

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.007

基于 NF- κ B/HIF-1 α 信号通路探讨慢性脑低灌注 与神经炎症的相关性研究 *

常亚娟^{1,2} 黄树明¹ 湛清扬¹ 吴 丹¹ 张 博^{1 Δ}

(1 黑龙江中医药大学 黑龙江哈尔滨 150040; 2 黑龙江中医药大学附属第二医院 黑龙江哈尔滨 150001)

摘要 目的:探究 NF- κ B/HIF-1 α 信号通路在慢性脑低灌注引起神经炎症过程中的作用及机制。**方法:**采用单侧颈总动脉永久性结扎(Unilateral Common Carotid Artery Occlusion, UCCAO)方法建立慢性脑低灌注小鼠模型,随机分为 3 大组,每组 50 只,分别为正常对照组,假手术组和 UCCAO 组,每大组按 1 d、3 d、7 d、14 d、21 d 分为 5 小组。采用 Morris 水迷宫评定学习记忆能力。采用 RT-PCR 法检测小鼠脑组织 HIF-1 α mRNA 和 NF- κ B p65 mRNA 相对表达水平。采用 ELISA 方法检测小鼠脑组织炎症指标 TNF- α 、IL-1 β 。**结果:**与假手术组比较,UCCAO 组学习记忆明显下降($P<0.01$)。与假手术组比较,UCCAO 组小鼠脑组织 HIF-1 α mRNA 和 NF- κ B p65 mRNA 相对表达水平明显增加($P<0.01$),HIF-1 α mRNA 和 NF- κ B p65 mRNA 相对表达水平均于术后 3 d 开始明显增加,7 d 出现高峰,且 21 d 后相对表达水平仍然明显增加($P<0.01$)。与假手术组比较,UCCAO 组小鼠脑组织匀浆液中 TNF- α 和 IL-1 β 的含量明显增加($P<0.01$)。**结论:**1.慢性持续性脑低灌注可导致小鼠出现进行性认知功能障碍。2.CCH 后缺血缺氧既可以激活 HIF-1 α 信号通路,又是 NF- κ B 信号转导途径的刺激因子,这两条信号通路存在着诸多交叉,NF- κ B 活化对 HIF-1 α 调控和炎症反应的形成正反馈。

关键词:慢性脑低灌注;NF- κ B;HIF-1 α ;神经炎症

中图分类号:R-33;R741.02 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)11-2038-05

Research on The Correlation between Chronic Cerebral Hypoperfusion and Neuritis Based on NF- κ B/HIF-1 α Signaling Pathway*

CHANG Ya-juan^{1,2}, HUANG Shu-ming¹, ZHAN Qing-yang¹, WU Dan¹, ZHANG Bo^{1 Δ}

(1 Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China;

2 The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the role and mechanism of NF- κ B / HIF-1 α signaling pathway in the neuroinflammation caused by chronic cerebral hypoperfusion. **Methods:** The chronic cerebral hypoperfusion mouse model was established by unilateral common carotid artery ligation (Unilateral Common Carotid Artery Occlusion UCCAO), randomly divided into 3 large groups of 50 mice, normal control group, sham group and UCCAO group. Each large group was divided into 5 groups according to 1 d, 3 d, 7 d, 14 d and 21 d. Learning and memory abilities were assessed using the Morris water maze. The relative expression levels of HIF-1 α mRNA and NF- κ B p65 mRNA in mouse brain tissues were determined by RT-PCR. TNF- α and IL-1 β were detected by ELISA. **Results:** Compared with the sham group, learning and memory was significantly decreased in the UCCAO group ($P<0.01$). Compared with the sham group, the relative expression levels of HIF-1 α mRNA and NF- κ B p65 mRNA in UCCAO mice increased significantly ($P<0.01$), while the relative expression levels of HIF-1 α mRNA and NF- κ B p65 mRNA increased significantly from 3 d and peaked at 7 d, and the relative expression level still increased significantly after 21d ($P<0.01$). Compared with the sham group, TNF- α and IL-1 β were significantly increased in the UCCAO group ($P<0.01$). **Conclusion:** 1. Chronic persistent cerebral hypoperfusion can lead to progressive cognitive dysfunction in mice. 2. Ischia and hypoxia after CCH can not only activate HIF-1 α signaling pathway, but also be a stimulating factor of NF- κ B signal transduction pathway. These two signaling pathways have many intersections, and NF- κ B activation provides positive feedback on the regulation of HIF-1 α and the formation of inflammatory response.

