

· 综述 ·

多肽类化合物在颅脑创伤中的研究进展

马凯源¹, 章越凡², 李铁军^{1,2} (1.安徽中医药大学药学院,安徽合肥 230012;2.第二军医大学药学院药理学教研室,上海200433)

[摘要] 颅脑创伤每年在全球造成严重的伤亡,至今研究者们依然没有找到有效的临床治疗药物。肽类物质以其安全、易耐受等优势逐渐成为研究开发的热点。对多肽类化合物在颅脑创伤中的神经保护和抗炎作用进行综述。

[关键词] 颅脑创伤;肽类药物;神经保护;抗炎

[中图分类号] R965.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)06-0495-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.004

Research progress of peptide compounds in traumatic brain injury

MA Kaiyuan¹, ZHANG Yuefan², LI Tiejun^{1,2} (1.School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2.Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Traumatic brain injuries (TBI) have caused severe injuries and deaths all over the world, but so far researchers have not found an effective drug in treating TBI on clinic. However, peptides have gradually been in a hot research with its advantages which include safety and tolerance etc. The neuroprotective and anti-inflammatory effects of several peptide compounds in traumatic brain injury are reviewed in this paper.

[Key words] traumatic brain injury; peptides; neuroprotection; anti-inflammatory

颅脑创伤 (traumatic brain injury, TBI) 是通过外界物理因素对脑组织造成暂时或永久性损伤的一种病症。影响全球约1 000万人/年,引发了一个重大的健康和社会经济问题。随着我国交通的发展, TBI 的发生率也在逐年增加,目前已与发达国家相接近^[1]。据初步统计数据显示,在我国10 000多例急性 TBI 住院患者中,重型 TBI 患者的病死率>20%、严重残疾率>50%^[2]。可见重型 TBI 患者仍然面临着高病死率和高致残率的风险。目前 TBI 的治疗主要分为手术和药物治疗,但手术操作复杂、价格昂贵。面对这般境况,研究开发出能够缓解和治疗 TBI 的药物已是迫在眉睫,但是研究者们经过了 60 多年的研究,报道了数千篇关于这一主题的论文,仍然没有一种有效的药物可用于临床治疗 TBI^[3]。

多肽类化合物是肽类物质,以其活性显著、特异性强、毒性较弱等优势逐渐成为药物研究与开发的热点,目前全球上市的多肽类药物有 80 多个^[4]。由

此可见,肽类物质对治疗 TBI 具有一定的研究借鉴价值。

1 内源性肽类物质

1.1 垂体腺苷酸环化酶激活肽 垂体腺苷酸环化酶激活肽 (PACAP) 是一种具有广泛生物活性的多肽,为血管活性肠肽 (VIP) 家族中的一员。研究^[5]结果显示, PACAP 在体内发挥着多效性神经保护作用,能提高体外培养神经细胞的存活率和促进轴突生长。PACAP 也能防止神经元遭受各种神经毒素的影响,其已被证实在脑缺血中对谷氨酸诱导的神经毒性损伤、在阿尔茨海默病中对 β -淀粉样蛋白诱导的毒性损伤以及在皮质神经元中对脂多糖诱导的毒性损伤都具有保护作用。它在各种脑疾病的动物模型试验中证明其有神经保护作用,例如, PACAP 能够在大鼠全脑缺血、局灶性脑缺血以及面部神经损伤和帕金森病中表现出神经保护作用。在大鼠脊髓损伤模型中^[6],原位末端转移酶标记 (TUNEL) 染色显示, PACAP 治疗能显著减少凋亡细胞数量。因此, PACAP 在颅脑和脊髓损伤中可能是一个很有应用前景的治疗药物。

目前, PACAP 发挥神经保护作用机制尚不十分清楚。体外研究表明^[7], PACAP 可能通过抗调

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201640404)

[作者简介] 马凯源, 硕士研究生, Tel: 17602180662, Email: mkyedh@163.com

[通讯作者] 李铁军, 博士, 副教授, Tel: (021)81870236, Email: ltj204@163.com

亡和抗炎发挥作用。如在小脑颗粒细胞中, PACAP 能有效降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase)-3 的激活, 而 Caspase-3 在细胞凋亡中有不可替代的作用。大多数脑疾病同时伴发炎症, 这将进一步加重神经元损伤。PACAP 能有效抑制小胶质细胞释放促炎性细胞因子和 NO, 从而一定程度地发挥抗炎作用。

