

本文引用: 吴挺国, 林慧怡, 林文倩, 等. 铁皮石斛多糖对缺血性脑卒中大鼠脑组织 JAK/STAT3 信号通路的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 225-230. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.03.007.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-03-0225-06

· 实验研究 ·

铁皮石斛多糖对缺血性脑卒中大鼠脑组织 JAK/STAT3 信号通路的影响

吴挺国¹, 林慧怡¹, 林文倩¹, 朱福连², 龙登毅¹

(海南省老年病医院 1. 神经内科, 2. 内科, 海南省海口市 571100)

[摘要] **[目的]** 探讨铁皮石斛多糖(DOP)对缺血性脑卒中大鼠脑组织 Janus 激酶(JAK)/信号转导子和转录激活子 3(STAT3)信号通路的影响。**[方法]** 以线栓法建立大鼠中动脉闭塞大鼠模型。SD 大鼠随机分为模型组、DOP 低剂量(25 μg/g)组、DOP 中剂量(50 μg/g)组、DOP 高剂量(100 μg/g)组、依达拉奉组, 每组 12 只; 另取 12 只 SD 大鼠设为假手术组。经药物干预后, 以 Longa 分级法对各组大鼠进行神经功能缺损评分; 通过三苯基氯化四氮唑染色检测大鼠脑梗死情况; 苏木精-伊红染色观察大鼠海马神经组织病理形态变化; 酶联免疫吸附法检测大鼠脑组织炎症细胞因子干扰素 γ(IFN-γ)、环氧合酶 2(COX-2)、白细胞介素 6(IL-6)水平; Western blot 检测大鼠脑组织 JAK/STAT3 信号通路相关蛋白表达水平。**[结果]** 与假手术组相比, 模型组大鼠海马神经元皱缩、变小, 变性坏死, 结构破损, 排列紊乱, 且数目明显减少, 海马神经组织整体呈现明显病理损伤, 神经功能缺损评分、脑梗死面积、脑组织 IFN-γ、COX-2 及 IL-6 水平、p-JAK/JAK、p-STAT3/STAT3 明显升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 药物处理组大鼠海马神经组织病理损伤减轻, 神经功能缺损评分、脑梗死面积、脑组织 IFN-γ、COX-2 及 IL-6 水平、p-JAK/JAK、p-STAT3/STAT3 均降低, 且 DOP 各组之间呈剂量依赖性 ($P < 0.05$)。DOP 高剂量组与依达拉奉组比较, 大鼠各指标均无明显变化 ($P > 0.05$)。**[结论]** DOP 可抑制缺血性脑卒中大鼠 JAK/STAT3 信号通路激活, 减少炎症细胞因子合成分泌, 减轻脑部炎症, 修复神经功能。

[关键词] 铁皮石斛多糖; 缺血性脑卒中; JAK/STAT3 信号通路; 炎症细胞因子; 大鼠

[中图分类号] R743.3; R5

[文献标识码] A

Effect of dendrobium officinale polysaccharide on JAK/STAT3 signaling pathway in brain tissue of ischemic stroke rats

WU Tingguo¹, LIN Huiyi¹, LIN Wenqian¹, ZHU Fulian², LONG Dengyi¹

(1. Department of Neurology, 2. Department of Internal Medicine, Hainan Provincial Gerontology Hospital, Haikou, Hainan 571100, China)

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of dendrobium officinale polysaccharide (DOP) on Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway in brain tissue of ischemic stroke rats. **Methods** The rat model of middle cerebral artery occlusion was established by thread embolism. SD rats were randomly divided into model group, DOP low dose (25 μg/g) group, DOP medium dose (50 μg/g) group, DOP high dose (100 μg/g) group and edaravone group, with 12 rats in each group; Another 12 SD rats were set as sham operation group. After drug intervention, the neurological deficit of rats in each group was scored by Longa grading method. The cerebral infarction in rats was detected by triphenyltetrazolium chloride staining. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the pathological changes of hippocampal nerve tissue in rats. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of inflammatory cytokines interferon-γ (IFN-γ), cyclooxygenase-2 (COX-2) and interleukin-6 (IL-6) in rat brain. Western blot was used to detect the expression level of JAK/STAT3 signaling pathway related proteins in rat brain. **Results** Compared with the sham operation group, the hippocampal neurons in the model group were shriveled, smaller,

