

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.18.005

烟酰胺经调控 p38MAPK 信号通路对高血压脑出血大鼠的 脑保护作用机制分析*

董西朝 王林林[△] 张亮 袁致海 高文文

(西安医学院第二附属医院神经外科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探讨烟酰胺经调控 p38MAPK 信号通路对高血压脑出血大鼠的脑保护作用机制。**方法:**选择 48 只 SD 大鼠,随机选择 12 只作为假手术组,其余 36 只进行高血压脑出血造模,对比 4 组大鼠的血肿体积、左扭转比率、神经功能变化、出血脑组织 p-p38MAPK、p38MAPK 蛋白表达、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、凋亡诱导因子含量及脑组织含水量。**结果:**与模型组相比,尼莫地平组、烟酰胺组的血肿体积明显缩小;与烟酰胺组相比,尼莫地平组的血肿体积明显缩小($P<0.05$);与干预前相比,干预后烟酰胺组、尼莫地平组的血肿体积明显缩小,模型组的血肿体积明显增多($P<0.05$)。与模型组相比,假手术组、尼莫地平组、烟酰胺组的向左扭转比率、p-p38MAPK/p38MAPK、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸明显较高,脑组织含水量、凋亡诱导因子含量明显较低;与烟酰胺组相比,尼莫地平组、假手术组的左扭转比率、p-p38MAPK/p38MAPK、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸明显较高,脑组织含水量、凋亡诱导因子含量明显较低;与尼莫地平组相比,假手术组的左扭转比率、p-p38MAPK/p38MAPK、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸明显较高,脑组织含水量、凋亡诱导因子含量明显较低($P<0.05$)。**结论:**在高血压脑出血大鼠中,p38MAPK 介导的细胞凋亡途径会加剧高血压脑出血后的脑损伤,烟酰胺会经过抑制 p38MAPK 信号通路减轻高血压脑出血后的脑损伤。

关键词:烟酰胺;p38MAPK;高血压脑出血;脑保护;脑损伤

中图分类号:R-33;R743.34 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)18-3431-05

Mechanism Analysis of the Protective Effect of Niacinamide on Hypertensive cerebral Hemorrhage in Rats by Regulating p38MAPK Signaling Pathway*

DONG Xi-chao, WANG Lin-lin[△], ZHANG Liang, YUAN Zhi-hai, GAO Wen-wen

(Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the protective effect of niacinamide on hypertensive cerebral hemorrhage in rats by regulating p38MAPK signaling pathway. **Methods:** 48 SD rats were selected, 12 were randomly selected as sham operation group, and the remaining 36 rats underwent hypertensive intracerebral hemorrhage modeling. The volume of hematoma, the ratio of left twist, the changes of nerve function, the expression of p-p38MAPK, p38MAPK protein, the contents of niacinamide adenine dinucleotide, apoptosis-inducing factors and the water content of brain tissue were compared between the four groups. **Results:** Compared with the model group, the hematoma volume significantly decreased in the nimodipine and nicotinamide groups; compared with the nicotinamide group ($P<0.05$); in the nicotinamide and nimodipine group, the hematoma volume significantly increased in the model group ($P<0.05$). Compared with model group, the ratio of left twisting, p-p38MAPK/p38MAPK and nicotinamide adenine dinucleotides in sham operation group, nimodipine group and niacinamide group were significantly higher, while the contents of water content and apoptosis-inducing factors in brain tissue were significantly lower. Compared with niacinamide group, the ratio of left twisting, p-p38MAPK/p38MAPK and niacinamide adenine dinucleotide in nimodipine group and sham operation group were significantly higher, and the contents of water content and apoptosis-inducing factors in brain tissue were significantly lower. Compared with Nimodipine group, the ratio of left twist, P-P38MAPK /p38MAPK and niacinamide adenine dinucleotide in sham operation group were significantly higher, and the contents of water content and apoptosis-inducing factor in brain tissue were significantly lower ($P<0.05$). **Conclusions:** In hypertensive intracerebral hemorrhage rats, P38MAPK-mediated apoptosis pathway can aggravate the brain injury, and niacinamide can reduce the brain injury after hypertensive intracerebral hemorrhage by inhibiting p38MAPK signaling pathway.

