

BDNF 对非心源性缺血性脑卒中大鼠 海马神经元细胞凋亡的影响

王会林 刘德全 杨 虹

摘 要 **目的** 探讨脑源性神经营养因子(BDNF)对非心源性缺血性脑卒中大鼠海马神经元细胞凋亡的影响及作用机制。**方法** 45 只大鼠留取 10 只为假手术组,35 只建立非心源性缺血性脑卒中模型,建模成功 31 只,随机分为模型组 10 只、空载组 10 只、BDNF 组 11 只。空载组、BDNF 组分别向蛛网膜下腔注入含有 pGenesil-1-NC、pGenesil-1-BDNF 脂质体质粒复合物,模型组和假手术组注入 0.9% 氯化钠溶液。5 天后观察大鼠学习和记忆能力、海马组织病理形态变化及海马神经元细胞凋亡情况;检测海马组织中 BDNF、酪氨酸受体激酶 B(TrkB)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI_3K)、丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(AKT)mRNA 及蛋白表达、p-AKT/AKT 表达变化。**结果** HE 染色显示模型组、空载组神经元排列紊乱,出现变性神经元;BDNF 组神经元损伤轻微。与假手术组比较,模型组、空载组、BDNF 组水迷宫实验逃避潜伏期、目标象限停留时间均缩短,穿越平台次数均减少,海马神经元凋亡率均升高,海马组织中 BDNF、TrkB、 PI_3K mRNA 及蛋白相对表达量,p-AKT/AKT 均降低($P < 0.05$);与模型组、空载组比较,BDNF 组水迷宫实验逃避潜伏期、目标象限停留时间延长,穿越平台次数增加,海马神经元凋亡率降低,海马组织中 BDNF、TrkB、 PI_3K mRNA 及蛋白相对表达量,p-AKT/AKT 升高($P < 0.05$)。**结论** 上调 BDNF 表达可减少非心源性缺血性脑卒中大鼠海马神经元细胞凋亡,其机制可能是通过激活 PI_3K /AKT 信号通路发挥保护作用。

关键词 脑源性神经营养因子 脑卒中 海马神经元 凋亡

中图分类号 R743.31

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.09.022

Effect of BDNF on Apoptosis of Hippocampal Neurons in Non-cardiac Ischemic Stroke Rats and Its Mechanism. Wang Huilin, Liu Dequan, Yang Hong. Department of Neurology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan 471000, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of brain derived neurotrophic factor (BDNF) on apoptosis of hippocampal neurons in noncardiac ischemic stroke rats and its mechanism. **Methods** Forty five rats, 10 were reserved for the sham operation group, 35 were for the establishment of a non-cardiac ischemic stroke model, thirty one were successfully modeled and randomly divided into 10 rats in the model group, 10 rats in the no-load group, and 11 rats in the BDNF group. The no-load group and BDNF group were injected with pGenesil-1-NC and pGenesil-1-BDNF liposome plasmid complexes into the subarachnoid space respectively, and normal saline was injected into the model group and sham operation group. After 5 days, the learning and memory abilities of rats, pathological morphological changes of hippocampus and apoptosis of hippocampal neurons was observed, and BDNF, tyrosine receptor kinase B (TrkB) and phosphatidyl inositol-3-kinase (PI_3K), serine-threonine protein kinase (AKT) mRNA and protein expression, p-AKT/AKT expression changes were detected. **Results** HE staining showed that the neurons in the model group and the no-load group were disordered and degenerated neurons appeared. The neurons in the BDNF group were slightly injured. Compared with the sham operation group, the escape latency, quadrant stay time were shorted, the numbers of crossing platforms were decreased of the water maze experiments, the hippocampal neuron apoptosis rates were increased, the relative expressions of BDNF, TrkB, PI_3K mRNA and protein, and p-AKT/AKT were reduced in the model group, the no-load group, and the BDNF group($P < 0.05$). Compared with the model group and the no-load group, the escape latency, quadrant stay time were prolonged, the numbers of crossing platforms were increased of the water maze experiments, the apoptosis rates of hippocampal neurons were decreased, the relative expression levels of BDNF, TrkB, PI_3K mRNA and protein, and p-AKT/AKT in hippocampus were increased($P < 0.05$). **Conclusion** Up-regulating the expression of BDNF can reduce the apoptosis of hippocampal neurons and protect neurons in non-cardiac ischemic stroke rats. The mechanism may be by activating the PI_3K /AKT signaling pathway to play a protective role.

