

· 论 著 ·

苦参碱对缺氧/复氧小鼠海马神经元 HT22 细胞活力、 凋亡的影响及机制研究^{*}

张富慧¹, 张自艳¹, 郝静峰¹, 罗 玲², 王志海¹

邯郸市第二医院 1. 神经内科, 2. 内分泌科, 河北邯郸 056001

摘 要:目的 探讨苦参碱对缺氧/复氧(H/R)小鼠海马神经元 HT22 细胞活力、凋亡及脑源性神经营养因子(BDNF)/酪氨酸激酶受体 B(TrkB)信号通路的影响。方法 将处于对数生长期的 HT22 细胞分为对照组、H/R 组及苦参碱低、中、高浓度组。对照组 HT22 细胞用无血清 DMEM 培养基在正常环境下培养 28 h; H/R 组 HT22 细胞在缺氧培养箱中维持 4 h 后在常氧条件下培养 24 h; 苦参碱低、中、高浓度组的 H/R 处理同 H/R 组, 同时给予浓度分别为 10、20、30 $\mu\text{mol/L}$ 的苦参碱进行干预, 培养 24 h。检测 HT22 细胞活力、凋亡情况及凋亡相关蛋白[B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)]和 BDNF/TrkB 信号通路蛋白水平。结果 与对照组比较, H/R 组 HT22 细胞吸光度值、存活率、Bcl-2、BDNF、TrkB 蛋白水平降低, 细胞凋亡率、Bax、Caspase-3 蛋白水平升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与 H/R 组比较, 苦参碱低、中、高浓度组 HT22 细胞吸光度值、存活率、Bcl-2、BDNF、TrkB 蛋白水平依次升高, 细胞凋亡率、Bax、Caspase-3 蛋白水平依次降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 呈浓度依赖性。结论 苦参碱能减轻 H/R 导致的神经元 HT22 细胞活力的降低, 抑制 HT22 细胞凋亡, 其机制可能与激活 BDNF/TrkB 信号通路有关。

关键词:苦参碱; 缺氧/复氧; 小鼠海马神经元 HT22 细胞; 脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶受体 B 信号通路

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.011

中图法分类号: R285.5

文章编号: 1673-4130(2023)02-0187-05

文献标志码: A

Effect of matrine on the activity and apoptosis of HT22 cells in hippocampus neurons of hypoxia/reoxygenation mice and its mechanism^{*}

ZHANG Fuhui¹, ZHANG Ziyang¹, HAO Jingfeng¹, LUO Ling², WANG Zhihai¹

1. Department of Neurology; 2. Department of Endocrinology, Handan Second
Hospital, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: Objective To investigate the effects of matrine on viability, apoptosis and brain derived neurotrophic factor (BDNF)/tyrosine kinase receptor B (TrkB) signaling pathway of hippocampal neurons HT22 cells in hypoxia/reoxygenation (H/R) mice. **Methods** HT22 cells in logarithmic growth stage were divided into control group, H/R group and matrine low, medium high concentration groups. In the control group, HT22 cells were cultured in serum-free DMEM medium under normal environment for 28 hours; in H/R group, HT22 cells were maintained in hypoxia incubator for 4 hours and cultured under normoxia for 24 hours; the H/R treatment of matrine low, medium and high concentration groups was the same as that of H/R group, at the same time, matrine with concentrations of 10, 20 and 30 $\mu\text{mol/L}$ was given for intervention, and cultured for 24 hours. The viability and apoptosis of HT22 cells and the levels of apoptosis related proteins [B lymphocytoma-2 gene (Bcl-2), Bcl-2 related X protein (Bax), Caspase-3] and BDNF/TrkB signal pathway protein were detected. **Results** Compared with the control group, the absorbance value, survival rate, Bcl-2, BDNF and TrkB protein levels of HT22 cells in H/R group were decreased, while the apoptosis rate, Bax and Caspase-3 protein levels were increased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); compared with H/R group, the absorbance value, survival rate, Bcl-2, BDNF and TrkB protein levels of HT22 cells in matrine low, medium and high concentration groups were increased in turn, while the apoptosis rate, Bax and Caspase-3 protein levels were decreased in turn, the difference were statistically significant ($P <$

^{*} 基金项目: 河北省医学科学研究项目(20191791)。

作者简介: 张富慧, 女, 副主任医师, 主要从事脑血管病基础与临床研究。

0.05), in a concentration dependent manner. **Conclusion** Matrine can reduce the decrease of neuronal HT22 cell viability caused by H/R and inhibit HT22 cell apoptosis, its mechanism may be related to the activation of BDNF/TrkB signal pathway.

