

惠超杰,李文辉,曹立新,等. 下调 AQP-4 对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的干预效果及作用机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(12): 71-76.

Hui CJ, Li WH, Cao LX, et al. Effect and mechanism of downregulating AQP-4 in cerebral ischemia-reperfusion injury of rats [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(12): 71-76.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.12.011

下调 AQP-4 对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的干预效果及作用机制研究

惠超杰¹,李文辉¹,曹立新¹,慕莉蓉^{2*}

(1.青海大学附属医院神经外科,西宁 810001; 2.青海大学附属医院干部保健科,西宁 810001)

【摘要】 目的 探究下调 AQP-4 对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的干预效果及作用机制。方法 选取 40 只 SD 健康雄性大鼠,分 10 只为正常组,其余 30 只 SD 健康雄性大鼠分为模型组、下调 AQP-4 组、上调 AQP-4 组,对四组大鼠分别进行干预。使用 Western blot 法检测 AQP-4、BMP4、P-Smad 表达,使用散射比浊法检测 TNF- α 、IL-1 β 水平。对各组大鼠学习记忆能力、神经功能、脑组织含水量进行检测。结果 与正常组比较,其他三组大鼠各时间点逃避潜伏期较长,穿越平台次数较低($P < 0.05$);与模型组和上调 AQP-4 组相比,下调 AQP-4 组大鼠各时间点逃避潜伏期较短、穿越平台次数高($P < 0.05$);与正常组相比,模型组、上调 AQP-4 组、下调 AQP-4 组神经功能评分上升,脑组织含水量增多($P < 0.05$);与模型组和上调 AQP-4 组相比,下调 AQP-4 组神经功能评分下降,脑组织含水量减少($P < 0.05$);与正常组比较,其他三组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 水平升高($P < 0.05$);与模型组和上调 AQP-4 组相比,下调 AQP-4 组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 水平下降($P < 0.05$);与正常组比较,其他三组大鼠 AQP-4 表达上升、BMP4、P-Smad 表达下降($P < 0.05$);与模型组和上调 AQP-4 组相比,下调 AQP-4 组大鼠 AQP-4 表达下降、BMP4、P-Smad 表达上升($P < 0.05$);与正常组比较,其他三组大鼠 Na⁺、P-dp 含量上升($P < 0.05$);与模型组和上调 AQP-4 组相比,下调 AQP-4 组大鼠 Na⁺、P-dp 含量下降($P < 0.05$)。结论 下调 AQP-4 能够通过 BMP4/Smad 通路对脑缺血再灌注损伤模型大鼠进行干预,修复脑内血脑屏障,改善大鼠学习记忆能力,降低大鼠的炎症反应。

【关键词】 脑缺血再灌注损伤;神经功能;学习记忆能力;炎症反应

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 12-0071-06

Effect and mechanism of downregulating AQP-4 in cerebral ischemia-reperfusion injury of rats

HUI Chaojie¹, LI Wenhui¹, CAO Lixin¹, MU Lirong^{2*}

(1. Neurosurgery Department, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China.

2. Health Care Department, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001)

【Abstract】 **Objective** To explore the therapeutic effect and mechanism of downregulating AQP-4 in cerebral ischemia-reperfusion injury model rats. **Methods** A total of 10 healthy male SD rats were used as the normal group and 30

