

[文章编号] 1000-4718(2019)02-0320-06

bFGF 对颅脑损伤大鼠脑水肿、神经功能损伤及自噬相关蛋白表达的影响*

王文宏^{1△}, 孔君¹, 林小祥², 李剑侠², 陈陆魁¹

(1东南大学附属中大医院神经外科, 江苏 南京 210001; 2东南大学附属中大医院江北分院神经外科, 江苏 南京 210044)

[摘要] 目的: 研究碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)对颅脑损伤(CI)大鼠脑水肿、神经功能损伤及自噬相关蛋白表达影响。方法: 采用 Feeney's 自由落体硬膜外撞击法构建大鼠颅脑损伤模型, 成年雄性 SD 大鼠随机分为对照(control)组、CI 组及 bFGF 低、中和高剂量组, 每组 10 只; 对照组不给予硬膜外撞击, 其它处理同模型组; bFGF 低、中和高剂量组在建模成功 30 min 后分别给予 2、4 和 6 μg 的 bFGF 腹腔注射, 连续注射 7 d。用改良神经功能评分法对大鼠神经功能进行评分。取大鼠脑组织, 测定大鼠脑组织含水量, ELISA 法测定脑组织中肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素 6(IL-6)和白细胞介素 1β(IL-1β)含量, 硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)含量, WST-8 法检测超氧化物歧化酶(SOD)活性, 比色法检测谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性, Western blot 法测定脑组织中自噬相关蛋白 LC3-II 和 beclin-1 的水平。结果: 与 control 组相比, CI 组神经功能评分明显升高($P < 0.05$); 与 CI 组相比, bFGF 低、中和高剂量组大鼠神经功能评分降低, 脑组织含水量也降低($P < 0.05$), 脑组织中 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 水平降低($P < 0.05$), MDA 含量降低($P < 0.05$), SOD 和 GSH-Px 活性升高($P < 0.05$), LC3-II 和 beclin-1 蛋白水平降低($P < 0.05$)。结论: bFGF 能够改善颅脑损伤大鼠神经功能, 降低脑组织含水量, 减少自噬相关蛋白 LC3-II 和 beclin-1 的表达, 这可能与减轻炎症反应及氧化损伤有关。

[关键词] 颅脑损伤; 碱性成纤维细胞生长因子; 神经功能; 炎症; 自噬**[中图分类号]** R651.1⁺5; R363.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2019.02.021

Effects of bFGF on brain edema, nerve function injury and autophagy related protein in rats with traumatic brain injury

WANG Wen-hong¹, KONG Jun¹, LIN Xiao-xiang², LI Jian-xia², CHEN Lu-kui¹¹Department of Neurosurgery, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210001, China; ²Department of Neurosurgery, Jiangbei Branch of Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210044, China. E-mail: wangwenhong@hotmail.com

[ABSTRACT] **AIM:** To study the effects of basic fibroblast growth factor (bFGF) on brain edema, nerve function damage and autophagy related proteins in rats with head injury. **METHODS:** The rat model of craniocerebral injury (CI) was constructed. The rats were divided into control group, CI group, and low-, middle- and high-dose bFGF groups ($n = 10$). The CI model was established in CI group, while the rats in control group were not given epidural impact. The rats in low-dose, middle-dose and high-dose bFGF groups were given bFGF at 2, 4 and 6 μg, respectively, by intraperitoneal injection after 30 min. The neurological function in the rats was evaluated by improved neurological function scoring. The rat brain tissues were taken, and the water content was detected. The levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and IL-1β in the brain tissue were measured by ELISA. The malondialdehyde (MDA) content was analyzed by thiobarbituric acid method. The activity of superoxide dismutase (SOD) was examined by WST-8 assay. The glutathione peroxidase (GSH-Px) activity was detected by colorimetric method. The protein levels of autophagy related proteins LC3-II and beclin-1 in the brain tissues were determined by Western blot. **RESULTS:** The neurological function score was increased significantly of the rats in CI group. The rat model of craniocerebral injury was successfully constructed. Neurological function scores in the rats in low-dose, middle-dose and high-dose bFGF groups were reduced, the water content of the brain tissue was also reduced ($P < 0.05$). The levels of TNF-α, IL-6 and IL-1 β were decreased in the brain tissues ($P <$

