

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.007

神经节苷脂钠对缺血性脑卒中小鼠空间学习记忆能力的影响*

杜喜维¹ 马妮^{2Δ} 杨瑞霞¹ 晋亚楠¹ 孙宝¹

(1 西安医学院第二附属医院药剂科 陕西 西安 710038; 2 陕西省人民医院神经内科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:探讨神经节苷脂钠对缺血性脑卒中小鼠空间学习记忆能力的影响。**方法:**缺血性脑卒中小鼠模型(n=42)随机分为三组-模型组、氟西汀组与神经节苷脂钠组,每组 14 只小鼠。氟西汀组、神经节苷脂钠组、对照组分别给予 10 mg/kg 氟西汀与 10 mg/kg 神经节苷脂钠、等剂量生理盐水腹腔注射,1 次/d,持续 28 d。**结果:**氟西汀组、神经节苷脂钠组给药第 7 d、14 d、28 d 的逃避潜伏期、改良神经损伤严重程度评分(Modified neurological severity score, mNSS)低于模型组($P<0.05$),穿越平台次数高于模型组($P<0.05$),神经节苷脂钠组与氟西汀组对比差异有统计学意义($P<0.05$)。氟西汀组、神经节苷脂钠组给药第 28 d 的海马组织 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白相对表达水平高于模型组($P<0.05$),BCL2-Associated X(Bax)蛋白相对表达水平、脑卒中中相对面积低于模型组($P<0.05$),神经节苷脂钠组与氟西汀组对比差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**神经节苷脂钠在缺血性脑卒中小鼠的应用能促进恢复空间学习记忆能力,缓解神经损伤,抑制海马组织神经元细胞的凋亡,降低脑卒中面积。

关键词:神经节苷脂钠;缺血性脑卒中;空间学习记忆能力;海马组织;细胞凋亡;氟西汀

中图分类号:R-33;R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)18-3431-05

Effects of Ganglioside Sodium on Spatial Learning and Memory in Mice with Ischemic Stroke*

DU Xi-wei¹, MA Ni^{2Δ}, YANG Rui-xia¹, JIN Ya-nan¹, SUN Bao¹

(1 Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of ganglioside sodium on spatial learning and memory in mice with ischemic stroke. **Methods:** Mouse models of ischemic stroke (n=42) were randomly divided into three groups-model group, fluoxetine group and sodium ganglioside group, each groups with 14 cases. The fluoxetine group, the sodium ganglioside group, and the control group were given 10 mg/kg fluoxetine, 10 mg/kg sodium ganglioside, and the same dose of normal saline were injected intraperitoneally, once a day, for 28 days. **Results:** The escape latency and modified neurological severity score (mNSS) of the fluoxetine group and sodium ganglioside group on the 7 th, 14 th, and 28 th day of administration were lower than the model group ($P<0.05$), the number of plateaus were higher than that of the model group ($P<0.05$), and compared the difference between the ganglioside sodium group and the fluoxetine group were statistically significant ($P<0.05$). The relative expression level of B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) protein in hippocampus on the 28 th day of administration in the fluoxetine group and the ganglioside sodium group were higher than the model group ($P<0.05$), and compared the difference between the ganglioside sodium group and the fluoxetine group were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** The application of sodium ganglioside in mice with ischemic stroke can promote the restoration of spatial learning and memory ability, relieve nerve damage, inhibit the apoptosis of hippocampal neurons and reduce the area of stroke.