[基金项目]青海省科技项目(2016-ZJ-722)。

[作者简介]惠超杰(1980—),男,本科,副主任医师,研究方向:神经外科相关。E-mail:hnnvpb@163.com

[通信作者]慕莉蓉(1983—),主治医师。E-mail:34473246@qq.com

rats were divided into model, downregulated AQP-4, and upregulated AQP-4 groups. AQP-4, BMP4, and P-Smad expression was examined by Western blot, TNF- α was detected by resonance light-scattering turbidimetry, and IL-1 β levels were measured. Learning and memory abilities as well as neurological functions were evaluated in each group of rats. Water content was measured in brain tissue. **Results** Compared with the normal group, rats in the other three groups had a longer escape latency and lower number of crossings of the platform at each time point ($P < 0.05$). Compared with model and upregulated AQP-4 groups, the downregulated AQP-4 group had a shorter escape latency and higher number of platform crossings at each time point ($P < 0.05$). Compared with the normal group, neurological scores of model, upregulated AQP-4, and downregulated AQP-4 groups were increased, while water content in brain tissue was increased ($P < 0.05$). Compared with model and upregulated AQP-4 groups, the downregulated AQP-4 group showed decreases in neurological scores and brain water content ($P < 0.05$). Compared with the normal group, the other three groups of rats had increased TNF- α and IL-1 β levels ($P < 0.05$). Compared with model and upregulated AQP-4 groups, TNF- α and IL-1 β levels were decreased in the downregulated AQP-4 group ($P < 0.05$). Compared with the normal group, the other three groups showed an increase in expression of AQP-4 and decreased expression of BMP4 and P-Smad ($P < 0.05$). Compared with model and upregulated AQP-4 groups, the downregulated AQP-4 group showed a decrease in expression of AQP-4 and increased expression of BMP4 and P-Smad ($P < 0.05$). Compared with the normal group, Na⁺ and P-dp were increased in the other three groups ($P < 0.05$). Compared with model and upregulated AQP-4 groups, the contents of Na⁺ and P-dp were decreased in the downregulated AQP-4 group ($P < 0.05$). **Conclusions** Downregulation of AQP-4 rescues the blood-brain barrier, improves learning and memory abilities, and reduce the inflammatory response in cerebral ischemia-reperfusion injury model rats through the BMP4/Smad pathway.

【Keywords】 cerebral ischemia-reperfusion injury; neurological function; learning and memory ability; inflammatory response

大脑是人体对缺氧最为敏感的器官,脑组织缺血的情况下会导致大脑局部组织及其功能的损害,损害的程度大多数和缺血时间的长短以及残存血流量的多少有着一定的关联^[1]。短期的不完全缺血只会引起可逆性的损害,长时间的完全缺血或严重性缺血会引起梗死,组织学病变下最明显的组织学变化是脑水肿以及细胞的坏死^[2]。脑缺血在一定时间后恢复血供,其功能不但不会出现恢复,反而会出现更加严重的脑功能障碍,该症状被称之为脑缺血-再灌注损伤^[3]。脑缺血-再灌注损伤是一个包括花生四烯酸代谢障碍在内的一种多因素参与的较为复杂的病理过程,其中包括了缺血期的原发性损伤和再灌注期的继发性损伤^[4]。本研究中建立大鼠脑缺血再灌注损伤模型,靶向调控 AQP-4,旨在探究下调 AQP-4 对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的干预效果及作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选取 40 只清洁级 SD 健康雄性大鼠购自广州赛业百沐生物科技有限公司 [SCXK(粤)2020-0055],大鼠饲养在青海省大学附属医院 [SYXK(粤)2020-0242],体重 210~243 g,平均(226.5±

13.2)g。在 12 h 光照,湿度 45%~55%,温度 25℃ 环境下喂养大鼠一周。本研究通过我院伦理委员会批准((2020)年伦审(45)号),且遵守 3R 原则进行。

1.2 主要试剂与仪器

兔抗大鼠 AQP-4 抗体(Hyclone 公司;货号:PAB28892);大鼠抗大鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 抗体(Selleck 公司;货号:ATA31401;FNab04283;ATA38860);大鼠抗兔 BMP4、P-Smad 抗体(Gibco 公司;货号:FNab00919;H00004091-B01P);Na⁺、P-dp 试剂盒(南京建成生物工程研究所;货号:CK-E10708;FT-P91045 T)。

