

加味脑泰方通过 SIRT1 途径减轻脑缺血再灌注损伤

岳姣姣¹, 李华华²

(1. 河南中医药大学第三附属医院脑病科, 河南省郑州市 450000; 2. 郑州大学附属肿瘤医院中西医结合科, 河南省郑州市 450003)

[关键词] 脑缺血再灌注损伤; 加味脑泰方; 沉默信息调节蛋白 1; 炎症反应; 细胞凋亡

[摘要] **目的** 研究加味脑泰方通过沉默信息调节蛋白 1(SIRT1)途径减轻大鼠脑缺血再灌注损伤的作用及机制。**方法** 雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、加味脑泰方(JWF)组、JWF+EX527 组,采用线栓法建立脑缺血再灌注损伤模型,JWF 组给予加味脑泰方灌胃干预 14 天,JWF+EX527 组给予加味脑泰方灌胃及 SIRT1 拮抗剂 EX527 腹腔注射干预 14 天,比较四组大鼠神经功能评分、炎症因子白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平及 B 淋巴细胞瘤 2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、SIRT1、核因子 κ B(NF- κ B)、叉头框蛋白(FoxO1)表达量的差异。**结果** 与对照组比较,模型组大鼠神经功能评分、血清及脑组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平、脑组织中 Bax、NF- κ B 和 FoxO1 表达量均明显增加,脑组织中 Bcl-2、SIRT1 表达量均减少($P<0.05$);与模型组比较,JWF 组大鼠神经功能评分、血清及脑组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平、脑组织中 Bax、NF- κ B 和 FoxO1 表达量均明显减少,脑组织中 Bcl-2、SIRT1 表达量均明显增加($P<0.05$);与 JWF 组比较,JWF+EX527 组大鼠神经功能评分、血清及脑组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平、脑组织中 Bax、NF- κ B 和 FoxO1 表达量均明显增加,脑组织中 Bcl-2、SIRT1 表达量均明显减少($P<0.05$)。**结论** 加味脑泰方能够减轻大鼠脑缺血再灌注损伤,其可能的机制为激活 SIRT1 并抑制 NF- κ B 介导的炎症反应以及 FoxO1 介导的细胞凋亡。

[中图分类号] R96;R5

[文献标识码] A

Modified Naotaifang attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by SIRT1 pathway

YUE Jiaojiao¹, LI Huahua²

(1. Department of Brain Diseases, the Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[KEY WORDS] cerebral ischemia-reperfusion injury; modified Naotaifang; SIRT1; inflammatory response; cell apoptosis

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect and mechanism of modified Naotaifang on cerebral ischemia-reperfusion injury of rats by activating SIRT1. **Methods** Male SD rats were randomly divided into control group, model group, JWF group and JWF+EX527 group. The model of cerebral ischemia-reperfusion injury was established by suture embolization. JWF group was given gavage of modified naotaifang for 14 days, JWF+EX527 group was given gavage of modified naotaifang and intraperitoneal injection of EX527 for 14 days. The differences of neural function scores, inflammatory factor interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), the expression of Bcl-2, Bax, silent information regulator 1 (SIRT1), nuclear factor- κ B (NF- κ B) and forkhead box O1 (FoxO1) among the four groups were compared. **Results** Compared with the control group, the neural function scores, the levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α in serum and brain tissues, the expression of Bax, NF- κ B, FoxO1 in brain tissues increased significantly, and the expression of Bcl-2, SIRT1 in brain tissues reduced significantly in the model group ($P<0.05$). Compared with the model group, the neural function scores, the levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α in serum and brain tissues, the expression of Bax, NF- κ B, FoxO1 in brain tissues decreased significantly, and the expression of Bcl-2, SIRT1 in brain tissues increased significantly.

