

• 论 著 •

# 黄芩苷对慢性间歇性缺氧兔主动脉 NF-κB 和 TNF-α 表达的影响

郑 庆<sup>1</sup>, 杨 宇<sup>2</sup>, 刘翠中<sup>1</sup>, 吴 意<sup>3△</sup>

(1. 湖南省人民医院老年病科, 长沙 410005; 2. 中南大学湘雅二医院老年病科, 长沙 410011;  
3. 湖南省人民医院检验科, 长沙 410005)

**摘要:**目的 探讨慢性间歇性缺氧兔主动脉核转录因子(NF)-κB 和肿瘤坏死因子(TNF)-α 的表达水平, 寻求两炎症因子之间可能存在的联系, 并观察黄芩苷的可能干预作用。方法 (1)利用常压间歇低氧舱制备慢性间歇性缺氧兔模型:空白对照组新西兰兔常规饲养, 后 4 周予生理盐水灌胃, 实验周期为 8 周;慢性间歇性缺氧组给予间歇性缺氧, 总共维持 8 周;黄芩苷干预组慢性间歇性缺氧组, 持续予以相同间歇性缺氧 8 周, 后 4 周给予黄芩苷灌胃干预[100 mg/(kg·d)]。(2)形态学实验检测:光镜下观察 HE 染色后主动脉结构改变;SABC 法行免疫组织化学后定性及半定量检测主动脉内膜 NF-κB 和 TNF-α 蛋白的表达。结果 (1)慢性间歇性缺氧组兔主动脉出现了早期动脉粥样硬化的病理改变。黄芩苷干预组未出现明显早期动脉粥样硬化改变;(2)慢性间歇性缺氧组兔主动脉内皮细胞中 NF-κB 和 TNF-α 的表达明显升高;黄芩苷干预组与慢性间歇性缺氧组相比, NF-κB、TNF-α 在主动脉内皮的表达水平明显减弱。(3)兔主动脉内皮细胞 NF-κB 表达水平与 TNF-α 呈正相关( $r=0.702, P<0.01$ )。结论 慢性间歇性缺氧可导致早期动脉粥样硬化改变, 其机制与激活 NF-κB、TNF-α 相关。黄芩苷可通过减轻内皮细胞 NF-κB 活性, 下调 TNF-α 表达, 达到控制血管内皮炎症反应、抗动脉粥样硬化的目的。

**关键词:**慢性间歇性缺氧; 核转录因子 κB; 肿瘤坏死因子; 黄芩苷

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.012 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)05-0630-04

## Effect of baicalin on NF-κB and TNF-α expression of aorta in rabbit with chronic intermittent hypoxia

ZHENG Qing<sup>1</sup>, YANG Yu<sup>2</sup>, LIU Cuizhong<sup>1</sup>, WU Yi<sup>3△</sup>

(1. Department of Geriatrics, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China;  
2. Department of Geriatrics, Xiangya Second Hospital of Zhongnan University, Changsha, Hunan 410011, China;  
3. Department of Clinical Laboratory, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China)

