

- 1999, 62(11): 1522-1525.
- [2] Duan H, Takaishi Y, Momota H, et al. Immunosuppressive sesquiterpene alkaloids from *Tripterygium wilfordii* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(5): 582-587.
- [3] Wang J, Xu R, Jin R, et al. Immunosuppressive activity of the Chinese medicinal plant *Tripterygium wilfordii* I. Prolongation of rat cardiac and renal allograft survival by the PG₂₇ extract and immunosuppressive synergy in combination therapy with cyclosporine [J]. *Transplantation*, 2000, 70(3): 447-455.
- [4] Yang C X, Ma A N, Dong Y, et al. Study on screening water soluble immunosuppressive position in *Tripterygium wilfordii* Hook. f. [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med Inten Crit Care* (中国中西医结合急救杂志), 2001, 8(5): 268-270.
- [5] Yang J W, Liu D, Chen C H, et al. Effects of triptolide on apoptosis in bcl-2 transfected T cell hybridoma [J]. *J Nephrol Daily Transplant* (肾脏病与透析肾移植杂志), 1998, 7(6): 515-519.
- [6] Yang Y, Liu Z, Tolosa E, et al. Triptolide induces apoptotic death of T lymphocyte [J]. *Immunopharmacology*, 1998, 40(2): 139-149.
- [7] Lai J H, Ho L J, Lu K C, et al. Western and Chinese antirheumatic drug-induced T cell apoptotic DNA damage uses different caspase cascades and is independent of Fas/Fas ligand interaction [J]. *J Immunol*, 2001, 166(11): 6914-6924.
- [8] Ho L J, Chang D M, Chang M L, et al. Mechanism of immunosuppression of the antirheumatic herb TWHf in human T cells [J]. *J Rheumatol*, 1999, 26(1): 14-24.
- [9] Yang J W, Dai C S, Chen C H, et al. Triptolide inhibits T lymphocyte activation by increasing cellular level of cAMP and activity of protein kinase A [J]. *J Nephrol Daily Transplant* (肾脏病与透析肾移植杂志), 1998, 7(2): 106-113.
- [10] Yin X Q, Zhang D S. Progress of clinical application on *Tripterygium wilfordii* [J]. *Med Recapitu* (医学综述), 2001, 7(7): 438-439.
- [11] Wang S J, Xu H X, Liu G Z. *Tripterygium wilfordii* saponins and interleukin-10 prevent induction of experimental autoimmune thyroiditis by dendritic cells [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2000, 21(10): 919-923.
- [12] Wang S J, Yao K, Xie F D, et al. Effects of *Tripterygium wilfordii* saponins and interleukin-10 on dendritic cells from human peripheral blood [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2001, 22(8): 721-724.
- [13] Li Z K, Wang C Z, Qian G S, et al. Regulating effect of triptolide on expression of IL-5, IL-3 and GM-CSF receptors mRNA in BALF eosinophils of asthmatic guinea pigs [J]. *Immunol J* (免疫学杂志), 2002, 18(2): 102-106.
- [14] Kusunoki N, Yamazaki R, Kitasato H, et al. Triptolide, an active compound identified in a traditional Chinese herb, induces apoptosis of rheumatoid synovial fibroblasts BMC [J]. *J Pharmacol*, 2004, 4(1): 2.
- [15] Cheng X M, Wang C Z, Qian G S. Inhibition of IL-5 mRNA expression and NFAT activity in T lymphocytes in sensitized mice by triptolide [J]. *Chin J Microbiol Immunol* (中华微生物学和免疫学杂志), 2001, 21(5): 516-519.
- [16] Su Y, Li X W, Gao Y, et al. Effects of CsA combined with T₄ on cultured human mesangial cell proliferation and its expression and synthesis of interleukin-6 [J]. *Chin J Nephrol* (中华肾脏病杂志), 1998, 14(4): 215-219.
- [17] Guo X M, Wang C Z, Qian G S. Effect of triptolide on peripheral blood lymphocytes IL-5, GM-CSF mRNA and CD₄, CD₈⁺ expression in allergic guinea pigs [J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 1999, 15(11): 1003-1005.
- [18] Chang D M, Kuo S Y, Lai J H, et al. Effects of anti-rheumatic herbal medicines on cellular adhesion molecules [J]. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58(6): 366-371.
- [19] Liu H, Liu Z H, Chen Z H, et al. Triptolide: a potent inhibitor of NF-kappa B in T-lymphocytes [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2000, 21(9): 782-786.
- [20] Zhang Y J, Xie Y H, Su S W, et al. Polyglycoside of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. inhibited nitric oxide production in mouse peritoneal macrophages [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 1999, 13(1): 75-76.
- [21] Guo W S, Ma L, Tao X L, et al. *In vitro* inhibitive effects of *Tripterygium wilfordii* on NO production, iNOS activity, and iNOS-mRNA expression in chondrocytes of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Natl J Med China* (中华医学杂志), 2001, 81(17): 1035-1037.
- [22] Cibere J, Deng Z, Lin Y, et al. A randomized double blind, placebo controlled trial of topical *Tripterygium wilfordii* in rheumatoid arthritis: reanalysis using logistic regression analysis [J]. *J Rheumatol* 2003, 30(3): 465-467.
- [23] Fidler J M, Ku G Y, Piazza D, et al. Immunosuppressive activity of the Chinese medicinal plant *Tripterygium wilfordii* II. Suppression of graft-versus-host disease in murine allogeneic bone marrow transplantation by the PG₂₇ extract [J]. *Transplantation*, 2002, 74(4): 445-457.
- [24] He X, Verran D, Hu C, et al. Synergistic effect of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. (TWHF) and cyclosporin A in rat liver transplantaion [J]. *Transplant Proc*, 2000, 32(7): 2054.
- [25] Yu H Y, Qin W Z, Wu H S. Immunomechanism of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. in systemic lupus erythematosus treatment [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药理学杂志), 1999, 16(2): 10-13.

