

# 高压氧对急性脊髓损伤模型大鼠运动功能的影响及其作用机制

何蓉 应新旺 邵晓梅

**[摘要]** **目的** 探讨高压氧对急性脊髓损伤(ASCI)模型大鼠运动功能的影响并分析其作用机制。**方法** 选取24只SD大鼠为实验对象,采用随机数字法将其分为假手术组、模型组和高压氧组,均为8只。模型组及高压氧组采用改良Allen's法建立ASCI模型,假手术组仅切除胸10及其上下的棘突和椎板,不进行脊髓打击。高压氧组于术后6 h采用高压氧舱进行纯氧治疗,连续治疗7 d。三组大鼠分别于术后1 d、3 d、7 d采用脊髓损伤行为学评分(BBB)评估运动功能;术后7 d处死大鼠,苏木精-伊红(HE)染色观察各组大鼠脊髓组织形态学变化、焦油紫染色法测定神经细胞内尼氏小体染色阳性数目、采用免疫荧光法观察脊髓组织中Laminin、BrdU染色光密度值、应用免疫印迹反应测定脊髓组织中脑源性神经营养因子(BDNF)及酪氨酸激酶受体B(TrkB)表达水平。**结果** 高压氧组和模型组术后1 d、3 d、7 d BBB评分低于假手术组( $t$ 分别=156.53、111.66、57.88;215.50、121.62、61.06,  $P$ 均 $<0.05$ ),且高压氧组术后1 d、3 d、7 d BBB评分高于模型组( $t$ 分别=2.85、3.21、5.75,  $P$ 均 $<0.05$ )。HE染色病理切片显示,术后7 d,假手术组未见明显结构异常;模型组脊髓损伤区域可见病理改变,高压氧组病理改变均较模型组减轻。术后7 d,高压氧组和模型组尼氏小体阳性细胞数目、Laminin光密度及Laminin/BrdU共表达光密度低于假手术组, BDNF、TrkB蛋白表达水平高于假手术组( $t$ 分别=-3.33、-5.57、-4.38、4.68、6.02、-7.62、-2.63、-2.73、4.45、4.47,  $P$ 均 $<0.05$ ),高压氧组尼氏小体阳性细胞数目、Laminin光密度及Laminin/BrdU共表达光密度,以及BDNF、TrkB蛋白表达水平均高于模型组( $t$ 分别=4.74、4.47、2.82、2.77、3.56,  $P$ 均 $<0.05$ )。**结论** 高压氧治疗有利于促进ASCI大鼠运动功能恢复,其机制可能与影响BDNF/TrkB信号通路、上调BDNF及其受体TrkB表达水平有关。

**[关键词]** 高压氧; 急性脊髓损伤; 大鼠; 运动功能; 脑源性神经营养因子; 酪氨酸激酶受体B

**Effect of hyperbaric oxygen on the motor function in rats with acute spinal cord injury and its mechanism** HE Rong, YING Xinwang, SHAO Xiaomei. The Third Clinical Medical College of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China.

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of hyperbaric oxygen on the motor function of acute spinal cord injury (ASCI) rats and its mechanism. **Methods** Twenty four SD rats were randomly divided into three groups including sham group, model group, and hyperbaric oxygen group, with 8 rats in each group. The model group and hyperbaric oxygen group used modified Allen's method to establish ASCI model. The sham group only excised thoracic vertebra 10 and its spinous process and lamina, without spinal cord strike. Hyperbaric oxygen group received pure oxygen treatment for 6 hours after operation, continuous treatment for 7 days. One day, three days and seven days after the operation, the motor function of the three groups were evaluated by the behavioral score of spinal cord injury (BBB). Seven days after the operation, the morphological changes of spinal cord tissue were observed by HE staining, the Nissl bodies of nerve cells were stained with tar violet, Laminin and BrdU in spinal cord tissues were stained with immunofluorescence and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in spinal cord tissue.

