

引用:李家旺,杨桢,张鸿瑞,陈香云,陈丹妮,丁薇,刘珍洪.从血脑屏障瞬时受体电位通道探讨“开通玄府”法治疗中风病内涵[J].中医导报,2025,31(7):223-227.

理 论

# 从血脑屏障瞬时受体电位通道 探讨“开通玄府”法治疗中风病内涵\*

李家旺<sup>1</sup>, 杨 桢<sup>1</sup>, 张鸿瑞<sup>2,3</sup>, 陈香云<sup>1</sup>, 陈丹妮<sup>1</sup>, 丁 薇<sup>1</sup>, 刘珍洪<sup>2,3</sup>

(1.北京中医药大学中医学院, 北京 102401;

2.北京中医药大学东直门医院, 北京 100700;

3.北京中医药大学中医脑病研究院, 北京 100700)

[摘要] 血脑屏障和脑玄府具备同一性,脑玄府闭塞是导致缺血性中风发生和发展的关键因素,中医“开通玄府”法治疗缺血性中风疗效显著。血脑屏障瞬时受体电位(TRP)离子通道与脑玄府之间存在密切联系,通过血脑屏障发挥调控脑功能的生理作用,这与中医“开通玄府”法的机制相似,即发挥保护屏障、物质交换等作用。揭示“开通玄府”法的分子机制,强调使用辛味药、风药等对缺血性中风的治疗意义,为临床使用TRP通道治疗缺血性中风提供有效指导。

[关键词] 缺血性中风;开通玄府法;脑玄府;瞬时受体电位离子通道;血脑屏障;中医药

[中图分类号] R255.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)07-0223-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.07.038

## Discussion on the Connotation of "Opening Xuanfu" Method in the Treatment of Stroke from the Perspective of Transient Receptor Potential Channels in the Blood-Brain Barrier

LI Jiawang<sup>1</sup>, YANG Zhen<sup>1</sup>, ZHANG Hongrui<sup>2,3</sup>, CHEN Xiangyun<sup>1</sup>, CHEN Danni<sup>1</sup>, DING Wei<sup>1</sup>, LIU Zhenhong<sup>2,3</sup>  
(1.School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102401, China; 2.Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3.Institute for Brain Disorders, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] The blood-brain barrier and cerebral Xuanfu share identity. The occlusion of cerebral Xuanfu is a key factor leading to the occurrence and development of ischemic stroke. The traditional Chinese medicine (TCM) approach of "opening Xuanfu" has demonstrated significant efficacy in treating ischemic stroke. There is a close connection between transient receptor potential (TRP) ion channels in the blood-brain barrier and cerebral Xuanfu, which exert physiological effects in regulating brain function through the blood-brain barrier. This is similar to the mechanism of the TCM "opening Xuanfu" method, that is, playing roles in protecting the barrier and facilitating material exchange. This paper reveals the molecular mechanism of "opening Xuanfu" method, emphasizes the therapeutic significance of using acrid-flavored herbs and wind herbs for ischemic stroke, and provides effective guidance for clinical treatment of ischemic stroke using TRP channels.

[Keywords] ischemic stroke; opening Xuanfu therapy; cerebral Xuanfu; transient receptor potential ion channel; blood-brain barrier; traditional Chinese medicine

\*基金项目:国家自然科学基金项目(82104822);中华中医药学会青年人才托举工程项目(CACM-[2022-QNRC2-B06]);中央高水平中医医院临床科研业务费资助项目(DZMG-QNGG0005);中国博士后科学基金项目(2021M700520)

