

# 电针对慢性脑低灌注大鼠认知功能及海马 JAK2、STAT3 mRNA 表达的影响

韩德雄 刘喆 张莺 刘婧

**【摘要】 目的** 探讨电针对慢性脑低灌注(CCH)大鼠认知功能及海马 JAK2、STAT3 mRNA 表达水平的影响。**方法** 选取清洁级健康雄性 SD 大鼠 40 只,分为假手术组 10 只、手术组 30 只,手术组采用双侧颈总动脉结扎法制作 CCH 模型,再随机分为模型组、电针 1 周组、电针 4 周组 3 个亚组,各亚组均为 10 只。电针 4 周组采用 2/100 Hz 疏密波电针连续干预 4 周,电针 1 周组仅在评定前最后 1 周采用电针干预。采用 Morris 水迷宫系统评定各组大鼠的认知功能,采用逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)检测 JAK2 mRNA、STAT3 mRNA 的表达水平。**结果** 与假手术组比较,手术组 BCCAO 术后局灶性脑血流水平显著下降,且低于组内手术前( $P < 0.05$ )。与模型组比较,电针 4 周组第 3 天开始,逃避潜伏期改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),电针 1 周组第 5 天逃避潜伏期显著改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),电针 4 周组目标象限停留时间明显延长,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),电针 1 周组、电针 4 周组 JAK2/STAT3 mRNA 表达水平均下降,电针 4 周组明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与电针 1 周组比较,电针 4 周组第 5 天逃避潜伏期改善( $P < 0.05$ ),目标象限停留时间延长( $P < 0.05$ ),JAK2 mRNA 下降更明显( $P < 0.05$ )。**结论** 电针能改善 CCH 大鼠的认知功能,早期干预作用更显著,其机制可能是通过抑制脑低灌注后 JAK2/STAT3 通路的过度活化,进而减轻脑损伤。

**【关键词】** 电针; 慢性脑低灌注; 认知功能; JAK2/STAT3

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81503645);浙江省重点科技创新团队计划项目(2013TD15)

**Electroacupuncture can improve cognition in those with chronic cerebral hypoperfusion** Han Dexiong\*, Liu Zhe, Zhang Ying, Liu Jing. \*The 3rd Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China

Corresponding author: Liu Zhe, Email: srsliu@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of electroacupuncture (EA) on the cognitive function of rats with chronic cerebral hypoperfusion (CCH) and its possible mechanism. **Methods** Forty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into a sham operation group of 10 and an operation group of 30. Permanent bilateral common carotid artery occlusion (BCCAO) was conducted to introduce a model of CCH in the operation group, which was further divided into a model group, an EA 4 w group and an EA 1 w group, each of 10. The EA 4 w group was given 2/100 Hz dilatational wave EA for 4 weeks, and the EA 1 w group was provided with the same EA for one week. A Morris water maze was used to assess the rats' cognitive functioning, and a reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was employed to detect the expression of JAK2/STAT3 mRNA in all the rats' brains. **Results** Compared with the sham operation group, the rCBF in the operation group had decreased significantly after BCCAO, and it was significantly lower than before the operation. Compared with the model group, the escape latency improved significantly from the 3rd day in the EA 4 w group, and from the 5th day in the EA 1 w group. The targeted quadrant residence time of the EA 4 w group was prolonged significantly. JAK2/STAT3 mRNA expression decreased significantly only in the EA 4 w group. Compared with the EA 1 w group, the escape latency of the EA 4 w group had decreased significantly by the 5th day, with the target quadrant residence time significantly prolonged, and JAK2 mRNA had decreased significantly as well. **Conclusion** EA can improve cognition in CCH, at least in rats, and especially with early intervention. This may be achieved through inhibiting excessive activation of the JAK2/STAT3 pathway, reducing brain injury.

