

通心络胶囊治疗缺血性脑卒中作用机制研究进展

刘 深^{1,2}, 王宏涛^{2,3}, 魏 聪^{3,4,5,6}, 常成成⁷, 吴以岭^{1,2,3,4*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700
2. 络病研究与创新中药国家重点实验室, 河北 石家庄 050035
3. 国家中医药管理局心脑血管络病重点研究室, 河北 石家庄 050035
4. 河北以岭医院心内科(国家中医药管理局中医络病学重点学科), 河北 石家庄 050035
5. 河北省络病重点实验, 河北 石家庄 050035
6. 河北以岭医药研究院, 河北 石家庄 050035
7. 南京中医药大学基础医学院, 江苏 南京 210023

摘 要: 脑卒中在全球范围内是第 2 大致死以及主要致残性疾病, 而在中国其已超过心血管疾病成为第 1 致死因素。因此, 防治脑卒中, 尤其是缺血性脑卒中显得尤为重要。目前, 缺血性脑卒中治疗药物除唯一证明有效的静脉溶栓药组织纤维蛋白溶酶原激活剂(tPA)外, 其他尚缺乏循证医学证据或疗效不确定。而近年来中医药治疗缺血性脑卒中引起广泛关注, 通心络胶囊是其中研究较多的代表药物之一。从血管保护和神经保护 2 方面, 就通心络胶囊治疗缺血性脑卒中的作用机制进行总结。

关键词: 通心络胶囊; 缺血性脑卒中; 血管保护; 神经保护; 心血管疾病

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)11-2321-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.11.028

Advances in mechanisms of Tongxinluo Capsule in treatment of ischemic stroke

LIU Shen^{1,2}, WANG Hong-tao^{2,3}, WEI Cong^{3,4,5,6}, CHANG Cheng-cheng⁷, WU Yi-ling^{1,2,3,4}

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
2. National Key Laboratory of Collateral Disease Research and Innovative Chinese Medicine, Shijiazhuang 050035, China
3. Key Laboratory of State Administration of TCM (Cardio-Cerebral Vessel Collateral Disease), Shijiazhuang 050035, China
4. Department of Cardiology, Hebei Yiling Hospital (Key Disciplines of State Administration of TCM for Collateral Disease), Shijiazhuang 050035, China
5. Key Laboratory of Hebei Province for Collateral Diseases, Shijiazhuang 050035, China
6. Hebei Yiling Chinese Medicine Research Institute, Shijiazhuang 050035, China
7. Basic Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Globally, stroke is the second leading cause of death and a major global disability. In China, it has exceeded heart disease to become the leading cause of death. Thus, it is urgent to prevent and treat stroke, particularly ischemic stroke. At present, except the tissue plasminogen activator (tPA) only therapy for ischemic stroke with proven efficacy, the others still lack evidence of evidence-based medicine or their curative effects are insufficient. However, in recent years, Chinese medicine, such as Tongxinluo Capsule, in treatment of ischemic stroke has attracted extensive attention. This article reviewed the research progress in mechanisms of Tongxinluo Capsule in treatment of ischemic stroke from two aspects: vascular protection and neuroprotection.

Key words: Tongxinluo Capsule; ischemic stroke; vascular protection; neuroprotection; cardiovascular disease

脑卒中在全球范围内是第 2 大致死以及主要致残性疾病^[1-3], 而在中国每年大概有 160 万人死于脑卒中, 已超过心血管疾病成为第 1 致死因素^[2], 这

给家庭和社会带来严重的经济负担^[4], 而缺血性脑卒中占有所有类型脑卒中的 85%^[5]。因此, 防治缺血性脑卒中显得尤为重要。目前, 缺血性脑卒中的主

收稿日期: 2016-12-13

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2012CB518606)

作者简介: 刘 深, 男, 博士在读, 研究方向为中西医结合治疗脑血管病。Tel: 13716742693 E-mail: liushenyanfan@163.com