[收稿日期] 2018-04-10 [修回日期] 2018-07-27

* [基金项目] 江苏省科技计划项目 (No. BK2010415); 南京市卫计委科技发展项目 (No. YKK16258)

△通讯作者 Tel: 13813955919; E-mail: wangwenhong@hotmail.com

0.05), the content of MDA was declined ($P < 0.05$), the activities of SOD and GSH-Px were increased ($P < 0.05$), the protein levels of LC3-II and beclin-1 were decreased, compared with the untreated rats in CI group ($P < 0.05$). **CONCLUSION:** bFGF improves the nerve function of the rats with craniocerebral injury, reduces the water content of the brain tissue, reduces the expression of autophagic protein LC3-II and beclin-1. The mechanism is related to the inhibition of inflammatory reaction and oxidative damage.

[**KEY WORDS**] Craniocerebral injury; Basic fibroblast growth factor; Nerve function; Inflammation; Autophagy

创伤性颅脑损伤 (craniocerebral injury, CI) 又称颅脑外伤, 是外伤患者致残和致死的主要原因之一。随着医疗技术的不断发展, 颅脑损伤患者的生存率虽有较大提高, 但其神经功能障碍给患者及其家属带来诸多困扰^[1-2]。颅脑损伤可诱发炎症、脑水肿和氧化损伤等病理过程^[3,4]。存在于脑组织中的碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 能够促进创伤愈合、组织修复及组织再生, 具有广泛的生物学特性^[5]。最近的研究显示, bFGF 能够减轻颅脑损伤后的神经元损伤, 促进颅脑损伤大鼠运动能力的恢复, 但对颅脑损伤大鼠的炎症反应、氧化应激和自噬等的影响尚不明确^[6]。本实验构建了颅脑损伤大鼠模型, 探讨 bFGF 对颅脑损伤大鼠神经功能、炎症反应和脂质过氧化等的影响, 为 bFGF 治疗颅脑损伤的临床应用提供理论依据。

材 料 和 方 法

1 实验动物、试剂与仪器

成年雄性 SD 大鼠共 50 只, 体重 250 g ~ 280 g, 购自南京大学动物模式研究所实验动物中心, 合格证号为 SCXK(苏)2015-0001。

丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量检测试剂盒购自 Solarbio; 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA 检测试剂盒和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性测定试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性检测试剂盒购自上海信帆生物; 白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-1 β ELISA 检测试剂盒购自 Thermo; 抗 LC3-II 抗体、抗 beclin-1 抗体和 HRP 标记的 II 抗购自 Gene-Tex; BCA Protein Assay Kit 购自 Sigma; 重组人 bFGF 购自 Promega。StatFax 酶标仪购自 AWARENESS; 电泳仪购自 Bio-Rad; Alpha 凝胶成像分析系统购自 Protein Simple; 大鼠立体定向仪购自四川成都仪器厂。

2 实验方法

2.1 颅脑损伤大鼠模型的构建 大鼠饲养条件为 21 ~ 25 °C, 12 h 光照, 不限制饮水和饮食。大鼠颅脑损伤模型构建采用 Feeney's 自由落体硬膜外撞击

