

苦碟子治疗中枢神经系统疾病机制研究进展

韩先楚^{1a}, 邹敬韬², 李璐^{1b}, 张海峰^{1a}, 卢丽辉^{1a}, 侯圣群^{1a}, 王芳^{1b,3*} (1.沈阳药科大学, a.生命科学与生物制药学院, b.功能食品与葡萄酒学院, 沈阳 110016; 2.通化华夏药业有限责任公司, 吉林 通化 134100; 3.辽宁省植物多酚研究与开发技术工程中心, 沈阳 110016)

摘要: 苦碟子为菊科苦苣菜属植物抱茎苦苣菜 [*Ixeris sonchifolia* (Bge.) Hance] 干燥全草。苦碟子在我国资源丰富, 药理作用广泛, 除对心血管疾病具有良好的治疗作用外, 其在脑血管疾病等中枢神经系统疾病的治疗上也越来越受到人们的关注。本文综述了苦碟子治疗脑缺血等中枢神经系统疾病机制方面的研究新进展, 包括清除自由基、抑制钙超载、炎症相关因子和相关通路、调节相关蛋白表达等, 从而推动其在中枢神经系统疾病治疗方面的深入开发和应用。

关键词: 苦碟子; 抱茎苦苣菜; 中枢神经系统疾病; 机制

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)17-2222-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.17.022

引用本文: 韩先楚, 邹敬韬, 李璐, 等. 苦碟子治疗中枢神经系统疾病机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(17): 2222-2227.

Advances in the Mechanism of Kudiezi in the Treatment of Central Nervous System Diseases

HAN Xianchu^{1a}, ZOU Jingtao², LI Lu^{1b}, ZHANG Haifeng^{1a}, LU Lihui^{1a}, HOU Shengqun^{1a}, WANG Fang^{1b,3*} (1.Shenyang Pharmaceutical University, a.Life Science and Biopharmaceutics School, b.Faculty of Functional Food and Wine, Shenyang 110016, China; 2.Tonghua Huaxia Pharmaceutical Co., Ltd., Tonghua 134100, China; 3.Engineering Research Center for Research and Development of Plant Polyphenols of Liaoning Province, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT: Kudiezi is the dry whole grass of *Ixeris sonchifolia* (Bge.) Hance with rich resources in China and a wide range of pharmacological effects. It not only has a good therapeutic effect on cardiovascular diseases, but also attracts more and more attention in the treatment of central nervous system diseases such as cerebrovascular diseases. This review summarizes the new mechanism progress of Kudiezi in the treatment of central nervous system diseases, including clearance of free radicals, inhibition of calcium overload, inflammation-related factors and related pathways, regulatory proteins, etc, so as to promote its further development and application in the treatment of central nervous system diseases.

KEYWORDS: Kudiezi; *Ixeris sonchifolia* (Bge.) Hance; central nervous system diseases; mechanism

苦碟子为菊科苦苣菜属植物抱茎苦苣菜 *Ixeris sonchifolia* (Bge.) Hance 的干燥全草, 盛产于我国东北南部及东部的山区、半山区及小兴安岭地区。苦碟子味苦、性寒, 具有清热解毒、凉血、活血、排脓、止痛之功效, 传统上用于治疗阑尾炎、肠炎等各种化脓性炎症等^[1]。苦碟子化学成分复杂, 主要含黄酮类、倍半萜内酯类和三萜皂苷类化合物, 此外还含有腺苷、香豆素、甾醇、木脂素、维生素、氨基酸、糖等各类型化合物^[2-3]。随着对苦碟子活性研究的不断深入, 目前已发现其具有多种药理作用^[4-5]。由抱茎苦苣菜为原料制备的苦碟子注射液因其具有活血止痛、清热祛瘀功效而在冠状动脉粥样硬化性心脏病、心绞痛等疾病治疗上显示出良好的治疗效果。此外, 苦碟子因在脑血管疾病的治疗上也占有重要地位而越来越受

到人们的关注^[6-7]。近年来, 苦碟子也被发现具有抗抑郁^[8]、改善偏头痛^[9]、治疗老年功能性睡眠障碍^[4]等作用, 展现出其在中枢神经系统疾病上新的潜在治疗价值。本文综述了苦碟子治疗中枢神经系统疾病机制方面的研究新进展。

