

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.19.007

右旋氯胺酮对大鼠脊髓损伤后 BDNF 和炎症反应的影响*

朱 婧 张世平 李 鑫 赵义康 朱利娟[△]

(陕西省人民医院麻醉科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:探讨脊髓损伤后,使用右旋氯胺酮对 BDNF 和炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10、IL-13 表达的影响。**方法:**将 60 只成年雄性大鼠随机分入 5 组,损伤组(A 组)5 mg/kg 右旋氯胺酮组(B 组)、10 mg/kg 右旋氯胺酮组(C 组)和 20 mg/kg 右旋氯胺酮组(D 组),假手术组(S 组),每组 12 只。除 S 组外,其余 4 组使用脊髓打击法制备脊髓损伤模型,于脊髓损伤后 4 h 按照相应的给药剂量以 5 mL/h 的速度泵注右旋氯胺酮,S 组仅进行手术操作,不损伤脊髓,手术后 4h 以相同的方法泵注等量的 0.9%氯化钠溶液。脊髓损伤后 7、14、21 和 28 天使用 BBB 法进行神经功能缺陷评分。采用 HE 染色法观察脊髓损伤后存活神经元数量,ELISA 法测定 BDNF、TrkB、TNF- α 、IL-1 β 、IL-10、IL-13 的表达水平。**结果:**与 S 组比较,其余四组 BBB 评分升高,存活神经元数量减少,BDNF、TrkB 表达显著增加,促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 表达上调,抑炎因子 IL-10、IL-13 表达均显著下调($P<0.05$);与 A 组比较,B 组大鼠 BBB 评分、神经元数量、BDNF、TrkB、炎症因子的表达无明显差异($P>0.05$),C 组、D 组大鼠 BBB 评分升高,存活神经元数量减少,BDNF、TrkB 表达增多,促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 上调,抑炎因子 IL-10、IL-13 表达下调,且差异有统计学意义($P<0.05$),C 组与 D 组以上指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**脊髓损伤后 4 h 给予 10 或 20 mg/kg 右旋氯胺酮可以减轻 SCI 后神经元损伤,其机制与上调原肌球蛋白受体激酶 B(TrkB)的表达,增加 BDNF 含量,从而下调促炎因子 IL-1 β ,TNF- α ,上调抑炎因子 IL-10、IL-13 有关,在本研究中右旋氯胺酮最佳作用剂量为 10 mg/kg。

关键词:右旋氯胺酮;脊髓损伤;脑源性神经营养因子;原肌球蛋白受体激酶 B;人肿瘤坏死因子- α ;白介素 1- β

中图分类号:R-33;R651.2;R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)19-3633-05

The Effect of Dextro-ketamine on BDNF and Inflammatory Response after Spinal Cord Injury in Rats*

ZHU Jing, ZHANG Shi-ping, LI Xin, ZHAO Yi-kang, ZHU Li-juan[△]

(Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of dextral ketamine on the expression of BDNF and inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-10 and IL-13 after spinal cord injury. **Methods:** 60 adult male rats were randomly divided into 5 groups: injury group (group A) 5 mg/kg dexamine group (group B), 10 mg/kg dexamine group (group C), 20 mg/kg dexamine group (group D) and sham operation group (group S), with 12 rats in each group. Except group S, spinal cord injury models were prepared by spinal cord shock method in the other 4 groups, and dextral ketamine was pumped at a rate of 5ml/h according to the corresponding dose 4h after spinal cord injury. Group S only underwent surgery without spinal cord injury, and the same amount of 0.9% sodium chloride solution was pumped 4 h after surgery in the same method. Neurological deficits were assessed using the BBB method at 7, 14, 21, and 28 days after spinal cord injury. The number of surviving neurons after spinal cord injury was observed by HE staining, and the expression levels of TNF- α , IL-1 β , IL-10 and IL-13 were measured by ELISAS. **Results:** Compared with group S, BBB score was increased, the number of surviving neurons was decreased, the expression of BDNF was increased, the expressions of pro-inflammatory factors TNF- α and IL-1 β were up-regulated, and the expressions of anti-inflammatory factors IL-10 and IL-13 were significantly down-regulated ($P<0.05$). Compared with group A, there were no significant differences in BBB score, number of neurons and expression of inflammatory cytokines in group B ($P>0.05$). The BBB score in group C and group D increased, the number of surviving neurons decreased, the expressions of pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β were up-regulated, and the expressions of anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-13 were significantly down-regulated($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the above indicators between group C and group D($P>0.05$). **Conclusion:** Ketamine administration of 10 or 20 mg/kg 4h after spinal cord injury can alleviate SCI neuronal injury, and the mechanism may be related to the up-regulation of BDNF expression, down-regulation of pro-inflammatory factors TNF- α and IL-1 β , and up-regulation of anti-inflammatory factors IL-10 and IL-13. In this study, the optimal dose of dextro-ketamine is 10 mg/kg.

