

• 综 述 •

补阳还五汤的研究现状及其新药创制关键技术

肖美凤^{1,2,3}, 刘金玲^{1,2,3}, 杨岩涛^{1,2,3}, 刘文龙^{1,2,3}, 周逸群^{1,2,3}, 贺福元^{1,2,3*}, 邓凯文^{3,4*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208
2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208
3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208
4. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

摘 要: 补阳还五汤是目前治疗缺血性脑卒中疗效公认的著名方剂, 该方每年有 500 余篇文献报道, 包括药材资源、物质基础、药物制剂、药理作用、临床配伍应用及剂型改革等各方面, 研究范围宽广而精深。但该方成分复杂, 目前的网络药理拓扑学方法也很难阐明该方的物质基础及药理学作用机制。系统梳理补阳还五汤近 10 年相关研究工作, 归纳总结药学、药理学、毒理学的研究概况, 提出目前研究存在的问题及作为组分中药或天然复方药物创制研究亟待解决的关键问题; 同时结合中药超分子“印迹模板”自主作用规律和化学定量网络谱学的研究, 与目前主要治疗缺血性脑卒中药物的结构进行比较, 拟对其物质基础、效应成分与作用靶点关联等关键技术进行探讨, 为进一步开发出新组分中药或天然复方药物奠定基础。

关键词: 补阳还五汤; 物质基础; 作用机制; 网络药理学; 超分子; 组分中药; 天然复方药物

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)07-1688-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.07.030

Current research situation of Buyang Huanwu Decoction and its development of new medical invention

XIAO Mei-feng^{1,2,3}, LIU Jin-ling^{1,2,3}, YANG Yan-tao^{1,2,3}, LIU Wen-long^{1,2,3}, ZHOU Yi-qun^{1,2,3}, HE Fu-yuan^{1,2,3}, DENG Kai-wen^{3,4}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Hunan Provincial Key Laboratory of Drugability and Preparation Modification of TCM, Changsha 410208, China
3. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
4. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract: Buyang Huanwu Decoction (BHD) is a famous prescription for treating cerebral ischemia stroke with *qi* deficiency and blood stasis syndrome. More than 500 pieces of papers were reported about this prescription each year, including the medicinal resources, material bases, pharmaceutical, pharmacological effects, clinical application, preparation reform and so on, which showed the prescription research was broad and profound. Due to the complex constituents of this prescription, currently the network pharmacologic topologic method is difficult to illuminate the material basic and pharmacological mechanism of BHD. This paper has systematically sorted and analyzed BHD related research work for nearly ten years, mainly summarized pharmacy, pharmacology, and toxicology, thereby to put forward the present key problems to be solved immediately for creating a constituent Chinese medicine or natural compound medicine. Meanwhile, combined with the previous researches of quantitative network chromatopharmacology, compared with the present medicine-marketed molecular structure main in treatment of ischemic stroke,

收稿日期: 2018-01-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573691); 湖南省自然科学基金资助项目 (2016JJ405); 湖南省中医药科研计划 (2015171); 湖南省科技厅重点实验室建设资助项目 (2016TP1017)

作者简介: 肖美凤 (1978—), 女, 在读博士, 研究方向为中药及复方物质基础、中药超分子与定量网络药理学研究。

Tel: 13874979178 E-mail: xiaomf.002@163.com

***通信作者** 贺福元 E-mail: pharshmsharking@tom.com

邓凯文 E-mail: dkaiwen03@163.com

intends to discuss critical technical problems of the material bases, the connection affirmation of effective ingredients and targets etc, in order to find out solution strategy and to lay a foundation for further development of a new constituent Chinese medicine or natural compound medicine.

Key words: Buyang Huanwu Decoction; material basis; action mechanism; network pharmacology; supramolecule; constituent Chinese medicine; natural compound medicine

