

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.005

异氟烷预处理对电磁脉冲辐射所致脑损伤的保护作用研究*

田丽颖^{1#} 蔡承魁^{2#} 张霞婧³ 王 婧¹ 喻 倩¹ 李江静¹ 王 晋⁴ 孙绪德^{1Δ}

(1 空军军医大学 唐都医院麻醉科 陕西 西安 710038 ; 2 唐都医院骨科 陕西 西安 710038 ;

3 西安市第四医院麻醉科 陕西 西安 710004 ; 4 空军军医大学 预防医学系放射医学教研室 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨异氟烷预处理对电磁脉冲辐射所致脑损伤的保护作用。**方法:**选取成年雄性 SD 大鼠 48 只,采用随机数字表法,将其随机分为 4 组($n=12$),分别为:假辐照组(CON 组)、电磁辐照组(EMP 组)、异氟烷预处理组(IP 组)和异氟烷预处理 + 电磁辐照组(IP+EMP 组)。EMP 组场强为 400 KV/m,脉冲为 200 次,连续辐照 3 天;IP 组吸入 2.0%异氟醚 2h;IP+EMP 组吸入 2.0%异氟醚 2 h,24 h 后制备 EMP 损伤模型。于辐照后 24 h 处死大鼠,每组随机抽取 3 只大鼠,取脑组织,采用 ELISA 法检测大鼠海马 IL-6 和 TNF- α 的表达变化;尼氏染色法观察大鼠海马区神经元的凋亡;采用 Western blot 法检测大鼠海马区 BDNF 蛋白的表达情况;采用免疫荧光法检测大鼠海马区 BDNF 细胞水平的表达。**结果:**与 CON 组比较,EMP 组、IP 组、IP+EMP 组的 IL-6 和 TNF- α 的表达增高,尼氏小体减少,BDNF 蛋白及细胞水平的表达均下调($P < 0.05$);与 EMP 组比较,IP 组和 IP+EMP 组 IL-6 和 TNF- α 的表达降低,尼氏小体增多,BDNF 蛋白及细胞水平的表达上调($P < 0.05$)。**结论:**异氟烷预处理可减轻电磁脉冲辐射所致脑损伤,其机制可能与减轻大鼠炎症反应有关。

关键词: 异氟烷预处理;电磁脉冲辐射;脑损伤

中图分类号: R-33; Q64; R651.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)11-2023-05

Effect of Isoflurane Preconditioning on EMP induced Brain Injury*

TIAN Li-ying^{1#}, CAI Cheng-kui^{2#}, ZHANG Xia-jing³, WANG Jing¹, YU Qian¹, LI Jiang-jing¹, WANG Jin¹, SUN Xu-de^{1Δ}

(1 Department of Anesthesiology, Tang du Hospital, The Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 Department of Orthopedics, Tang du Hospital, The Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

3 Department of Anesthesiology, Xi'an fourth hospital, Xi'an, Shaanxi, 710004, China; 4 Department of Radiation Medicine,

Faculty of Preventive Medicine, The Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of isoflurane preconditioning on EMP induced cognitive impairment. **Methods:** Forty-eight healthy male SD rats, aged 3 months, weighing 250-280 g, were randomly divided into four groups ($n=12$): CON group, EMP group, isoflurane preconditioning group (IP group) and IP+EMP group. In groups EMP and IP+EMP, the animals were exposed or not to 200 pulses of EMP at 400 kV/m and continuous for 3 days. In group IP+EMP, the animals inhaled 2.0% isoflurane for 2h, and electromagnetic radiation was performed at 24h after the end of preconditioning. The rats were sacrificed at 24h after irradiation. Three rats in each group were randomly selected to take the brain tissue, and the expression of IL-6 and TNF- α were detected by ELISA method; Nissl staining method was used to observe the nissl body of hippocampal in rats. The hippocampal was removed for detection of the expression of BDNF protein by Western blot analysis. BDNF was detected in the hippocampal using immunofluorescence. **Results:** Compared with CON group, the expression of IL-6 and TNF- α in the EMP group, IP group and IP+EMP group were increased, the Nissl bodies were reduced, the expression of BDNF protein and cell level were down regulated ($P < 0.05$). Isoflurane preconditioning significantly reduced the expression of IL-6 and TNF- α and increased the Nissl bodies, and up-regulated the expression of BDNF protein and cell level ($P < 0.05$). **Conclusion:** Isoflurane preconditioning can reduce cognitive impairment induced by EMP, and its mechanism may be related to the reduction of inflammatory response in rats.

