

计算机辅助蒙药治疗萨病的作用机制

满 达 木其尔 白明慧 马十月 黄树青 金萨出茹拉 特木其乐

(内蒙古自治区国际蒙医医院,呼和浩特,010065)

摘要 目的:通过计算机辅助的数据挖掘以及药理学方法,预测、探讨蒙药治疗萨病的作用机制。方法:选取文献及临床收集萨病方剂,结合数据挖掘方法、复杂网络分析方法及专家讨论意见,确定萨病核心方。借助网络药理分析平台得到核心方剂对应的萨病相关靶点信息及通路信息。对上述信息进行进一步分析,得到蒙药干预萨病的作用机制预测结果。结果:蒙药核心方由麝香等5味药物组成,共得到与萨病有关靶点33个,涉及58个化合物。结论:蒙药核心方从神经血管单元层面治疗萨病的作用,可能是通过17 β 雌二醇、谷甾醇、肉桂醛、丁香酚等成分,调节神经活性配体-受体互作用通路、钙离子信号通路、多巴胺能神经突触等通路上的ESR1/2、F2、AKT1、GRIN2B、DRD2/3、HTR1A/2A等相关蛋白来实现的。

关键词 蒙药;数据挖掘;网络药理学;萨病;药物频次;关联规则挖掘;复杂网;核心配伍

Exploration on the Mechanism of Mongolian Medicine in the Treatment of Sa Disease with Computer

Man Da, Mu Qier, Bai Minghui, Ma Shiyue, Huang Shuqing, Jin Sachurula, Temu Qile

(International Mongolian Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010065, China)

Abstract Objective: To predict and explore the mechanism of Mongolian medicine in the treatment of Sa disease by means of computer-aided data mining and pharmacological methods. **Methods:** Based on the literature and clinical collection of Sa disease prescriptions, combined with data mining methods, complex network analysis methods and expert discussion, the core of Sa disease was determined. With the help of network pharmacological analysis platform, the information and channel information of the Sa disease related targets corresponding to the core prescriptions were obtained. The above information was further analyzed and the effecting mechanism of Mongolian medicine intervention on Sa disease was predicted. **Results:** The core prescription of Mongolian medicine was composed of 5 kinds of drugs such as musk. 33 targets related to SAD were obtained, involving 58 compounds. **Conclusion:** The therapeutic effect of the core prescription of Mongolian medicine on SAD from the neurovascular unit level may be regulated by 17 β -estradiol, sitosterol, cinnamaldehyde, eugenol, and so on, through the regulation of neuroactive ligand-receptor interaction pathway, calcium signal pathway, and so on. Dopaminergic synapses and other pathways in the ESR1/2, F2, AKT1, GRIN2B, DRD2/3, HTR1A/2A and other related proteins to achieve.

Key Words Mongolian medicine; Data mining; System pharmacology; Sa disease; Drug frequency analysis; Mining association rules; Complex network analysis; Determination of core compatibility

中图分类号:R29 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.051

萨病是以突发昏厥、言语及肢体活动障碍为主要表现的蒙医白脉疾病^[1]。疾病在表现上与中医“中风”相似,涵盖现代医学的脑梗死、脑出血等疾病。因其具有极高的致死和致残率^[2],历来受到医家的高度重视。蒙医药历史悠久^[3],经典文献对萨病亦有诸多论述。珍宝丸、嘎日迪十三味丸等名方是目前蒙医临床治疗该病的主要药物^[4],应用上述2种药物的临床研究报道目前较为多见。但是,对其作用机制的研究报道较为少见,此外尚有众多萨病方剂未见系统研究的报道。

基于此现状,本研究对蒙医经典文献进行了回

顾性分析。将筛选到的萨病方剂信息经数据挖掘、网络分析后得到了这些方剂较为核心的特征,经专家讨论,确定了核心配伍。进一步对核心配伍开展网络药理分析后,得到了蒙医萨病药物作用机制的预测结果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 结合临床与文献,发现目前仍以古方珍宝丸、嘎日迪13味丸为主要药物,尚无新的自拟方的方剂信息供查询。所以,我们系统查阅了蒙医临床著作17部,包含了《秘诀方海》《甘露四部》等蒙医经典著作。

基金项目:2017年度内蒙古自治区卫生计生科研项目计划(201703021);内蒙古自治区科技创新引导项目(2017年课题,无编号);内蒙古自治区自然科学基金项目(2015MS08134);中国民族医药学会科研项目(2017KYXM-M117-74)

作者简介:满达(1981.07—),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:民族医学,E-mail:237837063@qq.com

