

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research单唾液酸四己糖神经节苷脂基于 UCH - L1/
BDNF 通路保护新生大鼠脑损伤Monosialotetrahexosylganglioside protects brain injury in neonatal rats based on the
UCH - L1/BDNF pathway邢二庆^{1a}, 张 玉^{1b}, 尚家星^{1c},
王成祥^{1a}, 谢遂亮^{1a}, 王向华^{1a},
豆文婷^{1a}(1. 新乡市中心医院(新乡医学院 第四临床学
院), a. 儿科一病区; b. 儿科、新生儿科东区; c.
心血管内科, 河南 新乡 453000)XING Er - qing^{1a}, ZHANG Yu^{1b},
SHANG Jia - xing^{1c},
WANG Cheng - xiang^{1a},
XIE Sui - liang^{1a},
WANG Xiang - hua^{1a},
DOU Wen - ting^{1a}(1. a. Pediatric Ward 1; b. Pediatrics,
Neonatology Eastern; c. Cardiovascular
Medicine, Xinxiang Central Hospital (The
Fourth Clinical College of Xinxiang
Medical College), Xinxiang 453000,
Henan Province, China)基金项目: 河南省医学科技攻关计划基金资助
项目(SB201904015)作者简介: 邢二庆(1985 -), 女, 主治医师, 主要
从事小儿肾病方面临床诊疗的工作
和相关研究通信作者: 张玉, 副主任医师
MP: 15836043975

E - mail: cute_zhangyu@163.com

摘要:目的 基于泛素羧基末端水解酶 - 1 (UCH - L1)/脑源性神经营养因子 (BDNF) 信号通路探讨单唾液酸四己糖神经节苷脂 (GM1) 对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤 (HIBD) 的保护作用。方法 将 20 日龄 SD 大鼠随机分为模型组、假手术组和实验组, 每组 10 只。模型组和实验组大鼠均结扎左侧颈总动脉, 置于一定氧氮比 (8:92) 的缺氧箱内 2 h 构建 HIBD 模型。模型构建成功后, 实验组腹腔注射 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ GM1, 模型组和假手术组均腹腔注射 0.9% NaCl ($0.25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)。用改良神经系统严重程度评分 (modified neurological severity score, mNSS) 评估神经损伤程度, 用 2,3,5 - 氯化三苯基四氮唑染色法检测脑梗死情况, 用干湿重法测定脑含水量, 用 Morris 水迷宫实验评估认知能力, 用原位末端转移酶标记法检测细胞凋亡, 用酶联免疫吸附试验法检测炎症因子水平, 用蛋白质印迹法检测 UCH - L1 和 BDNF 蛋白相对表达水平。结果 假手术组、模型组和实验组的 mNSS 评分分别为 (0.10 ± 0.02)、(2.60 ± 0.45) 和 (1.50 ± 0.20) 分, 脑梗死率分别为 (0.89 ± 0.11)%、(32.56 ± 4.12)% 和 (18.56 ± 2.52)%, 脑含水量分别为 (68.25 ± 7.05)%、(88.87 ± 9.26)% 和 (71.11 ± 8.11)%, 潜伏期分别为 (22.60 ± 2.86)、(38.60 ± 4.11) 和 (25.50 ± 3.33) s, 平台停留时间分别为 (125.50 ± 17.68)、(80.60 ± 9.68) 和 (115.80 ± 13.89) s, 穿越平台次数分别为 (2.80 ± 0.35)、(0.70 ± 0.09) 和 (1.80 ± 0.30) 次, 凋亡率分别为 (6.65 ± 0.74)%、(21.88 ± 3.05)% 和 (13.62 ± 2.62)%, 肿瘤坏死因子 - α 水平分别为 (30.05 ± 3.85)、(121.61 ± 18.85) 和 (82.14 ± 11.65) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 白细胞介素 - 1β 水平分别为 (92.55 ± 12.15)、(321.25 ± 41.24) 和 (212.32 ± 25.61) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 白细胞介素 - 6 水平分别为 (184.32 ± 20.54)、(275.62 ± 31.12) 和 (208.65 ± 22.65) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, UCH - L1 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.22 、 1.75 ± 0.34 和 1.40 ± 0.28 , BDNF 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.21 、 1.68 ± 0.38 和 2.54 ± 0.41 。假手术组的上述指标与模型组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.001$); 模型组的上述指标与实验组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.001$)。结论 GM1 可通过激活 UCH - L1/BDNF 信号通路改善神经细胞凋亡与炎症反应, 发挥对新生大鼠 HIBD 的保护作用。