Key words: Isoflurane preconditioning; Electromagnetic pulse; Brain injury

Chinese Library Classification(CLC): R-33; Q64; R651.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)11-2023-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(3157040065)

作者简介:田丽颖(1984-),博士,电话:13720751205,E-mail: 364546053@qq.com

蔡承魁(1984-),男,博士,主治医师,主要从事骨肿瘤基础及临床研究

为共同第一作者

Δ 通讯作者:孙绪德,电话:029-84777439,E-mail: sunxude@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2017-11-28 接受日期:2017-12-30)

前言

随着无线电通讯设备和电磁能设备的广泛使用,电磁脉冲(Electromagnetic Pulse, EMP)辐射引起的健康危害已经受到越来越多的重视^[1],并且正逐渐成为国内外学者研究的热点问题。中枢神经系统(Central nervous system, CNS)对 EMP 辐射非常敏感,长时间暴露后可出现严重的组织细胞损伤,引发生物体神经行为的改变,甚至继发性认知功能障碍^[1-3],关于 EMP 辐射损伤脑神经的具体机制至今仍不甚清楚。另有研究表明,异氟烷对生物的脑神经有保护作用^[4-7]。大量实验研究显示,异氟烷预处理在体内、体外^[8-10]均具有脑保护作用。而使用异氟烷能否对 EMP 辐射所致的脑损伤产生保护作用是本项研究的目的所在。

1 材料与方法

1.1 动物的选择及分组

选取健康成年雄性 SD 大鼠 48 只,平均 3 月龄,体重 250~280 g,由空军军医大学实验动物中心提供。采用随机数字表法,将大鼠随机分为 4 组($n=12$):假辐照组(CON 组)、电磁辐射组(EMP 组)、异氟烷预处理组(IP 组)和异氟烷预处理+电磁辐射组(IP+EMP 组)。EMP 组场强 400 KV/m,上升时间为 13.5 ns,脉宽为 14 ns,重复频率为 1 HZ,脉冲为 200 次,连续辐照 3 天;IP 组吸入 2.0%异氟烷 2h;IP+EMP 组吸入 2.0%异氟烷 2 h,24 h 后制备 EMP 损伤模型。

1.2 异氟烷预处理方法

按照参考文献^[11]表述的方法,进行异氟烷预处理。将需要异氟烷预处理的大鼠置于密闭的、可循环的有机玻璃箱内(43 cm×32 cm×16 cm),在玻璃箱的入口端连接麻醉挥发罐,并持续吸入 2.0%异氟烷(批号:H19980141,河北九派制药有限公司),流量为 2 L/min;出口端连接气体监测仪并持续监测出口端的气体浓度。为了避免 CO₂ 的吸入,在箱底铺一层钠石灰(批号:FA04-01, W. R. Grace S.A. 公司,美国),并在钠石灰上铺一大小适宜的一次性透气铺巾将其与大鼠隔离,以防止大鼠误食钠石灰颗粒或误吸粉尘。调节麻醉气体挥发罐与氧气流量表,以维持出气口端异氟烷浓度为 2.0%,持续 2 h,预处理结束后 24 h 制备大鼠 EMP 损伤模型。

1.3 大鼠 EMP 损伤模型的制备

EMP 组、IP 组和 IP+EMP 组参照文献表述的方法^[3],制备电磁脉冲辐照损伤模型。场强 400 KV/m,上升时间为 13.5 ns,脉宽为 14 ns,重复频率为 1 HZ,脉冲为 200 次,连续辐照 3 天。

