

• 论著 •

依达拉奉对大鼠重型弥漫性脑创伤后 细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路的影响

赵雅宁 郭霞 高俊玲 陈海红 田艳霞 崔建忠

【摘要】 目的 探讨依达拉奉对重型弥漫性脑创伤(TBI)的保护作用及其机制。方法 273 只雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为对照组(45 只)、模型组(88 只)及依达拉奉低剂量组(72 只)、高剂量组(68 只)。采用重物撞击致大鼠 TBI 模型。伤后 1、6、24、48 和 72 h,在光镜和电镜下观察脑组织病理变化;用蛋白质免疫印迹法(Western blotting)检测磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)表达;用免疫组化法和原位末端缺刻标记法(TUNEL)检测神经细胞凋亡情况。伤后 7~10 d 应用水迷宫对大鼠学习记忆能力进行评定。结果 与对照组比较,伤后 6、24、48、72 h 海马区部分神经细胞出现变性、坏死,1、6、24、48 h 磷酸化 ERK1/2 表达水平(pg/U)显著增高(分别为:2.05±0.40、4.40±0.96、6.70±0.87、3.67±0.28 比 0.40±0.04、0.41±0.05、0.43±0.06、0.40±0.03),6、24、48、72 h 神经细胞凋亡数(个)明显增多(分别为:9.60±2.69、12.68±2.99、16.94±3.92、25.82±4.61 比 2.42±0.38、2.58±0.57、2.74±0.56、2.61±0.58),7~10 d 大鼠搜索安全岛潜伏期(s)延长(分别为:119.8±25.0、105.6±24.5、98.5±21.8、92.0±19.5 比 49.5±7.5、32.7±6.3、25.8±6.5、24.8±5.5,均 $P<0.05$)。应用依达拉奉干预后,脑组织损伤程度、磷酸化 ERK1/2 表达水平降低,神经细胞凋亡数回降,大鼠搜索安全岛潜伏期缩短(依达拉奉低剂量组磷酸化 ERK1/2 表达 6、24、48 h 分别为:2.46±0.22、4.00±0.84、2.38±0.32,高剂量组分别为:1.67±0.15、1.86±0.38、1.27±0.28;依达拉奉低剂量组凋亡细胞数 6、24、48、72 h 分别为:5.20±1.23、7.10±1.72、9.54±1.36、14.12±3.19,高剂量组分别为:3.40±0.49、4.39±0.73、5.02±1.12、8.78±2.16;依达拉奉低剂量组潜伏期 7~10 d 分别为:94.8±22.8、65.2±19.0、62.0±16.7、59.5±15.6,高剂量组分别为:81.5±20.7、55.4±18.5、40.0±12.3、32.2±11.0,均 $P<0.05$);其中依达拉奉高剂量更为显著(均 $P<0.05$)。结论 依达拉奉对 TBI 有保护作用,其机制与对伤后 ERK1/2、神经细胞凋亡通路的调控有关。

【关键词】 脑创伤,弥漫性; 细胞外信号调节激酶; 凋亡; 学习; 记忆

Effect of edaravone on extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway following severe traumatic brain injury in rats ZHAO Ya-ning*, GUO Xia, GAO Jun-ling, CHEN Hai-hong, TIAN Yan-xia, CUI Jian-zhong. * Basic Medicine Department of North China Coal Medical College, Tangshan 063000, Hebei, China Corresponding author: GAO Jun-ling, Email: junlinggao@163.com

