

补阳还五汤对小窝蛋白-1 基因敲除小鼠 脑缺血后炎症因子表达的影响

黄素芬 易健 周胜强 罗东 刘柏炎

(湖南中医药大学, 湖南 长沙 410007)

【摘要】目的 探讨小窝蛋白-1 (Cav1) 在脑缺血后炎症反应中的作用及补阳还五汤对 Cav1 基因敲除小鼠脑缺血后脑组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 表达水平的影响。**方法** 将 Cav1 基因敲除小鼠 (KO) 60 只及同源野生小鼠 (WT) 60 只分别按随机数字表法分为假手术组、模型组、补阳还五汤组。采用大脑中动脉闭塞 (MCAO) 法复制小鼠局灶性脑缺血模型; 制模后 2 h 各组分别给予灌胃预处理, 补阳还五汤组给予补阳还五汤煎液 (由黄芪 120 g, 当归尾 6 g, 川芎 3 g, 红花 3 g, 赤芍 4.5 g, 桃仁 3 g, 地龙 3 g 组成) 5 g/kg (临床等效剂量), 每日 2 mL; 其他各组动物均给予等体积无菌生理盐水。于制模后 3、7、10、14 d 各组处死 5 只小鼠取脑组织, 采用免疫组化法观察脑组织 TNF- α 、ICAM-1 蛋白表达水平。**结果** TNF- α 、ICAM-1 蛋白阳性细胞在整个大脑组织中均有表达, 但主要表达在大脑皮质和海马区, TNF- α 表达在细胞核、细胞质、细胞膜等整个细胞结构中, ICAM-1 表达在细胞膜上。KO 和 WT 两个假手术组小鼠脑组织均有 TNF- α 和 ICAM-1 蛋白的低水平表达; 各时间点 KO 和 WT 两个模型组 TNF- α 、ICAM-1 阳性细胞数均较同鼠种假手术组明显增多, 制模后 3 d 均明显增加 [KO 组: TNF- α (个/mm²) 为 102.67 ± 22.84 比 38.67 ± 8.80 , ICAM-1 (个/mm²) 为 47.33 ± 3.89 比 19.33 ± 3.14 ; WT 组: TNF- α (个/mm²) 为 70.00 ± 17.72 比 45.83 ± 10.53 , ICAM-1 (个/mm²) 为 46.67 ± 5.43 比 20.50 ± 3.21], 7 d 达高峰 [KO 组: TNF- α (个/mm²) 为 127.50 ± 18.06 比 34.83 ± 8.77 , ICAM-1 (个/mm²) 为 76.67 ± 14.79 比 20.17 ± 3.92 ; WT 组: TNF- α (个/mm²) 为 89.67 ± 2.58 比 29.67 ± 4.80 , ICAM-1 (个/mm²) 为 48.33 ± 8.09 比 15.50 ± 1.52], 10 d 逐渐下降, 14 d 达最低 [KO 组: TNF- α (个/mm²) 为 99.67 ± 18.33 比 34.00 ± 8.10 , ICAM-1 (个/mm²) 为 47.50 ± 8.20 比 12.83 ± 2.71 ; WT 组: TNF- α (个/mm²) 为 59.67 ± 17.07 比 31.17 ± 9.70 , ICAM-1 (个/mm²) 为 44.33 ± 7.15 比 19.67 ± 3.56]。KO 和 WT 两个补阳还五汤组脑组织 TNF- α 、ICAM-1 阳性细胞表达数均较同鼠种模型组明显降低, TNF- α 均于制模后 14 d 达最低 [KO 组为 (32.33 ± 8.87) 个/mm², WT 组为 (35.00 ± 5.83) 个/mm², $P < 0.01$]; ICAM-1 在 KO 组于制模后 7 d 达最低 [为 (23.00 ± 1.79) 个/mm²], WT 组于制模后 14 d 达最低 [为 (21.17 ± 5.20) 个/mm²]; KO 模型组 TNF- α 阳性细胞表达较 WT 模型组明显增多 ($P < 0.01$)。**结论** Cav1 基因的缺失能导致大脑组织炎症反应增加, Cav1 具有减轻大脑炎症反应的作用; 补阳还五汤可通过调节 TNF- α 、ICAM-1 的表达, 抑制脑缺血后炎症反应。

