

基于 TMAO-HMGB1/NLRP3 通路探讨电针对 脑缺血大鼠脑肠共治的作用机制

吴月萍¹, 欧阳洁¹, 宋小鸽², 储浩然^{3,4,5}, 陈亮亮³, 丁义侠³

(¹安徽中医药大学研究生院, 合肥 230061; ²安徽中医药大学经络研究所, 合肥 230061; ³安徽中医药大学第二附属医院, 合肥 230061; ⁴安徽省中医药科学院针灸临床研究所, 合肥 230061; ⁵安徽省针灸临床医学研究中心, 合肥 230061)

【摘要】 目的:观察电针对脑缺血大鼠三甲胺-N-氧化物(TMAO)-高迁移率族蛋白B1(HMGB1)/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)通路的影响,探讨电针脑肠共治的作用机制。方法:将成年SPF雄性SD大鼠随机分为假手术组、模型组、电针组,每组15只。电针组予以电针“百会”“天枢”“上巨虚”“大椎”治疗,隔日1次,20 min/次,共14 d。Zea-Longa法评估大鼠神经功能损伤情况;TTC染色法检测脑梗死体积;HE染色法观察缺血大鼠皮层区和结肠组织病理形态变化;ELISA法分别检测大鼠血清、结肠及缺血大鼠皮层区TMAO、HMGB1、NLRP3、白细胞介素(IL)-1 β 、闭锁小带蛋白1(ZO-1)和闭合蛋白(Occludin)的含量;Western blot法、实时荧光定量PCR法及免疫荧光染色法分别检测大鼠结肠组织和缺血大鼠皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1 β 、ZO-1、Occludin的蛋白、mRNA表达水平及阳性表达。结果:与假手术组比较,模型组大鼠Zea-Longa评分、脑梗死体积百分比升高($P<0.01$),缺血大鼠皮层区神经元排列紊乱,结构疏松,间隙变宽,伴有炎性细胞浸润,结肠组织黏膜破坏,腺体排列紊乱,杯状细胞数量减少,伴随炎性细胞浸润,血清、结肠及缺血大鼠皮层区TMAO、HMGB1、NLRP3和IL-1 β 含量升高($P<0.01$),ZO-1和Occludin含量降低($P<0.01$),结肠及缺血大鼠皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1 β 蛋白、mRNA表达水平及阳性表达均升高($P<0.01$),ZO-1、Occludin蛋白、mRNA表达水平及阳性表达均降低($P<0.01$)。与模型组比较,电针组大鼠Zea-Longa评分和脑梗死体积百分比降低($P<0.01$),缺血大鼠皮层区神经元排列较整齐,形态较完整,炎性细胞浸润程度较轻,结肠组织黏膜上皮细胞相对较为完整,腺体结构紊乱程度减轻,炎性细胞浸润程度缓解,血清、结肠及缺血大鼠皮层区TMAO、HMGB1、NLRP3和IL-1 β 含量降低($P<0.01$),ZO-1、Occludin含量升高($P<0.01$),结肠及缺血大鼠皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1 β 蛋白、mRNA表达水平及阳性表达均降低($P<0.01$),ZO-1、Occludin蛋白、mRNA表达水平及阳性表达均升高($P<0.01$)。结论:电针脑肠共治可降低肠道菌群代谢产物TMAO的含量,下调肠组织的HMGB1/NLRP3的表达,减少外周炎性因子,从而减轻MCAO大鼠脑组织炎症反应。

【关键词】 脑缺血;电针;大鼠;脑肠共治;炎症反应;TMAO-HMGB1/NLRP3通路

Effect of electroacupuncture on brain-gut co-treatment in rats with cerebral ischemia based on TMAO-HMGB1/NLRP3 pathway

WU Yue-ping¹, OUYANG Jie¹, SONG Xiao-ge², CHU Hao-ran^{3,4,5}, CHEN Liang-liang³, DING Yi-xia³ (¹Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China; ²Meridian Research Institute of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061; ³The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061; ⁴Institute of Acupuncture and Moxibustion, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230061; ⁵Anhui Clinical Medical

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20250084

引用格式:吴月萍,欧阳洁,宋小鸽,等.基于TMAO-HMGB1/NLRP3通路探讨电针对脑缺血大鼠脑肠共治的作用机制[J].针刺研究,2026,51(4):425-436.

项目来源:安徽省自然科学基金项目(No.2008085QH390);安徽省高等学校科学研究项目(No.2022AH050477);安徽省中医药高水平传承人才支持项目(No.皖中医药发展[2024]1号);第七期全国老中医药专家学术经验继承项目(No.国中医药人教函[2022]76号)

通信作者:丁义侠,E-mail:175810678@qq.com

Research Center for Acupuncture and Moxibustion, Hefei 230061)

【ABSTRACT】 Objective To observe the effect of electroacupuncture (EA) on the trimethylamine-N-oxide (TMAO)-high mobility group box 1 protein (HMGB1)/NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) pathway in cerebral ischemia (CI) rats, so as to explore its mechanism in brain-gut co-treatment. **Methods** Male SD rats were randomly divided into sham operation, model and EA groups, with 15 rats in each group. The CI model was established by occlusion of the middle cerebral artery (MCAO). EA was applied to “Baihui” (GV20), “Tianshu” (ST25), “Shangjuxu” (ST37), and “Dazhui” (GV14) for 20 min, once every other day for 14 d. Neurological deficit was assessed using the Zea-Longa score. The cerebral infarction volume was detected by TTC staining, the pathological changes in the ischemic cerebral cortex and colon tissues were observed by HE staining. The contents of TMAO, HMGB1, NLRP3, interleukin (IL)-1 β , zonula occludens-1 (ZO-1), and Occludin in serum, colon, and ischemic cerebral cortex were detected by ELISA. The protein and mRNA expression levels and positive expression of HMGB1, NLRP3, IL-1 β , ZO-1 and Occludin in colon tissue and ischemic cerebral cortex were detected by Western blot, real-time fluorescent quantitative PCR, and immunofluorescence staining, respectively. **Results** After modeling and compared with the sham operation group, the Zea-Longa score and the percentage of cerebral infarction volume, the contents of TMAO, HMGB1, NLRP3 and IL-1 β in serum, colon and ischemic cerebral cortex, the expression levels and positive expressions of HMGB1, NLRP3, IL-1 β protein and mRNA in colon and ischemic cerebral cortex were significantly increased ($P<0.01$) in the model group, while the contents of ZO-1 and Occludin, and the expression levels and positive expressions of ZO-1, Occludin protein and mRNA were decreased ($P<0.01$). After 14 days' treatment, all the increased and decreased levels of the indexes mentioned above were reversed in the EA group relevant to the model group ($P<0.01$). HE staining showed disordered arrangement of neurons in the ischemic cerebral cortex, loosened structure, widened intercellular spaces, with inflammatory cell infiltration; as well as mucosal damage in colonic tissues, disordered glandular arrangement, reduced number of goblet cells, accompanied by inflammatory cell infiltration in the model group, which were relatively milder in the EA group. **Conclusion** EA mediating brain-gut co-treatment can reduce the content of intestinal flora metabolite TMAO, down-regulate the expressions of HMGB1/NLRP3 in intestinal tissue, and reduce peripheral inflammatory factors, thereby alleviating the inflammatory response in brain tissue of MCAO rats.

