

[文章编号] 1000-2200(2017)01-0036-06

· 基础医学 ·

桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤大鼠脑内血管新生及 PI3K/AKT 信号转导通路的影响

张远海

[摘要] **目的:**探讨桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤大鼠脑内血管新生及 PI3K/AKT 信号转导通路的影响。**方法:**将健康的雄性 SD 大鼠分为假手术组、模型组、华佗再造丸组(2.0 g/kg)和桃红四物汤高、中、低剂量组(2.1 g/kg、1.4 g/kg、0.7 g/kg),采用改良的线栓法复制大鼠脑缺血再灌注损伤模型,术后连续给药 7 d。采用 Zea longa 方法对各组大鼠进行神经功能缺损评分,采用免疫组织化学法检测各组大鼠脑缺血皮质区微血管密度(MVD)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达水平,采用 Western blot 法检测各组大鼠脑组织中蛋白激酶 B(AKT)和磷酸化蛋白激酶 B(p-AKT)蛋白表达水平。**结果:**假手术组大鼠未见神经功能缺损,华佗再造丸组和桃红四物汤高、中、低剂量组神经功能缺损评分均低于模型组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),桃红四物汤高剂量组神经功能缺损评分均低于华佗再造丸组、桃红四物汤中和低剂量组($P < 0.05 \sim P < 0.01$);假手术组 MVD、VEGF 均显著低于模型组($P < 0.01$),桃红四物汤高、中剂量组和华佗再造丸组 MVD 和 p-AKT 均高于模型组,桃红四五汤高剂量组 VEGF 显著高于模型组($P < 0.01$);桃红四物汤高剂量组 MVD、p-AKT 均高于华佗再造丸组和桃红四物汤中、低剂量组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),桃红四物汤高剂量组 VEGF 高于低剂量组($P < 0.05$),各组 AKT 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤大鼠模型有显著药效,其作用机制可能为通过激活 PI3K/AKT 信号转导通路而促进脑缺血部位的血管新生,使脑缺血再灌注损伤大鼠的损伤的神经功能得到恢复。

[关键词] 脑缺血;桃红四物汤;微血管密度;血管内皮细胞生长因子;PI3K/AKT;大鼠

[中图分类号] R 743.31

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.01.010

Effect of Taohongsiwu decoction on the angiogenesis and PI3K/AKT signal pathway in brain tissue of rats with cerebral ischemia reperfusion injury

ZHANG Yuan-Hai

(Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Hefei, Hefei Anhui 230000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of Taohongsiwu decoction on the angiogenesis and PI3K/AKT signal pathway in brain tissue of rats with cerebral ischemia reperfusion injury (CIRI). **Methods:** Adult male SD rats were randomly divided into the sham group, model group, Huatuozaizao pill group (2.0 g/kg), and high, middle and low dose of Taohongsiwu decoction groups (2.1 g/kg, 1.4 g/kg and 0.7 g/kg). The CIRI model rats were established using the modified MCAO, and successively infused for 7 days. The nerve function scoring, microvessel density (MVD) and vascular endothelial growth factor (VEGF), and levels of AKT and p-AKT in brain tissue of all groups were investigated using the Zea longa, immunohistochemistry and Western blot, respectively. **Results:** The nerve function injury in sham group were not found, the scores of the nerve dysfunction in Huatuozaizao pill group, and high, middle and low dose of Taohongsiwu decoction groups were significantly lower than that in model group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). the score of the nerve dysfunction in high dose of Taohongsiwu decoction group was significantly lower than that in Huatuozaizao pill group, and middle and low dose of Taohongsiwu decoction groups ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The levels of MVD and VEGF in sham group were significantly lower than those in model group ($P < 0.01$), the levels of MVD in Huatuozaizao pill group and high, middle dose of Taohongsiwu decoction groups were significantly higher than those in model group ($P < 0.01$), and the level of VEGF in high dose of Taohongsiwu decoction group was significantly higher than that in model group ($P < 0.01$). The levels of MVD and p-AKT in high dose of Taohongsiwu decoction group were higher than those in Huatuozaizao pill group, and middle and low dose of Taohongsiwu decoction groups ($P < 0.05$ to $P < 0.01$), the level of VEGF in high dose of Taohongsiwu decoction group was lower than that in low dose of Taohongsiwu decoction group ($P < 0.05$), and the differences of the levels of AKT between each group were not statistically significant ($P > 0.05$).

