

# 白藜芦醇通过抑制 TNF- $\alpha$ 表达保护大鼠脑缺血再灌注损伤

张莉峰<sup>1</sup>, 滕军放<sup>2</sup>, 袁学谦<sup>1</sup>, 朱太卿<sup>1</sup>, 张存玲<sup>1</sup>

(1. 郑州人民医院神经内科, 河南省郑州市 450003; 2. 郑州大学第一附属医院神经内科, 河南省郑州市 450052)

[关键词] 白藜芦醇; 脑缺血再灌注损伤; 肿瘤坏死因子  $\alpha$

[摘要] **目的** 探讨不同浓度白藜芦醇对缺血再灌注大鼠神经功能损伤及肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 表达的影响。**方法** 将 150 只健康成年雄性 SD 大鼠随机分成 5 组: 假手术组、模型组 (I/R 组)、小剂量白藜芦醇 (2.5 mg/kg) 组、中剂量白藜芦醇 (5 mg/kg) 组、大剂量白藜芦醇 (10 mg/kg) 组, 每组 30 只。模型组和白藜芦醇组在制作脑缺血再灌注损伤模型 20 min 前分别给予生理盐水或不同浓度白藜芦醇腹腔注射, 术后 6 h、24 h、48 h、72 h、7 天时间节点分别评定神经功能缺损评分。应用四氮唑红染色 (TTC) 脑组织后计算脑梗死病灶体积并比较 5 组的差异; 分别应用免疫组织化学检测缺血脑组织周边区组织的 TNF- $\alpha$  表达量并比较 5 组的差异。**结果** (1) 模型组大鼠在缺血再灌注后各时间点均有神经功能缺损, 白藜芦醇可改善神经功能缺损, 剂量越大, 改善越明显。(2) 白藜芦醇干预各组大鼠的脑梗死体积显著减少 ( $P < 0.05$ ), 呈显著剂量依赖性。(3) 在各个时间点, 各组大鼠缺血周边区脑组织的 TNF- $\alpha$  阳性细胞数为: 模型组 > 小剂量白藜芦醇组 > 中剂量白藜芦醇组 > 大剂量白藜芦醇组 > 假手术组 ( $P < 0.05$ )。**结论** (1) 缺血再灌注脑损伤过程中, 白藜芦醇能有有效的保护大鼠脑神经细胞, 减少脑梗死体积, 改善神经功能缺损评分, 这一作用可能是通过抑制 TNF- $\alpha$  表达来完成的。(2) 白藜芦醇对脑缺血再灌注损伤的保护作用与剂量相关, 并且呈现显著剂量依赖性。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Resveratrol alleviates nerve injury after cerebral ischemia and reperfusion in mice by inhibiting the expression of TNF- $\alpha$

ZHANG Li-Feng<sup>1</sup>, TENG Jun-Fang<sup>2</sup>, YUAN Xue-Qian<sup>1</sup>, ZHU Tai-Qing<sup>1</sup>, ZHANG Cun-Ling<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003; 2. the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052)

[KEY WORDS] Resveratrol; Cerebral ischemia-reperfusion injury; Tumor necrosis factor- $\alpha$

[ABSTRACT] **Aim** To explore the role and mechanism of different concentrations of resveratrol in the neurological function and the expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) of cerebrally injured rats with ischemia-reperfusion.

**Methods** The 150 healthy adult male SD rats were randomly divided into 5 groups: sham operation group, model group, low dose resveratrol (2.5 mg/kg) group, middle dose resveratrol (5 mg/kg) group, high dose resveratrol (10 mg/kg) group, 30 rats for each group. Model group and resveratrol group were given with normal saline or different concentrations of resveratrol by intraperitoneal injection 20 minutes before the reperfusion. The nerve function defect scores were evaluated 6 hours, 24 hours, 48 hours, 72 hours, and 7 days of time after the operation. The cerebral infarction focus volume was calculated and the difference among the five groups was compared after TTC staining of brain tissues; the TNF- $\alpha$  was tested around the area of ischemia brain tissues by immunohistochemistry, and the differences was compared among the five groups.