**【Key words】** Electroacupuncture; Cerebral hypoperfusion; Cognition; JAK2/STAT3 mRNA

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (grant 81503645); Key Science and Technology

Innovation Team of Zhejiang Province (grant 2013TD15)

慢性脑低灌注 (chronic cerebral hypoperfusion, CCH) 是由各种原因引起的长期慢性脑灌注减少,能导致长久或进展性认知功能障碍,是阿尔茨海默病、血管性痴呆、皮质下动脉硬化性脑病等多种认知障碍性疾病的共同病理基础<sup>[1]</sup>。有研究报道, JAK/STAT 通路参与了 CCH 病理损伤过程中炎症损伤、凋亡、氧化应激等多个重要环节<sup>[2-5]</sup>。针灸对改善慢性脑低灌注状态、提高患者的认知能力有较好的作用<sup>[6-7]</sup>。较多学者对针灸的作用机制亦进行了探讨<sup>[8-9]</sup>。但均未深入阐述电针多靶点多通道的作用机制。本研究采用电针干预不同阶段的 CCH 大鼠,从 JAK2/STAT3 mRNA 表达水平的角度探讨电针改善认知功能的作用机制和早期干预的意义。

## 材料与方法

### 一、实验动物

清洁级健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠,体重 (200±20)g, 3~6 月龄, 购买并饲养于浙江中医药大学实验动物中心, 置于标准笼饲养, 维持明暗周期 12 h/12 h, 相对湿度 45%~50%, 饲养温度 (22±2)℃, 自由进食饮水, 通风良好, 术前 12 h 禁食不禁水。

### 二、主要试剂和仪器

韩氏电针仪 (HANS-200A、联创科技南京济生医疗科技有限公司), PeriFlux 5000 激光多普勒血流仪 (Perimed AB 公司)、Morris 水迷宫系统 (北京太极电子有限公司)、逆转录/扩增试剂盒 (上海申能博彩生物有限公司)、 $\beta$ -actin 上下游引物 (上海生物工程有限公司合成)、JAK2 上下游引物 (上海生物工程有限公司合成)、STAT3 上下游引物 (上海生物工程有限公司合成)、JY92-II 超声波细胞粉碎机 (宁波新芝生物科技股份有限公司)、BECKMAN 超高速离心机 (美国贝克曼仪器公司)、SLEEMNT 型冰冻切片机 (德国 SLEE 公司)、PCR 扩增仪 (美国 BIO-RAD 公司)、华佗牌无菌针灸针 (0.25 mm×25 mm, 苏州医疗用品厂) 等。

### 三、造模及分组

1. 手术组模型制备: 采用双侧颈总动脉结扎法<sup>[10]</sup>制作 CCH 模型。将实验大鼠称重后, 用 10% 水合氯醛 (40 mg/kg) 腹腔注射麻醉, 仰卧固定于恒温手术台上, 充分暴露颈部, 用弯剪行颈部正中备皮术, 消毒后行颈部正中切开术, 切开 1 cm 左右, 钝性分离暴露双侧颈总动脉后用 4# 缝合线双线结扎, 切口处消毒后将大鼠置于 37℃ 手术台上, 采用激光多普勒血流仪检测局灶性脑血流 (regional cerebral blood flow, rCBF) 变化, rCBF 较手术前明显减少提示造模成功, 大鼠清醒后仍

置原环境中饲养。术后连续 3 d 肌肉注射青霉素 20 万 U/kg, 预防感染。

2. 假手术组模型制备: 除不结扎双侧颈总动脉外, 手术处理过程同手术组。

3. 分组: 将大鼠分为手术组 (30 只) 与假手术组 (10 只)。将手术组大鼠分为模型组和电针组, 电针组再按照干预时间分为电针 4 周组和电针 1 周组两个亚组, 每亚组各 10 只, 模型组 10 只。

