

## 桂枝茯苓方在脑血管疾病中的应用及作用机制研究进展

张家明<sup>1</sup>, 余妮<sup>2</sup>, 任醒华<sup>1</sup>, 梁银<sup>2</sup>, 周小毛<sup>1</sup>, 余尚贞<sup>3\*</sup>

1. 暨南大学中医学院, 广东 广州 510000

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

3. 暨南大学附属江门中医院, 广东 江门 529000

**摘要:** 脑血管病具有高发病率、高致残率、高死亡率及高再发率的特点, 是现代研究重点。现代研究表明桂枝茯苓方具有抗炎、免疫调节、抗氧化等作用, 可以用于缺血性脑血管病与出血性脑血管病的治疗, 但临床主要运用于缺血性脑血管病, 其中又以急性脑梗死为主, 并且取得较好的临床疗效。对桂枝茯苓方在脑血管病的临床应用及作用机制研究进展进行综述, 以为桂枝茯苓方在脑血管病的深入研究提供参考。

**关键词:** 桂枝茯苓丸; 脑血管病; 抗炎活性; 免疫调节活性; 抗氧化活性; 治疗机制; 急性脑梗死

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)24-5276-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.24.033

## Research progress on clinical applications and mechanisms of Guizhi Fuling Prescription in treating cerebrovascular diseases

ZHANG Jia-ming<sup>1</sup>, YU Ni<sup>2</sup>, REN Xing-hua<sup>1</sup>, LIANG Yin<sup>2</sup>, ZHOU Xiao-mao<sup>1</sup>, YU Shang-zhen<sup>3</sup>

1. College of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510000, China

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. Jiangmen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Jinan University, Jiangmen 529000, China

**Abstract:** Cerebrovascular diseases (CVD) with high morbidity, disability, mortality, and recurrence rate have become the focus in the medical research. Modern researches have indicated that Guizhi Fuling Prescription (GFP) possesses anti-inflammatory, immune-modulation and anti-oxidative effects and so on. Investigations showed that GFP had been used in the researches of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular diseases, mainly used in the clinical research of ischemic cerebrovascular, in which the research of treating acute cerebral infarction gets the best clinical effect of all. In order to provide theoretical reference for intensive research of GFP in treatment of CVD, this article reviewed the research progress in clinical application and mechanisms of GFP in treatment of CVD.

**Key words:** Guizhi Fuling Prescription; cerebrovascular diseases; anti-inflammatory activities; immune-modulation; anti-oxidative activities; therapeutic mechanism; acute cerebral infarction

桂枝茯苓丸首载于《金匱要略》中的第二十章“妇人妊娠病脉证并治”，主治“癥病漏下”。关于桂枝茯苓丸及其不同剂型（以下统称桂枝茯苓方）的现代临床应用与研究主要集中于妇科疾病领域，如更年期综合征<sup>[1]</sup>、子宫肌瘤、痛经、盆腔炎等<sup>[2-3]</sup>。近现代也有许多学者提出桂枝茯苓方运用于临床其他领域的思路并获得相关的研究结果，如肿瘤<sup>[4]</sup>、心血管疾病<sup>[5]</sup>等。近年来，使用桂枝茯苓方治疗脑血

管病及其治疗机制的研究取得了一定的成果，本文现就桂枝茯苓方治疗脑血管病的临床应用及作用机制研究进展进行综述。

### 1 急性脑梗死

急性脑梗死是指因脑部血液循环障碍，脑部组织发生缺血、缺氧，出现局限性缺血性坏死或软化。脑梗死发病率高，是神经科最常见疾病之一，约占全部急性脑血管病的70%。急性脑梗死早期诊断和

收稿日期: 2017-09-10

作者简介: 张家明 (1990—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向为中西医结合神经内科。Tel: 13822420624 E-mail: 282796744@qq.com

