

电针结合经颅交流电刺激对脑缺血大鼠神经炎症和凋亡相关基因表达的影响*

李明哲^{1,2,3} 张英杰¹ 单春雷^{4,5,6,7}

摘要

目的:观察电针(electroacupuncture, EA)结合经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)对大鼠中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型大鼠神经功能、脑血流、炎症-细胞凋亡基因表达的影响,探讨脑缺血再灌注后脑功能康复的神经调控机制。

方法:将40只SD大鼠随机分为假手术组(S组)、模型组(M组)、电针组(EA组)、经颅交流电刺激组(T组)及电针结合经颅交流电组(EA+T组),每组8只。缺血再灌注后2h,EA组选取双侧曲池、足三里进行电针干预;T组选取右侧M1区(motor cortex M1,运动皮质M1区)进行tACS干预;EA+T组选取电针结合tACS干预;S组与M组均进行气麻30min/次,连续7天。记录大鼠造模前(B)—造模后7天(D7)的神经缺损评分;B—D7右侧大脑中动脉供血区的血流值,记录血流量;D7时取脑RT-PCR方法检测缺血侧的炎症-细胞凋亡基因的表达。

结果:神经缺损评分(neurological deficit scores, NDS):2h、D1时,M组、EA组、T组、EA+T组与S组相比显著增加($P<0.05$);D3、D5、D7时,S组与其他各组相比显著降低、M组与其他各组相比显著增加($P<0.05$)。EA组、T组、EA+T组各时间均有显著性差异($P<0.05$);M组2h、D1、D3、D5、D7与B相比显著上升;D1、D3、D5、D7与2h相比显著下降($P<0.05$)。血流量:EA+T组与S组均在2h时下降、D1时上升、D3时下降;EA组则从D3时上升;而M组在D1、D3、D5时与其他各相比均显著下降($P<0.05$)。RT-PCR:运动皮质 ΔC_t 法分析(参照基因):EA+T组的天冬氨酸蛋白水解酶12(cysteiny aspartate specific proteinase12, Caspase 12)表达显著低于T组($P<0.05$);EA组、EA+T组的细胞因子白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体1(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pyrin domain containing 1, NLRP1a)均显著低于S组($P<0.05$)。缺血区2 $^{\Delta\Delta C_t}$ 分析:M组的内质网应激相关蛋白激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)表达显著高于其他各组($P<0.05$);M组的B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma, l-2)显著高于S组、EA组、EA+T组($P<0.01$);M组的Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、Caspase 12、细胞癌基因fos(cellular oncogene fos, fos)均显著高于S组($P<0.05$)。

结论:电针结合tACS对缺血性脑卒中的干预可能通过调控ATF4、Bcl-2、Bax、Caspase 12、C-fos的表达发挥调节作用,联合应用在减轻炎症反应、抑制细胞凋亡方面,可能优于单独电针或tACS干预,可为缺血性脑卒中的治疗提供新的策略。

关键词 电针;经颅交流电刺激;大鼠中动脉闭塞模型;脑血流;炎症-细胞凋亡基因表达

中图分类号:R245,R743.3,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2024)-02-0163-07

Effects of electroacupuncture combined with transcranial alternating current stimulation on inflammatory-apoptotic genes expression of MCAO rats/LI Mingzhe, ZHANG Yingjie, SHAN Chunlei//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2024, 39(2): 163—169

Abstract

Objective: To establish right middle cerebral artery occlusion (MCAO) model in rats and to investigate the

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.02.003

*基金项目:上海市卫生健康委中西医结合康复诊疗提升项目(ZY(2018-2020-FWTX-8002));上海市卫生健康委加快中医药事业发展三年行动计划项目(ZY(2018-2020-CCX-2004-05));上海领军人才项目

1 上海市针灸经络研究所,上海市,200030; 2 上海中医药大学康复医学院; 3 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院; 4 上海交通大学医学院附属同仁医院; 5 上海交通大学医学院附属申康康复研究院; 6 中医智能康复教育部工程研究中心; 7 通讯作者

第一作者简介:李明哲,女,副研究员; 收稿日期:2021-09-22

mechanism underlying motor function regulation by transcranial alternating current stimulation(tACS) intervention. Furthermore, to dynamically observe the effects of electroacupuncture combined with tACS on neurological deficit scores(NDS), cerebral blood flow, inflammatory-cell apoptosis gene of MCAO model rats and to explore the mechanism of cerebral and neural regulation on motor function rehabilitation after cerebral ischemia reperfusion.

