

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.005

白藜芦醇对慢性脑缺血大鼠认知损伤和海马 MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响研究^{*}

张跃奇¹,王媛²,张志强³,胡敏³,张桂青^{3△}

(1. 新疆医科大学第五附属医院临床心理科,乌鲁木齐,830011;2. 乌鲁木齐市第四人民医院精神一科,乌鲁木齐,830002;3. 石河子大学医学院第一附属医院康复心理科,新疆石河子,832000)

[摘要] **目的** 探讨白藜芦醇(RES)对大鼠慢性脑缺血认知功能损伤和海马区基质金属蛋白(MMP)-9 mRNA、基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP)-1 mRNA 表达的影响。**方法** 将 32 只雄性 SPF 级 Wistar 大鼠分为假手术组(Sham 组,8 只)、模型组[双侧颈动脉闭塞(BCCA)组,8 只]、20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ RES 组(RES-L 组,8 只)和 40 mg·kg⁻¹·d⁻¹ RES 组(RES-H 组,8 只)。实验第 1 天采用 BCCA 法建立慢性脑缺血大鼠模型。实验第 1~42 天不间断 RES 腹腔给药。实验第 35 天行旷场实验,实验第 36~41 天行 Morris 水迷宫实验。实验第 42 天采用 RT-PCR 技术检测大鼠海马 MMP-9 mRNA 和 TIMP-1 mRNA 表达变化。**结果** 认知功能方面,与 Sham 组相比,BCCA 组、RES-L 组和 RES-H 组均表现出不同程度的焦虑样行为增多、上台潜伏期延长和穿梭格次数减少($P<0.05$),RES-H 组以上症状程度较与 BCCA 组和 RES-L 组明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。海马区 MMP-9 mRNA 表达方面,BCCA 组、RES-L 和 RES-H 组较 Sham 组均有不同程度表达升高($P<0.05$),但 RES-H 组表达量升高程度低于 BCCA 组和 RES-L 组($P<0.05$)。海马区 TIMP-1 mRNA 表达方面,BCCA 组、RES-L 和 RES-H 组较 Sham 组均有不同程度表达升高($P<0.05$),但 RES-H 组表达量升高程度高于 BCCA 组和 RES-L 组($P<0.05$)。**结论** 慢性脑缺血预防性给予 RES 干预对大鼠认知功能损害有一定的保护作用,其机制可能与 RES 参与海马区 MMP-9 表达抑制、TIMP-1 表达促进有关。

[关键词] 白藜芦醇;慢性脑缺血;认知;海马;基质金属蛋白酶**[中图分类号]** R749.1+3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)05-0742-06

Study on effects of resveratrol on cognitive damage and expression of hippocampus MMP-9 and TIMP-1 in chronic cerebral ischemia rats^{*}

ZHANG Yueqi¹,WANG Yuan²,ZHANG Zhiqiang³,HU Min³,ZHANG Guiqing^{3△}

(1. Department of Clinical Psychology, Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2. First Department of Psychiatry, Urumqi Municipal Fourth People's Hospital, Urumqi, Xinjiang 830002, China; 3. Department of Rehabilitation and Psychology, First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of resveratrol (RES) on the cognitive impairment and the expression of MMP-9 mRNA and TIMP-1 mRNA in the hippocampus of chronic cerebral ischemia rats. **Methods** Thirty-two male Wistar rats (SPF grade) were randomly divided into the Sham operation group (Sham group), model group (BCCA group), 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ RES group (RES-L group) and 40 mg·kg⁻¹·d⁻¹ RES group (RES-H group), 8 cases in each group. The chronic cerebral ischemia rat models were established by adopting the bilateral common carotid artery occlusion (BCCA) on 1 d of the experiment. RES was uninterruptedly given by intraperitoneal injection during 1—42 d of experiment. The open field test was conducted on 35 d and the Morris water maze test was conducted on 36—41 d. Then RT-PCR was adopted to measure the expression changes of MMP-9 mRNA and TIMP-1 mRNA in hippocampus on 42 d of experiment. **Results** In the aspect of cognitive function, compared with Sham group, the different degrees of anxiety behaviors in the BCCA group, RES-L group and RES-H group were increased, the latent period of going up onto the platform was extended and the times of crossing the platform were decreased ($P<0.05$). The degree of above symptoms in the RES-H group was significantly improved compared with the BCCA group and RES-L group, and the

