

参芎化瘀胶囊对全脑缺血大鼠海马 CA1 区 RHOA 和 ROCK- II 表达的影响*

黄海玲¹, 李建民^{2△}, 赵雅宁³, 马荣丽⁴, 牛 静⁵, 陈桂芝¹

1. 河北联合大学附属医院 护理部(唐山 063000); 2. 河北联合大学附属医院 神经外科(唐山 063000);
3. 河北联合大学护理与康复学院 基础教研室(唐山 063000); 4. 唐山市截瘫医院 护理部(唐山 063000);
5. 秦皇岛市人民医院 重症医学科(秦皇岛 066000)

【摘要】 目的 探讨参芎化瘀胶囊预处理对全脑缺血大鼠海马 CA1 区重组蛋白 A (small GTP binding protein A, RHOA) 和 RHO 激酶 2 (RHO associated protein kinase-2, ROCK- II) 表达的影响。方法 96 只 SD 雄性大鼠分 3 组, 每组 32 只, 造模前 7 d 开始灌胃, 至处死日早晨结束。正常对照组(生理盐水灌胃)、全脑缺血模型组(生理盐水灌胃)和参芎化瘀胶囊+全脑缺血组(参芎化瘀胶囊 0.048 g/kg 体质量, 溶于 0.5 mL 双蒸水中, 每日 1 次, 灌胃 0.3 mL/100 g 体质量)。后两组采用改良的 Pulsinelli 四血管闭塞法制作大鼠全脑缺血模型, 分别在造模成功后 1、3、7、14 d 四个时间点采用水迷宫行为学检测评价学习记忆能力, 处死大鼠后取脑组织 HE 染色观察组织病理学的变化, 免疫组化法观察 RHOA 和 ROCK- II 表达, 蛋白印迹分析检测 RHOA 和 ROCK- II 蛋白含量。结果 和正常对照组比较, 模型组大鼠各个时间点逃避潜伏期时间延长 ($P < 0.05$), 参芎化瘀胶囊治疗后大鼠逃避潜伏期时间缩短 ($P < 0.05$), 但仍长于正常对照组 ($P < 0.05$)。HE 染色显示, 与正常组比较, 模型组大鼠海马 CA1 区神经元 1~14 d 存活神经元逐渐减少; 参芎化瘀胶囊治疗后各个时间点存活神经元增加 ($P < 0.05$), 但仍少于正常组 ($P < 0.05$); 免疫组化和蛋白印迹分析显示, 正常对照组 RHOA 和 ROCK- II 表达不明显, 模型组先升高后下降。参芎化瘀胶囊组所有时间 RHOA 和 ROCK- II 表达均较模型组降低 ($P < 0.05$), 但仍高于正常组 ($P < 0.05$)。结论 参芎化瘀胶囊改善全脑缺血引起的神经元损伤, 降低海马 CA1 区 RHOA 和 ROCK- II 的表达。

【关键词】 全脑缺血 参芎化瘀胶囊 重组蛋白 A RHO 激酶 2

Influence on the Expression of RHOA and ROCK- II after Global Cerebral Ischemia-reperfusion in Hippocampus by Shenxiong Huayu Capsule HUANG Hai-ling¹, LI Jian-min^{2△}, ZHAO Ya-ning³, MA Rong-li⁴, NIU Jing⁵, CHEN Gui-zhi¹. 1. Nursing Department, Hebei United University Affiliated Hospital, Tangshan 063000, China; 2. Neurosurgery Department, Hebei United University Affiliated Hospital, Tangshan 063000, China; 3. Foundational Department, Nursing and Rehabilitation Institute, Hebei United University, Tangshan 063000, China; 4. Nursing Department, Tangshan Paraplegia Hospital, Tangshan 063000, China; 5. Intensive Care Unite, People's Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

