龙血竭及其主要活性成分对脑缺血的药理作用与机制研究进展

陈品秋[1,2]，班玮康[1]，王文艳[2]，路　娟[1]，陈　曦[1]，杨志宏[1*]

1. 中国医学科学院北京协和医学院 药用植物研究所，北京　100193
2. 烟台大学药学院，分子药理和药物评价教育部重点实验室，山东 烟台　264005

摘　要：龙血竭 *Resina Draconis* 具有活血化瘀、消炎镇痛、生肌敛疮之功效，作为我国传统中药材及民族特色药材，常被称为“国产血竭”。现代研究表明龙血竭具有保护心脑血管系统、神经系统及抗肿瘤、促进组织愈合等药理作用，化学成分包括酚类、萜类、甾醇类等，活性成分以酚类为主，如紫檀芪、龙血素 A、龙血素 B、白藜芦醇等。大量研究已证实龙血竭能有效干预脑、心、肾等重要组织脏器的缺血再灌注损伤，对临床应用具有重要意义。通过梳理近十年国内外相关研究，总结了龙血竭及其主要酚类活性成分在抗氧化应激、抗炎、神经保护、保护血脑屏障、抗血栓等方面的药理作用及可能的作用机制，以期为该药在脑缺血防治领域的深入研发提供参考借鉴，助力其临床合理优效应用。

关键词：龙血竭；脑缺血；缺血再灌注损伤；紫檀芪；龙血素 A；龙血素 B；白藜芦醇

中图分类号：R28；R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2023)18 - 6172 - 13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.18.034

Research progress of pharmacological effects and mechanism of *Resina Draconis* and its active constituents on cerebral ischemia

CHEN Pin-qiu[1,2], BAN Wei-kang[1], WANG Wen-yan[2], LU Juan[1], CHEN Xi[1], YANG Zhi-hong[1]

1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China
2. Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation, Ministry of Education, School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China

Abstract: As a traditional Chinese medicine with ethnic characteristics, *Resina Draconis* has the functions of activating blood circulation and removing blood stasis, reducing inflammation and analgesia, promoting muscle and healing sores, also known as “domestic Draconis Sanguis” with a long history of usage. Modern research has shown that *Resina Draconis* has pharmacological effects in protecting the cardiovascular and nervous systems, anti-tumor activity, and promoting tissue healing. The active ingredients of *Resina Draconis* are mainly phenols, terpenoids and steroids, such as pterostilbene, loureirin A, loureirin B and resveratrol. A large number of studies have provided substantial evidence that *Resina Draconis* can effectively intervene in the ischemia-reperfusion injury of brain, heart, kidneys and other vital organs, which is of great significance for clinical application. In the review, the pharmacological effects and possible mechanisms of *Resina Draconis* in anti-oxidative stress, anti-inflammatory properties, neuroprotection, protection of the blood-brain barrier, and anti-thrombotic were systematically summarized based on both domestic and foreign studies in recent 10 years. It is expected to provide a reference for the future development of *Resina Draconis* in the field of cerebral ischemia prevention and treatment to facilitate its clinical application.

Key words: *Resina Draconis*; cerebral ischemia; ischemia and reperfusion injury; pterostilbene; loureirin A; loureirin B; resveratrol

龙血竭为百合科龙血树属植物剑叶龙血树 *Dracaena cochinchinensis* (Lour.) S. C. Chen 含脂木材提取加工制成的树脂[1]，主要分布于我国广西、云南、海南及东南亚国家柬埔寨、老挝等地。血竭以“活血圣药”著称，药用历史悠久，但我国血竭资源濒临匮竭，幸而在 20 世纪 70 年代，著名植物

收稿日期：2023-01-24

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81973744）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目（N2022-I2M-2-001，2022-I2M-1-018）；北京市自然科学基金资助项目（7173267）

作者简介：陈品秋（1997—），女，硕士研究生，研究方向为脑血管药理及药物代谢。Tel: (010)57833495　E-mail: 15695197298@163.com

***通信作者：**杨志宏（1976—），女，博士，研究生导师，主要从事脑血管药理及药物代谢研究。Tel: (010)57833219　E-mail: zhyang@implad.ac.cn

学家蔡希淘在云南发现了珍稀植物剑叶龙血树，并用该植物研制出首批“国产血竭”[2]。随后，于 1990 年以“广西血竭”为药材名获批国家一类新药材，1999 年正式被国家药品标准［WS3-082（Z-016）-99（Z）］收载，纳入部颁标准药材，并更名为“龙血竭”[3]。龙血竭性温、平，味甘、辛、咸，无毒，具活血散瘀、消肿止痛、敛疮生肌等功效。现代药理学表明，龙血竭具有抗氧化应激、抗炎、抗血栓/血小板凝集、保护血脑屏障、抗肿瘤等广泛的药理活性[4]，在国内外均受到学者的高度重视。

脑缺血/再灌注（ischemia/reperfusion，I/R）损伤是罹患脑缺血的关键环节，可引发氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等一系列神经化学过程，成为脑缺血致死致残的关键原因之一。针对治疗脑缺血的研究从未停止，而治疗手段主要以溶栓为主，现唯一经美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准的治疗药物组织纤溶酶原激活物仍存在不良反应多、适用人群少、治疗时间窗窄等难题。基于病理过程的复杂性及已有药物的局限性，可供选择的临床治疗药物的多元化、丰富性及安全性仍相对欠缺[5]，探寻治疗脑缺血及脑 I/R 损伤的药物和临床策略已成为当前研究的热点与难点。众多研究表明，龙血竭缓解脑 I/R 损伤作用良好，且作用特点与脑 I/R 损伤的复杂病理过程相符，能够针对脑缺血的发生发展过程产生不同疗效。目前少有综述系统地对龙血竭及其活性成分在脑缺血疾病中的药理作用进行总结。含有龙血竭酚类成分如龙血通络胶囊（Longxue Tongluo Capsule，LTC）与龙血竭滴丸等药物在临床上治疗脑缺血均呈现出一定的疗效，但目前的研究仅局限于实际疗效观察，而药物机制研究方面相对模糊。基于此，本文将着重梳理归纳龙血竭及其主要活性成分抗脑缺血的相关药理作用及其可能的作用机制，尤其关注其活性化合物的抗脑缺血作用，对龙血竭的综合利用与进一步科学研发具有重要意义。

1 化学成分及含量概述

现代研究表明，酚类、萜类、甾体类等成分是龙血竭的主要化学成分，而其主要的活性成分以酚类化合物为特征。迄今，已从龙血树属植物中分离检测出 17 种萜类、甾体及甾体皂苷类成分物质，如 4-烯-3-胆甾酮、胆甾醇、豆甾醇等[6]，以及 180 多种酚类化合物[7]，以类黄酮、二苯乙烯为母核的化合物是其含量较为丰富和主要的药效成分，类黄酮占龙血竭总量的 50%～80%[7-9]，其中分离鉴定出黄酮类 80 余种，包括二氢查耳酮类化合物（龙血素 A、龙血素 B）、查耳酮类化合物（2,4,4′-三羟基查耳酮、2′-甲氧基-4,4′-二羟基查耳酮）、黄烷类（4′,7-二羟基-3′-甲氧基黄烷、7-羟基-4′-甲氧基黄烷）、聚合黄酮类（剑叶血竭素）等[6,10]。提取出的多个活性物质（化学结构见图 1），如黄酮类成分龙血素 A（**1**）、龙血素 B（**2**）、7,4′-二羟基黄酮（**3**）、二苯乙烯类成分白藜芦醇（**4**）、紫檀芪（**5**）[11]，具有抗氧化、抗炎、神经保护、抗肿瘤和抗血栓等作用。

不同地域来源的龙血竭中主要成分含量存在一定差异，见表 1。此前，有研究系统地对来源于中国广西、中国云南和老挝、越南 4 个产地多批次龙血竭药材中总黄酮、龙血素 A 及龙血素 B 的含量进行测定，发现三者含量相对较高的药材产地分别为中国云南、中国广西及老挝[12]。另采用代替对照品法测定发现中国云南、老挝产龙血竭药材中龙血素 A 与龙血素 B 含量比为（3～9）∶1，龙血素 A 含量较高但存在一定差异，使不同产地的龙血竭药材

