● 文献综述 ●

引用:胡靖,彭娟娟,王益俊,华帅,叶磊,张君,苏化.针刺对脑出血后血-脑屏障保护作用及其机制的研究进展[J].湖南中医杂志,2023,39(7):196-199,212.

针刺对脑出血后血-脑屏障保护作用及其机制的研究进展

胡靖¹,彭娟娟²,王益俊¹,华帅¹,叶磊¹,张君¹,苏化¹

(1. 南京市江宁中医院,江苏 南京,210023;

2. 南京中医药大学,江苏 南京,210023)

[关键词] 脑出血;针刺疗法;血-脑屏障;作用机制;综述;学术性

[中图分类号] R246.1 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.07.044

脑出血具有高死亡率、高致残率的特点^[1-2],仅有少部分患者存活后可以达到生活自理。脑出血后除了血肿的直接占位损伤外,一些继发性损伤也不可忽视,包括炎症介质(如细胞因子和趋化因子)、凝血酶、血红蛋白分解产物、氧化应激、补体和基质金属蛋白酶对血肿周围脑组织的影响等,可加重脑水肿,导致神经细胞的损害,同时也是脑出血后血-脑屏障损害的因素。脑出血后血-脑屏障通透性增加,大分子物质渗漏至脑间质,白细胞流入,潜在的神经活性物质进入血肿周围,导致脑水肿进一步加重,严重者可形成脑疝,危及生命。因此脑出血后血-脑屏障的保护对于减少脑出血后脑水肿、神经细胞凋亡有现实意义。针灸具有简、便、灵、验的特点,治疗脑出血取得了较好的临床疗效,本研究对针刺治疗脑出血后血-脑屏障的保护作用及机制进行综述如下。

1 脑出血后血-脑屏障的变化

血-脑屏障是由颅内毛细血管内皮细胞、细胞间紧密连接、血管内皮下基膜、周细胞和星形胶质细胞共同组成的神经胶质膜。它限制了大分子物质渗入脑组织中,保护大脑免受血浆成分变化的影响^[3]。血-脑屏障还拥有许多运输系统,将营养物质从血液输送到大脑,或将可能有害的化合物从大

脑输送到血液。血-脑屏障不是静止的,神经血管单位的细胞,尤其是星形胶质细胞,似乎在诱导和调节血-脑屏障功能中起主要作用^[4]。血-脑屏障的正常功能对大脑的内环境稳定和正常功能至关重要。

脑出血后会导致血-脑屏障的破坏。有研究者在大鼠颅内注射自体血制备脑出血大鼠模型,结果发现,在 4h 内未出现血-脑屏障的破坏,但在 12~48h 内出现血-脑屏障的进行性结构损坏^[5]。同样,有研究者在猪的大脑中注射血液,观察到 1~8h 内未出现血-脑屏障的破坏^[6],但在 24h 出现血-脑屏障的损伤^[7]。在利用胶原酶诱导的大鼠脑出血模型实验中,30 min 内血-脑屏障通透性显著增加,后在 5h 至 7 d 保持较为低程度的高通透性,到第 14 天后血-脑屏障功能恢复正常^[8]。其内在的机制可能是血液在血管溢出后,血肿产物对血-脑屏障造成破坏,通过蛋白酶激活受体(PARs)介导和磷酸化 Src 激酶破坏血-脑屏障,另外凝血酶也会激活白细胞和小胶质细胞产生炎症反应而诱发血-脑屏障的损伤^[9-13]。血红蛋白裂解产物,如铁离子也参与血-脑屏障损伤的过程^[14]。但这仅仅是在动物实验中得到的结论,动物模型中目前也无法实现自发性脑出血,所以研究的病理生理学相关性尚存在

基金项目:江苏省南京市江宁区科技惠民计划项目(20212021NJNQKJHMHXM0119)

