

注射用丹参多酚酸及其有效成分在卒中后抑郁及意识障碍中的脑保护作用

梁佳威¹, 勾向博², 万梅绪^{3, 4}, 张燕欣^{3, 4}, 李德坤^{3, 4}, 汤依群^{1*}, 鞠爱春^{3, 4*}

1. 中国药科大学 基础医学与临床药学学院, 江苏 南京 210009

2. 天津理工大学化学 化工学院, 天津 300384

3. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

4. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘要: 近年来围绕注射用丹参多酚酸(SAFI)及其水溶酚酸类成分在卒中后抑郁及卒中后意识障碍中的脑保护作用开展了大量药理作用及药理机制的研究。从抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡3个方面,对SAFI及其酚酸类成分(包括丹酚酸B、迷迭香酸、丹酚酸C、丹参素、原儿茶酸)在卒中后抑郁和卒中后意识障碍中的脑保护作用及其机制进行总结,以期SAFI在临床上优化卒中康复治疗方案提供理论依据。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 丹酚酸B; 迷迭香酸; 丹酚酸C; 丹参素; 脑保护; 卒中后抑郁; 卒中后意识障碍

中图分类号: R285.6, R286.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)08-1489-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.003

Beneficial effects of Salvianolic Acids for Injection and effective components on post-stroke depression and cognitive impairment

LIANG Jiawei¹, GOU Xiangbo², WAN Meixu^{3,4}, ZHANG Yanxin^{3,4}, LI Dekun^{3,4}, TANG Yiqun¹, JU Aichun^{3,4}

1. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, Jiangsu, China

2. School of Basic Chemistry and Chemistry Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China

3. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

4. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: In recent years, numerous pharmacological and mechanism studies have been conducted on the cerebral protection of Salvianolic Acids for Injection (SAFI) and its aqueous depsides in post-stroke depression (PSD) and post-stroke cognitive impairment (PSCI). This article summarized the cerebral protective mechanisms of SAFI and its aqueous depsides (including salvianolic acid B, rosmarinic acid, salvianolic acid C, danshensu and protocatechuic acid) in PSD and PSCI from the aspects of anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-apoptosis, to provide theoretical basis for clinical application of SAFI and optimizing rehabilitation programs of stroke.

Key words: Salvianolic Acids for Injection (SAFI); salvianolic acid B; rosmarinic acid; salvianolic acid C; danshensu; cerebral protection; post-stroke depression; post-stroke cognitive impairment

卒中后抑郁(PSD)和卒中后意识障碍(PSCI)是脑卒常见并发症,55%的脑卒中患者至少会有1个认知领域出现损伤^[1],并且卒中患者发生痴呆的概率是正常人的3.5~5.6倍^[2]。Ilut等^[3]研究发现在卒中发生后5年内,PSD的发病率达到50%,且发生严

重抑郁的机率与轻微抑郁大致相同。卒中还参与了阿尔茨海默病的病理进程,加速认知功能损害,研究表明在缺血性脑卒中发生1年后,阿尔茨海默病的发病率增加了近50%^[4-5]。缺血性脑卒中发生后所带来的中枢神经损伤和变性后遗症会导致患

收稿日期: 2020-05-27

基金项目: 天津市科技重大专项与工程(18ZXXYSY00120)

第一作者: 梁佳威,男,在读硕士,研究方向为中药药理。E-mail: LiangJW2018@163.com

*通信作者: 汤依群,女,副教授,研究方向为心血管药理。E-mail: tyq@cpu.edu.cn

鞠爱春,男,正高级工程师,研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

者生活质量下降、住院时间延长、死亡率增加^[6],由此造成的经济负担也会越发沉重。因此,早期对于脑卒中患者神经损伤和变性的积极干预非常重要,是目前临床上对于该类疾病诊治的一个重要方向。

PSD的发生具有复杂的病理生理机制,目前的致病学说有单胺系统失衡^[7]、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴异常^[8]、前额叶-皮层下回路中断^[9]、神经可塑性和谷氨酸神经传递的改变^[10]、过量促炎症因子的释放^[11]以及线粒体功能障碍^[12]。PSCI的病因主要被认为是 β 淀粉样蛋白(A β)的沉积^[13],炎症反应的发生^[14-16],海马、皮质、白质等部位的病变,脑微出血的发生和伴有阿尔茨海默症的卒中发生^[17]。大量研究表明PSD和PSCI在发病率和病因上具有相关性并且能够互相促进病理进程^[1]。同样,缺血性脑卒中与上述神经血管单元内的神经变性过程在分子机制和病理学基础上相互作用且具有共通性^[18-19],其中炎症反应、氧化应激和细胞凋亡是这些疾病所共享的危险因素。

