

丹参类制剂及丹参活性成分改善脑循环作用机制的研究进展

孙环宇^{1,2}, 许 晴³, 张燕欣^{1,2}, 李德坤^{1,2}, 李洪英^{1,2}, 林 梅^{1,2}, 胡 靖^{1,2*}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 河北中医学院, 河北 石家庄 050200

摘要: 近年来, 随着脑血管病的发病率不断升高, 其相关病症已经严重的影响了患者的生活质量。研究发现丹参类制剂及丹参活性成分具有明显的改善脑循环作用, 主要从改善脑部微循环、改善脑侧支循环以及促进侧支血管的新生3个方面归纳总结了丹参类制剂及丹参活性成分改善脑循环的药理作用及作用机制, 旨在为丹参类制剂改善患者脑循环的应用提供理论依据。

关键词: 脑循环; 丹参; 丹参类制剂; 活性成分; 药理作用; 药理机制

中图分类号: R285.6, R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 08-1496-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.004

Research progress on pharmacology and pharmacological mechanism of improving cerebral circulation function by main components and preparation of *Salvia miltiorrhiza*

SUN Huanyu^{1,2}, XU Qing³, ZHANG Yanxin^{1,2}, LI Dekun^{1,2}, LI Hongying^{1,2}, LIN Mei^{1,2}, HU Jing^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

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

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

3. Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

Abstract: In recent years, with the increasing incidence of cerebrovascular diseases, the related diseases have seriously affected the quality of patients' life. Studies have been found that the preparations and active ingredients of *Salvia miltiorrhiza* have obvious effects on improving brain circulation of patients. This review summarizes the pharmacology and pharmacological mechanism of preparation and active components of *Salvia miltiorrhiza* improving cerebral circulation from three aspects, improving cerebral microcirculation, improving cerebral collateral circulation and promoting neogenesis of cerebral collateral vessels. The purpose of this review is to provide theoretical basis for clinical application of *Salvia miltiorrhiza* preparation in improving cerebral circulation of patients.

Key words: cerebral circulation; *Salvia miltiorrhiza* Bge; *Salvia miltiorrhiza* preparation; active ingredients; pharmacology; pharmacological mechanism

近年来关于脑血管相关疾病(如脑卒中等)已成为严重危害人类健康的疾病, 因其发病前没有明显的征兆, 但发病所致的死亡率以及致残率却不断升高^[1]。改善脑循环在一定程度上可以治疗脑血管类疾病, 大量研究表明丹参类制剂及丹参活性成

分具有显著改善脑循环作用^[2-3]。

相关研究^[4-5]表明目前临床上广泛应用中药注射剂来治疗各种类型的脑血管疾病, 常见的中药注射剂如丹红注射液、注射用丹参多酚酸盐和注射用丹参多酚酸等, 制剂组方的共同点是都含有丹参。

收稿日期: 2020-06-04

基金项目: 天津市科技重大专项与工程(18ZXXYSY00120)

第一作者: 孙环宇, 女, 硕士, 研究方向为药理学。E-mail: 2356281168@qq.com

*通信作者: 胡靖, 女, 高级工程师, 研究方向为中药注射剂质量控制。E-mail: huj@tasly.com

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

国内外相关文献研究发现丹参的活性成分主要包含两大类:脂溶性的丹参酮类化合物和水溶性的酚酸类化合物,水溶性的酚酸类化合物主要成分为丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸A、丹酚酸B、丹酚酸C等^[6];脂溶性丹参酮类化合物分属醌、酮型结构,其主要成分分别为二氢丹参酮I、隐丹参酮、丹参酮I和丹参酮II_A等^[7]。本文主要从3个方面归纳总结了丹参类制剂及丹参活性成分改善脑循环的药理作用及作用机制,分别为改善脑部微循环、改善脑侧支循环以及促进侧支血管的新生,旨在为丹参类制剂在临床上改善患者脑循环的应用提供理论依据。