第一作者:胡靖,男,主治医师,研究方向:脑血管病的中西医结合治疗

通信作者:彭娟娟,女,医师,研究方向:神经系统疾病的康复治疗,E-mail:pjuan0508@163.com

争议。

有证据表明,脑出血后急性期出血已经稳定,但能检测到造影剂渗漏的现象,这也能说明人类脑出血后有血-脑屏障破坏的现象^[15],这可能与动物颅内注射血液模型的原理类似,与动物模型中血-脑屏障破坏生理病理存在共同之处。另外,有学者对血-脑屏障破坏后周围血浆标记物进行研究,尝试从血浆蛋白中分离出标记物,而这种蛋白标记物从受损的血-脑屏障中释放入血液循环系统中,能够反应血-脑屏障破坏的程度。Delgado P 等^[16]研究发现,S100 β 是一种主要的胶质蛋白,在脑出血后出现在血浆中,血浆水平与脑出血量相关,早期病情恶化且预后不良的患者血浆 S100 β 水平也较高。也有研究表明,老年脑出血患者静脉血浆基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及 S100 β 蛋白表达较高,且与脑出血后水肿呈正相关^[17]。

2 针刺对脑出血后血-脑屏障的作用及机制

针刺治疗脑卒中中具有明显疗效,且广泛用于临床,能够促进脑卒中后中枢神经细胞的再生、调控血管内活性介质、调节颅内血流量、调节颅内神经化学物质,促进血-脑屏障稳态的恢复以及海马功能的恢复^[18]。

2.1 降低脑组织中水通道蛋白 4(AQP-4) 蛋白表达

AQP-4 主要功能为介导水分子的跨膜转运,主要存在于星形胶质细胞、脑室系统的室管膜、脑表面的软脑膜、脉络丛、下丘脑的视上核和室旁核,尤其在星形胶质细胞中高表达^[19-20],因此与血-脑屏障的结构和作用密切相关^[21]。孙小茁等^[22]采用醒脑开窍针法干预自体血注射颅内大鼠模型,分别以 5s、60s 为针刺时长,结果显示 2 种针刺时长都能减轻脑出血后脑水肿,降低脑组织中 AQP-4 蛋白表达,60s 的时长为最佳治疗量。说明针刺可以改善脑出血后血-脑屏障的通透性,从而降低脑水肿的作用。

2.2 减少脑出血后的炎症反应

脑出血后即可产生局部脑水肿,但此时血-脑屏障的完整性尚未遭到破坏,血管内皮细胞的紧密性尚完整^[23]。数小时后,凝血酶从血肿周围释放,并介导血液中的白细胞聚集,产生大量的白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-6(IL-6)等细胞因子,破坏血-脑屏障,引起血-脑屏障通透性增加,最终引发细胞毒性损

害^[24-25]。针刺能够改善脑出血后血肿周围的炎症反应,降低其神经细胞凋亡,如抑制 TLR-4 蛋白表达^[26],下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6^[27]的表达,下调白细胞介素-8(IL-8)的表达^[28]。脑出血后引起的炎症反应刺激内皮细胞释放大量基质金属蛋白酶 2(MMP-2)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9),导致紧密连接蛋白(TJ)降解^[29-30],证实血浆 MMP-9 浓度与血-脑屏障破坏成正相关^[31]。针刺能抑制脑出血后 MMP-9 表达,减少炎症反应,改善血-脑屏障^[32-33]。紧密连接蛋白-5(CLDN5)和咬合蛋白(Occludin)是紧密连接蛋白在颅内维持血-脑屏障完整性的重要组成部分。研究发现,CLDN5 基因敲除小鼠血-脑屏障通透性增加,而抑制 CLDN5 的表达可以改善血脑通透性,减轻脑出血后脑水肿事件^[34],针刺可以上调 CLDN5 和 Occludin 表达,从而改善血-脑屏障的通透性,达到改善脑出血后水肿的目的^[35]。

2.3 降低脑出血后核因子- κ B(NF- κ B) 蛋白表达

研究显示,脑出血后,在急性期血肿周围的中性粒细胞/淋巴细胞比值与脑水肿严重程度成正相关^[36]。另外凝血酶与蛋白酶活化因子结合后激活了核因子- κ B^[37]。NF- κ B 所编码的某些蛋白质与血-脑屏障受体结合,引发一系列炎症反应,从而破坏血-脑屏障完整性。此外血管内皮细胞是血-脑屏障的另一个重要组成部分,而 NF- κ B 所编码产生的蛋白酶激活受体 1(PAR-1)与凝血酶结合,导致其 PAR-1 所介导的血管内皮细胞间隙增宽及激动蛋白骨架收缩^[38],从而导致血-脑屏障通透性的增加,大分子物质漏出脑组织间质内,引发脑水肿及神经细胞的损害。针刺能够降低脑出血后 NF- κ B 蛋白表达^[39]。邹伟等^[40]针刺大鼠“百会”透“曲鬓”穴,大鼠脑内 PAR-1、NF- κ Bp65 蛋白表达均显著下调,且两者正相关,其内在的机制可能是针刺抑制脑出血后凝血酶导致的毒性作用,下调了 NF- κ Bp65 的表达,抑制转录因子- κ B 的转录作用,减轻炎症级联反应。表明针刺能够降低脑出血后 NF- κ B 蛋白表达。

