

# 蛇床子素对颅脑损伤模型小鼠的神经保护作用<sup>Δ</sup>

孔亮\*,姚璎珈,教亚男,李少恒,陶震宇,杨静娴<sup>Δ</sup>(辽宁中医药大学药学院药理教研室,辽宁大连 116600)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)22-3046-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.22.07

**摘要** 目的:研究蛇床子素对颅脑损伤模型小鼠的神经保护作用。方法:开颅钻孔以复制小鼠颅脑损伤模型。实验分为假手术(等容蒸馏水)组、模型(等容蒸馏水)组和蛇床子素高、中、低剂量(30、20、10 mg/kg)组,复制模型成功1 h后ip给药,每天1次,连续14 d。在复制模型12 h与3、7、14、21 d后对小鼠进行神经功能缺损评分;在复制模型7、14 d后进行HE染色,显微镜下观察脑组织损伤面积;在复制模型24、72 h后测定小鼠脑组织中髓过氧化物酶(MPO)活性;在复制模型7 d后,采用免疫组化法测定小鼠脑组织匀浆中脑源神经生长因子(BDNF)、神经营养因子(NT)3的表达。结果:复制模型成功3、14、21 d后,蛇床子素高、中剂量组小鼠神经功能缺损评分降低;复制模型成功7 d后,蛇床子素高剂量组小鼠神经功能缺损评分降低。复制模型成功7 d后,蛇床子素高剂量组小鼠脑组织损伤面积减小;复制模型成功14 d后,蛇床子素高、中剂量组小鼠脑组织损伤面积减小。复制模型成功24、72 h后,蛇床子素高剂量组小鼠脑组织中MPO活性减弱。复制模型成功7 d后,蛇床子素高、中剂量组小鼠脑组织中BDNF、NT-3表达增强。以上差异均有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。结论:蛇床子素对颅脑损伤模型小鼠神经具有一定保护作用,其机制为改善小鼠神经功能、促进伤口愈合,抑制炎症因子的产生及促进神经营养因子表达。

**关键词** 蛇床子素;颅脑损伤;炎症;神经修复;小鼠

## Protective Effects of Osthole on the Nerves of Model Mice with Craniocerebral Injury

KONG Liang, YAO Ying-jia, JIAO Ya-nan, LI Shao-heng, TAO Zhen-yu, YANG Jing-xian (Dept. of Pharmacology, School of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Dalian 116600, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the protective effects of osthole on the nerves in model mice with craniocerebral injury. METHODS: Mice models of craniocerebral injury were established by craniotomy drill. There was a sham-operation group (isometric normal saline), a model group (isometric normal saline) and osthole high, medium, low dose groups (30, 20, 10 mg/kg). The drugs were given to the mice 1 h after successful establishment of the models, ip, once a day, for consecutive 14 d. Neurological severity score was conducted for the mice 12 h, 3 d, 7 d, 14 d and 21 d after the establishment of models; HE stain was conducted 7 d and 14 d thereafter and the wounds areas of brain were observed by microscope; the activity of myeloperoxidase (MPO) in the homogenate of mice's brain tissues were determined 1 d and 3 d after the establishment of models; immunohistochemical method was adopted to determine the expressions of the brain-derived neurotrophic factors (BDNF) and neurotrophic factor (NT) 3 in the mice's brain tissues 7 d after the establishment of models. RESULTS: Compared with model group, the neurological severity scores of the mice in osthole high dose group and medium dose group were decreased 3 d, 14 d and 21 d after the establishment of models; that in osthole high dose group were decreased 7 d after the establishment of models. The wounds areas of brain in osthole high dose group were smaller 7 d after the establishment of models; those in osthole high dose group and medium dose group were smaller 14 d after the establishment of models. The activity of MPO in the brain tissue in osthole high dose group was decreased 24 h and 72 h after the establishment of models. The expressions of the BDNF and NT-3 in the brain tissue homogenate in osthole high dose group and medium dose group were increased 7 d after the establishment of models, with significant differences ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Osthole has certain protective effects on the nerves in mice with craniocerebral injury. The mechanism may be related to improving the mice's neurological functions, promoting wound healing, inhibiting the production of inflammatory factors, increasing the expression of neurotrophic factors.

