

阿魏酸对脑梗死大鼠的神经功能、GLUT 蛋白与神经元葡萄糖代谢的影响

刘畅¹, 徐锦², 赖方方², 陈海旭^{3*}

1. 自贡市第一人民医院 神经外科, 四川 自贡 643000

2. 四川卫生康复职业学院 临床医技学院, 四川 自贡 643010

3. 四川卫生康复职业学院 基础医学院, 四川 自贡 643010

摘要: **目的** 探究阿魏酸在减轻大鼠脑梗死过程中对葡萄糖转运蛋白 (GLUTs) 和神经元葡萄糖代谢的影响。**方法** 72 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、尼莫地平组以及阿魏酸 25、50、100 mg/kg 组。采用 Longa 线栓法构建脑梗死模型, 梗死期间, 模型组尾 iv 生理盐水, 阿魏酸组分别尾 iv 25、50、100 mg/kg 的阿魏酸治疗, 尼莫地平组尾 iv 20 mg/kg 尼莫地平, 给药 3 d。完成给药后 24 h, 对各组大鼠开展神经功能评分, 完成后取大鼠血液检测外周血糖值, 再通过 PET/CT 实验检测缺血区葡萄糖摄取水平。将大鼠处死后全脑组织进行 TTC 染色, 取缺血核心区组织, 通过比色法检测 ATP 含量, 采用 Western blotting 法检测 GLUT 蛋白表达水平。**结果** 与假手术组比较, 模型组大鼠神经功能评分增加, 出现明显梗死区域, 缺血核心区葡萄糖摄取量减少, ATP 含量降低, GLUT1、GLUT3、PFKFB3 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 阿魏酸 50、100 mg/kg 组大鼠神经功能评分减少, 梗死区域面积占比减少, 缺血核心区葡萄糖摄取量增加, ATP 含量升高, GLUT1、GLUT3、PFKFB3 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)。**结论** 阿魏酸对脑梗死大鼠的治疗效果与尼莫地平相似, 其机制可能与提高 GLUT1 和 GLUT3 蛋白表达, 促进葡萄糖向中枢神经元转运, 提高葡萄糖代谢相关。

关键词: 阿魏酸; 尼莫地平; 脑梗死; 葡萄糖代谢; 葡萄糖转运蛋白; 剂量相关性

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)12-2916-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.002

Effects of ferulic acid on neurological function, GLUT protein, and neuronal glucose metabolism in rats with cerebral infarction

LIU Chang¹, XU Jin², LAI Fang-fang², CHEN Hai-xu³

1. Department of Neurosurgery, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, China

2. College of Clinical Medical Technology, Sichuan Vocational College of Health and Rehabilitation, Zigong 643010, China

3. School of Basic Medicine, Sichuan Vocational College of Health and Rehabilitation, Zigong 643010, China

Abstract: Objective To explore the effects of ferulic acid on glucose metabolism and GLUT protein in rats with cerebral infarction. **Methods** 72 SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, nimodipine group, ferulic acid 25, 50, 100 mg/kg group. The cerebral infarction model was constructed by Longa line embolus method. During the infarction, the model group was treated with tail iv normal saline, ferulic acid group with tail iv of 25, 50, and 100 mg/kg respectively, and the nimodipine group with tail iv of 20 mg/kg nimodipine, the drug was administered for 3 d. 24 h after the administration of the drug, the rats in each group were collected to carry out neurological function scores. After the completion of the treatment, the blood of the rats was collected to detect peripheral blood sugar value, and then the glucose uptake level in the ischemic area was detected by PET/CT experiment. After the rats were killed, the whole brain tissues were stained with TTC, the ischemic core tissues were taken, ATP content was detected by colorimetry, and GLUT protein expression level was detected by Western blotting experiment. **Results** Compared with the sham operation group, the neurological function score of the model group was increased, the infarction area was obvious, the glucose intake in the ischemic core area was decreased, and the ATP content was decreased ($P < 0.05$). The expression levels of GLUT1, GLUT3, and PFKFB3 protein were decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the neurological function score was decreased,

