

• 基础论著 •

# AMPK 信号通路在异丙酚减轻老年大鼠短暂脑缺血再灌注损伤中的作用

尹曾 张高峰 陈怀龙 孙立新 毕燕琳 时飞 王明山

**【摘要】** 目的 探讨AMPK信号通路在异丙酚减轻老年大鼠短暂脑缺血再灌注损伤中的作用。方法 健康雄性SD老龄大鼠(18~22月龄)150只,体重450~600 g,采用随机数字表法将其分为5组( $n=30$ ):对照组(C组);假手术组(S组);缺血再灌注组(IR组);缺血再灌注组+异丙酚组(IR+P组)和缺血再灌注组+异丙酚组+AMPK激活剂组(IR+P+Y组)。采用Pusinelli四动脉阻断法建立全脑缺血模型。于缺血前10 min腹腔内注射异丙酚100 mg/kg,于夹闭动脉前时腹腔注射AMPK激活剂AICAR 500 mg/kg,假手术组仅暴露两侧翼孔和颈总动脉,对照组不行任何处理。采用Lawner等制定的评分标准神经行为学评估。于再灌注1、3和5 d时每组随机取10只处死,采用TUNEL法检测神经元的凋亡情况;采用Western blot法测定大鼠海马内AMPK、pAMPK、Bcl-2和Bax的表达。结果 与C组比较,IR组、IR+P组和IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注24 h后神经行为学评分升高,海马区TUNEL阳性神经元计数增加,海马AMPK、pAMPK表达水平升高,Bcl-2表达下调,Bax表达上调( $P<0.05$ ),与IR组比较,IR+P组老年大鼠缺血/再灌注24 h后神经行为学评分降低、海马区TUNEL阳性神经元计数减少、海马AMPK、pAMPK表达水平降低,Bcl-2表达上调、Bax表达下调( $P<0.05$ ),与IR+P组比较,IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注24 h后神经行为学评分升高,海马区TUNEL阳性神经元计数增加,海马AMPK、p-AMPK表达水平升高,Bcl-2表达下调,Bax表达上调( $P<0.05$ )。结论 AMPK信号通路参与了异丙酚减轻老年大鼠短暂脑缺血再灌注损伤的过程。

**【关键词】** 环AMP依赖性蛋白激酶类; 二异丙酚; 再灌注损伤; 脑

**Role of AMPK signal pathway in propofol against transient cerebral ischemia/reperfusion injury of aged rats** Yin Zeng, Zhang Gaofeng, Chen Huailong, Sun Lixin, Bi Yanlin, Shi Fei, Wang Mingshan.

Department of Anesthesiology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Wang Mingshan, Email: 872887518@qq.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the role of AMPK signal pathway in propofol against transient cerebral ischemia/reperfusion injury of aged rats. **Methods** One hundred fifty male Sprague-Dawley rats, weighing 450-600 g, were randomly divided into 5 groups ( $n=30$ ): control group (group C), sham group (group S), cerebral ischemia/reperfusion injury group (group IR), cerebral ischemia/reperfusion injury group+propofol(group IR+P), cerebral ischemia/reperfusion injury group+propofol+AICAR(group IR+P+Y). Modified pusinelli 4-vessel-block was conduct for 3minutes to establish cerebral ischemia model. Propofol was infused by intraperitoneal injection at 100 mg/kg starting from 10 min before ischemia. AICAR was infused by intraperitoneal injection at 500 mg/kg before blocking artery. The NBS of all the rats were evaluated at the 24 h after reperfusion. At 1, 3 and 5 days after reperfusion, 10 rats from each group were sacrificed for Tunel staining and western blot analysis. AMPK, pAMPK, Bcl-2 and Bax expression were measured by western blot analysis. **Results** Compared with group C, the NBS, the number of apoptotic neurons and the amount of protein AMPK, pAMPK and Bax significantly increased, Bcl-2 significantly decreased in the group IR, group IR+P and group IR+P+Y. Compared with group IR, the NBS, the number of apoptotic neurons and the amount of protein AMPK, pAMPK and Bax

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.10.019

基金项目: 国家自然科学基金(81273821)

作者单位: 266071 山东省, 青岛市市立医院东院麻醉科

通讯作者: 王明山, Email: 872887518@qq.com

significantly decreased, Bcl-2 significantly increased in the group IR+P. Compared with group IR+P, the NBS, the number of apoptotic neurons and the expression of AMPK, pAMPK and Bax were significantly increased in the group IR+P+Y, but the expression of Bcl-2 was significantly decreased in the group IR+P+Y. **Conclusion** Activation of AMPK signal transduction pathway may be involved in the mechanism by which propofol reduces transient global cerebral ischemia-reperfusion in rats.

