

本文引文格式:李楠,王梓萌,邵紫祎,等. 针药联合对阿尔兹海默病模型大鼠小脑皮质谷氨酸受体2及Caspase-3表达的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2024, 46(1): 7-12.

【论著与临床报道】

针药联合对阿尔兹海默病模型大鼠小脑皮质 谷氨酸受体2及Caspase-3表达的影响

李楠¹, 王梓萌¹, 邵紫祎¹, 王如雪², 黄锐³, 王林³, 赵健³

1. 皖南医学院临床医学院, 安徽 芜湖 241000;
2. 皖南医学院研究生学院, 安徽 芜湖 241000;
3. 皖南医学院基础医学院, 安徽 芜湖 241000

摘要: **目的** 观察针药联合对阿尔兹海默病(AD)模型大鼠小脑皮质谷氨酸受体(GluR2)及天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase-3)表达的影响,探讨小脑在AD发病机制中的作用。**方法** 30只雄性SD大鼠随机分为5组:对照组(C组)、模型组(M组)、电针组(EA组)、天麻素组(Gas组)、针药联合组(EA+Gas组),每组6只。C组不作任何处理;M组大鼠给予双侧海马内微量注射5 μ L的A β 1-42进行造模;EA组予以频率2 Hz、强度1mA的电针刺激,选取穴位“大椎”“百会”“足三里”,每日30 min,连续4周。Gas组予以腹腔注射Gas注射液(10 mg/kg),每天1次,连续4周;EA+Gas组同时予以电针和Gas治疗,连续4周。Morris水迷宫检测大鼠学习记忆行为能力,Nissl染色和免疫组化方法观察各组大鼠小脑皮质细胞形态和数量,Western Blot法检测各组GluR2和Caspase-3蛋白的表达。**结果** M组小脑皮质中浦肯野层细胞数量减少($P < 0.05$),GluR2表达降低($P < 0.05$),Caspase-3表达增高($P < 0.05$);各治疗组较M组的细胞形态趋于正常,GluR2的表达增加($P < 0.05$),Caspase-3的表达降低($P < 0.05$),其中以EA+Gas组改变最为明显。**结论** 电针、天麻素及针药联合均可通过调节GluR2和Caspase-3的表达水平进而改善AD模型大鼠学习记忆能力,其中针药联合效果最佳。

关键词: 阿尔兹海默病;谷氨酸受体2;半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3;电针;天麻素

中图分类号: R745.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2024)01-0007-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.01.002

Effects of electroacupuncture-gastrodin combined on the expressions of glutamate receptor 2 and Caspase-3 in the cerebellar cortex of rats with Alzheimer's disease

Li Nan¹, Wang Zimeng¹, Shao Ziyi¹, Wang Ruxue², Huang Rui³, Wang Lin³, Zhao Jian³

1. School of Clinical Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China;
2. Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China;
3. School of Basic Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To observe the effects of electroacupuncture combined with medicine on the expressions of glutamate receptor 2 (GluR2) and Caspase-3 in the cerebellar cortex of rats with Alzheimer's disease (AD) and explore the role of cerebellum in the pathogenesis of AD. **Methods** Thirty male SD rats were randomly divided into 5 groups: control group (C group), model group (M group), electroacupuncture group

基金项目:国家自然科学基金项目(81901105);国家级大学生创新创业训练计划项目(202210368061);皖南医学院重点科研基金项目(WK2020Z12)

第一作者:李楠,大学生,研究方向:神经退行性病变研究,E-mail:1601895973@qq.com

通讯作者:赵健,副教授,研究方向:神经退行性病变研究,E-mail:309778721@qq.com

(EA group), gastrodin group (Gas group), and acupuncture-medication group (EA + Gas group), with 6 rats in each group. The C group received no treatment. The M group was modeled by microinjection of 5 μL A β 1-42 into bilateral hippocampus. The EA group received electroacupuncture stimulation at a frequency of 2 Hz and an intensity of 1 mA at acupoints “Da Zhui”, “Baihui”, and “Zu San Li” for 30 minutes daily for four consecutive weeks. The Gas group received intraperitoneal injection of gastrodin solution (10 mg/kg) once a day for four weeks. The EA+GA group was treated with EA and Gas for 4 consecutive weeks. Morris Water Maze was used to test the learning and memory behavior of rats; Nissl staining and immunohistochemistry were performed to observe the morphology and quantity of cerebellar cortex cells in each group, and the expressions of GluR2 and Caspase-3 proteins were detected by Western Blot. **Results** In the M group, the number of Purkinje cells decreased in the cerebellar cortex ($P < 0.05$), the expression of GluR2 decreased ($P < 0.05$), and Caspase-3 increased ($P < 0.05$). The cell morphology of each treatment group tended to be normal compared with the M group, with increased GluR2 expression ($P < 0.05$) and decreased Caspase-3 expression ($P < 0.05$). The EA+Gas group showed the most significant changes. **Conclusion** The EA, gastrodin and EA+Gas can improve the learning and memory ability of AD model rats by regulating the expression levels of GluR2 and Caspase-3, and the combination of two methods has the best efficacy.

