

· 特约稿 ·

# 丹酚酸 B 防治神经退行性疾病的研究进展

张均田

(中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所,北京 100050)

**[摘要]** 实验证明,丹酚酸类化合物具有很强的抑制脂质过氧化、清除超氧阴离子和羟基自由基的作用。其中丹酚酸 A 和 B 活性最强。丹酚酸 B 对脑缺血-再灌注损伤所致线粒体损伤和神经细胞凋亡有明显抑制作用,可抗 Caspase-3 高表达 PC12 细胞的凋亡,还可抑制  $\beta$  淀粉样蛋白( $AB_{1-40}$ )纤维形成及  $AB_{1-40}$  所致 PC12 细胞线粒体损伤和细胞凋亡。该药属强抗氧化药,且能消除细胞内钙超载,在治疗神经退行性疾病方面具有重要的理论意义和实用价值。

**[关键词]** 丹酚酸 B;丹参;神经退行性疾病

**[中图分类号]** R286;R741.05

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2007)02-0107-04

目前世界人口老龄化的增长速度在加快。老龄化人口的增长速度是总人口增长速度的 2 倍,80 岁以上高龄老人增长的速度是总人口增长速度的 6 倍。老年痴呆与老龄化有密切关系,由于人口的老龄化,老年痴呆的发病率也随之增加。65 岁以后每隔 5 a 的发病率呈指数增长。根据 ROTTERDARM 的研究结果,65 ~ 69 岁老年人老年痴呆的发病率是 0.14%, ~ 74 岁的老年人是 0.39%, ~ 79 岁是 1.67%, ~ 89 岁时增至 4.54%, >95 岁的老人,9.57% 会出现痴呆症。我国高血压和脑血管病的发病率高。脑血管病的病死率仅次于肿瘤,而高于心脏病和其他疾病。西方国家的早老性痴呆(AD)患者远多于血管性痴呆(VD)患者,我国则 VD 患者多于 AD 患者,或二者的发病率相近。

中药丹参在实验研究和临床上用于治疗心脑血管疾病均有肯定疗效。由于该药具有很强的抗氧化和清除自由基作用,有可能在抗衰老、抗老年痴呆方面发挥重要作用。笔者在本文中重点介绍该药在抗衰老和老年痴呆方面的研究进展。

## 1 神经退行性疾病的发病机制

老年痴呆和帕金森病等疾病病程长,且呈进行性发展与恶化,被称之为慢性神经退行性疾病。脑缺血/葡萄糖能量代谢障碍的发病原因与发病机制具有神经退行性疾病的特征,被称之为急性神经退行性疾病<sup>[1-3]</sup>。神经退行性疾病的主要发病机制可归纳为以下几点<sup>[4]</sup>。

**1.1 遗传因素** 目前至少已发现 4 种基因的突变或多型性与 AD 有关,这 4 种基因是 21 号染色体的淀粉

样蛋白前体(APP)基因、14 号染色体的早老素(PS 或称 STM)1 基因、1 号染色体的早老素 2(PS-2)基因和 19 号染色体的载脂蛋白 E(APOE)4 基因。APP、PS-1、PS-2 基因与早发型家族性 AD 有关,早发型家族性 AD 患者至少有其中之一的异常。APOE 基因与迟发型家族性 AD 有关,与散发性 AD 也有一定关系。PS-1 和 APOE4 基因缺陷在散发性 AD 患者中较为常见。

**1.2  $\beta$ -淀粉样蛋白的过量产生与沉积**  $\beta$ -淀粉样蛋白( $AB_{1-40}$ )是 APP 基因的酶解产物,是组成老年斑的核心成分。它具有神经毒性,如使神经细胞内钙离子过多、产生自由基,使神经细胞对各种伤害性刺激的反应增强或放大,最终引起细胞坏死和凋亡。

**1.3 神经纤维缠结(NFT)的形成** Tau 蛋白是微管相关蛋白的主要成分,可与微管蛋白形成微管。Tau 的异常高度磷酸化,随后又被异常糖化/糖基化,造成神经细胞内神经纤维缠结,使细胞功能丧失,并引起分子间广泛交叉连接,影响细胞间的信息传递。

