

葛根素的神经保护作用机制研究进展

黄雄峰, 汪建民*

(江西中医药大学基础医学院, 南昌 330004)

[摘要] 葛根素是从豆科葛属植物野葛的干燥根中提取分离的一种异黄酮类单体化合物,对多种脑损伤具有神经保护作用。研究发现,葛根素具有减轻兴奋性氨基酸毒性作用、抑制氧化应激、拮抗 Ca^{2+} 超载、减轻炎症反应、抑制细胞凋亡、减轻脑水肿等多种作用。目前葛根素已广泛应用于多种疾病的治疗,尤其是在中枢神经系统的应用日益受到重视。已有大量研究表明,葛根素对于脑缺血、脑梗死、帕金森综合征等神经系统疾病的治疗具有显著疗效。近年来,有关葛根素的研究成果不断涌现,本文结合国内外最新报道,对近10年来葛根素的神经保护作用机制研究进展做一综述,以期把握其研究动向,为葛根素的进一步研究提供依据和思路。本文作者通过查阅、研读大量相关文献,发现虽然与葛根素相关研究报道不少,但是对于葛根素神经保护机制研究的某些部分仍然不够深入,阐述得还不够透彻,特别是在基因水平的研究还很缺乏。葛根素的神经保护作用机制非常复杂,因此需要加强多学科合作来深入细致地研究其作用机制的各个方面,从而找到更多的葛根素神经保护作用途径。随着现代研究方法以及分子生物学技术的发展,从基因水平探讨葛根素的神经保护作用机制将会是新的导向,或将为神经系统疾病的防治探索出一条新途径,为葛根素的临床应用带来新的突破。

[关键词] 葛根素; 神经保护; 作用机制

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)04-0224-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040224

Research Progress of Neuroprotective Mechanisms of Puerarin HUANG Xiong-feng, WANG Jian-min*
(School of Basic Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Puerarin, a kind of flavonoid compound, was extracted from Puerariae Radix. It showed neuroprotective effects on a variety of brain damage. Studies have found that puerarin had many activities such as reducing the toxic of excitatory amino acids, inhibiting oxidative stress, antagonising Ca^{2+} overload, reducing inflammation, inhibiting apoptosis, relieving cerebral edema and so on. Multiple studies have demonstrated that puerarin has significant efficacy in the treatment of Parkinson, cerebral infarction, cerebral ischemia syndrome and other diseases of the nervous system. In recent years, the researches relevant to puerarin continue to emerge. This paper provides a summarization of the nearest decade research progress of the puerarin neuroprotective mechanisms, in order to provide some references for studying the neuroprotective effect of puerarin. Through consulting a number of literature materials, the authors found that the study on neural protection mechanism of puerarin in some parts is still not deep enough, especially the genetic level. Neuroprotective mechanisms of puerarin are very complex, and therefore need to strengthen multidisciplinary cooperation to study of its mechanisms in-depth, so as to find more ways of puerarin neuroprotective mechanisms. With the development of modern research methods and techniques of molecular biology, exploring puerarin neuroprotective mechanisms at gene level will be a new orientation. That will bring a new breakthrough for the clinical application of puerarin and explore a new way for prevention and treatment of neurological diseases.

[Key words] puerarin; neuroprotective; mechanism

[收稿日期] 20140521(028)

[基金项目] 江西省自然科学基金项目(20122BAB215047)

[第一作者] 黄雄峰, 硕士, 从事中医药神经保护作用及机制研究, Tel: 18679935180, E-mail: xiongfeng186@126.com

[通讯作者] *汪建民, 博士, 教授, 从事中医药神经保护作用及机制研究, Tel: 0791-87118018, E-mail: jm_wang55@126.com

葛根为豆科植物野葛的干燥根,在我国中药材应用领域具有悠久的历史,在《本草纲目》、《别录》和《神农本草经》等均有记载。葛根性甘、辛、平、无毒,有升阳解肌、透疹止泻、除烦止渴等功效。葛根素(puerarin, Pue)是从干燥葛根中提取分离的一种异黄酮类单体化合物,其化学名为 4,7-二羟基-8-β-D-葡萄糖基异黄酮(分子式为 C₂₁H₂₀O₉)。

现代药理研究表明,葛根素具有多种生物学作用,如神经保护、提高免疫力、增强心肌收缩力、抗氧化应激、抗炎、抗过敏、改善微循环等。在新近的一些研究报道中, Mahdy 等^[1]指出葛根素可以通过下调含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase-3)表达,减小 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)相关 X 蛋白(Bax)与 Bcl-2 基因的比值等作用机制来抑制细胞凋亡,并且能阻断核转录因子-κB(NF-κB)通路,降低肿瘤坏死因子-α(TNF-α),诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的水平,减轻炎症反应,对神经细胞起到保护作用。Wang 等^[2]提出葛根素的调控细胞凋亡作用与保护星形胶质细胞有关。Wang 等^[3]在研究中发现葛根素能有效抑制创伤性脑损伤模型大鼠的氧化应激,推测其抗氧化效应可能是通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3-K)/(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)(Akt)信号通路来实现的。目前葛根素已广泛应用于多种疾病的治疗,尤其是在中枢神经系统的应用日益受到重视。已有大量研究表明,葛根素对于脑缺血、脑梗死、帕金森综合征等神经系统疾病的治疗具有显著疗效。