Key words: Niacinamide; p38MAPK; Hypertensive cerebral hemorrhage; Brain protection; Brain injury

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R743.34 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)18-3431-05

* 基金项目:陕西省科技厅科研基金项目(2023-JC-YB-829)

作者简介:董西朝(1978-),男,本科,主治医师,研究方向:高血压脑出血、颅脑损伤,E-mail:wwyx020@163.com

△ 通讯作者:王林林(1986-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:高血压脑出血、颅脑损伤,E-mail:wwyx020@163.com

(收稿日期:2023-03-15 接受日期:2023-04-11)

前言

高血压脑出血是老年患者中常见的急性脑血管疾病,具有高发病率、高死亡率及高致残率的特点,会对身体健康产生严重影响^[1-3]。多数学者认为多种因素引起的颅内动脉硬化、微动脉瘤在血压波动下,动脉瘤或动脉破裂是其主要出血机制^[4-6],因此引起微动脉瘤或颅内动脉硬化形成的因素为高血压脑出血的风险因素,血压升高为脑出血的直接诱因,如何有效的预防、治疗高血压性脑出血是临床上探索研究的课题,既往对于高血压脑出血的治疗主要集中在血肿本身,且疗效欠佳,因此对于血肿周围组织损伤的脑细胞保护逐渐受到人们重视^[7,8]。有研究发现^[9,10],氧化应激会对细胞重要成分产生破坏作用,引起DNA链断裂和氧化修饰作用,引起细胞损伤及后续细胞死亡。聚腺苷二磷酸盐-核糖聚合酶1会对烟酰胺嘌呤二核苷酸产生催化作用,而聚腺苷二磷酸盐-核糖聚合酶1过度激活,会使得烟酰胺嘌呤二核苷酸显著耗竭,引起细胞坏死,该种细胞死亡程序可定义为细胞死亡^[11]。此外聚腺苷二磷酸盐-核糖聚合酶1激活会对凋亡诱导因子的核易位产生直接诱导作用^[12,13],引起Caspase非依赖性细胞死亡。烟酰胺是聚腺苷二磷酸盐-核糖聚合酶1的阻断剂,也是合成烟酰胺嘌呤二核苷酸的前体^[14]。烟酰胺抑制剂会减轻脑出血的血管痉挛^[15],减轻脑出血大鼠的早期脑损伤,而在脑出血模型中依赖性的细胞死亡潜在机制尚未明确。因此本研究目的是分析聚腺苷二磷酸盐-核糖聚合酶1介导的依赖性细胞死亡对高血压性脑出血后脑损伤的作用,并分析其作用机制,为临床上高血压性脑出血后脑损伤选择有效的治疗方法提供依据。

1 材料与方 法

1.1 主要仪器、试剂

聚腺苷二磷酸盐-核糖聚合酶1、聚腺苷二磷酸核糖、凋亡诱导因子、 β -actin抗体购自Santa Cruz公司(美国),烟酰胺购自Sigma公司(美国),烟酰胺嘌呤二核苷酸酶联免疫吸附试验试剂盒购自南京建成生物工程研究所,4,6-二脒基-2-苯基吲哚染液,ECL发光液购自碧云天生物有限公司;多聚甲醛购自重庆医药股份有限公司;兔抗鼠p38MAPK、p38MAPK单克隆抗体(一抗)、p38MAPK多克隆抗体(二抗)、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔p38MAPK均购自ABI公司(美国),尼莫地平片购自山西亚宝药业集团股份有限公司;精密电子天平购自SARTORIUS BT423S9(德国);微量注射器购自安亭微量进样器厂5 μ L(上海),台式离心机购自安亭科学仪器厂(上海),恒温干燥箱购自重庆实验仪器厂。

1.2 实验动物

本研究实验动物使用遵循《实验动物护理和使用指南》(美国国立卫生研究院)进行。使用SD雄性大鼠,体重在200~300 g,平均250 \pm 20g,按照12 h光/暗周期饲养,大鼠可以自由进食、饮水。

1.3 试剂配制

水合氯醛注射液配合:精密称取水合氯醛4 g,之后放入已经配置好的生理盐水100 mL中,混匀后避光保存备用。多聚甲醛溶液配置:将多聚甲醛40 g置入0.1 mol/L的500 mL PBS

