

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.16.006  
文章编号: 1005-8982 (2023) 16-0030-06

实验研究·论著

## 白藜芦醇对脑小血管疾病大鼠神经细胞损伤及免疫因子白细胞介素-6、白细胞介素-10水平的影响\*

王海鹏, 齐宝奎, 臧兆萍, 王薇, 夏海苗, 王东霞

(齐齐哈尔医学院附属第一医院 神经内科, 黑龙江 齐齐哈尔 161041)

**摘要:** **目的** 探究白藜芦醇对脑小血管疾病(CSVD)大鼠神经细胞损伤及免疫因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)水平的影响。**方法** 将60只CSVD大鼠分为假手术组、模型组和治疗组, 每组20只。通过水迷宫实验测试大鼠神经认知功能, HE染色观察大鼠海马组织病理学改变, TUNEL染色检测大鼠海马组织神经细胞凋亡率, Western blotting检测大鼠海马组织BAX/BCL-2、IL-6、IL-10蛋白的表达, 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测外周血IL-6、IL-10、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(MDA)水平。**结果** 模型组大鼠神经行为评分高于治疗组( $P < 0.05$ )。模型组大鼠穿越次数和停留时间少于假手术组( $P < 0.05$ ), 治疗组大鼠穿越次数和停留时间较模型组增加( $P < 0.05$ )。模型组大鼠海马组织神经细胞凋亡率、BAX/BCL-2蛋白表达比值高于假手术组( $P < 0.05$ ), 治疗组大鼠海马组织神经细胞凋亡率、BAX/BCL-2蛋白表达比值低于模型组( $P < 0.05$ )。与假手术组比较, 模型组大鼠外周血SOD、GSH、CAT降低( $P < 0.05$ ), MDA升高( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 治疗组大鼠外周血SOD、GSH、CAT升高( $P < 0.05$ ), MDA降低( $P < 0.05$ )。与假手术组比较, 模型组大鼠外周血和海马组织免疫因子IL-6升高( $P < 0.05$ ), IL-10降低( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 治疗组大鼠外周血和海马组织免疫因子IL-6降低( $P < 0.05$ ), IL-10升高( $P < 0.05$ )。**结论** 白藜芦醇能够提高CSVD大鼠神经认知功能, 改善海马组织损伤, 抑制神经细胞凋亡, 其作用可能与调节免疫因子IL-6、IL-10水平有关。

**关键词:** 脑小血管病; 白藜芦醇; 神经细胞; 免疫因子; IL-6; IL-10

**中图分类号:** R743

**文献标识码:** A

## Effects of resveratrol on neuronal cell injury and levels of immune factors IL-6 and IL-10 in rats with cerebral small vessel disease\*

Wang Hai-peng, Qi Bao-kui, Zang Zhao-ping, Wang Wei, Xia Hai-miao, Wang Dong-xia

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar, Heilongjiang 161041, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of resveratrol on neural cell injury and the levels of immune factors interleukin (IL)-6 and IL-10 in rats with cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods** Sixty CSVD rat models were divided into sham-operation group, model group and treatment group, with 20 rats in each group. The neurocognitive functions of rats were determined by water maze tests. The histopathological changes of rat hippocampus were analyzed by hematoxylin and eosin staining, and the apoptosis rate of neuronal cells within rat hippocampal tissues was measured by TUNEL staining. The protein levels of BAX/BCL-2, IL-6 and IL-10 were detected by Western blotting, while the levels of IL-6, IL-10, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH) and malonaldehyde (MDA) in the peripheral blood were detected via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The neurobehavioral scores of rats in the model group were higher than

收稿日期: 2023-02-15

\* 基金项目: 黑龙江省省属高校基本科研业务费科研项目(No.2021-KYYWF-0341)

