

## 依达拉奉对惊厥持续状态幼年大鼠海马 GFAP 和 IL-1 $\beta$ 表达及细胞凋亡的影响

王海萍<sup>1</sup> 邓小龙<sup>2</sup> 李光乾<sup>1</sup>

(1. 浙江中医药大学附属杭州市第六医院/杭州市儿童医院神经科, 浙江 杭州 310014;  
2. 武汉市儿童医院神经科, 湖北 武汉 430016)

**【摘要】** 目的 观察幼年大鼠惊厥持续状态(SC)后海马胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的表达及神经细胞凋亡的变化,并探讨依达拉奉(ED)对三者的影响。**方法** 将195只Sprague-Dawley幼年雄性大鼠随机分为生理盐水对照组(NS组)、惊厥持续状态组(SC组)和依达拉奉干预组(ED组),每组65只,各组均按SC后处死时间分为4h、12h、24h、48h、72h 5个亚组,每组13只。采用氯化锂-匹鲁卡品制备幼年大鼠SC模型。应用逆转录多聚酶链反应(RT-PCR)法检测海马GFAP mRNA表达,免疫组化法检测海马中GFAP、IL-1 $\beta$ 蛋白表达,TUNEL法检测神经细胞凋亡。**结果** (1)免疫组化结果显示SC组海马中GFAP和IL-1 $\beta$ 表达增强,与NS组比较差异有统计学意义;与SC组比较,ED组GFAP和IL-1 $\beta$ 表达明显降低,差异有统计学意义;(2)RT-PCR法检测结果显示GFAP表达趋势与蛋白基本相似;(3)SC组在惊厥12h时间点海马CA1区TUNEL阳性细胞数已显著高于NS组,48h达高峰,而ED组TUNEL阳性细胞数在12~48h时间点均较SC组显著下降,但仍高于NS组。**结论** SC后大鼠海马GFAP和IL-1 $\beta$ 的表达增强,ED可下调SC大鼠海马GFAP和IL-1 $\beta$ 的表达,并使神经细胞凋亡减少;提示ED对SC引起的脑损伤可能有保护作用。 [中国当代儿科杂志,2011,13(3):231-235]

**【关键词】** 惊厥持续状态;胶质纤维酸性蛋白;白介素-1 $\beta$ ;细胞凋亡;依达拉奉;大鼠

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2011)03-0231-05

### Effects of edravone on glial fibrillary acidic protein and interleukin-1 $\beta$ expression and neuronal apoptosis in juvenile rat hippocampus after status convulsion

WANG Hai-Ping, DENG Xiao-Long, LI Guang-Qian. Department of Neurology, Sixth Hospital Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310014, China (Li G-Q, Email: lgqn@yahoo.com.cn)

**Abstract: Objective** To study the effects of edravone on glial fibrillary acidic protein (GFAP) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) expression and neuronal apoptosis in the juvenile rat hippocampus after status convulsion (SC). **Methods** One hundred and ninety-five juvenile male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into 3 groups: normal saline control and SC with and without edravone treatment. Each of the 3 groups was further subdivided into subgroups sacrificed at 4, 12, 24, 48 and 72 hrs after SC ( $n = 15$ ). The SC model was prepared using lithium-pilocarpine. The expression of GFAP and IL-1 $\beta$  protein was detected with immunohistochemistry methods. The neuronal apoptosis was observed by TdT-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL). The hippocampal GFAP mRNA expression was detected by RT-PCR. **Results**

The value of IOD of GFAP and IL-1 $\beta$  positive cells measured by immunohistochemistry in the untreated SC group increased compared with the control group. Expression of GFAP and IL-1 $\beta$  protein was significantly reduced in the edravone treated SC group compared with the untreated SC group. RT-PCR showed the expression trend of GFAP mRNA was similar to that of protein. The TUNEL positive cells in the hippocampus CA1 in the untreated SC group increased significantly 12 hrs after SC and reached a peak at 48 hrs compared with the control group. The intervention with edravone decreased significantly TUNEL positive cells between 12-48 hrs after SC, but the number of TUNEL positive cells in the intervention group remained significantly greater than in the control group. **Conclusions** The expression of GFAP and IL-1 $\beta$  in the hippocampus increases after SC in rats. Edravone may decrease the expression of GFAP and IL-1 $\beta$  and reduce the number of neuronal apoptosis. These results suggest that edravone may have protective effects against brain damage caused by SC. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (3):231-235]