2.4 抑制脑出血大鼠神经细胞铁死亡和铁沉积

在凝血酶的作用下,血-脑屏障的破坏,其通透性增加,大分子物质漏出至脑组织间质中,而漏出的大分子物质主要为补体蛋白,该蛋白产生级联反应,其产生的膜攻击复合物(MAC)使得红细胞裂

解产生大量的铁离子和血红素,导致血肿周围聚集大量铁离子。部分铁离子以及各种氧化产物以各种形式被小胶质细胞及神经细胞所摄取及储存,而细胞外间质的大量沉积使得铁离子与转铁蛋白(Tf)形式结合后以铁蛋白的形式储存,导致细胞内铁沉积现象^[41-42]。研究认为铁离子诱发产生活性氧(ROS),并通过MMP-9破坏血-脑屏障完整性,从而导致脑水肿及脑损伤的发生。此外,含铁血红蛋白激活NF- κ B,促进Toll样受体(TLR)聚集,而引发一系列的炎症反应,导致血-脑屏障的破坏^[43]。针刺可以通过抑制脑出血大鼠神经细胞铁死亡,促进神经功能恢复。李明月等^[44]制作脑出血模型,予以针刺,观察第1、3、7天实验动物神经功能、神经元特异性核蛋白(NeuN)表达、脑组织内脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量,结果发现,针刺可减少脑出血神经功能缺损症状,针刺组第1天线粒体肿胀明显,第3天较模型组线粒体形态改变减轻,第7天偶有线粒体肿胀,NeuN阳性细胞数各时间点针刺组亦较模型组增多,MDA含量较同时点模型组比较明显减少。结果表明针刺可以通过抑制脑出血大鼠神经细胞铁死亡,促进神经功能恢复。

3 小结与展望

血脑屏障位于脑毛细血管和小静脉,由脑微血管内皮细胞、紧密连接蛋白及黏附连接、周细胞、星形胶质细胞和基底膜构成,是神经血管单元的功能表现形式,能够严格控制血液中的水分子、离子、蛋白、脂质和细胞等进入脑组织,并及时排出、降解脑组织中的代谢产物或有害物质,维持脑微环境稳态^[45]。其主要通过以下几个方面实现:1)紧密连接蛋白,控制内皮细胞之间的转运途径,避免向旁路转运;2)胞吞转运,阻止以囊泡转运的形式通过血脑屏障;3)细胞膜中含有多糖包被,减少大分子物质通过被动扩散形式透过血脑屏障;4)白细胞黏附分子抑制血液免疫细胞的黏附和转运入脑;5)一些复杂的分子转运系统,如一些转运蛋白、膜受体和外排蛋白等,用于在血液和脑组织之间互相转运物质分子^[46]。通过这些结构,血脑屏障可以严格地控制血液成分进入脑组织,而又能有效给予脑组织营养供应。脑出血后血-脑屏障的损伤,通透性增加,大分子物质进入脑组织中,导致脑水肿的发生,增加神经细胞凋亡。其次脑出血后物

理和化学因素、凝血酶的释放、血红蛋白的裂解、一系列的炎症反应,导致血肿周围神经细胞水肿,也增加了血-脑屏障通透性,血管内毒性大分子物质漏至脑间质内引发脑水肿及神经的凋亡。

