

中风多虚多瘀多痰病机与自噬调控相关性的研究进展

黄显雯¹, 刘启华¹, 邹玲¹, 李南方², 陈永斌¹

(1. 广西医科大学第一附属医院, 广西 南宁 530021; 2. 广西医科大学第一临床医学院, 广西 南宁 530021)

摘要: 诸多研究发现中医治疗中风的分子作用机制中, 细胞自噬可减轻脑损伤、保护神经、保护血管内皮细胞及促进血管新生, 其“双向调节”与中医维持“阴阳平衡”协调状态相契合, 因此探讨中风病机与自噬的相关性显得有趣而重要。基于细胞自噬理论, 将自噬通过多条通路应对胞质内钙超载、内质网应激、谷氨酰胺中毒、自噬反应与“气虚”“血瘀”“痰浊”中风病机相结合, 分析 2 者的相似性及关联性, 并提出细胞自噬可能通过多条通路发挥的“双向调节”在中风的发生、发展与转归中起重要作用, 为进一步探索自噬在中风中的作用机制提供新思路。

关键词: 中风; 自噬; 双向调节; 气虚; 血瘀; 痰浊

中图分类号: R255.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2020)01-0130-06

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2020.0130

引文格式: 黄显雯, 刘启华, 邹玲, 等. 中风多虚多瘀多痰病机与自噬调控相关性的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(1): 130-135.

Advances in Study of the Relationship Between the Pathogenesis of Multiple Deficiency, Multiple Stagnant Phlegm and Autophagy Regulation

HUANG Xian-wen¹, LIU Qi-hua¹, ZOU Ling¹, LI Nan-fang², CHEN Yong-bin¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, 530021, China; 2. The First Clinical Medical College, Guangxi Medical University, Nanning, 530021, China)

ABSTRACT: Many studies have found that in the molecular mechanism of action of traditional Chinese medicine for treating stroke, autophagy can reduce brain damage, protect nerves, protect vascular endothelial cells and promote angiogenesis. Its "two-way regulation" is consistent with the maintenance of "yin-yang balance" coordination state by Chinese medicine. Therefore, it is interesting and important to explore the correlation between the pathogenesis of traditional Chinese medicine and autophagy. Based on the theory of autophagy, autophagy responds to intracytoplasmic calcium overload, endoplasmic reticulum stress, glutamate poisoning, autophagy, and "qi deficiency" "blood stasis" and "turbidity" stroke through multiple pathways. The combination of pathogenesis and pathogenesis analyzes the similarity and correlation between the two, and proposes that the "two-way regulation" of autophagy through multiple pathways plays an important role in the occurrence, development and outcome of stroke, for further exploration. The mechanism of action in stroke is a new idea.

KEY WORDS: stroke; autophagy; two-way regulation; qi deficiency; blood stasis; turbidity

中风归属于现代医学的缺血性脑血管病, 是因脑部供血障碍, 引起脑组织不同程度的缺血缺氧坏死, 从而出现相应神经功能缺损表现的一组疾病。现代医学采用抗血小板、调脂降压、溶栓等治疗, 副作用和风险并存, 疗效不甚理想^[1]。而中医药治疗中风尤其是中风恢复期具有显著的临床疗效。近年的实验研究表明中风发病机制可能与细胞自噬有

关, 本文就自噬通过多条通路发挥的双向调节作用与中风多虚多瘀多痰因病机的相关性进行综述。

1 自噬与缺血性脑血管病的联系

自噬(Autophagy)是真核生物细胞依赖于溶酶体途径对胞内异常积聚蛋白和受损细胞器进行运输、周转、溶解、释放以产生供给自身能量的机制^[2]。细胞内存在基础水平的自噬。自噬适度时, 可发挥

收稿日期: 2019-07-23

基金项目: 国家自然科学基金(81560790); 广西自然科学基金(2014GXNSFAA118277)