^{*} 基金项目:“十二五”兵团医药卫生重点领域科技攻关项目(2012BA023)。 作者简介:张跃奇(1981—),主治医师,主要从事临床心理学和精神病学相关工作。△ 通信作者,E-mail: firstli@126.com。

difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the aspect of expression of MMP-9 mRNA in the hippocampus area, the expression in the BCCA group, RES-L group and RES-H group had different degrees of increase compared with the Sham group ($P < 0.05$). However, the increasing level in the RES-H group was significantly lower than that in the BCCA group and RES-L group ($P < 0.05$). In the aspect of expression of TIMP-1 mRNA in the hippocampus area, compared with Sham group, the BCCA group, RES-L group and RES-H group had different degrees of expression increase ($P < 0.05$). However, the increasing level in the RES-H group was higher than that in the BCCA group and RES-L group ($P < 0.05$). **Conclusion** Prophylactically giving RES in chronic cerebral ischemia has a certain protective effect on rat cognitive function impairment, and its mechanism may be related to RES participating in the inhibition of MMP-9 expression and the promotion of TIMP-1 expression in the hippocampus area.

[Key words] resveratrol; chronic cerebral ischemic; cognitive; hippocampus; MMPs

慢性脑缺血是指各种原因导致的慢性脑供血不足、低灌注现象,临床上主要症状为慢性进展性的认知功能障碍^[1]。慢性脑缺血参与了临床多发脑血管病(如血管性痴呆、阿尔兹海默病等)的炎性改变、氧化应激、细胞毒性反应等共同病理过程^[2-3]。近年来,白藜芦醇(resveratrol, RES)的神经药理作用研究成为热点。既往研究发现,RES在慢性脑缺血的神经保护、抗神经细胞凋亡方面具有一定的积极作用^[4-6]。LIU等^[7]研究发现,RES预防性给药能改善抑郁障碍大鼠的学习记忆能力,但并未阐明其病理机制。目前研究已经证明,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)参与降解细胞外基质等病理生理过程,其活性主要由酶原活化过程和基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)调节^[8-9]。本研究将采用双侧颈动脉闭塞(bilateral common carotid artery occlusion, BCCA)法建立慢性脑缺血大鼠模型,研究给予不同剂量 RES 对其认知功能损伤和海马区基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitors of metalloproteinase-1, TIMP-1)表达的影响,探讨 RES 保护认知功能的可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料来源 32 只雄性 SPF 级 6 周龄 Wistar 大鼠,体质量(210 ± 20)g,新疆医科大学医学实验动物中心[许可证号:SCXK(新)2003-0001]提供,经糖水喜好实验筛查及一般体检无异常发现。分为 4 组:假手术组(Sham 组,8 只)、模型组[双侧颈动脉闭塞(BCCA)组,8 只]、20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ RES 组(RES-L 组,8 只)和 40 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ RES 组(RES-H 组,8 只)。分组后精心饲养于恒温恒湿的标准化动物房内。在实验过程中严格遵守新疆医科大学实验动物管理条例及管理方法,本实验经过学院动物伦理委员会审批通过。

1.2 慢性脑缺血大鼠模型制备 大鼠适应环境 1 周后进行实验。在实验第 1 天采用国际惯用的 BCCA 法建立慢性脑缺血大鼠模型。大鼠建模前 8~10 h 禁

食不禁水。用 10%水合氯醛(3 mL/kg)腹腔麻醉后,将大鼠仰卧位固定于恒温实验台,暴露颈部皮肤后行正中纵向切口,钝性分离组织,充分暴露双侧颈总动脉,采用双重结扎法结扎其远心端和近心端以阻断血流。后用青霉素进行局部冲洗,逐层缝合皮肤。操作全程无菌操作。Sham 组操作基本相同,只是不进行双侧颈总动脉双重结扎。待大鼠苏醒后放回原笼饲养。

1.3 RES 给药方法 将 RES(美国 Sigma 公司)溶解于无水乙醇,并用 0.5%羟甲基纤维素钠(CMC)溶液稀释。RES-L 组给予 20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 腹腔注射,RES-H 组给予 40 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 腹腔注射。Sham 组和 BCCA 组注射 0.5%CMC 溶液。实验第 1~42 天均不间断给药。

