

针刺减轻脑缺血神经损伤炎症反应机制研究进展

任雪骐, 李宇卿, 王志菲, 舒适

上海中医药大学基础医学院, 上海 201203

[摘要] 通过检索中国知网 (CNKI)、万方数据库、维普数据库和 PubMed 数据库, 对近年国内外的相关研究文献进行分析。针刺疗法作为临床治疗缺血性脑卒中的常规治疗方法, 具有明确的治疗效果, 但其作用机制尚不完全明确, 有效减轻炎症反应是针刺减轻脑缺血神经功能损伤的重要环节。目前的文献论及针刺减轻缺血性脑损伤炎症反应的相关机制涉及神经胶质细胞、细胞因子、细胞黏附因子、炎症信号转导通路等几个方面, 可见针刺治疗缺血性脑卒中是通过多靶点、多层次、多水平而发挥作用。若想将其机制研究彻底, 还需进行更深入的探索。

[关键词] 针刺; 脑缺血; 炎症反应

[中图分类号] R245 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 14-0116-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.14.024

Research Progress on Mechanism of Acupuncture Attenuating Inflammatory Response to Cerebral Ischemic Nerve Injury

REN Xueqi, LI Ziqing, WANG Zhifei, SHU Shi

School of Basic Medical of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: By searching China National Knowledge Internet (CNKI), Wanfang Database, China Science and Technology Journal Database and PubMed Database, the relevant research literature at home and abroad in the recent years were analyzed. It is found that acupuncture, as a routine method for the clinical treatment of ischemic stroke, has clear therapeutic effect, but its mechanism is not completely clear. Effective reduction of inflammatory response is an important link of acupuncture to reduce the injury of cerebral ischemic nerve function. At present, the literature discuss that the related mechanism of acupuncture alleviating the inflammatory response of ischemic brain injury involves glial cells, cytokines, cell adhesion molecules, inflammatory signal transduction pathway and so on. It can be seen that acupuncture plays a role in the treatment of ischemic stroke from multi-targets and multi-levels. If we want to study its mechanism thoroughly, we need to explore it more deeply.

Keywords: Acupuncture; Cerebral ischemia; Inflammatory response

缺血性脑卒中是临床常见的脑卒中类型, 约占脑卒中的 70%, 具有发病率高、致残率高、后遗症重的特点, 给患者的家庭和社会都造成沉重的经济负担^[1]。脑缺血后的神经损伤过程作用机制十分复

杂, 尚不完全明晰。最新实验研究数据表明, 炎症反应至关重要, 炎症细胞浸润、炎性介质释放、氧化应激、兴奋性毒性等炎症级联反应会在脑缺血后进一步对脑组织、脑神经元造成损伤, 并且炎症反

[收稿日期] 2022-07-25

[修回日期] 2022-12-02

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81774388)

[作者简介] 任雪骐 (1997-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 2454679107@qq.com。

[通信作者] 舒适 (1984-), 男, 副教授, E-mail: shushitcm@163.com。

应在脑缺血后的恢复期间,对神经细胞的修复及组织重塑也扮演着重要角色^[2]。因此,如何有效减轻缺血后炎症反应一直是防治缺血性脑卒中基础研究的重点内容。

缺血性脑卒中归属于中医学中中风范畴,中医学疗法治疗缺血性脑卒中具有明确疗效。针刺疗法在缩小缺血性脑卒中梗死面积、恢复患者各项功能等方面均有着良好的治疗效果^[3-4]。随着研究的深入,越来越多的证据表明,针刺的作用机制与炎症及缺血后细胞损伤、再生有着密切联系^[5]。笔者通过检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库和PubMed数据库,对近年国内外的相关研究文献进行分析,对针刺减轻缺血性脑损伤炎症反应的相关机制进行综述。

1 神经胶质细胞

脑缺血发生后,炎症细胞被迅速激活,释放各种细胞因子及炎症介质,介导炎症反应的发生,在脑缺血损伤中发挥着举足轻重的作用^[6]。脑缺血损伤发生后数分钟内,神经胶质细胞迅速活化,通过一系列的反应发挥神经毒性作用,产生神经炎症反应。

