



电子、语音版

· 论 著 ·

甘草酸二铵对颅脑损伤大鼠神经元活性、脑组织病理及 YAP1 蛋白的影响

骆昌云, 代永龙, 谭正芳
重庆市大足区人民医院, 重庆 402360

摘要:目的 探讨甘草酸二铵(DG)对颅脑损伤大鼠神经元活性、脑组织病理及YES关联蛋白1(YAP1)蛋白的研究。方法 将44只SD大鼠随机分为4组,每组11只,健康组、外伤组(颅脑外伤模型)、依达组(颅脑外伤模型给予依达拉奉干预)、甘草组(颅脑外伤模型给予DG干预)。采用Zea Longa法(5分)检测各组大鼠神经功能;用酶联免疫法测定血清白介素-6(IL-6)、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;采用HE染色观察脑组织神经细胞形态学变化;TUNEL法检测各组大鼠海马组织神经细胞凋亡;免疫印迹检测海马组织YAP1、磷酸化YAP1(p-YAP1)、大肿瘤抑制基因1(Lats1)及磷酸化Lats1(p-Lats1)蛋白表达水平。结果 与健康组相比,外伤组神经功能评分,IL-6、TNF- α 、IL-1 β ,神经细胞凋亡、YAP1、p-YAP1、Lats1、p-Lats1均升高($P < 0.05$);与外伤组相比,依达组及甘草组以上指标均降低($P < 0.05$),依达组和甘草组比较,以上指标差异无统计学意义($P > 0.05$);与健康组相比,外伤组大鼠海马组织结构紊乱,神经元数目减少,细胞核深染,细胞膜部分消失,依达组和甘草组神经元排列比外伤组整齐有序,肿胀程度减轻,细胞核较清晰。结论 甘草酸二铵对颅脑损伤的治疗具有一定积极作用,且与依达拉奉治疗相关相当,其机制可能与改善神经功能、调节炎症因子变化及相关蛋白表达相关。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(2): 18–22]

关键词: 颅脑损伤;甘草酸二铵;神经元活性;脑组织病理;YAP1蛋白

中图分类号: R651.15

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.02.004

Effect of diammonium glycyrrhizinate on neuronal activity, brain histopathology, and YAP1 protein in rats with traumatic brain injury

LUO Changyun, DAI Yonglong, TAN Zhengfang
The People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China
Corresponding author: DAI Yonglong, Email: fghre@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the effect of diammonium glycyrrhizinate (DG) on neuronal activity, brain histopathology, and YAP1 protein in rats with traumatic brain injury. **Methods** A total of 44 rats were randomly divided into healthy group, trauma group (a rat model of traumatic brain injury), edaravone group (the rats with traumatic brain injury were given edaravone intervention), and DG group (the rats with traumatic brain injury were given DG intervention), with 11 rats in each group. The Zea Longa method (5 points) was used to evaluate the nerve function of the rats in each group; enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure the serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), and tumor necrosis factor- α (TNF- α); HE staining was used to observe the morphological changes of neural cells in brain tissue; the TUNEL method was used to detect neuronal apoptosis in the hippocampal tissue of rats; Western blotting was used to measure the protein expression levels of YAP1, phosphorylated YAP1 (p-YAP1), large tumor suppressor gene 1 (Lats1), and extremely phosphorylated Lats1 (p-Lats1) in the hippocampus. **Results** Compared with the healthy group, the trauma group had significant increases in neurological score, IL-6, TNF- α , IL-1 β , apoptosis of neural cells, YAP1, p-YAP1, Lats1, and p-Lats1 ($P < 0.05$). Compared with the trauma group, the

