

塞来昔布通过MAPK/ERK信号通路抑制炎症反应改善急性脑出血大鼠神经功能的机制研究

朝 博, 任君浩, 苏优勒

内蒙古医科大学附属医院神经外科(呼和浩特 010050)

【摘要】目的 探究塞来昔布对大鼠急性脑出血神经功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 SD 大鼠分为假手术组、模型组、抑制剂组和塞来昔布组。除假手术组外各组采用自体血注入法制作脑出血模型。抑制剂组大鼠在模型组基础上在前侧脑室注射细胞外调节蛋白激酶(ERK)抑制剂(DCZ19931), 塞来昔布组大鼠腹腔注射 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的塞来昔布, 连续两周。采用 Longa 五级评分法比较大鼠神经功能损伤程度; 检测各组大鼠脑组织含水量, 同时采用免疫印迹法检测各组大鼠脑组织中水通道蛋白 4(AQP4)表达水平; 采用酶联免疫吸附法检测各组大鼠脑组织中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)含量; 采用免疫印迹法检测各组大鼠丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/ERK 信号通路蛋白表达情况。**结果** 与假手术组相比, 模型组大鼠神经功能评分、脑组织含水量、脑组织中 AQP4 蛋白相对表达水平、IL-1 β 、TNF- α 、MDA 含量、p-ERK1、p-ERK2、MAPK 蛋白相对表达水平显著升高, SOD 含量显著降低($P < 0.05$); 与模型组相比, 抑制剂组和塞来昔布组大鼠神经功能评分、脑组织含水量、脑组织中 AQP4 蛋白相对表达水平、IL-1 β 、TNF- α 、MDA 含量、p-ERK1、p-ERK2、MAPK 蛋白相对表达水平显著降低, SOD 含量显著升高($P < 0.05$)。**结论** 塞来昔布可以有效改善急性脑出血模型大鼠神经功能, 其作用机制可能与调控 MAPK/ERK 信号通路并抑制炎症反应相关。

【关键词】 急性脑出血; 塞来昔布; 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶信号通路; 炎症因子

Mechanism study of celecoxib to improve neurological function in rats with acute intracerebral hemorrhage by inhibiting inflammation through the MAPK/ERK signal pathway

Bo CHAO, Jun-Hao REN, You-Le SU

Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Corresponding author: You-Le SU, Email: ayfycyp@163.com

【Abstract】Objective To explore the effect of celecoxib on neural function in rats

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202310025

基金项目: 内蒙古医科大学面上项目(YKD2022MS055)

通信作者: 苏优勒, 博士, 主任医师, Email: ayfycyp@163.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

with acute intracerebral hemorrhage. **Methods** SD rats were randomly divided into sham group, model group, inhibitor group and celecoxib group. Except the sham operation group, the cerebral hemorrhage model was made by autologous blood injection in each group. Rats in the inhibitor group were injected with extra cellular regulated protein kinase (ERK) inhibitor (DCZ19931) into the anterior ventricle on the basis of the model group. Celecoxib group rats were injected intraperitoneally with $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ celecoxib, for 2 weeks. The degree of neurological injury in rats was compared by Longa five-grade score. The water content of brain tissue of rats in each group was detected and the expression of aquaporin 4 (AQP4) in brain tissue of rats in each group was detected by Western blotting. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the content of interleukin-1 (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), superoxide dismutase (SOD) and malonaldehyde (MDA) in the brain tissue of rats in each group. Western blotting was used to detect the expression of mitogen-activated protein kinase (MAPK)/ERK signal pathway protein in rats of each group. **Result** Compared with sham group, the neurological function score, brain water content, relative expression level of AQP4 protein, content of IL-1 β , TNF- α and MDA, relative expression levels of p-ERK1 protein, p-ERK2 protein and MAPK protein in model group were significantly increased, while content of SOD was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with model group, the neurological function score, brain water content, relative expression level of AQP4 protein, content of IL-1 β , TNF- α and MDA, relative expression levels of p-ERK1 protein, p-ERK2 protein and MAPK protein in inhibitor group and celecoxib group were significantly decreased, while content of SOD was significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion** Celecoxib can effectively improve the neurological function of rats with acute intracerebral hemorrhage, and its mechanism may be related to the regulation of MAPK/ERK signal pathway and inhibition of inflammation.

