

黄芩的化学成分及治疗阿尔兹海默病的研究进展

桑星辰

(上海中医药大学基础医学院, 上海 200120)

摘要:阿尔兹海默病是一种神经系统退行性疾病,中医称之为“痴呆”,其发病机制复杂,普遍认为主要有 β -淀粉样蛋白(A β)过度沉积、神经炎症反应、Tau 蛋白过度磷酸化等,目前临床还没有找到有效的治疗药物。黄芩的化学成分复杂,作用广泛,研究发现其主要有效成分黄酮类化合物黄芩苷、黄芩素等可改善神经退行性疾病,具有潜在的治疗阿尔兹海默病的发展前景。本文对黄芩的化学成分及治疗阿尔兹海默病的机制作一综述。

关键词:黄芩;阿尔兹海默病;神经退行性疾病

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.13.016

文章编号:1006-1959(2019)13-0052-04

Advances in Research on Chemical Constituents of Astragalus and Treatment of Alzheimer's Disease

SANG Xing-chen

(School of Basic Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China)

Abstract: Alzheimer's disease is a degenerative disease of the nervous system. It is called "dementia" by traditional Chinese medicine. Its pathogenesis is complex. It is generally believed that there are mainly β -amyloid (A β) excessive deposition, neuroinflammatory reaction, and Tau protein. Excessive phosphorylation, etc., currently no effective therapeutic drugs have been found in the clinic. Astragalus has a complex chemical composition and a wide range of functions. It has been found that its main active constituents, flavonoids baicalin and baicalein, can improve neurodegenerative diseases and have potential development prospects for the treatment of Alzheimer's disease. This article reviews the chemical composition of Astragalus and the mechanism for the treatment of Alzheimer's disease.

Key words: Astragalus; Alzheimer's disease; Neurodegenerative diseases

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见于老年人的慢性进行性神经系统疾病,临床表现主要有记忆力减退,认知功能减退,语言障碍,情感障碍甚至人格的改变等。AD 病理表现为胞内老年斑形成、胞外神经纤维缠结以及神经元丢失,其发病机制主要为 β -淀粉样蛋白(A β)过度沉积、神经炎症反应、氧化应激等。报告显示,2016 年我国人群死亡原因中,AD 已跃升至顺位第 5 位,死亡率大幅上升^[1]。由于 AD 病程长,给各国带来的巨大资源、经济压力,越来越多的国家投入巨额财政资金进行 AD 治疗药物的研发。

黄芩又名元芩、条芩、尾芩,是唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)的干燥根^[2],早在《神农本草经》就有其记载:“味苦平。主诸热黄疸,肠癖,泄利,逐水,下血闭,恶创恒蚀,火疡。一名腐肠。生川谷^[3]。”其性味寒、苦,归肺、胆、脾、大肠、小肠经,功能清热燥湿,泻火解毒,止血,安胎。黄芩的主要产地为河北、山西、内蒙古、河南等地,在我国有悠久的历史,应用广泛。如《伤寒论》的黄芩汤方中就有黄芩三两,以治疗湿热肠痢及泻痢;大柴胡汤中配伍臣药黄芩以和解少阳。现代药理研究发现,黄芩有神经保护、抗炎、抗氧化等作用,是潜在的 AD 治疗药物。本文根据近年来的相关研究,总结了已发现的黄芩化学成分,并对其主要有效成分治疗 AD 作用的基础研究做一综述。

1 黄芩的化学成分

黄芩的化学成分复杂,代谢组学分析提示黄芩

作者简介:桑星辰(1993.2-),女,江苏扬州人,硕士研究生,主要进行神经退行性疾病的研究

提取物含有 2000 多种化合物,其中 700 余种已确定具有药用价值,主要有黄酮类、挥发油、多糖、甾醇类、无机元素等^[4,5]。由于黄芩的产地众多,其地理环境和栽培方式的不同会造成有效成分的含量差异。如 Cao XY 等^[6]研究发现,施氮、磷、钾均会对黄芩根中黄芩苷的含量产生影响;各地区土壤中的无机元素含量对黄芩中无机元素及黄芩苷的含量均有不同影响^[6]。检测方法的不同也会影响结果,比如常用的高效液相色谱法(HPLC),由于其操作比较复杂,过程中易污染样品等,其检测结果有一定的局限性,吕凌等^[7]利用 AOTF-近红外光谱校正模型快速而准确地检测了多厂家多批次黄芩中地黄芩苷,弥补了 HPLC 的不足。甚至炮制过程中残留的水分的不同也会影响有效成分的含量^[8]。

