肉桂醛通过抑制 IRAK4/TAK1 信号通路发挥对创伤性脑损伤大鼠的神经保护作用*

韩福新[1]，武伟男[1]，张蕊[2]

1. 西安市人民医院/西安市第四医院，陕西 西安 710004；2. 空军军医大学西京医院耳鼻喉头颈外科，陕西 西安 710032

摘要：目的：基于白细胞介素－1 受体相关激酶 4（interleukin－1 receptor－associated kinase－4，IRAK4）/转化生长因子 β 活化激酶 1（transforming growth factor β activated kinase 1，TAK1）信号通路探讨肉桂醛（cinnamaldehyde，CA）对创伤性脑损伤（traumatic brain injury，TBI）大鼠的神经保护作用机制。方法：建立大鼠 TBI 模型，并随机分为模型组（TBI）、CA 低剂量组（L－CA 组，25 mg·kg^{-1}）、CA 中剂量组（M－CA 组，50 mg·kg^{-1}）及 CA 高剂量组（H－CA 组，75 mg·kg^{-1}），每组 12 只；另将 12 只正常饲养大鼠作为假手术组（Sham）。各组大鼠腹腔注射药物或生理盐水，连续 7 d。采用改良神经功能缺损严重程度评分（mNSS）评估大鼠的神经功能，测重法检测大鼠脑组织含水量，HE 染色法观察大鼠脑组织病理形态，TUNEL 染色法检测大鼠脑组织细胞凋亡率，ELISA 法检测大鼠脑组织白细胞介素（interleukin，IL）－1β、IL－6、肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）含量，Western blot 法检测大鼠脑组织 p－IRAK4/IRAK4、p－TAK1/TAK1 表达水平。结果：与 Sham 组比较，TBI 组大鼠造模后 6 h、1 d、3 d、7 d 的 mNSS 评分升高（$P<0.05$）；与 TBI 组比较，L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠造模后 1 d、3 d、7 d 的 mNSS 评分降低（$P<0.05$）。与 Sham 组比较，TBI 组大鼠脑组织含水量升高（$P<0.05$）；与 TBI 组比较，L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠脑组织含水量降低（$P<0.05$）。HE 染色显示，Sham 组大鼠脑组织病理形态无明显异常；TBI 组大鼠脑组织明显水肿，部分细胞核固缩，伴大量炎症细胞浸润；L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠脑组织病理损伤较 TBI 组明显减轻。与 Sham 组比较，TBI 组大鼠脑组织细胞凋亡率升高（$P<0.05$）；与 TBI 组比较，L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠脑组织细胞凋亡率降低（$P<0.05$）。与 Sham 组比较，TBI 组大鼠脑组织中 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量升高（$P<0.05$）；与 TBI 组比较，L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠脑组织中 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量降低（$P<0.05$）。与 Sham 组比较，TBI 组大鼠脑组织 p－IRAK4/IRAK4、p－TAK1/TAK1 水平升高（$P<0.05$）；与 TBI 组比较，L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠脑组织 p－IRAK4/IRAK4、p－TAK1/TAK1 水平降低（$P<0.05$）。结论：CA 可能通过抑制 IRAK4/TAK1 信号通路，减轻炎症反应和细胞凋亡，从而发挥对 TBI 大鼠的神经保护作用。

关键词：肉桂醛；创伤性脑损伤；IRAK4/TAK1 信号通路；神经功能；细胞凋亡；炎症反应
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.06.211
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)06－1311－07

Neuroprotective Effects of Cinnamaldehyde on Traumatic Brain－injured Rats by Inhibiting IRAK4/TAK1 Signaling Pathway

HAN Fuxin[1], WU Weinan[1], ZHANG Rui[2]

1. The People's Hospital of Xi'an City/No. 4 Hospital of Xi'an City, Xi'an Shaanxi China 710004; 2. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi China 710032

Abstract: Objective: To investigate the neuroprotective effects of cinnamaldehyde (CA) on traumatic brain injury (TBI) in rats based on the interleukin－1 receptor－associated kinase－4 (IRAK4)/transforming growth factor β activated kinase 1 (TAK1) signaling pathway.) signaling pathway to investigate the neuroprotective mechanism of cinnamaldehyde (CA) in traumatic brain injury (TBI)

