

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.008

川陈皮素对脑梗死缺血再灌注大鼠的保护作用及其机制研究*

王 敏¹ 卢怀海² 庞旭阳¹ 朱海生¹ 王旭东^{1Δ}

(1 河北省邯郸市中心医院神经内三科 河北 邯郸 056001; 2 河北医科大学第二医院重症二科 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:研究川陈皮素对脑梗死缺血再灌注大鼠的保护作用及其机制。**方法:**将 90 只雄性 Wistar 大鼠随机分为空白对照组、假手术组、模型组及低剂量组、中剂量组及高剂量组,每组 15 只。空白对照组不予以任何处理,模型组、低剂量组、中剂量组及高剂量组其余各组大鼠均采用 Long 线栓法构建脑梗死缺血再灌注模型,假手术组除了不插入栓线,其他操作和模型组相同。造模后,空白对照组、假手术组及模型组分别予以 10 mL/(kg·d)的生理盐水灌胃,低剂量组、中剂量组、高剂量组分别予以 10 mL/(kg·d)、15 mL/(kg·d)、20 mL/(kg·d)川陈皮素灌胃。检测各组大鼠梗死面积以及神经细胞凋亡率,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,炎症细胞因子水平,B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2),Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax),半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)表达情况。**结果:**模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组梗死面积、神经细胞凋亡率以及 HIF-1 α 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、Bax mRNA、caspase-3 mRNA 水平均高于空白对照组及假手术组;且低剂量组、中剂量组、高剂量组较模型组低;降低呈剂量依赖性(均 $P < 0.05$)。模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组 VEGF、Bcl-2 mRNA 水平均低于空白对照组及假手术组;且低剂量组、中剂量组、高剂量组较模型组高;降低呈剂量依赖性(均 $P < 0.05$)。假手术组梗死面积以及神经细胞凋亡率均高于空白对照组(均 $P < 0.05$)。**结论:**川陈皮素对脑梗死缺血再灌注大鼠的保护作用明显,其主要机制可能与调控 HIF-1 α 、VEGF、炎症细胞因子以及凋亡相关基因表达有关。

关键词:脑梗死;大鼠;缺血再灌注;川陈皮素;炎症细胞;凋亡基因

中图分类号:R-33;R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)14-2642-06

Protective Effect of Tangerine on Rats with Cerebral Infarction and Its Mechanism*

WANG Min¹, LU Huai-hai², PANG Xu-yang¹, ZHU Hai-sheng¹, WANG Xu-dong^{1Δ}

(1 Third Department of Neurology, Handan Central Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei, 056001, China;

2 Second Department of Intensive Care, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To study the protective effect of tangerine on cerebral infarction ischemia reperfusion in rats and its mechanism. **Methods:** 90 male Wistar rats were randomly divided into blank control group, sham operation group, model group, low-dose group, middle-dose group and high-dose group according to the random number table method, with 15 rats in each group. No treatment was given to the blank control group. The model group, the low-dose group, the middle-dose group and the high-dose group all constructed the cerebral infarction ischemia-reperfusion model by using the Long line embolization method. The sham operation group performed the same operation as the model group except that the tetter was not inserted. After modeling, 10 mL/ (kg·d) of normal saline was given to the blank control group, the sham operation group and the model group, and 10 mL/ (kg·d), 15 mL/ (kg·d), and 20 mL/ (kg·d) of tangerine were given to the low-dose group, the middle-dose group and the high-dose group, respectively. The infarct area, apoptosis rate of nerve cells, hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF), inflammatory cytokines levels, B-cell CLL/lymphoma 2 (Bcl-2), Bcl-2 Associated X protein (Bax) and Cystein-aspartate protease 3 (caspase-3) expression were compared in each group. **Results:** The infarct area, apoptosis rate of nerve cells and mRNA levels of HIF-1 α , Tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), Bax and caspase-3 in model group, low-dose group, medium-dose group and high-dose group were all higher than those in blank control group and sham operation group. Low dose group, medium dose group and high dose group were lower than model group, the decrease was dose-dependent (all $P < 0.05$). The mRNA levels of VEGF and Bcl-2 in model group, low-dose group, medium-dose group and high-dose group were lower than those in blank control group and sham operation group. Low dose group, medium dose group and high dose group were higher than model group, the decrease was dose-dependent (all $P < 0.05$). The infarct area and nerve cell apoptosis rate in sham group were higher than those in blank control group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Tangerine has a significant protective effect on cerebral infarction ischemia reperfusion rats, and its main mechanism may be related to