**Results** (1) Comparison of neurological deficit scores: the intervention of different concentrations of resveratrol has significantly improved the neurological deficit of rats, meanwhile, the higher the dose of resveratrol was, the more obvious the improvement of rats' neurological deficit has got, and it was in a dose-dependent manner. (2) Comparison of cerebral infarction focus volumes: the intervention of different concentrations of resveratrol has significantly reduced the cerebral infarction volumes of rats in different groups ( $P < 0.05$ ), and the higher the dose of resveratrol was, the larger the volume of reduced cerebral infarction was, and it was in a dose-dependent manner. (3) Comparison of immunohistochemistry of tissues

[收稿日期] 2016-03-18

[修回日期] 2016-07-04

[作者简介] 张莉峰, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为脑血管病、癫痫、神经电生理, E-mail 为 bee9416@163.com。

surrounding the cerebral ischemia areas; at different hours, the numbers of TNF- $\alpha$  positive cells in the brain tissues surrounding the rats' cerebral ischemia area were: model group > low dose resveratrol group > middle dose resveratrol group > high dose resveratrol group > sham operation group ( $P < 0.05$ ), and the higher the dose of resveratrol was, the smaller the number of TNF- $\alpha$  positive cells were ( $P < 0.05$ ), which was in a dose-dependent manner. **Conclusions** (1) In the process of cerebral ischemia-reperfusion injury, resveratrol can reduce cerebral infarction volume and improve neurological deficit scores in a dose-dependent manner. It can also inhibit the expression of TNF- $\alpha$  through some kind of mechanism. (2) The protective effects of resveratrol on cerebral ischemia reperfusion injury was dose-related, and showed a significant dose-dependent manner.

缺血性脑卒中是我国发病率和致残率较高的一个疾病<sup>[1]</sup>,严重威胁着群众的生命健康。以组织型纤溶酶原激活剂为基础的急性期溶栓治疗已被越来越多的临床医生接受并应用于临床<sup>[2]</sup>。但缺血再灌注损伤及脑出血等并发症严重制约了静脉溶栓这一治疗手段的临床使用,因此如何避免或者是减轻脑缺血再灌注损伤成为研究的热点问题。白藜芦醇(resveratrol)其分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$ ,是一种非黄酮类多酚化合物,在自然界广泛存在<sup>[3]</sup>。近年来多个临床以及实验动物研究均显示,白藜芦醇对心脑血管系统具有多重生物学效应,包括保护心肌或脑组织缺血再灌注损伤、抑制动脉粥样硬化等,被临床认为是极具临床治疗潜力的药物新来源<sup>[4]</sup>。肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是一种目前已经被临床证实的免疫炎症细胞因子,可以使血管内皮的功能明显下降,增加患者的血管通透性,从而导致机体的炎症反应发生瀑布样释放,导致患者炎症损伤的发生被明显放大。已有多个研究表明:缺血性脑组织中的 TNF- $\alpha$  mRNA 合成在短暂时或者是持续性脑缺血的动物模型中显著上调<sup>[5-6]</sup>。本研究建立了局灶性脑缺血再灌注的大鼠模型,用不同浓度的白藜芦醇进行干预,观察其大鼠神经功能缺损情况的变化,并且对局灶性脑缺血再灌注后缺血区域的 TNF- $\alpha$  水平进行动态观察,分析白藜芦醇发挥神经保护作用的机制,并且筛选出可能的白藜芦醇作用浓度。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物分组与干预

健康成年雄性 SD 大鼠 150 只,体重  $250 \pm 18$  g。通过随机数字表分组法将大鼠分为 5 组:假手术组、模型组、小剂量白藜芦醇(2.5 mg/kg)组、中剂量白藜芦醇(5 mg/kg)组、大剂量白藜芦醇(10 mg/kg)组,每组 30 只。假手术组(sham):用 10%水合氯醛

