

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.005

表没食子儿茶素没食子酸酯对蛛网膜下腔出血大鼠脑损伤的保护作用研究*

张冬子 金 林 行治国 陈 斌[△] 闫中南

(西安医学院第一附属医院 陕西 西安 710077)

摘要 目的:探讨表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)对蛛网膜下腔出血(SAH)脑损伤的影响及其可能机制。**方法:**选取健康雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 80 只,按照随机数字表法分为假手术组(Sham 组)、SAH 组、SAH+EGCG 组、蛛网膜下出血+生理盐水组(SAH+NS 组),每组各 20 只。SAH 造模成功后 1 d、3 d,检测大鼠神经功能评分及脑组织含水量;造模成功 3 d 后,脑组织石蜡切片 HE 染色观察脑细胞形态,并采用超敏 C-反应蛋白(hsCRP)试剂盒检测血清 hsCRP 水平,通过 Western blotting 检测脑组织脑源性神经生长因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)及与其高度亲和的酪氨酸激酶受体 B(tropomyosin-related kinase B, TrkB)的表达。**结果:**① SAH+EGCG 组神经功能评分较 Sham 组明显降低,但较同期 SAH 组增高明显($P<0.05$);② 与 Sham 组比较,SAH+EGCG 组脑组织含水量明显增加,但与同期 SAH 组比较,SAH+EGCG 组脑组织含水量明显降低($P<0.05$);③ 与 SAH 组比较,SAH+EGCG 组血清 hsCRP 水平明显降低($P<0.05$);④ 与 SAH 组比较,SAH+EGCG 组脑组织石蜡切片 HE 染色神经细胞水肿明显减轻,且坏死神经元减少,细胞核固缩明显减轻;⑤ 与 SAH 组比较,SAH+EGCG 组脑组织 BDNF、TrkB 的表达量明显升高($P<0.05$)。**结论:**EGCG 能够有效的保护大鼠 SAH 后的脑损伤,促进神经功能修复,减轻预后神经功能障碍,可能与其促进脑组织 BDNF、TrkB 的表达有关。

关键词:表没食子儿茶素没食子酸酯;蛛网膜下腔出血;脑损伤;神经功能;BDNF;TrkB

中图分类号:R743.35;R-33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)19-3620-05

Protective Effects of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate on the Brain Injury Induced by Subarachnoid Hemorrhage in Rats*

ZHANG Dong-zi, JIN Lin, XING Zhi-guo, CHEN Bin[△], YAN Zhong-nan

(The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710077, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of EGCG on the brain injury induced by subarachnoid hemorrhage (SAH) and the possible mechanisms. **Methods:** 80 healthy SD male rats were randomly divided into the Sham group (n=20), SAH group (n=20), SAH+EGCG group (n=20), SAH+NS group (n=20). Then the neurological function score and brain water content after the success of the SAH model on the 1st, 3rd day were measured and the brain cells morphology was observed by HE staining on the 3rd day, the levels of serum hsCRP by hsCRP kit were and detected on the 3rd day, and the expression of BDNF and TrkB in brain tissue were detected by Western blotting on the 3rd day. **Results:** ① Compared with the Sham group, the neurological function score of SAH+EGCG group was lower, however, the neurological function score of SAH+EGCG group was higher than the SAH group at the same period ($P<0.05$); ② Compared with the Sham group, the brain water content of SAH+EGCG group was significantly increased, but compared with the SAH group, the brain water content of SAH EGCG group was significantly lower ($P<0.05$). ③ Compared with the SAH group, the serum hsCRP level in the SAH+EGCG group was significantly lower ($P<0.05$). ④ Compared with the SAH group, the edema of nerve cells was decreased in the brain tissue of SAH+EGCG group, the necrotic neurons were reduced and the nuclear pyknosis was significantly reduced. ⑤ Compared with the SAH group, the expressions of BDNF and TrkB in the brain tissue were significantly increased($P<0.05$). **Conclusion:** EGCG could effectively protect the brain injury induced by SAH and promote the recovery of nerve function and reduce the prognosis, which might be related to increase the expressions of BDNF and TrkB in the brain tissue.