* 基金项目:河北省 2018 年度医学科学研究重点计划项目(20181685)

作者简介:王敏(1980-),女,本科,主治医师,从事脑血管病方向的研究,E-mail: Wmin1130@126.com

Δ 通讯作者:王旭东(1978-),男,本科,副主任医师,从事脑血管病方向的研究,E-mail: 13328999@qq.com

(收稿日期:2022-01-23 接受日期:2022-02-18)

the regulation of the expression of HIF-1 α , VEGF, inflammatory cytokines and apoptosis-related genes.

Key words: Cerebral infarction; Rat; Ischemia reperfusion; Tangerine; Inflammatory cytokines; Apoptosis gene

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

Article ID: 1673-6273(2022)14-2642-06

前言

脑梗死具有发病急、病死率高等特点,严重威胁人类的生命健康安全^[1,2],且该类患者往往伴有不同程度的缺血再灌注损伤,其本质是缺血之后脑组织血供的恢复,然而其损伤未得到恢复或加重^[3,4]。脑梗死缺血再灌注损伤会引起一定程度炎症反应、自由基生成以及凋亡基因激活等,并形成恶性循环,进一步对脑组织造成损害^[5,6]。因此,如何有效改善脑梗死缺血再灌注显得尤为重要。川陈皮素是从传统中草药陈皮中所提取而来的一种黄酮类化合物,具有抗氧化、营养神经、抗动脉粥样硬化、抗癌等作用^[7,8]。有研究表明,川陈皮素可抑制细胞程序性死亡,降低缺血再灌注损伤^[9]。但川陈皮素对脑梗死缺血再灌注的具体作用机制尚未明确。本文通过研究川陈皮素对脑梗死缺血再灌注大鼠的保护作用及其机制,为川陈皮素治疗脑梗死缺血再灌注提供实验和理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

90 只健康雄性 Wistar 大鼠,8~10 周龄,体重 200~250 g,平均体重(230 $\pm$ 20)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物合格证号:SCXK(京)2021-0012 号。采用标准饲料喂养,自由饮水、摄食,饲养环境为多层层流架,温度维持在 20~25℃,湿度 50-70%,12 h 昼夜循环照明(08:00-20:00),适应性喂养 2 周。

1.2 药物、主要仪器与试剂

川陈皮素由陕西慧科植物开发有限公司提供(批号:HK20160910,纯度为 98%);氯化三苯甲基四氮唑购自美国 Sigma 公司;末端脱氧核糖核苷酸转移酶介导的末端标记法(TUNEL)试剂盒购自美国 Roche 公司;酶联免疫检测仪购自华西科创科技有限公司(型号 RJ17DG503A);血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)以及炎症因子水平试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;聚合酶链式反应(PCR)扩增仪购自美国 Eppendorf 公司;离心机购自 Eppendorf 公司;光学显微镜购自日本 OLYMPUS 公司;电泳凝胶图像分析系统以及凝胶电泳仪均购自 Bio-Rad 公司。

1.3 实验分组与给药

将 90 只大鼠随机分为空白对照组、假手术组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组,每组 15 只。造模前所有大鼠禁食不禁水 12 h,以 Long 线栓法制作大鼠脑中动脉闭塞模型。2 h 后缓缓拔除栓线,促使再灌注。大鼠出现提尾呈左侧前肢屈曲内收,且爬行时朝左侧转圈行动,右眼霍纳征,则说明造模成功^[10]。假手术组除了不插入栓线,其他操作与模型组相同。空白对照组不作处理。造模成功后,低剂量组、中剂量组、高剂量组分别给予 10 mL/kg、15 mL/kg、20 mL/kg 川陈皮素灌胃,连续给药 10 d,1 d/次。空白对照组、假手术组、模型组给予等量生理

