

· 论 著 ·

人参皂苷 Rd 对新生鼠脑室周围白质软化模型学习记忆的影响^{*}

雷贤明, 曹云涛, 杨 洁, 田 红, 宋 茂

(贵州省儿童医院/遵义医科大学附属医院小儿内科, 贵州 遵义 563003)

[摘 要] **目的** 探讨外源性神经保护剂人参皂苷 Rd 对新生鼠脑室周围白质软化(PVL)动物模型学习记忆功能的影响, 以期为临床应用人参皂苷 Rd 治疗早产儿 PVL 学习记忆功能提供实验依据。**方法** 2021 年 6 月选取实验动物为 2 日龄新生 SD 大鼠 120 只, 将选取的实验 SD 大鼠全部合笼后按照随机化原则分为假手术组、PVL 组(对照组)和 PVL 人参皂苷 Rd 干预组(人参皂苷 Rd 干预组), 每组 40 只。通过结扎左侧颈总动脉合并缺氧(8%O₂+92%N₂)半小时制备 PVL 动物模型, 于术后 4、7、14 d 观察 3 组大鼠脑室周围白质区病理改变, 出生后 30 d 进行 Morris 水迷宫实验, 探索 3 组大鼠学习记忆能力。**结果** 假手术组大鼠术后 4、7、14 d 脑室周围白质区均未见异常病理改变; 对照组大鼠术后 4 d 脑室周围白质区组织结构明显疏松, 出现细胞肿胀、坏死、核固缩等; 对照组和人参皂苷 Rd 干预组大鼠术后 7 d 脑室周围白质区均有液化性坏死灶及囊腔形成, 左侧脑室稍扩大。对照组大鼠术后 14 d 左侧脑室进一步扩大, 脑室周围白质区明显的软化灶; 人参皂苷 Rd 干预组大鼠术后 4~14 d 脑室周围白质病变与对照组改变相似, 但各时间点脑室周围白质病理改变均明显轻于对照组。3 组大鼠出生后 30 d 同一训练时间逃避潜伏期比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 3 组大鼠训练前 3 d, 训练第 3、5 天逃避潜伏期比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 3 组大鼠第 4、5 天逃避潜伏期比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 3 组大鼠在 120 s 内穿过圆圈的次数即穿环指数比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 人参皂苷 Rd 可减轻 PVL 大鼠脑室周围白质损害, 改善 PVL 大鼠的学习记忆能力。

[关键词] 人参皂苷 Rd; 脑室周围白质软化; 学习记忆; 新生鼠; 动物模型

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.15.003

中图法分类号:R722.19;R282.71

文章编号:1009-5519(2023)15-2539-05

文献标识码:A

The effects of Ginsenoside Rd on learning and memory of periventricular leukomalacia model in neonatal rats^{*}

LEI Xianming, CAO Yuntao, YANG Jie, TIAN Hong, SONG Mao

(Department of Pediatrics, Children's Hospital of Guizhou/Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of exogenous Ginsenoside Rd on the learning and memory in the brain of the neonatal periventricular leukomalacia (PVL) rat, in order to provide experimental evidence for clinical treatment of preterm infant with PVL. **Methods** In June 2021, A total of 120 2-day-old neonatal SD rats were selected as the experimental animals. All the experimental SD rats were caged and divided into the sham operation group, the PVL group (control group) and the PVL Ginsenoside Rd intervention group (Ginsenoside Rd intervention group) according to the principle of randomization, with 40 rats in each group. The PVL animal model was prepared by ligation of the left common carotid artery combined with hypoxia (8%O₂+92%N₂) for half an hour. The pathological changes of periventricular white matter area of the rats in the three groups were observed on 4, 7 and 14 days after the operation. Morris water maze experiment was conducted on 30 days after birth to explore the learning and memory ability of the rats in the three groups. **Results** No abnormal pathological changes were found in the white matter area of the sham operation group 4, 7 and 14 days after operation. In the control group, the tissue structure of the white matter area of the rats was obviously loose 4 days after operation, with cell swelling, necrosis and nuclear shrinkage. Both the