[通信作者] 齐宝奎, E-mail: whp15663291115@163.com; Tel: 13766519955

those in the treatment group ( $P < 0.05$ ). The number of platform crossings was lower and time spent in the target quadrant was shorter in the model group than in the sham-operation group ( $P < 0.05$ ), while the number of platform crossings was higher and time spent in the target quadrant was longer in the treatment group than in the model group ( $P < 0.05$ ). The apoptosis rates of neuronal cells within rat hippocampal tissues and the ratio of the protein level of BAX to that of BCL-2 were higher in the model group compared with the sham-operation group ( $P < 0.05$ ), while those in the treatment group were lower compared with the model group ( $P < 0.05$ ). In comparison to those in the sham-operation group, the levels of SOD, GSH, and CAT were lower, and the level of MDA was higher in the peripheral blood of rats in the model group ( $P < 0.05$ ). The levels of SOD, GSH, and CAT were higher, and the level of MDA was lower in the peripheral blood of rats in the treatment group relative to those in the model group ( $P < 0.05$ ). Compared with the sham-operation group, the level of IL-6 was higher while that of IL-10 was lower in the peripheral blood and hippocampal tissues of rats in the model group compared with the sham-operation group ( $P < 0.05$ ). Besides, the level of IL-6 was lower while that of IL-10 was higher in the peripheral blood and hippocampal tissues of rats in the treatment group compared with the model group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Resveratrol improves the neurocognitive function, ameliorates the injury of hippocampal tissues and inhibits neuronal apoptosis in CSVD rats, and these effects may be mediated via the regulation of the levels of immune factors IL-6 and IL-10.

**Keywords:** cerebral small vessel disease; resveratrol; neuronal cell; immune factor; IL-6; IL-10

脑小血管疾病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是脑血管疾病的一个重要类型, 是导致老年人认知障碍和功能丧失的主要原因, 与卒中、痴呆和衰老的病理生理密切相关<sup>[1]</sup>。在西方国家, CSVD 占缺血性脑卒中病因的 25%, 中国 46% 脑卒中是由 CSVD 引起<sup>[2]</sup>。有研究发现, CSVD 发展过程中存在大量凋亡神经细胞, 同时伴随着炎症反应发生<sup>[3-4]</sup>。因此, 减少神经细胞凋亡和减轻炎症反应程度可能是治疗 CSVD 的潜在方案。

白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物, 是许多植物受到刺激时产生的一种抗毒素<sup>[5]</sup>。据报道, 白藜芦醇能够抑制血小板聚集和氧化反应的发生, 常用于脑缺血再灌注损伤的治疗。以往研究表明, 白藜芦醇对治疗急性脑梗、动脉硬化和缺血性脑卒中有一定疗效<sup>[6]</sup>。但其在 CSVD 中的应用却很少被研究。既往研究发现, 白藜芦醇对脑血管疾病有明显疗效, 其通过调节免疫因子白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 抑制炎症反应, 表明 IL-6、IL-10 是中枢神经系统免疫炎症级联反应的关键<sup>[7]</sup>。笔者推测白藜芦醇在 CSVD 治疗中也可能有效。为验证该假设, 本研究将白藜芦醇注射到 CSVD 动物模型中, 以期白藜芦醇治疗 CSVD 提供可靠的理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物、试剂及仪器

健康雄性 Sprague Dawley 大鼠 100 只, 体重

( $230 \pm 20$ )g, 购自南京集萃药康公司, 实验动物生产许可证号: SCXK 苏 2023-0041, 实验动物使用许可证号: SYXK 苏 2023-0031。

白藜芦醇购自美国 Sigma 公司 (CAS 号: 23496-41-5), BAX、Bcl-2 和 GAPDH 购自美国 Santa Cruz 公司, Goat Anti-Mouse IgG (H+L) HRP 购自美国 Abcam 公司, 戊巴比妥钠购自北京索莱宝公司, 脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法 (TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL) 染色试剂购自上海碧云天生物科技有限公司, 考马斯亮蓝蛋白浓度检测试剂购自武汉恒恒生物科技有限公司, 多功能酶标仪 1096A 购自北京安诺伦公司, Gel-Doc 凝胶成像系统购自美国 Bio-Rad 公司, 正置荧光显微镜购自美国赛默飞公司。

### 1.2 模型复制

腹腔注射 1% 戊巴比妥钠麻醉大鼠, 并以仰卧姿势固定在固定板上。剃掉颈毛后, 用剪刀剪去颈中部皮肤, 分离双侧颈总动脉并用动脉夹夹紧。阻断血流 20 min, 从尾部放血。松开动脉夹, 恢复血流 10 min。然后, 再次用动脉夹夹住动脉, 阻断血流 20 min 松开动脉夹, 恢复血流 10 min。整个过程重复 3 次, 观察大鼠的呼吸和心跳。如果上述指标正常, 用庆大霉素消毒后缝合皮肤, 并保持温度<sup>[8]</sup>。大鼠出现偏瘫, 对侧前肢下垂和站立不稳症状表明模型复制成功, 最终成功复制 CSVD 大鼠模型 60 只。