注射用丹参多酚酸(SAFI)是天津天士力之骄药业有限公司于2011年获批的5类新药,主要由丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸、丹参素等水溶性酚酸类成分组成,具有活血通络的功能,用于中风病中经络(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络证的治疗^[20]。近年来国内外研究发现丹参多酚酸除治疗缺血性脑卒中外,对抑郁、认知障碍等脑功能损伤均有一定改善作用^[21-23]。目前已有临床试验表明SAFI对于PSCI的治疗具有积极作用:方建等^[24]选取102例卒中后意识障碍患者进行临床研究发现,SAFI能够显著降低患者血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)水平,并能减少A β -42的生成,提高患者的认知功能。而作为辅助性治疗药物,SAFI的临床表现也非常可观:单春美^[25]对97例卒中后认知障碍患者治疗研究表明,SAFI联合高压氧治疗效果优于单纯高压氧治疗;刘红军等^[26]对急性脑梗死患者在常规药物治疗的基础上辅以SAFI治疗,试验结果表明SAFI的应用更有利于改善患者的认知功能;同样,李晋娜等^[27]发现在常规药物治疗的基础上辅以SAFI治疗能够改善小动脉闭塞性脑梗死所致患者认知功能减退。

目前针对SAFI及其水溶酚酸类成分对脑功能障碍的恢复作用已有较多基于在体动物模型和离体细胞模型的文献报道。本文将从抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等方面对SAFI及其水溶性酚酸类成分的脑保护作用机制进行概括总结,以期对PSD和

PSCI的临床早期预防提供参考,为SAFI的临床应用提供理论依据。

1 SAFI的脑保护作用

1.1 抗炎

炎症反应是缺血性脑卒中以及多种神经退行性疾病的重要病理基础^[28-29]。在遭受病理刺激后,胶质细胞被活化,导致炎症细胞因子和炎症介质大量释放,从而对神经细胞造成损伤,加速疾病进展。随着研究的深入,各国学者报道了许多干预炎症的靶点,如小胶质细胞的活化,黏附分子或基质金属蛋白酶(MMPs)介导的白细胞外渗,一氧化氮(NO)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS),环氧合酶-2(COX-2)和炎症相关细胞因子等^[30]。

SAFI作为多种水溶性酚酸成分的混合制剂具有显著的抗炎作用^[31]。Zhuang等^[32]研究发现SAFI能够抑制脂多糖(LPS)刺激下BV2小胶质细胞的炎性活化,并同时在动脉闭塞(MCAO)大鼠模型观察到白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达降低的抗炎效果,SAFI的药理作用是通过抑制Toll样受体4-核因子- κ B(TLR4-NF- κ B)信号通路实现的。

于鲁璐等^[33]对慢性应激抑郁大鼠的研究显示,SAFI的干预能够降低抑郁大鼠前额叶皮质IL-1 β 和TNF- α 、海马干扰素- γ (IFN- γ)和TNF- α 以及前额叶皮质和海马皮质酮水平,抑制与糖皮质激素受体调节密切相关的FK506结合蛋白(Fkbp5)mRNA表达,表明SAFI能够通过干预炎症激活以及糖皮质激素功能异常从而达到抗抑郁作用。

1.2 抗氧化

氧化应激被认为是导致大脑产生缺血再灌注损伤的主要原因,同时也是诱发炎症反应的基础。与机体其他组织器官相比,大脑具有高耗氧量和相对较低抗氧化能力的特点,因此大脑非常容易遭受氧化应激损伤。中枢神经系统中常见的抗氧化物包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等^[34]。

研究表明SAFI具有较强的抗氧化能力在提高机体SOD、GSH-Px等抗氧化酶活性的同时还能降低丙二醛(MDA)、活性氧种(ROS)等有害物质,通过减轻氧化应激损伤,改善机体抗氧化能力以达到脑保护作用^[35-37]。Tang等^[38]认为SAFI通过腺苷酸活化的蛋白激酶/蛋白激酶B/蛋白激酶C(AMPK/Akt/PKC)信号通路负向调控还原型辅酶(NAPDH)氧化酶活性,从而发挥对脑缺血再灌注的抗氧化保

护作用。

1.3 抗细胞凋亡

神经元的坏死丢失是许多神经系统疾病的共同病理表现,其中包括脑卒中、阿尔茨海默病、抑郁症、帕金森病^[39]。

Li等^[40]研究发现20 mg/kg SAFI能够改善由miR-30e诱导的工作记忆和长期记忆损伤。免疫组织化学染色结果显示,在给予20 mg/kg SAFI干预后,大鼠脑海马CA1区域B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2),泛素结合酶9(UBC9)和半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(caspase-3)表达异常均能恢复,与正常组无显著性差异,神经细胞凋亡状况得到有效改善。