1 苦碟子改善脑血管疾病的机制

脑血管疾病是当代危害人类健康的最重要疾病之一, 在临床上具有发病率高、致残率高、死亡率高的特点, 严重影响人们的生活质量。大量的动物试验和临床试验已证实, 苦碟子具有抗血小板聚集、抑制血栓形成、增加纤溶酶活性、促进血栓溶解、增加脑血流量、降低脑血管阻力等药理作用^[10]。苦碟子在脑梗死和脑出血等脑血管疾病的治疗上占有重要的地位^[11-12]。脑血管疾病发病机制复杂, 其作用机制可能涉及到自由基攻

基金项目: 辽宁省教育厅项目(2016101633L3); 沈阳药科大学中青年教师事业发展支持计划(ZQN2016002)

作者简介: 韩先楚, 男, 硕士生 Tel: 17702428040 E-mail: 1127967596@qq.com *通信作者: 王芳, 女, 博士, 副教授 Tel: 13840100469 E-mail: 1060469189@qq.com

击、钙超载、炎症细胞因子损害等方面。目前,对于苦碟子改善脑血管疾病机制的研究取得了一定的进展。其机制呈现多环节、多通路的特点。

1.1 清除自由基和抗氧化作用

自由基学说于 20 世纪 50 年代被提出^[13],正常情况下自由基可参与机体的多种生理功能,由于体内的抗氧化系统的存在,体内自由基生成与清除处于动态平衡状态。当平衡被打破时,堆积的过多自由基可参与多种疾病的起因和病理过程^[14-16]。研究证实自由基在缺血性脑血管病及脑出血、脑外伤等病理过程中起重要作用^[17-19]。

苦碟子对各种自由基的强烈清除作用与其改善脑血管疾病关系密切。体外抗氧化活性研究发现,采用微波辅助提取法制备的抱茎苦蕒菜粗提物和树脂分离纯化得到的纯化物在一定浓度范围内对 DPPH、羟自由基和超氧阴离子 3 种自由基具有明显的清除作用^[20]。从苦碟子的正丁醇层中分离得到的化合物(+)-松脂素-4-*O*- β -D-葡萄糖苷、glochidioboside、芒柄花苷、大豆素、木犀草素、芹菜素均显示出较强的抑制 DPPH 和 ABTS 活性^[21]。在使用大鼠局灶性脑缺血和大鼠脑缺血-再灌注 2 种不同在体脑缺血模型中,苦碟子注射液在改善血液流变学指标、神经功能学评分、减少脑梗死面积和减轻形态结构损伤的同时,还可降低 2 种不同模型血清及缺血脑组织丙二醛(MDA)含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性^[22-23],提示苦碟子注射液的保护脑缺血作用与其抗氧化活性有关。为了进一步探索苦碟子中发挥作用的有效成分和初步机制,有文献报道苦碟子总黄酮可抑制全脑缺血再灌注损伤大鼠和急性不完全性脑缺血大鼠脑组织中 SOD 和 GSH-Px 活力的下降,降低 MDA 含量、NOS 活力和 NO 含量^[24-25]。由此看出,苦碟子中的活性成分,特别是黄酮类化合物的清除自由基和抗氧化作用是其改善脑血管疾病的作用机制之一。

1.2 抑制钙超载

钙离子(Ca^{2+})是最重要的“第二信使”,它在维持细胞的生理活动、保持神经元结构功能完整性等方面起着至关重要的作用^[26]。脑缺血时发生的细胞内钙超载,被认为是神经细胞缺氧后继发性损伤的重要环节,是诸多原因引起的细胞损害的“最后共同通路”^[27-29]。许多减轻缺血性脑损伤的治疗策略都直接或间接地以胞内 Ca^{2+} 超载为

主要作用目标。

罗胜勇等^[24]不仅从抗氧化角度,还从细胞内游离钙离子浓度变化的角度探讨了苦碟子总黄酮保护脑缺血的作用机制。苦碟子总黄酮可明显促进全脑缺血再灌注大鼠脑电图的恢复,证实其对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用。其作用机制与降低全脑缺血再灌注大鼠皮层细胞内游离钙离子浓度的升高有关。另有文献报道苦碟子注射液可以提高大鼠中动脉阻塞性脑缺血/再灌注模型大鼠脑组织中 $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-ATPase}$ 和 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 的活力^[30]。脑缺血时 $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-ATPase}$ 活性降低,可引起神经元线粒体损伤和细胞内离子发生紊乱,导致神经元死亡。而胞内 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 活性降低可引发胞外 Ca^{2+} 大量内流和胞内 Ca^{2+} 大量释放,造成 Ca^{2+} 超载。 Ca^{2+} 浓度持续升高,除直接损伤神经元外,还可通过激活细胞内钙依赖性酶类,通过一系列酶促反应,促进自由基的生成,使脂质发生过氧化损伤,致细胞进一步损害^[24-30]。以上研究说明,苦碟子改善脑血管疾病的机制与提高胞内 $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-ATPase}$ 和 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 活力从而降低胞内 Ca^{2+} 超载,进而使细胞免受进一步损害有关,其作用与苦碟子中的黄酮类成分有关。

