

VEGF 信号通路在缺血性脑损伤中的作用及中药调节的研究进展

赵天鸿, 耿诗涵, 范思邈*, 张艳军*

天津中医药大学 天津市中药药理重点实验室, 天津 300193

摘要: 缺血性脑损伤常见的并发症为缺血性脑水肿, 后者与血脑屏障 (BBB) 的功能密切相关。体外研究显示血管内皮生长因子 (VEGF) 能与受体结合从而激活多种细胞信号通路, 通过抑制细胞凋亡、降低氧化应激而发挥脑保护作用。蝮龙抗栓丸、参附注射液、脑泰通颗粒等中药可通过调控 VEGF 治疗 BBB 损伤。围绕 VEGF 及其相关通路在缺血性脑损伤中的研究进展及中药通过干预 VEGF 及其相关通路治疗 BBB 损伤做一综述, 为脑缺血异常的临床治疗及新药研发提供理论依据。

关键词: 血管内皮生长因子 (VEGF); VEGF 相关信号通路; 血脑屏障; 缺血性脑损伤

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 06-0874-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.029

Research progress on VEGF and its related signaling pathway in ischemic brain injury and intervention of Traditional Chinese Medicine

ZHAO Tian-hong, GENG Shi-han, FAN Si-miao, ZHANG Yan-jun

Tianjin Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The common complication of ischemic brain injury was ischemic brain edema, which was closely related to the function of the blood-brain barrier (BBB). *In vitro* studies, which have shown that vascular endothelial growth factor (VEGF) could bind to the receptor to activate a variety of cell signaling pathways, by inhibiting cell apoptosis, reduce oxidative stress and play a protective role in the brain. Fulong Antithrombotic Pill, Shenfu Injection, Naotaitong Granule and others traditional Chinese medicine can regulate the treatment of BBB injury by VEGF regulation. This article reviewed the study progress of VEGF and its related pathways in ischemic brain injury, and the treatment of BBB injury by Chinese medicine by interventional VEGF and its related pathways, which provide a theoretical basis for the clinical treatment of cerebral ischemic abnormalities and the development of new drugs.

Key words: vascular endothelial growth factor (VEGF); VEGF-related signaling pathway; blood-brain barrier; ischemic brain injury

缺血性脑卒中可造成血脑屏障 (BBB) 的开放, 血浆及血液中的成分会通过开放的 BBB 进入脑实质而引起血管源性脑水肿^[1]。急性脑梗死发生后, 脑组织内积累大量活性氧自由基, 直接攻击血脑屏障的膜结构, 触发由细胞膜上的离子通道失活的相关级联反应, 导致血管的通透性增加, 加重脑水肿^[2]。脑水肿的发生不仅会进一步的加重脑缺血的病理进程, 且是导致缺血性脑卒中患者死亡的主要原因。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 由 Ferrara 等于 1989 年在牛垂体滤泡星状细胞体外培养液中纯化出的糖蛋白^[3], 是一

种有血管再生效应的分泌型内皮细胞丝裂原, 也是一种有效的血管形成和血管通透性诱导因子。VEGF 主要通过 VEGF 受体-2 (VEGFR-2) 相结合来发挥生物学效应^[4]。近年来的研究表明, VEGF 在新生血管形成中起到重要作用的同时, 亦可作用于神经元及神经胶质细胞, 对多种神经系统疾病均可起到保护作用, 能促进血管内皮增殖、新生血管形成和增加血管通透性^[5-8]。

VEGF 在脑缺血急性期通过抑制细胞凋亡、降低氧化应激发挥保护作用, 而在慢性期可以通过促进神经再生、增加血管新生发挥保护作用。一些研

收稿日期: 2017-04-24

作者简介: 赵天鸿 (1988—), 男, 硕士在读, 主要研究方向为中药药理。E-mail: lunaclearzth@126.com

*通信作者 范思邈, 讲师, 研究方向为中药药理。Tel: (022)59596221 E-mail: fansimiao@aliyun.com

张艳军, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药理。Tel: (022)59596138 E-mail: zyjsunye@163.com

