

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.14.008
文章编号: 1005-8982 (2022) 14-0042-06

实验研究·论著

丙泊酚后处理对离体培养胎鼠海马神经元凋亡及cPKC γ /GAP-43信号通路的影响*

谭彬彬, 张彦, 张红霞, 陈君

(天津大学附属天津市环湖医院 麻醉科, 天津 300350)

摘要: **目的** 探究丙泊酚后处理对离体胎鼠海马神经元凋亡及经典蛋白激酶C γ (cPKC γ)/生长相关蛋白-43(GAP-43)信号通路的影响。**方法** 取培养7 d的胎鼠海马神经元, 随机分为对照组、缺氧组、丙泊酚组。缺氧组和丙泊酚组于90% NO₂+10% CO₂的无氧培养箱中缺氧处理30 min。丙泊酚组在缺氧处理后立即加入终浓度为50 μ mol/L的丙泊酚新培养基, 对照组和缺氧组换等体积的新培养基孵育2 h。采用MTT法检测神经元存活率, 流式细胞仪检测神经元凋亡率, 比色法检测神经元超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量, 实时荧光定量聚合酶链反应、Western blotting检测cPKC γ 、GAP-43 mRNA和蛋白的表达。**结果** 免疫组织化学染色结果显示, 培养7 d的海马神经元胞质饱满, 状态良好。与对照组比较, 缺氧组和丙泊酚组海马神经元存活率、SOD活性降低($P < 0.05$), 凋亡率升高($P < 0.05$), MDA含量增加($P < 0.05$); 与缺氧组相比, 丙泊酚组海马神经元存活率、SOD活性升高($P < 0.05$), 凋亡率降低($P < 0.05$), MDA含量减少($P < 0.05$)。与对照组比较, 缺氧组和丙泊酚组海马神经元cPKC γ 、GAP-43 mRNA和蛋白相对表达量降低($P < 0.05$); 与缺氧组比较, 丙泊酚组海马神经元cPKC γ 、GAP-43 mRNA和蛋白相对表达量升高($P < 0.05$)。**结论** 缺氧的胎鼠海马神经元经丙泊酚后处理可以增加神经元抗氧化应激水平, 降低神经元凋亡率, 其保护作用可能与激活cPKC γ /GAP-43信号通路有关。

关键词: 丙泊酚; 麻醉; 海马神经元; 细胞凋亡; 生长相关蛋白-43; 大鼠

中图分类号: R614

文献标识码: A

Effects of propofol post-treatment on apoptosis of and cPKC γ /GAP-43 signaling pathway in fetal rat hippocampal neurons in vitro*

Bin-bin Tan, Yan Zhang, Hong-xia Zhang, Jun Chen

(Department of Anesthesiology, Tianjin Huanhu Hospital Affiliated to Tianjin University, Tianjin 300350, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of propofol post-treatment on apoptosis of and classical protein kinase C γ (cPKC γ)/growth associated protein-43 (GAP-43) signaling pathway in fetal rat hippocampal neurons in vitro. **Methods** Fetal rat hippocampal neurons cultured for seven days were randomly divided into control group, hypoxia group and propofol group. The neurons in the hypoxia group and propofol group were treated with hypoxia in the anaerobic incubator containing 90% nitrogen dioxide and 10% carbon dioxide for half an hour. The neurons in the propofol group were cultured in the medium containing propofol at a final concentration of 50 μ mol/L after hypoxia treatment, while the neurons in the control group and hypoxia group were cultured in medium without propofol. All the neurons were cultured for two hours. MTT assay was used to detect the survival rate of neurons. The apoptosis rate of neurons was detected by flow cytometry. The activity of superoxide dismutase (SOD)

收稿日期: 2022-03-03

* 基金项目: 天津市自然科学基金青年基金(No:20JCQNJC00160)

and the content of malondialdehyde (MDA) in neurons were detected via colorimetry. The mRNA and protein expressions of cPKC γ and GAP-43 were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and Western blotting, respectively. **Results** Immunohistochemical results showed that the hippocampal neurons cultured for 7 days were in good conditions. The survival rate of hippocampal neurons and the SOD activity were lower, and the apoptosis rate and the MDA content were higher in the hypoxia group and the propofol group than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with the hypoxia group, the survival rate of hippocampal neurons and the SOD activity were higher, and the apoptosis rate and the MDA content were lower ($P < 0.05$). The mRNA and protein expressions of cPKC γ and GAP-43 in the hippocampal neurons were decreased in the hypoxia group and propofol group compared with the control group ($P < 0.05$), while they were higher in the propofol group than those in the hypoxia group ($P < 0.05$). **Conclusions** Propofol post-treatment enhances the anti-oxidative defenses of fetal rat hippocampal neurons treated with hypoxia, and reduces the apoptosis rate of the neurons. The neuronal protective effect may be related to the activation of cPKC γ /GAP-43 signaling pathway.

