

止抽汤对抽动障碍模型大鼠抽动行为及 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的影响^{*}

程艳¹, 黄爽², 冯艳静², 唐彦^{2 Δ}

(1. 曲靖市中医医院, 云南 曲靖 655000; 2. 云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明 650500)

摘要: **目的** 观察止抽汤对抽动障碍(tic disorder, TD)模型大鼠抽动行为及血清、纹状体 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的影响, 探讨其作用机制。**方法** Wistar 大鼠腹腔注射亚氨基二丙腈(IDPN)造模成功后, 将其随机分为模型组、止抽汤组和盐酸硫必利组, 并设立正常对照组。各组予相应药物灌胃 14 d, 于第 7 天、14 天进行抽动行为评分, 末次行为评分后, 用酶联免疫法(ELISA)检测大鼠血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平, 荧光定量 PCR、免疫印迹法(Western-blot)分别检测大鼠纹状体 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 及蛋白表达水平。**结果** ①药物灌胃 7 d 后, 止抽汤组、盐酸硫必利组与模型组比较, 刻板行为评分明显降低($P<0.01$), 运动行为评分无统计学意义($P>0.05$)。灌胃治疗 14 d 后, 与模型组比较, 止抽汤组、盐酸硫必利组运动行为评分及刻板行为评分显著降低($P<0.01$)。②止抽汤组、盐酸硫必利组大鼠血清及纹状体 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 表达水平明显低于模型组($P<0.01$)。**结论** 止抽汤能明显改善模型大鼠的运动行为及刻板行为, 其机制可能与降低 TD 大鼠血清及纹状体 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的高表达有关。

关键词: 抽动障碍; 止抽汤; 细胞因子

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2021)04-0017-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2021.04.003

Effects of Zhichou Decoction on Tic Behavior and TNF- α 、IL-6、IL-1 β of Tic Disorder Model Rats

CHENG Yan¹, HUANG Shuang², FENG Yanjing², TANG Yan²

(1. The First Clinical Medical College of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, 650500, China;

2. Qujing Traditional Chinese Medicine Hospital, Qujing, 655000, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effect of Zhichou Decoction on the tic behavior and the expression of TNF- α , IL-6 and IL-1 β in serum and striatum of rats in tic disorder (tic disorder, TD), and to explore its mechanism. **Methods** The model was made by intraperitoneal injection of iminodipropionitrile (IDPN), and after the model group was established, the rats were randomly divided into model group, Zhichou Decoction group and thiapride hydrochloride group, and a blank control group was established. Each group was given 14 days of corresponding drug-gavage intervention. After 7 and 14 days of drug intervention, rat behavior score was performed. After the last behavior score, rat serum TNF- α , IL-6 and IL-1 β level was detected by ELISA method and the expression levels of TNF- α , IL-6 and IL-1 β mRNA and protein in rat striatum were measured by fluorescence quantitative PCR and immunoblotting, respectively. **Results** ①After 7 days of drug gavage, compared with the control group, the scores of rigid behavior were significantly decreased in the zhichou decoction group and thiapride hydrochloride group ($P<0.01$), and the motor behavior score was not statistically significant ($P>0.05$). After 14 days of drug gavage, compared with the control group, the scores of rigid behavior and motor behavior were significantly decreased in the zhichou decoction group and thiapride hydrochloride group ($P<0.01$). ②Serum and striatum TNF- α , IL-6 and IL-1 β expression levels were compared: Zhichou Decoction group and thiapride hydrochloride group were significantly lower than control group ($P<0.01$). **Conclusion** Zhichou Decoction can obviously improve the motor behavior and stereotype behavior of the model rats, and its mechanism may be related to the decrease of serum, striatum TNF- α , IL-6 and IL-1 β expression level.