△ Corresponding author, E-mail: lijianmints@sina.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of Shenxiong Huayu capsule on the expression of hippocampal CA1 recombinant protein A (small GTP binding protein A, RHOA) and ROCK-2 (RHO associated protein kinase-2, ROCK- II). **Methods** Clean SD male rats ($n = 96$), divided into three groups with 32 rats for each group, gavage was applied 7 days before modeling until the morning of the day to put to death. The groups included the normal control group (normal saline), global cerebral ischemia model group (normal saline) and Shenxiong Huayu capsule+global cerebral ischemia group (Shenxiong Huayu capsule 0.048 g/kg, was dissolved in 0.5 mL double distilled water, once a day, orally 0.3 mL/100 g). Modified Pulsinelli four-vessel occlusion model was constructed in global cerebral ischemia model and Shenxiong Huayu treatment groups and at 1, 3, 7, 14 d after successful modeling, water maze learning test was applied to evaluate the memory abilities of different groups, histopathological changes in HE staining, expression and protein content of RHOA and ROCK- II in immunohistochemical staining and Western blot was observed. **Results** At each time point, escape latency in model group was prolonged ($P < 0.05$) when compared with that in normal control group, and that in Shenxiong Huayu was shorter ($P < 0.05$) than that of model group, but still longer ($P < 0.05$) than that of normal control group. HE

* 河北省自然科学基金(No. H2012401007)资助

△ 通讯作者, E-mail: lijianmints@sina.com

staining showed that, compared with the normal group, model hippocampal CA1 reduced gradually from 1 d to 14 d; an increased survival neurons ($P < 0.05$) in Shenxiong Huayu treatment group at each time points was observed, but still less than that in normal group ($P < 0.05$); immunohistochemistry and Western blot analysis demonstrated that the expression of RHOA and ROCK- II in normal control group was not obvious, in model group was decreased after an initial increasing, and that in Shenxiong Huayu treatment group was lower than that of model group ($P < 0.05$), but still higher than that in normal group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenxiong Huayu capsule improve neuronal damage induced by global ischemia, decreased the expression of hippocampal CA1 region of RHOA and ROCK- II.

[Key words] Global cerebral ischemia Shenxiong Huayu capsule RHOA ROCK- II

脑缺血损伤因其高发病率、高死亡率和高致残率成为了全球医学研究的重点。研究表明^[1], 中枢神经系统损伤后抑制再生的通路功能将被激活, 阻碍神经再生。重组蛋白 A(RHOA)是作用于神经细胞骨架的靶基因, 是 G 蛋白神经细胞转导信号的通路开关, 调节神经元的发育和突起形成, 在生长锥塌陷的分子通路中起关键作用。RHO 激酶 2 (ROCK- II)是 RHO 最主要的底物之一, 主要灭活肌球蛋白支链磷酸酶的活性, 使肌球蛋白支链磷酸酶磷酸化, 促进细胞凋亡、炎症发生、抑制神经细胞轴突再生, 使突触崩解, 联系中断; 阻断 RHO/ROCK 通路能促进神经细胞轴突的生长^[2]。近年对于脑缺血损伤的研究突破了西医的范畴, 研究认为: 参芎、人参等多味中草药和中药制剂对脑损伤修复有显著效果^[3]。参芎化瘀胶囊含黄芪、川芎、人参等多味中药, 具有养血益气、化瘀通络、疗伤定通的作用, 现有的研究主要集中于局脑缺血后丝裂源相关蛋白 38(protein 38, P38)、凋亡前体蛋白 X (Bel-associated X protein, BAX)、抗凋亡蛋白-2(B-cell leukemia/lymphoma 2, N-Histidine-tagged, BCL-2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、丝裂源活化蛋白激酶(motogen-activated protein kinase, MAPK)^[4,5]等因子, 对于全脑缺血大鼠 RHOA 和 ROCK- II 表达的影响未见报道。本实验主要探讨参芎化瘀胶囊对全脑缺血再灌注损伤后 RHOA 和 ROCK- II 表达的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 药品与试剂 参芎化瘀胶囊(河北联合大学, 冀药制字 Z20051586), Rabbit Anti-RHOA (北京博奥森生物制品研究所, 产品编号 bs-1180R), Rabbit Anti- ROCK- II (北京博奥森生物制品研究所, 产品编号 bs-1205R), BCA 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物制剂研究所, 产品编号 P0012)。

