

· 综述 ·

## 黄芩苷治疗缺血性脑损伤研究进展

史亚军<sup>1,2</sup>, 施俊辉<sup>2</sup>, 陈世彬<sup>2</sup>, 张定堃<sup>2</sup>, 韩丽<sup>2</sup>, 杨明<sup>2,3\*</sup>

(1. 陕西中医学院药学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137;  
3. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

[摘要] 目的: 探讨黄芩苷对缺血性脑损伤的干预效果及作用机制。方法: 对近年来国内外黄芩苷治疗缺血性脑损伤的实验研究结果进行分析, 分别从其对缺血性脑损伤的改善脑组织能量代谢障碍的影响, 对炎症的影响, 对神经细胞凋亡的影响等方面进行综述。结果: 文献研究结果提示黄芩苷通过多种机制对缺血性脑损伤有明显保护作用。结论: 黄芩苷有望成为治疗缺血性脑损伤的有效药物。

[关键词] 黄芩苷; 缺血性脑损伤; 作用机制; 凋亡; 自由基

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)07-0218-05

## Research Advances in Treatment of Cerebral Ischemic Injury by Baicalin

SHI Ya-jun<sup>1,2</sup>, SHI Jun-hui<sup>2</sup>, CHEN Shi-bin<sup>2</sup>, ZHANG Ding-kun<sup>2</sup>, HAN Li<sup>2</sup>, YANG Ming<sup>2,3\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xiangyang 712046, China;  
2. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;  
3. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Nanchang 330004, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the intervention effect and its mechanism of treatment of cerebral ischemic injury by baicalin. **Method:** By analyzing the experimental references on treatment of cerebral ischemic injury by baicalin in recent years, the paper reviews the effects of baicalin on disorders in brain tissue energy metabolism, inflammation, neuronal apoptosis. etc. **Result:** The results suggest that baicalin has obvious protective effects for the cerebral ischemic injury by several different mechanisms. **Conclusion:** Baicalin may become effective drug for the treatment of ischemic cerebral injury.

**[Key words]** baicalin; cerebral ischemic injury; mechanism; apoptosis; free radicals

黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis georgi* 的干燥根, 味苦, 性寒, 具有清热燥湿、泻火解毒、止血安胎的功

效。临床上广泛用于肺热、肠炎痢疾、黄疸及化脓性感染等症。黄芩有效成分主要是黄酮类化合物, 黄芩苷是黄芩中的主要有效成分之一, 近年来对黄芩的药理作用研究取得了较大进展, 主要包括抗氧化、抗微生物、抗炎、抗癌、抗过敏及对免疫、消化、神经等系统的保护作用。近年来有学者研究发现, 黄芩苷对于中风引起的缺血性脑损伤也具有积极地修复治疗作用, 这无疑对进一步深化对黄芩既往功效的认识, 探索利用其新的药理作用具有积极的意义。

缺血性脑损伤是一种复杂的病理过程, 其发病机制涉及脑组织能量代谢、兴奋性氨基酸毒性、自由基损伤、钙超载、神经细胞凋亡等多个环节<sup>[1]</sup>, 下面就近年来在分子机制方面的一些研究进行综述。

[收稿日期] 20100330(006)

[基金项目] 国家创新药物科技专项(2009ZX09103-353)

[作者简介] 史亚军, 博士, 讲师, 从事中药新剂型研究, Tel: 028-61800127, E-mail: iottsuj@163.com

[通讯作者] 杨明, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂、新剂型、新技术研究, E-mail: yangming16@126.com

