DOI:10.16016/j.2097-0927.202202166

蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中 ROS 和 PDGFR 活化的研究

廖忆思,黄加尚,谢延风,石全红,但 炜,蒋 理,向 怡,王 宽,詹 彦 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科

[摘要] **目的** 观察蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage,SAH)后抑制血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor,PDGFR)活化及活性氧(reactive oxygen species,ROS)对早期脑损伤(Early brain injury,EBI)的作用,探讨它们影响 SAH 后早期脑损伤的可能机制。**方法** 将成年雄性 SD 大鼠随机分为假手术组、SAH 组、PDGF 受体抑制组和 ROS 抑制组,每组 12 只。通过血管内穿刺法建立大鼠 SAH 模型,1 h 后,治疗组动物通过腹腔注射相应的药物。在术后 24、48 h,统计动物死亡率、体质量变化、神经行为学评分评估大脑功能障碍,测定脑含水量评估血脑屏障通透性。采用 Western blot 检测 PDGFR 及其磷酸化产物变化情况以及 SAH 后磷酸化 JNK、MMP-9 的表达。分别检测脂质和蛋白的氧化产物 MDA 含量和 ROS 水平。**结果** 抑制 PDGFR 的激活、清除 ROS 都能使 SAH 后脑含水量降低($P<0.05$),减少 MMP-9 表达($P<0.05$),改善神经功能评分($P<0.05$),减少 ROS 及 MDA 产生($P<0.05$),减少 JNK 和 c-Jun 的磷酸化 JNK 和 c-Jun 的磷酸化。抑制 ROS 的生成能在一定程度上减少 PDGFR 的激活,抑制 PDGFR 的激活也能在一定程度上减少 ROS 的产生($P<0.05$)。**结论** 大鼠蛛网膜下腔出血后,ROS 参与了 PDGFR 的激活,PDGFR 激活能进一步加重自由基损伤。JNK-MMP-9 途径是早期脑损伤中引起血脑屏障破坏的重要途径。

[关键词] 蛛网膜下腔出血;早期脑损伤;血小板源生长因子;活性氧
[中图法分类号] R363.21; R651.15; R743.35 [文献标志码] A

Activation of PDGFR and ROS in early brain injury in rats after subarachnoid hemorrhage

LIAO Yisi, HUANG Jiashang, XIE Yanfeng, SHI Quanhong, DAN Wei, JIANG Li, XIANG Yi, WANG Kuan, ZHAN Yan Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effects of inhibiting the activation of platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) and reactive oxygen species (ROS) on early brain damage (EBI) after subarachnoid hemorrhage (SAH), and explore their possible acting mechanism in the process. **Methods** Adult male SD rats were randomly divided into sham operation group, SAH group, PDGF receptor inhibition group and ROS inhibition group, with 12 rats in each group. The rat model of SAH was established by intravascular puncture. In 1 h later, the rats in the treatment groups were injected with corresponding drugs by intraperitoneal injection. At 24 and 48 h after operation, animal mortality and body weight changes were observed, brain dysfunction was evaluated with neurobehavioral assessment, and brain water content was measured to evaluate blood-brain barrier permeability. Western blot analysis was used to detect the changes of PDGFR and phosphorylated PDGFR and the expression of p-JNK and p-MMP-9 after SAH. The oxidation products of lipids and proteins, malondialdehyde (MDA) and ROS were also detected. **Results** Both inhibiting the activation of PDGFR and scavenging ROS reduced brain water content after SAH ($P<0.05$),

[基金项目] 重庆市自然科学基金一般项目(cstc2015jcyjA10077)
[通信作者] 詹 彦,E-mail:zhan.yan2@hotmail.com

2097-0927/Copyright © 2022,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

decreased the expression of MMP-9 ($P<0.05$), improved the neurological function score ($P<0.05$), reduced the production of ROS and MDA ($P<0.05$), and decreased the phosphorylation of JNK and c-Jun. Inhibiting the generation of ROS suppressed the activation of PDGFR to a certain extent, and inhibiting the activation of PDGFR also reduced the generation of ROS to a certain extent ($P<0.05$). **Conclusion** After SAH in rats, ROS is involved in the activation of PDGFR, and its activation can further aggravate free radical damage. The JNK-MMP-9 pathway is indeed an important pathway that causes blood-brain barrier disruption in EBI.

