

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.02.015

消栓肠溶胶囊联合阿加曲班对急性脑梗死患者血液流变学和神经损伤指标的影响*

卓益民¹ 王 唯² 慕永勇¹ 田露露¹ 徐佳丽¹ 敬 梅^{1Δ}

(1 中国人民解放军海军特色医学中心急诊科 上海 200050; 2 中国人民解放军海军特色医学中心神经内科 上海 200050)

摘要 目的:探讨消栓肠溶胶囊联合阿加曲班对急性脑梗死(ACI)患者血液流变学和神经损伤指标的影响。**方法:**选择 2016 年 1 月~2019 年 12 月期间我院接收的 ACI 患者 150 例。按随机数表法分为对照组(常规药物及阿加曲班治疗, 75 例)及观察组(常规药物、阿加曲班及消栓肠溶胶囊治疗, 75 例)。比较两组临床疗效, Barthel 指数、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, 治疗前后血液流变学及神经损伤指标变化情况, 药物不良反应发生情况。**结果:**观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。与对照组比较, 治疗后观察组 Barthel 指数更高, 而 NIHSS 评分更低(均 $P<0.05$)。治疗后观察组纤维蛋白原、全血高/低切黏度、血浆黏度均低于对照组(均 $P<0.05$)。治疗后观察组血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)及 S100B 蛋白水平均低于对照组(均 $P<0.05$)。两组不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**消栓肠溶胶囊联合阿加曲班治疗 ACI 的疗效较好, 可显著改善患者血液流变学以及神经损伤指标水平。

关键词:急性脑梗死; 消栓肠溶胶囊; 阿加曲班; 血液流变学; 神经损伤

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)02-278-04

Effects of Xiaoshuan Changrong Capsule Combined with Argatroban on Hemorheology and Nerve Injury Indexes in Patients with Acute Cerebral Infarction*

ZHUO Yi-min¹, WANG Wei², MU Yong-yong¹, TIAN Lu-lu¹, XU Jia-li¹, JING Mei^{1Δ}

(1 Department of Emergency, PLA Navy Characteristic Medical Center, Shanghai, 200050, China;

2 Department of Internal Medicine-Neurology, PLA Navy Characteristic Medical Center, Shanghai, 200050, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Xiaoshuan Changrong capsule combined with argatroban on hemorheology and nerve injury in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** 150 patients with ACI who were received in our hospital from January 2016 to December 2019 were selected, and they were randomly divided into control group (treated with conventional drugs and argatroban, 75 cases) and observation group (treated with conventional drugs, argatroban and Xiaoshuan Changrong capsule, 75 cases) by random number table method. The clinical efficacy, Barthel index, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, hemorheology and nerve injury indexes before and after treatment, and the occurrence of adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, Barthel index in the observation group after treatment was higher, and NIHSS score was lower (all $P<0.05$). After treatment, fibrinogen, whole blood high / low shear viscosity and plasma viscosity in the observation group were lower than those in the control group (all $P<0.05$). After treatment, the levels of serum neuron specific enolase (NSE), glial fibrillary acidic protein (GFAP) and S100B protein in the observation group were lower than those in the control group (all $P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Xiaoshuan Changrong capsule combined with argatroban is effective in the treatment of ACI, and which can significantly improve the level of hemorheology and nerve injury indexes.

Key words: Acute cerebral infarction; Xiaoshuan Changrong capsule; Argatroban; Hemorheology; Nerve injury

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)02-278-04

前言

急性脑梗死(ACI)具有致残率高、病死率高以及复发率高等特点,属于全球重要的致死性疾病之一,且随着人们生活方

式的日益改变,该病发病率正呈逐年攀升趋势^[1]。ACI的发病机制较为复杂,发病根本原因为脑血流灌注障碍,同时其病变过程中还涉及血管内膜损伤、血小板聚集以及血流动力学异常等^[2]。目前,临床上针对 ACI 的治疗以扩张血管、抗凝、降血压以及营

* 基金项目:上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目(2016ZB0206)

作者简介:卓益民(1988-),男,本科,住院医师,研究方向:急诊医学, E-mail: zym564360835@163.com

Δ 通讯作者:敬梅(1979-),女,本科,主任医师,研究方向:急诊医学, E-mail: 13621995080@163.com

(收稿日期:2021-06-07 接受日期:2021-06-30)