KEY WORDS: tic disorder; Zhichou Decoction; cytokines

收稿日期: 2021-07-02

^{*} 基金项目: 云南省科技计划项目(2018FF001[-041]); 云南省卫生内设研究机构项目(2016NS162); 云南省科技计划项目(202101AZ070001-023)

第一作者简介: 程艳(1994-), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 小儿常见病的中医诊治。

Δ 通信作者: 唐彦, Email: ytyj0812@126.com

抽动障碍(TD)是儿童常见的神经精神疾病,主要表现为一个或多个部位反复、快速、无目的地肌肉抽搐或声带抽搐,可伴有情绪障碍、注意力缺失、强迫运动或思考等行为症状^[1]。近年来其发病率呈上升趋势^[2]。研究发现脑基底神经节病变和多巴胺系统功能障碍与本病的发生密切相关^[3],但单纯针对神经递质失衡的治疗方案存在一定的局限性^[4-5]。近年来国内外报道 TD 的发病机制与神经免疫网络的失衡有关,研究发现 TNF- α 及白介素家族类中的 IL-6、IL-1 β 、IL-2、IL-12 等与本病可能存在关联^[6-7],以这些细胞因子在血清及脑组织增高为主要特点,提示促炎症因子介导了神经免疫反应。

根据本病的临床症状,TD 属于中医“肝风证”范畴,目前多数学者认为本病主要与风、痰有关,以熄风化痰为主要治法^[8-9]。

全国老中医学术思想指导老师、云南省名中医刘以敏教授在辨治 TD 时也以“风痰致病”立论,自拟的经验方止抽汤不仅疗效确切,且与同类治疗 TD 复方相比,止抽汤主药包含云南本地特有的中药蓝花参、山土瓜、荠菜花,有鲜明的地方特色^[10]。前期研究发现止抽汤可通过调节纹状体 DA 系统单胺类递质改善 TD 模型大鼠抽动行为^[11-12]。本实验以此为基础,进一步观察止抽汤对 TD 模型大鼠细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的影响,以期从不同环节探索其作用机制。

1 材料

1.1 实验动物 24 只 Wistar 大鼠,雄性,日龄 28 d,体质量(120 $\pm$ 15)g,购自长沙市天勤生物技术有限公司,动物许可证号为 SCXK(湘)2014-0011。大鼠适应性饲养 1 周进入正式实验。

1.2 药物 止抽汤组成:蓝花参 15 g,山土瓜 15 g,荠菜 15 g,天麻 10 g,钩藤 10 g,白芍 20 g,乌梅 10 g,全蝎 5 g,蜈蚣 2 条,甘草 5 g,购自云南中医药大学第一附属医院中药房,煎剂由医院制剂中心提供,浓缩至生药含量 1.2 g/mL,贮存于 4℃冰箱备用。盐酸硫必利(江苏天士力帝益药业有限公司,批号 H32026011),制剂浓度:1.7 mg/mL。

1.3 主要试剂与引物 主要试剂:IDPN(美国 Sigma 公司,货号 317306),使用前以生理盐水稀释成 10% 的溶液。TNF- α (货号 E-EL-R0019c)、IL-6(货号 E-

EL-R0015c)、IL-1 β (货号 E-EL-R0012c)酶联免疫试剂盒由 Elabscience 公司提供。TNF- α 抗体(货号 ab6671)、IL-6 抗体(货号 ab9324)、IL-1 β 抗体(货号 ab9722) 抗体,均由英国 Abcam 公司提供。Rever-tAidTM First Strand cDNA Synthesis Kit(Fermentas, 货号 K1622);SYBR Green master mix (KAPA, 货号 KK4601);Trizol 试剂盒(Lifetech,货号 15596026)。

引物:引物合成由广州 invitrogen 公司完成,应用 beacon designer 7.90 设计 Q-PCR 引物。引物序列如下。

TNF- α 引物:上游 5'-AACAAGGAGGA-GAAGTTC-3',下游 3'-TTGAGAAGATGATCTGAGT-5';IL-6 引物:上游 5'-GAACAACCTTACAAGATAA-CA-3',下游 3'-GACTCTAACTTCTCCATTA-5';IL-1 β 引物:上游 5'-AACATAAGCCAACAAGTG-3',下游 3'-ACAGGACAGGTATAGATTC-5'。

1.4 主要仪器 电热恒温鼓风干燥箱(上海森信 DGG-9140B);高速冷冻离心机(美国 thermo scientific);酶标仪(美国 Molecular 公司 SPECTCA MAX190);紫外分光光度计(美国 NanoDrop ND-1000);定量 PCR 仪(美国 ABI StepOne);高速冷冻离心机(塞洛捷克 D3024R);Vortex 混合仪(上海启前 XH-D);酶标仪(美国 Molecular 公司 SPECTCA MAX190)。