关键词: 单唾液酸四己糖神经节苷脂; 泛素羧基末端水解酶 - 1; 脑源性神经营养因子; 缺氧缺血性脑损伤; 神经细胞; 新生鼠

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.013

中图分类号: R971 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)04-0512-05

Abstract: Objective To investigate the protective effects of monosialotetrahexosylganglioside (GM1) on hypoxic - ischemic brain

damage (HIBD) in neonatal rats based on the ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1)/brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling pathway. **Methods** Twenty-day-old SD rats were randomly divided into model group, sham group and experimental group, with 10 rats in each group. Rats in model group and experimental group were lapped with left common carotid artery and placed in anoxic chamber with a certain oxygen to nitrogen ratio (8:92) for 2 h to construct HIBD model. After the successful construction of the model, the experimental group was intraperitoneally injected with $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ GM1, and the model group and sham group were injected with 0.9% NaCl ($0.25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$). The modified neurological severity score (mNSS) was used to evaluate the degree of neurological damage in the treated rats. Cerebral infarction was detected by 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride staining method; cerebral water content was determined by wet and dry weight method; cognitive ability was assessed by Morris water maze test; apoptosis was detected by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling; inflammatory factors were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; UCH-L1 and BDNF protein levels were detected by Western blot. **Results** After different treatments, the mNSS scores of sham group, model group and experimental group were (0.10 ± 0.02) , (2.60 ± 0.45) and (1.50 ± 0.20) points; the cerebral infarction rates were $(0.89 \pm 0.11)\%$, $(32.56 \pm 4.12)\%$ and $(18.56 \pm 2.52)\%$; the cerebral water content were $(68.25 \pm 7.05)\%$, $(88.87 \pm 9.26)\%$ and $(71.11 \pm 8.11)\%$; the latent period were (22.60 ± 2.86) , (38.60 ± 4.11) and (25.50 ± 3.33) s; the platform residence time were (125.50 ± 17.68) , (80.60 ± 9.68) and (115.80 ± 13.89) s; the platform crossing times were (2.80 ± 0.35) , (0.70 ± 0.09) and (1.80 ± 0.30) times; the apoptosis rates were $(6.65 \pm 0.74)\%$, $(21.88 \pm 3.05)\%$ and $(13.62 \pm 2.62)\%$; the tumor necrosis factor- α levels were (30.05 ± 3.85) , (121.61 ± 18.85) and $(82.14 \pm 11.65) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; the levels of interleukin-1 β were (92.55 ± 12.15) , (321.25 ± 41.24) and $(212.32 \pm 25.61) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; interleukin-6 levels were (184.32 ± 20.54) , (275.62 ± 31.12) and $(208.65 \pm 22.65) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; UCH-L1 protein levels were 1.00 ± 0.22 , 1.75 ± 0.34 and 1.40 ± 0.28 ; BDNF protein levels were 1.00 ± 0.21 , 1.68 ± 0.38 and 2.54 ± 0.41 . There were statistically significant differences between sham group and model group ($P < 0.01$, $P < 0.001$). There were statistically significant differences between model group and experimental group ($P < 0.05$, $P < 0.001$). **Conclusion** GM1 can improve nerve cell apoptosis and inflammatory response by activating UCH-L1/BDNF signaling pathway, and play a protective role in neonatal rat HIBD.

