

# 阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注后梗死灶周围中性粒细胞浸润和核转录因子- $\kappa$ B 表达水平的影响

黄兴汉

**【摘要】 目的** 观察阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注后梗死灶周围中性粒细胞浸润以及核转录因子- $\kappa$ B 表达水平的影响。**方法** 采用常规尼龙线栓法制备 SD 大鼠脑缺血再灌注模型,并将大鼠随机分为假手术组、大脑中动脉阻断再灌注(Middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R)(对照)组和 MCAO/R 阿托伐他汀(治疗)组;对照组和治疗组分别于脑缺血 2 h 再灌注 3 h 处死;采用 TTC 染色测定脑梗死体积;应用 HE 染色检查梗死灶周围中性粒细胞浸润;应用免疫组化染色观察核转录因子- $\kappa$ B(Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)活性水平。**结果** 与对照组比较,治疗组脑梗死体积减小( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组再灌注 3 h 后梗死灶周围中性粒细胞明显减少( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组的脑组织 NF- $\kappa$ B 活性降低( $P < 0.01$ )。**结论** 阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注后梗死灶周围中性粒细胞浸润有明显抑制作用;阿托伐他汀可抑制大鼠脑缺血再灌注过程中的炎症反应,其机制可能与抑制 NF- $\kappa$ B 的激活有关。

**【关键词】** 脑缺血再灌注 阿托伐他汀 中性粒细胞 核转录因子- $\kappa$ B

**【中图分类号】** R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2021)02-0171-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.008

**The effects of atorvastatin on neutrophil infiltration and nuclear transcription factor kappa B expression level in rats after cerebral ischemia-reperfusion** Huang Xinghan, Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei 430205

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of atorvastatin on neutrophil infiltration and nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) expression level around infarct lesions after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. **Methods** Middle cerebral artery occlusion/reperfusion (MCAO/R) in SD rats was prepared by inserting a nylon filament into the MCA. The rats were randomly divided into three groups (sham operation group, MCAO/R control group, and MCAO/R atorvastatin treatment group). The rats in the MCAO/R control group and MCAO/R atorvastatin treatment group were sacrificed after 2 hours of cerebral ischemia and 3 hours of reperfusion. The infarction volume was determined by TTC staining. Neutrophil infiltration of infarct was examined by HE staining. The expression of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) was observed by immunohistochemical staining. **Results** The cerebral infarction volume of rats in the MCAO/R atorvastatin treatment group was smaller than that in the MCAO/R control group ( $P < 0.01$ ). Compared with the control group, 3 hours after reperfusion, neutrophils around the cerebral infarction was decreased in the atorvastatin treatment group ( $P < 0.01$ ). The expression of NF- $\kappa$ B was also decreased in the atorvastatin-treated group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Atorvastatin inhibits neutrophil infiltration around infarct lesions after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. Atorvastatin alleviates inflammatory response by inhibiting the expression of NF- $\kappa$ B.

**【Key words】** Cerebral ischemia/reperfusion injury Atorvastatin Neutrophil NF- $\kappa$ B

脑卒中是目前世界上发病率最高的疾病之一,已成为中国乃至全球社会人类健康的巨大负担。在所有脑卒中中缺血性脑卒中约占全部脑卒中的 80% 左右。缺血性脑卒中因为脑循环血流减少、脑组织缺乏能量以及细胞膜功能紊乱,可迅速导致细胞坏死。有

研究发现脑缺血组织血管再通或治疗性溶栓、取栓或碎栓后血流再通可能是目前防止脑组织不可逆损伤的有效治疗手段之一。然而,大脑血液循环的重建必然导致脑缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤的发生,脑缺血再灌注(I/R)损伤可能加重而不是减

