

基于TNF- α 的脑缺血再灌注损伤机制及相关药物研究进展^Δ

何 婵^{1*}, 罗华丽¹, 季 晖²(1.烟台职业学院食品与生化工程系, 山东 烟台 264670; 2.中国药科大学药学院, 南京 210009)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)28-4016-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.28.39

摘要 目的:为研究肿瘤坏死因子 α (TNF- α)相关的脑缺血再灌注损伤机制和相关药物提供参考。方法:以“脑缺血”“细胞凋亡”“炎症反应”“TNF- α ”“Apoptosis”“Inflammation”“Cerebral ischemia”等为关键词,组合查询2004—2015年在PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献,对TNF- α 在脑缺血再灌注损伤中的机制及相关药物进行综述。结果与结论:共检索到相关文献130余篇,其中有效文献43篇。TNF- α 几乎参与了脑缺血再灌注损伤的全过程,是脑缺血再灌注损伤的重要原因之一,可以导致脑水肿、血脑屏障损伤、炎症反应、细胞凋亡等。目前,TNF- α 相关的抗脑缺血药物研究主要有抗炎药物、抗细胞凋亡药物以及作用广泛的各类植物提取物等。很多药物研究揭示了其抗脑缺血过程中降低缺血区TNF- α 水平的效应,并通过此效应降低脑缺血再灌注损伤,发挥了抗脑缺血作用。TNF- α 相关的脑缺血再灌注损伤机制研究和药物研究已逐步展开,而TNF- α 的双向作用有待进一步研究。

关键词 肿瘤坏死因子 α ;脑缺血;细胞凋亡;炎症反应

脑缺血再灌注损伤是严重危害人类健康的疾病之一,具有高发病率、高病死率和高复发率的特点。此外,脑缺血治疗后,重构缺血区的血流供应又会引起再灌注损伤,造成进一步脑损伤,使脑缺血治疗更为复杂。目前,脑缺血再灌注损伤尚缺乏十分理想的治疗药物。研究表明,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)在脑缺血再灌注损伤中起到重要作用^[1],其可能成为抗脑缺血新药研究的重要靶点。笔者以“脑缺血”“细胞凋亡”“炎症反应”“TNF- α ”“Apoptosis”“Inflammation”“Cerebral ischemia”等为关键词,组合查询2004—2015年在PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献130余篇,其中有效文献43篇。现对TNF- α 在脑缺血再灌注损伤中的机制及相关药物进行综述,以期研究TNF- α 相关的脑缺血再灌注损伤机制和相关药物提供参考。

1 TNF- α 与缺血性脑损伤机制

1.1 TNF- α 简述

TNF是一类能直接造成肿瘤细胞死亡的细胞因子。TNF- α 主要由巨噬细胞和T淋巴细胞产生,又称恶液素。经研究发现,TNF- α 能在体外诱导肿瘤细胞死亡,并能在体内消除移植的肉瘤^[2]。TNF- α 基因位于人第6号染色体,基因大小为2.76 kb,由4个外显子和3个内含子组成。体内许多组织均有TNF- α mRNA的表达,如肺、肝、脾、胸腺及肾脏等。脂多糖刺激、细菌和病毒入侵等致炎因素均能快速诱导心脏、胰腺、输卵管及子宫等多脏器对TNF- α 的合成表达^[3]。TNF- α 与细胞表面两种主要受体TNFR1(p55)和TNFR2(p75)结合发挥效应,TNFR1分布于所有细胞表面,是TNF- α 的重要受体,可以被膜结合形式和可溶形式的TNF- α 激活。TNFR2主要分布于造血细胞和内皮细胞,可以被膜结合形式的TNF- α 激活。TNF- α 是一种多效细胞因子,参与血脑屏障、炎症反应、血栓形成以及与脑损伤相关的血管变化,其主要生理作用是促炎症反应发生和调节自身免疫。

脑缺血后,TNF- α 表达明显上升,参与多种生理变化,与脑

缺血损伤息息相关。TNF- α 缺乏的小鼠与从野外获取的小鼠相比,局部脑缺血后脑梗死的面积更小,而注射TNF- α 则会增加脑梗死面积^[4]。Maddahi A等^[5]采用大脑中动脉闭塞(MCAO)制备大鼠脑缺血模型,48 h后,采用免疫组织化学和蛋白质印迹法对TNF- α 及其受体蛋白的分布、数量进行检测;并分离脑动脉进行体外组织培养,在有或无B-Raf抑制剂、丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂、核因子 κ B(NF- κ B)抑制剂的条件下,分别于24 h和48 h进行相同检测。整体动物和组织培养结果均显示,通过上调MEK/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路,可诱导TNF- α 及其受体在脑动脉壁的表达。

