

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.13.021

综 述

“苦寒”方药的神经保护作用及其机制概述

李玉洁¹, 宋唯斯², Mayuree Tantisira³, 杨 庆¹, 翁小刚¹, 陈 颖¹, 王娅杰¹,
李 琦¹, 郭 琰¹, 刘栩岑¹, 朱晓新[※], Aree Wanasuntronwong⁴

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京市东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 首都医科大学中医药学院; 3. 泰国东方大学;
4. 泰国玛希隆大学)

摘要 中药药性理论是中医遣方用药的重要依据, 对“苦寒”方药的药性本质研究、性效相关研究已成为中药药性研究的热点之一。从中枢神经元、神经胶质细胞及外周神经 3 方面论述“苦寒”方药的神经保护作用, 从减轻脑缺血-再灌注损伤、抑制神经细胞凋亡、减轻 β 淀粉样蛋白和兴奋性氨基酸神经毒作用、改善神经退行性变、促进神经细胞增殖、改善胆碱能神经功能、抗氧化、抗炎等多方面系统总结其保护作用的机制, 为“苦寒”方药药性实质研究和从“苦寒”中药中筛选具有神经保护作用的中药成分提供文献依据。

关键词 中药药性; 苦寒方药; 清热解毒药; 神经保护作用

中药药性理论是研究中药性质、性能及其运用规律的理论, 也是中医遣方用药的重要依据。目前对“苦寒”方药的药性本质研究^[1-3]、性与效相关性研究^[4]已成为中医药研究人员关注的热点之一。现代中医学认为, 以清热解毒药为代表的“苦寒”方药可通过抑制损伤局部炎症反应, 减轻局部水肿, 改善损伤区供血和供氧等环节增强神经细胞活性, 促进脑出血/缺血后神经细胞修复, 具有明确的神经保护效应^[5-8]。基于此, 本文收集 1978 年以来关于“苦寒”方药神经保护作用相关文献记载, 并进行系统的分析总结, 旨在为“苦寒”药性实质研究、中药性效相关性研究提供文献依据, 也为从苦寒中药中筛选具有神经保护作用的中药成分提供参考。

1 “苦寒”中药的神经保护作用

本课题组前期收集了中国中医科学院中药信息研究所中医古籍数据平台、中国中药数据库《中华医典》中关于“苦寒”方药相关文献记载, 共收集到具有“苦寒”药性的中药 901 味, 其中药性单纯为“苦寒”的中药 601 味^[9], 而具有神

经保护作用的常用中药有 20 余种, 这些中药对中枢神经神经元、神经胶质细胞及外周神经均具有保护作用。

1.1 对神经元的保护作用

1.1.1 对皮层神经元的保护作用 黄芩提取物含药血清对硝普钠引起大鼠皮层神经元刺激有保护作用, 可以不同程度降低硝普钠刺激致大鼠皮层神经元培养上清中一氧化氮 (NO) 及丙二醛 (MDA) 的含量, 增加超氧化物歧化酶 (SOD) 活性^[10]。黄芩茎叶总黄酮提取物对过氧化氢 (H_2O_2) 诱导的大鼠皮层神经元损伤有保护作用, 该作用可能与上调 SOD 水平、清除超氧阴离子及抑制黄嘌呤氧化酶活性有关^[8-9]。

知母的主要成分之一知母皂苷元对谷氨酸诱导的皮层神经元损伤有保护作用, 可有效改善谷氨酸致神经元树突总长度降低、一级树突数目减少、最大分支级数减少及胞体面积缩小^[10-11]。

1.1.2 对海马神经元的保护作用 黄芩茎叶总黄酮对海马注射 $A\beta_{25-35}$ 引起大鼠学习记忆能力降低及海马神经元形态变化具有保护作用, 可明显缩短模型组逃避潜伏期、减轻海马 CA1 区局部神经细胞脱失及脱失处胶质细胞异常增多, 其机制可能与减少 $A\beta$ 引起的脂质过氧化产物堆积、诱发氧化应激有关^[12-13]。黄芩苷可显著减轻小鼠癫痫持续状