**KEYWORDS** Osthole; Craniocerebral injury; Inflammation; Nerve repair; Mice

开放性颅脑损伤是指颅脑各层组织开放伤的总称,如头部受到锐器或钝器的打击,引起头皮、颅骨与颅内结构的联合损伤,使颅腔暴露于外界,致使脑组织直接或间接与外界相通的颅脑损伤。中药有着来源广泛、副作用小等优势,其药用价

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81210108050);沈阳市科技专项资金项目(No.F11-264-1-42)

\* 硕士研究生。研究方向:中药神经药理学。E-mail: 13998418026@163.com

# 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:神经药理学。电话:0411-87586009。E-mail: jingxianyang@yahoo.com

值越来越受到重视。有研究表明,二苯乙烯苷、七叶皂苷钠等中药有效成分均对脑损伤模型细胞或动物具有保护作用<sup>[1-3]</sup>。另外,已发现蛇床子素具有神经营养作用<sup>[4]</sup>,比如蛇床子素能减轻 $\beta$ 淀粉样蛋白( $A\beta_{25-35}$ )诱导的神经元损伤,提高神经元存活率,减少凋亡<sup>[4]</sup>,从而发挥神经保护作用。还有研究证明,蛇床子素能协同神经干细胞移植治疗实验性变态反应性脑脊髓炎(Experimental allergic encephalomyelitis, EAE),发挥抗炎和神经营养的作用,为干细胞的存活提供一个良好的内环境,并能促进神经功能的恢复<sup>[5]</sup>。但蛇床子素对开放性脑损伤是否有改善

作用未见文献报道。笔者主要探讨蛇床子素对小鼠颅脑损伤后髓过氧化物酶(Myeloperoxidase,MPO)、脑源神经生长因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)与神经营养因子3(Neurotrophins 3,NT-3)表达的影响,以为其后续研发提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Ti-S型荧光显微镜(日本Nikon公司);ST-5ND型脑立体定位仪(成都仪器厂);UV5600型紫外-可见分光光度计(上海元析仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

蛇床子素对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110822-200407,纯度:>98%);MPO试剂盒(南京建成生物科技有限公司);苏木素、伊红(北京索莱宝科技有限公司);鸡抗BDNF多克隆抗体、鸡抗NT-3多克隆抗体、Cy3标记羊抗鸡免疫球蛋白(Ig)G二抗(美国Jackson公司);抗荧光淬灭剂(上海碧云天生物技术有限公司);其余试剂均为国产分析纯。

### 1.3 动物

清洁级KM小鼠,♀♂兼用,体质量20~22g,购于大连医科大学实验动物中心[实验动物使用许可证号:SCXK(辽)2008-0002]。

## 2 方法

### 2.1 模型的复制与分组、给药

参考文献[6],小鼠ip给予10%乌拉坦麻醉,麻醉生效后,将其固定于脑立体定位仪中,对小鼠头顶部进行消毒,正中切开顶部头皮,暴露前卤至后卤视野,分离颅骨骨膜。确定损伤位点:距颅骨中线左侧2.5mm、人字缝前2.5mm处。用钻头在此处钻破颅骨形成直径为2.5mm的圆孔,用直径为1.3mm探针垂直插入脑组织中,深度为3mm,停留30min,然后拔出探针,止血,缝合切口,消毒。假手术组只开颅,不损伤。50只KM小鼠随机均分为假手术(等容蒸馏水)组、模型(等容蒸馏水)组与蛇床子素高、中、低剂量(30、20、10mg/kg)组。复制模型成功后ip给药<sup>[6,7]</sup>,每天1次,连续14d。

### 2.2 各组小鼠神经功能缺损评分

参考文献[8]对小鼠于复制模型成功3、7、14、21d后进行神经功能缺损评分。当小鼠清醒后(12h后)神经功能缺损评分>6表明小鼠颅脑损伤模型复制成功。神经功能缺损总评分为18分,正常为0分,最严重为18分,轻度损伤为1~6分,中度损伤为7~12分,重度损伤为13~18分。

### 2.3 各组小鼠脑组织损伤面积的测定

经苏木素-伊红(HE)染色后细胞核会被染成蓝色;伊红染色后,细胞浆呈粉红色。复制模型成功7、14d后,将脑切片置于室温晾干,分别依次置于70%、80%、90%乙醇中固定3~4s,自来水冲洗;HE染色8~10s,自来水冲洗;盐酸乙醇液分化3~5s;0.5%氨水反蓝5~8s,自来水冲洗;伊红染色5~8s,自来水冲洗;依次于70%、80%、90%乙醇脱水;中性树脂封片。置于荧光显微镜下观察小鼠脑组织伤口,测定损伤面积。