1.4 大鼠海马区 IL-6 和 TNF- α 的表达变化

使用酶联免疫吸附法(ELISA),观察大鼠海马 IL-6 和 TNF- α 的表达变化。各组大鼠断头取材,4℃冰上操作,分离海马组织。4℃匀浆,离心后取上清。在各孔中加入 100 μ L 的标准品或待测样品,与单克隆抗体 IL-6 (1:100, anti-rabbit 多克隆,微孔,美国)和 TNF- α (1:100; anti-rabbit 多克隆,微孔,美国)反应。洗涤后,加入生物素抗体工作液,洗涤后加入终止液,立即在 450 nm 波长处(EPOCHTM, BioTek, USA)测量 OD 值,之后进行结果分析。

1.5 Nissl 染色

于最后一次辐照后 24 h 时,每组随机取出 3 只大鼠,1.5%戊巴比妥钠 40 mg/Kg 麻醉后,4%多聚甲醛经心脏灌注固定后取脑,4%多聚甲醛中固定,室温保存备用。梯度脱水,包埋。将包埋好的蜡块固定于切片机上,切成 5 μ m 厚薄片。脱蜡至水,蒸馏水洗 5 min×3 次,Nissl 染色液中染色 40 min,用蒸馏水将燃料冲洗干净,室温自然干燥,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。

1.6 BDNF 细胞表达的测定

将包埋好的 5 μ m 厚蜡块切片,65℃熔蜡,脱蜡至水,PBS 洗 3 min×3 次,0.3%TritonX-100 孵育 30 min, PBS 洗 3 min×3 次。柠檬酸盐溶液行抗原修复,100℃煮沸 2 min,中低火 2 min,自然冷却至室温,PBS 洗 3 min×3 次。5%过氧化氢浸泡 30 min(消除过氧化氢酶),PBS 洗 3 min×3 次。血清封闭 30 min,加入稀释后的兔抗 BDNF(1:200),4℃孵育过夜,PBS 漂洗 5 min×3 次;荧光二抗(1:150)37℃避光孵育 1 h,PBS 漂洗 5 min×3 次;DAPI 复染 5 min(室温),PBS 漂洗 3 次,每次 5 min,50%甘油封片。荧光显微镜下采集图片。红色为 BDNF 阳性细胞,蓝色为 DAPI。

1.7 BDNF 蛋白表达的测定

每组随机抽取 3 只大鼠,断头处死,冰上快速切取海马组织,置液态氮中冻存备用。样品称重,按 5-10 mg/mL 加入裂解液,冰上匀浆、震荡,4℃高速离心后取上清,采用 BCA 法测定蛋白浓度,加 5×上样缓冲液 100℃煮沸 5 min。取 30 μ g 蛋白样品于 12%SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白,转至 PVDF 膜,5%脱脂牛奶 37℃摇床封闭 1 h,加入兔抗 BDNF 一抗(1:1000, Abcam 公司,英国)及内参小鼠抗 GADPH 一抗(1:5000, 西安晶彩生物技术有限公司),4℃孵育过夜,TBST 洗涤 3 次,5 min/次,加入山羊抗小鼠 HRP 二抗和山羊抗兔 HRP 二抗(1:5000, 联科生物技术有限公司),37℃摇床孵育 1 h,TBST 洗 3 次,5 min/次,应用 ECL 发光液(批号:1118801, Millipore 公司,美国)、MiniPro 化学发光成像系统(上海勤翔科学仪器有限公司)自动曝光采集图像。采用 Image J 图像分析软件测定条带灰度值,以目的条带灰度值与 GADPH 灰度值的比值反映 BDNF 的蛋白表达。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠海马区 IL-6 和 TNF- α 表达量的变化