溶液中,之后加入少量的氢氧化钠,混合后置于60 $^{\circ}$ C恒温水箱中,溶液清亮后将其取出,冷却后加入总量1000 mL PBS溶液,调节pH为7.4。

1.4 动物造模及给药

选择48只SD大鼠,随机选择12只作为假手术组,其余36只收缩压 \geq 21.3kPa时,使用胶原酶-肝素尾状核注射法进行建模。腹腔注射水合氯醛麻醉,剂量为400 mg/kg,之后将大鼠的头顶进行备皮,将骨膜剥离后,对门齿托高度进行调节,保证前后齿处于同一位置,在头皮下正中做一长度约为0.8 cm的切口,之后在露骨中线旁约2.9 mm、北侧前齿后0.2 mm处进行钻孔,深度约为6 mm,使用7 U/ μ L肝素+0.5 U/ μ L胶原酶+1 μ L生理盐水在钻孔处进行注射,缓慢退针后在钻孔处注射明胶海绵,之后缝合皮肤,给予大鼠腹腔注射烟酰胺(300 mg/kg)。模型成功评定标准:大鼠清醒后使用Berderson评分进行评价,评分在1~3分时,造模成功。36只大鼠造模中共有35只成功,1只在造模期间死亡。将35只大鼠分为尼莫地平组(11只)、烟酰胺组(12只)、模型组(12只),假手术骨膜剥离后未进行后续实验,直接缝合,12只假手术组大鼠均存活。

造模成功后0.5 h、24 h腹腔注射300 mg/kg烟酰胺,假手术组、模型组在同时间点注射等量的生理盐水。

1.5 观察指标

1.5.1 对比4组大鼠的血肿体积 干预前及干预后48 h,检测4组大鼠的血肿体积,使用水合氯醛行腹腔麻醉,固定大鼠头部,之后使用专用的多通道大鼠线圈,使用超导磁共振仪扫描大鼠颅脑,定位相外采集T1及T2加权成像序列,使用Radi Ant DICOM Viewer软件对大鼠血肿体积进行分析^[16]。

1.5.2 检测4组大鼠的行为学 干预后48 h,对4组大鼠行螺旋旋体扭转实验对大鼠行为学进行评价,单手将待测大鼠捏住,使大鼠头部距离地面10 cm,大鼠头部纵轴、垂直轴夹角 \geq 90 $^{\circ}$ 时,将其记为1次旋体扭转,之后记录左侧的偏向次数,休息2 min后再次实验,共行20次,记录大鼠的左扭转比率(左侧偏向次数/总旋体扭转次数) \times 100%^[17]。

1.5.3 检测4组大鼠的神经功能变化 干预后48h,使用Rosenberg评分、Berderson评分评价大鼠的神经功能。Rosenberg评分包括肢体肌力、旋转反应、平衡行走实验,每项0~4分,总和为神经功能评分,分值越高,神经功能缺损越严重^[18]。Berderson评分中0分为未见伸进功能缺损,1分为提尾悬空时不伴有其他功能缺损、对侧前肢伸屈不利,2分为病灶对侧侧推阻力降低,同时伴有提尾悬空时对侧前肢伸屈不利;3分为自由活动向对策呈追尾状打圈^[19]。

1.5.4 检测4组大鼠出血脑组织 p-p38MAPK、p38MAPK蛋白表达 神经功能变化完毕后,处死大鼠,取每组大鼠出血灶旁的脑组织(未出血大鼠取相同部位),之后行常规匀浆、离心后提取蛋白,提取后进行定量检查。取50 μ g样本,电泳后转醋酸纤维膜,过夜后加入一抗,在4 $^{\circ}$ C下孵育2 h,加入二抗进行孵育,ECL反应后曝光、显色,之后分析蛋白的相对表达量,内参为 β -actin,将p38MAPK/ β -actin条带光密度作为其相对表达量,同时计算p-p38MAPK/p38MAPK。

1.5.5 对比4组的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 干预后48h,取每

只大鼠的大脑皮质组织样本,之后进行称重匀浆,离心后收集上清液,使用 BCA 蛋白检测上清液的蛋白浓度水平。

1.5.6 凋亡诱导因子含量检测 干预后 48 h,取 4 组大鼠的脑组织,4%多聚甲醛固定液,制作标本后冷冻切片,使用蛋白质免疫印迹法检测大脑组织中的凋亡诱导因子含量。

