

牛蒡苷元对脑缺血再灌注大鼠的保护作用

徐珊珊, 王文杰, 章玲玲, 何仁, 徐红燕, 陈赛贞* [台州市中心医院(台州学院附属医院), 浙江 台州 318000]

摘要: 目的 研究牛蒡苷元对脑缺血再灌注大鼠的保护作用机制。方法 将 90 只 SD 大鼠随机分为 6 组, 空白对照组、假手术组、模型组和 25, 50, 100 mg·kg⁻¹牛蒡苷元组, 每组 15 只, 根据组别分别进行相应的给药干预。采用改良线栓法建立大鼠脑缺血再灌注模型, 造模结束后, 对大鼠的生存情况及神经功能缺损评分进行评价; 脑缺血再灌注 24 h 后, 随机每组抽取 2 只大鼠对其大脑组织进行病理检测, 其余大鼠处死后沿缺血灶剥离缺血半暗带脑组织, ELISA 法检测各组缺血半暗带脑组织中的超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、乳酸脱氢酶(LDH)、白介素 1 β (IL-1 β)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的含量。结果 与模型组相比, 给予 50, 100 mg·kg⁻¹牛蒡苷元干预后, 大鼠生存情况较好, 神经功能缺损评分明显降低($P<0.01$), 病理切片显示 2 组梗死灶周围炎性细胞数量显著减少, 缺血半暗带脑组织中 SOD 含量显著升高($P<0.01$), MDA、LDH、IL-1 β 、IL-6 以及 TNF- α 含量明显降低($P<0.01$); 给予 25 mg·kg⁻¹牛蒡苷元后, 大鼠梗死灶周围炎性细胞数量、LDH、IL-1 β 、IL-6 以及 TNF- α 含量与模型组比较差异无统计学意义, SOD 含量明显升高($P<0.05$), MDA 含量明显降低($P<0.05$)。结论 牛蒡苷元能从抗氧化与抗炎方面发挥对脑缺血再灌注大鼠的保护作用。

关键词: 牛蒡苷元; 脑缺血再灌注; 氧化应激; 炎症反应

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)15-1830-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.15.006

引用本文: 徐珊珊, 王文杰, 章玲玲, 等. 牛蒡苷元对脑缺血再灌注大鼠的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1830-1834.

Protective Effects of Arctigenin on Rats with Cerebral Ischemia Reperfusion

XU Shanshan, WANG Wenjie, ZHANG Lingling, HE Ren, XU Hongyan, CHEN Saizhen* [Taizhou Central Hospital (Taizhou University Hospital), Taizhou 318000, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the protective effect of arctigenin on rats with cerebral ischemia reperfusion. **METHODS** Ninety SD rats were randomly divided into 6 groups: blank control group, sham operation group, model group, and arctigenin groups(25, 50 and 100 mg·kg⁻¹); 15 rats in each group, and different medication intervention were given according to the groups. An improved line-bolt method was used to establish a rat cerebral ischemia-reperfusion model, after the rats' model established successfully, the survival condition and nerve function defect score of the rats were evaluated. After 24 h of cerebral ischemia-reperfusion, two rats were randomly selected and sacrificed for pathological examination of their brain tissue, the ischemic penumbra of the rest rats was stripped off and the levels of SOD, MDA, LDH, IL-1 β , IL-6 and TNF- α were detected. **RESULTS** Compared with the model group, the survival condition of the rats was better and the scores of nerve function defect were significantly lower after intervened with 50, 100 mg·kg⁻¹ of arctigenin($P<0.01$), the number of inflammatory cells around the infarct were significantly decreased, the level of SOD in ischemic penumbra were significantly increased($P<0.01$), while the levels of MDA, LDH, IL-1 β , IL-6 and TNF- α were significantly decreased. After administration of 25 mg·kg⁻¹ arctigenin, the number of inflammatory cells around the infarct and the levels of LDH, IL-1 β , IL-6, TNF- α were not statistically different from those in the model group, the level of SOD increased significantly($P<0.05$), and the levels of MDA was decreased significantly($P<0.05$). **CONCLUSION** Arctigenin can protect cerebral ischemia reperfusion rats through anti-oxidation and anti-inflammatory effects. **KEYWORDS:** arctigenin; cerebral ischemia reperfusion; oxidative stress; inflammatory reaction

