

# 中药有效成分对神经保护作用机制研究进展

何婵\*, 徐玉兰

(烟台职业学院 食品与生化工程系, 烟台 264670)

**[摘要]** 整理和总结中药有效成分神经保护作用机制的相关文献。以中药、中药有效成分、神经系统疾病及神经保护等为主题词检索近年来国内外有关中药有效成分对神经系统保护作用机制的研究文献,并进行总结分析。结果发现中药有效成分可以通过对抗神经毒性(对抗 $\beta$ 淀粉样蛋白和兴奋性氨基酸的神经损伤、提高乙酰胆碱保护作用),抑制神经损伤部位炎症水平(减少白细胞介素-6,肿瘤坏死因子- $\alpha$ , $\gamma$ -干扰素及一氧化氮的水平)和氧化应激损伤(升高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶、降低丙二醛),抑制细胞异常增生及凋亡(上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,下调凋亡前蛋白 Bax 的表达),促进血管生成(上调血管生成素 1 及内皮特异性酪氨酸激酶受体 Tie-2 的表达)和神经生长修复(促进分泌血管内皮生长因子及趋化因子细胞基质衍生因子-1)及抑制细胞内钙离子超载等机制对神经系统进行保护。本研究通过总结和分析近年研究的新成果,探索新的研究思路和用药选择,以期对神经系统疾病的神经保护作用的基础研究、新药开发及临床治疗提供借鉴。

**[关键词]** 中药活性成分; 神经保护; 作用机制

**[中图分类号]** R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)03-0229-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017030229

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161107.1500.022.html>

**[网络出版时间]** 2016-11-07 15:00

## Research Progress in Studies on Mechanism of Traditional Chinese Medicine Active Ingredients with Neuroprotective Effect

HE Chan\*, XU Yu-lan

(Food and Biological Engineerin, Yantai vocational college, Yantai 264670, China)

**[Abstract]** To sort out and summarize the relevant literature on the protection mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) active ingredients with the neuroprotective effects. TCM active ingredients, nervous system disease, neuroprotective effects were used as the keywords to search for the relevant literature on internal and abroad studies of neuroprotective mechanism in recent years, and then the analysis was conducted. The results showed that TCM active ingredients could suppress the neurotoxicity (against the nerve damage of Amyloid  $\beta$ -peptide and excitatory amino acids, improve the acetylcholine protection), the levels of inflammation (reduce the level of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha and gamma interferon) and oxidative stress damage (increase the activity of Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase, lower the level of malondialdehyde), inhibit the cellular proliferation and apoptosis (increase the apoptosis protein expression of Bcl-2, decrease the apoptosis protein expression of Bax), promote angiogenesis (raise angiotensin 1 and the expression of specific tyrosine kinase receptor Tie-2) and nerve growth repair (promote the secretion of vascular endothelial growth factor and chemokines cell matrix derived factor-1) that the mechanisms had neuroprotective effects. This research through the summary and analysis that explore new research ideas and the selection of drugs for nervous

**[收稿日期]** 20160218(020)

**[基金项目]** 山东省青年骨干教师国内访问学者资金支持项目

**[通讯作者]** \*何婵, 硕士, 讲师, 从事天然产物作用机制研究, Tel:0535-6927023, E-mail:hechan2016@163.com

system disease of the nerve protective effect to offer new drug development and clinical treatment.

[Key words] traditional Chinese medicine active ingredients; nerve protection; mechanism of action

神经系统疾病如脑卒中、创伤性脑损伤、缺血缺氧性脑损伤、血管性痴呆、癫痫、阿尔茨海默病、多发性硬化症及神经变性疾病等存在神经细胞损伤的共同病理过程。目前认为神经细胞损伤发生的机制涉及到兴奋性神经毒性作用、神经细胞凋亡、一氧化氮(NO)蓄积、炎性损伤、氧化应激损伤、细胞内钙离子超载及自噬等<sup>[1-2]</sup>。上述机制往往相互影响,互相促进,进而造成了神经细胞受损的恶性循环;通过神经保护修复剂从上述一个点或多个环节发挥阻止或者延缓作用,进而阻断神经细胞损伤的恶性循环网络,以保护神经组织免遭更严重的破坏,从而提高脑神经损伤患者的生活质量和达到治疗神经系统疾病的目的。对于神经系统疾病,中医学历来重视和关注,并积累了丰富的治疗经验。中药有效成分是中药起效的关键部位,是中药发挥作用的核心。近年,中药有效成分针对神经损伤的保护作用相关的研究报道频频,促使人们以科学的视角探讨中药神经保护的作用机制,更能为中药的临床应用提供可靠的科学依据,故就中药有效成分对神经保护机制方面的研究进展作一综述。