1 改善脑部微循环

脑部微循环是循环系统中最基本的结构与功能单位,是由微血管和微血流组成,是调节脑中枢功能的重要条件之一,大多数的脑血管疾病的发生、发展都与脑部微循环障碍有着密不可分的关系^[8-9]。脑部微循环紊乱常见的原因是由于血管通透性受损,血管通透性是指血管内允许各种物质通过的能力。改善脑部微血管通透性主要有两个途径,一是改善内皮细胞膜的通透性,二是使内皮细胞的形态发生改变,进而通道开放^[10-11]。与此同时,众多研究表明改善脑血管的通透性、修复受损的脑组织内皮细胞均可以达到改善脑部微循环的作用^[12-13]。

1.1 丹参类制剂

丹红注射液、注射用丹参多酚酸盐、注射用丹参多酚酸是临床上常用来治疗患者脑血管相关疾病的注射剂,具有显著改善脑部微循环作用,且临床应用安全性较高,适合在临床推广,而其作用机制涉及多靶点,因此需要研究者继续研究。

丹红注射液是一种由丹参、红花组成的中药复方制剂,药理研究发现丹红注射液具有扩张脑血管功能,减轻血管收缩力,从而起到改善脑部微循环的作用^[14]。王钢^[15]观察丹红注射液对脑血管冠脉综合征介入的治疗,对照组给予抗凝、抗血小板、阿托伐他汀以及硝酸酯类药物进行治疗,丹红组在对照组的基础上加用丹红注射液40 mL加入5%葡萄糖溶液250 mL iv。实验发现给药组丹红注射液通过降低血管性假血友病因子(vWD)以及血浆内皮素-1(ET-1)的表达量,同时通过调节血清一氧化氮(NO)的水平,来改善脑血管的舒张能力,从而改善脑部微循环的作用。

注射用丹参多酚酸盐是从丹参中提取的丹参

多酚酸盐类化合物,主要成分是丹参乙酸镁,苗常青等^[16]以大鼠脑中动脉闭塞为动物模型,观察注射用丹参多酚酸盐对大鼠脑缺血再灌注损伤中血管内皮生长因子(VEGF)的变化,每只大鼠ip丹参多酚酸盐2.0~2.4 mL(对照组ip等量生理盐水),探讨注射用丹参多酚酸盐的作用机制,结果发现注射用丹参多酚酸盐组比对照组明显改善大鼠脑血管的通透性,主要作用机制是通过上调VEGF,来改善内皮细胞膜的通透性,从而实现改善脑部微循环的作用。

注射用丹参多酚酸是由丹参中提取的水溶性有效成分制成,主要有丹酚酸、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸Y等^[17]。袁庆等^[18]、黎莲娘等^[19]实验研究证实注射用丹参多酚酸可通过激活Shh信号通路,最终上调脑梗死区域的神经生长因子如脑源性神经营养因子(BDNF)、和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)的表达,使脑神经前体细胞、少突胶质前体细胞发生增殖分化,从而保护脑组织的内皮细胞,实现改善脑部微循环的作用。

祝杏园^[20]以局灶性脑梗死小鼠为模型,给药组ip注射用丹参多酚酸溶液15 mg/kg;对照组ip给予0.9%生理盐水4 mL,进行对比实验。结果发现给药组注射用丹参多酚酸能显著提高小鼠脑血管的通透性,主要作用机制为下调脑组织细胞基质金属蛋白酶(MMP-9)和水通道蛋白(AQP-4)的表达量,上调紧密连接蛋白-5(claudin-5)和封闭蛋白(occludin)的蛋白表达量,同时提高超氧化物歧化酶(SOD)活性并降低丙二醛(MDA)含量,实现改善小鼠的脑血管内皮细胞的通透性,从而改善脑部微循环。

唐浩等^[21]以大鼠右侧大脑中动脉缺血再灌注为模型,实验结果发现注射用丹参多酚酸能够显著的改善大鼠脑部微循环,主要作用机制是通过抑制还原型氧化酶(NADPH)活化蛋白p47-phox、p67-phox以及gp91-phox的增加,来调节活化蛋白激酶(AMPK)、蛋白激酶B(AKT)、蛋白激酶C(PKC)的表达量,从而改善脑部微循环作用。

1.2 丹参活性成分

脑组织的微血管是血液和神经组织细胞进行物质交换的重要场所,丹参素、丹酚酸B等酚酸类物质可以通过调节血流速度,保护内皮细胞,减轻脑组织水肿,从而实现改善脑部微循环的作用。