Key words: Chronic cerebral hypoperfusion; NF- κ B; HIF-1 α ; Neuroinflammation

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R741.02 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)11-2038-05

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873108);黑龙江省卫健委科研课题(20211313010353);

黑龙江省中医药科研项目(ZHY19-012,ZHY2022-118);黑龙江中医药大学科研基金项目(2019BJP02)

作者简介:常亚娟(1979-),女,硕士,副主任技师,研究方向:中西医结合临床检验诊断学,E-mail:161480920@qq.com

Δ 通讯作者:张博,女,博士,副研究员,E-mail:283123361@qq.com

(收稿日期:2024-01-28 接受日期:2024-02-23)

前言

慢性脑低灌注 (chronic cerebral hypoperfusion, CCH) 是指由于长期的血管病变或循环障碍所导致的脑供血减少, 因失代偿而引发的一系列临床综合征, 患者多为中老年人, 症状出现时间一般在失代偿后 3 个月以上, 可持续存在或间断性发作^[1-3]。CCH 可导致脑血流量灌注不足及脑组织缺氧, 持续缺血缺氧是慢性低灌注脑神经损伤的本质, 并对神经组织产生一系列直接损伤效应。核转录因子- κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) 属于真核细胞转录因子, 在脑组织的多种细胞内均有表达, 与炎症调节和细胞凋亡发生发展紧密相关, 在缺血、缺氧等多种病理情况下可被激活^[4-6]。缺氧诱导因子-1 (Hypoxia Inducible Factor-1 α , HIF-1 α) 是具有强大的转录调控作用的转录因子, 在低氧环境可以特异性激活^[7]。缺氧是 HIF-1 α 和 NF- κ B 信号通路共同的刺激因子, 最近的研究表明^[8-10]这两条信号通路存在着相互交叉的诸多方面, 机体在缺血缺氧状态下, 会迅速诱导 HIF-1 α 系统, 并启动防御反应, HIF-1 α 表达上调, 诱导下游靶基因的表达, 进而调控能量代谢, 促进脑组织中微血管生成并且能够抑制氧化应激和神经炎症反应。因此, 以 HIF-1 α 靶点进行调控, 可有效改善血流供应, 加快神经元修复, 起到神经保护的作用。所以, 探讨 NF- κ B/HIF-1 α 信号通路在脑组织低灌注时的作用机制对于防治 CCH 具有重要的意义, 同时也为开发新型防治 CCH 药物提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 动物与分组

本研究采用单侧颈总动脉永久性结扎的方法建立 CCH 模型^[11,12]。实验用 SPF 级 ICR 小鼠, 雄性, 体重 25 $\pm$ 5g, 共 150 只。随机分为 3 大组, 每组 50 只, 分别为正常对照组, 假手术组和 UCCAO 组。每组按 1 d、3 d、7 d、14 d、21 d 分为 5 小组。按照所有动物实验均购置于黑龙江中医药大学动物中心, 实验符合黑龙江中医药大学伦理委员会规定。

1.2 动物模型评价标准

小鼠在 UCCAO 手术 12 h 后可观察到同侧霍纳综合征^[13], 表现为同侧眼睑下垂、眼裂狭小瞳孔缩小、眼球凹陷、提尾后向对侧旋转、反抗力下降等神经缺陷症状, 判定模型制备成功。

1.3 标本采集与收集

在术后 1 d、3 d、7 d、14 d、21 d 每组随机取 10 只小鼠, 开胸自心尖处取血 0.5 mL, 室温下孵育 3 h, 3000 r/min 离心 15 min, 分离血清, 置并存储在 -80℃ 冰箱中, 用于 ELISA 检测。10 只小鼠中随机取 6 只, 经升主动脉快速灌注生理盐水后断头取脑, 去除嗅球、小脑和低位脑干, 一侧大脑半球立即放入 -80℃ 的冰箱中, 用于提取 RNA; 另一侧大脑半球置于冰浴中进行脑组织匀浆处理, 在 4℃ 条件下以 1500 r/min 离心 15 分钟, 取上清液并存储在 -80℃ 冰箱中, 用于 ELISA 检测。

1.4 试剂与仪器

1.4.1 试剂 小鼠白介素-1 β (Mouse IL-1 β ELISA Kit, 上海碧云天生物技术有限公司), 小鼠肿瘤坏死因子 α (TNF- α) (Mouse TNF- α ELISA Kit, 上海碧云天生物技术有限公司)。HIF-1 α mRNA, NF- κ B p65 mRNA, β -actin (内参) (上海生工生物工程股份有限公司, 序列见表 1)。

表 1 PCR 扩增引物序列

Table 1 Primer sequences were amplified by PCR

Primer name	Primer sequences(5' $\rightarrow$ 3')
NF- κ B p65	Upstream 5'-TGAGGCTCACCATCAGTTAT-3'
	Downstream 5'-TAACCCCATGTATTTGTTC-3'
	Upstream 5'-TCAATGGCTACACAGGACCA-3'
	Downstream 5'-CACTGTACCTGGAACCAGA-3'
β -actin	Upstream 5'-AACCCCT AAGGCCAACAGTGAA-3'
	Downstream 5'-TCATGAGGTAGTCTGTGAGGT-3'