1.3 实验方法

1.3.1 造模及分组干预

随机选取 10 只大鼠作为本文研究正常组,不做任何处理。其余 30 只大鼠建立脑缺血再灌注损伤模型:对大鼠进行麻醉干预后固定,颈中皮肤剪开,将颈内、外动脉、左侧颈总动脉暴露于手术视野之中并分离,结扎颈外动脉、翼腭窝。使用线栓对颈总动脉远端切口至颈内动脉 2 cm 处进行穿线,对脑组织中动脉近端血流进行阻塞,2 h 后去除线栓并再灌注 1 d。将 30 只脑缺血再灌注损伤大鼠随机分为模型组、上调 AQP-4 组、下调 AQP-4 组各 10 只,上调 AQP-4 组大鼠尾部静脉注射 30 mg/kg

agoAQP-4, 下调 AQP-4 组大鼠尾部静脉注射 30 mg/kg antagoAQP-4, 正常组、模型组大鼠尾部静脉注射等量生理盐水。

1.3.2 大鼠脑组织含水量测定

选取相同时间点各组各 1 只大鼠, 处死后提取完整脑部, 分批处死, 切除前端的嗅球以及后部的小脑和脑干, 随后沿大脑的正中线切开, 提取左侧的半脑组织, 使用电子分析天平对半脑组织进行称量湿重, 称重后记录, 随后防止红外线干燥箱内进行烘干, 直至恒重, 干重后再次进行测量记录并进行计算, 计算公式为: 脑组织含水量 = (湿重 - 干重) / 湿重 × 100%。

1.3.3 大鼠学习记忆能力检测

提前准备高 50 cm、直径 150 cm 的圆形水池, 在水池内标注 4 个点位, 标注好之后注入半池温水, 水温为 25℃。随后在水池中央内放入高 30 cm、直径 10 cm 的平台。分别于已标记的 4 处点位在造模成功后 1 周后将大鼠置于水中, 统计各组大鼠自如水点游至预置平台时间, 将 120 s 内未游至平台的大鼠引至平台之上, 将潜伏期记为 120 s, 大鼠在平台上停留 30 s 之后, 再将其放置其他不同入水点进行重新测试。所有大鼠均连续测试 4 d, 在第 5 天时将平台撤除, 将大鼠从入水点放至水中, 记录 60 s 以内大鼠穿越平台的次数。

1.3.4 制作标本和 HE 染色

标本制作: 取各组大鼠尾部静脉血 2 mL, 离心处理 15 min 后分离上清液, 放置 -80℃ 环境下保存待测。各组大鼠麻醉处死, 提取大鼠海马区组织, 固定浸泡至 4% 甲醛中, 于 24 h 后行常规石蜡包埋以及连续切片。

HE 染色: 将切片烤干后, 进行包埋脱蜡处理, 处理后顺序置入不同浓度的乙醇中个复水 3 min。随后使用苏木精染色 15 min 后进行清洗, 清洗 3 次后使用盐酸乙醇分化处理 30 s, 充分清洗后使用 1% 伊红进行染色, 使用乙醇进行脱水处理后进行脱蜡处理, 封片后使用显微镜进行观察。

1.3.5 各组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 水平检测

使用散射比浊法检测 TNF- α 、IL-1 β 水平: 根据待检验 TNF- α 、IL-1 β 中提取的血清样品在凝固的过程中发生变化的散射光确定检测, 在光探测器为九十度直角的单色光源中向血清样本加凝血激活剂, 在样品凝块的过程中, 散射光的强度会慢慢增加, 当血清样本完全凝固后, 光探测器会发生变化, 会送到检测器上处理并且描出凝固曲线后检测

TNF- α 、IL-1 β 的变化。

1.3.6 Na⁺、P-dp 含量检测

大鼠处死后取脑组织, 去掉嗅球、小脑和地位脑干, 在冰上将大脑组织按照 1:9 的生理盐水制成 10% 的组织均浆进行离心处理, 离心后提取上清液随后使用试剂盒测定, 测定时严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.7 AQP-4、BMP4、P-Smad 表达检测

使用 Western blot 法检测 AQP-4、BMP4、P-Smad 表达: 首先使用 PBS 缓冲液对标本进行冲洗, 随后裂解 30 min, 裂解后测定其蛋白浓度。取 20 μ g 蛋白质进行电泳, 电泳的同时加入蛋白缓冲液, 10 min 后把电转膜放置到浓度为 10% 的牛奶中进行浸泡, 常温环境下封闭 2 h。封闭后结合一抗孵育 1 d, 第 2 天取出后使用 TBST 液进行冲洗, 随后结合二抗。1 h 后进行清洗、显色, 对蛋白 AQP-4、BMP4、P-Smad 表达进行检测。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 20.0 软件分析。计量资料使用平均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述, 两组间比较进行独立样本 *t* 检验; 计数资料以 % 表示, 两组间比较进行 χ^2 检验, 多组对比行联合假设检验 (*F* 检验) 检验, 以 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠学习记忆能力比较

