

高频重复经颅磁刺激预处理对全脑缺血大鼠再灌注损伤的影响

任丽君¹, 吴碧华¹, 刘俊², 张梅¹, 杨兴¹

1. 川北医学院附属医院老年科, 四川 南充 637000;

2. 广安职业技术学院医学院, 四川 广安 638000

【摘要】 目的 研究高频重复经颅磁刺激(rTMS)预处理对脑缺血再灌注大鼠神经功能缺损、血脑屏障以及脑源性神经营养因子(BDNF)、磷酸化酪氨酸激酶受体B(pTrkB)的影响。方法 将40只雄性SD大鼠按随机区组法分为对照组、模型组、rTMS预刺激3次组、rTMS预刺激7次组,每组10只。采用改良四血管阻断法(4-VO)制作全脑缺血再灌注损伤模型,改良神经功能缺损评分(mNSS)测量神经功能缺损,Western blotting检测脑组织BDNF和pTrkB蛋白表达。结果 rTMS预处理3次组和7次组大鼠的mNSS评分分别为(7.42±1.76)分、(5.38±1.91)分,较模型组的(9.87±1.23)分明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);rTMS预处理7次组伊文思蓝含量为(17.538±1.984) μg/g,较模型组的(29.829±8.633) μg/g明显下降,BDNF和pTrkB蛋白表达分别为23.247±1.782、16.876±1.873,较模型组的12.093±1.289、4.211±0.078明显增加,差异均有统计学意义($P<0.05$);rTMS预处理3次组大鼠的BDNF和pTrkB蛋白表达分别为16.683±1.492、8.830±1.142,较模型组的12.093±1.289、4.211±0.078明显增加,差异均有统计学意义($P<0.05$);rTMS预处理7次组大鼠的mNSS评分为(5.38±1.91)分,较rTMS预处理3次组的(7.42±1.76)分明显降低,BDNF和pTrkB蛋白表达分别为23.247±1.782、16.876±1.873,较rTMS预处理3次组的16.683±1.492、8.830±1.142明显增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 高频rTMS预处理可以改善全脑缺血再灌注大鼠血脑屏障通透性,上调BDNF和pTrkB蛋白表达,降低缺血再灌注神经功能损伤。

【关键词】 SD大鼠;高频重复经颅磁刺激;脑缺血再灌注损伤;神经功能缺损;脑源性神经营养因子;酪氨酸激酶受体B

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)15-1908-04

Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation preconditioning on rats after cerebral ischemia-reperfusion injury. REN Li-jun¹, WU Bi-hua¹, LIU Jun², ZHANG Mei¹, YANG Xing¹. 1. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, CHINA; 2. Medical College, Guan'an Vocational & Technical College, Guan'an 638000, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Objective To study the effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) preconditioning on neurological deficit, brain-brain barrier (BBB), brain-derived neurotrophic factor, and phosphorylated tyrosine kinase receptor B of rats after cerebral ischemia-reperfusion injury. **Methods** With randomized blocks design, forty male SD rats were divided into control group, model group, rTMS pretreatment three times group, and rTMS pretreatment seven times group, with ten rats in each group had. The global cerebral ischemia rat models were made by modified four-vessel occlusion. Neurological deficit was assessed with modified Neurological Severity Score (mNSS). Western blotting was used to detect the expression of brain-derived neurotrophic factor and phosphorylated tyrosine kinase receptor B of ischemic brain tissue. **Results** The mNSS score in the rTMS pretreatment three times group and seven times were (7.42±1.76) points, (5.38±1.91) points, respectively, which were significantly lower than (9.87±1.23) points in the model group (all $P<0.05$). The Evans blue content in rTMS pretreatment seven times group was (17.538±1.984) μg/g, which was significantly lower than (29.829±8.633) μg/g in the model group ($P<0.05$). The expression of BDNF and pTrkB in rTMS pretreatment seven times group were 23.247±1.782 and 16.876±1.873, respectively, which were significantly higher than 12.093±1.289 and 4.211±0.078 in the model group (all $P<0.05$). The expression of BDNF and pTrkB in rTMS pretreatment three times group were 16.683±1.492 and 16.876±1.873, respectively, which were significantly higher than 12.093±1.289, 4.211±0.078 in the model group (all $P<0.05$). The mNSS score in the rTMS pretreatment seven times group was 5.38±1.91, significantly lower than 7.42±1.76 in the rTMS pretreatment three times group ($P<0.05$). The expression of BDNF and pTrkB in the rTMS pretreatment seven times group were 23.247±1.782 and 16.876±1.873, respectively, which were significantly higher than 16.683±1.492 and 8.830±1.142 in the rTMS pretreatment three times group (all $P<0.05$). **Conclusion** High frequency rTMS preconditioning can improve the permeability of BBB, upregulate the expression of BDNF and pTrkB, and reduce neurological impairment in rats after cerebral ischemia-reperfusion injury.

