

· 论 著 ·

## 脑溢安对脑出血大鼠脑内神经营养因子-3 表达的影响\*

罗云<sup>†</sup>, 黎杏群, 唐涛, 罗杰坤, 智屹惠, 万赛英

(中南大学湘雅医院中西医结合研究所, 湖南长沙 410008)

**摘要:**目的 观察脑出血大鼠神经营养因子-3(NT-3)的表达情况,以及脑溢安对 NT-3 表达的影响,探讨脑溢安治疗脑出血的可能机制。**方法** 80 只大鼠随机分为正常组、假手术组、模型组及脑溢安组,用Ⅶ型胶原酶立体定位注射于苍白球建立脑出血模型,术后 1、4、7、14、21d 分别用免疫组织化学及原位杂交方法观察 NT-3 蛋白和 mRNA 的表达。**结果** 正常组和假手术组大鼠脑内未见 NT-3 蛋白表达,正常组、假手术组大鼠脑内皮质和海马均可见 NT-3 mRNA 表达,正常组与假手术组相比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );模型组和脑溢安组大鼠血肿周围、海马和脑内皮质自造模 1d 后,可见 NT-3 蛋白和 mRNA 表达,4d 达到高峰,7d 开始下降;与模型组相比较,脑溢安组大鼠脑内上述区域 NT-3 蛋白和 mRNA 在各个时间点的表达均显著增加(均  $P<0.01$ )。**结论** 脑出血后大鼠脑内有 NT-3 的表达,脑溢安上调 NT-3 的表达,这可能是脑溢安防治脑出血的机制之一。

**关键词:**脑出血;大鼠;神经营养因子-3;脑溢安

**中图分类号:**R365.743

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2009)24-3105-04

## Effects of Naoyian on neurotrophin-3 expression in rats brain of experimental intracerebral hemorrhage\*

LUO Yun<sup>†</sup>, LI Xin-qun, TANG Tao, et al.

(Research Institution of Combination Western Medicine with Chinese Traditional Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**Abstract: Objective** To observe the expression of neurotrophin-3(NT-3) in rats brain of experimental intracerebral hemorrhage(ICH). To discuss the mechanism of Naoyian(NYA) to treat ICH. **Methods** Eighty rats were randomly divided into four groups including control group( $n=5$ ), sham operation group( $n=25$ ), model group( $n=25$ ) and NYA group( $n=25$ ). The intracerebral hemorrhage of rats was induced by injecting 0.4u Ⅶ collagenase into right globus pallidus by stereotaxic apparatus. The expression of NT-3 protein and mRNA was observed by immunohistochemistry staining and in situ hybrid technique at 1,4,7,14,21d after operation. **Results** NT-3 protein did not express in control group and sham operation group. NT-3 mRNA was observed to express in cortices and hippocampus of the rats in control group and sham operation group, there was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). NT-3 protein and mRNA were observed to express in the marginal zones of the hematoma, hippocampus and cortices of the rats in model group and NYA group after 1d of ICH injury, they reached the peak at 4d, then decreased at 7d. The expression of NT-3 protein and mRNA in NYA group was more intensive than model group ( $P<0.01$ ). **Conclusion** NT-3 expresses in the brains of intracerebral hemorrhagic rats, NYA could promote the expression level of NT-3 protein and mRNA. It may be one of the protecting mechanisms of NYA against ICH.

**Key words:** intracerebral hemorrhage; rat; neurotrophin-3; nao yi-an

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是急性脑血管病中的危重类型。如何提高脑出血患者的存活率,降低致残率和提高患者生活质量是非常重要的课题。目前临床上的治疗措施包括内科综合治疗(如甘露醇)和外科手术治疗(包括血肿抽吸术或开颅清除血肿),但外科治疗是否明显优于内科治疗一直存在争议。

