

• 论 著 •

罗汉果苷 V 调节 Shh/Gli1 信号通路对急性
脑梗死模型大鼠神经损伤的影响

李梅芳 姜磊

【摘要】 目的 探究罗汉果苷 V(Mogroside V, MogV)调节音猬因子/家族锌指蛋白 1(Sonic hedgehog/glioma-associated oncogene 1, Shh/Gli1)信号通路对急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)模型大鼠神经损伤的影响。**方法** 将大鼠随机分为 Sham 组、Model 组、MogV 低剂量组(MogV-L)、MogV 高剂量组(MogV-H)、MogV-H + 环巴胺(Shh 抑制剂)组;对大鼠神经功能进行评分;酶联免疫吸附(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)、乳酸脱氢酶(Lactic dehydrogenase, LDH)水平;苏木精-伊红染色法(Hematoxylin-eosin staining, HE)染色观察大鼠海马组织形态;末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记技术(Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)检测大鼠海马神经元凋亡率;氯化三苯基四氮唑(Triphenyltetrazolium chloride, TTC)检测大鼠脑梗死面积;用试剂盒检测脑组织活性氧(Reactive oxygen species, ROS)、丙二醛(Malonaldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)水平;Western blot 检测大鼠海马组织裂解的半胱氨酸蛋白酶-3(Cleaved caspase-3)、髓鞘碱性蛋白(Myelin basic protein, MBP)、少突胶质细胞转录因子 1(Oligodendrocyte transcription factor 1, Olig1)、Shh、Gli1 蛋白表达水平。**结果** 与 Sham 组比较, Model 组大鼠海马神经组织有明显损伤, 神经功能评分、血清 LDH 水平、细胞凋亡率、脑梗死面积、海马组织中 ROS 和 MDA 水平、Cleaved caspase-3 蛋白表达水平显著升高, 血清 NGF 水平、海马组织中 SOD 和 CAT 活性、Shh、Gli1、MBP、Olig1 蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$);与 Model 组比较, MogV-L 组和 MogV-H 组大鼠海马组织形态有明显改善, 神经功能评分、血清 LDH 水平、细胞凋亡率、脑梗死面积、海马组织中 ROS 和 MDA 水平、Cleaved caspase-3 蛋白表达水平显著降低, 血清 NGF 水平、海马组织中 SOD 和 CAT 活性、Shh、Gli1、MBP、Olig1 蛋白表达水平升高($P < 0.05$);环巴胺可减轻 MogV 对 ACI 模型大鼠神经损伤的改善作用($P < 0.05$)。**结论** MogV 可能通过激活 Shh/Gli1 信号通路来减轻 ACI 模型大鼠氧化应激、神经元凋亡和神经损伤, 改善神经功能。

【关键词】 罗汉果苷 V 音猬因子/家族锌指蛋白 1 信号通路 急性脑梗死 神经损伤

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2024)06-0531-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.004

Effect of mogroside V on nerve injury in rats with acute cerebral infarction by regulating Shh/Gli1 signaling pathway Li Meifang, Jiang Lei. Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000

【Abstract】 Objective To investigate the effect of mogroside V (MogV) on nerve injury in rats with acute cerebral infarction (ACI) by regulating Sonic hedgehog/glioma-associated oncogene 1 (Shh/Gli1) signaling pathway. **Methods** Rats were randomly separated into Sham group, Model group, MogV low-dose group (MogV-L), MogV high-dose group (MogV-H), and MogV-H + cyclophosphamide group (Shh inhibitor). The neural function of rats was scored. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was applied to detect serum Nerve growth factor (NGF) and Lactic dehydrogenase (LDH) levels. The morphology of rat hippocampus was observed by Hematoxylin-eosin staining (HE) staining. Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) was applied to detect the apoptosis rate of hippocampal neurons in rats. Triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining method was applied to detect the area of cerebral infarction in rats. Commercial reagent kits were applied to detect levels of Reactive oxygen species (ROS), Malonalde-

