

# 迷迭香酸对大鼠急性脊髓损伤的神经保护作用及其机制

李丰<sup>1</sup> 周文华<sup>1</sup> 陈大勇<sup>1</sup> 刘超<sup>1</sup> 付军初<sup>1</sup> 潘丹<sup>1</sup> 谭志红<sup>1</sup> 唐少龙<sup>1</sup> 黄庆华<sup>1△</sup>

**[摘要]** **目的:**探究迷迭香酸(RA)对大鼠急性脊髓损伤(ASCI)的神经保护作用及其机制。**方法:**50 只 SD 大鼠随机分为 5 组,即假手术组(Sham 组)、急性脊髓损伤组、迷迭香酸低、中、高剂量组(RA-L、RA-M、RA-H 组),除 Sham 组外均建立大鼠急性脊髓损伤模型,造模成功后,Sham 组和急性脊髓损伤组灌胃等量生理盐水,而 RA-L 组、RA-M 组、RA-H 组灌胃 5,20,40 mg/kg 剂量迷迭香酸。在给药后第 3,7,14,28 天进行 BBB 评分;ELISA 法检测脊髓损伤组织 SOD、GSH-PX、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10、NO;Western Blot 法检测脊髓损伤组织 iNOS、BDNF、p-NF- $\kappa$ B、p-p38 MAPK 蛋白表达。**结果:**与 Sham 组比较,急性脊髓损伤组造模后第 3,7,14,28 天后 BBB 评分降低;与急性脊髓损伤组比较,给药第 3,7,14,28 天后,RA-L 组、RA-M 组、RA-H 组 BBB 评分升高。与 Sham 组比较,急性脊髓损伤组 SOD、GSH-PX 活性降低,MDA 含量、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10、NO 含量增加,iNOS、BDNF、p-NF- $\kappa$ B、p-p38 MAPK 蛋白表达水平上调;与急性脊髓损伤组比较,RA-L 组、RA-M 组、RA-H 组 SOD、GSH-PX 活性升高,MDA 含量、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10、NO 含量降低,iNOS、BDNF、p-NF- $\kappa$ B、p-p38 MAPK 蛋白表达水平下调。**结论:**迷迭香酸可能通过抑制 NF- $\kappa$ B、p38 MAPK 信号通路减轻大鼠急性脊髓损伤组织氧化应激反应及炎症反应,对大鼠急性脊髓损伤的神经有保护作用。

**[关键词]** 迷迭香酸;急性脊髓损伤;神经保护;氧化应激反应;炎症反应

**[中图分类号]** R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]**1005-0205(2023)02-0001-05

## Neuroprotective Effect of Rosmarinic Acid on Acute Spinal Cord Injury in Rats and Its Mechanism

LI Feng<sup>1</sup> ZHOU Wenhua<sup>1</sup> CHEN Dayong<sup>1</sup> LIU Chao<sup>1</sup> FU Junchu<sup>1</sup>  
PAN Dan<sup>1</sup> TAN Zhihong<sup>1</sup> TANG Shaolong<sup>1</sup> HUANG Qinghua<sup>1△</sup>

<sup>1</sup> Department of Spinal Surgery, Zhuzhou Hospital, Xiangya School of Medicine, Central South University, Zhuzhou 412000, Hunan China.

**Abstract Objective:** To investigate the neuroprotective effect and mechanism of rosmarinic acid (RA) on acute spinal cord injury (ASCI) in rats. **Methods:** In the study, 50 SD rats were randomly divided into Sham operation group (Sham group), ASCI group, RA low, medium and high dose groups (RA-L, RA-M, RA-H group). Except for sham group, ASCI models were established in rats. After successful modeling, the Sham group and ASCI group were given the same amount of normal saline, while the RA-L group, RA-M group and RA-H group were given 5, 20, and 40 mg/kg RA. BBB score was performed on the day 3, day 7, day 14 and day 28 after administration. ELISA was used to detect SOD, GSH-PX, MDA, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 and NO in spinal cord injury tissue. Western Blot was used to detect the protein expression of iNOS, BDNF, p-NF- $\kappa$ B and p-p38 MAPK in injured tissue. **Results:** Compared with the Sham group, the BBB score of the ASCI group decreased at day 3, day 7, day 14, and day 28 after administration. Compared with the ASCI group, the RA-L group, RA-M group, RA-H group BBB score increased at day 3, day 7, day 14, and day 28 after administration. Compared with the Sham group, the activities of SOD and GSH-PX in the ASCI group decreased, the contents of MDA, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 and NO increased, and the protein expressions of iNOS, BDNF, p-NF- $\kappa$ B and p-p38 MAPK were up-regulated. Compared with the ASCI group, the activities of SOD and GSH-PX in the RA-L group, RA-M group and RA-H group were increased, and the contents of MDA, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 and NO were decreased. The protein expression levels of BDNF, p-NF- $\kappa$ B and p-p38 MAPK were down-regulated.