收稿日期: 2022-05-26; 修回日期: 2024-01-31

作者简介: 骆昌云(1986—), 男, 学士, Email: m13438842984_1@163.com。

通信作者: 代永龙(1987—), Email: fghre@163.com。

edaravone group and the DG group had significant reductions in the above indicators ($P < 0.05$), while there were no significant differences between the edaravone group and the DG group ($P > 0.05$). Compared with the healthy group, the trauma group had disordered structure of the hippocampus, with a reduction in the number of neurons, hyperchromatic nuclei, and partial disappearance of cell membrane, and compared with the trauma group, the edaravone group and the DG group had ordered arrangement of neurons, with alleviation of swelling and clear nuclei. **Conclusions** Diammonium glycyrrhizinate has a positive effect on the treatment of cranial injury, which is similar to that of edaravone. Its mechanism may be related to improving nerve function, regulating the changes of inflammatory factors and the expression of related proteins. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(2): 18–22]

Keywords: traumatic brain injury; diammonium glycyrrhizinate; neuronal activity; brain histopathology; YAP1 protein

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是常见的脑部疾病,常与外力作用相关^[1-2]。现阶段,该病的发病率、病死率逐渐升高^[3]。病中可伴随出现头晕、头痛、瞳孔异常等症状,严重时还会出现意识模糊、昏迷等^[4]。治疗方面,常给予抗炎、保护脑神经等药物干预以及手术治疗^[5]。

甘草酸二铵(diammonium glycyrrhizinate, DG)是甘草酸提取物的草酸制剂,因其具有抗炎作用强、稳定性好、溶解度高、脂溶性好、生物活性强等优点,临床上在治疗各类肝炎、肝损伤中发挥重要作用^[6]。目前已有研究甘草酸还可治疗感染、溃疡性结肠炎等炎症疾病^[7]。同时也有研究发现甘草酸能透过正常大鼠的血脑屏障,有研究表明损伤脑组织周围血脑屏障会减弱或破坏,使甘草酸更容易渗透到受伤的脑组织,抑制脑损伤高迁移率族蛋白-1(high mobility group box chromosomal protein1, HMGB-1)蛋白表达及分泌^[8]。甘草酸与HMGB-1结合,阻断HMGB-1和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)之间的相互作用抑制HMGB-1磷酸化,使HMGB-1无法从核内向胞质内转运,减少HMGB-1的释放,中断与细胞因子的正反馈效应。近年来有很多学者想把DG应用到TBI的治疗中。有研究发现^[9],DG可通过降低水通道蛋白-1(Aquaporin-1, AQP-1)表达水平来减轻脑损伤后对血脑屏障的破坏,从而达到对神经血管的保护作用。在脑组织病理方面,DG对于减轻脑缺血再灌注损伤、脑出血和阿尔茨海默病等脑病理过程中的神经炎症反应和细胞凋亡。但是目前关于DG对TBI治疗机制仍缺乏研究,因此本文探索DG对TBI大鼠的神经元活性、脑组织病理及YES关联蛋白1(recombinant Yes associated protein 1, YAP1)蛋白的研究。

1 材料与方

1.1 材料

1.1.1 实验大鼠 44只SD大鼠(雌雄各半),购于南京君科生物工程公司,体重190~210 g,室温(24±1)℃,分7笼饲养,湿度45%~50%,大鼠活动饮水自由,给予大鼠1周时间习惯新环境,动物实验经我院动物实验伦理委员会批准(HNZYY-2019007)。实验过程遵循国际兽医学编辑协会《关于动物伦理与福利的作者指南共识》和本地

及国家法规。实验动物在麻醉下进行所有的手术,并尽一切努力最大限度地减少其疼痛、痛苦和死亡。

1.1.2 药物、试剂与仪器 依达拉奉购自罗欣药业(山东);DG购自二叶制药(苏州);戊巴比妥钠购自鸿运隆生物科技(湖北);酶联免疫试剂盒购自晶抗生物(上海);苏木精-伊红试剂盒、YAP1抗体、大肿瘤抑制基因1(large tumor suppressor homolog 1, Lats1)抗体、辣根过氧化物酶标记羊抗兔IgG二抗购自联硕宝为生物科技(上海)。

1.2 分组、建模及干预

分组:采用随机法将48只大鼠分为4组,健康组、外伤组(颅脑外伤模型)、依达组(颅脑外伤模型给予依达拉奉干预)、甘草组(颅脑外伤模型给予DG干预),每组11只,预留4只。除健康组外,其余3组建模。

