

# 人参皂苷 Rg1 对高氧诱导新生大鼠脑损伤的作用及机制\*

张有辰<sup>1</sup>, 李慧文<sup>2</sup>, 金福<sup>2\*\*</sup>

(1. 中国人民解放军总医院海南医院 儿科, 海南 三亚 572022; 2. 延边大学附属医院 新生儿科, 吉林 延吉 133000)

**[摘要]** **目的** 探讨人参皂苷 Rg1 (GRg1) 对高氧诱导新生大鼠脑损伤的作用及机制。**方法** 50 只新生 Wistar 大鼠随机选取 10 只作为对照组 (不造模, 常氧吸入), 其余 40 只高氧诱导制备大鼠脑损伤模型、并随机均分为高氧组 (只造模) 和 10 mg/kg (低剂量) GRg1 组、20 mg/kg (中剂量) GRg1 组、40 mg/kg (高剂量) GRg1 组, 自造模第 1 天开始, GRg1 各剂量组大鼠腹腔注射不同剂量 GRg1, 对照组和高氧组大鼠注射等量生理盐水, 1 次/d、连续 7 d; 干预结束时, 乙醚蒸汽麻醉各组大鼠, 断头取脑组织, 采用干湿重法称量各组大鼠脑组织含水量; 取各组大鼠脑组织制作石蜡切片, 采用苏木精-伊红染色法 (HE) 和转移酶介导的三磷酸脱氧鸟苷-生物素刻痕末端标记 (TUNEL) 染色分别观测脑组织学特征和细胞凋亡情况, 采用免疫组织化学检测脑组织氨基末端蛋白激酶 (JNK) 和磷酸化 JNK (p-JNK) 蛋白的表达。**结果** 高氧组大鼠脑组织含水量较对照组升高 ( $P < 0.01$ ), 各剂量 GRg1 组大鼠脑组织含水量较高氧组降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); HE 染色显示, 对照组大鼠脑组织细胞形态及结构完整, 高氧组和低剂量 GRg1 组大鼠脑组织可见大量坏死细胞、细胞水肿和空泡, 中、高剂量 GRg1 组大鼠脑组织神经细胞空泡变性减少、形态结构较为完整; TUNEL 染色显示, 高氧组大鼠脑神经细胞凋亡指数较对照组明显升高 ( $P < 0.01$ ), 中、高剂量 GRg1 组大鼠脑神经细胞凋亡指数较高氧组降低 ( $P < 0.01$ ); 免疫组织化学结果显示, 高氧组大鼠脑组织 JNK、p-JNK 蛋白阳性表达率较对照组升高 ( $P < 0.01$ ), 低、中、高剂量 GRg1 组大鼠脑组织 JNK、p-JNK 蛋白阳性表达率较高氧组均降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。**结论** GRg1 对高氧诱导新生大鼠脑损伤有保护作用, 其机制可能与抑制细胞凋亡、调节 JNK 及 p-JNK 表达有关。

**[关键词]** 脑损伤; 细胞凋亡; 人参皂苷 Rg1; 高氧症; 氨基末端蛋白激酶; 磷酸化氨基末端蛋白激酶; 新生大鼠

**[中图分类号]** R651.1<sup>+5</sup> **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-8388(2022)12-1403-06

**DOI:**10.19367/j.cnki.2096-8388.2022.12.007

## Effect of ginsenoside Rg1 on hyperoxia-induced brain injury in neonatal rats and its mechanism

ZHANG Youchen<sup>1</sup>, LI Huiwen<sup>2</sup>, JIN Fu<sup>2</sup>

(1. Department of Pediatrics, Hainan Hospital of General Hospital of the People's Liberation Army, Sanya 572022, Hainan, China; 2. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect and mechanism of ginsenoside Rg1 (GRg1) on hyperoxia-induced brain injury in neonatal rats. **Methods** Ten of 50 newborn Wistar rats were randomly selected as control group (no modeling, normoxia inhalation), and the remaining 40 rats were used to induce brain injury by hyperoxia, which were randomly divided into hyperoxia group (only modeling), low dose group (10 mg/kg GRg1), medium dose group (20 mg/kg GRg1), and high dose group (40 mg/kg GRg1). From the first day of modeling, rats in each GRg1 dose group were intraperitoneally injected with corresponding GRg1 doses, while rats in control and hyperoxia