基金项目: 国家自然科学基金 (30930114, 30973901); 科技部中泰科技合作联委会项目 (20-602J)

* 通讯作者: zhuxx59@163.com, (010) 64056154

态所致海马神经细胞损伤,抑制神经细胞凋亡,其作用机制可能与黄芩苷抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶2(COX-2)及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Caspase-3)的表达有关^[4]。

“苦寒”中药积雪草有效成分羟基积雪草苷可通过提高抗氧化能力、阻遏神经元海马Caspase-3和COX-2蛋白表达,减轻海马神经元损伤,改善小鼠学习记忆能力^[5]。

知母的主要成分之一知母皂苷元对高糖引起的海马神经元损伤有保护作用,不同浓度知母皂苷元均可明显对抗高糖引起的神经元细胞活力下降和神经元突触素蛋白表达降低、改善神经元凋亡细胞百分比和Caspase-3活性^[6]。

从“苦寒”中药苦参、广豆根中提取的氧化苦参碱对癫痫性脑损伤神经元有保护作用,可有效减轻癫痫发作程度,其可能通过下调死亡受体依赖途径,抑制癫痫大鼠海马CA1区FasL的表达和Caspase3的激活,减少癫痫性神经元细胞凋亡,从而发挥神经元保护作用^[7]。苦参碱还可通过直接保护神经元及星形胶质细胞改善缺血性脑中鼠小鼠症状,其作用时间窗在发病1h以内^[8]。

1.1.3 对多巴胺能神经的保护作用 黄芩苷预防和治疗给药对鱼藤酮致帕金森病大鼠黑质纹状体多巴胺能神经有保护作用,可改善大鼠行为学、组织病理学及多巴胺递质异常改变,但对模型大鼠脑组织的脂质过氧化反应增加无明显作用^[9]。此外,黄连素对脂多糖诱导的中脑多巴胺能神经元损伤有显著的保护作用,可显著降低促炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、NO和超氧化物的生成,且呈剂量依赖性^[20]。

1.2 对星形胶质细胞的保护作用

黄芩苷能拮抗H₂O₂所致星形胶质细胞氧化损伤,提高星形胶质细胞和神经元细胞活力或存活率,且呈剂量依赖性^[21]。不同浓度的积雪草苷对新生大鼠大脑皮质星形胶质细胞均具有保护作用,可降低细胞培养上清中NO的含量及iNOS mRNA的表达^[22]。

1.3 对脊髓损伤的保护作用

积雪草苷能减轻大鼠急性脊髓损伤,改善运动功能,保护脊髓神经元,其作用与抑制氧化应激和炎症反应、抑制神经元凋亡有关^[23]。羟基积雪草苷可抑制脊髓损伤后星形胶质细胞反应性增生,促进胶质源性神经营养因子的分泌,抑制脊髓继发性损伤,对急性脊髓损伤起到保护作用^[24]。

“苦寒”中药芦荟有效成分芦荟多糖对兔脊髓缺血再灌注损伤有明显的神经保护作用,可增加模型动物神经功能评分和脊髓前角正常神经细胞数^[25]。

黄芩苷能抑制神经细胞凋亡,降低兔脊髓缺血模型凋亡指数、脊髓前角N-甲基-D-天门冬氨酸受体表达、iNOS、caspase3阳性细胞百分比及相应mRNA表达水平,从而对脊髓缺血发挥保护作用^[26]。

1.4 对坐骨神经损伤的保护作用

“苦寒”中药黄连的主要成分之一黄连素对糖尿病模型大鼠坐骨神经传导速度及痛阈有明显改善作用,可降低坐骨神经内IL-1 β 、TNF- α 、高敏C反应蛋白等炎症因子含量,发挥对糖尿病大鼠坐骨神经损伤的保护作用^[27]。

