DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.01.043

叶酸、维生素B12联合黄芪生脉饮对急性脑梗死Hcy、CRP、神经功能及凝血功能的影响

鲍正超,董兴红,方国华
(浙江中医药大学附属江南医院,浙江 杭州 311201)

摘要:目的 分析叶酸、维生素B12联合黄芪生脉饮对急性脑梗死(ACI)患者同型半胱氨酸(Hcy)、C反应蛋白(CRP)、神经功能、血管内皮功能及凝血功能的影响。方法 选取医院2018年1月—2022年1月收治的113例ACI患者,按数字随机表法将患者分为两组,其中对照组48例采用常规疗法+叶酸联合维生素B12治疗,观察组65例在对照组基础上联合黄芪生脉饮治疗。统计分析两组治疗前后Hcy、CRP、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、日常生活活动能力Barthel指数评分、血管内皮功能指标[一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)]、脑血流灌注水平、血管内皮功能。结果 两组治疗后血清Hcy及CRP水平均显著下降($P<0.001$),观察组治疗后血清Hcy及CRP水平显著低于对照组,相比差异有显著统计学意义($P<0.01$);两组治疗后NIHSS评分显著降低($P<0.001$),Barthel指数评分均显著升高($P<0.001$),观察组与对照组治疗后NIHSS评分及Barthel指数评分相比差异有显著统计学意义($P<0.01$);两组治疗后NO水平显著升高($P<0.001$),ET-1及VEGF水平显著降低($P<0.001$),观察组与对照组治疗后NO、ET-1及VEGF水平相比差异有显著统计学意义($P<0.01$)。治疗后观察组CRP、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平均显著低于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后活化部分凝血活酶时间(aPTT)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体(D-D)水平均高于本组治疗前和同期对照组($P<0.05$),FIB低于本组治疗前和同期对照组($P<0.05$)。观察组治疗后脑血容量(CBV)和脑血流量(CBF)水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后NO、ET-1及VEGF水平显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 叶酸、维生素B12联合黄芪生脉饮可有效改善ACI患者神经功能、血管内皮功能、免疫功能和凝血功能,降低脑梗死复发风险,有利于提高患者生活质量,值得临床推广应用。

关键词:急性脑梗死;叶酸;维生素B12;神经功能;血管内皮功能
中图分类号:R255.2 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)01-0224-05

Effects of Folic Acid And Vitamin B12 Combined with Huangqi Shengmai Decoction(黄芪生脉饮) on Hcy, CRP, Nerve Function and Coagulation Function in Patients with Acute Cerebral Infarction

BAO Zhengchao, DONG Xinghong, FANG Guohua
(Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311201, Zhejiang, China)

Abstract: *Objective* To analyze the effects of folic acid and vitamin B12 combined with Huangqi Shengmai Decoction(黄芪生脉饮) on homocysteine(Hcy), C-reactive protein(CRP), nerve function and vascular endothelial function in patients with acute cerebral infarction(ACI). *Methods* A total of 113 ACI patients admitted to the hospital from January 2018 to January 2022 were selected and divided into two groups using a random number table method. The control group(48 cases) were treated with conventional therapy plus folic acid combined with vitamin B12, and the observation group(65 cases) were treated with Huangqi Shengmai Decoction on the basis of the control group. The levels of Hcy and CRP, National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) score, the activity of daily living Barthel index score, the levels of vascular endothelial function indicators[nitric oxide(NO), endothelin-1(ET-1), vascular endothelial growth factor(VEGF)], the cerebral blood perfusion level and the vascular endothelium before and after treatment were statistically analyzed in the two groups. *Results* After treatment, the serum levels of

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2016ZB109)
作者简介:鲍正超(1982-),男,浙江杭州人,主管技师,学士,研究方向:临床检验。
通讯作者:方国华(1967-),女,浙江杭州人,主任技师,学士,研究方向:临床检验。E-mail:fanggh0901@126.com。