Key words: (-)-Epigallocatechin-3-Gallate; Subarachnoid hemorrhage; Brain injury; Neurological function; BDNF; TrkB

Chinese Library Classification(CLC): R743.35; R-33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)19-3620-05

前言

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是一种比较常见的脑血管病,主要由动脉瘤破裂、颅脑外伤及动静脉畸

* 基金项目:陕西省教育厅专项科研计划项目(2013JK0787)

作者简介:张冬子(1977-),硕士,副主任医师,硕士生导师,主要研究方向:神经外科脑血管病, E-mail: dongzi2348@163.com

△ 通讯作者:陈斌(1979-),本科,主要研究方向:神经外科脑血管病, E-mail: chen-bin-1979@126.com, 电话: 13700227662

(收稿日期:2017-01-10 接受日期:2017-02-04)

形所致^[1],具有极高的死亡率和致残率,约 35 %患者在 SAH 后 24 h 内死亡,约 40 %~60 %患者在发病后 48 h 死亡,患者常常遗留神经功能缺陷,部分严重影响患者生存质量^[2]。研究显示 SAH 早期脑损伤^[3](early brain injury, EBI)及脑血管痉挛是 SAH 致死致残的主要原因^[4],但目前 EBI 的机制仍不明确。超敏 C 反应蛋白(hsCRP)在脑血管痉挛发生机制中起着重要的作用^[5],且细胞凋亡可能是 SAH 后 EBI 发展的机制之一^[6]。SAH 早期颅内压增高及脑血管痉挛,容易导致脑缺血,缺血情况下,细胞线粒体功能的缺失是最终神经元损伤的先兆反应。另一方面,细胞凋亡常伴随炎症反应,会导致不可逆的神经细胞损伤,预后出现神经功能障碍^[7]。SAH 后缺血性脑损伤刺激了一系列的复杂通路^[8],包括氧化损伤、一氧化氮调节失效、细胞基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的产生^[9]、核因子-2 相关因子-2 和抗氧化反应成分(nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and antioxidant-response element, Nrf2-ARE) 等这一通路的调节, c-Jun 氨基末端激信号通路的激活, 白介素-1 β 的激活以及其他因子例如血管内皮生长因子、有丝分裂原激活蛋白激酶,最终开启细胞凋亡机制,并导致 EBI 的产生,从而促进患者神经营养家族中的脑源性神经生长因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和与其高度亲和的酪氨酸激酶受体 B(tropomyosin-related kinase B, TrkB)表达升高,帮助神经功能修复^[10]。

表没食子儿茶素没食子酸酯 (Epigallocatechin gallate, EGCG)是茶叶的主要成分,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎效应,同时也能抑制多种细胞黏附分子、TNF、COX-2 和 MMP-9 的表达。既往研究表明 EGCG 的保护机制主要与抗氧化、抗凝、抑制血小板聚集等作用密切相关^[11,12]。此外,EGCG 亦能对血管内皮细胞再生产生重要影响。以大鼠内皮细胞和人脐静脉内皮细胞为模型,研究 EGCG 对细胞内 Ets-1、c-Fos 及 c-Jun 基因表达的影响,结果显示 EGCG 通过降低这些基因的表达来阻断血管内皮细胞的变形。因此,本研究通过 EGCG 干预 SAH 大鼠,检测其神经功能、血清 hsCRP、脑组织 BDNF、脑组织 TrkB 水平的变化,旨在探讨 EGCG 对蛛网膜下腔出血大鼠脑损伤保护作用及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物和主要试剂

健康雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 80 只,体重 300~400 g,由西安交通大学医学部动物实验中心提供。大鼠 hsCRP 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司,兔抗大鼠 BDNF 抗体、TrkB 抗体均购自英国 Abcam 公司。

1.2 实验分组和 SAH 模型的建立

采用随机表字法分组,将 80 只 SD 大鼠分为假手术组(Sham 组)、SAH 模型组、SAH+EGCG 药物组、SAH+NS 组(生理盐水),每组大鼠 20 只。SAH+EGCG 药物组即是 SAH 造模成功后给予腹腔每日腹腔注射 40 μ mol/L EGCG 药物 0.2 mL,连续 3d。SAH+NS 组(生理盐水)即是 SAH 造模成功后给予腹腔每日腹腔注射 0.9 %生理盐水 0.2 mL。