第一作者: 黄显雯, 女, 硕士研究生, E-mail: 472770972@qq.com

通信作者: 陈永斌, 男, 主任医师, 教授, 主要从事中西医结合治疗脑病研究, E-mail: cyb56569@163.com

正常生理状态下清除胞质内代谢物及炎症反应物质的功能,供给自身能量代谢及控制炎症反应,防止细胞死亡。但当自噬过度激活时,胞质内自噬体形成数量超过溶酶体的可降解容量时,溶酶体膜通透性增加/膜破裂^[3],释放溶解酶降解正常蛋白与细胞器,或炎症因子被过多激活使得细胞处于过度炎症状态;当自噬不足时,蛋白质与细胞器累积在胞内释放有毒物质,或促炎因子未得到抑制使得细胞处于持续炎症反应,造成细胞损伤难以恢复^[4],因此自噬的过度与不足均加速细胞死亡。调控自噬其的调控要素主要包括3部分:自噬相关基因(ATG)表达、调控信号因子、调控信号通路。

在病理状态下,自噬系统常常应激性调整启动。如缺血缺氧情况下,引起线粒体能量障碍、氧化应激、炎症反应等,参与这些应激反应引发的相关因子如应激激活蛋白激酶 JNK、NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX),细胞色素 C(Cytochrome C, CytC)、凋亡相关分子如 Bcl-2 蛋白,半胱天冬氨酸蛋白酶(Caspase)及炎症相关分子如肿瘤坏死因子(TNF- α),白介素 1 β (IL-1 β),环氧化酶(COX-2)等^[5-6]。这些因子可以通过激活自噬相关通路调控细胞的合成与分解代谢过程。有实验研究显示^[7],通过缺血缺氧动物模型和体外细胞培养实验发现自噬对神经细胞具有保护作用,其过程可能是细胞通过自噬募集 ATG 形成自噬体,自噬体清除应激代谢产物后获得 ATP 与基本的营养物质,从而增强自身防御力,减轻神经细胞损伤。Murata^[8]在研究动物模型的自噬通路中发现,大鼠局灶性脑缺血模型中出现 JNK 磷酸化 Bcl-2 与 Beclin1 相互作用的多个位点,最终导致 Bcl-2-Beclin1 复合物解离,进而使细胞进入自噬途径,减少大鼠脑梗死面积。临床研究中,Liu 等^[9]发现瑞舒伐他汀联合白藜芦醇预处理使得 Caspase-3 和白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平下降的同时,显著提高 Bcl-2/Bax 的比值,降低中风患者神经功能缺损评分,减少脑梗死体积。由此可见,自噬与应激因子、缺血性脑中风密切相关。

目前已知自噬主要调控信号通路包括 Toll 样受体(TLR)信号通路、Nod 样受体(NLR)信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶-激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase-serine/threonine kinase, PI3K-Akt-mTOR)信号通路、AMP-活化的蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)信号通路等^[10-11](图 1),其中 TLR 与 NLR 为自噬

调控细胞炎症反应的主要信号通路。Yan 等^[12]对加巴喷丁药物治疗大鼠缺血再灌注所致的神经损伤进行研究,发现该药物通过激活 PI3K-Akt-mTOR 通路,降低自噬和活性氧水平,抑制氧化应激保护神经元。一些学者在研究中药治疗中风的机制中,也逐渐开始关注自噬通路。对中药的提取成分进行分析时发现,白藜芦醇^[9]、黄芪甲苷^[13]、秋水仙碱^[14]等可通过诱导自噬抑制细胞膜受体、抑制 ASC 或 Caspase-1 直接破坏 NLRP3 的形成,抑制炎症发展,减轻中风的神经损伤。因此,治疗的药物可能通过相关信号通路介导自噬在治疗疾病中发挥重要作用。

