91.0 mg/kg;活血组:当归、川芎、白芍生药剂量分别为136.6、136.6、727.6 mg/kg;利水组:泽泻、茯苓、白术生药剂量分别为363.8、180.2、180.2 mg/kg;活血倍量组:当归、川芎、白芍、泽泻、茯苓、白术生药剂量分别为136.6、136.6、727.6、181.9、91.0、91.0 mg/kg;利水倍量组:当归、川芎、白芍、泽泻、茯苓、白术生药剂量分别为68.3、68.3、363.8、363.8、180.2、180.2 mg/kg;假手术组及模型组只ig等体积的生理盐水。dMCAO手术后立即ig给药,每天1次直到取材。

2.3 神经功能评分

采用转棒实验评估小鼠神经功能:将小鼠放置于转棒仪上,转盘与一个可调节速度的转轴连接,实验开始后转轴在90 s内由0加速到40 r/min,维持该转速约300 s,动物从转盘跌落后停止实验,记录其在转棒仪上的时间,作为最终得分,每只动物做3次测试,每次测试间隔5 min,取平均值作为最终得分。在dMCAO模型前每天1次连续训练3 d,从而使小鼠熟悉转棒实验。正式实验在dMCAO造模后14 d进行评估,评估人员不知道实验具体分组。

2.4 免疫荧光化学染色

小鼠dMCAO造模后14 d取材,进行免疫荧光化学染色评估血管新生。小鼠深麻醉,使用生理盐水由心脏灌注,取脑后固定于4%多聚甲醛,放在4℃冰箱,经30%蔗糖脱水,至脑组织自然沉淀,冰

冻切片20 μm。BSA封闭,加入一抗4℃过夜,二抗用Alex488或Alex594标记。室温避光孵育1 h。用含有DAPI的封片剂封片,每张切片选取缺血周边区域5个视野,用激光共聚焦显微镜拍照。用Image Pro Plus V5进行病理学分析。BrdU染色,在加一抗之前用3 mol/L盐酸在37℃孵育30 min,然后用0.5 mol/L硼酸洗10 min。

2.5 蛋白芯片检测

小鼠dMCAO造模后7 d进行蛋白芯片检测。小鼠深麻醉,使用生理盐水由心脏灌注,取右侧脑半球(除去小脑)。采用R&D抗体芯片试剂盒:ARY015,一次检测56个与血管新生相关因子。按照说明书操作。①取2 mL Array buffer 6加入到4孔板中。②用镊子将膜移入到4孔板中,使膜完全浸没在Array buffer 6中,摇床上室温孵育1 h。③取300 μg总蛋白的裂解液与0.5 mL Array Buffer 4混合,之后用Array Buffer 6补足至1.5 mL。④往③中样本中加入15 μL Detection Antibody Cocktail(使用前100 μL去离子水溶解),室温旋转孵育1 h。⑤1 h过后,将4孔板里的Array buffer 6弃去,加入④中样本,摇床上4℃孵育过夜。⑥用wash buffer洗膜,每次10 min,共3次。⑦按照比例配制Streptavidin-HRP,用Array Buffer 6做稀释液。⑧将配制好的Streptavidin-HRP,加入到4孔板中(使膜浸没)每张膜2 mL,室温孵育30 min。用wash buffer洗膜,每次10 min,共3次。曝光并读取图片。

2.6 蛋白免疫印迹(Western blotting)分析

小鼠dMCAO造模后7 d,取右侧脑组织,加入RIPA蛋白裂解液,超声破碎,14 000 r/min离心30 min;吸取上清,BCA法测定蛋白浓度。60 μg蛋白上样,电泳转膜。用5%脱脂奶粉封闭液室温封闭,一抗4℃过夜;洗膜,再加入二抗。室温孵育;ECL显色后在化学发光仪上曝光拍照。使用Image J软件进行半定量分析。

2.7 统计学方法

多组之间比较使用One-way ANOVA,然后用Bonferroni corrected post hoc比较两组之间的差异。神经功能与血管数量相关性分析采用Pearson相关性分析。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用SPSS 21.0统计软件分析。