Method: Forty SD rats were randomly divided into sham-operation group (S group), model group (M group), electroacupuncture group (EA group), transcranial alternating current stimulation group (T group) and electroacupuncture combined with transcranial alternating current stimulation group (EA+T group). After 2 h ischemia-reperfusion, EA group was given bilateral Qu chi (LI 11) and Zu san li (ST 36) electroacupuncture under anesthesia. Right M1 was selected for tACS in T group. EA+T group was treated with EA and tACS together. S and M group were treated with anesthesia for 30min per time, for 7 days. The data from before modling(B) to after modling(D7) were recorded, including neurological deficit score and blood flow of the right middle cerebral artery by laser doppler flowmetry. RT-PCR was used to analyze inflammation-cell apoptosis gene expression at D7.

Result:Neurological deficit score: at 2h, D1, M group, EA group, T group and EA+T group increased significantly compared with other time($P<0.05$). At D3, D5, D7, S group decreased significantly compared with other time($P<0.05$), while M group increased significantly compared with other group($P<0.05$). EA group, T group and EA+T group were significantly different in all times($P<0.05$). At 2h, D1, D3, D5, D7, M group increased significantly compared with B. At D1, D3, D5, D7, NDS decreased significantly compared with that at 2h($P<0.05$). Blood flow: EA+T group and S group decreased at 2h, increased at D1 and decreased at D3. EA group increased at D3. However, M group decreased significantly compared with other group at D1, D3 and D5($P<0.05$). RT-PCR: motor cortex ΔCt analysis: Caspase 12 in EA+T group decreased significantly compared with T group($P<0.05$), IL-1 β and NLRP1a in EA group and T group decreased significantly compared with those in S group($P<0.05$). $2^{-\Delta\Delta Ct}$ analysis in ischemic region: ATF4 in M group increased significantly compared with that in other groups ($P<0.05$); Bcl 2 in M group increased significantly compared with that in S group, EA group and EA+T group($P<0.05$); Bax, Caspase 12, C-fos in M group increased significantly compared with those in S Group($P<0.05$).

Conclusion: Electroacupuncture combined with tACS can modulate the inflammatory response and inhibit cell apoptosis through regulating ATF4、Bcl-2、Bax、Caspase 12、C-fos and can be a new strategy for the treatment of ischemic stroke.

Author's address Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai, 200030

Key word electroacupuncture; transcranial alternating current stimulation; middle cerebral artery occlusion model; blood flow; inflammatory-apoptotic genes expression

脑缺血后容易造成脑组织损伤,引发一系列的炎症反应、细胞凋亡,造成不同程度的神经元坏死,并导致神经功能缺损。减少脑缺血后脑组织的损伤,降低炎症反应等,有助于挽救濒临死亡的神经细胞,因此,脑缺血的早期有效治疗至关重要。经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)是一种新的神经调控技术,是潜在的脑康复的重要手段,但缺乏实验证据。本研究首次将电针结合tACS对大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型大鼠缺血再灌注损伤后,神经炎症及其诱

导的神经元凋亡的影响,以期为电针结合tACS干预提供一定的实验依据和参考,同时,也是电针疗法在临床研究中的传承和创新的一个实验性探索。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

清洁级SD大鼠40只,雄性,体重 200 ± 20 g,饲养于上海岳阳医院动物房[许可证号:SYXK(沪)2013-0109]。饲养环境为昼夜12h交替,室内温度 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$,湿度50%—60%,食物和水自由摄取。适应性

饲养1周,当体重达到250—280g时,按照体重分为假手术组(S组)、模型组(M组)、电针组(EA组)、经颅交流电刺激组(T组)及电针结合经颅交流电组(EA+T组),每组各8只。

