

· 论著 ·

15 个产地玄参中哈巴苷与哈巴俄苷含量测定

任 丹^{1,2}, 齐方圆¹, 黄紫妍¹, 秦路平^{1,2}, 朱 波¹ (1. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州, 310053; 2. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳, 712046)

[摘要] 目的 建立 HPLC 法同时测定玄参中哈巴苷、哈巴俄苷的含量。方法 采用 HPLC-PDA 法测定, 固定相采用 Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱, 以乙腈-0.03% 磷酸水溶液为流动相, 梯度洗脱; 体积流量 1.0 ml/min; 检测波长 210、280 nm。结果 哈巴苷、哈巴俄苷分别在 0.1020~0.5100 mg/ml($r=0.9999$)、0.0340~0.1700 mg/ml($r=0.9999$)范围内线性关系良好, 平均加样回收率分别为 97.44%、97.08%, RSD 分别为 0.93%、1.24%。不同产地之间哈巴苷与哈巴俄苷含量差异大($P<0.01$), 其中, 四川陇东、浙江临安、磐安、河南南丰含量较高。结论 该方法稳定准确, 重复性好, 可用于玄参的质量控制。

[关键词] 玄参; 哈巴苷; 哈巴俄苷; 高效液相色谱法

[中图分类号] R284

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2021)04-0313-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202008102

Determination of harpagide and harpagoside contents in *Scrophularia ningpoensis* from 15 origins

REN Dan^{1,2}, QI Fangyuan¹, HUANG Ziyan¹, QIN Luping^{1,2}, ZHU Bo¹ (1. School of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

[Abstract] **Objective** To establish an HPLC method for the simultaneous determination of harpagide and harpagoside content in *Scrophularia ningpoensis* (SN). **Methods** An Eclipse C₁₈ column was used for determination of methanol extract of *S. ningpoensis* with a HPLC-PDA method and mobile phase of acetonitrile-0.03% phosphate solution in a gradient elution manner. The flow rate of mobile phase was 1.0 ml/min, and the detection wavelengths were 210 nm and 280 nm. **Results** Harpagide and harpagoside contents in SN showed good linear relationships within 0.1020-0.5100 mg/ml ($r=0.9999$) and 0.0340-0.1700 mg/ml ($r=0.9999$). Their average recovery rates were 97.44% and 97.08%. The RSDs were 0.93% and 1.24%. There were significant differences in the contents of harpagide and harpagoside in SN from 15 origins ($P<0.01$). The content of harpagoside in Sichuan Long-dong, Zhejiang Lin-an, Zhejiang Pan-an and Henan Nan-feng is higher. **Conclusion** This method is stable, accurate and reproducible and can be used for the quality control of SN.

[Key words] *Scrophularia ningpoensis*; Harpagide; Harpagoside; HPLC

玄参别名元参、黑参、浙玄参等, 为我国传统大宗药材, 主产地为浙江、安徽、四川、贵州等地^[1-2]。玄参, 始载于《神农本草经》, 被列为中品, 味甘、苦、咸, 性微寒^[3]; 归肺、胃、肾经, 具有清热凉血, 滋阴降火, 解毒散结的功效, 常用于热病伤阴, 舌绛烦渴, 津伤便秘、目赤、咽痛等症^[4-5]。环烯醚萜苷类是玄参的主要有效成分, 包括哈巴苷、哈巴俄苷等, 临床上主要用于脑缺血、高血压、糖尿病等疾病, 具有抗炎、保护心血管、抗肿瘤、免疫调节等

