



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.018

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.018>

· 临床基础研究 ·

# 亚低温经 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路抑制炎症减轻氧葡萄糖剥夺/再氧化诱导的神经元损伤机制研究

王剑 陈建军 周亮亮 周玮 徐荣辉 胡阳 邓义军

**[摘要]** **目的** 探讨亚低温处理调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路抑制炎症反应对氧葡萄糖剥夺/再氧化(OGD/R)诱导的神经元损伤的保护机制。**方法** 从新生大鼠脑组织中提取海马神经元,随机分为对照组、OGD/R组、亚低温组、C16-PAF(p38MAPK信号通路激活剂)组。对照组神经元置于10%胎牛血清的DMEM中常氧培养6h,再加入10 μM DMSO持续作用24h;OGD/R组神经元予OGD处理6h,再予复糖复氧处理24h;亚低温组、C16-PAF组神经元均予OGD处理6h,于32℃下复糖复氧处理24h;C16-PAF组在复糖复氧阶段,于32℃培养环境中加入终浓度为10 μM的C16-PAF持续作用24h。采用四甲基偶氮唑盐比色(MTT)法检测各组神经元活力,采用流式细胞术检测各组神经元凋亡率,采用试剂盒检测各组神经元乳酸脱氢酶(LDH)、IL-6及肿瘤坏死因子(TNF)-α水平,采用western blot检测各组神经元p38MAPK信号通路蛋白表达水平。**结果** OGD/R组神经元活力均显著低于对照组和亚低温组,凋亡率、LDH释放率、IL-6、TNF-α及磷酸化p38 MAPK(p-p38 MAPK)/p38 MAPK蛋白表达水平均显著高于对照组和亚低温组;C16-PAF组神经元活力显著低于亚低温组,凋亡率、LDH释放率、IL-6、TNF-α及p-p38 MAPK/p38 MAPK蛋白表达水平均显著高于亚低温组( $P < 0.05$ )。**结论** 亚低温处理能显著改善OGD/R诱导的神经元损伤,抑制炎症水平,这可能是通过调控p38MAPK信号通路发挥作用的。

**[关键词]** 氧葡萄糖剥夺/再氧化; 神经元; 亚低温; 炎症; p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

**Mild hypothermia inhibits inflammation through the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway and reduces oxygen-glucose deprivation/reoxidation induced neuronal injury** Wang Jian, Chen Jianjun, Zhou Liangliang, Zhou Wei, Xu Ronghui, Hu Yang, Deng Yijun. Emergency medicine Department, Affiliated Yancheng First Hospital of Nanjing University Medical School, Yancheng 224000, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the protective mechanism of hypothermia by regulating p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) signaling pathway and inhibiting inflammatory response against oxygen-glucose deprivation/reoxidation (OGD/R)-induced neuronal damage. **Methods** Hippocampal neurons were extracted from the brain tissue of neonatal rats and randomly divided into control group, OGD/R group, mild hypothermia group and C16-PAF (p38MAPK signaling pathway activator) group. Neurons in the control group were cultured in DMEM with 10% fetal bovine serum in normoxia for 6 hours, and then 10 μM DMSO was added for 24 hours. Neurons in OGD/R group were treated with OGD for 6 hours, followed re-treatment with glucose and oxygen for 24 hours. The neurons in mild hypothermia group and C16-PAF group were treated with OGD for 6 hours, followed re-treatment with glucose and oxygen at 32℃ for 24 hours. In C16-PAF group, 10 μM C16-PAF was added to the culture environment at 32℃ for 24 hours during the glucose and oxygen recovery phase. Methyl thiazololium (MTT) assay was used to measure neuronal viability in each group. Flow cytometry was utilized to detect the apoptosis rate of neurons in each group. Kits were used to determine the levels of lactate dehydrogenase (LDH), IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)-α in neurons of each group. Western blot analysis was used to detect the proteins of the p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) signaling

基金项目:盐城市卫生健康委员会医学科研立项项目(YK2024006)