**【Key words】** Cyclic AMP-dependent protein kinases; Propofol; Reperfusion injury; Brain

临床中大量失血、休克、心搏骤停及手术中低血压,均可导致短暂性脑缺血再灌注损伤。研究显示:异丙酚可减轻大鼠短暂性脑缺血再灌注损伤且呈剂量依赖性<sup>[1]</sup>。但目前人们对异丙酚保护脑的作用机制尚未完全清楚。单磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMPK)是由催化亚基 $\alpha$ 、调节亚基 $\beta$ 和 $\gamma$ 组成的异源三聚体,是广泛存在于真核细胞内的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其中 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 亚基广泛存在于大脑<sup>[2]</sup>,可在缺血、缺氧等能量缺乏情况下被迅速激活,从而产生一系列反应。AMPK信号传导通路激活后生成的p-AMPK具有多种重要的生物学效应,特别是在神经元凋亡及存活等方面发挥重要的生物学功能<sup>[3]</sup>。但异丙酚减轻短暂性脑缺血再灌注损伤其作用机制是否与AMPK信号通路有关尚不清楚。本研究拟探讨AMPK信号通路在异丙酚减轻老年大鼠短暂性脑缺血再灌注损伤中的作用。

## 材料与方法

1. 动物选择及分组:实验动物的应用及实验程序得到青岛大学医学院实验动物应用管理委员会同意。雄性SD老年大鼠(18~22月龄)150只,体重450~600g,采用随机数字表法将其分为5组( $n=30$ ):对照组(C组);假手术组(S组);缺血再灌注组(IR组);缺血再灌注组+异丙酚组(IR+P组)和缺血再灌注组+异丙酚组+AMPK激活剂组(IR+P+Y组)。采用Pusinelli四动脉阻断法建立全脑缺血模型。于缺血前10min腹腔内注射异丙酚100mg/kg,抑制剂组于夹闭动脉前时腹腔注射AMPK激活剂AICAR(上海,中国)500mg/kg,假手术组仅暴露两侧翼孔和颈总动脉,对照组不行任何处理。

2. 大鼠全脑缺血实验模型建立:参照文献<sup>[4]</sup>采用的方法制备大鼠短暂性脑缺血再灌注模型。术前禁食12h,自由饮水。腹腔注射10%的水合氯醛(0.35ml/100g体重)麻醉,5min内大鼠翻正反射消失,用钳夹四肢没有应激反应且无呼吸抑制为麻醉成功标志。暴露出第一颈椎双侧翼孔,将电烧灼

器尖部伸入翼孔2.0~3.0mm烧灼翼孔,电凝下面走行的椎动脉。暴露出双侧颈动脉鞘,钝性分离出颈总动脉。用手术丝线环颈总动脉标记,并逐层缝合切口。手术结束让其自然苏醒。上述手术结束1d后,大鼠在清醒状态下仰卧位固定于实验台上,腹侧颈部切口用2%利多卡因局部麻醉。打开颈部切口,提起线环暴露双侧颈总动脉,用无损伤动脉夹同时夹闭双侧颈总动脉,达到3min后撤去血管夹,恢复血流。模型成功的标准为双侧颈总动脉夹闭后30s~1min内,大鼠意识丧失,眼球灰白,瞳孔变大,翻正反射消失,四肢僵直。不符合上述标准者剔除实验。S组只暴露双侧翼孔及双侧颈总动脉。夹闭双侧颈总动脉前经股静脉输注AMPK激活剂AICAR(上海,中国)500mg/kg。缺血3min后按再灌注时间分为再灌注1d( $T_1$ ),3d( $T_2$ ),5d( $T_3$ )取脑组织。