2 方法

2.1 造模及分组 24 只 Wistar 大鼠随机分为正常组 6 只、造模组 18 只。正常组腹腔注射生理盐水,造模组腹腔注射 IDPN(150 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹),连续 1 周,参照 Napier 等报道^[13]的方法对大鼠刻板、运动行为进行评分。用药后,造模组大鼠评分均>2 分,造模成功。再将造模组随机分为模型组、止抽汤组、盐酸硫必利组,每组 6 只。

2.2 给药 正常组、模型组均予生理盐水灌胃,止抽汤组予止抽汤水煎液灌胃,盐酸硫必利组予稀释后的盐酸硫必利溶液灌胃,均按 2 mL/100g,1 次/d;分别于药物灌胃第 7、14 天后进行运动行为及刻板行为评分。

2.3 指标检测

2.3.1 ELISA 法检测血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平

大鼠末次给药和行为观察后,腹腔注射 10%水合氯醛溶液麻醉大鼠。在麻醉状态下,抽取 3 mL 静脉血并注入离心管。静置 15 min 后,离心机(2 500 r/min)离心 5 min,取上清液放入塑料离心管中。用 ELISA 试剂盒检测大鼠血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 的浓度,实验操作严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行。

2.3.2 荧光实时定量 PCR 法检测 TNF-α、IL-6、IL-1β 的 mRNA 表达水平 用 TRIzol 试剂提取纹状体中细胞总 RNA,通过逆转录合成 cDNA,以此 cDNA 为模板。用普通 PCR 反应扩增 TNF-α、IL-6、IL-1β 基因的产物。琼脂糖凝胶电泳鉴定后,从凝胶中纯化回收相应的 DNA 片段,用紫外分光光度计测定其浓度。以 10 倍梯度稀释作为荧光定量 PCR 的标准曲线,建立定量 PCR 反应体系,对相应基因进行定量 PCR 反应。反应结束后,用荧光定量分析软件测定电泳带密度,以 β-actin 为内参照,计算目的基因 mRNA 相对水平。结果以 TNF-α、IL-6、IL-1β 条带占 β-actin 条带密度的百分比(%)表示。

2.3.3 Western-blot 法检测 TNF-α、IL-6、IL-1β 的蛋白表达水平 组织蛋白样品用蛋白中性裂解缓冲液提取,然后进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳并转膜,丽春红染色,3%脱脂牛奶在 37℃下密封 1 h,封闭液弃去。依次加入每种待测蛋白对应的一抗、二抗,用化学荧光试剂盒显影固定颜色,并适当曝光。照片经扫描仪扫描后在软件下分析各条带光密度,结果以各蛋白光密度值占其内参照(β-actin)光密度的百分比(%)表示。

2.4 统计学处理 实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS26.0 分析软件进行统计分析,若计量资料符合正态分布方差齐,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠运动行为、刻板行为评分比较 造模后第 7 天,模型大鼠的运动行为和刻板行为评分均高于正常组($P < 0.01$)。给药 7 d 后,与模型组相比,止抽汤组和盐酸硫必利组的刻板行为评分明显下降($P < 0.01$),而运动行为评分无统计学意义($P = 0.59, P = 0.29$),止抽汤组和盐酸硫必利组之间差异无统计学

意义($P = 0.59, P = 1.00$)。给药 14 d 后,与模型组相比,止抽汤组和盐酸硫必利组的运动行为和刻板行为评分显著降低($P < 0.01$),而止抽汤组和盐酸硫必利组之间差异无统计学意义($P = 0.30, P = 0.11$)。见表 1、表 2。

表 1 各组大鼠运动行为评分比较($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	造模后	用药 7 d 后	用药 14 d 后
正常组	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
模型组	3.50±0.55 [#]	3.50±0.55 [#]	3.67±0.52 [#]
盐酸硫必利组	3.67±0.52 [#]	3.33±0.52 ^{#△}	2.67±0.52 ^{#△}
止抽汤组	3.50±0.55 [#]	3.17±0.75 ^{#△}	2.33±0.82 ^{#△}

