

亚低温通过 p38MAPK 信号通路调控 CPR 大鼠脑组织 AQP4 表达并减轻脑水肿

张重阳¹ 吕喆¹ 王耀辉¹ 张春艳²

¹秦皇岛市第一医院急诊科,河北秦皇岛 066000; ²秦皇岛市第一医院护理部,河北秦皇岛 066000

通信作者:王耀辉, Email: wangyaohui222@163.com

【摘要】 目的 探讨 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38MAPK) 信号通路在亚低温降低心肺复苏 (CPR) 大鼠脑组织水通道蛋白 4 (AQP4) 表达中的作用。方法 按随机数字表法将 48 只健康雄性 SD 大鼠分为假手术组、常温组和亚低温组,每组 16 只。采用窒息法建立大鼠心搏骤停心肺复苏 (CPR) 模型;假手术组仅行动静脉置管、气管插管。亚低温组在自主循环恢复 (ROSC) 后 0.5 h 给予亚低温治疗 (维持食道温度在 32~34 °C);常温组则置于室温下治疗 (维持食道温度在 36~38 °C)。各组均于 ROSC 6 h 取脑组织,采用苏木素-伊红 (HE) 染色观察脑组织病理学改变;采用干-湿比重法测定脑组织含水量;采用蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 测定脑组织磷酸化 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p-p38MAPK)、p38MAPK 及 AQP4 蛋白表达。结果 与假手术组比较,常温组脑组织神经细胞体积缩小,胞质疏松,核固缩,凋亡小体形成,脑组织含水量增加 [(83.64±2.53)% 比 (77.95±0.94)% , $P<0.05$], 脑组织 p-p38MAPK、p38MAPK、AQP4 蛋白表达均明显升高 (p38MAPK/ β -actin: 1.010±0.217 比 0.427±0.090, p-p38MAPK/p38MAPK: 0.451±0.172 比 0.191±0.141, AQP4/ β -actin: 3.129±0.754 比 1.598±0.464, 均 $P<0.05$)。与常温组比较,亚低温组神经细胞坏死程度减轻,脑组织含水量明显降低 [(80.49±2.05)% 比 (83.64±2.53)% , $P<0.05$], 脑组织 p38MAPK、p-p38MAPK 和 AQP4 表达明显降低 (p38MAPK/ β -actin: 0.590±0.162 比 1.010±0.217, p-p38MAPK/p38MAPK: 0.298±0.076 比 0.451±0.172, AQP4/ β -actin: 2.061±0.340 比 3.129±0.754, 均 $P<0.05$)。结论 亚低温可能通过 p38MAPK 信号通路调控 CPR 大鼠脑组织 AQP4 表达,并减轻脑水肿,从而发挥脑保护作用。

【关键词】 心肺复苏; 亚低温; 水通道蛋白 4; p38 丝裂素活化蛋白激酶; 脑保护

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目 (20181191)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.021

Mild hypothermia regulates aquaporin 4 expression in brain tissue of rats with cardiopulmonary resuscitation and reduces brain edema through p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway

Zhang Chongyang¹, Lyu Zhe¹, Wang Yaohui¹, Zhang Chunyan²

¹Department of Emergency, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei, China; ²Department of Nursing, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei, China