行腹腔内注射麻醉后仰卧固定,在其颈正中旁开约 2 mm 左右的切口,暴露颈内动脉起始端不阻断其血流;模型组(I/R):应用 Longa 线栓法并加经改进制作大脑中动脉闭塞模型,缺血 2 h 再灌注 20 min 前予以生理盐水 0.2 mL 腹腔注射,再给予恢复大脑中动脉血供灌注;小剂量、中剂量和大剂量白藜芦醇组再灌注前 20 min 分别给予 2.5 mg/kg、5 mg/kg 和 10 mg/kg 白藜芦醇腹腔注射。

### 1.2 主要试剂

白藜芦醇(resveratrol)购于 Sigma 公司,2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)由美国 Sigma 公司提供,TNF- $\alpha$  羊抗鼠单克隆抗体(SC-1347)由 SANTA CRUZ 公司提供;SDS 由 Invitrogen 公司提供。

### 1.3 脑缺血再灌注模型建立

应用 Longa 线栓法并加经改进制作大脑中动脉闭塞(脑缺血再灌注)模型,以 10%水合氯醛对大鼠进行腹腔注射麻醉,颈正中切开一个切口(长约 2 mm),依次结扎大鼠颈外动脉近端和大鼠颈总动脉近心端,用动脉夹夹闭距颈内动脉起始端以图暂时阻断大鼠脑部的血流供应。同时在大鼠的颈总动脉距分叉约 1 cm 的近端做一个 0.3 mm 手术切口,然后将制作好的线栓圆钝的一端从颈总动脉距分叉处切口处插入,经过颈总动脉分叉处插入颈内动脉的起始段,结扎颈总动脉松开动脉夹,在颈内动脉缓慢推进插线。当线栓进入 18~20 mm 时感觉到阻力,证明大脑中动脉已经成功阻断,2 h 后拔出线栓,用提拉线结扎颈总动脉,消毒切口并逐层缝合。

### 1.4 冰冻切片的制作

于各时间点常规用 10%水合氯醛麻醉动物,采用 12 号磨钝针头从大鼠心尖部刺入,剪开大鼠的右心耳后快速灌注生理盐水,随后灌注 4℃4%的多聚甲醛液体,断头取脑,大脑浸泡于 4%多聚甲醛液体后固定,4℃过夜。梯度蔗糖脱水,单面刀片沿冠状面切取嗅极后 7~11 mm 范围的脑组织沿组织冠

状面连续切片,片厚 20  $\mu\text{m}$ 。

### 1.5 神经功能缺损评分

术后 6 h、24 h、48 h、72 h、7 天参考 Longa S 级评分标准<sup>[7]</sup>进行神经功能缺损评分。

### 1.6 脑梗死体积计算

大鼠充分麻醉后迅速断头取脑,迅速置 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冷冻 20 min 从前囟 4.0~8.0 mm 将大脑切成 6 片 2 mm 的脑片,放入温度为 $37^{\circ}\text{C}$ 浓度为 2% 氯代三苯基四氮唑溶液中 30 min 后,将脑片转入 4% 多聚甲酸中固定 6 h 后用对切片进行拍照,并计算梗死面积,梗死面积计算公式: $V=t\times(A_1+A_2+\dots+A_n)$ , $V$  代表大鼠脑梗死体积, $t$  代表脑组织脑片的厚度, $A$  代表脑组织切片的梗死面积。

### 1.7 免疫组织化学染色检测 TNF- $\alpha$ 蛋白表达

应用免疫组织化学 S-P (Streptavidin-peroxidase) 法检测缺血脑组织周边区 TNF- $\alpha$  蛋白表达水平。按照 4  $\mu\text{m}$  厚标本连续切片至少 7 张,依次放入 100%、95%、80%、70% 乙醇进行梯度脱水各 5 min,按 TNF- $\alpha$  蛋白的一抗使用说明进行切片修复,室温下将  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3%) 滴在切片上再次室温孵育 10 min 消除内源性过氧化酶,稀释试剂盒中的一抗(比例为 1:100), $4^{\circ}\text{C}$  孵育过夜,PBS 液冲洗 3 次,滴加 NB 液后,室温下孵育 15 min,PBS 液冲洗三次,每次 3 min,滴加 C 液生物素标记兔抗小鼠二抗工作液,室温下孵育 15 min,PBS 液冲洗 3 min 三次,DAB 显色剂显色,苏木素复染,梯度酒精脱水。二甲苯中透明,中性树脂胶封片。在显微镜下观察、照相留存。每张切片随机选取 5 个高倍视野,计入阳性细胞数及所有细胞数,按染色强度进行评分:棕褐色计为 3 分,棕黄色计为 2 分,淡黄色计为 1 分,无色计为 0 分;按阳性细胞所占百分比评分:>75% 计为 4 分,51%~75% 计为 3 分,11%~50% 计为 2 分,阳性细胞数 $\leq 10\%$  计为 1 分,阴性计为 0 分。阳性百分比与染色强度的乘积>3 为免疫反应阳性。