Hcy and CRP in the two groups were significantly decreased ($P < 0.001$). The serum Hcy and CRP levels in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). After treatment, NIHSS score decreased significantly ($P < 0.001$) and Barthel index score increased significantly ($P < 0.001$). There was a statistically significant difference between the observation group and the control group in NIHSS score and Barthel index score after treatment ($P < 0.01$). After treatment, the levels of NO in the two groups were significantly increased ($P < 0.001$) while the levels of ET-1 and VEGF were significantly decreased ($P < 0.001$). There were statistically significant differences in the levels of NO, ET-1 and VEGF between the observation group and the control group after treatment ($P < 0.01$). After treatment, the levels of CRP, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT) and D-dimer (D-D) in the observation group after treatment were higher than those before treatment and the control group at the same period ($P < 0.05$), and the FIB was lower than that in the control group before treatment and the control group at the same period ($P < 0.05$). The values of cerebral blood volume (CBV) and cerebral blood flow (CBF) in the observation group were significantly higher than those in the control group after treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NO, ET-1 and VEGF in the observation group were significantly better than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). *Conclusions* Folic acid and vitamin B12 combined with Huangqi Shengmai Decoction can effectively improve the nerve function, vascular endothelial function, immune function and coagulation function of ACI patients, reduce the risk of cerebral infarction recurrence, and improve the quality of life of patients, which is worthy of clinical application.

Keywords: acute cerebral infarction; folic acid; vitamin B12; neural function; vascular endothelial function

急性脑梗死(ACI)是一系列急性缺血缺氧所引发的脑组织血液循环障碍及脑功能障碍,发病率、致残率和病死率均较高,对患者身体健康和生命安全威胁甚大[1-2]。血管闭塞或血栓形成是ACI的主要病理机制,初始表现为脑血管内膜损伤、脑动脉粥样硬化,其后在多种因素共同作用下逐渐形成局部血栓,进一步进展加重则可致脑动脉狭窄或闭塞,最终导致脑组织缺血缺氧而坏死[3-5]。ACI的基本治疗原则是恢复脑组织血流灌注和改善神经功能。高同型半胱氨酸(Hcy)血症是ACI的独立危险因素,Hcy可代谢生成超氧化物,促进血小板凝聚[6]。临床治疗多以调节血糖和血脂水平、改善神经功能和抗凝血活性为主。黄芪生脉饮具有益气滋阴、养心补肺功效,主治气阴两虚、心悸气短的冠心病及中老年虚弱。C反应蛋白(CRP)可反映机体炎症反应,与血管内皮损伤有关。叶酸和维生素B12是Hcy代谢合成蛋氨酸的辅酶,机体缺乏叶酸和维生素B12会导致Hcy水平升高,增加脑梗死的风险[7-8]。为了探讨叶酸联合维生素B12对ACI患者Hcy、CRP、神经功能及血管内皮功能的影响,本研究对113例患者的临床治疗资料进行分析,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2018年1月—2022年1月收治的113例ACI患者。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》的诊断标准[9],并经MRI、CT确诊;(2)初次发病,发病1~3 d入院;(3)无大面积脑梗死或昏迷;(4)近期无叶酸和维生素B12用药史;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并严重心、肝、肺、肾等重要器官功能障碍者;(2)入院前3个月内存在外科手术史者;(3)合并自身免疫系统疾病、恶性肿瘤及脑出血者;(4)合并精神疾病或意识功能障碍者;(5)妊娠期或哺乳期妇女;(6)研究药物禁忌证者。按数字随机表法将患者分为对照组48例、观察组65例。本研究符合世界医学协会《赫尔辛基宣言》的要求,本研究经医院伦理委员会审批(伦理审批号:2018005),并获取所有患者及其家属自愿签署知情同意书。

1.2 方法 两组均采用常规疗法,抗血小板凝聚、改善脑循环、脑保护剂等,并根据患者临床症状的不同给予相对应的常规干预治疗,如伴缺氧患者给予常规吸氧、维持酸碱平衡及水电解质平衡干预;伴发热感染的患者给予退热、抗感染干预;伴高血压脑病、眩晕等患者给予降低颅内压、营养神经、降血脂、减轻脑水肿等干预治疗。