hyde (MDA), Superoxide dismutase (SOD), and Catalase (CAT) in brain tissue. The protein expression levels of Cleaved caspase-3, Myelin basic protein (MBP), Oligodendrocyte transcription factor 1 (Olig1), Shh and Gli1 were detected by Western blot. **Results** Compared with the Sham group, the model group showed great damage to the hippocampal nerve tissue in rats, the neurological function score, serum LDH level, neuronal apoptosis rate, cerebral infarction area, ROS and MDA levels in hippocampal tissue, and the cleaved caspase-3 protein expression level were greatly increased, the serum NGF level, SOD and CAT activities in hippocampal tissue, and the protein expression levels of Shh, Gli1, MBP, and Olig1 were greatly reduced ($P < 0.05$). Compared with the Model group, the hippocampal morphology of rats in MogV-L and MogV-H groups was significantly improved, the neurological function score, serum LDH level, neuronal apoptosis rate, cerebral infarction area, ROS and MDA levels in hippocampal tissue, and the cleaved caspase-3 protein expression level were greatly reduced, the serum NGF level, SOD and CAT activities in hippocampal tissue, and the Shh, Gli1, MBP, and Olig1 protein expression levels were greatly increased ($P < 0.05$). Cyclopamine was able to alleviate the improvement effect of MogV on nerve damage in ACI rats ($P < 0.05$). **Conclusion** MogV may reduce oxidative stress, neuronal apoptosis and nerve damage in ACI rats to improve nerve function by activating Shh/Gli1 signaling pathway.

【Key words】 Mogroside V Shh/Gli1 pathway Acute cerebral infarction Neurological injury

急性脑梗死(ACI)是指由于血管狭窄或阻塞导致血流中断或血流减少,进而引起脑部组织突然缺氧缺血^[1]。血液中断后缺血神经元因缺少营养物质和氧气供给而死亡,对神经组织造成不可逆的损伤^[2]。ACI发病突然,轻者出现局限性或弥散性神经功能障碍,生活自理困难,给家庭带来沉重的负担,严重者导致死亡^[3]。ACI发病机制复杂,目前尚未探究清楚,临床主要用组织纤溶酶原激活剂、尿激酶等,但有较多局限性^[4],因此探究新的药物用于ACI的治疗是医学工作者的研究重点。罗汉果苷V(MogV)是从葫芦科植物罗汉果中提取的活性成分,具有降血糖、抗氧化等药效^[5]。Luo等^[5]研究表明MogV可减轻帕金森病模型大鼠氧化应激、神经元凋亡和神经损伤,改善运动功能。Liu等^[6]研究表明MogV可降低抑郁症模型大鼠海马神经元凋亡和氧化损伤,缓解抑郁症状。推测MogV对神经具有一定保护作用,但其具体作用机制尚不清楚。有研究显示,Shh/Gli1信号通路在组织缺血性损伤修复过程中起着关键作用,可促进缺血损伤的修复作用^[7]。Ghasemi等^[7]研究表明激活Shh/Gli1信号通路可减轻脑卒中患者氧化应激,促进血管生成发育。Zhao等^[8]研究表明脑缺血模型大鼠中Shh/Gli1信号通路被抑制,加重缺血性髓鞘损伤。推测Shh/Gli1信号通路与神经功能损伤有关。本研究通过建立ACI模型大鼠来探讨MogV是否可通过调节Shh/Gli1信号通路来减轻ACI模型大鼠神经损伤。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 取SD大鼠75只(180~200 g),购自滨州医学院,生产许可证号SCXK(鲁)2021-0005。

1.1.2 试剂 罗汉果苷V购自陕西陇北源生物工程有限公司;Shh抑制剂-环巴胺购自美国MCE公司;NGF,LDH ELISA检测试剂盒和ROS、MDA、SOD、CAT试剂盒购自杭州齐誉生物科技有限公司;TTC染色试剂盒、HE染色试剂盒和TUNEL试剂盒购自江西联博科生物科技有限公司;Cleaved caspase-3, Shh, Gli1, MBP, Olig1, β -actin一抗及二抗均购自英国Abcam公司;HS-3315病理切片机构自金华市华速有限公司;TS2显微镜购自上海门季生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组造模与给药 选取75只大鼠,随机分为Sham组、Model组、MogV低剂量组(MogV-L)、MogV高剂量组(MogV-H)、MogV-H+环巴胺组,每组各15只。除Sham组外其余大鼠进行造模,将大鼠麻醉后固定,颈部剃毛消毒后在颈部切开一小口,漏出颈总动脉,分离颈外动脉并结扎,将3-0尼龙线从颈动脉残端插入颈内动脉直至大脑前动脉以阻断大脑中动脉,2 h后取出尼龙线,缝合伤口。Sham组仅分离颈外动脉。造模成功标志:大鼠不能正常行走、右前爪部分屈曲^[9]。造模成功后MogV-L组和MogV-H组大鼠分别灌胃5 mg/kg