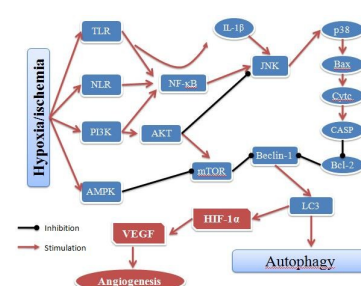


图 1 自噬与缺血缺氧、血管新生之间主要的调控信号因子与调控通路

2 中风病因病机与自噬的联系

中风,可见猝然昏仆、不省人事、半身不遂、语言謇涩等症状,因发病骤然,变化迅速,与风性善行数变相似,故名“中风”。《灵枢·刺节真邪》曰:“虚邪偏客于身半,其入深,内居荣卫。荣卫稍衰,则真气去,邪气独留,发为偏枯”^[15],认为正气虚弱,虚邪易袭;荣卫不和,气血俱虚,风邪趁虚入络,滞于经脉,经络瘀阻,筋骨肌肉失濡养而肢节不利,可见由《内经》即重视人体正气在中风发病中所起的作用,气血在当中起关键作用。历代医家不仅论述了中风发病的内在因素,同时也重视其外在因素在发病中的作用。《内经》中论述:“风中五脏六腑之俞,亦为脏腑之风,各入其门户,所中则为偏风”^[15],指出风邪从五脏六腑之俞入,沿经内传,发为五脏六腑的风病,论述了因风邪入体而中风^[16]。其他因素如饮食失宜、七情内伤、劳逸失度也会引起中风。若过食肥甘厚腻,过量饮酒,脾失健运,水湿内生,水液不得蒸发,湿聚生痰,痰浊与风、火相合上犯于脑而中风。若情志过极,则肝失条达,气机郁滞,郁则血行不畅、津液代谢失常,若血行受阻则瘀结脑脉,若津液代谢失常则化为痰饮,瘀血与痰饮互结致气机不行,营血不能通达经脉,筋肉失养加重而肢体偏枯^[17]。如此

往复循环,气更加阻滞于体内,痰饮愈多瘀愈重,使气血愈衰,故中风者多虚多瘀多痰。

现代研究认为中风在脑组织缺血缺氧下,正气虚弱之时邪实易入侵,机体细胞内质网腔中错误折叠的蛋白增多,浊物内生堆积体内激活自噬,细胞自噬水平显著升高,通过自噬清除这些错误折叠蛋白,保持细胞的生化代谢,精微运化则气血化生有道,以此耐受饥饿、缺血和细胞凋亡;但若自噬作用过度,会使得胞质内线粒体等细胞器过度降解,导致细胞死亡后引起“浊物”堆积堵塞血管,从而“痰瘀互结”。因此,自噬既可视作机体正虚邪实时的一种自我调节方式,在外界不利因素的影响下可适度清除应激代谢产物,也可在脏腑功能失调状态下促使痰浊瘀血等实邪生成增多使得机体气血不畅。

3 中风多虚多瘀多痰的病机与自噬

中医素来讲究“阴阳平衡”,中风发病其本在于阴阳失调,现代医学^[18]认为失调的根本原因是人体机能的“太过”与“不及”。该中医论述的机理与自噬调节系统的内容极为相似。适度的自噬可及时清除细胞内废物产生能量供细胞生存,然而现代研究发现自噬过度或自噬不足均可能引起细胞凋亡或坏死,提示自噬是维持细胞内环境稳态的一种自我调节机制,但其“太过”与“不及”均会导致疾病的发生。

3.1 气虚与细胞自噬

《医林改错》云:“元气既虚,必不达于血管,血管无气,必停留为瘀”^[19],认为正气虚弱气化功能亦减弱,水谷精微不能化生故聚而成形,阻滞气机;气为血之帅,气能行血,气虚则无力推动血液运行,若血液滞涩于脑便发为中风。从现代医学角度来看,自噬不足时,胞质内易堆积多余或变性蛋白质与衰老细胞器,引起脑细胞的代谢紊乱,甚至损伤血管组织、脑组织;自噬被过度激活时会通过非选择性降解正常的线粒体和线粒体相关蛋白,进一步加重线粒体损伤和能量代谢障碍,形成能量紊乱的恶性循环最终引起结构和功能的恶化,从而打破了正常细胞生长和死亡的平衡^[18]。因此,细胞自噬过度会使其蛋白质和细胞器得以过度降解,从而导致细胞的“正气”过度消耗,正所谓“精气夺则虚”^[15],正气不足,阴阳气血亏虚,元阳虚损终致卫外不固,外邪侵犯,最终可引起细胞的死亡,生成多种病理产物,产生各种变证。