1.1.2 仪器 JGD-50 高频电刀(张家港市航天医疗

电器有限公司), 低温高速离心机(德国 Sigma 公司), 气浴恒温摇床(江苏省金坛市荣华仪器公司), Morris 水迷宫(安徽淮北正华生物仪器设备有限公司), 图像采集及图像分析系统(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 实验动物

清洁级成年雄性 SD 大鼠 96 只, 体质量 200~250 g, 由中国北京维通利华实验动物有限公司供给, 合格证号为 SCXK(京)2010~0013, 喂养于河北联合大学动物实验室, 室温 20~23 °C, 自然光照, 自由进食。

1.3 实验方法

1.3.1 分组 实验动物随机分为 3 组: 正常对照组 ($n=32$)、全脑缺血模型组(模型组, $n=32$)和参芎化瘀胶囊+全脑缺血组(治疗组, $n=32$), 每组分别在造模成功后 1、3、7、14 d 在进行行为学测试后处死大鼠, 并随机选取 4 只用于免疫组化和 HE 染色, 另外 4 只用于蛋白印迹分析。

1.3.2 模型的制备 采用改良的 Pulsinelli 四血管闭塞法^[6]制作大鼠全脑缺血模型。

模型组和治疗组大鼠术前 12 h 禁食, 4 h 禁水, 用 10%水合氯醛 300 mg/kg 腹腔注射麻醉, 保证有自主呼吸。电凝烧灼凝固双侧椎动脉。交流电压 220 V, 强度 9 Ma, 每次 4~5 s, 反复 3~4 次, 直到翼状孔周围骨组织发白; 分离双侧颈总动脉(CCA), 拴 1 号线备用, 术后 24 h 用无创动脉夹夹闭双侧 CCA 10 min。造模过程中大鼠肛温保持在 36.5~37.5 °C, 术后 3 d 肌肉注射庆大霉素, 预防感染。正常对照组不作任何处理。造模成功标准: 夹闭 CCA 后 30~60 s 内大鼠昏迷, 翻正反射消失, 瞳孔放大, 眼睛颜色由红变白, 呼吸急促; 松开动脉夹后 20~30 s, 眼睛颜色快速恢复, 大鼠意识转清, 并能活动。模型组和治疗组大鼠均造模成功。

1.3.3 给药 给药剂量参照《实验动物学》^[7]剂量给药。治疗组将参芎化瘀胶囊溶于 0.5 mL 双蒸水, 给药剂量 0.048 g/kg 体质量, 按 0.3 mL/100 g

体质量每日 1 次灌胃给药(每次给药前称体质量)。造模前 7 d 晨 8 点开始灌胃,最长的灌胃时间延续至造模成功后 14 d 晨 8 点(造模前 7 d+造模 2 d+造模成功后 14 d)。正常组和模型组按体质量给予双蒸水(按 1 mL/100 g 体质量),起始时间和治疗组一致。

1.3.4 Morris 水迷宫行为学测试 水迷宫放置在光线良好的实验室内,实验室温度 24~25 °C。实验期间保持迷宫外参照物位置始终不变。所有实验动物均参加测试,造模前连续训练 3 d,上、下午各 4 次,每次依次从四个象限放入,记录其 120 s 内寻找到并爬上平台的时间即逃避潜伏期。造模成功后 1、3、7、14 d 重复上述过程,记录 4 次的逃避潜伏期时间,取其平均值进行统计分析。

1.3.5 HE 染色 造模成功后 1、3、7、14 d 大鼠按 1.3.4 进行行为学测试后,每组随机选取 4 只大鼠,用 10%水合氯醛(体积分数)麻醉,4%多聚甲醛(体积分数)溶液心脏灌注,取出脑组织(-4 °C 冰上操作),切取视交叉前后各约 2 mm,固定于 4%多聚甲醛(体积分数)溶液中 24 h,常规脱水、浸蜡、包埋。石蜡切片自视交叉后约 2 mm 处向后做冠状面连续切片,厚度约 4 μm。用泡酸处理,涂 1:5 多聚赖氨酸的干燥载玻片捞片,60 °C 烤箱中烘烤 24 h。脱蜡、脱水。明矾苏木素染色。1%盐酸酒精分化。水洗蓝化。0.5%伊红溶液复染。脱水、透明、封片。400 倍镜下随机观察脑组织海马 CA1 区不重叠的 4 个视野,采

