

· 论 著 ·

白果内酯对大鼠创伤性脑损伤的神经保护作用

杨泗华, 刘希光, 李爱民, 陈慧珍

徐州医科大学附属连云港医院神经外科, 江苏 连云港 222002

摘要: **目的** 探讨白果内酯对大鼠创伤性脑损伤(TBI)的神经保护作用及可能机制。**方法** 自徐州医科大学动物实验中心购买 36 只 200 ~ 220 g SD 大鼠,雌雄不拘,按数字随机表法分为假手术组、溶剂组以及白果内酯组各 12 只。假手术组大鼠只开颅,不制备 TBI 模型,溶剂组以及白果内酯组大鼠应用液压损伤装置制备 TBI 模型,所有大鼠术后腹腔注射 5-溴脱氧尿苷(BrdU)以标准记新生神经元,溶剂组以及白果内酯组大鼠尾静脉分别注射溶剂或白果内酯。术后 1、3、7 和 14 d 尾静脉抽血,检测血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。术后第 15 d 所有大鼠进行连续 5 d 的 Morris 水迷宫试验观察大鼠认知功能情况,然后应用 TUNEL 法检测损伤区细胞凋亡情况,应用神经元核抗原(NeuN)/BrdU 免疫荧光双标检测损伤区皮质新生成成熟神经元情况,应用 Western blot 检测海马组织中双皮质素(DCX)蛋白情况。**结果** (1)溶剂组和白果内酯组大鼠血清 MDA 水平术后 1、3 d 升高,均高于假手术组($P < 0.05$);7、14 d 回落,溶剂组仍高于假手术组($P < 0.05$),白果内酯组回落至与假手术组相近水平($P > 0.05$)。(2)溶剂组和白果内酯组大鼠血清 SOD 水平术后 1、3 d 下降,均低于假手术组($P < 0.05$);7、14 d 回升,溶剂组仍低于假手术组($P < 0.05$),白果内酯组回升至与假手术组相近水平($P > 0.05$)。(3)大鼠定位巡航实验的逃避潜伏期以溶剂组→白果内酯组→假手术组之序递降($P < 0.01$),大鼠空间探索试验的平台跨越次数以假手术组→白果内酯组→溶剂组之序递减($P < 0.01$)。(4)与假手术组比较,溶剂组大鼠空间探索试验的平台跨越次数明显减少,白果内酯组大鼠平台跨越次数也有所减少,但是多于溶剂组($P < 0.05$)。(5)假手术组大鼠皮质未见到凋亡细胞,溶剂组大鼠损伤区皮质可见较多的凋亡细胞,白果内酯组大鼠损伤区皮质凋亡细胞明显少于溶剂组($P < 0.05$)。(6)溶剂组大鼠皮质见到少量 NeuN⁺/BrdU⁺ 双标阳性新生成成熟神经元,白果内酯组大鼠损伤区皮质可见到较多 NeuN⁺/BrdU⁺ 双标阳性新生成成熟神经元,明显多于溶剂组($P < 0.05$)。(7)海马 DCX 蛋白表达水平以假手术组→白果内酯组→溶剂组之序递降($P < 0.05$)。**结论** 白果内酯能够降低 TBI 大鼠体内氧化应激水平,保护神经细胞免于凋亡,而且能促进损伤区皮质以及海马的神经元发生,从而提高 TBI 大鼠的学习记忆等认知功能。

关键词: 白果内酯; 创伤性脑损伤; 认知功能; 神经元; 凋亡

中图分类号: R 285.5 R 651.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)06-0737-06

Neuroprotective effect of ginkgo lactone on traumatic brain injury in rats

YANG Si-hua, LIU Xi-guang, LI Ai-min, CHEN Hui-zhen

Department of Neurosurgery, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222002, China