参附汤是治疗中风脱证的经典方,以大补元气、益气固脱为第一要义,其主要成分提取为参附注射

液在临床上多用于治疗元气大伤、气虚脱证等危重疾病。药理学研究表明参附注射液可直接清除自由基,提高抗应激能力,减轻脑缺血缺氧引起的脑损伤,张保国等^[20]通过治疗 60 例元气虚衰证脑梗死患者,发现参附注射液治疗组生存预后的疗效较对照组好。同时,实验研究^[21]发现脑缺血缺氧时分子伴侣介导的自噬(CMA)活性增强,参附注射液早期可促使溶酶体相关膜蛋白-2A(LAMP-2A)的大量表达增强自噬,后期抑制其表达,自噬减弱,脑损伤减轻。即参附注射液可能通过对自噬的调控发挥脑保护作用。补阳还五汤为中风气虚血瘀型经典方,该方意在益气活血,有实验研究^[22]发现补阳还五汤可使脑缺血大鼠的 p-PI3K, p-Akt 及 p62 蛋白表达增多,LC3-II/LC3-I 比值减小,通过降低脑缺血后半暗带自噬水平,保护神经。针灸是治疗中风常用之法,临床上常取肾经、脾经、胃经上多气多血的穴位,取健胃益脾、生气化血之意。丛文杰等^[23]将 216 例中风患者分为 2 组,其中予补阳还五汤辅助针灸治疗的中风患者血浆黏度、血小板聚集率下降明显,神经功能评分下降、生存质量得到显著提升。柳维林、何坚^[24-25]等通过脑缺血大鼠模型实验观察到电针曲池和足三里可减少脑梗死灶面积,降低了自噬蛋白 LC3B-I 向 LC3B-II 的转化,升高 PI3K 及 mTOR 的表达,激活 PI3K-Akt-mTOR 通路,抑制细胞自噬,改善神经功能。由此可见,方药、针刺皆可通过激活自噬增强机体正气、疏通气血,从而有助于改善脑损伤。

因此自噬可能是中医气化的微观表现。若正气充足,自噬可清除胞内多余物质,释放能量供给自身需求;若正气虚弱或邪盛正虚,自噬自我调节机制紊乱,对胞内异常蛋白质与细胞器清除不当均会导致疾病的发生^[26]。

3.2 痰浊与细胞自噬

现代医学的观点认为中医学理论的“痰”是机体新陈代谢失调生成并过度累积的各种病理性产物,与《证因脉治·痰症论》所说的“津液凝浊,生痰不生血”的观点相符,认为痰是因人体津液代谢失常产生的浊物^[27]。同时中医学理论认为“精微滞留蓄积而为浊”,即是精微物质未能化生气血输布全身而滞留为浊,有学者^[28]认为这浊是细胞代谢后的糖、脂、蛋白、自由基等在胞内的沉积物,当“浊”积阻于脉道,轻则气机阻滞,重则气滞血瘀。脑缺血时由于细胞内肿胀及间质水肿、大量中性粒细胞、巨噬细胞等炎

症细胞浸润、血液流变学异常、微循环障碍等原因,会逐渐出现浊物堆积,形成痰浊、瘀血互结的病理状态,这些有形产物阻滞气血流通,引起机体阴阳失调,这时自噬功能紊乱表达可导致不可逆性的细胞死亡,使病理产物堆积,进一步阻滞气机,影响血脉运行。