The expression levels of BDNF and TrkB were measured by Western blot. **Results** BBB scores of the hyperbaric oxygen group and model group at one day, three days and seven days after the operation were lower than the sham group ( $t=156.53, 111.66, 57.88, 215.20, 121.62, 61.06, P<0.05$ ), and BBB

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.009.003

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81574056)

作者单位:310053 浙江杭州,浙江中医药大学第三临床医学院(何蓉、邵晓梅);温州医科大学附属第二医院康复医学科(何蓉、应新旺)

通讯作者:邵晓梅, Email: 13185097375@163.com

score of the hyperbaric oxygen group at one day, three days and seven days after the operation was higher than the model group ( $t=2.85, 3.21, 5.75, P<0.05$ ). On the 7th day after operation, HE staining showed that no obvious structural abnormality was found in the sham group, pathological changes were found in the spinal cord injury area in the model group, and the pathological changes in the hyperbaric oxygen group were milder than those in the model group. At the meanwhile, the number of Nissl bodies positive cells, the optical density of Laminin, and the optical density of Laminin/BrdU co-expression in hyperbaric oxygen group and model group were lower than those in sham group, the protein expression levels of BDNF and TrkB were higher than those in sham group ( $t=-3.33, -5.57, -4.38, 4.68, 6.02, -7.62, -2.63, -2.73, 4.45, 4.47, P<0.05$ ). These parameters in hyperbaric oxygen group were higher than the model group ( $t=4.74, 4.47, 2.82, 2.77, 3.56, P<0.05$ ). **Conclusion** Hyperbaric oxygen therapy can promote the recovery of motor function in ASCI rats, and its mechanism may be related to the influence of BDNF/TrkB signal pathway and up-regulating the BDNF and TrkB expression.

**[Key words]** hyperbaric oxygen; acute spinal cord injury; rats; motor function; brain-derived neurotrophic factor; tyrosine kinase receptor B

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)已成为一种常见病,严重威胁患者的健康和生活质量<sup>[1]</sup>。目前,高压氧用于辅助治疗SCI的效果已经得到证实<sup>[2]</sup>,但作用机制尚未完全明确。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族的信号分子之一,主要由神经元或胶质细胞分泌,它能以旁分泌或自分泌的方式与邻近膜上的特异性受体酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinases B, TrkB)结合以发挥其功能,被认为是神经元发育、突触传递、细胞和突触可塑性的重要调节因子。研究表明,脊髓损伤后的功能恢复和适应性可塑性通常与BDNF及其受体TrkB表达水平的上调有关<sup>[3,4]</sup>。为此,本次研究通过构建急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI)大鼠模型,探讨高压氧的治疗效果,并从调节BDNF及其受体TrkB表达水平方面分析其作用机制。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 实验动物** 于2019年1月至2019年6月在温州医科大学附属第二医院康复医学重点实验室完成研究。选取24只清洁级成年雄性健康SD大鼠(由温州医科大学实验动物中心提供),合格健康,体重180~220 g,8周龄,每笼饲养4只,共计6笼,12 h明暗交替,维持适当温度20℃~24℃、相对湿度50%,自由进食、饮水。实验前受试大鼠有1周时间适应环境,1周后开始实验。

## 1.2 方法

**1.2.1 分组及ASCI大鼠模型构建** 采用随机数字法将24只大鼠分为假手术组、模型组及高压氧组,每组8只。模型组、高压氧组采用改良Allen's法建立ASCI大鼠模型,具体操作如下:腹腔注射麻醉,

于皮肤、皮下肌筋膜作长约2 cm的切口,暴露胸9至胸11棘突,将肌肉分离至关节突,咬除胸10棘突、椎板及部分胸9~胸11棘突与椎板,暴露脊髓背侧硬膜,止血;打击杆瞬间坠落打击胸10段脊髓背侧,大鼠迅速出现摇尾反射,双后肢及躯体回缩扑动后双后肢瘫痪,提示撞击成功。假手术组大鼠仅切除胸10及其上下的棘突和椎板,不进行脊髓打击。高压氧组于术后6 h开始采用高压氧舱(由山东潍坊华信氧业有限公司生产)进行纯氧治疗,先纯氧洗舱5 min,后逐渐升至2 ATA(1ATA=101.325 kPa),稳压纯氧治疗90~100 min,中间暂停15 min,最后在15~20 min内逐渐减压出舱,治疗时应始终保持舱内氧浓度>95%,每次120 min,每日一次,连续治疗7 d,治疗结束后送回动物房内常规饲养。

