

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.006

基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨头针结合艾灸对缺血缺氧脑瘫幼鼠模型的影响及作用机制*

李景磊¹ 辛 茜² 马 龙³ 卜国森⁴ 周 钰^{1Δ}

(1 新疆医科大学第一附属医院针灸推拿科 新疆 乌鲁木齐 830011; 2 新疆医科大学研究生院 新疆 乌鲁木齐 830054;

3 新疆医科大学第一附属医院重症医学科 新疆 乌鲁木齐 830011; 4 新疆医科大学第一附属医院神经内科 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要 目的:基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨头针结合艾灸对缺血缺氧脑瘫幼鼠模型的影响及作用机制。**方法:**选取 40 只 7 d 龄的清洁级 SD 幼鼠,按随机数字表法分为 A 组、B 组、C 组、D 组、E 组,每组 8 只。E 组不予以任何处理,其余各组幼鼠均以改良的缺血缺氧性脑病造模方法构建缺血缺氧脑瘫模型。造模成功后 A 组、B 组、C 组分别给予头针结合艾灸治疗、头针治疗、艾灸治疗,D 组、E 组均给予 50 μL 生理盐水。对比各组幼鼠脑组织 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2(JAK2)及转录活化因子 3(STAT3)蛋白表达量、血清炎症因子[白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1(IL-1)]水平、神经递质[去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)]水平、记忆功能。**结果:**A 组脑组织 JAK2、STAT3 蛋白表达量低于 B、C、D 组,但高于 E 组($P<0.05$);A 组血清 IL-6、IL-1 和 TNF-α 水平低于 B、C、D 组,但高于 E 组($P<0.05$);A 组血清 NE、5-HT 水平低于 B、C、D 组,但高于 E 组($P<0.05$);A 组 Y 迷宫实验正确次数多于 B、C、D 组($P<0.05$),而少于 E 组($P<0.05$)。**结论:**头针结合艾灸可通过靶向抑制 JAK2/STAT3 信号通路相关蛋白的表达下调机体炎症反应水平,从而降低缺血缺氧脑瘫幼鼠脑组织损伤,促进其记忆功能恢复。

关键词:缺血缺氧脑瘫;幼鼠;头针;艾灸;JAK2/STAT3

中图分类号:R-33;R743;R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)03-427-05

Based on JAK2-STAT3 Signal Pathway to Explore the Effect and Action Mechanism of Scalp Acupuncture Combined with Moxibustion on the Young Rats Model of Ischemic-Hypoxic Cerebral Palsy*

LI Jing-lei¹, XIN Xi², MA Long³, BU Guo-sen⁴, ZHOU Yu¹

(1 Department of Acupuncture and Massage, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China; 2 Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China; 3 Department of Critical Care, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China; 4 Department of Internal Medicine-Neurology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

ABSTRACT Objective: Based on the JAK2/STAT3 signaling pathway, to explore the effect of scalp acupuncture combined with moxibustion on a rat model of ischemic-hypoxic cerebral palsy and its mechanism. **Methods:** Selected 40 7-day-old clean-grade SD young rats and divide them into group A, group B, group C, group D, group E according to the random number table method, with 8 in each group. No treatment was given to the group E, and the young rats of the other groups were all constructed models of ischemic-hypoxic cerebral palsy using the modified hypoxic-ischemic encephalopathy modeling method. After successful model building, groups A, B, and C were given scalp acupuncture combined with moxibustion, scalp acupuncture, and moxibustion respectively. Groups D and E were given 50 μL of normal saline. To compare the expression of Janus protein tyrosine kinase 2 (JAK2) and activator of transcription 3 (STAT3) protein, serum inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1 (IL-1)] level, neurotransmitter [norepinephrine (NE), serotonin (5-HT)] level, memory function among young rats of each group. **Results:** The expression of JAK2 and STAT3 protein in the brain tissue of group A was lower than that of groups B, C, D, but higher than that of group E ($P<0.05$). Serum IL-6, IL-1 and TNF-α levels of group A were lower than groups B, C, D, but higher than group E ($P<0.05$). Serum NE and 5-HT levels in group A were lower than those in groups B, C and D, but higher than those in group E ($P<0.05$). Group A has more correct Y maze experiments than groups B, C, and D ($P<0.05$), but less than group E ($P<0.05$). **Conclusion:** Scalp acupuncture combined with moxibustion can down-regulate the inflammatory response level by targeting the expression of related proteins in the JAK2/STAT3 signaling pathway, thereby reducing brain tissue damage in young rats with ischemic-hypoxic cerebral palsy and promoting the recovery of their memory function.