[收稿日期] 2022-06-17

[修回日期] 2022-08-19

[基金项目] 海南省自然科学基金(818MS163)

[作者简介] 吴挺国, 主治医师, 研究方向为神经内科及老年病学, E-mail: wtgwu83@163.com。通信作者龙登毅, 主任医师, 研究方向为神经内科及老年病学, E-mail: 573253938@qq.com。

degenerated and necrotic, damaged in structure and disordered in arrangement, and the number of them decreased obviously. The whole hippocampal nerve tissue showed obvious pathological damage, and the neurological deficit score, cerebral infarction area, levels of IFN- γ , COX-2 and IL-6 in brain tissue, p-JAK/JAK, p-STAT3/STAT3 increased obviously ($P < 0.05$). Compared with the model group, the pathological damage of hippocampal nerve tissue in the drug treatment group was reduced, the neurological deficit score, cerebral infarction area, the levels of IFN- γ , COX-2 and IL-6 in brain tissue, p-JAK/JAK, p-STAT3/STAT3 were all decreased, and there was a dose-dependent relationship among DOP groups ($P < 0.05$). Compared with edaravone group, there was no significant change in all indexes of rats in DOP high dose group ($P > 0.05$).

Conclusion DOP can inhibit the activation of JAK/STAT3 signaling pathway in ischemic stroke rats, reduce the synthesis and secretion of inflammatory cytokines, relieve brain inflammation and repair nerve function.

[**KEY WORDS**] dendrobium officinale polysaccharide; ischemic stroke; JAK/STAT3 signaling pathway; inflammatory cytokine; rat

缺血性脑卒中(ischemic cerebral stroke, ICS)是因局部脑组织缺血缺氧导致的一种神经功能缺损疾病,动脉粥样硬化、脑血栓、脑动脉管腔狭窄等均是其致病因素,可引发严重的脑神经损伤,导致患者残疾,甚至死亡,其预后较差,很多患者会留下不同程度的神经系统后遗症^[1-2]。氧自由基诱发的炎症级联反应引发并加重脑损伤,导致神经功能障碍,是目前 ICS 公认的主要发病机制,抑制炎症是其关键治疗手段^[3-4]。Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导子和转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路是与炎症相关的重要信号通路之一,在类风湿性关节炎、ICS 等多种炎症疾病的病理过程中发挥着关键的调控作用,干扰 JAK/STAT3 信号通路传导,可降低活性氧水平,抑制炎症发生并控制其进展,减轻神经元损伤,改善 ICS 导致的脑损伤^[5-6],因而抑制 JAK/STAT3 信号通路激活是 ICS 的主要治疗机制之一。铁皮石斛是一味名贵中药,多糖是其主要活性成分,具有广泛的抗氧化、抑制炎症的药理功效,能显著降低脑缺血再灌注损伤模型大鼠体内炎症因子的表达,减少脑梗死体积,缓解脑损伤,改善预后^[7-8]。铁皮石斛多糖(dendrobium officinale polysaccharide, DOP)治疗 ICS 的作用机制,目前尚不清楚。本文通过构建大脑中动脉闭塞大鼠模型模拟 ICS 病理过程,探讨 DOP 对 ICS 大鼠脑组织 JAK/STAT3 信号通路的影响。

1 材料和方法

1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠,雄性,生产许可证号:SYXK(粤)2019-0205,购自康美华大基因技术有限公司,体质量(200 \pm 20)g,在本院动物中心适应饲养后用于实验,动物饲养房中温度(23 \pm 2) $^{\circ}$ C,相对湿度