1.2 TNF- α 与缺血脑水肿

在急性脑缺血中,脑水肿是神经损伤的重要原因,而TNF- α 在其中发挥重要作用,TNF- α 在脑缺血后参与血脑屏障的损伤和脑水肿的形成。Hosomi N等^[6]实验表明,使用抗TNF- α 中和单克隆抗体治疗短暂局脑缺血大鼠,可降低TNF- α 表达、减小梗死面积和减轻脑水肿。Vakili A等^[7]采用MCAO制作小鼠脑缺血模型,60 min后再灌注,分别于缺血后0、1、3、6 h给予己酮可可碱(PTX,TNF- α 合成的抑制剂)60 mg/kg(ip)。缺血损伤24 h后,分别用脑定位注射伊文思蓝和湿干重比来测定血脑屏障通透性和脑水肿。缺血1、4、24 h后,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定缺血皮层的TNF- α 。结果显示,PTX能减轻缺血6 h后脑水肿,其机制可能是通过抑制TNF- α 的合成发挥作用,揭示在脑缺血中,TNF- α 是引起脑水肿的重要原因。

1.3 TNF- α 与脑缺血后血脑屏障损伤

脑缺血后,TNF- α 参与血脑屏障的损伤。在脑缺血再灌注后,血脑屏障的损伤在脑水肿和脑梗死的形成中发挥了重要作用。有研究表明,可通过上调基质金属蛋白酶,增加毛细血管通透性,进一步加重血脑屏障功能障碍,促进脑缺血及脑水肿的发生^[8]。Sun J等^[9]研究了局部脑缺血后TNF- α 与血脑屏障损伤之间的关系。采用MCAO制作小鼠脑缺血模型,缺血1 h后再灌注,再灌注后2 h,神经细胞、星形细胞和室管膜细胞中有TNF- α 表达;再灌注6 h后,血脑屏障开始损伤;再灌注12 h后,血脑屏障损伤范围明显扩大。使用TNF- α 拮抗药可以明显

^Δ 基金项目:山东省青年骨干教师国内访问学者项目

* 讲师,硕士。研究方向:中药药理及临床。电话:0535-6927023。

E-mail:hechan2002@163.com

减轻血脑屏障损伤,表明在脑缺血后血脑屏障通透性变化中,TNF- α 是一个关键的炎症因子。

1.4 TNF- α 与脑缺血后炎症反应

在脑缺血再灌注损伤中,炎症反应是重要的机制之一。脑缺血后,小胶质细胞通过激活NF- κ B,发挥其促炎功能,活化的小胶质细胞具有神经毒性,介导TNF- α 通过凋亡机制杀死神经元^[10-11]。TNF- α 及其受体可能激活NF- κ B通路,进而可以抑制TNF- α 相关的细胞死亡。NF- κ B是激活MEK和蛋白激酶C(PKC)途径的一个关键转录因子,其对多个参与炎症和细胞增殖的基因控制至关重要。

细胞表面TNF- α 的受体和配体在神经炎症细胞凋亡和促炎细胞因子的过度表达中发挥了重要作用。TNF- α 可通过细胞凋亡减少少突胶质细胞数目。Yang Y等^[12]采用MCAO制备金属蛋白酶组织抑制剂3(TIMP-3)敲除的小鼠脑缺血模型,分别于24、72 h再灌注。通过体视学和末端标记法检测白质细胞死亡,分别用谷胱甘肽S转移酶 π (GST- π)抗体和半乳糖脑苷(GalC)标记成熟和不成熟的少突胶质细胞,使用免疫组织化学和蛋白质印迹法检测蛋白质水平和表达,使用荧光共振能量转移法测定蛋白质活性。结果表明,局部脑缺血导致不成熟白质细胞增殖,TIMP-3通过TNF- α 介导的神经炎症使半胱氨酸蛋白酶3(Caspase-3)依赖的成熟少突胶质细胞死亡。

