

二苯乙烯苷对创伤性脑损伤模型小鼠的神经保护作用

赵兴裕*(辽宁中医药大学附属医院制剂管理部,沈阳 110032)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1804-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.22

摘要 目的:研究二苯乙烯苷对创伤性脑损伤模型小鼠的神经保护作用。方法:将小鼠随机分为假手术组、模型组和二苯乙烯苷低、中、高剂量组(30、60、120 mg/kg),每组10只。除假手术组外其余各组小鼠采用Feeney氏自由落体法复制创伤性脑损伤模型,损伤1 h后ig各组小鼠相应药物,每日1次,连续14 d。对各组小鼠损伤后3、7、14 d的神经功能缺损进行评分,检测损伤后1 d的脑组织含水量,损伤后3 d的血浆中炎症因子白细胞介素6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)含量,损伤后7 d的脑内凋亡神经元(NeuN/Caspase-3)阳性细胞量与脑源神经营养因子(BDNF)细胞量。结果:与假手术组比较,模型组小鼠各时间点神经功能缺损评分、脑组织含水量和IL-6、IL-10、TNF- α 含量及NeuN/Caspase-3、BDNF阳性细胞量均增加($P<0.01$)。与模型组比较,二苯乙烯苷中、高剂量组小鼠损伤后7、14 d的神经功能缺损评分、脑组织含水量和IL-6、TNF- α 含量及NeuN/Caspase-3阳性细胞量均减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$),IL-10(除二苯乙烯苷中剂量组外)含量、BDNF阳性细胞量均增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且呈浓度依赖性。结论:二苯乙烯苷对创伤性脑损伤模型小鼠具有一定的神经保护作用,其机制可能与抗炎、增加神经营养因子表达并减少神经元凋亡有关。

关键词 二苯乙烯苷;创伤性脑损伤;抗炎;抗凋亡;神经营养;小鼠

Protective Effect of Diphenyl Ethylene Glycoside on the Nerve of Traumatic Brain Injury Model Mice

ZHAO Xingyu (Dept. of Preparation Management, the Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the protective effect of diphenyl ethylene glycoside (TSG) on the nerve of traumatic brain injury (TBI) model mice. METHODS: Mice were randomly divided into sham operation group, model group and TSG low-dose, medium-dose and high-dose groups (30, 60, 120 mg/kg), with 10 mice each. Feeney's free falling method was used to induce TBI model in those groups except sham operation group, and they were given relevant medicine intragastrically 1 h after modeling once a day for consecutive 14 d. The neurologic impairment was scored 3, 7 and 14 d after modeling, the content of water in cerebral tissue was determined 1 d after modeling; the contents of IL-6, IL-10 and TNF- α in plasma were detected 3 d after modeling; the positive cell volume of BDNF and apoptotic neurons (NeuN/Caspase-3) were detected 7 d after modeling. RESULTS: Compared with sham operation group, neurologic impairment score, the content of water in cerebral tissue, the contents of IL-6, IL-10 and TNF- α , and the positive cell volume of BDNF and NeuN/Caspase-3 were all increased in model group ($P<0.01$). Compared with model group, neurologic impairment score 7 and 4 d after modeling, the content of water in cerebral tissue, the contents of IL-6, TNF- α content and the positive cell volume of NeuN/Caspase-3 were all decreased in TSG medium-dose and high-dose groups ($P<0.05$ or $P<0.01$), while the contents of IL-10 (except TSG medium-dose group) and the positive cell volume of BDNF increased ($P<0.05$ or $P<0.01$), in concentration-dependent manner. CONCLUSIONS: TSG has therapeutic effect on TBI model mice, and the mechanism may be associated with anti-inflammatory, the up-regulation of expression of neurotrophic factor and down-regulation of expression of neuron apoptosis.

