三七总皂苷的药理研究进展

陈红艳,陈　安,卢芳国,林检生,何　倩,李智雄
(湖南中医药大学,湖南　长沙,410208)

[关键词]　三七总皂苷;药理作用;综述,学术性
[中图分类号]R258.5　　[文献标识码]A　　DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.01.066

三七是五加科人参属植物三七[Panax notoginseng (Burk.)F. H. Chen]的干燥根及根茎,具有化瘀止血、消肿止痛等功效,在传统中药中作为一种活血化瘀类药品而被广泛应用。三七总皂苷(panax notoginseng saponins,PNS)是三七的有效提取成分,其主要成分包括多种皂苷单体 Rb1、Rg1、Re、Rd 及三七皂苷 R1 等[1-2]。PNS 在心脑血管系统疾病、肿瘤、器官间质性疾病等方面有广泛的应用。它的临床使用制剂主要有血塞通、血栓通注射液及冻干粉针剂、路路通注射液、络泰粉针剂,还有口服制剂、水凝胶透皮贴剂、鼻腔粉雾剂和混悬凝胶剂等[3]。近年药理研究表明,

基金项目:国家自然科学青年基金项目(编号:81102726);湖南省中医药科研计划项目(编号:201493)
第一作者:陈红艳,女,讲师,硕士研究生在读,研究方向:感染性疾病的中西医结合防治
通讯作者:卢芳国,女,教授,博士研究生导师,研究方向:感染性疾病的中西医结合防治,E-mail:1925289120@qq.com

[7] 郑昱,谢建群,李萍,等. 慢性糜烂性胃炎中医辨证与幽门螺杆菌感染相关性分析[J]. 中华中医药学刊,2007,25(6):1210-1211.
[8] 史彬,刘楠洋,毕红岩,等. 中医药治疗幽门螺杆菌感染研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(4):507-511.
[9] 黄志昂. 疏肝运脾汤合三联疗法治疗慢性胃炎 76 例临床观察[J]. 中医中药,2010,17(12):80-81.
[10] 向志平. 中医治疗 HP 感染性慢性胃炎组方初探[J]. 四川中医,2010,28(5):29-30.
[11] 周正华,杨强,陈大权. 清胃合剂治疗幽门螺杆菌感染相关胃病湿热壅滞型的临床研究[J]. 中华中医药杂志,2006,21(8):504-505.
[12] 杨成,崔梅花. 幽门螺杆菌致病因子及其致病机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2017,25(10):857-864.
[13] 常爱英,丁淑妍,丛培霞. 幽门螺杆菌Ⅳ型分泌系统(T4SS)研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2017,29(8):958-961,965.
[14] 燕东. 姚乃礼教授治疗脾胃病学术思想及慢性胃炎辨治经验的临床研究[D]. 北京:中国中医科学院,2016.
[15] 吴娟,金小晶. 幽门螺杆菌相关性疾病的中医药治疗进展[J]. 河南中医,2014,34(7):1433-1434.
[16] 郑晶晶,胡平,邵初晓. 胃癌患者幽门螺杆菌感染对预后的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(24):5958-5959,5965.
[17] 张望. 四君子汤加味治疗脾虚型 FD 的临床观察及 MLCK 机制探讨[D]. 广州:广州中医药大学,2014.
[18] 郑盛,肖琼怡,殷芳,等. 幽门螺杆菌感染与原发性肝癌的相关性研究[J]. 中国临床实用医学,2010,4(1):83-84.
[19] 任永强,陈力强,范公忍,等. 乙型肝炎肝硬化患者幽门螺杆菌感染与血氨水平的关系[J]. 实用医学杂志,2011,27(21):3866-3868.
[20] 吴懿,单毓强,金慧成,等. 胆道结石患者胆道感染的病原学分析及临床诊治[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(16):4059-4060.
[21] 缪丹,张鹍,全金梅,等. 幽门螺杆菌与上呼吸道疾病之间关系的研究进展[J]. 大连医科大学学报,2017,39(5):495-498.
[22] 刘晨晨,李稳,汲书生. 幽门螺杆菌感染与冠心病关系的研究进展[J]. 山东医药,2017,57(24):106-108.
[23] 任红霞,薛顺和,惠起源. 幽门螺杆菌感染与相关疾病的研究进展[J]. 疑难病杂志,2015,14(10):1096-1099.
[24] Shen Z, Qin Y. Helicobacter pylori infection is associated with the presence of thyroid nodules in the euthyroid population [J]. PLoS One,2013,8(11):e80042.
[25] 田贺暖,谌剑飞,严颂琴,等. 甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症与幽门螺杆菌感染的关系研究[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(7):755-756.
[26] 张燕,乐嘉芳,周长宏. 幽门螺杆菌与胃肠外疾病相关性的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(9):1066-1070.
[27] 刘安生,庞菊萍,王华,等. 儿童过敏性紫癜与幽门螺杆菌感染关系的探讨[J]. 陕西医学杂志,2013,42(5):532-534,605.
[28] 薛明伟. 特发性膜性肾病血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体(PLA2R-Abs)与幽门螺杆菌感染关系的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2017.
[29] 邵枫,魏日胞,白雪源,等. 幽门螺杆菌感染与膜性肾病的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(5):413-415.
[30] 李茂倩. 口腔科住院患者幽门螺杆菌感染现状调查及临床分析[D]. 大连:大连医科大学,2017.
[31] 孙佳,法永红,杨永进,等. 幽门螺杆菌与口腔疾病的相关性研究进展[J]. 国际口腔医学杂志,2015,42(1):93-96.
[32] 粟春林. 幽门螺杆菌感染与皮肤疾病的研究进展[J]. 中国现代药物应用,2017,11(8):188-190.