Key words: Ischemic-hypoxic cerebral palsy; Young rats; Scalp acupuncture; Moxibustion; JAK2/STAT3

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R743; R243 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)03-427-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960356)

作者简介:李景磊(1990-),男,本科,住院医师,研究方向:针灸,E-mail: lx429216@163.com

Δ 通讯作者:周钰(1972-),男,硕士,主任医师,研究方向:针灸,E-mail: cj_zhouyu@163.com

(收稿日期:2021-05-27 接受日期:2021-06-23)

前言

脑瘫是指新生儿出生后 1 个月内因颅内出血、高胆红素血症和缺氧缺血性脑病等因素引起的非进行性脑损伤,患儿多以姿势异常、中枢性运动障碍为主要表现,且可遗留癫痫、语言障碍和智力低下等后遗症^[1]。数据统计显示^[2],我国脑瘫发病率约 2.7‰,年增长病例数约 4.6 万,严重威胁了患儿生存质量。Janus 蛋白酪氨酸激酶/转录活化因子 (Janus ki-nases / signal transducers and activators of tran-scription, JAK/STAT) 是参与调控机体细胞损伤、氧化应激和细胞增殖及凋亡的重要信号通路,而 JAK2/STAT3 信号通路是 JAK/STAT 信号通路中较为重要的一支,其已被证实缺血缺氧性脑损伤病理发展中扮演了重要角色^[3],但其相关蛋白表达情况是否可影响缺血缺氧性脑瘫康复有待研究明确。既往研究证实^[4],头针结合艾灸治疗脑瘫临床效果卓越,可显著改善患儿智力。本研究采用头针结合艾灸对缺血缺氧性脑瘫幼鼠进行治疗,从而明确 JAK2/STAT3 信号通路相关蛋白的表达变化对记忆功能的影响,旨在为后续临床治疗提供新靶点。

1 材料和方法

1.1 实验动物

本次实验所用 40 只 7 d 龄的清洁级 SD 幼鼠购于中国医科大学实验动物部。平均体质量为 (12.81 ± 2.31) g,幼鼠购置后在 25℃ 的环境下按 12 h/12 h 的昼夜节律进行饲养(自由进食)。动物许可证号:SCXK(辽)2020-0051。

1.2 主要试剂与仪器

AlphaEaseFC 型灰度分析系统购于上海土森视觉科技有限公司;凝胶成像系统购于山东博科生物产业有限公司;显微镜购于济南欧莱博技术有限公司; CUT4062 手动旋转式石蜡切片机购于上海涵飞医疗器械有限公司; JAK2、STAT3 组织蛋白抽提试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司;辣根过氧化物酶(Horseradish Peroxidase, HRP)购自上海齐源生物科技有限公司; TG-16W 高速离心机购自爱来宝(济南)医疗科技有限公司; 去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司; DR-200B 酶标分析仪购自济南童鑫生物科技有限公司。

1.3 动物分组及动物模型制备

本研究参考赵鹏举等^[5]人的方法建立了缺血缺氧脑瘫幼鼠模型。采用乙醚吸入的方式对幼鼠进行麻醉,待麻醉起效后将幼鼠进行固定,随后切开颈部皮肤,分离左颈总动脉并结扎,常规切口缝合后,待幼鼠清醒后使其自由活动恢复 2 h,随后置于 37℃ 恒温水浴容器中,以 1 L/min 的速度向容器中输注低氧气体(92% 的氮气和 8% 的氧气)并维持 2.5 h,随后取出幼鼠进行建模检查,若幼鼠出现左旋、平衡异常和不能翻身视为造模成功,将成功造模的 32 只幼鼠随机分为 4 组, A 组(头针结合艾灸治疗), B 组(头针治疗), C 组(艾灸治疗), D 组(模型组), 每组 8 只。剩余 8 只为 E 组(空白对照组), D 组和 E 组均给予