SAH 模型建立^[13]:采用视交叉前池注自体血法建立大鼠 SAH 动物模型,采用 10 %水合氯醛(350 mg/kg)腹腔注射麻醉,

将大鼠额顶部备皮,俯卧位固定于脑立体定位仪,常规消毒铺巾,沿大鼠矢状线逐层切开头皮、肌肉,钝性分离骨膜,取冠状缝前 5 mm,中线旁开 3 mm 处为钻孔点,于定位仪上准确定位后用牙科磨钻钻孔,暴露额极,用 1 mL 注射器针头挑破硬脑膜,可见脑脊液流出,将 PE10 导管从额极沿前颅窝底向双耳两线中点送入,深度为 10 mm,骨蜡封闭钻孔。导管外露端连接 1 mL 无菌注射器,回抽可见清凉脑脊液后,取自体尾静脉血 0.3 mL 缓慢注入蛛网膜下腔,然后拔出导管,封闭骨孔,严密缝合头皮。Sham 组注射 0.3 mL 0.9 %生理盐水,其他操作同 SAH 组。

1.3 神经功能评分

参照 Garcia 等^[14]的实验方法进行大鼠造模成功后 1 d、3 d 神经功能评分,由 3 名实验员(不知分组情况)分别进行评估、记录,评价项目包括大鼠自主活动情况、四肢活动对称性、前肢伸展活动情况、本体感觉、攀爬能力以及胡须碰触反射,最高评分 18 分,最低 5 分,结果取平均值,评分越低表明大鼠脑损伤程度越严重。

1.4 脑组织水量测定

采用干湿重法测定脑组织含水量:在冰袋上迅速取脑,去掉软脑膜和血凝块,切除嗅球,将脑组织放于锡箔纸上称重。后置于高温烤箱内 105 $^{\circ}$ C 下烘烤 24 h 后取出,称干重。根据 Elliott 公式计算出脑组织含水量(%)。

1.5 形态学观察

Sham 组、SAH 组、SAH+EGCG 组、SAH+NS 组于造模成功后 3 d 根据随机抽样法分别抽取 1 只大鼠麻醉后断头取脑,于 4 %多聚甲醛中固定 24 h,组织石蜡包埋,脑组织切片,HE 染色,显微镜下观察神经细胞的形态。

1.6 Western blotting 法检测各组大鼠脑组织 BDNF 及 TrkB 表达

各组大鼠造模成功后 3 d 腹腔注射 10 g/L 戊巴比妥钠(3 g/100 g)麻醉,麻醉成功后迅速断头取脑,取脑组织同一部位 100 mg 组织放入 1 mL 裂解液中,加入抑制剂后使用高通量组织研磨仪研磨,然后 4 $^{\circ}$ C 离心机 12000 rpm 离心 30 min,留取上清液 -20 $^{\circ}$ C 保存。使用兔抗大鼠 BDNF 抗体、TrkB 抗体通过 Western blotting 法检测各组大鼠脑组织 BDNF 及 TrkB 表达。

1.7 检测各组大鼠血清 hsCRP 水平

Sham 组、SAH 组、SAH+EGCG 组、SAH+NS 组于造模成功后 3 d 腹腔注射 10 g/L 戊巴比妥钠(3 g/100 g)麻醉,麻醉成功后拔眼球留取血液 1.0~1.5 mL,并置于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱,采用 hsCRP 试剂盒检测各组大鼠血清 hsCRP 水平。

1.8 统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件处理数据,计量资料用均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示,均数比较采用 t 检验或单因素方差分析,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠 SAH 造模 1 天、3 天神经功能评分比较

各组大鼠造模成功后,第 1 天、3 天的神经功能评分结果见表 1。Sham 组大鼠神经功能评分在第 1 天、3 天比较差异不明显,不具有统计学意义(P>0.05),而 SAH 组、SAH+EGCG 组、SAH+NS 组大鼠神经功能评分在第 1 天、3 天比较差异显著,

均有统计学意义($P<0.05$),且 SAH+EGCG 组神经功能评分较 (P<0.05)。同期 SAH 组和 SAH+NS 组增高明显,差异具有统计学意义

表 1 各组大鼠 SAH 造模后 1 d、3 d 神经功能评分比较(mean $\pm$ SD)