补阳还五汤 (Buyang Huanwu Decoction) 为中医治疗气虚血瘀证脑卒中的著名方剂。该方首载于清代医学家王清任的《医林改错·卷下·瘫痪论》，具有“不在逐瘀以活血，重在补气以活血”的配伍特点，是治疗半身不遂、瘫痪不用诸症的首选方，其临床疗效确切^[1]。补阳还五汤全方由黄芪、当归、川芎、赤芍、桃仁、红花、地龙组成，生黄芪为君药，当归尾为臣药，赤芍、川芎、桃仁、红花为佐药，地龙为使药。大量补气药与少量活血药相配，气旺则血行，活血而又不伤正，共奏补气活血通络之功^[2]。历代许多医家对补阳还五汤临床治疗经验进行了总结，明确了该方的治法与配伍用药规律；现代医学工作者也对该方的化学成分、药理毒理、制剂制备、质量控制及临床配伍应用进行了大量的实验研究，但目前临床上却没有正式获批的补阳还五汤新药使用。因此，本文梳理近 10 年的补阳还五汤研究文献，从该方的物质基础、药理毒理及临床配伍应用研究等方面进行分析，提出作为组方中药、天然复方药物研究存在的问题，结合本团队的中医药超分子化学与定量网络谱学研究工作，探讨创制组方中药或天然复方药物所面临的关键问题及其破解之策，为中药复方的新药研发提供参考。

1 补阳还五汤的化学成分研究

补阳还五汤单味药材成分已有较深入的研究报道^[3]，主要含有 7 类成分，包括苷类（主要为黄芪皂苷类、黄芪黄酮苷类、桃仁的苦杏仁苷、赤芍的芍药苷、红花黄酮苷类等），苷元类（黄芪皂苷元、黄酮苷元，当归香豆素苷元、阿魏酸，川芎酯、酚苷元，赤芍单萜苷元，桃仁苦杏仁苷元，红花黄酮苷元等），挥发油类（主要为当归挥发油、川芎单萜类挥发油、桃仁精油、红花油、赤芍挥发油等），生物碱类（主要为川芎嗪、地龙解热碱、黄嘌呤类等），多糖类（黄芪多糖、当归多糖），蛋白质类（主要为桃仁蛋白质、地龙蛋白质），氨基酸类 [包括常见的 20 种氨基酸，另含有刀豆氨酸、 γ -氨基丁酸 (γ -GABA) 等非蛋白质氨基酸]。已建立了体内外补阳还五汤指纹图谱研究方法，采用 HPLC-MS 可检测到 80 余种成分，采用 LC-MS 已鉴定出 15 种

成分^[4]。目前本团队已对补阳还五汤全方 178 种成分的结构特征进行了梳理，完成了与脑卒中靶点的化学对接研究^[5]。

2 补阳还五汤的药理作用与主要作用靶点

由于补阳还五汤成分多，作用靶点范围较大，并且各成分与靶点间存在相互交叉作用，针对补阳还五汤对缺血性脑卒中的临床疗效，主要从改善脑供血及保护神经细胞的结构和功能 2 方面进行研究，包括抗血栓、改善血液流变学、抗血管损伤及保护血脑屏障、抑制兴奋性氨基酸毒性、抑制炎症因子的释放、清除自由基与抗氧化作用、抑制细胞凋亡、促进神经元再生等，关联作用靶点。

2.1 抗血栓

该方能明显抑制血小板活化因子 (PAF) 与血小板受体的结合及氨基酸 (AA)、二磷酸腺苷 (ADP) 与血小板受体的结合；抑制凝血酶诱导凝血因子 III (TF) 和释放血管性血友病因子 (vWF)，促进血管内皮细胞表达 NO，从而起到保护血管内皮细胞和抗血栓形成的作用。其还能抑制其他炎症因子如白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、内皮素 (ET) 等的释放，促进 PAF 生成，从而抑制缺血后炎症的发生^[6-8]。同时，补阳还五汤能通过抑制钙超载及促进海马组织钙调素、钙调素激酶 II 表达，通过环磷酸腺苷-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白途径，促进 GluR1 蛋白及其 mRNA 合成，能降低 NO、ET 含量，升高降钙素基因相关肽 (CGRP) 含量，调节缩血管物质和舒血管物质之间的平衡^[9]，显著改善神经纤维变性损伤。

2.2 改善血液流变学

该方可显著降低气虚血瘀证大鼠全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞压积及血沉，对气虚血瘀证大鼠血液流变学的“黏”“浓”“凝”“聚”改变有显著的改善作用^[10]。川芎嗪为典型钙拮抗剂，可减少内源性花生四烯酸的释放，能扩张微血管，增加局部血流量，并能溶解纤维蛋白原，降低血液黏度，还能抑制血小板聚集，降低血小板活性^[11]；可增加局灶性脑缺血大鼠缺血周边区微血管密度和血管内皮生长因子 (VEGF) 基因表达，促进血管