1.4 认知功能评估

1.4.1 旷场实验(open field, OF) 于实验第 35 天行旷场实验。旷场实验箱置于光线舒适的安静实验室内,大鼠逐一放入箱内适应环境 30 s,然后通过正上方红外摄像头记录 10 min 穿格轨迹和站立行为。为避免上只大鼠气味产生干扰,每只大鼠实验前需用医用乙醇彻底清洁并干燥实验箱。

1.4.2 Morris 水迷宫实验 于实验第 36~41 天行 Morris 水迷宫实验。水迷宫置于光线舒适的安静实验室内,水温(22 ± 2)℃。通过正上方红外摄像头记录大鼠运动轨迹、上台潜伏期和穿格次数等指标。其中前 5 d 评估定位航行能力,第 6 天评估空间探索能力。

1.5 RT-PCR 反应检测海马 MMP-9 mRNA 和 TIMP-1 mRNA 表达

1.5.1 海马组织总 RNA 提取 于实验第 42 天对 4 组大鼠行心脏灌注取脑,用预冷的 PBS 溶液冲洗后于冰上快速分离海马组织,之后用超声粉碎机将组织粉碎,称取 0.04 g 加入预冷的 Trizol 试剂冰浴研磨,收集裂解液加入 200 μL 氯仿振荡混匀,静置 10 min 后高速低温离心 10 min,取上清液提取总 RNA。用紫外分光光度计测总 RNA 浓度。

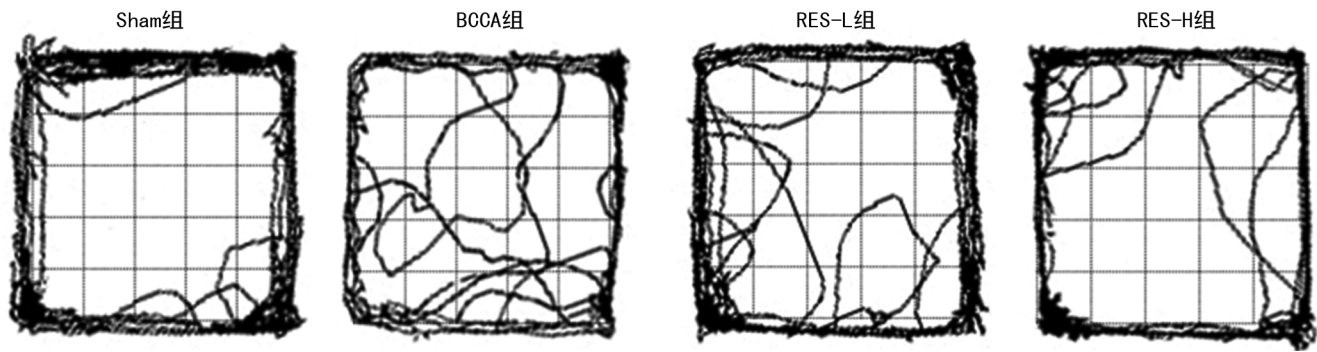


图 1 旷场实验各组大鼠运动轨迹

1.5.2 RT-PCR 扩增 将提取的总 RNA 使用 TaKa-Ra 反转录试剂盒合成 cDNA,稀释后于-20℃保存备用。PCR 引物序列见表 1。PCR 引物由上海生工生物工程技术服务有限公司提供,按标准操作配成浓度 5 μmol/L,4℃保存备用。建立 25 μL 反应体系(冰上操作)进行 RT-PCR 扩增:95℃预变性 10 min 后,按顺序 95℃变性 15 s,60℃退火和延伸 1 min,共扩增 40 个循环。反应结束后确认溶解曲线。每个样品均做 3 个平行样并取均值作为该样本的 Ct 值,每一轮反应均做阴性对照。mRNA 表达量为 $2^{-\Delta\Delta CT}$,其中 $\Delta\Delta CT = \Delta CT_{\text{实验组}} - \Delta CT_{\text{对照组}}$, $\Delta CT = CT_{\text{目的基因}} - CT_{\text{内参基因}}$ 。