作用^[6-9]。

关于不同产地玄参有效成分含量测定的报道较少, 仅有的报道也只集中在少数产地^[10-11]。玄参药材原植物生长环境差别大, 不同的生境因子下药材质量参差不齐, 且在栽培过程中, 栽培品系繁多混杂, 严重阻碍了玄参产业的可持续发展。2020版《中国药典》规定将哈巴苷、哈巴俄苷作为玄参药材的质控成分, 现代药理学研究也表明哈巴苷、哈巴俄苷具有保护心血管、保护神经的药理作用^[12-13]。因此, 课题组以哈巴苷和哈巴俄苷成分为指标性成分, 收集全国玄参 15 个主产区玄参种质资源, 建立 HPLC 法对其进行含量测定, 分析不同产地玄参环烯醚萜苷类成分之间的差异性, 以期玄参药材质量控制提供理论依据。

[基金项目] 浙江省重点研发项目(2021C04029)

[作者简介] 任 丹, 硕士研究生, Email: rd1849966232@163.com

[通信作者] 秦路平, 教授, 研究方向: 中药资源评价与质量控制, Email: lpqin@zcmu.edu.cn; 朱 波, 助理研究员, 研究方向: 中药资源评价, Email: zhubo@zcmu.edu.cn

1 材料与方法

1.1 药材

2019 年 11 月至 2019 年 12 月, 收集浙江磐安、安徽黟城区、贵州阳溪、河南朱庄、四川陇东等 15 个产地新鲜玄参种质资源, 经浙江中医药大学药学教研室秦路平教授鉴定为玄参科植物玄参 (*Scrophularia ningpoensis* Hemsl.) 的干燥根, 信息见表 1。

表 1 不同产地玄参样品信息

编号	产地	经度(°)	纬度(°)	海拔 (l/m)	降雨量 (l/mm)	年平均 温度 (t/°C)
S1	浙江磐安	120.43	29.05	1020	1440.1	17.4
S2	浙江临安	119.72	30.23	1050	1463.3	16.2
S3	杭州植物园	120.13	30.27	25	1400.3	16.1
S4	安徽涡阳	116.22	33.52	40	809.8	15.1
S5	安徽黟城区	115.77	33.88	35	805.0	14.5
S6	安徽利辛	116.20	33.15	22	823.9	14.8
S7	河南太丘	116.13	33.93	32	740.5	14.3
S8	河南南丰	115.20	33.65	34	738.6	14.6
S9	河南朱庄	114.51	33.01	33	740.5	14.3
S10	四川陇东	102.71	30.48	1428	1000.0	12.6
S11	四川永富	102.65	30.55	1456	984.6	13.4
S12	四川五龙	102.77	30.40	1410	993.4	12.5
S13	贵州洛龙	107.71	29.06	832	1170.4	22.1
S14	贵州阳溪	107.57	29.07	1300	1100.3	16.3
S15	贵州玉溪	107.36	29.05	1324	1070.3	15.6

1.2 仪器与试剂

Waters Alliance e2695 型高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); ZORBAX Eclipse C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); XS105 型电子分析天平 (梅特勒-多利多公司); 超纯水仪 (美国 Millipore 公司); DXF-60D 型中药打粉机 (广州市大祥电子机械设备有限公司); KQ-300DV 型超声波 (广州颖汉科技有限公司); DHG-9031A 型电热恒温鼓风干燥箱 (上海森信试验仪器有限公司)。哈巴苷 (B20481)、哈巴俄苷 (B20480) 对照品均购于上海源叶生物科技有限公司。乙腈 (色谱级, 美国天地公司), 磷酸 (色谱级, 上海阿拉丁公司), 其余试剂均为分析纯。

1.3 方法

1.3.1 色谱条件

ZORBAX Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈 (A)–0.03% 磷酸水溶

液 (B), 梯度洗脱 (1~10 min, 3%~10% A; 10~20 min, 10%~33% A; 20~25 min, 33%~50% A; 25~30 min, 50%~80% A; 30~35 min, 80% A; 35~37 min, 80%~3% A; 37~42 min, 3% A); 体积流量 1.0 ml/min, 柱温 30 °C, 进样量为 10 μl; 检测波长为 210、280 nm。色谱图见图 1。

