

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.003

高压氧预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其海马 BDNF 和 GDNF 基因表达的影响 *

薛 芬 薛珊珊 周翠红 于 欢 吴 迪[△]

(空军军医大学第一附属医院心身科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨高压氧预处理(Hyperbaric oxygen preconditioning, HBO - PC)对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其海马脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line - derived neurotrophic factor, GDNF)基因表达的影响。**方法:**将 32 只 SD 雄性大鼠随机分为对照组(Sham 组)、高压氧对照组(HBO 组)、模型组(MCAO 组)、高压氧预处理 + 模型组(HBO + MCAO 组),对 HBO 组和 HBO + MCAO 组连续给予高压氧预处理 5 天,随后对 MCAO 组和 HBO + MCAO 组进行右侧颈内动脉栓线术,建立大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,其他两组行假手术,术后第 7 天对各组大鼠进行 Morris 水迷宫行为学检测和神经功能评分,检测结束后处死大鼠,进行神经功能缺损评分及氯化三苯基四氮唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC)染色;通过蛋白免疫印迹法(Western Blot)检测大鼠海马组织 BDNF 和 GDNF 的基因表达情况。**结果:**(1)神经功能评分提示:Sham 组和 HBO 组均未出现神经功能障碍,MCAO 组大鼠出现明显的神经功能障碍,MCAO + HBO 组神经功能评分明显高于 MCAO 组($P < 0.05$)。(2)TTC 检测提示:Sham 组和 HBO 组脑组织损伤一侧均未出现梗死灶,MCAO 组出现较大的梗死面积比($25.45 \pm 8.75\%$),MCAO + HBO 组的梗死面积比(18.84 ± 10.55)显著小于 MCAO 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。(3)Western Blot 检测显示:MCAO 组 BDNF 与 GDNF 基因表达水平显著低于 Sham 组和 HBO 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而 MCAO + HBO 组可以逆转这一效应,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**高压氧预处理可以通过调节 BDNF、GDNF 基因表达,改善 MCAO 模型大鼠神经功能和认知水平,发挥神经保护作用。

关键词:高压氧预处理;脑缺血再灌注模型;BDNF;GDNF

中图分类号:R743;R459.6 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)15-2813-04

Protective Effect of Hyperbaric Oxygen Pretreatment and the Expression of BDNF and GDNF Genes in Hippocampus of Rats after Cerebral Ischemia Reperfusion *

XUE Fen, XUE Shan-shan, ZHOU Cui-hong, YU Huan, WU Di[△]

(Department of Psychosomatic, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the protective effect of hyperbaric oxygen conditioning (HBO - PC) on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats and the expression of brain - derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell - derived neurotrophic factor (GDNF) genes. **Methods:** 32 Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: control group (sham group), hyperbaric oxygen control group (HBO group), model group (MCAO group), hyperbaric oxygen pretreatment + model group (HBO + MCAO group). HBO group and HBO + MCAO group were given hyperbaric oxygen pretreatment for 5 consecutive days, MCAO group and HBO + MCAO group were given right internal carotid artery embolization to establish middle cerebral artery occlusion (middle cerebral artery occlusion). The other two groups received fake surgery. Morris water maze behavior test and nerve function score were performed on the 7th day after operation. After the test, the rats were killed, the nerve function defect score and 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride were performed, the gene expression of BDNF and GDNF in rat hippocampus were detected by Western blotting. **Results:** (1) the neurological function score showed that there was no neurological dysfunction in sham group and HBO group, and there was significant neurological dysfunction in MCAO group. The neurological function score in MCAO + HBO group was significantly higher than that in MCAO group ($P < 0.05$). (2) TTC showed that there was no infarct on the injured side of brain tissue in sham group and HBO group, and the ratio of infarct area in MCAO group was ($25.45 \pm 8.75\%$), and that in MCAO + HBO group was (18.84 ± 10.55) significantly lower than that in MCAO group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (3) Western blot showed that the gene expression level of BDNF and GDNF in MCAO group was significantly lower than that in sham group and HBO group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but MCAO + HBO group could reverse the effect, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** Hyperbaric oxygen pretreatment can improve the neural function and cognitive by regulating the expression of BDNF and

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81904280)

作者简介:薛芬(1985-),女,硕士,主要研究方向:神经生物学,电话:029-84771141, E-mail: xuefen029@163.com

[△] 通讯作者:吴迪(1986-),女,主治医师,主要研究方向:神经生物学,电话:029-84771141, E-mail: wudi2017@163.com

(收稿日期:2020-02-27 接受日期:2020-03-23)

GDNF genes, and play a neuroprotective role of cerebral ischemia-reperfusion.