【Key words】 SD rat; Repeated transcranial magnetic stimulation; Cerebral ischemic reperfusion injury; Neurological impairment; Brain derived neurotrophic factor; Tyrosine kinase receptor B

1986年, MURRY等^[1]首次提出了缺血耐受现象。1990年, KITAGAWA等^[2]发现, 全脑1次短暂性缺血可以对再次致死性缺血损伤有明显的保护作用, 证实了脑缺血耐受现象的存在, 第一次短暂脑缺血称为缺血预处理。随后越来越多的研究报道了缺血预处理的脑保护作用, 如缺氧^[3]、低温^[4]、皮层扩散性抑制^[5]、远隔器官缺血^[6]、电针^[7]、化学物质^[8]均可以诱导脑缺血耐受。然而, 这些预处理方法大多会对机体造成潜在的伤害, 因此寻找较为安全的预处理方法尤为重要。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是将一定频率和强度的磁脉冲以成串刺激的方式以一定时间间隔连续发放, 由于其安全无创常用于治疗方面的研究。本研究团队前期实验发现, 对全脑缺血大鼠进行连续两周的高频rTMS刺激, 大鼠的学习记忆能力得到改善^[9]。本实验将进一步探讨高频rTMS刺激预处理对全脑缺血大鼠再灌注脑损伤的影响。

1 材料与方法

1.1 动物分组和模型制备 成年雄性SD大鼠, 体质量(230±20)g, 均购自川北医学院动物实验中心[许可证号: scxk(川)2008-18], 随机区组法分为对照组、模型组、rTMS预刺激3次、rTMS预刺激7次, 每组10只。模型组和rTMS预刺激组采用改良四血管阻断法(4-VO法)^[10]造模, 凝闭双侧椎动脉, 24h后夹闭双侧颈总动脉15min, 松开动脉夹后恢复血流灌注, 制备全脑缺血再灌注损伤模型。

1.2 高频rTMS刺激 磁刺激频率10Hz, 100个脉冲/串, 12串/d, 每串间隔30s, 刺激强度为0.5T。脑缺血再灌注模型与磁刺激间隔为48h, rTMS预刺激组分别于造模前给予磁刺激3次和7次。

1.3 改良神经功能评分 再灌注24h后, 采用改良神经功能缺损评分(mNSS)^[11]评估大鼠神经功能损伤程度。mNSS评分包括行动能力测试、感觉测试、反射测试3大项, 14小项, 总分14分。评分越低, 损伤程度越轻。

1.4 血脑屏障通透性 对大鼠进行mNSS评分, 然后用10%水合氯醛(3.8mL/kg)腹腔注射麻醉大鼠, 待大鼠麻醉后, 尾静脉注射2%伊文思蓝4mL/kg。2h后心脏灌流, 冰盒上迅速分离脑组织, 将脑组织9mL/g浸入甲酰胺溶液中, 45℃避光孵育72h, 15000r/min离心20min, 取上清。酶标仪测量光密度(optical density, OD)值, 根据标准曲线读出伊文思蓝浓度。