和 10 mg/kg 的 MogV^[5],MogV-H + 环巴胺组大鼠灌胃 10 mg/kg 的 MogV 并腹腔注射 10 mg/kg 环巴胺^[10],Sham 组和 Model 组同方式给予等体积生理盐水,1 次/d,给药 7 d。本研究已通过武汉云克隆动物有限公司动物伦理委员会审核。

1.2.2 Zea-Longa 评分法评估大鼠神经功能 Zea-Longa 评分法评估对大鼠神经功能^[11],0 分:神经功能无缺损;1 分:提尾时左侧前肢弯曲;2 分:当大鼠行走时呈追尾或向左侧划圈;3 分:行走时向左侧倾倒、行走困难;4 分:无法行走。

1.2.3 样本采集 评分结束后取大鼠腹主动脉血 3 mL 备测,处死大鼠取大鼠完整脑组织,清洗备测。

1.2.4 ELISA 法检测血清 NGF,LDH 水平 3000 r/min 离心新鲜血液 10 min,用 ELISA 试剂盒检测上清液,参照说明书加入相应反应试剂和终止试剂,酶标仪检测吸光值,计算 NGF 和 LDH 水平。

1.2.5 HE 染色观察大鼠海马组织形态学变化 4%的多聚甲醛固定脑组织,乙醇脱水,石蜡包埋后切片(含有海马组织完整结构),HE 染色,透明后封片,显微镜观察海马组织形态。

1.2.6 海马神经元凋亡率检测 取 1.2.5 只切片,按照 TUNEL 试剂盒说明书进行染色,拍照观察,细胞凋亡率 = 凋亡细胞数/总细胞数 × 100%。

1.2.7 TTC 染色法检测大鼠脑梗死面积 另取 5 只大鼠大脑,-20℃条件下冰冻,取冠状位切片,用 1% TTC 溶液染色并拍照,Image pro plus 6.0 软件分析计算脑梗死面积。

1.2.8 海马组织中 ROS,MDA,SOD,CAT 水平检测 取部分大鼠海马组织,匀浆后离心,取上清液按照试剂盒说明书加入相应的反应试剂,计算相关指标水平。

1.2.9 Western blot 检测大鼠海马组织 Cleaved caspase-3,Shh,Gli1,MBP,Olig1 蛋白表达水平 取 1.2.8 中匀浆组织,提取总蛋白并对其进行定量,热水浴变性后电泳分离,转膜,封闭 2 h,加入 Cleaved caspase-3,Shh,Gli1,MBP,Olig1,β-actin 一抗 4℃孵育,清洗后二抗孵育,用电化学发光(Electrochemiluminescence,ECL)显色液显色,Image-Pro Plus 软件分析蛋白灰度值。

1.2.10 统计学处理 采用 SPSS 26.0,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,单因素方差分析多组间差异,组内 2 组差异用 SNK-*q* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MogV 对大鼠神经功能评分的影响

Model 组神经功能评分显著高于 Sham 组($P < 0.05$);MogV-L 组和 MogV-H 组神经功能评分比 Model 组低($P < 0.05$);MogV-H + 环巴胺组神经功能评分比 MogV-H 高($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 各组大鼠神经功能评分比较($\bar{x} \pm s, n = 15$, 分)

组别	神经功能评分
Sham 组	0.00 ± 0.00
Model 组	2.90 ± 0.41*
MogV-L 组	2.00 ± 0.32△
MogV-H 组	1.20 ± 0.18△#
MogV-H + 环巴胺组	2.30 ± 0.37▲

注:与 Sham 组比较,* $P < 0.05$;与 Model 组比较,△ $P < 0.05$;与 MogV-L 组比较,# $P < 0.05$;与 MogV-H 组比较,▲ $P < 0.05$