1.5.7 脑组织含水量检测 干预后 48 h, 迅速取出脑组织样本,切分为左侧大脑、右侧大脑、小脑,称重后获得湿重量,在 105℃下脱水,72 h 后再次称重,获得干重。计算每个样本中的脑组织含水量(%)=(湿重 - 干重)/ 湿重×100%^[20]。

1.6 统计学方法

SPSS23.0 软件,计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差分析检验,组间对比使用 SNK 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对比 4 组大鼠干预前后的血肿体积及干预后的向左扭转比率

与模型组相比,假手术组、尼莫地平组、烟酰胺组的向左扭转比率明显较高;尼莫地平组、烟酰胺组的血肿体积明显缩小;与烟酰胺组相比,尼莫地平组、假手术组的向左扭转比率明显低,尼莫地平组的血肿体积明显缩小;与尼莫地平组相比,假手术组的向左扭转率明显较低($P < 0.05$);与干预前相比,干预后烟酰胺组、尼莫地平组的血肿体积明显缩小,模型组的血肿体积明显增多($P < 0.05$)。

表 1 对比 4 组大鼠干预前后的血肿体积及干预后的向左扭转比率
Table 1 Compares the hematoma volume, and the ratio after the intervention

Groups	n	Volume (mm ³)		Leftward twist ratio (%)
		Before the intervention	After the intervention	
Model group	12	36.12±3.67	38.90±4.12°	79.09±5.67
Nicotinamide group	12	36.89±3.87	27.89±4.12°°	65.12±4.09°
Nimodipin group	11	36.41±3.02	25.34±3.78°°°	60.12±4.23°°
The sham surgery group	12	-	-	50.34±5.23°°°°
F	-	0.144	37.704	72.539
P	-	0.866	<0.001	<0.001

Note: compared with Before the intervention, ° $P < 0.05$; compared with Model group, °° $P < 0.05$; compared with Nicotinamide group, °°° $P < 0.05$; compared with Nimodipin group, °°°° $P < 0.05$, the same below.

2.2 对比 4 组大鼠的神经功能变化

与模型组相比,烟酰胺组、尼莫地平组、假手术组的 Rosenberg、Berderson 评分明显较低;与烟酰胺组相比,尼莫地平组、

假手术组的 Rosenberg、Berderson 评分明显较低;与尼莫地平组相比,假手术组的 Rosenberg、Berderson 评分明显较低($P < 0.05$)。

表 2 对比 4 组大鼠的神经功能变化(分)
Table 2 Compared the neural function changes in group 4 rats (points)

Groups	n	Rosenberg Score	Berderson Score
Model group	12	9.78±1.23	3.65±0.67
Nicotinamide group	12	6.89±1.04°	2.21±0.45°
Nimodipin group	11	5.34±0.98°°	1.54±0.36°°
The sham surgery group	12	0.41±0.08°°°°	1.02±0.28°°°°
F	-	207.649	71.342
P	-	<0.001	<0.001

2.3 对比 4 组大鼠出血脑组织 p-p38MAPK、p38MAPK 蛋白表达

4 组大鼠的 p38MAPK 对比无统计学意义($P > 0.05$);与模型组相比,烟酰胺组、尼莫地平组、假手术组的 p-p38MAPK/p38MAPK 明显较高;与烟酰胺组相比,尼莫地平组、假手术组的 p-p38MAPK/p38MAPK 明显较高;与尼莫地平组相比,假手术组的 p-p38MAPK/p38MAPK 明显较高($P < 0.05$)。

诱导因子含量

与模型组相比,烟酰胺组、尼莫地平组、假手术组的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸明显较高,脑组织含水量、凋亡诱导因子含量明显较低;与烟酰胺组相比,尼莫地平组、假手术组的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸明显较高,脑组织含水量、凋亡诱导因子含量明显较低;与尼莫地平组相比,假手术组的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸明显较高,脑组织含水量、凋亡诱导因子含量明显较低($P < 0.05$)。

