

苏合香对脑缺血再灌注损伤大鼠的脑保护及血脑屏障开放作用研究

李东娜^{1,2}, 马 静¹, 李莉莉¹, 庄朋伟^{1,2}, 孙力康³, 郭 虹^{1,2*}, 周 敏^{4*}

1. 天津中医药大学 省部共建组分中药国家重点实验室, 天津 301617

2. 方剂学教育部重点实验室 天津市中药药理学重点实验室, 天津 301617

3. 天津中医药大学 中西医结合学院, 天津 301617

4. 天津医科大学总医院 中医科, 天津 300052

摘 要: 目的 探究开窍药苏合香对脑缺血再灌注大鼠的脑损伤及血脑屏障通透性的影响。方法 健康成年雄性 Wistar 大鼠随机分为3组: 假手术组、模型组、苏合香 (0.4 g/kg) 组。线栓法建立短暂性大脑中动脉闭塞模型, 于脑缺血 2 h 后 ig 给药, 检测大鼠脑缺血后神经功能评分, 计算大鼠脑含水量及脑梗死率, 检测大鼠血常规及鼠尾出血时间。应用伊文思蓝色法检测大鼠生理状态以及脑缺血后 6、12、24、48、72 h 血脑屏障通透性的变化。采用凝血四项试剂盒检测大鼠脑缺血 6、12、24、48、72 h 的凝血功能。结果 与模型组比较, 苏合香显著改善脑缺血大鼠神经行为学评分 ($P < 0.05$), 显著降低脑梗死率 ($P < 0.05$), 显著延长鼠尾出血时间 ($P < 0.05$), 但对脑含水量及血常规无明显影响; 血脑屏障通透性实验结果显示, 苏合香能够开放正常大鼠血脑屏障 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 苏合香能增强脑缺血再灌注大鼠血脑屏障通透性, 且缺血 48 h 时最为显著 ($P < 0.01$); 另外苏合香可显著延长脑缺血 24 h 时大鼠凝血酶原时间 (PT)、凝血活酶时间 (TT), 降低纤维蛋白原 (FIB) 含量 ($P < 0.05$)。结论 苏合香对脑缺血再灌注损伤大鼠具有明显脑保护作用, 同时可能通过影响凝血功能增加正常及缺血状态下血脑屏障通透性, 为苏合香脑保护作用研究提供了新的线索。

关键词: 苏合香; 脑缺血再灌注; 血脑屏障; 血小板; 凝血

中图分类号: R285.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 10-1977-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.009

Experimental study of Storax on brain protection and blood-brain barrier permeability of rats with cerebral ischemia reperfusion injury

LI Dongna^{1,2}, MA Jing¹, LI Lili¹, ZHUANG Pengwei^{1,2}, SUN Likang³, GUO Hong^{1,2}, ZHOU Min⁴

1. State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Key Laboratory of Prescription Medicine of Ministry of Education, Tianjin Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

4. Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Abstract: Objective To explore the effects of storax on brain protection and blood-brain barrier (BBB) permeability of rats with cerebral ischemia-reperfusion (I/R) injury. **Methods** Wistar male rats were randomly divided into three groups: Sham group, model group, and storax (0.4 g/kg) group. The model of transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) was established by suture-occluded method, rats were ig with drugs two hours after cerebral ischemia, then neurological function scores, cerebral infarction rate and cerebral edema of rats after cerebral ischemia were measured, and the blood routine and the tail bleeding time of the rats were measured as well. Evans blue staining method was used to detect the physiological status of rats and the changes in BBB permeability of 6, 12, 24, 48, and 72 h cerebral ischemia. Coagulation four test kit were used to detect the coagulation function of rats with cerebral ischemia at 6, 12, 24, 48, 72 h. **Results** Compared with model group, storax can significantly improve the neurobehavioral scores ($P < 0.05$), reduce the rate of cerebral infarction ($P < 0.05$), and prolong the bleeding time of rats tail ($P <$