Key words: Sodium Ganglioside; Ischemic Stroke; Spatial Learning and Memory Ability; Hippocampus; Apoptosis; Fluoxetine

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

Article ID: 1673-6273(2021)18-3431-05

前言

脑卒中是由脑血流的循环障碍所引起的出血性脑病,伴有脑动脉硬化斑块形成,缺血性脑卒中是最常见的一种脑卒中类型,占比达到 80 %左右,是导致患者出现神经运动功能障碍的重要原因之一^[1,2]。该病发生的机制还不明确,涉及到再灌注损

伤、氧化损伤、炎症反应、神经递质调节等,可导致患者出现空间学习记忆障碍^[3,4]。有研究显示缺血性脑卒中的记忆障碍可能通过增强海马部位的神经元再生得到改善,然而脑卒中刺激引起的神经元再生的治疗潜能比较差,且新生细胞的存活率也比较低^[5]。有研究显示脑卒中后存活者中空间学习记忆障碍发生率为 25.0 %左右,急性缺血性卒中后 1 周时空间学习记忆障碍

* 基金项目:陕西省科技厅科研基金项目(2017SF-093)

作者简介:杜喜维(1984-),女,硕士研究生,主管药师,研究方向:临床药学,电话:15109288993, E-mail:duxw1234@163.com

Δ 通讯作者:马妮(1979-),女,本科,主治医师,研究方向:神经系统疾病诊疗,电话:13909180848, E-mail:duxw1234@163.com

(收稿日期:2021-03-04 接受日期:2021-03-26)

的发生率在 60.0 % 以上,6 个月时仍有 1/3 左右的患者遗留空间学习记忆障碍^[67]。溶栓、介入为缺血性脑卒中的疗法治疗,然而由于时间窗、条件的限制,治疗效果一直不太理想^[8]。神经节苷脂钠为一种复合糖脂,可减少神经细胞衰亡,抑制自由基与谷氨酸的神经毒性作用^[9-11]。并且其可改善脑供氧状态,提升红细胞变形能力,降低血液黏度,促进改善患者的预后^[12-13]。本文具体探讨了神经节苷脂钠对缺血性脑卒中小鼠空间学习记忆能力的影响,希望为脑卒中伴有空间学习记忆障碍的患者提供一种新的治疗方法。现总结报道如下。

1 材料与方法

1.1 主要研究材料

清洁级成年雄性 C57BL/6 小鼠(n=48,体重 25~30 g)购自成都达硕实验动物有限公司,许可证号:SCXK20188422。小鼠饲养环境:22℃室温,55 %相对湿度。所有小鼠在开始实验前,均进行 1 周的适应性饲养。研究得到了动物研究伦理委员会的批准,所有操作都符合伦理规范。神经节苷脂钠购自黑龙江哈尔滨医大药业有限公司(国药准字 H20080502),TTC 为美国 Sigma 公司产品,MORRIS 水迷宫装置购自上海吉量软件公司,抗体购自 ABCAM 公司。

1.2 缺血性脑卒中小鼠模型的建立

术前禁食 12 h,手术过程中保持动物体温恒定在 37.0±0.5℃。5 %水合氯醛(250 mg/kg,i.P.)麻醉后,将小鼠仰卧固定于手术台上,沿颈正中切开皮肤,钝性分离颈部肌肉组织。剥离迷走神经,结扎并剪断颈外动脉分、分支动脉、翼腭动脉,近心端以手术线结扎。结扎线的远端剪开小口,将尼龙栓线沿该小口处插入,当达到大脑前动脉时,标记线栓深度。线栓的血管外部分结扎固定,脑缺血 1 h 后拔除线栓,结扎断端。