Corresponding author: LIU Xi-guang, E-mail: lyglxg@sina.com

Abstract: Objective To investigate the neuroprotective effect of ginkgo lactone on traumatic brain injury (TBI) in rats and its possible mechanism. **Methods** A total of 36 SD rats (200-220 g) were purchased from Xuzhou Medical Animal Experimental Center. They were randomly divided into sham operated group, solvent group and ginkgo lactone group ($n = 12$, each). The rats in the sham operation group were only craniotomy without TBI model. The rats in the solvent group and the ginkgo lactone group were molded TBI by hydraulic injury. All rats were intraperitoneally injected with BrdU after operation. The rats in the solvent group and the ginkgo lactone group were injected with solvent or ginkgo lactone through tail vein respectively. Blood samples were drawn from the tail vein at 1, 3, 7 and 14 days after operation to detect the levels of MDA and SOD. On the 15th day after operation, all rats underwent Morris water maze test for 5 consecutive days to observe the cognitive function of rats, then TUNEL method was used to detect the apoptosis of cells in the injured area, NeuN/BrdU double-labeling immunofluorescence was used to detect the neomature neurons in the cortex of the damaged area, and Western blot was used to detect the DCX protein in the hippocampus. **Results** The serum MDA levels in the

solvent group and ginkgo lactone group increased at 1 d and 3 d, which were higher than those in the sham operation group ($P < 0.05$); at 7 and 14 d, the solvent group was still higher than the sham operation group ($P < 0.05$), while the ginkgo lactone group fell back to a level similar to the sham operation group ($P > 0.05$). The serum SOD levels of the solvent group and ginkgo lactone group decreased at 1 d and 3 d, which were lower than that of the sham operation group ($P < 0.05$); at 7 d and 14 d, the solvent group was still lower than the sham operation group ($P < 0.05$), while the ginkgo lactone group recovered to a level similar to the sham operation group ($P > 0.05$). The escape latency of rats in the cruise experiment decreased in the order of solvent group \rightarrow ginkgo lactone group \rightarrow sham operation group ($P < 0.01$), and the platform crossing times of rats in the space exploration experiment decreased in the order of sham operation group \rightarrow ginkgo lactone group \rightarrow solvent group ($P < 0.01$). No apoptotic cells were found in the cortex of rats in the sham operation group, more apoptotic cells were found in the cortex of rats in the solvent group, and the apoptotic cells in the cortex of rats in the ginkgo lactone group were significantly less than those in the solvent group ($P < 0.05$). A small number of NeuN⁺/BrdU⁺ double labeled mature neurons were found in the cortex of the solvent group, and more NeuN⁺/BrdU⁺ double labeled mature neurons were found in the cortex of the injured area of the ginkgo lactone group ($P < 0.05$). The expression level of DCX protein in hippocampus decreased in the order of sham operation group \rightarrow ginkgo lactone group \rightarrow solvent group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgo lactone can reduce the level of oxidative stress in TBI rats, protect neurons from apoptosis, and promote the occurrence of neurons in the cortex and hippocampus of the injured area, so as to improve the cognitive function of TBI rats, such as learning and memory.

Key words: Ginkgo lactone; Traumatic brain injury; Cognitive function; Neuron; Apoptosis

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是临床脑外科常见的疾病之一, 多由外力所致的颅脑损伤。据世界卫生组织 (WHO) 估计, 全世界每年有 500 多万人死于 TBI, 其占有死亡人数的 9%, 是艾滋病、肺结核和疟疾所致死亡人数的 1.7 倍^[1-2]。TBI 所致死亡者中有超过 130 万是交通创伤的结果, 到 2020 年, 预计将增加到 200 多万人, 将是导致死亡和残疾的主要原因之一^[3-4]。TBI 主要以神经细胞丢失为特征, 从而导致认知功能改变以及残疾的发生。如何保护神经细胞免于凋亡以及替代缺失的神经细胞, 一直是研究的热点和难点^[5-6]。本研究旨在探讨白果内酯对大鼠 TBI 的神经保护作用及可能机制, 为白果内酯应用于治疗 TBI 提供理论以及实验参考依据。现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 SD 大鼠以及分组 36 只 200 ~ 220 g SD 大鼠购自徐州医科大学动物实验中心, 雌雄不拘, 分为假手术组、溶剂组以及白果内酯组各 12 只。所有大鼠在制备模型前的水迷宫预训练中均已达标。36 只大鼠按组别以及性别分笼饲养, 自由饮食及饮水。

1.2 TBI 模型制备 大鼠腹腔麻醉后, 固定于立体定位仪上, 颅顶剪毛备皮, 碘酒及酒精消毒后, 用解剖刀切开皮肤, 分离筋膜暴露顶骨, 以矢状缝左侧 3.0 mm、前囟后 3.5 mm、为中心用颅骨钻, 钻开一直径为 5.0 mm 的圆形骨窗, 保持硬脑膜完整。应用 FP302 型颅脑液压损伤装置 (美国 AmScien Instru-

ments 公司), 以 1.5 atm (1 atm = 101.3 kPa) 峰值冲击压力造成大鼠左侧颅脑损伤, 损伤皮质立即出现血肿, 模型制备成功, 逐层缝合。假手术组大鼠只开骨窗, 不制备脑创伤模型。模型制备过程中无大鼠意外死亡情况。