收稿日期: 2020-07-28

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81704019)

第一作者: 李东娜(1993—), 女, 在读硕士, 从事中药药理学研究。Tel: 15732190505 E-mail: 15732190505@163.com

*通信作者: 郭 虹, 副研究员, 从事中药脑血管及神经药理研究。Tel: 15522311879 E-mail: cacti1983@163.com

周 敏, 讲师, 医师, 从事中医药防治中风的的研究。Tel: 022-60362762 E-mail: wojiaoet115@126.com

0.05), but it had no obvious effect on the brain water content and blood test; Storax can increase the BBB permeability of physiological rats with the increasing time and compared with the model group, the permeability of BBB could be enhanced by storax, which was most significant at 48 h ($P < 0.01$). In addition, storax can prolong the prothrombin time (PT) and prothrombin time (TT), and decreased the fibrinogen (FIB) content after ischemic stroke of rats at 24 h ($P < 0.05$). **Conclusion** Storax has obvious neuroprotective effect on rats with cerebral I/R injury, and increase the permeability of the BBB under normal and ischemic conditions, which may be related to prolonged blood coagulation and anti-platelet aggregation.

Key words: storax; cerebral ischemia reperfusion; blood-brain barrier; platelets; coagulation

缺血性脑卒中是由脑供血中断引起的脑缺血、缺氧、坏死,是常见的发病率高、死亡率高、致残率高的疾病^[1]。随着人口老龄化程度的增加,缺血性脑卒中越来越受到科研界的重视,其发病机制已有较多研究,包括兴奋性毒性、炎症反应、氧化/亚硝酸应激反应和神经细胞凋亡等^[2-4]。血脑屏障(BBB)通透性与脑损伤后脑保护作用的关系较为复杂^[5]。虽然BBB在维持脑内微环境稳态方面具有重要作用,但脑损伤后一方面细胞释放炎症因子和趋化因子,有害物质通过受损的BBB侵入脑实质,加重脑损伤;另一方面,BBB的存在可导致药物进入脑实质的有效浓度减低。因此明确药物对BBB的影响及其机制具有重要意义。影响BBB通透性的机制较为复杂,有研究表明与凝血功能的靶点一致^[6],提示药物在影响凝血功能的同时可能发挥BBB通透性调节作用。

苏合香由金缕梅科植物苏合香 *Liquidambar orientalis* Mill. 树干所分泌的树脂经加工制成。苏合香产于印度、非洲、土耳其等地,目前在广西也有栽培。苏合香为辛温开窍类中药,《本草易读》中记载其“达诸窍,通神明。除鬼恶、蛊虫,一切邪寐”^[7]。临床用药中,苏合香常与冰片、麝香、石菖蒲等其他芳香开窍药配伍联合使用,具有醒神开窍、活血化瘀的功效,治疗心脑血管疾病。现代研究发现苏合香主要活性成分为芳香族和萜类化合物,芳香族化合物主要为桂皮酸及其酯类,萜类主要为单萜及倍半萜类^[8]。药理学研究表明苏合香针对缺血性脑卒中疾病有促神经功能修复、抗炎、抗血小板聚集等作用^[9-12],并且也有研究报道其醒脑开窍作用与调节BBB通透性有关^[13],其影响BBB通透性作用是否与其影响凝血功能有关尚不明确。本研究通过建立大鼠脑缺血再灌注损伤模型,探讨苏合香的脑保护及对BBB通透性的影响,以期为临床用药提供科学参考。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级健康雄性Wistar大鼠,体质量(270±

20)g,购自北京维通利华生物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0006。

1.2 药物与主要试剂

精制苏合香油主要成分为肉桂酸,经检验肉桂酸含量为6%,由中新药业达仁堂制药厂提供,经鉴定符合《中国药典》2010版一部标准。聚山梨酯-80(P8074,BioXtra级别,购自Sigma公司);伊文思蓝(美国Sigma公司);2,3,5-氯化三苯基四氮唑(北京索莱宝科技有限公司);异氟烷(深圳市瑞沃德生命科技有限公司);枸橼酸钠抗凝剂(科密欧化学试剂有限公司);凝血四项检测试剂盒(希肯生物技术有限公司)。