法, 步骤参照文献^[7], 按照 50 mg/kg 的戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠, 将大鼠的头部固定于立体定向仪, 把顶部的皮毛剪掉, 于大鼠右侧头部冠状缝后 2 mm, 中线旁开 2 mm 的位置将大鼠的头皮切开, 把骨膜分离掉, 暴露颅骨, 用牙科钻头钻一个直径大小为 5 mm 的孔, 保持硬膜的完整, 给予高 20 cm、重 30 g 的击锤自由坠落撞击, 引起颅脑损伤, 以骨蜡把骨孔封闭以后, 将头皮缝合。大鼠随机分为对照 (control) 组、CI 组及 bFGF 低剂量 (low-dose, L) 组、中剂量 (middle-dose, M) 组和高剂量 (high-dose, H) 组, 每组 10 只。CI 组按照上述方法构建颅脑损伤模型; 对照组不给予硬膜外撞击, 其它同模型组; bFGF 低、中和高剂量组在建模成功后 30 min 分别给予 2、4 和 6 μ g 的 bFGF (溶于 1 mL 的生理盐水中) 腹腔注射, 连续注射 7 d; CI 组和对照组给予注射等量的生理盐水。

2.2 大鼠神经功能评分 以改良神经功能评分法对各组大鼠的神经功能进行评分, 分值越高神经功能损伤越重。在颅脑损伤后的 1 d、4 d 和 7 d 进行评分, 评分标准参照文献^[7]。最高得分为 18 分。

2.3 大鼠脑组织中含水量的测定 各组大鼠在颅脑损伤 7 d 神经功能评分后, 取大鼠的全脑组织, 于电子天平上称量脑组织的湿重, 再把脑组织放在锡纸中包裹以后, 100 °C 烤干 24 h, 再用电子天平称量干重。脑组织水含量 (%) = (湿重 - 干重) / 湿重 \times 100%。

2.4 大鼠脑组织中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平的测定 取方法 2.3 中收集的脑组织, 制作脑组织匀浆液, 用 ELISA 法测定 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量, 具体操作步骤同试剂盒说明书。简述如下: 用冰预冷的 PBS 将组织洗涤并剪碎以后, 进行组织匀浆, 5 000 \times g 离心 10 min, 收集组织匀浆液, 将标准品稀释以后, 按照每孔 50 μ L 的标准品添加于酶标板上, 待测孔每孔添加 10 μ L, 在 37 °C 孵育 30 min 以后, 添加酶标试剂, 显色剂显色以后, 测定波长 450 nm 处的吸光度 (A) 值, 根据标准曲线计算浓度。

2.5 大鼠脑组织中 MDA 含量及 SOD 和 GSH-Px 活性的测定 取方法 2.3 中收集的脑组织, 制作脑组织匀浆液, 在组织匀浆液中加入 0.5% 的硫代巴比妥酸溶液, 置于沸水煮沸 10 min, 检测波长 450 nm、532 nm 和 600 nm 处的 A 值, 根据公式: MDA 浓度

($\mu\text{mol/L}$) = $[6.45 \times (A_{532} - A_{600}) - 0.56 \times A_{450}]$ 计算 MDA 含量。另外取组织匀浆液,根据样品和标准品设置 96 孔板,在 37 °C 孵育 30 min 以后,检测 450 nm 处的 A 值,计算 SOD 酶活力。GSH-Px 是一种硒蛋白酶,可以同苯甲酸显色液发生反应生成黄色的离子,检测 422 nm 处的 A 值可以间接推算 GSH-Px 的活性,GSH-Px 活性检测步骤同试剂盒说明书。

2.6 大鼠脑组织中自噬相关蛋白 LC3-II 和 beclin-1 表达水平的检测 取方法 2.3 中收集的脑组织,研磨后,添加含有 PMSF 的裂解液,用 BCA 法测定蛋白浓度。把蛋白样品同 1/4 体积的 5 × Loading Buffer 混匀后,100 °C 煮沸 5 min。配制 10% 的分离胶和 5% 的浓缩胶,在上样孔中加入 30 μg 的蛋白样品,以 90 V 电压在浓缩胶中电泳,约 30 min 后,把电压升高至 120 V,当溴酚蓝染料达到底部边缘后,把电源关闭,取出蛋白凝胶。把凝胶上的蛋白在 90 V 电压条件下电转到 NC 膜上。取出 NC 膜,置于 100 g/L 的脱脂奶粉中,室温条件孵育 2 h。将抗 LC3-II 和 beclin-1 抗体用 TBST 以 1:800 稀释以后,与 NC 膜反应,反应条件为 4 °C 过夜;再将 HRP 标记的 II 抗用