Key words: monosialotetrahexosylganglioside; ubiquitin carboxy-terminal hydrolase 1; brain-derived neurotrophic factor; hypoxic ischemic brain injury; nerve cell; neonatal rat

缺氧缺血性脑损伤(hypoxic-ischemic brain damage, HIBD)是由生理性或病理性因素导致围生期窒息、缺氧缺血而引起的一种新生儿脑损伤,易造成新生儿智力低下、癫痫等近远期后遗症甚至死亡^[1]。HIBD的发病机制复杂多样,涉及谷氨酸兴奋毒性、氧化应激、神经炎症、线粒体功能障碍等交互作用^[2]。单唾液酸四己糖神经节苷脂(monosialotetrahexosylganglioside, GM1)与细胞识别、神经冲动传递及组织免疫关系密切^[3]。已有研究证实,外源性给予神经节苷脂可减轻脑损伤的程度^[4]。本研究以HIBD幼鼠为研究对象,以泛素羧基末端水解酶-1(ubiquitin C-terminal hydrolase L1, UCH-L1)/脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)通路为靶点,探索GM1在HIBD发病中的

作用及机制。

材料与方法

1 材料

动物 SD大鼠,体质量 $(45.23 \pm 4.23) \text{ g}$,日龄20 d,购自河南省实验动物中心。动物生产许可证号:SCXK(豫)2022-0001。本实验经新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院)动物伦理委员会批准(伦理批号:XX202401026)。

试剂与药品 GM1注射液,规格:每支2 mL/20 mg,批号:3H0057B51,批准文号:国药准字H20046213,齐鲁制药有限公司生产。二辛可宁酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白定量试剂盒、原位末端转移酶标记(terminal deoxynucleotidyl transferase-me-

diated dUTP nick end labeling, TUNEL) 检测试剂盒、UCH-L1 抗体、BDNF 抗体、荧光标记二抗,均购自上海碧云天生物技术公司;肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒,均购自南京建成生物工程研究所;2,3,5-氯化三苯基四氮唑 (2,3,5-triphenyltetrazoliumchloride, TTC) 试剂盒,购自上海雅吉生物科技有限公司。

仪器 Eclipse Ti-SR 荧光显微镜,日本尼康公司产品;Feyond-A300 多功能酶标仪,杭州奥盛仪器有限公司产品。

2 实验方法

2.1 模型构建

根据经典 Rice-Vannucci 法^[5]建立 HIBD 新生大鼠模型。大鼠进行麻醉,将新生大鼠投入装有适量乙醚的带密封盖的广口瓶(底部垫一块无菌纱布)中麻醉 4 min 后将其迅速取出(确保乳鼠安静入睡且四肢无肌张力),然后在无菌状态下将左侧颈总动脉结扎,之后缝合皮肤,1 h 后置于 2 000 mL 常温常压、充满混合气体(氧气体积:氮气体积=8:92)的缺氧箱中使其缺氧 2 h,以此构建 HIBD 模型。

2.2 动物分组与给药方法

将大鼠随机分成假手术组、模型组和实验组,共 3 组,每组 10 只。假手术组:行手术通路,不予动脉结扎,也不使其缺氧,腹腔注射 0.9% NaCl (0.25 mL·kg⁻¹),连续注射 3 d。模型组:按“2.1”方法造模,腹腔注射 0.9% NaCl (0.25 mL·kg⁻¹),连续注射 3 d。实验组:基于模型组,腹腔注射 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ GM1,连续注射 3 d。

2.3 改良神经系统严重程度量表评分(modified neurological severity score, mNSS) 评估神经损伤程度^[6]

在大鼠造模成功后,干预第 1 天和第 3 天,用 mNSS 从运动、感觉、平衡、反射 4 个方面进行评分。

2.4 TTC 染色法检测脑梗死情况^[7]

在行为学研究实验结束后,将大鼠麻醉处死,无菌条件下分离大鼠完整脑组织,冷冻切片,厚度为 1~2 mm,配制 2% TTC 染液,浸没切片,37℃ 避光孵育 10~15 min,孵育完成后,回收染液,滴加 4% 多聚甲醛至完全覆盖切片,4℃ 下固定过夜。用扫描仪观察摄片,用软件定量分析梗死区域。