近年来,有关葛根素的研究成果不断涌现,本文结合国内外最新报道,对近 10 年来葛根素的神经保护作用机制研究进展做一综述,以期把握其研究动向,为葛根素的进一步研究提供依据和思路。

1 减轻兴奋性氨基酸毒性作用

脑部有两类氨基酸神经递质,分别是兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAA)和抑制性氨基酸(inhibitory amino acids, IAA)。脑损伤后脑组织内兴奋性氨基酸异常增多,兴奋性/抑制性氨基酸的动态平衡被打乱,产生神经毒性作用,导致神经细胞损伤^[4]。

葛根素能有效地降低兴奋性氨基酸的含量,改善其失衡状态,起到神经保护作用。齐中华等^[5]的研究结果显示,葛根素能促进脑缺血后谷氨酸脱羧酶(GAD)mRNA 的表达,增加抑制性氨基酸 γ-氨基丁酸(GABA)的浓度,以拮抗兴奋性氨基酸的毒性作用。韩进等^[6]应用脑微透析技术观察脑缺血再灌注大鼠脑内氨基酸的动态变化,结果表明 3'-甲氧基葛根素干预组兴奋性氨基酸(谷氨酸和天门冬氨酸)及抑制性氨基酸(牛磺酸和 γ-氨基丁酸)均有降低,其中 EAA 的降低程度尤为显著,以此保持 EAA/IAA 的动态平衡,这与其他学者^[7-8]的研究结果类似。上述结果提示,葛根素调节脑内氨基酸神经递质的含量变化是其产生神经保护的作用机制之一。

N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体是兴奋性氨基酸受体之一,由 NR1, NR2, NR3 这 3 种亚基组成。脑损伤时 NR1 的表达会显著提高,导致神经元容易受到 EAA 的毒性损害。

有研究显示 NR1 表达上调在缺血性脑损伤的病理机制中起着重要作用^[9]。刘睿等^[10]的研究结果显示乙酰葛根素具有降低 NMDA 受体结合力和下调 NMDA 受体 NR1 亚基表达的作用。张茹等^[11]应用葛根素干预大鼠中动脉阻塞(MCAO)模型大鼠,观察其对缺血较敏感的海马 CA1 区 NMDA 受体 NR1 亚基表达的影响,发现脑缺血后 12 h 以内,葛根素组 NR1 的表达较模型组明显减少,证明早期应用葛根素治疗脑缺血可以起到拮抗 EAA 毒性的作用。

2 抑制氧化应激

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内自由基产生过多,使氧化程度超出氧化物的清除,从而导致组织损伤。脑损伤后脑组织氧化应激反应增强,自由基大量积聚,加重神经元的损伤。

机体存在多种内源性抗氧化剂,包括超氧化物歧化酶(SOD),过氧化氢酶(CAT),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等。大量研究表明^[12-18],葛根素可以提高脑组织内一种或多种内源性抗氧化剂活性,减轻因自由基引起的氧化损伤,起到神经保护作用。脂质过氧化产物(LPO)如丙二醛(MDA)的含量能在一定程度上反应细胞所受到的氧化损伤程度。Li 等^[19]研究证实葛根素能有效增加帕金森病(PD)模型大鼠黑质中 GSH-Px, SOD 活性,降低 MDA 含量,提高 PD 大鼠抗氧化能力,减轻氧化应激损伤。张义兵等^[20]以脑缺血再灌注模型大鼠为研究对象,选取 CAT, GSH-Px, LPO, 乳酸(LD)作为检测指标,观察到葛根素能显著提高模型大鼠海马区 CAT, GSH-Px 活性和皮层 CAT 活性,降低模型大鼠海马区 LPO 和 LD 的含量,抑制或减轻脑水肿形成,保护细胞膜功能,减轻缺血性脑损伤,对脑组织具有明显的保护作用,推测其机制可能与葛根素的抗氧化作用有关。胡志兵等^[12]将葛根素用于临床治疗慢性脑供血不足病人,发现它不仅降低 MDA, 内皮素(ET)含量,而且能明显提高 SOD 活性和降钙素基因相关肽(CGRP)的释放,提出葛根素对于慢性脑供血不足的治疗具有较好的疗效。

含羟基的药物具有较强的抗氧化性^[21],葛根素作为一种天然抗氧化剂,能够直接清除自由基^[22]。有报道显示葛根素能显著提高机体清除超氧阴离子和羟自由基的能力^[23],拮抗过氧化氢(H₂O₂)诱导的溶血^[24],减轻因自由基所引起的脑组织氧化损伤。

氧化应激也可能导致雌性绝经个体心脑血管疾病的发生, Tang 等^[25]通过对去卵巢雌性大鼠的氧化应激和 DNA 损伤的动态变化进行观察,发现应用葛根素能增加血清总抗氧化能力,并且减轻淋巴细胞 DNA 的损伤,提示葛根素可对绝经妇女起到保护作用。宋宏杉等^[26]认为葛根素具有雌激素样作用,可通过上调脑缺血后雌激素受体 α 的表达,对去卵巢雌性大鼠大脑中动脉缺血的神经元起到保护作用。