2.4 对比 4 组的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、脑组织含水量及凋亡

表 3 检测 4 组大鼠出血脑组织 p-p38MAPK、p38MAPK 蛋白表达($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Examined the protein expression of p-p38MAPK and p38MAPK in hemorrhagic brain tissues of group 4 rats($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	p38MAPK	p-p38MAPK/p38MAPK
Model group	12	1.34±0.24	0.23±0.05
Nicotinamide group	12	1.31±0.23 [°]	0.32±0.08 [°]
Nimodipin group	11	1.33±0.25 ^{° °}	0.45±0.10 ^{° °}
The sham surgery group	12	1.29±0.26 ^{° ° °}	1.89±0.44 ^{° ° °}
<i>F</i>	-	0.097	135.646
<i>P</i>	-	0.961	<0.001

表 4 对比 4 组的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、脑组织含水量及凋亡诱导因子含量($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Compares the nicotinamide adenine dinucleotide, brain tissue water content and apoptosis-inducing factors content of group 4($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Nicotinamide adenine dinucleotide (%)	Water content of the brain tissue was (%)	Apoptosis-inducing factor content
Model group	12	56.78±9.87	82.41±9.09	2.56±0.34
Nicotinamide group	12	81.34±10.23 [°]	78.23±12.33 [°]	1.21±0.28 [°]
Nimodipin group	11	92.13±12.25 ^{° °}	70.23±10.11 ^{° °}	0.78±0.19 ^{° °}
The sham surgery group	12	98.99±14.26 ^{° ° °}	67.43±9.43 ^{° ° °}	0.17±0.04 ^{° ° °}
<i>F</i>	-	29.411	5.371	210.279
<i>P</i>	-	<0.001	0.003	<0.001

3 讨论

高血压脑出血是因高血压引起的脑内小动脉出现病理性变化引起的,有研究发现,机体血压长期处于较高水平时,会使得脑动脉出现玻璃样变性,使得血管内膜下基质肿胀,出现沉淀,而内膜、内弹力层间会逐渐出现无结构物质,使动脉壁抗张力强度和弹性降低向外膨隆形成微动脉瘤导致脑出血;此外高血压患者包括脑小动脉痉挛,使得远端组织出现缺氧、坏死,因此其也是脑出血的主要原因。目前对于高血压脑出血患者治疗方法包括降低颅内压、清除血肿、营养神经等,而其神经功能改善仍不理想^[21-23]。因此研究高血压脑出血后的脑保护作用有重要作用。

高血压脑出血后引起的脑水肿、脑缺血、免疫炎症反应等均会诱导广泛细胞死亡,而细胞死亡多发生于大脑皮质及海马部位,脑细胞死亡会引起细胞毒性水肿,进而出现脑损伤^[24-26]。其中细胞凋亡是高血压脑出血汇中报道最多的一种细胞死亡机制,而其他死亡途径也会在神经元变性中出现重要作用。丝裂原活化蛋白激酶级联是在细胞中存在的丝/苏氨酸的一种蛋白激酶超家族,其可将细胞质信号传递至细胞核中,从而使细胞核出现变化。目前发现存在 4 种丝裂原活化蛋白激酶途径^[27-29]: C-Jun 基末端激酶/应激活化蛋白、细胞外信号调节蛋白激酶、ERK5/大丝裂素活化蛋白激酶 1、p38MAPK 传导途径,其中 p38MAPK 信号途径是丝裂原活化蛋白激酶家族中的一个重要组成部分,多种生长因子、炎症因子、应激反应会使得 p38MAPK 的苏氨酸、酪氨酸出现双磷酸化,将 p38MAPK 激活,使其在细胞应激、炎症、细胞周期、凋亡、生长等病理、生理过程中出现重要作用,因此 p38MAPK 通路会参加多种信

号级联反应,说明其在多种细胞反应中有重要作用,且其在细胞凋亡中也有重要作用。细胞凋亡是独特死亡途径,其具有线粒体相关的凋亡诱导因子核易位生物特征^[30],因此本文分析了 p38MAPK 信号通路下烟酰胺对高血压脑出血大鼠的脑保护作用。

本文结果表明,与模型组相比,尼莫地平组、烟酰胺组的血肿体积明显缩小;与烟酰胺组相比,尼莫地平组的血肿体积明显缩小,与干预前相比,干预后烟酰胺组、尼莫地平组的血肿体积明显缩小,模型组的血肿体积明显增多;表明加入烟酰胺后,可以明显改善高血压脑出血大鼠的血肿体积,主要是由于模型组的血肿体积增加可能是由于干预不及时,使得病情进一步进展,引起模型组的血肿体积较干预前明显升高;而给予烟酰胺后,可显著缩小大鼠的血肿体积。