Key words: matrine; hypoxia/reoxygenation; hippocampal neurons HT22 cells of mice; brain derived neurotrophic factor/tyrosine kinase receptor B signaling pathway

脑缺氧/复氧(H/R)损伤引起的神经元细胞凋亡在神经功能障碍的诱导中发挥着重要作用,因此,研究神经元凋亡的机制可能有助于发现潜在的 H/R 治疗靶点^[1-2]。苦参碱是从苦参中提取的一种天然生物碱成分,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、神经保护等多种药理作用^[3]。研究证明,苦参碱可通过减轻中枢神经系统脱髓鞘程度来发挥对自身免疫性脑脊髓炎大鼠的治疗作用^[4]。苦参碱除了具有免疫调节功能外,对中枢神经系统细胞也有直接的作用。CHEN 等^[5]研究显示,苦参碱能够改善脑缺血再灌注大鼠的神经功能、脑水肿和氧化应激反应,降低脑细胞凋亡率,发挥神经保护作用。脑源性神经营养因子(BDNF)是支持脑功能发育、分化、维持和终生可塑性的关键分子,参与神经退行性疾病和精神疾病的病理生理过程^[6]。BDNF 在脑 H/R 损伤大鼠模型中表达降低,外源添加 BDNF 可抑制脑 H/R 损伤大鼠神经元凋亡^[7]。BDNF 发挥其促进作用主要是通过与其酪氨酸激酶受体 B(TrkB)结合,导致 TrkB 自身磷酸化并激活下游的信号分子^[8]。苦参碱是否对脑 H/R 损伤具有保护作用尚鲜有研究报道,因此,本文通过研究苦参碱对 H/R 神经元 HT22 细胞活力和凋亡的影响,同时初步探讨潜在的分子机制,为苦参碱的临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 细胞 小鼠海马神经元 HT22 细胞(上海宾穗生物科技有限公司,批号 CM-4517)。

1.2 主要药物、试剂与仪器 苦参碱(成都瑞芬思德丹生物科技有限公司,原料药,纯度≥99.8%,批号 217-06-13);DMEM 培养基、胎牛血清(武汉普诺赛生命科技有限公司,批号 160044、160047);噻唑蓝(MTT)试剂、膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素/碘化丙啶(Annexin V-FITC/PI)凋亡检测试剂盒、RIPA 裂解液、BCA 蛋白质浓度测定试剂盒(美国 Amresco 公司,批号 M8180-1、CA1020、MZ6127-4、ML5711-3);化学发光试剂(美国 GE 公司,批号 517923);B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)、BDNF、TrkB 和 β-肌动蛋白(β-actin)抗体(美国 Santa Cruz 公司,批号 HZ-061451、HZ-064782、HZ-061482、HZ-061427、HZ-066275、HZ-485251);兔抗鼠二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号 115-58-264);CO₂ 细胞培养箱、酶标仪(上海楚定分析仪器有限公司,型号 MCO-18AC、MK3);流式细胞仪、电泳仪、凝胶成

像仪(北京盛科信德科技有限公司,型号 XL-MCL、FL12-DYCP-43、Platinum HD7)。

1.3 实验分组、造模及给药 用含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基在 37℃、5% CO₂ 条件培养 HT22 细胞,条件为 37℃、5% CO₂,当细胞处于对数生长期时进行实验。实验分组:对照组、H/R 组及苦参碱低、中、高浓度组。对照组 HT22 细胞采用无血清 DMEM 培养基在正常环境下培养 28 h;H/R 组 HT22 细胞采用无血清 DMEM 培养基在 37℃、5% CO₂、95% N₂ 的缺氧培养箱中维持 4 h,随后转移到无血清 DMEM 培养基中,在 37℃常氧条件下(5% CO₂、95%空气)培养 24 h^[9];苦参碱低、中、高浓度组的 H/R 处理同 H/R 组,同时,在无血清 DMEM 培养基中加入浓度分别为 10、20、30 μmol/L 的苦参碱进行干预^[10],培养 24 h。