KEYWORDS Diphenyl ethylene glycoside; Traumatic brain injury; Anti-inflammatory; Anti-apoptosis; Neurotrophs; Mice

创伤性脑损伤是危及人类生命的常见中枢神经系统性损伤。随着现代化进程的加快,由于车祸、建筑行为以及其他意外事故等因素造成的意外越来越多,创伤性脑损伤已经被社会各界广泛关注。创伤性脑损伤发生后会引起一系列的炎症反应、神经元凋亡坏死等,是导致加重病情的主要原因^[1]。中药有着来源广泛、多靶点、多途径等优势,其药用价值越来越受到重视。二苯乙烯苷(Diphenyl ethylene glycoside)是中药何首乌的主要活性成分,前期研究表明,二苯乙烯苷对脑损伤-再灌注损伤模型大鼠以及 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)损伤神经干细胞均具有神经保护作用^[2-3]。所以笔者推测二苯乙烯苷对创伤性脑损伤小鼠也具有类似的神经保护作用。本实验采用自由落体法建立创伤性脑损伤小鼠模型,初步探讨二

苯乙烯苷对模型小鼠的神经保护作用。

1 材料

1.1 仪器

NIB-100型荧光显微镜(宁波永新光学股份有限公司);MR-96A型酶标仪(深圳迈瑞医疗电子股份有限公司)。

1.2 药品与试剂

二苯乙烯苷对照品(成都普菲德生物有限公司,批号:JOT10852,纯度: $>98\%$);冰冻切片包埋剂(美国樱花公司,批号:4583);兔半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Caspase-3)多克隆抗体、小鼠神经元核抗原(NeuN)多克隆抗体、兔脑源神经营养因子(BDNF)多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号:bs-0081R、bs-1613R、bs-0248R);3H-吡啶类菁染料(Cy3)标记驴抗兔免疫球蛋白G(IgG)二抗、异硫氰酸荧光素(FITC)标记羊抗兔IgG二抗(北京鼎国生物技术有限公司,批号:

*主管中药师。研究方向:中药制剂。E-mail: tongtong7625@so-hu.com

IF-0051、SF-0061); 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、IL-10的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(美国R&D公司); 其他试剂均为国产分析纯。

1.3 动物

SPF级昆明种小鼠, δ , 体质量为(30 \pm 5) kg, 购于辽宁长生生物技术有限公司, 许可证号: SCXK(辽): 2010-0001, 动物实验均经过辽宁中医药大学动物伦理委员会同意。

2 方法

2.1 分组

将小鼠随机分为5组, 分别为假手术组、模型组和二苯乙烯苷低、中、高剂量组(30、60、120 mg/kg), 每组10只。

2.2 建模与给药

采用文献[4]的方法(Feeney氏自由基落体法)再经改进后制备创伤性脑损伤模型小鼠。利用ip 5%水合氯醛对小鼠进行麻醉, 然后将其固定于脑立体定位仪中, 确定损伤位点为距颅骨中线左侧1.5 mm、人字缝前2.5 mm处, 利用牙钻将小鼠颅骨钻开直径约2 mm的圆孔, 但不伤及大脑皮层; 重物(25 g)由20 cm的高度从竖直管内自由落体, 砸到小鼠脑开孔区域, 致伤冲击力为500 g/cm, 造成左脑创伤性损伤。假手术组小鼠只钻孔, 不损伤皮层。损伤1 h后ig相应剂量的二苯乙烯苷(溶于10%聚乙二醇400), 每日1次, 给药剂量参考文献[5]; 假手术组小鼠给予等量蒸馏水, 均连续给药14 d。

2.3 神经功能缺损评分

采用文献[6]报道的神经功能缺损评分(Neurological severity scores, NSS)方法, 于建模损伤后3、7、14 d进行神经功能缺损评分。从其平衡、力量及感知等多方面综合评价创伤性脑损伤模型小鼠的神经行为学功能。

2.4 脑组织含水量的检测

取各组建模损伤后1 d的小鼠, 麻醉后取脑, 将脑组织沿中线分为两部分, 取损伤侧脑组织置于锡箔纸上称湿质量, 再置于烘箱中80 $^{\circ}$ C下48 h进行烘干, 称干质量。计算脑组织含水量=(湿质量-干质量)/湿质量 \times 100%。

2.5 脑组织中炎症因子含量的检测

采用ELISA法检测炎症因子含量。取各组建模损伤后3 d的小鼠的脑组织, 匀浆, 将样品加入分别包被一抗的96孔板中, 按试剂盒说明书步骤操作, 于450 nm波长处测定光密度(OD值)。绘制标准曲线, 并根据标准曲线计算待测样品中炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-10含量。

