

· 综述 ·

三七总皂苷治疗缺血性脑卒中研究进展

刘抒雯¹, 刘敬霞^{2*}, 虎喜成¹, 任非非¹, 刘超¹, 甘佳乐¹

(1. 宁夏医科大学 研究生院, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学 中医学院, 银川 750004)

〔摘要〕 探讨三七总皂苷对缺血性脑卒中的干预效果、作用机制。查阅近年来国内外有关三七总皂苷治疗缺血性脑卒中的药理作用及实验研究等方面文献,并对其进行分析、归纳与总结。文献研究结果提示三七总皂苷及其有效成分对治疗缺血性脑卒中具有明显保护作用。三七总皂苷及其有效成分在治疗缺血性脑卒中能够抑制炎症因子表达、抗自由基毒性损伤、抗血小板聚集及抑制凋亡调控基因、促进周围神经细胞再生等作用,有望成为治疗缺血性脑卒中的有效药物,为今后进一步的开发利用提供了新的思路。

〔关键词〕 三七总皂苷;有效成分;缺血性脑卒中;作用机制
〔中图分类号〕 R287.6 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2015)15-0217-04
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150217

Research Advances in Treatment of Cerebral Ischemic Stroke by Notoginseng Radix et Rhizoma Saponins
LIU Shu-wen¹, LIU Jing-xia^{2*}, HU Xi-cheng¹, REN Fei-fei¹, LIU Chao¹, GAN Jia-le¹ (1. Graduate School of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. School of Chinese Materia Medica, Ningxia Medical University College of Traditional Chinese Medicine, Yinchuan 750004, China)

〔Abstract〕 To investigate the intervention effect and its mechanism of treatment of cerebral ischemic stroke by Notoginseng Radix et Rhizoma saponins. To analyze and summarize the internal and oversea research in the related area about pharmacological effects and experimental references on treatment of cerebral ischemic stroke by Notoginseng Radix et Rhizoma saponins in recent years. The results suggest that Panax Notoginseng Saponins has obvious protective effects for the cerebral ischemic stroke by several different mechanisms. Notoginseng Radix et Rhizoma saponins and its effective components has obvious inhibiting inflammatory factor expression, toxicity of free-radical damage, anti-platelet aggregation and inhibition of apoptosis control gene, promoting peripheral nerve cell regeneration of ischemic stroke. There for it may become effective drug for the treatment of cerebral ischemic stroke and for its development and utilization are further provides a new thinking.

〔Key words〕 Notoginseng Radix et Rhizoma saponins; effective component; ischemic stroke; mechanism

缺血性脑卒中系指在动脉硬化斑块形成的基础上,动脉内膜损伤破裂形成溃疡,血小板及纤维素等血中有形成分黏附聚集沉着,阻塞脑血管的疾病。其具有高发病率、高病死率、高致残率的特点,约占脑血管疾病总数的 60% ~ 80%^[1],严重影响人类的生活质量,并给社会和家庭带来沉重的负担。现代研究表明缺血性脑卒中的发病由多因素、多环节造成,其发病机制涉及由血管闭塞引起的缺血中心区和周围缺血半暗带区的细胞功能衰竭、脑组织能量代谢、兴奋

性氨基酸毒性、自由基损伤、钙超载、神经细胞凋亡等多个环节^[2]。

三七为五加科植物三七 *Panax notoginseng* 的干燥根,其性甘、微苦,温。主入肝、胃、大肠经,具有“化瘀止血,消肿定痛”等功效。其特点为止血而不留瘀,活血而不动血。三七内含有三七皂苷、黄酮、蛋白氨基酸及非蛋白氨基酸、多糖、蛋白、甾醇、无机物等多种成分^[3],其中三七总皂苷(PNS)为其有效成分之一。在 PNS 中三七皂苷 R₁,人参皂苷 Rg₁,

〔收稿日期〕 20141130(001)
〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(81260569);“十二五”国家科技支撑计划项目(SQ2013SF12E02181)
〔第一作者〕 刘抒雯,在读硕士,从事中医药防治老年病研究,Tel:15008673616,E-mail:lswlbz@qq.com
〔通讯作者〕 *刘敬霞,博士后,教授,副主任医师,硕士生导师,从事中医药防治老年病研究,Tel:13519216687,E-mail:ljx199566@163.com