【关键词】 小窝蛋白-1; 补阳还五汤; 脑缺血; 肿瘤坏死因子- α ; 细胞间黏附分子-1

Effects of Buyang Huanwu decoction on expressions of inflammatory cytokines after cerebral ischemia in Caveolin-1 knockout mice Huang Sufen, Yi Jian, Zhou Shengqiang, Luo Dong, Liu Baiyan. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China
Corresponding author: Liu Baiyan, Email: liubaiyan@126.com

【Abstract】Objective To investigate the role of Caveolin1 (Cav1) gene in the inflammatory response after cerebral ischemia and effects of Buyang Huanwu decoction on expressions of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) after cerebral ischemia in Cav1 gene knockout mice. **Methods** Cav1 knockout (KO) 60 mice and its homologous wild (WT) 60 mice were respectively divided into control group, model group and Buyang Huanwu decoction group according to random number table method. Middle cerebral artery embolism (MCAO) method was used to copy the model of focal cerebral ischemia in mice. Each group was given by gastric gavage pretreatment 2 hours after the modeling, Buyang Huanwu decoction group was given Buyang Huanwu decoction (astragalus membranaceus 120 g, angelica sinensis 6 g, rhizoma chuanxiong 3 g, safflower 3 g, radix 4.5 g, peach kernel 3 g and lumbricus 3 g) 5 g/kg (the clinical equivalent dose), 2 mL per day, and all other animals were given equal volume of sterile saline. Five rats in each group were sacrificed on each of the following time points, the 3rd, 7th, 10th, 14th day, and then the expressions of TNF- α and ICAM-1 protein in brain tissue were detected by immunohistochemistry. **Results** TNF- α and ICAM-1 protein positive cells expressed in the whole brain tissue, but mainly in the cerebral cortex and hippocampus region. TNF- α expression in the nucleus, cytoplasm, cell membrane and other cell structure, yet ICAM-1 in the cell membrane. The expression levels of TNF- α and ICAM-1 protein in the brain tissues of KO and WT sham-operated mice were all low. The numbers of TNF- α and ICAM-1 positive cells in KO group and WT model groups were significantly higher at each time point than those in sham-operated group ($P < 0.01$), which were obviously increased on the 3rd day after modeling [KO group: TNF- α (pcs/mm²) was 102.67 ± 22.84 vs. 38.67 ± 8.80 , ICAM-1

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.020

基金项目: 国家自然科学基金 (81273989); 湖南省自然科学基金 (2015JJ2105)

通讯作者: 刘柏炎, Email: liubaiyan@126.com

(pcs/mm²) was 47.33 ± 3.89 vs. 19.33 ± 3.14; WT group: TNF-α (pcs/mm²) was 70.00 ± 17.72 vs. 45.83 ± 10.53, ICAM-1 (pcs/mm²) was 46.67 ± 5.43 vs. 20.50 ± 3.21], reached the peak on the 7th day [KO group: TNF-α (pcs/mm²) was 127.50 ± 18.06 vs. 34.83 ± 8.77, ICAM-1 (pcs/mm²) was 76.67 ± 14.79 vs. 20.17 ± 3.92; WT group: TNF-α (pcs/mm²) was 89.67 ± 2.58 vs. 29.67 ± 4.80, ICAM-1 (pcs/mm²) was 48.33 ± 8.09 vs. 15.50 ± 1.52], since the 10th day, decreased gradually, and reached the lowest on the 14th day [KO group: TNF-α (pcs/mm²) was 99.67 ± 18.33 vs. 34.00 ± 8.10, ICAM-1 (pcs/mm²) was 47.50 ± 8.20 vs. 12.83 ± 2.71; WT group: TNF-α (pcs/mm²) was 59.67 ± 17.07 vs. 31.17 ± 9.70, ICAM-1 (pcs/mm²) was 44.33 ± 7.15 vs. 19.67 ± 3.56]. The expressions of TNF-α and ICAM-1 in the brain tissue of the two Buyang Huanwu decoction groups were significantly lower than those of the model group. TNF-α reached the lowest level on the 14th day after model establishment [KO group was (32.33 ± 8.87) pcs/mm², WT group was (35.00 ± 5.83) pcs/mm², $P < 0.01$]; ICAM-1 in the KO group reached the lowest level on the 7th day after modeling [(23.00 ± 1.79) pcs/mm²], and in WT group reached the lowest level on the 14th day after modeling [(21.17 ± 5.20) pcs/mm²]. The expression of TNF-α positive cells in KO model group was significantly higher than that in WT model group ($P < 0.01$). **Conclusions** The missing of Cav1 gene can lead to increase of brain tissue inflammation, that is to say, Cav1 can alleviate inflammation in the brain. In addition, Buyang Huanwu decoction is capable of regulating expressions of TNF-α and ICAM-1 in inflammatory response after cerebral ischemia, which may be one of anti-ischemic mechanisms of the decoction, and has significant inhibitory effect on the inflammation after cerebral ischemia especially at the early stage.