1.2 MCAO模型大鼠制备

参照文献^[1]制备MCAO模型大鼠。在异氟烷气麻下以线栓法制备大鼠右侧局灶性脑缺血模型。大鼠颈部做正中切口,钝性分离出右侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉。结扎大鼠颈外动脉远心端,在颈外动脉近心端处打一虚结,夹闭颈总动脉和颈内动脉。在颈外动脉结扎处和虚结之间剪一小口,插入栓线,系紧虚结,松开动脉夹。无出血后,剪断颈外动脉,将栓线推入颈内动脉约18mm,缝合、消毒。90min后进行再灌注。S组钝性分离出右侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉,缝合、消毒。

1.3 治疗方法

1.3.1 S组(S)与M组(M):造模前3天,在气麻下头部备皮,立体定位仪以前囟为起点向右5mm,向后3mm,牙科钻打孔,以尚未穿透颅骨且未打破硬脑膜留出脑血流监测脑区。在造模后2h与其他3组进行同样的抓取和气麻,每天1次,每次30min,共干预7天。

1.3.2 电针组(EA):造模前3天留出脑血流监测脑区;造模后2h,气麻下进行电针干预,大鼠取穴的定位参考《实验针灸学》^[2]取双侧足三里、曲池进行针刺。足三里、曲池进针深度约0.2cm,接通SDZ-III型电针仪(华佗电子仪器厂生产),连续脉冲波,刺激频率2Hz,电流范围在1.5—3mA之间,干预时间30min,每天一次,共干预7天。

1.3.3 经颅交流电刺激组(T):在制作MCAO模型前3天,在气麻下使大鼠俯卧,立体定位仪定位前囟前1.0mm,中线右旁2.3mm,即右侧运动皮质(M1区),在颅骨表面埋入电极帽,用牙科水泥在相应位置固定,并留出脑血流监测脑区。造模后2h,以0.5mA、20Hz的交流电进行干预,每天1次,每次30min,共干预7天。

1.3.4 电针结合经颅交流电组(EA+T):埋置电极帽及留出脑血流监测区方法同T组。造模后2h,在EA干预的同时采用tACS干预,每次干预时间30min,连续干预7天,为1个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 大鼠术后评分:造模前(B)、缺血再灌注后2h(2h)、造模后第1天(D1)、造模后第3天(D3)、造模后第5天(D5)、造模后第7天(D7)分别采用Zea-Longa评分^[3]进行神经缺损评分(neurological deficit scores, NDS),2分为中度局灶性神经功能缺失,提尾悬空时左前肢屈曲、内收,行走时向左侧转圈;3分为重度局灶性神经功能缺失,站立不稳,行走时向左侧倾倒;4分为不能自发行走,意识水平降低。评分为2分—4分表明模型大鼠大脑中动脉阻塞成功。

1.4.2 脑血流:测定右侧大脑中动脉供血区域血流量,当所示数值平稳时开始记录,每次记录时间>3min,并记录B、2h、D1、D3、D5、D7时的血流变化值,血流灌注单位为PU(perfusion unit)值。

1.4.3 RT-PCR:根据RT-PCR测定各组大鼠缺血区和运动皮层的炎症-细胞凋亡相关基因的表达:天冬氨酸蛋白水解酶12(Caspase 12)、细胞因子白介素-1 β (IL-1 β)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体1(NLRP1a)、内质网应激相关蛋白激活转录因子4(ATF4)、B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、细胞癌基因 fos (cellular oncogene fos, C-fos),采用 Δ Ct和 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行分析。

1.5 统计学分析

应用SPSS 24.0软件进行统计分析,NDS和脑血流重复测量数据采用单因素重复测量方差分析,以均数 $\pm$ 标准差表示,LSD检验比较组间差异,对学生化残差的分析,经Shapiro-Wilk检验观察是否正态分布,以Mauchly's检验是否满足球形假设,有交互作用,分析各因素的单独效应;无交互作用时,分析各因素的主效应;RT-PCR数据中符合正态分布且方差齐,以均数 $\pm$ 标准差表示,采用单因素方差分析(ANOVA),LSD检验比较2组间差异,不符合正态分布或方差不齐,以四分位数表示,采用独立样本Kruskal-Wallis检验,均以 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 NDS比较