1.5 蛋白免疫印迹法 大鼠麻醉后迅速断头取脑, 分离海马组织, 将组织研磨后加入蛋白裂解液, 取上清液, 用二喹啉甲酸法进行蛋白定量, 然后进行电泳、转膜和封闭, 在聚偏氟乙烯(PVDF)膜上分别滴加1:5000兔抗鼠BDNF、1:1000兔抗鼠pTrkB, 4℃孵育过夜, 滴加山羊抗兔IgG抗体37℃孵育2h, 在PVDF膜上滴加适量ECL发光液, 放入曝光仪曝光显

影, 用Quantity One软件分析检测目的蛋白条带的灰度值, 用目的条带灰度值除以相应β-肌动蛋白条带灰度值得到目的蛋白条带灰度值比值。

1.6 统计学方法 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析。计量资料呈正态分布, 以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用SNK-*q*检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠的神经功能缺损评分比较 rTMS预处理组mNSS评分较模型组降低, rTMS预处理7次mNSS评分较rTMS预处理3次降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

| 组别 | 只数 | 总分 |
|------------|----|-------------------------|
| 对照组 | 10 | 0 |
| 模型组 | 10 | 9.87±1.23 |
| rTMS预刺激3次组 | 10 | 7.42±1.76 ^a |
| rTMS预刺激7次组 | 10 | 5.38±1.91 ^{bc} |
| F值 | | 3.873 |
| P值 | | 0.021 |

注: rTMS刺激组与模型组比较, ^a $q=3.543, P=0.028$, ^b $q=3.729, P=0.017$;
rTMS预刺激7次组与rTMS预刺激3次组比较, ^c $P=4.354, P=0.015$ 。

2.2 各组大鼠的伊文思蓝含量比较 模型组伊文思蓝含量较对照组升高, rTMS刺激组伊文思蓝含量较模型组降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

| 组别 | 只数 | 伊文思蓝含量($\mu\text{g/g}$) |
|-----------|----|---------------------------|
| 对照组 | 5 | 9.383±1.093 |
| 模型组 | 5 | 29.829±8.633 ^a |
| rTMS预刺激7次 | 5 | 17.538±1.984 ^b |
| F值 | | 5.993 |
| P值 | | 0.018 |

注: 对照组与模型组比较, ^a $q=4.012, P=0.014$; rTMS刺激组与模型组比较, ^b $q=3.873, P=0.025$ 。

2.3 各组大鼠BDNF和pTrkB免疫印迹表达水平比较 模型组BDNF和pTrkB蛋白表达较对照组减少, rTMS刺激组BDNF和pTrkB蛋白表达较模型组增多, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); rTMS预刺激7次组BDNF和pTrkB蛋白表达较rTMS预刺激3次组增多, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表3和图1。

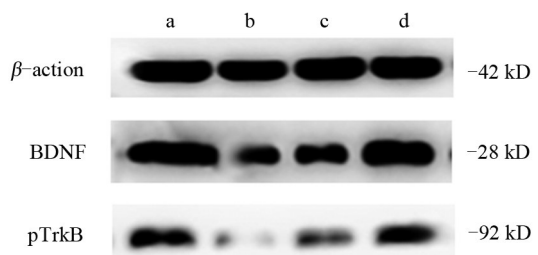


图1 各组大鼠脑源性神经生长因子、磷酸化酪氨酸激酶受体B免疫印迹检测结果

注: a, 对照组; b, 模型组; c, rTMS预刺激3次; d, rTMS预刺激7次。

表3 各组大鼠BDNF和pTrkB免疫印迹表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 只数 | BDNF | pTrkB |
|-------------|----|----------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 5 | 31.971±2.381 | 28.834±2.197 |
| 模型组 | 5 | 12.093±1.289 ^a | 4.211±0.078 ^b |
| rTMS 预刺激3次组 | 5 | 16.683±1.492 ^c | 8.830±1.142 ^d |
| rTMS 预刺激7次组 | 5 | 23.247±1.782 ^{cd} | 16.876±1.873 ^{ab} |
| F 值 | | 5.038 | 4.289 |
| P 值 | | 0.018 | 0.026 |