通信作者:特木其乐(1956.06—),男,硕士,主任医师,研究方向:民族医学,E-mail:237837063@qq.com

1.2 纳入标准 纳入含有完整方剂信息的临床著作;纳入疾病名称记载为“萨病”“嘎日格病”“嘎日格阿塔病”“怒罗病”“思古德日病”者。

1.3 排除标准 排除方剂信息不完整的著作;排除以经典注释为内容的著作;排除重复记载的方剂;关联分析时排除单味药物组成的方剂。

1.4 数据规范 初筛共得到萨病方剂共 133 首,排除重复项及只含单味药物的方剂,最后将 114 首方剂纳入分析。方中涉及蒙药 192 味。关联分析时将方剂中常出现的“六良药”(红花、草果、天竺黄、白豆蔻、肉豆蔻、丁香)一并录入为“六良药”,最后将 193 味蒙药纳入分析。参照(2006 年出版)教材《蒙药学》对药品名称进行规范。

1.5 数据录入 方剂以及网络药理研究过程中的成分、靶点、通路等需要整理录入的信息,均由双人录入 EXCEL 2007 软件,核对无误后存为后续分析软件方便读取的 CSV 格式。

1.6 数据分析 应用 R 3.4.3 (<https://www.r-project.org/>)对萨病进行频数、关联分析及可视化;应用 Gephi 0.9.2 (<https://gephi.org/>)进行方剂复杂网络分析、核心方药物-成分-靶点网络分析及可视化;应用 Cytoscape 3.6.0 (<http://www.cytoscape.org/>)进行靶点-通路网络分析、蛋白质相互作用网络的分析及可视化。成分查找以及潜在靶点的评分、预测应用 BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)进行。为求结果更加可靠,本次将评分标准设置为 ≥ 80 分(平台默认设置为 ≥ 20 分)。从结果的“disease”栏中选取与蒙医萨病有关的如 Stroke、Brain ischemic insult、Ischemia reperfusion injuries 等疾病的对应靶点。蛋白质互作分析平台 STRING (<https://string-db.org/cgi/input.pl>)用于所得靶点的互作用网络数据获取,同时,通过该平台获得萨病相关信号通路信息。

2 结果

2.1 药物频次统计 192 味药物当中出现频次大于 20 次的前 10 味药物为黑云香、麝香、白云香、诃子、石菖蒲、草乌、木香、硫磺、牛黄、决明子。见表 1。

2.2 关联规则挖掘 关联规则分析使用 R 软件的 arules 包来实现,并用 arulesViz 包实现可视化,规则挖掘的算法为 Apriori 算法。提取支持度(support) ≥ 20 、置信度(confidence) ≥ 80 的规则。所得规则提升度(lift)均 >1 。规则数据见表 2,气泡图见图 1。

表 1 萨病方剂使用频次 ≥ 20 次的药物

药物	频率	%	合计(%)	药名	频率	%	合计(%)
黑云香	55	5.36	5.36	草乌	30	2.92	25.44
麝香	53	5.17	10.53	木香	27	2.63	28.07
白云香	44	4.29	14.82	硫磺	24	2.34	30.41
诃子	42	4.09	18.91	牛黄	22	2.14	32.55
石菖蒲	37	3.61	22.52	决明子	20	1.95	34.50

表 2 萨病方剂关联规则(支持度 ≥ 20 ;置信度 ≥ 80)

编号	左边	右边	支持度(%)	置信度(%)	提升度
1	木香	诃子	20.56	81.48	2.075
2	木香	麝香	20.56	81.48	1.645
3	诃子	麝香	31.78	80.95	1.634
4	麝香、石菖蒲	黑云香	20.56	81.48	1.585

