

## 补阳还五汤对脑缺血大鼠脑组织核转录因子- $\kappa$ Bp65 及其抑制物表达的影响

郭乐<sup>1</sup>, 周赛男<sup>1</sup>, 刘富林<sup>1</sup>, 蔺晓源<sup>2</sup>, 郭纯<sup>2</sup>, 刘晓丹<sup>3</sup>, 刘柏炎<sup>2</sup>, 蔡光先<sup>2</sup>

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学省部共建中医内科学教育部重点实验室, 湖南 长沙 410007;

3. 湖南中医药大学中西医结合心脑血管疾病防治湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410000)

**【摘要】目的** 探讨补阳还五汤对脑缺血大鼠脑组织核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路 NF- $\kappa$ Bp65 及其抑制物 (I- $\kappa$ B) 表达的影响。**方法** 将 180 只 SD 大鼠按随机数字表法分为正常对照组、假手术组、模型组、吡咯烷二硫代氨基甲酸盐 (PDTC) 组、米诺环素和补阳还五汤组, 每组 30 只。PDTC 组腹腔注射  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  PDTC; 米诺环素组给予米诺环素  $2.35 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  加蒸馏水按相同体积配成各浓度药液灌胃; 补阳还五汤组给予补阳还五汤, 按人与动物体表面积折算为  $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; 假手术组和模型组给予等体积蒸馏水。采用免疫组化法检测各组给药后 7、14、21 d 缺血脑组织 NF- $\kappa$ Bp65 和 I- $\kappa$ B 蛋白的表达情况。**结果** 与模型组比较, PDTC 组、米诺环素组和补阳还五汤组 NF- $\kappa$ Bp65 阳性表达细胞数随时间延长依次减少, 21 d 达谷值 (个/400 倍视野:  $44.00 \pm 6.91$ 、 $45.33 \pm 6.55$ 、 $18.67 \pm 2.14$  比  $126.00 \pm 5.78$ , 均  $P < 0.05$ ); I- $\kappa$ B 阳性表达细胞数显著增加, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 而各用药组不同时间点 NF- $\kappa$ Bp65 比较差异均无统计意义 (均  $P > 0.05$ )。给药后 7 d, 补阳还五汤组 I- $\kappa$ B 阳性表达细胞数明显低于米诺环素组 (个/400 倍视野:  $55.00 \pm 3.40$  比  $72.50 \pm 4.29$ ,  $P < 0.05$ ); 14 d 时接近米诺环素组 ( $93.50 \pm 6.15$  比  $93.00 \pm 6.20$ ,  $P > 0.05$ ); 21 d 时已明显高于米诺环素组 ( $88.83 \pm 4.95$  比  $71.17 \pm 7.16$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** 补阳还五汤可通过调控缺血脑组织 NF- $\kappa$ B 信号通路炎症因子 NF- $\kappa$ Bp65 和 I- $\kappa$ B 表达, 从而抑制炎症反应来达到对脑缺血的保护作用。

**【关键词】** 补阳还五汤; 脑缺血损伤; 核转录因子- $\kappa$ Bp65; 核转录因子- $\kappa$ B 抑制因子; 大鼠

**Effects of Buyang Huanwu decoction on expressions of nuclear factor- $\kappa$ Bp65 and its inhibitor in rats with focal cerebral ischemia injury** Guo Le\*, Zhou Sainan, Liu Fulin, Lin Xiaoyuan, Guo Chun, Liu Xiaodan, Liu Baiyan, Cai Guangxian. \*Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China  
Corresponding author: Cai Guangxian, Key Lab of Internal Medicine Constructed by Ministry of Education and Provincial Government, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China, Email: lbyl203@sina.com