1.3 尾静脉注射 白果内酯组大鼠术后立即尾静脉注射白果内酯 14 mg/kg (用 0.8 ml 无水乙醇溶解 40 mg 白果内酯, 然后加无菌生理盐水 9.2 ml 制成白果内酯水溶液), 溶剂组大鼠尾静脉注射等量无菌溶剂, 每天定时 1 次, 连续 14 d。

1.4 腹腔 5 溴脱氧尿苷 (BrdU) 注射 三组大鼠术后腹腔注射 BrdU (50 mg/kg, Bid), 以标记新生神经元, 连续 5 d。

1.5 血清丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平检测 三组大鼠术后 1、3、7 和 14 d 尾静脉抽血, 应用 MDA、SOD 试剂盒检测大鼠血清 MDA、SOD 水平。

1.6 水迷宫试验 应用 Morris 水迷宫设备 (淮北正华生物仪器设备有限公司) 对大鼠进行学习记忆认知功能检测。

1.6.1 定位巡航试验 术后 15 d 开始进行定位巡航试验, 记录大鼠寻找到水面下平台的逃避潜伏期, 大鼠登上平台 2 s 后终止记录, 最长记录时间为 120 s。每天测试 3 次, 连续 4 d。

1.6.2 空间探索试验 术后 19 d, 将水面下的平台撤除, 记录 120 s 内大鼠穿越平台所在位置的穿越次数。

1.7 灌注取材及脑切片 空间探索试验后,各组 6 只大鼠麻醉经心先后灌注生理盐水及 4% 多聚甲醛,然后取脑经 20%、30% 蔗糖脱水,行冠状位冰冻连续切片,片厚 15 μm,每隔 150 μm 取 1 张切片贴于载玻片上待染色。

1.8 TUNEL 染色 取上述各组大鼠脑切片,应用 TUNEL 试剂盒(碧云天)检测皮质凋亡细胞,操作步骤严格按照试剂盒说明进行。荧光显微镜下(Leica DMR)400 倍视野下计数阳性细胞数。

1.9 神经元核抗原(NeuN)/5-溴脱氧尿苷(BrdU)免疫荧光双标染色 取上述各组大鼠脑切片,常规封闭后,用下列一抗室温孵育 6 h:小鼠抗 NeuN(1:400, Abcam)、兔抗 BrdU(1:400, Abcam)。用 0.01 mol/L PB 漂洗 3 遍后,用下列二抗室温孵育 2 h:Alexa Fluor® 568 标记的山羊抗兔二抗(1:8 000, Abcam)、Alexa Fluor® 488 标记的山羊抗小鼠(1:600, Abcam)。用 0.01 mol/L PBS 清洗 3 遍, Hoechst33342 室温避光孵育 0.5 h(1:3 000)。荧光显微镜下(Leica DMR)400 倍视野下计数阳性细胞数。

1.10 Western blot 检测海马双皮质素(DCX)蛋白 空间探索试验后,各组余下 6 只大鼠断髓取新鲜海马组织,将海马组织加入裂解液充分裂解,4 ℃, 12 000 g 离心 5 min,应用 BCA 方法进行蛋白定量,每泳道加入 50 μg 总蛋白上样缓冲液,煮沸变性,SDS/PAGE 凝胶电泳,再转移至 PVDF 膜,封闭后,兔抗 DCX 多克隆抗体(1:400, Abcam)、小鼠抗 β-actin 单克隆抗体(1:1 000, Abcam)4 ℃ 孵育过夜,然后加入 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗(1:1 000, Abcam)或 HRP 标记的山羊抗小鼠 IgG 二抗(1:1 000, Abcam),室温孵育 1 h。使用 Molecular Imager ChemiDoc XRS System 采集图像并做光密度分析。