1.4 MTT 法检测 HT22 细胞活力 将 HT22 细胞以 5×10³/孔接种于 96 孔板中(200 μL/孔),待细胞融合后,按 1.3 中方法进行干预,培养结束前 4 h 加入 MTT 溶液(20 μL/孔),继续培养 4 h,再加入 100 μL 二甲基亚砷均匀振荡 10 min,用酶标仪(波长 600 nm 处)测定吸光度值,并计算细胞存活率(细胞存活率=各处理组 A 值/对照组 A 值×100%)。

1.5 流式细胞术检测 HT22 细胞凋亡 将 HT22 细胞以 5×10⁴/孔接种于 6 孔板内(3 mL/孔),待细胞融合后,按 1.3 中方法进行干预,添加 5 μL Annexin V-FITC 和 10 μL PI,检测 HT22 细胞凋亡率。

1.6 蛋白质印迹法检测 Bcl-2、Bax、Caspase-3、BDNF、TrkB 蛋白水平 将 HT22 细胞以 5×10⁴/孔接种于 6 孔板内(3 mL/孔),待细胞融合后,按 1.3 中方法进行干预后收获细胞,加入 RIPA 裂解液,冰浴 2 h,离心取上清,用 BCA 法进行蛋白定量,调整蛋白浓度,上样并进行电泳(每孔上样量为 20 μg)、转膜,将膜与 Bcl-2(1:500)、Bax(1:200)、Caspase-3(1:400)、BDNF(1:200)、TrkB(1:200)和 β-actin(1:1 000)一抗进行孵育,4℃过夜,添加二抗(1:2 000)在室温下孵育 30 min,显色,采集图像,通过 Image Lab 软件获取信号并估计强度,以 β-actin 为内参计算目的蛋白的相对表达量。

1.7 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验,以 *P* < 0.05 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 苦参碱对 HT22 细胞活力的影响 与对照组比较, H/R 组 HT22 细胞 A 值、存活率降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与 H/R 组比较, 苦参碱低、中、高浓度组 HT22 细胞 A 值、存活率依次升高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 呈浓度依赖性。见表 1。

表 1 各组 HT22 细胞 A 值、存活率比较($\bar{x}\pm s$)		
组别	A 值	细胞存活率(%)
对照组	0.81±0.12	100.00±0.00
H/R 组	0.32±0.04 ^a	39.51±5.03 ^a
苦参碱低浓度组	0.44±0.06 ^{ab}	54.32±5.97 ^{ab}
苦参碱中浓度组	0.59±0.07 ^{abc}	72.84±8.02 ^{abc}
苦参碱高浓度组	0.70±0.09 ^{abcd}	86.42±9.31 ^{abcd}

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与 H/R 组比较, ^b $P<0.05$; 与苦参碱低浓度组比较, ^c $P<0.05$; 与苦参碱中浓度组比较, ^d $P<0.05$ 。

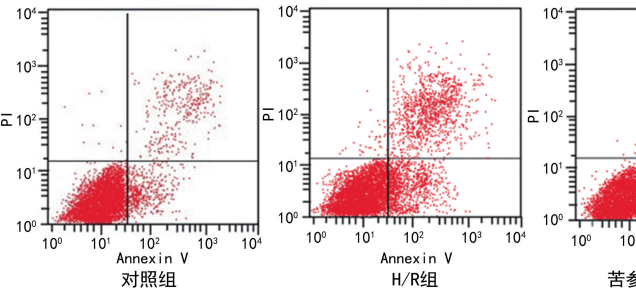
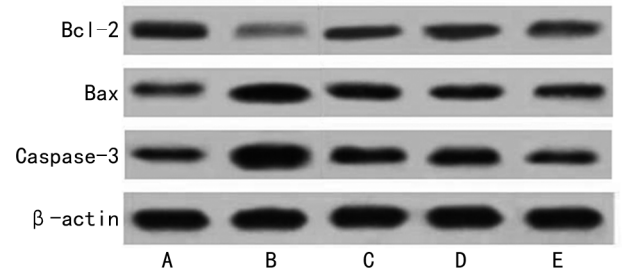