【Keywords】 Acute cerebral hemorrhage; Celecoxib; Mitogen-activated protein kinase/extra cellular regulated protein kinase; Inflammatory factors

急性脑出血 (acute cerebral hemorrhage, ACH) 是一种常见的致死性脑血管病, 病情凶险, 病死率高^[1]。临床研究发现, ACH 是病变部位压迫脑实质, 导致脑部血液循环障碍形成水肿并血脑屏障损伤, 影响神经系统, 为不可逆的损伤^[2]。有研究表明, ACH 可能与炎症反应、氧化应激反应、凝血酶变化、血管痉挛及水通道蛋白 4 (aquaporin protein 4, AQP4) 表达相关^[3]。ACH 的发病与多种信号通路相关, 如核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) 抗氧化反应元件 (anti-oxidant response element, ARE) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) / 苏氨酸激酶 (serine/threonine kinase, AKT) 以及丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase/extracellular-signal-regulated kinases,

MAPK/ERK) 信号通路等。其中 MAPK/ERK 信号通路与 PI3K/AKT 是表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的重要下游信号通路^[4]。有学者认为抑制 MAPK/ERK 信号通路可减少神经细胞凋亡, 减轻脑出血后神经功能损伤^[5]。此外, 抑制 MAPK/ERK 信号通路可调节下游核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路来实现抑制下游炎症反应, 从而实现改善 ACH 患者脑组织炎症反应^[6]。塞来昔布是一种主要用于缓解骨关节炎症状和急性疼痛的药物。临床研究发现塞来昔布能有效减轻脑出血患者脑水肿及炎症反应^[7]。基于此, 本研究使用塞来昔布作用于 ACH 模型大鼠, 观察塞来昔布对 ACH 大鼠的治疗效果, 探究其作用机制以期为临床治疗 ACH 提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验材料

选取 SPF 级 8 周龄 SD 大鼠 80 只 (许可证号: SCXK(蒙)2020-0001), 购自内蒙古医科大学实验室。大鼠均在内蒙古医科大学附属医院动物中心实验室饲养, 本实验经内蒙古医科大学附属医院动物伦理委员会批准 (批准号: IMUH-0023) 通过。

塞来昔布 (辉瑞制药有限公司, 批号: BK221712); MAPK/ERK 信号通路抑制剂 (DCZ19931)、戊巴比妥钠、ERK1 抗体 (货号: ab184699)、ERK2 抗体 (货号: ab210460)、MAPK 抗体 (货号: ab308333)、AQP4 抗体 (货号: ab259318)、GAPDH 抗体 (货号: ab8245)、HRP 羊抗兔 IgG、HRP 羊抗鼠 IgG 等二抗购自美国 Thermo 公司; ELISA 检测试剂盒: 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD, 莱尔生物, 批号: 20221119)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA, 上海白益生物科技有限公司, 批号: BY20221119)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β , 上海白益生物科技有限公司, 批号: 32160702)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α , 批号: 20221117)。

自动生化分析仪 (型号: BS-240) 购自迈瑞; 微量注射泵 (型号: 68025) 购自瑞沃德生命科技有限公司; 大鼠脑立体定位仪 (型号: LEGATO 130) 购自瑞沃德生命科技有限公司; 体视镜 (型号: SZ61) 购自 OLYMPUS 公司; 电子天平 (型号: AL) 购自梅特勒-托利多公司; 低温离心机 (型号: TGL-16M) 购自济南来宝医疗器械有限公司; 正置型金相显微镜 (型号: SG-51) 购自上海光学仪器厂; 蛋白电泳及转膜仪购自美国 Bio-Rad 公司; 凝胶成像系统购自以色列 DNR 公司。