Keywords: propofol; anesthesia; hippocampal neurons; apoptosis; growth associated protein-43; rat

新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischaemic encephalopathy, HIE) 是指围生期发生窒息, 导致胎儿缺氧缺血带来的脑损伤^[1]。据统计, 高危妊娠产妇产生的新生儿 HIE 发病率明显高于正常妊娠产妇^[2], 此外胎儿宫内窘迫等也会增加 HIE 发生风险^[3]。妊娠期时, 胎儿大脑仍处于发育期, 对中枢神经系统的刺激异常敏感, HIE 会导致神经功能障碍, 严重时还会发生脑瘫、癫痫等症状, 对患儿生活造成严重影响。丙泊酚是一种溶于脂质乳剂的烷基酚衍生物, 作为麻醉剂和催眠剂广泛应用于临床, 具有起效快、恢复时间短的特点^[4]。除麻醉作用之外, 临床中也利用丙泊酚的神经保护作用, 与右美托咪定联合治疗脑缺血再灌注损伤^[5]。有研究表明, 丙泊酚可以抑制炎症通路的激活, 对大脑中动脉栓塞大鼠模型的神经功能发挥保护作用^[6]。因此, 本研究将胎鼠海马神经元进行缺氧处理, 探究丙泊酚后处理对神经元产生的影响, 并对其机制进行初步探究, 为 HIE 治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物

10 只健康 SD 孕鼠 (孕 16 ~ 18 d), 购自上海睿太莫斯生物科技有限公司, 实验动物生产许可证号: SCXK (沪) 2021-0001, 实验动物使用许可证号: 2021-SYDWLL-00489。

1.2 主要试剂及仪器

1.2.1 主要试剂 丙泊酚注射液 (国药准字 H20030115, 10 mg/mL, 四川国瑞药业有限责任公司), 胰蛋白酶-EDTA 处理液 (浙江联硕生物科技有

限公司), DMEM/F-12 培养基 (南京建成生物工程研究所), BrainPhys 神经元培养基 (北京友谊中联生物科技有限公司), 胎牛血清 (德国默克公司), 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 检测试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司), 丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所), 神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 免疫组织化学试剂盒 (上海彩佑实业有限公司), 蛋白提取试剂盒、MTT 试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司), Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒、Hifair[®] III One Step RT-qPCR SYBR Green Kit (货号: 11143ES50) (上海翌圣生物科技股份有限公司), 兔抗大鼠经典蛋白激酶 C γ (classical protein kinase C γ , cPKC γ)、生长相关蛋白-43 (growth associated protein-43, GAP-43) 单抗、HRP 标记山羊抗兔二抗 (美国 Abcam 公司)。

1.2.2 主要仪器 生物安全柜 BSC-1000IIA2 (苏州苏洁医疗器械有限公司), 二氧化碳培养箱 (深圳市瑞沃德生命科技有限公司), 酶标分析仪 (北京普朗新技术有限公司), Attune 流式细胞仪 (赛默飞世尔科技中国有限公司), 倒置生物显微镜 MI52-M (广州市明美光电技术有限公司), Odyssey 近红外成像系统 (美国 LI-COR Biosciences 公司)。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 采用 1% 异氟醚麻醉孕鼠, 在无菌条件下剖腹手术取出胎鼠。迅速将胎鼠断头, 在立体显微镜下分离脑组织中海马体并剪碎, 置于离心管中, 加入等体积 0.25% 胰蛋白酶-EDTA 处理液 37 $^{\circ}$ C 消化 15 min, 加入无血清 DMEM/F-12 培养基终

止消化,200目尼龙网过滤,离心弃上清液,用含10%胎牛血清的DMEM/F-12培养基吹散细胞,制成细胞悬液并计数。将细胞悬液按 5×10^5 个/mL的密度接种到涂有聚赖氨酸的培养板中,在37℃、5%二氧化碳CO₂培养箱中培养,24 h时将培养基全部换为BrainPhys神经元培养基,每3天更换1次培养基。取培养第7天的神经元细胞爬片,用NSE免疫组织化学试剂盒鉴定神经元,加入1:400稀释NSE抗体孵育后,DAB显色剂显色,在显微镜下观察到海马神经元呈棕褐色。