[收稿日期] 2020-06-15

[修回日期] 2020-07-16

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZY2219)

[作者简介] 岳姣姣,硕士研究生,主治医师,研究方向为中医药防治脑血管病的临床研究,E-mail 为 qinghepeng30@163.com。通信作者李华华,硕士研究生,主治医师,研究方向为中西医结合治疗。

icantly in JWF group ($P < 0.05$). Compared with JWF group, the neural function scores, the levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α in serum and brain tissues, the expression of Bax, NF- κ B, FoxO1 in brain tissues increased significantly, and the expression of Bcl-2, SIRT1 in brain tissues reduced significantly in JWF+EX527 group ($P < 0.05$). **Conclusion** Modified Naotaiyang can reduce the cerebral ischemia-reperfusion injury, and activating SIRT1 and then inhibiting NF- κ B-mediated inflammatory response, FoxO1-mediated apoptosis was the possible mechanism.

脑卒中是威胁人类健康的重要疾病之一,我国近些年脑卒中的发病率不断升高,其中缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型。在临床实践中,随着溶栓、介入等治疗技术的不断成熟和推广,缺血性脑卒中的治疗效果得到了明显提升,但缺血脑组织获得血流再灌注后会发生缺血再灌注损伤,影响溶栓或介入治疗的效果,增加疾病的致残率^[1-2]。因此,防治缺血再灌注引起的脑组织损伤是脑血管疾病领域的研究热点。加味脑泰方是源自《医林改错》中补阳还五汤的方剂,结合血管性痴呆临床治疗经验进行加减而成,已有加味脑泰方相关的基础研究表明,该方剂对血管性痴呆大鼠的学习记忆功能具有改善作用,也对缺氧复氧引起的神经元损伤具有抑制作用,并且激活沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 是加味脑泰方发挥作用的分子机制之一^[3-4]。另有细胞实验报道,加味脑泰方含药血清通过激活 SIRT1 减轻海马神经元的缺氧复氧损伤^[3]。但是,加味脑泰方是否在脑缺血再灌注过程中发挥保护作用尚缺乏动物实验研究。为此,本实验以脑缺血再灌注损伤大鼠为对象,具体观察了加味脑泰方激活 SIRT1 减轻脑缺血再灌注损伤的作用及机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

雄性 SD 大鼠 (生产许可 SCXK (沪) 2018-0006) 购自上海西普尔-必凯实验动物公司,体质量 180 ~ 200 g, 10 ~ 12 周龄。

1.2 试剂与仪器

加味脑泰方由医院药剂科配置,成分为黄芪、当归、地龙、川芎、三七、石菖蒲、远志;白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的酶联免疫吸附试剂盒购自南京信帆生物公司, RIPA 裂解液及 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、SIRT1、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF-

κ B)、叉头框蛋白 (forkhead box O1, FoxO1) 的一抗购自深圳欣博盛生物公司。蛋白电泳系统购自南京金斯瑞生物公司,凝胶成像分析仪购自上海培清科技公司。

1.3 动物分组及造模

实验动物随机分为对照组、模型组、加味脑泰方 (简称 JWF) 组、JWF+EX527 组,每组各 8 只。对照组进行假手术操作,其他三组采用线栓法建立脑缺血再灌注模型,方法如下:腹腔注射 10% 水合氯醛 0.3 mL/100 g,麻醉后做颈正中切口,分离左侧颈总、颈内及颈外动脉,结扎颈总及颈外动脉,在颈总动脉分叉处做一小切口,插入线栓并向前推进约 18 ~ 20 mm,遇到阻力即停止,固定线栓使脑组织缺血 90 min,而后取出线栓使脑组织获得血流再灌注,参照 Zea-Longa 法评价神经功能,评分 1 ~ 3 分判断为造模成功。

