

脑心清片防治脑动脉硬化研究进展

李楚源¹, 贝伟剑², 刘昌孝^{1,3}, 王德勤^{1*}

1 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广东 广州 510515;

2 广东药学院中医药研究院, 广东 广州 510065;

3 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘 要 脑心清片对脑动脉硬化具有良好的防治效果。近十多年国内外对脑心清片防治脑动脉硬化的临床、药理作用及其物质基础的广泛研究表明, 脑心清片含有黄酮、有机酸和香豆素类等化学活性成分, 脑心清片及其活性成分能降血压, 降血脂, 改善血液流变性, 抑制血管内皮增生, 抑制血小板聚集; 调节免疫功能和抑制淋巴细胞与神经细胞的粘附, 抑制炎症反应, 改善神经细胞氧化还原状态, 上调抗氧化基因表达, 抗氧化清除自由基, 抑制脂质过氧化, 减轻缺血脑组织自由基损伤; 此外, 还能调节钙离子稳态, 抗兴奋性谷氨酸毒性, 抑制神经细胞凋亡和脑水肿, 保护缺血脑组织抗脑缺血损伤; 保护神经组织并促进神经细胞功能恢复等多方面、多层次、多靶点作用来阻断脑动脉硬化发生发展, 从而发挥良好的防治脑动脉硬化症作用。

关键词 脑动脉硬化症; 黄酮; 柿叶; 脑心清片

中图分类号: R743.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 02-0296-06

Advances in studies on prevention and treatment for cerebral arteriosclerosis of Naoxingqing Pellet

LI Chu-yuan¹, BEI Wei-jian², LIU Chang-xiao^{1,3}, WANG De-qin¹

1 Hutchison Whampoa Guangzhou Baiyunshan Chinese Medicine Co. Ltd, Guangzhou 510515, China;

2 Guangdong Pharmaceutical University, Academy of Chinese Medicine, Guangzhou 510065, China;

3 State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract Naoxingqing (NXQ, only made from Leaves of *Diospyros kaki* by Hutchison Whampoa Guangzhou Baiyunshan Chinese Medicine Co. Ltd, Guangzhou) is a patented and approved drug of Traditional Chinese Medicine (TCM) used for the treatment of Cerebral Arteriosclerosis (CeA). Much significant progress has been achieved in the extensive studies on the mechanism of NXQ effect of the prevention and treatment for Cerebral Arteriosclerosis. It is found that NXQ and its flavonoids components showed significant anti-Cerebral Arteriosclerosis and neuroprotection against ischemia / reperfusion injury *in vivo* and *in vitro*. NXQ might lower serum level of lipid (TC, TG, LDL-C) and inhibit vascular endothelial proliferation, improve blood rheology, and inhibit platelet aggregation. NXQ could protect neuronal cells from injuries induced by hypoxia & serum deprivation / recover, by oxidative stress, or by excitotoxic glutamate. Regulating immune function, inhibiting inflammation, improving the redox disequilibrium, up-regulating the anti-oxidative gene *bcl-2* and activating the activity of L-type Ca^{2+} channel in Susceptible Neuron as well as inhibiting adhesion between lymphocytes and DRG might be responsible for the beneficial effects for Naoxingqing use in the treatment of Cerebral Arteriosclerosis. Flavonoids should be key and effective constituents of NXQ.

Key words cerebral arteriosclerosis; flavone; leaves of *Diospyros kaki* L; Naoxingqing (NXQ)

脑心清片是广州白云山和记黄埔中药有限公司独家生产的具有自主知识产权的国家二级中药保护

品种^[1-3], 属于一种新型治疗脑动脉硬化的药物。脑心清片是以天然植物柿 *Diospyros kaki* L 的叶为原

料,用水煮醇沉、醋酸乙酯萃取等方法提取其活性物质精制而成的纯中药制剂,主要适用于心脑血管缺血性疾病,特别是对脑动脉硬化、脑卒中及其后遗症疗效显著,无明显毒副作用^[3]。本文就近十多年来脑心清片防治脑动脉硬化的作用机制及其物质基础的相关研究作一综述。