Corresponding author: Wang Yaohui, Email: wangyaohui222@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the role of p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) signaling pathway in the expression of aquaporin 4 (AQP4) in brain tissue of rats with cardiopulmonary resuscitation (CPR) during mild hypothermia. **Methods** Forty-eight healthy male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into sham operation group, normal temperature group and mild hypothermia group according to random number table method, with 16 in each group. The rat model of cardiac arrest-cardiopulmonary resuscitation (CPR) was established by asphyxia method. The sham operation group only experienced venous catheterization and tracheal intubation. The mild hypothermia group was treated with hypothermia 0.5 hours after restore of spontaneous circulation (ROSC, maintaining esophageal temperature at 32-34 °C); the normal temperature group was treated at room temperature after ROSC (maintaining esophageal temperature at 36-38 °C). Brain tissue was harvested at 6 hours after ROSC, and histopathological changes were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. The water content of brain tissue was determined by dry-wet specific gravity method. The protein expressions of phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase (p-p38MAPK), p38MAPK and AQP4 in brain tissue were determined by Western Blot. **Results** Compared with the sham operation group, the nerve cells in the normal temperature group were reduced in size, cytoplasmic loosening, nuclear pyknosis, and in apoptotic body formation, water content of brain tissue was significantly increased [(83.64±2.53)% vs. (77.95±0.94)% , $P<0.05$], the protein expressions of p-p38MAPK, p38MAPK, AQP4 were significantly increased (p38MAPK/ β -actin: 1.010±0.217 vs. 0.427±0.090, p-p38MAPK/p38MAPK: 0.451±0.172 vs. 0.191±0.141, AQP4/ β -actin: 3.129±0.754 vs. 1.598±0.464, all $P<0.05$). Compared with the normal temperature group, the degree of necrosis of nerve cells in the mild hypothermia group was reduced, the water content of brain tissue was significantly decreased [(80.49±2.05)% vs. (83.64±2.53)% , $P<0.05$], the protein expression of p38MAPK, p-p38MAPK and AQP4 in brain tissue were

significantly decreased (p38MAPK/ β -actin: 0.590 ± 0.162 vs. 1.010 ± 0.217 , p-p38MAPK/p38MAPK: 0.298 ± 0.076 vs. 0.451 ± 0.172 , AQP4/ β -actin: 2.061 ± 0.340 vs. 3.129 ± 0.754 , all $P < 0.05$). **Conclusion** Mild hypothermia may regulate the expression of AQP4 in brain tissue of CPR rats through p38MAPK signaling pathway, and reduce brain edema, thereby exerting brain protection.

【Key words】 Cardiopulmonary resuscitation; Mild hypothermia; Aquaporin 4; p38 mitogen-activated protein kinase; Brain protection

Fund program: the Key Project of Medical Science Research in Hebei Province (20181191)

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2019.04.021

心搏骤停后心肺复苏(CPR)经历了严重的全脑缺血/再灌注(I/R)损伤,脑复苏是CPR成功的关键亦是最终目标。有研究表明,CPR后脑水肿是患者病情恶化甚至死亡的主要原因^[1]。研究表明,水通道蛋白4(AQP4)在CPR后脑水肿的发生发展中起重要作用^[2]。亚低温对CPR后脑组织具有保护作用^[3],但其具体机制尚不明确。本研究通过观察亚低温对CPR大鼠脑组织磷酸化p38丝裂素活化蛋白激酶(p-p38MAPK)及AQP4表达的影响,探讨亚低温与p38丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)信号通路在调节CPR大鼠脑组织AQP4表达中的关系,为临床应用亚低温治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组: 48只健康雄性SD大鼠,体重(300 ± 30)g,购自军事医学科学院实验动物中心,动物合格证号:SCXK(军)2014-0001。按随机数字表法将动物分为假手术组、常温组和亚低温组,每组16只。大鼠术前12h禁食、不禁水。

1.2 CPR动物模型制备: 采用窒息法建立大鼠心搏骤停CPR模型^[4]。腹腔注射10%水合氯醛3 mL/kg麻醉大鼠并固定于手术台,经气管插管接小动物呼吸机,右侧股动脉、股静脉置管分别用于生理数据采集及给药。待呼吸机基线达到平稳状态,于呼气末夹闭气管导管,心搏骤停后3 min开始CPR。假手术组仅行麻醉、气管插管和血管穿刺,不进行窒息及CPR。依据复苏实验研究Utstein模式标准,心搏骤停定义为心电图示心室纤颤(室颤)、停搏或无脉性电活动,收缩压 ≤ 25 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);自主循环恢复(ROSC)定义为出现自主心律,收缩压 > 60 mmHg并持续10 min。大鼠ROSC后监测血压、心率,出现角膜反射和疼痛反射后拔除右侧股动脉、静脉插管,结扎、缝合,拔除气管导管。