新生, 增加脑血流量, 改善脑侧支循环^[12-13]。

2.3 抗血管损伤和保护血脑屏障

实验证明, 补阳还五汤可抑制 I 型胶原蛋白 (Col-I) 的表达并对合成细胞外基质 (ECM) 的表达增强具有抑制作用, 其中生物碱可抑制增生内膜中纤维连接蛋白 (FN)、Col-I 表达的增强, 可抑制金属蛋白酶抑制物 (TIMP-I) 表达, 促进基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达, 从而促进 ECM 的降解和清除; 苷类可抑制 Col-I 的表达, 促进 MMP-9 表达以降解和清除 ECM, 对抗血管内膜增生^[14]。补阳还五汤及其生物碱和苷类能够抑制增殖细胞核抗原 (PCNA) 和细胞周期蛋白 (cyclin) 的表达, 通过抑制细胞周期的启动而抑制血管平滑肌细胞 (VSMC) 的增殖, 从而起到抑制血管内膜增生的作用; 在脑出血后期抑制细胞凋亡的基础上, 促进促血管生成素 (Ang-1) 及其受体 mRNA 的表达, 加快新生血管的成熟和稳定, 增加病灶区的血流量, 能更有效地促进损伤区的微血管重建, 使损伤组织的功能尽快得到修复^[15]。补阳还五汤可降低 IL-1 β 和升高 IL-10 水平, 并促进 IL-2、IL-6、IL-8 等细胞因子的合成, 抑制 TNF- α 的蛋白和 mRNA 表达, 下调基质金属蛋白酶 (MMPs) 的表达以保护血脑屏障^[16-17]。

2.4 提高脑组织能量代谢

补阳还五汤通过提高 Na⁺, K⁺-ATP, Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶活性, 增加三磷酸腺苷 (ATP) 及 ADP 含量, 使脑组织 K⁺、Mg²⁺ 含量增高, Na⁺、Ca²⁺ 含量降低, 从而有效改善脑卒中后遗症 “气虚血瘀” 大鼠能量代谢障碍。此外, 补阳还五汤还能提高血管组织单胺类神经递质儿茶酚胺类 (去甲肾上腺素、多巴胺)、5-羟色胺以及血糖的含量, 降低乳酸及乳酸脱氢酶 (LDH) 含量而促进能量代谢^[18]。

2.5 抑制兴奋性氨基酸毒性

补阳还五汤具有升高 VEGF 的表达、抑制兴奋性氨基酸的毒性作用, 能直接保护低氧损伤神经元, 减小脑梗死面积^[19]。同时降低脑细胞多巴胺及 5-羟色胺含量, 兴奋性谷氨酸 (Glu)、阿司匹林 (Asp) 的释放也大大减少, 可有效抑制 Ca²⁺ 内流, 还可减轻脑缺血性应激刺激, 从而使热休克蛋白 70 (HSP70) mRNA 表达减少^[20], 从而保护了细胞膜和神经纤维。

2.6 抑制炎症因子的释放

补阳还五汤可减轻 IL-1、IL-6、TNF- α 所致的炎症反应, 显著降低海马区 β -淀粉样蛋白前体蛋白

(β -APP) 异常表达^[21]。其所含生物碱、苷类、多糖和苷元可能通过抑制 caspase-1 表达, 减少炎症细胞因子的产生; 通过抑制转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) mRNA 表达及蛋白产生, 减少胶原蛋白的产生, 使炎症及神经纤维化病变减轻^[22-23]。补阳还五汤能降低环氧合酶-2 (COX-2)、核转录因子- κ B (NF- κ B) 的含量, 增加神经元型一氧化氮合酶 (nNOS) 的表达, 抑制 β -APP 的表达, 上调 VEGF mRNA 及受体的表达, 导致内源 MMP-2 持续高水平表达, 并且可增强纤溶酶活性, 降低纤溶酶原激活物抑制剂的活性, 促使酶原型 MMPs 的不断活化, 以降解 ECM 和血管基底膜^[24-25]。

2.7 清除自由基与抗氧化作用

补阳还五汤能够通过提高超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性来抑制体内过氧化脂质 (LPO) 生成, 从而减少自由基反应对血管内皮的损伤, 减少血小板聚集, 降低血浆中血栓素 B₂ (TXB₂) 的水平, 减少血栓素 A₂ (TXA₂) 的释放, 升高 6-酮-前列腺素 F_{1 α} (6-Keto-PGF_{1 α}) 含量^[26]。补阳还五汤还可显著降低血清中胰岛素降解酶 (IDE) 的含量, 提高血清胰岛素 (Ins)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的含量^[27]; 减少细胞内 Na⁺ 含量, 增加细胞内 K⁺ 含量, 增强 Ca²⁺-ATPase、Na⁺, K⁺-ATPase 活性, 减轻脑水肿, 有明显抗脑缺血作用^[28]。

