- 中药材, 2007, 30(1): 80-82.
- [3] 马艳艳. 化橘红有效部位组合规律的药效研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [4] 侯秀娟. 化橘红多糖的提取纯化、体外抗氧化及生物活性的研究[D]. 南昌: 江西农业大学, 2013.
- [5] 关骏良, 吴钊华, 吴万征. 化橘红提取物对豚鼠离体气管平滑肌收缩功能的影响[J]. 中药材, 2004, 27(7): 515-517.
- [6] 徐叔云, 卞如谦, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 443.
- [7] 安明胜, 孙双勇, 安春娜, 等. 含花青素及甘草酸的中药提取物对豚鼠气管松弛作用的比较[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(8): 945-950.
- [8] 王雯. 化橘红总黄酮提取纯化工艺及其功效研究[D]. 南昌: 江西农业大学, 2013.
- [9] Rang HP, Dale MM. Pharmacology[M]. New York: Churchill Livingstone, 1995: 254-258.

(编辑: 宋威)

淫羊藿苷对氧糖剥夺所致 PC12 细胞损伤的保护作用

莫镇涛¹, 李文娜¹, 翟玉荣¹, 石京山², 龚其海² (1. 遵义医学院珠海校区药理教研室, 广东 珠海 519041; 2. 遵义医学院基础药理省部共建教育部重点实验室, 贵州 遵义 563000)

摘要: **目的** 研究淫羊藿苷对氧糖剥夺 PC12 细胞所致炎症损伤的保护作用。**方法** 采用 PC12 细胞复制氧糖剥夺 2 h 细胞损伤模型。实验分成 6 组, 即正常组, 模型组, 尼莫地平组 (10^{-5} mol·L⁻¹), 淫羊藿苷高、中、低剂量组 (10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} mol·L⁻¹)。将淫羊藿苷各剂量组预给药 1 h 加氧糖剥夺期间给药 2 h 后, 用 MTT 法检测细胞活力, ELISA 法检测细胞上清液的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6) 含量。**结果** 淫羊藿苷各剂量组均能显著降低氧糖剥夺 PC12 细胞上清液的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量, 提高细胞的活力, 与模型组比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 淫羊藿苷能减轻氧糖剥夺 PC12 细胞所致的炎症损伤, 具有细胞保护作用。

关键词: 淫羊藿苷; PC12 细胞; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-6

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2015)01-0021-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2015.01.006

Protective Effect of Icaritin Against PC12 Cells Inflammatory Injury Induced by Oxygen Glucose Deprivation

MO Zhentao¹, LI Wenna¹, ZHAI Yurong¹, SHI Jingshan², GONG Qihai² (1. Department of Pharmacology, Zhuhai Campus of Zunyi Medical College, Zhuhai 519041 Guangdong, China; 2. Ministry of Education Key Laboratory of Basic Pharmacology, Zunyi Medical College, Zunyi 563000 Guizhou, China)

Abstract: Objective To evaluate the protective effects of icaritin on inflammatory injury of PC12 cells induced by oxygen glucose deprivation (OGD). **Methods** The ischemic stroke model of PC12 cells was induced by OGD for 2 h. PC12 cells were divided into normal group, model group, Nimodipine ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group, and high-, medium- and low-dosage icaritin groups (10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} mol/L icaritin respectively). Icaritin groups were pretreated with the corresponding concentrations of icaritin for one hour and then were treated with icaritin for 2 hours during OGD. After the treatment, cell viability was measured using MTT assay. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) contents in PC12 cell supernatant were analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Icaritin at the concentrations of 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} mol/L significantly decreased TNF- α , IL-1 β , IL-6 contents in cell supernatant and increased the cell viability of PC12 cells following OGD injury (*vs* model group, $P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** Icaritin could reduce inflammatory damage of PC12 cells induced

收稿日期: 2014-10-27

作者简介: 莫镇涛, 男, 副教授, 研究方向: 中医药治疗脑病机理研究。Email: mozhentao1@163.com。通讯作者: 龚其海, 教授, 研究方向: 神经药理学。Email: gqh@zmc.edu.cn。

基金项目: 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-11-0927); 贵州省联合基金重点项目(黔科合 J 字 LKZ[2013]04 号); 遵义医学院博士启动基金(F-590)。

by OGD, and plays a protective role in the injured PC12 cells.