1.3 亚低温实施方案: 亚低温组ROSC 0.5 h后用乙醇擦浴协同冰袋物理降温诱导亚低温,并于0.5 h内使食道温度维持在 $32 \sim 34$ °C^[4]。假手术组及常温组在室温下治疗,维持食道温度在 $36 \sim 38$ °C。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学要求,并经本院伦理委员会审批(审批号:2017B017)。

1.4 检测指标及方法: ROCS后6 h,过量麻醉处死大鼠,迅速取脑组织备检。

1.4.1 组织病理学观察: 取脑组织固定、石蜡包埋,苏木素-伊红(HE)染色后光镜下观察。

1.4.2 脑组织含水量测定: 取左侧大脑半球,用滤纸吸去脑组织表面水分称湿重,然后置于 110 °C烘干箱烘烤24 h,称干重。计算脑组织含水量。脑组织含水量=(湿重-干重)/湿重 $\times 100\%$ 。

1.4.3 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测脑组织 p-p38MAPK、p38MAPK、AQP4 蛋白表达: 取右侧大脑皮质于液氮冷却后置 -70 °C冰箱储存备检。将脑组织研磨成粉,蛋白裂解液处理后 4 °C离心取上清液,用Bradford法检测蛋白质含量。取 20 μ g总蛋白经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),印记膜用5%脱脂奶粉常温封闭1 h,加兔抗鼠p38MAPK(1:1000)、p-p38MAPK(1:1000)、AQP4(1:300)一抗(美国Santa Cruz公司)及内参 β -肌动蛋白(β -actin, 1:500), 4 °C孵育过夜,磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗后,加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗羊抗兔IgG(1:1000,碧云天生物技术公司), 37 °C孵育1 h, PBS漂洗,免疫荧光化学法(ECL)曝光、显影。图像扫描后用Quantity One系统分析各条带吸光度(A)值,以p-p38MAPK与p38MAPK的A值比值作为p-p38MAPK表达量,以p38MAPK、AQP4与 β -actin的A值比值作为p38MAPK和AQP4的表达量。

1.5 统计学分析: 采用SPSS 19.0软件进行统计学处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析,两组均数比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组大鼠基线指标(表1): 3组大鼠体重、基础平均动脉压(MAP)、ROSC时间、肾上腺素用量比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 3组大鼠基线指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	体重 (g)	基础 MAP (mmHg)	ROSC 时间 (min)	肾上腺素 用量(μg)
假手术组	16	290.4 \pm 9.5	103.6 \pm 3.8		
常温组	16	289.9 \pm 7.1	103.6 \pm 4.0	2.81 \pm 0.36	50.88 \pm 3.85
亚低温组	16	287.6 \pm 8.3	103.8 \pm 4.8	2.72 \pm 0.52	51.53 \pm 3.08
F 值		0.919	0.395	1.955	0.299
P 值		0.354	0.277	0.698	0.715

注: MAP 为平均动脉压, ROSC 为自主循环恢复; 1 mmHg=0.133 kPa; 空白代表无此项

2.2 脑组织含水量: 常温组及亚低温组脑组织含水量较假手术组明显增多[(83.64 \pm 2.53)%、(80.49 \pm 2.05)%比(77.95 \pm 0.94)%], 均 $P < 0.05$]; 但亚低温组脑组织含水量较常温组显著减少[(80.49 \pm 2.05)%比(83.64 \pm 2.53)%], $P < 0.05$]。

2.3 脑组织病理学改变(图1): 假手术组脑组织结构正常, 胞质及胞核清晰。与假手术组比较, 常温组脑组织神经细胞体积缩小, 胞质疏松, 核固缩, 凋亡小体形成。与常温组比较, 亚低温组神经细胞坏死程度明显减轻。