表 1 实验引物序列组成			
引物	方向	序列	引物长度 (bp)
MMP-9	正向	5'-CACCGCCAACTATGACCAGG-3'	271
	反向	5'-AAGACGAAGGCGAAGACGCA-3'	
TIMP-1	正向	5'-CCAACCCACCCACAGACAGC-3'	298
	反向	5'-GGTAGCCCTTCTCAGAGCCCAT-3'	
β-Actin	正向	5'-TGTCACCAACTGGGACGATA-3'	238
	反向	5'-AGGTCTTTACGGATGTCAACG-3'	

1.6 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异用单因素方差分析,多组比较用 LSD 法,采用重复测量资料协方差分析评估水迷宫定位航行能力。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,各种检测都不做特殊校正。

2 结 果

2.1 旷场实验结果 穿格次数方面,BCCA 组穿格次数显著高于 Sham 组、RES-L 组和 RES-H 组 ($P < 0.05$),RES-L 组显著高于 RES-H 组和 Sham 组 ($P < 0.05$),RES-H 组显著高于 Sham 组 ($P < 0.05$),见表 2,图 1、2。站立次数方面,BCCA 组站立次数显著高于 Sham 组、RES-L 组和 RES-H 组 ($P < 0.05$),RES-L 组显著高于 RES-H 组 ($P < 0.05$),但 RES-H 组和 Sham 组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2、图 3。

2.2 Morris 水迷宫实验结果 前 5 d 定位航行能力结果显示,第 3 天 Sham 组上台潜伏期较 BCCA 组、RES-L 组和 RES-H 组显著缩短 ($P < 0.05$),第 4 天和第 5 天 BCCA 组和 RES-L 组上台潜伏期缩短不显著,而 RES-H 组上台潜伏期缩短与前两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。第 6 天空间探索能力结果显示,Sham 组和 RES-H 组均显著高于 BCCA 组和 RES-L 组 ($P < 0.05$),而 Sham 组和 RES-H 组之间及 BCCA 组和 RES-L 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3,图 4~6。

表 2 旷场实验结果 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	穿格次数	站立次数
Sham 组	18.38±4.10	10.63±3.62
BCCA 组	56.63±10.45 ^a	19.63±5.50 ^a
RES-L 组	38.00±5.61 ^b	15.88±4.42 ^b
RES-H 组	24.00±5.01	11.25±3.77

^a: $P < 0.05$,与 Sham 组、RES-L 组和 RES-H 组比较;^b: $P < 0.05$,与 RES-H 组比较

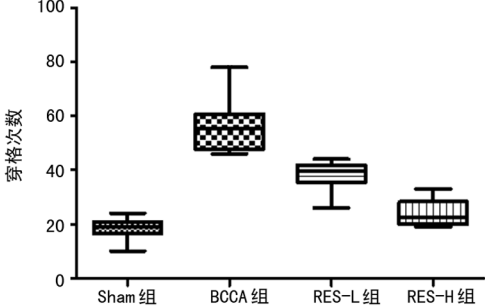


图 2 旷场实验各组大鼠穿格次数结果

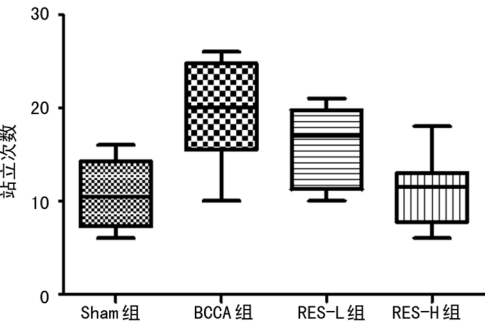


图 3 旷场实验各组大鼠站立次数结果

表 3 Morris 水迷宫实验结果($\bar{x}\pm s,n=8$)

组别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天
Sham 组	57.42±5.07	41.53±12.76	23.58±13.29 ^a	18.62±6.71	13.41±5.29	5.2±1.03 ^c
BCCA 组	55.23±8.93	52.01±15.43	39.46±20.02	33.78±18.74	35.23±22.15	2.0±1.89
RES-L 组	59.01±1.44	53.28±12.14	41.99±18.38	30.57±8.26	25.08±17.33	2.4±1.03
RES-H 组	59.11±1.53	43.55±8.62	28.44±6.66	22.36±6.38	12.92±2.62 ^b	3.7±1.64 ^c