轻脑组织的损伤,也会引起血脑屏障的损伤,导致脑出血、脑水肿、神经元死亡和细胞凋亡。脑 I/R 损伤机制复杂,因此如何减轻脑 I/R 损伤是缺血性脑卒中临床治疗的关键问题。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxyl-3-methylglutaryl CoA, HMG-CoA) 还原酶抑制剂即他汀类药物,是一种降脂药物,但其具有抗氧化、抗细胞凋亡、抗血栓和抗炎等多方面不依赖降脂的作用。尽管如此,阿托伐他汀在 I/R 损伤后神经保护作用的确切机制仍不清楚,他汀类药物对脑缺血再灌注后神经血管单元的影响也需要进一步的深入研究。NF- $\kappa$ B 是广泛存在于神经元、神经胶质细胞和血管内皮细胞的一种转录因子,通常以核转录因子- $\kappa$ B (Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)/Rel 蛋白家族组成的同源和异源复合物的形式存在, NF- $\kappa$ B 通常指 P65/P50 二聚体。作为一种重要的核转录因子, NF- $\kappa$ B 参与许多基因的表达,在机体免疫、细胞发生和凋亡中起着重要作用。他汀类药物是防治动脉粥样硬化性疾病的重要药物之一,有研究表明他汀类药物在脑缺血时具有上调内皮细胞一氧化氮合酶(Endothelial cell nitric oxide synthase, eNOS)作用,除具有保护内皮细胞作用外,他汀类药物还可抑制炎症反应的多个过程,在预防和治疗脑缺血再灌注炎性损伤中起重要的作用。本研究旨在观察阿托伐他汀对脑缺血再灌注后梗死灶周围中性粒细胞浸润和 NF- $\kappa$ B 表达水平的影响,为其临床治疗提供更多的理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物和药物的准备

SPF 级健康成年雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 (体重 250~300 g) 42 只由湖南长沙斯莱克景达实验动物有限责任公司提供;大鼠在安静环境、室温 (23±3)℃、采用白昼-黑夜自然光照周期室内饲养,进食及饮水均自由;各种实验过程均遵循实验动物管理规定;实验分成 3 组:假手术组 6 只、大脑中动脉阻断再灌注 (MCAO/R) (对照) 组 18 只和 MCAO/R 阿托伐他汀 (治疗) 组 18 只;将阿托伐他汀 (立普妥) 用生理盐水稀释成 1.0 mg/mL 水平备用,治疗组于脑缺血 2 h 再灌注 2 h 按剂量 (10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 灌胃,对照组均用相同容量生理盐水相同时间点灌胃;假手术组不给予任何处理;术前均禁食 12 h。阿托伐他汀的剂量选择参考了国内外学者的阿托伐他汀神经保护作用机制研究。为消除实验室条件、鼻饲及手术等对实验效果的影响设立假手术组。

### 1.2 主要试剂和仪器设备

0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液 (PBS, pH 7.4): 由 NaCl 8.5 g, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O 2.90 g 和 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.28 g 配置而成,三蒸水将其溶解至 1000 mL,最后分装灭菌;4% 多聚甲醛:由 80 mL 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液 (Phosphate buffer saline, PBS) 和多聚甲醛 4 g 配置而成,在 60℃ 水浴中加 1 mol/L NaOH 调 pH 至 7.3,充分搅拌至完全溶解,冷却至室温后加 0.1 mol/L PBS 至 100 mL。水合氯醛、多聚甲醛、磷酸二氢钠及磷酸氢二钠购自中国医药上海化学试剂公司;尼龙线栓购自北京沙东生物技术有限公司;数码摄像机 DCR-SR100E 购自日本索尼公司;光学显微镜购自日本 OLYMPUS 公司;DAB 显色试剂盒、SABC 试剂盒及 NF- $\kappa$ B 试剂盒购自武汉博士德公司。