1.1 黄酮类 目前从黄芩中分离出的黄酮类化合物有 120 多种,从地下部分分离得到的化合物主要有:黄芩素、黄芩素-7 甲醚、切黄芩素、千层纸素 A、汉黄芩素、白杨素、白杨素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、白杨素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷甲酯、5,7,2'-三羟基-6-甲氧基黄酮、千层纸素 A-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷乙酯、千层纸素 A-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷甲酯、5,7,4'-三羟基-6-甲氧基黄酮-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷甲酯、千层纸素 A-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、黄芩素-7-O- β -D-葡萄糖苷、黄芩素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷甲酯、汉黄芩素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷甲酯、去甲汉黄芩素、黄芩苷、5-羟基-7,8,2',6'-四甲氧基二氢黄酮、5,6,7-三羟基-2'-甲氧基黄酮、5,2'-二羟基-6,7-二甲氧基黄酮、2-4'-羟基苯基乙醇-1-

O- β -D-葡萄糖苷、4-O- β -D-葡萄糖基反式苯丙烯酸、4-O- β -D-葡萄糖基顺式苯丙烯酸、白杨素-6-C- α -L-阿拉伯糖-8-C- β -D-葡萄糖苷等^[9-13]。

随着对黄芩的需求增加,研究人员将目光转向了其地上部分,从黄芩的地上部分也分离得到多种黄酮类化合物,包括黄芩素、黄芩苷、千层纸素 A、千层纸素、千层纸素 A-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩素、去甲汉黄芩素、白杨素、白杨素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、野黄芩苷、5,7-二羟基-6,8-二甲氧基黄酮、芹菜素苷、红花素、异黄酮等^[14-16]。

1.2 挥发油 黄芩中的挥发油成分复杂,目前已鉴定出的有 50 多种,占挥发油总量的 90%以上,包括顺-1,3-二甲基环乙烷、异丁酸、甲基-L-阿拉伯糖苷、丁酸、正壬烷、辛烯-3-醇、十二烷、十四烷、石竹烯、2-甲氧基-4-乙基苯酚、10S,11S-雪松醛-3(12)、4-二烯、环氧石竹烷、正二十三烷、4,8,9-四甲基-1,4-甲亚甲基八氢奥-7-酮、环己烷、香叶烯 D、 α -律草烯等^[17,18]。

1.3 无机元素 黄芩中的无机元素比较丰富,目前发现的主要有人体常量元素镁、钙、钾、磷、硫,微量元素锰、锌、铜、铁、镍、铬、钼、钒、锡、硒、硅、钡、铝、砷、镉、铅等^[19-21]。

1.4 其它 从黄芩还分离得到黄芩多糖、 β -谷甾醇、苯丙酸、黄芩酶等化学成分。

2 治疗阿尔兹海默病

黄芩的化学成分复杂,但发挥药理作用的主要是黄酮类成分黄芩苷、黄芩素。下面主要回顾近年来黄芩主要有效成分在治疗 AD 及其机制方面取得的成果。

2.1 神经保护作用 黄芩提取物可以调控 cAMP/PKA 神经发生通路改善海马神经损伤^[22]。研究发现,黄芩素可改善模型鼠的认知功能障碍,其机制可能是通过调节神经传导相关蛋白的表达^[23,24]。中、高剂量的黄芩苷对 A β 诱导的大鼠原代海马神经细胞损伤有保护作用^[25]。Cheng Y 等^[26]研究发现,黄芩苷对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的神经毒性有保护作用。黄芩苷预处理还可以保护新生大鼠脑缺血缺氧引起的神经元损伤^[27]。黄芩苷的神经保护作用可能是通过调节有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、脑源性神经营养因子(BDNF)、凋亡相关蛋白的表达来实现的^[28]。

2.2 抑制 A β 沉积 据报道,黄芩苷对 A β 的调节作用是通过抑制 A β 纤维体向寡聚体的转化^[29]、增强 APP α -分泌酶处理^[30]。黄芩苷还可以作为 AMPA 和 NMDA 的受体缓解 A β 诱导的神经元去极化^[31];与苯二氮结合位点结合,缓解 A β 引起的皮层神经元毒性^[32]。长期口服黄芩素的 AD 模型鼠脑内 β -分泌