收稿日期: 2023-10-25

基金项目: 自贡市重点科技计划 (2022ZCNKY22)

作者简介: 刘畅, 男, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病。E-mail: rick3306@163.com

*通信作者: 陈海旭, 女, 硕士研究生, 研究方向为缺血性脑血管病。E-mail: chx92310@svchr.edu.cn

the percentage of infarction area was decreased, the glucose intake in the ischemic core area was increased, and the ATP content was increased in the ferulate acid 50 and 100 mg/kg group ($P < 0.05$). The expression of GLUT1, GLUT3, and PFKFB3 protein were increased ($P < 0.05$). **Conclusions** The therapeutic effect of ferulic acid on ischemic stroke rats is similar to nimodipine, and its mechanism may be related to increasing the expression of GLUT1 and GLUT3 protein, promoting the transport of glucose to central neurons, and improving glucose metabolism.

Key words: ferulic acid; nimodipine; ischemic stroke; glucose metabolism; GLUTs; dose dependence

大脑属于高耗能器官, 需要保障葡萄糖供应, 维持正常脑区生理功能。大脑无法合成或储存葡萄糖, 主要依赖于几种葡萄糖转运蛋白 (GLUTs) 摄取葡萄糖, 包括 GLUT1 和 GLUT3^[1]。经研究利用葡萄糖类似物放射性示踪剂对脑梗死患者进行正电子发射断层扫描显示, 大脑葡萄糖消耗降低与神经功能损伤程度呈正相关^[2-3]。因此, 脑梗死会破坏葡萄糖转运, 导致葡萄糖代谢紊乱。阿魏酸是一类针对动脉粥样硬化、脑血管疾病治疗的药物。已有研究认为阿魏酸对脑梗死具有改善作用^[4-5], 但其作用机制仍待继续探索。本研究拟通过中动脉缺血构建脑梗死模型, 研究阿魏酸对脑梗死的治疗效果, 进一步探索阿魏酸对葡萄糖转运、代谢的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料与仪器

阿魏酸钠注射液 (吉林康乃尔药业有限公司, 规格 10 mL : 0.3 g, 批号 20220615), 氟代脱氧葡萄糖 (18F-FDG, 美国 Sigma 公司, 批号 1605), L3200 脑梗死线栓 (广州佳灵生物公司), 红四氮唑 (TTC) 试剂 (北京索莱宝公司, 批号 s221212), ATP 含量检测试剂盒 (南京建成公司, 批号 2210); anti-GLUT1 蛋白抗体、anti-GLUT3 蛋白抗体、anti-PFKFB3 蛋白抗体、anti- β -actin 蛋白抗体 (北京博奥森公司, 批号 bs2013、bs1105、bs1513、bs1208); HRP-anti-rabbit IgG(H+L) 抗体 (上海碧云天公司, 批号 221014)。

Inveon PET/CT 仪 (德国西门子公司), Accu-Chek 血糖仪 (瑞士罗氏公司); Mini-protean Tetra 凝胶电泳仪 (美国 Biorad 公司), QS3 荧光定量 PCR 仪 (美国 thermo 公司), Fc 多功能酶标仪 (美国 thermo 公司), 5200 化学发光成像仪 (上海天能公司)。

1.2 实验动物与分组

本研究使用动物为 SD 大鼠, 雄性, SPF 级, 72 只, 体质量 180~200 g, 7 周龄, 由四川维通利华实验动物技术有限公司提供, 实验动物生产许可证号 SCXK (川) 2023-0040。大鼠饲养于 SPF 级动

物房, 12 h/12 h 昼夜循环, 充足水源与食物, 温度 (24 ± 2) °C, 湿度 (50 ± 10) %。检疫合格后, 将大鼠根据随机分组分为假手术组、模型组、尼莫地平组, 以及阿魏酸 25、50、100 mg/kg 组, 每组 12 只。本研究所有实验操作均由本院伦理委员会审核批准 (审批号 20220715067)。