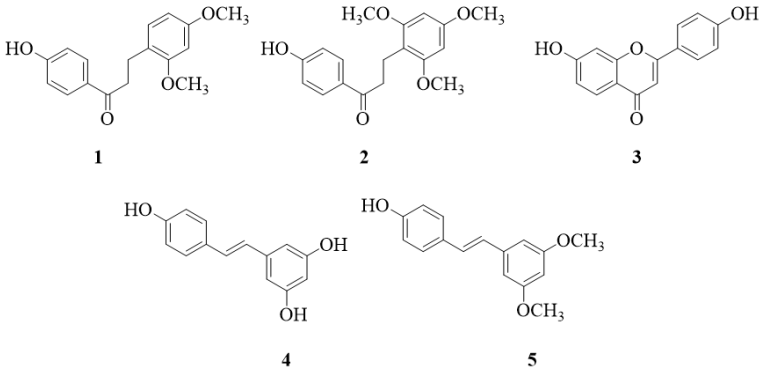

图 1 龙血竭治疗脑缺血主要化合物结构信息

Fig. 1 Structural information of main compounds in *Resina Draconis* for cerebral ischemia treatment

表 1　不同地区龙血竭原料中总黄酮、龙血素 A 和龙血素 B 的含量[12]

Table 1　Contents of total flavonoids, loureirin A and loureirin B in *Resina Draconis* from different regions[12]

来源	总黄酮/%	龙血素 A/%	龙血素 B/%
中国云南	6.946～8.673	0.083～0.136	0.045～0.065
中国广西	4.287～8.531	0.021～0.177	0.018～0.070
老挝	5.138～5.294	0.075～0.154	0.046～0.075
越南	5.425～6.997	0.035～0.096	0.027～0.052

易于辨识[13]。新近研究对源于剑叶龙血树及岩棕 2 种基原龙血竭 43 份样品中 5 种活性成分进行含量测定，各成分含量变化范围为龙血素 A（0.41%～8.92%）、紫檀芪（0～3.96%）、龙血素 B（0～2.18%）、白藜芦醇（0～1.10%）、7-4′-二羟基黄酮（0.04%～0.56%），龙血素 B 在 2 种基原龙血竭中含量差异极为明显，岩棕龙血竭中龙血素 B 质量分数（1.039 4±0.495 5）%约为剑叶龙血竭中龙血素 B 质量分数（0.110 5±0.150 7）%的 9.4 倍[11]。以上研究提示龙血竭各活性成分含量存在一定差异。各产地间含量差异较大。另外，研究比较广西、云南产 9 个批次龙血竭中龙血素 A 与龙血素 B 的质量分数差异，发现平均质量分数分别为 0.47%和 0.96%[14]。经反相高效液相色谱法测定发现 2 个不同厂家龙血竭产品中紫檀芪质量分数分别为 5.50、14.72 μg/mg[15]，差异明显。不同地域、基原、厂家的龙血竭中总黄酮含量无显著性差异，但其活性成分含量均有明显差异，尤其是龙血素 A、龙血素 B、紫檀芪等，说明不同基原植物中龙血竭的品质间存在明显差异[16-17]。

2　抗脑缺血药理作用

龙血竭对多器官 I/R 损伤有较好的保护作用，能改善新西兰兔、树鼩、大鼠心肌以及大鼠肾脏 I/R 损伤后的组织结构损伤[18-21]。研究表明，龙血竭及其活性成分具有抗氧化、抗炎、保护血脑屏障及改善血流状态等作用，能够影响脑缺血病理过程中的氧化应激、炎症、血脑屏障破坏、能量代谢等多个环节，药理作用见表 2、图 2。

2.1　抗氧化应激

近年，多项研究报道龙血竭及其主要活性成分在抗氧化应激方面表现出良好的作用。紫檀芪、白藜芦醇、龙血素 B、龙血素 A 等均能够通过改善氧化应激标志物并调节过氧化物酶活性途径发挥抗氧化损伤作用从而保护脑组织。

经较系统的体外抗氧化活性研究，发现龙血竭胶囊质量浓度为 0.05～0.40 mg/mL 对 1,1-二苯基-2-苦肼基自由基清除能力较强并呈一定的浓度相关性，半数抑制浓度（median inhibition concentration，IC_{50}）为 0.14 mg/mL。在此基础上进一步研究发现，龙血竭胶囊不仅能显著清除由NADH-PMS-NBT 系统产生的 $O_2^{\cdot-}$（IC_{50}=0.24 mg/mL）、羟自由基（IC_{50}=0.057 mg/mL），还能抑制脂质过氧化（IC_{50} = 0.18 mg/mL），作用效果较抗坏血酸（IC_{50}=0.27 mg/mL）

表 2　龙血竭主要活性成分对脑缺血疾病的调节作用

Table 2　Regulatory effects of main active components of *Resina Draconis* on cerebral ischemic

活性成分	模型（细胞/动物）	药理作用	作用机制	文献
龙血素 A（$C_{17}H_{18}O_4$）	SD 大鼠，右侧颈动脉结扎诱导 MCAO/R 模型	抗氧化，缓解出现的神经缺陷症状、减少梗死面积	丙二醛↓，SOD↑，CAT↑、GSH-Px↑	22
	SD 大鼠，右侧颈动脉结扎诱导 MCAO/R 模型	保护血脑屏障，降低脑含水量，缓解脑水肿程度	水通道蛋白-4↓	22
	Wistar 大鼠，急性血瘀大鼠模型	抗血栓，延长凝血时间，降低全血黏度、红细胞压积和纤维蛋白原含量，抑制血小板聚集	Akt 磷酸化↓，PI3K/Akt 信号通路↓	23-25
龙血素 B（$C_{18}H_{20}O_5$）	PC12 细胞，OGD/R 损伤模型	抗氧化，增强细胞活力、细胞存活率	激活 Nrf2 通路，HO-1↑，Bcl-2↑	26
	$FeCl_3$ 诱导小鼠血栓形成模型	抗凝、抗血栓，延长凝血时间，降低血栓质量、血栓面积	抑制 PAI-1/uPA 复合物	24
7,4′-二羟基黄酮（$C_{15}H_{10}O_4$）	BV2 细胞	抗炎	抑制 *iNOS* mRNA，TNF-α↓，IL-6↓，NO↓	22,27

续表 2

活性成分	模型（细胞/动物）	药理作用	作用机制	文献
紫檀苷（$C_{16}H_{16}O_3$）	SD 大鼠，双侧颈总动脉闭塞再灌注诱导 MCAO/R 模型；脊髓神经元细胞	抗氧化，改善脑 I/R 神经行为学，降低脂质过氧化反应	NLRP3↓，LC3-II↑，活性氧↓，CAT↑，谷胱甘肽↑；	28-29
	MCAO/R 小鼠模型 OGD/R 的 HT22/U251 共培养模型	抗炎，减轻脑 I/R 损伤后星形胶质细胞活化	NF-κB 磷酸化↓，COX-2↓，iNOS↓，MMPs↓，TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓、iNOS↓	30-31
	斑马鱼、SD 大鼠、异烟肼诱导神经损伤的斑马鱼；小鼠海马神经元细胞（HT22）OGD/R 模型	神经保护，脑内神经元存活率明显增加	Bax/Bcl-2↓	32-34
	IR 模型小鼠	血脑屏障保护，降低小鼠脑水肿程度	Na^+↓	35
白藜芦醇（$C_{14}H_{12}O_3$）	Wistar 大鼠，MCAO 模型	抗氧化，降低梗死面积，改善运动和认知功能	谷胱甘肽↑，调节 GPx、GR、GST、SOD、CAT 活性，Nrf2↑，丙二醛↓，HO-1↑	36-37
	大鼠/C57/BL 小鼠 MCAO 模型	抗炎，抑制星形胶质细胞化，减少脑损伤并改善神经功能，减少神经炎症	TNF-α↓、IL-1β↓、NLRP3↓，IL-1↓，IL-6↓，COX-2↓，IL-10↑、IFN-β↑、IL-4↑，CD147/MMP-9↓	38-39, 40-42
	SD 大鼠，MCAO 模型	神经保护，改善大鼠神经功能评分、脑组织损伤程度、神经元结构破坏程度、神经元数量、梗死侧神经元凋亡	调节 BDNF/Akt/CREB1TREM1/2；ERK↓，p38↓，JAK↓，Caspase-3↓，STAT↓，Bax/Bcl-2↓，p-JNK↓，JNK↓	43-49
	SD 大鼠，MCAO 模型；OGD/R 损伤 HUVEC 模型	血脑屏障保护，降低大分子渗透标志物髓过氧化物酶活性、降低缺血侧脑组织含水量，提高细胞的存活率，降低血脑屏障的通透性	抑制 ERK1/2-VEGFA、CAV-1、ICAM-1↓、VCAM-1↓、TIMP-1↑抑制线粒体相关 Caspase3/9 通路、激活 Akt/GSK-3β、抑制 MMP-9	50-55

