

阿魏酸钠的心脑血管药理作用研究进展

王立霞¹, 王枫², 陈欣², 张虹¹, 李波², 李兰英², 唐亚林^{1,3*}

1. 中国科学院化学研究所, 北京 100190
2. 成都亨达药业有限公司, 四川 成都 610000
3. 中国科学院大学, 北京 100049

摘要: 阿魏酸钠是传统活血化瘀中药当归和川芎提取物中主要活性成分阿魏酸的钠盐, 来源非常丰富, 具有多种药理活性, 且不良反应少、安全性高, 于 1990 年首次被批准用于临床, 是我国完全自主研发的心脑血管药物。阿魏酸钠在心脑血管疾病方面具有广泛的效用, 在治疗呼吸系统疾病、糖尿病及其并发症, 保护肝脏、肾脏等方面也较为有效。对近 30 年来阿魏酸钠在心脑血管疾病方面的药理作用及研究现状进行综述, 重点阐述其在抗血栓、抑制血小板聚集、血管保护及抗氧化等方面的作用, 以期为阿魏酸钠的临床应用提供理论依据。

关键词: 阿魏酸钠; 心脑血管; 抗血栓; 抑制血小板聚集; 抗氧化; 花生四烯酸; 内皮素拮抗剂

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)03-0772-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.03.034

Pharmacological research progress of sodium ferulate in cardio-cerebral vascular disease

WANG Li-xia¹, WANG Feng², CHEN Xin², ZHANG Hong¹, LI Bo², LI Lan-ying², TANG Ya-lin^{1,3}

1. Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China
2. Chengdu Hengda Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 610000, China
3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Sodium ferulate is the sodium salt of ferulic acid, an extract of traditional Chinese herbal medicines for promoting blood circulation and detoxification, and it is rich in sources, with few side effects and high safety. Sodium ferulate has many pharmacological effects, which is a cardiovascular drug researched and developed independently in China. It was first approved in 1990 for the clinical treatment of cardiovascular diseases. In recent years, the clinical application of sodium ferulate has become increasingly widespread, and the research field is continuously expanding. Sodium ferulate is effective in treating respiratory diseases, diabetes and complications, and protecting the liver and kidney from damage. Meanwhile it has been widely used in cardiovascular diseases. Here we reviewed the research status of the prominent pharmacological effects of sodium ferulate on cardiovascular diseases in the past 30 years, mainly focusing on the antithrombotic effects, the protection of blood vessels, and the anti-oxidative effect of sodium ferulate. It is expected to provide guidance for clinical applications of sodium ferulate.

Key words: sodium ferulate; cardiovascular disease; antithrombosis; thrombocytopenia aggregation; anti-oxidativity; arachidonic acid; endothelin antagonist

阿魏酸是桂皮酸衍生物, 不仅存在于当归、川芎、木贼、升麻、酸枣仁、梓白皮等中药中, 还普遍存在于谷物、坚果、蔬菜等食物中^[1-2]。阿魏酸也是植物细胞壁中的一种功能性酚酸, 化学名称为 3-甲氧基-4-羟基丙烯酸钠盐, 易溶于水, 性质稳定,

且合成方法简单^[3]。药理研究和临床应用表明, 阿魏酸钠具有显著的抗氧化和清除自由基活性, 同时还具有抑制炎症介质生成、抗血栓形成和抑制血小板聚集等作用, 以及保护心血管和拮抗内皮素生成等功效。20 世纪 90 年代, 阿魏酸钠作为我国自主

收稿日期: 2018-11-14

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (21675162); 国家自然科学基金面上项目 (21472197)

作者简介: 王立霞 (1984—), 女, 博士, 副研究员, 研究方向为分子药理学及化学生物学。E-mail: wx8825@iccas.ac.cn

*通信作者 唐亚林 (1963—), 男, 博士, 研究员, 研究方向为药物化学及化学生物学。Tel: (010)62552090 E-mail: tangyl@iccas.ac.cn