1.3 脑梗死模型构建

参考文献报道^[6]中模型构建方案, 取大鼠麻醉, 仰卧位固定, 颈部皮肤消毒、备皮, 切开 1 cm 伤口, 分离出颈总动脉血管, 游离出颈外与颈内动脉。自颈外动脉插入线栓, 前进至颈内动脉, 再前进至中动脉阻塞血流。固定线栓, 维持中动脉缺血状态 2 h。缺血期间, 模型组经尾 iv 生理盐水, 阿魏酸 25、50、100 mg/kg 组分别 iv 相应剂量阿魏酸钠注射液。尼莫地平组 iv 20 mg/kg 尼莫地平。每天 8:00~9:00 时给药 (第 1 天除外), 共 3 d。假手术组大鼠仅麻醉后分离血管, 不插入线栓。

1.4 神经功能评分

给药完成后 24 h, 参考文献报道^[7]中神经功能评分方法, 对各组大鼠的运动能力、感觉认知、平衡功能、异常运动情况进行系统评估, 所有大鼠每项评估得分为 0~6 分。将各项评分相加获得最终评分结果。本次神经功能评分最高分为 18 分, 分数越低代表神经功能损伤程度越轻。

1.5 TTC 染色

神经功能评分完成后, 将大鼠处死, 取完整脑组织, 切除小脑与嗅球组织。将脑组织放入冰箱中冷冻至坚硬, 经刀片切成 5 片约 2 mm 厚切片, 放入 2% TTC 染色剂中, 37 °C 水浴中孵育 30 min。将切片按顺序排列后拍照, 经 Image pro plus 软件分析白色梗死区面积与红色非梗死区面积, 经公式计算梗死区面积占比。

梗死区面积占比 = 白色区域面积 / (白色区域面积 + 红色区域面积)

1.6 各组大鼠空腹血糖检测

给药完成后, 大鼠禁食 12 h。经大鼠尾静脉采血, 滴加在血糖试纸上, 通过血糖仪检测、记录相

应的血糖数值。

1.7 PET/CT 实验检测缺血区葡萄糖摄取水平

空腹血糖检测完成后。经尾 iv 氟代脱氧葡萄糖，剂量 50 MBq/kg。将大鼠单笼置于安静环境中，40 min 后，将大鼠麻醉，俯卧位固定在 PET/CT 检测装置内。通过 PET/CT 仪先进行 7 min 的 CT 定位扫描，再进行 18 min 的 PET 扫描。设置空间分辨率参数为 1.35 mm，视野 (FOV) 12.7 mm。整个实验结束后，通过 PET/CT 仪器系统处理图像，选取缺血区脑组织采集 ^{18}F -FDG 标准摄取值 (standard uptake value, SUV)，以小脑 ^{18}F -FDG SUV 为内参，计算获得相对 SUV (relative SUV, SUVr)，作为缺血区葡萄糖摄取水平的统计值。

1.8 比色法检测组织中 ATP 含量

PET/CT 实验检测完成后，将大鼠处死，取缺血侧核心区组织。精准称取组织重量，按 1:9 加入蒸馏水，冰水浴匀浆，制备成 10% 匀浆液。离心后沸水浴 10 min，取出混匀，离心收集上清液待测。根据说明书步骤，将试剂盒中工作液混合，通过比色法检测组织中 ATP 含量。

1.9 Western blotting 法检测蛋白表达

取大鼠缺血核心区组织，加入 RIPA 裂解液匀浆、提取蛋白，制备电泳样品。取出 SDS-PAGE 凝胶，开始电泳，全程冰浴，以蛋白标记物到达底端为电泳终点。将凝胶取出，通过湿法转膜，将凝胶上蛋白转移至 PVDF 膜上。封闭液浸没 2 h，孵育一抗溶液。次日，洗去一抗，孵育二抗溶液，滴加发光液，显影仪下显影获得目的蛋白条带。

1.10 统计学分析

经 SPSS 22.0 软件统计分析，本研究数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间比较采用单因素方差分析 (One Way Anova)，组间两两比较使用 LSD 法。