天然药物神经保护作用的研究进展

杨春艳, 邹 坤*

(三峡大学化学与生命科学学院, 湖北 宜昌 443002)

摘要:天然药物包括动物药、植物药和矿物药等。近年来,随着人们对天然药物需求的增加,天然药物在世界范围日益受到重视。科学工作者也在活血化瘀药、补益药等天然药物中发现大量单味药、复方及单体均具有神经保护作用。初步概述天然药物在生物化学、分子生物学、形态学、电生理学及症状方面的神经保护作用的机制,同时分类综述了具有神经保护作用的天然药物,并对天然药物的神经保护作用进行了评价和展望。

关键词:天然药物;神经保护;作用机制

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2005)03-0461-04

收稿日期:2004-05-14

作者简介:杨春艳(1979—),女,研究生,从事天然药物研究与开发。Tel:(0717)8552125 E-mail:yangchunyan20022002@yahoo.com

* 通讯作者 E-mail:kzou@ctgu.edu.cn

Advances in studies on neuroprotection of natural medicines

YANG Chun-yan, ZOU Kun

(College of Chemistry and Life Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Key words: natural medicines; neuroprotection; action mechanism

由缺血缺氧、感染、外伤等病因造成的神经损伤,可引起相应的神经系统疾病如中风(stroke)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、癫痫(epilepsy)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等。这些神经系统疾病尤其是脑血管疾病严重影响了人们的生活,并由此引起了科学家们的广泛关注。虽然一些西药相继应用于实践,但由于副作用而限制了其临床进一步应用。而天然药物由于具有作用机制的多靶点和低毒性的特点,已被广泛用于神经保护药物的研究与开发;科学家通过大量的动物实验和临床研究,陆续发现了一些对神经细胞具有保护作用的药物,其中部分已应用于临床治疗。现将近年来有关这方面的研究综述如下。

1 天然药物神经保护作用的机制

多种致病因素如缺血缺氧、感染、外伤、肿瘤、中毒、压迫、代谢障碍、退行性变或营养缺乏、基因突变等可引起神经损伤,而神经损伤后又导致一系列继发性损伤,使得神经损伤的机制十分复杂,其涉及到的因素除兴奋性毒性、钙超载外,还包括细胞凋亡、炎症、自由基、一氧化氮、单胺类神经递质、神经肽类物质、神经营养因子以及线粒体的损伤等。

