

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.03.012

## 丁苯酞对缺血性脑卒中大鼠脂联素、MCP-1 及 sICAM-1 的影响 \*

李 娜 孙克德 唐 彦 闫 欣 马京京 武 娇 张晓红 杜双霞

(保定市第二中心医院神经内科 河北 保定 071000)

**摘要 目的:**探讨丁苯酞对卒中大鼠脂联素、MCP-1 和 sICAM-1 表达的影响。**方法:**建立大鼠永久性大脑中动脉阻塞(Permanent middle cerebral occlusion, pMCAO)局灶性脑缺血模型,将 SD 大鼠分为 Sham 组、pMCAO 模型组和 NBP 治疗组;甲酚紫染色法测定大鼠脑部梗塞面积;改良神经功能损害评分(Modified neurological severity score, mNSS)用于评定各组大鼠的神经功能变化情况;Elisa 法检测大鼠脑部和血清中脂联素水平以及脑部 MCP-1 和 sICAM-1 水平。**结果:**药物处理后 pMCAO 组大鼠存活率明显低于 Sham 组;NBP 处理能够有效逆转 pMCAO 诱导的大鼠 mNSS 得分的升高;与 Sham 组相比,pMCAO 组大鼠脑部梗塞面积显著增加,NBP 处理明显减少了损伤大鼠的梗塞范围;与 Sham 组相比,pMCAO 组大鼠脑部和血清中脂联素表达明显降低,而大鼠 MCP-1 及 sICAM-1 水平显著升高,NBP 处理上调了大鼠和血清脂联素的水平并抑制脑部 MCP-1 和 sICAM-1 的表达。**结论:**丁苯酞通过上调脂联素表达,抑制 MCP-1 及 sICAM-1 的水平对缺血性脑卒中大鼠起到神经保护作用。

**关键词:**丁苯酞;脑缺血;脂联素;人单核细胞趋化蛋白-1;可溶性粘附因子-1

**中图分类号:**R-33;R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)03-460-05

## Effects of Butylphthalide on Adiponectin, MCP-1 and sICAM-1 after Ischemic Stroke in Rats\*

LI Na, SUN Ke-de, TANG Yan, YAN Xin, MA Jing-jing, WU Jiao, ZHANG Xiao-hong, DU Shuang-xia

(Department of neurology clinic, The Second Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, 071000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of butylphthalide on the expression of adiponectin, MCP-1 and sICAM-1 after stroke in rats. **Methods:** A rat model of permanent middle cerebral occlusion (pMCAO) was established. The SD rats were divided into Sham group, pMCAO model group and NBP treatment group; Brain infarct size in rats was determined by cresyl violet staining; Modified neurological severity score (mNSS) was used to assess changes in neurological function in each group of rats; Elisa method for detecting adiponectin levels in brain and serum of rats and levels of MCP-1 and sICAM-1 in the brain. **Results:** The survival rate of pMCAO group was significantly lower than that of sham group after the drug treatment; NBP treatment could effectively reverse the increase of pMCAO-induced mNSS score in rats; Compared with Sham group, the brain infarct size of pMCAO group was significantly increased, NBP Treatment significantly reduced the infarct size of injured rats; Compared with Sham group, the expression of adiponectin in brain and serum of pMCAO group was significantly decreased, while the levels of MCP-1 and sICAM-1 in brain were significantly increased, and NBP treatment up-regulated the levels of brain and serum adiponectin and inhibited the expression of MCP-1 and sICAM-1 in the brain. **Conclusions:** Butylphthalide exerted neuroprotective effects on ischemic stroke rats by up-regulating the expression of adiponectin and inhibiting the levels of MCP-1 and sICAM-1.

**Key words:** Butylphthalide; Cerebral ischemia; Adiponectin; MCP-1; sICAM-1

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

**Article ID:** 1673-6273(2020)03-460-05

### 前言

缺血性脑卒中是由脑内动脉或多支动脉的局灶性闭塞或狭窄引起的,这些局灶性闭塞涉及多种机制:心脏栓塞、动脉-动脉血栓栓塞、闭塞性动脉疾病等,是世界上发病率、致残率和死亡率的主要原因之一<sup>[1]</sup>。

