

• 民族药 •

土家药天珠散防治血管性痴呆的有效成分与作用机制研究

周文斌¹, 林力², 李志勇^{1*}, 毕天¹, 叶田园¹, 马瑾强³, 鲍红娟⁴, 王艳萍¹,
张百霞⁵, 宋阔魁¹, 李彦文⁶, 王耘⁵

(1. 中央民族大学 中国少数民族传统医学研究院, 北京 100081;

2. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091;

3. 中央民族大学 生命与环境科学学院, 北京 100081;

4. 厦门医学高等专科学校, 福建 厦门 361008; 5. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100102;

6. 中国中医科学院 中医药信息研究所, 北京 100700)

[摘要] 采用双侧颈总动脉永久结扎复制慢性低灌注型血管性痴呆大鼠模型, 常规饲养 60 d 后灌胃给予天珠散 $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给药体积 $0.02 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 连续 3 d 制备含药血清; 采用 UPLC 检测天珠散入血成分并推测其结构; 使用 Discovery Studio 3.5 软件进行反向找靶, 并将获得的潜在靶标基因在线提交 DAVID 数据库进行基因富集分析。该文共推断获得天珠散 5 个入血成分, 鉴定其中 4 个成分为 parishin B, parishin C, parishin, 编诺皂苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-葡萄糖苷; 经反向找靶, 获得 Fit value ≥ 0.6 的药效团模型 861 个, 从 KEGG, BIOCARTA 获得经文献验证的信号通路 Cytokine-cytokine receptor interaction, Apoptosis 等 9 条, 提示天珠散改善血管性痴呆的药理作用与机制可能与上述入血成分及相关信号通路有关。对于少数民族传统经验方, 在药效验证的前提下, 综合采用血清药物化学、计算机辅助药物设计、系统生物学等技术, 将有益于民族效验方物质基础、作用机制的快速发现。

[关键词] 天珠散; 血清药物化学; 血管性痴呆; 药效团模型; 作用机制

Study on active ingredient and mechanism in preventing vascular dementia of Tianzhusan coming from Tujia medicine

ZHOU Wen-bin¹, LIN Li², LI Zhi-yong^{1*}, BI Tian¹, YE Tian-yuan¹, MA Cui-qiang³, BAO Hong-juan⁴,
WANG Yan-ping¹, ZHANG Bai-xia⁵, SONG Kuo-kui¹, LI Yan-wen⁶, WANG Yun⁵

(1. China Minority Traditional Medical Center of Minzu University of China, Beijing 100081, China;

2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

3. College of Life and Environmental Sciences, Minzu University of China, Beijing 100081, China;

4. Xiamen Medical College, Xiamen 361008, China;

5. School of Chinese Pharmacology, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

6. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] To make clear of the absorbed components of Tianzhusan (TZS) and its possible mechanism in preventing vascular dementia (VD), the rats' models of VD were prepared by a permanent ligation of the bilateral common carotid arteries. After 60 days,

[收稿日期] 2015-05-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473797); 北京市教委青年英才项目(YETP1293)

[通信作者] *李志勇, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事民族药研究思路与方法研究, E-mail: lizhiyong7899@sina.com

[作者简介] 周文斌, 博士, 助理研究员, 主要从事民族药物质基础研究, E-mail: zwb1983114@163.com

• 2668 •

rats were administrated with TZS for $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ and the volume is $0.02 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$. After 3 days, the medicated serum was prepared and detected by UPLC, and then we predicted the possible chemical structure of the absorbed components of TZS. According to the absorbed components, the potential targets of TZS were found by ligand profiling of Discovery Studio 3.5. All of these target genes were submitted to DAVID on-line for gene set enrichment analysis (GSEA). The 5 absorbed components of TZS have been predicted, and four of them have been identified as parishin B, parishin C, parishin, pennogenin-3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucoside. Through reverse finding targets, we got 861 pharmacophore models and 9 pathways from KEGG, BIOCARTA after document verification. These results showed that the efficacy mechanism of TZS on VD perhaps were be related with these absorbed components and pathways. If the traditional herbs could be proved effective by efficacy tests, the serum pharmacology, computer-aided drug design, system biology and other technologies can be used in the next experiments, which will be beneficial to fast discovery of material basis and mechanisms of traditional medicine coming from ethnic minorities.