对照组:在常规疗法干预的基础上加用叶酸片、维生素B12片治疗。具体方法:叶酸片(天津力生制药股份有限公司,国药准字H12020215)口服,5 mg/次,1次/d;维生素B12片(国药准字H14023061,山西利丰华瑞制药有限责任公司)口服,0.5 mg/次,2次/d。

观察组:在对照组基础上加用黄芪生脉汤治疗,药用:党参30 g,麦冬15 g,五味子9 g,黄芪20 g,白术15 g,柴胡12 g,生地黄15 g,丹参15 g,甘草6 g。加清水800 mL,浸泡0.5 h,大火煮沸后小火煎0.5 h,倒出药液分2次服用,1剂/d,2次/d。两组治疗时间为期3个月。

1.3 观察指标 (1)血清Hcy及CRP水平检测:于治疗前后采集空腹静脉血5 mL,离心后取上清液待检。Hcy采用酶循环法检测,CRP采用Aristo特定蛋白分析仪检测。(2)神经功能:于治疗前后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进

行评价,得分越高说明神经功能越差。(3)日常生活活动能力:于治疗前后采用 Barthel 指数进行评价,内容包括穿衣、吃饭、排便、上下楼活动等,得分越高说明日常生活活动能力越强。(4)血管内皮功能指标检测:于治疗前后采集空腹静脉血 5 mL,离心后取上清液待检。一氧化氮(NO)采用硝酸还原酶法检测,内皮素-1(ET-1)及血管内皮生长因子(VEGF)采用酶联免疫法检测。(5)采集患者清晨空腹静脉血,离心后取上清液待检,采用 STAcompact MAX 全自动凝血分析仪检测比较血凝因子相关指标,包括:纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(aPTT)、凝血酶原时间(PT)和 D-二聚体(D-D)。(6)治疗前后采集受试患者 2 mL 空腹静脉血,常温放置后 3000 r/min 离心 10 min,分离得到血清后采用酶联免疫吸附法测定 CRP、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平[10-12]。(7)脑血流灌注水平测量:于治疗前后采用螺旋 CT 测量脑血容量(CBV)和脑血流量(CBF)。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用例(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础临床资料 两组性别、年龄等基础临床资料相比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组急性脑梗死患者基础临床资料比较

组别	例数	性别/[例(%)]		年龄/(岁,$\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m^2,$\bar{x} \pm s$)	梗死部位/[例(%)]			基础病/[例(%)]		
		男	女			基底节区	脑叶	脑干	糖尿病	高血压	冠心病
观察组	65	47(72.31)	18(27.69)	57.50±12.65	23.47±2.15	30(46.15)	25(38.46)	10(15.38)	44(67.69)	49(75.38)	30(46.15)
对照组	48	25(52.08)	23(47.92)	58.20±11.74	24.10±2.31	19(39.58)	17(35.42)	12(25.00)	34(70.83)	39(81.25)	23(47.92)
t/χ^2 值	1.107		0.300	1.492	0.193			0.023	0.068	0.012	
P 值	0.293		0.765	0.139	0.660			0.879	0.794	0.911	

2.2 血清 Hcy 及 CRP 水平 两组治疗后血清 Hcy 及 CRP 水平均显著下降($P<0.001$),观察组治疗后血清 Hcy 及 CRP 水平显著低于对照组,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表2 两组急性脑梗死患者血清 Hcy 及 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy/(μmol/L)		CRP/(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	14.01±3.16	8.13±1.32	10.48±0.87	5.39±0.55
对照组	48	14.15±2.32	9.16±1.85	10.62±0.81	5.71±0.58
t 值		0.259	3.455	0.870	2.987
P 值		0.796	0.001	0.386	0.003

2.3 神经功能及日常生活活动能力 两组治疗后 NIHSS 评分显著降低($P<0.001$),Barthel 指数评分均显著升高($P<0.001$),观察组与对照组治疗后 NIHSS 评分及 Barthel 指数评分相比差异有显著统计学意义($P<0.01$)。见表3。