1.3 主要仪器

酶标仪(TECAN,瑞士);血常规检测仪(宝灵曼,中国);半自动血凝仪(Emo Step4,法国)。

2 方法

2.1 苏合香制备

苏合香溶液按实验室前期方法制备^[14],按称得苏合香的质量及所需质量浓度(0.04 g/mL)计算总溶液体积及聚山梨酯-80用量(0.25%聚山梨酯-80作为乳化剂、增溶剂),在40~60℃的水浴锅中研磨直至液体从金黄色慢慢变成奶白色即为乳化成功,加纯水稀释至所需浓度,于棕色广口瓶中置于4℃保存。

2.2 实验分组

Wistar大鼠适应性饲养1周,随机分为假手术组、模型组、苏合香组。苏合香组于脑缺血2h后ig给予0.4 g/kg的苏合香溶液,假手术组、模型组ig 0.25%的聚山梨酯水溶液。

考察苏合香对生理状态BBB影响时,设置对照组、苏合香组,ig剂量同上。

2.3 短暂性大鼠大脑中动脉闭塞模型制备

参照Longa等^[15]的方法采用线栓法建立短暂性大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型。大鼠经异氟烷气体麻醉后,仰卧位固定于手术台上,颈部皮肤备皮,正中线切开,沿胸锁乳突肌内缘分离肌肉和筋膜,分离左侧颈总动脉(CCA)、颈外动脉(ECA)和颈内动

脉(ICA)。用微动脉夹暂时夹闭CCA,在ECA穿两根4.0号外科缝合线备用(1根用于结扎ECA的远心端,1根用于结扎ECA的近心端),用显微剪将两根结扎好的缝合线中间的动脉剪断,在ECA近心端剪一“V”字形口,轻轻插入线栓至大脑中动脉,当插入深度在18 mm时,紧紧系牢ECA远心端细线。线栓插入大脑中动脉后开始计时,于阻塞缺血1.5 h时拔除线栓,缝合皮肤,消毒,待动物清醒后放入饲养笼中,自由进食进水。假手术组仅做ECA结扎处理。

2.4 指标检测

2.4.1 神经行为学检测 采用Longa神经病学评分评定神经功能缺损^[15]:0分:正常,无神经功能缺损;1分:右侧前爪不能完全伸展,轻度神经功能缺损;2分:行走时,大鼠向左侧(瘫痪侧)转圈,中度神经功能缺损;3分:行走时,大鼠身体向左侧(瘫痪侧)倾倒,重度神经功能缺损;4分:不能自发行走,有意识丧失。

2.4.2 脑梗死率的测定 大鼠脑缺血72 h时,麻醉断头取脑,将大脑至于-40℃冰箱冷冻8 min,切成约2 mm的冠状切片,将脑片浸于2% TTC溶液中37℃染色15 min,用Image J图像分析软件进行分析,计算梗死率。

梗死率=(正常半侧切片面积之和-一侧非缺血区面积之和)/正常半侧切片面积之和

2.4.3 BBB通透性检测 应用伊文思蓝染色法检测大鼠生理状态以及脑缺血后6、12、24、48和72 h BBB通透性的变化。大鼠尾iv 2%伊文思蓝染色液(4 mL/kg),体内循环3 h后,心脏灌注取脑组织。称取脑组织质量,加入50%三氯乙酸1 mL匀浆。转移至EP管,4℃10 000 r/min离心20 min,离心取上清,用无水乙醇稀释待测上清,取100 μL样品加入96孔板,静置30 min后,酶标仪于620 nm处检测吸光度(A)值。