TNF- α 诱导的蛋白6(TSG-6)在成人组织中很少甚至不表达,但在TNF- α 或其他促炎性细胞因子的刺激下,充质干细胞(MSCs)及其他干细胞可以合成。Lin QM等^[13]采用窒息致心脏骤停使雄性SD大鼠全脑缺血,复苏2 h后,一组大鼠静脉注射 5×10^6 个MSCs;另一组大鼠在右侧脑室注入6 μ g TNF- α 诱导TSG-6,复苏1、3、7 d后进行功能评估,3 d后在大脑中检测到移植的MSCs。使用ELISA检测血清S-100B蛋白水平和促炎性细胞因子,使用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测TSG-6和促炎性细胞因子在大脑皮层的表达水平,采用蛋白质印迹法检测TSG-6和中性粒细胞弹性蛋白酶在大脑皮层中的水平。结果表明,MSCs通过上调TNF- α 诱导的TSG-6水平,可改善全脑缺血大鼠的认知功能,减少炎症反应。

1.5 TNF- α 与脑缺血后细胞凋亡

TNF- α 是强免疫调节剂和促炎性细胞因子,在脑损伤后表达迅速增加,与细胞坏死和凋亡相关。TNF- α 与其受体结合,触发级联反应,导致细胞凋亡或生存。TNFR1可以通过激活NF- κ B信号通路激活细胞增殖或通过激活Fas相关死亡结构域(FADD)蛋白和天门冬氨酸特异性的Caspase导致细胞死亡。FADD与受体结合,活化受体相关死亡结构域,使Caspase-8前体活化,活化的Caspase-8直接激活Caspase-3,进而诱导或抑制靶细胞的凋亡。Caspase-3是Caspase家族中的核心酶,其通过DNA破坏最终导致细胞凋亡^[14]。

Schock SC等^[15]从大鼠血浆中分离出微粒子(MPs),采用流式细胞技术定量。将MPs加入培养的内皮细胞和正常大鼠的肾细胞时,一定时间内会诱导细胞死亡,并存在剂量依赖性。使用TNF- α 受体阻滞药和TNF相关的凋亡诱导配体(TRAIL)的中和抗体明显减少了细胞的死亡。在啮齿类动物脑缺血模型中检测到MPs。MPs激活了培养细胞的TNF- α 和TRAIL信号通路,并可能传送Caspase-3信号,导致细胞凋亡。

2 基于TNF- α 的防治脑缺血药物

2.1 抗炎药物

半胱氨酸白三烯(CysLTs)是来源于花生四烯酸途径的炎症介质,参与多种中枢神经系统疾病的炎症反应,包括脑缺血、脑出血、癫痫和脑肿瘤等。CysLTs的受体主要有两种:CysLT₁R和CysLT₂R,HAMI 3379是选择性CysLT₂R拮抗药。Shi QJ等^[16]研究显示,对MCAO模型大鼠ip HAMI 3379,可以减轻神经损伤、减轻脑水肿和减少脑梗死体积。同时,HAMI 3379通过抑制白细胞介素1 β (IL-1 β)、干扰素 γ (IFN- γ)和TNF- α 的释放来改善缺血性小胶质细胞激活和中性粒细胞聚集,对急性、亚急性脑缺血损伤具有保护作用,并减弱炎症反应。

迷迭香酸(RA)是一种天然酚酸类抗氧化剂,具有抗肝纤维化、抗菌和抗糖尿病肾病等多种生物活性。Luan H等^[17]对神经母细胞瘤(SH-SY5Y)细胞株剥夺氧糖,并用TNF- α 刺激,而后用RA孵化。结果显示,RA可以降低SH-SY5Y细胞缺氧糖引起的细胞死亡,抑制TNF- α 介导的NF- κ B的激活,产生神经保护作用。

菟丝子为旋花科植物南方菟丝子或菟丝子的干燥成熟种子,具有滋补肝肾、固精缩尿、益精明目、止泻安胎等功效。黄酮类是菟丝子主要的药效成分,包括槲皮素、山奈酚、紫云英苷、金丝桃苷等。杨迪等^[18]采用颈内动脉线栓法制作大鼠脑缺血模型,90 min后再灌注;同时每天ig菟丝子黄酮(100、50 mg/kg),连续7 d。结果发现,菟丝子黄酮高、低剂量组大鼠神经功能缺失症状明显改善,TNF- α 、IL-1 β 、细胞黏附分子1(ICAM-1)的表达显著减弱($P < 0.01$)。菟丝子黄酮对脑缺血再灌注损伤模型大鼠具有一定保护作用,其机制可能与抑制炎症因子的分泌和表达及减轻脑组织的炎症反应有关。