50 μ L 生理盐水。

1.4 治疗方案

头针治疗方案:参照《"头针穴名国际标准化方案"的络经学基础》^[6],选取顶颞前斜线和顶颞后斜线并模拟人体经穴定位。顶颞后斜线:"曲鬓"(耳尖水平线与耳缘直上交点)至"百会"(顶骨正中点),由顶颞后斜线向前平移 0.1 寸,即为顶颞前斜线。针刺方案为:选取 0.25 mm $\times$ 25 mm 毫针(购于衡水康艳医疗器械商贸有限公司),使针体与皮肤成 15° 角进行针刺治疗,频率为 1 d/次,每次 30 min,治疗期间每隔 10 min 捻转一次,每次捻转维持 1 min,捻转速度为 200 r/min。艾灸治疗方案^[7,8]:选取足三里、夹脊、百会,按 1 d/次,每个穴位 5 min 的频率进行艾灸。艾灸联合头针治疗同以上两种治疗方法,每次治疗时间 30 min,均治疗 14 d。

1.5 记忆功能测试

Y 迷宫实验^[9]:在 Y 迷宫测定前 1 d 对幼鼠进行 Y 迷宫训练,首先将幼鼠置入迷宫使其对环境进行 3~5 min 的适应,适应后调节电击参数(电压 50~60 v,延时 5 s)并电击幼鼠使幼鼠逃至安全区,并在测试中随机变换安全区(15 次)。观察并记录每只幼鼠从电击至逃到安全区所需全部时间,每只幼鼠均进行三次实验,最后结果取三次平均值。

1.6 脑组织 JAK2、STAT3 蛋白表达

Western blot 法检测 JAK2、STAT3 蛋白,即处死幼鼠时,采用组织蛋白抽提试剂盒提取相应蛋白,并采用 BCA 法检测相应蛋白浓度,随后将其制备成样品并滴入缓冲液,再煮沸制作凝胶(12% SDS-PAGE),采用电转移法将蛋白转移至 PVDF,并加入一抗(以 β -actin 1:3 000 作为内参, P-STAT3 和 JAK-2 1:500)孵育,洗膜后加入 HRP 标记的二抗孵育。采用 Bio-Rad Quantity 4.5.2 软件测定吸光度(A)和进行蛋白定量分析。

1.7 神经递质及炎症因子

处死幼鼠过程中从海马组织取血 5 mL,静置 1 h 后经 3500 r/min 进行低速离心 10 min,并静置分离上清液,置入 -80℃ 冰箱待测。测定 NE、5-HT、IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平时首先将样本取出并平衡至室温,采用预试验得到样品含量,进行判断是否需要稀释操作,配备好试剂后在 37℃ 条件下反应 120 min,甩干后加工作液 A 100 μ L,再次进行反应(条件选择为:37℃ 下 60 min),再次弃去孔内液体。反复清洗 5 次后,甩干并再次滴入底物溶液 90 μ L,避光显色,最后滴入 50 μ L 终止液中止反应,并采用酶标仪在 450 nm 波长下测量吸光度值。操作严格遵循试剂盒说明书。

1.8 统计学方法

以 SPSS22.0 分析数据。Y 迷宫实验正确次数、JAK2 及 STAT3 蛋白表达情况等计量资料经检验符合正态分布,用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,数据组间差异的分析选择单因素方差分析及 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组记忆功能评价

A 组 Y 迷宫实验正确次数 (12.89 ± 1.31) 次、B 组 (11.21 ± 1.21) 次、C 组 (10.98 ± 1.03) 次、D 组 (9.63 ± 1.20) 次、E 组 (14.29 ± 1.87) 次, A、B、C、D 组 Y 迷宫实验正确次数均显著低

于 E 组 ($P<0.05$), A、B、C 组 Y 迷宫实验正确次数均显著高于 D 组 ($P<0.05$), A 组 Y 迷宫实验正确次数显著高于 B 组和 C 组 ($P<0.05$) ($F=6.213, P=0.000$)。

2.2 各组脑组织 JAK2、STAT3 蛋白表达情况的评价

A、B、C、D 组 JAK2、STAT3 蛋白表达量均显著高于 E 组 ($P<0.05$), A、B、C 组 JAK2、STAT3 蛋白表达量均显著低于 D 组 ($P<0.05$), A 组 JAK2、STAT3 蛋白表达量显著低于 B 组和 C 组 ($P<0.05$), 详见表 1。

表 1 各组脑组织 JAK2、STAT3 蛋白表达情况的评价($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Evaluation of JAK2 and STAT3 protein expression in brain tissue of each group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	JAK2	STAT3
Group A(n=8)	1.23± 0.09	1.35± 0.10
Group B(n=8)	1.81± 0.23 ^a	1.73± 0.16 ^a
Group C(n=8)	1.79± 0.18 ^a	1.79± 0.15 ^a
Group D(n=8)	2.79± 0.10 ^{abc}	2.63± 0.11 ^{abc}
Group E(n=8)	0.93± 0.11 ^{abcd}	0.89± 0.02 ^{abcd}
F	7.650	8.065
P	0.000	0.000

Note: compared with group A, ^a $P<0.05$. Compared with group B, ^b $P<0.05$. Compared with group C, ^c $P<0.05$. Compared with group D, ^d $P<0.05$.