1.4 其他药理机制

除上述作用外,Li等^[41]发现SAFI对APPswe/PS1dE9转基因小鼠海马组织的一些代谢物水平有正向调控作用。6-磷酸葡萄糖、山梨醇参与有氧糖酵解过程,能够间接反映神经细胞代谢情况^[42-43];高半乳糖水平可促进ROS生成进而导致炎症因子表达上调,除此之外,半乳糖能够参与caspase介导的细胞凋亡^[44];胆钙化醇(维生素D3)和抗坏血酸盐的分泌有助于A β 的清除^[41]。

脑源性神经营养因子(BDNF)已被证实有调控神经元生存、细胞迁移和突触功能的作用^[45-46]。顾文等^[47]就BDNF与PSD的关系做出较详细的阐述,患者血清中BDNF水平越低,其后发生PSD的风险便越大。张晔^[48]的研究表明延迟性SAFI治疗能够诱导梗死侧神经再生与增殖,改善脑缺血后的神经功能恢复,这些作用是通过激活Sonic Hedgehog(Shh)信号通路从而上调BDNF和NGF的表达水平来实现的。袁庆等^[49]发现SAFI能够促进缺氧后C8-D1A胶质细胞BDNF的分泌,且10 μ g/mL SAFI处理后的胶质细胞培养液能够显著提高缺氧4 h后Neuro-2A神经元细胞的活力,进一步验证了SAFI所诱导的胶质细胞源性神经保护作用。

血管生成因子(VEGF)不仅能够促进脑缺血损伤后的血管生成与微循环重建,还能够维持神经干细胞的神经发生功能^[50]。SAFI能够提高缺血后脑组织VEGF的表达,改善卒中后神经功能障碍^[51-52]。

2 酚酸类成分的脑保护作用

SAFI的水溶性酚酸类成分包括丹酚酸B、迷迭香酸、丹酚酸C、丹参素、原儿茶酸等^[20],其中丹酚酸B的含量最高,可达60%^[53]。下面介绍这几种备受关注的丹酚酸类成分的脑保护作用及作用机制。

2.1 丹酚酸B

在Zhang等^[54]对慢性温和应激模型建立的抑郁样小鼠研究中,连续给予丹酚酸B(20 mg/kg)3周,小鼠在强迫游泳实验和悬尾实验这类行为学测试中均能表现出显著好转。酶联免疫吸附测定(ELISA)和聚合酶链式反应(PCR)分析证明丹酚酸B能够减少大海马和皮质中促炎症因子IL-1 β 和TNF- α 的表达并同时显著增加抗炎因子IL-10和转化生长因子- β (TGF- β)的表达。免疫化学发光图像分析显示,丹酚酸B的抗炎作用与小胶质细胞活化的抑制有关。更深入的研究表明^[55],在大鼠温和应激抑郁模型中,连续给予丹酚酸B(20、40 mg/kg)能够通过下调NOD样受体家族3(NLRP3)炎症小体的表达以达到抗炎作用,并且40 mg/kg剂量下的丹酚酸B抗抑郁作用要优于经典抗抑郁药丙咪嗪。同样,用ip LPS诱导的大鼠抑郁模型,Jiang等^[56]发现丹酚酸B通过清除过表达的NLRP3炎症小体从而达到神经保护和抗抑郁作用。

Lee等^[57]用A β ₂₅₋₃₅淀粉样肽诱导的小鼠阿尔茨海默症模型进行研究,发现持续1周给予10 mg/kg丹酚酸B能够有效减少胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和抗CD11b抗体(OX-42)阳性的细胞数量,说明丹酚酸B能够有效减缓淀粉样蛋白诱导的胶质细胞活化;不仅如此,持续的丹酚酸B的干预能够降低iNOS和COX-2的表达,缓解细胞的炎症反应。

在高脂饮食诱发C57小鼠意识障碍后,Xia等^[58]发现在高脂饮食和对胰岛素敏感性无影响的前提下,丹酚酸B能缓解血浆中脂质水平的异常,显著降低脑组织硫代巴比妥酸反应物(TBARS)水平,增加海马和额叶皮层GSH-Px活性,从而缓解神经细胞的氧化损伤。

Zhang等^[59]在蛛网膜下腔出血(SAH)损伤发生1 h后给予丹酚酸B,发现20 mg/kg丹酚酸B能够有效降MDA和过氧化氢(H₂O₂)含量,增加GSH-Px、GSH和SOD等抗氧化物活性;研究还通过体外细胞实验和基因敲除技术证明丹酚酸B对SAH引发的氧化应激损伤的保护作用是通过沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)活化核因子E2相关因子2(Nrf2)信号通路,增加其下游产物血红素加氧酶-1(HO-1)和还原型辅酶:醌氧化还原酶(NQO1)表达来实现的。