究显示, VEGF可增加BBB通透性, 加重脑水肿^[9]。然而, 还有研究表明在脑缺血后给予VEGF不增加脑水肿, 甚至可以减轻脑水肿^[10-11]。这些差异结果的出现可能与模型建立方式、给药途径、给药时间以及给药剂量相关。本文围绕VEGF及其相关通路在缺血性脑损伤中的研究进展及中药通过干预VEGF及其相关通路治疗BBB损伤做一综述, 为脑缺血异常的临床治疗以及新药研发提供理论依据。

1 VEGF

近年有许多关于治疗脑卒中损伤领域的神经保护剂研究, 诸多中药可通过调控VEGF治疗血脑屏障损伤。蝮龙抗栓丸作为上市中成药, 以益气活血、熄风化痰、化瘀通络见长。李檀等^[12]将蝮龙抗栓丸碾碎, 加入ddH₂O中配制成悬浊液; 随后ig给3~4月龄Wistar大鼠0.86 mg/kg, 1次/d, 持续4 d。通过线栓法建立大鼠中动脉缺血再灌注模型, 造模24 h后分离纯化的骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)和骨髓单个核细胞(BMNCs), 用ELISA法检测脑脊液VEGF含量。发现蝮龙抗栓丸能提高脑卒中大鼠脑脊液内VEGF表达水平, 并持续28 d以上, 降低血脑屏障通透性, 对脑缺血损伤发挥治疗作用。

脑泰通颗粒由丹参、半夏、竹茹、枳实、桔梗、茯苓、陈皮、水蛭、地龙、菖蒲、蝉蜕、冰片12味药组成, 通过活血化瘀、涤痰通络的治法来治疗缺血性中风。赵欢^[13]将脑泰通颗粒加入ddH₂O中配制成悬浊液; 建立大鼠中脑动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型, 造模后ig给药1.98 g/(kg·d)共持续28 d, 然后应用HE染色、免疫组化方法检测VEGF表达情况。结果证实脑泰通颗粒可以通过调控VEGF的表达水平, 达到促进脑缺血再灌注模型大鼠肢体功能康复, 改善神经功能缺失症状, 减小梗死灶的作用。

程小丽等^[14]将地黄饮子药材浸于10倍水中过夜, 第2天加热煮沸1 h, 药渣再用8倍量的常水煮沸45 min, 制成浓度为1.0 g生药/mL的混悬溶液。随后建立大鼠MCAO模型, 3.5 mL/kg ig给药7 d和14 d, 用免疫组化法检测脑组织HSP70和VEGF蛋白的表达情况。结果证明地黄饮子可以显著提高HSP70和VEGF的表达水平, 加速新血管形成, 并对血脑屏障具有一定的保护作用。

以上研究表明中药配方及制剂可以通过调控VEGF发挥对脑卒中的治疗作用, 在治疗血脑屏障

相关疾病方面占有重要地位。

2 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(MMPs)是一组锌依赖的蛋白水解酶, 能够降解细胞外基质。有研究表明, 脑缺血/再灌注后MMPs可以对血脑屏障进行破坏, 促进脑水肿的形成, 加快神经细胞凋亡, 加重脑缺血病情^[15]。MMPs作为一大类含二价锌离子的水解酶, 可以被活性氮激活, 进而降解脑血管及神经元细胞外基质。活性氮是自由基的重要组成部分, 以一氧化氮(NO)及过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻)为代表, 它们在脑缺血再灌注损伤中作用显著^[16]。脑缺血再灌注损伤产生NO, NO可以和活性氧种(ROS)结合生成过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻), 它们均可以通过激活MMPs, 降解紧密连接蛋白, 进而破坏血脑屏障^[17]。另外, 自由基还可以作用于转录因子, 激活MMPs的转录过程^[18]。VEGF可以通过活化VEGFR-2, 促使c-Src催化热休克蛋白90(Hsp90)亚型Y300的磷酸化, 增强内皮型一氧化氮合酶(eNOS)与Hsp90的结合, 刺激血管内皮细胞释放NO^[19]。随后NO激活MMP-9, 而MMPs的激活则是脑缺血BBB损伤的关键环节。

