

本文引文格式:李雯娟,吴锋,缪化春,等.黄芪多糖对脑缺血大鼠顶叶皮质 Notch1、Hes1 蛋白表达的影响[J].右江民族医学院学报,2023,45(5):699-703,721.

【论著与临床报道】

黄芪多糖对脑缺血大鼠顶叶皮质 Notch1、Hes1 蛋白表达的影响

李雯娟,吴锋,缪化春,李怀斌

(皖南医学院基础医学院,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 观察黄芪多糖对脑缺血大鼠顶叶皮质的神经保护作用,探究其对 Notch1、Hes1 蛋白表达的影响。方法 将 48 只 SD 大鼠随机分为正常组、假手术组、模型组、黄芪多糖组,每组 12 只。复制局灶性脑缺血大鼠模型,黄芪多糖组大鼠采取腹腔注射黄芪多糖 50 mg/kg,每天 1 次,连续 14 d。采用 Longa 神经功能评分检测各组大鼠治疗前后神经功能缺损情况,Nissl 染色法观察脑缺血大鼠顶叶皮质神经元变化情况,免疫组织化学法和 Western Blot 法检测大鼠缺血侧顶叶皮质 Notch1 和 Hes1 蛋白的表达情况。**结果** 与假手术组相比,模型组大鼠神经功能评分升高($P < 0.001$),顶叶皮质区神经细胞轮廓模糊,部分细胞呈空泡状,核固缩,尼氏阳性神经元数量减少($P < 0.001$),Notch1 与 Hes1 蛋白表达升高($P < 0.01$)。与模型组相比,黄芪多糖组大鼠神经功能评分降低($P < 0.05$),细胞形态趋于正常,尼氏阳性神经元数量增多($P < 0.01$)。Notch1 和 Hes1 蛋白表达降低($P < 0.05$)。**结论** 黄芪多糖能够对脑缺血大鼠顶叶皮质神经损伤起到保护作用,其机制可能与抑制 Notch1、Hes1 过表达有关。

关键词:黄芪多糖;脑缺血;顶叶皮质;Notch1;Hes1

中图分类号:R285 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2023)05-0699-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.05.001

Effects of Astragalus polysaccharides on Notch1 and Hes1 protein expression in the parietal cortex of rats with cerebral ischemia

Li Wenjuan, Wu Feng, Miao Huachun, Li Huaibin

(School of Basic Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To observe the neuroprotective effects of Astragalus polysaccharides (APS) in the parietal cortex of rats with cerebral ischemia, and to explore its impact on the expression of Notch1 and Hes1 proteins. **Methods** Forty-eight SD rats were randomly divided into the normal, sham operation, model, and APS groups, with 12 rats in each group. A focal cerebral ischemia model was replicated. Rats in the APS group received intraperitoneal injections of APS (50 mg/kg) once a day for 14 consecutive days. The Longa nerve function score was used to assess neurological impairment of rats in each group before and after treatment, Nissl staining was used to observe changes in parietal cortex neurons of rats with cerebral ischemia. Immunohistochemistry and Western Blot were used to analyze Notch1 and Hes1 protein expression in the ischemic parietal cortex of rats. **Results** Compared with the sham operation group, rats in the model group showed an increase in the neurological function score ($P < 0.001$), blurred outlines of nerve cells in the parietal cortex, vacuolar changes in some cells, karyopyknosis, and a decrease in Nissl-positive neuron count ($P < 0.001$). The expression of Notch1 and Hes1 proteins was elevated ($P < 0.01$). Compared with the model group, rats in the APS group exhibited a decrease in the neurological function score ($P < 0.05$), the morphology of cells tended toward normal, and an increase in the number of Nissl-positive neurons ($P < 0.01$). Notch1 and Hes1

基金项目:安徽省高校科学研究重点项目(KJ2020A0603);皖南医学院大学生科研基金项目(WK2022XS45)

第一作者简介:李雯娟(1997-),女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合基础,E-mail:1181421267@qq.com

通讯作者简介:李怀斌(1968-),男,教授,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合基础,E-mail:1515053540@qq.com

protein expression decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Astragalus polysaccharides provide protective effects against nerve injury in the parietal cortex of rats with cerebral ischemia, possibly through the inhibition of Notch1 and Hes1 overexpression.

