

钩藤生物碱对中枢神经系统的药理作用研究进展

黄 华, 丁伯平*

皖南医学院 药理学教研室, 安徽 芜湖 241002

摘 要: 钩藤是我国一种常用药材, 对心血管系统、中枢神经系统和血液系统等均具有比较广泛的药理活性, 临床上主要用于治疗高血压、焦虑等疾病。现代中药药理研究表明, 钩藤对中枢神经系统的药理作用主要表现为镇静、抗癫痫、抗惊厥和对神经元的保护等, 其中对神经元的保护作用与多种神经递质相关, 具有多种作用机制, 已被国内外越来越多的医药工作者所重视, 综述钩藤生物碱对中枢神经系统的药理作用研究进展。

关键词: 钩藤生物碱; 神经系统; 药理作用; 神经递质

中图分类号: R286.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)05-0806-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.039

Advances in studies on the central nervous system pharmacological effects of *Uncaria alkaloids*

HUANG Hua, DING Bo-ping

Department of Pharmacology, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

Abstract: *Uncariae Ramulus Cum Uncis* is a commonly used medicinal herbs in China, which has a relatively wide range of pharmacological activity on the cardiovascular system, central nervous system, and the blood system. It is mainly used to treat hypertension, anxiety and other diseases clinically. Modern Pharmacology studies have shown that the mainly pharmacological effects of *Uncaria* is sedation, antiepileptic, anticonvulsant, and neuronal protection role on the central nervous system. The protective effect of neurons associated with neurotransmitters that has multifunctional action mechanism, more and more domestic and foreign medical workers have been paid attention to it, this study progress of neural pharmacological effect of rhynchophylline are described below.

Key words: *Uncaria alkaloids*; nervous system; pharmacological activities; neurotransmitters

钩藤为茜草科植物钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. Ex Havil.、大叶钩藤 *U. macrophylla* Wall.、毛钩藤 *U. hirsuta* Havil.、华钩藤 *U. sinensis* (Oliv.) Havil.或无柄果钩藤 *U. sessilifructus* Roxb.的干燥带钩茎枝^[1]。其带钩茎枝中含有多种化学成分, 主要有效成分为吲哚类生物碱, 包括钩藤碱、异钩藤碱等成分。现对其近年来的神经药理作用进行总结, 为钩藤生物碱的进一步研究开发提供参考。

1 镇静

林晓亮等^[2-3]采用小鼠自发活动实验以及戊巴比妥钠诱导实验发现钩藤与毛钩藤提取物均能减少小鼠自发活动, 随着钩藤提取物(6、9、12 g/kg, ig)剂量的增加, 对小鼠自发活动的抑制也随之增

强, 高剂量(12 g/kg)可增加戊巴比妥钠域下诱导小鼠睡眠个数, 并延长作用时间, 表现出显著镇静催眠作用。Sakakibara等^[4]运用大叶钩藤(0.5 g/kg)、华钩藤(2 g/kg)、钩藤(2 g/kg)的水提取物吲哚生物碱分别ig 3组小鼠, 小鼠的自发活动明显受到抑制, 且强度大小为大叶钩藤>华钩藤>钩藤, 这些自发活动的抑制似乎均与吲哚生物碱有关, 可认为其作为多巴胺受体拮抗剂介导中枢多巴胺能系统从而发挥抑制作用。还有研究利用脑微透析法获取钩藤碱用药前后大鼠纹状体、海马的透析液, 并测得其中递质含量的变化, 发现钩藤碱可升高大鼠纹状体及海马皮层细胞外液中 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的量, 并降低海马皮层中去甲肾上腺素

收稿日期: 2013-06-20

基金项目: 安徽省自然科学基金重点项目(KJ2011A265)

作者简介: 黄 华(1989—), 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药理。E-mail: huanghua8954@126.com

*通信作者 丁伯平, 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药临床药理。Tel: (0553)3932464 E-mail: dingbp588@sina.com