<sup>1</sup> 中南大学湘雅医学院附属株洲医院脊柱外科  
(湖南 株洲,412000)

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:entra@163.com

**Conclusion:** RA may reduce oxidative stress and inflammatory response in rat ASCI spinal cord injury tissues by inhibiting NF- $\kappa$ B and p38 MAPK signaling pathways, and has a protective effect on the nerves of rat ASCI.

**Keywords:** rosmarinic acid; acute spinal cord injury; neuroprotection; oxidative stress; inflammatory response

急性脊髓损伤(ASCI)是神经系统创伤疾病,主要是指间接或直接暴力引起感觉运动功能紊乱<sup>[1]</sup>。急性脊髓损伤可促进活性氧产生炎症因子聚集,加重脊髓组织损伤<sup>[2]</sup>。迷迭香酸(RA)具有抗氧化、抗炎等活性,对神经系统疾病具有保护作用<sup>[3-4]</sup>。迷迭香酸可抑制 SIRT1/NF- $\kappa$ B 信号通路,减缓 H/R 诱导的神经元损伤<sup>[5]</sup>;迷迭香酸可抑制 MAPKs 信号通路,减缓 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的星形胶质细胞损伤<sup>[6]</sup>;但关于迷迭香酸对急性脊髓损伤的影响尚无报道。本研究通过建立大鼠急性脊髓损伤模型,观察迷迭香酸对大鼠急性脊髓损伤的神经保护作用及其机制,现报告如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂

迷迭香酸(浓度 $\geq 98\%$ )购自上海融禾医药公司;SOD 试剂盒、GSH-PX 试剂盒、MDA 试剂盒购自上海恒斐生物科技有限公司;TNF- $\alpha$  试剂盒、IL-1 $\beta$  试剂盒、IL-10 试剂盒购自博辉生物科技(广州)有限公司;NO 试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司;RIPA 裂解液、BCA 试剂盒、增强型化学发光(ECL)试剂购自北京索莱宝公司;iNOS 抗体、BDNF 抗体、p-NF- $\kappa$ B 抗体、p-p38 MAPK 抗体、GAPDH 抗体购自美国 Abcam 公司;山羊抗兔二抗购自美国 Santa Cruz 公司。

### 1.2 实验动物

实验所用 SPF 级雄性 SD 大鼠 50 只,4~6 周龄,体重为 180~220 g,购自北京维通利华实验动物公司,许可证号为 SCXK-(京)2016-0011。实验动物饲养于本实验室,大鼠在喂养期间自由进食,光照昼夜交替各 12 h,温度维持在 24~26 °C,待大鼠适应环境 1 周后开始实验。

### 1.3 分组和建立模型

50 只 SD 大鼠随机分为 5 组,即假手术组(Sham 组)、急性脊髓损伤组、迷迭香酸低、中、高剂量组(RA-L、RA-M、RA-H 组)。除假手术组外,其余 4 组参考改良 Allen 法建立大鼠急性脊髓损伤模型<sup>[7]</sup>,取 10%水合氯醛 0.3 mL 注射大鼠腹腔进行麻醉,将其俯卧固定于操作台,以胸第 10 椎体(T<sub>10</sub>)棘突为中心,切除附近皮毛,消毒后用手术刀切开约 2 cm 切口,然后沿棘突切至筋膜,T<sub>10</sub>~T<sub>12</sub> 椎板充分暴露,将椎板摘除使脊髓组织暴露,使用 10 g 打击棒从 2.5 cm 高度自由落体进行撞击,撞击瞬间大鼠尾部出现摆动,双后