Table 1 Comparison of the neurological function score on the 1st, 3rd day after the SAH between different groups(mean $\pm$ SD)

Time	Sham group	SAH group	SAH+NS group	SAH+EGCG group
1 st day after the SAH	17.3 $\pm$ 0.50	11.7 $\pm$ 0.75*	11.6 $\pm$ 0.70*	12.1 $\pm$ 0.60*
3 rd day after the SAH	17.5 $\pm$ 0.50	10.2 $\pm$ 0.80 [#]	9.9 $\pm$ 0.75 [#]	16.5 $\pm$ 0.75

Note: * $P<0.05$ compared with 3rd day after the SAH; [#] $P<0.05$ compared with SAH+EGCG group.

2.2 各组大鼠 SAH 造模后 1 天、3 天脑组织含水量比较

Sham 组大鼠脑组织含水量造模后 1 d 为(74.68 $\pm$ 0.47)%,造模后 3 d 为(73.72 $\pm$ 0.53)%;SAH 组大鼠脑组织含水量造模后 1 d 为 (79.33 $\pm$ 0.45)%,造模后 3 d 为 (84.28 $\pm$ 0.52)%;SAH+EGCG 组大鼠脑组织含水量造模后 1 d 为 (80.15 $\pm$ 0.47)%,造模后 3 d 为(78.31 $\pm$ 0.42)%;SAH+NS 组大鼠脑组织含水量造模后 1 d 为(78.84 $\pm$ 0.56)%,造模后 3 d 为(85.72 $\pm$ 0.59)%.与 Sham 组比较,同期 SAH 组、SAH+NS 组脑组织含水量较高($P<0.05$);与 SAH 组比较,SAH+NS 组脑组织含水量无明显差异($P>0.05$),而 SAH+EGCG 组脑组织含水量明显降低($P<0.05$)。

2.3 各组大鼠 SAH 造模 3 天后血清 hsCRP 水平比较

与 Sham 组 (0.08 $\pm$ 0.02 mg/L) 比较,SAH 组 (0.35 $\pm$ 0.03 mg/L)、SAH+NS 组 (0.34 $\pm$ 0.027 mg/L) 血清 hsCRP 水平较高($P<0.05$);与 SAH 组比较,SAH+NS 组血清 hsCRP 水平无明显

差异($P>0.05$),而 SAH+EGCG 组血清 hsCRP 水平(0.19 $\pm$ 0.02 mg/L)明显降低($P<0.05$)。

2.4 各组大鼠 SAH 造模成功 3 天后脑组织 HE 染色结果及死亡神经细胞数统计分析

各组大鼠 SAH 造模成功 3 天后脑组织 HE 染色结果具体见图 1,并统计分析死亡神经细胞数。与 Sham 组(39.48 $\pm$ 1.91 个/HP)比较,SAH 组、SAH+EGCG 组、SAH+NS 组部分神经元失去正常形态,可见细胞间质水肿,神经元部分细胞核边界不清、核固缩、核深染、核碎裂,并可见三角锥形的死亡神经细胞。SAH 组(178.46 $\pm$ 2.07 个/HP)和 SAH+NS 组(169.73 $\pm$ 1.96 个/HP)变形、死亡的神经细胞数量无明显差异,而 SAH+EGCG 组(63.57 $\pm$ 2.39 个/HP)神经细胞水肿明显减轻,且坏死神经元减少,细胞核固缩明显减轻,深染现象减轻($P<0.05$)。

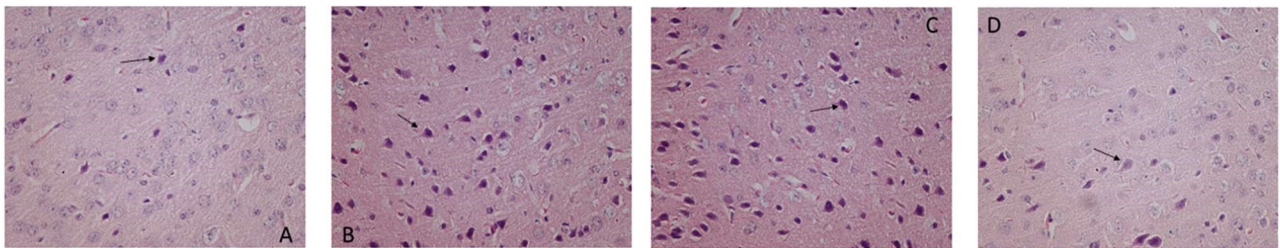


图 1 各组大鼠 SAH 造模成功 3 天后脑组织 HE 染色结果(400 $\times$)