【Key words】 Caveolin-1; Buyang Huanwu decoction; Cerebral ischemia; Tumor necrosis factor-α; Intercellular cell adhesion molecule-1

缺血性中风可导致炎症、继发性脑出血及血脑屏障破坏等一系列病理改变^[1]。小窝蛋白-1(Cav1)作为小窝蛋白的脚手架蛋白质,在宿主防御和炎症中发挥重要作用,如在肺炎^[2]、脓毒症^[3]等炎症反应中起抗炎作用。本课题组前期的研究发现, Cav1 在大脑中动脉闭塞(MCAO)所致脑损伤中起保护作用, Cav1 缺失加重了脑损伤,这可能与 Cav1 参与了神经损伤后的修复有关,还有可能与 Cav1 缺失后炎症信号调控紊乱加重炎症有关^[4]。补阳还五汤是中医治疗缺血性中风气虚血瘀证最经典的名方,基础和临床研究均表明,补阳还五汤在减轻炎症反应、减少细胞凋亡、恢复神经功能等方面起到了重要作用^[5-7]。本实验探讨 Cav1 在脑缺血后炎症反应中的作用及补阳还五汤的脑保护作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物:健康雄性 Cav1 基因敲除小鼠(KO)及同源野生小鼠(WT)各 60 只,体质量(25±5)g,购于美国 Jack Laboratory。动物在本院 SPF 级实验中心自行繁殖,室温(22±2)℃,待小鼠达到目标体质量后用聚合酶链反应(PCR)鉴定基因,选出所需基因小鼠,进入实验。

1.2 药物:补阳还五汤按《医林改错》原方组成,黄芪 120 g(大量黄芪为君药),当归尾 6 g,川芎 3 g,红花 3 g,赤芍 4.5 g,桃仁 3 g,地龙 3 g,药材由湖南中医药大学第一附属医院鉴定符合药典标准。购得的中药饮片先在清水里浸泡 30 min,一煎、二煎分别用 5 倍体积水煎药材,分别煎汁 30 min,再两煎混合,用离心沉淀机除去药物残渣,之后浓缩至煎汁含生药 2 g/mL,于 4℃冰箱中保存备用。

1.3 动物分组与模型复制:将 Cav1 基因敲除 KO 小鼠及其同源野生 WT 小鼠 60 只,按随机数字表法分为假手术组、模型组、补阳还五汤组,每组 20 只。术前 12 h 禁食,采用常规 MCAO 法复制小鼠局灶性脑缺血模型,动物清醒后 2 h 参照 Longa 5 分法^[8]进行神经功能评分。

实验过程动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.4 给药方法:各组均于制模后 2 h 给予相应药物或生理盐水灌胃。补阳还五汤组给予补阳还五汤煎液 5 g/kg(临床等效剂量),每日 2 mL;其他各组动物均给予等体积无菌生理盐水。

1.5 检测指标及方法:各组于给药 3、7、10、14 d 分别处死 5 只小鼠检测下列指标。

1.5.1 免疫组化法检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)蛋白水平:用 10%水合氯醛以 4.0 mL/kg 腹腔注射麻醉小鼠,开颅取脑,用 4% 多聚甲醛水溶液固定。采用免疫组化法测定 TNF-α 及 ICAM-1 的蛋白水平,每张切片随机观察 6 个高倍镜视野(10×40),对每张切片进行判断结果。