3 拮抗 Ca²⁺超载

钙离子作为重要的细胞内第二信使,参与细胞的多种功能。脑损伤与 Ca²⁺的代谢紊乱有密切关系^[27],神经细胞内钙超载可导致细胞破坏或死亡^[28],加剧继发性脑损伤。

研究表明葛根素可拮抗钙离子超载。张茹等^[29]应用葛根素干预局灶性脑缺血大鼠模型,观察到大鼠脑皮质和纹状体 Ca^{2+} 荧光强度显著下降,提示葛根素可能是通过减轻钙超载发挥其神经保护作用。吕俊华等^[30]指出葛根素能降低 *D*-半乳糖诱导的糖基化模型大鼠脑细胞内钙的含量。王玉等^[31]将葛根素应用于大鼠中动脉栓塞模型大鼠后,发现 Ca^{2+} -ATP 酶活性显著升高,细胞内 Ca^{2+} 超载明显减轻,并且其作用优于尼莫地平。Xu 等^[32]在研究中发现葛根素对于氧糖剥夺(OGD)诱导的海马神经细胞内 Ca^{2+} 和 NO 水平升高具有显著的抑制作用,能有效保护缺氧缺糖对神经细胞造成的损伤。

参与钙稳态等多种细胞功能调控的 *L*-型电压门控钙通道,广泛分布于中枢神经系统中。唐瑜等^[33-35]指出脑损伤后神经细胞出现钙超载可能与 *L*-型电压门控钙通道异常活动有关。他们在实验研究中采用膜片钳技术精确记录 *L*-型钙通道电流,观察到葛根素可通过降低通道开放概率、减少通道开放时间等途径抑制 Ca^{2+} 内流和锥体细胞 *L*-型钙通道的异常活动,防止或延缓钙超载的发生。潘登等^[36]采用生化分析仪测定脑组织钙含量,观察葛根素对局灶性脑缺血再灌注模型大鼠脑组织钙含量的影响,结果显示葛根素预处理组的脑组织钙含量明显低于模型组。

钙结合蛋白对于维持神经元内钙稳态起着重要的作用。有研究发现^[37]雌激素可通过提高钙结合蛋白的表达而拮抗钙超载,实现神经保护作用。具有雌激素样作用的葛根素是否能起到相同的效果,则还有待考证。

4 减轻炎症反应

4.1 对炎症因子的影响 炎症因子主要包括白细胞介素(ILs),TNF- α ,血浆纤溶酶原激活物-1(PAI-1),黏附分子等。研究显示,葛根素对于炎症因子的分泌能起到一定的抑制作用,可以降低脑损伤后脑组织中 TNF- α ,白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-6(IL-6)等的含量,减轻病灶处白细胞的聚集,从而阻止局部的炎症级联反应^[38]。Wan 等^[18]发现脑缺血再灌注损伤模型大鼠经过葛根素处理之后,IL-1 β 的水平明显低于模型组。另有临床报道^[39],葛根素能显著降低急性脑梗死患者血清 IL-6 和 TNF- α 的水平。姜海燕等^[40]研究证实葛根素能够显著降低缺血再灌注大鼠脑组织的细胞间黏附分子(ICAM-1)表达^[41]和髓过氧化物酶(MPO)活性,减轻缺血区的炎症反应及脑缺血再灌注损伤,发挥脑保护作用。

脂多糖(LPS)是一种潜在的促炎因子,LPS可活化小胶质细胞,导致其分泌大量炎性细胞因子,损伤神经细胞^[42]。郑高明^[43]从细胞水平研究证实葛根素能有效地抑制 LPS 诱导的小胶质细胞活化,推测葛根素是通过下调促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)的磷酸化、上调糖基转移酶(OGT)的表达等多种途径抑制小胶质细胞的炎性损伤作用^[44]。另外还有学者研究发现^[45-46]葛根素可以抑制 LPS 诱导的小胶质细胞株 N9 细胞的激活,减少 N9 细胞内活性氧(ROS)的生成和 NO 的释放,并能恢复 LPS 对 N9 细胞 G_0/G_1 期的阻滞作

用,这也是葛根素对神经细胞起保护作用的重要机制之一。

4.2 对信号通路的影响 NF- κ B 信号通路与脑缺血再灌注炎症损伤有密切关系,在许多炎症性疾病中都可以检测到 NF- κ B 的激活^[47]。NF- κ B 可高效诱导炎症因子,黏附分子,iNOS,环氧合酶-2(COX-2)等的表达,加重局部脑组织的损伤。有研究显示^[48]葛根素可通过抑制 NF- κ B 的活性,减少相关炎症因子基因的表达,降低脑组织炎症因子的含量,表明葛根素可以通过阻断 NF- κ B 信号通路的激活缓解炎症反应。