### 四、干预方法

电针 4 周组在造模成功当日即进行 1 次电针干预, 之后每日 1 次, 干预 6 d 后休息 1 d, 连续 4 周, 完成最后 1 次电针及行为学测定后取材; 电针 1 周组造模成功后前 3 周不予干预, 第 4 周开始电针介入, 以后每日 1 次, 连续干预 6 d, 完成最后 1 次电针及行为学测定后取材。取穴及操作: 取“百会”、“大椎”(参照华兴邦大鼠穴位图谱<sup>[11]</sup>), 针刺时固定大鼠头部, 选用华佗牌针灸针, 百会穴沿大鼠头部正中向后平刺约 1 cm, 大椎穴直刺约 0.5 cm, 两穴连接韩氏穴位神经刺激仪。电针参数: 输出电流强度 (1±1) mA, 以大鼠头部出现轻微抖动且能安静耐受为度, 频率 2/100 Hz 疏密波, 每次 30 min。模型组抓取和固定方法同电针组, 不进行干预。假手术组不予任何处理。

### 五、脑血流及行为学评定

用激光多普勒血流仪分别检测大鼠术前、术后 rCBF 变化。选取大鼠颅脑右颞侧 (大鼠目外眦与耳孔连线的中点) 作为检测点, 剪毛并消毒后, 行 1 个 5 mm 纵向切口, 钝性分离肌肉组织露出骨面, 用无菌棉球蘸 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 充分清洁暴露骨面, 用特制胶水将探头底座固定于骨面。将探头插入底座, 待电脑显示屏上数值稳定后记录存盘 (记录时间 ≥ 3 min)。比较各组大鼠手术前、后 rCBF 变化, 评价慢性脑缺血模型。

采用 Morris 水迷宫系统评定认知功能。每组大鼠于处死前 5 d 开始进行水迷宫测试, 定位航行试验连续进行 5 d, 每日 2 次, 每次间隔 15 min, 完成定位航行试验后, 当日进行空间探索试验, 共进行 2 次, 中间休息 15 min, 具体如下: ①定位航行试验, 将大鼠面向池壁分别从 4 个象限放入水中, 记录其在寻找到隐藏在水面下平台的时间 (逃避潜伏期)。若大鼠在 120 s 内未找到平台, 将其引至平台, 并使其在平台上停留 30 s, 将其逃避潜伏期记为 120 s; ②空间探索试验, 在定位航行试验后去除平台, 然后依次选 4 个入水点将大鼠放入水池中, 记录其 60 s 内在第一象限的游泳时间。

### 六、取材及指标检测

采用逆转录-聚合酶链式反应 (reverse transcrip-

tion-polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测 JAK2 mRNA、STAT3 mRNA 的表达水平。各亚组完成相应治疗称重后,用 10%水合氯醛麻醉大鼠,剪下头部,放置于冰台上迅速取出脑组织并分离海马区,然后将组织存入 2 ml 离心管中,迅速置于液氮罐中低温保存以备 RT-PCR 半定量检测。严格按照说明书流程,进行总 RNA 提取、逆转录、扩增反应等操作后,将电泳产物经 GIS 凝胶图像处理系统分析,以  $\beta$ -actin 的平均密度值校正,用各组条带与  $\beta$ -actin 平均光密度值的比值表示各 mRNA 的相对表达量。

七、统计学分析

采用 SPSS 16.0 版统计学软件进行统计,计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  形式表示。定位航行试验采用重复测量数据的多因素方差分析,组内前后比较采用配对  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较、方差齐性时采用最小显著差异法 (least significant difference, LSD) 检验,方差不齐时采用 Dunnett's T3 检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

结 果

一、大鼠 BCCAO 术后表现

BCCAO 术后,手术组大鼠均有不同程度的脑低灌注表现,多数可见毛发蓬乱、反应迟钝、动作缓慢、主动活动减少,还有部分大鼠一侧或者两侧的眼睑轻度下垂,但无肢体残疾、肌力不对称及视力减退的表现,且激光多普勒血流仪检测大鼠 BCCAO 术后 rCBF 较手术前明显减少,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 手术组术后 rCBF 较假手术组显著下降,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 1。