NDS评分干预和时间存在交互作用,2h时,M组、EA组、T组、EA+T组NDS评分与S组相比显著增加($P<0.05$);D1时,M组、EA组、T组、EA+T组与S组相比显著增加;M组、EA组与T组、EA+T组相

比显著增加;EA组与T组相比显著降低($P<0.05$);D3、D5、D7时,S组与其他各组相比显著降低、M组与其他各组相比显著增加($P<0.05$)。EA组、T组、EA+T组各时间均有显著性差异($P<0.05$),2h、D1与B相比显著上升;D3开始与2h、D1相比显著下降,但D3、D5、D7时与B相比仍显著上升($P<0.05$);M组2h、D1、D3、D5、D7与B相比显著上升;D1、D3、D5、D7与2h相比显著下降;D5、D7与D1相比显著下降;D7与D3、D5相比显著下降($P<0.05$)(图1)。

2.2 血流量

EA+T组与S组均在2h时下降、D1时上升、D3时下降;EA组则从D3时上升;而M组在D1、D3、D5时与其他各相比均显著下降($P<0.05$)(图2)。

2.3 RT-PCR

2.3.1 缺血侧运动皮层: ΔC_t 的分析T组与EA+T组的Casp 12相比有显著性差异($P<0.05$);S组与EA

组、EA+T组的IL-1 β 相比有显著性差异($P<0.05$);S组与EA组、EA+T组的NLRP1a相比有显著性差异($P<0.05$)(图3)。

2.3.2 缺血侧缺血区: $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 分析结果。M组ATF4的表达与其他各组相比显著增加($P<0.05$);M组Bax的表达与其他各组相比显著增加($P<0.05$);M组Bcl2的表达与S组、EA组、EA+T组相比显著增加($P<0.01$);M组Casp 12的表达与S组相比显著增加($P<0.05$);M组C-fos的表达与S组相比显著增加($P<0.05$)(图4)。

3 讨论

脑缺血的早期干预至关重要,目前仍缺乏有效的干预手段及其实验依据。此外,脑缺血动物实验存在一些不足,如:MCAO模型的评价无明确客观的标准,多以MCAO大鼠缺血再灌注清醒后出现对

图1 神经缺损评分(NDS)比较 ($\bar{x}\pm s$)

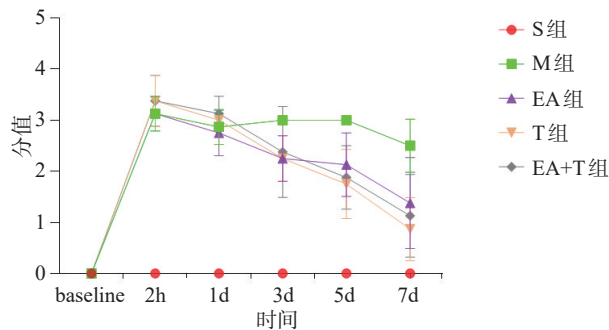


图2 血流量均值比较 ($\bar{x}\pm s$, PU)

