

• 论著 •

二苯乙烯苷对脑缺血再灌注大鼠 TrkA 及 Bcl-2 表达的影响

郑丽君¹, 周芝文¹, 杨杰²

1. 湖南省马王堆医院, 湖南省长沙市 410016

2. 中南大学湘雅医学院, 湖南省长沙市 410008

摘要: 目的 探讨二苯乙烯苷(TSG)对脑缺血再灌注大鼠的神经保护作用及机制。方法 将250~350 g健康雄性SD大鼠共4组:对照组、模型组、小剂量TSG组和大剂量TSG组,每组24只。Longa线栓法制备大鼠中动脉栓塞模型(MCAO),按Longa的5级标准评分法评价神经功能缺损。再灌注后6 h、24 h、48 h和7 d共4个时间点处死大鼠。采用原位末端脱氧核苷酸转移酶标记法(TUNEL)检测神经细胞凋亡;采用原位杂交方法、免疫组化法检测TrkA、Bcl-2基因/蛋白表达变化。结果 神经功能缺损评分显示造模各组各时间点均有明显的神经功能缺损症状,除6 h时间点外,两个剂量TSG治疗组其余各时间点神经功能缺损评分明显低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,两个剂量TSG组各时间点凋亡细胞减少,TrkA、Bcl-2基因/蛋白的表达明显上调,差异都有统计学意义($P < 0.05$)。结论 TSG可能通过增强脑缺血再灌注损伤后TrkA/Bcl-2通路的活性,起到神经保护作用。

关键词: 脑缺血;何首乌;二苯乙烯苷;TrkA;Bcl-2;大鼠

Effects of tetrahydroxystilbene glucoside on expression of TrkA and Bcl-2 in rats after cerebral ischemia/reperfusion

ZHENG Li-Jun, ZHOU Zhi-Wen, YANG Jie. Ma Wang Dui Hospital of Hunan, Changsha 410016, China

Corresponding author: ZHOU Zhi-Wen, E-mail: 15409979@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the neuroprotective effect of tetrahydroxystilbene glucoside (TSG), an effective component of Polygonum multiflorum thunb., in rats after cerebral ischemia/reperfusion (I/R) and its action mechanism. **Methods** Healthy male Sprague-Dawley rats weighting 250–350 g were divided into control, model, low-dose TSG (60 mg/kg/d), and high-dose TSG (120 mg/kg/d) groups, 24 each. A rat model of middle cerebral artery occlusion was established by Longa's method, and the neurological behavior was evaluated by Longa's scoring. Rats were sacrificed at 6 hrs, 24 hrs, 48 hrs, and 7 days after reperfusion in the cerebral cortex, and the apoptosis of nerve cells was detected by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated nick-end labeling. Meanwhile, the mRNA and protein expression of TrkA and Bcl-2 was measured by in situ hybridization and immunohistochemistry, respectively. **Results** All rats treated by I/R showed marked neurological deficit symptoms at all time points after reperfusion. Compared with the model group, the two TSG groups had significantly lower neurological deficit scores at 24 hrs, 48 hrs, and 7 days after reperfusion ($P < 0.05$), as well as significantly reduced numbers of apoptotic cells and significantly increased mRNA and protein expression of TrkA and Bcl-2 at all time points after reperfusion ($P < 0.05$ for both). **Conclusions** TSG improves the neurological function and reduces the number of apoptotic cells in rats after cerebral I/R, probably by increasing the expression of TrkA and Bcl-2.

Key words: cerebral ischemia; polygonum multiflorum thunb; tetrahydroxystilbene glucoside; TrkA; Bcl-2; rats

二苯乙烯苷(tetrahydroxystilbene glucoside, B-D-葡萄糖苷,是传统中药何首乌的药效成分之一。近年来的研究发现TSG对脑缺血再灌注损伤

收稿日期:2013-09-24;修回日期:2013-11-13

作者简介:郑丽君(1979-),女,主治医师,硕士,主要从事脑血管病治疗及康复方面。

通讯作者:周芝文(1981-),女,主治医师,博士,主要从事脑血管病研究方面。E-mail: 15409979@qq.com。

具有神经保护作用^[1-2],但其具体机制尚不明确。有研究证实大鼠脑损伤后可能通过上调 TrkA、Bcl2 的表达,起到神经保护作用^[3]。另外有研究证实二苯乙炔苷能通过上调脑缺血再灌注损伤大鼠神经生长因子(NGF)的表达,起到神经保护作用^[4]。本研究对脑缺血/再灌注损伤模型大鼠,用 60 mg/kg/d 和 120 mg/kg/d 两组剂量 TSG 为干预手段,动态观察大鼠局灶性脑缺血再灌注后缺血半暗带 TrkA 及 Bcl2 基因和蛋白的表达,探讨 TSG 神经保护作用的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验药物与试剂