Fig. 1 Results of the HE staining of brain tissue on the 3rd day after the SAH between different groups (400 $\times$)

A: Sham group; B: SAH group; C: SAH+NS group; D: SAH+EGCG group

2.5 各组大鼠脑组织 BDNF 及 TrkB 的表达比较

各组大鼠 SAH 造模成功后第 3 天,脑组织 BDNF 及 TrkB 的表达见图 2。与 Sham 组比较,SAH 组、SAH+NS 组 BDNF、TrkB 的表达增高不明显,SAH 组及 SAH+NS 组 BDNF、TrkB 的表达量无明显差异,而 SAH+EGCG 组 BDNF、TrkB 的表达量较 SAH 组、SAH+NS 组明显升高。

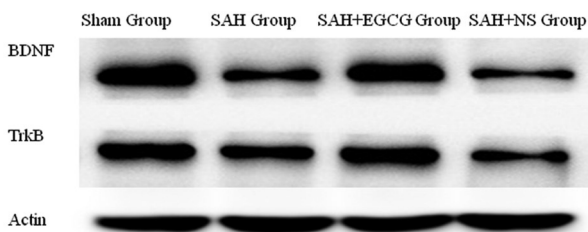


图 2 各组大鼠 SAH 3 天后 BDNF 及 TrkB 的 Western blotting 结果

Fig.2 Western blotting Results of BDNF and TrkB on the 3rd day after the SAH between different groups

3 讨论

蛛网膜下腔出血(SAH)是指脑血管病变导致血管破裂血液直接流入蛛网膜下腔引起一系列的临床症状^[15],如剧烈头痛、头晕、恶心、呕吐,是神经外科的常见疾病,具有致死率致残率高、预后效果差等特点。早期脑损伤(EBI)是 SAH 致死致残及不良预后的主要原因之一,是指蛛网膜下腔出血后 72 h 内出现的直接脑损伤,包括颅内压增高、急性脑血管痉挛、脑水肿、血脑屏障破坏及脑细胞死亡^[16]。SAH 后通过内皮细胞损伤、血脑屏障破坏、一氧化氮调节失效、细胞基质金属蛋白酶-9 的产生、c-Jun 氨基末端激信号通路的激活及白介素-1 β 的激活等导致脑血管痉挛、早期脑损伤,对患者造成严重神经功能障碍^[17]。据文献报道,超敏 C 反应蛋白(hsCRP)是 SAH 后重要的急性时相蛋白,在脑血管痉挛中发挥重要的作用,且 hsCRP 水平和脑血管痉挛的严重程度呈正相关,并和 SAH 后预后不良密切相关。

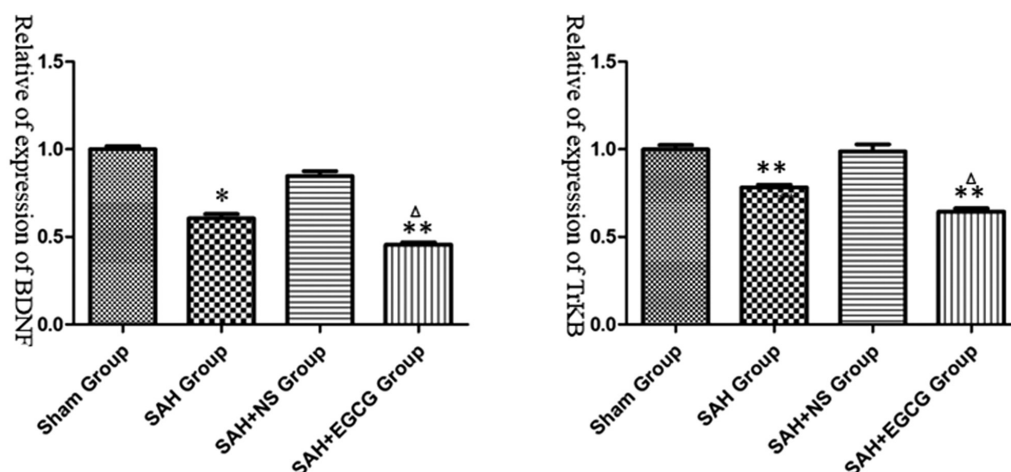


图3 各组大鼠SAH 3天后BDNF及TrkB的Western blotting相对表达量统计分析

Fig.3 Statistical analysis of Western blotting relative expression of BDNF and TrkB on the 3rd day after the SAH between different groups

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with the Sham group; Δ $P < 0.05$ compared with SAH group.