1.3.2 线性关系考察

精密称取哈巴苷、哈巴俄苷对照品适量, 用 30% 甲醇溶液制备成终质量浓度为每 1 ml 含哈巴苷 0.6 mg、哈巴俄苷 0.2 mg 的混合对照品溶液, 于 4 °C 冰箱中保存备用。分别精密吸取哈巴苷、哈巴俄苷混合对照品溶液 0.34、0.67、1.00、1.40、1.70 ml 置于 2 ml 容量瓶中, 30% 甲醇溶液定容至 2 ml, 吸取上述溶液适量, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 按“1.3.1”项下色谱条件依次进样。哈巴苷的检测波长为 210 nm, 哈巴俄苷的检测波长为 280 nm。以对照品溶液质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归, 结果见表 2, 可知哈巴苷与哈巴俄苷在各自范围内线性关系良好。

1.3.3 供试品溶液制备

将洗净后的玄参根切片, 置于 60 °C 烘箱中烘至恒定质量, 粉碎后过 3 号筛。精密称取玄参根样品粉末 0.25 g, 置于 25 ml 具塞锥形瓶中, 精密加入 50% 甲醇溶液 25 ml, 密塞, 称定重量, 浸泡 1 h, 超声处理 45 min (300 W, 40 kHz), 放冷, 再称定重量, 用 50% 甲醇溶液补足损失的重量, 摇匀, 用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 即得。按“1.3.1”项下色谱条件平行测定 3 次。

1.3.4 精密度试验

精密吸取哈巴苷、哈巴俄苷对照品溶液适量, 按“1.3.1”项下色谱条件依次进样 6 次, 测得哈巴苷、哈巴俄苷峰面积 RSD 分别为 0.11%、0.09%, 表明仪器精密度良好。

1.3.5 稳定性试验

取浙江磐安样品, 按“1.3.3”项下方法制备供试品溶液, 分别于 0、2、4、8、12、18、24 h, 按“1.3.1”项下色谱条件进样, 测得哈巴苷、哈巴俄苷峰面积 RSD 分别为 0.24%、0.17%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

1.3.6 重复性试验

取浙江磐安样品 6 份, 按“1.3.3”项下方法制备供试品溶液, 按“1.3.1”项下色谱条件进样, 测得哈巴苷、哈巴俄苷含量的 RSD 分别为 0.59%、0.50%, 表明该方法重复性良好。

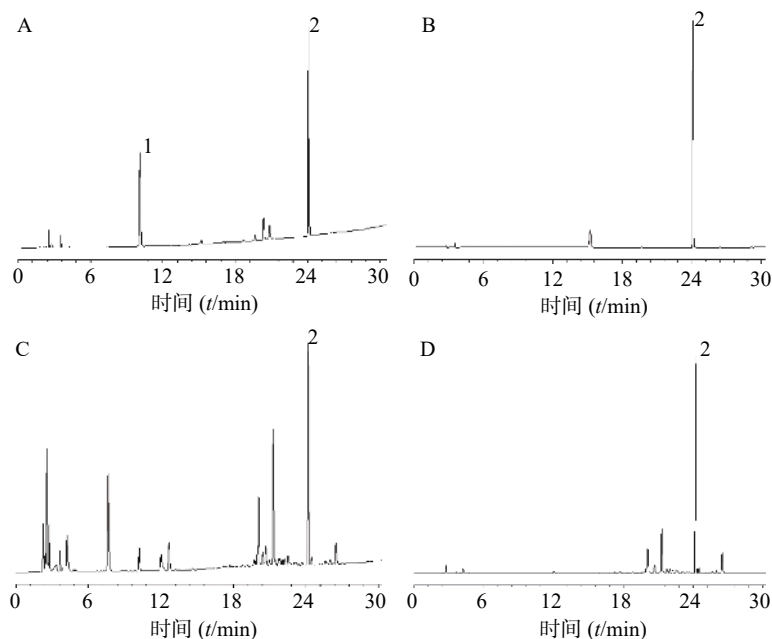


图 1 玄参中哈巴昔和哈巴俄昔的色谱图

A.对照品(210 nm); B.对照品(280 nm); C.供试品(210 nm); D 供试品(280 nm); 1. 哈巴昔; 2. 哈巴俄昔。

表 2 线性关系考察

成分	回归方程	线性范围	<i>r</i>
哈巴昔	$Y=2964.3X+5156.4$	0.1020 ~ 0.5100 mg/ml	0.9999
哈巴俄昔	$Y=13919X+366.1$	0.0340 ~ 0.1700 mg/ml	0.9999

