

慢性脑缺血炎性反应机制的研究进展

曹燕, 张璿文, 孙宁, 石广霞, 王雪蕊, 刘存志

【摘要】 慢性脑缺血是血管性痴呆 (VD)、阿尔茨海默病 (AD) 和 Binswanger 病等多种神经系统疾病的病理基础, 具有较长的可干预时间窗, 深入研究慢性脑缺血炎性反应机制对缺血性脑血管疾病的防治具有重要临床意义。本文就慢性脑缺血炎性反应机制的研究进展进行综述。

【关键词】 脑缺血; 炎症; 细胞因子类; 综述

【中图分类号】 R 743.31 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.08.001

曹燕, 张璿文, 孙宁, 等. 慢性脑缺血炎性反应机制的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (8): 1-4. [www.syxnf.net]

CAO Y, ZHANG L W, SUN N, et al. Progress on inflammatory reaction mechanism of chronic cerebral ischemia [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (8): 1-4.

Progress on Inflammatory Reaction Mechanism of Chronic Cerebral Ischemia CAO Yan, ZHANG Li-wen, SUN Ning, SHI Guang-xia, WANG Xue-ru, LIU Cun-zhi. Acupuncture Center of Beijing Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

Corresponding author: LIU Cun-zhi, Acupuncture Center of Beijing Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China; E-mail: lcz623780@126.com

【Abstract】 Chronic cerebral ischemia is the pathologic basis of multiple nervous system disease, including vascular dementia, Alzheimer disease, Binswanger disease and so on, but it has relatively long intervention time-window, so in-depth study for inflammatory reaction mechanism of chronic cerebral ischemia has important clinical significance for prevention and treatment of ischemic cerebrovascular disease. This paper reviewed related research progress on inflammatory reaction mechanism of chronic cerebral ischemia.

【Key words】 Brain ischemia; Inflammation; Cytokines; Review

慢性脑缺血是一种由长期脑血流灌注不足导致的病理状态, 是血管性痴呆 (VD)、阿尔茨海默病 (AD) 和 Binswanger 病等多种神经系统疾病的病理基础^[1-2]。慢性脑缺血常伴有脑白质脱髓鞘、脑梗死和血管性认知功能障碍等, 其与急性缺血性脑卒中相比, 具有较长的可干预时间窗。故深入研究慢性脑缺血的发病机制对缺血性脑血管疾病的防治具有重要的临床意义。慢性脑缺血的主要病理学改变为神经元凋亡、炎性反应、氧化应激反应、能量代谢障碍、胆碱能功能紊乱等^[3]。其中, 炎性反应在慢性脑缺血损伤的发病机制中发挥着重要作用。临床研究表明, 慢性脑缺血可导致 VD 患者血浆和脑脊液中炎性因子水平明显升高^[4]。本文通过分析和总结

国内外慢性脑缺血损伤的炎性反应机制研究进展, 为临床防治慢性脑缺血损伤提供参考, 现报道如下。

1 胶质细胞的活化

胶质细胞可通过直接调控神经元间突触联系来维持神经微循环稳态, 其与神经元共同参与学习和记忆过程。胶质细胞活化是中枢神经系统炎性反应的关键, 其通过产生自由基、改变血管舒缩性、释放细胞因子和趋化因子等而引起或加重颅脑损伤。

1.1 小胶质细胞 小胶质细胞作为中枢神经系统的免疫细胞, 可由静息态进入活化态, 其是神经炎症发生的标志。慢性脑缺血发生 2 周后, 小胶质细胞自噬途径启动, 会诱导白质病变, 引发炎性反应, 进一步加重认知功能损伤^[5]。有研究表明, 慢性脑缺血发生第 6 周和第 8 周, 大鼠海马和皮质区域出现小胶质细胞活化, 表现为细胞染色加深, 胞体增大, 突起增多、变短, 呈“阿米巴样”改变^[6]。有研究表明, 小鼠脑组织慢性脑缺血发生约 13 周后, 小胶质细胞仍处于激活状态^[7]; 而严重慢性脑缺血发生 17 周后, 小胶质细胞功能受损, 其清除 β 淀粉样蛋白功能下降, 可能与 AD 的发病机制有关^[8]。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81473501); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81303122)