除此之外, 线粒体损伤与 TBI 的发病机制密切相关。钙诱导的通透性转换孔开放是造成线粒体损伤的关键环节。顺乌头酸酶是一个影响神经元存活率的关键线粒体酶, 当线粒体钙离子内流时, 顺乌头酸酶发生失活。最近已有研究^[8]证明 PACAP 能够减弱顺乌头酸酶的失活程度, 减轻线粒体损伤程度, 从而在一定程度上发挥 TBI 保护作用。一些研究认为 PACAP 的神经保护作用呈现一定的剂量依赖性, 相关研究仍需进一步进行。

1.2 十五肽 BPC 157 十五肽 BPC 157 是一种来源于胃液、由 15 个氨基酸残基组成的多肽片段。它不仅对炎症性肠病有效, 而且是一种特别的神经保护剂^[9]。

在小鼠实验中, 已经多次证明了 BPC 157 对 TBI 的治疗是有效的^[10]。但是, 用药剂量、给药时机及损伤的严重程度对疗效均有一定程度的影响。实验中, 于打击前 30 min 给药或者给药后立即打击, 使用 0.093 N/s 冲击力造成小鼠 TBI 模型, 24 h 后结果表明 BPC 157 在非出血性脑损伤中没有作用; 而在出血性脑损伤中, 对外伤性破裂出血和脑室出血的程度、蛛网膜下隙出血 (SAH) 的强度都有所减弱。此外, 在全部 BPC 157 预处理组中, 脑水肿体积都有所减小。

有报道^[10]提出, BPC 157 对降低脑水肿的作用远超糖皮质激素药物。因此, BPC 157 可能具有广泛的生理调节作用, 如在 TBI 中, BPC 157 能够对急性血脑屏障 (BBB) 开放、白细胞进入损伤的大脑、氧自由基以及炎性细胞因子的释放等进行调节。此外, BPC 157 也可通过 NO 发挥作用, NO 作为一种神经元信使, 为免疫调节和血管活性的小分子物质。因此, BPC 157 可能在创伤后的神经损伤中起着重要的调节作用。

也有学者认为 BPC 157 能够通过影响多巴胺系统, 发挥对 TBI 的作用。运用精确的放射自显影的方法, 发现 BPC 157 可能影响大鼠大脑 5-羟色胺 (5-HT) 的合成^[11], 而 BPC 157 发挥作用的具体机制仍不十分清楚。

总之, 这些研究结果表明, 十五肽 BPC 157 可

以减缓原发和继发性脑损害。但是, 作用机制不明确限制了其临床使用。因此, 对于 BPC 157 的开发利用研究还需继续进行。

1.3 脑活素 脑活素是一种具有神经保护和神经修复作用的多肽类药物, 由低分子量的肽组成, 能够穿过血-脑屏障以及模拟内源性神经营养因子的作用。脑活素是一种多效性药物, 可能通过其肽的协同作用而发挥效用。脑活素在一些神经系统疾病中已经表现其有效性, 这包括急性缺血性脑卒中、TBI、阿尔茨海默病、帕金森病、痴呆等^[12]。

脑活素的多效性是公认的, 其可能通过激活细胞内 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路发挥作用。在大鼠 TBI 模型中, 脑活素能够减少血-脑屏障和血-脑脊液屏障渗漏, 以减轻脑水肿和神经元损伤, 改善感觉运动功能^[13]。最近的一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验也证实了脑活素能提高轻度 TBI 患者的认知功能^[14]。

脑活素的药效学研究已经证实^[15], 其能够通过调节 GSK-3 β 和 CDK-5 活化来减少 A β 沉积与 tau 蛋白磷酸化, 也能调节炎症反应。在体内外试验中, 脑活素能抑制小胶质细胞的活化与 IL-1 β 、TNF- α 释放。同时抑制脂质过氧化和蛋白酶的激活, 防止氧化和兴奋性毒性损伤以及增加对脑葡萄糖的供应和改善脑生物电活动。脑活素能提升神经的可塑性, 防止树突和突触损伤、促进神经元存活, 保护神经元免于凋亡和变性。此外, 脑活素还能通过蛋白激酶 (Akt) 活化, 刺激神经形成及改善学习和记忆能力。因此, 脑活素将有可能作为 TBI 患者的有效治疗候选药物。

