

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.10.008

NDRG2 与 GFAP 在不同脑区星形胶质细胞的表达与分布*

张增利¹ 马玉龙¹ 邓友良¹ 秦 需² 马 治¹ 侯玉书¹ 侯武刚^{1Δ}

(1 第四军医大学西京医院麻醉科 陕西 西安 710032; 2 西安市儿童医院麻醉科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:观察 NDRG2(N-myc 下游调节基因 2)与 GFAP(胶质纤维酸性蛋白)在不同脑区星形胶质细胞的表达与分布。**方法:**利用免疫荧光 NDRG2 与 GFAP 双标技术以及 Western Blot 技术观察皮层、海马及纹状体等不同脑区星形胶质细胞 NDRG2 和 GFAP 的表达与分布。**结果:**免疫荧光结果显示 NDRG2 阳性细胞广泛而均匀地分布于不同脑区,并与 GFAP 存在较好的共定位; NDRG2 与 GFAP 标记的星形胶质细胞形态不尽相同。Western Blot 结果显示 NDRG2 在皮层中表达比海马和纹状体多,而 GFAP 在海马中表达比皮层和纹状体多。**结论:**NDRG2 广泛表达于不同脑区星形胶质细胞,并于 GFAP 存在较好的共定位。

关键词:NDRG2;GFAP;星形胶质细胞

中图分类号:R-33;R74 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)10-1834-04

The Expression and Distribution of NDRG2 and GFAP in Astrocytes of Different Brain Regions*

ZHANG Zeng-li¹, MA Yu-long¹, DENG You-liang¹, QIN Pei², MA Zhi¹, HOU Yu-shu¹, HOU Wu-gang^{1Δ}

(1 Department of Anesthesia, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Anesthesia, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To detect the expression and distribution of NDRG2(N-myc downstream regulated gene 2) and GFAP(glial fibrillary acidic protein) in astrocytes of different brain regions. **Methods:** Immunofluorescence staining and western blot were used to detect the expression and distribution of NDRG2 and GFAP in astrocytes of different brain regions, such as cortex, hippocampus, striatum and so on. **Results:** Double immunofluorescent staining results show that NDRG2 positive cells are widely and evenly distributed in different brain regions, and NDRG2 displays a strong colocalization with GFAP. The morphology of astrocytes labeled by NDRG2 and GFAP are not completely the same. Western Blot results show that the expression of NDRG2 protein in the cortex is higher than that in the hippocampus and striatum, while the expression of GFAP protein in hippocampus is the highest. **Conclusion:** NDRG2 is widely distributed in different brain regions and displays a strong colocalization with GFAP in astrocytes.

Key words: N-myc downstream regulated gene 2; Glial fibrillary acidic protein; Astrocyte

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R74 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)10-1834-04

前言

神经胶质细胞作为脑组织中最庞大的细胞群,其发现距今已有 100 多年,而在所有的胶质细胞中星形胶质细胞数量最多,在丘脑中其占整个胶质细胞的 30%~40%,在视皮层占 61.5%^[1]。以往大量研究表明星形胶质细胞在神经系统生理活动中发挥着至关重要的作用,主要包括引导胚胎神经元迁移、缓冲细胞外离子浓度、作为谷氨酸和 γ -氨基丁酸(GABA)代谢的关键部位、与神经元形成突触联系进而参与信号通路转导并调节神经突触可塑性以及摄取并合成多种神经递质等^[2,3]。星形胶质细胞数量之大与功能众多使得其成为脑组织损伤及神经退行性改变发生发展机制和治疗策略研究中不可或缺的组成部分。