Keywords: Icariin; PC12 cells; Tumor necrosis factor alpha; Interleukin-1 beta; Interleukin-6

淫羊藿为小檗科淫羊藿 *Epimedium L.* 植物, 具有温肾壮阳、强筋骨、祛风湿的功效, 常用于治疗阳痿, 筋骨痿软, 风湿痹痛, 拘挛麻木, 半身不遂等证。淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分之一, 分子式为 $C_{33}H_{46}O_{15}$, 分子量 676.67, 结构上属 8- 异戊烯基黄酮醇苷类化合物。近年研究^[1-3]表明, 淫羊藿苷对脑缺血性损伤具有显著的治疗作用, 但具体作用机制尚不清楚。炎症是导致缺血性脑损伤的重要因素之一, 因此, 本研究从炎症因子的角度出发, 观察淫羊藿苷对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)的影响。

1 材料与方 法

1.1 细胞及试剂 PC12 细胞为崔国祯博士惠赠; DMEM 高糖培养液、胎牛血清、马血清、0.25 % 胰酶, 均为 GIBCO 公司产品; 细胞培养板为 Corning 产品; 噻唑蓝(MTT), 生物工程(上海)股份有限公司, 批号: 0914B50; DMSO, 购自生物工程(上海)股份有限公司, 批号: 0929SJB; 大鼠 TNF- α ELISA 试剂盒, 大鼠 IL-1 β ELISA 试剂盒, 大鼠 IL-6 ELISA 试剂盒, 均为 NeoBioscience 公司产品, 批号: 分别为 R140702-102b、R140722-007b、R140722-003b; 尼莫地平注射液, 德国拜耳公司, 批号: BXa2EV1; 淫羊藿苷, 南京泽朗医药科技有限公司, HPLC 法检测纯度为 98.3 %, 用 DMSO 配成 10^{-3} mol·L⁻¹ 溶液, 于 -20 °C 储存备用, 用时以 Earle's 平衡盐溶液和细胞完全培养液分别配制成 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} mol·L⁻¹ 浓度; 以 Earle's 平衡盐溶液配制各药品浓度分别为 NaCl 116 mmol·L⁻¹, KCl 5.4 mmol·L⁻¹, MgSO₄ 0.8 mmol·L⁻¹, NaH₂PO₄ 1 mmol·L⁻¹, CaCl₂ 0.9 mmol·L⁻¹ 和 10 mg·L⁻¹ 酚红; 细胞完全培养液, 5 % 胎牛血清 +5 % 马血清 +90 % DMEM 高糖培养液。

1.2 主要仪器 HF90 型 CO₂ 培养箱, HF100 型三气培养箱, 均为力康生物医疗科技控股有限公司提供; KDC-140HR 型台式冷冻离心机, 安徽中科中佳科学仪器有限公司; DHP-9012 型恒温箱, 上海一恒科学仪器有限公司; Multiskan Mk3 型酶标仪, 美国 Thermo scientific 公司; BSA124S 型万分之一天平, 德国赛多利斯公司。