Key words Brain derived neurotrophic factor; Stroke; Hippocampal neuron; Apoptosis

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020896)

作者单位:471000 郑州大学附属洛阳中心医院神经内科

通讯作者:刘德全,电子邮箱:cy_h888@163.com

非心源性缺血性脑卒中是临床常见多发的脑血管疾病,发生率、致残率、复发率和致死率均较高^[1]。各种原因引起脑血管损害,导致局部血液供应障碍,引发脑组织功能障碍,对应神经功能缺失,进而发展成为脑卒中^[2,3]。脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)对神经系统具有营养作用,可以保护神经元免受损伤,对神经元的生存、生长和发育至关重要^[4,5]。研究表明,脑卒中患者血清中 BDNF 含量显著降低,与认知障碍有关,应用 BDNF 基因治疗缺血性脑卒中具有潜在应用价值^[6]。本研究通过基因转染将外源 BDNF 注入缺血脑组织,观察 BDNF 对脑卒中大鼠的影响,并探讨其调控机制,以期为临床治疗缺血性脑卒中提供新思路和新方法。

材料与方法

1. 实验动物:SD 雄性大鼠 45 只,SPF 级,6~7 周龄,平均体质量 230 ± 20 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0011,温度 $24 \pm 1^\circ\text{C}$,光照 12h/黑暗 12h,购入后适应性饲养 1 周。

2. 药物、试剂和仪器:真核表达质粒 pGenesiI - 1 - NC、pGenesiI - 1 - BDNF(武汉市晶赛技术有限公司),Lipofectamine™ 2000 转染试剂(美国 Invitrogen 公司),兔抗大鼠 BDNF 多抗、酪氨酸受体激酶 B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)多抗、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI_3K)多抗、丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine protein kinase, AKT)多抗、p-AKT 多抗、山羊抗兔 IgG-HRP(英国 Abcam 公司),ZS-001moriss 水迷宫(北京众实迪创科技发展有限公司)。

3. 建立模型:依据文献[7],采用改良 Longa 线栓法制备缺血性脑卒中大鼠模型。各组大鼠称重后用水合氯醛(10%)按 3ml/kg 体质量腹腔注射进行麻醉。麻醉成功后,取 35 只大鼠,剪开左侧颈部皮肤,钝性分离肌群,暴露并游离颈总动脉、颈外动脉、颈内动脉,结扎颈总动脉近心端和颈外动脉,夹闭颈内动脉远端,在距颈总动脉 1cm 处切开一小口,将鱼线自颈总动脉插入颈内动脉,至出现阻力,深度 18~20mm,线栓即到达并阻塞左侧大脑中动脉开口处,扎紧动脉残端缝合伤口,消毒伤口以防感染。待大鼠清醒后放入笼中单独饲养,参照文献[8]对大鼠神经功能进行评分:0 = 活动正常,无神经功能缺损症状;1 = 对侧前爪不能完全伸展;2 = 爬行时向偏瘫侧旋转;3 = 行走时向对侧倾倒;4 = 意识丧失,不能自行行走;

5 = 死亡。得分 3~4 分的大鼠视为建模成功,建模成功大鼠 31 只随机分为模型组 10 只,空载组 10 只, BDNF 组 11 只。其余 10 只大鼠为假手术组,阻塞线插入颈内动脉深度约 5mm,剩余步骤同上。

4. 干预方法:建模成功 1h 后,将 pGenesiI - 1 - NC/pGenesiI - 1 - BDNF 与 Lipofectamine™ 2000 充分混匀,制成脂质体质粒复合物,室温静置 20min; BDNF 组和空载组分别将含有 pGenesiI - 1 - BDNF 和 pGenesiI - 1 - NC 的脂质体质粒复合物缓慢注入大鼠蛛网膜下腔,同时腹腔注射 30000U 青霉素以防感染,假手术组和模型组注入 0.9% 氯化钠溶液。

5. 水迷宫实验:干预 5 天后,进行水迷宫实验观察大鼠学习和记忆能力。水迷宫水池直径 120cm,高 60cm,水深 25cm,水温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$,将水迷宫分为 4 个象限,在第 3 象限正中放置直径 10cm,高 23cm 的圆形平台。定位航行实验:将大鼠面向池壁依次放入各个象限入水点,记录大鼠在 60s 内找到平台的时间(逃避潜伏期),超过 60s 未找到记为 60s,每天训练 2 次,间隔 15min,共训练 5 天,第 6 天记录各组大鼠逃避潜伏期。空间探索试验:第 7 天撤出平台,任选一相同入水点将大鼠面向池壁放入水中,记录其 60s 目标象限的停留时间以及跨越平台次数。