目前,溶栓和血管内介入治疗是缺血性脑卒中早期最有效的治疗手段,同时也是缺血区血液恢复的靶点<sup>[2]</sup>。然而,由于治

疗时间的有限性和出血的高风险性<sup>[3]</sup>,缺血性脑卒中的治疗效果并不明显。因此,迫切需要开发新的治疗药物或寻找新的治疗手段来对抗缺血性脑卒中。

丁苯酞是一种用于临床缺血性脑卒中的小分子药物<sup>[4]</sup>,具有抗炎、抗凋亡、抗氧化、线粒体功能及促神经发生等作用<sup>[5]</sup>。脂联素(adiponectin, APN)是脂肪细胞分泌的一种激素,其介导的病理机制对脑卒中的发病具有保护作用<sup>[6]</sup>;单核细胞趋化因子(Monocyte-chemoattractant protein-1, MCP-1)以及可溶性细胞间

\* 基金项目:保定市科技支撑计划项目(17ZF222);河北省医学科学研究重点项目(20181493)

作者简介:李娜(1981-),硕士,主治医师,研究方向:神经病学,电话:15830200585, E-mail: L\_Na81@163.com

(收稿日期:2019-05-30 接受日期:2019-06-23)

粘附分子 sICAM-1 作为免疫因子参与了缺血性卒中的炎症反应过程<sup>[7]</sup>。本研究通过观察丁苯酚对缺血性脑卒中大鼠脂联素、MCP-1 及 sICAM-1 水平的影响,旨在探究丁苯酚对缺血性卒中的治疗效果及其作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

实验动物:体重为 250~300 g 的成年雄性 SD 大鼠购于北京维通利华实验技术有限公司。饲养温度为 20℃~23℃,光照/黑暗周期为 12 h,相对湿度为 50%。所有实验动物自由摄食饮水。饲养 2 周后建立 pMCAO 模型。

主要试剂:丁苯酚(DI-3-n-butylphthalide, 99.9%)购于石家庄恩必普药业有限公司;2,3,5-三苯基氯化四氮唑(Triphenyltetrazolium chloride, TTC)染色试剂购于 Sigma 公司;Rat MCP-1 ELISA 购自 R&D 公司;Adiponectin Rat ELISA Kit 购于 Millipore 公司;sICAM-1 ELISA kit 购于武汉优尔生命科学装备有限公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 pMCAO 大鼠模型的建立** 造模手术前,大鼠禁食 16 h 但可自由饮水。将水合氯醛(0.35 g/kg)麻醉好的动物置于操作台上仰卧固定,剃去颈部毛发,手术工具用 75%的乙醇消毒待使用。手术刀切开颈部,分离右颈动脉和颈外动脉。结扎右侧颈外动脉和颈总动脉近端。从颈总动脉远端的切口处插入一根细丝。当细丝插入深度为 15-16 mm 时阻力增大,停止插入。颈总动脉细丝和远端用缝线固定。75%酒精消毒缝合颈部皮肤。

**1.2.2 给药方式** 实验分组为 Sham 组、pMCAO 组和 NBP 组。将 5 mg/mL 的 NBP 用生理盐水稀释至 0.5 mg/mL。当大鼠从手术醒来时开始给药。尾部静脉注射 NBP(4 mg/mL)。Sham 组和 pMCAO 组注射生理盐水。持续给药 10 天。

**1.2.3 TTC 法测定梗塞面积** 2,3,5-三苯基氯化四氮唑(Triphenyltetrazolium chloride, TTC)染色法测定脑梗死体积。心脏灌注并用 4%多聚甲醛固定后,-80℃异戊烷冰冻脑组织。将冠状切片(厚度为 1 mm)从前连合处切割至海马体并放置在载玻片上。用 2%的 TTC 染色后测量皮层梗死体积。图像分析仪(Drexel University, DUMAS)测定 TTC 未染区域,并通过从对侧半球的整个区域减去同侧半球中的染色区域来确定。梗死体积计算方法如下:

$$v = \sum_{i=1}^n [(S_n + \sqrt{S_n \times S_{n+1}})] \times \frac{h}{3}$$

**1.2.4 神经功能评分** 采用改良神经功能损害评分(Modified neurological severity score, mNSS) 评定不同处理下大鼠的神经功能变化情况。mNSS 评分系统是评估大鼠脑缺血卒中后神经功能损伤的常用指标,是运动、感觉、反射和平衡能力的综合测试。在给药结束后进行 mNSS 试验。评分最高为 18 分,评分越高表明神经损伤越严重。