1.3 分组、模型复制及给药 PC12 细胞经复苏后, 用含 5 % 胎牛血清和 5 % 马血清的高糖 DMEM 培养液

3~5 mL 接种于 25 cm² 培养瓶并放置于 37 °C, 5 % CO₂ 及饱和湿度的培养箱中培养。当细胞长满单层后, 用 0.25 % 胰酶消化, 调细胞浓度为 1×10^5 mL⁻¹, 每孔 100 μ L 接种于 96 孔板; 5×10^5 mL⁻¹, 每孔 1 mL 接种于 6 孔板中。实验分成 6 组, 即正常组和模型组加入完全培养基, 阳性对照组(尼莫地平组)加入含 10 μ mol·L⁻¹ 尼莫地平的完全培养基培养 1 h, 淫羊藿苷高、中、低剂量组分别加入含 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} mol·L⁻¹ 淫羊藿苷的完全培养基培养 1 h, 除正常组外, 其余各组吸弃含药完全培养基, 模型组加入 Earle's 平衡盐溶液, 阳性对照组加入含 10 μ mol·L⁻¹ 尼莫地平的 Earle's 平衡盐溶液, 淫羊藿苷高、中、低剂量组分别加 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} mol·L⁻¹ 淫羊藿苷的 Earle's 平衡盐溶液, 并放入通有 1 % O₂, 5 % CO₂ 和 94 % N₂ 的 37 °C 培养箱中培养 2 h 后, 96 孔板培养的细胞用于 MTT 检测, 6 孔板培养的细胞, 取其细胞培养上清液(即氧糖剥夺后的 Earle's 平衡盐溶液)用于 ELISA 检测。

1.4 MTT 检测 每孔加入 20 μ L 5 mg·mL⁻¹ MTT 的完全培养液, 放置于 37 °C, 5 % CO₂ 的培养箱中, 培养 4 h 后, 吸弃细胞培养液, 每孔加入 150 μ L 的 DMSO, 置微量振荡器上振荡 10 min, 酶标仪测定波长为 570 nm 处的 OD 值。

1.5 ELISA 检测 每孔取 100 μ L 细胞培养上清液用于检测 TNF- α 、IL-1 β 、IL-1。检测方法按照说明书进行。

1.6 统计学处理方法 数据以 " $\bar{x} \pm s$ " 表示, 采用 SPSS 17.0 统计软件进行单因素方差分析。

2 结果

2.1 淫羊藿苷对氧糖剥夺 PC12 细胞活力的影响 模型复制后细胞活力显著降低, 与正常组比较, 差异有显著性意义($P < 0.01$)。淫羊藿苷各剂量组均能显著提高氧糖剥夺 PC12 细胞的细胞活力, 与模型组比较, 差异有显著性意义($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 淫羊藿苷对氧糖剥夺 PC12 细胞 TNF- α 的影响 模型复制后 TNF- α 显著升高, 与模型组比较, 差异有显著性意义($P < 0.01$)。淫羊藿苷各剂量组均能显著降低氧糖剥夺 PC12 细胞上清液的 TNF- α 含量, 与模型组比较, 差异有显著性($P < 0.01$), 其中, 淫羊藿苷高剂量组作用最强, 见表 2。

表 1 淫羊藿苷对细胞活力的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The effect of icariin on cell viability

组别	剂量 /mol·L ⁻¹	n	OD 值
正常组	-	10	0.62 ± 0.06
模型组	-	10	0.26 ± 0.03 ^{##}
尼莫地平组	10 ⁻⁵	10	0.39 ± 0.04 ^{**}
淫羊藿苷低剂量组	10 ⁻⁷	10	0.36 ± 0.03 ^{**}
淫羊藿苷中剂量组	10 ⁻⁶	10	0.38 ± 0.04 ^{**}
淫羊藿苷高剂量组	10 ⁻⁵	10	0.37 ± 0.03 ^{**}

注: 与正常组比较, ^{##}P<0.01; 与模型组比较, ^{**}P<0.01。

表 2 淫羊藿苷对 TNF-α 的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The effect of icariin on TNF-α