Ma等^[60]运用永久性双侧颈总动脉闭塞(BCCAO)技术建立大鼠血管性痴呆模型,研究发现持续6周的丹酚酸B(20 mg/kg)给药能够有效改

善大鼠认知障碍,提高造模后海马组织胰岛素样生长因子1(IGF-1)水平,并增加Akt磷酸化水平,对海马CA1区神经元凋亡有显著保护作用。同样,Zhuang等^[61]在大鼠卒中后第7天连续给予丹酚酸B 4周,水迷宫实验结果表明大鼠卒中后认知障碍得到显著改善;神经干细胞/祖细胞(NSPCs)体外实验表明,丹酚酸B通过磷脂酰肌醇-3激酶/Akt(PI3K/Akt)信号通路维持NSPCs的自我更新与增殖从而发挥抗神经细胞凋亡作用。Yu等^[62]发现丹酚酸B的干预能够显著降低戊四唑造模后大鼠癫痫的发病率和癫痫持续时间。Western blotting结果显示,与模型组相比,丹酚酸B能够显著增加脑内皮质和海马区p-AKT,磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白(p-CREB)和BDNF的表达,进而使得Bcl-2表达上升,Bax和cleaved caspase-3表达下降,说明丹酚酸B通过抑制细胞凋亡来发挥抗癫痫作用。化合物SMND-309,是一种丹酚酸B口服后的脑内代谢衍生物^[63],Tian等^[64-65]对其抗脑缺血损伤进行了一系列研究表明SMND-309能够通过降低大鼠皮质神经元细胞内钙离子水平,改善线粒体能量代谢功能,从而缓解神经元的凋亡与坏死。

早期已有体外研究显示1 mmol/L丹酚酸B能够有效抑制A β 的聚积和淀粉样纤维的形成,缓解由A β 给PC12细胞带来的细胞毒性^[66]。除去炎症、氧化应激和细胞凋亡这类导致中枢神经退行变性损伤的基础病理因素,tau蛋白过磷酸化所导致神经纤维缠结(NFT)^[67]和A β 沉积导致的老年斑生成^[68]同样是造成认知障碍的重要危险因素。

此外,Kim等^[69]研究发现丹酚酸B能够改善小鼠脑内胆碱能障碍或A β 引发的记忆障碍,且能够抑制 γ -氨基丁酸(GABA)诱导的海马CA1神经元氯离子外流,提示丹酚酸B的记忆认知保护作用是通过影响GABA能神经递质系统实现的。而对于阿尔茨海默症患者神经系统中最为薄弱的胆碱能神经传递系统,丹酚酸B则能够通过直接抑制胆碱乙酰基转移酶活性以保护胆碱能神经传递系统,从而改善A β ₂₅₋₃₅诱发的认知障碍^[57]。

2.2 迷迭香酸

Hasanein等^[70]对东莨菪碱诱导的大鼠认知障碍模型进行为期1周迷迭香酸治疗后发现,在16、32 mg/kg治疗剂量下,大鼠的学习与记忆能力得到明显改善,迷迭香酸的这种治疗作用可能与其抗氧化特性有关。Kondo等^[71]通过悬尾实验诱导小鼠抑郁模型,研究发现迷迭香酸能够通过下调丝裂原活化

蛋白激酶磷酸酶-1(Mkp-1)表达水平,增加BDNF的表达以及调控脑内多巴胺水平和皮质酮的合成从而发挥其抗抑郁样作用。Iuvone等^[72]发现迷迭香酸能够通过抑制p38 MAPK通路抑制tau蛋白过磷酸化,阻止NFT的生成;通过抑制caspase-3和DNA破碎以阻断A β 所诱发的细胞凋亡。Alkam等^[73]研究发现迷迭香酸能够清除由A β ₂₅₋₃₅淀粉样肽诱导产生的过氧亚硝基(ONOO⁻),抑制蛋白的硝化反应,改善认知障碍。

2.3 丹酚酸C

为研究丹酚酸C对改善中枢神经系统(CNS)功能障碍的药理作用,Song等^[74]使用LPS诱导大鼠意识障碍模型,连续给予丹酚酸C(20 mg/kg)1周能够显著改善其神经功能,脑组织中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-10水平也能够得到抑制,iNOS和COX-2的表达也相应降低;此外,丹酚酸C能够显著缓解LPS对BV2小胶质细胞的刺激反应,具体表现为TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-10水平的降低以及iNOS和COX-2的表达降低所导致的NO和前列腺素E₂(PGE₂)的合成减少。丹酚酸C的这类抗炎作用是通过AMPK/Nrf2信号通路抑制NF- κ B的活化而实现的。不仅如此,Nrf2信号通路的激活可以增加HO-1和NQO1水平,促进细胞内ROS和线粒体超氧化物的清除。