注:与正常组比较,[#] $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.01$ 。

表 2 各组大鼠刻板行为评分比较($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	造模后	用药 7 d 后	用药 14 d 后
正常组	0.67±0.52	0.17±0.41	0.17±0.41
模型组	3.50±0.84 [#]	3.67±0.52 [#]	3.33±0.52 [#]
盐酸硫必利组	3.67±0.52 [#]	2.83±0.41 ^{#△}	2.67±0.52 ^{#△}
止抽汤组	3.67±0.82 [#]	2.83±0.41 ^{#△}	2.00±1.10 ^{#△}

注:与正常组比较,[#] $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.01$ 。

3.2 血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 的结果比较 模型组血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平明显高于正常组($P < 0.01$)。与模型组相比,止抽汤组、盐酸硫必利组明显下降($P < 0.01$)。止抽汤组与盐酸硫必利组比较差异无统计学意义($P = 0.46, P = 0.32, P = 0.07$)。见表 3。

表 3 大鼠血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平比较

($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	TNF-α	IL-6	IL-1β
正常组	0.11±0.00	0.10±0.01	0.17±0.01
模型组	0.35±0.03 [#]	0.45±0.09 [#]	0.79±0.05 [#]
止抽汤组	0.17±0.02 ^{#△}	0.22±0.04 ^{#△}	0.37±0.05 ^{#△}
盐酸硫必利组	0.18±0.02 ^{#△}	0.25±0.04 ^{#△}	0.43±0.07 ^{#△}

注:与正常组比较,[#] $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.01$ 。

3.3 纹状体 TNF-α、IL-6、IL-1β mRNA 表达水平及蛋白表达比较 各组大鼠纹状体 TNF-α、IL-6、IL-1β mRNA 表达水平,模型组明显高于正常组($P < 0.05$)。与模型组比较,止抽汤组、盐酸硫必利组明显下降($P < 0.01$)。止抽汤组与盐酸硫必利组比较差异无

统计学意义($P=0.59$ 、 $P=0.59$ 、 $P=0.21$)。见表 4。

大鼠纹状体 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的蛋白表达水平,模型组明显高于正常组($P<0.05$)。与模型组比较,止抽汤组、盐酸硫必利组明显下降($P<0.01$);止抽汤组与盐酸硫必利组比较差异无统计学意义($P=0.33$ 、 $P=0.51$ 、 $P=0.44$)。见表 5。

表 4 大鼠纹状体 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	TNF- α	IL-6	IL-1 β
正常组	1.19 $\pm$ 0.18	1.07 $\pm$ 0.13	1.08 $\pm$ 0.14
模型组	5.43 $\pm$ 1.12 [#]	5.94 $\pm$ 1.01 [#]	5.46 $\pm$ 0.62 [#]
止抽汤组	2.00 $\pm$ 0.49 ^{##Δ}	2.09 $\pm$ 0.45 ^{#Δ}	1.74 $\pm$ 0.18 ^{#Δ}
盐酸硫必利组	2.20 $\pm$ 0.44 ^{##Δ}	2.28 $\pm$ 0.48 ^{#Δ}	2.04 $\pm$ 0.43 ^{#Δ}

注:与正常组比较,[#] $P<0.01$,^{##} $P<0.05$;与模型组比较, ^{Δ} $P<0.01$ 。

表 5 大鼠纹状体 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	TNF- α	IL-6	IL-1 β
正常组	45.76 $\pm$ 4.61	57.03 $\pm$ 4.93	50.08 $\pm$ 9.16
模型组	77.97 $\pm$ 5.37 [#]	95.61 $\pm$ 8.89 [#]	85.56 $\pm$ 7.68 [#]
止抽汤组	54.40 $\pm$ 6.35 ^{##Δ}	71.83 $\pm$ 9.70 ^{#Δ}	64.76 $\pm$ 9.60 ^{#Δ}
盐酸硫必利组	57.68 $\pm$ 6.44 ^{#Δ}	74.97 $\pm$ 8.27 ^{#Δ}	67.22 $\pm$ 15.00 ^{#Δ}

