doi:10.11659/jjssx.11E022160

·基础研究·

丙泊酚减轻脑缺血破坏血脑屏障的实验研究

张华山[1],张元泽[2] (1.聊城市第二人民医院/山东第一医科大学附属聊城二院麻醉科,山东 临清 252601;2.武汉市普仁医院麻醉科,湖北 武汉 430081)

[摘 要] **目的** 探讨丙泊酚对脑缺血大鼠血脑屏障的保护作用及其机制。**方法** 将48只10周龄雄性SD大鼠随机分为假手术组、脑缺血组、丙泊酚组、丙泊酚+LY294002组。丙泊酚+LY294002组大鼠于建模前24 h经侧脑室注射PI3K抑制剂LY294002(0.3 mg·kg^{-1}),其余各组大鼠注射生理盐水(10 μL)。脑缺血组、丙泊酚组、丙泊酚+LY294002组大鼠通过颈动脉线栓阻塞法构建脑缺血模型,假手术组大鼠仅分离出颈总动脉,结扎颈外动脉,不进行其他处理。建模期间,丙泊酚组与丙泊酚+LY294002组大鼠尾静脉滴注丙泊酚(10 mg·kg^{-1}),假手术组与丙泊酚组注射生理盐水。24 h后,采用Zea Longa法评估大鼠神经功能,采用TTC染色测定大鼠脑梗死面积,干湿重法检测大鼠脑水肿程度,EB示踪法评估血脑屏障完整性,ELISA法检测脑脊液中炎症细胞因子水平,Western blot检测PI3K/AKT信号通路蛋白及血脑屏障紧密连接蛋白Claudin-5、Occludin表达。**结果** 脑缺血导致大鼠神经功能评分升高,脑组织出现局部梗死。与假手术组相比,脑缺血组大鼠脑组织中EB含量增加,脑水肿程度升高,脑脊液中炎症细胞因子含量增加;给予丙泊酚能够明显降低神经功能评分,减少脑梗死面积,抑制EB穿透血脑屏障,降低脑水肿程度,减少炎症细胞因子释放,上调PI3K/AKT信号通路蛋白与紧密连接蛋白Claudin-5、Occludin表达;LY294002则明显逆转了丙泊酚的上述作用。**结论** 丙泊酚可通过PI3K/AKT信号通路维持紧密连接蛋白Claudin-5、Occludin蛋白表达,保护血脑屏障结构与功能完整性,降低脑水肿程度,避免其他炎症细胞因子进入脑组织,减少脑梗死,减轻脑缺血造成的神经功能损伤。

[关键词] 丙泊酚;脑缺血;血脑屏障;炎症细胞因子;PI3K/AKT信号通路
[中图分类号] R971.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2022-11-29

Propofol alleviates the disruption of blood-brain barrier caused by cerebral ischemia

ZHANG Hua-shan[1], ZHANG Yuan-ze[2] (1.Department of Anesthesiology, Liaocheng Second People's Hospital/Liaocheng Second Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Linqing Shandong 252601, China; 2.Department of Anesthesiology, Wuhan Puren Hospital, Wuhan Hubei 430081, China)

Abstract: Objective To investigate the protective effect and mechanism of propofol on the blood-brain barrier in rats with cerebral ischemia. **Methods** A total of 48 10-week-old male SD rats were randomly divided into the sham group, the cerebral ischemia group, the propofol group and the propofol+LY294002 group. Twenty-four hours before the induction of the model, the rats in the propofol+LY294002 group were intracerebroventricularly injected with PI3K inhibitor LY294002 (0.3 mg·kg^{-1}), and the rats in the other groups were administrated with saline (10 μL). Rats in the cerebral ischemia group, the propofol group and the propofol+LY294002 group established cerebral ischemia models by carotid artery occlusion. Rats in the sham group only isolated the common carotid artery and ligated the external carotid artery without other treatment. During the modeling period, the rats in the propofol group and the propofol+LY294002 group were given propofol (10 mg·kg^{-1}) via the tail vein, and the sham group and the propofol group were treated with saline. After 24 hours, the neurological function of rats was evaluated by Zea Longa method; the area of cerebral infarction was detected by TTC staining; the degree of cerebral edema was detected by the dry-wet weight method. EB tracer method was used to evaluate the integrity of the blood-brain barrier; ELISA was used to detect inflammatory cytokines in cerebrospinal fluid; Western blot was used to detect the expression of PI3K/AKT signaling pathway proteins and blood-brain barrier tight junction proteins Claudin-5 and Occludin. **Results** Cerebral ischemia led to the increase of neurological function scores and local infarction of brain tissues in rats. Compared with the sham group, the EB content in the brain tissue of rats in the cerebral ischemia group increased, the degree of brain edema increased, and the content of inflammatory cytokines in the cerebrospinal fluid increased. And the use of propofol could significantly decrease the neurological function scores, reduce the area of cerebral infarction, inhibit EB penetrating blood-brain barrier, reduce the degree of brain edema, reduce the release of inflammatory cytokines, and up-regulate the expression of PI3K/AKT signaling pathway proteins and tight junction proteins Claudin-5 and Occludin. LY294002 significantly reversed the above effects of propofol. **Conclusion** Propofol can maintain the expression of tight junction proteins Claudin-5 and Occludin through the PI3K/AKT signaling pathway, protect the structural and functional integrity of blood-brain barrier, reduce the degree of brain edema, prevent other inflammatory cytokines into the brain tissue, reduce cerebral infarction, and alleviate the neurological functional damage caused by cerebral ischemia.