1.3 动物分组与给药

将建模成功的 42 只小鼠随机分为三组 - 模型组、氟西汀组与神经节苷脂钠组,每组 14 只小鼠。

氟西汀组、神经节苷脂钠组、对照组分别给予 10 mg/kg 氟西汀与 10 mg/kg 神经节苷脂钠、等剂量生理盐水腹腔注射,1 次/d,持续 28 d。

1.4 观察指标

(1)Morris 水迷宫实验:所有小鼠在给药第 7 d、14 d、28 d 行 Morris 水迷宫实验,评估小鼠的空间学习能力和空间记忆能力,记录小鼠的逃避潜伏期与穿过原平台区域次数。(2)在给药第 7 d、14 d、28 d 对小鼠进行改良神经损伤严重程度评分(Modified neurological severity score,mNSS),其是对小鼠运动、感觉、反射、平衡功能的综合评分,分为 1-18 分评分,分数越高,神经损伤越严重。(3)在给药后 28 d 处死小鼠,制成脑切片,使用 TTC 染色后,记录脑切片计算脑卒中面积,脑卒中面积的百分比 = (对侧正常脑组织面积 - 同侧正常脑组织面积)/对侧正常脑组织面积 × 100 %。(4)取处死大脑的完整海马组织,提取海马区蛋白。BCA 试剂盒定量蛋白浓度,取蛋白样品 20 μL 进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,转膜后进行室温封闭 1 h,加入 B 淋巴细胞瘤 -2 基因(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)(1:1000)、Bax(1:1000)和β-actin(1:4000)一抗,4℃隔夜孵育,洗涤 3 次后加入二抗室温孵育 1 h,Image J 测定各目的单位相对光密度。

1.5 统计方法

本研究所有计量数据均表示为均数±标准差($\bar{x} \pm s$),两两对比为 t 检验,多组间对比均用重复测量双因素方差分析,检验水准为 α=0.05,采用 SPSS 23.00 统计软件进行数据处理。

2 结果

2.1 逃避潜伏期与穿过原平台区域次数对比

氟西汀组、神经节苷脂钠组给药第 7 d、14 d、28 d 的逃避潜伏期低于模型组($P<0.05$),穿越平台次数高于模型组($P<0.05$),神经节苷脂钠组与氟西汀组对比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 三组给药后不同时间点的逃避潜伏期与穿过原平台区域次数对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the escape latency and the number of times through the original platform area at different time points after administration of the three groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Escaping incubation period (s)			Number of passes through the original platform area (n)		
		7 d	14 d	28 d	7 d	14 d	28 d
Model group	14	46.22± 3.18	46.92± 2.74	46.20± 3.00	1.24± 0.21	1.27± 0.18	1.25± 0.22
Fluoxetine group	14	36.25± 2.67*	28.10± 3.71*	26.87± 2.65*	2.67± 0.21*	2.99± 0.17*	3.11± 0.28*
Ganglioside sodium group	14	26.39± 3.11*#	22.18± 3.14*#	20.14± 2.82*#	2.89± 0.18*#	3.56± 0.22*#	3.96± 0.13*#
F		18.013	20.122	22.042	9.133	11.773	13.144
P		0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

Note: Compared with the model group, * $P<0.05$; compared with the fluoxetine group, # $P<0.05$.

2.2 mNSS 评分变化对比

氟西汀组、神经节苷脂钠组给药第 7 d、14 d、28 d 的 mNSS 评分低于模型组($P<0.05$),神经节苷脂钠组低于氟西汀组($P<0.05$),见表 2。

2.3 脑卒中相对面积对比

氟西汀组、神经节苷脂钠组给药第 28 d 的脑卒中相对面积低于模型组($P<0.05$),神经节苷脂钠组低于氟西汀组($P<0.05$),见表 3。

表 2 三组给药后不同时间点的 mNSS 评分变化对比(分, $\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of mNSS score changes at different time points after administration of the three groups (points, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	7 d	14 d	28 d
Model group	14	11.74 $\pm$ 2.18	11.98 $\pm$ 3.18	12.10 $\pm$ 2.77
Fluoxetine group	14	8.22 $\pm$ 1.23*	7.01 $\pm$ 0.33*	6.20 $\pm$ 1.01*
Ganglioside sodium group	14	6.93 $\pm$ 0.33* [#]	5.67 $\pm$ 0.67* [#]	4.76 $\pm$ 0.87* [#]
F		7.223	8.444	14.022
P		0.008	0.002	0.000

Note: Compared with the model group, * $P < 0.05$; compared with the fluoxetine group, [#] $P < 0.05$.