通信作者:刘珍洪,女,助理研究员,研究方向为中医药防治脑病应用基础

中风病以其高死亡率、高致残率、高发病率及高复发率成为我国成人的首位致死、致残原因,并附以高额的经济负担,严重危害我国居民的身心健康<sup>[1]</sup>。中风可分为缺血性中风和出血性中风,其中缺血性中风近十年来发病率和患病率逐年提升,目前已超总中风人数的70%<sup>[2]</sup>,其发病机制复杂,参与因素诸多,是目前脑中风最主要的发病形式。现代医学认为,缺血性中风的核心病因是脑血流受阻,导致脑组织缺血缺氧后引发的一系列复杂的级联损伤,其中血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的损害处于该级联反应的上游。血脑屏障紧密连接结构被破坏,通透性增加<sup>[3]</sup>,导致白细胞浸润并加剧炎症反应,破坏大脑内部离子稳态从而诱发脑水肿,致使大量化学物质及血源性细胞等损伤脑实质。以中医理论分析缺血性中风的发生,即气血运行障碍,瘀滞不通,造成神机出入障碍,阴阳循行受损。脑玄府开阖失常是本病发生的主要原因。现代医学一般无法治愈中风后遗症,治疗手段存在不足<sup>[4]</sup>。中医使用风药、辛味药及虫类药来“开通玄府”是治疗缺血性中风的有效方案,这几类药物通过激活瞬时受体电位(TRP)通道可能是“开通玄府”法的分子内涵。结合结构形态和功能作用,笔者认为血脑屏障和脑玄府具备同一性,TRP离子通道广泛存在于BBB之中,通过离子转运发挥脑玄府的作用,在维持大脑内稳态上具有重要作用,并通过减少炎症因子、氧化应激等作用,在治疗缺血性中风中具有积极意义。

## 1 玄府理论

《素问·水热穴论篇》<sup>[5]</sup>中首见“玄府”一词,本指汗孔,其言“所谓玄府者,汗空也”,又名“鬼门”“气门”。金元时期,刘完素在《黄帝内经》基础上,对原有的玄府概念进行了延伸和发展,其在《素问玄机原病式篇》<sup>[6]</sup>一书中提出:“然皮肤之汗孔者,谓泄气液之孔窍也……一名‘玄府’者,谓玄微府也。然玄府者,无物不有,人之藏府、皮毛、肌肉、筋膜、骨髓、爪,至于世之万物,尽皆有之,乃气出入升降之道路门户也。”该理论将《黄帝内经》中狭义的“汗液排泄的出口”引申成为遍布人体全身,无论体表或内脏,具有沟通内外、联系出入、交换阴阳及运行气血津液的一切微小组织结构。现代医家对“玄府”不断研究和发展,“玄府学说”也更加包罗万象,并不断运用到临床各种疾病的诊断治疗当中<sup>[7]</sup>,临床上现已将“玄府学说”广泛运用于妇科疾病、呼吸系统疾病、皮肤病、肾脏疾病及消化系统疾病等相关疾病的治疗上,并将“玄府学说”以各种分支引用为肾玄府、肺玄府、肠玄府等多种概念。但目前关于“脑玄府”的理论研究还不丰富,尤其是分子机制尚不清楚。

## 2 脑玄府理论

五脏六腑皆有玄府,脑亦不例外<sup>[8]</sup>。脑玄府理论发源于玄府理论,作为全身玄府的一部分,脑玄府在保障大脑功能上发挥重要作用。众多医家在对玄府形态结构、功能及治疗作用的探究中,将其应用于治疗脑病中,逐步构建了“脑玄府”理论,直至现代趋于完善。王永炎院士于21世纪初首次提出了“脑玄府”的概念,其认为脑玄府能够调出入、行气血、司开阖、掌神机<sup>[9]</sup>,作为大脑中沟通内外,联系出入,交换阴阳,运行气血津液的一切微小组织结构,其通利、开阖功能的正常是脑功能正常的前提<sup>[10]</sup>,奠定了“脑玄府”理论的基础。周红霞等<sup>[11]</sup>提出脑玄府贵开忌合,发挥保障脑气血运行的作用,进一