1.2 方法

1.2.1 分组及建立模型

80 只大鼠适应性喂养 1 周, 每个笼子饲养 5 只, 每只大鼠分别剪脚趾分为 1~5 号, 笼子分为 1~16 号笼子, 以此将大鼠分为 1~80 号, 采用随机数字表法, 分为假手术 (Sham) 组、模型 (ACH) 组、抑制剂 (DCZ19931) 组和塞来昔布 (Celecoxib) 组, 每组 20 只。除 Sham 组外, 其余各组大鼠采用改良自体血注入法制作脑出血大鼠模型, 制作

方法及判断模型是否成功参考 Chen 等^[8]研究。具体操作如下: 使用戊巴比妥钠麻醉 SD 大鼠, 将其俯卧固定, 用脑立体定位注射仪, 定位好前囟和后囟点, 选择前囟点右侧中线旁开 3 mm、冠状缝前 0.2 mm 处, 定位尾状核, 颅骨钻孔; 反转暴露尾根腹侧, 分离尾动脉, 微量进样器刺入, 抽取 50 μ L 血液; 微量进样器固定于立体定位仪, 以 5 μ L $\cdot$ min⁻¹ 速度注入血液, 注射结束采用二次退针法, 缝合消毒后待大鼠麻醉苏醒 30 min 后, 使用 Longa 五级评分法^[9]对造模大鼠进行评分, 评分为 3 分以上的动物为造模成功。Sham 组大鼠仅开颅, 不注入自体血。本次实验另准备 20 只大鼠备用, 造模未成功则使用备用大鼠。

1.2.2 药物干预

Sham 组和 ACH 组大鼠, 每日腹腔注射生理盐水, 注射剂量 100 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, 每日 1 次; DCZ19931 组造模前和造模后 60 min 使用 PBS 配置 0.1 mol $\cdot$ L⁻¹ 的 DCZ19931 腹腔注射; Celecoxib 组大鼠腹腔注射 100 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ 的塞来昔布, 每日 1 次, 连续注射 2 周后进行神经功能评分及后续实验。

1.2.3 检测指标

大鼠神经功能采用 Longa 评分法: 0 分: 大鼠神经功能正常; 1 分: 无明显神经功能损伤; 2 分: 大鼠神经功能轻度损伤, 提尾悬空时无法顺利伸展左前肢; 3 分: 大鼠神经功能中度损伤, 前行时向左打弯; 4 分: 大鼠神经功能中重度损伤, 站立不稳并向左侧或右侧倾倒; 5 分: 大鼠神经功能重度损伤, 不能自发行走、意识不清。

脑组织含水量检测。每组大鼠选取 5 只, 造模成功 24 h 后断头取脑, 将取出的脑组织放在生理盐水湿润的定性滤纸的培养皿中, 取脑组织约 100 mg, 称取湿重, 于 85 $^{\circ}$ C 烘烤后称取干重, 计算含水量。脑组织含水量 (%) = (湿重 - 干重) / 湿重 $\times$ 100%。

其他指标检测。每组选取 15 只大鼠, 取大鼠脑组织, 研磨后依据 ELISA 试剂盒上的步骤检测各组大鼠脑组织 SOD、MDA、IL-1 β 和 TNF- α 含量。使用 Western blotting 检测大鼠脑组织 AQP4、MAPK 和 p-ERK1/2 蛋白, 取大鼠受损侧脑组织, 使用胰蛋白酶消化后, 提取总蛋白, 使用半干法将蛋白转移至 PVDF 膜, 置于 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h 后加入各需检测蛋白的一

抗、二抗, 孵育 2 h, 以 GAPDH 为内参蛋白, 采用显色液显色后行吸光度分析, 计算各蛋白相对表达量。

1.3 统计分析

本研究数据分析采用 SPSS 22.0 软件, 作图采用 GraphPad Prism5 软件。符合正态分布的计量资料 (大鼠神经功能评分、脑组织含水量、炎症因子含量和蛋白相对表达水平) 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间采用单因素方差分析。本研究所有检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠神经功能损伤评分比较

相比 Sham 组, ACH 组、DCZ19931 组和 Celecoxib 组大鼠神经功能评分显著升高 ($P < 0.05$); 相比 ACH 组, DCZ19931 组和 Celecoxib 组大鼠神经功能评分均显著降低 ($P < 0.05$), 见图 1。