Key words: Hyperbaric oxygen pretreatment; Cerebral ischemia-reperfusion model; BDNF; GDNF

Chinese Library Classification (CLC): R743; R459.6 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)15-2813-04

前言

脑卒中是全世界范围内仅次于冠心病和癌症的第三大致死原因^[1]。近年来已成为我国的主要致死原因,占全世界脑卒中死亡总数的近三分之一^[2]。目前唯一有效的溶栓治疗,因其治疗时间窗窄,禁忌症多,治疗效果不尽如人意^[3],脑卒中的高致死率和高致残率,加重了社会及患者家庭的经济负担^[4]。因此,目前亟需寻找新型的急性脑卒中治疗手段。

1996 年 Wada 等首次发现高压氧预处理疗法可增加热休克蛋白-72(heat shock protein-72, HSP-72)合成,使海马 CA1 区神经元增加,发挥脑保护作用^[5],此后高压氧预处理疗法的脑保护作用取得突飞猛进的进展。近年来,高压氧预处理疗法在许多实验性急性脑损伤模型中均显示出预防神经元死亡和改善神经功能的作用^[6,7]。但高压氧预处理对缺血性脑卒中模型大鼠的保护作用机制尚不清楚。

BDNF 是重要的脑源性神经营养因子之一,可以促进神经元分化、迁移或调节突触活动等^[8,9]。研究指出,BDNF 可以增加神经元重塑,减少脑卒中后梗塞面积并改善运动功能^[10]。此外, GDNF 也已被证实可以促进周围神经元分化和迁移,提高凋亡细胞存活力,修复损伤神经元,减少缺血性脑损伤后的脑水肿程度和梗死面积,发挥神经保护作用^[11-13]。

为了解决这一问题,本研究选择 MCAO 模型,探讨高压氧预处理对脑缺血再灌注模型大鼠的保护作用及其作用机制,为临床高压氧预处理在缺血性脑卒中的应用提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 材料

(1) 动物: 实验动物选择体质量在 280 - 320 g 的 Sprague - Dawley 大鼠,由第四军医大学动物实验中心提供。根据随机数字表法将大鼠随机分为 4 组:对照组(Sham 组)、高压氧对照组(HBO 组)、模型组(MCAO 组)、高压氧预处理 + 模型组(HBO + MCAO 组),每组 8 只。动物饲养条件为室温(23±1)℃,湿度 50% - 55%,12h/12h(8:00 - 20:00)明暗控制。实验已经被第四军医大学动物研究伦理委员会批准。

(2) 主要试剂和仪器:BDNF 抗体 (EPITOMICS 公司)、

GDNF 抗体(EPITOMICS 公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组步骤 将大鼠随机分为对照组 (Sham 组)、高压氧对照组(HBO 组)、模型组(MCAO 组)、高压氧预处理 + 模型组(HBO + MCAO 组),对 HBO 组和 HBO + MCAO 组连续给予高压氧预处理 5 天,随后对 MCAO 组和 HBO+MCAO 组进行右侧颈内动脉栓线术,建立大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,其他两组行假手术,于术后第 7 天对各组大鼠进行 Morris 水迷宫行为学检测和神经功能评分,检测结束后处死大鼠,进行神经功能缺损评分及氯化三苯基四氮唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC)染色;通过 Western Blot 实验检测 BDNF 和 GDNF 的基因表达情况。

1.2.2 高压氧预处理方法 使用动物高压氧舱(中国烟台冰轮高压氧舱有限公司,型号 NG90-IIC),纯氧洗舱 10 分钟,保持舱内氧浓度在 98 - 100%、2.5 绝对压(atmospheres absolute, ATA),增压和减压的速度为 0.2 atm/min,将大鼠放置舱内 1 小时,连续 5 天。使用血氧计监测氧浓度,保持舱内温度在 23 - 26℃之间。对照组大鼠在同一个房间的常压空气下。