**1.2.5 Elisa 检测** 按照 Elisa kit 说明书要求进行操作:设置标准品孔、样本孔和空白孔;标准品各孔中加入不同浓度的标准品 50  $\mu$ L;加入待测样本 10  $\mu$ L 并用样本稀释液稀释至 50  $\mu$ L;随后分别往标准品孔和样本孔中加入辣根过氧化物酶标记的检测抗体 100  $\mu$ L,用封板膜封住反应孔,37℃水浴锅孵育 60

min;每一步用洗涤液将反应板充分洗涤 5 次,用滤纸印干。所有孔内加入底物 A、B 各 50  $\mu$ L,室温避光孵育 15 min。最后所有孔中加入终止液 50  $\mu$ L,在 450 nm 波长处测定 OD 值。

### 1.3 统计学分析

所有数据均以  $\bar{x} \pm \text{SEM}$  表示。本论文采用单因素方差分析或 t 检验(SPSS 18),显著水平设为  $P < 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠存活率的比较

在给药时间结束时,pMCAO 组大鼠存活率为 37.5%,显著低于 Sham 组(100%)( $P < 0.001$ ),具有统计学意义,表明 pMCAO 组大鼠建模成功。而 NBP 组大鼠存活率为 56.25%,与 Sham 组和 pMCAO 相比没有显著差异性。见图 1。

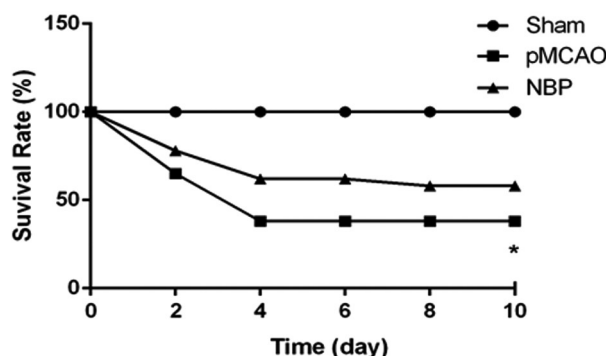


图 1 各组大鼠存活率的比较

Fig.1 Comparison of the survival curves of rat among different groups

Note: Sham: sham surgery group; pMCAO: pMCAO group;

NBP: dl-3-n-butylphthalide treated group. \* $P < 0.001$  pMCAO vs Sham.

### 2.2 改良神经功能损害评分

与 Sham 组相比,pMCAO 组建模后 10 天大鼠的 mNSS 评分显著升高( $P < 0.001$ )。与 pMCAO 模型组相比,NBP 治疗组的平均评分明显降低( $P < 0.05$ )。见图 2。

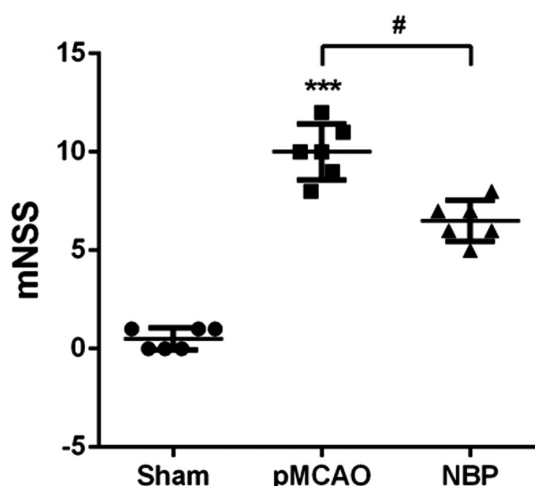


图 2 各组大鼠改良神经功能损害评分

Fig.2 The modified neurological severity score of various groups.

Sham: sham surgery group

Note: pMCAO: permanent middle cerebral artery occlusion (pMCAO) group; NBP: dl-3-n-butylphthalide treated group. \*\*\* $P < 0.001$ , the pMCAO group compared with the sham group; # $P < 0.05$ , the NBP group compared to the pMCAO group. n=6.