1 脑心清片活性成分分析

脑心清片含有黄酮、有机酸和香豆素类等化学活性成分^[1,4-11]。脑心清片浸膏中黄酮成分的量约达30%,主要为槲皮素、山柰酚苷元及其单、双糖苷类,包括芦丁、黄芪苷、金丝桃苷、异槲皮苷、杨梅树皮素等^[1,4-8];有机酸主要有琥珀酸、原儿茶酸、水杨酸、丁香酸等^[9-11];香豆素类有茛菪亭和6-羟基-7-甲氧基香豆素等^[1,9]。

2 脑心清片防治脑动脉硬化的药理作用研究

脑动脉硬化症(cerebral arteriosclerosis, CeA)是全身动脉硬化的一部分,系指由脑动脉粥样硬化、小动脉硬化、细动脉透明变性等脑动脉壁变性所引起的脑功能障碍症候群,临床主要表现为脑功能减退、精神障碍和神经局部损害等症状。缺血性脑血管疾病在中老年人群发病率极高,脑动脉硬化是脑血栓形成、中风等其他脑缺血性疾病的主要病理基础及前兆^[12-13]。

脑动脉硬化主要是由于:(1)脂质代谢紊乱:高密度脂蛋白(HDL)降低、低密度脂蛋白(LDL)升高、总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)升高、调脂蛋白异常,血脂沉积于血管壁上;(2)脂质蛋白过氧化、血管内皮细胞损伤、血小板活化、血液凝血-纤溶系统活化;(3)免疫功能改变,导致血管内皮白细胞粘附浸润,引发炎症反应,加重血管内皮细胞损伤;(4)血流动力学和血液流变学改变:血液粘度过高、血红细胞电泳率偏低、微循环障碍、缺血缺氧、血管变性、血管平滑肌收缩、血管痉挛、血栓形成。上述各因素综合可导致脑动脉粥样硬化斑块形成。在全身动脉硬化的基础上,脑动脉发生弥漫性的粥样硬化、血管腔狭窄、血栓形成、小血管闭塞、脑实质的供血量减少、脑组织缺血缺氧,神经软化,弥漫性萎缩,神经细胞变性坏死,神经功能障碍,继而引起一系列以眩晕、头痛、记忆障碍及睡眠障碍为主要临床表现的神经、精神症状。因此,现代医学防治脑动脉硬化主要通过阻断以上多种不利环节来预防及阻断脑动脉硬化和脑梗死的

病理进程,一般多采取扩张血管、降血脂、抗血小板聚集、对症药物及饮食治疗,加强整体治疗、重视个体化治疗,以达到最佳疗效^[12-13]。

白云山和记黄埔中药有限公司生产的脑心清片具有如下防治脑动脉硬化的药理作用。

2.1 降血脂作用

脑心清片能明显改善血脂代谢、调节血脂。研究发现,脑心宁(脑心清原名)能明显降低实验性高血脂大鼠TC的量^[14]。鲜柿叶汁对于高脂饮食诱导的大鼠体质量增加有明显的抑制作用;对TC、TG和LDL有明显的降低作用,对于HDL有明显的升高作用,还有降低血清脂质过氧化物LPO和提高SOD的作用^[15-16]。脑心清片所含的琥珀酸也能阻止血液TC、TG和LDL的升高^[1]。50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 柿叶黄酮可明显抑制LDL刺激诱导的大鼠血管平滑肌细胞增生^[17]。此外,脑心清片中所含芦丁可以控制毛细血管的渗透性。这些柿叶黄酮的药理作用综合发挥有效的抗动脉粥样硬化作用。