**Key words:** Status convulsion; Glial fibrillary acidic protein; Interleukin-1 $\beta$ ; Apoptosis; Edravone; Rats

[收稿日期]2010-07-14; [修回日期]2010-10-27

[作者简介]王海萍,女,硕士,住院医师。

[通信作者]李光乾,教授。

病理研究已证实,惊厥持续状态(status convulsion, SC)可导致脑内选择性的神经元坏死、凋亡<sup>[1]</sup>。既往对惊厥性脑损伤的研究多以神经元为出发点,但近年来,随着对星形胶质细胞(astrocyte, Ast)研究的不断深入,证实 Ast 除了对神经元有支持、营养、修复及维持离子平衡等功能外,还能产生如白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等多种细胞因子<sup>[2]</sup>;目前认为 IL-1 $\beta$  作为一种炎症介质参与了惊厥性脑损伤的形成。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是 Ast 特有的细胞骨架蛋白,其表达受多种生理、病理条件影响,中枢神经系统受损时发生 Ast 反应性增生,GFAP 水平上调<sup>[3]</sup>。依达拉奉(edaravone, ED)是一种新型自由基清除剂,在缺氧缺血性脑病的研究中证实其具有神经保护等作用<sup>[4]</sup>;但其对惊厥性脑损伤是否有保护作用,目前国内外报道较少。本研究通过建立 SC 大鼠模型,观察 SC 后大鼠海马神经细胞凋亡和 GFAP、IL-1 $\beta$  表达的动态变化,并应用 ED 进行干预,旨在探讨 GFAP、IL-1 $\beta$  与惊厥性脑损伤发生的关系及 ED 对两者表达的影响和对神经细胞的保护作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

清洁级 19 日龄雌性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 195 只,体重 50~75 g,由中国科学院上海分院试验动物中心提供。实验动物先置实验动物中心层流实验室饲养 2 d,自由摄食、水,室内温度 25 $^{\circ}$ C,相对湿度 70%,人工 12 h 昼/夜循环照明。

### 1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及模型制作 (1)采用随机数字表法将实验动物分为生理盐水对照组(NS 组)、惊厥持续状态组(SC 组)、依达拉奉组(ED 组),每组 65 只。每组再按时间点用随机数字表法分为 4 h、12 h、24 h、48 h、72 h 5 个亚组,每亚组 13 只。(2)模型制作同王海萍等<sup>[5]</sup>方法,具体如下:SC 组按 127 mg/kg 剂量腹腔注射氯化锂(购自 Aldrich Sigma 公司,USA),18 h 后按 1 mg/kg 剂量腹腔注射硫酸阿托品(购自浙江瑞新药业股份公司)以拮抗匹鲁卡品外周胆碱能反应,30 min 后按 100 mg/kg 剂量腹腔注射匹鲁卡品(购自 Aldrich Sigma 公司,USA)。观察 SC 组大鼠出现惊厥发作的行为学表现。大鼠惊厥按 Racine 分级法分为 5 级。0 级:无任何发作迹象;1 级:凝视、咀嚼和须动;2 级:点头、

湿狗样抖动或搔抓;3 级:前肢阵挛抽搐;4 级:伴后肢站立的全身强直性发作;5 级:伴有站立并摔倒的全身强直-阵挛性发作。惊厥发作达 4~5 级,持续时间达 30 min 以上,惊厥缓解后状态良好的大鼠为合格 SC 大鼠模型。当惊厥发作达 30 min 时,给予 10% 水合氯醛 400 mg/kg、阿托品 1 mg/kg 腹腔注射,如不能缓解惊厥,可重复给予水合氯醛 1~2 次,直至惊厥停止。ED 组于惊厥前 3 d 予以 ED(江苏先声药业公司提供)腹腔注射(5 mg/kg),每天 1 次,连续 3 d,其他处理同 SC 组。NS 组用生理盐水代替氯化锂及匹鲁卡品,其他处理同 SC 组。