Rd,Re 和 Rb₁ 的等成分约占总皂苷含量的 80%, 尤以人参皂苷 Rg₁, Rb₁ 含量最高, 这些成分也是 PNS 发挥脑保护作用的主要药效物质^[4-5]。近年来有关 PNS 的药理作用取得了较大进展, 主要包括扩张血管、清除氧自由基、抗炎、抗血小板聚集、扩张血管及改善微循环等作用, 尤对缺血性卒中引起的缺血性脑损伤具有积极地修复治疗作用, 这无疑进一步深化了对 PNS 既往功效的认识, 并对探索利用其新的药理作用具有积极的意义。下面就近年来 PNS 及其有效成分治疗缺血性脑卒中的相关研究概述如下。

1 抑制炎症因子的表达

脑缺血后引起的炎症反应在缺血性脑卒中具有重要作用^[6]。目前参与脑缺血的主要炎症因子有肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 白介素-1 (IL-1), 黏附分子 (ICAM-1) 等, 它们与血管内皮细胞、神经元、神经胶质细胞以及血管周围的免疫活性细胞相互作用, 促使缺血区形成一个复杂的炎性反应的级联网络, 再加上其他炎症因子的释放与参与, 使脑缺血炎症反应进入到恶性循环状态, 加重了脑组织继发性损伤, 直接影响着脑卒中后治疗与康复^[7-8]。

有研究表明^[9], 在 TNF- α 与 IL-8 活化因素条件下, 50, 100 mg·L⁻¹ 质量浓度注射 PNS 可明显减少人白细胞黏附率; 在缺氧条件下, 100 mg·L⁻¹ 质量浓度注射 PNS 可显著减少白细胞相关抗原-1 (LFA-1) 黏附率, 并降低血管内皮细胞 ICAM-1 表达水平。PNS 还可显著抑制脑缺血再灌注后不同时期内 TNF- α 表达, 降低 TNF- α 水平, 抑制 IL-8, IL-6, IL-1 β 的产生^[10-12]。人参皂苷 Rb₁ 作为 PNS 有效成分可显著降低大鼠神经缺损程度评分和脑梗死体积, 抑制脑组织 IL-1 β 蛋白的表达, 降低血液中 IL-1 β 含量^[13]。因此, 应用 PNS 能阻止或下调缺氧与炎性因子刺激下内皮细胞的激活和表达, 减少白细胞与血管内皮细胞之间的黏附反应, 缓解临床上常见的缺血再灌注损伤, 其机制可能与所含多种成分干预脑缺血后炎症反应的多个环节达到保护缺血脑组织有关。

2 抗自由基的毒性损伤

人体正常代谢产生的自由基可被体内相应的自由基清除酶及时清除, 使自由基产生与清除之间处于动态平衡。在急性脑缺血时脂质过氧化反应增强, 使氧自由基大量释放, 超氧化物歧化酶 (SOD) 活性下降, 自由基连锁反应造成的膜损伤、线粒体功能障碍、溶酶体破裂、细胞溶解和组织水肿等一系列损害, 引起细胞凋亡和坏死, 造成组织细胞损伤。因此清除自由基、切断自由基是防治缺血性脑损伤的重要途径之一。

龙梅等^[14]用线栓法制备脑缺血再灌注大鼠模型发现, 脑缺血再灌注后脑组织中丙二醛 (MDA) 含量均明显增加, 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性明显降低, PNS 治疗后脑组织中 MDA 含量均明显下降, 而 GSH-Px 活性明显增高, 提示 PNS 可能通过抑制脑缺血再灌注后 GSH-Px 的失活, 同时降低脑组织内 MDA 含量, 从而抑制大鼠脑组织缺血再灌注后的脂质过氧化反应, 起到抗脂质过氧化作用。寇幸福等^[15]通过测定脑缺血再灌注大鼠中脑组织 SOD 活性及 MAD 浓度, 结果显示 PNS 组 SOD 活性和 MAD 浓度分别显著升高和降低。此外, PNS 内所含人参皂苷 Rg₁ 可能对抗自

由基损伤具有一定作用。有研究表明^[16] 人参皂苷 Rg₁ 对溶酶体膜具有保护作用, 可抑制生物膜的脂质过氧化反应, 提高 SOD 活性, 降低 MDA 含量, 同时其可能具有抑制细胞凋亡、延缓细胞衰老等作用。这与谭华等^[17] 研究结果相一致。因此 PNS 及其有效成分对的脑保护作用与清除自由基, 抑制脂质过氧化反应相关。