### 1.3 SD 大鼠大脑中动脉闭塞/再灌注模型制备

参照 Zea Longa 等<sup>[1]</sup> 的腔内线栓法稍加改进,行右侧 MCAO 手术。手术步骤:制备尼龙线,3-0 手术尼龙线 5 cm,头端加热成光滑的圆球,置生理盐水中备用;SD 大鼠称重后 10% 水合氯醛 (0.36 mL/100 g) 腹腔麻醉,取仰卧位固定在手术台上;颈部正中 1.5 cm 长切口,钝性分离及暴露右侧颈总动脉 (Common carotid artery, CCA)、颈外动脉 (External carotid artery, ECA) 及翼腭动脉 (Pterygopalatine artery, PPA),同时注意保护迷走神经;分离结扎 CCA 近心端及 ECA 远心端,在颈内动脉 (Internal carotid artery, ICA) 近端备线,CCA 分叉处切口约 0.2 mm,松开 ICA 远端放置的动脉夹,向 ICA 插入鱼线 (20±2) mm,直至稍感阻力,表明栓线进入 ICA 后穿过大脑中动脉 (Middle cerebral artery, MCA) 起始端至大脑前动脉 (Anterior cerebral artery, ACA) 近端,阻断 MCA 的所有血流来源,此刻开始计时;扎紧备线,外留 1~2 cm,缝合皮肤。假手术组线栓深度为 10 mm,鱼线不阻断 MCA 血液。该模型的制备不结扎翼腭动脉,可防止鱼线误入翼腭动脉,同时避免了栓线导致的周围血栓形成,提高手术时大鼠的存活率。脑缺血 2 h 再灌注后于设定的时间点抽线,恢复 MCA 血流,使血流再通,即可形成脑缺血再灌注模型。大鼠肛温 36.5~37.0℃,环境温度 25℃~27℃。大鼠苏醒后回笼,仔细观察,如醒后左前肢无力、爬行时向左侧转圈为模型成功。模型成功的具体标准:①右侧 Hornor 征;②左前肢不能完全伸展,提尾时呈内收

屈曲样;③向左侧转圈或爬行时向右侧倾倒。假手术组手术过程与手术组相同,但不插入尼龙线。参照 Zea Longa<sup>[1]</sup> 的标准进行神经功能评分:0 分为无神经损伤症状;1 分为不能完全伸展左侧前肢;2 分为大鼠爬行时向右侧转圈;3 分为不能稳定站立,向左侧跌倒;4 分为不能行走,意识不清。大鼠于各个缺血及再灌注时间点进行评分。评分 1~3 分者入选备用。评分为 0 和 4 分者或大鼠死亡均被剔除,随机补充,保证每组大鼠只数不变。

1.4 脑梗死体积测定

随机选取假手术组 2 只大鼠、对照组 6 只大鼠和治疗组 6 只大鼠于脑缺血 2 h 再灌注 3 h 结束后即用 10%水合氯醛(0.4 mL/100 g)腹腔注射麻醉下断头,去除颅骨,取出大脑置于冰盘上,距额极 2.5 mm,且间隔 2 mm 制作 6 张切片,切片置于四唑氯化铵(Triphenyl tetrazolium chloride, TTC)溶液中,于温度 37℃ 条件下避光染色 30 min,后于 4%多聚甲醛中固定;梗死区组织丢失大量脱氢酶, TTC 染色受阻呈现白色,正常组织被染成红色;用 Image J 软件定量(NIH Image, Bethesda, MD, USA);脑梗死体积(%) = (6 个切片未染色区域之和 × 2.0 mm) / 全脑体积 × 100%。

1.5 石蜡包埋切片制备

大鼠在规定脑缺血再灌注时间点用 10%水合氯醛(0.4 mL/100 g)腹腔麻醉后立即快速开胸暴露心脏,用钝性穿刺针经心尖处刺入左心室,穿刺针插入升主动脉并固定,剪开右心耳作为出口,为快速冲洗血液,经升主动脉快速灌注 200 mL、37℃ 肝素化生理盐水,当流出液清亮后再用 4%多聚甲醛 400 mL 心脏灌注固定后断头取脑,自视交叉后部冠状位取 2.0~3.0 mm 厚的脑组织继续 4%甲醛外固定 4℃ 过夜,石蜡包埋备用,组织标本置于恒温切片机上切片,厚度 4~6 μm。