注:对照组与模型组比较,^a $q=4.032$, $P=0.012$,^b $q=3.583$, $P=0.028$;模型组与rTMS 预刺激3次组比较,^c $q=3.153$, $P=0.047$,^d $q=3.492$, $P=0.035$;模型组与rTMS 预刺激7次组比较,^e $q=4.089$, $P=0.014$,^f $q=3.967$, $P=0.018$;rTMS 预刺激3次组与rTMS 预刺激7次组比较,^g $q=4.127$, $P=0.027$,^h $q=3.895$, $P=0.041$ 。

3 讨论

重复经颅磁刺激能对刺激局部和功能相关的远隔部位产生影响,由于其安全无创常用于临床方面的研究^[12]。研究报道,rTMS对认知功能障碍^[13]、重症抑郁^[14]等神经精神疾病有肯定疗效,rTMS可促进缺血性脑卒中运动感觉障碍^[15]、构音障碍^[16]、单侧空间忽略^[17]等功能的恢复。

近年来研究报道,rTMS预处理能诱导脑缺血耐受,LJUBISAVLJEVIC MILOS等^[18]的研究表明,rTMS预处理可以通过调控相关基因表达,诱导合成具有神经保护作用的蛋白,从而促进大鼠缺血再灌注神经功能损伤的恢复。本研究发现,高频rTMS预处理可以降低脑缺血大鼠mNSS评分,改善缺血再灌注神经功能损伤,rTMS预刺激7次组效果更显著,表明高频rTMS预处理对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用可能有时间累积效应。

伊文思蓝常用于血脑屏障功能的检测,当血脑屏障受损时,伊文思蓝可以迅速与白蛋白结合并随之渗漏至脑组织中。研究发现,运动预处理^[19]及药物^[20-21]能改善血脑屏障的通透性。本实验中,rTMS刺激组伊文思蓝含量较模型组降低,推测高频rTMS预处理能改善脑缺血大鼠血脑屏障的通透性。血脑屏障破坏以及脑水肿,在急慢性脑缺血再灌注神经功能损伤中扮重要角色^[22]。高频rTMS预处理改善血脑屏障通透性,可能是其改善缺血再灌注神经功能损伤的机制之一。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)通过多种机制发挥神经保护作用,如促进神经元的存活,抑制神经元及少突胶质细胞的凋亡,促进突触的生长和轴突再生等^[23]。BDNF与特异性受体酪氨酸激酶受体B (tyrosine kinase receptor B, TrkB)结合,生成具有生物活性的磷酸化酪氨酸激酶受体B (pTrkB),pTrkB可募集下游效应因子,诱导引起生长和分化的细胞内信号级联活化^[24]。ZHAO等^[25]的研究表明,人脐带间充质干细胞外泌体中的miR-206通过激活BDNF/TrkB/CREB信号通路,对蛛网膜下腔出血继发的早期脑损伤有神经保护作用。MITROSHINA等^[26]发现,BDNF具有神经保护作用,能够减少原

代培养海马神经元缺血性损伤引起的细胞凋亡。

本实验Western blotting结果表明,高频rTMS预处理能上调缺血再灌注大鼠脑组织BDNF和pTrkB蛋白表达,进而产生神经保护作用,改善脑缺血再灌注神经功能损伤。