2 内源性肽类物质衍生物

2.1 促甲状腺激素释放激素衍生物 (1-ARA-35b, 35b) 促甲状腺激素释放激素 (TRH) 是一种人体自然生成的三肽, 已证实 TRH 比其他许多重要的神经保护类药物更加有效。它可以抑制如谷氨酸、血小板活化因子、白三烯等因素引起的继发性损伤, 还可以改善细胞能量状态、增加脑血流量。然而因其自身的理化性质, 如生物半衰期短、自主升高血压、兴奋作用等^[16], 限制了其临床应用。

基于此, 研究者开发了 TRH 衍生物, 如二酮哌嗪类环二肽化合物 (35b)。与 TRH 或传统的 TRH 类似物不同, 35b 不仅半衰期更长、不改变平均血压、体温以及没有兴奋性作用, 而且显示出对机械性 TBI 的保护作用^[17]。在 TBI 实验动物模型中, TBI 小鼠给药 2 周后, 小鼠在水迷宫认知任务中找到淹

没平台的潜伏期显著缩短。同时,通过MRI影像学观察并测量脑组织损伤体积,发现环二肽35b显著降低控制性脑皮质撞击法(CCI)诱导的脑损伤,脑组织皮质及海马区域病灶体积明显减小,并且减少了同侧海马中TUNEL阳性神经元的数量^[18]。因此,35b能够改善创伤性脑损伤后的运动和认知功能。

与此同时,环二肽化合物35b能抑制继发性损伤因素和上调内源性神经保护因子^[19]。中枢神经系统的损伤与多种相关的继发性损伤因子表达明显升高有关,其中有细胞周期蛋白、水通道蛋白、蛋白酶、钙蛋白酶等。通过半定量PCR检测mRNA水平以及免疫细胞化学或免疫印迹检验蛋白质水平,证实了在TBI大鼠的同侧皮质或者海马区域,环二肽治疗组35b明显减弱了损伤程度。此外,环二肽治疗组也显示出各种内源性的神经保护因子明显增加,包括脑源性神经营养因子(BDNF)、缺氧诱导因子(HIF)和热休克蛋白70(HSP-70)。

谷氨酸和 β -淀粉样蛋白与TBI的发展关系密切。Faden等^[20]研究表明,谷氨酸介导的兴奋性氨基酸中毒及 β -淀粉样蛋白导致Caspase依赖性神经细胞凋亡是引起TBI的主要机制之一,而35b在谷氨酸毒性模型和 β -淀粉样蛋白毒性模型中表现出了显著的神经保护作用,其可能通过减弱谷氨酸诱导的细胞内钙离子升高和抑制Caspase活性途径来减少神经细胞凋亡。这些体外与体内研究数据相结合,更加有力地支持了此二肽在临床TBI中可能是有效的,因此,对其进一步研究是很有意义的。

2.2 促红细胞生成素衍生物 在TBI中,促红细胞生成素(EPO)是一种极具潜力的神经保护药物。如在脑水肿、脑卒中、脑缺血中,EPO可改善损伤的程度^[21]。虽然在实验室中发现了其保护神经的特性,但是要将EPO用于临床治疗TBI和其他神经系统疾病十分困难。因为EPO存在量效关系:给药剂量小,达不到治疗效果;给药剂量大,则会造成严重的副作用,如形成血栓。在几乎所有的研究中发现,EPO手术治疗后的患者,血栓形成的风险都将增加^[22]。

基于这种局限性,研究者开发了促红细胞生成素衍生物(pyroglutamate Helix B surface peptide, pHBSPP),即焦谷氨酸B螺旋表面肽,是一种来自EPO的B螺旋段亲水性11个氨基酸组成的线性肽,其模拟了EPO的三维结构,保留了EPO的神经保护活性,剔除了造成不良反应的造血作用。同时,稳定性也有极大地提高,其可在4℃存放2年或在