天然药物可从不同方面对抗神经损伤而发挥神经保护作用,主要表现在:①生物化学方面:调节众多的相关生化物质改变,如神经递质、钙离子、兴奋性氨基酸(EAA)、一氧化氮(NO)、神经营养因子、炎症因子等;②分子生物学方面:可调节多种相关基因的变化,如白介素-1 β 转移酶(ICE)、bcl-2等,从而调节细胞凋亡;③形态学方面:能减轻神经细胞坏死、水肿,减少梗死面积等;④电生理学方面:能使脑干听觉诱发电位恢复至基本正常水平;⑤症状方面:能改善认知功能障碍、记忆力下降等。

2 天然药物的神经保护作用

2.1 活血化瘀药的应用

2.1.1 其机制的初步探讨:凡以疏通血脉、促进血行、消散瘀血为主要功效的药物称为活血化瘀药。活血化瘀药对神经损伤尤其是脑损伤的保护作用已得到了充分肯定,其可能的机制为:①拮抗Ca²⁺内流,防止细胞内Ca²⁺超载^[1]。②自由基清除作用,能明显提高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的含量,同时减少脂质过氧化物(LPO)、丙二醛(MDA)的含量^[2~5]。③减少NO的生成,通过调节NO自身对关键酶和游离基的影响而减轻NO介导的神经毒作用^[2~4,6]。④增加突触后膜致密斑-95(PSD-95)的表达,PSD-95直接参与局部出血信号的转导而保护神经细胞^[7]。⑤降低血浆黏度、纤维蛋白原等,从而改善血液循环,增加缺血区血流量^[8]。⑥下调缺血后ICE表达,上调缺血后bcl-2基因表达,抑制凝血酶作用,从而对抗细胞凋亡^[8,9]。

2.1.2 单味药的应用:丹参以活血化瘀著称于世,很多学者

对它作了大量的研究。缺血性脑血管病是危害人类健康的重大疾病,将丹参用于大鼠大脑中动脉栓塞(MCAO)模型,发现其能下调缺血后的ICE表达,上调bcl-2表达^[8];有学者还发现丹参注射液能抑制SD大鼠大脑皮质神经细胞由乳酸引起的静息[Ca²⁺]_i升高^[1]。另外,杨文清等采用光化学法诱导脑血栓模型,观察到水蛭提取物能降低脑组织匀浆中MDA、NO的含量,增高SOD的活性^[3]。有关银杏叶的神经保护作用,国内外有不少报道。其中,吴雪丰等选用MCAO模型发现银杏叶内酯口服能使脑缺血大鼠的神经行为明显改善,脑梗死面积和脑含水量显著减少,还能降低缺血后脑组织匀浆中的MDA、乳酸脱氢酶(LDH)含量,提高SOD和GSH活性,脑组织病理切片也证实了该药对神经细胞的保护作用^[5]。益母草入药已有2000多年历史,其注射液治疗急性脑梗死病人,发现治疗后血浆黏度、纤维蛋白原均降低,神经功能缺损评分减少值、总有效率均显著升高。

2.1.3 复方的应用:脑血康的主要成分为水蛭提取物,将其用于实验性大鼠脑出血模型,结果显示其能抑制脑出血大鼠大脑皮质内NO的过度产生,且能改善神经缺损症状。黄萍等将冰片与川芎配伍后用于MCAO模型,发现其能使缺血再灌注脑组织LPO生成明显减少,并升高SOD活性,对NO含量也有明显降低的作用^[2]。此外,中风Ⅱ号(桃仁、红花、川芎等)和加味抵当汤(水蛭、虻虫、桃仁等)能改善脑组织功能,治疗脑梗死。在脊髓继发性损伤的研究中,赵正据等将复方丹参注射液用于改良Allen氏法制备大鼠脊髓打击伤模型,发现脊髓组织MDA浓度明显低于各时点对照组,SOD活性显著升高,血液流变学指标有所改善,联合行为学评分(CBS)明显增加^[6]。另有学者发现脊髓Ⅰ号(川芎、三七等)能有效保护脊髓损伤区的神经组织,创造有利于神经再生的环境。临床上,林荫等将血府逐瘀汤用于观察局灶性脑挫裂伤患者的疗效,结果显示能使颅内压恢复正常,血性脑脊液转清,且在临床症状缓解率,颅脑CT显示挫裂伤病灶修复及脑电图恢复正常方面有明显效果^[10]。