1.3.7 加样回收率试验

取含量已知的浙江磐安样品,精密称定 0.125 g,加入哈巴昔、哈巴俄昔对照品适量,按“1.3.3”项下方法制备成供试品溶液,按“1.3.1”项下色谱条件进样,计算回收率,结果见表 3。

1.4 数据处理与分析

应用 SPSS 19.0 软件处理数据。方差分析采用

表 3 加样回收率试验结果 ($n=6$)

成分	称样量 (m/g)	原有量 (m/mg)	加入量 (m/mg)	测得量 (m/mg)	回收率 (%)	平均回收率 (RSD)(%)
哈巴昔	0.1251	0.0748	0.0748	0.1478	0.9759	97.44(0.93)
	0.1250	0.0748	0.0748	0.1476	0.9733	
	0.1251	0.0748	0.0748	0.1486	0.9866	
	0.1254	0.0750	0.0750	0.1482	0.9760	
	0.1253	0.0749	0.0749	0.1480	0.9760	
	0.1251	0.0748	0.0748	0.1465	0.9586	
	0.1250	0.1065	0.1065	0.2093	0.9653	
	0.1254	0.1068	0.1068	0.2126	0.9906	
哈巴俄昔	0.1252	0.1067	0.1068	0.2089	0.9569	97.08(1.24)
	0.1251	0.1066	0.1068	0.2109	0.9766	
	0.1253	0.1068	0.1068	0.2096	0.9625	
	0.1251	0.1066	0.1068	0.2105	0.9728	
	0.1251	0.1066	0.1068	0.2105	0.9728	

单因素 ANOVA 分析,聚类分析采用组间连接法^[14]。

2 结果与分析

2.1 哈巴昔与哈巴俄昔含量比较

15 个产地间玄参根中哈巴昔、哈巴俄昔的含量存在统计学差异($P<0.01$),结果见表 4。哈巴

表 4 不同产地间玄参样品中各成分含量测定结果
($\bar{x} \pm s, n=3, \text{mg/g}$)

样品	哈巴昔含量	哈巴俄昔含量	哈巴昔与哈巴俄昔总量
S1	0.598±0.003	0.852±0.003	1.450±0.006
S2	0.979±0.002	0.520±0.004	1.499±0.006
S3	0.600±0.007	0.152±0.009	0.752±0.013
S4	0.625±0.003	0.542±0.003	1.167±0.004
S5	0.489±0.002	0.831±0.008	1.320±0.009
S6	0.558±0.003	0.615±0.006	1.173±0.009
S7	0.730±0.021	0.626±0.017	1.355±0.038
S8	0.921±0.007	0.563±0.006	1.484±0.002
S9	0.642±0.004	0.655±0.004	1.297±0.008
S10	1.147±0.006	0.382±0.002	1.529±0.008
S11	0.992±0.016	0.036±0.002	1.029±0.017
S12	0.560±0.002	0.422±0.001	0.983±0.002
S13	0.759±0.006	0.385±0.005	1.144±0.009
S14	1.120±0.009	0.234±0.015	1.355±0.024
S15	1.140±0.007	0.297±0.294	1.434±0.010
均值	0.791**	0.228**	1.265**