【Abstract】 Objective To study the protective effect of edaravone on severe traumatic brain injury (TBI) and its potential mechanism. Methods Two hundred and seventy-three male Sprague-Dawley (SD) rats were divided randomly into four groups: control group ($n=45$), model group ($n=88$), low-dose edaravone treatment group ($n=72$), high-dose edaravone treatment group ($n=68$). TBI rat model was reproduced by weight-dropping injury. One, 6, 24, 48 and 72 hours after injury, changes in brain tissue were observed with light and electron microscopy. The expression of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2 (p-ERK1/2) was determined by Western blotting. The rate of neuron apoptosis was observed with immunohistochemistry and terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) method. Learning and memory function assessments were performed with Morris water maze from 7th day to 10th day after injury. Results Compared with control group, a part of neurons in hippocampus displayed histopathologic changes denoting necrosis 6, 24, 48 and 72 hours after injury. The p-ERK1/2 expression level (pg/unit) increased 1, 6, 24, 48 hours after injury (2.05±0.40, 4.40±0.96, 6.70±0.87, 3.67±0.28 vs. 0.40±0.04, 0.41±0.05, 0.43±0.06, 0.40±0.03), and the number of apoptotic cells increased 6, 24, 48, 72 hours after injury (9.60±2.69, 12.68±2.99, 16.94±3.92, 25.82±4.61 vs. 2.42±0.38, 2.58±0.57, 2.74±0.56, 2.61±0.58); latent period to find the safety platform (s) was significantly prolonged (119.8±25.0, 105.6±24.5, 98.5±21.8, 92.0±19.5 vs. 49.5±7.5, 32.7±6.3, 25.8±6.5, 24.8±5.5, all $P<0.05$). After treatment with edaravone, the degree of morphological injury, p-ERK1/2 level and number of apoptotic neurons decreased, latent period to find the safety platform was significantly shortened (in low-dose edaravone treatment group, p-ERK1/2 expression level at 6, 24, 48 hours was 2.46±0.22, 4.00±0.84, 2.38±0.32, and in high-dose edaravone treatment group was 1.67±0.15, 1.86±0.38, 1.27±0.28; in low-dose edaravone treatment group, the apoptotic cells at 6, 24, 48, 72 hours was 5.20±1.23, 7.10±1.72, 9.54±1.36, 14.12±3.19, and in high-dose edaravone treatment group was 3.40±0.49, 4.39±0.73, 5.02±1.12, 8.78±2.16; in low-dose edaravone treatment

group, latent period to find the safety platform at 7 - 10 days was 94.8 ± 22.8 , 65.2 ± 19.0 , 62.0 ± 16.7 , 59.5 ± 15.6 , and in high-dose edaravone treatment group it was 81.5 ± 20.7 , 55.4 ± 18.5 , 40.0 ± 12.3 , 32.2 ± 11.0 , all $P < 0.05$). High-dose edaravone showed a better effect (all $P < 0.05$). **Conclusion** Edaravone gives good therapeutic effect on severe TBI, and the molecular mechanism is related to attenuation of ERK1/2 pathway and neuronal apoptosis following severe brain trauma.

【Key words】 Traumatic brain injury; Extracellular signal-regulated kinase; Apoptosis; Learning; Memory

重型弥漫性脑创伤(TBI)是神经外科急危重症之一,其病死率和致残率极高,目前尚无有效的治疗措施。由于TBI病理损伤的特殊性,大多数患者不适于手术,因此,神经保护剂的选择尤为重要。依达拉奉就是一种新型氧自由基清除剂,临床资料显示,其对脑缺血和脑出血有很好的治疗作用,但其应用尚处在初步探索阶段。细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)是丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)家族成员,被认为是信号转导的关键调控点。有研究表明,脑损伤后增多的氧自由基可启动ERK1/2的信号转导通路,进而通过链式磷酸化反应调控下游基因或蛋白转录,启动细胞凋亡或炎症网络反应,在中枢神经系统疾病的病理进程中发挥重要作用,如介导谷氨酸的细胞毒性作用,参与炎症反应等^[1-2]。本研究中通过制备TBI大鼠模型,观察依达拉奉对伤后磷酸化ERK1/2(p-ERK1/2)、凋亡神经细胞的影响,旨在为临床上重症脑创伤的救治提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组:清洁级雄性SD大鼠273只,体重(330 ± 20)g,购自北京维通利华公司[合格证:SCXK(京)2002-003]。按随机数字表法分为对照组(45只)、模型组(88只)及依达拉奉低剂量组(5 mg/kg, 72只)、高剂量组(10 mg/kg, 68只)。其中各组5只大鼠用于水迷宫实验;其余大鼠再随机分为伤后1、6、24、48和72h 5个时间点亚组。