[**Key words**] subarachnoid hemorrhage; early brain injury; platelet-derived growth factor; reactive oxygen species

Supported by the General Program of Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2015jcyjA10077). Corresponding author: ZHAN Yan, E-mail: zhan.yan2@hotmail.com

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage,SAH)是出血性中风的一种类型,幸存者通常会留下永久性残疾、认知缺陷(尤其是执行功能和短期记忆)和心理健康症状(例如抑郁,焦虑),导致与健康相关的生活质量显著下降[1-2]。SAH 后早期脑损伤(early brain injury, EBI)是指各种原因引起的 SAH 发生后的 72 h 内全脑的急性损伤,可能是发生脑血管痉挛以及神经后遗症的重要原因。已经有研究表明:血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)信号传导在原肠胚形成以及颅神经、心脏神经、性腺、肺脏、肠道、皮肤、骨骼等发育中具有重要作用[3],在血管形成和早期造血中也已经明确了 PDGFR 信号转导的作用[1]。PDGF 信号传导与多种疾病有关。在脑出血的实验小鼠模型中,纤溶酶激活 PDGF-DD 有助于炎症和巨噬细胞浸润[4]。在前期实验中,我们发现 PDGFR 通路和氧化应激通路均能介导早期脑损伤,并提出两者可能在一定程度上相互影响[5-6]。本研究通过建立大鼠 SAH 模型,设立 24、48 h 两个时间节点,研究 SAH 后抑制 PDGFR 活化及活性氧(reactive oxygen species,ROS)对早期脑损伤的作用,探讨它们影响 SAH 后早期脑损伤的可能机制,以期为临床治疗提供新的思路和靶点。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

48 只成年雄性健康 Sprague-Dawley 大鼠购自重庆医科大学实验动物中心,体质量(290±20)g,分为假手术组(sham)、SAH 组、PDGF 受体抑制组(Imatinib)和 ROS 抑制组(N-乙酸半胱氨酸,N-acetyl-L-cysteine,NAC),每组 12 只。参考文献[6]报道的血管内穿刺方法建立 SAH 模型:采用 5%水合氯醛(0.6 mL/100 g)+2%戊巴比妥钠(0.2 mL/100 g)麻醉大鼠,行颈部正中纵行切口,结扎左侧颈外动脉后,经残端插入尼龙线,至颈内动脉到大脑中动脉和大脑前动脉分叉处刺破血管壁。手术完成后,置大鼠于加温垫上,直至自主呼吸恢复。假手术组(sham 组)同样进行手术步骤,但尼龙线不插破血管。sham 组、SAH 组术后 1 h 按体质量给予 1.2 mL/kg 生理盐水,Imatinib 组与 NAC 组分别于术后 1 h 给予 Imatinib (120 mg/kg)[5-6] 和 NAC (200 mg/kg)[7]腹腔注射。分别于术后 24、48 h 收集标本。

根据文献[8]报道的方法,将脑底面及脑桥腹侧面分为 6 个部分,每部分按出血量多少进行评分(0~3 分),共 18 分,分值越大,出血越严重。≤8 分及≥16 分均不纳入[9]。若动物死亡,则随机补充以保证样本量。本实验中共死亡 8 只大鼠,总死亡率为 14.29%。本研究的动物实验方案经重庆医科大学实验动物伦理委员会核准。

1.2 试剂

Phospho-PDGF Receptor β 小鼠抗大鼠单克隆抗体、PDGF Receptor β 小鼠抗大鼠单克隆抗体、β-tubulin 兔抗大鼠单克隆抗体、Phospho-SAPK/JNK 小鼠抗大鼠单克隆抗体、SAPK/JNK 小鼠抗大鼠单克隆抗体、c-Jun 兔抗大鼠单克隆抗体、Phospho-c-Jun 兔抗大鼠单克隆抗体均为美国 CST 公司产品;NAC HRP 标记山羊抗兔 IgG、HRP 标记山羊抗鼠 IgG 为 Beyotime(中国)公司产品。