TSG 由湖南中医研究所制剂室提供,经高效液相色谱法提取分离、纯化,测定其质量分数为 70%,4℃ 冰箱保存,临时制备成 12 mg/mL 和 24 mg/mL 溶液备用;兔抗 TrkA 多克隆抗体(美国 abcam 公司);兔抗 Bcl-2 多克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司);TrkA、Bcl-2 原位杂交试剂盒(天津灏洋生物工程有限公司);原位凋亡检测试剂盒(德国 Roche 公司);SABC 浓缩型免疫组化试剂盒(北京中衫金桥生物工程有限公司)。

1.2 实验动物分组与给药

清洁级雄性 SD(Sprague-Dawley)成年大鼠体重 250~350 g(购自湘雅医学院实验动物中心)。随机分为对照组、模型组、小剂量 TSG 组和大剂量 TSG 组,每组各得符合标准大鼠 24 只。各组按再灌注后处死的时间分为 6 h、24 h、48 h 和 7 d 共 4 个亚组,每个亚组各 6 只。对照组:进行各项手术操作。模型组:造模手术前 7 d 开始灌胃生理盐水 5 mL/kg/d,第 7 天灌胃后 1 h 造模,以后每天定时灌胃直至处死;小、大剂量 TSG 组:造模手术前 7 天开始灌胃 TSG 60 mg/kg/d 或 120 mg/kg/d^[5],第 7 天灌胃后 1 h 造模,以后每天定时灌胃直至处死。

1.3 模型制作

参考 Longa 的线栓法制备模型,以 0.35 mL/100 g 给予 10% 的水合氯醛腹腔注射,动物麻醉成功后,作颈部正中切口,确认颈总动脉、颈外动脉后予以结扎,在颈内动脉近端夹一动脉瘤夹,在颈总动脉远端作血管切口,将远端用火焰制成球状的 3-0 单丝尼龙线(用 10% 多聚赖氨酸浸泡)自动脉切口插入,松开动脉瘤夹,直视下尼龙线自动脉分支处插入颈内动脉约(18±5) mm 阻塞大脑中动

脉入口。尼龙线保留 2 h,缺血结束后拔出尼龙线,全层缝合切口。手术过程中保持体温在(37±0.5)℃,苏醒予以评分。对照组插线深度为 8~10 mm,其余操作同手术组。

1.4 神经功能缺损评分

根据 Longa 5 级评分标准,动物苏醒后开始首次评分,各时间点评分。0 分:未见任何神经功能缺损表现;1 分:垂直提尾时对侧前爪不能伸直;2 分:行走时身体向对侧转圈;3 分:行走时身体向对侧跌倒;4 分:不能自发行走或意识丧失。首次评分为 0 分或 4 分、有呼吸困难、提前死亡及处死时发现蛛网膜下腔出血的动物均弃之不用。此外对于手术中出血过多的动物也弃去。

1.5 末端标记法原位细胞凋亡检测

冰冻切片按照检测试剂盒说明书操作,进行细胞凋亡染色。

1.6 原位杂交

原位杂交法检测 TrkA、Bcl-2 mRNA 表达变化。采用贴片法,每只实验动物每个指标取四张切片。PBS 洗 2~3 次各 5 min;3% H₂O₂ 室温处理 30 min;PBS 洗 3 次各 5 min;切片上滴加 3% 柠檬酸新鲜稀释的胃蛋白酶,37℃ 消化 30 s;原位杂交用 PBS 洗涤 5 min 3 次;预杂交:按每张切片加预杂交液 20 μL。恒温箱 38~42℃ 孵育 2~4 h。杂交:分别按每张切片加地高辛标记探针 TrkA、bcl-2 原位杂交液 20 μL 在切片上。专用盖玻片的保护膜揭开盖在切片上。恒温箱 38~42℃ 杂交过夜。杂交后洗涤:揭掉盖玻片,约 37℃ 水温的 2×SSC 洗涤 5 min×2 次;37℃ 0.5×SSC 洗涤 15 min×1 次;37℃ 0.2×SSC 洗涤 15 min×1 次;滴加小鼠抗地高辛生物素标记的抗体工作液,37℃ 湿盒内 60 min;原位杂交用 PBS 洗涤 5 min×4 次;滴加高敏过氧化物酶链亲和素复合物工作液,原位杂交用 PBS 洗涤 5 min×3 次。DAB 显色:自来水冲洗 10 min。常规脱水、透明、封片、镜检。