6. HE 染色以及 TUNEL 染色:水迷宫实验结束后,处死大鼠,断头取脑,剥离左侧海马组织于 10% 中性甲醛中固定 24h 后,脱水、浸蜡、包埋、切片,常规 HE 染色,封片后置于显微镜下观察海马组织病理变化情况并拍照。取海马组织切片,按照 TUNEL 试剂盒说明书进行染色,置于显微镜下观察,计算凋亡细胞百分率,凋亡率(%) = 凋亡神经元数/神经元总数 $\times 100\%$ 。

7. BDNF、TrkB、 PI_3K 、AKT、p-AKT 蛋白表达水平的检测:取海马组织 70mg,加入裂解液,冰上匀浆,低温离心后取上清, 100°C 水浴 5min,进行蛋白变性,冷却后 BCA 法蛋白定量,实施 SDS-PAGE 电泳后,转至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉封闭 2h,加入 BDNF、TrkB、 PI_3K 、AKT 及 β -actin 一抗,摇床 4°C 封闭过夜,加 HRP-IgG 二抗,室温封闭 2h,加入 ECL 发光液,暗室曝光、显影,采用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

8. 统计学方法:采用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多样本比较采用单因素方差分析,两两样本比较采用 SNK-q 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

结 果

1. 学习记忆能力:与假手术组比较,模型组、空载组、BDNF 组逃避潜伏期、目标象限停留时间均缩短,

穿越平台次数均减少($P < 0.05$);与模型组、空载组比较,BDNF 组逃避潜伏期、目标象限停留时间延长,穿越平台次数增多($P < 0.05$);模型组与空载组上述指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 大鼠学习记忆能力($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	逃避潜伏期(s)	目标象限停留时间(s)	穿越原平台次数(次)
假手术组	10	9.21 ± 1.02	48.35 ± 5.01	16.24 ± 1.75
模型组	10	28.64 ± 2.98 *	20.31 ± 2.16 *	5.61 ± 0.62 *
空载组	10	29.01 ± 3.09 *	21.81 ± 2.32 *	5.79 ± 0.75 *
BDNF 组	11	16.48 ± 1.74 * [#] Δ	37.59 ± 3.81 * [#] Δ	10.48 ± 1.31 * [#] Δ
<i>F</i>		170.273	144.874	174.577
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与空载组比较, $\Delta P < 0.05$

2. 海马区病理学变化:HE 染色显示,假手术组神经元形态规则、排列紧密、染色质均匀;模型组神经元排列紊乱,出现大量变性神经元,胞体缩小、胞核固缩、胞质嗜酸性增强深伊红染色,成为红色神

经元;空载组神经元排列紊乱,有大量红色神经元,与模型组病理形态相似;BDNF 组神经元排列散乱,红色神经元减少,较模型组、空载组神经元损伤轻微(图 1)。

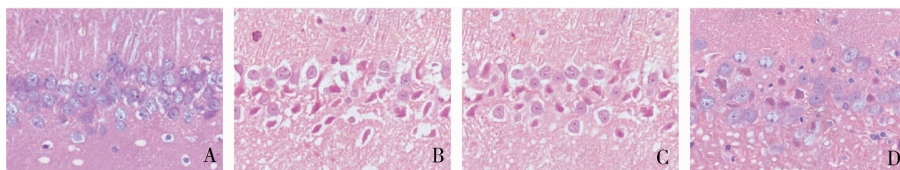


图 1 海马 CA1 区病理学变化(HE, ×400)

A. 假手术组;B. 模型组;C. 空载组;D. BDNF 组

3. 海马神经元凋亡率:假手术组、模型组、空载组、BDNF 组海马神经元凋亡率分别为 1.03% ± 0.12%、22.71% ± 2.38%、21.34% ± 2.27%、10.59% ± 1.23%。与假手术组比较,模型组、空载组、BDNF 组海马神经元凋亡率均升高($t = 28.769$ 、 28.254 、