1.2.2 标本采集 采用水合氯醛(400 mg/kg)麻醉动物,断头处死。迅速剥离颅骨,完整取出脑组织,置于冰盘上,采用高温(180 $^{\circ}$ C)灭 RNA 酶的刀片和镊子沿矢状裂将脑组织切分;右侧脑组织快速分离出海马,放入去 RNA 酶的 EP 管中,迅速置于 -196 $^{\circ}$ C 液氮中保存。将其左半球在距额极 2 mm 和距尾极 1 mm 处各切一刀,取中间放置 4% 多聚甲醛溶液中,4 $^{\circ}$ C 固定 24 h,脱水、石蜡包埋后,用振荡切片仪从视交叉处开始作冠状连续切片,片厚 5  $\mu$ m。

### 1.2.3 RT-PCR 法检测海马 GFAP mRNA 含量

每组各取 8 只大鼠的海马,称取 50~100 mg,采用 Trizol 试剂提取总 RNA,逆转录合成 cDNA 第一链,PCR 反应用  $\beta$  肌动蛋白( $\beta$ -actin)作为内参照,GFAP 及  $\beta$ -actin 引物由上海基康生物工程有限公司设计合成,序列如下:①GFAP:上游 5'-GACCGCT TTGCTAGCTA CATCG-3',下游 5'-GGTTTCATCT TGGAGCTTCTGC-3';产物长度 246 bp;② $\beta$ -actin:上游 5'-GCTATGGAATCCTGTGGCAYAT-3',下游 5'-GTCCGCCTAGAAGCAYTT-3',产物长度 345 bp。采用 RevertAid<sup>TM</sup> First Strand Cdna Synthesis Kit 和 In-sTAclone PCR Cloning Kit(购自 Fermentas 公司,USA),反应体系为 RNase Free dH<sub>2</sub>O 11.5  $\mu$ L,5 $\times$  PCR buffer 2.0  $\mu$ L,10 mmol/L dNTP Mixture 0.5  $\mu$ L,25 mmol/L MgCl<sub>2</sub> 1.2  $\mu$ L,Taq DNA 酶 0.2  $\mu$ L,上、下游特异性 PCR 引物各 0.8  $\mu$ L,cDNA 模板 3.0  $\mu$ L,在 DNA 循环合成仪上进行 PCR 扩增,扩增条件:94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,94 $^{\circ}$ C 30 s,54 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 1 min,共 32 个循环,72 $^{\circ}$ C 延伸 8 min。取 5  $\mu$ L PCR 产物,以 1.5% 的琼脂糖凝胶电泳。应用凝胶成像分析系统对条带扫描分析,测定 GFAP 的 PCR 产物 DNA 条带与内参照  $\beta$ -actin 条带的吸光度值的比值作为 GFAP mRNA 的相对含量。

### 1.2.4 链霉亲和素-生物素-过氧化物酶联结法

(SABC法)检测 GFAP、IL-1 $\beta$  蛋白 每组各取 8 只大鼠的石蜡切片,常规二甲苯脱蜡,梯度酒精水化,入 0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理 10 min,高压修复(均为 5 min),继而加入兔抗 GFAP 抗体(购自武汉博士德生物工程有限公司)、兔抗 IL-1  $\beta$  (购自 Santercruz 公司,USA),孵育 24 h (4 $^{\circ}$ C),生物素化羊抗兔 IgG (购自上海晶美生物工程有限公司)、SABC 复合物(购自上海晶美生物工程有限公司)各孵育 10 min。以上各步骤之间用 0.01 mol/L PBS 充分漂洗。然后用 DAB/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液显色 5 ~ 10 min,苏木素复染 1 min,漂洗,常规脱水,透明,封片。以胞浆中出现棕黄色颗粒细胞为 GFAP、IL-1 $\beta$  阳性细胞,使用 Olympus 自动图像采集系统,应用 Image Pro Plus 5.0 软件对每张切片随机抽取的 5 个不相重叠的高倍视野测量累积光密度值(IOD)进行图像分析。