1.4.2 实验仪器 术中环境稳定装置采用 JR-30 无干扰恒温加热鼠台 (成都泰盟软件有限公司), 评估动物的空间学习和记忆能力采用 Morris 水迷宫装置及视频分析系统 (上海吉量软件科技有限公司), 吸光度测定采用雷杜 RT-6100 酶标仪 (深圳雷杜生命科学股份有限公司), 基因扩增采用 PCR 扩增仪 (美国 GeneAmp PCR System 2400 型)。

1.5 研究方法

1.5.1 应用 Morris 水迷宫实验检测小鼠的学习记忆能力 水迷宫实验^[14,15] (Morris Water Maze, MWM) 由两部分组成: ① 定位航行实验, 每天对正常对照组, 假手术组和 UCCAO 组中的 21 d 小鼠进行四次训练, 每次自由探索时间为 60 s。训练过程中, 小鼠需按照第一、二、三、四象限的顺序依次进入水池,

并且每次的入水位置保持一致。如果在 60 s 内小鼠成功找到逃生平台, 为了强化其记忆, 需让小鼠在平台上停留 10 s。若小鼠在规定时间内未能找到平台, 则需人工引导其上平台, 并让其在平台上停留 20 s。整个训练过程通过图像分析系统进行详细记录, 此实验持续五天。② 空间探索实验, 第 6 d 撤除逃生平台, 让小鼠从第二象限面向池壁进行单次入水测试, 设定原逃生平台 (现已撤离) 中心向外延伸 2 倍半径的区域作为空间记忆的有效区域, 小鼠在此区域内自由探索 60 s。检测指标为: 小鼠穿越平台有效区域的次数、在内环滞留的时间以及游泳轨迹。

1.5.2 HIF-1 α mRNA 和 NF- κ B p65 mRNA 相对表达水平 将进行冷冻处理的小鼠脑组织, 提取总 RNA, 并进行纯化处理。选用上海生工生物工程股份有限公司合成的引物, 并以 β -actin

作为内参照,详细信息参见表 1。在 PCR 扩增过程中,采用了美国 GeneAmp PCR System 2400 型扩增仪,加入模板和引物进行扩增。应用 2.0%的琼脂糖凝胶电泳进行检测,凝胶成像分析仪对电泳结果进行了灰度扫描,用系统所带的 ImageTRO Plus 软件进行灰度扫描和定量分析,以 PCR 产物与 β -actin 的灰度之比表示 HIF-1 α mRNA 及 NF- κ B p65 mRNA 的相对表达水平。

1.5.3 IL-1 β 和 TNF- α 水平 小鼠大脑组织进行称重,将其置于含有蛋白酶抑制剂的裂解液中,进行匀浆处理。在 4℃ 的条件下,以 1500 r/min 离心 30 分钟。离心后,收集上清液,酶联免疫法检测脑组织中白介素 -1 β (IL-1 β)、白介素 -6(IL-6)以及肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)的含量。

1.6 统计学分析

本实验采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。各组实验数据使用平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。实验数据符合正态分布,采用单因素方差分析(one-way ANOVA)法和 t 检验分析比较多组数据间的差异。以 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ 分别代表各组样本间具有

显著性差异和高度显著性差异。计数资料各组间比较采用秩和检验。

2 结果

2.1 UCCAO 导致学习记忆障碍

正常对照组,假手术组和 UCCAO 组的 21 d 小鼠在 MWM 实验中,逃避潜伏期、跨越平台有效区域次数、内环滞留时间、游泳轨迹结果统计分析如表 1-1、表 1-2,如图 1(A、B、C)所示。在前 5 d 的定位航行实验中,正常对照组,假手术组和 UCCAO 组的 21 d 小鼠找到水面下隐藏平台的逃避潜伏期时间均逐渐减少。从第 5 d 的数据中可以看出,UCCAO 组小鼠找到隐藏平台的逃避潜伏期较正常对照组、假手术组小鼠明显延长($P<0.01$),证明了 CCH 可诱导小鼠空间学习障碍。空间探索实验,在第 6 天进行。正常对照组、假手术组小鼠比较,UCCAO 组小鼠跨越平台有效区域次数和内环滞留时间均明显减少,具有显著性差异($P<0.01$)。

表 1-1 UCCAO mouse MWM 中逃避潜伏期测试结果($\bar{x}\pm s$, n=10)
Table 1-1 Results of UCCAO mouse escape latency in MWM($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	1 d (s)	2 d (s)	3 d (s)	4 d (s)	5 d (s)
NC	20.08 $\pm$ 3.07	19.78 $\pm$ 6.12	18.61 $\pm$ 6.37	18.69 $\pm$ 7.34	18.67 $\pm$ 8.07
Sham	59.05 $\pm$ 5.1**	36.11 $\pm$ 9.39**	22.03 $\pm$ 5.24	22.13 $\pm$ 4.88	20.06 $\pm$ 3.92
UCCAO	79.84 $\pm$ 9.16 [#]	69.43 $\pm$ 5.81 [#]	50.63 $\pm$ 8.71 [#]	36.75 $\pm$ 9.01 ^{##}	31.83 $\pm$ 7.28 ^{##}

Note: ** $P<0.01$, vs. NC group, ^{##} $P<0.01$, vs. sham group.