1.4 动物给药

造模第 1 天开始进行给药, JWF 组按照等效剂量 17.01 g/kg 给予加味脑泰方灌胃,每日 1 次,连续 14 天; JWF+EX527 组给予加味脑泰方 17.01 g/kg 灌胃、每日 1 次, SIRT1 拮抗剂 EX527 1 μ g/kg 腹腔注射、每日 1 次,连续 14 天。对照组和模型组均给予等剂量生理盐水灌胃,每日 1 次,连续 14 天。

1.5 神经功能评分

给药后第 7 天、第 14 天,参照 Zea-Longa 法评价神经功能,无神经功能缺损为 0 分,对侧前爪不能伸展为 1 分,行走时向患侧转圈为 2 分,行走时向患侧倾倒为 3 分,无法行走或意识丧失为 4 分。

1.6 血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 的检测

干预后第 14 天,完成神经功能评分后断头法处死大鼠、收集血液,静置 30 min 凝血后以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清并采用酶联免疫吸附法检测细胞因子的水平,操作按照试剂盒说明书进行。

1.7 缺血周围脑组织中 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 的检测

断头法处死大鼠后解剖脑组织,分离缺血灶周围脑组织,加入磷酸盐缓冲液后充分匀浆,离心分离上清,采用 BCA 试剂盒检测蛋白含量,采用酶联免疫吸附法检测细胞因子的含量,而后计算每毫克组织蛋白中细胞因子的含量。

1.8 缺血周围脑组织中蛋白表达的检测

取缺血灶周围脑组织,加入 RIPA 裂解液后充分匀浆,离心分离上清,BCA 法检测上清中的蛋白含量,将含有 30 μg 蛋白的上清与上样缓冲液混合并进行 Western blot 实验,电泳分离蛋白,将蛋白电转移至 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶室温孵育 1 h, Bax、Bcl-2、SIRT1、NF- κ B、FoxO1 一抗(1:1 000 稀释)或 β -actin 一抗(1:5 000 稀释)孵育,过夜;而后,二抗(1:2 000 稀释)室温孵育 1 h,最后在凝胶成像系统中成像得到蛋白条带,以 β -actin 为内参计算 Bax、Bcl-2、SIRT1、NF- κ B、FoxO1 的表达水平。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件录入数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,四组间计量资料的比较采用方差分析,有统计学差异的数据进一步采用 LSD- t 检验进行两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠神经功能评分的比较

干预后第 7 天、第 14 天时,模型组大鼠神经功能评分较对照组明显升高($P < 0.05$),JWF 组大鼠神经功能评分较模型组明显减少($P < 0.05$),JWF+EX527 组神经功能评分较 JWF 组明显增加($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 4 组大鼠神经功能评分比较

Table 1. Comparison of neurological scores among four groups of rats

| 分组 | <i>n</i> | 第 7 天 | 第 14 天 |
|-------------|----------|------------------------------|------------------------------|
| 对照组 | 8 | 0.00 \pm 0.00 | 0.00 \pm 0.00 |
| 模型组 | 8 | 2.34 \pm 0.61 ^a | 2.11 \pm 0.42 ^a |
| JWF 组 | 8 | 1.33 \pm 0.32 ^b | 1.09 \pm 0.24 ^b |
| JWF+EX527 组 | 8 | 2.21 \pm 0.41 ^c | 2.18 \pm 0.33 ^c |

注:a 为 $P < 0.05$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与模型组比较;c 为 $P < 0.05$,与 JWF 组比较。

2.2 血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平

模型组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平较对照组明显增加($P < 0.05$),JWF 组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平较模型组明显减少($P < 0.05$),JWF+EX527 组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平较 JWF 组明显增加($P < 0.05$;表 2)。

2.3 缺血周围脑组织 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的含量

模型组大鼠缺血周围脑组织中 IL-1 β 、IL-6 和

TNF- α 的含量较对照组明显增加($P < 0.05$),JWF 组大鼠缺血周围脑组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的含量较模型组比较明显减少($P < 0.05$),JWF+EX527 组大鼠缺血周围脑组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的含量较 JWF 组明显增加($P < 0.05$;表 3)。