李花等^[20]选用健脾补土名方四君子汤配伍健脾益气中药(党参、白术、茯苓、黄芪、山药、薏苡仁、炙甘草), 将药物浸泡煮沸, 加水煎两次后过滤, 灭菌, 制成灌胃混悬液。随后给MCAO模型大鼠ig给药7.4、14.8 g/kg, 检测血脑屏障通透性, 通过免疫组化方法检测MMPs表达情况。结果发现健脾补土法对血脑屏障具有保护作用, 其机制可能与抑制MMP-2表达, 从而维护基底膜的完整性有关。

3 PI3K-Akt通路

在脑微血管内皮细胞中, 磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphatidylinositol 3-kinases/Akt, PI3K/Akt)信号转导通路可能是直接调节VEGF基因的表达重要信号通路之一^[21]。PI3K进入胞浆中激活Akt的磷酸化, 从而促使Akt进入细胞核内激活各种抗凋亡或者是促进肿瘤增殖的细胞因子, 其可能反式作用于VEGF的启动子, 促进VEGF的表达和分泌^[22]。有研究表明, 抑制PI3K/Akt、mTOR和HIF-1 α 的活性, 能抑制VEGF的表达。这说明VEGF的表达确实由PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 α 信号通路所调控^[23]。

补阳还五汤由生黄芪、当归尾、赤芍、川芎、干地龙、桃仁、红花组成, 具有增强微血管抗损伤

的功效,表现出色的神经保护作用^[24]。吴晓光等^[25]通过水煎醇沉法制备质量浓度为5.0 g/mL的补阳还五汤提取物溶液,以26 g/(kg·d)剂量对MCAO模型大鼠ig给药,发现药物可以通过降低脑出血模型大鼠血脑屏障通透性,减轻脑水肿,激活PI3K/Akt信号转导通路,进而调控Bcl-2与BAX蛋白表达比值,起到抑制脑出血神经元凋亡、保护脑组织的作用。

4 p38 通路

p38 MAPK 是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路家族中的一条重要途径,在细胞分化、凋亡等反应中起着关键作用,已成为近年来信号传导领域的研究热点。如在人乳腺癌MCF-7细胞株中,4-羟基三苯氧胺(4-hydroxytamoxifen, 4-OHT)敏感性降低,均是由VEGF/VEGFR2和乳腺癌细胞中p38生长因子的循环引起的^[26]。这就说明VEGF表达可以经由P38-mapk信号通路所调控。

另外,已知MAPK通路是脑缺血损伤过程的重要信号系统,p38是MAPK通路的关键蛋白,主要参与脑缺血以后的炎症反应、细胞因子、细胞增殖分化、氧化应激等过程^[27]。研究发现,在多种细胞和刺激条件下,p38蛋白是NOS2表达所必需的调节因子,进而释放NO结合ROS来激活MMP-9。

丹酚酸B是来源于中药丹参的一种水溶性酚酸类化合物,其作用与抗氧化、神经保护及血脑屏障保护等密切相关^[28]。李琴等^[29]采用线栓法阻塞大鼠大脑中动脉,并于缺血后2 h再灌注,手术结束后6 h以10 mg/kg的剂量ip给药,用Western-blot法检测p-p38和p-ERK1/2蛋白含量变化。结果显示丹酚酸B可能抑制MMP-9激活并可以明显抑制p-p38的表达,进而保护血脑屏障。

5 ERK1/2 通路

有研究证实细胞中存在细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases)ERK1/2-Sp1-VEGF信号通路,ERK1/2激酶调控VEGF的表达有可能部分依赖于转录因子Sp1的活性^[30];在糖尿病大鼠模型的视网膜存在氧化应激→ERK1/2→AP1信号通路的激活,且该通路与体内VEGF的分泌相关^[31]。通过体外模拟糖尿病环境,并以Muller细胞为研究对象证实了氧化应激→ERK1/2→AP1信号通路参与了分泌VEGF的机制^[32]。这说明VEGF的表达可以经由ERK1/2信号通路所调控,

进而刺激血管内皮细胞释放NO。

参附注射液是在传统益气温阳固脱名方参附汤基础上经过工艺改造研制而成,具有益气温阳固脱的功效,临床上广泛应用于心力衰竭、心肌梗塞、休克等疾病的治疗^[33]。任长虹等^[34]利用大鼠MCAO模型,缺血30 min后ip参附注射液10 mL/kg,再灌注24 h后取材进行分析。发现参附注射液可能通过ERK信号通路抑制MMP-9的表达,从而发挥神经保护作用,减轻缺血后血脑屏障的破坏。