2.4.4 血常规检测 脑缺血48 h大鼠目内眦取血,将全血置于装有EDTA抗凝剂的EP管内混匀,防止凝血,检测血常规相关指标:白细胞计数、中性粒细胞比例、淋巴细胞比例、红细胞计数、血红蛋白质量浓度、红细胞压积、血小板计数、血小板压积、血小板平均体积。

2.4.5 凝血四项检测 大鼠目内眦取血,枸橼酸钠抗凝剂抗凝,4℃、3 000 r/min离心10 min,取上层血浆。半自动血凝仪检测活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血活酶时间(TT)。

2.4.6 鼠尾出血时间检测 大鼠用异氟烷进行麻醉后,从大鼠尾尖上剪下2 mm。将鼠尾浸泡在37℃的生理盐水中,并记录大鼠鼠尾的出血时间,如果30 s内没有观察到出血,则认为出血已经停止。

2.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布计量资料采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两组间比较用 t 检验。

3 结果

3.1 苏合香的脑保护作用

首先利用神经行为学评分、TTC染色评价苏合香的脑保护作用。与假手术组比较,模型组神经行为学评分显著增加,梗死面积较为明显,提示脑缺血再灌注损伤模型复制成功。与模型组比较,苏合香组大鼠的神经行为学评分明显改善($P < 0.05$);脑梗死率显著降低($P < 0.05$),见图1。

3.2 苏合香对BBB通透性的影响

在明确苏合香对脑缺血再灌注损伤大鼠模型的脑保护作用基础上,分别考察了药物对正常和脑损伤大鼠BBB通透性的影响,结果如图2所示,正常大鼠ig苏合香溶液可以增加伊文思蓝的渗透,说明苏合香对生理状态BBB具有一定开放作用,72 h时与对照组比较差异显著($P < 0.01$);脑缺血损伤后

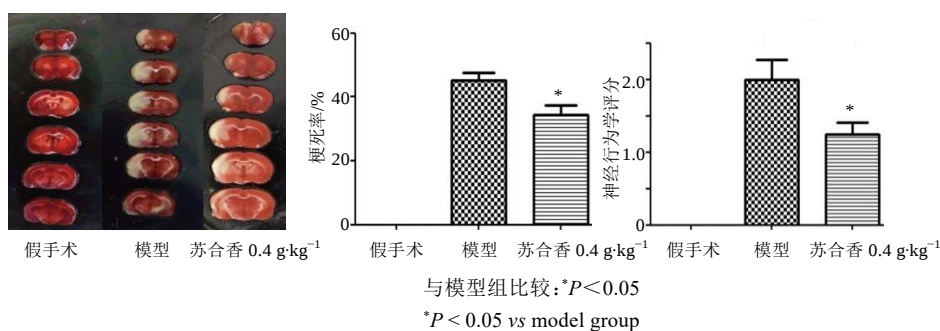
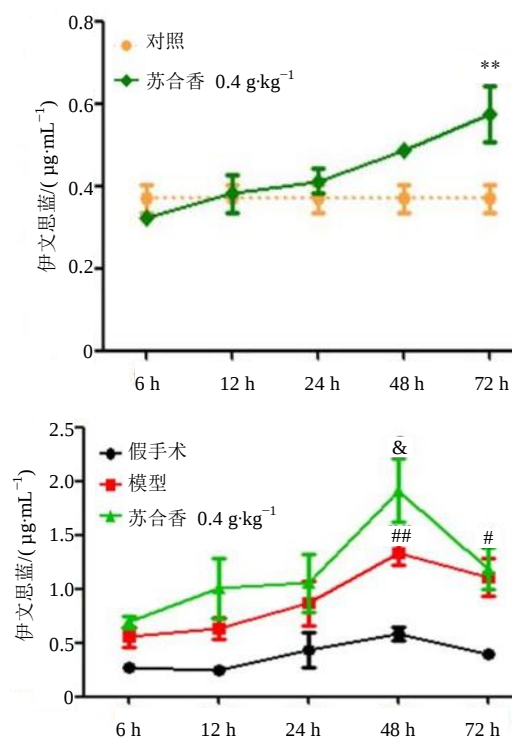