用 Motic6.0 数码医学图像分析系统测量海马 CA1 区正常细胞个数,取其平均值进行统计分析。

1.3.6 免疫组化检测 造模成功后 1、3、7、14 d,按 1.3.5 取出脑组织切片,切片常规脱蜡至水,参照二步法免疫组化试剂盒说明进行染色,DAB 显色。RHOA 和 ROCK-II 浓度为 1:300。阳性率的定量分析:每个标本取 4 张切片,每张切片在海马 CA1 区随机选取 4 个视野,在 400 倍光镜下应用目镜网格测试系统,计数胞浆有棕黄色颗粒的阳性细胞。

1.3.7 蛋白印迹检测 造模成功后 1、3、7、14 d 随机选取每组 4 只大鼠,脱颈法处死,断头,分离海马,加入裂解液,考马斯亮蓝法蛋白质定量,样品制备,转膜,封闭,加入抗体(RHOA 和 ROCK-II 1:500;β-actin 1:1000),4 °C 过夜,二抗室温 2 h,ECL 显色。Bio-Rad 系统进行吸光度测定,以目的条带与内参照 β-actin 的平均吸光度的比值表示蛋白水平,进行半定量分析。

1.4 统计学方法

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组和多组间比较均采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Morris 水迷宫测试结果

见表 1。与正常对照组比较,模型组大鼠逃避潜伏期时间延长($P < 0.05$),和模型组比较,治疗组大鼠逃避潜伏期时间缩短($P < 0.05$),但仍然长于

表 1 各组大鼠逃避潜伏期时间的比较($\bar{x} \pm s, s$)

Table 1 The comparison of escape latency time ($\bar{x} \pm s, s$)

Group	n	1 d	3 d	7 d	14 d
Control	4	20.32±1.86	20.32±1.86	21.36±1.47	20.04±1.18
Model	4	48.86±3.36*	40.35±2.63*	37.76±2.73*	34.98±3.07*
Treatment	4	43.18±0.82*·#	36.48±2.09*·#	30.54±1.31*·#	26.96±1.47*·#

* $P < 0.05$, vs. control group; # $P < 0.05$, vs. model group

正常对照组($P < 0.05$)。

2.2 HE 染色结果

正常组大鼠海马 CA1 区神经元细胞 2~3 层,排列整齐、紧密,轮廓正常、清晰;模型组大鼠 3 d 海马 CA1 区的神经元排列紊乱,出现细胞核固缩,大量变性坏死神经元,7 d 神经元进行性坏死,大量深染的红色神经元,有较明显的神经元缺失,残留空

泡,神经元密度减小,14 d 大量坏死神经元溶解,可见神经元溶解后的空隙,残存神经元较少,神经元胞浆模糊。治疗组 3 d 大鼠神经元改变较模型组减轻,可见少量红色神经元,7 d 红色神经元增多,14 d 部分神经元溶解,残存神经元数量较多,胞浆较清楚(表 2,图 1)。

2.3 免疫组化结果

表 2 各组大鼠海马区存活神经元数量的比较($\bar{x} \pm s$./HP)

Table 2 The comparison of the number of survived neurons in hippocampus ($\bar{x} \pm s$./HP)

Group	n	1 d	3 d	7 d	14 d
Control	4	189.50±3.53	189.50±3.53	189.50±3.53	189.50±3.53
Model	4	90.33±5.31*	57.60±4.14*	34.20±1.32*	17.61±1.39*
Treatment	4	111.80±3.37*·#	92.81±2.15*·#	52.20±4.61*·#	42.14±3.94*·#