1.2.3 大鼠 MCAO 再灌注模型制备 将大鼠用戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔内注射麻醉,随后将其放置在加热垫上以保持大鼠体温。取颈中线切开,逐层分离暴露右侧颈总动脉和颈外动脉并结扎近端。从颈总动脉分叉处下方的切口向颈内动脉插进 3 - 0 圆形尖端尼龙单丝缝合线(Ethicon, 1893G),直到区域脑血流(CBF)降低到低于基线水平的 16%,从而阻塞大脑前动脉的基底部、大脑中动脉和后交通动脉。缺血诱导后 2 小时,缓慢拔丝,血流恢复至≥ 75%的基线水平。使用激光多普勒血流测定仪(Perimed AB, PeriFlux System 5000)监测同侧 CBF,并监测直肠温度(Spacelabs Medical, 90303B),将体温维持在 37.0-37.5℃。Sham 组合 HBO 组大鼠接受相同的手术,不进行 MCAO 造模。

1.2.4 动物模型造模成功标准及神经功能评分 根据 Garcia 大鼠神经功能评分标准评估大鼠的神经功能缺损^[14],详见表 1。最低神经功能评分结果为 3,最高神经功能评分结果为 18,代表正常情况。

表 1 Garcia 大鼠神经功能评分标准

Table 1 Garcia neurological scales for cerebral ischemia rats

Project	Expression and score
Spontaneous Activity	3, Normal; 2, slightly affected; 1, severely affected; 0, no movement
Symmetry in the Movement of Four Limbs	3, move symmetrically; 2, move slowly; 1, minimal movement; 0, forelimb, no movement.
Forepaw Outstretching	3, symmetrical outreach; 2, outstretched less than other side; 1, moved minimally; 0, no outreaching.
Climbing	3, normal climbing; 2, impaired and climbing or grip than other side; 1, failed to climb.
Body Proprioception	3, symmetrical response; 2, weak response than other side; 1, no response.
Response to Vibrissae Touch	3, symmetrical response; 2, weak response than other side; 1, no response.

1.2.5 TTC 染色 将大鼠快速断头取脑,放置于 -20°C 冰箱中速冻 15 分钟后,随后进行切片,片厚 2 mm,置于 2%的 TTC 溶液中染色 60 min,未染色区域定义为梗死区域染色结束后换用多聚甲醛固定 2h,拍照,使用 ImagePro Plus 5.1 软件计算梗死面积。

1.2.6 Western blot 检测 断头法处死大鼠后取出海马,制备蛋白样品。按照 BCA 蛋白质定量结果,各泳道蛋白上样为 40 μg 。凝胶电泳后将蛋白转移至 PVDF 膜;以封闭液(25 mmol/L TBS 溶液,5 g/L 脱脂奶粉,1 mL/L 吐温-20)室温封闭 1 h。经 TBS 漂洗 $3\times 8\text{ min}$,孵育一抗(BDNF、GDNF), 4°C 冰箱过夜。第二日室温复温 30 min,TBS 漂洗 $3\times 8\text{ min}$ 。入二抗,室温孵育 1 h。TBS 洗膜 $3\times 8\text{ min}$,滴加化学荧光试剂,在暗室中用 X 光胶片压片成像。扫描各免疫印迹条带并进行分析,用 Image J 软件测出条带的灰度,计算出 BDNF 和 GDNF 条带与其对应

的 $\beta\text{-actin}$ 条带的灰度比值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS23.0 进行数据统计分析,数据资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示。各组之间的比较用单因素方差分析,两两数据比较前进行方差齐性检验,满足方差齐性则采用 LSD-t 检验,方差不齐则采用 Dunnett T3 检验。设 $P<0.05$ 时有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠神经功能评分

Sham 组大鼠无神经功能损伤症状,模型组大鼠与对照组大鼠的 7 天神经功能评分比较具有统计学意义 ($P<0.05$),天麻素组大鼠神经功能评分优于模型组大鼠,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 大鼠神经功能评分和脑梗死容积($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of Neurological Scores and Infarct Volumes($\bar{x}\pm s$)