养神经等为主,然而西药治疗机制相对单一,整体疗效欠佳,患者治疗后的致残率以及复发率仍均居高不下^[1]。消栓肠溶胶囊作为基于补阳还五汤研制而来的新型中成药,主要由桃仁、黄芪、赤芍、当归、地龙、川芎、红花等成分组成,具有活血、补气、通络之效,应用于 ACI 中可获得一定的治疗效果^[2]。鉴于此,本文通过研究消栓肠溶胶囊联合阿加曲班对 ACI 患者血液流变学和神经损伤指标的影响,旨在为治疗 ACI 的临床用药提供参考,现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将我院从 2016 年 1 月~2019 年 12 月收治的 150 例 ACI 患者纳入研究。将其以随机数字表法分作观察组 75 例及对照组 75 例。其中观察组男性 45 例,女性 30 例;年龄 34~74 岁,平均(56.23±4.81)岁;发病至入院时间 1~8 h,平均(3.19±0.33)h。对照组男性 44 例,女性 31 例;年龄 32~75 岁,平均(56.31±4.82)岁;发病至入院时间 1~7 h,平均(3.20±0.32)h。两组上述资料无明显差异($P>0.05$)。我院医学伦理委员会已批准本研究。

1.2 入组标准

(1) 所有患者均满足《中国各类主要脑血管病诊断要点 2019》^[3]的标准;(2)患者家属均知情同意研究;(3)均为首次发病。

1.3 排除标准

(1)心、肝、肾等脏器发生严重病变者;(2)对本研究相关药物过敏者;(3)妊娠期、哺乳期妇女;(4)合并有恶性肿瘤者;(5)有凝血功能障碍、出血倾向者;(6)伴有消化性溃疡者。

1.4 研究方法

对照组予以常规治疗联合阿加曲班治疗,具体为服用阿托伐他汀钙片[国药准字为 H19990258,北京嘉林药业股份有限公司,规格:10 mg(以 $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ 计)]20 mg/次,1 次/d;阿司匹林肠溶片(福州海王福药制药有限公司,国药准字 H35020299,规格:25 mg)100 mg/次,1 次/d。同时,予以阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字 H20050918,规格:20 mL:10 mg),借助输液泵泵注,第 1、2 d 阿加曲班 60 mg 溶于 500 mL 生理盐水中,泵注时间以 24 h 为宜,1 次/d。第 3~7 d,取阿加曲班 10 mg 溶于 100 mL 生理盐水中,泵注时间以 3 h 为宜,2 次/d。第 8~10 d,取阿加曲班 10 mg 溶于 100 mL

生理盐水中,泵注时间以 3 h 为宜,1 次/d,给药 10 d。观察组则于对照组的基础上增用消栓肠溶胶囊(三门峡赛诺维制药有限公司,国药准字 Z20000025,规格:每粒装 0.2 克)治疗,给药方式为口服,饭前半小时服用,口服剂量 0.4 g/次,3 次/d,以 1 个月为 1 个疗程,共治疗 1 个疗程。

1.5 疗效判定标准

临床疗效的评价主要是参考《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[4]。总有效率=显效率+好转率,显效:病残程度为 0 级,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分减少 91%~100%。好转:病残程度为 1~3 级,NIHSS 评分减少 46%~90%,或 NIHSS 评分减少 18%~45%。无效:NIHSS 的评分未减少,亦或是增加 17%及以上。NIHSS 评分减少率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。

1.6 观察指标

对比两组临床疗效、NIHSS 评分、Barthel 指数,治疗前后血液流变学及神经损伤指标变化情况,药物不良反应发生情况。(1)Barthel 指数主要内容包括吃饭,排便,上下楼梯等项目,总分 100 分,评分越高表明患者的生活能力越佳^[5]。NIHSS 评分总分 0~42 分,得分越高提示神经功能越差^[6]。(2)血液流变学及神经损伤指标检测:分别于治疗前以及治疗后采集所有患者静脉血 5 mL,分装于两支试管内,每支试管 2.5 mL。其中一支试管内静脉血以 10 cm 为离心半径,实施时长为 10 min 的 3500 r/min 离心处理,获取血清保存至冰箱(-80℃)中备用待测;另一支血样加入抗凝剂,保存至相同冰箱中备用待测。其中血液流变学指标包括全血高切黏度、全血低切黏度、纤维蛋白原、血浆黏度,借助 FASCO-3010B 血液流变仪(广州新康医学科技有限公司)完成检测,严格按仪器说明书完成有关操作。神经损伤指标包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)、神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)及 S100B 蛋白,检测方式为化学发光免疫法,试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。(3)记录患者药物不良反应发生情况,包括呼吸困难、低血压、腹泻。