2.1.4 单体的应用:AD是老年性中枢神经系统退行性疾病。李龙宣等在大鼠海马齿状回背侧进行微量注射A β 1-40片段以建立AD样记忆障碍动物模型,实验结果显示丹参酮能使海马各亚区AChE阳性纤维面积百分比升高,且能下调诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,并上调神经型一氧化氮合酶(nNOS)的表达^[11]。川芎嗪是一种生物碱单体,利用MCAO模型,岑德意测得川芎嗪可显著改善大鼠异常神经症状和抑制碱性磷酸酶(ALP)活性的下降,降低小鼠缺血脑组织NO和MDA含量,并显著抑制ADP致血小板聚集^[4];其还能减弱神经病理缺陷,减轻局灶性脑出血脑梗死容积,增加局部缺血核和纹状体中PSD-95的活性^[7]。研究表

明,脑出血后血肿释放的凝血酶是早期诱导细胞凋亡的重要因素,方琪等发现水蛭素具有特异性的抑制凝血酶的作用,从而抗细胞凋亡^[9]。

2.2 补益药的应用

2.2.1 其机制的初步探讨:补益药的主要功效为补益正气、扶持虚弱、治疗虚症。近年来,不少补虚药被相继发现具有神经保护作用,其可能的机制为:①降低兴奋性神经递质的释放,减轻兴奋性神经毒作用,从而保护神经细胞^[12]。②促进细胞代谢,增强SOD活性,降血脂和抑制单氨氧化酶的活性。③促进神经细胞的增殖分化^[13~15]。④抑制细胞凋亡,上调bcl-2基因的表达^[16]。

2.2.2 单味药的应用:何首乌是一种有名的补身长寿药,为了探寻AD等老年痴呆的治疗依据,李曼文将何首乌用于由神经毒素海人藻酸(KA)损伤基底前脑(BF)核团、内侧隔隔(MS)及斜角带核(DB)建立的胆碱能神经元模型,观察到何首乌能使投射到海马及大脑皮质的AChE纤维数目明显增多,且纤维形态无破坏^[17]。龟板在祖国医学领域久负盛名,是一味滋补强壮良药,采用MCAO模型,发现龟板可降低神经病学评分,能使缺血侧室管膜、室管膜下区、皮层和纹状体Nestin阳性细胞数量显著增多^[15];利用脊髓损伤模型,还发现其能使受损伤脊髓灰质中谷形态发生蛋白4(BMP4)持续高表达^[14];同时,李伊为等也将龟板用于脊髓损伤大鼠,发现其能使损伤的脊髓中Nestin持续高表达^[13]。另外,在周围神经缺血再灌注的研究中,王法等发现当归提取物能使电生理指标如潜伏期(LAN)缩短,传导速率(NMCV)增快,波幅(AMP)增大,并能明显减少钙内流的增加,而且使自由基(FR)含量降低。此外,还有大量的补益药如黄芪、巴戟天、鹿茸、鳖甲等在不同层面也具有神经保护作用。

2.2.3 复方的应用:补肾益智方由蛇床子、枸杞子、女贞子、人参、制首乌等组成,将补肾益智方用于以D-半乳糖合并鹅膏蕈氨酸(IBE)毁损大脑meynet基底核形成的AD模型中,发现其能使大鼠大脑皮质内AChE阳性神经纤维密度显著增加。陈根成等将益气活血片(主要有黄芪、川芎、当归、石菖蒲等组成)用于不完全性脑缺血大鼠模型,发现其能减少大鼠海马、额叶神经细胞凋亡,下调Bcl-2蛋白水平^[16]。在缺血-再灌注大鼠的实验研究中,朱兆洪等观察到黄芪益母草注射液使Gray1型突触结构较清晰,结构相对完整,3项微观指标(PSD厚度、突触活性区长度和单个突触中突触小泡数量)显著下降^[18]。为了探索三子加明汤对青光眼损伤的视网膜膜保护作用机制,谭浅等观察到其能使视网膜结构变清楚,仅含少量水泡,且视网膜内NOS阳性神经元增加^[19]。临床上,有学者将补活抗衰老胶囊(女贞子、旱莲草、首乌等)用于30例AD患者,发现其可提高血清SOD,降低血浆MDA含量,并能有效改善患者的临床症状。