↓-下调/下降，↑-上调/升高；MCAO-大脑中动脉栓塞 SOD-超氧化物歧化酶 GSH-Px-谷胱甘肽过氧化物酶 CAT-过氧化氢酶 iNOS-诱导型一氧化氮合酶 NLRP3-核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 LC3-微管相关蛋白轻链 3 Nrf2-核因子 E2 相关因子 2 HO-1-血红素加氧酶 1 Bcl-2-B 淋巴细胞瘤-2 OGD/R-氧糖剥夺复氧 TNF-α-肿瘤坏死因子 α IL-6-白细胞介素-6 NF-κB-核因子-κB COX-2-环氧化酶-2 MMPs-金属蛋白酶 Bax-Bcl-2 相关 X 蛋白基因 Caspase-3/9-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3/9 PAI-1-纤溶酶原激活物抑制剂-1 uPA-尿激酶型纤溶酶原激活物 JNK-应激活化蛋白激酶 CD147-细胞外基质膜蛋白 MMP-9-基质金属蛋白酶-9 BDNF-脑源性神经营养因子 Akt-蛋白激酶 B CREB1-环腺苷酸反应元件结合蛋白 TREM1/2-髓系细胞上表达的触发受体 1/2 ERK-细胞外信号调节激酶 p38-p38 丝裂原活化蛋白激酶 JAK-Janus 激酶 STAT-信号转导和转录激活因子 ERK1/2-VEGFA-ERK1/2-血管内皮生长因子 A 信号通路 CAV-1-窖蛋白-1 ICAM-1-细胞间粘附分子-1 VCAM-1-血管细胞黏附分子-1 TIMP-1-组织金属蛋白酶抑制剂-1

↓-downregulation/decrease, ↑-upregulation/rising; MCAO-middle cerebral artery occlusion SOD-superoxide dismutase GSH-Px-glutathione peroxidase CAT-catalase iNOS-inducible nitric oxide synthase NLRP3-nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3 LC3-microtubule-associated protein light chain 3 Nrf2-nuclear factor erythroid-2 related factor 2 HO-1-heme oxygenase 1 Bcl-2-B-cell lymphoma-2 OGD/R-oxygen-glucose deprivation/reoxygenation TNF-α-tumor necrosis factor-α IL-6-interleukin-6 NF-κB-nuclear factor-κB COX-2-cyclooxygenase-2 MMPs-matrix metalloproteinase Bax-Bcl-2 associated X protein Caspase-3/9-cysteine-3/9 aspartate protease PAI-1-plasminogen activator inhibitor-1 uPA-urokinase-type plasminogen activator JNK-c-jun *N*-terminal kinase CD-147-extracellular matrix membrane protein MMP-9-matrix metalloproteinase-9 BDNF-brain-derived veurotrophic factor Akt-protein kinase B CREB1-cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein TREM1/2-triggering receptor expressed on myeloid cells 1/2 ERK-extracellular signal-regulated kinase p38-p38 mitogen-activated protein kinase JAK-janus kinase STAT-signal transducer and activator of transcription ERK1/2-VEGFA-ERK1/2-vascular endothelial growth factor A (VEGFA) signaling pathway CAV-1-caveolin-1 ICAM-1-intercellular adhesion molecule-1 VCAM-1-vascular cell adhesion molecule-1 TIMP-1-tissue inhibitor of metalloproteinases-1

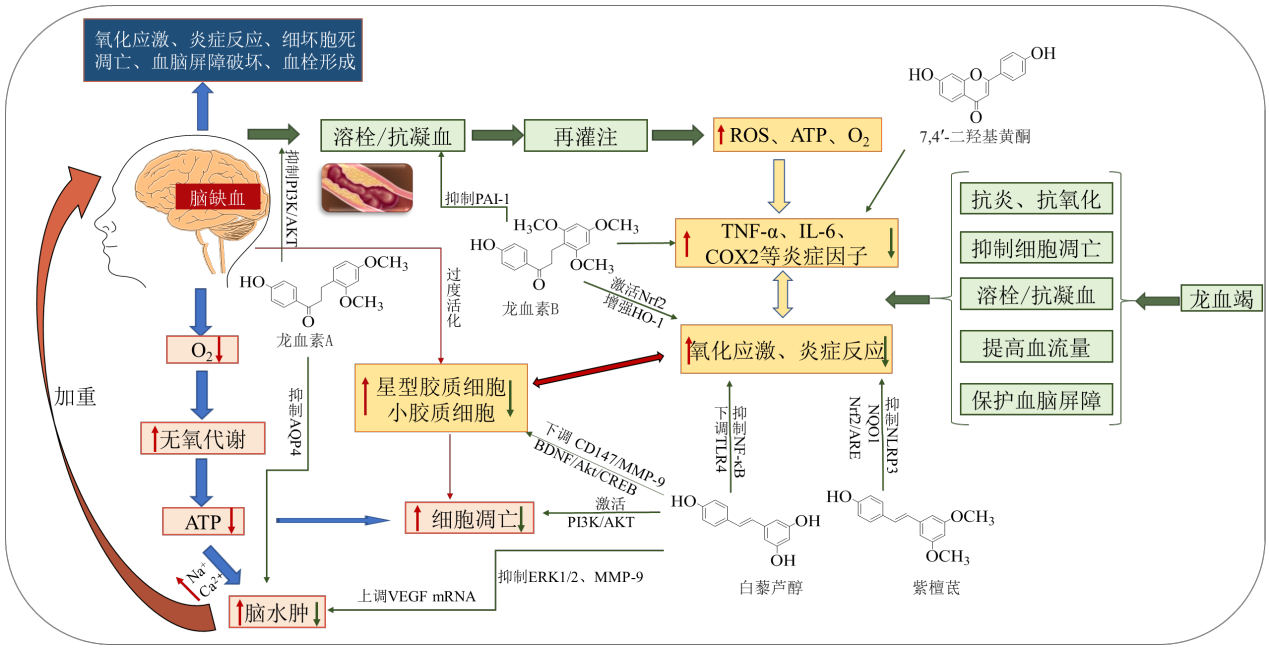

图 2　龙血竭及其活性成分抗脑缺血药理作用概括示意图

Fig. 2　Schematic diagram of anti-cerebral ischemic pharmacological effects of *Resina Draconis* and its active ingredients

显著。在 β-胡萝卜素/亚油酸的自氧化体系中，龙血竭胶囊质量浓度仅在 0.1 mg/mL 时，抗氧化能力便可达到 37.8%[56]，多体系相互验证共同证实龙血竭胶囊具有较强的抗氧化能力。另采用薄层色谱-生物自显影法，以对照品峰面积/总峰面积为指标评估化合物的抗氧化活性，发现龙血竭胶囊中各成分抗氧化活性分别为：紫檀芪（25.69%～42.72%）、龙血素 B（6.83%～19.34%）、白藜芦醇（7.24%～14.04%）、龙血素 A（5.50%～14.20%）[57]，表明龙血竭胶囊在体外具有一定的抗氧化活性。周艳林等[58]采用建立高效液相色谱-二苯基三硝基苯肼在线法评估龙血竭活性成分的抗氧化能力，发现紫檀芪（清除率 73.19%）与白藜芦醇（清除率 71.10%）抗氧化能力相当，而在保护人红细胞膜免受脂质过氧化作用中紫檀芪 [IC_{50} 为（44.50±7.80）μmol/L] 优于白藜芦醇[59]，龙血素 B（清除率 39.01%）以及龙血素 A（清除率 12.14%）较前两者有明显差异。以上研究提示二苯乙烯类紫檀芪的抗氧化能力较强，二氢查耳酮类化合物苯环上甲氧基发生取代成为对称结构时其抗氧化能力也得到增强，但 C-7,4′位羟基取代的 7,4′-二羟基黄酮未显示出明显的抗氧化活性，表明龙血竭中主要的抗氧化活性成分为二苯乙烯类与二氢查耳酮类。

龙血竭滴丸、龙血竭片及 LTC 均以改善氧化应激标志物和过氧化物酶活性的方式调节氧化应激[60-62]。包括显著升高 SOD、GSH-Px、CAT、乳酸脱氢酶水平，以及降低丙二醛、iNOS、NOS、一氧化氮含量，以此提高大脑 MCAO 大鼠的抗氧化能力，改善局灶性脑缺血大鼠神经功能，发挥脑保护作用。其中二苯乙烯类化合物紫檀芪发挥抗氧化应激作用已被证实[35,63]，其具有抗氧化、清除自由基的特性，能显著调节脑组织中抗氧化酶的表达并降低氧化应激水平，以消除体内缺血性损伤引起的氧化应激[64]。Khan 等[65]对雄性 SD 大鼠（180～220 g）采用双侧颈总动脉闭塞 30 min 再灌注 60 min 制备脑损伤模型，随后 ig 给予紫檀芪（400 mg/kg）干预 10 d，发现紫檀芪可显著改善脑 I/R 大鼠的神经行为学，降低脂质过氧化反应、谷胱甘肽、亚硝酸盐浓度，以及恢复 CAT 活性，显著减轻氧化损伤。进一步研究发现其机制与抑制 NLRP3 炎性小体和催化亚基 gp91phox 相关的氧化应激有关[28]。紫檀芪（20 μmol/L）能够增加过氧化氢（hydrogen peroxide，H_2O_2）处理后脊髓神经元细胞中的 LC3-II 蛋白质表达水平与自噬体数量，从而抑制细胞活性氧产生，发挥抗氧化应激作用[29]。体外细胞实验和在体缺血再灌注动物实验均显示紫檀芪具有较好的抗氧化应激能力。