### 1 抑制兴奋性氨基酸毒性作用

兴奋性氨基酸主要是指谷氨酸和天冬氨酸。当脑缺血缺氧时,三磷酸腺苷合成不足,引起中枢神经系统兴奋性氨基酸(EAA),特别是谷氨酸大量释放,EAA重摄取发生障碍,加上细胞内的EAA因钙内流而释放加速,造成病灶局部脑组织间隙过量积聚,引起对突触后膜受体的过度刺激而介导急性细胞渗透性肿胀和相关损伤。颜晓华等<sup>[2]</sup>探讨黄芩苷对实验性新生大鼠脑血肿继发脑水肿的作用机制和治疗效果。采用新生7日龄健康SD大鼠制备自体血制作脑出血模型,结果黄芩苷能减轻实验性脑血肿继发的脑水肿,黄芩苷对实验性脑血肿继发性脑水肿的保护作用可能与黄芩苷通过抑制兴奋性氨基酸(EAA)大量释放,同时大量增加抑制性氨基酸以拮抗兴奋性氨基酸Glu的神经毒性作用有关,吕有文等<sup>[3]</sup>的研究结论也对此予以支持。周乾坤<sup>[4]</sup>的研究也提示黄芩苷可能通过降低兴奋性氨基酸的含量,提高抑制性氨基酸的含量来调节兴奋性/抑制性氨基酸的平衡,起到保护脑出血大鼠脑内神经细胞的作用。尹飞等<sup>[5]</sup>研究了大鼠脑血肿脑组织谷氨酸与-氨基丁酸(GABA)的改变及黄芩苷对其的影响,结果显示黄芩苷对大鼠感染性脑水肿有保护作用,其机制可能与黄芩苷能增加感染性脑水肿大鼠脑组织的GABA含量有关。

### 2 抗自由基的毒性损伤

自由基链锁反应在中枢神经系统的缺血再灌注损伤中起十分重要的作用。由于脑组织中缺乏超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶,脑组织中富含脂质,因此自由基在缺血再灌注损伤中起着非常重要的作用。清除自由基、切断自由基对后缺血的继发性损害是防治急性缺血性脑卒中的重要途径之一。

杨养贤等<sup>[6]</sup>研究表明,黄芩苷能增高脑缺血再灌注大鼠脑内SOD含量,降低丙二醛含量,对脑缺血再灌注自由基损伤有一定保护作用。高中洪等<sup>[7]</sup>探讨黄芩中黄芩苷对脑线粒体氧化损伤的保护作用,结果黄芩苷在 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 下对烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)诱导的脂质过氧化具有保护作用,而黄芩苷在前二体系中效果显著;黄芩苷对抗坏血酸- $\text{Fe}^{2+}$ 体系诱发的线粒体肿胀和膜的流动性降低都有一定的保护作用,表明黄芩苷能抑制不同体系诱导的线粒体氧化损伤。熊娟<sup>[8]</sup>研究结果提示黄芩苷能显著降低缺血再灌注后脑梗死体积,改善神经功能状态,降低脑组织丙二醛(MDA)、NO含量、血脑屏障通透性和脑水肿程度,升高SOD活性并降低髓过氧化物酶(MPO)活性,提示黄芩苷对大鼠脑缺血再灌注损伤具有明显的保护作用,其机制与其清除氧自由基、抗炎和减轻脑水肿有关。陈忻等<sup>[9]</sup>采用MCAO模型大鼠研究黄芩苷对脑损伤的保护作用,结果黄芩苷能显著减轻模型大鼠神经功能障碍,对缺血缺氧所引起的脑组织抗氧化酶SOD、谷胱甘肽抗氧化酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)含量降低和脂质过氧化反应升高具有拮抗作用。

### 3 干预细胞内钙超载

脑缺血缺氧后引起的胞浆静息游离钙离子浓度的增加来自于细胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 内流、细胞内储存 $\text{Ca}^{2+}$ 释放以及胞浆 $\text{Ca}^{2+}$ 的外排能力下降。当钙内流过多或胞内储存钙释放过多,超出神经元对 $\text{Ca}^{2+}$ 的调节能力时,引起钙超载。钙超载是凋亡过程中的关键因素,也是各种有害因素致神经元死亡的最后共同通路。