如表 1 所示, 与正常组比较, 其他三组大鼠各时间点逃避潜伏期较长、穿越平台次数较低 (*P* < 0.05); 与模型组和上调 AQP-4 组相比, 下调 AQP-4 组大鼠各时间点逃避潜伏期较短、穿越平台次数高 (*P* < 0.05)。

2.2 各组大鼠脑组织病理 HE 染色图

如图 1 所示, 正常组大鼠脑组织细胞排列规则, 结构完好, 细胞核较为清晰。模型组与上调 AQP-4 组脑组织细胞排列顺序错乱, 细胞核出现破裂情况, 并且伴随着水肿的存在, 炎症细胞入侵。下调 AQP-4 组大鼠脑组织细胞排列较为规则, 细胞核破裂情况、水肿、炎症入侵情况较轻。

2.3 各组大鼠神经功能和脑组织含水量对比

如表 2 所示, 与正常组相比, 模型组、上调 AQP-4 组、下调 AQP-4 组神经功能评分上升, 脑组织含水量增多 (*P* < 0.05); 与模型组和上调 AQP-4 组相比, 下调 AQP-4 组神经功能评分下降, 脑组织含水量减少 (*P* < 0.05)。

2.4 各组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 水平比较

如表 3 所示,与正常组比较,其他三组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 水平升高($P < 0.05$);与模型组和上调 AQP-4 组相比,下调 AQP-4 组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 水平下降($P < 0.05$)。

2.5 各组大鼠 AQP-4、BMP4、P-Smad 表达比较

如表 4、图 2 所示,与正常组比较,其他三组大鼠 AQP-4 表达上升、BMP4、P-Smad 表达下降($P <$

0.05);与模型组和上调 AQP-4 组相比,下调 AQP-4 组大鼠 AQP-4 表达下降、BMP4、P-Smad 表达上升($P < 0.05$)。

2.6 各组大鼠 Na⁺、P-dp 含量比较

如表 5 所示,与正常组比较,其他三组大鼠 Na⁺、P-dp 含量上升($P < 0.05$);与模型组和上调 AQP-4 组相比,下调 AQP-4 组大鼠 Na⁺、P-dp 含量下降($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠学习记忆能力比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Comparison of learning and memory abilities of rats in each group

组别 Groups	逃避潜伏期(s) Avoiding the incubation period				穿越平台次数(次) Number of crossing platforms (times)
	第 1 天 Day 1	第 2 天 Day 2	第 3 天 Day 3	第 4 天 Day 4	
正常组 Normal group	34.58 \pm 3.25	29.85 \pm 3.25	24.55 \pm 2.25	19.92 \pm 2.54	1.85 \pm 0.26
模型组 Model group	43.87 \pm 5.13 ^a	38.62 \pm 3.95 ^a	33.34 \pm 3.25 ^a	28.65 \pm 3.30 ^a	1.21 \pm 0.19 ^a
上调 AQP-4 组 Upregulated AQP-4 group	53.29 \pm 5.25 ^{ab}	46.32 \pm 5.31 ^{ab}	41.15 \pm 5.01 ^{ab}	38.64 \pm 5.15 ^{ab}	0.86 \pm 0.11 ^{ab}
下调 AQP-4 组 Downregulated AQP-4 group	38.56 \pm 3.25 ^{abc}	34.22 \pm 3.35 ^{abc}	27.61 \pm 2.97 ^{abc}	22.39 \pm 2.58 ^{abc}	1.64 \pm 0.32 ^{abc}
<i>F</i>	32.134	12.548	14.337	15.464	16.634
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与上调 AQP-4 组相比,^c $P < 0.05$ 。

Note. Compared with normal group, ^a $P < 0.05$. Compared with model group, ^b $P < 0.05$. Compared with the upregulated AQP-4 group, ^c $P < 0.05$.