脑梗死又名缺血性卒中, 中医谓之中风, 是一种因血管阻塞而影响脑部血液供应并导致脑组织坏死的血管疾病, 也是世界范围内导致残疾或者死亡的主要原因之一^[1]。脑缺血后, 神经元的坏死和凋亡是一种特别复杂的病理过程, 包括被动

与主动细胞死亡机制。卒中发生后, 梗死中心区细胞坏死是细胞死亡的主要表现形式, 而在梗死周边部(半暗带区), 细胞凋亡为细胞坏死的主要途径, 凋亡的发生很大程度会扩大梗死灶, 引发脑部供血不足从而导致脑组织损伤, 出现一系列生

基金项目: 浙江省实验动物项目(LGD19H310003); 台州市科技计划(1801ky37); 台州学院校立科技项目(2017PY034)

作者简介: 徐珊珊, 女, 副主任药师 Tel: 13566879033 E-mail: xuss@tzzxyy.com *通信作者: 陈赛贞, 女, 主任药师 Tel: 13586121259 E-mail: tzcsz@126.com

理病理的变化。及时恢复脑组织血液供应是挽救脑缺血患者生命的最优方法,但是恢复血流灌注后又会带来相应的问题,包括急性炎症反应会造成继发性脑损伤。如何防治脑缺血再灌注损伤一直是目前研究的热点,现在公认凋亡、炎症以及氧化应激是血栓或缺血性脑卒中后急性与长期神经组织损伤、愈合的关键机制。近年来的研究表明,炎症与氧化应激等均在脑梗死的发生发展过程中发挥了重要作用^[2-3]。抗氧化应激、减轻炎症损伤成为治疗缺血性脑血管病的主要途径之一。

随着天然植物及中药活性成分的发现及开发,应用天然植物有效成分治疗脑梗死已经成为研究的热点。牛蒡苷元是从菊科草本植物牛蒡(*Arctium lappa* L.)的干燥成熟果实牛蒡子中提取的一种活性成分,具有多种药理活性。研究表明,牛蒡苷元具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、防治糖尿病及高血压、调节免疫系统等生物学作用,并且不良反应少,具有良好的临床应用潜力^[4]。在神经元保护方面,牛蒡苷元能显著提高 A β 25-35 损伤神经元的存活率,对谷氨酸、A β 诱导的兴奋性损伤的神经元有保护作用^[5],表明牛蒡苷元对脑组织是有保护作用的,同时牛蒡苷元具有抗氧化以及抗炎作用,而氧化应激和炎症是脑缺血再灌注的最主要机制,目前对于牛蒡苷元脑缺血再灌注的保护机制尚无深入研究,因此本研究从抗炎和抗氧化 2 个方面研究牛蒡苷元对脑缺血再灌注大鼠的保护作用。

1 仪器与试剂

1.1 动物

SD 大鼠 90 只,SPF 级,♀,体质量(300±20)g,均购自北京维通利华有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2012-0001。以常规颗粒饲料喂养,自由饮水,12 h 昼夜节律。大鼠购入后在 SPF 动物房适应性饲养 1 周。

1.2 试剂与仪器

牛蒡子(台州阜大中药饮片有限公司,批号:18070901),由台州市中心医院中药房黄瑞平主任中药师鉴定为菊科植物牛蒡(*Arctium lappa* L.)的干燥成熟果实,产地浙江。牛蒡苷元为实验室自制,制备方法参照文献^[6],采用酸解法和醇提法水解牛蒡子。用乙酸乙酯萃取分离得到纯度>75%的粗品,将粗品通过乙醇结晶得到牛蒡苷元的纯产物,通过高效液相色谱仪[(250 mm×4.6 mm, 5 μ m) Waters-C₁₈ 色谱柱,柱温 30 $^{\circ}$ C,流动相为乙腈-水