Keywords: propofol; cerebral ischemia; blood-brain barrier; inflammatory cytokine; PI3K/AKT signaling pathway

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(2020WS126)
[通信作者] 张华山,E-mail:wx131360@sina.com

脑缺血诱导神经功能损伤后，氧化应激与炎症反应会破坏血脑屏障内皮细胞的紧密连接，导致血管源性水肿，严重者易发展为残疾，以缺血对侧肢体无法行动为主要特征[1]。因此，血脑屏障结构功能的完整性是影响脑缺血患者康复的重要因素。丙泊酚是临床常用的全身麻醉诱导药物，具有一定抗氧化、抑制炎症的作用，其对脑缺血患者康复具有正向调节作用[2-3]。然而，丙泊酚对脑缺血后血脑屏障结构的影响机制尚不明确。故本研究就丙泊酚对脑缺血模型大鼠血脑屏障的保护作用与机制展开探讨，以期为丙泊酚在脑缺血治疗中的临床应用提供更多的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

48只10周龄雄性清洁级SD大鼠购自山东大学实验动物中心，动物生产许可证号：SCXK(鲁)2019-0001，体质量(260±10)g。所有动物饲养于清洁级动物房中，饲养条件为正常日夜节律，室内温度(23±2)℃，自由饮水进食，实验操作均遵循3R原则，充分保证动物福利。所有大鼠适应环境1周后随机分为假手术组、脑缺血组、丙泊酚组、丙泊酚+LY294002组，每组12只。

1.2 实验材料与仪器

丙泊酚注射液购自西安立邦制药有限公司(批号：20190320)；PI3K抑制剂LY294002购自美国MCE公司；L3600尼龙线栓购自广州佳灵生物技术有限公司；立体定位仪购自南京卡尔文生物科技有限公司；2,3,5-氯化三苯基四氮唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride,TTC)、伊文思蓝(Evans blue,EB)购自美国Sigma公司；PI3K兔抗鼠多克隆抗体、p-AKT兔抗鼠多克隆抗体、t-AKT兔抗鼠多克隆抗体购自武汉Proteintech公司；Occludin兔抗鼠多克隆抗体、Claudin-5兔抗鼠多克隆抗体购自美国Abcam公司；HRP标记山羊抗兔IgG(H+L)抗体购自武汉Proteintech公司；TNF-α、IL-6、IL-1β的ELISA试剂盒购自武汉Elabscience公司。

1.3 实验方法

1.3.1 LY294002侧脑室注射 脑缺血模型构建前24 h，取丙泊酚+LY294002组大鼠，以3%戊巴比妥钠完全麻醉大鼠，俯卧位将头部固定于立体定位仪上。眼睛滴加眼药水保护，顶部剃毛消毒，剪开顶部皮肤，双氧水氧化骨膜。设计穿刺点位置：以前囟为原点-0.8 mm，中线两侧±1.5 mm，穿刺深度3.5 mm。使用微量注射器于大鼠侧脑室内注射LY294002溶液(0.3 mg·kg^{-1})，然后缝合头皮，并置于37 ℃恒温毯上维持体温，苏醒后转移至鼠笼中。其余各组大鼠经侧脑室注射10 μL生理盐水。