**1.4 神经细胞钙稳态失调和自由基代谢异常** 细胞内钙浓度过高和自由基生成过多是神经元损伤、死亡的关键因素。无论是急性的还是慢性的神经退行性变,无论是细胞坏死还是凋亡,其元凶都是钙稳态失调和自由基形成过多。

**1.5 神经细胞凋亡** AD 的主要特征之一是脑萎缩、神经细胞大量丢失。神经细胞是一种长期存活、停止分化和不能分裂扩增的细胞,死一个少一个,大量神经细胞死亡,必然导致脑功能和结构的破坏。

**1.6 能量代谢异常** 人所共知,线粒体是细胞内的“发电厂”。它利用 90% 的氧,通过氧化-磷酸化作用和一系列电子传递链系统,最终经腺苷三磷酸(ATP)合成酶而生成 ATP。基因突变、自由基攻击、脑缺血、低氧、兴奋性氨基酸释放过多等均可造成线粒体能量

**[收稿日期]** 2006-07-20

**[作者简介]** 张均田(1931-),男,江西上犹人,教授,博士生导师,主要从事促智药和抗衰老药研究开发工作。电话:010-63165179。

代谢障碍,引起神经元变性坏死。

## 2 丹酚酸 B 的药效学研究进展<sup>[5-17]</sup>

**2.1 丹酚酸的抗氧化和清除自由基作用** 多种实验方法证明,丹酚酸类化合物具有很强的抑制脂质过氧化以及清除超氧阴离子和羟基自由基的作用。丹酚酸类化合物对维生素 C-NADPH 和半胱氨酸-Fe<sup>2+</sup> 诱发的大鼠肝、脑、肾微粒体以及脑匀浆的脂质过氧化反应均有显著的抑制作用,表现为丙二醛(MDA)生成减少。丹酚酸 A 和丹酚酸 B 活性最强,而丹参素和原儿茶醛最弱。

7 种丹酚酸类化合物即丹酚酸 A、B、C,迷迭香酸,原儿茶醛,原儿茶酸和丹参素均有清除黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶所产生的超氧阴离子的作用。除丹参素和原儿茶醛外,其他丹酚酸均有不同程度地清除维生素 C-Fe<sup>2+</sup>-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 及 Fe<sup>2+</sup>-EDTA-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 所产生的羟基自由基的作用,其中丹酚酸 A 和丹酚酸 B 作用最强。此类化合物对黄嘌呤氧化酶活性有一定抑制作用,但其抑制该酶的浓度比抑制 NBT 还原所需浓度高 10~100 倍,表明药物对氧自由基有直接捕捉作用。

与其他抗氧化剂比较的结果表明,丹酚酸 A 和丹酚酸 B 的抗氧化、清除自由基活性强于维生素 C 和维生素 E。甘露醇和银杏提取物(EGb761),是目前发现的抗氧化活性最强的天然成分之一。采用 MCAO 模型证明,丹酚酸及丹酚酸 B 除表现出明显的抗氧化作用外,还能增加体内抗氧化物——维生素 E、维生素 C、GSH 和抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)、GSH-PX、CAT 等的含量。很可能由于丹酚酸有很强的抗氧化活性,减少了体内抗氧化物质的消耗。

### 2.2 丹酚酸 B 对脑缺血-再灌注损伤所致线粒体损伤和神经细胞凋亡的保护作用

**2.2.1 丹酚酸 B 对大鼠局灶性脑缺血的改善作用及抗血小板聚集和抗血栓作用** 采用栓线法制备大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤模型,大鼠脑缺血前 10 min 静脉注射丹酚酸 B 一次,10 mg·kg<sup>-1</sup>,可明显改善由缺血-再灌注损伤所致的神经症状,并降低脑卒中指数和脑梗死面积及脑水肿。

丹酚酸对多种原因引起的血小板聚集和血栓形成,无论是体内或体外试验,均有明显抑制作用,但不影响凝血系统功能,无出血危险。

**2.2.2 对局灶性脑缺血-再灌注所致线粒体损伤的保护作用** 从缺血脑皮质组织提出完整的线粒体,采用 Clark-氧电极检测线粒体呼吸功能,同时采用生物化学方法测量线粒体电子传递链复合酶活性。结果表明,脑缺血-再灌注明显损害线粒体的呼吸功能,使 P/O

