注射用丹参多酚酸对神经系统疾病药理作用的研究进展

顾　文[1]，王　荔[2*]
1. 山西医科大学，山西 太原　030000
2. 山西医科大学第二医院 神经内科，山西 太原　030000

摘　要： 注射用丹参多酚酸（SAFI）作为脑梗死的辅助治疗药，能有效改善神经功能缺损症状，有效性和安全性已经得到认可。近年研究发现SAFI在神经系统疾病中具有抗炎、抑制氧化应激、抑制神经细胞凋亡、拮抗缺血再灌注损伤、稳定斑块、改善认知功能等作用。就近年来国内外对SAFI在中枢神经系统疾病中的药理作用的研究进展进行综述，为进一步深度研发和临床合理应用提供依据。

关键词： 注射用丹参多酚酸；神经系统；脑卒中；炎性反应；氧化应激；细胞凋亡
中图分类号： R286.1，R286.2　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1674-6376（2020）06-1183-06
DOI： 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.037

Research progress on pharmacological effects of Salvianolic Acid for Injection in neurological diseases

GU Wen[1], WANG Li[2]
1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China
2. Department of Neurology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Abstract: As an adjuvant therapy for cerebral infarction, Salvianolic Acid for Injection (SAFI) can effectively improve the symptoms of neurological deficit, and its efficacy and safety have been recognized. In recent years, studies have found that SAFI has the functions of anti-inflammatory, inhibiting oxidative stress, regulating apoptosis, antagonizing ischemia-reperfusion injury, stabilizing plaques, and improving cognitive in neurological diseases. In this paper, the research progress of the pharmacological effects of SAFI in central nervous system diseases at home and abroad are reviewed in recent years, providing a basis for further research and development and rational clinical application.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; nervous system; stroke; inflammatory response; oxidative stress; apoptosis

注射用丹参多酚酸（SAFI）是从丹参中提取的水溶性成分生产的冻干粉针剂，2011年获得国家食品药品监督管理局批准，具有活化化瘀、改善微循环、保护脑神经等功效，主要用于轻中度脑梗死恢复期的治疗，临床疗效显著[1]。SAFI的主要化学成分为丹酚酸B、丹酚酸D、丹酚酸Y、迷迭香酸、紫草酸等水溶性酚酸类成分，其中丹酚酸B是复合成分中含量最高、活性最强的，能够透过血脑屏障进入脑组织，可直接作用中枢神经系统。

研究发现在心、脑、肝、肾等系统疾病中，SAFI具有体内外抗炎、抗氧化应激损伤、抗凋亡、抗血栓、改善血管内皮细胞等功效[2]，然而对SAFI的神经保护作用及其具体机制的研究报道不多。深入研究发现SAFI在出血性卒中、创伤性脑损伤、阿尔茨海默病和帕金森病等神经性疾病中也逐渐突显出药用价值[3-6]，初步研究显示与其抗炎、抑制氧化应激、抑制神经细胞凋亡、拮抗缺血再灌注损伤、稳定粥样硬化斑块、改善认知功能等药理作用有关。本文就近年来国内外对SAFI在中枢神经系统疾病药理作用的研究进展进行综述，以期进一步深度研发、并为寻找治疗中枢神经系统疾病新药及临床合理用药提供文献依据。

收稿日期：2019-12-31
基金项目：山西省自然科学基金（201801D121219）
第一作者：顾　文，男，硕士研究生，研究方向为脑血管疾病与心身疾病。Tel：15525062180　E-mail：1218691481@qq.com
*通信作者：王　荔，女，博士，研究方向为脑血管疾病与心身疾病。Tel：13934629396　E-mail：wangll1997@163.com