针刺对脑出血后血-脑屏障的保护取得了较好疗效,主要体现在调控紧密蛋白、星形胶质细胞、周细胞、血管内皮等方面,也体现了针灸疗法多靶点作用的特点^[47-48]。但其研究多为动物实验,因动物没有自发性脑出血,动物脑出血模型是否与人类自发性脑出血存在差异尚未可知,另外人类基因与动物基因亦有不同,其出血后血-脑屏障也有差异,因此研究成果尚需要医学转化,临床研究仍有巨大空间。其次,研究者针刺辨证取穴方式、针刺时长、针刺手法存在差别,因此针刺疗效也有差异,使得研究的科学性和统一性无法达到一致。在将来的研究中,应注重理论与实践结合,机制研究与临床结合,采用标准化的操作方式研究不同穴位、不同经络、不同针刺手法及针刺时间的差异,临床中需要大样本、多中心的研究,更注重标准化、可重复性的操作方案,能够运用于临床解决实际问题,总结出可以用于改善脑出血后血-脑屏障通透性更有效、更标准、更具有传播性的针刺方案。

参考文献

- [1] URDAY S, KIMBERLY WT, BESLOW LA, et al. Targeting secondary injury in intracerebral haemorrhage-perihaematoma oedema[J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(2): 111-122.
- [2] VAN ASCH CJ, LUITSE MJ, RINKEL GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(2): 167-176.
- [3] HAWKINS BT, DAVIS TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease[J]. Pharmacol Rev, 2005, 57(2): 173-185.
- [4] ABBOTT NJ, RONNBACK L, HANSSON E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier[J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(1): 41-53.
- [5] YANG GY, BETZ AL, CHENEVERT TL, et al. Experimental intracerebral hemorrhage: Relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats[J]. J Neurosurg, 1994, 81(1): 93-102.
- [6] MARCHI N, RASMUSSEN P, KAPURAL M, et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction[J]. Restor Neurol Neurosci, 2003, 21(3-4): 109-121.
- [7] WAGNER KR, XI G, HUA Y, et al. Ultra-early clot aspiration after lysis with tissue plasminogen activator in a porcine model of intracerebral hemorrhage: Edema reduction and blood-brain barrier