### 1.3 动物分组

将大鼠置于  $22 \sim 24$  °C、 $(55 \pm 5)$ % 湿度条件下喂

养7 d后进行实验。将大鼠随机分为假手术组、模型组、治疗组,每组20只。假手术组大鼠仅被麻醉,分离双侧颈总动脉,庆大霉素消毒后缝合皮肤,正常饲养。模型组和治疗组大鼠均按照上述方法复制模型。治疗组大鼠腹腔注射白藜芦醇(40 mg/kg体重),假手术组和模型组大鼠腹腔注射等量磷酸缓冲盐溶液<sup>[5]</sup>。将大鼠放回笼子中喂养,24 h后进行后续实验。

## 1.4 方法

**1.4.1 神经行为评分** 模型复制后第5天,比较各组大鼠神经行为评分。参考文献[8]对所有实验大鼠的肢体不对称性进行统计。大鼠站立时,会用双侧前肢交替或同时触碰桶壁,假手术组大鼠双侧前肢交替差异不显著,而CSVD大鼠会出现偏倚的情况。肢体不对称性主要是通过统计大鼠在玻璃杯圆桶偏倚侧肢体应用的频率。评分公式: $10(R-L)/(R+L+B)$ 。R:右前肢单独使用频率;L:左前肢单独使用频率;B:双前肢一起使用的频率。

**1.4.2 水迷宫实验评估大鼠学习和记忆功能** 一个圆形黑色水箱(直径180 cm,高度50 cm)装满26℃水,深度30 cm,并分成东、南、西、北4个相等的象限。将一个长2 cm的浸入式不透明逃生平台放置在距离侧壁等距的中心。所有大鼠预先训练以找到平台。每次测试中,大鼠随机放置在面向墙壁的象限起点,最多可以逃到平台上60 s。在90 s内没有逃脱的大鼠放置在平台上最多20 s,然后放回笼子,然后每隔10 min进行一次新的测试。使用悬挂在迷宫上方的摄像机记录迷宫中大鼠的行为。计算了总共4次测试的平均逃逸时间。

**1.4.3 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色观察大鼠海马组织病理学改变** 取各组大鼠海马组织固定于4%预冷的多聚甲醛中12 h,经酒精梯度脱水、二甲苯透明后,使用石蜡进行包埋。石蜡凝固后将组织切成5 μm厚的切片,石蜡切片于60℃烘箱脱蜡后,经二甲苯浸洗、酒精梯度复水、苏木精和伊红染色,使用中性树脂封片,最后在显微镜下观察并记录染色结果。

**1.4.4 TUNEL染色检测大鼠海马组织神经细胞凋亡** 取制好的石蜡切片,于60℃烘箱脱蜡,经二甲苯浸洗、酒精梯度复水和3%过氧化氢处理后,根据TUNEL染色试剂盒说明书,将TUNEL反应混合液与切片共同反应10 min,完成显色后,漂洗并封片。最后在显微镜下观察并记录染色结果。

**1.4.5 Western blotting检测大鼠海马组织BAX/BCL-2、IL-6、IL-10蛋白的表达** 从大鼠海马组织提取总蛋白进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳,使用装置转移到聚偏二氟乙烯膜上,5%脱脂奶粉封闭。洗涤后将膜与一抗体在4℃条件下孵育过夜,次日用辣根过氧化物酶标记的IgG二抗孵育2 h。使用增强化学发光显示图像。使用成像程序量化光密度信号,并将免疫反应带的强度归一化为GAPDH蛋白带的强度,计算目的蛋白相对表达量。

**1.4.6 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测外周血IL-6、IL-10、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)、谷胱甘肽(Glutathione, GSH)和丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平** 抽取大鼠外周血,4℃、2 000 r/min离心10 min,取上层血清,用ELISA试剂盒检测外周血IL-6、IL-10、SOD、CAT、GSH、MDA水平。

## 1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 24.0统计软件。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组比较用 $t$ 检验,多组比较用方差分析,进一步两两比较用LSD- $t$ 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 白藜芦醇改善CSVD大鼠神经认知