1.2 TBI动物模型制备:参照Marmarou等^[3]介绍的方法制备大鼠TBI模型,对照组动物只麻醉不致伤。治疗组伤后即刻经尾静脉注射依达拉奉注射液(山东中科医药公司)5 mg/kg或10 mg/kg,每日1次,连续3d。致伤过程中模型组死亡32只,依达拉奉低剂量组死亡22只,依达拉奉高剂量组死亡16只。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.04.011

基金项目:河北省自然科学基金(2009001247);人事部留学归国基金(2007-17);河北省博士基金(06547008D-7)

作者单位:063000 河北唐山,华北煤炭医学院(赵雅宁、郭震、高俊玲、陈海红、田艳霞);唐山市工人医院(崔建忠)

通信作者:高俊玲,Email:junlinggao@163.com

1.3 检测指标及方法

1.3.1 学习和记忆功能检测:伤后7d用Morris水迷宫进行检测并记录各组大鼠搜索安全岛潜伏期时间^[4],上、下午各1次,取均值。

1.3.2 蛋白质免疫印迹法(Western blotting)测定:脱颈法处死大鼠,断头,冰上快速分离海马,加入裂解液,考马斯亮蓝法蛋白质定量,样品制备,聚丙烯酰胺凝胶电泳转膜,分别加入p-ERK1/2鼠单克隆抗体(美国Cell Signaling公司)和 β -肌动蛋白(β -actin)封闭,免疫印迹化学发光法(ECL)显色。应用图像采集及图像分析系统(美国Bio-Rad公司)测定吸光度(A)值,以目的条带与内参照 β -actin平均A值比值表示蛋白水平,进行半定量分析。

1.3.3 原位末端刻标记法(TUNEL):将切片常规脱蜡至水,滴加蛋白酶K,湿盒中37℃孵育30min,再滴加TUNEL混合溶液(TUNEL细胞凋亡检测试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司)孵育60min,再滴加转化剂AP孵育30min,碱性磷酸酶底物显色剂(BCIP/NBT)显色,脱水,透明,封片。以不含末端脱氧核糖核苷酸转移酶的液体代替TUNEL混合液作为阴性对照。

1.3.4 p-ERK1/2免疫组化与TUNEL双染色:切片先行TUNEL染色,显微镜下观察染色满意后,蒸馏水冲洗残余试剂。滴加鼠单克隆p-ERK1/2抗体(1:100),湿盒中4℃过夜,滴加辣根过氧化物酶标记的IgG抗体(二步法),37℃温箱孵育30min,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,不脱水,甘油明胶封片,显微镜下观察。

1.3.5 脑组织病理观察:各组于相应时间点麻醉动物后用多聚甲醛水溶液进行心脏灌注,断头取脑视交叉后组织块用固定液固定,乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察。另取2只大鼠,麻醉后开胸、暴露心脏,混合固定液(戊二醛和多聚甲醛磷酸盐缓冲液)灌注心脏,取大脑海马组织制备常规透射电镜标本,醋酸铀-枸橼酸铅双染,透射电镜下观察脑组织超微结构。

1.4 统计学处理:应用SPSS统计分析软件对数据

进行统计分析,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Morris 水迷宫测试结果(表 1):与对照组比较,模型组大鼠搜索安全岛潜伏期明显延长(均 $P<0.05$);依达拉奉高、低剂量组可缩短大鼠搜索安全岛潜伏期时间(均 $P<0.05$)。