步说明了脑玄府的结构形态。王凌雪等<sup>[12]</sup>研究详细阐述了使用风药、辛味药、虫类药等“开通玄府”法在治疗脑病中的作用,完善了脑玄府理论的治疗方法。“脑玄府”理论突破了传统中医仅重视阴阳、八纲、脏腑等宏观理论的缺陷,发展出治疗脑病切实有效的微观理论。将脑玄府与血脑屏障等微观结构联系在一起<sup>[13]</sup>,探究其现代微观结构假说,是进一步发展脑玄府理论的要求。

## 3 血脑屏障与脑玄府的同一性

血脑屏障是指脑微血管和脑组织之间,将脑组织与外界血液分隔开的保护屏障,主要由内皮细胞以及细胞外基底膜、周细胞、星状胶质细胞终足等构成。其与脑玄府结构及功能相似,在调节血脑界面处液体、物质的运输以及维持中枢神经系统的稳态环境方面起着至关重要的作用。(1)形态:脑玄府,脑之玄微府也。分布广泛,其微且小,是大脑功能调节中最微小的结构部分。血脑屏障由脑微血管内皮细胞、周细胞及星状胶质细胞等构成,结构微小,非肉眼可见,作为保护大脑内稳态的屏障,覆盖全脑。(2)结构:脑玄府,脑之毛窍也,是具有开阖功能的孔道结构。血脑屏障不是单纯的物理屏障,而是物质转运、交换的功能集合,具有选择性通透功能。(3)功能:脑玄府作为全身玄府的一部分,具有宣通内外的作用。脑玄府通利,开阖有度则液体转运,物质进出正常,保持大脑内稳态。如缺血性中风后脑水肿的发生,就是脑玄府枢机不利,无法外运水液的结果。“脑为元神之府”,脑玄府作为大脑功能的保障,是大脑思维运转,神经功能正常的必要前提。血脑屏障因脑微血管内皮细胞的紧密连接阻止大分子和水溶性物质的通过<sup>[14-15]</sup>,并通过其上密布的各种蛋白通道及离子通道发挥调控物质进入的作用,选择性通透维持脑内环境稳态<sup>[16]</sup>,从而保证大脑功能正常。

尽管脑玄府和血脑屏障的同一性已得到论证,但血脑屏障发挥脑玄府作用的分子机制内涵尚未阐释。

## 4 TRP离子通道

近年来关于中药对TRP通道的研究不断丰富<sup>[17]</sup>,发现了众多能够激活TRP通道的中药,如辣椒、吴茱萸、全蝎<sup>[18]</sup>、细辛<sup>[19]</sup>、香薷<sup>[20]</sup>等。从TRP角度理解中医药治疗缺血性中风的研究也在不断完善<sup>[21]</sup>,揭示了中药通过激活TRP通道发挥治疗作用的潜力。“开通玄府”法在历代治疗脑中风所使用的用药中均有所体现。根据刘婉莹<sup>[22]</sup>研究历代“开通玄府”法所应用治疗药物的规律性分析可知,药物五味应用集中于辛味,以风药为主,而大部分辛味药物都是TRP离子通道的激动剂。以药物分类探究用药规律:发散解表药以22.22%位列第一。以药物出现频率探究用药规律:甘草以4.29%排名第一,第2、3、5、6、7、8、9分别是川芎、生姜、防风、细辛、薄荷、白芷、肉桂和羌活(并列第9)。其中除了甘草为一般常用药以外,排名靠前的大多是TRP离子通道的激动剂,如川芎、生姜、细辛、白芷和羌活皆为瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)的激动剂,薄荷是瞬时受体电位M8通道(TRPM8)的激动剂,肉桂是瞬时受体电位A1通道(TRPA1)的激动剂等。

分析历代“开通玄府”法使用的中药,笔者认为血脑屏障发挥屏障保护、开阖转运的功能是通过TRP通道实现的,故激活TRP通道是开通脑玄府的关键。

TRP通道是指分布在细胞上,具有感知刺激和组织或细胞损伤,接受寒热感觉,调控离子通道等作用的一类非选择性阳离子通道。28种存在于哺乳动物中的TRP通道,可分为6个亚群:TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP及TRPML<sup>[23]</sup>。TRP通道的每个亚群都由6个跨膜结构域(S1-S6)组成,其中S1-S4结构相同或类似,形成类似于电压门控离子通道的电压感应域(VSD),S5与S6之间形成离子通过的孔道环(p-loop),对如Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>等阳离子具有不同的选择性和渗透性。