张仁良<sup>[10]</sup>研究结果表明,黄芩苷可降低脑缺血-再灌注时组织细胞质内、5-脂加氧酶(5-Lox)的含量,抑制半胱氨酸白三烯(cys-LT)的合成,减轻缺血-再灌注损伤时血脑屏障破坏导致的清蛋白渗出,黄芩苷从mRNA水平抑制脑缺血-再灌注时环氧化物酶-2(Cox-2)的诱导表达,提示黄芩苷抑制脑缺血-再灌注损伤时细胞内钙超载引起的5-Lox转位表达,从而减少cys-LT的合成,减轻血脑屏障的破坏。刘萍等<sup>[11]</sup>研究黄芩苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用,结果黄芩苷不同浓度均可明显改善脑缺血再灌注损伤所致的大鼠神经功能缺损症状以及脑组织病理形态学改变,脑梗死体积明显改善,神经细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 含量也较模型组有明显降低,蛋白表达水平比模型组明显上升,表明黄芩苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤具有明显保护作用,其作用机制可能与黄芩苷降低神经细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 含量,促进热休克蛋白(HSP)70的表达有关。

### 4 抑制凋亡调控基因的激活

细胞凋亡程序的启动到凋亡的发生是通过多种细胞凋亡信号转导实现,并由凋亡相关基因包括Bcl-2家族基因、胱冬酶家族基因(caspase)、P53基因、Fas基因、HSP基因、即早基因(IEG)、Akt/蛋白激酶B(PKB)基因等调节控制。其中Bcl-2及Bax蛋白的表达与细胞凋亡关系尤为密切。

刘杰波等<sup>[12]</sup>探讨黄芩苷对大鼠感染性脑水肿皮质一氧化氮(NO)及凋亡相关蛋白Bax、Bcl-2表达的影响,黄芩苷治疗组与感染性脑水肿组之间脑组织含水量比较差异有显著性,BC组大脑皮质匀浆中 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 的含量较黄芩苷(PC)组明显减少。BC组Bcl-2阳性细胞百分率较PC组阳性细胞率明显增多,Bax阳性细胞百分率较PC组明显减少,实验结果提示黄芩苷对感染性脑水肿有保护作用,与其减少脑皮层NO生成、减少脑皮层细胞的凋亡可能有关。Bcl-2表达对正常细胞的功能和代谢无明显影响,因其可拮抗Bax作用而抑制凋亡。实验结果发现黄芩苷可抑制感染性脑水Bax下调,Bcl-2的表达上调,说明它能减少感染性脑水肿脑皮质神经细胞的凋亡。刘萍等<sup>[13]</sup>研究结果表明黄芩苷可明显改善缺血再灌注损伤所致的大鼠脑组织病理形态学改变,神经细胞凋亡率从模型组的 $(20.6 \pm 5.4)\%$ 分别降至 $(14.5 \pm 3.1)\%$ 、 $(11.12 \pm 4.2)\%$ 及 $(10.2 \pm 2.6)\%$ ,促凋亡基因caspase-3 mRNA表达比模型组分别降低23.2%、36.5%及41.0%,其蛋白表达比模型组分别降低25.6%、41.2%及49.3%,表明黄芩苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤具有保护作用机制可能与黄芩苷抑制caspase-3表达有关。Tu X

K 等<sup>[14]</sup> 研究了黄芩苷对持续性缺血性脑损伤神经保护作用的研究结果表明, 黄芩苷具有抗炎、抗细胞凋亡和减轻脑损伤作用, 其保护机制可能与从 mRNA 水平抑制 NOS, COX-2 和 caspase-3 蛋白的表达有关。Zhang 等<sup>[15]</sup> 研究表明, 黄芩苷在调节能量代谢相关蛋白表现突出, 但在与神经发生和凋亡相关蛋白调节方面表现较弱, 研究结果提示, 黄芩苷有可能成为一个潜在的治疗中风的有效药物。Zhang 等<sup>[16]</sup> 研究了黄芩苷和栀子苷单用与合用对局灶性缺血再灌注大鼠脑损伤的改善情况, 结果表明, 二者单用与合用均对改善脑损伤有一定的效果, 合用效果更佳, 这可能与调节脑源性神经营养因子 (BDNF) 和 caspase-3 有关。