2.3 各组血清 IL-6、IL-1 和 TNF- α 水平的评价

A、B、C 组 IL-6、IL-1 和 TNF- α 均显著低于 D 组 ($P<0.05$), A 组 IL-6、IL-1 和 TNF- α 均显著高于 E 组 ($P<0.05$), IL-6、IL-1 和 TNF- α 显著低于 B 组和 C 组 ($P<0.05$), 详见表 2。

表 2 各组血清 IL-6、IL-1 和 TNF- α 水平的评价($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The evaluation of the serum IL-6, IL-1 and TNF- α level in each group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	IL-1 (ng/mL)
Group A(n=8)	46.38± 2.31	22.62± 3.58	79.54± 3.54
Group B(n=8)	58.97± 3.18 ^a	35.68± 2.71 ^a	98.54± 7.54 ^a
Group C(n=8)	57.92± 4.62 ^a	36.72± 3.01 ^a	102.24± 8.64 ^a
Group D(n=8)	81.56± 4.32 ^{abc}	61.72± 3.21 ^{abc}	169.87± 5.87 ^{abc}
Group E(n=8)	13.25± 2.71 ^{abcd}	16.92± 2.25 ^{abcd}	60.21± 6.31 ^{abcd}
F	6.214	7.033	5.372
P	0.000	0.000	0.000

Note: compared with group A, ^a $P<0.05$. Compared with group B, ^b $P<0.05$. Compared with group C, ^c $P<0.05$. Compared with group D, ^d $P<0.05$.

2.4 各组血清神经递质水平的评价

组 NE、5-HT 均显著低于 D 组 ($P<0.05$), A 组 NE、5-HT 显著低于 B 组和 C 组 ($P<0.05$), A、B、C 组 NE、5-HT 均显著高于 E 组 ($P<0.05$), A、B、C 组 NE、5-HT 均显著高于 E 组 ($P<0.05$), 详见表 3。

表 3 各组血清神经递质水平的评价($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Evaluation of serum neurotransmitter levels in each group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	NE (nmol/g)	5-HT (nmol/g)
Group A(n=8)	410.57± 2.97	33.57± 3.05
Group B(n=8)	436.75± 39.57 ^a	38.54± 3.17 ^a
Group C(n=8)	432.4± 40.87 ^a	37.95± 2.67 ^a
Group D(n=8)	466.57± 42.35 ^{abc}	41.56± 2.72 ^{abc}
Group E(n=8)	390.57± 41.57 ^{abcd}	29.67± 2.67 ^{abcd}
F	9.350	10.672
P	0.000	0.0000.000

Note: compared with group A, ^a $P<0.05$. Compared with group B, ^b $P<0.05$. Compared with group C, ^c $P<0.05$. Compared with group D, ^d $P<0.05$.

3 讨论

脑瘫主要是指婴儿出生前后 1 个月, 因先天发育缺失、脑

神经受损或后天脑组织发育障碍等原因造成的语言、运动、行为、感知等多种功能障碍。现代医学尚无治疗脑瘫患儿的特异性方案,多采用系统性的运动康复进行干预以促进患儿各项感知功能恢复,然而临床实际中仍难以达到预期效果。中医认为小儿脑瘫归属于“痿证”、“五硬”、“五软”、“五迟”,是导致小儿残疾的重要因素之一^[10,11]。《灵枢经·海论篇》^[12]：“脑为髓之海”；《素问·骨空论》^[13]：“督脉者，上额交巅，上入络脑”；《针灸甲乙经》有云^[14]：“百会又名三阳五会”。《素问·脉要精微论篇》有云：“头为诸阳之会”，“头为精明之府”，而头针是中医通过针刺头部特定区域治疗疾病的重要方法，可发挥减轻脑血管炎性免疫反应；改善脑循环和能量代谢和减轻脑损伤等功效^[15,16]。刘涓子^[17]证实，中医针刺辅助治疗可有效改善脑细胞代谢功能，促进脑瘫患儿运动能力恢复。然而单用针刺治疗效果仍不如人意。灸法是中医治疗疾病的重要方法之一，可发挥回阳固脱、活血逐痹、温通经络等功效^[18]。