Key words: Alzheimer’s disease; glutamate receptor 2; aspartate proteolytic enzyme-3; electroacupuncture; gastrodin

阿尔茨海默病(Alzheimer’s disease, AD)是一种以记忆力消退、晚期呈现全方面认知损害为主要特征的神经系统退行性疾病。目前认为 AD 主要累及海马、杏仁核等与学习记忆密切相关的部位,而小脑因细胞分子水平不受累假说,常仅作为影像学观察的参照对象^[1],关于其机制研究资料较少。谷氨酸受体(GluR)2 是 α -氨基-3-羟基-5-甲基-异恶唑丙酸受体(AMPA)中的一个单独亚基,在多种神经元中高表达,但其在神经性损伤或退行性疾病中的作用仍有争议。近年来,电针(electroacupuncture, EA)被广泛应用于众多神经系统疾病治疗,其在 AD 的临床应用越来越受到重视。研究表明,电针对大鼠的学习和记忆力有显著的提高作用^[2]。天麻素(gastrodin, Gas)具有抗氧化和保护神经元的功能^[3]。电针联合天麻素在 AD 治疗中的作用机制目前尚不完全明确,本实验采用电针、天麻素单独治疗及二者联合应用的方法,观察比较 GluR2 和 Caspase-3 在 AD 模型大鼠小脑皮层中的表达变化,以探讨其作用机制,为 AD 发病机制及治疗提供基础研究依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物 30 只 8 周龄雄性 SD 大鼠,体重(220 \pm 20) g,许可证号:SCXK[鲁]2019-0003,山东省实验动物中心提供。经 1 周适应性饲养后,随机分成对照组(C 组)、模型组(M 组)、电针组(EA 组)、天麻组(Gas 组)和针药联合组(EA+Gas 组),每组 6 只。

1.2 实验试剂和仪器 GluR2 和 Caspase-3 一抗(北京博奥森生物技术有限公司)、A β 1-42(Apex,美国)和天麻素注射液(西南药业股份有限公司)。Morris 水

迷宫视频分析系统(北京众实迪创科技发展有限公司)、脑立体定位仪(成都泰盟软件有限公司)、SDZ-II 型华佗牌电子针疗仪(苏州医疗用品厂有限公司)、Leica 石蜡切片机(Leica,德国)、数字荧光切片扫描仪(Hamamatsu,日本)和 ImageJ 图像分析系统(O-LYMPUS,日本)。

1.3 大鼠模型制备及治疗 模型制备:将大鼠固定于脑立体定位仪,保持头部水平位。经前期动物预实验后确认双侧海马位置(以前囟为基准点后移 3.8 mm,旁开 2.5 mm,进针深度 4.0 mm),缓慢微量注射 A β 1-42,每侧 2 μL ,后缝合伤口,碘伏擦拭防止感染。治疗方法:EA 组:依据《大鼠穴位图谱的研制》,于“百会”“大椎”及双侧“足三里”穴位采用频率 2 Hz、强度 1 mA、连续波的电针参数进行穴位刺激,每天 30 min,持续 4 周。Gas 组:用生理盐水溶液配置天麻素注射液(稀释比例 9 : 1),10 mg/kg 剂量进行腹腔注射,持续 4 周。EA+Gas 组:同时采用 EA 和 Gas 两种疗法,持续 4 周。