林小娟等<sup>[17]</sup> 研究结果提示黄芩苷能减少神经元凋亡, 而后处理无效, 这可能与凋亡程序调控严格的时程性有关, HI 后凋亡程序即刻被激活, 一旦进入凋亡的效应阶段即难以逆转, 缺氧缺血性脑损伤 (HBD) 后即刻线粒体的功能就受到损害, 与 caspase-3 酶活性的改变一致<sup>[18, 19]</sup>, 黄芩苷后处理可能未能及时地在凋亡程序进入效应阶段前阻断级联反应, 从而未能发挥保护作用。

黄余龙等<sup>[20]</sup> 观察黄芩苷片对缺血性大鼠不同时段脑源性神经营养因子、碱性成纤维细胞生长因子、脑组织神经生长因子含量的影响, 结果脑缺血 12, 24 h, 黄芩苷片组脑组织 BDNF 含量均降低、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 含量增加; 脑缺血 12, 24 h, 模型组脑组织神经营养因子 NGF 含量反应性增加, 表明黄芩苷片在对脑缺血损伤神经元的保护作用中, 能促进星形胶质细胞等产生 bFGF 而产生一定的修复保护作用, 郑加嘉<sup>[21]</sup> 研究结果也提示黄芩苷对脑缺血损伤神经元的保护作用中, 促进星形胶质细胞等产生 bFGF 可能是其主要途径。

刘平等<sup>[22-23]</sup> 研究结果提示, 黄芩苷可明显改善缺血再灌注损伤所致的大鼠脑组织病理形态学改变, 降低神经细胞凋亡率, 促进 HSP70 基因的转录与翻译, 其对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤具有保护作用的机制可能与黄芩苷促进 HSP70 表达、抑制神经细胞凋亡有关。

MCP-1 (单核细胞趋化蛋白) 作为一种具有极强趋化单核细胞作用的趋化因子, 其表达增加与缺血脑组织损伤部位单核细胞集聚和神经胶质细胞活化有关, 活化的神经胶质细胞可产生大量的神经毒性因子, 导致神经细胞的变性和坏死<sup>[24]</sup>。已有报道证实脑缺血时损伤部位脑组织中 MCP-1 蛋白表达增加<sup>[25]</sup>, 周峻伟等<sup>[26-27]</sup> 以大鼠局灶性脑缺血模型为研究对象, 在大鼠脑缺血后 12 h, 缺血脑组织 MCP-1 含量较正常组明显升高, 而黄芩苷在这一时间点对 MCP-1 的含量无影响, 脑缺血后 24 h, 缺血脑组织 MCP-1 含量较正常组明显升高, 此时黄芩苷可以显著降低缺血脑组织的 MCP-1 含量, 因而推测黄芩苷的保护作用可能与通过降低缺血部位脑组织中 MCP-1 的表达, 进而减少小胶质细胞活化和单核巨噬细胞在损伤部位积聚等有关。汪丽娅<sup>[28]</sup> 研究表明黄芩苷具有神经脑保护作用, 调节 caspase-3 表达可能是使其发挥作用

的重要机制之一。

王忠等<sup>[29]</sup> 研究黄芩苷对局灶性脑缺血大鼠脑组织基因表达谱的影响, 结果大鼠局灶性脑缺血组差异表达的基因有 211 条, 其中 12 条基因上调, 199 条基因下调, 黄芩苷治疗后差异表达的基因有 177 条, 其中有 89 条基因上调, 而 88 条基因下调。进一步分析发现, 1 个在模型组下调的基因经黄芩苷治疗后上调, 3 个在模型组上调的基因经黄芩苷治疗后下调, 3 个在模型组上调的基因经黄芩苷治疗后表达进一步增强, 提示在基因组水平上黄芩苷可能通过多基因, 多途径调节大鼠脑缺血基因表达谱而发挥药理作用。