### 2.4 各组小鼠脑组织中MPO活性的测定

MPO是中性粒细胞的标志物质,通过检测MPO活性可知中性粒细胞的浸润程度<sup>[9]</sup>。复制模型成功24、72h后取小鼠损伤处5mm<sup>2</sup>范围内的脑组织,常规匀浆,按试剂盒说明书操作,并计算MPO活性。

### 2.5 各组小鼠脑组织中BDNF、NT-3细胞表达的测定

复制模型成功7d后,将8μm厚小鼠脑冰冻冠状切片置于室温晾干,磷酸盐缓冲液(PBS)清洗;4%多聚甲醛固定30

min,PBS清洗;1%Triton X-100透化30min,PBS清洗;5%牛血清白蛋白(BSA)封闭1h;鸡抗BDNF、NT-3多克隆抗体(1:150,V/V)4℃孵育过夜,次日滴加羊抗鸡Cy3标记二抗(1:250,V/V)室温孵育1h,4',6-二脒基-乙-苯基-吡啶(DAPI)染核15min,滴加少量抗荧光淬灭剂,盖玻片封片,置于荧光显微镜下观察小鼠脑组织BDNF、NT-3的表达变化(以荧光强度计)。

### 2.6 统计学方法

采用SPSS 13.0软件处理实验数据。各组数据均为计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用*t*检验进行分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 各组小鼠神经功能缺损评分结果

与假手术组比较,模型组小鼠神经功能缺损评分升高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。与模型组比较,复制模型成功3、14、21d后,蛇床子素高、中剂量组小鼠神经功能缺损评分降低;复制模型成功7d后,蛇床子素高剂量组小鼠神经功能缺损评分降低,差异有统计学意义(*P*<0.01或*P*<0.05)。各组小鼠神经功能缺损评分结果见表1。

表1 各组小鼠神经功能缺损评分结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 1 Results of neurological severity scores of all groups ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	不同时间点的神经功能缺损评分				
	12h	3d	7d	14d	21d
假手术组	0.83±0.75	0.67±0.52	0.33±0.52	0.83±1.17	0.50±0.84
模型组	17.33±0.52*	12.50±1.38*	8.67±1.21*	6.33±0.82*	2.83±0.98*
蛇床子素低剂量组	15.33±1.14	12.87±0.98	8.33±0.68	4.67±0.52	2.33±0.58
蛇床子素中剂量组	15.56±1.56	9.77±0.75*	6.67±1.25	4.00±1.00*	1.33±1.15*
蛇床子素高剂量组	16.50±0.84	8.33±1.21*	5.33±1.03*	3.67±0.82*	1.50±1.05**

注:与假手术组比较,\**P*<0.05;与模型组比较,\*\**P*<0.05,\*\*\**P*<0.01

Note: vs. sham-operation group, \**P*<0.05; vs. model group, \*\**P*<0.05, \*\*\**P*<0.01

### 3.2 各组小鼠脑组织损伤面积测定结果

假手术组小鼠脑组织细胞形态、皮层结构正常;模型组小鼠脑组织坏死和炎症细胞增多,细胞间隙增大,损伤灶内有大片出血,大脑皮层正常组织结构被破坏,损伤处出现空洞。与模型组比较,复制模型成功7d后,蛇床子素高剂量组小鼠脑组织损伤面积减小;复制模型成功14d后,蛇床子素高、中剂量组小鼠脑组织损伤面积减小,差异有统计学意义(*P*<0.05),表明蛇床子素能够促进伤口愈合。各组小鼠脑组织损伤面积测定结果见表2。

表2 各组小鼠脑组织损伤面积测定结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 2 Determination results of wounds areas in the brains of all groups ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	不同时间点的损伤面积,mm <sup>2</sup>	
	7d	14d
假手术组	0	0
模型组	0.41±0.05*	0.31±0.07*
蛇床子素低剂量组	0.38±0.03	0.27±0.03
蛇床子素中剂量组	0.34±0.05	0.22±0.03*
蛇床子素高剂量组	0.23±0.10*	0.15±0.05*