[Key words] Tianzhusan; serum pharmacology; vascular dementia; pharmacophore models; mechanism

doi: 10.4268/cjcm20151333

民族药是我国少数民族使用的,以本民族传统医药理论和实践经验为指导的植物、动物及矿物类药材,也包括少数民族习惯使用的天然药物,具有鲜明的地域性和民族传统^[1]。在遵循“物质基础基本清楚”、“作用机制基本清楚”与安全可控的中药研发创新普适原则^[2]基础上,作者提出了“药效物质基础清楚”、“作用机制基本清楚”与“民族药理论与经验特征基本清楚”的民族药研究3个原则,以强调民族医药的“个性”研究;而在经验处方发现-处方评价-活性成分发现-作用机制阐明的传统药物研发进程中,不断融合新技术、新方法,以使理论寻据、处方验证、成分辨识、机制分析的民族药创新链条“环环相扣”、“别样生姿”,是现今加速民族药原始积累,迎赶基于天然药物的新药创制时代的必然路径。

天珠散(TZS)出自《鄂西药物志》,是土家族用于防治“脑衰”病的特色方药,由头顶一颗珠(延龄草 *Trillium tschonoskii* Maxim. 根茎,又名延龄草)、天麻(天麻 *Gastrodia elata* B1 根茎)组成。基于土家族医学对脑衰病“生毒内生,脑筋不用”病机认识^[3]及“理阴化毒”治则,本课题组进行了TZS防治血管性痴呆的实验探索,基本明确了其改善慢性低灌注型血管性痴呆大鼠的非陈述性记忆能力、促进神经递质合成、保护脑细胞的药理作用^[4],做到了“理论寻据”与“处方验证”的民族医药理论特色讲清楚,本文将报道融合中药血清药物化学、计算机辅助药物设计、系统生物学技术在天珠散活性成分辨识、作用机制方面的研究工作。

1 材料

Waters ACQUITY UPLC 超高效液相色谱系统,

Waters SYNAPT MS 质谱系统, ACQUITY UPLC CORTECS C_{18} 色谱柱(2.1 mm \times 50 mm, 1.6 μm), 美国 Waters 公司; Discovery Studio 3.5, 美国 Accelrys 公司。乙腈、甲醇为色谱级, Fisher 公司, 其他试剂均为分析纯。

天珠散由天麻、延龄草组成, 药材购于河北省安国市药材市场, 经北京中医药大学中药鉴定系杨瑤瑤教授鉴定分别为兰科天麻属多年生草本植物天麻 *G. elata* 的干燥块茎、百合科植物延龄草 *T. tschonoskii* 的干燥根茎。天珠散经济南倍力粉技术有限公司制备超微粉(300目)。

SD 大鼠, 雄性, 体重(200 \pm 20) g, SPF 级, 北京维通利华实验动物技术有限公司, 合格证 SCXK(京)2012-0001。

2 方法

2.1 天珠散药液的制备 按比例分别称取天麻、延龄草合并, 加8倍量70%乙醇超声提取3次, 45 min/次, 合并滤液, 减压浓缩至浸膏, 备用。

2.2 血管性痴呆模型的制备 大鼠禁食不禁水12 h, 10%水合氯醛麻醉(0.35 mL 每100 g 体重), 仰卧位固定, 75%乙醇消毒后, 剪开大鼠颈部外皮, 剥离肌肉, 分离双侧颈总动脉, 用手术线永久结扎颈总动脉复制脑缺血所致学习记忆障碍大鼠模型, 假手术组大鼠只分离颈总动脉, 不结扎^[5]。

2.3 含药血清的制备

造模完成并饲养60 d, 大鼠随机分为模型组和TZS组。模型组大鼠灌胃给予蒸馏水, TZS组给予TZS药液 $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。各组均按 $0.02 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 体重剂量连续给药3 d 2次/d, 末次给药1 h后, 10%水合氯醛麻醉(0.35 mL 每100 g 体重), 腹主动脉

采血。所得血液以 $3\,500\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 血清加入 5 倍量乙腈, 涡旋 1 min, 超声震荡 10 min 后, 置离心机 $5\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 空气吹干, 残渣以 0.5 mL 甲醇复溶, 混悬液置离心机 $1\text{万 r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 上清液过 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 滤膜, 即得。