Key words: Dextral ketamine; Spinal cord injury; BDNF; TrkB; TNF- α ; IL-1 β

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2018JM7121)

作者简介:朱婧(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:围术期器官保护,E-mail:sxmzlj2000@163.com

[△] 通讯作者:朱利娟(1987-),女,硕士,主治医师,研究方向:围术期器官保护,E-mail:zhulj_1987@163.com

(收稿日期:2021-05-07 接受日期:2021-05-31)

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R651.2; R614 Document code: A

Article ID:1673-6273(2021)19-3633-05

前言

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)属于严重的神经系统创伤性疾病,在临床工作中,该病的发病率逐年增高。导致SCI的原因很多,最常见是外伤,由于神经细胞不可再生,SCI带来的损伤常常是永久性的。外伤会损坏脊髓局部的神经和血管,称为原始SCI^[1]。脊髓局部的组织被损坏后,会影响周围临近的组织,进一步引起损伤扩大,称为继发SCI^[2]。继发性损伤是造成患者不良预后的主要原因,因此,治疗继发性损伤在SCI的治疗中起关键作用^[3]。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)可通过调节炎症反应刺激诱导轴突再生以及促进神经通路修复,发挥神经保护作用^[4]。右旋氯胺酮是一种新型的麻醉药物,具有神经保护作用,与氯胺酮相比,与NMDA受体的亲和力更强。右旋氯胺酮通过阻断NMDA受体,增加原肌球蛋白受体激酶B(Tropomyosin receptor kinase B, TrkB)的表达,增加BDNF的释放来改善神经的可塑性^[5]。本研究拟通过建立SCI的模型,探讨右旋氯胺酮对大鼠SCI后的保护作用及其机制,并通过观察不同剂量对SCI后神经修复的影响,探索右旋氯胺酮发挥神经保护作用的最佳剂量,为SCI的治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

成年雄性SD大鼠60只,12月龄,体重240~280 g,由西安交通大学实验动物中心提供(许可证号:SCXK(陕)08-006),适应性饲养一周,饲养温度:25±1℃。

1.2 模型建立

大鼠脊髓损伤模型制备^[6]:随机选取48只大鼠制备脊髓损伤模型。将大鼠俯卧位固定于手术台,注射戊巴比妥钠40 mg/kg麻醉,消毒铺巾,以T10为起点,T12为终点,纵行切开皮肤,暴露棘突及椎板,咬除骨性组织,暴露脊髓,采用25 g撞击锤从2 cm处垂直坠落,撞击脊髓,造成脊髓损伤,青霉素冲洗后,缝合伤口。

1.3 实验分组

将48只建立SCI模型的大鼠随机分入4组,每组12只。损伤组(A组),于SCI4小时后使用微量泵泵注0.9%氯化钠溶液5 mL/h。5 mg/kg右旋氯胺酮组(B组)、10 mg/kg右旋氯胺酮组(C组)和20 mg/kg右旋氯胺酮组(D组)分别于SCI后4h按照相应的给药剂量静脉泵注右旋氯胺酮,所有药品用0.9%氯化钠溶液稀释到5 mL,泵注速度5 mL/h。未建立SCI的12只大鼠归为假手术组(S组),S组仅仅切开皮肤,分离皮下组织和肌肉,咬除骨性组织,暴露脊髓,缝合伤口后4h以相同的方法泵注等量的0.9%氯化钠溶液。

1.4 观察指标

术后连续3天肌肉注射青霉素20万U/天,辅助排尿排便。术后7、14、21和28天,采用BBB(Basso, Beattie and Bresnahan)运动功能评分标准^[7]观察躯体运动及其协调情况。行为