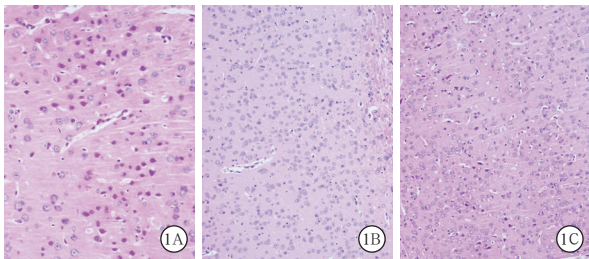


图1 光镜下观察各组大鼠脑组织病理学改变 假手术组(A)胞质、胞核清晰; 常温组(B)凋亡小体形成; 亚低温组(C)细胞坏死较常温组轻 HE染色 中倍放大

2.4 脑组织 p38MAPK、p-p38MAPK 和 AQP4 蛋白表达(表2; 图2): 与假手术组比较, 常温组及亚低温组脑组织 p38MAPK、p-p38MAPK 和 AQP4 蛋白表达均明显升高(均 $P < 0.05$)。与常温组比较, 亚低温组脑组织 p38MAPK、p-p38MAPK 和 AQP4 蛋白表达均明显降低(均 $P < 0.05$)。

表2 3组大鼠脑组织 p38MAPK、p-p38MAPK 和 AQP4 蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	p38MAPK/ β -actin	p-p38MAPK/ p38MAPK	AQP4/ β -actin
假手术组	8	0.427 \pm 0.090	0.191 \pm 0.141	1.598 \pm 0.464
常温组	8	1.010 \pm 0.217 ^a	0.451 \pm 0.172 ^a	3.129 \pm 0.754 ^a
亚低温组	8	0.590 \pm 0.162 ^{ab}	0.298 \pm 0.076 ^{ab}	2.061 \pm 0.340 ^{ab}
F 值		0.218	1.545	1.927
P 值		0.001	0.037	0.003

注: p38MAPK 为 p38 丝裂素活化蛋白激酶, p-p38MAPK 为磷酸化 p38 丝裂素活化蛋白激酶, AQP4 为水通道蛋白 4, β -actin 为 β -肌动蛋白; 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与常温组比较, ^b $P < 0.05$

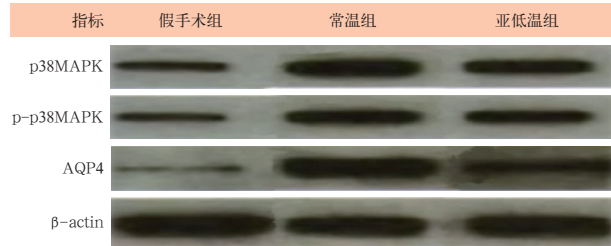


图2 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测各组大鼠脑组织 p38MAPK、p-p38MAPK 和 AQP4 蛋白表达

3 讨论

CPR 是组织器官 I/R 的过程, 全脑 I/R 损伤是引起 CPR 后神经功能损害的最主要原因^[5]。CPR 后因全脑 I/R, 导致复苏后脑水肿形成、脑 I/R 损伤以及脑组织血流动力学、病理形态及代谢紊乱^[6], ROSC 后 0.5 h 即可出现脑组织肿胀^[2]。亚低温治疗因可降低脑氧代谢率、改善 CPR 后脑功能恢复^[7], 而被“2015 年美国心脏协会(AHA)CPR 和心血管急救指南”^[8]推荐。本研究显示, 与常温组比较, 亚低温组大鼠神经细胞坏死程度明显减轻, 进一步证实亚低温治疗在 CPR 后的脑保护作用, 而亚低温治疗 CPR 后脑保护的具体分子生物学机制尚不十分明确。