**【Abstract】Objective** To explore the effects of Buyang Huanwu decoction (BYHWD) on expressions of nuclear factor- $\kappa$ Bp65 (NF- $\kappa$ Bp65) and its inhibitor (I- $\kappa$ B) in signal transduction of NF- $\kappa$ B in brain tissue of rats with focal cerebral ischemia injury. **Methods** 180 Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into normal group, sham-operated group, model group, pynolidine dithiocarbamate (PDTC) group, minocycline (MC) group and BYHWD treatment group, each group 30 rats. The rats of PDTC group were given PDTC  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  by intra-peritoneal injection. In MC group, MC was given by filling the stomach, the dose was  $2.35 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , the drug solution was prepared by adding the distilled water, and the total volume of drug solution to fill the stomach was kept at the same volume in various groups, thus the concentration of the drug was different. In BYHWD group, BYHWD was given, the dose was reduced to  $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  according to the body surface area dose conversion formula about people and animals. In sham-operated group and model group, the distilled water was given in the same volume as other drug solution. The protein expression levels of NF- $\kappa$ Bp65 and I- $\kappa$ B in ischemic tissues were examined by using immunohistochemical method on the time points 7, 14 and 21 days after treatment in each group. **Results** Compared with model group, the cell numbers with expression of NF- $\kappa$ Bp65 in PDTC group, MC group and BYHWD group were significantly decreased along with the prolongation of therapy time, the decrease in number was more and more, until 21 days, it reached the valley level (cell/400 times HP:  $44.00 \pm 6.91$ ,  $45.33 \pm 6.55$ ,  $18.67 \pm 2.14$  vs.  $126.00 \pm 5.78$ , all  $P < 0.05$ ); the number of cells with expression of I- $\kappa$ B was obviously increased, the differences being statistically significant (all  $P < 0.05$ ), but the differences in expression of NF- $\kappa$ Bp65 among the treatment groups at the different time points were not statistically significant (all  $P > 0.05$ ). After treatment for 7 days, the number of cells with positive expression of I- $\kappa$ B protein in BYHWD group was less than that in MC group (cell/400 times HP:  $55.00 \pm 3.40$  vs.  $72.50 \pm 4.29$ ,  $P < 0.05$ ); after treatment for 14 days, the number in BYHWD group was approximately the same as that in the MC group, the difference being not statistically significant ( $93.50 \pm 6.15$  vs.  $93.00 \pm 6.20$ ,  $P > 0.05$ ), and after treatment for

21 days, the number in BYHWD group was significantly higher than that in MC group ( $88.83 \pm 4.95$  vs.  $71.17 \pm 7.16$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** BYHWD can regulate the expressions of inflammatory cytokine I- $\kappa$ B and NF- $\kappa$ B in signal transduction of NF- $\kappa$ B in ischemic brain tissue to inhibit the inflammatory reaction, thus it has the protective effect on cerebral ischemia.

**【Key words】** Buyang Huanwu decoction; Focal cerebral ischemia injury; Nuclear factor- $\kappa$ B; Nuclear factor- $\kappa$ B inhibitor; Rat

目前脑血管疾病在我国发病率较高,危险因素多,病龄跨度增大,患者病情变化迅速,致残率、致死率高,其中以缺血性脑血管病为主,临床医生在治疗上常常感到棘手,因此,针对脑血管疾病的研究有重要意义。研究发现,在脑缺血损伤中过度炎症反应起重要作用<sup>[1]</sup>。还有研究显示,核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 在细胞炎症反应、细胞凋亡等病理过程中发挥着重要的作用<sup>[2]</sup>。本实验以脑缺血动物为研究对象,观察经典名方补阳还五汤在多个时间点对脑缺血后脑组织 NF- $\kappa$ B 及其抑制物 (I- $\kappa$ B) 表达的影响,并探讨其作用机制,报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要实验材料

**1.1.1 实验动物:** 180 只雄性 SPF 级 SD 大鼠,体重质量 ( $280 \pm 20$ ) g,由湖南斯莱克景达实验动物公司提供,动物许可证号: SCXK (湘) 2009-0004,动物合格证号: 004535。

**1.1.2 药物:** 补阳还五汤处方来源于王清任所著的《医林改错》,药材购自湖南省药材公司,经湖南中医药研究院鉴定符合中国药典 (2005 年版)。处方组成: 当归 6 g,黄芪 120 g,地龙 3 g,川芎 3 g,赤芍 4.5 g,红花 3 g,桃仁 3 g。补阳还五汤的制备: 先用清水浸泡所有药材 30 min; 第 1 煎加 5 倍于药材体积的蒸馏水,煎煮 30 min; 第 2 煎加 5 倍于药材体积的蒸馏水,煎煮 30 min; 两煎混合,浓缩至含生药 2 g/mL,冷藏备用。米诺环素由惠氏制药有限公司生产,国药准字 H10960010,批号: 2009077。