* $P < 0.05$, vs. control group; # $P < 0.05$, vs. model group

2.3.1 RHOA 免疫组化结果 海马区阳性染色显棕黄色,阳性产物位于细胞浆和细胞膜。对照组可见少量棕黄色颗粒沉积于细胞胞浆;模型组中阳性细胞在 3 d 即开始显著增多,7 d 开始下降,14 d 阳性细胞数目继续减少;治疗组阳性细胞表达趋势同模型组相似,但是各时间点阳性细胞数较模型组减少(表 3,图 2)。

2.3.2 ROCK-II 免疫组化结果 海马区阳性染色显棕黄色,阳性产物位于细胞浆和细胞膜。对照组可见少量棕黄色颗粒沉积于细胞胞浆;模型组中阳性细胞在 3 d 即开始增多,7 d 继续升高,14 d 阳性细胞数目减少;治疗组阳性细胞表达趋势同模型组相似,但是各时间点阳性细胞数较模型组减少(图 3,表 4)。

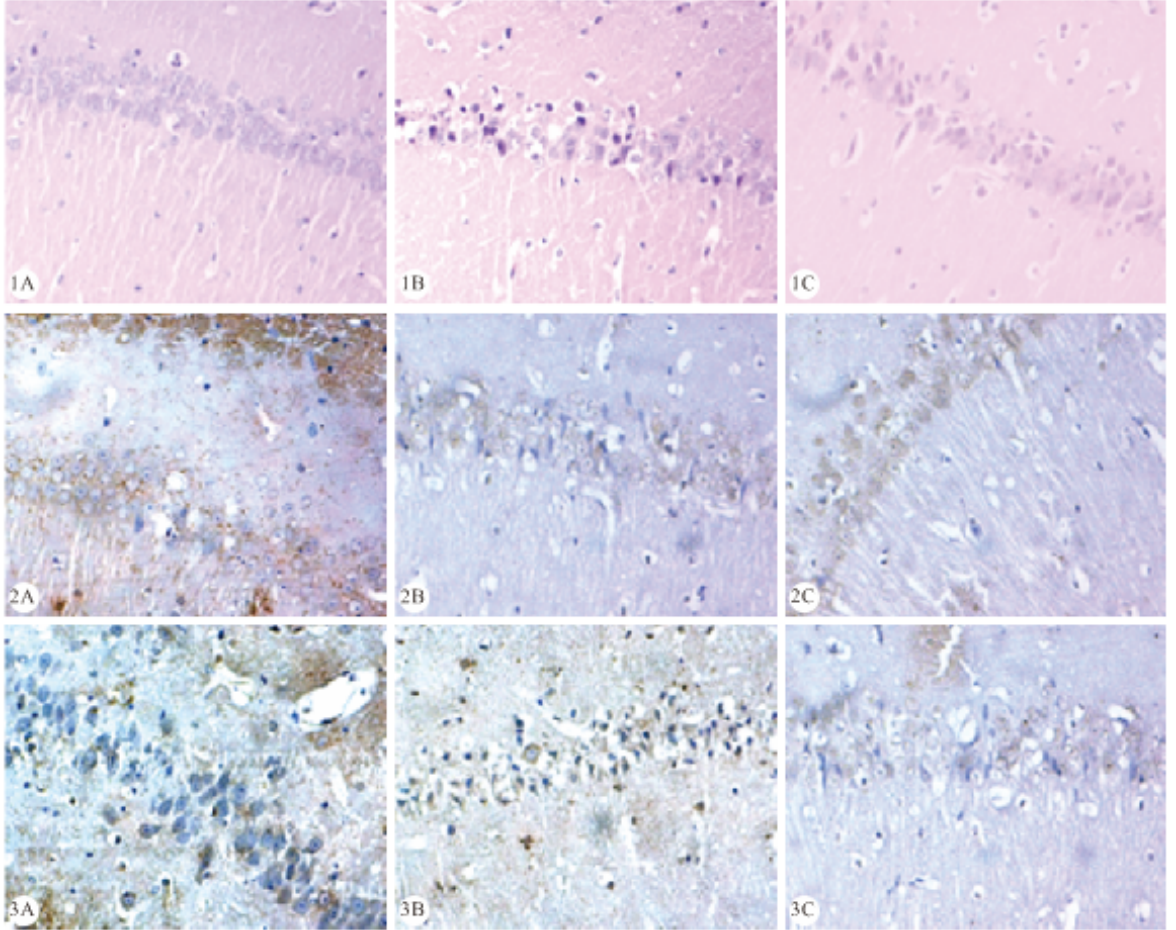


图 1 各组大鼠 7 d 时海马 CA1 区神经元 HE 染色。×200

图 2 各组大鼠 3 d 时 RHOA 免疫组化染色。×200

图 3 各组大鼠

7 d 时 ROCK-II 免疫组化染色。×200

Fig 1 HE staining of Hippocampal CA1 neurons at 7 d. ×200

Fig 2 RHOA immunized staining of each groups at 3 d. ×200

Fig 3

ROCK-II immunized staining of each groups at 7 d. ×200

A: Control group; B: Model group; C: Treatment group

表 3 各组大鼠海马 CA1 区 RHOA 阳性细胞计数比较($\bar{x} \pm s$,/HP)

Table 3 The comparison of the number of RHOA positive cells in hippocampus CA1 ($\bar{x} \pm s$,/HP)

Group	n	1 d	3 d	7 d	14 d
Control	4	0.50±0.04	0.67±0.06	0.57±0.02	0.67±0.06
Model	4	3.99±0.35*	15.78±2.15*	12.66±3.61*	8.14±1.22*
Treatment	4	2.70±0.21*·#	9.04±0.68*·#	8.91±0.32*·#	4.50±0.39*·#

* $P < 0.05$, vs. control group; # $P < 0.05$, vs. model group

2.4 海马区 RHOA 蛋白质印迹结果

正常对照组有微量表达,模型组表达于 1 d 升高,3 d 升至最高,7 d 开始下降,14 d 仍高于对照组,与对照组比较,所有时间均升高,差异有统计学