\* [基金项目] 吉林省教育厅“十三五”科学技术项目 (JJKH20180909KJ)

\*\* 通信作者 E-mail: jinfuybdx@163.com

groups were injected with the same amount of normal saline once a day for 7 consecutive days. At the end of the intervention, the rats in each group were anesthetized with ether, and rat brain tissues were taken by decapitation. Water content of rat brain tissues in each group was measured by dry and wet weight method. The rat brain tissues in each group were taken to prepare paraffin sections, which were stained by hematoxylin eosin (HE) staining or by terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling (TUNEL) to observe the histological characteristics and apoptosis of the rat brain tissues, respectively. Immunohistochemistry (IHC) was applied to detect the protein expressions of c-Jun N-terminal kinase (JNK) and phosphorylated JNK (p-JNK) in the rat brain tissues. **Results** The water content of rat brain tissues in hyperoxia group was increased relative to control group ( $P < 0.01$ ) and GRg1 dose groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). HE staining showed that the cell morphology and structures of the rat brain tissues in control group were intact. A large number of necrotic cells, cell edema and vacuoles were seen in hyperoxia and low dose GRg1 groups. In medium- and high dose GRg1 groups, nerve cell vacuoles of the rat brain tissues were reduced, and the morphology and structure were relatively intact. TUNEL staining showed that the apoptosis index of rat brain neurons was significantly higher in hyperoxia group than that in control group ( $P < 0.01$ ), while they were lower in medium- and high dose GRg1 groups than that in hyperoxia group ( $P < 0.01$ ). IHC results revealed that the positive expression rates of JNK and p-JNK protein in rat brain tissues in hyperoxia group were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ), while they were decreased in low-, medium-, and high dose GRg1 groups relative to hyperoxia group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** GRg1 exerts the protective effect on hyperoxia-induced brain injury in neonatal rats, and its action of mode might be related to the inhibition of apoptosis and the regulation of JNK and p-JNK expressions.

[**Key words**] brain injury; apoptosis; ginsenoside Rg1 (GRg1); hyperoxia; c-jun N-terminal protein kinase; phosphorylated c-jun N-terminal protein kinase (p-JNK); neonatal rat

近年来,氧疗在围生期围生儿脑损伤以及早产儿抢救治疗中发挥重要作用,能够显著提高早产儿以及新生儿的存活率。但是,由于新生儿器官发育不完善,长时间的高氧暴露会造成其他器官和神经系统的损伤,如肺损伤、脑损伤等<sup>[1-2]</sup>。研究表明,长时间的高氧气暴露能够促进钠尿酸受体(natriuretic peptide, NRP)-环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号系统活化诱导大鼠脑损伤<sup>[3]</sup>;另外,高氧亦可以通过促进内质网氧化应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)相关氨基末端蛋白激酶(c-jun N-terminal protein kinase, JNK)蛋白和磷酸化氨基末端蛋白激酶(p-jun N-terminal protein kinase, p-JNK)蛋白诱导新生大鼠脑损伤<sup>[4]</sup>。王叶等<sup>[5]</sup>研究发现前列腺素 E1 能够通过抑制 JNK 和 p-JNK 蛋白表达,从而发挥高氧诱导的新生大鼠脑损伤保护作用。因此,通过抑制 ERS 相关 JNK、p-JNK 蛋白可能是防治新生儿以及早产儿氧疗的重要途径。最新研究表明,人参皂苷 Rg1