3 对血栓形成的干预作用

血栓的形成与血管壁的异常、血液成分的改变及血流异常密切相关。血栓形成后, 血小板、白细胞聚集, 使血液处于高黏、高凝、高聚状态, 三七能够抑制血小板聚集发挥抗血栓形成作用, 尤以 PNS 及其有效成分人参皂苷 Rg₁ 抗血栓作用明显^[18]。

詹合琴等^[19]运用发色底物法测定三七皂苷 Rg₁ 对家兔体血浆 t-PA 和血浆或血小板释放的 PAI-1 水平的影响, 结果发现三七皂苷 Rg₁ 在体外能提高血浆 t-PA 活性, 抑制血浆 PAI-1 活性, 而且还能降低激活的血小板所释放的 PAI-1 水平, 因此认为三七皂苷 Rg₁ 能够有效对抗由于 PAI-1 活性增高和 t-PA 活性降低所引起的血栓。曾伟成等^[20]发现 PNS 中既含有能抑制尿激酶、凝血酶活性的物质, 也有能激发尿激酶、凝血酶活性的成分, 此有效成分可能与人参皂苷 Rg₁ 的含量密切相关, 因研究显示人参皂苷 Rg₁ 含量高时抑制凝血酶活性作用强, Rg₁ 含量低时抑制凝血酶活性作用弱, 甚至对凝血酶活性呈激发作用, 因此 PNS 中人参皂苷 Rg₁ 也具有明显的抗血栓作用。有实验研究证明^[21-22], 血塞通能明显降低大鼠血浆纤维蛋白原含量, 延长大鼠体内血栓形成的时间, 使血栓湿重和干重明显下降, 与剂量之间显示出一定的量效关系, 并且对红细胞聚集性和血浆黏度有明显的降低作用。因血塞通的主要成分为 PNS, 由此 PNS 具有抑制血小板聚集、纤维蛋白降解产物、游离钙、血栓素 A₂ 等的增加, 抑制凝血酶诱导的从纤维蛋白原至纤维蛋白的转化, 并能激活尿激酶, 促进纤维蛋白的溶解, 改善血液流动, 从真正意义上解除血液浓、黏、聚、凝状态, 起到抗血栓形成的作用^[23-24]。但值得思考的是, PNS 单体成分比例的变化, 可导致 PNS 药性的偏移, 须进一步弄清其他单体组分对酶活性的影响, 为更好的利用 PNS 打下坚实基础。

4 抑制兴奋性氨基酸毒性和 Ca²⁺ 内流

Ca²⁺ 是参与细胞代谢活动的重要元素, 同时也参与了调控细胞功能的信息转导过程。当脑缺血缺氧时, 三磷酸腺苷合成不足, 引起中枢神经系统兴奋性氨基酸 (EAA), EAA 重摄取发生障碍, 加上细胞内的 EAA 因钙内流而释放加速, 造成病灶局部脑组织间隙过量积聚, 引起兴奋性神经元持续去极化, 干扰神经元的调节机制, 海马微环境内兴奋性氨基酸-谷氨酸增多, 导致离子在细胞内外分布发生紊乱^[25]。其中钙超载是凋亡过程中的关键因素, 也是各种有害因素致神经元死亡的最后共同通路。

早期实验证明^[26]: PNS 能非选择性阻断受体依赖的 Ca²⁺ 通道开放, 抑制胞外 Ca²⁺ 内流和胞内 Ca²⁺ 释放来防止细胞内钙离子超载, 是一种非特异性钙通道阻断剂, 抑制各种来源激动钙离子所致的平滑肌收缩。刘建辉等^[27]发现

PNS 可降低 Ca^{2+} , 谷氨酸 (Glu), 天冬氨酸 (Asp), 甘氨酸 (Gly), γ -氨基丁酸 (GABA) 发挥脑保护作用。安东等^[28]通过研究三七皂苷 Rb_1 对局部脑缺血后大鼠海马 CA1 区脑血流 (rCBF) 及神经胶质谷氨酸转运体 (GLT-1) 的影响, 发现三七皂苷 Rb_1 高、中剂量组均能增加 rCBF, 并上调局部缺血后大鼠海马 CA1 区 GLT-1 的表达, 其机制可能是通过改善突触间隙内谷氨酸的浓度达到改善异常微环境的目的, 从而增加脑血流量发挥对神经元损伤所起的保护作用。此外, Chen 等^[29]也发现谷氨酸作用于细胞后, 其细胞内的自噬体被激活, Beclin-1 增加, 人参皂苷 Rb_1 能够抑制这种作用, 保护皮层神经元细胞免受谷氨酸诱导的细胞损伤。