模型复制后第5天,模型组与治疗组大鼠神经行为评分比较,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $t = 8.276, P = 0.032$ );模型组大鼠神经行为评分高于治疗组。假手术组、模型组、治疗组大鼠穿越次数和停留时间比较,经方差分析,差异均有统计学意义( $F = 10.892$ 和 $11.363, P = 0.017$ 和 $0.008$ );与假手术组比较,模型组大鼠穿越次数和停留时间减少( $P < 0.05$ ),与模型组比较,治疗组大鼠穿越次数和停留时间增加( $P < 0.05$ )。见图1和表1。

### 2.2 白藜芦醇改善CSVD大鼠海马组织的病理学损伤

假手术组大鼠海马组织结构完整。模型组大鼠海马组织结构受到破坏,神经组织混乱,皮质神经细胞部分缩小,尼氏小体数量减少;与模型组比较,治疗组大鼠海马组织损伤明显修复,皮质神经细胞形态较正常。见图2。



**表 1 各组大鼠神经行为评分、水迷宫实验结果比较**  
( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

组别	神经行为评分	穿越次数	穿越时间/s
假手术组	-	4.6 ± 0.2	15.4 ± 0.2
模型组	2.9 ± 0.1	2.2 ± 0.1 <sup>①</sup>	10.9 ± 0.2 <sup>①</sup>
治疗组	2.1 ± 0.1 <sup>②</sup>	3.3 ± 0.1 <sup>②</sup>	14.1 ± 0.1 <sup>②</sup>
<i>F/t</i> 值	8.276	10.892	11.363
<i>P</i> 值	0.032	0.017	0.008

注: ①与假手术组比较,  $P < 0.05$ ; ②与模型组比较,  $P < 0.05$ 。

### 2.3 白藜芦醇抑制 CSVD 大鼠海马组织神经细胞凋亡

TUNEL 染色结果显示, 假手术组、模型组、治疗组大鼠海马组织神经细胞凋亡率比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ( $F = 12.238, P = 0.002$ ); 模型组大鼠海马组织神经细胞凋亡率高于假手术组 ( $P < 0.05$ ), 治疗组大鼠海马组织神经细胞凋亡率低

于模型组 ( $P < 0.05$ )。见表 2 和图 3。

假手术组、模型组、治疗组大鼠 BAX/BCL-2 蛋白表达比值比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F = 9.019, P = 0.011$ ), 与假手术组比较, 模型组大鼠的海马组织 BAX/BCL-2 蛋白表达比值增加 ( $P < 0.05$ ), 与模型组比较, 治疗组大鼠海马组织 BAX/BCL-2 蛋白表达比值降低 ( $P < 0.05$ )。见表 2 和图 4。

**表 2 各组大鼠海马组织神经细胞凋亡率、BAX/BCL-2 蛋白比较** ( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

组别	凋亡率/%	BAX/BCL-2 蛋白
假手术组	18.4 ± 0.3	0.3 ± 0.1
模型组	59.8 ± 9.8 <sup>①</sup>	1.4 ± 0.1 <sup>①</sup>
治疗组	41.7 ± 2.1 <sup>②</sup>	1.1 ± 0.1 <sup>②</sup>
<i>F</i> 值	12.238	9.019
<i>P</i> 值	0.002	0.011

注: ①与假手术组比较,  $P < 0.05$ ; ②与模型组比较,  $P < 0.05$ 。

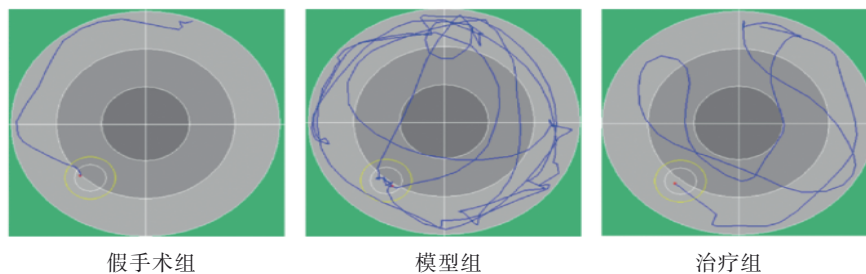


图 1 各组大鼠在水迷宫的轨迹图

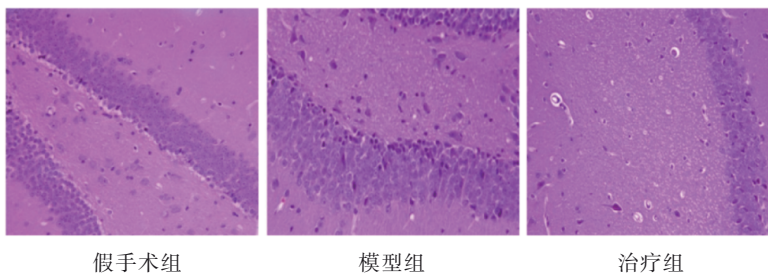


图 2 各组大鼠海马组织的病理学损伤 (HE 染色 × 400)