1.1 小胶质细胞 缺血性脑卒中发生后,脑梗死的相应区域会发生糖氧剥夺,引起神经损伤,随后释放的神经递质、自由基等物质会使原本处于静息状态下的小胶质细胞迅速活化,并向着损伤部位聚集,其释放的促炎介质则成为神经炎症的标志物^[7-8]。小胶质细胞会向着2种不同的功能表型活化,M1型的小胶质细胞主要促进促炎因子以及细胞毒性物质的产生,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、活性氧(ROS)等,这些物质会加剧神经炎症反应和局部的脑组织损伤,加重神经功能损伤的各种症状表现;而M2型小胶质细胞则可促进抗炎因子以及生长因子的分泌,如IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)等,抗炎因子可以抑制炎症反应的发生,生长因子可以促进组织再生,起到保护神经元的作用^[9-10]。故而,调节小胶质细胞的活化以及调控小胶质细胞活化后表型的分化,是一种保护脑缺血后神经元,帮助缺血后各项功能恢复的有效方式。庄丽华等^[11]发现,电针百会穴、太阳穴、足三里穴治疗脑缺血再灌注损伤模型小鼠,可以通过下调脑组织中Toll样

受体-4(TLR4)mRNA和TLR4蛋白表达,调控其下游髓样分化因子(MyD88)、核因子- κ B(NF- κ B)的蛋白表达,抑制小胶质细胞的活化,保护脑组织,改善小鼠的神经功能。孔营楠等^[12]发现电针治疗可抑制TLR4信号通路,减少活化的小胶质细胞,改善大脑中动脉栓塞(MCAO)小鼠的神经功能。Liu R等^[13]的研究结果表明,电针百会穴、大椎穴治疗脑缺血模型大鼠,可以抑制缺血后脑内半暗带皮质的小胶质细胞向M1表型极化,起到保护神经、抑制炎症反应的作用。

1.2 星形胶质细胞 星形胶质细胞是一种特殊的神经胶质细胞,在各类中枢神经系统细胞中数量最多,覆盖整个中枢神经系统,是构成神经血管单元的重要细胞^[14]。缺血性脑卒中发生后,星形胶质细胞从静息状态转变为激活状态,产生A1与A2两种不同反应型的星形胶质细胞,A1型星形胶质细胞会产生神经毒性物质,分泌谷氨酸、促炎因子,形成胶质限制,损伤脑组织;而A2型星形胶质细胞则可上调多种神经营养因子,产生抗炎因子,形成胶质瘢痕等,保护神经元,促进突触的修复,发挥保护脑组织的作用^[15-16]。Li Z等^[17]研究发现,使用头针结合运动疗法治疗脑中动脉闭塞模型大鼠,可以增加抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)的表达,并且激活星形胶质细胞,增加脑源性神经营养因子的产生,有效抑制损伤后的神经炎症,保护大鼠的神经元,改善神经功能,促进脑损伤恢复。Young-Wook P等^[18]研究对比了小鼠在脑缺血后即刻、4天以及10天后电针百会、大椎两穴的治疗效果,发现与缺血后即刻、缺血后10天分别进行连续7天的电针治疗相比,在缺血后4天进行连续7天的电针治疗可以更有效地促进星形胶质细胞的活化以及神经功能恢复。宓丹等^[19]研究发现,采用眼针治疗脑缺血再灌注损伤大鼠,可以通过减少Bad(一种细胞凋亡促进剂)的表达,从而促进B细胞淋巴瘤/白血病-xL(Bcl-xL)蛋白的表达,减少脑缺血后“神经血管单元”主要成分(如神经元、微血管内皮细胞、胶质细胞等)的凋亡,起到保护血管、神经的作用,促进脑损伤后神经功能的恢复。