综上所述,ERK1/2是MAPK通路的关键蛋白,可通过VEGF信号通路调控NOS的表达并释放NO,结合ROS来激活MMP-9。由此可以推测,ERK1/2通路可以调控NOS2的表达,进而引起血脑屏障通透性的变化。

6 JNK 通路

研究证明TNF- α 通过激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号传导通路活化AP-1,促进VEGF的转录,并增强VEGF的蛋白表达水平^[35]。由此说明VEGF的表达可以经由JNK信号通路所调控,进而参与血脑屏障损伤的病理过程。

姜黄素来源于姜科姜黄属植物姜黄的干燥根茎,具有抗癌、抗炎、抗氧化等药理作用^[36]。纪风涛等^[37]采用大鼠MCAO模型,缺血前30 min腹腔注射50 mg/kg或100 mg/kg姜黄素,发现姜黄素可减轻大鼠局灶性脑缺血/再灌注后BBB的破坏程度,减轻脑水肿,其机制可能与抑制JNK通路的磷酸化激活有关。

7 水通道蛋白

已有研究表明水通道蛋白(aquaporins, AQP)与血脑屏障的功能及完整性密切相关,水通道蛋白4(AQP4)属水通道蛋白家族中仅对水具有通透性的亚类。AQP4的表达上调可能是脑水肿的一个重要致病环节^[38]。rhVEGF165可使离体培养星形胶质细胞AQP4蛋白表达增加,可能通过激活ERK通路,使AQP4蛋白表达增加^[39]。

天麻具有平肝熄风、止痉的功效,现代医学认为天麻具有增加脑血流量和冠脉流量、抑制血小板聚集等作用^[40]。何芳雁^[41]采用大鼠脑缺血/再灌注损伤病理模型,天麻提取物以高(105.27 mg/kg)、低(11.397 mg/kg)剂量组ig给药,利用Western-blot法检测模型大鼠蛋白表达水平,从而考察天麻提取物对BBB保护作用的机制。结果显示天麻提取物可以保护血脑屏障通透性,其作用机制可能与下调

AQP-4的高表达有关。

8 ROS 自由基

自由基可以通过多种途径,引起脂质过氧化、蛋白质氧化或硝化及DNA损伤等。研究发现 VEGF 的表达是通过 ROS 介导的 PI3K 和 MAPK 信号通路完成的^[42]。有研究证实用高糖培养基长期孵育血管内皮细胞可以使 ROS 水平增高, MMP-9 启动子活性增高,蛋白表达及活性增加,而抗氧化剂可以抑制 MMP-9 的升高反应^[43]。活性氧自由基可以激活多种细胞内信号途径,如 MAPK (ERK1/2, p38), PI3K/Akt 等。如 TGF- β 1 刺激血管平滑肌细胞表达 MMP-9 的过程是由依赖 ROS 的 ERK-NF- κ B 信号通路参加的,并且它刺激 VSMC 表达和分泌 MMP-9 的过程是由依赖 ROS 的 MAPK/ERK 信号通路参与的^[44]。

银杏叶提取物 (ginkgo biloba extraction, GBE) 是从银杏叶中提取的黄酮、内脂类物质,银杏黄酮、银杏内脂类物质有清除自由基、抑制脂质过氧化的作用^[45]。廖标武^[46]建立大鼠 MCAO 模型,造模前 GBE 组 ig 给予 GBE 混悬液 1 mL (含 GBE 100 mg),然后检测血液流变学指标。结果证明银杏叶提取物具有提高 SOD、降低 MDA 含量的作用,可以对抗自由基、拮抗过氧化损伤,对脑细胞具有保护作用,减轻脑缺血再灌注损伤。

9 结语

血脑屏障在维持大脑环境稳态方面起至关重要的作用, VEGF 及其相关通路在脑卒中病程里发挥重要的调节作用。因此,必须先通过深入研究 VEGF 及其相关通路在血脑屏障异常中发挥的作用,才能进一步探讨中药及其提取物制剂作用靶点及相关机制。现有研究显示中药提取物及其制剂干预、调节并治疗缺血性脑损伤有一定的疗效,具有广阔的开发前景,但是基础研究方面还有很长的路要走。

