

# 小续命汤对急性脑缺血再灌注损伤 BDNF, GDNF 表达的影响

兰瑞<sup>1</sup>, 张勇<sup>2</sup>, 马云枝<sup>1</sup>, 吴涛<sup>1</sup>, 郑海忠<sup>3</sup>, 王保琦<sup>3</sup>, 武继涛<sup>1\*</sup>

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000, 2. 郑州大学第三附属医院, 郑州 450000, 3. 河南中医药大学, 郑州 450000)

**[摘要]** 目的: 观察小续命汤对大鼠急性脑缺血再灌注损伤后脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF), 胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 表达的影响。方法: 60 只雄性 SPF 级 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、小续命汤低、中、高 (15, 30, 60 g·kg<sup>-1</sup>) 剂量组。各组大鼠于造模前 3 d 开始给药直至观察节点结束, 采用大脑中动脉线栓法建立脑缺血再灌注损伤模型, 采用苏木素-伊红 (HE) 染色, Nissl 染色观察脑缺血再灌注损伤, 采用蛋白免疫印迹法 (Western blot) 和免疫组织化学法检测脑缺血再灌注损伤后的 BDNF, GDNF 蛋白表达。结果: 与模型组比较, 小续命汤高、中剂量组可显著改善其神经功能缺损 ( $P < 0.05$ ), 减轻脑缺血再灌注引起的缺血性损伤; 小续命汤高、中剂量组还可显著上调 BDNF, GDNF 蛋白表达 ( $P < 0.05$ )。结论: 小续命汤可能通过上调脑缺血再灌注后缺血半暗带区 BDNF, GDNF 的表达发挥脑保护的作用。

**[关键词]** 小续命汤; 急性脑缺血再灌注损伤; 脑源性神经营养因子; 胶质细胞源性神经营养因子

**[中图分类号]** R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)15-0149-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181137

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180315.1421.043.html>

**[网络出版时间]** 2018-03-15 15:26

## Effect of Xiao Xumingtang on Expression of BDNF and GDNF in Acute Cerebral Ischemia Reperfusion Injury

LAN Rui<sup>1</sup>, ZHANG Yong<sup>2</sup>, MA Yun-zhi<sup>1</sup>, WU Tao<sup>1</sup>, ZHENG Hai-zhong<sup>3</sup>, WANG Bao-qi<sup>3</sup>, WU Ji-tao<sup>1\*</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,

Zhengzhou 450000, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University,

Zhengzhou 450000, China; 3. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of Xiao Xumingtang (XXMT) on brain derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) expression levels after acute cerebral ischemia reperfusion injury in rats. **Method:** A total of 60 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 5 groups: sham operation group (Sham), model group (IR), and XXMT low dose, middle dose and high dose groups (15, 30, 60 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>). The Drugs were given from 3 days before modeling to the end of observation nodes. Cerebral ischemia reperfusion injury models were established by using middle cerebral artery occlusion. Then the pathological changes were estimated by hematoxylin-eosin (HE) staining and Nissl staining at 24 h after reperfusion. BDNF and GDNF expression levels after cerebral ischemia reperfusion injury were quantitatively determined by Western blot and immunohistochemistry. **Result:** The results indicated that XXMT middle and high

**[收稿日期]** 20171128(014)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81503422)

**[第一作者]** 兰瑞, 博士, 主治医师, 从事中西医结合神经病学相关临床及实验研究, Tel: 0371-66212306, E-mail: lanrui0312@163.com

**[通信作者]** \* 武继涛, 硕士生导师, 博士, 主任医师, 从事中医药防治脑病的临床及实验研究, E-mail: wujitao1345@126.com



完全夹闭 ICA, 沿着 ECA 远端结扎处剪断一 V 型小口, 将 1 根 3.0 mm 尼龙丝线插入动脉后, 沿小口彻底剪断 ECA 动脉。将 ECA 残端沿着 ICA 拉直, 缓慢推进丝线至有阻力停止, 约离 CCA 分叉处约 18.5 ~ 19.5 mm, 结扎备线。动脉阻塞 90 min 后缓慢轻柔拉出丝线实现再灌注。待大鼠苏醒后评估神经功能缺损, 若出现神经功能缺损的症状则视为模型制作成功。假手术组步骤同上, 仅进行动脉分离但不插入丝线。