研究证实白藜芦醇对脑 I/R 具有防御治疗作用与抗氧化应激特性有关[66-67]。给予雄性 Wistar（280～300 g）大鼠白藜芦醇纳米颗粒预处理 10 d

后（500 μg，ip），可显著降低 MCAO 大鼠缺血 2 h 后的梗死面积（与模型组相比梗死面积下降了 68.37%），改善运动和认知功能，提高谷胱甘肽含量，调节抗氧化酶（GPx、GR、GST、SOD、CAT）的活性[36]。白藜芦醇还能通过降低 I/R 大鼠的丙二醛水平，发挥显著的抗氧化活性，同时能显著提高 Nrf2 和 HO-1 水平，表明其机制与激活 Nrf2/ARE 信号通路有关[37]。

龙血素 A 与龙血素 B 都具有抗氧化应激活性。龙血素 A 能透过血脑屏障在大鼠脑组织分布，可能直接作用于中枢神经系统发挥作用[68]。杨波等[22]采用线栓法建立雄性 SD 大鼠右侧 MCAO/R 模型，给予龙血素 A（60、120 mg/kg）干预后可显著缓解出现的神经缺陷症状，明显降低水通道蛋白-4、丙二醛水平，提高抗氧化酶（SOD、CAT、GSH-Px）活性，减少梗死面积与脑水肿程度。与其结构相似的龙血素 B 也具有明显的抗氧化作用，浓度为 10 μmol/L 时可明显改善体外 OGD/R 对 PC12 细胞的损伤作用，其机制与 Nrf2 通路激活、增强 HO-1 和 Bcl-2 表达有关[26]。

2.2 抗炎反应

龙血竭抗炎作用效果显著，在抑制脑、心脏、肠、肝、肺等器官及组织炎症方面发挥较好作用[69-71]。据临床研究，采用龙血竭散联合创灼膏或龙血竭乙醇溶液加金黄散外敷治疗静脉炎总有效率均高达 100%[72-73]。再者，龙血竭散联合美沙拉嗪治疗重度溃疡性结肠炎患者总有效率为 72.2%～92.5%[74-77]，龙血竭片联合固肠止泻丸治疗总有效率达 97%[78]。提示龙血竭具有较强的抗炎活性。研究发现龙血竭可降低颅脑损伤模型大鼠血清中 TNF-α 以及 IL-6 含量，从而减轻炎症反应，对颅脑损伤起保护作用[79]，龙血竭降低 TNF-α、IL-6 的作用也在大鼠放射性脑损伤抗炎的研究中得到证实，可缓解内源性神经毒素加重辐射诱导的神经炎症[80-81]。

脑缺血过程中，过度活化的星形胶质细胞会释放多种促炎因子，增强神经炎症反应，加重脑组织损伤[82-83]，因而针对性抑制星形胶质细胞活化可成为减轻炎症反应的有效手段，进一步缓解脑组织损伤。在体研究表明，白藜芦醇可明显抑制 MCAO 大鼠模型中星形胶质细胞活化，减少脑损伤并改善神经功能[38]，体外研究亦报道[84]，白藜芦醇预处理 24 h 可抑制 OGD/R 后星形胶质细胞增殖活化，进而降低促炎因子 TNF-α、IL-1β 及增强抗炎因子 IL-10、β-干扰素的表达，减轻炎症反应。在脑 I/R 的炎症反应中，NF-κB 能通过激活 NLRP3 炎性小体及星形胶质细胞活化而产生促炎因子，选择性抑制 NF-κB 可降低星形胶质细胞活化，可能成为减少中枢神经系统炎症损伤的有效途径[39,85]。在 MCAO/R 小鼠模型及经 OGD/R 的 HT22/U251 共培养模型中均发现紫檀苷能够减少 TNF-α、IL-1β、IL-6、COX-2、iNOS、组胺、前列腺素 E_2 等炎症细胞因子的产生及下调 MMPs，如 MMP2 和 MMP9 的表达。进一步对机制研究发是通过抑制 NF-κB 磷酸化从而减轻脑 I/R 损伤后星形胶质细胞活化所诱导的炎症反应，进而对脑 I/R 损伤起到抗炎作用[30-31]。

脑内小胶质细胞在缺血性脑损伤神经炎症中起到关键作用，脑缺血导致小胶质细胞过度活化、炎性因子过表达，从而扩大脑梗死范围，加重脑损伤。研究表明，龙血竭乙醇提取物、龙血竭片及 LTC 均能明显减少相关炎性因子释放（IL-1β、IL-6、一氧化氮）[86]，发挥抗炎作用改善脑损伤，其机制与调节脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的 COX-2 基因表达抑制小胶质细胞活化有关[87-91]。小胶质细胞的激活可分为 M_1 与 M_2 表型，M_1 型起促炎作用加重脑损伤，而 M_2 型则发挥抗炎作用参与修复重构损伤组织。研究已证实 MicroRNA-155（miR-155）可促进小胶质细胞的 M1 极化使神经炎症反应增加。以 C57/BL 小鼠构建 MCAO 模型，在缺血 0、8、18 h 后腹腔注射白藜芦醇（100 mg/kg），发现白藜芦醇可降低 miR-155 的表达，从而抑制小胶质细胞 M_1 极化，降低 M_1 特征基因 CD32 和 IL-1β 的表达以及 IL-1、IL-6 含量，促进小胶质细胞 M2 极化，显著增加其特征基因 CD206 和 ARG-1 的表达与 IL-4、IL-10 含量，有效减少脑缺血后的神经炎症[40]。亦有研究表明，MCAO 小鼠给药白藜芦醇后（1×10^{-7} mol/L），抑制小胶质细胞的过度激活，减少炎症因子释放（IL-1β、IL-6、TNF-α），从而减轻缺血性脑损伤相关炎症反应，进一步机制研究表明可能与下调 CD147/MMP-9 通路、调节 BDNF/Akt/CREB 及 TREM1/2 的表达失衡有关[41-42]。此外，龙血竭中 7,4′-二羟基黄酮对小胶质细胞亦表现出较好的抗炎活性，仅在较低浓度下就能明显抑制 BV2 细胞的 IL-6 分泌，并抑制 LPS 诱导 BV2 中一氧化氮的产生，可能通过减少过度激活的小胶质细胞中 iNOS、IL-6 和 TNF-α 的表达从而抑制神经炎症[26-27]。

近期有研究首次从龙血竭中提取出含有 3 个手

性碳的黄酮三聚体化合物（nordracophane），并发现该化合物能有效抑制 LPS 刺激 RAW264.7 细胞释放一氧化氮 [IC_{50} 为（14.9±4.5）μmol/L]，表现出一定的抗炎作用[92]。

龙血竭活性成分紫檀芪与白藜芦醇均以抑制星形胶质细胞及小胶质细胞活化的方式降低相关炎症因子释放，从而发挥抗炎作用，且现有机制研究提示龙血竭抗脑 I/R 损伤作用可能与抑制相关细胞活化、NF-κB 磷酸化、NLRP3 炎性小体激活有关。龙血竭中仍可能具有其他潜在的抗炎新成分，对其进行更深入的挖掘将有助于新型抗炎药物的研发，对脑缺疾病相关炎症反应的治疗具有重要意义。

2.3　神经保护作用

龙血竭乙醇提取物（50 μg/mL）能够明显降低 Bax/Bcl-2 的值[93]，增加脑源性神经因子的表达，降低促凋亡 Caspase-3 的表达，从而抑制 ^{60}Co-γ 射线照射引起的大鼠海马神经元凋亡，对神经元损伤起到保护作用[81]。体外研究发现 LTC 可部分逆转 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞损伤，提高神经细胞存活率，降低神经细胞凋亡率，提示 LTC 具有一定的神经保护作用[94]。新近研究表明，LTC 可降低 MCAO 大鼠梗死面积、改善脑组织病理状态，从而保护脑神经元细胞免受 I/R 损伤，其机制与减轻内质网应激和 MAPK 介导的机制最终抑制 Caspase 依赖的细胞凋亡有关[95]。