9.1 VEGF 相关通路治疗血脑屏障异常的研究现状

近年来有很多文章以 VEGF 及相关通路作为研究的切入点,同时利用缺血/再灌动物模型,在缺血再灌注后不同阶段,对中药的药效形式及物质基础进行在体实验验证,并在已有结果的基础上通过体内外实验初步考察药效成分调节血脑屏障通透性改变的机制。如前文所提及的通过蝮龙抗栓丸、脑泰通颗粒、健脾补土方、补阳还五汤、丹参、参附注射液、姜黄素、天麻、银杏等,干预、调节并治

疗缺血性脑损伤,具有广阔的开发前景,值得临床广泛应用,应进一步深化药理药效及作用靶点的研究。

生物样品的前处理方法关系到检测灵敏度及准确度,王旭梅等^[47]通过 UPLC-MS/MS 法测定脑缺血再灌注后脑内注射用血栓通的主要成分人参皂苷 R_{b1}、R_{g1}、R_e、R_d 及三七皂苷 R₁ 在脑内的分布状况,为进一步研究血栓通治疗脑缺血的机制提供参考。这样的物质基础与药效研究,以后应该更多地开展。

9.2 对 VEGF 相关通路的进一步深化研究及展望

VEGF 及相关通路与血脑屏障的关系在脑缺血模型中的研究较多,但是其作用机制尚未明确,需要进一步的实验研究。虽然在整体动物实验水平进行药物研究可以获得更加全面的药物作用信息,但是由于整体实验的影响因素复杂,很难对某一单一的因素进行调控,所以利用整体动物进行药物作用的深入机制研究具有一定的局限性。因此在后续研究当中,可以建立体外血脑屏障模型,对研究丹参多酚酸影响体外血脑屏障模型通透性的机制进行研究,以期在分子细胞水平上明确药物的作用靶蛋白以及发挥关键作用的信号蛋白。

中药对血脑屏障损伤的研究已取得了初步的研究结果,通过研究中药干预 VEGF 及相关通路治疗血脑屏障损伤,可以更好地制定治疗策略并且指导和促进药物疗效评价,为临床用药提供依据。以后的研究需要多学科齐头并进,如引进质量标志物与血清药理学研究方法与药理、临床研究相结合等。

参考文献

- [1] Thompson J W, Narayanan S V, Perez-Pinzon M A. Redox signaling pathways involved in neuronal ischemic preconditioning [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2012, 10(4): 354-69.
- [2] Chen W, Sun Y, Liu K, Sun X. Autophagy: a double-edged sword for neuronal survival after cerebral ischemia [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(12): 1210-1216.
- [3] Ferrara N, Henzel W J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 161(2): 851-855.
- [4] Ruiz de Almodovar C, Lambrechts D, Mazzone M, et al. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system [J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(2): 607-648.
- [5] Feng Y, Rhodes P G, Bhatt A J. Hypoxic preconditioning provides neuroprotection and increases vascular