盐水灌胃。

1.4 梗死面积测定

给药结束后以断头法处死大鼠(各组随机抽取 7 只,另外 8 只大鼠用于其他实验),将脑组织取出,自额极开始连续每 3 mm 切除冠状脑片 5 个,放置在 0.5%浓度的 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)溶液中进行染色处理,37℃条件下避光反应 20 min,采用 4%多聚甲醛进行固定处理 2h,拍照后借助 ImagePro Plus6.0 软件分析,对梗死区面积及梗死区、正常区面积进行分析计算。脑梗死率=梗死区总面积/全脑总面积 $\times$ 100%。

1.5 神经细胞凋亡检测

给药结束后采用 TUNEL 进行检测,检测样本为大鼠被处死后,取前、中、后冠状位 3 套冰冻切片,具体操作遵循 TUNEL 试剂盒说明书完成。以荧光显微镜(购自苏州鸥斯特光学仪器有限公司)观察神经细胞凋亡情况,并计算凋亡百分率,凋亡细胞率=(凋亡细胞数/计数细胞总数) $\times$ 100%。

1.6 HIF-1 α 、VEGF 及炎症因子水平检测

给药结束后采集大鼠血液样本,以酶联免疫吸附法检测 HIF-1 α 、VEGF 及炎症因子:肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL- β)水平,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.7 实时荧光定量反转录聚合酶链反应(RT-PCR)法

采用 RT-PCR 法检测 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2),Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)mRNA,其中 PCR 引物以及参照物引物序列见表 1。以 SYBR premix Ex Taq II 试剂盒完成相关检测。首先进行 PCR 反应液的配制,反应体系总共 25 μ L,包括 12.5 μ L 的 SYBR premix Ex Taq II,2 μ L 的目的基因引物,2 μ L 反转录产物,8.5 μ L 去离子水。PCR 反应条件如下:预变性 95℃30 s,扩增 95℃15 s,60℃30 s,共 40 个循环。以 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法表示相对基因表达情况。

1.8 统计学处理

数据分析通过 SPSS 22.0 软件实现,计数资料以%表示,检验方式为 χ^2 检验。以($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,两组间对比采用 t 检验。多组间对比采用单因素方差分析。 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 各组大鼠梗死面积及神经细胞凋亡率对比

模型组、低剂量组、中剂量、高剂量组的梗死面积、神经细胞凋亡率均高于空白对照组及假手术组;而低剂量组、中剂量组、高剂量组的梗死面积、神经细胞凋亡率低于模型组;高剂量组梗死面积、神经细胞凋亡率又低于低、中剂量组;中剂量组梗死面积、神经细胞凋亡率又低于低剂量组;假手术组梗死面积以及神经细胞凋亡率均高于空白对照组(均 $P<0.05$),见表 2,表 3,图 1。

2.2 各组大鼠 HIF-1 α 、VEGF 水平对比

模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组的 HIF-1 α 水平均高于空白对照组、假手术组,而 VEGF 水平低于空白对照组、假

表 1 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 引物序列、退火温度以及反应产物长度

Table 1 Primer sequences, annealing temperature and reaction product length of Bcl-2, Bax and caspase-3

Gene	Primer sequences		Annealing temperature (°C)	Reaction product length(bp)
Bcl-2	Upstream primer	5'-CTGGTGGACAACATCGA-3'	55	123
	Downstream primer	5'-GGAGAAATCAAACAGAGGC-3'		
Bax	Upstream primer	5'-CTGAGGCGCTCCAGGCACCA-3,	56	510
	Downstream primer	5'-CTCTTAATGTACGCGATTTC-3'		
Caspase-3	Upstream primer	5'-TCCACGAGCAGAGTCAAA-3'	55	208
	Downstream primer	5'-TTCAACAAGCCAACCAAG-3'		

表 2 各组大鼠梗死面积对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of infarct size of rats in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Infarct area(%)
Blank control group	7	0.00±0.00
Sham operation group	7	1.21±0.25*
Model group	7	28.01±1.55**
Low-dose group	7	20.83±1.44*ab
Middle-dose group	7	16.38±1.39*abc
High-dose group	7	12.82±1.30*abcd
F value	-	5.935
P value	-	0.000

Note: *a,b,c,d was compared with the blank control group, sham operation group, model group, low-dose group, and middle-dose group respectively.