近年来,随着神经生物学的发展以及对星形胶质细胞功能

的深入研究,人们对于胶质细胞在大脑病理过程尤其精神性疾病中所起作用的关注与日俱增^[4]。当中枢神经系统出现创伤或神经退行性改变等各种病损时,神经胶质细胞在形态、数量和分子生物学上发生明显变化以完成代偿、再生和修复等一系列功能。研究小鼠在重症抑郁症患者的海马中,胶质细胞和神经元在数量上较健康对照组更为密集^[5]。以往大量研究证实胶质纤维酸性蛋白 GFAP 特异性表达于星形胶质细胞并可作为其标记物。在重症抑郁症患者的海马 CA1/CA2 区以及眶额叶皮层区 GFAP 免疫阳性的胶质细胞数量显著减少^[6]。然而此标记蛋白不能常规而直接地反映各个脑区的星形胶质细胞数量与形态,因为 GFAP 作为中间丝结构蛋白仅占星形胶质细胞总体积的 15%^[7]。另外,伴有胶质细胞增生的病理条件下 GFAP 的表达显著增强,这可能导致伴有胶质细胞增生的精神疾病中也可检测高水平的 GFAP 表达,但胶质细胞增生并不是所有精神

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(8157050216)

作者简介:张增利(1991-),女,临床学士,硕士研究生,E-mail: 15667069909@163.com

Δ 通讯作者:侯武刚,男,硕士生导师,副教授,E-mail: gangwuhou@163.com

(收稿日期:2016-11-30 接受日期:2016-12-21)

疾病所必需。因此,找出新的星形胶质细胞标记蛋白作为观察胶质细胞的工具非常必要。

NDRG2 基因是我校生化教研室于 1999 年利用基于 PCR 的削减杂交技术进行神经胶质瘤与正常脑组织的基因表达差异研究时发现并克隆的一个新基因。我们进一步研究发现其参与细胞的增殖、分化和凋亡、应激反应与激素代谢等^[8,9]。此外, NDRG2 属于癌基因 N-myc 下调基因家族中的一员,参与肿瘤的发生及转归,将 NDRG2 cDNA 转入人胶质母细胞瘤细胞中能够使其增殖能力降低然而在结肠癌中检测到的 NDRG2 表达量较少^[10]。虽然 NDRG2 的功能仍然有待进一步阐明,但是由于大量研究证实 NDRG2 蛋白为肿瘤抑制物^[11],而使得此基因引起了广泛关注并一度成为研究热点。我们前期研究发现 NDRG2 基因广泛表达于中枢神经系统,免疫荧光发现 NDRG2 与星形胶质细胞标志物 GFAP 存在共定位,证实了 NDRG2 特异性表达于星形胶质细胞^[12]。本研究的目的在于通过比较不同脑区星形胶质细胞 NDRG2 与 GFAP 的表达与分布特点,为星形胶质细胞研究过程中标记物的选择奠定基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物

8 周龄 C57BL/6 成年雄性小鼠 (22± 2 g)12 只购自第四军医大学实验动物中心,于西京医院麻醉科实验室动物房的独立通气笼系统中饲养,自由进食和饮水,室温保持 25℃,灯光控制动物昼夜节律,待其适应环境一周后进行实验。所有实验操作严格遵循伦理委员会批准的动物实验协议以及第四军医大学动物实验指南。

1.2 实验方法

1.2.1 免疫荧光双标 小鼠称重后用 10%水合氯醛(0.03 mL/10 g)腹腔注射麻醉(n=6),多聚甲醛常规灌注取脑后行冰冻切片(10 mm)。脑片画圈并用 PBS 洗涤 3 遍后孵育一抗:抗兔 NDRG2 抗体(1:100,美国, Cell signaling)、抗鼠 GFAP 抗体(1:500,美国, Cell signaling)。抗体溶于免疫荧光一抗稀释液并取 30 μL 加于每个脑片后 4℃过夜。第二天用 PBS 洗涤脑片并用抗兔 FITC 标记的二抗(1:200; CWBIO, 北京, 中国)和抗小鼠 CY3 标记二抗(1:200, CWBIO, 北京, 中国)孵育脑片,室温 2 h。DAPI(1 ng/μL)用于染色细胞核,室温 10 min。抗荧光淬灭甘油封片,荧光显微镜下观察并拍片。