1.6 HE 染色观察脑梗死灶周围中性粒细胞浸润及计数

随机选取假手术组 2 只大鼠、对照组 6 只大鼠和治疗组 6 只大鼠于脑缺血 2 h 再灌注 3 h 结束后按上述方法灌注固定及取脑,标本石蜡包埋后取相同位置片厚 6 μm 的 3 片脑片,脑片进行 HE 染色,光镜下观察不重复的 5 个 200 倍视野中的中性粒细胞数,共观察 10 个视野,计算各组平均中性粒细胞数。

1.7 免疫组化染色法观察核转录因子 κB(NF-κB)的表达水平

选取假手术组 2 只大鼠、对照组 6 只大鼠和治

疗组 6 只大鼠于脑缺血 2 h 再灌注 3 h 结束后进行免疫组化实验,主要试剂为兔抗大鼠 NF-κB 单克隆抗体, ABC 染色试剂盒(购自武汉博士德生物制品公司)。NF-κB 免疫组化染色及计数:采用 SP 免疫组化染色,染色方法严格按照试剂盒要求进行。NF-κB 免疫组化染色后计数缺血区随机 5 个 400 倍视野的 NF-κB 阳性细胞。NF-κB 的活性以 NF-κB 阳性细胞核/阳性细胞数 × 100% 表示。

1.8 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件包;所有数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组比较采用独立样本 *t* 检验(Independent-Sample *t* Test),多组间比较采用单因素简单方差分析(One-Way ANOVA);以  $P < 0.05$  为差异有显著性统计学意义。柱状图用 Graphpad Prism v6.01 软件制作。

2 结果

2.1 脑梗死体积 与对照组比较,治疗组脑梗死体积明显减小( $P < 0.01$ )(表 1)。

表 1 2 组脑梗死体积、中性粒细胞浸润计数和 NF-κB 活性的比较  $\bar{x} \pm s$

组别	<i>n</i>	脑梗死体积 (%)	中性粒细胞浸润计数 (× 10 <sup>2</sup> 个/mm <sup>2</sup> )	NF-κB (%)
假手术组	2			5.10 ± 0.28
对照组	6	0.65 ± 0.49	11.57 ± 0.96	45.05 ± 0.92
治疗组	6	0.47 ± 0.26*	3.58 ± 0.48*	28.70 ± 0.59*

注:与对照组比较, \*  $P < 0.01$

2.2 中性粒细胞浸润 与对照组比较,治疗组脑梗死周围区中性粒细胞浸润明显减少( $P < 0.01$ )(表 1、图 1)。

2.3 NF-κB 活性水平 与对照组比较,治疗组 NF-κB p65 阳性细胞核/阳性细胞的百分比明显减少( $P < 0.01$ )(表 1、图 2)。

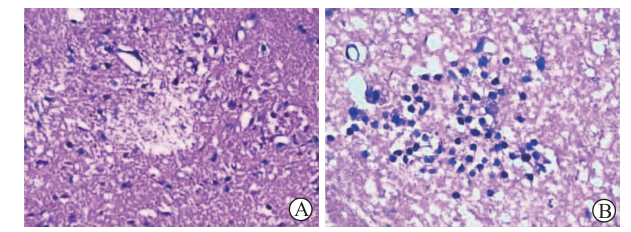


图 1 脑缺血再灌注后中性粒细胞浸润到脑梗死周围区,阿托伐他汀治疗后中性粒细胞浸润明显减少 A 为治疗组;B 为对照组;对照组中性粒细胞和单核细胞于脑缺血再灌注 15 min 已有浸润,随后是巨噬细胞与其他细胞浸润;治疗组中性粒细胞和单核细胞则于脑缺血再灌注 30 min 后开始浸润,浸润细胞的数量较对照组明显减少;假手术组未见中性粒细胞或单核细胞浸润(HE 染色 × 200 倍)