### 2.3 各组大鼠脑梗塞面积测定

为了进一步确定 NBP 的神经保护作用, 我们检测了不同处理组大鼠的梗死面积。结果发现, 我们没有观测到 Sham 组

大鼠大脑出现梗死区域; 与 Sham 组相比, pMCAO 模型组大鼠的梗死面积显著升高, 而 NBP 处理能够有效降低 pMCAO 引起的梗死面积的增加(图 3)。

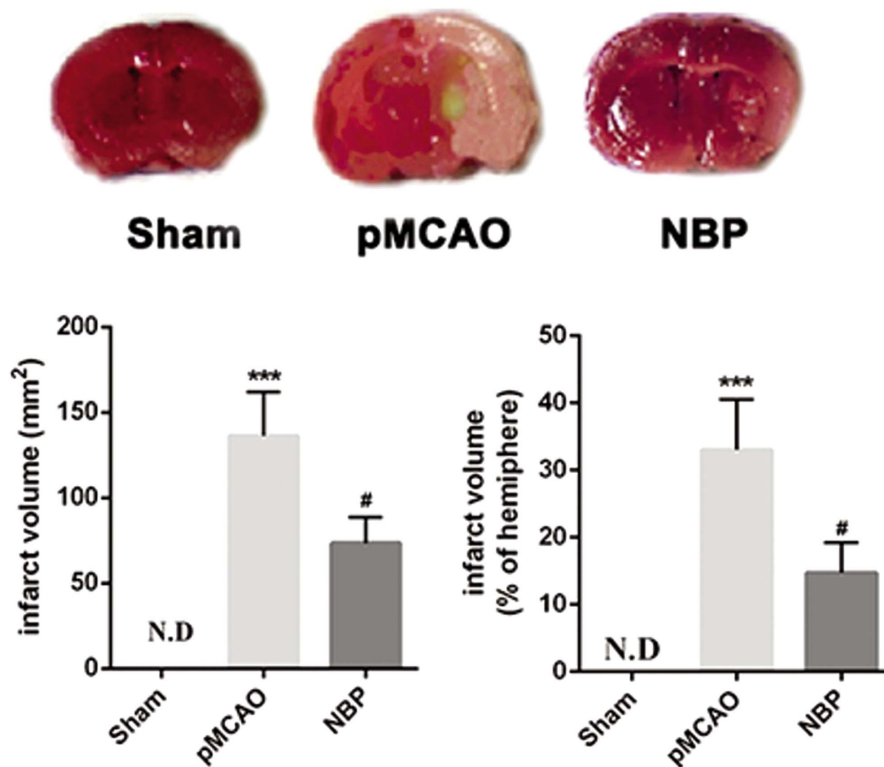


图 3 NBP 处理改善 pMCAO 诱导的大脑梗塞面积

Fig.3 NBP treatment attenuated brain infarct volume after MCAO

Brain infarction was detected by TTC staining 10 d after MCAO in the NBP-treated and pMCAO-treated rats. \*\*\* $P < 0.01$  versus Sham group, # $P < 0.05$  versus pMCAO group

### 2.4 各组大鼠脂联素、MCP-1 及 sICAM-1 表达情况

Elisa 结果显示, 与 Sham 组相比, pMCAO 模型组大鼠大脑和血清中脂联素表达均显著下降(表 1), 而 MCP-1 和 sICAM-1 表达明显升高(图 4); 与损伤模型组相比, NBP 处理能够有效

逆转 pMCAO 诱导的大鼠大脑和血清中脂联素表达的降低(表 1), 同时抑制 MCP-1 和 sICAM-1 的水平(图 4)。提示丁苯酞可通过上调脂联素水平, 抑制 MCP-1 和 sICAM-1 表达改善缺血性卒中引起的大鼠神经功能损伤同时减小大鼠脑梗塞面积。

表 1 各组大鼠脂联素水平(mg/mL)( $\bar{x} \pm$  SEM)

Table 1 Adiponectin levels in different groups(mg/mL)( $\bar{x} \pm$  SEM)

| Groups | N | Levels (in brains)            | Levels (in serum)              |
|--------|---|-------------------------------|--------------------------------|
| Sham   | 6 | 72.00 $\pm$ 1.73              | 418.9 $\pm$ 18.91              |
| pMCAO  | 6 | 35.67 $\pm$ 1.20 <sup>a</sup> | 168.5 $\pm$ 7.99 <sup>a</sup>  |
| NBP    | 6 | 66.67 $\pm$ 2.40 <sup>b</sup> | 308.3 $\pm$ 10.32 <sup>b</sup> |

Note: <sup>a</sup> $P < 0.001$ , vs Sham group; <sup>b</sup> $P < 0.001$ , vs pMCAO group.