*通信作者 吴以岭, 男, 中国工程院院士, 研究方向为络病基础与临床。E-mail: liushenyanfan@163.com

要治疗策略是溶栓和神经保护,溶栓受时间窗限制、出血并发症的影响导致其使用率较低^[6];神经保护剂临床疗效不佳,而脉络学说指导组方的中成药制剂通心络胶囊(以下简称通心络)在防治缺血性脑卒中方面取得了较好的临床疗效。通心络全方由人参、水蛭、全蝎、土元、蜈蚣、蝉蜕、赤芍、冰片、檀香、降香、乳香、酸枣仁等药物组成,具有活血通络、搜风解痉的功效,临床上主要用于治疗冠心病和缺血性脑卒中,其中在缺血性脑卒中急性期和恢复期均可应用,辨证分型属气虚血瘀络阻型^[7]。一项通心络治疗急性缺血性脑卒中疗效的系统评价显示,通心络能改善急性缺血性脑卒中患者的神经功能缺损^[8];另一项通心络治疗缺血性脑卒中恢复期的研究表明,其亦能改善患者恢复期的神经功能缺损,并能提高患者生活能力^[7]。本文将从血管保护和神经保护两方面,对通心络治疗缺血性脑卒中作用机制的研究进展进行综述。

1 缺血性脑卒中发病机制

缺血性脑卒中主要是由于脑动脉阻塞、血流供应中断引起的脑功能障碍^[9-10]。缺血引起氧和葡萄糖供应减少,能量供应不足,细胞膜上 ATP 依赖的 Na^+ 、 K^+ -ATP 泵活性被抑制, Na^+ 内流、 K^+ 外流,引起神经细胞膜去极化,细胞外大量 Ca^{2+} 内流,细胞内钙超载,激活细胞内多种酶类,导致细胞及亚细胞结构破坏,大量自由基产生,并能激活细胞内多条死亡途径;膜去极化及细胞内钙超载引起细胞释放大量兴奋性氨基酸,尤其是谷氨酸,兴奋性毒性能够介导神经细胞死亡,包括细胞坏死、凋亡和自噬^[10-11]。这个过程中激活多条信号通路,引起氧化应激和炎症反应^[12],多种细胞参与,如血管内皮、血小板、白细胞、胶质细胞、神经元等。

2 通心络治疗缺血性脑卒中的作用机制

目前,缺血性脑卒中的药物治疗的机制概括起来主要涉及血管保护与神经保护,从通心络治疗缺血性脑卒中的文献看,其作用机制也主要包括这两方面。因此,本文从血管保护与神经保护方面综述通心络治疗缺血性脑卒中的作用机制。

2.1 血管保护作用

广义上说,任何能降低致死和非致死性血管事件的策略都可称之为血管保护,但习惯上,血管保护主要是指从保护血管内皮中直接获益的策略。一般地,血管保护被定义为增强内皮功能、阻抑血管平滑肌细胞增殖、抗炎、抗血栓、抗内皮细胞凋亡

等^[13]。本文将改善血液流变学、调节血脂亦归于通心络治疗脑卒中的血管保护机制中进行概述。

2.1.1 保护血脑屏障 血脑屏障(blood brain barrier, BBB)由血管内皮及内皮间紧密连接、基底膜、星形胶质细胞足突组成,是血液与脑组织进行物质交换的场所。BBB 破坏是缺血性脑卒中脑损伤的重要机制之一^[14]。研究表明,在对缺血性脑卒中的治疗中,通心络能通过调节多条途径保护 BBB 结构与功能。刘军^[15]在用 HE 染色研究通心络对局灶性脑梗死大鼠脑微血管变化的影响时发现,通心络组脑微血管受损程度明显轻于模型组,而且其缺血半暗带、梗死区及海马区的大部分微血管的管腔均处于开放状态,从而说明通心络能保护急性脑梗死大鼠微血管结构,增加缺血区脑血流灌注,减轻缺血脑损伤。赵永厚等^[16]在研究缺血性脑卒中大鼠脑微循环障碍时发现,通心络能保护 BBB 超微结构及内皮细胞结构完整性,改善脑微循环,减少脑梗死体积,改善神经功能。血清 S100 β 蛋白可作为反映 BBB 损伤早期生化标志物^[17],吴松笛等^[18]发现通心络可以降低脑缺血再灌注大鼠血清中 S100 β 蛋白水平,保护 BBB,从而减少脑梗死体积。Liu 等^[14]发现通心络通过降低缺血性脑卒中小鼠白细胞浸润及炎症细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 表达而减轻炎症反应,从而保护 BBB。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)是一组锌依赖的肽链内切酶,能分解细胞外蛋白成分^[19],其中, MMP-9 是研究较多的基质金属蛋白酶^[20]。研究发现, MMP-9 在动物脑缺血模型和人类缺血性脑卒中均升高,通过分解紧密连接蛋白 Claudin-5 打开 BBB,增加 BBB 通透性,加重缺血脑损伤^[21]。常敏等^[22]研究发现通心络能通过抑制 MMP-9 的表达,减轻 BBB 损伤,促进神经功能恢复。临床研究亦发现通心络能下调心源性脑梗死患者 MMP-9 的表达^[23]。