表 1 不同剂量依达拉奉对重型弥漫性脑创伤大鼠水迷宫检测结果的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	潜伏期时间(s)			
		伤后 7 d	伤后 8 d	伤后 9 d	伤后 10 d
对照组	5	49.5±7.5	32.7±6.3	25.8±6.5	24.8±5.5
模型组	5	119.8±25.0 ^a	105.6±24.5 ^a	98.5±21.8 ^a	92.0±19.5 ^a
依低组	5	94.8±22.8	65.2±19.0 ^{ab}	62.0±16.7 ^{ab}	59.5±15.6 ^{ab}
依高组	5	81.5±20.7 ^{ab}	55.4±18.5 ^{ab}	40.0±12.3 ^{ab}	32.2±11.0 ^{ab}

注:依低/高组:依达拉奉低剂量/高剂量组;与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与依低组比较,^c $P<0.05$

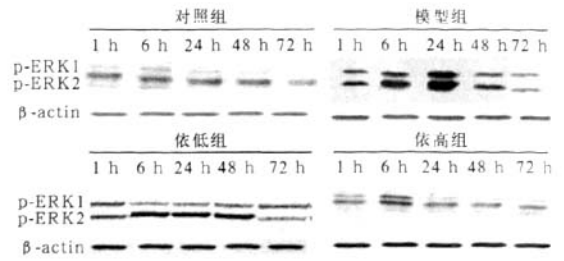
2.2 p-ERK1/2 表达变化(图 1;表 2):Western blotting 结果显示 p-ERK1、p-ERK2 和 β -actin 的相对分子质量分别为 42 000、44 000 和 46 000,条带清晰。模型组 p-ERK1/2 水平于伤后 1、6、24、48 h 较对照组显著增高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);依达拉奉组可显著降低 6、24、48 h p-ERK1/2 水平,以依达拉奉高剂量组作用显著(均 $P<0.05$),其中伤后 24 h 依达拉奉低剂量组 p-ERK1/2 水平降低 40.3%,高剂量组降低 72.2%。

2.3 TUNEL 染色结果(表 2):凋亡神经细胞表现胞核固缩蓝染。总体来看,伤后大鼠海马区 TUNEL 阳性细胞数量增多,在 6、24、48、72 h 差异有统计学意义(均 $P<0.05$);依达拉奉组可显著减少 6、24、48、72 h 凋亡细胞数,以依达拉奉高剂量组作用显著(均 $P<0.05$),其中伤后 72 h 低剂量组凋亡神经细胞数降低 45.3%,高剂量组降低 66.0%。

表 2 不同剂量依达拉奉对重型弥漫性脑创伤大鼠海马区 p-ERK1/2 水平及凋亡细胞数的影响($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	伤后 1 h	伤后 6 h	伤后 24 h	伤后 48 h	伤后 72 h
p-ERK1/2(pg/U)	对照组	0.40±0.04(3)	0.41±0.05(3)	0.43±0.06(3)	0.40±0.03(3)	0.04±0.04(3)
	模型组	2.05±0.40(4) ^a	4.40±0.96(4) ^a	6.70±0.87(4) ^a	3.67±0.28(4) ^a	0.47±0.08(4)
	依低组	1.76±0.27(3)	2.46±0.22(3) ^{ab}	4.00±0.84(4) ^{ab}	2.38±0.32(4) ^{ab}	0.43±0.07(4)
	依高组	1.59±0.24(4)	1.67±0.15(4) ^{abc}	1.86±0.38(4) ^{abc}	1.27±0.28(4) ^{abc}	0.41±0.06(4)
	凋亡细胞数(个)	对照组	2.40±0.42(3)	2.42±0.38(3)	2.58±0.57(3)	2.74±0.56(3)
	模型组	2.87±0.48(4)	9.60±2.69(4) ^a	12.68±2.99(5) ^a	16.94±3.92(4) ^a	25.82±4.61(4) ^a
	依低组	2.71±0.43(3)	5.20±1.23(3) ^{ab}	7.10±1.72(4) ^{ab}	9.54±1.36(3) ^{ab}	14.12±3.19(4) ^{ab}
	依高组	2.52±0.37(3)	3.40±0.49(4) ^{abc}	4.39±0.73(4) ^{abc}	5.02±1.12(3) ^{abc}	8.78±2.16(4) ^{abc}