学观察结束后,注射戊巴比妥钠处死大鼠,从背部打开椎管,取出损伤区的脊髓组织,约2 cm,固定、切片。按常规方法进行HE染色,显微镜下观察并进行采图及神经元计数。再取出脊髓损伤区的组织100 mg,使用ELISA法定量测定炎症因子。

1.5 统计学分析

统计学处理采用SPSS 22.0统计学软件进行分析,后肢运动功能评分采用非参数检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示(行单因素方差分析),检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 脊髓组织形态学观察和分级

石蜡包埋脊髓组织,连续切片,片厚10 μm。由有经验的病理医师对大鼠脊髓组织进行形态学观察,并进行组织形态学分级:0级,脊髓组织无破坏;1级,轻度神经组织破坏,多形核细胞浸润,无神经细胞丢失,脊髓后柱受影响;2级,中度神经组织破坏,巨噬细胞和(或)组织细胞浸润,白质丢失,中央空腔形成;3级,重度神经组织破坏,白质和灰质囊状坏死,神经胶质增生^[8]。

S组脊髓HE染色未见异常(见图1-A)。SCI后灰质结构破坏严重,脊髓组织呈碎片状,白质区仅有部分正常结构(见图1-B)。S组大鼠的脊髓组织形态学分级均为0级,A组和B组均为2级2只(见图1-C)、3级10只,C组为2级8只、3级4只(见图1-D),D组为2级9只、3级3只。A组中形态学分级为3级的大鼠比例明显高于C组和D组,差异有统计学意义($P<0.05$),A组与B组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 神经细胞BDNF和炎症因子水平测定

与S组比较,其余各组大鼠BDNF、TNF- α 、IL-1 β 、IL-10、IL-13均增加($P<0.05$);与A组相比,C组和D组BDNF表达增高,TNF- α 、IL-1 β 表达降低,IL-10、IL-13表达增加,差异有统计学意义($P<0.05$),而B组大鼠BDNF、TNF- α 、IL-1 β 、IL-10、IL-13表达无明显差异($P>0.05$);C组与D组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.3 大鼠后肢功能行为学观察和BBB评分

除S组大鼠在SCI后24小时行为恢复正常外,其他4组大鼠在SCI后即刻出现脊髓损伤表现,即双下肢肌力降为0,尿储留,俯卧位爬行,3天后肢体关节活动度进一步下降,仅有1或2个关节活动,SCI后第7天,肢体功能逐渐恢复,关节活动增加。SCI后7、14、21和28天,A组大鼠的BBB评分显著低于C组、D组($P<0.05$),而与B组大鼠相比差异无统计学意义($P>0.05$),C组与D组SCI后各时间BBB评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.4 大鼠神经元细胞TrkB表达的比较

与S组比较,A组、B组大鼠TrkB表达降低,差异有统计学意义($P<0.05$),C组和D组TrkB表达增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。A组与B组相比,C组与D组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

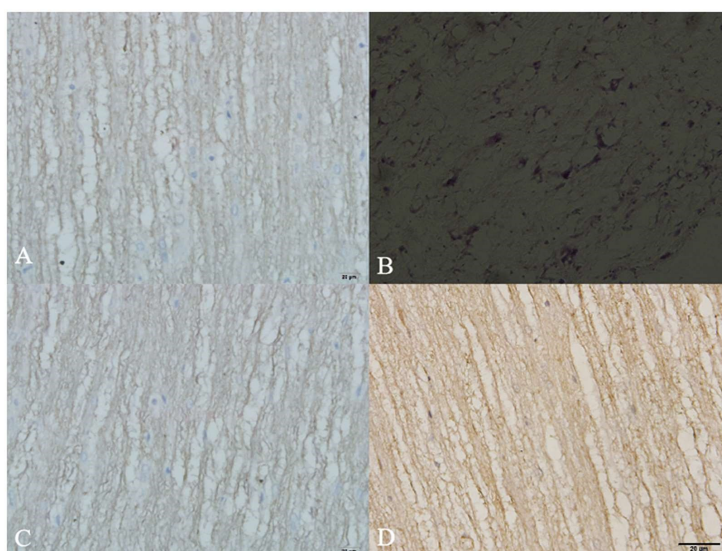


图 1 大鼠脊髓组织 HE 染色结果图(注:Bar=20μm)