** $P<0.01$, 表示不同产地的哈巴昔或哈巴俄昔含量存在极显著差异。

昔、哈巴俄昔含量以及两者总量分别为 0.791、0.228、1.265 mg/g。四川陇东产哈巴昔含量最高、安徽樵城区含量最低;浙江磐安产哈巴俄昔含量最高,四川永富含量最低;四川陇东产哈巴昔与哈巴俄昔总量最高,杭州植物园最低,含量范围在 0.752 ~ 1.529 mg/g 之间,均符合《中国药典》2020 版质量标准。

2.2 相关性分析

对不同产地之间的有效成分与生境因子进行相关性分析,结果如表 5 所示,哈巴昔与海拔、降雨量、年平均温度呈正相关关系,与海拔正相关系数最高为(0.440);与经度、纬度之间呈负相关关系,与经度负相关系数最高为(-0.419)。哈巴俄昔与经度、纬度呈正相关,与海拔、降雨量、年平均温度呈负相关,与海拔负相关系数最高为(-0.360)。

表 5 玄参中哈巴昔、哈巴俄昔含量与生境因子相关性分析

项目	哈巴昔	哈巴俄昔	经度	纬度	海拔	年降雨量	年平均温度
哈巴昔	1.000						
哈巴俄昔	-0.553	1.000					
经度	-0.419	0.572	1.000				
纬度	-0.341	0.506	0.370	1.000			
海拔	0.440	-0.360	-0.620*	-0.768**	1.000		
年降雨量	0.098	-0.243	0.184	-0.795**	0.508	1.000	
年平均温度	0.079	-0.237	-0.005	-0.507	0.009	0.363	1.000

* $P < 0.05$, 表示显著相关; ** $P < 0.01$, 表示极显著相关。

2.3 聚类分析

以哈巴昔、哈巴俄昔含量以及两者总量为参考指标,对 15 个产地玄参进行聚类分析,根据欧式距离 $D^2=19.98$ 将不同产地划分为 3 个类群,如图 2 所示。类群 I 共 5 个产地,分别为浙江临安、河南南丰、贵州阳溪、玉溪,四川陇东,该类玄参中哈巴昔含量、哈巴昔和哈巴俄昔总量最高;类群 II 有 8 个产地、分别为贵州洛龙,四川五龙,安徽利辛、樵城区、涡阳,浙江磐安,河南太丘、朱庄,这些产地哈巴俄昔含量次之;类群 III 共有 2 个产地,分别是四川永富和杭州植物园,这两个产地的哈巴俄昔含量、哈巴昔和哈巴俄昔总量最低。

3 讨论与结论

本试验采用高效液相法测定玄参哈巴昔与哈巴俄昔含量,经 PDA 检测器对哈巴昔和哈巴俄昔标准品溶液进行波长扫描,结果显示,哈巴昔的最大检测波长是 210 nm,与溶剂甲醇的吸收波长一致,此处会有溶剂峰的出现,而哈巴俄昔的最大检

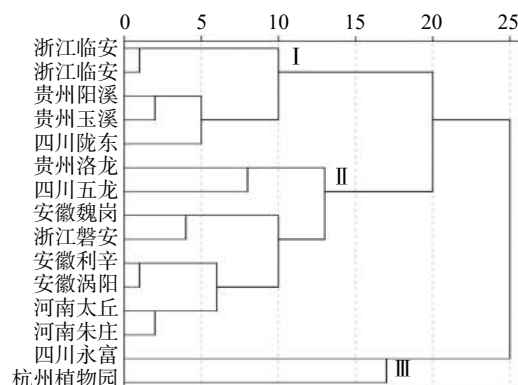


图 2 15 批玄参样品聚类树状图

测波长是 280 nm,此时基线平稳,未与溶剂峰相重叠,因此,确定检测波长为 210 nm 和 280 nm;采用 2020 版《中国药典》中哈巴昔与哈巴俄昔的含量测定的提取方法及流动相,结果显示,提取、分离效果良好,哈巴昔与哈巴俄昔在甲醇中超声处理 45 min 即可提取完全,各峰之间的分离度 >1.5 ,理论塔板数 >5000 ,哈巴昔与哈巴俄昔的保留时间分别是 10.107、24.116 min。