Conclusions: Taohongsiwu decoction in treating the rats with CIRI has significant effects, the mechanism of which may be involved in promoting the angiogenesis and recovering the nerve function by activating PI3K/AKT signal pathway in ischemic site of brain.

[Key words] cerebral ischemia; Taohongsiwu decoction; microvessel density; vascular endothelial growth factor; PI3K/AKT; rat

[收稿日期] 2016-04-20

[作者单位] 安徽省合肥市第一人民医院西区 药剂科, 230000

[作者简介] 张远海(1968-),男,主管中药师。

现代医学研究^[1]表明,脑卒中后脑组织缺血缺氧造成的神经功能损伤可以通过重新启动缺血区域

微血管网络的重建以及增加缺血区域血液的灌流而实现逆转。PI3K/AKT 信号转导通路是血管新生最重要的信号转导通路之一,在缺血、缺氧等外界因素的刺激之下 PI3K/AKT 信号转导通路被激活,然后再增加下游多种活性因子而实现促进血管新生^[2]。桃红四物汤出自于清代《医宗金鉴》,由桃仁、红花、当归、川芎、熟地黄和白芍共六味中药组成,是“活血化瘀、祛瘀生新”的经典之方^[3],主要用于妇科血瘀证。近年临床应用发现,桃红四物汤在治疗脑卒中时也表现出很好的治疗效果^[4]。有研究^[5]表明桃红四物汤具有很好的促进血管新生的作用。本研究通过复制脑缺血再灌注损伤大鼠模型,研究桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤大鼠脑内血管新生及 PI3K/AKT 信号转导通路的影响,进一步阐明桃红四物汤治疗脑中风的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选择 SPF 级健康的雄性 SD 大鼠 120 只,体质量为 250 ~ 280 g。动物购自安徽省实验动物中心,合格证编号为 SCXK(皖)2012-002。动物购买后适应性喂养 1 周后再进行实验。

1.2 药物及试剂 桃红四物汤(桃仁、红花、当归、川芎、白芍、熟地黄)六味中药购自安徽省中医院中药房,所购药材由安徽中医药大学药学院周建理教授鉴定为合格。将所购的六味药材按复方比例,用蒸馏水煎煮 2 次,合并滤液,旋转蒸发,减压干燥,所得的干燥粉末保存于 -20 ℃ 冰箱备用,灌胃时根据不同的给药剂量用蒸馏水溶解稀释。华佗再造丸(广州奇星药业有限公司,批号:2034)灌胃给药时根据给药剂量用蒸馏水溶解稀释。VEGF 兔抗鼠多克隆抗体(Bioworld 公司,批号:370325),AKT 兔抗鼠多克隆抗体(Bioworld 公司,批号:371133),p-AKT 兔抗鼠多克隆抗体(Bioworld 公司,批号:371231),CD34 兔抗鼠多克隆抗体(Bioworld 公司,批号:371602),二抗(Bioworld 公司,批号:372210)。

1.3 仪器 石蜡切片机(德国徕卡公司),倒置显微镜(德国徕卡公司),电泳转印槽(美国 Bio-RAD 公司),X 光暗盒(北京博朗特科技有限公司)。

1.4 方法

1.4.1 大鼠脑缺血再灌注损伤模型复制 采用改良的线栓法复制大鼠脑缺血再灌注损伤模型^[1],主要步骤为:使用 3.5% 水合氯醛腹腔注射麻醉。麻醉后的大鼠仰卧位固定并对颈部皮肤进行除毛和消

毒,沿颈部正中中线开一个长度为 3 ~ 4 cm 的切口,将两侧的甲状腺分离,使胸骨舌骨肌和胸锁突出肌之间的三角区域充分暴露,再分离内侧的肌肉筋膜,使筋膜下部的右侧颈总动脉和右侧颈内动脉充分暴露,分别在颈总动脉的近心端和远心端穿线,近心端和远心端所穿的 2 条线的距离为 1 ~ 2 cm;将近心端的线系紧,而同时远心端的线处于松弛状态,用微动脉夹短暂夹闭近心端分叉处,在近心端分叉处约 5 mm 处插入一个直径为 0.23 mm 的线栓,然后将微动脉夹取下,将插入的线栓沿着颈总动脉插入颈内动脉,沿颈内动脉插入大鼠的大脑中动脉,在插入约 18.5 mm 时停止插入,使大鼠脑缺血 90 min 后将所插入的线栓拔出,并将预先植入的颈总动脉远心端的线系紧,缝合伤口。待术后大鼠出现左侧前肢瘫痪和霍纳氏综合征即可判定模型复制成功。假手术组的大鼠除不插入线栓外其他的操作步骤和上述相同。