- protection[J]. *J Neurosurg*, 1999, 90(3):491-498.
- [8] ROSENBERG GA, ESTRADA E, KELLEY RO, et al. Bacterial collagenase disrupts extracellular matrix and opens blood-brain barrier in rat[J]. *Neurosci Lett*, 1993, 160(1):117-119.
- [9] LIU DZ, ANDER BP, XU H, et al. Blood-brain barrier breakdown and repair by Src after thrombin-induced injury[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(4):526-533.
- [10] XI G, REISER G, KEEP RF. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: Deleterious or protective[J]. *J Neurochem*, 2003, 84(1):3-9.
- [11] YAN J, MANAENKO A, CHEN S, et al. Role of SCH79797 in maintaining vascular integrity in rat model of subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2013, 44(5):1410-1417.
- [12] LIU D Z, ANDER B P, XU H, et al. Blood-brain barrier breakdown and repair by Src after thrombin-induced injury[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(4):526-533.
- [13] MOLLER T, WEINSTEIN J R, HANISCH U K. Activation of microglial cells by thrombin: Past, present, and future[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006, 32(1):69-76.
- [14] YANG S, CHEN Y, DENG X, et al. Hemoglobin-induced nitric oxide synthase overexpression and nitric oxide production contribute to blood-brain barrier disruption in the rat[J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(2):352-363.
- [15] KIDWELL C S, BURGESS R, MENON R, et al. Hyperacute injury marker (HARM) in primary hemorrhage: A distinct form of CNS barrier disruption[J]. *Neurology*, 2011, 77(19):1725-1728.
- [16] DELGADO P, ALVAREZ SJ, SANTAMARINA E, et al. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2006, 37(11):2837-2839.
- [17] 王勇, 刘海军, 徐瑞春, 等. MMP-9、TAT 及 S100 β 蛋白在老年急性脑出血中的表达及对脑水肿的预测价值[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19):4172-4175.
- [18] CHAVEZ LM, HUANG SS, MACDONALD I, et al. Mechanisms of acupuncture therapy in ischemic stroke rehabilitation: A literature review of basic studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11):2270-2283.
- [19] SAADOUN S, PAPADOPOULOS MC, DAVIES DC, et al. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours[J]. *J Neurol neurosurg psychiatry*, 2002, 72(2):262-265.
- [20] VENERO JL, VIZUETE ML, MACHADO A, et al. Aquaporins in the central nervous system[J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 63(3):321-336.
- [21] NICO B, FRIGERI A, NICCHIA GP, et al. Role of aquaporin-4 water channel in the development and integrity of the blood-brain barrier[J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt 7):1297-1307.
- [22] 孙小苗, 杨卓霖, 孟智宏. 不同针刺时长对脑出血大鼠血-脑屏障保护机制的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(11):5123-5126.
- [23] WAGNER KR, XI G, HUA Y, et al. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: Rapid edema development in perihematomal white matter[J]. *Stroke*, 1996, 27(3):490-497.
- [24] MRACSKO E, JAVIDI E, NA SY, et al. Leukocyte invasion of the brain after experimental intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Stroke*, 2014, 45(7):2107-2114.
- [25] ROLLAND WB, LEKIC T, KRAFFT PR, et al. Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage[J]. *Exp Neurol*, 2013, 241:45-55.
- [26] 陈欣欣, 邹伟, 孙晓伟, 等. 针刺“百会”透“曲鬓”穴拮抗急性脑出血大鼠炎症损伤的机制研究[J]. *针刺研究*, 2016, 41(5):410-416.
- [27] ZHANG Y, LI J, MO G, et al. Acupuncture and related therapies for obesity: A Network meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:9569685.
- [28] 刘昊, 张奉, 杜嘉, 等. 针刺对脑出血大鼠 NLRP3 炎性小体的影响[J]. *中国针灸*, 2020, 40(7):757-763.
- [29] MOXON-EMRE L, SCHLICHTER LC. Neutrophil depletion reduces blood-brain barrier breakdown, axon injury, and inflammation after intracerebral hemorrhage[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(3):218-235.
- [30] JIAO H, WANG Z, LIU Y, et al. Specific role of tight junction proteins claudin-5, occludin, and ZO-1 of the blood-brain barrier in a focal cerebral ischemic insult[J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 44(2):130-139.
- [31] 孙姬, 周勤, 黄菲菲, 等. 针刺对脑出血急性期大鼠脑损伤保护作用及机制研究[J]. *云南中医学院学报*, 2017, 40(6):14-17.
- [32] 成越, 倪光夏. MMP-2、MMP-9 与脑缺血以及针刺调节作用的研究进展[J]. *针灸临床杂志*, 2015, 31(6):84-87.
- [33] 张勇, 翟红印, 郭智宽, 等. 针刺预处理对缺氧缺血性脑病模型鼠血-脑屏障的保护作用[J]. *新中医*, 2020, 52(22):113-116.
- [34] JIAO X, HE P, LI Y, et al. The role of circulating tight junction proteins in evaluating blood brain barrier disruption following intracranial hemorrhage[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015:860120.
- [35] DING YX, EERDUNA GW, Duan SJ, et al. Escin ameliorates the impairments of neurological function and blood brain barrier by inhibiting systemic inflammation in intracerebral hemorrhagic mice[J]. *Exp Neurol*, 2021, 337:113554.
- [36] GUSDON AM, GIALDINI G, KONE G, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and perihematomal edema growth in intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2017, 48(9):2589-2592.
- [37] ARONOWSKI J, ZHAO X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: Secondary brain injury[J]. *Stroke*, 2011, 42(6):1781-1786.
- [38] SATPATHY M, GALLAGHER P, LIZOTTE-WANIEWSKI M, et al. Thrombin-induced phosphorylation of the regulatory light chain of myosin II in cultured bovine corneal endothelial cells[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79(4):477-486.