1.11 统计学处理 应用 SPSS 21.0 统计学软件对本研究所得数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用单因素方差分析及两两比较的 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 MDA 水平 溶剂组和白果内酯组大鼠血清 MDA 水平术后 1、3 d 升高,均高于假手术组($P < 0.05$);7、14 d 回落,溶剂组仍高于假手术组($P < 0.05$),白果内酯组回落至与假手术组相近水平($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 SOD 水平 溶剂组和白果内酯组大鼠血清 SOD 水平术后 1、3 d 下降,均低于假手术组($P <$

0.05);7、14 d 回升,溶剂组仍低于假手术组($P < 0.05$),白果内酯组回升至与假手术组相近水平($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 大鼠水迷宫试验学习记忆情况 与假手术组比较,溶剂组大鼠定位巡航试验的逃避潜伏期明显延长,白果内酯组大鼠逃避潜伏期也有所延长,但是短于溶剂组($P < 0.05$)(图 1);与假手术组比较,溶剂组大鼠空间探索试验的平台跨越次数明显减少,白果内酯组大鼠平台跨越次数也有所减少,但是多于溶剂组($P < 0.05$)(图 2)。见表 3。

2.4 大鼠皮质细胞凋亡情况 假手术组大鼠皮质未见到凋亡细胞,溶剂组大鼠损伤区皮质可见较多的凋亡细胞,白果内酯组大鼠损伤区皮质凋亡细胞明显少于溶剂组($P < 0.05$)。见图 3。

2.5 大鼠皮质新生成成熟神经元情况 假手术组大鼠皮质未见到、溶剂组见到少量 NeuN⁺/BrdU⁺ 双标阳性新生成成熟神经元,白果内酯组大鼠损伤区皮质可见到较多 NeuN⁺/BrdU⁺ 双标阳性新生成成熟神经元,明显多于溶剂组($P < 0.05$)。见图 4。

2.6 海马 DCX 蛋白表达水平情况 与假手术组大鼠比较,溶剂组大鼠海马组织 DCX 蛋白表达明显减少,白果内酯组大鼠海马组织 DCX 蛋白表达也有所减少,但是明显多于溶剂组($P < 0.05$)。见图 5。

表 1 三组大鼠术后血清 MDA 水平比较 ($n=6, \text{nmol/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d
假手术组	34.20 ± 5.23	31.76 ± 5.69	32.76 ± 5.32	32.79 ± 2.82
溶剂组	54.14 ± 5.33 ^a	100.03 ± 8.95 ^a	76.72 ± 4.41 ^a	47.89 ± 4.27 ^a
白果内酯组	42.98 ± 5.57 ^{ab}	80.73 ± 9.17 ^{ab}	38.14 ± 4.41 ^b	35.18 ± 1.91 ^b
F 值	20.71	113.40	140.73	39.77
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与溶剂组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 三组大鼠术后血清 SOD 水平比较 ($n=6, \text{U/ml}, \bar{x} \pm s$)

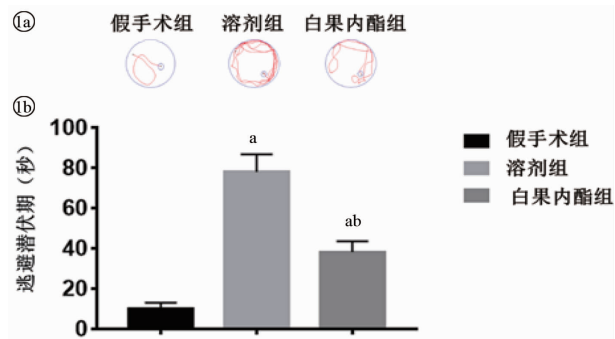
组别	1 d	3 d	7 d	14 d
假手术组	153.38 ± 14.79	149.84 ± 14.39	150.83 ± 15.50	149.56 ± 21.03
溶剂组	31.43 ± 3.44 ^a	62.75 ± 4.86 ^a	90.30 ± 12.08 ^a	113.63 ± 5.90 ^a
白果内酯组	60.76 ± 5.45 ^{ab}	93.35 ± 9.68 ^{ab}	146.35 ± 12.06 ^b	148.03 ± 15.86 ^b
F 值	280.20	108.32	38.51	10.20
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与溶剂组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 三组大鼠定位巡航和空间探索试验结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