注:p-ERK1/2:磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2,依低/高组:依达拉奉低剂量/高剂量组,与对照组比较,^a $P<0.05$,与模型组比较,^b $P<0.05$;与依低组比较,^c $P<0.05$;括号内为动物数



p-ERK1/2:磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2, β -actin;
 β -肌动蛋白,依低/高组:依达拉奉低剂量/高剂量组

图 1 蛋白质免疫印迹法检测各组大鼠脑创伤后不同时间点 p-ERK1/2 水平

2.4 p-ERK1/2 免疫组化与 TUNEL 双染色结果:p-ERK1/2 阳性细胞呈黄色或深棕色(DAB 显色),TUNEL 阳性细胞呈蓝色或紫色(BCIP/NBT 显色),结果显示 p-ERK1/2 阳性细胞与 TUNEL 阳性细胞共同定位同一细胞,双标阳性细胞以伤后 24 h 最明显。

2.5 脑组织病理观察结果:大鼠伤后脑组织大体可见出血点,无明显挫裂灶。光镜下观察蛛网膜下腔可见出血或黄染,大脑皮质组织广泛水肿,血管腔扩大、充血;皮质和海马区即可见散在变性、坏死的神经元,神经细胞胞体收缩呈三角形,胞质嗜色性减弱,核皱缩浓染,细胞周围出现空隙;视野内可见核溶解及神经元细胞空泡样变,神经元存活数目明显减少,细胞间隙显著增宽。电镜下脑组织出现轴索排列紊乱、肿胀,髓鞘泡鼓、内折、分层,轴索内神经丝结构不清(变性),轴索断裂,此外还可见毛细血管周围水肿,肿胀变性神经元中大量细胞器堆积等,上述观察结果与 Marmarou 等^[3]描述的 TBI 病理形态特征相符。依达拉奉干预组中,光镜下可见变性、坏死的神经元数目减少,大部分神经细胞形态结构基本正常,染色质均染,核仁清楚;电镜下观察可见神经

元超微结构包括线粒体、微管、高尔基复合体基本完整,这种变化在依达拉奉高剂量组观察清楚。

3 讨论

氧自由基损伤是脑创伤领域最活跃因素之一,国外有学者应用微量透析技术证明,在脑损伤区产生的氧自由基总量和脑外伤的严重程度呈正相关^[5];国内学者也证实抑制或清除增多的氧自由基是脑损伤救治的关键^[6]。依达拉奉是一种新型氧自由基清除剂,动物实验显示其可减轻脑缺血模型的梗死体积,改善神经功能^[7];临床应用也显示依达拉奉对脑梗死疗效显著^[8-9]。本研究中,我们应用光镜和电镜明确观察到依达拉奉高剂量组中脑组织结构包括神经元形态、神经元内细胞器的损伤显著减轻,结合水迷宫实验结果,我们认为依达拉奉对重型 TBI 有很好的治疗作用,且作用与剂量有关,关于这种现象,我们推测高剂量的依达拉奉更能及时有效地清除重型颅脑损伤后脑组织内堆积的氧自由基,抑制或减轻氧自由基的继发性神经损害。