研发的药物, 被批准用于心血管疾病的临床治疗。阿魏酸钠对心脑血管系统的作用广泛, 且易于人体代谢, 毒性低、安全性好。本文综述近 30 年来阿魏酸钠在心脑血管疾病方面的药理作用及研究现状, 重点阐述其在抗血栓、抑制血小板聚集、血管保护以及抗氧化等方面的作用, 以期阿魏酸钠的临床应用提供理论依据。

1 血小板调控作用

血栓与心脑血管疾病的发生密切相关, 而血小板可调控血栓的形成^[4]。血小板的黏附和聚集及血栓的形成与花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 的代谢产物血栓素 A₂ (TXA₂) 及前列环素 (PGI₂) 关系密切。TXA₂ 主要产生于血小板中, 具有收缩血管和促血小板的聚集作用。PGI₂ 主要产生于脂肪组织、动脉、静脉及毛细血管内皮细胞, 可扩张血管、抑制血小板聚集、保护黏膜^[5]。TXA₂/PGI₂ 失衡会导致血管的病理性变化, 进而引发血管疾病。

许多体外和临床研究均证实阿魏酸钠具有抑制血小板聚集和抗血栓的作用。景蓉等^[6]发现阿魏酸钠可以改善大鼠局灶性脑缺血, 选择性抑制 TXA₂ 活性, 对动脉壁 PGI₂ 的活性则无明显影响, 从而提高了前列环素 PGI₂/TXA₂ 值。临床研究发现, 阿魏酸钠可显著抑制患者丙二醛 (MDA)、血栓素 B₂ (TXB₂)、血小板聚集以及 TXA₂ 的生成^[7]。因为 TXA₂ 和 PGI₂ 在体内不稳定, 分别转变为无生物活性的 TXB₂ 和 6-酮-前列腺素 F_{1α} (6-keto-PGF_{1α}), 所以常通过测定 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1α} 间接反映 TXA₂ 和 PGI₂ 的生成量。傅春景等^[8]证实阿魏酸钠在大鼠缺血再灌注实验中, 可减少 TXB₂ 的生成, 增加 6-keto-PGF_{1α} 的含量, 进而降低 TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 值。6-keto-PGF_{1α} 量的增加可能是由于阿魏酸钠抑制了 TXA₂ 合成酶的活性, 使前列腺素 (PG) 内过氧化物较多蓄积, 通过 PGI₂ 合成酶转变为 6-keto-PGF_{1α}^[9]。

环磷酸腺苷 (cAMP) 和环磷酸鸟苷 (cGMP) 在调节血小板功能中既相互拮抗, 又相互协调, 二者的共同作用可以调节和改善 TXA₂/PGI₂ 的平衡^[9]。Luo 等^[10]给心室肥厚模型大鼠注射阿魏酸钠, 通过提高一氧化氮合酶 (NOS) 和内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 活性, 使心肌细胞中一氧化氮 (NO) 和 cAMP 含量升高, 有效对抗了 AA 引起的动脉压升高, 同时抑制了其增加血小板聚集性及增加血浆 TXA₂ 水平的效应, 最终抑制了腹主动脉缩窄

(AAC) 术所致的大鼠心室肥厚症状。邓艳丽等^[11]发现脑外伤大鼠血浆中 cGMP 含量明显升高, 且 cGMP 量和脑外伤及听力损伤程度呈正相关, 而阿魏酸可显著降低大鼠血浆中 cGMP 含量, 一定程度上保护了大鼠的听力。阿魏酸钠可通过调节 cAMP 和 cGMP 的含量, 对血小板的聚集效应发挥调控作用。

总之, 阿魏酸钠抗血小板聚集和抗血栓的作用与调节 AA 代谢产物 TXA₂ 与 PGI₂ 在体内的平衡有关, 主要表现为抑制 TXA₂ 的生成和拮抗 TXA₂ 的活性, 以及增强 PGI₂ 抗血小板聚集活性等。