梅志刚等^[49]从胆碱能抗炎通路(CAP)方面研究发现,葛根素可上调脑缺血再灌注模型大鼠脑组织 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)、信号转导子与转录激活子 3(STAT3) mRNA 的表达,下调模型大鼠 NF- κ B p65 的过度表达,减轻局部炎症反应,推测葛根素的抗炎效应可能是通过激活胆碱能抗炎通路实现的^[50]。

5 抑制细胞凋亡

5.1 通过影响凋亡信号传导 磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3-K)/(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)(Akt)信号通路是一种细胞存活信号通路。Kitagawa 等^[51]在 1999 年首次发现了在脑缺血模型大鼠脑组织中 Akt 被激活,并指出 PI3-K/Akt 信号通路参与了脑缺血的病理过程,且与脑缺血损伤的程度密切相关。有研究显示葛根素可显著提高脑缺血再灌注模型大鼠脑组织 PI3-K 和 Akt 的表达^[52-53],通过激活 PI3-K/Akt 信号通路减少神经细胞凋亡^[54],Zhu 等^[55]也得出了相似的结论,并提出葛根素对帕金森病的治疗可能有较好的疗效。

5.2 通过影响凋亡相关基因 p53 肿瘤抑制基因参与细胞凋亡的调控。有不少研究显示^[56-58]p53 的表达水平升高能促进脑缺血后的神经元细胞凋亡,p53 基因的缺失或抑制 p53 的表达能保护神经元免受多种毒性损害,表明干预 p53 的表达可有效地维持神经元的生存能力,起到神经保护作用。葛根素被证实具有下调 p53 蛋白表达的作用^[59],闫春林等^[60]指出葛根素可以通过下调 p53 及其相关基因 p21, Bax, Caspase-3 的表达,上调 p53 负调节因子双微体 2(MDM2)和凋亡抑制基因 Bcl-2 的表达,对 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)诱导的神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)发挥保护作用,有效降低细胞凋亡率。

Bcl-2 家族包括凋亡抑制基因(Bcl-2, Bcl-xl 等)和凋亡促进基因(Bax, Bcl-xs 等)。另外,fas, c-fos 等基因均是参与调控细胞凋亡的重要基因。研究表明,葛根素能通过上调 Bcl-2 蛋白^[61-62],下调 Bax 蛋白的表达^[63],减小 Bax/Bcl-2 的比值来抑制细胞凋亡^[64-68]。葛根素还能通过上调 HSP70 蛋白^[69-70],下调 Fas^[71], C-fos^[72], Caspase-3 的表达^[1-2, 73],从而发挥其对神经元的保护作用,减少神经细胞的凋亡和丢失。具有神经毒性的凝集素 β 淀粉样蛋白(A β)可通过诱导细胞凋亡引发阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),张海英等^[74-75]认为葛根素可拮抗 β 淀粉样肽 25-35(A β 25-35)诱导的 PC12 细胞凋亡,缓解 AD 病情。

还有研究表明葛根素对新生鼠缺氧缺血性脑损伤

(HIBD)的脑组织也能起到保护作用^[76-77],抑制其神经细胞凋亡,陈俊等^[78]推测葛根素是通过下调与 Bcl-2 相互作用的细胞死亡因子(bim)的表达来实现神经保护作用的。

6 减轻脑水肿

脑水肿是一种继发于脑血管疾病、脑肿瘤、颅内感染、脑外伤等多种颅脑疾病的病理现象,由多种因素导致的脑组织中水电解质平衡失调而引起水分病理性蓄积,最终导致脑体积增加和颅内压增高。

有报道显示基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的过度表达会导致血脑屏障(BBB)破坏,进一步加剧脑水肿^[79]。封菲等^[80]研究表明,葛根素可通过抑制 MMP-9 的活化和减轻血脑屏障通透性来防止脑水肿。在张建飞等^[8]的研究中发现葛根素降低了脑出血后脑内补体 C₃ 和 C₉ 的表达,从而减轻脑水肿。何堪生等^[82]提出葛根素对急性脑出血大鼠血肿周围组织有促进毛细血管、胶质细胞和小胶质细胞增生的作用,从而有利于消除血肿,减轻脑水肿。另外,还有较多实验证实葛根素可以降低脑损伤大鼠的脑组织含水量,起到脑保护作用^[13,31,83-85]。

葛根素用于临床治疗脑水肿已经取得了一定的成效。何庆璋^[86]将葛根素与复方丹参注射液联用治疗急性高血压脑出血患者,结果显示联合治疗组脑水肿程度显著低于对照组。贾丛林^[87]用葛根素治疗脑挫伤引起的脑水肿 41 例,疗效显著,有效率 95.12%。徐雄鹰等^[88]用葛根素注射液治疗原发性脑出血(ICH),发现葛根素能够明显改善脑血肿周围组织的局部血流量,脑水肿程度明显减轻,并提出葛根素可用于防治脑心综合征。

7 其他

近年来,葛根素越来越受到研究者的重视,相关研究成果也不断涌现。研究显示:葛根素能通过促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达,对脑微血管内皮细胞起到保护作用^[89-90],加强血管重建,减轻脑梗死^[91];葛根素可以提高脑组织内神经生长因子的含量^[92]以及上调原癌基因 c-fos 及 c-jun 的表达^[93],促进神经元再生;此外,葛根素还能调控蛋白激酶 C- δ (PKC- δ)/Caspase 通路,降低 PKC- δ 、IL-6 的表达,改善阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆能力^[94]。