芍药苷属于单萜糖苷类化合物,是毛茛科植物芍药根中的主要活性成分之一,具有调节免疫、解痉止痛、降降温解热、抗炎、抑制血小板聚集、保护心血管等多种药理作用。李冬梅等^[19]采用ip芍药苷(20、10、5 mg/kg)对沙土鼠进行预处理,给药3 d后,采用双侧颈总动脉结扎、10 min后再灌注,制作脑缺血模型。结果发现,芍药苷高、中、低剂量组沙土鼠卒中指数降低,海马组织NF- κ B、ICAM-1表达减弱,脑匀浆中TNF- α 、IL-1 β 含量减少。芍药苷预处理对沙土鼠脑缺血再灌注损伤具有一定的神经保护作用,该作用可能与其下调脑组织中炎症因子表达、减轻脑组织炎症反应等有关。

长春西汀是已开发治疗脑血管病和认知障碍的药物。Wang HX等^[20]采用MCAO制作Wistar大鼠脑缺血模型,缺血2 h后再灌注,同时ip长春西汀(10 mg/kg),给药7 d。结果发现,长春西汀可降低NF- κ B和TNF- α 的表达,抑制脑缺血再灌注后炎症反应。

王伟等^[21]研究表明,瑞芬太尼具有降低脑缺血再灌注损伤的作用。Zhang Y等^[14]进一步研究了其作用机制,发现瑞芬太尼预处理抗脑缺血再灌注损伤的作用可能是通过阻断TNF- α /TNFR1和应激活化蛋白激酶(JNK)信号转导通路实现的。这也意味着调节TNF- α /TNFR1和JNK信号通路可能成为防治脑缺血再灌注损伤的重要途径。

异丙酚是手术中广泛使用的麻醉药物,也被证实具有抗脑缺血再灌注损伤的作用。Shi SS等^[22]采用MCAO制作大鼠脑缺血模型,缺血2 h后再灌注,并进行给药,治疗组大鼠iv异丙酚(10、50 mg/kg)。24 h后检测结果发现,异丙酚可以显著减少脑缺血大鼠神经损伤评分、脑梗死面积和髓过氧化物酶(MPO)活性,降低NF- κ B、环氧酶2(Cox-2)和TNF- α 的表

达。这表明异丙酚可降低脑缺血后炎症反应和脑损伤,其神经保护作用可能与降低炎症反应和抑制炎症基因有关。

非甾体抗炎药在脑缺血中可能具有神经保护作用。氟比洛芬脂(FA)溶解于脂糜微粒中,可有助于药物在短时间内吸收到达炎症位置。Sun BZ等^[23]采用MCAO制作雄性Wistar大鼠脑缺血模型,2 h后再灌注,并使用氟比洛芬脂尾iv治疗(5、10 mg/kg)。24 h后检测结果显示,氟比洛芬脂可显著抑制缺血半暗带皮层促炎性因子(IL-1 β 、IL-6和TNF- α)的表达,减轻缺血区形态学变化,改善脑缺血再灌注损伤,这可能是通过抑制NF- κ B信号通路实现的。

2.2 抗细胞凋亡药物

蛻皮甾酮(EDS)是蛻皮类固醇的衍生物,具有改善认知障碍、促进学习和记忆的作用。Wang W等^[24]研究了EDS对沙鼠短暂全脑缺血的作用,每天ip EDS(20、50 mg/kg),连续7 d。结果显示,EDS可以显著提高神经细胞存活数,并使Caspase-3失活。此外,EDS可以抑制TNF- α 的产生,进而刺激缺血区域星形胶质细胞和小胶质细胞活性,这在改善脑缺血再灌注损伤引起的认知障碍起到重要作用。