与 CON 组比较,EMP 组、IP 组、IP+EMP 组 IL-6 及 TNF- α 的表达增高,差异有统计学意义(*, $P<0.05$);与 EMP 组比较,IP 组、IP+EMP 组 IL-6 及 TNF- α 的表达降低,差异有统计学意义(#, $P<0.05$),见图 1。

2.2 各组神经元损伤的情况

Nissl 染色结果;400 倍镜下可见海马 CA1 区明显损伤;通过 400 倍镜下计数进行统计分析,结果表明,与 CON 组相比,EMP 组、IP 组、IP+EMP 组海马 CA1 区尼氏体减少,病理损伤严重,差异有统计学意义(*, $P<0.05$);与 EMP 组相比,IP 组、

IP+EMP 组海马 CA1 区尼氏体增多,病理损伤减轻,差异有统计学意义($\#, P < 0.05$);与 IP 组相比,IP+EMP 组海马 CA1 区尼氏体,病理损伤减轻,差异有统计学意义($\Delta, P < 0.05$)。见图 2。

2.3 各组 BDNF 蛋白水平的表达

与 CON 组比较,EMP 组、IP 组、IP+EMP 组 BDNF 表达下调,差异有统计学意义($*, P < 0.05$);与 EMP 组比较,IP 组、IP+EMP 组 BDNF 的表达增多,差异有统计学意义($\#, P <$

0.05),见图 3。

2.4 各组 BDNF 蛋白水平的表达

与 CON 组相比,EMP 组、IP 组、IP+EMP 组 BDNF 表达下调,差异有统计学意义($*, P < 0.05$);与 EMP 组相比,IP 组、IP+EMP 组 BDNF 表达上调,差异有统计学意义($\#, P < 0.05$);与 IP 组相比,IP+EMP 组 BDNF 表达上调,差异有统计学意义($\Delta, P < 0.05$)。BDNF 蛋白表达及统计如图 4。

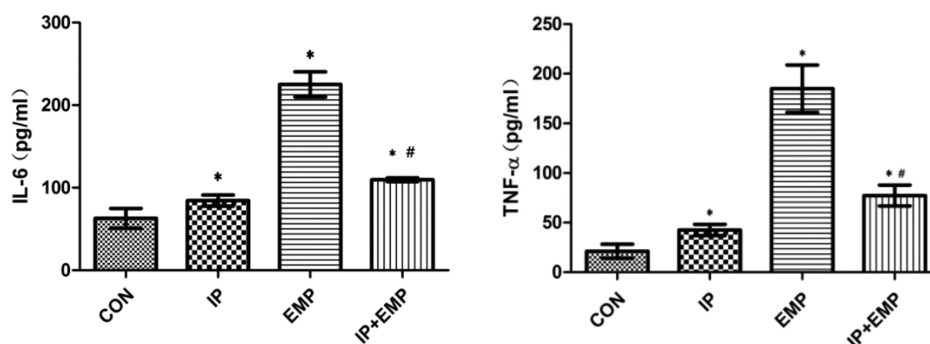


图 1 各组大鼠海马区 IL-6 和 TNF-α 表达量的变化

Fig. 1 Expression of IL-6 and TNF-α expression in hippocampus of four groups (means $\pm$ SEM)

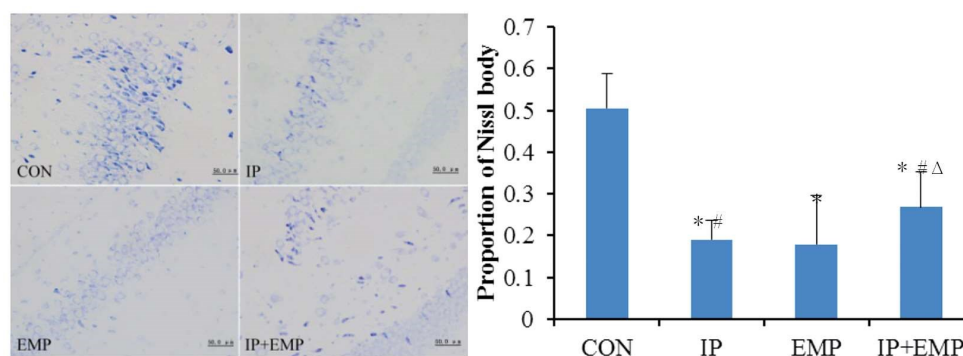


图 2 400 倍镜下海马 CA1 区神经元损伤情况

Fig. 2 Representative Nissl staining of hippocampus neurons in rats at 24 h after exposure to EMP radiation, Scale bars= 50 μ m