3 结果

3.1 当归芍药散活血利水不同配伍对神经功能的影响

采用转棒实验评估神经功能。表1结果显示,

表1 当归芍药散对神经功能的影响($\bar{x}\pm s, n=5$)Table 1 Effect of Danggui Shaoyao San on neurological function in each group ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	在转棒上的停留时间/s
假手术	270.50±38.35
模型	123.00±27.94**
原方	178.75±21.99 [#]
活血倍量	251.12±28.33 ^{##△}
利水倍量	146.45±30.71
活血	137.63±25.59
利水	135.98±19.83

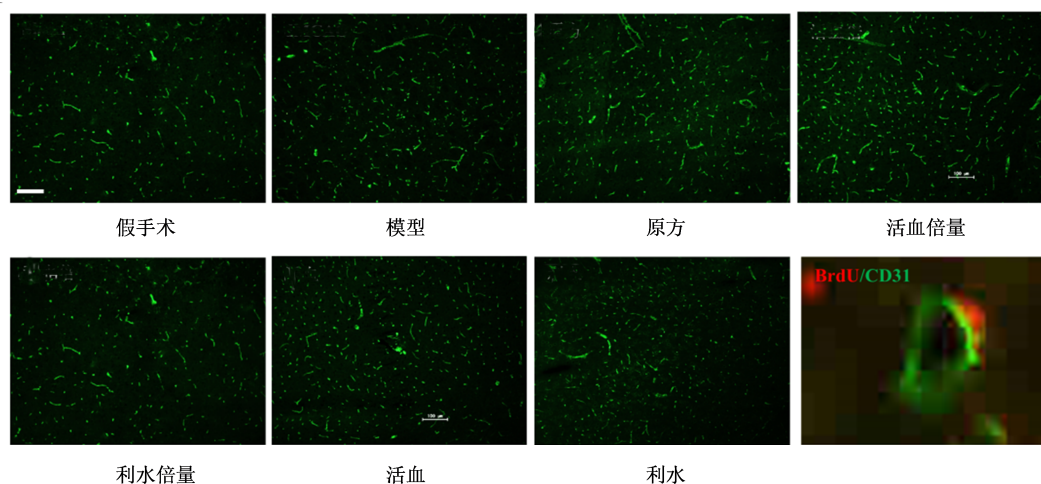
与假手术组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$; 与原方组比较: [△] $P<0.05$

^{**} $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group; [△] $P<0.05$ vs original formula-compatible group

与假手术组比较, 模型组小鼠在转棒上的停留时间显著减少($P<0.01$); 与模型组比较, 原方、活血倍量组小鼠在转棒上的停留时间显著增加, 差异有统计学意义($P<0.05, 0.01$); 且活血倍量组与原方组比较, 进一步增加小鼠在转棒上的停留时间, 差异显著($P<0.05$)。

3.2 当归芍药散活血利水不同配伍对血管的影响

结果如图1、表2所示, 图1中CD31阳性染色代表血管数量。由表2可见, 与假手术组比较, 模型组CD31⁺细胞数及CD31⁺/BrdU⁺细胞数显著增加($P<0.01$); 与模型组比较, 原方、活血倍量组CD31⁺细胞数及CD31⁺/BrdU⁺细胞数显著增加($P<0.05, 0.01$); 与原方组比较, 活血倍量组更进一步增加了CD31⁺细胞数及CD31⁺/BrdU⁺细胞数($P<0.05$)。



各组梗死周围区CD31⁺染色代表图及CD31⁺/BrdU⁺免疫荧光双染代表图($\times 100$)

Images show immunostaining for CD31⁺ microvessels for each group and CD31⁺/BrdU⁺ cell in peri-ischemic core ($\times 100$)

图1 当归芍药散对血管新生的影响

Fig. 1 Effect of Danggui Shaoyao San on angiogenesis

表2 各组CD31阳性细胞数及BrdU⁺/CD31⁺细胞数($\bar{x}\pm s, n=5$)Table 2 Numbers of CD31⁺ cells and CD31⁺/BrdU⁺ cells in each group ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	CD31 ⁺ 细胞数	CD31 ⁺ /BrdU ⁺ 细胞数
假手术	80.13±23.61	4.36±2.13
模型	127.10±20.61**	14.85±6.29**
原方	155.67±15.7 [#]	27.95±6.64 [#]
活血倍量	191.03±21.44 ^{##△}	40.19±9.67 ^{##△}
利水倍量	131.98±19.63	15.93±5.55
活血	130.71±18.56	21.72±7.06 ^{**}
利水	119.84±23.53	13.14±4.26