2.5 干湿重法检测大鼠脑含水量^[8]

大鼠在麻醉下被安乐死,迅速取出大脑,将大脑

分为同侧和对侧半球,立即用电子秤测量 2 个半球的湿重,将半球置于 100℃ 的烤箱中加热 48 h,得到干重,计算脑含水量。脑含水量(%)=(1-干重/湿重)×100%。

2.6 Morris 水迷宫实验评估大鼠认知能力^[9]

用 Morris 水迷宫(直径 150 cm,温度 20~25℃)进行实验,将平台设置于第三象限,每个象限设置 1 个人入水点。测试时避光,保持环境安静、水温恒定、水池周围参照物不变。随机将大鼠从任意 1 个人入水点入水,记录找到隐藏平台的时间为逃避潜伏期。撤去平台,记录从平台对立象限入水后在 120 s 内穿越平台次数。

2.7 TUNEL 法检测大鼠神经细胞凋亡情况^[10]

无菌条件下分离大鼠的脑组织,4% 多聚甲醛固定,乙醇脱水,常规石蜡包埋,冠状切片,厚 3~5 μm,烤片、脱蜡、乙醇水合,蛋白酶 K 消化 30 min,磷酸盐缓冲液洗涤 3 次,加入 TUNEL 反应液,置于 37℃ 暗温盒 1 h,复染、乙醇脱水、二甲苯透明封片,计数 5 个随机视野下的阳性神经细胞,取平均值。

2.8 ELISA 法检测大鼠血清炎症因子水平

取各组大鼠主动脉血,离心后取上清液,并按 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 相应 ELISA 检测试剂盒说明书进行操作。

2.9 蛋白质印迹法(Western blot, WB)检测 UCH-L1 和 BDNF 蛋白相对表达水平^[10]

各组大鼠脑组织置于裂解液中充分裂解 30 min,4℃ 下离心(1.2×10⁴×g, 10 min),吸取上清液,BCA 法测定蛋白浓度,上样、电泳、转膜、脱脂奶粉封闭,加入一抗,4℃ 孵育过夜,清洗后加入二抗,室温孵育 1 h,清洗后滴加化学发光剂显色,计算目的条带光密度值。

3 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析,2 组间比较用独立样本 *t* 检验。

结 果

1 GM1 有效改善 HIBD 新生大鼠神经损伤

模型组构建 HIBD 模型,实验组建模后给予 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ GM1,假手术组和模型组均腹腔注射等量 0.9% NaCl。

假手术组、模型组和实验组的 mNSS 评分分别为(0.10±0.02)、(2.60±0.45)和(1.50±0.20)分,模

型组与假手术组相比, mNSS 评分明显升高 ($P<0.001$); 实验组与模型组相比, mNSS 评分明显降低 ($P<0.001$)。

2 GM1 有效改善 HIBD 新生大鼠脑梗死及脑含水量

假手术组、模型组和实验组的脑梗死率分别为 $(0.89 \pm 0.11)\%$ 、 $(32.56 \pm 4.12)\%$ 和 $(18.56 \pm 2.52)\%$, 脑含水量分别为 $(68.25 \pm 7.05)\%$ 、 $(88.87 \pm 9.26)\%$ 和 $(71.11 \pm 8.11)\%$, 模型组与假手术组相比, 脑梗死率、脑含水量均明显升高 (均 $P<0.001$); 实验组与模型组相比, 脑梗死率、脑含水量均明显降低 (均 $P<0.001$), 见图 1。