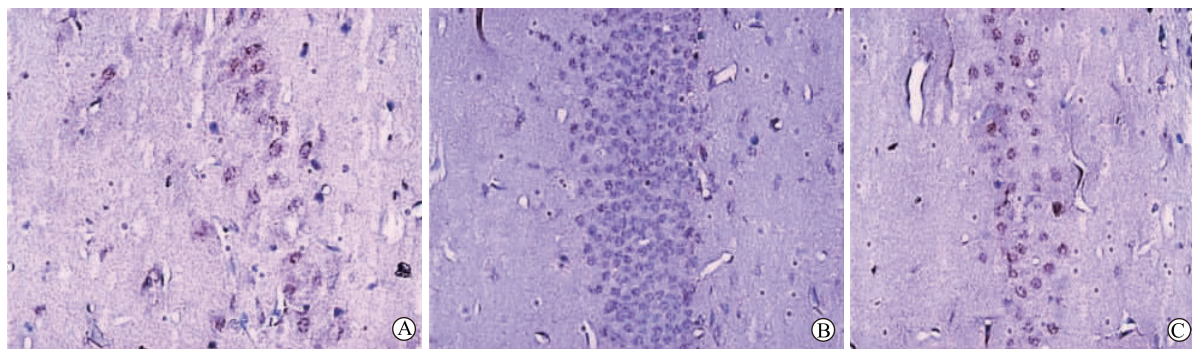


图2 3组 NF- $\kappa$ B 活性水平 A 为假手术组;B 为对照组;C 为治疗组;与对照组比较,治疗组 NF- $\kappa$ B 阳性细胞核/阳性细胞的百分比明显减少(SABC 法 $\times 400$  倍)

### 3 讨论

缺血性脑卒中是三大死因之一,也是最常见的神经功能障碍的原因。治疗的主要目标是梗死核心周围仍可挽救的组织,称为“缺血半暗带”。目前为止,治疗急性缺血性脑卒中唯一被批准的药物是重组组织纤溶酶原激活剂,以实现早期动脉再通和缺氧组织再灌注,改善神经功能。然而,溶栓治疗必须在事件发生后不久进行,因为其疗效是时间依赖的,即溶栓治疗的时间窗很短暂,一般是指发病后 3~4.5 h,而且这种干预也增加了出血转化的风险。在抢救灌注不良的大脑区域时 Willis 环和病变周围的软脑膜小血管的侧支血供应起着重要作用。侧支循环的程度是可变的,至少在一定程度上受动脉一氧化氮(NO)依赖性内皮功能的调节。能够改善内皮功能和脑血管反应活性的药物可能在侧支形成和梗死体积限制方面发挥作用。

阿托伐他汀是一种有效的降胆固醇药物,以往研究显示他汀类药物可能通过多种途径、多种机制发挥抗氧化、保护缺血脑组织、挽救缺血半暗带,具有神经保护作用。他汀类药物影响内皮 NO 合成及影响 eNOS 的活性来治疗脑卒中<sup>[2]</sup>。局灶性脑缺血后数天梗死灶可能扩大。脑缺血后抑制脑梗死灶扩大是一种很有前途的脑保护策略。Sugiura 等<sup>[3]</sup>研究显示,连续灌注普伐他汀 6 d 后脑梗死体积显著减小,治疗 8 d 后有更好的运动功能恢复。本研究结果也显示,阿托伐他汀能显著减少脑缺血再灌注大鼠脑梗死体积。与既往动物研究结果相同。在缺血性脑卒中动物模型中使用他汀类药物治疗可减少脑梗死体积,而其作用与对胆固醇的影响无关。Nicholas 等<sup>[4]</sup>研究结果显示缺血性脑卒中后梗死体积小于中位梗死体积与他汀类药物预处理和糖尿病阳性