1.3.2 实验分组 将鉴定过的神经元随机分为对照组、缺氧组和丙泊酚组。缺氧组和丙泊酚组放置于90%二氧化氮NO₂+10% CO₂无氧培养箱中缺氧处理30 min。丙泊酚组在缺氧处理后立即吸出原培养基,加入终浓度为50 μmol/L的丙泊酚新培养基;对照组和缺氧组换等体积的新培养基,放回37℃,5% CO₂恒温培养箱孵育2 h^[7]。

1.3.3 MTT法检测神经元存活率 孵育2 h后,取各组细胞加入胰蛋白酶-EDTA处理液进行消化,将消化后的细胞加入1.5 mL EP管,1 200 r/min离心5 min,弃上清液,用培养基将EP管底部细胞重悬并计数。取96孔板加入各组细胞(180 μL/孔,5 000个细胞),并设置调零孔(无血清DMEM/F-12培养基、MTT、Formazan溶解液),以上每组设5个复孔。各孔中加入90 μL无血清DMEM/F-12培养基和10 μL MTT溶液,培养4 h,吸去上清液,各孔加入110 μL Formazan溶解液,摇床上震荡10 min使孔中结晶物质完全溶解^[8]。采用酶标仪检测各孔在490 nm处的吸光值(optical density, OD)。按照公式:神经元存活率=样品孔OD值/对照组OD值×100%,计算各组神经元存活率。

1.3.4 流式细胞仪检测神经元凋亡率 加入胰蛋白酶-EDTA处理液消化细胞,1 200 r/min离心5 min收集细胞,用PBS洗涤细胞2次,1 200 r/min离心5 min收集细胞,吸去PBS加入100 μL Binding Buffer将细胞重悬,加入5 μL Annexin V-FITC和10 μL PI Staining Solution,轻摇混匀,室温下避光反应10 min,加入400 μL Binding Buffer混匀,用流式细胞仪检测细胞凋亡率^[9]。

1.3.5 比色法检测神经元SOD活性和MDA含量 用胰蛋白酶-EDTA处理液消化各组细胞,1 200 r/min

离心5 min后弃上清液,加入1 mL提取液,在超声机中破碎细胞,具体参数:200 W,3 s/次,超声30次,间隔10 s,冰浴下进行。5 000 r/min离心10 min,取上清液,检测SOD活性和MDA含量^[10]。

1.3.6 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测cPKCγ、GAP-43 mRNA的表达 取1.3.2中细胞,弃培养液,提取细胞中总RNA,42℃、10 min逆转录为cDNA。qRT-PCR扩增反应条件:95℃预变性5 min,95℃变性10 s,60℃退火30 s,共40个循环。cPKCγ正向引物序列:5'-GCCGTACCAATAACAT-3',反向引物序列:5'-CAGATACATGACATAG-3',长度411 bp;GAP-43正向引物序列:5'-GTTACATAGCATAAGAC-3',反向引物序列:5'-TAACATAGCATTGACAT-3',长度138 bp。以β-actin作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因相对表达量。

1.3.7 Western blotting检测cPKCγ、GAP-43蛋白的表达 吸去各组细胞培养基,分别加入200 μL细胞裂解液,用移液器吸头混合15 min,吸出至1 mL EP管中,4℃、3 000 r/min离心10 min,取上清液,用BCA试剂盒测定各组细胞蛋白质浓度。向每个细胞裂解物样品中加入上样缓冲液800 μL,100℃煮沸5 min,加入12% SDS-PAGE凝胶,将蛋白转移到聚偏二氟乙烯膜(厚0.22 μm)上,5%脱脂牛奶封闭1 h。4℃条件下1:500稀释的兔抗大鼠cPKCγ、GAP-43单抗孵育过夜,TBST缓冲液冲洗膜,HRP标记山羊抗兔二抗孵育2 h^[11]。在Odyssey系统下观察蛋白条带,并用Image J软件进行相对定量分析,以β-actin为内参蛋白。

1.4 统计学方法

数据分析采用SSPS 12.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用方差分析,进一步两两比较用LSD-*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 离体培养神经元鉴定结果

