

水蛭治疗缺血性脑卒中的研究进展*

辜耀东 金常鑫 蒋希成[△]

(黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040)

中图分类号: R743.9 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2024)06-1116-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.06.046

【摘要】 目前水蛭及相关制剂在缺血性脑卒中的临床治疗中运用广泛,除单用水蛭外,临床常与益气活血类中药配伍使用,其复方制剂发展和运用也愈加广泛。本文就近年来活血化瘀类中药水蛭及常用药对和复方制剂对缺血性脑卒中治疗的研究进展进行综述,总结归纳了相关临床疗效评价和作用机制研究,梳理了水蛭及常用药对和相关制剂在缺血性脑卒中的防治及在抗凝抗血栓、抗炎抗氧化、抗凋亡等各方面效用,以期为今后水蛭及相关制剂防治缺血性脑卒中的临床运用和科学研究提供参考。

【关键词】 缺血性脑卒中 水蛭 水蛭素 综述

卒中现已经成为全球范围内第二大死亡原因和第三大死亡和致残原因,从1990到2019年,脑卒中的绝对发生数增加了70%,死亡人数增加了43%^[1]。缺血性卒中是由于脑血管阻塞导致脑血流中断发生的脑血管意外,是发病率最高的卒中类型,约占卒中总体的80%。数据显示,2019年脑卒中是导致中国死亡人数最多的疾病,相较于10年前上升了12.4%^[2],治疗费用也大幅增长56%^[3]。因此早期干预、及早治疗,对于降低患者死亡和致残率以及后期康复具有十分重要的意义。

卒中隶属于中医学“中风病”范畴,“瘀”贯穿其临床病理的全过程,因此治疗十分重视活血化瘀。水蛭是临床常用的活血化瘀类中药,长于破血逐瘀,具有破血通经、逐瘀消癥的功效^[4]。其始载于《神农本草经》,谓其“主逐恶血,瘀血,月闭,破血瘕、积聚,无子,利水道”^[5]。张锡纯谓“水蛭破瘀血而不伤新血……水蛭味咸专入血分,于气分丝毫无损……而瘀血默消于无形,真良药也”。

1 脑卒中的中医认识

脑卒中是古代四大难治之症“风、痲、疝、膈”之一。中医关于中风的认识可追溯至《黄帝内经》,其中提出了煎厥、薄厥、大厥、偏枯等关于猝然昏仆,半身偏废不用的相关认识。《金匱要略》中首次明确了中风病名,提出“夫风之为病,当半身不遂……脉微而数,中风使然”。阐明了中风病正虚而邪中的病机,明确中风有中经、中络、入腑、入脏的不同层次表现,创立侯氏黑散等相关方剂,形成了中医学关于中风病的初步证治体系。

2 缺血性脑卒中的西医认识

缺血性脑卒中是因脑部血液循环障碍所致的局限性脑组织的缺血性坏死或软化而引起神经系统功能障碍的疾病。现代医学对其治疗主要以抗血小板凝聚、抗凝血、抑制炎症反应、扩张血管、静脉溶栓以及动脉针刺取栓等方法为主,通过采用阻断和终止脑梗死进展、预防和治疗缺血性脑水肿、应用脑保护剂、积极治疗并发症、加强护理、早期和规范的康复治疗等方式以期达到治疗目的^[6]。静脉溶栓旨在及时恢复脑灌注,是目前最主要的恢复脑血流措施^[7],但较窄的时间窗使其应用大幅受限。使缺血的脑组织尽快恢复血液灌注是治疗缺血性脑卒中的关键,然而,再灌注可能会促进继发细胞死亡并加剧脑损伤,导致脑缺血/再灌注损伤(CIRI)。