注:与假手术组比较,\**P*<0.05;与模型组比较,\*\**P*<0.05

Note: vs. sham-operation group, \**P*<0.05; vs. model group, \*\**P*<0.05

### 3.3 各组小鼠脑组织中MPO活性测定结果

在复制模型成功 24、72 h 后,与假手术组比较,模型组小鼠脑组织中 MPO 活性增强,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型组比较,蛇床子素高剂量组小鼠脑组织中 MPO 活性减弱,差异有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。各组小鼠脑组织中 MPO 活性测定结果见表 3。

表 3 各组小鼠脑组织中 MPO 活性测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  
Tab 3 Determination results of activity of MPO in the brain tissue of all groups( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	不同时间点的 MPO 活性	
	24 h	72 h
假手术组	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.02
模型组	0.62 ± 0.06*	0.46 ± 0.07*
蛇床子素低剂量组	0.52 ± 0.05	0.41 ± 0.06
蛇床子素中剂量组	0.51 ± 0.04	0.34 ± 0.05
蛇床子素高剂量组	0.42 ± 0.07 <sup>#</sup>	0.21 ± 0.06 <sup>##</sup>

注:与假手术组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$

Note: vs. sham-operation group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$

### 3.4 各组小鼠脑组织中 BDNF、NT-3 表达测定结果

与假手术组比较,模型组小鼠脑组织中 BDNF、NT-3 表达增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型组比较,复制模型成功 7 d 后,蛇床子素高、中剂量组小鼠脑组织中 BDNF、NT-3 表达增强,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组小鼠脑组织中 BDNF、NT-3 表达情况见图 1,测定结果见表 4。

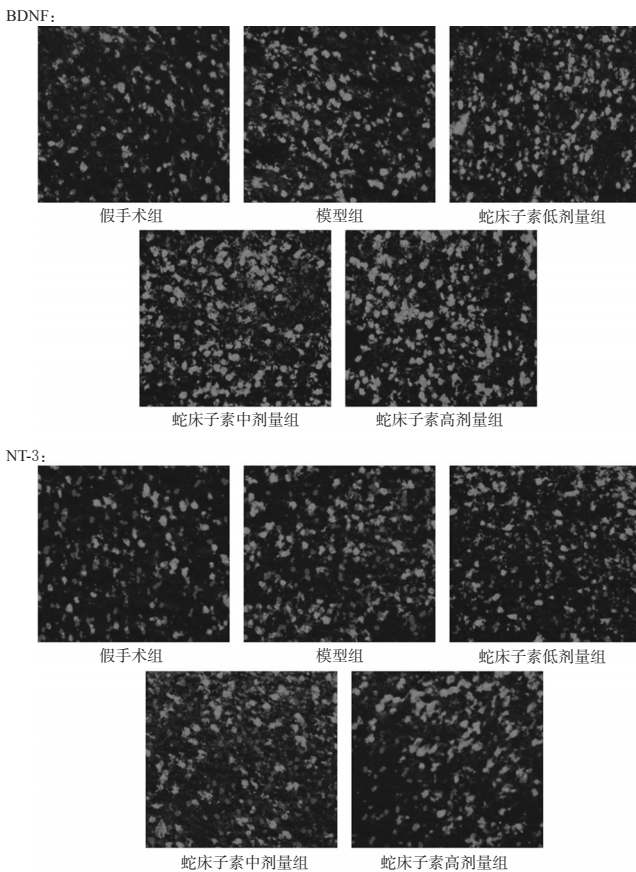


图 1 各组小鼠脑组织中 BDNF、NT-3 表达情况

Fig 1 Expressions of BDNF and NT-3 in the brain tissue of all groups

表 4 各组小鼠脑组织中 BDNF、NT-3 表达测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 4 Determination results of expressions of BDNF and NT-3 in the brain tissue of all groups( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	BDNF	NT-3
假手术组	194.00 ± 19.26	65.00 ± 14.93
模型组	506.83 ± 69.54*	242.50 ± 24.45*
蛇床子素低剂量组	609.17 ± 66.80	302.00 ± 40.31
蛇床子素中剂量组	708.00 ± 76.78 <sup>#</sup>	413.33 ± 31.86 <sup>#</sup>
蛇床子素高剂量组	720.00 ± 73.94 <sup>#</sup>	462.33 ± 51.10 <sup>#</sup>