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

^{**} $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group; [△] $P<0.05$ vs original formula-compatible group

3.3 血管数量与神经功能具有相关性

为了说明对dMCAO造模后神经功能改善与增加血管数量相关, 小鼠dMCAO模型后14 d, 采用转棒实验评估神经功能, 采用CD31免疫荧光染色计算血管数量, 采用Pearson相关性分析, 结果显示, 血管数量与小鼠在转棒上的停留时间呈正相关性($P<0.01$), Pearson系数为0.916, R^2 为0.81(图2), 说明活血倍量组促进神经功能的机制与促进血管新生密切相关。

3.4 当归芍药散活血倍量组对血管新生相关因子的影响

根据免疫组织荧光实验筛选出活血倍量组能够显著促进血管新生, 选取4组动物: 假手术组、模型组、原方组、活血倍量组, 在缺血后第14天取

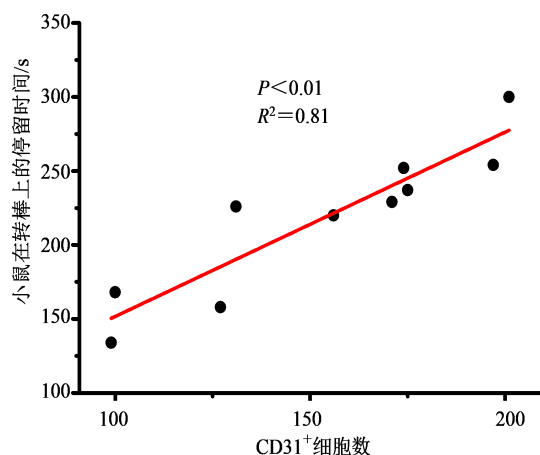


图2 Pearson相关性分析
Fig. 2 Pearson correlation analysis

缺血半球脑组织,采用蛋白芯片技术检测与血管新生相关因子。图3结果显示,与模型组和原方组比较,活血倍量组 FGF-2、SDF-1 α 、VEGF、金属基质蛋白酶3(MMP-3)及MMP-9呈升高趋势,重组人趋化因子10(CXCL10)呈降低趋势。

采用 Western blotting 验证 FGF-2、SDF-1 α 、VEGF 的表达,图4结果显示,与假手术组比较,模型组 FGF-2、SDF-1 α 、VEGF 显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,原方组中 SDF-1 α 的表达、活血倍量组 FGF-2、SDF-1 α 、VEGF 显著升高($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。活血倍量组的 FGF-2、SDF-1 α 、VEGF 与原方组比较进一步显著升高($P < 0.01$ 、 0.001)。

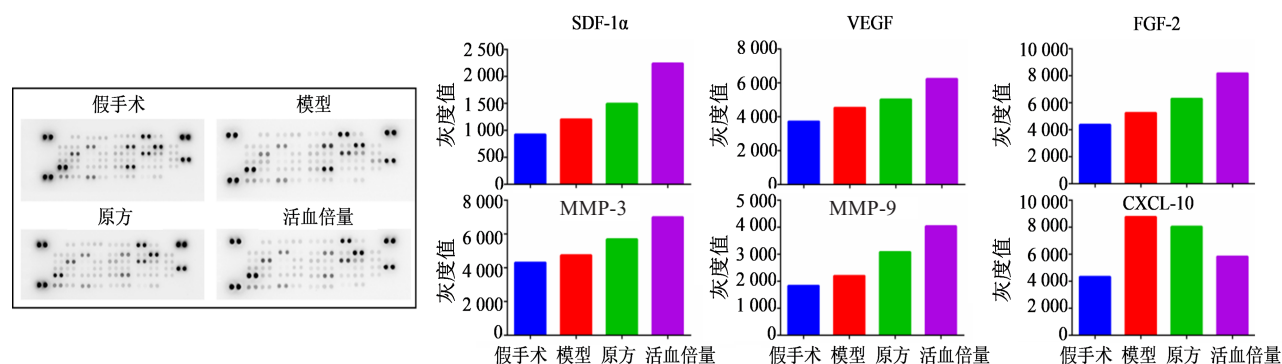
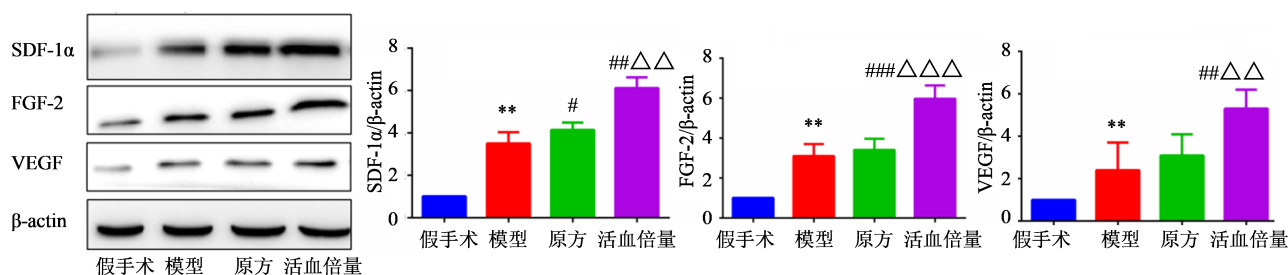