1.4.2 分组及给药 将脑缺血再灌注损伤模型复制成功的鼠分为模型组、华佗再造丸组(2.0 g/kg)(阳性对照)和桃红四物汤低、中、高剂量组(0.7 g/kg、1.4 g/kg、2.1 g/kg),每组 20 只,另外取 20 只不插入线栓的大鼠做为假手术组。模型组、假手术组分别每天灌胃蒸馏水,桃红四物汤低、中、高剂量组分别灌胃相应剂量的桃红四物汤,华佗再造丸组灌胃华佗再造丸,各组大鼠的灌胃量为 1.0 mL/100 g,于每天上午 8 点灌胃,连续灌胃 7 d。最后一次灌胃给药 2 h 后处死各组大鼠,取出脑组织,每组中 10 只大鼠的脑组织用 4% 多聚甲醛固定,10 只大鼠的脑组织冷冻于 -80 ℃。

1.4.3 神经功能缺损评分 各组大鼠在模型复制成功(假手术组除外)最后一次灌胃给药后且处死前进行神经功能缺损评分。神经功能缺损评分参照 Zea longa 方法,评分标准为:没有任何神经功能缺损症状,记为 0 分;大鼠的左侧前爪不能完全地伸展,记为 1 分;大鼠向左侧行走,记为 2 分;大鼠向左侧行走并且转圈呈现为追鼠尾的状态,记为 3 分;大鼠出现意识障碍,丧失自主行走功能,记为 4 分。

1.4.4 脑缺血再灌注损伤皮质微血管密度(MVD)及血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达水平评价 将固定好的脑组织进行石蜡包埋,切片,脱蜡至水,热修复,过氧化氢封闭,分别滴加 CD34 兔抗鼠多克隆抗体(1:500)和 VEGF 兔抗鼠多克隆抗体(1:800),4 ℃ 孵育过夜,二抗 20 ℃ 孵育 0.5 h,显色,复染,返蓝,脱水,封片,拍片。参照 WEIDNER 方法^[6]对右侧前动脉和中动脉支配的皮质区的

MVD 进行计数。使用 IPP6.0 图像分析软件^[7]对右侧前动脉和中动脉支配的皮质区中的 VEGF 表达水平进行分析。

1.4.5 蛋白激酶 B (AKT) 和磷酸化蛋白激酶 B (p-AKT) 蛋白表达水平测定 取冷冻保存的脑组织, 提取总蛋白并测定总蛋白质浓度, 总蛋白质样品和上样缓冲液混合煮沸, 电泳分离, 转膜, 5 % 脱脂奶粉封闭, 洗膜, AKT 兔抗鼠多克隆抗体 (1:1 200)、pAKT 兔抗鼠多克隆抗体 (1:1 000) 和 β -actin 兔抗鼠多克隆抗体 (1:1 200) 4 °C 条件下孵育过夜, 洗膜, 二抗 20 °C 孵育 1 h, 洗膜, 在暗室内涂抹发光试剂 ECL 并进行曝光、显影和定影处理, 扫描胶片, 使用 IPP6.0 图像分析软件对目的蛋白和内参蛋白的蛋白条带的灰度值进行评价^[5]。

1.5 统计学方法 采用方差分析和 q 检验。

2 结果

2.1 桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能缺损评分的影响 假手术组大鼠未见神经功能缺损; 华佗再造丸组和桃红四物汤高、中、低剂量组神经功能缺损评分均低于模型组 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$), 桃红四物汤高剂量组神经功能缺损评分均

