

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.001

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.001>

· 论著 ·

## 远志皂苷元对急性脑出血大鼠海马神经元的保护作用

胡莉芸<sup>1</sup>, 谭佳颖<sup>2</sup>, 朱会耕<sup>2</sup>, 宫晔<sup>2</sup>, 祝禾辰<sup>2</sup>, 吴钢<sup>2</sup>

(复旦大学附属华山医院 1. 护理部; 2. 危重病科, 上海 200040)

**[摘要]** 目的: 研究远志皂苷元(Senegenin)对急性脑出血(Intracerebral hemorrhage, ICH)大鼠海马神经元的保护作用及其机制。方法: 实验共分为假手术组、模型组、远志皂苷元低剂量组和远志皂苷元高剂量组, 向脑组织注入自体动脉血建立急性ICH大鼠模型, 分别给予远志皂苷元低、高剂量组6和12 mg/kg远志皂苷元, 对各组大鼠进行神经功能缺损评分, 称重法测量脑组织的含水量, 尼氏染色检测脑血肿周围的海马CA1区神经元细胞大小和细胞堆积密度, TUNEL染色检测脑血肿周围的海马CA1区组织细胞凋亡数, Western印迹法检测脑血肿周围海马CA1区组织Bax, Bcl-1, TGF- $\beta$ 1与VEGF蛋白表达水平。结果: 与模型组相比, 远志皂苷元低、高剂量组大鼠的神经功能缺损评分显著降低; 脑组织含水量显著下降; 脑血肿周围的海马神经元尼氏体的体积变大, 数量减少; 脑血肿周围的海马CA1区细胞凋亡数显著减少, Bax蛋白表达水平明显降低, 而Bcl-2, TGF- $\beta$ 1与VEGF蛋白表达水平明显增加。结论: 远志皂苷元对ICH大鼠海马神经元具有保护作用, 可能与减轻脑水肿和调控Bax, Bcl-2, TGF- $\beta$ 1与VEGF蛋白表达水平有关。

**[关键词]** 急性脑出血; 远志皂苷元; 海马神经元

## Protective effects of Senegenin on hippocampal neurons in acute intracerebral hemorrhage rats

HU Liyun<sup>1</sup>, TAN Jiaying<sup>2</sup>, ZHU Huigeng<sup>2</sup>, GONG Ye<sup>2</sup>, ZHU Hechen<sup>2</sup>, WU Gang<sup>2</sup>

(1. Department of Nursing; 2. Department of Emergency, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the protective effects and the possible mechanisms of Senegenin on hippocampal neurons in rats with acute intracerebral hemorrhage (ICH). **Methods:** Rats were randomly divided into a sham group, a model group, a low dose Senegenin treatment group and a high dose Senegenin treatment group. ICH rat model was established by injection of autologous blood, and ICH rats were administrated with 6 or 12 mg/kg of Senegenin. The impairment of neural function was scored. The water content of brain was measured. The cell size and cell-packing density of hippocampal CA1 region around the hematoma were determined by Nissl's staining. The apoptosis of hippocampal CA1 region tissue around the hematoma was analyzed by TUNEL staining. The protein expressions of Bax, Bcl-2, TGF- $\beta$ 1 and VEGF of hippocampal CA1 region tissue around the hematoma were detected by Western blot. **Results:** Compared with the model group, the scores of neural function

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-13

通信作者 (Corresponding author): 吴钢, Email: wugang\_med@163.com

impairment were significantly decreased and the brain water content after the treatment with low or high dose of Senegenin were decreased, cell apoptosis of hippocampal CA1 region around the hematoma was inhibited, cell-packing density of hippocampal CA1 region around the hematoma was reduced, cell size of hippocampal CA1 region around the hematoma was increased. Furthermore, the protein expression of Bax was obviously decreased, whereas Bcl-2 TGF- $\beta$ 1 and VEGF protein expression were increased in hippocampal CA1 region around the hematoma. **Conclusion:** Senegenin improves neural function in ICH rats, which may be associated with reducing cerebral edema and regulation of Bax, Bcl-2 TGF- $\beta$ 1 and VEGF protein expression.