1.3 抑制炎症相关因子

炎症是脑血管疾病关键促进因素之一。炎症反应参与了脑缺血的整个过程,多种细胞因子形成炎症细胞因子网络,互相诱导、互相制约,共同参与脑缺血后炎症反应的病理生理过程。调节炎症细胞因子,减少炎症损伤是预防脑缺血发生、发展的关键^[31]。

炎症因子与脑血管疾病密切相关。白介素 6(IL-6)在脑梗死急性期明显增高^[32]。IL-6 等细胞因子刺激肝细胞合成炎症组织损伤标记物 C 反应蛋白(CRP)并释放入血。CRP 的水平和急性脑梗死严重程度间存在一定的相关性^[33]。白介素 18(IL-18)是新发现的能够通过激活 NF- κ B 产生炎症级联反应而加重损伤程度的细胞炎症因子^[34]。此外,肿瘤坏死因子(TNF- α)可作用于血管内皮细胞使其受损,导致血管功能紊乱^[35]。60 例急性脑梗死患者在常规治疗基础上应用苦碟子注射液进行治疗的临床研究发现,应用苦碟子注射液治疗后急性脑梗死患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平较治疗前明显减低,表明苦碟子注射液可通过减轻炎症细胞反应来减轻脑梗死后炎症反应,达到治疗急性脑梗死

目的^[11]。另一项临床研究将 81 例中青年急性脑梗死患者中的 43 例给予苦碟子注射液治疗,其余对照组 38 例给予曲克芦丁注射液治疗。苦碟子注射液组总有效率 86.04%, 优于曲克芦丁注射液组的总有效率 73.68%。苦碟子注射液是通过降低中青年急性脑梗死患者 IL-6 及 CRP 水平来发挥其保护脑组织的效果,且苦碟子注射液降低 IL-6 及 CRP 水平的作用优于曲克芦丁注射液^[36]。另有临床研究选择 48~80 岁发病在 72 h 之内的 60 例急性脑梗死患者随机分为 2 组,其中 30 例作为对照组给予常规治疗,另 30 例在常规治疗的基础上使用苦碟子注射液。使用苦碟子注射液后患者神经功能评分和日常生活 Barthel 指数显著改善,治疗效果优于对照组。苦碟子注射液使患者血清炎症因子 IL-18 和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的含量显著降低,降低程度强于对照组。说明苦碟子注射液治疗作用机制之一是通过降低 hs-CRP 和 IL-18 对脑的损伤,起到保护脑组织的作用^[37]。以上不同类型的临床研究均说明抑制相关炎症因子含量是苦碟子注射液治疗急性脑梗死的机制之一。

为了深入研究炎症因子的上游调控因子在脑血管疾病中的作用,刘亚琼等^[38]以众多炎症因子上游调控因子 NF- κ B 及细胞表面 ICAM-1、VCAM-1 等黏附分子为切入点,用无水葡萄糖制备脑微血管内皮细胞高糖损伤模型。研究发现,苦碟子注射液能降低人脑微血管内皮细胞高糖损伤后 NF- κ B、ICAM-1 与 VCAM-1 蛋白的表达^[38]。NF- κ B 激活后,可使细胞表面 ICAM-1、VCAM-1 等黏附分子表达上调,促进循环中的白细胞与内皮细胞黏附,进而促进脑血管病变发生的始动环节,即血管内皮功能损伤,并贯穿疾病发生、发展过程的始终。研究结果提示,苦碟子注射液可通过抑制 NF- κ B 信号通路,从而减少细胞表面黏附分子的过表达,减轻炎症反应^[38]。