1.2.5 TUNEL 法检测海马神经元凋亡 标记凋亡细胞按检测凋亡细胞试剂盒(购自北京中杉金桥生物技术有限公司)设计程序进行:切片常规脱蜡逐级酒精至水化;蛋白酶 K(20  $\mu$ g/mL)消化 37 $^{\circ}$ C, 15 min;PBS 冲洗 3 次  $\times$  5 min 后,擦干样品周围的水分,滴加 50  $\mu$ L TUNEL 反应混合物(1:19),在湿盒中 37 $^{\circ}$ C 孵育 60 min;信号转化和分析:PBS 冲洗 3 次  $\times$  5 min 后,擦干样品周围的水份,加入 50  $\mu$ L 转化剂-POD,在湿盒中 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min;PBS 洗 3 次  $\times$  5 min 后,加入新鲜配制的 DAB,显微镜下观察,自来水冲洗适时中止显色;苏木素复染,梯度酒精脱水、二甲苯透明中性树胶封片。光镜下分析结果,计算阳性细胞数,每组各选阳性细胞最集中的 5 个高倍视野,计算出每个高倍视野的阳性细胞数,取其平均值;结果判定:细胞核中有棕黄色颗粒者为阳性细胞。

### 1.3 统计学分析

数据均采用 SPSS 15.0 软件处理,数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。多组样本均数比较采用单因素方差分析,均数的两两比较采用 LSD 检验,方差不齐者采用 Tamhane's 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组海马 GFAP mRNA 水平

NS 组大鼠海马 GFAP mRNA 少量表达。SC 组海马 GFAP mRNA 的表达于惊厥后 4 h 增加,72 h

达最高值,与 NS 组对应时间点比较明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。ED 组 4 ~ 48 h 各时间点海马 GFAP mRNA 的表达均明显低于 SC 组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),但 48 h 和 72 h 时间点仍高于 NS 组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),见图 1。

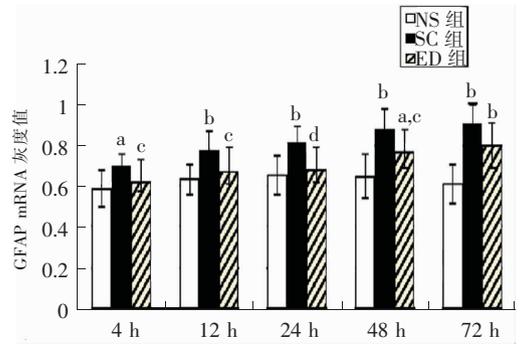


图1 各组海马 GFAP mRNA 灰度值比较 与 NS 组比较,a; $P < 0.05$ ,b;  $P < 0.01$ ;与 SC 组比较,c;  $P < 0.05$ ,d; $P < 0.01$

### 2.2 免疫组织化学染色法检测各组 GFAP 表达

结果显示 NS 组海马 CA1 区星型 Ast 胞浆 GFAP 有少量表达。SC 组大鼠海马在各时间点有不同程度的棕黄色阳性细胞表达,经检测发现其免疫反应累积光密度( IOD)值在惊厥后 4 h 开始升高,后逐渐增高,72 h 时间点达最高。与 NS 组对应时间点比较差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。而 ED 组大鼠海马 GFAP 蛋白表达 4 ~ 48 h 各时间点较 SC 组均有下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),但 24 h 和 48 h 仍高于 NS 组。见图 2,3。

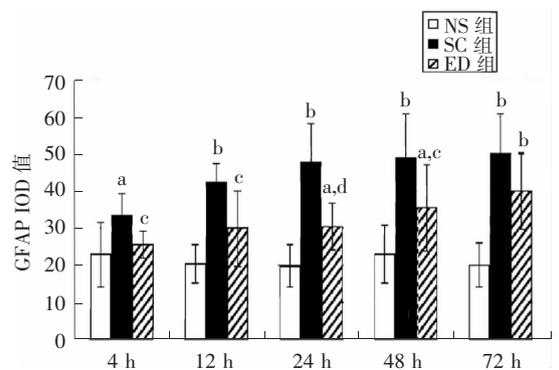


图2 各组海马 CA1 区 GFAP IOD 值比较 与 NS 组比较,a; $P < 0.05$ ,b;  $P < 0.01$ ;与 SC 组比较,c;  $P < 0.05$ ,d; $P < 0.01$