图1 苏合香对脑缺血再灌注大鼠的脑保护作用($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 1 Cerebral protective effect of storax on cerebral ischemia-reperfusion rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

苏合香亦能够影响脑缺血损伤后BBB的通透性,与假手术组比较,模型组在脑缺血48、72 h时BBB通透性显著升高($P<0.05, 0.01$);与模型组比较,苏合香组在脑缺血48 h时开放作用明显($P<0.05$),而72 h时开放程度降至与模型相似。结果提示,苏合香对实验大鼠BBB通透性的影响受实验动物机能状态的影响。



与同时时间对照组比较:** $P<0.01$;与同时时间假手术组比较: # $P<0.05$
$P<0.01$;与同时时间模型组比较: & $P<0.05$

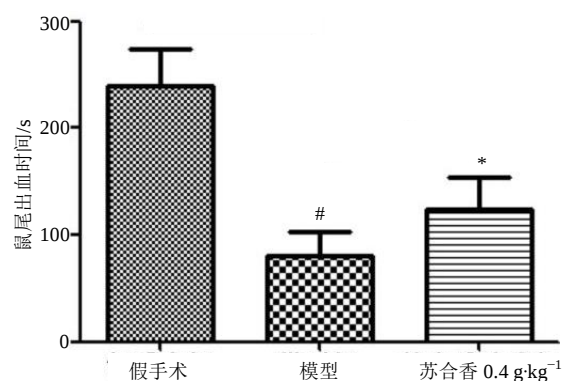
** $P<0.01$ vs control group at same time; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ vs sham group at same time; & $P<0.05$ vs model group at same time

图2 苏合香对生理状态及脑缺血大鼠BBB通透性的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Fig. 2 Effect of storax on permeability of BBB in physiological or cerebral ischemia rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

3.3 苏合香对鼠尾出血时间的影响

鉴于BBB通透性与凝血功能的关联,为了探讨苏合香影响BBB通透性的作用机制,本研究首先考察了苏合香对脑缺血48 h时鼠尾出血时间的影响。结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠的鼠尾出血时间显著降低($P<0.05$),可能是由于脑缺血后脑血管受损,凝血系统被激活有关;与模型组比较,苏合香组大鼠的鼠尾出血时间显著延长($P<0.05$),提示苏合香具有延长凝血时间的作用,可能与抗血小板聚集、影响凝血酶等作用有关,见图3。



与假手术组比较: # $P<0.05$;与模型组比较: * $P<0.05$

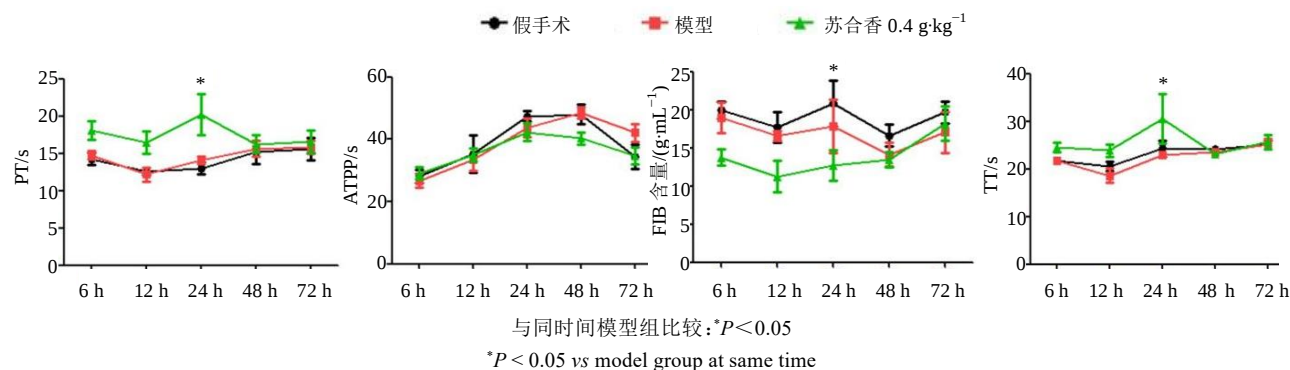
* $P<0.05$ vs sham group; * $P<0.05$ vs model group