**Abstract:**Objective To investigate the expression level of NF-κB and TNF-α of aorta in rabbit with chronic intermittent hypoxia(CIH), to seek the possible existing relation between these two inflammatory factors and to observe the possible interventional effect of baicalin. **Methods** (1)The preparation of chronic-intermittent hypoxia rabbit model by atmospheric intermittent low oxygen tank; New Zealand rabbits in the blank control group were routinely fed and performed the gavage with normal saline at last 4 weeks. The experimental cycle was 8 weeks; the CIH group was given intermittent hypoxia for maintaining for 8 weeks; the baicalin intervention group was same to the CIH group and given the same 8-week intermittent hypoxia. Then the baicalin gavage intervention[100 mg/(kg·d)] was given at the last 4 weeks. (2)The morphological experimental detection: the aortal structure changes after HE staining were observed by optical microscope; the expressions of NF-κB and TNF-α protein in aortal intima were qualitatively and semiquantitatively detected by SABC and immunohistochemistry. **Results** (1)The pathological changes of early arterial atherosclerosis of aorta in chronic intermittent hypoxia group appeared, while the obvious early arterial atherosclerosis change in the baicalin intervention group did not appeared. (2)The expressions of NF-κB and TNF-α of aortal endothelial cells in the CIH group were significantly increased; compared with the CIH group, the expressions of NF-κB and TNF-α of aortal endothelial cells in the baicalin intervention group were obviously decreased. (3)There was positive relation between the expression of NF-κB and TNF-α in rabbit aortal endothelial cells ( $r=0.702, P<0.01$ ). **Conclusion** CIH can lead to early atherosclerosis in rabbits, its mechanism is related to the activation of NF-κB and TNF-α. Baicalin may down-regulate TNF-α expression by alleviating endothelial cell NF-κB activation, thus reaches the target for controlling vascular endothelial inflammatory reaction and anti- arterial atherosclerosis.

**Key words:** chronic intermittent hypoxia; nuclear transcription factor κB; tumor necrosis factor; baicalin

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种慢性睡眠疾病, 其特征是睡眠状态中反复发生的上气道完全或不完全阻塞导致间断的低氧血症或合并高碳酸血症。最近国外已有研究表明, OSAHS 患者血清中核转录因子(NF)-κB 及炎症因子水平升高<sup>[1-2]</sup>。NF-κB 是调节细胞基因转录的关键因子之一, 在动脉粥样硬化发生发展中起重要作用。肿瘤坏死因子(TNF)-α 是受 NF-κB 调节的一种促炎性细胞因子, 在调控细胞免疫反应中起重要病理生理作用。近年来国内外对黄芩苷的研究逐步增多, 认识日益加深, 发现黄芩苷有清除氧自由基, 减轻组织缺血再灌注损伤, 调节细胞凋亡等多方面作用。本研

究通过建立慢性间歇性缺氧兔模型,检测其主动脉中 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  的表达,探讨慢性间歇性缺氧兔动脉硬化的可能机制,并采取黄芩苷干预,比较药物干预前后两种炎症因子在主动脉内皮的表达,以期治疗 OSAHS 患者相关的心血管疾病提供实验依据和理论支持。

1 材料与方法

1.1 实验对象 从中南大学动物实验部购买健康新西兰兔 24 只,实验开始时均 7 月龄左右,雄性,体质量为 (2.78 $\pm$ 0.32)kg,购回后在室温 (25 $\pm$ 1) $^{\circ}$ C,饲养 2 级条件下饲养 1 周,而后随机分为 3 组:空白对照组、慢性间歇性缺氧组、黄芩苷干预组,每组各 8 只。

1.2 仪器与试剂 仪器:间歇低氧舱由 HBO-2B 型控氧仪、氮气储气瓶、有机玻璃舱和排气装置 4 个部分组成。试剂:兔免疫组织化学 SABC 试剂盒工作液、生物素标记羊抗兔 IgG、NF- $\kappa$ B 兔抗人多克隆抗体工作液、TNF- $\alpha$  兔抗人多克隆抗体,均购自武汉博士德公司;AEC 显色剂购自北京中杉公司。

1.3 方法

1.3.1 动物模型制备与分组 空白对照组:在常规饲养条件下饲养 8 周,后 4 周采用生理盐水灌胃。慢性间歇性缺氧组:每日上午 9 点至下午 5 点将该组新西兰兔置于间歇低氧舱内,向舱内循环充入氮气、排出空气,每次循环 8 min,即 4 min 充入氮气使缺氧舱内氧气最低浓度达 8.5%,维持时间 1 min,其后 2 min 通过排气装置排出舱内混合空气,使舱内氧浓度恢复到 21%并维持 1 min,如此循环,周而复始。黄芩苷干预组:同慢性间歇性缺氧组予以间歇性缺氧处理 8 周,后 4 周给予黄芩苷 [100 mg/(kg $\cdot$ d)]灌胃干预。