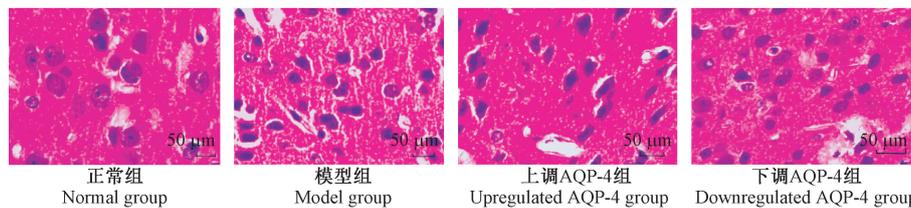


图 1 各组大鼠脑组织病理 HE 染色图

Figure 1 HE staining of the pathological brain tissue of rats in each group

表 2 各组大鼠神经功能评分和脑组织含水量对比($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Comparison of nerve function score and brain tissue water content of rats in each group

组别 Groups	神经功能评分(分) Neurological function score (score)	脑组织含水量(%) Brain tissue water content
正常组 Normal group	0.00	77.61 \pm 0.72
模型组 Model group	2.35 \pm 0.26 ^a	83.56 \pm 1.20 ^a
上调 AQP-4 组 Upregulated AQP-4 group	4.23 \pm 0.59 ^{ab}	89.21 \pm 1.35 ^{ab}
下调 AQP-4 组 Downregulated AQP-4 group	0.96 \pm 0.02 ^{abc}	80.56 \pm 0.96 ^{abc}
<i>F</i>	15.235	16.358
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注:与正常组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与上调 AQP-4 组相比,^c $P < 0.05$ 。

Note. Compared with normal group, ^a $P < 0.05$. Compared with model group, ^b $P < 0.05$. Compared with the upregulated AQP-4 group, ^c $P < 0.05$.

表 3 各组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Comparison of TNF- α and IL-1 β levels in each group

组别 Groups	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)
正常组 Normal group	3.56 \pm 0.59	3.51 \pm 0.64
模型组 Model group	8.69 \pm 1.58 ^a	10.46 \pm 1.58 ^a
上调 AQP-4 组 Upregulated AQP-4 group	11.58 \pm 2.55 ^{ab}	13.78 \pm 2.06 ^{ab}
下调 AQP-4 组 Downregulated AQP-4 group	6.58 \pm 0.35 ^{abc}	5.56 \pm 1.05 ^{abc}
<i>F</i>	13.256	14.235
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注:与正常组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与上调 AQP-4 组相比,^c $P < 0.05$ 。

Note. Compared with normal group, ^a $P < 0.05$. Compared with model group, ^b $P < 0.05$. Compared with the upregulated AQP-4 group, ^c $P < 0.05$.

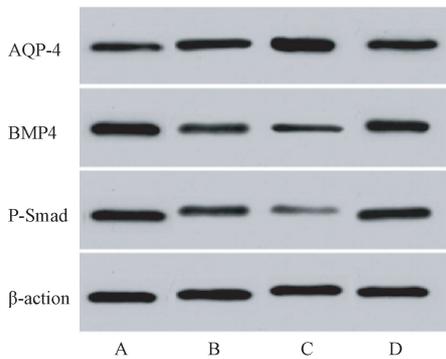
表 4 各组大鼠 AQP-4、BMP4、P-Smad 表达比较 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 4 Comparison of expressions of AQP-4, BMP4 and P-Smad in each group

组别 Groups	AQP-4	BMP4	P-Smad
正常组 Normal group	0.35±0.05	1.58±0.79	1.53±0.69
模型组 Model group	1.03±0.12 ^a	0.75±0.12 ^a	0.57±0.10 ^a
上调 AQP-4 组 Upregulated AQP-4 group	1.24±0.15 ^{ab}	0.61±0.09 ^{ab}	0.49±0.09 ^{ab}
下调 AQP-4 组 Downregulated AQP-4 group	0.59±0.09 ^{abc}	1.32±0.56 ^{abc}	1.00±0.54 ^{abc}
<i>F</i>	15.235	13.582	13.215
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常组相比,^a*P*<0.05;与模型组相比,^b*P*<0.05;与上调 AQP-4 组相比,^c*P*<0.05。

Note. Compared with normal group, ^a*P*<0.05. Compared with model group, ^b*P*<0.05. Compared with the upregulated AQP-4 group, ^c*P*<0.05.