3 水蛭的有效成分及治疗机制

现代研究表明^[8]水蛭中主要含有两类成分:一类是以水蛭素为代表的蛋白质和多肽等大分子物质;另一类是蝶啶等小分子化学成分。水蛭素是从水蛭唾液腺中分离得到的一种由65或66个氨基酸残基组成的单链多肽,具有很强的抗凝活性。水蛭素是水蛭活血化瘀的主要成分,是目前已知最有效的凝血酶天然抑制剂^[9]。欧阳罗丹等通过网络药理学等现代研究发现水蛭活血化瘀作用机制活性成分有49个^[10],进一步分析筛选得到42个主要活性成分。并筛选出5个关键靶点和4条关联通路。可见水蛭发挥活血化瘀作用具有多成分、多靶点、多途径的特点。

水蛭除抗凝功效外,还具有抗血栓、抗动脉粥样硬化、抗细胞凋亡,以及抗炎、抗纤维化、降血脂等多方面作用。在一项关于水蛭提取液对凝血酶相关作用的影响研究中发现,高、中、低剂量组的水蛭提取液均能抑

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82174261);黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2021H084)

[△]通信作者

制凝血酶诱导血管内皮细胞(VEC)表达组织因子(TF),能对抗凝血酶抑制组织因子途径抑制物(TFPI)的释放,其作用与水蛭抗凝、抗血栓形成有关,对防治血栓性疾病等心脑血管疾病有重要意义^[11]。水蛭酶解后提取的水蛭多肽,能够减少脑缺血再灌注大鼠的脑梗死体积,降低丙二醛(MDA)含量,进而改善受损血脑屏障的通透性,减轻脑组织含水量,从而发挥脑保护作用^[12]。天然水蛭素能上调血管内皮生长因子(VEGF)信号通路,促进人体微血管内皮细胞增殖和微血管生成,对血管新生具有一定的意义^[13]。水蛭素又是凝血酶的特异性抑制剂,凝血酶是炎症细胞的化学诱导物,因而水蛭可在一定程度上抵抗炎症的发生。

脑缺血/再灌注损伤是一个复杂而动态的过程,其特征在于一系列机制,包括缺血早期的初始损伤和再灌注后的后续损伤^[14]。水蛭对于改善CIRI,减少氧化应激、炎症和细胞程序性死亡,并通过多种机制调节CIRI病理过程具有一定的疗效。水煎和乙醇沉淀得到的水蛭提取物可通过降低脑细胞凋亡率,显著保护大脑中动脉缺血/再灌注大鼠脑细胞免于凋亡和Bcl-2和Bax蛋白的调节。水蛭还通过增加超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低血清或脑组织中的丙二醛(MDA)和NO含量,以及减少细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和血小板衍生生长因子(PDGF)等炎症因子的产生,对脑缺血再灌注损伤具有保护作用^[15]。实验表明,水蛭素有明显的抗脑缺血的作用,水蛭提取物可通过PI3K/Akt信号通路对脑缺血/再灌注(MCAO/R)小鼠脑缺血半暗带神经元损伤具有改善作用,同时实验证明其均具有明显的抗神经细胞凋亡作用^[16]。

4 水蛭相关药对

4.1 水蛭-虻虫 破血逐瘀,水蛭与虻虫常相须为用。在一项对《千金方》中含虫类药方剂组方规律的数据挖掘中发现虫类药频次前2位即是虻虫与水蛭^[17]。根据文献记载,临床上已经有300多种含有水蛭的处方,包括丸、散、膏、汤剂等不同剂型。水蛭和虻虫的药对是处方中最常见的组合^[15]。曾洁等对《太平圣惠方》《千金方》等39部典籍含虫类药方剂进行统计研究显示^[18],其中有含水蛭的方剂106首,使用频率前10位中草药即有水蛭和虻虫。《古方选注》中谓之抵挡汤中水蛭虻虫“飞者走阳路,潜者走阴路……破无情之血结”;柯琴曾言“虻,昆虫之饮血者也,而利于水。虻,飞虫之吮血者也,而利于陆。以水陆之善取血者”。水蛭性缓药力持久,善于逐瘀散结,虻虫属飞物,性烈,破血力量峻猛,二者配伍通利血脉,效果相得益彰。

在一项关于水蛭虻虫配伍的实验结果中表明^[12],水蛭虻虫在经方配伍比例下抗凝血作用最优,其具有明显的抗凝和抗血小板的作用。水蛭虻虫药对还能改善血黏度、血细胞比容、红细胞聚集指数等指标,对血瘀模型大鼠的血液流变学指标异常改变有良好的改善