免疫组织化学染色结果显示,神经元胞浆及突触呈棕褐色,细胞形态良好且饱满,轴突清晰,

神经元生长状况良好。见图 1。

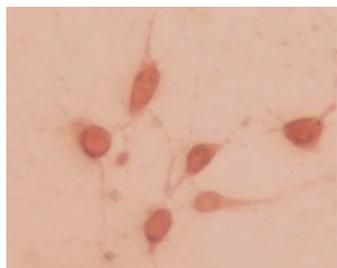


图 1 培养第 7 天的海马神经元
(免疫组织化学染色 $\times 400$)

2.2 3 组海马神经元存活率比较

对照组、缺氧组、丙泊酚组海马神经元存活率分别为 $(100.00 \pm 0.00)\%$ 、 $(68.83 \pm 1.16)\%$ 和 $(80.17 \pm 1.66)\%$, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 910.339, P = 0.000$)。进一步两两比较: 与对照组相比, 缺氧组和丙泊酚组海马神经元存活率降低 ($P < 0.05$); 与缺氧组比较, 丙泊酚组海马神经元存活率升高 ($P < 0.05$)。

2.3 3 组海马神经元凋亡率比较

对照组、缺氧组、丙泊酚组海马神经元凋亡率分别为 $(7.18 \pm 0.11)\%$ 、 $(11.31 \pm 1.11)\%$ 和 $(9.02 \pm 0.19)\%$, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 50.157, P = 0.000$)。进一步两两比较: 与对照组相比, 缺氧组和丙泊酚组海马神经元凋亡率升高 ($P < 0.05$); 与缺氧组比较, 丙泊酚组海马神经元凋亡率降低 ($P < 0.05$)。

2.4 3 组海马神经元 SOD 活性和 MDA 含量比较

对照组、缺氧组、丙泊酚组海马神经元 SOD 活性和 MDA 含量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较: 与对照组相比, 缺氧组和丙泊酚组海马神经元 SOD 活性降低 ($P < 0.05$), MDA 含量增加 ($P < 0.05$); 与缺氧组相比, 丙泊酚组海马神经元 SOD 活性升高 ($P < 0.05$), MDA 含量减少 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.5 3 组海马神经元 cPKC γ 、GAP-43 mRNA 相对表达量比较

对照组、缺氧组、丙泊酚组海马神经元 cPKC γ 、GAP-43 mRNA 相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较: 与对照组比较, 缺氧组和丙泊酚组海马神经元 cPKC γ 、

表 1 3 组海马神经元 SOD 活性、MDA 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD/(KU/mL)	MDA/(\(\mu\text{mol/L}\))
对照组	25.41 ± 2.71	0.31 ± 0.07
缺氧组	$5.86 \pm 1.03^{\text{①}}$	$0.56 \pm 0.12^{\text{①}}$
丙泊酚组	$16.57 \pm 2.13^{\text{①②}}$	$0.40 \pm 0.09^{\text{①②}}$
F 值	111.083	8.777
P 值	0.000	0.004

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与缺氧组比较, $P < 0.05$ 。

GAP-43 mRNA 相对表达量降低 ($P < 0.05$); 与缺氧组相比, 丙泊酚组海马神经元 cPKC γ 、GAP-43 mRNA 相对表达量升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组海马神经元 cPKC γ 、GAP-43 mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	cPKC γ mRNA	GAP-43 mRNA
对照组	1.07 ± 0.21	1.33 ± 0.19
缺氧组	$0.58 \pm 0.08^{\text{①}}$	$0.61 \pm 0.10^{\text{①}}$
丙泊酚组	$0.81 \pm 0.11^{\text{①②}}$	$1.10 \pm 0.16^{\text{①②}}$
F 值	14.401	28.291
P 值	0.001	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与缺氧组比较, $P < 0.05$ 。

2.6 3 组海马神经元 cPKC γ 、GAP-43 蛋白相对表达量比较

对照组、缺氧组、丙泊酚组海马神经元 cPKC γ 、GAP-43 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较: 与对照组相比, 缺氧组和丙泊酚组海马神经元 cPKC γ 、GAP-43 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$); 与缺氧组比较, 丙泊酚组海马神经元 cPKC γ 、GAP-43 蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组海马神经元 cPKC γ 、GAP-43 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	cPKC γ 蛋白	GAP-43 蛋白
对照组	0.84 ± 0.14	1.17 ± 0.21
缺氧组	$0.31 \pm 0.05^{\text{①}}$	$0.38 \pm 0.09^{\text{①}}$
丙泊酚组	$0.66 \pm 0.10^{\text{①②}}$	$0.81 \pm 0.14^{\text{①②}}$
F 值	33.941	32.681
P 值	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与缺氧组比较, $P < 0.05$ 。