Groups	Amount(n)	Neural function scores	Infarction Volume
Sham	6	$18.78\pm 1.10^*$	0
HBO	6	$18.56\pm 1.13^*$	0
MCAO	6	8.67 ± 2.00	25.45 ± 8.75
HBO + MCAO	6	$15.33\pm 1.87^{**}$	$18.84\pm 10.55^{**}$

Note: compared with the MCAO group, * $P<0.01$; compared with the MCAO group, ** $P<0.05$.

2.2 TTC 染色

TTC 染色和梗死面积计算结果显示,Sham 组和 HBO 组未出现梗死。MCAO 组出现较大的梗死面积比 ($25.45\pm 8.75\%$),MCAO + HBO 组的梗死灶 (18.84 ± 10.55) 显著小于 MCAO 组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 1。

2.3 各组大鼠海马内 BDNF 与 GDNF 的表达情况

MCAO 组 BDNF 水平明显低于 Sham 组和 HBO 组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),而 MCAO + HBO 组可以逆转这一效应。同时,MCAO 组 GDNF 水平明显低于 Sham 组和 HBO 组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),而 MCAO + HBO 组亦可以逆转这一效应,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 2。

3 讨论

《中国卒中防治报告 2018》概要指出,我国卒中疾病负担呈爆发式增长,40 岁以上脑卒中患者达到 1200 万人以上,每年有 196 万人脑卒中患者死亡^[15],而脑卒中其最有效的治疗方式为超早期使用重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗,但因时间窗窄,现阶段国内诸多医疗机构尚未建立有效且及时的静脉溶栓绿色通道,严重限制了静脉溶栓的应用^[16,17]。寻找新的防治手段成为急性缺血性卒中治疗的当务之急。

高压氧疗法因其安全性高^[18],已被应用于如一氧化碳中毒、空气栓塞甚至风湿免疫等多种疾病^[19,20],既往研究发现,高压氧预处理可以提高抗氧化水平,减少 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子表达,诱导细胞自噬,激活缺氧诱导因子,抑制神经细胞凋亡等,发挥神经系统保护作用^[21,22],但具体机制尚不清楚。我

们前期研究显示,高压氧预处理可以改善 MCAO 模型大鼠脑梗死面积及神经功能评分^[23]。本研究采用 MCAO 法制备急性

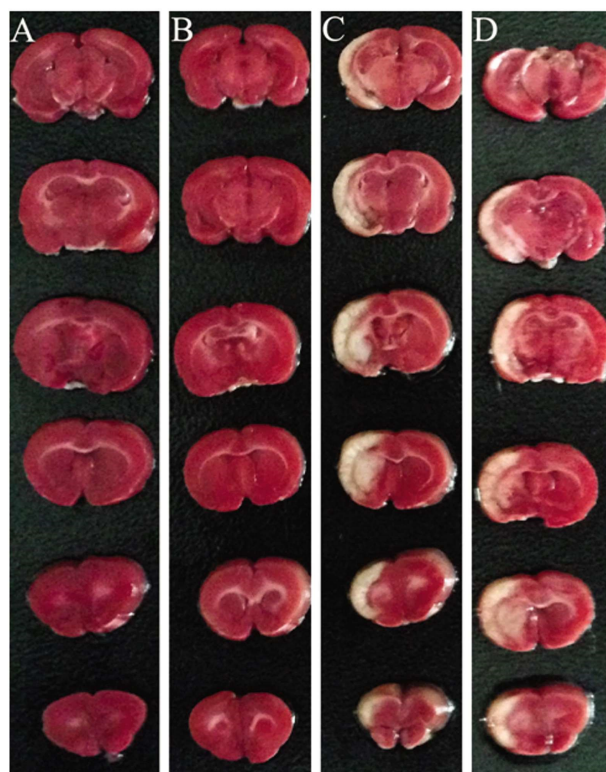


图 1 各组大鼠 TTC 染色情况的比较

Fig.1 Comparison of TTC staining in each group

Note: A, Sham group. B, HBO group.