1.5.2 阳性细胞计数:每只动物取大脑皮质部位 5 张切片,每张切片随机选取缺血周围 10 个视野,用 400 倍高倍镜显微镜观察并拍照,用奥林巴斯 Micro Image 4.0 图像处理系统计数免疫阳性细胞数,取其平均值。

1.6 统计学分析:使用 SPSS 20.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用配伍组设计资料的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 补阳还五汤对脑缺血小鼠脑组织 TNF- α 表达的影响:图 1 显示, TNF- α 蛋白阳性细胞在整个大脑组织中均有表达,但主要在大脑皮质和海马区, TNF- α 蛋白表达在整个细胞结构中(细胞核、细胞质、细胞膜)。表 1 显示, TNF- α 蛋白在 KO 和 WT 两个假手术组均有低水平表达;各时间点 KO 和 WT 两个模型组阳性细胞数均较同鼠种假手术组明显增多,制模后 3 d TNF- α 蛋白表达增加,7 d 达高峰,10 d 和 14 d 逐渐下降(均 $P<0.01$)。KO 和 WT 两个补阳还五汤组各时间点脑组织阳性细胞表达数均较同鼠种模型组明显降低(均 $P<0.01$),故认为补阳还五汤可以有效抑制脑缺血后的炎症反应。KO 模型组各时间点 TNF- α 阳性细胞表达较 WT 模型组明显增多(均 $P<0.01$),说明 Cav1 基因的缺失能够导致大脑组织炎症反应增加,由此证实, Cav1 具有减轻大脑缺血后炎症反应的作用。

2.2 补阳还五汤对脑缺血小鼠脑组织 ICAM-1 表达的影响:图 2 可见, ICAM-1 蛋白阳性细胞在整个大脑中均有表达,但以大脑皮质和海马区为主, ICAM-1 表达在细胞膜上。表 2 显示, ICAM-1 蛋白表达与 TNF- α 亦有相似的规律, ICAM-1 蛋白在 KO 和 WT 两个假手术组亦有少量表达;各时间点

KO 和 WT 两个模型组阳性细胞数均较假手术组明显增多,制模后 3 d ICAM-1 蛋白表达增加,7 d 达高峰,10 d 和 14 d 依次下降,但仍明显高于同鼠种假手术组(均 $P<0.01$)。相同时间点 KO 和 WT 两个补阳还五汤组脑组织阳性细胞表达数均较相应模型组明显降低均于制模后 14 d 达最低(均 $P<0.01$),该结果也证实了补阳还五汤可有效减轻脑缺血后的炎症反应。KO 模型组各时间点阳性细胞表达较 WT 模型组增多(均 $P<0.01$),说明 Cav1 基因敲除小鼠比野生小鼠脑缺血后脑组织炎症反应更加严重, Cav1 具有抑制大脑缺血后炎症反应的作用。

3 讨论

作为小窝的脚手架蛋白质, Cav1 在减轻炎症反应中发挥重要作用,同时 Cav1 与脑缺血损伤有着密切的关系,能明显减轻缺血/再灌注(I/R)损伤^[4]。Cav1 能够调节血脑屏障的通透性,参与缺血级联反应,调控血管生成和神经炎症反应^[9]。Jasmin 等^[10]第一次报道了 Cav1 基因敲除小鼠进行 MCAO 会导致梗死体积增加,该研究提示 Cav1 缺失能增加脑缺血损伤。Park 等^[11]研究发现, MCAO 后大鼠缺血脑组织诱导 Cav1 表达减少,而胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)水平增加,表明脑缺血损伤也可以导致 Cav1 表达的减少。

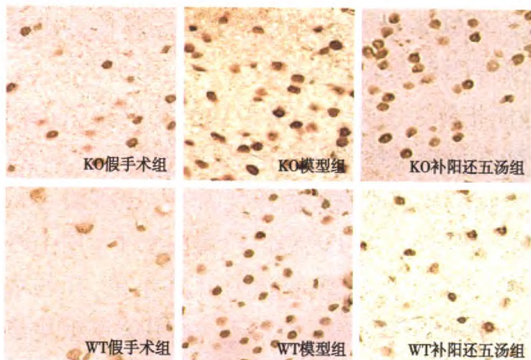


图 1 制模后 7 d 各组小鼠大脑皮质 TNF- α 阳性细胞表达(免疫组化 高倍放大)

