

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.22.006

阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注神经功能的保护作用及机制

樊明新,田 刚,祖丽菲亚

(新疆心脑血管病医院神经外科,乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的** 探讨阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注(CIR)神经功能的保护作用及机制。**方法** 45 只 SD 大鼠随机分为假手术组(sham 组)、缺血 2 h 或 6 h 再灌注组(cir_2h 组、cir_6h 组)及缺血 2 h 或 6 h 再灌注后阿托伐他汀处理组(cir_2h+ATV 组、cir_6h+ATV 组),每组 9 只。线栓法制备 CIR 损伤模型,采用 Zea-Longa 评分法进行神经功能缺损评分,伊文思蓝(EB)渗透法定量分析血脑屏障通透性,湿干重法定量分析脑含水率,ELISA 测定脑组织一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 6(IL-6)水平,荧光定量 PCR 检测脑组织 iNOS 和 eNOS mRNA 表达,Western blot 检测脑组织 IRF5、NF- κ B 信号通路蛋白表达。**结果** 与 sham 组比较,cir_2h 组和 cir_6h 组神经功能缺损评分、脑组织 EB 水平、脑含水率明显升高($P < 0.05$);而与 cir_2h 组和 cir_6h 组比较,cir_2h+ATV 组和 cir_6h+ATV 组神经功能缺损评分、脑组织 EB 水平、脑含水率明显降低($P < 0.05$)。与 sham 组比较,cir_2h 组和 cir_6h 组脑组织 NO、TNF- α 和 IL-6 水平,iNOS、eNOS mRNA 表达,p-I κ B α /I κ B α 、p-p65/p65,以及 IRF5 蛋白表达均明显升高($P < 0.05$);与 cir_2h 组和 cir_6h 组比较,cir_2h+ATV 组和 cir_6h+ATV 组脑组织 NO、TNF- α 和 IL-6 水平,iNOS mRNA 表达,p-I κ B α /I κ B α 、p-p65/p65,以及 IRF5 蛋白表达均明显降低($P < 0.05$),而 eNOS mRNA 表达明显升高($P < 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀可以减轻大鼠 CIR 后神经功能损伤。

[关键词] 阿托伐他汀;脑缺血再灌注;神经功能;核因子 κ B**[中图分类号]** R741**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)22-3810-06

Protective effect and mechanism of atorvastatin on neurological function after cerebral ischemia reperfusion in rats

FAN Mingxin, TIAN Gang, ZU Lifeiya

(Department of Neurosurgery, Xinjiang Cardiocerebrovascular Disease Hospital, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect and mechanism of atorvastatin on the neurological function after cerebral ischemia reperfusion (CIR) in rats. **Methods** Forty-five Sprague Dawley (SD) rats were randomly divided into the sham operation group (sham), cerebral ischemia-reperfusion group for 2 h or 6 h (cir_2 h, cir_6 h), and atorvastatin treatment group after cerebral ischemia-reperfusion (cir_2h+ATV, cir_6h+ATV), 9 cases in each group. The model of CIR injury was established by suture-occluded method. The neurological deficit was evaluated by the Zea-Longa scoring, the permeability of blood-brain barrier was quantitatively analyzed by Evans blue(EB) osmotic method, the moisture content of brain was quantitatively analyzed by wet/dry weight method, the contents of nitric oxide (NO), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the mRNA expression of iNOS and eNOS in brain tissues was detected by real-time fluorescent quantitative PCR, and the protein expression of IRF5 and NF- κ B signaling pathway in brain tissues was detected by Western blot. **Results** Compared with the sham group, the neurological deficit score, EB level of brain tissue and brain water content in the cir_2h and cir_6h groups were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the cir_2h and cir_6h groups, the neurological deficit score, EB level of brain tissue and brain water content in the cir_2h+ATV group and cir_6h+ATV group were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the sham group, the levels of NO, TNF- α and IL-6, mRNA expression levels of iNOS and eNOS, ratio of p-I κ B α /I κ B α and p-p65/p65, IRF5 protein expression levels of brain tissue in the cir_2h and cir_6h groups were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the cir_2h group and cir_6h group, the levels of brain tissue NO, TNF- α and IL-6,

mRNA expression level of iNOS, ratio of p-I κ B α /I κ B α and p-p65/p65 and the protein expression level of IRF5 in the cir_2h+ATV group and cir_6h+ATV group were significantly decreased ($P<0.05$), while eNOS mRNA expression level was significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion** Atorvastatin can alleviate the neurological function damage after CIR in rats.