(55% \pm 2%),大鼠以明暗各 12 h 循环交替照明,自由饮水进食。

1.2 主要试剂及仪器

DOP(纯度 \geq 85%, S20181201)购自上海源叶生物科技有限公司;依达拉奉注射液(2012B00528)购自南京先声东元制药有限公司;三苯基氯化四氮唑(triphenyltetrazolium chloride, TTC)(T8170)购自北京索莱宝科技有限公司;环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)检测试剂盒(H200)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)检测试剂盒(H007)、苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒(D006-1-1)、双金鸡纳酸(bicinchoninic acid, BCA)法总蛋白定量测定试剂盒(A045-3-2)、高强度放射免疫沉淀法(radio immunoprecipitation assay, RIPA)裂解液(W062-1-1)购自南京建成生物工程研究所;大鼠干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(ab239425)、兔源甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)一抗(ab181602)、兔源 p-STAT3 一抗(ab76315)、兔源 STAT3 一抗(ab68153)、兔源 p-JAK 一抗(ab32101)、兔源 JAK 一抗(ab39636)、羊抗兔二抗(ab150077)购自美国 Abcam 公司。

大鼠大脑中动脉栓塞专用栓线(2432-AAA)购自北京沙东生物技术公司;显微镜(E-203-L)购自江苏海门远泰生物公司;酶标仪(XELx800)购自美国 Perkin Elmer 公司;电泳仪(DYY-6C)、转膜仪(DYCZ-40D)购自北京六一仪器厂;扫描仪(V300)购自日本 Epson 公司。

1.3 大鼠模型制备、分组及药物干预

参照文献^[9],以线栓法建立大脑中动脉闭塞大鼠模型。取 SD 大鼠,按 45 μ g/g 腹腔注射 2.5% 戊巴比妥钠溶液,麻醉动物,颈部正中备皮、消毒,切

开,暴露颈总动脉后钝性分离出 1~1.5 cm,在颈外动脉、颈总动脉的近心端结扎,同时夹闭右侧颈内动脉,以栓线自颈总动脉插入颈内动脉,到达夹闭处时,放开夹闭后继续向内插栓线,直至栓线受阻即可,1.5 h 后拔出栓线,使脑血流再灌注。24 h 后以 Longa 分级法^[10]进行神经功能缺损评分:0 分,大鼠无神经功能缺损症状;1 分,大鼠提尾时左侧前爪不能充分伸展;2 分,大鼠提尾时左侧前爪不能充分伸展,且向左侧转圈;3 分,大鼠行走时向左侧倾斜或旋转;4 分,大鼠不能自发行走,甚至意识丧失。选出评分在 1~3 分的大鼠,随机分为模型组、DOP 低剂量(25 μg/g)组、DOP 中剂量(50 μg/g)组、DOP 高剂量(100 μg/g)组、依达拉奉组,每组 12 只;另取 12 只 SD 大鼠仅暴露分离颈总动脉,不插栓线,其他操作一样,设为假手术组。

参照文献^[11],将 DOP 溶于生理盐水并混匀,配制 2.5、5、10 g/L 的药液,DOP 各剂量组大鼠以 10 μL/g 的 DOP 药液灌胃干预,同时以与依达拉奉组等剂量的生理盐水尾静脉注射干预;依达拉奉组大鼠以 3.2 μg/g 的剂量尾静脉注射依达拉奉注射液^[12]干预,同时以 10 μL/g 的生理盐水灌胃干预;假手术组和模型组大鼠以 10 μL/g 的生理盐水灌胃干预,同时以与依达拉奉组等剂量的生理盐水尾静脉注射干预。每天药物干预 1 次,共用药 14 天。末次用药干预后 24 h,以 Longa 分级法对各组大鼠进行神经功能缺损评分。

1.4 大鼠脑梗死面积检测

神经功能缺损评分后,按 45 μg/g 腹腔注射 2.5% 戊巴比妥钠溶液,麻醉大鼠,断头后取出大脑。随机选取各组大鼠中的 6 个大脑,沿冠状面切成 5 片,厚薄大致相同,室温下将其全部浸入 2% TTC 染液中避光孵育 30 min,经蒸馏水漂洗、多聚甲醛固定后,将大脑 5 张冠状切片依次排列,拍照。采用 Image Pro 软件分析图像,计算脑梗死面积,脑梗死面积=全脑梗死面积/全脑片面积×100%。各组剩余 6 个大脑,剪下约 1 g 脑组织,储存在液氮中;剩余脑组织以生理盐水漂洗、包埋剂包埋后,浸入液氮中冰冻成块,以切片机将其切为厚约 4 μm 的连续薄片。