作者单位:224000 江苏省盐城市第一人民医院 南京大学医学院附属盐城第一医院急诊医学科

通讯作者:邓义军, E-mail:15366103007@qq.com

pathway in neurons of each group. **Results** The neuronal viability in OGD/R group was significantly lower than that in control group and mild hypothermia group, and the apoptosis rate, LDH release rate, IL-6, TNF- $\alpha$  and phospho p38 MAPK (p-p38 MAPK)/p38 MAPK protein expression levels were significantly higher than those in control group and mild hypothermia group. Neuronal viability in C16-PAF group was significantly lower than that in mild hypothermia group, and the apoptosis rate, LDH release rate, IL-6, TNF- $\alpha$  and p-p38 MAPK/p38 MAPK protein expression levels were significantly higher than those in mild hypothermia group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Mild hypothermia treatment can significantly improve OGD/R-induced neuronal damage and inhibit the level of inflammation, which may play a role by regulating the p38MAPK signaling pathway.

**[Key words]** Oxygen-glucose deprivation/reoxidation; Neurons; Mild hypothermia; Inflammation; p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway

在全球范围内,脑血管疾病已成为导致死亡和残疾的主要原因之一<sup>[1]</sup>。其中,脑缺血/再灌注损伤是脑卒中等脑血管疾病的关键病理过程,其引起的神经元损伤和死亡是导致神经功能丧失的主要原因<sup>[2-3]</sup>。这种损伤可以通过体外氧葡萄糖剥夺/再氧化(OGD/R)程序在培养的神经元中模拟<sup>[4]</sup>。因此,探索有效的神经保护策略对于改善脑卒中患者的预后至关重要。亚低温治疗是一种已被广泛研究的神经保护手段,其通过降低体温来减少脑代谢,从而减轻脑损伤<sup>[5]</sup>。近年来,越来越多的研究表明亚低温处理能够通过调控多种信号通路来发挥其神经保护作用<sup>[6]</sup>。其中,p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)信号通路是细胞应激反应中的关键调节因子<sup>[7]</sup>。在脑缺血再灌注损伤中,p38MAPK 的异常激活与炎症因子的释放、氧化应激的增加及细胞凋亡的加剧密切相关<sup>[8]</sup>。因此,本研究旨在探讨亚低温处理通过调控 p38 MAPK 信号通路抑制炎症反应,对 OGD/R 诱导的神经元损伤的保护机制,期望为脑缺血/再灌注损伤的治疗提供新的策略和理论依据。

## 材料与方 法

1. 材料:SPF 级、新生 1~3 天、体质量 12~15 g 的 SD 大鼠 10 只,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司[动物许可证号:SCXK(京)2016-0011],本研究经应用伦理委员会审核通过(2025-k-042)。DMEM/F12 培养基、B27、GlutaMAX、Neurobasal 培养基及 DMEM 培养基均购自美国 Gibco 公司;p38MAPK 激活剂 C16-PAF(批号:HY-108635)购自美国 MERCK 公司;四甲基偶氮唑盐比色(MTT)试剂盒(批号:11465007001)购自美国 sigma 公司;Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒(批号:E-CK-A211)购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(批号:C0016)、超敏 ECL 化学发光试剂盒(货号:P0018S)、IL-6 ELISA 试剂盒(批号:PI326)及肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  ELISA 试剂盒(批号:PT512)均购自上海碧云天生物科技有限公司;p38 MAPK 单克隆

抗体(批号:#9212)及磷酸化 p38 MAPK(p-p38 MAPK)单克隆抗体(批号:#4511)购自美国 cell signaling technology 公司;缺氧室购于 Billups Rothenberg 公司;CytoFLEX 流式细胞仪购自美国 BD Biosciences 公司;xMark™微孔板吸光度分光光度计购自美国 Bio-Rad 公司。