Key words: Astragalus polysaccharides; cerebral ischemia; parietal cortex; Notch1; Hes1

根据全球疾病负担研究数据显示,我国缺血性脑卒中患病率高,死亡率高,致残率高,患者后期生活质量急剧下降^[1]。缺血性脑卒中的病理机制极其复杂。到目前为止,治疗缺血性脑卒中有效的药物较少,预防梗死进展的潜在治疗手段仍然有限。黄芪是中医传承上千年治疗中风的常用中药材,为豆科植物蒙古黄芪的根,首载于《神农本草经》并被列为上品^[2]。黄芪多糖是黄芪的重要活性成分,具有血管保护、免疫调节、抗炎、抗纤维化等药理作用^[3-4]。近年来研究表明黄芪多糖具有改善脑缺血损伤症状的药理学活性,但是其具体神经保护效应的分子机制还有待进一步阐明。Notch 信号通路是参与神经元存活的最重要通路之一,在大脑皮层神经元中有 Notch1 蛋白的表达^[5]。脑缺血缺氧时,Notch1 信号通路被激活,会大量释放下游系列促炎细胞因子,同时促进下游基因 Hes1 高表达,加重缺血区炎性细胞侵袭并扩大炎症反应^[6]。因此本次实验采用右侧大脑中动脉栓塞法(middle cerebral artery occlusion, MCAO)复制局灶性脑缺血大鼠模型,黄芪多糖腹腔注射进行干预,观察黄芪多糖对 Notch1、Hes1 蛋白表达的影响,探究黄芪多糖对脑缺血大鼠的神经保护作用及潜在机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组 SPF 级雄性大鼠 SD 大鼠 48 只。体质量为 180~220 g。由青龙山实验中心提供,质量合格证号:[SCXK(浙)2019-0002]。动物饲养于皖南医学院实验动物房,温度维持在 23℃~25℃,明/暗周期维持 12 h/12 h 循环。自由摄食饮水,常规适应性喂养 1 周,将大鼠随机分为正常组、假手术组、模型组和黄芪多糖组,每组 12 只。术前 12 h 禁食不禁水。大鼠实验处理过程按照国家科技部 2006 年发布的《关于善待实验动物的指导性意见》施行。

1.2 主要试剂与仪器 黄芪多糖(北京索莱宝科技有限公司,纯度>90%,货号 A7970),用 0.9% 生理盐水配置使用;MCAO 栓线(北京西浓科技有限公司,型号 2432A2);Nissl 染色试剂盒、ECL 化学发光试剂盒、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗(上海碧云天生物技术有限公司);Notch1(10062-2-AP,武汉三鹰生物技术有限公司);Hes1(DF7569, Affinity 公司)、GAPDH(AF7021, Affinity 公司);SABC 免疫组织化学染色试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司);BX53 正置显微镜(日本 Olympus);冰冻切片机(Thermo

HM 525NX)。

1.3 模型制备及治疗方法 参照文献^[7-8]采用 MCAO 法制局灶性脑缺血大鼠模型,1.5% 戊巴比妥钠腹腔注射(2 mL/kg)麻醉大鼠后,将其仰卧位固定在手术台上,无影灯下,碘伏消毒颈部皮肤,颈部正中切开皮肤,钝性分离各层组织,暴露右侧颈总动脉,用玻璃分针仔细分离迷走神经和颈总动脉,继续分离至颈内动脉、颈外动脉分叉处,颈总动脉结扎,颈外动脉远端结扎,近端备线置用,用眼科剪在颈外动脉扎一小口,将线栓插入,剪断颈外动脉,通过颈外动脉残端将栓线继续插入颈内动脉,插入深度(18.5 ± 0.5) mm 至微感阻力,使栓线头端通过大脑中动脉起始处,结扎栓线。完成手术后,将切口缝合,术中术后避免感染。假手术组仅分离血管,不结扎。术中保持室温在 22℃,使大鼠置于温度可控的条件下从麻醉中恢复。大鼠手术清醒后(约术后 2 h),参照 Longa 评分标准^[8]进行神经功能缺损评分,评分 1~3 分的大鼠纳入本次研究。黄芪多糖组在造模后开始参照文献^[9]给予 50 mg/kg 黄芪多糖腹腔注射治疗,每天 1 次,连续 14 d。