研究已证实白藜芦醇能抑制神经元凋亡[96]，显著改善脑组织损伤后的神经功能[38]。通过对 SD 大鼠（250～300 g）采用线栓法制备 MCAO 模型，I/R 2 h 后给予白藜芦醇（40 mg/kg）干预，发现干预后大鼠神经功能评分、脑组织损伤程度、神经元结构破坏程度、神经元数量及梗死侧神经元凋亡的发生均有明显改善，其保护机制与下调 p-JNK、p-p38 的水平有关[43]。此外，白藜芦醇能够增加抗凋亡基因如 *Bcl-2* 的 mRNA 水平及改变相关基因 *Bax*、*Bcl-2*、*Caspase-3* 的表达从而减少缺血相关细胞死亡达到抗凋亡作用[44]。Akt 信号通路在脑、心等器官 I/R 损伤中发挥抑制细胞凋亡的作用[45-46]。白藜芦醇能够通过调节 miR-223-3p/NLRP3 通路减少皮质神经元死亡并激活 PI3K/Akt 通路抑制内皮细胞凋亡，从而发挥对神经元及内皮细胞的保护作用[47-48]。另有报道称[49]，白藜芦醇通过调节 JAK/ERK/STAT 信号通路显著降低脑 I/R 诱导的 JAK、ERK、STAT 和 JNK 磷酸化水平，保护海马神经元免受脑 I/R 损伤。

研究表明给予脑缺血大鼠及异烟肼诱导神经损伤的斑马鱼紫檀芪（0.5 μmol/L、10 mg/kg）后，脑内神经元存活率明显增加[32-33]。另外，以不同浓度的紫檀芪（1.25、2.50、5.00 μmol/L）对小鼠海马神经元细胞（HT22）OGD/R 损伤的保护作用进行探究，发现神经元存活率与紫檀芪浓度呈一定的量效关系，各浓度下细胞存活率依次为（55.45±3.62）%、（67.23±4.37）%、（81.87±5.02）%，且免疫印迹试验结果显示随紫檀芪浓度增加，Bax/Bcl-2 的值递次降低，提示紫檀芪对神经元细胞 OGD/R 损伤有一定的保护作用[34]。龙血竭及其活性成分通过对抗脑缺血诱导的神经元凋亡，提高神经元存活率，有效抑制神经元凋亡，对受损神经元有一定的保护作用。

2.4　血脑屏障保护作用

血脑屏障完整性受损是脑 I/R 损伤的早期关键事件，脑 I/R 损伤会破坏血脑屏障完整性，从而破坏脑组织正常功能，而血脑屏障功能结构破坏能加剧脑 I/R 损伤的病程[97]。因此，保护血脑屏障对改善脑 I/R 损伤具有重要意义。

脑缺血引起血脑屏障高通透性使血液成分、高分子物质外渗而导致血源性水肿及出血性转化可引起无法逆转的二次损伤[98]。血脑屏障通透性成为脑缺血治疗的重要切入点。已有研究表明，MCAO 模型大鼠连续给药龙血竭 14 d 后，高剂量组（2.60 g/kg）脑梗死体积（32.42±2.57）%和脑组织含水量（70.31±1.15）%均显著降低，神经受损恢复效果最好。龙血竭滴丸与 LTC 均能明显降低局灶性脑缺血大鼠的脑含水量，且作用呈剂量相关性趋势[60-61]。白藜芦醇对维持血脑屏障功能具有较好的作用[68]，脑缺血模型大鼠 ip 白藜芦醇（100 mg/kg）24 h 后能够显著降低大分子渗透标志物髓过氧化物酶活性及伊文思蓝（EB）的含量，同时显著降低缺血侧脑组织含水量。另有研究用干湿质量法证实白藜芦醇 40 mg/kg 也能显著降低 MCAO 模型大鼠脑组织含水量（77.65±4.02）%[51]。进一步研究发现白藜芦醇可通过抑制 ERK1/2-VEGFA 信号级联和减弱 CAV-1 的上调来抑制细菌渗透和降低血脑屏障通透性，显著抑制脑膜炎大肠杆菌侵袭血脑屏障，以及下调 ICAM-1 和 VCAM-1，改善 MCAO 大鼠血脑屏障通透性、血脑屏障超微结构，减轻 I/R 后脑水肿程度[51-52]。其他活性化合物同样表现出较好的改善血脑屏障通透性作用，脑 IR 模型小鼠连续给予紫檀芪 5 d 后，发现小鼠脑水肿程度及 Na^+浓度均以剂量相关性趋势减轻，剂量为 10 mg/kg 时效果最为

明显[35]。其他活性化合物同样表现出较好的改善血脑屏障通透性作用，脑 IR 模型小鼠连续给予紫檀苷 5 d 后，发现小鼠脑水肿程度及 Na^+浓度均以剂量相关性趋势减轻，剂量为 10 mg/kg 时效果最为明显[22]。以上研究表明龙血竭及其活性化合物可通过降低血脑屏障通透性从而使脑组织含水量降低，减轻脑水肿，发挥保护脑组织作用[70]。

血管内皮细胞作为血脑屏障的基本结构和主要成分，在维持血脑屏障完整性方面发挥重要作用，是脑缺血治疗的关键位点。研究已发现龙血竭酚类提取物能减轻内皮细胞功能障碍，LTC 在质量浓度为 10 mg/L 时可提高 OGD/R 损伤下人脐静脉内皮细胞细胞的存活率，有效保护缺氧环境下的内皮细胞[68]。此外，其对氧化低密度脂蛋白模拟的人脐静脉内皮细胞损伤也具明显的保护作用，并发现机制与抑制 OGD/R 诱导线粒体相关 Caspase3/9 通路的激活有关[53-54]。活性成分白藜芦醇（40 mg/kg）给药后对 MCAO 模型大鼠的血脑屏障超微结构恢复起到一定作用，其血脑屏障组成成分星形胶质细胞、内皮细胞等细胞结构均较完整，损伤程度比模型组轻[51]。现有研究证实白藜芦醇对血管内皮细胞的干预能有效激活 Wnt/β-catenin 信号通路，增加闭合蛋白-5 与咬合蛋白的表达，降低血脑屏障的通透性，从而逆转血脑屏障的破坏[55]。脑 I/R 后会引起内皮细胞损伤，从而发生内皮间质转化，研究发现紫檀苷（10 mg/kg）可显著抑制 MCAO 大鼠内皮间质过度转化，其作用机制可能与激活 Akt/GSK-3β 通路有关[99]。内皮细胞外连接的基底膜是血脑屏障的另一个重要屏障，其中细胞外基质与血管基底膜维持血脑屏障完整性的重要结构均为基质 MMPs 的底物。脑 I/R 损伤后 MMP-9 表达明显增加，会引起闭合蛋白降解，增加微血管通透性进而形成脑水肿。白藜芦醇能抑制 MMP-9 的活性，增加 TIMP-1 活性维持血脑屏障完整性，从而减轻脑水肿缓解脑 I/R 损伤[100]。

龙血竭对脑缺血后血脑屏障完整性具有保护作用，能通过减轻内皮细胞功能障碍，保护血管基底膜共同维持血脑屏障通透性和完整性。其中，活性物质白藜芦醇对血脑屏障保护作用较强，能维持血脑屏障组成细胞的结构完整性，并在抗脑水肿方面作用突出，发挥较强的抗脑缺血作用。

2.5 抗血栓、血小板聚集

抑制血栓形成是针对脑缺血治疗中的另一重要方面。龙血竭乙醇提取物在大小鼠血栓模型中已被证实具有良好的抗血栓作用，龙血竭临床抗血栓作用与低分子肝素相似，对髋部骨折手术患者深静脉血栓形成的作用效果明显[23,101]。临床上联合使用龙血竭片与生肌止痛熏洗剂治疗血栓性外痔的总有效率达到 100%[102]。LTC 用于治疗脑梗死恢复期血瘀证，在大鼠与比格犬 90 d 长期毒性试验研究中未见明显的毒性，临床上可有效改善卒中恢复期神经功能缺损和病残情况[103]。另有研究探讨 LTC 与舒肝解郁胶囊及长春西汀联合用药治疗血栓性脑梗死恢复期的临床效果，发现能够促进脑部血液循环、缓解患者临床症状进而加快康复进程。临床治疗有效率高达 93.06%，且无明显不良反应，治疗效果安全可靠[104-105]。此外，龙血竭总酚滴丸可引起局灶性脑缺血损伤大鼠脑血管的血流量明显增加，显著减少大脑梗死体积，改善大脑神经功能[106]。梁楠等[107]使用龙血竭总酚滴丸干预麻醉犬也有类似发现，使得犬麻醉后的脑血流量明显增加，剂量为 35 mg/kg 时，在 1 h 内便可显著降低犬脑血管阻力，改善脑缺血状态，恢复脑梗死的神经功能。PAI-1 异常表达会导致体内凝血和抗凝血系统紊乱引发血栓形成[108]。脑缺血部位通过诱导 PAI-1 和降低血浆组织型纤维蛋白溶酶原激活物水平从而促进纤维蛋白凝块形成，加重脑损伤[109]。研究已证实龙血素 B 为 PAI-1 抑制剂[24]，能显著提高血纤维蛋白溶解速率，其与抑制 PAI-1/uPA 复合物形成呈现一定的量效关系。在 $FeCl_3$ 诱导小鼠血栓形成模型中，龙血素 B 的干预使得小鼠出血时间延长到原来的 50%～90%，血栓质量显著降低，与此同时血管内血栓形成面积显著减小，抗血栓作用明显。