(收稿日期:2018-02-02)

PNS 具有扩张血管、改善微循环障碍、降低心肌耗氧量、抑制血小板凝集、延长凝血时间、降血脂、清除自由基、抗炎、抗氧化等作用[4]。本文基于疾病发生发展过程中的能量代谢障碍、离子代谢紊乱、自由基损伤和炎症反应、微循环障碍等病理生理机制,对三七总皂苷及其主要活性成分的药理作用及分子作用机制进行综述。

1　改善能量代谢障碍

线粒体是细胞内氧化磷酸化和形成 ATP 的主要场所,又被称为细胞的“动力工厂”。线粒体能量代谢方式主要有三羧酸循环(TCA)和氧化呼吸链,主要通过调节不同能量代谢途径上关键酶的活性来调节能量代谢[5]。TCA 关键酶主要包括柠檬酸合酶(CS)和细胞色素 C 氧化酶(COX)。研究表明,CS 和 COX 的活性降低可诱导氧化应激,进而产生过量的活性氧(ROS),引起线粒体能量代谢异常与细胞损伤[6]。有研究报道,在线粒体受损时,PNS 能有效抑制乳酸脱氢酶(LDH)漏出,维护线粒体正常能量合成与释放,抑制细胞活力下降[7-8]。在慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织中,PNS 的另外一种单体 Rb1 可显著提高线粒体复合体Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ及 ATP 合酶活性,增强线粒体中的能量合成与释放,有利于线粒体结构与功能的恢复[9]。在缺血条件下,PNS 可明显提高 ATP 酶活性,促进线粒体能量生成与转换,减少因线粒体功能紊乱引起的线粒体能量代谢异常与细胞损伤[6,10]。还有研究报道,PNS 能维持线粒体的正常生理功能[11]。人参皂苷 Rb1 能增加脑缺血再灌注损伤后脑组织中腺嘌呤核苷三磷酸、磷酸腺苷、二磷酸腺苷含量,增强脑组织葡萄糖转运蛋白 GLUT3 基因和蛋白表达,改善能量代谢,从而促进脑缺血组织对能量物质的利用[12]。