**Keywords** acute intracerebral hemorrhage; Senegenin; hippocampal neurons

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是常见的心脑血管疾病, 占全部脑血管病的20%~30%<sup>[1]</sup>。ICH在致残致死疾病中占重要地位, 且近年来患者发病年龄具有年轻化的趋势<sup>[2]</sup>。目前尚无治疗ICH的特效方法, 临床上的降颅压、手术清除血肿等方法虽能一定程度地抑制ICH的进展, 但并不能完全阻滞神经功能损伤<sup>[3]</sup>。而ICH后神经功能及早恢复在ICH治疗中至关重要<sup>[4]</sup>, 其中海马神经在神经功能恢复中发挥极其重要的作用<sup>[5]</sup>。因此, 保护海马神经元损伤对治疗ICH有积极作用。

远志皂苷元(Senegenin)是中药远志中的主要活性成分。已有研究<sup>[6-8]</sup>发现远志皂苷元具有抗氧化和抗衰老等多种功效。远志皂苷元能通过抑制小胶质细胞内NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor pyrin domain containing protein 3, NLRP3)炎症激活, 保护多巴胺能神经元免受炎症<sup>[9]</sup>和抵抗缺氧/复氧、 $A\beta$ 诱导的神经元损伤作用<sup>[10-11]</sup>, 而关于远志皂苷元对急性ICH诱导的神经元损伤的作用研究尚少。本研究旨在通过建立急性ICH大鼠模型, 观察远志皂苷元对大鼠的神经元保护作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

成年健康SD大鼠, 体重280~300 g, 清洁级, 8周龄, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司[生产许可证号: SCXK(沪)2017-0005], 饲养于复旦大学实验动物科学部[使用许可证号: SYXK(沪)2014-0029]22~25 °C环境中, 标准饮食。

### 1.2 试剂

远志皂苷元(货号: DY0087, CAS登录号: 2469-34-3, 纯度 $\geq$ 99%)购自成都德思特生物技术有限公司, Tunel试剂盒(货号: C1091)和 $\beta$ -actin抗

体(货号: AA128)购自碧云天生物技术有限公司; Bax(货号: bs-0127M)与Bcl-2(货号: bs-0032R)抗体购自北京博奥森生物技术有限公司; TGF- $\beta$ 1(货号: ab27969)与VEGF(货号: ab32152)抗体购自美国Abcam公司。

### 1.3 ICH 模型的建立

40只SD大鼠, 随机分成造模组、假手术组、远志皂苷元低剂量组(Sen-L)与高剂量组(Sen-H), 每组10只大鼠。大鼠腹腔注射10%水合氯醛(350 mg/kg)麻醉后, 固定于脑立体定位仪上, 以前囟为0点, 调节使针尖向右移动3 mm, 向前移动0.2 mm, 进针, 钻直径 $\Phi$ 1.2 mm孔。用微量注射器针头通过钻孔注入自体尾动脉血于脑组织, 注射速度为20  $\mu$ L/min, 血量为50  $\mu$ L, 留针30 min, 磷酸锌水门汀封闭, 碘伏消毒。假手术组造模方法同上, 脑内注射50  $\mu$ L无菌生理盐水; 远志皂苷元低剂量组与高剂量组在造模成功后分别给予远志皂苷元灌胃6和12 mg/kg, 1次/d, 共给药14 d。第15天, 采用10%水合氯醛深度麻醉大鼠, 断头取脑用于脑组织含水量检测, 分离脑血肿周围海马区组织, 液氮冷冻备用。