^{*} 基金项目: 贵州省遵义市科技计划课题项目(遵市科 HZ 字 201963)。

作者简介: 雷贤明(1980—), 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事新生儿脑损伤方面的研究。

control group and the Ginsenoside Rd intervention group had liquefaction necrosis and cyst formation in the periventricular white matter area 7 days after operation, and the left ventricle was slightly enlarged. 14 days after operation, the left ventricle of the control group was further enlarged, and the white matter around the ventricle was obviously softened. The changes of periventricular white matter in the Ginsenoside Rd intervention group were similar to those in the control group 4 to 14 days after operation, but the pathological changes of white matter were significantly lighter than those in the control group at each time point. At the same training time 30 days after birth, the escape latency of the three groups was statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences in escape latency 3 days before training, 3 days after training and 5 days after training ($P<0.05$). There was no significant difference in escape latency between the three groups at the 4th and 5th day ($P>0.05$). There was statistical significance in the number of times of the three groups of rats passing through the circle within 120 s, that was the piercing index ($P<0.05$). **Conclusion** Ginsenoside Rd can reduce the damage of periventricular white matter and improve the learning and memory ability of PVL rats.

[Key words] Ginsenoside Rd; Periventricular leukomalacia; Learning and memory; Neonatal rats; Animal models

近年来,随着医疗技术的不断发展,体重小于 1 500 g,甚至小于 1 000 g 早产儿存活率的提高较为突出,但这部分患儿由于各器官结构和功能发育不成熟,尤其是神经系统发育不成熟更为突出,对缺氧、缺血及炎症等高度敏感,因此,脑损伤发生率较高,严重影响这部分早产儿的神经系统发育及后期的生活质量。早产儿脑损伤的主要损伤类型之一为脑室周围白质软化(PVL),是导致早产儿神经发育、行为障碍和儿童脑瘫的主要原因^[1];对认知、运动等功能造成严重影响,远期神经系统结局预后不良^[2];PVL 的发病与胎龄有一定关联,胎龄越低神经细胞结构或功能成熟度越低,越易发生 PVL^[1];且脑损伤的发生与出生体重具有一定相关性,体重越低 PVL 发生率越高^[3]。出生体重、胎龄与神经系统后遗症也具有一定相关性,胎龄 28 周、出生体重小于 1 500 g 早产儿中脑瘫发生率约为 20%,注意力缺陷和学习障碍发生率为 25%~50%^[4],是影响 PVL 患儿学习障碍的原因之一,但目前,尚缺乏有效的治疗方法,仍以预防为主。因此,需探讨一种能透过血脑屏障、具有神经保护作用,且可改善学习障碍的药物;而人参皂苷 Rd 对成年急性缺血性脑卒中患者具有神经保护作用^[5],但对新生鼠的神经保护作用,尤其是在治疗 PVL 方面目前尚鲜见相关文献报道。本研究通过缺氧、缺血方式制备新生鼠 PVL 模型,给予人参皂苷 Rd 干预,动态观察新生鼠脑室周围白质区病理变化,并通过 Morris 水迷宫实验,探讨了人参皂苷 Rd 对新生鼠 PVL 动物模型学习记忆功能的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 母鼠购于第三军医大学医学

实验动物中心(编号:scxk[渝]2012-0005),雄雌鼠交配后产子作为实验动物。2021 年 6 月选取 2 日龄清洁级 SD 大鼠 120 只,平均体重(7.68±0.12)g,雌雄不拘,将选取的实验 SD 大鼠全部合笼后按照随机化原则分为假手术组、PVL 组(对照组)和 PVL 人参皂苷 Rd 干预组(人参皂苷 Rd 干预组),每组 40 只。