作用,在水蛭与虻虫为3:1和6:1的配伍比例下,对其主要指标的改善作用最为明显,且水蛭虻虫配伍使用作用效果优于单用组。

4.2 水蛭-黄芪 中医学认为中风为本虚标实所致,多责之于内虚邪中。《明医杂著》曰“中风偏枯,麻木诸症,均以气虚死血为言,是论其致病之根源”,认为气虚血瘀是本病的重要病因,气虚则血行无力,血行无力则瘀血阻络。黄芪功善补气,被认为是“补药之长”,为补中益气之要药,使营卫之气充足而能鼓动气血,使气旺则血行,并收行滞通络之功。各类研究均显示在缺血性脑卒中的初始期、恢复期和后遗症期,采用益气活血法均能明显改善患者的神经功能、运动功能与临床症状,疗效显著。乔天慈等^[19]在一项临床疗效观察中发现在急性脑梗死恢复期神经功能改善、整体预后以及中医证候方面,炙黄芪-水蛭联合溶栓药物的疗效优于单纯rt-PA静脉溶栓。

4.3 水蛭-地龙 地龙为息风止痉药,性善走窜,长于通经活络。水蛭、地龙均味咸,咸入血分,水蛭善于破血逐瘀,地龙长于化血通络,二者配伍尤善治血分病。研究表明,水蛭、地龙纯化提取物能有效减轻脑梗死患者的神经功能损伤,能够改善患者血脂代谢和凝血功能。同时实验表明,以水蛭、地龙为主要成分的舒血通注射液可减少活性氧和线粒体超氧化物的产生,抑制炎症细胞因子的表达,并通过保护紧密连接蛋白表达水平,降低血脑屏障(BBB)通透性,防止BBB泄露,并进一步探究其可能机制,表明舒血通注射液对氧-葡萄糖剥夺/再灌注后的脑微血管内皮细胞具有保护作用^[20]。

4.4 水蛭-丹参 “以丹参一物而有四物之功”,丹参具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痛的功效。《神农本草经百种录》谓其“凡血病凝结者无不治之”。丹参苦而微寒,水蛭咸苦而性平,二者配伍使用可增强活血化瘀之效。

现代研究显示,对短暂脑缺血(tMCAO)小鼠进行丹参给药能够减轻tMCAO小鼠脑中的氧化应激并减少铁死亡,减少神经元损伤,并对脑损伤有一定的长期神经保护作用^[21]。李凤文等^[22]通过对水蛭、丹参及其复方对血瘀型大鼠血管内皮细胞保护作用的研究发现,其具有稳定血管壁,减轻VEC损伤,保护血管内皮,从而增强血管的运动功能和血管内皮细胞稳定性,以及降低血管通透性,发挥活血化瘀的作用。

5 水蛭相关制剂

5.1 脉血康胶囊 脉血康胶囊主要成分是从中药水蛭中提取的活性成分水蛭素。廖宝共等^[23]对脉血康胶囊对缺血性脑卒中的疗效及对血浆溶血磷脂酸(LPA)、Caspase-3水平变化的影响进行研究,结果表明其疗效显著,抗血小板聚集作用较强,可改善患者神经功能,调节患者血清Caspase-3蛋白、LPA、基质金属蛋白酶(MMP-9)的表达。脉血康胶囊可显著改善脑梗死患

者的血管内皮细胞损伤,恢复患者术后的凝血功能,有效降低患者血清炎性因子水平,使炎症状态更快地趋于正常水平,起到了良好的疗效。胡萍等^[24]对67例病例进行随机对照实验,发现脉血康胶囊可以通过降低血浆溶血磷脂酸、血清超敏C反应蛋白以及单核细胞表面Toll样受体4 (TLR4)等指标,改善缺血性脑卒中患者的临床症状。联合使用脉血康胶囊较单纯使用西药或溶栓治疗的临床总有效率、改善神经功能等各方面效果更佳,且对缺血性脑卒中的二级预防有着一定的作用。

