

· 综述 ·

齐墩果酸对缺血性卒中的神经保护作用及机制研究进展

张天怡¹, 苏 芑¹, 梁景岩^{1,2}, 颜丙春^{1,2}, 熊天庆^{1,2*}

¹扬州大学医学院转化医学研究院, 江苏 扬州 225001; ²江苏省中西医结合老年病防治重点实验室, 江苏 扬州 225001

[摘要] 缺血性卒中被认为是世界范围内死亡和残疾的主要原因之一,与一系列复杂的病理生理过程有关。然而,临床上常用的溶栓和取栓法治疗时间窗口较短,仍有局限性。齐墩果酸是具有抗氧化、抗神经炎症等作用的三萜类化合物,其广泛存在于各种珍贵的传统中药中,现有研究已证明其可减轻兴奋毒性、Ca²⁺超负荷、线粒体功能障碍、血脑屏障通透性,并具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、改善血管生成和神经发生等作用。文章基于齐墩果酸在缺血性卒中神经治疗中的作用及其机制进行综述,为齐墩果酸的临床应用提供参考。

[关键词] 缺血性卒中;齐墩果酸;神经治疗;神经炎症

[中图分类号] R743.31

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)07-1027-05

doi:10.7655/NYDXBNS20230719

Research progress on neuroprotective effect and mechanism of oleanolic acid on ischemic stroke

ZHANG Tianyi¹, SU Peng¹, LIANG Jingyan^{1,2}, YAN Bingchun^{1,2}, XIONG Tianqing^{1,2*}

¹Institute of Translational Medicine, Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001; ²Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Diseases, Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

[Abstract] Ischemic stroke is considered to be one of the major causes of death and disability worldwide, and is correlated to a series of complex pathophysiological processes. However, the time window of thrombolysis and thrombectomy commonly used in clinic is relatively short, and the treatment still has limitations. Oleanolic acid is a triterpenoid compound that has antioxidative, anti-neuroinflammatory and other functions. It exists widely in various precious traditional Chinese medicines. Existing studies have proved that oleanolic acid can reduce excitotoxicity, Ca²⁺ overload, mitochondrial dysfunction and blood-brain barrier permeability, and can anti-inflammation, anti oxidation, anti-apoptosis and improve angiogenesis and neurogenesis. This manuscript reviews the role and mechanism of oleanolic acid in the treatment of ischemic stroke, providing a reference for its clinical application.

[Key words] ischemic stroke; oleanolic acid; neurotherapy; neuroinflammation

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(07): 1027-1031]

脑卒中是世界范围内导致残疾和死亡的主要原因之一,这给医疗保健系统造成了巨大的经济负担。缺血性卒中是主要的脑卒中亚型,约占脑卒中

病例的85%^[1],是由脑部动脉血栓阻塞或血管狭窄闭塞造成的脑组织缺血、缺氧引起的脑部疾病。由于脑血流量供应不足,导致供血区组织功能的可逆性受阻,常伴有神经元、支持结构损伤及电活动丧失,并激发钙依赖的兴奋性毒性导致神经元死亡,最终造成脑组织坏死、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏、氧化应激等损伤^[2]。此外,其引发的信号级联反应还将导致神经炎症反应,进一步促使脑损伤的恶化^[3]。目前,临床治疗缺血

[基金项目] 中国博士后科学基金(2022M712689);江苏省高等学校基础科研究面上项目(22KJB180029);扬州大学创新训练项目(202211117038Z)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xiongtianqing@126.com