本次实验结果显示，A组幼鼠记忆功能明显优于B、C、D组，但较E组更差，提示缺血缺氧脑瘫幼鼠记忆功能受到损伤，而头针结合艾灸治疗可有效改善幼鼠记忆功能，且A组JAK2、STAT3蛋白表达量显著低于B、C、D组，但显著高于E组，提示缺血缺氧脑瘫幼鼠JAK2/STAT3信号通路被激活，而头针结合艾灸治疗可抑制JAK2/STAT3信号通路的表达。JAK/STAT信号通路最早由Schindler发现，JAK是一种非受体酪氨酸蛋白激酶，主要由JAK3、JAK2、JAK1和TYK2组成，其中JAK2蛋白主要分布于神经细胞内^[19]。国外一项动物实验发现^[20]，局灶性缺血大鼠模型灌注后JAK2的阳性物质表达在缺血侧皮质的巨噬细胞及小胶质细胞中表达上调，而此时神经元细胞死亡亦明显加剧。STAT作为转录激活因子和信号转导子可与JAK信号偶联而发挥生物学功能。STAT3是STAT家族最为活跃的一员，其对维持胚胎和神经干细胞的自我更新至关重要^[21]。Jia等^[22]研究发现，采用异丙酚处理可通过抑制STAT3的表达，从而减轻海马体缺血再灌注损伤。Zhao等^[23]发现，Collivelin可靶向调节JAK2/STAT3信号通路表达，以减轻缺血性神经元死亡，这预示着JAK2/STAT3信号通路表达改变是脑组织损伤的重要环节，而其下游炎症因子的表达上调是脑组织损伤发生的直接病理基础。进一步研究发现，A组血清IL-6、IL-1和TNF- α 水平显著低于B、C、D组，而显著高于E组，同时较B、C、D组，A组血清NE和5-HT水平明显更低。提示头针结合艾灸治疗缺血缺氧脑瘫幼鼠可抑制其炎症因子表达。考虑炎症因子的过度表达是缺血缺氧脑瘫病理发生、发展的重要环节，而JAK2/STAT3信号通路的异常激活是促进下游炎症因子活化表达的重要基础，经过头针联合艾灸治疗后，JAK2/STAT3信号通路受到靶向抑制，促使NE、5-HT及炎症因子的分泌减少，进而有效抑制炎症反应以及减少神经元死亡，最终促进缺血缺氧脑瘫幼鼠记忆功能恢复。Villarino等^[24]报道显示，JAK/STAT信号通路可激活诸如IL-1、IL-6和TNF- α 等促炎因子的分泌。Pan等^[25]证实，海马CA1区IL-6和TNF- α 的表达与脑缺血再灌注损伤程度密切相关，而人参皂苷Rg治疗可通过抑制炎症因子表达，进而对减少海马区损伤。头针和艾灸作为我国传统医学重要治疗方案，已被证实在调节机体炎症反应和神经细胞凋亡中具有显著效果。沈菁等^[26]证实，针刺

百会有助于抑制大鼠脑神经元细胞的凋亡。尚华杰等^[27]研究证实，针刺足三里和百会可有效抑制炎症因子表达，缓解神经功能所受损伤。丁宁等^[28]研究发现，针刺与艾灸可调控大鼠5-HT系统。许晓康等^[29]证实，艾灸神阙穴可影响大鼠海马区NE的表达，进而改善机体疲劳状态。王能等^[30]临床研究发现，5-HT和NE的改善与脑梗死后抑郁焦虑患者神经功能转归密切相关。

综上所述，JAK2/STAT3信号通路在缺血缺氧脑瘫幼鼠中被激活，采用头针联合艾灸治疗可显著抑制JAK2/STAT3信号通路表达，并降低机体内炎症因子水平，调节神经递质水平，减轻脑组织损伤。

参考文献(References)