\*通信作者 余尚贞 (1965—), 女, 硕士, 主任中医师, 从事中西医结合神经内科临床与研究。E-mail: ysz6521@126.com

治疗十分重要,溶栓治疗是目前最重要的恢复血流措施。但因为群众对急性脑梗死认识缺乏、相关知识普及存在不足、时间窗限制及溶栓相关禁忌症等因素,全球范围急性脑梗死患者的溶栓率都很低。即使患者在时间窗内到达医院,也多因各种因素导致无法接受溶栓治疗<sup>[6-7]</sup>。因此,对于急性脑梗死急性期的治疗方法研究十分必要。

### 1.1 桂枝茯苓方治疗急性脑梗死的临床研究

寇宗莉等<sup>[8]</sup>对 84 例中医辨证为血瘀证的缺血性脑卒中患者进行随机对照研究,发现桂枝茯苓胶囊治疗组患者神经功能缺损程度评分显著降低,表明桂枝茯苓胶囊对缺血性脑卒中患者具有较好的治疗及康复作用。赵小敏等<sup>[9]</sup>进行随机对照试验也得出了类似结论,认为桂枝茯苓丸可以降低痰瘀阻络证卒中患者的美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分及提高临床疗效。张铂等<sup>[10]</sup>选取缺血性脑卒中患者 60 例,采用随机对照双盲法进行研究,结果显示桂枝茯苓丸治疗组患者在依赖激素的程度、总有效率、不良反应率、复发率、平均病程上均优于对照组。李志彬等<sup>[11]</sup>运用桂枝茯苓丸加地龙半夏治疗急性脑梗死 30 例,结果显示 30 例患者中好转 26 例,治愈 4 例,无未愈患者,总有效率 100%。李太峰<sup>[12]</sup>对 120 例糖尿病脑梗死患者进行随机对照研究,研究结果表明桂枝茯苓丸能够显著降低中医症状积分及单项症状积分。寇宗莉等<sup>[13]</sup>采用单盲对照法将 84 例缺血性脑卒中恢复期患者分成 2 组,对照组给予尼莫地平片,治疗组在对照组基础上加用桂枝茯苓胶囊。结果显示治疗组患者日常生活能力评分显著提高,尿酸、C-反应蛋白水平降低。

### 1.2 桂枝茯苓方对急性脑梗死的作用机制研究

现代药理研究表明桂枝茯苓方具有抗炎<sup>[14]</sup>、免疫调节<sup>[14]</sup>、保护血管内皮细胞<sup>[15]</sup>、抗氧化<sup>[16]</sup>等作用。其对急性脑梗死作用机制主要有以下几个方面。

**1.2.1 抑制兴奋性氨基酸** 兴奋性氨基酸对中枢神经系统有兴奋作用。谷氨酸是中枢神经系统中量最高的氨基酸,对大脑皮层有强而广泛的兴奋作用。兴奋性氨基酸在脑组织缺氧、缺血等病理情况下过度释放、蓄积,可对神经细胞产生兴奋毒性作用,造成脑组织进一步受损<sup>[17]</sup>。张雨梅等<sup>[18]</sup>利用氨基酸自动分析仪测定桂枝茯苓丸对脑缺血及再灌注模型大鼠脑组织血清中甘氨酸、谷氨酸、天门冬氨酸、 $\gamma$ -氨基酸水平的影响。结果提示桂枝茯苓丸加减方可

明显缓解缺血及再灌注后引起的兴奋性氨基酸的神经毒性。

**1.2.2 抑制炎症反应** 炎症免疫反应是脑缺血病理中最相关的过程,特别是在再灌注时期。而炎症因子是脑缺血后炎症反应的主要参与者,因此拮抗引起神经毒性的炎症因子是治疗和抑制脑缺血过程的一种思路。Li 等<sup>[19]</sup>研究桂枝茯苓胶囊对大鼠脑缺血及再灌注损伤的保护机制,评估了促炎细胞因子白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),以及 IL-10 及其受体在大脑中的表达水平。结果显示,桂枝茯苓胶囊能够显著降低大鼠脑的梗死体积和含水量。大鼠血清和脑组织中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达水平显著降低,IL-10 及其受体表达水平明显提高。提示抗炎作用是桂枝茯苓丸治疗脑缺血及再灌注损伤的机制之一。Zhang 等<sup>[20]</sup>将桂枝茯苓丸作用于大鼠中动脉梗死大鼠模型,结果显示,桂枝茯苓丸能够显著促进大鼠脑神经系统功能恢复,使梗死面积缩小;也可以降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 和核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 表达水平,增加 IL-10 表达水平。结果提示桂枝茯苓丸可能通过抗炎发挥神经保护作用。张建荣等<sup>[21]</sup>观察复方桂枝茯苓丸对脑缺血再灌注损伤大鼠 TNF- $\alpha$ 、内皮素水平的影响。结果显示桂枝茯苓丸组大鼠内皮素、TNF- $\alpha$  水平显著降低。