2 细胞因子

细胞因子是由免疫细胞及非免疫细胞合成分泌的一种蛋白质,被分为白细胞介素、干扰素、肿瘤

坏死因子、趋化因子等,与细胞的生长、分化、效应以及免疫应答密切相关。白细胞介素是一种主要由淋巴细胞及单核巨噬细胞产生,作用于淋巴细胞、巨噬细胞或其他细胞的免疫活性因子。缺血性脑卒中发生后,脑内免疫细胞分泌的 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 等细胞因子数量增加^[20]。其中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的高表达会引发炎症反应,加重脑缺血后脑组织的损伤。IL-10 作为一种重要的抗炎因子,可以有效抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的产生,减少炎症反应对脑组织的进一步损伤。王琮等^[21]的研究表明,针刺百会穴、水沟穴治疗脑缺血模型大鼠,可以下调其脑组织及血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-8 的表达,缩小脑梗死体积,促进缺血后神经功能的恢复。王金海等^[22]的研究表明,采用头针治疗脑缺血模型大鼠,可以上调大鼠海马旁回 IL-10 mRNA、TNF- α 的表达,下调 IL-6 mRNA 的表达,抑制神经炎症反应,促进神经功能的恢复。王金海等^[23]的另一项研究表明,头针干预可以上调脑缺血模型大鼠海马旁回 IkB mRNA 的表达,从而降低 IL-1 β 及 TNF- α 的表达,改善脑梗死后神经功能,促进卒中后恢复。另有研究表明,电针及针刺均可减少 IL-1 β 及 TNF- α 的表达,抑制炎症反应的发生,保护神经元^[13,17]。

3 细胞黏附分子

细胞黏附分子是一种介导细胞之间或细胞与细胞外基质间黏附作用的分子,其本质是一种糖蛋白。血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)是 2 种重要的细胞黏附分子。VCAM-1 主要存在于血管内皮细胞膜,ICAM-1 主要存在于外周白细胞及血管内皮细胞,二者在受到炎症刺激后,均表达上调,参与脑缺血的炎症反应^[24]。脑缺血发生后,TNF- α 、IL-1、IL-17 等炎症细胞因子表达上调,VCAM-1 及 ICAM-1 的 mRNA 表达也随之增加,VCAM-1、ICAM-1 与白细胞的相应受体结合,使得白细胞向脑实质浸润,参与神经炎症的发生,从而加重脑组织、神经元的损伤^[24-26]。宓丹等^[27]研究发现,眼针取穴肝区、上焦区、下焦区、肾区对脑缺血再灌注损伤模型大鼠进行治疗,可以显著下调大鼠海马组织的 NF- κ B p65、VCAM-1 的表达,抑制炎症反应,保护神经元。张玉红等^[28]的研究表明,五神针(百会、四神聪)结合高剂量的当归四逆汤

加减能有效抑制脑组织中髓过氧化物酶(MPO)、ICAM-1、IL-1 β 的表达,缩小梗死后坏死组织的体积,缓解神经功能损伤。廖庆红等^[29]发现温针灸患侧相关穴位能有效降低脑梗死恢复期患者血清中 ICMA-1 的表达并上调 IGF-1 的表达,帮助损伤部位的脑组织及神经功能恢复。邵东梅等^[30]使用眼针取穴肝区、上焦区、下焦区、肾区以及体针取穴曲池、足三里治疗 24 h 脑缺血再灌注损伤模型大鼠,发现眼针及体针均能上调血清中 SOD 的活性,下调丙二酸(MDA)以及脑组织中 ICAM-1 的水平,有效改善脑组织损伤和神经功能损伤。