表 3 三组给药第 28 d 的脑卒中相对面积对比(% , $\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the relative stroke area of the three groups on the 28th day of administration (% , $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Relative area of stroke
Model group	14	22.76 $\pm$ 3.81
Fluoxetine group	14	12.09 $\pm$ 0.87*
Ganglioside sodium group	14	8.88 $\pm$ 0.99* [#]
F		13.442
P		0.000

Note: Compared with the model group, * $P < 0.05$; compared with the fluoxetine group, [#] $P < 0.05$.

2.4 Bcl-2、Bax 蛋白相对表达水平对比

氟西汀组、神经节苷脂钠组给药第 28 d 的海马组织 Bcl-2 蛋白相对表达水平高于模型组 ($P < 0.05$), Bax 蛋白相对表达水

平低于模型组($P < 0.05$), 神经节苷脂钠组与氟西汀组对比差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 三组给药第 28 d 的 Bcl-2、Bax 蛋白相对表达水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of the relative expression levels of Bcl-2 and Bax protein on the 28th day of the three groups of administration ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Bcl-2 Bax	Bax
Model group	14	1.87 $\pm$ 0.23	3.20 $\pm$ 0.11
Fluoxetine group	14	3.44 $\pm$ 0.13*	2.11 $\pm$ 0.33*
Ganglioside sodium group	14	5.33 $\pm$ 0.24* [#]	0.56 $\pm$ 0.09* [#]
F		28.999	23.777
P		0.000	0.000

Note: Compared with the model group, * $P < 0.05$; compared with the fluoxetine group, [#] $P < 0.05$.

3 讨论

缺血性脑卒中是人群致残与致死的重要原因之一, 患者通过发病迅速, 脑组织病理生理的改变比较明显, 在短期内可呈进行性加重的趋势, 可表现为空间学习记忆能力下降^[14]。因此为早期促进修复脑组织, 减少继发性损伤与促进恢复空间学习记忆能力, 对于缺血性脑卒中的治疗显得尤为重要^[15]。局部缺血模型的大脑中动脉线栓法是与人类缺血性脑卒中最为相似的一种研究模型, 也伴随有空间学习记忆能力下降, 但是潜在的神经生物学机制还不清楚, 病因包括形态学、白质髓鞘、免疫反应、神经递质释放等^[16,17]。

本研究显示氟西汀组、神经节苷脂钠组给药第 7 d、14 d、28 d 的逃避潜伏期、mNSS 评分低于模型组, 穿越平台次数高于模型组, 神经节苷脂钠组与氟西汀组对比差异有统计学意

义, 表明神经节苷脂钠在缺血性脑卒中小鼠的应用能提高空间学习记忆能力, 减轻神经损伤; 与秦雪琴^[18]的研究类似, 该学者观察侧脑室注射神经节苷脂钠对脑瘫模型大鼠学习记忆能力的影响, 探讨其治疗脑瘫的可能机制, SD 大鼠 36 只, 随机分为空白对照组, 模型组和神经节苷脂钠组, 神经节苷脂钠组大鼠水迷宫中找到平台时间, 斜坡试验时间显著缩短; 悬吊试验时间, 大鼠在第一象限和中环停留时间明显延长; 与模型组比较, 定位航行中潜伏期和游泳距离缩短。国外学者 Belarbi K^[19]等学者的研究结果也与本研究类似。从机制上分析, 神经节苷脂钠是哺乳类动物神经细胞膜的重要组成部分, 可加速神经细胞生长与损伤后再生; 其也可改善膜蛋白功能, 促进细胞之间信息传递对抗自由基损害, 并从而阻止神经细胞凋亡, 可抑制谷氨酸诱导的神经细胞毒性反应, 降低继发性脑组织损伤发生率, 从而有利于恢复小鼠的空间学习记忆能力^[20]。