表 3 各组大鼠神经细胞凋亡率对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of apoptosis rate of nerve cells of rats in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Apoptosis rate of nerve cells(%)
Blank control group	8	0.43±0.12
Sham operation group	8	1.41±0.38*
Model group	8	41.72±3.19**
Low-dose group	8	28.17±2.49*ab
Middle-dose group	8	24.83±2.59*abc
High-dose group	8	20.01±2.08*abcd
F value	-	13.045
P value	-	0.000

Note: *a,b,c,d was compared with the blank control group, sham operation group, model group, low-dose group, and middle-dose group respectively.

手术组;且低剂量组、中剂量组、高剂量组的 HIF-1 α 水平低于模型组,而 VEGF 水平高于模型组;高剂量组 HIF-1 α 水平低于低、中剂量组,而 VEGF 水平高于低、中剂量组;中剂量组 HIF-1 α 水平低于低剂量组,而 VEGF 水平高于低剂量组(均 $P<0.05$),见表 4。

2.3 各组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 水平对比

模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组的 TNF- α 、IL-1 β 水平均高于假手术组和空白对照组;而低剂量组、中剂量组、高剂量组的 TNF- α 、IL-1 β 水平低于模型组;高剂量组 TNF- α 、IL-1 β 水平低于低、中剂量组;中剂量组 TNF- α 、IL-1 β 水平低于低剂

量组(均 $P<0.05$),见表 5。

2.4 各组大鼠 Bcl-2、Bax 及 caspase-3 mRNA 对比

模型组、低剂量组、高剂量组、假手术组的 Bcl-2 mRNA 呈逐渐升高趋势,而 Bax mRNA、caspase-3 mRNA 呈逐渐下降趋势,且各组间对比差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),且假手术组和空白对照组上述三项指标对比差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 6。

3 讨论

脑梗死缺血再灌注损伤是患者病情恶化的重要原因,随着

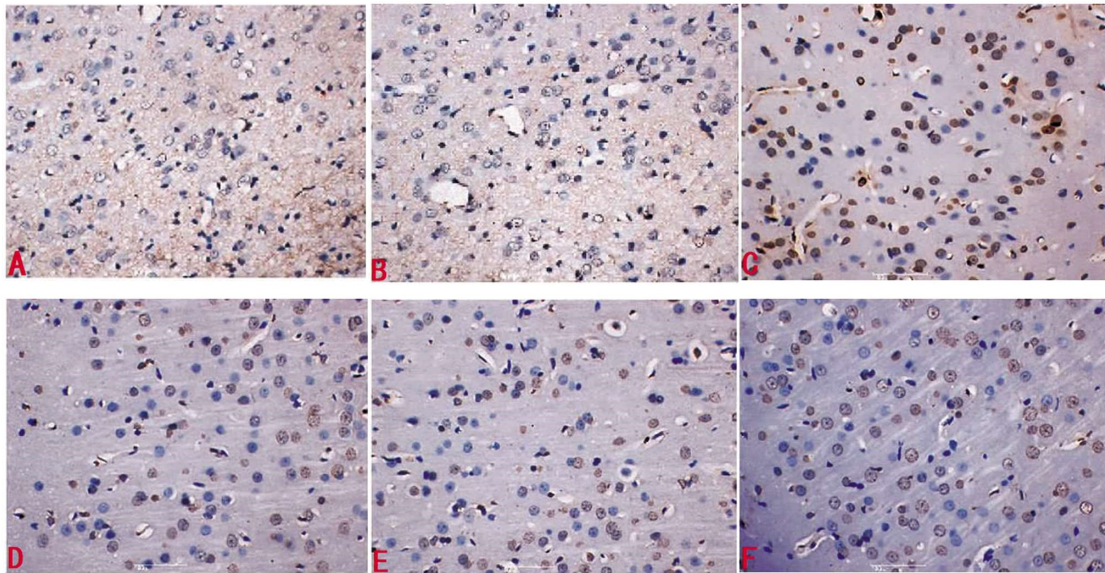


图 1 大鼠神经细胞凋亡图

Fig.1 Diagram of rat nerve cell apoptosis

Note: A: blank control group, B: sham operation group, C: model group, D: low-dose group, E: middle-dose group, F: high-dose group.