C, MCAO group, D, MCAO+HBO group

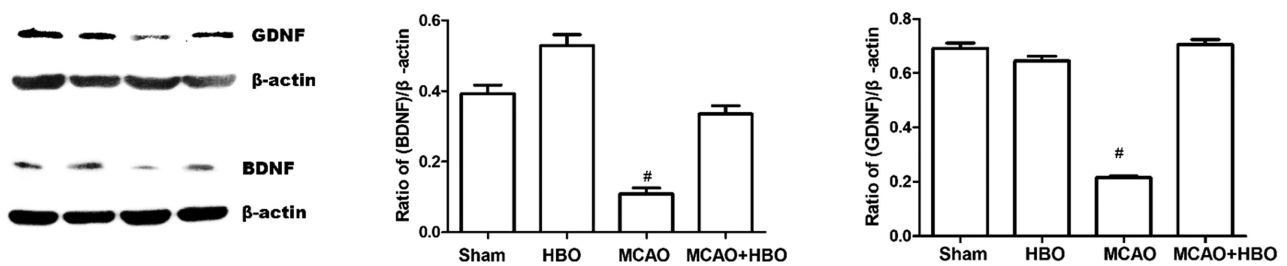


图2 各组大鼠 BDNF 和 GDNF 表达情况的比较

Fig.2 Comparison of the apoptosis of rat myocardial cells among different groups

Note: [#] $P < 0.005$, compared with other group.

脑卒中模型^[24],使用脑梗死面积比和神经功能评分,从组织损伤角度和运动功能角度评价缺血性脑卒中病情严重程度^[25]。本实验研究结果显示,MCAO 模型组大鼠出现大面积脑梗死,而高压氧预处理后可以逆转这一效应,与既往研究结果一致^[23, 26]。为了探讨具体的作用机制,我们观察了 HBO - PC 对 MCAO 模型大鼠 BDNF 和 GDNF 水平影响。

脑源性神经营养因子主要分布于中枢神经系统的皮层和海马中,对中枢神经元的再生、分化和防止神经元凋亡方面均有重要意义,发挥着重要的神经保护和神经营养作用^[27, 28]。脑缺血发生后,BDNF 在缺血区 6 小时内表达增强,在 48 小时达到高峰^[29],因此,脑缺血后 BDNF 增多有利于神经元的修复。已有研究发现,高压氧治疗可以提高急性脑缺血患者血浆中 BDNF 含量^[30]。此外,GDNF 可以激活 MAPK 通路,促进星形胶质细胞的增殖和分化,并对神经干细胞的表达和增殖起到正反馈作用^[3]。本研究亦显示 MCAO 术后 BDNF 和 GDNF 水平与对照组相比明显下降,经过 HBO - PC 可以逆转这一损伤。

综上所述,本研究证实 HBO-PC 对 MCAO 模型大鼠具有神经保护作用,这可能与 BDNF 和 GDNF 基因水平表达有关。但本研究具有一定的局限性,未进行不同氧气压力或不同时间 HBO 干预对 MCAO 的影响的检测,亦缺乏 HBO - PC 脑保护作用深层机制的研究。

参考文献(References)