1.3 大鼠神经行为学评分

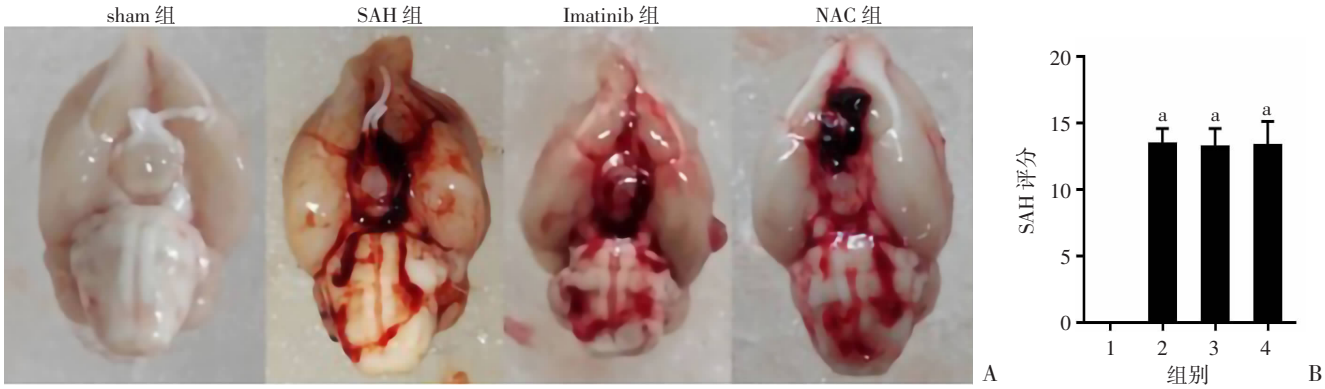
SAH 后 24、48 h,按改良的 Garcia 法进行评定。从四肢活动度、自主性活动、前肢伸展、体侧本体感觉、爬坡和触须反应 6 个方面对大鼠行为进行评价,每项 3 分,总分 18 分,得分越低说明大鼠神经功能缺失越明显。

1.4 脑含水量测定

大鼠麻醉后,快速断头取脑。脑组织切为 4 个部分,称湿质量后放入 55 ℃烘箱中烘烤 72 h,再称干质量,脑含水量=(湿质量-干质量)/湿质量×100%。

1.5 Western blot 检测

动物以 5%水合氯醛(0.6 mL/100 g)+2%戊巴比妥钠(0.2 mL/100 g)麻醉,剖开胸腔,暴露心脏,以 4 ℃预冷的PBS溶液作左心室灌注(1mL/kg),剪开



A:大鼠术后 24 h 大脑出血情况;B:各组 SAH 评分(n=12) 1:sham 组;2:SAH 组;3:Imatinib 组;4:NAC 组;a:P<0.05,与 sham 组比较

图 1 各组大鼠术后 24 h 大脑出血情况与 SAH 评分

右心耳,灌注至右心耳流出液变清亮后断头取脑,分作 2 份(即双侧大脑半球)。样本先以液氮冷冻后于 -80 ℃保存。经过蛋白质提取、蛋白浓度测定后配制成 2 μg/μL 的待测液,行 SDS-PAGE 电泳,转膜,孵育,发光显色后使用 Image lab 对目标条带进行定量分析。

1.6 MDA 含量和 ROS 水平的测定

取大鼠新鲜脑组织研磨匀浆,用 MDA 检测试剂盒(Beyotime,中国)和 ROS 检测试剂盒(Beyotime,中国)测定。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组间差异比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素分析,事后检验采用 Dunnett's 检验比较对照组和实验组间的差异。检验水准:α=0.05。