1 抗炎

1.1 缺血性脑卒中

脑缺血损伤后，血液中的炎性细胞渗出后迅速迁移至缺血梗死区域，释放大量炎性因子，如肿瘤坏死因子（TNF-α）、白介素（IL）-1β、IL-6等，这些炎性因子可使内皮细胞上的整合素蛋白、*P*-选择素、E-选择素等物质表达增加，进而损伤脑血管内皮细胞，导致神经细胞坏死、凋亡，加重脑缺血性损伤[7]。然而有研究却显示IL-6在脑卒中发病过程中的作用具有双面性，既可保护脑组织也可损伤脑组织，其损伤机制主要是通过在梗死灶中的过度表达实现的[8]。Guo等[9-11]实验证实SAFI可以直接抑制卒中后炎性因子IL-1β、IL-6、TNF-α的表达。进一步体外研究发现，在糖氧剥夺和复氧的皮层神经元培养系统中（体外模拟缺血再灌注损伤），与对照组相比，SAFI呈剂量相关地抑制Toll样受体4（TLR4）的表达水平和下游蛋白，包括髓样分化分子MyD88（TLR4的配体）、TNF受体相关因子6（TRAF6）和核因子-κB（NF-κB），同时促炎因子水平显著下降[12-13]，其中800 ng/mL的SAFI作用效果最显著，由此可推测SAFI在脑卒中可能是通过抑制TLR4/MyD88-NF-κB通路来减轻神经炎性损伤反应的。

Meta-分析发现脑卒中与神经炎症失调有关[14]。在缺血性卒中早期，小胶质细胞和星形胶质细胞即被活化，大量募集血液中的黏附因子、趋化因子、细胞因子，诱发炎症级联反应[15]。小胶质细胞是炎性介质作用的靶点，参与炎症反应的调节过程。Wang等[16]利用神经元和小胶质细胞共培养系统发现SAFI的细胞保护作用并不是由于其保护神经元免受炎性介质损伤，而是因为能抑制小胶质细胞释放的炎性因子。星形胶质细胞是血脑屏障的重要组成部分，正常情况下具有神经再生及修复作用，脑缺血后星形胶质细胞活力下降，细胞间兴奋性谷氨酸浓度增加，加重了缺血性损伤。王富江等[17]通过观察缺血的大鼠脑组织不同部位星形胶质细胞特异性蛋白GFAP的表达，发现SAFI静脉注射21 mg/kg 3 d能够明显抑制缺血半暗带GFAP的表达，改善星形胶质细胞的活力，从而降低血脑屏障的通透性。因此，在脑缺再灌注损伤过程中，调节小胶质细胞与星形胶质细的活化在神经炎症中有重要意义。

1.2 神经免疫性疾病

多发性硬化及自身免疫性脑脊髓炎是由Th1和Th17细胞介导中枢神经系统的自身免疫性疾病[18]，免疫调节是治疗的关键。Dong等[19]研究结果显示在抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白（MOG）抗体诱导的自身免疫性脑脊髓炎后14 d内每日ip SAFI 30 mg/kg可有效降低该病的严重性，$CD4^+$T炎性细胞明显减少，与对照组相比，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。SAFI处理抑制了炎症细胞向中枢神经系统的浸润，使星形胶质细胞增生受限，外周Th1反应受阻。但SAFI如何作用于自身免疫性脑脊髓炎中的Th1细胞以及为什么SAFI处理组炎性浸润减少，仍有待于进一步探讨。鉴于SAFI的低成本及免疫调节作用，有望为中枢神经系统免疫相关疾病的一种药物治疗选择。