2　清除自由基及抗氧化应激

PNS 对线粒体 ROS 的调控作用体现在两方面:一是直接抑制 ROS 的生成与累积;二是通过氧化酶和抗氧化酶对 ROS 进行间接调控。研究显示,在氧化应激中,PNS 可减少 ROS 和丙二醛(MDA)的产生,增加超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH - Px)和过氧化氢酶(CAT)活力,稳定线粒体膜电位,减少线粒体氧化损伤[7-8]。还有实验表明,PNS 在氧化损伤所致的 PC12 细胞中,能有效减少损伤后 ROS 的生成和线粒体膜电位的去极化[13]。有研究报道,在高脂诱导的脂肪肝大鼠模型中,经 PNS 治疗后,线粒体中 MDA 和羟自由基浓度降低,而血清总抗氧化能力(T - AOC)增强,总超氧化物歧化酶(T - SOD)的活性得到恢复[14]。此外,也有研究报道,PNS 提高缺血后脑组织 T - AOC 的机制主要是依靠人参皂苷 Rg1 和三七皂苷 R1 的抗组织氧化、促进氧自由基的清除作用等[15]。PNS 和人参皂苷 Rg1、Rb1 及 Rg1/Rb1 在海马组织中,能有效对抗脑缺血再灌注所引起的氧化应激,抑制半胱氨酸蛋白酶 - 3 活性,从而诱导热休克蛋白 70 表达、抑制细胞凋亡、恢复蛋白激酶 - B 信号通路[16]。

3　调控细胞凋亡信号通路

细胞凋亡对多细胞生命体的生长发育、维持机体稳态、维持正常免疫功能、以及肿瘤免疫监视等有重要作用。不同细胞在不同环境、不同刺激的情况下,引起的凋亡途径不同。目前认为,凋亡发生的途径分为 3 种:线粒体途径、内质网途径、死亡受体途径[17]。有研究表明,PNS 在葡萄糖/葡萄糖氧化酶(G/GO)诱导的 H9c2 细胞中,能够明显促进心肌细胞 PGC - lα、NRFI、TFAM 和 COXI 基因的表达、促进线粒体合成、抑制应激状态下线粒体的破坏以及功能紊乱[18]。在顺铂诱导的大鼠肾细胞损伤模型中,PNS 能通过减少线粒体中 caspase - 9 和 Bax 的表达、上调 Bcl - 2 的表达,来抑制线粒体途径凋亡,从而对顺铂诱导的肾毒性起到细胞保护作用[19]。在大脑缺血再灌注损伤的大鼠模型中,PNS 单体 Rg1 可通过抑制 DNA 破碎、caspase - 3 的激活和线粒体膜的破坏,来抑制神经元细胞的凋亡[20]。此外,在人淋巴细胞瘤 JK 细胞模型中,人参皂苷 Rg6 可以促进 Bax 的表达、减少 Bcl - 2 的表达,从而抑制人体淋巴细胞瘤的增殖并诱发它的凋亡[21]。PNS 能够激活 PI3K/Akt 通路、促进 Akt 磷酸化、增加 Akt 的活性、对抗细胞凋亡、保护心肌[22-23]。也有研究报道,PNS 能够调控 Bcl - 2 蛋白和 Bax 蛋白的比值,从而决定凋亡是否发生以及凋亡发生的严重程度[24]。此外,PNS 能够抑制 Bax 蛋白的表达,提高 Bcl - 2/Bax 比值,还能明显减少心肌细胞的凋亡[25]。