2.4 血管内皮功能 两组治疗后 NO 水平显著升高($P<0.001$),ET-1 及 VEGF 水平显著降低($P<0.001$),观察组与对照组治疗后 NO、ET-1 及 VEGF 水平相比差异有显著统计学意义($P<0.01$)。见表4。

2.5 血凝因子水平 观察组治疗后 aPTT、PT、D-D 水平均高于本组治疗前和同期对照组($P<0.05$),FIB 低于本组治疗前和同期对照组($P<0.05$)。见表5。

表3 两组急性脑梗死患者 NIHSS 评分及 Barthel 指数评分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	NIHSS 评分		Barthel 指数评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	23.10±2.63	16.11±1.16	45.21±15.83	79.55±13.08
对照组	48	23.07±2.68	17.03±1.81	45.72±16.02	73.22±10.51
t 值		0.059	3.287	0.168	2.758
P 值		0.953	0.001	0.867	0.007

2.6 免疫因子水平 治疗后观察组 CRP、IL-6 及 TNF-α 水平均显著低于对照组($P<0.05$)。见表6。

2.7 脑组织血流灌注水平 两组治疗后 CBV 和 CBF 水平均显著升高($P<0.05$),但观察组治疗后 CBV 和 CBF 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表7。

2.8 血管内皮功能 两组治疗后 NO 水平显著升高($P<0.05$),ET-1 及 VEGF 水平显著降低($P<0.05$),但观察组治疗后 NO、ET-1 及 VEGF 水平显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表8。

3 讨论

ACI 是血管内皮功能、血液流变学异常所致血管退行性病变,脑血管管腔狭窄或闭塞致脑组织血流灌注不足,脑供血供氧中断引发脑组织坏死及神经功能障碍[13-14]。ACI 一般入院 24 h 内出现神经功能恶化,致残率及病死率比一般脑梗死高。

表4 两组急性脑梗死患者 NO、ET-1 及 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO/(μmol/L)		ET-1/(ng/L)		VEGF/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	16.55±2.47	35.34±3.86	80.23±8.61	58.29±6.64	227.56±22.76	207.21±20.62
对照组	48	16.58±2.45	33.31±2.70	80.57±8.77	62.31±7.40	227.31±22.75	218.45±20.27
t 值		0.064	3.121	0.206	3.030	0.058	2.885
P 值		0.949	0.002	0.837	0.003	0.954	0.005

表 5 两组急性脑梗死患者血凝因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FIB/(g/L)	aPTT/(s)	PT/(s)	D-D/(mg/L)
观察组	65	治疗前	2.94±0.35	27.34±4.64	12.31±2.63	0.51±0.21
		治疗后	2.23±0.33[ab]	36.46±3.43[ab]	15.34±2.55[ab]	1.58±0.23[ab]
对照组	48	治疗前	2.92±0.41	28.26±4.84	12.56±2.73	0.46±0.22
		治疗后	2.62±0.48[a]	31.45±4.733[a]	13.65±2.66	0.64±0.37[a]

注:a 与本组治疗前比较,$P<0.05$;b 与同期对照组比较,$P<0.05$。

表 6 两组急性脑梗死患者血清免疫因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CRP/(mg/L)	IL-6/(ng/L)	TNF-α/(ng/L)
对照组	65	治疗前	17.56±1.11	15.46±2.74	50.57±7.63
		治疗后	9.34±1.53	9.36±1.52	32.74±5.46
观察组	48	治疗前	17.65±1.63	15.56±2.75	48.66±6.66
		治疗后	6.45±1.43	15.52±2.64	23.56±4.45
治疗前 P 值			0.728	0.849	0.169
治疗后 P 值			0.000	0.000	0.000

表 7 两组急性脑梗死患者 CBV 和 CBF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CBV/(mL/100 g)		CBF/[mL/(100 g·min)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	1.76±0.17	2.35±0.22	17.34±1.40	23.26±2.39
对照组	48	1.79±0.17	2.20±0.21	17.35±1.49	21.85±2.16
t 值		0.927	3.678	0.036	3.277
P 值		0.365	0.000	0.971	0.001