1.4 Longa 神经功能评分 在注射黄芪多糖前和注射黄芪多糖 14 d 之后进行 Longa 神经功能评分。0 分,无神经功能损害的症状(正常);1 分,大鼠举尾时左前爪不能完全伸展(轻度);2 分,行走时向左转圈(中度);3 分,行走艰难,向左侧倾倒(重度);4 分,意识昏迷,不能自发行走(非常严重)。

1.5 组织取材 治疗结束后,每组选取 6 只大鼠,用 1.5% 戊巴比妥钠(3 mL/kg)腹腔注射麻醉。沿剑突点剪开大鼠胸膜腔,眼科剪剪开心包膜暴露心脏。将灌流针穿入左心室一升主动脉,同时剪开右心耳,用 0.9% NaCl 溶液快速灌注冲洗后,用 4℃ 预冷 4% 多聚甲醛溶液灌注,冰盒上取出大鼠脑部组织,经固定,蔗糖梯度脱水后,在 -20℃ 的冰冻切片机内采用 OTC 包埋剂进行组织包埋,并切成 20 μm 切片,用于 Nissl 染色和免疫组化实验使用。每组另外 6 只大鼠经麻醉之后,断头去脑,在冰盒上提取右侧顶叶皮质置入冻存管, -80℃ 保存,用于 Western Blot 检测。

1.6 Nissl 染色 选取脑组织切片, PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,滴加已过滤的 Nissl 染色液,置于 37℃ 温箱 30 min,双蒸水洗掉多余染色剂,脱水,透明,封片,在 400 倍镜下观察并采集图像。以 ImageJ 软件分析每

视野下神经元形态和阳性神经元数量。

1.7 免疫组织化学染色 选取含顶叶皮质的冰冻切片,滴加 3% 双氧水,置于 37 °C 恒温箱孵育 10 min 以去除内源性过氧化物酶,抗原热修复,5% 牛血清封闭 30 min,用以下一抗染色:兔抗 Notch1(1:200 稀释),兔抗 Hes1(1:200 稀释)在 4 °C 过夜,然后将切片与二抗孵育 30 min,显色,二甲苯通透,中性树胶封片。用 ImageJ 软件分析 Notch1、Hes1 蛋白的表达。

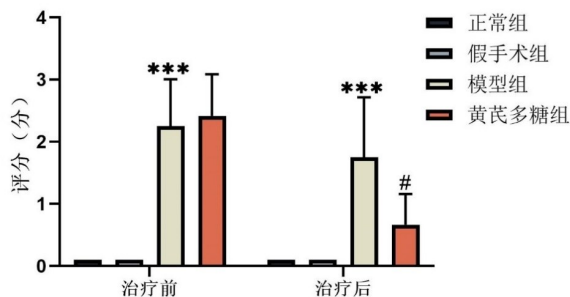
1.8 Western Blot 用 RIPA 裂解缓冲液、PMSF 和磷酸酶抑制剂提取来自顶叶皮质区的蛋白质。收集样品(40 μg 总蛋白),根据目标蛋白分子量大小配置 SDS-PAGE 凝胶,上样,电泳 2 h,以湿转方式将蛋白转移至 PVDF 膜上,恒流 300 mA 转膜 1.5 h。封闭液封闭 2 h,将膜与 Notch1(1:1000 稀释)、Hes1(1:1000 稀释)和 GAPDH(1:1000 稀释)抗体 4 °C 孵育过夜。随后将膜与 HRP 标记的羊抗兔 IgG(H+L)在室温下孵育 1 h。用 ECL 试剂盒分析印迹。以 GAPDH 作为内部参照,用 ImageJ 软件量化条带灰度值。