2.8 抑制细胞凋亡

补阳还五汤能抑制 p38 促分裂素原活化蛋白激酶 (MAPK) 磷酸化、COX-2 蛋白表达, 减少脑缺血后神经细胞凋亡^[29]; 能抑制局灶性脑缺血后半暗区的 caspase-3 mRNA 表达, 降低血清丙二醛 (MDA) 水平, 使 caspase-3 呈弱阳性表达, 抑制 LDH、肌酸磷酸激酶 (CPK) 的释放, 升高 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 防止细胞内 Ca²⁺ 超负荷, 调节脑内花生烯代谢, 从而减轻脑水肿, 阻止细胞凋亡^[30]。补阳还五汤还能上调细胞基质衍生因子-1 (SDF-1) 蛋白的表达, 促进缺血侧神经干细胞 (NSCs) 迁移, 上调 Ang-1/Tie-2, 抑制即早基因 c-fos、c-jun 的表达^[31-32]。补阳还五汤通过抑制脑缺血后脑组织中碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 阳性细胞和 bFGF 蛋白含量增加, 维持脑缺血后 bFGF 的高水平表达; 能显著增强脑内结构蛋白-1 (caveolin-1) 和 caveolin 2 的表达, 延长其高表达的时限; 可抑制神经元细胞的凋亡, 从而保护神经元^[33]。

2.9 减轻神经损伤或促进神经发生

补阳还五汤可以调节脑出血大鼠血肿周围新生血管整合素 $\alpha V\beta 3$ 和 $\beta 3$ 亚基的表达; 通过参与脑出血后的血管新生, 可促进脑缺血后脑组织的神经生长因子 (NGF) 表达及上调 Akt/PKB 信号转导的表达, 从而通过调节 Ca^{2+} 、NO 和 Akt/PKB 等信号通路发挥作用, 减轻脑神经损伤^[34]。补阳还五汤也可增加局灶性脑缺血大鼠海马齿状回、室管膜下区以及纹状体新生细胞数, 促进脑缺血再灌注老龄大鼠海马齿状回神经前体细胞的增殖, 增加新生细胞向神经元分化的比例, 减少新生细胞向星形胶质细胞的分化^[35]。补阳还五汤可明显上调中动脉阻塞大鼠侧脑室 SDF-1 蛋白表达, 并通过增加脑源性神经营养因子 (BDNF)、NGF 和 VEGF 蛋白的表达, 促进局灶性脑缺血神经发生^[36-37]。补阳还五汤还可使脑梗死患者的 INS、神经肽 γ (NP γ) 和 β -内啡肽 (β -EP) 含量明显降低; 而神经降压素 (NT) 含量升高, 有效地改善脑缺血区域的血液循环及代谢障碍程度, 促进神经功能的恢复^[38]。

2.10 抗脑水肿

补阳还五汤能激活 PI3K/Akt 信号转导通路, 抑制脑缺血后水通道蛋白 4 (AQP4) 表达, 消除脑水肿^[39]。同时补阳还五汤能升高脑卒中后组织中 Na^+ 、 Ca^{2+} 浓度, 降低 K^+ 、 Mg^{2+} 的浓度, 从而提高 Ca^{2+} 、 Mg^{+} -ATP 酶活性及恢复血栓素 A_2 -前列环素 (TXA_2 - PGI_2) 的平衡, 抑制过氧化脂产生等作用, 减轻脑水肿^[40]。