### 1 对抗神经毒性,保护神经元细胞

$\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -peptide,  $A\beta$ )是 $\beta$ 淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid  $\beta$ -protein precursor, APP)的酶解产物,其分泌过多或异常聚集都可能造成神经细胞的损伤,是引起阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的主要原因<sup>[3]</sup>。研究发现,中药有效成分能够有效改善 $A\beta$ 造成的神经损伤。从唇形科黄芩属植物半枝莲 *Scutellaria barbata* 中提取分离的黄酮类化合物半枝莲黄酮(*Scutellaria barbata* flavonoids, SBF)对 $\beta$ -淀粉样蛋白 25-35 ( $\beta$ -amyloid protein,  $A\beta_{25-35}$ )造成的星形胶质细胞损伤具有保护作用<sup>[4]</sup>,可用于阿尔茨海默病的治疗。姜黄素(curcumin)是从姜黄、莪术等根茎中提取的一种有效成分,姜黄素连续干预 6 个月仍可以显著减少 APP<sup>sw</sup>/PS1d E9 双转基因小鼠脑内海马  $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$  和  $A\beta$  寡聚体( $A\beta$ -derived diffusible ligands, ADDLs)的表达,从而影响 $\beta$ -淀粉样蛋白  $A\beta$  级联反应,发挥神经保护功能<sup>[5]</sup>。蛇床子素(osthole)为伞形科植物蛇床子 *Cnidium monnieri* 的有效成分,其能够改善 $\beta$ 淀粉样蛋白( $A\beta_{25-35}$ )诱导的神经细胞损伤,提高神经元存活率<sup>[6]</sup>。灯盏细辛<sup>[7]</sup>的乙醇提取物醋酸

乙酯部位能够下调细胞乙酰胆碱酯酶活性,并能对抗 $A\beta$ 的神经毒性,可能起到治疗阿尔茨海默病的作用,其机制与其能上调尼古丁受体亚单位蛋白表达水平有关。兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)的神经兴奋毒性造成缺血性脑损伤的关系基本明确,谷氨酸(glutamate, Glu)是脑内毒性最强的兴奋性氨基酸, Glu 能诱导海马神经元变性,造成神经元受损,而经典神经递质乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)能够通过其 M 型受体抑制 Glu 的释放<sup>[8-9]</sup>。小檗科淫羊藿属植物淫羊藿 *Epimedium Folium* 的有效成分淫羊藿苷(icariin),能够抑制乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)的水解反应,增加脑内乙酰胆碱水平,发挥治疗阿尔茨海默病的作用<sup>[10]</sup>。类叶升麻苷(acteoside)是被子植物门列当科肉苁蓉属植物肉苁蓉 *Cistanche deserticola* 的主要有效成分,研究发现类叶升麻苷能对缺氧葡萄糖(OGD)损伤的 PC12 细胞模型的保护作用明显,其机制可能是通过提高乙酰胆碱转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)活性,从而增加细胞内乙酰胆碱水平<sup>[11]</sup>。唇形科植物薄荷挥发油中的主要成分薄荷醇(menthol)能够降低大鼠海马区 AChE 及谷氨酸受体表达,改善大鼠的学习记忆能力<sup>[12]</sup>。