1.4 Morris 水迷宫实验 将大鼠头部朝向器壁,置于水迷宫中的固定象限,首先将水灌到比平台高 1~2 cm 的位置,然后向水中添加少量的墨水,直到看不见平台。室内保持安静,事先将空调打开,将房间里的温度调整到 25~26 $^{\circ}\text{C}$ 之间,并用不间断的日光灯进行照射,将水的温度控制在 26 $^{\circ}\text{C}$ 左右。将大鼠放入池壁水中,测试大鼠能否在 90 s 内找到平台,能则让其在平台上休息 20 s,并在下一象限重新开始,不能则将大鼠引上平台,休息 20 s,再从下一象限重新开始。第 5 天撤出平台继续观测记录大鼠的行动轨迹,分别记录大

鼠在 4 个象限的潜伏期、总行程、到达平台的时间、通过平台次数以及在目标象限逗留时间等数据并导出大鼠的行动路线图。具体行为学数据见本课题组前期研究结果^[4]。

1.5 组织取材 在大鼠腹部上方做一切口,切开横膈肌,打开胸腔,将灌注针从左心室插入升主动脉,用 250 mL 的 4 °C 生理盐水迅速灌注冲洗,断头后在冰台上取出小脑组织并分成左右两半,左半石蜡包埋后用于 Nissl 染色及免疫组化染色,右半低温冷冻保存用于 Western Blot 实验。

1.6 Nissl 染色 石蜡切片脱蜡至水,PBS 冲洗,放入焦油紫染色液中 56 °C 染色 60 min(染色需避光),分化液浸泡 3~5 s 后蒸馏水冲洗,二甲苯透明,中性树脂胶封片。晾干后可在镜下观察小脑皮质浦肯野细胞层细胞形态及数量。

1.7 免疫组化染色 石蜡切片脱蜡至水后抗原修复、血清封闭孵育、滴加 GluR2/Caspase-3 进行一抗孵育、二抗孵育、SABC 孵育,最后使用二氨基联苯胺(DAB)显色。镜下确认显色程度后封片,用切片扫描仪扫描后观察阳性细胞形态及数量。同时设立空白对照组,用 PBS 代替一抗进行孵育,其他步骤不变。