肢及躯体回缩扑动,损伤处脊髓出现水肿、出血,即为造模成功。造模成功 15 min 后,给予大鼠灌胃 5,20,40 mg/kg 剂量迷迭香酸,假手术组和急性脊髓损伤组灌胃等量生理盐水,连续 28 d。

### 1.4 BBB 评分

各组给药后第 3,7,14,28 天对大鼠后肢运动功能进行评估(BBB 评分),总分 21 分,打分由专业医生进行,分数越高表明大鼠后肢运动功能越好。

### 1.5 ELISA 法检测脊髓损伤组织 SOD、GSH-PX、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10、NO

各组大鼠末次后肢运动功能评分后,注射 10%水合氯醛麻醉处死大鼠,用生理盐水冲洗大鼠心脏,取出脊髓损伤组织,加生理盐水制备匀浆组织,3 000 r/min 离心 10 min,按照试剂盒操作步骤分别检测 SOD、GSH-PX、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10、NO。

### 1.6 Western Blot 法检测脊髓损伤组织 iNOS、BDNF、p-NF- $\kappa$ B、p-p38 MAPK 蛋白表达

各组大鼠脊髓损伤组织加 RIPA 裂解液,冰上静置 10 min 提取总蛋白,按 BCA 法定量,取 30  $\mu$ g 蛋白样品行 10%SDS-PAGE 凝胶电泳处理,转膜后放入 5%脱脂奶粉封闭 2 h,加一抗 iNOS、BDNF、p-NF- $\kappa$ B、p-p38 MAPK、GAPDH 稀释液 4 °C 过夜孵育,洗膜后加二抗(稀释液 1:5 000)室温孵育 2 h,洗膜后加 ECL 显示,曝光、拍照。Image-Pro 软件分析蛋白条带密度值,以 GAPDH 作为内参。

### 1.7 统计学方法

实验数据用 SPSS 23.0 软件分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,多组间比较用单因素方差分析,组内比较用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 迷迭香酸对大鼠急性脊髓损伤后肢运动功能的影响

与 Sham 组比较,ASCI 组造模第 3,7,14,28 天后 BBB 评分降低;与 ASCI 组比较,给药第 3,7,14,28 天后,RA-L 组、RA-M 组、RA-H 组 BBB 评分升高,见表 1。

### 2.2 迷迭香酸对大鼠急性脊髓损伤氧化应激的影响

与 Sham 组比较,ASCI 组 SOD、GSH-PX 活性降低,MDA 含量增加;与 ASCI 组比较,RA-L 组、RA-M 组、RA-H 组 SOD、GSH-PX 活性升高,MDA 含量降低,见表 2。

表 1 各组大鼠 BBB 评分比较(̄±s,n=10,分)

| 组别     | 第 3 天                   | 第 7 天                   | 第 14 天                   | 第 28 天                   |
|--------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sham 组 | 21.00±0.00              | 21.00±0.00              | 21.00±0.00               | 21.00±0.00               |
| ASCI 组 | 1.52±0.19 <sup>1)</sup> | 2.54±0.43 <sup>1)</sup> | 3.71±0.52 <sup>1)</sup>  | 4.92±0.67 <sup>1)</sup>  |
| RA-L 组 | 1.85±0.22 <sup>2)</sup> | 4.17±0.32 <sup>2)</sup> | 6.75±0.66 <sup>2)</sup>  | 8.71±0.86 <sup>2)</sup>  |
| RA-M 组 | 2.33±0.55 <sup>2)</sup> | 6.69±0.61 <sup>2)</sup> | 9.11±0.80 <sup>2)</sup>  | 12.59±1.30 <sup>2)</sup> |
| RA-H 组 | 2.48±0.61 <sup>2)</sup> | 9.54±0.72 <sup>2)</sup> | 13.71±1.24 <sup>2)</sup> | 17.10±1.58 <sup>2)</sup> |
| F      | 4 742.750               | 2 276.102               | 789.027                  | 382.742                  |
| P      | <0.01                   | <0.01                   | <0.01                    | <0.01                    |