2.4 丹参素

Wang等^[75]在链脲佐菌素诱导的小鼠糖尿病模型上运用丹参素进行为期12周的积极干预,发现丹参素能够通过降低糖尿病小鼠海马区晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的表达,以减少ROS产生和p38的磷酸化,p38通路的抑制能够直接降低NF- κ B的活化从而缓解由COX-2、TNF- α 、IL-6和PGE₂表达上升所造成的炎症反应与意识障碍。

不仅如此,丹参素钠还能够增加细胞内Bcl-2/Bax比值和p-Akt、磷酸化糖原合成酶激酶-3(p-GSK-3 β)水平。Akt磷酸化能够通过调控许多,如GSK-3 β 、procaspase-9和前期转录因子(FKHR)等促凋亡蛋白的磷酸化并使它们失活,从而维持缺血脑损伤后的细胞生存^[76]。另外,丹参素能够通过抑制钙离子内流,减少LDH释放,保护PC12细胞免受 β 淀粉样蛋白细胞毒性损伤^[77]。

2.5 原儿茶酸

对于鱼藤酮诱导的帕金森模型,张秀丽等研究发现原儿茶酸能够增强小鼠中脑和纹状体中SOD、CAT、GSH-Px等抗氧化物的活性,增强自由基的清除作用;贾文婷^[78]在SH-SY5Y人神经母细胞瘤细胞

上发现0.001、10 $\mu\text{mol/L}$ 迷迭香酸预处理能够抑制鱼藤酮引发的SOD活力下降,同时减少细胞内ROS水平,这与保护细胞内线粒体损伤有关。另外,蛋白质的硝化反应会对细胞造成一系列严重损害,其中就包括抑制SOD酶活性^[79]。

3 结语

PSD和PSCI的发病机制非常复杂,与脑卒中的发生共享多种病理性因素,其临床表现也是由多方面共同作用形成的,因此,对于PSD和PSCI的防治也寻求着多靶点多机制的结合。SAFI是由多种丹参水溶性酚酸成分制成的冻干粉针剂,历时二十余年研发和十余年改进工艺而成,体外研究显示丹参多酚酸及其活性组分可以通过血脑屏障^[80],临床上SAFI治疗心脑血管疾病具有优良的安全性和显著的疗效^[20,31]。但目前,SAFI对PSD和PSCI治疗作用的药理及其机制研究仍以体外研究为主,缺少具体的作用靶点以及分子水平的研究,更缺少大样本多中心的临床数据支持。

随着近年来对丹参多酚酸基础研究的深入,其展现出良好的抗抑郁和改善认知障碍的作用,具有成为治疗PSD和PSCI新药的潜力。以后应该借助分子生物学方法,围绕其治疗PSD和PSCI的物质基础、量效关系,以及药理机制等进行更加深入的研究。相信在大量基础研究和临床研究的有力支持下,SAFI在提高卒中患者生活质量方面发挥更大的作用。