**1.1.3 主要试剂:** 水合氯醛 (上海白鹤化工厂), 鼠抗鼠 NF- $\kappa$ Bp65 及 I- $\kappa$ B 单克隆抗体 (美国 Abcam 公司), 吡咯烷二硫代氨基甲酸盐 (PDTC, 美国 Aigma 公司), 二甲亚砜 (DMSO, 北京索莱宝有限公司)。链霉素-亲和素-生物素-过氧化物酶 (SABC) 试剂盒、3-氨基-9-乙基吖唑 (AEC) 显色剂 (北京中杉金桥生物技术有限公司)。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 动物分组:** 将动物按随机数字表法分为正常对照组、假手术组、模型组、PDTC 组、米诺环素组、补阳还五汤组,每组 30 只。

**1.2.2 模型建立:** 大鼠大脑中动脉闭塞 (MCAO) 模型参照 Longa 等<sup>[3]</sup>报道的方法复制。术后动物清醒后 2 h 按 Bederson 等<sup>[4]</sup>报道的 5 分制方法进行神经功能评分,1~3 分者入组,因死亡剔除的动物随机替补。假手术组仅进行皮肤切开及血管剥离后随即缝合,不进行栓线处理。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

**1.2.3 给药方法:** 动物术后开始给药,补阳还五汤、米诺环素均按成人与动物体表面积折算,补阳还五汤以大鼠体质量 250 g 计算为  $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,米诺环素为  $2.35 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,加蒸馏水按相同的灌胃体积配制各浓度药液,每日灌胃 1 次。模型组和假手术组大鼠均给予等体积蒸馏水,每日灌胃 1 次。PDTC 按  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  确定给药量,腹腔注射。

**1.2.4 单标酶学免疫组化检测 NF- $\kappa$ Bp65 和 I- $\kappa$ B 的表达:** 分别于术后 7、14、21 d 处死大鼠,采用灌注取脑,将脑放入 4% 多聚甲醛水溶液中固定,检测前用蔗糖溶液进行梯度脱水,制备组织切片,奥林巴斯 BX51 光学显微镜下观察并拍照。每张切片随机选取 6 个高倍镜视野 ( $\times 400$ ),分别计数阳性细胞数,并取其均值作为每组样本的阳性细胞数。

**1.3 统计学处理:** 采用 SPSS 16.0 统计软件处理数据,计量资料的数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较方差齐时用 LSD 法检验,方差不齐时用 Dunnett T3 法检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 补阳还五汤对 MCAO 大鼠脑组织 NF- $\kappa$ Bp65 表达的影响 (表 1; 图 1):** 免疫组化结果显示, NF- $\kappa$ Bp65 蛋白阳性表达于细胞核、细胞质内,表达部位染成红褐色,细胞核呈圆形或椭圆形,染色较深。正常对照组与假手术组可见少量 NF- $\kappa$ Bp65 阳性细胞表达,散在分布于各脑区,颜色较浅;模型组脑缺血后即可见 NF- $\kappa$ Bp65 阳性细胞数目大量增加 ( $P < 0.05$ ),主要集中在梗死周围区、海马回或皮质区。各药物干预组 7、14、21 d 阳性细胞数依次减少, PDTC 组、米诺环素组、补阳还五汤组 NF- $\kappa$ Bp65 阳性细胞数均较模型组减少 (均  $P < 0.05$ ),各药物组

间差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

**2.2 补阳还五汤对 MCAO 大鼠脑组织 I- $\kappa$ B 表达的影响 (表 1; 图 2):**免疫组化结果显示,在细胞质内、细胞核均有 I- $\kappa$ B 蛋白表达,染色呈红褐色,细胞核颜色较深,呈圆形、椭圆形。正常对照组和假手术可见大量 I- $\kappa$ B 阳性细胞;模型组 I- $\kappa$ B 阳性表达细胞减少,呈浅棕红色,随用药时间延长,阳性细胞数呈增加趋势,在相应时间点 PDTC 组、米诺环素组、补阳还五汤组阳性细胞数均较模型组明显增加,以补阳还五汤组的作用更加明显 (均  $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