## 3 讨论

缺血性卒中是世界范围内致残、致死的突出原因, 目前的治疗效果不甚理想且伴随有多种并发症, 深入探索缺血性卒中的神经保护机制迫在眉睫。在本研究中, 我们采用 pMCAO 建立大鼠脑缺血模型。结果表明, 损伤大鼠死亡率升高且脑组织出现梗死的现象, 同时还伴随有神经功能的缺陷。给予丁苯酞处理后能够有效的减少大鼠死亡率及脑梗死面积, 改善缺血性损伤诱导的神经功能缺陷。由此, 我们可以看出丁苯酞对于治

疗缺血性卒中大鼠是具有潜在的神经保护作用的。

丁苯酞是从西芹中提取的化合物。合成的丁苯酞已于 2002 年被中国食品药品监督管理局列为治疗卒中的新药<sup>[8]</sup>。大量研究表明丁苯酞具有抗卒中的效果, 具体表现为改善大脑血流量和能量代谢<sup>[9]</sup>, 减少脑水肿<sup>[10]</sup>, 抑制神经细胞凋亡及局灶性脑缺血炎症反应<sup>[11]</sup>等, 但其具体机制不明。临床试验表明丁苯酞可能是治疗缺血性卒中的安全有效途径。在一项随机、双盲的临床试验中发现: 缺血性卒中发病 48 h 内给予病人丁苯酞治疗, 其效果显著高于奥扎格雷和阿司匹林的抗血栓素 A2 水平

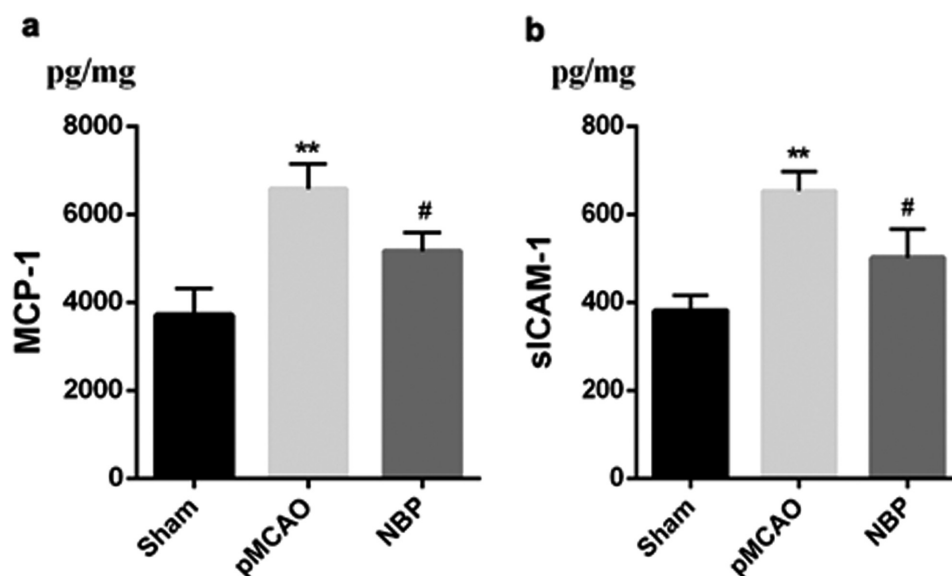


图4 各组大鼠大脑 MCP-1 和 sICAM-1 表达情况

Fig.4 Expression of MCP-1(a) and sICAM-1(b) in brain in each group were detected by ELISA kits

Note: Data were expressed with mean  $\pm$  (SEM). \*\* $P$ <0.01 versus Sham group, # $P$ <0.05 versus pMCAO group.

的治疗效果, 同时还可改善由脑卒中引起的神经功能损伤, 如步行、肢体运动、语言、思维和记忆等<sup>[12]</sup>。长期服用丁苯酞可增加患者循环内皮祖细胞的数量<sup>[13]</sup>。脑卒中的动物模型及细胞模型也证实了丁苯酞的神经保护作用。给予缺血再灌注损伤小鼠 NBP 治疗可显著减少脑梗塞体积, 促进缺血性脑卒中早期神经功能的恢复, 而这可能与治疗后诱导 M1 型小胶质细胞向 M2 表型极化的过程有关<sup>[14]</sup>。NBP 还可通过减少血栓形成和血管收缩, 通过增加局部血流量来减轻缺血性卒中 SD 大鼠的脑损伤<sup>[15]</sup>。此外, 还有研究表明 NBP 处理可减轻血清剥夺诱导的皮层神经元凋亡和活性氧的产生, 且对 JNP 和 p38 表达介导的促凋亡信号在体内外均有下调作用<sup>[16]</sup>。这提示 NBP 可通过线粒体相关、caspase 依赖性和非依赖性凋亡途径等多种机制保护缺血损伤。我们的研究显示, 与 Sham 组相比, pMCAO 手术后大鼠的死亡率升高、神经功能缺陷暴露并且出现明显的脑梗塞现象; NBP 处理能有效降低缺血性脑卒中大鼠死亡率、改善 pMCAO 大鼠的神经功能障碍同时减少了脑梗塞面积。