高 Hcy 血症是 ACI 的独立危险因素。作为一种由食物中蛋氨酸脱甲基后生成的非必需的含硫氨基酸,Hcy 可增强 C-C 型趋化因子受体Ⅰ和巨噬细胞炎性蛋白Ⅰα 的表达,引发血管壁炎症而致动脉粥样硬化,间接导致了 CRP 水平升高[15]。最为严重的是,Hcy 还可以通过内质网应激反应促进动脉粥样硬化速度加快,进一步降低脑动脉壁的弹性[10]。OLASO-GONZALEZ G 等[11]认为,Hcy 参与了血管内皮损伤后修复及血管平滑肌增殖的过程,可促进血小板凝聚,与 ACI 患者脑动脉粥样硬化和血栓形成有关。IRAWATI A 等[12]研究证实,ACI 患者血清 Hcy 水平每上升 5 μmol/L,脑梗死复发风险就会提升 50%。这主要是因为 Hcy 水平升高强化了机体氧化应激反应,促使血管平滑肌细胞和单核巨噬细胞转变为泡沫细胞,这一过程不仅增加了血管动脉粥样硬化的发生几率,而且也抑制机体抗氧化酶合成而破坏机体抗氧化能力。同时,在高 Hcy 水平所产生的过氧化物和羟自由基等物质的刺激下,血管内皮细胞受到损伤而使内源性 NO 和 ET-1 等血管舒张物质减少,从而削弱了血管内皮的舒张功能,导致血压升高、血小板聚集及单核细胞黏附,最终导致血栓形成[16]。SIENER R 等[17]认为,高 Hcy 通过抑制血管内 NO 产生而削弱血管舒张功能,致使颅内外血管弹性降低,最终导致颅内外血管狭窄或闭塞。GASCÓN T M 等[18]则进一步指出,颅内外血管狭窄或闭塞是因为高 Hcy 促使血管平滑肌细胞内的 Ca^{2+} 快速聚集,以致血管快速收缩所致。Hcy 水平升高也会影响 S-腺苷甲硫氨酸合成,致使机体内甲基供体者 S-腺苷甲硫氨酸的浓度降低而使甲基化代谢不充分,导致 5-羟色胺和去甲肾上腺素的浓度降低,从而破坏 5-羟色胺传导通路和去甲肾上腺素传导通路,最终促发神经功能缺损。可见,ACI 患者神经功能及血管内皮功能与 Hcy 及 CRP 水平波动有莫大关系。

叶酸可有效抑制 Hcy 水平升高或降低 Hcy 水平,从而改善 ACI 患者神经功能和血管内皮功能[19]。KAYE A D 等[20]研究证明,Hey>15 mmol/L 的 ACI 患者发生神经功能缺损的几率是 Hey 正常患者的 3.544 倍。足见在患者入院时监测血清 Hey 水平并及时予以叶酸干预的重要性。维生素 B12 可调节 Hey 平衡、α-酮戊二酸代谢及氨基转移,增强血管内皮细胞内源性 NO 的活性,从而达到改善血管内皮功能的效果。HARA D 等[21]研究证实,ACI 患者及时服用叶酸和维生素 B12,可将脑梗死复发率降低 5%。因此可以合理推测叶酸联合维生素 B12 对 ACI 的疗效机制可与抵抗动脉粥样硬化有关,其对血清 Hey 水平的调节作用直接降低了血管壁的炎症反应,抑制单核细胞黏附而起到抗动脉粥样硬化的效果。

本研究分析结果显示,与常规疗法相比,应用叶酸联合维生素 B12 可明显优化 ACI 患者血清 Hcy 及 CRP 水平,从而显著改善患者 NIHSS 评分、Barthel 指数评分以及 NO、ET-1、VEGF 水平。治疗后观察组 CRP、IL-6 及 TNF-α 水平均显著低于对照组。观察组治疗后 aPTT、PT、D-D 水平均高于本组治疗前和同期对照组,FIB 低于本组治疗前和同期对照组。观察组治疗后 CBV 和 CBF 水平明显高于对照组。观察组治疗后 NO、ET-1 及 VEGF 水平显著优于对照组。