[Key words] atorvastatin; cerebral ischemia-reperfusion; neurological function; NF- κ B

当前,缺血性脑血管疾病具有较高的发病率和致死率,严重威胁着人类的健康。缺血性脑卒中是缺血性脑血管疾病中最常见的一种类型,主要因为脑血管损伤、血栓脱落及血管局部动脉粥样硬化等导致脑供血的动脉栓塞,从而引发脑组织缺血、坏死,临床上常运用溶栓、抗凝药物等改善脑血液循环,但血管再通所导致的脑缺血再灌注(cerebral ischemia-reperfusion, CIR)会进一步加重脑组织损伤,一直以来是困扰临床医生的难题。CIR 损伤的病理机制与线粒体损伤、氧化应激和炎症反应密切相关^[1-2]。因此,降低 CIR 后氧化应激水平、减轻炎症反应是防治 CIR 的关键之一。阿托伐他汀是一种新型人工合成降脂药,可有效降低血清低密度脂蛋白胆固醇及总胆固醇水平,阻止血栓形成及改善血管内皮功能,在预防急性心血管事件及延缓动脉粥样硬化进展方面具有重要作用^[3]。此外,阿托伐他汀具有抗炎和抗氧化作用,对缺血性损伤、急性炎症性损伤等具有较好疗效^[4-6],但其作用机制有待进一步研究。本研究探讨阿托伐他汀对大鼠 CIR 神经功能的保护作用及其可能机制,为临床用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

健康雄性 SD 大鼠 45 只,体重 200~220 g,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供。所有大鼠在实验开始前均自由采食、饮水。将大鼠分为假手术组(sham 组)、缺血 2 h 或 6 h 再灌注组(cir_2h 组, cir_6h 组)及阿托伐他汀处理组(cir_2h+ATV 组, cir_6h+ATV 组),每组 9 只。采用尼龙线栓法制备 CIR 模型^[7]。cir_2h 和 cir_6h 组大鼠分别缺血 2、6 h 后,再灌注 48 h 进行后续实验。cir_2h+ATV 组和 cir_6h+ATV 组大鼠,分别在术前灌胃给予阿托伐他汀混悬液,剂量 10 mg/kg,每天灌胃 1 次,连续 7 d,灌胃结束次日,大鼠分别缺血 2、6 h 后,再灌注 48 h 进行后续实验。

1.2 主要试剂

阿托伐他汀(纯度大于或等于 98%)购自北京索莱宝试剂有限公司;依文思蓝(EB)和甲酰胺均购自阿拉丁试剂(上海)有限公司;NO 检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所;肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-6 检测试剂盒均购自美国 R&D 公司;鼠源 p-I κ B α 、兔源 p-p65 和鼠源 IRF5 均购自美国 Novus 公司;兔源 p65 和鼠源 I κ B α 均购自美国 Santa Cruz 公司;山羊抗鼠和山羊抗兔的二抗均购自北京中

杉金桥生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 神经功能缺损评分

CIR 后,对大鼠进行神经功能缺损评分以评价大鼠神经功能变化。评分参照 Zea-Longa 制订的标准^[8]:无明显神经病学症状,0 分;不能完全伸展左侧前爪,1 分;向左侧旋转,2 分;行走时向左侧倾倒,3 分;不能自行行走,4 分。积分越高,说明动物行为障碍越严重。

1.3.2 血脑屏障通透性测定

EB 渗透法定量分析大鼠血脑屏障通透性变化^[9]。大鼠缺血后,股静脉注射 2%EB(剂量 2 mL/kg)。各组麻醉下用肝素化的生理盐水对大鼠进行心脏灌流,当右心房流出的液体变清澈即可断头。将取出的脑组织称重,剪碎浸入甲酰胺(1 mL/100 mg),60 ℃水浴箱内孵育 24 h。离心取上清液,用分光光度计检测上清液在波长 620 nm 的吸光度,根据标准曲线定量分析 EB 水平。