2 结果

2.1 各组大鼠 TTC 染色与神经功能评分比较

假手术组大鼠中动脉未有插入线栓，脑组织 TTC 染色全部为红色活细胞组织，神经功能评分全部为 0 分，没有任何神经功能损伤。然而，模型组大鼠脑组织中却出现了明显的白色梗死区域，所有大鼠神经功能损伤明显。与模型组相比，阿魏酸 25 mg/kg 组梗死区域面积占比与神经功能评分没有明显变化，阿魏酸 50、100 mg/kg 组梗死区域面积占比与神经功能评分明显减少 ($P < 0.05$)。见图 1 和表 1、2。

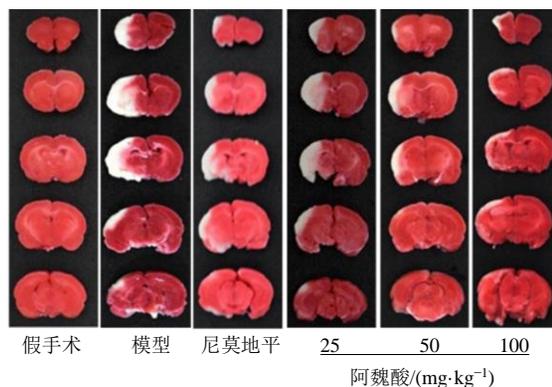


图 1 大鼠脑组织梗死区域染色

Fig. 1 Staining of infarct areas in rat brain tissue

表 1 大鼠脑组织梗死区域面积占比 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Table 1 Proportion of infarct area in rat brain tissue ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	梗死区域面积占比/%
假手术	—	0
模型	—	34.02 ± 5.17*
尼莫地平	20	8.34 ± 2.46#
阿魏酸	25	36.80 ± 4.76
	50	6.02 ± 2.58#
	100	4.47 ± 1.84#

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group

表 2 大鼠神经功能评分 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Neural function scores of rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	神经功能评分
假手术	—	0
模型	—	10.92 ± 2.43
尼莫地平	20	6.42 ± 2.07*
阿魏酸	25	11.25 ± 2.34
	50	7.25 ± 2.30#
	100	4.67 ± 1.78#

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group

2.2 各组大鼠空腹血糖结果比较

各组血糖水平差异均无统计学意义，脑梗死模型对大鼠空腹血糖影响不具有显著性，尼莫地平与阿魏酸治疗对大鼠空腹血糖影响不明显，见表 3。

2.3 各组大鼠脑组织缺血核心区 PET/CT 结果

与假手术组相比，模型组大鼠缺血核心区 SUVr 明显降低 ($P < 0.05$)；与模型组相比，阿魏酸 25 mg/kg 组大鼠缺血核心区 SUVr 没有明显变化，阿

表 3 大鼠空腹血糖结果比较 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 3 Comparison of fasting blood glucose results in rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	空腹血糖水平/(mmol·L ⁻¹)
假手术	—	6.12 ± 0.23
模型	—	6.15 ± 0.20
尼莫地平	20	6.10 ± 0.37
阿魏酸	25	6.11 ± 0.38
	50	6.05 ± 0.31
	100	6.11 ± 0.27

魏酸 50、100 mg/kg 组大鼠缺血核心区 SUV_r 明显提高 ($P < 0.05$); 与尼莫地平组相比, 阿魏酸 50、100 mg/kg 组大鼠缺血核心区 SUV_r 明显提高 ($P < 0.05$)。见图 2、表 4。

2.4 各组大鼠脑组织缺血核心区 ATP 含量比较

与假手术组相比, 模型组大鼠脑组织缺血核心区 ATP 含量明显减少 ($P < 0.05$), 与模型组相比, 阿魏酸 25 mg/kg 组 ATP 含量没有明显变化, 阿魏