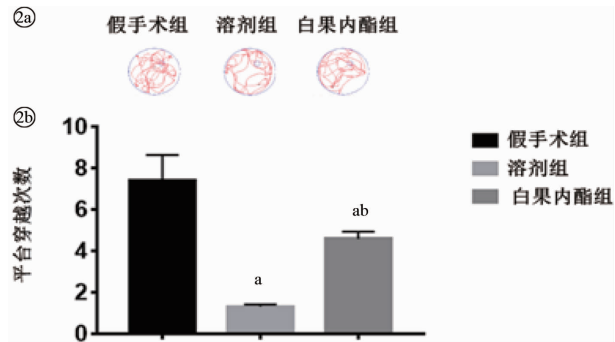
组别	例数	逃避潜伏期(s)	平台穿越次数
假手术组	6	10.20 ± 2.88	7.41 ± 1.22
溶剂组	6	77.92 ± 8.77 ^a	1.31 ± 0.10 ^a
白果内酯组	6	38.16 ± 5.37 ^{ab}	4.58 ± 0.35 ^{ab}
F 值		182.71	103.24
P 值		0.00	0.00

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与溶剂组比较,^b $P < 0.05$ 。



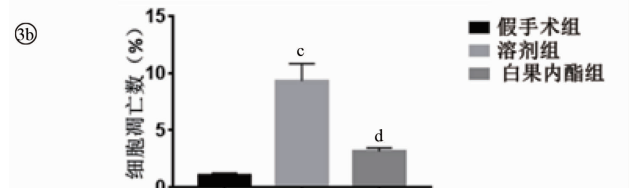
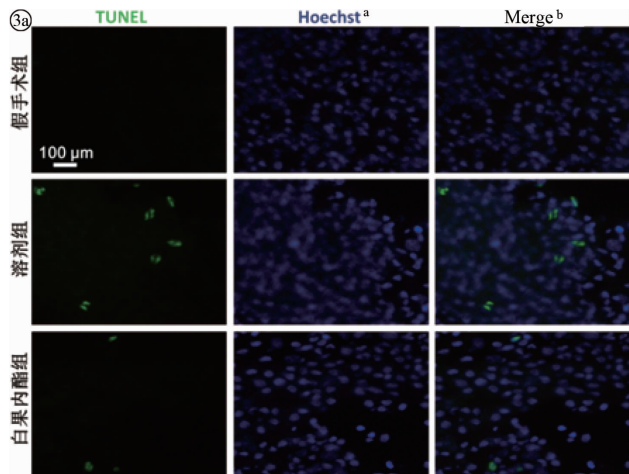
注:1a:三组大鼠定位巡航试验典型轨迹图;1b:三组大鼠逃避潜伏期统计图;与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与溶剂组比较,^b $P < 0.05$ 。

图 1 大鼠定位巡航试验结果图



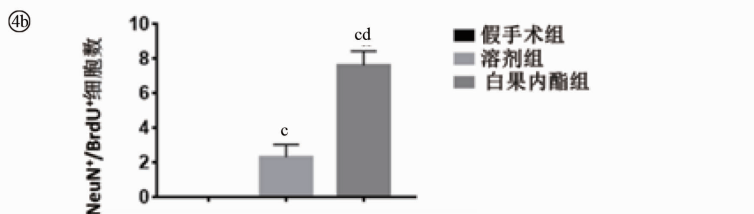
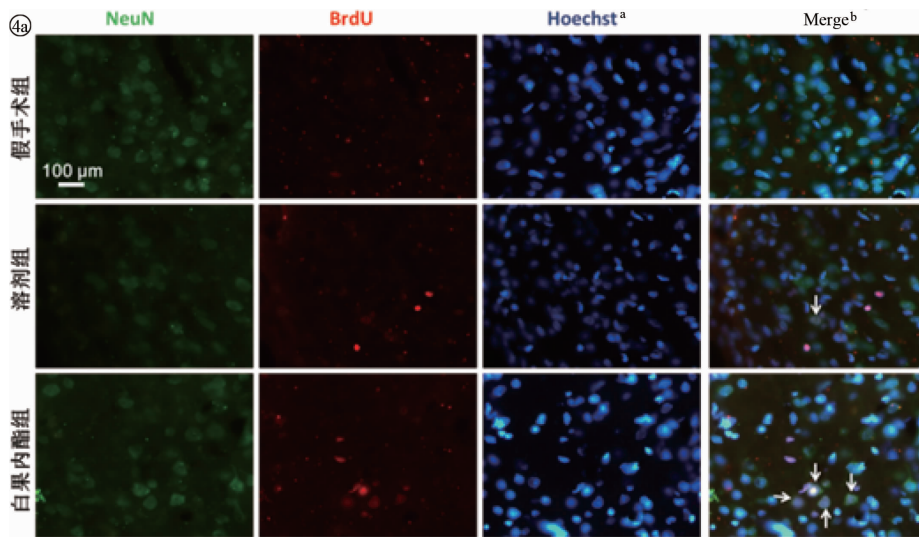
注:2a:三组大鼠空间探索试验典型轨迹图;2b:三组大鼠平台穿越次数统计图;与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与溶剂组比较,^b $P < 0.05$ 。