表 4 各组大鼠 HIF-1 α 、VEGF 水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of HIF-1 α and VEGF levels of rats in each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	HIF-1 α (pg/mL)	VEGF(pg/mL)
Blank control group	15	29.44 $\pm$ 2.61	26.10 $\pm$ 1.45
Sham operation group	15	30.31 $\pm$ 2.59	26.72 $\pm$ 1.68
Model group	15	80.22 $\pm$ 5.39 ^{*a}	11.32 $\pm$ 1.06 ^{*a}
Low-dose group	15	60.34 $\pm$ 4.72 ^{*ab}	15.77 $\pm$ 1.32 ^{*ab}
Middle-dose group	15	51.55 $\pm$ 4.34 ^{*abc}	17.48 $\pm$ 1.45 ^{*abc}
High-dose group	15	42.83 $\pm$ 3.17 ^{*abcd}	20.37 $\pm$ 1.48 ^{*abcd}
F value	-	8.755	6.385
P value	-	0.000	0.000

Note: ^{a,b,c,d} was compared with the blank control group, sham operation group, model group, low-dose group, and middle-dose group respectively.

表 5 各组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 5 Comparison of TNF- α and IL-1 β levels of rats in each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	TNF- α (ng/mL)	IL-1 β (ng/mL)
Blank control group	15	4.01 $\pm$ 1.12	1.04 $\pm$ 0.12
Sham operation group	15	5.66 $\pm$ 1.44	1.36 $\pm$ 0.14
Model group	15	51.38 $\pm$ 6.14 ^{*a}	23.12 $\pm$ 3.54 ^{*a}
Low-dose group	15	26.36 $\pm$ 3.59 ^{*ab}	10.33 $\pm$ 2.05 ^{*ab}
Middle-dose group	15	20.48 $\pm$ 3.09 ^{*abc}	7.48 $\pm$ 1.87 ^{*abc}
High-dose group	15	14.82 $\pm$ 2.26 ^{*abcd}	5.32 $\pm$ 1.55 ^{*abcd}
F value	-	25.183	9.485
P value	-	0.000	0.000

Note: ^{a,b,c,d} was compared with the blank control group, sham operation group, model group, low-dose group, and middle-dose group respectively.

近年来相关研究的不断深入,越来越多的学者发现炎症反应和脑梗死缺血再灌注损伤密切相关,其中 TNF- α 、IL-1 β 均是目前临床上广泛用以评估机体炎症反应程度的敏感指标,具有一定

的研究价值^[11,12]。此外,HIF-1 α 是哺乳动物体内的真核转录因子,对神经细胞有促凋亡以及保护的作用^[13,14]。而 VEGF 属于促血管内皮生长因子,在脑梗死缺血再灌注损伤过程中可发挥抑

表 6 各组大鼠 Bcl-2、Bax 及 caspase-3 mRNA 对比($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of Bcl-2, Bax and caspase-3 mRNA in each group of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Bcl-2 mRNA	Bax mRNA	caspase-3 mRNA
Blank control group	8	0.50±0.07	0.22±0.04	0.11±0.01
Sham operation group	8	0.46±0.06	0.24±0.03	0.12±0.01
Model group	8	0.12±0.02 ^{*a}	0.64±0.08 ^{*a}	0.51±0.03 ^{*a}
Low-dose group	8	0.25±0.03 ^{*ab}	0.51±0.05 ^{*ab}	0.40±0.02 ^{*ab}
Middle-dose group	8	0.29±0.04 ^{*abc}	0.43±0.03 ^{*abc}	0.30±0.02 ^{*abc}
High-dose group	8	0.34±0.04 ^{*abcd}	0.33±0.04 ^{*abcd}	0.24±0.01 ^{*abcd}
F value	-	5.973	7.674	5.104
P value	-	0.000	0.000	0.002

Note: ^{*a,b,c,d} was compared with the blank control group, sham operation group, model group, low-dose group, and middle-dose group respectively.