* **基金项目**：陕西省重点研发计划一般项目（2022SF－205）；西安市人民医院科研孵化基金项目重点培育项目（ZD－12）

rats. Methods: A rat TBI model was established and randomly divided into a model group (TBI), a CA low – dose group (L – CA group, 25 mg · kg^{-1}), a CA medium – dose group (M – CA group, 50 mg · kg^{-1}), and a CA high – dose group (H – CA group, 75 mg · kg^{-1}), with 12 rats in each group; and 12 normally reared rats were used as a sham operation group (Sham). The rats in each group were injected intraperitoneally with drugs or saline for 7 d. The neurological function of the rats was assessed by the modified neurological deficit severity score (mNSS score), the water content of the brain tissue was measured by gravimetry, the pathological morphology of the brain tissue was observed by HE staining, the apoptosis rate of the brain tissue was measured by TUNEL staining, and the interleukin – 1β (IL – 1β), IL – 6, tumor necrosis factor – α (TNF – α) content in rat brain tissues, and the expression levels of p – IRAK4/IRAK4 and p – TAK1/TAK1 in rat brain tissues were detected by Western blot. Results: Compared with the Sham group, the mNSS scores of rats in the TBI group were elevated at 6 h, 1 d, 3 d, and 7 d after modeling ($P<0.05$); compared with the TBI group, the mNSS scores of rats in the L – CA group, M – CA group, and H – CA group were decreased at 1 d, 3 d, and 7 d after modeling ($P<0.05$). Compared with the Sham group, the water content of the brain tissue of rats in the TBI group was increased ($P<0.05$); compared with the TBI group, the water content of the brain tissue of rats in the L – CA, M – CA and H – CA groups was decreased ($P<0.05$). In the TBI group, there was obvious edema in the brain tissue, some cell nuclei were consolidated, and many inflammatory cells were infiltrated; in the L – CA, M – CA and H – CA groups, the pathological damage was significantly reduced compared with that in the TBI group. Compared with the Sham group, the apoptosis rate of rat brain tissue in the TBI group increased ($P<0.05$); compared with the TBI group, the apoptosis rate of rat brain tissue in the L – CA, M – CA and H – CA groups decreased ($P<0.05$). Compared with the Sham group, the content of IL – 1β, IL – 6 and TNF – α in the brain tissue of rats in the TBI group was increased ($P<0.05$); compared with the TBI group, the content of IL – 1β, IL – 6 and TNF – α in the brain tissue of rats in the L – CA group, the M – CA group and the H – CA group was decreased ($P<0.05$). The levels of p – IRAK4/IRAK4 and p – TAK1/TAK1 in the brain tissue of rats in the TBI group were increased compared with those in the Sham group ($P<0.05$); and the levels of p – IRAK4/IRAK4 and p – TAK1/TAK1 in the brain tissue of rats in the L – CA group, the M – CA group and the H – CA group were decreased compared with those in the TBI group ($P<0.05$). Conclusion: CA may exert neuroprotective effects on TBI rats by inhibiting the IRAK4/TAK1 signaling pathway and attenuating inflammatory response and apoptosis.

Key words: cinnamaldehyde; traumatic brain injury; IRAK4/TAK1 signaling pathway; neurological function; apoptosis; inflammatory response

创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)是一种常见的由外部机械力引起的脑损伤,具有较高的发病率和病死率[1]。根据 TBI 所涉及的病理生理过程,其可分为原发性和继发性脑损伤。原发性 TBI 由直接机械力引起,继发性 TBI 可能发生在刺激性创伤事件数小时甚至数天之后,涉及氧化应激、炎症反应、自噬、神经元死亡等多种病理生理过程[2-3]。继发性 TBI 造成的损害(如局部水肿、出血和颅内压升高)是影响患者生存和恢复的主要预后因素[4]。因此,TBI 的治疗管理很大程度上集中于控制继发性损伤。但由于 TBI 的病因是多因素的,目前尚缺乏有效的临床治疗药物。因此,研究并开发通过多途径发挥治疗作用的新型药物,对于改善 TBI 患者预后至关重要。

肉桂是一种温里药,性味辛、甘、大热,归肾、脾、心、肝经,具有温中散寒、理气止痛的功效。肉桂醛(cinnamaldehyde, CA)是肉桂中的主要活性成分,具有抗菌、抗氧化、抗炎、抗癌、抗细胞毒性等多种药理活性[5]。近期针对天然 CA 及其衍生物的研究显示,CA 具有抗缺血、抗凋亡和神经保护等作用[6]。周佳明等[7]报道,CA 可改善脑缺血/再灌注损伤大鼠的神经功能,其机制与增加脑血流速度和抑制自噬有关。Kuru 等[8]研究发现,CA 通过限制中性粒细胞募集、抑制活性氧及减轻组织学损伤,在大鼠 TBI 后继发性脑损伤中发挥神经保护作用。因此,本研究旨在探讨 CA 对 TBI 大鼠的神经保护作用及相关作用机制。

1　材料

1.1　动物　SPF 级 8 周龄 SD 大鼠 60 只,雌雄各半,体质量 220 ~ 250 g,购自空军军医大学动物实验中心,生产许可证号:SCXK(陕) – 2019 – 001。大鼠饲养于温度 18 ~ 25 ℃,相对湿度 60% ~ 70%、光照/黑暗交替(12 h/12 h)的清洁级动物房,适应性喂养 1 周。本研究经西安市人民医院科技伦理(审查)委员会审核批准,批号:KJLL – Z – K – 2023077。