TBST 以 1:3 000 稀释,于室温中孵育 2 h。用 ECL 发光试剂盒显色,以 ImageQuant LAS 4000mini 拍照分析灰度值,GAPDH 作为内参照,分析 LC3-II 和 beclin-1 的蛋白水平。

3 统计学处理

数据采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。所有数据以均数 ± 标准差 (mean ± SD) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 SNK-*q* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 bFGF 改善颅脑损伤大鼠神经功能

CI 模型组大鼠神经功能评分高于对照组 ($P < 0.05$),而 bFGF-L、-M 和 -H 组颅脑损伤大鼠的神经功能评分低于脑损伤组 ($P < 0.05$),说明 bFGF 改善颅脑损伤大鼠神经功能,见表 1。研究也发现与对照组相比,CI 组大鼠脑组织结构疏松,空泡增多,且肿胀和坏死细胞明显增多,而 bFGF 处理后病理结构有所改善,且高剂量组的改善效果优于中剂量组,中剂量组的改善效果优于低剂量组,见图 1。

表 1 各组大鼠神经功能评分和脑组织含水量的比较

Table 1. The neurologic score and the water content in the brain tissues of the rats in each group (Mean ± SD. $n = 10$)

Group	Neurological function score			Water content of brain tissue (%)
	1 d	4 d	7 d	
Control	0	0	0	71.55 ± 4.46
CI	13.25 ± 1.14*	10.28 ± 1.03*	8.46 ± 0.56*	89.25 ± 3.32*
bFGF-L	11.47 ± 1.02 [#]	8.72 ± 0.82 [#]	7.12 ± 0.43 [#]	79.38 ± 5.14 [#]
bFGF-M	9.45 ± 0.75 [#]	7.15 ± 0.48 [#]	6.28 ± 0.47 [#]	74.45 ± 4.38 [#]
bFGF-H	8.06 ± 0.91 [#]	6.23 ± 0.41 [#]	5.11 ± 0.35 [#]	73.06 ± 0.91 [#]

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs CI group.

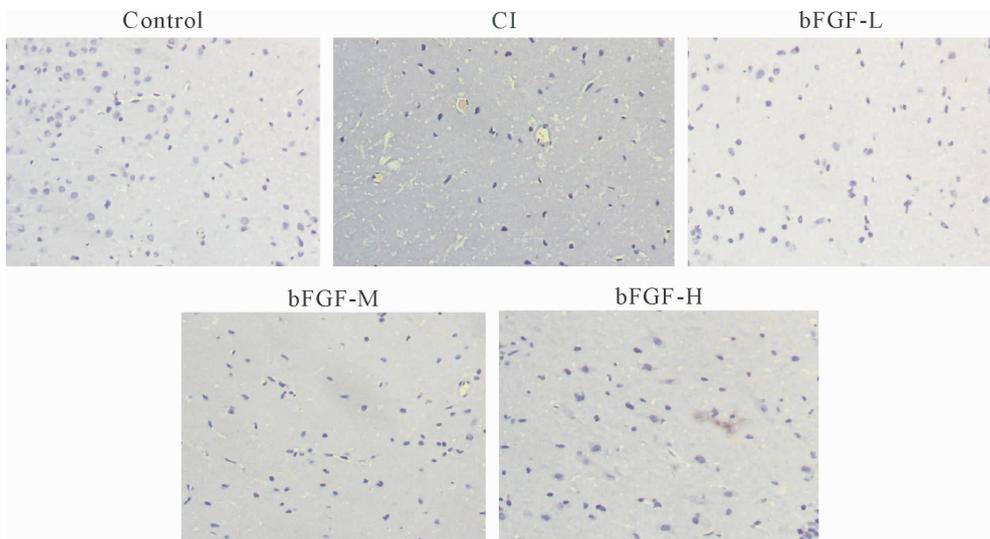


Figure 1. bFGF attenuated craniocerebral injury in the rats (HE staining, ×40).