的量, 其脑内单胺类递质及其代谢产物的含量变化可能与钩藤碱的镇静作用有关^[5-6]。

2 抗癫痫

癫痫是一种常见的神经系统疾病, 影响全球超过 50 万人。钩藤提取物经脑片旁微量滴注法滴注 20 μL (分 4 滴, 每滴 5 μL), 可减少海马 CA1 区域锥体神经元死亡和神经元放电, 致病大鼠在给予钩藤后海马脑片群峰电位 (PS) 幅度降低 27.64%, 这个数据表明钩藤能降低致病大鼠海马脑片 CA1 区诱发的 PS, 明显抑制中枢神经系统的突触传递过程, 具有显著的抗癫痫作用^[7-8]。Lin 等^[9]对大鼠预先用钩藤 (1.0 g/kg, ip)、钩藤碱 (0.25 mg/kg, ip) 或丙戊酸 (250 mg/kg, ip) 处理 3 d, 然后再 ip 红藻氨酸 (12 mg/kg), 钩藤、钩藤碱和丙戊酸都是通过减少血液中的超氧阴离子, 抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 的磷酸化和激活核因子- κB 作用减少红藻氨酸诱导的癫痫发作, 从而产生抗癫痫作用。

3 抗惊厥

Cheng 等^[10]研究经 HPLC 法分析半夏和钩藤总碱单用或 4 : 1 配伍合用效果, 两者均可明显减少海马兴奋性氨基酸递质谷氨酸 (Glu) 和增加抑制性氨基酸递质 γ -氨基丁酸 (γ -GABA) 的水平, 且 4 : 1 合用的 GABA 水平要显著高于药物单独应用组, 但对天冬氨酸 (Asp) 与甘氨酸 (Gly) 递质无明显影响; 研究同时揭示半夏和钩藤总碱以 4 : 1 配伍的抗惊厥作用呈现协同作用, 而毒性呈现相互拮抗, 其抗惊厥作用机制可能与其降低 Glu 能神经元的兴奋性, 提高 GABA 能神经元的抑制作用有关。还有研究发现钩藤碱在大脑中抗脂质过氧化作用可能与抗惊厥等效应有关^[11]。

4 神经元保护

在中枢神经系统内存在多种氨基酸, 它们不仅具有代谢作用, 同时还作为神经递质对维持正常的脑功能起着重要作用。郑荣等^[12]应用 HPLC 测定缺血性脑血管病患者和正常人血浆中兴奋性和抑制性氨基酸的变化, 发现血浆中兴奋性氨基酸 Glu 和 Asp 在脑缺血急性期显著升高 ($P < 0.01$), 恢复期下降至正常水平, 血浆抑制性氨基酸 γ -GABA、Gly、丙氨酸 (Ala) 在脑缺血急性期也显著升高 ($P < 0.05$)。神经元损伤时, 细胞外液中的兴奋性氨基酸和抑制性氨基酸递质均升高, 其中升高最明显的是兴奋性氨基酸 Glu^[13]。脑内兴奋性氨基酸与相应受体结合后出现兴奋性毒性是神经元损伤的主要原因, 氨基酸

递质的变化与中枢神经系统的功能状态密切相关。

4.1 抑制神经元钠内流与细胞内钙超载

兴奋性毒性作用主要有两个过程, 一是以 Na^+ 与 H_2O 内流, 导致神经元水肿; 二是激活其受体, 导致细胞内钙超载, 造成神经元损伤^[14]。原代培养的大鼠海马神经采用膜片夹法检测到神经元细胞内钠电流在急性缺氧后明显降低, 经钩藤提取物预处理 (营养液在实验前 24 h 替换成 1.0×10^{-6} 剂量的钩藤) 后海马神经元钠电流降低幅度明显减轻 ($P < 0.05$), 海马神经元对急性缺氧的耐受性经其预处理后也明显提高^[15]。Zhou 等^[16]发现钩藤能阻断钙离子通道, 保护神经细胞和神经胶质细胞对 β -淀粉样蛋白诱导的神经毒性。