2.2 抗动脉粥样硬化作用

目前认为,脂质过氧化引起LDL的氧化修饰是动脉粥样硬化发生发展的主要原因之一。脑心清片中所含芦丁、槲皮素能明显地抑制 Cu^{2+} 诱导的LDL的过氧化修饰,而且对紫外线诱导的LDL氧化也有明显抑制作用,此外还有降低血栓形成趋势的作用,因此可抑制动脉粥样硬化的发生^[18]。

2.3 抗脑缺血神经保护作用

本课题组最近的实验研究表明,对Pulsinelli大鼠四动脉结扎短暂性前脑缺血模型,20、40 mg/kg 的脑心清片及其所含黄酮能减轻急性前脑缺血再灌注引起的大鼠脑海马CA1区神经细胞损伤,提高其活锥体神经细胞密度,保护神经元^[19-20];对大脑中动脉阻塞再灌流的暂时性局部脑缺血模型,40、80 mg/kg 的脑心清片及其所含柿叶黄酮能缩小动物脑梗死范围和炎症水肿,减轻炎细胞浸润和坏死等组织学改变,改善脑梗死动物的神经行为障碍,改善临床偏瘫症状^[19-20]。

2.4 抗氧化应激的神经保护作用

有效成分芦丁、金丝桃苷对大鼠实验研究表明脑心清片及其所含黄酮、槲皮素和芦丁、金丝桃苷等具有抗氧化、抗缺氧等神经保护作用。对于四血管结扎(4-VO)大鼠急性脑缺血再灌注损伤模型,在全前脑缺血再灌注前给予脑心清中所含槲皮素、

芦丁、金丝桃苷, 均能显著减小脑梗死面积, 促进脑电图的恢复, 抑制脑水肿, 减轻短时程记忆损害和运动协调损害, 减少神经细胞线粒体脂质过氧化物丙二醛(MDA)类物质的量, 提高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性。它们还能显著提高脑缺血小鼠的存活率, 改善缺血致脑组织的病理形态学变化。其作用与抑制缺血致脑细胞凋亡、钙拮抗、抗自由基和抑制 NO 生成有关, 其关键环节是阻断脑缺血后脑细胞 Ca^{2+} 内流和谷氨酸盐(glutamate)诱导的新生鼠大脑细胞的 Ca^{2+} 内流增加^[21-24]。

2.5 抗炎、免疫双向调节作用

脑心清片中有效成分芦丁、金丝桃苷对角叉菜胶诱导的大鼠脚跖水肿模型有抗炎作用^[24]。柿叶提取物 DK-N3 有免疫双向调节作用, 可以抑制脑动脉硬化后脑缺血的炎症损伤反应^[25]。

2.6 镇痛作用

脑心清片中有效成分金丝桃苷、芸香苷(芦丁)及槲皮素和原儿茶酸等有良好的镇痛作用, 对醋酸扭体和福尔马林致小鼠炎性疼痛有镇痛作用^[26-28]。此外, 金丝桃苷还是一种有效镇静剂^[26], 有助于缓解脑动脉硬化引起的头痛、失眠、情绪不稳等症状。

脑心清片的上述作用, 相互协同, 从多方面多层次阻断脑动脉硬化的发生发展, 保护脑动脉硬化引起的脑缺血神经损伤, 有效防治脑动脉硬化症。

3 脑心清片防治脑动脉硬化的药理作用机制和作用特点

3.1 抑制血管内皮增生

血管外膜成纤维细胞增殖和血管平滑肌细胞增生也是动脉硬化的重要病理机制。柿叶黄酮对血管外膜成纤维细胞增殖和大鼠血管平滑肌细胞增生有明显的抑制作用。50 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 柿叶黄酮对晚期蛋白氧化产物诱导的血管外膜成纤维细胞增殖有明显的抑制作用, 并能明显抑制晚期糖基化终产物(AGEs)刺激的血管外膜成纤维细胞增殖^[29-31]。50 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 柿叶黄酮还可明显抑制 LDL 刺激下的大鼠血管平滑肌细胞增生^[17]。