酶(BACE1)减少,A β 生成减少,Tau 蛋白磷酸化减少,改善了突触可塑性和记忆障碍^[33]。

2.3 抑制免疫炎症反应 部分学者通过研究黄芩苷的抗炎机制发现,在 AD 模型鼠和 BV2 细胞培养中,黄芩苷有效地抑制了星胶质细胞的激活和促炎因子分泌,减少神经元凋亡,主要是通过抑制 NL-RP3 炎性小体的激活和 TLR4/NF- κ B 信号通路^[34-36]。黄芩苷还可以通过降低胶质纤维酸性蛋白、ED-1、和成熟组织蛋白酶 B 水平减弱丙烯醛诱导的神经炎症,阻止炎性小体的激活,降低 caspase-1 和 IL-1 水平^[37]。汉黄芩素在局部缺血模型中也被发现可以抑制星胶质细胞释放炎症因子 iNOS、TNF- α 等^[38]。

2.4 抗氧化、抑制氧化应激 有研究发现,黄芩提取物可调节 AD 模型鼠脑内和血清里的抗氧化因子水平,剂量依赖性地增强其抗氧化能力^[39]。黄芩的醇提取物能显著改善 D-半乳糖(D-gal)致衰老大鼠的学习记忆能力,减少海马神经元的氧化损伤和组织学异常^[40]。一系列研究数据表明黄芩的黄酮类化合物可以调节 Na⁺-K⁺-ATP 酶紊乱,保护神经元细胞,有明显的抗氧化作用^[41,42]。黄芩苷增强细胞的抗氧化能力主要是通过抑制活性氧(ROS)生成和脂质过氧化、增强抗氧化酶、HO-1 的表达、激活 Nrf2 信号通路、调节膜电位损失、增加 Bax/Bcl-2 比值等减轻线粒体功能障碍^[26,43,44]。黄芩素也被发现可以保护多巴胺能神经元,保护 SH-SY5Y 细胞免受 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的 ROS 损伤^[45];保护 E-14 大鼠胚胎原代中脑胶质细胞,通过减少 TNF- α 、NO 和过氧化物的产生^[46]。

2.5 抑制神经元凋亡 Jeong K 等^[47]研究了小鼠记忆损伤模型脑内抗氧化、炎症和凋亡因子的表达,发现黄芩醇提取物可改善 caspase 介导的神经细胞凋亡。黄芩茎叶总黄酮可以调节凋亡基因 Bax 和抗凋亡基因 Bcl-2 的表达而抑制 A β 引起的神经元凋亡^[48]。对于内质网应激诱导的神经元细胞的凋亡,黄芩苷可抑制 C/EBP 同源蛋白(CHOP)的表达、减少 ROS 积累和线粒体损伤^[49]。黄芩苷还能抑制硫酸大鼠黏菌素诱导的细胞凋亡,保持 PC12 细胞形态,增强细胞活性,调节自由基含量、caspase-3 活性和乳酸脱氢酶活性^[50]。对 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡,流式细胞检测发现黄芩苷预处理的细胞凋亡率降低,可能是通过 JAK/STAT 信号通路发挥作用^[51]。在链脲佐菌素(STZ)糖尿病鼠模型中,黄芩苷的干预可以激活 PI3K 和 Akt 磷酸化,抑制 GSK3 β 的磷酸化水平,减少神经元的凋亡^[52]。

2.6 抗胆碱能作用 黄芩提取物可改善 AD 模型鼠学习记忆能力,主要是通过增强模型鼠脑中乙酰胆碱酯酶(AChE)、乙酰胆碱转移酶(ChAT)的活力,增加

乙酰胆碱(ACh)的合成来实现的^[53,54]。

2.7 其它 黄芩苷可改变脑缺血大鼠神经干祖细胞(NSPCs)的分化方向,增加神经元产生,通过 Akt/FOXG1 通路促进未成熟的神经元成熟并存活^[55,56]。12/15-LOX 可以引起神经元细胞死亡和缺血性脑损伤,而黄芩苷被发现可能是 12/15-LOX 的有效抑制剂,阻止血管紧密连接蛋白 claudin-5 的泛解和免疫球蛋白 G 向脑实质的渗漏^[57]。