2 抑制氧化应激

2.1 缺血性脑卒中

脑缺血再灌注损伤是一种复杂的病理生理过程，氧化应激被认为是两大主要影响因素之一，过度活性氧（ROS）的积累，可调节一系列的细胞内信号通路[20-21]，如活化的丝裂原蛋白激酶（MAPKs）通路或磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B（PI3K/Akt）通路，诱导细胞死亡。Fan等[22]通过对缺血再灌注大鼠的研究，ELISA测定对照组ROS表达量为（67 825±1 102）IU/mL，60 mg/kg SAFI处理后ROS含量降至（62 088±1 716）IU/mL，两组比较有统计学差异（$P<0.05$），证实SAFI可下调缺血再灌注损伤后引起的ROS高水平表达，减轻应激损伤。Jiang等[23]详细观察脑卒中后的氧化应激标志物，发现双侧颈动脉闭塞组大鼠的丙二醛（MDA）水平高于对照组，超氧化物歧化酶（SOD）活性低于对照组，而22.5 mg/kg SAFI处理后可逆转这一趋势。这些在体动物实验表明SAFI在体内具有较强的抗氧化作用。体外培养氧化低密度脂蛋白（ox-LDL）诱导的脐静脉学内皮细胞也发现SAFI能够清除自由基，保护氧化应激引起的内皮细胞损伤[24]。上述研究结果表明SAFI的体内外抗氧化作用在很大程度上缓解缺血性脑卒中。

2.2 蛛网膜下腔出血

核因子-红系相关因子2（Nrf2）是一种重要的转录因子，能够控制内在的抗氧化系统，可以减少各种氧化应激相关疾病的进展。沉默信息调节因子1（SIRT1）是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）的组蛋白去乙酰化酶，可调节多种生化过程，包括氧化应激、细胞凋亡、新陈代谢和衰老。大量研究发现SIRT1通过增强Nrf2的表达及转录活性可发挥强大的抗氧化作用[25-28]。蛛网膜下腔出血

后，各种活性氧及自由基大量释放，此时Nrf2进入细胞核内与抗氧化反应元件（ARE）结合，可促进抗氧化及解毒基因相关基因转录，SAFI则可通过Nrf2/ARE抗氧化系统减轻SAH后引起的脑损伤。进一步研究发现，SAFI的作用在很大程度上依赖于Nrf2信号的上调途径，部分通过增强SIRT1激活[29]，提示SAFI可能是治疗SAH和其他氧化性相关疾病的一种有前途的治疗选择。

3 抑制神经细胞凋亡

细胞凋亡是由基因调控的细胞程序性死亡，细胞凋亡的调控主要有2大途径：线粒体途径和死亡受体途径。SAFI抑制神经细胞凋亡主要是调控线粒体凋亡途径来实现的。

3.1 缺血性脑卒中

脑卒中后缺血、缺氧导致脑内自由基、兴奋性氨基酸异常增多，可诱导细胞凋亡。SIRT1被认为通过去乙酰化在脑缺血中起到神经保护作用，并能抑制凋亡相关通路[30]。Lü等[3]通过构建大脑中动脉栓塞（MCAO）模型，比较MCAO组及MCAO+SAFI组凋亡蛋白表达情况，结果发现25 mg/kg SAFI明显上调了SIRT1基因的表达，同时增加了Bcl-2并减少了Bax蛋白水平的表达，而使用SIRT1抑制剂后，上述基因和蛋白水平逆转，SAFI的脑保护作用也减弱，表明SAFI可通过SIRT1通路调控凋亡相关蛋白水平表达，进而发挥神经保护作用。

3.2 癫痫

神经元凋亡是癫痫发作后一种受调控的内在细胞机制和常见的病理现象，目前临床常用的一线抗癫痫药（丙戊酸钠、左乙拉西坦和托吡酯等）均被认为可通过调节Bcl-2家族中促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的平衡来发挥抗癫痫作用[31-33]。Yu等[34]研究发现在戊四唑（PTZ）诱导的癫痫大鼠模型中，连续29 d腹腔注射20 mg/kg SAFI可改善癫痫发作的严重程度，降低神经元凋亡率，上调Bcl-2蛋白的表达，下调含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3（cleaved caspase-3）和Bax的表达，与对照组PTZ组相比，这些指标的差异具有统计学意义（$P<0.05$）。与此同时，他们还发现癫痫诱导的神经元凋亡伴随着AKT/CREB/BDNF信号的下调，然而经过SAFI处理后，皮质和海马中AKT/CREB/BDNF信号再次被激活，这表明SAFI的抗癫痫作用可能是其通过AKT/CREB/BDNF通路改善神经元凋亡的。