25℃存放1年。因此,pHBSP相比EPO具有显著的优势^[23]。

Claudia研究小组通过大鼠轻度皮质撞击损伤模型^[24],检测并分析pHBSP和EPO对损伤后2周大鼠脑血流动力和神经系统的影响。大鼠被随机分组,EPO组每12h接受5000U/kg的EPO,pHBSP组每12h接受30 μ g/kg的pHBSP,均给药3d。在给药治疗2周后,创伤体积变小。各组平均创伤体积为:对照组(20.8 \pm 2.8)mm³,EPO治疗组(7.7 \pm 2)mm³,pHBSP治疗组(5.9 \pm 1.5)mm³。同时,这两种药物都能改善苏醒后受损脑组织的脑血流量,并能使创伤大鼠更快地恢复平衡木上行走的能力。这些研究表明,pHBSP与EPO在脑损伤模型中拥有相似的神经保护作用,而pHBSP应用于临床的可能性更大,因为其血栓形成的风险更小。目前pHBSP在TBI中的作用机制研究还较少,后期应进一步阐明其作用机制。

2.3 载脂蛋白E拟肽 cog1410 载脂蛋白E(ApoE)是大脑中合成的主要载脂蛋白,具有抗氧化、抗炎作用。大量文献表明ApoE在调节炎症反应为特征的神经系统疾病中具有一定作用,包括阿尔茨海默病、脑出血、多发性硬化症^[25]。而它在TBI中的作用则更加吸引人们去研究。由于其相对分子质量较大(34000),导致ApoE不易穿过血-脑屏障,从而不适合作为药物使用。因此,研究者开发了一种来源于ApoE受体结合域的短肽ApoE拟肽cog1410,其不仅能顺利通过血-脑屏障,而且具有显著疗效及体外活性,在脑外伤后,给予单次静脉注射,便能表现出明显的神经保护作用^[26]。

小鼠旋转任务显示,在TBI后的急性期(1~5d),与对照组比较,注射0.3或0.6mg/kg cog1410的小鼠恢复平衡运动功能明显加快。与TBI引起的运动功能障碍不同,cog1410能通过后期的康复治疗有所改善。而TBI引起的认知功能障碍往往是一个更加严重的问题,因为它可能会给患者的生活质量带来真正的消极影响。通过水迷宫实验发现,cog1410显著减轻TBI引起的空间学习和记忆障碍。弥漫性闭合性颅脑损伤与选择性易损区海马神经元有关,而空间信息的储存与处理也与海马有关。因此,在海马齿状回和CA3区,cog1410减少了神经元死亡,进一步证实了cog1410的神经保护与改善认知的作用^[27]。有研究^[28]表明,cog1410能够显著降低因SAH引起的病死率,减轻血管痉挛、脑水肿与功能障碍等。

文献报道^[29],cog1410发挥作用的机制可能为

增强 Akt 的活化和抑制 Caspase-3 裂解,调节相关基因 Bax 和 Bcl-2 在大脑中的表达,从而抑制细胞凋亡的发生。同时抑制小胶质细胞的活化,进而抑制核转录因子(NF- κ B)的激活和促炎性细胞因子的产生。

这些结果表明,在治疗与胶质细胞激活和神经炎症相关的急、慢性神经系统疾病(如 TBI)的过程中,ApoE 拟肽可能会成为一个新的治疗策略。

综上所述,虽然肽类药物与小分子药物相比具有很多明显的优势,但是其缺点也不容忽视,如代谢稳定性差、细胞膜的通透性差、生产成本高等。这些缺点严重限制了肽类药物的应用,如能克服这些缺点,将会极大地促进肽类药物的发展。我们相信,随着技术与方法的不断创新改进,肽类药物在构象设计与合成工艺方面会得到极大发展,将有更多、更新的肽类物质问世,将会表现出其巨大的药用潜力,会有更多的肽类药物应用于临床治疗 TBI。