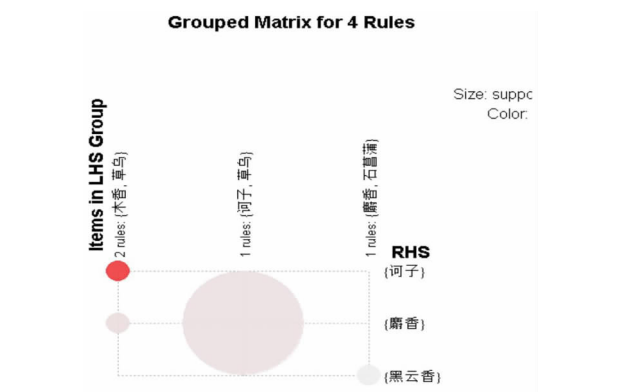


图 1 萨病方剂关联规则

2.3 复杂网络分析 将方剂成分的邻接表载入 Gephi 0.9.2,计算节点度(degree)并模块化(modularity),全部药物可分成 6 个模块。节点度大于 100 的药物排序为:麝香 $>$ 石菖蒲 $>$ 诃子 $>$ 黑云香 $>$ 白云香 $>$ 红花 $>$ 草乌 $>$ 木香 $>$ 肉豆蔻 $>$ 天竺黄 $>$ 丁香 $>$ 白豆蔻 $>$ 牛黄。上述药物分属于模块 0、2、3。见图 2。分析网络可见,模块 2 中的重点药物多为清热、解毒、抑“赫依”药物,如红花、诃子、肉豆蔻等。模块 0 包含黑云香、草乌、石菖蒲等药物均为刹“粘”药物,同时部分也有燥“黄水”功效。模块 3 中主要为白云香、木香、决明子等具有燥“黄水”祛“巴达干”功效的药物。

2.4 核心配伍的确定 结合上述分析以及前期其他相关分析以及专家讨论意见,确定以麝香、黑云香、木香、诃子、石菖蒲 5 味药组成的萨病核心配伍方(暂命名为 Sildeg-5)^[5]。该 5 味药物当中除黑云香以外的 4 味药是蒙医经典方嘎日迪 5 味丸的 4 个组成药物。前期研究发现嘎日迪 5 味丸在萨病方剂组方当中有非常重要的地位,多个方剂是由其为基础方而组成的。其中包括现临床使用最广泛的嘎日迪 13 味丸。

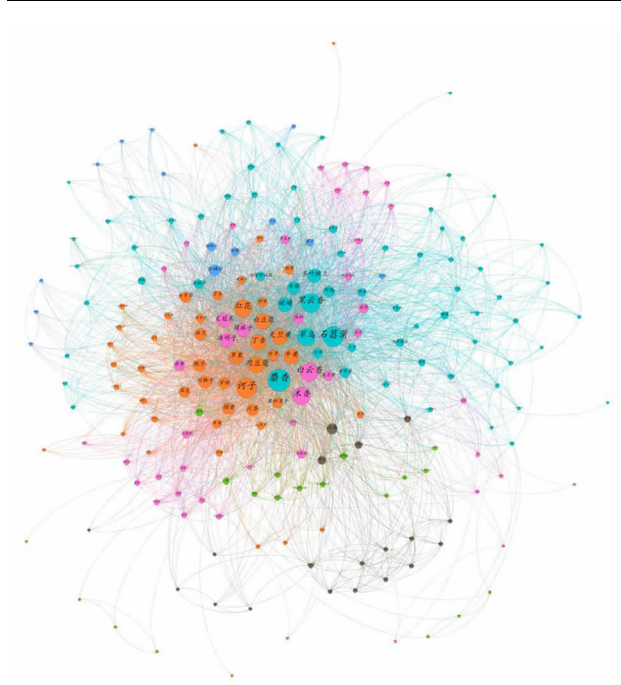


图 2 萨病方剂复杂网络

2.5 网络药理学分析

2.5.1 基于 BATMAN-TCM 的潜在作用靶点预测
将上述药物以组合的方式录入 BATMAN-TCM 的 Example 2 栏当中,并设置 Score cutoff 为 80, Adjusted P-value 设置为默认值 0.05。运行后经筛选得到萨病相关靶点 33 个,将其录入蛋白质相互作用分析平台 STRING。运行后得到的网络数据载入 Cytoscape 3.6.0, 互作用网络图见图 3、模块化网络 (Gephi) 图见图 4。分析可见 degree 最高的节点为 F2, 其次还有 AKT1、PTGS2 等,且上述靶点均集中在模块 0 当中。分析模块化网络,发现模块 0 包含凝血酶原、外消旋 α -丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶等 10 个蛋白质。它们通过参与细胞应对有机环状化合物、应对含氧化合物、细胞发育、活性氧代谢过程的调节等,涉及细胞凋亡和增殖的调控过程。模块 5 包含的多巴胺受体、5-羟色胺受体等可通过刺激神经受体-配体相互作用通路,参与阴离子转运调控、胺的转运调控等生物过程。模块 3 主要参与激活 G 蛋白偶联受体信号通路而引起的血管舒张、抑制血小板聚集、抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移等过程。模块 1 中的纤溶酶原激活物 (t-PA)、血栓调节蛋白、整合素 $\beta 2$ 则通过补体和凝血级联反应途径参与凝血过程的调节。

2.5.2 蛋白质富集通路分析 上述潜在靶点富集的通路共有 28 条,其中 p 值最小的通路当中有 14 个基因富集在 KEGG pathway ID 为 has04080 的神经活性配体-受体相互作用信号通路上。其次还有钙