其中TRPC、TRPV、TRPM、TRPA在血脑屏障中高度表达<sup>[24]</sup>,在脑微血管内皮细胞、脑微血管平滑肌、星状胶质细胞中广泛分布。由TRP通道介导的Ca<sup>2+</sup>离子的内流尤为重要,尤其是在缺血性中风后血脑屏障受损的阶段。在缺血性中风期间,由于供血不足引发的一系列诸如缺氧、氧化应激、神经毒性及细胞离子稳态失衡等不良反应,破坏离子通道的功能,导致正常的Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>等离子的流通出现障碍,破坏膜内外渗透压的平衡,过多的水进入细胞,进而造成大脑稳态的损伤。TRP离子通道开放,能够缓解由血脑屏障破坏引发的内外渗透压不平衡,缓解脑水肿。同时,TRP通道可以在星状胶质细胞上高度表达,起到保护血脑屏障结构完整性的功能,还可以通过促进脑微小血管的血液运行,改善缺氧状态。激活TRP离子通道,能够保护血脑屏障,并减少缺血性中风对大脑的损伤。

**4.1 TRPC离子通道** TRPC可分为4个亚群,即TRPC1、TRPC2、TRPC3/6/7和TRPC4/5<sup>[25]</sup>。几乎所有的TRPC通道都可以在诸如炎症及缺血损伤中被磷脂酶C所激活,从而激活参与Ca<sup>2+</sup>流入细胞,并参与调控各种相关的细胞功能。研究<sup>[26]</sup>表明,TRPC离子通道参与突触形成、传递,与炎症、缺血损伤及神经毒性密切相关,并对血脑屏障的结构和功能产生影响。

星状胶质细胞在维持BBB稳态中的作用不可忽视:通过分泌Shh调节血脑屏障紧密连接,稳定BBB中内皮细胞骨架,同时还可以调节BBB的微血流量,但过度增生的A1型星状胶质细胞具有神经毒性功能<sup>[27]</sup>。研究<sup>[28]</sup>发现,TRPC1可以避免星形胶质细胞的过度增生和细胞性水肿,减轻对BBB的破坏;同时TRPC3还能促进星形胶质细胞增殖和迁移,稳定BBB结构和形态。血脑屏障神经元上的TRPC6通道被激活,可以维持cAMP反应元结合蛋白(CREB),减少由脑缺血引起的神经元损伤,保持神经元存活<sup>[29]</sup>。其介导的Ca<sup>2+</sup>流入激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),促进神经保护趋化因子CXCL1<sup>[30]</sup>,并抑制N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)诱导的神经兴奋性毒性,减轻脑缺血所造成的中枢神经系统受损。

**4.2 TRPV离子通道** TRPV家族在脑组织中广泛存在,是脑功能正常发挥所必需的钙调节剂。近年研究<sup>[31]</sup>发现,TRPV离子通道在BBB脑微血管内皮细胞中表达。一项研究<sup>[32]</sup>表明,TRPV1离子通道的激动剂二氢辣椒素(DHC)可以通过减少血脑屏障的破坏,从而提供神经保护。研究<sup>[33]</sup>发现,通过特异性激动剂辣椒素(CAP)激活TRPV1,可以增加Ca<sup>2+</sup>离子流入脑微血管内皮细胞,恢复损伤后的离子稳态。TRPV3离子通道可以被香芹酚等激活<sup>[34]</sup>,升高脑微血管内皮细胞内Ca<sup>2+</sup>水平,伴随着平滑肌超极化和动脉肌细胞的细胞内Ca<sup>2+</sup>的减少,从而引发血管舒张,减少脑缺血引发的供血不足<sup>[35]</sup>。激活TRPV4