作者单位: 100010 北京市, 首都医科大学附属北京中医医院针灸中心 (曹燕, 石广霞, 王雪蕊, 刘存志); 山东中医药大学针灸推拿学院 (曹燕, 张璿文, 孙宁)

通信作者: 刘存志, 100010 北京市, 首都医科大学附属北京中医医院针灸中心; E-mail: lcz623780@126.com

1.2 星形胶质细胞 星形胶质细胞是中枢神经系统数量最多的免疫细胞。在正常生理条件下,星形胶质细胞为神经元提供代谢和营养支持,维持神经元的正常功能。有研究表明,慢性脑缺血发生8周后,星形胶质细胞数量明显增多,染色光密度增大,表达量增高,这种变化持续至24周后达高峰,第16周时出现胶质瘢痕,可抑制轴突再生,造成不可逆损伤^[9]。另外,星形胶质细胞与脑内谷氨酸代谢有关^[10],可清除突触间隙的谷氨酸。慢性脑缺血发生10周后,星形胶质细胞数量进一步增多,海马组织对谷氨酸的摄取减少,可能造成认知功能损伤^[11]。

2 炎症递质的释放

炎症递质的产生可诱导白细胞浸润、影响神经胶质细胞表达,其参与脑缺血后炎症损伤过程。另外,炎症递质可作为内皮细胞活化的信号,刺激细胞黏附分子的产生。有研究表明,血清炎症递质水平与缺血性脑血管疾病患者脑动脉狭窄的发生发展及其狭窄程度密切相关^[12]。

2.1 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) TNF- α 属于前炎症因子,其具有神经毒性作用,是炎症反应的起始因子。VD患者血清TNF- α 和白介素1 β (IL-1 β)水平高于正常人,低于AD患者^[13]。慢性脑缺血大鼠脑组织TNF- α 和IL-1 β 水平高于正常脑组织^[14],其大量表达可以加剧血管炎症反应,增加兴奋性神经递质的释放,进一步诱导细胞坏死并加重早期脑梗死^[15]。有研究发现,TNF- α 和IL-1 β 水平与脑缺血后的线粒体凋亡导致的细胞凋亡有关^[16]。慢性脑缺血会引起脑组织和血清TNF- α 水平升高^[17-18];脑组织中TNF- α 的表达滞后于血清,但表达量远高于血清^[19-20]。

2.2 IL-1 β 活化的星形胶质细胞、少突胶质细胞等均可分泌IL-1 β ,其可促进黏附分子的表达,从而加重局部炎症反应。慢性脑缺血发生后,缺血侧脑组织中IL-1 β 水平升高,于1d后达最大值,后逐渐减少,1周后恢复至参考范围^[19]。有研究表明,慢性脑缺血大鼠造模1周后,皮质及海马等部位IL-1 β 水平较高,而造模2周后脑室周围白质、胼胝体等区域IL-1 β 水平较高^[17]。有研究表明,慢性脑缺血发生第12周和第17周,海马和皮质区域IL-1 β 蛋白及mRNA表达水平均高于假手术组^[18-21]。IL-1 β 在慢性脑缺血发生后不同时间点的表达量不同,提示慢性脑缺血发生后不同时期炎症反应程度存在差异。

2.3 白介素6 (IL-6) 慢性脑缺血发生后大量释放IL-6,可造成脑组织损伤;VD患者脑脊液中IL-6水平升高^[4]。慢性脑缺血发生2h后IL-6释放增加,24h达峰值,3d后恢复至参考范围,而7d后IL-6水平再次呈上升趋势^[19]。有研究表明,慢性脑缺血发生后第4周胼胝体、第9周海马IL-6水平均高于假手术组^[22-23],提示IL-6的延迟增多可能与脑缺血早期释放IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子有关^[24]。