3.2 改善血流动力学

脑心清片能降低外周血管阻力和心脏后负荷, 有降压作用^[32-33]。脑心清片及其所含的琥珀酸均能扩张脑血管、改善脑血流循环, 增加脑动脉血流量, 改善脑组织的供血、供氧状态^[34]。

3.3 改善血液流变性, 抑制血小板聚集和血栓形成

脑心清片 30 mg / kg 耳缘 iv 能显著提高家兔红细胞电泳率, 同时使全血和血浆比粘度下降、减少纤维蛋白原沉积; 防止和减轻红细胞之间的粘附沉积; 抗血小板聚集, 对 ADP 诱导大鼠血小板聚集有明显对抗作用; 改善血液流变学、抑制血栓形成, 对家兔体外血栓干、湿质量及长度有显著抑制作用^[35]。此外, 脑心清片中含有香豆素类成分, 具有抗凝血活性。脑心清片所含的琥珀酸也可降低血液粘度、抑制血栓形成、防治脑动脉粥样硬化^[36]。

3.4 清除自由基、抑制脂质过氧化

自由基是指化学元素外层电子轨道上含有一个或多个未配对电子的化合物, 常常可作为电子受体从其它分子窃取电子, 具有很强的氧化化学性质。这些自由基可引起膜脂质等主要细胞成分的损伤。不饱和脂肪酸特别易受自由基的攻击, 因为类似 $\cdot\text{OH}$ 的活性氧可以去除细胞膜内的双键。自由基也可损伤蛋白质和核酸(如 DNA), 从而导致坏死或凋亡模式的细胞死亡^[37-38]。

当活性氧的产生超出了细胞抗氧化保护系统的清除能力时, 或者抗氧化保护系统受损时, 细胞产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和细胞防御活性氧无能为力的不平衡状态, 称作氧化应激(oxydative stress, OS)。氧化应激是细胞凋亡的启肇者, 涉及到急性和慢性的 CNS 损伤并且是神经元损伤的主要因素^[39]。

自由基可导致 LDL 氧化修饰, 形成氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、超氧化物阴离子(O_2^-)及其氧化产物脂质过氧化物, 能通过泡沫细胞形成和动脉壁炎症反应等多种渠道损伤血管内皮细胞, 促进动脉硬化(AS)的发生发展^[40]。脑心清中所含芦丁、槲皮素能明显地抑制 Cu^{2+} 诱导的 LDL 的过氧化修饰, 而且对紫外线诱导的 LDL 氧化也有明显抑制作用, 因此能抑制 AS 的发生发展^[18]。

自由基在脑缺血再灌注引起的神经元损伤中也起重要作用。由于脑神经元内富含不饱和脂肪酸并且内源性抗氧化酶水平相对低, 因此脑组织对氧化应激损伤特别敏感。脑缺血后, 脑内清除自由基的能力下降, 进一步加重了自由基的损伤作用。氧化应激导致缺血再灌注引起的神经元细胞死亡。在缺血和再灌注过程的各个环节都可能产生自由基, 特别是血流再通时, 氧的供给很快得到恢复, 但体内

三羧酸循环恢复较慢,不能提供足够的电子将氧还原成水,而产生高损伤性活性氧:超氧阴离子和羟基自由基。自由基作用于细胞膜生成有细胞毒性作用的脂质过氧化物,它们又可以分解形成更多的自由基,形成链锁反应,加重细胞膜的破坏,促使细胞崩溃、死亡^[39,41]。

现代药理研究表明,脑心清片所含的槲皮素、山柰素、杨梅树皮素及其苷如芦丁、金丝桃苷等黄酮类和原儿茶酸、丁香酸等酚性成分对超氧阴离子、单线态氧、羟自由基和脂过氧基及 NO 等自由基都有很强的清除作用,并且能抑制脑缺血过程中各种自由基和脂质过氧化物 MDA 产生,显著提高大鼠血浆、脑组织中 SOD 和 GSH-Px 等抗氧化酶的活性^[42-43]。黄酮抑制黄嘌呤氧化酶引发的 ROS 的生成,对自由基介导的质粒 DNA 裂解有保护作用;从而抑制组织缺血再灌注引起的氧化损伤^[42]。琥珀酸也可以降低脑和血清中自由基的生成,减轻脑组织形态变化,防治脑复苏后脑病的发生和发展^[1]。这些对脑缺血损伤的保护也是有益的。