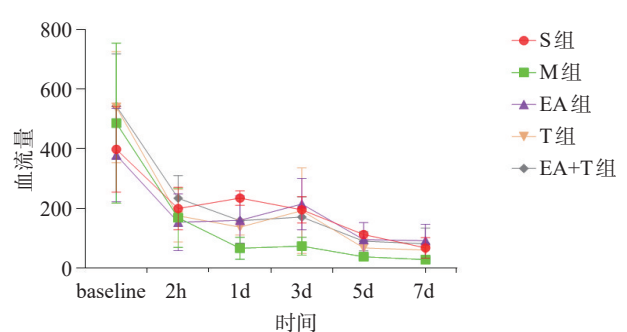
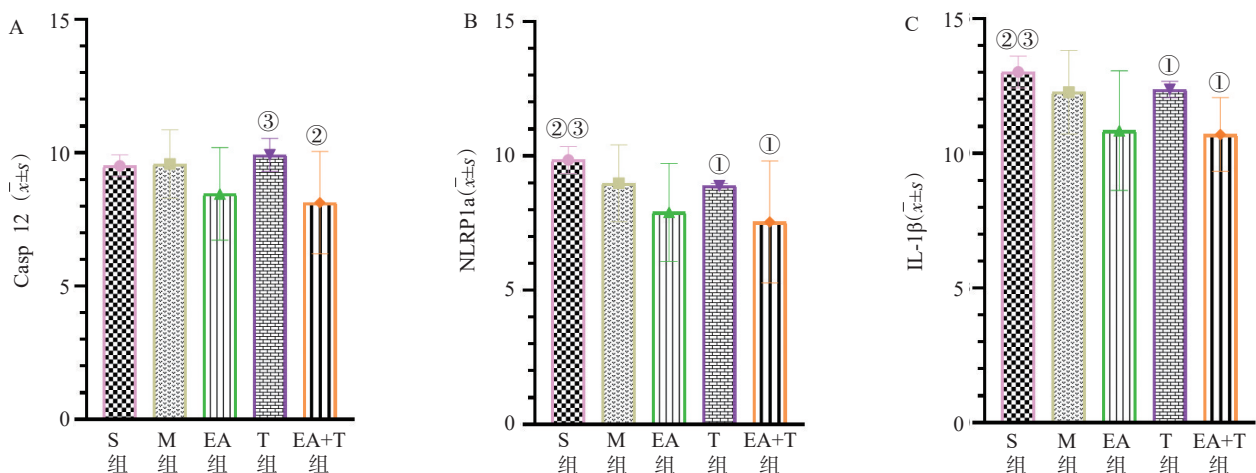
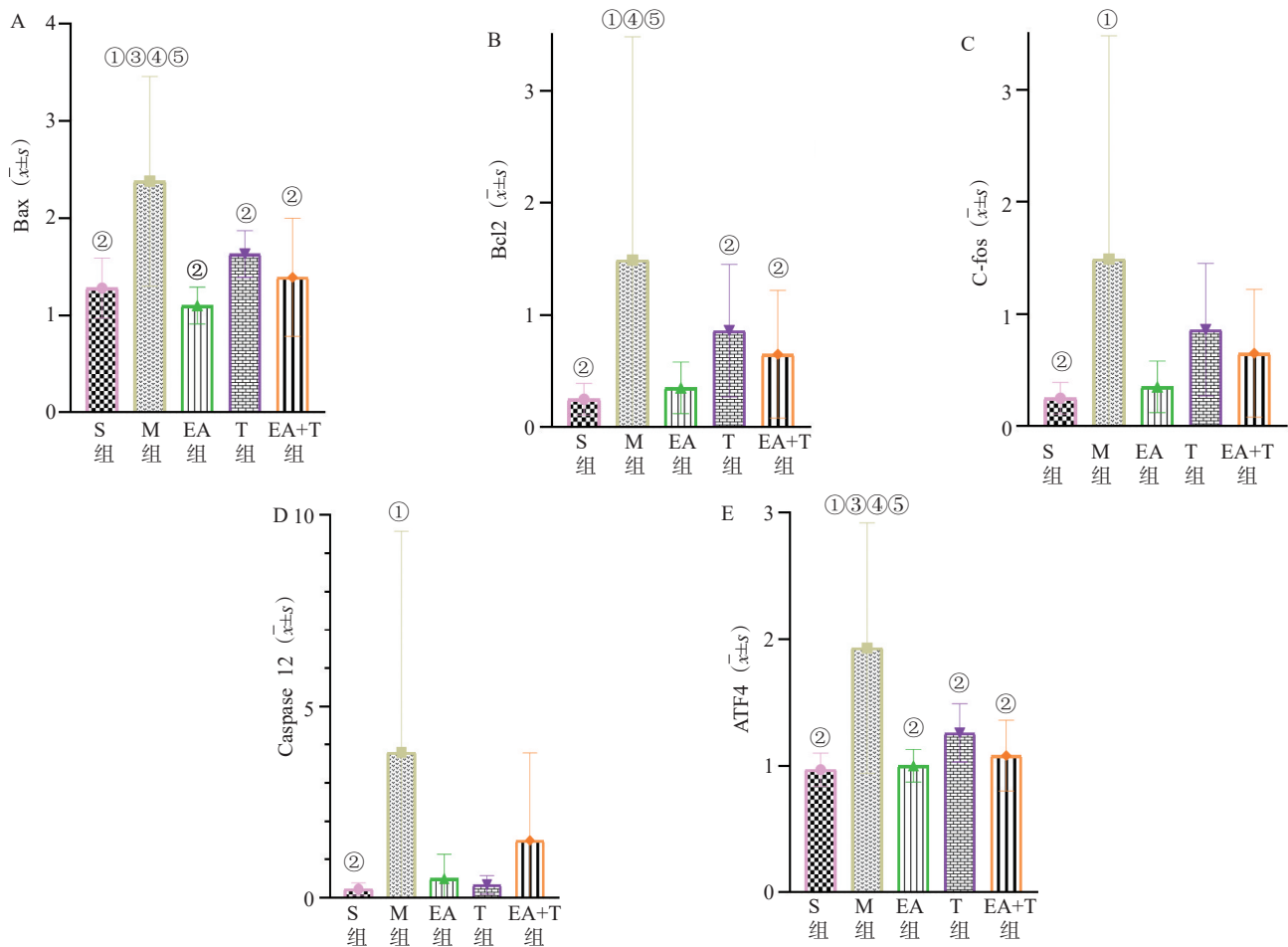