1.7 SABC 免疫组织化学染色

分别用兔抗 TrkA、Bcl-2 多克隆抗体进行 SABC 免疫组织化学染色,采用贴片法,每只实验动物每个指标取四张切片。PBS 洗 2~3 次各 5 min;3% H₂O₂ 滴加在载玻片上,室温静置 10 min;PBS 洗 2~3 次各 5 min;抗原修复(0.3% TritonX-100 PBS 中室温下 30 min);PBS 洗 2~3 次各 5 分钟;滴加正常山羊血清封闭液,室温 20 min;分别加入 PBS

1:500 稀释兔抗 TrkA、1:100 稀释兔抗 bcl-2 多克隆抗体 50 μ l, 4℃ 过夜; 4℃ 过夜后 37℃ 复温 45 min; PBS 洗 3 次各 5 min; 滴加生物素化山羊抗兔 IgG 抗体(1:200) 40~50 μ l, 37℃ 孵育 1 h; PBS 洗 3 次各 5 min; 滴加链霉素亲和素-生物素复合物(SABC, 1:100) 40~50 μ l, 37℃ 孵育 1 h; PBS 洗 3 次各 5 min; DAB 显色。脱水、透明、封片、镜检。

1.8 结果观察

在生物光学显微镜下观察脑缺血周边区的 TrkA、bcl-2 基因/蛋白阳性神经元与脑缺血周围区凋亡阳性神经元,并用数码照相机拍照,采用 HPIAS-1000 彩色病理图象分析系统对切片进行图像分析,测定阳性细胞的灰度值负值。主要以顶叶缺血半暗带阳性细胞做比较,染色越深,灰度值负值越大,表达量越多。每只鼠取 4 张切片,每张切片取 5 个不重叠视野($\times 400$),取其平均值为测定值。

1.9 统计学处理

所有数据均用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异比较用 ANOVA 及 Newman-Student 多重比较 t 检验分析,两指标间相关分析采用双尾 Pearson's 相关检验,以 P 值小于 0.05 认为差异有统计学意义。所有数据使用 SPSS 17.0 统计软件包进行处理。

2 结果

2.1 TSG 对大鼠脑缺血再灌注损伤后神经功能缺损的影响

对照组未见神经功能缺损。大鼠左侧大脑中动脉阻塞 2 h 后再灌注,缺血组动物出现神经功能缺损的症状主要表现为提尾悬空时对侧肩部内旋受限,前肢屈曲、内收,肌力下降。单纯缺血再灌

注模型组尤为显著;两个剂量 TSG 组神经功能缺损都有改善,肌力明显增强,除 6 h 时间点体征不稳定外,其余各时间点行为学评分均较模型组降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两个剂量 TSG 组组间差异不明显($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠神经功能评分的比较 ($\bar{x} \pm s$; $n=6$)

组别	神经功能评分			
	6 h	24 h	48 h	7 d
模型组	2.17 \pm 0.94	2.42 \pm 0.52	2.25 \pm 0.75	2.08 \pm 0.90
小剂量 TSG 组	1.92 \pm 0.90	1.67 \pm 0.78*	1.58 \pm 0.67*	1.33 \pm 0.65*
大剂量 TSG 组	1.95 \pm 0.87	1.62 \pm 0.51*	1.50 \pm 0.80*	1.25 \pm 0.62*

注: * 为与模型组比 $P < 0.05$ 。

2.2 TSG 对大鼠脑缺血再灌注损伤后缺血半暗带顶叶皮质神经细胞凋亡的影响

显微镜下,对照组可以观察到散在分布的少许几个凋亡细胞。模型组再灌注 6 h 缺血侧坏死灶周围可以观察到凋亡细胞明显增多,24 h 达到最高峰,48 h 下降,7 d 病灶区仅见少数凋亡细胞。凋亡阳性细胞特征:棕色浓染,体积较小,不显示正常的胞浆结构。与模型组相比,6 h、24 h、48 h 时间点两个剂量 TSG 组凋亡细胞数量均明显减少($P < 0.05$; $P < 0.01$);两个剂量 TSG 组组间凋亡细胞数量无明显差异($P > 0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 各组大鼠缺血半暗带顶叶皮质凋亡细胞的比较 ($\bar{x} \pm s$; $n=6$)