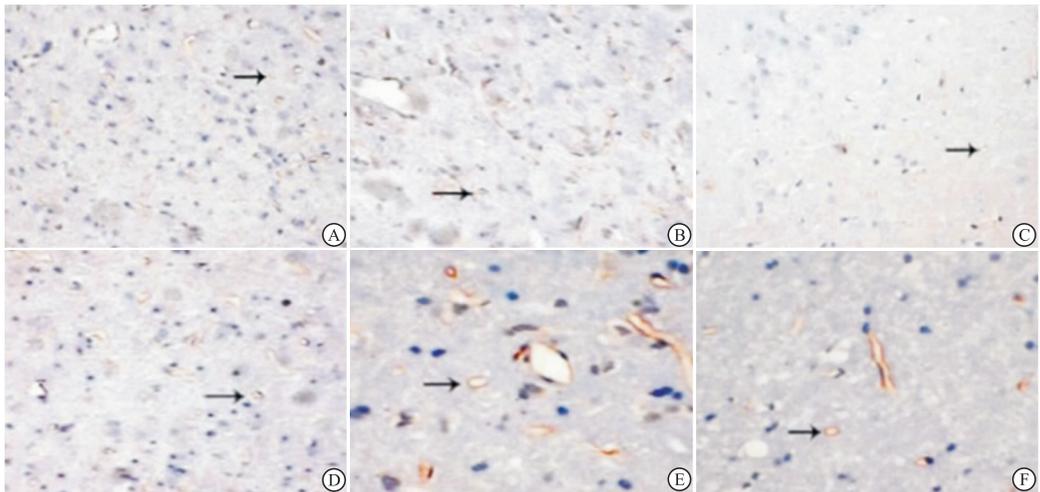
低于华佗再造丸组、桃红四物汤中和低剂量组 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见表 1)。

表 1 各组大鼠神经功能缺损评分比较 ($n_i = 10; \bar{x} \pm s; \text{分}$)

分组	神经功能缺损评分	F	P	$MS_{\text{组内}}$
模型组	2.56 ± 0.45			
桃红四物汤 低剂量组	2.20 ± 0.39 * $\Delta\Delta$			
中剂量组	1.67 ± 0.31 ** Δ	18.49	<0.01	1.20
高剂量组	1.34 ± 0.20 **			
华佗再造丸组	1.89 ± 0.33 ** $\Delta\Delta$			

q 检验: 与模型组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与桃红四物汤高剂量组比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 桃红四物汤对大鼠脑缺血再灌注皮质区 MVD 的影响 假手术组大鼠的脑缺血再灌注皮质区 MVD 显著低于模型组 MVD ($P < 0.01$), 桃红四物汤高、中剂量组和华佗再造丸组大鼠脑缺血再灌注皮质区 MVD 均显著高于模型组 ($P < 0.01$), 桃红四物汤高剂量组大鼠脑缺血再灌注皮质区 MVD 均显著高于华佗再造丸组和桃红四物汤中、低剂量组 ($P < 0.01$) (见图 1、表 2)。



A: 假手术组; B: 模型组; C: 桃红四物汤低剂量组; D: 桃红四物汤中剂量组; E: 桃红四物汤高剂量组; F: 华佗再造丸组

图1 各组大鼠脑缺血再灌注皮质区MVD比较(SP)

2.3 桃红四物汤对大鼠脑缺血再灌注皮质区 VEGF 表达的影响 假手术组大鼠脑缺血再灌注皮质区的 VEGF 表达水平显著低于模型组 ($P < 0.01$), 桃红四物汤高剂量组大鼠脑缺血再灌注皮质区 VEGF 表达水平显著高于模型组 ($P < 0.01$), 桃红四物汤高剂量组大鼠脑缺血再灌注皮质区 VEGF 表达水平高于低剂量组 ($P < 0.05$) (见图 2、表 3)。

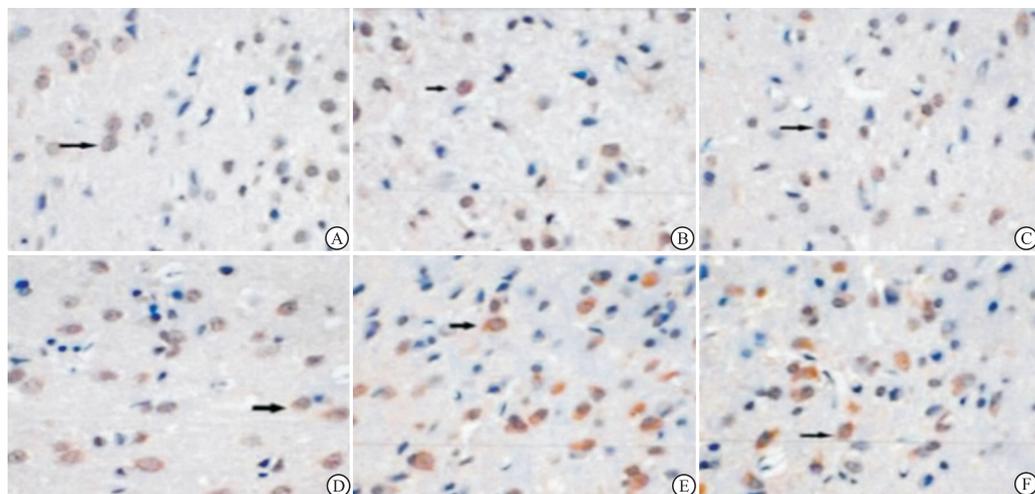
2.4 桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织