2.4 黏附分子 黏附分子介导的黏附过程参与缺血性脑损伤,脑缺血时产生的炎症因子可诱导血管内皮细胞黏附分子的表达,也可诱导中性粒细胞和单核细胞趋化因子的产生。黏附分

子表达上调是炎症反应中白细胞黏附并透过血管屏障的起始因素。有研究表明,在慢性脑缺血大鼠脑血管内皮中,细胞间黏附分子1 (ICAM-1)和血管细胞黏附分子1 (VCAM-1)含量均明显增高,当ICAM-1和VCAM-1受到抑制时可改善大鼠的认知功能^[25-26]。提示认知功能障碍可能是由于微血管炎症反应参与慢性脑缺血引起。

3 炎症通路的激活

慢性脑缺血发生后,细胞内核转录因子- κ B (NF- κ B)、Janus 激酶-信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT)、Toll 样受体/髓样分化因子88 (TLRs/MyD88) 信号通路以及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等相关信号通路激活均会介导炎症反应。

3.1 NF- κ B 信号通路 NF- κ B是炎症反应中重要的转录因子,可与多种炎症反应基因的启动子结合。慢性脑缺血发生时NF- κ B因TNF- α 等炎症因子作用而活化,并快速易位进入细胞核内,促进细胞因子及黏附分子等炎症酶类靶基因的表达,导致脑内微血管和海马区的炎症反应,造成神经元损伤^[27-28]。慢性脑缺血发生后7d,海马NF- κ B P65蛋白和mRNA均达到峰值^[20]。NF- κ B活化后进入细胞核内与炎症反应关键酶——环氧合酶2 (COX-2) 启动子区域的NF- κ B结合位点结合,可促进COX-2基因的转录表达,增加炎症因子的释放;有临床数据表明,慢性脑缺血患者的大脑小胶质细胞COX-2表达上调,可能与缺血后脑组织损伤和认知功能障碍有关^[29-30]。

3.2 JAK/STAT 信号通路 JAK/STAT信号通路是一条由细胞因子刺激激活的信号转导通路,可参与细胞的增殖分化、凋亡及免疫调节等生理过程。JAK/STAT信号通路的传递由3个成分组成,即酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶JAK和转录因子STAT。在慢性脑缺血引发的炎症反应中,JAK/STAT家族的调控对神经元凋亡具有重要作用。有研究表明,慢性脑缺血的大鼠皮质和海马中广泛分布着信号转导和转录激活因子1 (STAT1) 蛋白阳性细胞^[31]。慢性脑缺血发生后,胶质细胞内JAK活化,诱导信号转导和转录激活因子3 (STAT3) 核转位,同时诱导胶质细胞释放炎症因子,导致轴突-胶质细胞连接完整性中断,影响神经元功能,造成认知功能障碍^[32]。

3.3 TLRs/MyD88 信号通路 TLRs/MyD88信号通路作为调节胶质细胞炎症反应的主要信号通路,海马TLR4和MyD88在慢性脑缺血状态下激活,促进IL-1 β 和IL-6等炎症因子的释放,引起炎症损伤^[33]。慢性脑缺血发生后可导致Toll样受体4 (TLR4)增多,激活其下游信号转导通路元件MyD88的表达,同时不改变Toll样受体2 (TLR2)和TLRs的干扰素活化因子 (TRIF)的表达^[34]。有研究表明,TLR4受体敲除可减轻脑缺血造成的炎症反应^[35],提示慢性脑缺血可激活具有MyD88依赖性的TLR4信号通路。

3.4 MAPK 信号通路 MAPK信号通路由上游激活蛋白、MAPK激酶的激酶和MAPK激酶组成,且依次激活,共同调节细胞生长、分化和炎症反应等多种生理病理过程。慢性脑缺血发生后会出现MAPK家族的高度磷酸化^[36-38],这种MAPK信

号通路的激活可上调 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子水平^[22,33]。故临床采用抑制剂阻断 MAPK 信号通路时,促炎因子明显减少^[39-40]。