Fig. 1 HE staining results of rat spinal cord tissue (Note: Bar=20μm)

表 1 三组大鼠 BDNF、TNF-α、IL-1β、IL-10、IL-13 表达的比较($\bar{x} \pm s$, ng/g)Table 1 Comparison of the expression of BDNF, TNF-α, IL-1β, IL-10 and IL-13 in the three groups of rats ($\bar{x} \pm s$, ng/g)

Groups	BDNF	TNF-α	IL-1β	IL-10	IL-13
Group S	0.51±0.81	3.12±0.91	2.12±0.23	4.12±1.21	3.12±0.69
Group A	1.23±1.75*	18.02±0.73*	19.70±1.91*	5.92±0.89*	5.21±0.80*
Group B	1.54±1.31*	17.89±1.21*	19.89±2.09*	6.09±0.71*	5.89±0.54*
Group C	2.45±0.56* [#]	8.03±0.90* [#]	10.00±1.25* [#]	10.43±1.03* [#]	11.03±1.54* [#]
Group D	2.39±0.68* [#]	7.98±0.88* [#]	9.98±1.56* [#]	10.98±1.12* [#]	12.98±0.87* [#]
F	10.061	11.110	12.342	10.121	11.121
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

Note: Compared with the group S, * P <0.05; Compared with the group A, [#] P <0.05; Compared with the group B, ^Δ P <0.05.表 2 三组大鼠神经功能缺陷评分的比较($\bar{x} \pm s$, 分)Table 2 Comparison of the scores of neurological deficits in the three groups of rats ($\bar{x} \pm s$, points)

Groups	7 d	14 d	21 d	28 d
Group S	21.01±0.19	21.20±0.21	21.0±0.09	21.11±0.34
Group A	5.52±1.20*	7.12±0.76*	9.32±1.41*	10.82±0.89*
Group B	5.44±1.41*	6.89±1.01*	9.89±0.09*	11.09±1.03*
Group C	7.83±0.56* [#]	8.99±1.01* [#]	10.43±1.04* [#]	14.03±1.03* [#]
Group D	8.12±0.78* [#]	9.08±0.79* [#]	10.98±1.07* [#]	13.98±1.32* [#]
F	9.012	8.342	9.152	8.543
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

Note: Compared with the group S, * P <0.05; Compared with the group A, [#] P <0.05; Compared with the group B, ^Δ P <0.05.

3 讨论

SCI 后,机体发生应激反应,数分钟内在损伤区域会产生大量的炎症因子、氧自由基等,最终导致神经细胞的凋亡、坏死^[9-12],持续的炎症因子和恢复期瘢痕形成是影响脊髓修复的两大主要因素。本文采用经典的 Allen 法制备脊髓损伤模型^[13],此模型接近于临床常见的损伤原因,被撞击锤打击后,相对与

S 组,其余四组 BBB 评分升高,表明模型制备成功。

SCI 后治疗方式有很多,最常见的是大剂量激素治疗,但是不良反应多,治疗效果有限^[14-17]。右旋氯胺酮与氯胺酮相比,与门冬氨酸受体和阿片 μ 受体的亲和力更高,镇痛效能更强,具有更高的体内清除率,不良反应发生率更低,右旋氯胺酮除了镇痛作用之外,还有脊髓保护作用,脊髓损伤后,修复的目标就是保护离损伤位点较远的神经元细胞,抑制炎症反应的过度

表 3 神经元细胞 Trk B 表达的比较($\bar{x} \pm s$, ng/g)
Table 3 Comparison of Trk B expression in neuronal cells($\bar{x} \pm s$, ng/g)

Group	7 d	14 d	21 d	28 d
Group S	4.08±0.19	4.10±0.21	4.02±0.09	4.10±0.34
Group A	2.51±0.36*	2.12±0.56*	2.31±0.76*	1.98±0.83*
Group B	2.65±0.65*	2.09±1.02*	2.19±0.65*	2.04±0.71*
Group C	4.82±0.58* [#]	4.99±0.58* [#]	5.23±1.41* [#]	5.03±1.01* [#]
Group D	5.01±0.36* [#]	5.08±0.69* [#]	5.18±1.13* [#]	5.21±1.04* [#]
F	11.357	12.379	10.322	12.521
P		<0.05	<0.05	<0.05

Note: Compared with the group S, * P <0.05; Compared with the group A, [#] P <0.05; Compared with the group B, [△] P <0.05.