- endothelial growth factor A, preserves the phosphorylation of Akt-Ser-473 and diminishes the increase in caspase-3 activity in neonatal rat hypoxic-ischemic model [J]. Brain Res, 2010, 1325(1): 1-9.
- [6] Sutherland B A, Rahman R M, Clarkson A N, et al. Cerebral heme oxygenase 1 and 2 spatial distribution is modulated following injury from hypoxia-ischemia and middle cerebral artery occlusion in rats [J]. Neurosci Res, 2009, 65(4): 326-334.
- [7] Wang Y Q, Guo X, Qiu M H, et al. VEGF overexpression enhances striatal neurogenesis in brain of adult rat after a transient middle cerebral artery occlusion [J]. Neurosci Res, 2007, 85(1): 73-82.
- [8] Yang J P, Liu H J, Liu X F. VEGF promotes angiogenesis and functional recovery in stroke rats [J]. J Invest Surg, 2010, 23(3): 149-155.
- [9] Liu X A. Effects of salvianolic acid B on *in vitro* growth inhibition and apoptosis induction of retinoblastoma cells [J]. Int J Ophthalmol, 2012, 5(3): 272-276.
- [10] Davis B, Tang J, Zhang L, et al. Role of vasodilator stimulated phosphoprotein in VEGF induced blood-brain barrier permeability in endothelial cell monolayers [J]. Int J Dev Neurosci, 2010, 28(6): 423-428.
- [11] 康从民, 王大伟, 吕英涛, 等. 血管内皮生长因子受体-2 所介导信号通路的研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(10): 1267-1274.
- [12] 李 檀, 邓秀君, 孙丽明, 等. 同种异体骨髓干细胞蛛网膜下腔移植联合中药治疗对缺血性脑卒中大鼠脑脊液中 VEGF 含量的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(2): 209-211.
- [13] 赵 欢. 脑泰通颗粒对缺血性脑卒中模型大鼠 Slit2 及 VEGF 影响的实验研究 [D]. 咸阳: 陕西中医学院, 2010.
- [14] 程小丽, 张 煦, 刘永琦, 等. 地黄饮子繁育 BMSCs 移植对大鼠脑梗塞 HSP70 和 VEGF 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2858-2859.
- [15] Ngo D T, Farb M G, Kikuchi R, et al. Antiangiogenic actions of vascular endothelial growth factor-A165b, an inhibitory isoform of vascular endothelial growth factor-A, in human obesity [J]. Circulation, 2014, 130(13): 1072-1080.
- [16] 戚智锋, 罗玉敏, 刘克建. 自由基和基质金属蛋白酶介导脑缺血血脑屏障损伤的研究进展 [J]. 生物物理学报, 2012, 28(5): 383-391.
- [17] 沈剑刚. 活性氮自由基: 脑缺血再灌注损伤过程中引起血脑屏障破坏及调节神经修复的双刃剑 [J]. 生物物理学报, 2012, 28(4): 295-306.
- [18] Wang Z S, Luo P, Dai S H, et al. Salvianolic acid B induces apoptosis in human glioma U87 cells through p38-mediated ROS generation [J]. Cell Mol Neurobiol, 2013, 33(7): 921-928.
- [19] Chodobski A, Zink B J, Szmydynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury [J]. Transl Stroke Res, 2011, 2(4): 492-516.
- [20] 李 花, 刘旺华, 周小青, 等. 健脾补土法对脑缺血再灌注大鼠脑组织 MMP-2 的表达及血脑屏障通透性的影响 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(2): 115-116.
- [21] Qi Q, Hao K, Li F Y, et al. The identification and pharmacokinetic studies of metabolites of salvianolic acid B after intravenous administration in rats [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(5): 560-565.
- [22] Choi, Y H, Jin G Y, et al. Inhibition of protein kinase C delta attenuates allergic airway inflammation through suppression of PI3K-Akt/mTOR/HIF-1alpha/VEGF pathway [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e81773.
- [23] 伍建国, 曹 勇, 陈恩碧, 等. 胸腺瘤中 VEGF 的表达与 PI3K/AKT 通路的相关性研究 [J]. 中外医学研究, 2013, 11(17): 5-7.
- [24] 吴晓光, 李 强, 郭园园, 等. 补阳还五汤预处理对缺血再灌注损伤沙鼠脑组织血流量的影响 [J]. 承德医学院学报, 2011, 28(2): 115-117.
- [25] 吴晓光, 仇志富, 孟 杰, 等. 补阳还五汤对脑出血模型大鼠脑组织 PI3K, Akt, Bcl-2, BAX 蛋白表达的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(40): 5933-5938.
- [26] Saryeddine L, Zibara K, Kassem N, et al. EGF-Induced VEGF Exerts a PI3K-dependent positive feedback on ERK and AKT through VEGFR2 in hematological *in vitro* models [J]. PLoS One, 2016, 11(11): 2.
- [27] Aesoy R, Sanchez B C, Norum J H et al. An autocrine VEGF/VEGFR2 and p38 signaling loop confers resistance to 4-hydroxytamoxifen in MCF-7 breast cancer cells [J]. Mol Cancer Res, 2014, 6(10): 1630-1638.
- [28] Zhong J, Tang M K, Zhang Y, et al. Effect of salvianolic acid B on neural cells damage and neurogenesis after brain ischemia reperfusion in rats [J]. Acta Pharm Sin, 2007, 42(7): 716-721.
- [29] 李 琴, 韩力培, 李泽慧, 等. 丹酚酸 B 通过抑制 MAPK 通路减轻大鼠脑缺血再灌注引起的血脑屏障损伤 [J]. 药学报, 2010, 45(12): 1485-1490.
- [30] Tang Y, Jacobi A, Vater C, et al. Salvianolic acid B protects human endothelial progenitor cells against oxidative stress-mediated dysfunction by modulating Akt/mTOR/4EBP1, p38 MAPK/ATF2, and ERK1/2 signaling-pathways [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 90(1): 34-49.
- [31] 梁 璇, 丁新民, 霍艳英, 等. ERK1/2-Sp1 信号通路对