4 抗缺血再灌注损伤

SAFI作为轻中度脑梗死的常规用药，具有明确的抗脑缺血再灌注损伤作用，其作用机制主要有以下3个方面。（1）改善血流动力学、减轻氧化物质损伤：SAFI可扩张脑血管，促进血液循环，改善缺血区域的血氧供应；当缺血组织恢复血流灌注后，又会诱发氧化自由基、毒性氨基酸等释放，SAFI此时可抑制脂质过氧化反应，增强清除氧自由基的能力，维持氧化还原系统平衡，从而介导神经保护作用[35]。（2）改善能量障碍及脑水肿：蒋玉凤等[36]研究发现SAFI能直接作用于线粒体、离子泵等多个能量环节，提高ATP酶活性，保证细胞的代谢平衡，从而可减轻早期的细胞毒性水肿。（3）保护血脑屏障：基质金属蛋白酶（MMPs）主要参与细胞外基质的降解和微环境的稳定。目前研究认为MMP-9与血脑屏障通透性关系最为密切，当急性脑卒中发生时，脑组织中MMP-9的水平迅速达到高峰，并且在1周内仍维持高水平表达，主要降解血脑屏障基底膜以及内皮细胞之间的紧密连接，造成血液中的成分大量外渗，如中枢神经系统特异性蛋白S100β、免疫球蛋白IgG、血管内皮生长因子（VEGF），然而给予SAFI处理后脑组织中MMP-9表达明显下降，提示SAFI脑缺血再灌注损伤的保护作用可能与保护血脑屏障有关[37]。

5 稳定粥样硬化斑块

缺血性脑血管病是一种炎症性疾病，炎症反应可导致粥样硬化斑块的不稳定，从而诱发急性缺血性脑卒中。SAFI的稳定斑块作用主要是通过调节炎性物质及相关蛋白酶的表达来实现的，目前发现有以下3种途径。（1）半乳糖凝集-3（GLA-3）及血清超敏C-反应蛋白（hs-CRP）均与斑块的不稳定息息相关[38-39]，对心脑血管疾病具有重要预测价值。Wang等[40]将大动脉粥样硬化患者随机分成对照组（血栓通注射液静脉输液，300 mg/次、1次/d）和试验组（SAFI静脉输液1 300 mg/次、1次/d），均给药14 d，结果发现试验组患者血清GLA-3、hs-CRP水平较对照组降低，表明SAFI在一定程度上可以抑制这两种炎性因子表达。（2）脂蛋白相关磷脂酶A29（Lp-PLA2）是血管特异性的炎症标记物，与颈动脉粥样硬化斑块的稳定性及脑梗死神经功能缺损程度密切相关，SAFI通过清除氧自由基、阻止细胞内Ca^{2+}超载等各种复杂机制降低Lp-PLA2水平起到神经保护作用[41]。（3）不稳定斑块中往往存在MMP-9、MMP-2等MMPs家族的高表达，其中MMP-9表达量是较稳定斑块的3～5倍，具有强烈促炎作用[42]。SAFI能够下调MMP-9表达水平，减