1.3.3 脑含水率测定

大鼠在麻醉后迅速断头取脑,称量脑湿重,110 ℃烘箱中烘干至恒重,称量脑干重,计算脑含水率。脑含水率=(湿重-干重)/湿重 $\times$ 100%。

1.3.4 脑组织常规 HE 染色

取脑组织,4%多聚甲醛固定、脱水、石蜡包埋后,制作石蜡切片;梯度二甲苯脱蜡后苏木精染色 3 min,自来水冲洗 1 min;盐酸酒精分化后用依红染色 15 s,自来水冲洗 1 min;梯度酒精脱水,二甲苯透明后,中性树脂封片,置于显微镜下观察染色情况并拍照。

1.3.5 ELISA 检测

脑组织按照每 100 mg 加入 100 μ L 双蒸水匀浆,2 500 r/min 离心 10 min,取上清液,测定蛋白浓度。并按照 ELISA 试剂盒说明书测定 NO、TNF- α 和 IL-6 水平。

1.3.6 荧光定量 PCR 检测

液氮研磨脑组织至粉末状,Trizol 法提取组织 RNA 并进行逆转录反应。反应条件:95 ℃变性 4 min;95 ℃ 30 s,55 ℃ 1 min,72 ℃ 1 min,30 个循环;72 ℃延伸 5 min。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算出各组中目的基因相对表达量。iNOS:上游引物 5'-CGCTATG-GCCGCTTCGATG-3',下游引物 5'-GGCAG-GCAGCGCATACCAC-3';eNOS:上游引物 5'-CG-GCCTGAGCAGCACAAGAG-3',下游引物 5'-CCCAGCCCCAACACACAGAAC-3'; β -actin:上游

引物 5'-ACCCGTGCTGCTGACCGAG-3', 下游引物 5'-TCCCGGCCAGCCAGGTCCA-3'。

1.3.7 Western blot 检测

收集各组大鼠脑组织,液氮研磨脑组织至粉末状,加入胰蛋白酶和磷酸酶抑制剂及细胞裂解液,裂解 20 min。4℃ 12 000 r/min 离心 15 min,BCA 法定量后,调整蛋白浓度,煮沸变性后添加 loading buffer。取等量蛋白,10% SDS-PAGE 电泳。采用湿转法 100 V 20 min 将蛋白转移至 PVDF 膜上。转膜后 1×TBST 洗膜 1 次,倒掉废液,加适量 5% 脱脂奶粉液,室温封闭 2 h。1×TBST 清洗 3 次,每次 10 min,分别加入 IRF5(1:1 000)、p-IκBα(1:1 000)、IκBα(1:1 000)、p-p65(1:1 000)、p65(1:1 000)一抗,4℃ 摇床孵育过夜。1×TBST 清洗 3 次,每次 10 min,加入相应的二抗(1:1 000)室温孵育 2 h,1×TBST 清洗 3 次,添加显影液,进行化学发光。曝光后使用 image J 进行灰度分析,β-actin 作为内参,计算 p-IκBα/IκBα 和 p-p65/p65。

1.4 统计学处理

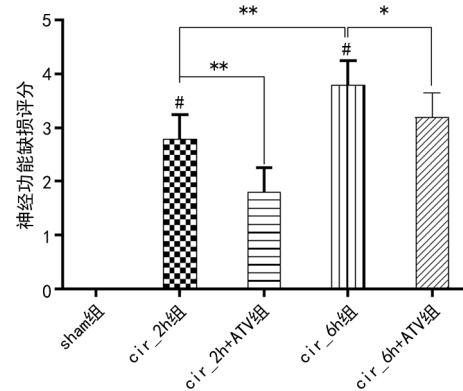
采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两间比较采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阿托伐他汀对大鼠 CIR 后神经功能缺损评分的影响

影响

cir_2h 组和 cir_6h 组大鼠神经功能缺损评分较 sham 组明显增加($P < 0.01$),cir_6h 组增加更明显($P < 0.01$),在阿托伐他汀处理后,神经功能缺损评分明显减少($P < 0.05$),见图 1。