图3 苏合香对鼠尾出血时间的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Fig. 3 Influence of storax on the bleeding time of rats tail ($\bar{x}\pm s, n=10$)

3.4 苏合香对大鼠脑缺血不同时间凝血四项的影响

在明确苏合香抗凝血的基础上,进一步考察了苏合香对凝血四项的影响,结果如图4所示,与假手术组比较,模型组大鼠凝血四项无显著变化,说明手术操作对大鼠凝血功能无影响;与模型组比较,苏合香组在脑缺血24 h时可显著延长PT、TT($P<0.05$),降低纤维蛋白原(FIB)含量($P<0.05$)。



与同时时间模型组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs model group at same time

图4 苏合香对脑缺血再灌注大鼠凝血四项的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Fig. 4 Effects of storax on coagulation four indices in rats with cerebral ischemia reperfusion rats ($\bar{x}\pm s, n=10$)

3.5 血常规检测结果

为了进一步明确苏合香通过影响血液相关指标而调节BBB通透性的作用机制,检测了苏合香对实验动物血常规的影响,结果如表1所示,假手术

组、模型组、苏合香组3组之间的白细胞、红细胞、血小板相关指标均无明显变化。提示苏合香并未直接影响血小板数量,而可能是通过调节其凝血功能发挥作用。

表1 血常规检测($\bar{x}\pm s, n=10$)
Table 1 Routine blood test ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	白细胞			红细胞			血小板		
		白细胞计数/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	中性粒细 胞/%	淋巴细 胞/%	红细胞计数/ ($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	血红蛋白/ (g·L ⁻¹)	红细胞压 积/%	血小板计数/ ($\times 10^3 \cdot \mu L^{-1}$)	血小板压 积/%	血小板平 均体积/fL
假手术	—	5.50±1.50	1.60±0.60	3.80±0.90	6.96±0.23	153.00±4.36	39.97±1.25	877.3±71.65	0.28±0.02	3.15±0.23
模型	—	5.09±1.89	1.63±0.75	3.31±1.25	6.13±1.02	131.67±17.45	36.26±4.99	814.89±93.74	0.20±0.08	3.33±0.53
苏合香	0.4	5.70±1.92	1.84±0.76	3.78±1.06	6.27±1.00	136.45±20.83	37.03±5.51	860.09±123.17	0.28±0.09	3.01±0.94

4 讨论

BBB是存在于血液和脑组织之间的一层保护性屏障系统,主要由毛细血管内皮、基膜、周细胞以及星形胶质细胞足突构成,对血液中的物质进入脑内具有选择性^[16]。BBB的存在可抵挡有害物质,但同时也阻挡药物进入脑内,减低药效。相关研究表明,芳香开窍类中药具有通关开窍、启闭回苏的作用,能开启BBB,促进其他药物透过BBB,增强药效^[17]。

苏合香为芳香开窍药,临床可治疗闭证神昏、中风痰厥类病症^[18-19]。研究发现,苏合香对小鼠生理状态下的BBB具有一定的开放效应,这可能是其发挥开窍醒神功效的药理基础之一。丁洁等^[20]观察发现,苏合香可以特异性引起皮层、海马和下丘脑区域BBB的开放,其开放效应可能与抑制P-糖蛋白功能有关。近来研究发现,苏合香不仅本身能开放BBB,而且配伍使用能够促进药物透过BBB,增强治疗效果。段更利等^[21]观察苏合香对联用药舒必利口服给药后对血中与脑内舒必利浓度的影响,结果证明两药联用组的大鼠脑和血中舒必利浓度明显高于单用舒必利组,说明苏合香能够增加BBB的通透性,促进舒必利透过BBB。