图3 DSS对血管新生相关因子的影响
Fig. 3 Effect of doubling blood activating circulation compatibility on angiogenesis-related factors



与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 与原方组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$ $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$
** $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group; $\Delta\Delta P < 0.01$ $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs original formula-compatible group

图4 采用 Western blotting 验证具有差异变化的蛋白($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 4 Western blotting was used to verify differentially expressed proteins ($\bar{x} \pm s, n=6$)

4 讨论

当归芍药散为医圣张仲景创立,具有通调血脉、祛湿健脾之能,凡肝郁血虚、脾虚湿困、气血不和、冲任失调等所致妇科病证,皆可辨证应用^[5-6]。随着中医临床实践的发展和基础研究的深入,当归芍药散被越来越多地应用于内科疾病,泌尿系统疾病如肾病综合征、膜性肾病、肾性高血压及慢性肾功能衰竭等;消化系统疾病如脂肪肝、溃疡性结肠

炎等;尤其是近年来本方被用于脑血管疾病,如血管性痴呆、脑梗死等^[6]。当归芍药散主治证的演化和增益,与其调肝理脾的配伍结构,活血利水的双重功效不可分割,特别是其用于治疗脑血管疾病方面,有其深刻的中医理论内涵。脑在中医属奇恒之府,脑络是脑神的功能和结构载体,具有贯通营卫、环流经气、渗透气血、互化津血的生理功能。如果脾失健运,水湿内停,上犯脑络,肝失疏泄,血瘀络

阻,均可影响脑络,而致脑络受损,神机失养,造成神机运动物质基础匮乏,脏腑形骸信息联络欠畅。如果损伤日久,湿聚成痰,痰久生热,甚至化火动风,则脑卒中的发生在所难免。而水津失调,瘀血阻络无疑是卒中的基础病机。因此,活血和利水是脑卒中的重要治法,而具有活血利水作用的当归芍药散具有治疗脑血管病的基础优势,是防治脑缺血的有效方剂。因此根据当归芍药散的活血利水不同配伍,将实验设计7组,假手术组、模型组、原方组,在原方基础上,将活血的3味药加倍的活血倍量组、将利水的3味药加倍的利水倍量组、仅有活血的3味药且加倍的活血组,以及仅有利水的3味药且加倍的利水组。结果显示,原方虽然对血管新生具有促进作用,但是活血倍量组对血管新生的贡献度最大,说明在脑卒中后神经功能恢复期,活血调肝为主配伍利水的治法可能对神经功能恢复更有裨益。而只有活血药物的活血组和只有利水药物的利水组对神经功能的改善以及血管新生都没有显著影响,说明单纯活血调肝或健脾利水的治法在改善脑卒中神经功能方面不及原方的活血利水法,而在活血利水法基础上加强活血调肝的配伍对神经功能的改善更为显著。以上结果目前只限于实验研究,有待进一步临床研究结果的证实。