李玉娟^[22]实验研究发现以连续静脉输注脂多糖引起的小鼠脑部微循环障碍为模型,采用生物显微镜微循环观察系统,动态观察在脂多糖输注的不

同时间段下,小鼠脑细静脉中红细胞的血流速、血管管径、白细胞滚动和黏附等的变化情况,结果发现丹参素可以显著的改善脂多糖引起的小鼠的脑部微循环障碍,该作用机制可能是通过抑制粒细胞的黏附分子CD11b、CD18和大脑皮层血管内皮黏附分子-1(ICAM-1)和内皮细胞选择素(E-selectin)的表达,保护内皮细胞,从而实现改善脑部微循环作用。

李鉴^[23]研究了丹参素对内毒素血症大鼠脑微循环的影响,实验以大鼠股静脉持续输注脂多糖90 min,观察活体大鼠软脑膜细静脉白细胞黏附数量和红细胞流速的动态变化,结果发现丹参素可以明显抑制由脂多糖造成的白细胞黏附以及血流速下降,同时使脑组织的水含量下降,从而实现改善脑部微循环作用。通过实验结果可知,丹参素对脂多糖造成的脑部微循环障碍具有显著的改善作用。

丹酚酸B是酚酸类化合物含量最多的成分,实验研究发现丹酚酸B可以显著的保护脑血管内皮细胞^[24]。陈波等^[25]以肿瘤坏死因子- α (TNF- α)介导的软脑膜微静脉为实验模型,每只小鼠在注射TNF- α 前或后20 min静脉滴注5 mg/(kg·d⁻¹)的丹酚酸B,发现在丹酚酸B给药前、给药后均可显著的抑制TNF- α 诱导白细胞和内皮细胞黏附分子CD62L、CD11b、CD18的表达,改善脑膜微静脉通透性,保护脑血管内皮细胞膜,改善了由TNF- α 引起的脑部微循环紊乱,通过实验结果可知,丹酚酸B具有显著改善脑部微循环的作用。

2 改善脑侧支循环及促进侧支血管生成

脑侧支循环可以对受阻的血管进行代偿,重新建立脑组织的血液运输,从而达到改善脑循环的作用,它包括Willis环(一级侧支循环)、软脑膜侧支血管(二级侧支循环)和眼动脉、新生血管(三级侧支循环)^[26]。文献报道VEGF对血管内皮细胞有着直接或间接的影响作用,VEGF在新生血管(三级侧支循环)生成中具有重大作用,因其具有修复血管、扩张血管、促进血管生成的能力,还可以对脑神经起到保护的作用^[27]。血管生成素(Ang)也是1个必不可少的血管调节因子,在侧支血管的生成中发挥重要作用,明显发挥作用的是Ang-1和Ang-2,Ang-1可以降低侧支血管的萎缩和退化、降低血管通透性、促进侧支血管内皮细胞层的修复功能;Ang-2在侧支血管闭塞或组织缺氧时在侧支血管的生成中发挥作用^[28-29]。

2.1 丹参类制剂

丹红注射液、注射用丹参多酚酸均可以显著的改善脑侧支循环以及促进侧支血管再生,其作用机制主要通过扩张血管、对缺氧损伤的脑侧支血管内皮细胞起到保护作用,从而改善侧支循环或促进侧支血管再生。

周鹏等^[30]为研究丹红注射液对缺氧损伤脑侧支血管内皮细胞的保护机制,采用原代培养乳鼠脑部微血管内皮细胞并建立缺氧4 h损伤模型,以不同浓度(25、50、100 mL/L)的丹红注射液注射给药,结果发现丹红注射液明显对缺氧损伤的脑侧支血管内皮细胞具有保护作用,其作用机制可能通过调节超氧化物歧化酶的活性和丙二醛的水平,并通过明显下调MMP-9, ICAM-1, P53 mRNA的表达,来实现改善脑侧支循环作用。