2 “苦寒”中药神经保护作用机制

2.1 减轻脑缺血-再灌注损伤

黄芩茎叶总黄酮预处理可减轻局灶性脑缺血-再灌注模型大鼠神经功能缺损,上调皮质神经元热休克蛋白(HSP70)的表达,改善神经元各种细胞器特别是线粒体损伤,对缺血-再灌注损伤有一定的预防性保护作用^[28]。黄芩苷对缺氧缺血/再灌注诱导的脑片及神经元损伤具有保护作用,其作用与抗自由基有关^[29-30];黄芩苷可以显著减轻缺氧、缺血8h结合复氧、复糖12h对人神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y造成的损伤,可拮抗细胞线粒体的活性下降及凋亡率的上升^[31-32];同时黄芩苷对过氧化氢所致的大鼠海马神经元损伤也具有一定的保护作用^[33]。黄芩素能显著减轻大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞株PC12细胞损伤,且其作用机制与黄芩素能够减轻呼吸链阻断造成的自由基堆积、抗氧化和清除自由基的能力有关^[34]。

小檗碱^[35]、四氢原小檗碱同类似物^[36]对大鼠脑缺血/再灌注损伤模型氧化和神经损伤有保护作用,其中小檗碱对培养大鼠脑皮层神经元缺血性损伤的保护作用可能与其抑制缺血诱导的Ca²⁺异常升高、减少脂质过氧化物生成、增加抗氧化物含量有关^[37]。

大黄的主要成分之一大黄素甲醚预处理对大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤有神经保护作用,可改善模型大鼠神经功能缺失评分,降低血清神经元烯醇化酶含量、脑梗死体积,同时降低脑组织中IL-1 β 、TNF- α 表达^[38]。

“苦寒”中药胡黄连的主要成分之一胡黄连苷Ⅱ对大鼠中动脉栓塞缺血/再灌注损伤有保护作用,可保护模型大鼠神经功能,明显降低神经功能评分和对侧旋转次数,该作用与胡黄连苷Ⅱ提高模型大鼠脑组织的抗氧化能力、减少脑缺血再灌注所致的氧化性损伤有关^[59]。此外,胡黄连苷Ⅱ和神经生长因子 (NGF) 对 H_2O_2 致细胞损伤有协同保护作用,25 $\mu\text{g/ml}$ 胡黄连苷Ⅱ和 2 ng/ml NGF 可显著改善细胞形态、提高细胞活力及对活性氧类 (ROS) 的清除作用^[60-61]。

仙人掌多糖对大鼠中动脉栓塞诱导的大鼠缺血-再灌注损伤神经有保护作用,研究发现,仙人掌多糖治疗后模型大鼠神经行为学评分下降,梗死灶体积减少,同时大鼠皮质及海马组织神经细胞丢失、神经胶质增生、核固缩、核深染等形态学病理改变亦有明显改善^[62]。

芦荟提取物有效成分可显著改善叠氮钠诱导的大鼠脑线粒体膜电位降低及线粒体结构改变,改善叠氮钠诱导的线粒体氧化还原功能损伤,并抑制 Fe^{2+} -cysteine 诱导的大鼠脑线粒体中脂质过氧化物生成,对神经细胞和大鼠脑线粒体损伤具有保护作用^[63]。

积雪草酸对 PC12 细胞氧糖剥夺/复氧损伤有保护作用,可改善损伤后的细胞存活状态,减少乳酸脱氢酶 (LDH) 漏出及乳酸 (LD) 生成,其作用与增强细胞存活率和 SOD 活力、抑制细胞凋亡及 Caspase-3 有关^[64]。

黄连解毒汤对双侧颈总动脉阻断小鼠全脑缺血损伤模型具有保护作用,能显著改善全脑缺血小鼠对新物体的分辨比,提高小鼠海马 CA1 区的神经元密度^[65];同时黄连解毒汤对以缺氧缺血/再灌注培养建立的神经细胞缺血性损伤动物模型也有保护作用,其作用与调节 NO 含量、抗过氧化作用有关^[66]。

2.2 抑制神经细胞凋亡

黄芩苷预处理能明显抑制大鼠脊髓内 NF- κ B p65 的活化,减少神经元凋亡,发挥神经保护作用^[67];黄芩苷可抑制炎症因子、胆红素诱导的星形胶质细胞和神经元凋亡,其机制与下调 Bax 表达或/和上调 Bcl-2 表达有关^[68-69];黄芩苷预处理对新生大鼠脑组织含水量产生有保护作用,可减少神经元凋亡,而后处理则无明显作用^[70];黄芩苷对 H_2O_2 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤的保护作用可能与其上调 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达、下调 Trx 表达有