5 抑制凋亡调控基因, 促进周围神经细胞再生

细胞凋亡是造成脑缺血再灌注后迟发性持续神经细胞损伤不可忽视的重要因素。从凋亡程序的启动到发生这一过程是由多种凋亡基因转导实现, 其凋亡相关基因包括 Bcl-2 家族基因、胱冬酶家族基因 (Caspase), p53 基因, Fas 基因, HSP 基因, 即早基因 (IEG), Akt/蛋白激酶 B (PKB) 基因等调节控制, 其中 Bcl-2 及 Bax 蛋白的表达与细胞凋亡关系尤为密切^[30]。PNS 及其有效成分在脑血管系统方面, 具有保护脑组织、抑制半暗带细胞凋亡及促进周围神经细胞再生的作用。

钟森等^[31]采用线栓法制作大鼠局灶性脑缺血再灌注模型, 免疫组织化学法检测发现 PNS 能通过上调细胞抑凋亡基因 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (Bcl-2) 的表达而抑制神经细胞凋亡, 同时增强相关调节因子巢蛋白 (Nestin), 脑源性神经营养因子 (BDNF), 表皮生长因子 (EGF) 蛋白的表达而促进中枢神经系统神经干细胞 (NSCs) 增殖。张永全等^[32]发现缺血性再灌注大鼠应用 PNS 后, BDNF 显著上调, 而且大鼠神经功能缺损、梗死体积和神经细胞凋亡相应减轻, PNS 可能通过启动 BDNF 的表达进而加强脑缺血后的内源性修复过程。也有研究提示 PNS 能抑制脑缺血再灌注后细胞色素 C (CytC), Caspase-9, Caspase-3 蛋白表达的升高, 促进抑制凋亡蛋白 XIAP 的表达和抑制促凋亡蛋白 Smac 的表达, 减少脑组织缺血再灌注损伤后的神经细胞凋亡, 其抗神经元凋亡的作用可能是通过抑制线粒体凋亡途径来实现, 进而对再灌注后脑组织具有抑制脑细胞凋亡的作用^[33-34]。

此外, 影响脑缺血再灌注后功能重塑的因素也十分复杂, 由于脑微环境中存在神经生长抑制因子抑制了轴突的再生, 如髓磷脂相关糖蛋白 (MAG), Nogo-A 等, 尤以 Nogo-A 抑制作用更强, 抑制周围神经细胞再生^[35]。郜佳佳等^[36]通过观察大鼠 MCAO 模型不同恢复时间点大脑海马区病理学改变以及 Nogo-A 蛋白含量的变化, 显示 PNS 具有下调神经抑制因子 Nogo-A 表达的作用, 从而在一定程度上解除 Nogo-A 对神经轴突生长的抑制作用, 从而促进神经再生。

PNS 所含有效成分也可抑制细胞凋亡, 具有保护脑组织作用。有实验证明^[37-39]: PNS 中三七皂苷 Rg_1 能上调 BDNF 阳性蛋白的表达, 增加大鼠大脑皮质、小脑和延髓的 Bcl-2 蛋白表达, 降低大脑皮质和延髓的 Bax 蛋白表达及上调 Bcl-2 与 Bax 的比值, 并可抑制胞浆型磷脂酶 A_2 、凋亡相关蛋白 c-fos 和 c-jun 表达, 降低凋亡细胞数; PNS 中人参皂苷 Rg_1 能

减轻脑缺血侧细胞损伤程度, 明显降低 DNA 断裂程度, 对脑缺血再灌注后诱发的神经细胞凋亡有明显抑制作用, 同时采用 Western blot 方法分析测定脑缺血再灌注大鼠缺血侧脑组织中与凋亡相关的基因 Bcl-2 和 Caspase-3 表达产物的含量, 结果表明人参皂苷 Rg_1 能明显上调 Bcl-2 的表达, 抑制脑缺血再灌所引起的 Caspase-3 表达的增强, 其还可促进海马区神经干细胞的增殖且细胞分化为一定数量的神经元和胶质细胞, 从多因素多效应发挥对缺血性脑损伤的保护作用。