3 毒性研究

由于补阳还五汤口服用药安全, 临床未见明显的不良反应, 相对于临床疗效全面的研究, 其毒性研究鲜见。该方中单味药黄芪、当归、川芎、赤芍口服也未见异常, 但是方中桃仁中含有的苦杏仁苷不稳定, 遇热易分解生成苯甲醛和剧毒氢氰酸, 能迅速与细胞线粒体内的细胞色素氧化酶的 Fe^{3+} 结合, 并阻碍被其细胞色素还原为 Fe^{2+} 的还原型细胞色素氧化酶, 从而阻碍细胞色素氧化作用, 抑制细胞呼吸, 导致细胞内窒息, 组织缺氧^[41]。红花中的红花黄色素 A、B 能致 Ames 突变, 对子宫有明显的兴奋作用, 使宫缩增强甚至痉挛, 最终导致子宫、胎盘及宫内胎儿缺氧、变性坏死, 胚胎随子宫内膜剥脱而排出, 阻碍妊娠和胚胎发育^[42]; 川芎嗪抑制 TGF- β_1 表达, 阻止滋养层细胞浸润与分化; 也可降低血清孕酮水平、升高雌二醇浓度和减弱子宫上皮

IL-6、IL-1 β 和 VEGF 蛋白的表达, 影响胚胎着床和妊娠, 使胚胎发育迟缓^[43]。

4 定量药理学研究

本研究团队以该方为模型药物, 进行了黄芪甲苷、芍药苷、阿魏酸、川芎嗪、苦杏仁苷单个成分的药物动力学及多成分的总量统计矩药物动力学及其以指纹图谱表征的谱动力学研究, 获得了单个成分、多个成分及整个指纹图谱的药物动力学总量统计矩参数^[6]; 并以 LDH、IL-6、VEGF、TGF- β_1 、TNF- α 、HSP70、 γ -GABA、NO、Glu 为效应指标, 对该方的抗脑缺血作用进行了谱效学实验, 获得了各指标的 Hill 量-效关系和谱效学的总量统计矩参数, 并进行了体内、外关联性分析, 并以 COX-2、TGF- β_1 、纤维蛋白原 (FG) 为毒效指标进行谱毒学研究, 获得了各指标的 Hill 量-效关系和总量统计矩谱毒学参数^[44-45]; 在网络靶点拓扑学研究中, 获得了 24 个成分 5 个靶点的网络拓扑图^[46] (图 1)。可以通过网络关系图, 更加明确成分-靶点、靶点-靶点之间的作用, 使得中药及复方的作用机制更明确, 能够适应于中药复方多成分多靶点的有效性研究, 为研究中药及复方的作用机制提供新的思路与方法。

5 补阳还五汤的临床研究

从所发表的文献可以看出, 绝大部分文献为补阳还五汤的临床研究, 包括临床疗效、中药配伍、与化学药配伍、针药并用等研究, 大量的临床试验证明了补阳还五汤治疗缺血性脑卒中的治疗效果^[47]。目前已对该方的临床用药配伍规律进行大量研究, 包括根据气虚程度决定补气药的药味与剂量; 根据瘀血多少及阻塞程度轻重决定祛瘀药的加减; 根据风、寒、热、痰、气滞诸邪的轻重决定相应药物的加减; 根据五脏阴阳气血的虚衰程度决定各类补药的加减; 根据病情选取方药的适宜用法等^[48]。同时对中西医结合治疗脑梗死用药规律的研究发现, 补阳还五汤及其加减方使用频率为最高之一^[49]。

6 缺血性脑卒中疾病及补阳还五汤新药研究现状

对缺血性脑卒中疾病目前临床上采用改善供血和保护神经细胞的结构和功能两种治疗策略, 通过溶栓、抗凝、抗血小板聚集、扩充血容量和神经保护等方法进行治疗。主要的药物有组织型纤溶酶原激活剂 (tPA)、重组组织型纤溶酶原激活剂、降纤酶、尿激酶、肝素、华法令、抗血小板凝聚药、钙通道阻滞药和血容量扩充剂等。但真正针对性的

围绕着上述关键技术问题,本课题组长期专注于中枢定量网络谱学与超分子理论、方法与技术研究,目前已基本建立了以网络平衡常数拓扑学确定成分有效性、以定量谱学确定成分安全性、以超分子印迹技术确定成分制剂制备的较为完整的组分中药与天然复方药物的创制与研究方法,将为补阳还五汤的新药研究奠定基础。