LTC 对体外二磷酸腺苷/血小板激活因子诱导的大鼠/兔血小板聚集具有抑制作用，改善血瘀性大鼠血液流变学，对局灶性脑缺血后脑组织损伤有明显的保护作用[103]。另外，龙血竭-β-环糊精包合物（500 mg/mL）对水杨酸、二磷酸腺苷、血小板活化因子诱导的兔血小板聚集均呈浓度相关性抑制作用，抑制率均高达 99%[110]。龙血素 A 能抑制大鼠体内、体外血栓的形成并延长大鼠的体外凝血时间，降低全血黏度、红细胞压积和纤维蛋白原含量，机制与抑制血小板中 PI3K/AKT 信号通路的活性有关[23,111]。近期研究发现，龙血素 A 抑制胶原蛋白、凝血酶、二磷酸腺苷等活性，从而抑制血小板聚集，其抗血小板活性和改善血流状态等机制与消除 Akt 在

Ser473 位点磷酸化有关[25]。以凝血酶为受体，发现在不同浓度下龙血素 A 体外凝血酶活性高于龙血素 B[112]，提示龙血素 A 及龙血素 B 对血小板的聚集有着较强的抑制作用，都能从不同程度上缓解脑缺血后造成的血栓形成与血小板聚集。

3 总结与展望

龙血竭因多种药用功效备受关注，其治疗脑缺血具有疗效确切、多靶点作用、安全性高等优势。本文从抗氧化应激、抗炎、神经保护、保护血脑屏障、抗血栓等药理作用 5 个方面对龙血竭及其主要成分治疗脑缺血的最新研究进展进行综述。酚类成分是龙血竭发挥抗脑缺血作用的主要药效物质之一，其中紫檀芪、白藜芦醇、龙血素 B 等是其重要的代表性成分。目前的研究提示，龙血竭治疗脑缺血特点与脑缺血多因素发病机制有一定的契合度与相关性，具备良好的潜在优势及开发价值，具有较好的临床应用前景。

尽管龙血竭抗脑缺血药理作用的研究渐趋明朗，但目前的研究尚存不足，尤其机制探究与靶点验证方面仍需研究者们着力深入研究。多数实验研究表明龙血竭及其单体化合物可通过信号通路或作用靶点发挥抗脑缺血作用，且主要集中于单体成分与机体的纵向关联，但较少有研究聚焦于各通路之间的协同或串扰作用的横向联系。改善脑 I/R 损伤、抗氧化应激、抗炎作用等方面与各成分间相互作用有着紧密联系。这就使得研究者们未来可从成分间相互作用角度出发对龙血竭抗脑缺血作用做进一步探讨。另外，其他单体成分是否具有类似作用，以及现有成分的更深入抗脑缺血分子机制，仍需挖掘。

在多种属动物模型中全面探究龙血竭抗脑缺血成分的作用过程，并于相应细胞模型中验证其分子机制仍是未来研究方向之一，如转基因动物、具独特脑部结构优势的沙鼠、兔、小型猪以及灵长类的猕猴、食蟹猴等。还可通过更完善的体内外脑缺血模型体系，探究龙血竭抗脑缺血复杂病理过程与治疗机制之间的联系，揭示其抗脑缺血整体效应的科学本质，为更好地把握运用龙血竭治疗脑缺血奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张越, 宋美芳, 李海涛, 等. 珍稀名贵药材龙血竭基原及同属植物的 DNA 条形码鉴定研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(9): 2173-2181.

[2] 赵学敏, 王晓霞, 高善荣, 等. 血竭探源 [J]. 中国现代中药, 2015, 17(5): 497-501.

[3] 陆小鸿. “活血圣药”龙血竭 [J]. 广西林业, 2017(8): 18-19.

[4] Fan J Y, Yi T, Sze-To C M, *et al*. A systematic review of the botanical, phytochemical and pharmacological profile of *Dracaena cochinchinensis*, a plant source of the ethnomedicine “dragon’s blood” [J]. *Molecules*, 2014, 19(7): 10650-10669.

[5] Fisher M, Savitz S I. Pharmacological brain cytoprotection in acute ischaemic stroke-Renewed hope in the reperfusion era [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(4): 193-202.

[6] 杨敏, 杨瑞, 覃彬华, 等. 民族药龙血竭研究进展 [J]. 海峡药学, 2019, 31(11): 49-52.

[7] Sun J, Liu J N, Fan B, *et al.* Phenolic constituents, pharmacological activities, quality control, and metabolism of *Dracaena* species: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 244: 112138.

[8] Lang G Z, Li C J, Gaohu T Y, *et al.* Bioactive flavonoid dimers from Chinese dragon's blood, the red resin of *Dracaena cochinchinensis* [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 97: 103659.

[9] 李爽, 杨春勇, 李戈, 等. 国产龙血竭基原植物肉桂酸-4-羟基化酶基因 (C4H) 分离比较 [J/OL]. [2021-11-03] 分子植物育种. https://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1068.S.20211102. 1705.006.html.

[10] 林忆龙, 文亦磊, 黄洪, 等. 龙血竭化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(6): 50-55.

[11] 张忠廉. 不同基原龙血竭的分子鉴定及化学成分特征研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.

[12] 唐春风, 陈乾平, 龙海荣, 等. 国产及进口龙血竭原料中总黄酮、龙血素 A、龙血素 B 含量的测定 [J]. 当代化工, 2018, 47(1): 201-204.

[13] 许佳, 金红宇, 孙磊. 替代对照品法测定龙血竭原料中龙血素 A 和 B 的含量 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(11): 2058-2062.

[14] 李竣, 朱功俊, 陈素, 等. HPLC 法同时测定不同产地龙血竭中 3 种黄酮类成分 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2017, 36(2): 45-48.

[15] 胡迎庆, 韩慧文, 宋月英, 等. 不同工艺提取龙血竭中紫檀芪的含量测定 [J]. 中成药, 2002, 24(8): 616-618.

[16] 宓鹤鸣, 孙胜利, 姚庆芳, 等. 国产血竭中龙血素 A 和龙血素 B 的含量测定及两者的相关性分析 [J]. 中国药品标准, 2003, 4(04): 51-54.

[17] 李忠琼, 向东. HPLC 测定龙血竭中龙血素 A 和龙血素 B 的含量 [J]. 华西药学杂志, 2005, 20(04): 348-349.

[18] 梁丽梅, 冯湘玲, 刘燕, 等. 龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞的保护作用研究 [J]. 中国临床新医学, 2017, 10(9): 857-860.

[19] 程初勇, 潘小妮, 刘文静, 等. 龙血竭总黄酮对新西兰兔心肌缺血/再灌注损伤作用的研究 [J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(3): 203-204.

[20] 安海文, 李燕林, 李李, 等. 龙血竭胶囊对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 577-582.

[21] 杨天睿, 张海燕, 叶堃, 等. 龙血竭对体外心肌缺血再灌注树鼩模型细胞凋亡及内质网应激蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7037-7042.

[22] 杨波, 郭建恩, 韩俊婷, 等. 龙血素 A 对大鼠局灶性脑缺血再灌注引起的脑损伤及机制探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(2): 103-107.

[23] Xin N, Li Y J, Li Y, *et al*. Dragon′s Blood extract has antithrombotic properties, affecting platelet aggregation functions and anticoagulation activities [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 510-514.

[24] Jiang Y, Zhang G P, Yan D, *et al*. Bioactivity-guided fractionation of the traditional Chinese medicine *Resina Draconis* reveals loureirin B as a PAI-1 inhibitor [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2017, 2017: 942563.