1.2　试剂　CA(青岛克斯特生物科技有限公司,纯度≥98%,规格:20 mg,批号:ZBP – 010745);HE 染色试剂盒(上海沪震实业有限公司,批号:HZ7070 – 10 mL);TUNEL 染色试剂盒(北京杰辉博高生物技术

有限公司,批号:CA1040);白细胞介素 -1β(interleukin -1β,IL -1β)、白细胞介素 -6(interleukin -6,IL -6)、肿瘤坏死因子 -α(tumor necrosis factor -α,TNF -α)ELISA 检测试剂盒(上海联迈生物工程有限公司,批号:LM -ZN2877、LM -ZN2671、LM -ZN2764);甘油醛 -3 -磷酸脱氢酶(glyceraldehyde -3 -phosphate dehydrogenase,GAPDH)、白细胞介素 -1 受体相关激酶 4(interleukin -1 receptor -associated kinase -4,IRAK4)、磷酸化 IRAK4(phosphorylated IRAK4,p -IRAK4)、转化生长因子 β 活化激酶 1(transforming growth factor β activated kinase 1,TAK1)、磷酸化 TAK1(phosphorylated TAK1,p -TAK1)抗体[艾博抗(上海)贸易有限公司,批号:ab9458、ab188599、ab216513、ab109526、ab109404]。

1.3　仪器　SpectraMaxM5/M5e 多功能酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司];CX21 光学显微镜(日本奥林巴斯公司);BG -subMIDI 电泳仪(南北仪器有限公司);1704150 蛋白转膜仪(美国 BIO -RAD 公司);Tanon -2500 全自动凝胶成像分析系统(上海天能公司)。

2　方法

2.1　TBI 模型建立　参照文献[9]建立 TBI 大鼠模型,腹腔注射 4% 戊巴比妥钠(50 mg·kg^{-1})麻醉大鼠,将其固定于脑立体定位装置中,备皮消毒后沿头颅皮肤正中切开,暴露右顶骨,在右侧颅骨制作一个直径约 5 mm 的骨窗,保持硬脑膜完整,在硬脑膜上放置 1 个与骨孔大小吻合的垫片及直径为 4 mm 的撞针,用 40 g 砝码从 40 cm 高度处自由落体撞击撞针,造成大鼠右侧大脑创伤性损伤,随后用骨蜡封闭骨窗,缝合头皮切口。造模后 6 h 采用改良神经功能缺损严重程度评分(modified neurological severity score,mNSS)评估大鼠的神经功能缺损程度,mNSS >7 分表示造模成功。

2.2　分组及给药　将 TBI 模型建立成功的大鼠随机分为模型组(TBI)、CA 低剂量组(L -CA 组)、CA 中剂量组(M -CA 组)及 CA 高剂量组(H -CA 组),每组 12 只;另将 12 只正常饲养大鼠作为假手术组(Sham),只磨取骨窗,不予撞击。Sham 组和 TBI 组大鼠分别腹腔注射生理盐水;L -CA 组、M -CA 组和 H -CA 组大鼠分别腹腔注射 25 mg·kg^{-1}、50 mg·kg^{-1}、75 mg·kg^{-1}的 CA 溶液[7],每日 1 次,连续治疗 7 d。

2.3　神经功能评估　造模后 6 h、1 d、3 d、7 d 评估大鼠的神经功能,采用 mNSS 评估大鼠运动(肌肉状态、异常运动)、感觉(视觉、触觉和本体感觉)、平衡及反射功能。mNSS 最高分为 18 分,得分越高表示神经功能受损越严重。

2.4　样本制备　末次 mNSS 评分结束后,处死各组大鼠,于冰上获取完整脑组织,储存在液氮中或 4% 多聚甲醛溶液中用于后续检测。

2.5　大鼠脑组织含水量测定　称量大鼠完整脑组织质量记为湿质量,随后将大鼠脑组织置于烤箱中于 60 ℃烘烤至恒质量,再次称量脑组织质量记为干质量,并计算脑组织含水量。

脑组织含水量(%)=(湿质量 -干质量)/湿质量 ×100%

2.6　大鼠脑组织病理形态观察　取固定于 4% 多聚甲醛溶液中的大鼠脑组织,石蜡包埋后制成 4 μm 厚度切片样品。取石蜡切片进行 HE 染色,显微镜下观察大鼠脑组织病理形态变化。

2.7　大鼠脑组织细胞凋亡检测　取大鼠脑组织石蜡切片,用 3% 过氧化氢溶液室温孵育 10 min,洗涤切片,滴加 0.5% Triton X -100 溶液孵育切片 5 min,洗涤切片。根据 TUNEL 试剂盒说明书滴加适量 TUNEL 反应液,37 ℃避光反应 60 min,用 DAB 显色,在光学显微镜下观察细胞凋亡情况。

2.8　大鼠脑组织炎症因子含量检测　取大鼠脑组织制备匀浆液,离心收集上清液,严格按照 ELISA 试剂盒说明书开展实验,检测大鼠脑组织中IL -1β、IL -6 及 TNF -α 含量。