(ginsenoside Rg1, GRg1)能够减少新生大鼠缺血性脑损伤(hypoxic ischemic brain damage, HIBD)海马神经元凋亡,有效地改善 HIBD 新生大鼠学习能力和记忆能力<sup>[6]</sup>;另外,GRg1 对神经细胞缺血再灌注损伤大鼠的保护作用与抑制海马神经元凋亡、调节 JNK 及 p-JNK 蛋白表达有关<sup>[7]</sup>。多项研究表明 GRg1 能够改善多种诱因引起的大鼠脑损伤,但是有关 GRg1 对高氧诱导的新生大鼠脑损伤的影响及其作用机制尚不清楚。因此,本研究拟通过构建高氧诱导新生大鼠脑损伤模型,腹腔注射 GRg1 探究其对新生大鼠脑损伤的影响及其对 JNK、p-JNK 蛋白表达作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

**1.1.1 动物来源** 新生 Wistar 大鼠,50 只,体质

量 8~10 g,雌雄不限,动物由延边大学医学院实验动物学部提供[SCXK(吉)2017-001],本研究获得动物实验医学伦理委员会批准(LLSC20200716)。

**1.1.2 主要药物与试剂** 人参皂苷 Rg1(上海顺勃,纯度 $\geq 98\%$ ),苏木素-伊红(hematoxylin and eosin staining, HE)染色液及末端脱氧核糖转移介导的生物素化脱氧尿嘧啶缺刻标记(terminal deoxy nucleotidyl transferase mediated dUTP-biotin nick-end labeling, TUNEL)细胞凋亡检测试剂盒(碧云天生物),JNK 及 p-JNK 兔单克隆抗体(美国 Cell Signaling Technology),兔免疫组化试剂盒(北京中杉金桥),一抗和二抗稀释液、 $\beta$ -actin 小鼠单克隆抗体、山羊抗小鼠、山羊抗兔及极超敏发光试剂盒(江苏碧云天)。

**1.1.3 主要仪器** G22-W 型高速离心机(湖南湘仪),SuPerMax 3000FA 型多功能酶标仪(美国 Thermo),M371450 型组织涡旋仪(武汉维塞尔),TC-XDS-500C 型荧光倒置显微镜(日本 Olympus),Western blotting 检测装置和 GoodLook-1000 型成像系统(美国 Bio-Rad)。

## 1.2 实验方法

**1.2.1 动物造模与分组** 采用高氧诱导法制备大鼠脑损伤模型<sup>[8]</sup>。50 只新生 Wistar 大鼠随机均分为对照组、高氧组及 10 mg/kg(低剂量)GRg1 组、20 mg/kg(中剂量)GRg1 组、40 mg/kg(高剂量)GRg1 组,对照组大鼠常规饲养,其余各组大鼠置于高压氧仓内、常规压力,吸入氧气浓度 100%、氧气流量为 2 L/min,采用数字测氧仪监测舱内氧气浓度,使氧气浓度维持在 $(85 \pm 2)\%$ ,舱内温度为 25℃,相对湿度为 60%~65%,将生石粉末放置舱内,吸收多余的 CO<sub>2</sub> 和水蒸气;GRg1 各剂量组大鼠,自造模第 1 天开始,予 10、20 及 40 mg/kg GRg1 腹腔注射,1 次/d,连续 7 d;对照组和高氧组大鼠给予等量的生理盐水注射。

**1.2.2 标本采集** 造模结束时,乙醚蒸汽麻醉,固定,剪下头部,剥开颅骨,完全暴露脑组织并将其整体取出;取左脑 1/2 行脑组织检测含水量,取右脑行 HE 染色、TUNEL 染色及免疫组织化学检测。

**1.2.3 脑组织含水量** 取“1.2.2”项下各组大鼠脑组织、冲洗、称量,记录为脑组织湿重质量;置于 80℃烤箱内,烘烤,直至水分蒸干,质量恒定、称量,记录为脑组织干重质量;计算脑组织含水量[脑组织含水量( $\%$ )=(湿重质量-干重质量)/湿重质量 $\times 100$ ]。