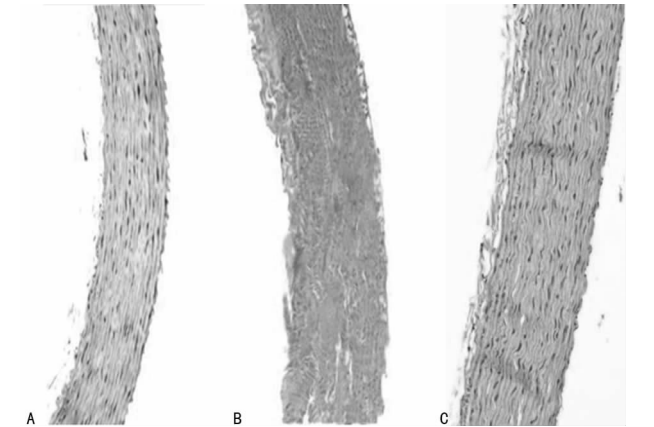
1.3.2 形态学检测 8 周后新西兰兔经苯巴比妥钠 (100 mg/kg)腹腔内注射麻醉,麻醉成功后剪开腹腔,后沿膈肌剪开,剪断肋骨,暴露心脏,取出主动脉标本放于 10%中性甲醛液中固定处理,其后对固定后的主动脉进行脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片操作。将一部分切片行 HE 染色后置于普通光学显微镜下观察,另一部分切片采用 SABC 法分别行 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  免疫组织化学染色。NF- $\kappa$ B 蛋白定性分析:主动脉内皮细胞或平滑肌细胞的细胞核或细胞质出现棕红色颗粒为阳性表现。TNF- $\alpha$  蛋白定性分析:主动脉内皮细胞的细胞质出现棕红色颗粒为阳性表现。NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  蛋白免疫组织化学半定量分析:采用 CMIAS II 多功能真彩色病理图像分析系统分别记录 3 组 NF- $\kappa$ B 及 TNF- $\alpha$  表达的平均灰度值。平均灰度值可反映蛋白的半定量表达,值越高,说明蛋白表达量越高;值越低,则说明蛋白表达量越低。每例取 5 张切片,在 20 倍物镜下经标准灰度校正后每张切片检测随机 5 个视野的平均灰度值,取 5 个数据的平均值为一个标本的 NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  蛋白定量指标。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计处理和分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  数据组间比较采用 *t* 检验,NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  之间的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HE 染色后兔主动脉病理变化 光学显微镜下空白对照组主动脉内膜内皮细胞排列完整有序,中膜的平滑肌细胞完整,排列规则。慢性间歇性缺氧组主动脉出现血管壁增厚,内

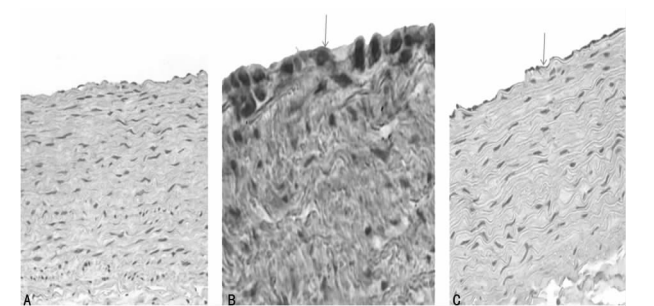
膜下可见泡沫细胞沉积,内皮细胞大部分缺失,中膜的平滑肌细胞排列紊乱。黄芩苷干预组病变轻于慢性间歇性缺氧组,内皮细胞小部分缺失,内膜下无泡沫细胞形成。见图 1。