1.2.2 Western Blot 分析 小鼠称重后用 10%水合氯醛(0.03 mL/10 g)腹腔注射麻醉(n=6),取皮层、海马、纹状体组织蛋白并裂解、定量、制备蛋白样品。将蛋白样品通过十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶 (sodium dodecyl sulfonate-polyacrylamide gel, SDS, PAGE) 电泳分离(凝胶浓度为 10%),电转移至聚偏氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF),于 5%脱脂奶粉中室温封闭 1 h,后经 1× 洗膜缓冲液(tris buffered saline tween, TBST)漂洗后封入抗兔 NDRG2 抗体(1:100,美国, Cell signaling)、抗鼠 GFAP 抗体(1:500,美国, Cell signaling)、抗兔 GAPDH 抗体(1:1000,美国, Cell signaling),室温下孵育 1 h,4℃孵育过夜。将膜用 1× TBST 漂洗后再加入辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗(1:10000, 北京, 康为世纪),室温孵育 1 h,经 1× TBST 漂洗,最后加入显色底物硝基蓝四唑(nitro blue tetrazolium/5-bromo-4-chloro-3-in-

dolyl-phosphate, NBT/BCIP) 并运用 LI-COR Odyssey System (LI-COR Biotechnology, USA)发光仪发光成像。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以均数± 标准差表示,采用 Student's t test 进行差异性分析,以 P<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NDRG2 与 GFAP 在不同脑区星形胶质细胞的表达与分布

低倍镜下免疫荧光双标结果显示:NDRG2 阳性的星形胶质细胞在皮层、胼胝体、海马、纹状体以及大脑脚中排列整齐、分布广泛,且主要存在于皮层与纹状体,海马次之,胼胝体与大脑脚中较少;而 GFAP 阳性的星形胶质细胞主要分布于海马组织,胼胝体与大脑脚中次之,皮层与纹状体中分布较少(见图 1)。

各脑区免疫荧光结果显示:皮层(靠近背侧区域)和纹状体中的星形胶质细胞 NDRG2 免疫反应呈阳性,而 GFAP 免疫反应呈弱阳性或阴性,靠近腹侧的皮层、胼胝体、海马、大脑脚中星形胶质细胞 NDRG2 与 GFAP 免疫反应均呈阳性;同时 NDRG2 与 GFAP 在星形胶质细胞中并非完全共定位,NDRG2 标记的细胞胞体体积明显大于 GFAP 标记的胞体,NDRG2 标记的细胞突起长度明显短于 GFAP 标记的突起(见图 2)。

2.2 不同脑区中 NDRG2 与 GFAP 标记的星形胶质细胞形态

高倍镜下免疫荧光结果显示:皮层、胼胝体、海马、纹状体以及大脑脚中 NDRG2 阳性的星形胶质细胞形态均呈星形状,细胞胞体较大,突起短粗,分支较少,胼胝体与大脑脚中 GFAP 阳性的星形胶质细胞形态同 NDRG2 阳性细胞,而海马中 GFAP 阳性细胞胞体较小,突起细长,分支较多(见图 3)。

2.3 NDRG2 与 GFAP 在不同脑区的表达水平

进一步采用 Western Blot 检测脑组织皮层、海马和纹状体中 NDRG2 与 GFAP 的表达,结果显示 NDRG2 在皮层中表达显著高于海马,而 GFAP 在皮层中表达显著低于海马,纹状体中 NDRG2 与 GFAP 表达均较低(见图 4, P<0.05)。

3 讨论

作为中间丝结构蛋白,GFAP 对星形胶质细胞迁移中中间丝的重排起着重要作用^[13]。在小鼠阿尔茨海默病模型中过表达 NDRG2 可诱发产生肥厚性星形胶质细胞,其特点是远端细突起消失^[14]。反应性星形胶质细胞的 GFAP 与细胞增殖相关,能够诱导其向脑组织再生区迁移。NDRG2 则与之相反,其能够抑制细胞增殖并维持细胞形态稳定性^[15]。此外,骨骼肌组织研究中发现提高 NDRG2 的水平并不能促使其增殖,而是与细胞稳态相关的肌小管功能有关^[16]。由此可以推测,NDRG2 表达水平正常的星形胶质细胞处于非活化状态,因此 NDRG2 用来标记非活化状态星形胶质细胞是合适的。然而,NDRG2 抑制细胞增殖是否是使星形胶质细胞处于"非活化状态"的机制尚有待证明。