**1.2.4 HE 染色** 取“1.2.2”项下各组大鼠脑组织,4%多聚甲醛固定,脱水、透明、包埋、石蜡切片,并按照 HE 染色试剂盒进行脑组织染色,显微镜下观察各组大鼠脑组织形态学变化。

**1.2.5 TUNEL 染色** 取“1.2.2”项下各组大鼠脑组织,按照 TUNEL 法测定脑细胞凋亡,细胞核呈棕色的细胞为凋亡细胞。石蜡切片置于 60℃烤箱内脱蜡,二甲苯浸洗 2 次、5 min/次;梯度乙醇溶液(100%、95%、80%及 70%)各清洗 1 次,3 min/次;采用 Proteinase K 工作液处理脑组织切片 20 min,室温下加细胞通透液孵育 10 min;磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)清洗切片,滴加 TUNEL 反应混合液,反应 30 min;切片风干后,加 Converter-POD 50  $\mu$ L,加上盖玻片,37℃孵育 30 min;PBS 清洗切片后,加二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色液,孵育 10 min,光学显微镜下拍照、观察 TUNEL 阳性细胞数目并计算细胞凋亡率。

**1.2.6 免疫组织化学检测大鼠脑组织 JNK、p-JNK 蛋白表达** 取“1.2.2”项下各组大鼠脑组织、脱水、透明、包埋、组织切片为 3~5  $\mu$ m,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液孵育 10 min、85℃抗原修复,加 10% BSA 溶液封闭 20 min;加 JNK 和 p-JNK 兔单克隆抗体(工作液体积稀释比例为 1:200),4℃孵育过夜;加对应山羊抗兔二抗,室温孵育 30 min;滴加 DAB 显色液,于 400 倍视野下随机选取 6 个视野进行拍照,利用 Image Pro Plus 软件进行图像分析,检测光密度(optical density, OD)值并计算蛋白阳性表达率。

## 1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析;数据均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 组织学特征

HE 染色显示(图 1),对照组大鼠脑组织未见明显的病理改变,神经细胞数目较多,形态以及结构完整;高氧组和低剂量 GRg1 组大鼠脑组织可见大量的坏死细胞,细胞质出现严重的水肿以及空泡,神经细胞形态及结构不规则;中剂量 GRg1 组和高剂量 GRg1 组大鼠脑组织病理损伤减轻,神经细胞空泡变性减少,形态结构较为完整。

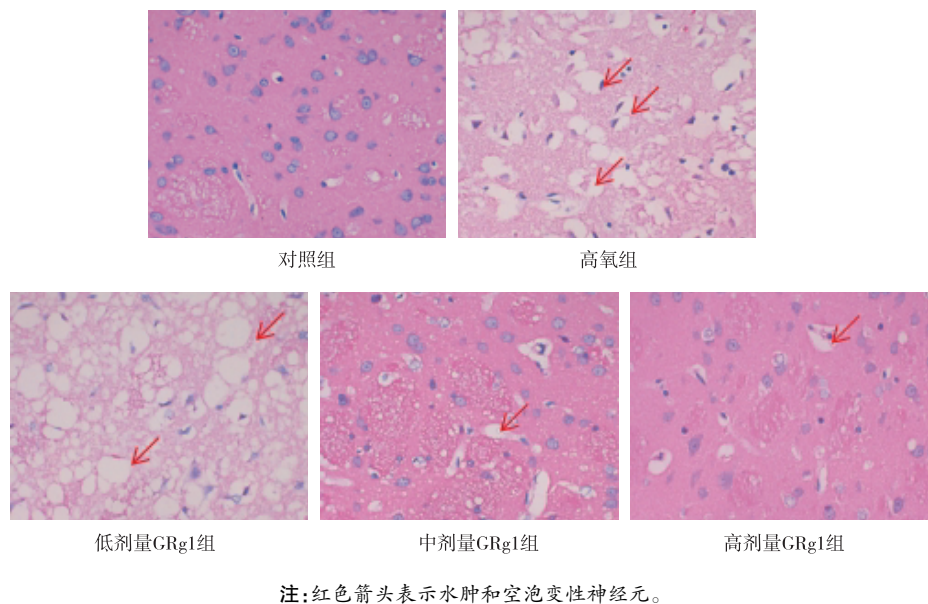


图 1 各组大鼠脑组织的组织学特征 (HE, ×400)