2 血管保护作用

阿魏酸钠可通过抑制收缩血管物质内皮素-1 (ET-1) 表达, 降低 ET-1 对受体的刺激和结合, 抑制受体活性, 进而促进舒张血管物质 NO 的生成和释放, 最终改善血管的病理性收缩^[12-13]。王昕^[14]研究发现阿魏酸钠可拮抗 ET-1 与其受体结合, 同时降低血浆中 ET-1 的浓度。冠心病患者经皮冠状动脉腔内成形术 (PTCA) 后, ET-1 平均水平增加, 且局部浓度增加更为明显。术后使用阿魏酸钠可抑制 ET-1 作用, 增加 NOS 活性, 进而有效增加 NO 水平, 抑制内膜增生, 减轻器官缺血-再灌注损伤。阿魏酸钠能够扩张血管、改善心肌缺血缺氧^[15-16], 且能够发挥增加血管密度的作用^[17]。

阿魏酸钠可以促进血管内皮细胞的增殖和活力, 有利于保持管壁的完整性^[18]。阿魏酸钠对血管内皮细胞的保护可能通过多种通路实现。朱晓斐等^[19]研究了阿魏酸钠抑制支架内再狭窄机制, 发现在 0.1~100 μg/mL 阿魏酸钠的作用下, 人内皮细胞生长活力及迁移能力增强, 同时细胞内叉头蛋白 M1 (FoxM1) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 表达增高^[20]。Sun 等^[21]发现阿魏酸钠和氧化苦参碱联用可通过上调水通道蛋白 1 (AQP1) 的表达, 实现对血管内皮细胞水肿的改善。还有研究表明阿魏酸钠可以时间和浓度依赖性地抑制 H₂O₂ 诱导的内皮细胞氧化过程中的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 磷酸化, 包括细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、p38MAPK、JNK 等^[22]。同时阿魏酸钠通过调节 Bcl-2/Bax 平衡抑制肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 引起的血管内皮细胞凋亡^[23]。

阿魏酸钠能够抑制血管平滑肌细胞的异常增殖及迁移, 有利于抗动脉粥样硬化。喻红等^[24]证实阿魏酸钠能有效拮抗脂蛋白 ox-Lp (a) 对人动脉平滑肌细胞 (SMC) 的刺激作用。阿魏酸钠能抑制氧化

型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导的兔主动脉平滑肌细胞^[25]及大鼠胸主动脉平滑肌细胞^[26]增殖。韩英等^[27]研究发现,阿魏酸钠能够抑制血小板源生长因子-BB (PDGF-BB) 和 ET-1 诱导的大鼠平滑肌细胞迁移,抑制纤维黏连蛋白和纤维蛋白原诱导的大鼠血管平滑肌细胞迁移和黏附,进一步研究还发现阿魏酸钠具有明显抑制由血管紧张素 II (AngII) 和大鼠血管平滑肌细胞热休克蛋白 27 (HSP27) 磷酸化的作用^[22]。陈国柱等^[28]研究发现阿魏酸钠干预的肺血管平滑肌细胞中 Caspase-3 蛋白表达水平上调, Bcl-2 表达水平下调,最终增加低氧导致的肺动脉平滑肌细胞凋亡。

阿魏酸钠还可以通过抑制炎症因子、降低氧分压起到血管保护作用。阿魏酸钠对冠心病患者妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A) 水平、核转录因子- κ B (NF- κ B) 活性有抑制作用。刘娜等^[29]发现经过阿魏酸钠治疗,冠心病患者 PAPP-A 水平及 NF- κ B 活性均明显下降。黄丽等^[30]和史超^[31]的研究认为阿魏酸钠可以有效降低冠心病合并糖尿病患者血浆 PAPP-A、NF- κ B 水平。研究^[32]表明阿魏酸钠可以通过抑制 NF- κ B p65 核转位减轻缺血/再灌注大鼠脑神经细胞炎症反应,这可能是其发挥脑保护作用的机制之一。张东献等^[33]通过同型半胱氨酸血管内皮细胞损伤模型发现阿魏酸钠能够减少同型半胱氨酸引起的人脐静脉内皮细胞损伤,降低内皮细胞产生的氧化压力,减缓氧分压诱导的人脐静脉内皮细胞异常分泌,进而缓解细胞功能障碍。Tao 等^[34]研究表明阿魏酸钠可以通过调节细胞质和细胞核之间的 NF- κ B 因子,减缓 ox-LDL 诱导的炎症反应^[35],进而有效保护人脐静脉内皮细胞。表明阿魏酸钠可通过抑制炎症反应、减少氧化应激反应对心脑血管起到保护作用。