- 肺癌细胞 VEGF 的调控作用 [J]. 癌变畸变 突变, 2007,19(4): 280-284.
- [32] 叶晓峰. ERK1/2 信号通路调控糖尿病视网膜 Muller 细胞分泌血管内皮生长因子的作用研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [33] 贾亚飞, 刘 松, 胡 俊, 等. 参附注射液现代药理学研究及临床应用 [J]. 海军医学杂志, 2011, 32(1): 62-65.
- [34] 任长虹, 杨 勇, 吴晓丹, 等. 参附注射液对缺血性脑卒中大鼠血脑屏障的影响 [J]. 中医学报, 2012, 40(5): 76-79.
- [35] 殷咏梅, 束永前, 陈晓锋, 等. TNF- α 通过 JNK 和 AP-1 途径调节乳腺癌 MCF-7 细胞 VEGF 的表达 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2009, 16(1): 12-17.
- [36] Zhao J, Yu S, Zheng W, et al. Curcumin improves outcomes and attenuates focal cerebral ischemic injury via antiapoptotic mechanisms in rats [J]. Neurochem Res, 2010, 35(3): 374-379.
- [37] 纪风涛, 曹铭辉, 梁建军, 等. 姜黄素预处理对大鼠脑缺血/再灌注损伤后 AQP-4 及脑水肿的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(4): 524-527.
- [38] Davis B, Tang J, Zhang L, et al. Role of vasodilator stimulated phosphoprotein in VEGF induced blood-brain barrier permeability in endothelial cell monolayers [J]. Int J Dev Neurosci, 2010, 28(6): 423-428.
- [39] 阮清源, 张兆辉, 李毅亮, 等. 溶血磷脂酸对血脑屏障及 AQP4 蛋白表达的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2009, 16(2): 90-93.
- [40] 岑信钊. 天麻的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2005, 28(10): 958-962.
- [41] 何芳雁. 天麻对 MCAO/R 模型大鼠血脑屏障的保护作用及机制研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2015.
- [42] Raza S S, Khan M M, Ashafaq M, et al. Silymarin protects neurons from oxidative stress associated damages in focal cerebral ischemia: a behavioral, biochemical and immunohistological study in Wistar rats [J]. J Neurol Sci, 2011, 309(1/2): 45-54.
- [43] Tseng Y T, Hsu Y Y, Shih Y T, et al. Paeonol attenuates microglia-mediated inflammation and oxidative stress-induced neurotoxicity in rat primary microglia and cortical neurons [J]. Shock, 2012, 37(3): 312-318.
- [44] Mattila O S, Strbian D, Saksi J, et al. Cerebral mast cells mediate blood-brain barrier disruption in acute experimental ischemic stroke through perivascular gelatinase activation [J]. Stroke, 2011, 42(12): 3600-3605.
- [45] 何王显, 信玉琼. 银杏叶的化学成分及抗自由基作用探讨 [J]. 山西中医, 2003, 19(1): 46-47.
- [46] 廖标武. 银杏叶提取物对脑缺血再灌注大鼠保护作用的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(12): 1705-1707.
- [47] 王旭梅, 赵 蕊, 王少峡, 等. 注射用血栓通(冻干)透过血脑屏障研究 [J]. 药物评价与研究, 2015, 38(4): 384-389.