2 结果

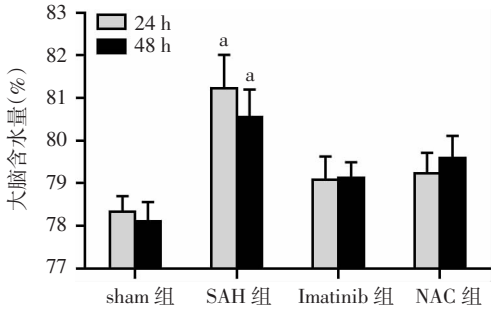
2.1 抑制 PDGFR 活化和 ROS 可以改善 SAH 后早期脑损伤

2.1.1 SAH 评分比较 与 SAH 组相比,Imatinib 组及 NAC 组的 SAH 评分无明显差异(图 1),表明手术对大鼠整体产生的应激相似。

2.1.2 脑含水量变化 术后 24、48 h,SAH 组的脑含水量均明显高于其他组(P<0.05,图 2),表明使用 Imatinib 和 ROS 抑制剂明显缓解了大鼠 SAH 后脑水肿。

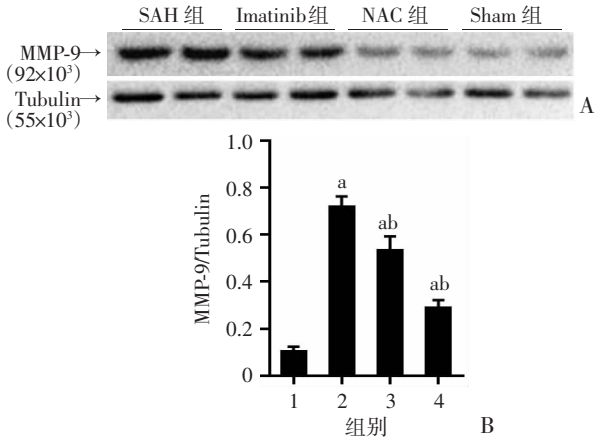
2.1.3 MMP-9 表达变化 术后 24 h,SAH 组 MMP-9 表达较 sham 组明显升高,Imatinib 组和 NAC 组的 MMP-9 表达较 SAH 组降低(P<0.05,图 3),表明 Imatinib 和 ROS 抑制剂的使用使 SAH 引起的大鼠早期脑损伤导致的血脑屏障破坏得到了缓解。

2.1.4 神经功能评分比较 术后 24、48 h,SAH 组神经功能评分较 sham 组明显降低(P<0.05),Imatinib 组与 NAC 组较 SAH 组明显升高(P<0.05,图 4),表明使用 ROS 抑制剂或 Imatinib 抑制 PDGFR 均能改善 SAH 后的早期脑损伤。



a:P<0.05,与其他组比较

图 2 各组大鼠术后 24、48 h 脑含水量 (n=12)



1:sham 组;2:SAH 组;3:Imatinib 组;4:NAC 组;a:P<0.05,与 sham 组比较;b:P<0.05,与 SAH 组比较

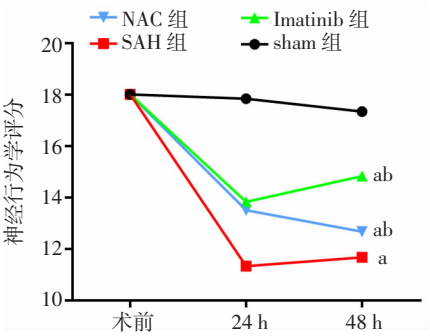
A:Western blot 检测;B:半定量分析

图 3 Western blot 检测各组大鼠术后 24 h 脑组织中 MMP-9 表达 (n=6)

2.2 氧化损伤参与 PDGFR 激活

2.2.1 MDA 含量与 ROS 水平的变化 术后 24、48 h,Imatinib 组与 NAC 组脑组织中 MDA 含量和 ROS 水平

较 SAH 组均下降;与 Sham 组比较,SAH 组 ROS 水平明显上升(P<0.05,图 5),提示抑制 ROS 后,SAH 后的早期脑损伤得到缓解,ROS 参与了早期脑损伤。



a:P<0.05,与 sham 组比较;b:P<0.05,与 SAH 组比较

图 4　各组大鼠神经行为学评分　(n=6)