2.9　Western blot 法检测大鼠脑组织 IRAK4/TAK1 信号通路相关蛋白表达水平　采用含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解缓冲液从大鼠脑组织中提取总蛋白质,由 BCA 蛋白检测试剂盒定量。取等量的蛋白质上样并在 10% SDS -PAGE 凝胶上分离,转移到 PVDF 膜上,5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h,洗膜。一抗 4 ℃孵育过夜,浓度为 IRAK4(1∶800)、p -IRAK4(1∶800)、TAK1(1∶1 000)、p -TAK1(1∶1 000)及 GAPDH(1∶1 000),洗膜。辣根过氧化物酶偶联的二抗(1∶2 000)室温孵育 2 h,洗膜。通过增强型化学发光试剂显影,凝胶成像系统采集图像,采用 Image J 软件量化蛋白条带灰度值。

2.10　统计学方法　采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。若数据符合正态分布,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 *LSD* -*t* 检验;若数据不符合正态分布,采用非参数秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

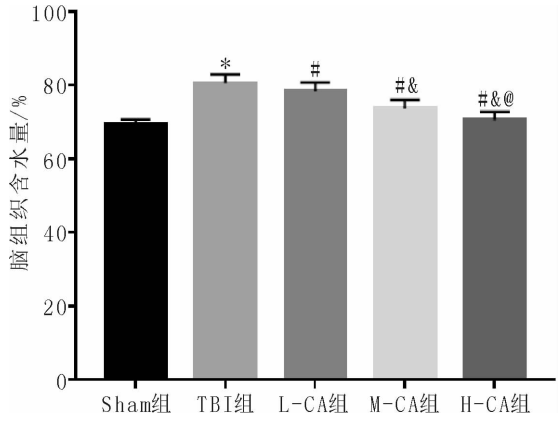
3.1　CA 对 TBI 大鼠神经功能的影响　与 Sham 组比较，TBI 组大鼠造模后 6 h、1 d、3 d、7 d 的 mNSS 评分升高（$P<0.05$）；与 TBI 组比较，L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠造模后 1 d、3 d、7 d 的 mNSS 评分降低（$P<0.05$）；与 L－CA 组比较，M－CA 组与 H－CA 组大鼠造模后 1 d、3 d、7 d 的 mNSS 评分降低（$P<0.05$）；与 M－CA 组比较，H－CA 组大鼠造模后 1 d、3 d、7 d 的 mNSS 评分降低（$P<0.05$），见表 1。

表 1　各组大鼠不同时间点 mNSS 评分比较　（$\bar{x}\pm s$，分）

组别	n	造模后 6 h	造模后 1 d	造模后 3 d	造模后 7 d
Sham 组	12	0.85 ± 0.15	0.81 ± 0.14	0.64 ± 0.18	0.62 ± 0.20
TBI 组	12	9.72 ± 0.83*	9.31 ± 0.87*	8.36 ± 0.70*	7.51 ± 0.78*
L－CA 组	12	9.76 ± 0.85	9.15 ± 0.76$^{\#}$	7.85 ± 0.67$^{\#}$	6.43 ± 0.61$^{\#}$
M－CA 组	12	9.73 ± 0.86	8.44 ± 0.60$^{\#\&}$	7.10 ± 0.65$^{\#\&}$	5.89 ± 0.62$^{\#\&}$
H－CA 组	12	9.75 ± 0.84	7.52 ± 0.59$^{\#\&@}$	6.15 ± 0.53$^{\#\&@}$	4.97 ± 0.55$^{\#\&@}$

注：与 Sham 组比较，$*P<0.05$；与 TBI 组比较，$\#P<0.05$；与 L－CA 组比较，$\&P<0.05$；与 M－CA 组比较，$@P<0.05$。

3.2　CA 对 TBI 大鼠脑组织含水量的影响　与 Sham 组比较，TBI 组大鼠脑组织含水量升高（$P<0.05$）；与 TBI 组比较，L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠脑组织含水量降低（$P<0.05$）；与 L－CA 组比较，M－CA 组与 H－CA 组大鼠脑组织含水量降低（$P<0.05$）；与 M－CA 组比较，H－CA 组大鼠脑组织含水量降低（$P<0.05$），见图 1。



注：与 Sham 组比较，$*P<0.05$；与 TBI 组比较，$\#P<0.05$；与 L－CA 组比较，$\&P<0.05$；与 M－CA 组比较，$@P<0.05$。

图 1　各组大鼠脑组织含水量比较

3.3　CA 对 TBI 大鼠脑组织病理形态的影响　HE 染色显示，Sham 组大鼠脑组织完整清晰，细胞形态规则、排列有序，细胞核清晰可见；TBI 组大鼠脑组织明显水肿，细胞间隙增大、脱失明显，部分细胞核固缩，可见大量炎症细胞浸润；L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠脑组织病理损伤较 TBI 组明显减轻，炎症细胞浸润减少，见图 2。