【参考文献】

- [1] 惠纪元,龚如,梁玉敏,等. 中国颅脑创伤数据库:短期预后因素分析[J]. 中华神经外科杂志,2014,30(1):56-58.
- [2] 江基尧. 中国颅脑创伤研究的现状与未来[J]. 中华医学杂志,2013,93(23):1761-1762.
- [3] Stein DG,Wright DW. Progesterone in the clinical treatment of acute traumatic brain injury [J]. Expert Opin Investig Drugs,2010,19(7):847-857.
- [4] 王克全,徐寒梅. 多肽类药物的研究进展[J]. 药学进展,2015,39(9):642-650.
- [5] Lee EH,Seo SR. Neuroprotective roles of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in neurodegenerative diseases [J]. BMB Rep,2014,47(7):369-375.
- [6] Katahira M,Yone K,Arishima Y,et al. The neuroprotective effects of PACAP on spinal cord injury (SCI) in rats [J]. Regul Pept,2003,115(1):49.
- [7] Reglodi D,Kiss P,Lubics A,et al. Review on the protective effects of PACAP in models of neurodegenerative diseases *in vitro* and *in vivo* [J]. Curr Pharm Des,2011,17(10):962-972.
- [8] Farkas O,Tamás A,Zsombok A,et al. Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in a rat model of traumatic brain injury [J]. Regul Pept,2004,123(1-3):69-75.
- [9] Vukojevic J,Vrdoljak B,Malekinusic D,et al. The effect of BPC 157 on ischemic/reperfusion injuries in rat brain [J]. FASEB J,2016,30(1Suppl):705-706.
- [10] Tudor M,Jandric I,Marovic A,et al. Traumatic brain injury in mice and pentadecapeptide BPC 157 effect [J]. Regul Pept,2010,160(1-3):26-32.
- [11] Tohyama Y,Sikirić P,Diksic M. Effects of pentadecapeptide BPC157 on regional serotonin synthesis in the rat brain: alpha-methyl-L-tryptophan autoradiographic measurements [J]. Life Sci,2004,76(3):345-357.
- [12] Amiri-Nikpour MR,Nazarbaqhi S,Ahmadi-Salmasi B,et al. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke [J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2014,10:2299.
- [13] Sharma HS,Zimmermann-Meinzingen S,Johanson CE. Cerebrolysin reduces blood-cerebrospinal fluid barrier permeability change, brain pathology, and functional deficits following traumatic brain injury in the rat [J]. Ann N Y Acad Sci,2010,1199:125-137.
- [14] Chen CC,Wei ST,Tsai SC,et al. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind,placebo-controlled, randomized study [J]. Br J Neurosurg,2013,27(6):803-807.
- [15] Álvarez XA,Figueroa J,Muresanu D. Peptidergic drugs for the treatment of traumatic brain injury [J]. Futr Neurol,2013,8(2):175-192.
- [16] Faden AI,Fox GB,Fan L,et al. Novel TRH analog improves motor and cognitive recovery after traumatic brain injury in rodents [J]. Am J Physiol,1999,277(4 Pt 2):R1196-R1204.
- [17] Jain KK. Neuroprotection in traumatic brain injury [J]. Drug Discov Today,2008,13(23-24):1082-1089.
- [18] Faden AI,Knoblach SM,Cernak I,et al. Novel diketopiperazine enhances motor and cognitive recovery after traumatic brain injury in rats and shows neuroprotection *in vitro* and *in vivo* [J]. J Cerebr Blood Flow Metabol,2003:342-354.
- [19] Faden AI,Movsesyan VA,Knoblach SM,et al. Neuroprotective effects of novel small peptides *in vitro* and after brain injury [J]. Neuropharmacology,2005,49(3):410-424.
- [20] Faden AI,Knoblach SM,Movsesyan VA,et al. Novel small peptides with neuroprotective and nootropic properties [J]. J Alzheimers Dis,2004,6(6 Suppl):S93-S97.
- [21] 李淑敏. 促红细胞生成素的临床应用进展 [J]. 职业与健康,2013,29(21):2862-2864.
- [22] Corwin HL,Gettinger A,Fabian TC,et al. Efficacy and safety of epoetin Alfa in critically ill patients [J]. New Engl J Med,2007,357(10):965-976.
- [23] Collino M,Thiemermann C,Cerami A,et al. Flipping the molecular switch for innate protection and repair of tissues: Long-lasting effects of a non-erythropoietic small peptide engineered from erythropoietin [J]. Pharmacol Ther,2015,151:32-40.
- [24] Robertson CS,Cherian L,Shah M,et al. Neuroprotection with an erythropoietin mimetic peptide (pHBSP) in a model of mild traumatic brain injury complicated by hemorrhagic shock [J]. J Neurotr,2012,29(6):1156-1166.
- [25] Verghese PB,Castellano JM,Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders [J]. Lancet Neurol,2011,10(3):241-252.
- [26] Jiang Y,Brody DL. Administration of COG1410 reduces axonal amyloid precursor protein immunoreactivity and microglial activation after controlled cortical impact in mice [J]. J Neurotr,2012,29(13):2332-2341.