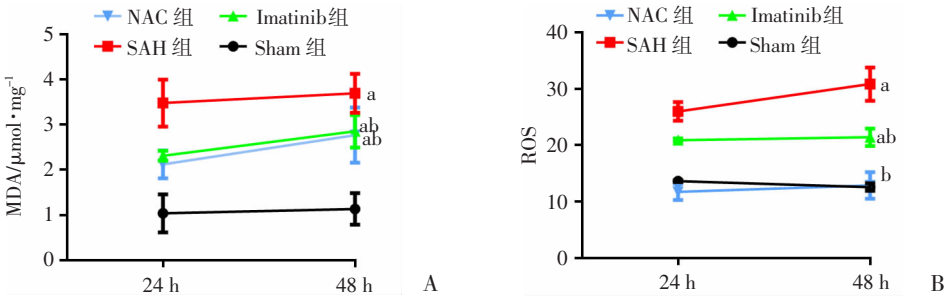
2.2.2　PDGFRβ 与 p-PDGFRβ 的表达　术后 24、48 h,与 SAH 组相比,Imatinib 组和 NAC 组大鼠脑组织中 PDGFRβ 与 p-PDGFRβ 的表达明显降低(P<0.05,图 6),表明 NAC 和 imatinib 不仅抑制了 PDGFRβ 的表达,还抑制了 p-PDGFRβ 的表达,即抑制 PDGFRβ 的活性。

2.3　PDGFR 活化可能通过 JNK 与 c-Jun 通路参与早期脑损伤

术后 24 h,与 SAH 组相比,NAC 组和 Imatinib 组脑组织中 p-JNK、p-c-Jun 表达均下降(P<0.05,图 7)。表明 SAH 后,JNK 通路活性上升,而 PDGFR 抑制剂抑制了 JNK 和 c-Jun 的磷酸化,JNK 途径可能是 PDGFR 发挥作用的途径。

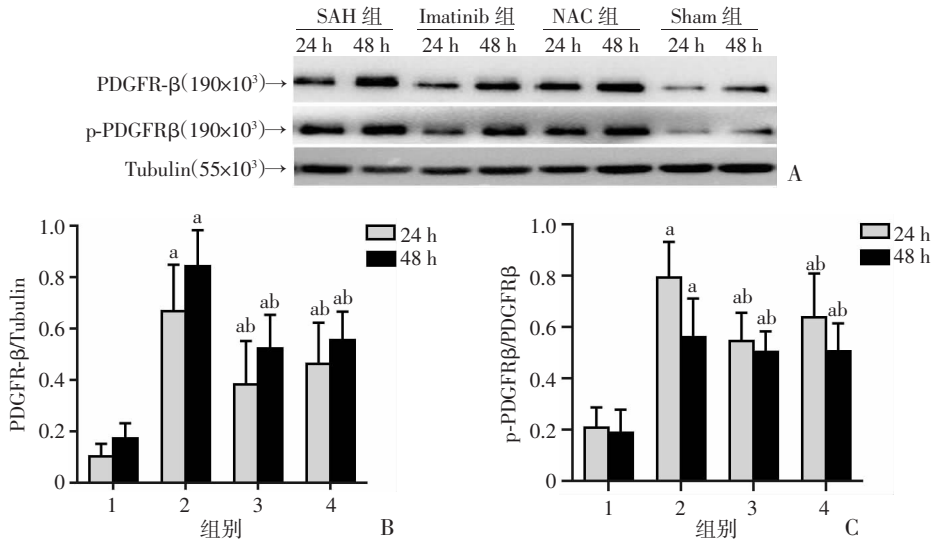
3　讨论

以往对 SAH 的研究主要集中在脑血管痉挛和迟发性脑缺血[10]。临床试验表明:脑血管痉挛并不是 SAH 患者预后不良的唯一原因。越来越多的证据表明:SAH 发病后 72 h 内的早期脑损伤是导致患者死亡