参考文献

- [1] 王清任. 医林改错 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1966.
- [2] 蒋健. 补阳还五汤临床运用发挥 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 755-756.
- [3] 郑虎占, 董泽宏, 余靖. 中药现代研究与应用 [M]. 北京: 学苑出版社, 1997.
- [4] 蔡少青, 杨东辉, 徐秉久, 等. 从中药复方的研究寻找中西医结合点——补阳还五汤治疗缺血性脑中风药效物质基础及作用机理研究 [A] // 第二届世界中西医结合大会论文集 [C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2002.
- [5] 杨岩涛. 补阳还五汤抗脑缺血靶点网络系统的特征研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [6] 宫丽, 张继平, 李齐欢, 等. 补阳还五汤家兔含药血清对PAF诱导的家兔血小板聚集的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(7): 60-61.
- [7] 张继平, 林爱华, 李蜀光, 等. 补阳还五汤对脊髓损伤大鼠血浆血小板活化因子含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(4): 47-49.
- [8] 谢建军, 赖真, 耿小茵, 等. 补阳还五汤对急性脑梗死患者TNF- α 及sICAM-1的影响 [J]. 中国中医急症, 2005, 14(1): 16-17.
- [9] 吴基良, 刘超. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2004, 6(24): 552-553.
- [10] 沈璐, 杨明丽, 胡筱娟. 补阳还五汤对气虚血瘀症代谢综合征患者血液流变学指标的影响 [J]. 中国微循环, 2009, 13(6): 562-569.
- [11] 肖洪彬, 王峻, 刘丽萍, 等. 补阳还五汤对老龄大鼠血液流变学的影响研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 21-22.
- [12] 储利胜, 姜艳艳, 柯庆, 等. 补阳还五汤促进大鼠局灶性脑缺血后血管生成和功能恢复 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(2): 335-338.
- [13] Cai G X, Liu B Y. Buyang Huanwu decoction increases vascular endothelial growth factor expression and promotes angiogenesis in a rat model of local cerebral ischemia [J]. *Neural Regener Res*, 2010, 5(22): 1733-1738.
- [14] 张伟, 吴露, 陈北阳, 等. 补阳还五汤及有效组分对大鼠增生血管内皮细胞外基质蛋白表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(1): 169-173.
- [15] 周华军, 唐涛, 钟建华, 等. 补阳还五汤对脑出血大鼠脑内促血管生成素-1及其受体mRNA表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 343-347.
- [16] 张林, 孙宏伟, 马贤德, 等. 不同黄芪剂量的补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠血清IL-1, IL-6, IL-10的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(10): 62-64.
- [17] 张林, 王守勇, 马廷刚, 等. 补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠血清细胞因子的影响 [J]. 光明中医, 2009, 24(11): 2094-2095.
- [18] 龙建飞, 张秋霞, 王蕾, 等. 补阳还五汤治疗缺血性中风药理作用机制的研究进展 [J]. 世界中医药, 2015, 10(5): 805-807.
- [19] 刘柏炎, 蔡光先, 刘维. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后血管内皮生长因子及其受体Flk1的影响 [J]. 中草药, 2007, 38(3): 396-397.
- [20] 邓常青, 王敏, 贺福元. 补阳还五汤及其有效部位组方对沙土鼠脑缺血再灌注后脑组织热休克蛋白70表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(3): 193-195.
- [21] 李黎, 郑佳新. 补阳还五汤对AD大鼠海马中IL-6、TNF- α 的调节作用以及对A β 1-40、 β -APP蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(11): 1038-1039.
- [22] 唐映红, 李花, 陈北阳, 等. 补阳还五汤有效部位对局灶性脑缺血再灌注后caspase表达的作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(6): 533-537.
- [23] 王飞, 陈平, 曹国平, 等. 补阳还五汤对博来霉素诱导大鼠肺间质纤维化过程中TGF-B1含量的影响 [J]. 四川中医, 2005, 23(9): 31-32.
- [24] 李黎, 郑佳新. 补阳还五汤对AD大鼠海马中IL-6、TNF- α 的调节作用以及对A β 1-40、 β -APP蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(11): 1038-1039.
- [25] 王玲, 唐涛, 罗杰坤, 等. 补阳还五汤对脑出血大鼠脑内MMP-2表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(13): 1257-1260.
- [26] 张振强, 张运克. 补阳还五汤对脑缺血再灌注大鼠血浆TXB2、6-keto-PGF1a含量的影响 [J]. 河南大学学报, 2004, 23(3): 9-11.
- [27] 李君, 高维娟, 路国兵. 补阳还五汤对血管性痴呆大鼠海马GluR1蛋白及mRNA表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(5): 901-905.
- [28] 郭彦坤. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血的保护作用 [J]. 黑龙江中医药, 2006(1): 19-20.
- [29] 孙立倩, 赵雅宁, 李建民, 等. 补阳还五汤对大鼠脑缺血/再灌注后p38MAPK磷酸化、COX2表达的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(10): 1450-1453.