1.9 统计学方法 所有数据用 SPSS 26.0 软件统计分析,用 GraphPad Prism 9.0 绘制成图片,计量资料经过正态检验和方差齐性检验,正态分布数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,4 组间数据比较用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD 检验;非正态分布数据采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠治疗前后神经功能缺损情况 正常组

大鼠与假手术组大鼠未出现神经功能缺损的情况($P > 0.05$)。与假手术组比较,模型组大鼠神经功能出现损伤,神经功能评分升高($P < 0.001$),经黄芪多糖治疗 14 d 后,黄芪多糖组大鼠相较于模型组神经功能评分降低($P < 0.05$)。见图 1。

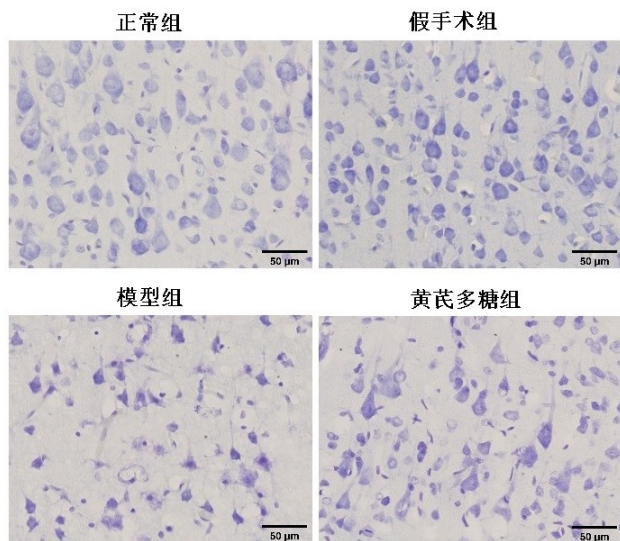


注:与假手术组比较,*** $P < 0.001$;

与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

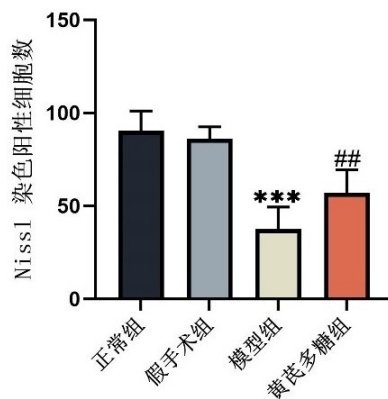
图 1 各组大鼠治疗前后神经功能缺损情况 ($n = 12$)

2.2 各组大鼠顶叶皮质 Nissl 染色结果比较 Nissl 染色结果显示,正常组和假手术组大鼠顶叶皮质神经元形态结构完整且数量丰富,细胞轮廓清晰,胞核居中,核仁清楚,尼氏小体完整。模型组大鼠顶叶皮质缺血侧神经元皱缩,细胞膜边缘模糊,可见尼氏体溶解,出现核固缩。神经元数量较假手术组减少($P < 0.001$)。黄芪多糖组大鼠神经元形态有所改善,数量较模型组明显增加($P < 0.01$)。见图 2。



注:与假手术组比较,*** $P < 0.001$;与模型组比较,# $P < 0.01$ 。

图 2 各组大鼠 Nissl 染色结果比较 ($n = 6$,标尺=50 μm,× 400)