2.4 天珠散入血成分检测与结构鉴定 色谱条件: ACQUITY UPLC CORTECS C_{18}^+ 色谱柱 ($2.1\text{ mm} \times 50\text{ mm}, 1.6\text{ }\mu\text{m}$); 流速 $0.3\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 流动相乙腈 (A)-水 (B), 梯度洗脱, $0 \sim 5\text{ min}$, $95\% \sim 70\%$ A; $5 \sim 10\text{ min}$, $70\% \sim 65\%$ A; $10 \sim 15\text{ min}$, $65\% \sim 25\%$ A。

质谱条件: 离子化模式电喷雾负离子; 毛细管电压 $3\,000\text{ V}$; 锥孔电压 30 V (MS); 除溶剂温度 $450\text{ }^{\circ}\text{C}$; 除溶剂气体 $800\text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$; 离子源温度 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$; 采集范围 $m/z\ 100 \sim 1\,500$; 碰撞气体氩气。

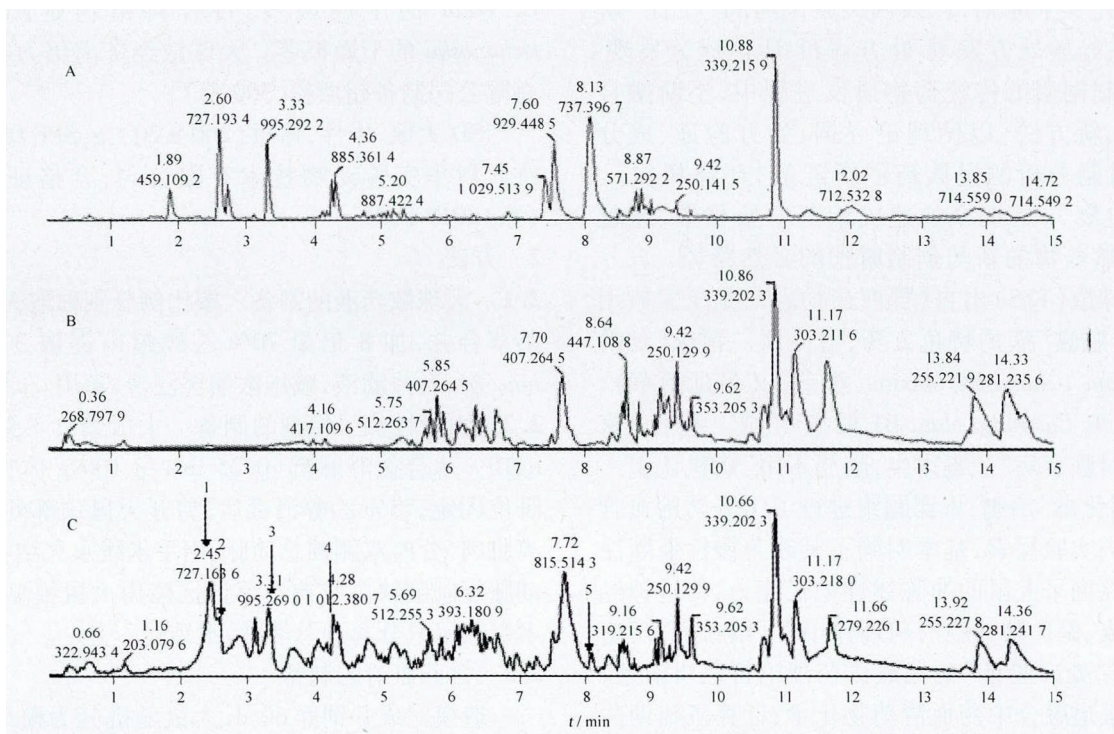
2.5 Discovery Studio 反向找靶 经 2.4 项下确定的 TZS 入血成分, 结合文献调研, 补缺数据, 加入天麻素 (gastrodin)。ChemDraw Ultra 8.0 软件构

建分子结构, 并用 Discovery Studio 3.5 中 Prepare Ligands 模块生成三维结构。运用 Discovery Studio 3.5 的 Ligand Profiler 模块, 对化合物进行基于药效团数据库 PharmaDB 的反向找靶: 选择 FAST 参数生成最低能量构象, 能量阈值 $20\text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 刚性匹配, 根据 FitValue 筛选。一般认为 FitValue 越高, 则化合物与该靶标的匹配可能性越高, 据此药效团模型可推测天珠散入血成分可能的作用靶标。

