

# 藏荆芥提取物对脑出血大鼠 AQP-4 及 NGF 表达的影响

刘志明<sup>1</sup>, 黄山<sup>1\*</sup>, 常柄权<sup>1</sup>, 罗永洋<sup>1</sup>, 李斌<sup>1</sup>, 王聚乐<sup>2\*</sup>

(1. 青岛科技大学化工学院药学系, 山东青岛 266042; 2. 西藏大学医学院, 拉萨 850012)

**[摘要]** 目的:研究藏荆芥提取物治疗脑出血模型大鼠脑水肿和脑血肿的作用,并探讨其可能的机制。方法:采用胶原酶注射尾状核法建立脑出血大鼠模型,随机分为正常组、假手术组、模型组、藏荆芥高、中、低剂量(6.4,3.2,1.6 g·kg<sup>-1</sup>)组、尼莫地平组。各组大鼠自给药开始计时,7 d后观察大鼠行为,通过 Longa 评分法对各组大鼠进行神经行为学评分;之后处死大鼠,取大鼠出血侧大脑半球测定湿重,烘干后测定干重,通过多田公式计算大鼠脑含水量;取大鼠脑组织并制作成切片,观察切片测定大鼠的脑血肿体积;并采用免疫荧光法检测大鼠脑部的水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP-4)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的表达情况。结果:藏荆芥提取物可以明显减轻脑出血大鼠的神经行为学评分( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),藏荆芥大剂量组可以明显减轻脑水肿( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),但对血肿的清除并无明显作用。与模型组比较,藏荆芥使大鼠脑部 AQP-4 的表达显著降低以及 NGF 的表达明显增加( $P < 0.05$ )。结论:藏荆芥提取物能改善脑出血模型大鼠的神经行为,有减轻脑出血模型大鼠脑水肿的作用,藏荆芥通过抑制大鼠脑部 AQP-4 的表达,促进 NGF 的表达,从而治疗大鼠的脑出血。

**[关键词]** 藏荆芥提取物; 脑出血; 水通道蛋白-4 (AQP-4); 神经生长因子 (NGF)

**[中图分类号]** R22;R24;R285.5;R282.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)09-0150-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20180830

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180123.1556.027.html>

**[网络出版时间]** 2018-01-25 18:30

## Effect of *Nepeta angustifolia* Extract on Expressions of AQP-4 and NGF After Intracerebral Hemorrhage in Rats

LIU Zhi-ming<sup>1</sup>, HUANG Shan<sup>1\*</sup>, CHANG Bing-quan<sup>1</sup>, LUO Yong-yang<sup>1</sup>, LI Bin<sup>1</sup>, WANG Ju-le<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao 266042, China;

2. Medical College, Tibet University, Lasa 850012, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effect of *Nepeta angustifolia* extract on hematoma in intracerebral hemorrhage model rats and its possible mechanism. **Method:** The intracerebral hemorrhage model was established by injecting with collagenase. Male SD rats were divided randomly into normal control group, sham operation group, model group, large-dose, medium-dose and small-dose (6.4, 3.2, 1.6 g·kg<sup>-1</sup>) *N. angustifolia* groups, nimodipine group. Neurological behavior was observed after treatment for 7 days, the neurobehavioral score of each group was evaluated by Longa score method. Subsequently, the rats were put to death, and the hemorrhagic hemisphere was measured to determine the wet weight. After drying, the dry weight of the rat brain was measured, and the brain water content of the rat brain was calculated by the Tada formula. The brain tissues of the rats was collected and made into slices. The volume of cerebral hematoma of the rats was observed by sections. Immuno fluorescence was used to observe the expressions of aquaporin-4 (AQP-4) and nerve growth factor (NGF). **Result:** The neurological behavior score of *N. angustifolia* groups was lower than that of the model group ( $P < 0.05$ ). The