注:1)与 Sham 组比较,P<0.05;2)与 ASCI 组比较,P<0.05。

表 2 各组大鼠脊髓损伤组织内氧化应激指标比较(̄±s,n=10)

| 组别     | SOD/(U·mg <sup>-1</sup> ) | GSH-PX/(U·mg <sup>-1</sup> ) | MDA/(nmol·mg <sup>-1</sup> ) |
|--------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Sham 组 | 81.22±7.59                | 65.47±5.56                   | 2.71±0.30                    |
| ASCI 组 | 26.70±2.12 <sup>1)</sup>  | 19.24±1.58 <sup>1)</sup>     | 8.54±0.62 <sup>1)</sup>      |
| RA-L 组 | 38.54±3.37 <sup>2)</sup>  | 26.97±2.23 <sup>2)</sup>     | 7.36±0.58 <sup>2)</sup>      |
| RA-M 组 | 53.15±4.68 <sup>2)</sup>  | 39.46±4.06 <sup>2)</sup>     | 5.10±0.38 <sup>2)</sup>      |
| RA-H 组 | 70.11±6.54 <sup>2)</sup>  | 53.17±4.69 <sup>2)</sup>     | 4.02±0.30 <sup>2)</sup>      |
| F      | 176.670                   | 230.851                      | 272.976                      |
| P      | <0.01                     | <0.01                        | <0.01                        |

注:1)与 Sham 组比较,P<0.05;2)与 ASCI 组比较,P<0.05。

2.3 迷迭香酸对大鼠急性脊髓损伤炎症反应的影响 加;与 ASCI 组比较,RA-L 组、RA-M 组、RA-H 组  
与 Sham 组比较,ASCI 组 TNF-α、IL-1β、IL-10 增 TNF-α、IL-1β、IL-10 降低,见表 3。

表 3 各组大鼠脊髓损伤组织内炎症反应的比较(̄±s,n=10,pg/mL)

| 组别     | TNF-α                      | IL-1β                      | IL-10                      |
|--------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Sham 组 | 80.54±9.23                 | 53.66±6.28                 | 65.49±6.12                 |
| ASCI 组 | 352.71±30.54 <sup>1)</sup> | 226.94±25.43 <sup>1)</sup> | 286.43±30.53 <sup>1)</sup> |
| RA-L 组 | 307.24±26.55 <sup>2)</sup> | 189.44±15.71 <sup>2)</sup> | 236.71±22.15 <sup>2)</sup> |
| RA-M 组 | 257.81±25.46 <sup>2)</sup> | 145.63±11.42 <sup>2)</sup> | 195.33±16.46 <sup>2)</sup> |
| RA-H 组 | 172.82±19.43 <sup>2)</sup> | 98.17±10.32 <sup>2)</sup>  | 123.41±13.67 <sup>2)</sup> |
| F      | 215.187                    | 205.162                    | 202.575                    |
| P      | <0.01                      | <0.01                      | <0.01                      |

注:1)与 Sham 组比较,P<0.05;2)与 ASCI 组比较,P<0.05。

2.4 迷迭香酸对大鼠急性脊髓损伤组织内 NO、iNOS、BDNF 的影响

与 Sham 组比较,ASCI 组 NO 含量、iNOS、BDNF 蛋白表达水平增加;与 ASCI 组比较,RA-L 组、RA-M 组、RA-H 组 NO 含量、iNOS、BDNF 蛋白表达水平降低,见图 1 及表 4。

2.5 迷迭香酸对大鼠急性脊髓损伤相关通路蛋白表达的影响

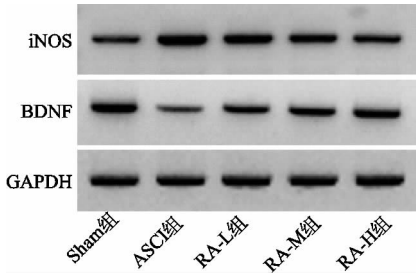


图 1 各组大鼠 iNOS、BDNF 蛋白表达水平比较

表 4 各组大鼠脊髓损伤组织内 NO、iNOS、BDNF 比较(̄±s,n=10,μmol/g)