2.2.4 单体的应用:人参被誉为“百草之灵,百药之长”,是祖国医药宝库中的一颗明珠。在周围神经损伤的研究中,利用鼠胚脊髓运动神经元原代培养实验模型,发现人参皂苷Rb₁和Rg₁能使神经细胞胞体的折光率增强,神经突起网络

密集,从而增强脊髓运动细胞活力^[20]。另外,采用小鼠皮层神经细胞缺氧模型,有学者发现人参皂苷Rg₁、Re、Rh₁能使缺氧后的神经细胞恢复正常形态,且能减少细胞死亡^[12]。历代均认为肉苁蓉是补肾抗衰老的良药,将其成分campneoside I用于以1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)为诱导剂建立的PD模型中,发现其对神经毒素MPP⁺诱发小脑颗粒细胞细胞凋亡具有明显的保护作用^[21]。

2.3 其他药的应用

2.3.1 单味药的应用:体内神经系统兴奋、抑制过程的平衡失调可引发癫痫。全蝎是著名的中药材,有止痛、疗耳目之疾的功效,采用海藻氨酸(KA)癫痫模型,发现其能降低癫痫大鼠行为敏感性,抑制脑内癫痫敏感性相关脑区海马齿状颗粒细胞c-fos免疫反应阳性细胞数目的增加,且能抑制海马内具有致癫痫作用的脑啡原mRNA表达^[22]。此外,熊胆对小鼠学习记忆有促进作用,同时能降低脂质过氧化产物MDA的含量。临床初步验证刺五加注射液对缺血性脑血管病有一定疗效,采用颈内动脉尼龙线栓法致MCAO模型,观察到其能明显减少脑梗死容积,显著改善大鼠的神经功能缺陷症状^[23]。临床上,有学者将葛根注射液用于脑梗死病人,发现治疗后全血血浆黏度、纤维蛋白原均降低,神经功能缺损评分减少值、日常生活活动(ADL)评分和临床疗效均提高。

2.3.2 复方的应用:草果知母汤是一种抗癫痫的经验方,贺娟等在阻断戊四唑点燃癫痫模型中,发现草果知母汤能明显降低海马及皮层组织NMDAR1 mRNA阳性反应面积^[24]。通腑醒神胶囊(TXG)由番泻叶、虎杖、人工牛粉等组成,在以双肾双夹法和注射胶原酶Ⅶ及肝素造成肾血管性高血压性脑出血模型的研究中,发现TXG能减轻大鼠脑组织病理学、超微结构的损伤,并明显改善脑血管通透性和降低脑组织含水量^[25]。王益光等将牛黄熄风胶囊用于实验性急性脑梗死大鼠,发现其能降低神经病学评分和明显改善脑神经细胞的损害^[26]。付晓春等发现牛黄解毒胶囊可显著抑制穿线法形成的家兔颈总动脉血栓,明显改善MCAO大鼠的神经功能障碍及减少MCAO大鼠的脑梗死范围,降低小鼠卒中指数;同时,其还能显著延长断头小鼠喘气持续时间和两侧颈总动脉结扎小鼠的存活^[27]。临床上,李向荣等将安宫牛黄丸用于治疗48例蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者,发现其能降低大脑中动脉平均血流速度。翁超明将醒脑静注射液用于脑梗死患者,发现其能显著降低神经功能缺损评分及血浆内皮素、TNF- α 和NO的浓度^[28]。