表 2. 4 组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平比较

Table 2. Comparison of serum IL-1 β , IL-6, TNF- α levels among four groups of rats 单位:ng/L

| 分组 | <i>n</i> | IL-1 β | IL-6 | TNF- α |
|-------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 对照组 | 8 | 11.38 \pm 3.72 | 14.27 \pm 3.29 | 6.68 \pm 1.04 |
| 模型组 | 8 | 30.94 \pm 7.86 ^a | 31.37 \pm 6.62 ^a | 19.94 \pm 3.57 ^a |
| JWF 组 | 8 | 16.23 \pm 3.25 ^b | 19.39 \pm 4.18 ^b | 10.37 \pm 2.88 ^b |
| JWF+EX527 组 | 8 | 28.75 \pm 5.61 ^c | 28.48 \pm 6.61 ^c | 18.36 \pm 3.25 ^c |

注:a 为 $P < 0.05$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与模型组比较;c 为 $P < 0.05$,与 JWF 组比较。

表 3. 4 组大鼠缺血周围脑组织 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量比较

Table 3. Comparison of IL-1 β , IL-6, TNF- α contents in ischemic peripheral brain tissue among four groups of rats 单位:ng/g

| 分组 | <i>n</i> | IL-1 β | IL-6 | TNF- α |
|-------------|----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照组 | 8 | 2.74 \pm 0.62 | 3.42 \pm 0.69 | 1.17 \pm 0.32 |
| 模型组 | 8 | 8.17 \pm 1.34 ^a | 8.84 \pm 1.25 ^a | 4.68 \pm 0.76 ^a |
| JWF 组 | 8 | 4.01 \pm 0.75 ^b | 4.75 \pm 0.83 ^b | 2.09 \pm 0.42 ^b |
| JWF+EX527 组 | 8 | 7.76 \pm 1.22 ^c | 8.11 \pm 1.32 ^c | 4.26 \pm 0.83 ^c |

注:a 为 $P < 0.05$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与模型组比较;c 为 $P < 0.05$,与 JWF 组比较。

2.4 缺血周围脑组织 Bax 和 Bcl-2 的表达

模型组大鼠缺血周围脑组织中 Bax 的表达水平较对照组明显增加,Bcl-2 的表达水平较对照组明显减少($P < 0.05$);JWF 组大鼠缺血周围脑组织中 Bax 的表达水平较模型组明显减少,Bcl-2 的表达水平较模型组明显增加($P < 0.05$);JWF+EX527 组大鼠缺血周围脑组织中 Bax 的表达水平较 JWF 组明显增加,Bcl-2 的表达水平较 JWF 组明显减少($P < 0.05$;图 1)。

2.5 缺血周围脑组织中 SIRT1 及下游 NF- κ B、FoxO1 的表达

与对照组比较,模型组大鼠缺血周围脑组织中 SIRT1 的表达水平明显减少,NF- κ B 和 FoxO1 的表达水平明显增加($P < 0.05$);与模型组比较,JWF 组大鼠缺血周围脑组织中 SIRT1 的表达水平明显增

加, NF- κ B 和 FoxO1 的表达水平明显减少 ($P < 0.05$); 与 JWF 组比较, JWF+EX527 组大鼠缺血周围脑组织中 SIRT1 的表达水平明显减少, NF- κ B 和 FoxO1 的表达水平明显增加 ($P < 0.05$; 图 2)。