智晓文等^[31]研究发现,对去甲肾上腺素预收缩血管的舒张作用进行研究,结果显示丹红注射液通过收缩血管平滑肌来扩张血管,能够明显舒张去甲肾上腺素及高钾预收缩的完整内皮血管,来实现改善脑侧支循环作用,其作用机制可能与抑制受体、电压依赖的外钙内流以及三磷酸肌醇(IP₃)受体介导的内钙释放有关。综上,丹红注射液可以通过上调或下调相关基因来保护血管的内皮细胞层、扩张血管等,从而发挥改善脑侧支循环的作用。

王富江等^[32]研究了注射用丹参多酚酸对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织细胞的影响,采用Longa法建立大脑中动脉栓塞脑缺血再灌注模型,缺血1.5 h,再灌注24 h后,尾静脉iv 21 mg/kg丹参多酚酸溶液和等体积生理盐水。实验结果显示注射用丹参多酚酸对大鼠大脑内皮细胞膜有保护作用,从而促进大鼠的脑侧支循环,其作用机制可能与抑制胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和离子钙接头蛋白抗体(IBA-1)的表达以及作用于高迁移率族蛋白通路和白细胞介素-8(IL-8)信号通路等有关。

李耀汝^[33]以药物干预小鼠制造脑缺血小鼠模型,于缺血后24 h iv注射用丹参多酚酸(高剂量30 mg/kg、低剂量10 mg/kg),连续给药14 d,实验发现注射用丹参多酚酸可以通过作用于非受体酪氨酸蛋白激酶(JAK2)、信号转导和转录激活因子(STAT3)等通路来参与细胞增殖、分化及促进侧支血管的生成,并通过上调pJAK2、pSTAT3、VEGF,促进Ang-1和Ang-2的表达,从而促进小鼠脑缺血后侧支血管的新生,实现改善脑组织循环作用。

2.2 丹参活性成分

随着对促进脑侧支循环及血管再生重要性认识的逐渐加深,越来越多的学者开始对其进行研究探索,寻找科学有效的改善脑侧支循环以及促进侧支血管再生的作用机制。

庄钦等^[34]研究表明丹参的活性成分丹参酮Ⅱ_A、丹酚酸A均能影响侧支血管的新生,可以通过上调VEGF、血小板源性生长因子(PDGF)等途径,并作用于MMPs、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)、AKT、一氧化氮合成酶(eNOS)等通路而发挥作用,起到修复血管、扩张血管、促进血管生成的能力。

叶勇等^[35]以鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)为模型,探讨丹参的活性成分丹参酮Ⅱ_A对血管生成作用的影响。以生理盐水为对照组,以不同浓度(0.005、0.010、0.015 mmol/L)的丹参酮Ⅱ_A为实验组进行对比实验,实验发现丹参酮Ⅱ_A对CAM模型血管的生成具有显著的影响作用,丹参酮Ⅱ_A可以明显地促进CAM膜周围的血管生成,同时显示以0.010 mol/L丹参酮Ⅱ_A组的CAM膜周围有大量血管生成,且明显多于生理盐水组和溶媒对照组。

王科等^[36]研究发现丹参酮Ⅱ_A对鼠新生血管具有显著的影响作用,采用碱性成纤维生长因子(b-FGF)诱导小鼠腹壁基质胶(Matrigel)种植体方法与体外培养大鼠腹主动脉环血管生成成为模型,结果表明丹参酮Ⅱ_A 10 mg/kg高剂量组和5 mg/kg低剂量组与内皮抑制素组的血红蛋白含量都较阴性对照组低,说明丹参酮Ⅱ_A对新生血管产生了抑制作用,且该抑制作用呈现浓度相关。因此该作者认为丹参酮Ⅱ_A对鼠新生血管具有显著影响,其促进或抑制新生血管作用与剂量相关,但具体的作用机制还需要更进一步探索。

李玉娟等^[37]以无菌8日龄的鸡胚制备成CAM模型,实验以磷酸盐缓冲液(PBS)为对照组,不同浓度(5.56、16.67、50、150 mg/L)的丹酚酸A及VEGF组为给药组,探讨丹酚酸A对鸡胚绒毛尿囊膜血管新生的影响作用,结果发现含丹酚酸A给药组血管新生的面积明显高于PBS对照组,说明丹酚酸A具有促进血管新生的作用,且与丹酚酸A的含量有关。