注:A:正常组;B:模型组;C:上调 AQP-4 组;D:下调 AQP-4 组。

图 2 AQP-4、BMP4、P-Smad 表达 Western blot 蛋白图

Note. A, Normal group. B, Model group. C, Upregulated AQP-4 group. D, Downregulated AQP-4 group.

Figure 2 Western blot protein expression of AQP-4, BMP4 and P-Smad

3 讨论

脑出血是目前人类死亡率较高的疾病之一,但该病的发病严重机制尚未明确^[5]。当脑缺血-再灌注发生时,不仅会造成脑水肿,还会对机体神经功能造成严重的损伤^[6]。截止到目前,临床众多学者仍并未将脑缺血再灌注损伤发病机制研究透彻,所以临床的治疗不太理想。有学者指出,AQP-4 的分布于脑内水分子的运转有一定的关联,其对于维护大脑中的水平衡起到了一定的作用。脑缺血再灌注损伤中 AQP-4 呈现异常的表达^[7]。但是目前关于调控 AQP-4 表达对脑缺血再灌注损伤干预效果的研究还鲜有报道。

表 5 各组大鼠 Na⁺、P-dp 含量比较($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 5 Comparison of Na⁺ and P-dp contents in each group

组别 Groups	Na ⁺ (mg/g)	P-dp (U/g)
正常组 Normal group	0.25±0.05	7.51±2.23
模型组 Model group	1.02±0.12 ^a	12.52±3.59 ^a
上调 AQP-4 组 Upregulated AQP-4 group	1.13±0.15 ^{ab}	13.54±3.79 ^{ab}
下调 AQP-4 组 Downregulated AQP-4 group	0.41±0.09 ^{abc}	8.21±2.21 ^{abc}
<i>F</i>	14.859	20.135
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注:与正常组相比,^a*P*<0.05;与模型组相比,^b*P*<0.05;与上调 AQP-4 组相比,^c*P*<0.05。

Note. Compared with normal group, ^a*P*<0.05. Compared with model group, ^b*P*<0.05. Compared with the upregulated AQP-4 group, ^c*P*<0.05.

AQP-4 作为一种水通道蛋白,广泛的存在于中枢神经系统中,其能够构成胶质细胞和脑脊液以及血管之间的水调节和运输的重要结构基础^[8]。临床研究显示,AQP-4 的表达与脑脊液的分泌、重吸收、电解质等生理过程密切相关^[9]。大量学者在研究中提到,水通道蛋白是一类存在于所有生命细胞屏障中膜转移通道的蛋白质,它们能够容许水分子在细胞和它的周围环境间运动,其主要分布在脑组织内面向毛细血管内皮细胞、软脑膜等细胞膜的足突上^[10-11]。本文研究中显示,脑缺血再灌注损伤大鼠 AQP-4 表达异常升高,对其进行下调能够对大脑提供保护作用,改善脑缺血再灌注损伤大鼠认知功能、神经功能,使学习记忆能力得到提升,由此可见,对大鼠 AQP-4 表达进行下调对大脑有着较好的保护作用。

大量临床研究显示,脑缺血再灌注损伤与炎症因子有着一定的关联,TNF-α、IL-1β 是临床最常用的检测因子,对其进行检测能够对较为直观的观测出脑缺血再灌注损伤的发生和发展^[12]。有临床研究显示,脑缺血再灌注损伤时炎症因子异常表达,对其进行有效的干预能够对其进行调控,说明炎症因子和脑缺血再灌注损伤有着密切的关联^[13]。本文研究中发现脑缺血再灌注损伤大鼠 TNF-α、IL-1β 水平较高,说明脑缺血再灌注损伤常常伴随着炎症反应的发生,与上述表达一致。本文研究中还发现,下调 AQP-4 表达的脑缺血再灌注损伤大鼠 TNF-α、IL-1β 水平下降,说明下调 AQP-4 表达能够减轻脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织的炎症反应程度,进而达到保护脑组织的作用。

