

# 绞股蓝总苷对慢性脑缺血大鼠海马神经元的保护作用及其机制研究

阳晓晴<sup>1</sup>, 唐雪梅<sup>2</sup>, 苏溪洪<sup>3</sup>, 蔡祝梅<sup>1</sup>, 曾凤丹<sup>1</sup>, 徐露<sup>3\*</sup> (1.重庆市中医院, 重庆 400021; 2.四川省第四人民医院, 成都 610072; 3.重庆医药高等专科学校, 重庆 401331)

**摘要:** 目的 探讨绞股蓝总苷对慢性脑缺血大鼠海马神经元的保护作用及可能机制。方法 选取 50 只健康 SD 大鼠, ♂, 随机分为假手术组、模型组和绞股蓝高、中、低剂量组, 每组 10 只。通过双侧颈总动脉永久性结扎法, 建立慢性脑缺血模型, 造模手术后 24 h, 绞股蓝总苷高、中、低剂量组大鼠分别灌胃 100, 50, 25 mg·kg<sup>-1</sup> 的绞股蓝总皂苷, 每日 1 次, 连续 8 周。Morris 水迷宫法检测大鼠空间学习记忆力; TUNEL 法检测海马部位神经元的凋亡情况; Western blot 法检测脑组织 GSK-3 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白的表达, 并检测凋亡相关通路蛋白 p38 及 caspase-3 的表达。结果 与模型组相比, 绞股蓝总苷高、中、低剂量组逃避潜伏期显著缩短( $P<0.01$ ), 穿台次数明显增多( $P<0.05$ ); 海马部位神经元凋亡数量明显减少( $P<0.01$ ); GSK-3 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白的表达显著降低( $P<0.01$ ); caspase-3 和 P38 的表达显著降低( $P<0.01$ )。结论 绞股蓝总苷通过抑制凋亡通路 P38/caspase-3 的激活, 减少神经元凋亡, 从而对神经元发挥保护作用。

**关键词:** 绞股蓝总苷; TUNEL; GSK-3 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ ; caspase-3; P38

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)12-1487-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.008

引用本文: 阳晓晴, 唐雪梅, 苏溪洪, 等. 绞股蓝总苷对慢性脑缺血大鼠海马神经元的保护作用及其机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1487-1491.

## Protective Effect and Mechanism of Gypenosides on Hippocampus Neurons in Rats with Chronic Cerebral Ischemia

YANG Xiaoqing<sup>1</sup>, TANG Xuemei<sup>2</sup>, SU Yuanqi<sup>3</sup>, CAI Zhumei<sup>1</sup>, ZENG Danfeng<sup>1</sup>, XU Lu<sup>3\*</sup> (1.Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China; 2.Fourth People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610072, China; 3.Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the protective effect of gypenosides on neurons of hippocampus in rats with chronic cerebral ischemia and its possible mechanism. **METHODS** Fifty healthy male SD rats were randomly divided into 5 groups: sham operation group, model group, gypenosides high, medium and low dose groups, 10 rats in each group. The chronic cerebral ischemia model was established by permanent ligation of bilateral common carotid artery. After 24 h of the operation, rats in gypenosides high, medium and low dose group were fed with 100, 50, 25 mg·kg<sup>-1</sup> gypenosides saponins respectively, and 1 times·d<sup>-1</sup> for 8 weeks. The Morris water maze method was used to detect the spatial learning and memory of rats; the number of neuron apoptosis in hippocampus was detected by TUNEL; the expression of GSK-3 $\beta$  and TNF- $\alpha$  protein was detected by Western blot, and the expression of apoptosis-related protein P38 and caspase-3 were detected. **RESULTS** Compared with the model group, the escape latency of gypenosides high, medium and low dose groups was significantly shortened( $P<0.01$ ) and the number of passing through the safety platform increased( $P<0.05$ ), the number of neuron apoptosis in the hippocampus was significantly decreased( $P<0.01$ ), the expression of GSK-3 $\beta$  and TNF- $\alpha$  protein decreased significantly( $P<0.01$ ), and the expression of P38 and caspase-3 decreased significantly( $P<0.01$ ). **CONCLUSION** Total glucoside of gypenosides can inhibit the expression of apoptosis-related protein P38 and caspase-3, thus protecting the neurons.