3 GM1 可改善 HIBD 新生大鼠认知能力

Morris 水迷宫实验结果显示: 模型组与假手术组相比, 潜伏期明显增加, 平台停留时间和穿越平台次数均明显降低 (均 $P<0.001$); 实验组与模型组相比, 潜伏期明显降低, 平台停留时间和穿越平台次数均明显升高 (均 $P<0.001$), 见表 1。

4 GM1 可抑制 HIBD 新生大鼠大脑皮层组织细胞凋亡

假手术组、模型组和实验组的凋亡率分别为



图 1 用 2,3,5-氯化三苯基四氮唑 (TTC) 染色法观察各组大鼠脑组织脑梗死情况 ($\times 200$)

Figure 1 The infarct of brain tissue was observed by 2, 3, 5-triphenyltetrazoliumchloride (TTC) staining ($\times 200$)

Sham group: $0.25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} 0.9\% \text{ NaCl}$; Model group: Hypoxic-ischemic brain damage (HIBD) model + $0.25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} 0.9\% \text{ NaCl}$; Experimental group: HIBD model + $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ monosialotetrahexosylganglioside (GM1).

表 1 各组大鼠潜伏期、平台停留时间、穿越平台次数的比较 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 The incubation period, platform residence time and times of crossing the platform were compared in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Group	Latent period (s)	Platform residence time(s)	Platform crossing times(times)
Sham	22.60 ± 2.86	125.50 ± 17.68	2.80 ± 0.35
Model	$38.60 \pm 4.11^{***}$	$80.60 \pm 9.68^{***}$	$0.70 \pm 0.09^{***}$
Experimental	$25.50 \pm 3.33^{###}$	$115.80 \pm 13.89^{###}$	$1.80 \pm 0.30^{###}$

Dose refer to figure 1; Compared with the sham group, $^{***} P<0.001$; Compared with the model group, $^{###} P<0.001$.

$(6.65 \pm 0.74)\%$ 、 $(21.88 \pm 3.05)\%$ 和 $(13.62 \pm 2.62)\%$, 模型组与假手术组相比, 凋亡率明显上升 ($P<0.001$); 实验组与模型组相比, 凋亡率明显降低 ($P<0.001$)。

5 GM1 可抑制 HIBD 新生大鼠炎症水平

ELISA 检测结果显示: 模型组与假手术组相比, $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 和 $\text{IL}-6$ 水平均明显升高 (均 $P<0.01$); 实验组与模型组相比, $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 和 $\text{IL}-6$ 水平均明显降低 (均 $P<0.001$), 见表 2。

6 GM1 对 HIBD 新生大鼠 UCH-L1/BDNF 信号通路影响

假手术组、模型组和实验组的 UCH-L1 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.22 、 1.75 ± 0.34 和 1.40 ± 0.28 , BDNF 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.21 、 1.68 ± 0.38 和 2.54 ± 0.41 , 模型组与假手术组相比, UCH-L1、BDNF 蛋白相对表达水平均明显升高 (均 $P<0.001$); 实验组与模型组相比, UCH-L1 蛋白相对表达水平明显降低, 而 BDNF 蛋白水平明显升高 ($P<0.05, P<0.001$), 见图 2。

表 2 各组新生大鼠血清中炎症水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum inflammation levels in neonatal rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

Group	TNF- α ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-1 β ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-6 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Sham	30.05 ± 3.85	92.55 ± 12.15	184.32 ± 20.54
Model	$121.61 \pm 18.85^{***}$	$321.25 \pm 41.24^{***}$	$275.62 \pm 31.12^{***}$
Experimental	$82.14 \pm 11.65^{###}$	$212.32 \pm 25.61^{###}$	$208.65 \pm 22.65^{###}$

Dose and n refer to table 1; $\text{TNF}-\alpha$: Tumor necrosis factor- α ; $\text{IL}-1\beta$: Interleukin-1 beta; $\text{IL}-6$: Interleukin-6; Compared with the sham group, $^{***} P<0.001$; Compared with the model group, $^{###} P<0.001$.