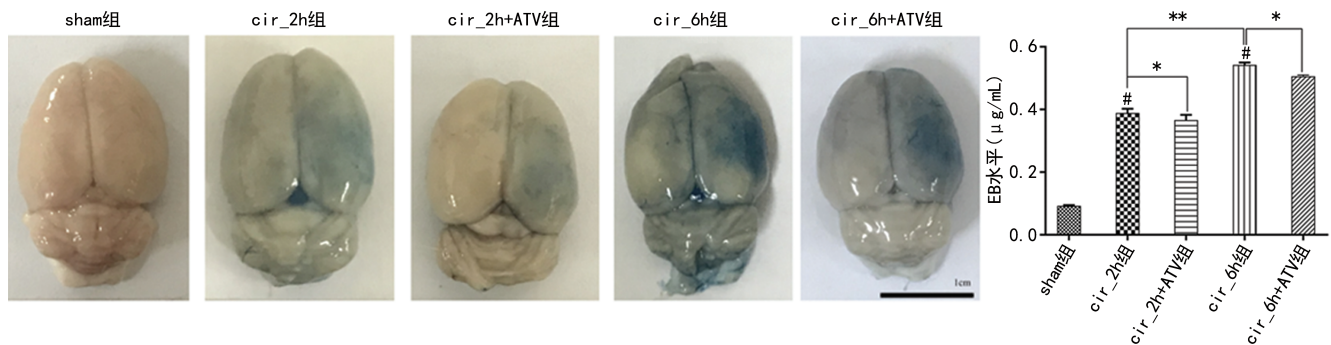


: $P < 0.01$, 与 sham 组比较; ** : $P < 0.01$, * : $P < 0.05$ 。

图 1 各组神经功能缺损评分比较

2.2 阿托伐他汀对大鼠 CIR 后血脑屏障通透性的影响

cir_2h 组和 cir_6h 组大鼠脑组织中 EB 水平较 sham 组升高($P < 0.01$),cir_6h 组升高更明显($P < 0.01$),在阿托伐他汀处理后,EB 水平明显降低($P < 0.05$),见图 2。



: $P < 0.01$, 与 sham 组比较; * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ 。

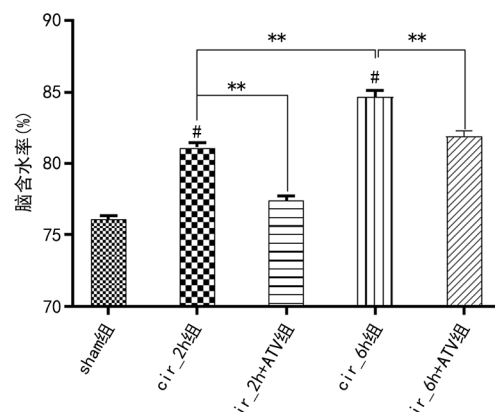
图 2 各组血脑屏障通透性比较

2.3 阿托伐他汀对大鼠 CIR 后脑含水率的影响

cir_2h 组和 cir_6h 组大鼠的脑含水率较 sham 组明显升高($P < 0.01$),cir_6h 组变化更明显($P < 0.01$),在阿托伐他汀处理后,脑含水率明显降低($P < 0.01$),见图 3。

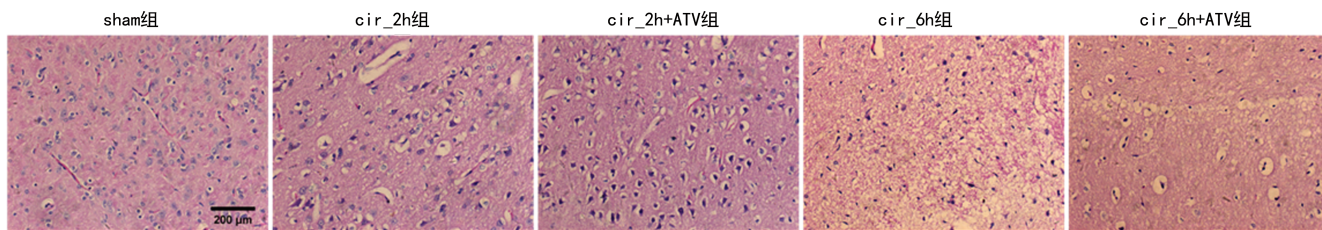
2.4 阿托伐他汀对大鼠 CIR 后脑组织水肿及坏死的影响

sham 组脑组织细胞形态结构正常,排列整齐;cir_2h 组和 cir_6h 组神经胶质细胞出现水肿,阿托伐他汀的处理一定程度上减轻了胶质细胞的肿胀,这与脑含水率测定结果一致。随着缺血时间的延长,脑组织中神经元的损伤也逐渐加剧,并在 cir_6h 组中神经元出现坏死的现象,阿托伐他汀处理后坏死减少,见图 4。