(37 : 63),检测波长为 283 nm]检测其纯度 \geq 98%。超氧化物歧化酶(SOD,规格:100 管/96 样;批号:20180511)、丙二醛(MDA,规格:100 管/96 样;批号:20180517)、乳酸脱氢酶(LDH,规格:100 管/48 样;批号:20180517)、白介素 1 β (IL-1 β ,规格:96T;批号:20180523)、白介素 4(IL-4,规格:96T;批号:20180509)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)检测试剂盒(规格:96T;批号:20180521)均购自南京建成生物有限公司。

UV8500 型紫外分光光度计(上海坤科仪器设备有限公司);FC 型酶标仪(赛默飞);DKZ-2 型恒温水浴振荡器(上海精宏实验设备有限公司);Waters 2695 型高效液相色谱仪(上海 Waters 有限公司)。

2 方法

2.1 分组

随机将 90 只大鼠分为空白对照组、假手术组、模型组和 25, 50, 100 mg·kg⁻¹牛蒡苷元组 6 组。牛蒡苷元组按相应剂量给药干预;对空白对照组、假手术组和模型组大鼠灌胃给予相同剂量的生理盐水,灌胃量为 0.01 mL·g⁻¹,连续灌胃给药 2 周。最后 1 次给药干预后采用改良线栓法对模型组以及牛蒡苷元组大鼠进行造模,造模方法参考陈晓娟等^[7]的文献,对假手术组大鼠采用相同方式进行手术,但钓鱼线的插入深度仅为 0.5~1 cm,不对大鼠造成实质性的栓塞。

2.2 神经功能缺损评分

再灌注 24 h 后,参照 5 分制神经功能缺损评价标准对各组大鼠进行神经功能缺损评分^[8],评分标准:0 分表现为无症状;1 分表现为能完全伸展对侧前爪;2 分表现为向对侧转圈;3 分表现为向对侧倾倒;4 分表现为不能自发行走,意识丧失。

采用双盲法进行评分,邀请 2 名不知情的实验技术人员进行评分并取均值。

2.3 病理

再灌注 24 h 后,各组随机抽取 2 只大鼠,并采用过量麻醉法处死,置于冰面上迅速取出完整的大脑组织,并浸泡于 4%多聚甲醛溶液中固定>24 h,常规制备石蜡切片,采用苏木素-伊红染料染色,数码显微镜下观察病理改变,拍摄照片。

2.4 缺血半暗带脑组织中氧化及炎症指标含量测定

再灌注 24 h 后,各组剩余大鼠均采用过量麻醉法处死,置于冰面上迅速取出完整的大脑组织,

去除缺血区域液化坏死的脑组织，沿缺血灶剥离缺血灶周边 2 mm 区域内半暗带组织，置于 2 mL 冻存管中，-80 °C 保存以待检测。空白对照组和假手术组取相对应部位的脑组织进行指标检测。

各组随机抽取 8 只大鼠的组织，采用生化免疫法检测各组大鼠脑组织中 SOD、MDA、LDH，ELISA 法检测脑组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的含量，具体实验步骤参照试剂盒说明操作，对结果进行统计分析。

2.5 统计学方法

数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，用 SPSS 16.0 软件对组间差异进行单因素方差分析， $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠一般状态观察

3.1.1 生存情况 造模后，观察再灌注 24 h 期间大鼠的生存情况，其中模型组大鼠死亡 5 只，25 mg·kg⁻¹牛蒡苷元组死亡 4 只，50 mg·kg⁻¹和 100 mg·kg⁻¹牛蒡苷元组各死亡 2 只。空白对照组和假手术组大鼠活动度均表现良好，且大鼠毛色富有光泽。模型组和 25 mg·kg⁻¹牛蒡苷元组大鼠活动较少，毛色枯槁且无光泽。50, 100 mg·kg⁻¹牛蒡苷元组大鼠活动区域较小，但活动度明显强于模型组。