4　免疫调节与抗炎活性

抗炎免疫药物是指对炎症反应具有抑制作用,对免疫反应具有抑制或增强和调节作用的一类药物[26]。有研究发现,PNS 不仅能减轻大鼠肝纤维化程度,还能显著抑制促炎因子 IL - 1、IL - 6、NF - κB、TNF - α、TGF - β 的表达,促进抑炎因子 IL - 10 的表达,调控细胞因子网络平衡[27]。汪永忠等[28]通过研究免疫性肝损伤小鼠,发现 PNS 抑制 TNF - α 表达和减轻肝组织病理损伤程度,对免疫性肝损伤小鼠具有一定的保护作用。有研究报道,PNS 通过下调细胞因子 IL - 17 的表达,来减轻气道炎性反应,干预哮喘发作[29]。聂修鹏等[30]进一步研究发现,PNS 通过抑制肺组织 IL - 17 引发的炎性反应,从而改善支气管哮喘小鼠的气道重建。PNS 可通过提高环氧合酶 - 2 水平、阻断 iNOS 释放并激活核因子 - κB、抑制小胶质细胞活化,从而发挥其神经保护作用[31]。

5　平衡离子代谢紊乱

细胞发生缺血缺氧后,由于能量生产减少,细胞中糖酵解增加,细胞发生酸中毒,促进 Na^+、Cl^- 进入细胞,大量水摄入而诱发细胞水肿,同时细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,胞浆内及线粒体内 Ca^{2+} 超载,继发性引起线粒体中呼吸链耦合出现紊乱,诱发自由基的产生,进一步加重细胞损伤[32]。PNS 能降低海马区神经元内 Ca^{2+} 浓度、减轻线粒体内 Ca^{2+} 超载、抑制线粒体膜通透性异常升高和膜电位下降,从而维持线粒

体的正常生理功能[33]。人参皂苷 Rg1 可抑制脑缺血时神经细胞释放谷氨酸和钙离子通道开放,从而减少钙离子内流和神经元钙超载[34]。朱智勇等[35]研究报道,PNS 通过与 Ca^{2+} 竞争性地结合心肌细胞膜上的位点,减少 Ca^{2+} 内流以及 $Na^{+}-Ca^{2+}$ 交换,从而阻滞慢性低氧引起的大鼠心肌细胞内钙超载。也有研究报道,人参皂苷 Rd 则可调控受体依赖型 Ca^{2+} 通道,调节细胞内 Ca^{2+} 浓度[36-37]。人参皂苷 Re 可以通过调节 $K^{+}-L$ 型 Ca^{2+} 通道的交换速率,控制 NO 通道,参与机体的生命活动[38]。临床研究也证实,脑缺血患者给予三七总皂苷注射液治疗,可以明显降低疾病状态下 $Na^{+}-K^{+}-ATP$ 酶和 $Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP$ 酶的活性,改善离子代谢紊乱,减少脑缺血再灌注损伤的进一步发生[39-40]。

6 改善组织血流供应

组织缺血首先导致微循环障碍、血流量降低,继发能量代谢障碍,导致组织坏死及功能障碍。因此,挽救“半暗带”,重新建立缺血区微循环,是治疗缺血性疾病关键的一步。PNS 在脑缺血研究中,能维持线粒体的正常生理功能[41]、促进血管新生[42]、下调脑含水量、血浆纤维蛋白原含量[43],从而达到治疗脑缺血的目的。PNS 通过调节血管内皮生长因子(VEGF)及其特异性受体 KDR/flk-1 的表达,控制 PI3K-Akt-e NOS 通路,能够促进血管的生成[44]。此外,人参皂苷 Rg1 可增加大鼠急性缺血心肌组织 VEGF、VEGFR、p-Akt 以及 NO 的表达,促进心肌血管生成[45-46]。有动物实验发现,PNS 能够加快血液流速、扩张微血管口径、增加局部血流量和改变血液流态等作用[47]。此外也有研究报道,PNS 通过促进血管内皮细胞增殖及体内新生血管生成,改善组织器官的血氧供应[48-49]。在高黏血症患者的研究中发现,PNS 能抑制血小板聚集、降低血液黏稠度、改善血液的高凝状态、增加组织的血液供应[50]。