少细胞外基质胶原成分的破坏，从而稳定致病斑块。

6 改善认知功能

6.1 血管性痴呆

血管性痴呆是全球第二常见的痴呆症，目前还没有效的治疗方法。类胰岛素生长因子-1（IGF-1）是一种小的单链多肽（相对分子质量7.5×10^3），对神经保护、正常生长发育至关重要。IGF-1与其受体结合可能激活细胞内两种主要信号通路之一，即PI3K/Akt和MAPK通路[43]。有研究发现IGF-1及AKT在维持认知功能中起着重要作用[44]。IGF-1能减少糖原合成酶激酶3（GSK-3）和脑内的淀粉样蛋白β（Aβ）水平[45]，IGF-1水平的减少往往和Aβ蛋白的沉积及认知功能损害有关[46]。Ma等[47]研究显示在双侧颈总动脉闭塞诱导的血管性痴呆模型大鼠中，连续6周每日*po* 20 mg/kg SAFI，其空间学习和记忆能力得到改善，与单纯血管性痴呆组相比，差异有统计学意义（$P<0.05$），表明SAFI提高了其认知能力。同时发现海马中IGF-1及磷酸化AKT水平表达增加，海马CA1区神经元的凋亡减少，这提示SAFI对认知的改善作用可能与IGF-1/Akt通路有关，但具体分子机制仍有待进一步探索。

6.2 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是一种与年龄相关的神经退行性病变，其特征是进行性认知和记忆障碍、神经原纤维缠结和神经元细胞死亡[48]。虽然其病因尚不清楚，但广泛认为积累的Aβ是主要致病因素，减少Aβ蛋白表达能延缓阿尔茨海默病认知功能障碍的进展。大量研究表明SAFI可通过以下2个机制改善阿尔茨海默病的认知功能障碍。（1）影响Aβ蛋白的形成：在人神经母细胞瘤（SH-SY5Y）细胞中，SAFI可以直接抑制$A\beta_{1\text{-}40}$聚集，使预形成的Aβ神经元纤维不稳定，并防止Aβ诱导的神经细胞毒性[49]。（2）抑制氧化应激与凋亡：Aβ蛋白直接导致活性氧的产生，ROS能够引起DNA损伤、脂质过氧化和细胞凋亡。在Aβ蛋白诱导的大鼠皮层神经元中，SAFI不仅可以抑制脂质过氧化，拮抗ROS生成，还可以降低线粒体膜电位，并从线粒体中释放细胞色素C（Cyt-c）[50]。此外，在其他细胞实验中，还发现SAFI可以抑制线粒体依赖的细胞凋亡途径来改善认知功能[51-52]。

7 其他药理作用

SAFI可以改善血液流变学，降低血液黏度[53-54]；可以抑制血小板活化和聚集，调节纤溶系统的平衡[55-56]；此外，SAFI还可以抑制脂质过氧化反应，保护血管内皮，促进血管生成[53]。

8 结语

SAFI的抗炎、抗氧化应激、调节凋亡、抗缺血再灌注损伤、改善认知功能的药用价值尤为突出，但它们并不是孤立存在的，SAFI的抗炎作用可能贯穿于整个作用体系中，SAFI在一种疾病中可能通过复杂的机制发挥多种药理学作用。由于氧化应激与组织损伤引起的炎症反应高度相关，因此抗氧化剂SAFI可能在其抗炎作用发挥重要作用，SAFI的抗炎作用主要是通过抑制炎性因子、调节小胶质细胞及星形胶质活化实现的；氧化应激损伤可导致神经细胞凋亡增多，SAFI对氧化系统的拮抗作用在一定程度上可减少细胞凋亡数目，但SAFI对细胞凋亡的调节作用主要是通过抑制线粒体凋亡途径实现的；脑的缺血再灌注涉及炎性反应、氧化应激、细胞凋亡等多种病理过程，SAFI能够调节血流动力学，改善能量代谢障碍，避免这些病理过程的加重；同样，SAFI对炎性粥样硬化斑块也有稳定作用；此外，SAFI还可以降低脑内毒性蛋白的表达来减轻认知功能损伤。总的来说，SAFI的神经保护作用可能是由于其改善了神经细胞的循环代谢，减少有害物质产生和表达，从而改善了神经细胞生存的微环境，保护了神经功能。

SAFI作为中药注射剂，是传统中药现代化发展的产物。多中心随机、双盲、平行对照、有区域代表性的安全性集中评价研究结果显示SAFI不良反应发生率低，且均为轻度或偶见不良反应，一般无需特殊处理，其有效性在长期临床应用中也已得到广泛验证[57]。但是，SAFI的药理作用的研究仍尚未全面展开，目前研究主要集中在脑血管疾病中，其他神经退行疾病、神经免疫性疾病以及癫痫等疾病的研究相对较少，且大多停留在基础研究，临床应用较少。