1.2 方法

1.2.1 模型制备 通过结扎左侧颈总动脉合并缺氧(8% O₂ + 92% N₂)半小时制备 PVL 动物模型。按 0.05 mg/g 的 10%水合氯醛腹腔注射麻醉,让药物充分起效后 10 min 新生 SD 大鼠四肢松软,用胶布将其四肢固定于手术台,以颈部正中切口切开皮肤,逐层分离左侧颈总动脉并结扎,术后室温中恢复 1 h,随后吸入低氧气体(8% O₂)半小时。假手术组切口颈部皮肤后只分离左侧颈总动脉,不结扎颈总动脉、不缺氧,手术结束后放母鼠身边休息并保暖 1 h。人参皂苷 Rd 干预组缺氧结束后 1 h 予以腹腔注射 0.02 mL/g (1 mg/mL)人参皂苷 Rd 稀释液。对照组和假手术组大鼠腹腔注射相同剂量生理盐水,每天给药 1 次,间隔 24 h,连续 3 次,用药完毕后返回母鼠身边保暖和喂养。

1.2.2 脑组织病理切片制备及脑白质病理改变观察 3 组大鼠各取 24 只,每组 8 只,分别在术后 4、7、14 d 处死大鼠,留取脑组织进行石蜡包埋切片、苏木精-伊红(HE)染色。选取石蜡包埋好的脑组织,自丘脑中 1/3 平面开始进行连续冠状切片,片厚 4 μm,切面包括双侧脑室、胼胝体和脑室周围白质等部位,常规 HE 染色,观察 3 组大鼠脑室周围白质病理改变。每个时间点成功造模 8 只,若造模后大鼠死亡需重新

造模补充。

1.2.3 Morris 水迷宫实验 参照文献[6]对新生大鼠脑缺氧、缺血后学习记忆能力的检测方法。水迷宫装置由圆形水池和平台构成,圆形水池大小为直径 130 cm,高 45 cm,池内放水至水深 32 cm。平台高度为 30 cm,水中加入牛奶至水变成乳白色看不清平台为止。模型制作成功后于术后 28 d 对 3 组大鼠进行 Morris 水迷宫实验,每组选取大鼠 8 只,共 24 只,大鼠动作明显迟缓者不作为实验对象。

1.2.3.1 定位航行实验 需历时 5 d,每天训练 2 次,间隔 6 h,实验前对 3 组大鼠头部用不同颜色做好标记,合笼后按照随机化原则选取大鼠,以任意一位置面向池壁将其放入水池,每天变换入水点位置,从放入水中开始计时,直至游上平台结束,该时间为逃避潜伏期,大鼠游上平台后让其停留 10~15 s 以便加深记忆,该 SD 大鼠实验结束后,接着下一个大鼠进行定位航行实验。由 MT-200 Morris 水迷宫自动跟踪系统软件进行计时,上方放置摄像头,记录大鼠的运动轨迹,并记录游上平台时间,即为逃避潜伏期,设置最长时间为 120 s,若大鼠在规定时间内(120 s)未能游上平台记录潜伏期为 120 s,用一长的木棍将其引上平台,并停留 10~15 s,加强记忆功能,便于下次实验时缩短逃避潜伏期。

1.2.3.2 空间探索实验 空间探索实验主要用于检测记忆能力^[6]。方法为实验第 6 天与第 5 天最后一次定位航行实验间隔 24 h,对 3 组大鼠进行空间探索实验。将水池中平台移除,通过计算机软件分析系统,在水池中原来平台的位置,画一与平台直径大小相同的圆圈,任意位置将大鼠放入水中,记录 120 s 内大鼠穿过圆圈的次数,即为穿环指数。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析、LSD 法等。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组大鼠手术前后一般情况比较 3 组大鼠术