进一步临床病理研究发现^[29]中风患者闭塞血管内动脉粥样硬化改变、血细胞聚集、血黏度升高、血管炎或血栓形成,其发生与炎症因子相关,如抗炎因子 IL-4 在脑卒中小鼠模型的神经元中被优先合成分泌,可能通过极化巨噬细胞及时清除炎性物质,减少氧化应激,有助于气血运行,调控外分泌分泌促血管新生,气血行于新的脉道,可改善梗死灶功能;同时有实验研究^[30]认为自噬可通过结合相关炎症介质和调控炎症信号通路 TLR、NLR 双向调节炎症,发挥促炎和抗炎作用。黄芪的相关研究发现黄芪甲苷可抑制炎症反应,缩小脑梗死体积,保护血脑屏障,张志鑫等^[31]观察到黄芪甲苷治疗动脉粥样硬化小鼠组的血管结构正常,局部钙化颗粒体积、斑块、泡沫细胞及脂质较模型组明显减轻,LC3-II 和 Beclin-1 蛋白的表达水平明显上调,说明黄芪甲苷可通过诱导自噬,抑制炎症反应,减少血管粥样硬化斑块的形成。临床研究上,李辉等^[32]给予 120 例老年风痰阻络型脑梗死患者半夏白术天麻汤治疗 2 周后,纤维蛋白原水平、血液黏稠度降低,并能有效改善患者的中医证候及认知功能。有实验研究^[33]表明自噬水平下降后受损线粒体、异常蛋白及衰老细胞器增多,疾病严重程度增加。Huang 等^[34]将从姜黄中提取的姜黄素通过腹腔注射至大鼠 MCAO 模型,发现姜黄素可上调 p-Akt 和 p-mTOR 以及下调 LC3-II/LC3-I、IL-1、TLR4、p-38 和 p-p38,可能是通过介导 PI3K/Akt/mTOR 途径减弱自噬活性,同时通过调节 TLR4/p38/MAPK 途径抑制炎症反应,显著改善脑损伤和神经功能。因此,中风痰阻时,损伤的脑细胞激活自噬,调控分泌的炎性因子,降低血液黏稠度,清除应激代谢沉积物,防止堆积成为影响正常生理活动的病理产物“痰”“浊”,正如《素问·阴阳应象大论》所说:“气归精,精归化;精食气,形食味;化生精,气生形……精化为气”,自噬可将有形化为无形,再化气养神,达到阴阳气血平衡^[15]。

3.3 瘀血与细胞自噬

在缺血性脑血管疾病中,血瘀是常见的证型,后世医家张锡纯用西医观点论述中风时在《医学衷中

参西录》道:“脏腑之气化皆上升太过,而血之上注于脑者,亦因之太过,致充塞其血管而累及神经”,认为中风时血壅塞脑脉,其与血瘀证密切相关^[35]。有研究指出^[36]由于动脉粥样硬化(AS)引起的脑梗死约占所有脑梗死的 20%,且研究显示中风时自噬广泛存在于缺血缺氧脑细胞中,若自噬作用失调,血管内皮细胞损伤,沉积于胞质内的浊物久而积聚成浊邪弥漫于脉道,血流变慢,血液黏滞度增高,化为痰饮继而变瘀血、血栓,导致脑组织血液供应障碍,加重脑损伤。王媛等^[37]临床应用血管软化丸治疗脑梗死患者,观察组自噬因子 LC3-II、Beclin-1 表达升高,血栓相关因子 Hcy、VWF 和 GMP-140 表达明显降低,患者神经功能及日常生活能力较前明显改善;游宇等^[38]实验研究发现补阳还五汤对比 AS 模型组斑块面积明显减少,血清高敏 C 反应蛋白、IL-1 β 和 IL-6 表达显著降低,自噬体形成增多,LC3-II/I 比值升高,提示补阳还五汤可以通过减少炎症因子的释放,调控斑块内巨噬细胞自噬水平,从而明显地降低动脉硬化斑块的斑块面积;即是补阳还五汤通过调节血液中的脂质代谢,改善血液流变学指标,抑制凝血因子,降低血液黏稠度达到活血化瘀的效果。补阳还五汤中的臣药当归具有活血补血之功,其有效成分为挥发油,朱丽娟等^[39]通过观察当归挥发油对缺血损伤神经细胞模型的影响,发现 Atg5、LC3B-II、Beclin-1 蛋白表达明显下降,细胞活性率提高,提示当归挥发油可能通过抑制缺血损伤引起自噬的过度激活发挥保护神经细胞的作用。

