

## 研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.10.007

## 灯盏细辛对缺血性脑卒中侧支循环形成作用的临床观察

欢迎扫码观看  
文章视频简介

周凯 吴俊宏 梁护 黄格朗

**【摘要】** 目的 通过CT灌注成像(CTP)观察缺血性脑卒中患者侧支循环形成的情况,探讨灯盏细辛改善脑循环的作用机制。方法 选择60例缺血性脑卒中住院患者,随机分为治疗组(32例)和对照组(28例)。研究过程中治疗组脱落3例、对照组脱落2例,最后治疗组纳入29例、对照组纳入26例。2组患者入院后均接受常规治疗,治疗组患者在此基础上静脉滴注灯盏细辛注射液,对照组患者静脉滴注等量生理盐水,连续治疗2周。分别于患者入院第1日(治疗前)和入院第30日行CTP检查,记录患者患侧病灶侧感兴趣区域(ROI)的脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)、达峰时间(TTP)和平均通过时间(MMT);并于治疗前、治疗第14日及入院第30日采集患者外周静脉血检测血清血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血管生成素-1(Ang-1)水平并进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、Barthel指数(BI)评分,比较2组患者上述各指标的差异。结果 2组患者在入院第30日的CBF、CBV均比治疗前升高,TTP、MMT时间比治疗前缩短( $P$ 均 $< 0.05$ )。在治疗第14日,2组的血清VEGF、HIF-1 $\alpha$ 和Ang-1水平比较差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ );在入院第30日,2组血清Ang-1表达比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中治疗组血清VEGF、Ang-1水平在治疗第14日时较治疗前表达增加、入院第30日时较治疗前下降,HIF-1 $\alpha$ 表达逐渐下降( $P$ 均 $< 0.017$ )。在治疗第14日和入院第30日,治疗组NIHSS评分低于对照组、BI评分高于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ )。结论 灯盏细辛可以促进缺血性卒中患者侧支循环形成,有助减轻患者神经功能缺损,有利于提高其日常生活能力,这可能与灯盏细辛作用下VEGF、HIF-1 $\alpha$ 和Ang-1的动态变化有关,其中灯盏细辛对Ang-1影响最为明显。

**【关键词】** 侧支循环;灯盏细辛;脑卒中;CT灌注成像;细胞因子

**Effect of *Erigeron breviscapus* on collateral circulation in patients with ischemic stroke** Zhou Kai<sup>△</sup>, Wu Junhong, Liang Hu, Huang Gelang. <sup>△</sup>Rehabilitation Department, Guigang City People's Hospital, Guigang 537100, China  
Corresponding author, Huang Gelang, E-mail: 584023078@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the mechanism of *Erigeron breviscapus* on improving cerebral circulation in patients with ischemic stroke by observing the formation of collateral circulation using CT perfusion imaging (CTP). **Methods** Sixty ischemic stroke patients were selected and randomly divided into the treatment ( $n = 32$ ) and control groups ( $n = 28$ ). During the study, there were 3 patients dropped in the treatment group and 2 patients dropped in the control group. Finally, there were 29 cases enrolled in the treatment group and 26 cases enrolled in the control group. All patients in two groups received routine treatment. In the treatment group, intravenous injection of *Erigeron breviscapus* was given for 2 weeks, and an equivalent amount of normal saline was administered for 2 weeks in the control group. CTP was performed at 1 d after admission (before treatment) and 30 d after admission. Time-point measurement of cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), time to the peak (TTP) and mean transit time (MMT) of the region of interest (ROI) on the affected side was recorded. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), angiopoietin -1 (Ang-1) were detected before and 14 d after treatment, and 30 d after admission, respectively. The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and Barthel index (BI) scores were measured. All these indexes were statistically compared between two groups. **Results** In both groups, CBF and CBV were significantly increased, whereas TTP and MMT at 30 d after admission were significantly shortened compared with those before treatment (all  $P < 0.05$ ). In the treatment group, the expression levels of serum VEGF and Ang-1 at 14 d after treatment were significantly up-regulated, whereas significantly down-regulated at 30 d after admission compared with those before treatment, and the expression level of HIF-1 $\alpha$  was gradually down-