综上,阿魏酸钠可以通过拮抗 ET-1、增加血管内皮细胞活性、抗凋亡、抑制炎症反应等途径,有效促进血管内皮细胞的增殖及活力,对血管壁起到保护作用。

3 抗氧化作用

人体疾病的发生都和氧自由基有一定的关系,过多的氧自由基可导致动脉粥样硬化,使黏多糖分子氧化断链,进而导致心脑血管等多种疾病的发生。大量实验表明植物多酚具有抗氧化和清除自由基的作用,阿魏酸钠中的酚羟基具有很强的供氢能力,可高效结合和中和自由基,这构成了其抗氧化的分

子结构基础。除了可以直接抑制 H_2O_2 产生羟基自由基,阿魏酸钠也可以通过与膜磷脂酰乙醇胺结合,减少 H_2O_2 及 O_2^- 引起的脂质过氧化,降低丙二醛 (MDA) 的生成,进而抑制由 MDA 和 $\text{OH}\cdot$ 诱导产生的溶血作用。另外,阿魏酸钠还具有直接捕获氧自由基的能力。阿魏酸钠和甘草次酸联用可以直接清除自由基,使肉豆蔻酸佛波酯乙酸酯 (PMA) 激活的人多形核白细胞释放的 O_2^- 和 $\cdot\text{OH}$ 减少,进而抑制了 PMA 刺激的多形核白细胞化学发光反应。赵航等^[36]证实阿魏酸钠使高糖诱导的人神经母细胞瘤 (SH-SY5Y) 早期凋亡率和上清液中 8-羟基脱氧鸟苷酸的分泌量均降低,细胞核形态改善,存活率升高,其机制可能与阿魏酸钠的抗氧化作用有关。汪莲等^[37]研究表明阿魏酸钠可能通过抑制 p38 MAPK 通路的活化,降低 H_2O_2 诱导的成纤维细胞 NIH-3T3 中 NALP3 炎性复合体、Caspase-1 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的表达,从而下调炎症级联反应。

阿魏酸钠能缓解自由基对组织的损伤,是一种有效的天然抗氧化剂。张璇等^[38]观察了阿魏酸钠对大鼠缺血-再灌视网膜损伤的影响,结果表明阿魏酸钠治疗组大鼠眼组织中 MDA 水平下降,还原型谷胱甘肽 (GSH) 水平、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性升高,脑组织超微结构损伤减轻。Hassanzadeh 等^[39]研究发现阿魏酸钠能够预防戊四氮 (PTZ) 引起的雄性 Wistar 大鼠的氧化应激和认知障碍,阿魏酸钠干预后大鼠脑内 MDA 水平降低, GSH 水平升高。Li 等^[40]研究发现阿魏酸钠 50 mg/kg 可以逆转孕小鼠母肝和胎肝 GSH 降低的趋势,防治脂多糖导致的早产和死胎,其作用机制可能与抗氧化和抑制炎症有关。阿魏酸钠可通过降低海马氧化应激水平和改善炎症反应,改善慢性不可预知温和刺激 (CUMS) 抑郁大鼠的抑郁样行为^[41]。通过抗氧化减轻心肌缺血再灌注损伤是阿魏酸钠心肌保护的重要作用机制之一^[42-43]。