图 1 bFGF 改善大鼠颅脑损伤

2 bFGF 降低颅脑损伤大鼠脑组织含水量

脑损伤组大鼠的脑组织含水量高于对照组 ($P < 0.05$), 而 bFGF-L、-M 和 -H 组颅脑损伤大鼠脑组织的含水量低于脑损伤组 ($P < 0.05$), 说明 bFGF 降低颅脑损伤大鼠脑组织含水量, 见表 1。

3 bFGF 降低颅脑损伤大鼠脑组织中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的含量

脑损伤组大鼠脑组织中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的含量高于对照组 ($P < 0.05$), 而 bFGF-L、-M 和 -H 组颅脑损伤大鼠脑组织中的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量低于脑损伤组 ($P < 0.05$), 说明 bFGF 降低颅脑损伤大鼠脑组织中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量, 减轻脑组织炎症, 见表 2。

表 2 各组大鼠脑组织中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平的比较
Table 2. The changes of TNF- α , IL-6 and IL-1 β levels in the brain tissues of the rats in each group (Mean \pm SD. $n = 10$)

Group	TNF- α (ng/g)	IL-6 (ng/g)	IL-1 β (ng/g)
Control	79.25 \pm 6.14	1.54 \pm 0.12	56.23 \pm 5.27
CI	241.78 \pm 22.86*	5.45 \pm 0.57*	185.26 \pm 14.02*
bFGF-L	194.25 \pm 12.45 [#]	4.36 \pm 0.32 [#]	148.21 \pm 12.56 [#]
bFGF-M	175.48 \pm 11.20 [#]	3.12 \pm 0.20 [#]	121.45 \pm 10.37 [#]
bFGF-H	164.25 \pm 14.58 [#]	2.46 \pm 0.15 [#]	112.57 \pm 10.89 [#]

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs CI group.

4 bFGF 减轻颅脑损伤大鼠脑组织氧化损伤

脑损伤组大鼠脑组织中的 MDA 水平高于对照组, 而 SOD 和 GSH-Px 活性低于对照组 ($P < 0.05$); bFGF-L、-M 和 -H 组颅脑损伤大鼠脑组织中 MDA 水平低于脑损伤组, 而 SOD 和 GSH-Px 活性高于脑损伤组 ($P < 0.05$), 说明 bFGF 降低颅脑损伤大鼠脑组织氧化损伤, 减轻氧化应激, 见表 3。

表 3 各组大鼠脑组织中 MDA 含量及 SOD 和 GSH-Px 活性的比较
Table 3. The content of MDA and the activity of SOD and GSH-Px in the brain tissue of each group (Mean \pm SD. $n = 10$)

Group	SOD (10^3 U/g)	MDA (μ mol/g)	GSH-Px (10^3 U/g)
Control	15.47 \pm 1.23	17.46 \pm 1.52	32.16 \pm 3.87
CI	4.02 \pm 0.41*	41.56 \pm 3.25*	14.17 \pm 1.28*
bFGF-L	6.85 \pm 0.58 [#]	29.71 \pm 2.16 [#]	21.46 \pm 2.31 [#]
bFGF-M	9.64 \pm 0.74 [#]	24.10 \pm 2.43 [#]	26.58 \pm 2.56 [#]
bFGF-H	12.84 \pm 1.21 [#]	18.76 \pm 1.57 [#]	30.15 \pm 2.47 [#]

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs CI group.