^a: $P<0.05$,与 BCCA 组、RES-L 组和 RES-H 组比较;^b: $P<0.05$,与同组前 4 d 比较;^c: $P<0.05$,与 BCCA 组和 RES-L 组比较

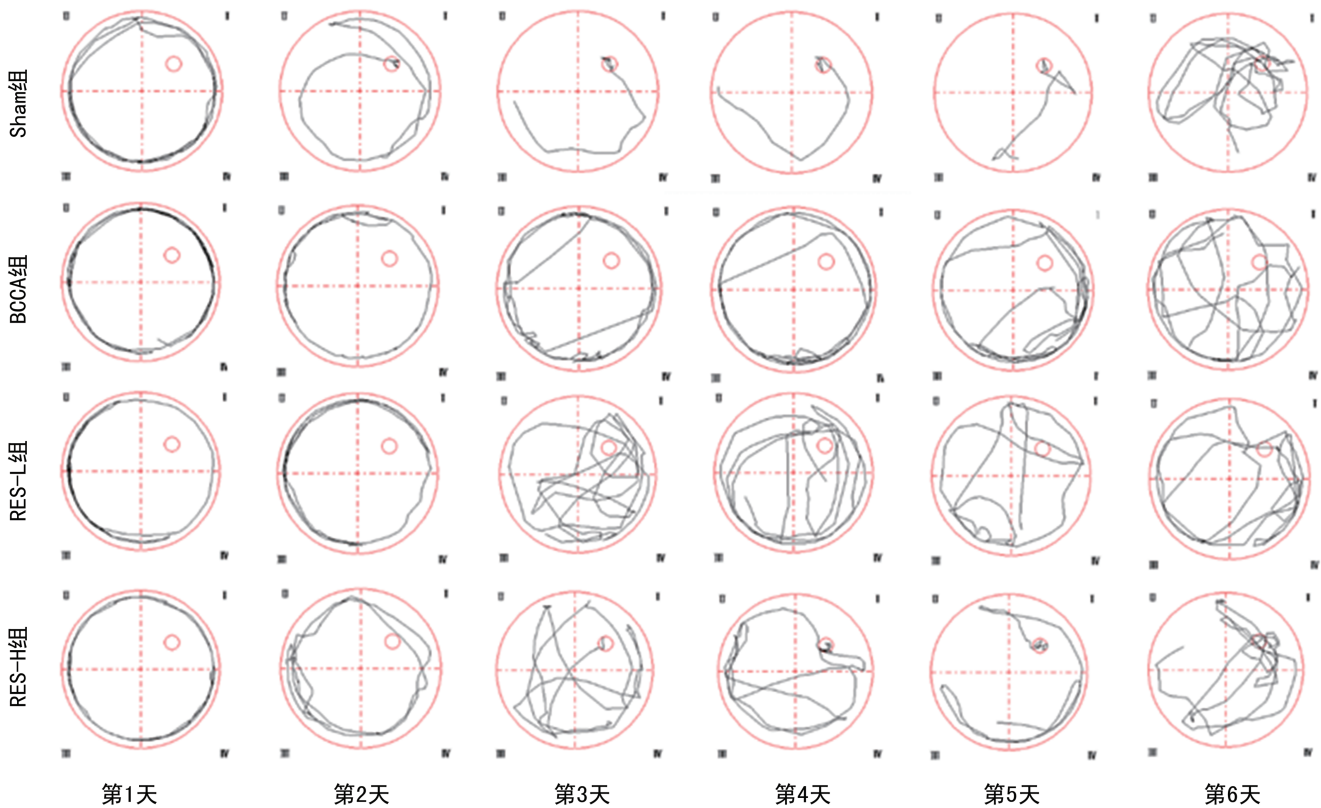


图 4 Morris 水迷宫各组大鼠运动轨迹

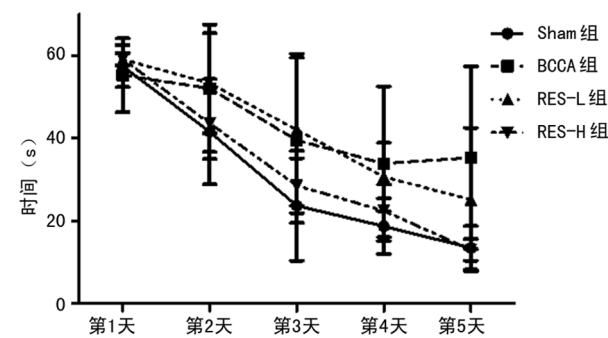


图 5 Morris 水迷宫各组大鼠定位航行能力结果

2.3 海马 MMP-9 mRNA 和 TIMP-1 mRNA 相对表达量 MMP-9 mRNA 和 TIMP-1 mRNA 相对表达结果如表 4 所示,MMP-9 mRNA 方面,Sham 组表达量最低,BCCA 组、RES-L 和 RES-H 组均有不同程度表达升高($P<0.05$),但 RES-H 组表达量升高程度低于 BCCA 组和 RES-L 组($P<0.05$),而 BCCA 组和

RES-L 组差异无统计学意义($P>0.05$)。TIMP-1 mRNA 方面,Sham 组表达量最低,BCCA 组、RES-L 和 RES-H 组均有不同程度表达升高($P<0.05$),但 RES-H 组表达量升高程度高于 BCCA 组和 RES-L 组($P<0.05$),而 BCCA 组和 RES-L 组差异无统计学意义($P>0.05$)。

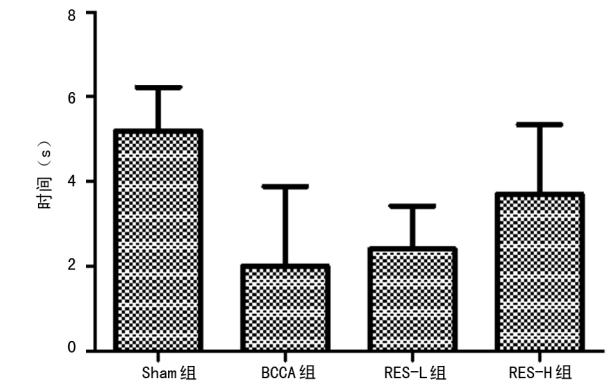


图 6 Morris 水迷宫各组大鼠空间探索能力结果

表 4 海马 MMP-9 mRNA 和 TIMP-1 mRNA 相对表达量 (n=8)

指标	Sham 组	BCCA 组	RES-L 组	RES-H 组	F	P
MMP-9 mRNA	0.254±0.026	0.704±0.055	0.692±0.054	0.319±0.058	182.48	<0.01