状态的相互作用有关。该研究显示缺血性脑卒中患者中位以下梗死体积与糖尿病患者预处理他汀类药物显著相关。他汀类药物可以显著减少缺血再灌注梗死体积,其作用机制是多方面的。他汀类药物可抑制脑缺血再灌注损伤过程中的多个炎症反应过程。这些过程可能包括抑制中性粒细胞的浸润和减少粘附分子和炎性介质的表达,也可能包括增强巨噬细胞活性以及调节神经系统细胞因子的产生等。已知他汀类药物预处理可改善实验性脑卒中后缺血性脑损伤,且与胆固醇水平无关。Tomonari Saito 等<sup>[5]</sup>实验发现,各治疗组在再灌注 24 h 后梗死和水肿体积均明显减少;再灌注 7 d 后各治疗组的脑梗死体积明显小于安慰剂组,且只有持续治疗组有明显改善;各治疗组在再灌注 7 d 后脂质过氧化、DNA 氧化损伤、小胶质细胞活化、肿瘤坏死因子- $\alpha$  表达水平及皮质缺血边界区神经元损伤均显著降低或减轻。这些结果提示脑卒中后持续口服(避免停药)他汀类药物可通过抑制氧化应激和炎症反应来减轻脑缺血后脑损伤程度,从而改善神经功能的预后。

中性粒细胞浸润是缺血再灌注损伤(Ischemia reperfusion injury, IRI)的主要决定因素之一。他汀类药物通过提高一氧化氮合酶活性和抑制粘附分子表达来改善内皮细胞功能,从而抑制了缺血再灌注损伤诱导的中性粒细胞外渗。Cowled 等<sup>[6]</sup>研究结果显示辛伐他汀抑制 IRI 诱导的骨骼肌中性粒细胞浸润。本实验结果也显示阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注后梗死灶周围中性粒细胞浸润有明显抑制作用。阿托伐他汀可抑制大鼠脑缺血再灌注过程中的炎症反应,其机制可能与抑制 NF- $\kappa$ B 的激活有关。阿托伐他汀能抑制大鼠脑缺血再灌注后脑组织 NF- $\kappa$ B mRNA 及蛋白表达,减轻脑缺血再灌注损伤。Sironi 等<sup>[7]</sup>研究结果显示,辛伐他汀预处理消除了 NF- $\kappa$ B 的缺血诱导活化;同时辛伐

他汀阻止了细胞外信号调节酶 1/2 (Extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 磷酸化。这些结果证明, HMG-CoA 还原酶抑制剂诱导其保护缺血性脑损伤的作用机制更为复杂, 涉及抗炎特性和 NF- $\kappa$ B 的信号通路有关, 而不是简单抑制 ERK1/2 信号通路。Crack 等<sup>[8]</sup> 研究结果表明, 脑卒中后谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione peroxidase 1, Gpx1) (-/-) 脑内 NF- $\kappa$ B 的 p65 亚基上调, p65 丝氨酸 536 磷酸化。核转录因子- $\kappa$ B (Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸酯 (Pyrrolidine dithiocarbamate, PDTTC) 是一种潜在的抗氧化剂, 能够为 Gpx1 (-/-) 小鼠提供部分神经保护。NF- $\kappa$ B 在 Gpx1 (-/-) 小鼠中上调, 这种上调可导致 MCAO 后 Gpx1 (-/-) 细胞死亡增加。NF- $\kappa$ B 的激活可能增加参与 MCAO 后神经损伤进展的下游靶基因的表达。

各种炎症反应的关键环节之一是 NF- $\kappa$ B 的激活。脑缺血再灌注发生后 NF- $\kappa$ B 可以表达在脑血管内皮细胞和神经细胞上, NF- $\kappa$ B 激活后可以不断促进细胞内的各种炎症因子的表达, 从而进一步启动和加重炎症反应。脑缺血后 NF- $\kappa$ B 在缺氧等刺激后与其抑制物解离, 由胞质进入胞核内, 与细胞间粘附分子-1 和血管细胞粘附分子-1 基因结合, 促进两者的表达。抑制 NF- $\kappa$ B 的激活可抑制白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等各种炎症因子的表达, 而这些物质能直接或间接地参与脑缺血再灌注损伤。阿托伐他汀抑制中性粒细胞浸润很可能与其抑制 NF- $\kappa$ B 激活有关, 除了 NF- $\kappa$ B 信号途径以外, 也可能涉及其他途径。为验证磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B, PI3K/PKBakt) 通路介导阿托伐他汀联合组织型纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator, tPA) 对脑卒中大鼠神经保护作用的假说, Zhang 等<sup>[9]</sup> 在大脑中动脉闭塞 4 h 后阿托伐他汀 (20 mg/kg) 联合 tPA (10 mg/kg) 治疗可明显减少缺血灶体积, 而 (PI3K)/Akt 通路抑制剂 Wortmannin 对 PI3K/Akt 通路的抑制完全消除了阿托伐他汀联合 tPA 对病变体积的减少。阿托伐他汀联合 tPA 可显著降低脑内皮细胞的早期生长反应基因-1 (Early growth response gene 1, Egr-1) 和血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) mRNA 水平。有研究表明阿托伐他汀激活 Akt, 下调脑内皮细胞 Egr-1 和 VEGF 基因表达, 有