缺血性脑卒中患者其认知改变患者主要表现在记忆、执行能力及处理速度等方面的功能障碍,严重制约卒中患者的整体康复进程,也可影响患者的运动能力和生活质量。缺血性脑卒中认知改变具有进展性过程,卒中后3年约1/5的缺血性脑卒中患者可发展为认知功能障碍。脑卒中认知改变通过早期识别和早期干预,能在一定程度上防止其发生和发展。有研究表明,由于注意、计算、执行等功能下降,约1/3的脑卒中认知改变患者无法实现生活自理,并且由于病情的进展和治疗的缺失,可在2年内逐步发展成痴呆^[21]。并且脑卒中认知改变还可导致焦虑、抑郁等情感障碍,给家庭和社会带来严重的负担。大脑中动脉急性血栓形成导致急性阻塞是缺血性脑卒中的主要原因,少数患者表现为一过性脑功能障碍,多数患者表现为永久性脑功能障碍。空间学习记忆能力障碍是缺血性脑卒中发生后的一种常见病症,可导致患者生活质量显著下降。不过在脑卒中发生时,介于损伤区与正常脑区的边缘地带的神经元损伤是可逆的,及时挽救边缘区的神经细胞是改善患者预后的关键。溶栓是缺血性脑卒中最为有效的方法,但受限于时间窗,大多患者失去了溶栓指征^[22]。为此在临床上需要选择另外一种安全有效的治疗方案,促进恢复大脑组织的血流灌注,缩小梗死面积^[23,24]。本研究显示氟西汀组、神经节苷脂钠组给药第28d的脑卒中相对面积低于模型组,神经节苷脂钠组低于氟西汀组,与Zhang W^[25]等学者的研究结果类似,神经节苷脂钠治疗有效地预防了继发性脑损伤,减少脑卒中相对面积,防止神经元凋亡来大大减轻缺氧缺血大鼠的神经损伤表现。从机制上分析,神经节苷脂钠可有效降低血液黏度,促进血液循环,改善脑组织缺氧状态;其能提高机体红细胞变形能力,有效降低血液黏度,促进受损神经细胞功能恢复。

缺血性脑卒中是临床上的常见疾病,该病具有具有很高的致残率,其中脑卒中认知改变即是卒中最常见的并发症之一,超过65%的脑卒中患者在发病后12个月内出现认知改变,严重影响患者的身心健康。脑卒中认知改变的发生机制还不明确,与脑卒中患者的年龄、性别、脑萎缩、病灶部位、既往脑卒中史、白质病变等存在相关性。细胞凋亡是导致脑缺血后神经元死亡的主要原因之一,Bax与Bcl-2是调节细胞凋亡的关键蛋白^[26]。本研究显示氟西汀组、神经节苷脂钠组给药第28d的海马组织Bcl-2蛋白相对表达水平高于模型组,Bax蛋白相对表达水平低于模型组,神经节苷脂钠组与氟西汀组对比差异有统计学意义,与张波^[27]的研究类似,探究单唾液酸四己糖神经节苷脂(monosialoganglioside, GM1)对大鼠急性脑损伤的保护作用及相关机制,将65只SD大鼠随机分为假手术组(n=5),脑损伤组(n=30)和GM1组(n=30),脑损伤组各时间点Bax、Bcl-2蛋白表达与假手术组比较差异有统计学意义,GM1组各时间点Bax、Bcl-2蛋白表达与脑损伤组比较差异有统计学意义,且GM1组在14h后Bax、Bcl-2蛋白表达与假手术组差异无统计学意义,给药后Bax/Bcl-2比值有所下降,在14h下降最为明显。Wang W X^[28]等学者也取得类似结果。从机制上分析,神经节苷脂钠属于含膜糖脂,可有效改善脑组织氧供情况,加快神经细胞分化,可保护细胞膜,促进神经功能改善^[29]。并且其还可改善小鼠海马区突触可塑性,能降低血浆内纤维蛋白原及血小板水平,从而抑制海马组织神经元细胞的凋亡^[30,31]。本研究也存