前反应相当,皮肤红润,活泼;术后出现程度不同皮肤温度低,部分发绀和皮肤苍白,呼吸不规则,少吃、少动;少部分无明显异常反应;当放入缺氧仓缺氧时大鼠随缺氧的加重表现出烦躁不安、挣扎,部分出现点头状呼吸、左侧肢体不自主抽搐,全身皮肤发绀、苍白进一步加重,少数动物缺氧后死亡。缺氧完成后 30 min 大鼠皮肤发绀较前好转,皮肤温度逐渐转暖,仍有少动,但以上症状在术后 1 d 内逐渐缓解。假手术组小鼠活动多,可蹦跳,毛顺,反应良好,体重增加迅速,表现为良好的生长、发育;对照组出现程度不同的毛发凌乱和稀少,睁眼延迟、反应迟钝、少吃、少动、体重增长缓慢、运动迟缓等,人参皂苷 Rd 干预组较对照组改变轻微。

2.2 3 组大鼠术后 4、7、14 d 脑组织病理改变比较 假手术组大鼠术后 4、7、14 d 脑室周围白质区细胞排列整齐,结构完整,双侧脑室对称。对照组大鼠术后 4 d 脑室周围白质区组织结构明显疏松,出现细胞肿胀、坏死、核固缩等,有较多小胶质细胞增生,术后 7 d 脑室周围白质区有液化性坏死,有筛孔状坏死灶及囊腔形成,左侧脑室稍扩大,术后 14 d 左侧脑室进一步扩大,脑室周围白质区明显的软化灶。人参皂苷 Rd 干预组大鼠术后 4、7、14 d 脑室周围白质病变与对照组病理改变相似,但较对照组轻。见图 1。

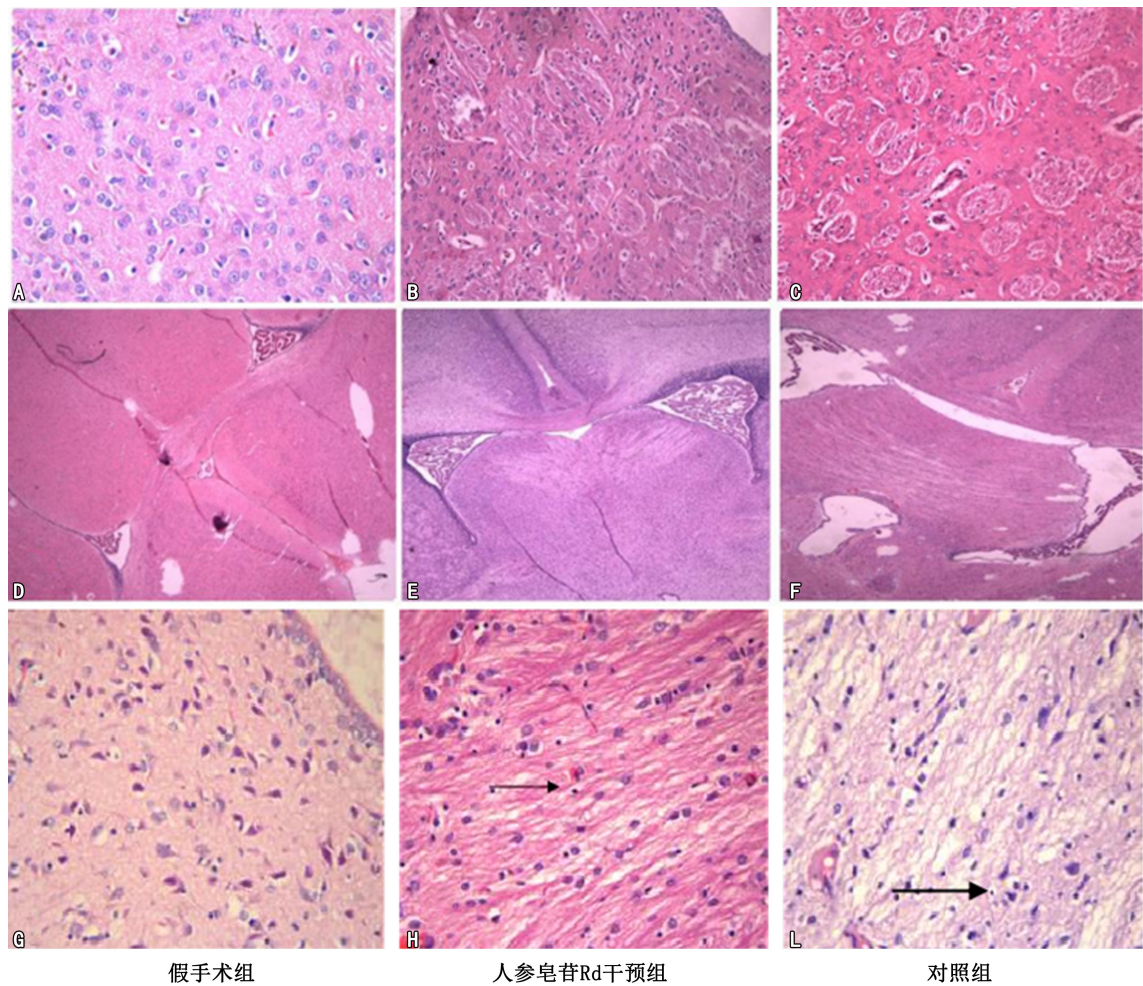
2.3 3 组大鼠不同训练时间逃避潜伏期比较 3 组大鼠同一训练时间逃避潜伏期比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 组大鼠训练前 3 d,训练第 3、5 天逃避潜伏期比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);3 组大鼠第 4、5 天逃避潜伏期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.4 3 组大鼠穿环指数比较 对照组大鼠穿环指数 $[(2.75 \pm 1.83) \text{ 次}]$ 明显小于人参皂苷 Rd 干预组 $[(5.38 \pm 1.60 \text{ 次})]$ 和假手术组 $[(8.00 \pm 0.76) \text{ 次}]$,人参皂苷 Rd 干预组明显小于假手术组。3 组大鼠穿环指数比较,差异有统计学意义($F = 25.51, P < 0.001$)。