性卒中的主要方法是静脉溶栓和血管内取栓,以恢复缺血区的脑血流,抢救缺血半暗带中的受损神经元^[4]。

然而,上述治疗具有严格的时间窗限制,静脉注射阿替普酶溶栓需要在发病后4.5 h内给药,血管内取栓需要在发病后24 h内进行,以降低梗死后出血转化的风险,因此,不少患者因错过治疗时间窗导致疾病预后不佳。缺血性损伤可导致缺血核心区神经元的不可逆损伤或死亡,而缺血周围半暗带中的神经元可通过有效的脑保护治疗得到挽救。缺血性卒中的发展涉及多种机制,如兴奋性毒性、线粒体功能障碍、氧化应激、炎症、自噬和BBB损伤。神经元在缺血几分钟内就可以发生线粒体功能障碍,进而引起三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)耗竭和细胞内Ca²⁺超载,导致持续性膜去极化和兴奋性递质谷氨酸释放。细胞内钙浓度增加又会引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过量产生,引发受损神经元死亡,并激活炎症反应和导致BBB通透性增加。这些病理学改变中可能存在缺血性卒中的潜在治疗靶点。

齐墩果酸(oleanolic acid, OA, 又名土当归酸)是一种小分子天然产物,已被报道可通过抗氧化和抗炎等多种对多种神经系统疾病发挥保护作用。它可给予缺血级联反应多靶点、多途径的干预,是一种潜在的缺血性卒中的治疗药物^[5]。本文以OA在抗缺血性卒中的作用机制与靶点为切入点进行综述,为深入研究OA在临床中的应用提供参考。

1 OA来源、理化特性及药理作用

OA是一种具有多种生物活性的五环三萜类小分子天然产物,以游离体和配糖体形式存在于多种芳香类植物中,具有潜在的药用价值。OA具有较高的疏水性和亲油性,往往采用甲醇、乙醇和丙酮等有机溶剂从植物中进行提取,OA在不同提取方式下表现出形态各异的晶体样固体结构,熔点为306~313 ℃,沸点553~554 ℃(标准大气压下)。

OA具备抗炎、抗菌、抗氧化、抗癌和降血糖等多种功能,并被逐步运用于多种疾病的治疗。OA可以通过抑制 α -葡萄糖苷酶等关键酶的活性,改善胰岛素抵抗,从而降低血糖。OA可以抑制微生物代谢,破坏细胞壁和细胞膜,从而达到抑制细菌生长的目的,因此对多种细菌、寄生虫和真菌都具有抑制作用。OA可以干扰多种肿瘤细胞的生长和增殖,促进肿瘤细胞凋亡和细胞周期的停滞。OA还

可以通过调节NF- κ B、PI3K/Akt和Wnt/ β -Catenin等多种信号通路,从而减缓肿瘤的生长和转移^[6]。此外,OA的神经保护作用也有助于治疗帕金森等神经退行性疾病^[7-8]。

2 OA抗缺血性卒中诱导的线粒体损伤和氧化应激

缺血缺氧损伤可直接影响神经元线粒体ATP合成,线粒体能量代谢障碍又会导致细胞的离子转运功能障碍,引起钙离子内流增多,钙离子内流进一步刺激线粒体通透性转变孔道(mPTP)开放,加剧线粒体损伤并导致过量ROS产生和细胞质钙离子浓度增高。与此同时,过量的ROS通过诱导mPTP开放和脂质过氧化等加重线粒体损伤,最终导致细胞死亡。因此,线粒体功能障碍和氧化应激损伤关系密切,二者共同参与了缺血性卒中神经元死亡的病理过程^[9-10]。

研究发现,OA预处理能显著减少过氧化氢诱导的原代皮质神经元细胞内钙离子浓度升高和细胞死亡^[11]。另一项研究也表明,OA预处理能够逆转过氧化氢诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞(PC12)线粒体膜电位和琥珀酸脱氢酶活性下降^[12],提示OA对氧化应激损伤下的线粒体功能具有保护作用,并可以减轻神经元钙超载。