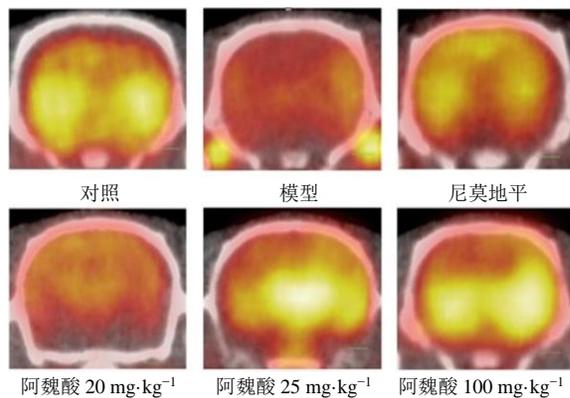


图 2 大鼠脑组织 PET/CT 结果

Fig. 2 PET/CT results of rat brain tissue

表 4 大鼠脑组织缺血核心区 SUV_r ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 4 SUV_r in ischemic core of rat brain tissue ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	大鼠缺血核心区 SUV _r
假手术	—	0.78 ± 0.06
模型	—	0.53 ± 0.06*
尼莫地平	20	0.64 ± 0.07#
阿魏酸	25	0.54 ± 0.05
	50	0.72 ± 0.03#&
	100	0.75 ± 0.04#&

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与尼莫地平组比较: & $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs nimodipine group

酸 50、100 mg/kg 组 ATP 含量明显增加 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 大鼠脑组织缺血核心区组织 ATP 含量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)Table 5 Comparison of ATP content in ischemic core of rat brain tissue ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ATP/(nmol·L ⁻¹)
假手术	—	973.75 ± 77.49
模型	—	817.97 ± 30.86*
尼莫地平	20	910.57 ± 22.53#
阿魏酸	25	832.88 ± 77.40
	50	920.44 ± 69.04#
	100	959.67 ± 55.72#

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group

2.5 各组大鼠脑组织缺血核心区 GLUT1、GLUT3 与 PFKFB3 蛋白表达比较

与假手术组相比, 模型组大鼠脑组织缺血核心区 GLUT1、GLUT3、PFKFB3 表达明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 阿魏酸 25 mg/kg 组 GLUT1、GLUT3、PFKFB3 表达没有明显变化, 阿魏酸 50、100 mg/kg 组 GLUT1、GLUT3、PFKFB3 表达明显增加 ($P < 0.05$); 与尼莫地平组相比, 阿魏酸 50、100 mg/kg 组 GLUT1、GLUT3、PFKFB3 表达明显增加 ($P < 0.05$), 见图 3、表 6。

3 讨论

脑梗死是临床常见的心脑缺血疾病。经线栓法阻塞血流模拟临床患者中动脉缺血, 再拔出线栓模拟溶栓复灌是脑梗死非临床研究常用模型^[7]。该模

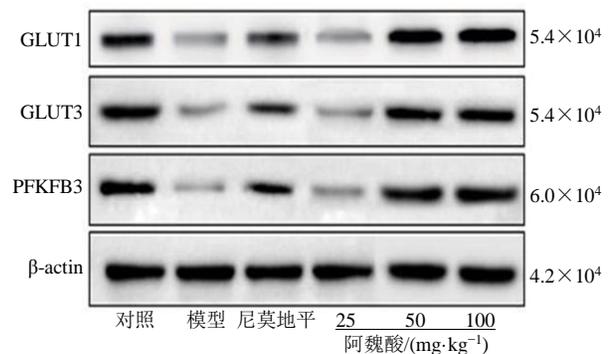


图 3 大鼠脑组织缺血核心区 GLUT1、GLUT3 与 PFKFB3 蛋白表达

Fig. 3 Expression of GLUT1, GLUT3, and PFKFB3 in the ischemic core of rat brain tissue