图3 缺血侧运动皮层 ΔC_t 法分析



注:①与S组比较 $P<0.05$;②与T组比较 $P<0.05$;③与EA+T组比较 $P<0.05$ 。

图4 缺血侧缺血区 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析

注:①与S组比较 $P<0.05$;②与M组比较 $P<0.05$;③与EA组比较 $P<0.05$;④与T组比较 $P<0.05$;⑤与EA+T组比较 $P<0.05$ 。

侧前肢不能前伸、运动旋转追尾等,进行神经功能评分,具有一定的主观性。动脉到动脉栓塞是急性缺血性脑卒中常见的发病机制^[4],本研究运用激光多普勒血流监测技术,术中、术后实时动态监测局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF),能持续、直观可靠的监测微循环血流。脑血流不仅可以对干预效果进行评价,还能从血管新生以及侧支循环的良性建立方面进行解释,提供神经保护和脑保护的实验依据。本研究以神经元、炎症小体、内质网应激、Bcl-2/Bax平衡和裂解的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶等炎症相关基因为研究点,探讨电针结合tACS对MCAO模型大鼠炎症-细胞凋亡基因表达潜在的干预机制。

研究显示,随着脑缺血再灌注(I-R)时间延长,

梗死程度严重,神经功能损伤加重,IL-1 β ,炎症小体NLRP3上调,神经细胞凋亡^[5-6],IL-1 β (-511)C/T多态性可能与脑梗死有关,而TNF- α (-238)G/A无关^[7]。细胞胞浆内模式识别受体识别病原体来源的模式分子或者机体本身来源的危险信号分子形成炎症小体^[8],通过诱发炎症反应和破坏细胞膜完整性导致细胞死亡,炎症小体NLRP3、NLRP1和AIM2及其下游产物白细胞介素-1 β 可能参与介导神经炎症反应,同时导致神经元丢失^[9-10]。此外,自噬在缺血引起的闭塞素降解和血脑屏障完整性丧失中起重要作用^[11];环加氧酶2(PTGS2)为上调基因^[12],MCAO大鼠ptgs2、核因子- κ B(nf- κ B)、bcl-2、bax表达增加,PTGS2的特异性表达降低可抑制nf- κ B信号通路,抑制细胞凋亡,促进内皮祖细胞的增殖、迁移和

血管生成^[13]。

本研究中S组连续进行血流多普勒监测,气麻30min/天,首次麻醉时气麻剂量大、时间长,可能会损害脑组织。研究显示,异氟烷(IF)通过激活源糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路使大鼠海马神经元细胞形态发生改变从而造成认知功能障碍^[14];异氟烷诱导大鼠神经细胞的活性显著降低,凋亡率显著增加,海马组织匀浆中A β 142、TNF- α 和INF- γ 含量显著增加^[15];异氟烷预处理组神经损伤严重程度评分、脑梗死面积、NF- κ B/p65的表达率小于M组($P<0.05$),可能通过下调NF- κ B信号通路对脑组织起到保护作用^[16]。随着大鼠鼠龄的增长,脑血流会下降,故S组中血流量在多个因素影响下,血流量下降。