### 1.8 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件包进行统计分析,计量数据采用 $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

各组大鼠一般情况无显著性差异,经单因素方差分析,5 组大鼠的周龄、体重等基础情况比较差异无显著性意义,具有可比性(均  $P$  值>0.05;表 1)。

表 1. 各组大鼠基本情况比较 ( $n=30$ )

Table 1. Comparison of basic status in five groups ( $n=30$ )

分 组	体重(g)	周龄(周)
假手术组	253 $\pm$ 22	12.40 $\pm$ 1.65
模型组	246 $\pm$ 17	11.80 $\pm$ 1.48
小剂量白藜芦醇组	249 $\pm$ 18	12.30 $\pm$ 1.66
中剂量白藜芦醇组	251 $\pm$ 19	12.20 $\pm$ 1.46
大剂量白藜芦醇组	247 $\pm$ 16	12.40 $\pm$ 1.60

### 2.2 各组大鼠不同缺血再灌注时间点神经功能缺损评分

假手术组大鼠均未发现有明显的神经功能缺损症状,模型组大鼠在术后 6 h 神经功能缺损评分与其他几组比较差异无显著性,在其余各时间节点模型组大鼠的神经功能缺损评分均显著高于各组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且随着术后再灌注时间的延长,神经功能缺损症状越来越减轻,同时白藜芦醇剂量越大,大鼠的神经功能缺损评分越低,即大剂量白藜芦醇组<中剂量白藜芦醇组<小剂量白藜芦醇组( $P<0.05$ ),呈显著剂量依赖性,提示白藜芦醇能够改善局灶性脑缺血再灌注损伤后小鼠的神经功能缺失(表 2)。

### 2.3 各组脑梗死体积观察

TTC 染色后观察发现假手术组大鼠脑组织均呈均匀一致的红色,说明未发生缺血性坏死;模型组左侧脑组织呈现大小不一的白色梗死组织,脑缺血再灌注 24 h 脑梗死比例为(45.3 $\pm$ 3.7)%,大剂量白藜芦醇组脑缺血再灌注 24 h 脑梗死比例为(14.6 $\pm$ 5.7)%左右,中剂量白藜芦醇干预后大鼠脑缺血再灌注 24 h 脑梗死比例为(19.2 $\pm$ 5.5)%,小剂量白藜芦醇干预后大鼠脑缺血再灌注 24 h 脑梗死比例为(24.6 $\pm$ 7.9)%,三组大鼠脑梗死比例均显著低于模型组( $P<0.05$ )。脑梗死的体积缩小与白藜芦醇的剂量呈现显著的负相关(图 1)。

### 2.4 不同缺血再灌注时间点缺血病灶 TNF- $\alpha$ 阳性细胞数的表达

在各个时间节点,各组大鼠缺血周边区区域均可见 TNF- $\alpha$  阳性表达的神经细胞,细胞质和胞膜呈棕褐色,假手术组几乎未见表达,各组大鼠缺血周边区脑组织的 TNF- $\alpha$  阳性细胞数为:模型组>小剂量白藜芦醇组>中剂量白藜芦醇组>大剂量白藜芦醇组>假手术组( $P<0.05$ ),即白藜芦醇剂量越大,TNF- $\alpha$  阳性细胞数越少( $P<0.05$ ),呈显著剂量依赖