4 小结

慢性脑缺血损伤的病理过程十分复杂,主要由长期脑低灌注造成细胞内氧和葡萄糖的缺失引起氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍和白质损伤等^[41],其中,炎症反应扮演了重要角色。小胶质细胞和星形胶质细胞的免疫细胞活化伴随着 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子及黏附分子的合成及分泌, NF- κ B、JAK/STAT 等信号通路的激活会触发炎症级联反应^[42],导致脑体和海马白质损伤和神经元-突触丢失,最终导致认知功能下降^[43]。故抑制慢性脑缺血后炎症级联反应可能是改善脑缺血损伤后认知障碍的潜在治疗靶点,这为防治慢性脑缺血损伤提供了新思路。故如何抑制炎症反应以及炎症反应时间点是今后研究的一个新方向。

文献检索策略

英文文献通过 PubMed 进行检索,检索公式:(chronic cerebral ischemia OR chronic cerebral hypoperfusion) AND inflammation; 中文文献通过中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普网进行检索,先以“慢性脑缺血”为检索词获得相关文献后再以“炎症”为关键词进行二次检索。中英文检索均辅以人工检索,文献检索时间截止至 2016 年 5 月。文献纳入标准:(1)国内外公开发表的与慢性脑缺血炎症反应机制相关的研究报告;(2)临床研究类文献和动物实验类文献。文献排除标准:(1)资料来源不清,综述及会议论文、学位论文;(2)重复发表文献(选择最先发表的文献)。检索完成后逐一阅读纳入文献并汇总实验设计、研究方向及最新进展。

参考文献

- [1] DAULATZAI M A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci Res*, 2016. [Epub ahead of print].
- [2] MAST H, TATEMICHU T K, MOHR J P. Chronic brain ischemia: the contributions of Otto Binswanger and Alois Alzheimer to the mechanisms of vascular dementia [J]. *J Neurol Sci*, 1995, 132 (1): 4-10.
- [3] DU S Q, WANG X R, XIAO L Y, et al. Molecular Mechanisms of Vascular Dementia: What Can Be Learned from Animal Models of Chronic Cerebral Hypoperfusion? [J]. *Mol Neurobiol*, 2016. [Epub ahead of print].
- [4] WADA - ISOE K, WAKUTANI Y, URAKAMI K, et al. Elevated interleukin - 6 levels in cerebrospinal fluid of vascular dementia patients [J]. *Acta Neurol Scand*, 2004, 110 (2): 124-127.
- [5] YANG Z, ZHANG N, SHEN H, et al. Microglial activation with

reduction in autophagy limits white matter lesions and improves cognitive defects during cerebral hypoperfusion [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2014, 11 (3): 223-229.