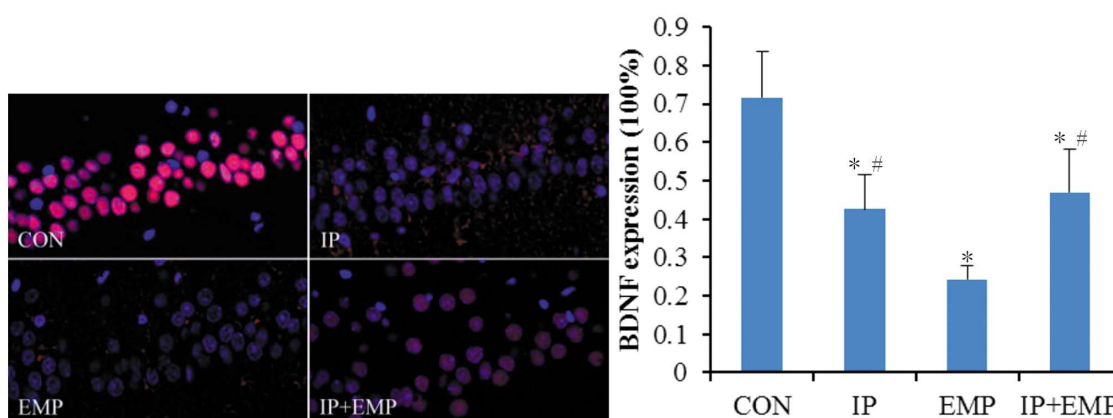


图 3 400 倍镜下海马 CA1 区 BDNF 表达情况

Fig.3 Immunofluorescence staining for BDNF-positive in hippocampus at 24 h after EMP. Scale bars= 50 μ m

3 讨论

EMP 是一种特殊类型的电磁场 (electromagnetic field, EMF)。它是一种以上升时间极短和超宽频为特点的短小高压脉冲波^[12,13]。由于其普遍出现于医疗、工业、科学乃至军事等与

人民生活生活密切相关的领域,如广播电视发射台、无线电台、航空导航、雷达系统、移动通信、高电压送变电设备和轻轨电气化铁路等,给人们的生活带来了方便,然而,长时间的暴露于电磁场将对人体产生严重的影响^[14]。研究发现,电磁脉冲辐射可引起小胶质细胞活化^[15],引起炎症反应,进而影起大鼠学习记