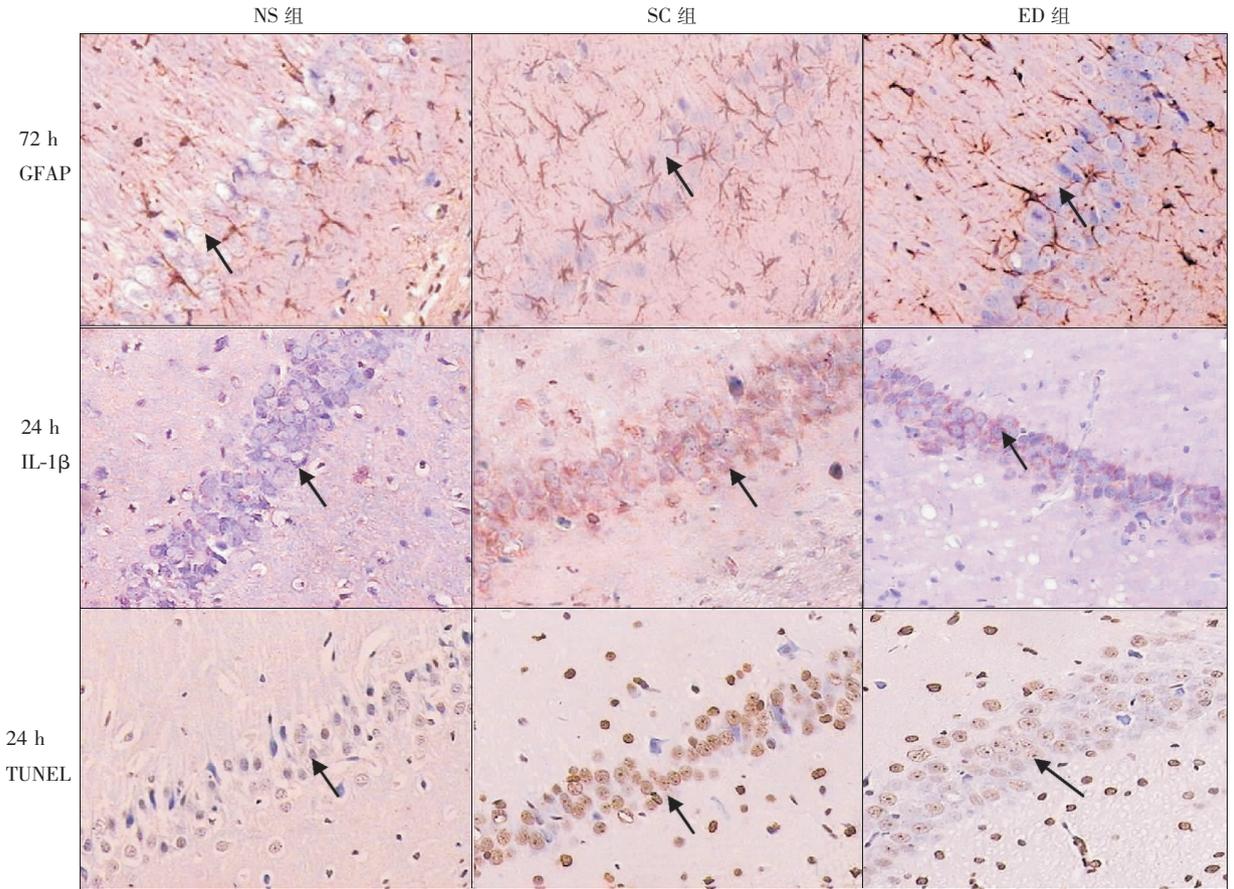


图3 各组 GFAP、IL-1 $\beta$  表达(DAB,  $\times 200$ )及 TUNEL 检测结果(DAB,  $\times 400$ ) NS组海马CA1区见少量GFAP、IL-1 $\beta$ 及TUNEL阳性细胞,SC组CA1区GFAP、IL-1 $\beta$ 及TUNEL阳性细胞显著增多,ED组CA1区GFAP、IL-1 $\beta$ 及TUNEL阳性细胞数较SC组明显减少。

### 2.3 免疫组织化学染色法检测各组 IL-1 $\beta$ 表达

NS组各时间点大鼠海马CA1区可见少量IL-1 $\beta$ 阳性细胞。SC组于SC后12h海马CA1区IL-1 $\beta$ 阳性细胞明显增多,以24h最为显著,48h开始减少;IOD值也均有升高,与NS组相应时间点相比,IOD值差异有统计学意义(均 $P < 0.01$ );ED组中12h、24h和48h组IL-1 $\beta$ 阳性神经元细胞均较SC组明显减少,但仍高于NS组;经比较这3个时间点的IOD值均与SC组和NS组差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。见图3和图4。