### 2 抑制神经损伤炎症水平

神经损伤炎症在神经系统疾病中普遍存在,而中药有效成分通过抑制炎症因子水平而发挥神经保护作用方面的研究报道频见。杨永明等<sup>[13]</sup>研究发现,异甘草素除了抗氧化损伤作用外,还能减轻白介素-6(interleukin-6, IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平及脑积水含量,并改善损伤侧脑皮层及损伤灶组织病理改变,说明异甘草素促进创伤性脑损伤大鼠的脑组织的神经保护作用机制可能与调节脑组织细胞因子有关。丹参酮 II<sub>A</sub>(tanshinone II<sub>A</sub>, Tan II<sub>A</sub>)为唇形科双子叶植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* 的主要成分之一,属于脂溶性二萜醌类化合物中的邻醌型的丹参酮类<sup>[14]</sup>,研究发现丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠通过降低脑缺血再灌注损伤模型大鼠的脑梗死体积比率及脑积水含量而起到神经保护作用,其机制可能与抑制炎症因子 TNF- $\alpha$  表达有关<sup>[15]</sup>。廖瑞雪等<sup>[16]</sup>研究发现,丹参酮 II<sub>A</sub> 对采用经典 Rice-Vannucci 法构建的新生大鼠缺血缺氧性

脑损伤 (hypoxic-ischemic brain damage, HIBD) 有一定保护作用,其机制与下调脑组织白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1beta, IL-1 $\beta$ ) 及 TNF- $\alpha$  水平,抑制炎症反应。黄芪甲苷<sup>[17]</sup> (ASI) 能够抑制  $\gamma$ -干扰素 (interferon gamma, IFN- $\gamma$ ) 诱导的小胶质细胞的激活,其机制与抑制 STAT1 / I $\kappa$ B / NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,降低炎症状态下小胶质细胞 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  水平,下调诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 基因表达,从而减少 NO 和 TNF- $\alpha$  的生成有关。孔亮等<sup>[18]</sup> 研究发现,蛇床子素能够通过降低颅脑损伤模型小鼠髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性,增强小鼠脑组织中脑源神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factors, BDNF) 和神经营养因子 (neurotrophic factor, NT-3) 表达,起到神经保护作用,其机制可能与抑制炎症因子的产生,促进神经营养因子表达,改善小鼠神经功能、促进伤口愈合有关。豆科双子叶纲植物苦参 *Sophora flavescens* 的主要有效成分苦参素 (oxymatrine), 能够对豚鼠全脊髓匀浆所制备的实验性大鼠自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 模型起到防护髓鞘结构完整性及神经保护作用<sup>[19]</sup>, 其机制尚待探究。

### 3 抗氧化损伤

在多种神经系统疾病中存在超氧阴离子自由基水平增加,导致活性氧产生过量,引发生物膜的脂质过氧化反应,造成 DNA 氧损伤而链断裂,核酸及蛋白质破坏,基因发生突变,蛋白质发生变性,神经细胞凋亡,进而造成了多种神经病变<sup>[20]</sup>。近年来,由活性氧化物堆积导致神经元氧化应激损伤在神经保护作用的药理研究方面很受重视<sup>[21]</sup>, 是进行抗神经损伤的新药研发的一个出发点和落脚点。杨永明等<sup>[14]</sup> 研究发现,异甘草素具有升高创伤性脑损伤大鼠超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性,降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平,说明抗氧化应激损伤可能是异甘草素促进创伤性脑损伤大鼠的脑神经保护作用机制之一。天麻素 (gastrodin, GS)<sup>[22]</sup> 能减轻戊四氮 (pentylenetetrazole, PTZ) 引发的大鼠癫痫的发作程度,对脑电图的改变明显,通过增加癫痫大鼠海马超氧化物歧化酶 (SOD), 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活力,降低丙二醛 (MDA) 水平,影响氧化应激水平而起到对抗癫痫的作用。益母草碱<sup>[23]</sup> 能够提高永久性大脑中动脉闭塞 (middle