5.2 龙生蛭胶囊 龙生蛭胶囊是以补阳还五汤为基础加减变化而成,有临床研究报道其对脑梗死总体有效率达91.7%,对中风后遗症常见证候改善率也在80%以上^[25]。大量临床实例报道显示,单独或联合应用龙生蛭胶囊,对于缺血性脑卒中、急性脑梗死等均有显著疗效^[26]。黄英媛等^[27]对100例急性脑梗死患者进行随机对照实验,观察结果表明龙生蛭胶囊对改善患者神经功能损伤有明显效果,可改善患者凝血功能,促进血液流通,可降低美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分和脂蛋白相关磷脂酶-A2(Lp-PLA2)等炎性因子水平,疏通血液循环。一项对290例缺血性脑卒中患者进行随机分组对照实验,观察组给予龙生蛭胶囊,最终治疗结果显示,148例观察组龙生蛭胶囊联合银杏达莫注射液相较于对照组能够更好地改善缺血性脑卒中^[26]。

5.3 通心络胶囊 通心络胶囊由人参、水蛭、全蝎、蝉蜕等药组成,具有活血通络、搜风解痉的功效,根据辨证可用于气虚血瘀络阻型中风。中药复方制剂对于缺血性脑卒中这类发病机制复杂疾病的治疗具有多成分、多靶点、多环节等独特优势。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^[28]。现代研究发现,通心络胶囊多种药物化学成分有改善微循环、抗凝、降脂、减少神经元死亡、促进神经元再生的功能,且具有一定的抗氧化应激能力。袁子薇等关于通心络胶囊对进展型脑缺血性卒中患者血清晚期糖基化终末产物(AGE)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)水平影响的研究表明^[29],使用通心络胶囊治疗可有效改善患者上述指标水平,促进患者神经功能的改善,提高治疗疗效。通心络胶囊能够促进缺血后血管内皮生长因子的表达,对脑神经起到保护作用^[28],动物实验证明通心络胶囊可改善小鼠脑梗死体积,减轻脑缺血再灌注损伤^[30],且随着给药剂量的增加,其效果越明显。

5.4 芪蛭胶囊 芪蛭胶囊是课题组在梳理前人经验基础上,结合多年临床研究,基于“气血同源”理论制定的协定处方,由黄芪、水蛭、丹参、石菖蒲等药物组成,具有益气补虚、活血祛瘀、通络化痰的功效。

在前期研究中,通过一系列动物实验证实了芪蛭胶囊可明显改善大鼠神经功能评分、脑梗死体积、脑水肿程度,抑制脑缺血再灌注后神经细胞的凋亡,减少细胞凋亡

数,有效保护大鼠脑组织及神经功能^[31]。芪蛭胶囊可降低大鼠脑组织PKC-MARCKS通路相关蛋白MARCKS及其磷酸化蛋白p-PKC、p-MARCKS的表达及活性,下调大鼠脑梗死区域Bax的表达,上调Bcl-2的表达,抑制再灌注后神经细胞的凋亡,有效拮抗大鼠脑缺血后的损伤,起到脑保护作用,促进神经功能恢复^[32]。此外,芪蛭胶囊可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制PI3K、Akt、mTOR、P62、P70S6K蛋白/mRNA的表达,上调Beclin1、LC3、Cathepsin B、Cathepsin D蛋白的表达,适度激活自噬,从而拮抗CIRI,减轻脑组织损伤。进一步证实芪蛭胶囊有效保护大鼠脑组织及神经细胞,促进神经功能恢复^[31,33]。

6 讨论与展望

中医学认为中风的主要病机是阴阳失调,气血逆乱。瘀阻脑络是中风病的病理基础,活血化瘀常贯穿中风病治疗的始终。徐大椿谓水蛭“诸败血结滞之疾皆能除之”,临床合理使用水蛭及相关制剂对于缺血性脑卒中的治疗具有十分积极意义。