24.415 , $P = 0.000$);与模型组、空载组比较,BDNF 组海马神经元凋亡率降低($t = 14.871$ 、 13.675 , $P = 0.000$);模型组、空载组海马神经元凋亡率比较,差异无统计学意义($t = 1.317$, $P = 0.204$,图 2)。

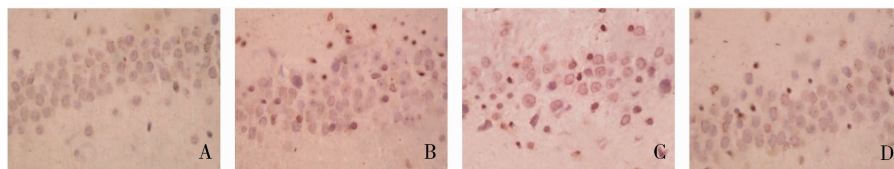


图 2 大鼠海马 CA1 区神经元凋亡情况(TUNEL, ×400)

A. 假手术组;B. 模型组;C. 空载组;D. BDNF 组

4. 海马组织中 BDNF、TrkB、PI₃K、AKT 蛋白表达:与假手术组比较,模型组、空载组、BDNF 组 BDNF、TrkB、PI₃K 蛋白相对表达量及 p-AKT/AKT 均降低($P < 0.05$);与模型组、空载组比较,BDNF 组 BDNF、TrkB、PI₃K 蛋白相对表达量及 p-AKT/AKT 均升高($P < 0.05$);模型组与空载组 BDNF、TrkB、

PI₃K 蛋白相对表达量及 p-AKT/AKT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,图 3)。

讨 论

随着神经科学技术的发展,脑血管病的研究获得了巨大进步,但缺血性脑卒中致残率和病死率依然很高,目前尚无普遍实用的治疗方法^[9]。发生缺血性

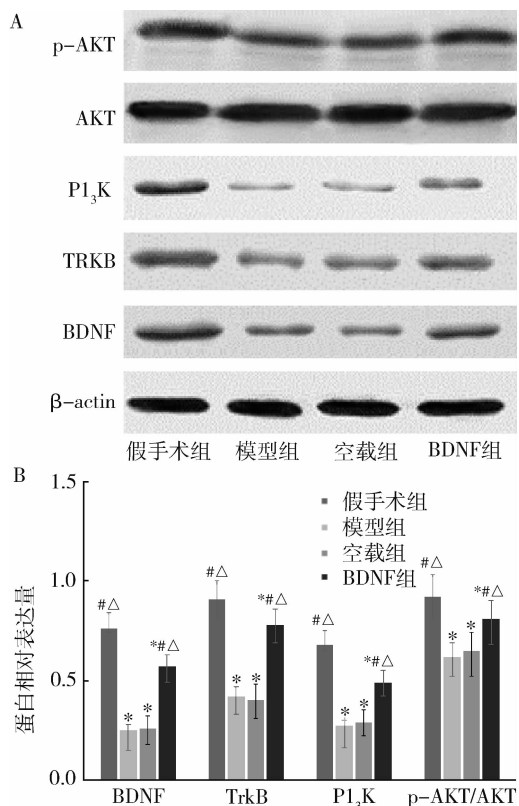


图3 BDNF、TrkB、PI₃K、AKT蛋白水平的变化

A. 蛋白印迹; B. BDNF、TrkB、PI₃K、AKT蛋白表达水平;

与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较,

$P < 0.05$; 与空载组比较, $\Delta P < 0.05$

脑卒中时,脑局部血管受损引起神经功能障碍,伴有神经元凋亡与功能缺失,对缺血组织针对性治疗可有效减少脑卒中危害。近年来研究发现,一些神经营养因子在脑组织发生缺血时可以有效减少神经细胞凋亡,保护缺血后神经组织损伤^[10,11]。因此,通过外源神经营养因子对脑部缺血组织进行治疗,有利于神经组织修复和再生,为缺血性脑卒中患者后期康复改善提供可能性方法。

缺血性脑卒中发生时伴有感觉、运动和认知障碍,表现为偏瘫以及神经系统定位症状和体征,还可以导致言语、记忆等认知功能障碍,严重者甚至发生痴呆,对患者预后具有重要影响。BDNF与神经元的生存、生长及分化过程关系密切,是神经系统发育过程中的关键信号分子,对神经系统的发育至关重要。研究表明,在合并性癫痫和抑郁模型大鼠海马中BDNF表达显著降低,引发神经功能障碍^[12]。Zhang等^[13]及Wu等^[14]研究证实,增加BDNF表达可促进大脑神经元生成,提高神经学、运动活动和脑病理评分,降低病死率。Ravina等^[15]研究表明,向大脑递送BD-