脂联素是脂肪细胞分泌的用于调节代谢过程, 提高胰岛素敏感性的激素, 在肥胖、糖尿病、血脂异常、动脉粥样硬化和高血压等心血管疾病的共同代谢功能障碍中得到了广泛的研究<sup>[17]</sup>。尽管关于脂联素水平与脑卒中康复之间的相关性尚不清楚, 但已有大量研究表明脂联素介导的机制作用对脑卒中的发病具有保护作用。循环中的脂联素通过减少氧化的低密度脂蛋白结合和摄取而抑制单核细胞与内皮细胞的粘附同时抑制巨噬细胞向泡沫细胞转化<sup>[18]</sup>。这一过程是脑卒中发病的关键步骤。Bai 等人的研究证实了脂联素可通过激活 cAMP/PKA-CREB-BDNF 信号通路减少 I/R 损伤后大鼠的脑梗死面积和脑含水量, 改善神经功能缺陷<sup>[19]</sup>。过表达脑内脂联素也被证明可减轻老龄小鼠缺血性脑损伤且促进神经行为功能恢复<sup>[20]</sup>。此外, 脂联素还能抑制细胞内粘附分子-1(ICAM-1)与白细胞结合, 防止内皮细胞损伤后引发动脉瘤<sup>[21]</sup>。本实验 Elisa 结果显示, pMCAO 诱导了大鼠血清及脑内脂联素表达的降低, 而 NBP 处理能够逆转脑缺血损伤引起的脂联素表达的下调从而产生神经

保护作用。

单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是一种有效的单核细胞、自然杀伤细胞和 T 细胞的化学诱导剂, 广泛参与缺血性卒中的病理过程<sup>[22]</sup>。研究表明脑缺血卒中发作后 6 h, 损伤大鼠脑内 MCP-1 的 mRNA 水平显著升高, 且在 12 h 到 2 d 内达到峰值<sup>[23]</sup>。另外, 在大鼠大脑梗死区域内 MCP-1 的表达也显著上调了<sup>[24]</sup>。细胞间粘附分子-1(ICAM-1)是一种广泛表达于多种细胞表面的免疫球蛋白, 它主要通过识别自身受体而介导细胞之间的粘附表面, 参与到各种炎症反应及免疫过程<sup>[25]</sup>。除了表达在膜表面的 ICAM-1 外, 还存在可溶性 ICAM-1 (sICAM-1)这一形式。已有研究表明, 在生理状态下, 脑血管内皮上 ICAM-1 的表达是低水平; 急性脑缺血损伤发生后, 梗塞区及病灶周围组织中发生的大量炎症反应会诱导脑血管内皮上 ICAM-1 表达的升高, 血清中 ICAM-1 水平也伴随升高。高水平的 ICAM-1 进一步促进炎症细胞彼此之间的粘附和浸润, 加剧脑缺血卒中的发生发展进程<sup>[26]</sup>。本实验结果表明, pMCAO 组大鼠脑内 MCP-1 和 sICAM-1 水平均显著高于 Sham 组, NBP 处理后能有效抑制 MCP-1 和 sICAM-1 表达产生神经保护作用, 与上述研究相符。

综上所述, 本研究表明丁苯酞可以通过上调脂联素水平, 抑制 MCP-1 和 sICAM-1 表达从而降低缺血性卒中引起的大鼠死亡率、改善损伤导致的神经功能缺陷并且减少脑梗塞面积, 产生神经保护作用, 为丁苯酞的临床合理应用提供了基础。但丁苯酞的具体作用机制仍然需要进一步的探究。