### 1.4 神经功能缺损评分

神经功能缺损评分(neurological deficit score, NDS): 正常活动记0分; 瘫痪侧前肢不能充分伸展记1分; 大鼠有向瘫痪侧旋转的行为记2分; 向瘫痪侧倾倒记3分; 无法自发行走, 意识丧失记4分。对麻醉清醒后(造模后4 h)的大鼠进行神经功能评分, 1~3分为造模成功; 0, 4分为造模不成功。分别对各组大鼠1, 3, 7, 14 d进行神经功能缺损评分。

### 1.5 脑组织含水量

采用10%水合氯醛深度麻醉大鼠, 断头取脑,

沿中线切开, 取位于血肿部位的半脑, 精密称量湿重( $W_1$ ), 放置于烘箱烘烤直至恒重, 再次称量干重( $W_2$ ), 根据公式计算脑组织含水量= $(W_1-W_2)/W_1 \times 100\%$ 。

### 1.6 尼氏染色

取脑血肿部位的石蜡切片, 将切片浸入0.1%焦油紫染液, 37℃浸泡5 min, 蒸馏水洗涤, 依次浸入70%, 95%, 100%乙醇和二甲苯溶液各3 min, 中性树胶封片, 倒置显微镜下观察并拍照, 进一步选用Adobe Photoshop CS6软件计算细胞大小和细胞密度。

### 1.7 Tunel 染色检测脑血肿周围海马 CA1 区细胞凋亡

取脑血肿周围的海马CA1区组织的石蜡切片, 脱蜡至水, 37℃孵育蛋白酶K工作液20 min, 加入Tunel反应液, 37℃避光孵育1.5 h, PBS漂洗3次, 37℃标记反应30 min, PBS漂洗3次, DAB显色15 min, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片, 每组任选一张切片, 同张切片任选5个400倍高倍镜视野, 观察Tunel染色细胞和染核细胞, 根据公式计算细胞凋亡率=Tunel染色细胞数量/染核细胞数量 $\times 100\%$ 。

### 1.8 Western 印迹法检测蛋白表达

取脑血肿周围的海马CA1区组织, 玻璃匀浆器匀浆, 加入适量细胞裂解液RIPA, 冰上裂解30 min, 12 000 r/min 4℃离心20 min, 取上清, BCA蛋白定量后, 每组取60 μg蛋白样品进行SDS-

PAGE电泳, 并电转至PVDF膜。加入5%脱脂牛奶室温放置1 h, 加入一抗Bax(1:2 000稀释)、Bcl-2(1:1 000稀释)、TGF-β1(1:2 500稀释)、VEGF(1:4 000稀释)和β-actin(1:8 000稀释), 4℃孵育过夜, TBST洗膜3次后, 室温加入对应适当比例二抗1 h, 化学发光法显影, 曝光于胶片上, 用Image J进行灰度分析, 以β-actin为内参, 计算标准化目的蛋白灰度值。

### 1.9 统计学处理

实验结果采用SPSS 15.0统计软件处理, 数据采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 各组间方差齐采用方差分析, 两两比较采用LSD-t检验, 方差不齐采用秩和检验的K-W法,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 神经功能缺损

假手术组大鼠无明显神经功能缺损, 造模后1, 3, 7和14 d模型组大鼠的神经功能缺损评分均显著高于假手术组( $t=58.368, P < 0.001$ ;  $t=43.442, P < 0.001$ ;  $t=42.152, P < 0.001$ ;  $t=38.454, P < 0.001$ ); 与模型组相比, 给予远志皂苷元干预后3, 7和14 d远志皂苷元低剂量组( $t=3.462, P=0.024$ ;  $t=7.453, P=0.002$ ;  $t=23.134, P < 0.001$ )和远志皂苷元高剂量组( $t=5.687, P=0.004$ ;  $t=18.789, P < 0.001$ ;  $t=31.431, P < 0.001$ )大鼠的神经功能缺损评分均降低, 其中7和14 d远志皂苷元高剂量组优于低剂量组( $t=2.315, P=0.046$ ;  $t=3.412, P=0.019$ ; 表1)。