OA除了具有改善线粒体功能障碍的作用外,其化学结构与Nrf2激动剂巴多索隆相类似,因此被认为具有抗氧化作用^[13]。OA可以减轻过氧化氢诱导的原代皮层神经元ROS的产生^[11],OA还可以通过增加PC12细胞中与ROS转运和清除相关的超氧化物歧化酶(SOD)活性和谷胱甘肽含量,抑制脂质氧化终产物丙二醛(MDA)的产生,减轻PC12细胞的氧化应激损伤和减少乳酸脱氢酶(LDH)释放^[12]。在皮质-纹状体神经元和胶质细胞共培养系统中,富含OA(35%)的欧夹竹桃苷三萜类提取物也被证实能够促进共培养系统中神经元Nrf2的激活及其与抗氧化反应元件(ARE)的结合,与此同时,OA可以促进Nrf2下游的ARE基因谷氨酰半胱氨酸连接酶(glutamate cysteine ligase catalytic, Gclc)、醌氧化还原酶[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, Nqo1]、血红素加氧酶1(haem oxygenase-1, Hmox1)和抗氧化蛋白硫氧多辛(sulfiredoxin antioxidant protein, Srx)的表达。更为重要的是,欧夹竹桃苷三萜类提取物和相当剂量的OA均能够减轻由氧糖剥夺(OGD)诱导的SD大鼠脑片中皮层神经元损伤和死亡^[14]。在大脑中动脉阻塞/再灌注(MCAO/R)小鼠模型中,OA

预处理(6 mg/kg, 连续3 d, 每日1次, 腹腔注射)能够明显减少缺血再灌注损伤24 h诱导的皮层梗死区ROS和MDA的产生, 并缩小梗死体积, 改善神经行为学评分和维持BBB完整性。其抗氧化作用可能与OA促进胞质中Nrf2进入细胞核并上调下游血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)有关, HO-1被认为是人体内最有效的ARE, 广泛用于缺血性卒中神经保护治疗的依达拉奉, 即是通过HO-1途径发挥氧自由基清除作用^[15]。在另一项研究中, MCAO/R小鼠术后即刻给予OA(10 mg/kg)口服处理, 能够显著减少缺血再灌注损伤1 d和3 d时缺血核心区4-羟基壬烯酸(4-HNE)阳性细胞数目, 同时缩小梗死体积, 提示OA可以通过降低缺血再灌注损伤后的脂质过氧化水平, 减少神经元凋亡和抑制缺血核心区及周围区胶质细胞激活^[16]。糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)是调节HO-1抗氧化作用的关键蛋白, 研究表明, OA可以通过逆转OGD/R诱导的GSK-3 β 去磷酸化和HO-1表达降低, 进而抑制人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)ROS的产生, 并减少OGD/R导致的细胞活力受损。此外, 在MCAO/R大鼠模型中, OA预处理联合术后处理(10~20 mg/kg, 预处理3 d, 术后处理6 d, 每日1次, 腹腔注射)可通过激活GSK-3 β /HO-1信号通路缩小脑组织梗死体积、增加神经元存活数和减少细胞凋亡数目, 改善神经功能缺损^[17]。

3 OA抗缺血性卒中诱导的神经元死亡和促进神经再生

缺血性卒中后神经元有多种死亡形式, OA被证实能够抗缺血性卒中所导致的神经元凋亡和焦亡, 并在一定程度上促进神经再生。Bcl-2是一种抗细胞凋亡蛋白, 同时也是钙蛋白酶的反应底物。神经元在缺血缺氧条件下, 细胞内钙超载导致钙蛋白酶被激活, 将Bcl-2剪切为活性形式, 呈活性形式的Bcl-2与线粒体膜上的Bax蛋白相互结合形成二聚体, 从而促进mPTP形成, 并导致线粒体内多种促凋亡因子, 如细胞色素C的释放。细胞色素C进入胞质后与凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)和半胱天冬酶原(procaspase)-9形成凋亡小体, 激活下游效应蛋白半胱天冬酶(cysteiny aspartate specific proteinase, caspase)-3, 进而诱导缺血缺氧后神经元凋亡^[18]。除上述经典凋亡途径以外, 有研究表明, 神经元缺血损伤诱导的内质网应激反应, 会选择性激活ATF-4