内皮细胞作为微血管及 BBB 的重要结构组分具有多种生理功能,其中分泌的多种活性物质[如 NO、内皮素(ET)]在维持血管紧张度方面起重要作用^[24]。内皮功能障碍在缺血性脑卒中发病机制中起重要作用^[25]。因此,内皮是缺血性脑卒中的重要治疗靶点,而通心络对缺血性脑卒中患者具有内皮保护功能。王宁等^[26]研究发现通心络能增加脑梗死患者血浆 NO 及降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)水平、降低 ET 量,改

善内皮功能,减轻神经功能缺损。朱应斌^[27]及李剑平等^[28]亦均发现通心络能降低脑梗死患者血浆ET水平。

2.1.2 促进血管新生 血管新生有助于增加缺血区脑血流灌注,减轻缺血脑损伤,是缺血性脑卒中的重要治疗靶点之一。脑梗死发生时,缺血区域周围血管新生有助于建立侧支循环,增加缺血半暗带血流灌注,明显改善神经功能。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)在血管新生方面起重要作用。事实上,VEGF在血管新生之前其表达已增加,给予外源性的VEGF能明显观察到脑血管新生;脑梗死后,缺血区周围神经元及胶质细胞bFGF表达增加,促进血管新生^[29]。既往研究表明,通心络能促进缺血性脑卒中大鼠微血管新生。杨业新等^[30]及常丽萍等^[31]均发现通心络能促进局灶性脑梗死大鼠微血管新生,其机制与上调VEGF表达相关。刘军^[15]在研究脑梗死大鼠模型时发现通心络通过调节血管生成素-1与内皮抑素的表达亦能促进血管新生。

2.1.3 改善血液流变学 血液流变学参数主要包括全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数、红细胞变性指数、纤维蛋白原等。研究表明,脑梗死的发生、发展与血液流变学异常有关,血液流变学异常影响脑血流灌注,血黏度越大,血液流动性越差,血液流变学异常是脑梗死的重要危险因素之一^[32]。多项临床研究表明,通心络能改善脑梗死患者上述血液流变学参数^[33-36]。

2.1.4 抗栓作用 动脉血栓形成是缺血性脑卒中最常见的发病机制,因此,抗栓治疗是缺血性脑卒中的重要治疗策略,包括抗血小板和抗凝。其中,抗血小板治疗是缺血性脑卒中防治的基石,阿司匹林是抗血小板治疗的主要代表药^[6]。研究发现,通心络对缺血性脑卒中患者具有明显的抗血小板和抗凝作用。颜志钦等^[33]及黄金忠等^[37]均发现通心络对缺血性脑卒中患者具有抗血小板作用;范立红等^[38]研究发现再发脑梗死时通心络有与阿司匹林同样的预防作用,且不良反应相对较小。胡文立等^[39]研究了135例脑梗死患者,发现通心络能增加血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)及组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)水平、降低纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)水平,具有明显的抗凝及纤溶作用,能显著