1.3.2 脑缺血模型构建 取脑缺血组、丙泊酚组、丙泊酚+LY294002组大鼠，以3%戊巴比妥钠麻醉，仰卧位固定于手术台上。颈部皮肤消毒剃毛，切开颈部中线左侧约3 mm处皮肤，长约1 cm。逐层剥离组织暴露颈总动脉，沿颈总动脉向上钝性分离颈外动脉与颈内动脉。结扎颈外动脉并封闭颈内动脉与颈总动脉，在颈外动脉近心端开口，插入线栓，向前缓慢前进约15 mm，阻塞颈总动脉和颅内中动脉血流。假手术组大鼠仅分离出颈总动脉，结扎颈外动脉，不进行其他处理。脑缺血期间，丙泊酚组与丙泊酚+LY294002组大鼠经尾静脉滴注丙泊酚，速率20 mg·kg^{-1}·h^{-1}，假手术组与脑缺血组大鼠滴注生理盐水30 min，期间持续监测大鼠心率。给药1 h后，缓慢撤出线栓，结扎颈外动脉，缝合伤口。结束后将大鼠置于37 ℃恒温毯上维持体温，苏醒后转移至鼠笼中。

1.3.3 Zea Longa法评估大鼠神经功能 脑缺血模型构建24 h后，参考文献[4]中Zea Longa法评分标准对所有大鼠进行神经功能评分。0分：大鼠四肢正常，能够正常行走；1分：大鼠能够正常直线行走，甚至左转，但提起大鼠尾部时大鼠右前肢无法完全伸展；2分：在1分基础上，大鼠能够行走，但仅能向右侧旋转，仍有较强的平衡能力；3分：大鼠行走困难，仅能向右侧旋转，且侧推易倾倒；4分：大鼠无法行走，且意识丧失。

1.3.4 TTC染色测定大鼠脑梗死面积 神经功能评分结束后，3%戊巴比妥钠完全麻醉大鼠，各组随机抽取3只大鼠，参考文献[5]抽取脑脊液。将大鼠断头取脑。脑组织置于-20 ℃冰箱中冷冻10 min，然后切成6片厚约2 mm的切片，于2% TTC溶液中37 ℃水浴避光孵育20 min，每5 min翻动切片。待梗死区域脑组织呈白色，无梗死区域脑组织呈红色后，应用Image J软件测定梗死区域面积占比。

1.3.5 干湿重法评估大鼠脑水肿程度 神经功能评分结束后，各组随机取出3只大鼠，3%戊巴比妥钠完全麻醉大鼠，抽取脑脊液，断头取脑。使用吹风机冷风吹干，称量获得湿重，放入120 ℃烤箱中烘至水分完全消失，约12 h，称量获得干重。计算大鼠脑水肿程度。脑水肿程度(%)=(湿重-干重)/湿重×100%。

1.3.6 EB示踪法观察大鼠血脑屏障完整性 神经功能评分结束后，各组随机取出3只大鼠，皮下注射4 mL·kg^{-1} EB溶液。大鼠自由活动2 h后，3%戊巴比妥钠完全麻醉大鼠，断头取脑。取缺血半球脑组织，

加入2 mL甲酰胺匀浆10 min至细胞悬液，置于54 ℃下恒温孵育2 h。再以12 000 r/min离心20 min后取上清液，采用紫外分光光度计在620 nm波长下检测吸光度值，参考EB标准浓度曲线计算各组大鼠缺血半球脑组织中EB含量。

1.3.7 ELISA法检测脑脊液中炎症细胞因子含量 将脑脊液以12 000 r/min离心10 min，取上清，按照炎症细胞因子的ELISA试剂盒说明书，在预包被抗体的样品板中加入样品、抗体试剂、底物、终止液，期间根据要求进行洗板、孵育，然后在450 nm、610 nm波长处检测吸光度值，通过各个标准曲线计算出大鼠脑脊液中炎症细胞因子TNF-α、IL-6、IL-1β含量。