综上所述,水蛭及其常用药对和复方制剂在缺血性脑卒中的防治方面具有多成分、多靶点、多通路的作用优势,通过多个机制对疾病的防治发挥疗效。在抗凝、抗血栓,改善脑神经损伤等方面疗效明确,能够改善患者的内皮细胞损伤,抑制炎症因子的表达与氧化应激的发展,还可以促进脑组织微血管新生,同时可以减少凋亡等脑细胞程序性死亡,从多维度来实现脑神经保护作用,其相关制剂也被证实有明确的二级预防作用,对于缺血性脑卒中防治的长期效用值得关注。

随着水蛭的作用逐渐被现代研究所证实,其丰富的药理作用与良好的临床疗效使得水蛭及相关制剂在临床使用愈加广泛,且具备良好的研究潜力。然而,动物成分的水蛭制剂,由于水蛭“有毒”的药性以及水蛭素的肾脏代谢途径,却可能存在过敏等不良反应,因此临床工作者使用时应当考虑由于其活血化瘀导致患者可能存在的出血风险,以及可能存在的过敏反应和患者肾脏功能的评估。未来仍需深入探索水蛭及相关制剂对缺血性脑卒中以及再灌注损伤的保护作用机制,且不应忽视其毒理反应机制,以期水蛭的临床运用和增效减毒提供更加科学的依据。并在如铁死亡、乳酸化代谢组学等前沿领域中应当进一步探究其可能存在的作用机制,为水蛭对缺血性脑卒中的防治提供新的可能思路,以便更好地促进中医药的传承发展与现代运用。

参 考 文 献

- [1] FEIGIN VL, STARK BA, JOHNSON CO, et al. Global, regional, and National burden of stroke and its risk factors, 1990 - 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. The Lancet Neurology, 2021, 20 (10): 795-820.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告2021概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.

(下转第1123页)

- [36] 宫文彬. 益肾化瘀汤内服配合中药外敷治疗子宫内位异位症的临床探究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(22):80-81.
- [37] 傅倩玉. 益肾化瘀汤结合中药外敷治疗子宫内位异位症临床研究[J]. 光明中医, 2021, 36(17):2930-2932.
- [38] 陈新悦, 陈宣伊, 许小凤, 等. 吴门妇科温阳通络方口服联合外敷治疗子宫内位异位症临床研究[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(9):119-124.
- [39] 洪璐, 汪巧燕, 金凯丽. 穴位按摩联合散结镇痛汤用于子宫内位异位症术后的近远期效果[J]. 中国乡村医药, 2023, 30(18):18-20.
- [40] 陆波, 吕征琴. 子宫内位异位症痛经的中西医结合护理[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(4):454-455.

(收稿日期 2024-01-10)

(上接第1118页)