缺血性脑血管病变时花生四烯酸代谢通路中的 TXA₂ 和 PGI₂ 比例出现失调。研究结果表明苦碟子注射液能明显降低局灶性脑缺血模型大鼠全血和血浆黏度,降低 TXA₂ 代谢产物 TXB₂ 含量,升高 PGI₂ 代谢产物 6-Keto-PGF₁ α 含量。因此认为苦碟子注射液可以通过调节花生四烯酸代谢通路,抑制缺血性脑血管病变^[22]。

目前为止的细胞、动物和临床的不同水平研究提示,苦碟子注射液抑制 NF- κ B 信号通路、花

生四烯酸代谢通路,降低炎症因子含量是其治疗脑血管性疾病的重要机制之一。但是深入的机制仍然需要继续探索。

1.4 抑制 RhoA/ROK α 及 PKC δ /MARCKS 信号通路

在脑缺血缺氧发生后,除了炎症通路外,其他多种信号通路也可被激活,其中异常改变的信号分子、受体或通路蛋白以异常的信号转导通路为载体,共同作用参与脑血管疾病的病理过程。

Rho 是小 G 蛋白 Ras 超家族中的成员之一,可调节神经元发育及突起形成,RhoA 位于神经元内。而 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROK)在脑内分布广泛,是 Rho 的下游效应分子,ROK α 是 ROK 同工酶之一^[39-41]。脑缺血后,RhoA/ROK α 被激活,与下游的非钙依赖型 PKC 之一的 PKC δ 相互作用,PKC δ 与 MARCKS 构成 PKC δ /MARCKS 信号通路,共同参与对 MARCKS 磷酸化的调节。MARCKS 是 PKC 特异性底物蛋白,脑缺血损害时 MARCKS 蛋白及其磷酸化异常高表达^[40]。为阐明苦碟子注射液是否在脑缺血时通过下调 ROK α 、PKC δ /MARCKS 的活性起到脑保护作用,白文等^[39-40]采用改良的线栓法建立大鼠大脑中动脉闭塞局灶性脑缺血模型,结果发现在模型大鼠海马、皮层中 ROK α 、PKC δ 和 MARCKS mRNA 及蛋白表达异常增高,PKC δ 和 MARCKS 蛋白磷酸化水平表达亦明显升高,蛋白表达水平与神经功能损伤评分呈正相关。苦碟子注射液可明显降低模型大鼠神经功能缺损评分,减轻脑组织缺血病理改变,降低缺血大鼠皮层和海马 ROK α 、PKC δ 、MARCKS mRNA 和蛋白表达及 PKC δ 和 MARCKS 磷酸化蛋白的表达^[40]。说明苦碟子是通过 ROK α 抑制 PKC δ /MARCKS 通路活性而起到脑缺血保护作用的。

不仅在动物水平,细胞水平也证实 PKC δ /MARCKS 信号转导通路的激活介导了 CoCl₂ 诱导的人脐静脉血管内皮细胞缺氧性损伤。使用 CoCl₂ 对高糖培养基培养的人脐静脉血管内皮细胞进行诱导建立缺氧模型,证实 PKC δ /MARCKS 通路的激活介导了血管内皮细胞缺氧损伤。苦碟子注射液可减轻内皮细胞缺氧形态损伤,增强细胞活力。同时苦碟子注射液抑制了 PKC δ 和 MARCKS mRNA 及磷酸化蛋白的表达。说明苦碟子注射液通过下调 PKC δ /MARCKS 信号通路活性起到了对缺氧内皮细胞的保护作用^[42]。