- [1] Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing Stroke: Saving Lives Around the World[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(2): 182-187
- [2] Wenzhi Wang, Bin Jiang, Haixin Sun, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771
- [3] 李知静,金香兰. 急性缺血性脑卒中氧治疗的研究进展 [J]. *医学综述*, 2020, (02): 306-310
- [4] 陈颖. 脑卒中经济负担研究方法及应用进展[J]. *预防医学*, 2019, 31(6): 578-581
- [5] Wada K, Ito M, Miyazawa T, et al. Repeated hyperbaric oxygen induces ischemic tolerance in gerbil hippocampus [J]. *Brain Res*, 1996, 740(1-2): 15-20
- [6] Soejima Y, Ostrowski RP, Manaenko, et al. A Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates hyperglycemia enhanced hemorrhagic transformation after transient MCAO in rats[J]. *Med Gas Res*, 2012, 2(1): 9
- [7] Yan W, Fang Z, Yang Q, et al. Sirt1 mediates hyperbaric oxygen preconditioning-induced ischemic tolerance in rat brain[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2013, 33(3): 396-406
- [8] Barros W, David M, Souza A, et al. Can the effects of environmental enrichment modulate BDNF expression in hippocampal plasticity? A systematic review of animal studies[J]. *Synapse*, 2019, 73(8): e22103
- [9] De Vincenti AP, Rí os AS, Paratcha G, et al. Mechanisms that modulate and diversify BDNF functions: implications for hippocampal synaptic plasticity[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 135
- [10] Schabitz, W.-R. Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm use on functional motor recovery after small cortical ischemia[J]. *Stroke*, 2005, 35(4): 992-997
- [11] Duarte EP, Curcio M, Canzoniero LM, et al. Neuroprotection by GDNF in the ischemic brain[J]. *Growth Factors*, 2012, 30(4): 242-257
- [12] 郭安臣, 赵一龙, 苏芳, 等. 脑苷肌肽促进星形胶质细胞分泌 GDNF 保护 AAPH 诱导神经元损伤的实验研究[J]. *中国卒中杂志*, 2015, 10(4): 291-297
- [13] 邢晓滨, 张卓伯, 高冠群, 等. GDNF 对神经干细胞增殖、分化的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(29): 5786-5789
- [14] Garcia J, Wagner S, Liu KF, et al. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Stroke*, 1995, 26(4): 627
- [15] 《中国脑卒中防治报告 2018》编写组. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 105-119
- [16] 朱健行, 张蓓, 李亚军. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化的研究进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(5): 638-641
- [17] 张小雪, 张京芬. 国内急性期缺血性脑卒中的溶栓治疗现状分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(2): 222-224
- [18] 吕艳丽, 赵琨. 高压氧治疗对脑损伤患者的影响的研究新进展[J]. *医学信息*, 2019, 32(z2): 69
- [19] 吴仕波. 高压氧对一氧化碳中毒迟发性脑病防治的研究进展[J]. *健康大视野*, 2019, (16): 30-31
- [20] 李峻宇, 李佳洁, 王晓栋, 等. 高压氧治疗在风湿病中的应用 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(12): 857-860
- [21] 孙行, 江腾. 高压氧预处理对神经系统保护作用的研究进展(综述) [J]. *安徽卫生职业技术学院学报*, 2017, 16(4): 36-37
- [22] 史智超, 邱立军, 陈强, 等. 高压氧治疗对急性缺血性脑卒中保护作用机制研究进展[J]. *中国医学物理学杂志*, 2018, 35(04): 466-469
- [23] Xue F, Huang J, Ding P, et al. Nrf2/antioxidant defense pathway is involved in the neuroprotective effects of Sirt1 against focal cerebral ischemia in rats after hyperbaric oxygen preconditioning [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 309: 1-8