因此,阿魏酸钠对 O_2^- 、 $\cdot\text{OH}$ 和 H_2O_2 有直接清除作用,亦能与磷酸酯酰乙醇胺结合,阻止膜脂质被自由基侵袭,缓解自由基对组织的损伤。

4 其他作用

阿魏酸钠还可以诱导离体大鼠心脏药理性预适应,增加冠脉流量,改善心功能,降低心肌组织钙超载^[44],减少心律失常发生率及缓解受损程度,且

该保护作用与抑制钾离子通道、阻断 β 肾上腺素受体有关。阿魏酸钠可以通过抑制血小板抗原特异性活化、降低肥大细胞组胺释放率，达到抗过敏的作用。心肌缺血-再灌注损伤大鼠给予阿魏酸钠后心脏收缩和舒张功能于血流复通后好转，左室收缩压(LVSP)、左室终末舒张压(LVEDP)改善，缺血再灌注状态下心脏顺应性及射血功能得到保护，心肌功能的损伤得到修复^[45-46]。杜雪蓓等^[47]研究发现阿魏酸钠促进环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的磷酸化(p-ERK 及 p-CREB)和脑源性神经营养因子(BDNF)的表达，改善慢性脑低灌注大鼠空间学习记忆能力。姜扬^[48]将阿魏酸钠应用于血管性痴呆的临床治疗，认为其安全、高效，值得临床推广。

目前在临床上阿魏酸钠已被广泛应用于脑缺血性疾病^[49]、冠心病^[50]、心绞痛^[51]、糖尿病血管病变^[52]、糖尿病肾病合并心力衰竭^[53]等疾病治疗，并取得良好疗效，同时在减轻一些药物的肝肾毒性中发挥作用^[54]。

5 结语

阿魏酸钠是传统活血化瘀中药当归和川芎共有的有效单体成分阿魏酸的钠盐，具有抑制血小板聚集、抗血栓形成、抗氧化和清除自由基、提高细胞膜稳定性、保护血管、抗炎、镇痛、调节免疫功能、利肝保湿等药理作用^[55]。阿魏酸钠可以通过调节血小板凝集、抗氧化、保护血管等在心血管疾病治疗中发挥作用(图 1)。