表 1 各组大鼠神经功能缺损评分 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 1 Neurological deficit scores in different groups ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	神经功能缺损评分			
	1 d	3 d	7 d	14 d
Sham 组	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
ICH 组	3.23 $\pm$ 0.47*	3.15 $\pm$ 0.37*	3.05 $\pm$ 0.31*	2.89 $\pm$ 0.25*
Sen-L 组	3.12 $\pm$ 0.37*	2.85 $\pm$ 0.23**	2.16 $\pm$ 0.19**	1.84 $\pm$ 0.14**
Sen-H 组	3.15 $\pm$ 0.41*	2.77 $\pm$ 0.28**	1.83 $\pm$ 0.13**&	1.54 $\pm$ 0.11**&

与假手术组相比, \* $P < 0.05$ ; 与 ICH 组相比, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与 Sen-L 组相比, <sup>&</sup> $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs the Sham group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs the ICH group; <sup>&</sup> $P < 0.05$  vs the Sen-L group.

## 2.2 脑组织含水量的测定

模型组大鼠同侧脑组织的含水量 $[(86.72\pm 0.64)\%]$ 显著高于假手术组 $[(74.85\pm 0.56)\%]$ ;  $t=4.764$ ,  $P=0.006$ ], 远志皂苷元低剂量组 $[(82.38\pm 0.59)\%]$ 和高剂量组 $[(78.34\pm 0.54)\%]$ 的脑组织含水量均显著低于模型组( $t=2.794$ ,  $P=0.043$ ;  $t=3.853$ ,  $P=0.016$ ), 差异具有统计学意义。

## 2.3 尼氏染色

假手术组大鼠海马神经元体积大, 细胞排列规则; 与假手术组相比, 模型组大鼠脑水肿周围的海马CA1神经元体积较小( $t=5.987$ ,  $P=0.004$ ), 细胞堆积密度增加( $t=8.654$ ,  $P=0.001$ ); 与模型组相比, 高剂量远志皂苷元组大鼠神经元体积增大( $t=4.124$ ,  $P=0.008$ ), 细胞堆积密度降低( $t=3.754$ ,  $P=0.013$ ; 图1)。

## 2.4 脑水肿周围的海马 CA1 区组织细胞凋亡情况

Tunel阳性细胞核着色, 呈棕黄色。假手术组大鼠脑组织中偶见Tunel阳性细胞; 与假手术组相比, 模型组大鼠脑水肿周围的海马CA1区组织可见大量Tunel阳性细胞( $t=34.753$ ,  $P<0.001$ ), 远志皂苷元醇低、高剂量组的Tunel阳性细胞数显著低于模型组( $t=12.485$ ,  $P<0.001$ ;  $t=22.352$ ,

$P<0.001$ ; 图2)。

## 2.5 脑水肿周围的海马 CA1 区组织中 Bcl-2 与 Bax 蛋白表达的变化

与假手术组相比, 模型组大鼠脑水肿周围的海马CA1区组织中Bax蛋白表达水平显著增加( $t=16.468$ ,  $P<0.001$ ), Bcl-2的蛋白表达水平显著降低( $t=7.489$ ,  $P=0.002$ ); 与模型组相比, 给予低、高剂量远志皂苷元处理后, Bax蛋白表达水平明显降低( $t=5.485$ ,  $P=0.004$ ;  $t=11.352$ ,  $P<0.001$ ), 而Bcl-2蛋白表达水平明显增加( $t=5.369$ ,  $P=0.004$ ;  $t=6.386$ ,  $P=0.003$ ; 图3)。

## 2.6 脑水肿周围的海马区组织中 TGF- $\beta$ 1 与 VEGF 蛋白表达的变化

与假手术组相比, 模型组大鼠脑水肿周围的海马区组织中TGF- $\beta$ 1蛋白( $t=6.396$ ,  $P=0.003$ )与VEGF蛋白( $t=7.592$ ,  $P=0.002$ )表达水平明显上调; 与模型组相比, 给予低、高剂量远志皂苷元处理后, 水肿组织中TGF- $\beta$ 1蛋白( $t=4.433$ ,  $P=0.008$ ;  $t=23.416$ ,  $P<0.001$ )与VEGF蛋白( $t=18.365$ ,  $P<0.001$ ;  $t=25.484$ ,  $P<0.001$ )表达水平显著上调(图4)。