表达, 并促使神经元凋亡; 神经元缺血缺氧后还会诱导TFAP-1依赖的细胞代谢异常和凋亡。c-Jun作为TFAP的一员, 在细胞核中广泛表达, 被认为参与诱导细胞凋亡相关分子的转录水平变化。此外, 有研究也表明CaMK II能够通过抑制促凋亡蛋白Bax的表达, 发挥抗凋亡作用^[19-20]。

在一项脑缺血再灌注损伤研究中, 对大鼠进行OA预处理(25 mg/kg, MCAO/R术前4 d连续给药, 每日1次, 腹腔注射)能够上调梗死组织周围Bcl-2和下调Bax蛋白表达水平, 并抑制细胞凋亡, 给予PI3K抑制剂处理则部分抵消了OA的抗凋亡作用和下游分子Akt的激活, 提示OA可能通过PI3K/Akt信号通路抑制缺血性卒中导致的细胞凋亡。虽然研究者并未对凋亡细胞类型进行检测和阐述, 但较多相关研究表明, 神经元是缺血性卒中后梗死区周围凋亡细胞的主要来源^[21]。研究人员通过对传统藏药二十味沉香丸进行高效液相色谱和气相色谱法分析, 发现OA是其中16种化学成分之一, 可能与其他药物成分共同发挥抗缺血性卒中神经元凋亡作用, 研究发现, 含OA成分的二十味沉香丸能够显著抑制MCAO/R小鼠梗死半球促凋亡蛋白Bax、caspase-3和细胞色素C的表达, 提高梗死半球抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平。与此同时, 研究还发现二十味沉香丸可以部分逆转MCAO/R诱导的CaMK II表达水平下降和ATF4、c-Jun表达水平升高^[20]。

细胞焦亡首次发现于被细菌感染的巨噬细胞, 是一种caspase-1介导的细胞死亡形式, 简而言之, pro caspase-1在炎性小体中被剪切为活性caspase-1后, 招募ASC并被ASC激活, 分别剪切pro-IL-1 β 和gasdermin D, 促进gasdermin D在细胞膜打孔和IL-1 β 的释放^[22]。值得注意的是, 虽然有部分研究表明, 在创伤、颞叶癫痫和阿尔茨海默病等疾病模型中, 神经元细胞内与焦亡相关的分子, 如AIM2、ASC和caspase-1等表达升高和激活, 且阻断caspase-1或NLRP1可以减少神经元死亡, 然而, 神经元中caspase-1的激活还会导致IL-1 β 释放和炎症反应, 因此, 无法判断caspase-1介导的神经元死亡是否由细胞焦亡直接导致或与神经炎症共同参与。此外, 在缺氧刺激下, 体外培养的皮层神经元可能通过caspase-1剪切Bcl-2进而增强线粒体膜通透性, 激活下游的凋亡信号通路^[23-24]。对于神经元而言, 有待更多的实验证明焦亡相关蛋白分子与神经元死亡形态和过程的直接关系。尽管如此, 在原代海马神经元OGD/R模型中, OA被证实能够通过抑制神经元miR-

186-5p表达进而上调Ngb水平,显著减少由caspase-1介导的神经元死亡,并抑制神经元LDH和促炎因子IL-1 β 、IL-18的释放,与此同时,OA也可以逆转由OGD/R诱导的神经元NLRP3、caspase-1和Gsdmd的表达升高^[25]。

OA还具有促进缺血性卒中神经再生作用。研究表明,接受OA预处理(6 mg/kg,连续3 d,每日1次,腹腔注射)的MCAO/R小鼠,梗死核心区突触标志物PSD-95、突触蛋白(synapsin)和突触小泡蛋白(synaptophysin)表达明显升高,海马齿状回部位双皮质素阳性细胞数目显著增加,提示OA可以增强缺血性卒中损伤后的突触连接和促进新生神经元的产生^[15]。