建模方法:依据文献[10]将大鼠固定于立体定向仪,用50 mg/kg戊巴比妥钠腹腔麻醉大鼠,剪掉大鼠头部皮毛,碘附消毒,头部正中切开2.0 cm小口,分离头皮,暴露大鼠颅骨,用微型小钻钻出4.0 mm骨窗并保持硬膜完整,然后将35 g砝码从高度25 cm处自由下落撞击硬膜致TBI,打击后干棉球止血,缝合头皮前于创口处滴注硫酸庆大霉素注射液5滴,缝合后在伤口周围涂红霉素软膏,回笼,肌肉注射硫酸庆大霉素预防感染(2 mL/次,1次/d,连续5 d)。造模后用改良神经功能缺损评分评定大鼠即刻神经功能,评分7~12分即为造模成功。本次建模无脱失及死亡现象均建模成功。

干预方法:建模后,依达组大鼠给予采用依达拉奉注射液5.0 mg/kg注入大鼠腹腔,1次/d;甘草组大鼠给予DG 100 mg/kg灌胃,1次/d;健康组、外伤组灌胃等量生理盐水,连续给药14 d后停止。

表1 Zea Longa评分

分数	功能情况
0分	无神经功能损伤
1分	对侧前肢不能完全伸展
2分	行走时表现对侧旋转
3分	走时倾倒
4分	意识丧失

1.3 大鼠神经功能评分

造模后第1、7及14天时,采用Zea Longa法(5分)(见表1)检测各组大鼠神经功能。

1.4 血清检测

采集大鼠股动脉血2 mL,3 000 r/min,离心10 min,取上清液,用酶联免疫法检测各组大鼠血清中白细胞介素(Interleukin-6, IL-6)、白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。具体操作严格按试剂盒说明书操作。

1.5 海马组织采集及HE染色

采血后,用戊巴比妥钠麻醉,大鼠断头处死后剥除大鼠颅骨暴露出大脑,于冰上剥离海马组织。将取下的组织放入EP管中,低温储存。

取大鼠脑组织常规脱水后,浸蜡,石蜡包埋大鼠脑组织,制备4 μ m切片,烤片,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,然后染色,脱蜡、水合,透明封片,光镜下观察神经细胞形态学变化。

1.6 TUNEL法检测各组大鼠海马组织神经细胞凋亡

取大鼠脑组织,切片浸入TUNEL反应液中,磷酸盐缓冲液清洗。过氧化氢冲洗淬灭酶活性,后联合抗生物蛋白过氧化氢酶和二氨基联苯胺覆盖,光学高倍显微镜下进行观察凋亡细胞核呈现棕黄色,随机选择5个视野下的细胞观察凋亡率。

1.7 免疫印迹检测YAP1、磷酸化YAP1(p-YAP1)、Lats1及磷酸化Lats1(p-Lats1)蛋白表达水平

取分离脑组织剪碎,放入裂解液中,脑组织匀浆后,离心(10 000 r/min、10 min)取上清液。通过蛋白定量分析、PAGE胶制备、上样、电泳、转膜、膜封闭、抗体孵育加入一抗YAP1(1:1 000)、Lats1(1:1 000)、p-YAP1(1:1 200)、p-Lats1(1:800),再加入辣根根过氧化物酶标记羊抗兔IgG二抗(1:2 000)、显色等步骤,成像系统对印迹条带的光密度进行分析。

1.8 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件对数据进行分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用F检验或重复测量数据的方差分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠神经功能比较

各组第1、7及14天的神经功能比较,采用重复测量数据的方差分析,结果:①不同时间点间的神经功能评分有差别($F=4.821, P=0.008$);②组间神经功能评分有差别($F=352.100, P=0.000$),与健康组相比,外伤组神经功能评分较高,相对依达组、甘草组较差;③各组神经功能评分变化趋势无差别($F=1.587, P=0.157$)。见表2。