3.5 抗氧化应激神经保护

细胞代谢产生的活性氧、兴奋性氨基酸(EAA,主要是谷氨酸盐)类神经递质在大脑中是独特的氧化应激源,CNS 活性氧(主要是 $O_2^{\cdot -}$ 和 $NO^{\cdot}$)和兴奋性氨基酸可合作在神经元损伤的发病中起作用,涉及细胞钙稳态的丧失^[39-43]。Bcl-2 为目前发现的最重要的抗凋亡基因,对缺血性心脑血管损伤具有保护作用^[20]。脑心清片及其所含黄酮能降低过氧化氢(H_2O_2)诱发神经细胞内 MDA 的量升高的程度,减少乳酸脱氢酶(LDH)泄漏,提高细胞内抗氧化酶过氧化氢酶(CAT)、GSH-Px、SOD 的酶活性和 GSH 的量,改善神经细胞内氧化还原的平衡状态;提高神经细胞抗氧化损伤基因 Bcl-2 的蛋白表达量,增强神经细胞抗氧化损伤功能;减少 H_2O_2 氧化应激引起的损伤神经细胞死亡和凋亡,保护神经细胞功能^[37-38]。10、30 $\mu g/mL$ 的脑心清片及其所含黄酮能抑制谷氨酸兴奋毒性诱导的原代培养大鼠海马神经细胞死亡;减少缺氧缺血再复氧引起的原代培养大鼠脑皮质神经细胞死亡和凋亡,提高实验性缺血再灌注损伤神经细胞的生存率,保护神经细胞功能^[19-20]。

3.6 抑制淋巴细胞对神经细胞的粘附作用

脑心清片所含黄酮能抑制淋巴细胞与神经元的

粘附、抑制在细胞粘附分子或炎症因子 TNF- α 的激活下淋巴细胞与神经元的粘附,并能加强神经细胞粘附因子抗体对淋巴细胞和神经元粘附的抑制作用,进而抑制脑缺血的炎症损伤,最终减轻脑动脉硬化后神经细胞缺血损伤,发挥其神经保护作用^[44]。

3.7 脑心清调节神经元 L 型钙通道,改善神经细胞内钙离子稳态

细胞内 Ca^{2+} 稳态失调在神经细胞缺血性损害中起重要作用^[44]。脑缺血后 ATP 缺乏、膜去极化、离子泵衰竭、游离脂肪酸中毒、谷氨酸兴奋性毒性都与细胞内钙浓度升高(Ca^{2+} 超载)有关,特别是与脑缺血时引起膜去极化和突触前兴奋性递质(主要是谷氨酸和天门冬氨酸)的大量释放有关,这种 Ca^{2+} 超载被认为可能是脑缺血的神经细胞死亡的一个关键因素。大量 Ca^{2+} 在神经细胞内蓄积,诱发一系列病理反应,促发和加剧继发性脑缺血损害,是神经细胞死亡的“最后共同通路”^[45-46]。

脑心清片及其所含黄酮 2、10、30 $\mu g/mL$ 3 个剂量均能呈剂量依赖性地激活大鼠海马神经元 L 型钙通道,改善神经细胞内钙离子稳态,从而阻断钙离子稳态紊乱所产生的继发性脑缺血损伤^[47-48]。