2.6 脑组织中BDNF、凋亡神经元(NeuN/Caspase-3)阳性细胞量的检测

利用免疫组织化学染色法检测各组小鼠脑组织中BDNF、NeuN/Caspase-3阳性细胞量。将10 μ m厚脑冰冻冠状切片置于室温晾干, 磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤, 4%多聚甲醛固定30 min, PBS洗3次; 1%聚乙二醇辛基苯基醚(Triton X-100)透化30 min, PBS洗3次; 3%牛血清白蛋白(BSA)封闭60 min; 加入兔抗BDNF、Caspase-3多克隆抗体(1:200)和小鼠抗NeuN多克隆抗体(1:300), 4 $^{\circ}$ C孵育过夜, 次日滴加相应二抗(1:300)室温孵育1 h, 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染核10 min, 封片。于荧光显微镜下观察各组小鼠脑组织中BDNF、NeuN/Caspase-3阳性细胞量的变化。

2.7 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用SPSS 17.0软件进行统计分析, 对

所得数据进行单因素方差分析和 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 神经功能缺损评分

与假手术组比较, 模型组小鼠神经功能缺损评分增加($P < 0.01$), 表明脑损伤模型建立成功。与模型组比较, 二苯乙烯苷中、高剂量组小鼠7、14 d时神经功能缺损评分降低($P < 0.05$), 表明二苯乙烯苷能促进脑损伤模型小鼠神经功能的恢复。各组小鼠神经功能缺损评分的检测结果见表1。

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

Tab 1 Neurologic impairment score of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	3 d	7 d	14 d
假手术组	2.00 \pm 0.89	0.67 \pm 0.82	0.67 \pm 1.21
模型组	11.53 \pm 1.47*	9.67 \pm 1.21*	5.83 \pm 0.98*
二苯乙烯苷低剂量组	10.86 \pm 2.94	8.82 \pm 2.25	5.47 \pm 1.83
二苯乙烯苷中剂量组	9.83 \pm 1.37	6.33 \pm 1.51 [#]	4.17 \pm 0.98 [#]
二苯乙烯苷高剂量组	9.00 \pm 1.79	6.50 \pm 1.22 [#]	3.33 \pm 1.21 [#]

注: 与假手术组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$

Note: vs. sham operation group, * $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$

3.2 脑组织含水量

假手术组、模型组和二苯乙烯苷低、中、高剂量组小鼠脑组织含水量分别为(76.73 \pm 0.72)%、(80.41 \pm 1.28)%、(80.23 \pm 0.97)%、(78.96 \pm 0.83)%、(77.62 \pm 1.67)% ($n=10$)。与假手术组比较, 模型组小鼠脑组织含水量增加($P < 0.01$)。与模型组比较, 二苯乙烯苷中、高剂量组小鼠脑组织含水量降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 二苯乙烯苷中剂量和高剂量组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 说明二苯乙烯苷能降低脑损伤导致的脑组织含水量、减轻水肿。

3.3 脑组织中炎症因子

与假手术组比较, 模型组小鼠脑组织中TNF- α 、IL-6、IL-10含量增加($P < 0.01$)。与模型组比较, 二苯乙烯苷中、高剂量组小鼠脑组织中TNF- α 、IL-6含量降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 二苯乙烯苷高剂量组小鼠脑组织中IL-10含量增加($P < 0.05$), 说明二苯乙烯苷对脑损伤后所引起的炎症反应具有一定的抑制作用。各组小鼠脑组织中炎症因子含量的检测结果见表2。

表2 各组小鼠脑组织中炎症因子含量的检测结果($\bar{x} \pm s, n=10, \text{pg/ml}$)

Tab 2 The content of inflammatory cytokines in brain tissue of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n=10, \text{pg/ml}$)

组别	TNF- α	IL-6	IL-10
假手术组	30.85 \pm 8.93	43.39 \pm 15.15	55.60 \pm 17.10
模型组	95.34 \pm 10.43*	151.60 \pm 24.55*	120.19 \pm 23.25*
二苯乙烯苷低剂量组	89.80 \pm 10.59	133.91 \pm 22.69	128.59 \pm 16.24
二苯乙烯苷中剂量组	76.66 \pm 10.84 [#]	131.65 \pm 18.31 [#]	140.56 \pm 22.27
二苯乙烯苷高剂量组	65.19 \pm 9.00 ^{##}	98.57 \pm 11.13 ^{##}	174.12 \pm 21.82 [#]