1.3.8 Western blot检测大鼠PI3K/AKT信号通路蛋白与血脑屏障紧密连接蛋白Claudin-5、Occludin表达 神经功能评分结束后，每组随机取3只大鼠，3%戊巴比妥钠完全麻醉后，抽取脑脊液，断头取脑，分离并获取大脑基底节组织，称重后加入含PMSF的RIPA裂解液提取总蛋白[脑组织质量(mg)∶裂解液体积(mL)=1∶4]。提取出组织蛋白溶液后加入上样缓冲液，100 ℃水浴中煮沸后进行SDS-PAGE凝胶电泳(恒压30 V/30 min，90 V/90 min)，以上样缓冲液到达底端为电泳终点。获取目的蛋白条带，湿法转膜将凝胶上蛋白转移至PVDF膜(恒流2 mA/60 min)，整个过程冰浴。4%脱脂牛奶封闭PVDF膜2 h，PBST洗净后分别加入PI3K兔抗鼠多克隆抗体(1∶1 000)、p-AKT兔抗鼠多克隆抗体(1∶1 000)、t-AKT兔抗鼠多克隆抗体(1∶1 000)、Claudin-5兔抗鼠多克隆抗体(1∶1 000)或Occludin兔抗鼠多克隆抗体(1∶1 000)、β-actin兔抗鼠多克隆抗体(1∶1 000)覆盖PVDF膜，4 ℃冰箱中孵育过夜。次日洗净一抗，加入HRP标记山羊抗鼠IgG(H+L)二抗(1∶5 000)或HRP标记山羊抗兔IgG(H+L)二抗(1∶5 000)，室温避光孵育2 h。添加ECL发光液，显影后使用Image J图像分析系统分析条带灰度值，以β-actin或t-AKT作为内参，计算目的蛋白相对表达量。

1.4 统计学分析

应用SPSS 25.0软件进行统计分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，多组数据比较采用单因素方差分析(*one way ANOVA*)，两两比较采用*Tukey*检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 丙泊酚对脑缺血大鼠神经功能的影响

假手术组大鼠神经功能正常，能正常行走，精神、毛发状态良好；与假手术组相比，脑缺血组大鼠神经功能评分增加($P<0.05$)，多数大鼠行走困难，且向一侧旋转，部分大鼠侧推时易跌倒；与脑缺血组相比，丙泊酚组大鼠神经功能评分降低($P<0.05$)，多数大鼠为右前肢蜷曲，无法完全伸展，但行走状态较好；与丙泊酚组相比，丙泊酚+LY294002组大鼠神经功能评分无显著变化($P>0.05$)，见表1。

2.2 丙泊酚对脑缺血大鼠脑梗死的影响

假手术组大鼠脑组织染色正常，无梗死出现；与假手术组相比，脑缺血组大鼠缺血侧脑组织出现较大面积的梗死($P<0.05$)；与脑缺血组相比，丙泊酚组大鼠脑梗死面积占比明显降低($P<0.05$)；与丙泊酚组相比，丙泊酚+LY294002组大鼠脑梗死面积占比明显增加($P<0.05$)，见图1、表1。

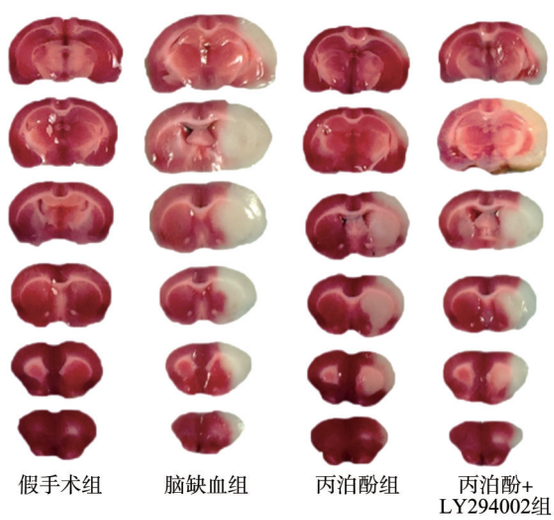


图1 各组大鼠脑组织TTC染色

2.3 丙泊酚对脑缺血大鼠血脑屏障完整性的影响

假手术组大鼠脑组织中EB含量较低；与假手术组相比，脑缺血组大鼠脑组织中EB含量明显升高($P<0.05$)；与脑缺血组相比，丙泊酚组大鼠脑组织中EB含量明显降低($P<0.05$)；与丙泊酚组相比，丙泊酚+LY294002组大鼠脑组织中EB含量明显升高($P<0.05$)，见表1。

2.4 丙泊酚对脑缺血大鼠脑水肿程度的影响

与假手术组相比，脑缺血组大鼠脑水肿程度明显升高($P<0.05$)；与脑缺血组相比，丙泊酚组大鼠脑水肿程度明显降低($P<0.05$)；与丙泊酚组相比，丙泊酚+LY294002组大鼠脑水肿程度无显著变化($P>0.05$)，见表1。