表2 各组大鼠神经功能评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	第1天	第7天	第14天
健康组($n=11$)	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
外伤组($n=11$)	3.15 \pm 0.60	3.45 \pm 0.66	3.18 \pm 0.58
依达组($n=11$)	2.76 \pm 0.39	2.61 \pm 0.51	2.21 \pm 0.41
甘草组($n=11$)	2.69 \pm 0.49	2.58 \pm 0.45	2.23 \pm 0.36

2.2 各组大鼠血清中IL-6、TNF- α 和IL-1 β 水平变化

各组大鼠血清中IL-6、TNF- α 和IL-1 β 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与健康组相比,外伤组大鼠血清中IL-6、TNF- α 和IL-1 β 表达水平升高($P<0.05$):与外伤组相比,依达组和甘草组大鼠血清中各指标水平均下降($P<0.05$)。见表3。

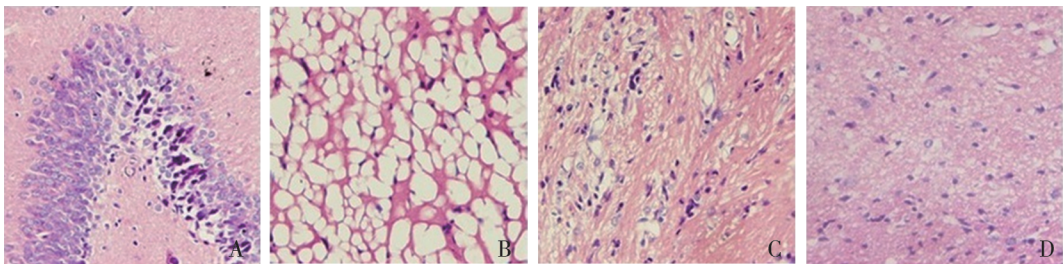
表3 各组大鼠炎症因子比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6	IL-1 β	TNF- α
健康组($n=11$)	71.39 \pm 14.58	27.18 \pm 4.75	42.35 \pm 7.54
外伤组($n=11$)	185.29 \pm 27.57 ^①	57.84 \pm 8.62 ^①	114.13 \pm 17.43 ^①
依达组($n=11$)	123.40 \pm 23.21 ^{①②}	43.55 \pm 6.51 ^{①②}	71.49 \pm 11.03 ^{①②}
甘草组($n=11$)	121.35 \pm 22.32 ^{①②}	42.75 \pm 6.44 ^{①②}	70.51 \pm 10.23 ^{①②}
F值	47.620	38.200	65.690
P值	0.000	0.000	0.000

注:①与健康组相比, $P<0.05$;②与外伤组相比, $P<0.05$ 。

2.3 各组大鼠脑组织形态学变化

与健康组相比,外伤组大鼠海马组织结构紊乱,神经元数目减少,细胞核深染,细胞膜部分消失。依达组和甘草组神经元排列比外伤组整齐有序,肿胀程度减轻,细胞核较清晰,见图1。



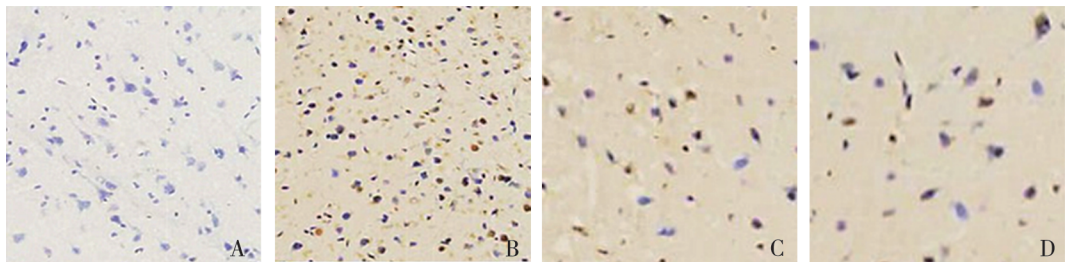
A:健康组; B:外伤组; C:依达组; D:甘草组。

图1 脑组织病理比较(HE, $\times 400$)