**1.2.2 运动功能评价** 采用脊髓损伤行为学评分(basso-beattie-bresnahan, BBB)分别于术后1 d、3 d、7 d评估大鼠运动功能:在直径2 m的圆形平台中,观察记录大鼠后肢的关节活动、负重、爬行及躯体平衡能力,满分21分,分数越高说明大鼠运动功能越正常。

**1.2.3 组织切片及苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色** 术后7 d,对大鼠进行BBB评分后,每组随机抽取4只大鼠,腹腔注射10%水合氯醛(0.4 ml/100 g)行深度麻醉后,经主动脉先快速灌注0.9%氯化钠注射液200 ml,后用4%的多聚甲醛磷酸缓冲液灌注,取脊髓腰4~6组织,置于4%多聚甲醛内后固定,标本经梯度乙醇脱水、石蜡包埋后连续冠状面切片,厚为5 μm;将组织标本石蜡切片后,放在冷水中用普通玻片捞取,放60℃烤

箱1 h,紧密贴合切片与玻片;按照HE染色常规步骤进行染色,酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,置于显微镜下观察大鼠脊髓的病理改变情况。

1.2.4 焦油紫染色法对神经细胞尼氏小体染色 将切片置于0.06%焦油紫液中后,于56℃温箱内染色60 min;以蒸馏水洗去浮色,置于70%酒精中分化;于显微镜下观察时,以背景无色、尼氏小体与细胞出现明显的轮廓为度;采用无水酒精急速脱水5 s,置入氯仿5 s,二甲苯透明,中性树胶封固、尼氏小体为紫色。

1.2.5 免疫荧光法对脊髓组织中Laminin、BrdU染色 行二甲苯脱蜡后、于梯度乙醇下脱水后进行抗原修复;将切片置于0.1 mol/L、pH=6.0的枸橼酸液修复液中,采用微波炉以中火加热6 min,反复4次直至微沸腾后停止加热,自然条件下冷却30 min;采用5%BSA对特异性抗原封闭进行封闭,滴加一抗(1:300)过夜;于过夜的组织切片上加入带荧光的二抗(1:400)进行染色;细胞核均采用DAPI染色;最后以含抗荧光淬灭剂的封片液进行封片,于显微镜下观察结果。

1.2.6 免疫印迹反应测定大鼠脊髓组织BDNF、TrkB表达水平 术后7 d,取每组剩余的4只大鼠,灌注管针经左心室插入主动脉,剪肝后进行心脏灌注处死;取损伤区约1 cm脊髓,提取总蛋白;制胶、上样,SDS-PAGE电泳90 min;湿转至聚偏氟乙烯膜,BDNF 35 min、TrkB 90 min、内参tubulin 50 min;转膜结束后,用5%脱脂奶粉室温下封闭2 h;漂洗5 min,3次,孵育兔源性BDNF、TrkB、tubulin一抗,4℃摇床孵育过夜;孵育一抗结束后TBCT洗膜5 min,3次,室温下辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG二抗孵育1 h;漂洗5 min,3次,显影;用AlphaE-ascFC软件进行分析显影蛋白条带,BDNF、

TrkB表达水平以灰度值与内参tubulin灰度值比值表示。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计分析软件处理。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组受试大鼠术后不同时刻运动功能比较见表1

表1 三组受试大鼠术后不同时刻BBB评分比较/分

组别	术后1 d	术后3 d	术后7 d
高压氧组	1.63 ± 0.35*#	3.63 ± 0.44*#	6.88 ± 0.69*#
模型组	1.19 ± 0.26*	2.94 ± 0.42*	4.81 ± 0.75*
假手术组	21.00 ± 0.00	21.00 ± 0.00	21.00 ± 0.00