图 1 各组 HT22 细胞凋亡流式图

2.3 苦参碱对 HT22 细胞凋亡相关蛋白(Bcl-2、Bax、Caspase-3)水平的影响 与对照组比较, H/R 组 HT22 细胞 Bcl-2 蛋白水平降低, Bax、Caspase-3 蛋白水平升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与 H/R 组比较, 苦参碱低、中、高浓度组 HT22 细胞 Bcl-2 蛋白水平依次升高, Bax、Caspase-3 蛋白水平依次降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 呈浓度依赖性。见图 2~3。



注: A 为对照组, B 为 H/R 组, C 为苦参碱低浓度组, D 为苦参碱中浓度组, E 为苦参碱高浓度组。

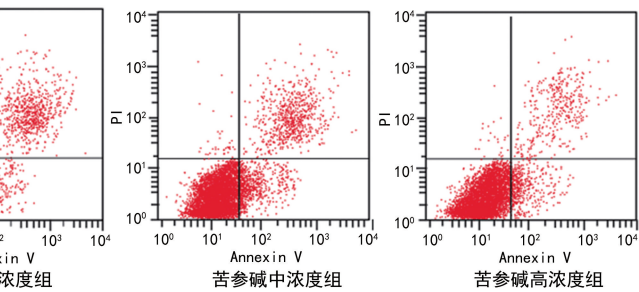
图 2 各组 HT22 细胞 Bcl-2、Bax、Caspase-3 蛋白质印迹图

2.4 苦参碱对 HT22 细胞 BDNF/TrkB 信号通路蛋白表达水平的影响 与对照组比较, H/R 组 HT22 细胞 BDNF、TrkB 蛋白表达水平降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与 H/R 组比较, 苦参碱低、中、高浓度组 HT22 细胞 BDNF、TrkB 蛋白表达水平依次升

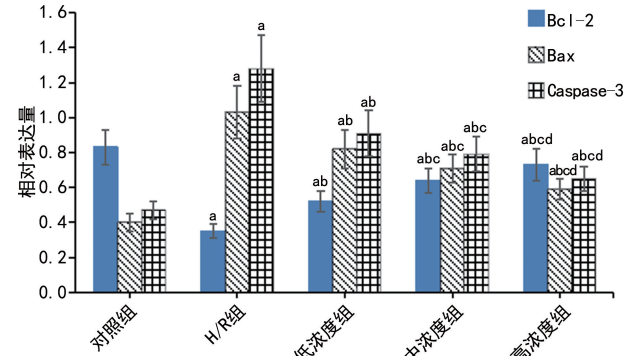
2.2 苦参碱对 HT22 细胞凋亡的影响 与对照组比较, H/R 组 HT22 细胞凋亡率升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与 H/R 组比较, 苦参碱低、中、高浓度组 HT22 细胞凋亡率依次降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 呈浓度依赖性。见表 2 和图 1。

表 2 各组 HT22 细胞凋亡率比较($\bar{x}\pm s$)	
组别	细胞凋亡率(%)
对照组	5.14±0.72
H/R 组	31.28±6.51 ^a
苦参碱低浓度组	24.07±4.99 ^{ab}
苦参碱中浓度组	18.72±4.27 ^{abc}
苦参碱高浓度组	13.44±3.30 ^{abcd}

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与 H/R 组比较, ^b $P<0.05$; 与苦参碱低浓度组比较, ^c $P<0.05$; 与苦参碱中浓度组比较, ^d $P<0.05$ 。