3 讨论

脑循环障碍的病理是瘀血阻络,血瘀停滞,由缺血缺氧引起的病理反应,治疗这种疾病的关键在于尽早恢复脑血流,改善血液循环。在脑血管相关疾病的治疗中,对脑循环的研究也越来越被医药工

作及研究者们所重视。顾文等^[38]对注射用丹参多酚酸的神经保护作用进行总结,并认为注射用丹参多酚酸可以改善血液流变学,降低血液黏度,其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。

本文通过总结研究文献,对丹参类制剂及丹参活性成分对改善脑微循环、侧枝循环及血管新生的作用机制进行阐述和概括,发现目前研究还存在以下不足:(1)丹红注射液、丹参多酚酸盐、注射用丹参多酚酸对脑循环的研究均集中在急性脑梗死,且丹红注射液在此方面的研究较多,但主要集中在促进血管新生、血脑屏障以及动力学等方面的研究,对于侧枝循环主要是一二级循环的研究报道少见以及慢性方面的研究尚未见大量文献报道,因此可收集资料进一步研究。(2)丹参类制剂在改善脑循环研究中主要集中于蛋白的表达以及通路的调节等方面,但脑循环中具体微循环的研究证据不足,所以需要加强此方面的探索。(3)改善脑循环主要以丹参活性成分丹酚酸A为主,少见丹参酮Ⅱ_A和丹酚酸B的文章,而丹参其他成分对脑循环的研究尚未见报道,需要更多学者逐步探索。其成分对脑循环的研究主要是通过VEGF蛋白的表达得出此成分促进血管新生,丹参活性成分对抗血栓、神经保护等方面的作用机制需要进一步研究。

随着脑血管疾病的发病率不断增高,丹参类制剂在临床上改善脑循环的应用会不断增多,丹参类制剂及丹参活性成分改善脑循环作用的靶点以及药理作用机制的深入探讨会成为未来的研究热点。期望来源于中药丹参的丹参类制剂及其活性成分为降低脑血管疾病的发病率,提高人们的生命质量发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Hassan A. *Recent Advances in the Management of Acute Ischemic Stroke* [M]. London: Springer, 2010: 61-68.
- [2] 赵永跃, 褚扬, 阿基业, 等. 丹参主要水溶性成分的代谢产物研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(10): 1560-1563.
- [3] 李朝霞, 王地. 丹参水溶性成分的研究进展 [J]. 北京中医, 2004, 4(3): 176-178.
- [4] Liu A H, Li L, Xu M, et al. Simultaneous quantification of six major phenolic acids in the roots of *Salvia miltiorrhiza* and four related traditional Chinese medicinal preparations by HPLC-DAD method [J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 41(1): 48-56.
- [5] 王逸平, 宣利江. 中药现代化的示范性成果-丹参多酚