离子信号通路、多巴胺能神经突触、含血清素神经突触等通路。见图 5、6。

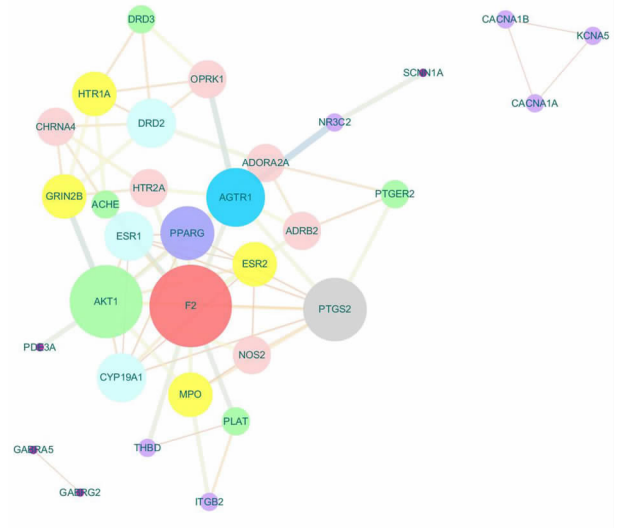


图 3 Sildeg-5 治疗萨病靶点互作用网络

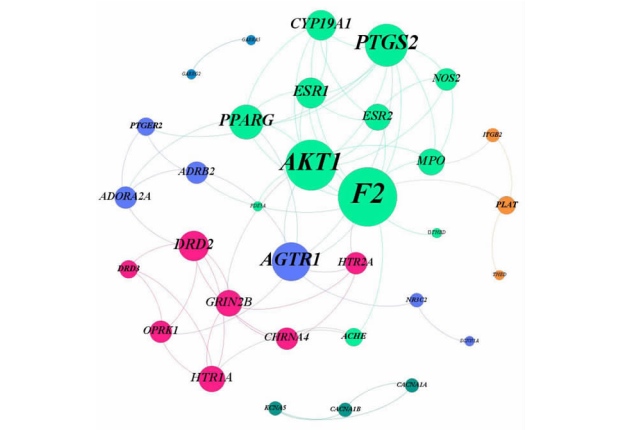


图 4 Sildeg-5 治疗萨病靶点模块化网络

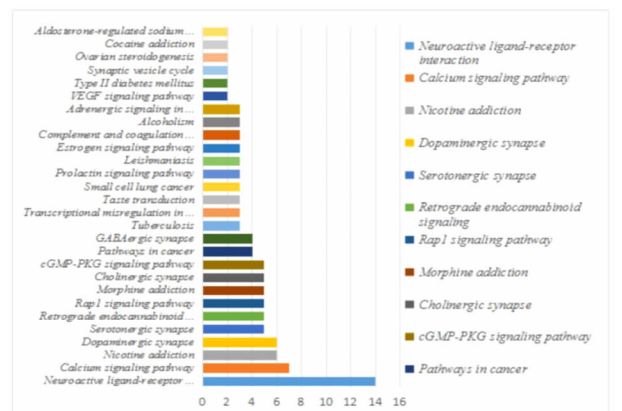


图 5 Sildeg-5 治疗萨病预测通路

2.5.3 药物-成分-靶点网络的构建 本方与靶点对应成分共有 58 个,将药物成分及其预测靶点资料以邻接表形式载入软件,我们得到了 Sildeg-5 治疗萨病成分-靶点及药物-成分-靶点网络。分析可见该网络具有少数成分对应多个靶点、少数靶点对应多个成分的蒙药多成分、多靶点特征。从网络可见麝香

药物成分 17 β -雌二醇在药物成分当中节点度最高、涉及靶点众多,节点度为 10。此外麝香成分虽少于木香,但其预测作用靶点却是方中最多的。而靶点当中雌激素受体、磷酸二酯酶 3A、阿片受体、盐皮质激素受体在网络当中具有较为重要的地位,其节点度分别为 17、15、11、9。见图 7-9。