4 炎症信号转导通路

脑缺血发生后,随之而来的炎症因子、趋化因子、黏附因子等上调,都是通过炎症信号转导通路发生的,这些信号通路将细胞外的刺激转导入细胞内,引起随后的一系列病理反应。

4.1 Toll 样受体/核因子- κ B 信号通路 Toll 样受体(TLR)是一类参与非特异性免疫的重要跨膜蛋白,其在进化上十分保守,哺乳动物的 TLR 通过识别病原体相关分子模式(PAMPs)或是损伤相关分子模式(DAMPs)来启动非特异性免疫应答。迄今为止,在人类与鼠类体内发现的 TLRs 共有 13 种,不同种类的 TLR 可以识别不同的刺激物质^[31]。而在中枢神经系统中,TLR 主要由小胶质细胞表达^[32],小胶质细胞内的 TLR 可以通过识别 PAMPs 来启动非特异性免疫,从而引发免疫识别相关分子数量的增加、NF- κ B 的产生以及促炎细胞因子和趋化因子的转录^[33]。NF- κ B 是一种蛋白复合物,是细胞中重要的转录调节因子,几乎存在于所有细胞中,是炎症反应的关键信号传导因子^[34]。NF- κ B 通常以 P50-P65 异二聚体的形式存在,与相应的抑制性蛋白结合,以非活化的状态存在,当被刺激因子诱导后,迅速转为活化,参与炎症反应^[35]。Lan L 等^[36]研究发现,电针曲池、足三里可以调节 TLR4/NF- κ B 信号通路,抑制炎症细胞因子如 IL-1 β 等的分泌,起到保护神经以及抗炎的作用。另有研究表明,电针可以通过抑制小胶质细胞的 TLR4 信号通路,下调 NF- κ B 的表达,从而起到抑制炎症反应、保护脑组织的作用^[11-13,21]。

4.2 丝裂原活化蛋白激酶信号通路 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路是一种从细胞表面传导信号至细胞核内部的重要途径,在受到多种细胞外刺激

后被激活,参与细胞的生长、分化、应激、凋亡、炎症反应等生理或病理的反应^[33]。大脑缺血缺氧后,调控细胞生长、凋亡的 MAPK 等信号通路即会受到刺激而活化,参与脑缺血后损伤的病理过程^[37]。Tang YL 等^[38]的研究表明,针刺联合亚低温、单纯针刺均能有效调节小 RNA-204(miRNA-204)及其靶基因神经营养受体酪氨酸激酶 2(NRTK2)、蛋白磷酸酶 3 调节因子亚基 1(Ppp3r1)的表达,而针刺联合亚低温能更有效地影响丝裂原活化蛋白 3 激酶 8(MAP3K8)的表达,修复脑缺血再灌注损伤大鼠的神经功能,保护损伤的脑组织。

4.3 Janus 激酶-信号转导转录激活因子通路 Janus 激酶(Jak)是一种可溶性的蛋白激酶,存在于非受体型细胞胞质中,至今为止已经有 4 个家族成员被发现,而 Janus 激酶 2(Jak2)广泛存在于脑组织中。信号转导转录激活因子(STAT)则是一种可以转导信号、转录激活因子,可以与 DNA 结合的独特蛋白质,是 Jak 的底物,有 7 个家族成员被发现,信号转导与转录激活因子 3(STAT3)广泛存在于中枢神经系统中^[39],并且 Jak-STAT 通路与脑缺血后发生的神经炎症反应密切相关^[40]。何灏龙等^[41]的研究表明,针刺及针刺加亚低温治疗脑缺血再灌注损伤模型大鼠,可以通过调节 MAPK、53 抑癌基因(P53)、Jak-STAT、神经营养因子等信号通路上调微 RNA-34c-5p(mir-34c-5p)的表达量,以修复由脑缺血导致的脑组织损伤,帮助病后恢复。

5 总结

迄今为止的研究证实了炎症反应在缺血性脑卒中发病过程中的重要性。缺血性损伤后,被激活的细胞因子、炎症因子、细胞黏附因子等会加剧神经组织的损伤,但同时也在神经功能的恢复以及组织的修复中发挥着重要作用。针刺治疗具有明确的治疗效果,也有其优势所在,目前对于针刺治疗机制的研究也在逐步深入。然而缺血性脑卒中的生理病理机制相当复杂,针刺治疗的研究尚有些亟待解决的问题,如多数电针实验研究中,未设计假电针组或假针刺组以排除穴位以及电刺激的干扰;对于电针或针刺干预的条件、穴位选择、手法等因素的比较研究涉及较少等。针刺治疗缺血性脑卒中是通过多靶点、多层次、多水平而发挥作用,若想将其机制研究彻底,还需进行更深入的探索。

[参考文献]