6 思考与展望

综上所述, 缺血性脑卒中是一个多环节、多因素、多途径损伤复杂的病理生理过程, PNS 对缺血性脑卒中的治疗有着广泛的药理基础, 这些药理作用与 PNS 中各个单体的结构和组成密切相关, 现已广泛运用于临床, 具有多靶点、多向调节、防治结合的临床意义。然回顾文献, 众多报道仅单纯局限于 PNS 对防治缺血性脑损伤的研究, 而对其内所含有效成分如人参皂苷 Rd, Re 在缺血性脑损伤的干预机制缺乏系统研究, 且由于提取物成分复杂, 质量和安全性也存在隐患; 其次, 关于 PNS 各方面药理研究也多集中于动物体外和体内的机制探讨上, 使具有说服力的临床研究鲜有报道; 再者, PNS 现阶段的大多数实验研究仅能证明其在缺血性脑卒中的某个病理环节上具有作用, 而其中进一步的机制及筛选 PNS 中的有效成分仍有待研究。因此认为: 针对 PNS 本身多靶点多途径的作用, 在药效研究上有待制备多因素符合缺血性脑卒中病证结合动物模型, 并引进分子生物学、蛋白组学、基因与生物工程学等技术, 从细胞、分子等微观水平揭示 PNS 对缺血性脑损伤的作用机制, 这样既符合神经系统疾病多因素的病理, 又有利于突显和客观评价 PNS 的药效, 从而为临床提供更好服务。

[参考文献]

[1] 王新, 黄如训. 影响缺血性卒中患者溶栓治疗的因素[J]. 国际脑血管病杂志, 2002, 10(4): 268-270.

[2] 陈奇. 中药药效研究思路与方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 214.

[3] 郑汉臣, 蔡少青. 药用植物学与生药学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 342-343.

[4] Li X Y, Wang G J, Sun J G, et al. Pharmacokinetic and absolute bioavailability study of total panax notoginsenoside, a typical multiple constituent traditional Chinese medicine (TCM) in rat[J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(5): 847-851.

[5] 李晓宇, 孙建国, 郑媛婷, 等. 三七总皂苷对抗 H_2O_2 所致大鼠脑微血管内皮细胞损伤的物质基础研究[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(8): 1030-1034.

[6] Chen G H. Inflammation and ischemic stroke[J]. Chin J Neur, 2010, 43(8): 334-342.

[7] Walter N, Dur N. The double edged sword of $\text{TNF-}\alpha$ in ischemia reperfusion injury[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295(6): 2221-2222.

[8] Freedman J E, Vitseva O, Tanriverdi K. The role of the

blood transcriptome in innate inflammation and stroke [J]. Annals New York Acad Sci,2010,12(7):41-45.

[9] 李响,张愚,马雪涛,等.注射用血栓通对白细胞黏附及相关黏附分子表达影响的体外实验研究[J].中华中医药学刊,2009,27(10):2200-2202.

[10] 张峰,李晓红.大鼠局灶性脑缺血再灌注后肿瘤坏死因子表达的变化及三七总皂苷的作用研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(7):597-599.

[11] 何蔚,朱遵平.三七总皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤血清 IL-8 的影响[J].放射免疫学杂志,2002,15(5):267-268.

[12] 唐婧姝,裴清华.三七总皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的神经保护机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(15):210-213.

[13] 刘俊伟,任治龙,刘旭玲,等.人参皂苷 Rb₁ 对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后脑梗死体积及脑组织和血清 IL-1β 的影响[J].中国中西医结合杂志,2013,33(12):1696-1700.

[14] 龙梅,王琼,闫玉仙,等.三七总皂苷对缺血再灌注损伤后大鼠脑组织的 MDA、GSH-Px 表达的影响[J].现代生物医学进展,2013,13(12):2257-2260.

[15] 寇幸福,王志方.三七总皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用及机制的实验研究[J].河南中医学院学报,2008,23(6):22-23.

[16] 郑桃,彭成,谢晓芳,等.人参皂苷 Rg₁ 对大脑皮质神经细胞生物膜的影响[J].中药药理与临床,2011,27(2):56-59.

[17] 谭华,黄小平,邓长清.黄芪总皂苷和三七总皂苷配伍对小鼠缺血再灌注脑组织氧化应激的影响[J].中西医结合学报,2010,8(5):448-452.