2.3.3 单体的应用:三氧化二砷(As₂O₃)是治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的有效药物,伍刚等通过细胞形态学、流式细胞仪、DNA的测定及DNA凝胶电泳均证实As₂O₃可诱导视网膜母细胞瘤细胞系SJ-N-SH细胞发生凋亡,且均呈剂量和作用时间依赖性。有学者将延胡索乙素用于非开颅可逆性MCAO模型,发现其可显著减轻神经功能障碍及脑组织病理损害,防止脑组织SOD、LDH活力下降及脂质过氧化产物MDA含量的增加,并防止外周血中LDH活力增加。此外,研究发现MgSO₄也具有神经保护作用。

3 结语

天然药物神经保护作用的研究发展很迅速,也取得了一定的成绩,但仍存在一定的缺陷:①没有形成一套完整的筛选具有神经保护作用的天然药物的理论。②实验研究缺乏规范性。③不注重动物实验模型的建立,实验模型的选择应为体内实验模型和离体实验模型相结合。④治疗方法单一,联合应用溶栓疗法、神经保护药物疗法和康复疗法即“鸡尾酒疗法”,从而有效对抗神经损伤。⑤疗效评价单纯依赖常规组织学方法,必须联合应用细胞学及神经功能检测(行为和电生理方法),从而正确地评价药物或其他干预对神经组织的保护作用。中国地大物博,天然药物资源丰富,寻找高效低毒的神经保护药物,必将为人们的生活带来巨大的福音。

References:

[1] Chen X H, Bian L F, Jiang S F, et al. The protective effects of *Radix Salviae Miltiorrhizae* on injured neurons by lactate acid and its mechanism [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2003, 19(2): 214-216.

[2] Huang P, Wu Q H, Rong X L, et al. Mechanism of borneolum combined with *Rhizoma Chianxiang* in counteracting cerebral ischemia with reperfusion injury [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医药大学学报), 2001, 18(4): 332-334.

[3] Yang W Q, Wang S W, Xie Y H, et al. Extract from *hirudo* protects ischemic brain tissues [J]. *J Fourth Mil Med Univ* (第四军医大学学报), 2001, 22(2): 116-118.

[4] Cen D Y, Chen Z W, Song B W. The protective effect of ligustrazine on cerebral infraction in rats [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 1999, 15(5): 464-466.

[5] Wu X F, Wang Q J, Lou F C. Protective effect of ginkgolides on rat focal brain ischemia [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2001, 32(2): 141-145.

[6] Zhao Z J, Quyang J P. Protective effects of *Salvia miltiorrhiza* on experimentally injured spinal cord in rats [J]. *J Xianning Med Coll* (咸宁医学院学报), 2002, 16(4): 238-241.

[7] Chen S Y, Wang Q, Xiong L Z, et al. Effect of sodium ferulate on activation of postsynaptic density-95 after transient cerebral artery occlusion in the rat brain [J]. *J Fourth Mil Med Univ* (第四军医大学学报), 2002, 23(12): 1150-1152.

[8] Zhang J T, Li Y Z, Zhao S P, et al. Study of RSMs neuroprotective effect and the expression of ICE and bcl-2 after ischemia and reperfusion [J]. *Stroke Nerv Dis* (卒中与神经疾病), 2001, 8(1): 26-28.

[9] Fang Q, Bao S K, Xu L Z, et al. The experimental observation of the relationship between thrombin and apoptosis of cerebral cells [J]. *J Apoplexy Nerv Dis* (中风与神经疾病杂志), 2002, 19(6): 341-343.

[10] Lin Y, Zhang G F, Nan P. The observation on the curative efficacy of Xuefuzhuyu Decoction in treatment for focal cerebral contusion [J]. *Integrated Tradit Chin West Med Prat Crit Care Med* (中西医结合实用临床急救), 1999, 6(1): 10-12.

[11] Li L X, Lin C Y, Ru L Q, et al. Influence of Tanshinone on levels of AChE and NOS in the hippocampus after $A\beta_{1-40}$ hippocampal injection of rats with Alzheimer's-like disease [J]. *J Huazhong Univ Sci Tech-Health Sci* (华中科技大学学报·医学版), 2003, 32(1): 19-32.