图 2 大鼠空间探索试验结果图



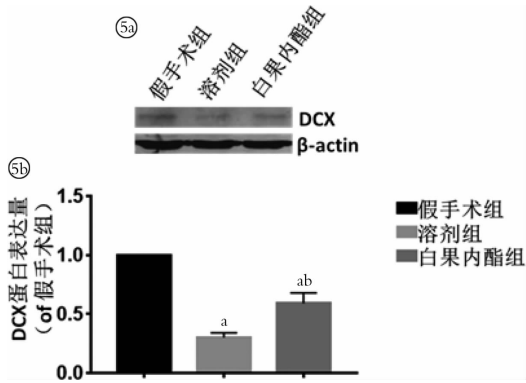
注:3a:三组大鼠皮质凋亡细胞图,Bar = 100 μm;3b:三组大鼠皮质凋亡细胞百分比统计图。^aHoechst 染色;^b合并;与假手术组比较,^c $P < 0.05$;与溶剂组比较,^d $P < 0.05$ 。

图 3 TUNEL 法检测大鼠皮质细胞凋亡情况



注:4a:三组大鼠皮质 NeuN⁺/BrdU⁺ 双阳性新生成熟神经元图,Bar = 100 μm;4b:三组大鼠皮质 NeuN⁺/BrdU⁺ 双阳性新生成熟神经元数量统计图;^aHoechst 染色;^b合并;与假手术组比较,^c $P < 0.05$;与溶剂组比较,^d $P < 0.05$ 。

图 4 NeuN/BrdU 免疫荧光双标法检测大鼠皮质新生成熟神经元情况



注:5a:蛋白电泳条带;5b:各组大鼠海马组织中 DCX 蛋白相对表达量统计图;与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与溶剂组比较,^b $P < 0.05$ 。

图 5 Western blot 检测大鼠海马组织 DCX 蛋白表达量

3 讨论

TBI 发病率在临床日益增高,由于损伤的脑组织发生不可逆的细胞缺损,如发生在重要的功能区域,多数患者会遗留肢体运动、感觉障碍或认知功能障碍,严重影响患者的生存质量,给家庭以及社会带来沉重的经济负担,患者个人以及家庭同时也承受了巨大的精神压力^[7]。如何修复由于损伤丢失的脑细胞,从而促进患者功能的恢复,是一直困扰着临床工作者和研究人员的难题,也是目前研究的热点问题。

损伤的脑组织周围组织虽然可能有一定的代偿功能,但是无法完全替代缺失的细胞功能。细胞替代疗法进入研究人员的视野,用外源性的神经干细胞移植至损伤区,以期分化为区域内的功能细胞,替代缺失的神经细胞,重建神经网络,恢复患者缺失的功能,但是外源性的神经干细胞移植存在诸多问题,由于损伤区微环境变化导致移植的细胞存活率很低,即使有少量存活下来的神经干细胞,如何定向调控其分化为功能细胞仍是一大难题^[8-9]。此外,还有神经干细胞来源、免疫排斥以及相关伦理等诸多其它问题。虽然组织工程的技术迅猛发展,但是在神经领域仍未有大的突破。

成年哺乳动物中枢神经系统内也存在内源性的神经发生,这一观点已经得到共识。目前认为成年哺乳动物中枢神经系统中内源性的神经发生现象主要在脑室室下带以及海马齿状回颗粒下层^[10-11]。海马齿状回颗粒下层的神经发生与学习记忆功能密切相关。随着研究的深入,发现损伤区的皮质也有神经发生现象,这一现象不但在缺血性脑损伤区域被观察到,在 TBI 脑损伤区也被观察到。目前认为损伤区皮质的神经发生来源主要有两个,一个是邻近的脑室室下带区域的神经干细胞迁移至损伤区,另一个是损伤区的胶质细胞激活,恢复神经干细胞特性,主要是其