人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(PTEN)表达产物是一种双特异性磷酸酶,与脑缺血后炎症和细胞凋亡相关。PTEN缺失可以防止脑缺血引起的神经细胞死亡,产生神经保护作用。PTEN抑制剂可能在脑缺血中发挥抑制神经细胞死亡以及炎症反应的作用。Mao LL等^[25]采用MCAO制作大鼠脑缺血再灌注模型,每天ip Bpv(PTEN的特异性抑制剂,0.2 mg/kg)进行治疗,连续7 d。结果显示,Bpv可显著减少神经缺损评分和脑梗死面积,增加缺血区域IL-10浓度,降低TNF- α 浓度,对脑缺血再灌注损伤具有神经保护作用。

2.3 植物提取物

紫苏醛(PAH)是白苏中主要的油性成分,具有抗炎作用。Xu LX等^[26]采用MCAO制作大鼠脑缺血模型,分为假手术组、模型组和PAH高、低剂量组(72、36 mg/kg),模型建立后连续ig给药7 d。结果显示,PAH治疗组NO、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性明显降低,神经功能缺损评分、脑梗死面积和炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)表达均下降。此外,PAH可明显降低Bax和Caspase-3等凋亡相关基因mRNA的表达,抑制细胞凋亡。

鹰嘴豆芽素A是由三叶草、鹰嘴豆等豆类植物中提取的,是天然的氧甲基化的异黄酮类植物雌激素,具有抗肿瘤、抗氧化和抗炎的作用。Wang WB等^[27]采用MCAO制作雄性SD大鼠脑缺血模型,缺血2 h、再灌注24 h后,对神经损伤、脑梗死面积和脑水肿进行评估,采用ELISA法检测缺血区域MPO活性、TNF- α 和IL-1 β 水平。每天ip 鹰嘴豆芽素A(10、20、40 mg/kg),连续给药14 d。结果显示,鹰嘴豆芽素A能明显改善神经损伤,减少脑梗死面积和减轻脑水肿,显著抑制MPO活性和TNF- α 、IL-1 β 的表达。这表明鹰嘴豆芽素A在脑缺血再灌注损伤中具有神经保护作用。

石榴是产于地中海的灌木,其果实、皮和叶的提取物具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤等活性。Ahmed MAE等^[28]研究显示,石榴提取物可以显著降低缺血后脑部NF- κ B、TNF- α 和Caspase-3水平,增加大脑IL-10和三磷酸腺苷(ATP)的产生,减少DNA损伤。石榴提取物通过其抗氧化、抗炎、抗凋亡和ATP补充,对脑缺血损伤发挥神经保护作用并减少DNA损伤。

积雪草皂苷(AS)是由积雪草中提取的物质,在印度作为记忆增强药物应用已久。Chen S等^[29]采取短暂双侧颈总动脉闭塞引起小鼠短暂脑缺血。手术后第2天ig给予AS(40、60 mg/kg),连续7 d。结果显示,AS可减少小胶质细胞的激活和炎性细胞因子的表达(包括TNF- α 、IL-1 β 和IL-6),可能通过其抗炎作用对短暂性脑缺血发挥神经保护作用。

刺五加多糖是从刺五加的根茎中提取的主要活性成分,具有多种药理作用:清除自由基、抗氧化、保护心血管、抗炎、免疫调节和抗肿瘤等。Xie YL等^[30]采用MCAO制作雄性大鼠脑缺血再灌注模型,每天ig刺五加多糖(15、50、100、200 mg/kg),连续15 d。结果显示,刺五加多糖可以改善脑缺血再灌注损伤,减少脑梗死和脑水肿。此外,刺五加多糖还可以提高脑缺血组织超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性和IL-10水平,降低丙二醛(MDA)、IL-1 β 和TNF- α 水平,对脑缺血再灌注损伤具有一定的保护作用。

此外,姜萜酚、丹参酮II A、银杏内酯、冰片、花椒毒酚、石榴多酚、红景天苷、白藜芦醇等均有研究发现在抗脑缺血中具有降低TNF- α 的作用^[31-38]。

2.4 其他

红霉素(EM)是应用已久的一种大环内酯类抗生素,临床剂量的EM预处理体现出对脑缺血的耐受。Katayama Y等^[39]采用MCAO制作SD大鼠脑缺血模型,缺血90 min后再灌注。缺血后立刻ih EM(50 mg/kg),再灌注24、72 h后检测脑梗死面积、脑水肿和神经系统功能。24 h后检测大脑皮层中炎性细胞因子[离子钙接头蛋白抗体1(Iba-1)、TNF- α]。结果显示,EM可显著降低脑缺血后Iba-1和TNF- α 表达,减轻脑缺血后神经损伤。