鉴于SAFI突出的抗炎、抗氧化作用，可以以此为突破口，继续深入研究、开发与利用。随着SAFI临床应用日益增加、基础研究的不断深入以及大量循证医学证据的支持，其多靶点、多元化的保护作用机制将被更多揭示，SAFI也将为广大患者带来更多的治疗前景。

参考文献

[1] 周 凤, 邓幼清, 陈小红, 等. 注射用丹参多酚酸治疗脑梗死恢复期(瘀血阻络型)临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13(8): 8-9, 13.

[2] Feng Y, You Z, Yan S, et al. Antidepressant-like effects of Salvianolic acid B in the mouse forced swim and tail suspension tests [J]. Life Sci, 2012, 90(25/26): 1010-1014.

[3] Lü H, Wang L, Shen J, et al. Salvianolic acid B attenuates apoptosis and inflammation via SIRT1 activation in experimental stroke rats [J]. Brain Res Bull, 2015, 115: 30-36.

[4] Zhang X S, Zhang X, Wu Q, et al. Astaxanthin alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Akt/Bad signaling [J]. Mar Drug, 2014, 12(8): 4291-4310.

[5] Chen T, Liu W, Chao X, et al. Salvianolic acid B attenuates brain damage and inflammation after traumatic brain injury in mice [J]. Brain Res Bull, 2011, 84(2): 163-168.

[6] Lee Y W, Kim D H, Jeon S J, et al. Neuroprotective effects of salvianolic acid B on an Aβ25-35 peptide-induced mouse model of Alzheimer's disease [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 704(1/3): 70-77.

[7] Jafarinaveh H R, Allahtavakoli M, Rezazadeh H, et al. Proinflammatory cytokines in the emboliem odel of cerebral ischemia in rat [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2014, 13(2): 125-130.

[8] 牛换萍. 急性脑梗死患者血清IL-1β与IL-6水平测定的临床意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(19): 65-66.

[9] Guo J, Wang S B, Yuan T Y, et al. Coptisine protects rat heart against myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing myocardial apoptosis and inflammation [J]. Atherosclerosis, 2013, 231(2): 384-391.

[10] Wu B, Meng K, Ji Q, et al. Interleukin-37 ameliorates myocardial ischaemia/reperfusion injury in mice [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 176(3): 438-451.

[11] Meng C, Zhuo X Q, Xu G H, et al. Protection of salvianolate against atherosclerosis via regulating the inflammation in rats [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2014, 34(5): 646-651.

[12] Ling C, Liang J, Zhang C, et al. Synergistic effects of salvianolic acid B and puerarin on cerebral ischemia reperfusion injury [J]. Molecules, 2018, Doi: 10.3390/molecules23030564.

[13] Wang Y, Chen G, Yu X, et al. Salvianolic acid B ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting TLR4/MyD88 signaling pathway [J]. Inflammation, 2016, 39(4): 1503-1513.

[14] McCann S K, Cramond F, Macleod M R, et al. Systematic review and Meta-Analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke: an update [J]. Transl Stroke Res, 2016, 7(5): 395-406.

[15] Tuttolomondo A, Pecoraro R, Casuccio A, et al. Erratum: Peripheral frequency of $CD4^{+}CD28^{-}$ cells in acute ischemic stroke: Relationship with stroke subtype and severity markers [J]. Medicine, 2015, 94(20): e813.

[16] Wang S X, Hu L M, Gao X M, et al. Anti-inflammatory activity of salvianolic acid B in microglia contributes to its neuroprotective effect [J]. Neurochem Res, 2010, 35 (7): 1029-1037.