2.2 大鼠脑组织含水量及AQP4表达比较

相比 Sham 组, ACH 组大鼠脑组织含水量和 AQP4 蛋白相对表达水平均显著升高 ($P < 0.05$); 相比 ACH 组, DCZ19931 组和 Celecoxib 组大鼠脑组织含水量和 AQP4 蛋白相对表达水平均显著降低 ($P < 0.05$); 相比 DCZ19931 组, Celecoxib 组大鼠脑组织中 AQP4 蛋白相对表达水平显著减

低 ($P < 0.05$), 见图 2。

2.3 大鼠组织炎症因子比较

相比 Sham 组, ACH 组大鼠脑组织中 IL-1 β 和 TNF- α 含量均显著升高 ($P < 0.05$); 相比 ACH 组, DCZ19931 组和 Celecoxib 组大鼠脑组织中 IL-1 β 和 TNF- α 含量均显著降低 ($P < 0.05$), 见图 3。

2.4 大鼠脑组织中SOD和MDA水平比较

相比 Sham 组, ACH 组大鼠脑组织中 SOD 含量显著降低 ($P < 0.05$), MDA 含量显著升高 ($P < 0.05$); 相比 ACH 组, DCZ19931 组和 Celecoxib 组大鼠脑组织中 SOD 含量显著升高 ($P < 0.05$), MDA 含量显著降低 ($P < 0.05$); 相比 DCZ19931 组, Celecoxib 组大鼠脑组织中 SOD 含量显著升高 ($P < 0.05$), 见图 4。

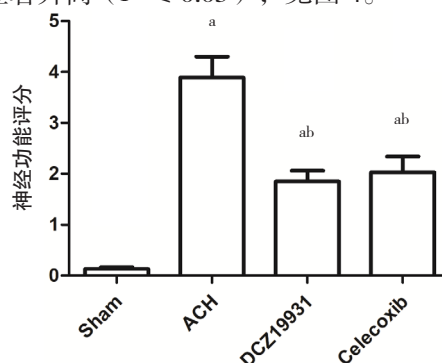


图1 各组大鼠神经功能损伤评分比较
Figure 1. Comparison of nerve function injury scores in each group

注: 与Sham组相比, ^a $P < 0.05$; 与ACH组相比, ^b $P < 0.05$

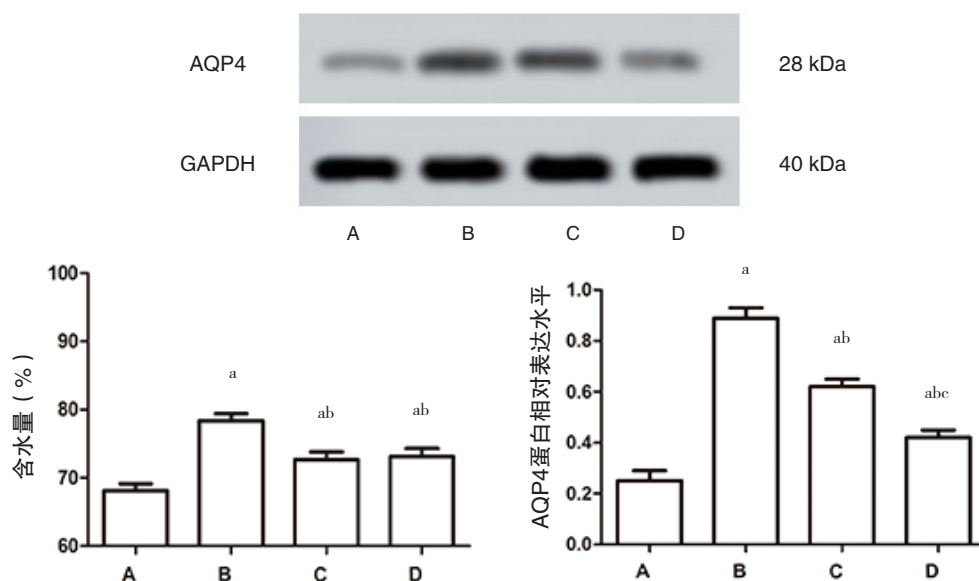


图2 各组大鼠脑组织含水量及AQP4表达比较

Figure 2. Comparison of water content and aquaporin 4 expression in brain tissue of rats in each group