制神经元坏死以及凋亡的作用^[15,16]。由此,本文通过研究川陈皮素对脑梗死缺血再灌注损伤大鼠上述相关指标的影响,可明确川陈皮素的具体作用机制,继而为其临床应用提供理论依据。

本文经过实验研究后的结果发现,川陈皮素可有效减小脑梗死缺血再灌注大鼠的梗死面积以及神经细胞凋亡率,且该效果呈明显的剂量依赖性,这也表明了川陈皮素具有明显的神经保护作用。分析原因,可能是由于川陈皮素主要可能是通过激活蛋白激酶 B/cAMP 反应元件结合蛋白(Akt/CREB)信号通路,继而促进了大鼠机体内的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)等神经细胞因子的不断释放,进一步达到了保护其已损伤的神经元的目的^[17]。此外,由于 HIF-1 α 对神经细胞的凋亡有双重作用,即其可发挥出保护神经细胞、促进神经细胞凋亡等作用,在持续性缺氧的状态下,HIF-1 α 的复合物逐渐增多,从而可能导致细胞内的 P53 等物质发生表达异常,进一步地引发神经毒性,最终促进了神经细胞的损伤^[18-20]。而 VEGF 在脑缺血后,则可促进 VEGF/VEGFR 受体系统活化,使半暗带区的 VEGF 表达增加,神经元的坏死、凋亡减少,最终发挥出相应的脑保护作用^[21,22]。杨华等研究发现^[23],川陈皮素可有效干预上述调节过程。本文结果还显示,川陈皮素可有效地下调脑梗死缺血再灌注大鼠的 HIF-1 α 以及上调 VEGF 表达,并且伴随着药物浓度的逐渐升高,上述调控作用也愈发明显。这些结果均提示了川陈皮素对脑梗死缺血再灌注大鼠的神经保护作用机制之一可能和调控 HIF-1 α 、VEGF 的表达有关。考虑原因,其中 HIF-1 α 在持续缺氧状态下会大量增加,继而引起神经毒性,促使神经细胞的损伤。而 VEGF 表达的增多,可提高其保护神经细胞的作用,进一步改善缺血再灌注状态。另外,川陈皮素可有效降低脑梗死缺血再灌注大鼠机体内的炎症细胞因子水平,且有较强的剂量依赖性。考虑其主要原因可能和川陈皮素有效抑制 NF- κ B 表达有关。NF- κ B 属于一种广泛存在于多种细胞,具备调控细胞因子、化学因子以及立早蛋白等功能的转录因子,其对氧化还原状态敏感,且对炎症反应、免疫应答以及细胞凋亡均有不同程度的调节作用,更是介导炎症反应的新的作用靶点^[24-26]。在细胞凋亡过程中异常活化的 caspase-3 可能通过核因子活性以及 DNA 裂解酶等途径破坏细胞内蛋白酶复合体,而 Bcl-2 以及 Bax 发挥着关键性作用,前者发挥抑制凋亡作用,后者发挥促进凋亡作用,最终起

到促细胞凋亡的作用^[27-30]。而本文结果表明,川陈皮素具有促进 Bcl-2 表达以及抑制 Bax、caspase-3 表达的作用,其影响效果和川陈皮素的使用剂量密切相关。提示调控 Bcl-2、Bax、caspase-3 表达可能是川陈皮素保护脑梗死缺血再灌注大鼠神经的可能机制之一。

综上所述,川陈皮素对脑梗死缺血再灌注大鼠神经具有一定的保护作用,其主要作用机制可能和调控 HIF-1 α 、VEGF、炎症细胞以及凋亡相关基因表达密切相关。

参考文献(References)