最近 10 多年来,我国采用脑血康<sup>[1]</sup>、清开灵<sup>[2]</sup>等中药对轻中度脑出血进行了基础和临床研究,结果表明能降低致残率,提高患者的生活质量。脑溢安颗粒是本所研制的用于脑出血急性期的中药三类新药,临床试验表明该颗粒剂对轻中度脑出血患者具有确切疗效<sup>[3]</sup>。本实验研究表明脑溢安颗粒具有促进 NGF、BDNF 和 GDNF 表达的作用。然而,脑溢安是否会促进同样作为神经营养因子家族成员之一的 NT-3 表达,目前尚未见报道。因此,本次实验将运用免疫组织化学和原位杂交方法研究脑出血前后 NT-3 的表达状况以及脑溢安对 NT-3 表达的影响,以期阐明脑溢安治疗脑出血的机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验材料和分组** 80 只健康 Sprague-Dawley 大鼠,清洁级,体质量 180~220g,雌雄各半(由中南大学湘雅医学院实验动物学部提供),随机分为正常对照组(即正常组)( $n=5$ )、假手术组( $n=25$ )、模型组( $n=25$ )、和脑溢安治疗组(即脑溢安组)( $n=25$ )、后三组再随机分为术后 1、4、7、14、21d 共 5 个时间点处死动物取材进行观察,每个时间点各 5 只大鼠。参照 Ferland 等<sup>[4]</sup>的方法建立大鼠脑出血模型。正常组:普通饲养,自由饮水,不做任何处理;假手术组:颅内注射 2 $\mu$ L 灭菌生理盐水,清醒后用蒸馏水 2mL 灌胃,每日 2 次;模型组:颅内注射 2 $\mu$ L 含 0.4u Ⅶ型胶原酶的灭菌生理盐水,清醒后用蒸馏水 2mL 灌胃,每日 2 次;脑溢安组:建模同模型组,清醒后用脑溢安浸膏 4.92 $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>灌胃,每日 2 次。

**1.2 主要试剂** 脑溢安(NYA)浸膏(湘雅医院自制)、Ⅶ型胶原酶(Sigma)、兔 NT-3 多克隆抗体(购自 Boster 公司)、SABC 试剂盒、DAB 试剂盒、苏木素染液、NT-3 原位杂交试剂盒(均

\* 基金项目:中国博士后科学基金资助项目(No. 2002032257)。

† 现工作单位:四川省达州市第二人民医院(635000)。

表 1 各组脑出血大鼠血肿周围 NT-3 蛋白阳性细胞数(个细胞/视野,  $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	1d	4d	7d	14d	21d
正常组	0	0	0	0	0
假手术组	0	0	0	0	0
模型组	36.4±2.408	53.8±1.643**	31.4±2.074**	28.6±1.949**	19.4±2.302**
脑溢安组	46.2±2.588 <sup>△△</sup>	59.6±2.299 <sup>△△**</sup>	40.6±2.388 <sup>△△**</sup>	34.8±1.483 <sup>△△**</sup>	29.2±1.924 <sup>△△**</sup>

相同时间点脑溢安组与模型组比较, <sup>△△</sup>:  $P < 0.01$ ; 同组与前一时间点比较, \*\* :  $P < 0.01$ 。

表 2 各组脑出血大鼠海马 NT-3 蛋白阳性细胞数(个细胞/视野,  $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	1d	4d	7d	14d	21d
正常组	0	0	0	0	0
假手术组	0	0	0	0	0
模型组	62.0±1.582	79.8±1.924**	51.4±2.881**	29.4±2.302**	27.4±2.074*
脑溢安组	73.2±1.304 <sup>△△</sup>	86.0±1.568 <sup>△△**</sup>	64.0±2.915 <sup>△△**</sup>	46.0±2.236 <sup>△△**</sup>	37.0±2.739 <sup>△△**</sup>

相同时间点脑溢安组与模型组比较, <sup>△△</sup>:  $P < 0.01$ ; 同组与前一时间点比较, \* :  $P < 0.05$ ; \*\* :  $P < 0.01$ 。

表 3 各组脑出血大鼠脑皮质 NT-3 蛋白阳性细胞数(个细胞/视野,  $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	1d	4d	7d	14d	21d
正常组	0	0	0	0	0
假手术组	0	0	0	0	0
模型组	47.0±1.581	63.2±2.387**	51.2±1.924**	31.4±2.302**	20±1.579**
脑溢安组	52.0±1.625 <sup>△△</sup>	86.8±13.442 <sup>△△**</sup>	58.8±4.919 <sup>△△**</sup>	39.6±2.408 <sup>△△**</sup>	32±1.871 <sup>△△**</sup>

相同时间点脑溢安组与模型组比较, <sup>△△</sup>:  $P < 0.01$ ; 同组与前一时间点比较, \*\* :  $P < 0.01$ 。

购自武汉博士德)、中性树脂、0.01mol/L PBS、0.1mol/L 枸橼酸溶液(北京中山)。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 NT-3 免疫组织化学