注:与正常组比较,[#] $P<0.01$,^{##} $P<0.05$;与模型组比较, ^{Δ} $P<0.01$ 。

4 讨论

Diamond 等^[14]首次提出 IDPN 造模可成功诱发出大鼠抽动行为,以后陆续为国内外研究者所采用,成为研究本病最常用的造模方法^[15]。本实验中,IDPN 也成功诱导出大鼠抽动行为,模型大鼠血清、纹状体 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 表达明显增高,提示腹腔注射 IDPN 构建 TD 大鼠模型可诱导大鼠免疫功能紊乱,从而介导 TD 的发病,与同类研究的报道一致^[16]。

细胞因子不仅是调节免疫炎症反应的关键分子,在外周免疫系统和大脑之间的双向信号传导中起着至关重要的中介作用^[17]。研究发现,大量的 TNF- α 对神经内分泌免疫有不良影响,并对基底神经节造成损害。若基底神经节受损,会影响多巴胺、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸、 β -内啡肽等神经递质的释放和传递,产生

一系列不自主的运动行为障碍,从而影响 TD 的发生发展^[7]。IL-6 由神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞产生,在中枢神经系统中起神经营养因子的作用^[18]。它与神经递质有关,能显著增加海马和额叶中的 5-羟色胺和多巴胺的活性^[19]。IL-1 β 是一种促炎症细胞因子,参与组织破坏或水肿,可引起 DA 神经元凋亡和坏死,能激活 DA 神经元退变受体^[20]。本实验结果显示 TD 模型大鼠存在细胞因子异常,以血清及纹状体 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 表达明显增高为特点。

药物干预后,止抽汤组大鼠抽动症状减少,血清及纹状体 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平明显下降。推测止抽汤可通过抑制以上促炎细胞因子的表达,减少炎症介质释放,减轻 TD 神经炎症和脑神经元损伤,进而影响神经递质多巴胺、5-羟色胺、 γ -氨基丁酸等的释放,从而控制抽动症状。国内张梦娇等^[20]报道玉屏风散通过降低炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达,减轻大鼠抽动症状,与本实验结果一致。而高汉媛等^[21]研究显示 TD 模型大鼠脑组织 IL-6 含量变化不明显,提示复方中药对 TD 的神经免疫功能有调控作用,但可能由于复方组成药物不同,具有多途径、多靶点、整体调节作用特点,因此研究结果也有所不同。

综上,本研究证实 TD 模型大鼠存在细胞因子的异常,神经炎症是本病的重要致病因素。止抽汤改善 TD 大鼠抽动行为与降低血清及纹状体 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的高表达有关。但止抽汤调节外周和中枢炎症的具体机制如何,通过什么途径影响相关神经递质的释放,仍需进一步研究。

参考文献:

[1] 徐雯,赵俊秀,孙锦华. 抽动障碍的行为治疗研究进展[J]. 中国临床心理学杂志,2018,26(2):417-420.
[2] 张海华,汤琛,李知行,等. 儿童抽动障碍的中医药治疗研究进展[J]. 中华中医药杂志,2018,33(11):5061-5065.
[3] 翟倩,丰雷,张国富. 儿童抽动障碍病因及治疗进展[J]. 中国实用儿科杂志,2020,35(1):66-72.
[4] 刘茂昌,刘智胜. 儿童抽动障碍药物治疗研究现状[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(12):948-951.
[5] 苏群燕. 儿童和青少年 Tourette 综合征治疗现状[J]. 临床儿科杂志,2019,37(5):396-399.
[6] 罗健兴,吴敏,靳令经. 细胞炎症因子与外风侵袭肝风内