| 组别     | NO                       | iNOS                    | BDNF                    |
|--------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Sham 组 | 30.15±3.03               | 0.35±0.06               | 0.75±0.08               |
| ASCI 组 | 87.68±6.57 <sup>1)</sup> | 0.77±0.07 <sup>1)</sup> | 0.20±0.05 <sup>1)</sup> |
| RA-L 组 | 72.54±5.34 <sup>2)</sup> | 0.63±0.04 <sup>2)</sup> | 0.33±0.04 <sup>2)</sup> |
| RA-M 组 | 60.41±5.25 <sup>2)</sup> | 0.51±0.04 <sup>2)</sup> | 0.49±0.03 <sup>2)</sup> |
| RA-H 组 | 46.26±4.14 <sup>2)</sup> | 0.42±0.05 <sup>2)</sup> | 0.62±0.08 <sup>2)</sup> |
| F      | 199.268                  | 98.873                  | 135.871                 |
| P      | <0.01                    | <0.01                   | <0.01                   |

注:1)与 Sham 组比较,P<0.05;2)与 ASCI 组比较,P<0.05。

与 Sham 组比较,ASCI 组 p-NF-κB、p-p38 MAPK 蛋白表达水平增加;与 ASCI 组比较,RA-L 组、RA-M 组、RA-H 组 p-NF-κB、p-p38 MAPK 蛋白表达水平降低,见图 2 及表 5。

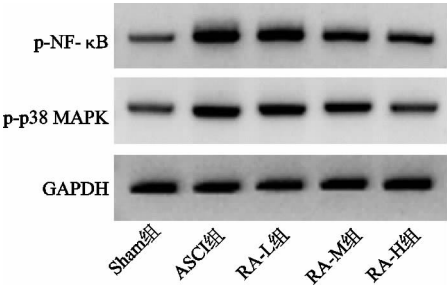


图 2 各组大鼠 p-NF-κB、p-p38 MAPK 蛋白表达水平比较

表 5 各组大鼠急性脊髓损伤组织内 p-NF-κB、p-p38 MAPK 蛋白表达水平比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别     | p-NF-κB                 | p-p38 MAPK              |
|--------|-------------------------|-------------------------|
| Sham 组 | 0.26±0.04               | 0.17±0.04               |
| ASCI 组 | 0.92±0.07 <sup>1)</sup> | 0.83±0.07 <sup>1)</sup> |
| RA-L 组 | 0.81±0.04 <sup>2)</sup> | 0.69±0.06 <sup>2)</sup> |
| RA-M 组 | 0.54±0.05 <sup>2)</sup> | 0.52±0.03 <sup>2)</sup> |
| RA-H 组 | 0.37±0.03 <sup>2)</sup> | 0.31±0.04 <sup>2)</sup> |
| F      | 344.130                 | 288.016                 |
| P      | <0.01                   | <0.01                   |

注:1)与 Sham 组比较, $P<0.05$ ;2)与 ASCI 组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

急性脊髓损伤包括原发性和继发性脊髓损伤,是一种不可逆的神经损伤,可引起感觉及运动功能障碍,严重时造成患者瘫痪或死亡<sup>[8]</sup>。急性脊髓损伤病理特征往往是发生原发性损伤后进而引发继发性损伤,导致脊髓组织发生氧化应激反应和炎症反应,加快神经元细胞凋亡<sup>[9]</sup>。SOD、GSH-PX、MDA 是衡量氧化应激反应的相关指标,脊髓组织损伤后可引起 SOD、GSH-PX 等抗氧化物酶降低,并增加 MDA 含量<sup>[10]</sup>。TNF-α、IL-1β、IL-10 等因子是炎症反应常见的指标,脊髓损伤组织内其释放量增加,促进机体发生炎症反应,加重病情发展<sup>[11]</sup>。诱导型一氧化氮合酶(iNOS)主要存在于神经细胞、内皮细胞等,其在正常机体内表达较低,在脊髓组织损伤后表达增多,可促进生成大量 NO,加快神经细胞损伤<sup>[12]</sup>。脑源性神经营养因子(BDNF)是神经营养因子家族成员,对神经元细胞生长分化、再生、凋亡有调控作用,在脊髓损伤组织内脑源性神经营养因子表达增多,可介导参与炎症反应<sup>[13]</sup>。本研究通过建立大鼠急性脊髓损伤模型,发现造模后不同时间点(第 3,7,14,28 天)BBB 评分降低,且脊髓损伤组织 SOD、GSH-PX 活性降低,MDA 含量、TNF-α、IL-1β、IL-10 释放增加,NO 含量、诱导型一氧化氮合酶、脑源性神经营养因子蛋白表达也增加,