AQPs 又称水孔蛋白, 是一组分布于细胞膜上与跨膜水转运密切相关的膜通道蛋白家族, 目前已发现 13 种 AQPs 存在于哺乳动物组织中^[9]。分布在脑组织中的 AQPs 有 6 种, AQP4 作为一种具有水双向转运功能的水通道蛋白, 在中枢神经系统的星形胶质细胞(血脑屏障和脑-脑脊液屏障)高度表达, 对维持脑组织水平平衡至关重要^[10]。AQP4 参与脑水肿的发生发展, 研究显示, 在细胞毒性脑水肿模型中, 敲除 AQP4 基因大鼠的星形胶质细胞足突肿胀及脑水肿程度均明显减轻^[11], 而 AQP4 基因过表达大鼠的脑水肿程度明显增高^[12]。本课题组前期研究显示, AQP4 在局灶性脑 I/R 损伤的脑水肿形成中起关键性作用, 抑制脑组织 AQP4 表达, 可减少脑组织含水量, 减轻脑水肿^[13-14]。一项亚低温对复苏后脑水肿影响的实验研究显示, ROSC 后 1 h 大鼠脑皮质 AQP4 表达随脑水肿的发生而明显增强, 而复苏前的低温诱导可以降低 AQP4 的表达水平^[15]。

本研究显示, 大鼠 ROSC 后脑组织中 AQP4 表达增高, 脑组织含水量增加, 提示 AQP4 的异常表达可能是 CPR 后脑水肿的重要机制之一。亚低温治疗后 CPR 大鼠脑组织中 AQP4 表达显著降低, 脑组

织含水量明显减少,表明亚低温能够调节 CPR 大鼠脑组织中 AQP4 的表达水平,推测亚低温对 CPR 后的脑保护作用与其对 AQP4 表达水平的调节有关。

p38MAPK 是 MAPK 信号通路的重要成员,其可在多种条件下(I/R 损伤、渗透压变化和生理应激等)被激活,在调节炎症反应和细胞凋亡中具有重要作用^[16]。研究显示,p38MAPK 在 CPR 大鼠脑组织中的表达明显增强^[17],亚低温能显著降低其在 CPR 大鼠脑组织中的表达^[18]。本课题组前期研究显示,在大鼠脑 I/R 损伤模型中,p38MAPK 信号通路可通过调控下游因子 AQP4 在脑组织中的表达水平来调节脑水肿^[13-14]。本研究结果显示,CPR 后大鼠脑组织 p38MAPK、p-p38MAPK 及 AQP4 的蛋白表达均明显增高;亚低温治疗后上述蛋白表达均明显下调。提示亚低温可调节 CPR 大鼠脑组织 AQP4 的表达,p38MAPK 信号通路参与了亚低温对 CPR 大鼠脑组织 AQP4 表达的调节。