与模型组相比,假手术组、尼莫地平组、烟酰胺组的向左扭转比率、p-p38MAPK/p38MAPK、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸明显较高,脑组织含水量、凋亡诱导因子含量明显较低;与烟酰胺组相比,尼莫地平组、假手术组的左扭转比率、p-p38MAPK/p38MAPK、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸明显较高,脑组织含水量、凋亡诱导因子含量明显较低;与尼莫地平组相比,假手术组的左扭转比率、p-p38MAPK/p38MAPK、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸明显较高,脑组织含水量、凋亡诱导因子含量明显较低,表明通过给予烟酰胺后,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸明显升高,向左扭转比率升高说明高血压脑出血的神经功能明显改善,脑组织含水量明显降低,说明给予烟酰胺后高血压脑出血后损伤得到了明显改善,而 p-p38MAPK/p38MAPK 升高,凋亡诱导因子明显降低,表明烟酰胺可能是通过降低凋亡诱导因子水平来改善高血压脑出血后脑损伤作用,细胞凋亡过程非常复

杂,具有多样性、复杂性,不同应激细胞具有不同信号转导途径,哺乳动物正常生理活动需要多种信号转导途径,此种信号相互联系,在体内形成复杂网络,有利于维持机体细胞对信号刺激的协调性、完整性;而 p38MAPK/p38MAPK 在细胞凋亡、分化、增殖、迁移方面有重要作用,在细胞凋亡中有重要作用,因此其对细胞凋亡调控目标明确,具有反应迅速、效果明显优势,成为调控机制、调节反馈的关键通路,因此,在高血压脑出血大鼠中,p38MAPK 介导的细胞凋亡途径会加剧脑出血后脑损伤,烟酰胺经过抑制 p38MAPK 信号通路减轻脑出血后的脑损伤。

综上,在高血压脑出血大鼠中,p38MAPK 介导的细胞凋亡途径会加剧高血压脑出血后的脑损伤,烟酰胺会经过抑制 p38MAPK 信号通路减轻高血压脑出血后的脑损伤。

参考文献(References)