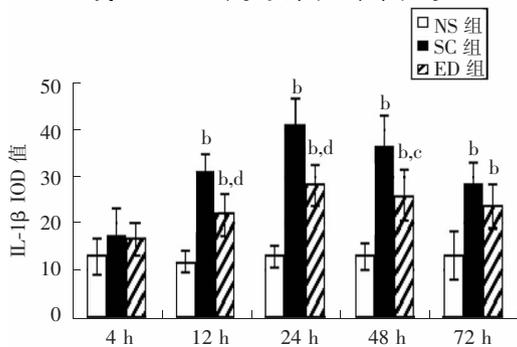


图4 各组大鼠海马区 IL-1 $\beta$  IOD 值比较 与NS组比较,a: $P < 0.05$ ,b: $P < 0.01$ ;与SC组比较,c: $P < 0.05$ ,d: $P < 0.01$

### 2.4 各组大鼠海马 CA1 区 TUNEL 检测结果

NS组各时间点大鼠海马CA1区均可见极少量TUNEL阳性细胞。SC组于SC后12h海马CA1区TUNEL阳性细胞数显著增加,48h达高峰;与NS组相应时间点相比,在SC后12h及以后各时间点海马CA1区TUNEL阳性细胞数均显著高于NS组(均 $P < 0.01$ )。ED组变化趋势也与SC组相似,12h、24h、48h各亚组TUNEL阳性细胞数均较SC组显著下降( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),但仍显著高于NS组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。见图3和图5。

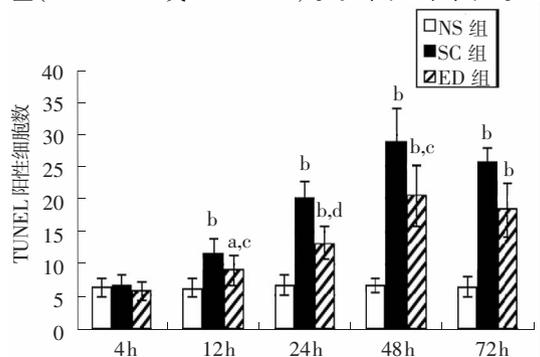


图5 各组海马CA1区 TUNEL 阳性细胞数的比较 与NS组比较,a: $P < 0.05$ ,b: $P < 0.01$ ;与SC组比较,c: $P < 0.05$ ,d: $P < 0.01$

### 3 讨论

局部缺血、兴奋毒性作用、脑外伤和慢性退行性病变更都可促使凋亡的发生。人们对 SC 可造成脑损伤,出现海马神经元凋亡、神经元缺失、胶质疤痕形成及苔藓纤维样变已达成共识。在惊厥性脑损伤发生过程中,神经元坏死和细胞凋亡是脑损伤的基本形式,其产生与多种因素有关,如兴奋性氨基酸、钙超载、氧自由基、炎性反应等。GFAP 是 Ast 特有的一种中间丝蛋白及最重要的细胞骨架成分,其含量或结构改变会引起 Ast 形态和功能的改变,常被作为 Ast 活性状态的指标。其表达受多种生理、病理条件影响,中枢神经系统受损时发生 Ast 反应性增生,GFAP 水平上调<sup>[3]</sup>。因此,GFAP 过度表达被认为是病理条件下 Ast 增多的一个标志。本实验采用免疫组化和 RT-PCR 方法观察了 SC 大鼠海马内 GFAP 的表达,结果显示海马 CA1 区 GFAP 表达明显增多,提示 SC 可诱导 Ast 反应性增多。有研究表明 Ast 可分泌关键性的细胞因子 IL-1 $\beta$  而触发炎症反应<sup>[6]</sup>。Ravizza 等<sup>[7]</sup>采用双重免疫荧光发现 SC 模型大鼠海马在 SC 后 18 h,IL-1 $\beta$  在 Ast 及小胶质细胞均有表达,而 SC 后 7 d,只有 GFAP 表达阳性的 Ast 中 IL-1 $\beta$  明显增多。本实验免疫组化法也观察到 SC 大鼠脑组织中存在 IL-1 $\beta$  蛋白的异常增高,与 Balosso 等<sup>[8]</sup>的研究结果相似。以上结果均提示 SC 后海马中 Ast 激活,IL-1 $\beta$  分泌增多。有研究表明 IL-1 $\beta$  又可促进脑损伤后 Ast 增生及 IL-8 和 ICAM-1 的表达<sup>[9]</sup>。IL-1 同时具有促炎性作用,可引起中枢神经系统潜在的神经毒性分子如花生四烯酸及其代谢产物、一氧化氮等的释放<sup>[10]</sup>。这些物质对神经元有毒性作用,使神经元凋亡并坏死。由此可见,SC 大鼠模型在一定程度上,或许能反映病变中 Ast 与细胞因子相互作用,形成恶性循环的炎症与免疫反应所致的病理变化。但本实验结果显示 GFAP 蛋白在 4~72 h 时间点一直呈现增高的趋势,而 IL-1 $\beta$  蛋白在 SC 后 24 h 时间点达高峰后逐渐减少,推测这可能与 Ast 增生后期,细胞分泌功能下降有关。