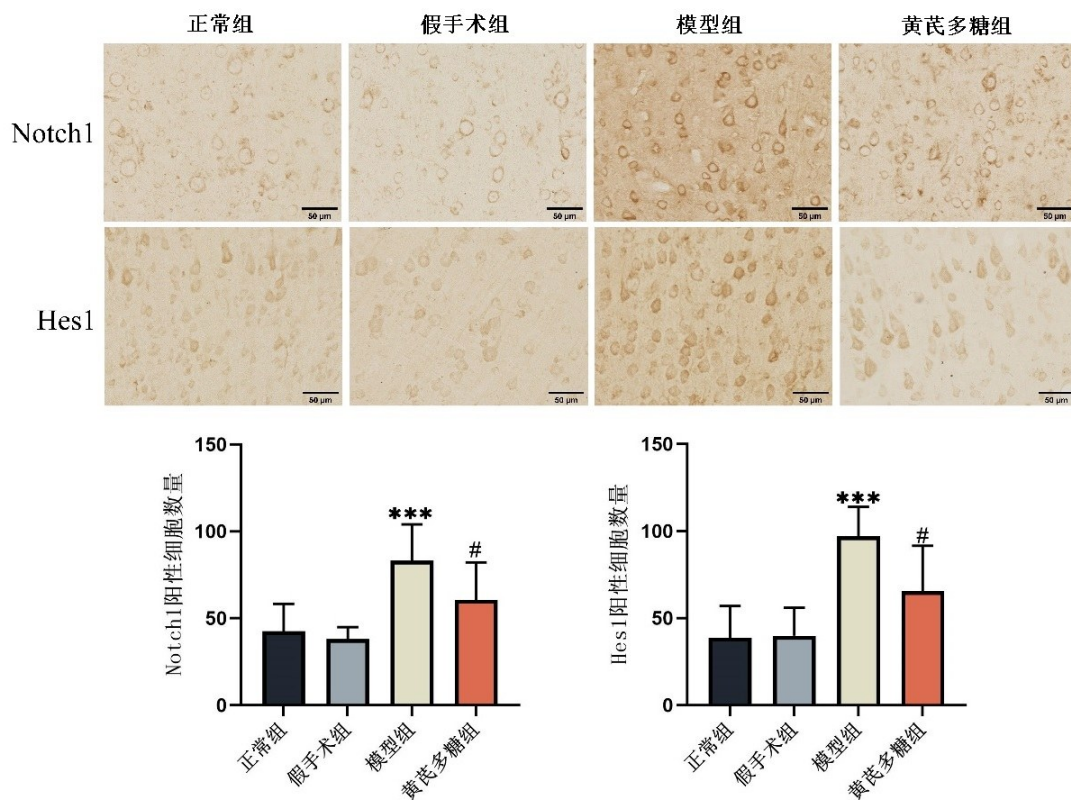


2.3 黄芪多糖对脑缺血大鼠顶叶皮质 Notch1、Hes1 蛋白表达的影响 免疫组织化学结果显示,各组大鼠

右侧顶叶皮质中可见 Notch1 与 Hes1 阳性表达,阳性细胞呈棕黄色。正常组和假手术组大鼠阳性表达差异

无统计学意义 ($P > 0.05$)。与假手术组比较,模型组 Notch1 和 Hes1 免疫反应阳性细胞数量均增加 ($P <$

0.001)。与模型组比较,黄芪多糖组 Notch1 和 Hes1 免疫反应阳性细胞数量均减少 ($P < 0.05$),见图 3。

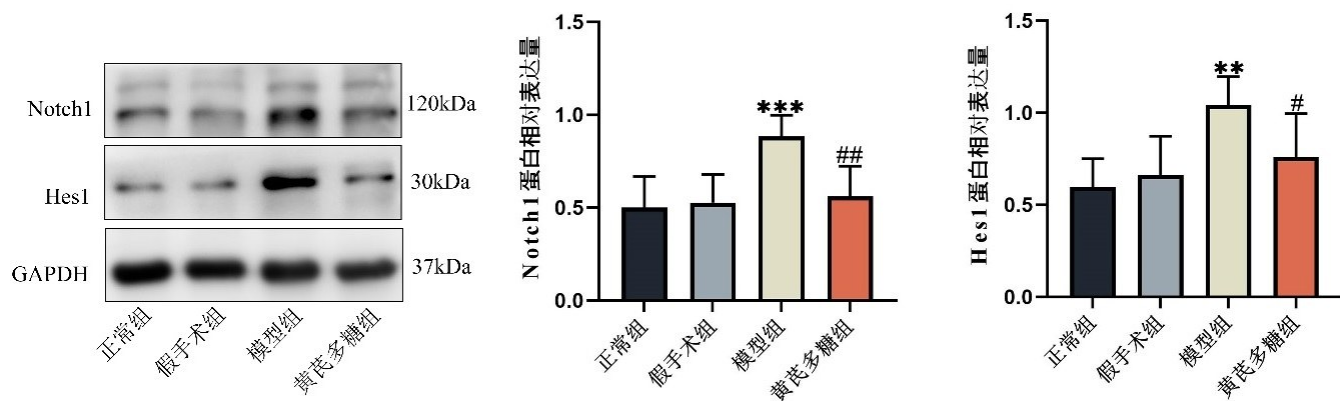


注:与假手术组比较,*** $P < 0.001$;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

图 3 各组大鼠顶叶皮质区 Notch1 与 Hes1 阳性表达的比较结果 ($n = 6$, 标尺 = 50 μm , $\times 400$)

2.4 Western Blot 检测结果 与假手术组比较,正常组大鼠 Notch1 和 Hes1 蛋白表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与假手术组比较,模型组大鼠顶叶

皮质 Notch1 和 Hes1 蛋白的表达水平均升高 ($P < 0.01$),黄芪多糖组大鼠顶叶皮质中 Notch1 与 Hes1 相对表达量降低 ($P < 0.05$)。见图 4。