- [30] 邢三丽, 李振华, 孙晋浩, 等. 补阳还五汤的抗氧化作用 [J]. 解剖学杂志, 2005, 28(5): 529-531.
- [31] 苏晓慧, 孔祥英, 庞宗然, 等. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后神经干细胞迁移的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 159-162.
- [32] 储利胜, 印媛, 君柯庆, 等. 补阳还五汤对局灶性脑缺血小鼠血管生成和 Ang-1/Tie-2 表达的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(3): 202-204.
- [33] 刘柏炎, 沈剑刚, 蔡光先, 等. 补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠脑内 caveolin1、2 的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(1): 22-24.
- [34] 吴季, 唐涛, 薛俐, 等. 补阳还五汤对脑出血大鼠血肿周围新生血管整合素 $\alpha V\beta 3$ 和 $\beta 3$ 亚基表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(4): 402-406.
- [35] 佟丽, 沈剑刚, 邱幸生, 等. 补阳还五汤抗缺氧再给氧乳鼠心肌细胞凋亡的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(7): 522-524.
- [36] Miyamoto O, Pang J, Sumitani K. Mechanisms of the anti-ischemic effect of vagus nerve stimulation in the gerbil hippocampus [J]. *Neuroreport*, 2003, 14(15): 1971-1974.
- [37] 刘万里, 董文毅, 陈苏宁, 等. BDNF、NGF 在大鼠局灶性脑缺血的表达变化及加减补阳还五汤对其影响的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(1): 29-31.
- [38] 郑关毅, 张景寿, 韦立新. 补阳还五汤对脑梗死患者胰岛素及内源性多肽的影响 [J]. 中国自然医学杂志, 2001, 3(4): 196-198.
- [39] 刘绍晨, 吴晓光, 杨岚, 等. 补阳还五汤对脑出血大鼠脑组织水通道蛋白 4 表达及血-脑脊液屏障通透性的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(21): 2557-2561.
- [40] 孙忠, 彭康. 补阳还五汤对中风后遗症“气虚血瘀”大鼠脑组织 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的影响 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(7): 1296-1298.
- [41] 赵强, 李莹, 孔令升, 等. 桃仁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 天水师范学院学报, 2008, 28(3): 56-57.
- [42] 廉瑞青, 禹卉. 中药红花对白血栓抑制因子在小鼠早孕子宫内膜的影响 [J]. 山东大学学报, 2007, 45(1): 94-95.
- [43] 解金辉. 从免疫角度探讨盐酸川芎嗪对早孕小鼠妊娠影响的机理 [D]. 北京: 首都师范大学, 2006.
- [44] 邓俊林. 补阳还五汤抗脑缺血症神经细胞损伤谱效学体内外关联性研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [45] 孙青辉. 补阳还五汤抗早孕、细胞呼吸抑制及溶血谱毒学研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [46] 刘志刚. 补阳还五汤有效部位配伍的网络谱效学研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [47] 黄爱华. 补阳还五汤治疗中风偏瘫后遗症临床疗效分析 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 161-163.
- [48] 付珍萍, 赵斌, 秦展宏. 补阳还五汤临床应用规律探源 [J]. 甘肃中医, 2010, 23(9): 66-68.
- [49] 刘思鸿. 中西医结合治疗脑梗死的用药规律研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- [50] 张雯, 杜立达, 马寅仲, 等. 抗缺血性脑卒中药物的应用与研究进展 [J]. 医药导报, 2016, 35(10): 1035-1040.
- [51] 贺福元, 贺红, 邓凯文, 等. 超分子“印迹模板”(药素)特征的中药药理学研究方法探索 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4313-4318.
- [52] Mehta S L, Manhas N, Raghubir R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics [J]. *Brain Res Rev*, 2007, 54(1): 34-66.
- [53] Hopkins A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [54] Guo Q, Zhong M, Mao X, et al. A systems biology perspective on the molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of Buyang Huanwu Decoction on ischemic stroke [J]. *Rejuven Res*, 2015, 18(4): 313-325.
- [55] 邓俊林, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药多成分体系谱动力学数学模型的实验验证研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3367-3373.
- [56] 张继业, 李亚楠, 常春, 等. 补阳还五汤小鼠体内抗氧化作用的药效动力学研究 [J]. 中草药, 2015, 46(1): 96-100.