TIMP-1 mRNA	0.191±0.026	0.292±0.020	0.330±0.051	0.559±0.057	112.38	<0.01

3 讨 论

慢性脑血管病发病年龄有年轻化的趋势,对患者的生存质量产生严重影响。慢性脑缺血状态与脑血管病的病理过程密切相关^[10],可导致进展性的学习记忆等认知功能衰退和情绪障碍^[11]。本研究建立 BCCA 慢性脑缺血大鼠模型,待疾病进入慢性期(实验第 35~41 天)后,通过旷场实验和 Morris 水迷宫实验评估其焦虑状态和学习记忆能力。本研究发现,BCCA 组大鼠穿格次数及站立行为次数均多于 Sham 组,表明 BCCA 组大鼠焦虑水平升高,这与既往研究结果类似^[12]。学习记忆方面表现出能力下降,即 BCCA 组大鼠上台潜伏期明显高于 Sham 组,穿格次数明显低于 Sham 组,这与既往研究结果相同^[13]。以上结果均表明 BCCA 慢性脑缺血大鼠模型成功复制了慢性脑缺血患者的临床表现。

研究发现,RES 具有广泛生物活性,在抗炎、抗氧化、神经细胞保护及抗凋亡方面均表现出有益作用^[14-19]。研究表明,大脑海马区是学习记忆等认知相关功能的重要脑区,且海马神经细胞对缺血缺氧十分敏感^[3]。有研究发现,RES 能明显减轻因缺氧导致的体外培养海马细胞的损伤^[20]。也有研究显示,RES 预处理能改善脑卒中大鼠模型的脑梗死面积及脑积水程度^[21]。本研究采用两种浓度的 RES 对慢性脑缺血大鼠进行干预,结果显示在 BCCA 组、RES-L 组和 RES-H 组均表现出不同程度的焦虑样行为增多、水迷宫上台潜伏期延长和穿格次数减少,然而 RES-H 组以上症状程度较与 BCCA 组和 RES-L 组明显改善,但 BCCA 组和 RES-L 组差异无统计学意义($P>0.05$)。这表明 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ RES 干预可在一定程度上改善慢性脑缺血大鼠的学习记忆能力及焦虑水平,这支持既往研究结果^[22-23]。