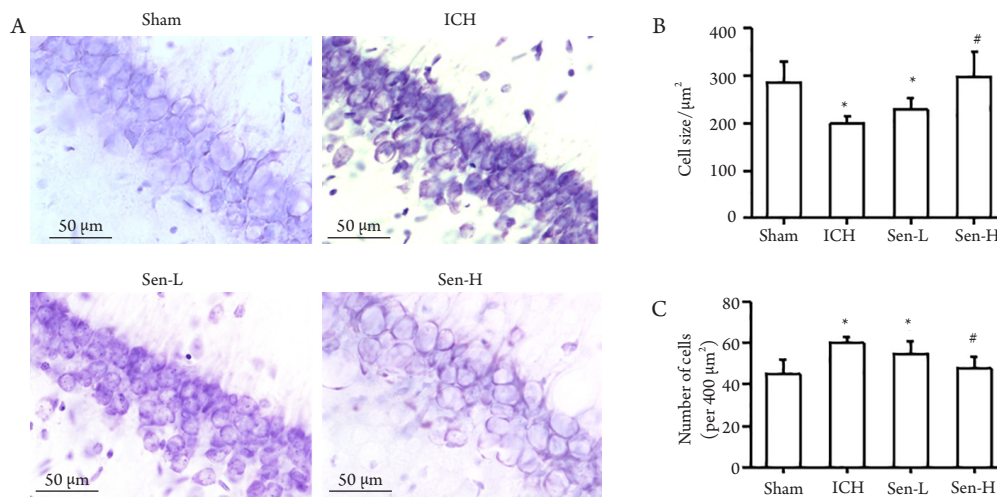


图1 尼氏染色检测远志皂苷元对脑水肿周围的海马区神经元细胞大小和细胞堆积密度的影响

Figure 1 Effect of Senegenin on cell size and cell-packing density of hippocampal CA1 region around the hematoma determined by Nissl's staining

(A) 各组脑水肿周围的海马区神经元细胞尼氏染色图片; (B) 统计分析细胞大小; (C) 统计分析细胞堆积密度( $n=5$ )。与假手术组相比,  $*P<0.05$ ; 与ICH组相比,  $#P<0.05$ 。

(A) Representative images of Nissl's staining in different groups; (B) Statistical analysis of cell size; (C) Statistical analysis of cell-packing density ( $n=5$ ).  $*P<0.05$  vs the Sham group;  $#P<0.05$  vs the ICH group.



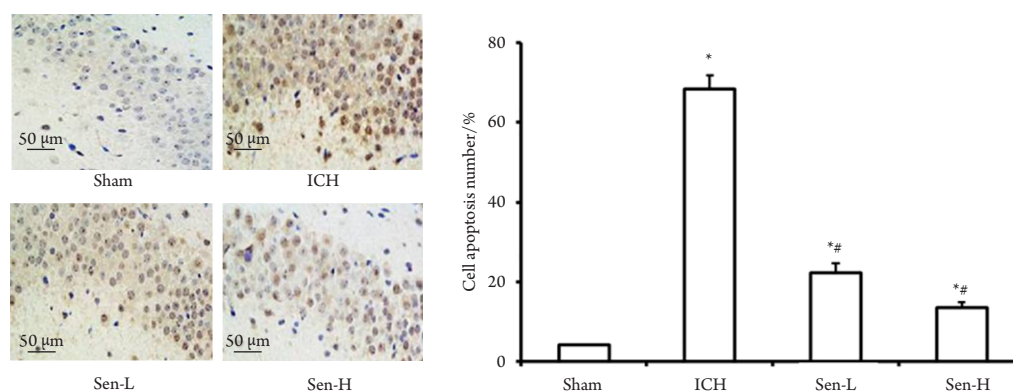


图2 TUNEL染色检测各组大鼠脑血肿周围海马CA1区细胞凋亡( $n=5$ )

Figure 2 Cell apoptosis of hippocampal CA1 region tissue around the hematoma in different groups analyzed by TUNEL staining ( $n=5$ )

与假手术组相比,  $*P<0.05$ ; 与ICH组相比,  $^{\#}P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs the Sham group;  $^{\#}P<0.05$  vs the ICH group.