表 1 补阳还五汤对脑缺血小鼠脑组织 TNF- α 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	TNF- α (个/mm ²)			
		制模后 3 d	制模后 7 d	制模后 10 d	制模后 14 d
KO 假手术组	5	38.67 $\pm$ 8.80	34.83 $\pm$ 8.77	38.67 $\pm$ 9.09	34.00 $\pm$ 8.10
KO 模型组	5	102.67 $\pm$ 22.84 ^a	127.50 $\pm$ 18.06 ^a	103.00 $\pm$ 23.65 ^a	99.67 $\pm$ 18.33 ^a
KO 补阳还五汤组	5	54.50 $\pm$ 10.35 ^b	43.50 $\pm$ 8.22 ^b	43.00 $\pm$ 10.50 ^b	32.33 $\pm$ 8.87 ^b
WT 假手术组	5	45.83 $\pm$ 10.53	29.67 $\pm$ 4.80	27.83 $\pm$ 13.24	31.17 $\pm$ 9.70
WT 模型组	5	70.00 $\pm$ 17.72 ^{ac}	89.67 $\pm$ 2.58 ^{ac}	82.67 $\pm$ 16.35 ^{ac}	59.67 $\pm$ 17.07 ^{ac}
WT 补阳还五汤组	5	43.33 $\pm$ 8.26 ^b	41.33 $\pm$ 7.12 ^b	40.00 $\pm$ 13.18 ^b	35.00 $\pm$ 5.83 ^b

注:与同鼠种假手术组比较,^a $P<0.01$;与同鼠种模型组比较,^b $P<0.01$;与 KO 模型组比较,^c $P<0.01$

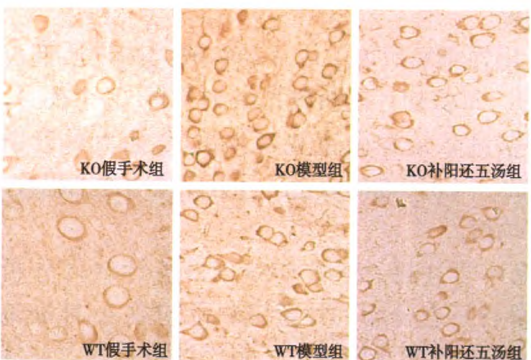


图 2 制模后 7 d 各组小鼠大脑皮层 ICAM-1 阳性细胞表达(免疫组化 高倍放大)

表 2 补阳还五汤对脑缺血小鼠脑组织 ICAM-1 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	ICAM-1 (个/mm ²)			
		制模后 3 d	制模后 7 d	制模后 10 d	制模后 14 d
KO 假手术组	5	19.33 $\pm$ 3.14	20.17 $\pm$ 3.92	13.17 $\pm$ 1.17	12.83 $\pm$ 2.71
KO 模型组	5	47.33 $\pm$ 3.89 ^a	76.67 $\pm$ 14.79 ^a	48.17 $\pm$ 5.85 ^a	47.50 $\pm$ 8.20 ^a
KO 补阳还五汤组	5	28.50 $\pm$ 3.56 ^b	23.00 $\pm$ 1.79 ^b	23.83 $\pm$ 4.90 ^b	24.33 $\pm$ 5.35 ^b
WT 假手术组	5	20.50 $\pm$ 3.21	15.50 $\pm$ 1.52	15.17 $\pm$ 6.27	19.67 $\pm$ 3.56
WT 模型组	5	46.67 $\pm$ 5.43 ^{ac}	48.33 $\pm$ 8.09 ^{ac}	45.67 $\pm$ 7.81 ^{ac}	44.33 $\pm$ 7.15 ^{ac}
WT 补阳还五汤组	5	28.17 $\pm$ 3.19 ^b	26.00 $\pm$ 2.76 ^b	27.83 $\pm$ 3.87 ^b	21.17 $\pm$ 5.20 ^b