2.4 各组大鼠神经细胞凋亡情况

健康组神经细胞凋亡率(13.38±3.62)%、外伤组(48.62±8.39)%、依达组(32.67±7.68)%、甘草组(31.56±6.45)%,各组间比较,差异具有统计学意义($F=49.620$,

$P=0.000$);与健康组比较,外伤组凋亡率升高($P<0.05$);与外伤组比较,依达组和甘草组凋亡率下降($P<0.05$),依达组和甘草组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图2。



A: 健康组; B: 外伤组; C: 依达组; D: 甘草组。
图2 海马组织神经细胞凋亡情况(TUNEL,×400)

2.5 各组大鼠脑组织YAP1、p-YAP1、Lats1、p-Lats1蛋白表达的水平

与健康组相比,外伤组大鼠脑组织中YAP1、p-YAP1、

Lats1、p-Lats1蛋白表达水平上升($P<0.05$)。与外伤组相比,依达组和甘草组的上述蛋白水平下降($P<0.05$)。见表4,图3。

表4 各组大鼠YAP1、p-YAP1、Lats1、p-Lats1蛋白表达量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	YAP1	p-YAP1	Lats1	p-Lats1
健康组($n=11$)	0.35±0.01	0.30±0.02	0.34±0.03	0.29±0.04
外伤组($n=11$)	0.86±0.14 ^①	0.79±0.15 ^①	0.81±0.15 ^①	0.78±0.16 ^①
依达组($n=11$)	0.46±0.12 ^{①②}	0.39±0.11 ^{①②}	0.41±0.11 ^{①②}	0.37±0.10 ^{①②}
甘草组($n=11$)	0.42±0.08 ^{①②}	0.40±0.08 ^{①②}	0.44±0.14 ^{①②}	0.40±0.13 ^{①②}
F 值	57.257	56.235	35.516	33.256
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:①与健康组相比, $P<0.05$;②与外伤组相比, $P<0.05$ 。

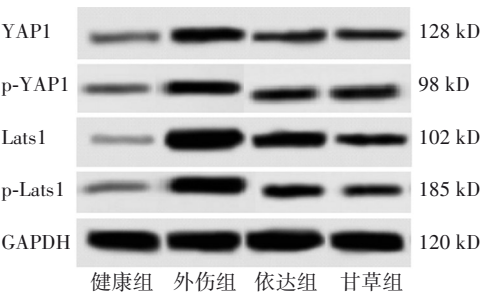


图3 各组大鼠脑组织中YAP1、p-YAP1、Lats1、p-Lats1蛋白表达比较

3 讨论

目前,TBI以继发性脑病理改变为主,神经细胞凋亡推进脑损伤进程进而造成不可逆损伤^[11-13]。TBI后受伤的脑组织导致神经细胞受损,神经细胞间的血液流动减少导致缺血、缺氧并加速神经细胞坏死严重影响神经功能^[14]。神经功能缺损评分是评价造模是否成功的一个客观指标,可直接反映模型的神经功能情况^[15]。而神经功能可反映TBI后脑组织损伤程度,并与脑皮层缺血坏死导致的神经细胞凋亡数目密切相关。有研究证实,TBI产生后导致颅内压

升高,此时脑组织血液及氧气功能不足进而降低下丘脑功能,诱导神经体液调节细胞紊乱最终导致神经功能低下^[16]。依达拉奉是一种静脉注射的低分子量药物,具有水溶性和脂溶性,易通过血脑屏障而发挥治疗作用。但由于作用持续时间有限,逆转效果可能只维持数小时,因此在治疗期间可能需要重复注射。其产生副作用还可能会引起胃肠道不适、低血压等。而DG可保护脑细胞神经的机制主要与提高神经细胞线粒体ATP酶和代谢酶活性、抑制脂质过氧化反应、保护线粒体膜流动性有关^[17]。DG能够诱导分化儿茶酚胺并增加神经PC-12细胞的线粒体膜通透性转换形成,降低谷胱甘肽耗竭和神经细胞死亡。DG可通过抑制线粒体膜通透性改变,对7-酮胆固醇损伤PC-12细胞产生保护作用^[18],并可通过提高谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性,减少细胞内氧活性和谷胱甘肽消耗,对抗缺血或6-羟多巴胺损伤PC-12细胞发挥保护机制。本研究发现,外伤组神经功能评分较高而经依达组和甘草组治疗后评分降低,与健康组相比外伤组神经细胞凋亡率升高,依达组和甘草组神经凋亡率下降,提示甘草组不仅对大鼠神经功能产生有一定保护作用并可抑制神经凋亡,其与依达拉奉具有相似的治疗效果。有研究发现,