1.5 大鼠海马神经组织病理形态检测

选取“1.4”项下含有海马完整结构的脑切片,经冰丙酮固定后,按照试剂盒说明书进行 HE 染色,以二甲苯透明后转移到载玻片上封片;于光学显微镜下观察大鼠海马神经组织病理形态变化,任选 5 个视野采集图像。

1.6 大鼠脑组织炎症细胞因子 IFN-γ、COX-2 和 IL-6 水平检测

取出“1.4”项下的脑组织,置于裂解液中匀浆后离心,小心吸出上清,以 BCA 法测量蛋白总浓度,取 0.18 mL 按照试剂盒说明书检测炎症细胞因子 IFN-γ、COX-2 和 IL-6 水平。

1.7 Western blot 检测大鼠脑组织 JAK/STAT3 信号通路相关蛋白表达

将“1.6”项下剩余的脑组织蛋白样品液加入适量上样缓冲液,混匀后 100 °C 煮沸变性蛋白,取 18 μg 总蛋白以电泳实验(120 V,100 min)分离,接着以湿转实验(120 V,100 min)转移至 PVDF 膜,浸入 5% 脱脂奶粉溶液中封闭蛋白非特异位点;分别从膜上截下 p-JAK、JAK、p-STAT3、STAT3、GAPDH 蛋白,以相应一抗孵育后洗膜,再经对应二抗孵育后洗膜。采集各蛋白条带图像,以 Image Pro 软件进行定量分析,计算各组蛋白相对表达量。

1.8 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,然后将其输入 SPSS 24.0 软件进行统计分析,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DOP 对大鼠神经功能的影响

与假手术组相比,模型组大鼠神经功能缺损评分明显升高($P < 0.05$);与模型组相比,药物处理组大鼠神经功能缺损评分均降低,且呈剂量依赖性($P < 0.05$);DOP 高剂量组与依达拉奉组比较,大鼠神经功能缺损评分无明显变化($P > 0.05$)。见表 1。

表 1. 各组大鼠神经功能缺损评分

Table 1. Neurological deficit score of rats in each group
单位:分

分组	神经功能缺损评分
假手术组	0
模型组	3.21±0.32 ^a
DOP 低剂量组	2.13±0.22 ^b
DOP 中剂量组	1.24±0.16 ^{bc}
DOP 高剂量组	0.19±0.05 ^{bcd}
依达拉奉组	0.17±0.04 ^{bcd}

注: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 DOP 低剂量组相比;d 为 $P < 0.05$,与 DOP 中剂量组相比。