5 bFGF 降低颅脑损伤大鼠脑组织中自噬相关蛋白 LC3-II 和 beclin-1 的表达

脑损伤组大鼠脑组织中 LC3-II 和 beclin-1 蛋白水平高于对照组 ($P < 0.05$); bFGF-L、-M 和 -H 组颅脑损伤大鼠脑组织中的 LC3-II 和 beclin-1 蛋白水平低于脑损伤组 ($P < 0.05$), 说明 bFGF 降低颅脑损伤大鼠脑组织的自噬水平, 见图 2 和表 4。

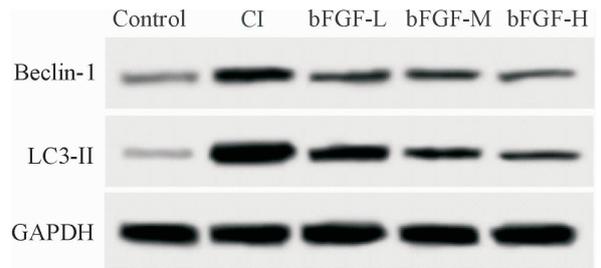


Figure 2. The images of Western blot for determining the protein expression of autophagy related proteins in the brain tissues of the rats in each group.

图 2 Western blot 测定各组大鼠脑组织中自噬相关蛋白的表达

表 4 各组大鼠脑组织中 LC3-II 和 beclin-1 蛋白水平比较
Table 4. The protein levels of LC3-II and beclin-1 in the brain tissue of each group (Mean \pm SD. $n = 10$)

Group	LC3-II	Beclin-1
Control	0.15 \pm 0.03	0.26 \pm 0.02
CI	1.03 \pm 0.12*	0.79 \pm 0.08*
bFGF-L	0.84 \pm 0.10 [#]	0.51 \pm 0.06 [#]
bFGF-M	0.55 \pm 0.06 [#]	0.43 \pm 0.02 [#]
bFGF-H	0.35 \pm 0.04 [#]	0.31 \pm 0.04 [#]

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs CI group.

讨 论

bFGF 含有 155 个氨基酸, 具有促进神经元和胶质细胞生长的作用, 其在体内可以抑制兴奋性氨基酸等对神经元的毒性作用, 此外, 外源性的 bFGF 可以促进雪旺细胞、内皮细胞和成纤维细胞等多种细胞的增殖, 参与组织伤口愈合^[8]。近年来的研究表明, bFGF 具有减轻脑缺血再灌注损伤的作用, 对于脑梗塞、脊髓损伤和脑震荡等均有抑制作用^[9-10]。bFGF 治疗后的重型颅脑损伤患者的脑水肿现象逐渐消退, 脑组织供血明显改善^[11]。本实验的结果显示, bFGF 处理后的颅脑损伤大鼠模型神经功能评分明显降低, 说明 bFGF 具有改善颅脑损伤神经功能的作用。

颅脑损伤后脑组织的局部会发生炎症反应, 加上颅脑损伤导致的感染, 会产生大量的 TNF- α 等炎症因子, 诱导组织中炎性细胞的激活, 激活的炎性细胞进入脑组织后可以再次释放炎症因子, 导致血脑

屏障被破坏,引起脑水肿,导致脑损伤^[12-13]。TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等炎症因子在颅脑损伤大鼠模型脑组织中表达升高,并且与大鼠神经功能评分和脑水肿程度等有关^[14]。IL-6是启动炎症反应的重要因子,TNF- α 是炎症早期出现的炎性因子^[15]。除了组织炎症,氧化应激是引起颅脑继发性损伤的另一个重要原因,颅脑创伤可以引起脑组织中产生大量的氧自由基,正常组织中少量的氧自由基是信号转导的关键因子,而过量的氧自由基会引起脂质发生过氧化,MDA是脂质过氧化的产物之一^[16]。SOD是细胞内氧自由基的主要清除剂,具有降低氧自由基水平的作用,GSH-Px具有催化过氧化氢分解的作用,其是降低组织中氧自由基含量的另外一种蛋白酶^[17]。有研究表明,bFGF具有降低细胞中氧自由基水平的作用,在心肌细胞、成肌细胞和神经细胞等细胞中已经得以证实^[18-20]。本实验的结果表明,bFGF治疗后的颅脑损伤大鼠模型的脑组织含水量降低,脑组织中TNF- α 、IL-6和IL-1 β 降低,同时MDA含量也降低,SOD和GSH-Px活性升高,说明bFGF可以通过降低组织炎症和氧化损伤减轻颅脑损伤,而对于其在感染诱导的组织炎症中的作用尚不明确。