cerebral artery occlusion, MCAO) 所致脑缺血模型大鼠 SOD 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的活性,并降低 MDA 水平,通过抗氧化效应起到神经保护作用。远志的提取物远志皂苷 (TEN), 主要含有远志皂苷甲素、乙素等成分,远志皂苷能较好地保护线粒体的超微结构与功能,维持脑神经细胞线粒体膜电位的稳定,并降低内膜上细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C) 的表达,提高海马神经细胞中线粒体 SOD, GSH-Px 活性和降低 MDA 的水平,通过增加抗氧化酶活性及减少自由基的产生,减轻  $A\beta_{1-40}$  神经毒性,达到保护神经元的作用<sup>[24-25]</sup>。唐古特红景天是景天科红景天属植物,其主要有效成分为红景天苷,实验研究表明唐古特红景天对二血管阻塞法 (2VO) 造成缺血/再灌注模型大鼠的神经元型一氧化氮合酶 (neuronal NOS, nNOS) 具有抑制作用,能够下调脑缺血再灌注大鼠 nNOS 的表达,降低一氧化氮 (NO) 水平,从而减轻自由基对神经元的氧化损伤<sup>[26]</sup>。毛小元等<sup>[27]</sup> 研究发现,蓼科植物掌叶大黄的羟基蒽醌类有效成分大黄酚 (chrysophanol, Chry) 能够增强脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的活性及氧化物酶 (CAT, SOD 和 GSH-Px) 的活性,减轻氧化应激而发挥脑保护作用。颜娟等<sup>[28-29]</sup> 利用大黄酚制备具有较好脂溶性的大黄酚脂质体 (chrysophanol liposomes, Chr-lip), 研究发现其能改善小鼠脑缺血再灌注损伤后的神经功能评分、神经组织病理学损伤及神经超微结构损伤,提高灌注后小鼠脑组织中 SOD 及 GSH-Px 活性,抑制 NOS 活性,降低 MDA 和 NO 含量,据此推测大黄酚脂质体可能通过抗氧化应激实现其神经保护功能。

### 4 减轻细胞异常增生,抑制细胞凋亡

神经细胞的异常增生和神经细胞凋亡是神经系统疾病神经损伤的关键病理改变。现代研究表明,中药有效成分能够减轻神经细胞的异常增生或减轻其凋亡。陈维维等<sup>[30]</sup> 研究发现,枸杞多糖 (lycium barbarum polysaccharide, LBP) 可以减轻氯化甲基汞对海马神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 的损伤作用。张义伟等<sup>[31]</sup> 研究发现,枸杞多糖 (LBP) 可减少大鼠癫痫发作后海马齿状回颗粒层溴脱氧尿嘧啶核苷 (BrdU) 标记的阳性细胞数,减轻神经细胞的异常增生而发挥神经保护作用。益母草碱<sup>[23]</sup> 对永久性大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 所致脑缺血模型大鼠具有神经保护作用,其机制可能是

上调大脑神经元线粒体内膜上的解偶联蛋白 4 (uncoupling protein4, UCP4) 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 下调凋亡前蛋白 Bax 的表达, 起到保护线粒体和抑制凋亡。汉防己甲素<sup>[32]</sup>能够抑制大鼠急性脊髓损伤后的神经细胞凋亡, 亦是通过降低 Bax 表达、增加 Bcl-2 表达来实现。大黄素甲醚 (physcion) 为双子叶植物纲蓼科 Polygonaceae 大黄的有效成分之一, 研究发现其对改良 Feeney 法建立自由落体撞击造成闭合性颅脑损伤大鼠有神经保护作用, 其机制可能与上调 Bcl-2 基因表达和降低 Bax 基因表达有关<sup>[33]</sup>。黄酮类单体葛根素<sup>[34]</sup>对线栓法所致的大脑中动脉阻塞 (middle cerebral arteryocclusion, MCAO) 的缺血灶性脑缺血再灌注大鼠海马 CA1 区神经元损伤有保护作用, 其机制可能与抑制凋亡相关蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3), 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 (Caspase-9) 的表达有关。大黄酚脂质体 (chrysophanol liposomes, Chr-lip) 能够降低小鼠脑缺血再灌注损伤后的神经元凋亡数目, 上调 Bcl-2 表达, 下调 Bax, CytC, Caspase-3 的表达, 通过抑制神经元凋亡起到神经保护作用<sup>[28-29]</sup>。