比值由 2.88 降到 2.31,3 态呼吸速率由 99.93 nmol·min<sup>-1</sup>·mg<sup>-1</sup>蛋白降至 63.22 nmol·min<sup>-1</sup>·mg<sup>-1</sup>蛋白,4 态呼吸速率由 28.01 升高至 37.59 nmol·min<sup>-1</sup>·mg<sup>-1</sup>蛋白,呼吸制率由 3.65 降至 1.70。丹酚酸 3~10 mg·kg<sup>-1</sup> 静脉注射剂量依赖性地使 P/O<sub>3</sub> 态和 4 态呼吸速率接近线粒体正常水平。缺血-再灌注脑损伤可降低复合体 I 和 IV 活性,分别由 1.79 和 0.30 降至 0.43 和 0.18 μmol·min<sup>-1</sup>·mg<sup>-1</sup>蛋白,丹酚酸 B 10 mg·kg<sup>-1</sup> 静脉注射可使复合体 I 和 IV 活性分别升至 1.33 和 0.32 μmol·min<sup>-1</sup>·mg<sup>-1</sup>蛋白。

**2.3 丹酚酸 B 对脑缺血-再灌注所致神经细胞凋亡的抑制作用及其作用机制** 有研究表明,大鼠脑缺血 1 h 再灌注 24 h 可明显诱导缺血区皮质神经细胞凋亡。缺血前给予丹酚酸 B(3,6,10 mg·kg<sup>-1</sup> 静脉注射)可抑制脑缺血-再灌注所导致的神经细胞凋亡,给予丹酚酸 B 10 mg·kg<sup>-1</sup> 效果最佳。大鼠脑缺血 1 h 再灌注 24 h 可破坏线粒体膜屏障功能,降低线粒体膜电位,引起线粒体肿胀,释放细胞色素 C,脑缺血区皮质 Caspase-3 mRNA 和 Caspase-3 蛋白表达增加。上述剂量的丹酚酸 B 可以保护线粒体屏障功能和抑制 Caspase-3 mRNA 和蛋白表达。

可见,丹酚酸 B 是通过升高线粒体膜电位、提高抗氧化物 GSH 和抗氧化酶 SOD 活性、抑制细胞色素 C 释放,进而抑制 Caspase-3 活化而达到抗细胞凋亡作用。

**2.4 丹酚酸 B 在 Caspase-3 高表达 PC12 细胞的抗细胞凋亡作用** 采用脂质体转染的方法将含有野生型 Caspase-3 的 pEGFP-C<sub>1</sub> 质粒(pEGFP-C<sub>1</sub>-Caspase-3)转入 PC12 细胞,用 G418 选择抗性细胞克隆,用 Western blot 方法筛选 Caspase-3 蛋白高表达细胞株,成功地建立了 Caspase-3 稳定高表达的 PC12 细胞系(PC12-Caspase-3)。6-OHDA 可使此细胞系的细胞凋亡率显著升高,同时 Caspase 的活性也显著增加,丹酚酸 B 1×10<sup>-5</sup>,1×10<sup>-6</sup>,1×10<sup>-7</sup> mol·L<sup>-1</sup> 可明显抑制细胞凋亡率和 Caspase-3 活性。表明丹酚酸 B 可以抑制 Caspase-3 所介导的细胞凋亡过程。

### 2.5 丹酚酸 B 抑制 Aβ<sub>1-40</sub> 纤维形成及对 Aβ<sub>1-40</sub> 引起 PC12 细胞线粒体损伤和细胞凋亡的保护作用

**2.5.1 对 Aβ<sub>1-40</sub> 自凝聚和纤维形成的影响** Aβ<sub>1-40</sub> (100 mg·L<sup>-1</sup>) 在 25℃ 孵育 30 h,于电子显微镜下可观察到 Aβ<sub>1-40</sub> 凝聚和纤维形成,至 48 h 和 100 h,纤维丝形成增多。丹酚酸 B 10 nmol·L<sup>-1</sup> 于 30 h 时能完全抑制 Aβ<sub>1-40</sub> 的凝聚与纤维形成,至 48~100 h 仍能显著抑制 Aβ<sub>1-40</sub> 的纤维形成。