a:P<0.05,与 sham 组比较;b:P<0.05,与 SAH 组比较

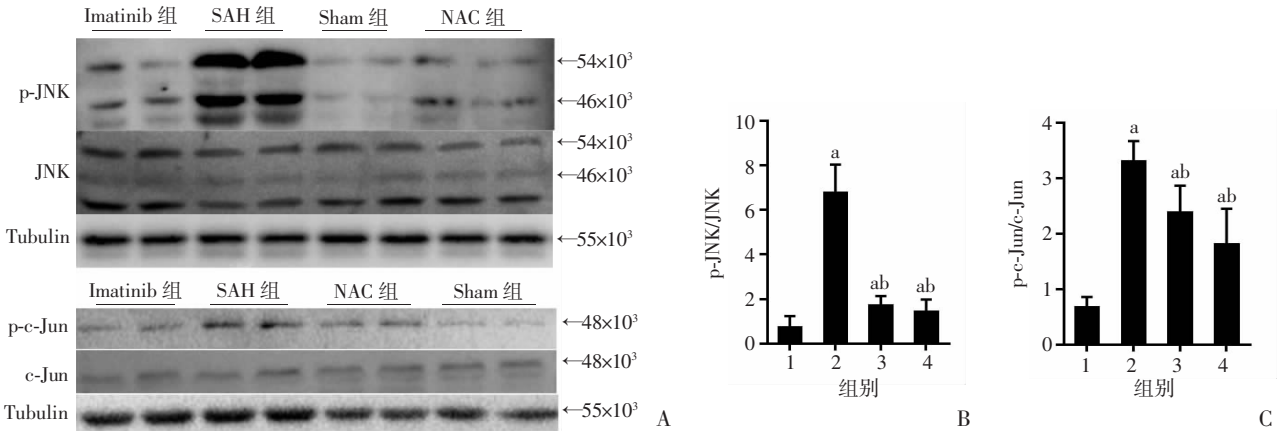
图 5　各组大鼠术后 24、48 h 脑组织中 MDA 含量(A)与 ROS(B)水平的变化　(n=6)



1:sham 组;2:SAH 组;3:Imatinib 组;4:NAC 组;a:P<0.05,与 sham 组比较;b:P<0.05,与 SAH 组比较

A:Western blot 检测;B、C:分别为 PDGFR-β、p-PDGFRβ 表达半定分析

图 6　Western blot 检测各组大鼠术后 24、48 h 脑组织中 PDGFRβ、p-PDGFRβ 的表达　(n=6)



1:sham 组;2:SAH 组;3:Imatinib 组;4:NAC 组;a:$P<0.05$,与 Sham 组比较;b:$P<0.05$,与 SAH 组比较

A:Western blot 检测;B、C:分别为 p-JNK、p-c-Jun 表达半定量分析

图 7 Western blot 检测各组大鼠术后 24 h 脑组织中 JNK 与 c-jun 的表达 ($n=6$)

率高、致残率高的主要原因。早期脑损伤的主要病理机制包括颅内压升高、脑血流量减少、氧化应激、神经炎症、血脑屏障破坏、脑水肿和神经元细胞凋亡等[11-12]。神经炎症和脑水肿在 SAH 后早期胞损伤中起着重要作用[13-14]。神经炎症反应对中枢神经系统稳态至关重要[15]。然而,过度的神经炎症反应还可能破坏血脑屏障的连接复合体,导致血脑屏障功能障碍,引起多种炎症性中枢神经系统疾病[16]。有研究表明:SAH 后 MMP-9 和血管内皮生长因子(VEGF)的过表达促进 BBB 通透性的增加,与神经炎症和脑水肿有关[17]。

本课题组在之前的研究中发现:大鼠发生 SAH 后数小时内的抗氧化应激干预可有效减轻早期脑损伤,大鼠发生 SAH 后 24 h 内出现脑组织氧化应激状态的增强[5],也发生 PDGFR 的活化[6]。在缺血后的大脑中,氧化应激会触发小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,导致炎症介质(如细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶)水平显著升高[18],并导致大脑内皮细胞完整性丧失。PDGFR-β 直接参与 SAH 后的血管事件,有研究表明:PDGFR-β 在 SAH 后升高,到 72 h 时,其表达回到基线水平[19]。而对于 SAH 后发生早期脑损伤时 PDGFR 及 ROS 的关系则鲜有研究。