Adjudin是一种具有可逆抗受精作用的男性避孕药,可以破坏生殖细胞和支持细胞之间的连接,使生殖细胞自生精上皮脱落。而又有报道指出Adjudin在脑缺血动物模型组发挥作用^[40]。Liu TY等^[41]采用tMCAO法制备脑缺血模型,脑缺血1.5 h后再灌注,并ip 3次(0、5、48 h) Adjudin(50 mg/kg)。72 h后检测发现,Adjudin可抑制大脑皮层和纹状体的小胶质细胞激活,减少IL-1 β 、TNF- α 和IL-6的释放和表达,减轻血脑屏障损伤,具有抗脑缺血再灌注损伤的作用,显示出调节神经炎症的临床应用前景。

丁酸钠(NaB)是一种短链脂肪酸,由食用微生物发酵生成的纤维产物,可以抑制肠道病原菌、维持胃肠道稳态,同时也是一种重要的神经系统调节剂。Sun J等^[42]采用双侧颈总动脉闭塞制作小鼠脑缺血模型,脑缺血再灌注3 h后ig给予NaB(5、10 mg/kg)。24 h检测结果显示,NaB能明显改善脑缺血后神经损伤和组织病理学改变,恢复MDA、SOD、IL-1 β 、TNF- α 和IL-8水平,降低Caspase-3和Bax水平,增加B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)、磷酸化蛋白激酶(p-Akt)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平,发挥抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡的作用。

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是属于核激素受体超家族的配体依赖性转录因子,有PPAR- α 、PPAR- β/δ 和PPAR- γ 3种亚型。GW0742是PPAR- β/δ 的激动药,对动脉粥样硬化、心肌梗死、内毒素休克和肺炎等疾病具有抗炎作用。Chao X等^[43]采用MCAO制作大鼠脑缺血模型,在脑缺血30 min前,ip GW0742(3 mg/kg)进行预处理。24 h检测结果显示,GW0742预处理可增加Bcl-2基因的表达,减少脑梗死体

积、脑水肿和细胞凋亡,降低IL-1 β 、NF- κ B、TNF- α 、Bax和iNOS水平,对急性脑缺血发挥神经保护作用。

3 结语

综上,脑缺血后TNF- α 水平显著增加,TNF- α 与其受体结合,诱发细胞凋亡和炎症反应,进而引发血脑屏障破坏、脑水肿、脑梗死等各种生理损伤,其在脑缺血再灌注损伤中发挥着重要作用。目前,对于TNF- α 相关的抗脑缺血研究,主要有抗凋亡药物、抗炎药物,以及各种植物提取物等,其中植物提取物是一个研究热点。植物类药物在中国、印度、泰国等国家应用久远,现代制剂对药材进一步提纯,其结构分析、药效学研究、机制研究也进一步开展,具有广阔的前景。

然而亦有研究指出,TNF- α 与神经元凋亡抑制蛋白相关,发挥了一定的神经保护作用^[5]。此外,TNF- α 可以诱导脑缺血耐受,减少引起脑缺血损伤的细胞因子。因此,TNF- α 在脑缺血再灌注损伤中可能具有双向作用,其机制复杂,有待进一步研究。在未来研究中,可以根据其双向作用,从两个方面出发,开发新型抗脑缺血药物:一方面,抑制TNF- α 在脑缺血再灌注中的损伤作用;另一方面,促进TNF- α 的神经保护作用。

参考文献

[1] Sotgiu S, Zanda B, Marchetti B, *et al.* Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(5):505.

[2] Park KM, Bowers WJ. Tumor necrosis factor- α mediated signaling in neuronal homeostasis and dysfunction[J]. *Cell Signal*, 2010, 22(7):977.

[3] Tang X, Marciano DL, Leeman SE, *et al.* LPS induces the interaction of a transcription factor, LPS-induced TNF- α factor, and STAT6(B) with effects on multiple cytokines[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(14):5132.

[4] Zhang Y, Li YW, Wang YX, *et al.* Remifentanyl preconditioning alleviating brain damage of cerebral ischemia reperfusion rats by regulating the JNK signal pathway and TNF- α /TNFR1 signal pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(12):6997.