基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会科研课题(Z20180121)

作者单位:537100 贵港,广西贵港市人民医院康复科(周凯,梁护,黄格朗),放射科(吴俊宏)

通信作者,黄格朗, E-mail: 584023078@qq.com

regulated (all  $P < 0.017$ ). At 14 d after treatment and 30 d post-admission, the NIHSS score was significantly lower, where the BI score was significantly higher in the treatment group compared with those in the control group (both  $P < 0.05$ ). **Conclusion** *Erigeron breviscapus* can promote collateral circulation formation, alleviate neurological deficits and improve daily living ability in patients with ischemic stroke, which may be associated with dynamic changes of VEGF, HIF-1 $\alpha$  and Ang-1, especially the Ang-1.

**【Key words】** Collateral circulation; *Erigeron breviscapus*; Stroke; CT perfusion imaging; Cytokine

缺血性脑卒中患者侧支循环的建立与脑卒中的发生和发展有着密切关系,良好的侧支循环既可补充或代偿缺血区域细胞的缺血缺氧状况,提高急性血管再通治疗获益率,又可改善微循环血供,保护微循环结构和功能,改善患者预后<sup>[12]</sup>。研究表明,灯盏细辛能够扩张血管,改善微循环,从而增加心脑血管的供血量,但是其作用机制尚未阐明。CT灌注成像(CTP)能够准确地评估感兴趣区(ROI)的血供及侧支循环建立的情况,为脑梗死患者的诊断和疗效评估提供影像学依据<sup>[3]</sup>。本研究拟通过CTP了解缺血性脑卒中患者侧支循环的建立,结合患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血管生成素-1(Ang-1)以及康复功能的动态变化,进一步探讨灯盏细辛的作用机制,现报道如下。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选择2018年1至12月在本院神经内科和康复科住院的60例缺血性脑卒中患者。本研究为随机双盲前瞻性试验,按电脑生成随机数字分组,其中治疗组纳入32例、对照组纳入28例。研究过程中治疗组脱落3例,对照组脱落2例,最后纳入治疗组29例、对照组26例。纳入标准:首次发作并经头颅CT或MRI证实缺血性脑卒中,且起病48h以内未进行静脉或动脉溶栓者;病灶主要在大脑中动脉供血区域范围,单侧首次发病,或有脑梗死病史但症状缓解未见后遗症者;有神经系统受损的定位体征,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为4~20分,生命体征稳定者;不影响交流并能够完成指令性动作者<sup>[4]</sup>。排除标准:既往有颅内出血、占位或发生过脑外伤及其他脑部疾病者;本次发病头颅CT或MRI示脑梗死并且合并脑出血或者出血性转化者;短暂性脑缺血发作并且伴有严重意识障碍的重度脑梗死者;合并其他系统病变例如器官功能受损、全身出血倾向或恶性肿瘤等者。本研究经贵港市人民医院伦理

委员会批准(批件号:Z20180121),入组患者或其授权家属均已签署知情同意书。

## 二、方法

### 1. 治疗方法

患者入院后均依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》予常规治疗<sup>[4]</sup>。在此基础上,治疗组患者静脉滴注灯盏细辛注射液30 mL(用250 mL生理盐水稀释后使用),每日1次,连续治疗2周;予对照组患者250 mL生理盐水静脉滴注,每日1次,连续治疗2周。2组患者均于生命体征稳定后立即进行床边康复治疗。本研究为药物干预的临床试验,随机分组对治疗师、受试者及结果测量者实施盲法,治疗过程中对治疗师、受试者实施盲法,由研究人员统一配发药物。

### 2. CTP检查方法

分别于患者入院当日(治疗前)和入院第30日,采用西门子SOMATOM 64层双源螺旋CT扫描仪。CTP参数设为80 kV、160 mAs,以5.0 mL/s速度团注50 mL碘海醇和30 mL生理盐水后,延迟2 s启动扫描,平扫层厚5 mm,间距5 mm。CTP图像处理:对比首次CT平扫,在颅脑CTP图像上确定梗死中心及周围半暗带区,选择CTP图像中梗死范围最大的层面进行测量,手工勾画ROI,测量相应区域的脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)、达峰时间(TTP)以及平均通过时间(MMT)。