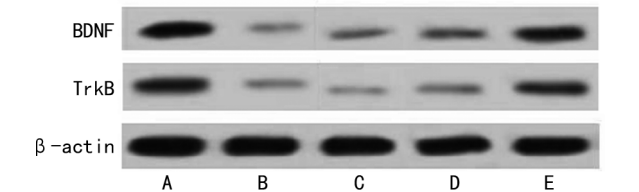


高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 呈浓度依赖性。见图 4~5。



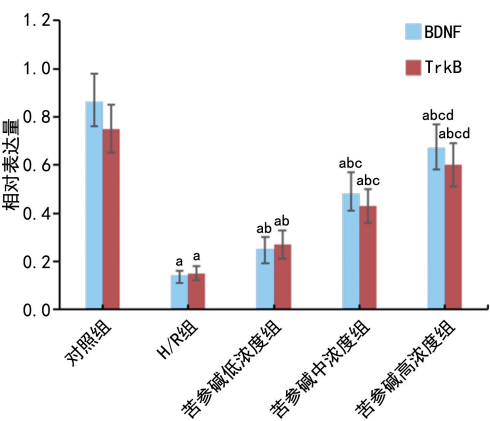
注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与 H/R 组比较, ^b $P<0.05$; 与苦参碱低浓度组比较, ^c $P<0.05$; 与苦参碱中浓度组比较, ^d $P<0.05$ 。

图 3 各组 HT22 细胞 Bcl-2、Bax、Caspase-3 蛋白表达水平比较($/\beta$ -actin)



注: A 为对照组, B 为 H/R 组, C 为苦参碱低浓度组, D 为苦参碱中浓度组, E 为苦参碱高浓度组。

图 4 各组 HT22 细胞 BDNF、TrkB 蛋白质印迹图



注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 H/R 组比较,^b $P<0.05$;与苦参碱低浓度组比较,^c $P<0.05$;与苦参碱中浓度组比较,^d $P<0.05$ 。

图 5 各组 HT22 细胞 BDNF、TrkB 蛋白表达水平比较 (/β-actin)

3 讨论

脑 H/R 是脑缺血再灌注的直接体现,也是导致中枢神经元损伤的主要因素之一,表现为神经元细胞存活减少,凋亡增加。如何减轻脑 H/R 损伤对于临床上治疗脑缺血再灌注损伤至关重要^[11]。苦参碱是一种有效的针对局灶性脑缺血的神经保护剂。有研究报道,苦参碱可抑制脑缺血再灌注大鼠神经细胞凋亡来减轻局灶性脑缺血性损伤,从而发挥神经保护作用^[12]。WANG 等^[13]发现,苦参碱可通过抑制少突胶质细胞凋亡和增强线粒体自噬发挥对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠的治疗作用。本研究发现,H/R 组 HT22 细胞存活率低于对照组,凋亡率高于对照组;经苦参碱干预后,HT22 细胞存活率呈浓度依赖性升高,凋亡率呈浓度依赖性降低。与赵艳武等^[12]和 WANG 等^[13]研究结果一致,表明苦参碱可通过抑制 HT22 细胞凋亡来保证其存活。从而保护因脑 H/R 导致的神经元损伤。

神经元凋亡是加速脑缺血后组织损伤的关键事件。众所周知,Caspase 是细胞内半胱氨酸蛋白酶家族,参与细胞凋亡的启动和执行^[14]。Caspase-3 是 Caspase 依赖性细胞凋亡的最终效应物,研究证实脑缺血性损伤中可观察到神经元 Caspase-3 表达水平增加^[15]。此外,由促凋亡和抗凋亡成员组成的 Bcl-2 家族蛋白对凋亡途径和下游 Caspase 的激活至关重要。抗凋亡蛋白 Bcl-2 位于线粒体膜上,有助于维持膜的完整性并防止细胞色素 C 释放到细胞质中。相比之下,促凋亡蛋白 Bax 是一种细胞质蛋白,当细胞受到各种凋亡刺激时,该蛋白会特异性转移至线粒体,从而导致 Bax 和 Bcl-2 之间的不平衡。这种不平衡导致线粒体通透性变化并促进细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质,随后激活 Caspase-3 导致脑缺血诱导的神经元凋亡^[16]。本研究结果显示,经 H/R 诱导后 HT22 细胞 Bcl-2 蛋白表达水平降低,Bax、Caspase-3 蛋白表达水平升高,这与以往的研究结果