[5] Maddahi A, Kruse LS, Chen QW, *et al.* The role of tumor necrosis factor- α and TNF- α receptors in cerebral arteries following cerebral ischemia in rat[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8(1):107.

[6] Hosomi N, Ban CR, Naya T, *et al.* Tumor necrosis factor- α neutralization reduced cerebral edema through inhibition of matrix metalloproteinase production after transient focal cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(8):959.

[7] Vakili A, Mojarad S, Akhavan MM, *et al.* Pentoxifylline attenuates TNF- α protein levels and brain edema following temporary focal cerebral ischemia in rats[J]. *Brain Res*, 2011, doi:10.1016/j.brainres.2011.01.001.

[8] Candelario-Jalil E, Taheri S, Yang Y, *et al.* Cyclooxygenase inhibition limits blood-brain barrier disruption following intracerebral injection of tumor necrosis factor- α in the rat[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 323(2):488.

[9] Sun J, Zhu Y, Zhang L, *et al.* Effects of xuelian injection

on cerebral TNF- α , IL-1 β and MMP-9 in rats experienced focal cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9):2632.

[10] Han Q, Liu S, Li Z, *et al.* DCPIB, a potent volume-regulated anion channel antagonist, attenuates microglia-mediated inflammatory response and neuronal injury following focal cerebral ischemia[J]. *Brain Res*, 2014, 1542(2):176.

[11] Zeng L, Wang Y, Liu J, *et al.* Pro-inflammatory cytokine network in peripheral inflammation response to cerebral ischemia[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 548(35):4.

[12] Yang Y, Jalal FY, Thompson JF, *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 mediates the death of immature oligodendrocytes via TNF- α /TACE in focal cerebral ischemia in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8(1):108.

[13] Lin QM, Zhao S, Zhou LI, *et al.* Mesenchymal stem cells transplantation suppresses inflammatory responses in global cerebral ischemia: contribution of TNF- α -induced protein 6[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(6):784.

[14] Pearl-Yafe M, Halperin D, Scheuerman O, *et al.* The p38 pathway partially mediates caspase-3 activation induced by reactive oxygen species in Fanconi anemia C cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67(3):539.

[15] Schock SC, Edrissi H, Burger D, *et al.* Microparticles generated during chronic cerebral ischemia deliver pro-apoptotic signals to cultured endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(1):912.

[16] Shi QJ, Wang H, Liu ZX, *et al.* HAMI 3379, A CysLT₂R antagonist, dose- and time-dependently attenuates brain injury and inhibits microglial inflammation after focal cerebral ischemia in rats[J]. *Neuroscience*, 2015, doi:10.1016/j.neuroscience.2015.02.002.

[17] Luan H, Kan Z, Yong X, *et al.* Rosmarinic acid protects against experimental diabetes with cerebral ischemia: relation to inflammation response[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10(9):28.

[18] 杨迪,王桂敏,翟宏颖.菟丝子黄酮对脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑组织中炎症反应的影响[J]. *中国药房*, 2013, 24(11):979.

[19] 李冬梅,徐丽,张红果,等.芍药苷对脑缺血再灌注模型沙土鼠脑组织炎症反应因子的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(1):56.

[20] Wang HX, Zhang K, Zhao L, *et al.* Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor- α in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 566(18):247.

[21] 王伟,景桂霞,赵新京,等.瑞芬太尼预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤细胞凋亡的影响[J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2011, 32(1):128.

[22] Shi SS, Yang WZ, Chen Y, *et al.* Propofol reduces inflammatory reaction and ischemic brain damage in cere-