## 5 抑制炎症因子的表达

王文安等<sup>[30]</sup> 研究结果表明黄芩苷可缩小糖尿病大鼠脑缺血再灌注损伤的脑梗死体积, 减轻白细胞浸润程度, 其保护作用是通过抗炎途径来实现的, 并与抑制细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的表达有关。杨养贤等<sup>[31]</sup> 研究黄芩苷对大鼠缺血再灌注脑组织肿瘤坏死因子- (TNF-), 白细胞介素-1 (IL-1) 的表达和脑水肿及超微结构的影响, 结果 TNF- 和 IL-1 在缺血再灌注 3, 6, 24 h 明显表达, 黄芩苷治疗组的表达较之明显降低 ( $P < 0.01$ ); 缺血再灌注 3, 6 h 脑组织含水量明显增高, 黄芩苷治疗组脑组织含水量较之明显降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 脑组织超微结构显示神经细胞肿胀、损伤以及细胞迟发性死亡程度显著减轻, 提示黄芩苷能降低脑缺血再灌注后 TNF-, IL-1 的表达, 具有一定的脑组织保护作用。

## 6 保护线粒体功能

研究发现, 微管运动蛋白 (kinesin) 是使线粒体等重要细胞器在神经元胞体、树突和轴突间正常转运的动力基础, 其活性下降引起线粒体转运障碍, 从而影响细胞能量代谢并最终导致细胞死亡<sup>[32]</sup>。陈群等<sup>[33]</sup> 研究发现在缺血前应用黄芩苷可明显减少 DND (海马 CA1 区锥体细胞延迟性死亡), 提示黄芩苷具有脑保护作用, 实验发现脑缺血后 kinesin 免疫活性的下降与脑缺血后存活锥体细胞减少的趋势一致, 而黄芩苷既可抑制脑缺血后 kinesin 免疫活性下降又可减少脑缺血后 DND 的数目, 提示脑缺血后 kinesin 活性下降可能为 DND 的重要原因, 而黄芩苷则通过减轻脑缺血期间 kinesin 活性下降程度而减少 DND。

此外, 还有一些药效学实验研究结果也表明, 黄芩苷对于治疗缺血性脑损伤具有一定的作用。如储利胜<sup>[34]</sup> 观察黄芩苷对小鼠持续性局灶性脑缺血损伤的影响, 采取预防性给黄芩苷 (3, 10, 30, 100 mg · kg<sup>-1</sup>, ip) 3 d, 缺血前 30 min 再给药 1 次, 用线栓法诱导小鼠持续性大脑中动脉阻塞模型, 缺血 24 h 后, 进行行为学、梗死体积和神经元密度评价, 结果黄芩苷在 30 mg · kg<sup>-1</sup> 时能显著改善神经症状、减少梗死体积; 王超云等<sup>[35]</sup> 研究黄芩苷对脑损伤的保护作用, 采用小鼠断头法、创伤法、大鼠大脑中动脉栓塞法建立脑损伤模型, 通过观察断头喘息时间、测定脑含水量及脑组织缺血面积, 结果表明黄芩苷对脑组织具有明显保护作用, 实验同时发

现, 延时给药不能缩小梗死面积, 说明缺血早期即已形成了致神经损伤的物质基础, 并可能已产生损伤, 延时给药对已形成的损伤无治疗作用, 对已形成的致损伤物质可能也无明显的拮抗作用, 故给药未能明显降低缺血坏死面积, 提示黄芩苷用于缺血性脑损伤的治疗应及早给药。

### 7 前景展望

正是由于脑缺血再灌注损伤的发病机制涉及多个病理生理环节, 在防治方面, 临床上尚未寻找到特效药物。目前治疗脑中风的中西药物有低分子右旋糖酐、尿激酶、复方丹参注射液、脑血康口服液、中风回春片等, 但市场始终未形成主导用药。鉴于上述黄芩在治疗中风引起的缺血性脑损伤研究中的良好表现, 通过扎实的基础研究, 黄芩苷有望成为治疗缺血性脑损伤的有效药物。

### [参考文献]

[ 1 ] 陈奇. 中药药效研究思路与方法 [ M ]. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 214.

[ 2 ] 颜晓华, 杨于嘉, 刘苡. 黄芩苷对新生鼠脑血肿继发脑水肿的治疗研究 [ J ]. 小儿急救医学, 2004, ( 11 ) 4: 221.