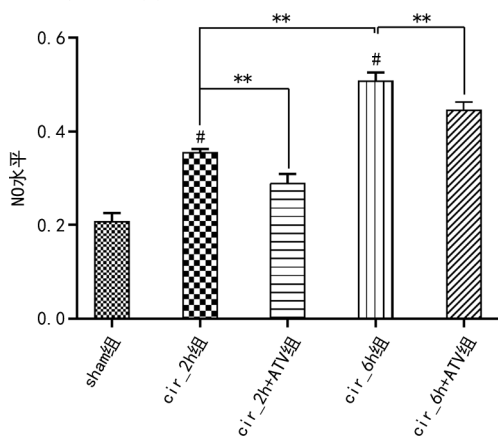
: $P < 0.01$, 与 sham 组比较; ** : $P < 0.01$ 。

图 3 各组脑含水率比较

图 4 各组大鼠脑组织 HE 染色 ($\times 200$)

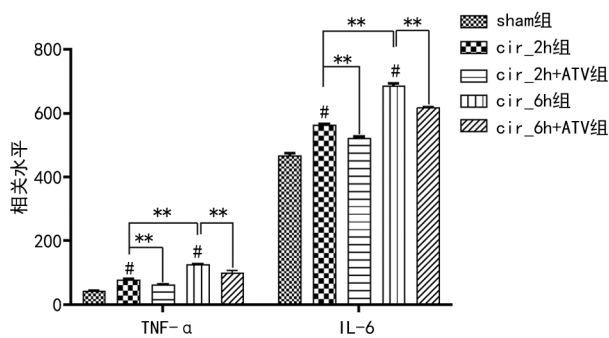
2.5 阿托伐他汀对大鼠 CIR 后脑组织 TNF- α 、IL-6 及 NO 水平的影响

cir_2h 组和 cir_6h 组大鼠的 TNF- α 和 IL-6 及 NO 水平较 sham 组明显升高 ($P < 0.01$), cir_6h 组变化更明显 ($P < 0.01$), 阿托伐他汀处理后 NO、TNF- α 和 IL-6 水平明显降低 ($P < 0.01$), 见图 5、6。



: $P < 0.01$, 与 sham 组比较; * : $P < 0.01$.

图 5 各组 NO 水平比较



: $P < 0.01$, 与 sham 组比较; * : $P < 0.01$.

图 6 各组 TNF- α 和 IL-6 水平比较

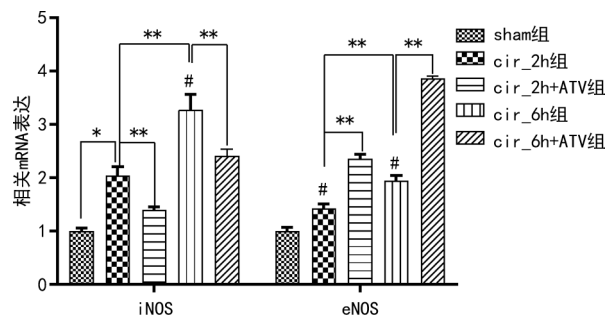
2.6 阿托伐他汀对大鼠 CIR 后脑组织小胶质细胞 M1 极化标志 iNOS 及 eNOS 的影响

cir_2h 组 iNOS mRNA 表达明显增加 ($P < 0.05$), cir_6h 组 iNOS mRNA 表达增加更为明显 ($P < 0.01$). 与 sham 组比较, cir_2h 组和 cir_6h 组 eNOS mRNA 表达明显增加 ($P < 0.01$). 在阿托伐他汀处理后均能明显改变 iNOS、eNOS mRNA 表达 ($P < 0.01$), 见图 7。