表 1-2 UCCAO mouse 在 MWM 中跨越平台有效区域次数和内环滞留时间测试结果($\bar{x}\pm s$, n=10)
Table 1-2 Test results of the number of times UCCAO mouse crosses the effective area of the platform
and the residence time of the inner loop in MWM($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	NC	SHAM	UCCAO
The number of times a valid zone has been crossed	6.67 $\pm$ 0.72	6.11 $\pm$ 0.95	2.04 $\pm$ 0.53**
Inner ring dwell time(s)	2.42 $\pm$ 0.39	2.39 $\pm$ 0.37	1.11 $\pm$ 0.25**

Note: ** $P<0.01$, vs. sham group.

2.2 比较各组小鼠脑组织 HIF-1 α 和 NF- κ B p65 mRNA 水平

RT-PCR 测鼠脑组织匀浆液中 HIF-1 α mRNA、NF- κ B p65 mRNA 相对表达水平,见图 2(A、B)所示。经灰度扫描分析,HIF-1 α mRNA 在 UCCAO 术后 3 d 开始增加,7 d 表达最高,随后逐渐下降,除 UCCAO 术后 1 d 与假手术组比较无显著差异外($P>0.05$),其余组 P 均 <0.01 。UCCAO 组 NF- κ B p65 mRNA 在 UCCAO 术后 3 d 开始增加,UCCAO 术后 7 d 时最高,明显高于假手术组($P<0.01$),随后逐渐下降,UCCAO 术后 21 d 与假手术组比较仍($P<0.01$)。

2.3 比较各组小鼠脑组织 TNF- α 和 IL-1 β 含量

ELISA 测小鼠脑组织匀浆液中 TNF- α 和 IL-1 β 的含量,见图 3(A、B)。UCCAO 术后小鼠脑组织中 TNF- α 在 UCCAO 术后 3 d 开始增加,7 d 及 21 d 分别出现两次高表达,在 UCCAO 术后 7 d 表达量达到最高;除 UCCAO 术后 1 d 与假手术组比较无显著差异外($P>0.05$)外,其余组 P 均 <0.01 。UCCAO 术后小鼠脑组织中 IL-1 β 的表达量在 UCCAO 术后 3 d 开始增加,7 d 时最高,明显高于假手术组($P<0.01$),随后 IL-1 β 的表达量

逐渐下降,UCCAO 术后 21 d 与假手术组比较仍显著升高($P<0.01$)。

3 讨论

实验结果显示慢性低灌注小鼠 UCCAO 模型,结果显示慢性脑低灌注可导致小鼠学习记忆障碍。ELISA 法检测 UCCAO 术后炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 升高,且持续处于高表达状态。RT-PCR 法检测 HIF-1 α mRNA、NF- κ B p65 mRNA 相对表达水平出现增高,且在慢性低灌注的过程中出现慢性持续性高表达。

3.1 NF- κ B 参与 CCH 后神经炎症反应

NF- κ B 属于真核细胞转录因子,以 p50 和 p65 亚基形成的二聚体为主要存在形式^[9]。在正常细胞的胞浆中,NF- κ B 与其抑制蛋白(Inhibitor of nuclear factor kappa-B, I- κ B)形成蛋白复合体而无活性,当细胞被活化信号刺激后,两者发生解离,NF- κ B 从细胞浆转移至细胞核内,调节多种凋亡基因和炎症递质的表达,参与组织细胞的存活或损伤。NF- κ B 在脑组织中多种细胞内有广泛的表达,在缺血缺氧等多种病理条件下可被激