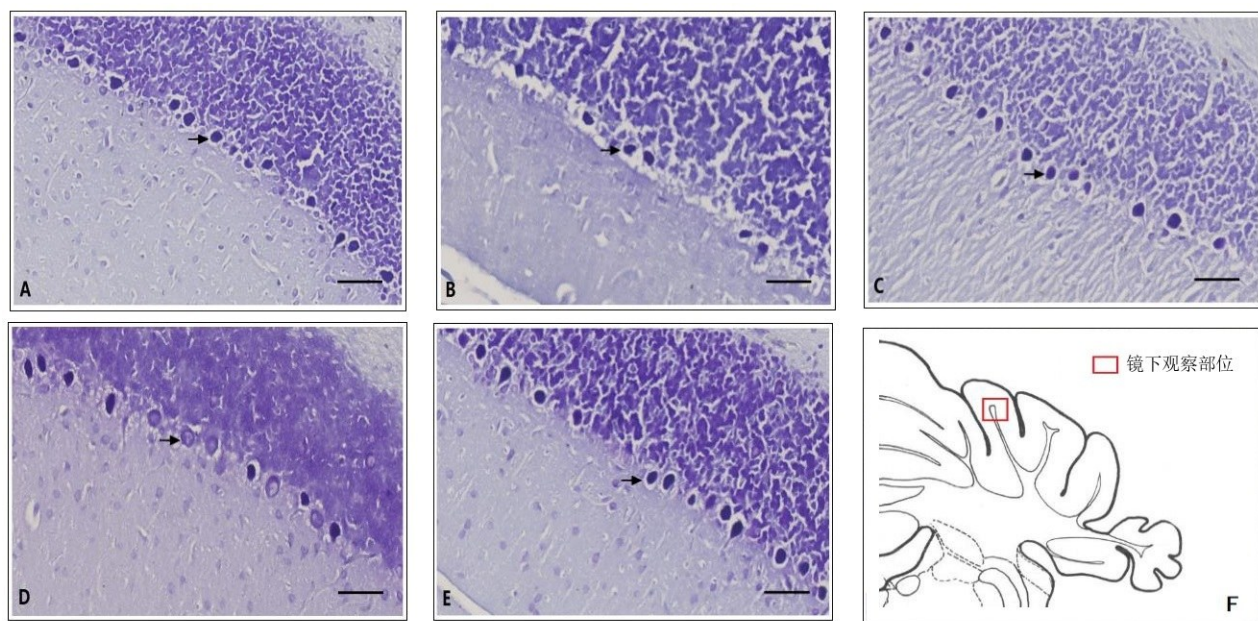
1.8 Western Bolt 提取小脑组织,分别称取 5 组约

0.025 g 的组织于 EP 管中,加入裂解液和苯甲基磺酰氟(PMSF)(裂解液:PMSF=99:1),充分研磨后 4 °C 静置 30 min。放入 4 °C 离心机(转速 12 000 rpm/min,时间 30 min),取各组上层清液并分别加入上样缓冲液(上清液:上样缓冲液=4:1),封口膜封口,沸水煮 8 min,4 °C 静置 5 min,-20 °C 冰箱保存。根据多次实验所得上样量将蛋白加入梳孔中,进行电泳、转膜、封闭、GluR2/Caspase-3 抗体孵育、二抗孵育,结束后通过化学发光显影曝光条带。

1.9 统计学方法 计量数据用 SPSS 26.0 软件进行处理,以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间对比用单因素方差分析,两两比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠小脑皮质 Nissl 染色结果 C 组大鼠的小脑皮质中,分子层纤维淡染且均匀,浦肯野层细胞形态清晰,呈线形分布,胞体形态多为锥形、圆形或椭圆形。M 组分子层纤维间隙明显且纤维深染,浦肯野层细胞数量减少($P < 0.05$),分布稀疏,形态多不规则。与 M 组相比,EA 组、Gas 组浦肯野层细胞形态趋于正常,细胞数量有所增加($P < 0.05$),EA+Gas 组数量增加更为明显($P < 0.05$)。见图 1 和表 1。

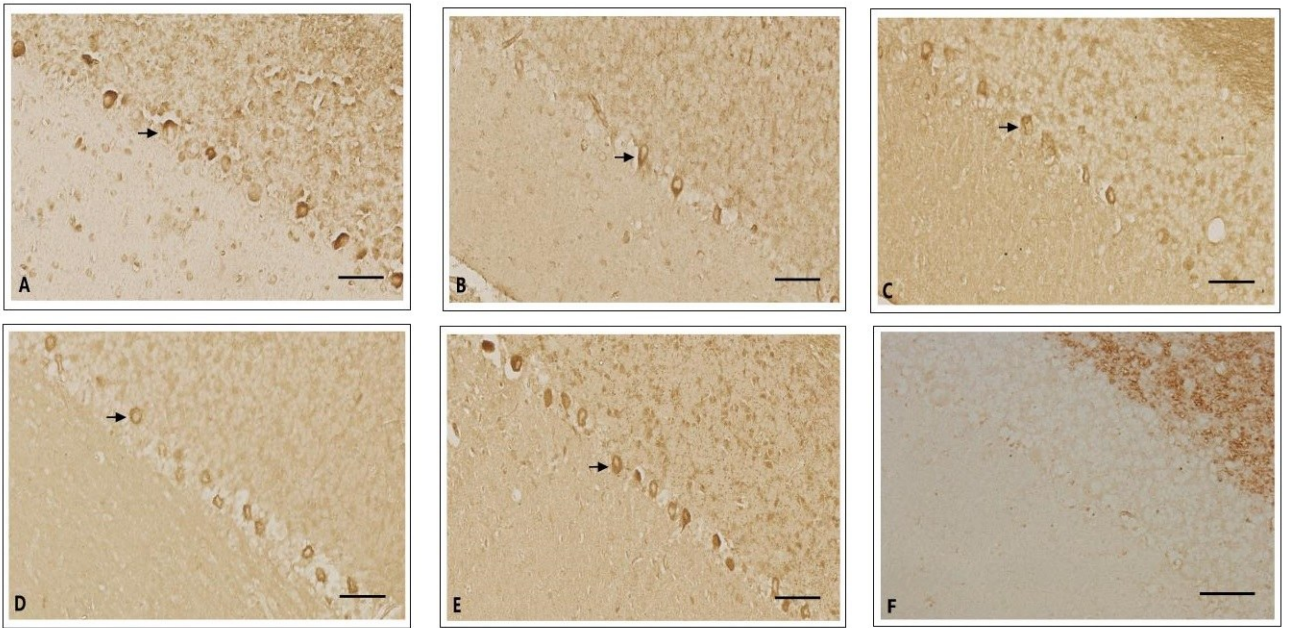


注:A为C组;B为M组;C为EA组;D为Gas组;E为EA+Gas组;F为小脑冠状切面。

图1 各组大鼠小脑皮质 Nissl 染色结果(400 倍视野,标尺 50 μm ,箭头示阳性细胞)