一致^[14-16],表明 HT22 细胞中凋亡途径被激活;经苦参碱干预后,HT22 细胞 Bcl-2 蛋白表达水平呈浓度依赖性升高,Bax、Caspase-3 蛋白表达水平呈浓度依赖性降低;表明苦参碱可通过调控 Bcl-2、Bax、Caspase-3 蛋白表达水平,抑制 HT22 细胞凋亡,本研究支持了苦参碱具有抗凋亡活性的观点^[12-13]。

BDNF/TrkB 信号通路与中枢神经系统发育过程密切相关,BDNF 在脑缺血和神经元细胞凋亡中起重要作用^[17]。BDNF 是神经营养因子家族的一员,广泛分布于整个大脑,是维持神经元正常生理功能、增加突触可塑性和修复受损神经元的必要因子^[18]。TrkB 是 BDNF 的内源性受体,BDNF 特异性结合 TrkB 受体,启动下游的级联反应。研究发现,当中枢神经系统受损时,脑组织 BDNF 和 TrkB 表达水平均降低^[19]。激活 BDNF/TrkB 信号通路可降低凋亡相关蛋白 Caspase-3 和 Bax-2 的表达水平,增强 Bcl-2 表达水平,抑制神经元凋亡发挥神经保护作用^[20]。然而,由于血脑屏障的作用,外源性给予 BDNF 很难进入脑组织发挥作用,因此,激活内源性 BDNF 的表达水平将对大脑起到保护作用。苦参碱已被报道可上调 BDNF 表达水平发挥神经保护作用^[21]。本研究发现,H/R 组 HT22 细胞 BDNF、TrkB 蛋白表达水平低于对照组,苦参碱可呈浓度依赖性的升高 H/R 诱导的 HT22 细胞中 BDNF、TrkB 蛋白表达水平,这与以往的研究结果一致^[21]。提示,苦参碱可能通过激活 BDNF/TrkB 信号通路减弱 H/R 后的神经元凋亡发挥对 HT22 细胞 H/R 的保护作用。

综上所述,苦参碱可改善 H/R 小鼠海马神经元 HT22 细胞活力,抑制 HT22 细胞凋亡,其机制可能与激活 BDNF/TrkB 信号通路有关。本研究的创新之处是从体外细胞水平上阐明了 BDNF/TrkB 信号通路的激活可能参与苦参碱对神经元的保护作用,为苦参碱用作治疗脑缺血再灌注损伤的有效神经保护剂提供了一定的理论依据。然而,脑缺血再灌注损伤后的神经元凋亡涉及多种途径,需要进一步的研究以确定苦参碱介导的神经保护作用的分子靶点。

参考文献

[1] REN X, JING Y X, ZHOU Z W, et al. MiR-17-5p inhibits cerebral hypoxia/reoxygenation injury by targeting PTEN through regulation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Int J Neurosci, 2020, 17(1): 1-9.

[2] YIN H, WU M, JIA Y. Knockdown of IL-32 protects PC12 cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury via activation of Nrf2/NF-κB pathway[J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(2): 363-371.

[3] 高佩佩, 王珍, 刘静, 等. 氧化苦参碱的药代动力学、毒理学及药理作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(7): 898-902.