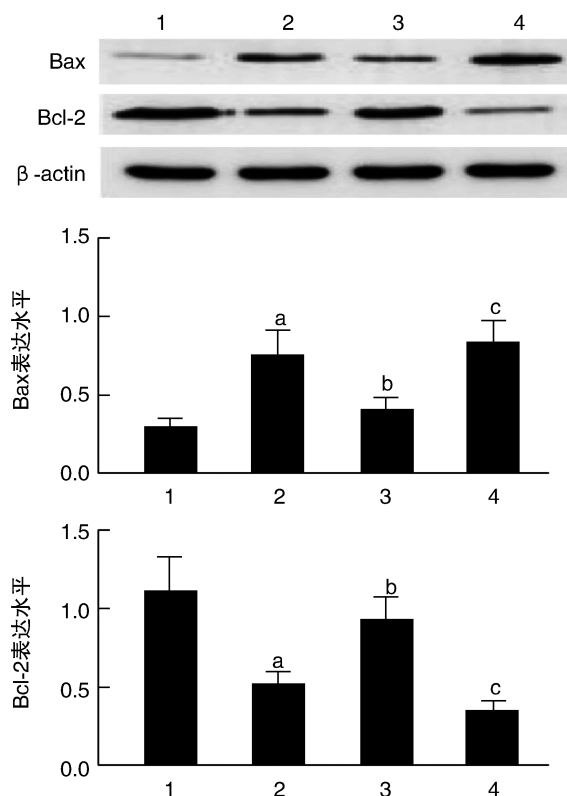


图 1. 4 组大鼠缺血周围脑组织中 Bax 和 Bcl-2 的蛋白表达 ($n=8$)

1 为对照组, 2 为模型组, 3 为 JWF 组, 4 为 JWF+EX527 组。
a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与模型组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 JWF 组比较。

Figure 1. Protein expressions of Bax, Bcl-2 in ischemic peripheral brain tissue of four groups of rats ($n=8$)

3 讨论

脑组织缺血再灌注是缺血性脑卒中患者接受溶栓或介入治疗后必经的病理生理过程, 缺血再灌注能够通过激活炎症反应、细胞凋亡、氧化应激等多种方式加重脑组织损伤, 即缺血再灌注损伤^[5-6]。近些年, 脑缺血再灌注损伤对缺血性脑卒中治疗效果的不利影响受到了越来越多重视, 如何防治脑缺血再灌注损伤是临床学者关注的重点。

缺血再灌注损伤的中医病机主要在于瘀血阻滞及脑窍闭阻, 给予活血化瘀、醒脑开窍的方剂能够起到治疗作用。加味脑泰方从补阳还五汤改进

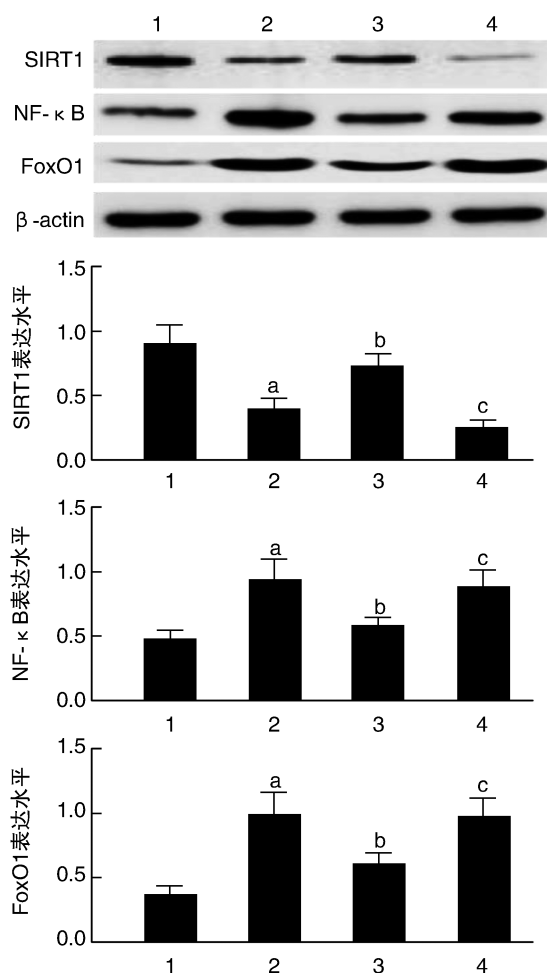


图 2. 4 组大鼠缺血周围脑组织中 SIRT1、NF- κ B 和 FoxO1 的蛋白表达 ($n=8$)