2.2 DOP 对大鼠脑梗死的影响

与假手术组相比,模型组大鼠脑梗死面积明显增大($P<0.05$);与模型组相比,药物处理组大鼠脑

梗死面积均减小,且呈剂量依赖性($P<0.05$);DOP 高剂量组与依达拉奉组比较,大鼠脑梗死面积无明显变化($P>0.05$)。见图 1。

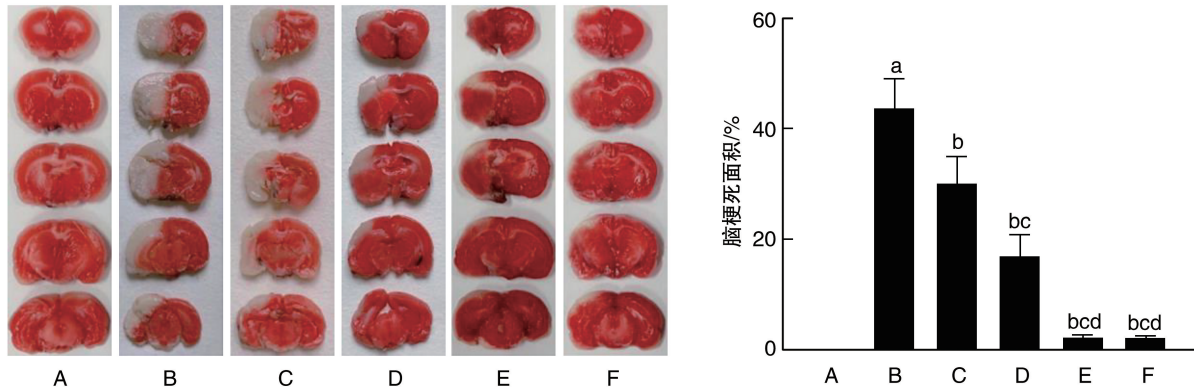


图 1. 各组大鼠脑梗死面积

TTC 染色照片,灰白色为脑梗死区域。A 为假手术组,B 为模型组,C 为 DOP 低剂量组,D 为 DOP 中剂量组, E 为 DOP 高剂量组,F 为依达拉奉组。

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 DOP 低剂量组相比;d 为 $P<0.05$,与 DOP 中剂量组相比。

Figure 1. Cerebral infarction area of rats in each group

2.3 DOP 对大鼠海马神经组织病理形态的影响

假手术组大鼠海马神经元形态正常,结构完好;模型组大鼠海马神经元皱缩、变小,变性坏死,结构破损,排列紊乱,且数目明显减少,海马神经组织整体呈明显病理损伤;药物处理组大鼠海马神经

组织病理损伤均得到改善,且改善程度随 DOP 剂量增大而增强;DOP 高剂量组与依达拉奉组大鼠海马神经组织形态基本恢复正常,两者相比无明显差异。见图 2。

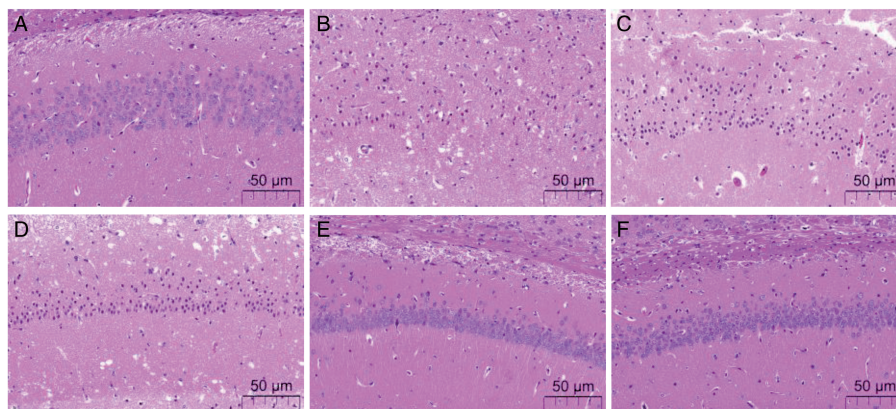


图 2. HE 染色检测各组大鼠海马神经组织病理形态

A 为假手术组,B 为模型组,C 为 DOP 低剂量组,D 为 DOP 中剂量组,E 为 DOP 高剂量组,F 为依达拉奉组。

Figure 2. HE staining was used to detect the pathological morphology of hippocampal nerve tissue of rats in each group

2.4 DOP 对大鼠脑组织炎症细胞因子 IFN- γ 、COX-2 和 IL-6 水平的影响

与假手术组相比,模型组大鼠脑组织炎症细胞因子 IFN- γ 、COX-2 和 IL-6 水平明显升高($P<0.05$);与模型组相比,药物处理组大鼠脑组织炎

性细胞因子 IFN- γ 、COX-2 和 IL-6 水平均降低,且呈剂量依赖性($P<0.05$);DOP 高剂量组与依达拉奉组比较,大鼠脑组织炎症细胞因子 IFN- γ 、COX-2 和 IL-6 水平无明显变化($P>0.05$)。见表 2。

表 2. 各组大鼠脑组织炎症细胞因子 IFN- γ 、COX-2 和 IL-6 水平
Table 2. Levels of inflammatory cytokines IFN- γ , COX-2 and IL-6 in brain tissue of rats in each group