1.5 改善差异蛋白蛋白质组学

蛋白质组学以细胞内全部蛋白质的存在及其活动方式为研究内容,其“整体、动态、网络”的特点,与中药作用“整体调节”、“多层次”、“多靶点”的特点趋于一致,适用于研究中药复杂成分对疾病的作用机制。采用角叉菜胶复合大鼠脑中动脉阻塞法制备缺血性脑卒中火毒证大鼠模型,应用苦碟子注射液连续干预 72 h 后,在确认苦碟子注射液具有改善脑缺血作用的基础上,进一步利用双向凝胶电泳技术寻找与疾病相关的差异表达蛋白和苦碟子注射液对差异蛋白的影响^[43-44]。与假手术组相比,模型组有 87 个蛋白点表达水平相差 2 倍以上,给予苦碟子后发现其中 34 个蛋白点表达量变化明显,表达量明显升高的有 15 个,明显降低的有 17 个,新出现的蛋白点有 2 个。根据蛋白质的相对分子质量、等电点及蛋白质来源等信息,利用蛋白质数据库对部分差异蛋白质点进行初步推测,认为可能包含热休克蛋白(heat shock proteins, Hsps), 14-3-3 蛋白(14-3-3proteins), 果糖二磷酸醛缩酶 C(fructose-bisphosphate aldolase C, AldC)^[44]。Hsps 是细胞在受到缺血、缺氧、高温等刺激时触发自身免疫反应系统产生的一组非分泌性应激蛋白质。其中 Hsp70 的表达与缺血半影区神经元的保护密切相关。14-3-3 蛋白家族是一种可溶性的酸性异源二聚蛋白,脑缺血性神经元损伤后细胞溶菌作用会导致 14-3-3 蛋白水平增加,进而可能参与星形胶质细胞增生。AldC 是存在于脑、心脏等组织中的一种糖酵解同工酶,与脑卒中后半影区电生理变化的发病机制相关^[44]。随着后基因组时代的到来,蛋白质组学作为一种高通量筛选方法可以在蛋白质整体表达水平上寻找具有统计学意义和丰度差异的蛋白点,为寻找苦碟子作用靶标提供了新思路和方法。

2 其他中枢神经系统疾病及机制

2.1 改善卒中后抑郁

急性脑梗死并经颅脑 CT 证实的患者静脉滴注苦碟子注射液治疗后,与对照组患者比较汉密尔顿抑郁量表(HAMD)及 HAMD 各因子分值有显著性改善,治疗组在各因子的减分上明显好于对照组,尤以焦虑/躯体化、体质量、迟滞、睡眠障碍、绝望感的改善较为明显。随着苦碟子注射液使血流量增加,对脑缺血缺氧的改善和肢体运动及日常生活自理能力的提高,患者增加了自信,

抑郁情绪逐渐好转。苦碟子注射液增加腺苷和 5-HT 含量、消除自由基、升高脑中乙酰胆碱更新率可能是其改善抑郁的作用机制^[45]。另外,有文献报道卒中后抑郁的发病机制可能涉及下述几个过程:缺血性脑卒中诱发促炎因子的大量释放,过度活化 HPA 轴;损伤前额皮层和前基底节脑干通路,引起中枢单胺类神经递质系统功能紊乱;促使氧化/硝化应激的发生,最终引起神经元的凋亡^[46]。苦碟子已经被证明可以降低炎症因子水平,具有明显的抗氧化/硝化应激反应的作用。提示,这些也可能是苦碟子改善卒中后抑郁的作用机制之一。

2.2 减轻头痛

苦碟子扩张血管、改善微循环、增加心脑血管血流量、减少血管平滑肌痉挛和镇痛镇静的作用可以缓解头痛症状。临床上可用于血管性头痛的治疗^[6]。偏头痛是由各种原因导致的血管舒缩功能障碍使颅内外血流量减少、脑缺血缺氧而致的发作性头痛。有临床研究表明苦碟子注射液对偏头痛治疗的总有效率为 93.9%,可有效治疗偏头痛持续状态,且无不良反应^[9]。偏头痛的发病机制尚未有一致的解释。目前为止有经典的颅内血管痉挛收缩、三叉神经血管学说等。近年来研究较多的氧化应激学说、神经递质学说、神经炎症学说等^[47]。文献报道,IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 和与血管功能障碍有关的其他炎症标志物如 MMP-9 在偏头痛发作时升高^[48]。推测苦碟子可能通过降低这些炎症相关因子水平来发挥其减轻偏头痛的作用。另外,苦碟子注射液所含有效成分腺苷可改善脑细胞能量代谢,增加能量物质供应。另一有效成分异黄酮可协同腺苷降低脑血管阻力,增加脑血流量。此外苦碟子还可降低血小板聚集,改善脑微循环,故可使脑缺血缺氧改善而减轻头痛^[49]。

2.3 治疗老年功能性睡眠障碍

120 例老年功能性睡眠障碍患者服用苦碟子注射液后显著改善了睡眠质量,疗效明显,其有效率为 75%。嗜睡、乏力、口干、头晕等不良反应及反跳性失眠明显少于舒乐安定组^[50]。有研究表明,老年功能性睡眠障碍与血淤密切相关。符合中医“久病多瘀”和“老年多瘀”的理论。现代医学认为,本病多与中枢神经介质系统失衡、老年脑动脉硬化有关。苦碟子的主要成分为黄酮和腺苷,具有活血祛瘀镇静作用,通过治病求本,