2.7 阿托伐他汀对大鼠 CIR 后脑组织 NF- κ B 信号通路和 IRF5 的影响

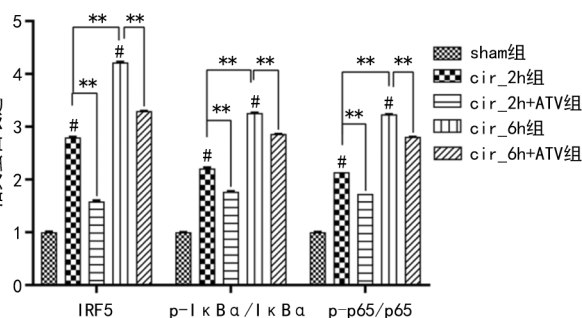
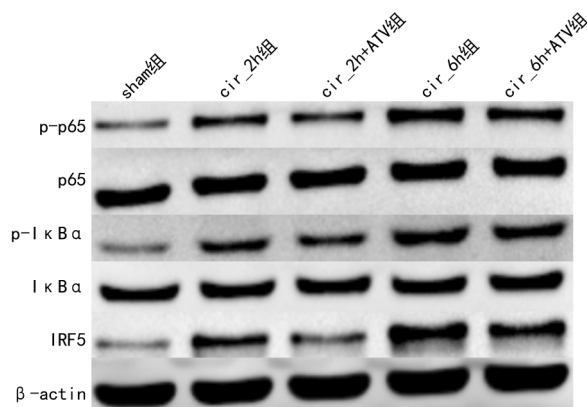
cir_2h 组和 cir_6h 组 p-I κ B α /I κ B α 、p-p65/p65、IRF5 蛋白表达较 sham 组明显升高 ($P < 0.01$), 在阿

托伐他汀处理后 p-I κ B α /I κ B α 、p-p65/p65、IRF5 蛋白表达明显降低 ($P < 0.01$), 见图 8。



: $P < 0.01$, 与 sham 组比较; * : $P < 0.05$, * : $P < 0.01$.

图 7 各组 iNOS 和 eNOS mRNA 表达



: $P < 0.01$, 与 sham 组比较; * : $P < 0.01$.

图 8 各组 NF- κ B 通路蛋白和 IRF5 蛋白表达

3 讨论

CIR 可导致严重脑功能受损, 造成神经功能损伤, 其机制与线粒体损伤、氧化应激和炎症反应密切相关。近年来, 有研究表明他汀类药物能有效缓解 CIR 对脑造成的损伤作用, 改善神经功能, 但其机制有待进一步明确^[10]。李玉竹等^[11]发现, 阿托伐他汀能有效地减轻大鼠在 CIR 后的神经功能损伤, 降低神经功能损伤评分。本研究显示, 缺血再灌注的处理对

大鼠神经功能造成了损伤,增加了神经功能缺损评分。随着缺血时间的延长,对大鼠神经功能的损伤程度也逐渐加重。而阿托伐他汀的处理组可有效地降低大鼠在 CIR 后的神经功能缺损评分。且阿托伐他汀对 cir_2h 组相较于 cir_6h 组神经功能缺损评分差异更为明显。这也表明,在缺血早期使用阿托伐他汀可以更好地保护 CIR 造成的脑损伤。通过对血脑屏障通透性的测定发现,阿托伐他汀处理能明显降低 CIR 后脑组织中 EB 水平,表明阿托伐他汀的处理能维持血脑屏障的稳定性,改善大鼠 CIR 后对血脑屏障的损伤。细胞间紧密连接是血脑屏障最主要的物质结构基础,可阻止病原体和大分子物质进入脑脊液。贺涓涓等^[10]研究结果发现,阿托伐他汀处理能明显降低大鼠在 CIR 之后脑组织中 EB 水平。类似地使用辛伐他汀的处理同样也使得脑组织中 EB 水平明显降低,且呈剂量效应^[8]。大鼠在 CIR 后脑含水率明显升高,提示脑部存在水肿的情况,并且随着缺血再灌注时间的延长,水肿更为严重,这与其他研究结果相一致^[10]。这可能是因为血脑屏障的破坏使得大分子物质经细胞间隙进入脑组织内部,提高了脑组织渗透压,导致脑水肿的发生。阿托伐他汀处理后,脑含水率明显降低。这可能是由于阿托伐他汀能通过重建脑部血管内皮之间的紧密连接,维持脑部渗透压,减轻大鼠在 CIR 后的脑水肿。大鼠 CIR 后脑组织中的神经胶质细胞出现水肿的现象,这与脑含水率的测定结果一致,并且阿托伐他汀处理能在一定程度上减少肿胀的神经胶质细胞数量。随着缺血时间的延长,神经元还出现坏死的情况,李玉竹等^[11]研究也发现阿托伐他汀可以减少大鼠在 CIR 后的神经元损伤。