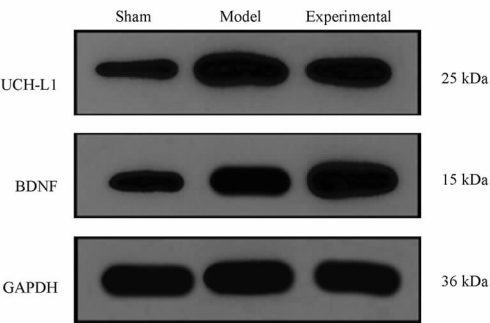


图 2 用蛋白质印迹法检测各组大鼠的泛素羧基末端水解酶-1 (UCH-L1)/脑源性神经营养因子 (BDNF) 蛋白水平

Figure 2 The ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1)/brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels were detected by Western blot

讨 论

HIBD 在新生儿中发病率较高,会导致长期的神经损伤和脑功能障碍等疾病,目前尚无避免后遗症发生的有效治疗方法,探讨 HIBD 发病机制及可能治疗靶点十分必要。GM1 作为哺乳动物大脑中含有唾液的鞘糖脂之一,参与大脑发育、神经元修复和再生,已被认为是预防多种神经系统疾病的替代药物^[11]。有研究报道,神经节苷脂易通过血脑屏障,可遏制细胞内 Ca^{2+} 离子异常累积以减轻脑组织肿胀,减轻神经细胞因兴奋性氨基酸物质受损,维持神经细胞膜表面 $\text{Na}^{+}-\text{K}^{+}$ -腺苷三磷酸酶的正常功能,清除氧自由基,并抑制脑细胞的自噬^[12-13]。本研究发现,HIBD 幼鼠 mNSS 评分、梗死率和脑含水量均明显增加,提示模型构建成功,而给予 GM1 可逆转其变化,证实 GM1 能改善 HIBD 诱导新生幼鼠的神经组织损伤,进而促使大鼠学习、记忆能力提升。脑缺血缺氧损伤可引发炎症因子异常表达,进一步造成神经组织损伤和细胞程序性死亡。白丹等^[14]研究发现,初生大鼠发生高胆红素血症时,GM1 可通过调节细胞凋亡诱导因子表达发挥脑保护作用。

多种信号通路的异常调控共同参与 HIBD 的发生及发展,从而导致脑组织损伤和神经系统功能障碍。UCH-L1 特异性存在于神经组织中,可通过去泛素化、稳定细胞泛素单体、泛素连接酶等途径调节细胞的分化、增殖和凋亡,其在血清中含量升高与神经元损伤或血脑屏障破坏密切相关^[15]。袁志轩^[16]报道,UCH-L1 能下调 $\text{TNF}-\alpha$ 介导的核因子- κB 活性,进而抑制血管内皮受损细胞的重塑而发挥抗炎作用。BDNF 作为一种神经营养因子,可参与突触的正常生长、发育和可塑性来刺激神经存活,对 HIBD 神经元具有保护作用。当机体出现脑缺血、创伤及退行性病变时,BDNF 分泌增加,诱导内源性神经干细胞的增殖、迁移及分化,促使大脑神经恢复与再生^[17]。余丹等^[18]研究发现,右美托咪定通过激活 $\text{NAD}-$ 依赖性去乙酰化酶 Sirtuin-1/BDNF 信号通路保护新生 HIBD 大鼠免受神经元炎症损伤,改善认知功能障碍。本研究中给予 GM1 的 HIBD 大鼠 UCH-L1 蛋白降低,BDNF 蛋白升高,表明 UCH-L1/BDNF 通路参与炎症级联反应,GM1 可抑制细胞凋亡与神经炎症,改善神经功能,最终促使脑损伤恢复。后续仍需考虑 HIBD 时效性及剂量变化对实验结果的影响。

本研究提示,GM1 可能通过抑制 HIBD 大鼠炎性

反应及细胞凋亡来发挥脑保护作用,其作用机制可能与激活 UCH-L1/BDNF 信号通路有关。

参考文献:

- [1] 刘伟,吴鸿波,杨红秀,等. β 淀粉样蛋白对缺氧缺血性脑损伤新生鼠神经元凋亡影响的实验研究[J]. 陕西医学杂志,2024,53(4): 462—467.
- [2] 周月,鲁利群. 炎症因子在 HIE 中的作用及诊治应用[J]. 生命的化学,2021,41(5): 886—891.
- [3] 曹娟,王红怡,霍开明,等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合亚低温对新生儿 HIE 血清炎症因子、神经损伤及神经行为的影响[J]. 中国妇幼健康研究,2021,32(11): 1649—1653.
- [4] 桑跃芬,苏留根,刘淑会. 咖啡因联合神经节苷脂治疗呼吸衰竭脑损伤早产儿临床观察[J]. 中国药业,2020,29(14): 65—67.
- [5] RICE JE 3RD, VANNUCCI R C, BRIERLEY J B. The influence of immaturity on hypoxic—ischemic brain damage in the rat [J]. *Ann Neurol*,1981,9(2): 131—141.
- [6] YIMING D, GAOTING M, FENGH G, et al. SOX9 knockdown—mediated FOXO3 downregulation confers neuroprotection against ischemic brain injury[J]. *Front Cell Dev Biol*,2021,3(8): 555175.
- [7] 陈茹佳,刘建霞,闵加威. 基于网络药理学研究红景天苷治疗新生小鼠缺氧缺血性脑损伤的作用机制[J]. 临床误诊误治,2024,37(5): 79—87.
- [8] 陈健华,周小毛,黄卓,等. 冰黄五苓散对大鼠中动脉闭塞模型大鼠的干预作用[J]. 世界中医药,2023,18(7): 983—986.
- [9] 易烜宇,贺雨,艾青,等. 丰富环境促进缺氧缺血性脑损伤幼鼠髓鞘发育并改善神经功能[J]. 重庆医科大学学报,2024,49(3): 246—253.
- [10] 卢田甜,张耀,梁彬,等. 基于 BDNF/TrkB/CREB 途径探讨缺氧缺血性新生幼鼠海马神经元凋亡及脑发育损伤的机制研究[J]. 海南医学院学报,2022,28(18): 1367—1372.
- [11] 王晓静,敖雪,张宏燕,等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿脑损伤的疗效及对血清 $\text{S100}-\beta$ 、UCH-L1 水平的影响[J]. 检验医学与临床,2024,21(16): 2411—2416.
- [12] 杨梦焘,黄紫慧,陈偲,等. 神经节苷脂对婴儿生长发育影响的研究进展[J]. 现代预防医学,2021,48(9): 1568—1571,1728.
- [13] 张宸,杜昊琪,李铮. 脑病相关神经节苷脂研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展,2019,46(2): 109—120.
- [14] 白丹,阴怀清,杜慧,等. 神经节苷脂对初生大鼠高胆红素血症脑组织 AIF 表达的调节作用[J]. 山西医科大学学报,2024,55(5): 610—614.
- [15] 李艳红,徐丽娟,李春微,等. 血清 UCH-L1、CGRP 水平对老年脑梗死患者神经功能康复的预测价值[J]. 中国老年学杂志,2024,44(14): 3345—3349.
- [16] 袁志轩. 泛素羧基末端水解酶 L1 对缺氧缺血性脑损伤作用及其机制探讨[D]. 安徽 合肥:安徽医科大学,2017.
- [17] 秦维,王妹妹,吴海珠. 血清 BDNF 与颅脑损伤患者病情及预后的相关性分析[J]. 中南医学科学杂志,2021,49(6): 721—724.
- [18] 余丹,陈彰强,彭晓红. 右美托咪定通过激活 SIRT1/BDNF 信号通路改善新生大鼠缺氧缺血性脑损伤所致认知障碍[J]. 华中科技大学学报(医学版),2023,52(2): 181—186.

(收稿日期 2024-09-20)