**2.5.2 对老化 Aβ 引起 PC12 细胞毒性的抑制作用**

采用 MTT 还原法,老化(凝聚态)的  $A\beta_{25-35}$  与 PC12 细胞孵育 48 h 后,对 PC12 细胞产生毒性,丹酚酸 B  $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  可显著减轻这一毒性。

**2.5.3** 对  $A\beta_{1-40}$  引起 PC12 细胞及野生型、突变型 PS-2 表达的 PC12 细胞凋亡的抑制作用 流式细胞仪分析结果表明,丹酚酸 B  $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  能明显抑制  $A\beta_{1-40}$  引起的 PC12 细胞、PC12PS-2 和 PC12PS2N1411 的细胞凋亡,其抑制率分别为 19%, 22% 和 20.8%。

**2.5.4** 对 Par-4 表达的影响 新近的研究发现,前列腺凋亡反应-4(Par-4)是一个新的凋亡因子,其作用可能是激活 Caspase-3 而致细胞凋亡。Western blot 分析证明,将 PC12 细胞和 PC12PS2N1411 细胞暴露于  $A\beta_{1-40}$  24 h,观察到 Par-4 表达增加,用丹酚酸 B  $1 \times 10^{-7} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  预处理,可阻止 Par-4 表达的增加。

**2.5.5** 对  $A\beta$  引起的细胞内钙和 ROS 升高的抑制作用 将 PC12PS2N1411 与  $A\beta_{1-40}$  孵育 24 h,细胞内钙由静止期的  $188.48 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  升至  $326.20 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,丹酚酸 B  $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  使  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  降至  $249.22$  和  $233.14 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,丹酚酸 B 同浓度也能显著抑制  $A\beta_{1-40}$  引起的线粒体 ROS 增加。

**2.5.6** 对线粒体膜损伤的保护作用 将 PC12PS2N-1411 细胞暴露于  $A\beta_{1-40}$  后,线粒体膜电位明显降低,丹酚酸 B  $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  可使线粒体膜电位恢复几近正常水平。

**2.5.7** 对突触体摄取葡萄糖的影响  $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{Fe}^{2+}$  可明显破坏突触体对葡萄糖的摄取,随着时间的延长,摄取率降至很低,丹酚酸 B  $1 \times 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  能显著改善葡萄糖的摄取障碍。

**2.5.8** 对细胞色素 C 释放的影响 向线粒体膜加入  $A\beta_{1-40}$ ,可引起线粒体细胞色素 C 的显著释放,丹酚酸 B  $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  能显著抑制细胞色素 C 的释放。

**2.5.9** 对 Caspase-3 的抑制作用 采用生化和 Western blot 方法观察到  $A\beta_{1-40}$  引起 Caspase-3 的活化,丹酚酸 B 能够抑制 Caspase-3 的活化。

### 3 丹酚酸 B 的研究前景与展望

在正常生理条件下,多种生化反应过程都可产生氧自由基,例如花生四烯酸的代谢过程,黄嘌呤氧化酶作用于底物次黄嘌呤,儿茶酚胺的自氧化反应,激活的粒细胞的作用,尤其是线粒体在能量代谢过程中要消耗大量的氧,约有 1% ~ 2% 的氧在氧化磷酸化反应过程中被氧化成超氧阴离子。但由于线粒体内含有大量的抗氧化物(还原型谷胱甘肽、NADPH、维生素 C 和维

生素 E 等)和抗氧化酶(SOD、GSH-PX、CAT、NADP 氢转移酶等),可以及时清除线粒体产生的超氧阴离子。在衰老和病理情况下,超氧阴离子产生过多或抗氧化物质锐减,使氧化和抗氧化的平衡状态遭到破坏,便会对组织和生物体产生严重的危害。现已认识到,自由基生成过多是神经退行性疾病各种发病机制的“交汇点”。它与胞内钙超载交互影响,出现所谓恶性前馈(feed-forward)循环,即  $\text{Ca}^{2+}$  加速自由基的生成,或反过来,自由基增加胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的堆积。丹酚酸 B 和丹酚酸 A 的抗氧活性是维生素 E、甘露醇和 Egb761 的 100 倍。油水分布数据说明这两个化合物能透过血-脑脊液屏障。对脑微粒脂质过氧化的抑制作用超过对肝脏和肾脏,微粒体脂质过氧化的抑制作用以及整体试验结果均证明丹酚酸 B 用于治疗神经退行性疾病的价值。