研究表明,CIR 对脑尤其是神经功能的损伤作用可能与 NF- κ B 信号通路的活化导致的炎症反应有关。NF- κ B 信号通路是调节炎症反应的经典通路,目前发现它能够通过促进 IL-6 和 TNF- α 等促炎症因子表达,同时 IL-6 和 TNF- α 亦能激活 NF- κ B 信号通路,加剧炎症的恶化。研究还发现,他汀类药物能够抑制 NF- κ B 信号通路的活化,抑制促炎症因子的释放^[12]。本文通过检测 NF- κ B 通路的关键蛋白,发现 p-I κ B α /I κ B α 、p-p65/p65 在 CIR 后有明显升高($P < 0.01$),NF- κ B 通路被激活。而阿托伐他汀能够明显抑制 NF- κ B 信号通路的活化。IL-6 和 TNF- α 的 ELISA 检测结果也与 p-I κ B α /I κ B α 、p-p65/p65 的变化趋势一致。这也预示着大鼠 CIR 之后,NF- κ B 通路被激活,促进了 IL-6 和 TNF- α 等促炎症因子的表达,大量的促炎症因子释放和囤积对脑及神经功能造成严重的损伤,而阿托伐他汀能抑制这一过程。鞠宁^[13]研究表明,普伐他汀能抑制心肌缺血再灌注引起的家兔血清 TNF- α 及 IL-6 水平的升高,抑制心肌炎症反应。上述研究结果表明阿托伐他汀能够通过抑制 NF- κ B 信号通路降低 IL-6 和 TNF- α 的合成,缓解炎症反应所释放的促

炎症因子对脑及神经功能造成的损伤。

炎症反应与巨噬细胞的极化状态有着密切的关系,M1 极化表型的巨噬细胞能够释放促炎症因子,而 M2 巨噬细胞则与抗炎反应和组织重塑反应相关^[14]。研究发现,小胶质细胞同样存在着极化表型转换。当大脑损伤后,小胶质细胞能够向 M1 极化表型转换,分泌促炎症因子,对大脑造成损伤^[15]。本研究发现,M1 极化标志物 iNOS mRNA 表达在阿托伐他汀处理后明显降低($P < 0.01$),而 eNOS mRNA 表达明显增加($P < 0.01$)。研究证实,CIR 会导致过量氧自由基 NO 的释放,它可以与 O²⁻ 或其他氧自由基发生氧化还原反应,产生更多的活性基团,而 iNOS 和 eNOS 能够耦联调控 NO 的释放^[16]。本研究中,iNOS 表达量的降低除了表明大鼠脑组织中 M1 极化小胶质细胞的减少,同样也提示氧化应激和炎症反应的减轻。说明阿托伐他汀的处理能缓解大鼠 CIR 后的氧化应激和炎症反应水平。在阿托伐他汀处理后,大鼠脑组织中 eNOS 的增加也表明抗炎增强,抑制过量 NO 释放,阿托伐他汀能在降低促炎症因子释放的同时,提高抗炎反应,抑制氧化应激水平,促使小胶质细胞向 M2 极化的改变。邢宏义^[17]在小鼠脑缺血模型上的研究表明,罗苏伐他汀通过增加 eNOS 的表达、抑制 iNOS 的表达而起到神经保护作用。IRF5 作为一种干扰素调节因子,在调节小胶质细胞 M1 极化的过程中发挥着重要作用^[18]。IRF5 蛋白表达趋势与 NO 和 iNOS 表达一致。故大鼠在 CIR 损伤后也刺激了 IRF5 蛋白表达,进而促进小胶质细胞 M1 极化,并促进了 iNOS 和 NO 的表达,但阿托伐他汀抑制了这一过程。谷祥任等^[19]在研究小鼠巨噬细胞极性时也得出普伐他汀能降低 IRF5 基因的表达。

综上所述,大鼠 CIR 后,表现出神经功能缺损评分增加、血脑屏障通透性增加、脑水肿和脑神经元坏死,而阿托伐他汀处理缓解了这些现象的发生。其机制一方面是通过抑制 NF- κ B 信号通路活化,减少 TNF- α 、IL-6 等促炎症因子的分泌,抑制炎症反应;另一方面,通过降低小胶质细胞 M1 极化调节因子 IRF5 表达,抑制 M1 极化,降低 iNOS 和 NO 的表达,并提高 eNOS 的表达,发挥抗炎和抗氧化作用,从而起到对神经功能的保护作用。此外,相对于脑缺血的晚期而言,在 CIR 的早期使用阿托伐他汀对神经功能的保护作用更明显。