4 脑心清片治疗脑动脉硬化症的临床疗效为创新研究奠定了基础

脑心清片经广州军区 157 医院、中山医科大学附一院、第一军医大学附属南方医院等 10 家大型医院进行临床验证 404 例,结果表明,该药对脑动脉硬化症 279 例患者的头痛、头晕、眩晕、耳鸣、失眠、情绪不稳、多梦等症状有效率达 87.8%;对冠心病心绞痛 173 例伴随的心悸、气短、胸闷痛等症有较显著的疗效,有效率达 81.67%;对脑血管栓塞后遗症、脑中风后遗症如缺血性中风引起的感觉和运动障碍有不同程度的改善,对心肌梗死后遗症、高血压等多种心脑血管疾病有良好的治疗效果,对合并高血压的患者,有协同降压作用;部分高脂血症的患者治疗后血脂下降;对记忆力减退有效率达 49.3%,对脑血流图改善明显^[3,14,49-50]。

脑动脉硬化的多方面而复杂的形成和发展机制决定了脑动脉硬化的治疗应当是多方面和综合的,任何单一的药效作用是难以奏效的。脑心清片及其活性成分能降血压,降血脂,改善血液流变性,抑制血小板聚集,抑制炎症反应,调节免疫功能和抑

制淋巴细胞与神经细胞的粘附,改善神经细胞氧化还原状态,上调抗氧化基因表达,抗氧化清除自由基,抑制脂质过氧化,减轻缺血脑组织自由基损伤;此外,还能调节钙离子稳态,抗兴奋性谷氨酸毒性,抑制细胞凋亡,抑制脑水肿,抗脑缺血损伤保护缺血脑组织;保护神经组织并促进神经细胞功能恢复,从而多方面、多层次、多靶点作用来阻断脑动脉硬化的发生发展,从而发挥良好的防治脑动脉硬化症作用。