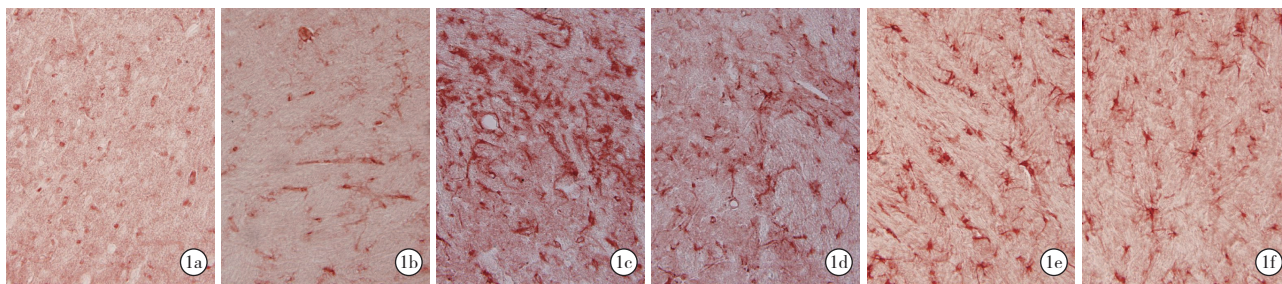
NF- $\kappa$ B 是 Rel 蛋白家族中的重要核内转录因子,主要以两种 Rel 家族蛋白亚基组成同源或异源性二聚体形式存在,目前最多的就是由多肽链 p50

和 p65 形成的异源性二聚体<sup>[5]</sup>。在脑缺血损伤方面,也有研究显示,抑制 NF- $\kappa$ B 的活化可发挥抗炎作用,从而抑制脑缺血损伤,如 Zhang 等<sup>[6]</sup>经脑室注射前列腺素,能够抑制脑缺血后大鼠 NF- $\kappa$ Bp65 亚基的表达,显示出对神经元的保护作用。I- $\kappa$ B 是 NF- $\kappa$ B 抑制因子,在静息状态下 I- $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B 结合形成无活性的三聚体,通过 I- $\kappa$ B 家族氨基端信号反应区的磷酸化、泛素化,可诱导 I- $\kappa$ B 的降解,同时激活 NF- $\kappa$ B。还有研究显示,通过各种途径抑制 I- $\kappa$ B 降解,可减少 NF- $\kappa$ B 激活,从而抑制炎症反应。在脑缺血方面,Webster 等<sup>[7]</sup>研究发现,利用低温技术可以抑制 I- $\kappa$ B 的降解,减少 NF- $\kappa$ B 的表达,从而抑制大鼠脑缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤。因此,在 NF- $\kappa$ B 信号通路中 I- $\kappa$ B 的作用也同样具有重要

表 1 补阳还五汤对 MCAO 大鼠脑组织 NF- $\kappa$ Bp65 和 I- $\kappa$ B 阳性细胞数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

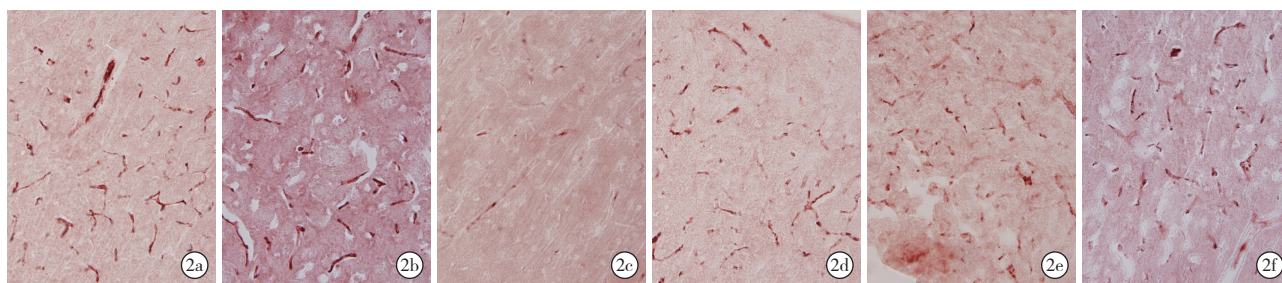
| 组别     | 动物数<br>(只) | NF- $\kappa$ Bp65 阳性细胞数 (个 /400 倍视野) |                                 |                                 | I- $\kappa$ B 阳性细胞数 (个 /400 倍视野) |                                |                                 |
|--------|------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|        |            | 给药后 7 d                              | 给药后 14 d                        | 给药后 21 d                        | 给药后 7 d                          | 给药后 14 d                       | 给药后 21 d                        |
| 正常对照组  | 6          | 45.67 $\pm$ 2.94                     | 50.50 $\pm$ 1.38                | 47.00 $\pm$ 2.72                | 111.33 $\pm$ 2.60                | 109.33 $\pm$ 1.86              | 107.33 $\pm$ 3.25               |
| 假手术组   | 6          | 51.83 $\pm$ 3.31                     | 44.83 $\pm$ 2.65                | 46.50 $\pm$ 2.40                | 103.50 $\pm$ 2.06                | 105.83 $\pm$ 3.12              | 106.83 $\pm$ 1.45               |
| 模型组    | 6          | 189.00 $\pm$ 11.25 <sup>ab</sup>     | 152.50 $\pm$ 3.06 <sup>ab</sup> | 126.00 $\pm$ 5.78 <sup>ab</sup> | 22.17 $\pm$ 3.67 <sup>ab</sup>   | 38.33 $\pm$ 1.89 <sup>ab</sup> | 45.83 $\pm$ 4.63 <sup>ab</sup>  |
| PDTC 组 | 6          | 71.00 $\pm$ 2.42 <sup>c</sup>        | 63.67 $\pm$ 2.63 <sup>c</sup>   | 44.00 $\pm$ 6.91 <sup>c</sup>   | 56.50 $\pm$ 3.12 <sup>c</sup>    | 73.50 $\pm$ 4.28 <sup>c</sup>  | 74.17 $\pm$ 9.39 <sup>c</sup>   |
| 米诺环素组  | 6          | 76.00 $\pm$ 5.18 <sup>c</sup>        | 65.67 $\pm$ 2.30 <sup>c</sup>   | 45.33 $\pm$ 6.55 <sup>c</sup>   | 72.50 $\pm$ 4.29 <sup>c</sup>    | 93.00 $\pm$ 6.20 <sup>c</sup>  | 71.17 $\pm$ 7.16 <sup>c</sup>   |
| 补阳还五汤组 | 6          | 79.00 $\pm$ 4.92 <sup>c</sup>        | 64.00 $\pm$ 5.14 <sup>c</sup>   | 18.67 $\pm$ 2.14 <sup>c</sup>   | 55.00 $\pm$ 3.40 <sup>ce</sup>   | 93.50 $\pm$ 6.15 <sup>cd</sup> | 88.83 $\pm$ 4.95 <sup>cde</sup> |