本研究在文献基础上,分别考察了苏合香在生理状态和脑缺血再灌注损伤时对大鼠BBB通透性的影响情况。结果发现,苏合香在生理状态下可开放BBB,且随时间延长开放程度增加,在72 h时与对照组比较差异显著。另外,本研究发现,在脑缺血损伤急性期,即缺血2 h时,ig给予苏合香亦可以增加BBB的开放程度,特别是在48 h时,与模型组比较,伊文思蓝透过率明显增加。但同时,也考察了苏合香对脑缺血再灌注损伤大鼠的脑保护作用,结果显示,苏合香可改善大鼠神经行为学评分,降

低梗死率,具有一定的脑保护作用。BBB功能的破坏导致脑水肿的形成,其中水通道蛋白、基质金属蛋白酶等因子参与其中^[22-23]。苏合香在脑缺血72 h时对脑含水量无改善作用,这可能与BBB和脑水肿的相互作用,以及苏合香对BBB的开放密切相关。苏合香对脑缺血后BBB的开放与脑保护作用似乎相矛盾,但同时也符合芳香开窍类中药的作用特点,一方面能发挥神经保护作用,另一方面能开放BBB,使药物本身以及配伍药物能进入脑实质,直接发挥神经保护作用。但令人担忧的是,BBB开放的同时是否会有一些有害物质随药物一起进入脑实质加重神经损伤,尚待进一步研究。

有研究显示,血小板特异性受体参与BBB开放^[6],血小板相关受体被抑制时,阻碍受损部位神经细胞的迅速动员,从而延迟卒中后BBB的自我修复。Liu等^[24]也发现脑损伤后血小板黏附降低,导致紧密连接蛋白表达降低,不利于BBB闭合。血小板活化因子是一种由血小板释放、能诱导血小板聚集的磷脂类物质,与脑微血管内皮细胞共同孵育,可以降低单层内皮细胞的跨膜电阻,通过受体依赖机制增加BBB通透性^[25]。因此,血小板活化及凝血功能与BBB开放密切相关。本研究为探讨苏合香开放BBB的机制,首先考察了BBB开放时(即缺血48 h时)的血常规指标,结果发现,手术操作及苏合香对血小板计数等指标并无直接影响,提示苏合香并未直接作用于血小板数量,而可能是通过调节其凝血功能发挥作用。因此,本实验又进一步考察了苏合香对缺血6、12、24、48、72 h凝血功能的影响。结果发现,与模型组比较,苏合香可显著延长凝血酶原、凝血活酶时间,降低纤维蛋白原含量,同时还能延长鼠尾出血时间^[26-27],说明苏合香对BBB的开放作用可能与其延长凝血时间、抗血小板聚集相

关。值得注意的是,通过不同时间点检测发现,苏合香对凝血功能的影响表现在缺血24 h,而对BBB开放的影响为48 h,提示苏合香延长凝血时间的作用可能直接导致其对BBB的开放。

本研究发现,苏合香对脑缺血损伤有明显的脑保护作用,同时可能通过影响凝血功能增加BBB开放。本实验的开展,可以为苏合香在缺血急性期的临床用药提供一定参考,具有一定的科学价值和现实意义。