性(图 2 和表 3),TNF- $\alpha$  阳性细胞数目在 24 h 达到 高峰,然后随时间的延长逐渐减少。

表 2. 各组大鼠不同缺血再灌注时间点神经功能缺损评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2. Comparison of neurological deficit scores among four groups at each time point( $\bar{x}\pm s$ )

分 组	缺血再灌注时间				
	6 h	24 h	48 h	72 h	7 天
模型组	2.98 $\pm$ 0.36	3.56 $\pm$ 0.56	2.43 $\pm$ 0.23	1.98 $\pm$ 0.43	1.92 $\pm$ 0.30
小剂量白藜芦醇组	2.89 $\pm$ 0.49	2.64 $\pm$ 0.49 <sup>a</sup>	1.98 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>	1.79 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup>	1.56 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>
中剂量白藜芦醇组	2.79 $\pm$ 0.51	2.07 $\pm$ 0.36 <sup>ab</sup>	1.33 $\pm$ 0.21 <sup>ab</sup>	0.93 $\pm$ 0.21 <sup>ab</sup>	0.90 $\pm$ 0.21 <sup>ab</sup>
大剂量白藜芦醇组	2.61 $\pm$ 0.32	1.85 $\pm$ 0.26 <sup>abc</sup>	1.23 $\pm$ 0.32 <sup>abc</sup>	0.86 $\pm$ 0.12 <sup>abc</sup>	0.56 $\pm$ 0.33 <sup>abc</sup>
F 值	0.68	15.5	20.35	16.87	21.24
P 值	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00

a 为  $P<0.05$ ,与模型组比较;b 为  $P<0.05$ ,与小剂量白藜芦醇组相比;c 为  $P<0.05$ ,与中剂量白藜芦醇组相比。

表 3. 大鼠不同缺血再灌注时间点缺血病灶 TNF- $\alpha$  表达( $\bar{x}\pm s$ , 个/视野)

Table 3. Comparison of the numbers of TNF- $\alpha$  positive cells among four groups at each time point( $\bar{x}\pm s$ , cells/field)

分 组	缺血再灌注时间				
	6 h	24 h	48 h	72 h	7 天
假手术组	2.00 $\pm$ 0.36	2.00 $\pm$ 0.25	2.00 $\pm$ 0.19	2.00 $\pm$ 0.29	2.00 $\pm$ 0.30
模型组	21.70 $\pm$ 3.76 <sup>a</sup>	77.65 $\pm$ 2.56 <sup>a</sup>	64.23 $\pm$ 4.23 <sup>a</sup>	51.33 $\pm$ 2.56 <sup>a</sup>	40.92 $\pm$ 3.30 <sup>a</sup>
小剂量白藜芦醇组	15.89 $\pm$ 2.44 <sup>ab</sup>	50.06 $\pm$ 4.84 <sup>ab</sup>	45.88 $\pm$ 3.43 <sup>ab</sup>	42.44 $\pm$ 2.84 <sup>ab</sup>	38.56 $\pm$ 2.34 <sup>ab</sup>
中剂量白藜芦醇组	11.36 $\pm$ 2.49 <sup>abc</sup>	40.80 $\pm$ 2.86 <sup>abc</sup>	36.33 $\pm$ 3.21 <sup>abc</sup>	31.08 $\pm$ 2.78 <sup>abc</sup>	24.09 $\pm$ 2.21 <sup>abc</sup>
大剂量白藜芦醇组	8.01 $\pm$ 2.52 <sup>abcd</sup>	29.33 $\pm$ 2.76 <sup>abcd</sup>	25.54 $\pm$ 2.28 <sup>abcd</sup>	20.53 $\pm$ 2.67 <sup>abcd</sup>	13.65 $\pm$ 2.33 <sup>abcd</sup>
F 值	21.54	185.7	119.33	122.03	123.15
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

a 为  $P<0.05$ ,与假手术组相比;b 为  $P<0.05$ ,与模型组相比;c 为  $P<0.05$ ,与小剂量白藜芦醇组相比;d 为  $P<0.05$ ,与中剂量白藜芦醇组相比。