关^[51-52]。黄芩茎叶总黄酮预处理可减轻缺血再灌注所致的神经元损伤,具有预防性保护作用,其机制可能与抑制细胞凋亡有关^[53]。

小檗碱对 $A\beta_{25-35}$ 损伤的原代培养大鼠皮层神经元的保护作用可能是通过抑制 mTOR 途径实现的^[54]。积雪草苷对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞凋亡的保护效应可能与增加 Bcl-2 表达有关^[55]。大黄素则具有雌激素样作用,可以保护神经元免受伤害^[56]。黄连解毒汤对 MPP⁺ 所致的 PC12 细胞损伤具有保护作用,能减少细胞的凋亡和坏死,调节细胞周期,维持线粒体膜电位^[57]。

2.3 减轻 β 淀粉样蛋白的神经毒作用

大黄素甲醚对缺氧引起的 PC12 神经细胞损伤有保护作用^[58]。大黄素能拮抗 β AP 对培养神经元的毒性作用^[59],其单体具有保护培养神经元抗 β 淀粉样蛋白毒性作用,可减少 β AP₁₋₄₀ 诱发的细胞凋亡,保护神经元免受 β AP₁₋₄₀ 毒性损伤^[60-61]。黄芩素在体外能有效抑制 $A\beta_{1-42}$ 纤维形成和聚集,并显著降低 $A\beta_{1-42}$ 对 PC12 细胞的毒性^[62]。

知母皂苷对淀粉样 β 蛋白片段 25-35 激活巨噬细胞引起神经细胞凋亡具有对抗作用,该作用与其抑制巨噬细胞的 ERK1/2 信号转导通路,进而抑制巨噬细胞 TNF- α 和 NO 的产生有关^[63]。

2.4 减轻谷氨酸的神经毒作用

白花蛇舌草具有多种神经保护成分,可减弱谷氨酸盐诱导的大鼠皮质细胞神经毒性,具有神经保护活性^[64]。黄连解毒汤对谷氨酸诱导的 PC12 细胞损伤模型有保护作用,可显著增加 PC12 细胞活性,显著减少 LDH 释放^[65]。

2.5 改善神经退行性变

黄连总生物碱对铝过负荷致小鼠神经元退行性变有明显防治作用,其呈剂量依赖性阻遏铝负荷小鼠学习记忆能力下降,大脑皮层、海马和纹状体单胺氧化酶-B (MAO-B) 活力增加,脑铁水平明显升高,可拮抗线粒体铁蛋白水平下降及海马 CA1 区神经元核固缩和神经细胞丢失^[66]。黄连生物碱 (黄连总生物碱和小檗碱) 对慢性铝过负荷致大鼠神经元退变如被动回避性学习记忆能力、空间定向能力有明显的保护作用,黄连总碱中除小檗碱外的其他生物碱成分与小檗碱可能存在协同作用^[67]。

羟基积雪草苷对慢性铝中毒致小鼠神经元损伤有保护作用,其作用机制与提高机体抗氧化能力、抑制脑 MAO-B 活性、下调神经元 Caspase-3 和 COX-2 蛋白表达有关^[68]。

2.6 抗炎

以小胶质细胞增生、肥大特征的炎症反应是各种神经系统变性疾病共同的病理变化之一。黄芩提取物含药血清对脂多糖刺激的大鼠原代小胶质细胞活化具有一定的抑制作用,可以显著降低细胞培养上清中 NO 和谷胱甘肽含量^[68]。黄芩苷可以减少脂多糖诱导的星形胶质细胞分泌 NO,从而有效减轻细胞损伤^[69];还可通过抑制 TLR4 通路蛋白、降低小胶质细胞的活性,发挥抗炎、促进脑缺血的恢复作用^[70]。