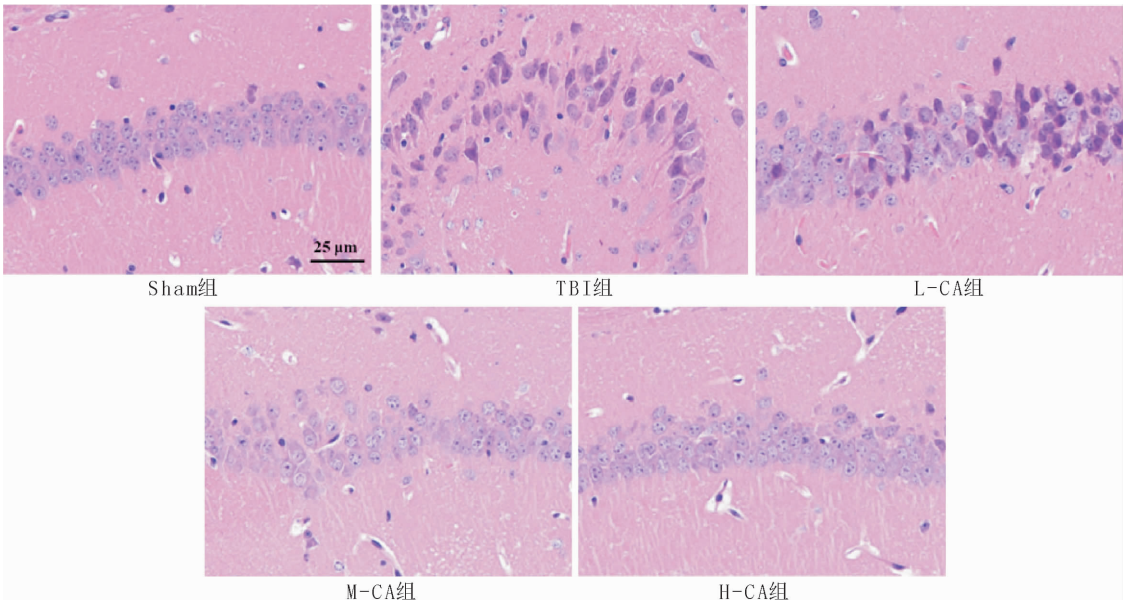
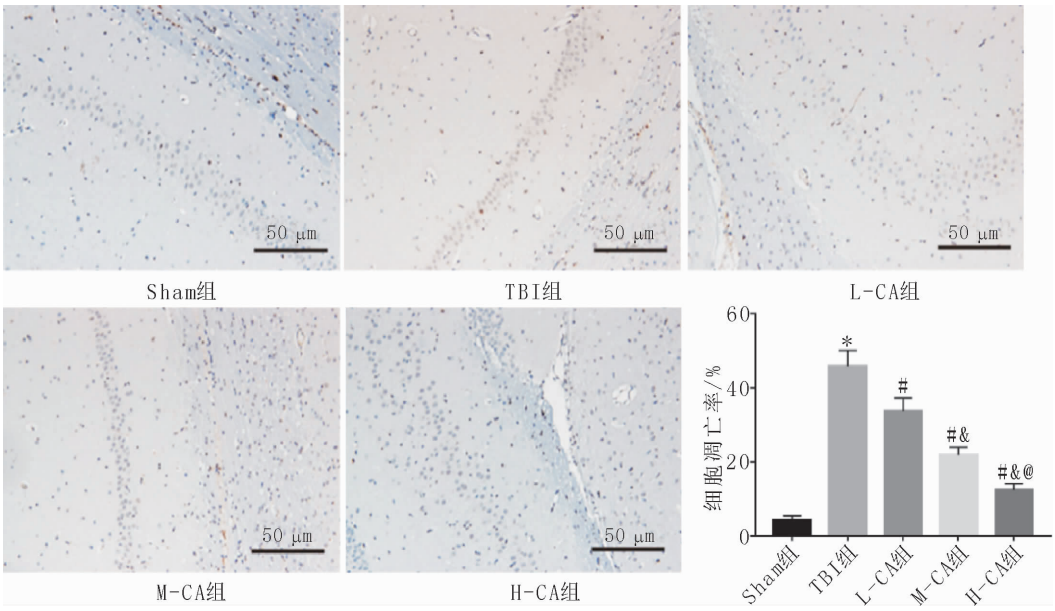


图 2　各组大鼠脑组织 HE 染色图（×400）

3.4　CA 对 TBI 大鼠脑组织细胞凋亡的影响　与 Sham 组比较，TBI 组大鼠脑组织细胞凋亡率升高（$P<0.05$）；与 TBI 组比较，L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠脑组织细胞凋亡率降低（$P<0.05$）；与 L－CA 组比较，M－CA 组与 H－CA 组大鼠脑组织细胞凋亡率降低（$P<0.05$）；与 M－CA 组比较，H－CA 组大鼠脑组织细胞凋亡率降低（$P<0.05$），见图 3。