[ 3 ] 吕有文, 张鹏, 侯霞. 黄芩素苷对脑缺血后大鼠海马组织兴奋性氨基酸含量的影响 [ J ]. 实用临床医学, 2009, 7( 10 ) : 1.

[ 4 ] 周乾坤, 余嗣明, 刘平, 等. 黄芩苷对脑出血大鼠脑内氨基酸递质含量的影响 [ J ]. 中国中医药信息杂志, 2009, 4( 16 ) : 35.

[ 5 ] 尹飞, 杨于嘉, 虞佩兰. 大鼠脑水肿脑组织谷氨酸与-氨基丁酸的改变及黄芩苷对其的影响 [ J ]. 中国中西医结合杂志, 2000, 7( 20 ) : 524.

[ 6 ] 高中洪, 黄开勋, 卞曙光. 黄芩黄酮对自由基引起的大鼠脑线粒体损伤的保护作用 [ J ]. 中国药理学通报, 2000, 16( 1 ) : 81.

[ 7 ] 杨养贤, 延卫东, 乔晋. 黄芩苷对大鼠脑缺血再灌注脑组织超氧化物歧化酶和丙二醛的影响 [ J ]. 中国康复研究 2008, 8( 28 ) : 6146.

[ 8 ] 熊娟, 欧阳昌汉, 黄胜堂. 黄芩苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [ J ]. 时珍国医国药, 2007, 9( 18 ) : 2125.

[ 9 ] 陈忻, 董晓丹, 张楠, 等. 黄芩苷对局灶性脑缺血大鼠的保护作用 [ J ]. 广州中医药大学学报, 2006, 6( 23 ) : 506.

[ 10 ] 张仁良, 任惠民, 董强. 黄芩苷对大鼠脑缺血-再灌注损伤时花生四烯酸代谢的影响及其作用机制 [ J ]. 医学研究生学报, 2008, 21( 6 ) : 591.

[ 11 ] 刘萍, 张岫美, 王菊英, 等. 黄芩苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [ J ]. 中国药理学杂志, 2007, 10( 42 ) : 743.

[ 12 ] 刘杰波, 吴剑辉, 龙隽. 黄芩苷对大鼠感染性脑水肿保护机制的研究 [ J ]. 现代医药卫生, 2008, 24( 19 ) : 2865.

[ 13 ] 刘萍, 王菊英, 王姿颖. 黄芩苷对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠海马神经细胞凋亡的影响 [ J ]. 中国药理学与毒理学杂志, 2005, 19( 6 ) : 412.

[ 14 ] Tu X K, Yang W Z, Shi S S, et al. Neuroprotective effect of baicalin in a rat model of permanent focal cerebral ischemia [ J ]. Neurochem Res, 2009, 34( 9 ) : 1626.

[ 15 ] Zhang Z, Wu R, Li P, et al. Baicalin administration is effective in positive regulation of twenty-four ischemia/reperfusion-related proteins identified by a proteomic study. Neurochem Int, 2009, 54( 8 ) : 488.

[ 16 ] Zhang Z J, Li P, Wang Z, et al. A comparative study on the individual and combined effects of baicalin and jasminoidin on focal cerebral ischemia-reperfusion injury [ J ]. Brain Res, 2006, 1123( 1 ) : 188.

[ 17 ] 林小娟, 杨于嘉, 祁伯祥. 黄芩苷预处理对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的保护作用 [ J ]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8( 3 ) : 221.

[ 18 ] Puka Sundvall M, Wallin C, Gilland E, et al. Impairment of mitochondrial respiration after cerebral hypoxia-ischemia in immature rats: relationship to activation of caspase-3 and neuronal injury [ J ]. Brain Res Dev Brain Res, 2000, 125 ( 1/2 ) : 43.

[ 19 ] 汤亚南, 赵凤临. Caspase-3 与围产期缺氧缺血性脑损伤 [ J ]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4( 1 ) : 75.

[ 20 ] 黄余龙, 杨晓东. 黄芩苷片对缺血性大鼠脑组织中神经营养因子的影响 [ J ]. 宜春学院学报, 2008, 30( 6 ) : 82.