参考文献

- [1] 陈秀敏,孙伟.脑卒中后认知障碍与抑郁相关性的研究进展[J].心脑血管病防治,2019,19(6):549-551.
- [2] 左丽君,廖晓凌,李子孝,等.卒中后认知功能障碍研究新进展[J].中国卒中杂志,2017,12(10):962-967.
- [3] Ilut S, Stan A, Blesneag A, et al. Factors that influence the severity of post-stroke depression [J]. J Med Life, 2017, 10(3): 167-171.
- [4] Honig L S, Tang M X, Albert S, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease [J]. Arch Neurol, 2003, 60(12): 1707-1712.
- [5] Royall D R. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence [J]. Stroke, 2002, 33(9): 2147-2148.
- [6] Robinson R G, Jorge R E. Post-stroke depression: A review [J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(3): 221-231.
- [7] Li W, Ling S, Yang Y, et al. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2014, 35(2): 104-109.
- [8] Aström M, Olsson T, Asplund K. Different linkage of depression to hypercortisolism early versus late after stroke. A 3-year longitudinal study [J]. Stroke, 1993, 24(1): 52-57.
- [9] Taylor W D, Aizenstein H J, Alexopoulos G S. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression [J]. Mol Psychiatry, 2013, 18(9): 963-974.
- [10] Noonan K, Carey L M, Crewther S G. Meta-analyses indicate associations between neuroendocrine activation, deactivation in neurotrophic and neuroimaging markers in depression after stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 22(7): e124-e135.
- [11] Spalletta G, Bossù P, Ciaramella A, et al. The etiology of poststroke depression: A review of the literature and a new hypothesis in involving inflammatory cytokines [J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(11): 984-991.
- [12] Zhao F Y, Yue Y Y, Li L, et al. Clinical practice guidelines for post-stroke depression in China [J]. Braz J Psychiatry, 2018, 40(3): 325-334.
- [13] Thiel A, Cechetto D F, Heiss W D, et al. Amyloid burden, neuroinflammation, and links to cognitive decline after ischemic stroke [J]. Stroke, 2014, 45(9): 2825-2829.
- [14] Kulesh A, Drobakha V, Kuklina E, et al. Cytokine response, tract-specific fractional anisotropy, and brain morphometry in post-stroke cognitive impairment [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(7): 1752-1759.
- [15] Kim H, Seo J S, Lee S Y, et al. AIM2 inflammasome contributes to brain injury and chronic post-stroke cognitive impairment in mice [J]. Brain Behav Immun, 2020. Doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.011.
- [16] Zhang X, Bi X. Post-stroke cognitive impairment: A review focusing on molecular biomarkers [J]. J Mol Neurosci, 2020. Doi: 10.1007/s12031-020-01533-8.
- [17] Sun J H, Tan L, Yu J T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management [J]. Ann Transl Med, 2014, 2(8): 80.
- [18] Mijajlović M D, Pavlović A, Brainin M, et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review [J]. BMC Med, 2017, 15(1): 11.
- [19] Wang Z, Shi Y, Liu F, et al. Diversiform etiologies for post-stroke depression [J]. Front Psychiatry, 2019, 9: 761.
- [20] 田介峰,阎红,王瑞静,等.丹参多酚酸提取物化学成分的分离与鉴定[J].中草药,2018,49(21):5024-5028.
- [21] 潘菊华,王彦云,张永超,等.丹参抗抑郁作用新探[J].环球中医药,2014,7(6):488-491.
- [22] 于鲁璐.应激相关抑郁和认知功能损害及其干预研究[D].石家庄:河北医科大学,2016.
- [23] Bonaccini L, Karioti A, Bergonzi M C, et al. Effects of *Salvia miltiorrhiza* on CNS neuronal injury and degeneration: A plausible complementary role of tanshinones and depsides [J]. Plant Med, 2015, 81(12/13): 1003-1016.
- [24] 方建,李晓晖,陈文武.注射用丹参多酚酸对卒中后认