[25] Hao H Z, He A D, Wang D C, *et al*. Antiplatelet activity of loureirin A by attenuating Akt phosphorylation: *In vitro* studies [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 746: 63-69.

[26] Jiang M, Su X, Liu J L, *et al*. Systems pharmacology-dissection of the molecular mechanisms of dragon's blood in improving ischemic stroke prognosis [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 1-14.

[27] Tang Y Z, Su G Y, Li N, *et al*. Preventive agents for neurodegenerative diseases from resin of *Dracaena cochinchinensis* attenuate LPS-induced microglia over-activation [J]. *J Nat Med*, 2019, 73(1): 318-330.

[28] Liu H X, Zhao L, Yue L, *et al*. Pterostilbene attenuates early brain injury following subarachnoid hemorrhage via inhibition of the NLRP3 inflammasome and Nox2-related oxidative stress [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 5928-5940.

[29] 贺靖澜, 李宗虎, 董晓辉, 等. 紫檀芪通过激活自噬缓解脊髓神经元细胞氧化应激损伤的作用及其机制 [J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(8): 991-999.

[30] Liu H X, Wu X, Luo J N, *et al*. Pterostilbene attenuates astrocytic inflammation and neuronal oxidative injury after ischemia-reperfusion by inhibiting NF-κB phosphorylation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2408.

[31] Viana M N, Leiguez E, Gutiérrez J M, *et al*. A representative metalloprotease induces PGE2 synthesis in fibroblast-like synoviocytes via the NF-κB/COX-2 pathway with amplification by IL-1β and the EP4 receptor [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 3269.

[32] 周宇, 张雪梅, 马昂, 等. 紫檀芪抗小鼠局灶性脑缺血损伤作用 [A] //全国中药药理学会联合会学术交流大会论文摘要汇编 [C]. 南京: 中国药理学会, 2012: 25.

[33] 杨亚楠, 邬芳艳, 王西新, 等. 基于斑马鱼模型评价二甲基姜黄素、黄芩苷、紫檀芪对异烟肼导致神经损伤的保护作用 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1377-1384.

[34] 王甲义, 杨阳, 蒋帅, 等. 紫檀芪对神经元细胞缺氧复氧损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(5): 433-437.

[35] 甄恩迪, 张勇, 刘阳阳, 等. 紫檀芪激活血红素加氧酶-1 减轻小鼠脑缺血再灌注后线粒体氧化损伤 [J]. 神经解剖学杂志, 2017, 33(3): 285-292.

[36] Ashafaq M, Alam M I, Khan A, *et al.* Nanoparticles of resveratrol attenuates oxidative stress and inflammation after ischemic stroke in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107494.

[37] Cheng L, Jin Z X, Zhao R, *et al*. Resveratrol attenuates inflammation and oxidative stress induced by myocardial ischemia-reperfusion injury: Role of Nrf2/ARE pathway [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 10420-10428.

[38] Yu P P, Wang L, Tang F R, *et al*. Resveratrol pretreatment decreases ischemic injury and improves neurological function via sonic hedgehog signaling after stroke in rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1): 212-226.

[39] Yuan J C, Liu W, Zhu H T, *et al*. Curcumin inhibits glial scar formation by suppressing astrocyte-induced inflammation and fibrosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Brain Res*, 2017, 1655: 90-103.

[40] Ma S, Fan L L, Li J C, *et al*. Resveratrol promoted the M2 polarization of microglia and reduced neuroinflammation after cerebral ischemia by inhibiting miR-155 [J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(8): 817-825.

[41] 徐静娴, 刘森, 高欣冉, 等. 白藜芦醇通过调节 BDNF/Akt/CREB 及 TREM1/2 表达失衡抑制脂多糖诱导的 BV2 小胶质细胞炎症反应 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(10): 1402-1408.

[42] Zhang H F, Zhao W J. *Resver*atrol alleviates ischemic brain injury by inhibiting the activation of pro-inflammatory microglia via the CD147/MMP-9 pathway [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis,* 2022, 31(4): 106307.

[43] 李世英, 张晋霞, 张志勇, 等. 白藜芦醇对脑缺血再灌注大鼠 JNK、P38 和神经元凋亡的影响 [J]. 中国中医

急症, 2022, 31(2): 228-232.

[44] 李云. 龙血竭提取物固体分散体及其生物利用度研究 [D]; 南京: 南京中医药大学, 2012.

[45] Liang S, Wang Y, Liu Y. Dexmedetomidine alleviates lung ischemia-reperfusion injury in rats by activating PI3K/Akt pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1): 370-377.

[46] Yu P, Ma S C, Dai X C, *et al*. Elabela alleviates myocardial ischemia reperfusion-induced apoptosis, fibrosis and mitochondrial dysfunction through PI3K/AKT signaling [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8): 4467-4477.

[47] Pan S L, Li S L, Hu Y Y, *et al*. Resveratrol post-treatment protects against neonatal brain injury after hypoxia-ischemia [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 79233-79247.

[48] 高蒙, 黄娟. 白藜芦醇通过调节 miR-223-3p/NLRP3 通路发挥对幼年大鼠脑膜炎模型皮质神经元的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(7): 1161-1169.

[49] Chang C, Zhao Y Z, Song G Z, *et al*. Resveratrol protects hippocampal neurons against cerebral ischemia-reperfusion injury via modulating JAK/ERK/STAT signaling pathway in rats [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 315: 9-14.

[50] Lei J R, Tu X K, Wang Y, *et al*. Resveratrol downregulates the TLR4 signaling pathway to reduce brain damage in a rat model of focal cerebral ischemia [J]. *Exp Ther Med*, 2019: doi: 10.3892/etm.2019.7324.

[51] 张晋霞, 张志勇, 张蕊, 等. 白藜芦醇后处理对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障和 ICAM-1、VCAM-1 的影响 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(6): 39-41.

[52] Yang R C, Lv Y J, Miao L, *et al*. Resveratrol attenuates meningitic *Escherichia coli*-mediated blood-brain barrier disruption [J]. *ACS Infect Dis*, 2021, 7(4): 777-789.

[53] 潘勃, 吴臻, 顾小盼, 等. 龙血通络胶囊对血管内皮细胞氧糖剥夺/复氧损伤后细胞凋亡的改善作用 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 2118-2122.

[54] 王红梅, 周建明, 吕耀中, 等. 龙血通络胶囊对氧化低密度脂蛋白损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6): 1241-1246.

[55] 石锋, 张其兵, 胡圣阳, 等. 白藜芦醇调控 Wnt/β-catenin/GSK-3β 通路保护局灶性脑缺血血脑屏障损伤 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(9): 1617-1622.

[56] 师梅梅, 杨建雄. 龙血竭胶囊的体外抗氧化研究 [J]. 中成药, 2007, 29(11): 1591-1594.

[57] 周艳林, 闵建国, 钟小清, 等. 应用 TLC-生物自显影技术评价龙血竭胶囊抗氧化活性 [A] // 首届全国方剂组成原理高峰论坛论文集 [C]. 南宁: 中国实验方剂学杂志社, 2012: 1-6.

[58] 周艳林, 闵建国, 邹准, 等. HPLC-DPPH 评价剑叶龙血树中抗氧化活性成分及构效关系 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1797-1799.

[59] Mikstacka R, Rimando A M, Ignatowicz E. Antioxidant effect of trans-resveratrol, pterostilbene, quercetin and their combinations in human erythrocytes *in vitro* [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2010, 65(1): 57-63.

[60] Xin N, Yang F J, Li Y, *et al* . Dragon′s blood dropping pills have protective effects on focal cerebral ischemia rats model [J]. *Phytomedicine*, 2013, 21(1): 68-74.

[61] 李睿, 罗胜勇. 龙血通络胶囊对脑缺血性损伤保护作用的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(11): 1232-1236.

[62] 崔秀平, 闫伟, 何金红. 龙血竭片联合氟比洛芬巴布膏治疗急性软组织挫伤的疗效及对氧化应激的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(9): 1093-1095.

[63] Lange K W, Li S M. Resveratrol, pterostilbene, and dementia [J]. *BioFactors*, 2018, 44(1): 83-90.

[64] Yan W J, Ren D Q, Feng X X, *et al*. Neuroprotective and anti-inflammatory effect of pterostilbene against cerebral ischemia/reperfusion injury via suppression of COX-2 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 770329.

[65] Khan M M, Badruddeen, Ahmad U, *et al*. Cerebroprotective effect of pterostilbene against global cerebral ischemia in rats [J]. *Heliyon*, 2021, 7(5): e07083.

[66] Barbato D L, Tatulli G, Aquilano K, *et al*. Inhibition of age-related cytokines production by ATGL: A mechanism linked to the anti-inflammatory effect of resveratrol [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 917698.