【KEYWORDS】 Cerebral ischemia; Electroacupuncture; Rat; Brain-gut co-treatment; Inflammatory response; TMAO-HMGB1/NLRP3 pathway

脑卒中是一种常见的神经系统疾病,是全球第二大死亡原因和第三大残疾原因^[1-2]。目前临床上,西医治疗脑卒中的方法主要有溶栓、抗凝等,但这些治疗方法仍存在着一定的不良反应^[3-7]。肠道微生物群被认为是直接或通过其代谢物影响宿主健康的关键调节因子^[8]。在病理状态下,肠道菌群失衡,有害物质会破坏肠道屏障,增加肠道通透性,加剧强效促炎因子进入血液循环系统,这些促炎因子可通过介导炎性反应及免疫反应,加重缺血性脑卒中^[9]。中医“脑肠同调”“脑肠共治”“调肠治脑”等理念在脑卒中的临床应用中取得了较好疗效。研究显示,中医可以通过中药、腹针等治疗方法调节肠道菌群的稳态来治疗缺血性脑卒中后遗症如偏瘫、运动障碍、情志异常^[10-11]。还有研究显示“脑肠同调”法针刺可改善缺血性脑卒中患者的运动功能和胃肠道功能^[12]。这充分说明了调理胃肠以治疗脑病的中医独特优势已在临床实践中得到验证。近年

来,有研究显示中医治疗脑血管疾病可能与通过调节肠道微生物稳态机制有关^[13]。然而,关于针刺疗法通过调控肠道菌群产物治疗脑卒中的作用机制相关研究尚不多见。前期研究已证实,运用“脑肠同治”理论通过电针“百会”“曲池”“足三里”治疗帕金森小鼠可改善其肠道功能障碍,保护脑神经元免受损害^[14];电针“百会”“大椎”“肾俞”“足三里”可平衡血管性痴呆大鼠的肠道菌群,改善其认知功能^[15]。此外,相关研究表明,电针可以改善缺血性脑卒中后大脑和肠道的炎性反应^[16-17]。在此基础上,本研究基于脑肠共治理论,观察电针“百会”“大椎”“天枢”“上巨虚”对大脑中动脉栓塞(MCAO)大鼠的肠道菌群代谢产物、炎性反应相关基因与蛋白表达水平、肠道黏膜屏障和血脑屏障的影响,旨在探讨电针通过抑制肠道菌群代谢产物,减轻脑卒中后炎症损伤的作用机制,为“脑肠共治”理论的应用提供新的科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

55只SPF级雄性SD大鼠,9周龄,体质量200~250g,购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司,动物生产许可证号:SCXK(豫)2020-0005,分笼饲养于安徽中医药大学实验中心。饲养条件:温度24~26℃,相对湿度50%~70%,12h/12h昼夜循环,自由摄食饮水。适应性饲养1周后,随机选择15只大鼠作为假手术组,其余40只进行造模。实验过程遵循科技部2006年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》的相关规定。本研究经安徽中医药大学伦理委员会批准(伦理编号:AHUCM-rats-2023159)。

1.2 主要试剂与仪器

2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC,北京索莱宝),戊巴比妥钠(上海上药新亚药业),高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)、闭锁小带蛋白1(ZO-1)、白细胞介素(IL)-1 β 、闭合蛋白(Occludin)ELISA试剂盒(武汉基因美科技),三甲胺-N-氧化物(TMAO)ELISA试剂盒(江莱生物),RIPA细胞裂解液(上海Beyotime),GAPDH、HRP标记的山羊抗小鼠IgG二抗、山羊抗兔IgG二抗(北京Zsbio),NLRP3(美国Affinity),反转录试剂盒(日本TaKaRa),PCR引物合成(上海生工),HRP标记二抗鼠兔混合型(安徽欣乐生物技术),HMGB1、IL-1 β 一抗(北京Bioss),NLRP3一抗(江苏亲和、武汉三鹰)、ZO-1一抗(武汉三鹰、美国Santa),Occludin一抗(北京Bioss、英国abcam)。一次性针灸针(苏州天协针灸器械),电子针疗仪(苏州医疗用品厂有限公司),生物组织自动脱水机、生物组织包埋机、生物组织摊烤片机(湖北亚光),切片机(德国Leica),免疫组织化学笔(安徽欣乐生物技术),显微镜(日本OLYMPUS),酶标仪(深圳雷杜),电泳仪、电泳槽、转膜仪(上海Tanon),自动曝光仪(上海培清科技),普通PCR仪(杭州晶格科学仪器),高速台式冷冻离心机(安徽嘉文仪器装备),荧光定量PCR仪(美国Thermo),超微量分光光度计(南京五义科技),ImageJ图像分析软件(美国NIH)。

1.3 造模方法及分组

大鼠适应性饲养1周后进行造模,采用改良Zea-Longa线栓法^[18-19]复制MCAO大鼠模型:除假手术组外,40只大鼠给予腹腔注射20%戊巴比妥(40mL/kg)进行麻醉,麻醉后将其颈部脱毛以充分

暴露,消毒颈部皮肤,纵向切开皮肤;钝性分离右颈总动脉、颈内动脉和颈外动脉,结扎颈总动脉和颈外动脉,并用动脉夹夹闭颈内动脉,同时在颈总动脉临近分叉处置1根缝合线,打活结备用。在颈总动脉上的死结和活结之间用显微剪45°离心斜剪出一小口,将线栓插入深度(18 \pm 1)mm;结扎切口处的活结,松开动脉夹,排除无活动后出血后,将皮肤进行逐层缝合,切口处进行消毒,放回饲养笼,注意保温。造模成功评判标准:待大鼠苏醒后,根据Zea-Longa评分表^[18]对大鼠进行神经功能缺损评分,选取评分为1~3分的大鼠进行后续实验。将造模成功的30只大鼠随机分为模型组和电针组,每组15只。

1.4 干预方法

假手术组和模型组:常规饲养,仅给予与电针组同样的抓取与固定,不做任何干预。

电针组:造模后第2天开始电针干预。将大鼠仰卧位固定,采用0.25mm \times 0.25mm的无菌针灸针,参照文献^[20-22]选取“百会”“天枢”“上巨虚”“大椎”进行腧穴定位。其中,“百会”平刺,“大椎”“天枢”“上巨虚”直刺,均刺入2mm,“大椎”与“百会”、“天枢”与“上巨虚”各连接电针仪的一组电极,电流强度2mA,疏密波,频率为2Hz/5Hz,以针体呈微微颤动为度,每次持续20min,隔天电针1次,连续治疗14d。

1.5 观察指标及检测方法

Zea-Longa评分^[18]:干预前后根据Zea-Longa的5分制评分表评估大鼠神经功能损伤情况。0分为提起鼠尾,双上肢均可伸展,无神经缺损症状;1分为提尾后,出现不能完全伸展手术对侧前爪,或缺血对侧躯体弯曲;2分为提起鼠尾,对侧前肢内旋,肩内收,行走时,向手术对侧转圈;3分为行走时,向手术对侧倾倒或倾斜;4分为不能自发行走,意识丧失。

TTC染色法检测脑梗死体积:每组随机选取3只大鼠,以20%戊巴比妥(40mL/kg)腹腔注射麻醉,断头取脑,取新鲜脑组织,于-20℃冰箱中冷冻30min。将大脑放置于脑槽,从前至后作每片厚度为2mm的冠状切片。将切片放入2%TTC溶液中,置于37℃水浴中30min,每15min翻转1次。取出脑片并洗去TTC溶液,置于4%多聚甲醛中固定24h后拍照。使用ImageJ图像分析软件测量相对脑梗死体积。相对脑梗死体积(%)=(白色缺血区域体积 \div 总体积) \times 100%。

HE染色法观察大鼠缺血大脑皮层区组织和结肠组织病理形态变化:每组随机选取3只大鼠,以20%戊巴比妥(40 mL/kg)腹腔注射麻醉,断头取脑,分离出缺血侧脑组织;取距离肛门8 cm处、长度约2 cm的结肠组织,分别置于4%多聚甲醛中固定,制作石蜡包埋块并切片(5 μm)后,依次进行脱蜡、苏木精-伊红染色、梯度脱水、透明处理,封片后在光学显微镜下观察并记录结肠组织和脑皮层组织形态变化。