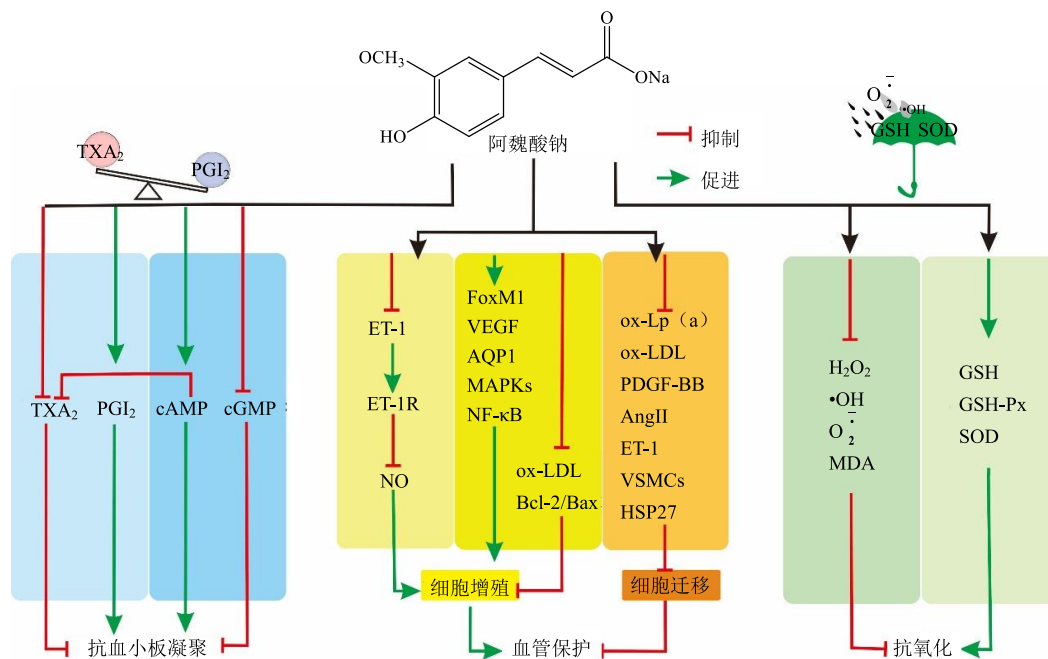


图 1 阿魏酸钠在心脑血管疾病中药理作用

Fig. 1 Pharmacological action summary of sodium ferulate on cardio-cerebral vascular disease

另外，经多项临床试验证实，阿魏酸钠在治疗呼吸系统疾病、糖尿病及并发症、保护肝脏、肾脏等方面也均有效，而在心脑血管疾病治疗中作用更为突出。阿魏酸钠副作用小、安全性高、应用前景广泛，具有极大的临床应用价值和开发潜力。

参考文献

[1] Dulong V, Kouassi M, Labat B, et al. Antioxidant properties and bioactivity of carboxymethyl pullulan grafted with ferulic acid and of their hydrogels obtained by enzymatic reaction [J]. *Food Chem*, 2018, 262(1): 21-29.
 [2] 李晓冰, 石富国, 何晓静, 等. HPLC-MS/MS 法测定人

血浆中反式阿魏酸 [J]. *药学学报*, 2016, 51(3): 450-454.

[3] 尚峰, 柴凤兰. 阿魏酸钠合成工艺改进研究 [J]. *化学研究*, 2016, 27(5): 570-572.
 [4] 杨雨, 左建, 李家明, 等. 苯丙烯酰胺类化合物的设计、合成及抗血小板聚集活性 [J]. *药学学报*, 2017, 52(1): 120-125.
 [5] 徐红, 孙宏斌. 前列腺素受体及相关药物的研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2010, 41(5): 385-394.
 [6] 景蓉, 何广为, 吴强, 等. MCI-002 对大鼠局灶性脑缺血的保护作用及机制 [J]. *安徽医药*, 2009, 13(12): 1463-1466.
 [7] 颜斯亮. 阿魏酸钠注射液的药理作用与临床应用研究