- [6] 王丽晔, 林参, 赵海苹, 等. 大鼠慢性脑缺血认知、情绪及小胶质细胞的变化 [J]. *首都医科大学学报*, 2014, 35 (6): 741-747.
- [7] TSAI T H, SUN C K, SU C H, et al. Sitagliptin attenuated brain damage and cognitive impairment in mice with chronic cerebral hypoperfusion through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction [J]. *J Hypertens*, 2015, 33 (5): 1001-1013.
- [8] BORDELEAU M, ELALI A, RIVEST S. Severe chronic cerebral hypoperfusion induces microglial dysfunction leading to memory loss in APPsw/PS1 mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (11): 11864-11880.
- [9] 王凌晔, 刘刚, 贺桂琼, 等. 慢性脑缺血对小鼠脑内星形胶质细胞的影响 [J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39 (2): 137-141.
- [10] HAD - AISSOUNI L, RÉ D B, NIEOULLON A, et al. Importance of astrocytic inactivation of synaptically released glutamate for cell survival in the central nervous system—are astrocytes vulnerable to low intracellular glutamate concentrations? [J]. *J Physiol Paris*, 2002, 96 (3-4): 317-322.
- [11] VICENTE E, DEGERONE D, BOHN L, et al. Astroglial and cognitive effects of chronic cerebral hypoperfusion in the rat [J]. *Brain Res*, 2009 (1251): 204-212.
- [12] 叶心国, 余绍祖, 李承晏, 等. 缺血性卒中患者血清炎症细胞因子变化与神经功能缺损及其相关因素的关系 [J]. *中国组织工程研究*, 2005, 9 (13): 230-232.
- [13] 苏航, 康小刚. 慢性脑缺血性认知功能障碍患者血清中白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 的临床诊断意义 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2015, 24 (9): 698-699.
- [14] 吴晓光, 李蒙蒙, 杜畅, 等. TFHL 对慢性脑缺血大鼠海马 Caspase-3、TNF- α 、IL-1 β 的影响 [J]. *承德医学院学报*, 2016, 33 (4): 271-273.
- [15] 付青松, 夏玉军, 张明, 等. 三维球体间充质干细胞移植对大鼠缺血再灌注损伤脑组织 TNF- α 及凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36 (8): 845-850.
- [16] SONG Z, ZHOU Z, URIARTE S, et al. S-adenosylhomocysteine sensitizes to TNF-alpha hepatotoxicity in mice and liver cells: a possible etiological factor in alcoholic liver disease [J]. *Hepatology*, 2004, 40 (4): 989-997.
- [17] 王敏, 曹秉振. 慢性低灌注大鼠血清及脑组织中 ICAM-1、NF- κ Bp65、TNF- α 及 IL-1 β 的表达 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29 (11): 506-509.
- [18] CHEN L, CHEN L, LV Y, et al. Tetrandrine ameliorates cognitive impairment via inhibiting astrocyte-derived S100B activation in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Neurol Res*, 2013, 35 (6): 614-621.
- [19] YOSHIZAKI K, ADACHI K, KATAOKA S, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induced by right unilateral common carotid artery occlusion causes delayed white matter lesions and cognitive