ELISA法检测大鼠血清、缺血大脑皮层区及结肠组织HMGB1、NLRP3、IL-1β、ZO-1、Occludin、TMAO含量:每组随机选取6只大鼠,以20%戊巴比妥(40 mL/kg)腹腔注射麻醉,于腹主动脉收集血液4 mL,1 000×g离心20 min取上清,放入EP管,于-20℃冰箱中保存;随后断头取脑,分离出缺血大脑皮层区(约150 mg),同时取距离肛门8 cm处结肠组织(长度约2 cm,重量约150 mg),均置于-80℃冻存备用。分别取上述冻存组织各约50 mg匀浆离心20 min,收集上清。将上述血清和组织上清按照ELISA试剂盒说明依次稀释后,每孔加样50 μL,用封板膜封板,37℃温育60 min后加入工作液A,37℃温育60 min,每孔加入洗涤液,静置1 min弃去、拍干,如上重复3次,洗涤后加检测工作液B,37℃温育60 min,洗板5次,加入90 μL TMB底物溶液,37℃避光显色15 min,加入50 μL终止液终止反应,在酶标仪450 nm波长下读取吸光度值,根据标准曲线计算样本中HMGB1、NLRP3、IL-1β、ZO-1、Occludin、TMAO含量。

Western blot法检测大鼠缺血大脑皮层区和结肠组织HMGB1、NLRP3、IL-1β、ZO-1、Occludin蛋白表达水平:取上述缺血大脑皮层区及结肠组织各约50 mg,各自加入细胞裂解液冰浴摇匀,4℃12 000 r/min离心15 min,离心半径为6.8 cm,收集上清即为总蛋白溶液,测定蛋白浓度。加上样缓冲液后加热使蛋白充分变性,冷却后上样,依次经过电泳、转膜(湿转)、TBST洗膜,封闭。加入一抗(HMGB1稀释比例为1:1 000,NLRP3为1:1 000,IL-1β为1:1 000,ZO-1为1:5 000,Occludin为1:1 000)4℃冰箱孵育过夜。加入二抗(稀释比例为1:20 000)室温孵育1 h,将显色液滴至PVDF膜上,调整曝光条件,显影定影,使用Image J软件分析蛋白条带灰度值,以目的蛋白与内参蛋白GAPDH条带灰度值的比值作为目的蛋白的相对表达量。

实时荧光定量PCR法分别检测大鼠缺血大脑

皮层区和结肠组织HMGB1、NLRP3、IL-1β、ZO-1、Occludin mRNA表达水平:取上述冻存的脑皮层和结肠组织各约50 mg研磨充分,根据试剂盒说明,提取总RNA,进行反转录和定量PCR扩增。扩增条件为:95℃预变性1 min;95℃20 s、60℃1 min循环40次。依照每15 s升温0.5℃的规律,确认扩增产物从60℃升温至95℃的溶解曲线。以β-actin为内参,结果采用2^{-ΔΔCt}法计算目的基因的相对表达量,序列见表1。

表1 引物序列
Table 1 Prime sequences

基因	序列 (5'→3')	产物 长度/ bp
HMGB1	上游 TGCCTCGCGGAGGAAAAT	168
	下游 CTCTGAGCACTTCTTGGAGA	
NLRP3	上游 ATGCCGTATCTGGTTGTGTT	142
	下游 GACTTAGGAAGAGCTGAGCA	
IL-1β	上游 TCCACCTCAATGGACAGAAC	94
	下游 AAGGCCACAGGGATTTTGT	
ZO-1	上游 CAAGGAGGTAGAGCGAGGCA	197
	下游 CTGGGAACCTTTGTTTGAAGTGG	
Occludin	上游 TGGGAGCCTTGACATCTTGT	126
	下游 GGTGCATAATGATTGGGTTTG	
β-actin	上游 CCCATCTATGAGGGTTACGC	150
	下游 TTTAATGTCACGCACGATTTTC	

注:HMGB1为高迁移率族蛋白B1,NLRP3为NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3,IL-1β为白细胞介素-1β,ZO-1为闭锁小带蛋白1,Occludin为闭合蛋白。

免疫荧光染色法检测大鼠缺血大脑皮层区和结肠组织中HMGB1、NLRP3、IL-1β、ZO-1、Occludin阳性表达:取剩余的每组3只大鼠,以20%戊巴比妥(40 mL/kg)腹腔注射麻醉,断头取脑后,剥离缺血大脑皮层区,打开腹腔取结肠组织,于4%多聚甲醛固定液中固定。常规脱水,制作石蜡切片2~3张/只(厚度5 μm),依次经过烤片、二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化、洗片、抗原修复、山羊血清封闭孵育后,滴加一抗(HMGB1为1:4 00,NLRP3为1:300,IL-1β为1:400,ZO-1为1:300,Occludin为1:300)孵育30 min。滴加二抗(1:500)避光孵育10 min、TSA荧光染料孵育10 min,滴加DAPI复染试剂室温孵育5 min,用抗荧光淬灭封片剂封片,荧

光显微镜观察并拍照,每只大鼠随机选取2~3张切片,每张切片随机截取3个视野,采用Image J图像分析软件进行分析,计算荧光强度值。

1.6 统计分析

数据采用SPSS25.0统计软件进行分析。计量资料符合正态分布且方差齐时,数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD检验;不符合正态分布则以中位数(上、下四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用Kruskal-Wallis检验。以 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 各组大鼠干预前后Zea-Longa评分比较

干预前,与假手术组比较,模型组、电针组大鼠Zea-Longa评分升高($P < 0.01$);与模型组比较,电针组Zea-Longa评分差异无统计学意义。干预后,与模型组比较,电针组Zea-Longa评分降低($P < 0.01$)。见表2。

表2 各组大鼠干预前后Zea-Longa的评分比较

$[M(P_{25}, P_{75}), 15 \text{只鼠/组}]$

Table 2 Comparison of Zea-Longa scores of rats in the 3 groups $[M(P_{25}, P_{75}), 15 \text{rats/group}]$

	假手术组	模型组	电针组
干预前	0(0,0)	3(2,3)**	3(2,3)**
干预后	0(0,0)	3(2,3)**	1(1,2)**#

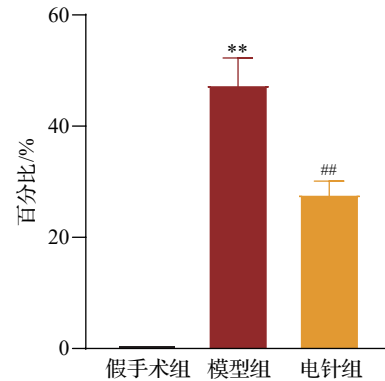
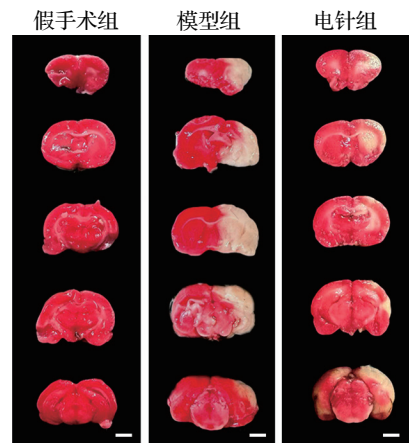
注:与假手术组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.01$ 。

2.2 各组大鼠脑梗死体积百分比的比较

与假手术组比较,模型组大鼠脑梗死体积百分比升高($P < 0.01$);与模型组比较,电针组脑梗死体积百分比降低($P < 0.01$)。见图1。

2.3 各组大鼠缺血大脑皮层区和结肠组织形态学比较

假手术组大鼠大脑皮层形态完整,神经元排列整齐,细胞结构分层清晰;与假手术组比较,模型组大鼠缺血大脑皮层区神经元排列紊乱,结构疏松,间隙变宽,伴有大量炎性细胞浸润;与模型组比较,电针组大鼠缺血大脑皮层区组神经元排列较整齐,形态较完整,炎性细胞浸润程度较轻。假手术组结肠组织黏膜形态完整,腺体形态正常,可见大量排列整齐的杯状细胞,未见明显炎性细胞浸润;与假手术组比较,模型组大鼠结肠组织黏膜破坏,腺体排列紊乱,杯状细胞数量减少,形态严重受损,伴随