注:A 为空白对照组;B 为慢性间歇性缺氧组;C 为黄芩苷干预组。

图 1 HE 染色后兔主动脉病理变化

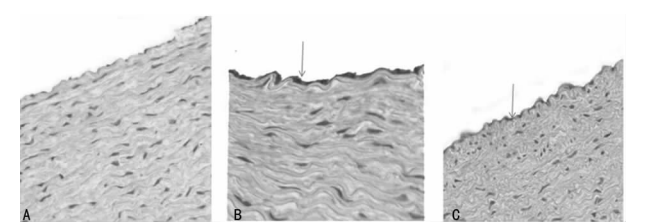
2.2 NF- $\kappa$ B 免疫组织化学结果 NF- $\kappa$ B 蛋白阳性信号为主动脉的内皮细胞或平滑肌细胞的细胞质或细胞核出现棕红色颗粒。空白对照组表达呈弱阳性或低表达 (NF- $\kappa$ B 灰度值为 118.56 $\pm$ 7.44),慢性间歇性缺氧组表达呈强阳性 (NF- $\kappa$ B 灰度值为 168.57 $\pm$ 11.28),黄芩苷干预组 (NF- $\kappa$ B 灰度值为 141.31 $\pm$ 11.57)表达较慢性间歇性缺氧组明显下降,差异均有统计学意义 (*P*<0.05)。见图 2。



注:A 为空白对照组;B 为慢性间歇性缺氧组;C 为黄芩苷干预组;图中箭头所示为 NF- $\kappa$ B 蛋白阳性信号表现。

图 2 3 组 NF- $\kappa$ B 免疫组织化学结果

2.3 3 组 TNF- $\alpha$  免疫组织化学结果 TNF- $\alpha$  蛋白阳性信号表现为主动脉内皮细胞细胞质出现棕红色颗粒。空白对照组表达呈弱阳性或低表达 (TNF- $\alpha$  的灰度值为 118.81 $\pm$ 8.13),慢性间歇性缺氧组表达呈强阳性 (TNF- $\alpha$  的灰度值为 162.68 $\pm$ 15.09),黄芩苷干预组 (TNF- $\alpha$  的灰度值为 141.73 $\pm$ 14.64)表达较慢性间歇性缺氧组下降,差异均有统计学意义 (*P*<0.05)。见图 3。



注:A 为空白对照组;B 为慢性间歇性缺氧组;C 为黄芩苷干预组;图中箭头所示为 TNF- $\alpha$  蛋白阳性信号表现。

图 3 3 组 TNF- $\alpha$  免疫组织化学结果

**2.4 新西兰兔主动脉 NF- $\kappa$ B 表达水平与 TNF- $\alpha$  表达的关系** 新西兰兔主动脉中, NF- $\kappa$ B 表达水平与 TNF- $\alpha$  表达呈显著正相关( $r=0.702, P<0.01$ )。见图 4。

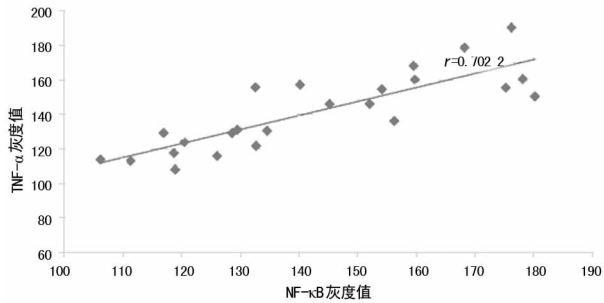


图 4 NF- $\kappa$ B 与 TNF- $\alpha$  的相关分析

### 3 讨论

OSAHS 现已明确为心脑血管疾病危险因素之一,可增加动脉硬化、冠心病及脑卒中的发病率<sup>[3]</sup>。动脉粥样硬化目前被认为始于血管内皮的损伤,而炎症反应在其中起了举足轻重的作用。研究表明,OSAHS 患者血清炎症细胞因子、黏附分子等明显升高,提示 OSAHS 可引起全身炎症反应<sup>[2]</sup>。本实验中选择新西兰兔主动脉为研究对象,观察到经过 8 周的间歇性缺氧干预后新西兰兔主动脉可出现粥样硬化的早期改变,且同时伴有主动脉中 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  表达升高,提示慢性间歇性缺氧可能通过提高 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  表达来促进早期动脉粥样硬化的发生。