提示模型构建成功。

现代药理实验显示,天然药物有效成分对预防、治疗急性脊髓损伤具有显著疗效,如川芎嗪对大鼠急性脊髓损伤模型脊髓组织具有保护作用,并能抑制血管内皮细胞凋亡,减轻脊髓组织炎症损伤<sup>[14]</sup>。大黄素可能通过激活 Nrf2-ARE 信号通路从而发挥对大鼠急性脊髓损伤模型的神经保护作用<sup>[15]</sup>,说明天然药物活性成分对急性脊髓损伤治疗作用明显<sup>[16]</sup>。迷迭香酸主要存在于葫芦科、唇形科、紫草科等植物中,药理活性显示具有抗炎、抗氧化和保护神经等活性<sup>[16]</sup>,如迷迭香酸对神经细胞有保护作用,能减轻中枢神经系统发展<sup>[17-18]</sup>。研究发现迷迭香酸和熊果酸能改善阿尔茨海默病小鼠神经缺陷、认知功能<sup>[19]</sup>。迷迭香酸可通过抑制 AMPK/mTOR 信号通路激活减轻脑缺血缺氧大鼠模型海马神经元细胞凋亡和自噬<sup>[20]</sup>。还有研究结果显示,迷迭香酸可通过抑制 NLRP3 活化减轻创伤性颅脑损伤大鼠海马神经元凋亡及海马组织损伤,并改善其神经功能<sup>[21]</sup>。但关于迷迭香酸对急性脊髓损伤的作用机制尚不明确。鉴于此,本研究给予大鼠灌胃不同剂量迷迭香酸,发现给药后第 3,7,14,28 天可提高 BBB 评分,并增加脊髓损伤组织 SOD、GSH-PX 活性,降低脊髓损伤组织 MDA 含量、NO 含量、诱导型一氧化氮合酶、脑源性神经营养因子蛋白表达,减少炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-10 释放,提示迷迭香酸可减轻大鼠急性脊髓损伤模型脊髓组织氧化应激反应和炎症反应,对神经有保护作用,这与文献<sup>[21]</sup>结果相似。NF-κB、p38 MAPK 是比较经典的信号通路,其信号通路激活可减轻急性脊髓损伤组织炎症反应和氧化应激反应,发挥保护神经细胞的作用<sup>[22-23]</sup>。本研究建模成功后发现 p-NF-κB、p-p38 MAPK 蛋白表达上调,灌胃迷迭香酸后下调 p-NF-κB、p-p38 MAPK 蛋白表达,提示迷迭香酸可通过抑制 NF-κB、p38 MAPK 信号通路影响急性脊髓损伤发展。

综上所述,迷迭香酸可减缓大鼠急性脊髓损伤组织氧化应激反应和炎症反应,可能与抑制 NF-κB、p38 MAPK 信号通路激活有关,从而发挥保护神经细胞的作用。迷迭香酸为临床治疗急性脊髓损伤提供新的思路和治疗途径,也为防治急性脊髓损伤提供了数据支撑。本研究关于 NF-κB、p38 MAPK 信号通路具体作用机制对急性脊髓损伤的影响需要后续进一步探讨。

参考文献

[1] ANJUM A, YAZID M D, FAUZI DAUD M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7533.