注:白色为梗死灶,粉红色为正常脑组织。与假手术组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.01$ 。

图1 各组大鼠脑梗死体积百分比的比较 (TTC染色, $\bar{x} \pm s$, 3只鼠/组)

Fig. 1 Comparison of cerebral infarct volume percentage of rats in the 3 groups (TTC staining, $\bar{x} \pm s$, 3 rats/group)

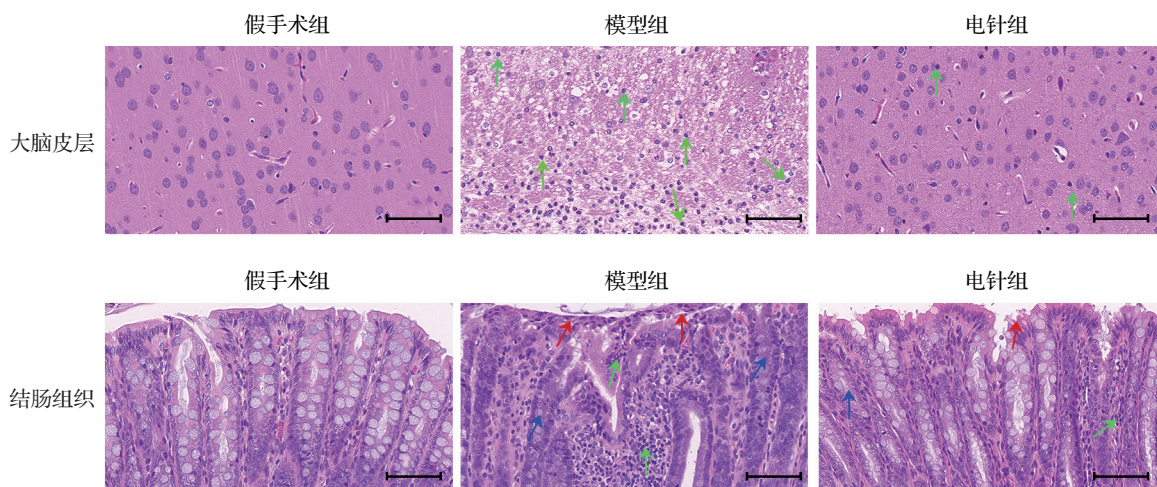
严重的炎性细胞浸润;与模型组比较,电针组大鼠结肠组织黏膜上皮细胞相对较为完整,腺体结构紊乱程度减轻,炎性细胞浸润程度缓解。见图2。

2.4 各组大鼠血清、结肠组织及缺血大脑皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1 β 、ZO-1、Occludin和TMAO含量比较

与假手术组比较,模型组大鼠血清、结肠组织和缺血大脑皮层区的TMAO、HMGB1、NLRP3、IL-1 β 含量均升高($P < 0.01$),ZO-1和Occludin含量均下降($P < 0.01$);与模型组比较,电针组血清、结肠组织和缺血大脑皮层区的TMAO、HMGB1、NLRP3、IL-1 β 含量均降低($P < 0.01$),ZO-1、Occludin含量均升高($P < 0.01$)。见图3。

2.5 各组大鼠结肠和缺血大脑皮层区HMGB1、IL-1 β 、NLRP3、ZO-1和Occludin蛋白表达水平比较

与假手术组比较,模型组的结肠和缺血大脑皮层区的HMGB1、IL-1 β 、NLRP3蛋白表达水平均升高($P < 0.01$),ZO-1、Occludin蛋白表达水平均降低



注:红色箭头示黏膜断裂缺损;绿色箭头示炎性细胞浸润;蓝色箭头示腺体萎缩,杯状细胞减少。标尺=20 μm。

图2 各组大鼠缺血大脑皮层区和结肠组织形态学比较(HE染色,3只鼠/组)

Fig. 2 Comparison of morphological changes in the cerebral cortex and colonic tissues on the ischemic side of rats in the 3 groups (HE staining, 3 rats/group)

($P < 0.01$);与模型组比较,电针组的结肠和缺血大脑皮层区的HMGB1、IL-1 β 、NLRP3蛋白表达水平均降低($P < 0.01$),ZO-1、Occludin蛋白表达水平均升高($P < 0.01$)。见图4。

2.6 各组大鼠结肠和缺血大脑皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1 β 、ZO-1、Occludin mRNA表达水平比较

与假手术组比较,模型组的结肠和缺血大脑皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1 β mRNA表达水平均升高($P < 0.01$),ZO-1、Occludin mRNA表达水平均降低($P < 0.01$);与模型组比较,电针组的结肠和缺血大脑皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1 β mRNA表达水平均降低($P < 0.01$),ZO-1、Occludin mRNA表达水平均升高($P < 0.01$)。见图5。

2.7 各组大鼠结肠和缺血大脑皮层区中HMGB1、NLRP3、IL-1 β 、ZO-1、Occludin阳性表达比较

与假手术组比较,模型组的结肠和缺血大脑皮层区的HMGB1、NLRP3、IL-1 β 阳性表达均升高($P < 0.01$),ZO-1、Occludin阳性表达均降低($P < 0.01$);与模型组比较,电针组的结肠和缺血大脑皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1 β 阳性表达均降低($P < 0.01$),ZO-1、Occludin阳性表达均升高($P < 0.01$)。见图6。