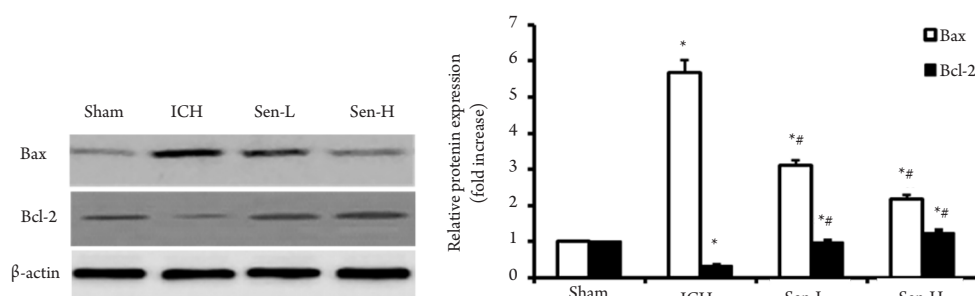


图3 Western印迹法检测脑血肿周围的海马区组织中Bcl-2与Bax蛋白表达变化( $n=5$ )

Figure 3 Protein expressions of Bcl-2 and Bax of hippocampal CA1 region tissue around the hematoma in different groups detected by Western blotting ( $n=5$ )

与假手术组相比,  $*P<0.05$ ; 与ICH组相比,  $^{\#}P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs the Sham group;  $^{\#}P<0.05$  vs the ICH group.

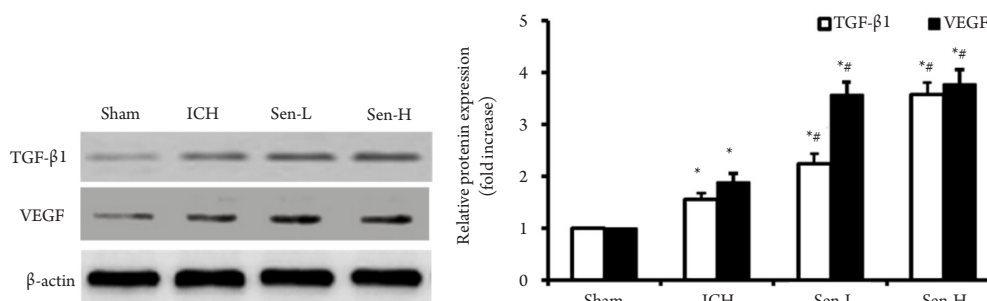


图4 Western印迹法检测脑血肿周围的海马区组织中TGF- $\beta$ 1与VEGF蛋白表达变化( $n=5$ )

Figure 4 Protein expressions of TGF- $\beta$ 1 and VEGF of hippocampal CA1 region tissue around the hematoma in different groups detected by Western blot ( $n=5$ )

与假手术组相比,  $*P<0.05$ ; 与ICH组相比,  $^{\#}P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs the Sham group;  $^{\#}P<0.05$  vs the ICH group.