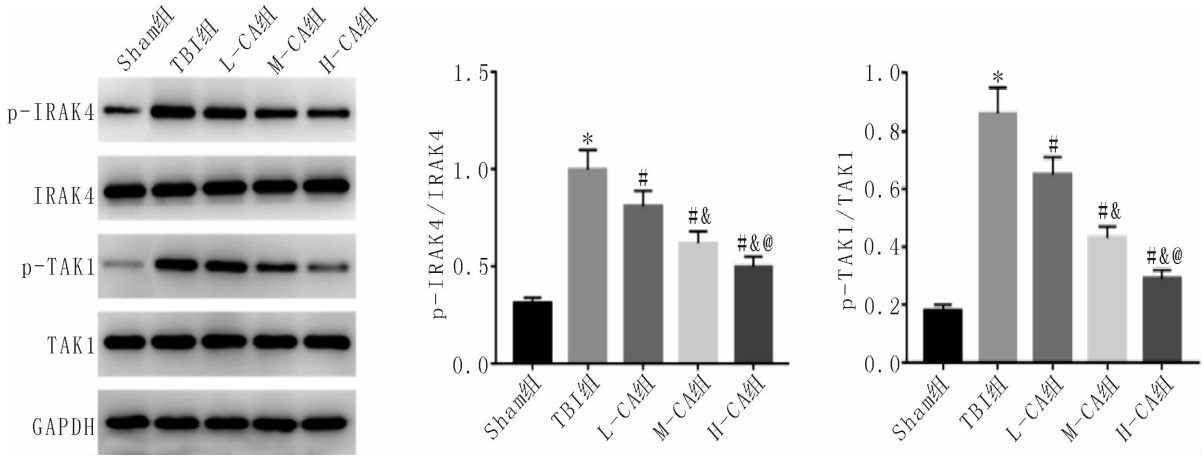
3.5　CA 对 TBI 大鼠脑组织炎症因子含量的影响　与 Sham 组比较，TBI 组大鼠脑组织中 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量升高（$P<0.05$）；与 TBI 组比较，L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠脑组织中 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量降低（$P<0.05$）；与 L－CA 组比较，M－CA 组与 H－CA 组大鼠脑组织中 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量降低（$P<0.05$），见表 2。

3.6　CA 对 TBI 大鼠脑组织 IRAK4/TAK1 信号通路相关蛋白表达的影响　与 Sham 组比较，TBI 组大鼠脑组织 p－IRAK4/IRAK4、p－TAK1/TAK1 水平升高（$P<0.05$）；与 TBI 组比较，L－CA 组、M－CA 组及 H－CA 组大鼠脑组织 p－IRAK4/IRAK4、p－TAK1/TAK1 水平降低（$P<0.05$）；与 L－CA 组比较，M－CA 组与 H－CA 组大鼠脑组织 p－IRAK4/IRAK4、p－TAK1/TAK1 水平降低（$P<0.05$），见图 4。



注：与 Sham 组比较，$*P<0.05$；与 TBI 组比较，$\#P<0.05$；与 L－CA 组比较，$\&P<0.05$；与 M－CA 组比较，$@P<0.05$。

图 3　各组大鼠脑组织 TUNEL 染色图及细胞凋亡率比较（×200）



注：与 Sham 组比较，$*P<0.05$；与 TBI 组比较，$\#P<0.05$；与 L－CA 组比较，$\&P<0.05$；与 M－CA 组比较，$@P<0.05$。

图 4　各组大鼠脑组织 IRAK4/TAK1 信号通路相关蛋白表达水平比较

表 2　各组大鼠脑组织 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量比较　（$\bar{x} \pm s$，ng·g^{-1}）

组别	n	IL－1β	IL－6	TNF－α
Sham 组	12	3.02±0.28	31.85±3.34	5.20±0.43
TBI 组	12	5.36±0.43*	55.71±4.92*	12.05±1.33*
L－CA 组	12	4.89±0.45$^{\#}$	47.65±4.77$^{\#}$	10.36±0.95$^{\#}$
M－CA 组	12	4.25±0.36$^{\#\&}$	41.63±3.58$^{\#\&}$	8.95±0.66$^{\#\&}$
H－CA 组	12	3.67±0.31$^{\#\&@}$	35.79±3.55$^{\#\&@}$	7.52±0.61$^{\#\&@}$

注：与 Sham 组比较，$*P<0.05$；与 TBI 组比较，$\#P<0.05$；与 L－CA 组比较，$\&P<0.05$；与 M－CA 组比较，$@P<0.05$。