- 知障碍患者血清细胞因子、A β 蛋白水平和MoCA评分的影响[J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 482-485.
- [25] 单春美. 丹参多酚酸与高压氧联合治疗脑卒中后认知功能障碍的疗效[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(8): 43-45.
- [26] 刘红军, 谭亮, 饶容丽, 等. 注射用丹参多酚酸辅助治疗脑梗死后神经功能及认知功能的疗效分析[J]. 现代实用医学, 2017, 29(8): 1009-1010, 1113.
- [27] 李晋娜, 贾龙斌, 许丽娜, 等. 丹参多酚酸对小动脉闭塞性脑梗死患者认知功能的影响[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(7): 83-86.
- [28] Iadecola C, Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation[J]. Curr Opin Neurol, 2001, 14(1): 89-94.
- [29] Echeverria V, Yarkov A, Aliev G. Positive modulators of the $\alpha 7$ nicotinic receptor against neuroinflammation and cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. Prog Neurobiol, 2016, 144: 142-157.
- [30] Lucas S M, Rothwell N J, Gibson R M. The role of inflammation in CNS injury and disease[J]. Br J Pharmacol, 2006, 147(S1): S232-S240.
- [31] 李德坤, 苏志刚, 万梅绪, 等. 注射用丹参多酚酸药理作用及临床应用研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 353-361.
- [32] Zhuang P, Wan Y, Geng S, et al. Salvianolic Acids for Injection (SAFI) suppresses inflammatory responses in activated microglia to attenuate brain damage in focal cerebral ischemia[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 198: 194-204.
- [33] 于鲁璐, 甄凤亚, 韩冰, 等. 丹参多酚酸对慢性应激抑郁大鼠脑内细胞因子和糖皮质激素系统的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(9): 531-535.
- [34] Lehtinen M K, Bonni A. Modeling oxidative stress in the central nervous system[J]. Curr Mol Med, 2006, 8(6): 871-881.
- [35] 闫莹莹, 王岐鸣, 徐长水. 丹参多酚酸对脑缺血大鼠氧化应激的影响[J]. 河南医学研究, 2019, 28(5): 773-776.
- [36] 孙瑞坦, 朴翔宇, 蔡鸣, 等. 丹参多酚酸治疗局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠对神经行为及因子水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(14): 1057-1060.
- [37] 祝杏园. 注射用丹参多酚酸对急性局灶性脑梗死小鼠血脑屏障的保护作用及机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [38] Tang H, Pan C S, Mao X W, et al. Role of NADPH oxidase in total salvianolic acid injection attenuating ischemia-reperfusion impaired cerebral microcirculation and neurons: implication of AMPK/Akt/PKC[J]. Microcirculation, 2014, 21(7): 615-627.
- [39] Mattson M P. Apoptosis in neurodegenerative disorders[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2000, 1(2): 120-129.
- [40] Li Q, Wang L, Li X Y, et al. Total salvianolic acid balances brain functional network topology in rat hippocampi overexpressing miR-30e[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 448.
- [41] Shen L, Han B, Geng Y, et al. Amelioration of cognitive impairments in APPswe/PS1dE9 mice is associated with metabolites alteration induced by total salvianolic acid[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0174763.
- [42] Lyssiotis C A, Cantley L C. Metabolic syndrome: F stands for fructose and fat[J]. Nature, 2013, 502(7470): 181-182.
- [43] Shokouhi S, Claassen D, Kang H, et al. Longitudinal progression of cognitive decline correlates with changes in the spatial pattern of brain 18F-FDG PET[J]. J Nucl Med, 2013, 54(9): 1564-1569.
- [44] Cui X, Zuo P, Zhang Q, et al. Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: Protective effects of R- α -lipoic acid[J]. J Neurosci Res, 2006, 84(3): 647-654.
- [45] Gorski J A, Zeiler S R, Tamowski S, et al. Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites[J]. J Neurosci, 2003, 23(17): 6856-6865.
- [46] Aguado F, Carmona M A, Pozas E, et al. BDNF regulates spontaneous correlated activity at early developmental stages by increasing synaptogenesis and expression of the K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2[J]. Development, 2003, 130(7): 1267-1280.
- [47] 顾文, 王荔. 注射用丹参多酚酸在卒中后抑郁中作用的研究进展[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(10): 796-800.
- [48] 张晔. 注射用丹参多酚酸对实验性脑缺血小鼠神经功能改善和神经再生的影响及其作用机制的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [49] 袁庆, 胡利民, 王少峡, 等. 注射用丹参多酚酸对胶质细胞神经营养因子及神经元的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(10): 893-896.
- [50] Schänzer A, Wachs F P, Wilhelm D, et al. Direct stimulation of adult neural stem cells in vitro and neurogenesis *in vivo* by vascular endothelial growth factor[J]. Brain Pathol, 2004, 14(3): 237-248.
- [51] He Q, Wang S, Liu X, et al. Salvianolate lyophilized injection promotes post-stroke functional recovery via the activation of VEGF and BDNF-TrkB-CREB signaling pathway[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 108-122.
- [52] 白蓉, 王淑. 注射用丹参多酚酸对脑缺血大鼠 VEGF、IL-10 的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(5): 411-416.
- [53] 徐静瑶, 刘小琳, 佟玲, 等. 高效液相色谱法测定注射用丹参多酚酸中6种水溶性成分的含量[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(14): 1599-1603.
- [54] Zhang J Q, Wu X H, Feng Y, et al. Salvianolic acid B ameliorates depressive-like behaviors in chronic mild stress-treated mice: involvement of the neuroinflammatory pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(9): 1141-1153.
- [55] Huang Q, Ye X, Wang L, et al. Salvianolic acid B abolished chronic mild stress-induced depression through suppressing oxidative stress and neuro-inflammation via