- 酸盐及其注射用丹参多酚酸盐的研究与开发[J]. 中国科学院院刊, 2005, 20(5): 377-380.
- [6] 梁文仪, 陈文静, 杨光辉, 等. 丹参酚酸类成分研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 806-812.
- [7] Zeng H, Su S, Xiang X, et al. Comparative analysis of the major chemical constituents in *Salvia miltiorrhiza* roots, stems, leaves and flowers during different growth periods by UPLC-TQ-MS/MS and HPLC-ELSD methods [J]. *Molecules*, 2017, 22(5): 771-787.
- [8] 皮业庆, 尤家录. 山莨菪碱对急性脑微循环障碍的防治作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 1994, 11(3): 135-137.
- [9] 吴以岭. 血管保护——脑梗死治疗的新范点[J]. 疑难病杂志, 2006, 5(5): 356-358.
- [10] 刘正泉, 侯亚利, 牛春雨, 等. 中药干预微循环障碍的研究进展[J]. 微循环学杂志, 2010, 20(1): 56-59.
- [11] 闻 名, 蔡定芳. 急性脑缺血损伤的微循环障碍机制[J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2004, 12(4): 289-291.
- [12] 孟淑静, 曹春荡, 任艳焕, 等. 血管通透性及其相关因素研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(10): 1814-1815.
- [13] 李向红. 脑缺血的微血管改变[J]. 微循环学杂志, 1997, 7(1): 13-16.
- [14] 章庆红. 丹红注射液临床应用研究[J]. 河北医药, 2010, 32(20): 2909.
- [15] 王 钢. 丹红注射液对急性冠状动脉综合征病人血管内皮的保护作用[J]. 中华中医药学刊, 2012(6): 1426-1427.
- [16] 苗常青, 刘 鹏. 注射用丹参多酚酸盐在大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(18): 2627-2630.
- [17] 张 晔, 张祥建. 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: 1-54.
- [18] 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.
- [19] 黎莲娘, 张均田. 丹参及其同属植物的水溶性活性成分[J]. 医学研究杂志, 2001, 30(7): 2-4
- [20] 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.
- [21] 唐 浩, 张双彦. 注射用丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[A]//中国中西医结合学会微循环专业委员会. 第十五届中国中西医结合学会微循环专业委员会暨第二届中国微循环学会瘀瘀专业委员会学术会议资料汇编[C]. 泸州: 2015, 61.
- [22] 李玉娟. 丹参素对脂多糖引起的小鼠脑微循环障碍的改善作用[A]//中国中西医结合学会微循环专业委员会. 第十次中国中西医结合微循环学术会议论文集[C]. 厦门: 2010.
- [23] 李 鉴, 韩晶岩, 张淑文. 内毒素血症大鼠脑微循环改变和丹参素干预的实验研究[A]//中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 2012中国中西医结合学会急救医学专业委员会学术年会论文集[C]. 广州: 2012.
- [24] Zhang X, Yu Y, Cen Y, et al. Bivariate correlation analysis of the chemometric profiles of Chinese wild *Salvia miltiorrhiza* based on UPLC-Qq-MS and antioxidant activities [J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 538.
- [25] 陈 波, 刘育英, 徐想顺, 等. 丹酚酸B对小鼠脑室内注射TNF- α 导致脑微循环障碍的影响及作用机制[A]//中国中西医结合学会微循环2009学术大会会议指南及论文摘要[C]. 杭州: 2009.
- [26] 李巧玲. 孙氏通络方对气阴两虚型急性脑梗死侧支循环的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [27] Bergers G, Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance [J]. *Neuro Oncol*, 2005, 7(4): 452-464.
- [28] Yano A, Shingo T, Takeuchi A, et al. Encapsulated vascular endothelial growth factor secreting cell graft: shave neuro-protective and angiogenic effects on focal cerebral ischemia [J]. *J Neurosurg*, 2005, 103(1): 104-111.
- [29] Camble J R, Drew J, Trezise L, et al. Angiopoietin-1 is an antipermeability and anti-inflammatory agent in vitro and targets cell junctions [J]. *Circ Res*, 2000, 87(6): 603-607.
- [30] 周 鹏, 何 昱, 杨洁红, 等. 丹红注射液对缺氧损伤脑微血管内皮细胞的保护机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4844-4848.
- [31] 智晓文, 苏显明, 封卫毅, 等. 丹红注射液对大鼠离体肠系膜动脉血管循环作用及机制[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2607-2611.
- [32] 王富江, 李芮琳, 贾壮壮, 等. 注射用丹参多酚酸和血栓通注射液联合应用对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织星形胶质细胞和小胶质细胞的影响及作用机制研究[J]. 中草药, 2017, 48(19): 4029-4036.
- [33] 李耀汝. 注射用丹参多酚酸通过JAK2/STAT3信号通路促进脑缺血小鼠血管生成及改善行为功能[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [34] 庄 钦, 毛 威. 丹参多种活性成分调节血管新生机制的研究概述[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38: 506-510.
- [35] 叶 勇, 杨丹丹, 涂 乾. 丹参酮II_A对CAM血管生成影响的实验研究[J]. 中西医结合研究, 2010, 2(2): 61-63, 67.
- [36] 王科, 铁明慧, 樊涛, 等. 丹参酮II_A对鼠新生血管的影响研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(6): 400-407, 415.
- [37] 李玉娟, 段昌令, 刘建勋, 等. 丹酚酸A对鸡胚绒毛尿囊膜血管新生作用的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(19): 2634-2636.
- [38] 顾 文, 王 荔. 注射用丹参多酚酸对神经系统疾病药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 1183-1188.