### 3. 检测指标

分别于入院第1日(治疗前)、治疗第14日和入院第30日清晨患者空腹状态下抽取其肘静脉血2.5 mL,室温放置1 h后,3000转/分离心10 min,分离血清,-80℃冰箱保存备用。ELISA法检测血清VEGF、HIF-1 $\alpha$ 和Ang-1蛋白含量。

### 4. 康复评估指标

分别于治疗前、治疗第14日和入院第30日使用NIHSS评分评价患者的神经功能缺损程度、Barthel指数(BI)评分评定患者的日常生活能力,比较2组患者的评分,分析治疗效果。神经功能缺损程度依据TOAST分型研究并结合本课题纳入

标准,按患者的NIHSS评分分为轻度(4~6分)、中度(7~15分)和重度(16~20分)<sup>[5]</sup>。

### 三、统计学处理

使用SPSS 18.0处理数据。计量资料经检验为正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组设计的 $t$ 检验,组内入院第1日与第30日的比较采用配对 $t$ 检验;多时点的重复测量数据用重复测量资料方差分析,因交互效应 $P$ 均 $< 0.001$ ,故比较采用简单 $t$ 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。总体比较以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,组内多时点间两两比较采用Bonferroni法校正,即 $P < 0.017$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、治疗组与对照组缺血性脑卒中患者的一般资料比较

治疗组与对照组缺血性脑卒中患者的年龄、性别构成及治疗前NIHSS评分比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。见表1。

### 二、治疗组与对照组缺血性脑卒中患者的CTP指标比较

治疗前,2组缺血性脑卒中患者的CTP指标比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。除对照组入院第30日的CBV与治疗前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )外,2组其他CTP指标在入院第30日与治疗前比较差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。入院第30日,治疗组的CBF和CBV高于

对照组( $P$ 均 $< 0.05$ ),TTP及MMT均短于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表2。治疗组1例典型病例在应用灯盏细辛治疗前后的CTP检查结果见图1。

### 三、治疗前后治疗组与对照组缺血性脑卒中患者的血清学指标水平比较

治疗第14日,对照组血清VEGF水平与入院第1日比较差异无统计学意义( $P > 0.017$ ),HIF-1 $\alpha$ 水平较治疗前下降,Ang-1水平则明显升高( $P$ 均 $< 0.017$ );治疗组的各血清学指标与治疗前比较差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.017$ ),其中血清VEGF和Ang-1水平增加,血清HIF-1 $\alpha$ 水平下降;治疗组血清VEGF、HIF-1 $\alpha$ 和Ang-1水平均高于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ )。入院第30日,对照组血清VEGF水平与治疗第14日相近( $P > 0.017$ ),血清HIF-1 $\alpha$ 与Ang-1水平较治疗第14日下降( $P$ 均 $< 0.017$ );治疗组血清VEGF、HIF-1 $\alpha$ 水平较治疗第14日明显下降( $P$ 均 $< 0.017$ ),但是与对照组比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),血清Ang-1水平较治疗第14日减低( $P < 0.017$ )而高于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

### 四、治疗期间治疗组与对照组缺血性脑卒中患者的康复评分比较

2组缺血性脑卒中患者的NIHSS评分均随治疗时间的延长而降低( $P$ 均 $< 0.05$ ),BI评分则均随治疗时间的延长而升高( $P$ 均 $< 0.05$ )。治疗第14日及入院第30日,治疗组NIHSS评分均较对照组降低,BI评分则较对照组升高( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表4。