注: 与假手术组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

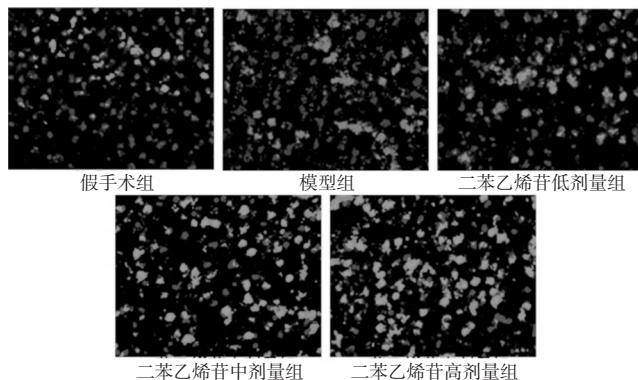
Note: vs. sham operation group, * $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

3.4 脑组织中BDNF、NeuN/Caspase-3阳性细胞量

假手术组、模型组和二苯乙烯苷低、中、高剂量组小鼠脑

组织中BDNF阳性细胞量分别为(26.50 ± 7.71)、(57.67 ± 5.54)、(62.67 ± 12.24)、(78.17 ± 5.19)、(95.17 ± 13.12)个/mm²; NeuN/Caspase-3阳性细胞量分别为(1.33 ± 1.21)、(15.17 ± 2.04)、(13.00 ± 2.28)、(10.50 ± 1.38)、(6.83 ± 1.72)个(n=10)。结果显示,假手术组小鼠海马区神经元排列整齐,NeuN/Caspase-3阳性细胞量很少。与假手术组比较,模型组小鼠海马区神经元排列疏松,组织空隙较大,脑组织中BDNF、NeuN/Caspase-3阳性细胞量增加(P<0.01)。与模型组比较,二苯乙烯苷中、高剂量组小鼠海马区神经元数量增加且排列较整齐,脑组织中BDNF阳性细胞量增加,NeuN/Caspase-3阳性细胞量减少(P<0.05或P<0.01),而二苯乙烯苷低剂量组差异无统计学意义(P>0.05)。各组小鼠脑组织中BDNF、NeuN/Caspase-3阳性细胞的显微镜图见图1。

BDNF阳性细胞:



NeuN/Caspase-3阳性细胞:

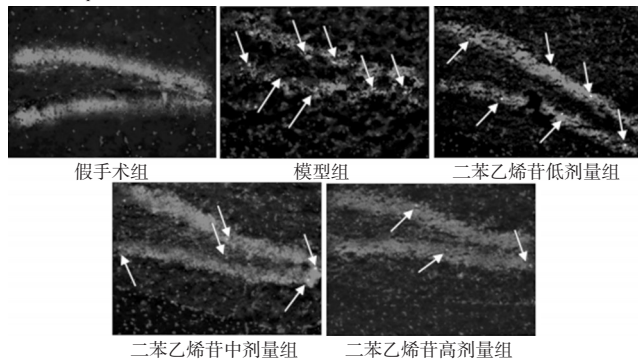


图1 各组小鼠BDNF、NeuN/Caspase-3阳性细胞的显微镜图
Fig 1 Microgram of positive cell of BDNF, NeuN/Caspase-3 in mice of each group

4 讨论

二苯乙烯苷是传统中药何首乌的主要有效成分之一,具有抗炎和免疫抑制等神经药理作用。有研究表明,中药活性单体二苯乙烯苷能够通过减少脑缺血再灌注损伤小鼠模型神经细胞凋亡并减轻炎症反应,从而发挥神经营养作用^[7]。本实验利用自由落体制备创伤性脑损伤模型,损伤后ig低、中、高剂量二苯乙烯苷治疗,结果显示,中、高剂量二苯乙烯苷能够明显促进脑损伤7、14 d后小鼠神经功能恢复,而在建模损伤后3 d时并未发挥明显的促进神经功能恢复的作用,与以往文献结果^[8]相同。