1 为对照组, 2 为模型组, 3 为 JWF 组, 4 为 JWF+EX527 组。
a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与模型组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 JWF 组比较。

Figure 2. Protein expressions of SIRT1, NF- κ B, FoxO1 in ischemic peripheral brain tissue of four groups of rats ($n=8$)

加减而成, 方中黄芪、当归、川芎等多种成分均具有活血化瘀的功效。已有细胞研究表明, 在神经元发生缺氧复氧损伤的过程中, 加味脑泰方含药血清能够起到保护作用^[3]。神经元缺氧复氧模型是模拟脑缺血再灌注过程的体外细胞模型, 本研究在既往加味脑泰方含药血清用于神经元干预的基础上将加味脑泰方用于大鼠脑缺血再灌注损伤的干预, 通过观察神经功能的变化可知, 模型组大鼠的神经功能评分明显增加, 而加味脑泰方干预后大鼠的神经功能评分明显减少, 表明加味脑泰方能够在脑缺血再灌注损伤过程中发挥保护作用。

现代药理学研究发现, 黄芪、当归中的小分子多糖具有广泛的生物学活性, 用于心肌细胞、神经

元缺血再灌注损伤时,能够发挥抗炎、抗凋亡等作用^[7-8]。在脑缺血再灌注损伤过程中,炎症反应及细胞凋亡的激活是造成组织损伤的重要因素,本实验观察到,模型组大鼠血清及脑组织中多种细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量增加,而脑组织中凋亡基因 Bax 的表达量明显增加、Bcl-2 的表达量明显减少。在脑缺血再灌注损伤过程中,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 是发挥重要作用的促炎因子,能够介导炎症的级联放大^[9-11];Bax 和 Bcl-2 是调控凋亡的基因,前者增加线粒体膜对细胞色素 C 的通透性并促进凋亡,后者降低线粒体膜对细胞色素 C 的通透性并抑制凋亡^[12-13]。在加味脑泰方干预后,JWF 组大鼠体内 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量及 Bax 的表达量均明显减少,Bcl-2 的表达量明显增加,表明加味脑泰方可能在脑缺血再灌注损伤过程中起到抑制炎症反应和细胞凋亡的作用。

国内两项关于加味脑泰方改善神经功能、减轻神经细胞损伤的研究均发现激活 SIRT1 是加味脑泰方发挥作用的分子机制^[3-4]。SIRT1 是体内重要的去乙酰化酶,通过调控下游 NF- κ B 及 FoxO1 在脑缺血再灌注过程中影响炎症反应及细胞凋亡。曹自为和李传文等^[14-15]研究均表明,SIRT1 在缺血再灌注脑组织中表达减少,使用 SIRT1 激动剂白藜芦醇能够抑制 NF- κ B 的表达并减轻炎症反应、抑制 FoxO1 的表达并减轻细胞凋亡,使用 SIRT1 拮抗剂 EX527 则能加重炎症及凋亡。本实验在使用加味脑泰方干预后观察到,JWF 组大鼠脑组织中 SIRT1 的表达增加,NF- κ B 及 FoxO1 的表达减少,表明加味脑泰方对脑缺血再灌注损伤过程中的 SIRT1 具有激活作用。为了进一步验证,本实验在加味脑泰方干预的同时加用了 SIRT1 拮抗剂 EX527,结果发现 EX527 削弱了加味脑泰方在脑缺血再灌注损伤过程中的保护作用。以上结果提示加味脑泰方的保护作用可能与上调 SIRT1 表达有关,但 SIRT1 表达上调后对 FoxO1、NF- κ B 的直接调控作用仍有待今后的研究进行验证。