**2.2 分组及给药** 根据前期课题组的研究, 人与鼠的剂量换算公式  $d_{rat} = d_{human} \times 0.71/0.11$ , 确定大鼠的常用剂量为  $14.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 大鼠的药物耐受量要高于人类, 故在实验研究中选用 15, 30,  $60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  作为小续命汤的低、中、高剂量组, 该剂量选择同先前的文献报道<sup>[4-5]</sup>。本部分研究中将 60 只实验动物随机分为假手术组, 脑缺血再灌注模型组, 小续命汤低、中、高剂量组, 脑缺血再灌注 + 小续命汤中剂量组, 小续命汤治疗组给予相应剂量的小续命汤, 假手术组及脑缺血再灌注组给予相应剂量的双蒸水。参考课题组之前的研究, 所有的给药均在实验前 3 d 开始连续进行灌胃直到研究设定的观察时点。

**2.3 神经行为学测定** 神经行为学的测定依据 Longa 等<sup>[9]</sup>介绍的方法。0 分, 无神经功能缺损; 1 分, 病灶对侧前爪不能完全伸展; 2 分, 向病灶对侧自发性旋转; 3 分, 向病灶对侧倾倒; 4 分, 无自发性行走且出现意识丧失。将神经功能缺损评分 0, 4 分的实验动物剔除。

**2.4 苏木素-伊红 (HE) 染色观察大鼠缺血皮层半暗带区的缺血性损害** 脑缺血再灌注 24 h 后, 实验大鼠深度麻醉后, 经心脏灌注生理盐水 200 mL, 4% 多聚甲醛溶液匀速灌注 300 mL。脑组织经后固定、梯度脱水, 石蜡包埋, 切片。脑组织切片烤片 58 ℃, 2 h。经脱腊、水化、苏木素染色、伊红染色、脱水后, 应用中性树胶封片, 自然晾干。光学显微镜下观察实验各组缺血皮层半暗带区的缺血性损害, 并拍摄图片。

**2.5 尼氏 (Nissl) 染色观察脑组织缺血皮层半暗带区的缺血性损害** 脑组织石蜡切片 58 ℃ 2 h 烤片。经脱腊、水化后, 将切片放入 1% 甲苯胺蓝染色液中, 50 ℃ 染色 30 min。磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗 3 次, 各 5 min。经脱水后中性树胶封片, 自然晾干。光学显微镜下观察缺血皮层半暗带区观察缺血性损害, 并拍摄图片。

**2.6 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测 GDNF,**

**BDNF 蛋白表达** 将新鲜的脑缺血半暗带皮层组织用无菌剪刀取下 100 mg 并剪碎后加入裂解液, 放置快速研磨仪中研磨 4 min 后, 冰上静置后置于 4 ℃  $13\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min, 取上清液。应用 BCA 法进行蛋白浓度检测。用 10% ~ 12% SDS 聚丙烯酰胺凝胶进行电泳, 蛋白分离后转移至 PVDF 膜。将 PVDF 膜放于封闭液, 室温摇床上缓慢封闭 2 h, 用 5% BSA 溶液将一抗稀释成合适的浓度 (1:500) 后滴加至封闭过的 PVDF 膜, 放于 4 ℃ 摇床上孵育过夜, TBST 洗 3 次, 孵育辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 耦联二抗 (1:2 000) 90 min, TBST 洗 3 次后, 用 ECL 化学发光试剂盒在凝胶成像分析系统显影, 分析条带灰度值。