### 3 讨论

ICH是常见的脑血管疾病, 病死率和致残率高, 且其发病率呈逐年升高的趋势<sup>[12]</sup>。ICH不仅造成瀑布式自由基产生, 还能导致脑水肿<sup>[13]</sup>。ICH早期即出现细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿, 脑水肿可进一步导致ICH患者病情加重, 甚至导致患者死亡, 因此控制脑水肿是治疗的关键<sup>[14]</sup>。本研究发现远志皂苷元能有效降低ICH大鼠脑组织含水量, 减轻脑水肿。

脑水肿机械占位和继发性损伤能进一步促进细胞凋亡及炎症和脑内神经元变性与解体<sup>[15]</sup>, 且神经元正常的形态和功能在ICH后神经功能恢复发挥重要作用<sup>[5]</sup>, 故本研究通过神经功能缺损评分评估远志皂苷元对ICH神经功能恢复情况, 进一步选择尼氏染色和Tunel染色观察远志皂苷元对ICH后海马CA1神经元形态变化和细胞凋亡的影响, 发现远志皂苷元能有效降低ICH大鼠神经功能评分, 改善ICH造成的大鼠海马CA1区神经元细胞体积和细胞堆积密度异常和降低细胞凋亡, 改善神经功能障碍。Bcl-2家族在控制细胞生存与凋亡的动态平衡的相互作用中发挥重大作用<sup>[16]</sup>, 因此, 本研究Western印迹法检测脑血肿周围的海马区组织中Bcl-2和Bax表达, 发现远志皂苷元能够上调脑血肿周围的海马区组织的Bcl-2的蛋白表达水平, 并下调Bax的蛋白表达水平。这些结果提示远志皂苷元可能通过上调Bcl-2的蛋白表达水平, 下调Bax的蛋白表达抑制ICH诱导的海马区神经元形态改变和凋亡。

近年有研究<sup>[17]</sup>发现TGF- $\beta$ 1在细胞生长、分化与免疫功能方面具有重要的调节作用, 其在脑缺血缺氧、毒性作用等损伤中明显升高。TGF- $\beta$ 1是一种强效的血管生成因子, 国外学者<sup>[18]</sup>发现在缺血海马组织中TGF- $\beta$ 1 mRNA水平显著升高。TGF- $\beta$ 1通过增加Bcl-2产物, 降低钙离子浓度, 保护神经细胞不受谷氨酸能细胞毒性作用与氧化反应, 上调脑衍生的神经营养因子, 使缺血半影区的神经元存活时间延长, 有利于组织修复<sup>[19]</sup>。VEGF是一种重要的血管内皮生成因子, 是最有效的促血管生长因子, 脑缺血发生时VEGF的表达上调是脑组织防御性抗损伤反应, 当VEGF表达增加, 会参与新血管的生成过程, 重构微血管供应系统, 使得受损伤脑组织的血液供应恢复正常, 保护神经系统功能的正常进行, 减轻ICH造成的损伤<sup>[20]</sup>。本研究发现: 发生ICH时, TGF- $\beta$ 1与VEGF蛋白表达明显上调, 推测是机体自身反应,

TGF- $\beta$ 1与VEGF蛋白表达上调有利于损伤的修复, 给予远志皂苷元处理后, TGF- $\beta$ 1与VEGF蛋白表达显著上调, 并高于模型组, 提示远志皂苷元可能对ICH后神经元具有保护作用, 作用机制可能与Bcl-2/Bax, TGF- $\beta$ 1与VEGF因子的表达有关。

综上所述, 远志皂苷元能显著的减轻ICH大鼠脑水肿、下调Bax的蛋白表达和上调Bcl-2, TGF- $\beta$ 1和VEGF的蛋白表达水平, 进而抑制神经功能障碍和海马神经元的保护作用, 但具体机制仍需作进一步研究。