- [1] 宋建华,季燕,包元飞. 大面积脑梗死患者临床特征分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(9): 529-531
- [2] 逯青丽,刘仲仲,刘佩,等. 西安地区急性复发性脑梗死患者的临床特征及 1 年预后分析[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(8): 787-792
- [3] Guo P, Jin Z, Wu H, et al. Effects of irisin on the dysfunction of blood-brain barrier in rats after focal cerebral ischemia/reperfusion[J]. Brain Behav, 2019, 9(10): e01425
- [4] Cui Y, Wang JQ, Shi XH, et al. Nodal mitigates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting oxidative stress and inflammation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(13): 5923-5933
- [5] 丁旭. α - 硫辛酸对脑缺血再灌注大鼠凋亡调控基因的表达及炎症因子的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(4): 75-79
- [6] 刘莹.急性脑梗死溶栓后出脑缺血再灌注损伤与炎症反应、糖化清蛋白(GA)水平之间的关系以及异丙酚的保护效果分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(22): 36-37
- [7] 郑亚琴,李淑珍,李巧雅,等. 川陈皮素诱导人卵巢癌细胞(HO8910)的凋亡效应[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2017, 51(6): 487-491, 496
- [8] 孙嘉伟,卢秀,王燕. 川陈皮素调控 LINC00116 对结直肠癌细胞生物学功能的影响[J]. 山东医药, 2021, 61(16): 56-60
- [9] 陈才,吴继雄,王靓,等. 川陈皮素后处理减轻心肌缺血再灌注损伤时细胞凋亡[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(7): 944-950
- [10] 吴远华,朱广旗,胡蓉,等. 线栓法大鼠脑缺血再灌注模型改良与评价[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(18): 4-6
- [11] Ma C, Wang X, Xu T, et al. Qingkailing injection ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury and modulates the AMPK/NLRP3 Inflammasome Signalling pathway [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 320
- [12] Bu J, Shi S, Wang HQ, et al. Acacetin protects against cerebral

- ischemia-reperfusion injury via the NLRP3 signaling pathway [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(4): 605-612
- [13] 王敏. 局灶性脑缺血损伤后 HIF-1 α 双重调节作用的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(24): 3636-3638
- [14] 张岩, 刘庆煊, 王宏, 等. 复方景川片调控低氧诱导因子 -1 α 表达对大鼠缺血性脑损伤的保护作用[J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(12): 3506-3511
- [15] 吴家鹏, 李学智, 汪莹, 等. 电针结合脑内注射血管内皮生长因子对脑缺血再灌注损伤大鼠内质网应激反应相关蛋白 ATF6、IRE1、XBP1、CHOP 的影响[J]. *针刺研究*, 2018, 43(6): 341-346
- [16] Peng L, Yin J, Wang S, et al. TGF-beta2/Smad3 Signaling Pathway Activation Through Enhancing VEGF and CD34 Ameliorates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury After Isoflurane Post-conditioning in Rats[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(11): 2606-2618
- [17] 张兰, 张祥建. 川陈皮素通过激活 Akt/CREB 通路减轻大鼠脑缺血损伤作用机制的研究[C].//2016 河北省神经病学术年会、河北省中西医结合学会神经内科专业委员会学术年会暨第二届京津冀脑血管病论坛论文集, 2016: 400-400
- [18] 张爱民, 蒋宗滨. 高压氧预处理通过 HIF-1 α /VEGF 通路减轻大鼠缺血再灌注损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(11): 2048-2053
- [19] 程黎, 贾功伟. 亚低温对脑缺血再灌注大鼠血管内皮生长因子和低氧诱导因子 -1 α 表达的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(6): 667-671
- [20] 惠志蓉, 陶陶, 徐坚. 缺氧诱导因子 1 α 对脑缺血再灌注损伤后热休克蛋白 90 及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 和 9 表达的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(3): 334-337
- [21] 范崇桂, 付国惠, 闪海霞, 等. 血塞通对局灶性脑缺血再灌注大鼠 VEGF/VEGFR2 的调节[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(1): 13-17, 前插1
- [22] 彭莉, 王胜, 殷姜文, 等. 异氟醚后处理对大鼠脑缺血再灌注时血管生成的影响及 Shh 信号通路在其中的作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(3): 283-286
- [23] 杨华, 田萌, 刘喜燕. 川陈皮素对脑梗死大鼠 HIF-1 α 和 VEGF 含量及神经细胞凋亡的影响与机制 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(20): 1980-1983
- [24] Liang W, Lin C, Yuan L, et al. Preactivation of Notch1 in remote ischemic preconditioning reduces cerebral ischemia-reperfusion injury through crosstalk with the NF-kappaB pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 181
- [25] 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-kappaB signaling pathways [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 512
- [26] Zhao H, Chen Z, Xie LJ, et al. Suppression of TLR4/NF-kappaB Signaling Pathway Improves Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 4311-4319
- [27] 叶伟, 何金川, 谢文霞, 等. 电针对脑缺血再灌注损伤小鼠 Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2021, 56(5): 379-380
- [28] 陈萌, 田焕娜, 吴晓光, 等. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 对脑缺血再灌注大鼠 Bcl-2、Bax 和 Beclin-1 的表达及细胞凋亡的影响 [J]. *解剖学杂志*, 2017, 40(4): 417-420
- [29] Erfani S, Khaksari M, Oryan S, et al. Namp1/PBEF/visfatin exerts neuroprotective effects against ischemia/reperfusion injury via modulation of Bax/Bcl-2 ratio and prevention of caspase-3 activation [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(1): 237-243
- [30] Aboutaleb N, Shamsaei N, Rajabi H, et al. Protection of Hippocampal CA1 Neurons Against Ischemia/Reperfusion Injury by Exercise Preconditioning via Modulation of Bax/Bcl-2 Ratio and Prevention of Caspase-3 Activation[J]. *Basic Clin Neurosci*, 2016, 7(1): 21-29