表没食子儿茶素没食子酸酯 (Epigallocatechin gallate, EGCG) 是一类来源于茶叶的大自然物质, 是茶多酚中最有效的活性成分, 属于非酶抗氧化剂, 具有明显清除体内自由基、抗癌、抗氧化、神经保护及改善肝功能等生物活性, 能对抗动脉粥样硬化及血管内皮细胞的损伤, 具有预防心脑血管疾病的作用, 并且对心肌及脑的缺血再灌注损伤具有保护作用。研究显示 EGCG 对颅脑外伤、脑缺血、脑缺氧及神经毒性物质导致的神经功能障碍具有保护作用。本研究采用视交叉前池注自体血法建立 SAH 动物模型, 较好的模拟了临床 SAH 的病理变化, 采用给予 EGCG 药物干预, 通过观察大鼠脑组织水肿情况、神经功能评分、血清 hsCRP 水平、脑组织 BDNF 及脑组织 TrkB 表达水平变化, 探讨 EGCG 对蛛网膜下腔出血大鼠脑损伤保护作用机制。研究结果显示 SAH 组大鼠造模后 3 d, 神经功能评分较低, 说明对大鼠脑损伤较严重, 对大鼠神经功能造成严重损伤; 脑组织含水量较高, 脑水肿明显, 且脑组织石蜡切片 HE 染色显示神经细胞水肿明显, 神经元核固缩深染、碎裂明显, 有大量神经细胞坏死, 表明 SAH 后造成明显脑组织水肿, 并导致大量脑细胞凋亡, 而给予 EGCG 干预后, 这些现象明显改善, 说明 EGCG 对 SAH 大鼠脑损伤具有保护作用。同时, SAH 组血清 hsCRP 水平明显升高, 表明 SAH 组大鼠脑组织炎症反应明显, 且脑血管痉挛比较严重, 而给予 EGCG 干预后血清 hsCRP 水平下降, 表明 EGCG 能够通过抑制脑组织炎症反应而减轻脑血管痉挛^[18], 从而减轻脑组织水肿及脑组织缺损^[19]。

在 SAH 后, 神经功能恢复阶段患者 BDNF、TrkB 水平表达升高, BDNF 主要分布于大脑海马区域及大脑皮层的跨膜受体, 能够通过抑制胶质细胞的活化和巨噬细胞的浸润, 而抑制缺血性脑损伤引起的炎症反应, 且抑制自由基等有害物质的生成, 减少对神经细胞损害^[20,21]。TrkB 是 BDNF 的特异性功能受体^[22], 与 BDNF 的表达具有一致性, 二者形成的 BDNF-TrkB 复合物具有抑制神经兴奋性毒性、调节神经元内 Ca^{2+} 平衡和调控 Bax、Bcl-2 和 Caspas-3 等凋亡蛋白表达的作用, 有助于减轻脑损伤后神经元的凋亡并改善预后, 减轻患者神经功能障碍^[23,24]。本研究结果显示 SAH+EGCG 组 BDNF、TrkB 的表达量较 SAH 组明显升高, 表明给予 EGCG 干预后, 能够促进脑组织

BDNF、TrkB 的表达, 从而促进神经功能的修复, 减轻 SAH 后脑组织损伤及预后患者神经功能的障碍^[25]。

综上所述, EGCG 能够有效的保护大鼠 SAH 后的脑损伤, 促进神经功能修复, 减轻预后神经功能障碍, 可能与其促进脑组织 BDNF、TrkB 的表达有关。

参考文献 (References)