1.7 统计学处理

选择 SPSS 22.0 软件处理数据,Barthel 指数、NIHSS 评分等符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。临床疗效等计数资料用例(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准是 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效分析

观察组总有效率较对照组更高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 临床疗效分析(例,%)

Table 1 Clinical efficacy analysis[n(%)]

Groups	Remarkable effect	Improve	Invalid	Total effective rate
Observation group(n=75)	14(18.67)	50(66.67)	11(14.67)	64(85.33)
Control group(n=75)	6(8.00)	44(58.67)	25(33.33)	50(66.67)
χ^2				7.164
P				0.007

2.2 Barthel 指数及 NIHSS 评分分析

与治疗前相比,治疗后两组 Barthel 指数升高,而 NIHSS

评分下降(均 $P<0.05$)。与对照组比较,治疗后观察组 Barthel 指数更高,而 NIHSS 评分更低(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 Barthel 指数及 NIHSS 评分分析(分, $\bar{x} \pm s$)
Table 2 Barthel index and NIHSS score analysis (scores, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Barthel index		NIHSS score	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	75	58.43± 9.20	72.55± 12.26 ^a	13.52± 1.32	7.61± 2.26 ^a
Control group	75	58.66± 9.12	64.43± 10.26 ^a	13.48± 1.33	11.23± 3.14 ^a
t	-	-0.154	4.399	0.185	-8.103
P	-	0.878	0.000	0.854	0.000

Note: ^a compared with before treatment, difference was statistically significant.

2.3 两组血液流变学指标评价 $P<0.05$); 治疗后观察组纤维蛋白原、全血高 / 低切黏度、血浆与
与治疗前比较, 治疗后两组血液流变学指标均降低 (均 黏度水平均低于对照组(均 $P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血液流变学指标评价($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Evaluation of hemorheology indexes of the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Whole blood high shear viscosity(mPa·s)		Whole blood low shear viscosity(mPa·s)		Fibrinogen(g/L)		Plasma viscosity(mPa·s)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	75	5.31± 1.04	2.52± 0.71 ^a	10.23± 2.41	5.31± 1.46 ^a	5.33± 0.80	2.74± 0.60 ^a	1.88± 0.30	1.35± 0.22 ^a
Control group	75	5.45± 1.03	4.23± 0.74 ^a	10.26± 2.36	7.60± 1.77 ^a	5.50± 0.78	4.23± 0.66 ^a	1.91± 0.33	1.67± 0.29 ^a
t	-	-0.828	-14.440	-0.077	-8.643	-1.318	-14.467	-0.583	-7.613
P	-	0.409	0.000	0.939	0.000	0.190	0.000	0.561	0.000

Note: ^a compared with before treatment, difference was statistically significant.

2.4 两组神经损伤指标评价 $P<0.05$); 治疗后观察组血清 NSE、GFAP 及 S100B 蛋白水平均低
与治疗前比较, 治疗后两组神经损伤指标均降低 (均 $P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组神经损伤指标评价($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Evaluation of nerve injury indexes in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	NSE(ng/mL)		GFAP(μ g/L)		S100B protein(μ g/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	75	32.26± 3.35	18.36± 2.32 ^a	40.15± 4.26	26.35± 3.29 ^a	2.76± 0.31	1.53± 0.18 ^a
Control group	75	32.34± 3.22	25.44± 2.81 ^a	40.23± 4.31	33.45± 3.38 ^a	2.76± 0.32	2.13± 0.24 ^a
t	-	-0.149	-16.826	-0.114	-13.036	0.000	-17.321
P	-	0.8682	0.000	0.909	0.000	1.000	0.000

Note: ^a compared with before treatment, difference was statistically significant.