组别	剂量 /mol·L ⁻¹	n	浓度 /pg·mL ⁻¹
正常组	-	6	386.25 ± 26.96
模型组	-	6	931.21 ± 23.82 ^{##}
尼莫地平组	10 ⁻⁵	6	799.45 ± 27.90 ^{**}
淫羊藿苷低剂量组	10 ⁻⁷	6	723.70 ± 23.77 ^{**}
淫羊藿苷中剂量组	10 ⁻⁶	6	795.80 ± 19.64 ^{**}
淫羊藿苷高剂量组	10 ⁻⁵	6	547.26 ± 21.50 ^{**}

注: 与正常组比较, ^{##}P<0.01; 与模型组比较, ^{**}P<0.01。

2.3 淫羊藿苷对氧糖剥夺 PC12 细胞 IL-1β 的影响

模型复制后 IL-1β 显著升高, 与模型组比较, 差异有显著性意义(P<0.01)。淫羊藿苷各剂量组均能显著降低氧糖剥夺 PC12 细胞上清液的 IL-1β 含量, 其中淫羊藿苷中剂量组的作用最强, 与模型组比较, 差异有显著性意义(P<0.01), 见表 3。

表 3 淫羊藿苷对 IL-1β 的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The effect of icariin on IL-1β

组别	剂量 /mol·L ⁻¹	n	IL-1β /pg·mL ⁻¹
正常组	-	6	140.22 ± 16.79
模型组	-	6	233.13 ± 19.72 ^{##}
尼莫地平组	10 ⁻⁵	6	184.08 ± 23.76 [*]
淫羊藿苷低剂量组	10 ⁻⁷	6	189.13 ± 15.82 [*]
淫羊藿苷中剂量组	10 ⁻⁶	6	166.98 ± 26.61 ^{**}
淫羊藿苷高剂量组	10 ⁻⁵	6	202.08 ± 21.46 [*]

注: 与正常组比较, ^{##}P<0.01; 与模型组比较, ^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01。

2.4 淫羊藿苷对氧糖剥夺 PC12 细胞 IL-6 的影响

模型复制后 IL-6 显著升高, 与模型组比较, 差异有显著性意义(P<0.01)。淫羊藿苷各剂量组均能显著降低氧糖剥夺 PC12 细胞上清液的 IL-6 含量, 与模型组比较, 差异有显著性意义(P<0.05, P<0.01), 其中淫羊藿苷高剂量组的作用最强, 见表 4。

3 讨论

淫羊藿苷是中药淫羊藿的主要有效成分之一。研

表 4 淫羊藿苷对 IL-6 的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 4 The effect of icariin on IL-6

组别	n	剂量 /mol·L ⁻¹	浓度 /pg·mL ⁻¹
正常组	6	-	142.39 ± 13.48
模型组	6	-	227.92 ± 27.23 ^{##}
尼莫地平组	6	10 ⁻⁵	171.96 ± 22.46 [*]
淫羊藿苷低剂量组	6	10 ⁻⁷	177.83 ± 31.36 [*]
淫羊藿苷中剂量组	6	10 ⁻⁶	186.19 ± 26.65 [*]
淫羊藿苷高剂量组	6	10 ⁻⁵	161.07 ± 25.56 ^{**}

注: 与正常组比较, ^{##}P<0.01; 与模型组比较, ^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01。

究表明, 淫羊藿苷对多种中枢神经系统疾病(缺血性中风、老年痴呆、抑郁)具有显著的治疗作用^[1,4-5]。其治疗缺血性脑中风的机制有扩血管, 增加脑血流量^[2]; 抗氧化应激和钙离子超载, 保护线粒体(增强细胞色素 C 氧化酶亚基 II mRNA、PGC-1α 等的表达), 减少细胞凋亡^[3,6-7]; 抑制再生抑制蛋白的表达, 改善中脑动脉闭塞所致的神经功能缺陷^[1], 促进新血管生成, 调控神经型细胞的迁移, 从而帮助修复损伤的脑组织(升高基质细胞衍生因子-1 及其受体趋化性细胞因子受体-4 的表达)^[8]等。炎症反应在缺血性脑损伤中起着重要的作用^[9]。有文献报道^[10-11], 淫羊藿苷抑制大鼠海马炎症因子的表达, 如 TNF-α、IL-1β 及环氧化酶的 mRNA 的表达, 从而改善脂多糖诱导大鼠学习记忆减退。但淫羊藿苷是否能抑制缺血性脑损伤神经元炎症因子, 尚未见文献报道。