栀子苷可抑制缺氧/复氧诱导小胶质细胞活化模型 TLR4 mRNA 表达,降低 p-IκBα、p38、p-ERK1/2 通路蛋白的活性从而发挥抗炎效应^[71]。栀子苷、人参皂苷 Rg1 单独或配伍使用对拟缺血损伤小鼠小胶质细胞分泌炎症因子具有平衡性调节作用,其机制与升高转化生长因子 β (TGF-β) 及降低 TNF-α 表达有关^[72]。此外,大黄酚、大黄酸也可抑制脂多糖诱导的小胶质细胞 NO、TNF-α 产生^[73-74]。

2.7 促进神经细胞增殖

栀子的主要成分之一栀子苷可能为黄连解毒汤保护神经细胞的有效成分,黄连解毒汤和一定浓度的栀子苷能够促进 SH-SY5Y 细胞增殖,并对 H₂O₂ 损伤的 SH-SY5Y、Neuro-2a 具有保护作用^[75]。

2.8 改善胆碱能系统功能

脑内胆碱能活性及含量降低已被公认是阿尔茨海默病的一个重要特征。知母皂苷 B II 能降低淀粉样 β 蛋白片段 25-35 引起的原代大鼠神经细胞胆碱酯酶活性,明显增加中枢乙酰胆碱含量,其机制可能与其能影响胆碱能上行投射系统变性、改善胆碱能系统功能相关^[76]。

3 小结

文献研究可见,多种“苦寒”方药具有神经保护作用,且药效确切、临床应用广泛。进一步分析发现,这类药物的神经保护作用机制广泛,可通过抑制神经细胞凋亡,减轻 β 淀粉样蛋白、兴奋性氨基酸等的神经毒作用,改善神经退行性变,促进神经细胞增殖,抗炎等多种途径发挥神经保护作用,远远超出了我们认为其保护作用主要基于对炎症反应干预作用的设想。但目前研究尚未将这些药物的神经保护共性作用与“苦寒”药性相关联,在用药形式上,虽有“苦寒”药提取物和部分“苦寒”方剂的研究,但总体上是以“苦寒”药中

的单体成分神经保护作用研究居多,其单体成分是否还可以承载“苦寒”的药性特点仍值得商榷。

在系统挖掘已有研究经验的基础上,对“苦寒”方药神经保护作用进行深入研究,特别是应用中医传统用药形式(单行、配伍)的“苦寒”方药研究,对阐明“苦寒”药性实质认识意义重大,具有广阔的研究前景和应用价值。

参考文献

- [1] 肖小河,郭玉明,王伽伯,等. 基于传统功效的中药寒热药性研究策略[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(1): 9-15.
- [2] 王鹏,王振国. 中药寒热药性的现代判别方法[J]. 天津医药, 2012, 40(10): 1088.
- [3] 李玉洁,张为佳,Mayuree Tantisira,等. “苦寒”方药性效解[J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1630-1634.
- [4] 周庆博,李鲁扬,贾青,等. 清热解毒法对脑出血大鼠的神经保护作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2007, 45(9): 947-950, 954.
- [5] 姜莉莉,黄春燕,叶夷露,等. 黄连解毒汤对体内外损伤的神经保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 423.
- [6] 李云波. 通腑解毒法调节大鼠脑缺血/再灌注损伤后炎症反应及神经保护机制[J]. 中国实用医药, 2013, 8(22): 264-266.
- [7] 崔晓燕,张敏,刘雪莉. 黄芩含药血清对硝普钠引起大鼠皮层神经元刺激的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(3): 202-205.
- [8] 关丽华,秦博文,商亚珍. 黄芩茎叶总黄酮提取物对过氧化氢诱导的大鼠皮层神经元损伤的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(7): 837-841.
- [9] 程发峰,宋文婷,郭少英,等. 黄芩苷对大鼠原代皮层神经元过氧化氢损伤的保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 950-953.
- [10] 王琦,隋海娟,屈文慧,等. 知母皂苷元对谷氨酸引起的皮层神经元损伤的保护作用研究[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 281-285.
- [11] 岳连虎,隋海娟,屈文慧,等. 知母皂苷元对谷氨酸诱导的皮层神经元损伤的保护作用及其机制[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 31-36.
- [12] 王瑞婷,申兴斌,周健,等. 黄芩茎叶总黄酮对 AD 大鼠海马神经元的保护作用及机制研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(11): 982-985.
- [13] 左彦珍,关丽华,王瑞婷. 黄芩茎叶总黄酮对注射 Aβ₂₅₋₃₅ 致大鼠海马神经元损伤的保护作用[J]. 承德医学院学报, 2009, 26(1): 5-7.
- [14] 欧阳龙强,梁日生,杨卫忠,等. 黄芩苷对小鼠癫痫持