**KEYWORDS:** gypenosides; TUNEL; GSK-3 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ ; caspase-3; P38

慢性脑缺血是由于各种原因导致的长期脑血流灌注不足, 可导致认知或神经功能障碍, 引发血管性痴呆(vascular dementia, VD)。随着人口的老齡化, 慢性脑缺血发病率不断提高, 给社会带来严重经济负担。慢性脑缺血的脑组织因为神经元的凋亡而加重了认知和神经功能障碍<sup>[1]</sup>。绞股蓝

为葫芦科藤本植物, 具有清肺化痰、养心安神等功效。绞股蓝的主要有效成分为绞股蓝总苷, 具有增加免疫力、抗衰老、降血糖、保护脑缺血再灌注损伤等作用。绞股蓝总苷的药理作用广泛, 但绞股蓝总苷对慢性脑缺血的作用尚未见报道。绞股蓝在我国自然分布广泛, 产量较高, 非常廉

作者简介: 阳晓晴, 女, 副主任护师 Tel: 13330288362  
E-mail: 106334600@qq.com

E-mail: 1506480095@qq.com 通信作者: 徐露, 女, 博士生, 讲师 Tel:

价,且不良反应少,具有较好的开发前景。因此本研究以慢性脑缺血大鼠为模型,探讨绞股蓝总苷对慢性脑缺血大鼠海马神经元的保护作用,为进一步的开发与研究提供理论基础。

## 1 动物和材料

### 1.1 动物

50只健康SPF级SD大鼠,♂,鼠龄3~3.5个月,体质量250~350g,由重庆医科大学实验动物中心提供,合格证号:SCXK(渝)2012-0001。

### 1.2 材料和仪器

绞股蓝总苷(亚宝药业集团股份有限公司,纯度 $\geq 98\%$ ,批号:20170018),将绞股蓝总苷溶于生理盐水中,配成 $25\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液备用;TUNEL试剂盒(南京建成,批号:A170.3);山羊抗GSK-3 $\beta$ 抗体、山羊抗TNF- $\alpha$ 抗体、小鼠抗大鼠caspase-3抗体、小鼠抗大鼠P38抗体和小鼠抗 $\beta$ -actin(批号分别为I7018, I8676, I7162, I5321和201703012)均来自Sigma;DAB显色剂(北京中杉金桥生物科技有限公司)。

962型大鼠脑立体定位仪(KOPF公司);TS 100型倒置荧光显微镜(日本尼康);2F-206型凝胶成像系统(上海嘉鹏)。

## 2 方法

### 2.1 慢性脑缺血大鼠模型的建立及给药

运用数字随机法将50只SD大鼠分为假手术组、模型组和绞股蓝高、中、低剂量组5组,每组10只。大鼠于造模手术前禁食一夜,经4%的水合氯醛,按照 $400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的给药量进行腹腔注射,麻醉。待麻醉后,将大鼠仰卧,于颈部进行备皮与消毒,在颈部正中处,用无菌的眼科剪,剪开约1.5cm长的切口,将左右两侧颈总动脉进行分离,用手术线进行永久性的结扎。之后缝合皮肤,消毒伤口,制备为慢性脑缺血模型。假手术组手术的操作步骤与模型组和给药组一致,但仅分离双侧颈总动脉而未进行结扎。从建模24h开始,绞股蓝总苷高、中、低剂量组分别按照100, 50,  $25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量每日灌胃1次,连续8周。假手术组和模型组仅灌胃等容积的生理盐水。

### 2.2 Morris水迷宫试验

各组大鼠给药完成后进行水迷宫试验,共测试5d。试验正式开始之前,先将大鼠放于水迷宫

中央平台上停留20s,之后分别将大鼠从I, II, III, IV象限的固定点放入水中,入水时注意将大鼠面对水池壁放入水中,以防其看到水下平台。从入水开始,连接电脑的摄像机记录大鼠的运动轨迹,记录2min内大鼠找到平台所花的时间(逃避潜伏期)、路程及游泳速度。大鼠找到平台后,并爬上平台停留 $\geq 3\text{ s}$ 的时间,电脑系统开始停止计时。如果在2min内大鼠还没有找到平台,则其逃避潜伏期计为2min,并引导该大鼠找到平台,同时在平台上停留15s。第6天开始,撤去水下的平台,在第III象限的位置,将大鼠放入水中,记录其穿越原来平台位置的次数和原平台所在象限的路程(轨迹)长度。