4.2 受体抑制

4.2.1 抑制毒蕈碱 M_1 和 5-羟色胺 2 (5-HT_2) 受体 Kang 等^[17]研究采用钩藤碱、异钩藤碱溶解在二甲基亚砜 (DMSO) 中, 然后在大鼠海马切片实验中与人工脑脊液稀释溶解, 而在爪蛙卵母细胞实验中, 与正常改良的巴特溶液进行稀释溶解, 这些电生理实验中使用的 DMSO 最终浓度呈 $\leq 0.1\%$, DMSO 在该浓度并没有影响到 PS 振幅, 从大鼠海马切片实验和爪蛙卵母细胞实验中发现钩藤碱、异钩藤碱和 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂 ($\pm$) 2-氨基-5-膦酰基戊酸 (APV)、毒蕈碱 M_1 受体拮抗剂哌仑西平和 5-HT_2 受体拮抗剂酮色林, 均抑制毒蕈碱 M_1 和 5-HT_2 受体介导的 PS 电流降低, 同时减弱了局部缺血引起的具有浓度相关性的神经元损害, 对缺血诱导的神经元损伤具有明显的保护作用。Matsumoto 等^[18]研究表明异钩藤碱剂量相关性抑制 $5\text{-HT}_2\text{A}$ 受体介导的头部肌肉抽搐, 而不是由 $5\text{-HT}_1\text{A}$ 受体介导; 在体外实验中, 异钩藤碱剂量相关性抑制 5-HT_2 受体介导的电流反应, 该反应在爪蛙卵母细胞中表达, 在 $5\text{-HT}_2\text{A}$ 受体中抑制效果较明显, 在 $5\text{-HT}_2\text{C}$ 受体中的抑制效果则不明显。这些结果均显示, 异钩藤碱可能是优先通过竞争性拮抗 $5\text{-HT}_2\text{A}$ 受体, 抑制 $5\text{-HT}_2\text{A}$ 受体在大脑中的功能, 异钩藤碱的羟基吲哚基对 $5\text{-HT}_2\text{A}$ 受体的拮抗活性是必不可少的。

4.2.2 抑制 NMDA 受体 NMDA 受体亚单位 GluN2B 在伏隔核、杏仁核与内侧前额叶皮质中表达^[19]。Kang 等^[20]使用大鼠皮层和小脑总核糖核酸转化的爪蛙卵母细胞, 检测钩藤碱、异钩藤碱 (30 $\mu\text{mol/L}$) 对代谢型 Glu 受体介导的电流反应, 钩藤

碱、异钩藤碱(1~100 $\mu\text{mol/L}$)本身不能诱导膜电流,但这些生物碱可逆地降低了 NMDA 诱导的浓度相关性,钩藤碱、异钩藤碱作为非竞争性的 NMDA 受体拮抗剂可能具有神经保护作用。在 Lee 等^[21]的研究中,体外培养的海马神经元在加入钩藤碱(100 mg/mL)后减少了由 NMDA 诱导的损伤,这种抑制 NMDA 诱导的机制增强了与细胞凋亡有关的基因如 JNK、p53 蛋白、bax 蛋白的表达,钩藤碱对 NMDA 诱导的细胞毒性有一定的保护,并抑制 NMDA 诱导的大鼠海马脑片的细胞凋亡。

4.3 抗苯丙胺类物质成瘾性

4.3.1 抗苯丙胺依赖作用 周吉银等^[22-23]发现苯丙胺依赖作用可引起中枢神经系统功能紊乱,脑内氨基酸类神经递质水平异常,当与钩藤碱低中高(10、20、60 mg/kg, ip, 连续 3 d) 3 种不同剂量合用时,苯丙胺引起的大鼠脑内氨基酸神经递质脑啡肽含量的异常变化显著改善,使其恢复至正常水平从而保护神经元,减弱苯丙胺诱导的条件性位置偏爱(CPP)效应;而钩藤碱对正常大鼠中枢神经递质的变化则没有影响。苯丙胺诱导大鼠 CPP 效应主要表现为内侧前额叶皮层和海马 CA1 区域,低中高剂量钩藤碱均能有效地扭转大鼠 CPP 效应的表达,且随着剂量的增加效果越显著,这些结果均表明,钩藤碱能够显著抑制苯丙胺依赖作用,还有可能通过提高脑中内啡肽的量治疗苯丙胺诱导的 CPP 效应^[24]。更深一步研究亦发现钩藤碱对伏核和杏仁核内的 NMDA 受体 2B 亚单位(NR2B)基因的抑制作用与对苯丙胺诱导大鼠 CPP 效应的抑制作用基本一致,中高剂量钩藤碱抑制效果显著,低剂量效果不明显,伏核和杏仁核 NR2B 的蛋白表达可能与钩藤碱抗苯丙胺依赖作用机制有关^[25-26]。