**[收稿日期]** 20170918(022)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81360686,31500288)

**[第一作者]** 刘志明, 硕士, 从事藏药物质基础与作用机制研究, E-mail: 1367626152@qq.com

**[通信作者]** \* 黄山, 博士, 副教授, 从事藏药物质基础与作用机制研究, E-mail: huangshan@qust.edu.cn;

\* 王聚乐, 博士, 教授, 从事藏药物质基础与作用机制研究, E-mail: wangjule@126.com

hematoma was not significantly removed, the brain edema of large-dose *N. angustifolia* group was significantly reduced ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the expression of AQP-4 in rats treated with *N. angustifolia* decreased significantly ( $P < 0.05$ ), the expression of NGF of the medium-dose group increased significantly ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** *N. angustifolia* extract has a protective effect on neurobehavioral score and content of brain water, and can inhibit expressions of AQP-4 and NGF, so as to treat intracerebral hemorrhage.

[**Key words**] *Nepeta angustifolia* extract; intracerebral hemorrhage; aquaporin-4 (AQP-4); nerve growth factor (NGF)

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是指非外伤性脑组织内血管破裂引起的出血,其具有起病急、病情变化快且死亡率高的特点,在脑卒中各亚型中的发病率居第 2 位,目前,ICH 发病率、死亡率呈现逐年上升的趋势,其初始发病年龄也较以往明显提前。近期研究表明脑出血患者 30 d 病死率高达 25% ~ 50%, 6 个月后能生活自理的脑出血患者只占 12% ~ 39%。西医常采用外科手术和血压管理的方法治疗脑出血,其对脑出血患者的血压管理等方面有着较好的疗效,但治疗过程中易出现再出血和神经损伤,如何避免这些问题还需进一步的临床研究<sup>[1]</sup>。

近年来对中药治疗脑出血的临床研究越来越多,一些传统治疗脑出血的中药均表现出较好的治疗效果,且出现神经损伤的概率较低<sup>[2]</sup>。藏荆芥是藏族地区治疗脑出血的传统中药,为唇形科荆芥属植物藏荆芥的全草,是西藏地区特有的药材,其主要用于中风、惊厥、脑溢血、癫痫、疮伤及疼痛等,临床广泛用于脑出血的治疗,并表现出较好的疗效<sup>[3]</sup>,但其作用机制尚不明确,为给藏荆芥的临床使用提供更加科学的依据,对其作用机制进行研究十分必要。

本课题组前期对藏荆芥的主要成分及抗炎镇痛作用进行了研究,发现其中含有齐墩果酸、熊果酸、橙皮苷等 10 多种活性成分,同时发现藏荆芥有明显的抗炎、抗氧化、保护心血管等作用<sup>[4]</sup>,这些研究结果可能是藏荆芥治疗脑出血的基础,脑部的水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP-4) 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 的表达在脑出血中发挥着关键作用,研究表明机体 AQP-4 的过度表达可能是脑出血后脑水肿加剧的原因,NGF 在脑部神经损伤的自我保护和修复中起着重要作用<sup>[5-6]</sup>,本课题采用大鼠脑出血模型,通过观察藏荆芥对大鼠脑部 AQP-4 和 NGF 表达的影响来探讨藏荆芥对脑出血的治疗作用和机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级雄性 SD 大鼠 70 只,体质量 250 ~ 350 g,购于青岛市实验动物和动物实验中心,

合格证号 SCXK(鲁)2014-0002,动物实验的开展取得了青岛科技大学实验动物伦理委员会的批准(编号 ACQUEST-2014-023),标准饲料喂养,饮用纯净水,恒温 20 ~ 25 °C 饲养,保持 12 h 黑夜/白天的周期。

**1.2 药物** 藏荆芥于 2014 年 8 月采自西藏堆龙德庆县,经西藏大学医学院王聚乐教授鉴定为唇形科植物藏荆芥 *Nepeta angustifolia* 干燥全草,标本(编号 20140810)保存于西藏大学医学院标本室。尼莫地平片(山西亚宝药业集团股份有限公司,批号 1411048)。