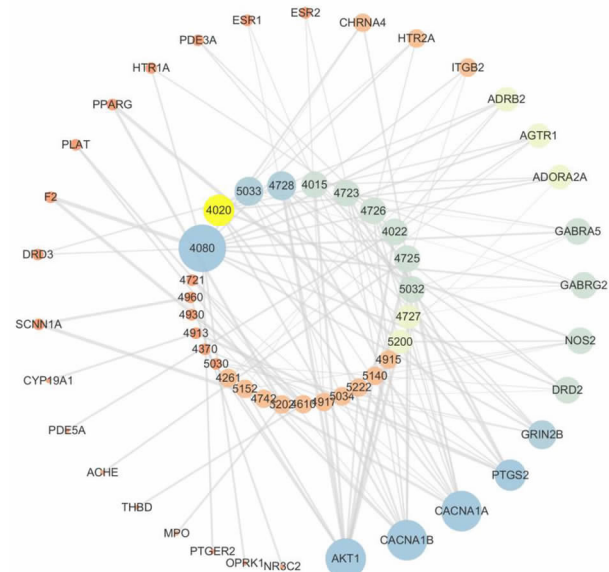


图 6 Sildeg-5 治疗萨病靶点-通路网络

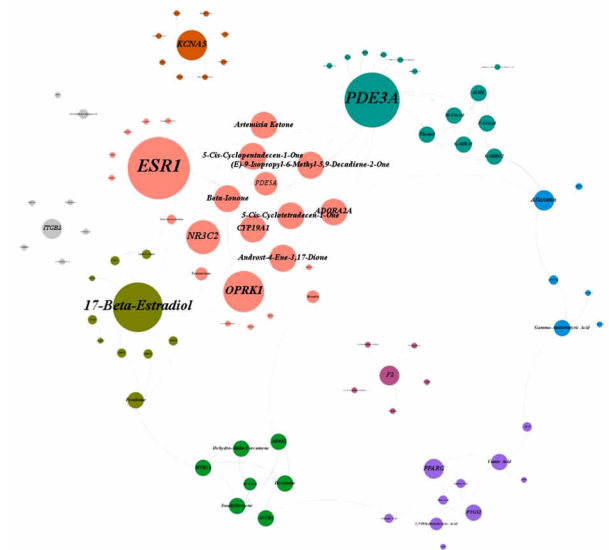


图 7 Sildeg-5 治疗萨病成份-靶点网络

3 讨论

临床中萨病仍以缺血性脑卒中为主,其次为出血性卒中。卒中后的神经损伤是一个多层次、多种途径参与的复杂过程。既往单一靶点的干预并未得到令人满意的治疗效果,从而使得神经血管单元 (Neurovascular Unit, NVU) 的概念被提出^[6]。蒙药多组分、多靶点的作用机制恰好符合 NVU 的概念及其基于 NVU 的治疗理念。