离子通道可以保护血脑屏障的完整性,调节离子和蛋白转运。TRPV4与水通道蛋白-4(AQP4)相互作用形成调节星形胶质细胞的分子系统。作为该系统的一部分,TRPV4通过渗透感应、信号传导和水传输的综合效应调节星形胶质细胞的体积,通过消除过量的神经活性物质来调节脑稳态,从而维持星形胶质细胞形态,控制脑血管张力,保护神经元<sup>[36]</sup>。研究<sup>[37-38]</sup>发现,激活TRPV4/AQP4通路在脑卒中后还能够发挥减轻脑水肿的作用;CLDN5和VE-Cad分别是血脑屏障中紧密连接和黏附连接的重要组成部分;TRPV4通过影响CLDN5和VE-Cad的表达可以增强脑内皮细胞的屏障保护作用。

**4.3 TRPA离子通道** 在哺乳动物基因组中,TRPA1是唯一已知的TRPA亚家族成员。TRPA1可以被多种机制激活,如化学刺激、机械刺激及氧化应激等,在痛觉传导、炎症反应等发挥重要作用。目前研究<sup>[39]</sup>发现,TRPA1也参与血管系统的调节:TRPA1通道可被异硫氰酸烯丙酯(芥末油)激活,引发Ca<sup>2+</sup>内流,从而促使脑微动脉血管舒张,改善脑部供血,减轻缺氧损害。

**4.4 TRPM离子通道** TRPM亚家族包含8个成员,分别为TRPM1、TRPM2、TRPM3、TRPM4、TRPM5、TRPM6、TRPM7、TRPM8,在包括温度感应,细胞内离子水平的调节,细胞的生长、分化、迁移和死亡等多种生物过程中发挥作用。研究发现TRPM通道在神经退行性疾病及血管系统疾病中发挥重要的调控作用。TRPM8可以被薄荷特异性激活,研究<sup>[40]</sup>发现其可舒张微血管平滑肌,改善脑动脉血管张力,缓解缺血状态。

TRP离子通道过度开放,可导致脑玄府的枢机不阖,反而产生消极作用。首先,在缺血性中风期间,由氧化应激激活的TRPM2与CD36配体血小板反应蛋白-1(TSP1)相互激活,导致脑内皮高通透性,加剧了脑功能障碍<sup>[41]</sup>。TRPM4与SUR1一起形成SUR1/TRPM4通道,在卒中后血管内皮细胞中表达上调<sup>[42]</sup>,其对细胞内钙水平敏感,造成毛细血管的破裂,严重损害缺血性中风后的大脑神经功能。其次,TRPM4极易受到ATP水平的影响,持续过度的开放,通过细胞去极化和Na<sup>+</sup>的持续内流导致内皮细胞的肿胀和肿胀死亡,从而导致毛细血管破裂<sup>[43]</sup>。

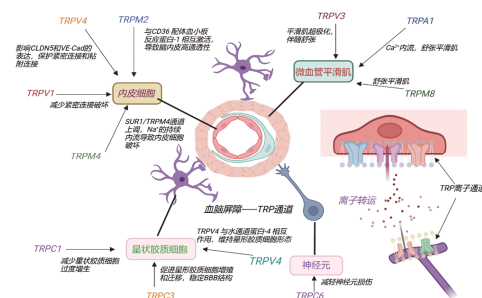


图1 血脑屏障——TRP通道系统

## 5 TRP通道的临床应用

分析治疗脑中风的方药发现,TRP离子通道在“开通玄府”法早已广泛应用。千金小续命汤(组成:麻黄、生姜、黄芩、防己、桂心、川芎、甘草、杏仁、附子、芍药、防风、人参)被誉为中风第一效方。陈修园在《医学三字经》<sup>[44]</sup>中有载“人百病,首中风……开邪闭,续命雄”,可见小续命汤治疗脑中风是以“通”为核心,以畅通玄府为主旨,其治疗“中风痲”的原理是辛味中药。如:麻黄、桂枝、川芎、生姜、防风等辛散宣透,通过