8 前景展望

综上所述,葛根素药理作用十分广泛,且有明显的神经保护效应,其作用机制具有多靶点、多环节、多效应的特点。但是,也应该清楚地认识到,对于葛根素的神经保护机制研究得还不够深入,阐述得还不够透彻,特别是在基因水平的研究还很缺乏。葛根素的神经保护作用机制非常复杂,因此需要加强多学科合作来深入细致地研究其作用机制的各个方面,从而找到更多的葛根素神经保护作用途径。比如:葛根素能否通过影响钙结合蛋白的表达而拮抗钙超载,目前还不得而知;在抗炎作用方面,对于炎症细胞因子的基因转录研究还有待深入;虽然有较多研究表明葛根素可以提高 SOD、CAT 或 GSH-Px 的活性,但是关于葛根素对上述抗氧化酶 mRNA 表达水平的影响还少有研究;脑损伤后细胞凋亡

的发生发展复杂多样,葛根素对凋亡相关蛋白的网络调控机制还有待进一步阐明。

随着现代研究方法以及分子生物学技术的发展,从基因水平探讨葛根素的神经保护作用机制将会是新的导向,或将为神经系统疾病的防治探索出一条新途径,为葛根素的临床应用带来新的突破。

[参考文献]

- [1] Mahdy H M, Mohamed M R, Emam M A, et al. The anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of puerarin attenuate 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92 (3): 252-258.
- [2] Wang N, Zhang Y M, Wu L, et al. Puerarin protected the brain from cerebral ischemia injury via astrocyte apoptosis inhibition [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 79 (4): 282-289.
- [3] Wang J W, Wang H D, Cong Z X, et al. Puerarin ameliorates oxidative stress in a rodent model of traumatic brain injury [J]. *J Surg Res*, 2014, 186 (1): 328-337.
- [4] Wang X, Shimizu S M, Moskowitz M A, et al. Profiles of glutamate and GABA efflux in core versus peripheral zones of focal cerebral ischemia in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 313 (3): 121-124.
- [5] 齐中华, 刘群. 葛根素对实验性脑缺血 GAD67 mRNA 表达变化的影响 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2006, 23 (2): 207-209.
- [6] 韩进, 万海同, 李金辉, 等. 3'-甲氧基葛根素对缺血再灌注大鼠脑内氨基酸动态变化的实验研究 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37 (7): 1023-1027.
- [7] Xu X H, Zheng X X, Zhou Q, et al. Inhibition of excitatory amino acid efflux contributes to protective effects of puerarin against cerebral ischemia in rats [J]. *Biomed Environ Sci*, 2007, 20 (4): 336-342.
- [8] 徐晓虹, 郑筱祥, 李惠. 葛根素对脑缺血再灌注损伤大鼠纹状体氨基酸水平的影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2008, 43 (9): 39-43.
- [9] Takagi N, Besshoh S, Morita H, et al. Metabotropic glutamate Mglu5 receptor-mediated serine phosphorylation of NMDA receptor subunit NR1 in hippocampal CA1 region after transient global ischemia in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 644 (1): 96-100.
- [10] 刘睿, 魏欣冰, 张岫美. 乙酰葛根素对缺氧缺血大鼠海马神经元 NMDA 受体的影响 [C]. 武汉: 第九届全国心血管药理学术会议, 2007.
- [11] 张茹, 郭荷娜, 吴海琴, 等. 葛根素对大鼠局灶性脑缺血后海马 CA1 区 NMDA 受体的影响及其意义