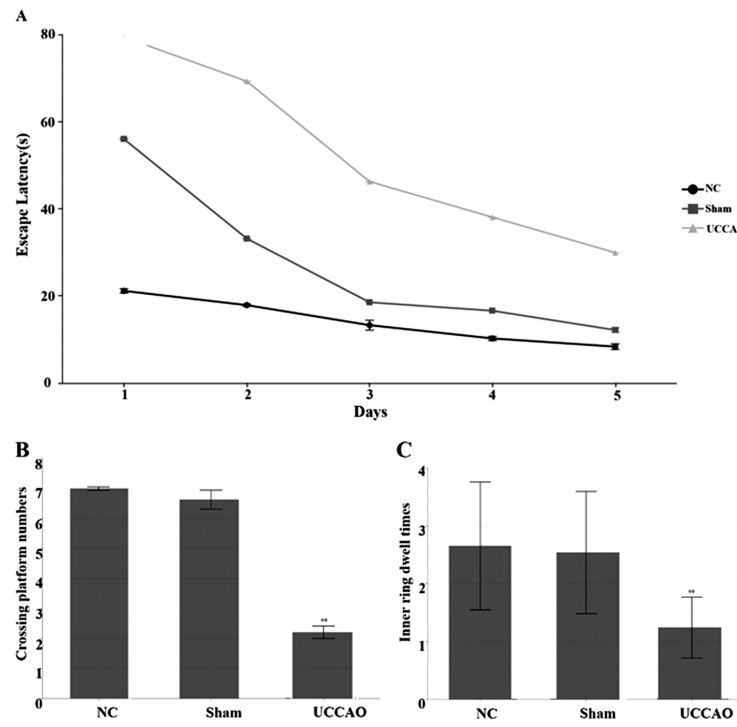


图1 UCCAO 对小鼠学习和记忆的影响

Fig.1 Effect of rutin on learning and memory impairments induced by UCCAO in mouse

Note: ** $P < 0.01$, vs. Sham group.

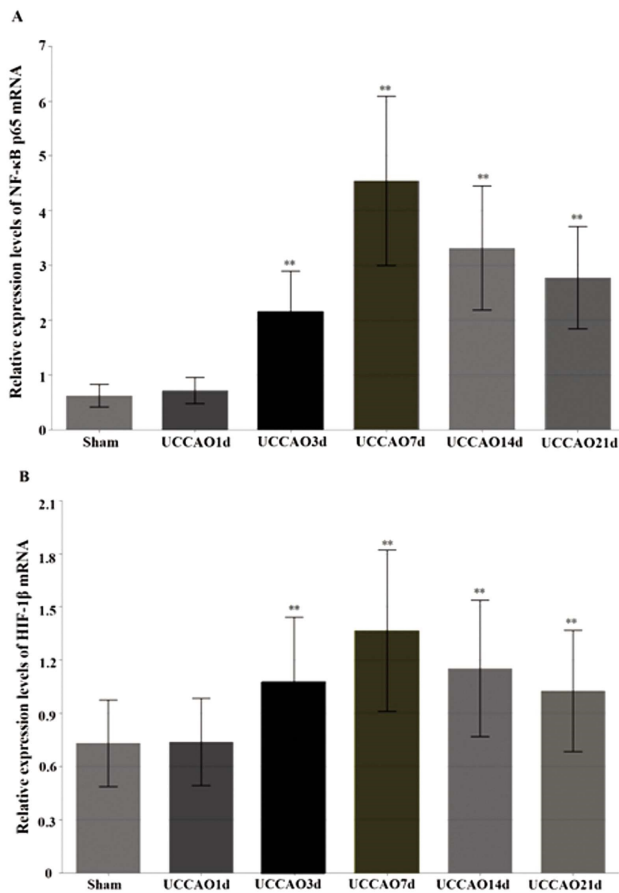


图2 各组小鼠脑组织 HIF1α 和 NF-κB p65 mRNA 水平比较

Fig.2 Comparison of HIF-1α and NF-κB p65 mRNA expression in each group

Note: ** $P < 0.01$, vs. Sham group.

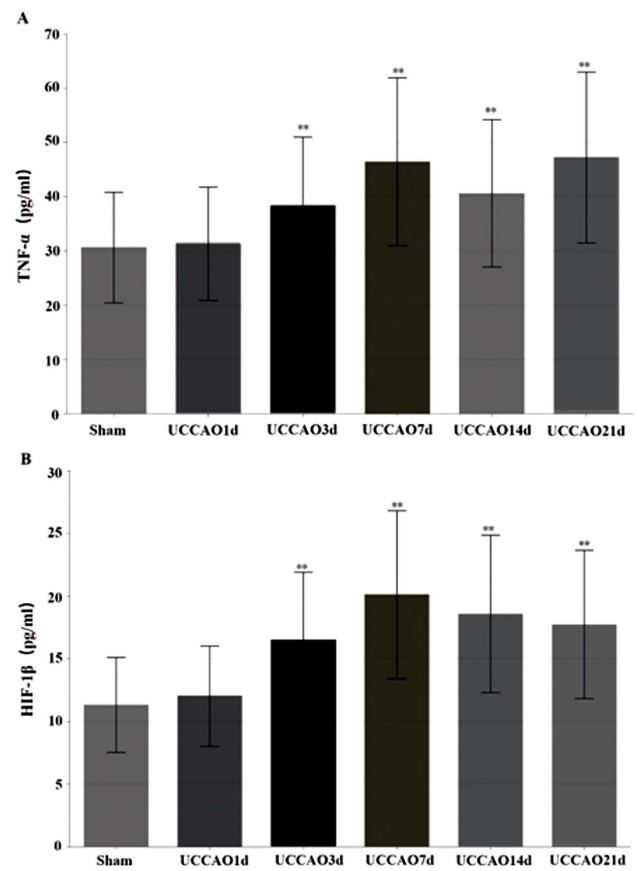


图3 各组小鼠脑组织 HIF-1α 和 NF-κB p65 mRNA 水平比较

Fig.3 Comparison of IL-1β and TNF-α content in each group

Note: ** $P < 0.01$, vs. Sham group.