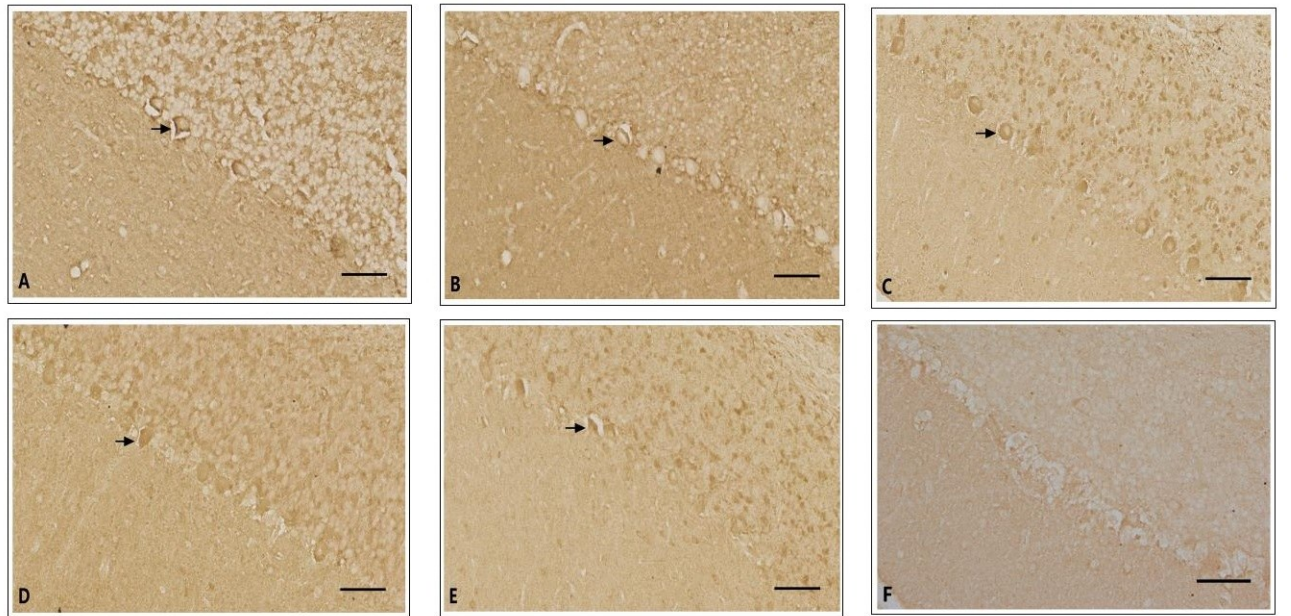
2.2 各组大鼠小脑皮质免疫组化染色结果 C 组小脑皮质中浦肯野层细胞胞浆着色均匀,胞核空泡无色,GluR2 和 Caspase-3 阳性细胞染色均呈棕黄色,GluR2 免疫阳性细胞则相对较深。M 组 GluR2 的表达低于 C 组,Caspase-3 的表达则高于 C 组($P < 0.05$)。与

M 组比较,各治疗组 GluR2 阳性细胞数量增加($P < 0.05$),Caspase-3 阳性细胞数量降低($P < 0.05$),尤其 EA+Gas 组更为显著($P < 0.05$)。见图 2~图 3、表 1。



注:A 为 C 组;B 为 M 组;C 为 EA 组;D 为 Gas 组;E 为 EA+Gas 组;F 为空白对照组。

图 2 各组大鼠小脑皮质细胞 GluR2 免疫组化染色结果(400 倍视野,标尺 50 μm,箭头示阳性细胞)



注:A 为 C 组;B 为 M 组;C 为 EA 组;D 为 Gas 组;E 为 EA+Gas 组;F 为空白对照组。

图 3 各组大鼠小脑皮质细胞 Caspase-3 免疫组化染色结果(400 倍视野,标尺 50 μm,箭头示阳性细胞)