Fig.1 Histological characteristics of rat brain tissues in each group ( HE, ×400)

2.2 脑组织含水量和细胞凋亡

与对照组相比,高氧组大鼠脑组织含水量明显增加( $P < 0.01$ );与高氧组相比,低、中及高剂量 GRg1 组大鼠脑组织含水量降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与对照组相比,高氧组大鼠脑组织细胞凋亡指数明显升高( $P < 0.01$ );与高氧组相比,中和高剂量 GRg1 组大鼠脑组织细胞凋亡指数明显降低( $P < 0.01$ ),但低剂量 GRg1 组大鼠的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1 和图 2。

表 1 各组大鼠脑组织含水量和凋亡指数 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Water content and apoptosis index of rat brain tissues in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	含水量/%	凋亡指数/%
对照组	73.4 ± 0.4	5.8 ± 1.9
高氧组	86.5 ± 0.3 <sup>(1)</sup>	56.6 ± 6.9 <sup>(1)</sup>
低剂量 GRg1 组	80.2 ± 0.2 <sup>(2)</sup>	54.9 ± 2.2
中剂量 GRg1 组	77.2 ± 0.4 <sup>(3)</sup>	40.2 ± 2.5 <sup>(3)</sup>
高剂量 GRg1 组	74.8 ± 0.5 <sup>(3)</sup>	31.2 ± 4.4 <sup>(3)</sup>

注:<sup>(1)</sup>与对照组比较, $P < 0.01$ ;与高氧组比较,<sup>(2)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>(3)</sup> $P < 0.01$ 。