分组	IFN- γ / (pg/g)	COX-2/ (ng/g)	IL-6/ (pg/g)
假手术组	363.92 \pm 21.36	1.39 \pm 0.14	70.83 \pm 10.36
模型组	985.73 \pm 42.75 ^a	5.87 \pm 0.63 ^a	248.34 \pm 35.72 ^a
DOP 低剂量组	772.34 \pm 40.92 ^b	4.13 \pm 0.52 ^b	190.37 \pm 19.24 ^b
DOP 中剂量组	561.47 \pm 39.06 ^{bc}	2.84 \pm 0.43 ^{bc}	138.46 \pm 16.35 ^{bc}
DOP 高剂量组	370.94 \pm 34.15 ^{bcd}	1.45 \pm 0.35 ^{bcd}	72.09 \pm 10.53 ^{bcd}
依达拉奉组	368.12 \pm 35.42 ^{bcd}	1.42 \pm 0.41 ^{bcd}	71.87 \pm 8.47 ^{bcd}

注: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 DOP 低剂量组相比; d 为 $P < 0.05$, 与 DOP 中剂量组相比。

2.5 DOP 对大鼠脑组织 JAK/STAT3 信号通路蛋白表达的影响

与假手术组相比, 模型组大鼠脑组织 p-JAK/JAK、p-STAT3/STAT3 明显升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 药物处理组大鼠脑组织 p-JAK/JAK、p-STAT3/STAT3 均降低, 且呈剂量依赖性 ($P < 0.05$); DOP 高剂量组与依达拉奉组比较, 大鼠脑组织 p-JAK/JAK、p-STAT3/STAT3 无明显变化 ($P > 0.05$)。见图 3。

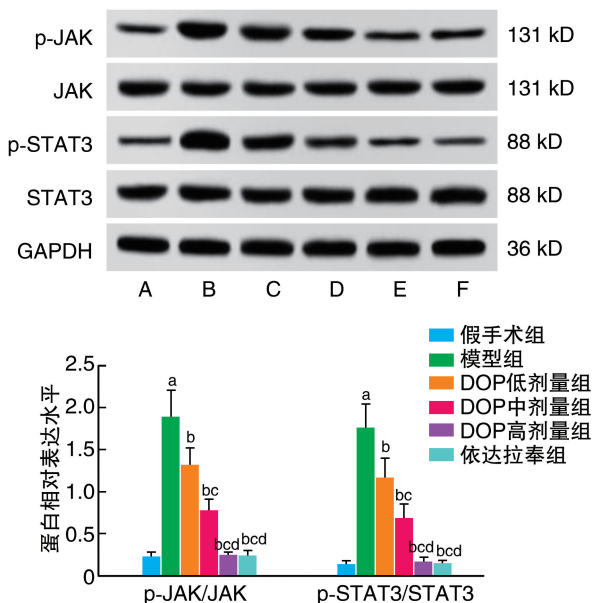


图 3. 各组大鼠脑组织 JAK/STAT3 信号通路蛋白表达变化

A 为假手术组, B 为模型组, C 为 DOP 低剂量组,

D 为 DOP 中剂量组, E 为 DOP 高剂量组, F 为依达拉奉组。

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 DOP 低剂量组相比; d 为 $P < 0.05$, 与 DOP 中剂量组相比。

Figure 3. Changes of JAK/STAT3 signaling pathway protein expression in brain tissue of rats in each group

3 讨论

近年来我国 ICS 逐年增加, 且趋于年轻化。ICS 治愈率低, 致死致残率高, 很多患者会留下不同程度的永久性神经功能缺损症状, 给患者身心造成极大打击, 并给其家庭和社会带来沉重负担, 因而探寻更有效的 ICS 治疗策略一直是临床医学的难点与热点^[13-14]。ICS 发病机制目前尚未完全阐释, 缺血、缺氧诱发氧自由基、炎症介质大量产生、释放, 引发炎症, 导致神经细胞凋亡, 是造成 ICS 后神经功能障碍的主要病理机制^[15-16]。本文建立大脑中动脉闭塞大鼠模型, 模拟 ICS 病理过程; 结果显示, 建模大鼠神经功能缺损评分、脑梗死面积、脑组织 IFN- γ 、COX-2 及 IL-6 水平明显升高, 且海马神经元皱缩、变小, 凋亡坏死, 结构破损, 排列紊乱, 数目明显减少, 海马神经组织整体呈明显病理损伤; 表明大脑中动脉闭塞模型大鼠大脑出现较大面积梗死, 脑内炎症细胞因子过量表达, 引发严重炎症反应, 造成海马神经元变性坏死, 神经功能出现明显缺损。模型建立成功, 比较全面地模拟了 ICS 病理过程。