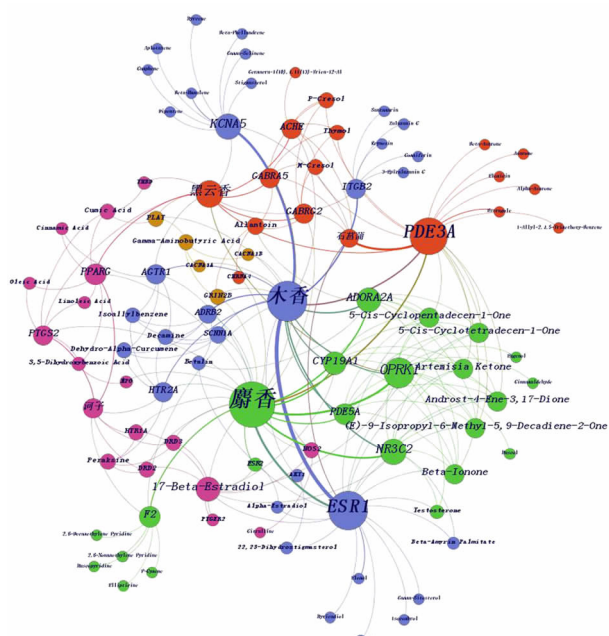


图 8 Sildeg-5 治疗萨病药物-成份-靶点网络

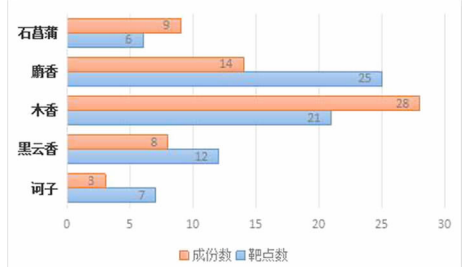


图 9 Sildeg-5 治疗萨病药物成分-靶点数量对照

本方组成为蒙医经典方嘎日迪 5 味丸当中的四味药物-石菖蒲、麝香、木香、诃子另加黑云香共 5 味。石菖蒲即为蒙药“乌木黑哲格苏”,有助胃火、消食、开胃、止腐、杀粘、排黄水功效。现代研究发现其有效成分可能通过抑制细胞色素 C 和 Caspase-3 的激活^[7]、抑制受损神经元细胞内钙离子水平增高^[8]、稳定细胞线粒体膜电位^[9]、抑制 BAX 基因表达,增强 BCL-XL 基因表达等途径对缺血再灌注损伤等神经损伤具有保护作用^[10]。本方当中石菖蒲成分对应的潜在靶点有磷酸二酯酶 3A(PDE3A)、电压门控钾通道亚家族成员 5(KCNA5)、 γ -氨基丁酸 A 型受体 γ_2 亚基(GABRG2)、 γ -氨基丁酸受体亚基 $\alpha 5$ (GABRA5)、雌激素受体(ESR1)、乙酰胆碱酯酶(ACHE)6 个靶点。分析发现 PDE3A 不仅对应石菖蒲的成分,同时还受麝香、木香、黑云香成分的调控。PDEs 能够通过催化细胞内的 cGMP 和 cAMP 水解而影响生物体的代谢功能,包括与萨病有直接关联的抑制血小板聚集过程。磷酸二酯酶抑制剂潘生丁、西洛他唑以及其受体拮抗剂噻氯吡啶、氯吡格雷均作为抗血小板聚集药物而应用于卒中临床^[11-18]。民

族药方面也有相关研究报道,如谭萍等^[19]研究发现银杏叶提取物中槲皮素能抑制血小板 PDE3 活性,具有抗血小板聚集作用。

蛋白质互作用网络当中与 PDE3A 关系最紧密的为 AKT1, AKT1 也是蛋白质网络中的关键节点之一。AKT 是一种处于 P13K/Akt 信号通路核心部位的丝氨酸/苏氨酸激酶,具有促进细胞增殖、生长、抑制细胞凋亡等作用, AKT1 为其中一种亚型。近年来的一系列研究发现 PI3K/Akt 信号通路与脑缺血损伤有密切的关系^[13,16],中医药领域亦不乏相关研究^[14-15,17-18],但尚缺少蒙医药在这一方面的研究报道。本研究数据可见 AKT1 其对应的成分为 22,23-二氢豆甾醇(β -谷甾醇)。 β -谷甾醇广泛存在与多种植物当中,因其具有抗癌、抗炎、抗氧化、降血脂、抑制血小板聚集等多种作用而受到关注^[20-21]。此外 β -谷甾醇尚具有植物雌激素样作用,其作为弱激动剂,可作用于雌激素受体(ESR),而 ESR 又与脑损伤的神经保护密切相关^[22]。

本方当中 β -谷甾醇来源于蒙药木香。木香的蒙药名称为“如达”,蒙医认为如达具有祛巴达干、调和气血、调和体素、止痛等功效。方中其成分最多且对应的靶点也仅次于麝香,当中不仅有前述关键靶点 AKT、PDE,还有脑缺血损伤后神经保护相关蛋白 NR3C2、GRIN2B、ESR1 等。研究发现盐皮质激素(NR3C2)除在肾脏表达外还在人的大脑中有高表达。其受体拮抗剂可通过防止内皮功能紊乱、氧化应激以及血管重塑等途径而可能对脑卒中有干预作用^[23]。GRIN2B 是配体门控离子通道-N-甲基-D-天冬氨酸(NMDAR)中的主要功能亚单位。神经元细胞在持续缺血缺氧情况下释放谷氨酸等兴奋性氨基酸,通过对细胞膜上的 NMDA 通道的激活,进而介导 Ca^{2+} 大量内流,形成细胞内钙超载,导致神经元死亡,也就是所谓的“兴奋性毒性”。根据 NMDR 受体亚型学说,GRIN2A 负责激动神经细胞的成活信号系统,而 GRIN2B 则负责激活死亡信号系统^[24]。不过,GRIN2B 的激活还只是这一信号系统的启动阶段,此后还有诸多下游信号蛋白参与细胞的死亡过程,包括本方靶点之一的一氧化氮合酶(NOS)^[25]。

如前所述,雌激素受体(ESR1/2)参与介导 17 β 雌二醇等雌激素对中枢神经系统的保护作用,其机制可能有拮抗 NMDA 受体介导兴奋性氨基酸毒性作用、抗氧化应激、抗炎、抑制 β -淀粉样蛋白沉积等^[26]。回顾预测数据可见雌激素受体可受方中多种成分调节,其中目前已明确的对应成分(Known

Target in DrugBank, KEGG, TTD)为来自麝香的 17 β 雌二醇。麝香是一种名贵药材,蒙医认为其有杀粘、燥黄水、解毒、开窍之功效,是萨病方剂网络当中 degree 最高的药物。本次预测研究过程中,麝香贡献了 14 个成分、涉及 25 个靶点,其中 17 β 雌二醇的 degree 最高。除上述机制以外,17 β 雌二醇可能的神经保护途径还与抑制 DKK-1 的表达和激活 Wnt/ β -catenin 信号通路有关^[27]。