**1.2.3 抑制脑缺血诱发的细胞凋亡** 在缺血初期缺血半暗带中神经细胞死亡方式主要为细胞凋亡,细胞凋亡是急性缺血性脑损伤的主要病理机制之一。研究表明细胞凋亡与脑缺血性梗死后半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 (caspase-3) 活性显著相关<sup>[22]</sup>。Chen 等<sup>[23]</sup>用链脲霉素诱导的高血糖大鼠模型研究桂枝茯苓丸对脑缺血再灌注损伤的治疗作用。结果显示,中、高剂量组的桂枝茯苓丸能够显著降低 caspase-3 阳性细胞水平,显著提高 B 淋巴细胞瘤 2 基因和降低 caspase-3 表达。张建荣等<sup>[24]</sup>通过研究发现复方桂枝茯苓丸能使大鼠血清中 caspase-3 水平降低,血清中转化生长因子水平升高。结果提示桂枝茯苓丸能够减轻大鼠脑梗死后的细胞凋亡。

**1.2.4 拮抗一氧化氮(NO)介导的神经损伤** 研究证实,NO 在脑缺血损伤时具有双重效应。过量的 NO 引起的神经毒性,可使缺血区周围组织发生梗死,并且抑制 NO 合成酶可以减少缺血再灌注所带来的损伤<sup>[25]</sup>。Shimada 等<sup>[26]</sup>研究桂枝茯苓丸提取物对小脑颗粒细胞中 NO 诱导的神经元死亡的保护效应。结果显示,桂枝茯苓丸提取物可以缓解硝普钠

(NO 供体) 介导的细胞死亡。张建荣等<sup>[27]</sup>研究发现复方桂枝茯苓丸具有降低大鼠脑组织、血清中 NO 酶活性的功能。牛锐等<sup>[28]</sup>亦发现复方桂枝茯苓胶囊可降低大鼠血清及脑匀浆中 NO 的量, 说明复方桂枝茯苓胶囊对脑缺血再灌注损伤引起的病理变化有抑制作用。

**1.2.5 清除自由基作用** 缺血再灌注过程中会产生大量自由基, 可引起迟发性神经元损害。自由基造成的损伤可加重急性脑梗死后神经细胞损伤, 大量氧自由基引发脂质过氧化反应, 从而导致脂质微环境功能障碍, 介导炎症介质释放, 从而引起神经细胞损伤。张建荣等<sup>[29]</sup>研究发现, 与模型组相比, 复方桂枝茯苓丸组可以改善缺血后大鼠神经功能缺损体征, 同时可以使大鼠血清与脑组织超氧化物歧化酶 (SOD) 活性升高, 并能降低脑组织与血清中丙二醛 (MDA) 的量, 且中、高剂量组作用优于低剂量组。牛锐等<sup>[28]</sup>也发现复方桂枝茯苓丸组脑缺血再灌注大鼠血清及脑匀浆 MDA 量均低于模型组, 有显著性差异, 提示其具有抗自由基功能。

**1.2.6 其他机制** 张雨梅等<sup>[18]</sup>用原子吸收分光光度法测定脑缺血及再灌注模型大鼠脑组织中的钙, 结果发现, 中药组 (桂枝茯苓丸加减方) 中  $Ca^{2+}$  水平显著降低, 缺血中药组接近正常组水平, 再灌注中药组的  $Ca^{2+}$  水平稍高。提示, 桂枝茯苓丸加减方可抑制缺血及再灌注后钙离子大量内流, 从而阻止继发性神经毒性作用。缺血后神经细胞功能与结构的损害与神经细胞 C-fos 基因有密切关系。研究表明, 桂枝茯苓丸加减方可以明显抑制 C-fos 基因的表达<sup>[30]</sup>。