2.6 天珠散抗血管性痴呆的作用机制预测 选择 $\text{FitValue} \geq 0.6$, 来源为人 (Homo sapiens) 的靶标, 将上述靶标的 Gene symbol 在线提交给 DAVID 数据库 (<http://david.abcc.ncicrf.gov>) 进行基因富集分析。经文献验证, 剔除与 VD 无关 pathway。

3 结果

3.1 天珠散入血成分的发现与鉴定 通过对比给药后血清、空白血清和 TZS 药液在阴离子模式下的总离子流图, 发现 5 个入血成分, 推断这 5 个成分为 TZS 的原型入血成分, 见图 1 表 1。



A. TZS; B. 空白血清; C. 含药血清。

图 1 阴离子模式下样品 UPLC-ESI-Q-TOF-MSE 总离子流图

Fig. 1 UPLC-Q-TOF-MS^E TIC of sample in negative mode

表1 TZS 各化学成分 UPLC-ESI-TOF-MSE 数据及结果推测

Table 1 Mass data for possible chemical structure of TZS extract by UPLC-ESI-Q-TOF-MS^E

峰号	t/min	(-) MS(m/z)	(-) MS ^E (m/z)	化合物
1	2.43	727.183 5 [M - H] ⁻ , 1 455.410 8 [2M - H] ⁻	459.116 1 [M - H - 286] ⁻ , 441.103 0 [M - H - 286 - H ₂ O] ⁻ , 423.086 6 [M - H - 286 - 2H ₂ O] ⁻ , 397.111 3, 369.123 7	parishin B
2	2.43	727.183 5 [M - H] ⁻ , 1 455.410 8 [2M - H] ⁻	459.116 1 [M - H - 286] ⁻ , 441.103 0 [M - H - 286 - H ₂ O] ⁻ , 423.086 6 [M - H - 286 - 2H ₂ O] ⁻ , 397.111 3, 369.123 7	parishin C
3	3.31	995.269 0 [M - H] ⁻ , 1 031.287 0 [M + Cl] ⁻	727.203 4 [M - H - 286] ⁻ , 459.155 5 [M - H - 2 × 286] ⁻ , 441.103 0 [M - H - 286 - H ₂ O] ⁻ , 423.086 6 [M - H - 286 - 2H ₂ O] ⁻ , 397.111 3, 369.123 7,	parishin
4	4.28	1 017.380 7 [M - H] ⁻ , 1 053.386 6 [M + Cl] ⁻ , 1 063.425 3 [M + HCOO] ⁻	885.383 2 [M - H - 132] ⁻ , 753.330 1 [M - H - 2 × 132 - 146] ⁻ , 607.310 1 [M - H - 2 × 132 - 146] ⁻ , 445.180 0 [M - H - 2 × 132 - 146 - 162] ⁻	unknown
5	8.11	737.386 7 [M - H] ⁻ , 773.391 7 [M + Cl] ⁻ , 783.397 5 [M + HCOO] ⁻	591.355 2 [M - H - 146] ⁻ , 429.083 4 [M - H - 146 - 162] ⁻	偏诺皂苷元-3-O-α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-β-D-葡萄糖苷

峰 1 2 在负离子质谱图中均显示 m/z 727.183 5 [M - H]⁻, 1 455.410 8 [2M - H]⁻, 推测其分子式可能为 C₃₂H₄₀O₁₉, 均有 m/z 459.116 1 [M - H - 286]⁻, 是失去天麻素残基得到的碎片离子, 以及来自叔醇羟基脱水和酯苷键水解后产生的游离羧基所表现的脱二氧化碳或邻二羧基的脱水峰 m/z 441.103 0, 423.086 6, 397.111 3, 369.123 7。结合参考文献 [6] 推测峰 1 2 可能为 parishin B 或 parishin C; 峰 3 在负离子质谱图中显示 m/z 995.269 0 [M - H]⁻, 1 031.287 0 [M + Cl]⁻, 推测其分子式可能为 C₄₅H₅₆O₂₅, 含有 m/z 727.203 4 [M - H - 286]⁻, 459.155 5 [M - H - 2 × 286]⁻ 连续失去 2 个天麻素残基得到的碎片离子, 以及与峰 1 2 表现相似的离子峰 m/z 441.110 7, 423.154 8, 397.133 4, 369.116 6。结合参考文献 [6] 推测峰 3 可能是 parishin; 峰 4 在负离子质谱图中显示 m/z 1 017.380 7 [M - H]⁻, 1 053.386 6 [M + Cl]⁻, 1 063.425 3 [M + HCOO]⁻, 说明 m/z 1 017.380 7 [M - H]⁻ 是其分子离子峰, 推测其分子式可能是 C₄₈H₇₈O₂₂, 有 m/z 885.383 2 [M - H - 132]⁻, 753.330 1 [M - H - 2 × 132 - 146]⁻, 607.310 1 [M - H - 2 × 132 - 146 - 162]⁻ 碎片峰, 推测该化合物可能是依次连有 2 个五碳糖、1 个甲基五碳糖、1 个六碳糖的苷类成分, 查阅文献未找到与其匹配的化学成分, 仅能根据其裂解规律推测其可能结构; 峰 5 在负离子质谱图中显示 m/z 737.386 7