注:与正常对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与假手术组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与 PDTC 组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ;与米诺环素组比较,<sup>e</sup> $P < 0.05$



①:正常对照组; ②:假手术组; ③:模型组; ④:PDTC 组; ⑤:米诺环素组; ⑥:补阳还五汤组

图 1 各组 MCAO 大鼠 14 d 脑组织 NF- $\kappa$ Bp65 免疫组化染色结果 (免疫组化 高倍放大)



①:正常对照组; ②:假手术组; ③:模型组; ④:PDTC 组; ⑤:米诺环素组; ⑥:补阳还五汤组

图 2 各组 MCAO 大鼠 14 d 脑组织 I- $\kappa$ B 免疫组化染色结果 (免疫组化 高倍放大)

的研究价值。

本实验利用米诺环素作为抗炎对照药物,是基于米诺环素抗感染作用明显<sup>[8]</sup>,米诺环素是一个半合成的四环素类似物,具有高亲脂性和组织渗透性,能够通过血脑屏障。大量研究证实,米诺环素通过调节免疫细胞的功能,以及细胞因子、趋化因子类等炎症因子及一氧化氮(NO)的释放发挥其抗炎作用,从而抑制非病原微生物性炎症损伤,在脑缺血模型实验研究中显示出有较好的疗效,其中对炎症反应的作用明确<sup>[9-10]</sup>。

补阳还五汤是中医学治疗气虚血瘀型中风的传统名方,研究人员通过对补阳还五汤进行加减与搭配等方式应用于中风的治疗,皆表现出显著的临床疗效<sup>[11-12]</sup>。我们的临床研究显示,其治疗脑梗死患者神经功能损伤的临床效果明显<sup>[13]</sup>。实验研究也显示,补阳还五汤可促进脑缺血损伤后神经功能恢复和组织修复,具有脑保护作用,并能通过促进缺血脑组织神经干细胞的增殖及脑缺血后移植神经干细胞的存活,提高新生神经元数量,加快神经功能的恢复,对缺血性脑损伤的康复意义重大<sup>[14-17]</sup>。近年来补阳还五汤在脑缺血后炎症反应中的抗炎作用已引起了人们的关注。本课题组期的研究也显示,补阳还五汤可能通过下调缺血脑组织白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )的表达来影响炎症因子的释放,从而起到改善脑缺血后损伤的作用,还发现其可能是通过调节缺血后脑组织炎症启动因子 Toll 样受体 4(TLR<sub>4</sub>)的表达,从而治疗缺血损伤<sup>[18-19]</sup>。进一步的探索有助于补阳还五汤疗效挖掘及脑缺血疾病治疗机制的深化。