### 5 促血管生成及神经生长修复

有效调节血管内皮细胞的生物功能是改善和治疗脑缺血损伤的关键, 因为血管内皮的增殖、迁移和管腔的形成是血管新生的主要环节。促成血管新生, 可显著改善脑缺血区域附近组织灌流, 尽快有效恢复或改善脑缺血组织的血液供应, 缩小脑组织梗死造的体积, 重塑神经结构和恢复其功能, 有利于脑缺血后神经功能的恢复<sup>[35]</sup>。山茱萸科落叶灌木山茱萸 *Cornus officinalis* 的有效成分莫诺昔 (morroniside) 可以改善脑缺血再灌注所致的神经功能缺损, 减少脑梗死体积, 减少神经元死亡, 起到神经保护作用<sup>[36-38]</sup>; 并通过上调局灶性脑缺血大鼠缺血再灌注皮层血管生成素 1 (angiopoietin-1, Ang-1) 及其内皮特异性酪氨酸激酶受体 Tie-2 的表达而促进血管新生<sup>[39]</sup>。伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* 的根茎中获取的生物碱类有效活性成分川芎嗪 (tetramethylpyrazine, TMP)<sup>[40]</sup>可以促进大鼠脑血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cells, BMECs) 的增殖活性, 增加迁移到 Transwell 下室的 BMECs 数目, 促使毛细血管腔中分支点数量增加, 并促进分泌血管内皮生长因子 (vascularendothelial growth factor, VEGF) 及趋化因子细胞基质衍生因子-1 (stromal-derived factor-1, SDF-

1), 提示 TMP 可能通过提高细胞因子 VEGF 和 SDF-1 的表达, 促进 BMECs 的增殖、迁移, 进而通过血管新生而发挥脑神经保护作用。

### 6 抑制细胞内钙离子超载

细胞内钙离子稳态是目前神经保护研究领域的热点之一, 在  $\beta$  淀粉样蛋白、超氧自由基等神经毒性物质刺激下, 大量  $Ca^{2+}$  涌向神经细胞内, 造成神经细胞内钙超载, 破坏细胞内钙离子稳态, 导致细胞内 ATP 活跃度增加, 耗尽细胞能量, 增加氧化应激的敏感性, 加重神经细胞的损伤<sup>[41]</sup>。此外, nNOS 和内皮细胞型一氧化氮合酶 (endothelial NOS, eNOS) 要依赖  $Ca^{2+}$  才能发挥作用<sup>[42]</sup>。玄参科植物玄参 *Scrophularia ningpoensis* 的干燥根的环烯醚萜类主要成分之一的哈巴苷<sup>[43]</sup>, 其预保护 48 h 能降低缺血缺糖 (OGD) 诱导的海马神经细胞内游离  $Ca^{2+}$  的浓度, 说明哈巴苷保护海马神经细胞的作用与降低细胞内游离  $Ca^{2+}$  浓度有关, 机制可能为减轻细胞内钙离子超载<sup>[44]</sup>。

### 7 总结

神经损伤广泛而复杂, 既普遍存在于神经系统疾病, 亦存在于其他疾病的神经系统并发症。中医药的神经保护作用是倍受关注的热门研究领域, 探讨和研究中药活性成分改善和治疗神经损伤的药理作用, 有非常重要的意义。本文通过分析近年相关报道发现, 具有神经保护作用的中药活性成分主要来源于生物碱类、多糖类、黄酮类、萜类、蒽醌类及皂苷类等, 主要通过对抗神经毒性、抑制神经损伤部位炎症水平、抗氧化应激损伤、抑制细胞异常增生及凋亡、促进血管新生及神经生长修复等机制对神经系统进行保护。由于中药存在药性和药效的多样性, 其活性成分具有多途径、多靶点、多环节、多效应的特点, 可以针对不同的神经元损伤机制发挥作用, 但不同中药配伍或者活性成分联合往往可以达到协同增效或减毒增效的目的, 具有神经保护作用的中药有效成分的组分配伍研究有待展开探讨和进行深入研究。目前, 自噬调控的研究是国际上对疾病发病机理及有效治疗药物研发的热点, 自噬对神经系统疾病所具有清除易聚蛋白和错误折叠蛋白、保护神经细胞的作用已受到广泛认可<sup>[45]</sup>, 但是中药有效成分治疗神经元损伤机制方面尚未见自噬相关报道。因此, 就中药活性成分对神经系统疾病的神经保护作用及其机制研究领域尚有许多工作需要开展或完善, 从而使相关中药活性成分或组分中药突被开发为成药潜力, 进而促进神经保护作用的新药

的研究和开发,以造福于临床神经系统疾病患者。

[参考文献]