大量研究表明, BMP4/Smad 通路在细胞凋亡、分化等过程中均有所参与, BMP4、Smad 为 BMP4/Smad 通路的最主要配体^[14]。目前临床对 BMP4/Smad 通路和 AQP-4 表达的相关性尚未有报道。本文研究中发现, 脑缺血再灌注损伤大鼠 BMP4、Smad 表达较低, 下调 AQP-4 表达的脑缺血再灌注损伤大鼠 BMP4、Smad 表达上调, 说明脑缺血再灌注损伤伴随着脑组织神经细胞凋亡, 对 AQP-4 表达进行下调, 能够通过 BMP4/Smad 通路抑制脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织的自噬和凋亡, 对脑组织进行保护。

综上所述, 对脑缺血再灌注损伤模型大鼠进行下调 AQP-4 表达, 能够改善大鼠的学习记忆能力、神经功能, 减轻脑缺血在灌注损伤大鼠的炎症反应, 出现上述情况的原因可能与调控 BMP4/Smad 通路有关, 为脑缺血再灌注损伤的临床治疗提供了新的研究方向和理论依据。

参考文献:

- [1] Wu XJ, Sun XH, Wang SW, et al. Mifepristone alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by stimulating PPAR γ [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(17): 5688-5696.
- [2] 牛彩虹, 齐进冲, 修宝新, 等. 大鼠脑缺血-再灌注损伤早期 DWI 参数和 AQP4 蛋白表达相关性研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24(10): 617-623.
- [3] Meng C, Zhang J, Zhang L, et al. Effects of NLRP6 in cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(3): 411-418.
- [4] Liu L, Chen H, Jin J, et al. Melatonin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury through SIRT3 activation [J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117036.
- [5] Wu H, Tang C, Tai LW, et al. Flurbiprofen axetil attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by reducing inflammation in a rat model of transient global cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20171562.
- [6] 王丽英, 欧阳亮, 周瑞, 等. 灯盏花素注射液对卒中相关性肺炎大鼠肺损伤及 AQP1、AQP4、MMP-9 表达的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(18): 1909-1913.
- [7] Abdel-Fattah MM, Messiha BAS, Mansour AM. Modulation of brain ACE and ACE2 may be a promising protective strategy against cerebral ischemia/reperfusion injury: an experimental trial in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2018, 391(9): 1003-1020.
- [8] Chen C, Li T, Zhao Y, et al. Platelet glycoprotein receptor Ib blockade ameliorates experimental cerebral ischemia-reperfusion injury by strengthening the blood-brain barrier function and anti-thrombo-inflammatory property [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 255-263.
- [9] 贾贝贝, 蔡巧燕, 张铃, 等. 清达颗粒对脑缺血再灌注大鼠炎症损伤的保护作用研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(16): 2597-2602.
- [10] 刘海林, 李明航, 饶江艳, 等. 贝沙罗汀对大鼠脑缺血再灌注损伤神经元的保护作用及机制 [J]. *局解手术学杂志*, 2020, 29(8): 610-615.
- [11] 陈红兵, 刘一民, 赵磊. 胡黄连苷 II 对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及对 AQP4、MMP-9 表达的影响 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(1): 60-63.
- [12] 喻志慧, 黎良达. 川芎嗪对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(12): 1648-1652.
- [13] 彭志锋, 刘颖, 牛春红. 辣椒素受体拮抗剂 AMG517 在小鼠脑缺血/再灌注损伤中通过调节炎症因子释放发挥神经保护作用 [J]. *解剖学报*, 2020, 51(2): 167-171.
- [14] 叶樱泽, 刘婷, 古丽娟. 脑缺血再灌注损伤后 miR-29a 及 AQP4 的表达及关系 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2019, 40(2): 181-185.

[收稿日期] 2021-01-15