广义的“汗法”透发玄府之邪,又可以畅通玄府之穴,使用桂枝、川芎、生姜等激活TRP离子通道发挥相关的保护作用。补阳还五汤(组成:黄芪、赤芍、归尾、川芎、地龙、桃仁、红花)尤以治疗气虚血瘀型中风的闻名,配伍以补气行血被祛瘀为主要原则,以开玄通府作为核心思想。大羌活汤[组成:羌活、独活、防风、防己、黄芩、白术、苍术(制)、黄连、川芎、甘草(炒)、知母、细辛、生地黄]治疗感邪中五脏,身体沉重,活动不利,是以解表治法行通利之事,总以开通玄府为要。由上述名方可以发现,以“开通玄府”法治治疗脑中风的方剂中,大量使用了TRP离子通道的激动剂如川芎、生姜、羌活、桂心等中药,且至宝丹、安宫牛黄丸之冰片、麝香等芳香开窍之品以及各种通利脑窍的虫类药如全蝎、蜈蚣等也都与TRP离子通道密切相关。

## 6 讨 论

玄府理论认为,缺血性中风的发生是由于作为气血运行枢纽的脑玄府密闭不通、气机运行不利,导致气血津液运行障碍,瘀血阻络。“令郁结开通,气液宣行”是刘完素开通玄府法的核心思想,脑玄府的开阖有常是大脑功能正常发挥的关键,常闭常开都会严重损伤中枢神经系统功能。只阖不开,玄府郁闭,物质无法出入,玄府的密闭往往是气血运行障碍的主要原因。血脑屏障的存在阻止了大部分药物进入大脑,在缺血性中风过程中如何使治疗性药物穿过血脑屏障是该病治疗的难点。目前相关研究如siRNA脑部递送的纳米递送系统证实了可在不破坏血脑屏障的前提下,将药物通过载体送入大脑,但其载体材料的安全性、血液运输的稳定性及运输药物的效率等仍未得到验证<sup>[4]</sup>。“开通玄府”的中医治疗法通过调节血脑屏障中TRP离子通道的开放性,促进相关物质的输入及离子转运,在临床上可常见以“开通玄府”法治治疗缺血性中风的案例,能够得到较好的疗效。只开不阖,血脑屏障渗漏,TRP通道的过度激活,大量炎症分子的影响以及离子通道的功能障碍是缺血性中风后脑水肿及各种影响预后的主要原因。

激活TRP离子通道,调整脑玄府的开阖,不仅可以运行气血,降低炎症因子,保护脑窍,发挥神经保护等作用,还可以弥补血脑屏障破坏时离子稳态破坏带来的脑水肿等一系列不良反应。在临床治疗缺血性中风时,在活血通瘀行气药如桃仁、红花、黄芪等的基础上,适当增加TRP离子通道的激动剂,如生姜、川芎、全蝎、羌活等TRP通道激动剂,开通脑玄府,能发挥更好的疗效。

血脑屏障的破坏、氧化应激、炎症因子的产生、TRP离子通道的破坏等一系列级联反应是影响缺血性中风发展及预后的重要因素。在本文中,首先说明了脑玄府和血脑屏障的同一性,指出血脑屏障发挥脑玄府功能是通过TRP离子通道实现的。其次将“开通玄府”的中医治法理论同激活TRP离子通道的作用结合起来,阐述了TRP离子通道在缺血性中风中的作用机制,为中医药“开通玄府”法更好地治疗缺血性中风提供了理论机制支持:即临床适量使用如生姜、川芎、蜈蚣等辛药、风药和虫药,激活TRP离子通道调控血脑屏障,发挥脑玄府畅通气血津液,掌控神机的功能,保护脑功能。