- [1] Barzilai A, Melamed E. Molecular mechanisms of selective dopaminergic neuronal death in Parkinson's disease[J]. Trends Mol Med, 2003, 9(3):126-132.
- [2] Spires T L, Hannan A J. Nature, nurture and neurology: gene-environment interactions in neurodegenerative disease. FEBS Anniversary Prize Lecture delivered on 27 June 2004 at the 29th FEBS Congress in Warsaw [J]. FEBS J, 2005, 272(10):2347-2361.
- [3] 刘文娟,戴雪伶,姜招峰.  $\beta$ -淀粉样蛋白神经毒性及其防治策略[J]. 生命科学, 2011, 23(10):1022-1026.
- [4] 范悦,吴晓光,缪红,等. 半枝莲黄酮对  $\beta$ -淀粉样蛋白所致星形胶质细胞损伤的影响[J]. 医药导报, 2015, 34(2):141-145.
- [5] 冯慧利,樊惠,党惠子,等. 姜黄素对 AD 双转基因小鼠的 A $\beta$  产生神经保护作用的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(19):3846-3849.
- [6] YU H, WEN Q, LIANG M, et al. Osthole reverses beta-amyloid peptide cytotoxicity on neural cells by enhancing cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation [J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(12):1950.
- [7] 齐晓岚,黄勇,王永林,等. 灯盏细辛对神经细胞尼古丁受体表达的影响及其神经保护作用研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(1):69-71.
- [8] Diemer N H, Johansen F F, Jorgensen M B. Methy D-aspartate and non-N-me-thy-D-aspartate antagonists in global cerebral ischemia [J]. Stroke, 1990, 21(suppl III):39.
- [9] DU W, GUO Y, YUAN W X. Role of muscarinic cholinergic receptor subtypes in regulating glutamatergic synaptic transmission in rat spinal dorsal horn [J]. J South Med Univ, 2013, 33(6):838-84.
- [10] 张耀东,蔡亚楠,张琦,等. 淫羊藿苷对乙酰胆碱酯酶的抑制作用[J]. 药学学报, 2012, 47(9):1141-1146.
- [11] 高莉,彭晓明,霍仕霞,等. 类叶升麻苷对缺氧诱导 PC12 细胞损伤的保护作用[J]. 中成药, 2015, 37(8):1821-1823.
- [12] LIU L Y, FANG W H, CHEN C J, et al. Effect of menthol on rats' learning and memory and the expression of acetylcholinesterase and glutamate receptor 1 in hippocampus [J]. J Int Pharm Res, 2012, 39(3):238-241.
- [13] 杨永明,荔志云. 异甘草素对创伤性脑损伤大鼠神经保护作用的实验研究[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(21):1-4.
- [14] 王淳,刘丽梅,宋志前,等. 心血管疾病常用中药注射液及相关中药有效组分研究概况[J]. 中草药, 2015, 46(15):2315-2328.
- [15] 承韶晖. 丹参酮 II A 磺酸钠对脑缺血再灌注模型大鼠神经保护作用的研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2013.
- [16] 廖瑞雪,刘彦慧,王媛婕,等. 丹参酮 II A 对新生大鼠缺血缺氧性脑损伤脑组织 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(11):1002-1004.
- [17] 贺一新,石海莲,刘宏帅,等. 黄芪甲苷调控 STAT1/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制  $\gamma$ -干扰素诱导 BV-2 细胞激活[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1):124-128.
- [18] 孔亮,姚瓔珈,教亚男,等. 蛇床子素对颅脑损伤模型小鼠的神经保护作用[J]. 中国药房, 2015, 26(22):3046-3049.
- [19] 刘小玲,李文妍,高甜,等. 苦参素对大鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎的研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(6):22-24.
- [20] 胡俊,史树贵,李露丝. 神经系统疾病与超氧化物歧化酶[J]. 中国临床康复, 2005, 9(33):130-132.
- [21] 孙文贤,安红梅. 中药对神经氧化应激损伤保护作用的机制研究[J]. 中医学报, 2015, 30(4):561-564.
- [22] 李飞,成祥林. 天麻素对癫痫大鼠海马氧化应激水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(6):659-661.
- [23] 刘海超. 益母草碱对实验性脑缺血大鼠神经保护作用及其机制的研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2011.
- [24] 陈勤,高晨曦,葛礼浩. 远志皂苷对脑定位注射 A $\beta$ <sub>1-40</sub> 拟 AD 大鼠脑内神经形态病理学变化的影响[J]. 激光生物学报, 2006, 15(3):294-298.
- [25] 黄炎,陈逸青,陈勤,等. 远志皂苷对 A $\beta$ <sub>1-40</sub> 诱导痴呆大鼠海马神经细胞线粒体的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1):93-97.
- [26] 李福鑫,代冬芳. 红景天对高原大鼠脑缺血损伤中神经保护作用的研究[J]. 高原医学杂志, 2014, 24(2):9-12.
- [27] 毛小元,李秋琪,周宏灏,等. 大黄酚对糖尿病脑病大鼠海马中 BDNF、iNOS 和氧化应激的影响[J]. 中国药理学通报, 2015, 37(9):1211-1215.
- [28] YAN J, ZHENG M D, ZHANG D S. Chrysophanol liposome preconditioning protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis in mice [J]. Int J Pharmacol, 2014, 10(1):55-68.
- [29] 颜娟. 大黄酚脂质体对小鼠脑缺血再灌注损伤的神经保护作用及机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2014.