表 1 3 组大鼠不同训练时间逃避潜伏期比较($\bar{x} \pm s, s$)

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	<i>F</i>	<i>P</i>
假手术组	8	67.26±2.28	48.84±11.74	31.81±2.69	12.29±1.83	9.11±0.77	80.78	<0.001
人参皂苷 Rd 干预组	8	92.94±11.19	66.11±11.63	47.79±10.54	27.63±4.06	22.27±3.60	149.83	<0.001
对照组	8	104.35±7.67	90.20±9.27	58.45±6.83	41.15±6.02	34.85±4.38	84.02	<0.001
<i>F</i>	—	25.85	28.85	26.15	89.12	121.42	—	—
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	—	—

注:—表示无此项。



注：A~C. 术后 7 d 脑室周围白质病理改变(HE, 400×)；B、C. 可见明显液化性坏死灶，并可见囊肿形成；D~F. 术后 14 d 脑室变化(HE, 40×)；D. 脑室双侧对称，E. 左侧脑室稍增大，F. 左侧脑室明显增大；G~I. 术后 4 d 脑室周围白质病理改变(HE, 400×)；G. 脑室周围白质未见异常病理改变，H、I. 可见核固缩的神经细胞及胞体明显缩小，→为囊肿，其内可见胶质细胞增生。