意义($P < 0.05$);治疗组 1 d 升高,3 d 达高峰,7 d 下降,14 d 表达明显降低,各时间点较正常对照组均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但均低于模型组($P < 0.05$)。说明参芎化瘀胶囊能降低 RHOA

表 4 各组大鼠海马 CA1 区 ROCK-II 阳性细胞计数比较($\bar{x} \pm s$, /HP)Table 4 The comparison of the number of ROCK-II positive cells in hippocampus CA1 ($\bar{x} \pm s$, /HP)

Group	n	1 d	3 d	7 d	14 d
Control	4	0.59±0.05	0.59±0.05	0.59±0.05	0.59±0.05
Model	4	6.46±1.35*	15.47±6.09*	30.64±3.45*	19.67±3.61*
Treatment	4	2.97±0.09*·#	9.31±2.23*·#	15.39±2.45*·#	12.66±3.94*·#

* $P < 0.05$, vs. control group; # $P < 0.05$, vs. model group

的表达(图 4、表 5)。

2.5 海马区 ROCK-II 蛋白质印迹结果

正常对照组有少量 ROCK-II 的表达, 模型组 1 d 升高, 3 d 持续升高, 7 d 达高峰, 14 d 出现下降趋势, 但仍高于正常对照组水平, 和对照组相比, 各时间点差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组 1 d 升高, 3 d 达高峰, 7 d 开始下降, 14 d 持续下降, 各时间点较正常对照组均升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但均低于模型组($P < 0.05$)。说明参芎化瘀胶囊能降低 ROCK-II 的表达。见图 4、表 6。

表 5 各组大鼠脑组织 RHOA 蛋白表达($\bar{x} \pm s$)Table 5 The comparison of RHOA protein expression relative intensity value ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	1 d	3 d	7 d	14 d
Control	4	0.21±0.02	0.20±0.04	0.20±0.04	0.20±0.04
Model	4	0.40±0.01*	0.68±0.02*	0.51±0.02*	0.43±0.02*
Treatment	4	0.30±0.02*·#	0.51±0.05*·#	0.41±0.01*·#	0.34±0.02*·#