## 2. 方法

(1)神经元培养:将新生大鼠断颈处死,消毒后迅速取出大鼠脑组织,分离海马组织,置于含有 DMEM/F12 培养基的离心管中,轻轻分散。以 1 000 r/min 转速离心 5 min 后将海马神经元以  $1 \times 10^6$  个/皿的密度接种于含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 6 cm 培养皿中,置于 37 °C 的培养箱中孵育 24 h,将培养基完全更换为含 2% B27 和 1% GlutaMAX 的 Neurobasal 培养基。神经元在 37 °C 95% O<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub> 的湿润环境中培养 1 天,更换培养基,神经元再培养 9 天后使用。

(2)OGD/R 模型构建及分组:将培养基替换为无葡萄糖 DMEM 培养基,并置于 37 °C 含 5% CO<sub>2</sub>、0.02% O<sub>2</sub> 和 94.98% N<sub>2</sub> 的缺氧室中。OGD 1 h 后,将无葡萄糖的 DMEM 培养基用原培养基置换,使神经元恢复正常培养 24 h。实验神经元随机分为对照组、OGD/R 组、亚低温组、C16-PAF 组。对照组神经元置于含 10% 胎牛血清的 DMEM 中,常氧培养箱中相同时间。OGD/R 组神经元持续 OGD 处理 6 小时,再复糖复氧处理 24 h。亚低温组、C16-PAF 组神经元均给予 OGD 处理 6 h,于 32 °C 下复糖复氧处理 24 h。C16-PAF 组在复糖复氧阶段,于 32 °C 培养环境中加入终浓度为 10  $\mu$ M 的 C16-PAF(溶解于 DMSO,终浓度  $\leq$  0.1%,对照组加入等体积 DMSO),持续作用 24 h。

(3)MTT 法检测神经元活力:将神经元接种到 96 孔板中(每孔  $1 \times 10^4$  个)。复氧 24 h 后,每孔加入 20  $\mu$ l 5 mg/ml 的 MTT 溶液,将神经元在 37 °C 湿化的环境中孵育 4 h,每孔加入 150  $\mu$ l DMSO,振荡 10 min 溶解甲瓞结晶,使用酶标仪在 490 nm 波长处测定吸光度,每组设置 3 个复孔,结果取平均值。

(4)流式细胞仪测定大鼠神经元凋亡情况:复氧

24 h 后,收集各组神经元,用预冷的磷酸盐缓冲液洗涤 2 次,加入 500 μl Binding Buffer 重悬细胞后,依次加入 5 μl Annexin V-FITC 和 10 μl PI,避光室温孵育 15 min,1 h 内使用流式细胞仪检测,用 FlowJo 软件分析早期凋亡 (AnnexinV<sup>+</sup>/PI<sup>-</sup>) 和晚期凋亡 (AnnexinV<sup>+</sup>/PI<sup>+</sup>) 神经元比例,计算神经元凋亡率。

(5) 乳酸脱氢酶 (LDH) 释放速率的测定:氧糖剥夺复氧 24 h 后,收集培养液,采用 LDH 试剂盒测定 LDH 活性。取 50 μl 培养液检测神经元外 LDH 活性;在培养皿中加入 Triton-100 裂解液,收集上清液,检测神经元总 LDH 活性。LDH 释放率 (%) = 神经元外 LDH 活性/LDH 总活性 × 100%。

(6) ELISA 法检测各组神经元中 IL-6 和 TNF-α 水平:取复氧 24 h 上清液,4 °C 下以 12 000 r/min 转速离心 10 min,取上清分装冻存。试剂盒室温平衡后,制备标准品梯度 (IL-6:1 000、500、250、125、62.5、31.25 pg/ml; TNF-α:500、250、125、62.5、31.25、15.625 pg/ml)。每孔加 50 μl 标准品或样本 (3 复孔),37 °C 孵育 90 min,洗涤 5 次后加酶标抗体工作液,37 °C 孵育 60 min,再洗涤后加 TMB 显色液避光反应 15 min,加终止液后用酶标仪测 450 nm 吸光度 (校正波长 630 nm),根据标准曲线计算 IL-6 和 TNF-α 的水平。