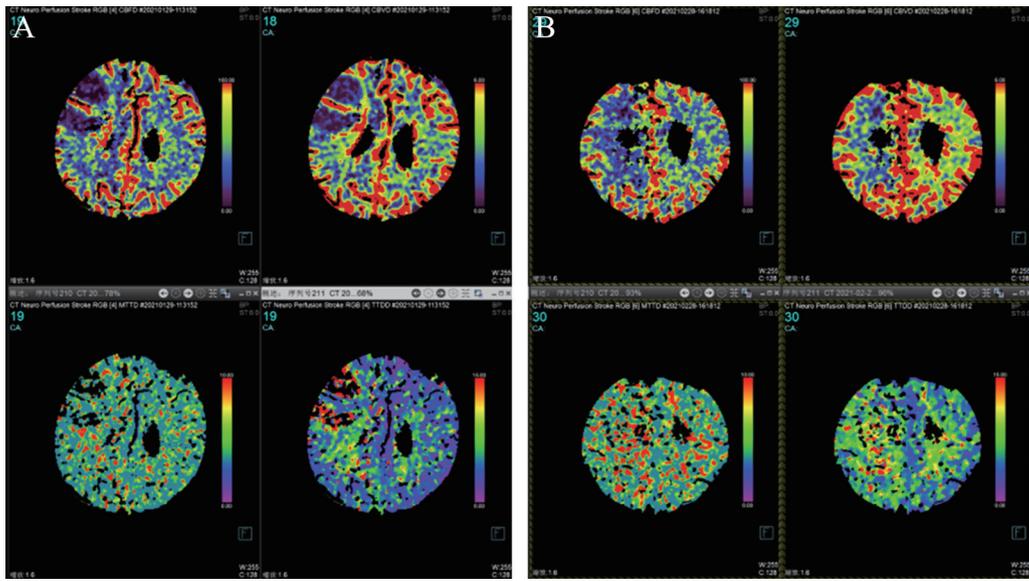
表1 治疗组与对照组缺血性脑卒中患者的一般资料比较

组别	例数	年龄/岁	性别/例(%)		治疗前NIHSS评分/例(%)	
			男	女	7~15分	16~20分
治疗组	29	56.90 ± 10.64	17(59)	12(41)	14(48)	15(52)
对照组	26	58.15 ± 10.08	17(65)	9(35)	14(54)	12(46)
$t/\chi^2$ 值		0.448		0.266		0.170
$P$ 值		0.656		0.606		0.680

表2 治疗组与对照组缺血性脑卒中患者的CTP指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CBF/[mL/(100g·min)]		CBV/(mL/100g)		TTP/s		MMT/s	
		治疗前	入院第30日	治疗前	入院第30日	治疗前	入院第30日	治疗前	入院第30日
治疗组	29	25.9 ± 12.1	36.0 ± 10.9 <sup>a</sup>	2.00 ± 1.01	2.48 ± 1.04 <sup>a</sup>	19.1 ± 6.5	14.3 ± 4.9 <sup>a</sup>	4.51 ± 1.30	3.30 ± 0.89 <sup>a</sup>
对照组	26	27.1 ± 10.4	29.3 ± 9.6 <sup>a</sup>	1.85 ± 0.64	1.93 ± 0.62	19.8 ± 5.5	17.2 ± 4.8 <sup>a</sup>	4.36 ± 1.09	3.88 ± 0.97 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.383	2.469	0.649	2.347	0.452	2.226	0.461	2.313
$P$ 值		0.703	0.020	0.519	0.023	0.653	0.030	0.647	0.025

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。



注：A（治疗前）、B（治疗后）为治疗组1例右侧额叶脑梗死患者的CTP检查结果，治疗后患者病灶范围较治疗前缩小，CBF和CBV均较治疗前增加，MTT及TTD均较治疗前略缩短，提示局部脑组织损伤较治疗前改善。

图1 一例缺血性脑卒中患者在应用灯盏细辛治疗前后的CTP检查结果

表3 治疗前后2组缺血性脑卒中患者的血清VEGF、HIF-1α、Ang-1水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) 单位: ng/L