* $P < 0.05$, vs. control group; # $P < 0.05$, vs. model group

表 6 各组大鼠脑组织 ROCK-II 蛋白表达($\bar{x} \pm s$)Table 6 The comparison of ROCK-II protein expression relative intensity value ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	1 d	3 d	7 d	14 d
Control	4	0.20±0.04	0.20±0.04	0.20±0.04	0.20±0.04
Model	4	0.40±0.14*	0.51±0.18*	0.67±0.21*	0.42±0.14*
Treatment	4	0.30±0.12*·#	0.40±0.15*·#	0.37±0.19*·#	0.32±0.15*·#

* $P < 0.05$, vs. control group; # $P < 0.05$, vs. model group

3 讨论

目前, 对脑卒中后神经系统抑制信号通路研究较多的主要是 RHO/ROCK 通路, 该通路上游的核心因子包括 RHO 蛋白和 ROCK^[8]。局脑缺血模型研究证实, 再灌注 12 h 后缺血侧海马和皮层 RHOA 表达升高, 48 h 达高峰, 2 周仍维持较高水平, 和细胞凋亡正相关, 和轴突生长呈负相关^[9], 同时发生白质水肿囊性改变、炎性浸润髓鞘脱失变性排列紊乱、轴突稀疏方向紊乱, 应用 RHO 激酶阻断剂后, 相应时间段的损伤减轻, 胞浆中 RHO 表达下降。本实验中, 模型组中缺血脑组织神经元细胞排列错乱、存活神经元数量较对照组明显减少、逃离潜伏期时间延长, RHOA 和 ROCK-II 分别在 3 d 和 7 d 达到高峰后下降, 14 d 仍明显高于对照组, 说明损伤激活了 RHOA 和 ROCK-II 的表达, 细胞凋亡、记忆

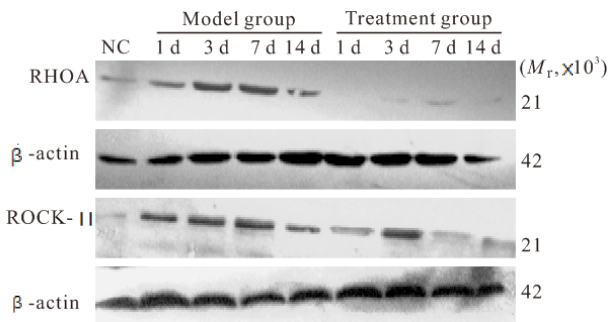


图 4 海马区 RHOA 和 ROCK-II 的表达

Fig 4 Expression of RHOA and ROCK-II in hippocampus

NC: normal control group

能力的改变和 RHOA 和 ROCK-II 表达升高之间存在某种联系; 治疗组 3 d、7 d、14 d 的趋势同模型组一致, 但相同时间点的表达均低于模型组, 说明参芎化瘀胶囊干预对神经再生通路中 RHOA 和 ROCK-II 的激活具有抑制作用。

结合实验结果, 我们推测, 脑缺血再灌注损伤激活了 RHOA 和 ROCK-II 通路, 通过 Ca^{2+} 等介导使肌球蛋白磷酸化增加^[10], 促进血管平滑肌过度收缩, 引发细胞能量失衡连锁反应, 通过 ROCK-II 介导内收蛋白 (adducin) 的磷酸化^[11], 使细胞凋亡、神经通路联系减少、学习记忆能力下降; 参芎化瘀胶囊通过抑制 RHO 激酶, 阻断 RHOA 和 ROCK-II 通路的激活, 作用于 Ca^{2+} 、血管紧张素、凋亡蛋白酶 caspase-3、蛋白激酶 C、VEGF 等, 反转血管内皮细胞的收缩、抑制组织细胞炎症反应^[12-14], 为轴突生长导向因子提供营养, 促进神经的再生长和影响学

习记忆能力的相关通路的重建。本研究认为,参芎化瘀胶囊通过抑制 RHO/ROCK 通路的激活,减少脑缺血再灌注后的神经细胞凋亡,促进学习记忆能力,对脑缺血再灌注损伤的治疗有积极作用。