虞抟《医学正传》曰:“津液稠黏,为痰为饮,积久渗入脉中,血为之浊”,认为痰饮积久入血,进而化为血浊^[40]。若人体正气虚弱或气化功能不足时,自噬不能及时清除壅积于胞内之“浊”,浊物积聚过多化为痰浊,积渗入血引起气滞,气滞则血瘀。“瘀血阻络,痰浊不化”“旧血不去,新血断然不生”,瘀血不除新血不生可致血脉壅塞,水饮不能消散结聚成痰,形成新的病理产物进一步加重瘀血;自噬被激活后,通过溶酶体途径及时降解病理代谢产物(痰瘀),将自身“废物”转化为能量,即有形化为无形,使形归气;且气能生血、行血,血行则脉通,即自噬有助于新生血管的形成^[41]。有研究发现^[42]血管新生的刺激性调节因子如血管内皮生长因子(VEGF),抑制性调节因子如干扰素- α (IFN- α)、凝血酶-1 和血小板因子-4 等可激活自噬信号分子,上调细胞因子转录表达水平,促进内皮细胞管型形成,提示自噬与血管新生

密切相关。王金兰等^[43]发现到阿托伐他汀升高局灶性脑缺血大鼠脑组织的 LC3-II 蛋白表达,且与 VEGF 的表达呈正相关,且观察到脑梗死周围半暗带区毛细血管增多。因而认为可能是由于梗死灶周围半暗带组织瘀血严重堵塞血管,自噬通过清除部分堵塞其中的血瘀并在周围形成新生血管,使得部分脑细胞恢复血流,挽救“半暗带”。此外,Quan 等^[44]通过细胞实验实验表明,具有益气活血功效的龙蛭汤含药血清作用于缺血损伤细胞模型后,自噬小体增多,LC3-II 和 Beclin-1 蛋白表达显著增加,细胞管型形成增多;同时冯容等^[45]应用龙蛭汤作用于气虚血瘀脑梗死大鼠,发现 Ang-2、HIF-1 α 血管新生因子增多,显微镜下可见龙蛭汤组大鼠脑组织微血管形成数量明显较对照组增多,因而提示龙蛭汤可能通过增强机体自噬,增强自身活血化瘀能力,气血通畅则可将“浊物”化为能量,化有形为无形,有助于血管新生。因此笔者认为中风之气虚、痰浊与血瘀之证与自噬密切相关,自噬在中风过程中有重要的调控作用。

4 讨论

本文主要分析自噬与中风病因病机机制的相关性,以及自噬是否参与中医药治疗中风的关键机制,如促进血管新生、调控炎症反应。纵观目前临床与实验研究进展,自噬与中风的相关研究仍停留在单个调控因子或信号通路上,没有系统将自噬与中风联系起来,因而我们需要更多更全面的理论与实验证据支持自噬在中风的病因病机中的作用。若能阐明自噬参与中风的调控机制,将推动中风的中医药治疗向更深层次、更广范围发展,比如将中医药药理作用与自噬机制结合,通过药物调节自噬途径保护受损细胞等。因此,随着分子生物学水平的不断提高,中医药治疗中风疾病的微观层次研究必将更加深入和更加广泛。

参考文献:

- [1] KIM BJ, HAN MK, PARK TH, et al. Low-versus standard-dose alteplase for ischemic strokes within 4.5 hours: A comparative effectiveness and safety study[J]. *Stroke*, 2015,46(9):2541-2548.
- [2] QIN H, XU HZ, GONG YQ. Mechanism of NF-kappaB signaling pathway and autophagy in the regulation of osteoblast differentiation[J]. *Mol Membr Biol*, 2016,33(6/7/8):138-144.
- [3] TETSUMORI Y, SHINJI O. The role of lysosomal rupture in neuronal death[J]. *Progr Neurobiol*, 2009,89(4):343-358.
- [4] MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. *Nature*, 2008,451(7182):1069-1075.
- [5] SCHAEFER L, TREDUP C, GUBBIOTTI MA, et al. Proteoglycan neofunctions: Regulation of inflammation and autophagy in cancer biology[J]. *FEBS J*, 2017,284(1):10-26.
- [6] 张蒹珊, 吴春云. 脑缺血性损伤的分子机制和信号通路研究进展[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2015,33(6):728-731.
- [7] XU F, LI J, NI W, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist 15 d-prostaglandin J2 mediates neuronal autophagy after cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *PLoS ONE*, 2013,8(1):e55080.
- [8] MURATA H, KHINE CC, NISHIKAWA A, et al. c-Jun N-terminal kinase (JNK)-mediated phosphorylation of SARM1 regulates NAD⁺ cleavage activity to inhibit mitochondrial respiration[J]. *J Biol Chem*, 2018,293(49):18933-18943.
- [9] LIU Y, YANG H, JIA G, et al. The synergistic neuroprotective effects of combined rosuvastatin and resveratrol pretreatment against cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *J Stroke Cerebrovascul Dis*, 2018,27(6):1697-1704.
- [10] DESWAERTE V, RUWANPURA SM, JENKINS BJ. Transcriptional regulation of inflammasome-associated pattern recognition receptors, and the relevance to disease pathogenesis[J]. *Mol Immunol*, 2017,86:3-9.
- [11] YE L, FENG Z, DOYCHEVA D, et al. CpG-ODN exerts a neuroprotective effect via the TLR9/pAMPK signaling pathway by activation of autophagy in a neonatal HIE rat model[J]. *Exp Neurol*, 2018,301:70-80.
- [12] YAN BC, WANG J, RUI Y, et al. Neuroprotective effects of gabapentin against cerebral ischemia reperfusion-induced neuronal autophagic injury via regulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathways[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2019,78(2):157-171.
- [13] 居来提·艾买提, 阿布都沙拉木·阿布都热衣木, 兰怡, 黄芪甲甘对小鼠缺血再灌注心肌细胞自噬及炎症反应的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018,34(17):2097-2099.
- [14] CAMPOS JC, BAEHR LM, GOMES KMS, et al. Exercise prevents impaired autophagy and proteostasis in a model of neurogenic myopathy[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):11818.
- [15] 王冰. 内经[M]. 北京: 科学技术文献出版社. 1996:47, 73, 50, 8-9.
- [16] 孙宸伟, 彭屹峰. 中风病因病机现代发微[J]. *中医文献杂志*, 2017,35(3):68-69.
- [17] 包可. 中风病因病机理论研究探讨[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2015,13(20):1-3.
- [18] 姜文秀, 王英超, 常诚. 中医药调节细胞自噬当议[J]. *中医杂志*, 2017,58(18):1566-1568, 1572.
- [19] 王清任. 医林改错[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007:53.
- [20] 张保国, 黄郁斌, 杨小兰. 参附注射液治疗脑梗死急性期(元气虚衰证)的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2015,24(8):1438-1440.
- [21] 张芳芳, 王军, 刘芳, 等. 参附注射液对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠大脑皮质分子伴侣介导的自噬激活的干预作用[J]. *儿科*