表 1 手术组和假手术组 rCBF 比较 (PU,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	术前	术后
假手术组	10	160.85±14.08	155.89±13.82
手术组	30	157.57±13.93	63.15±8.06 <sup>ab</sup>

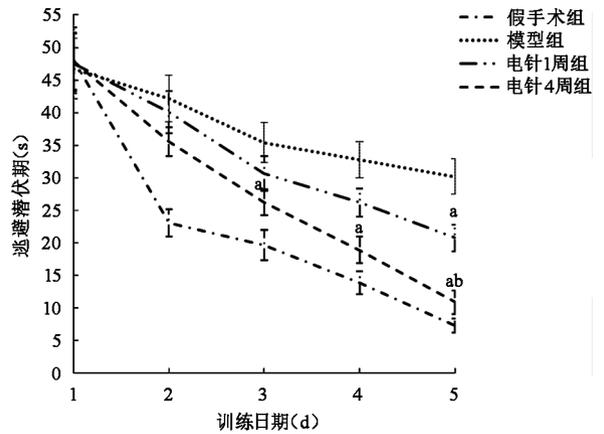
注:与组内术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与假手术组术后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

二、行为学评定

定位航行试验第 1 天,各组大鼠逃避潜伏期比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。假手术组经过训练后逃避潜伏期迅速改善。与模型组比较,电针 4 周组通过训练能较快找到平台,尤其是第 3 天开始改善较为显著,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 电针 1 周组经过训练后亦有改善,第 5 天较模型组显著改善,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与电针 1 周组比较,电针 4 周组改善明显,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。模型组经过 5 d 训练后,逃避潜伏期仍然较长。详见图 1。

与假手术组比较,模型组和电针 1 周组目标界限

停留时间明显缩短,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,电针 4 周组停留时间明显延长,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 电针 1 周组停留时间虽有延长,但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与电针 1 周组比较,电针 4 周组停留时间延长,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 2。



注:与模型组同时时间点比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与电针 1 周组同时时间点比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

图 1 各组大鼠定位航行试验

表 2 各组大鼠空间探索试验比较 (s,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	目标界限停留时间
假手术组	10	25.82±2.29
模型组	10	16.41±1.88 <sup>a</sup>
电针 1 周组	10	18.52±2.06 <sup>a</sup>
电针 4 周组	10	22.37±2.13 <sup>bc</sup>

注:与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与电针 1 周组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

三、各组大鼠 JAK2/STAT3 mRNA 的表达水平

假手术组 JAK2/STAT3 mRNA 均有少量表达。与假手术组比较,模型组、电针 1 周组、电针 4 周组 JAK2/STAT3 mRNA 表达均有增加,模型组和电针 1 周组增加较为明显,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,电针 1 周组、电针 4 周组 JAK2/STAT3 mRNA 表达均下降,电针 4 周组明显下降,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与电针 1 周组比较,电针 4 周组 JAK2/STAT3 mRNA 表达水平均下降, JAK2 mRNA 下降更明显,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 3。

表 3 各组大鼠的 JAK2/STAT3 mRNA 表达水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	JAK2	STAT3
假手术组	10	1.03±0.24	0.91±0.16
模型组	10	1.89±0.29 <sup>a</sup>	1.65±0.20 <sup>a</sup>
电针 1 周组	10	1.62±0.32 <sup>a</sup>	1.35±0.37 <sup>a</sup>
电针 4 周组	10	1.21±0.27 <sup>bc</sup>	1.15±0.15 <sup>b</sup>

注:与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与电针 1 周组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

CCH 发病较急性脑缺血缓慢,其会对患者的认知功能带来持久且进展性的破坏,使患者智力不断下降,给社会、家庭、个人均带来了沉重负担<sup>[12-13]</sup>。