组别	例数	VEGF			HIF-1α			Ang-1		
		治疗前	治疗第14日	入院第30日	治疗前	治疗第14日	入院第30日	治疗前	治疗第14日	入院第30日
治疗组	29	735 ± 166	996 ± 166 <sup>a</sup>	821 ± 176 <sup>b</sup>	975 ± 231	723 ± 178 <sup>a</sup>	358 ± 113 <sup>ab</sup>	21.9 ± 5.4	38.0 ± 8.9 <sup>a</sup>	26.6 ± 5.9 <sup>ab</sup>
对照组	26	712 ± 166	801 ± 184	751 ± 170	916 ± 252	616 ± 195 <sup>a</sup>	354 ± 121 <sup>ab</sup>	23.0 ± 5.4	29.7 ± 6.1 <sup>a</sup>	22.4 ± 4.9 <sup>b</sup>
<i>t</i> 值		0.529	4.131	1.496	0.907	2.132	0.155	0.738	4.016	2.820
<i>P</i> 值		0.599	<0.001	0.141	0.309	0.038	0.877	0.464	<0.001	0.007

注：与治疗前比较，<sup>a</sup>*P* < 0.017；与治疗第14日比较，<sup>b</sup>*P* < 0.017。

表4 治疗组与对照组缺血性脑卒中患者的NIHSS、BI评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) 单位: 分

组别	例数	NIHSS评分			BI评分		
		治疗前	治疗第14日	入院第30日	治疗前	治疗第14日	入院第30日
治疗组	29	15.3 ± 3.1	8.7 ± 1.9 <sup>a</sup>	5.8 ± 1.6 <sup>ab</sup>	26.9 ± 9.8	52.8 ± 10.7 <sup>a</sup>	70.7 ± 10.9 <sup>ab</sup>
对照组	26	15.3 ± 3.2	11.2 ± 2.5 <sup>a</sup>	8.1 ± 1.6 <sup>ab</sup>	30.4 ± 8.8	43.7 ± 10.2 <sup>a</sup>	65.2 ± 7.1 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		0.047	4.308	5.549	1.380	3.179	2.183
<i>P</i> 值		0.963	<0.001	<0.001	0.173	0.002	0.034

注：与治疗前比较，<sup>a</sup>*P* < 0.017；与治疗第14日比较，<sup>b</sup>*P* < 0.017。

## 讨论

急性脑卒中治疗的主要目的为挽救缺血半暗带，其重点在于开通闭塞血管、开放侧支循环。CTP中参数CBF/CBV“不匹配”是目前急诊状态下快速评价缺血半暗带最简单、实用的方法<sup>[6]</sup>。已有动物实验及临床对照研究表明，中药通过影响血管新生调节因子促进血管新生、改善急性缺血性卒中患者侧支循环，从而发挥中药防治脑卒中的积极作用<sup>[7,8]</sup>。本研究显示，治疗组患者在入院第

30日，其CBF、CBV均较治疗前增加，TTP、MTT则较治疗前缩短，这可能与原缺血半暗带侧支循环的建立、脑组织血流量及血容量增加有关，而治疗组上述CTP指标的改善程度均较对照组明显，提示灯盏细辛注射液在促进缺血半暗带侧支循环的形成上效果明显。

灯盏细辛可能通过补体和凝血级联通路、HIF-1信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号通路、叉头框蛋白O亚型信号通路、核因子-κB信号通路和脂肪细胞因子信号通路等多靶

点、多通路治疗缺血性脑卒中,其与VEGF信号通路关系密切<sup>[9-10]</sup>。VEGF是血管再生的关键因子,可促进内皮细胞的有丝分裂,加快新生细胞的增殖及血管新生,对侧支循环的重塑和建立具有重要意义。据动物研究显示,灯盏细辛可明显增加局灶性脑缺血大鼠血清VEGF及其受体的表达,并增加局部脑血流量<sup>[11]</sup>。在缺血性脑卒中大鼠模型中注射有生物学标记的水凝胶,使VEGF缓慢释放,可观察到病灶周围皮层血管化明显增加,保留病灶周围区域的血管再生和神经元,最终大鼠的神经功能得以恢复<sup>[12]</sup>。