在一定的不足,没有对神经节苷脂钠的应用剂量进行分组分析,也没有进行血液学分析,没有设置空白对照组,将在后续研究中进行探讨。

总之,神经节苷脂钠在缺血性脑卒中小鼠的应用能促进恢复空间学习记忆能力,缓解神经损伤,抑制海马组织神经元细胞的凋亡,降低脑卒中面积。

参考文献(References)

- [1] Grassi S, Giussani P, Mauri L, et al. Lipid rafts and neurodegeneration: structural and functional roles in physiologic aging and neurodegenerative diseases[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(5): 636-654
- [2] Chiricozzi E. GM1 Ganglioside Is A Key Factor in Maintaining the Mammalian Neuronal Functions Avoiding Neurodegeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 345-349
- [3] Cuttillo G, Saariaho AH, Meri S. Physiology of gangliosides and the role of antiganglioside antibodies in human diseases [J]. *J Lipid Res*, 2020, 17(4): 313-322
- [4] Cuvelier E, Bonte MA, Desplanque M, et al. Role of Gangliosides in Peripheral Pain Mechanisms [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 21(3): 678-679
- [5] Asthana P, Vong JS, Kumar G, et al. Dissecting the Role of Anti-ganglioside Antibodies in Guillain-Barre Syndrome: an Animal Model Approach[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7): 4981-4991
- [6] Siddiqui SS, Matar R, Merheb M, et al. Siglecs in Brain Function and Neurological Disorders[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 334-338
- [7] Zhang W, Krafft PR, Wang T, et al. Pathophysiology of Ganglioside GM1 in Ischemic Stroke: Ganglioside GM1: A Critical Review[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(6): 657-661
- [8] Fantini J, Chahinian H, Yahi N. Progress toward Alzheimer's disease treatment: Leveraging the Achilles' heel of A β oligomers?[J]. *Protein Sci*, 2020, 29(8): 1748-1759
- [9] Suzuki KGN, Ando H, Komura N, et al. Unraveling of Lipid Raft Organization in Cell Plasma Membranes by Single-Molecule Imaging of Ganglioside Probes[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1104(12): 41-58
- [10] Jafarzadeh A, Nemat M, Khorramdelazad H, et al. The Toll-like Receptor 2 (TLR2)-related Immunopathological Responses in the Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019, 18(3): 230-250
- [11] Inamori KI, Inokuchi JI. Roles of Gangliosides in Hypothalamic Control of Energy Balance: New Insights [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 223-229
- [12] Zhang P, Hashimoto N, Ohkawa Y, et al. Sphingolipid Metabolism and Signaling in Skeletal Muscle: From Physiology to Physiopathology [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 11(13): e491
- [13] Ebrahim Soltani Z, Rahmani F, Rezaei N. Autoimmunity and cytokines in Guillain-Barré syndrome revisited: review of pathomechanisms with an eye on therapeutic options[J]. *J Lipid Res*, 2019, 30(1): 1-14
- [14] Kshirsagar V, Thingore C, Juvekar A. Insulin resistance: a connecting link between Alzheimer's disease and metabolic disorder [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(1): 67-83
- [15] Matsuzaki K. A β -ganglioside interactions in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2020, 1862(8): 3233-3239