**1.3 仪器** SR5R 型立体定位仪(日本 Narashige 公司);90-102 型电动打磨机(韩国 Trong 公司);Hlhhc0274 型 1 μL 微量注射器(上海安亭微量进样器厂);ZL176 型手术器械(新华手术器械有限公司);CM1950 型切片机(德国 Leica 公司);BX51TF 型荧光显微镜(日本 Olympus 公司);Genex 型 1000 μL 移液枪(美国 Bio-DL 公司);FA2004B 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司);101 型鼓风干燥箱(上海叶拓仪器仪表有限公司)。

**1.4 试剂** IV 型胶原酶(美国 Sigma 公司,批号 C5138);水合氯醛(分析纯,天津市光复精细化工研究所,批号 20140610);青霉素粉针(160 万单位,齐鲁制药有限公司,批号 140604);无水乙醇(分析纯,莱阳经济技术开发区精细化工厂,批号 20141111);NaCl(分析纯,天津市瑞金特化学品有限公司,批号 20140104);Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O(分析纯,上海埃彼化学试剂有限公司,批号均为 20151124);多聚甲醛(分析纯,国药集团化学试剂有限公司,批号 F20140222);中性树胶(显微镜用 FMP,国药集团化学试剂有限公司,批号 20151202);多聚赖氨酸(北京 Solarbio 科技有限公司,批号 P1399);聚山梨酯-80(药用级,南京维尔化工有限公司,批号 201305);小鼠单克隆 AQP-4 抗体(美国 Sigma 公司,批号 ab9512);兔多克隆 NGF 抗体(美国 Abcam 公司,批号 GR34751-1);山羊抗小

鼠 Cy3 二抗(美国 Sigma 公司,批号 SAB4600004);山羊抗兔 FITC 二抗(美国 Abcam 公司,批号 ab6717)。

## 2 方法

**2.1 大鼠脑出血模型的建立及判断** 参照 Rosenberg 法<sup>[7]</sup>的尾状核微量注射胶原酶 IV 型诱导大鼠脑内出血模型,术后注射 8 万单位青霉素,防止局部感染影响指标观察。手术中大鼠温度应保持在 36.5 ~ 37.5 °C,术后将大鼠取下立体定向仪,置于通风有空调的动物房进行饲养,室温控制在 20 ~ 25 °C。以大鼠完全清醒后的神经行为学改变来判断模型制作是否成功,造模不成功时补充大鼠。

**2.2 分组及给药** 实验条件下大鼠随机分为 7 组,分别为正常组、模型组、假手术组、藏荆芥高、中、低剂量组(0.16, 0.32, 0.64 g·kg<sup>-1</sup>),尼莫地平组(0.01 g·kg<sup>-1</sup>)每组 10 只,其中藏荆芥的给药量根据《中华本草》中记载的临床剂量进行折算,给药量均为藏荆芥生药量<sup>[3]</sup>。藏荆芥用 70% 乙醇回流提取,烘干后粉碎成粉,用蒸馏水按一定浓度配成溶液,藏荆芥组给予藏荆芥提取物稀释液灌胃,每日给药 2 次,连续 7 d。尼莫地平组以同样的方式灌胃,正常组、假手术组及模型组给予生理盐水灌胃。

**2.3 标本制备** 造模后 7 d,将大鼠麻醉后心脏采血,血样置于离心管中,37 °C 水浴,然后 4 °C 过夜,离心取上清液,-20 °C 保存备用。用生理盐水 250 mL 经心灌注,4% 多聚甲醛 250 mL 灌注,待大鼠僵硬如板状时,取下大鼠,断头取脑,将其置于相同的固定液中,4 °C 固定过夜,然后用 10% 的蔗糖固定 24 h,30% 蔗糖固定 48 h。将固定后的大脑用 OCT 包埋冷冻后,固定于样品托上,用切片机切成 14 μm 厚度的薄片,将切片保存在 -20 °C 供后期血肿体积及免疫荧光检测。