本研究建立大鼠 SAH 模型,模拟临床实施治疗,在出血后 1 h 分别应用 PDGFR 抑制剂 Imatinib 及 ROS 抑制剂 NAC 腹腔注射处理,检测 PDGFR 和脂质氧化产物水平,并统计动物死亡率、体质量变化,评估神经行为学障碍、血脑屏障通透性,测定脑含水量。证实了 PDGFR 以及氧化应激损伤在大鼠 SAH 后的早期脑损伤中起着重要作用。抑制 PDGFR 表达后,动物的脑水肿、血脑屏障、行为学评分都得到改善,而且氧化应激产物水平也有一定下降;同时,在使用了 ROS 清除剂后,PDGFR 的激活也受到抑制。因此,我们推测:在早期脑损伤中,ROS 参与了 PDGFR 的激活,同时,PDGFR 激活能进一步加重自由基损伤。本研究观察到大鼠 SAH 后应用 PDGFR 抑制剂,MMP-9 表达下降,脑水肿程度降低,JNK 通路的激活也被抑制,这与上述结果相符,表明 MAPK 通路中的 JNK 通路是 SAH 后早期脑损伤中 PDGFR 活化发挥效应的重要途径。有研究也证实:除了直接被 PDGF 激活之外,PDGFR 还能够以配体非依赖性途径活化,如氧化应激可以在不依赖配体存在的条件下直接激活 PDGFR[8, 20-22]。这些研究中还提到:在没有 PDGF 的情况下,ROS 可能通过 Src 家族激酶的活化而间接地使 PDGFR 磷酸化。此外,PDGFR 介导的 mTOR 激活的下游信号传导抑制了自噬,并伴随着线粒体 ROS 的积累。

本研究结果显示:抑制 PDGFR 表达后,SAH 大鼠的脑水肿、血脑屏障、行为学评分都得到改善,且氧化应激产物水平也有一定下降;同时,在使用了 ROS 的抑制剂之后,PDGFR 的激活也受到抑制。表明 ROS 参与了 PDGFR 的激活,PDGFR 激活能进一步加重自由基损伤。JNK-MMP-9 途径是早期脑损伤中引起血脑屏障破坏的重要途径。本研究为临床上减少早期脑损伤、防止血脑屏障破坏以及改善早期脑损伤时的脑水肿提供了参考数据。本研究还发现抑制 PDGFR 表达或抑制氧化应激产生都不能完全改善早期脑损伤后被破坏的血脑屏障,这是因为早期脑损伤不仅只引起 SAH 后的脑水肿,还引起神经炎症[23-24]。如何在早期给予干预,减少这一过程对疾病后续发展的影响,需要进一步研究。

参考文献:

[1] PAPADOPOULOS N, LENNARTSSON J. The PDGF/PDGFR pathway as a drugtarget[J]. Mol Aspects Med, 2018, 62: 75-88. DOI: 10.1016/j.mam.2017.11.007.

[2] LOVELOCK C E, RINKEL G J E, ROTHWELL P M. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review[J]. Neurology, 2010, 74(19): 1494-1501. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181dd42b3.

[3] CONTRERAS O, CÓRDOVA-CASANOVA A, BRANDAN E. PDGF-PDGFR network differentially regulates the fate, migration, proliferation, and cell cycle progression of myogenic cells[J]. Cell Signal, 2021, 84: 110036. DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110036.

[4] YANG P, MANAENKO A, XU F, *et al*. Role of PDGF-D and PDGFR-β in neuroinflammation in experimental ICH mice model[J]. Exp Neurol, 2016, 283(Pt A): 157-164. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.06.010.

[5] ZHAN Y, CHEN C H, SUZUKI H, *et al*. Hydrogen gas ameliorates oxidative stress in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Crit Care Med, 2012, 40(4): 1291-1296. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823da96d.

[6] ZHAN Y, KRAFFT P R, LEKIC T, *et al*. Imatinib preserves blood-brain barrier integrity following experimental subarachnoid hemorrhage in rats[J]. J Neurosci Res, 2015, 93(1): 94-103. DOI: 10.1002/jnr.23475.

[7] 秦媛媛. NADPH 和 NOX 抑制剂 Apocynin(夹竹桃麻素)联用在小鼠脑卒中模型中抗炎和神经保护的作用[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
QIN Y Y. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of combined NADPH and the NOX inhibitor apocynin in a mouse model of stroke[D]. Suzhou: Soochow University, 2017.