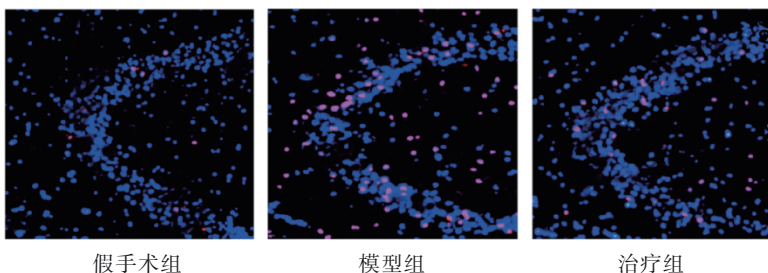


图 3 各组大鼠海马组织的神经细胞凋亡 (TUNEL 染色 × 400)

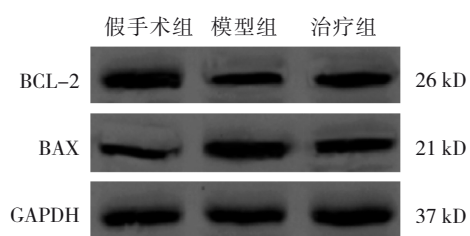


图4 各组大鼠BAX/BCL-2蛋白的表达

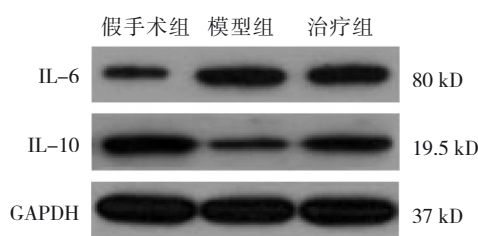


图5 各组大鼠海马组织IL-6、IL-10蛋白的表达

## 2.4 白藜芦醇抑制CSVD大鼠氧化应激反应

假手术组、模型组、治疗组大鼠外周血MDA、SOD、GSH、CAT水平比较,经方差分析,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与假手术组比较,模型组大鼠外周血SOD、GSH、CAT降低( $P < 0.05$ ),MDA升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,治疗组大鼠外周血SOD、GSH、CAT升高( $P < 0.05$ ),MDA降低( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 各组大鼠外周血MDA、SOD、GSH、CAT水平比较

( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

组别	MDA/(nmol/ mg·prot)	SOD/ (u/mg·prot)	GSH/ (u/mg·prot)	CAT/ (u/mg·prot)
假手术组	5.1 ± 0.1	25.9 ± 0.3	89.6 ± 3.2	199.7 ± 8.1
模型组	11.8 ± 0.1 <sup>①</sup>	7.3 ± 0.1 <sup>①</sup>	21.1 ± 1.1 <sup>①</sup>	50.1 ± 2.4 <sup>①</sup>
治疗组	8.1 ± 0.1 <sup>②</sup>	17.2 ± 0.7 <sup>②</sup>	61.8 ± 2.3 <sup>②</sup>	101.3 ± 4.1 <sup>②</sup>
F值	9.001	10.238	12.115	13.027
P值	0.012	0.007	0.006	0.003

注: ①与假手术组比较,  $P < 0.05$ ; ②与模型组比较,  $P < 0.05$ 。

## 2.5 白藜芦醇降低CSVD大鼠IL-6、IL-10水平

假手术组、模型组、治疗组大鼠外周血和海马组织IL-6、IL-10比较,经方差分析,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与假手术组比较,模型组大鼠外周血和海马组织IL-6升高( $P < 0.05$ ),IL-10降低( $P < 0.05$ )。与模型组比较,治疗组大鼠外周血和海马组织IL-6降低( $P < 0.05$ ),IL-10升高( $P < 0.05$ )。见表4和图5。