**2.4 大鼠神经行为学观察** 采用 Longa 评分法<sup>[8]</sup>对各组大鼠进行神经行为学评分。评价标准为 0 分,没有神经功能缺损;1 分,左侧前爪不能完全伸展;2 分,行走时,大鼠向左侧转圈;3 分,为行走时,大鼠身体向左侧(瘫痪侧)倾倒;4 分,不能自发行走,有意识丧失。

**2.5 脑含水量测定** 大鼠在造模后 7 d,麻醉取血,保存血样以待后续检查,然后迅速取出血侧大脑半球,测湿重后脑组织放入 100 °C 烘箱内烘干 24 h 后,重复测定至恒重。测重用电子天平(精确度为 0.1 mg),脑含水量(BWC)的计算公式:

$$BWC = (\text{湿重} - \text{干重}) / \text{湿重} \times 100\%$$

**2.6 脑血肿体积测定** 取距离针道较近的冰冻切片,观察可见血肿为暗红色,与周围组织界限明显,测出血肿最大层面最长的互为垂直的横径与纵径,然后根据多田公式算出相应的血肿体积,多田公式:

$$\text{血肿体积} = \pi/6 \times \text{血肿最大层面最长横径}(\text{mm}) \times \text{纵径}(\text{mm}) \times \text{血肿层数} \times \text{层厚}(\text{mm})$$

**2.7 免疫荧光检测 AQP-4, NGF 蛋白的表达** 将冰冻切片复温;双蒸水冲洗 15 min;0.01 mol·L<sup>-1</sup> PBS 冲洗 15 min;将切片置于 0.01 mol·L<sup>-1</sup> 柠檬酸修复液中(柠檬酸三钠 3 g,柠檬酸 0.4 g 使用双蒸水配成 1 000 mL 溶液),微波修复 5 min;随后用 0.01 mol·L<sup>-1</sup> PBS 冲洗 15 min;擦片后,用正常山羊血清常温封闭 1 h;甩干后,滴加一抗 AQP-4(小鼠抗大鼠,1:100),4 °C 孵育过夜;0.01 mol·L<sup>-1</sup> 磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 15 min;滴加二抗 FITC(山羊抗兔,1:50),室温避光孵育 2 h;0.01 mol·L<sup>-1</sup> PBS 冲洗 15 min;缓冲甘油(50% 甘油,50% 碳酸盐缓冲液配制)封片。荧光显微镜下观察,拍照记录,检测 NGF 时方法同上,改为滴加一抗 NGF(兔抗大鼠,1:300),二抗 Cy3(山羊抗小鼠,1:500),其他操作相同。对采集到的荧光染色图片进行定性分析,观察 AQP-4 和 NGF 蛋白的表达情况,用 Image J 软件对其进行荧光定量分析,得到积分吸光度 IA。

**2.8 统计学处理** 实验结果用  $\bar{x} \pm s$  表示。运用 SPASS 13.0 统计软件对实验结果进行分析。组间的显著性差异采用 *t* 检验表示,各组与模型组作比较, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 藏荆芥对大鼠神经行为学、脑含水量和脑血肿体积的影响** 与假手术组比较,模型组的神经行为学评分,脑含水量,脑血肿体积均显著升高( $P < 0.01$ ),与模型组比较,藏荆芥组大鼠的神经行为学评分均低于模型组,中、高剂量组与模型组比较明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),低剂量组与模型组无显著性差异。尼莫地平组与模型组比较神经行为学评分也明显降低( $P < 0.05$ )。结果表明藏荆芥提取物对脑出血带来的神经性行为起到了一定的改善作用;与模型组比较,藏荆芥组和尼莫地平组的脑含水量均有一定程度下降,其中藏荆芥高剂量组比较于模型组明显下降( $P < 0.05$ ),提示藏荆芥有治疗实验性大鼠脑出血引发的脑水肿的作用;与模型组相比,藏荆芥组的脑血肿体积无显著差异,表明藏荆芥各给药组在 1 周内未能明显改善 ICH 大鼠脑血肿体积,而尼莫地平组的大鼠脑血肿体积与模型组比