表 5 大鼠脑组织缺血核心区 GLUT1、GLUT3 与 PFKFB3 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)Table 5 Expression of GLUT1, GLUT3, and PFKFB3 in the ischemic core of rat brain tissue ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	GLUT1/ β -actin	GLUT3/ β -actin	PFKFB3/ β -actin
假手术	—	0.69±0.07	0.84±0.07	0.77±0.08
模型	—	0.16±0.06*	0.12±0.03*	0.09±0.02*
尼莫地平	20	0.59±0.16 [#]	0.55±0.08 [#]	0.49±0.09 [#]
阿魏酸	25	0.16±0.05	0.15±0.04	0.13±0.03
	50	0.79±0.08 ^{#&}	0.76±0.07 ^{#&}	0.81±0.09 ^{#&}
	100	0.77±0.10 ^{#&}	0.78±0.08 ^{#&}	0.80±0.05 ^{#&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与尼莫地平组比较: [&] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs nimodipine group

型优点是诱发可逆性神经功能损伤, 可用于不同药物治疗效果评估。本研究结果显示, 模型组大鼠出现了明显的梗死区域, 这与临床卒中患者 CT 平扫中常见的脑实质低密度和灰白质界限消失的情况相适应。此外, 脑梗死大鼠可见神经功能评分明显降低, 与临床卒中患者即使溶栓治疗后仍会出现不同程度运动功能障碍、四肢无法协调的情况一致^[8]。因此, 本研究脑梗死模型构建成功。

阿魏酸钠属于当归中重要成分阿魏酸的钠盐结构。阿魏酸被发现可以通过抑制突触前谷氨酸的释放来实现神经保护作用, 发挥抗阿尔兹海默病的作用^[9-10]。此外, 阿魏酸也有被发现提高蛋白激酶(Akt)/坍塌反应调节蛋白 2 (CRMP2) 信号转导, 促进神经元再生和突触的重塑, 从而发挥抗抑郁作用^[11]。本研究结果显示, 阿魏酸对脑梗死存在明显的治疗作用, 其治疗效果与脑梗死临床常用的扩血管药物尼莫地平相当。

葡萄糖是脑组织能量代谢的主要来源, 对正常生理功能至关重要。成年人大脑约占总体质量的 2%, 但每天约消耗摄入热量的 20%。这一高能耗器官需要通过葡萄糖代谢生成 ATP, 为正常神经元生理功能提供能量。脑能量缺乏是卒中溶栓后康复受损, 神经元损伤和坏死的关键因素。随着核医学发展, 目前临床常用的 PET/CT 扫描, 可以检测脑梗死患者对 18-F 脱氧葡萄糖的摄取情况, 进而评估脑组织的葡萄糖摄取率^[12]。本研究也通过 PET/CT 扫描检测了脑梗死大鼠缺血核心区的葡萄糖 SUVr 值。结果显示, 脑梗死大鼠 SUVr 值明显降低。此外, 血糖试纸检测显示, 脑梗死对大鼠外周血糖没有明显影响。提示脑梗死仅会造成大鼠脑部葡萄糖代谢减退, 诱发神经功能损伤。与此同时, 本研究结果可见, 100 mg/kg 阿魏酸不仅对外周血糖没有

明显影响, 而且明显提高了大鼠缺血核心区葡萄糖摄取率。此外, 尼莫地平也明显提高了缺血核心区葡萄糖摄取率, 但其效率略低于阿魏酸。

外周葡萄糖主要通过血脑屏障中 GLUTs 辅助运输至脑组织中。GLUT1 主要负责血糖经血脑屏障转运入脑, 而 GLUT3 主要负责将内环境中葡萄糖转运至神经元细胞质内^[1]。本研究结果显示, 模型组脑组织中 GLUT1、GLUT3 蛋白表达明显降低, 即受脑梗死影响, 外周向中枢系统的葡萄糖转运途径受到抑制。与此同时, PFKFB3 作为一类糖酵解调节酶, 既是调控糖酵解也是反映脑组织中葡萄糖代谢水平的关键酶^[13]。已有研究表明, 亚低温治疗可明显提高脑梗死模型大鼠脑组织糖酵解水平, 减少脑梗死面积^[14]。本研究结果也有显示, 模型组大鼠脑组织中 PFKFB3 表达明显降低, 且试剂盒检测显示 ATP 含量明显减少, 提示脑梗死大鼠脑组织中葡萄糖代谢抑制是由 GLUT1、GLUT3 蛋白表达降低引起, 随之带来的就是 PFKFB3 表达减少。然而, 与模型组相比, 阿魏酸可以剂量相关性增加 GLUT1、GLUT3 蛋白表达, 且明显提高了 PFKFB3 蛋白表达, 提示阿魏酸能够明显促进外周葡萄糖向大脑神经元内部转运, 且对神经元内葡萄糖代谢有明显的提高作用。此外, 结果显示, 尼莫地平对 GLUT1、GLUT3 蛋白表达的影响较小, 且明显低于阿魏酸 100 mg/kg 组, 提示了尼莫地平在提高缺血核心区葡萄糖摄取率方面低于阿魏酸。