在多种中枢神经疾病如脑缺血、脑出血、脑炎、脑肿瘤中,均有 JAK/STAT 信号通路参与,其还介导多种病理过程中免疫炎症反应的发生<sup>[14-15]</sup>。正常生理状态下,JAKs 和 STATs 在脑内均有正常少量表达,脑缺血的发生使其表达水平显著增加,尤其是在星形胶质细胞和小胶质细胞中<sup>[16-17]</sup>。随着缺血后炎症反应的增强,活化的小胶质细胞和巨噬细胞中 STAT3<sup>[18]</sup> 和 STAT1<sup>[19]</sup> 表达水平迅速上升,表明在脑缺血后炎症损伤中 JAK/STAT 信号通路起到了重要作用。已有研究表明,JAK/STAT 通路亦参与了以 CCH 为病理基础的多种疾病,如在阿尔兹海默病发病中,该通路是调节神经祖细胞分化为胶质细胞抑或神经元的中心环节<sup>[20]</sup>。CCH 伴随白细胞介素-6 升高,激活 JAK1 和 JAK2,并进一步刺激下游 pSTAT3 形成二聚体,然后与胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 启动子相结合,促进神经祖细胞向星形胶质细胞分化,向神经元分化减少<sup>[21]</sup>。JAK/STAT 通路还参与海马天门冬氨酸受体介导的长时程增强的调节,N-甲基-D-天冬氨酸受体介导的神经突出长时程增强是学习记忆的分子基础,若神经元突触长时程增强被抑制,将导致学习记忆等认知能力下降<sup>[22]</sup>。敲除海马 CA1 区 JAK2 和 STAT3 基因能导致空间记忆能力严重损伤,表明 JAK2 和 STAT3 对保持正常的认知功能具有重要作用<sup>[23]</sup>。目前对 JAK/STAT 通路激活的作用尚存在争议<sup>[16]</sup>,需更不断深入探讨。

个体空间学习和记忆能力的正常实现需要不同脑区间的相互协作才能完成,如海马、纹状体、小脑等,其中海马尤为重要,其神经元是空间学习、记忆能力的生理基础<sup>[24]</sup>。研究发现,早在血管性痴呆患者出现认知异常前,其海马、额叶等相关功能区的血流量即开始广泛下降<sup>[25]</sup>。进一步检测模型动物的脑血流后发现,持续低灌注 2.5 h 后,大鼠大脑皮质及海马区的血流明显下降,尤其是海马区,下降率最高达 60%<sup>[26]</sup>。而且随着脑低灌注时间延长,神经元缺血、水肿、脱失、变性坏死等病理改变逐渐出现,如灌注量持续不能改善,认知障碍将进展性加重<sup>[27]</sup>。

本研究结果显示,CCH 大鼠经电针干预后认知功能改善,说明电针对改善认知功能具有较好的作用,其中电针 4 周组改善更明显,说明电针早期介入的疗效更为显著。

综上所述,电针能改善 CCH 大鼠的认知功能,尤

其是早期干预作用更显著,这可能是通过抑制脑低灌注后 JAK2/STAT3 通路的过度活化,进而达到抑制炎症反应、减轻脑损伤的作用。CCH 损伤病理机制复杂,本研究尚处于初步研究阶段,下一步将进一步深入探讨:①经典 CCH 模型在术后 3~6 周进行水迷宫和病理评价<sup>[28]</sup>,本研究强调早期干预,除 rCBF 外,还需寻找新的评价方法;②进一步研究电针对 p-JAK2/STAT3 的影响;③探讨电针对 CCH 大鼠炎症性损伤、凋亡的影响,及其对 JAK/STAT 通路反馈调节相关介质表达的作用;④增加阻滞剂组,明确电针作用。