**1.3.1.1 组织处理** 大鼠腹腔注射 10%水合氯醛麻醉后,剑突下横切口,剪破右心耳,快速灌入生理盐水冲洗血液,再灌入预冷的 4%多聚甲醛 250mL。取全脑,去小脑,入 4%多聚甲醛中 4℃后固定过夜,常规梯度脱水,石蜡包埋,5 $\mu$ m 连续冠状切片,于血肿区随机每隔 22 张取 2 张贴于经 APES 处理的载玻片上,烤干后备用。

**1.3.1.2 NT-3 免疫组织化学染色** 参照 SABC 试剂盒说明进行 NT-3 免疫组织化学染色。

**1.3.1.3 阳性细胞计数** Motic 显微镜(10 $\times$ 40)下每张脑片随机取 3 个不重叠视野,每只大鼠海马、血肿区及皮质各 3 张脑片,计数阳性细胞数,各取均值为一只大鼠的结果。

#### 1.3.2 NT-3 原位杂交

**1.3.2.1 组织处理** 取脑过程同前,将脑组织放入 4%多聚甲醛液 4℃固定 1h,然后入 10%~20%~30%蔗糖 4℃浸泡至沉底。恒冷切片机做 30 $\mu$ m 连续冠状切片,于血肿区随机每隔 22 张取 2 片,贴于 0.1%明胶化载玻片上,-70℃保存备用。

**1.3.2.2 NT-3 原位杂交** 按原位杂交试剂盒中操作说明进行 NT-3 原位杂交。

**1.3.2.3 阳性细胞计数** 光镜(10 $\times$ 40)下每张脑片随机取 3 个不重叠视野,每只大鼠观察 3 张脑片,计数阳性细胞,共获 9 个数,取均值为一只大鼠的结果。

**1.4 统计学方法** 各组数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,用 SPSS11.0 统计软件进行分析,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较

用  $t$  检验。

## 2 结 果

### 2.1 脑出血大鼠脑内 NT-3 蛋白的表达和脑溢安的干预作用

在光镜下观察各组 NT-3 免疫组织化学染色结果显示,正常组和假手术组大鼠脑内均未见 NT-3 阳性表达细胞;模型组和脑溢安组大鼠血肿周围、海马和血肿同侧大脑皮质可见 NT-3 阳性表达细胞,从细胞形态上推测,主要见于神经元和神经胶质细胞。

模型组和脑溢安组大鼠造模后 1d,血肿周围、海马、血肿同侧大脑皮质均可见 NT-3 阳性表达细胞,4d 达到高峰,7、14、21d 逐渐下降,两组每一时间点分别与前一组时间点相比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$  或  $< 0.05$ );与模型组相比较,脑溢安组大鼠 NT-3 阳性表达细胞数量在各个时间点均较多,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1~3、见彩插 IV 11~12。

**2.2 脑出血大鼠脑内 NT-3 mRNA 的表达和脑溢安的干预作用** 原位杂交结果显示,正常组、假手术组、模型组和脑溢安组大鼠脑内皮质和海马、模型组和脑溢安组大鼠血肿均可见 NT-3 mRNA 阳性细胞表达,从细胞形态学推测,这些 NT-3 阳性反应细胞可能属于神经元和神经胶质细胞。

脑出血大鼠血肿周围 NT-3 mRNA 表达状况是:正常组和假手术组未见表达;模型组和脑溢安组大鼠自造模后 1d 均可见 NT-3 mRNA 阳性表达细胞,4d 达到高峰,7、14、21d 逐渐下降,两组分别与同组前一时间点相比较,除 21d 外,其余时间点差异有统计学意义( $P < 0.01$ );脑溢安组 NT-3 阳性表达细胞数在各个时间点均较模型组多,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 4 各组脑出血大鼠血肿周围 NT-3 mRNA 阳性细胞数(个细胞/视野,  $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	1d	4d	7d	14d	21d
正常组	0	0	0	0	0
假手术组	0	0	0	0	0
模型组	15.8±1.483	34.4±1.671**	19.0±1.000**	14.6±1.140**	13.4±1.141
脑溢安组	24.8±1.579 $\Delta\Delta$	48.4±1.825 $\Delta\Delta$ **	26.2±1.304 $\Delta\Delta$ **	19.6±1.206 $\Delta\Delta$ **	18.0±1.125 $\Delta\Delta$