组别	神经细胞凋亡			
	6 h	24 h	48 h	7 d
模型组	17.51 \pm 1.55	40.11 \pm 2.09	18.21 \pm 2.77	6.34 \pm 1.76
小剂量 TSG 组	14.09 \pm 1.47*	27.23 \pm 1.96**	13.82 \pm 2.11**	5.29 \pm 1.24
大剂量 TSG 组	14.75 \pm 1.36*	26.34 \pm 3.08**	13.69 \pm 2.02**	5.10 \pm 1.16

注:与模型组比(* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$)。

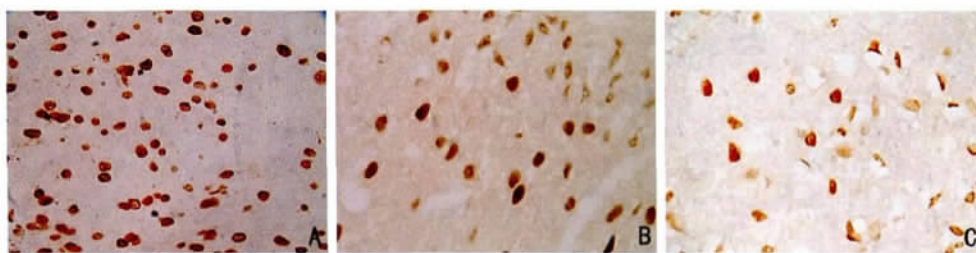


图 1 大鼠缺血再灌注 24 h 后缺血周边区顶叶皮质神经细胞凋亡($\times 400$)。A: 模型组; B: 小剂量 TSG 组; C: 大剂量 TSG 组。

2.3 TSG 对大鼠脑缺血再灌注损伤后缺血半暗带顶叶皮质 TrkA mRNA 表达的影响

对照组未检测到 TrkA mRNA 的表达。缺血再灌注后 6 h 缺血半暗带顶叶皮质神经元 TrkA mRNA 阳性细胞表达增加,24 h 表达达高峰,48 h 表达有所下降,7 d 仍见表达。与模型组比,两个剂量 TSG 组再灌注 6 h、24 h、48 h 病灶周围阳性表达数量均明显增多,胞浆棕黄色深染,差异有统计学意义($P < 0.05$; $P < 0.01$);两个剂量 TSG 组组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、图 2。

表 3 各组大鼠缺血半暗带顶叶皮质 TrkA mRNA 表达的比较 ($\bar{x} \pm s$; $n=6$)

组别	TrkA mRNA 的表达			
	6 h	24 h	48 h	7 d
模型组	114.85 \pm 3.23	129.71 \pm 4.59	125.54 \pm 5.24	105.6 \pm 5.09
小剂量 TSG 组	129.19 \pm 3.79**	153.86 \pm 4.18**	135.24 \pm 3.99*	108.73 \pm 5.02
大剂量 TSG 组	128.57 \pm 4.68**	152.82 \pm 4.12**	137.70 \pm 3.98*	108.82 \pm 3.44

注:与模型组比(* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$)。

2.4 TSG 对大鼠脑缺血再灌注损伤后缺血半暗带顶叶皮质 Bcl-2 mRNA 表达的影响

对照组未检测到 Bcl-2 mRNA 的表达。与模型组比,两个剂量 TSG 组再灌注 6 h、24 h、48 h 病灶周围阳性表达数量均明显增多,胞浆棕黄色明显深染,差异有统计学意义($P < 0.05$; $P < 0.01$);两个剂量 TSG 组组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4、图 3。

表 4 各组大鼠缺血半暗带顶叶皮质 Bcl-2mRNA 表达的比较 ($\bar{x} \pm s$; $n=6$)

组别	Bcl-2 mRNA 的表达			
	6 h	24 h	48 h	7 d
模型组	113.54 \pm 3.43	129.51 \pm 4.59	125.05 \pm 5.40	105.23 \pm 5.14
小剂量 TSG 组	120.87 \pm 3.79**	153.86 \pm 4.18**	134.95 \pm 3.84*	108.03 \pm 4.68
大剂量 TSG 组	123.27 \pm 4.53**	154.81 \pm 4.15**	134.66 \pm 3.53*	107.97 \pm 3.07