2.5 丙泊酚对脑缺血大鼠脑脊液中炎症细胞因子的影响

假手术组大鼠脑脊液中炎症细胞因子处于基线水平；与假手术组相比，脑缺血组大鼠脑脊液中TNF-α、

IL-6、IL-1β表达水平明显升高(P<0.05);与脑缺血组相比,丙泊酚组大鼠脑脊液中TNF-α、IL-6、IL-1β表达水平降低(P<0.05);与丙泊酚组相比,丙泊酚+LY294002组大鼠脑脊液中TNF-α、IL-6、IL-1β表达水平升高(P<0.05),见表2。

表1 各组大鼠神经功能评分、梗死面积占比、EB含量、脑水肿程度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	神经功能评分(分)	梗死面积占比(%)	EB含量(μg·g^{-1})	脑水肿程度(%)
假手术组	0	0	0.96±0.15	74.03±2.23
脑缺血组	2.50±0.80*	46.22±3.52*	6.34±0.44*	83.48±2.80*
丙泊酚组	1.58±0.67#	20.98±2.89#	2.72±0.39#	75.40±3.21#
丙泊酚+LY294002组	2.16±0.83	36.63±4.64△	5.11±0.83△	79.52±2.62

*:与假手术组相比,P<0.05;#:与脑缺血组相比,P<0.05;△:与丙泊酚组相比,P<0.05

表2 各组大鼠脑脊液中炎症细胞因子的含量($\bar{x}\pm s$,pg·mL^{-1})

组别	TNF-α	IL-6	IL-1β
假手术组	36.19±9.94	32.65±6.24	22.02±6.59
脑缺血组	261.22±32.11*	93.85±7.54*	96.35±9.57*
丙泊酚组	61.48±9.77#	40.18±7.14#	38.31±5.97#
丙泊酚+LY294002组	185.28±27.44△	76.05±5.61△	79.27±9.69△

*:与假手术组相比,P<0.05;#:与脑缺血组相比,P<0.05;△:与丙泊酚组相比,P<0.05

2.6 丙泊酚对脑缺血大鼠脑组织中PI3K/AKT的影响

与假手术组相比,脑缺血组大鼠缺血侧基底组织中PI3K、p-AKT蛋白表达水平明显降低(P<0.05);与脑缺血组相比,丙泊酚组脑组织中PI3K、p-AKT蛋白表达水平升高(P<0.05);与丙泊酚组相比,丙泊酚+LY294002组脑组织中PI3K、p-AKT蛋白表达水平明显降低(P<0.05),见图2、表3。

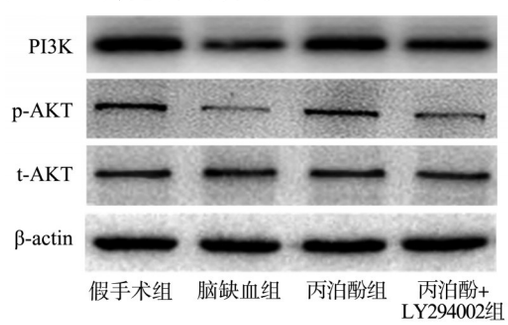


图2 各组大鼠脑组织中PI3K/AKT信号通路相关蛋白表达

表3 各组大鼠脑组织中PI3K/AKT信号通路蛋白表达($\bar{x}\pm s$)

组别	PI3K/β-actin	p-AKT/t-AKT
假手术组	0.97±0.09	0.92±0.03
脑缺血组	0.22±0.04*	0.19±0.03*
丙泊酚组	0.80±0.11#	0.77±0.05#
丙泊酚+LY294002组	0.43±0.04△	0.27±0.06△

*:与假手术组相比,P<0.05;#:与脑缺血组相比,P<0.05;△:与丙泊酚组相比,P<0.05

2.7 丙泊酚对脑缺血大鼠血脑屏障紧密连接的影响

与假手术组相比,脑缺血组大鼠脑组织中Occludin、Claudin-5蛋白表达明显降低(P<0.05);与脑缺血组相比,丙泊酚组大鼠脑组织中Occludin、Claudin-5蛋白表达升高(P<0.05);与脑缺血组相比,丙泊酚+LY294002组大鼠脑组织中Occludin、Claudin-5蛋白表达明显降低(P<0.05),见图3、表3。