#### 参考文献 (References)

- [1] Cai M, Zhang W, Weng Z, et al. Promoting neurovascular recovery in aged mice after Ischemic stroke-prophylactic effect of Omega-3 polyunsaturated fatty acids[J]. Aging Dis, 2017, 8(5): 531-545
- [2] Ren C, Wang B, Li N, et al. Herbal formula danggui-shaoyao-san promotes neurogenesis and angiogenesis in rat following middle cerebral artery occlusion[J]. Aging Dis, 2015, 6(4): 245-253
- [3] Fan Y, Yang G Y. Therapeutic angiogenesis for brain ischemia: a brief review[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2007, 2(3): 284-289

- [4] Wang H M, Zhang T, Huang J K, et al. 3-N-butylphthalide (NBP) attenuates the amyloid-beta-induced inflammatory responses in cultured astrocytes via the nuclear factor-kappaB signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(1): 235-242
- [5] Abdoulaye I A, Guo Y J. A review of recent advances in neuroprotective potential of 3-n-butylphthalide and its derivatives[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5012341
- [6] Chen M C, Lee C J, Yang C F, et al. Low serum adiponectin level is associated with metabolic syndrome and is an independent marker of peripheral arterial stiffness in hypertensive patients [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 49
- [7] 蔡丽萍. 急性脑梗死患者血清 sICAM-1、ET、MCP-1 及 APN 的临床研究[J]. *中国基层医药*, 2013, 20(5): 662-664
- [8] Zhang T, Jia W, Sun X. 3-n-Butylphthalide (NBP) reduces apoptosis and enhances vascular endothelial growth factor (VEGF) up-regulation in diabetic rats[J]. *Neurol Res*, 2010, 32: 390-396
- [9] Yan C H, Feng Y P, Zhang J T. Effects of dl-3-n-butylphthalide on regional cerebral blood flow in right middle cerebral artery occlusion rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1998, 19: 117-120
- [10] Sun B, Feng M, Tian X, et al. DL-3-n-Butylphthalide protects rat bone marrow stem cells against hydrogen peroxide-induced cell death through antioxidation and activation of PI3K-Akt pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 516: 247-252
- [12] Cui L Y, Zhu Y C, Gao S, et al. Ninety-day administration of dl-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind trial[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(18): 3405-3410
- [13] Zhao H, Yun W, Zhang Q, et al. Mobilization of circulating endothelial progenitor cells by dl-3-n-Butylphthalide in acute ischemic stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(4): 752-760
- [14] Li F, Ma Q, Zhao H, et al. L-3-n-Butylphthalide reduces ischemic stroke injury and increases M2 microglial polarization [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(6): 1995-2003
- [15] Qin C, Zhou P, Wang L, et al. DL-3-N-butylphthalide attenuates ischemic reperfusion injury by improving the function of cerebral artery and circulation [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018: 271678x18776833
- [16] Li J, Li Y, Ogle M, et al. DL-3-n-butylphthalide prevents neuronal cell death after focal cerebral ischemia in mice via the JNK pathway [J]. *Brain Res*, 2010, 1359: 216-226
- [17] Bloemer J, Pinky P D. Role of adiponectin in central nervous system disorders[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 4593530
- [18] Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(2): 415-419
- [19] Bai H, Zhao L, Liu H, et al. Adiponectin confers neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury through activating the cAMP/PKA-CREB-BDNF signaling [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 143: 145-154
- [20] Miao J, Shen L H, Tang Y H, et al. Overexpression of adiponectin improves neurobehavioral outcomes after focal cerebral ischemia in aged mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(12): 969-977
- [21] Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(2): 415-419
- [22] Gu L, Tseng S C, Rollins B J. Monocyte chemoattractant protein-1 [J]. *Chem Immunol*, 1999, 72: 7-29
- [23] Arakelyan A, Petrakova J, Hermanova Z, et al. Serum levels of the MCP-1 chemokine in patients with ischemic stroke and myocardial infarction[J]. *Mediators Inflamm*, 2005, 2005(3): 175-179
- [24] Kobayashi T, Notoya K, Naito T, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, reduces the progression of experimental osteoarthritis in guinea pigs[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(2): 479-487
- [25] 孔炜, 王迪浚. sICAM-1 研究进展及其临床应用[J]. *国外医学(生理、病理科学与临床分册)*, 2000, (04): 267-269
- [26] 蔡丽萍. 急性脑梗死患者血清 sICAM-1、ET、MCP-1 及 APN 的临床研究[J]. *中国基层医药*, 2013, 20(5): 662-664