4.3.2 抗甲基苯丙胺成瘾 Xu 等^[27]采用 MTT 比色法研究了甲基苯丙胺(MA)的神经毒性和钩藤碱的保护作用。结果显示,MA 对原代细胞培养的幼鼠神经元具有剂量相关性神经毒性,合用钩藤碱(100、200 $\mu\text{mol/L}$)均可阻止 MA 诱导的神经元死亡;通过碳离子荧光探针(Fluo-3/AM)跟踪方法,在大脑皮层神经元中确定了钩藤碱、MA 及其组合对细胞内游离钙离子浓度(Ca^{2+})的影响。Fluo-3/AM 探针显示,钩藤碱显著抑制神经细胞内 Ca^{2+} 的升高,表明钩藤碱可以保护神经元细胞,并迅速减轻细胞内钙超载,抑制 MA 的神经毒性。高剂量钩藤碱可使 MA CPP 大鼠伏隔核内以及下丘脑

内的 GluR2/3 亚基蛋白表达变化恢复至正常水平,提示钩藤碱可以拮抗 MA 成瘾^[28]。

4.4 促进纹状体内单胺类递质代谢

有研究利用大鼠大脑中动脉缺血模型,利用微透析方法经反相高效液相色谱电化学法检测正常及脑缺血后纹状体、海马及大脑皮质的细胞外液中单胺类神经递质的变化,脑缺血后大鼠脑皮层额顶叶部细胞外液 5-HIAA、二羟苯乙酸、3-甲氧基-4-羟基苯乙酸、去甲肾上腺素的量增高,钩藤碱(10、15 mg/kg, iv)均能使神经递质的变化恢复至正常水平,其对脑缺血的保护作用可能与其促进纹状体内单胺类递质 NA 及 5-HT 代谢有关^[5,29]。钩藤碱还能调节脑缺血大鼠纹状体内和海马单胺类神经递质及代谢物的量,对于大鼠脑缺血具有一定的保护作用^[30]。

4.5 抑制一氧化氮(NO)合成和一氧化氮合酶(NOS)表达

以颈总动脉不完全结扎小鼠作为模型观察钩藤碱(10、15 mg/kg, iv)对其脑缺血损伤的保护作用,静脉注射钩藤碱后明显改善大鼠缺血再灌注后海马区 CA1 病变,并能提高缺血再灌注后脑组织超氧化物歧化酶、乳酸脱氢酶活性($P<0.01$),从而降低丙二醛、NO 的量($P<0.01$)^[31]。钩藤碱对脑缺血再灌注损伤的保护作用机制可能与抑制 NO 合成,提高 SOD 活性,抑制脂质过氧化有关^[32]。Song 等^[33]研究发现小胶质细胞的过度激活已经涉及于各类神经炎症,钩藤碱显著降低脂多糖激活的小胶质细胞产生的 NO、前列腺素 E、单核细胞趋化蛋白、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素 1β ($P<0.05$),也降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 COX-2 的 mRNA 表达。表明钩藤碱能抑制小胶质细胞的炎症反应,从而辅助用于各种神经退行性疾病与神经炎的治疗。徐淑梅等^[8,34-35]也发现 SD 大鼠 ig 钩藤碱 1.0、0.5 g/kg 3 d(前 3 d 给药 30 min 前右侧海马区注入红藻氨酸),或者在注射 *N*-硝基-*L*-精氨酸甲酯(*L*-NAME, 10 mg/kg) 30 min 前在大鼠右侧海马区域注入红藻氨酸(KA, 2 $\mu\text{g}/2\mu\text{L}$),结果表明钩藤碱和 *L*-NAME 均能减少海马区域的神经型一氧化氮合酶(nNOS)与 iNOS 免疫活性细胞和细胞凋亡的计数,钩藤碱可以减少小胶质细胞活化和细胞凋亡,推测钩藤碱能保护癫痫大鼠海马 CA1 区和 CA3 区神经元存活,对神经元损伤有显著的保护作用。