相同时间点各组与模型组比较,  $\Delta\Delta: P<0.01$ ; 同组与前一时间点比较, \*\*:  $P<0.01$ 。

表 5 各组脑出血大鼠海马 NT-3 mRNA 阳性细胞数(个细胞/视野,  $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	1d	4d	7d	14d	21d
正常组	15.8±1.483 $\Delta\Delta$	—	—	—	—
假手术组	15.6±1.949 $\Delta\Delta$	15.0±1.414 $\Delta\Delta$	15.0±1.515	15.6±1.517	15.4±1.140
模型组	25.4±2.074 $\blacktriangle\blacktriangle$	44.8±2.168 $\blacktriangle\blacktriangle$ **	17±1.000**	17.8±1.563	15.2±0.837
脑溢安组	37.8±1.559 $\Delta\Delta\blacktriangle\blacktriangle$	50±1.001 $\Delta\Delta\blacktriangle\blacktriangle$ **	23±5.389 $\Delta\Delta\blacktriangle\blacktriangle$	20.6±1.516 $\Delta\Delta\blacktriangle\blacktriangle$ **	19.4±1.342 $\Delta\Delta\blacktriangle\blacktriangle$

相同时间点各组与模型组比较,  $\Delta\Delta: P<0.01$ 。相同时间点各组与假手术组在比较,  $\blacktriangle: P<0.05$ ;  $\blacktriangle\blacktriangle: P<0.01$ 。同组与前一时间点比较, \*:  $P<0.05$ ; \*\*:  $P<0.01$ 。—表示无数据。

表 6 各组脑出血大鼠皮质 NT-3 mRNA 阳性细胞数(个细胞/视野,  $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	1d	4d	7d	14d	21d
正常组	17.8±1.643 $\Delta\Delta$	—	—	—	—
假手术组	20.4±2.074 $\Delta\Delta$	19.9±2.05 $\Delta\Delta$	20.8±1.98 $\Delta\Delta$	20.1±2.03	19.8±2.01 $\Delta\Delta$
模型组	30.2±1.924 $\blacktriangle\blacktriangle$	44.8±1.483 $\blacktriangle\blacktriangle$ **	33±1.581 $\blacktriangle\blacktriangle$ **	20.6±1.517**	14.6±1.140**
脑溢安组	39.8±1.583 $\Delta\Delta\blacktriangle\blacktriangle$	67.4±1.950 $\Delta\Delta\blacktriangle\blacktriangle$ **	37.8±1.304 $\Delta\Delta\blacktriangle\blacktriangle$ **	24.4±1.401 $\Delta\Delta\blacktriangle\blacktriangle$ **	19.2±0.837 $\Delta\Delta$ **

相同时间点各组与模型组比较,  $\Delta: P<0.05$ ,  $\Delta\Delta: P<0.01$ ; 相同时间点各组与假手术组在比较,  $\blacktriangle: P<0.05$ ,  $\blacktriangle\blacktriangle: P<0.01$ ; 同组与前一时间点比较, \*:  $P<0.05$ , \*\*:  $P<0.01$ 。—表示无数据。

脑出血大鼠海马 NT-3 mRNA 表达状况:(1)正常组和假手术组均可见 NT-3 mRNA 阳性表达细胞;正常组与假手术组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );假手术组大鼠各时间点 NT-3 mRNA 表达差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(2)假手术组大鼠 1d、4d NT-3 mRNA 阳性表达细胞数量较模型组大鼠少,差异具有统计学意义( $P<0.01$ );假手术组在其余时间点 NT-3 mRNA 阳性表达细胞数量与模型组大鼠相比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(3)模型组和脑溢安组大鼠自造模后 1d 均可见 NT-3 阳性表达细胞,4d 达到高峰,7、14、21d 逐渐下降;两组分别与同组前一时间点相比较,除模型组 14、21d 两个时间外,其余各时间点的差异具有统计学意义( $P<0.01$ );(4)脑溢安组大鼠在各个时间点 NT-3 mRNA 阳性表达细胞数量均较模型组多,差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 5。