参考文献

- [1] 贝伟剑. 柿叶活性成分及脑心清片对脑缺血神经保护作用研究[D]. 广州: 中山大学博士论文, 2003.
- [2] 徐安龙, 贝伟剑, 李楚源, 等. 柿叶提取物和它的制备方法及其用途[P]. 中国: ZL2003101124253, 2003.
- [3] 蔡越冬, 杨少锋. 脑心清片治疗脑动脉硬化症和冠心病心绞痛 60 例临床总结[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12 (6): 414-416.
- [4] 贝伟剑, 罗杰, 吴爱奎, 等. HPLC 法测定柿叶浸膏中槲皮素和山柰酚的含量[J]. 中草药, 2005, 36 (7): 1014-1015.
- [5] 贝伟剑, 彭文烈, 罗杰, 等. 柿叶黄酮的大孔吸附树脂分离提纯富集[J]. 中成药, 2005, 27 (3): 257-261.
- [6] 贝伟剑, 王德勤, 梁敬仪, 等. 脑心清片浸膏中金丝桃苷 HPLC 含量测定[J]. 广西中医学院学报, 2009, 12 (2): 62-67.
- [7] 陈光, 贾澎云, 徐媛, 等. 柿叶化学成分的研究(II)[J]. 中草药, 2005, 36 (1): 26-28.
- [8] 罗杰, 贝伟剑, 徐腾, 等. 脑心清片质量标准的研究[J]. 中国新药杂志, 2004, 13 (7): 625-627.
- [9] 周法兴, 梁培瑜, 文洁, 等. 柿叶化学成分的研究 I [J]. 中草药, 1983, 14 (2): 4-5.
- [10] 王少妹, 罗杰, 贝伟剑, 等. 脑心清片浸膏中原儿茶酸 HPLC 含量测定[J]. 广东药学院学报, 2009, 25 (1): 40-41.
- [11] 周法兴, 梁培瑜, 文洁, 等. 柿叶化学成分研究[J]. 中药通报, 1987, 12 (10): 38.
- [12] 许沛虎. 中医脑病学[B]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998.
- [13] 王新德. 神经系统血管性疾病[B]. 北京: 人民军医出版社, 2001.
- [14] 余云真, 于中原, 郭进. 脑心宁治疗缺血性脑血管病的实验与临床观察[J]. 解放军医学杂志, 1988, 13 (1): 30.
- [15] 林赛榕, 汪家梨, 吴小楠, 等. 柿叶茶抗氧化、降血脂作用的实验研究[J]. 海峡药学, 1996, 8 (4): 146.
- [16] 吴小楠, 汪家梨. 鲜柿叶汁对实验性高脂大鼠减肥降脂作用的观察[J]. 中国公共卫生, 1999, 15 (4): 203-205.
- [17] 欧阳平, 贝伟剑, 赖文岩, 等. 柿叶黄酮抑制 LDL 刺激的大鼠血管平滑肌细胞增殖[J]. 中药材, 2004, 27 (8): 600-602.
- [18] 闫道广, 周玫, 陈媛, 芦丁、槲皮素对低密度脂蛋白氧化修饰的抑制作用[J]. 生物物理学报, 1995, 11 (1): 105-106.
- [19] Bei W J, Peng W L, Xu A L, et al. Neuroprotective effects of a standardized extract of *Diospyros kaki* leaves on MCAO transient focal cerebral ischemic rats and cultured neurons injured by glutamate or hypoxia [J]. *Planta Med*, 2007, 73 (7): 636-643.
- [20] Bei W J, Zang L, Guo J, et al. Neuroprotective effects of a standardized flavonoid extract from *Diospyros kaki* leaves [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 126 (1): 134-142.
- [21] 马贵龙, 汤允昭, 王志平, 等. 槲皮素磷酸酯钾对大鼠脑缺血再灌注的保护作用[J]. 中国药理学通报, 1990, 10 (3): 204.
- [22] 陈志武, 赵维中, 马传庚, 等. 芸香苷对脑缺血再灌注损伤保护作用[J]. 中国药理学通报, 1998, 14 (1): 81.
- [23] 陈志武, 马传庚, 赵维中. 金丝桃苷对脑缺血再灌注损伤保护作用[J]. 药科学, 1998, 33 (1): 14.
- [24] Gupta R, Singh M, Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury [J]. *Pharmacol Res*, 2003, 48: 209-215.
- [25] 曾雪瑜, 陈学芬, 李友娣. 柿叶提取物 DK-N3 对小鼠免疫功能的影响[J]. 广西医学, 1987, 9 (3): 125.
- [26] 陈志武, 马传庚, 徐叔云. 金丝桃苷镇痛作用的机制[J]. 药科学, 1989, 24 (5): 326.
- [27] 宋必卫, 田薇, 刘颖雪, 等. 槲皮素镇痛作用的研究[J]. 安徽医科大学学报, 1994, 29 (3): 168.
- [28] 宋必卫, 马传庚, 田薇, 等. 芦丁的镇痛作用[J]. 安徽医科大学学报, 1995, 30 (3): 177.
- [29] 欧阳平, 刘尚喜, 贝伟剑, 等. 柿叶黄酮对晚期氧化蛋白产物诱导的血管外膜成纤维细胞增殖的影响[J]. 中药材, 2004, 27 (3): 186-188.
- [30] 欧阳平, 贝伟剑, 赖文岩, 等. 柿叶黄酮对晚期糖基化终产物诱导的血管外膜成纤维细胞增殖的影响[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23 (12): 1260-1262.
- [31] 欧阳平, 张彬, 贝伟剑, 等. 柿叶黄酮对肿瘤坏死因子 α 诱导大鼠血管平滑肌细胞凋亡信号调节激酶 1 表达的影响[J]. 中药材, 2007, 30 (7): 819-822.
- [32] 梁催, 符富民, 张昆山. 柿叶对心血管系统的药理作用[J]. 药学通报, 1985, 20 (4): 245.
- [33] 黄树莲, 林秀兰, 陈立峰, 等. 柿叶醇提物对麻醉狗心脏功能与血液动力学的影响[J]. 广西医学, 1983, 5 (5): 430.