NF可以减少神经炎症,恢复神经功能缺陷。本研究成功建立缺血性脑卒中大鼠模型,过表达BDNF后,大鼠逃避潜伏期、目标象限停留时间显著延长,穿越平台次数显著增多,HE镜检神经元损伤较模型组轻微,同时神经元细胞凋亡率显著降低,提示BDNF可以减少脑卒中神经元细胞凋亡,促进神经元细胞修复和再生,具有保护神经元细胞、减少神经损伤的作用。

BDNF可以作为信号转导通路的配体,特异性与受体TrkB结合,促进神经元细胞发育、分化和再生,对神经元存活发挥重要作用^[16,17]。BDNF结合TrkB后可以激活多条下游信号转导通路,其中PI₃K/AKT通路对抗细胞凋亡有积极作用,对神经元生长起着重要作用。研究发现,PI₃K/AKT通路在多种缺血性损伤中起着重要作用,可保护神经细胞功能,减少缺血损伤^[18,19]。Yang等^[20]研究表明,通过激活PI₃K/AKT信号通路可减少纹状体神经元细胞凋亡,保护神经细胞。Jiang等^[21]研究发现,PI₃K/AKT信号通路激活可增强大鼠学习和记忆能力。本研究过表达BDNF后,BDNF、TrkB、p-AKT蛋白水平显著升高,提示过表达BDNF通过结合TrkB,激活下游PI₃K/AKT通路,保护神经元细胞,改善认知能力。

综上所述,过表达BDNF可减少缺血性脑卒中海马神经元细胞凋亡,保护神经元细胞,其机制可能是通过激活PI₃K/AKT通路发挥保护作用,为临床治疗脑卒中提供新思路。

参考文献

- Mokhtari T, Akbari M, Malek F, *et al.* Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region [J]. *Daru*, 2017, 25(1): 4
- Liu X, Li T, Diao S, *et al.* The global burden of cerebral small vessel disease related to neurological deficit severity and clinical outcomes of acute ischemic stroke after IV rt-PA treatment [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(6): 1157-1166
- Tsai YR, Tweedie D, Navas-Enamorado I, *et al.* Pomalidomide reduces ischemic brain injury in rodents [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(4): 439-450
- Tejeda GS, Esteban-Ortega GM, San Antonio E, *et al.* Prevention of excitotoxicity-induced processing of BDNF receptor TrkB-FL leads to stroke neuroprotection [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(7): e9950
- Hosseini SM, Ziaee SM, Haider KH, *et al.* Preconditioned neurons with NaB and nicorandil, a favorable source for stroke cell therapy [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 10301-10313
- 潘庭荣, 黄梅, 潘丹丹, 等. 脑卒中患者 Hcy、GFAP、BDNF 和