细胞自噬是除了凋亡和坏死之外细胞的第3种死亡方式,是存在于细胞内的蛋白质和细胞器等通过溶酶体降解的途径。正常情况下,细胞自噬有利于维持细胞内环境的稳定,而在病理条件下,细胞过度自噬会引起细胞死亡,引起组织损伤^[21]。LC3是哺乳动物Atg8的同源物,其可以靶向定位自噬体膜,是目前公认的自噬过程中的动力学标志物,LC3-II是LC3的细胞形式之一,其可以促进自噬小体的生成,LC3-II表达水平的高低是自噬水平高低的标志^[22]。Beclin-1参与介导自噬蛋白在吞噬泡中的定位过程,是自噬体形成的必需因子,在自噬过程中表达升高^[23]。有研究表明,bFGF能够在体外减轻雷帕霉素诱导的神经细胞过度自噬,发挥神经细胞保护作用^[24]。本实验表明,bFGF处理后的颅脑损伤大鼠模型脑组织中LC3-II和beclin-1表达水平降低,脑组织中自噬水平降低,提示bFGF可以通过抑制颅脑损伤脑组织中的自噬水平发挥颅脑保护作用。

bFGF具有促进损伤修复的作用,其可以通过减少脑组织中非感染因素所致的炎症介质的释放、减轻氧化损伤、降低自噬水平减缓颅脑损伤,促进颅脑损伤大鼠神经功能恢复,这为bFGF治疗颅脑损伤提供了理论依据。由于本实验中所构建的颅脑损伤模型不能完全模拟人体临床颅脑损伤,临床上感染因素诱导颅脑组织炎症也是颅脑损伤发生的重要原

因,在以后的实验中会对感染和非感染诱导的颅脑炎症进行具体探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Margulies S, Hicks R, Combination Therapies for Traumatic Brain Injury Workshop Leaders. Combination therapies for traumatic brain injury: prospective considerations [J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(6):925-936.
- [2] Simon DW, McGeachy MJ, Bayir H, et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(3):171-191.
- [3] Dash PK, Mach SA, Moore AN. Enhanced neurogenesis in the rodent hippocampus following traumatic brain injury [J]. *J Neurosci Res*, 2015, 63(4):313-319.
- [4] Belli A, Sen J, Petzold A, et al. Metabolic failure precedes intracranial pressure rises in traumatic brain injury: a microdialysis study [J]. *Acta Neurochir*, 2008, 150(5):461-469.
- [5] Yang YH, Fu XB, Sun TZ, et al. bFGF and TGF β expression in rat kidneys after ischemic/reperfusion gut injury and its relationship with tissue repair [J]. *World J Gastroenterol*, 2000, 6(1):147-149.
- [6] Wang ZG, Cheng Y, Yu XC, et al. bFGF protects against blood-brain barrier damage through junction protein regulation via PI3K-Akt-Rac1 pathway following traumatic brain injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 53(10):7298-7311.
- [7] 魏冠. 丙戊酸对大鼠创伤性颅脑损伤后炎症反应的影响 [D]. 福州:福建医科大学, 2016.
- [8] Il'in DA, Arkhipov SA, Shkurupy VA. Analysis of IL-1 α , bFGF, TGF- β 1, IFN γ , MMP-1, and CatD expression in multinuclea macrophages *in vitro* [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2018, 164(4):456-458.
- [9] Ren ZC, Li RM, Yang YC, et al. Effect of hyperlipemia on bFGF expression in the hippocampus after cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Neuroanatomy*, 2013, 29(4):440-444.
- [10] 俞茜, 杨彦玲, 郝琴, 等. bFGF对脊髓损伤的保护作用及其机制 [J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2016, 14(1):60-63.
- [11] 向进, 陈建良, 陈洪, 等. 经颈总动脉推注 rhbFGF治疗重症颅脑损伤的初步观察 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2001, 6(4):40-42.
- [12] Petridis AK, Doukas A, Barth H, et al. Outcome of craniocerebral gunshot injuries in the civilian population. Prognostic factors and treatment options [J]. *Cen Eur Neurosurg*, 2010, 72(1):5-14.
- [13] Wang HF, Li WC, Xu N, et al. Transoral penetrating craniocerebral injury by a bamboo chopstick in a child [J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(5):746-748.
- [14] Panourias IG, Slatinopoulos VK, Arvanitis DL. Penetrat-