综上所述,心搏骤停后 CPR 可激活大鼠脑组织 p38MAPK 信号通路及调节 AQP4 在脑组织中的高表达,而亚低温能够抑制 p38MAPK 信号通路的激活而降低 AQP4 表达水平。推测亚低温治疗 CPR 大鼠脑水肿的脑保护机制可能是其通过抑制脑组织 p38MAPK 信号通路的激活,调控 AQP4 表达水平,减少过多的水分流入细胞内,改善脑组织的水转换。但是,脑组织 AQP4 表达亦可能有其他影响因素或信号通路参与,其机制有待进一步阐明。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 袁伟,李春盛.亚低温治疗在心肺复苏中的应用与研究进展[J].中华危重病急救医学,2016,28(12):1165-1169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.023.
- [2] 袁伟,李春盛.亚低温治疗在心肺复苏中的应用与研究进展[J].中华危重病急救医学,2016,28(12):1165-1169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.023.
- [3] 陈俊,陈寿权,李章平,等.七叶皂苷对心肺复苏后大鼠脑水肿期脑水通道蛋白4 mRNA 变化的作用[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(4):245-249. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.04.015.
- [4] 周保纯,刘励军,郭梅凤,等.亚低温对心搏骤停大鼠大脑皮质水通道蛋白4基因表达的影响[J].中华危重病急救医学,2010,22(2):113-114. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.02.020.
- [5] 何志捷,邹子俊,陈晓彤.基质金属蛋白酶-9抑制剂SB-3CT对心肺复苏大鼠血脑屏障作用的研究[J].中华危重病急救医学,2009,21(6):337-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.06.006.
- [6] 耿 Y, Li E, Mu Q, et al. Hydrogen sulfide inhalation decreases early blood-brain barrier permeability and brain edema induced by cardiac arrest and resuscitation [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35 (3): 494-500. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.223.
- [7] Yeung J, Chilwan M, Field R, et al. The impact of airway management on quality of cardiopulmonary resuscitation: an observational study in patients during cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2014, 85 (7): 898-904. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.02.018.
- [8] Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al. Part 8: Post-cardiac arrest care: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. Circulation, 2015, 132 (18 Suppl 2): S465-482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000262.
- [9] Verkman AS. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins [J]. J Cell Sci, 2005, 118 (Pt 15): 3225-3232. DOI: 10.1242/jcs.02519.
- [10] Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, et al. Increased brain edema in aqp4-null mice in an experimental model of subarachnoid hemorrhage [J]. Neuroscience, 2010, 167 (1): 60-67. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.053.
- [11] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 gene disruption in mice reduces brain swelling and mortality in pneumococcal meningitis [J]. J Biol Chem, 2005, 280 (14): 13906-13912. DOI: 10.1074/jbc.M413627200.
- [12] Yang B, Zador Z, Verkman AS. Glial cell aquaporin-4 overexpression in transgenic mice accelerates cytotoxic brain swelling [J]. J Biol Chem, 2008, 283 (22): 15280-15286. DOI: 10.1074/jbc.M801425200.
- [13] 王耀辉,李国辉,袁微. P38 抑制剂 SB203580 对大鼠脑缺血再灌注后 AQP4 表达及脑水肿的影响 [J]. 基础医学与临床, 2014, 34 (3): 381-385.
- [14] 王耀辉,李国辉. p38MAPK 在大鼠脑缺血再灌注组织 AQP4 表达变化及脑水肿形成中的作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30 (8): 700-702.
- [15] 王耀辉,李国辉. p38MAPK 在大鼠脑缺血再灌注组织 AQP4 表达变化及脑水肿形成中的作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30 (8): 700-702.
- [16] 王耀辉,李国辉. p38MAPK 在大鼠脑缺血再灌注组织 AQP4 表达变化及脑水肿形成中的作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30 (8): 700-702.
- [17] Xiao F, Arnold TC, Zhang S, et al. Cerebral cortical aquaporin-4 expression in brain edema following cardiac arrest in rats [J]. Acad Emerg Med, 2004, 11 (10): 1001-1007. DOI: 10.1197/j.aem.2004.05.026.
- [18] 马婕,欧阳彬,赖箭波,等. p38 丝裂素活化蛋白激酶参与调节急性呼吸窘迫综合征气道上皮细胞屏障功能障碍 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (10): 589-593. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.10.004.
- [19] Ma J, Ouyang B, Lai JB, et al. Engagement of p38 mitogen-activated protein kinase in regulation of epithelial barrier of acute respiratory distress syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (10): 589-593. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.10.004.
- [20] 李海峰,于亚欣,姜晓明,等. 血必净注射液对复苏后大鼠细胞因子和 p38 丝裂素活化蛋白激酶通路的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (3): 148-151. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.006.
- [21] Li HF, Yu YX, Jiang XM, et al. Effect of Xuebijing injection on cytokine and p38 mitogen activated protein kinase pathway in rats after cardiopulmonary resuscitation [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2010, 17 (3): 148-151. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.006.
- [22] Salman MM, Kitchen P, Woodroffe MN, et al. Transcriptome analysis of gene expression provides new insights into the effect of mild therapeutic hypothermia on primary human cortical astrocytes cultured under hypoxia [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 386. DOI: 10.3389/fncel.2017.00386.

(收稿日期:2018-08-15)