为进一步探讨 RES 对慢性脑缺血的神经保护作用的病理机制,本研究通过 RT-PCR 技术测定了海马区 MMP-9 mRNA 和 TIMP-1 mRNA 的相对表达量。大量研究表明,MMP-9 具有强大的细胞外基质降解能力,同时又可激活 TNF- α 及 IL-1 等炎症因子,因此 MMP-9 表达异常升高成为反映脑神经细胞外基质降解的重要标志之一^[24-26]。本研究发现,海马区 MMP-9 mRNA 在 Sham 组表达最低,BCCA 组表达明显增加,RES-H 组表达少量增加。这提示慢性脑缺血后

持续 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ RES 干预可在一定程度上抑制破坏性 MMP-9 mRNA 表达升高。据报道,MMP-9 基因敲除小鼠模型能减轻其因缺血缺氧导致的脑神经损伤^[27]。TIMP-1 是 MMP-9 的特异性抑制剂,参与阻断其细胞外基质降解^[28]。本研究发现,海马区 TIMP-1 mRNA 在 Sham 组表达最低,BCCA 组表达少量增加,RES-H 组表达明显增加,这提示慢性脑缺血后持续 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ RES 干预可在一定程度上促进保护性 TIMP-1 mRNA 表达升高。本研究还发现,RES-L 组两种 mRNA 表达情况与 BCCA 组均无明显差异,提示 RES 对缺血性脑损害的神经保护有剂量依赖性。

综上所述,本研究认为持续给予慢性脑缺血大鼠 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ RES 腹腔注射,能延缓慢性脑缺血引起的认知功能减退和焦虑状态,其病理生理机制可能与 RES 参与海马区 MMP-9 表达抑制和 TIMP-1 表达促进有关,这为今后临床治疗慢性脑缺血患者提供了新思路,但 RES 调控海马区 MMP-9 和 TIMP-1 表达的确切机制还有待进一步研究。

参考文献

[1] 郭雅碧,郑彩霞,陆敏.慢性脑缺血致学习记忆功能障碍研究进展[J].中国康复医学杂志,2016,31(9):1031-1036.

[2] 李国青,任长虹,孟然,等.慢性脑缺血致脑损伤的机制及治疗研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(5):554-556.

[3] 周娜,赵雅宁,李佳宁,等.不同强度跑台运动对脑缺血大鼠学习记忆及细胞周期蛋白表达的影响[J].中国康复医学杂志,2017,32(6):654-660.

[4] ORSU P,MURTHY B V,AKULA A.Cerebroprotective potential of resveratrol through anti-oxidant and anti-inflammatory mechanisms in rats[J].J Neural Transm,2013,120(8):1217-1223.

[5] 李薇娜,陈莉芬.白藜芦醇在脑缺血再灌注损伤中的神经保护作用及其机制的研究进展[J].中国中医急症,2014,23(6):1117-1120.

[6] JI H,ZHANG X J,DU Y Y,et al. Polydatin modulates inflammation by decreasing NF- κ B activation and oxidative stress by increasing Gli1,Ptch1,SOD1 expression and ameliorates blood-brain barrier permeability for its neuroprotective effect in pMCAO rat brain[J].Brain Res Bull,