3.1.2 神经功能缺损评价 再灌注 24 h 后，各组大鼠神经功能缺损评分统计结果见表 1。结果显示，与空白对照组及假手术组比较，其他各组大鼠神经功能缺损评分均显著升高($P < 0.01$)，表明模型成功建立；与模型组相比，给予 50, 100 mg·kg⁻¹牛蒡苷元干预后，大鼠神经功能缺损评分显著降低($P < 0.01$)，而给予 25 mg·kg⁻¹牛蒡苷元干预，大鼠神经功能缺损评分并无明显变化。

表 1 牛蒡苷元干预后各组大鼠神经功能缺损评分($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Neurological deficit score of rats in each group after burdock glycoside intervention($\bar{x} \pm s$)

组别	n	神经功能缺损评分
空白对照组	15	0.00±0.00
假手术组	15	0.00±0.00
模型组	10	2.78±0.66 ¹⁾²⁾
25 mg·kg ⁻¹ 牛蒡苷元组	11	2.57±0.78 ¹⁾²⁾
50 mg·kg ⁻¹ 牛蒡苷元组	13	1.59±0.52 ¹⁾²⁾³⁾
100 mg·kg ⁻¹ 牛蒡苷元组	13	1.43±0.48 ¹⁾²⁾³⁾

注：与空白对照组比较，¹⁾ $P < 0.01$ ；与假手术组比较，²⁾ $P < 0.01$ ；与模型组比较，³⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with blank control group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with sham operation group, ²⁾ $P < 0.01$; compared with model group, ³⁾ $P < 0.01$.

3.2 牛蒡苷元对脑缺血再灌注模型大鼠脑组织病理变化的影响

空白对照组与假手术组大鼠脑组织未见异常；模型组大鼠脑组织有因缺血性液化坏死出现局部脱片的现象，可见大量炎性细胞浸润；25 mg·kg⁻¹牛蒡苷元组大鼠脑组织与模型组大鼠并没有明显区别，50, 100 mg·kg⁻¹牛蒡苷元组大鼠脑组织梗死灶区域也能见到脱片现象，但与模型组相比，范围显著变窄且炎性细胞的浸润程度显著减轻。各组大鼠脑组织病理切片结果见图 1。

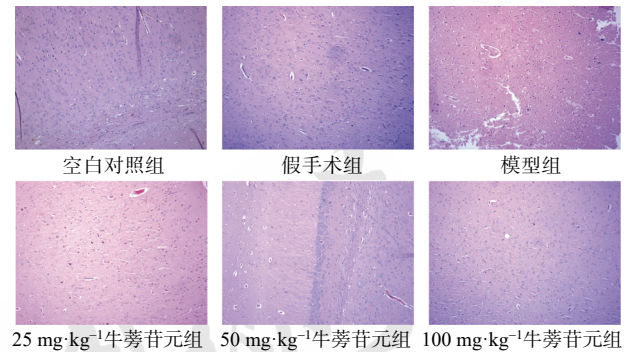


图 1 各组大鼠脑缺血半暗带组织病理图(HE, 200 \times)

Fig. 1 Pathological map of penumbra tissue of rats with cerebral ischemia in each group(HE, 200 \times)

3.3 牛蒡苷元对脑缺血再灌注模型大鼠的抗氧化作用

与空白对照组和假手术组相比，其他各组大鼠缺血半暗带脑组织中 LDH 与 MDA 含量显著升高($P < 0.01$)，SOD 含量显著下降($P < 0.01$)；与模型组相比，50, 100 mg·kg⁻¹牛蒡苷元组大鼠缺血半暗带脑组织中 LDH 与 MDA 含量显著降低($P < 0.01$)，SOD 含量显著升高($P < 0.01$)，25 mg·kg⁻¹牛蒡苷元组大鼠 SOD 含量显著升高而 MDA 含量显著降低($P < 0.05$)，LDH 含量无显著差异，结果见表 2。