[67] Wang R, Liu Y Y, Liu X Y, *et al*. Resveratrol protects neurons and the myocardium by reducing oxidative stress and ameliorating mitochondria damage in a cerebral ischemia rat model [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(3): 854-864.

[68] 孙晓博, 金描真, 李雪, 等. 龙血竭中龙血素 A 与龙血素 B 在大鼠体内的组织分布研究 [J]. 广东药学院学报, 2008(3): 214-216.

[69] Li C, Zhang Y, Wang Q Y, *et al*. Dragon′s Blood exerts cardio-protection against myocardial injury through PI3K-AKT-mTOR signaling pathway in acute myocardial infarction mice model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 227: 279-289.

[70] 张晓燕, 蔡宇宇, 王玉瑶, 等. 傣药龙血竭对脑缺血大鼠的脑保护作用 [J]. 粮油食品科技, 2022, 30(3): 148-155.

[71] 钟鸣, 林忆龙, 李世杰, 等. 龙血竭 HP-β-环糊精包合

物的制备、表征及其抗炎作用研究 [J]. 中药材, 2018, 41(5): 1166-1169.

[72] 张璇, 吴洪, 刘娟, 等. 龙血竭散联合创灼膏外敷治疗静脉炎的疗效观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(69): 138.

[73] 龙宜伶. 血竭散联合创灼膏外敷治疗静脉炎的疗效观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(29): 169.

[74] 张宁. 重度溃疡性结肠炎美沙拉嗪联合龙血竭散灌肠治疗效果的影响因素 [J]. 基层医学论坛, 2023, 27(1): 44-46.

[75] 郑永洁. 用龙血竭散灌肠疗法配合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的效果观察 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(6): 124-125.

[76] 赵敏, 王振军, 许艳春. 龙血竭散联合美沙拉嗪缓释片灌肠治疗溃疡性结肠炎 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(1): 115-117.

[77] 王卫国. 龙血竭散灌肠联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1419-1423.

[78] 赵希明, 蔡德光, 马红英. 龙血竭片联合固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2011, 40(7): 722.

[79] 王梦楠, 李建民. 龙血竭胶囊对颅脑损伤大鼠血清一氧化氮及肿瘤坏死因子-α的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(12): 1279-1280.

[80] 张鹏, 王海龙, 马宏, 等. 龙血竭对辐射诱导的神经炎症的保护作用 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2020, 47(8): 762-767.

[81] Xin N, Li Y J, Li X, *et al*. Dragon's blood may have radioprotective effects in radiation-induced rat brain injury [J]. *Radiat Res*, 2012, 178(1): 75-85.

[82] Zhang W, Song J K, Zhang X, *et al*. Salvianolic acid A attenuates ischemia reperfusion induced rat brain damage by protecting the blood brain barrier through MMP-9 inhibition and anti-inflammation [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(3): 184-193.

[83] Wu Q, Feng Y, Liu L, *et al*. Corticotropin-releasing factor aggravates ischemic stroke injury by the inflammatory activation of microglia [J]. *Endocrinology*, 2022, 163(3): bqac013.

[84] 刘菁, 刘杰, 廖鸿雁, 等. 白藜芦醇预处理对星形胶质细胞氧糖剥夺/再复氧损伤后活化及炎症反应的影响 [J]. 解剖学报, 2020, 51(3): 313-319.

[85] Guan T, Liu Q, Qian Y S, *et al*. Ruscogenin reduces cerebral ischemic injury via NF-κB-mediated inflammatory pathway in the mouse model of experimental stroke [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1/3): 303-311.

[86] 华国花, 林湘涛, 王永杰. 龙血竭片对老年复杂性肛瘘术后创面愈合和炎症因子的影响 [J]. 中国乡村医药, 2021, 28(12): 46.

[87] Heo S K, Yi H S, Yun H J, *et al*. Ethylacetate extract from *Draconis Resina* inhibits LPS-induced inflammatory responses in vascular smooth muscle cells and macrophages via suppression of ROS production [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(5): 1129-1136.

[88] 袁庆. 龙血竭抑制脂多糖诱导小胶质细胞活化的作用研究 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2017.

[89] C Choy C S, Hu C M, Chiu W T, *et al*. Suppression of lipopolysaccharide-induced of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 by Sanguis Draconis, a dragon′s blood resin, in RAW264.7 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 115(3): 455-462.

[90] 孙晶, 陈孝男, 刘佳妮, 等. 基于组效关系的龙血通络胶囊抗缺血性脑损伤活性成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(01): 150-157.

[91] Li N, Ma Z, Li M, *et al*. Natural potential therapeutic agents of neurodegenerative diseases from the traditional herbal medicine Chinese Dragon’s Blood [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(3): 508-521.

[92] 庞道然, 李珊珊, 陈孝男, 等. LC-MS 导向分离龙血竭中 2 个具有抗炎活性的二氢查耳烷环合型三聚体 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13): 2675-2679.

[93] Ran Y Y, Xu B, Wang R, *et al*. Dragon′s blood extracts reduce radiation-induced peripheral blood injury and protects human megakaryocyte cells from GM-CSF withdraw-induced apoptosis [J]. *Phys Med*, 2016, 32(1): 84-93.

[94] 陈孝男, 杨爱琳, 赵亚楠, 等. 龙血通络胶囊对 H_2O_2 诱导 PC12 细胞损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7): 50-56.

[95] Pan B, Sun J, Liu Z, *et al*. Longxuetongluo Capsule protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through endoplasmic reticulum stress and MAPK-mediated mechanisms [J]. *J Adv Res*, 2021, 33: 215-225.

[96] Zhou X M, Zhou M L, Zhang X S, *et al*. Resveratrol prevents neuronal apoptosis in an early brain injury model [J]. *J Surg Res*, 2014, 189(1): 159-165.

[97] Liebner S, Dijkhuizen R M, Reiss Y, *et al*. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(3): 311-336.

[98] Brouns R, De Deyn P P. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(6): 483-495.

[99] 汪宁, 高军, 白方会, 等. 基于 Akt/GSK-3β 通路研究紫檀芪对脑缺血再灌注大鼠脑保护作用及血管内皮间

质过度转化的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2399-2406.

[100] Wei H D, Wang S Q, Zhen L M, *et al*. Resveratrol attenuates the blood-brain barrier dysfunction by regulation of the MMP-9/TIMP-1 balance after cerebral ischemia reperfusion in rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(4): 872-879.

[101] Liang J B, Mei S, Qiao X Y, *et al*. A botanical medicine dragon′s blood exhibited clinical antithrombosis efficacy similar to low molecular weight heparin [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(10): 1691-1701.

[102] 惠永锋, 阿衣古丽, 苗宪振. 龙血竭片联合生肌止痛熏洗剂治疗血栓性外痔的临床研究 [J]. 新疆中医药, 2019, 37(1): 10-11.

[103] 赵宾江, 王振中, 罗惠平, 等. 龙血通络胶囊治疗动脉粥样硬化性血栓性脑梗死恢复期血瘀证的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3473-3477.

[104] 王春燕, 李文茜, 金妮, 等. 龙血通络联合舒肝解郁胶囊对恢复期脑梗死患者生活质量及运动性失语的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(12): 72-74.

[105] 朱永林. 龙血通络胶囊联合长春西汀治疗血栓性脑梗死恢复期的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 469-472.

[106] 郑焱江, 梁楠, 廖诗平, 等. 龙血竭总酚滴丸对大鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用 [J]. 华西药学杂志, 2014, 29(1): 45-47.

[107] 梁楠, 郑焱江, 吴燕, 等. 龙血竭总酚滴丸对犬脑血流量的影响 [J]. 华西药学杂志, 2016, 31(6): 587-589.

[108] Griemert E V, Pelz K R, Engelhard K, *et al*. PAI-1 but not PAI-2 gene deficiency attenuates ischemic brain injury after experimental stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(4): 372-380.

[109] Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, *et al*. Plasma levels of inflammatory and thrombotic/fibrinolytic markers in acute ischemic strokes: Relationship with TOAST subtype, outcome and infarct site [J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 215(1): 84-89.

[110] 韩彬彬, 裴会娜, 孙海松, 等. 龙血竭-环糊精包合作用研究及其片剂的研制 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(18): 2066-2070.

[111] 桑玉欣. 龙血素 A 抗大鼠血栓的作用及机制研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2015.

[112] 刘芳, 戴荣继, 邓玉林, 等. 龙血竭总酚活血化瘀活性成分的虚拟筛选及初步活性研究 [J]. 北京理工大学学报, 2015, 35(2): 218-220.

[责任编辑 王文倩]