2.5 两组不良反应评价

观察组治疗过程中仅出现 2 例低血压、1 例腹泻, 不良反应发生率 4.00%(3/75); 对照组则出现 3 例低血压、1 例呼吸困难以及 2 例腹泻, 不良反应发生率 8.00%(6/75); 以上不良反应均经积极干预后好转。两组不良反应发生率无统计学差异 ($\chi^2=1.064, P=0.302$)。

3 讨论

随着近年来人口老龄化程度的日益加剧, ACI 等脑血管疾病的发病率正呈逐年攀升趋势, 且有年轻化趋势, 现已成为导致全球范围内人口死亡的重要原因之一^[9,10]。目前认为, 导致

ACI 的诱因较多, 如血管内皮因素及脂代谢紊乱等, 临床治疗则通常首选西医疗法, 虽然可获得较好的治疗效果, 但由于治疗方案综合性欠佳, 患者的综合预后仍有一定的提升空间^[11-13]。消栓肠溶胶囊为一种药效较好的中成药, 能够发挥比较明显的补气、活血、通络作用^[14-16], 其与西药联合应用对 ACI 患者的病情症状改善效果如何值得深入探索。

本研究结果发现, 观察组总有效率高于对照组, 且治疗后观察组 Barthel 指数高于对照组, 而 NIHSS 评分低于对照组。这提示了消栓肠溶胶囊联合阿加曲班治疗 ACI 的疗效较好。考虑原因, 主要是由于消栓肠溶胶囊中的川芎、红花以及赤芍等药物具有改善微循环、促进脑组织血流恢复的作用, 同时可

改善红细胞变形能力以及携氧能力;而地龙可抑制血小板聚集以及炎症渗出;黄芪具有增强机体抗应激能力以及免疫力的作用^[17]。此外,治疗后观察组纤维蛋白原、全血高/低切黏度、血浆黏度改善更为显著。究其原因,现代药理学研究发现^[18]:黄芪可发挥扩张血管以及降低血液黏稠度的作用,从而有利于组织血供的改善,降低心血管病变发生风险;当归则可发挥抗血小板聚集以及抗凝血等作用;赤芍有效成分之一的赤芍总苷具有抗凝、抗血栓形成等作用;川芎嗪亦可发挥抗血小板聚集以及抗血栓形成作用;桃仁则有抗凝血、抗血栓以及改善血流动力学作用;红花具备明显的抗凝血以及抗血栓作用,有利于改善脑组织微循环障碍;地龙所含有的纤溶酶以及蚓激酶具有抗凝血、抗血栓以及溶栓等作用;以上药物有效成分共同促进患者血液流变学改善。另外,治疗后观察组血清NSE、GFAP及S100B蛋白水平均低于对照组。NSE主要存在于神经内分泌细胞、中枢神经系统神经元内,是反映神经元损伤的生化标志物^[19-21];GFAP是仅存在于星形胶质细胞中的单体中间丝蛋白,可用于反映脑内中枢神经细胞损伤程度^[22-24];S100B蛋白是一类分子量相对较小的钙结合蛋白,主要存在于中枢神经的少突胶质细胞、星形胶质细胞内,当脑损伤后,细胞膜的完整性被破坏,导致S100B蛋白释放入血^[25-27];因此,上述三项血清学指标水平可在一定程度上反映机体的神经损伤状况,即随着上述指标水平的升高,个体神经损伤程度越明显。本研究结果提示观察组治疗方案较单用阿加曲班更有利于ACI患者神经损伤的恢复。分析原因可能是赤芍所含有的芍药苷可通过活化腺苷A1受体等途径,抵抗细胞凋亡、改善细胞钙超载损伤,继而发挥保护神经细胞的功效^[28,29],且川芎中的有效成分川芎嗪则可通过血脑屏障发挥保护缺血-再灌注损伤作用^[30]。另外,对比两组不良反应发生情况无统计学差异,提示消栓肠溶胶囊联合阿加曲班治疗ACI安全性较好。

综上所述,在阿加曲班治疗的基础上增用消栓肠溶胶囊治疗ACI可获得较好的疗效,同时可促进患者血液流变学以及神经损伤指标水平的改善,具有一定的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] 梁菊萍, 杨畅, 董继存. 急性脑梗死患者流行病学调查及危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(12): 2484-2487
- [2] Zhao X, Zhao M, Pang B, et al. Diagnostic value of combined serological markers in the detection of acute cerebral infarction[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(36): e27146
- [3] Wang A, Zhang Y. Therapeutic effects of alteplase intravenous thrombolysis on different types of acute cerebral infarction: a controlled randomized analysis[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(8): 9129-9135
- [4] 曹喜贵, 何赵娜. 消栓肠溶胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 740-744
- [5] 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. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9): 710-715
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 391-392
- [7] Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Disability evaluation: Barthel's index [J]. Rev Esp Salud Publica, 1997, 71(2): 127-137
- [8] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