3 总结及展望

目前 AD 的西医治疗方案主要是胆碱酯酶抑制剂(ChEIs)和谷氨酸受体拮抗剂(NMDA),包括多奈哌齐、利瓦斯替明、加兰他明和美金刚,但这些药物仅能暂时缓解认知障碍和部分精神症状,对疾病的进程没有有效的抑制,且长期服用会产生各种副作用,提示 AD 的治疗可能需要多靶点联合用药。因此,越来越多的科研资源和资金投入更安全、多靶点、更有效的天然药物的开发。

随着各国脑科学计划的启动和实施,对 AD 有效治疗药物的研发如火如荼,国内的研究学者们也在中医药的巨大宝库中寻找新方向。本文总结了黄芩的化学成分及其主要活性成分的作用及可能机制,发现黄芩黄酮类化合物的药理作用广泛、有效,对神经退行性疾病的效果尤佳,可能有多靶向的 AD 治疗疗效,在未来的研究中,可以进一步发掘黄芩的靶向治疗机制,为临床用药提供理论基础。

参考文献:

[1]曾新颖,齐金蕾,殷鹏,等.1990~2016 年中国及省级行政区疾病负担报告[J].中国循环杂志,2018,33(12):1147-1158.
[2]国家药典委员会.中华人民共和国药典(2015 版):一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015.
[3]神农本草经[M].北京:人民卫生出版社,1955.
[4]Murch SJ,Rupasinghe HP,Goodenowe D,et al.A metabolomic analysis of medicinal diversity in Huang-qin (Scutellaria baicalensis Georgi)genotypes:discovery of novel compounds[J].Plant Cell Rep,2004,23(6):419-425.
[5]Cao XY,Xu FL,Wang WL,et al.Responses of Scutellaria baicalensis Georgi yield and root baicalin content to the fertilization rates of nitrogen,phosphorus,and potassium [J].Chin J Appl Ecol,2012,23(8):2171-2177.
[6]刘岩,李连泰,计小清,等.土壤中无机元素对不同产地黄芩中无机元素和黄芩苷量的影响[J].中草药,2017,48(6):1225-1228.
[7]吕凌,高燕,邹振民,等.AOTF-近红外光谱快速鉴定黄芩提取物中黄芩苷的含量[J].生命科学仪器,2017,12(15):51-53.
[8]葛迪,葛秀允.黄芩饮片质量控制方法研究[J].上海中医药杂志,2019,53(2):91-94.
[9]唐雪阳,许舒娅,卢广英,等.黄芩的黄酮类化学成分及其药理作用研究进展 [A]//中华中医药学会中药化学分会第九届学术年会论文集(第一册)[C].2014.