- [3] 王陇德, 彭斌, 张鸿祺, 等. 《中国脑卒中防治报告2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2):136-144.
- [4] 张廷模. 临床中医学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [5] 吴普, 孙星衍. 神农本草经[M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2016.
- [6] 黄秋阳, 冷静, 甘奇超, 等. 水蛭及其制剂在心脑血管疾病中的应用[J]. 中成药, 2019, 41(8):1915-1920.
- [7] 解兰琴, 韩冠先. 急性缺血性脑卒中的中西医结合研究进展[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(10):1047-1050.
- [8] 李国强, 李韵仪, 李桃, 等. 水蛭的化学成分研究[J]. 天津中医药, 2018, 35(9):703-705.
- [9] 徐寒莹, 张冬梅, 卢靖, 等. 水蛭治疗脑卒中的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(18):209-217.
- [10] 欧阳罗丹, 胡小松, 牛明, 等. 基于网络药理学的水蛭活血化瘀的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(9):1901-1906.
- [11] 庞国凤, 郝二伟, 周凯, 等. 中药抑制血栓形成中组织因子表达的研究概况[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3):709-712.
- [12] 张梦帆, 麻玉成, 琚玮, 等. 水蛭及其复方制剂对急性缺血性脑卒中的作用及其机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1):119-123.
- [13] 林冠宇, 林博杰, 朱江英, 等. 天然水蛭素对人微血管再生作用的初步研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(12):1586-1591.
- [14] ZHENG T, JIANG T, HUANG Z, et al. Role of traditional Chinese medicine monomers in cerebral ischemia/reperfusion injury: a review of the mechanism[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023(36):1220862.
- [15] DONG H, REN JX, WANG JJ, et al. Chinese Medicinal Leech: ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacological activities[J]. Evidence-based complementary and alternative medicine, 2016(492):7895935.
- [16] 赵磊, 袁庆, 张彤, 等. 基于PI3K/AKT通路探讨水蛭、地龙提取物对MCAO/R小鼠脑缺血半暗带神经元的保护作用[J]. 天津中医药, 2022, 39(8):1057-1063.
- [17] 阚钧, 张恩欣, 周岱翰. 《千金方》含虫类药方剂组方规律数据挖掘分析[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9):2297-2300.
- [18] 曾洁, 麦荣云, 阮景晨, 等. 基于网络药理学的水蛭经方抗肿瘤机制研究[J]. 广西医学, 2019, 41(4):467-472.
- [19] 乔天慈, 吴宏赞, 李浩然, 等. 炙黄芪-水蛭治疗阿替普酶静脉溶栓的气虚血瘀型急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 中医药学报, 2022, 50(4):63-67.
- [20] SUN ZY, WANG FJ, GUO H, et al. Shuxuetong injection protects cerebral microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation reperfusion[J]. Neural Regen Res, 2019, 14(5):783-793.
- [21] KO G, KIM J, JEON YJ, et al. Salvia miltiorrhiza alleviates memory deficit induced by ischemic brain injury in a transient MCAO mouse model by inhibiting ferroptosis[J]. ANTI-OXIDANTS, 2023, 12(4):785.
- [22] 连妍洁, 刘思娜, 刘红旭, 等. 基于数据挖掘分析含水蛭中成药的配伍规律[J]. 世界中医药, 2022, 17(4):505-511.
- [23] 廖宝共, 卢非, 张献, 等. 脉血康对缺血性脑卒中的疗效及对LPA、Caspase-3水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11):2720-2722.
- [24] 胡萍, 牛建平, 宋叶华, 等. 脉血康胶囊对缺血性脑卒中病人LPA、hs-CRP及单核细胞表面TLR4表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(7):854-858.
- [25] 魏紫奕, 徐文娟, 刘洁, 等. 基于HPLC-QQQ/MS的龙生蛭胶囊中19种代表性成分含量一致性分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5):948-953.
- [26] 方欢乐, 陈衍斌. 龙生蛭胶囊治疗缺血性脑中风的临床应用进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(13):2011-2014.
- [27] 黄英媛, 徐焕杰, 刘春苗, 等. 龙生蛭胶囊联合脑苷肌肽对急性脑梗死患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020, 42(11):2908-2912.
- [28] 刘深, 王宏涛, 魏聪, 等. 通心络胶囊治疗缺血性脑卒中作用机制研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(11):2321-2326.
- [29] 袁子薇, 袁伟杰, 武萌萌, 等. 通心络胶囊对进展型缺血性脑卒中患者血清AGE、MDA、SOD、T-AOC水平的影响[J/OL]. 中华中医药学刊, 2023, 41(5):235-238.
- [30] 高志杰, 王立新. 通心络胶囊对脑缺血再灌注损伤小鼠的保护作用及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11):93-99.
- [31] SUN XW, WANG DY, ZHANG TT, et al. Eugenol attenuates cerebral Ischemia-Reperfusion injury by enhancing autophagy via AMPK-mTOR-P70S6K pathway[J]. Front Pharmacol, 2020(11):84.
- [32] 张婷婷, 滕尧, 陆雪健, 等. 芪蛭胶囊对缺血性中风大鼠PKC-MARCKS信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1):402-406.
- [33] 蒋希成, 段芳芳, 张婷婷, 等. 芪蛭胶囊对脑缺血再灌注损伤大鼠自噬相关因子PI3K、Beclin-1表达水平的影响[J]. 中医药学报, 2020, 48(12):21-25.

(收稿日期 2023-11-01)