注: A为Sham组; B为ACH组; C为DCZ19931组; D为Celecoxib组; 与Sham组相比, ^a $P < 0.05$; 与ACH组相比, ^b $P < 0.05$; 与DCZ19931组相比, ^c $P < 0.05$

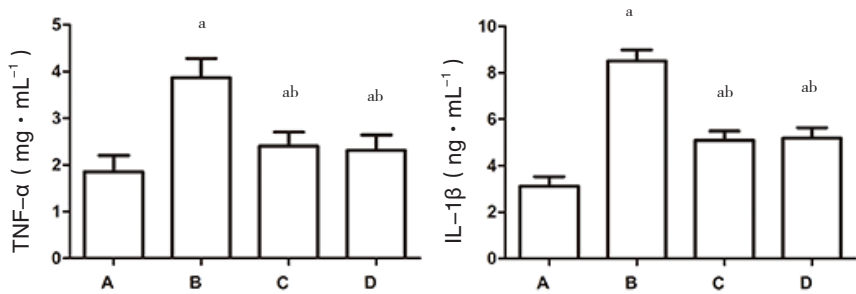


图3 各组大鼠脑组织炎症因子比较

Figure 3. Comparison of inflammatory factors in brain tissue of rats in each group

注：A为Sham组；B为ACH组；C为DCZ19931组；D为Celecoxib组；与Sham组相比，^a*P*<0.05；与ACH组相比，^b*P*<0.05

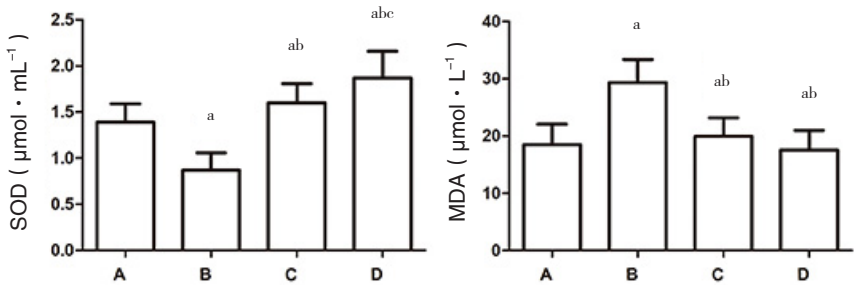


图4 各组大鼠脑组织中SOD和MDA水平比较

Figure 4. Comparison of SOD and MDA levels in brain tissues of rats in each group

注：A为Sham组；B为ACH组；C为DCZ19931组；D为Celecoxib组；与Sham组相比，^a*P*<0.05；与ACH组相比，^b*P*<0.05；与DCZ19931组相比，^c*P*<0.05

2.5 大鼠MAPK/ERK信号通路蛋白相对表达水平比较

相比Sham组，ACH组大鼠脑组织中p-ERK1、p-ERK2和MAPK蛋白相对表达水平显著升高（*P* < 0.05）；相比ACH组，DCZ19931组和

Celecoxib组大鼠脑组织中p-ERK1、p-ERK2和MAPK蛋白相对表达水平显著降低（*P* < 0.05）；相比DCZ19931组，Celecoxib组大鼠脑组织中p-ERK1、p-ERK2和MAPK蛋白相对表达水平显著升高（*P* < 0.05），见图5。