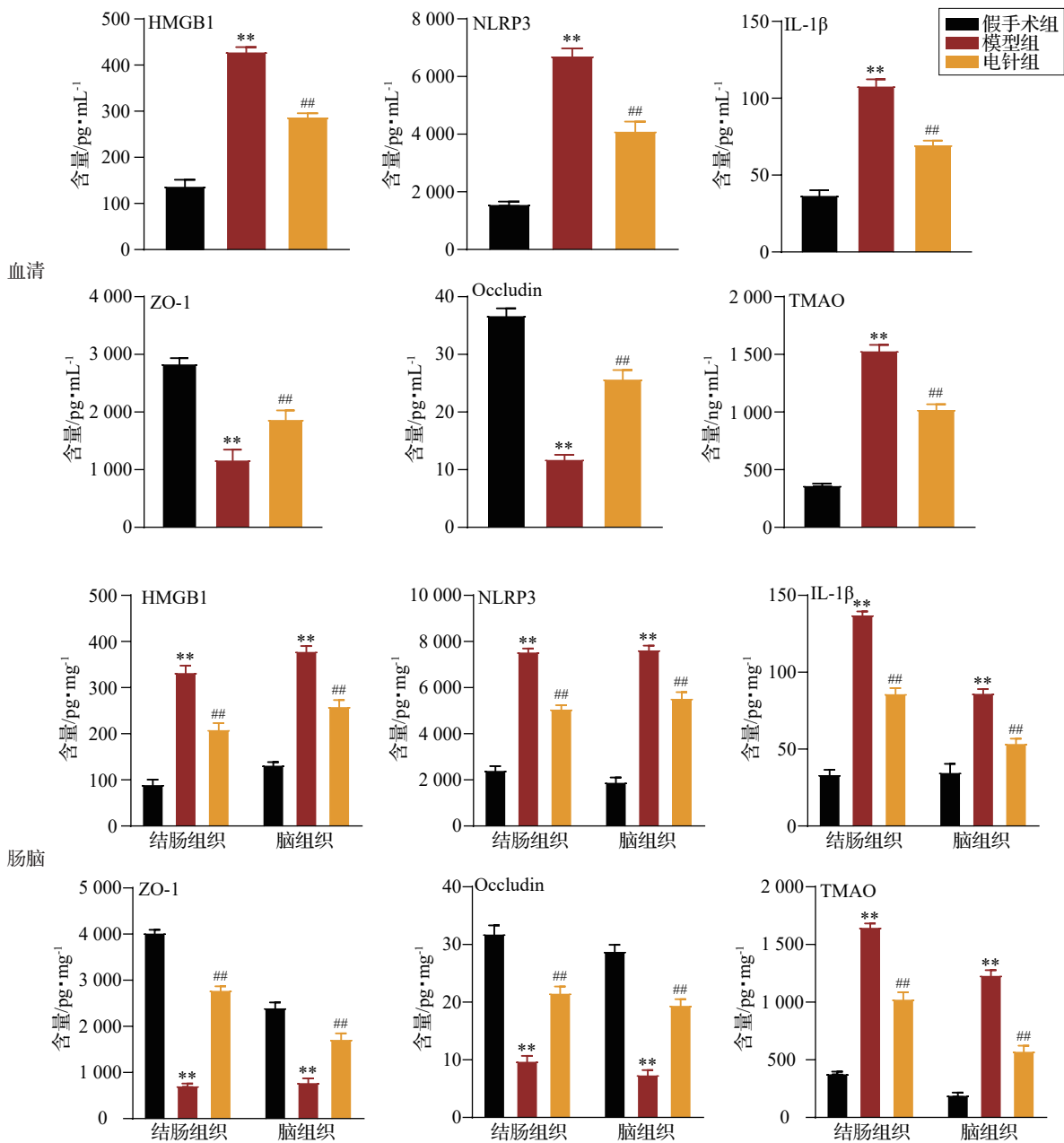
3 讨论

中医学认为,缺血性脑卒中归属于“中风”“偏瘫”范畴,其病位在脑。脑,为“元神之腑”,主宰人体的生命活动;肠,泛指中医的脾、胃、大小肠,涵盖

了运化、吸收水谷精微及排泄糟粕的功能^[23]。《灵枢·五癯津液别》中有言“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓”,提示脑受胃肠后天所化的水谷精微濡养,以维持正常活动。《伤寒论》云“阳明病,胃中燥,大便必硬,硬则谵语”,说明胃肠功能失司会导致大脑神志的改变^[24]。“脑肠共治”通过调节脑与肠的功能,维持机体稳态,从而实现气血调和^[25-26]。近年来有研究报道针刺“天枢”“上巨虚”等穴可改善脑卒中患者的运动及胃肠道功能^[12,27]。故本实验选用“百会”“大椎”“天枢”“上巨虚”,从肠道菌群角度探讨电针对MCAO大鼠的作用及其机制。

脑肠轴是沟通中枢神经系统和肠道之间的桥梁^[28]。肠道主要通过神经、激素和免疫系统与大脑直接沟通,其中迷走神经是肠道和大脑直接沟通的主要通道^[29]。TMAO是肠道菌群的代谢产物,其表达量的多少可以反映肠道菌群是否失衡,进而对脑卒中产生影响^[30]。TMAO为一种新型肠道微生物衍生代谢物,可通过激活促炎因子的释放,参与多种炎症疾病的病理过程^[31-32]。有研究报道,血液循环中的TMAO与炎症因子可穿过血脑屏障至中枢,加重缺血性脑组织的炎症反应^[33-34]。本研究结果显示,MCAO大鼠血清、结肠及缺血大脑皮层区中的TMAO含量增加;电针干预后,MCAO大鼠血清、结肠及缺血大脑皮层区中TMAO含量减少,说明电针有利于抑制炎症反应。

炎症反应在缺血性脑卒中的病理进展中起着重要作用^[35],外周炎症因子可以通过体液途径诱发



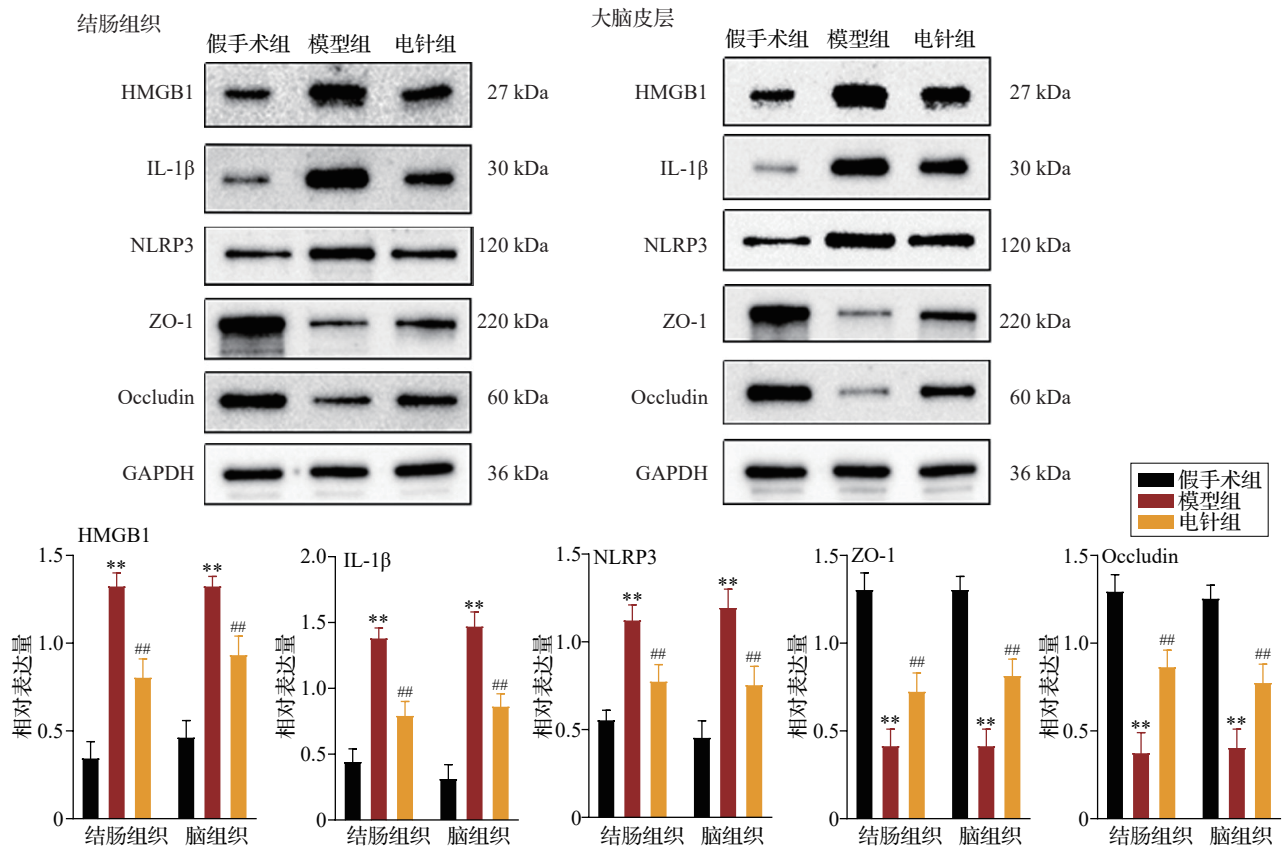
注: HMGB1为高迁移率族蛋白B1, NLRP3为NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3, IL-1β为白细胞介素-1β, ZO-1为闭锁小带蛋白1, Occludin为闭合蛋白, TMAO为三甲胺-N-氧化物。与假手术组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ## $P < 0.01$ 。

图3 各组大鼠血清、结肠和缺血侧大脑皮层区 HMGB1、NLRP3、IL-1β、ZO-1、Occludin、TMAO 含量比较 ($\bar{x} \pm s$, 6只鼠/组)
 Fig. 3 Comparison of HMGB1, NLRP3, IL-1β, ZO-1, Occludin, and TMAO levels in serum, colon, and ischemic side cerebral cortex of rats in the 3 groups ($\bar{x} \pm s$, 6 rats/group)

中枢神经炎症反应^[36-37]。临床研究显示,缺血性脑卒中患者常伴随运动功能障碍,出现胃肠功能紊乱,且炎症因子升高^[12]。本研究结果显示, MCAO大鼠 Zea-Longa评分升高、脑梗死体积增加,大脑皮层及结肠黏膜炎症浸润程度升高,提示 MCAO大鼠大脑皮层与结肠黏膜都出现了炎症反应;经电针干预后, MCAO大鼠 Zea-Longa评分降低,脑梗死体积减小,大脑皮层及结肠黏膜可见炎症浸润程度降低,