- 免疫调节影响的研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(12): 2004-2006.
- [31] 丁青, 欧阳进, 伍参荣, 等. 右归丸对卵巢早衰模型小鼠 Th17/Treg 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1091-1093.
- [32] 高峰, 官菊梅, 安雪梅. 右归丸抑制肾阳虚型慢性再生障碍性贫血患者 Th17 细胞活化的观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(4): 510-513, 522.
- [33] ZHANG XL, LI J, ZHOU XL, et al. Effect of Er-Xian decoction on autoimmune premature ovarian failure in mice[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 41(5): 725-731.
- [34] 贾维宁, 陈体辉, 罗玉辉, 等. 知柏地黄丸对卵巢储备功能低下性激素水平及妊娠结局的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(7): 1038-1041, 1046.
- [35] 刘艳萍, 王诚, 金全芳. 坤泰胶囊联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰的疗效及对 Treg 和 Th17 平衡及其细胞因子水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(22): 5308-5311.
- [36] 李鲁宏, 李志超, 洪文婷. 归肾丸对卵巢早衰小鼠细胞免疫的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(8): 1178-1182.
- [37] GHELANI A, BATES D, CONNER K, et al. Defining the threshold IL-2 signal required for induction of selective treg cell responses using engineered IL-2 muteins[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 1106.
- [38] 卢燕, 陈思, 王佩娟. 从 T 细胞亚群变化探讨补肾活血汤治疗免疫性卵巢早衰的免疫调节机制[J]. 药物生物技术, 2016, 23(6): 491-494.
- [39] WANG P, LU Y, CHEN S, et al. Protective function of Bu Shen Huo Xue formula on the immunity of B6AF1 mice with experimental autoimmune premature ovarian failure[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 15(4): 3302-3310.
- [40] 曾根, 王搢琪, 戴海青. 加減温经汤治疗肾虚血瘀型卵巢储备功能减退患者的疗效观察及对 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8): 1206-1210.
- [41] 李玲玲, 刘蔚霞. 补肾疏肝方对卵巢早衰患者骨代谢及免疫功能的影响[J]. 新中医, 2017, 49(9): 81-85.
- [42] 姚丽梅, 李伟荣, 孙龙川. 逍遥散与柴胡疏肝散延缓肝郁衰老的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(5): 65-66.
- [43] 李莉, 卢鹏, 高霞. 当归多糖通过 AKT/FOXO3 通路调节免疫性卵巢早衰小鼠内分泌功能[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(7): 3268-3272.
- [44] 杨山景, 封安杰, 孙越, 等. 白芍总苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1627-1633.
- [45] 黄启迪, 苏洁, 刘静, 等. 白术水提物对自然衰老小鼠的作用研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 72-77.
- [46] 林新琴. 健脾补肾汤对卵巢早衰患者血清性激素水平及外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 河北中医, 2017, 39(7): 1016-1020.
- [47] 沈琳, 张滢. 还少胶囊联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装治疗卵巢早衰的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 916-920.
- (收稿日期: 2023-03-02)
- [编辑: 刘珍]
-
- (上接第 199 页)
- [39] 孙小茁, 杨卓霖, 孟智宏. 不同针刺手法时长对脑出血模型大鼠血-脑屏障保护机制的研究[J]. 康复学报, 2019, 29(3): 33-38.
- [40] 邹伟, 王珑, 李丹, 等. 针刺“百会”透“曲鬓”对实验性大鼠脑出血后灶周组织 PAR-1 和 NF- κ Bp65 表达的影响及其相关性分析[J]. 中医药学报, 2011, 39(3): 15-18.
- [41] SUN Z, ZHAO Z, ZHAO S, et al. Recombinant hirudin treatment modulates aquaporin-4 and aquaporin-9 expression after intracerebral hemorrhage in vivo[J]. Mol Biol Rep, 2009, 36(5): 1119-1127.
- [42] DANG G, YANG Y, WU G, et al. Early Erythrolysis in the hematoma after experimental intracerebral hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2017, 8(2): 174-182.
- [43] BAKHSHAYESH B, HOSSEININEZHAD M, SAADAT SN, et al. Iron overload is associated with perihematoma edema growth following intracerebral hemorrhage that may contribute to in-hospital mortality and long-term functional outcome[J]. Curr Neurovasc Res, 2014, 11(3): 248-253.
- [44] 李明月, 戴晓红, 匡炳霖, 等. 针刺对脑出血大鼠脑组织神经细胞铁死亡的影响[J]. 中医药学报, 2021, 49(11): 61-67.
- [45] LANGEN U H, AYLOO S, GU C. Development and cell biology of the blood-brain barrier[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2019, 35: 591-613.
- [46] ZHAO Z, NELSON A R, BETSHOLTZ C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier[J]. Cell, 2015, 163(5): 1064-1078.
- [47] CAO BQ, TAN F, ZHAN J, et al. Mechanism underlying treatment of ischemic stroke using acupuncture: Transmission and regulation[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(5): 944-954.
- [48] KAHAN J, ONG H, CHANG J, et al. Comparing hematoma characteristics in primary intracerebral hemorrhage versus intracerebral hemorrhage caused by structural vascular lesions[J]. J Clin Neurosci, 2022, 99: 5-9.
- (收稿日期: 2022-12-08)
- [编辑: 徐琦]