## 2 慢性脑血管功能不全

慢性脑血管功能不全指脑动脉循环障碍引起的头重、头晕等症状, 这些症状呈波动性消长。然而, 在临床及影像学表现上均未显示血管性或器质性病变, 同时应区别于短暂性脑缺血。慢性脑血管功能不全治疗上以内科保守治疗为主<sup>[31]</sup>。陈姝等<sup>[32]</sup>挑选 63 例患者随机分成对照组 34 例和治疗组 29 例子, 治疗 1 年后, 结果显示对照组蒙特利尔认知评估量表评分 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 较治疗前有显著差异, 而桂枝茯苓丸组 2 项评分较治疗前均无显著差异; MoCA 评分两组比较有显著差异。提示桂枝茯苓丸可作为预防用药, 治疗慢性脑血管功能不全所致的认知功能障碍。后藤博三等<sup>[33]</sup>用桂枝茯苓丸治疗主诉为头痛、眩晕的无症状性脑梗死, 持续治疗 3 年, 结果显示桂枝茯苓丸组患者

治疗前后的抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 有统计学意义, 桂枝茯苓丸对无症状性脑梗死的认知机能治疗有益。曲红等<sup>[34]</sup>经头颅核磁共振成像检查挑选出 300 例确诊颅内多发微小病变患者, 随机分成阿司匹林组、中药组 (桂枝茯苓丸加地龙粉剂)、阴性对照组。发现中药组患者收缩压、低密度脂蛋白、总胆固醇、三酰甘油水平均降低, 阿司匹林组、中药组、阴性对照组脑内微小病变总有效率分别为 48.19%、64.56%、42.86%。结果表明桂枝茯苓丸加地龙对脑内微小病变有效, 可预防脑梗死发生。

## 3 蛛网膜下腔出血 (subarachnoid haemorrhage, SAH) 与脑出血

蛛网膜下腔出血是神经科最常见的急症之一, 是指由多种病因引起的脑底部及脊髓表面血管破裂, 从而引起急性血管性疾病, 血液流入蛛网膜下腔。SAH 在急性脑卒中患者中的发生率为 10%, 在出血性脑卒中患者中的发生率为 20%<sup>[35]</sup>。脑出血指非外伤性脑实质内出血, 50%~70% 脑出血是由高血压引起, 世界范围内脑出血年发病率为万分之一到万分之三, 30 d 死亡率为 30%~52%<sup>[35]</sup>。崔国华等<sup>[36]</sup>运用尼莫地平联合桂枝茯苓丸治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 72 例, 结果显示治疗组总有效率为 82.86%, 对照组总有效率为 72.97%, 差异显著。狄民等<sup>[37]</sup>随机对照试验观察桂枝茯苓丸对 102 例高血压性脑出血患者的治疗效果, 结果显示治疗组总有效率为 80%, 对照组则为 65.9%, 差异显著。以上研究提示桂枝茯苓丸可提高 SAH 与高血压性脑出血治疗总有效率。

## 4 结语与展望

现有研究表明桂枝茯苓方临床主要应用于缺血性脑血管病, 其中在急性脑梗死方面应用与研究最多, 桂枝茯苓方可以有效降低患者 NIHSS 评分, 提高日常生活能力评分, 降低尿酸、C-反应蛋白水平, 提高临床总有效率。其可能是通过抑制兴奋性氨基酸、抑制炎症反应、清除自由基等机制发挥作用。而桂枝茯苓方治疗蛛网膜下腔出血及脑出血的临床研究及机制研究较缺乏, 有待进一步深入。同时现有的临床研究质量相对较低, 纳入样本量较少, 因此需设计严谨的大样本、多中心随机对照试验来进一步验证其疗效。