中 AKT 和 p-AKT 蛋白表达的影响 各组大鼠脑组织中的 AKT 蛋白表达水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。假手术组大鼠脑组织中的 p-AKT 蛋白表达水平与模型组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 华佗再造丸组和桃红四物汤高、中、低剂量组大鼠脑组织中的 p-AKT 蛋白表达水平均显著高于模型组 ($P < 0.01$); 桃红四物汤高剂量组大鼠脑组织中 p-AKT 蛋白表达水平均高于华佗再造丸组、桃红四物

表 2 各组大鼠脑缺血再灌注皮质区 MVD 比较 ($n_i = 10; \bar{x} \pm s$)

分组	MVD/个	F	P	MS _{组内}
假手术组	7.11 ± 1.13			
模型组	14.52 ± 2.54 ^{**}			
桃红四物汤				
低剂量组	15.72 ± 2.88 ^{△△}	84.57	<0.01	10.003
中剂量组	22.64 ± 3.01 ^{##△△}			
高剂量组	32.65 ± 3.29 ^{##}			
华佗再造丸组	26.45 ± 4.91 ^{##△△}			

q 检验:与假手术组比较^{**} $P < 0.01$;与模型组比较^{##} $P < 0.01$;与桃红四物汤高剂量组比较^{△△} $P < 0.05$



A:假手术组;B:模型组;C:桃红四物汤低剂量组;D:桃红四物汤中剂量组;E:桃红四物汤高剂量组;F:华佗再造丸组

图1 各组大鼠脑缺血再灌注皮质区VEGF表达水平比较(SP)

表 3 各组大鼠脑缺血再灌注皮质区 VEGF 表达水平比较 ($n_i = 10; \bar{x} \pm s$; 分)

分组	VEGF 水平/(ng/mL)	F	P	MS _{组内}
假手术组	4.01 ± 0.33			
模型组	6.73 ± 1.87 ^{**}			
桃红四物汤				
低剂量组	7.03 ± 1.75 [△]	12.44	<0.01	3.092
中剂量组	8.34 ± 1.95			
高剂量组	9.64 ± 1.97 ^{##}			
华佗再造丸组	8.52 ± 2.05			

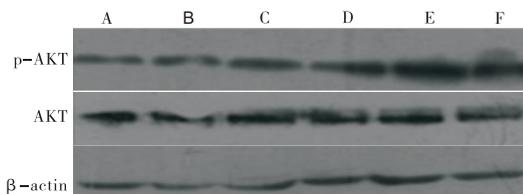
q 检验:与假手术组比较^{**} $P < 0.01$;与模型组比较^{##} $P < 0.01$;与桃红四物汤高剂量组比较[△] $P < 0.05$

的缺血部位血管的新生,血管网络的重建做为治疗脑缺血治疗的新的重点靶点^[8]。PI3K/AKT 信号转导通路是机体血管新生最重要的信号转导通路之一,当机体在缺血、缺氧等外界因素的刺激之下 PI3K/AKT 信号转导通路被激活。PI3K/AKT 信号转导通路中 PI3K 是一种包含有多种脂质激酶家族,AKT 与蛋白激酶 C 和蛋白激酶 A 具有同源性,

汤中和低剂量组 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见图 3、表 4)。

3 讨论

目前缺血性脑血管疾病已经成为危害人类生命健康的三大疾病之一,该病具有死亡率高、致残率高等特点,为患者本人、家庭及社会带来严重的负担。近年来提出的“神经血管单元”理论,即把脑缺血区的血管、神经修复及再生做为切入点。新生的血管为缺血部位脑神经的再生提供营养物质,最终使受损的脑神经功能得到恢复和保持。因此将脑缺血后