### 2.3 TUNEL检测海马部位神经元凋亡

每组任取5只大鼠,4%的水合氯醛麻醉后,开胸暴露心脏,注入生理盐水,冲干体内血液,再注入4%的多聚甲醛固定后,取出脑组织,放置于固定液中4~6h,进行固定后,用20%, 30%的蔗糖液进行梯度脱水。石蜡包埋大脑,进行组织切片,厚度为 $7\text{ }\mu\text{m}$ 。脱蜡后,经100%, 95%, 90%, 85%, 70%酒精梯度脱水,后续步骤严格按照TUNEL试剂盒说明书进行操作。倒置显微镜下观察TUNEL染色的阳性细胞数量,阳性细胞呈现棕褐色,计算出凋亡率。凋亡率(%)=凋亡细胞数/(正常细胞数+凋亡细胞数) $\times 100\%$ 。

### 2.4 Western blot检测GSK-3 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、caspase-3及P38蛋白的表达

每组余下的5只大鼠断头取脑,放置于温度为 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的液氮中备用。称重后,加入相应RIPA Lysis Buffer,用匀浆器在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温度下充分研磨,以 $12\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的转速离心20min后得上清液,BCA法定量蛋白,再加入 $5\times$ Loading Buffer,于 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的条件下煮5min。配制好浓度为10%的SDS-PAGE,每孔加入 $50\text{ }\mu\text{g}$ 蛋白进行电泳,电泳后转移到PVDF膜上,再将浓度为5%的脱脂奶粉在室温下封闭,时间为1h。随后条带分别移入GSK-3 $\beta$ (1:1000)、TNF- $\alpha$ (1:500)、caspase-3(1:500)、P38(1:1000)和小鼠抗 $\beta$ -actin(1:1000)孵育盒中,于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下孵育过夜。第2日,室温下,将含有0.05% Tween-20的PBST冲洗PVDF膜,3次,每次10min;随后加入1:2500的辣

根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育 1~2 h; 再用 PBST 进行 3 次冲洗, 每次 10 min. ECL 化学发光法检测 GSK-3 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、p38 和 caspase-3 蛋白的表达水平。

### 2.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计分析软件进行数据分析, 实验所得计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验进行组间比较分析,  $P < 0.05$  表示具有统计学差异。

## 3 结果

### 3.1 Morris 水迷宫检测结果

平均逃避潜伏期指标: 与假手术组比较, 模型组和绞股蓝总苷高、中、低剂量组大鼠的平均逃避潜伏期显著延长( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 绞股蓝总苷高、中、低剂量组平均逃避潜伏期显著缩短( $P < 0.01$ )。结果见表 1。

穿台次数指标: 与假手术组相比较, 模型组和绞股蓝总苷高、中、低剂量组大鼠穿台次数显著减少( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 绞股蓝总苷高、中、低剂量组、假手术组穿台次数显著增加( $P < 0.01$ )。结果见表 1。

表 1 各组大鼠 Morris 水迷宫实验结果的比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab. 1 Comparison results of Morris water maze test of rats in each group( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	给药剂量/ mg·kg <sup>-1</sup>	平均逃避潜伏期/ s	60 s 穿台 次数/次
假手术组	-	15.62±3.44	8.99±3.9
模型组	-	46.86±7.79 <sup>1)</sup>	2.24±0.88 <sup>1)</sup>
绞股蓝总苷高剂量组	100	18.68±5.22 <sup>1)2)</sup>	6.51±2.4 <sup>1)2)</sup>
绞股蓝总苷中剂量组	50	19.73±6.05 <sup>1)2)</sup>	5.45±2.3 <sup>1)2)</sup>
绞股蓝总苷低剂量组	25	20.02±6.18 <sup>1)2)</sup>	5.01±2.1 <sup>1)2)</sup>

注: 与假手术组相比, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组相比, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

Note: compared with sham operation group, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; compared with model group, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ .

### 3.2 TUNEL 染色结果

与假手术组比较, 模型组和绞股蓝高、中、低剂量组大鼠海马神经元 TUNEL 阳性细胞数量显著增多, 因此凋亡率显著增高( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 绞股蓝高、中、低剂量组大鼠海马神经元 TUNEL 阳性细胞数量显著降低, 因此凋亡率显著降低( $P < 0.01$ )。结果见表 2 和图 1。

### 3.3 GSK-3 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ 蛋白的表达结果

与假手术组比较, 模型组大鼠与绞股蓝总苷

高、中、低剂量组 GSK-3 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白的表达显著增加( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 绞股蓝总苷高、中、低剂量组 GSK-3 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白的表达显著降低( $P < 0.01$ ), 而绞股蓝各组间 GSK-3 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白的表达无显著性差异。结果见图 2, 表 3。

表 2 绞股蓝总苷对大鼠海马神经元凋亡率的影响( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Tab. 2 Effects of gypenosides on apoptosis of hippocampal neurons in rats( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	给药剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	凋亡率/%
假手术组	-	5.33±1.06
模型组	-	42.06±5.32 <sup>1)</sup>
绞股蓝总苷高剂量组	100	16.85±3.69 <sup>1)2)</sup>
绞股蓝总苷中剂量组	50	18.71±4.07 <sup>1)2)</sup>
绞股蓝总苷低剂量组	25	20.19±4.15 <sup>1)2)</sup>

注: 与假手术组相比, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组相比, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

Note: compared with sham operation group, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; compared with model group, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ .

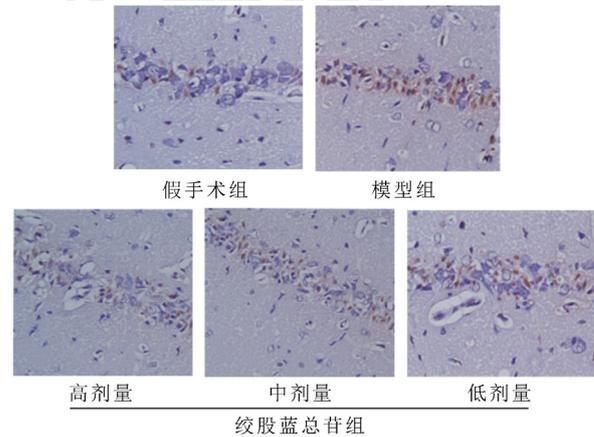


图 1 各组大鼠脑组织 TUNEL 染色结果(200 $\times$ )

Fig. 1 TUNEL staining results of brain tissue in each group of rats(200 $\times$ )

表 3 各组大鼠脑组织 GSK-3 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白的表达( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Tab. 3 Expression of GSK-3 $\beta$  and TNF- $\alpha$  protein in brain tissue of rats in each group( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	给药剂量/ mg·kg <sup>-1</sup>	GSK-3 $\beta$	TNF- $\alpha$
假手术组	-	1.737 5±0.134 6	0.876 3±0.065 7
模型组	-	3.013 0±0.234 0 <sup>1)</sup>	1.876 8±0.035 5 <sup>1)</sup>
绞股蓝总苷高剂量组	100	1.995 2±0.164 8 <sup>1)2)</sup>	1.001 5±0.024 2 <sup>1)2)</sup>
绞股蓝总苷中剂量组	50	2.001 1±0.146 2 <sup>1)2)</sup>	1.148 0±0.026 9 <sup>1)2)</sup>
绞股蓝总苷低剂量组	25	2.143 6±0.174 5 <sup>1)2)</sup>	1.306 9±0.031 1 <sup>1)2)</sup>

注: 与假手术组相比, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组相比, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

Note: compared with sham operation group, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; compared with model group, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ .

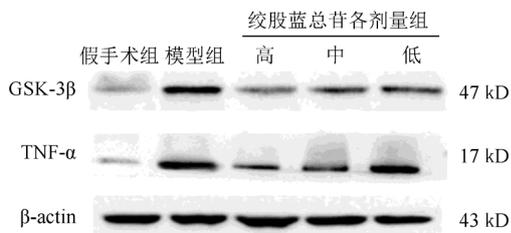


图 2 各组大鼠脑组织 GSK-3 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白表达的 Western blot 图

Fig. 2 Western blot pictures of GSK-3 $\beta$  and TNF- $\alpha$  protein in brain tissues of rats in each group

### 3.4 P38 和 caspase-3 蛋白的表达结果

与假手术组比较, 模型组大鼠和绞股蓝总苷高、中、低剂量组 P38 和 caspase-3 蛋白的表达显著增加( $P<0.01$ ); 与模型组比较, 绞股蓝总苷高、中、低剂量组 P38 和 caspase-3 蛋白的表达显著降低( $P<0.01$ ), 而绞股蓝各组间 P38 和 caspase-3 蛋白的表达无显著性差异。结果见表 4 和图 3。

表 4 各组大鼠脑组织 caspase-3 和 P38 蛋白的表达( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ )

Tab. 4 Expression of caspase-3 and P38 protein in brain tissue of rats in each group( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ )

组别	给药剂量/ mg·kg <sup>-1</sup>	P38	caspase-3
假手术组	-	1.638±0.112 3	1.006±0.073 8
模型组	-	2.876±0.312 6 <sup>1)</sup>	2.059±0.047 7 <sup>1)</sup>
绞股蓝总苷高剂量组	100	1.889±0.154 4 <sup>1)2)</sup>	1.140±0.066 2 <sup>1)2)</sup>
绞股蓝总苷中剂量组	50	1.996±0.129 0 <sup>1)2)</sup>	1.237±0.071 1 <sup>1)2)</sup>
绞股蓝总苷低剂量组	25	2.002±0.133 5 <sup>1)2)</sup>	1.358±0.050 5 <sup>1)2)</sup>

注: 与假手术组相比, <sup>1)</sup> $P<0.01$ ; 与模型组相比, <sup>2)</sup> $P<0.01$ 。

Note: compared with sham operation group, <sup>1)</sup> $P<0.01$ ; compared with model group, <sup>2)</sup> $P<0.01$ .

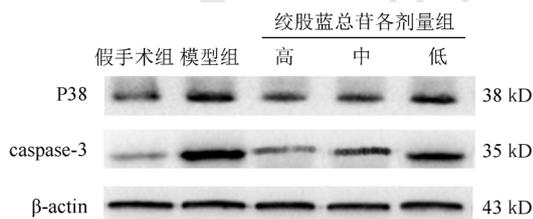


图 3 各组大鼠脑组织 caspase-3 和 P38 蛋白表达的 Western blot 图片

Fig. 3 Western blot pictures of caspase-3 and P38 protein expression in rat brain tissues of each group

## 4 讨论

随着中国人口的老龄化, 我国老年痴呆症患者数量大约有 600 万, 居全球首位, 其中血管性痴呆在各型痴呆中的发病率高居第 2 位, 且呈逐

年增长的趋势<sup>[2]</sup>。血管性痴呆主要是由慢性脑缺血导致神经元不断凋亡引起的, 在该病的发病早期, 认知功能的损害是其主要表现, 随着疾病的进展, 最终引发严重的认知与神经系统功能障碍<sup>[2]</sup>。

GSK-3 $\beta$  是脑组织中广泛分布的一种丝氨酸类蛋白激酶, 在脑组织的海马区有极高的含量, 被认为是研究缺血性脑血管疾病的最佳研究指标。GSK-3 $\beta$  的表达与细胞凋亡密切相关<sup>[3]</sup>。有实验证实, 当神经元损伤时, GSK-3 $\beta$  表达会增加, 当神经细胞凋亡减少时, GSK-3 $\beta$  表达会降低, 这表明 GSK-3 $\beta$  的表达与脑缺血导致的神经元凋亡密切相关<sup>[4]</sup>。另有研究发现, 脑缺血后 TNF- $\alpha$  的释放增加, TNF- $\alpha$  可刺激受损的血管内皮细胞, 促使兴奋性氨基酸释放增加, 从而引起神经毒性, 使得血脑屏障受损, 脑组织肿胀, 引发神经元损伤和凋亡, 造成神经功能的缺损<sup>[5]</sup>。