以往研究已明确猴的视网膜结构,在其视网膜所有层面包括有 Müller 细胞胞体存在的内核层中可观察到 GFAP 及波形蛋白大量表达,而 NDRG2 抗体未能标记 Müller 细胞,仅

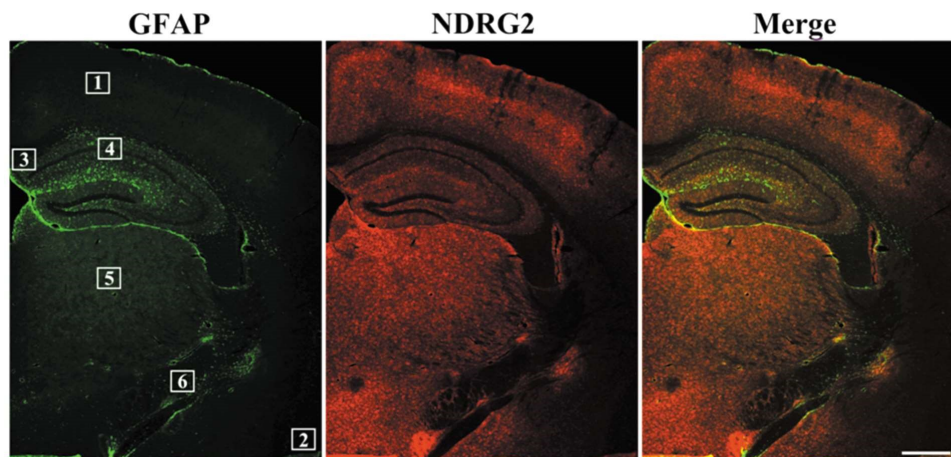


图 1 NDRG2 与 GFAP 在不同脑区星形胶质细胞的表达与分布

Fig. 1 The expression and distribution of NDRG2 and GFAP in astrocytes of different brain regions

Note: 1, cortex(dorsal); 2, cortex(ventral); 3, corpus callosum; 4, hippocampus; 5, striatum;
6, pedunculus cerebri. Bar=500 μm.

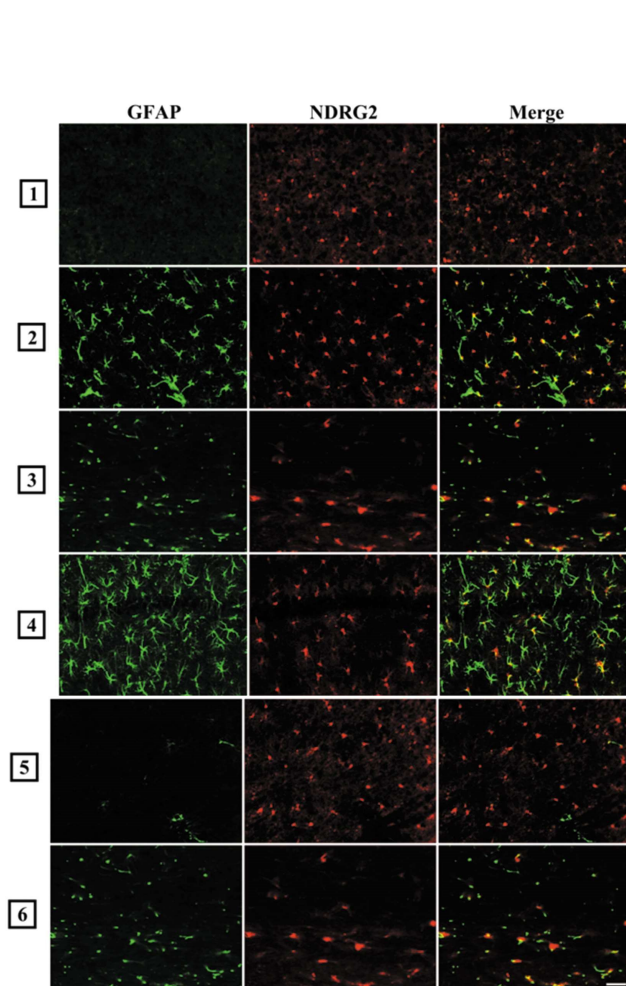


图 2 NDRG2 与 GFAP 在不同脑区星形胶质细胞的表达与分布

Fig. 2 The expression and distribution of NDRG2 and GFAP in astrocytes of different brain regions