应用DG可改善大鼠神经功能,增加神经元尼氏小体数量,提高Akt蛋白表达水平,降低Caspase-3蛋白表达,在TBI后与凋亡相关的基因常表达异常,而Akt激活后可直接促进Caspase-3磷酸化而激活而失活并抑制细胞凋亡从而改善神经功能^[17]。本文研究和上述研究一致。

TBI可致中枢神经系统产生IL-6等大量炎症因子并继发炎症反应,其间通过激活炎症细胞进入脑组织可破坏血脑屏障,并使TBI患者免疫异常持续放大,最终影响血脑屏障的稳定性^[19]。颅脑受损后产生的血脑屏障可引起血管源性脑水肿,而IL-6和TNF- α 在TBI后常异常升高,并通过介导细胞间作用或直接毒性作用使其水肿、裂解造成生化功能紊乱^[20]。在生理状况下,核因子(nuclear factor κ B, NF- κ B)与NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)结合处于被抑制状态,而一旦被I κ B激活发生磷酸化便可释放NF- κ B/p65进入胞核与靶序列结合进而促进IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症细胞因子的表达^[21]。DG的抗炎作用是通过抑制NF- κ B诱导产生IL-8和mRNA发挥作用。相关研究发现,DG可减轻乙酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠炎症损伤,并可减低结肠黏膜中NF- κ B、TNF- α 和ICAM-1表达^[22]。本研究也发现,甘草组大鼠脑组织中TNF- α 、IL-6和IL-1 β 平降低,提示DG可通过降低大鼠体内的炎症因子水平。有研究发现^[23],在TBI中Hippo为重要信号通路,而Lats1和YAP1也在Hippo通路上担任重要角色,从该通路发现至今,多数研究都聚焦在Lats1和YAP1在细胞生长和肿瘤作用当中。Hippo具有维持神经干细胞静息状态。而YAP1是Hippo通路的转录因子,当磷酸化后可与相关因子结合促进下游因子,增强神经干细胞自我更新能力。有研究表明,抑制Lats1/YAP1通路可减轻神经元凋亡和神经功能缺失^[24]。本研究结果显示,与外伤组相比,甘草组Lats1、YAP1的蛋白及磷酸化水平降低,提示DG在TBI中可抑制部分蛋白及磷酸化表达,推测DG可能通过抑制炎症因子表达,减轻神经元凋亡来降低Lats1和YAP1从而发挥作用,但其具体干预机制还有待进一步研究。