(7) Western blot:复氧 24 h 后,取各组神经元每孔加 100 μl 含蛋白酶抑制剂的 RIPA 缓冲液,冰上裂解 30 min,4 °C 下以 12 000 r/min 转速离心 15 min,取上清,BCA 法测定蛋白相对表达水平。制备 12% SDS-PAGE 凝胶,上样后 80 V 恒压电泳至浓缩胶,120 V 恒压电泳至分离胶,采用湿转法 (250 mA,90 min) 将蛋白转移至 PVDF 膜。PVDF 膜用 5% 脱脂奶粉 (TBST 配制) 室温封闭 1 h,加入一抗 (p38MAPK 抗体,1:1 000; p-p38MAPK 抗体,1:1 000; β-actin 抗体 1:5 000),4 °C 孵育过夜,加入 HRP 标记二抗 (山羊抗兔 IgG,1:5 000)。ECL 化学发光试剂盒显色,ChemiDocXRS + 成像系统曝光,ImageJ 软件分析蛋白条带灰度值,以 p-p38MAPK/p38MAPK 的比值表示通路激活水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 *Dunnnett's T3* 法或 *LSD* 法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 各组神经元活力、凋亡率及 LDH 释放率比较: OGD/R 组神经元活力均显著低于对照组和亚低温组,凋亡率及 LDH 释放率均显著高于对照组和亚低温组; C16-PAF 组神经元活力显著低于亚低温组,凋亡率及

LDH 释放率均显著高于亚低温组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组神经元活力、凋亡率及 LDH 释放率比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	活力 (%)	凋亡率 (%)	LDH 释放率 (%)
对照组	99.95 ± 1.38	5.39 ± 1.14	14.33 ± 2.08
OGD/R 组	42.69 ± 4.71 <sup>a</sup>	57.32 ± 6.92 <sup>a</sup>	65.73 ± 7.52 <sup>a</sup>
亚低温组	72.88 ± 6.97 <sup>b</sup>	14.25 ± 3.63 <sup>b</sup>	30.05 ± 4.17 <sup>b</sup>
C16-PAF 组	47.36 ± 3.92 <sup>c</sup>	48.57 ± 5.30 <sup>c</sup>	59.44 ± 6.68 <sup>c</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 OGD/R 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与亚低温组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

2. 各组神经元炎症因子及 p38MAPK 信号通路蛋白表达水平比较: OGD/R 组 IL-6、TNF-α 及 p-p38 MAPK/p38 MAPK 表达水平均显著高于对照组和亚低温组, C16-PAF 组 IL-6、TNF-α 及 p-p38 MAPK/p38MAPK 表达水平均显著高于亚低温组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组神经元 IL-6、TNF-α 及 p38MAPK 信号通路蛋白表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	IL-6 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	p-p38 MAPK/p38 MAPK
对照组	63.29 ± 6.96	33.45 ± 4.91	1.00 ± 0.10
OGD/R 组	205.84 ± 24.35 <sup>a</sup>	92.77 ± 10.36 <sup>a</sup>	3.25 ± 0.13 <sup>a</sup>
亚低温组	97.32 ± 10.84 <sup>b</sup>	45.63 ± 5.82 <sup>b</sup>	1.36 ± 0.11 <sup>b</sup>
C16-PAF 组	185.59 ± 17.30 <sup>c</sup>	80.42 ± 9.40 <sup>c</sup>	3.17 ± 0.14 <sup>c</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 OGD/R 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与亚低温组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

本研究旨在探讨亚低温处理对 OGD/R 诱导的神经元损伤的保护机制,特别是其是否通过调控 p38MAPK 信号通路来抑制炎症反应。研究表明, OGD/R 组显示出明显的神经元活力降低和 LDH 释放率增加,这些结果与既往研究一致<sup>[9]</sup>,这表明 OGD/R 模型成功模拟了脑缺血再灌注损伤导致的神经元功能障碍。