- 药学杂志, 2014, 20(6):1-4.
- [22] 周胜强, 易健, 周赛男, 等. 补阳还五汤对局灶性脑缺血小鼠半暗带细胞自噬水平的影响[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(2): 119-123.
- [23] 丛文杰, 洪显钊, 金珍珍, 等. 补阳还五汤辅助针灸治疗对中风神经功能的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 217-219.
- [24] 柳维林, 林云娇, 陶静. 电针曲池、足三里穴对大鼠中动脉阻塞大鼠缺血周围纹状体区神经细胞自噬的影响[J]. 康复学报, 2016, 26(5): 37-41.
- [25] 何坚, 黄紫妍, 陈伟标, 等. 电针抑制局灶性脑缺血损伤大鼠皮质细胞自噬的实验研究[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(12): 1203-1207.
- [26] 黄丽琼, 黄贵华, 纪云西, 等. 细胞自噬与中医“阴阳”及“气”理论相关性探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6): 1147-1149.
- [27] 秦景明. 症因脉治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 89.
- [28] 季春林, 郭蕾, 佟志, 等. 气虚浊留与浊病[J]. 中国医药指南, 2009, 7(18): 38-39.
- [29] 杨德斌, 姚晓华, 王静, 等. 超微血流成像评价颈动脉斑块新生血管与缺血性脑卒中的关系[J]. 中国医学影像学杂志, 2018, 26(12): 934-939.
- [30] LI Y, LIU Y, YAN X, et al. Pharmacological effects and mechanisms of chinese medicines modulating NLRP3 inflammasomes in ischemic cardio/cerebral vascular disease[J]. Am J Chin Med, 2018, 46(8): 1727-1741.
- [31] 张志鑫, 李彦杰, 秦合伟, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控巨噬细胞自噬探讨黄芪甲苷抗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中草药, 2017, 48(17): 3575-3581.
- [32] 李辉, 李红妮, 唐森, 等. 半夏白术天麻汤加减联合针灸治疗老年风痰阻络型脑卒中临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(2): 81-84.
- [33] 刘慧慧, 曹勇军, 张艳林, 等. 纤维蛋白诱导的自噬促进人脐静脉内皮细胞增殖与血管腔样结构形成[J]. 江苏医药, 2011, 37(16): 1885-1888.
- [34] HUANG L, CHEN C, ZHANG X, et al. Neuroprotective effect of curcumin against cerebral ischemia-reperfusion via mediating autophagy and inflammation[J]. J Mol Neurosci, 2018, 64(1): 129-139.
- [35] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2006: 266.
- [36] SUN P, LIU L, PAN Y, et al. Intracranial atherosclerosis burden and stroke recurrence for symptomatic intracranial artery stenosis (sICAS)[J]. Aging Dis, 2018, 9(6): 1096-1102.
- [37] 王媛, 秦合伟, 刘建东. 血管软化丸治疗脑梗死对血栓相关因子和自噬的影响[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(1): 3-5.
- [38] 游宇, 李林, 侯贝贝, 等. 补阳还五汤抗 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化作用与调控巨噬细胞自噬的机制研究[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 2-6.
- [39] 朱丽娟, 罗建云, 张安平, 等. 当归挥发油通过抑制自噬减轻拟缺血再灌注神经细胞损伤[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 56-59.
- [40] 虞抟. 医学正传[M]. 北京: 中国古籍出版社, 2002: 100.
- [41] 董振华, 祝湛予. 祝湛予治疗糖尿病经验举要[J]. 中国医药学报, 1993(1): 43-46.
- [42] ZHANG Y, CHENG H, LI W, et al. Highly-expressed P2X7 receptor promotes growth and metastasis of human HOS/MNNG osteosarcoma cells via PI3K/Akt/GSK3beta/beta-catenin and mTOR/HIF1alpha/VEGF signaling[J]. Int J Cancer, 2019, 145(4): 1068-1082.
- [43] 王兰金, 乐婷, 闫莹莹, 等. 阿托伐他汀对局灶性脑缺血大鼠脑组织中自噬及血管新生的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2016, 51(1): 114-118.
- [44] HE Q, LIU QH, CHEN YB, et al. Long-Zhi decoction medicated serum promotes angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells based on autophagy[J]. Evid-Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 6857398.
- [45] 冯容, 刘启华, 陈永斌, 等. 龙蛭汤促气虚血瘀证急性脑梗死大鼠血管新生的作用及机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5): 1084-1087, 1120.

(编辑: 董宇)