- [1] 韩金涛. 北京大学卒中论坛第五十次会议纪要[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2020, 14(3): 185-187.
- [2] MO Y, SUN Y Y, LIU K Y. Autophagy and inflammation in ischemic stroke[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(8): 1388-1396.
- [3] SU X T, WANG L, MA S M, et al. Mechanisms of Acupuncture in the Regulation of Oxidative Stress in Treating Ischemic Stroke[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 7875396.
- [4] 陈莹, 黄东勉, 谭辉. 脉络宁注射液、通督调神针刺法联合常规治疗对短暂性脑缺血发作患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(9): 2360-2365.
- [5] WEI T H, HSIEH C L. Effect of Acupuncture on the p38 Signaling Pathway in Several Nervous System Diseases: A Systematic Review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4693.
- [6] JAYARAJ R L, AZIMULLAH S, BEIRAM R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 142.
- [7] MA Y, WANG J, WANG Y, et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke[J]. Prog Neurobiol, 2017, 157: 247-272.
- [8] SUZUMURA A. Neuron-microglia interaction in neuroinflammation[J]. Curr Protein Pept Sci, 2013, 14(1): 16-20.
- [9] YAN F, CHENG X, ZHAO M, et al. Loss of Wip1 aggravates brain injury after ischaemia/reperfusion by overactivating microglia[J]. Stroke Vasc Neurol, 2021, 6(3): 344-351.
- [10] QIN C, ZHOU L Q, MA X T, et al. Dual Functions of Microglia in Ischemic Stroke[J]. Neurosci Bull, 2019, 35(5): 921-933.
- [11] 庄丽华, 孔营楠, 杨烁慧, 等. 电针调节小胶质细胞 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路改善小鼠脑缺血再灌注损伤炎症反应的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(1): 1-9.
- [12] 孔营楠, 詹松华, 龚志刚, 等. 从 TLR4 信号通路探讨电针减轻小鼠脑缺血再灌注损伤的炎症反应机制[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2020, 18(6): 568-571.
- [13] LIU R, XU N G, YI W, et al. Electroacupuncture Attenuates Inflammation after Ischemic Stroke by Inhibiting NF- κ B-Mediated Activation of Microglia[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8163052.
- [14] SOFRONIEW M V, VINTERS H V. Astrocytes: biology and pathology[J]. Acta Neuropathol, 2010, 119(1): 7-35.
- [15] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. Nature, 2017, 541(7638): 481-487.
- [16] PEKNY M, WILHELMSSON U, PEKNA M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis[J]. Neurosci Lett, 2014, 565: 30-38.
- [17] LI Z, MENG X, REN M, et al. Combination of Scalp Acupuncture with Exercise Therapy Effectively Counteracts Ischemic Brain Injury in Rats[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(11): 105286.