- 续状态后海马神经细胞的保护作用 [J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(9): 1697-1699.
- [5] 白洁如, 刘颖菊, 宋昀, 等. 羟基积雪草苷干预神经元退变的机制研究 [J]. 中国老年学杂志, 2008, 23(28): 2297-2300.
- [6] 肖复茜, 李洪秀, 隋海娟, 等. 知母皂苷元对高糖引起的体外培养大鼠海马神经元损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(1): 107-112.
- [7] 张伏龙. 氧化苦参碱对癫痫性脑损伤神经元的保护作用 [J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(10): 66-67.
- [8] 程丽艳, 沈佳, 沈陶冶, 等. 苦参碱对缺血性脑中风小鼠神经元及星形胶质细胞的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(12): 1343-1348.
- [9] 陈忻, 张楠, 赵晖, 等. 黄芩苷对鱼藤酮致帕金森大鼠黑质多巴胺能神经的保护作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2008, 25(2): 174-177.
- [10] 张宇红, 汪锡金, 叶民, 等. 黄连素抑制促炎症因子生成保护多巴胺能神经元 [J]. 同济大学学报(医学版), 2009, 30(3): 42-45, 64.
- [11] 宋元宗, 杨于嘉, 贾延. 黄芩苷拮抗大鼠神经元和星形胶质细胞氧应激损伤 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(4): 339-342.
- [12] 莫菊莉, 应娜, 徐长亮, 等. 积雪草苷对 $A\beta$ 诱导星形胶质细胞炎性介质释放的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(11): 835-837.
- [13] 宋昀. 积雪草苷对急性脊髓损伤大鼠神经元的保护作用及机制研究 [J]. 重庆: 重庆医科大学, 2009.
- [14] 白洁如. 脊髓损伤对大鼠星形胶质细胞的影响及羟基积雪草苷的干预作用 [J]. 重庆: 重庆医科大学, 2009.
- [15] 衡亮, 张昕, 钱红. 芦荟多糖对脊髓缺血损伤的神经保护作用 [J]. 中国美容医学, 2012, 21(3): 410-413.
- [16] 石松生, 王立胜, 陈春美, 等. 黄芩苷对脊髓缺血神经保护作用的研究 [J]. 福建医科大学学报, 2012, 46(2): 108-112.
- [17] 潘龙瑞, 蓝星莲, 朱克刚, 等. 黄连素对糖尿病大鼠坐骨神经损伤的保护作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(5): 534-536.
- [18] 郑小影, 孔祥玉, 赵淑敏. 黄芩茎叶总黄酮预处理对脑缺血再灌注皮质神经元热休克蛋白 70 及超微结构的保护作用 [J]. 解剖学杂志, 2011, 34(1): 52-54.
- [19] 陈科达, 葛求富, 王梦令, 等. 黄芩苷对小鼠脑片和大鼠皮质神经元缺氧缺糖/再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(16): 1234-1237.
- [20] 孙明睿, 冯蕾, 李玲, 等. 黄芩苷对 PC12 细胞缺氧缺糖损伤的保护作用 [J]. 云南中医学院学报, 2009, 32(3): 13-16.
- [21] 朱陵群, 李伟华, 王硕仁, 等. 黄芩苷对神经细胞缺氧缺糖-再灌注损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2007, 38(2): 238-241.