**2.7 免疫组织化学 (IHC) 染色检测 GDNF, BDNF 蛋白定位和表达** 经烤片、脱腊、水化后, 将脑组织切片插入柠檬酸修复溶液放置于微波炉进行修复抗原。PBS 洗片。3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液滴加至切片上室温处理 20 min。洗片后 5% BSA 封闭液滴加至组织上, 室温封闭 60 min。滴加相应一抗 (1:500) 4 ℃ 过夜, PBS 洗 3 次, 每次 5 min。滴加合适稀释浓度的 HRP 标记抗兔二抗 (1:500) 37 ℃ 孵育 1 h。PBS 洗 3 次, 每次 5 min。按照试剂盒说明书配制 DAB 显色试剂, 混匀后滴加至切片, 各脑片 DAB 显色时间均为 2 min, 显微镜下观察显色情况, 自来水洗 15 min。苏木素复染 5 min 后, 自来水洗 15 min。1% 盐酸-乙醇迅速分化。梯度乙醇脱水后, 中性树胶封片, 自然晾干。在光镜下观察缺血半暗带区阳性细胞, 每张切片 400 倍下选取 3 个视野计算阳性细胞数。

**2.8 统计学分析** 用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。统计学差异由单因素方差分析进行检验, 方差齐性检验后用 *t* 检验和 post hoc Fisher's 检验进行分析。 $P < 0.05$  认为所检验的差别有显著统计学意义。

### 3 结果

**3.1 小续命汤对急性脑缺血再灌注后大鼠神经功能缺损的影响** 造模 24 h 后假手术组存活 12 只, 模型组大鼠存活 11 只, 小续命汤低、中、高剂量组分别存活 10, 10, 11 只。此外, 造模后评估神经功能缺损评分发现, 模型组大鼠神经功能缺损 4 分的大鼠 3 只, 0 分的 1 只, 小续命汤小剂量组神经功能缺损评分 4 分 1 只, 0 分 1 只, 中剂量组 4 分 1 只均被剔除。每组被随机选取 5 只进行神经功能缺损评分。假手术组大鼠无神经功能缺损, 脑缺血 90 min 再灌注 24 h 模型大鼠出现明显的神经功能缺损 ( $P < 0.05$ ), 与模

型组比较,小续命汤中、高剂量组可明显降低大鼠的神经功能缺损( $P < 0.05$ )。结果提示小续命汤中、高剂量具有较好的神经保护作用,见表 1。

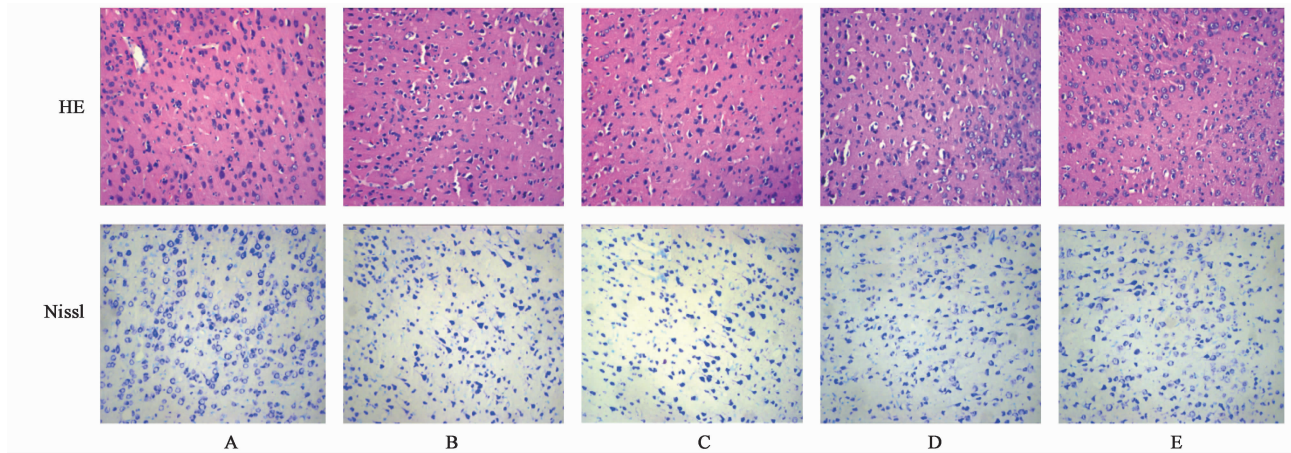
表 1 小续命汤对急性脑缺血再灌注大鼠神经功能缺损评分的影响( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 1 Effect of Xiao Xumingtang (XXMT) on neurological deficits scores induced by cerebral ischemia and reperfusion( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	神经功能缺损/分
假手术	-	0
模型	-	$2.64 \pm 0.26^{1)}$
小续命汤	15	$2.58 \pm 0.22$
	30	$2.12 \pm 0.18^{2)}$
	60	$1.63 \pm 0.16^{2)}$