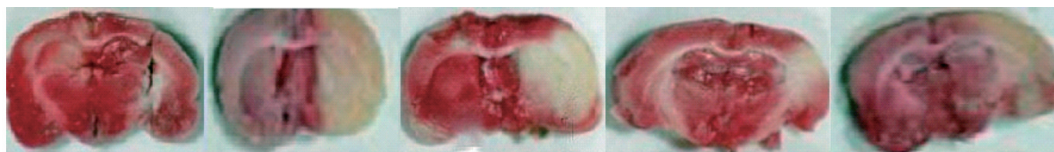


图 1. 各组大鼠脑缺血再灌注 24 h 脑组织 TTC 染色 从左向右依次为假手术组、模型组、小剂量白藜芦醇组、中剂量白藜芦醇组和大剂量白藜芦醇组。

Figure 1. TTC staining of brain tissue in each group at 24 h after reperfusion

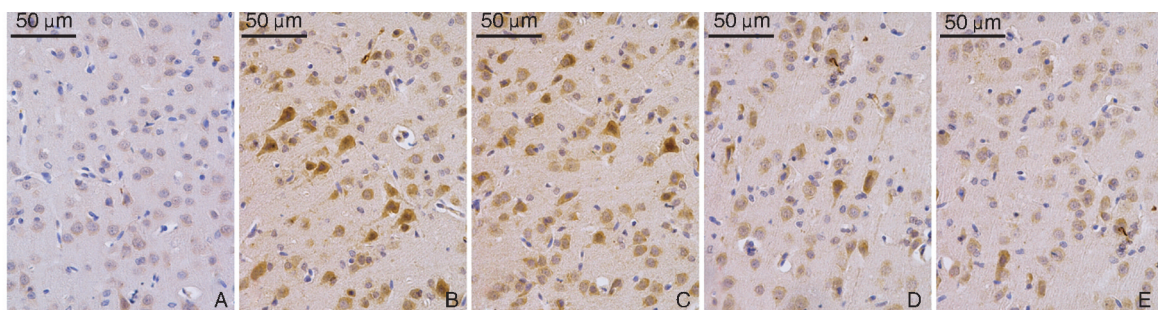


图 2. 免疫组织化学染色检测大鼠脑缺血再灌注 24 h TNF- $\alpha$  的表达 A 为假手术组,B 为模型组,C 为小剂量白藜芦醇组,D 为中剂量白藜芦醇组,E 为大剂量白藜芦醇组。

Figure 2. The expression of TNF- $\alpha$  at 24 h after reperfusion by immunohistochemistry

### 3 讨论

TNF- $\alpha$  是一种目前已经被临床证实的免疫炎症细胞,已有多个研究表明:缺血性脑组织中的 TNF- $\alpha$  mRNA 合成在短暂性或者是持续性脑缺血的动物模型中显著上调<sup>[5-6]</sup>。临床研究中也发现急性缺血性脑卒中患者血清中 TNF- $\alpha$  水平显著高于正常健康对照组。

本研究发现,假手术组 TTC 染色后均没有明显脑梗死病灶,而脑缺血再灌注造模成功后的模型组大鼠健侧脑组织均呈红色,未见明显梗死病灶,而患侧脑组织可见大小不一致的苍白色梗死组织这一结果符合手术干预大脑中动脉的血供范围,进一步提示应用 Longa 线栓法并加经改进制作脑缺血再灌注模型是安全可靠的,不会造成研究结果的系统误差及偏倚。大剂量白藜芦醇组脑缺血再灌注 24 h 梗死体积比例减小显著优于中剂量白藜芦醇组及小剂量白藜芦醇组,表明白藜芦醇改善脑组织缺血再灌注损伤呈显著剂量依赖性。而且这种与神经功能的改善相一致,这一结果说明白藜芦醇对于缺血再灌注损伤脑组织具有保护作用,且随着白藜芦醇剂量的增加保护作用更加明显。