2.2 MogV 对大鼠血清 NGF,LDH 水平的影响

Model 组大鼠相较于 Sham 组血清 NGF 水平显著降低,LDH 水平显著升高($P < 0.05$);MogV-L 组和 MogV-H 组大鼠血清 NGF 水平显著高于 Model 组,LDH 水平显著低于 Model 组($P < 0.05$);MogV-H + 环巴胺组大鼠血清 NGF 水平显著低于 MogV-H 组,LDH 水平显著高于 MogV-H 组($P < 0.05$)(表 2)。

表 2 各组大鼠血清 NGF,LDH 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	NGF(pg/mL)	LDH(U/mL)
Sham 组	528.36 ± 64.72	2.18 ± 0.39
Model 组	179.82 ± 24.61*	9.53 ± 1.67*
MogV-L 组	284.65 ± 35.29△	6.85 ± 1.24△
MogV-H 组	386.72 ± 43.54△#	3.76 ± 0.68△#
MogV-H + 环巴胺组	242.48 ± 31.37▲	7.42 ± 1.38▲

注:与 Sham 组比较,* $P < 0.05$;与 Model 组比较,△ $P < 0.05$;与 MogV-L 组比较,# $P < 0.05$;与 MogV-H 组比较,▲ $P < 0.05$

2.3 MogV 对大鼠海马组织形态的影响

如图 1 所示,Sham 组大鼠海马神经元结构正常;Model 组大鼠海马神经元间隙较大且排列紊乱、细胞核变形皱缩且破裂,出现明显神经元死亡;MogV-L 和 MogV-H 组大鼠海马神经元损伤显著减轻;MogV-H + 环巴胺组大鼠海马神经元损伤程度显著高于 MogV-H 组。

2.4 MogV 对大鼠海马神经元凋亡率的影响

相较于 Sham 组,Model 组大鼠海马神经元凋亡率显著升高($P < 0.05$);MogV-L 组和 MogV-H 组大鼠海马神经元凋亡率显著低于 Model 组($P <$

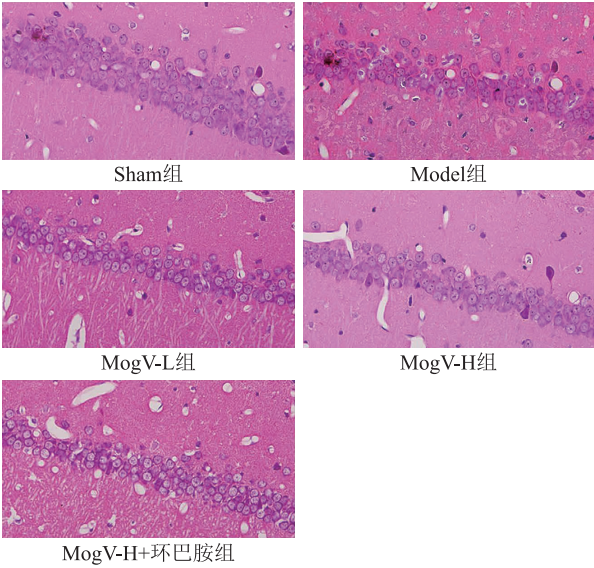


图 1 HE 染色观察大鼠海马神经元组织形态(×400 倍)

0.05);MogV-H + 环巴胺组大鼠海马神经元凋亡率显著高于 MogV-H 组($P<0.05$)(图 2、表 3)。

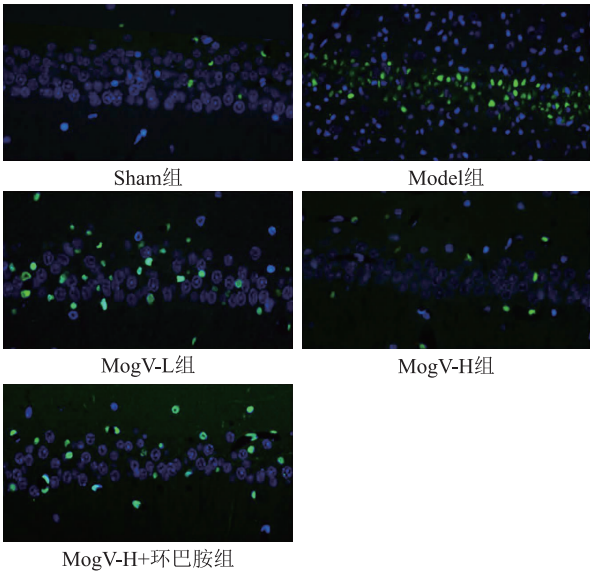


图 2 TUNEL 染色观察海马神经元凋亡(×400 倍)