注:与假手术组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

Note: vs. sham-operation group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$

## 4 讨论

蛇床子素是独活和蛇床子等中药的主要活性成分,属于香豆素类化合物,具有很好的抗氧化和抗炎作用。有研究证实,蛇床子素在大脑中动脉闭塞所致急性缺血性中风动物模型中,能够减少丙二醛(MDA)、MPO 活性以及白细胞介素(IL)1 $\beta$ 、IL-8 的表达量<sup>[10]</sup>。本研究通过复制小鼠颅脑损伤模型,首先证实了蛇床子素能够促进损伤后神经功能恢复,并且能够促进伤口愈合,说明蛇床子素对开放性脑损伤具有神经保护作用。为了进一步证实蛇床子素的抗炎作用,笔者测定了 MPO 活性,结果显示,脑损伤后小鼠脑组织 MPO 活性明显增强,30、20 mg/kg 蛇床子素在复制模型成功后 24、72 h 能够明显降低 MPO 活性,说明蛇床子素对脑损伤后中性粒细胞浸润具有很好的抑制作用。

在中枢神经系统损伤性疾病中,BDNF、NT-3 对受损组织及后期神经修复发挥着重要的作用。在疾病损伤等病理情况下,脑内神经细胞会分泌释放 BDNF 和 NT-3 等神经营养因子发挥修复受损神经的作用,BDNF 能够促进神经元存活并起到营养保护的作用,给脑损伤的神经修复带来了新的希望。

本研究利用免疫组化法检测了脑内 BDNF、NT-3 表达量,结果发现,脑损伤后脑内 BDNF、NT-3 表达量应激性增加;当给予蛇床子素后 BDNF 表达量与模型组相比,明显增加,具有统计学意义。这说明蛇床子素能够促进神经营养因子 BDNF 的表达,从而对受损脑组织发挥保护及修复作用。

综上所述,蛇床子素可以减轻小鼠开放性脑损伤,减弱 MPO 活性,减轻炎症细胞浸润,抑制炎症反应;同时可促进神经营养因子 BDNF 的表达,发挥神经保护作用。

## 参考文献

- [1] 李雅莉,赵玲,李林.二苯乙烯苷对海马神经元细胞缺血性损伤模型大鼠的神经保护作用研究[J].中国药房,2006,17(1):12.
- [2] 罗宁,蔡威黔,林锦波,等.七叶皂苷钠对大鼠弥漫性脑损伤合并二次脑损伤的保护作用研究[J].中国药房,2009,20(30):2 331.
- [3] 李栋,周军,刘文博,等.蛇床子素对 MPP+损伤 PC12 细胞的保护作用研究[J].中华神经外科疾病研究杂志,2010,9(6):521.
- [4] Yu H, Wen Q, Liang M, et al. Osthole reverses beta-amyloid peptide cytotoxicity on neural cells by enhancing cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation[J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(12):1 950.
- [5] Gao Z, Wen Q, Xia Y, et al. Osthole augments therapeutic

# 连翘苷经血脑屏障体外透过机制研究<sup>△</sup>

黄海英<sup>1,2\*</sup>, 苏成福<sup>2</sup>, 郭艳丽<sup>2</sup>, 魏永恒<sup>1</sup>, 张北月<sup>1</sup>, 石晋丽<sup>1#</sup>(1.北京中医药大学中药学院, 北京 100029; 2.河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

中图分类号 R965;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)22-3049-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.22.08

**摘要** 目的:研究连翘苷经血脑屏障的体外透过机制。方法:以0(阴性对照)、10、25、50、75、100 μg/ml连翘苷溶液培养大肠癌MDR1基因转染的马丁达比犬肾上皮(MDCK-MDR1)细胞24 h,刃天青法检测细胞活力并计算细胞生存率。以10、25、50、75、100 μg/ml连翘苷溶液培养MDCK-MDR1细胞10 min后,检测胞内连翘苷含量并绘制质量浓度-摄取速率曲线;0(阴性对照)、50、100 μg/ml连翘苷溶液培养MDCK-MDR1细胞3 h后,倒置荧光显微镜下观察细胞紧密连接蛋白结构。结果:与阴性对照比较,10~100 μg/ml连翘苷溶液培养细胞24 h后细胞存活率无明显改变。在10~100 μg/ml质量浓度范围内,MDCK-MDR1细胞摄取速率与连翘苷的质量浓度不呈线性关系,有逐渐饱和趋势。50、100 μg/ml连翘苷溶液培养细胞3 h后,细胞紧密连接蛋白完整。结论:在透过模拟血脑屏障时,连翘苷的吸收可能为被动转运结合主动转运,其质量浓度对细胞紧密连接蛋白有影响。