[J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61

- [9] An X, Zeng L, Shen L, et al. Influences of a hierarchical nursing model on rescue outcomes and nursing quality of patients with acute cerebral infarction[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6498-6506
- [10] Wang Y, Xing J, Li Y, et al. Effect and safety of acupuncture on cerebrovascular reserve in patients with acute cerebral infarction: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(28): e26636
- [11] 鹿旭阳, 郝晓静, 郭宏盛, 等. 丁苯酞联合低剂量阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及对患者神经内分泌因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(3): 562-566
- [12] Sun F, Liu H, Fu HX, et al. Comparative study of intravenous thrombolysis with rt-PA and urokinase for patients with acute cerebral infarction[J]. J Int Med Res, 2020, 48(5): 300060519895352
- [13] Bian F, Kang S, Cui H, et al. The clinical efficacy of compound Danshen injection on acute cerebral infarction and on the changes in the CRP, D-dimer, and IL-6 levels [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7): 8126-8133
- [14] 田蕾, 王恒敏. 消栓肠溶胶囊联合依达拉奉对缺血性脑卒中血流变和神经功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 255-258
- [15] 吴波. 消栓肠溶胶囊加茴拉西坦治疗对脑梗死康复期患者脑血流灌注、神经功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(24): 3456-3458, 3462
- [16] 王著敏, 王峰, 孙学平, 等. 消栓肠溶胶囊对缺血性中风气虚血瘀型患者血液流变学及凝血功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17): 190-194
- [17] 沈福玉, 黎宏斐. 消栓肠溶胶囊对缺血性脑卒中恢复期患者神经损伤、脑血流灌注及血清CRP和Hcy水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(4): 407-410
- [18] 周志梅, 买雷, 李艳红. 消栓肠溶胶囊治疗脑梗死疗效及对患者NIHSS评分的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(6): 696-699
- [19] Onatsu J, Vanninen R, Jäkälä P, et al. Tau, S100B and NSE as Blood Biomarkers in Acute Cerebrovascular Events[J]. In Vivo, 2020, 34(5): 2577-2586
- [20] Arca G, Armaez J, Agut T, et al. Neuron-specific enolase is correlated with lesion topology, relative infarct volume and outcome of symptomatic NAIS [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2020, 105(2): 132-137
- [21] Wang Y, Xu S, Pan S, et al. Association of serum neuron-specific enolase and bilirubin levels with cerebral dysfunction and prognosis in large-artery atherosclerotic strokes [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(12): 9685-9693
- [22] Tyszkiewicz C, Pardo ID, Ritenour HN, et al. Increases in GFAP immunoreactive astrocytes in the cerebellar molecular layer of young adult CBA/J mice[J]. Lab Anim Res, 2021, 37(1): 24
- [23] Vergine M, Vedovelli L, Simonato M, et al. Perioperative Glial Fibrillary Acidic Protein Is Associated with Long-Term Neurodevelopment Outcome of Infants with Congenital Heart Disease [J]. Children (Basel), 2021, 8(8): 655
- [24] Li J, Wang C, Cao Y, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy mimicking acute disseminated encephalomyelitis: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(25): e26448

(下转第 243 页)