参 考 文 献

- Rankin SL. Neurotrophin-induced up-regulation of P75NTR via a protein kinase C-dependent mechanism. *Brain Res*, 2008; 27(3):76-91. PMID:18511024.
- 梁 燕, 娄季宇, 白宏英等. 法舒地尔对大鼠脑缺血再灌注后 Rho 激酶、Nogo-A 表达的影响. *中国实用神经疾病杂志*, 2011;14(3):24-29.
- 文红斌, 章军建. 中药对缺血性脑损伤保护作用及其机制的研究进展. *现代中西医结合杂志*, 2003;12(10):1114-1116.
- 刘 斌, 马原源, 毛文静等. 参芎化瘀胶囊对血管性痴呆模型大鼠海马 CA1 区细胞凋亡及 Bcl-2, Bax 蛋白表达的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2011;17(6):176-179.
- 李建民, 赵雅宁, 张姗姗等. 参芎化瘀胶囊通过磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B 信号通路抑制全脑缺血大鼠神经细胞凋亡. *解剖学杂志*, 2011;34(4):500-502.
- Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the un-anesthetized rat. *J Stroke*, 1979;10(3):267-272.

- 秦 川主编. *实验动物学*. 北京:人民卫生出版社, 2010:205-210.
- Hall A, Nobes D. Rho GTPases: molecular switches that control the organization and dynamics of the action cytoskeleton. *J Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2000;355(1399):965-970.
- 尹红蕾. RGMa 和 RHO-A 在脑缺血大鼠皮层和海马的表达及其干预实验研究. 重庆:重庆医科大学, 2008.
- Ridley AJ. RHO family protein: coordinating cell responses. *Trends Cell Biol*, 2001;11(12):471-477.
- 尹义臣, 张吉凤, 龚晓兵等. RHO 激酶对大鼠海马神经元 CRMP mRNA 表达的调节. *解剖学研究*, 2013;4(35):296-304.
- Rilitake Y, Kima HH, Huang Z, *et al*. Inhibition of RHO kinase (KOCK) lead to increased cerebral blood flow and stroke protection. *Stroke*, 2005;36(10):2251-2257.
- Yamaguchi Y, Katoh H, Yasui H, *et al*. RhoA inhibits the nerve growth factor-induced Rac-1 activation through Rho-associated kinase-dependent pathway. *J Biol Chem*, 2001;276(22):18977-18983.
- 赵炜疆. RHO 激酶与脑血管痉挛. *基础医学与临床*, 2005;25(10):896-900.

(2014-05-08 收稿, 2014-11-01 修回)

编辑 吕 熙

本 刊 征 稿 启 事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是中文核心期刊,曾荣获全国优秀科技期刊一等奖、首届国家期刊奖提名奖、第二、三届全国期刊奖百种重点期刊、四川省十佳科技期刊称号和第一、二、三、四、五届中国高校精品科技期刊奖, 2014 中国国际影响力优秀学术期刊。本刊被美国《医学索引》(INDEX MEDICUS, IM/MEDLINE),《生物学文摘》(BIOLOGICAL ABSTRACTS, BA),《化学文摘》(CHEMICAL ABSTRACTS, CA), 荷兰《医学文摘》(EXCERPTA MEDICA, EM), 中国科技论文与引文数据库(CSTPCD), 中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc), 中文生物医学期刊文献数据库(CMCC), 中国学术期刊网全文数据库(CNKI), 中国学术期刊(光盘版), 万方数据-数字化期刊群等数据库收录。

为了更好地开展国内外学术交流,促进医药卫生事业的发展,凡符合编辑部稿件要求(见每卷末期稿约),均可向本刊投稿。凡属于国家自然科学基金及其他部省级以上科研基金资助的来稿,编辑部将适当地给予优先。用英文撰写的稿件投稿时应附上中文稿。英文稿一经采用,刊出时间可提前。

本刊在线投稿网址: <http://scdx.cnjournals.com>

地址:四川省成都市人民南路三段 17 号四川大学学报(医学版)编辑部

邮政编码:610041

电话/传真:(028)85501320

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

四川大学学报(医学版)编辑部