3. 神经行为学评估:动物于手术结束后放回笼中进行观察,自由饮食。脑缺血/再灌注后24h,采用双盲法评估并记录每只大鼠神经行为学评分,采用Lawner等<sup>[5]</sup>制定的评分标准,包括六个方面:眼睑下垂情况(正常,0分;一侧眼睑部分下垂,1分;一侧眼睑完全下垂,2分;两侧眼睑部分下垂,3分;两侧眼睑完全下垂,4分);毛发竖立情况(正常,0分;出现毛发竖立,1分);肢体肌张力(正常,0分;肌力下降,1分);屈肌反射(正常,0分;后肢屈肌反射下降,1分;后肢完全不能屈曲,2分);姿势(正常,0分;伏首前倾,1分);行走方式(正常,0分;速度减慢,1分;不能行走,2分)。

4. 检测大鼠海马神经元的凋亡情况:于再灌注1、3、5d时,用甲醛灌注后断头取脑。将取出的脑组织放于4℃4%多聚甲醛磷酸盐缓冲液中后固定过夜,然后转放入30%蔗糖中脱水,4℃存放。用梯度乙醇脱水,包埋脑组织。用多聚赖氨酸行防脱载玻片。显微镜观察切片:细胞核中显示有棕黄色颗粒的为TUNEL阳性细胞,即凋亡细胞。每只动物取三张连续的切片,每张切片在高倍镜下

( $\times 400$ 倍)随机选取海马CA1区不重叠的2个视野,计数TUNEL阳性细胞平均数,以个/高倍镜视野表示。每批实验都设立阳性与阴性对照,以试剂公司提供阳性片为阳性对照,以PBS代替一抗为阴性对照,以排除假阳性或假阴性结果。

5. 检测大鼠海马 AMPK、pAMPK、Bcl-2 和 Bax 的表达情况:于再灌注 1、3、5 d 时,每组随机选取 5 只大鼠腹腔注射 10%水合氯醛麻醉(0.45 ml/100 g 体重)。快速冰上断头取脑,分离出海马组织,迅速放入 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。蛋白变性,标本于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。电泳槽通电,进行湿法转膜。一抗反应:脱脂奶粉配置的一抗稀释液 3 ml,加入一抗,混匀,放入转膜后的 PVDF 膜,赶出气泡并封口,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。洗膜,孵育二抗,洗二抗,显影。

6. 统计学分析:采用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,随机区组设计的计量资料采用单因素方差分析,重复测量设计的计量资料采用重复测量设计的方差分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

与C组比较,IR组、IR+P组和IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注24 h后神经行为学评分升高( $P<0.05$ ),与IR组比较,IR+P组老年大鼠缺血/再灌注24 h后神经行为学评分降低( $P<0.05$ ),与IR+P组比较,IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注24 h后神经行为学评分升高( $P<0.05$ )。C组与S组,IR组和IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注24 h后神经行为学评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 五组大鼠缺血/再灌注24 h后神经行为学评分( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

组别	神经行为学评分
C组	0
S组	0.7 $\pm$ 0.1
IR组	7.8 $\pm$ 1.0 <sup>ab</sup>
IR+P组	4.2 $\pm$ 0.8 <sup>abc</sup>
IR+P+Y组	7.6 $\pm$ 1.2 <sup>ab</sup>

注:与C组相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与S组相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与IR组相比,<sup>c</sup> $P<0.05$

与C组比较,IR组、IR+P组和IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注后海马区TUNEL阳性神经元计

数增加( $P<0.05$ ),与IR组比较,IR+P组老年大鼠缺血/再灌注后海马区TUNEL阳性神经元计数减少( $P<0.05$ ),与IR+P组比较,IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注后海马区TUNEL阳性神经元计数增加( $P<0.05$ )。C组与S组,IR组和IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注后海马区TUNEL阳性神经元计数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2,图1。

表2 五组大鼠缺血/再灌注后大鼠海马区TUNEL阳性神经元计数( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=5$ )