[12] Yang K, Wu X M. Protective effects of ginsenosides Rg₂, Re, Rh₁ on hypoxic injury of cultured mouse cortical neurons [J]. *Acta Acad Med Nantong* (南通医学院学报), 2002; 22

(2): 134-135.

[13] Li Y W, Cui X J, Chen D F, et al. Effect of tortoises shell on neural stem cell following injured spinal cord [J]. *Chin J Neuroanat* (神经解剖学杂志), 2003, 19(3): 321-324.

[14] Chen D F, Li Y W, Du S H, et al. Effect of tortoises shell on expression of BMP4 in spinal cord following injured spinal cord [J]. *Anat Rec*, 2003, 25(3): 172-174.

[15] Chen D F, Du S H, Li Y W, et al. Effect of tortoise shell on expression of nestin following focal cerebral ischemia reperfusion of nestin following focal cerebral ischemia reperfusion [J]. *Chin J Anat* (解剖学杂志), 2000, 25(4): 315-319.

[16] Chen G C, Hu J C, Zhu C Q, et al. Effects of Yiqi Huoxue Tablet on nerve cell apoptosis and expression of related gene in rats with cerebral ischemia [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医药大学学报), 2003, 20(2): 147-149.

[17] Li M, Du X D, Ye H, et al. The protection of *Polygonum multiflorum* Thunb. to the rat's cerebral cholinergic neurofibers [J]. *J Brain Nerv Dis* (脑与神经疾病杂志), 2002, 10(3): 137-139.

[18] Zhu Z H, Ding Z, He S L, et al. Brain protection of neural synapses of *Astragalus membranaceus* Bge. and *Leonurus artemisia* Injection on ischemic rats [J]. *Chin J Tradit Chin Med West Med Crit Care* (中国中西医结合急救杂志), 2003, 10(2): 102-104.

[19] Tan Q, Wang P B. Protection of Sanzijiaying Decoction to rabbit retina damaged by acute glaucoma [J]. *J Hunan Coll Tradit Chin Med* (湖南中医学院学报), 1999, 19(2): 15-16.

[20] Pan S Y, Yu L, Liu D Y, et al. The experimental study on the effects of panax saponin Rb₁, Rg₁ on the motorneuron *in vitro* [J]. *Chin J Clin Anat* (中国临床解剖学杂志), 1999, 17(4): 359-360.

[21] Pu X P, Li X R, Li H N, et al. Campneoside I of *Cistanche tubulosa* (Schenk) R. Wight protects neurons from apoptosis induced by neurotoxin 1-methyl-4-phenyl pyridinium (MPP⁺) [J]. *J Peking Univ-Med Sci* (北京大学学报·医学版), 2001, 33(3): 217-220.

[22] Li D D, Gong J, Zhang W Q. The opioid mechanism on anti-seizure susceptibility by scorpion [J]. *Chin J Microecol* (中国微生态学杂志), 1999, 11(2): 75-77.

[23] Lu Z H, Xiong L Z, Wang Q, et al. Protective effects of *Acanthopanax senticosus* injection of focal cerebral ischemic injury in rats [J]. *J Fourth Mil Med Univ* (第四军医大学学报), 2002, 23(8): 698-700.

[24] He J, Liang Y, Qian H N, et al. Effects of Caoguoqizhimo Decoction on NMDA receptor and NMDAR1 mRNA in PTZ-kindled rat model [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 2001, 24(1): 34-46.

[25] Liang W X, Chen G C, Huang Y, et al. Effects of Tongfu Xingshen Granule on brain pathomorphological features in rats with hypertensive cerebral hemorrhage [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医药大学学报), 2001, 18(1): 8-12.

[26] Wang Y G, Tang K X, Wang Y L, et al. Experimental study treatment with Niu Huang Xifeng Capsule embolism in rats [J]. *J Weifang Med Coll* (潍坊医学院学报), 1997, 19(2): 89-91.

[27] Fu X C, Wang M W, Peng L. Studies on the effects of the Huanglian Jiedu Capsule on preventing and treating the cerebral ischemia [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2003, 20(1): 41-44.

[28] Weng C M. Study of the protective effects of TCM aromatic resuscitation therapy on the nervous in patients with acute cerebral infarction [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 2001, 24(6): 58-60.