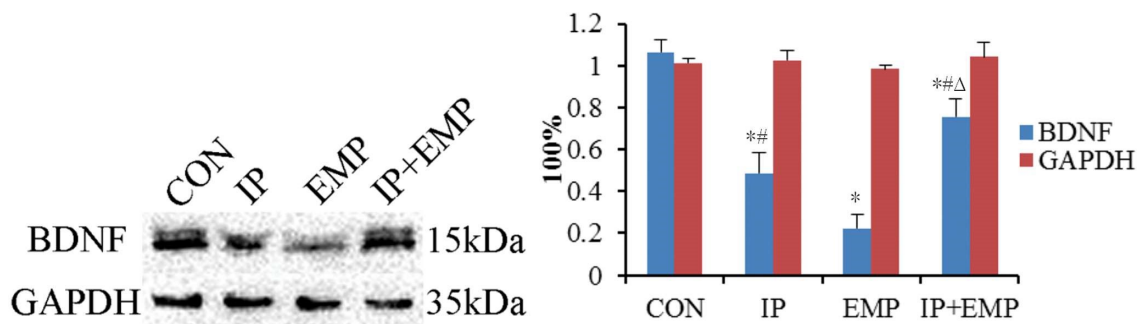


图4 各组大鼠海马区 BDNF 蛋白表达情况

Fig.4 The expression of BDNF protein in hippocampus of rats

忆能力下降^[16]。

然而,对于 EMP 辐照导致的 CNS 损伤,除了物理措施进行防护外,目前还少见有效的防治药物。近年来,随着吸入麻醉药在临床工作中的广泛应用,其在中枢神经系统损伤或疾病中的作用备受关注。异氟烷是临床常用的卤族挥发性吸入麻醉药,具有血气分配系数低,气道刺激小且价格低廉等特点。许多研究发现,异氟烷预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤有神经保护作用^[17,18]。异氟烷的神经保护作用可能与抑制小胶质细胞的活化,减轻炎症反应,进而减少神经元的凋亡等有关^[7,19]。

本研究采用脉冲式电磁波刺激大鼠脑细胞制备出了大鼠电磁辐照脑损伤模型,结果表明,与 CON 组比较,EMP 组神经元减少,病理损伤严重,提示电磁脉冲辐照能引起脑神经元细胞损伤。参照文献表述方法^[3],选择异氟烷预处理浓度 2%,吸入时间 2 h,24 h 后制备了大鼠 EMP 脑损伤模型,结果表明,与 EMP 组比较,IP+EMP 组尼氏体增加,病理损伤减轻,提示异氟烷预处理可以减轻 EMP 所致的脑神经元细胞损伤。

关于脑神经元损伤的发生机制,以往的基础研究多集中在阿尔海默氏症 (Alzheimer's Disease, AD) 领域。有研究证明,TLR4 在 AD 的发病过程中发挥重要作用。特别是在早期病理生理过程中,TLR4 可以通过 NFκB 信号通路,促进 TNF-α、IFN-γ 和 IL-10 等的表达,诱发炎症反应,从而对脑神经细胞造成损伤^[20,21]。还有报道显示, Aβ 可以通过 TLR4/NFκB 信号通路诱导小胶质细胞系 C6 发生炎症反应,促进 TNF-α 和 IL-1β 表达,进而加重神经细胞损伤^[22]。更有研究指出,过度激活的炎症反应是认知功能障碍发病的重要机制之一^[23]。这说明,炎症反应的激活是脑神经细胞损伤的重要影响因素之一。

在本研究结果中,与 EMP 组比较,IP+EMP 组大鼠的海马区 IL-6 及 TNF-α 的表达降低,说明大鼠经过异氟烷预处理,经历 EMP 辐照后脑细胞炎症反应降低,较低的炎症反应可以降低脑神经细胞的损伤。这是异氟烷能够降低 EMP 所致脑神经细胞损伤的可能机制之一。

此外,能够营养和保护脑神经细胞的蛋白还有很多, BDNF 是其中较为重要的一类,其属于神经营养因子,对中枢及外周神经起到修复或再生的功能^[24]。大量研究指出脑内不同区域 BDNF 的下调水平与各类神经精神疾病的发生密切相关^[25],而且 AD 患者脑组织中 BDNF 浓度明显降低^[26,27]。BDNF 在成年后能够调节海马区神经元的可塑性,调节海马新生神经元的存活和集成,干扰学习和记忆能力^[28]。有研究表明,血清中

BDNF 的表达水平与 AD 患者较差的记忆能力和视力成正相关^[29]。有一项研究通过慢病毒基因转染法制作高表达 BDNF 转基因小鼠,结果发现该类小鼠记忆和学习能力显著降低^[30]。

本研究结果显示,EMP 后大鼠海马区 BDNF 的蛋白和细胞水平表达明显下调,表明 BDNF 与神经疾病的发生有关;而异氟烷预处理后大鼠海马区 BDNF 的蛋白和细胞水平表达明显上调,表明异氟烷预处理可以通过增加 BDNF 的产生从而对脑损伤产生保护作用。