中的放射状胶质细胞^[12-13]。但是在无外在干预因素的情况下,损伤区皮质的神经发生能力有限。如何提高内源性的神经发生以促进 TBI 的治疗,成为一种潜在的新治疗思路。因此本研究应用白果内酯治疗 TBI 大鼠以观察其促进内源性神经发生以及认知功能恢复情况。

本研究主要观察大鼠学习记忆认知功能情况,因此大鼠 TBI 模型的损伤区域选择在大鼠海马上方的皮质区域,此区域损伤对大鼠肢体运动功能无影响。在造模成功的基础上,本研究首先观察了大鼠学习记忆情况,水迷宫试验结果显示,溶剂组大鼠定位巡航试验的逃避潜伏期明显延长,空间探索试验的平台跨越次数明显减少,而白果内酯组大鼠逃避潜伏期以及平台跨越次数明显优于溶剂组,提示 TBI 大鼠学习记忆功能下降,应用白果内酯治疗,能够提高 TBI 大鼠学习记忆功能。

白果内酯这种治疗作用的可能机制如何呢?带着这一问题的思考,笔者接下来观察了白果内酯的抗氧化作用,主要的指标是血清中的 MDA 以及 SOD,MDA 是脂质氧化产物,其水平增高说明体内氧化水平增高,SOD 是抗氧化的主要酶,其水平代表了体内抗氧化能力。溶剂组大鼠 TBI 造模后,血清中 MDA 一直处于较高水平,SOD 一直处于较低水平,而白果内酯组大鼠血清中 MDA 和 SOD 也有升高和降低现象,但是后来恢复至正常水平,该结果提示 TBI 后大鼠处于氧化应激状态,而白果内酯具有抗氧化作用,降低大鼠氧化应激水平,对神经细胞有保护作用,这与其他学者研究的结果基本一致^[14-15]。

本研究应用 TUNEL 法观察了皮质的细胞凋亡情况,结果观察到溶剂组大鼠损伤区皮质可见较多的凋亡细胞,白果内酯组大鼠损伤区皮质凋亡细胞明显少于溶剂组,而假手术组大鼠皮质未见凋亡细胞,该结果提示,白果内酯能够一定程度保护 TBI 大鼠损伤皮质细胞免于凋亡。上述结果说明白果内酯对 TBI 具有神经保护作用,那么其对内源性的神经发生有何影响呢?首先,应用 NeuN/BrdU 免疫荧光双标来检测损伤区皮质新成熟神经元的情况,NeuN 是成熟神经元核抗原标记物之一,BrdU 是细胞增殖时期标志物之一,两者双标阳性说明是新生的成熟神经元。结果显示,白果内酯组大鼠损伤区皮质可见到较多 NeuN⁺/BrdU⁺ 双标阳性新成熟神经元,明显多于溶剂组,提示白果内酯能够促进 TBI 后损伤皮质神经元的再生。此外,应用 Western blot 检测大鼠海马组织中 DCX 蛋白表达量,DCX 是神经元微管结合蛋白,仅出现在神经元前体细胞中。结果显示,溶剂组大鼠

海马组织 DCX 蛋白表达明显减少,白果内酯组大鼠海马组织 DCX 蛋白表达也有所减少,但是明显多于溶剂组,提示 TBI 后海马组织中新生神经元前体细胞减少,应用白果内酯治疗后,能够明显促进 TBI 后海马组织中新生神经元前体细胞的发生。

综上所述,白果内酯能够降低 TBI 大鼠体内氧化应激水平,保护神经细胞免于凋亡,而且能够促进损伤区皮质以及海马的神经元发生,从而提高 TBI 大鼠的学习记忆等认知功能。

参考文献

[1] Fatima N, Ayyad A, Shuaib A, et al. Hypertonic solutions in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Asian J Neurosurg*, 2019, 14(2): 382-391.

[2] Elder GA, Ehrlich ME, Gandy S. Relationship of traumatic brain injury to chronic mental health problems and dementia in military veterans [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 707: 134294.

[3] Wofford KL, Loane DJ, Cullen DK. Acute drivers of neuroinflammation in traumatic brain injury [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(9): 1481-1489.