## 参 考 文 献

- [1] Farkas E, Luiten PG, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases[J]. Brain Res Rev, 2007, 54(1): 162-180. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003.
- [2] Orellana DI, Quintanilla RA, Gonzalez-Billault C, et al. Role of the JAKs/STATs pathway in the intracellular calcium changes induced by interleukin-6 in hippocampal neurons[J]. Neurotox Res, 2005, 8(3-4): 295-304. DOI: 10.1007/BF03033983.
- [3] 崔远武,周震,张琳琳,等.从 JAK/STAT 信号转导通路探讨益肾化浊方对神经干细胞定向分化的影响[J].中医杂志,2016,57(6): 512-515. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.06.017.
- [4] Wang J, Zhang HY, Tang XC. Huperzine A improves chronic inflammation and cognitive decline in rats with cerebral hypoperfusion[J]. J Neurosci Res, 2010, 88(4): 807-815. DOI: 10.1002/jnr.22237.
- [5] 李艳华,冯加纯.慢性脑缺血免疫炎症损伤机制研究综述[J].中国医药指南,2009,7(19): 45-48. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2009.19.086.
- [6] 李志.眼针改善慢性脑供血不足患者认知功能障碍[J].中国针灸,2009,29(10): 791-793. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2009.10.005.
- [7] 刘锦丽.梅花针随经叩刺治疗慢性脑供血不足[J].中国针灸,2010,30(5): 363. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2010.05.003.
- [8] 张业贵,熊克仁.电针联合复方丹参片对慢性脑缺血大鼠海马 CA1 区源性神经营养因子和血管内皮生长因子表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(5): 643-646.
- [9] 韩德雄,刘喆,冯培培,等.电针不同时间介入对慢性脑缺血大鼠局灶性脑血流、认知功能及炎症损伤的影响[J].中国中西医结合杂志,2017,37(6): 721-725. DOI: 10.7661/j.cjcm.20170405.071.
- [10] Ni J, Ohta H, Matsumoto K, et al. Progressive cognitive impairment following chronic cerebral hypoperfusion induced by permanent occlusion of bilateral carotid arteries in rats[J]. Brain Res, 1994, 653(1-2): 231-236. DOI: 10.1016/0006-8993(94)90394-8.
- [11] 华兴邦,周浩良.大鼠穴位图谱的研制[J].实验动物与动物实验,1991,2(1): 1-5.
- [12] 王定坤.我国脑血管病的流行病学分析与防治对策[J].中医药管理杂志,2014,22(6): 830-831. DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2014.06.044.
- [13] 杜鹏.中国人口老龄化现状与变化[J].中国社会保障,2013,11(2): 23-26.
- [14] Bright JJ, Kanakasabai S, Chearwae W, et al. PPAR regulation of inflammatory signaling in CNS diseases[J]. PPAR Res, 2008, 8(5):