- [1] Dodel R, Winter Y, Ringel F, et al. Cost of illness in subarachnoid hemorrhage: a German longitudinal study [J]. Stroke, 2010, 41(12): 2918-2923
- [2] 王俊华. 蛛网膜下腔出血 40 例临床治疗效果分析 [J]. 西南军医, 2012, 1(14): 46-48
Wang Jun-hua. Clinical analysis of 40 cases of subarachnoid hemorrhage [J]. Journal of Military Surgeon in Southwest China, 2012, 1(14): 46-48
- [3] Chen S, Feng H, Sherchan P, et al. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage [J]. Progress in neurobiology, 2014, 115: 64-91
- [4] Jaja BN, Attalla D, Macdonald R L, et al. The Subarachnoid Hemorrhage International Trialists (SAHIT) Repository: advancing clinical research in subarachnoid hemorrhage [J]. Neurocritical care, 2014, 21: 551-559
- [5] 常海刚, 金保哲, 马鹏举, 等. 丙戊酸钠降低蛛网膜下腔出血大鼠超敏 C 反应蛋白水平及减轻脑损伤用研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15: 136-139
Chang Hai-gang, Jin Bao-zhe, Ma Peng-ju, et al. Sodium valproate reduces high-sensitivity C-reactive protein and attenuates cerebrovascular spasm damage in rats after subarachnoid hemorrhage [J]. Chin J Neuromed, 2016, 15: 136-139
- [6] Yatsushige H, Ostrowski RP, Tsubokawa T, et al. Role of c-Jun N-terminal kinase in early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. Journal of neuroscience research, 2014, 85: 1436-1448
- [7] Wang X, Wu J, Yu C, et al. Lychee Seed Saponins Improve Cognitive Function and Prevent Neuronal Injury via Inhibiting Neuronal Apoptosis in a Rat Model of Alzheimer's Disease [J]. Nutrients, 2017, 9: 245-246
- [8] Baluchnejadmojarad T, Mansouri M, Ghalami J, et al. Sesamin imparts

- neuroprotection against intrastriatal 6-hydroxydopamine toxicity by inhibition of astroglial activation, apoptosis, and oxidative stress[J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2017, 88: 754-761
- [9] Sozen T, Tsuchiyama R, Hasegawa Y, et al. Immunological response in early brain injury after SAH [J]. Acta neurochirurgica, Supplement, 2011, 110: 57-61
- [10] 葛洪良, 林元相, 林章雅, 等. BDNF 和 TrkB 在大鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的表达及意义[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15 (11): 1130-1135
Ge Hong-liang, Lin Yuan-xiang, Lin Zhang-ya, et al. Expressions of brain deHved neurotrophic factor and tropomyosin-related kinase B and their significances in rats with early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. Chin J Neuromed, 2016, 15 (11): 1130-1135
- [11] Roldán GB, Scott JN, McIntyre JB, et al. Population-based study of pseudoprogession after chemoradiotherapy in GBM [J]. Can Neurol Sci, 2009, 36(5): 617-622
- [12] Morgner A, Miehlke S, Fischbach W, et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of Helicobacter pylori infection[J]. Clin Oncol, 2001, 19(7): 2041-2048
- [13] Prunell GF, Mathiesen T, Diemer NH, et al. Experimental subarachnoid hemorrhage: subarachnoid blood volume, mortality rate, neuronal death, cerebral blood flow, and perfusion pressure in three different rat models [J]. Neurosurgery, 2003, 52: 165-175, discussion 175-166
- [14] 熊学华, 孙晓川, 周帅, 等. GRP78, CHOP 在创伤性颅脑损伤中的表达及意义[J]. 激光杂志, 2013, (5): 94-96
Xiong Xue-hua, Sun Xiao-hua, Zhou Shuai, et al. Expression and significance of GRP78 and CHOP following TBI [J]. Laser Journal, 2013, (5): 94-96
- [15] Aksu F, Gurger M, Yilmaz M, et al. Copeptin Levels in Cerebral Infarction, Intracranial Hemorrhage and Subarachnoid Hemorrhage[J]. Clinical laboratory, 2016, 62(12): 2387-2393
- [16] Hu Q, Li T, Xie Y, et al. Neuroprotective Effects of a Smoothed Receptor Agonist against Early Brain Injury after Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats [J]. Frontiers in cellular neuroscience, 2016, 10: 306
- [17] Shao A, Wu H, Hong Y, et al. Hydrogen-Rich Saline Attenuated Subarachnoid Hemorrhage-Induced Early Brain Injury in Rats by Suppressing Inflammatory Response: Possible Involvement of NF-kappaB Pathway and NLRP3 Inflammasome[J]. Molecular neurobiology, 2016, 53: 3462-3476
- [18] Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis[J]. Clinical chemistry, 2009, 55: 229-238
- [19] 王校伟, 冯春国. 脑出血患者血清细胞因子的动态变化及其与周围脑组织水肿的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 19(5): 25-27
Wang Xiao-hua, Feng Chun-guo. Dynamic changes of serum cytokines in patients with intracerebral hemorrhage and correlation between changes and peripheral brain edema [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2015, 19(5): 25-27
- [20] Yoo J M, Lee B D, Sok D E, et al. Neuroprotective action of N-acetyl serotonin in oxidative stress-induced apoptosis through the activation of both TrkB/CREB/BDNF pathway and Akt/Nrf2/Antioxidant enzyme in neuronal cells[J]. Redox biology, 2017, 11: 592-599
- [21] Sampaio T B, Pinton S, Da Rocha J T, et al. Involvement of BDNF/TrkB signaling in the effect of diphenyl diselenide on motor function in a Parkinson's disease rat model [J]. European journal of pharmacology, 2017, 795: 28-35
- [22] Tanaka Y, Tozuka Y, Takata T, et al. Excitatory GABAergic activation of cortical dividing glial cells [J]. Cerebral cortex, 2009, 19: 2181-2195
- [23] Li T, Liu H, Xue H, et al. Neuroprotective Effects of Hydrogen Sulfide Against Early Brain Injury and Secondary Cognitive Deficits Following Subarachnoid Hemorrhage [J]. Brain pathology (Zurich, Switzerland), 2017, 27: 51-63
- [24] Li L, Zhu L. Expression and clinical significance of TrkB in sinonasal squamous cell carcinoma: a pilot study[J]. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2017, 46: 144-150
- [25] Yu Q, Tao H, Wang X, et al. Targeting brain microvascular endothelial cells: a therapeutic approach to neuroprotection against stroke[J]. Neural regeneration research, 2015, 10: 1882-1891