5 其他

β -淀粉样肽(A β)沉积被认为是阿尔茨海默症

(AD)的发病机制中的一个关键原因。对于在体外培养的大鼠嗜铬细胞瘤(PC12)细胞中A β 25-35诱导的神经毒性,用MTT比色法定量测定细胞活性,PC12细胞首先在稳定的37℃无血清培养基中培养48 h,随后加入不同浓度的异钩藤碱(1、10、50 μ mol/L)培养2 h,然后再加入20 μ mol/L A β 25-35共同培养24 h。可观察到经异钩藤碱预处理后PC12细胞活性显著升高,其细胞的存活率与A β 25-35组相比显著增加(对照值的77%、84%、94%),同时降低细胞内活性氧和丙二醛的水平,不断提高谷胱甘肽以及PC12细胞线粒体膜的电位水平。此外,异钩藤碱显著抑制DNA片段化和半胱氨酸蛋白酶-3的活性,表明异钩藤碱通过抑制氧化应激和细胞凋亡的线粒体途径发挥对A β 25-35诱导的神经毒性的保护作用^[36]。钩藤对A β 25-35诱导的神经毒性的调制作用有可能成为AD的一种新治疗方法,以改善AD的发病和进展。

6 结语

钩藤早已在中国传统医药中发现并应用,其主要成分为羟基吲哚生物碱,经过广泛深入的研究,其对中枢神经系统的作用及机制的研究也逐步加深,尤其是神经递质的变化与中枢神经功能状态联系的研究更是有了进一步的阐述,研究前景相当广阔。可以从钩藤单一成分着重研究,也可从钩藤神经作用机制进一步研究,以现代医学的理念将钩藤碱的作用阐述清晰,在开发新药的同时,进一步推进中药现代化发展。

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2010: 240.
- [2] 林晓亮, 罗超华, 莫志贤. 毛钩藤叶对中枢抑制作用的初步研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2132-2133.
- [3] 莫志贤, 严愉妙, 周晓君, 等. 钩藤总碱含量测定及其药理作用的初步研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1037-1039.
- [4] Sakakibara I, Terabayashi S, Kubo M, *et al.* Effect on locomotion of indole alkaloids from the hooks of uncaria plants[J]. *Phytomedicine*, 1999, 6(3): 163-168.
- [5] 陆远富, 吴 芹, 文国容, 等. 钩藤碱对大鼠脑内去甲肾上腺素、5-羟吲哚乙酸的影响[J]. 贵州医药, 2003, 27(9): 771-773.
- [6] 唐 庆, 马晓芳, 赵桂香, 等. 天麻钩藤降压胶囊降压及镇静作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17): 241-243.
- [7] Hsieh C L, Ho T Y, Su S Y, *et al.* Uncaria rhynchophylla and Rhynchophylline inhibit c-Jun N-terminal kinase phosphorylation and nuclear factor-kappaB activity in kainic acid-treated rats[J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(2): 351-360.
- [8] 徐淑梅, 何津岩, 林来祥, 等. 钩藤对致痫大鼠海马脑片诱发场电位的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2011, 17(3): 259-261.
- [9] Lin Y W, Hsieh C L. Oral *Uncaria rhynchophylla* (UR) reduces kainic acid-induced epileptic seizures and neuronal death accompanied by attenuating glial cell proliferation and S100B proteins in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 313-320.
- [10] Cheng Y X, Wang M Z, Chen J J, *et al.* Synergistic effect of pinellia total alkaloids and uncaria total alkaloids on anticonvulsant action in mice and rats[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2007, 16(2): 139-145.
- [11] Hsieh C L, Chen M F, Li T C, *et al.* Anticonvulsant effect of *Uncaria rhynchophylla* (Miq) Jack. in rats with kainic acid-induced epileptic seizure[J]. *Am J Chin Med*, 1999, 27(2): 257-264.
- [12] 郑 荣, 曾德繁, 唐亚梅. 递质性氨基酸在缺血性脑血管病患者血浆中的变化及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(11): 1591-1593, 1597.
- [13] Egashira N, Hayakawa K, Osajima M, *et al.* Involvement of GABA(A) receptors in the neuroprotective effect of theanine on focal cerebral ischemia in mice[J]. *J Pharmacol Sci*, 2007, 105(2): 211-214.
- [14] 王松鹤, 李 俐. 兴奋性神经毒性及作用机制研究进展[J]. 现代实用医学, 2009, 21(8): 910-911.
- [15] 刘 卫, 张兆芹, 赵晓民, 等. 钩藤总碱预处理对海马神经元急性缺氧的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(9): 763-765.
- [16] Zhou JY, Zhou S W. Isorhynchophylline: a plant alkaloid with therapeutic potential for cardiovascular and central nervous system diseases[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(4): 617-626.
- [17] Kang T H, Murakami Y, Takayama H, *et al.* Protective effect of rhynchophylline and isorhynchophylline on *in vitro* ischemia-induced neuronal damage in the hippocampus: putative neurotransmitter receptors involved in their action[J]. *Life Sci*, 2004, 76(3): 331-343.
- [18] Matsumoto K, Morishige R, Murakami Y, *et al.* Suppressive effects of isorhynchophylline on 5-HT_{2A} receptor function in the brain: behavioural and electrophysiological studies[J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 517(3): 191-199.
- [19] Zhou J Y, Chen J, Zhou S W, *et al.* Individual and