活,与炎症调节和细胞凋亡发生发展紧密相关。CCH 病理状态下,缺血缺氧等一系列因素刺激细胞后,激活 I κ B 激酶(I κ B),使 I κ B 磷酸化,在泛素蛋白的作用下形成泛素化 I κ B,进而暴露核定位信号区, NF- κ B 释放形成活性 NF- κ B,活性 NF- κ B 进入胞核内,与靶基因结合,生成大量不同的基因产物如细胞因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等)、黏附分子(VCAM-1、ICAM-1)、酶(COX-2、iNOS)、转录因子(I κ B、C-Rel)等^[17-19]。有些研究表明还表明^[20-23]:在人微血管内皮细胞缺氧再复氧过程中,NF- κ B 对于 ICAM-1 gene 的上调的激活扮演了非常有意义的角色,在人类脑微血管内皮细胞中,NF- κ B 涉及到肿瘤坏死因子(TNF- α)或者缺氧再复氧所诱导的 ICAM-1 基因上调。

3.2 HIF-1 α 信号通路是 CCH 发生后的通路之一

缺氧诱导因子-1(Hypoxia Inducible Factor-1, HIF-1),又名低氧诱导因子-1,是一种由两种基本环螺旋蛋白 HIF-1 α 和 HIF-1 β 组成的具有转录活性的异二聚体核蛋白,当机体处于缺氧状态时,细胞会迅速激活 HIF-1,发生 AG、细胞分化、缺氧代偿、免疫反应等。有研究发现^[24,25],它可以与糖酵解、血管生成和细胞存活相关的多种基因启动子和增强子中的低氧反应元件(Hypoxia-Response Element, HRE)特异性结合,促进对缺氧缺血应激的适应。HIF-1 α 是调节和参与缺氧反应的关键基因,决定 HIF-1 的转录活性。脑缺血发生后,HIF-1 α 被激活,并与 HRE 结合,启动靶基因进行转录。HIF-1 α 的下游靶基因主要包括:血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、Bcl-2、Bax 等。当脑组织缺血缺氧时,HIF-1 α 表达上调,诱导下游靶基因的表达,进而调控能量代谢、促进 AG、抑制神经细胞凋亡等^[26]。此外,HIF-1 α 的表达在炎症发生时常常升高,通过调控炎症相关靶基因的表达,引起内皮细胞功能障碍、血管生成而促进炎症发展^[27]。此外,炎症反应过程中会造成微环境代谢异常,微环境异常可使 HIF-1 α 激活,进而与其他免疫细胞发生作用及炎症反应^[28]。

3.3 CCH 后 NF- κ B 与 HIF-1 α 的相互作用

有研究表明^[29]:CCH 后缺血缺氧既可以激活 HIF-1 α 信号通路,又是 NF- κ B 信号转导途径的刺激因子,这两条信号通路存在着诸多交叉。缺血缺氧时 NF- κ B 活化,NF- κ B 既是炎症反应的中枢,也是 NF- κ B 信号通路的中间枢纽,其活化后能够诱导相关基因转录和表达,激活炎症因子及细胞因子,又促进缺血缺氧后炎症反应,炎症因子和细胞因子等又具有进一步活化 NF- κ B 作用。有研究显示^[30]:缺血缺氧 NF- κ B 活化是又对 HIF-1 α 调控和炎症反应的积极反馈。

综上所述,CCH 后缺血缺氧条件下 NF- κ B/HIF-1 α 信号通路产生重要作用,调控 NF- κ B/HIF-1 α 信号通路对慢性低灌注脑损伤后的组织再生修复尤为重要,对慢性脑低灌注造成的脑损伤具有重要的保护作用,因此积极寻找调控 NF- κ B/HIF-1 α 信号通路的药物,是防治 CCH 的重要策略之一。

参考文献 (References)