## 参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告2021》概要[J].中国脑血管病杂志, 2023,20(11):783-793.
- [2] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Neurol,2021,20(10):795–820.
- [3] NYÁL-TóTH Á, PATAI R, CSISZAR A, et al. Linking peripheral atherosclerosis to blood-brain barrier disruption: Elucidating its role as a manifestation of cerebral small vessel disease in vascular cognitive impairment[J]. Geroscience,2024,46(6):6511–6536.
- [4] 李光硕,赵性泉.《中国急性缺血性卒中诊治指南2023》解读[J].中国卒中杂志,2024,19(8):956–961.
- [5] 黄帝内经[M].北京:中国医药科技出版社,2013.
- [6] 刘完素.素问玄机原病式[M].刘庚祥,校注.北京:科学出版社,2021.
- [7] 戴元昊,闫永彬.基于“玄府-阳热怫郁”理论辨治儿童过敏性鼻炎-哮喘综合征[J].中医药导报,2024,30(7):167–170.
- [8] 章惠玲,陈浩,罗钢,等.杨思进教授应用“益气活血,开玄通络”对治疗心脑血管病经验[J].四川中医,2024,42(7):8–11.
- [9] 杨辰华,王永炎.血管性痴呆的中医病机及辨治思路[J].中医研究,2005,18(5):6–7.
- [10] 常富业,王永炎,高颖,等.玄府概念诠释(六):玄府为神机运转之道路门户[J].北京中医药大学学报,2005,28(5):12–13.
- [11] 周红霞,李鲲,张运克.从脑缺血后血脑屏障的通透性调节机制探索宣通玄府法的内涵[J].世界中西医结合杂志,2017,12(5):717–720.
- [12] 王凌雪,王小强,李双阳,等.脑玄府理论体系的构建、传承与创新[J].中华中医药杂志,2021,36(1):162–164.
- [13] 董丽,李波,白雪,等.脑之玄府与血脑屏障的相关性[J].中医杂志,2013,54(22):1969–1971.
- [14] HAWKINS B T, DAVIS T P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease[J]. Pharmacol Rev,2005,57(2):173–185.
- [15] TEIXEIRA M I, LOPES C M, AMARAL M H, et al. Current insights on lipid nanocarrier-assisted drug delivery in the treatment of neurodegenerative diseases[J]. Eur J Pharm Biopharm,2020,149:192–217.
- [16] HLADKY S B, BARRAND M A. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers: A comparative account of mechanisms and roles [J]. Fluids Barriers CNS,2016,13(1):19.
- [17] 蔡明阳,刘珍洪,佟海英,等.中医药与TRP通道相关研究现状的可视化分析[J].中国中医基础医学杂志,2023,29(9):1562–1568.