Note: 1, cortex (dorsal); 2, cortex (ventral); 3, corpus callosum; 4, hippocampus; 5, striatum;
6, pedunculus cerebri. Bar=20 μm.

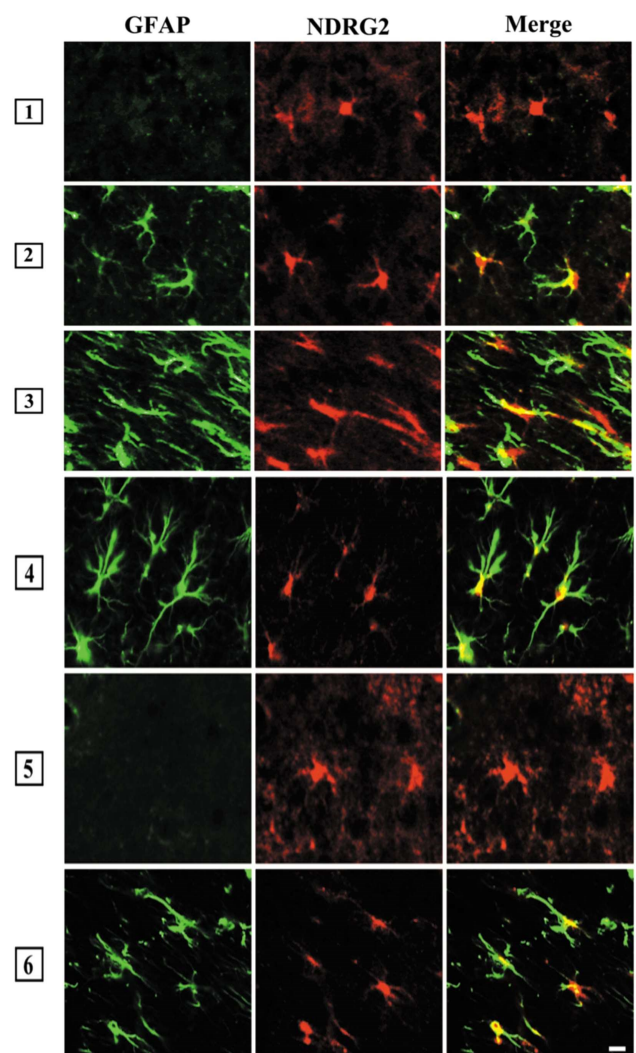


图 3 不同脑区中 NDRG2 与 GFAP 标记的星形胶质细胞形态

Fig.3 The morphology of astrocytes labeled by NDRG2 and GFAP in different brain regions

Note: 1, cortex(dorsal); 2, cortex(ventral); 3, corpus callosum; 4, hippocampus; 5, striatum;
6, pedunculus cerebri. Bar=10 μm.

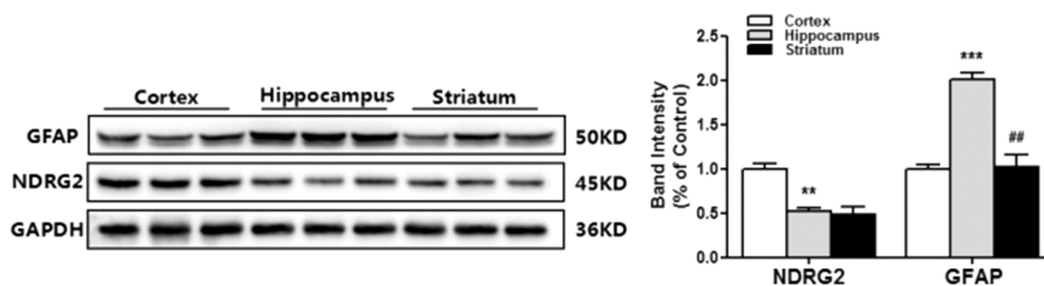


图4 NDRG2 与 GFAP 在不同脑区的表达

Fig. 4 The expression of NDRG2 and GFAP in different brain regions

Note: Data were expressed as the means $\pm$ SD, n=6. **P<0.01,***P<0.001, compared with group Cortex; ## P<0.01, compared with Hippocampus group.