提示电针“脑肠共治”缓解了缺血性脑组织的炎症反应。

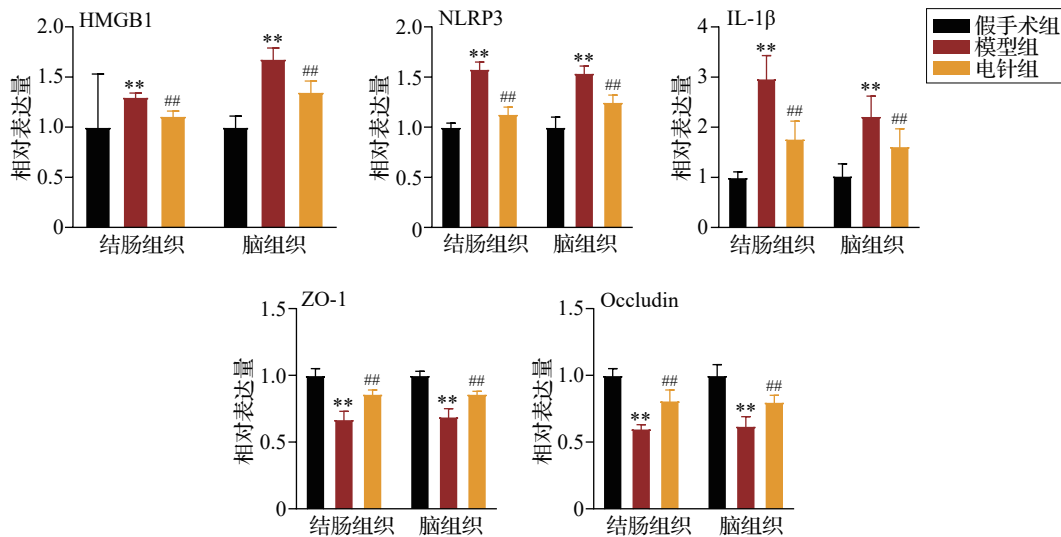
HMGB1在中枢神经系统及消化系统中疾病都能促进炎症反应的发展^[38]。NLRP3炎性小体在外周和中枢炎症反应中起重要的作用^[39]。IL-1β是NLRP3炎性小体产生的炎症反应起始因子。有研究报道, TMAO可以上调 HMGB1的表达,而 HMGB1可导致 NLRP3、IL-1β的转录增加,激活



注:HMGB1为高迁移率族蛋白B1,NLRP3为NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3,IL-1β为白细胞介素-1β,ZO-1为闭锁小带蛋白1,Occludin为闭合蛋白。与假手术组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.01$ 。

图4 各组大鼠结肠和缺血大脑皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1β、ZO-1、Occludin蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$, 6只鼠/组)

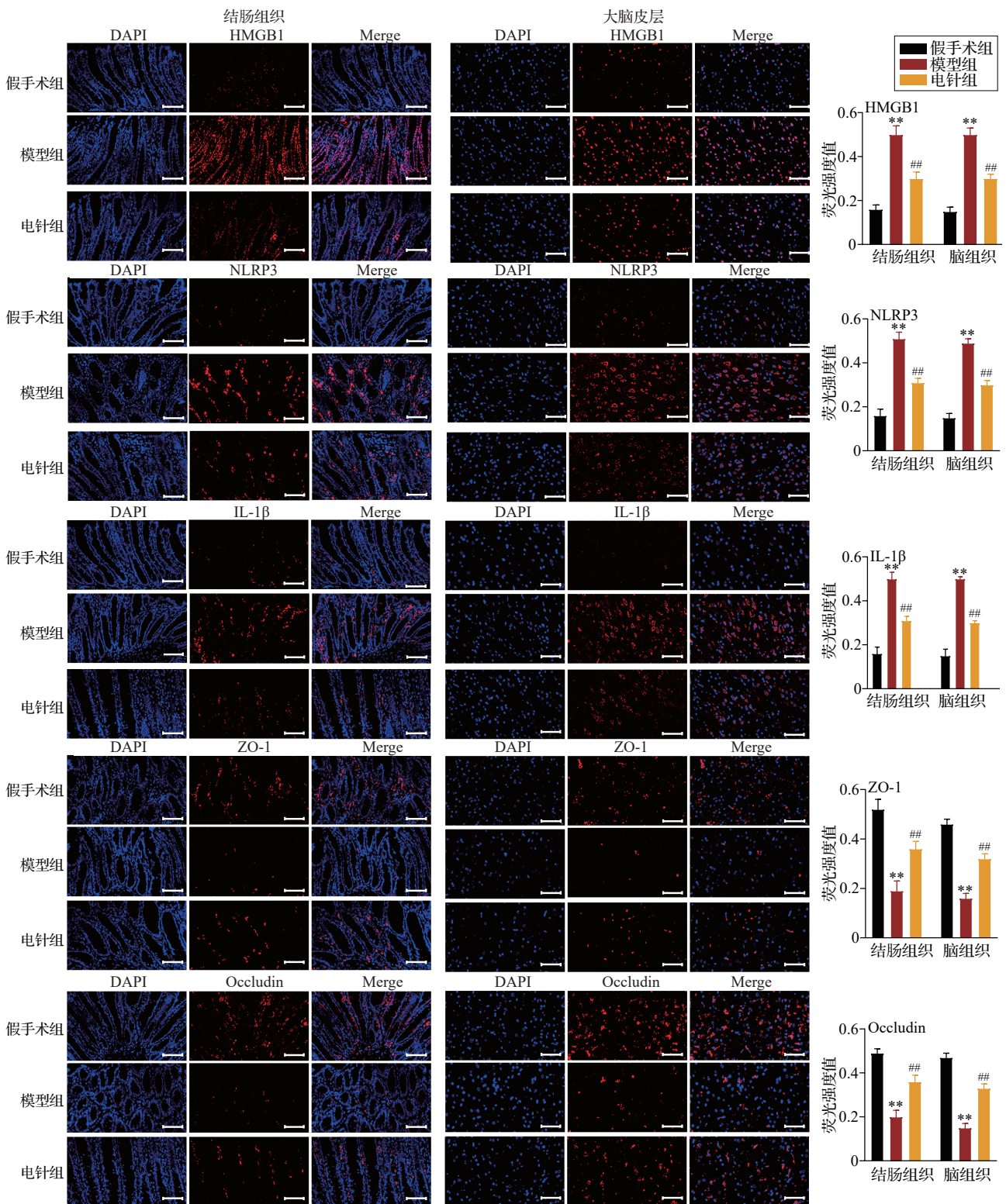
Fig. 4 Comparison of protein expression levels of HMGB1, NLRP3, IL-1β, ZO-1, and Occludin in the colonic and ischemic side of the cerebral cortex of rats in the 3 groups ($\bar{x} \pm s$, 6 rats/group)



注:HMGB1为高迁移率族蛋白B1,NLRP3为NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3,IL-1β为白细胞介素-1,ZO-1为闭锁小带蛋白1,Occludin为闭合蛋白。与假手术组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.01$ 。

图5 各组大鼠结肠和缺血大脑皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1β、ZO-1、Occludin mRNA表达比较($\bar{x} \pm s$, 6只鼠/组)

Fig. 5 Comparison of mRNA expression levels of HMGB1, NLRP3, IL-1β, ZO-1, and Occludin in the colonic and ischemic lateral cerebral cortex of rats in the 3 groups ($\bar{x} \pm s$, 6 rats/group)



注:HMGB1为高迁移率族蛋白1,NLRP3为NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3,IL-1β为白细胞介素-1β,ZO-1为闭锁小带蛋白1,Occludin为闭合蛋白。标尺=20 μm。与假手术组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.01$ 。

图6 各组大鼠结肠和缺血大脑皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1β、ZO-1、Occludin阳性表达量比较 (免疫荧光染色, $\bar{x} \pm s$, 3只鼠/组)