创伤会导致血脑屏障被破坏,脑内含水量升高继而导致脑水肿。脑水肿是导致伤情加重的原因之一,脑含水量增加多少反映了脑组织的水肿程度^[9]。本实验证明,中、高剂量二

苯乙烯苷能够减轻损伤后脑组织含水量,有利于脑水肿的消除和血脑屏障的恢复。

炎症反应是继发性脑损伤最主要的病理过程,其中炎症因子在脑外伤后炎症反应中起重要作用,许多炎症因子在脑损伤后高表达,被认为与脑损伤程度密切相关^[8]。TNF- α 是较早释放的重要促炎细胞因子,在炎症反应过程中可以激活细胞因子级联反应,诱导IL和次级炎症介质的合成,可造成脑水肿、血脑屏障破坏从而加重脑组织损伤;IL-6也是脑损伤炎症反应链中的一个重要的炎性细胞因子;而IL-10作为一种抗炎因子,可抑制炎性细胞激活、迁移、黏附,减少多种炎性细胞因子合成和释放,并能减少神经元过多死亡^[9]。本实验结果显示,脑损伤后炎症因子表达增加,中、高剂量二苯乙烯苷均能抑制IL-6、TNF- α 表达(P<0.05或P<0.01);而高剂量二苯乙烯苷能够促进抗炎因子IL-10的表达(P<0.05),与以往文献结果^[10]相同。这充分说明了二苯乙烯苷能够抑制炎症反应,对减轻继发性脑损伤具有重要作用。

脑损伤后可导致巨噬细胞等炎性细胞活化、氧自由基激活,从而引发脑内细胞因子的合成、释放,导致机体免疫平衡紊乱。由此提示脑损伤可使促炎因子表达增加,同时抗炎因子的分泌也会相应增加,这是由于创伤在引起炎症反应的同时还伴有代偿性抗炎反应,代偿性产生抗炎因子来对抗炎症因子,有助于改善炎症反应所引起的自身组织的破坏^[8-9]。本实验结果显示,脑损伤后IL-10表达代偿性增加,可抑制炎症因子的释放,减轻炎症反应,起到神经保护作用。

BDNF是一种主要分布于中枢神经系统中的神经营养因子,对受损脑组织及神经元的生长及修复发挥着重要的作用。BDNF能调节神经发育及可塑性,其表达在脑创伤后会代偿性增加,能够抑制自由基、炎症因子等造成的神经元损伤,促进神经修复。本实验结果证实,脑损伤后BDNF表达增加,与以往文献结果^[11]相同;而中、高剂量二苯乙烯苷能明显增加脑内BDNF的表达。

创伤性脑损伤的发病过程,会导致神经元凋亡坏死。Caspase对神经细胞凋亡起关键作用,凋亡的最后实施是通过Caspase激活而实现的^[12]。本实验结果说明,二苯乙烯苷能够减少海马区神经元凋亡,并且增加神经元数量,有助于神经功能的恢复。

综上所述,二苯乙烯苷可促进创伤性脑损伤模型小鼠的神经功能恢复,减轻继发性炎症反应,还可促进神经营养因子BDNF的表达,减少神经元凋亡,具有神经保护作用。

参考文献

- [1] Lu XY, Wang HD, Xu JG, *et al.* NADPH oxidase inhibition improves neurological outcome in experimental traumatic brain injury[J]. *Neurochemistry International*, 2014, 69(1):14.
- [2] 韩文文,张玉莲,周震,等.二苯乙烯苷对A β ₂₅₋₃₅致神经干细胞损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(11):160.
- [3] 周芝文,杨杰,杨期东,等.二苯乙烯苷对脑缺血-再灌注大鼠NGF及GAP-43表达的影响[J]. *中药材*, 2010, 33(7):1120.
- [4] Wallenquist U, Holmqvist K, Hånell A, *et al.* Ibuprofen

虎石灌肠颗粒的体外抑菌作用考察

吴嵩*, 廖佑荣#, 谭璐, 张广求(黄冈市中心医院药剂科, 湖北黄冈 438000)

中图分类号 R285.5;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1807-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.23

摘要 目的:考察虎石灌肠颗粒的体外抑菌作用。方法:采用试管二倍稀释法测定虎石灌肠颗粒药液[初始质量浓度为1 200 mg(生药)/ml]对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、沙门菌、志贺氏痢疾杆菌、福氏痢疾杆菌的最低抑菌浓度(MIC);采用琼脂培养基平板法测定其最低杀菌浓度(MBC);选择4 MIC和2 MIC药液测定杀菌速度(菌液浓度均为 1.5×10^5 CFU/ml),并绘制杀菌曲线(KCs)图。结果:虎石灌肠颗粒药液对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、沙门菌、志贺氏痢疾杆菌、福氏痢疾杆菌的MIC分别为18.75、150、150、75、150 mg(生药)/ml, MBC分别为37.50、150、150、75、150 mg(生药)/ml;KCs图显示,4MIC、2MIC药液对5种受试菌株均有较好的杀灭作用,全部杀灭所需时间分别为24、1、1、7、1 h和24、7、3、7、7 h。结论:虎石灌肠颗粒具有较强的体外抑菌作用。