[10]刘海鸥.滇黄芩化学成分及药理活性研究[D].云南中医药大学,2016.
[11]刘洁,李备,刘春,等.海南黄芩中黄酮类化合物的分离与鉴定[J].生物技术通讯,2018,29(3):391-441.
[12]朱十伟,薛立英,高丽,等.黄芩不同洗脱部位化学成分分析及抗衰老活性研究[J].山西医科大学学报,2019,50(2):175-180.
[13]刘英学.黄芩的化学成分研究[D].沈阳药科大学,2008.
[14]马森林.黄芩茎叶化学成分研究[D].河北师范大学,2011.
[15]赵宝颖.黄芩地上部分化学成分研究[D].齐齐哈尔大学,2012.
[16]付胜男,虎春艳,刘海鸥,等.滇黄芩地上部分化学成分分离鉴定[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(10):55-59.
[17]陈欣,陈光英,陈文豪,等.海南黄芩挥发油成分分析及生物活性研究[J].热带农业科学,2016,36(5):93-97.
[18]巩江,倪士峰,刘阳子,等.黄芩地上部分挥发油物质气相色谱-质谱研究[J].安徽农业科学,2009,37(32):15844-15845.
[19]陈宇鸿,沈仁富,陈海红.黄芩中微量元素的测定与分析[J].中国卫生检验杂志,2009,19(12):3008-3009.
[20]孙丽莉,范锡英,张冬红.黄芩微量元素的含量分析[J].微量元素与健康研究,2005,22(1):68.
[21]苏薇薇,何春霞,等.离子体光谱法测定黄芩中的微量元素[J].广东医药学院学报,1989,5(2):38-41.
[22]Zhang R,Guo L,Ji Z,et al.Radix Scutellariae Attenuates CUMS-Induced Depressive-Like Behavior by Promoting Neurogenesis via cAMP/PKA Pathway [J].Neurochem Res,2018,43(11):2111-2120.
[23]古训瑚.黄芩素逆转阿尔兹海默病模型小鼠突触可塑性及认知损害[D].南昌大学,2015.
[24]王文潇,卫东锋,张占军,等.黄芩素对阿尔兹海默病大鼠早期脑组织蛋白表达谱的影响[J].中国中医药信息杂志,2016,23(8):59-63.
[25]崔晓燕,甄晓兰,刘雪莉,等.黄芩苷对 β -淀粉样蛋白 25-35 引起新生大鼠原代海马神经细胞损伤的保护作用[J].基础研究,2016,32(21):1985-1988.
[26]Cheng Y,He G,Mu X,et al.Neuroprotective effect of baicalin against MPTP neurotoxicity: behavioral, biochemical and immunohistochemical profile [J].Neurosci Lett,2008,441(1):16-20.
[27]Lin XJ,Yang YJ,Qi BX,et al.Protective effects of baicalin pretreatment on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats [J].Chin J Contemp Pediatr,2006,8(3):221-224.
[28]Ma P,Mao XY,Li XL,et al.Baicalin alleviates diabetes-associated cognitive deficits via modulation of mitogen-activated protein kinase signaling,brain-derived neurotrophic factor and apoptosis[J].Mol Med Rep,2015,12(4):6377-6383.
[29]Lu JH,Ardah MT,Durairajan SS,et al.Baicalin inhibits formation of alpha-synuclein oligomers within living cells and prevents A β peptide fibrillation and oligomerisation[J].Chem-biochem,2011,12(4):615-624.
[30]Zhang SQ,Obregon D,EhrhartJ,et al.Baicalin reduces β -amyloid and promotes nonamyloidogenic amyloid precursor protein processing in an Alzheimer's disease transgenic mouse

model[J].J Neurosci Res,2013,91(9):1239-1246.

[31]Lin TS,Tsai HJ,Lee CH,et al.An improved drugs screening system reveals that baicalein ameliorates the A β /AMPA/NM-DA-induced depolarization of neurons[J].Journal of Alzheimer's Disease,2017,56(3):959-976.

[32]Wang SY,Wang HH,Chi CW,et al.Effects of baicalein on β -amyloid peptide-(25-35)-induced amnesia in mice [J].Eur J Pharmacol,2004,506(1):55-61.

[33]Gu XH,Xu LJ,Liu ZQ,et al.The flavonoid baicalein rescues synaptic plasticity and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J].Behav Brain Res,2016,311(5):309-321.

[34]Jin X,Liu MY,Zhang DF,et al.Baicalin mitigates cognitive impairment and protects neurons from microglia-mediated neuroinflammation via suppressing NLRP3 inflammasomes and TLR4/NF- κ B signaling pathway [J].CNS Neurosci Ther, 2019,25(5):575-590.

[35]Lim HS,Kim OS,Kim BY,et al.Apigetrin from *Scutellaria baicalensis* Georgi Inhibits Neuroinflammation in BV-2 Microglia and Exerts Neuroprotective Effect in HT22 Hippocampal Cells[J].J Med Food,2016,19(11):1032-1040.

[36]Zhang X,Yang Y,Du L,et al.Baicalein exerts anti-neuroinflammatory effects to protect against rotenone-induced brain injury in rats[J].Int Immunopharmacol,2017,50(6):38-47.

[37]Zhao WZ,Wang HT,Huang HJ,et al.Neuroprotective Effects of Baicalein on Acrolein-induced Neurotoxicity in the Nigrostriatal Dopaminergic System of Rat Brain[J].Mol Neurobiol,2018,55(1):130-137.

[38]Lee H,Kim YO,Kim H,et al.Flavonoid wogonin from medicinal herb is neuroprotective by inhibiting inflammatory activation of microglia[J].FASEB J,2003,17(13):1943-1944.