表 3 各组大鼠海马神经元凋亡率比较($\bar{x} \pm s, n = 5, \%$)

组别	神经元凋亡率
Sham 组	3.72 ± 0.63
Model 组	$41.58 \pm 5.46^*$
MogV-L 组	$29.83 \pm 4.27^\Delta$
MogV-H 组	$16.35 \pm 2.82^\Delta^\#$
MogV-H + 环巴胺组	$32.67 \pm 3.94^\blacktriangle$

注:与 Sham 组比较, * $P<0.05$;与 Model 组比较, $^\Delta P<0.05$;与 MogV-L 组比较, $^\# P<0.05$;与 MogV-H 组比较, $^\blacktriangle P<0.05$

2.5 MogV 对大鼠脑梗死面积的影响

相较于 Sham 组,Model 组大鼠脑梗死面积显

著升高($P<0.05$);MogV-L 组和 MogV-H 组大鼠脑梗死面积显著低于 Model 组($P<0.05$);MogV-H + 环巴胺组大鼠脑梗死面积显著高于 MogV-H 组($P<0.05$)(图 3、表 4)。

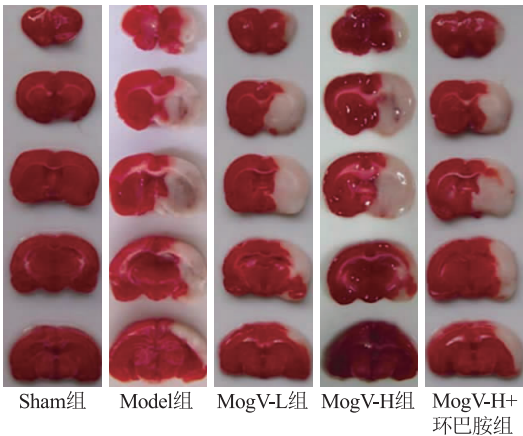


图 3 TTC 染色观察大鼠脑梗死情况

表 4 各组大鼠脑梗死面积比较($\bar{x} \pm s, n = 5, \%$)

组别	脑梗死面积
Sham 组	0.00 ± 0.00
Model 组	$38.54 \pm 4.32^*$
MogV-L 组	$27.68 \pm 3.49^\Delta$
MogV-H 组	$19.36 \pm 2.26^\Delta^\#$
MogV-H + 环巴胺组	$31.25 \pm 3.74^\blacktriangle$

注:与 Sham 组比较, * $P<0.05$;与 Model 组比较, $^\Delta P<0.05$;与 MogV-L 组比较, $^\# P<0.05$;与 MogV-H 组比较, $^\blacktriangle P<0.05$

2.6 MogV 对大鼠海马组织 ROS,MDA,SOD,CAT 水平的影响

Model 组大鼠海马组织中 ROS 和 MDA 水平比 Sham 组高,SOD 和 CAT 活性比 Sham 组低($P<0.05$);MogV-L 组和 MogV-H 组大鼠海马组织中 ROS 和 MDA 水平比 Model 组低,SOD 和 CAT 活性比 Model 组高($P<0.05$);MogV-H + 环巴胺组大鼠海马组织中 ROS 和 MDA 水平比 MogV-H 组高,SOD 和 CAT 活性比 MogV-H 组低($P<0.05$)(表 5)。

2.7 MogV 对大鼠海马组织 Cleaved caspase-3, Shh,Gli1,MBP,Olig1 蛋白相对表达水平的影响

Model 组大鼠海马组织中 Cleaved caspase-3 蛋白相对表达水平比 Sham 组高,Shh,Gli1,MBP,Olig1 蛋白相对表达水平比 Sham 组低($P<0.05$);MogV-H + 环巴胺组大鼠海马组织中 Cleaved caspase-3 蛋白相对表达水平比 MogV-H 组高,Shh,Gli1,MBP,Olig1 蛋白相对表达水平比 MogV-H 组低($P<0.05$)(图 4、表 6)。