表 2 牛蒡苷元干预后缺血半暗带脑组织中 LDH、SOD、MDA 含量($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Tab. 2 Content of LDH, SOD, MDA in brain tissue of ischemic penumbra after treatment with burdock glycoside ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	LDH/ U·mg ⁻¹ prot	SOD/ U·mg ⁻¹ prot	MDA/ U·mg ⁻¹ prot
空白对照组	17.4±1.2	112.1±5.1	40.2±3.4
假手术组	16.8±2.3	109.1±7.5	40.1±4.2
模型组	42.1±4.3 ¹⁾²⁾	36.9±5.3 ¹⁾²⁾	99.7±6.5 ¹⁾²⁾
25 mg·kg ⁻¹ 牛蒡苷元组	40.8±5.5 ¹⁾²⁾	44.9±7.1 ¹⁾²⁾³⁾	89.5±8.1 ¹⁾²⁾³⁾
50 mg·kg ⁻¹ 牛蒡苷元组	25.1±3.1 ¹⁾²⁾⁴⁾	78.3±9.4 ¹⁾²⁾⁴⁾	60.2±4.4 ¹⁾²⁾⁴⁾
100 mg·kg ⁻¹ 牛蒡苷元组	19.9±4.0 ¹⁾²⁾⁴⁾	89.6±5.7 ¹⁾²⁾⁴⁾	56.3±4.5 ¹⁾²⁾⁴⁾

注：与空白对照组比较，¹⁾ $P < 0.01$ ；与假手术组比较，²⁾ $P < 0.01$ ；与模型组比较，³⁾ $P < 0.05$ ，⁴⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with blank control group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with sham operation group, ²⁾ $P < 0.01$; compared with model group, ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$.

3.4 牛蒡苷元对脑缺血再灌注模型大鼠的抗炎作用

与空白对照组和假手术组相比,其他各组大鼠缺血半暗带脑组织中 IL-1 β 、IL-6 以及 TNF- α 含量明显升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 50, 100 mg·kg⁻¹牛蒡苷元组大鼠缺血半暗带脑组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量明显降低 ($P<0.01$), 给予 25 mg·kg⁻¹牛蒡苷元的大鼠炎症指标并无明显改善, 结果见表 3。

表 3 牛蒡苷元干预后缺血半暗带脑组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab. 3 Content of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in ischemic penumbra brain tissue after burdock glycoside intervention ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	IL-1 β / U·mg ⁻¹ prot	IL-6/ U·mg ⁻¹ prot	TNF- α / U·mg ⁻¹ prot
空白对照组	280.02 \pm 39.11	160.02 \pm 19.12	301.18 \pm 34.43
假手术组	303.22 \pm 41.12	159.14 \pm 30.22	311.01 \pm 40.17
模型组	889.21 \pm 104.22 ¹⁾²⁾	318.34 \pm 70.54 ¹⁾²⁾	785.23 \pm 98.44 ¹⁾²⁾
牛蒡苷元组			
25 mg·kg ⁻¹	876.05 \pm 91.07 ¹⁾²⁾	312.44 \pm 69.64 ¹⁾²⁾	778.21 \pm 79.51 ¹⁾²⁾
50 mg·kg ⁻¹	532.14 \pm 78.24 ¹⁾²⁾³⁾	245.12 \pm 43.91 ¹⁾²⁾³⁾	564.21 \pm 61.19 ¹⁾²⁾³⁾
100 mg·kg ⁻¹	465.14 \pm 67.38 ¹⁾²⁾³⁾	214.38 \pm 37.24 ¹⁾²⁾³⁾	464.72 \pm 40.07 ¹⁾²⁾³⁾

注: 与空白对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与假手术组比较, ²⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with blank control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with sham operation group, ²⁾ $P<0.01$; compared with model group, ³⁾ $P<0.01$.