Fig. 6 Comparison of positive expression of HMGB1, NLRP3, IL-1β, ZO-1, and Occludin in the colonic and ischemic lateral cerebral cortex of rats in the 3 groups (immunofluorescence staining, $\bar{x} \pm s$, 3 rats/group)

NLRP3炎性小体,加剧炎性反应^[40-41]。本研究结果显示,MCAO大鼠血清、大脑皮层及结肠组织HMGB1、NLRP3、IL-1β含量升高,提示MCAO大

鼠炎性反应加剧;电针干预后,MCAO大鼠血清、结肠和缺血大脑皮层区HMGB1、NLRP3、IL-1β含量降低,说明电针可同时缓解MCAO大鼠脑组织和结

肠的炎症反应。

ZO-1和Occludin存在于血脑屏障与肠道屏障,当ZO-1、Occludin表达量增加,血脑屏障和肠道屏障防御功能增强^[42-43]。NLRP3炎性小体的高表达会降低ZO-1、Occludin表达水平,导致屏障通透性升高^[44]、功能减弱。本研究结果表明,MCAO大鼠血清、脑和结肠组织的ZO-1、Occludin表达水平下降;电针干预后,上述结果逆转。结合有关研究^[45-46]推测,电针可升高MCAO大鼠结肠组织和大脑皮层组织ZO-1、Occludin表达水平,减轻血脑屏障和肠道屏障损伤,减少进入血液循环的炎性因子,最终减轻了MCAO大鼠缺血区脑组织的损伤。

综上,电针“脑肠共治”可通过抑制肠道菌群产物TMAO,减少肠道及脑中炎性因子HMGB1、NLRP3、IL-1 β 的表达,这可能是电针缓解中枢炎症反应和脑缺血程度的作用机制之一。然而,电针通过脑肠共治途径治疗缺血性脑卒中的机制复杂,不仅仅局限于调节某个信号通路或几个生物分子起作用,其作用机制仍待今后开展更深入、系统的研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] MI Y Q, HUAI L, YIN Y L, et al. Burden of stroke in China and the different SDI regions over the world [J]. *J Glob Health*, 2023, 13: 04169.
- [2] TANG L C, XIE L, LIU Y X. Temporal trends of ischemic stroke attributable to high fasting plasma glucose in China from the global burden of disease study 2019 [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1408691.
- [3] WANG Z S, WANG M Y, ZHAO H S. Acupuncture and its role in the treatment of ischemic stroke: a review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(40): e39820.
- [4] JADHAV A P, DESAI S M, JOVIN T G. Indications for mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: current guidelines and beyond [J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2): S126-S136.
- [5] LI C, SUN T, JIANG C. Recent advances in nanomedicines for the treatment of ischemic stroke [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(7): 1767-1788.
- [6] 李光硕, 赵性泉. 《中国急性缺血性卒中诊治指南2023》解读 [J]. *中国卒中杂志*, 2024, 19(8): 956-961.
LI G S, ZHAO X Q. Interpretation of the Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023 (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2024, 19(8): 956-961.
- [7] 习亚州, 田雨, 范宽, 等. 抗血小板聚集药物治疗脑小血管病的研究进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2024, 49(12): 1545-1549.
- [8] XI Y Z, TIAN Y, FAN K, et al. Research advances in the treatment of cerebral small vessel disease with anti-platelet aggregation drugs (in Chinese) [J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2024, 49(12): 1545-1549.
- [9] LU S W, ZHAO Q Q, GUAN Y, et al. The communication mechanism of the gut-brain axis and its effect on central nervous system diseases: a systematic review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117207.
- [10] 付钰, 侯晓倩, 冯梓芸, 等. 肠道菌群代谢产物氧化三甲胺与缺血性脑卒中关系的研究进展 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2024, 49(3): 447-456.
FU Y, HOU X Q, FENG Z Y, et al. Research progress in the relationship between gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide and ischemic stroke (in Chinese) [J]. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2024, 49(3): 447-456.
- [11] 李旭垚, 朱亚新, 张文静, 等. 基于“脑肠轴”探讨腹针治疗卒中后肢体运动功能障碍作用机制 [J]. *中医临床杂志*, 2023, 35(10): 1864-1868.
LI X Y, ZHU Y X, ZHANG W J, et al. Mechanism of abdominal acupuncture treating limb motor dysfunction after stroke based on the “brain-gut axis” (in Chinese) [J]. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 35(10): 1864-1868.
- [12] 苟梅丽, 苟明慧, 张静, 等. 基于脑肠轴探讨中药治疗卒中后抑郁的作用机制 [J]. *中医药信息*, 2023, 40(5): 51-57.
GOU M L, GOU M H, ZHANG J, et al. Action mechanism of Chinese medicinal in treating post-stroke depression based on brain-gut axis (in Chinese) [J]. *Information on Traditional Chinese Medicine*, 2023, 40(5): 51-57.
- [13] 蒋志明, 刘磊, 张辽, 等. “脑肠同调”法针刺对缺血性脑卒中患者运动功能及肠道菌群的影响 [J]. *中国针灸*, 2024, 44(7): 740-748.
JIANG Z M, LIU L, ZHANG L, et al. Effects of “brain-gut coherence” method of acupuncture on motor function and intestinal microflora in the patients with cerebral ischemic stroke (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2024, 44(7): 740-748.
- [14] 陈丹凤, 张泓, 谢菊英, 等. 从“脑病治肠”探讨电针对血管性痴呆大鼠肠道菌群及血清IL-1 β 及IL-18的影响 [J]. *针刺研究*, 2022, 47(3): 216-223.
CHEN D F, ZHANG H, XIE J Y, et al. Effect of electroacupuncture on gut microbiota and serum IL-1 β and IL-18 in rats with vascular dementia based on principle of “curing brain disorders by treating intestines” (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2022, 47(3): 216-223.
- [15] 刘凡, 刘智斌, 马雪, 等. 电针对帕金森病小鼠脑肠氧化应激的影响 [J]. *针刺研究*, 2024, 49(3): 256-264.
LIU F, LIU Z B, MA X, et al. Effect of electroacupuncture on brain-gut oxidative stress in Parkinson’s disease mice (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2024, 49(3): 256-264.
- [16] 陈丹凤, 张泓, 谢菊英, 等. 从“脑病治肠”探讨电针对血管性痴呆大鼠肠道菌群及血清IL-1 β 及IL-18的影响 [J]. *针刺研究*, 2022, 47(3): 216-223.