表 5 各组大鼠脑组织 ROS,MDA,SOD,CAT 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	ROS(%)	MDA(nmol/mg)	SOD(U/mg)	CAT(U/mg)
Sham 组	98.36 ± 12.75	2.08 ± 0.34	143.65 ± 17.28	81.47 ± 11.32
Model 组	236.57 ± 21.42 ^a	8.79 ± 1.13 ^a	51.23 ± 6.86 ^a	23.65 ± 3.17 ^a
MogV-L 组	214.57 ± 18.61 Δ	6.54 ± 0.78 Δ	84.57 ± 11.39 Δ	42.19 ± 5.83 Δ
MogV-H 组	146.64 ± 13.82 Δ [#]	4.26 ± 0.57 Δ [#]	112.36 ± 15.42 Δ [#]	64.53 ± 8.26 Δ [#]
MogV-H + 环巴胺组	157.46 ± 12.46 \blacktriangle	7.15 ± 0.92 \blacktriangle	74.64 ± 11.32 \blacktriangle	36.28 ± 4.73 \blacktriangle

注:与 Sham 组比较,* $P < 0.05$;与 Model 组比较, $\Delta P < 0.05$;与 MogV-L 组比较,[#] $P < 0.05$;与 MogV-H 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

表 6 大鼠海马组织中 Cleaved caspase-3,Shh,Gli1,MBP,Olig1 蛋白相对表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	Cleaved caspase-3	Shh	Gli1	Olig1	MBP
Sham 组	0.17 ± 0.03	1.05 ± 0.12	1.18 ± 0.13	1.17 ± 0.12	0.87 ± 0.09
Model 组	0.82 ± 0.09 [*]	0.36 ± 0.05 [*]	0.42 ± 0.06 [*]	0.25 ± 0.04 [*]	0.32 ± 0.04 [*]
MogV-L 组	0.65 ± 0.08 Δ	0.58 ± 0.07 Δ	0.68 ± 0.07 Δ	0.57 ± 0.08 Δ	0.51 ± 0.07 Δ
MogV-H 组	0.43 ± 0.06 Δ [#]	0.84 ± 0.09 Δ [#]	0.91 ± 0.12 Δ [#]	0.92 ± 0.11 Δ [#]	0.74 ± 0.08 Δ [#]
MogV-H + 环巴胺组	0.70 ± 0.09 \blacktriangle	0.53 ± 0.07 \blacktriangle	0.62 ± 0.08 \blacktriangle	0.51 ± 0.07 \blacktriangle	0.46 ± 0.06 \blacktriangle

注:与 Sham 组比较,* $P < 0.05$;与 Model 组比较, $\Delta P < 0.05$;与 MogV-L 组比较,[#] $P < 0.05$;与 MogV-H 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

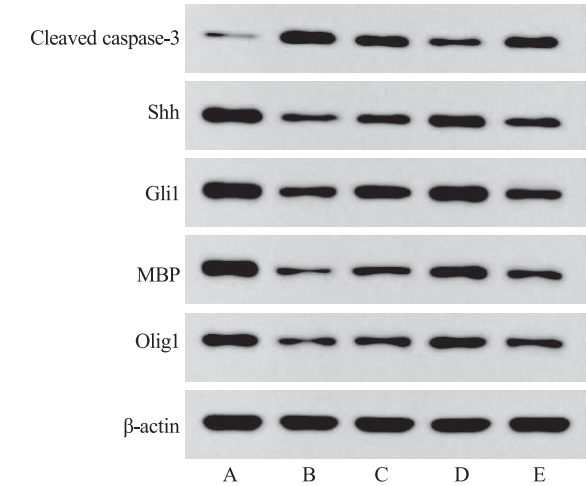


图 4 各组大鼠海马组织中 Cleaved caspase-3,Shh,Gli1,MBP,Olig1 蛋白相对表达水平 A 为 Sham 组;B 为 Model 组;C 为 MogV-L 组;D 为 MogV-H 组;E 为 MogV-H + 环巴胺组