药用植物的生长环境对次生代谢产物的积累起着非常关键的作用,包括经纬度、海拔、降雨量等^[14]。本实验结果显示,15 个产地玄参根中哈巴昔、哈巴俄昔的含量存在统计学差异($P < 0.01$),其中四川陇东、河南南丰、浙江临安、磐安含量最高;海拔、降雨量、年平均温度与哈巴昔之间呈正相关,与哈巴俄昔呈负相关。课题组发现,浙江临安、磐安的海拔分别是 1050 m、1020 m,远高于杭州植物园的 25 m,因此,临安、磐安哈巴昔的含量要高于植物园,这与实验结果一致;经纬度与哈巴俄昔呈正相关,且相关系数较大,经纬度越高,哈巴俄昔的含量就越大,四川陇东、永富、五龙的经纬度低于安徽利辛、涡阳、樵城区,因此,前者的哈巴俄昔的含量低于后者。结果显示,经纬度越高越有利于哈巴俄昔的积累,降雨量越大,海拔越高,越有利于哈巴昔的积累,故可优先在拥有上述环境条件的种质中选择。本实验只对玄参中哈巴昔、哈巴俄昔的含量进行测定,下一步将继续增加其他活性成分的含量测定,为玄参的质量控制提供参考依据。

【参考文献】

- [1] 胡瑛瑛,黄真.玄参的化学成分及药理作用研究进展[J].浙江中医药大学学报,2008,32(2):268-270.
- [2] 薛刚强,杜婧,潘新艳,等.玄参化学成分研究[J].中药材,2014,37(9):1597-1599.
- [3] 刘树民,张宁,于卉,等.玄参性味的本草考证[J].中华中医药杂志,2017,32(2):429-431.

(下转第 330 页)

- 2408-2412.
- [19] 刘建群, 舒积成, 张锐, 等. 雷公藤二萜内酯的电喷雾及电子轰击质谱裂解规律研究[J]. 中药材, 2013, 36(5): 759-764.
- [20] 李明扬, 侯继芹, 韦丹丹, 等. HPLC-QTOF-MS法鉴别雷公藤多苷工艺残渣中的化学成分[J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(6): 689-695.
- [21] 吴鹏, 李慧芬, 张学兰, 等. HPLC-TOF/MS分析丹参酒炙前后化学成分的变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(11): 6-9.
- [22] SU P, CHENG Q Q, WANG X J, et al. Characterization of eight terpenoids from tissue cultures of the Chinese herbal plant, *Tripterygium wilfordii*, by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(9): 1183-1192.
- [23] 张驰, 张彩娟, 邱敏懿, 等. 丹参多化学成分的UPLC-LTQ Orbitrap MS快速表征解析[J]. 中医药学报, 2018, 46(3): 14-21.
- [24] YANG S T, WU X, RUI W, et al. UPLC/Q-TOF-MS analysis for identification of hydrophilic phenolics and lipophilic diterpenoids from *Radix salviae miltiorrhizae*[J]. *Acta Chromatogr*, 2015, 27(4): 711-728.
- [25] 阮姝楠, 卢燕, 陈道峰. 广藿香的抗补体活性成分[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(13): 2129-2135.
- [26] 杜冬生, 程志红, 陈道峰. 紫花地丁中的抗补体生物碱类成分研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4794-4800.
- [27] 宋伟华. 丹皮和毛七公的抗补体活性成分研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [收稿日期] 2021-01-22 [修回日期] 2021-05-18
[本文编辑] 李睿曼

(上接第 316 页)