在治疗急性脑梗死方面, 由于现阶段急性脑梗死溶栓率低, 如何促进侧支循环开放, 挽救缺血半

暗带,从而减少梗死面积,成为近年来国内外研究的热点。而中医药在改善侧支循环、挽救缺血半暗带方面的临床、实验研究较少,缺乏在体影像学证据。因此,利用桂枝茯苓方等中药促进侧支循环,挽救缺血半暗带的研究可作为未来研究的一个切入点,以探索其治疗脑卒中的疗效与机制。

#### 参考文献

- [1] Namiki T, Sato H, Matsumoto Y, *et al.* Identification of a predictive biomarker for the beneficial effect of Keishibukuryogan, a Kampo (Japanese traditional) medicine, on patients with climacteric syndrome [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2014, doi: 10.1155/2014/962109.
- [2] 张新庄, 萧伟, 徐筱杰, 等. 基于网络药理学的桂枝茯苓胶囊治疗痛经、子宫肌瘤和盆腔炎的分子作用机制研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(1): 81-94.
- [3] 李召梅, 袁秀红. 桂枝茯苓丸联合克林霉素磷酸酯治疗慢性盆腔炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(11): 1768-1771.
- [4] Lu C C, Shen C H, Chang C B, *et al.* Guizhi Fuling Wan as a novel agent for intravesical treatment for bladder cancer in mouse model [J]. *Mol Med*, 2016, doi: 10.2119/molmed.2015.00085.
- [5] 裴强, 桑文凤, 赵习德. 桂枝茯苓汤对非ST段抬高急性冠脉综合征患者YKL-40及hs-CRP的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(2): 186-190.
- [6] El Khoury R, Jung R, Nanda A, *et al.* Overview of key factors in improving access to acute stroke care [J]. *Neurology*, 2012, 79(Suppl 1): S26-34.
- [7] 中国脑卒中医疗质量评估协作组. 中国急性缺血性脑卒中治疗现状 [J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42(4): 223-228.
- [8] 寇宗莉, 王记. 桂枝茯苓胶囊对缺血性脑卒中患者神经功能的影响 [J]. *甘肃中医学院学报*, 2012, 29(1): 26-28.
- [9] 赵小敏, 李志彬, 李桂玲, 等. 桂枝茯苓丸加味治疗中风痰瘀阻络证疗效观察 [J]. *光明中医*, 2017, 32(3): 346-347.
- [10] 张铂, 王兵, 王勇强, 等. 桂枝茯苓丸加味治疗缺血性中风30例 [J]. *河南中医*, 2015, 35(4): 685-686.
- [11] 李志彬, 王红胜, 伍超, 等. 桂枝茯苓丸加地龙半夏治疗中风(脑梗塞)30例 [J]. *黑龙江中医药*, 2015, 44(4): 16.
- [12] 李太峰. 桂枝茯苓丸合金匱肾气丸治疗糖尿病脑梗死疗效分析 [J]. *实用中医药杂志*, 2011, 27(10): 656-657.
- [13] 寇宗莉, 王记, 金华. 桂枝茯苓胶囊对缺血性脑卒中患者日常生活能力及C-反应蛋白、尿酸的影响 [J]. *中医研究*, 2012, 25(6): 18-20.
- [14] 仲云熙, 孙建国, 王广基. 桂枝茯苓胶囊药理作用与临床应用研究进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(17): 3115-3120.
- [15] Goto H, Shimada Y, Sekiya N, *et al.* Effects of Keishi-bukuryo-gan on vascular function and hemorheological factors in spontaneously diabetic (WBN/kob) rats [J]. *Phytomedicine*, 2004, 11(2/3): 188-195.
- [16] Sekiya N, Goto H, Shimada Y, *et al.* Inhibitory effects of Keishi-bukuryo-gan on free radical induced lysis of rat red blood cells [J]. *Phytother Res*, 2002, 16(4): 373-376.
- [17] Dhawan J, Benveniste H, Nawrocky M, *et al.* Transient focal ischemia results in persistent and widespread neuroinflammation and loss of glutamate NMDA receptors [J]. *Neuroimage*, 2010, 51(2): 599-605.
- [18] 张雨梅, 谢恺舟, 王以兰. 桂枝茯苓丸加减方对脑缺血及再灌注过程中Ca<sup>2+</sup>、氨基酸水平的变化研究 [J]. *中国中药杂志*, 1998, 23(9): 558-559.
- [19] Li T J, Qiu Y, Mao J Q, *et al.* Protective effects of Guizhi-Fuling-Capsules on rat brain ischemia/reperfusion injury [J]. *J Pharmacol Sci*, 2007, 105(1): 34-40.
- [20] Zhang Y, Zhang S, Li H, *et al.* Ameliorative effects of Gualou Guizhi decoction on inflammation in focal cerebral ischemic-reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 988-994.
- [21] 张建荣, 潘强, 柏江锋, 等. 复方桂枝茯苓丸对脑缺血再灌注损伤大鼠TNF- $\alpha$ 、ET的影响 [J]. *中国中医急症*, 2013, 22(11): 1841-1843.
- [22] Sun Y, Xu Y, Geng L. Caspase-3 inhibitor prevents the apoptosis of brain tissue in rats with acute cerebral infarction [J]. *Exp The Med*, 2015, 10(1): 133-138.
- [23] Chen Y F, Wu K J, Huang W S, *et al.* Neuroprotection of Gueichih-Fuling-Wan on cerebral ischemia/reperfusion injury in streptozotocin-induced hyperglycemic rats via the inhibition of the cellular apoptosis pathway and neuroinflammation [J]. *Biomedicine*, 2016, 6(4): 15-23.
- [24] 张建荣, 柏江锋, 潘强, 等. 复方桂枝茯苓丸对脑缺血再灌注损伤大鼠Caspase-3、TGF- $\beta$ 1的影响 [J]. *陕西中医*, 2013, 34(8): 1087-1089.
- [25] Zheng L, Ding J, Wang J, *et al.* Effects and mechanism of action of inducible nitric oxide synthase on apoptosis in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2016, 299(2): 246-255.
- [26] Shimada Y, Yokoyama K, Goto H, *et al.* Protective effect of keishi-bukuryo-gan and its constituent medicinal plants against nitric oxide donor-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells [J]. *Phytomedicine*, 2004, 11(5): 404-410.
- [27] 张建荣, 任月朗, 邢小燕. 复方桂枝茯苓丸对脑缺血再