注:与同鼠种假手术组比较,^a $P<0.01$;与同鼠种模型组比较,^b $P<0.01$;与 KO 模型组比较,^c $P<0.01$

在炎症反应过程中, Cav1 是炎症反应的重要调节因素, Wang 等^[12]研究发现, Cav1 的抗炎机制可能是由于 Cav1/Toll 样受体 4 (TLR4) 调控一氧化氮酶活性, 降低脂多糖 (LPS) 诱导的巨噬细胞产生 TNF- α 和白细胞介素-6 (IL-6), 减轻炎症反应。有研究表明, Cav1 基因敲除小鼠比野生小鼠更加易感铜绿假单胞菌, 而且炎性细胞因子水平更高^[3]。Cav1 可以通过调节炎症反应防止脓毒症, 减轻细菌负荷, 抑制胸腺细胞凋亡^[13]。研究证明, 脂联素以脂联素受体 1 依赖性方式通过 Cav1 介导的神经酰胺补充和激活来抑制 TNF- α 诱导的血管炎症反应^[14-15]。本课题组前期研究发现, Cav1 缺失加重了脑损伤, 这可能与 Cav1 参与了神经损伤后的修复有关, 还有可能与 Cav1 缺失后炎症信号调控紊乱加重炎症有关^[4]。

TNF- α 、ICAM-1 在炎症级联反应中起重要作用, 抑制其过表达、阻断炎症级联反应, 可减轻脑缺血后炎症反应。TNF- α 是一种由单核/巨噬细胞产生的促炎因子, 是众多细胞因子的重要启动因子。动物和临床研究均发现, TNF- α 不仅能诱导黏附分子的表达, 促进其他炎性因子分泌, 参与 I/R 损伤的炎症反应, 还对毛细血管有直接毒性作用, 增加毛细血管通透性, 加重外周白细胞浸润及脑水肿^[16-17]。张莉莉等^[18]研究显示, ICAM-1 也参与脑缺血损伤的炎症反应, 与脑 I/R 后局部缺血区中性粒细胞浸润密切相关。Wu 等^[19]研究发现, ICAM-1 与血脑屏障损伤、小胶质细胞活化和神经元细胞凋亡有关, 抑制血脑屏障渗漏可能减轻缺血性神经元损伤及炎症反应。Jing 等^[20]研究也发现, 短暂性全脑 I/R 损伤糖尿病大鼠 ICAM-1 上调, 炎症反应加重, 进一步加重脑损伤。

补阳还五汤能治疗气虚血瘀型中风。易健等^[5]研究证实, 补阳还五汤能通过抑制炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和 TNF- α 的表达, 减少脑缺血后梗死面积, 减轻脑组织水肿, 从而起到脑保护作用。本研究发现, Cav1 在正常脑组织中有少量表达, KO 和 WT 两个模型组小鼠 TNF- α 及 ICAM-1 蛋白表达均在脑缺血后 3 d 增加, 7 d 达高峰, 10 d 和 14 d 依次下降, 但仍明显高于相对应的假手术组, 说明 Cav1 基因缺失可致小鼠脑缺血后组织炎症反应更加严重, 表明 Cav1 可以抑制炎症反应, Cav1 可能是通过参与缺血后脑组织神经损伤的修复及抑制炎性因子的表达, 从而减轻脑缺血后炎症反应来达到脑保护的作用。补阳还五汤组 TNF- α 及 ICAM-1

蛋白含量较相应模型组明显减少, 说明补阳还五汤能抑制炎症反应, 减少脑缺血后的脑损伤。

综上所述, Cav1 在脑缺血后炎症反应中起重要作用, 能抑制脑缺血后的炎症反应; 补阳还五汤能下调缺血早期小鼠脑组织内炎性因子 TNF- α 和 ICAM-1 蛋白表达, 抑制炎症反应, 这可能是补阳还五汤减少脑缺血后梗死面积, 减轻脑缺血后炎症反应, 从而达到脑保护作用的机制所在。