组别	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
C组	3.1 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.8	3.1 $\pm$ 0.7
S组	4.3 $\pm$ 1.1	4.3 $\pm$ 1.1	4.3 $\pm$ 1.1
IR组	43.7 $\pm$ 3.2 <sup>ab</sup>	46.2 $\pm$ 3.1 <sup>ab</sup>	42.5 $\pm$ 3.1 <sup>ab</sup>
IR+P组	21.5 $\pm$ 2.7 <sup>abc</sup>	29.9 $\pm$ 2.5 <sup>abc</sup>	21.7 $\pm$ 2.4 <sup>abc</sup>
IR+P+Y组	43.5 $\pm$ 3.2 <sup>ab</sup>	46.1 $\pm$ 3.2 <sup>ab</sup>	42.1 $\pm$ 3.1 <sup>ab</sup>

注:与C组相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与S组相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与IR组相比,<sup>c</sup> $P<0.05$

与C组比较,IR组、IR+P组和IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注1, 3, 5 d海马AMPK和pAMPK表达水平升高( $P<0.05$ ),与IR组比较,IR+P组老年大鼠缺血/再灌注1, 3, 5 d海马AMPK和pAMPK表达水平降低( $P<0.05$ ),与IR+P组比较,IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注1, 3, 5 d海马AMPK、pAMPK表达水平升高( $P<0.05$ ),C组与S组,IR组和IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注1, 3, 5 d海马AMPK和pAMPK表达水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3,图2。

与C组比较,IR组、IR+P组和IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注1, 3, 5 d海马Bcl-2表达下调和Bax表达上调( $P<0.05$ ),与IR组比较,IR+P组老年大鼠缺血/再灌注1, 3, 5 d海马Bcl-2表达上调和Bax表达下调( $P<0.05$ ),与IR+P组比较,IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注1, 3, 5 d海马Bcl-2表达下调,Bax表达上调( $P<0.05$ )C组与S组,IR组和IR+P+Y组老年大鼠缺血/再灌注1, 3, 5 d海马Bcl-2和Bax表达水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表4,图3。

## 讨 论

参考文献<sup>[4]</sup>,采用四动脉阻断法制备大鼠短暂脑缺血再灌注模型。结果表明,IR组老年大鼠缺血/再灌注24 h后神经行为学评分升高,海马区TUNEL阳性神经元计数升高,提示模型制备成功。参

表3 五组大鼠缺血/再灌注后大鼠海马AMPK和pAMPK表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ )

组别	AMPK			p-AMPK		
	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
C组	0.28±0.13	0.27±0.12	0.27±0.12	0.35±0.03	0.35±0.03	0.35±0.03
S组	0.29±0.14	0.27±0.14	0.28±0.14	0.42±0.04	0.41±0.03	0.41±0.03
IR组	3.44±0.19 <sup>ab</sup>	3.54±0.18 <sup>ab</sup>	3.41±0.17 <sup>ab</sup>	1.92±0.05 <sup>ab</sup>	1.97±0.06 <sup>ab</sup>	1.91±0.05 <sup>ab</sup>
IR+P组	2.12±0.37 <sup>abc</sup>	2.26±0.31 <sup>abc</sup>	2.01±0.28 <sup>abc</sup>	1.16±0.06 <sup>abc</sup>	1.18±0.05 <sup>abc</sup>	1.11±0.05 <sup>abc</sup>
IR+P+Y组	3.45±0.35 <sup>ab</sup>	3.53±0.16 <sup>ab</sup>	3.43±0.15 <sup>ab</sup>	1.95±0.04 <sup>ab</sup>	1.99±0.03 <sup>ab</sup>	1.93±0.04 <sup>ab</sup>

注: 与C组相比, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与S组相比, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与IR组比较, <sup>c</sup> $P<0.05$