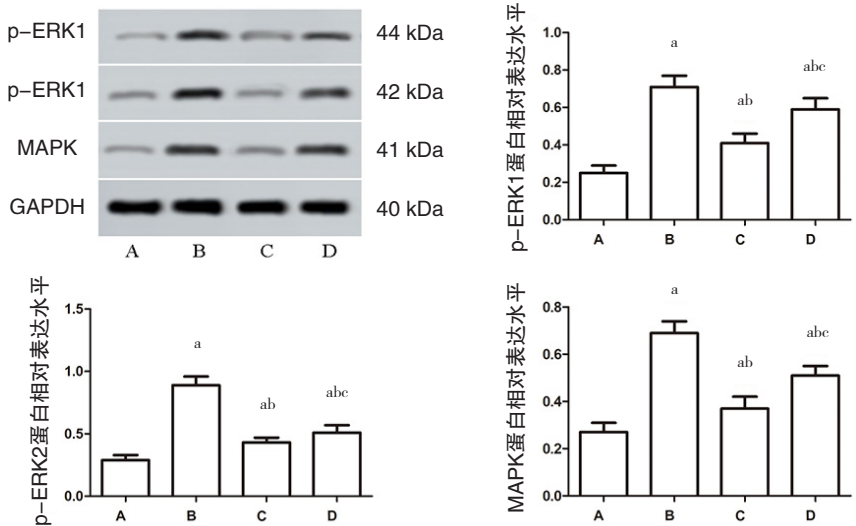


图5 各组大鼠MAPK/ERK信号通路蛋白相对表达水平比较

Figure 5. Comparison of the relative expression levels of MAPK/ERK signaling pathway proteins in each group

注：A为Sham组；B为ACH组；C为DCZ19931组；D为Celecoxib组；与Sham组相比，^a*P*<0.05；与ACH组相比，^b*P*<0.05；与DCZ19931组相比，^c*P*<0.05

3 讨论

脑出血是临床上常见的一种非外伤性脑实质内出血。ACH 对中枢神经系统的损害主要表现为机械性压迫导致神经细胞的坏死^[10]。脑出血后有多种机制参与继发损害,如缺血缺氧、脑水肿、炎症反应、自由基损害等^[11]。目前 ACH 的治疗主要包括:降低颅内压、降低血压、止血治疗以及抗炎治疗等^[12]。塞来昔布属于非甾体消炎药,是一种常见的选择性环氧酶 2 抑制剂,可以通过抑制 NF- κ B 信号通路实现改善炎症反应^[13]。本研究采用了 Longa 五级评分法检测了各组大鼠的神经功能评分,发现 ACH 模型组大鼠神经功能评分显著升高;使用 MAPK/ERK 抑制剂和塞来昔布处理后大鼠神经功能评分均显著降低。表明使用 MAPK/ERK 抑制剂和塞来昔布均可有效改善脑出血后神经功能。

脑水肿是 ACH 病情加重的主要原因之一,减轻水肿是目前治疗 ACH 的关键之一^[14]。AQP_s 是一组分布于细胞膜上与跨膜水转运密切相关的膜通道蛋白家族,目前已发现的 AQP_s 有 13 种, AQP4 是一类特异性转运水分子的细胞膜蛋白,其中 AQP4 主要存在于中枢神经系统的室管膜上皮细胞、蛛网膜下腔的软脑膜细胞中,在脑组织中的表达最为丰富。AQP4 是脑胶质细胞间隙连接的关键环节,与脑水肿的形成和消退有着紧密的联系^[15]。本研究检测发现,造模后大鼠脑组织含水量和 AQP4 蛋白相对表达水平均显著升高,使用 MAPK/ERK 抑制剂和塞来昔布后大鼠脑组织含水量和 AQP4 蛋白相对表达水平均显著降低。

脑出血后有多种机制参与继发损害,如缺血缺氧和自由基损害等。TNF- α 是前炎性细胞因子, TNF- α 可直接促进中性粒细胞向病灶区聚集,诱导白细胞及受损组织细胞释放更多的细胞因子,这些炎性细胞因子具有神经毒性作用,可加速细胞死亡,加重脑组织损伤^[16]。IL-1 β 也是近年在脑血管疾病中研究较多的细胞因子,激活脑内的小胶质细胞,通过释放细胞因子自由基等多种机制参与脑内的炎症反应^[17]。星形细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞均能产生 IL-1 β ,促使中性粒细胞趋化迁移,释放多种细胞因子及趋化因子,破坏血脑屏障,加重局部脑组织水肿,导致神经细胞凋亡,进一步加重脑组织损伤^[18]。

本研究检测 IL-1 β 和 TNF- α 发现,造模后大鼠脑组织中炎性因子 IL-1 β 和 TNF- α 含量显著升高,使用 MAPK/ERK 抑制剂和塞来昔布作用后 IL-1 β 和 TNF- α 含量均降低,这可能是因为塞来昔布属于非甾体消炎药,有效降低了大鼠脑出血后继发性的炎症反应。