- [18] HAKIM M A, JIANG W B, LUO L, et al. Scorpion toxin, BmP01, induces pain by targeting TRPV1 channel[J]. *Toxins (Basel)*, 2015, 7(9):3671–3687.
- [19] 刘甜甜, 赵红霞, 高蔚, 等. 细辛醇提物对瞬时感受器电位香草素受体1的干预作用及改善小鼠神经性疼痛的机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8):4998–5001.
- [20] 陈香云, 佟海英, 王坦, 等. 香薷醇提物对热敏通道瞬时受体电位香草酸亚型1的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1):518–522.
- [21] 张鸿瑞, 高颖, 赖新星, 等. 瞬时受体电位香草酸亚型1在缺血性中风机制及相关中药的研究进展[J]. *世界中医药*, 2023, 18(13):1814–1821.
- [22] 刘婉莹. 基于玄府气液学说的《黄帝素问宣明论方》方药规律研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [23] CLAPHAM D E. TRP channels as cellular sensors[J]. *Nature*, 2003, 426(6966):517–524.
- [24] HUANG Q X, WANG X Y, LIN X Y, et al. The role of transient receptor potential channels in blood–brain barrier dysfunction after ischemic stroke [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131:110647.
- [25] CLAPHAM D E, RUNNELS L W, STRÜBING C. The trp ion channel family[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(6):387–396.
- [26] HARTMANN J, KONNERTH A. TRPC3–dependent synaptic transmission in central mammalian neurons[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93(9):983–989.
- [27] 杨茗惠, 刘辉, 佟湃舸, 等. 星形胶质细胞在血脑屏障发育与稳态维持中的作用机制[J]. *生命科学*, 2023, 35(12):1669–1677.
- [28] BELKACEMI T, NIERMANN A, HOFMANN L, et al. TRPC1–and TRPC3–dependent  $Ca^{2+}$  signaling in mouse cortical astrocytes affects injury–evoked astrogliosis in vivo[J]. *Glia*, 2017, 65(9):1535–1549.
- [29] DU W L, HUANG J B, YAO H L, et al. Inhibition of TRPC6 degradation suppresses ischemic brain damage in rats[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(10):3480–3492.
- [30] SHIRAKAWA H, KATSUMOTO R, IIDA S, et al. Sphingosine–1–phosphate induces  $Ca^{2+}$  signaling and CXCL1 release via TRPC6 channel in astrocytes[J]. *Glia*, 2017, 65(6):1005–1016.
- [31] LUO H L, SAUBAMEA B, CHASSEIGNEAUX S, et al. Molecular and functional study of transient receptor potential vanilloid 1–4 at the rat and human blood–brain barrier reveals interspecies differences [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:578514.
- [32] WU D, DUAN Y X, DING Y C, et al. Abstract WP146: DHC enhances the hypothermia–induced neuroprotection following ischemic stroke in rat over a long–term period[J]. *Stroke*, 2019, 50(Suppl 1):2–4.
- [33] LUO H L, DECLÈVES X, CISTERNINO S. Transient receptor potential vanilloid in the brain gliovascular unit: Prospective targets in therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(3):334.
- [34] XU H X, DELLING M, JUN J C, et al. Oregano, thyme and clove–derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(5):628–635.
- [35] EARLEY S, GONZALES A L, GARCIA Z I. A dietary agonist of transient receptor potential cation channel V3 elicits endothelium–dependent vasodilation[J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(4):612–620.
- [36] BENFENATI V, CAPRINI M, DOVIZIO M, et al. An aquaporin–4/transient receptor potential vanilloid 4 (AQP4/TRPV4) complex is essential for cell–volume control in astrocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(6):2563–2568.
- [37] ZHU A Q, LIN Y, HU X B, et al. Treadmill exercise decreases cerebral edema in rats with local cerebral infarction by modulating AQP4 polar expression through the caveolin–1/TRPV4 signaling pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2022, 188:155–168.
- [38] HANSEN C E, KAMERMANS A, MOL K, et al. Inflammation–induced TRPV4 channels exacerbate blood–brain barrier dysfunction in multiple sclerosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1):72.
- [39] EARLEY S. Endothelium–dependent cerebral artery dilation mediated by transient receptor potential and  $Ca^{2+}$ –activated  $K^{+}$  channels[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(2):148–153.
- [40] SOKOLOV A Y, MENGAL M, BERKOVICH R. Menthol dural application alters meningeal arteries tone and enhances excitability of trigeminocervical neurons in rats[J]. *Brain Res*, 2024, 1825:148725.
- [41] ZONG P Y, FENG J L, LI C X, et al. Activation of endothelial TRPM2 exacerbates blood–brain barrier degradation in ischemic stroke[J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(2):188–202.
- [42] LOH K P, NG G, YU C Y, et al. TRPM4 inhibition promotes angiogenesis after ischemic stroke[J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(3):563–576.
- [43] GERZANICH V, KYOON WOO S, VENNEKENS R, et al. De novo expression of Trpm4 initiates secondary hemorrhage in spinal cord injury[J]. *Nat Med*, 2009, 15(2):185–191.
- [44] 林慧光. 陈修园医学全书: 明清名医全书大成[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999.
- [45] 苏峰, 熊峰, 曹俊如, 等. 基于穿透血脑屏障的siRNA纳米递药系统研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2024, 59(4):285–295.

(收稿日期: 2024–09–13 编辑: 时格格)