注:与假手术组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 2, 3 同)。

3.2 小续命汤对急性脑缺血再灌注损伤神经细胞损伤的影响 HE 染色结果显示,假手术组皮层神经元形态结构完整,数量多,排列有序,细胞形态清晰,细胞核圆。模型组见缺血区大片淡染,缺血再灌注半暗带区神经细胞排列杂乱,细胞质体积小,严重呈空泡样变,细胞核呈皱缩深染。小续命汤中、高剂量组细胞排列较整齐,细胞形态较正常,细胞层数略少,细胞质较饱满,与模型组比较损伤明显减轻。Nissl 染色结果显示,假手术组脑组织皮层神经细胞多,形态及结构完整,胞浆清晰,尼氏体呈蓝色,细胞核淡染;模型组可见细胞数量少,形态皱缩变小,细胞核固缩深染;小续命汤中、高剂量组,细胞排列较整齐,数量多,少量细胞皱缩、细胞核固缩深染,与模型组比较损伤明显减轻。见图 1。



A. 假手术组;B. 模型组;C~E. 小续命汤 15,30,60  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组(图 2,3 同)

图 1 小续命汤对急性脑缺血再灌注损伤神经细胞损伤的影响( $\times 200$ )

Fig.1 Effect of Xiao Xumingtang (XXMT) on cell injury induced by cerebral ischemia and reperfusion( $\times 200$ )

3.3 小续命汤对急性脑缺血再灌注后 BDNF, GDNF 蛋白表达的影响 免疫组织化学染色结果显示,假手术组 BDNF, GDNF 的阳性细胞数较少,主要表达位于细胞浆。大脑中动脉阻塞 90 min 再灌注 24 h 可致缺血半暗带皮层上述 2 种蛋白的阳性表达细胞明显增加,与假手术组比较有显著性差异( $P < 0.05$ ),阳性细胞呈褐色,可见细胞发生缺血性改变,呈皱缩,部分细胞发生空泡改变,小续命汤中、高剂量组免疫阳性细胞数较模型组明显升高( $P < 0.05$ ),细胞呈深褐色强阳性,大部分细胞形态较为正常,细胞排列较整齐。见表 2,图 2。

3.4 小续命汤对急性脑缺血再灌注后 BDNF, GDNF 蛋白表达的影响 假手术组 BDNF, GDNF 的表达较低,模型组大鼠缺血半暗带皮层上述 2 种蛋

白的表达明显增加( $P < 0.05$ )。与模型组比较,小续命汤中、高剂量组表达明显上调( $P < 0.05$ )。见图 3,表 3。

表 2 小续命汤对急性脑缺血再灌注后 BDNF, GDNF 蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

Table 2 Effect of XXMT on expression of BDNF, GDNF after cerebral ischemia and reperfusion( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	BDNF 阳性细胞数	GDNF 阳性细胞数
假手术	-	$6.50 \pm 2.54$	$10.92 \pm 2.47$
模型	-	$37.25 \pm 4.43^{1)}$	$39.42 \pm 6.11^{1)}$
小续命汤	15	$38.83 \pm 6.12^{1)}$	$41.33 \pm 4.29^{1)}$
	30	$58.50 \pm 5.87^{1,2)}$	$59.92 \pm 4.54^{1,2)}$
	60	$69.42 \pm 5.37^{1,2)}$	$68.50 \pm 5.16^{1,2)}$