- [1] Ma X, Wang J. Effect of Glycerol Fructose Combined with Mannitol on Patients with Cerebral Hemorrhage and Cerebral Edema [J]. Clin Nurs Res, 2022, 6(1): 1-3
- [2] Bouchlarhem A, Haddar L, Berrichi H, et al. Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSW): An unusual cause of hypovolemia after spontaneous cerebral hemorrhage successfully treated with fludrocortisone[J]. Radiol Case Rep, 2022, 17(1): 106-110
- [3] Fang L, Jiang Y, Ren X. Cerebral hemorrhage segmentation with energy functional based on anatomy theory [J]. Biom Sign Proc Cont, 2022, 76(7): 103709
- [4] Cannarsa G J, Wessell A P, Chryssikos T, et al. Initial Stress Hyperglycemia Is Associated With Malignant Cerebral Edema, Hemorrhage, and Poor Functional Outcome After Mechanical Thrombectomy[J]. Neurosurgery, 2022, 12(1): 90
- [5] HO Herges, Vithal R, A El Merhi, et al. Machine learning analysis of heart rate variability to detect delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage[J]. Acta Neurol Scand, 2022, 45(2): 151-159
- [6] Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, et al. Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions [J]. Circ Res, 2022, 130(8): 1204-1229
- [7] WANG Lina. Brief Discussion on the Effect of High-quality Nursing in the Health Education of Patients with Hypertensive Cerebral Hemorrhage[J]. Med Health, 2022, 10(3): 4
- [8] Yang G. Progress in Analgesic-Sedative Treatment in Perioperative Period of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage [J]. Surgery, 2022, 13(7): 327-334
- [9] Amirshahrokhi K, Niapour A. Methylsulfonylmethane protects against ethanol-induced brain injury in mice through the inhibition of oxidative stress, proinflammatory mediators and apoptotic cell death [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 106(5): 108638
- [10] Zhang H Y, Lu X, Hao Y H, et al. Oxidized low-density lipoprotein receptor 1: a novel potential therapeutic target for intracerebral hemorrhage[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(8): 1795-1801
- [11] Ruan Z, Lu Q, Wang J E, et al. MIF promotes neurodegeneration and cell death via its nuclease activity following traumatic brain injury[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(1): 1101-1109
- [12] 刘雨,周筱,王嘉东. 聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 1 功能与其抑制剂的作 用及耐药机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2022, 38(7): 829-838
- [13] 陆旭红,胡帆,杨颖. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶对脂肪细胞功能和机体能量代谢的作用研究进展 [J]. 中华细胞与干细胞杂志, 2022, 12(2): 100-104
- [14] Gueniche A, Valois A, Calixto L S, et al. A dermocosmetic formulation containing Vichy volcanic mineralizing water, Vitreoscilla filiform is extract, niacinamide, hyaluronic acid, and vitamin E regenerates and repairs acutely stressed skin[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022, 36(2): 26-34
- [15] Handler M Z, Adams-Woodford A, Ayres P, et al. Facial Aging Improvement Case Study Using a Novel Combination of Retinol, Niacinamide, and Terminalia Chebula[J]. J Drugs Dermatol, 2022, 21(7): 784-788
- [16] Gon Y, Kabata D, Mochizuki H. Association between kidney function and intracerebral hematoma volume [J]. J Clin Neurosci, 2022, 96(5): 101-106
- [17] Guy R, Volkman R, Wilczynski E, et al. A Novel Rodent Model of Hypertensive Cerebral Small Vessel Disease with White Matter Hyperintensities and Peripheral Oxidative Stress [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 5915
- [18] Kourakou A, Tigani X, Bacopoulou F, et al. The Rosenberg Self-Esteem Scale: Translation and Validation in the Greek Language in Adolescents[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1339(5): 97-103
- [19] 曹洪涛,于学平,戴晓红,等. 针刺对急性期脑出血大鼠 M1 型小胶质细胞的影响[J]. 针灸临床杂志, 2022, 38(3): 55-60
- [20] Jing Y, Zhang L, Chen S W, et al. Inhibiting phosphatase and actin regulator 1 expression is neuroprotective in the context of traumatic brain injury[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(7): 1578-1583
- [21] Yin R H, Zhang B, Zhou X H, et al. Value of inflammatory mediator profiles and procalcitonin in predicting postoperative infection in patients with hypertensive cerebral hemorrhage [J]. World J Clin Cases, 2022, 10(35): 12936-12945
- [22] Chen C, Girgenti S, Mallick D, et al. When less is more: Non-contrast head CT alone to work-up hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. J Clin Neurosci, 2022, 100(5): 108-112
- [23] Li F, Gan Z, Xu X, et al. Smartphone navigated endoscopic port surgery of hypertensive basal ganglia hemorrhage[J]. J Clin Neurosci, 2022, 101(5): 193-197
- [24] 肖仕和,李钢,周奋,等. MicroRNA-27b 在高血压脑出血大鼠脑组织中的表达及对星形胶质细胞生物学功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(17): 48-53
- [25] 张列,苗树船,杨中鑫,等. HMGB1 下调的作用:通过抑制神经元细胞自噬和凋亡减轻大鼠脑出血后的神经元损伤[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(7): 1050-1056
- [26] 张强,陈立刚,于春泳. 小檗碱通过减少蛛网膜下腔出血后氧化应激和神经细胞凋亡减轻早期脑损伤 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(7): 812-817
- [27] Grossauer S, Koeck K, Murphy NE, et al. LGG-27. Molecular implications of mitogen-activated protein kinase pathway inhibition by the MEK inhibitor trametinib in BRAF-fusion-driven pediatric pilocytic astrocytoma[J]. Neuro-Oncol, 2022, 24(S1): i94

自身抗体阳性率,提高机体免疫力,进一步提高临床总有效率。

参考文献(References)