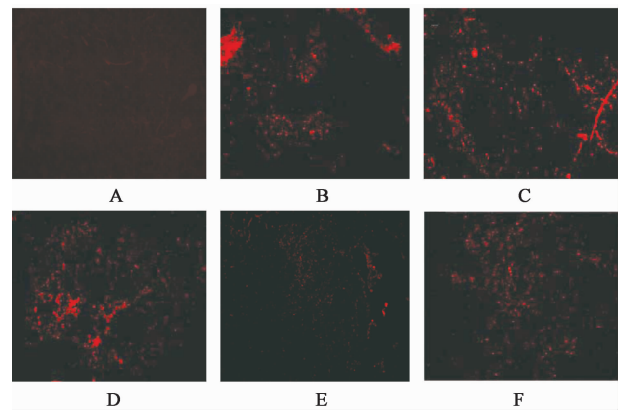
较有明显下降 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 藏荆芥对大鼠神经行为学,脑含水量和脑血肿体积的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Effect of *Nepeta angustifolia* on neurological behavior evaluation scores, content of brain water and hematoma volume in rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	n	神经行为学 /分	脑含水量 /%	脑血肿体积 /mm <sup>3</sup>
正常	-	10	-	70.44 ± 2.73	-
假手术	-	8	-	72.70 ± 0.59	-
模型	-	9	1.83 ± 0.41 <sup>2)</sup>	80.50 ± 2.62 <sup>2)</sup>	15.46 ± 2.17 <sup>2)</sup>
尼莫地平	0.01	9	1.00 ± 0.63 <sup>1,3)</sup>	72.99 ± 2.43 <sup>3)</sup>	11.32 ± 1.74 <sup>3)</sup>
藏荆芥	0.16	9	1.67 ± 0.51 <sup>2)</sup>	76.49 ± 1.33 <sup>1)</sup>	16.54 ± 2.32 <sup>2)</sup>
	0.32	9	0.83 ± 0.75 <sup>1,4)</sup>	74.27 ± 1.16	15.46 ± 1.76 <sup>2)</sup>
	0.64	8	0.89 ± 0.75 <sup>1,3)</sup>	73.02 ± 1.23 <sup>3)</sup>	15.92 ± 1.22 <sup>2)</sup>

注:与假手术组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (表 2,3 同)。

3.2 藏荆芥对大鼠 AQP-4 表达的影响 假手术组无明显着色情况,表示假手术组大鼠的 AQP-4 的表达并不明显。模型组视野内部分区域着色较深,着色面积较大,说明模型组动物脑部的 AQP-4 表达比较强烈。可以看出低剂量组的荧光反应仍旧比较明显,而中剂量组的荧光反应就有明显减弱。高剂量组的荧光反应已经很不明显,显示随着给药剂量的增加,脑出血后 AQP-4 的表达相对减弱。尼莫地平组的荧光反应程度介于藏荆芥中剂量组和高剂量组之间。由 Image J 软件定量分析结果可知,与假手术组相比,模型组 AQP-4 的表达明显上升 ( $P < 0.01$ ),各组大鼠 AQP-4 的表达与模型组比较均明显减弱 ( $P < 0.01$ )。见图 1,表 2。



A. 假手术组;B. 模型组;C~E. 藏荆芥低、中、高剂量组;F. 尼莫地平组(图 2 同)

图 1 藏荆芥对大鼠 AQP-4 表达的影响(免疫荧光, × 100)  
Fig. 1 Effect of *Nepeta angustifolia* on expression of AQP-4 (immuno fluorescence, × 100)

表 2 藏荆芥对大鼠 AQP-4 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effect of *Nepeta angustifolia* on expression of AQP-4 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	AQP-4/%
假手术	8	-	0.16 ± 0.11
模型	9	-	5.32 ± 1.62 <sup>2)</sup>
藏荆芥	9	0.16	3.14 ± 2.06 <sup>4)</sup>
	9	0.32	4.00 ± 0.76 <sup>4)</sup>
	8	0.64	1.50 ± 0.76 <sup>4)</sup>
尼莫地平	9	0.01	1.00 ± 0.63 <sup>4)</sup>