参考文献

- [1] GONG Z,PAN J,SHEN Q,et al. Mitochondrial dysfunction induces NLRP3 inflammasome activation during cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. J Neuroinflamm,2018,15(1):242.
- [2] GONG G,XIANG L,YUAN L,et al. Protective

- effect of glycyrrhizin, a direct HMGB1 inhibitor, on focal cerebral ischemia/reperfusion-induced inflammation, oxidative stress, and apoptosis in rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e89450.
- [3] 黄震华. 新型降脂药物阿托伐他汀[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(1): 54-56.
- [4] 马航, 何海艳, 邱海艳, 等. 阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的临床作用及其机制[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(3): 204-208.
- [5] 宋小红, 李承旭, 吴扬, 等. 阿托伐他汀对急性肾损伤大鼠的肾保护作用及炎症因子表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(16): 3929-3931.
- [6] 王婧, 赵帅, 王建欣. 缺血性脑卒中患者 SLC01B1 和 ApoE 基因多态性对阿托伐他汀疗效和安全性的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(16): 1749-1754.
- [7] LONGA E Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [8] 姜鑫. 辛伐他汀对全脑缺血/再灌注损伤大鼠血脑屏障的保护作用[J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 5: 5-6.
- [9] SARIA A, LUNDBERG J M. Evans blue fluorescence: quantitative and morphological evaluation of vascular permeability in animal tissues[J]. *J Neurosci Meth*, 1983, 8(1): 41-49.
- [10] 贺涓涓, 洪华, 杨世亮. 阿托伐他汀对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(2): 219-223.
- [11] 李玉竹, 邹梅, 于周. 不同剂量阿托伐他汀对急性脑缺血/再灌注损伤大鼠血管内皮功能的影响及其与自噬相关信号通路 Ca^{2+} /AMPK/mTOR 的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(5): 50-56.
- [12] HILGENDORFF A, MUTH H, PARVIZ B, et al. Statins differ in their ability to block NF-kappaB activation in human blood monocytes[J]. *Int J Clin Pharm Ther*, 2003, 41(9): 397-401.
- [13] 鞠宁. 普伐他汀对心肌缺血/再灌注血清 TNF- α 、IL-6 的影响[D]. 青岛: 青岛大学, 2006.
- [14] LIU Y C, ZOU X B, CHAI Y F, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(5): 520-529.
- [15] KANAZAWA M, NINOMIYA I, HATAKEYAMA M, et al. Microglia and monocytes/macrophages polarization reveal novel therapeutic mechanism against stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2135.
- [16] 张瑞, 沈承武, 闫根全. 川芎嗪对大鼠心肌细胞氧糖剥夺/复氧损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(9): 10-13.
- [17] 邢宏义. 脑缺血后神经可塑性与修复的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2006.
- [18] SCHNEIDER A, WEIER M, HERDERSCHEE J, et al. IRF5 is a key regulator of macrophage response to lipopolysaccharide in newborns[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1597.
- [19] 谷祥任, 张雁. 不同浓度的普伐他汀对小鼠巨噬细胞极性的影响研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(9): 1173-1178.

(收稿日期: 2021-03-25 修回日期: 2021-09-08)

(上接第 3809 页)

- [17] CORTÉS M, SANCHEZ-MORAL L, DE BARRIOS O, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs) depend on ZEB1 for their cancer-promoting roles[J]. *EMBO J*, 2017, 36(22): 3336-3355.
- [18] YAN Y, ZHANG J, LI J H, et al. High tumor-associated macrophages infiltration is associated with poor prognosis and may contribute to the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 3975-3983.
- [19] LEE S S, CHEAH Y K. The interplay between microRNAs and cellular components of tumour microenvironment (TME) on non-small-cell lung cancer (NSCLC) progression[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 3046379.
- [20] DEEPAK K G K, VEMPATI R, NAGARAJU G P, et al. Tumor microenvironment: challenges and opportunities in targeting metastasis of triple negative breast cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 153: 104683.

(收稿日期: 2021-02-18 修回日期: 2021-07-08)