- [J]. 四川大学学报:医学版,2011,42(1):57-60.
- [12] 胡志兵,曹莹,戴建武,等. 葛根素治疗慢性脑供血不足的临床疗效及机制探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(10):864-866.
- [13] 殷利春,黄晓明,杜杭根,等. 葛根素对实验性脑出血大鼠脑水肿及脂质过氧化的反应影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2004,11(6):358-360.
- [14] 时秀霞,高尔,赵光纯,等. 葛根素磷脂复合物对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中医药临床杂志,2010,22(4):294-296.
- [15] 殷利春,黄晓明,何民,等. 葛根素对实验性脑出血大鼠脑组织 SOD、MDA 水平变化和神经功能障碍的相关性研究[J]. 心脑血管病防治,2010,10(5):354-355,376.
- [16] 黎荣,徐灵源,梁韬,等. 葛根素对 6-羟多巴胺致帕金森病模型大鼠黑质组织神经细胞的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):247-250.
- [17] 黎荣,徐灵源,梁韬,等. 葛根素对帕金森病大鼠黑质组织 HO-1、NQO1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(5):237-240.
- [18] Wan H T, Zhu H Y, Tian M, et al. Protective effect of chuanxiongzine-puerarin in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion-induced focal cerebral ischemia[J]. Nucl Med Commun, 2008, 29(12):1113-1122.
- [19] Li R, Zheng N, Liang T, et al. Puerarin attenuates neuronal degeneration and blocks oxidative stress to elicit a neuroprotective effect on substantia nigra injury in 6-OHDA-lesioned rats[J]. Brain Research, 2013, 15(17):28-35.
- [20] 张义兵,杜贵友,熊玉兰,等. 3'-甲氧基葛根素对大鼠脑缺血保护作用研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(5):50-53.
- [21] 张健,曹恩华,马文建,等. 药物抗氧化作用对 DNA 发光动力学行为的影响[J]. 感光科学与光化学,1997,15(2):115-119.
- [22] Chung M J, Sung N J, Park C S, et al. Antioxidative and hypocholesterolemic activities of water-soluble puerarin glycosides in Hepg2 cells and in C57 Bl/6j mice[J]. Eur J Pharmacol,2008,578(2):159-170.
- [23] 余雪源,仲英,左春旭,等. 羟乙葛根素对大鼠局灶性脑缺血再灌注氧化损伤的保护作用[J]. 中国生化药物杂志,2012,33(1):4-7,11.
- [24] 郭密,张仲君,徐寿水,等. 葛根素抗缺氧及抗氧化作用的实验研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2007,9(4):279.
- [25] Tang X L, Liu X J, Tian Q, et al. Dynamic oxidative stress and DNA damage induced by oestrogen deficiency and protective effects of puerarin and 17 β -oestradiol in ovariectomized rats [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2012,111(2):87-91.
- [26] 宋宏杉,何可立,汪建民. 葛根素对大鼠局灶性脑缺血后雌激素受体 α 阳性神经元变化的影响[J]. 时珍国医国药,2007,18(1):127-129.
- [27] Nilsson P, Hillered L, Olsson Y, et al. Regional changes in interstitial K⁺ and Ca²⁺ levels following cortical compression contusion trauma in rats [J]. J Cereb Blood Flow Metab,1993,13(2):183-192.
- [28] Sadowski M, Lazarewicz J W, Jakubowska S K, et al. Long-term changes in calbindin D (28k) immunoreactivity in the rat hippocampus after cardiac arrest[J]. Neurosci Lett,2002,321(1):90-94.
- [29] 张茹,郭荷娜,吴海琴,等. 葛根素对大鼠局灶性脑缺血后钙超载的保护作用[J]. 南方医科大学学报,2010,30(6):1268-1271.
- [30] 吕俊华,张世平,沈飞海,等. 葛根素对 D-半乳糖诱导糖基化大鼠脑损害的干预作用[J]. 中国中药杂志,2006,31(14):1184-1187.
- [31] 王玉,朱慧渊,郭莹,等. 葛根素对局灶性脑缺血再灌注模型大鼠脑组织水肿及神经细胞 Na⁺-K⁺-ATPase, Ca²⁺-ATPase 活性的影响[J]. 中国中医急症,2007,16(1):70-71.
- [32] Xu X H, Zheng X X. Potential involvement of calcium and nitric oxide in protective effects of puerarin on oxygen-glucose deprivation in cultured hippocampal neurons [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 113(3):421-426.
- [33] 唐瑜. 葛根素对脑缺血再灌注损伤神经元 L-型钙通道的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(1):38-40.
- [34] 唐瑜,罗荣敬,周乐全. 葛根素对大鼠海马 CA1 区锥体细胞 L-型钙通道的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(5):409-410.
- [35] 唐瑜,刘馨莲,樊萌,等. 葛根素抑制脑缺血再灌注损伤的大鼠海马 CA1 区锥体细胞 L-型钙通道[J]. 基础医学与临床,2007,27(10):1172-1174.
- [36] 潘登,谭军,孙兆印. 葛根素预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤后脑组织钙含量的影响[J]. 新乡医学院学报,2008,25(3):9-11.
- [37] Silva A, Montague J R, Lopez T F, et al. Growth factor effects on survival and development of calbindin immunopositive cultured septal neurons[J]. Brain Res Bull,2000,51(1):35-42.
- [38] Chang Y, Hsieh C Y, Peng Z A, et al. Neuroprotective mechanisms of puerarin in middle cerebral artery occlusion-induced brain infarction in