PC12 细胞是一种来自大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤的克隆细胞系。加入神经生长因子(培养基中加入的胎牛血清, 具有神经生长因子)后, PC12 细胞分化为交感神经元样细胞, 呈现神经元样的形态和功能^[12]。因其具有可传代培养的特点, 已被广泛用于神经药理学研究^[13-14]。因此, 本课题采用 PC12 细胞作为体外缺血性脑损伤的研究材料。

尼莫地平注射液是钙离子通道的拮抗药, 常用于治疗缺血性脑损伤, 临床疗效显著, 所以采用尼莫地平作为阳性对照药。尼莫地平注射液用于细胞的浓度是根据人与大鼠体表面积公式换算, 得到大鼠用的剂量, 然后再除以大鼠血容量, 得到其浓度。前期实验对淫羊藿苷从 10⁻⁸~10⁻⁴ mol·L⁻¹ 给药浓度进行了较全面的研究, 结果显示, 10⁻⁴ mol·L⁻¹ 浓度过高, 使细胞皱缩, 脱落, 增加了模型细胞的死亡, 因此, 毒性太大, 不适合选择。而 10⁻⁸~10⁻⁵ mol·L⁻¹ 均对细胞能起到较好的保护作用(另文报道)。本实验结果显示, 淫羊藿苷高、中、低剂量组对 TNF-α、IL-1β、IL-6 作用的量效关系不明显, 原因可能是这 3 个浓度的

药物对细胞的细胞活力差别不大(MTT法检测OD值分别为0.36、0.38、0.37),所以,对这些指标的量效关系不明显。

TNF- α 、IL-1 β 、IL-6在脑缺血后激活,在细胞损伤中起重要的作用^[15]。TNF- α 是脑缺血后升高得最快的因子,可激活TNF- α →IL-1 β →IL-6级联反应,在炎症损伤中起着重要作用^[16]。IL-1 β 诱导内皮细胞表面的细胞间粘附分子等激活,后者在招募更多的炎性细胞浸入损伤部位的过程中发挥着重要的作用^[17]。TNF- α 能够激活基质金属蛋白酶-9,增加血脑屏障的渗透性,导致神经元水肿变性死亡^[18]。TNF- α 、IL-1 β 和IL-6均可导致细胞凋亡^[19-20]。TNF- α 是凋亡激活剂,能加强Fas的表达,而导致细胞凋亡^[21]。IL-1 β 可通过下调Bcl-2和p-Akt的表达,升高bax的表达,增加Cyt-c的释放和caspase-3的活性,从而增加细胞凋亡^[20]。IL-1 β 还可通过激活p38丝裂原活化蛋白激酶,增加脑缺血后神经凋亡^[22]。IL-6可使细胞内钙离子超载,导致细胞凋亡^[23]。本课题实验结果与上述文献报道相符,细胞建模后TNF- α 、IL-1 β 和IL-6均显著升高,以TNF- α 升高最为显著。淫羊藿苷给药后能明显降低这些细胞因子的含量,从而减轻损伤,提高细胞活力,起到保护作用。

参考文献:

- [1] Hu HQ, Zhou YH, Cao BZ, et al. Inhibitory effect of icariin on expression of myelin inhibitory factors in the central nervous system of rats with focal cerebral ischemia[J]. *Neural Regen Res*, 2010, 5(16): 1211-1215.
- [2] 王敏, 刘崇铭, 张宝凤. 淫羊藿苷扩张脑血管作用的研究[J]. *沈阳药学院学报*, 1991, 8(4): 272-276.
- [3] Zhu HR, Wang ZY, Zhu XL, et al. Icarin protects against brain injury by enhancing SIRT1-dependent PGC-1 α expression in experimental stroke[J]. *Neuropharmacology*, 2010, 59(1-2): 70-76.
- [4] Zhang L, Shen C, Chu J, et al. Icarin decreases the expression of APP and BACE-1 and reduces the β -amyloid burden in an APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(2): 181-191.
- [5] Pan Y, Kong L, Xia X, et al. Antidepress-like effect of icariin and its possible mechanism in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 82(4): 686-694.
- [6] Li L, Zhou QX, Shi JS. Protective effects of icariin on neurons injured by cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2005, 118(19): 1637-1643.
- [7] 李梨, 吴芹, 周岐新, 等. 淫羊藿苷对氧自由基所致大鼠脑线粒体损伤的保护作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2005, 19(5): 333-337.
- [8] 马立, 吴明华, 韩漾, 等. 淫羊藿苷对急性大鼠脑中动脉梗死大鼠SDF-1及其受体CXCR-4的影响[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(5): 821-822.
- [9] Famakin BM. The immune response to acute focal cerebral ischemia and associated post-stroke immunodepression: A focused review[J]. *Aging Dis*, 2014, 5(5): 307-326.
- [10] Guo J, Li F, Wu Q, et al. Protective effects of icariin on brain dysfunction induced by lipopolysaccharide in rats[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(12): 950-955.
- [11] 甄瑾, 李润今, 王梅玲. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病模型大鼠记忆能力及其海马内GFAP、TNF- α 、IL-6表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(2): 192-194.
- [12] Greene LA, Tischler AS. Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73(7): 2424-2428.
- [13] Li CT, Zhang WP, Fang SH, et al. Baicalin attenuates oxygen-glucose deprivation-induced injury by inhibiting oxidative stress-mediated 5-lipoxygenase activation in PC12 cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(2): 137-144.
- [14] Zhu JR, Tao YF, Lou S, et al. Protective effects of ginsenoside Rb(3) on oxygen and glucose deprivation-induced ischemic injury in PC12 cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(3): 273-280.
- [15] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(7): 796-808.
- [16] 张国瑾, 赵增荣. 国外脑血管疾病研究进展[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 159-169.
- [17] 李沙, 黄艳秋, 游红琴, 等. 脑缺血再灌注损伤模型大鼠炎性反应相关信号研究[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2012, 19(6): 453-461.
- [18] Wiggins DK, Merriman M, Shaji CA, et al. Tumor necrosis factor- α disruption of brain endothelial cell barrier is mediated through matrix metalloproteinase-9[J]. *Am J Surg*, 2014, 8: 14.
- [19] Li SJ, Liu W, Wang JL, et al. The role of TNF- α , IL-6, IL-10, and GDNF in neuronal apoptosis in neonatal rat with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(6): 905-909.
- [20] Huang Y, Wu D, Fan W, et al. Protection of ginsenoside Rg1 on chondrocyte from IL-1 β -induced mitochondria-activated apoptosis through PI3K/Akt signaling[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 392(1-2): 249-257.
- [21] Northington FJ, Graham EM, Martin LJ. Apoptosis in perinatal hypoxic-ischemic brain injury: how important is it and should it be inhibited[J]. *Brain Res Rev*, 2005, 50(2): 244-257.
- [22] Wang XJ, Kong KM, Qi WL, et al. Interleukin-1 beta induction of neuron apoptosis depends on p38 mitogen-activated protein kinase activity after spinal cord injury[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(8): 934-942.
- [23] Sallmann S, Jutter E, Prinz S, et al. Induction of interleukin-6 by depolarization of neurons[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(23): 8637-8642.

(编辑: 宋威)