### 参考文献

- Chan E, Anderson CS, Wang X, et al. Significance of intraventricular hemorrhage in acute intracerebral hemorrhage: intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial results[J]. *Stroke*, 2015, 46(3): 653-658.
- Adil MM, Qureshi AI, Beslow LA, et al. Factors associated with increased in-hospital mortality among children with intracerebral hemorrhage[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(8): 1024-1028.
- Chan S, Hemphill JC 3rd. Critical care management of intracerebral hemorrhage[J]. *Crit Care Clin*, 2014, 30(4): 699-717.
- Xie WJ, Yu HQ, Zhang Y, et al. CD163 promotes hematoma absorption and improves neurological functions in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(7): 1122-1127.
- Li Q, Han X, Lan X, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e90777.
- Lv H, Ren W, Zheng Y, et al. Tenuigenin exhibits anti-inflammatory activity via inhibiting MAPK and NF- $\kappa$ B and inducing Nrf2/HO-1 signaling in macrophages[J]. *Food Funct*, 2016, 7(1): 355-363.
- Zhu XQ, Li XM, Zhao YD, et al. Effects of Senegenin against hypoxia/reoxygenation-induced injury in PC12 cells[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(5): 353-361.
- Lu L, Li X, Xu P, et al. Tenuigenin down-regulates the release of nitric oxide, matrix metalloproteinase-9 and cytokines from lipopolysaccharide-stimulated microglia[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 650: 82-88.
- Fan Z, Liang Z, Yang H, et al. Tenuigenin protects dopaminergic neurons from inflammation via suppressing NLRP3 inflammasome activation in microglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 256.
- Jesky R, Chen H. The neuritogenic and neuroprotective potential of senegenin against A $\beta$ -induced neurotoxicity in PC 12 cells[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 26.
- Li X, Zhao Y, Liu P, et al. Senegenin inhibits hypoxia/reoxygenation-induced neuronal apoptosis by upregulating RhoGDI $\alpha$ [J]. *Mol*

- Neurobiol, 2015, 52(3): 1561-1571.
12. Åsberg S, Eriksson M. Statin therapy and the risk of intracerebral haemorrhage: a nationwide observational study[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(Suppl A100): 46-49.
  13. Urday S, Kimberly WT, Beslow LA, et al. Targeting secondary injury in intracerebral haemorrhage—perihematoma oedema[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(2): 111-122.
  14. Yang J, Arima H, Wu G, et al. Prognostic significance of perihematoma edema in acute intracerebral hemorrhage: pooled analysis from the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial studies[J]. *Stroke*, 2015, 46(4): 1009-1013.
  15. Caliaperumal J, Ma Y, Colbourne F. Intra-parenchymal ferrous iron infusion causes neuronal atrophy, cell death and progressive tissue loss: implications for intracerebral hemorrhage[J]. *Exp Neurol*, 2012, 237(2): 363-369.
  16. Pan LL, Wang AY, Huang YQ, et al. Mangiferin induces apoptosis by regulating Bcl-2 and Bax expression in the CNE2 nasopharyngeal carcinoma cell line[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17): 7065-7068.
  17. Chen J, Bai Q, Zhao Z, et al. Ginsenoside represses symptomatic intracerebral hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator therapy by promoting transforming growth factor- $\beta$ 1[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(3): 549-555.
  18. Lehrmann E, Kiefer R, Christensen T, et al. Microglia and macrophages are major sources of locally produced transforming growth factor-beta1 after transient middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Glia*, 1998, 24(4): 437-448.
  19. Zhu Y, Yang GY, Ahlemeyer B, et al. Transforming growth factor-beta 1 increase bad phosphorylation and protects neurons against damage[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(10): 3898-3909.
  20. Xu S, Wu Q, Guo G, et al. The protective effects of urocortin1 against intracerebral hemorrhage by activating JNK1/2 and p38 phosphorylation and further increasing VEGF via corticotropin-releasing factor receptor 2[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 589: 31-36.

**本文引用:** 胡莉芸, 谭佳颖, 朱会耕, 宫晔, 祝禾辰, 吴钢. 远志皂苷元对急性脑出血大鼠海马神经元的保护作用[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(6): 1139-1145. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.001

**Cite this article as:** HU Liyun, TAN Jiaying, ZHU Huigeng, GONG Ye, ZHU Hechen, WU Gang. Protective effects of Senegenin on hippocampal neurons in acute intracerebral hemorrhage rats[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(6): 1139-1145. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.001