- [22] 李伟华, 朱陵群, 王硕仁, 等. 黄芩苷、栀子苷对神经细胞缺氧缺糖/再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(5): 344-346.
- [23] 次向明, 张秋颖, 王忠, 等. 黄芩苷、丹参酮 II A、三七皂苷 R1 对过氧化氢所致大鼠海马神经元损伤的保护作用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(6): 34-36.
- [24] 苏如雄, 林旭文, 庄晓峰. 黄芩素对过氧化氢致 PC12 细胞损伤的保护作用研究 [J]. 中国药房, 2008, 19(15): 1141-1143.
- [25] 吴俊芳, 刘少林. 小檗碱对培养大鼠神经细胞“缺血”性损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 1999, 15(3): 243-246.
- [26] 金昔陆, 胡江元, 唐放鸣, 等. 四氢原小檗碱同类物抗氧化和神经保护作用 [J]. 中国药理学学会通讯, 2000, 17(3): 22.
- [27] 吴俊芳, 王雁. 小檗碱对体外培养大鼠大脑皮层神经元损伤的保护作用 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 1999, 19(2): 84-87.
- [28] 梅利, 廖仁昊, 梁容仙, 等. 大黄素甲醚预处理对大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤的神经保护作用 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(5): 2.
- [29] 赵多明, 张梓倩, 段云霞, 等. 胡黄连苷 II 对脑缺血再灌注大鼠神经损伤的保护作用研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(6): 461-465, 468.
- [30] 张小东, 刘建文, 李婷, 等. 胡黄连苷 II 和神经生长因子对 H_2O_2 损伤的 PC12 细胞的协同保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(1): 32-37.
- [31] 陶移文, 刘建文, 魏东芝, 等. 胡黄连苷 II 在体外对 PC12 神经细胞损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(1): 27-30.
- [32] 唐焜, 谢小慧, 陈志达, 等. 仙人掌多糖对大鼠局灶性脑缺血的神经保护作用 [J]. 医药导报, 2012, 31(9): 1109-1110.
- [33] 王月华, 曹立莉, 杜冠华. 芦荟提取物有效成分对神经细胞和脑线粒体的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(3): 364-368.
- [34] 袁菊萍, 陆建明, 陆媛. 积雪草酸对 PC12 细胞氧糖剥夺/复氧损伤的保护作用 [J]. 药理学学报, 2013, 48(11): 1738-1742.
- [35] 姜莉莉, 李盛建, 黄春燕, 等. 黄连解毒汤对 PC12 细胞和小鼠全脑缺血损伤的保护作用 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(12): 1333-1337.
- [36] 吴彦, 孙建宁, 于绍坤. 黄连解毒汤有效部位对培养大鼠皮层神经元缺氧缺糖损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(8): 936-939.