现代医学认为脑损伤后神经功能的缺失或障碍是神经细胞信号转导和处理紊乱的结果。ERK1/2 作为一种重要信号转导蛋白,活化后经多级激酶的级联反应把细胞外刺激信号向细胞内传递至细胞核中,激活下游的激酶或多种转录因子,从而介导细胞产生各种生物学反应,在细胞增殖、分化及凋亡等的过程中具有至关重要的作用。研究显示氧自由基不仅可启动典型的 ERK1/2 信号通路,且随氧自由基量的增加,ERK1/2 水解酶被灭活,ERK1/2 降解通路受到抑制,从而导致 ERK1/2 信号的持续活化^[10-11]。持续活化 ERK1/2 信号的神经损伤作用包括:①激活突触蛋白 I,扩大谷氨酸过兴奋性毒性作用;②调控炎症因子如白细胞介素-1、基质金属蛋白酶-9 等表达,扩大炎症反应,加重脑血管的破坏,进而导致脑出血和脑水肿;③介导神经细胞死亡进程^[12-14]。鉴于氧自由基在 ERK1/2 通路中的重要作用,我们假设较高剂量的依达拉奉可能对脑创伤后 ERK1/2 通路有较好的抑制作用。本实验结果显示:海马部位 p-ERK1/2 和凋亡的神经细胞分布区域大致相同,主要分布在海马 CA1、CA2 区,其次在 CA3 区和齿状回也有少量分布,应用双标染色提示 p-ERK1/2 和 TUNEL 阳性细胞定位在同一细胞;依达拉奉干预后,p-ERK1/2 表达水平和 TUNEL

阳性细胞呈剂量依赖性显著回降,因此,依达拉奉脑保护作用与抑制伤后 ERK1/2/神经细胞凋亡通路有关;重型脑创伤早期,应用高剂量的依达拉奉可能通过强化对氧自由基的清除,从源头上更有效抑制 ERK1/2 通路活化,进而抑制整个级联通路启动,最大化减少神经细胞凋亡,促进神经功能恢复。

参考文献

- [1] Hu B, Liu C, Bramlett H, et al. Changes in trkB-ERK1/2-CREB/Elk-1 pathways in hippocampal mossy fiber organization after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24: 934-943.
- [2] Lu K, Cho CL, Liang CL, et al. Inhibition of the MEK/ERK pathway reduces microglial activation and interleukin-1-beta expression in spinal cord ischemia/reperfusion injury in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133: 934-941.
- [3] Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats, part I: pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg*, 1994, 80: 291-300.
- [4] Smith DH, Okiyama K, Thomas MJ, et al. Evaluation of memory dysfunction following experimental brain injury using the Morris water maze. *J Neurotrauma*, 1991, 8: 259-269.
- [5] Berra E, Diaz-Meco MT, Moscat J. The activation of p38 and apoptosis by the inhibition of Erk is antagonized by the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Biol Chem*, 1998, 273: 10792-10797.
- [6] 林森, 赵连东, 周永. 血清 SOD, MDA 测定应用于依达拉奉对急性脑梗死患者的疗效观察. *中国实验诊断学*, 2009, 13: 1789-1791.
- [7] Tanaka M. Pharmacological and clinical profile of the free radical scavenger edaravone as a neuroprotective agent. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2002, 119: 301-308.
- [8] 刘辉, 王迪芬, 付江泉. 异丙酚和依达拉奉对脑缺血/再灌注损伤保护作用的研究比较. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 691-692.
- [9] 马小董, 詹佩娟, 徐金华. 依达拉奉联合银杏达莫治疗急性脑梗死的临床观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14: 60.
- [10] Irving EA, Barone FC, Reith AD, et al. Differential activation of MAPK/ERK and p38/SAPK in neurones and glia following focal cerebral ischaemia in the rat. *Brain Res Mol Brain Res*, 2000, 77: 65-75.
- [11] Noshita N, Sugawara T, Hayashi T, et al. Copper/zinc superoxide dismutase attenuates neuronal cell death by preventing extracellular signal-regulated kinase activation after transient focal cerebral ischemia in mice. *J Neurosci*, 2002, 22: 7923-7930.
- [12] 孔敏, 巴茂文, 刘振国. 细胞外信号调节激酶通路在帕金森运动并发症中的作用. *中华神经科杂志*, 2009, 42: 306-309.
- [13] 李金星, 赵海梅, 赵甲山, 等. 弥漫性脑损伤细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路的激活及意义. *中华创伤杂志*, 2007, 23: 373-376.
- [14] 赵雅宁, 高俊玲, 李丽娜, 等. 依达拉奉对大鼠弥漫性脑创伤后 ERK1/2 通路及神经细胞凋亡的影响. *解放军医学杂志*, 2009, 34: 1093-1097.