应答^[18,19]。

已有研究证实, BDNF 可能在调节正常脑以及各种病理生理状态中的神经肽表达中发挥区域特异性作用, SCI 损伤可促进 BDNF 表达, 并进一步调节局部炎症因子水平, 从而引起巨噬细胞/小胶质细胞由 M1 向 M2 表型转变^[20,21]。而将 BDNF 注入坐骨神经, 其可增加神经元存活数量并阻止胞体萎缩, 同时改善大鼠后肢运动行为^[22]。本研究观察到使用右旋氯胺酮后, BDNF 表达增多时, 神经细胞存活数量增多, 并且关节运动和肌肉功能增强, 与 Numakawa T 等^[23]研究结果一致。大鼠脑缺血损伤后鼻内吸入 BDNF 可以在细胞因子水平对局部炎症进行调节, 包括: 下调促炎因子 TNF- α mRNA 和蛋白的表达水平并可以增加抑炎因子 IL-10 的表达^[24], 除了通过调节炎症因子发挥保护作用之外, BDNF 也可以直接作用于神经元、轴突和少突胶质细胞上的 TrkB 受体, 减少 CST 轴突回缩, 进而明显促进运动功能恢复^[25]。在本研究中, 使用右旋氯胺酮可以显著降低促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平, 同时上调抑炎因子 IL-10 和 IL-13 的表达, 神经细胞减少存货数量与 BDNF 表达增多成正相关, 这与之之前的研究结果相符^[26]。

BDNF 发挥神经保护作用的受体之一为高亲和力 TrkB 受体, 主要分布在皮质脊髓运动神经元的胞体和突触尖端^[27,28]。另一个为低亲和力 p75 受体, 两者表达在同一个细胞上, 并通过相互协调可以更为精确的调解神经系统的发育和损伤神经元的存活以及轴突再生^[29,30]。本研究中, BDNF 的表达增加与 Trk B 受体增多成正相关, 说明右旋氯胺酮发挥神经保护作用的机制也可以通过 TrkB 信号途径; 使用 5 mg/kg 右旋氯胺酮时, B 组与 A 组相比, 神经元存货数量无显著差异, 说明静脉泵注 5 mg/kg 右旋氯胺酮对大鼠脊髓组织无保护作用, 当静脉泵注右旋氯胺酮剂量为 10 mg/kg 时, 与 B 组相比, C 组大鼠 BDNF 表达更加多, 神经元数量增多, BBB 评分增高, 说明右旋氯胺酮发挥保护作用有剂量要求。当静脉泵注 20 mg/kg 时, 与 C 组相比, D 组神经元存货数量, BBB 评分无明显改变, 说明当药物剂量超过 10 mg/kg 时, 再次增加剂量并不能加强对神经细胞的保护作用。

综上所述, 本研究探讨右旋氯胺酮对大鼠 SCI 后的保护作用及其机制, 并创新性研究了不同剂量对 SCI 后神经修复的影响, 表明: 右旋氯胺酮静脉泵注可以减轻脊髓损伤, 其机制是通过增加原肌球蛋白受体激酶 B (TrkB) 的表达, 使 BDNF 表达增

多, 下调促炎因子 IL-1 β , TNF- α 的水平, 上调抑炎因子 IL-10、IL-13 水平来实现的, 在本研究中右旋氯胺酮最佳作用剂量为 10 mg/kg。

参考文献(References)