在改善脑动脉硬化的同时患者睡眠得到改善。苦碟子注射液治疗老年功能性睡眠障碍疗效确切,不良反应轻微,少见而且反跳率低,易被患者接受^[50]。

2.4 改善学习记忆

通过小鼠跳台法观察苦碟子口服液对正常小鼠和东莨菪碱诱导的小鼠学习记忆损害的保护作用。发现苦碟子口服液能改善正常小鼠和东莨菪碱损害小鼠的学习记忆回避的能力^[51]。临床观察也发现脑梗死患者在常规治疗的基础上静脉滴注苦碟子注射液 14 d 后可明显改善情景记忆障碍,优于常规治疗,可以改善脑梗死患者的长期生存质量^[52]。

脑梗死会诱发各种类型的记忆障碍。其神经机制可能与脑血液循环障碍,引起的脑部组织缺氧及缺血有关,也与神经递质障碍有关。苦碟子注射液会使脑血管阻力降低,从而增加这些梗死部位的脑血流量,并且可以促进梗死部位未死亡神经细胞的功能恢复,从而改善记忆的恢复^[51-52]。

2.5 其他

碟脉灵注射液对因梅尼埃病、椎基底动脉供血不足导致的血流量下降,从而使前庭功能发生障碍所形成的眩晕均有较好疗效^[53]。

除此之外,苦碟子注射液在临床上还用于神经炎、继发性癫痫、帕金森、老年性痴呆等中枢神经系统疾病的治疗^[6]。其具体机制还有待于深入研究。

3 展望

苦碟子在我国分布广泛,资源丰富,易采集,价格低廉,具有疗效广泛和安全性高等优点。苦碟子注射液是从菊科植物抱茎苦卖菜全草中经科学方法提取、精制而成的纯中药静脉注射液,目前苦碟子注射液在医院的心血管内科和神经内科等科室应用较为广泛。中医中主要用于胸痹和中风治疗,西医中用于冠心病治疗最多,其次为脑梗死和心绞痛,临床也常用于血管神经性头痛。苦碟子在治疗脑血管疾病等中枢神经系统疾病方面的作用机制是非常值得探讨的新课题。现已证实其作用机制与清除自由基、抑制钙超载、炎症相关因子和相关通路、调节相关蛋白表达有关。但是苦碟子治疗中枢神经系统疾病的深入作用机制和治疗靶点还需要进一步阐明。另外,苦碟子注射液虽然目前颇受患者青睐,但其发挥药效的有效成分、作用机制和各成分之间的相互作用都需要深入研究。笔者所在课题组近期对苦碟子中

含量最高、具有黄酮类苷元结构的单体化合物进行了系统全面的治疗脑缺血和心肌缺血的药效评价和机制探索。希望有更多的不同层次、不同手段的系统全面的研究,以期推动苦碟子在中枢神经系统疾病治疗方面的深入开发和应用。