脑出血大鼠脑皮质 NT-3 mRNA 表达状况:(1)正常组和假手术组大鼠可见 NT-3 mRNA 阳性表达细胞,正常组和假手术组大鼠各时间点 NT-3 mRNA 表达差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(2)假手术组 NT-3 mRNA 阳性表达细胞数量除在 14d 外的其余各个时间点均较模型组大鼠少,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。(3)模型组和脑溢安组大鼠造模后 1d 均可见 NT-3 mRNA 阳性表达细胞,主要分布在血肿同侧脑皮质,健侧也可少量表达,7、14、21d 逐渐下降;两组在同一时间点分别与同组前一时间点相比较,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。(4)脑溢安组大鼠 NT-3 mRNA 阳性表达细胞数量在各个时间点均较模型组大鼠多,差异具有统计学意义( $P<$

0.05),见表 6。

### 3 讨 论

本实验用免疫组织化学染色观察到 NT-3 蛋白的分布特点是:NT-3 阳性细胞见于血肿周围、海马和大脑皮质;自造模后 1d 即可见 NT-3 在上述区域表达,4d 达到高峰,7d 后开始下降;从形态学上推测,NT-3 阳性细胞大多属于神经元和神经胶质细胞。原位杂交结果显示,NT-3 mRNA 表达特点与免疫组织化学染色结果类似。本实验结果提示 NT-3 无论从蛋白水平还是 mRNA 水平在脑出血后均是先逐步升高,然后下降。由于目前未见脑出血时 NT-3 表达情况的报道,而且有人认为脑出血是脑缺血的一种特殊类型,本文借助 NT-3 在脑缺血中的作用的研究文献,对 NT-3 在脑出血中的作用加以讨论。

有报道发现脑出血 10min 后,出血周围的缺血区即开始增加,4h 后恢复到接近假手术组水平,出血后 48h 再次发现显著的脑血流量减少<sup>[5]</sup>,提示脑出血后存在脑缺血,是脑缺血的一种特殊类型。运用原位杂交方法研究 NT-3 mRNA 在大鼠暂时性脑缺血中的表达状态,结果显示 NT-3 mRNA 在脑缺血后初期(24h 内)下降,24h 后回到基线水平<sup>[6]</sup>。本实验结果与此研究结果不一致,其原因除了观察时间点的差异外,还可能存在脑出血与脑缺血病理生理机制的差异,脑出血的病理生理机制除了脑缺血外,还有血肿本身所致的占位效应、血凝块中凝血酶、血红蛋白对脑组织的毒性作用及其所导致的脑水肿<sup>[5]</sup>和强烈的炎症反应。

NT-3 属于神经营养因子家族,由 3 个亚家族组成,分别

是:(1)NGF,成员有 NGF、BDNF、NT-3、NT-4/5 和 NT-6;(2)睫状神经营养因子;(3)胶质细胞源神经营养因子。与其他神经营养因子一样,NT-3 具有神经营养作用,维持交感神经元、运动神经元、感觉神经元的存活,促进神经干细胞的增殖、分化。体外实验表明,NT-3 抑制放射性损伤和缺氧所致体外培养的胎鼠皮质神经元的细胞凋亡<sup>[7]</sup>;直接将 NT-3 局部应用于 MCAO 脑表面 24h 后,TUNEL 阳性细胞数和 Caspase-3 阳性细胞数均明显减少,其脑梗死范围较对照组明显缩小<sup>[8]</sup>;同时,有研究者将与 NT-3 同属 NGF 家族的 NGF 用于急性脑血管病的治疗,结果表明 NGF 可改善患者的神经功能缺失评分<sup>[9]</sup>。上述研究提示 NT-3 可通过抑制 Caspase-3 减少细胞凋亡,从而减少脑梗塞范围。NT-3 抗细胞凋亡的机制是:NT-3 与其受体 TrkC 结合后通过激活 PI-3K/Akt、ERK1/2、促进 bcl-2 的表达,从而抑制 Caspase-3 和细胞凋亡<sup>[10]</sup>。脑出血患者的血肿周围同样存在细胞凋亡<sup>[11]</sup>;实验性脑出血大鼠发生脑出血 6h 后可观察到细胞凋亡,1d 后明显增加,3d 达到高峰,7d 后明显下降<sup>[12]</sup>;有研究表明,可通过抑制细胞凋亡防治脑出血。作者以前的研究发现脑出血大鼠血肿周围可见 Caspase-3 阳性细胞,脑溢安颗粒上调脑出血大鼠脑内 Akt 的活性抑制 Caspase-3 活性<sup>[13]</sup>。抑制细胞凋亡,提示脑溢安颗粒可抑制脑出血大鼠血肿周围的细胞凋亡,其作用机理是通过上调 Akt 的活性,抑制 Caspase-3 活性,除此之外,脑溢安颗粒能否通过促进脑出血大鼠脑内 NT-3 的表达来抑制细胞凋亡?本实验发现,在大鼠脑出血后 1~21d 内的各个观察时间点(1、4、7、14、21d)均有 NT-3 的表达,服用脑溢安颗粒的大鼠脑内 NT-3 的表达均明显增加,NT-3 表达高峰时间也是在脑出血后 4、7d 开始下降,提示脑溢安颗粒对脑出血大鼠脑内 NT-3 的表达具有促进作用。由于 NT-3 具有抑制细胞凋亡的作用,根据上述研究结果作者推测,脑出血后脑内 NT-3 表达增加可能是一种内源性保护机制,可以减少脑出血后细胞凋亡。脑溢安通过促进脑出血大鼠脑内 NT-3 的表达,表达增加的 NT-3 与其受体 TrkC 结合后,激活相应信号传导通路,抑制 Caspase-3 的活性,抑制细胞凋亡,从而维持出血损伤神经元的存活,这可能是脑溢安防治脑出血的作用机制之一。