注:与模型组比(* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$)。

2.5 TSG 对大鼠脑缺血再灌注损伤后缺血半暗带顶叶皮质 TrkA 蛋白表达的影响

对照组未检测到 TrkA 蛋白的表达。与模型组比,两个剂量 TSG 组再灌注 6 h、24 h、48 h 病灶周围阳性表达数量均明显增多,胞浆棕黄色深染,差异有统计学意义($P < 0.05$; $P < 0.01$);两个剂量 TSG 组组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表

5、图 4。

表 5 各组大鼠缺血半暗带顶叶皮质 TrkA 蛋白表达的比较 ($\bar{x} \pm s$; $n=6$)

组别	TrkA 蛋白的表达			
	6 h	24 h	48 h	7 d
模型组	104.64 \pm 5.15	125.34 \pm 5.32	114.77 \pm 3.22	90.80 \pm 2.25
小剂量 TSG 组	121.34 \pm 7.45**	149.57 \pm 7.45**	130.16 \pm 3.86**	97.52 \pm 2.67
大剂量 TSG 组	122.67 \pm 6.01**	151.45 \pm 3.93**	125.32 \pm 4.57*	95.81 \pm 2.32

注:与模型组比(* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$)。

2.6 TSG 对大鼠脑缺血再灌注损伤后缺血半暗带顶叶皮质 Bcl-2 蛋白表达的影响

对照组未检测到 Bcl-2 蛋白的表达。与模型组比,TSG 治疗组再灌注 6 h、24 h、48 h 病灶周围阳性表达数量均明显增多,胞浆棕黄色深染,差异有统计学意义($P < 0.05$; $P < 0.01$);两个剂量 TSG 治疗组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6、图 5。

表 6 各组大鼠缺血半暗带顶叶皮质 Bcl-2 蛋白表达的比较 ($\bar{x} \pm s$; $n=6$)

组别	Bcl-2 蛋白的表达			
	6 h	24 h	48 h	7 d
模型组	103.63 \pm 5.37	123.76 \pm 5.39	113.83 \pm 3.06	91.02 \pm 2.00
小剂量 TSG 组	120.53 \pm 6.93**	148.66 \pm 3.41**	123.23 \pm 4.08*	97.25 \pm 2.11
大剂量 TSG 组	121.52 \pm 6.02**	148.94 \pm 3.94**	129.33 \pm 4.13**	97.95 \pm 1.96

注:与模型组比(* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$)。

2.7 相关分析

通过 Pearson's 相关检验,TrkA 与 Bcl-2 基因/蛋白之间的相关系数分别为 0.842、0.861, $P < 0.01$,具有统计学意义。

3 讨论

脑缺血再灌注损伤的病理生理机制十分复杂,尤其是脑缺血后神经元的死亡与存活机制至今尚未完全阐明。目前研究认为,神经元的缺血性死亡可能与缺血后的能量代谢障碍、酸中毒、兴奋性氨基酸毒性、钙超载、自由基损害、即早基因及热休克蛋白基因表达以及缺血后迟发性神经细胞凋亡等因素有关。同时,脑内的一些保护作用因子如神经生长因子(NGF)、TrkA、抗凋亡因子 Bcl-2 等可能被激活,形成自身保护性反应,细胞研究证实,NGF 与其高亲和力受体 TrkA 结合后激活下游靶分子致 Bcl-2 活化抑制细胞凋亡,NGF/TrkA/Bcl-2 途径是细胞存活的重要信号转导途径。在大鼠脑缺

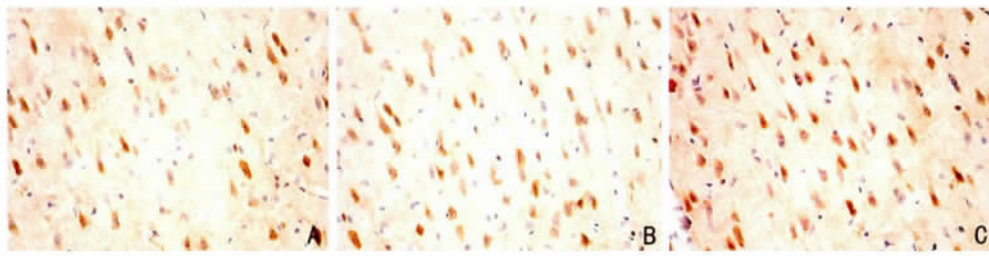


图2 原位杂交示大鼠缺血再灌注24 h后缺血侧顶叶皮质 TrkA mRNA 的表达(原位杂交 $\times 400$)。A:模型组; B:小剂量TSG组; C:大剂量TSG组。