REFERENCES

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典-上册[M]. 上海: 上海人民出版社, 1977.
- [2] FENG X Z. Studies on the constituents and biological activities of *Ixeris Sonchifolia* [D]. Shenyang Pharmaceutical University, 2001.
- [3] LI L. Study on chemical constituents of *Ixeris Sonchifolia* (Bge.) Hance [D]. Jilin University, 2008.
- [4] 谢伟乾, 梁汉钦. 苦碟子药理研究及临床应用新进展[J]. 今日药学, 2008, 18(5): 11-13.
- [5] LIAO X, HUA G Q, XIE Y M, et al. Systematic report on re-evaluating Kudiezi injection [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(18): 3626-3629.
- [6] HUO S Q, WANG W J, GU L. Clinical application investigation of Kudiezi Injection in neurology department [J]. Chin J Clin Ration Drug Use(临床合理用药杂志), 2015, 8(11): 14-15.
- [7] FANG L P, XIAO Z C, KE H Y. Impact of kudiezi injection on hemorheology of recovery phase patients with cerebral infarction [J]. Pract J Cardiac Cereb Pneumal Vasc Dis(实用心脑血管病杂志), 2016, 24(3): 93-94, 97.
- [8] 常艳, 王庆, 路聪哲, 等. 苦碟子注射液治疗脑卒中后抑郁的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(9): 1036-1037.
- [9] 卢英泉, 邵宗军. 苦碟子注射液治疗偏头痛的临床观察[J]. 中国医药导报, 2007, 4(21): 54.
- [10] 崔庆. 苦碟子的药理作用及临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(15): 131-132.
- [11] 刘秋庭, 涂鄂文, 谭达全, 等. 苦碟子注射液对急性脑梗死白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(5): 38-39.
- [12] 张建平, 张新颜. 苦碟子对高血压性脑出血血肿吸收及神经功能的影响[J]. 中国临床医生, 2005, 33(12): 18-19.
- [13] HARMAN D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry [J]. J Gerontol, 1956, 11(3): 298-300.
- [14] COBLEY J N, FIORELLO M L, BAILEY D M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress [J]. Redox Biol, 2018, 15: 490-503.
- [15] SINNING C, WESTERMANN D, CLEMMENSEN P. Oxidative stress in ischemia and reperfusion: current concepts, novel ideas and future perspectives [J]. Biomark Med, 2017, 11(11): 11031-11040.
- [16] OLMEZ I, OZYURT H. Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease [J]. Neurochem Int, 2012, 60(2): 208-212.
- [17] HU X, TAO C Y, GAN Q, et al. Oxidative stress in intracerebral hemorrhage: sources, mechanisms, and therapeutic targets [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 3215391.
- [18] FEHILY B, FITZGERALD M. Repeated mild traumatic brain injury: potential mechanisms of damage [J]. Cell Transplant, 2017, 26(7): 1131-1155.
- [19] FRASER P A. The role of free radical generation in increasing