(上接第 2635 页)

- [19] Liu C, Bordeaux A, Hettich S, et al. MicroRNA-497-5p Functions as a Modulator of Apoptosis by Regulating Metadherin in Ovarian Cancer[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689719897061
- [20] Zhao T, Zhao C, Zhou Y, et al. HIF-1 α binding to AEG-1 promoter induced upregulated AEG-1 expression associated with metastasis in ovarian cancer[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(5): 1072-1081
- [21] 张玲芳. MTDH 过量表达与乳腺癌化疗耐药的关系及机制研究[D]. 宁夏医科大学, 2020
- [22] Stefan Haug, Dominik Schnerch, Sebastian Halbach, et al. Metadherin exon 11 skipping variant enhances metastatic spread of ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(10): 2328-2340
- [23] He L, Zhu W, Chen Q, et al. Ovarian cancer cell-secreted exosomal miR-205 promotes metastasis by inducing angiogenesis [J]. *Theranostics*, 2019, 9(26): 8206-8220
- [24] 陈飞任, 黄婷婷, 远征. 丙泊酚上调 FOXO1 抑制卵巢癌耐药细胞的增殖和紫杉醇耐药性[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(8): 7
- [25] Zhao W, Han T, Li B, et al. miR-552 promotes ovarian cancer progression by regulating PTEN pathway [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 121
- [26] 姚士伟, 李静, 郭秀丽, 等. 奥沙利铂和氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗对晚期胃癌患者免疫功能、肿瘤标志物和预后的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(08): 1452-1455
- [27] Noordhuis P, Laan AC, van de Born K, et al. Coexisting Molecular Determinants of Acquired Oxaliplatin Resistance in Human Colorectal and Ovarian Cancer Cell Lines [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3619
- [28] Sato J, Iwasa S, Honma Y, et al. Impact of Oxaliplatin-Induced Neuropathy on Subsequent Paclitaxel for Advanced Gastric Cancer [J]. *临床医学国际期刊(英文)*, 2020, 11(9): 12
- [29] M?ltgen S, Piumatti E, Massafra GM, et al. Cisplatin Protein Binding Partners and Their Relevance for Platinum Drug Sensitivity [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1322
- [30] 陈绍正, 岳秀英. 老年晚期铂类耐药复发性卵巢癌患者白蛋白结合型紫杉醇治疗方案的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(4): 4