3.3 藏荆芥对大鼠 NGF 表达的影响 假手术组的大鼠 NGF 表达不明显,模型组的大鼠 NGF 的表达较为明显,由 Image J 软件定量分析结果可知,与假手术组比较,模型组大鼠的 NGF 表达明显增强 ( $P < 0.01$ ),说明在大鼠脑出血模型中 NGF 表达比较显著。藏荆芥中、高剂量组大鼠的 NGF 表达与模型组均有明显增强 ( $P < 0.05$ )。见图 2,表 3。

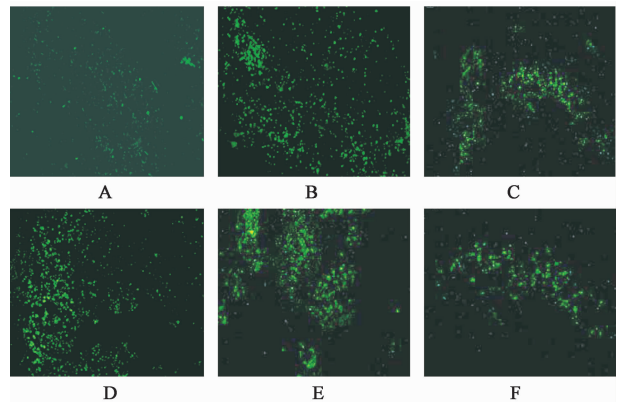


图 2 藏荆芥对大鼠 NGF 表达的影响(免疫荧光, × 100)  
Fig. 2 Effect of *Nepeta angustifolia* on expression of NGF (immuno fluorescence, × 100)

表 3 藏荆芥对大鼠 NGF 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effect of *Nepeta angustifolia* on expression of NGF ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	NGF/%
假手术	8	-	0.16 ± 0.11
模型	9	-	4.48 ± 0.41 <sup>2)</sup>
藏荆芥	9	0.16	5.78 ± 1.59 <sup>2)</sup>
	9	0.32	6.84 ± 1.69 <sup>2,3)</sup>
	8	0.64	6.97 ± 2.04 <sup>2,3)</sup>
尼莫地平	9	0.01	0.20 ± 0.12 <sup>4)</sup>

#### 4 讨论

AQP-4 为水通道蛋白,主要分布于星形胶质细胞、室管膜、脉络丛、软脑膜、脑血管的内皮细胞、下丘脑的室上核和室旁核,是一组对水有高度选择性的细胞膜转运蛋白,也是脑组织中的主要水通道蛋

白,脑出血发生后,AQP-4 的表达增强,介导由渗透梯度改变引起的快速水转运,可导致星形胶质细胞发生变化,加剧了脑水肿的形成,因此,抑制 AQP-4 则能显著减轻脑水肿<sup>[9-12]</sup>。NGF 是机体内神经元、神经支配的靶组织或胶质细胞表达产生的活性蛋白质,作为神经营养因子的一种,它能有效的促进中枢和外周神经细胞分化、增殖、生长和存活,可以有效的助长神经系统的发育,脑出血模型中 NGF 主要在血肿周围区域表达,对脑出血后神经组织的损伤起修复和自我保护的作用<sup>[13]</sup>。

本研究通过对造模后各实验组大鼠的神经学行为、脑含水量、脑部血肿体积、脑组织的免疫荧光检测等结果的统计与分析,发现了模型组大鼠神经学行为评分较高,脑部含水量增加,出现血肿块,AQP-4 以及 NGF 表达都明显上升。结果显示藏荆芥对大鼠脑出血后的神经学行为都起到了显著的抑制作用。藏荆芥高剂量对于减少大鼠脑部含水量起到了明显作用,这种作用可能存在剂量依赖性,由免疫荧光检测结果分析,藏荆芥对于大鼠脑出血的影响机制可能与 AQP-4 和 NGF 有关,其中 AQP-4 随着给药剂量的增加表达下降这一结果与脑含水量的结果对应,故认为 AQP-4 的表达与脑含水量相关。藏荆芥使大鼠的 NGF 表达明显上升,表明藏荆芥对大鼠脑部的 NGF 的表达有一定促进作用,其中高剂量藏荆芥的促进作用最为明显。藏荆芥组大鼠的脑血肿体积没有明显变化,可能是由于时间较短,血肿还未能进行清除。