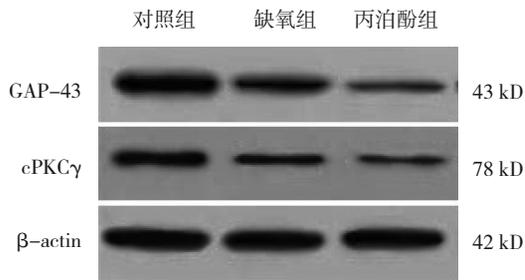


图2 3组海马神经元cPKC γ ,GAP-43蛋白的表达

3 讨论

丙泊酚是现代医学中使用最广泛的静脉麻醉剂之一。除麻醉作用外,丙泊酚对脑缺血大鼠还有神经保护作用。有研究显示,丙泊酚可以降低NMDA受体的磷酸化程度,减少兴奋的传递,从而抑制钙离子通道开放,导致钙超载,减轻神经元损伤^[12]。16~18 d孕期的胎鼠神经系统最为敏感。因此,本研究选取该时间段的胎鼠海马神经元进行体外培养,并进行缺氧处理。

笔者在正式实验前先进行了预实验,设置不同浓度梯度的丙泊酚,分析其对正常海马神经元的影响,结果发现50 $\mu\text{mol/L}$ 丙泊酚可以发挥抗神经元凋亡的作用,升高浓度后,神经元活性开始降低,因此选取50 $\mu\text{mol/L}$ 作为正式研究浓度。本研究结果显示,与对照组比较,缺氧组和丙泊酚组神经元存活率降低,凋亡率上升;缺氧神经元经丙泊酚后处理后,神经元存活率升高,凋亡率下降,说明丙泊酚后处理可以保护神经元。既往研究显示,丙泊酚可以抑制海马神经元凋亡,对持续癫痫大鼠模型具有治疗作用^[13]。丙泊酚后处理还可以减弱谷氨酸诱发的PC12细胞凋亡,缓解细胞自噬^[14]。SOD是抗氧化酶,可以消除过量氧自由基发挥保护神经元的作用^[15];MDA是脂质氧化产物,两者对氧化应激具有指示作用^[16]。与对照组比较,缺氧组和丙泊酚组SOD活性降低,MDA含量增加;与缺氧组比较,丙泊酚组SOD活性增加,MDA含量减少,提示丙泊酚可以提高海马神经元抗氧化能力。有研究显示,丙泊酚对心肌缺血再灌注损伤大鼠模型具有心肌细胞保护作用,同时可以增加受损心肌细胞SOD活性,降低MDA含量^[17]。一定剂量的丙泊酚与二甲双胍联合使用可显著提高小鼠脑组织SOD活性并降低血清MDA含量,促进自由基及其代谢物的清除^[18]。

结合以上研究与本研究结果,进一步说明丙泊酚后处理可以提高海马神经元抗氧化能力,具有神经保护作用。

本研究结果显示,与对照组相比,缺氧组和丙泊酚组cPKC γ 、GAP-43 mRNA和蛋白相对表达量降低;与缺氧组比较,丙泊酚组cPKC γ 、GAP-43 mRNA和蛋白相对表达量升高。cPKC γ 是经典PKC亚家族的成员,在中枢神经系统中普遍表达,是参与神经保护的信号转导途径的重要组成部分^[19]。上调cPKC γ 可以减轻小鼠皮质神经元缺血性损伤。GAP-43是cPKC γ 的底物,在神经元中广泛表达。在反应性突触发生、突触前末端的生长、轴突形成和再生,以及突触可塑性的诱导中发挥重要作用^[20]。有研究显示中风和外伤性脑损伤会导致GAP-43下调^[21],并且上调GAP-43的表达可以改善癫痫大鼠的认知功能,增加海马区神经元数量^[22]。因此结合本研究结果,缺氧处理的神经元经丙泊酚后处理后,可以上调cPKC γ 、GAP-43 mRNA和蛋白的表达,减轻缺氧带来的神经损伤。