表 1 各组大鼠小脑皮质染色结果比较

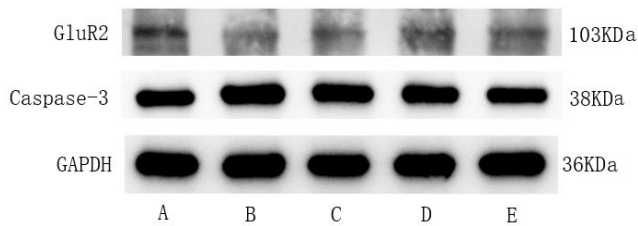
组别	n	细胞计数(个/200 倍视野)		
		Nissl 染色	GluR2 免疫阳性	Caspase-3 免疫阳性
C 组	6	37.83±2.48	28.50±1.05	14.33±1.63
M 组	6	25.16±1.47 ^a	15.17±2.14 ^a	24.50±1.87 ^a
EA 组	6	29.00±1.41 ^{ab}	21.00±2.19 ^{ab}	21.00±2.89 ^{ab}
Gas 组	6	29.83±2.14 ^{ab}	23.00±1.79 ^{ab}	19.50±2.17 ^{ab}
EA+Gas 组	6	34.50±1.64 ^{abc}	25.83±4.89 ^{abc}	17.00±1.41 ^{abc}
F		41.752	51.480	28.893
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。②与 C 组相比,a: $P < 0.05$;与 M 组相比,b: $P < 0.05$;与 EA 组相比,c: $P < 0.05$ 。

2.3 各组大鼠小脑皮质 Western Bolt 实验结果 与 C 组比较,M 组小脑皮质 GluR2 蛋白表达降低 ($P < 0.05$),Caspase-3 蛋白表达增高 ($P < 0.05$)。与 M 组比较,各治疗组小脑皮质 GluR2 蛋白表达均增高 ($P < 0.05$),Caspase-3 蛋白表达降低 ($P < 0.05$),其中 EA+Gas 组最为显著 ($P < 0.05$)。见图 4、表 2。

3 讨论

小脑是人类神经系统锥体外系的重要组成部分,与大脑皮层之间有丰富的纤维联系,参与了认知的过程^[1],并且在临床 AD 患者和 AD 实验动物模型中,小



注:A 为 C 组;B 为 M 组;C 为 EA 组;
D 为 Gas 组;E 为 EA+Gas 组。

图 4 各组大鼠小脑皮质 GluR2 和 Caspase-3 蛋白表达

表 2 各组大鼠小脑皮质 GluR2 和 Caspase-3 蛋白表达结果比较

组别	n	平均灰度值	
		GluR2	Caspase-3
C 组	6	1.12±0.21	0.55±0.15
M 组	6	0.34±0.16 ^a	1.25±0.16 ^a
EA 组	6	0.60±0.05 ^{ab}	0.99±0.16 ^{ab}
Gas 组	6	0.62±0.17 ^{ab}	0.96±0.08 ^{ab}
EA+Gas 组	6	0.83±0.08 ^{abc}	0.75±0.12 ^{abc}
F		23.087	22.225
P		<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。②与 C 组相比,a:
 $P < 0.05$;与 M 组相比,b: $P < 0.05$;与 EA 组相比,c: $P < 0.05$ 。

脑均可出现淀粉样蛋白沉积和神经原纤维的缠结现象^[5]。因此,对 AD 病变中小脑形态结构和功能改变的研究越来越受到重视。小脑皮质可分为分子层、浦肯野细胞层和颗粒层,含有多种神经细胞,其中浦肯野细胞是小脑仅有的输出神经元,在小脑皮层中起着关键作用。研究发现,AD 患者不仅出现大脑的体积萎缩,小脑也可出现细胞减少、分子层萎缩、皮质体积和重量减小等现象^[6],并且根据临床神经影像和解剖学等研究显示,AD 患者的小脑在组织学及神经功能方面会产生浦肯野细胞层等方面的变化^[7]。因此,作为小脑皮层唯一的传出神经元,浦肯野细胞的正常运作对大鼠的空间认知能力和学习运动等方面存在明显的影响。本实验结果发现,AD 模型组小脑分子层和浦肯野层细胞形态和数量均有改变,进一步说明小脑在 AD 病变中被累及。

AMPA 受体是一种离子型的谷氨酸受体,这种受体不仅可以参与到兴奋性突触传递过程中,还可以对突触的传递速率和递质释放进行调控,其诱导长时程增强(LTP)/长时程抑制(LTD)的形成是学习记忆的重要表现,对神经元调节功能和突触可塑性起到了非常重要的影响。近年来,随着对 AMPA 受体的研究不断深入,发现其与 AD 的发生关系密切。GluR2 是 AMPA 受体的一种,在小脑浦肯野细胞层高表达^[8]。