研究显示,IL-1 β 的表达均在MCAO术后24h达到高峰,与72h组相比有显著性差异,激活患侧皮质神经细胞的损伤和小胶质细胞,使炎症因子释放增加,且表达高峰存在一致性^[17];M组大鼠脑组织IL-1 β 、TNF- α 、Caspase-1、NLRP1、NLRP3均上调,芍药苷可能抑制NLRP3炎症体信号通路分子的表达、减轻炎症反应^[18];EA可能抑制脊髓NLRP1-Caspase-1-IL-1 β 通路活化^[19]。S组Caspase 12蛋白呈低表达,EA组与M组相比,各个时间点Caspase 12蛋白表达均显著降低^[20];内质网应激相关基因Caspase 12、GRP78、ATF4、Bcl-2、Bax,上调其表达水平,下调促凋亡蛋白表达水平,可维持衰老大鼠脑组织的内质网稳态,以减少神经细胞凋亡^[21]。ATF4通过抑制parkin依赖性吞噬活性,抑制nlrp3炎症体的激活,从而减轻脑损伤^[22]。本研究对2个脑区的炎症相关基因表达进行检测,缺血侧运动皮质区中,皮质EA组、EA+T组和S组的差异可能是因为 Δ Ct的数值为负,检验效能而出现的差异,在 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的分析中,3组间均无显著性差异。而T组的 Δ Ct与EA组、EA+T组比较升高,其炎症基因的表达下降,说明tACS对运动皮质的干预,可能有助于降低局部的炎症反应。但因样本量小,各组大鼠都长期处于麻醉状态,故本研究的结果可能不尽完善。

缺血区的炎症相关基因表达的 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 分析中,ATF4、Bax、Bcl2、Casp 12、C-fos中M组均与S组有显著性差异($P<0.05$);M组中ATF4的表达与EA

组、T组和EA+T组相比显著增加($P<0.05$);M组Bax的表达与EA组、T组和EA+T组相比显著增加($P<0.05$);M组Bcl2的表达与EA组和EA+T组相比显著增加($P<0.01$);而各干预组与S组比较无显著性差异。说明电针、tACS、电针结合tACS干预都可能减少炎症相关基因的表达,减轻炎症对大脑的损害,从而发挥脑保护作用。

缺血性脑卒中属于中医“中风病”的范畴,其病机为脏腑功能失调、气血逆乱、痹阻经脉,故有“治痿独取阳明”之说。阳明经为多气多血之经,针刺阳明经穴可使气血津液充盛,以濡养肢节筋脉。曲池、足三里为手足阳明经之“合穴”,根据阳明经多气多血、合穴主治脏腑疾病的中医理论,两穴合用具有调和阴阳、通经活络、益气养血之效,故本研究选取双侧足三里、曲池穴进行电针干预,对缺血性卒中大鼠肢体运动功能障碍有较好的治疗作用^[23]。

本研究通过对运动皮质区、缺血区的炎症-细胞凋亡相关基因进行检测,发现缺血区的炎症基因表达明显增多,ATF4、Bcl2、Bax、Casp 12、C-fos、NLRP1a均有差异,EA组和EA+T组均可下调炎症基因,T组的干预效果相对较差,而EA+T可能是更好的干预方法。后续如果深入研究运动皮质区的炎症-细胞凋亡相关基因的表达,以探索缺血区炎症对运动皮质区的影响,可增加样本量进一步研究;本研究并未发现运动皮质区炎症相关基因表达的差异。综上所述,电针结合tACS对缺血性脑卒中的干预可能通过调控ATF4、Bcl-2、Bax、Casp 12、C-fos的表达发挥作用,减轻炎症反应、抑制细胞凋亡。同时,电针结合tACS干预为缺血性脑卒中的治疗提供了新的策略,在今后的研究中应扩大样本量,继续深入研究,为临床应用提供更多的实验依据。

参考文献

- [1] 刘勇,王洪,赵军,等.针刺介入时机对缺血性中风大鼠神经功能评分和Bcl-2、Bax表达的影响[J].环球中医药,2014,7(8):581—586.
- [2] 林文注.实验针灸学[M].上海:上海科学技术出版社,1994:288—289.
- [3] 张悦琪,赵梦娟,赵春善.功能性电刺激改善脑卒中偏瘫患者上肢功能的Meta分析[J].中国康复理论与实践,2020,26(3):295—300.