注:\*:与假手术组比较, $P < 0.05$ ;#:与模型组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,三组不同时间的BBB评分比较,差异均有统计学意义( $F$ 分别=35.18、22.35、18.19, $P$ 均 $< 0.05$ );高压氧组和模型组术后1 d、3 d、7 d BBB评分低于假手术组( $t$ 分别=156.53、111.66、57.88;215.50、121.62、61.06, $P$ 均 $< 0.05$ ),但高压氧组术后1 d、3 d、7 d BBB评分高于模型组( $t$ 分别=2.85、3.21、5.75, $P$ 均 $< 0.05$ )。

2.2 三组大鼠术后7 d脊髓组织形态学观察结果比较见图1

由封二图1可见,术后7 d,假手术组大鼠脊髓组织未见明显结构异常。模型组脊髓损伤区域可见细胞结构模糊,胞体肿胀,间隙增大,胞核固缩溶解等病理改变。高压氧组病理改变较模型组减轻。

2.3 三组受试大鼠术后7 d尼氏小体计数及免疫荧光染色结果比较见表2

表2 三组受试大鼠术后7 d尼氏小体计数及免疫荧光染色结果比较

组别	<i>n</i>	尼氏小体计数/个	Laminin光密度	Laminin/BrdU共表达光密度	BDNF	TrkB
高压氧组	4	62.13 ± 9.20*#	1.04 ± 0.21*#	0.40 ± 0.10*#	1.10 ± 0.22*#	1.24 ± 0.22*#
模型组	4	37.22 ± 5.10*	0.50 ± 0.12*	0.21 ± 0.09*	0.78 ± 0.07*	0.81 ± 0.10*
假手术组	4	87.51 ± 12.18	1.61 ± 0.38	0.73 ± 0.22	0.56 ± 0.07	0.56 ± 0.05

注:\*:与假手术组比较, $P < 0.05$ ;#:与模型组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,三组受试大鼠尼氏小体细胞数目、Laminin光密度、Laminin/BrdU共表达光密度、BDNF、TrkB蛋白表达水平比较,差异均有统计学意义( $F$ 分别=30.28、20.44、15.87、16.30、15.11, $P$ 均

$< 0.05$ );术后7 d,高压氧组和模型组尼氏小体细胞数目、Laminin光密度及Laminin/BrdU共表达光密度低于假手术组,BDNF、TrkB蛋白表达水平高于假手术组( $t$ 分别=-3.33、-5.57、-4.38、4.68、6.02、-7.62、

-2.63、-2.73、4.45、4.47,  $P$ 均 $<0.05$ ), 高压氧组尼氏小体细胞数目、Laminin 光密度及 Laminin/BrdU 共表达光密度, 以及 BDNF、TrkB 蛋白表达水平均高于模型组 ( $t$  分别=4.74、4.47、2.82、2.77、3.56,  $P$ 均 $<0.05$ )。

#### 2.4 三组受试大鼠术后 7 d Laminin、BrdU 免疫荧光染色封二图 2~4

由封二图 2 可见, Laminin 荧光染色结果: 假手术组大鼠组织中可见绿色荧光大量分布, 模型组与高压氧组较之减弱, 高压氧组较模型组增强; 由封二图 3 可见, BrdU 荧光染色结果: 假手术组大鼠组织中可见红色荧光极少量分布, 模型组与高压氧组较之增强。由封二图 4 可见, 将二者荧光融合发现, 绿色荧光的 Laminin 与红色荧光的 BrdU 融合为黄色。