ACI 多由脏腑功能失调,或气血素虚,加之劳倦内伤、忧思恼怒、饮酒饱食,从而导致瘀血阻滞、痰热内蕴,或阳化风动、血随气逆,终致脑脉痹阻或血溢脉外。其病机概而论之有风(肝风、外风)、火(肝火、心火)、痰(风痰、湿痰)、血(血瘀)、气(气逆)、虚(阴虚、气虚)六端。而气血逆乱,上犯于脑为其基本病机。黄芪生脉饮以黄芪、党参为君药,黄芪补气升阳、益气固表,党参与人参相比,其气味甘平,力薄而缓,能补气生津,健脾益肺,而无刚燥之弊。麦冬为臣药,养阴生津,清心润肺。佐以

表 8 两组急性脑梗死患者 NO、ET-1 及 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO/(μmol/L)		ET-1/(ng/L)		VEGF/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	16.55±2.47	35.34±3.86	80.23±8.61	58.29±6.64	227.56±22.76	207.21±20.62
对照组	48	16.58±2.45	32.99±2.70	80.27±8.60	62.31±7.40	227.49±22.79	218.45±20.27
t 值		0.064	3.807	0.024	2.961	0.016	2.892
P 值		0.949	0.000	0.981	0.004	0.987	0.005

五味子、南五味子敛肺止汗,宁心安神,且可制参、芪温补之偏[22-26]。诸药配合,既补且清又敛,共奏益气滋阴、养心补肺之功。诸药合用具有强心,增强心肌收缩力(尤其对衰弱的心脏作用更为明显);扩张血管(包括冠状动脉、肾血管等),改善周围血液循环;增强心肌耐缺氧、缺血等能力。能增强机体抵抗力,有调节和促进机体活动能力,增强新陈代谢功能[27-28]。

综上所述,叶酸、维生素B12联合黄芪生脉饮可有效改善ACI患者神经功能、血管内皮功能、免疫功能和凝血功能,降低脑梗死复发风险,有利于提高患者生活质量,值得临床予以推广应用。但是,本研究存在样本量小,随访时间较短,且为单中心等缺点,因此相关结论尚需前瞻性、大样本、多中心和长时段的研究进一步验证。

参考文献

[1] 李梦雨,李长颖,刘斌,等. 远隔缺血后适应对急性脑梗死患者神经功能及血管内皮功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2021,23(7):727-730.

[2] MOHAMMAD SEYEDSAADAT S,KALLMES D F,BRINJIKJI W. Remote ischemic conditioning approach for the treatment of ischemic stroke[J]. Neural Regen Res,2020,15(6):1033-1034.

[3] 王文志,盖思齐. 脑血管病的一级预防[J]. 中华神经科杂志,2020,53(8):614-622.

[4] 徐昆明,李水彬,曹裕民,等. 阿司匹林联合氯吡格雷对急性脑梗死患者神经功能和hs-CRP、Hcy的影响[J]. 海峡药学,2020,32(8):153-154.

[5] 于磊,丛时兵,李建桥. 叶酸联合维生素B12对高同型半胱氨酸脑梗死患者深静脉血栓形成的影响[J]. 药物生物技术,2020(4):352-355.

[6] 俞敏,黄庆梅,覃鹏飞. 叶酸、VB_6、VB_{12}对高血压合并急性脑梗死患者血管内皮功能、血清同型半胱氨酸水平及生活质量的影响[J]. 心血管康复医学杂志,2019,28(5):631-634.

[7] 刘德伟,许俊华,张东风,等. 叶酸、维生素B12联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及精神行为症状的影响[J]. 国际精神病学杂志,2020,47(1):101-103.

[8] 费龙,马浩然. 叶酸联合维生素B12对H型高血压患者临床治疗效果及血清N末端B型脑钠肽前体和血栓素A2水平的影响[J]. 中国医药,2020,15(7):1017-1020.

[9] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

[10] CASSINADANE A V,RAMASAMY R. Association of *BHMT*(rs 3733890) gene polymorphism with biochemical markers of B12 deficiency in T2DM patients on metformin therapy[J]. Int Res J Adv Sci Hub,2021,3(Special 3S):176-186.