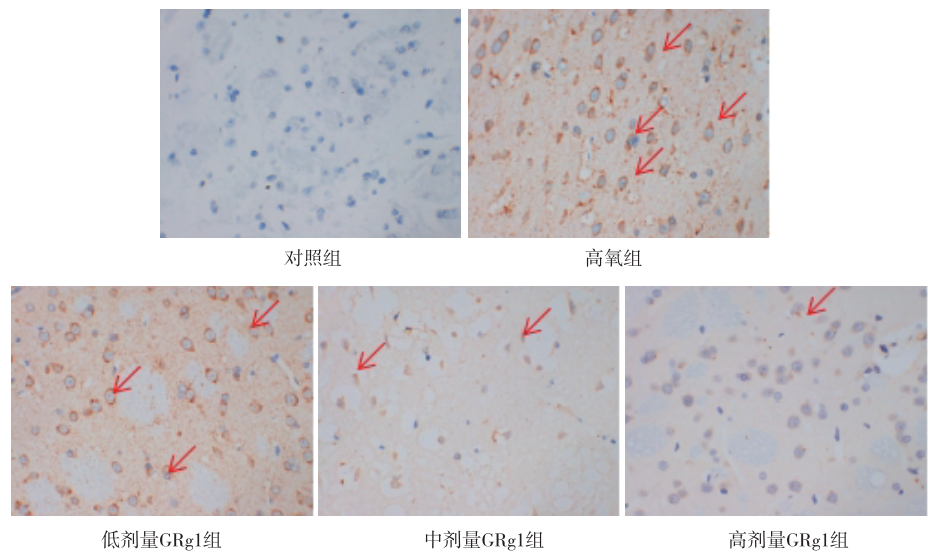


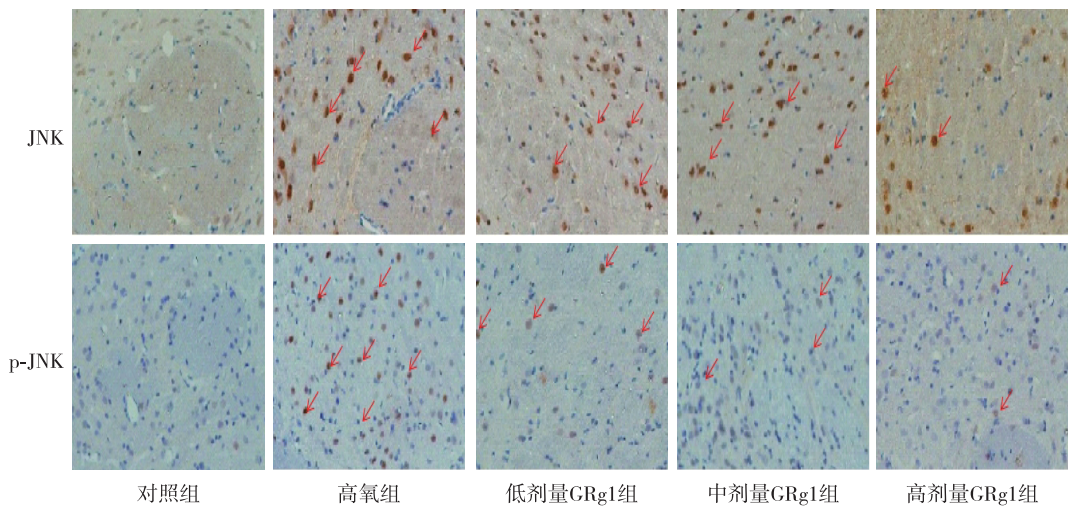
图 2 各组大鼠脑组织的细胞凋亡情况 (TUNEL, ×400)

Fig.2 Cellular apoptosis in rat brain tissues in each group ( TUNEL, ×400)

2.3 脑组织 JNK 和 p-JNK 蛋白的表达

与对照组相比,高氧组大鼠脑组织中海马神经元细胞 JNK 和 p-JNK 蛋白阳性表达率升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与高氧组相比,低、

中及高剂量 GRg1 组大鼠脑组织海马神经元细胞胞浆 JNK 和 p-JNK 蛋白阳性表达率均降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见图 3 和表 2。



注:红色箭头表示海马神经细胞蛋白质着色。

图3 各组大鼠脑组织 JNK 和 p-JNK 蛋白的表达(免疫组织化学, ×400)

Fig.3 Expressions of JNK and p-JNK proteins in rat brain tissues in each group (immunohistochemistry, ×400)

表2 各组大鼠脑组织 JNK 和 p-JNK 蛋白的阳性表达( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 The positive expression rates of JNK and p-JNK proteins in rat brain tissues in each group( $\bar{x} \pm s$ )

组别	蛋白的阳性表达/%	
	JNK	p-JNK
对照组	20.8 ± 2.5	5.7 ± 1.8
高氧组	70.5 ± 8.2 <sup>(1)</sup>	30.5 ± 6.6 <sup>(1)</sup>
低剂量 GRg1 组	58.4 ± 7.5 <sup>(2)</sup>	21.0 ± 3.5 <sup>(2)</sup>
中剂量 GRg1 组	40.6 ± 6.4 <sup>(3)</sup>	15.4 ± 3.3 <sup>(3)</sup>
高剂量 GRg1 组	32.9 ± 4.5 <sup>(3)</sup>	10.8 ± 2.0 <sup>(3)</sup>

注:<sup>(1)</sup> 与对照组比较, $P < 0.01$ ;与高氧组比较,<sup>(2)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>(3)</sup>  $P < 0.01$ 。