- [30] 陈维维,金国华,张新化,等. 枸杞多糖对氯化甲基汞诱导海马神经干细胞损伤的保护作用[J]. 解剖学报,2012,43(4):445-450.
- [31] 张义伟,马江波,孙金萍,等. 枸杞多糖对癫痫大鼠海马神经细胞增殖的影响[J]. 神经解剖学杂志,2014,30(6):693-696.
- [32] 罗春山. 汉防己甲素对大鼠急性脊髓损伤后神经保护作用的机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2013.
- [33] 李长栋,荔志云,季玮,等. 大黄素甲醚对脑损伤大鼠 bcl-2、bax 表达变化的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2015,14(3):200-203.
- [34] 尹雪莉,桂丽,李珍. 葛根素预处理对局灶性脑缺血再灌注大鼠海马 CA1 区神经元损伤的影响及其机制[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(6):723-726.
- [35] Zadeh G A. Angiogenesis in nervous system disorders [J]. Neurosurgery, 2003, 53(6):1362-1366.
- [36] WANG W, HUANG W, LI L, et al. Morroniside prevents peroxide-induced apoptosis by induction of endogenous glutathione in human neuroblastoma cells [J]. Cell Mol Neurobiol,2008,28(2):293-305.
- [37] WANG W, SUN F, AN Y, et al. Morroniside protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against hydrogen peroxide-induced cytotoxicity [J]. Eur J Pharmacol, 2009,613(1-3):19-23.
- [38] WANG W, XU J, LI L, et al. Neuroprotective effect of morroniside on focal cerebral ischemia in rats [J]. Brain Res Bull,2010,83(5):196-201.
- [39] 刘婷婷,孙芳玲,程华,等. 莫诺昔对局灶性脑缺血再灌注大鼠血管生成素 1 及其受体 Tie-2 的影响[J]. 中国康复理论与实践,2015,21(1):9-11.
- [40] 仲米存,苏晓慧,孔祥英,等. 川芎嗪对大鼠脑微血管内皮细胞迁移及管腔形成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(6):103-107.
- [41] Chow S K, YU D, MacDonald C L, et al. Amyloid  $\beta$ -peptide directly induces spontaneous calcium transients, delayed intercellular calcium waves and gliosis in rat cortical astrocytes [J]. ASN Neuro,2010,2(1):e00026.
- [42] 丁屹,蔡鋈鑫,厉廷有. 神经型一氧化氮合酶竞争性底物抑制剂的研究进展[J]. 中国新药杂志,2015,24(24):2814-2825.
- [43] 倪正,蔡雪珠,黄一平,等. 玄参提取物对大鼠血液流变性、凝固性和纤溶活性的影响[J]. 中国微循环,2004,8(3):152-153.
- [44] 李官泽,徐慕蝶,肖文喜,等. 哈巴苷对缺氧缺糖诱导下大鼠海马神经细胞游离  $Ca^{2+}$  浓度的影响[J]. 中药材,2015,38(2):361-365.
- [45] 郭旭堂,梁健芬,张新博. 从痰瘀机制探讨自噬在帕金森病发展中的作用[J]. 中华中医药杂志,2015,30(4):1201-1204.

[责任编辑 邹晓翠]