亚低温治疗已被证实具有显著的神保护作用,且无明显不良反应,适用于多种脑损伤情况,包括心脏外科体外循环术中的脑保护、心肺复苏后脑病、新生儿缺氧缺血性脑病等<sup>[10]</sup>。亚低温通过降低脑代谢率、减轻脑水肿、阻断神经细胞凋亡、抑制炎症反应,发挥神经保护作用<sup>[11]</sup>。本研究进一步证实了亚低温处理组与 OGD/R 组相比,神经元活力和 LDH 释放率显著改善,这些结果表明亚低温处理对 OGD/R 诱导的神经元损伤具有保护作用。

p38 MAPK 通路激活通过 p38 蛋白磷酸化,调控基因转录并引发细胞生物学反应<sup>[12-13]</sup>。本研究结果发现 OGD/R 组神经元凋亡率、炎症因子 IL-6 和 TNF-α 水平以及 p-p38 MAPK/p38 MAPK 水平的显著升高,

OGD/R 诱导的神经元损伤与炎症反应和 p38 MAPK 激活有关。p38MAPK 与 NF- $\kappa$ B 存在交互作用,共同影响神经元损伤和凋亡<sup>[14]</sup>。此外,p38MAPK 激活与炎症反应相关,而炎症反应又可促进神经元凋亡<sup>[15]</sup>。本研究结果发现亚低温处理组与 OGD/R 组相比,神经元凋亡率、炎症因子水平和 p38MAPK 的磷酸化水平显著降低。这些结果均表明亚低温处理对 OGD/R 诱导的神经元损伤的保护作用可能与抑制炎症反应和 p38MAPK 激活有关。

我们进一步通过使用 p38MAPK 特异性激活剂 C16-PAF 来探讨 p38MAPK 信号通路在亚低温保护作用中的作用。既往研究表明,C16-PAF 能够激活 p38 MAPK 信号通路,导致神经元凋亡率的显著升高<sup>[16]</sup>。此外,C16-PAF 激活 p38 MAPK 信号通路后,炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-18、IL-17 的释放量增加,这表明激活 p38 MAPK 信号通路可能增强炎症反应<sup>[17]</sup>,本研究结果与之一致。本研究结果显示,与亚低温处理组相比,联合使用 C16-PAF 的组别中神经元活力降低,而神经元凋亡率、炎症因子水平和 p38MAPK 的磷酸化水平升高。这些结果表明,抑制 p38MAPK 是亚低温发挥神经保护作用的关键机制之一。此外,本研究还发现亚低温处理能够提高 LDH 释放率,这可能与亚低温对细胞膜的保护作用有关<sup>[18]</sup>。然而,这种保护作用在联合使用 C16-PAF 后被逆转,提示 p38MAPK 信号通路在维持细胞膜完整性中可能也发挥着重要作用<sup>[19]</sup>。

值得注意的是,亚低温的神经保护作用可能涉及多信号通路协同调控。除 p38MAPK 外,研究表明亚低温可通过激活 PI3K/Akt 通路抑制细胞凋亡<sup>[5]</sup>,或通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路降低炎症因子释放<sup>[14]</sup>。此外,亚低温可能通过调节核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/血红素加氧酶 1 (HO-1) 抗氧化通路减轻氧化应激<sup>[18]</sup>。本研究中,亚低温处理可能通过调控 p38MAPK 信号通路显著改善 OGD/R 诱导的神经元损伤,抑制炎症水平,未来还需进一步探讨亚低温是否通过其他通路与 p38MAPK 通路的交互作用(如 p38MAPK 与 NF- $\kappa$ B 的 crosstalk)协同发挥保护作用,这将为联合靶向治疗提供更全面的理论依据。

综上所述,本研究揭示了亚低温处理通过调控 p38MAPK 信号通路抑制炎症反应,对 OGD/R 诱导的神经元损伤具有保护作用。这些发现为脑缺血再灌注损伤的治疗提供了新的策略和潜在的分子靶点。未来的研究可以进一步探索亚低温处理与其他神经保护策略的联合应用,以及在临床实践中应用亚低温治疗的方案。