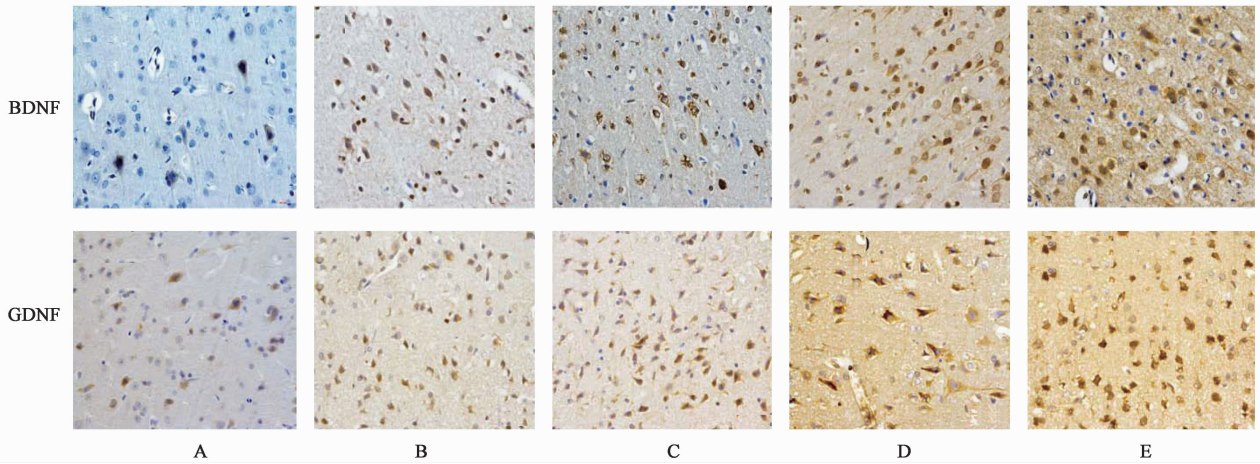


图 2 小续命汤对急性脑缺血再灌注后 BDNF, GDNF 表达的影响(IHC, ×200)

Fig. 2 Effect of XXMT on BDNF, GDNF expression in penumbra of ischemic cortex after cerebral ischemia and reperfusion(IHC, ×200)

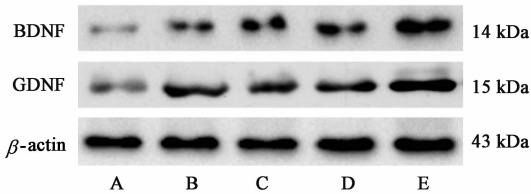


图 3 小续命汤对急性脑缺血再灌注后 BDNF, GDNF 表达电泳

Fig. 3 Electrophoresis of XXMT on BDNF, GDNF expression in penumbra of ischemic cortex after cerebral ischemia and reperfusion

表 3 小续命汤对急性脑缺血再灌注后 BDNF, GDNF 蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Effect of XXMT on BDNF, GDNF expression following cerebral ischemia and reperfusion( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	BDNF /β-actin	GDNF /β-actin
假手术	-	0.104 ± 0.086	0.147 ± 0.072
模型	-	0.556 ± 0.162 <sup>1)</sup>	0.542 ± 0.153 <sup>1)</sup>
小续命汤	15	0.558 ± 0.197 <sup>1)</sup>	0.551 ± 0.142 <sup>1)</sup>
	30	0.724 ± 0.143 <sup>1,2)</sup>	0.745 ± 0.186 <sup>1,2)</sup>
	60	0.951 ± 0.135 <sup>1,2)</sup>	0.932 ± 0.124 <sup>1,2)</sup>