- [1] Fan B, Wei Z, Yao X, et al. Microenvironment Imbalance of Spinal Cord Injury[J]. Cell Transplant, 2018, 27(6): 853-866
- [2] Takeoka A, Arber S. Functional Local Proprioceptive Feedback Circuits Initiate and Maintain Locomotor Recovery after Spinal Cord Injury[J]. Cell Rep, 2019, 27(1): 71-85
- [3] Snyder R, Verla T, Ropper AE, et al. Practical Application of Recent Advances in Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Modalities for Spinal Cord Injury[J]. World Neurosurg, 2020, 136: 330-336
- [4] Masaki E, Mizuta K, Ohtani N, et al. Early Postoperative Nociceptive Threshold and Production of Brain-Derived Neurotrophic Factor Induced by Plantar Incision Are Not Influenced with Minocycline in a Rat: Role of Spinal Microglia[J]. Neuro-Signals, 2016, 24(1): 15-24
- [5] Yan T, He B, Xu M, et al. Kaempferide prevents cognitive decline via attenuation of oxidative stress and enhancement of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin receptor kinase B/cAMP response element-binding signaling pathway [J]. Phytother Res, 2019, 33(4): 1065-1073
- [6] CH Wang, B Sheng, Z Zhang, et al. Luminescent Coordination Polymer for Picric Acid Detection and Treatment on Spinal Cord Injury Model Via Upregulating the trka Expression [J]. J Fluoresc, 2020, 30(3): 621-627
- [7] 黄兴锐, 徐浩, 张晔, 等. bFGF 与骨髓间充质干细胞联合应用对大鼠脊髓损伤的修复作用[J]. 中国骨伤, 2019, 32(7): 653-657
- [8] Walsh JJ, Tschakovsky ME. Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2018, 43(11): 1095-1104
- [9] 马斌祥, 何万庆, 周广超. 雷公藤内酯醇改善大鼠脊髓损伤后的运动障碍[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(5): 701-705
- [10] Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, et al. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7533
- [11] Hutson TH, Di Giovanni S. The translational landscape in spinal cord injury: focus on neuroplasticity and regeneration [J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(12): 732-745
- [12] Shank CD, Walters BC, Hadley MN. Current Topics in the

- Management of Acute Traumatic Spinal Cord Injury [J]. *Neurocrit Care*, 2019, 30(2): 261-271
- [13] Eldahan KC, Rabchevsky A G. Autonomic dysreflexia after spinal cord injury: Systemic pathophysiology and methods of management [J]. *Autonomic Neurosc*, 2018, 209(2): 59-70
- [14] Gomes ED, Si Lva Na, Salgado Aj. Combinatorial therapies for spinal cord injury: strategies to induce regeneration [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(1): 69-71
- [15] Curtis E, Martin JR, Gabel B, et al. A First-in-Human, Phase I Study of Neural Stem Cell Transplantation for Chronic Spinal Cord Injury [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(6): 941-950
- [16] Snyder R, Verla T, Ropper AE. Practical Application of Recent Advances in Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Modalities for Spinal Cord Injury[J]. *World Neurosurg*, 2020, 136: 330-336
- [17] Badhiwala JH, Wilson JR, Kwon BK. A Review of Clinical Trials in Spinal Cord Injury Including Biomarkers [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 15; 35(16): 1906-1917
- [18] Wang Z, Zhou L, Zheng X, et al. Effects of dexamethasone on autophagy and apoptosis in acute spinal cord injury [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(13): 1084-1091
- [19] 赵文莉, 邱妍, 李玮玲, 等. 一种新机制抗抑郁药: 艾司氯胺酮[J]. *中国新药与临床志*, 2019, 38(10): 585-588
- [20] 柴乐, 吕建兰, 胡劲涛, 等. 诱导急性脊髓损伤模型大鼠炎症反应信号通路的变化[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(8): 1218-1223
- [21] Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(5): 3295-3312
- [22] Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7777
- [23] Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3650
- [24] Cappoli N, Tabolacci E, Aceto P, et al. The emerging role of the BDNF-TrkB signaling pathway in the modulation of pain perception [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 15, 349: 577406
- [25] Barreda Tomás FJ, Turko P, Heilmann H, et al. BDNF Expression in Cortical GABAergic Interneurons [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1567
- [26] Khani-Habibabadi F, Askari S, Zahiri J, et al. Novel BDNF-regulatory microRNAs in neurodegenerative disorders pathogenesis: An in silico study[J]. *Comput Biol Chem*, 2019, 83: 107153
- [27] Hill T, Polk JD. BDNF, endurance activity, and mechanisms underlying the evolution of hominin brains[J]. *Am J Phys Anthropol*, 2019, 67: 47-62
- [28] Shrestha S, Phay M, Kim HH, et al. Differential regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in sensory neuron axons by miRNA-206[J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 16, 9(2): 374-383
- [29] Mojtavavi H, Saghazadeh A, van den Heuvel L, et al. Peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 5, 15(11): e0241928
- [30] Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(5): 3295-3312