A:假手术组;B:模型组;C:桃红四物汤低剂量组;D:桃红四物汤中剂量组;E:桃红四物汤高剂量组;F:华佗再造丸组

图3 各组大鼠脑组织中AKT和p-AKT蛋白表达水平比较

故 AKT 亦称为蛋白激酶 B。AKT 可以介导包括血管内皮细胞在内的多种细胞的生长。AKT 在正常的生理状态下是以失活的形式存在,当在多种刺激因素的作用下会被激活,转变为磷酸化的 p-AKT, p-AKT 是 AKT 的活性形式^[9-10]。VEGF 是目前已知的促进血管新生的最强的生物因子,可以增加微血管的通透性,促进血管内皮细胞的增殖和迁移,最终达到促进血管新生的作用^[11]。有研究^[12-13]表明激活的 PI3K/AKT 信号转导通路可以通过将激酶鼠双微体基因-2 编码蛋白激活,而促进细胞分泌 VEGF,与此同时 VEGF 又可以反馈性将 PI3K/AKT 信号转

表4 各组大鼠脑组织中 AKT 和 p-AKT 蛋白表达水平比较 ($n_i = 10; \bar{x} \pm s$)

分组	AKT	p-AKT
假手术组	0.43 ± 0.09	0.40 ± 0.05
模型组	0.44 ± 0.10	0.69 ± 0.11
桃红四物汤		
低剂量组	0.43 ± 0.12	0.72 ± 0.13 ^{##} _{△△}
中剂量组	0.46 ± 0.13	0.86 ± 0.17 ^{##} _△
高剂量组	0.47 ± 0.11	1.04 ± 0.19 ^{##}
华佗再造丸组	0.49 ± 0.12	0.87 ± 0.21 ^{##} _△
<i>F</i>	0.46	20.61
<i>P</i>	>0.05	<0.01
<i>MS</i> _{组内}	0.013	0.023

q 检验:与模型组比较^{##} $P < 0.01$;与桃红四物汤高剂量组比较[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

导通路激活,进而进一步的增强促血管新生的作用。

中医认为脑出血是由于风火痰瘀相互作用于机体,使机体中的血气行运乱逆所致,脑出血的基本病机是瘀血阻滞^[14]。桃红四物汤是在四物汤(川芎、当归、白芍、熟地黄)的基础之上加用了红花和桃仁,增强了四物汤的活血化瘀、去瘀生新之功效^[6],是“活血化瘀,去瘀生新”的代表之方。现代研究表明桃红四物汤中所含有的多种有效成分具有促进血管新生的作用。如辛醇可以升高中风大鼠脑部 VEGF 的水平,促进脑中风大鼠脑部微血管的新生^[15];黄花黄素 A 可以延长缺氧环境下血管内皮细胞的存活时间^[16];川芎嗪可以升高急性肺损伤小鼠肺部 VEGF 的水平,促进肺损伤部位微血管的新生^[17]。华佗再造丸是治疗心脑血管疾病的常用中药,有研究^[18]表明华佗再造丸对缺血性脑卒中具有很好的临床疗效,动物实验^[19]表明华佗再造丸可以有效地促进脑缺血再灌注损伤大鼠脑部血管新生。故本实验选用华佗再造丸作为阳性药物。

在我们的研究中通过线栓法复制脑缺血再灌注损伤大鼠模型。模型组大鼠有神经功能缺损,说明模型复制成功;桃红四物汤高、中和低剂量组大鼠的神经功能缺损评分均低于模型组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),说明桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤大鼠有很好的药效。模型组大鼠的脑缺血再灌注皮质区 MVD、VEGF 水平均显著高于假手术组($P < 0.01$),说明脑缺血再灌注损伤模型大鼠自身存在有血管的新生;与此同时桃红四物汤高、中剂量组大鼠的脑缺血再灌注皮质区的 MVD 显著高于模型组($P <$

0.01),高剂量组 VEGF 水平显著高于模型组($P < 0.01$),说明桃红四物汤可以促进脑缺血再灌注损伤大鼠缺血皮质区微血管新生,加速微血管新生。各组大鼠脑组织中的 AKT 蛋白水平没有显著变化,而与此同时桃红四物汤高、中和低剂量组脑组织中的 p-AKT 水平均显著高于模型组($P < 0.01$),则说明 PI3K/AKT 信号转导通路被活化,AKT 由无活性转变为活性的 p-AKT。

综上所述,桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤大鼠模型有显著改善作用,其作用机制可能为通过激活 PI3K/AKT 信号转导通路而促进脑缺血部位的血管新生,显著减轻脑缺血大鼠的神经功能损伤程度。