助于阿托伐他汀联合 tPA 治疗的神经保护作用。

另外, Zacharek 等<sup>[10]</sup> 研究结果显示 Notch 信号活性调节动脉生成; 早老蛋白 1 (Presenilin 1, PS1) 通过切迹的分裂介导切迹信号活动, 释放细胞内切迹区域 (Notch1 intracellular domain, NICD); 辛伐他汀通过增加 Notch 信号通路的 PS1 激活来增强脑卒中后动脉生成。他汀类药物除了具有调节胆固醇的功能外, 还具有改善内皮功能、减轻血管炎症反应和抑制血管平滑肌增殖等的功能。他汀类药物可降低脑缺血再灌注后的各种炎症反应, 减少缺血性脑卒中的发病风险, 他汀类药物对急性脑缺血和慢性脑缺血均有神经保护作用<sup>[11]</sup>。

本研究结果再次证明阿托伐他汀通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号系统来减轻脑缺血再灌注梗死区中性粒细胞浸润, 从而减轻脑水肿和减少脑梗死体积, 对脑缺血再灌注大鼠脑神经血管单元起神经保护作用。

## 参 考 文 献

- [1] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [2] Sallustio F, Diomed M. Saving the ischemic penumbra: Potential role for statins and phosphodiesterase inhibitors [J]. *Current Vascular Pharmacology*, 2007, 5(4): 259-265.
- [3] Sugiura S, Yagita Y, Sasaki T, et al. Postischemic administration of HMG CoA reductase inhibitor inhibits infarct expansion after transient middle cerebral artery occlusion [J]. *Brain Res*, 2007, 1181(1181): 125-129.
- [4] Nicholas JS, Swearingen CJ, Thomas JC, et al. The effect of statin pretreatment on infarct volume in ischemic stroke [J]. *Neuroepidemiology*, 2008, 31(1): 48-56.
- [5] Saito T, Nito C, Ueda M, et al. Continuous oral administration of atorvastatin ameliorates brain damage after transient focal ischemia in rats [J]. *Life Sci*, 2014, 94(2): 106-114.
- [6] Cowled PA, Khanna A, Laws PE, et al. Statins inhibit neutrophil infiltration in skeletal muscle reperfusion injury [J]. *J Surg Res*, 2007, 141(2): 267-276.
- [7] Sironi L, Banfi C, Brioschi M, et al. Activation of NF- $\kappa$ B and ERK1/2 after permanent focal ischemia is abolished by simvastatin treatment [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 22(2): 445-451.
- [8] Crack PJ, Taylor JM, Ali U, et al. Potential contribution of NF- $\kappa$ B in neuronal cell death in the glutathione peroxidase-1 knockout mouse in response to ischemia-reperfusion injury [J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1533-1538.
- [9] Zhang L, Zhang ZG, Liu XS, et al. The PI3K/Akt pathway mediates the neuroprotective effect of atorvastatin in extending thrombolytic therapy after embolic stroke in the rat [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(11): 2470-2475.
- [10] Zacharek A, Chen J, Cui X, et al. Simvastatin increases notch signaling activity and promotes arteriogenesis after stroke [J]. *Stroke*, 2009, 40(1): 254-260.
- [11] Huang XH, Chen QX. Atorvastatin protects mouse brain against cerebral ischemia/reperfusion injury via down-regulating MMP-2 and MMP-9 expression [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2018, 11(5): 4787-4793.