注:与假手术组比较,*** $P < 0.001$,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.01$,# $P < 0.05$ 。

图 4 各组大鼠顶叶皮质 Notch1 与 Hes1 蛋白相对表达的比较结果 ($n = 6$)

3 讨论

缺血性脑卒中主要是由于脑部血液循环障碍,缺血、缺氧导致局限性脑组织坏死或者软化,进而出现相

应的神经系统功能缺损^[10]。大脑在缺血缺氧过程中,皮质神经元是最先受到损伤的区域之一^[11]。研究显示传统中药材有效成分天麻素能促进脑缺血大鼠皮质

受损神经元修复再生^[12]。同样,黄芪多糖是从传统中药材黄芪中提取的具有较强免疫促进特性的生物大分子,具有不良反应小、多靶点及耐药低等特性,对脑缺血损伤症状具有治疗潜力^[13]。何佳等^[9]发现黄芪多糖能通过影响细胞自噬和免疫相关蛋白的水平,缓解脑缺血损伤的氧化应激反应和免疫功能紊乱,并且当黄芪多糖的浓度达到 50 mg/kg 时,对脑组织病变的缓解作用较明显。JIA X 等^[14]研究表明黄芪多糖可以稳定脑缺血缺氧下的内环境,改善血脑屏障的通透性。因此本研究采取腹腔注射黄芪多糖作为治疗措施,探究黄芪多糖对脑缺血大鼠顶叶皮质受损神经元保护作用。通过 Longa 神经功能评分、Nissl 染色发现模型组大鼠脑损伤严重,神经功能评分升高,顶叶皮质出现神经元形态结构破坏,Nissl 染色阳性细胞数量减少,说明 MCAO 造模成功。通过黄芪多糖治疗后,黄芪多糖组大鼠缺血区细胞形态结构较模型组明显减轻,提示黄芪多糖可有效减轻脑缺血对神经元的损害。