- [1] Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(1): 1-13
- [2] 王晓艳, 王婷琳, 周城, 等. 中国六省市白癜风流行病学调查 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2010, 43(7): 463-466
- [3] Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications[J]. *J Dermatol*, 2021, 48(3): 252-270
- [4] 王鹏雨, 贾婷婷, 赵艳霞, 等. 白癜风中医辨证论治的研究 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2020, 19(2): 187-189
- [5] 姜晓娜. 梅花针叩刺联合白驳 1 号方治疗白癜风的临床疗效观察 [D]. 山东: 山东中医药大学, 2019
- [6] Seneschal J, Boniface K, D'Arino A, et al. An update on Vitiligo pathogenesis[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2021, 34(2): 236-243
- [7] 苏银妹. 桃红四物汤加味联合火针治疗气滞血瘀型白癜风的临床疗效观察[D]. 广西: 广西中医药大学, 2019
- [8] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017:1427
- [9] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风临床分型及疗效标准 (2003 年修订稿)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2004, 37(7): 440
- [10] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 177-178
- [11] 杨锐源, 施伟民. 益气祛白冲剂联合 308 nm 准分子激光控制白癜风扩散及对白斑复色的影响 [J]. *医学综述*, 2016, 22(21): 4306-4308, 4315
- [12] Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, et al. Vitiligo and anxiety: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0241445
- [13] 卢宏俐, 胡倩倩, 何华萍, 等. 他克莫司乳膏联合治疗白癜风的疗效评价[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(2): 273-276, 298
- [14] 陈乐乐, 陈曙光, 周祥禄, 等. 白癜风发病机制及中医药防治研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(14): 242-250
- [15] 钟宏琳. 梅花针扣刺治疗白癜风研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(99): 70, 75
- [16] 王美玲, 刘娟, 太景伟, 等. 梅花针的作用机理及临床应用进展[J]. *现代中医临床*, 2019, 26(5): 61-65
- [17] 戴辉, 姜红岩, 许爱娥. 加味桃红四物汤联合他克莫司软膏治疗气滞血瘀型白癜风的疗效观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(10): 1185-1188
- [18] 符海燕. 毫火针与梅花针治疗白癜风的疗效观察及对外周血清中 IL-17 的影响[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2020
- [19] 童涛. 梅花针叩刺联合复方补乌糖浆对气滞血瘀型白癜风的临床疗效观察[D]. 安徽: 安徽中医药大学, 2016
- [20] Wang Y, Li S, Li C. Clinical Features, Immunopathogenesis, and Therapeutic Strategies in Vitiligo [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 61(3): 299-323
- [21] Migayron L, Boniface K, Seneschal J. Vitiligo, From Physiopathology to Emerging Treatments: A Review [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020, 10(6): 1185-1198
- [22] Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 1138-1166
- [23] Thakur V, Bishnoi A, Vinay K, et al. Vitiligo: Translational research and effective therapeutic strategies [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2021, 34(4): 814-826
- [24] 赵永见, 牛凯, 唐德志, 等. 桃仁药理作用研究近况[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(4): 888-890
- [25] 李馨蕊, 刘娟, 彭成, 等. 红花化学成分及药理活性研究进展[J]. *成都中医药大学学报*, 2021, 44(1): 102-112
- [26] 高淑红, 苏珍枝, 肖学风. 制首乌化学成分及药理作用研究进展[J]. *山西中医学院学报*, 2012, 13(2): 74-77
- [27] 张晓娟, 张燕丽, 左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2020, 37(6): 128-133
- [28] 严斐霞, 谢永艳, 陈畅, 等. 熟地黄炮制过程中的化学成分变化和药理作用研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(10): 2493-2495
- [29] 王倩, 李柳潼, 马永霖, 等. 白芍与赤芍化学成分和药理作用比较研究及质量标志物的预测分析 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(12): 1093-1098
- [30] 王倩, 刘子豪. 白蒺藜的临床应用研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(16): 1877-1879

(上接第 3435 页)

- [28] Liu L, Liu Y, Guo X, et al. Activation of p38 mitogen activated protein kinase pathway by lipopolysaccharide aggravates postoperative ileus in colorectal cancer patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(3): 518-530
- [29] Zhang M, Zhang S. Mitogen-activated protein kinase cascades in plant signaling[J]. *J Integr Plant Biol*, 2022, 64(2): 301-341
- [30] Zhou R, Ying J, Qiu X, et al. A new cell death program regulated by toll-like receptor 9 through p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in a neonatal rat model with sepsis associated encephalopathy[J]. *Chin Medical J*, 2022, 135(12): 1474-1485