综上所述, 阿魏酸能明显减轻脑梗死大鼠神经功能损伤, 其机制可能与 GLUT1、GLUT3 蛋白表达升高, 缺血区神经元内葡萄糖代谢水平提高相关, 这有助于保障缺血区细胞的能量供给, 维持缺血核心区神经元状态, 促进细胞新生与修复, 最终达到减轻神经元损伤, 改善神经功能障碍的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li J, Huang J, He Y, *et al.* The protective effect of gastrodin against the synergistic effect of HIV-Tat protein and METH on the blood-brain barrier via glucose transporter 1 and glucose transporter 3 [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2021, 10(1): 91-101.
- [2] Kim J M, Lee E S, Park K Y, *et al.* Decreased¹⁸F-Fluorodeoxyglucose uptake in lumbar vertebrae of stroke patients [J]. *J Clin Neurol*, 2021, 17(1): 41-45.
- [3] Liang S, Jiang X, Zhang Q, *et al.* Abnormal metabolic connectivity in rats at the acute stage of ischemic stroke [J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(5): 715-724.
- [4] Cheng C Y, Kao S T, Lee Y C, *et al.* Ferulic acid ameliorates cerebral infarction by activating Akt/mTOR/4E-BP1/Bcl-2 anti-apoptotic signaling in the penumbral cortex following permanent cerebral ischemia in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 792-804.
- [5] Cheng C Y, Kao S T, Lee Y C. Ferulic acid exerts anti-apoptotic effects against ischemic injury by activating HSP70/Bcl-2- and HSP70/autophagy-mediated signaling after permanent focal cerebral ischemia in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1): 39-61.
- [6] 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.
- [7] 朱东亚. 卒中治疗药物或治疗方法临床前评价的动物模型 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(8): 735-741.
- [8] Luo Y J, Zhu H, Zhang W J, *et al.* Plain computed tomography with spectral imaging findings of early cerebral ischemia [J]. *J Craniofac Surg*, 2020, 31(1): 125-129.
- [9] Wang N Y, Li J N, Liu W L, *et al.* Ferulic acid ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and repairs cognitive decline by preventing capillary hypofunction in APP/PS1 mice [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(2): 1064-1080.
- [10] Sgarbossa A, Giacomazza D, di Carlo M. Ferulic acid: A hope for Alzheimer's disease therapy from plants [J]. *Nutrients*, 2015, 7(7): 5764-5782.
- [11] Li W, Liu X, Qiao H. Downregulation of hippocampal SIRT6 activates AKT/CRMP2 signaling and ameliorates chronic stress-induced depression-like behavior in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(12): 1557-1567.
- [12] Kim H W, Lee D G. Resting-state metabolism of hand knob area on ¹⁸F-FDG PET-CT according to hand function and tractography of corticospinal tract after stroke [J]. *Ann Rehabil Med*, 2017, 41(2): 171-177.
- [13] Burmistrova O, Olias-Arjona A, Lapresa R, *et al.* Targeting PFKFB3 alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11670.
- [14] Luo M, Li Q, Dong W, *et al.* Evaluation of mild hypothermia therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy on brain energy metabolism using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4): 1219-1224.

[责任编辑 高源]