- 2012,87(1):50-59.
- [7] LIU D X,ZHANG Q R,GU J H, et al. Resveratrol prevents impaired cognition induced by chronic unpredictable mild stress in rats[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*,2014,49(3):21-29.
- [8] 陈其军,吕自力,党裔武,等. MMP-9 和 TIMP-1 在胃癌组织中的表达失衡及其与 ZHX2 的相关性[J]. *世界华人消化杂志*,2012,20(20):1832-1837.
- [9] LAKHAN S E,KIRCHGESSNER A,TEPPER D, et al. Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*,2013,4(1):32.
- [10] ANDIN U,GUSTAFSON L,PASSANT U, et al. A clinico-pathological study of heart and brain lesions in vascular dementia[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*,2005,19(4):222-228.
- [11] MADZHIDOVA E N,USMANOVA D D,BAĬTU RSUNOVA Z M. Dynamics of the symptoms of chronic ischemia during the treatment with cytoflavin[J]. *Zh Nevrol Psikhiat Im S S Korsakova*,2012,112(9):57-62.
- [12] SOARES L M,SCHIAVON A P,MILANI H, et al. Cognitive impairment and persistent anxiety-related responses following bilateral common carotid artery occlusion in mice[J]. *Behav Brain Res*,2013,249(7):28-37.
- [13] CECHETTI F,WORM P V,LOVATEL G, et al. Environmental enrichment prevents behavioral deficits and oxidative stress caused by chronic cerebral hypoperfusion in the rat[J]. *Life Sci*,2012,91(1/2):29-36.
- [14] 罗夏炯,汪玉倩,卢佩莉,等. 白藜芦醇对小鼠哮喘模型及炎症介质的影响[J]. *广东药学院学报*,2013,29(6):640-642.
- [15] 高倩,刘卫,唐郡. 白藜芦醇抗肿瘤作用机制研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*,2016,30(9):845-847.
- [16] 曲云霞,李开花,何绘敏,等. 白藜芦醇对新生大鼠 HIBD 后脑组织细胞间黏附分子-1 表达的影响[J]. *国际儿科学杂志*,2011,38(1):94-95.
- [17] SUN J,QU Y X,HE H M, et al. Protective effect of polydatin on learning and memory impairments in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain injury by up-regulating brain-derived neurotrophic factor[J]. *Mol Med Rep*,2014,10(6):3047-3051.
- [18] XU L Q,XIE Y L,GUI S H, et al. Polydatin attenuates d-galactose-induced liver and brain damage through its anti-oxidative,anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in mice[J]. *Food Funct*,2016,7(11):4545-4555.
- [19] 郭倩,余音,潘乾广,等. 白藜芦醇保护脑缺血/再灌注损伤与自噬关系的研究[J]. *中国药理学通报*,2013,29(7):995-998.
- [20] SINGH N,AGRAWAL M,DORÉ S. Neuroprotective properties and mechanisms of resveratrol in in vitro and in vivo experimental cerebral stroke models[J]. *ACS Chem Neurosci*,2013,4(8):1151-1162.
- [21] YOUSUF S,ATIF F,AHMAD M, et al. Resveratrol exerts its neuroprotective effect by modulating mitochondrial dysfunctions and associated cell death during cerebral ischemia[J]. *Brain Res*,2009,1250(1):242-253.
- [22] KODALI M,PARIHAR V K,HATTIANGADY B, et al. Resveratrol prevents age-related memory and mood dysfunction with increased hippocampal neurogenesis and microvasculature, and reduced glial activation[J]. *Sci Rep*,2015,5(1):8075.
- [23] JARDIM F R,DE ROSSI F T,NASCIMENTO M X, et al. Resveratrol and brain mitochondria: a review[J]. *Mol Neurobiol*,2018,55(3):2085-2101.
- [24] BAUVOIS B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers;outside-in signaling and relationship to tumor progression[J]. *Biochim Biophys Acta*,2012,1825(1):29-36.
- [25] MEHNER C,HOCKLA A,MILLER E, et al. Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer[J]. *Oncotarget*,2014,5(9):2736-2749.
- [26] 庞超,尹磊. 急性脑梗死患者血清 MMP-3 MMP-9 水平变化及意义[J]. *中国实用神经疾病杂志*,2015,24(1):60-62.
- [27] VANDENBROUCKE R E,LIBERT C. Is there new hope for therapeutic matrix metalloproteinase inhibition? [J]. *Nat Rev Drug Discov*,2014,13(12):904-927.
- [28] ZHOU J,LI J,ROSENBAUM D M, et al. Thrombopoietin protects the brain and improves sensorimotor functions; reduction of stroke-induced MMP-9 upregulation and blood-brain barrier injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,2011,31(3):924-933.

(收稿日期:2018-09-24 修回日期:2018-11-12)