7 结 语

综上所述,三七总皂苷具有广泛的药理作用,能改善细胞能量代谢、清除自由基及抗氧化应激、调控细胞凋亡信号通路、抗炎、平衡离子代谢紊乱、改善组织血流供应等。因此,PNS 被广泛的应用于心脑血管疾病、血液疾病、免疫性疾病、肿瘤等疾病的治疗与研究中。在临床应用上,PNS 主要以针剂给药,其注射剂是以三七为原料,具有作用迅速、疗效确切等特点。但由于成分复杂,有效成分和杂质的含量难以严格控制,且具有作用于多靶点的特点,可能引起不良反应。因此,为了三七皂苷类药物能够安全高效的应用,还需要根据其药理作用特点,进行更深入的临床药理学研究,以便提供更扎实的理论基础和科学依据。

参考文献

[1] 蒋赛,彭晓珊,黄志华,等. 黄芪多糖和三七总皂苷配伍对糖尿病大鼠肾组织Ⅳ型胶原及层黏连蛋白表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2015,35(12):18-22.

[2] Han SY,Li HX,Ma X,et al. Evaluation of the antimyocardial ischemia effect of individual and combined extracts of Panax notoginseng and Carthamus tinctorius in rats[J]. J Ethnopharmacol,2013,145(3):722-725.

[3] 文丽,刘华钢,赖玲,等. 三七总皂苷制剂的研究进展[J]. 广西医科大学学报,2012,29(2):320-322.

[4] 陈涛,陈敏. 多发伤致创伤性休克 100 例的早期救治[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(5):131-132.

[5] Cheng TL,Liao CC,Tsai WH,et al. Identification and characterization of the mitochondrial targeting sequence and mechanismin human citrate synthase[J]. J Cell Biochem,2009,107(5):1002-1004.

[6] Orrenius S. Reactive oxygen species in mitochondria-mediated cell death[J]. Drug Metab Rev,2007,39(2-3):443-455.

[7] 赵静宇,汪梦霞,赵自明,等. 基于 Nrf2 信号通路的三七总皂苷对 Aβ25-35 诱导 PC12 细胞凋亡的保护作用机制研究[J]. 中国药理学通报,2016,32(3):343-346.

[8] 汪梦霞,赵静宇,孙冬梅,等. 三七总皂苷对 6-羟基多巴胺诱导 SH-SY5Y 细胞损伤的保护作用及可能机制[J]. 药学学报,2016,51(6):888-892.

[9] 刘鹏年,李忆兰,张路,等. 三七皂甙 Rb1 对大鼠慢性阻塞性肺疾病线粒体的防护作用[J]. 环球中医药,2015,8(7):794-797.

[10] 陈社带,陈东波. 三七总皂苷对缺血心肌的保护及抗氧化作用的实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2013,34(4):548-551.

[11] Lin ZY,Chen LM,Zhang J,et al. Ginsenoside Rb1 selectively inhibits the activity of L-type voltage-gated calcium channels in cultured rat hippocampal neurons[J]. Acta Pharmacol Sin,2012,33(4):438-444.

[12] 黄小平,王蓓,邱咏园,等. 黄芪甲苷和三七的主要有效成分配伍对小鼠脑缺血在灌注后的脑组织能量代谢的影响[J]. 中草药,2014,45(2):220-227.

[13] 黄小平,刘晓丹,邓常清. 黄芪和三七主要有效成分配伍对氧化损伤所致的 PC12 细胞凋亡及其活性氧、线粒体膜电位的影响[J]. 中西医结合学报,2012,10(10):1127-1130.

[14] 张声生,吴震宇,陈剑明,等. 三七总皂苷改善高脂诱导脂肪肝大鼠模型氧化应激及胰岛素抵抗的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(1):56-60.