- rats[J]. *J Biomed Sci*,2009,16(9):1-13.
- [39] 丁聪亚,王瑞雪,郭玲燕. 葛根素对脑出血患者血浆 IL-6 和 TNF- α 浓度的影响[J]. *放射免疫学杂志*, 2012,25(6):645-647.
- [40] 娄海燕,魏欣冰,王汝霞,等. 葛根素对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后炎症反应的抑制作用[J]. *中国病理生理杂志*,2007,23(2):164-167.
- [41] 涂强,林捷,谭小平,等. 葛根素对大鼠脑缺血/再灌注损伤缺血区细胞黏附分子 ICAM-1 的影响[J]. *慢性病学杂志*,2010,12(8):782-784.
- [42] Kannan S, Saadani M F, Muzik O, et al. Microglial activation in perinatal rabbit brain induced by intrauterine inflammation; detection with 11c-(r)-pk11195 and small-animal pet [J]. *T J Nucl Med*, 2007,48(6):946-954.
- [43] 郑高明. 葛根素对小胶质细胞炎性损伤的保护作用研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2012.
- [44] Zheng G M, Yu C, Yang Z. Puerarin suppresses production of nitric oxide and inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-induced N9 microglial cells through regulating mapk phosphorylation, O-glcacylation and NF- κ B translocation [J]. *Int J Oncol*,2012,40(5):1610-1618.
- [45] 白群华,李文明,刘洪涛,等. 葛根素对脂多糖诱导 N9 小胶质细胞激活的抑制作用[J]. *细胞与分子免疫学杂志*,2010,26(3):227-230.
- [46] 朱文浩,高颖. 中药抑制小胶质细胞活化的实验研究进展[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(11):1801-1803.
- [47] Pikarsky E, Porat R M, Stein I, et al. Nf-kappab functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer [J]. *Nature*, 2004, 431(7007):461-466.
- [48] 陈放,刘开扬,徐珊,等. 葛根素对糖尿病大鼠视网膜的保护及对 NF- κ B 表达的抑制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*,2011,25(3):296-300.
- [49] 梅志刚,王明智,刘晓洁,等. 葛根素对大鼠脑缺血再灌注损伤 α 7nAChR, NF- κ Bp65 及 STAT3 mRNA 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*,2013,28(1):113-117.
- [50] Liu X J, Mei Z G, Qian J P, et al. Puerarin partly counteracts the inflammatory response after cerebral ischemia/reperfusion via activating the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *NRR*, 2013, 8(34):3203-3215.
- [51] Kitagawa H, Warita H, Sasaki C, et al. Immunoreactive Akt, Pi3-k and Erk protein kinase expression in ischemic rat brain [J]. *Neurosci Lett*, 1999,274(1):45-48.
- [52] 刘必旺,王坤芳,梁志刚,等. 乙酰葛根素对脑缺血再灌注后神经细胞凋亡的影响及机制研究[J]. *中国实验方剂学杂志*,2011,17(11):213-216.
- [53] 韩江全,于奎营,何敏,等. 葛根素对大鼠脑缺血再灌注侧皮质区细胞凋亡及 p-Akt(Ser473) 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*,2013,33(22):5619-5621.
- [54] Xing G, Dong M, Li X, Zou Y, et al. Neuroprotective effects of puerarin against beta-amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells via a PI3K-dependent signaling pathway [J]. *Brain Res Bull*,2011,85(3):212-218.
- [55] Zhu G Q, Wang X C, Wu S B, et al. Involvement of activation of PI3K/Akt pathway in the protective effects of puerarin against MPP⁺-induced human neuroblastoma SH-SY5Y cell death [J]. *Neurochem Int*,2012,60(4):400-408.
- [56] Leker R R, Aharonowiz M, Greig N H, et al. The role of p53-induced apoptosis in cerebral ischemia; effects of the p53 inhibitor pifithrin alpha [J]. *Exp Neurol*, 2004,187(2):478-486.
- [57] Panahian N, Yoshiura M, Maines M D. Overexpression of heme oxygenase-1 is neuroprotective in a model of permanent middle cerebral artery occlusion in transgenic mice [J]. *J Neurochem*,1999,72(3):1187-1203.
- [58] Morrison R S, Kinoshita Y, Johnson M D, et al. P53-dependent cell death signaling in neurons [J]. *Neurochem Res*,2003,28(1):15-27.
- [59] 潘登,谭军,赵秀娟,等. 葛根素对脑缺血-再灌注损伤细胞凋亡和 p53 表达的影响[J]. *中国热带医学*, 2007,7(7):1100-1101.
- [60] 闫春林,程月发,吴庆文,等. 葛根素对 MPP⁺ 诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡过程中 p53mRNA 及相关基因表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2014,20(4):154-158.
- [61] 胡岚,邹继珍. 细胞凋亡与 BCL-2 在葛根素干预新生鼠缺血缺氧性脑损伤模型中的表达[J]. *北京医学*,2004,26(2):116-118.
- [62] 邹永明,雄鹰,姚文艳,等. 葛根素对大鼠局灶性脑缺血损伤的神经保护作用[J]. *中国临床康复*, 2005,33(9):85-87.
- [63] 蔡雅卫,张岫美,魏欣冰. 乙酰葛根素对低糖低氧/复供损伤大鼠大脑皮层神经元凋亡的影响[J]. *中国中医药科技*,2013,25(2):155-156.
- [64] 韩江全,李官成,周晓兰,等. 葛根素对大鼠局灶性脑缺血再灌注后神经细胞凋亡及 Bcl-2, Bax 蛋白表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2008,