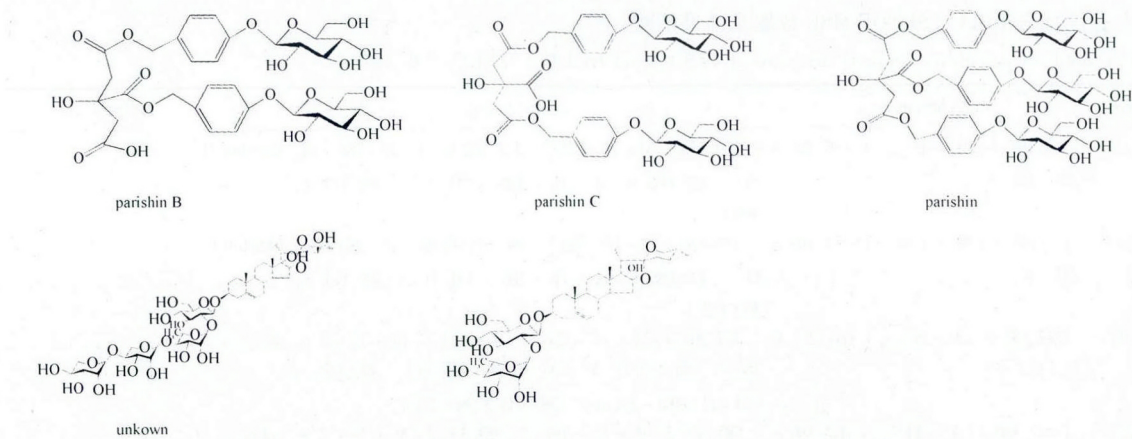
[M - H]⁻, 773.391 7 [M + Cl]⁻, 783.397 5 [M + HCOO]⁻, 推测其分子式可能是 C₃₉H₆₂O₁₃, 且其质谱图中含有 m/z 591.355 2 [M - H - 146]⁻, 429.083 4 [M - H - 146 - 162]⁻, 推测其含有 1 个甲基五碳糖, 1 个六碳糖, 比对文献查阅得到的 TZS 可能含有的化学成分, 推测该化合物可能为偏诺皂苷元-3-O-α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-β-D-葡萄糖苷。上述推测结构见图 2。

3.2 天珠散作用靶标预测 经 Discovery Studio 3.5 反向找靶, TZS 已知的入血成分 parishin B, parishin C, parishin, 偏诺皂苷元-3-O-α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-β-D-葡萄糖苷及 gastrodin 的药效团模型约 2 000 个。其中 Fit value ≥ 0.6 的药效团模型有 861 个。

3.3 天珠散抗血管性痴呆的机制预测 选取来自 KEGG 和 BIOCARTA 2 个 pathway 数据库, 共富集获得 $P < 0.05$ 的信号通路 21 条, 经文献验证与血管性痴呆有关的 pathway 9 条, 占富集信号通路总数的 42.86%, 结果见表 2。

4 讨论

血清药物化学是以药物化学的研究手段和方法为基础, 结合各种现代仪器分析技术对口服中药(民族药)后血中移行成分分析、推测以及鉴定的方法, 它以人体对药物的作用为首要考虑。中药(民族药)口服后, 在人体经过吸收、分布、代谢及排泄等过程, 最后吸收入血的中药(民族药)原型、代谢成分以及在药物与人体作用过程产生的内源性物质