[15] 邱咏园,唐映红,王蓓,等. 黄芪和三七 4 种有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注早期抗氧化应激物质活性的影响[J]. 中华中医药杂志,2014(6):190-193.

[16] 周小爽,白洁. 灯盏花和三七提取物对脑缺血再灌注损伤的保护机制[D]. 昆明:昆明理工大学,2013.

[17] 梁丽英,陈晶,李海燕. 三七总皂苷对细胞凋亡信号传导通路的影响研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2017,38(1):84-86.

[18] 蔡诗婷,刘晓颖,林秋雄,等. 三七总皂苷抗 G/GO 诱导的 H9c2 细胞凋亡与线粒体生物合成的关系研究[J]. 岭南心血管病杂志,2013(增刊):310-311.

[19] Liu X,Huang Z,Zou X,et al. Panax notoginseng saponins attenu

ates cisplatin induced nephrotoxicity via inhibiting the mitochon drial pathway of apoptosis[J]. Int J Clin Exp Pathol,2014,7(12):8391 – 8395.

[20] Meng X,Wang M,Wang X,et al. Suppression of NADPH oxidase and mitochondrion – derived superoxide by notoginsenoside R1protects against cerebral ischemia – reperfusion injury through estrogen receptor dependent activation of Akt/Nrf2 pathways [J]. FreeRadic Res,2014,48(7):823 – 827.

[21] Chen B,Jia X B. Apoptosis – inducing effect of ginsenoside Rg6 on human lymphocytoma JK cells[J]. Molecules,2013,18(7):8109 – 8115.

[22] 陈少贤,刘晓颖,林秋雄,等. 三七总皂苷抑制心肌细胞凋亡的作用机制研究[J]. 热带医学杂志,2010,10(1):11 – 15.

[23] 陈少贤,刘居理,刘晓颖,等. 三七总皂苷通过调节 AMPK 抑制心肌细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志,2012(11):2027 – 2030.

[24] Walensky LD. BCL – 2 in the crosshairs:tipping the balance of life and death[J]. Cell Death & Differentiation,2006,13(8):1339 – 1342.

[25] 顾国嵘,黄培志,童朝阳,等. 血塞通预处理对心肌缺血再灌注损伤的早期保护作用[J]. 中国急救医学,2005,25(4):264 – 267.

[26] 徐叔云,丁长海,魏伟,等. 影响炎症免疫反应的药物研究及其思路[J]. 药学进展,1997,21(2):76 – 82.

[27] 姜辉,汪永忠,刘晓闯,等. 三七总皂苷对肝纤维化大鼠细胞因子的影响[J]. 中药材,2013,36(7):1123 – 1127.

[28] 汪永忠,姜辉,张家富,等. 三七总皂苷对免疫性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(7):159 – 162.

[29] 赵文娟,陈静,邢海晶,等. 三七总皂苷对哮喘小鼠气道炎性反应及 Th17 细胞因子的影响[J]. 中华中医药杂志,2015,30(4):1310 – 1312.

[30] 聂修鹏,毛小琴,李丰良,等. 三七总皂苷对支气管哮喘小鼠气道炎症及气道重建的影响[J]. 现代生物医学进展,2015,15(1):39 – 44.

[31] Son HY,Han HS,Juan HW,et al. Panax notoginseng attenuates the infarct volume in rat ischemic brain and the inflammatory response of microglia[J]. Journal of Pharmacological Sciences,2009,109(3):368 – 340.

[32] Shenoda B. The role of Na^+/Ca^{2+} exchanger subtypes in neuronal ischemic injury[J]. Transl Stroke Res,2015,6(3):181 – 190.

[33] 刘旺华,李花,周小青,等. 三七总皂苷保护海马区神经元线粒体膜电位的实验研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2008,10(12):941 – 943.

[34] 徐磊,孙杰,吕然,等. 谷氨酸增加脑缺血再灌注损伤后脑和肠的炎性反应[J]. 医学研究生学报,2007,9(9):912 – 915.