改善脑梗死患者神经功能。*D*-二聚体是交联纤维蛋白经纤溶酶水解产生的一种特异性降解产物,在血浆中稳定性好、特异性强、敏感性高,是体内高凝及继发纤溶亢进的敏感指标,颜志钦等^[40]研究发现通心络能降低脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者血浆*D*-二聚体水平,间接反映通心络的抗凝作用。

2.1.5 调节血脂作用 高脂血症是脑卒中的重要危险因素^[41-42],血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)与三酰甘油(TG)升高与动脉粥样硬化性脑梗死的发生密切相关,高密度脂蛋白(HDL)对动脉粥样硬化具有保护作用^[43]。因此,调脂治疗能降低脑卒中的发生率^[41],是缺血性脑卒中的重要防治策略。实验研究显示,通心络能显著降低动脉粥样硬化模型兔血脂水平并能稳定动脉粥样斑块^[44];临床研究^[33,36,45-49]表明,通心络能调节缺血性脑卒中患者血脂水平,降低TC、LDL-C、TG,升高HDL-C^[32,35,44-48]。

2.2 神经保护作用

神经保护是指直接将脑实质作为靶标拮抗导致缺血损伤的有害分子和细胞,使脑细胞得以生存及稳定缺血半暗带的策略,其重要靶点主要包括兴奋性氨基酸毒性、钙超载、自由基、炎症反应、细胞凋亡等^[50]。

2.2.1 降低兴奋性氨基酸毒性 脑缺血可以导致兴奋性氨基酸,尤其是谷氨酸的过量释放,而且影响谷氨酸的正常再摄取,所以导致突触间隙谷氨酸水平增加,过多的谷氨酸作用于突触后膜*N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体导致Ca²⁺和Na⁺进入神经细胞内,同时谷氨酸也可作用于突触后膜上的α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体使Na⁺进入细胞内,进而神经细胞膜去极化和钙超载,导致神经细胞死亡^[51]。因此,过量兴奋性氨基酸,尤其谷氨酸在缺血性脑损伤中起重要作用^[52],所以阻断兴奋性氨基酸毒性是神经保护的重要治疗靶点之一^[53]。黎佳思等^[54]研究发现通心络能降低脑缺血-再灌注损伤大鼠脑脊液中兴奋性氨基酸水平,缩小脑梗死面积,具有神经保护作用。

2.2.2 减轻钙超载 缺血性脑卒中发生时,葡萄糖和氧的供应障碍,ATP缺乏,细胞能量代谢障碍,细胞膜去极化,钙离子大量内流,引起钙超载,可介导神经细胞死亡^[11]。因此,阻断钙离子超载是神经保护的重要方面。曾丽莉等^[55]研究发现通心络能减少缺血再灌注损伤大鼠钙内流而减轻缺血性脑损伤。

2.2.3 减轻自由基损伤 脑缺血过程中,炎症反应、兴奋性毒性及低氧环境下的细胞呼吸抑制均可产生过多的活性氧与其他自由基,如羟自由基、过氧化物、过氧亚硝基等,这些自由基对多种细胞组分产生损伤,并可导致细胞死亡^[56]。因此,清除自由基、抗氧化是缺血性脑卒中潜在治疗靶点^[53]。超氧化歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)是2种能有效清除体内单线态氧、超氧阴离子、羟自由基等多种自由基的抗氧化酶,而通心络能增加缺血性脑卒中大鼠脑组织中SOD及GSH-Px量^[55,57],间接表明通心络具有清除自由基的作用。

2.2.4 抑制神经细胞凋亡 细胞凋亡也是缺血性脑卒中的重要发病机制之一,主要发生在缺血半暗带区。因此,抗凋亡是神经保护的重要方面。细胞凋亡的发生有多条途径,其中线粒体途径是通过caspase依赖和非caspase依赖的机制。在凋亡过程中,有多种凋亡蛋白(如Bax)和抗凋亡蛋白(如Bcl-2)的参与,而罗方等^[58]研究发现通心络能降低脑梗死大鼠缺血半暗带中Bax表达,并能增加Bcl-2表达,表明通心络能干预缺血性脑卒中神经细胞凋亡过程,发挥神经保护作用。