[2] ELI I, LERNER D P, GHOGAWALA Z. Acute traumatic

- spinal cord injury[J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(2): 471-488.
- [3] ZRZAVY T, SCHWAIGER C, WIMMER I, et al. Acute and non-resolving inflammation associate with oxidative injury after human spinal cord injury[J]. *Brain*, 2021, 144(1): 144-161.
- [4] GHASEMZADEH RAHBARDAR M, HOSSEINZADEH H. Effects of rosmarinic acid on nervous system disorders: an updated review[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(10): 1779-1795.
- [5] 刘娟, 钟子安, 杨柳, 等. 迷迭香酸调控 SIRT1/NF- $\kappa$ B 通路对缺氧复氧神经元炎症及氧化应激损伤的影响[J]. *中国药师*, 2022, 25(2): 227-231.
- [6] 曾晓红, 梁波, 郑瑞芳, 等. 迷迭香酸通过 MAPKs 信号通路对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的星形胶质细胞凋亡的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(2): 510-513.
- [7] LIU H, ZHANG J, XU X, et al. SARM1 promotes neuroinflammation and inhibits neural regeneration after spinal cord injury through NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4187-4206.
- [8] HACHEM L D, AHUJA C S, FEHLINGS M G. Assessment and management of acute spinal cord injury: From point of injury to rehabilitation[J]. *J Spinal Cord Med*, 2017, 40(6): 665-675.
- [9] GUAN B, CHEN R, ZHONG M, et al. Protective effect of oxymatrine against acute spinal cord injury in rats via modulating oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(1): 149-157.
- [10] YANG Z, BAO Y, CHEN W, et al. Melatonin exerts neuroprotective effects by attenuating astro- and microgliosis and suppressing inflammatory response following spinal cord injury[J]. *Neuropeptides*, 2020, 79: 102002.
- [11] WU F, DING X Y, LI X H, et al. Correlation between elevated inflammatory cytokines of spleen and spleen index in acute spinal cord injury[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 344: 577264.
- [12] SHARMA H S, FENG L, MURESANU D F, et al. Neuroprotective effects of a potent bradykinin B2 receptor antagonist HOE-140 on microvascular permeability, blood flow disturbances, edema formation, cell injury and nitric oxide synthase upregulation following trauma to the spinal cord[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2019, 146: 103-152.
- [13] SIECK G C, GRANSEE H M, ZHAN W Z, et al. Acute intrathecal BDNF enhances functional recovery after cervical spinal cord injury in rats[J]. *J Neurophysiol*, 2021, 125(6): 2158-2165.
- [14] 蒋昇源, 邓博文, 徐林, 等. 川芎嗪修复脊髓损伤的作用及机制[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(11): 1799-1804.
- [15] 曾欢欢, 黄英如, 李子健, 等. 大黄素对大鼠急性脊髓损伤后氧化应激和炎症反应的影响研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(9): 1886-1893.
- [16] 李珂, 胡志敏. 迷迭香酸生物学作用研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(9): 1032-1036.
- [17] TARAM F, IGNOWSKI E, DUVAL N, et al. Neuroprotection comparison of rosmarinic acid and carnosic acid in primary cultures of cerebellar granule neurons[J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 2956.
- [18] KHAMSE S, SADR S S, ROGHANI M, et al. The effect of rosmarinic acid on apoptosis and nnos immunoreactivity following intrahippocampal kainic acid injections in rats[J]. *Basic Clin Neurosci*, 2020, 11(1): 41-48.
- [19] MIRZA FJ, AMBER S, SUMERA, et al. Rosmarinic acid and ursolic acid alleviate deficits in cognition, synaptic regulation and adult hippocampal neurogenesis in an A $\beta$ 1-42-induced mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153490.
- [20] 赵玉霞, 陈莺倩. 迷迭香酸通过 AMPK/mTOR 通路减轻新生大鼠缺血缺氧性脑损伤研究[J]. *中草药*, 2021, 52(22): 6897-6903.
- [21] 罗飞, 张明辉, 陈立珂, 等. 迷迭香酸抑制 NLRP3 炎性小体的活化对创伤性颅脑损伤大鼠脑组织损伤和海马区神经元凋亡的影响[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(7): 568-574.
- [22] 王庆锋, 梁学刚, 刘学起. TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路在脊髓损伤中的作用[J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29(6): 531-535.
- [23] 刘永辉, 赵焯, 王向阳, 等. 蒲黄对急性脊髓损伤大鼠 PARP1/MAPK 信号通路基因表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6): 3133-3137.

(收稿日期: 2022-05-08)