- hs - CRP 水平与血管性认知障碍相关性研究[J]. 东南大学学报: 医学版, 2018, 37(4): 648 - 652
- 7 张晓璇, 马征, 于宁, 等. 丁苯酞对缺血性脑卒中大鼠海马神经元凋亡的抑制作用及其对 p38 MAPK 信号通路的影响[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2019, 45(5): 1086 - 1091
 - 8 杜帅, 刘佳, 刘婷, 等. 基于 PI₃K/AKT/NF - κ B 信号通路探讨益母草碱对缺血性脑卒中大鼠脑组织病理变化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(10): 853 - 861
 - 9 Surugiu R, Olaru A, Hermann DM, *et al.* Recent advances in mono - and combined stem cell therapies of stroke in animal models and humans [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 6029
 - 10 Dang Z, Avolio E, Albertario A, *et al.* Nerve growth factor gene therapy improves bone marrow sensory innervation and nociceptor - mediated stem cell release in a mouse model of type 1 diabetes with limb ischaemia [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(7): 1297 - 1311
 - 11 Fukuda Y, Katsunuma S, Uranagase A, *et al.* Effect of intranasal administration of neurotrophic factors on regeneration of chemically degenerated olfactory epithelium in aging mice [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(16): 1400 - 1404
 - 12 Qin L, Actor - Engel HS, Woo MS, *et al.* An Increase of excitatory - to - inhibitory synaptic balance in the contralateral cortico - striatal pathway underlies improved stroke recovery in BDNF Val66Met SNP mice [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33(12): 989 - 1002
 - 13 Zhang G, Zhang T, Li N, *et al.* Tetramethylpyrazine nitron activates the BDNF/AKT/CREB pathway to promote post - ischaemic neuroregeneration and recovery of neurological functions in rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(3): 517 - 531
 - 14 Wu CT, Yang TH, Chen MC, *et al.* Low intensity pulsed ultrasound prevents recurrent ischemic stroke in a cerebral ischemia/reperfusion injury mouse model via brain - derived neurotrophic factor induction [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5169
 - 15 Ravina K, Briggs DI, Kislal S, *et al.* Intracerebral delivery of brain - derived neurotrophic factor using HyStem(®) - C hydrogel implants improves functional recovery and reduces neuroinflammation in a rat model of ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3782
 - 16 Wei P, Zheng Q, Liu H, *et al.* Nicotine - induced neuroprotection against cognitive dysfunction after partial hepatectomy involves activation of BDNF/TrkB signaling pathway and inhibition of NF - κ B signaling pathway in aged rats [J]. *Nicotine Tob Res*, 2018, 20(4): 515 - 522
 - 17 林玲, 杨丽娜, 高丽, 等. 西红花苷对 AD 大鼠海马 BDNF - TrkB 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 44 - 48
 - 18 He W, Yuan QH, Zhou Q. Histamine H3 receptor antagonist Clobenpropit protects propofol - induced apoptosis of hippocampal neurons through PI₃K/AKT pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(22): 8013 - 8020
 - 19 Tian X, An R, Luo Y, *et al.* Tamibarotene improves hippocampus injury induced by focal cerebral ischemia - reperfusion via modulating PI₃K/AKT pathway in rats [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7): 1832 - 1840
 - 20 Yang J, Yan H, Li S, *et al.* Berberine ameliorates MCAO induced cerebral ischemia/reperfusion injury via activation of the BDNF - TrkB - PI₃K/AKT signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(3): 702 - 710
 - 21 Jiang T, Wang XQ, Ding C, *et al.* Genistein attenuates isoflurane - induced neurotoxicity and improves impaired spatial learning and memory by regulating cAMP/CREB and BDNF - TrkB - PI₃K/AKT signaling [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2017, 21(6): 579 - 589

(收稿日期: 2020 - 04 - 07)

(修回日期: 2020 - 04 - 15)

(接第 176 页)

- 6 Ashken TW, Thompson M. Future directions in regional anaesthesia: not just for the cognoscenti[J]. *Anaesthesia*, 2020, 75(4): 554
- 7 陈凇, 陈亚进, 董海龙, 等. 加速康复外科中国专家共识及路径管理指南(2018 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(1): 1 - 20
- 8 Wildsmith JA. Continuous thoracic epidural block for surgery: gold standard or debased currency? [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(1): 9 - 12
- 9 罗太君, 高广阔, 刘伟. 胸科术后镇痛的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(9): 927 - 929
- 10 Chin KJ, Malhas L, Perlas A. The erector spinae plane block provides visceral abdominal analgesia in bariatric surgery [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2017, 42(3): 372 - 376
- 11 De Cassai A, Tonetti T. Local anesthetic spread during erector spinae plane block[J]. *J Clin Anesth*, 2018, 48: 60 - 61
- 12 Scimia P, Basso RE, Droghetti A, *et al.* The ultrasound - guided continuous erector spinae plane block for postoperative analgesia in video - assisted thoracoscopic lobectomy[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2017, 42(4): 537
- 13 卜丹, 叶伟光, 王天龙. 超声引导下连续竖脊肌平面阻滞用于老年患者胸腔镜术后镇痛效果的研究[J]. 北京医学, 2018, 40(6): 539 - 542
- 14 Naruishi K, Nagata T. Biological effects of interleukin - 6 on gingival fibroblasts: cytokine regulation in periodontitis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6393 - 6400
- 15 Barry JC, Simtchouk S, Durrer C, *et al.* Short - term exercise training reduces anti - inflammatory action of interleukin - 10 in adults with obesity[J]. *Cytokine*, 2018, 111: 460 - 469
- 16 Wolf AR. Effects of regional analgesia on stress responses to pediatric surgery[J]. *Pediatr Anesth*, 2012, 22(1): 19 - 24

(收稿日期: 2020 - 03 - 17)

(修回日期: 2020 - 04 - 16)