#### 参考文献:

- [1] 郑国庆,王艳,王小同,等.脑血康对脑出血蛋白酶激活受体-1 表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(4):223.
- [2] 李鹏英,刘敏,鲁艺,等.清开灵注射液对大鼠脑出血后脑组织 TNF- $\alpha$ 、SOD 的影响[J].中医药学报,2007,35(1):10.
- [3] 梁清华,黎杏群.脑溢安颗粒剂与汤剂治疗急性脑溢血临床的比较[J].湖南医科大学学报,1995,20(3):215.
- [4] Ferland C, Veilleux-Lemieux D, Vachon P. Effects of buprenorphine on intracerebral collagenase-induced hematoma in Sprague-Dawley rats[J]. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2007,46(3):13.
- [5] rdizzone TD, Zhan X, Ander BP, et al. SRC kinase inhibition improves acute outcomes after experimental intracerebral hemorrhage[J]. Stroke. 2007,38(5):1621.
- [6] Yang JT, Chang CN, Lee TH, et al. Effect of dexamethasone on the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 messenger ribonucleic acids after forebrain ischemia in the rat[J]. Crit Care Med. 2002,30(4):913.
- [7] Kim DH, Zhao X, Tu CH, et al. Prevention of apoptotic but not necrotic cell death following neuronal injury by neurotrophins signaling through the tyrosine kinase receptor[J]. J Neurosurg, 2004,100(1):79.
- [8] Zhang WR, Kitagawa H, Hayashi M, et al. Topical application of neurotrophin-3 attenuates ischemic brain injury after transient middle cerebral artery occlusion rats [J]. Brain Res, 1999,842(1):211.
- [9] 甘碧坤.神经生长因子治疗急性脑血管病的临床研究[J].重庆医学,2004,33(6):824.
- [10] Saini HS, Gorse KM, Boxer LM, et al. Neurotrophin-3 and a CREB-mediated signaling pathway regulate Bcl-2 expression in oligodendrocyte progenitor cells[J]. J Neurochem, 2004,89(4):951.
- [11] Qureshi AI, Suri MF, Ostrow PT, et al. Apoptosis as a form of cell death in intracerebral hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2003,52(5):1041.
- [12] Han N, Ding SJ, Wu T, et al. Correlation of free radical level and apoptosis after intracerebral hemorrhage in rats [J]. Neurosci Bull, 2008,24(6):351.
- [13] 罗杰坤,黎杏群,张花先.脑溢安对大鼠脑出血后 Caspase-3 表达的影响[J].中国中医基础医学杂志,2002,8(2):33.

(收稿日期:2009-04-13 修回日期:2009-06-13)

## 启事

接中国学术期刊评价委员会通知,《重庆医学》杂志在《中国学术期刊评价研究报告》(2009—2010)中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊”。

特此公告

《重庆医学》编辑部