- [6] Shinozaki Y, Koizumi S. Potential roles of astrocytes and Muller cells in the pathogenesis of glaucoma [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 145(3): 262-267
- [7] 孙河,樊晓瑞,董霏雪,等. 原发性青光眼与中医肝郁体质关系的研究[J]. *中国中医眼科杂志*, 2019, 29(1): 42-46
- [8] 马歆瑜. 通窍明目IV号对肝气郁结型闭角型青光眼RNFLT的影响[D]. 黑龙江中医药大学, 2016
- [9] 邵霖霖. 通窍明目IV号联合苦碟子离子导入对青光眼视神经保护作用的临床研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2017
- [10] 王山山,董霏雪,孙河,等. 孙河从肝郁论治视神经萎缩经验[J]. *中国中医眼科杂志*, 2018, 28(04): 239-241
- [11] 张国坛. 疏肝通窍法对原发性闭角型青光眼的视功能与肝郁体质改善的相关性研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2019
- [12] 刘叶. 通窍明目IV号对肝郁型原发性青光眼视神经保护的疗效观察[D]. 黑龙江中医药大学, 2020
- [13] 付晋,吕婧,孙河,等. 孙河应用疏肝通窍法治疗青光眼视神经萎缩经验总结[J]. *中国中医眼科杂志*, 2021, 31(01): 30-33
- [14] 樊晓瑞,孙河,庞国龙. 疏肝通窍法对青光眼视神经损害大鼠视网膜神经节细胞凋亡及视网膜、视神经超微结构的影响[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2018, 20(08): 461-468
- [15] 蔡萧君. 基于疏肝通窍法对实验性青光眼基质金属蛋白酶及水通道蛋白表达的影响[D]. 黑龙江中医药大学, 2017
- [16] 孙河,庞国龙,尹丽颖. 复方卡波姆前房注射构建大鼠慢性高眼压模型的实验研究[J]. *中国中医眼科杂志*, 2014, 24(03): 157-162
- [17] Ueno S, Yoneshige A, Koriyama Y, et al. Early Gene Expression Profile in Retinal Ganglion Cell Layer After Optic Nerve Crush in Mice [J]. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2018, 59 (1): 370-380
- [18] Maes M E, Schlamp C L, Nickells R W. BAX to basics: How the BCL2 gene family controls the death of retinal ganglion cells [J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2017, 57: 1-25
- [19] 冯健愉,朱玉山,陈俭,等. Bcl-2 家族蛋白的生理功能及结构基础[J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(08): 1477-1489
- [20] Ye D, Shi Y, Xu Y, et al. PACAP Attenuates Optic Nerve Crush-Induced Retinal Ganglion Cell Apoptosis Via Activation of the CREB-Bcl-2 Pathway [J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2019, 68(3): 475-484
- [21] 王雪维,李燕. Bcl-2、Bax 在青光眼神经节细胞凋亡中的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(22): 4077-4079
- [22] Takahashi A, Masuda A, Sun M, et al. Oxidative stress-induced apoptosis is associated with alterations in mitochondrial caspase activity and Bcl-2-dependent alterations in mitochondrial pH (pHm)[J]. *Brain Research Bulletin*, 2004, 62(6): 497-504
- [23] Cao R, Li K, Xing W, et al. Disabled-1 is down-regulated in clinical breast cancer and regulates cell apoptosis through NF- κ B/Bcl-2/caspase-9 [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(2): 1622-1627
- [24] 崔艳慧,丁伟,尚蕾,等. 青光眼视网膜神经节细胞凋亡机制研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(29): 5754-5757
- [25] Vuong L, Conley S M, Al-Ubaidi M R. Expression and role of p53 in the retina [J]. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2012, 53 (3): 1362-1371
- [26] Lin C, Wu F, Zheng T, et al. Kaempferol attenuates retinal ganglion cell death by suppressing NLRP1/NLRP3 inflammasomes and caspase-8 via JNK and NF- κ B pathways in acute glaucoma [J]. *Eye*, 2019, 33(5): 777-784
- [27] 杨涛,费振海,钟兴明. Caspase 家族与细胞凋亡的研究进展[J]. *浙江医学*, 2018, 40(18): 2083-2091
- [28] 李银鑫,蒋鹏飞,曾志成,等. 青光安 II 号方有效组分对青光眼模型 DBA/2J 小鼠视网膜中 RhoA、ROCK 及 Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(6): 673-678
- [29] 杜红彦,王蓉,李建良,等. 川芎嗪注射液对高眼压大鼠视网膜神经节细胞凋亡的作用机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37 (04): 389-392

(上接第 281 页)

- [25] 曲明卫,王立敏,朱兰,等. 血清 NSE、MMP-10、s100 β 与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系研究 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(7): 408-409
- [26] Zhou S, Zhu W, Zhang Y, et al. S100B promotes microglia M1 polarization and migration to aggravate cerebral ischemia[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(11-12): 937-949
- [27] Garzelli L, Jacquens A, Amouyal C, et al. Secondary S100B Protein Increase Following Brain Arteriovenous Malformation Rupture is Associated with Cerebral Infarction[J]. *Molecules*, 2020, 25(21): 5177
- [28] 张石凯,曹永兵. 赤芍的药理作用研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2021, 39(2): 97-101
- [29] 苑婕,贺虹,张维金. 基于随机森林算法的赤芍成分-靶点-心脑血管疾病网络药理作用研究 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(11): 1391-1396
- [30] 刘钊,钟菊迎,高尔宁,等. 栀子苷、川芎嗪和葛根素配伍对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2020, 42(7): 1754-1759