本实验免疫组化和 Western Blot 结果均显示,黄芪多糖可在一定程度上下调顶叶皮质 Notch1 和 Hes1 蛋白的表达。Notch 信号通路在神经系统的发育过程中对各种神经细胞的功能都具有重要的调节作用,特别是在炎症反应、胶质细胞活化、血管生成及神经发生方面的作用至关重要^[15]。Notch 受体被分为 Notch1-4,其中 Notch1 分布在皮层的锥形神经元中,并且 Notch1 信号传导被认为是促进中风后功能恢复的潜在治疗靶点^[16-17]。在脑缺血缺氧时, γ -分泌酶会瞬时激活,引起 Notch1 水平升高从而激活下游靶基因 Hes1^[18]。Hes1 的表达直接体现 Notch1 的表达水平^[19]。曾洪艳等^[20]研究发现在正常脑组织皮层中,Notch1 蛋白呈现低表达,脑缺血大鼠皮层 Notch1 阳性细胞数增多,降低脑缺血大鼠皮层 Notch1 蛋白的表达可以减轻炎症反应,对缺血脑组织发挥保护作用。李伟艺等^[21]研究发现补阳还五汤可降低脑缺血大鼠 Notch1 和 Hes1 蛋白的表达,减轻神经功能缺损以及脑梗死程度。黄芪多糖是补阳还五汤中主要组成成分。由此推测,黄芪多糖有可能通过抑制 Notch1、Hes1 蛋白的过表达减轻脑缺血顶叶皮质神经元损害。本次实验结果与推测相符合。

综上,黄芪多糖对脑缺血大鼠顶叶皮质损伤修复作用机制可能与抑制 Notch1、Hes1 蛋白的过表达有关。然而黄芪多糖的药理机制是多靶点多途径的,有待相关临床实验研究进一步论证黄芪多糖通过调节 Notch1、Hes1 蛋白的表达达到对脑缺血损伤的保护作用。

参考文献:

- [1] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.
- [2] WANG Y, LIU X, HU T D, et al. Astragalus saponins improves stroke by promoting the proliferation of neural stem cells through phosphorylation of Akt[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 277: 114224.
- [3] SUN Y, JING Y Y, HUANG M W, et al. The PD-1/PD-Ls pathway is up-regulated during the suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis treated by Astragalus polysaccharides[J]. J Neuroimmunol, 2019, 332: 78-90.
- [4] CHEN G M, JIANG N, ZHENG J P, et al. Structural characterization and anti-inflammatory activity of polysaccharides from Astragalus membranaceus[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 241: 124386.
- [5] LI Q Q, DING D H, WANG X Y, et al. Lipoxin A4 regulates microglial M1/M2 polarization after cerebral ischemia-reperfusion injury via the Notch signaling pathway[J]. Exp Neurol, 2021, 339: 113645.
- [6] 刘京东,陈莎,王钰淳,等. β -石竹烯作用于 Notch1/NF- κ B 信号轴对脑缺血再灌注损伤大鼠的改善作用[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(3): 218-225.
- [7] 董文青,缪化春,吴锋,等. 电针对脑缺血大鼠胼胝体髓鞘相关蛋白表达的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(9): 721-727.
- [8] 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.
- [9] 何佳,鄢波,宋晓征,等. 黄芪多糖缓解急性脑缺血再灌注损伤的氧化应激反应和免疫功能紊乱[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(12): 1443-1447, 1452.
- [10] JIANG J, DAI J C, CUI H. Vitexin reverses the autophagy dysfunction to attenuate MCAO-induced cerebral ischemic stroke via mTOR/Ulk1 pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 583-590.
- [11] YUAN D, LIU C L, WU J, et al. Nest-building activity as a reproducible and long-term stroke deficit test in a mouse model of stroke[J]. Brain Behav, 2018, 8(6): e00993.
- [12] 李芹,殷姿,刘江品,等. 天麻素对脑缺血大鼠缺血侧额叶皮质中 RhoA 和 ROCK-2 蛋白表达的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(5): 638-643.
- [13] SUN Q, SHI P Q, LIN C L, et al. Effects of Astragalus polysaccharides nanoparticles on cerebral thrombosis in SD rats[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 616759.
- [14] JIA X, XIE L R, LIU Y, et al. Astragalus polysaccharide (APS) exerts protective effect against acute ischemic stroke (AIS) through enhancing M2 microglia polarization by regulating adenosine triphosphate (ATP)/purinergic receptor (P2X7R) axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 4468-4480.