图 1 3 组大鼠术后 4、7、14 d 脑组织病理改变比较

3 讨 论

近年来，早产儿存活率逐年提高，尤其是体重小于 1 500 g 或小于 1 000 g 早产儿存活率提高更为显著，但这部分患儿神经细胞结构或功能发育不成熟，对缺氧、缺血和炎症高度敏感，在易感因素刺激下发生早产儿脑损伤，给早产儿造成不良的神经系统结局。早产儿脑损伤类型包括 PVL、蛛网膜下腔出血、脑室周围脑室内出血等。PVL 是早产儿脑损伤最常见的类型，同时，也是早产儿遗留神经功能障碍的重要原因^[1]。PVL 的神经系统后遗症包括脑瘫、视听和智力障碍，以及认知、行为障碍等^[3]。早产儿脑损伤的发生与出生体重、胎龄呈负相关，出生体重越低、胎龄越小发病率越高，发生神经系统不良结局的可能性越大，尤其是出生体重小于 1 500 g 的早产儿，20% 发生脑瘫，25%~50% 发生注意力缺陷和学习障碍^[4]。是影响 PVL 患儿学习障碍的原因之一。目前，对早产儿 PVL 仍以改善脑循环、维持血压稳定等支持治疗和后期的康复治疗为主，缺乏有效的治疗方法。

早产儿 PVL 的病因较为复杂，目前研究较为明确的有缺氧、缺血、感染、谷氨酸的兴奋毒性等，最常见的病因为缺氧、缺血和感染。目前研究中 PVL 动物模型生物制作仍以缺氧、缺血为主，即结扎新生鼠单侧或双侧颈总动脉造成缺血，并吸入(8% O₂ + 92% N₂)混合气造成缺氧制备 PVL 模型。PVL 多发生在胎龄 32 周以下，因 32 周神经细胞发育以晚期少突胶质细胞前体为主，易受缺氧、缺血等易感因素影响而发生 PVL，因人类胎龄 24~32 周早产儿的脑组织结构发育与日龄 2~5 d 新生鼠相似，为 PVL 的易损期^[6]，故研究对象多选用 2~5 日龄的新生鼠。晚期少突胶质细胞前体受损是造成 PVL 的主要原因^[7]。因此，本研究选用 2 日龄新生鼠为实验动物，符合早产儿 PVL 的发病年龄。前期的动物实验结果显示，结扎双侧颈总动脉并以缺氧的方式制备 PVL 模型大鼠死亡较多，且与临床实际不符合，故本研究选用结扎左侧颈总动脉并以缺氧的方式制备 PVL 模型；通过结扎 2 日龄 SD 大鼠左侧颈总动脉，休息半小时后

吸入低氧(8% O₂ + 92% N₂)混合气体 1 h 制备 PVL 动物模型;模型制作后脑组织脑室周围白质区经 HE 染色从病理改变看出对照组、人参皂苷 Rd 干预组大鼠脑室周围白质区神经细胞均存在程度不同的损伤,2 组大鼠术后 4 d 脑室周围白质区组织结构明显疏松,出现细胞肿胀、坏死、核固缩等,可见增生的小胶质细胞。对照组大鼠术后 7 d 脑室周围白质区有液化性坏死,有筛孔状坏死灶及囊腔形成,左侧脑室稍扩大,对照组大鼠损伤较为严重,人参皂苷 Rd 干预组大鼠稍减轻,对照组大鼠术后 14 d 左侧脑室扩大更加明显,脑室周围白质区局部出现软化灶,人参皂苷 Rd 干预组大鼠脑损伤减轻;假手术组大鼠细胞排列整齐、结构完整、脑室未见明显扩张,以上病理改变与早产儿 PVL 的病理改变相吻合^[8]。