- [1] Van Naarden Braun K, Doernberg N, Schieve L, et al. Birth Prevalence of Cerebral Palsy: A Population-Based Study [J]. *Pediatrics*, 2016, 10(9): 10-15
- [2] 李晓捷, 邱洪斌, 姜志梅, 等. 中国十二省市小儿脑性瘫痪流行病学特征[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 7(5): 378-383
- [3] Tang Y, Tong X, Li Y, et al. JAK2/STAT3 pathway is involved in the protective effects of epidermal growth factor receptor activation against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Neuroscience Letters*, 2018, 662(10): 219-226
- [4] 陈思宇, 查天柱, 李常佳, 等. 头穴长留针结合体针半刺法对痉挛型脑瘫患儿肌张力及粗大运动功能和脑部血流影响 [J]. *四川中医*, 2020, 38(4): 203-206
- [5] 赵鹏举, 李恩耀. 针刺联合鼠神经生长因子对脑瘫幼鼠神经行为和脑组织生长代谢相关蛋白表达的影响 [J]. *中国针灸*, 2018, 7(12): 95-100
- [6] 张世雄. "头针穴名国际标准化方案"的络经学基础[C]. 世界针灸学会联合会成立暨世界针灸学术大会, 1987, 15(9): 67-71
- [7] 周钰, 王娜, 刘欢, 等. 头针结合艾灸对脑瘫幼鼠学习记忆能力及NGF、BDNF水平的影响 [J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(11): 1451-1453
- [8] 周钰, 牛相来, 林子歆, 等. 头针结合艾灸对缺血缺氧性脑损伤幼鼠学习记忆能力及脑内BDNF的影响 [J]. *吉林中医药*, 2015, 35(2): 181-183
- [9] Sponton LS, Soria GJ, Dubroqua S, et al. Negative transfer effects between reference memory and working memory training in the water maze in C57BL/6 mice[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 339(8): 286-296
- [10] Chen D, Bao C, Geng YX, et al. Effect of "Tonifying Kidney and Invigorating Brain" acupuncture in children with spastic cerebral palsy analyzed by multi-modality MRI combined with dynamic electroencephalogram[J]. *Medicine*, 2020, 10(6): 99-103
- [11] 刘炜, 刘清国, 马建强, 等. 从"补脾强肾"小儿推拿手法论治小儿脑瘫[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(20): 3841-3844
- [12] 蔡露, 薛玲, 王维峰. 王维峰教授针刺治疗中医脑病经验总结[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(12): 47-50
- [13] 寇勋, 金如玉, 李永峰. 从膀胱经"入络脑"探讨中医脑病的治疗[J]. *中医学报*, 2020, 35(2): 44-46
- [14] 孟兵, 刘冬梅, 谢颖楠. 培元还五汤联合针刺四神聪、百会穴治疗缺血性脑卒中后疲劳的疗效及对血清致炎因子的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(16): 48-52
- [15] Yeh BY, Chen YL, Chang SA, et al. Acupuncture helps to regain the consciousness of a COVID-19 patient complicated with hypoxic-ischemic encephalopathy: a case report [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(11):