表4 五组大鼠缺血/再灌注后大鼠海马Bcl-2和Bax表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	Bcl-2			Bax		
	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
C组	0.99±0.04	0.98±0.04	0.98±0.04	0.12±0.06	0.12±0.06	0.12±0.06
S组	0.97±0.05	0.99±0.06	0.99±0.07	0.11±0.06	0.12±0.06	0.11±0.07
IR组	0.37±0.02 <sup>ab</sup>	0.32±0.03 <sup>ab</sup>	0.38±0.04 <sup>ab</sup>	2.16±0.12 <sup>ab</sup>	2.19±0.11 <sup>ab</sup>	2.15±0.12 <sup>ab</sup>
IR组+P组	0.69±0.05 <sup>abc</sup>	0.73±0.04 <sup>abc</sup>	0.67±0.06 <sup>abc</sup>	1.23±0.06 <sup>abc</sup>	1.26±0.05 <sup>abc</sup>	1.24±0.05 <sup>abc</sup>
IR组+P组+Y组	0.36±0.02 <sup>ab</sup>	0.31±0.03 <sup>ab</sup>	0.39±0.05 <sup>ab</sup>	2.15±0.12 <sup>ab</sup>	2.19±0.11 <sup>ab</sup>	2.16±0.13 <sup>ab</sup>

注: 与C组相比, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与S组相比, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与IR组比较, <sup>c</sup> $P<0.05$

照文献<sup>[6]</sup>, 于缺血前 10 min 腹腔内注射异丙酚 100 mg/kg。

因 AMPK 在生理条件下无活性, 而机体低能量状态时其  $\alpha$  亚单位 172 位苏氨酸磷酸化而被激活, 因此本试验选用 pAMPK 作为研究指标; 前期的研究发现大鼠脑缺血/再灌注后 1 d 凋亡神经元开始增加, 在第 3 天达到高峰后下降<sup>[7]</sup>。因此, 本实验选择大鼠脑缺血/再灌注后 1、3、5 d 观察海马神经元形态的变化、海马神经元凋亡和凋亡蛋白表达的变化。

B细胞淋巴瘤-2基因(Bcl-2)家族的Bcl-2、Bax基因组成一个平衡体系, 共同调节细胞凋亡。Bcl-2基因表达的产物主要位于线粒体膜、内质网膜和核膜上, 其功能与抑制细胞凋亡、延长细胞生存有关。Bcl-2蛋白可抑制多种损伤因素导致的神经细胞凋亡<sup>[8]</sup>, 而Bax的生物作用与Bcl-2相反, 当Bax表达增高可促进细胞凋亡<sup>[9]</sup>。因此本研究采用Bcl-2和Bax反映老年大鼠短暂脑缺血再灌注损伤后细胞凋亡情况。

AICAR是AMPK信号通路特异性的激活剂。参照文献<sup>[10]</sup>, 本研究采用500 mg/kg AICAR激活AMPK信号通路。结果表明, 与IR组比较, IR+P+Y组大鼠海马AMPK表达比较无差异, 提示AICAR有效激活了AMPK信号通路。

AMPK信号通路是细胞内重要的信号传导途径。有研究发现, 当Ca<sup>2+</sup>升高时可以通过Camkk $\beta$

磷酸化激活AMPK<sup>[11]</sup>, AMPK激活后生成的磷酸化AMPK(p-AMPK)具有多种重要的生物学效应, 通过其下游众多的靶蛋白及信号通路参与细胞凋亡和自噬性死亡。此外p-AMPK也可行进一步活化星形胶质细胞以促进糖酵解过程, 从而导致内环境pH降低、钙超载和细胞膜去极化, 从而促进神经元凋亡<sup>[12]</sup>。脑缺血再灌注后的钙超载是导致线粒体功能障碍的重要原因之一, 研究显示, 线粒体对于钙超载导致的损伤具有缓冲能力, 可一定程度上代偿该损伤, 这种代偿呈钙离子浓度依赖<sup>[13]</sup>。另有研究显示, 脑缺血再灌注后由于氧化应激反应和线粒体内钙超载诱导了线粒体通透性转换孔(MPTP)的开放。MPTP的开放使线粒体内的原凋亡蛋白细胞色素C、凋亡诱导因子及其他凋亡调节蛋白释放到胞质中形成凋亡小体, 继而导致神经元凋亡; 同时, 线粒体膜电位的消失导致ATP的降低, ATP的缺乏和离子梯度破坏又诱导线粒体肿胀, 从而导致神经元坏死性死亡<sup>[14]</sup>。研究表明, 异丙酚可抑制神经元MPTP的开放<sup>[15]</sup>, 从而降低Ca<sup>2+</sup>浓度, 抑制Camkk $\beta$ 磷酸化降低海马AMPK和p-AMPK的表达。本研究结果显示, 与IR组比较, IR+P组海马AMPK、pAMPK表达水平降低, 抗凋亡蛋白Bcl-2表达上调, 促凋亡蛋白Bax表达下调。预先加入AMPK激活剂后, 异丙酚的保护作用明显受到抑制, 提示异丙酚可通过抑制AMPK信号通路, 进一步干预凋亡蛋白Bcl-2、Bax的表达, 抑制细胞凋亡, 减轻脑缺血再