表4 各组大鼠外周血和海马组织IL-6、IL-10水平比较

( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

组别	外周血		海马组织	
	IL-6/(pg/mL)	IL-10/(pg/mL)	IL-6蛋白	IL-10蛋白
假手术组	22.1 ± 1.2	121.8 ± 6.2	0.2 ± 0.1	0.7 ± 0.1
模型组	63.8 ± 5.1 <sup>①</sup>	70.1 ± 3.3 <sup>①</sup>	0.8 ± 0.1 <sup>①</sup>	0.2 ± 0.0 <sup>①</sup>
治疗组	33.2 ± 1.2 <sup>②</sup>	90.2 ± 5.7 <sup>②</sup>	0.5 ± 0.1 <sup>②</sup>	0.4 ± 0.1 <sup>②</sup>
F值	13.277	15.026	8.095	8.931
P值	0.008	0.005	0.022	0.031

注: ①与假手术组比较,  $P < 0.05$ ; ②与模型组比较,  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

CSVD是指颅内小血管的病理变化,包括动脉血管、小动脉、毛细血管和静脉<sup>[1]</sup>,最终可能导致脑缺血、中风或出血性损害,以及纤维素变性、淀粉样变和出血性闭塞等病理变化<sup>[8]</sup>。在中国,60岁以上老年人CSVD的发病率高达27%左右,与前几年相比,呈现直线上升趋势<sup>[2]</sup>。最新研究发现,免疫因子IL-6、IL-10水平升高和神经细胞凋亡在CSVD的发病中起重要作用<sup>[5]</sup>。由于严重的线粒体损伤和脑组织神经细胞自由基损伤,脑组织中大量的神经细胞和胶质细胞迅速死亡。

研究发现,白藜芦醇通过调节促凋亡和抗凋亡因子的表达,对脑缺血再灌注模型大鼠发挥神经保护作用。此外,白藜芦醇治疗后,脑缺血再灌注大鼠的学习和记忆能力明显改善<sup>[7]</sup>。同时,这种刺激可以保护神经细胞突触及其可塑性,并抑制神经细胞凋亡。有研究表明,神经细胞凋亡在脑缺血再灌注的发生、发展中发挥关键作用<sup>[9-10]</sup>。最新研究表明,如果神经细胞的凋亡被抑制,CSVD的发展可以被延缓或逆转<sup>[11-12]</sup>。既往研究证明,白藜芦醇可以改善阿尔茨海默病小鼠的学习和记忆能力,减少淀粉样蛋白在小鼠脑组织中的沉积,并逆转记忆损伤<sup>[13-15]</sup>。本研究中模型组大鼠神经认知功能降低,海马组织结构受到破坏,神经细胞凋亡率升高,SOD、GSH、CAT水平降低。当使用白藜芦醇后,上述变化得到改善,提示白藜芦醇对CSVD大鼠神经认知功能和神经细胞凋亡具有一定的改善作用。

研究表明,IL-6是中枢神经系统免疫炎症级联反应的一个关键。其过度表达损伤血脑屏障,导致神经细胞凋亡,加剧脑损伤和脑水肿,形成缺血性炎症的恶性循环<sup>[16-17]</sup>。IL-6是一种关键的促炎症细胞因子,与脑缺血损伤密切相关<sup>[18-19]</sup>。而在急性缺血性脑血管病患者中,IL-6水平与脑梗面积大小、临床预后密切相关。单核细胞与B淋巴细胞是IL-10

的主要分泌来源<sup>[20]</sup>。肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  及其他炎症因子可以被抗炎因子 IL-10 抑制<sup>[21]</sup>。IL-10 可通过抑制凋亡蛋白的产生和提高神经细胞、小胶质细胞生存率来缓解脑血管疾病。本研究中,与模型组比较,治疗组大鼠外周血免疫因子 IL-6 水平下降,IL-10 水平升高,提示白藜芦醇对 CSVD 大鼠的治疗作用与调节 IL-6、IL-10 水平有关。