神经功能恢复与血管重塑、血管生成、神经再生、突触可塑性密切相关。文献报道,脑血管闭塞后,血管新生可以改善缺血组织的血供,防止组织因为缺血而导致的进一步功能损伤^[7]。因此,这种血管新生机制对脑卒中患者的预后特别是脑高级神经功能的恢复有着重要作用。研究发现,在脑卒中的病人,缺血区边缘的微血管密度越高,其生存率越高^[8]。啮齿类动物实验显示,采用破坏血管内皮细胞的药物抑制血管新生,则脑卒中后的神经功能恢复不良^[7]。因此,促进血管新生,改善神经功能,是治疗缺血性脑卒中的一个潜在的重要靶点。本研究结果显示,dMCAO造模后,血管数量与神经功能具有相关性,而活血倍量组显著增加了血管数量,因此神经功能改善显著。为明确当归芍药散活血倍量配伍促进神经功能恢复是否与促进血管新生相关,采用Pearson相关性分析,结果显示血管数量与神经功能显著相关。为探究当归芍药散促进血管新生的分子机制,采用蛋白芯片技术筛选了51个与血管新生相关的因子,并采用Western

blotting进一步验证,结果发现FGF-2、SDF-1 α 与VEGF 3个因子在活血倍量组显著增加。FGF-2能够刺激平滑肌细胞的生长,具有促血管生成作用^[9]。在胚胎发育期,SDF-1 α 通过将循环中的血管内皮祖细胞导向活性血管生成和血管生成的位置来调节血管的发育。研究表明SDF-1 α 在缺血性脑损伤后的血管新生中具有重要的调节作用,高表达SDF-1 α 能够促进缺血性脑卒中后神经功能恢复^[10]。VEGF及其信号通路是血管芽生及迁移成管的重要调节因子,促进血管新生^[11]。因此,本研究结果提示,当归芍药散的活血倍量的配伍在脑损伤后促进血管新生中具有临床应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Feigin V L, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, regional, and country- specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016 [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379: 2429-2437.
- [2] Heron M. Deaths. leading causes for 2007. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics [J]. *Nation Vital Stat Syst*, 2011, 59(8): 1-95.
- [3] 赵义纯, 陆 曙. 当归芍药散在中枢神经系统作用的研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2011, 20(12): 1993-1994.
Zhao Y C, Lu S. Research progress of Danggui Shaoyao San in central nervous system [J]. *J Emerg Syndromes Tradit Chin Med*, 2011, 20(12): 1993-1994.
- [4] Ren C, Brian W, Li N, et al. Herbal formula Danggui-Shaoyao-San promotes neurogenesis and angiogenesis in rat following middle cerebral artery occlusion [J]. *Aging Disease*, 2015, 6(4): 245-253.
- [5] 侯 敏. 当归芍药散在妇科临床上的应用 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, 33(12): 1589-1590.
Hou M. Clinical application of Danggui Shaoyao San in gynecology [J]. *J Qiqihaer Med Coll*, 2012, 33(12): 1589-1590.
- [6] 李 萍, 李忠业. 当归芍药散治疗内科疾病研究进展 [J]. *广西中医药*, 2012, 35(6): 3-5.
LI P, LI Z Y. Research progress of Danggui Shaoyao Powder in the treatment of internal diseases [J]. *Guangxi J Tradit Chin Med*, 2012, 35(6): 3-5.
- [7] Liu J, Wang Y, Akamatsu Y, et al. Vascular remodeling after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potentials [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 138-156
- [8] Krupinski J, Kaluza J, Kumar P, et al. Role of angiogenesis in patients with cerebral ischemic stroke [J].

- Stroke, 1994, 25: 1794-1798
- [9] Sui X. Inhibition of the NF- κ B signaling pathway on endothelial cell function and angiogenesis in mice with acute cerebral infarction [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(2): 375-384
- [10] Huang X, Wan M, Yang Q, et al. The stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α)/cysteine-X-cysteinechemokine receptor 4 (CXCR4) axis: a possible prognostic indicator of acute ischemic stroke [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(5): 1897-1907.
- [11] Ruan L, Wang B, ZhuGe Q, et al. Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke [J]. *Brain Res*, 2015, 1623: 166-173.

[责任编辑 兰新新]