自由基损害也是常见的脑出血后的继发性损害。MDA 是氧化应激的重要指标,MDA 的含量可以反映机体内发生脂质过氧化化的程度,使自由基与生物膜中的多不饱和脂肪酸发生反应并使得氧化产物分解^[19]。SOD 也是常见的氧化自由基指标之一,其可以对抗氧自由基损伤。ACH 后周围组织水肿缺血缺氧、继发性颅内压增高、脑组织代谢紊乱等,催化产生大量氧自由基,产生脂质过氧化物 MDA,破坏细胞膜的生物结构^[20]。本研究发现造模后大鼠脑组织中 SOD 含量显著降低,MDA 含量显著升高。使用 MAPK/ERK 抑制剂和塞来昔布作用后大鼠脑组织中 SOD 含量显著升高,MDA 含量显著降低,说明塞来昔布可以通过缓解自由基损害来改善大鼠 ACH 损伤。MAPK 是一种能被不同的细胞外刺激,如细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶^[21]。ERK1/2 是 MAPK/ERK 通路的关键蛋白之一,经磷酸化后激活通路调控下游炎症及 AQP_s,缓解大鼠脑组织水肿^[22]。本研究使用 MAPK/ERK 通路抑制剂和塞来昔布作用后发现,塞来昔布和 MAPK/ERK 通路抑制剂均有抑制 MAPK/ERK 通路的作用,表明塞来昔布缓解大鼠脑组织 ACH 可能与抑制 MAPK/ERK 通路相关。

综上所述,塞来昔布可以缓解大鼠脑组织 ACH 后的继发性炎症反应、自由基损害,同时抑制 MAPK/ERK 信号通路,有效改善 ACH 模型大鼠神经功能,实现缓解大鼠 ACH 损伤。本研究涉及使用的塞来昔布剂量较少,在后续的实验中将探究不同剂量的塞来昔布对 ACH 的治疗效果。

参考文献

- 1 Richards O, Cromie KJ, Akhunbay-Fudge C, et al. ABO blood group in aneurysmal subarachnoid haemorrhage—a pilot study[J]. Acta Neurochir (Wien), 2022, 164(2): 507–515. DOI: 10.1007/s00701-021-05079-5.
- 2 Solar P, Hendrych M, Barak M, et al. Blood-brain barrier