本研究结果显示,PDTC 组、米诺环素组、补阳还五汤组在用药后各时间点 NF- $\kappa$ Bp65 阳性细胞数均较模型组明显减少,而其组间差异无统计学意义。而在相应时间点,补阳还五汤组、米诺环素组、PDTC 组 I- $\kappa$ B 阳性表达细胞数较模型组明显增加,给药后 7 d,补阳还五汤组 I- $\kappa$ B 阳性表达细胞数低于米诺环素组,14 d 接近米诺环素组,21 d 时已明显高于米诺环素组。以上结果说明,补阳还五汤与米诺环素、PDTC 一样可通过调控缺血脑组织 NF- $\kappa$ Bp65 和 I- $\kappa$ B 表达,从而抑制炎症反应,且后期补阳还五汤表现出一定的优势。提示补阳还五汤可能是通过调节缺血后脑组织 I- $\kappa$ B 的表达调控 NF- $\kappa$ B 炎症信

号通路来抑制炎症损伤,从而达到对脑缺血损伤的保护作用,在慢性期、恢复期的效果更佳。

## 参考文献

- [1] Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke[J]. J Neuroimmunol, 2007, 184 (1-2): 53-68.
- [2] Antony P, Petro JB, Carlesso G, et al. B cell receptor directs the activation of NFAT and NF- $\kappa$ B via distinct molecular mechanisms[J]. Exp Cell Res, 2003, 291 (1): 11-24.
- [3] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20 (1): 84-91.
- [4] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination[J]. Stroke, 1986, 17 (3): 472-476.
- [5] 张怡村,徐善水. NF- $\kappa$ B 在脑缺血缺氧再灌注损伤中的双重作用[J]. 中华神经医学杂志, 2008, 7 (6): 638-641.
- [6] Zhang HL, Gu ZL, Savitz SI, et al. Neuroprotective effects of prostaglandin A<sub>1</sub> in rat models of permanent focal cerebral ischemia are associated with nuclear factor- $\kappa$ B inhibition and peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  up-regulation[J]. J Neurosci Res, 2008, 86 (5): 1132-1141.
- [7] Webster CM, Kelly S, Koike MA, et al. Inflammation and NF- $\kappa$ B activation is decreased by hypothermia following global cerebral ischemia[J]. Neurobiol Dis, 2009, 33 (2): 301-312.
- [8] Luccarini I, Ballerini C, Biagioli T, et al. Combined treatment with atorvastatin and minocycline suppresses severity of EAE[J]. Exp Neurol, 2008, 211 (1): 214-226.
- [9] 熊建忠,易飞,陆兵勋. 米诺环素对脑缺血再灌注损伤后炎症反应的影响[J]. 广东医学, 2011, 32 (11): 1399-1401.
- [10] 刘义锋,白宏英,姜季宇,等. 米诺环素对脑缺血再灌注大鼠海马 CA1 区 I $\kappa$ B- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65 表达的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14 (5): 29-31.
- [11] 郭志平,王玉玲,刘秀金. 补阳还五汤加减治疗脑梗死后遗症的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (6): 380.
- [12] 高晓论,张凤强. 补阳还五汤加银杏达莫注射液治疗急性脑梗死 60 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (1): 29.
- [13] 蔡光先,刘柏炎. 超微补阳还五汤对脑梗死恢复期患者神经功能/生活质量及血清血管内皮生长因子的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22 (10): 591-594.
- [14] 周赛男,蔺晓源,易健,等. 补阳还五汤对脑缺血大鼠神经功能及细胞形态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 (2): 251-254.
- [15] 蔡光先,刘柏炎. 补阳还五汤对体外低糖低氧损伤海马神经干细胞增殖的影响[J]. 湖南中医学院学报, 2005, 25 (2): 1-3.
- [16] 刘柏炎,蔡光先,陈雪梅,等. 补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠神经元再生的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6 (8): 762-765.
- [17] 刘柏炎,赖鼎元,谢一勇,等. 补阳还五汤对脑缺血大鼠经侧脑室移植神经干细胞存活和分化的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (1): 22-25.
- [18] 易健,黄昕,俞悦,等. 补阳还五汤对大鼠脑缺血后白细胞介素-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  表达的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22 (10): 599-601.
- [19] 周赛男,蔺晓源,郭乐,等. 补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠 TLR4 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24 (1): 18-21.

(收稿日期: 2013-12-11)

(本文编辑:李银平)