(上接第 3627 页)

- [12] Yu Qin, Kong Xiang-ping. Advances in research on immune molecular mechanisms of primary biliary cirrhosis [J]. Infectious disease information, 2012, 25(2): 126-128
- [13] Sasaki M, Hsu M, Yeh M M, et al. In recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation, biliary epithelial cells show increased expression of mitochondrial proteins [J]. Archiv Für Pathologische Anatomie Und Physiologie Und Für Klinische Medizin, 2015, 467(4): 1-9
- [14] Ishibashi H, Shimoda S. Pathogenesis of biliary tract injury in primary biliary cirrhosis[J]. Japanese journal of clinical immunology, 2012, 35 (6): 455-462
- [15] Huang Shan-shan, Ma Xiong. The immunological and clinical significance of IgM in primary biliary cirrhosis[J]. Chinese Journal of laboratory medicine, 2013, 36(3): 201-205
- [16] Kim H J, Lee J S, Kim A, et al. TLR2 signaling in tubular epithelial cells regulates NK cell recruitment in kidney ischemia-reperfusion injury[J]. Journal of Immunology, 2013, 191(5): 2657-2664
- [17] Zhang J, Zhang W, Leung P S C, et al. Ongoing activation of autoantigen-specific B cells in primary biliary cirrhosis [J]. Hepatology, 2014, 60(5): 1708-1716
- [18] Green N M, Moody K S, Debatis M, et al. Activation of autoreactive B cells by endogenous TLR7 and TLR3 RNA ligands [J]. Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(47): 2717-2725
- [19] Lleo A, Maroni L, Glaser S, et al. Role of cholangiocytes in primary biliary cirrhosis[J]. Seminars in Liver Disease, 2014, 34(3): 273-284
- [20] Kv L N, Nguyen L T. The role of vitamin d in primary biliary cirrhosis: possible genetic and cell signaling mechanisms[J]. Gastroenterology Research & Practice, 2013, 2013(1): 71-76