DOP 是我国名贵中药材铁皮石斛的主要有效成分, 可清除氧自由基, 降低氧化应激反应, 消除过量促炎因子, 减轻炎症反应, 提升脑神经元细胞活力, 缓解脑缺血再灌注引发的脑损伤, 可用于治疗 ICS^[7-8, 17-18], 但其药理机制尚未有明确阐述。研究发现, 机体主要炎症信号通路 JAK/STAT3 信号通路在 ICS 的发生发展中发挥着关键调控作用, 在 ICS 病理过程中, JAK/STAT3 信号通路处于激活状态。有研究表明, miR-216a 可靶向下调 JAK 基因, 明显抑制 STAT3 激活, 降低 ICS 导致的炎症酶诱导型一氧化氮合酶、基质金属蛋白酶 9 和炎症细胞因子肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 的过量表达, 对抗神经炎症, 减少脑梗死, 有利于神经元细胞存活, 改善神经功能缺损, 提示 JAK/STAT3 信号通路是 ICS 的一个重要治疗靶点^[19-20]。但 DOP 对 ICS 大鼠脑组织 JAK/STAT3 信号通路的影响, 目前尚不清楚。本文结果显示, 大脑中动脉闭塞模型大鼠脑组织 p-JAK/JAK、p-STAT3/STAT3 明显升高, 经不同剂量 DOP 干预处理后, 可明显减轻其海马神经组织病理损伤, 降低神经功能缺损评分、脑梗死面积、脑组织 IFN- γ 、COX-2 及 IL-6 水平、脑组织 p-JAK/JAK、p-STAT3/STAT3; 表明 DOP 可抑制 JAK/STAT3 信号通路激活, 降低其通路蛋白 JAK、STAT3 磷酸化水平, 抑制下游炎症信号分子表达, 减轻 ICS 模型大鼠炎症反应, 改善海马神经元损伤, 修复其神经功能, 证实了

DOP 对 ICS 的治疗功效。

综上所述, DOP 可下调 JAK、STAT3 的磷酸化水平, 降低促炎细胞因子表达, 抑制炎症发生并对抗其进展, 减少海马神经元细胞变性坏死, 减轻脑损伤, 促使 ICS 导致的受损神经功能修复。干扰 JAK/STAT3 信号通路传导, 进而抑制下游炎症信号激活, 可能是 DOP 发挥治疗 ICS 功效的作用机制之一。但本文存在一些缺点, 如关于 DOP 药理机制的研究不够深入, 存在一定不足, 以后将进一步研究以深入阐释。

[参考文献]