ED 化学名为 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮(3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one, MCI-186),是一种新型的自由基清除剂和抗氧化剂,分子量小,具有亲脂基团,其血脑屏障穿透率约高达 60%,可在脑内达到有效的治疗浓度;且其在体内以阴离子形式存在,脂溶性高,容易穿过血脑屏障,故起效迅速。其

药理作用广泛,通过捕获羟自由基、抑制脂质过氧化作用、抑制脑细胞(血管内皮细胞、神经细胞)的过氧化作用,减轻脑水肿。ED 对缺血性脑损伤具有很强的脑保护作用已得到证实,近来研究发现 ED 对于脑缺血损伤有抗细胞凋亡的作用<sup>[11]</sup>。本研究以 ED 进行干预,并从神经免疫方面研究 ED 对 SC 大鼠海马 GFAP 和 IL-1 $\beta$  的影响。结果显示,ED 可使 SC 模型大鼠海马神经元凋亡细胞减少,提示 ED 对 SC 大鼠具有脑保护作用,鉴于本研究发现 ED 干预后,SC 大鼠海马 GFAP 和 IL-1 $\beta$  表达亦明显降低,推测 ED 可能通过抑制 Ast 的激活、下调 IL-1 $\beta$  的表达,从而有效抑制 Ast 启动的炎症和免疫级联反应,改善 SC 的病理变化。

#### [参 考 文 献]

- [1] Henshall DC. Apoptosis signalling pathways in seizure-induced neuronal death and epilepsy[J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt 2): 421-423.
- [2] Sama MA, Mathis DM, Furman JL, Abdul HM, Artiushin IA, Kraner SD, et al. Interleukin-1 $\beta$ -dependent signaling between astrocytes and neurons depends critically on astrocytic calcineurin/NFAT activity[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(32): 21953-21964.
- [3] Martinian L, Boer K, Middeldorp J, Hol EM, Sisodiya SM, Squier W, et al. Expression patterns of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-delta in epilepsy-associated lesional pathologies [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2009, 35(4): 394-405.
- [4] Yasuoka N, Nakajima W, Ishida A, Takada G. Neuroprotection of edaravone on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats[J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 2004, 151(1-2): 129-139.
- [5] 王海萍,李光乾. 依达拉奉预处理对惊厥持续状态幼年大鼠海马神经元保护及 IL-1 $\beta$  表达的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(3): 205-210.
- [6] Ravizza T, Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system[J]. *Neuroscience*, 2006, 137(1): 301-308.
- [7] Ravizza T, Gagliardi B, Noé F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(1): 142-160.
- [8] Balosso S, Maroso M, Sanchez-Alavez M, Ravizza T, Frasca A, Bartfai T, et al. A novel non-transcriptional pathway mediates the proconvulsive effects of interleukin-1 $\beta$ [J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 12): 3256-3265.
- [9] Decker Y, McBean G, Godson C. Lipoxin A4 inhibits IL-1 $\beta$  induced IL-8 and ICAM-1 expression in 1321N1 human astrocytoma cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296(6): C1420-C1427.
- [10] Patel HC, Boutin H, Allan SM. Interleukin-1 in the brain: mechanisms of action in acute neurodegeneration[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 992: 39-47.
- [11] 宋贵军,唐建武,尹琳,王乃昌,包礼平. 依达拉奉对脑缺血-再灌注损伤大鼠的抗细胞凋亡与神经保护作用[J]. *医药导报*, 2007, 26(6): 582-585.

(本文编辑:王霞)