综上所述,加味脑泰方能够减轻大鼠脑缺血再灌注损伤,激活 SIRT1 并抑制下游 NF- κ B 介导的炎症反应、FoxO1 介导的细胞凋亡可能是加味脑泰方在脑缺血再灌注损伤过程中发挥保护作用的分子机制。

[参考文献]

- [1] ENZMANN G, KARGARAN S, ENGELHARDT B. Ischemia-reperfusion injury in stroke: impact of the brain barriers and brain immune

privilege on neutrophil function[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2018, 11(11): 1756286418794184.

- [2] PRABHAKARAN S, CASTONGUAY A C, GUPTA R, et al. Complete reperfusion mitigates influence of treatment time on outcomes after acute stroke[J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9(4): 366-369.
- [3] 易亚乔,刘检,刘林,等.加味脑泰方对大鼠缺氧/复氧损伤海马神经元炎症通路 SIRT1/NF- κ B 的影响[J].中国中医药信息杂志,2019,26(3):45-50.
- [4] 易亚乔,何清湖,刘检,等.基于 SIRT1/NF- κ B 炎症通路探讨加味脑泰方对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马组织病理形态的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(6):684-688.
- [5] CHEON S Y, KIM E J, KIM S Y, et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 silencing on astroglial inflammasomes in an experimental model of ischemic stroke[J]. Neuroscience, 2018, 390(390): 218-230.
- [6] WIKLUND L, PATNAIK R, SHARMA A, et al. Cerebral tissue oxidative ischemia-reperfusion injury in connection with experimental cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation: effect of mild hypothermia and methylene blue[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(1): 115-121.
- [7] 霍礼超,李梦丽,乔成栋.当归多糖对缺氧-复氧损害导致的 H9c2 心肌细胞能量代谢障碍的保护作用[J].河北医学,2019,25(3):568-572.
- [8] 范宗静,谢连娣,崔杰,等.人心肌细胞缺血再灌注损伤后 ERK、Akt 的表达以及黄芪多糖的干预作用[J].环球中医药,2018,11(2):207-210.
- [9] WANG H, CHEN H, JIN J, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces brain edema and regulates the distribution of aquaporin-4 after cerebral ischaemia-reperfusion[J]. Life Sci, 2020, 251(251): 117638.
- [10] XIANG B, ZHONG P, FANG L, et al. miR-183 inhibits microglia activation and expression of inflammatory factors in rats with cerebral ischemia reperfusion via NF- κ B signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(4): 2540-2546.
- [11] XIE W, ZHU T, DONG X, et al. HMGB1-triggered inflammation inhibition of notoginseng leaf triterpenes against cerebral ischemia and reperfusion injury via MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. Biomolecules, 2019, 9(10): 512.
- [12] BADR R, HASHEMI M, JAVADI G, et al. Assessment of global ischemic/reperfusion and Tacrolimus administration on CA1 region of hippocampus: gene expression profiles of BAX and BCL2 genes[J]. Bratisl Lek Listy, 2016, 117(6): 358-362.
- [13] ERFANI S, MOGHIMI A, ABOUTALEB N, et al. Protective effects of nucleobinding-2 after cerebral ischemia via modulating Bcl-2/Bax ratio and reducing glial fibrillary acid protein expression[J]. Basic Clin Neurosci, 2019, 10(5): 451-459.
- [14] 曹自为,李传文,刘学春,等.白藜芦醇通过 SIRT1/FoxO1 路径改善大鼠脑缺血/再灌注损伤机制研究[J].安徽医科大学学报,2019,54(5):719-723.
- [15] 李传文,张嵘,侯亮,等. SIRT1/NF- κ B 通路参与白藜芦醇改善大鼠脑缺血再灌注损伤炎症反应[J].安徽医科大学学报,2018,53(1):6-9.

(此文编辑 许雪梅)