(收稿日期: 2009-07-27)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅 2010 年《中国危重病急救医学》杂志, 邮发代号: 6-58

1/2信号通路的影响

作者: [赵雅宁](#), [郭霞](#), [高俊玲](#), [陈海红](#), [田艳霞](#), [崔建忠](#)

作者单位: [赵雅宁, 郭霞, 高俊玲, 陈海红, 田艳霞 \(华北煤炭医学院, 河北唐山, 063000\)](#), [崔建忠 \(华唐山市工人医院\)](#)

刊名: [中国危重病急救医学](#) **ISTIC PKU**

英文刊名: [CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)

年, 卷(期): 2010, 22(4)

被引用次数: 0次

参考文献(14条)

1. [Noshita N; Sugawara T; Hayashi T](#) Copper/zinc superoxide dismutase attenuates neuronal cell death by preventing extracellular signal-regulated kinase activation after transient focal cerebral ischemia in mice 2002
2. [马小董; 詹佩娟; 徐金华](#) 依达拉奉联合银杏达莫治疗急性脑梗死的临床观察[期刊论文]-[中国中西医结合急救杂志](#) 2007(1)
3. [刘辉; 王迪芬; 付江泉](#) 异丙酚和依达拉奉对脑缺血/再灌注损伤保护作用的研究比较[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2008(11)
4. [Tanaka M](#) Pharmacological and clinical profile of the free radical scavenger edaravone as a neuroprotective agent 2002
5. [林森; 赵连东; 周永](#) 血清SOD、MDA测定应用于依达拉奉对急性脑梗死患者的疗效观察[期刊论文]-[中国实验诊断学](#) 2009(12)
6. [Berra E; Diaz-Meco MT; Moscat J](#) The activation of p38 and apoptosis by the inhibition of Erk is antagonized by the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway 1998
7. [Irving EA; Barone FC; Reith AD](#) Differential activation of MAPK/ERK and p38/SAPK in neurones and glia following focal cerebral ischaemia in the rat 2000
8. [Smith DH; Okiyama K; Thornas MJ](#) Evaluation of memory dysfunction following experimental brain injury using the Morris water maze 1991
9. [Marmarou A; Foda MA; van den Brink W](#) A new model of diffuse brain injury in rats, part I: pathophysiology and biomechanics 1994
10. [Lu K; Cho CL; Liang CL](#) Inhibition of the MEK/ERK pathway reduces microglial activation and interleukin-1-beta expression in spinal cord ischemia/reperfusion injury in rats 2007
11. [Hu B; Liu C; Bramlett H](#) Changes in trkB-ERK1/2-CREB/Elk-1 pathways in hippocampal mossy fiber organization after traumatic brain injury 2004
12. [赵雅宁; 高俊玲; 李丽娜](#) 依达拉奉对大鼠弥漫性脑创伤后ERK1/2通路及神经细胞凋亡的影响[期刊论文]-[解放军医学杂志](#) 2009(9)
13. [李金星; 赵海梅; 赵甲山](#) 弥漫性脑损伤细胞外信号调节激酶1/2信号通路的激活及意义[期刊论文]-[中华创伤杂志](#) 2007(5)
14. [孔敏; 巴茂文; 刘振国](#) 细胞外信号调节激酶通路在帕金森病运动并发症中的作用[期刊论文]-[中华神经科杂志](#) 2009(5)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201004010.aspx
授权使用: qkzgz16(qkzgz16), 授权号: 951a3c0d-ac49-48aa-ba77-9ede0159a94b

下载时间: 2011年5月9日