- [18] YOUNG-WOOK P, GI YOON H, MIN JAE K, et al. Subacute electroacupuncture at Baihui (GV 20) and Dazhui (GV 14) promotes post-stroke functional recovery via neurogenesis and astrogliosis in a photothrombotic stroke mouse model[J]. 中医杂志(英文版), 2019, 39(6): 833-841.
- [19] 宓丹, 王德成, 潘冲. 眼针对脑缺血再灌注损伤大鼠神经血管单元细胞凋亡的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(1): 13-18.
- [20] AMANTEA D, NAPPI G, BERNARDI G, et al. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators[J]. FEBS J, 2009, 276(1): 13-26.
- [21] 王琼, 黄伟, 吴洪阳. 针刺对急性脑缺血大鼠沉默信息调节因子2相关酶1和核转录因子- κ B蛋白的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(3): 146-151.
- [22] 王金海, 张婷卓, 李兴兰, 等. 头穴针刺对局灶性脑缺血大鼠海马旁回炎症反应相关细胞因子表达及脑梗死体积的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(6): 405-411.
- [23] 王金海, 张婷卓, 赵敏, 等. 头穴针刺调控局灶性脑缺血大鼠海马旁回NF- κ B p65 mRNA、I κ B mRNA表达的实验研究[J]. 针刺研究, 2018, 43(9): 556-561.
- [24] 张丽慧, 魏尔清. ICAM-1、VCAM-1在脑缺血损伤炎症机制中的作用及调控[J]. 中国药理学通报, 2005(11): 1281-1285.
- [25] ISHIKAWA M, COOPER D, RUSSELL J, et al. Molecular determinants of the prothrombotic and inflammatory phenotype assumed by the postischemic cerebral microcirculation[J]. Stroke, 2003, 34(7): 1777-1782.
- [26] RITTER L S, OROZCO J A, COULL B M, et al. Leukocyte accumulation and hemodynamic changes in the cerebral microcirculation during early reperfusion after stroke[J]. Stroke, 2000, 31(5): 1153-1161.
- [27] 宓丹, 马贤德, 王建. 眼针对急性脑缺血再灌注损伤大鼠海马组织核因子- κ Bp65、血管细胞黏附分子-1表达细胞黏附分子影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(5): 1312-1314.
- [28] 张玉红, 马玲, 白荷. 针药结合对脑缺血再灌注损伤大鼠MPO、ICAM-1和IL-1 β 的影响[J]. 中医药信息, 2017, 34(5): 37-41.
- [29] 廖庆红, 汪飞, 陈诗莉. 温针灸对恢复期脑梗死患者脑血流灌注情况及血清ICAM-1、IGF-1的影响[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(1): 45-49.
- [30] 邰东梅, 马贤德, 潘茜, 等. 眼针与体针对脑缺血再灌注损伤24h大鼠氧自由基和细胞间黏附分子表达的差异研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8): 1876-1880.
- [31] KAWAI T, AKIRA S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors[J]. Nat Immunol, 2010, 11(5): 373-384.
- [32] YAO L, KAN E M, LU J, et al. Toll-like receptor 4 mediates microglial activation and production of inflammatory mediators in neonatal rat brain following hypoxia: role of TLR4 in hypoxic microglia[J]. J Neuroinflammation, 2013, 10: 23.
- [33] 吴海歌, 高征, 罗福文, 等. 小胶质细胞内与神经炎症相关的信号通路[J]. 现代免疫学, 2014, 34(6): 501-505.
- [34] 邢飞跃, 赵克森, 姜勇. NF- κ B的信号通路阻断策略[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(6): 849-855.
- [35] 王晓晨, 吉爱国. NF- κ B信号通路炎症反应[J]. 生理科学进展, 2014, 45(1): 68-71.
- [36] LAN L, TAO J, CHEN A, et al. Electroacupuncture exerts anti-inflammatory effects in cerebral ischemia-reperfusion injured rats via suppression of the TLR4/NF- κ B pathway[J]. Int J Mol Med, 2013, 31(1): 75-80.
- [37] ZHANG M, GONG J X, WANG J L, et al. p38 MAPK Participates in the Mediation of GLT-1 Up-regulation During the Induction of Brain Ischemic Tolerance by Cerebral Ischemic Preconditioning[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(1): 58-71.
- [38] TANG Y L, LIU M L, LUO J, et al. Exploring the effect of acupuncture plus mild hypothermia on miRNA-204 and its target gene expressions in CIRI rat brain tissues based on MAPK signal pathway[J]. Journal of Acupuncture and Tuina Science, 2021, 19(5): 338-344.
- [39] 王洪海, 周颖璨, 周德生, 等. JAK2/STAT3通路在脑缺血再灌注损伤炎症反应中的作用[J]. 西部医学, 2017, 29(2): 172-178.
- [40] TIAN Y S, ZHONG D, LIU Q Q, et al. Upregulation of miR-216a exerts neuroprotective effects against ischemic injury through negatively regulating JAK2/STAT3-involved apoptosis and inflammatory pathways[J]. J Neurosurg, 2018, 130(3): 977-988.
- [41] 何灏龙, 郑慧娥, 高音来, 等. 针刺加亚低温对MCAO大鼠缺血侧海马组织miRNA归属通路及miR-34c-5p表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(5): 42-47.

(责任编辑: 吴凌)