NF- $\kappa$ B 是 Rel 家族的蛋白质,包括 P50 (NF- $\kappa$ B1) 和 P52 (NF- $\kappa$ B2)、RelA (P65)、RelB、RelC。细胞处于静息状态时, NF- $\kappa$ B 与 I $\kappa$ B 形成复合体,此复合体呈失活状态存在于细胞质中,无调节基因转录的功能,而一旦细胞受到缺氧、感染等外界因素的刺激,则会引发一系列的酶促反应。慢性间歇性缺氧的缺氧-复氧过程类似缺血-再灌注过程,可产生大量氧自由基 (ROS)。ROS 可通过氧化 IKK 激酶的关键位点使 IKK 激酶活化,活化后的 IKK 激酶接着使 I $\kappa$ B 磷酸化, I $\kappa$ B 磷酸化后可活化 NF- $\kappa$ B。NF- $\kappa$ B 活化后进入细胞核,在细胞核内结合于 TNF- $\alpha$  启动子的  $\kappa$ B 序列,促进 TNF- $\alpha$  基因的转录,增加 TNF- $\alpha$  释放<sup>[4]</sup>。TNF- $\alpha$  是受 NF- $\kappa$ B 调控的一种促炎性细胞因子,在心肌缺血-再灌注损伤、动脉粥样硬化等疾病的病理生理过程中起重要作用。Greenberg 等<sup>[5]</sup>通过建立慢性间歇性缺氧鼠模型表明 NF- $\kappa$ B 在鼠动脉中表达强且快于其他组织,提示血管中的内皮细胞和平滑肌细胞对慢性间歇性缺氧的刺激非常敏感。研究已证实血浆中早期动脉硬化的发生与 TNF- $\alpha$  水平有关<sup>[6]</sup>,且拮抗 TNF- $\alpha$  可改善动脉硬化及血管内皮损伤<sup>[7]</sup>。

本研究发现,经慢性间歇性缺氧干预后,兔主动脉内皮细胞中出现了 TNF- $\alpha$  表达升高且有比较典型的早期动脉粥样硬化病理改变,泡沫细胞沉积。分析慢性间歇性缺氧导致 TNF- $\alpha$  升高可能有以下机制:一方面慢性间歇性缺氧可能通过激活巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$ <sup>[8]</sup>,另一方面 OSAHS 患者睡眠过程中存在睡眠结构紊乱,这也会影响 TNF- $\alpha$  分泌<sup>[9]</sup>。另外, TNF- $\alpha$  的产生还受肥胖及血糖升高等的影响,而 OSAHS 患者常合并糖尿病、代谢综合征等,这些合并症也会进一步促进血浆中 TNF- $\alpha$  水平升高。TNF- $\alpha$  分泌后可作用于血管内皮细胞,增加中性粒细胞的黏附作用及黏附分子的表达水平,使血管内皮

细胞产生其他炎症介质,共同介导血管内皮的炎症反应。此外, TNF- $\alpha$  还可以通过细胞毒作用致内皮细胞脱落,造成直接血管内皮细胞损伤<sup>[10]</sup>。本实验结果还表明,动脉内皮细胞中 TNF- $\alpha$  表达水平与 NF- $\kappa$ B 呈正相关。结合既往研究, TNF- $\alpha$  与 NF- $\kappa$ B 之间存在正反馈作用, NF- $\kappa$ B 诱导 TNF- $\alpha$  分泌,促进 TNF- $\alpha$  生成,新生成的 TNF- $\alpha$  又可以与细胞表面的 TNF- $\alpha$  受体结合,经由细胞内信号传导系统使 NF- $\kappa$ B 的激活,促进更多的炎症细胞释放炎症因子,扩增炎症反应<sup>[11]</sup>。