- impairment in adult mice [J]. *Exp Neurol*, 2008, 210 (2): 585 – 591.
- [20] FU X, ZHANG J, GUO L, et al. Protective role of luteolin against cognitive dysfunction induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014 (126): 122 – 130.
- [21] LEE C H, PARK J H, AHN J H, et al. Effects of melatonin on cognitive impairment and hippocampal neuronal damage in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11 (6): 2240 – 2246.
- [22] LEE K M, BANG J H, HAN J S, et al. Cardiotonic pill attenuates white matter and hippocampal damage via inhibiting microglial activation and downregulating ERK and p38 MAPK signaling in chronic cerebral hypoperfused rat [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013 (13): 334.
- [23] HOU X, LIANG X, CHEN J F, et al. Ecto-5' - nucleotidase (CD73) is involved in chronic cerebral hypoperfusion - induced white matter lesions and cognitive impairment by regulating glial cell activation and pro - inflammatory cytokines [J]. *Neuroscience*, 2015 (297): 118 – 126.
- [24] SPARACIO S M, ZHANG Y, VILCEK J, et al. Cytokine regulation of interleukin - 6 gene expression in astrocytes involves activation of an NF-kappa B - like nuclear protein [J]. *J Neuroimmunol*, 1992, 39 (3): 231 – 242.
- [25] KHAN M B, HODA M N, VAIBHAV K, et al. Remote ischemic postconditioning: harnessing endogenous protection in a murine model of vascular cognitive impairment [J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6 (1): 69 – 77.
- [26] BJERKE M, ZETTERBERG H, EDMAN Å, et al. Cerebrospinal fluid matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in combination with subcortical and cortical biomarkers in vascular dementia and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27 (3): 665 – 676.
- [27] CAI Z Y, YAN Y, CHEN R. Minocycline reduces astrocytic reactivation and neuroinflammation in the hippocampus of a vascular cognitive impairment rat model [J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26 (1): 28 – 36.
- [28] WON J S, KIM J, ANNAMALAI B, et al. Protective role of S - nitrosoglutathione (GSNO) against cognitive impairment in rat model of chronic cerebral hypoperfusion [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34 (3): 621 – 635.
- [29] 宋志宇, 卢宏, 翟锴华, 等. 血管性痴呆大鼠海马区核因子-κB、环氧合酶-2 的表达变化 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2007, 25 (3): 88 – 89.
- [30] TOMIMOTO H, AKIGUCHI I, WAKITA H, et al. Cyclooxygenase - 2 is induced in microglia during chronic cerebral ischemia in humans [J]. *Acta Neuropathol*. 2000, 99 (1): 26 – 30.
- [31] 李文涛, 张博爱, 刘艳茹, 等. 慢性脑缺血对信号转导和转录激活因子 - 1 的表达 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2007, 10 (3): 82 – 83.
- [32] REIMER M M, MCQUEEN J, SEARCY L, et al. Rapid disruption of axon - glial integrity in response to mild cerebral hypoperfusion [J]. *J Neurosci*, 2011, 31 (49): 18185 – 18194.
- [33] LEE K M, BANG J, KIM B Y, et al. Fructus mume alleviates chronic cerebral hypoperfusion - induced white matter and hippocampal damage via inhibition of inflammation and downregulation of TLR4 and p38 MAPK signaling [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015 (15): 125.
- [34] KIM M S, BANG J H, LEE J, et al. Salvia miltiorrhiza extract protects white matter and the hippocampus from damage induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015 (15): 415.
- [35] CASO J R, PRADILLO J M, HURTADO O, et al. Toll - like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke [J]. *Circulation*, 2007, 115 (12): 1599 – 1608.
- [36] JEON W K, MA J, CHOI B R, et al. Effects of Fructus mume Extract on MAPK and NF-κB Signaling and the Resultant Improvement in the Cognitive Deficits Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012 (2012): 450838.
- [37] JUNG H W, SON H Y, MINH C V, et al. Methanol extract of Ficus leaf inhibits the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines in LPS - stimulated microglia via the MAPK pathway [J]. *Phytother Res*, 2008, 22 (8): 1064 – 1069.
- [38] KIM M S, BANG J H, LEE J, et al. Fructus mume Ethanol Extract Prevents Inflammation and Normalizes the Septohippocampal Cholinergic System in a Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion [J]. *J Med Food*, 2016, 19 (2): 196 – 204.
- [39] FARKAS E, LUITEN P G, BARI F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion - related neurodegenerative diseases [J]. *Brain Res Rev*, 2007, 54 (1): 162 – 180.
- [40] SHICHITA T, SAKAGUCHI R, SUZUKI M, et al. Post - ischemic inflammation in the brain [J]. *Frontiers in Immunology*, 2012, 3 (3): 132.
- [41] CHOI B R, KIM D H, BACK D B, et al. Characterization of White Matter Injury in a Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion [J]. *Stroke*, 2016, 47 (2): 542 – 547.
- [42] CHAPARRO - HUERTA V, RIVERA - CERVANTES M C, FLORES - SOTO M E, et al. Proinflammatory cytokines and apoptosis following glutamate - induced excitotoxicity mediated by p38 MAPK in the hippocampus of neonatal rats [J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 165 (1/2): 53 – 62.
- [43] HIMAYA S W, RYU B, QIAN Z J, et al. Paeonol from Hippocampus kuda Bleeler suppressed the neuro - inflammatory responses in vitro via NF-κB and MAPK signaling pathways [J]. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26 (6): 878 – 887.

(收稿日期: 2016 - 06 - 07; 修回日期: 2016 - 08 - 19)

(本文编辑: 李洁晨)