- regulating NLRP3 inflammasome activation [J]. J Food Biochem, 2018, 43(3): e12742.
- [56] Jiang P, Guo Y, Dang R, et al. Salvianolic acid B protects against lipopolysaccharide-induced behavioral deficits and neuroinflammatory response: involvement of autophagy and NLRP3 inflammasome [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 239.
- [57] Lee Y W, Kim D H, Jeon S J, et al. Neuroprotective effects of salvianolic acid B on an A β_{25-35} peptide-induced mouse model of Alzheimer's disease [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 704(1/3): 70-77.
- [58] Xia S F, Xie Z X, Qiao Y, et al. Salvianolic acid B counteracts cognitive decline triggered by oxidative stress in mice fed with high-fat diets [J]. J Funct Foods, 2014, 11: 278-292.
- [59] Zhang X, Wu Q, Lu Y, et al. Cerebroprotection by salvianolic acid B after experimental subarachnoid hemorrhage occurs via Nrf2- and SIRT1-dependent pathways [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 124: 504-516.
- [60] Ma X, Xu W, Zhang Z, et al. Salvianolic Acid B ameliorates cognitive deficits through IGF-1/Akt pathway in rats with vascular dementia [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(4): 1381-1391.
- [61] Zhuang P, Zhang Y, Cui G, et al. Direct stimulation of adult neural stem/progenitor cells *in vitro* and neurogenesis *in vivo* by salvianolic acid B [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35636.
- [62] Yu X, Guan Q, Wang Y, et al. Anticonvulsant and anti-apoptosis effects of salvianolic acid B on pentylenetetrazole-kindled rats via AKT/CREB/BDNF signaling [J]. Epilepsy Res, 2019, 154: 90-96.
- [63] Tian J, Fu F, Li G, et al. SMND-309, a novel derivate of salvianolic acid B, ameliorates cerebral infarction in rats: characterization and role [J]. Brain Res, 2009, 1263: 114-121.
- [64] Tian J, Fu F, Li G, et al. Protections of SMND-309, a novel derivate of salvianolic acid B, on brain mitochondria contribute to injury amelioration in cerebral ischemia rats [J]. Phytomedicine, 2009, 16(8): 726-733.
- [65] Tian J, Li G, Zhang S, et al. SMND-309, a novel derivate of salvianolic acid B, attenuates apoptosis and ameliorates mitochondrial energy metabolism in rat cortical neurons [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2009, 104(2): 176-184.
- [66] Tang M K, Zhang J T. Salvianolic acid B inhibits fibril formation and neurotoxicity of amyloid beta-protein *in vitro* [J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22(4): 380-384.
- [67] Iqbal K, Liu F, Gong C X, et al. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies [J]. Curr Alzheimer Res, 2010, 7(8): 656-664.
- [68] Balducci C, Beeg M, Stravalaci M, et al. Synthetic amyloid- β oligomers impair long-term memory independently of cellular prion protein [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(5): 2295-2300.
- [69] Kim D H, Park S J, Kim J M, et al. Cognitive dysfunctions induced by a cholinergic blockade and A β_{25-35} peptide are attenuated by salvianolic acid B [J]. Neuropharmacology, 2011, 61(8): 1432 - 1440.
- [70] Hasanein P, Mahtaj A. Ameliorative effect of rosmarinic acid on scopolamine-induced memory impairment in rats [J]. Neurosci Lett, 2015, 585: 23-27.
- [71] Kondo S, Omri A E, Han J, et al. Antidepressant-like effects of rosmarinic acid through mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and brain-derived neuro-trophic factor modulation [J]. J Funct Foods, 2015, 14: 758-766.
- [72] Iuvone T, De Filippis D, Esposito G, et al. The spice sage and its active ingredient rosmarinic acid protect PC12 cells from amyloid-beta peptide-induced neurotoxicity [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 317(3): 1143-1149.
- [73] Alkam T, Nitta A, Mizoguchi H, et al. A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by A β_{25-35} [J]. Behav Brain Res, 2007, 180(2): 139-145.
- [74] Song J, Zhang W, Wang J, et al. Activation of Nrf2 signaling by salvianolic acid C attenuates NF κ B mediated inflammatory response both *in vivo* and *in vitro* [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 63: 299-310.
- [75] Wang T, Fu F, Han B, et al. Danshensu ameliorates the cognitive decline in streptozotocin-induced diabetic mice by attenuating advanced glycation end product-mediated neuroinflammation [J]. J Neuroimmunol, 2012, 245(1/2): 79-86.
- [76] Guo C, Yin Y, Duan J, et al. Neuroprotective effect and underlying mechanism of sodium danshensu [3-(3, 4-dihydroxyphenyl) lactic acid from *Radix and Rhizoma Salviae miltiorrhizae* = Danshen] against cerebral ischemia and reperfusion injury in rats [J]. Phytomedicine, 2015, 22(2): 283-289.
- [77] Zhou Y, Li W, Xu L, et al. In *Salvia miltiorrhiza*, phenolic acids possess protective properties against amyloid β -induced cytotoxicity, and tanshinones act as acetylcholinesterase inhibitors [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2011, 31(3): 443-452.
- [78] 贾文婷. 迷迭香酸对鱼藤酮诱导的帕金森病模型的保护作用及机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2015.
- [79] 许文宁, 刘超, 李文怡, 等. 蛋白质硝化反应及其检测方法 [J]. 白求恩医学杂志, 2017, 15(2): 234-238.
- [80] 韩秀娟, 顾俊菲, 刘丹, 等. 基于体外血脑屏障模型的丹酚酸组分活性成分的筛选分析 [J]. 中草药, 2016, 47(20): 3639-3646.