综上所述,丙泊酚后处理可以保护离体培养的胎鼠海马神经元,减轻神经损伤程度,该保护作用可能与激活cPKC γ /GAP-43信号通路有关。这一结果为临床治疗HIE提供了实验基础,但丙泊酚激活cPKC γ /GAP-43信号通路的具体机制尚不明确,仍需进一步研究阐明。

参 考 文 献 :

- [1] GRECO P, NENCINI G, PIVA I, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(2): 277-288.
- [2] 赵新敏. 新生儿缺氧缺血性脑病的产科相关因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(20): 2281-2285.
- [3] 彭红婴, 龙燕琼. 新生儿缺氧缺血性脑病发生的相关产科因素分析[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(7): 1754-1754.
- [4] VARLEY T F, LUPPI A I, PAPPAS I, et al. Consciousness & brain functional complexity in propofol anaesthesia[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1018.
- [5] 康慨, 黄昌仁, 陈礼刚, 等. 丙泊酚联合右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10): 1205-1207.
- [6] MA Z, LI K, CHEN P, et al. Propofol attenuates inflammatory damage via inhibiting NLRP1-Casp1-Casp6 signaling in ischemic brain injury[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(10): 1481-1489.
- [7] 任民, 徐革, 彭伟, 等. 三七皂苷R1对缺氧诱导PC12细胞损伤的保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(12): 1657-1660.

- [8] KUMAR P, NAGARAJAN A, UCHIL P D. Analysis of cell viability by the MTT assay[J]. *Cold Spring Harb Protoc*, 2018, 2018(6): 136-144.
- [9] JIANG F, ZHOU J Y, ZHANG D, et al. Artesunate induces apoptosis and autophagy in HCT116 colon cancer cells, and autophagy inhibition enhances the artesunate-induced apoptosis[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1295-1304.
- [10] 陈文凤, 桂伟. 微小RNA-137 对人肾小管上皮细胞缺氧/复氧损伤的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(18): 2416-2418.
- [11] 张培, 郝子森, 蒋素芳, 等. cPKC γ /GAP-43 信号通路在氯胺酮致发育期大鼠海马神经元凋亡中的作用: 离体实验[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(3): 296-299.
- [12] CHEN B P, HUANG X X, DONG D M, et al. The role of NMDA receptors in rat propofol self-administration[J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 149.
- [13] LIU X, GENG J F, GUO H M, et al. Propofol inhibited apoptosis of hippocampal neurons in status epilepticus through miR-15a-5p/NR2B/ERK1/2 pathway[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(9): 1000-1011.
- [14] YU S S, XIN W Q, JIANG Q L, et al. Propofol exerts neuroprotective functions by down-regulating microRNA-19a in glutamic acid-induced PC12 cells[J]. *Biofactors*, 2020, 46(6): 934-942.
- [15] 董彬, 韩东河, 付晓. 红景天苷对过氧化氢诱导 SHSY-5 Y 细胞氧化应激损伤的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(16): 2176-2179.
- [16] 王献红, 王赞华, 张建锋, 等. 红花黄色素对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(19): 3017-3020.
- [17] YAN H J, QI G Q, MA Y. Effect of propofol on myocardial ischemia-reperfusion injury through MAPK/ERK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24): 11051-11061.
- [18] LIU N H, ZHU L, ZHANG X B, et al. Metformin with propofol enhances the scavenging ability of free radicals and inhibits lipid peroxidation in mice[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4980-4987.
- [19] XU S, ZHANG Y B, XU Z Q, et al. Effect of the cPKC γ -Ng signaling system on rapid eye movement sleep deprivation-induced learning and memory impairment in rats[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 763032.
- [20] MERINO P, DIAZ A, TORRE E R, et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) regulates the expression and function of growth-associated protein 43 (GAP-43) in the synapse[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(2): 619-630.
- [21] SANDELIUS Å, CULLEN N C, KÄLLÉN Å, et al. Transient increase in CSF GAP-43 concentration after ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 202.
- [22] 农雪娟, 金佳熹, 周冰玉, 等. 灵芝三萜对癫痫大鼠学习记忆损伤的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26(4): 440-446.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 谭彬彬, 张彦, 张红霞, 等. 丙泊酚后处理对离体培养胎鼠海马神经元凋亡及 cPKC γ /GAP-43 信号通路的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(14): 42-47.

Cite this article as: TAN B B, ZHANG Y, ZHANG H X, et al. Effects of propofol post-treatment on apoptosis of and cPKC γ /GAP-43 signaling pathway in fetal rat hippocampal neurons in vitro[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(14): 42-47.