4 讨论

由于高复发率、高致残率以及高致死率, 脑梗死已经受到脑血管病研究者的高度重视。脑缺血再灌注损伤是缺血性脑血管病重要的病理生理过程, 防治脑缺血再灌注损伤一直困扰着临床治疗及预后, 是缺血性脑卒中治疗的热点, 目前尚未有临床证实有明确疗效的神经保护剂。已有研究报道牛蒡子提取物对缺血性脑卒中的临床疗效显著^[8], 牛蒡苷元是其主要的药理活性成分之一, 有研究表明牛蒡苷元能起到保护脑损伤的作用^[9], 本研究从抗氧化和抗炎两方面继续深入研究牛蒡苷元对脑缺血再灌注的保护作用。从神经功能缺损评分和病理结果来看, 给予 50, 100 mg·kg⁻¹牛蒡苷元对脑缺血再灌注具有良好的保护作用。

大量的研究表明, 氧化应激是脑缺血再灌注损伤的主要机制之一, 在缺血性脑卒中损伤中因为氧化应激, 大量自由基会突破以 SOD 为代表的内源性抗氧化系统, 导致 MDA、LDH 等产物的产生, 从而损伤周围组织, 造成细胞崩解及神经元

死亡^[2-11]。SOD 能通过歧化反应清除体内的氧自由基, 阻断脂质过氧化的连锁反应, 其活性高低间接反映脑组织清除自由基的能力; MDA 间接反映脑组织中氧自由基含量的变化及脂质过氧化程度和脑细胞损伤程度; LDH 是标志脑血管疾病时脑组织损害最敏感的酶之一^[12-14]。本研究发现中、高剂量的牛蒡苷元能显著提高缺血半暗带脑组织中 SOD 含量, 降低 LDH 与 MDA 含量, 表明牛蒡苷元具有抗氧化作用, 能抑制氧自由基的产生, 从而保护脑缺血再灌注造成的脑损伤。

正常情况下, 机体的氧化与抗氧化作用是平衡的, 当脑缺血再灌注后, 自由基的产生会超过自身内源性抗氧化系统的清除能力, 表现出 SOD 含量降低, LDH 与 MDA 含量升高, 导致氧自由基过多, 引发脂质过氧化瀑布效应, 造成细胞损伤等一系列炎症反应, 而炎症反应是脑缺血病理生理的机制基础, 也是中风的风险因素和触发因素。大量研究表明, 抑制炎症反应可以有效减少脑缺血再灌注带来的损伤。脑缺血以及脑缺血再灌注后都会导致机体损伤, 促使炎症细胞释放大量的炎症因子^[15-16]。IL-1 β 为前沿性细胞因子, 具有明显的促炎作用, 在发生脑梗死的早期, 发挥重要的致炎作用^[17]。IL-6 主要由活化的成纤维细胞和 T 淋巴细胞分泌, 在脑梗死发展过程中也起到促炎作用, 同时还能刺激 B 淋巴细胞产生抗体发挥免疫等功能^[18]。TNF- α 在脑梗死的发生早期能发挥介导炎症反应和调节细胞增殖分化的功能^[19]。本研究发现中、高剂量的牛蒡苷元能显著降低缺血半暗带脑组织中 IL-1 β 、IL-6 以及 TNF- α 含量, 表明牛蒡苷元能通过抑制缺血半暗带脑组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 分泌而实现抗炎作用。因此, 在脑缺血再灌注早期进行抗炎和抗氧化可能对减轻脑缺血后迟发性的脑神经损伤有重要意义。

综上所述, 牛蒡苷元对脑缺血再灌注模型大鼠具有抗氧化和抗炎的双重作用, 该作用可能是通过提高缺血半暗带脑组织中 SOD 含量, 抑制 MDA、LDH、IL-1 β 、IL-6 以及 TNF- α 含量释放来实现的, 但其具体靶点尚需进一步研究。

REFERENCES

- [1] ZHANG A L, FENG L H, ZANG D P, et al. Associations of acute cerebral infarction after spontaneous intracerebral hemorrhage with white matter lesions, cerebral artery stenosis and blood pressure variability [J]. Chin Neuromed(中华神经