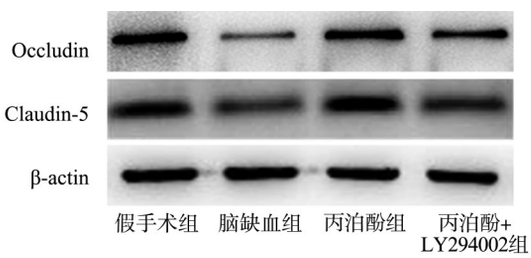


图3 各组大鼠脑组织中血脑屏障紧密连接相关蛋白表达

表3 各组大鼠脑组织中血脑屏障紧密连接相关蛋白表达($\bar{x}\pm s$)

组别	Occludin	Claudin-5
假手术组	0.85±0.11	0.81±0.05
脑缺血组	0.13±0.02*	0.26±0.06*
丙泊酚组	0.83±0.10#	0.86±0.08#
丙泊酚+LY294002组	0.47±0.10△	0.40±0.08△

*:与假手术组相比,P<0.05;#:与脑缺血组相比,P<0.05;△:与丙泊酚组相比,P<0.05

3 讨论

建立与临床病理生理相近的模型是实验成功的前提。大鼠颈动脉及基底节血液供给与人类相似,血管损伤部位明显,可重复性较高。故本研究选择颈动脉线栓阻塞法构建局灶性脑缺血大鼠模型,结果显示,脑缺血模型构建24 h后,脑缺血组大鼠出现以对侧前肢无法伸展为主的症状,且伴有行走困难;TTC染色显示,脑缺血组大鼠缺血侧脑组织梗死面积占比较高。这些结果与临床患者的半身不遂症状及CT中缺血侧脑组织动脉高密度影情况一致[6],提示本研究中脑缺血模型构建成功。

已有学者证实了脑缺血并发疾病与血脑屏障通透性改变密切相关[7]。Zuo等[8]研究显示,血脑屏障的破坏会造成外周血液中白蛋白、其他水溶性化合物及大量水分子渗入到神经元的内环境中,形成血管源性水肿。本研究中脑缺血组大鼠脑组织中紧密连接蛋白Claudin-5、Occludin表达明显低于假手术组,而EB含量和脑水肿程度明显高于假手术组,提示脑缺血会

造成血管内皮紧密连接蛋白减少,破坏血脑屏障结构与功能完整。此外,血脑屏障通透性增加会导致炎症介质等有害分子进入脑内,从而引起炎症反应,造成血脑屏障破坏加剧[9]。本研究结果显示,脑缺血组大鼠脑脊液中炎症细胞因子TNF-α、IL-6、IL-1β含量明显升高。这些促炎细胞因子可通过级联反应加重脑缺血的病理损伤过程[10]。

丙泊酚的作用机理是降低脑组织代谢、减缓脑血流量、扩张血管、降低颅内压,属于中枢神经保护麻醉药物[11]。在蛛网膜下腔出血诱发的中枢神经损伤中,丙泊酚已被证实可以明显减少TNF-α、IL-1β等炎症细胞因子释放,发挥中枢神经保护作用[12]。此外,丙泊酚还可以减轻脑缺血大鼠神经功能损伤[2]。本研究构建大鼠脑缺血模型后注射丙泊酚治疗,结果显示丙泊酚可以明显抑制大鼠缺血脑组织中炎症细胞因子浸润,维持血脑屏障结构和功能的完整性,从而降低脑水肿程度,减少脑梗死区域,发挥脑组织保护作用。

为了进一步探索丙泊酚发挥抗脑缺血的机制,本研究通过Western blot对可能涉及的信号通路蛋白进行检测,结果显示,丙泊酚组大鼠缺血侧脑组织中p-AKT水平升高,且上游PI3K蛋白表达增加。PI3K/AKT信号通路参与脑缺血发生的一系列生理过程,具有调控缺血后神经元程序性凋亡与促进神经元存活的作用[13]。AKT是一种相对分子质量为60 kD的丝氨酸/苏氨酸激酶,通过与PI3K结合调控NF-κB和Bcl-2等转录因子,从而抑制凋亡基因的表达,提高血管内皮细胞的活力,进而发挥维持血脑屏障结构和功能完整性的作用[14]。为了进一步研究PI3K/AKT信号通路在丙泊酚保护血脑屏障结构与功能完整中的作用,本研究借助大脑立体定位仪,将PI3K抑制剂LY294002注入脑缺血大鼠侧脑室中,结果显示,LY294002可以成功逆转丙泊酚的抗脑缺血作用,导致大鼠脑脊液中炎症细胞因子释放增加,血脑屏障通透性增加,梗死面积占比升高。然而,本研究中丙泊酚+LY294002组大鼠神经功能评分有增加趋势,但增加不明显,与丙泊酚组比较无统计学差异,可能是LY294002逆转了丙泊酚的治疗作用,但由于本研究样本量较小,导致组间差异不显著;此外,丙泊酚组和丙泊酚+LY294002组大鼠脑水肿程度无统计学差异,这可能是脑水肿程度基值较高,脑水肿程度的变化较小导致。