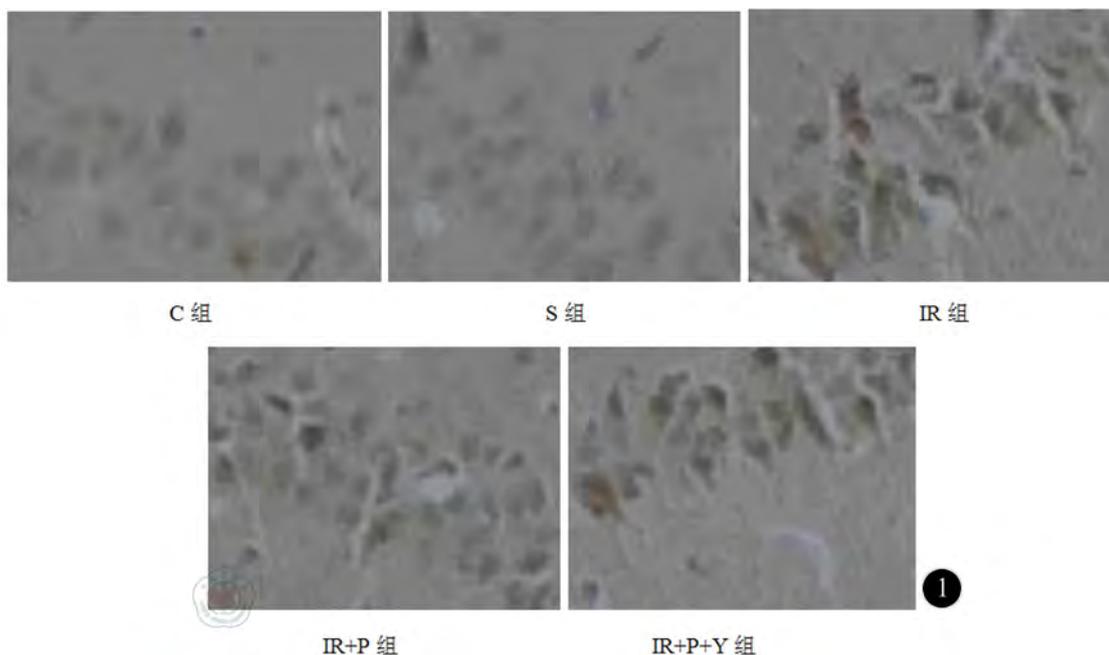


图1 缺血/再灌注后大鼠海马区TUNEL阳性神经元计数(×400)