黄芩苷是一种来源于植物的黄酮类化合物,具有抗炎、抗过敏、抗氧化等药理作用。研究表明,含黄芩苷与儿茶素的复合制剂可防止高脂饮食引起的氧化应激、炎症和血管功能障碍<sup>[12]</sup>。汉黄芩素通过 MAPK 信号通路抑制 NF- $\kappa$ B,阻断 TNF- $\alpha$ ,抑制人主动脉平滑肌细胞中 MMP-9 表达,从而减轻动脉粥样硬化<sup>[13]</sup>。本研究发现,在加用黄芩苷干预后,主动脉内皮细胞中 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  表达均较慢性间歇性缺氧组明显下调,两者变化同向,提示黄芩苷可能通过下调 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  水平,减轻慢性间歇性缺氧对于内皮细胞的损伤;推测其可能通过改善慢性间歇性缺氧的氧化应激状态,减少 NF- $\kappa$ B 激活,下调 NF- $\kappa$ B 调控的炎症介质 TNF- $\alpha$  的表达,从而阻止了动脉粥样硬化的进程,而其具体信号通路尚待进一步研究探讨。

综上所述,本实验证实慢性间歇性缺氧能通过激活 NF- $\kappa$ B,活化 NF- $\kappa$ B 调控的靶基因,诱导炎症介质 TNF- $\alpha$  的产生,导致早期动脉粥样硬化病变的发生。黄芩苷可通过抑制内皮细胞 NF- $\kappa$ B 活性,下调 TNF- $\alpha$  表达,控制血管内皮炎症反应,实现抗动脉粥样硬化的作用。NF- $\kappa$ B 可作为慢性间歇性缺氧导致早期动脉粥样硬化的干预新靶点,为 OSAHS 的治疗提供了新的思路。

### 参考文献

- [1] Israel P, Daniel B, Jacob G, et al. A pro-inflammatory role for nuclear factor kappa B in childhood obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep, 2013, 36(12):1947-1955.
- [2] Huang S, Christian G, Ming HW, et al. Inflammatory cytokines in pediatric obstructive sleep apnea[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(41):e4944.
- [3] Chooza M, Phelan H, Lauver R, et al. A narrative review of how Sleep-Related breathing disorders and cardiovascular diseases are linked; an update for advanced practice registered nurses[J]. Clin Nurse Spec, 2016, 30(6):347-362.
- [4] Han MH, Lee WS, Nagappan A, et al. Flavonoids isolated from flowers of *Lonicera japonica* thunb[J]. PLoS One, 2015, 10(12):1824-1832.
- [5] Greenberg H, Ye X, Wilson D, et al. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappa B in cardiovascular tissues in vivo[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 343(2):591-596.
- [6] Dabek J, Swiderski R, Glogowska-Ligus J, et al. Transcriptional activity of tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in patients with subclinical coronary atherosclerosis-preliminary results[J]. Folia Biol (Praha), 2012, 58(5):209-214.

(下转第 636 页)

VD 发生。神经细胞缺血坏死后,大脑中既有胶质细胞增生,也有神经细胞凋亡和脑白质变性发生<sup>[16]</sup>。VD 患者受损脑组织越多、越严重,痴呆症状也越严重。脑梗死后 24 h 内 EEG 就有阳性发现,早于 CT,在早期诊断中较 CT 有明显优势<sup>[17]</sup>。而应用 QEEG,通过定量测定,则在诊断方面更具优势。

综上所述,QEEG 是一种简单实用的方法,克服了传统肉眼判断的主观影响,通过观察脑波 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 值的细微变化,对异常的发现较常规 EEG 更准确、更敏感,对 AD 与 VD 的诊断、鉴别诊断及认知功能评估有重要价值。