脑缺血是一种以微循环血流量下降和葡萄糖/能量代谢障碍为特征的神经系统疾病。缺血性脑损伤的早期关键因素是细胞钙稳态失调,兴奋性毒性,自由基生成过多和线粒体功能破坏、能量耗竭。脑缺血中晚期出现神经元迟发性死亡和迟发性炎症。与神经细胞损伤和死亡结伴而来的是神经症状的缺失,记忆和认知能力下降以及脑梗死、脑水肿。根据上述缺血性脑损伤的发病过程和发病机制,一个理想的抗脑缺血药应具备以下一些基本条件:① 选择性扩张脑血管而不作用于外周血管,否则,由于全身血压下降致脑灌注压降低;② 在增加脑血流量的同时,不增加脑代谢,或脑代谢所需的氧气和葡萄糖低于脑血流的增加;③ 具有扩张脑血管作用而无“窃血”现象,即只增加缺血脑区的血流量而对正常血液供应区的血流量没有影响;④ 既能抗脑缺血,又有抗血小板聚集和抗血栓形成的作用;⑤ 能抑制兴奋性氨基酸的释放,消除胞内钙超载和清除自由基过量产生;⑥ 对线粒体有保护作用,能提高能量代谢;⑦ 能透过血-脑脊液屏障,在脑内达到较大浓度;⑧ 能抑制神经细胞凋亡及减少与炎症有关的细胞因子、黏附分子的产生和表达;⑨ 能促进神经发生(neurogenesis)和新血管的生成(angiogenesis)。大量研究证实,丹酚酸的药理作用有以下几个特点:局灶性脑缺血之前或之后 0.5 h 一次静脉给药即有减少脑梗死面积、减轻脑水肿和神经缺血症状及改善记忆的作用;对 MCAO 引起的脑皮质缺血有增加血流量的作用,但不影响正常动物脑皮质的血流量;丹酚酸 A 和 B 虽为水溶性成分,但能透过血-脑脊液屏障,它们的油水分布系数分别是 1.15 和 0.54;丹酚酸除具有很强的抗氧化、清除自由基作用外,还能降低细胞内钙

水平和抑制依赖性与非钙依赖性谷氨酸的释放;对缺血缺氧引起的线粒体损伤有明显保护作用,增加 ATP 含量,减少乳酸的堆积;丹酚酸对多种原因引起的血小板聚集和血栓形成有明显的抑制作用;丹酚酸能明显抑制脑缺血和 A $\beta$  等引起的神经细胞凋亡。最近的研究表明,在 MCAO 模型中丹酚酸 B 能增加海马神经的发生和促进脑血管的生成,至今尚无文献报道其他有此作用机制的抗脑缺血药。上述药理学特点,使丹酚酸基本具备一个理想的抗脑缺血药的必备条件。

目前防治老年痴呆的药物均为对症治疗,效果不理想。随着人类寿命的不断延长,老年痴呆的发病率也在不断增加,研制出优于现有药物的新药至为迫切。由于老年痴呆发病机制的研究日益深入,已出现一些新的治疗靶标,其中,干扰 A $\beta$  的形成和沉积的思路已被广大学者所接受。研究内容包括用反义技术减少 APP 的生成;抑制 A $\beta$  的沉积;发现  $\beta$ ,  $\gamma$ -分泌酶抑制剂和溶酶体抑制剂;减少 A $\beta$  的神经毒性。美国采用 A $\beta_{1-42}$  免疫疫苗于 APP 转基因动物,证明早期可以阻止 A $\beta$  的形成,晚期可减少 A $\beta$  的沉积,显示出这一治疗策略的诱人前景。但临床试用中出现变态反应致试验中断。笔者所进行的研究首次证明,丹酚酸 B 在  $1 \times 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的浓度时,经 25 °C 孵育 30 h 时,可以完全抑制 A $\beta_{1-40}$  的凝聚和纤维形成。当前关于细胞凋亡的流行看法是:缺血缺氧、A $\beta$ -PS 等作用于线粒体膜  $\rightarrow$  膜电位降低,ATP 合成减少,ROS 和胞内钙升高  $\rightarrow$  细胞色素 C 释放增加  $\rightarrow$  激活凋亡相关因子, Caspase 表达增加  $\rightarrow$  DNA 断裂,细胞凋亡。丹酚酸 B 既有抗脑缺血、改善葡萄糖转运和增加 ATP 含量的作用,又能提高线粒体膜电位、抑制细胞色素 C 释放、降低胞内钙浓度和 ROS 生成、抑制凋亡过程上游的凋亡因子 Par-4 和凋亡执行因子 Caspase-3 的表达。