- 进展 [J]. 甘肃科技, 2016, 32(7): 100-101.
- [8] 傅春景, 张建芳, 黄幼田, 等. 阿魏酸钠对离体大鼠缺血心肌再灌注损伤的影响 [J]. 河南医科大学学报, 1994, 12(4): 344-346.
- [9] 刘汉楚, 常立文, 陈 晔, 等. Clinical Implication of the changes of cAMP, TXA₂ and PGI₂ in CSF of asphyxiated newborns [J]. *J Huazhong Univer Sci Technol*, 2003, 23(2): 195-197.
- [10] Luo M, Chen P P, Yang L, *et al*. Inhibitory effect of sodium ferulate on the cardiomyocyte hypertrophy induced by angiotension II [J]. *Acta Neuropharmacol*, 2017, 7(3): 57-58.
- [11] 邓艳丽, 刘建新, 张再兴, 等. 阿魏酸钠对弥漫性脑外伤大鼠血浆 cGMP 含量与听力变化的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014(11): 1823-1826.
- [12] 吕风云. 阿魏酸钠对冠心病的治疗效果及其对血管内皮功能的保护作用 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(17): 3217-3218.
- [13] 韦 卓. 阿魏酸钠对冠心病的疗效及其对血管内皮功能的影响 [J]. 心血管病防治知识 (学术版), 2016(11): 38-40.
- [14] 王 昕. 阿魏酸钠对冠心病的效果与其对血管内皮功能的保护作用探析 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(9): 135-136.
- [15] 魏 婷, 张钦朴, 赵娜娜. 阿魏酸钠治疗冠心病效果及对机体血管内皮功能的保护作用观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(6): 46.
- [16] Wang B H, Ou-Yang J P. Pharmacological actions of sodium ferulate in cardiovascular system [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2005, 23(2): 161-172.
- [17] 陈爱春, 舒化青, 周志鸿, 等. 阿魏酸钠对慢性脑缺血大鼠的神经保护作用机制研究 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24(6): 411-415.
- [18] 赵希军, 刘现亮, 何国祥. 阿魏酸钠联合阿托伐他汀对心肌无复流的防治作用 [J]. 滨州医学院学报, 2017, 40(1): 11-13.
- [19] 朱晓斐, 李 江, 王 宝, 等. 阿魏酸钠对人动脉平滑肌细胞和内皮细胞作用的机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(18): 3046-3050.
- [20] 张 帆, 游 陆, 张东献. 阿魏酸钠对 ox-LDL 诱导血管内皮细胞凋亡的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(6): 581-584.
- [21] Sun S M, Du X, Xu M X, *et al*. Anti-exudation effects of sodium ferulate and oxymatrine combination via modulation of aquaporin 1 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, doi: 10.3892/etm.2017.4679.
- [22] 谢良地, 陈海峰, 许昌声. 阿魏酸钠对血管平滑肌细胞热休克蛋白 27 磷酸化的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(12): 2352-2355.
- [23] 葛 怡. 阿魏酸钠对溃疡性结肠炎模型小鼠炎症因子及免疫功能的影响 [J]. 胃肠病学和肝病学, 2016, 25(10): 1124-1126.
- [24] 喻 红, 吴东方, 洪嘉玲, 等. 阿魏酸钠拮抗氧化型脂蛋白 (a) 对人动脉平滑肌细胞的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(8): 59-62.
- [25] Traore M, Hong J L, Xu C L. Influence of angelicae sinensis extract on lipid accumulation in rabbit aortic smooth muscle cells induced by oxidized LDL [J]. *Biorheology*, 2003, 40(1/3): 389-394.
- [26] 姜铁超, 王卓越, 杨 萍. 阿魏酸钠对氧化型低密度脂蛋白诱导的主动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用研究 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(8): 1192-1194.
- [27] 韩 英, 谢良地, 许昌声, 等. 阿魏酸钠对血小板源生长因子和内皮素 1 诱导的血管平滑肌细胞迁移的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(6): 659-661.
- [28] 陈国柱, 程德云, 聂 英. 阿魏酸钠对低氧性肺动脉高压大鼠肺血管平滑肌细胞 Caspase-3、Bcl-2 表达的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(20): 2105-2108.
- [29] 刘 娜, 孙 良, 李丕宝, 等. 阿魏酸钠对老年冠心病患者血管内皮保护作用及对妊娠相关血浆蛋白 A 水平、核转录因子- κ B 活性的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5315-5317.
- [30] 黄 丽, 纪燕玲, 刘 贺, 等. 阿魏酸钠治疗冠心病合并糖尿病患者血浆 PAPP-A、NF- κ B 水平变化 [J]. 山东医药, 2016, 56(15): 75-76.
- [31] 史 超. 阿魏酸钠治疗冠心病合并糖尿病患者血浆 PAPP-A、NF- κ B 水平 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(23): 57.
- [32] 龚 婉, 陈晓玲, 周 莉, 等. 阿魏酸钠对大鼠脑缺血再灌注炎症损伤的保护作用及机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 94-99.
- [33] 张东献, 张 伟, 满永宏. 阿魏酸钠对同型半胱氨酸致人脐静脉内皮细胞功能障碍的影响及机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(17): 1667-1670.
- [34] Tao J L, Zhang D X, Man Y H, *et al*. Sodium ferulate inhibits high-fat diet-induced inflammatory factors expression in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Cytol Genet*, 2017, 51(3): 214-220.
- [35] 孙慧萍, 曹军平, 徐 丽, 等. 阿魏酸钠保护大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用机制研究 [J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(4): 18-21.
- [36] 赵 航, 许元鸿. 阿魏酸钠生物学活性——对高糖诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡的保护作用 [J]. 微生物学杂志, 2016, 36(3): 65-68.
- [37] 汪 莲, 谢 敏, 况 菊. NALP3 炎性复合体及 p38 MAPK 信号通路在氧化应激中的作用及阿魏酸钠的干预