**关键词** MDR1基因转染;马丁达比犬肾上皮细胞;血脑屏障;连翘苷;细胞紧密连接蛋白;体外试验

## Study of Mechanism on *in vitro* Permeation of Phillyrin through Blood-brain Barrier

HUANG Hai-ying<sup>1,2</sup>, SU Cheng-fu<sup>2</sup>, GUO Yan-li<sup>2</sup>, WEI Yong-heng<sup>1</sup>, ZHANG Bei-yue<sup>1</sup>, SHI Jin-li<sup>1</sup>(1.School of TCM, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2.School of Pharmacy, Henan University of TCM, Zhengzhou 450046, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To research the mechanism of *in vitro* permeation of phillyrin through blood-brain barrier. METHODS: After Madin-Darby canine kidney epithelial cells transfected with colorectal cancer MDR1 gene (MDCK-MDR1) were cultured with phillyrin solution of 0 (negative control), 10, 25, 50, 75 and 100 μg/ml for 24 h, cell viability was determined by resazurin method and cell survival rate was calculated. After MDCK-MDR1 cells were cultured with phillyrin solution of 10, 25, 50, 75 and 100 μg/ml for 10 min, the content of phillyrin in the cells was determined, and concentration-uptake rate curve was drawn. Following 3 h culture of MDCK-MDR1 cells with phillyrin solution of 0 (negative control), 50 and 100 μg/ml, the structure of cell tight junction protein was observed under the inverted microscope. RESULTS: Compared to the negative control group, after 24 h cell culture with phillyrin solution of 10-100 μg/ml, no obvious change in cell survival rate occurred. MDCK-MDR1 cells cultured with the phillyrin at a mass concentration of 10-100 μg/ml demonstrated a nonlinear relationship with concentration of phillyrin and a gradual saturation trend. After the cells were cultured with phillyrin of 50 and 100 μg/ml for 3 h, cell tight junction protein was intact. CONCLUSIONS: The absorption of phillyrin through the simulated blood-brain barrier may be in the form of passive transportation combined with active transportation, the concentration has effect on cell tight junction protein.

**KEYWORDS** MDR1 transfection; Madin-Darby canine kidney epithelial cell; Blood-brain barrier; Phillyrin; Cell tight junction protein; *in vitro* test

tic efficiency of neural stem cells-based therapy in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124(1):54.

[6] Takarada-Iemata M, Kezuka D, Takeichi T, *et al*. Deletion of N-myc downstream-regulated gene 2 attenuates reactive astrogliosis and inflammatory response in a mouse model of cortical stab injury[J]. *J Neurochem*, 2014, 130(3):374.

[7] Ji HJ, Hu JF, Wang YH, *et al*. Osthole improves chronic

△ 基金项目:国家重大新药创制(No.2012ZX09102201-18);河南中医药大学科研苗圃工程(No.MP2013-15)

\* 副教授。研究方向:中药新药。电话:0371-65962746。E-mail: 81737597@qq.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:中药创制新药。电话:010-84738623。E-mail:shijl@vip.sina.com

cerebral hypoperfusion induced cognitive deficits and neuronal damage in hippocampus[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 636(1/2/3):96.

[8] Chen J, Li Y, Wang L, *et al*. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats[J]. *Stroke*, 2001, 32(4):1 005.

[9] Tu XK, Yang WZ, Shi SS, *et al*. Neuroprotective effect of baicalin in rat model of permanent focal cerebral ischemia[J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(9):1 626.

[10] Chao X, Zhou J, Chen T, *et al*. Neuroprotective effect of osthole against acute ischemic stroke on middle cerebral ischemia occlusion in rats[J]. *Brain Res*, 2010(1 363): 206.

(收稿日期:2014-11-21 修回日期:2015-01-13)

(编辑:张 静)