HIF-1 $\alpha$ 是氧稳态的敏感调节剂,在缺血缺氧后其表达迅速增加<sup>[13]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 的稳定和促血管生成特性可对缺血后神经损伤有保护作用<sup>[14]</sup>。大鼠脑缺血时大脑中HIF-1 $\alpha$ 的缺失可导致VEGF-A表达水平不足<sup>[15]</sup>。缺氧环境下,HIF-1 $\alpha$ 与VEGF的缺氧反应元件结合,促进VEGF转录和表达。研究显示,HIF-1 $\alpha$ 的表达与VEGF以及微血管密度呈正相关,在大脑中动脉闭塞大鼠模型中,调节HIF-1 $\alpha$ 和VEGF信号通路可实现对神经血管单位的保护<sup>[16]</sup>。增加HIF-1 $\alpha$ 的含量和表达,促进血管和神经再生,从而减少神经元死亡和改善神经功能<sup>[17]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 抑制剂YC-1可抑制缺血性卒中小鼠模型中HIF-1 $\alpha$ 的表达,且伴随VEGF-A和CD34表达减少,血管生成和神经恢复明显减慢<sup>[18]</sup>。但也有研究表明,HIF-1 $\alpha$ 可使血脑屏障损害和紧密连接的破坏加剧,导致脑梗死面积增大和神经功能缺损<sup>[19]</sup>。在急性脑缺血期间,抑制HIF-1 $\alpha$ 与基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和VEGF的相互作用可减少血脑屏障的损伤<sup>[20]</sup>。本研究中,HIF-1 $\alpha$ 水平在缺血性脑卒中患者发病早期明显升高并达到高峰后,随时间延长而逐渐下降;与对照组比较,经灯盏细辛药物干预14d后治疗组的HIF-1 $\alpha$ 下降幅度较小,可能与其启动VEGF表达相关,以避免下降过快所引起的血脑屏障破坏。

Ang是一类特异性作用于血管内皮细胞的生长因子,其中以Ang-1和Ang-2的作用最为明显,其通过上调VEGF、Ang-1的表达激活Sonic刺猬信号通路,增加大鼠脑微血管生成来发挥神经保护作用<sup>[21]</sup>。慢性脑缺血大鼠于成模2周的Ang-1表达水平下降,经药物处理后其表达水平则上升,且调节Ang-1/Ang-2/Tie-2信号轴可促进早期新生血管形成<sup>[22]</sup>。本研究显示,治疗组在治疗第14日时Ang-1水平与治疗前、对照组比较均有所升高;2

组在入院第30日时Ang-1表达水平逐渐下降,但治疗组Ang-1下降水平相对缓慢,考虑灯盏细辛后对Ang-1作用持续时间较长,相对的高表达可持续发挥其促血管新生作用。

灯盏细辛的脑保护作用机制可能与促进血管新生的细胞因子等作用有关。本研究中,急性缺血性脑卒中发生后,患者血清VEGF、Ang-1的表达增高,在停药半个月后与对照组比较仍能维持血清VEGF、Ang-1的较高表达,提示灯盏细辛对VEGF、Ang-1有明显的后续作用,其机制可能是灯盏细辛启动HIF-1 $\alpha$ 后,使VEGF表达升高,并与Ang-1相互作用,提高VEGF与内皮细胞间的敏感性,最终诱导VEGF促进细胞增生、形成侧支循环。

血管新生是近年研究的热点,血管新生程度与脑梗死面积大小关系密切,促血管新生中药的靶向治疗具有广阔的前景。本研究的不足之处是仅选择大脑中动脉供血区域作为研究对象的病灶,范围相对局限,且对脑卒中患者康复治疗的时间相对较短,未能完全反映患者的预后。笔者相信随着日后研究的不断深入,灯盏细辛的神经保护作用机制会更明确,将为临床脑血管疾病的治疗提供更可靠的理论依据。

## 参 考 文 献

- [1] 黄家星,林文华,刘丽萍,等.缺血性卒中侧支循环评估与干预中国专家共识.中国卒中杂志,2013,8(4):285-293.
- [2] 中国卒中学会脑血流与代谢分会.缺血性卒中侧支循环评估与干预中国指南(2017).中华内科杂志,2017,56(6):460-471.
- [3] Arenillas J F, Cortijo E, García-Bermejo P, et al. Relative cerebral blood volume is associated with collateral status and infarct growth in stroke patients in SWIFT PRIME. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(10):1839-1847.
- [4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,四川大学华西医院神经病科.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014.中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [5] Adams H P Jr, Davis P H, Leira E C, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology, 1999, 53(1):126-131.
- [6] 党超,卢洁,宋海庆,等.急性脑梗死缺血半暗带临床评估和治疗中国专家共识.中国神经精神疾病杂志,2021,47(6):324-335.
- [7] 黄任锋,余尚贞,陈杰明,等.桂枝茯苓丸合肾气丸对急性