- alterations and edema formation in different brain mass lesions[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 15(16): 922181. DOI: 10.3389/fncel.2022.922181.
- 3 Zhang J, Zhang X, Shang Y, et al. Effect of cinepazide maleate on serum inflammatory factors of ICU patients with severe cerebral hemorrhage after surgery[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 5(28): 6562140. DOI: 10.1155/2021/6562140.
- 4 Jadaun KS, Mehan S, Sharma A, et al. Neuro protective effect of chrysophanol as a PI3K/AKT/mTOR signaling inhibitor in an experimental model of autologous blood-induced intracerebral hemorrhage[J]. *Contem Med Sci*, 2022, 5(2): 42. DOI: 10.1007/s11596-022-2496-x.
- 5 Bu X, Xia W, Wang X, et al. Butylphthalide inhibits nerve cell apoptosis in cerebral infarction rats via the JNK/p38 MAPK signaling pathway[J]. *Exp ther med*, 2021, 21(6): 28-30. DOI: 10.3892/etm.2021.9997.
- 6 Miao Y, Niu D, Wang Z, et al. Methylsulfonylmethane ameliorates inflammation via NF- κ B and ERK/JNK-MAPK signaling pathway in chicken trachea and HD11 cells during mycoplasma gallisepticum infection[J]. *Poult Sci*, 2022, 101(4): 101706. DOI: 10.1016/j.psj.2022.101706.
- 7 张浩, 权天龙. 塞来昔布对脑出血模型大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路及 GLT-1 表达的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(4): 5-10. [Zhang H, Quan TL. Effects of celecoxib on TLR4/NF-B signaling pathway and GLT-1 in rats with intracerebral hemorrhage[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease*, 2021, 19(4): 5-10.] DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.04.010.
- 8 Chen QX, Yu TT, Zhang Y, et al. Effect of acupuncture on cerebral hematoma volume and HO-1 expression in rats with acute cerebral hemorrhage[J]. *TMR*, 2021, 8(7): 1-6. DOI: 10.12032/TMRIM202105007.
- 9 周经霞, 陈琳, 陈肇臻, 等. 血管内皮生长因子通过 PI3K-Akt 和 MAPK-ERK 通路促进脑梗死大鼠血管新生机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(15): 4-8. [Zhou JX, Chen L, Chen BC, et al. The mechanism by which vascular endothelial growth factor promotes angiogenesis in rats with cerebral infarction through the PI3K-Akt and MAPK-ERK pathways[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2019, 39(15): 4-8.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.15.047.
- 10 Wei F, Cui Y, Guo X, et al. Correlations of inflammatory factors, CCK-18, MMP-9 and D-dimer with APACHE II score and prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage[J]. *Minerva Med*, 2020, 20(5): 25-30. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.06685-9.
- 11 Lu S, Li J, Cheng F. The effect of electroacupuncture on the pathology and ultrastructure of brain tissue around hematoma in rats with cerebral hemorrhage[J]. *Acta Microscopica*, 2020, 29(5): 2675-2682. <https://pubmed.ncbi.nlm.gov/35470409/>.
- 12 Cook AM, Morgan JG, Hawryluk GWJ, et al. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients[J]. *Neurocrit Care*, 2020, 32(3): 647-666. DOI: 10.1007/s12028-020-00959-7.
- 13 Lin YW, Yeh SJ, Tang SC, et al. Improvement after celecoxib treatment in patients with thalamic hemorrhage—a case report[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2022, 31(4): 84-89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35470409/>.
- 14 Kirshner H, Schrag M. Management of intracerebral hemorrhage: update and future therapies[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(10): 57-60. DOI: 10.1007/s11910-021-01144-9.
- 15 Li N, Ying Y, Yang B. Aquaporins in edema[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1398: 281-287. DOI: 10.1007/978-981-19-7415-1_19.
- 16 Chen S, Peng J, Sherchan P, et al. TREM2 activation attenuates neuroinflammation and neuronal apoptosis via PI3K/Akt pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 168-178. DOI: 10.1186/s12974-020-01853-x.
- 17 Liu X, Wu G, Tang N, et al. Glymphatic drainage blocking aggravates brain edema, neuroinflammation via modulating TNF- α , IL-10, and AQP4 after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 17(15): 784154. DOI: 10.3389/fncel.2021.784154.
- 18 Song D, Yeh CT, Wang J, et al. Perspectives on the mechanism of pyroptosis after intracerebral hemorrhage[J]. *Front Immunol*, 2022, 5(13): 989503. DOI: 10.3389/fimmu.2022.989503.
- 19 Tang J, Yan B, Tang Y, et al. Baicalein ameliorates oxidative stress and brain injury after intracerebral hemorrhage by activating the Nrf2/ARE pathway via miR-

- 106a-5p/PHLPP2 axis[J]. *Int J Neurosci*, 2023, 133(12): 1380-1393. DOI: 10.1080/00207454.2022.2080676.
- 20 Wang F, Li WL, Shen LJ. Crocin alleviates intracerebral hemorrhage-induced neuronal ferroptosis by facilitating Nrf2 nuclear translocation[J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(2): 596-604. DOI: 10.1007/s12640-022-00500-y.
- 21 Li C, Zhu L, Dai Y, et al. Diet-induced high serum levels of trimethylamine-N-oxide enhance the cellular inflammatory response without exacerbating acute intracerebral hemorrhage injury in mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1599747. DOI: 10.1155/2022/1599747.
- 22 Cao S, Wei J, Cai Y, et al. Network pharmacology prediction and experimental verification for anti-ferroptosis of edaravone after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 11(5): 25-30. DOI: 10.1007/s12035-023-03279-x.

收稿日期: 2023 年 10 月 14 日 修回日期: 2023 年 11 月 05 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