2.2.5 增加神经营养因子的量 研究表明,神经营养因子家族的脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)与神经生长因子(nerve growth factor, NGF)可以明显促进缺血后神经细胞的存活和生长,改善神经元的病理状态,促进受损神经元修复^[59]。BDNF参与脑缺血后的神经保护、神经再生及神经可塑过程^[60]; NGF具有广泛的抗脑缺血损伤和促进神经再生作用^[61]。因此,增加内源性神经营养因子水平是神经保护的重要策略之一。研究发现,通心络能增加脑梗死大鼠缺血周边脑组织BDNF与NGF表达,激活内源性神经保护机制^[62]。

3 结语与展望

通心络作为中药复方制剂通过多成分、多靶点、多环节治疗缺血性脑卒中这一发病机制复杂的疾病有独特优势。通心络主要通过血管保护与神经保护两方面机制对缺血性脑卒中发挥治疗作用,其中血管保护包括保护BBB、改善内皮功能、促进血管新生、改善血液流变学、抗栓、调节血脂等;神经保护包括降低兴奋性氨基酸毒性、减轻钙超载及自由基损伤、抗凋亡、增加神经营养因子表达等。然而,在通心络治疗缺血性脑卒中的基础与临床研究中,

也存在一些问题,如基础研究中通心络作用机制挖掘不够、临床研究中缺乏高质量的随机对照试验;另外,如何阐明通心络在体内发挥多成分、多靶点作用机制的药效物质基础,也是值得进一步探索的问题。

参考文献

- [1] Liu B W, Wang W Z, Lee L M, *et al.* Stroke in China: Epidemiology, prevention, and management strategies [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 456-464.
- [2] Liu L, Wang D, Wong K S, *et al.* Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority [J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3651-3654.
- [3] Tsai C F, Sudlow C L. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations [J]. *Neurology*, 2013, 81(3): 264-272.
- [4] Sun H, Zou X, Liu L. Epidemiological factors of stroke: A survey of the current status in china [J]. *J Stroke*, 2013, 15(2): 109-114.
- [5] Khandelwal P, Yavagal D R, Sacco R L. Acute ischemic stroke intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(22): 2631-2644.
- [6] Seitz R J. Platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists in human ischemic brain disease [J]. *Curr Vascular Pharmacol*, 2008, 6(1): 29-36.
- [7] 吴以岭, 李涛, 李妍, 等. 超微粉碎工艺通心络胶囊治疗中风病的临床研究 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(18): 1928-1930.
- [8] 周红青, 王德任, 张灿飞, 等. 通心络胶囊治疗急性缺血性脑卒中疗效与安全性的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(7): 844-851.
- [9] Kim S H, Chung D K, Lee Y J, *et al.* Neuroprotective effects of Danggui-Jakyak-San on rat stroke model through antioxidant/antiapoptotic pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 188: 123-133.
- [10] Taoufik E P L. Ischemic neuronal damage [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(33): 3565-3573.
- [11] Kato H K K. Biochemical and molecular characteristics of the brain with developing cerebral infarction [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 1999, 19(1): 93-108.
- [12] Zhang L, Zhang X, Zhang C, *et al.* Nobiletin promotes antioxidant and anti-inflammatory responses and elicits protection against ischemic stroke *in vivo* [J]. *Brain Res*, 2016, 1636: 130-141.
- [13] Fagan S C, Hess D C, Hohnadel E J, *et al.* Targets for vascular protection after acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2004, 35(9): 2220-2225.
- [14] Liu Y, Tang G H, Sun Y H, *et al.* The protective role of