在神经纤维层及神经节层可见微弱的免疫反应性,这可能与星形胶质细胞相关^[17]。NDRG2 作为细胞增殖的抑制物,在具有高度再生潜能的视网膜内表现出如此低的表达水平,此结果进一步证明 NDRG2 不表达于增殖的胶质细胞内。

NDRG2 高表达于与浦肯野神经元有相互作用的 Bergmann 胶质细胞内。研究发现,星形胶质细胞中 NDRG2 与谷氨酸能和 GABA 能神经末梢的标记物相互临近,这表明高倍镜下 NDRG2 也存在于星形胶质细胞远端结构^[18]。相反,GFAP 仅占星形胶质细胞总体积的 15%且不表达于与突触接触的星形胶质细胞远端突起^[19]。在上皮细胞内 NDRG2 与钠-钾 ATP 酶的亚基存在相互作用^[20],而在星形胶质细胞内,ATP 酶可使驱动谷氨酸转运所必须的离子浓度梯度恢复而对神经传递的调节发挥重要作用。众所周知,神经元与胶质细胞间联系众多,不仅仅局限于突触结构,星形胶质细胞胞质可自由参与神经纤维网活动。以上表明在观察神经元与星形胶质细胞相互作用结构时,NDRG2 作为标记物更为合适。

我们最新研究表明在脑组织中 NDRG2 表达于多数星形胶质细胞,相较于 GFAP 阳性细胞,NDRG2 阳性的星形胶质细胞在整个灰质层中的分布更广泛、更均匀;同时,表达 GFAP 的细胞同时也表达 NDRG2,但是在脑组织如皮质层和纹状体表达 NDRG2 的细胞并不全部同时表达 GFAP,这表明 NDRG2 阳性细胞群与 GFAP 阳性细胞群有所不同。白质中纤维性星形胶质细胞内 GFAP 表达量较 NDRG2 多且其在细胞中的定位并不完全相同。

综上所述,本研究结果证实 NDRG2 可作为成熟脑组织星形胶质细胞的标记蛋白,尤其是对于非活化状态、非增殖性星形胶质细胞,NDRG2 作为标记蛋白似乎更合适。同时,NDRG2 适合各种星形胶质细胞亚群的形态学分析以及高分辨显微镜下星形胶质细胞远端突起的研究。

参考文献(References)