3 讨论

ACI 是一种常见的脑血管疾病,主要是脑血管阻塞引起脑血流中断使脑组织无法获得氧气和营养物质,进而引起脑组织神经元死亡,出现神经功能缺损症状^[12]。随着我国老龄化人口加剧和高盐高脂的饮食结构变化,ACI 的发生率逐年升高,已严重威胁我国人民的生命健康^[13]。目前治疗 ACI 尚无较好的治疗措施,因此开发新的药物用于 ACI 的治疗具有重要意义。MogV 是一种从罗汉果中分离的葫芦烷三萜类皂苷,具有抗氧化、抗炎、降血脂、降血糖的药理特性^[6]。Liu 等^[14]研究表明 MogV 可减轻脂多糖诱导的神经损伤,改善神经功能。李慧等^[15]

研究表明 MogV 可减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤,改善心肌功能。推测 MogV 具有保护神经和改善缺血损伤的作用。

LDH 是乳酸脱氢酶,参与细胞代谢过程,当细胞受损细胞膜结构被破坏时 LDH 会从破裂的模孔流出进入血液,可反映细胞损伤的损伤程度;NGF 是一种神经细胞生长,具有促进中枢和外周神经的生长及损伤神经修复,维持神经正常功能的作用^[16]。本研究结果显示,ACI 模型大鼠血清 LDH 水平显著升高,NGF 水平显著降低,表明神经元有严重受损;MogV 干预后可显著降低 LDH 水平,提高 NGF 水平,减轻神经元损伤。脑氧化应激是 ACI 发病的重要病理机制之一,ROS 为活性氧,其水平增高时会对机体组织造成氧化损伤,破坏细胞结构;MDA 为氧化损伤产物,可反映氧化损伤程度;SOD 和 CAT 为抗氧化物酶,可清除体内活性氧和氧自由基,进而减轻氧化损伤^[17]。本研究结果显示,MogV 干预后可显著降低 ROS 和 MDA 水平,提高 SOD 和 CAT 活性,减轻氧化应激损伤。ACI 发病时短时间内就可造成少突胶质细胞肿胀、死亡,引起神经纤维脱髓鞘,进而影响神经损伤修复。MBP 是构成髓鞘的主要蛋白成分,可反映中枢神经系统的破坏程度;Olig1 是形成少突胶质细胞的关键蛋白,可促进 OPC 细胞分化成少突胶质细胞^[18]。本研究结果显示,MogV 干预后可显著提高 MBP,Olig1 蛋白表达水平,促进髓鞘修复。神经功能缺损是脑损伤的标志,本研究结果显示 ACI 模型大鼠神经功能评分显著升高,MogV 可显著改善神经功能。Cleaved caspase-3 是一种凋亡蛋白酶,在启动

凋亡程序过程中发挥重要作用,可促进细胞凋亡^[12]。本研究结果显示 MogV 干预后可显著降低 Cleaved caspase-3 蛋白表达水平,进一步通过凋亡实验证实 MogV 可减少海马神经元凋亡和脑梗死面积。这提示 MogV 可减少 ACI 模型大鼠氧化应激和神经元凋亡,减轻神经损伤,改善神经功能。

Shh/Gli1 信号通路是一条参与血管生成的通路,该通路被激活后 Shh 与补缀同源物 1(Patched 1, Ptch1)结合促使平滑蛋白(Smoothed, Smo)与 Ptch1 解离,游离的 Smo 进一步激活下游 Gli1 因子,进而发挥其生物学功能^[7]。单萍等^[19]研究表明激活 Shh/Gli1 信号通路可减轻氧糖剥夺复氧复糖诱导的神经元损伤。骆妍等^[20]研究表明激活 Shh/Gli1 信号通路可改善抑郁症模型大鼠神经功能,促进神经元再生。本研究结果显示,ACI 模型大鼠 Shh 和 Gli1 蛋白表达水平显著降低,Shh/Gli1 信号通路被抑制,MogV 干预后可显著提高 Shh 和 Gli1 蛋白表达水平,激活 Shh/Gli1 信号通路。为进一步验证 MogV 的作用靶点,本研究在 MogV 治疗的同时用 Shh/Gli1 信号通路抑制剂环巴胺进行干预,结果显示环巴胺可减轻 MogV 对 ACI 大鼠神经损伤的治疗作用。提示 MogV 可能是通过激活 Shh/Gli1 信号通路来减轻 ACI 模型大鼠神经损伤。