综上所述,高频rTMS预处理可以改善全脑缺血再灌注大鼠神经功能损伤,其机制可能与其改善血脑屏障的通透性、诱导具有神经保护作用的蛋白表达增加相关。

参考文献

- MURRY CE, JENNINGS RB, REIMER KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124-1136.
- KITAGAWA K, MATSUMOTO M, TAGAYA M, et al. "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain [J]. *Brain Res*, 1990, 528(1): 21-24.
- HUANG YJ, YUAN YJ, LIU YX, et al. Correction to: nitric oxide participates in the brain ischemic tolerance induced by intermittent hypobaric hypoxia in the hippocampal CA1 subfield in rats [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(10): 2016.
- TZEN YT, BRIENZA DM, KARG PE. Implementing local cooling to increase skin tolerance to ischemia during normal seating in people with spinal cord injury [J]. *J Tissue Viability*, 2019, 28(4): 173-178.
- SHEN PP, HOU S, MA D, et al. Cortical spreading depression-induced preconditioning in the brain [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(11): 1857-1864.
- LIANG W, LIN C, YUAN L, et al. Preactivation of Notch1 in remote ischemic preconditioning reduces cerebral ischemia-reperfusion injury through crosstalk with the NF- κ B pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 181.
- 韩永丽, 吴松, 陈松, 等. 电针内关预处理对心肌缺血再灌注模型大鼠TNF- α 、IL-1 β 与MKK3/6-p38MAPK通路的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(12): 2645-2648.
- LEE JY, OH SB, HWANG JJ, et al. Indomethacin preconditioning induces ischemic tolerance by modifying zinc availability in the brain [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 81: 186-195.
- 任丽君, 吴碧华, 刘黎明, 等. 高频重复经颅磁刺激改善全脑缺血大鼠学习记忆及机制研究[J]. *中华神经病学杂志*, 2019, 52(7): 537-542.
- 李文东, 姜洪波, 连晓清, 等. Pulsinelli四血管法大鼠全脑缺血模型制作方法的改进[J]. *新乡医学院报*, 2010, 27(3): 237-239.
- ZHANG B, ZHU X, WANG L, et al. Dexamethasone impairs neurofunctional recovery in rats following traumatic brain injury by reducing circulating endothelial progenitor cells and angiogenesis [J]. *Brain Res*, 2019, 1725: 146469.
- 丁则昱, 崔丽英. 经颅重复磁刺激技术在治疗中的应用进展[J]. *国外医学: 神经病学神经外科学分册*, 2014, 31(6): 508-511.
- 尹明宇, 罗婧, 胡昔权, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍的影响[J]. *中国康复医学*, 2018, 33(7): 763-769.
- MIRON JP, FEFFER K, CASH RFH, et al. tolerability and effectiveness of a novel 20 Hz rTMS protocol targeting dorsomedial prefrontal cortex in major depression: An open-label case series [J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(5): 1319-1321.
- 梁绮婷, 钟燕桃, 施晓耕, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中患者上肢运动及感觉功能的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(11): 1187-1190.
- REN C, ZHANG G, XU X, et al. The effect of rTMS over the different targets on language recovery in stroke patients with global apha-