- [4] 李杰, 詹琰琰, 段时振, 等. 中药玄参研究概况[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(8): 73-75.
- [5] SHEN X, EICHHORN T, GRETEN H J, et al. Effects of *Scrophularia ningpoensis* hemsl. on inhibition of proliferation, apoptosis induction and NF- κ B signaling of immortalized and cancer cell lines[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2012, 5(2): 189-208.
- [6] CHEN B, LIU Y, LIU H W, et al. Iridoid and aromatic glycosides from *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. and their inhibition of $[Ca^{2+}]_i$ increase induced by KCl[J]. *Chem Biodivers*, 2008, 5(9): 1723-1735.
- [7] HUANG T H, TRAN V H, DUKE R K, et al. Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 104(1-2): 149-155.
- [8] XUE H Y, GAO G Z, LIN Q Y, et al. Protective effects of aucubin on H_2O_2 -induced apoptosis in PC12 cells[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(3): 369-374.
- [9] HUA J, QI J, YU B Y. Iridoid and phenylpropanoid glycosides from *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. and their α -glucosidase inhibitory activities[J]. *Fitoterapia*, 2014, 93: 67-73.
- [10] 刘青坡, 甄攀, 冯洁. 玄参的化学成分和生物活性研究[J]. 海峡药学, 2018, 30(10): 47-50.
- [11] 刘宾, 梁晨, 徐思思, 等. 不同产地玄参饮片哈巴苷与哈巴俄苷含量比较研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(3): 555-556.
- [12] JEONG E J, LEE K Y, KIM S H, et al. Cognitive-enhancing and antioxidant activities of iridoid glycosides from *Scrophularia buergeriana* in scopolamine-treated mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 588(1): 78-84.
- [13] 崔忠生, 邸科前, 马焕云. 哈巴苷及哈巴俄苷对过氧化氢损伤血管内皮细胞的保护作用[J]. 医学研究与教育, 2009, 26(2): 11-12.
- [14] 丁逸雪, 徐继校, 吴威, 等. HPLC法同时测定白术中4种倍半萜[J]. 中成药, 2020, 42(4): 927-931.
- [收稿日期] 2020-08-26 [修回日期] 2021-05-16
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 321 页)

- [2] FEIGIN V L, FOROUZANFAR M H, KRISHNAMURTHI R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2014, 383(9913): 245-254.
- [3] LIANG H, LIU P, WANG Y S, et al. Protective effects of alkaloid extract from *Leonurus heterophyllus* on cerebral ischemia reperfusion injury by middle cerebral ischemic injury (MCAO) in rats[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(10): 811-818.
- [4] 杜朝, 姜浩, 曹怡, 等. 3D打印 β -TCP多孔复合支架的力学和生物学特性[J]. 医用生物力学, 2018, 33(3): 234-239.
- [5] QI H Y, HAN Y F, RONG J H. Potential roles of PI3K/Akt and Nrf2-Keap1 pathways in regulating hormesis of Z-ligustilide in PC12 cells against oxygen and glucose deprivation[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(4): 1659-1670.
- [6] SHI J, GU J H, DAI C L, et al. O-GlcNAcylation regulates ischemia-induced neuronal apoptosis through AKT signaling[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14500.
- [7] KHAVINSON V, LINKOVA N, DIATLOVA A, et al. Peptide regulation of cell differentiation[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(1): 118-125.
- [8] LIU J, GINIS I, SPATZ M, et al. Hypoxic preconditioning protects cultured neurons against hypoxic stress via TNF-alpha and ceramide[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278(1): C144-C153.
- [9] MARIGO I, ZILIO S, DESANTIS G, et al. T cell cancer therapy requires CD40-CD40L activation of tumor necrosis factor and inducible nitric-oxide-synthase-producing dendritic cells[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(4): 651.
- [10] DZIEDZIC T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(5): 523-531.
- [11] NAMURA S, ZHU J, FINK K, et al. Activation and cleavage of caspase-3 in apoptosis induced by experimental cerebral ischemia[J]. *J Neurosci*, 1998, 18(10): 3659-3668.
- [收稿日期] 2020-07-14 [修回日期] 2021-02-23
[本文编辑] 李睿曼