- [1] 高利.慢性脑缺血中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2018,38(10): 1161-1167.
- [2] JiaHao F, Lun L, XianYu L, et al. Protective Effects of 4-Trifluoromethyl- (E)-cinnamoyl-L-4-F-phenylalanine Acid against Chronic Cerebral Hypoperfusion Injury through Promoting Brain-Derived Neurotrophic Factor-Mediated Neurogenesis [J]. ACS chemical neuroscience, 2022, 13(21): 3057-3067.
- [3] L F, C F, I B, et al. 154Asymptomatic Orthostatic Cerebral Hypoperfusion Is Common In Older Adults [J]. Age and Ageing, 2017,46(suppl_1): i41-i43.
- [4] Xiaomei L, Lixuan Z, Guorong C, et al. Hypoxic Preconditioning Attenuates Neuroinflammation via Inhibiting NF- κ B/NLRP3 Axis Mediated by p-MLKL after Transient Global Cerebral Ischemia [J]. Molecular neurobiology, 2023, 61(2): 1080-1099.
- [5] Mohammad S, Sohaila E, Arash A, et al. Alpha-pinene modulates inflammatory response and protects against brain ischemia via inducible nitric oxide synthase-nuclear factor-kappa B-cyclooxygenase-2 pathway[J]. Molecular biology reports, 2023, 50(8): 6505-6516.
- [6] Zining Y, Guangjun S, Limei Z, et al. Icaritin inhibits neuroinflammation in a rat cerebral ischemia model by regulating microglial polarization through the GPER-ERK-NF- κ B signaling pathway[J]. Molecular Medicine, 2022, 28(1): 142-142.
- [7] 江雪,王琳琳,魏佑震,等.缺氧环境下 HIF-1 α 与 H3K4 的相互作用 [J]. 山东第一医科大学 (山东省医学科学院) 学报, 2023, 44(12): 940-944.
- [8] 曾元丁,苏赭,龚红霞等.基于 HIF-1 α /NF- κ B/NLRP3 信号通路探讨黄芪百合颗粒对高原低氧模型大鼠急性脑损伤的保护作用 [J].中国实验方剂学杂志, 2023, 29(10): 134-141.
- [9] Dong W, Xiaoqian L, Meijing L, et al. HIF-1 α regulates the cell viability in radioiodine-resistant papillary thyroid carcinoma cells induced by hypoxia through PKM2/NF- κ B signaling pathway [J]. Molecular carcinogenesis, 2023, 63(2): 238-252.
- [10] Lirong Z, Xinling W, Xiao H. LncRNA MALAT 1/miR-625-3p/HIF-1 α axis regulates the EMT of hypoxia-induced RPE cells by activating NF- κ B/snail signaling[J]. Experimental cell research, 2023, 429(1): 113650-113650.
- [11] Min-Soo K, Jihye B, Kyung W J. The Involvement of Canonical Wnt Signaling in Memory Impairment Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Mice[J]. Translational stroke research, 2020, 11(4): 734-746.
- [12] Siu-Lung C, T M N, J M C. Transient receptor potential vanilloid-4 channels are involved in diminished myogenic tone in brain parenchymal arterioles in response to chronic hypoperfusion in mice [J]. Acta physiologica (Oxford, England), 2019, 225(2): e13181.
- [13] Badruzzaman M K, Haroon A, Shahneela S, et al. Exercise Improves Cerebral Blood Flow and Functional Outcomes in an Experimental Mouse Model of Vascular Cognitive Impairment and Dementia (VCID)[J]. Translational stroke research, 2023, 15(2): 446-461.
- [14] Woo J L, Im J L, Young S L. Influence of Supplementation of Ecklonia cava Polyphenols on Learning, Memory, and Brain Fatty Acid Composition in Mice[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2024, 27(3): 446-454.
- [15] Jianhua Y, Bowei J, Junping H. Effects of Phenylethanoid Glycosides Extracted from the Learning and Memory of the APP/PSI Transgenic Mice with Alzheimer's Disease [J]. BioMed Research International, 2021, 20211291549-1291549. (下转第 2119 页)