目前,对 PVL 尚缺乏有效的药物治疗,仍以对症治疗和后期综合康复治疗为主,因此,探索 PVL 的治疗方案非常重要;从既往的研究可见,人参皂苷 Rd 能减轻成年脑损伤患儿神经损害程度,起到神经保护作用,但用于新生儿脑损伤,尤其是早产儿 PVL 鲜见相关文献报道。人参皂苷 Rd 相对分子质量小,具有较好的脂溶性,很容易透过生物膜,且能透过血脑屏障,进入中枢神经系统营养神经细胞,发挥生物学效应,起到神经保护作用^[5];既往研究发现,人参皂苷 Rd 通过增强中枢胆碱能系统活性,促进脑组织蛋白质的合成,改善使用东莨菪碱及环己米特诱导的小鼠记忆障碍的记忆功能^[9]。同时,人参皂苷 Rd 能改善成年脑损伤患者的运动系统功能,减少纹状体损伤面积,促进神经功能的修复,具有神经保护作用^[10]。YE 等^[11]对大脑中动脉栓塞诱导的成年大鼠缺血性脑卒中的研究发现,腹腔注射人参皂苷 Rd 10~50 mg/kg 可使缺血性脑卒中模型动物的皮质和纹状体梗死面积显著减小,减轻氧化应激损伤及脂质过氧化,促进羧基蛋白形成,起到保护神经系统的作用。朱丽华等^[12]通过缺氧、缺血方式制作脑白质损伤模型,结果显示,实验组出现行为障碍,并且记忆功能减退,说明 3 日龄新生鼠经缺氧、缺血后造成的白质损伤不仅可导致大鼠运动障碍,而且学习记忆能力也明显下降。也有学者对 3 日龄新生鼠采用结扎右侧颈总动脉并缺氧等方法成功制作早产儿缺氧、缺血性脑白质损伤模型,并经 Morris 水迷宫实验测试,缺氧、缺血可造成大鼠学习记忆能力和空间定向能力下降^[13]。也有研究发现,新生鼠通过缺氧、缺血的方式制备脑白质损伤模型,大鼠的学习记忆能力下降^[14]。Morris 水迷宫实验中逃避潜伏期越短说明学习记忆能力越好。空间

探索实验中穿越平台次数越多说明其空间记忆能力越好^[15]。本研究 Morris 水迷宫实验结果显示,脑损伤越重逃避潜伏期越长,随训练次数的增多其游上平台的时间越短,即逃避潜伏期逐渐缩短,但 3 组大鼠逃避潜伏期各不相同,假手术组大鼠逃避潜伏期最短,人参皂苷 Rd 干预组大鼠次之,对照组大鼠逃避潜伏期最长,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明 3 组大鼠均有不同程度的学习记忆能力。在空间搜索实验中 3 组大鼠越过平台次数比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组大鼠穿环指数最少,人参皂苷 Rd 干预组大鼠有所增加,假手术组大鼠最多,对照组大鼠穿环指数小于人参皂苷 Rd 干预组,说明人参皂苷 Rd 可改善 PVL 模型大鼠的学习记忆能力。

综上所述,人参皂苷 Rd 能减轻新生大鼠脑室周围白质区病理损害程度,同时,可增强新生鼠 PVL 模型动物的学习记忆能力,为临床使用人参皂苷 Rd 治疗 PVL 提供了实验依据,但用于临床还需进一步临床试验验证。

参考文献

- [1] 文元. 早产儿脑室周围白质软化与胎龄关系的探讨[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(30): 4262-4263.
- [2] 侯阿娜, 曲双双, 富建华. 缺氧缺血致脑室周围白质软化新生大鼠连接蛋白 47 表达及其对少突胶质细胞髓鞘化的影响[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(4): 306-312.
- [3] DOUGLAS-ESCOBAR M, WEISS M D. Biomarkers of brain injury in the premature infant [J]. Front Neurol, 2012, 3: 185.
- [4] JANTZIE L L, MILLER R H, ROBINSON S. Erythropoietin signaling promotes oligodendrocyte development following prenatal systemic hypoxic-ischemic brain injury[J]. Pediatr Res, 2013, 74(6): 658-667.
- [5] 刘运平, 段海丽, 吕学海, 等. 人参皂苷 Rd 联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中近期疗效分析[J]. 河北医药, 2020, 42(4): 522-525.
- [6] 孙金桥, 曹云涛. 碱性成纤维细胞生长因子对新生大鼠脑缺氧缺血后学习记忆能力的改善作用[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(10): 841-843.
- [7] BACK S A, LUO N L, BORENSTEIN N S, et al. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter(下转第 2548 页)

2019,32(3):253-255.