[4] Ntali G, Tsagarakis S. Traumatic brain injury induced neuroendocrine changes: acute hormonal changes of anterior pituitary function [J]. *Pituitary*, 2019, 22(3): 283-295.

[5] Mohamadpour M, Whitney K, Bergold PJ. The importance of therapeutic time window in the treatment of traumatic brain injury [J].

Front Neurosci, 2019, 13: 07.

[6] Anthonymuthu TS, Kenny EM, Lamade AM, et al. Oxidized phospholipid signaling in traumatic brain injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 124: 493-503.

[7] 王正国, 张良. 创伤性脑损伤 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(5): 465-466.

[8] 乔雪松, 刘素娟, 牛燕娟. 干细胞移植治疗创伤性脑外伤的研究进展 [J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(3): 364-367.

[9] 刘宗秀, 高维娟. 神经干细胞移植治疗缺血性脑损伤的研究进展 [J]. *承德医学院学报*, 2019, 36(1): 69-72.

[10] Tu M, Zhu PL, Hu SB, et al. Notch1 signaling activation contributes to adult hippocampal neurogenesis following traumatic brain injury [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5480-5487.

[11] Shapiro LA. Altered hippocampal neurogenesis during the first 7 days after a fluid percussion traumatic brain injury [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(7): 1314-1318.

[12] Yi X, Jin GH, Zhang XH, et al. Cortical endogenic neural regeneration of adult rat after traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70306.

[13] Mao WF, Yi X, Qin JB, et al. CXCL12 promotes proliferation of radial Glia like cells after traumatic brain injury in rats [J]. *Cytokine*, 2020, 125: 154771.

[14] 唐远鹏, 曾靖, 黄起壬. 白果内酯药理作用的研究 [J]. *赣南医学院学报*, 2015, 35(1): 153-155.

[15] 刘勇林, 张成标, 李保民, 等. 白果内酯对大鼠动脉血压影响的研究 [J]. *陕西中医*, 2011, 32(4): 491-492.

收稿日期: 2019-10-12 编辑: 王海琴

(上接第 736 页)

[9] 陆敏秋, 褚彬, 白砚霞, 等. 多发性骨髓瘤预后的影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(6): 658-665.

[10] Wang Y, Chen D, Qian HL, et al. The splicing factor RBM4 controls apoptosis, proliferation, and migration to suppress tumor progression [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(3): 374-389.

[11] Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 452-463.

[12] Pu J, Huang HM, Su JY, et al. Decreased expression of long noncoding RNA XLOC_013703 promotes cell growth via NF- κ B pathway in multiple myeloma [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(9): 1240-1251.

[13] Liu DH, Wang JF, Liu MH. Long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and inhibits apoptosis in multiple myeloma by inhibiting miR-29b-3p [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): BSR20182489.

[14] Kubic JD, Little EC, Kaiser RS, et al. FOXD3 promotes PAX3 expression in melanoma cells [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(2): 533-541.

[15] Guan YY, Bhandari A, Xia EJ, et al. LncRNA FOXD3-AS1 is associated with clinical progression and regulates cell migration and invasion in breast cancer [J]. *Cell Biochem Funct*, 2019, 37(4): 239-244.

[16] Wang XN, Zhou JG, Xu ML, et al. A 15-lncRNA signature predicts survival and functions as a Cerna in patients with colorectal cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 5799-5806.

[17] Chen ZH, Hu HK, Zhang CR, et al. Down-regulation of long non-coding RNA FOXD3 antisense RNA 1 (FOXD3-AS1) inhibits cell proliferation, migration, and invasion in malignant glioma cells [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4106-4119.

[18] 徐声鸣, 沙辉, 吕龙龙, 等. 多发性骨髓瘤患者血清 lncRNA HO-TAIR 表达量与血清 β 2 微球蛋白及预后的相关性 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(2): 191-196.

[19] Handa H, Kuroda Y, Kimura K, et al. Long non-coding RNA MAL-AT1 is an inducible stress response gene associated with extramedullary spread and poor prognosis of multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2017, 179(3): 449-460.

[20] Shen XJ, Zhang Y, Wu X, et al. Upregulated lncRNA-PCAT1 is closely related to clinical diagnosis of multiple myeloma as a predictive biomarker in serum [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(3): 257-263.

收稿日期: 2019-09-11 编辑: 王海琴