- cerebrovascular permeability [J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(5): 967-977.
- [20] WU H B. Research on the total flavonoids extraction and purification from *Ixeris Sonchifolia* and its bioactivities [D]. Jilin Agricultural University, 2011.
 - [21] ZHAO C Y, JIANG M Y. The chemical constituents and antioxidant activity of *Ixeris Sonchifolia* [J]. J Pharm Pract(药实践杂志), 2016, 34(1): 24-27, 51.
 - [22] YU W Y, WEI Y, MENG Q, et al. Effect of *Iris Sonchifolia* on hemorheology and biochemical indicators in focal cerebral ischemia rats [J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan(湖南中医药大学学报), 2009, 29(2): 32-33, 54.
 - [23] CHEN C G, JIA H L, LV S X, et al. Protective effect of Kudiezi on acute cerebral ischemic reperfusion injury in rats [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2012, 28(3): 196-199.
 - [24] LUO S Y, JIA D W, YE S S, et al. Protective effects of total flavonoids of sowthistle-leafixeris seedling on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Guid China Med(中国医药指南), 2011, 9(29): 18-20.
 - [25] JIA D W, LUO S Y, YE S S, et al. Protective effects of total flavonoids of sowthistle-leafixeris seedling on cerebral ischemia injury in rats [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2011, 16(6): 616-620.
 - [26] BOLLIMUNTHA S, PANI B, SINGH B B. Neurological and motor disorders: neuronal store-operated Ca^{2+} signaling: an overview and its function [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 993: 535-556.
 - [27] SANGANALMATH S K, GOPAL P, PARKER J R, et al. Global cerebral ischemia due to circulatory arrest: insights into cellular pathophysiology and diagnostic modalities [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 426(1/2): 111-127.
 - [28] KUMAR V S, GOPALAKRISHNAN A, NAZIROĞLU M, et al. Calcium ion: the key player in cerebral ischemia [J]. Curr Med Chem, 2014, 21(18): 2065-2075.
 - [29] SISALLI M J, ANNUNZIATO L, SCORZIELLO A. Novel cellular mechanisms for neuroprotection in ischemic preconditioning: A view from inside organelles [J]. Front Neurol, 2015, 6: 115.
 - [30] TAN A X, QIAN F, ZHU Y B, et al. The protective effect of Kudiezi injection against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药理学杂志), 2009, 29(14): 1178-1181.
 - [31] VIDALE S, CONSOLI A, ARNABOLDI M, et al. Postischemic inflammation in acute stroke [J]. J Clin Neurol, 2017, 13(1): 1-9.
 - [32] GREDAL H, THOMSEN B B, BOZA-SERRANO A, et al. Interleukin-6 is increased in plasma and cerebrospinal fluid of community-dwelling domestic dogs with acute ischaemic stroke [J]. Neuroreport, 2017, 28(3): 134-140.
 - [33] ROCCO A, RINGLEB P A, GRITNER U, et al. Follow-up C-reactive protein level is more strongly associated with outcome in stroke patients than admission levels [J]. Neurol Sci, 2015, 36(12): 2235-2241.
 - [34] KAPLANSKI G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis [J]. Immunol Rev, 2018, 281(1): 138-153.
 - [35] LI X Y, TANG Y Q, MA B B, et al. The peptide lycosin-I attenuates TNF- α -induced inflammation in human umbilical vein endothelial cells via I κ B/NF- κ B signaling pathway [J]. Et Al, 2018, 67(5): 455-466.
 - [36] ZHAI Q L. Effect of Kudiezi injection on plasma C-reactive protein and interleukin-6 in middle-aged acute cerebral infarction [J]. Hebei J Tradit Chin Med(河北中医), 2011, 33(6): 900-902.
 - [37] CHEN Y. Bitter dish to patients with cerebral infarction injection serum hsCRP, IL-18 affect clinical research [D]. Hunan University of Chinese Medicine, 2012.
 - [38] LIU Y Q, ZHU L Q, ZHANG Y L, et al. Influence of Kudiezi Injection on expression of NF- κ B and adhesion molecules in human brain microvascular endothelial cells after high glucose damage [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2010, 25(2): 204-207.
 - [39] BAI W, WANG S J, YANG J Y, et al. Influence of Kudiezi Injection on brain ROK α expression in rats with acute cerebral ischemia [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2010, 33(5): 330-332, 338, 362.
 - [40] 白文. 解毒通络法对急性脑缺血大鼠 ROK α 与 PKC δ /MARCKS 信号通路交互作用的调节[D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
 - [41] CHANG L Y, SHEN Z L, HE X M, et al. Effects of nogo-A antisense oligodeoxynucleotides on signal pathway of PKC-rho A in rats with cerebral ischemia-reperfusion [J]. Neural Inj Funct Reconstr(神经损伤与功能重建), 2014, 9(6): 468-471.
 - [42] 于佳澜. 苦碟子对缺氧损伤血管内皮细胞的保护作用及 PKC δ /MARCKS 通路的调节[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
 - [43] ZHANG X Y, WANG F L, ZHENG H, et al. Establishment and optimization of two-dimensional gel electrophoresis for brain tissue in rats with heat-evil syndrome of cerebral ischemic stroke after Kudiezi injection [J]. Beijing J Tradit Chin Med(北京中医药), 2014, 33(10): 783-787.
 - [44] WANG F L, ZHANG Y L, LIU X M, et al. Study on differentially expressed proteins of effect of Kudiezi injection on cerebral cortex in rats with cerebral ischemic stroke and heat toxin syndrome [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(10): 1874-1879.
 - [45] 林海峰, 陈湛愔, 梁宇航. 苦碟子注射液治疗缺血性脑卒中及预防卒中后抑郁的临床研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(8): 774-775.
 - [46] WANG T T, WANG C K, HAN F. Pathological mechanism and drug therapy for post stroke depression[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(11): 1628-1634.
 - [47] 聂玲辉, 伍志勇. 偏头痛发病机制及治疗的研究进展[J]. 中国民间疗法, 2018, 26(14): 106-108.
 - [48] ZHANG X L, WANG Y L. Progress in molecular mechanism of migraine [J]. Chin J Pract Nerv Dis(中国实用神经疾病杂志), 2018, 21(15): 1634-1639.
 - [49] 蒋自强. 碟脉灵注射液治疗偏头痛 30 例的临床观察[J]. 光明中医, 2005, 20(1): 66.
 - [50] 谷俊霞, 刘福来. 苦碟子注射液治疗老年功能性睡眠障碍 60 例临床观察[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(3): 672-673.
 - [51] XIE X L, ZHOU M, LIU H Y. Effects of Kudiezi oral liquid on study and memory functions in mice and rats [J]. J Jilin Univ Med Edit(吉林大学学报: 医学版), 2004, 30(5): 721-723, 729.
 - [52] 王琥, 朱晋鸣, 曹晖. 苦碟子注射液治疗脑梗死患者情景记忆的临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(7): 1279-1281.
 - [53] 于志英, 孙彩艳, 张建华. 碟脉灵注射液治疗眩晕 30 例[J]. 河南大学学报(医学科学版), 2002, 21(1): 50.

收稿日期: 2018-12-19

(本文责编: 曹粤锋)