## 参考文献

- [1] Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia[J]. *Neuron*, 2013, 80(4): 844-866.
- [2] 吕晓民,吕晓萍,吕洋,等.脑电图检查对老年脑血管病重症患者的诊断价值[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(8): 1474-1475.
- [3] 吕晓萍,吕洋,吕晓民,等.老年痴呆患者 76 例的脑电图分析[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(16): 3152-3153.
- [4] Mckhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Forces on Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1984, 34(7): 939-944.
- [5] Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia; diagnostic criteria for research studies. report of the NINDS-AIREN International Workshop[J]. *Neurology*, 1993, 43(2): 250-260.
- [6] 徐清,徐文炜,张玉琦,等.阿尔茨海默病与血管性痴呆定量脑电图波频差异研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(22): 2584-2588.
- [7] 陈玉宝.定量脑电图对阿尔茨海默病患者认知能力的评估作用[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(2): 209-210.
- [8] 冯应琨.临床脑电图学[M].北京:人民卫生出版社, 1980: 226.
- [9] Levin SW, Baker EH, Zein WM, et al. Oral cysteamine bitartrate and N-acetylcysteine for patients with infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: a pilot study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 777-787.
- [10] Gawel M, Zalewska E, Szmidski-Satkowska E, et al. The value of quantitative EEG in differential diagnosis of Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 283(1/2): 127-133.
- [11] Scarscia F, Curcio G, Ursini F, et al. Relationship among diffusion tensor imaging, EEG activity, and cognitive status in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2014, 38(4): 939-950.
- [12] 柏华,谭晓坤,李清勇.阿尔茨海默病与血管性痴呆的磁共振成像和脑电图特征比较[J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 20(11): 1057-1059.
- [13] Li CY, Song XZ, Han LX, et al. The effects of venlafaxine on cortical motor area activity in healthy subjects: a pilot study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34(1): 93-98.
- [14] Cavado E, Redolfi A, Angeloni F, et al. The Italian Alzheimer's disease neuroimaging initiative(I-ADNI): validation of structural Mr imaging[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2014, 40(4): 941-952.
- [15] Lu JX, Qiang W, Yau WM, et al. Molecular structure of  $\beta$ -amyloid fibrils in Alzheimer's disease brain tissue[J]. *Cell*, 2013, 154(6): 1257-1268.
- [16] Mukaino M, Ono T, Shindo K, et al. Efficacy of brain-computer interface-driven neuromuscular electrical stimulation for chronic paresis after stroke[J]. *J Rehab Med*, 2014, 46(4): 378-382.
- [17] 应风博,薛景凤,高燕军,等.多发性脑梗死性痴呆模型的建立及评价[J]. *河北医药*, 2010, 32(6): 675-678.

(收稿日期:2016-07-25 修回日期:2016-12-02)

(上接第 632 页)

- [7] Sylvain M, Marion C, Bruno P, et al. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on arterial stiffness and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43(3): e1-2.
- [8] Bendtzen K, Christensen O, Nielsen CH, et al. A matrix of cholesterol crystals, but not cholesterol alone, primes human monocytes/macrophages for excessive endotoxin-induced production of tumor necrosis factor-alpha. Role in atherosclerotic inflammation[J]. *Discov Med*, 2014, 17(96): 309-312.
- [9] Scorza A, Cavalheiro A, Scorza A, et al. Sleep apnea and inflammation - getting a good night's sleep with omega-3 supplementation[J]. *Front Neurol*, 2013, 4(4): 193.
- [10] Schlegel N, Waschke J. Impaired cAMP and Rac 1 signaling contribute to TNF-alpha-induced endothelial barrier breakdown in microvascular endothelium[J]. *Microcirculation*, 2009, 16(6): 51-52.
- [11] Jia RP, Zhu JG, Wu JP, et al. Experimental study on early protective effect of ischemic preconditioning on rat kidney graft[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(1): 69-72.
- [12] El-Sheakh R, Ghoneim A, Suddek M, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of flavocoxid in high-cholesterol-fed rabbits[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2015, 388(12): 1333-1344.
- [13] Lee O, Jeong J, Yu H, et al. Wogonin suppresses TNF-alpha-induced MMP-9 expression by blocking the NF-kappaB activation via MAPK signaling pathways in human aortic smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351(1): 118-125.

(收稿日期:2016-08-29 修回日期:2016-11-21)