- 上皮细胞内质网应激的影响[J].西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(3): 361-365
- [11] Lin L, Hou G, Han D, et al. Ursolic acid alleviates airway-vessel remodeling and muscle consumption in cigarette smoke-induced emphysema rats[J]. BMC pulmonary medicine, 2019, 19(1): 103-114
- [12] Musri M M, Coll-Bonfill N, Maron B A, et al. MicroRNA Dysregulation in Pulmonary Arteries from Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Relationships with Vascular Remodeling [J]. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2018, 59 (4): 490-499.
- [13] 蔡华丹, 侯均, 吕永宁, 等. 噻托溴铵喷雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的有效性与其安全性荟萃分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40 (8): 596-603
- [14] 唐卓然, 吴海斌, 李勇铭, 等. 益气消痰通络方对慢性阻塞性肺疾病血管重塑模型大鼠 VEGF、ET-1 和 CTGF 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 7(5): 1137-1140
- [15] 侯体保, 刘锐, 何嘉, 等. 清气化痰丸加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及对患者炎症反应、气道重塑和血栓形成机制的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 74-80
- [16] Hou W, Hu S, Li C, et al. Cigarette Smoke Induced Lung Barrier Dysfunction, EMT, and Tissue Remodeling: A Possible Link between COPD and Lung Cancer [J]. Biomed research international, 2019, 6 (27): 2025636-2025646
- [17] 郭晓桐, 范玉春, 郝斌威, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺小动脉重塑对肺动脉压的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 477-483
- [18] 黄立权, 邱添, 张蓉蓉, 等. 姜黄素对血栓刺激肺微血管内皮细胞血栓模型前炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019(3): 269-273
- [19] Sun Z, Li F, Zhou X, et al. Stem cell therapies for chronic obstructive pulmonary disease: current status of pre-clinical studies and clinical trials[J]. Journal of thoracic disease, 2018, 10(2): 1084-1098
- [20] Nielsen S H, Willumsen N, Leeming D J, et al. Serological assessment of activated fibroblasts by alpha-smooth muscle actin (α -SMA): a noninvasive biomarker of activated fibroblasts in lung disorders[J]. Translational oncology, 2019, 12(2): 368-374
- [21] Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, et al. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article [J]. International journal of molecular sciences, 2019, 20(18): 4329-4348
- [22] Shen Q Y, Wu L, Wei C S, et al. Sevoflurane Prevents Airway Remodeling via Downregulation of VEGF and TGF- β 1 in Mice with OVA-Induced Chronic Airway Inflammation[J]. Inflammation, 2019, 42(3): 1015-1022
- [23] Truong T M, Li H, Dhapare S, et al. Sulfated dehydropolymer of caffeic acid: In vitro anti-lung cell death activity and in vivo intervention in emphysema induced by VEGF receptor blockade[J]. Pulmonary pharmacology & therapeutics, 2017, 45(8): 181-190
- [24] Masubuchi H, Ueno M, Maeno T, et al. Reduced transient receptor potential vanilloid 2 expression in alveolar macrophages causes COPD in mice through impaired phagocytic activity [J]. BMC pulmonary medicine, 2019, 19(1): 70-80
- [25] Li X, Yang H, Wu S, et al. Suppression of PTPN6 exacerbates aluminum oxide nanoparticle-induced COPD-like lesions in mice through activation of STAT pathway[J]. Particle and fibre toxicology, 2017, 14(1): 53-67
- [26] Sun Y, An N, Li J, et al. miRNA-206 regulates human pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis via targeting in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of cellular biochemistry, 2019, 120(4): 6223-6236
- [27] 江兴, 李荣, 周玉生. 依达拉奉对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠的干预作用[J]. 医药导报, 2018, 37(7): 822-826
- [28] 陈晓明, 张伟兵, 田晓彦, 等. 盐酸氨溴索对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织细胞凋亡和血清炎症因子的影响[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(3): 526-531
- [29] Cho R J, Kim Y S, Kim J Y, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cell spheroids improve recovery in a mouse model of elastase-induced emphysema[J]. BMB reports, 2017, 50(2): 79-84
- [30] 林先刚, 陈业农, 刘竹青, 等. 姜黄素对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺动脉平滑肌细胞的作用及其机制研究[J]. 浙江大学学报(医学版), 2016, 45(5): 468-475

(上接第 2816 页)

- [24] Tang Q, Han R, Xiao H, et al. Role of suture diameter and vessel insertion position in the establishment of the middle cerebral artery occlusion rat model[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2013, 5(6): 1603-1608
- [25] 高志, 赵海苹, 罗玉敏, 等. 小鼠脑缺血神经功能障碍行为学评价的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(11): 68-72
- [26] 蔡宏斌, 葛朝明, 张兰芳, 等. 不同压力高压氧预处理对大鼠局灶性脑缺血-再灌注自由基损伤的保护作用[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(9): 803-806
- [27] Long TY, Terence N, Megan T, et al. Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review[J]. Brain & Behavior, 2018, 8(7): e01009
- [28] 陈晓迪, 朱洪权, 宋唯一, 等. 脑源性神经营养因子与脑梗死的关系[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(1): 155-157
- [29] 张三明, 鲁翔. BDNF 在局部脑缺血大鼠的表达 [J]. 江苏医药, 2008, 34(10): 1032-1033
- [30] 程鹏玲, 于春丽, 宋闰宇. 高压氧治疗对急性脑出血患者 BDNF 脑水肿和神经功能的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(6): 64-66