- [47] 张金凤, 黄榕, 杨于嘉, 等. 黄芩苷预处理对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠的神经保护作用及机制 [J]. 中国小儿急救医学, 2009, 16(6): 564-567.
- [48] 刘杰波, 杨于嘉. 黄芩苷对炎症因子致大鼠神经胶质细胞凋亡保护作用的研究 [J]. 中国临床医药研究杂志, 2004, 10(5): 1-2.
- [49] 刘杰波, 杨于嘉. 黄芩苷对炎症因子致大鼠神经胶质细胞凋亡保护作用及机制 [J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(5): 94.
- [50] 林小娟, 杨于嘉, 祁伯祥, 等. 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): 221-224.
- [51] 颜明, 李洪志, 刘洁婷, 等. 黄芩苷对 SH-SY5Y 细胞损伤的 Bcl-2 和 Bcl-xL mRNA 基因表达的影响 [J]. 医药导报, 2012, 31(7): 843-845.
- [52] 颜明, 赵冰海, 张春雷, 等. 黄芩苷通过硫氧还原蛋白介导对 SH-SY5Y 细胞保护作用 [J]. 医药导报, 2013, 32(10): 1278-1281.
- [53] 赵淑敏, 孔维, 张树峰, 等. 黄芩茎叶总黄酮预处理对缺血再灌注损伤神经元凋亡蛋白表达和超微结构的影响 [J]. 神经药理学报, 2011, 1(5): 19-26.
- [54] 王静, 张艳军, 常亮堂. 小檗碱对 $A\beta_{25-35}$ 损伤大鼠皮层神经元的保护作用 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 728-733.
- [55] 章卓, 刘明华, 张红, 等. 积雪草苷对 $A\beta_{25-35}$ 诱导 PC12 细胞凋亡的影响 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(2): 206-210.
- [56] 赵丽, 赵朝阳, 袁慧欣, 等. 去卵巢诱发的大鼠神经元凋亡及大黄素的保护作用 [J]. 中华医学研究杂志, 2001, 1(4): 292-293.
- [57] 金瑾, 段冷听, 孙健, 等. 黄连解毒汤对 MPP⁺ 诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(5): 344-348.
- [58] 张明, 荔志云, 赵红斌, 等. 大黄素甲醚对神经细胞缺氧性损伤保护作用的实验研究 [J]. 西北国防医学杂志, 2012, 33(2): 106-110.
- [59] 李琳, 段光琳, 赵丽, 等. 大黄素对去卵巢鼠行为及受 β 淀粉样蛋白作用的培养神经元的保护作用 [J]. 中国神经科学杂志, 2004, 20(5): 342-346.
- [60] 段光琳, 董梅, 吴建梁, 等. 大黄素对 β AP 毒性作用的神经元的保护作用 [J]. 中华医学研究杂志, 2002, 2(1): 1-3.
- [61] 李琳, 段光琳, 赵丽, 等. 大黄素对去卵巢大鼠和经 β 淀粉样蛋白作用的培养神经元的保护作用 [J]. 医药导报, 2005, 24(2): 100-103.
- [62] 艾伟鹏, 谢利霞, 刘宏乐, 等. 黄芩素对 β 淀粉样蛋白纤维化及其细胞毒性的影响 [J]. 医药导报, 2013, 32(3): 303-306.
- [63] 刘卓, 金英, 姚素艳, 等. 知母皂苷对淀粉样 β 蛋白片段 25~35 引起的神经细胞凋亡的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2006, 20(4): 295-304.
- [64] 朱雪瑜. 白花蛇舌草中的神经保护成分 [J]. 国外医药植物药分册, 2002, 17(1): 28-29.
- [65] 何百成, 滕永真, 杨俊卿, 等. 黄连总生物碱对铝致神经元退变的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(6): 800-804.
- [66] 张静. 黄连总碱对铝过负荷致神经元退变保护作用的研究 [J]. 重庆: 重庆医科大学, 2006.
- [67] 孙峰. 羟基积雪草苷对慢性铝中毒致痴呆小鼠的保护作用 [J]. 重庆: 重庆医科大学, 2006.
- [68] 崔晓燕, 张敏, 杜增辉, 等. 黄芩含药血清对脂多糖刺激大鼠原代小胶质细胞的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(4): 494-498.
- [69] 刘杰波. 黄芩苷对细菌脂多糖致星形胶质细胞损伤保护机制的研究 [J]. 湖南中医药导报, 2004, 10(3): 79-80, 83.
- [70] 侯金才, 刘建勋, 张鹏, 等. 黄芩苷对缺氧/复氧小胶质细胞 TLR4 通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 572-575.
- [71] 侯金才, 张鹏, 刘建勋, 等. 栀子苷对缺氧/复氧小胶质细胞 TLR4 通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(6): 769-773.
- [72] 王筠, 侯金才, 向丽华, 等. 栀子苷与人参皂苷 Rg1 配伍对缺氧诱导损伤小鼠小胶质细胞炎症因子分泌的平衡调节作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 35(1): 91-95.
- [73] 景浩然, 杨红云, 王少峡, 等. 大黄酚对 LPS 诱导小胶质细胞炎症因子分泌的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2013, 32(3): 148-150.
- [74] 景浩然, 柴丽娟, 郭虹, 等. 大黄酸对内毒素激活小胶质细胞的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(1): 34-35.
- [75] 彭扬中, 崔海峰, 冯淑怡, 等. 黄连解毒汤对神经细胞保护作用活性成分的筛选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16): 203-207.
- [76] 邓云, 马百平, 从玉文, 等. 知母皂苷 B II 对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的原代大鼠神经细胞损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(2): 244-247, 57.

(收稿日期: 2014-11-18; 修回日期: 2015-01-23)

编辑: 黄 健