- 2020, 12(12): 3605.
- [23] 庞盼, 赵凯, 王博, 等. 非小细胞肺癌患者中 IL-33 及其受体 ST2 对 Th1/Th2/Th17 型细胞因子的影响 [J]. 现代免疫学, 2020, 40(5): 379-385.
- [24] 毛英, 刘黎, 张匠, 等. 非小细胞肺癌患者癌组织免疫微环境中 Th1、Th2、Th17 的表达水平及意义[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(1): 77-82.
- [25] Morales V, Soto-Ortiz L. Modeling Macrophage Polarization and Its Effect on Cancer Treatment Success[J]. Open J Immunol, 2018, 8(2): 36-80.
- [26] 马旺博, 马月, 范方田, 等. 参芪扶正注射液干预低糖介导的免疫抑制微环境作用及其机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(2): 136-143.
- [27] 丁治国, 史晓光, 李兰芳, 等. 流式微球技术检测参芪扶正注射液对化疗小鼠 Th1/Th2 平衡状态的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(5): 39-41.
- [28] 鲍卓, 何映月. 参芪扶正注射液联合化疗对老年晚期非小细胞肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和肿瘤标志物的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(10): 2359-2361.
- [29] 李力恒, 陈昌瑾, 胡晓阳, 等. 党参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(3): 112-115.
- [30] 张施僊, 刘海龙, 王瑞琼, 等. 黄芪化学成分和药理作用及 Q-marker 预测分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(4): 410-419.
- [31] 韩亮, 安玲, 何东宁. 非小细胞肺癌潜在生物标志物的研究 [J]. 锦州医科大学学报, 2023, 44(4): 76-81.
- [32] Li Y, Ye Z, Chen S, et al. ARHGEF19 interacts with BRAF to activate MAPK signaling during the tumorigenesis of non-small cell lung cancer[J]. Int J Cancer, 2018, 142(7): 1379-1391.
- [33] Zhang H, Mao F, Shen T, et al. Plasma miR-145, miR-20a, miR-21 and miR-223 as novel biomarkers for screening early-stage non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 13(2): 669-676.
-
- (上接第 2042 页)
- [16] Khan A, Katore P D, Singh D, et al. Analysis of Inhibition Potential of Nimbin and its Analogs against NF- κ B Subunits p50 and p65: A Molecular Docking and Molecular Dynamics Study [J]. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2024, 24(4): 280-287.
- [17] Yining X, Tianyuan G, Xiaofeng Y, et al. Baicalin facilitates remyelination and suppresses neuroinflammation in rats with chronic cerebral hypoperfusion by activating Wnt/ β -catenin and inhibiting NF- κ B signaling [J]. Behavioural brain research, 2023, 442: 114301-114301.
- [18] Liping X, Min H, Qin Z, et al. GRg1 inhibits the TLR4/NF- κ B signaling pathway by upregulating miR-216a-5p to reduce growth factors and inflammatory cytokines in DR [J]. Molecular biology reports, 2023, 50(11): 9379-9394.
- [19] Mansoor H, Zarnosh A, Yousaf A, et al. Neuroprotective effects of vitamin B1 on memory impairment and suppression of pro-inflammatory cytokines in traumatic brain injury [J]. Metabolic brain disease, 2023, 38(6): 2175-2184.
- [20] Zhou M, Muhua C, Bizhi S, et al. Radiation enhances the efficacy of EGFR-targeted CAR-T cells against triple-negative breast cancer by activating NF- κ B/Icam1 signaling [J]. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy, 2022, 30(11): 3379-3393.
- [21] M T M, J S B, M H B, et al. ICAM-1 Abundance Is Increased in Pancreatic Islets of Hyperglycemic Female NOD Mice and Is Rapidly Upregulated by NF- κ B in Pancreatic β -Cells [J]. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), 2022, 209(3): 569-581.
- [22] M M A, R W M, M H E H, et al. Role of NF- κ B/ICAM-1, JAK/STAT-3, and apoptosis signaling in the anticancer effect of tangeretin against urethane-induced lung cancer in BALB/c mice[J]. Life sciences, 2023, 325121749-121749.
- [23] Shuangjin D, Jiankun L, XiaoRui H, et al. ICAM-1-related noncoding RNA accelerates atherosclerosis by amplifying NF- κ B signaling [J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2022, 17075-86.
- [24] Guodong C, Jialong Y, An W, et al. L-Borneol promotes skin flap survival by regulating HIF-1 α /NF- κ B pathway [J]. Journal of ethnopharmacology, 2023, 321117543-117543.
- [25] Choi S, Yoo S, Jeon M, et al. SPATA20 deficiency enhances the metastatic and angiogenic potential of cancer cells by promoting HIF-1 α synthesis [J]. American journal of cancer research, 2024, 14(2): 727-743.
- [26] Jingying L, Qihang L, Jie K, et al. Enriched Environment Attenuates Ferroptosis after Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury via the HIF-1 α -ACSL4 Pathway [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2023, 20235157417-5157417.
- [27] ZhengYun C, XinChang Z, FuRong L, et al. Effect of acupuncture on HIF-1 α /NLRP3 inflammatory signaling pathway in the rats with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Chinese acupuncture moxibustion, 2023, 43(9): 1056-1061.
- [28] Ana V, Lucía S, Raquel C, et al. IL-18-induced HIF-1 α in ILC3s ameliorates the inflammation of C. rodentium-induced colitis[J]. Cell Reports, 2023, 42(12): 113508-113508.
- [29] Guo L, Zhang X, Lv N, et al. Therapeutic Role and Potential Mechanism of Resveratrol in Atherosclerosis: TLR4/NF- κ B/HIF-1 α [J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 1097706.
- [30] Amin N, Chen S, Ren Q, et al. Hypoxia Inducible Factor-1 α Attenuates Ischemic Brain Damage by Modulating Inflammatory Response and Glial Activity[J]. Cells, 2021, 10(6): 1359.