- [1] Temple S. The Development of Neural Stem Cells [J]. Nature, 2001, 414(6859): 112-117
- [2] Kitty Reemst, Stephen CN, Paul JL. The Indispensable Roles of Microglia and Astrocytes during Brain Development [J]. Front Hum Neurosci, 2016, 10: 566
- [3] Egle C, Marion SB. Astrocytes: Integrative Regulators of Neuroinflammation in Stroke and Other Neurological Diseases [J]. Neurotherapeutics, 2016, 13: 685-701
- [4] Cze h B, Fuchs E, Flü gge G. Altered glial plasticity in animal models for mood disorders[J]. Curr Drug Targets, 2013, 14: 1249-1261
- [5] Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, et al. Cellular changes in the post mortem hippocampus in major depression [J]. Biol Psychiatry, 2014, 56: 640-650
- [6] Miguel-Hidalgo JJ, Waltzer R, Whittom AA, et al. Glial and glutamatergic markers in depression, alcoholism, and their comorbidity[J]. J Affect Disord, 2010, 127: 230-240
- [7] Lavialle M, Aumann G, Anlauf E, et al. Structural plasticity of perisynaptic astrocyte processes involves ezrin and metabotropic glutamate receptors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011,108: 12915-12919
- [8] Li Y, Liu C, Hou W, et al. Retrograde ductal administration of the adenovirus-mediated NDRG2 gene leads to improved sialaden hypofunction in estrogen-deficient rats[J]. Mol Ther, 2013, 22(5): 908-918
- [9] Ma J, Liu W, Guo H, et al. N-myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2) expression is associated with glucose transport and correlated with prognosis in breast carcinoma [J]. Breast cancer research, 2014, 16(2): R27
- [10] Kim YJ, Yoon SY, Kim JT, et al. NDRG2 suppresses cell proliferation through down-regulation of AP-1 activity in human colon carcinoma cells[J]. Int J Cancer, 2009, 124: 7-15
- [11] Hwang J, Kim Y, Kang HB, et al. Crystal structure of the human N-Myc downstream-regulated gene 2 protein provides insight into its role as a tumor suppressor[J]. J Biol Chem, 2011, 286: 12450-12460
- [12] Ma Y, Qin P, Feng D, et al. Estrogen regulates the expression of Ndr2 in astrocytes[J]. Brain Res, 2014, 1569: 1-8
- [13] Hol EM, Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system[J]. Curr Opin Cell Biol, 2015, 32: 121-30
- [14] Sosunov AA, Guilfoyle E, Wu X, et al. Phenotypic conversions of "protoplasmic" to "reactive" astrocytes in Alexander disease [J]. J Neurosci, 2013, 33: 7439-7450
- [15] Takeichi T, Takarada-Iemata M, Hashida K, et al. The effect of Ndr2 expression on astroglial activation [J]. Neurochem Int, 2001, 59: 21-27

坦疗法较给予机械通气联合小剂量疗法在改善肺通气、降低机体炎症反应方面具有更明显的疗效,其原因与大剂量沐舒坦具有祛痰、保护肺功能相关,与既往研究一致^[19,20]。此外,本研究显示观察组患者机械通气时间、抗生素使用时间、症状缓解时间及ICU住院时间均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),进一步说明有创通气联合大剂量沐舒坦能够缓解患者症状、抑制病情进展,缩短治疗时间及住院时间等优势。

综上所述,有创通气联合大剂量沐舒坦治疗脑卒中后重症肺炎疗效确切,能够提高患者脑神经功能及肺功能,值得在临床应用推广。

参考文献(References)