[参 考 文 献]

- [1] 王春燕,黄萍,张联华. 3β-双水杨酰薯蓣皂苷元对脑缺血/再灌注损伤大鼠的梗死体积及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中国药理学通报,2013,29(12):1672.
- [2] 王东彬,黎玮,杨书文,等. 肾上腺髓质素对肾肿瘤细胞 PI3K/Akt/eNOS/VEGF 信号通路的作用[J]. 河北医药,2014,36(23):3525.
- [3] 李白坤,梁杰,朱继民,等. 桃红四物汤对产后血瘀证大鼠血清溶血磷脂酸的影响[J]. 安徽中医学院学报,2013,32(2):50.
- [4] 李海涛,翁柏波. 加味桃红四物汤治疗脑卒中 60 例[J]. 中国现代医药杂志,2008,10(6):98.
- [5] 刘竹青,尹登科,韩岚,等. 桃红四物汤含药血清对过氧化氢损伤的人脐静脉内皮细胞的保护作用[J]. 中国中药杂志,2013,38(3):402.
- [6] 梁杰,尹登科,李白坤,等. 桃红四物汤对药物致不完全流产早孕大鼠的血管生成及 Ang-1, Ang-2, Tie-2 表达的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(21):3731.
- [7] 金露,邵蒙蒙,杨秀艳,等. 刺五加皂苷对血管性痴呆大鼠脑组织微血管密度及 VEGF 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2013,31(6):1381.
- [8] TAKESHIMA Y, NAKAMURA M, MIYAKE H, et al. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model[J]. Neurosurgery,2011,68(5):1334.
- [9] YANG C, ZHANG X, FAN H, et al. Curcumin upregulates transcription factor Nrf2, HO-1 expression and protects rat brains against focal ischemia[J]. Brain Re,2009,28,128(2):133.
- [10] BHATTACHARYA D, SINGH MK, CHAUDURI S, et al. T11TS impedes glioma angiogenesis by inhibiting VEGF signaling and pro-survival I3K/Akt/eNOS pathway with concomitant upregulation of PTEN in brain endothelial cells [J]. J Neurooncol,2013,113(4):13.
- [11] 张青,李茂利,赵阳,等. 黄芪加冰片对大鼠脑缺血再灌注损伤后 VEGF 表达的影响[J]. 山东医药,2010,50(7):88.
- [12] 牛静,李建民,赵雅宁,等. 参芎化瘀胶囊对脑缺血再灌注损伤大鼠推荐使用剂量的研究及其对 VEGF 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):234.

- 中医药临床杂志,2010,22(2):149.
- [11] 王晨光,刘永平,傅芳,等.大承气汤在阑尾穿孔术后早期炎性肠梗阻中的应用效果观察[J].临床军医杂志,2010,38(2):216.
- [12] 武海明.肠梗阻导管联合早期肠内营养及大承气汤治疗后早期炎性肠梗阻[D].天津:天津医科大学,2010.
- [13] 闫瑞鹏,解基良,周振理,等.复方大承气汤联合针刺治疗术后早期炎性肠梗阻30例[J].中国中西医结合外科杂志,2011,17(1):30.
- [14] 曾美良.大承气汤加味治疗早期炎性肠梗阻50例[J].中国现代医生,2012,50(22):142.
- [15] 张晓东,顾群浩,朱晓明,等.大承气汤治疗术后早期炎性肠梗阻的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2012,32(6):25.
- [16] 朱磊,郭大伟,林琳,等.复方大承气汤在上消化道穿孔术后早期炎性肠梗阻中的效果研究[J].中国普通外科杂志,2012,21(4):487.
- [17] 符坤,陈心.复方大承气汤联合生长抑素治疗术后早期炎性肠梗阻的临床观察[J].中医药导报,2013,19(7):107.
- [18] 付旭堂,付良彬,邵华,等.生长抑素联合复方大承气汤治疗术后早期炎性肠梗阻效果观察[J].中国乡村医药,2013,20(6):49.
- [19] 宋文超,李玉俊,徐凯,等.复方大承气汤治疗术后早期炎性肠梗阻34例[J].继续医学教育,2013,2013(12):24.
- [20] 张军伟,赵传印,胡卫东,等.中西医结合治疗术后早期炎性肠梗阻的疗效观察[J].中国实用医药,2013,8(8):33.
- [21] 李成林,刘京龙,王勃,等.中西医结合对术后早期炎性肠梗阻患者炎症因子的影响及疗效观察[J].中国社区医师,2014,30(36):126.
- [22] 龙厚东,王敏华,钱海红,等.加味承气汤保留灌肠联合电针治疗术后早期炎性肠梗阻[J].中国中西医结合外科杂志,2014,20(1):7.
- [23] 史志涛,刘洁,孟源,等.复方大承气汤对术后早期炎性肠梗阻的疗效观察[J].中国临床医生,2014,42(6):52.
- [24] 王燕飞,张芳.复方大承气汤对术后早期炎症性肠梗阻患者血浆内毒素和白细胞介素-1 β 水平的影响[J].浙江中西医结合杂志,2014,24(8):695.