- [1] HERPICH F, RINCON F. Management of acute ischemic stroke [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(11): 1654-1663.
- [2] FINNSDÓTTIR H, SZEGEDI I, OLÁH L, et al. The applications of transcranial Doppler in ischemic stroke [J]. *Ideggyogy Sz*, 2020, 73(11-12): 367-378.
- [3] MAIDA C D, NORRITO R L, DAIDONE M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6454-6486.
- [4] LI S, LU Y, DING D, et al. Fibroblast growth factor 2 contributes to the effect of salidroside on dendritic and synaptic plasticity after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(11): 10951-10968.
- [5] NI S, LI C K, XU N W, et al. Follistatin-like protein 1 induction of matrix metalloproteinase 1, 3 and 13 gene expression in rheumatoid arthritis synoviocytes requires MAPK, JAK/STAT3 and NF- κ B pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1): 454-463.
- [6] LI J, LÜ H, CHE Y Q. Upregulated microRNA-31 inhibits oxidative stress-induced neuronal injury through the JAK/STAT3 pathway by binding to PKD1 in mice with ischemic stroke [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2414-2428.
- [7] 孙乐, 陈晓梅, 吴崇明, 等. 铁皮石斛多糖药理活性研究进展 [J]. *药学报*, 2020, 55(10): 2322-2329.
SUN L, CHEN X M, WU C M, et al. Advances and prospects of pharmacological activities of dendrobium officinale kimura et migo polysaccharides [J]. *Acta Pharm Sin*, 2020, 55(10): 2322-2329.
- [8] 刘雪, 吴婷婷, 沈鸿涛, 等. 铁皮石斛多糖对脑缺血-再灌注损伤模型大鼠预后的影响 [J]. *黑龙江医药科学*, 2019, 42(6): 40-44.
LIU X, WU T T, SHEN H T, et al. Effect of dendrobium candidum polysaccharide on the prognosis of rat model of cerebral ischemia and reperfusion injury [J]. *Heilongjiang Med Pharm*, 2019, 42(6): 40-44.
- [9] 柏秀娟, 时霄冰, 郭艳娥, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞对缺血性脑卒中炎症反应的调控作用 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(4): 422-426.
BAI X J, SHI X B, GUO Y E, et al. Role of bone marrow stromal cells in regulating inflammatory response of ischemic stroke rats [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2021, 23(4): 422-426.
- [10] LONGA E Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [11] 张晔, 胡艳红, 柯发杰, 等. 铁皮石斛多糖对糖尿病性白内障大鼠氧化应激及 ERK 信号通路的影响 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2021, 31(4): 233-237.
ZHANG Y, HU Y H, KE F J, et al. Effects of dendrobium officinale polysaccharides on oxidative stress and ERK signaling pathway in diabetic cataract rats [J]. *J Tradit Chin Ophthalmol*, 2021, 31(4): 233-237.
- [12] 陈岩岩, 李花, 刘旺华, 等. 加味四君子汤通过调控 Fibulin-5, p-Akt 表达抗脑缺血大鼠神经细胞失巢凋亡机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(1): 112-120.
CHEN Y Y, LI H, LIU W H, et al. Mechanism of Modified Si Junzitan on neuronal anti-apoptosis of cells in rats with cerebral ischemia through Fibulin-5 and p-Akt [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(1): 112-120.
- [13] KO K, SUZUKI T, ISHIKAWA R, et al. Ischemic stroke disrupts the endothelial glycocalyx through activation of proHSPSE via acrolein exposure [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(52): 18614-18624.
- [14] TIEDT S, BRANDMAIER S, KOLLMEIER H, et al. Circulating metabolites differentiate acute ischemic stroke from stroke mimics [J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(4): 736-746.
- [15] MASKERY M P, HOLSCHER C, JONES S P, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as neuroprotective agents for ischemic stroke: a systematic scoping review [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(1): 14-30.
- [16] VENKAT P, NING R, ZACHAREK A, et al. Treatment with an angiopoietin-1 mimetic peptide promotes neurological recovery after stroke in diabetic rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(1): 48-59.
- [17] 何小群, 黄锁义, 肖刚, 等. 铁皮石斛多糖对癫痫大鼠海马 NF- κ B 和 IL-10 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(7): 1657-1659.
HE X Q, HUANG S Y, XIAO G, et al. Effect of dendrobium officinale polysaccharide on expressions of nuclear factor- κ B and IL-10 in hippocampus of epileptic rats [J]. *Chin Archives Tradit Chin Med*, 2018, 36(7): 1657-1659.
- [18] 肖杨晶, 陈婷. 铁皮石斛多糖对缺氧/复氧视网膜神经节细胞损伤的影响 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2020, 30(9): 613-617.
XIAO Y J, CHEN T. Effect of polysaccharides of dendrobium candidum on retinal ganglion cells damage due to hypoxia/reoxygenation [J]. *J Tradit Chin Ophthalmol*, 2020, 30(9): 613-617.
- [19] TIAN Y S, ZHONG D, LIU Q Q, et al. Upregulation of miR-216a exerts neuroprotective effects against ischemic injury through negatively regulating JAK2/STAT3-involved apoptosis and inflammatory pathways [J]. *J Neurosurg*, 2018, 130(3): 977-988.
- [20] HONG Q, YANG Y, WANG Z, et al. Longxuetongluo capsule alleviates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation by regulating multiple signaling pathways in BV2 microglia cells [J]. *J Chin Med Assoc*, 2020, 83(3): 255-265.

(此文编辑 曾学清)