综上所述,通过DG对TBI的大鼠神经元活性、脑组织病理及YAP1蛋白的研究,为DG对TBI的研究提供了新思路。

参 考 文 献

- [1] 王松,张卫民,薛振生,等.血清CXCL12水平在预测颅脑损伤预后不良患者中的价值[J].国际神经病学神经外科学杂志,2020,47(3):259-262.
- [2] 王振兴,陈志永,刘爽.颅脑损伤合并低钠血症患者血钠水平与颅脑损伤类型、程度及预后的相关性研究[J].临床误诊误治,2020,33(1):66-70.
- [3] 毋涛,朱从健,汤明磊,曲克芦丁脑蛋白水解物治疗颅脑损伤疗效观察[J].新乡医学院学报,2019,36(3):285-287.
- [4] CHU WT, LIAO CH, LIN CY, et al. Reverse shock index multiplied by Glasgow Coma Scale (rSIG) predicts mortality in severe trauma patients with head injury[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 2095.
- [5] GORDON E. Respiratory control after acute head injury[J]. Lancet, 1973, 1(7801): 483.
- [6] 余梅香,李紫薇,杨婉花.甘草酸二铵制剂治疗药物性肝损害有效性与安全性的系统评价[J].中国现代应用药学,2019,36(4):478-484.
- [7] 陈小冲,潘婷.替比夫定联合甘草酸二铵对乙型肝炎肝硬化患者免疫功能及肝功能的影响[J].中国现代医药杂志,2020,22(1):32-34.
- [8] 张留鲁,罗新华,危敏.甘草酸二铵对小鼠急性肝衰竭发生过程中HMGB1表达的影响[J].贵州医药,2016,40(5):456-459.
- [9] 唐铸,李延良,桂铮,等.甘草酸二铵对大鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用[J].中国临床神经外科杂志,2016,21(5):287-289.
- [10] 张容超,吴涛,王瑞辉,等.电针干预对颅脑损伤大鼠行为学及血清中NSE浓度的影响[J].时珍国医国药,2020,31(2):499-501.
- [11] 李亚斌,王希瑞,尚金星,等.亚低温结合高压氧治疗重型颅脑损伤的疗效分析[J].中国临床神经外科杂志,2020,25(5):293-295.
- [12] 谢晨阳,陈秀侠.重型颅脑损伤术中血压变异性对预后的影响[J].安徽医药,2020,24(1):33-38.
- [13] ZHOU Y, TAO T, LIU GJ, et al. TRAF3 mediates neuronal apoptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage via targeting TAK1-dependent MAPKs and NF- κ B pathways[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1): 10.
- [14] ZHENG Q, VIAENE AN, FREEMAN CW, et al. Radiologic-pathologic evidence of brain injury: hypoperfusion in the Papez circuit results in poor neurodevelopmental outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Childs Nerv Syst, 2021, 37(1): 63-68.
- [15] SHANKO YG, KRIVENKO SI, GONCHAROV VV, et al. Mesenchymal stem cells in the complex treatment of traumatic brain injury[J]. Med Sci Ukraine, 2021, 17(1): 11-23.
- [16] 朱志强,徐东,谷玉雷,等.高渗盐治疗重度颅脑损伤后脑水肿的临床分析[J].中华全科医师杂志,2020,19(2):130-133.
- [17] 刘鑫杰,潘宇政,黄宗轩,等.甘草酸二铵通过Wnt/ β -连接蛋白信号通路促进重型颅脑损伤大鼠中枢神经再生修复[J].中华危重病急救医学,2019,31(12):1451-1456.
- [18] 乔会敏,陈林玉,杜媛媛,等.甘草甜素对脑缺血大鼠的脑保护作用及机制探讨[J].脑与神经疾病杂志,2019,27(5):287-292.
- [19] 宋鸽,程世翔,刘晓银,等.创伤性脑损伤后神经炎症药物治疗的研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2020,27(2):253-256.
- [20] 赵清辉,罗秋丽,琚芳迪,等.创伤性脑损伤中神经炎症相关细胞的研究进展[J].生物技术进展,2020,10(1):23-29.
- [21] 仲冬,花嵘,张咏梅,等.IL-17A在创伤性脑损伤后炎症反应中的作用[J].中华急诊医学杂志,2016,25(12):1237-1242.
- [22] 衡宇.甘草酸调节紧密连接蛋白修复溃疡性结肠炎肠黏膜屏障损伤的药理作用研究[D].西安:第四军医大学,2017.
- [23] 林吴用,马宝林,涂献坤.靶向敲除Yes激酶相关蛋白1对纳美芬治疗急性颅脑损伤大鼠的影响[J].中国临床药理学杂志,2020,36(11):1477-1480.
- [24] 季家璇.Lats1/p-YAP1通路在大鼠脑外伤后继发脑损伤中的作用机制研究[D].苏州:苏州大学,2018.

责任编辑:王荣兵