- bral ischemia in rats[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(5):793.
- [23] Sun BZ, Chen L, Wu Q, *et al.* Suppression of inflammatory response by flurbiprofen following focal cerebral ischemia involves the NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9):3 087.
- [24] Wang W, Wang T, Feng WY, *et al.* Ecdysterone protects gerbil brain from temporal global cerebral ischemia/reperfusion injury via preventing neuron apoptosis and deactivating astrocytes and microglia cells[J]. *Neurosci Res*, 2014, doi: 10.1016/j.neures.2014.01.005.
- [25] Mao LL, Hao DL, Mao XW, *et al.* Neuroprotective effects of bisperoxovanadium on cerebral ischemia by inflammation inhibition[J]. *Neurosci Lett*, 2015, doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.040.
- [26] Xu LX, Li YB, Fu Q, *et al.* Perillaldehyde attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury-triggered overexpression of inflammatory cytokines via modulating Akt/JNK pathway in the rat brain cortex[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 454(1):65.
- [27] Wang WB, Tang LJ, Li Y, *et al.* Biochanin a protects against focal cerebral ischemia/reperfusion in rats via inhibition of p38-mediated inflammatory responses[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 348(1/2):121.
- [28] Ahmed MAE, El Morsy EM, Ahmed AAE. Pomegranate extract protects against cerebral ischemia/reperfusion injury and preserves brain DNA integrity in rats[J]. *Life Sci*, 2014, 110(2):61.
- [29] Chen S, Yin ZJ, Jiang C, *et al.* Asiaticoside attenuates memory impairment induced by transient cerebral ischemiareperfusion in mice through anti-inflammatory mechanism[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, doi: 10.1016/j.pbb.2014.03.004.
- [30] Xie YL, Zhang B, Zhang YJ. Protective effects of Acanthopanax polysaccharides on cerebral ischemia-reperfusion injury and its mechanisms[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2014.09.055.
- [31] Gaire BP, Kwon OW, Park SH, *et al.* Neuroprotective effect of 6-paradol in focal cerebral ischemia involves the attenuation of neuroinflammatory responses in activated microglia[J]. *PLoS ONE*, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0120203.
- [32] Liu X, Ye M, An CY, *et al.* The effect of cationic albumin-conjugated PEGylatedtanshinone II A nanoparticles on neuronal signal pathways and neuroprotection in cerebral ischemia[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(28):6 893.
- [33] Jiang MJ, Li J, Peng QX, *et al.* Neuroprotective effects of bilobalide on cerebral ischemia and reperfusion injury are associated with inhibition of pro-inflammatory mediator production and down-regulation of JNK1/2 and p38 MAPK activation[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11(1): 167.
- [34] Kong QX, Wu ZY, Chu X, *et al.* Study on the anti-cerebral ischemia effect of borneol and its mechanism[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2014, 11(1):161.
- [35] He W, Chen WW, Zhou YM, *et al.* Xanthotoxol exerts neuroprotective effects via suppression of the inflammatory response in a rat model of focal cerebral ischemia[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33(5):715.
- [36] Yaidikar L, Thakur S. Punicalagin attenuated cerebral ischemia-reperfusion insult via inhibition of proinflammatory cytokines, up-regulation of Bcl-2, down-regulation of Bax, and caspase-3[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 402(1/2):141.
- [37] Chen T, Ma ZQ, Zhu LP, *et al.* Suppressing receptor-interacting protein 140: a new sight for salidroside to treat cerebral ischemia[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, doi: 10.1007/s12035-015-9521-7.
- [38] Fang LQ, Gao HM, Zhang WN, *et al.* Resveratrol alleviates nerve injury after cerebral ischemia and reperfusion in mice by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3):3 219.
- [39] Katayama Y, Inaba T, Nito C, *et al.* Neuroprotective effects of erythromycin on cerebral ischemia reperfusion-injury and cell viability after oxygen-glucose deprivation in cultured neuronal cells[J]. *Brain Res*, 2014, doi: 10.1016/j.brainres.2014.09.016.
- [40] Shao JX, Liu TY, Xie QR, *et al.* Adjudin attenuates lipopolysaccharide (LPS) -and ischemia-induced microglial activation[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.09.012.
- [41] Liu TY, Zhang TT, Yu HM, *et al.* Adjudin protects against cerebral ischemia reperfusion injury by inhibition of neuroinflammation and blood-brain barrier disruption[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11(1):107.
- [42] Sun J, Wang FY, Li HX, *et al.* Neuroprotective effect of sodium butyrate against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice[J]. *Biomed Res Int*, 2015, doi: 10.1155/2015/395895.
- [43] Chao X, Xiong C, Dong W, *et al.* Activation of peroxisome proliferator-activated receptor β/δ attenuates acute ischemic stroke on middle cerebral ischemia occlusion in rats [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1 396.

(收稿日期:2015-12-19 修回日期:2016-05-06)

(编辑:余庆华)