综上所述,本研究证实了丙泊酚具有明显的神经功能保护作用,其机制是通过激活PI3K/AKT信号通路发挥血脑屏障保护作用。

[参考文献]

[1] Zhang W, Song JK, Zhang X, et al. Salvianolic acid A attenuates ischemia reperfusion induced rat brain damage by protecting the blood brain barrier through MMP-9 inhibition and anti-inflammation [J]. Chin J Nat Medicines, 2018, 16(3): 184-193. doi: 10.1016/S1875-5364(18)30046-3.

[2] Hausburg MA, Banton KL, Roman PE, et al. Effects of propofol on ischemia-reperfusion and traumatic brain injury[J]. J Crit Care, 2020, 56:281-287. doi:10.1016/j.jcrc.2019.12.021.

[3] Ma J, Xiao WJ, Wang JR, et al. Propofol inhibits NLRP3 inflammasome and attenuates blast-induced traumatic brain injury in rats[J]. Inflammation, 2016, 39(6):2094-2103. doi:10.1007/s10753-016-0446-8.

[4] Wang P, Zhang JQ, Guo FF, et al. Lipopolysaccharide worsens the prognosis of experimental cerebral ischemia via interferon gamma-induced protein 10 recruit in the acute stage[J]. BMC Neurosci, 2019, 20(1): 1-15. doi:10.1186/s12868-019-0547-z.

[5] 王松军,孟小楷,丛 斌,等. 大鼠脑脊液抽取方法的改良[J]. 河北医科大学学报, 2010, 31(2): 125-127. doi: 10.3969/j.issn.1007-3205.2010.02.001.

[6] 王文静,吕 蕾,邓 铁,等. 基于CTA的颈动脉斑块测量与急性缺血性卒中风险的相关性研究[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(4): 324-328. doi:10.11659/jjssx.09E021041.

[7] Jiang XY, Andjelkovic AV, Zhu L, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke[J]. Prog Neurobiol, 2018, 163: 144-171. doi:10.1016/j.pneurobio.2017.10.001.

[8] Zuo XK, Lu LF, Manaenko A, et al. MicroRNA-132 attenuates cerebral injury by protecting blood-brain-barrier in MCAO mice [J]. Exp Neurol, 2019, 316:12-19. doi:10.1016/j.expneurol.2019.03.017.

[9] Chen W, Guo YJ, Yang WJ, et al. Protective effect of ginsenoside Rb1 on integrity of blood-brain barrier following cerebral ischemia[J]. Exp Brain Res, 2015, 233(10): 2823-2831. doi: 10.1007/s00221-015-4352-3.

[10] Liu H, Wu X, Luo J, et al. Adiponectin peptide alleviates oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation after cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating AMPK/GSK-3β [J]. Exp Neurol, 2020, 329:113302. doi:10.1016/j.expneurol.2020.113302.

[11] Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol[J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(12):1539-1558. doi:10.1007/s40262-018-0672-3.

[12] Shi SS, Zhang HB, Wang CH, et al. Propofol attenuates early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. J Mol Neurosci, 2015, 57(4):538-545. doi:10.1007/s12031-015-0634-2.

[13] Lv MR, Li B, Wang MG, et al. Activation of the PI3K-AKT pathway promotes neuroprotection of the δ-opioid receptor agonist against cerebral ischemia-reperfusion injury in rat models[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93:230-237. doi:10.1016/j.biopha.2017.05.121.

[14] Wu H, Wei M, Li Y, et al. Research progress on the regulation mechanism of key signal pathways affecting the prognosis of glioma [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 910543. doi: 10.3389/fnmol.2022.910543.

(编辑:魏 源)