4 OA调控缺血性卒中胶质细胞活动

反应性胶质细胞增生和激活是缺血性卒中后的主要病理表现之一,目前认为激活的小胶质细胞和星形胶质细胞对缺血性卒中具有双重作用^[26-27]。缺血性卒中后,静息态小胶质细胞可以分化为促炎表型M1和抗炎表型M2,两种表型平衡的维持和破坏对局部炎症反应具有双向调节作用^[28]。星形胶质细胞在缺血性卒中早期分泌促炎因子参与早期炎症反应,也可通过S100 β 介导的吞噬作用清除兴奋性递质,减轻兴奋性神经毒性^[29]。在皮层内局部注射氯化钴诱导的大鼠局灶性缺氧模型中,OA预处理(6 mg/kg,每日1次,连续7 d,腹腔注射)在抑制缺氧皮层部位小胶质细胞和星形胶质细胞增殖和激活的同时,能够减少小胶质细胞中诱导型一氧化氮合酶的产生,以及相对增加星形胶质细胞中S100 β 的表达^[30]。在MCAO/R小鼠模型中,OA预处理(6 mg/kg,连续3 d,每日1次,腹腔注射)同样被证实能够显著抑制缺血区星形胶质细胞和小胶质细胞的增生和激活^[15]。NLRP3炎性小体的激活与缺血性卒中后神经炎症反应和损伤密切相关,而小胶质细胞是缺血性卒中后NLRP3的主要来源,研究表明OA(10 mg/kg,MACO/R术后即刻口服1次)能够显著抑制梗死核心区小胶质细胞中NLRP3炎性小体的激活^[16]。

5 小结和展望

缺血性脑卒中严重危害人类健康,给社会和家庭带来沉重负担。到目前为止,仍缺乏确切有效的治疗方法。重组纤溶酶原激活剂是临床上使用的唯一药物,但由于治疗时间窗短和出血风险,其使

用受到限制。通过以前的治疗实践,来自植物的天然产物已经被用于治疗多种疾病,随着技术的进步,也已经进行了许多尝试来探索天然产物的神经保护作用。目前的研究表明,OA可通过抑制神经炎症、调节胶质细胞活性、抗细胞凋亡与氧化应激等方式改善神经功能,减轻脑水肿与脑梗死,保护缺血性卒中后的BBB与脑组织,并减轻缺血再灌注损伤。在缺血性卒中的治疗中,多靶点药物的研究和开发可以更有效地促进神经元的存活和恢复,改善病情。OA具有多个靶标和不同的信号通路机制,可通过合成其衍生物、结合其他活性化合物以及通过纳米递药等方法来实现其多靶点作用。然而,作为应用于临床的神经保护剂,OA仍存在一些不足。目前,临床应用OA的用药剂量和时间没有统一的标准,治疗效果易受到生物学环境和脑神经元数量的影响,无法确保安全性。同时,OA的神经保护作用缺乏高质量的研究数据支持,需要更大规模的随机对照研究来证明其疗效。此外,OA治疗的不良反应尚未得到深入的研究和监测,在临床应用中需要引起更多的关注。

综上,OA在神经保护方面具有广泛的应用前景,需要结合已知的神经保护机制和适用范围深入研究,探索新的治疗策略和药物设计方法。

[参考文献]

- [1] HURFORD R, SEKHAR A, HUGHES T A T, et al. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke [J]. *Pract Neurol*, 2020, 20(4): 304-316
- [2] CAPRIO F Z, SOROND F A. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2): 295-308
- [3] PAUL S, CANDELARIO E. Emergin further evidence for the neuroprotective role of oleanolic acid in a model of focal brain hypoxia in rats g neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies [J]. *Exp Neurol*, 2021, 335: 113518
- [4] JOLUGBO P, ARIENS R A S. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 1131-1142
- [5] MAO R, ZONG N, HU Y, et al. Neuronal death mechanisms and therapeutic strategy in ischemic stroke [J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38(10): 1229-1247
- [6] CASTELLANO M, RAMOS S, PERONA S. Oleanolic acid: extraction, characterization and biological activity [J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 623