偏诺皂苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-葡萄糖苷(P1-M)。

图2 峰1 2 3 4 5可能的化学结构

Fig. 2 The possible structure of peak 1 2 3 4 and 5

表2 信号通路富集与天珠散作用机制预测

Table 2 The enrichment of pathway and mechanism prediction of TZS

数据库	信号通路	分值	P
KEGG	cytokine-cytokine receptor interaction	24	0.001
KEGG	apoptosis	12	0.001
KEGG	toll-like receptor signaling pathway	13	0.001
KEGG	mAPK signaling pathway	23	0.003
KEGG	NOD-like receptor signaling pathway	9	0.005
KEGG	chemokine signaling pathway	17	0.007
KEGG	ECM-receptor interaction	9	0.029
KEGG	Wnt signaling pathway	13	0.031
BIOCARTA	signal transduction through IL1R	6	0.036

才可能是其真正起效的成分。深入研究血中移行成分, 探明其直接作用物质, 将成为快速、准确研究中药(民族药)药效物质基础的有效途径^[7]。本研究在给药后大鼠血清中共得到5个TZS入血成分, 推测了其中4个成分, 均为TZS原型成分, 其中3个来自天麻, 2个可能来自延龄草。在已推测出结构的成分中, parishin C在精神系统疾病方面显示一定的活性, 它可以通过激活5-羟色胺受体活性来减弱苯环哌啶导致的分裂样精神病^[8]。其对精神系统的治疗作用从另一方面验证了实验的可靠性。

药效团模型是一个包含药物生物活性所必要的所有特性的结构, 这些特性主要包括物理化学特征及其在空间分布^[9]。药效团模型是一种非常有效的计算机辅助药物设计技术, 随着化合物数据库和计算机技术的发展, 已成为发现先导化合物的重要

手段之一。本实验对血清药物化学检测得到的TZS入血成分采用基于配体的药效团模型, 进行反向找靶, 可以有针对性地对入血的化合物进行药理活性分布预测^[10]。

VD是目前唯一可防治的老年期痴呆^[11], 其以缺血缺氧性或出血性脑损伤造成的病理组织学损伤和进行性智能减退为特征。海马是学习记忆的重要结构, 且对脑缺血缺氧极其敏感; 脑缺血缺氧易致海马神经元凋亡, 学习记忆能力下降。目前普遍接受的关于VD的发病机制包括胆碱系统功能障碍(乙酰胆碱缺乏或胆碱乙酰转移酶活性减少)、神经突触改变(突触可塑性下降)、兴奋性氨基酸毒性损伤、氧化应激损伤和神经细胞凋亡等^[12]。新的研究显示脑血管改变可能参与了神经功能障碍和认知障碍, 由缺血缺氧、氧化应激、炎症等因素介导的血管内皮功能障碍和神经血管单元解耦, 导致血脑屏障渗透增加, 血浆白蛋白渗出增多, 组织水肿和脑白质损伤, 神经元受损或凋亡, 最终引起认知障碍和神经退行性改变^[13]。本文综合采用反向找靶、系统生物学技术获得天珠散可能影响的信号通路9条, 以落中靶标最多的 cytokine-cytokine receptor interaction ($P < 0.001$) 与 MAPK signaling pathway ($P < 0.003$) 为例, 前者 VEGF^[14], TGF β ₁^[15] 已被证实与 VD 的发生有关联。VEGF(vascular endothelial growth factor, 血管内皮生长因子)是驱动内皮细胞(endothelial cell, ECs)反应的主要介质, 能促进血管生成和内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)归巢; 缺

氧和轻度氧化应激反应能刺激血管 ECs 分泌 VEGF^[16]; VEGF 在神经元发育中同样具有重要作用, 在生理或病理条件发挥神经保护作用, 刺激轴突再生作用^[17]。内皮细胞能检测和感应血源性免疫信号和黏附分子表达, 识别同源免疫细胞通过血管附着、迁移入脑, 承担对正常脑组织的免疫监视和脑损伤后的免疫反应。血管周围的巨噬细胞、内皮细胞和神经胶质细胞调节趋化因子、细胞因子的表达, 并能调控白细胞在血脑屏障的转运^[18]。TZS 入血成分则可能参与调控 IL-1 β , IL-8, IL-3, IL-10, TNF β 等诸多炎症因子生成与释放。已有临床报道显示, 血管性痴呆患者大脑海马 CA1 区 TrkA 存在低表达^[19], 而额叶皮质有 Tau 的高表达^[20] 现象, TZS 调控 MAPK signaling pathway 中的 TNF/p38/ATF-2 或 MEKK1/cJUN 等通路参与脑缺血后神经细胞等的增殖、分化与炎症反应, 并最终调控细胞凋亡。