本研究中免疫组织化学结果显示,在各个时间点,各组大鼠缺血周边区脑组织的 TNF- $\alpha$  阳性细胞数为:模型组>小剂量白藜芦醇组>中剂量白藜芦醇组>大剂量白藜芦醇组>假手术组,也说明白藜芦醇干预 TNF- $\alpha$  表达呈显著剂量依赖性。本实验中显示模型组大鼠的 TNF- $\alpha$  水平在缺血再灌注 6 h 水平明显升高,到 24 h 的时候 TNF- $\alpha$  水平达到峰值,48 h 后 TNF- $\alpha$  水平开始下降,再灌注 7 天后与假手术组的 TNF- $\alpha$  水平比较仍有显著性差异( $P<0.05$ ),提示大鼠脑缺血再灌注后,由于氧化应激和炎症反应,TNF- $\alpha$  的表达水平显著升高,但随着缺血再灌注向后延迟,大鼠脑组织的急性炎症反应逐步下降,炎症因子分泌水平随之不断下降。正常情况下,机体自身可清除体内的活性氧,脑组织缺血后导致的能量产生障碍使机体的抗氧化能力急剧减弱,再灌注后血管内皮细胞有产生大量的自由基,导致神经元与内皮细胞功能障碍,可诱导多种炎症细胞因子产生,比如 TNF- $\alpha$  和 NO 等。而 TNF- $\alpha$  可促使白细胞在血管壁聚集,增加血管通透性,加重组织的损伤,此前有研究发现,白藜芦醇可能既通过其抗氧化又可以通过其抗炎作用<sup>[7]</sup>来发挥对脑的保护作用,而有学者发现白藜芦醇在缺血再灌注脑损伤中能够降低氧化应激和炎症标志物如 TNF- $\alpha$ 、抑制中性粒细胞浸润的水平,来发挥抗缺

血再灌注损伤作用<sup>[8]</sup>,与本研究结果相吻合。而不同剂量的白藜芦醇均能有效的抑制 TNF- $\alpha$  水平的高表达,减少缺血再灌注损伤导致脑组织炎症反应,从而发挥保护脑细胞的作用,促进缺血再灌注大鼠神经功能缺损症状的恢复。

综合以往的研究结果和本研究结果,笔者认为:通过抑制脑缺血组织的 TNF- $\alpha$  水平从而发挥抗炎作用可能是白藜芦醇发挥保护脑缺血损伤的机制之一,但是由于脑缺血再灌注病理生理机制的复杂性以及白藜芦醇作用的多样性<sup>[9]</sup>,白藜芦醇对脑缺血再灌注过程发挥作用的具体机制目前并不十分明确,还有待于进一步的研究。

#### [参考文献]

- [1] 赵福全, 刘海萍, 余集凯, 等. 608 例蒙古族缺血性脑卒中发病及其危险因素分析[J]. 基础医学与临床, 2013, 33(12): 1624-625.
- [2] Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American heart association/American stroke association stroke council, clinical cardiology council, cardiovascular radiology and intervention council, and the atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups; the American academy of neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists[J]. Circulation, 2007, 115(20): e478-534.
- [3] Guseva DA, Khudoklinova YY, Medvedeva NV, et al. Influence of resveratrol and dihydroquercetin inclusion into phospholipid nanoparticles on their bioavailability and specific activity[J]. Biomed Khim, 2015, 61(5): 598-605.
- [4] Singh CK, Ndiaye MA, Ahmad N. Resveratrol and cancer: challenges for clinical translation[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(6): 1178-185.
- [5] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20: 84-91.
- [6] Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data[J]. Lancet, 2006, 367(9524): 1747-757.
- [7] Orsu P, Murthy BVS, Akula A. Cerebroprotective potential of resveratrol through anti-oxidant and anti-inflammatory mechanisms in rats[J]. J Neural Transmission, 2013, 120(8): 1217-223.
- [8] Liqun Fang, Hongmei Gao, Weina Zhang, et al. Resveratrol alleviates nerve injury after cerebral ischemia and reperfusion in mice by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 3219-226.
- [9] 阮景明, 朱鹏立, 蒋娜, 等. 白藜芦醇对兔动脉粥样硬化及 PPAR $\gamma$  相关炎症因子表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(3): 203-208.

(此文编辑 许雪梅)