- combined effects of rhynchophylline and ketamine on proliferation, NMDAR1 and GluA2/3 protein expression in PC12 cells [J]. *Fitoterapia*, 2013, 85(1): 125-129.
- [20] Kang T H, Murakami Y, Matsumoto K, *et al.* Rhynchophylline and isorhynchophylline inhibit NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 455(1): 27-34.
- [21] Lee J, Son D, Lee P, *et al.* Alkaloid fraction of *Uncaria rhynchophylla* protects against *N*-methyl-*D*-aspartate-induced apoptosis in rat hippocampal slices [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 348(1): 51-55.
- [22] 周吉银, 莫志贤. 钩藤碱对苯丙胺诱导的大鼠条件性位置偏爱的影响及机制探讨 [J]. 山东医药, 2006, 46(30): 1-3.
- [23] Zhou J Y, Mo Z X, Zhou S W. Rhynchophylline down-regulates NR2B expression in cortex and hippocampal CA1 area of amphetamine-induced conditioned place preference rat [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(4): 557-565.
- [24] 周吉银, 莫志贤. 钩藤碱对苯丙胺依赖大鼠脑内氨基酸类神经递质含量的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2007, 16(2): 95-98.
- [25] 周吉银, 莫志贤. 钩藤碱对苯丙胺依赖大鼠神经核团中 NR2B mRNA 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23(9): 1141-1145.
- [26] 周吉银, 莫志贤. 钩藤碱对苯丙胺依赖大鼠伏核和杏仁核中 NR2B 蛋白表达的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2007, 16(1): 12-19.
- [27] Xu D D, Hoeven R, Rong R, *et al.* Rhynchophylline protects cultured rat neurons against methamphetamine cytotoxicity [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012(1): 1-7.
- [28] 林晓亮, 汤 伟, 陈文倩, 等. 钩藤碱对甲基苯丙胺条件性位置偏爱大鼠 AMPA 受体蛋白改变的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(2): 104-107.
- [29] 陆远富, 吴 芹, 黄燮南, 等. 钩藤碱对脑缺血大鼠中枢单胺类递质的影响 [J]. 中国药理通讯, 2003, 12(1): 45.
- [30] Lu Y F, Xie X L, Wu Q, *et al.* Effects of rhynchophylline on monoamine transmitter contents of striatum and hippocampus in cerebral ischemic rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2004, 18(4): 253-258.
- [31] 吴二兵, 孙安盛, 吴 芹, 等. 钩藤碱对脑缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 39(11): 833-835.
- [32] 开 丽, 王中锋, 薛春生. 钩藤碱对缺血-再灌注大鼠脑 NOS 变化的作用 [J]. 中国现代应用药学杂志, 1999, 16(3): 10-12.
- [33] Song Y, Qu R, Zhu S, *et al.* Rhynchophylline attenuates LPS-induced pro-inflammatory responses through down-regulation of MAPK/NF- κ B signaling pathways in primary microglia [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(10): 1528-1533.
- [34] Liu CH, YW Lin, NY Tang, *et al.* Neuroprotective effect of *Uncaria rhynchophylla* in kainic acid-induced epileptic seizures by modulating hippocampal mossy fiber sprouting, neuron survival, astrocyte proliferation, and S100B expression [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012(1): 1-11.
- [35] Tang N Y, Liu C H, Su S Y, *et al.* *Uncaria rhynchophylla* (miq) Jack plays a role in neuronal protection in kainic acid-treated rats [J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38(2): 251-263.
- [36] Xian Y F, Lin Z X, Mao Q Q, *et al.* Protective effect of isorhynchophylline against β -amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(3): 353-360.