- 灌注损伤大鼠 NOS、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase 的影响 [J]. 四川中医, 2009, 27(4): 13-15.
- [28] 牛 锐, 郑运松, 张建荣. 复方桂枝茯苓胶囊对脑缺血再灌注大鼠脑保护机制的研究 [J]. 山东中医杂志, 2008, 27(2): 119-121.
- [29] 张建荣, 邢小燕, 任月朗. 复方桂枝茯苓丸对脑缺血再灌注损伤大鼠 SOD 和 MDA 的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(1): 78-80.
- [30] 张博生, 徐 运. 桂枝茯苓丸对脑缺血再灌注后脑组织 C-fos 基因表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(1): 27-29.
- [31] 余能伟, 杨友松. 慢性脑血管功能不全的诊断与治疗 [J]. 国际脑血管病杂志, 2004, 12(6): 417-419.
- [32] 陈 姝, 王箐楠, 孙 凤, 等. 桂枝茯苓丸治疗慢性脑血管功能不全所致轻度认知功能障碍的临床效果 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(9): 137-139.
- [33] 后藤博三, 柴原直利, 喜多敏明, 等. 长期服用桂枝茯苓丸对无症状脑梗塞的疗效探讨 [J]. 浙江中医药大学学报, 2005, 29(2): 48-49.
- [34] 曲 红, 张玉倩, 赵小英, 等. 桂枝茯苓丸加地龙干预脑内微小病变及预防脑梗死发病的临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(8): 15-21.
- [35] 王维治. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [36] 崔国华, 金基春, 姜 勋, 等. 尼莫地平 and 桂枝茯苓丸治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(4): 136-137.
- [37] 狄 民, 高 坚. 桂枝茯苓丸加减治疗高血压性脑出血 55 例 [J]. 福建中医药, 2003, 34(1): 34-35.