[35] 朱智勇,王晓晴,杨映宁,等. 三七总皂甙对慢性低氧大鼠右心室心肌细胞钙电流的影响[J]. 中国病理生理杂志,2004,20(3):399 – 403.

[36] Cai BX,Li XY,Chen JH,et al. Ginsenoside – Rd a new voltage independent Ca^{2+} entry blocker,reverses basilar hypertrophic remodeling in strokeprone renovascular hypertensive rats [J]. European journal of pharmacology,2009,606(1):142 – 147.

[37] Guan YY,Zhou JG,Zhang Z,et al. Ginsenoside – Rd from panax notoginseng blocks Ca^{2+} influx through receptor and store – operated Ca^{2+} channels in vascular smooth muscle cells[J]. European journal of pharmacology,2006,548(1):129 – 132.

[38] Bai CX,Takahashi K,Masumiya H,et al. Nitric oxide – dependent modulation of the delayed rectifier K^+ current and the Ltype Ca^{2+} current by ginsenoside Re, an ingredient of Panax ginseng, in guinea – pig cardiomyocytes[J]. British journal of pharmacology,2004,142(3):567 – 161.

[39] Wang YH. Study on the pharmacological effects of total saponins of Panax notoginseng on cerebral ischemia[J]. Chin Fore Med Treat,2011(14):115 – 116.

[40] Liu H,Peng YY,Liang FY,et al. Protective effects of traditional Chinese medicine formula Nao Shuan Tong capsule on haemorheology and cerebral energy metabolism disorders in rats with blood stasis[J]. Biotechnol Biotechnol Equip,2014(28):140 – 146.

[41] Lin ZY,Chen LM,Zhang J,et al. Ginsenoside Rb1 selectively inhibits the activity of L – type voltage – gated calcium channels in cultured rat hippocampal neurons[J]. Acta Pharmacol Sin,2012,33(4):438 – 444.

[42] 杨丽鹍,玛娜璐璐,朱海燕,等. 三七总皂苷对 β – 淀粉样蛋白 42 损伤脑微血管内皮细胞 ZO – 1 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(8):57 – 59.

[43] 赵雪松,陈志刚,高芳,等. 三七总皂苷对脑出血大鼠脑含水量和凝血酶的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(2):46 – 48.

[44] Hong SJ,Wan JB,Zhang Y,et al. Angiogenic effect of saponin extract from Panax notoginseng on HUVECs in vitro and zebrafish in vivo[J]. Phytotherapy Research,2009,23(5):677 – 681.

[45] 张庆勇. 人参皂苷 Rg1 对急性心肌缺血大鼠的保护作用及其机制[D]. 长春:吉林大学,2008.

[46] 张庆勇,陈燕萍,刘芬,等. 人参皂苷 Rg1 对大鼠急性缺血心肌血管再生的促进作用[J]. 第三军医大学学报,2013,35(1):42 – 45.

[47] Yan QF,Tan PZ,Liu QT,et al. Influence of Panax notoginseng saponins on serums ICAM – 1 in patients with acute cerebral infarction[J]. Chin J Pract Nerv Dis,2008(1):56 – 57.

[48] Shi QH,Xiang J,Zhu XY,et al. Protective effects of Chinese herbal medcine Naoshuantong on neurovascular unit in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. J Chin Integr Med,2012,10(10):1135 – 1139.

[49] Yan QF,Tan PZ,Liu QT,et al. Influence of Panax notoginseng saponins on serum s ICAM – 1 in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Pract Nerv Dis,2008(11):56 – 57.

[50] Wang J,Xu J,Zhong JB,et al. Effect of Radix Notoginseng saponins on platelet activating molecule expression and aggregation in patients with blood hyperviscosity syndrome[J]. Chin J Integr Med,2004,24(4):312 – 316.

(收稿日期:2018 – 04 – 19)