## 参 考 文 献

- [1] Jha RM, Sheth KN. Neurocritical Care Updates in Cerebrovascular Disease [J]. *Stroke*, 2021, 52(7):2436-2439.
- [2] Kumar V, Bishayee K, Park S, et al. Oxidative stress in cerebrovascular disease and associated diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1124419.
- [3] 李荣新,方源,宋卫平. 脓毒症合并肠缺血再灌注损伤患者血清肠脂肪酸结合蛋白、D-乳酸和细胞间黏附因子-1 水平与肠黏膜损伤程度和预后的相关性[J]. *临床内科杂志*, 2025, 42(1):39-43.
- [4] Zeng X, Zhang YD, Ma RY, et al. Activated Drp1 regulates p62-mediated autophagic flux and aggravates inflammation in cerebral ischemia-reperfusion via the ROS-RIP1/RIP3-exosome axis [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):25.
- [5] Zhou T, Mo J, Xu W, et al. Mild hypothermia alleviates oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced apoptosis by inhibiting ROS generation, improving mitochondrial dysfunction and regulating DNA damage repair pathway in PC12 cells [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(3-4):447-457.
- [6] Gao Z, Zhang Z, Bian Q, et al. Mild hypothermia protects rat cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury via the PI3K/Akt pathway [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(4):312-320.
- [7] Aoki Y, Dai H, Furuta F, et al. LOX-1 mediates inflammatory activation of microglial cells through the p38-MAPK/NF-kappaB pathways under hypoxic-ischemic conditions [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):126.
- [8] Ni J, Zhao J, Chen H, et al. 2,3-Diphosphoglyceric Acid Alleviating Hypoxic-Ischemic Brain Damage through p38 MAPK Modulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16):8877.
- [9] Mao Z, Tian L, Liu J, et al. Ligustilide ameliorates hippocampal neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion through activating PINK1/Parkin-dependent mitophagy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101:154111.
- [10] Li X, Li Y, Zhang Z, et al. Mild hypothermia facilitates mitochondrial transfer from astrocytes to injured neurons during oxygen-glucose deprivation/reoxygenation [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 756:135940.
- [11] Wei H, Yin M, Lu Y, et al. Mild hypothermia improves neurological outcome in mice after cardiopulmonary resuscitation through Silent Information Regulator 1-activated autophagy [J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5:129.
- [12] Hou K, Xiao ZC, Dai HL. p38 MAPK Endogenous Inhibition Improves Neurological Deficits in Global Cerebral Ischemia/Reperfusion Mice [J]. *Neural Plast*, 2022, 2022:3300327.
- [13] Liu B, Zhang Y, Yang Z, et al. Omega-3 DPA Protected Neurons from Neuroinflammation by Balancing Microglia M1/M2 Polarizations through Inhibiting NF-kappaB/MAPK p38 Signaling and Activating Neuron-BDNF-PI3K/AKT Pathways [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(11):587.
- [14] Xia M, Zhang Y, Wu H, et al. Forsythoside B attenuates neuro-inflammation and neuronal apoptosis by inhibition of NF-kappaB and p38-MAPK signaling pathways through activating Nrf2 post spinal cord injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111:109120.
- [15] Guo MM, Qu SB, Lu HL, et al. Biochanin A Alleviates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis and p38MAPK Signaling Pathway In Vivo and In Vitro [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:646720.
- [16] 魏健强,张春瑞. 咪达唑仑减轻缺氧/复氧诱导的小鼠海马神经元损伤 [J]. *基础医学与临床*, 2023, 43(2):252-258.
- [17] 张洪艳,张燕娇,郑静静,等. 紫草素对体外模拟糖尿病并发抑郁症环境大鼠海马神经元凋亡的影响 [J]. *中成药*, 2023, 45(9):3062-3066.
- [18] Liang S, Ti Y, Li X, et al. The Protective Role and Mechanism of Mild Therapeutic Hypothermia Protection on Brain Cells [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19:1625-1631.
- [19] Liu Z, Demian W, Persaud A, et al. Regulation of the p38-MAPK pathway by hyperosmolarity and by WNK kinases [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):14480.

(收稿日期:2025-02-11)

(本文编辑:高婷)