综上所述,异氟烷预处理可减轻 EMP 所致认知障碍,其机制可能与降低大鼠脑组织内的炎症反应有关。本研究为 EMP 脑损伤效应的防治提供了新的靶点和手段,具有重要的理论及应用价值。

参考文献(References)

- [1] Eugene L, Patrick, William L.Vault. Bioelectromagnetic effects of the electromagnetic pulse(EMP)[J]. HDL-TL-90-2, 1990, 3: 1-18
- [2] Shery CJ, Blick DW, Walters TJ, et al. Lack of behavioral effects in non-human primates after exposure to ultrawideband electromagnetic radiation in the microwave frequency range [J]. Radiat Res, 1995, 43 (1): 93-97
- [3] Deng B, Xu H, Zhang J, et al. Neuroprotective effects of sevoflurane against electromagnetic pulse-induced brain injury through inhibition of neuronal oxidative stress and apoptosis[J]. PLoS ONE, 2014, 9(3): e91019
- [4] Li L, Zuo Z. Isoflurane preconditioning improves short-term and long-term neurological outcome after focal brain ischemia in adult rats[J]. Neuroscience, 2009, 164: 497-506
- [5] Zhao P, Zuo Z. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection that is inducible nitric oxide synthase-dependent in neonatal rats[J]. Anesthesiology, 2004, 101: 695-703
- [6] Hideto Kitano, Jennifer M Young, Jian Cheng, et al. Gender-specific response to isoflurane preconditioning in focal cerebral ischemia[J]. Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27: 1377-1386
- [7] Meiyun Sun, Bin Deng, Xiaoyong Zhao, et al. Isoflurane preconditioning provides neuroprotection against stroke by regulating the expression of the TLR4 signalling pathway to alleviate microglial activation[J]. Scientific reports, 2015, 5: 11445
- [8] Zhang H P, Yuan L B, Zhao R N, et al. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection by attenuating ubiquitin-conjugated protein aggregation in a mouse model of transient global cerebral ischemia[J]. Anesth Analg, 2010, 111(2): 506-514