- 医学杂志), 2016, 15(8): 819-824.
- [2] LORENZANO S, ROST N S, KHAN M, et al. Oxidative stress biomarkers of brain damage: hyperacute plasma F2-isoprostane predicts infarct growth in stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 630-637.
- [3] WANG Y, REN Q Y, ZHANG X, et al. Neuroprotective mechanisms of calycosin against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 537-546.
- [4] WU S H, DU J H, ABULA N B, et al. Research progress of the effects of *Arctium lappa* L [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药杂志), 2017, 32(7): 3093-3095.
- [5] SUN D, YANG J X, ZHANG N, et al. Protection of arctigenin against neuronal injury-induced by A β 25-35 via CREB /BDNF signal pathway [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2014, 32(2): 288-290.
- [6] GUAN Y X, ZHANG G M, CAO Y Z, et al. Research on preparation of arctigenin from *Arctii Fructus* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2015, 46(11): 1620-1624.
- [7] CHEN X J, XIAO Z Y, PAN Q, et al. Modified establishment of wistar rats ischemia-reperfusion injury model [J]. *Med Innov China*(中国医学创新), 2015, 12(3): 24-27.
- [8] FAN T, ZHANG Z G, SHI Y F, et al. Study on clinical effect of fructus arctii in the treatment of ischemic stroke [J]. *Chin Community Dr*(中国社区医师), 2016, 32(20): 85-86.
- [9] SONG J, LI N, XIA Y, et al. Arctigenin treatment protects against brain damage through an anti-inflammatory and anti-apoptotic mechanism after needle insertion [J]. *Front Pharmacol*, 2016(7): 182.
- [10] DAI Y Y, ZHANG H J, ZHANG J P, et al. Isoquercetin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis after ischemia/reperfusion injury via Nrf2-mediated inhibition of the NOX4/ROS/NF- κ B pathway [J]. *Chem-Biol Interactions*, 2018(284): 32-40.
- [11] DU H, MA L, CHEN G, et al. The effects of oxyresveratrol abrogates inflammation and oxidative stress in rat model of spinal cord injury [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 4067-4073.
- [12] ZHAO W, WANG S, LI F J, et al. Effects of chrysophanol on antioxidative stress and AQP4 in brain tissue of mice included by cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2015, 31(10): 1477-1478.
- [13] ZHANG H, ZHANG J J, MEI Y W, et al. Effects of immediate and delayed mild hypothermia on endogenous antioxidant enzymes and energy metabolites following global cerebral ischemia [J]. *Chin Med J*, 2011, 124(17): 2764-2766.
- [14] LI G, LIU X, SU Z, et al. Hypothermia exerts early neuroprotective effects involving protein conjugation of SUMO-2/3 in a rat model of middle cerebral artery occlusion [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 3217-3223.
- [15] LEI R J, QIN J, ZHANG J, et al. Effects of curcumin inflammatory reaction and blood-brain barrier permeability in rats following cerebral ischemic injury [J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2010, 26(1): 120-123.
- [16] TU X K, SHI S S, YANG W Z, et al. 5-lipoxygenase inhibitor zileuton attenuates neuroinflammation and brain damage via modulating ERK1/2 signaling pathway in rats of cerebral ischemia [J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2014, 30(10): 1441-1444.
- [17] ZHANG P, BI R Y, GAN Y H. Glial interleukin-1 β upregulates neuronal sodium channel 1.7 in trigeminal ganglion contributing to temporomandibular joint inflammatory hypernociception in rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 117. Doi: 10.1186/s12974-018-1154-0.
- [18] WANG D, JIANG Q, DU X. Protective effects of scopolamine and penehyclidine hydrochloride on acute cerebral ischemia-reperfusion injury after cardiopulmonary resuscitation and effects on cytokines [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 2027-2031.
- [19] HUANG X P, LU J D, DING H, et al. Effects of main active component combinations between *Astragalus* and *Panax notoginseng* on NF- κ B signaling pathway and expressions of inflammatory factors after cerebral ischemia-reperfusion in mice [J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2015, 31(1): 141-146.

收稿日期: 2019-12-28
(本文责编: 蔡珊珊)