参考文献

- [1] Wang W, Tang L, Li Y, et al. Biochanin A protects against focal cerebral ischemia/reperfusion in rats via inhibition of p38-mediated inflammatory responses [J]. J Neurol Sci, 2015, 348 (1-2): 121-125.
- [2] Guo Q, Shen N, Yuan K, et al. Caveolin-1 plays a critical role in host immunity against Klebsiella pneumoniae by regulating STAT5 and Akt activity [J]. Eur J Immunol, 2012, 42 (6): 1500-1511.
- [3] Gadjeva M, Paradis-Bleau C, Priebe GP, et al. Caveolin-1 modifies the immunity to Pseudomonas aeruginosa [J]. J Immunol, 2010, 184 (1): 296-302.
- [4] 陈京华, 汤艳, 易健, 等. Caveolin1 基因敲除对于小鼠脑缺血神经功能及脑梗死面积恢复的影响 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30 (3): 112-114.
- [5] 易健, 黄昕, 俞悦, 等. 补阳还五汤对大鼠脑缺血后白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 表达的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22 (10): 599-601.
- [6] 张畔, 郭聪芳, 骆宁, 等. 补阳还五汤对脓毒症大鼠脾细胞凋亡的实验研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (8): 486-489.
- [7] 蔡光先, 刘柏炎. 超微补阳还五汤对脑梗死恢复期患者神经功能/生活质量及血清血管内皮生长因子的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22 (10): 591-594.
- [8] 卢岩, 赵海军, 王媛, 等. 针刺对局灶性脑缺血大鼠血糖和胰岛素水平的影响 [J]. 针刺研究, 2013, 38 (6): 435-440.
- [9] Xu L, Guo R, Xie Y, et al. Caveolae: molecular insights and therapeutic targets for stroke [J]. Expert Opin Ther Targets, 2015, 19 (5): 633-650.
- [10] Jasmin JF, Malhotra S, Singh DM, et al. Caveolin-1 deficiency increases cerebral ischemic injury [J]. Circ Res, 2007, 100 (5): 721-729.
- [11] Park S, Shin J, Hong Y, et al. Forced exercise enhances functional recovery after focal cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats [J]. Brain Sci, 2012, 2 (4): 483-503.
- [12] Wang XM, Kim HP, Nakahira K, et al. The heme oxygenase-1/carbon monoxide pathway suppresses TLR4 signaling by regulating the interaction of TLR4 with caveolin-1 [J]. J Immunol, 2009, 182 (6): 3809-3818.
- [13] Feng H, Guo L, Song Z, et al. Caveolin-1 protects against sepsis by modulating inflammatory response, alleviating bacterial burden, and suppressing thymocyte apoptosis [J]. J Biol Chem, 2010, 285 (33): 25154-25160.
- [14] Wang Y, Wang X, Lau WB, et al. Adiponectin inhibits tumor necrosis factor- α -induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation [J]. Circ Res, 2014, 114 (5): 792-805.
- [15] Fu Y, Moore XL, Lee MK, et al. Caveolin-1 plays a critical role in the differentiation of monocytes into macrophages [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32 (9): e117-125.
- [16] 罗悦晨, 梁林, 臧照辉, 等. 青蒿素对脑缺血/再灌注损伤大鼠肿瘤坏死因子- α 表达的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (1): 27-28.
- [17] 曲友直, 高国栋, 赵振伟, 等. 川芎嗪对脑缺血/再灌注后脑组织肿瘤坏死因子- α 含量及髓过氧化物酶活性的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (1): 35-37.
- [18] 张莉莉, 周华东, 陈曼娥. 大鼠脑缺血/再灌注区细胞间粘附分子 1 表达与白细胞浸润的实验研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2000, 12 (5): 264-266.
- [19] Wu L, Zhang K, Hu G, et al. Inflammatory response and neuronal necrosis in rats with cerebral ischemia [J]. Neural Regen Res, 2014, 9 (19): 1753-1762.
- [20] Jing L, Wang JG, Zhang JZ, et al. Upregulation of ICAM-1 in diabetic rats after transient forebrain ischemia and reperfusion injury [J]. J Inflamm (Lond), 2014, 11 (1): 35.

(收稿日期: 2016-07-12)

(本文编辑: 邱美仙 李银平)