综上, 在药效确切的前提下, 本文综合采用血清药物化学、计算机辅助药物设计、系统生物学等技术, 对土家族效验方天珠散进行了活性成分群辨识与作用机制预测, 对后续研究有重大提示作用。据此提示, 不断融合和引入现代最新研究技术与方法, 完善处方发现与评价、成分辨识与分离、组方优化与成药性分析各环节基础工作, 将有益于中药(民族药)复方物质基础、作用机制的快速发现。

[参考文献]

- [1] 李志勇, 李彦文, 庞宗然, 等. 民族药特色与研究[J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2011, 27(5): 17.
- [2] 梁琼麟, 罗国安, 邹健强, 等. 中药复方新药创制及技术支撑体系[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2008, 10(3): 1.
- [3] 李志勇, 赵晖, 裴凌鹏, 等. 血管性痴呆“生毒内生”病机初探[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(7): 1594.
- [4] 宋阔魁, 叶田园, 侯金才, 等. 土家药天珠散对脑缺血所致大鼠学习记忆障碍的改善作用[J]. 中草药, 2015, 46(3): 389.
- [5] Zhao Hui, Li Zhiyong, Wang Yali, et al. Hippocampal expression of synaptic structural proteins and phosphorylated cAMP response element-binding protein in a rat model of vascular dementia induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. Neural Regeneration Res, 2012, 7(11): 821.
- [6] 沈岚, 林晓, 梁爽, 等. HPLC-DAD-MSⁿ 联用技术表征大川芎方效应组分中主要化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 128.
- [7] 王喜军. 中药血清药物化学的研究现状及未来发展[J]. 亚太传统医药, 2005(1): 59.
- [8] Eun-Joo Shin, Wan Kyunn Whang, Sungun Kim, et al. Parishes C attenuates phencyclidine-induced schizophrenia-like psychosis in mice: involvements of 5-HT 1A receptor[J]. J Pharmacol Sci, 2010, 113: 404.
- [9] 郭宗儒. 药物分子设计的策略: 论药效团和骨架迁越[J]. 中国药物化学杂志, 2008, 18(2): 147.
- [10] Kirchmair J, Distinto S, Schuster D, et al. Enhancing drug discovery through in silico screening: strategies to increase true positives retrieval rates[J]. Curr Med Chem, 2008(15): 2040.
- [11] 石苗茜, 刘卫平. 血管性痴呆发病机制的研究[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(9): 860.
- [12] 高凤超, 陈翔, 田新英. 血管性痴呆危险因素及发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(6): 1068.
- [13] Costantino Iadecola. The pathobiology of vascular dementia[J]. Neuron, 2013, 80(40): 844.
- [14] Baskys A. Integration of genomic information in development of pharmacological vascular dementiaprevention and treatment strategies [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 42(S13): S267.
- [15] Sun J H, Tan L, Wang H F, et al. Genetics of vascular dementia: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Alzheimers Dis, 2015; 46(3): 611.
- [16] Przybylski M. A review of the current research on the role of bFGF and VEGF in angiogenesis [J]. J Wound Care, 2008, 18(2): 516.
- [17] Jeong-Ae Park, Kyu-Sil Choi, Soo-Young Kim, et al. Coordinated interaction of the vascular and nervous systems: from molecule-to cell-based approaches [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003(311): 247.
- [18] Costantino Iadecola. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia [J]. Acta Neuropathol, 2010, 120(3): 287.
- [19] Wang F, Chang G, Geng X. NGF and TERT co-transfected BMSCs improve the restoration of cognitive impairment in vascular dementia rats [J]. PLoS ONE, 2014, 9(6): e98774.
- [20] Mukaetova-Ladinska E B, Abdel-All Z, Mugica E S, et al. Tau proteins in the temporal and frontal cortices in patients with vascular dementia [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2015, 74(2): 148.

[责任编辑 马超一]