- [16] Matveeva OV, Shabalina SA. Prospects for Using Expression Patterns of Paramyxovirus Receptors as Biomarkers for Oncolytic Virotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 221-229
- [17] Andreev K. The Structural Role of Gangliosides: Insights from X-ray Scattering on Model Membranes [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(38): 6548-6570
- [18] 秦雪琴. 神经节苷脂钠侧脑室注射对脑瘫模型大鼠学习记忆能力的影响[J]. *安徽医药*, 2017, 21(1): 32-35
- [19] Belarbi K. Glycosphingolipids and neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. *FEBS Lett*, 2020, 15(1): e59
- [20] Brink LR, Lönnerdal B. Milk fat globule membrane: the role of its various components in infant health and development [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 85(2): e108465
- [21] Mohite D, Omole JA, Bhatti KS, et al. The Association of Anti-Ganglioside Antibodies in the Pathogenesis and Development of Zika-Associated Guillain-Barré Syndrome[J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e8983
- [22] Moll T, Shaw PJ, Cooper-Knock J. Disrupted glycosylation of lipids and proteins is a cause of neurodegeneration [J]. *Brain*, 2020, 143(5): 1332-1340
- [23] Quarracino C, López R, Landi PJ, et al. Acute and Chronic Anti-ganglioside Neuropathies: From Theory to Practice in Buenos Aires, Argentina[J]. *Neurol India*, 2020, 68(5): 985-988
- [24] Valteau-Couanet D, Minard-Colin V, Pasqualini C. Anti-GD2 antibodies in treatment of high-risk Neuroblastoma: present and perspectives[J]. *Med Sci (Paris)*, 2019, 35(12): 997-1000
- [25] Zhang W, Krafft PR, Wang T, et al. Pathophysiology of Ganglioside GM1 in Ischemic Stroke: Ganglioside GM1: A Critical Review [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(6): 657-661
- [26] Silva MJ, Almeida AF, Fonseca J, et al. An Updated Classification System and Review of the Lipooligosaccharide Biosynthesis Gene Locus in *Campylobacter jejuni*[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2020, 11: e677
- [27] 张波, 戚利坤, 李立新. 神经节苷脂 GM1 对大鼠急性脑损伤的保护作用及相关机制研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 9: 48-50
- [28] Wang WX, Whitehead SN. Imaging mass spectrometry allows for neuroanatomic-specific detection of gangliosides in the healthy and diseased brain[J]. *Analyst*, 2020, 145(7): 2473-2481
- [29] Yeh WZ, Dyck PJ, Van Den Berg LH, et al. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(2): 140-148
- [30] Chiriccozi E, Lunghi G, Di Biase E, et al. GM1 Ganglioside Is A Key Factor in Maintaining the Mammalian Neuronal Functions Avoiding Neurodegeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): e868
- [31] Suzuki KGN, Ando H, Komura N, et al. Unraveling of Lipid Raft Organization in Cell Plasma Membranes by Single-Molecule Imaging of Ganglioside Probes[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1104(112): 41-58

(上接第 3425 页)

- [25] Xie Y, Zhu S, Zhong M, et al. Inhibition of Aurora Kinase A Induces Necroptosis in Pancreatic Carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5): 1429-1443
- [26] Ziegler AG, She JX, Hagopian W, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) and Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Guidelines for Pancreatic Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(3): 136-146
- [27] Briest F, Wang Y, Arsenic R, et al. Immunohistochemical Study of Mitosis-regulatory Proteins in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(7): 3863-3870
- [28] Chait A, Eckel RH. The Chylomicronemia Syndrome Is Most Often Multifactorial: A Narrative Review of Causes and Treatment [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(9): 626-634
- [29] Coté GA, Yadav D, Abberbock JA, et al. Recurrent Acute Pancreatitis Significantly Reduces Quality of Life Even in the Absence of Overt Chronic Pancreatitis[J]. *J Cell Sci*, 2018, 113(6): 906-912
- [30] Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 1096-1101
- [31] Dhar D, Raina K, Agarwal R. Mechanisms and Drug Targets for Pancreatic Cancer Chemoprevention [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(22): 2545-2565
- [32] Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After [J]. *Surgery*, 2017, 161(3): 584-591
- [33] Facciorusso A, Wani S, Triantafyllou K, et al. Comparative accuracy of needle sizes and designs for EUS tissue sampling of solid pancreatic masses: a network meta-analysis [J]. *Nat Commun*, 2019, 90(6): 893-903
- [34] 任宝军, 耿岩, 封静, 等. Aurora A 激酶抑制剂 Alisertib 诱导结肠癌细胞凋亡性程序性死亡的作用及其与 p53 表达的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(5): 867-870