### 3 讨论

鉴于缺血是 SCI 后继发性损伤最重要的机制之一, 从理论上讲, 增加损伤脊髓氧分压的治疗方式有助于改善 SCI 后的恢复。研究表明, 无论是在脊髓损伤前(预处理)还是在脊髓损伤后, 高压氧治疗对于 SCI 的治疗都有积极的作用: Sun 等<sup>[5]</sup>、Meng 等<sup>[6]</sup>研究团队以 SCI 大鼠为实验对象, 得出相同结论, 即高压氧治疗可通过改善损伤部位的缺氧状态、发挥促进脊髓损伤神经元功能恢复的效果。Pan 等<sup>[7]</sup>指出, 经高压氧预处理的 SCI 大鼠细胞凋亡明显减少, 并提出高压氧预处理可保护神经元、减少 SCI 大鼠运动功能的丧失。本次研究结果显示, 术后 1 d、3 d、7 d, 高压氧组 BBB 评分高于模型组 ( $P$ 均 $<0.05$ ), 且 HE 染色病理切片显示, 术后 7 d, 高压氧组脊髓损伤区域病理改变较模型组减轻, 尼氏小体染色显示, 高压氧组尼氏小体阳性细胞数目高于模型组, 提示高压氧治疗可改善 ASCI 大鼠运动功能及脊髓组织形态、抑制神经细胞凋亡, 与 Falavigna 等<sup>[8]</sup>研究结论基本一致。Laminin 荧光染色及 BrdU 荧光染色结果显示, 高压氧组大鼠术后 7 d Laminin 光密度值及 Laminin/BrdU 共表达光密度值均高于模型组 ( $P$ 均 $<0.05$ ), 提示高压氧处理使得正在增殖期的许旺氏细胞数目增多, 增加的许旺氏细胞可能通过分泌神经营养因子、细胞外基质及黏附因子等多种活性物质维持神经纤维的存活、生长及再生, 促进 SCI 大鼠运动功能的恢复。

BDNF 是经典的神经营养因子, SCI 后, BDNF 的表达广泛分布于损伤脊髓局部区域的各种细胞。

大量的研究表明, BDNF-TrkB 信号通路对神经系统的生长和损伤后的恢复具有重要作用<sup>[9]</sup>。He 等<sup>[11]</sup>指出, BDNF 能促进中枢损伤后轴突再生和修复, 加速肢体功能恢复。近年来, 研究指出高压氧辅助治疗可通过提高脑出血患者血清 BDNF 水平从而提升治疗效果: 涂钰林等<sup>[10]</sup>发现, 在药物治疗的基础上联合高压氧可进一步提高脑出血患者血清 BDNF 水平, 改善患者血管内皮功能; 陈霞婵等<sup>[11]</sup>指出, 高压氧联合神经节苷脂可有效提升 BDNF 水平、改善患者认知功能; 毕庆国等<sup>[12]</sup>以脑缺血再灌注损伤大鼠模型为研究对象, 发现阿替普酶联合高压氧具有显著的保护作用, 并提出其保护机制与上调 BDNF 及其受体 TrkB 的表达水平相关。为此, 本次研究对各组大鼠 BDNF、TrkB 蛋白表达情况进行测定, 发现术后 7 d 模型组、高压氧组 BDNF、TrkB 蛋白表达水平均高于假手术组 ( $P$ 均 $<0.05$ ), 提示模型组与高压氧组大鼠在发生 SCI 后启动了自我修复机制, 即当发生神经元外源性损伤时, 可引起 BDNF 及其受体 TrkB 表达水平增加, 从而发挥维持与保护神经元的正常功能与结构的作用; 此外, 本次研究中高压氧组 BDNF、TrkB 蛋白表达水平高于模型组 ( $P$ 均 $<0.05$ ), 由此可以推断高压氧的干预作用上调了上述蛋白表达水平, 从而对机体修复神经损伤起到进一步的促进作用, 与 Meng 等<sup>[6]</sup>和 Xing 等<sup>[13]</sup>研究结论基本一致。

综上所述, 高压氧治疗有利于促进 ASCI 大鼠运动功能恢复, 其机制可能与影响 BDNF/TrkB 信号通路、上调 BDNF 及其受体 TrkB 表达水平有关。本次研究存在不足之处, 未对大鼠基因方面或其他通路抑制药物进行全面研究, 今后将进一步更加全面深入探索该领域。

#### 参考文献

- 1 He Z, Zang H, Zhu L, et al. An anti-inflammatory peptide and brain-derived neurotrophic factor-modified hyaluronan-methylcellulose hydrogel promotes nerve regeneration in rats with spinal cord injury[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14(5): 721-732.
- 2 王胜芳, 张小容, 张海波. 补肾活血汤加减、针刺联合高压氧对脊柱骨折并脊髓损伤术后患者康复效果研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(11): 3040-3044.
- 3 李向哲, 丁洁, 方露, 等. 阻断 BDNF-TrkB 通路后运动训练对脊髓损伤大鼠痉挛状态及 KCC2 表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(7): 588-593.