- ing craniocerebral injury caused by a pneumatic nail gun: an unsuccessful attempt of suicide[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2006, 108(5):490-492.
- [15] Yang S, Zhao M, Han A, et al. Treatment of singultus following craniocerebral injury intranasal cavity drip infusion versus intramuscular injection of aminazine[J]. Neural Regen Res, 2007, 2(10):621-624.
- [16] 赵永华, 杨开敏, 贾秀艳, 等. 丙氨酰谷氨酰胺对重型颅脑损伤患者肠黏膜通透性及血浆二胺氧化酶水平的影响[J]. 中国全科医学, 2014, 17(2):214-216.
- [17] 李茂林, 王祝峰, 章薇, 等. 红景天苷对大鼠颅脑损伤的保护作用研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2016, 15(2):128-131.
- [18] 毛挺挺, 方红波, 王晓慧, 等. 碱性成纤维生长因子对大鼠成肌细胞氧化应激损伤的作用及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(2):159-163.
- [19] 樊凌云. 碱性成纤维细胞生长因子对阿霉素致大鼠心肌氧化应激的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2010.
- [20] Fukui K, Takatsu H, Shinkai T, et al. Appearance of amyloid beta-like substances and delayed-type apoptosis in rat hippocampus CA1 region through aging and oxidative stress [J]. J Alzheimers Dis, 2005, 8(3):299-309.
- [21] Shu X, Chen F, Peng Q, et al. Potential role of autophagy in T-cell survival in polymyositis and dermatomyositis[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2):1180-1188.
- [22] Schläfli AM, Adams O, Galvín JA, et al. Prognostic value of the autophagy markers LC3 and p62/SQSTM1 in early-stage non-small cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(26):39544-39555.
- [23] Chen Y, Li X, Wu X, et al. Autophagy-related proteins LC3 and Beclin-1 impact the efficacy of chemoradiation on esophageal squamous cell carcinoma [J]. Pathol Res Pract, 2013, 209(9):562-567.
- [24] Lu N, Wang B, Deng X, et al. Autophagy occurs within an hour of adenosine triphosphate treatment after nerve cell damage: the neuroprotective effects of adenosine triphosphate against apoptosis[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(17):1599-1605.

(责任编辑: 卢萍, 宋延君)

撤稿声明

因作者刘邦俭造假,撤销其发表在《中国病理生理杂志》2018年第34卷第2期239-244页的文章《干扰 Yes 相关蛋白表达调控 Wnt/ β -catenin 信号通路影响膀胱癌细胞凋亡》,特此声明。

《中国病理生理杂志》编辑部

2019年2月10日

附刘邦俭本人说明:

尊敬的编辑部老师们,本人刘邦俭,系一名在职学生,本人在无任何人员及单位知晓及授权的情况下于贵刊发表文章,擅自将于德新、赵韧、王琦署名为该文章作者,其中投稿单位第一顺序为安徽医科大学第二附属医院,通讯作者为于德新教授,并冒用安徽医科大学第一附属医院心内科赵韧教授的基金项目,伪造通讯作者及其余作者签名。本人学术造假行为性质恶劣,对贵刊的日常工作造成不必要的麻烦,特向贵刊申请撤稿并诚挚的道歉,本人愿意承担所有责任并接受任何形式的处理。再次向贵刊及各位老师表示深深的歉意!

太和县第二人民医院泌尿外科 刘邦俭

2019年1月7日