4　讨论

TBI 是一种进展性的神经系统疾病。继发于 TBI 的慢性病理过程主要表现为神经细胞死亡和神经系统功能紊乱，并伴有脑缺血甚至慢性神经退行性级联反应[10]。研究证实，TBI 可引发患者严重的神经功能和认知功能障碍，给患者及其家庭以及社会造成了巨大的经济负担[11－12]。中医古籍虽无对 TBI 的直接描述，但多数医家根据其学习记忆能力下降、情感障碍等症状，将其归属于“头痛”“头部内伤”等范畴，认为其病机主要为气血滞涩、瘀血阻于脑络，治疗以活血化瘀、理气止痛为主[13]。肉桂可消沉寒痼冷而散寒止痛，温通经脉而活血散瘀。CA 作为肉桂的主要有效成分，在炎症介导的神经退行性疾病和心脑血管缺血性损伤中显示出潜在的治疗价值[14－15]。Zhao 等[16]研究报道，CA 可抑制永久性脑缺血小鼠模型的炎症和脑损伤。Gurer 等[17]报道，CA 对蛛网膜下腔出血引起的早期脑损伤具有神经保护活性，并可预防血管痉挛。本研究成功建立 TBI 大鼠模型，采用不同剂量 CA 干预后，大鼠的神经功能缺损评分、脑组织含水量均显著降低，脑组织病理损伤明显减轻，且呈剂量依赖性，表明 CA 对 TBI 具有显著的治疗作用。

神经元凋亡是 TBI 继发性损伤的主要影响因素，与 TBI 诱导的神经功能损害和认知功能障碍密切相关。本研究发现，CA 以剂量依赖性的方式显著减少 TBI 大鼠脑组织神经元凋亡。该结果与既往研究结果[18]一致，提示 CA 可能通过抗凋亡作用从而保护神经元免受损伤。此外，神经炎症在 TBI 继发性损伤中发挥重要作用。TBI 可导致血脑屏障破坏，在损伤部位释放巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等，进而分泌大量炎症因子或趋化因子，刺激白细胞和内皮细胞上黏附分子表达，导致白细胞黏附和外渗到脑实质中，进而加重神经炎症[19]。有关脑缺血损伤的研究显示，炎症介质 IL－1β、IL－6、TNF－α 与脑损伤后的炎症反应密切相关，这些炎症介质水平升高可加剧脑缺血损伤[20]。本研究结果显示，低、中、高剂量 CA 干预可降低 TBI 大鼠脑组织中 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量，表明 CA 可能通过抑制炎症反应从而发挥神经保护作用。

IRAK4 是 Toll 样受体/IL－1 受体（TLR/IL－1R）信号传导通路的关键组成部分，在先天免疫应答及炎症性疾病的启动与调控中起重要作用[21]。研究表明，CA 可能通过抑制 IRAK4/1 信号传导，抑制 NLRP3 炎症小体活化，从而减轻果糖诱导的心脏炎症和纤维化[22]。研究发现，IRAK4 参与 microRNA－93、microRNA－544 等调节脑缺血/再灌注后炎症反应和细胞凋亡的过程[23－24]。IRAK4 在 TBI 诱导的继发性损伤中起关键作用，并且 IRAK4 可能通过激活 TAK1 信号通路加剧 TBI[25]。TAK1 作为丝裂原活化蛋白激酶家族成员，是参与一系列细胞功能的关键调节剂。TAK1 响应各种刺激而被激活，例如促炎细胞因子、缺氧和氧化应激等。已有证据表明，TAK1 信号传导通路与脑缺血损伤密切相关，并介导脑缺血后神经炎症和细胞凋亡等病理过程[26]，抑制 TAK1 信号通路激活可减轻脑缺血损伤[27]。本研究中，TBI 大鼠脑组织中 IRAK4 和 TAK1 磷酸化水平均显著升高，提示 IRAK4/TAK1 信号通路在 TBI 中处于活化状态。CA 可降低 TBI 大鼠脑组织中 IRAK4 和 TAK1 磷酸化水平，提示 CA 可能抑制 TBI 大鼠脑组织中 IRAK4/TAK1 信号通路激活。

综上所述，CA 对 TBI 大鼠具有神经保护作用，其机制可能与抑制 IRAK4/TAK1 信号通路，减轻炎症反应和细胞凋亡有关。CA 作为脑外伤神经保护剂的作用机制还有待进一步研究，未来将利用信号通路激活剂或抑制剂进行验证。

参考文献：

[1] CAPIZZI A, WOO J, VERDUZCO－GUTIERREZ M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 213－238.

[2] 李张珂，马涛，满明昊，等. 辛伐他汀对创伤性脑损伤小鼠继发性炎症抑制作用及机制研究[J]. 陕西医学杂志，2022，51(11)：1332－1336.

[3] KAUR P, SHARMA S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury[J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(8): 1224－1238.