[ 21 ] 郑加嘉, 曾繁涛. 黄芩苷对脑组织缺血模型大鼠神经营养因子含量的影响 [ J ]. 中国药房, 2006, ( 17 ) 13: 977.

[ 22 ] 刘萍, 李倩, 刘菊英. 黄芩苷对局灶性脑缺血再灌注大鼠行为学和梗死体积的影响 [ J ]. 山东医药, 2004, 44( 29 ) : 38.

[ 23 ] 刘萍, 王菊英, 李倩. 黄芩苷对大鼠脑缺血再灌注损伤后海马神经元 HSP70 表达的影响 [ J ]. 药学学报, 2006, 41( 7 ) : 619.

[ 24 ] Ivacko J, Szaflarski J, Mailinac C, et al. Hypoxic-ischemic injury induces monocyte chemoattractant expression in neonatal rat brain [ J ]. J Cereb Blood Flow Metab, 1997, 17( 7 ) : 759.

[ 25 ] 吴婉芳, 徐放生, 张莉莉, 等. 建立新生儿缺氧缺血性脑病动物模型 [ J ]. 新生儿科杂志, 1992, 7( 5 ) : 265.

[ 26 ] 周峻伟, 季绍良, 李澎涛. 珍珠母、胆酸、栀子苷、黄芩

- 苷对局灶性脑缺血大鼠缺血脑组织单核细胞趋化蛋白的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 6(11): 500.
- [27] 周峻伟. 栀子苷、黄芩苷对大鼠局灶性脑缺血模型缺血脑组织单核细胞趋化蛋白(MCP-1)的影响[J]. 中医药学刊, 2004, 12(6): 1016.
- [28] 汪丽娅, 张占军, 王忠. 黄芩苷对脑缺血大鼠的治疗作用及对 caspase-3 的影响[J]. 天津中医药, 2006, 2(23): 143.
- [29] 王忠, 应康, 张占军. 黄芩苷对局灶性脑缺血大鼠脑组织基因表达谱的影响[J]. 中国中药杂志, 2004, 1(29): 83.
- [30] 王文安, 蔡定芳, 吕传真. 黄芩苷对糖尿病大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 2(9): 111.
- [31] 杨养贤, 延卫东, 乔晋, 等. 黄芩苷对大鼠缺血再灌注脑组织 TNF- $\alpha$ , IL-1 表达的影响[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2005, 26(3): 220.
- [32] Eguchi Y, Yamashita K, Iwamoto T. Effects of brain temperature on calmodulin and microtubule-associated protein 2 immunoreactivity in the gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia [J]. Neurotrauma, 1997, 14: 109.
- [33] 陈群, 曾因明, 王建国. 黄芩苷的脑保护作用和对微管运动蛋白免疫活性的影响[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(1): 117.
- [34] 储利胜, 张世红, 余国良, 等. 黄芩苷对小鼠持续性局灶性脑缺血损伤的影响[J]. 浙江中医学院学报, 2005, 6(29): 61.
- [35] 王超云, 蒋王林, 智红英. 黄芩苷对脑损伤的保护作用[J]. 中草药, 2004, 2(35): 188.

[责任编辑 蔡仲德]

## 疑难杂症验方合作

您有效果神奇、应用已久、无毒副作用且功效显著的民间验方吗？您希望它产业化吗？您期盼它为更多人解除病痛吗？这样的事情您自己完成有困难吗？我们来合作好吗？天津权健自然医学科技发展有限公司致力于民间神奇验方的收集整理使之产业化服务人民大众。

期待与您的真诚合作！共同造福人类！

公司: 天津市权健自然医学科技发展有限公司

地址: 天津市武清区豆张庄乡权健道 1 号

邮编: 301707

电话: 022 - 22160850 022 - 22160816

传真: 022 - 22160816

联系人: 高小姐、常小姐

公司网址: [www.ziranyixue.com](http://www.ziranyixue.com)

公司流程:

来电咨询确认

提供临床试用品 10 份

试验治愈率 70% 为成功

洽谈合作事宜  
(一般为购买验方)