(本文编辑 卢玉清)

(上接第35页)

- [2] 康勋,李珊,谢铮铮,等.恶性脑胶质瘤同步放化疗中替莫唑胺化疗的不良反应及对策[J].首都医科大学学报,2012,33(5):589.
- [3] 杨利辉,石文建,赵喜庆.鸦胆子油乳对胶质瘤 U251 作用的研究[J].安徽医药,2011,15(3):291.
- [4] YANCOPOULOS GD, DAVIS S, GALE NW, *et al.* Vascular-specific growth factors and blood-vessel formation[J]. Nature, 2000,407(6801):242.
- [5] 尹绍成,石文建,赵喜庆,等.鸦胆子油乳注射液对 C6 胶质瘤细胞增殖影响的实验研究[J].西部医学,2014,26(6):686.
- [6] 刘学章,胡刚,李华,等.肝动脉灌注鸦胆子油联合化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床应用[J].实用放射学杂志,2006,22(5):634.
- [7] 阿依贤古.通幽汤联合鸦胆子乳剂治疗中晚期食管癌的疗效观察[J].河北中医,2007,29(6):511.
- [8] 徐红,高远,王庆才,等.应用 HIFU 联合中药鸦胆子乳剂扶正抗癌治疗晚期胰腺癌[J].苏州大学学报(医学版),2006,6(6):1027.
- [9] 黄竹英,李松,汪平帮,等.VEGF 与 MMP-9 在原发性肝癌中的表达及意义[J].国际检验医学杂志,2012,33(12):1253.
- [10] 于英君,周群,贝可力,等.半支莲多糖辅助化疗药物对小鼠血清 TNF- α 、VEGF 表达的影响[J].中医药信息,2010,27(1):29.
- [11] FOLKMAN J, KALLURI R. Cancer without disease[J]. Nature, 2004,427(6977):787.
- [12] NAUMOV GN, FOLKMAN J, STRAUME O. Tumor dormancy due to failure of angiogenesis: role of the microenvironment[J]. Clin Exp, 2009,26(1):56.

(本文编辑 刘梦楠)

(上接第40页)

- [13] 赵长林,孙壮,张甘露,等.直肠癌组织 PI3K 和 Survivin 及 VEGF 表达与肿瘤侵袭转移相关性的探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(1):63.
- [14] 曾逸笛,周小青,朱文雄.从血瘀理论探讨脑出血计量诊断[J].湖南中医药大学学报,2013,33(5):18.
- [15] DENG BJ, MEI CZ, BING Z, *et al.* Hydroxysafflor Yellow A Enhances Survival of Vascular Endothelial Cells Under Hypoxia via Upregulation of the HIF-1 α -VEGF Pathway and Regulation of Bcl-2/Bax [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008,52(3):191.
- [16] SONG Y, ZHANG L, QU K, *et al.* Hydroxysafflor Yellow A Promotes Vascular Endothelial Cell Proliferation via VEGF/VEGF Receptor [J]. J Chin Pharmaceut Sci, 2005,14(3):181.
- [17] 刘丹,周发春.川芎嗪对脓毒症诱导的急性肺损伤小鼠血管内皮生长因子水平变化的影响[J].中国生物制品学杂志,2011,24(2):199.
- [18] 夏伟,卢玉娟,袁东超,等.华佗再造丸治疗缺血性脑卒中的有效性评价[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(9):772.
- [19] 郑永秋,李磊,刘建勋,等.华佗再造浸膏对大鼠局灶性脑缺血/再灌注神经发生作用及机制研究[J].中国中药杂志,2014,39(5):891.

(本文编辑 刘璐)