#### 4 讨论

脑至在高上,为清灵之地,为元神之府,纯者灵,杂者钝,杂者包括痰、瘀、水、浊,如若正气受风,痰水痰互结,蒙蔽脑窍,必当扶正祛风,疏通脑窍,清脑开窍,化痰利水,温阳扶正。小续命汤首载唐代名医孙思邈的《备急千金要方》,主治正气内虚,风邪外袭所致的中风身体缓急,口眼喎斜,舌强不能言语,神情闷乱者。《成方便读》中曰:“此方所治之不省人事,神气愤乱者,乃邪气骤加,正气不守之象。”故治宜祛风扶正。小续命汤方中麻黄、防风、苦杏仁、生姜开泄泄闭,疏通经络而驱风邪外出,人参、甘草、附

子、桂心益气温阳以扶正,川芎、白芍调气血,有助正气恢复,并取苦寒之黄芩,以清泄风邪外望、里气不宣所产生之郁热,另外缓方中诸药之过于温燥,共成祛风扶正、温经通络之剂。本方广泛应用于中风急性期的治疗,临床观察发现小续命汤治疗脑卒中临床疗效确切,明确小续命汤治疗脑卒中的作用靶点至关重要。本研究采用 Longa 等<sup>[9]</sup>方法建立脑缺血再灌注损伤模型,发现急性脑缺血再灌注后大鼠皮层缺血半暗带区神经细胞形态发生缺血性改变,如神经细胞数目减少,排列紊乱,核固缩深染,空泡变性等,实验大鼠还表现出明显的神经功能缺损,而小续命汤中、高剂量干预显著减少急性脑缺血再灌注大鼠缺血半暗带区皮层神经细胞的缺血性改变,且能明显改善其神经功能缺损。

脑缺血再灌注的病理机制复杂,现代医学研究发现血管内皮细胞、微血管功能失调导致的血流受损、代谢紊乱、细胞坏死、凋亡、炎症反应等多方面参与了该病理过程<sup>[10]</sup>。神经营养因子在神经元存活、生长、迁移以及与其他细胞建立功能性联系或在神经再生过程中轴突的再生等起诱导、调节和控制作用<sup>[11]</sup>。近年来, GDNF 作为重要的神经营养因子,因其特性及促进神经前体细胞的分化,成为研究的热点,在脑卒中急性期,小胶质细胞及星形胶质细胞高反应性通常可造成了次联损伤,抑制脑缺血大鼠小胶质细胞、星形胶质细胞的活化,可减少梗死体积形成<sup>[12]</sup>。脑缺血后 GDNF 可抑制小胶质细胞激活,发挥抗神经细胞凋亡,抗自噬作用<sup>[13-14]</sup>。缺血发生时 GDNF 及其受体 Ret, GFR alpha-1 表达增加<sup>[15]</sup>,可减少缺血性损害,可促进神经细胞存活,减少梗死面积形成和脑水肿,促进神经功能恢

复<sup>[16]</sup>。BDNF免疫反应阳性的小胶质细胞上调在兴奋性毒性诱导的神经变性方面提供了神经保护作用<sup>[17]</sup>。BDNF的表达增加可能与脑缺血后神经功能的恢复、神经可塑性相关<sup>[18-19]</sup>。脑组织损伤包括核心区及缺血半暗带区,后者为挽救和治疗的关键。本研究关注缺血半暗带区,进一步探讨了小续命汤对急性脑缺血再灌注后缺血半暗带 BDNF, GDNF 表达的影响,明确小续命汤对急性脑缺血再灌注损伤发挥保护作用的潜在机制,结果表明,脑缺血再灌注可诱导皮层半暗带区神经细胞的 BDNF, GDNF 表达上调,这与先前的一些研究结果一致<sup>[15]</sup>。与模型组比较,小续命汤中、高剂量可明显上调上述两种蛋白的表达,具有显著性差异,提示小续命汤具有明显的神经保护作用。

综上所述,小续命汤可能通过上调缺血半暗带皮层 BDNF, GDNF 的表达,进而减轻急性脑缺血再灌注导致的神经细胞损伤,改善神经功能缺损,且高剂量干预效果尤为明显,说明具有量效关系。这可能是小续命汤抑制急性脑缺血再灌注损伤的保护作用机制之一。

[参考文献]

[1] Donnan G A, Fisher M, Macleod M, et al. Stroke[J]. Lancet,2008,371(9624):1612-1623.