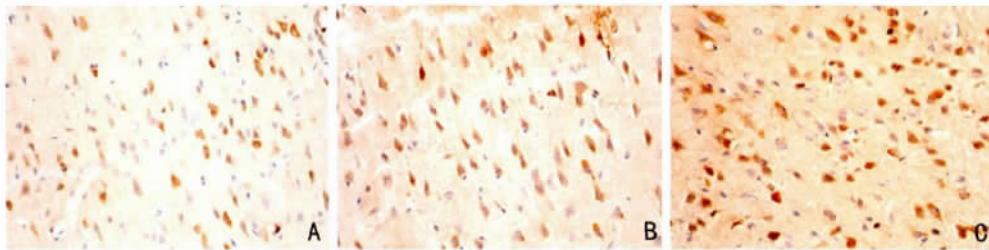


图3 原位杂交示大鼠缺血再灌注24 h后缺血侧顶叶皮质 Bcl-2 mRNA 的表达(原位杂交 $\times 400$)。A:模型组; B:小剂量TSG组; C:大剂量TSG组。

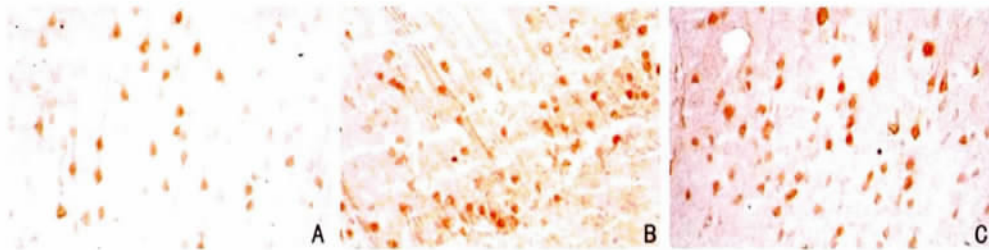


图4 免疫组化示大鼠缺血再灌注24 h后缺血侧顶叶皮质 TrkA 蛋白的表达(免疫组化 $\times 400$)。A:模型组; B:小剂量TSG组; C:大剂量TSG组。

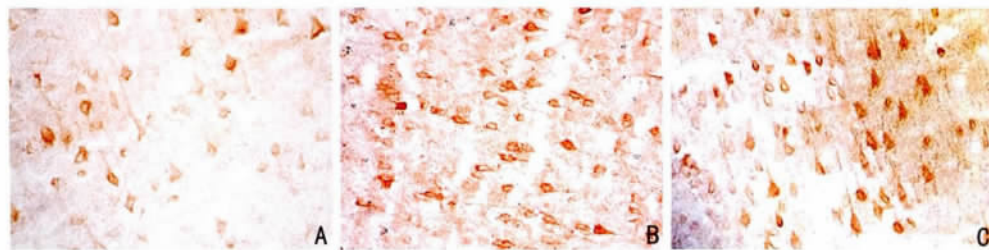


图5 免疫组化示大鼠缺血再灌注24 h后缺血侧顶叶皮质 Bcl-2 蛋白的表达(免疫组化 $\times 400$)。A:模型组; B:小剂量TSG组; C:大剂量TSG组。

血再灌注损伤的研究中证实可能通过 TrkA / Bcl-2 的表达上调起到神经保护作用^[3]。

有研究证实二苯乙烯苷可通过升高抑制凋亡的 Bcl-2 蛋白表达,从而减少大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后脑组织细胞的凋亡^[6]。还有研究证实

二苯乙烯苷能通过上调脑缺血再灌注损伤大鼠 NGF 的表达,从而减少细胞凋亡,起到神经保护作用^[4]。2000 年药典将 TSG 类化合物的含量作为何首乌及其制剂的质控标准。现代神经学科大量研究证明,何首乌及其活性成分具有抗衰老、抗氧