综上所述,MogV 可能激活 Shh/Gli1 信号通路来减轻 ACI 模型大鼠氧化应激、神经元凋亡和神经损伤,改善神经功能。

参 考 文 献

- [1] Shen XZ, Gong C, Liu MQ, et al. Effect of sacubitril/valsartan on brain natriuretic peptide level and prognosis of acute cerebral infarction[J]. *PLoS One*, 2023, 18(9): e0291754.
- [2] Chen LY, Liu F, Tian X, et al. Impact of cerebral microbleeds on cognitive functions and its risk factors in acute cerebral infarction patients[J]. *Neurol Res*, 2023, 45(6): 564-571.
- [3] Zeng GL, Zhou Y, Yang YS, et al. Neural oscillations after acute large artery atherosclerotic cerebral infarction during resting state and sleep spindles[J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(5): e13889.
- [4] Liu L, Luo GQ, Liu Q, et al. Hemorrhagic risk factors after rt PA thrombolysis in acute cerebral infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(12): 5542-5551.
- [5] Luo HJ, Peng CX, Xu XF, et al. The protective effects of mogroside V against neuronal damages by attenuating mitochondrial dysfunction via upregulating sirtuin3[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(4): 2068-2084.
- [6] Liu H, Du Y, Liu LL, et al. Anti-depression-like effect of mogroside V is related to the inhibition of inflammatory and oxidative stress pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 955: 175828.
- [7] Ghasemi H, Pegah A, Tayebinia H, et al. The overexpression of sonic hedgehog associates with collateral development and amelioration of oxidative stress in stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(5): 106408.
- [8] Zhao H, Gao XY, Wu XJ, et al. The Shh/Gli1 signaling pathway regulates regeneration via transcription factor Olig1 expression after focal cerebral ischemia in rats[J]. *Neurol Res*, 2022, 44(4): 318-330.
- [9] 高柏, 佘剑非, 丛树艳, 等. 虎杖苷对急性脑梗死小鼠脑组织 ERK1/2 信号通路的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(13): 3297-3301.
- [10] 彭莉, 林晓峰, 王胜, 等. Shh/Gli1 信号通路在异氟醚后处理减轻大鼠脑缺血-再灌注损伤中的作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(4): 381-386.
- [11] Li CL, Chi JJ, Dai HY, et al. Salidroside attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by regulating TSC2-induced autophagy[J]. *Exp Brain Res*, 2023, 241(1): 113-125.
- [12] Liang Z, Qiu L, Wang X, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on the pro-inflammatory neutrophils of peripheral blood in acute cerebral infarction[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(10): 4481-4497.
- [13] Zhu XF, Sun XZ, Chai Q, et al. Dysregulation of serum UCA1 and its clinical significance in patients with acute cerebral infarction[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2023, 53(5): 719-725.
- [14] Liu YY, Zhang BX, Liu JH, et al. Mogroside V alleviates Lipo-polysaccharide-Induced neuroinflammation via inhibition of TLR4-MyD88 and activation of AKT/AMPK-Nrf2 signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5521519.
- [15] 李慧. 罗汉果苷 V 通过上调 Sirt1 调控线粒体质量控制减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [16] Eroglu E, Unel CC, Harmanci N, et al. 2-Aminoethoxydiphenyl borate ameliorates functional and structural abnormalities in cisplatin-induced peripheral neuropathy[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2022, 70: 126909.
- [17] Zhang P, Xu JZ, Cui QF, et al. Multi-pathway neuroprotective effects of a novel salidroside derivative SHPL-49 against acute cerebral ischemic injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949: 175716.
- [18] Li RF, Nan GX, Wang D, et al. SV40T reprograms schwann cells into stem-like cells that can re-differentiate into terminal nerve cells[J]. *Int J Dev Biol*, 2021, 65(10/11/12): 557-562.
- [19] 单萍, 张继龙. 柚皮素激活 Shh-Gli1 信号通路对 OGD/R 诱导的神经元损伤的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(4): 861-866.
- [20] 骆妍, 蔡川, 侯光蕊, 等. 百事乐胶囊调控 Shh/Gli1 信号通路对抑郁模型大鼠海马神经再生的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(3): 98-104.

(2024-04-28 收稿)