- [9] Gwak M S, Cao L, Li L, et al. Isoflurane preconditioning reduces oxygen -glucose deprivation-induced neuronal injury via B-cell lymphoma 2 protein [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2011, 31(1): 262-265
- [10] 张睿, 杨祖悌, 张同寅, 等. 异氟烷对创伤性脑损伤大鼠的神经保护作用及作用机制研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(8): 38-42
- Zhang Rui, Yang Zu-ti, Zhang Tong-yan, et al. Neuroprotective effect of isoflurane in rats with traumatic brain injury and its mechanism[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vasculat Disease*, 2015, 23 (8): 38-42
- [11] Zheng S, Z Zuo. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection against ischemia via activation of P38 mitogen-activated protein kinases[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65(5): 1172-1180
- [12] Zhou JX, Ding G R, Zhang J, et al. Detrimental effect of electromagnetic pulse exposure on permeability of in vitro blood brain-barrier model[J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26: 128-137
- [13] Qia L B, Ding G R, Li K C, et al. The role of protein kinase C in the opening of blood-brain barrier induced by electromagnetic pulse[J]. *Toxicology*, 2010, 273: 29-34
- [14] Jiang D P, Li JH, Zhang J, et al. Long-term electromagnetic pulse exposure induces Abeta deposition and cognitive dysfunction through oxidative stress and over expression of APP and BACE1 [J]. *Brain Res*, 2016, 1642: 10-19
- [15] 张进, 邓斌, 徐浩, 等. 电磁脉冲辐射致大鼠皮额叶神经元超微结构损伤效应及对空间学习记忆能力的影响 [J]. *神经解剖学杂志*, 2013, 29: 360-364
- Zhang Jin, Deng Bin, Xu Hao, et al. The effect of electromagnetic pulse on neuronal ultrastructure and the space learning and memory ability in rats[J]. *Chinese Journal of Neuroanatomy*, 2013, 29: 360-364
- [16] Yang LL, Zhou Y, Tian W D, et al. Electromagnetic pulse activated brain microglia via the p38 MAPK pathway [J]. *Neurotoxicology*, 2016, 52: 144-149
- [17] Yan W, Chen Z, Chen J, et al. Isoflurane preconditioning protects rat brain from ischemia reperfusion injury via up-regulating the HIF-1 α expression through Akt/m TOR/s6K activation [J]. *Cell Mol Biol*. 2016, 62(2): 38-44
- [18] 邱炎, 董斌, 蔡晓岚. 异氟烷预处理对脑缺血大鼠脑保护作用研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(8): 1099-1101
- Qiu Yan, Dong Bin, Cai Xiao-lan. Study on the protective effect of isoflurane preconditioning on cerebral ischemia in rats [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2015, 50(8): 1099-1101
- [19] Gwak M S, Cao L, Li L, et al. Isoflurane preconditioning reduces oxygen-glucose deprivation-induced neuronal injury via B-cell lymphoma 2 protein[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2011, 31: 262-265
- [20] Yang Yu, Richard D Ye. Microglial A β Receptors in Alzheimer's Disease[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2015, 35(1): 71-83
- [21] Bihua Bie, Jiang Wu, Hui Yang, et al. Epigenetic suppression of neuroligin 1 underlies amyloid-induced memory deficiency[J]. *Nature Neuroscience*, 2014, 2(17): 223-231
- [22] Weiwei Ma, Bingjie Ding, Huanling Yu, et al. Genistein Alleviates β -Amyloid-Induced Inflammatory Damage Through Regulating Toll-Like Receptor 4/Nuclear Factor κ B [J]. *Med Food*, 2015, 18(3): 273-279
- [23] Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome[J]. *Cancer*, 2005, 104(4): 788-793
- [24] Hyman C, Hofer M, Barde YA, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra [J]. *Nature*, 1991, 350(6315): 230-232
- [25] Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(3): 209-219
- [26] Faria MC, Goncalves GS, Rocha NP, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease[J]. *Psychiatr Res*, 2014, 53: 166-172
- [27] Fahnstock, M, Garzon, D, Holsinger, RM, et al. Neurotrophic factors and Alzheimer's disease: are we focusing on the wrong molecule? [J]. *Neural Transm Suppl*, 2002, (62): 241-252
- [28] Marcal Vilar, Helena Mira. Regulation of Neurogenesis by Neurotrophins during Adulthood: Expected and Unexpected Roles[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 26
- [29] Sid E O'Bryant, Valerie L Hobson, James R Hall, et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Specifically Associated with Memory Performance among Alzheimer's Disease Cases. *Dement[J]. Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31(1): 31-36
- [30] Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2009, 15(3): 331-337

(上接第 2022 页)

- [17] Feng J, Gao J, Zhou S, et al. Role of stem cell factor in the regulation of ICC proliferation and detrusor contraction in rats with an underactive bladder[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1516-1522
- [18] Tan YY, Ji ZL, Zhao G, et al. Decreased SCF/c-kit signaling pathway contributes to loss of interstitial cells of Cajal in gallstone disease[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11): 4099-4106
- [19] Jie Chen, Lei Du, Yong-Tao Xiao, et al. Disruption of interstitial cells of Cajal networks after massive small bowel resection [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 22: 3415-3422
- [20] 宁海恩, 凌江红, 张智, 等. 酶解法分离与同源血清培养 SD 大鼠胃 Cajal 间质细胞的实验研究[J]. *广西中医药大学学报*, 2016, 19(1): 8-12
- Ning Hai-en, Ling Jiang-hong, Zhang Zhi, et al. Experimental study on isolation of gastric interstitial cells of Cajal from SD rat by enzymatic hydrolysis and homologous serum culture [J]. *Journal of Guangxi University of Chinese Medicine*, 2016, 19(1): 8-12