目前关于 GluR2 下调与神经元损伤及退行性变的关系仍有不同观点,PALMER C L 等^[9]研究表明,癫痫时 GluR2 的下调能增强谷氨酸的兴奋毒性,主要原因是由于 AMPAR 介导的 Ca^{2+} 内流增加所致;而 FRIEDMAN L K 等^[10]研究发现,GluR2 的下调并不一定预示着细胞会发生死亡,在脑缺血和缺血预处理后存活神经元中也可出现 GluR2 的表达下调。因此,GluR2 在神经系统疾病中的作用机制仍需深入研究。Caspase-3 激活不仅是细胞凋亡的执行人,且在神经细胞生长中发挥重要作用,已有研究表明,Caspase-3 早期即可导致 AD 大鼠丧失突触功能引起认知功能障碍^[11]。通过 Co-IP 实验分析发现,在大鼠脑组织中 GluR2 与 Caspase-3 可发生免疫共沉淀现象,二者在脑组织中可相互作用^[12]。本实验结果和课题组前期实验数据显示,AD 模型组大鼠学习记忆行为能力减弱,小脑皮质的浦肯野层细胞数量减少,推测其原因可能是由于 GluR2 的表达降低,导致 Ca^{2+} 的通透性升高,细胞内流增强,并且 Caspase-3 的表达水平增高,从而引起神经系统损伤^[13],但其具体机制尚需进一步实验加以探讨。

目前单用针灸或针药联合的方法在 AD 临床治疗中被广泛使用。中医认为 AD 的病位虽在脑部,但与肾脏、心、肝、脾等多个脏器相关,为肾虚髓亏、脑失充养、痰瘀阻络所致。“百会”为全身经络之气所聚,与大脑紧密相连,可安神定志;“大椎”位于第七颈椎棘下凹处,有补气壮阳之功;“足三里”是足阳明胃经穴,具补益气血、填精填髓之功效^[14]。因此,本实验选此三穴具有添髓益智的作用,可协同改善 AD 的症状。天麻素具有很高的医药价值,而且毒副作用很小。天麻素可抑制星形胶质细胞增生和神经细胞凋亡,并通过 Caspase-3 介导的细胞凋亡改善抑郁小鼠的神经细胞损伤和行为^[15]。电针和天麻素可通过调节多种神经递质的表达而改善 AD 大鼠的学习记忆行为能力,并且二者存在协同促进作用^[16]。关于针药结合增强疗效的确切机制目前仍在研究,分析其原因可能是电针通过作用于靶器官上的特异性受体和信号传导路径,从而改变靶器官对药物的反应性来增强药物疗效^[17],同时减少炎症因子释放,抑制星形胶质细胞的高表达,进而改善 AD 病理状态。

参考文献:

- [1] YAO Q, TANG F Y, WANG Y Y, et al. Effect of cerebellum stimulation on cognitive recovery in patients with Alzheimer disease: a randomized clinical trial[J]. Brain Stimul, 2022, 15(4): 910-920.
- [2] ZHENG X Y, LIN W J, JIANG Y M, et al. Electroacu-