[4] GALGANO M, TOSHKEZI G, QIU X C, et al. Traumatic

brain injury: current treatment strategies and future endeavors[J]. Cell Transplant, 2017, 26(7): 1118 – 1130.
[5]邓淑蓉,潘宇政. 肉桂主要化学成分及药理作用研究概况[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(4): 448 – 451.
[6]HAJINEJAD M, GHADDARIPOURI M, DABZADEH M, et al. Natural cinnamaldehyde and its derivatives ameliorate neuroinflammatory pathways in neurodegenerative diseases [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1034325.
[7]周佳明,浦延鹏. 肉桂醛对脑缺血再灌注损伤后大鼠脑组织自噬的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(17): 1473 – 1478.
[8]KURU B P, KOYUNCUOGLU T, DEMIR D, et al. Neuroprotective effect of cinnamaldehyde on secondary brain injury after traumatic brain injury in a rat model[J]. World Neurosurg, 2021, 153: e392 – e402.
[9]李娜,王瑞辉,郭婕,等. 电针对创伤性颅脑损伤大鼠炎症因子表达及神经功能的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(10): 1358 – 1362.
[10]THAPA K, KHAN H, SINGH T G, et al. Traumatic brain injury: mechanistic insight on pathophysiology and potential therapeutic targets[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(9): 1725 – 1742.
[11]PATERNO R, FOLWEILER K A, COHEN A S. Pathophysiology and treatment of memory dysfunction after traumatic brain injury[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(7): 52.
[12]MELE C, PINGUE V, CAPUTO M, et al. Neuroinflammation and hypothalamo – pituitary dysfunction: focus of traumatic brain injury[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2686.
[13]张晓宁,张高炼,高玉广,等. 通窍活血汤对创伤性脑损伤大鼠 HMGB1、IL – 6 的影响[J]. 中医学报, 2023, 38(3): 595 – 601.
[14]LUAN F, LEI Z Q, PENG X, et al. Cardioprotective effect of cinnamaldehyde pretreatment on ischemia/reperfusion injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and gasdermin D mediated cardiomyocyte pyroptosis[J]. Chem Biol Interact, 2022, 368: 110245.
[15]ZHAO Y, DENG H Y, LI K, et al. Trans – cinnamaldehyde improves neuroinflammation – mediated NMDA receptor dysfunction and memory deficits through blocking NF – κB pathway in presenilin1/2 conditional double knockout mice [J]. Brain Behav Immun, 2019, 82: 45 – 62.
[16]ZHAO J R, ZHANG X J, DONG L P, et al. Cinnamaldehyde inhibits inflammation and brain damage in a mouse model of permanent cerebral ischaemia [J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(20): 5009 – 5023.
[17]GURER B, KERTMEN H, KURU B P, et al. The effects of Cinnamaldehyde on early brain injury and cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits[J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(6): 1737 – 1746.
[18]YANG D, LIANG X C, SHI Y, et al. Anti – oxidative and anti – inflammatory effects of cinnamaldehyde on protecting high glucose – induced damage in cultured dorsal root ganglion neurons of rats[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(1): 19 – 27.
[19]李宝福,刘柏麟,袁兴,等. 参芎口服液抑制 NLRP3 炎症小体改善创伤性脑损伤小鼠炎性反应实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(5): 552 – 555, 560.
[20]JURCAU A, SIMION A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 14.
[21]CUSHING L, WINKLER A, JELINSKY S A, et al. IRAK4 kinase activity controls Toll – like receptor – induced inflammation through the transcription factor IRF5 in primary human monocytes[J]. J Biol Chem, 2017, 292(45): 18689 – 18698.
[22]KANG L L, ZHANG D M, MA C H, et al. Cinnamaldehyde and allopurinol reduce fructose – induced cardiac inflammation and fibrosis by attenuating CD36 – mediated TLR4/6 – IRAK4/1 signaling to suppress NLRP3 inflammasome activation[J]. Sci Rep, 2016, 6: 27460.
[23]TIAN F, YUAN C, HU L X, et al. microRNA – 93 inhibits inflammatory responses and cell apoptosis after cerebral ischemia reperfusion by targeting interleukin – 1 receptor – associated kinase 4[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(4): 2903 – 2910.
[24]FANG R, ZHAO N N, ZENG K X, et al. microRNA – 544 inhibits inflammatory response and cell apoptosis after cerebral ischemia reperfusion by targeting IRAK4[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(17): 5605 – 5613.
[25]XU X P, ZHI T L, HUA L Y, et al. IRAK4 exacerbates traumatic brain injury via activation of TAK1 signaling pathway[J]. Exp Neurol, 2022, 351: 114007.
[26]WU X L, LIN L J, QIN J J, et al. CARD3 promotes cerebral ischemia – reperfusion injury via activation of TAK1[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(9): e014920.
[27]WANG L, WU D C, XU Z R. USP10 protects against cerebral ischemia injury by suppressing inflammation and apoptosis through the inhibition of TAK1 signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(4): 1272 – 1278.

收稿日期:2024 – 12 – 17
作者简介:韩福新(1983 –),男,辽宁阜新人,医学硕士,副主任医师,研究方向:创伤外科学、神经外科学。
通信作者:张蕊,副主任医师。E – mail:570493416@qq.com
编辑:刘凯歌