- 研究, 2022, 47(3): 216-223.
- CHEN D F, ZHANG H, XIE J Y, et al. Effect of electroacupuncture on gut microbiota and serum IL-1 β and IL-18 in rats with vascular dementia based on principle of "curing brain disorders by treating intestines" (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2022, 47(3): 216-223.
- [16] WANG Y L, CHEN Y L, MENG L L, et al. Electroacupuncture treatment inhibits the inflammatory response by regulating $\gamma\delta$ T and Treg cells in ischemic stroke [J]. *Exp Neurol*, 2023, 362: 114324.
- [17] CHEN Y L, OUYANG L, YANG X Y, et al. Electroacupuncture promotes the generation of intestinal Treg cells after ischemic stroke by Foxp3 acetylation regulation [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(3): 3697-3711.
- [18] LONGA E Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [19] 袁博, 方晓苓, 杨尚伟, 等. 电头针调控 ROR γ t 促进 IL-17A⁺Th17/FOXP3⁺Treg 细胞平衡缓解 MCAO 大鼠脑缺血炎性损伤的研究 [J]. *针刺研究*, 2024, 49(2): 135-144.
- YUAN B, FANG X L, YANG S W, et al. Electroacupuncture of scalp acupoint alleviates cerebral ischemic inflammatory injury by down-regulating ROR γ t and promoting balance of IL-17A⁺Th17/FOXP3⁺Treg in MCAO rats (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2024, 49(2): 135-144.
- [20] 孙建华, 郭慧, 陈璐, 等. 电针天枢穴对慢传输型便秘大鼠结肠肌电的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(9): 2077-2079.
- SUN J H, GUO H, CHEN L, et al. Effect of electroacupuncture at Tianshu (ST 25) on colonic electromyography in slow transit constipation rats (in Chinese) [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2011, 26(9): 2077-2079.
- [21] 陈采益, 余芝, 纪峰, 等. NGF/PI3K/TRPV1 通路介导针刺“上巨虚”调节肠易激综合征慢性内脏痛敏模型大鼠内脏痛 [J]. *针刺研究*, 2023, 48(10): 1017-1024.
- CHEN C Y, YU Z, JI F, et al. NGF/PI3K/TRPV1 pathway mediates the regulation of visceral pain by acupuncture at "Shangjuxu" (ST37) in irritable bowel syndrome rats with chronic visceral hyperalgesia (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2023, 48(10): 1017-1024.
- [22] 中国针灸学会. 实验动物常用穴位名称与定位第2部分: 大鼠 [J]. *针刺研究*, 2021, 46(4): 351-352.
- China Association of Acupuncture-Moxibustion. Names and location of commonly used acupoints in experimental animals Part 2: rats (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2021, 46(4): 351-352.
- [23] 潘雨烟, 毛心勇, 刘倩, 等. 基于“脑肠同调”治疗腹泻型肠易激综合征 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(13): 1130-1133, 1143.
- PAN Y Y, MAO X Y, LIU Q, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea based on "brain-gut coordinating" theory (in Chinese) [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 62(13): 1130-1133, 1143.
- [24] 朱蓉, 路越. 基于“脑肠同调”思路探讨推拿治疗便秘 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2024, 44(2): 75-77.
- ZHU R, LU Y. Analysis of *Tuina* in treatment of constipation based on idea of "brain-gut coordinating" (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Coloproctology*, 2024, 44(2): 75-77.
- [25] 王倩影, 苏晓兰, 龚卓之, 等. 魏玮基于“脑肠同调”治疗食管反流病经验 [J]. *北京中医药*, 2024, 43(5): 495-498.
- WANG Q Y, SU X L, GONG Z Z, et al. WEI Wei's experience in treatment of gastroesophageal reflux disease based on "brain-gut coregulation" (in Chinese) [J]. *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 43(5): 495-498.
- [26] 王欣妍, 王烁, 曹康迪, 等. 从“微生物-脑-肠轴”谈中医“脑肠同治”防治结直肠癌 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(21): 3085-3089.
- WANG X Y, WANG S, CAO K D, et al. Prevention and treatment of colorectal cancer by simultaneous treatment of brain and gut in traditional Chinese medicine based on microorganism-gut-brain axis (in Chinese) [J]. *World Chinese Medicine*, 2023, 18(21): 3085-3089.
- [27] 董琦, 田小刚, 黄继升, 等. 脑肠同调论针刺治疗急性脑梗死血清代谢组学研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(6): 165-168.
- DONG Q, TIAN X G, HUANG J S, et al. Metabolomics study on acupuncture treatment of acute cerebral infarction based on theory of brain gut homology (in Chinese) [J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 42(6): 165-168.
- [28] 邢敏, 乔丽娜, 万红叶, 等. 基于菌群-肠-脑轴的针刺作用机制研究进展 [J]. *针刺研究*, 2025, 50(6): 728-734.
- XING M, QIAO L N, WAN H Y, et al. Research progress on the mechanism of acupuncture based on microbiota-gut-brain axis [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(6): 728-734.
- [29] SIOPI E, GALERNE M, RIVAGORDA M, et al. Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like behaviors in mice [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(7): 3002-3012.
- [30] LI Z H, WENG J, YAN J. Puerarin alleviates atherosclerosis via the inhibition of *Prevotella copri* and its trimethylamine production [J]. *Gut*, 2024, 73(12): 1934-1943.
- [31] DATTA S, PASHAM S, INAVOLU S, et al. Role of gut microbial metabolites in cardiovascular diseases-current insights and the road ahead [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 10208.
- [32] PRAVEENRAJ S S, SONALI S, ANAND N, et al. The role of a gut microbial-derived metabolite, trimethylamine N-oxide (TMAO), in neurological disorders [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(11): 6684-6700.
- [33] CHENG X Y, QIU X H, LIU Y K, et al. Trimethylamine N-oxide promotes tissue factor expression and activity in vascular endothelial cells: a new link between trimethylamine N-oxide and atherosclerotic thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2019, 177:

- 110-116.
- [34] PARKER A, FONSECA S, CARDING S R. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(2): 135-157.
- [35] MO Y, SUN Y Y, LIU K Y. Autophagy and inflammation in ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8): 1388-1396.
- [36] AGIRMAN G, YU K B, HSIAO E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [37] ZHANG M, GAN X K, FANG Y M, et al. Intestinal flora influences the progression of subarachnoid hemorrhage by affecting peripheral and central inflammatory pathways [J]. *Brain Res*, 2024, 1840: 149032.
- [38] LI J M, WANG Z X, LI J M, et al. HMGB1: a new target for ischemic stroke and hemorrhagic transformation[J]. *Transl Stroke Res*, 2025, 16(3): 990-1015.
- [39] 汪瑶, 王彦春, 马骏, 等. 电针对帕金森病小鼠肠道硫氧还蛋白互作蛋白/NOD样受体3信号通路的影响[J]. *针刺研究*, 2023, 48(10): 1041-1047.
- WANG Y, WANG Y C, MA J, et al. Effects of electroacupuncture on the intestinal thioredoxin interaction protein/Nod-like receptor 3 signaling pathway in mice with Parkinson's disease (in Chinese)[J]. *Acupuncture Research*, 2023, 48(10): 1041-1047.
- [40] LI C Z, ZHU L, DAI Y M, et al. Diet-induced high serum levels of trimethylamine-N-oxide enhance the cellular inflammatory response without exacerbating acute intracerebral hemorrhage injury in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1599747.
- [41] LEI C Y, CHEN K Y, GU Y, et al. HMGB1/TLR4 axis promotes pyroptosis after ICH by activating the NLRP3 inflammasome[J]. *J Neuroimmunol*, 2024, 393: 578401.
- [42] 陈婷玉, 苏凯奇, 阮晓迪, 等. 中药调控缺血性脑卒中后紧密连接的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(1): 103-112.
- CHEN T Y, SU K Q, RUAN X D, et al. Research progress of Chinese medicine in regulating tight junction after ischemic stroke (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2023, 33(1): 103-112.
- [43] KUO W T, ODENWALD M A, TURNER J R, et al. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1514(1): 21-33.
- [44] 李祥, 杨春波, 古丽菲热·塔依尔, 等. 乌司他丁通过抑制脓毒症大鼠肠道NLRP3炎症小体活化发挥肠道黏膜屏障的保护作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(2): 192-197.
- LI X, YANG C B, GULIFEIRE T, et al. Ulinastatin protects intestinal mucosal barrier by inhibiting the activation of intestinal NLRP3 inflammasomes in septic rats (in Chinese) [J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2021, 33(2): 192-197.
- [45] 廖腾威, 王颖艳, 李绍奴, 等. 电针调控HIF-1 α /VEGF/MMP-9信号通路对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障的影响[J]. *针刺研究*, 2025, 50(6): 613-623.
- LIAO TENGWEI, WANG YINGYAN, LI SHAOYAN, et al. Effect of electroacupuncture on HIF-1 α /VEGF/MMP-9 signaling pathway on the blood-brain barrier of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(6): 613-623.
- [46] 邓小嫚, 康琳玲, 钟京琛, 等. 电针调控AQP4、ZO-1的表达对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(8): 3226-3233.
- DENG X M, KANG L L, ZHONG J C, et al. Electroacupuncture alleviates blood-brain barrier disruption by inducing AQP4 and ZO-1 expressions in MCAO rats (in Chinese) [J]. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology*, 2022, 24(8): 3226-3233.

收稿日期:2025-01-25 修回日期:2025-06-22

网络首发:2025-12-30

编辑:徐晖