- Tongxinluo on blood-brain barrier after ischemia-reperfusion brain injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(2): 632-639.
- [15] 刘 军. 通心络对急性脑梗死大鼠血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 及脑血管变化的影响 [J]. 中国药业, 2015, 24(24): 94-96.
- [16] 赵永厚, 唐燕红, 闻 名, 等. 通心络对大鼠急性缺血性卒中脑微小循环障碍的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2006, 20(3): 37-39.
- [17] Kapural M, Krizanac-Bengez L, Barnett G, *et al*. Serum S-100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption [J]. *Brain Res*, 2002, 940(1/2): 102-104.
- [18] 吴松笛, 万 琪, 夏 峰, 等. 新型通心络制剂对大鼠脑缺血再灌注后血-脑屏障损伤的保护作用 [J]. 临床神经病学杂志, 2007, 20(1): 35-37.
- [19] Chaturvedi M, Kaczmarek L. Mmp-9 inhibition: A therapeutic strategy in ischemic stroke [J]. *Molecular Neurobiol*, 2014, 49(1): 563-573.
- [20] Kurzepa J, Kurzepa J, Golab P, *et al*. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(10): 707-716.
- [21] Wang L, Li Z, Zhang X, *et al*. Protective effect of shikonin in experimental ischemic stroke: Attenuated TLR4, p-p38MAPK, NF-kappaB, TNF-alpha and MMP-9 expression, up-regulated claudin-5 expression, ameliorated BBB permeability [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1): 97-106.
- [22] 常 敏, 王 丹, 何志义. 大鼠脑中动脉缺血再灌注后基质金属蛋白酶-9 的表达及通心络的干预研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(增刊): 177-178.
- [23] 邹德奇, 黄玉芳, 王 巍. 通心络胶囊对心源性脑栓塞患者血清基质金属蛋白酶-9 的影响 [J]. 宁夏医学杂志, 2013, 35(12): 1168-1169.
- [24] Knottnerus I L, Ten Cate H, Lodder J, *et al*. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: a systematic review [J]. *Cerebrov Dis*, 2009, 27(5): 519-526.
- [25] Cosentino F, Rubattu S, Savoia C, *et al*. Endothelial dysfunction and stroke [J]. *J Cardio Pharmacol*, 2001, 38(Suppl 2): 75-78.
- [26] 王 宁, 奚肇庆, 邓 颖, 等. 通心络对急性脑梗死 ET、CGRP 及 NO 的影响 [J]. 江苏中医药, 2004, 25(6): 18-19.
- [27] 朱应斌, 王冰洁, 李运潮. 通心络胶囊对急性脑梗死患者血浆 ET-1、IL-6、TNF- α 的影响 [J]. 江西中医药, 2010, 41(329): 23-24.
- [28] 李剑平, 王成东, 周 丽. 急性脑梗死病人溶栓和通心络治疗对血浆内皮素水平的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(5): 399-400.
- [29] Knottnerus I L, Ten Cate H, Lodder J, *et al*. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke [J]. *Stroke*, 2001, 32(9): 2179-2184.
- [30] 杨业新, 叶连珍, 何 刚. 通心络胶囊对大鼠局灶性脑梗死后微血管新生的影响 [J]. 医药导报, 2009, 28(2): 182-184.
- [31] 常丽萍, 张秋艳, 韩建科, 等. 通心络超微粉对缺血性脑卒中大鼠微血管新生影响的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(7): 1015-1018.
- [32] 杨东晓, 杨春晓, 姒 惠. 脑梗死患者血液流变学测定及分析 [J]. 中国血液流变学杂志, 2006, 16(1): 75-76.
- [33] 颜志钦, 张顺开, 黄欢捷, 等. 通心络对脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者血脂和血小板膜糖蛋白的影响 [J]. 浙江临床医学, 2008, 10(4): 435-436.
- [34] 赵岳中, 许雁山. 通心络对缺血性脑卒中患者血流变的影响 [J]. 南华大学学报: 医学版, 2007, 35(5): 768-769.
- [35] 张莉莉, 张蓁蓁. 通心络治疗脑梗死的疗效及对血液流变学的影响 [J]. 中国现代医生, 2010, 48(33): 67-68.
- [36] 于福恩, 张国全, 张 虹. 通心络治疗脑梗死及其对血脂、血液流变学的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(5): 294-295.
- [37] 黄金忠, 陈应柱, 刘 刚, 等. 通心络对脑梗死合并糖尿病患者血小板活化标记物表达的影响 [J]. 中国现代医生, 2009, 47(33): 53-54.
- [38] 范立红, 吴勇飞, 程小秧. 通心络与阿司匹林预防再次缺血性脑卒中的作用 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2006, 9(5): 19-20.
- [39] 胡文立, 徐雾华, 陈宇丹, 等. 通心络对急性脑梗死治疗作用基础与临床研究 [J]. 医学研究通讯, 2005, 34(1): 14-16.
- [40] 颜志钦, 张顺开, 黄欢捷, 等. 通心络对脑梗死伴颈动脉粥样硬化患血清超敏 C 反应蛋白和 D-二聚体的影响 [J]. 当代医学, 2008(139): 137-138.
- [41] Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, *et al*. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) registry: High triglycerides constitute an independent risk factor [J]. *Circulation*, 2001, 104(24): 2892-2897.
- [42] Deplanque D, Amarenco P. Blood lipids and stroke: What more can we do besides reducing low-density lipoprotein cholesterol? [J]. *Curr Atherosclerosis Rep*, 2011, 13(4): 306-313.
- [43] Gonzalez S, Fernandez O, Fernandez R, *et al*. Association between blood lipids and types of stroke [J]. *Med Rev*, 2008, 10(2): 27-32.
- [44] Chen W Q, Zhong L, Zhang L, *et al*. Chinese medicine tongxinluo significantly lowers serum lipid levels and