- 95-100
- [16] Li C, Yu TY, Zhang Y, et al. Electroacupuncture Improves Cognition in Rats With Sepsis-Associated Encephalopathy[J]. J Surg Res, 2020, 56(9): 258-266
- [17] 刘涓, 谢瑞娟, 石翠霞, 等. 现代康复训练结合中医针刺治疗小儿脑瘫临床疗效及对肢体运动功能与脑血流影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 7(8): 251-253
- [18] 汤双红, 杜艳军, 肖佳欢, 等. 针灸上调血清 A β 内化酶对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力和 β 淀粉样蛋白沉积的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(11): 20-25
- [19] Hu B, Wang J, Wu X, et al. Interleukin-17 upregulates vascular endothelial growth factor by activating the JAK/STAT pathway in nucleus pulposus cells[J]. Joint Bone Spine, 2016, 15(9): 65-70
- [20] Kim HC, Kim E, Bae JJ, et al. Sevoflurane Postconditioning Reduces Apoptosis by Activating the JAK-STAT Pathway After Transient Global Cerebral Ischemia in Rats [J]. J Neurosurg Anesth, 2016, 29(1): 37-41
- [21] Wu X, Liu S, Hu Z, et al. Enriched housing promotes post-stroke neurogenesis through calpain 1-STAT3/HIF-1 α /VEGF signaling [J]. Brain Res Bull, 2018, 139(13): 133-143
- [22] Jia L, Wang F, Gu X, et al. Propofol postconditioning attenuates hippocampus ischemia-reperfusion injury via modulating JAK2/STAT3 pathway in rats after autogenous orthotopic liver transplantation[J]. Brain Res, 2017, 15(16): 202-207
- [23] Zhao H, Feng Y, Wei C, et al. Colivelin Rescues Ischemic Neuron and Axons Involving JAK/STAT3 Signaling Pathway [J]. Neuroscience, 2019, 15(9): 85-91
- [24] Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system[J]. Nat Immunol, 2017, 18(4): 374-384
- [25] Pan X, Chen W, Yan L, et al. Protective effect and mechanism of ginsenoside Rg1 in cerebral ischaemia-reperfusion injury in mice [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 13(9): 75-81
- [26] 沈菁, 严洁, 常小荣, 等. 从针刺十二经穴对健康人体表胃 小肠电的影响探讨经穴与脏腑相关的特异性关系 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 8(11): 49-51
- [27] 尚华杰, 冯琪, 刘美琪, 等. 针刺 "百会""足三里" 对血管性认知障碍模型大鼠认知功能的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(5): 427-431
- [28] 丁宁, 李瑞, 田环环. 针刺与艾灸对慢性不可预见性温和应激抑郁大鼠前额皮质 5-羟色胺系统的影响 [J]. 针刺研究, 2016, 41(1): 45-50
- [29] 许晓康, 周小红, 张治方, 等. 艾灸神阙穴对不同程度力竭运动大鼠海马区单胺类神经递质的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(1): 41-44
- [30] 王能, 林晓伟, 张晓丽, 等. 解郁汤联合电针百会, 四神聪对脑梗死后抑郁焦虑的临床疗效及对神经功能影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 10(7): 40-43

(上接第 453 页)

- [14] JR Cangemi, MF Picco. Intestinal ischemia in the elderly Gastroenterology[J]. Clinics of North America, 2009, 38(3): 527-540
- [15] Ozturk G, Aydinli B, Atamanalp SS, et al. Acute mesenteric ischemia in young adults [J]. Wien Med Wochenschr, 2012, 162(15-16): 349-353
- [16] 金红旭, 赵晓东, 吕传柱, 等. 2020 中国急性肠系膜缺血诊断与治疗专家共识[J]. 中国急救医学, 2020, 40(9): 804-812
- [17] 虞松平, 宗建平, 陈先汉等. 应用 ROC 曲线评价 D-二聚体对急性肠系膜上动脉闭塞的诊断价值 [J]. 中国急救医学, 2012, 32(1): 62-65
- [18] Robin M Lawson Mesenteric Ischemia [J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2018, 30(1): 29-39
- [19] Acosta S. Mesenteric ischemia[J]. Curr Opin Crit Care, 2015, 21(2): 171-178
- [20] 李树昌, 杨宏, 赵红军. MSCT 血管造影在急性肠系膜上动脉栓塞诊断中的价值[J]. 医学影像杂志, 2012, 22(2): 305-307
- [21] Acosta S, Sonesson B, Resch T, et al. Endovascular therapeutic approaches for acute superior mesenteric artery occlusion[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2009, 32(5): 896-905
- [22] Evnnett NJ, Petrov MS, Mittal A, et al. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia[J]. World J Surg, 2009, 33(7): 1374-1383
- [23] Cudnik MT, Darbha S, Jones J, et al. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis [J]. Acad Emerg Med, 2013, 20(11): 1087-1100
- [24] Delaney CP, O' Neill S, Manning F, et al. Plasma concentrations of glutathione S-transferase isoenzyme are raised in patients with intestinal ischaemia[J]. Br J Surg, 1999, 86(10): 1349-1353
- [25] Bala. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery [J]. World Journal of Emergency Surgery, 2017, 12(1): 38
- [26] Kieny R. Surgical therapy of acute mesenteric artery occlusion [J]. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir, 1990, 134: 303-309
- [27] 李宇罡, 辛世杰. 急性肠系膜缺血性疾病的诊治进展[J/CD]. 中国血管外科杂志(电子版), 2015, 7(4): 214-216
- [28] Mehraneh D Jafari, MD, Steven D Wexner, MD, et al. Perfusion Assessment in Laparoscopic Left-Sided/Anterior Resection (PILLAR II): A Multi-Institutional Study[J]. J Am Coll Surg, 2015, 220(1): 82-92
- [29] Miklos Bala, Jeffry Kashuk, Ernest E. Moore, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery [J]. World Journal of Emergency Surgery, 2017, 40(12): 38