综上所述,白藜芦醇能够提高 CSVD 大鼠神经认知功能,改善海马组织损伤,抑制神经细胞凋亡,其作用可能与调节免疫因子 IL-6、IL-10 水平有关。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 张中,任晓幸,刘扬. 脑小血管病患者肾小球滤过率和微量白蛋白检测与认知功能的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(14): 71-74.
- [2] 李曼,李悦,高帅,等. 脑小血管疾病血脑屏障通透性与 MRI 总负担的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(9): 1303-1308.
- [3] 李义忠,梁波,何汉. 脑小血管疾病磁共振成像表现与血管性认知功能障碍的相关性[J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(6): 39-40.
- [4] QI Y Y, FENG X F, QIU L, et al. 3-n-butylphthalide inhibits the apoptosis of nerve cells in rats with cerebral small vessel disease via the PI3K/Akt pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(10): 4474-4480.
- [5] 李世英,张晋霞,张志勇,等. 白藜芦醇对脑缺血再灌注大鼠 JNK、P38 和神经凋亡的影响[J]. 中国中医急症, 2022, 31(2): 228-232.
- [6] 刘胜鹏,张小丽,彭俊,等. 白藜芦醇抑制新生大鼠生发基质出血后神经炎症及保护神经功能的作用[J]. 中华新生儿科杂志, 2022, 37(4): 343-349.
- [7] 马姗,闫忠军,李军朝,等. 白藜芦醇抑制 TLR4 信号通路减轻脑缺血再灌注损伤后神经炎症的具体机制研究[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(11): 1081-1086.
- [8] 谭灵莉,崔丹丹,祝慧凤,等. 梓醇对脑缺血后神经血管单元构筑的影响[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(1): 44-48.
- [9] HOU Y Y, WANG K, WAN W J, et al. Resveratrol provides neuroprotection by regulating the JAK2/STAT3/PI3K/AKT/mTOR pathway after stroke in rats[J]. Genes Dis, 2018, 5(3): 245-255.
- [10] RO J H, LIU C C, LIN M C. Resveratrol mitigates cerebral ischemic injury by altering levels of trace elements, toxic metal, lipid peroxidation, and antioxidant activity[J]. Biol Trace Elem Res, 2021, 199(10): 3718-3727.
- [11] YU P P, WANG L, TANG F R, et al. Resveratrol-mediated neurorestoration after cerebral ischemic injury - Sonic Hedgehog signaling pathway[J]. Life Sci, 2021, 280: 119715.
- [12] CHEN A Q, FANG Z, CHEN X L, et al. Microglia-derived TNF- $\alpha$  mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 487.
- [13] CHEN M, YANG Y. A meta-analysis on associations of IL-6 and IL-10 polymorphisms with susceptibility to ischemic stroke[J]. J Neuroimmunol, 2019, 335: 577004.
- [14] HUANG L F, LI X, LIU Y J, et al. Curcumin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting NLRP1-dependent neuronal pyroptosis[J]. Curr Neurovasc Res, 2021, 18(2): 189-196.
- [15] BAO Z C, ZHANG S G, LI X L. MiR-5787 attenuates macrophages-mediated inflammation by targeting TLR4/NF- $\kappa$ B in ischemic cerebral infarction[J]. Neuromolecular Med, 2021, 23(3): 363-370.
- [16] SHEN H, XU B, YANG C, et al. A DAMP-scavenging, IL-10-releasing hydrogel promotes neural regeneration and motor function recovery after spinal cord injury[J]. Biomaterials, 2022, 280: 121279.
- [17] SUN Q Y, HU T T, ZHANG Y R, et al. IRG1/itaconate increases IL-10 release to alleviate mechanical and thermal hypersensitivity in mice after nerve injury[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1012442.
- [18] MCKINLEY M J, MARTELLI D, TREVIZAN-BAÚ P, et al. Divergent splanchnic sympathetic efferent nerve pathways regulate interleukin-10 and tumour necrosis factor- $\alpha$  responses to endotoxaemia[J]. J Physiol, 2022, 600(20): 4521-4536.
- [19] GOUDARZI S, GILCHRIST S E, HAFIZI S. Gas6 induces myelination through anti-inflammatory IL-10 and TGF- $\beta$  upregulation in white matter and glia[J]. Cells, 2020, 9(8): 1779.
- [20] RECASENS M, ALMOLDA B, PÉREZ-CLAUSELL J, et al. Chronic exposure to IL-6 induces a desensitized phenotype of the microglia[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 31.
- [21] MANICH G, GÓMEZ-LÓPEZ A R, ALMOLDA B, et al. Differential roles of TREM2+ microglia in anterograde and retrograde axonal injury models[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 567404.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 王海鹏, 齐宝奎, 臧兆萍, 等. 白藜芦醇对脑小血管疾病大鼠神经细胞损伤及免疫因子白细胞介素-6、白细胞介素-10 水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(16): 30-35.

**Cite this article as:** WANG H P, QI B K, ZANG Z P, et al. Effects of resveratrol on neuronal cell injury and levels of immune factors IL-6 and IL-10 in rats with cerebral small vessel disease[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(16): 30-35.