[11] OLASO-GONZALEZ G,INZITARI M,BELLELLI G,et al. Impact of supplementation with vitamins B_6, B_{12}, and/or folic acid on the reduction of homocysteine levels in patients with mild cognitive impairment: a systematic review[J]. IUBMB Life,2022,74(1):74-84.

[12] IRAWATI A,MUDJANARKO S W,TINDUH D. Effects of treadmill exercises on pancreatic β cell function through the role of vitamin D in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Gaceta Médica De Caracas,2021,129(s2):13-19.

[13] 陈晶菁,张利林,张玉林,等. VitB12及叶酸对伴高同型半胱氨酸血症的AD患者血清神经递质、细胞因子水平及认知功能的影响[J]. 卒中与神经疾病,2020,27(3):362-364.

[14] HU C,WU X Y. Effect of vitamin D supplementation on vascular function and inflammation in patients with chronic kidney disease: a controversial issue[J]. Ther Apher Dial,2020,24(3):265-274.

[15] LI C X,BU X P,LIU Y R. Effect of folic acid combined with pravastatin on arteriosclerosis in elderly hypertensive patients with lacunar infarction[J]. Medicine(Baltimore),2021,100(28):26540.

[16] XUE J,LIU Y,ZHANG S,et al. Changes in the expressions of serum homocysteine, folic acid and vitamin b12 in diabetic neurogenic bladder and the relationship with bladder function[J]. Acta Med Mediter,2020,36(2):773-777.

[17] SIENER R,MACHAKA I,ALTEHELD B,et al. Effect of fat-soluble vitamins A,D,E and K on vitamin status and metabolic profile in patients with fat malabsorption with and without urolithiasis[J]. Nutrients,2020,12(10):3110.

[18] GASCÓN T M,LOURENÇO B G,PEREIRA E C,et al. Relationship with metalloproteinase 13,E-cadherin,homocysteine and co factors folic acid and vitamin B12 in patients diagnosed with prostate cancer[J]. Curr Enzyme Inhib,2021,17(1):33-41.

[19] 沈佳燕,卢山,陆研,等. 叶酸与维生素B12对急性脑梗死合并高血压患者神经功能、内皮功能及复发率的影响[J]. 心脑血管病防治,2021,21(5):506-508.

[20] KAYE A D,JEHA G M,PHAM A D,et al. Folic acid supplementation in patients with elevated homocysteine levels[J]. Adv Ther,2020,37(10):4149-4164.

[21] HARA D,AKAMATSU M,MIZUKAMI H,et al. A case of subacute combined degeneration of spinal cord diagnosed by vitamin B_{12} administration lowering methylmalonic acid[J]. Case Rep Neurol,2020,12(1):27-34.

[22] 张亚珍. 黄芪生脉饮联合管通治疗血液透析相关性低血压疗效观察[J]. 浙江中医杂志,2013,48(3):232.

[23] PAN J H,CAO Z H,FANG C Q,et al. Huangqi Shengmai Yin ameliorates myocardial fibrosis by activating Sirtuin3 and inhibiting TGF-β/smad pathway[J]. Front Pharmacol,2021,12:722530.

[24] 刘燕娟,王飞雪,郝建峰,等. 黄芪生脉饮临床应用及基础研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(16):1961-1963.

[25] 占扎君,郑琼,彭媛,等. 黄芪生脉对气虚和阴虚症的治疗作用研究[J]. 浙江工业大学学报,2022,50(6):692-698.

[26] 卢明星,赵茂,王道平,等. 基于网络药理学-分子对接探讨黄芪生脉散对糖尿病的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2022,24(9):3449-3464.

[27] 信悦. 黄芪生脉饮质量控制和配伍规律研究[D]. 哈尔滨:哈尔滨商业大学,2021.

[28] 马小芬,毛新民,马晓丽,等. 黄芪注射液与生脉注射液对气阴两虚证候细胞模型代谢的影响[J]. 中华中医药杂志,2022,37(3):1744-1749.