3 讨论

氧疗是救治新生儿,尤其是早产儿的重要方式<sup>[9]</sup>。既往研究表明,早产儿高氧可能是导致脑性瘫痪和运动神经功能障碍的原因之一<sup>[10]</sup>。另外,新生后1周龄的大鼠相当于早产出生的新生儿<sup>[11-12]</sup>。本研究首先通过高氧诱导新生大鼠脑损伤模型模拟新生儿高氧暴露下诱发的脑损伤,研究结果显示高氧组新生大鼠病理切片脑组织可见大量的坏死细胞,细胞质出现严重的水肿和空泡,神经元细胞形态及结构不规则,与以往研究结果一

致<sup>[11,13]</sup>,表明高氧诱导新生大鼠脑损伤模型造模成功。

GRg1 是人参皂苷中含量最高的成分之一,已研究表明 GRg1 对老年大鼠记忆能力有明显的促进作用,能够促进学习记忆的获取<sup>[14]</sup>;GRg1 能够促进幼鼠的身体发和脑神经发育,改善学习和记忆功能障碍的动物<sup>[15]</sup>;以上研究表明 GRg1 在脑神经发育中发挥重作用。但是目前有关 GRg1 对高氧诱导新生大鼠脑损伤的影响尚不清楚。本研究结果显示中、高剂量 GRg1 组大鼠脑组织病理损伤减轻,神经元细胞空泡变性减少,形态结构较为完整;与高氧组相比,低剂量、中及高剂量 GRg1 组大鼠脑组织含水量降低,表明 GRg1 能够发挥高氧诱导新生大鼠脑损伤保护作用。王巧云等<sup>[7]</sup>发现 GRg1 对神经细胞缺血再灌注损伤大鼠的保护作用与抑制海马神经元凋亡,调节 JNK、p-JNK 蛋白表达有关;黄天文等<sup>[16]</sup>研究表明 GRg1 可通过 JNK 通路减轻寡聚肽 A $\beta_{1-42}$  诱导的神经元凋亡;这些研究均表明 GRg1 可能通过 JNK 通路抑制细胞凋亡,从而改善高氧诱导的新生大鼠脑损伤。

细胞凋亡是高氧诱导脑损伤的重要原因之一,ERS 是启动细胞凋亡的重要途径<sup>[17]</sup>。研究发现,ERS 诱导的细胞凋亡与众多心脑血管疾病密切相



关<sup>[18]</sup>;ERS 可通过磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (phosphorylated extracellular regulated protein kinase, p-ERK)、激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 等信号活化,诱导并激活若 C/EBP-同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP)、JNK 及 Caspase,从而引起细胞凋亡<sup>[19]</sup>。JNK 是哺乳动物细胞促分类原活化蛋白酶家族成员之一,又称为应激活化蛋白激酶,可参与 Caspase 和线粒体途径诱导的细胞凋亡<sup>[20]</sup>。另外,高氧能够通过上调 JNK、p-JNK 蛋白表达,促进脑组织细胞凋亡,诱导新生大鼠脑损伤,体外细胞研究发现抑制 JNK 信号通路活化能够有效降低高氧诱导的神经元凋亡<sup>[21]</sup>。以上研究表明,JNK 信号在高氧诱导新生大鼠脑损伤中扮演重要作用。因此,本研究 TUNEL 染色结果显示,与高氧组相比,低剂量 GRg1 组大鼠脑组织细胞凋亡指数无差异,中、高剂量 GRg1 组大鼠脑组织细胞凋亡指数降低;免疫组织化学检测结果显示,与高氧组相比,低、中及高剂量 GRg1 组大鼠脑组织 JNK、p-JNK 蛋白阳性表达率均降低。这些研究结果与 GRg1 下调 p-JNK、抑制细胞凋亡,从而减轻低氧复氧诱导大鼠神经元损伤一致。