- stabilizes vulnerable plaques in a rabbit model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(1): 103-110.
- [45] 韦挺荣. 脑梗死病人血脂水平及通心络的干预作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(4): 347-348.
- [46] 吴 愚, 李光杰, 张 勇. 通心络、辛伐他汀对老年急性脑梗死患者 TNF- α 、hs-CRP 和血脂的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(23): 3451-3452.
- [47] 余正明, 张国才. 通心络对脑梗死患者血脂水平的影响 [J]. 右江医学, 2005, 33(5): 507.
- [48] 丁彩丽, 王耀峰, 王惠霞. 通心络治疗恢复期脑梗死 80 例临床分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(15): 1187-1188.
- [49] 张增艳. 通心络对脑梗死患者血脂水平的影响 [J]. 白求恩医学院学报, 2004, 2(3): 150-151.
- [50] Moretti A, Ferrari F, Villa R F. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges [J]. *Pharmacol Therap*, 2015, 146: 23-34.
- [51] Muir K W, Lees K R. Excitatory amino acid antagonists for acute stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 (3): CD001244.
- [52] Wang X, Zhang M, Feng R, *et al.* Exercise preconditioning alleviates brain damage via excitatory amino acid transporter 2 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 following ischemic stroke in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1523-1527.
- [53] Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, *et al.* Neuroprotection in acute stroke: Targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(8): 869-881.
- [54] 黎佳思, 丁素菊, 毕晓莹. 通心络对大鼠脑缺血、再灌模型脑保护作用的研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(1): 82-83.
- [55] 曾丽莉, 沈帆霞, 刘建荣, 等. 通心络胶囊对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2008, 5(3): 163-166.
- [56] Majid A. Neuroprotection in stroke: Past, present, and future [J]. *ISRN Neurol*, 2014, 2014: 515716.
- [57] 丁素菊, 黎佳思, 毕晓莹, 等. 通心络对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠保护作用及机制研究 [J]. 中华脑血管病杂志: 电子版, 2010, 4(1): 3-10.
- [58] 罗 方, 吴锦晖, 罗祖明. 通心络对脑梗死大鼠的脑缺血耐受及 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响 [J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(3): 209-211.
- [59] 孙双艳, 李其富, 羊 洁, 等. 丁基苯酞对大鼠缺血脑组织 NGF 及 BDNF 表达的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2007, 38(3): 400-403.
- [60] Mang C S, Campbell K L, Ross C J, *et al.* Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: Considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor [J]. *Phys Ther*, 2013, 93(12): 1707-1716.
- [61] Cheng S, Ma M, Ma Y, *et al.* Combination therapy with intranasal NGF and electroacupuncture enhanced cell proliferation and survival in rats after stroke [J]. *Neurol Res*, 2009, 31(7): 753-758.
- [62] 田 沈. 通心络对糖尿病大鼠脑缺血后神经生长因子及脑源性神经营养因子表达的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2008.