- [4] 楚尧娟,马雯迪,王梦茹,等.苦参素对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠脑内缝隙连接蛋白 Cx43 和 Cx32 表达的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2020,55(5):603-607.
- [5] CHEN J, HUANG C, YE L, et al. Effect of matrine on JAK2/STAT3 signaling pathway and brain protection in rats with cerebral ischemia-reperfusion[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(8):959-966.
- [6] LIN C C, HUANG T L. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders[J]. Biomed J, 2020, 43(2):134-142.
- [7] TUROVSKAYA M V, GAIDIN S G, VEDUNOVA M V, et al. BDNF overexpression enhances the preconditioning effect of brief episodes of hypoxia, promoting survival of GABAergic neurons[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(7):733-760.
- [8] MAO D, HE Z, XUAN W, et al. Effect and mechanism of BDNF/TrkB signaling on vestibular compensation[J]. Bioengineered, 2021, 12(2):11823-11836.
- [9] 王涛,汪凯,李亚强,等.白藜芦醇对神经元缺氧复氧过程中细胞凋亡与氧化应激反应的影响[J]. 医药导报, 2020, 39(7):914-917.
- [10] 王瑞霞.苦参碱对 H9c2 细胞缺氧复氧损伤的保护作用及机制[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(4):290-294.
- [11] 张梦奇,赵燕,杨晓波. Hsa-miR-301a-3p 减少缺氧复氧条件下 rtPA 相关的脑微血管内皮细胞死亡的作用研究[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(6):618-621.
- [12] 赵艳武,才春华,姜松,等.苦参碱预处理对大鼠脑缺血再灌注神经细胞凋亡及 Bcl-2 Bax 蛋白表达的影响[J]. 河北医学, 2018, 24(1):152-155.
- [13] WANG M R, ZHANG X J, LIU H C, et al. Matrine protects oligodendrocytes by inhibiting their apoptosis and enhancing mitochondrial autophagy[J]. Brain Res Bull, 2019, 153(1):30-38.
- [14] ARAYA L E, SONI I V, HARDY J A, et al. Deorphanizing Caspase-3 and Caspase-9 substrates in and out of apoptosis with deep substrate profiling[J]. ACS Chem Biol, 2021, 16(11):2280-2296.
- [15] WANG GY, WANG TZ, ZHANG YY, et al. NMMHC IIA inhibition ameliorates cerebral ischemic/reperfusion-induced neuronal apoptosis through Caspase-3/ROCK1/MLC pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14(1):13-25.
- [16] SERRYA M S, NADER M A, ABDELMAGEED ME. Hepatoprotective effect of the tyrosine kinase inhibitor nilotinib against cyclosporine-A induced liver injury in rats through blocking the Bax/Cytochrome C/caspase-3 apoptotic signaling pathway[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(6):1-13.
- [17] LEE S S, KIM C J, SHIN M S, et al. Treadmill exercise ameliorates memory impairment through ERK-Akt-CREB-BDNF signaling pathway in cerebral ischemia gerbils[J]. J Exerc Rehabil, 2020, 16(1):49-57.
- [18] WANG C S, KAVALALI E T, MONTEGGIA L M. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders[J]. Cell, 2022, 185(1):62-76.
- [19] YANG Y, YI J, PAN M, et al. Edaravone alleviated propofol-induced neural injury in developing rats by BDNF/TrkB pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(11):4974-4987.
- [20] DING Y, ZHU W, KONG W, et al. Edaravone attenuates neuronal apoptosis in hippocampus of rat traumatic brain injury model via activation of BDNF/TrkB signaling pathway[J]. Arch Med Sci, 2019, 17(2):514-522.
- [21] KHAN A, SHAL B, NAVEED M, et al. Matrine alleviates neurobehavioral alterations via modulation of JNK-mediated caspase-3 and BDNF/VEGF signaling in a mouse model of burn injury[J]. Psychopharmacology (Berl), 2020, 237(8):2327-2343.

(收稿日期:2022-03-16 修回日期:2022-07-19)

(上接第 186 页)

- [18] QIAOZHEN X, AIGUO M, TONG W, et al. Correlation between of small dense low-density lipoprotein cholesterol with acute cerebral infarction and carotid atherosclerotic plaque stability[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(6):e22891.
- [19] LIU F, WANG Z, CAO X, et al. Relationship between small dense low-density lipoprotein cholesterol with carotid plaque in Chinese individuals with abnormal carotid artery intima-media thickness[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1):216.
- [20] IKEZAKI H, FURUSYO N, YOKOTA Y, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid intimal medial thickness progression[J]. J Atheroscler Thromb, 2020, 27(10):1108-1122.
- [21] IZUMIDA T, NAKAMURA Y, SATO Y, et al. Association among age, gender, menopausal status and small dense low-density lipoprotein cholesterol: a cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2021, 11(2):e041613.
- [22] XU X, LI C, WAN T, et al. Risk Factors for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction: a retrospective single-center study[J]. World Neurosurg, 2017, 101:155-160.
- [23] ZHONG T T, WANG G, WANG X Q, et al. Serum calcium, albumin, globulin and matrix metalloproteinase-9 levels in acute cerebral infarction patients[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(30):9070-9076.
- [24] SCHMIDT A M. Diabetes Mellitus and cardiovascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(4):558-568.

(收稿日期:2022-03-21 修回日期:2022-08-12)