综上所述,本研究结果显示当 GRg1 剂量 > 20 mg/kg 时可抑制 JNK 信号活化,降低神经元凋亡,并最终减轻高氧诱导的新生大鼠脑损伤。

## 4 参考文献

- [1] 郑潇玥,陈晓.氧化应激在重症新生儿高氧肺损伤中的作用研究进展[J].南昌大学学报(医学版),2016,56(1):92-95.
- [2] SMYSER C D, WHEELOCK M D, LIMBRICK D J, et al. Neonatal brain injury and aberrant connectivity[J]. Neuroimage, 2019, 185: 609-623.
- [3] 张书剑,张有辰,李慧文,等.高氧对新生大鼠脑组织中 NRP-cGMP 信号通路的影响[J].吉林大学学报(医学版),2018,44(3):477-482,693.
- [4] KONSAVAGE W M, ZHANG L, WU Y, et al. Hyperoxia-induced activation of the integrated stress response in the newborn rat lung[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(1): 27-35.
- [5] 王叶,王红,朴丽贞,等.高氧诱导下新生大鼠脑损伤的发生机制和前列腺素 E1 的干预作用[J].吉林大学学报(医学版),2019,45(6):1206-1211.
- [6] 雷勋明.人参皂苷 Rg1 对新生鼠缺氧缺血性脑损伤海马神经元凋亡及学习记忆能力的影响[J].中国中西医结合儿科学,2018,10(4):277-279.
- [7] 王巧云,刘凤,吴峰阶,等.人参皂苷 Rg1 对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠海马 p-ERK1/2 与 p-JNK 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2013,33(2):229-234.
- [8] 宋朝敏,王程毅,陈涵强,等.新生大鼠高氧脑损伤的评价研究[J].中国新生儿科杂志,2014,29(1):54-57.
- [9] YOUNG J M, VANDEWOUW M M, MORGAN B R, et al. Altered white matter development in children born very preterm[J]. Brain Struct Funct, 2018, 223(5): 2129-2141.
- [10] KIDOKORO H, ANDERSON P J, DOYLE L W, et al. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis[J]. Pediatrics, 2014, 134(2): 444-453.
- [11] VINALL J, MILLER S P, BJORNSEN B H, et al. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age[J]. Pediatrics, 2014, 133(3): 4124-21.
- [12] 史少阳. D114 与 VEGF 在大鼠早产儿视网膜病变模型中的表达及其相互关系的研究[D].沈阳:中国医科大学,2012.
- [13] CHEN C M, CHOU H C. Hyperoxia disrupts the intestinal barrier in newborn rats[J]. Exp Mol Pathol, 2016, 101(1): 44-49.
- [14] 杨娜,周柏松,王亚茹,等.人参皂苷 Rg1 生物活性研究进展[J].中华中医药杂志,2018,33(4):1463-1465.
- [15] 王敏,田丹,谭伟,等.人参皂苷 Rg1 对染铅幼鼠学习记忆的影响[J].毒理学杂志,2012,26(1):28-30.
- [16] 黄天文,何饶丽,周梦,等.人参皂苷 Rg1 对寡聚肽 A $\beta_{1-42}$  增加 JNK 活性及诱导凋亡的影响[J].中国药理学通报,2015,31(1):60-63.
- [17] 谢南昌,余梦嫣,王翠,等.线粒体钙单向转运体在  $\beta$  淀粉样蛋白诱导小胶质细胞凋亡中的作用机制[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(2):99-103.
- [18] LI W, LI W, LENG Y, et al. Ferroptosis Is Involved in diabetes myocardial ischemia/reperfusion injury through endoplasmic reticulum stress[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(2): 210-225.
- [19] OAKES S A, PAPA F R. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology[J]. Annu Rev Pathol, 2015, 10: 173-194.
- [20] IURLARO R, MUOZPINEDO C. Cell death induced by endoplasmic reticulum stress[J]. FEBS J, 2016, 283(14): 2640-2652.
- [21] LI R, WANG Y, CHEN P, et al. G-protein-coupled estrogen receptor protects retinal ganglion cells via inhibiting endoplasmic reticulum stress under hyperoxia[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(5): 3780-3788.

(2022-09-27 收稿,2022-12-03 修回)  
中文编辑:严征;英文编辑:张启芳