- 动型抽动障碍的相关性研究[J]. 上海中医药大学学报, 2014, 28(2): 44-46.
- [7] 范菲, 韩斐, 汪琼. 抽动障碍儿童血清 TNF- α 和 IL-6 的表达[J]. 江苏医药, 2017, 43(14): 1005-1007.
- [8] 李宏贵, 赖东兰, 李宜瑞. 李宜瑞从风痰辨治儿童抽动障碍经验介绍[J]. 新中医, 2019, 51(9): 325-326.
- [9] 李晨, 肖淑琴. 肖淑琴主任医师从痰瘀论治小儿抽动症经验[J]. 西部中医药, 2019, 32(10): 9-11.
- [10] 刘以敏. 融合寒温活用古方治儿疾——刘以敏学术思想与临床经验集[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 48-49.
- [11] 徐寅, 唐彦. 止抽汤对抽动症模型大鼠的行为影响[J]. 中国医药指南, 2016, 14(14): 54-55.
- [12] 景晓玉, 王渝评, 唐彦. 止抽汤对抽动障碍模型大鼠抽动行为及纹状体多巴胺的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 585-586.
- [13] NAPIER T C, ISTRE E D. Methamphetamine-induced sensitization includes a functional upregulation of ventral pallidal 5-HT_{2A/2C} receptors[J]. Synapse, 2008, 62(1): 14-21.
- [14] DIAMOND B L, REYES M G, BORISON R. A new animal model for Tourette syndrome[J]. Adv Neurol, 1982, 35: 221-225.
- [15] 马福祺, 曹娜, 王丽霞, 等. 多发性抽动症模型研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(3): 285-288.
- [16] 刘艳艳, 陈燕惠. 亚氨基二丙腈构建的抽动障碍大鼠脑组织 IL-6 及 TNF- α 变化及意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21(5): 340-343.
- [17] 李葛, 韩根成. 外周免疫系统与中枢神经系统疾病交互影响的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(22): 2689-2693.
- [18] 冯梓乔, 张云桥, 游旭, 等. IL-6 在精神分裂症中的研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(5): 150-153.
- [19] 张婷, 李继君, 孙克兴, 等. 钩藤碱对 LPS 诱导的多巴胺能神经元及胶质细胞炎症及 TNF- α 和 IL-1 β 影响[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(2): 6-10.
- [20] 张梦娇, 王春艳, 黄亚若, 等. 玉屏风散对抽动模型大鼠的影响[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(3): 166-170.
- [21] 高汉媛, 史正刚, 李小芹, 等. 菖蒲郁金汤对 TS 模型大鼠抗抽动效应及脑组织 IL-6、TNF- α 的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 135-138.
- (上接第8页) 2021, 38(7): 617-622.
- [18] 汪飞. 血栓通注射液辅助治疗高龄缺血性脑卒中临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(12): 92-94.
- [19] 王伟霞, 刘万里. 血栓通注射液静滴联合尿激酶溶栓治疗急性脑梗死患者的疗效分析[J]. 临床研究, 2021, 29(7): 122-124.
- [20] LEE J H, KIM J Y, NOH S, et al. Astrocytes phagocytose adult hippocampal synapses for circuit homeostasis[J]. Nature, 2021, 590(7847): 612-617.
- [21] MESERVEY L M, TOPKAR V V, FU M M. mRNA Transport and local translation in glia[J]. Trends Cell Biol, 2021, 31(6): 419-423.
- [22] YAO L L, HU J X, LI Q, et al. Astrocytic neogenin/netrin-1 pathway promotes blood vessel homeostasis and function in mouse cortex[J]. J Clin Invest, 2020, 130(12): 6490-6509.
- [23] SONG S S, HUANG H C, GUAN X D, et al. Activation of endothelial Wnt/ β -catenin signaling by protective astrocytes repairs BBB damage in ischemic stroke[J]. Prog Neurobiol, 2021, 199: 101963.
- [24] NAM M H, CHO J, KWON D H, et al. Excessive astrocytic GABA causes cortical hypometabolism and impedes functional recovery after subcortical stroke[J]. Cell Rep, 2020, 32(1): 107861.
- [25] TIMPER K, DEL RÍO-MARTÍN A, CREMER L, et al. GLP-1 receptor signaling in astrocytes regulates fatty acid oxidation, mitochondrial integrity, and function[J]. Cell Metab, 2020, 31(6): 1189-1205.
- [26] MAN S M, XIAN Y, HOLMES D N, et al. Association between thrombolytic door-to-needle time and 1-year mortality and readmission in patients with acute ischemic stroke[J]. JAMA, 2020, 323(21): 2170-2184.