此外,诃子、黑云香在蒙医方剂当中是应用较为广泛的药物。诃子,蒙医谓其“药中之王”,有祛“邪病”、解毒、调三根、止泻功效。研究发现,诃子具有抗炎、抗病毒、抗氧化、抗癌等药理作用^[28]。本研究发现诃子成分 Linoleic Acid (亚油酸)对应靶点前列腺素内过氧化物酶 2 (PTGS2) 的评分高达 686 分。已知 PTGS2 可引起炎症反应并介导炎症细胞毒性,急性脑缺血事件中,PTGS2 可从神经元、血管、血脑屏障几个层面参与中枢神经损伤^[29]。另外诃子的靶点也包括与脑缺血损伤密切相关的胺类受体 5-羟色胺受体(HTR2A、HTR1A)和多巴胺受体(DRD2、DRD3)。HTR、DRD 也作为神经活性配体-受体相互作用通路上的重要蛋白质而成为多种药物的靶点。研究发现多巴胺受体参与卒中后稳定血脑屏障的过程^[30],DRD2 激动剂则具有广泛的抗凋亡性质^[31]、参与神经再生和血管新生作用^[32]。黑云香(目前制剂应用没药)是萨病方及网络当中节点度仅次于麝香的药物。黑云香具有杀粘、镇刺痛、消肿等功效。蒙医萨病急性期尤其昏迷患者可应用黑云香鼻熏治疗,方剂分析还发现其他萨病的鼻熏剂当中,黑云香也与石菖蒲配伍而作为核心药物来应用。本次其预测靶点有阿片受体、t-PA、 γ -氨基丁酸受体、血管紧张素 II 受体等。其中成分 Cinnamaldehyde (肉桂醛)与阿片受体结合的评分高达 373 分、Eugenol (丁香酚)与阿片受体结合的评分 114 分,这一结果与黑云香镇痛作用高度吻合,也侧面说明本次预测研究的可靠性。前期尚未见黑云香在萨病治疗当中单独或入方应用时其作用机制方面的报道,本研究得到的潜在靶点可为进一步研究其作用机理提供一定参考。黑云香靶点当中 t-PA(t-PA)存在于神经血管单元的微小血管和星形胶质细胞、少突触胶质细胞、小胶质细胞和神经元当中^[33],t-PA 除溶栓作用外,还能在病理状态下通过激活 MMPs 以及其他信号通路释放其神经毒性作用,损伤血脑屏障(BBB)加重 NVU 的损伤^[34-35]。