本课题前期对藏荆芥中的成分进行了分析,共分离得到齐墩果酸,熊果酸,橙皮苷,补骨脂酚, $\beta$ -谷甾醇等 11 个化合物。其中,研究表明,齐墩果酸和熊果酸具有防治缺血性和出血性脑中风的作用,而 $\beta$ -谷甾醇具有抗炎活性,补骨脂酚具有抗菌、消炎的作用,橙皮苷具有抗炎、抗氧化、抗菌、保护心血管系统等作用<sup>[14-16]</sup>。上述化合物可能是藏荆芥治疗脑出血的物质基础。

综上所述,藏荆芥提取物中的活性成分通过抑制脑部的水通道蛋白 AQP-4 的表达产生减轻脑部水肿的作用,同时藏荆芥还可以促进脑部的神经生长因子 NGF 表达,从而促进脑部损伤神经的修复和自我保护以帮助恢复整个神经系统,进而治疗脑出血。

#### [参考文献]

[1] 郭岩,刘艺,刘彩丽,等. 脑出血急性期的血压调控新进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(6): 664-666.

[2] 李睿博,周弯,高学军. 脑出血的治疗现状及进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(58): 41-42,45.

[3] 西藏自治区藏医院药物研究所. 中华本草:藏药卷[M]. 上海:上海科学技术出版社,2002: 359-361.

[4] 孟宁,黄山,胡丹丹,等. 藏荆芥化学成分的研究[J]. 中成药,2017,39(5):976-980.

[5] 李敏,曹慧,王斌,等. 基于 AQP-4、GFAP 的黄芩苷、栀子苷配伍抗脑缺血大鼠神经功能损伤的研究[J]. 中药药理与临床,2017,33(2): 56-59.

[6] 吕翠岩,李秋明,毛颖秋,等. 糖痹康对糖尿病大鼠坐骨神经 NGF 蛋白及 NGF mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(5):157-161.

[7] Rosenberg G A, Mun-Bryce S, Wesley M, et al. Collagenase induced intracerebral hemorrhage in rats [J]. Stroke,1990,21(5): 801-807.

[8] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.

[9] 张青,谢晓丽,王其新,等. 醒脑静合生脉注射液对大鼠脑出血后脑组织内水通道蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(21):243-247.

[10] 张兴业,孙善全,刘辉,等. 脑局灶性缺血再灌大鼠 AQP4 与 Kir411 表达与脑水肿正相关[J]. 基础医学与临床杂志,2010,30(8):785-789.

[11] LI P F, ZHAN H Q, LI S Y, et al. Lactuside B decreases aquaporin-4 and caspase-3 mRNA expression in the hippocampus and striatum following cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Exp Ther Med, 2014,7(3):675-680.

[12] 李敏,曹慧,王斌,等. 基于 AQP-4、GFAP 的黄芩苷、栀子苷配伍抗脑缺血大鼠神经功能损伤的研究[J]. 中药药理与临床,2017,33(2):56-59.

[13] Bhattachaya P, Pandey A K, Paul S, et al. Aquaporin-4 inhibition mediates piroxicam-induced neuroprotection against focal cerebral ischaemia/reperfusion injury in rodents[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73481.

[14] ZHANG T, SU J, GUO B, et al. Ursolic acid alleviates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage by suppressing TLR4-mediated inflammatory pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23(2): 585-591.

[15] 肖志彬,贾韩学,刘小雷. $\beta$ -谷甾醇药理活性的研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(8): 66-68.

[16] 黄莎华,黄梦媛,贾学顺,等. 补骨脂酚的化学与生物学研究进展 [J]. 有机化学,2014,34(12): 2412-2423.

[责任编辑 全燕]