- [1] Aoki S, Hosomi N, Hirayama J, et al. The Multidisciplinary Swallowing Team Approach Decreases Pneumonia Onset in Acute Stroke Patients[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154608
- [2] 陈静非,陈桂生.首发缺血性脑卒中患者的复发及危险因素分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(5): 546-548
Chen Jing-fei, Chen Gui-sheng. The Analysis of Recurrence and Risk Factors Around First-ever Ischemic Stroke Patients [J]. Journal of Ningxia Medical University, 2015, 37(5): 546-548
- [3] Al-Khaled M, Matthis C, Binder A, et al. Dysphagia in Patients with Acute Ischemic Stroke: Early Dysphagia Screening May Reduce Stroke-Related Pneumonia and Improve Stroke Outcomes [J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 42(1-2): 81-89
- [4] Appel C, Perry L, Jones F. Shoulder strapping for stroke-related upper limb dysfunction and shoulder impairments: systematic review [J]. NeuroRehabilitation, 2014, 35(2): 191-204
- [5] Joundi RA, Rabinstein AA, Nikneshan D, et al. Cardiac Arrest in Acute Ischemic Stroke: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Outcomes[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(7): 1644-1652
- [6] Ifejika-Jones NL, arun N, Peng H, et al. The interaction of aspiration pneumonia with demographic and cerebrovascular disease risk factors is predictive of discharge level of care in the acute stroke patient[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2012, 91(2): 141-147
- [7] Rae N, Chalmers JD. Antibiotic prophylaxis is ineffective in preventing pneumonia post-stroke [J]. J R Coll Physicians Edinb, 2015, 45(4): 276-277
- [8] Samuelkamaleshkumar S, Reethajanetsureka S, Pauljebaraj P, et al. Mirror therapy enhances motor performance in the paretic upper limb after stroke: a pilot randomized controlled trial [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(11): 2000-2005
- [9] Eliason K, Adler DG. Endoscopic ultrasound-guided transmural drainage of infected pancreatic necrosis developing 2 years after acute pancreatitis[J]. Endosc Ultrasound, 2015, 4(3): 260-165
- [10] McCabe J, Monkiewicz M, Holcomb J, et al. Comparison of robotics, functional electrical stimulation, and motor learning methods for treatment of persistent upper extremity dysfunction after stroke: a randomized controlled trial [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2015, 96(6): 981-990
- [11] Yang YG, Song LX, Jiang N, et al. Pharmacokinetics of ambroxol and clenbuterol tablets in healthy Chinese volunteers [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18744-18750
- [12] Ni Y, Hou L, Chen L, et al. Bioequivalence assessment of ambroxol orally-disintegrating tablet after a single oral-dose administration to healthy volunteers [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54 (5): 399-404
- [13] Cao Q, Zhou S, Cai B, et al. The impacts of premorbid hypertension treatment on functional outcomes of ischemic stroke[J]. J Neurol Sci, 2016, 363: 1-4
- [14] Takizawa C, Gemmell E, Kenworthy J, et al. A Systematic Review of the Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Stroke, Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, Head Injury, and Pneumonia [J]. Dysphagia, 2016, 31(3): 434-441
- [15] Cheng C, Du L, Yu J, et al. Ciprofloxacin plus erythromycin or ambroxol ameliorates endotracheal tube-associated Pseudomonas aeruginosa biofilms in a rat model [J]. Pathol Res Pract, 2015, 211 (12): 982-988
- [16] 曲东,任晓旭,郭琳瑛,等.雾化吸入 N-乙酰半胱氨酸对气管导管内生物被膜致呼吸机相关肺炎的影响[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(4): 278-282
Qu Dong, Ren Xiao-xu, Guo Lin-ying, et al. Effect of N-acetylcysteine inhalation on ventilator-associated pneumonia caused by biofilm in endotracheal tubes [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2016, 54(4): 278-282
- [17] Neugebauer H, Lindner-Pfleggar B, Jüttler E, et al. Prophylactic antibiotics to reduce pneumonia after acute stroke [J]. Lancet, 2016, 387(10017): 432-433
- [18] Momosaki R, Yasunaga H, Matsui H, et al. Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists and Risk of Pneumonia in Patients with Acute Stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(5): 1035-1040
- [19] Kulnik ST, Birring SS, Hodson J, et al. Higher cough flow is associated with lower risk of pneumonia in acute stroke [J]. Thorax, 2016, 71(5): 474-475
- [20] Kondo E, Jinnouchi O, Ohnishi H, et al. Aural Stimulation with Capsaicin Ointment Improved the Swallowing Function in Patients with Dysphagia: Evaluation by the SMRC Scale[J]. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 2015, 118(11): 1319-1326
- [16] Fioletta VC, Prior MJ, Stupka N, et al. NDRG2, a novel regulator of myoblast proliferation, is regulated by anabolic and catabolic factors [J]. J Physiol, 2009, 587(Pt7): 1619-1634
- [17] Bringmann A, Grosche A, Pannicke T, et al. GABA and glutamate uptake and metabolism in retinal glial (Müller) cells [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2013, 4: 48
- [18] Haydon PG. Glia: listening and talking to the synapse [J]. Nat Rev Neurosci, 2001, 2: 185-193
- [19] Lavialle M, Aumann G, Anlauf E, et al. Structural plasticity of perisynaptic astrocyte processes involves ezrin and metabotropic glutamate receptors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 12915-12919
- [20] LiY, YangJ, LiS, et al. N-myc downstream-regulated gene 2, a novel estrogen-targeted gene, is involved in the regulation of Na⁺/K⁺ ATPase[J]. J Biol Chem, 2011, 286: 32289-32299

(上接第 1837 页)