[5] OTOSHI T,KATAOKA Y,IKEGAKI S,et al. Pleural effusion biomarkers and computed tomography findings in diagnosing malignant pleural mesothelioma:A retrospective study in a single center[J]. PLoS One,2017,12(10): e0185805.

[6] BOTANA RIAL M, LOJO RODRÍGUEZ I, MOURONTE ROIBÁS C, et al. Diagnostic yield and safety of pleural cryobiopsy during medical thoracoscopy to diagnose pleural effusion. A systematic review and meta-analysis [J]. Arch Bronconeumol, 2020, 56 (12): 784-791.

[7] 龙兆博,唐晓梅,司婷婷,等. 细胞块制片免疫组化对胸腹腔积液转移性腺癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志,2017,32(11):1787-1790.

[8] 侯兴华,金素芬,李春杨,等. 组合型抗体在胸腔积液细胞块诊断中的应用[J]. 诊断病理学杂志, 2017,21(8):510-512.

[9] LAKEMEYER L,SANDER S,WITTAU M,et al. Diagnostic and prognostic value of CEA and CA19-9 in colorectal cancer[J]. Diseases,2021, 9(1):21.

[10] NAJJAR S,GAN Q,STEWART J, et al. The utility of claudin-4 versus MOC-31 and Ber-EP4 in the diagnosis of metastatic carcinoma in cytology specimens [J]. Cancer Cytopathol, 2023,131(4):245-253.

[11] CHAPEL D B,SCHULTE J J,HUSAIN A N, et al. Application of immunohistochemistry in diagnosis and management of malignant mesothelioma[J]. Transl Lung Cancer Res,2020,9 (Suppl 1):S3-S27.

[12] BROECKX G,PAUWELS P. Malignant peritoneal mesothelioma:A review[J]. Transl Lung Cancer Res,2018,7(5):537-542.

[13] ANG P P,TAN G C,KARIM N,et al. Diagnostic value of the EZH2 immunomarker in malignant effusion cytology[J]. Acta Cytol,2020,64 (3):248-255.

(收稿日期:2022-08-15 修回日期:2023-02-18)

(上接第 2543 页)

injury[J]. J Neurosci,2001,21(4):1302-1312.

[8] 雷贤明,杨洁,曹云涛. 孕酮对新生鼠脑室周围白质软化模型脑白质少突细胞标记物 O_1 和 O_4 表达的影响[J]. 临床儿科杂志,2017,35(4):311-314.

[9] 周超群,周珮. 人参皂苷 Rd 的研究进展[J]. 中草药,2009,40(5):832-836.

[10] ZHANG Y,ZHOU L,ZHANG X, et al. Ginsenoside-Rd attenuates TRPM7 and ASIC1a but promotes ASIC2a expression in rats after focal cerebral ischemia[J]. Neurol Sci,2012,33 (5):1125-1131.

[11] YE R,KONG X,YANG Q,et al. Ginsenoside Rd attenuates redox imbalance and improves stroke outcome after focal cerebral ischemia in aged mice [J]. Neuropharmacology, 2011, 61 (4):815-824.

[12] 朱丽华,蒋犁,张志华,等. 缺氧缺血致低龄大鼠脑白质损伤和神经功能障碍的实验研究[J]. 临床儿科杂志,2007,25(9):784-787.

[13] 曾田,杨丽华,黄晶晶,等. 缺血缺氧性脑损伤对新生 3 日龄幼鼠学习记忆及情感行为的影响 [J]. 中国现代医学杂志,2010,20(23):3530-3538.

[14] LIU M,KELLEY M H,HERSON P S,et al. Neuroprotection of sex steroids [J]. Minerva Endocrinol,2010,35(2):127-143.

[15] BACK S A. White matter injury in the preterm infant: Pathology and mechanisms [J]. Acta Neuropathol,2017,134(3):331-349.

(收稿日期:2023-02-11 修回日期:2023-04-18)