[17] 段瑞芬, 王秉卿, 赵浪芳, 等. 注射用丹参多酚酸对视神经脊髓炎谱系疾病急性期疗效观察及胶质纤维酸性蛋白水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 234-239.

[18] Baxter A G. The origin and application of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(11): 904-912.

[19] Dong Z H, Ma D H, Gong Y, et al. Salvianolic acid B ameliorates CNS autoimmunity by suppressing Th1 responses [J]. Neurosci Lett, 2016, 619: 92-99.

[20] Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function [J]. Physio Rev, 2002, 82(1): 47-95.

[21] Jerome S N, Dore M, Paulson J C, et al. P-selectin and ICAM-1-dependent adherence reactions: role in the genesis of postischemic no-reflow [J]. Am J Physio, 1994, 266(2): 1316-1321.

[22] Fan Y, Luo Q, Wei J, et al. Mechanism of salvianolic acid B neuroprotection against ischemia/reperfusion induced cerebral injury [J]. Brain Res, 2018, 1679: 125-133.

[23] Jiang Y F, Liu Z Q, Cui W, et al. Antioxidant effect of salvianolic acid B on hippocampal CA1 neurons in mice with cerebral ischemia and reperfusion injury [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(7): 516-522.

[24] Chen H M, Luo H, Zeng W B, et al. Salvianolic acid B attenuates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell apoptosis through inhibition of oxidative stress, p53, and caspase-3 pathways [J]. Chin J Integr Med, 2017, Doi: 10.1007/s11655-016-2645-4.

[25] Zhang X S, Wu Q, Wu L Y, et al. Sirtuin 1 activation protects against early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rats [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(10): e2416.

[26] Do M T, Kim H G, Choi J H, et al. Metformin induces microRNA-34a to downregulate the Sirt1/Pgc-1α/Nrf2 pathway, leading to increased susceptibility of wild-type p53 cancer cells to oxidative stress and therapeutic agents [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 74: 21-34.

[27] Feng J, Li S, Chen H. Tanshinone IIA inhibits myocardial remodeling induced by pressure overload via suppressing oxidative stress and inflammation: Possible role of silent information regulator 1 [J]. Eur J. Pharmacol, 2016, 791: 632-639.

[28] Zhang Y, Tao X, Yin L, et al. Protective effects of dioscin against cisplatin-induced nephrotoxicity via the microRNA-34a/sirtuin 1 signalling pathway [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(15): 2512-2527.