(下转第 796 页)

- (2):212-216.
- 4 Han D, Chen W, Gu X, et al. Cytoprotective effect of chlorogenic acid against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in MC3T3-E1 cells through PI3K/Akt-mediated Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9):14680-14692.
  - 5 耿新峰. 急性呼吸窘迫综合征患者血清生物标志物水平的临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(19):2792-2793, 2796.
  - 6 滕丽华, 谢志毅, 徐军, 等. 以 SpO<sub>2</sub> 替代 PaO<sub>2</sub> 评估急性呼吸窘迫综合征机械通气患者脱机指征的可行性分析[J]. *临床误诊误治*, 2017, 30(7):62-65.
  - 7 刘纪, 张生雷, 茅一萍, 等. ASIS 和 APACHE II 评分对重症患者病情严重程度评估作用的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(8):1195-1198.
  - 8 李亮, 孙兆瑞, 任艺, 等. 俯卧位通气治疗急性百草枯中毒致中重度急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(1):69-72.
  - 9 卢婷, 朱泽湘. 血清 C 反应蛋白/白蛋白比值及丙二醛含量对急性呼吸窘迫综合征患者的临床价值[J]. *实用临床医学*, 2017, 18(3):7-10.
  - 10 孙海燕, 张飞虎, 孔立. 中医药调控脓毒症 HO-1 表达的研究现状与思考[J]. *山东中医药大学学报*, 2019, 43(2):199-202.
  - 11 Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17):3221-3247.

(收稿日期 2019-04-17)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第 780 页)

- 4 Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3):548-565.
- 5 Sun W, Tan J, Li Z, et al. Evaluation of Hyperbaric Oxygen treatment in acute traumatic spinal cord injury in rats using diffusion tensor imaging[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(3):391-400.
- 6 Meng XL, Hai Y, Zhang XN, et al. Hyperbaric oxygen improves functional recovery of rats after spinal cord injury via activating stromal cell-derived factor-1/CXC chemokine receptor 4 axis and promoting brain-derived neurotrophic factor expression[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(6):699-706.
- 7 Pan JY, Cai RX, Chen Y, et al. Analysis the effect of hyperbaric oxygen preconditioning on neuronal apoptosis, Ca<sup>2+</sup> concentration and caspases expression after spinal cord injury in rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11):3467-3473.
- 8 Falavigna A, Figueiró MP, Silva PGD, et al. Hyperbaric oxygen therapy after acute thoracic spinal cord injury: improvement of locomotor recovery in rats[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2018, 43(8):E442-E447.
- 9 Zhang L, Nie Q, Sun X. BDNF-TrkB signaling is involved in the histopathological damage, synaptic protein loss and inflammatory response caused by an electromagnetic pulse in rat brain cortex[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(8):550-555.
- 10 涂钰林, 付东伟. 高压氧联合脑心通胶囊对高血压脑出血患者血清 BDNF、TGF-β1 及血管内皮功能的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2019, 26(3):194-197.
- 11 陈霞婵, 张顺开, 陈盛. 高压氧联合神经节苷脂对脑出血患者术后认知功能和脑源性神经营养因子的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2019, 26(2):120-124.
- 12 毕庆国, 刘春兰, 付建辉, 等. rt-PA 联合高压氧对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2016, 37(3):372-377.
- 13 Xing P, Ma K, Li L, et al. The protection effect and mechanism of hyperbaric oxygen therapy in rat brain with traumatic injury[J]. *Acta Cir Bras*, 2018, 33(4):341-353.

(收稿日期 2020-04-17)

(本文编辑 蔡华波)