- [4] 俞志鹏,董爱然,张婧,等.基于多重影像评估的急性缺血性脑卒中临床特征[J].昆明医科大学学报,2021,42(10):51—60.
- [5] 张言,王黎洲,杨登科,等.高密度脂蛋白抑制NLRP3对大鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用及其机制[J].介入放射学杂志,2019,28(8):759—764.
- [6] 程曼,刘朝琦,董志萍,等.炎症因子在缺血再灌注大鼠海马各亚区表达研究[J].军事医学,2017,41(12):956—961.
- [7] 王旭生,张萍,韩永凯,等.豫北地区急性脑梗死患者白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 基因多态性[J].新乡医学院学报,2019,36(12):1137—1140.
- [8] 董娜,邵峰.细胞焦亡的机制和功能[J].中国科学:生命科学,2019,49(12):1606—1634.
- [9] 黑鑫鑫,刘涛.细胞焦亡与阿尔兹海默病及其中医药干预的研究进展[J].医学研究生学报,2018,31(12):1319—1324.
- [10] 曾钧发,曾召林,慎松,等.细胞焦亡在创伤性脑损伤中的作用[J].生命的化学,2019,39(4):736—743.
- [11] Kim KA, Kim D, Kim JH, et al. Autophagy-mediated occludin degradation contributes to blood-brain barrier disruption during ischemia in bEnd.3 brain endothelial cells and rat ischemic stroke models[J]. Fluids Barriers CNS, 2020, 17(1):21.
- [12] 裴丽珊,沈霞,颜永刚,等.基于血管内皮生长因子信号通路/肿瘤坏死因子信号通路的桃核承气汤防治脑卒中双向调节分子网络机制[J].药学报,2020,55(5):898—906.
- [13] Zhou Z, Lu C, Meng S, et al. Silencing of PTGS2 exerts promoting effects on angiogenesis endothelial progenitor cells in mice with ischemic stroke via repression of the NF- κ B signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12):23448—23460.
- [14] 朱明,王玉蓉,朱联周.异氟烷麻醉大鼠认知障碍的分子机制及其与GSK-3 β / β -catenin信号通路的关系[J].临床和实验医学杂志,2019,18(20):2173—2176.
- [15] 陈琳琳,王艳生,齐英凯.牡荆素对异氟烷诱导大鼠神经细胞损伤的保护作用[J].中国老年学杂志,2018,38(6):1468—1471.
- [16] 张竞超,章放香,张伟晶,等.异氟烷预处理通过NF- κ B信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(56):43+45.
- [17] 程曼,杨柳,王梦影,等.大鼠脑缺血再灌注后大脑皮质小胶质细胞活化及炎症因子的表达[J].军事医学,2019,43(2):126—132.
- [18] 刘湘,乔丽菲,刘垚君,等.芍药苷对脑缺血再灌注损伤大鼠NLRP3炎症体信号通路相关因子表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2019,26(10):40—44.
- [19] 王志福,杨意州,刘建波,等.基于脊髓NLRP1-Caspase-1-IL-1 β 通路探讨EA治疗神经病理性疼痛的作用机制[J].中国疼痛医学杂志,2018,24(9):656—660.
- [20] 张亚敏.电针百会、足三里穴对脑缺血再灌注大鼠内质网应激通路影响的研究[D].北京:北京协和医学院,2017.
- [21] 王瑞,王佳文,王婷,等.竹节参总皂苷减轻衰老大鼠的神经细胞凋亡[J].现代食品科技,2020,36(1):8—15.
- [22] He Q, Li Z, Meng C, et al. Parkin-dependent mitophagy is required for the inhibition of ATF4 on NLRP3 inflammasome activation in cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Cells, 2019, 8(8):897.
- [23] 陈淑琪.基于ReHo观察巨刺法对缺血性中风偏瘫患者脑功能影响研究[D].广州:广州中医药大学,2019.