[39]刘晓明,崔晓燕,甄晓兰.黄芩提取物对阿尔兹海默病模型小鼠的抗氧化作用[J].中国药房,2015,26(19):2651-2653.

[40]Zhao F,Chang Y,Gao L,et al.Protective effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi extract on D-galactose induced aging rats[J].Metab Brain Dis,2018,33(5):1401-1412.

[41]Miao G,Zhao H,Guo K,et al.Mechanisms underlying attenuation of apoptosis of cortical neurons in the hypoxic brain by flavonoids from the stems and leaves of *Scutellaria baicalensis* Georgi[J].Neural Regen Res,2014,9(17):1592-1598.

[42]Choi J,Conrad CC,Malakowsky CA,et al.Flavones from *Scutellaria baicalensis* Georgi attenuate apoptosis and protein oxidation in neuronal cell lines[J].Biochim Biophys Acta,2002,1571(3):201-210.

[43]Choi EO,Jeong JW,Park C,et al.Baicalein protects C6 glial cells against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and apoptosis through regulation of the Nrf2 signaling pathway[J].Int J Mol Med,2016,37(3):798-806.

[44]Zhang S,Ye J,Dong G.Neuroprotective effect of baicalein on hydrogen peroxide-mediated oxidative stress and mitochond-

rial dysfunction in PC12 cells [J].J Mol Neurosci,2010,40(3): 311-320.

[45]Lee HJ,Noh YH,Lee DY,et al.Baicalein attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells [J].Cell Biol,2005,84(11):897-905.

[46]Li FQ,Wang T,Pei Z,et al.Inhibition of microglial activation by the herbal flavonoid baicalein attenuates inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons [J].Neural Transm, 2005,112(3):331-347.

[47]Jeong K,Shin YC,Park S,et al.Ethanol extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi prevents oxidative damage and neuroinflammation and memorial impairments in artificial senescence mice[J].J Biomed Sci,2011(18):14.

[48]王瑞婷,董雅洁,左彦珍,等.黄芩茎叶总黄酮对阿尔兹海默病大鼠海马神经元 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响[J].中国老年学杂志,2016,5(36):2337-2340.

[49]Choi JH,Choi AY,Yoon H,et al.Baicalein protects HT22 murine hippocampal neuronal cells against endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through inhibition of reactive oxygen species production and CHOP induction [J].Exp Mol Med, 2010,42(12):811-822.

[50]Jiang H,Lv P,Li J,et al.Baicalin inhibits colistin sulfate-induced apoptosis of PC12 cells [J].Neural Regen Res,2013,8(28): 2597-2604.

[51]Zheng WX,Wang F,Cao XL,et al.Baicalin protects PC-12 cells from oxidative stress induced by hydrogen peroxide via anti-apoptotic effects[J].Brain Inj,2014,28(2):227-234.

[52]Qi Z,Xu Y,Liang Z,et al.Baicalein alters PI3 K/Akt/GSK3 β signaling pathway in rats with diabetes-associated cognitive deficits[J].Int J Clin Exp Med,2015,8(2):1993-2000.

[53]崔晓燕,张敏,刘晓明.黄芩对阿尔兹海默病模型小鼠海马及大脑皮质胆碱相关酶的影响 [J].中国临床药理学杂志, 2015,31(12):1154-1156.

[54]Zhou L,Tan S,Shan YL,et al.Baicalein improves behavioral dysfunction induced by Alzheimer's disease in rats[J].Neuropsychiatr Dis Treat,2016(12):3145-3152.

[55]Zhuang PW,Cui GZ,Zhang YJ,et al.Baicalin regulates neuronal fate decision in neural stem/progenitor cells and stimulates hippocampal neurogenesis in adult rats [J].CNS Neurosci Ther, 2013,19(3):154-162.

[56]Zhang R,Ma Z,Liu K,et al.Baicalin exerts antidepressant effects through Akt/FOXG1 pathway promoting neuronal differentiation and survival[J].Life Sci,2019(221):241-248.

[57]Jin G,Arai K,Murata Y,et al.Protecting against cerebrovascular injury:contributions of 12/15-lipoxygenase to edema formation after transient focal ischemia [J].Stroke,2008,39 (9):2538-2543.

收稿日期:2019-4-11;修回日期:2019-4-21

编辑/杨倩