神经元的凋亡是由多种基因调控的, MAPK 为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 可将细胞外信号转导到细胞内, 引起细胞反应, 对各种缺血性脑损伤神经元的存活和分化起调节作用。P38 MAPK 为 MAPKs 家族的重要成员, 活化后可调节细胞的分化、存活、死亡等重要过程<sup>[6]</sup>。有文献报道脑缺血后, P38 被激活, 引起神经元的凋亡, 另有研究显示注射 P38 抑制剂 SB 203580 后可减轻神经元的凋亡, 缩小脑组织缺血面积<sup>[7]</sup>。细胞凋亡过程涉及到多种凋亡相关的蛋白, 大部分细胞凋亡是由 caspase 蛋白家族介导的, 其中 caspase-3 是凋亡的最后执行者<sup>[8]</sup>。

通过本研究发现, 结扎大鼠双侧颈总动脉 8 周后, 与模型组相比, 绞股蓝总苷高、中、低剂量组水迷宫试验中平均逃避潜伏期和穿越次数都得到改善, 说明绞股蓝总苷能改善慢性脑缺血引发的学习记忆减退。与模型组相比, 绞股蓝总苷高、中、低剂量组神经元凋亡数量减少; GSK-3 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白的表达降低, 说明绞股蓝总苷对慢性脑缺血引发的神经元凋亡有抑制作用。另与模型组相比, 绞股蓝总苷高、中、低剂量组神经元的凋亡通路相关蛋白 P38 和 caspase-3 表达降低, 说明绞股蓝总苷抑制了凋亡相关通路 P38/caspase-3。

绞股蓝总皂苷在中枢神经系统中具有显著的镇静催眠和保护缺血性脑损伤的作用<sup>[9]</sup>, 目前已有

绞股蓝总苷相关保健品上市，其毒性低，可长期服用。通过本研究发现，绞股蓝总苷可以显著改善慢性脑缺血大鼠神经行为学症状、降低神经元的凋亡，抑制 GSK-3 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白的表达，表明对慢性脑缺血可能有一定的改善作用，其机制可能与抑制凋亡通路 p38/caspase-3 有关。

## REFERENCES

- [1] 吴晓光, 白江涛, 苗光新, 等. 山楂叶总黄酮对慢性脑缺血大鼠 p38 MAPK 信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1194-1196.
- [2] 孔敏, 梁辉, 于天霞, 等. 慢性脑缺血认知障碍的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(3): 334-336.
- [3] GUO W, MURTHY A C, ZHANG L, et al. Inhibition of GSK-3 $\beta$  improves hippocampus - dependent learning and rescues neurogenesis in a mouse model of fragile X syndrome [J]. Human Mol Genet, 2012, 21(3): 681-691.
- [4] COLLINO M, ARAGNO M, CASTIGLIA S, et al. Insulin reduces cerebral ischemia/reperfusion injury in the hippocampus of diabetic rats: a role for glycogen synthase kinase-3 beta [J]. Diabetes, 2009, 58(1): 235-242.
- [5] KAO H L, LIN M S, WU W C, et al. Improvement of cerebral glucose metabolism in symptomatic patients with carotid artery stenosis after stenting [J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(9): 701-707.
- [6] ROYCHOUDHURY G, RYOU M G, POTEET E, et al. Involvement of p38MAPK in reactive astroglisis induced by ischemic stroke [J]. Brain Res, 2014(1551): 45-58.
- [7] ZHUANG Q Y, LIU J, HAN J H, et al. Functions and mechanisms of P38 MAP Kinase Pathway [J]. Chin J Cell Biol(中国细胞生物学杂志), 2013, 35(2): 123-133.
- [8] JIANG X J, SHI E Y, TOSHIKI N, et al. Postconditioning, a series of brief interruptions of early reperfusion, prevents neurologic injury after spinal cord ischemia [J]. Ann Surg, 2016, 244(1): 148-153.
- [9] 张若青, 张继洪, 张国伟. 绞股蓝总苷的药理作用及其临床应用进展[J]. 临床合理用药, 2015, 8(4): 174-176.

收稿日期: 2018-09-25

(本文责编: 蔡珊珊)