- 20(10):1179-1181.
- [65] 张相彤,尚振德,谢春成,等.葛根素对成年大鼠创伤性脑损伤神经细胞的保护作用[J].创伤外科杂志,2007,9(3):241-244.
- [66] 艾志福,严孜,汪建民.葛根素对慢性脑缺血大鼠海马CA1区Bcl-2和Bax蛋白表达的影响[J].江西中医药,2010,41(12):67-69.
- [67] 尚振德,张相彤,谢春成.葛根素对创伤性脑损伤神经细胞Bcl-2,Bax蛋白表达影响[J].中华神经外科疾病研究杂志,2012,11(2):105-108.
- [68] Zhang H Y, Liu Y H, Lao M L, et al. Puerarin protects Alzheimer's disease neuronal cybrids from oxidant-stress induced apoptosis by inhibiting pro-death signaling pathways[J]. Exp Gerontol,2011,46(1):30-37.
- [69] 潘洪平,杨嘉珍,莫祥兰,等.葛根素注射液对急性脑缺血模型大鼠脑细胞损伤后Fas蛋白表达的影响[J].中国医院药学杂志,2005,25(12):1107-1108.
- [70] 杨嘉珍,潘洪平,李吕力,等.葛根素对大鼠脑缺血再灌注损伤后Fas与HSP70表达的影响[J].广西医科大学学报,2006,23(2):252-253.
- [71] 李华,柳忠兰.葛根素对烟熏大鼠脑细胞凋亡及Fas蛋白表达的影响[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2004,11(1):57-58.
- [72] 赵雪花,曾垦.葛根素对大鼠脑缺血再灌注后Caspase-3和c-fos表达的影响[J].数理医药学杂志,2012,25(5):511-512.
- [73] 黎荣,徐灵源,梁韬,等.葛根素对帕金森病大鼠黑质组织BDNF,TrkB,caspase-3表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(3):208-211.
- [74] 张海英,胡海涛,刘亦恒,等.葛根素对 β 25-35诱导PC12细胞凋亡的影响[J].中药材,2008,31(4):543-546.
- [75] Zhang H Y, Liu Y H, Wang H Q, et al. Puerarin protects PC12 cells against beta-amyloid-induced cell injury[J]. Cell Biol Int,2008,32(10):1230-1237.
- [76] 姜泓,王玲.葛根素对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠神经元凋亡的影响[J].陕西中医,2007,28(9):1261-1262.
- [77] 许蓓,肖农,张晓萍.葛根素对缺氧缺血新生大鼠神经保护作用及其机制[J].第四军医大学学报,2009,30(23):2757-2760.
- [78] 陈俊,张丙宏,陶旭炜,等.葛根素对缺氧缺血性脑病新生大鼠脑细胞凋亡及Bim蛋白表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2009,18(35):4335-4338.
- [79] Rosenberg G A, Yang Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia[J]. Neurosurg Focus,2007,22(5):1-9.
- [80] 封菲,洪鸣鸣,高越.葛根素对脑缺血大鼠脑组织MMP-9表达和脑水肿的影响[J].浙江中西医结合杂志,2013,23(6):440-442.
- [81] 张建飞,王长松,晋光荣,等.葛根素对大鼠脑出血后脑水肿、C₃和C₉的影响[J].甘肃中医,2007,20(4):46-49.
- [82] 何堪生,谭玉枫,李忠林,等.葛根素对脑出血大鼠血肿周围组织的影响[J].陕西中医,2009,30(12):1664-1666.
- [83] 刘亚军,洪旋,桂艳.葛根素对局灶性脑缺血再灌注大鼠行为及病理改变的保护作用[J].数理医药学杂志,2010,23(6):691-692.
- [84] 林捷,涂强.葛根素对脑缺血/再灌注损伤的保护作用[J].中国现代应用药学,2008,25(8):688-690.
- [85] 潘洪平,杨嘉珍,莫祥兰,等.葛根素注射液对急性脑缺血模型大鼠脑细胞损伤的保护作用[J].中国中药杂志,2005,30(6):457-459.
- [86] 何庆璋.葛根素与复方丹参注射液联用对急性高血压脑出血患者神经功能的改善作用[J].中国临床药理学与治疗学,2012,17(9):1057-1061.
- [87] 贾丛林.葛根素治疗脑挫裂伤致脑水肿41例[J].浙江中西医结合杂志,2005,15(2):42.
- [88] 徐雄鹰,管敏昌,蔡美琴,等.葛根素注射液治疗原发性脑出血的探讨[J].中国实用神经疾病杂志,2007,10(6):3-5.
- [89] 陈冰,李毅,商悦.葛根素对缺氧损伤的大鼠脑微血管内皮细胞凋亡和功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(4):72-74,79.
- [90] 王坤芳,刘必旺,梁志刚,等.乙酰葛根素对大鼠脑缺血再灌注VEGF表达的影响[J].光明中医,2011,26(6):1122-1124.
- [91] Minghua W, Sen L, Li M, et al. Effects of delayed puerarin treatment in long-term neurological outcomes of focal ischemic stroke in rats [J]. Indian J Pharmacol,2014,46(2):157-160.
- [92] 侯永春,严孜.葛根素对慢性脑缺血大鼠海马CA1区NGF表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(3):184-186.
- [93] 黎荣,魏斌,徐灵源,等.葛根素对帕金森病大鼠黑质NGF,c-fos,c-jun表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(4):259-262.
- [94] 刘敏,孟庆慧,郭鹤,等.乙酰葛根素对阿尔茨海默病大鼠蛋白激酶C- δ 及白细胞介素-6表达的影响[J].解剖学报,2013,44(3):313-317.

[责任编辑 邹晓翠]