参考文献

- [1] Benjamin E J, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American heart association [J]. Circulation, 2019, 139 (10): e56-e528.
- [2] Lo E H, Dalkara T, Moskowitz M A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke [J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4(5): 399-415.
- [3] Fadini G P, Cosentino F. Diabetes and ischaemic stroke: a deadly association [J]. Eur Heart J, 2018, 39(25): 2387-2389.
- [4] Ntaios G, Lambrou D, Michel P. Blood pressure changes in acute ischemic stroke and outcome with respect to stroke etiology [J]. Neurology, 2012, 79(14): 1440-1448.
- [5] Pillai D R, Shanbhag N C, Dittmar M S, et al. Neurovascular protection by targeting early blood-brain barrier disruption with neurotrophic factors after ischemia-reperfusion in rats [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(4): 557-566.
- [6] Lou N H, Takano T, Pei Y, et al. Purinergic receptor P2RY12-dependent microglial closure of the injured blood-brain barrier [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(4): 1074-1079.
- [7] 李 丹. 古典文献中的苏合香考证 [J]. 广东开放大学学报, 2019, 28(4): 56-58, 107.
- [8] 王 峰, 崔红花, 王淑美. 苏合香化学成分研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 89-91.
- [9] 周 敏, 朱金强, 康立源. 苏合香化学成分及抗脑损伤作用实验研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3825-3828.
- [10] 陈念, 王建, 樊亚梅, 等. 苏合香对大鼠心肌缺血的影响 [J]. 中成药, 2019, 38(3): 3825-3828.
- [11] Zhang M, Ma Y, Chai L J, et al. Storax protected oxygen-glucose deprivation/reoxygenation induced primary astrocyte injury by inhibiting NF- κ B activation in vitro [J]. Front Pharmacol, 2019, 9: 1527.
- [12] 赵 培, 岳少乾, 马 妍, 等. 苏合香对脑微血管内皮细胞氧糖剥夺/复氧损伤的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(9): 847-849.
- [13] 倪彩霞, 曾 南, 汤 奇, 等. 芳香开窍药对正常小鼠血脑屏障通透性的影响 [J]. 江苏中医药, 2011, 43(2): 88-89.
- [14] 周 敏, 赵 培, 朱金强, 等. 苏合香对大鼠急性局灶性脑缺血损伤的作用初探 [J]. 天津中医药, 2015, 32(8): 496-500.
- [15] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
- [16] Sweeney M D, Zhao Z, Montagne A, et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back [J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 21-78.
- [17] 文 静. 开窍药对永久性局灶性脑缺血模型大鼠神经血管单元的保护机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [18] 钟赣生, 万 芳. 中药学 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2008.
- [19] 田 超, 袁梦晨, 王晓峰, 等. 醒脑开窍药治疗中风病实验研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16 (15): 2158-2161.
- [20] 丁 洁, 张 莹, 巫 悦, 等. 麝香、安息香和苏合香对血脑屏障脑区特异性开放作用及其机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(4): 279-282.
- [21] 段更利, 陆明廉, 吴柏林. MD-HPLC联用研究中药苏合香对西药舒必利脑药和血药浓度的影响 [J]. 药学报, 1986, 21(12): 917-921.
- [22] Gurnik S, Devraj K, Macas J, et al. Angiopoietin-2-induced blood-brain barrier compromise and increased stroke size are rescued by VE-PTP-dependent restoration of Tie2 signaling [J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(5): 753-773.
- [23] Tjakra M, Wang Y Q, Vania V, et al. Overview of crosstalk between multiple factor of transcytosis in blood brain barrier [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 1436.
- [24] Liu Z W, Zhao J J, Pang H G, et al. Vascular endothelial growth factor A promotes platelet adhesion to collagen IV and causes early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. Neural Regen Res, 2019, 14(10): 1726-1733.
- [25] Brailoiu E, Barlow C L, Ramirez S H, et al. Effects of platelet-activating factor on brain microvascular endothelial cells [J]. Neuroscience, 2018, 377: 105-113.
- [26] 李 静. 阿加曲班对急性脑梗死患者血小板功能的影响研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2011.
- [27] 张硕峰, 吴金英, 贾占红. 银丹心脑通软胶囊对局灶性脑缺血大鼠的保护作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(9): 1069-1071.