[2] 陈茜睿,胡亚,杨志宏.小续命汤的物质基础、药理作用及临床应用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(9):214-220.

[3] LAN R, ZHANG Y, XIANG J, et al. Xiao-Xu-Ming decoction preserves mitochondrial integrity and reduces apoptosis after focal cerebral ischemia and reperfusion via the mitochondrial p53 pathway [J]. J Ethnopharmacol,2014,151(1):307-316.

[4] LAN R, XIANG J, WANG G H, et al. Xiao-Xu-Ming decoction protects against blood-brain barrier disruption and neurological injury induced by cerebral ischemia and reperfusion in rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med,2013, doi: 10.1155/2013/629782.

[5] LAN R, XIANG J, ZHANG Y, et al. PI3K/Akt pathway contributes to neurovascular unit protection of Xiao-Xu-Ming decoction against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, doi: 10.1155/2013/459467.

[6] Greenberg M E, XU B, LU B, et al. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function [J]. J Neurosci, 2009, 29 (41): 12764-12767.

[7] Aguado F, Carmona M A, Pozas E, et al. BDNF

regulates spontaneous correlated activity at early developmental stages by increasing synaptogenesis and expression of the K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-co-transporter KCC2 [J]. Development,2003,130(7):1267-1280.

[8] Gorski J A, Zeiler S R, Tamowski S, et al. Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites[J]. J Neurosci,2003, 23(17):6856-6865.

[9] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke,1989,20(1):84-91.

[10] Mattson M P, Duan W, Pedersen W A, et al. Neurodegenerative disorders and ischemic brain diseases [J]. Apoptosis,2001,6(1/2):69-81.

[11] Lichtman J W, Taghert P H. Developmental neurobiology. Trophic factor theory matures [J]. Nature,1987,326(6111):336.

[12] Gunther A, Kuppers-Tiedt L, Schneider P M, et al. Reduced infarct volume and differential effects on glial cell activation after hyperbaric oxygen treatment in rat permanent focal cerebral ischaemia[J]. Eur J Neurosci, 2005,21(11):3189-3194.

[13] Kameda M, Shingo T, Takahashi K, et al. Adult neural stem and progenitor cells modified to secrete GDNF can protect, migrate and integrate after intracerebral transplantation in rats with transient forebrain ischemia [J]. Eur J Neurosci,2007,26(6):1462-1478.

[14] SHANG J, Deguchi K, Yamashita T, et al. Antiapoptotic and antiautophagic effects of glial cell line-derived neurotrophic factor and hepatocyte growth factor after transient middle cerebral artery occlusion in rats [J]. J Neurosci Res,2010,88(10):2197-2206.

[15] DUAN S R, WANG J, TENG W, et al. Expression of nestin and glial-derived neurotrophic factor in human endogenous neural stem cells following ischemia [J]. Neurol Res,2010,32(8):835-840.

[16] Yamagata K. Pathological alterations of astrocytes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats under ischemic conditions[J]. Neurochem Int,2012,60(1): 91-98.

[17] Xapelli S, Bernardino L, Ferreira R, et al. Interaction between neuropeptide Y (NPY) and brain-derived neurotrophic factor in NPY-mediated neuroprotection against excitotoxicity: a role for microglia [J]. Eur J Neurosci,2008,27(8):2089-2102.

[18] CHEN J, ZHANG C, JIANG H, et al. Atorvastatin induction of VEGF and BDNF promotes brain plasticity after stroke in mice [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2005,25(2):281-290.

[19] Ergul A, Alhusban A, Fagan S C. Angiogenesis: a harmonized target for recovery after stroke [J]. Stroke, 2012,43(8):2270-2274.

[责任编辑 全燕]