- puncture ameliorates beta-amyloid pathology and cognitive impairment in Alzheimer disease via a novel mechanism involving activation of TFEB (transcription factor EB)[J]. *Autophagy*,2021,17(11):3833-3847.
- [3] LUO K X, WANG Y H, CHEN W S, et al. Treatment Combining Focused Ultrasound with Gastrodin Alleviates Memory Deficit and Neuropathology in an Alzheimer's Disease-Like Experimental Mouse Model [J]. *Neural Plast*,2022,2022:5241449.
- [4] 王如雪,黄锐,赵健.电针对 AD 模型大鼠梨状皮质 GalR2 和 AchE 表达的影响[J]. *皖南医学院学报*,2023,42(1):9-13.
- [5] MAVROUDIS I A, FOTIOU D F, ADIPEPE L F, et al. Morphological changes of the human purkinje cells and deposition of neuritic plaques and neurofibrillary tangles on the cerebellar cortex of Alzheimer's disease[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*,2010,25(7):585-591.
- [6] SCHMAHMANN J D. Cerebellum in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: not a silent bystander[J]. *Brain*,2016,139(Pt5):1314-1318.
- [7] KOTAJIMA-MURAKAMI H, NARUMI S, YUZAKI M, et al. Involvement of GluD2 in fear-conditioned bradycardia in mice[J]. *PLoS One*,2016,11(11): e0166144.
- [8] 刘慧.小脑浦肯野细胞特异性敲除线粒体解偶联蛋白 Ucp4 导致共济失调的机制研究[D].延安:延安大学,2022:31-53.
- [9] PALMER C L, COTTON L, HENLEY J M. The molecular pharmacology and cell biology of alpha-animo-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors [J]. *Pharmacol Rev*,2005,57(2):253-277.
- [10] FRIEDMAN L K, AVALLONE J M, MAGRYS B. Maturation effects of single and multiple early-life seizures on AMPA receptors in prepubescent hippocampus[J]. *Dev Neurosci*,2007,29(6):427-437.
- [11] D'AMELIO M, CAVALLUCCI V, MIDDEI S, et al. Caspase-3 triggers early synaptic dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nat Neurosci*,2011,14(1):69-76.
- [12] 安国顺,李淑艳,闫琦,等.大鼠谷氨酸受体 2 抗体制备及其与 Caspase-3 相互作用分析[J]. *中国药物与临床*,2008,8(11):876-879.
- [13] 周强,李超. AMPA 受体亚基 GluR2 在脊髓损伤导致少突胶质前体细胞凋亡中的作用[J]. *脊柱外科杂志*,2019,17(1):51-55.
- [14] 黄振,李威,叶佰盛,等.从“脑为髓海”理论探讨骨质疏松症与阿尔兹海默症的相关性[J]. *中国骨质疏松杂志*,2023,29(8):1177-1181.
- [15] PEI H Y, SHEN H P, BI J H, et al. Gastrodin improves nerve cell injury and behaviors of depressed mice through Caspase-3-mediated apoptosis[J]. *CNS Neurosci Ther*,2023. doi: 10.1111/ens.14444.
- [16] 黄锐,孙先钰,周志萍,等.基于 AMPK/Nrf2 信号通路探讨针药联合对 AD 大鼠的治疗机制[J]. *右江民族医学院学报*,2023,45(3):413-418.
- [17] 崔晶晶,高俊虹,王玉敏,等.针药结合增效机制研究的新思路探讨[J]. *针刺研究*,2010,35(2):146-150.

收稿日期:2023-10-22;修回日期:2023-11-18

(上接第 6 页)

- [7] 蒋超,王月娟,张静,等.急性颈内动脉系统脑梗死患者侧支循环建立情况与预后关系的研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*,2017,26(7):615-619.
- [8] RIZZI A, BENAGIANO V, RIBATTI D. Angiogenesis versus arteriogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryol*,2017,58(1):15-19.
- [9] CAO Z, GE S, XU Z, et al. β 3-Endonexin interacts with ninein in vascular endothelial cells to promote angiogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2021,566:75-79.
- [10] CHEN K, XI M, HUANG Q H, et al. Long non-coding RNA MCM3AP antisense RNA 1 silencing upregulates microRNA-24-3p to accelerate proliferation and migration of vascular endothelial cells in myocardial infarction rats by reducing EIF4G2[J]. *Cell Cycle*,2022,21(7):674-684.
- [11] ZHANG H, WANG X, ZHANG C, et al. Pleiotropic effects of survivin in vascular endothelial cells[J]. *Microvasc Res*,2016,108:10-16.
- [12] NITZSCHE A, PIETILA R, LOVE D T, et al. Paladin is a phosphoinositide phosphatase regulating endosomal VEGFR2 signaling and angiogenesis[J]. *EMBO Rep*,2021,22(2):e50218.
- [13] HUANG S M, TAN Z G, CAI J, et al. Myrtenol improves brain damage and promotes angiogenesis in rats with cerebral infarction by activating the ERK1/2 signalling pathway[J]. *Pharm Biol*,2021,59(1):584-593.
- [14] 李易蒸,张庆欣,杨晓莉,等.急性缺血性脑卒中侧支循环与血管内皮细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的相关性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*,2022,24(1):67-70.
- [15] 黄建敏,云艳芳,杨桂新,等.生存素抑制剂 YM155 对脑梗死大鼠微血管密度及血管新生相关基因表达的影响[J]. *实用医学杂志*,2022,38(8):946-951.

收稿日期:2023-10-30;修回日期:2023-12-19