- 机制 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2018, 49(2): 209-214.
- [38] 张璇, 王剑锋, 姜德咏. 阿魏酸钠对大鼠缺血再灌注视网膜 SOD, MDA 水平的影响 [J]. 潍坊医学院学报, 2007, 29(3): 207-209.
- [39] Hassanzadeh P, Arbabi E, Atyabi F. Ferulic acid exhibits antiepileptogenic effect and prevents oxidative stress and cognitive impairment in the kindling model of epilepsy [J]. *Life Sci*, 2017, doi: 10.1016/j.lfs.2016.08.011.
- [40] Li X J, Ma Z G, Guo Y, et al. Protective effect of sodium ferulate against lipopolysaccharide-induced preterm delivery and intra-uterine fetal death in mice [J]. *Chin J Pharm Toxicol*, 2017, 31(1): 28-34.
- [41] 胡楚璇, 林壮民, 全佳. 阿魏酸钠对慢性不可预知温和刺激抑郁症大鼠抑郁行为的影响及其机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(17): 1697-1701.
- [42] 丁丹, 王雪臣. 阿魏酸钠联合曲美他嗪预处理对大鼠体外循环心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(17): 13-15.
- [43] 郑先念, 张觅, 黎莉. 阿魏酸钠在大鼠心肌缺血/再灌注损伤中的保护作用 [J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(1): 35-37.
- [44] 周建飞, 王高峰, 韦怀籍, 等. 玻璃酸钠联合不同剂量阿魏酸钠关节腔注射治疗膝骨关节炎的临床效果 [J]. 中国应用生理学杂志, 2015, 31(1): 54-58.
- [45] 刘辉, 杨初蔚, 刘宇飞. 阿魏酸钠对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护 [J]. 局解手术学杂志, 2016, 25(8): 558-561.
- [46] 李美霞, 田毅, 符白嫩, 等. 阿魏酸钠和曲美他嗪联合预处理对心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国体外循环杂志, 2012, 10(3): 133-135.
- [47] 杜雪蓓, 燕灏敏, 梁津瑜, 等. 阿魏酸钠对慢性脑低灌注大鼠认知功能及对磷酸化 ERK、CREB 和 BDNF 表达的影响 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2017, 38(5): 713-718.
- [48] 姜扬. 阿魏酸钠注射液治疗血管性痴呆的临床效果和安全性探讨 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(8): 56-57.
- [49] 齐霁. 灯盏花素联合阿魏酸钠治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(1): 78-79.
- [50] 魏婷, 张钦朴, 赵娜娜. 阿魏酸钠治疗冠心病效果及对机体血管内皮功能的保护作用观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(6): 46.
- [51] 张焕峰. 阿魏酸钠治疗冠心病心绞痛临床诊治分析 [J]. 医学信息, 2010, 23(2): 394-395.
- [52] 赵秀云. 阿魏酸钠治疗糖尿病下肢血管病变的临床观察 [A] // 低碳经济与科学发展——吉林省第六届科学技术学术年会论文集 [C]. 长春: 吉林省科学技术协会学会学术部, 2010.
- [53] 秦测, 蔡晓林, 黄云青. 阿魏酸钠联合腹膜透析治疗终末期糖尿病肾病合并心力衰竭的临床效果 [J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(12): 1841-1842.
- [54] 艾莉. 阿魏酸钠对百草枯中毒脏器损伤保护作用的临床研究 [J]. 中国保健营养, 2012(4): 18-19.
- [55] 刘璐, 徐士欣, 张军平, 等. 基于析因设计的川芎嗪和阿魏酸配伍抗 PC12 氧糖剥夺损伤的交互作用研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(9): 1597-1601.