- 缺血性中风的影响. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31 (21): 63-65.
- [8] 王晓宝, 苏迎洁, 王炎强. 中药对缺血性脑卒中侧支循环建立研究进展. 山西中医, 2021, 37 (9): 60-62.
- [9] Wang P, Huang H, Chen B, et al. Systems pharmacology dissection of mechanisms of Dengzhan Xixin injection against cardiovascular diseases. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2020, 68 (9): 837-847.
- [10] 吴洋, 彭金香. 灯盏细辛胶囊治疗缺血性脑卒中的药理机制研究. 世界中医药, 2020, 15 (17): 2561-2564.
- [11] 郭晓玲, 张海波, 陈文, 等. 灯盏细辛上调大鼠局灶性脑缺血再灌注后 VEGF 的实验研究. 中国中医急症, 2016, 25 (6): 985-987, 1000.
- [12] Yanev P, van Tilborg G A, van der Toorn A, et al. Prolonged release of VEGF and Ang1 from intralesionally implanted hydrogel promotes perilesional vascularization and functional recovery after experimental ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab, 2022, 42 (6): 1033-1048.
- [13] He Q, Ma Y, Liu J, et al. Biological functions and regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in ischemic stroke. Front Immunol, 2021, 12: 801985.
- [14] Davis C K, Nampoothiri S S, Rajanikant G K. Folic acid exerts post-ischemic neuroprotection *in vitro* through HIF-1 $\alpha$  stabilization. Mol Neurobiol, 2018, 55 (11): 8328-8345.
- [15] Liu Y, Ran H, Xiao Y, et al. Knockdown of HIF-1 $\alpha$  impairs post-ischemic vascular reconstruction in the brain *via* deficient homing and sprouting bmEPCs. Brain Pathol, 2018, 28 (6): 860-874.
- [16] Wu C, Chen J, Chen C, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin coupled with HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathways involved in galangin neurovascular unit protection from focal cerebral ischemia. Sci Rep, 2015, 5: 16151.
- [17] Chen J, Yang Y, Shen L, et al. Hypoxic preconditioning augments the therapeutic efficacy of bone marrow stromal cells in a rat ischemic stroke model. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37 (6): 1115-1129.
- [18] Li N, Zhang X, Zhai J, et al. Isoflurane and Netrin-1 combination therapy enhances angiogenesis and neurological recovery by improving the expression of HIF-1 $\alpha$ -Netrin-1-UNC5B/VEGF cascade to attenuate cerebral ischemia injury. Exp Neurol, 2022, 352: 114028.
- [19] Zhang Z, Yan J, Shi H. Role of hypoxia inducible factor 1 in hyperglycemia-exacerbated blood-brain barrier disruption in ischemic stroke. Neurobiol Dis, 2016, 95: 82-92.
- [20] Shen Y, Gu J, Liu Z, et al. Inhibition of HIF-1 $\alpha$  reduced blood brain barrier damage by regulating MMP-2 and VEGF during acute cerebral ischemia. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 288.
- [21] Hui Z, Sha D J, Wang S L, et al. Panaxatriol saponins promotes angiogenesis and enhances cerebral perfusion after ischemic stroke in rats. BMC Complement Altern Med, 2017, 17 (1): 70.
- [22] Li W, Wei D, Xie X, et al. DL-3-n-Butylphthalide regulates the Ang-1/Ang-2/Tie-2 signaling axis to promote neovascularization in chronic cerebral hypoperfusion. Biomed Pharmacother, 2019, 113: 108757.

(收稿日期: 2022-02-18)

(本文编辑: 林燕薇)