关键词 虎石灌肠颗粒;体外抑菌作用;最低抑菌浓度;最低杀菌浓度;杀菌曲线

Study on Antibacterial Effect of Hushi Enema Granules *in vitro*

WU Song, LIAO Yourong, TAN Lu, ZHANG Guangqiu (Dept. of Pharmacy, Huanggang Central Hospital, Hubei Huanggang 438000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study antibacterial effect of Hushi enema granules *in vitro*. METHODS: Minimal inhibitory concentration (MIC) of Hushi enema granules [initial concentration of 1 200 mg (crude drug)/ml] to *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella dysenteriae* and *Shigella flexneri* were detected by tube double dilution method. The minimal bactericidal concentration (MBC) were determined by agar medium plate method; 4 MIC and 2 MIC Hushi enema granules solution were selected to determine sterilizing speed (bacterium concentration of 1.5×10^5 CFU/ml) and draw time-kill curves (KCs). RESULTS: MIC of Hushi enema granules to *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella*, *S. dysenteriae* and *S. flexneri* were 18.75, 150, 150, 75 and 150 mg(crude drug)/ml, respectively; MBC of Hushi enema granules were 37.50, 150, 150, 75 and 150 mg(crude drug)/ml, respectively. Both 4 MIC and 2 MIC solution had good sterilizing effects on 5 bacterial strains. KCs of 4 MIC and 2 MIC solution sterilizing 5 bacterial strains were 24, 1, 1, 7, 1 h and 24, 7, 3, 7, 7 h, respectively. CONCLUSIONS: Hushi enema granules show a strong antibacterial effect *in vitro*.

KEYWORDS Hushi enema granules; Antibacterial effect *in vitro*; Minimal inhibitory concentration; Minimal bactericidal concentration; Time-kill curves

attenuates the inflammatory response and allows formation of migratory neuroblasts from grafted stem cells after traumatic brain injury[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30(1):9.

[5] 杨杰,周芝文,杨期东,等.二苯乙炔苷对脑缺血再灌注大鼠神经保护的作用机制[J].中南大学学报:医学版, 2010, 35(4):321.

[6] Liu SJ, Zou Y, Belegu V, *et al.* Co-grafting of neural stem cells with olfactory ensheathing cells promotes neuronal restoration in traumatic brain injury with an anti-inflammatory mechanism[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, doi: 10.1186/1742-2094-11-66.

[7] 王栋.二苯乙炔苷对脑缺血/再灌注损伤的保护作用及部分机制[D].合肥:安徽医科大学, 2012.

[8] Zhang R, Liu Y, Yan K, *et al.* Anti-inflammatory and im-

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0713-8625312。E-mail:lyr2993@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学、药物分析。电话:0713-8625312。E-mail:lyr2993@163.com

munomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10(1):106.

[9] 许润春,林彦君,周晓玲,等.黄芩苷及其磷脂复合物药理学对比研究:在体鼻黏膜吸收及不同给药途径抗大鼠脑水肿和神经功能损伤对比[J].中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17):132.

[10] Zhai PP, Xu LH, Yang JJ, *et al.* Reduction of inflammatory responses by L-serine treatment leads to neuroprotection in mice after traumatic brain injury[J]. *Neuropharmacology*, 2015, doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.02.026.

[11] 孔亮,姚璎珈,教亚男,等.蛇床子素对颅脑损伤模型小鼠的神经保护作用[J].中国药房, 2015, 26(22):3 046.

[12] 夏韵,向军,刘小雨,等.复方蒲公英颗粒对局灶性脑缺血再灌注大鼠神经元凋亡及Caspase-3 mRNA表达的影响[J].中国药房, 2009, 20(3):168.

(收稿日期:2015-12-03 修回日期:2016-02-16)

(编辑:邹丽娟)