- [7] MIOC M, MILAN A, MALITA D, et al. Recent advances regarding the molecular mechanisms of triterpenic acids: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7740
- [8] GUDOITYTE E, ARANDARCIKAITE O, MAZEIKIENE I, et al. Ursolic and oleanolic acids: plant metabolites with neuroprotective potential[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4599
- [9] NAKATSUCHI A, INAGAKI M, SUGIYAMA M, et al. Association of salmonella serotypes with quinolone resistance in broilers[J]. *Food Saf*, 2018, 6(4): 156-159
- [10] QIN C, YANG S, CHU Y H, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 215
- [11] CHO S O, BAN J Y, KIM J Y, et al. Anti-ischemic activities of aralia cordata and its active component, oleanolic acid[J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(6): 923-932
- [12] RONG Z T, GONG X J, SUN H B, et al. Protective effects of oleanolic acid on cerebral ischemic damage in vivo and H₂O₂-induced injury *in vitro* [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(1): 78-85
- [13] ZHANG F, WANG S, ZHANG M, et al. Pharmacological induction of heme oxygenase-1 by a triterpenoid protects neurons against ischemic injury[J]. *Stroke*, 2012, 43(5): 1390-1397
- [14] VAN KANEGAN M J, DUNN D E, KALTENBACH L S, et al. Dual activities of the anti-cancer drug candidate PBI-05204 provide neuroprotection in brain slice models for neurodegenerative diseases and stroke[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25626
- [15] SHI Y J, SUN L L, JI X, et al. Neuroprotective effects of oleanolic acid against cerebral ischemia-reperfusion injury in mice[J]. *Exp Neurol*, 2021, 343: 113785
- [16] SAPKOTA A, CHOI J W. Oleanolic acid provides neuroprotection against ischemic stroke through the inhibition of microglial activation and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Biomol Ther*, 2022, 30(1): 55-63
- [17] LIN K, ZHANG Z, ZHANG Z, et al. Oleanolic acid alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury via regulation of the GSK-3 β /HO-1 signaling pathway [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 15(1): 1
- [18] TUO Q Z, ZHANG S T, LEI P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications[J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 259-305
- [19] COULTRAP S J, VEST R S, ASHPOLE N M, et al. CaMKII in cerebral ischemia [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(7): 861-872
- [20] HOU Y, QIENI X, LI N, et al. Longzhibu disease and its therapeutic effects by traditional Tibetan medicine: Ershiwei Chenxiang pills [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112426
- [21] 郑霞薇, 黄丽丽, 谢国民. 齐墩果酸对脑缺血再灌注大鼠的神经保护作用及机制研究[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(12): 1551-1553
- [22] ZHANG Q, JIA M, WANG Y, et al. Cell death mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(12): 3525-3542
- [23] MAO R, ZONG N, HU Y, et al. Neuronal death mechanisms and therapeutic strategy in ischemic stroke [J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38(10): 1229-1247
- [24] DATTA A, SARMAH D, MOUNICA L, et al. Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(6): 1185-1202
- [25] CAI S C, LI X P, LI X, et al. Oleanolic acid inhibits neuronal pyroptosis in ischaemic stroke by inhibiting miR-186-5p expression[J]. *Exp Neurobiol*, 2021, 30(6): 401-414
- [26] QIN C, ZHOU L Q, MA X T, et al. Dual functions of microglia in ischemic stroke [J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(5): 921-933
- [27] CHOUDHURY G R, DING S. Reactive astrocytes and therapeutic potential in focal ischemic stroke[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 85: 234-244
- [28] MA Y, WANG J, WANG Y, et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157: 247-272
- [29] CALTANA L, NIETO M L, BRUSCO A. Oleanolic acid: a promising neuroprotective agent for cerebral ischemia [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(4): 540-541
- [30] CALTANA L, RUTOLO D, NIETO M L, et al. Further evidence for the neuroprotective role of oleanolic acid in a model of focal brain hypoxia in rats [J]. *Neurochem Int*, 2014, 79: 79-87

[收稿日期] 2023-03-27

(本文编辑:唐 震)