[18] 刘晓青.三七药物在临床中的应用[J].临床合理用药杂志,2009,2(4):88-89.

[19] 詹合琴,李平法,杨锦南,等.三七皂苷 Rg₁ 对 tPA 和 PAI-1 水平的影响[J].中国药理学通报,2006,22(7):869-872.

[20] 曾伟成,黄颖,练珊珊.三七皂苷组分中 Rg₁ 含量变化对凝血酶活性的影响[J].海峡药学,2014,26(4):79-80.

[21] 纪凤兰,温富春,张殿文,等.血塞通大输液对大鼠体内外血栓形成的影响[J].中国老年学杂志,2006,26(8):1133-1134.

[22] 陈云华,张硕峰,孙建宁,等.血塞通滴丸抗大鼠血栓形成及溶栓作用的实验研究[J].中国中药杂志,2007,32(3):253-256.

[23] 华裕鹏.血塞通联合拜阿斯匹林治疗急性脑梗死随机平行对照研究[J].实用中医内科学杂志,2014,28(9):56-58.

[24] 甘雨,徐惠波,孙晓波.三七总皂苷的药理作用研究进展[J].时珍国医国药,2007,18(5):1251-1252.

[25] Lehmann C, Bette S, Engele J. High extracellular glutamate modulates expression of glutamate transporters and glutamine synthetase in cultured astrocytes [J]. Brain Res,2009,1297(7):1-8.

[26] 许军,王阶,温林军.三七总皂苷干预血栓形成研究概况[J].云南中医中药杂志,2003,24(5):46-47.

[27] 刘建辉,冀凤云,王婷,等.三七总皂甙对缺血再灌注鼠脑组织 Ca²⁺ 和兴奋性氨基酸的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2002,7(1):33-34.

[28] 安冬,罗海芸,王时云,等.三七皂苷 Rb₁ 对局部脑缺血后大鼠海马 CA₁ 区脑血流及 GLT-1 的影响[J].中成药,2014,36(3):605-608.

[29] Chen Z, Lu T, Yue X, et al. Neuroprotective effect of ginsenoside Rb₁ on glutamate-induced neurotoxicity; with emphasis on autophagy [J]. Neurosci Lett, 2010, 482(3):264-268.

[30] 史亚军,施俊辉,陈世彬,等.黄芩苷治疗缺血性脑损伤研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):218-222.

[31] 钟森,陈文超,徐永强,等.三七总皂苷对脑缺血再灌注损伤大鼠神经干细胞相关调节因子及脑细胞凋亡的影响[J].中国中医急症,2010,19(2):279-282.

[32] 张永全,莫国煊,陈明,等.三七总皂苷对脑缺血再灌注大鼠 BDNF 表达的影响[J].中成药,2008,30(7):958-961.

[33] 唐映红,黄小平,谭华,等.三七总皂苷对脑缺血再灌注后神经元凋亡及凋亡线粒体途径和 c-Jun 氨基末端激酶表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(16):129-133.

[34] 王琼,孙湛,买买提祖农买苏尔,等.三七总皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤后脑组织的凋亡抑制作用[J].现代生物医学进展,2013,13(15):2804-2808.

[35] Kuhlmann T, Remington L, Maruschak B, et al. Nogo-A is a reliable oligodendroglial marker in adult human and mouse CNS and in demyelinated lesions [J]. J Neuropathol Exp Neurol,2007,66(3):238-246.

[36] 郜佳佳,张晓萌,刘丽星,等.三七总皂苷拮抗 Nogo-A 抑制神经细胞生长作用实验研究[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(7):34-36.

[37] 吴兰鸥,詹合琴,闫俊岭,等.三七皂苷 Rg₁ 对大鼠脑缺血再灌注损伤海马部位保护作用机制的研究[J].天然产物研究与开发,2006,18(2):219-224.

[38] 詹合琴,张文熙,闫福林,等.三七皂苷 Rg₁ 对脑缺血损伤后大鼠脑组织凋亡因子表达的影响[J].广东医学,2014,35(10):1478-1482.

[39] Tasdemir T, Yesilyurt C, Yildirim T, et al. Evaluation of the radiopacity of new root canal paste/sealers by digital radiography [J]. J Endod,2008,34(11):1388-1390.

[责任编辑 邹晓翠]