六君丹参颗粒对气虚痰瘀高血压患者C-反应蛋白及臂踝脉搏波传导速度的影响

李博¹, 史汉金¹, 尹建华²

广东省第二中医院心血管二科¹、急诊科², 广东 广州 510095

【摘要】 目的 探究六君丹参颗粒对气虚痰瘀高血压患者C-反应蛋白(CRP)、踝臂指数(ABI)及臂踝脉搏波传导速度(baPWV)的影响。方法 选择广东省第二中医院2017年6月至2018年10月期间收治的60例气虚痰瘀高血压患者作为研究对象,按随机数表法将患者分为观察组和对照组,各30例。对照组采用西医常规治疗,观察组在对照组治疗的基础上给予六君丹参颗粒。1个月为一个疗程,治疗5个疗程。比较两组患者治疗前后的CRP、baPWV、ABI、血压及血同型半胱氨酸(Hcy)水平;比较两组患者治疗前后的主症评分、次症评分及不良反应发生情况。结果 治疗前,两组患者的左侧和右侧baPWV和ABI比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的左侧和右侧baPWV和ABI明显低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗前,观察组患者收缩压、舒张压、CRP及Hcy水平分别与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组和对照组患者的收缩压[(130.45±6.87) mmHg vs (137.67±6.18) mmHg]、舒张压[(76.60±6.88) mmHg vs (84.33±6.61) mmHg]、CRP [(41.25±8.87) μmol/L vs (57.67±10.18) μmol/L]、Hcy [(38.4±9.12) mg/L vs (57.6±27.52) mg/L]比较,观察组明显低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗前,两组患者的主症评分和次症评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组与对照组患者的主症评分[(6.15±2.32)分 vs (14.21±2.98)分]、次症评分[(2.60±0.68)分 vs (4.63±1.91)分]比较,观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的不良反应发生率为10.00%,略低于对照组的16.67%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 六君丹参颗粒能够有效提高气虚痰瘀高血压患者踝臂指数,降低患者的脉搏波传导速度,改善血管弹性和顺应性,从而控制动脉硬化发生。

【关键词】 高血压;气虚痰瘀;六君丹参颗粒;C-反应蛋白;臂踝脉搏波传导速度;疗效

【中图分类号】 R544.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)15-1911-04

Effect of LiuJun Danshen Granule on C-reactive protein and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with hypertension of qi deficiency, phlegm and blood stasis. LI Bo¹, SHI Han-jin¹, YIN Jian-hua². Cardiovascular Department II¹, Emergency Department², Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510095, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of LiuJun Danshen Granule on C-reactive protein (CRP), ankle brachial index (ABI), and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) in patients with hypertension of qi deficiency,

通讯作者:李博,E-mail:yangbo8374031@163.com

sia: a randomized sham-controlled study [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 4589056.

[17] KASHIWAGI FT, EI DIB R, GOMAA H, et al. Noninvasive brain stimulations for unilateral spatial neglect after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials [J]. Neural Plast, 2018, 2018: 1638763.

[18] LJUBISAVLJEVIC MILOS R, JAVID A, OOMMEN J, et al. The effects of different repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocols on cortical gene expression in a rat model of cerebral ischemic-reperfusion injury [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139892.

[19] 梁碧莹, 朱路文, 唐强, 等. 运动预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤后血脑屏障通透性的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(3): 302-306.

[20] LI M, TIAN X, AN R, et al. All-trans retinoic acid ameliorates the early experimental cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting the loss of the blood-brain barrier via the JNK/P38MAPK signaling pathway [J]. Neurochem Res, 2018, 43(6): 1283-1296.

[21] 纪海茹, 孔令伟, 孔维, 等. 丁苯酞预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠基质金属蛋白酶-9、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1和血脑屏障的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(21): 2326-2330.

[22] YANG Y, ROSENBERG GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease [J]. Stroke, 2011, 42(11): 3323-3328.

[23] 籍新潮, 徐如祥. 脑源性神经营养因子在中枢神经系统损伤中的多种神经保护作用及其机制的研究进展[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(3): 168-172.

[24] ANDERO R, CHOI DC, RESSLER KJ. BDNF-TrkB receptor regulation of distributed adult neural plasticity, memory formation, and psychiatric disorders [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2014, 122: 169-192.

[25] ZHAO H, LI Y, CHEN L, et al. Shen CHucMSCs-derived miR-206-knockdown exosomes contribute to neuroprotection in subarachnoid hemorrhage induced early brain injury by targeting BDNF [J]. Neuroscience, 2019, 417: 11-23.

[26] MITROSHINA EV, MISHCHENKO TA, SHISHKINA TV, et al. Role of neurotrophic factors BDNF and GDNF in nervous system adaptation to the influence of ischemic factors [J]. Bull Exp Biol Med, 2019, 167(4): 574-579.

(收稿日期:2019-12-30)