- [34] 黄树莲, 胡小钢, 陈德钊, 等. 脑心宁对麻醉狗脑血流量的影响[J]. 广西医学, 1987, 9 (3): 124-125.
- [35] 黄树莲, 农兴旭, 李友娣, 等. 柿叶提取物对血液流变学的影响[J]. 广西医学, 1983, 5 (2): 73.
- [36] 陈学芬, 农兴旭, 胡小钢, 等. 琥珀酸对正常家兔血液流变学及实验性血栓形成的影响[J]. 广西医学, 1987, 9 (4): 172-173.
- [37] Bei W J, Peng W L, Ma Y, *et al.* Flavonoids from the leaves of *diospyros kaki* L reduce hydrogen peroxide-induced injury of NG108-15 cells [J]. *Life Sci*, 2005, 76 (17): 1975-1988.
- [38] Bei W J, Peng W L, Ma Y, *et al.* NaoXinQing, an anti-stroke herbal medicine, reduces hydrogen peroxide-induced injury in NG108-15 cells [J]. *Neuroscience Lett*, 2004, 363: 262-265.
- [39] Yassi G S, Ziv R, Eldad M, *et al.* Antioxidant therapy in a cute central nervous system injury: current state [J]. *Pharmacol Rev*, 2002, 54: 271-284.
- [40] Facchinetti F, Dawson V L, Dawson T M. Freeradicals as mediator of neuronal injury [J]. *Cellul Mol Neurobiol*, 1988, 18: 667-682.
- [41] Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld M E, *et al.* Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man [J]. *J Clin Invest*, 1989, 84: 1086-1095.
- [42] Nagao A, Seki M, Kobayashi H. Inhibition of xanthineoxidase by flavonoids [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63: 1787-1790.
- [43] Robak J, Gryglewski R J. Flavonoids are scavengers of superoxide anions [J]. *Biochem Pharmacol*, 1998, 37: 837-841.
- [44] 贝伟剑. 柿叶黄酮对淋巴细胞与神经元粘附作用的影响[J]. 中药材, 2009, 31 (5): 740-744.
- [45] Tymianski M, Tator C H. Normal and abnormal calcium homeostasis in neurons: a basis for the pathophysiology of traumatic and ischemic central nervous system injury [J]. *Neurosurgery*, 1996, 38: 1176-1195.
- [46] West A E, Chen W G, Dalva M B, *et al.* Calcium regulation of neuronal gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 11024-11031.
- [47] 贝伟剑, 李楚源, 王德勤, 等. 脑心清及其黄酮成分对海马神经元 L 型钙通道电流的影响[J]. 广东药学院学报, 2009, 25 (3): 304-309.
- [48] 贝伟剑, 李楚源, 王德勤, 等. 柿叶黄酮对大鼠急性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 广西中医药, 2009, 32 (2): 56-58.
- [49] 吴继良. 脑心清片治疗椎基底动脉供血不足疗效观察[J]. 广东药学, 2005, 14 (6): 35-37.
- [50] 李 俐, 梁 瑜, 万 贞. 脑心清片治疗脑血管痉挛的疗效观察[J]. 广东药学, 2005, 14 (6): 37-38.

天津中草药杂志社开通网上在线投稿系统

天津中草药杂志社编辑出版的 4 种期刊《中草药》、Chinese Herbal Medicines (CHM)、《现代药物与临床》(原刊名《国外医药·植物药分册》)、《药物评价研究》(原刊名《中文科技资料目录·中草药》)为提高稿件处理效率,更好地为广大读者和作者服务,从 2010 年 1 月开始,中草药杂志社开通网上在线投稿系统。

1. 在线投稿请登陆天津中草药杂志社网站: <http://www.中草药杂志>

社.中国或 www.tipress.com 点击进入 4 刊网页,在页面左侧有“作者登录”链接,第一次登陆按操作说明注册后进行在线投稿;作者可通过点击“作者登录”进行稿件查询。

2. 原则上不再采用电子邮件、纸质投稿。

在此,对广大作者、读者和编委对本刊长期以来的支持表示深深的感谢!

天津中草药杂志社