化、减轻脑缺血引起的脑水肿及组织损害,改善神经症状,抑制细胞迟发性死亡等脑保护作用^[7-11]。在脑缺血方面,张媛英等^[12]发现何首乌乙醇提取物可抑制脑缺血再灌注损伤后超氧化物歧化酶活性的下降及丙二醛、一氧化氮含量的升高,表明何首乌提取物可以清除体内过多的氧自由基,进而减少神经细胞凋亡,在脑缺血再灌注损伤起保护作用。何首乌活性成分对神经细胞有保护作用,研究发现,TSG 能抑制啮齿动物脑缺血-再灌注所导致的脑组织 NMDA 受体结合力升高,降低神经细胞内钙离子浓度,减轻钙超载所致的脑细胞损伤与凋亡。

基于以上的研究基础,本研究在大鼠脑缺血-再灌注损伤模型上,从神经功能评分和神经细胞凋亡两方面进一步观察了何首乌活性成分 TSG 的脑保护作用,研究结果显示两组剂量 TSG 干预后的脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能评分及缺血半暗带区神经细胞凋亡均较模型组明显改善,进一步证实何首乌活性成份 TSG 具有脑保护作用。那么其保护机制具体如何呢?研究通过原位杂交及免疫组化技术检测了神经细胞再生因子 TrkA 与存活因子 Bcl-2 基因和蛋白表达的变化及其联系。结果显示,TSG 能明显提高大鼠脑缺血半暗带区 TrkA 与 Bcl-2 mRNA 及蛋白的表达,且两者之间存在正相关,提示 TSG 可能通过上调 TrkA/Bcl-2 通路活性,从而减少细胞凋亡、促进神经细胞的修复,起到脑保护作用。

参 考 文 献

- [1] 赵玲,李春阳,张丽,等. 二苯乙烯苷对局灶性脑缺血大鼠脑组织细胞凋亡的影响. 中草药,2008,39(3): 394-397.
- [2] Wang T, Gu J, Wu PF, et al. Protection by tetrahydroxy-stilbene glucoside against cerebral ischemia: involvement of JNK, SIRT1 and NF-kappaB pathways and inhibition of intracellular ROS/RNS generation. Free Radic Biol Med, 2009, 47(3): 229-240.
- [3] 杨杰,周芝文,郑丽君,等. TrkA 和 Bcl-2 在局灶性脑缺血再灌注大鼠大脑皮质中的表达. 中风与神经疾病杂志,2010,27(7): 584-588.
- [4] 杨杰,周芝文,杨期东,等. 二苯乙烯苷对脑缺血再灌注大鼠神经生长因子表达及神经细胞凋亡的影响. 中草药,2010,41(10): 1676-1679.
- [5] Wang X, Zhao L, Han T, et al. Protective effects of 2,3,4',5'-tetrahydroxystilbene 2-O-beta-D-glucoside an active component of polygonum Multiflorum Thunb, Oll experimental colitis in mice. Eur J Pharmacol, 2008, 578(23): 339-348.
- [6] 李军,王国荣,张秀芹,等. 二苯乙烯苷对同型半胱氨酸诱导血管内皮细胞凋亡及 bcl-2、bax、caspase-3 表达的影响. 中国病理生理杂志,2013,29(4): 60-66.
- [7] 徐勇民,周美鸿,郑艳萍,等. 二苯乙烯苷预适应对脑缺血-再灌注损伤大鼠细胞凋亡的保护作用. 南昌大学学报,2013,53(5): 13-16.
- [8] Zhang W, Xu XL, Wang YQ, et al. Effects of 2,3,4',5'-tetrahydroxystilbene 2-O-beta-D-glucoside on vascular endothelial dysfunction in atherogenic-diet rats. Planta Med, 2009, 75(11): 1209-1214.
- [9] Guan S, Su W, Wng N, et al. A potent tyrosinase activator from Radix Polygoni multiflori and its melanogenesis stimulatory effect in B16 melanoma cells. Phytother Res, 2008, 22(5): 660-663.
- [10] 王齐,陈晓宇,刘梅梅,等. 二苯乙烯苷对沙鼠脑缺血/再灌注引发海马损伤的保护作用. 中国临床解剖学杂志,2013,31(2): 180-183.
- [11] Yang PY, Almofti MR, Lu L, et al. Reduction of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and decrease of expressions of intracellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor in form cells by a water-soluble fraction of Polygonum multiflorum. J Pharmacol Sci, 2005, 99(3): 294-300.
- [12] 张媛英,翟静,孙凌云. 何首乌提取物对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用. 中国临床康复,2005,33(9): 86-87.