- between prostate cancer cells and prostate fibroblasts promotes accumulation and proteolytic processing of basement membrane proteins[J]. *Prostate*, 2020, 80(9): 715-726.
- [9] TIAN Y X, KE Y Q, MA Y X. High expression of stromal signatures correlated with macrophage infiltration, angiogenesis and poor prognosis in glioma microenvironment[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e9038.
- [10] 蒋鹏, 杨浩然, 张青鸱, 等. 原发性肝细胞癌组织中 HSPG2 蛋白的表达及其临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(9): 972-977.
- [11] LU J C, LIN J H, ZHOU Y, et al. MiR-328-3p inhibits lung adenocarcinoma-gensis by downregulation PYCR1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 550: 99-106.
- [12] AL-OTHMAN N, HAMMAD H, AHRAM M. Dihydrotestosterone regulates expression of CD44 via miR-328-3p in triple-negative breast cancer cells[J]. *Gene*, 2018, 675: 128-135.
- [13] YI W R, TU M J, LIU Z Z, et al. Bioengineered miR-328-3p modulates GLUT1-mediated glucose uptake and metabolism to exert synergistic antiproliferative effects with chemotherapeutics[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(1): 159-170.
- [14] LI J Z, LI J, LIU B Z. MicroRNA-328-3p inhibits malignant progression of hepatocellular carcinoma by regulating MMP-9 level[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(21): 9331-9340.
- [15] CAO W, LIU X J, SU W J, et al. LINC00665 sponges miR-641 to promote the progression of breast cancer by targeting the SNF₂-related CREBBP activator protein (SRCAP)[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 4573-4586.
- [16] ZHANG W J, LIN Z J, SHI F Y, et al. HSPG2 mutation association with immune checkpoint inhibitor outcome in melanoma and non-small cell lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(14): 3495.
- [17] ZHAO X C, ZHANG T M, YAN Y Q, et al. Notch signaling regulates vessel structure and function via Hspg2[J]. *Gene*, 2022, 826: 146439.
- [18] MERONI M, LONGO M, PAOLINI E, et al. Expanding the phenotypic spectrum of non-alcoholic fatty liver disease and hypertriglyceridemia[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 967899.

收稿日期: 2023-03-18; 修回日期: 2023-06-05

(上接第 703 页)

- [15] XU D, XIA N, HOU K, et al. Clematichinenside facilitates recovery of neurological and motor function in rats after cerebral ischemic injury through inhibiting notch/NF- κ B pathway[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(11): 104288.
- [16] ALBERI L, LIU S X, WANG Y, et al. Activity-induced Notch signaling in neurons requires Arc/Arg3.1 and is essential for synaptic plasticity in hippocampal networks[J]. *Neuron*, 2011, 69(3): 437-444.
- [17] HAO X Z, YIN L K, TIAN J Q, et al. Inhibition of Notch1 signaling at the subacute stage of stroke promotes endogenous neurogenesis and motor recovery after stroke[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 245.
- [18] 李静, 尉娜, 刘亚美, 等. γ -分泌酶抑制剂 DAPT 阻断 Notch 通路并纠正脑卒中后抑郁大鼠 Th17/Treg 失衡[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(3): 393-399.
- [19] 尹梦霞, 欧阳竞锋, 崔拓拓, 等. 黄芩素抑制小胶质细胞活化及保护 SH-SY5Y 神经细胞的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(10): 93-101.
- [20] 曾洪艳, 李璠, 赵晓妹, 等. 依达拉奉对脑缺血大鼠大脑皮质 Notch-1 表达的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2018, 34(1): 27-33.
- [21] 李伟艺, 刘红松, 高山瑛, 等. 基于 Notch1/NF- κ B 信号通路探究补阳还五汤对脑缺血再灌注损伤的拮抗作用及其机制[J]. *西部中医药*, 2022, 35(11): 16-21.

收稿日期: 2023-07-19; 修回日期: 2023-07-31