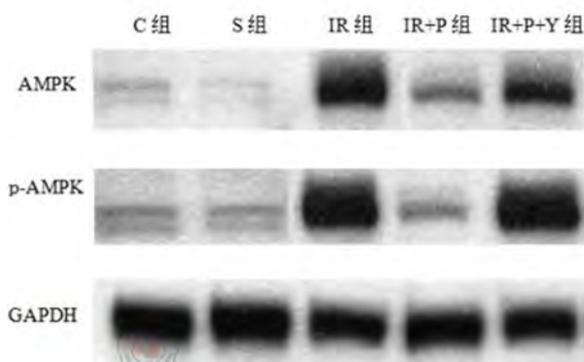


图2 缺血/再灌注后大鼠海马区AMPK和pAMPK表达情况

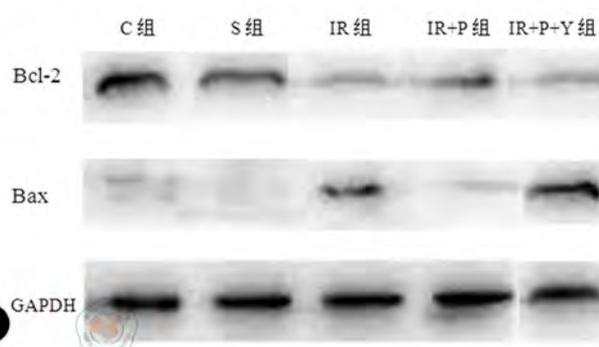


图3 各组大鼠缺血/再灌注后海马区Bcl-2和Bax表达情况

灌注损伤。

综上所述,异丙酚减轻老年大鼠短暂脑缺血再灌注损伤的机制与抑制AMPK信号通路有关。

### 参考文献

- [1] 宋春雨,陶涛,崔晓光,等.丙泊酚对全脑缺血/再灌注损伤大鼠保护作用研究[J].国际麻醉学与复苏杂志,2011,32(4):393-397.
- [2] Tumley AM, Stapleton D, Mann RJ, et al. Cellular distribution and developmental expression of AMP-activated protein kinase isoforms in mouse centralnervoussystem[J]. J Neurochem, 1999, 72(4): 1707-1716.
- [3] Zhang ZG, Sun X, Zhang QZ, et al. Neuroprotective effects of ultra-low-molecular-weight heparin on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats: involvement of apoptosis, inflammatory reaction and energy metabolism[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(1): 1932-1939.
- [4] Pulsinli WA, Brierly JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat[J]. Stroke, 1979, 10(3): 267-272.
- [5] Lawner P, Laurent J, Simeone F, et al. Attenuation of ischemic brain edema by pentobarbital after carotid ligation in the gerbil[J]. Stroke, 1979, 10(6): 644-647.
- [6] 林志峰,蔡婉玲.丙泊酚对大鼠脑缺血再灌注损伤后的保护作用及机制研究[J].临床合理用药杂志,2011,4(12):16-17.
- [7] Wang MS, Zhang LN, Ji XY, et al. Edema and neuronal apoptosis in the hippocampus and cortex of elderly rats following transient cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Neural Regeneration Research, 2009, 4(12): 1013-1018.
- [8] Hockenbery DM, Oltvai ZN, Yin XM, et al. Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis[J]. Cell, 1993, 75(2): 241-251.
- [9] Oltvai ZN, Korsmeyer SJ. Checkpoints of dueling dimers foil death wishes[J]. Cell, 1994, 79(2): 189-192.
- [10] McCullough LD, Zeng Z, Li H, et al. Pharmacological inhibition of AMP-activated protein kinase provides neuroprotection in stroke[J]. J Biol Chem, 2005, 280(21): 20493-20502.
- [11] Hawley SA, Pan DA, Mustard KJ, et al. Calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase[J]. Cell Metab, 2005, 2(1): 9-19.
- [12] Li J, McCullough LD. Effects of AMP-activated protein kinase in cerebral ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2010, 30(3): 480-492.

- [13] Schonfeld P, Reisor G.  $Ca^{2+}$ -storage capacity of rat brain mitochondria declines during the postnatal development without change in ROS production capacity[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(2): 191-199.
- [14] Christophe M, Nicolas S. Mitochondria: a target for neuroprotective interventions in cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(6): 739-757.
- [15] 戚思华, 王毅, 李军, 等. 异丙酚对大鼠局灶性脑缺血再灌注后  $Ca^{2+}$  诱发神经元线粒体损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2010, 30(7): 858-862.

(收稿日期: 2014-03-31)

(本文编辑: 戚红丹)

尹曾, 张高峰, 陈怀龙, 等. AMPK 信号通路在异丙酚减轻老年大鼠短暂脑缺血再灌注损伤中的作用 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014, 8(10): 1879-1884.