神经细胞死亡有两种形式,即细胞凋亡和细胞坏死,前者主要是“凋亡基因”表达增加所致,后者来自不可控制的大量离子尤其是钙离子内流和细胞溶解。现已确定,死亡基因的表达增加或大量离子流入细胞,其元凶仍然是钙稳态失调和自由基生成过多。丹酚酸 B 是一个强抗氧药并且能消除胞内钙超载,将之开发成治疗老年痴呆药物,无疑具有重要的理论意义和实用价值。

(志谢:中国医学科学院、中国协和医科大学药物

研究所唐明科、陈永红、王 洁、冯 征、屈志炜、吴俊芳等同志和研究生完成了大量研究工作和模型方法的建立,做出了创造性的贡献,杜冠华教授对大部分研究生进行了热心的培养和指导,特此致谢!)

#### [参考文献]

- [1] 张均田. 脑缺血,葡萄糖/能量代谢障碍与神经退行性疾病[J]. 中国药理学通报,2000,16(3):241-246.
- [2] TANG M K, ZHANG J T. Salvinolic acid inhibits fibril formation and neurotoxicity of amyloid beta-protein in Vitro [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22:201-203.
- [3] 唐 康,张均田. 脑缺血损伤机制与治疗策略研究进展[J]. 中国新药杂志,2000,9(11):809-813.
- [4] 张均田. 神经药理学研究进展[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:16-29.
- [5] 冯 征,张均田. 丹酚酸 B 对  $\beta$ -淀粉样蛋白介导原代培养皮层神经元毒性的保护作用[J]. 药学报,2000,35(9):881-885.
- [6] 王 洁,吴俊芳,张均田. 总丹酚酸的抗脑缺血研究[J]. 中国药理学通报,1999,15(2):164-166.
- [7] 王 洁,张均田. 氧自由基清除剂与脑保护[J]. 中国药理学通报,1998,14(1):8-10.
- [8] 王 洁,张均田. 丹酚酸的抗脑缺血与抗血栓的关系[J]. 中国药理学通报,1999,4(3):261-264.
- [9] 王 洁,张均田. 总丹酚酸的抗脑缺血和抑谷氨酸释放作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,1999,13(3):197-199.
- [10] CHEN Y H, DU G H, ZHANG J T. Salvinolic acid B protects brain against injuries by ischemic-reperfusion in rats[J]. *Acta pharmacol Sin*, 1999, 21(3):463-466.
- [11] 吴俊芳,王 洁,张均田. 总丹酚酸对小鼠和大鼠脑缺血和再灌注损伤的保护作用[J]. 中草药,2001,32(2):227-229.
- [12] TANG M K, ZHANG J T. Prostate apoptosis response-4 involved in the protective effect of salvinolic acid B against amyloid  $\beta$  peptide-induced damage in PC12 cells [J]. *Pharmacol*, 2002, 88:422-427.
- [13] REN D C, DU G H, ZHANG J T. Inhibitory effect of the water-soluble extract of salvia miltiorrhiza on neutrophil-endothelial adhesion [J]. *Pharmacol*, 2004, 90:276-280.
- [14] ZHANG J T. New drugs derived from medicinal plants [J]. *Therapie*, 2002, 57:137.
- [15] 杜冠华,张均田. 丹参现代研究概况与进展(一)[J]. 医药导报,2004,23(5):334-336.
- [16] 杜冠华,张均田. 丹参现代研究概况与进展(续前)[J]. 医药导报,2004,23(6):435-440.
- [17] TANG M K, FENG W H, ZHANG Y, et al. Salvinolic acid B improves motor function after cerebral ischemia in rats [J]. *Beavionral Pharma*, 2006, 17(56):493-498.