本研究初步预测 Sildeg-5 可能从神经血管单元

的各个层面干预萨病病理过程。其通过多成分、多靶点以及多条通路干预萨病治疗的机理仍有待于进一步挖掘研究并要通过实验过程来验证。

参考文献

- [1] 乌兰. 蒙医病症诊断疗效标准[S]. 北京: 民族出版社, 2007.
- [2] Toodeji MA, Izadi S, Shariat A, et al. Evaluation of transesophageal echocardiography in detecting cardiac sources of emboli in ischemic stroke patients[J]. Med J Islam Repub Iran, 2015, 29: 237.
- [3] 乌仁其木格, 其其格. 简述蒙医药学历史渊源[J]. 中国民族医药杂志, 2012, 18(12): 60-62.
- [4] 特木其乐, 玉兰, 敖其尔, 等. 萨病(脑梗死)恢复期蒙医临床路径研究[J]. 中国民族医药杂志, 2013, 19(10): 50-51.
- [5] 木其尔, 白明慧, 满达. 蒙医萨病方剂的因子分析[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(23): 1-3.
- [6] Sá-Pereira I, Brites D, Brito MA. Neurovascular unit: a focus on pericytes[J]. Mol Neurobiol, 2012, 45(2): 327-347.
- [7] Li C, Xing G, Dong M, et al. Beta-asarone protection against beta-amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells via JNK signaling and modulation of Bcl-2 family proteins[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 635(1-3): 96-102.
- [8] 江湧, 何玉萍, 邹衍衍, 等. β -细辛醚对痴呆小鼠皮质神经元细胞内钙离子浓度的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(6): 490-491.
- [9] 陈奕芝, 方永奇, 梁毅, 等. β -细辛醚对谷氨酸诱导损伤的脑皮层神经元凋亡线粒体膜电位和超微结构的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2007, 14(5): 263-266.
- [10] 方永奇, 李翎, 吴启端, 等. β -细辛醚和冰片对大鼠缺血再灌注脑损伤的保护作用[J]. 中国中医药科技, 2004, 11(6): 353-354.
- [11] 韩红路. 新型抗血小板聚集剂西洛他唑[J]. 中国科技信息, 2005, 21(9): 55.
- [12] 单青婷, 方琪. 抗血小板药在缺血性脑卒中防治中的应用及其研究进展[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(19): 3121-3123.
- [13] 许艺超. PI3K/Akt 信号通路在脑缺血神经元凋亡中作用的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(6): 530-533.
- [14] 张远海. 桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤大鼠脑内血管新生及 PI3K/AKT 信号转导通路的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(1): 36-40, 56.
- [15] 李加梅. 滋阴中药活性成分对神经退行性疾病的神经保护作用及机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [16] Almeida RD, Manadas BJ, Melo CV, et al. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways[J]. Cell Death Differ, 2005, 12(10): 1329-1343.
- [17] 王静欢, 刘珂, 万东, 等. 梓醇对大鼠皮质神经元的抗衰老保护作用研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(12): 1691-1697.
- [18] 何瑛琨. 基于脑能量代谢研究半夏泻心汤的神经保护作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [19] 谭萍, 郝勇, 刘雁, 等. 银杏叶提取物单体成分对血小板磷酸二酯酶 3 活性的作用研究[J]. 中华临床医师杂志(连续型电子期刊), 2013, 7(24): 11569-11573.
- [20] 肖志彬, 贾韩学, 刘小雷. β -谷甾醇药理活性的研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2015, 15(8): 66-67, 68.
- [21] 刘慧琼, 郭书好, 沈英森, 等. 半夏中 β -谷甾醇的抗氧化作用研究[J]. 广东药学院学报, 2004, 20(3): 281-283.
- [22] Gutendorf B, Westendorf J. Comparison of an array of in vitro assays for the assessment of the estrogenic potential of natural and synthetic estrogens, phytoestrogens and xenoestrogens[J]. Toxicology, 2001, 166(1-2): 79-89.
- [23] Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al. Cell-specific mineralocorticoid receptors: future therapeutic targets for stroke? [J]. Neural Regen Res, 2016, 11(8): 1230-1231.
- [24] Zhou Q, Sheng M. NMDA receptors in nervous system diseases[J]. Neuropharmacology, 2013, 74: 69-75.
- [25] 王玉田, 吴东川. 中风机制, 治疗的研究回顾及进展——NMDA 受体及其下游死亡信号[J]. 山东大学学报: 医学版, 2011, 49(10): 1-9.
- [26] 王帅, 王梓炫, 马振亮, 等. 雌激素在缺血性脑卒中的作用[J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(6): 459-461.
- [27] Scott EL, Brann DW. Estrogen regulation of Dkk1 and Wnt/ β -Catenin signaling in neurodegenerative disease[J]. Brain Res, 2013, 1514: 63-74.
- [28] 张秀娟, 何丽娟, 芦清, 等. 民族药诃子药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(4): 619-623.
- [29] 牛建一, 陈红兵. 脑缺血与 COX-2 研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2005, 4(2): 209-211.
- [30] Ruscher K, Kuric E, Wieloch T. Levodopa treatment improves functional recovery after experimental stroke[J]. Stroke, 2012, 43(2): 507-513.
- [31] Nair VD, Olanow CW, Sealfon SC. Activation of phosphoinositide 3-kinase by D2 receptor prevents apoptosis in dopaminergic cell lines[J]. Biochem J, 2003, 373(Pt 1): 25-32.
- [32] Mirones I, Angel RM, Cubillo I, et al. Dopamine mobilizes mesenchymal progenitor cells through D2-class receptors and their PI3K/AKT pathway[J]. Stem Cells, 2014, 32(9): 2529-2538.
- [33] Cho KS, Kwon KJ, Choi CS, et al. Valproic acid induces astrocyte-dependent neurite outgrowth from cultured rat primary cortical neuron via modulation of tPA/PAI-1 activity[J]. Glia, 2013, 61(5): 694-709.
- [34] Gonias SL, Campana WM. LDL receptor-related protein-1: a regulator of inflammation in atherosclerosis, cancer, and injury to the nervous system[J]. Am J Pathol, 2014, 184(1): 18-27.
- [35] Siao CJ, Fernandez SR, Tsirka SE. Cell type-specific roles for tissue plasminogen activator released by neurons or microglia after excitotoxic injury[J]. J Neurosci, 2003, 23(8): 3234-3242.

(2018-03-16 收稿 责任编辑: 杨觉雄)