- 658-660. DOI:10.1155/2008/658520.
- [15] Park DW, Lyu JH, Kim JS, et al. Role of JAK2- STAT3 in TLR2-mediated tissue factor expression [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(6): 1315-1321. DOI:10.1002/jcb.24472.
- [16] Zhu HB, Zou L, Tian JW, et al. SMND-309, a novel derivative of salvianolic acid B, protects rat brains ischemia and reperfusion injury by targeting the JAK2/STAT3 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1-3): 23-31. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.05.043.
- [17] Kacimi R, Giffard RG, Yenari MA. Endotoxin-activated microglia injure brain derived endothelial cells via NF- $\kappa$ B, JAK-STAT and JNK stress kinase pathways [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2011, 8(7): 1-7. DOI:10.1186/1476-9255-8-7.
- [18] Planas AM, Soriano MA, Berruezo M, et al. The heat shock stress response after brain lesions: induction of 72 kDa heat shock protein (cell types involved, axonal transport, transcriptional regulation) and protein synthesis inhibition [J]. *Prog Neurobiol*, 1997, 51(6): 607-636. DOI:10.1016/S0301-0082(97)00004-X.
- [19] Planas AM, Justicia C, Ferrer I. Stat1 in developing and adult rat brain. Induction after transient focal ischemia [J]. *Neuroreport*, 1997, 8(6): 1359-1362.
- [20] Tsuda M, Kohro Y, Yano T, et al. JAK- STAT3 pathway regulates spinal astrocyte proliferation and neuropathic pain maintenance in rats [J]. *Brain*, 2011, 134(4): 1127-1139. DOI:10.1093/brain/awr025.
- [21] Kwak YD, Dantuma E, Merchant S, et al. Amyloid- $\beta$  precursor protein induces glial differentiation of neural progenitor cells by activation of the IL-6/gp130 signaling pathway [J]. *Neurotox Res*, 2010, 18(3-4): 328-338. DOI:10.1007/s12640-010-9170-6.
- [22] Maher FO, Clarke RM, Kelly A, et al. Interaction between interferon gamma and insulin-like growth factor-I in hippocampus impacts on the ability of rats to sustain long-term potentiation [J]. *J Neurochem*, 2006, 96(6): 1560-1571. DOI:10.1111/j.1471-4159.2006.03664.x.
- [23] Chiba T, Yamada M, Sasabe J, et al. Amyloid- beta causes memory impairment by disturbing the JAK2/STAT3 axis in hippocampal neurons [J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(2): 206-222. DOI:10.1038/mp.2008.105.
- [24] Rosi S, Andres-Mach M, Fishman KM, et al. Cranial irradiation alters the behaviorally induced immediate-early gene arc (activity-regulated cytoskeleton-associated protein) [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(23): 9763-9770. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-1861.
- [25] Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF, et al. Decreased cerebral blood flow precedes multi-infarct dementia, but follows senile dementia of Alzheimer type [J]. *Neurology*, 1986, 36(1): 1-6. DOI:10.1212/WNL.36.1.1.
- [26] 舒怡, 张洪, 章军建. 慢性脑低灌注的实验研究进展 [J]. *中华脑血管病杂志*, 2010, 4(3): 199-206.
- [27] 孙莉, 吴江, 王守春, 等. 血管性痴呆大鼠脑血流量及细胞凋亡的研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2001, 3(6): 409-411.
- [28] de la Torre JC, Fortin T, Park GA, et al. Chronic cerebrovascular insufficiency induces dementia-like deficits in aged rats [J]. *Brain Res*, 1992, 582(2): 186-195. DOI: 10.1016/0006-8993(92)90132-S.

(修回日期:2017-06-10)

(本文编辑:凌 琛)

· 外刊撷英 ·

## Protein intake and risk of stroke

**BACKGROUND AND OBJECTIVE** As several epidemiological studies have demonstrated that higher protein intake may reduce the risk of stroke, this prospective, cohort study was designed to further explore this association.

**METHODS** In 1988, a screening survey was performed in Hisayama, Japan. Subjects were 2,587 residents, ages 40 to 79 years, with a comprehensive assessment including a dietary survey. The subjects were followed prospectively for 19 years, with health examinations performed every one to two years. A daily monitoring system was used to identify stroke events. At baseline, stroke risk factors were also determined, with measures taken of body mass index, physical activity, blood pressure, lipid profiles and renal function. The intake of animal and vegetable protein were compared with the risk of stroke.

**RESULTS** Age and gender adjusted incidence of total stroke decreased significantly with higher amounts of total protein intake ( $P=0.03$ ). The adjusted incidence of intracerebral hemorrhage decreased significantly with increased protein ( $P=0.008$ ), with no such association for subarachnoid hemorrhage. Multi-variable adjusted analysis revealed that, for every 10 g per day increment increase in total protein intake, a 15% lower risk of stroke was realized. Elevated levels of vegetable protein intake were associated with a lower incidence of total stroke and ischemic stroke ( $P<0.05$ ). Elevated levels of animal protein were associated with a lower incidence of intracerebral hemorrhage ( $P=0.01$ ).

**CONCLUSION** This study found that higher protein intake is associated with a lower risk of total stroke, with vegetable protein associated with lower risk of an ischemic stroke and animal protein associated with a lower risk of intracerebral hemorrhage.

【摘自:Ozawa M, Yoshida D, Hata J, et al. Dietary protein intake and stroke risk in the general Japanese population: the hisayama study. *Stroke*, 2017, 48(6): 1478-1486.】