虑多方面因素,课题组更倾向于选择沙棘叶发酵茶作为一种辅助的保健饮品。

【参考文献】

[1] Li G, Du S, Guo K. Evaluation of limiting climatic factors and simulation of a climatically suitable habitat for Chinese Sea buckthorn[J]. PLoS one, 2015, 10(7): e0131659.

[2] 陈 维.青藏高原沙棘属植物资源与品质评价[D].成都:四川大学,2007.

[3] Wagner H, Ulrich-Merzenich G. Evidence and Rational Based Research on Chinese Drugs[M]. Germany :Springer Vienna, 2013: 181-236.

[4] Ganju L, Padwad Y, Singh R, et al. Anti-inflammatory activity of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) leaves[J]. Int Immunopharmacol, 2005, 5(12): 1675-1684.

[5] Yogendra Kumar MS, Tirpude RJ, Maheshwari DT, et al. Antioxidant and antimicrobial properties of phenolic rich fraction of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves *in vitro*[J]. Food Chem, 2013, 141(4): 3443-3450.

[6] Ni W, Gao T, Wang H, et al. Anti-fatigue activity of polysaccharides from the fruits of four Tibetan plateau indigenous medicinal plants[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150(2): 529-535.

[7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2015年版)一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:184-185.

[8] 李春英,王 微,赵春建,等.沙棘不同部位总黄酮含量的测定及比较[J].植物研究,2005, 25(4):453-456.

[9] 郁长治,郑永刚,吴旭东,等. RP-HPLC法测定沙棘叶中黄酮苷的含量[J].中国当代医药,2012, 19(11): 51-52.

[10] Zu Y, Li C, Fu Y, et al. Simultaneous determination of catechin, rutin, quercetin kaempferol and isorhamnetin in the extract of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves by RP-HPLC with DAD[J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 41(3): 714-719.

[11] 李 坤,王明芳,薛非非,等.荷叶炒炭过程中金丝桃苷,异槲皮苷与槲皮素含量变化规律研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2016 (1): 112-117.

[12] 马志强,刘彬丽,刘 璐,等.不同厂家舒血宁注射液中芦丁和水仙苷的 HPLC 含量测定[J].北京中医药大学学报,2013, 36(11):768-770.

[13] Barreca D, Laganà G, Leuzzi U, et al. Evaluation of the nutraceutical, antioxidant and cytoprotective properties of ripe pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) hulls[J]. Food Chem, 2016, 196: 493-502.

[收稿日期] 2016-05-30 [修回日期] 2017-09-11
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 498 页)

[27] Laskowitz DT, Mckenna SE, Song P, et al. COG1410, a novel apolipoprotein E-based peptide, improves functional recovery in a murine model of traumatic brain injury [J]. J Neurotr, 2007, 24(7): 1093-1107.

[28] 贺 杰,庞金伟,吴 越,等.载脂蛋白 E 短肽 COG1410 对蛛网膜下腔出血后早期脑水肿的影响[J].第三军医大学学报,

2016, 38(4): 350-355.

[29] Wu Y, Pang J, Peng J, et al. An apoE-derived mimic peptide, COG1410, alleviates early brain injury via reducing apoptosis and neuroinflammation in a mouse model of subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosci Lett, 2016, 627: 92-99.

[收稿日期] 2017-07-17 [修回日期] 2017-10-17
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 519 页)

[9] 刘丽雅,韩永龙,余 奇,等.消癌平注射液等 4 种抗肿瘤中药注射剂对人肝微粒体中 CYP450 酶 7 种亚型的体外抑制作用研究[J].中国临床药理学与治疗学,2014, 19(5): 522-527.

[10] 谢丽艳.消癌平注射液药物相互作用研究[D].南京:南京中

医药大学,2013.

[11] 曾庆花.消癌平注射液的药代动力学及相互作用研究[D].上海:第二军医大学,2013.

[收稿日期] 2017-01-04 [修回日期] 2017-05-19
[本文编辑] 李睿旻