[29] 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.
[30] Hernandez-Jimenez M, Hurtado O, Cuartero M I, et al. Silent Information Regulator 1 Protects the Brain Against Cerebral Ischemic Damage [J]. Stroke, 2013, 44(8): 2333-2337.
[31] Li Q, Li Q Q, Jia J N, et al. Sodium valproate ameliorates neuronal apoptosis in a kainic acid model of epilepsy via enhancing PKC-dependent GABAAR γ2 serine 327 phosphorylation [J]. Neurochem Res, 2018, 43(12): 2343-2352.
[32] Kikuyama H, Hanaoka T, Kanazawa T, et al. The Mechanism of anti-epileptogenesis by levetiracetam treatment is similar to the spontaneous recovery of idiopathic generalized epilepsy during adolescence [J]. Psychiatry Investig, 2017, 14(6): 844-850.
[33] Chen X, Bao G, Hua Y, et al. The effects of topiramate on caspase-3 expression in hippocampus of basolateral amygdala (BLA) electrical kindled epilepsy rat [J]. J Mol Neurosci, 2009, 38(2): 201-206.
[34] 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.
[35] 王 强, 张 一, 李 璐, 等. 丹参多酚酸盐对缺血再灌注大鼠脑组织中CAT、XO及NO的影响 [J]. 中国血液流变学杂志, 2010, 20(4): 522-524.
[36] 蒋玉凤, 王秋华, 刘智勤, 等. 丹酚酸B对缺血小鼠脑能量代谢和脑水肿的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(12) : 2300-2303.
[37] Li Q, Han L P, Li Z H, et al. Salvianolic acid B alleviate the disruption of blood-brain barrier in rats after cerebral ischemia-reperfusion by inhibiting MAPK pathway [J]. Acta Pharm Sin, 2010, 45(12): 1485-1490.
[38] Edsfeldt A, Bengtsson E, Asciutto G, et al. High plasma levels of galectin-3 are associated with increased risk for stroke after carotid endarterectomy [J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 41(3/4): 199-203.
[39] Youn C S, Choi S P, Kim S H, et al. Serum highly selective C-reactive protein concentration is associated with the volume of ischemic tissue in acute ischemic stroke [J]. Am J Emerg Med, 2012, 30(1): 124-128.
[40] 王 欢, 魏书艳, 杨 凡, 等. 丹参多酚酸对老年脑卒中患者血清半乳糖凝集素-3、超敏C反应蛋白水平的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(17): 75-78.
[41] Yang Y, Xue T, Zhu J, et al. Serum lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts the formation of carotid artery plaque and its vulnerability in anterior circulation cerebral infarction [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 160 (12): 40-45.
[42] Kulach A, Dabek J, Glogowska-Ligus J, et al. Efects of standard treatment on the dynamics of matrix metaloproteinases gene expression in patients with acute coronary syndromes [J]. Pharmacol Rep, 2010, 62(6): 1108-1116.
[43] Russo V C, Gluckman P D, Feldman E L, et al. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain [J]. Endocr Rev 2005, 26(7): 916-943.
[44] Gong X, Ma M, Fan X, et al. Down-regulation of IGF-1/IGF-1R in hippocampus of rats with vascular dementia [J]. Neurosci Lett, 2012, 513(1): 20-24.
[45] Carro E, Trejo J L, Gomez-Isla T, et al. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-beta levels [J]. Nat Med, 2002, 8(12): 1390-1397.
[46] Sakata K, Mastin J R, Duke S M, et al. Effects of antidepressant treatment on mice lacking brain-derived neurotrophic factor expression through promoter IV [J]. Eur J Neurosci, 2013, 37(11): 1863-1874.
[47] 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.
[48] Cummings J L. Alzheimer's disease [J]. N Engl J Med, 2004, 351(1): 56-67.
[49] Durairajan S S, Yuan Q J, Xie L X, et al. Salvianolic acid B inhibits Abeta fibril formation and disaggregates preformed fibrils and protects against Abeta-induced cytotoxicity [J]. Neurochem Int, 2008, 52(4/5): 741-750.
[50] Liu T, Jin H, Sun Q R, et al. The neuroprotective effects of tanshinone IIA on β-amyloid-induced toxicity in rat cortical neurons [J]. Neuropharmacology, 2010, 59(7/8): 595-604.
[51] Yu H, Yao L, Zhou H, et al. Neuroprotection against Aβ 25-35-induced apoptosis by Salvia miltiorrhiza extract in SH-SY5Y cells[J]. Neurochem. Int, 2014, 75: 89-95.
[52] Zhang X Z, Qian S S, Zhang Y J, et al. Salvia miltiorrhiza: a source for anti-Alzheimer's disease drugs [J]. Pharm Biol, 2016, 54(1): 18-24.
[53] 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.
[54] 张秀清, 董晓柳, 徐士军. 注射用丹参多酚酸对脑卒中患者的疗效及血流变、肢体与神经功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2243-2247.
[55] 赵 利, 郑 直, 赵 榕. 丹参多酚酸盐对脑梗塞后患者血浆纤溶平衡的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2010, 19 (5): 549-551
[56] 李 骏, 黄军章. 丹参多酚酸盐对2型糖尿病患者内皮功能的影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 728-729.
[57] 刘 晗, 姚 静, 杨凌飞, 等. 注射用丹参多酚酸治疗中度急性缺血性脑卒中多中心、随机、双盲、平行对照临床研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(8): 471-476.