[8] KOBAYASHI K, ARAYA J, MINAGAWA S, *et al*. Involvement of PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis[J]. J Immunol, 2016, 197(2): 504-516. DOI: 10.4049/jimmunol.1600265.

[9] CHEN C H, MANAENKO A, ZHAN Y, *et al*. Hydrogen gas reduced acute hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation in a focal ischemia rat model[J]. Neuroscience, 2010, 169(1): 402-414. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.04.043.

[10] NEIFERT S N, CHAPMAN E K, MARTINI M L, *et al*. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the last decade[J]. Transl Stroke Res, 2021, 12(3): 428-446. DOI: 10.1007/s12975-020-00867-0.

[11] GERAGHTY J R, DAVIS J L, TESTAI F D. Neuroinflammation and microvascular dysfunction after experimental subarachnoid hemorrhage: emerging components of early brain injury related to outcome[J]. Neurocrit Care, 2019, 31(2): 373-389. DOI: 10.1007/s12028-019-00710-x.

[12] RASS V, HELBOK R. Early brain injury after poor-grade subarachnoidhemorrhage[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19(10): 78. DOI: 10.1007/s11910-019-0990-3.

[13] HAYMAN E G, WESSELL A, GERZANICH V, *et al*. Mechanisms of global cerebral edema formation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2017, 26(2): 301-310. DOI: 10.1007/s12028-016-0354-7.

[14] ZHANG Z Y, FANG Y J, LENAHAN C, *et al*. The role of immune inflammation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Exp Neurol, 2021, 336: 113535. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113535.

[15] MUNDT S, GRETER M, FLÜGEL A, *et al*. The CNS immune landscape from the viewpoint of a T cell[J]. Trends Neurosci, 2019, 42(10): 667-679. DOI: 10.1016/j.tins.2019.07.008.

[16] BENNETT M, CHIN A, LEE H J, *et al*. Proteoglycan 4 reduces neuroinflammation and protects the blood-brain barrier after traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2021, 38(4): 385-398. DOI: 10.1089/neu.2020.7229.

[17] WU C, HU Q, CHEN J Y, *et al*. Inhibiting HIF-1α by 2ME2 ameliorates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 437(3): 469-474. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.06.107.

[18] BALL S G, SHUTTLEWORTH C A, KIELTY C M. Vascular endothelial growth factor can signal through platelet-derived growth factorreceptors[J]. J Cell Biol, 2007, 177(3): 489-500. DOI: 10.1083/jcb.200608093.

[19] WAN W F, DING Y, XIE Z Y, *et al*. PDGFR-β modulates vascular smooth muscle cell phenotype *via* IRF-9/SIRT-1/NF-κB pathway in subarachnoid hemorrhage rats[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(7): 1369-1380. DOI: 10.1177/0271678x18760954.

[20] KURITA Y, ARAYA J, MINAGAWA S, *et al*. Pirfenidone inhibits myofibroblast differentiation and lung fibrosis development during insufficient mitophagy[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 114. DOI: 10.1186/s12931-017-0600-3.

[21] AOMATSU E, CHOSA N, NISHIHIRA S, *et al*. Cell-cell adhesion through N-cadherin enhances VCAM-1 expression via PDGFRβ in a ligand-independent manner in mesenchymal stem cells[J]. Int J Mol Med, 2014, 33(3): 565-572. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1607.

[22] FRIJHOFF J, DAGNELL M, AUGSTEN M, *et al*. The mitochondrial reactive oxygen species regulator p66Shc controls PDGF-induced signaling and migration through protein tyrosine phosphatase oxidation[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 68: 268-277. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.12.022.

[23] TAO T, LIU G J, SHI X, *et al*. DHEA attenuates microglial activation *via* induction of JMJD3 in experimental subarachnoid haemorrhage[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 243. DOI: 10.1186/s12974-019-1641-y.

[24] PENG Y C, ZHUANG J F, YING G Y, *et al*. Stimulator of IFN genes mediates neuroinflammatory injury by suppressing AMPK signal in experimental subarachnoid hemorrhage[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 165. DOI: 10.1186/s12974-020-01830-4.

(收稿:2022-02-28;修回:2022-03-08)
(编辑 吴培红)