



活性多肽GRGDS对氧糖剥夺诱导PC12细胞损伤的保护作用及其机制研究

张城, 马剑平, 沈育桦, 朱文君, 刘河龙, 邱彦

Protective effect and mechanism of active peptide GRGDS on PC12 cells damage by oxygen-glucose deprivation

ZHANG Cheng, MA Jianping, SHEN Yuhua, ZHU Wenjun, LIU Helong, QIU Yan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202007053>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

二氯乙酸钠对氧糖剥夺损伤的BV2细胞的保护作用及其机制研究

Protective effect and mechanism of sodium dichloroacetate on BV2 cells damaged by OGD

药学实践杂志. 2019, 37(2): 146-150 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.02.009

4个黄芪异黄酮类化合物对PC 12细胞分化的影响

The effect of four compounds of astragalus isoflavones on the differentiation of PC 12 cells

药学实践杂志. 2020, 38(3): 232-236 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202001045

泽漆抑制三阴乳腺癌MDA-MB-231细胞及其凋亡机制研究

Inhibitory effect of *Euphorbia helioscopia* on human triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells and its possible mechanism of apoptosis

药学实践杂志. 2017, 35(4): 337-340,358 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.012

海绵来源的smenospongine诱导乳腺癌MCF7细胞凋亡机制研究

Effect of marine sponge-derived smenospongine on apoptosis in breast cancer MCF7 cells

药学实践杂志. 2018, 36(5): 399-402,421 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.004

四烯甲萘醌保护成骨细胞氧化损伤的作用研究

Study on the protective effect of menatetrenone against the oxidative stress of osteoblasts

药学实践杂志. 2020, 38(6): 523-527 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005047

槟榔醇提取物对H9C2心肌细胞的抗缺氧保护作用

Protective effect of areca catechu linn ethanol extract against hypoxia in H9C2 cells

药学实践杂志. 2019, 37(4): 294-298 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.002



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

活性多肽 GRGDS 对氧糖剥夺诱导 PC12 细胞损伤的保护作用及其机制研究

张 城, 马剑平, 沈育桦, 朱文君, 刘河龙, 邱 彦 (上海健康医学院附属浦东新区人民医院药剂科, 上海 201200)

[摘要] 目的 研究活性多肽 GRGDS 对氧糖剥夺(OGD)损伤模型中大鼠神经细胞(PC12 细胞)的保护作用,并探讨其作用机制。方法 将 PC12 细胞分成对照组、ODG 组、活性多肽 GRGDS 治疗组,通过氧糖剥夺模拟体外脑缺血建立损伤模型。用噻唑蓝(MTT)比色法和流式细胞仪检测氧糖剥夺后细胞凋亡情况,酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测氧糖剥夺后 PC12 细胞上清液中炎症因子,肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 1β (IL- 1β) 的含量变化,蛋白质印迹法(Western blot)检测凋亡通路相关蛋白表达情况。结果 MTT 法和流式细胞仪检测结果表明,活性多肽 GRGDS 显著降低氧糖剥夺后 PC12 细胞凋亡($P<0.05$);ELISA 检测结果表明,活性多肽 GRGDS 明显降低氧糖剥夺后 PC12 细胞上清液中 TNF- α 和 IL- 1β 的含量($P<0.05$),Western blot 结果显示,活性多肽 GRGDS 可显著降低氧糖剥夺损伤诱导的 PC12 细胞 p-JNK、Bax、cleaved caspase 3 等的蛋白表达水平($P<0.01$)。结论 活性多肽 GRGDS 对氧糖剥夺损伤的 PC12 细胞具有保护作用,其机制可能与抗凋亡、抗炎作用有关。

[关键词] 活性多肽;GRGDS;氧糖剥夺;PC12 细胞;凋亡

[中图分类号] R743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)04-0317-05

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202007053

Protective effect and mechanism of active peptide GRGDS on PC12 cells damage by oxygen-glucose deprivation

ZHANG Cheng, MA Jianping, SHEN Yuhua, ZHU Wenjun, LIU Helong, QIU Yan (Department of Pharmacy, Pudong New Area People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201200, China)

[Abstract] **Objective** To study the protective effect of active peptide GRGDS on rat nerve cells (PC12 cells) in oxygen glucose deprivation (OGD) injury model and explore its mechanism of action. **Methods** PC12 cells were divided into control group, ODG group, and active peptide GRGDS treatment group. The injury model was established by simulating in vitro cerebral ischemia by oxygen and sugar deprivation. MTT and flow cytometry were used to detect apoptosis after oxygen-glucose deprivation. ELISA method was used to detect the changes of inflammatory factors TNF- α and IL- 1β in PC12 cell supernatant after oxygen-glucose deprivation. Western blot was used to detect the expression of apoptosis pathway-related proteins. **Results** The results of MTT and flow cytometry showed that the active peptide GRGDS significantly reduced the apoptosis of PC12 cells after oxygen glucose deprivation ($P<0.05$). ELISA test results showed that the active peptide GRGDS significantly reduced the content of TNF- α and IL- 1β in the supernatant of PC12 cells after oxygen-glucose deprivation. ($P<0.05$). Western blot results showed that the active peptide GRGDS significantly reduced the expression levels of p-JNK, Bax, and cleaved caspase 3 in PC12 cells mediated by oxygen-glucose deprivation injury ($P<0.01$). **Conclusion** The active peptide GRGDS has protective effect on PC12 cells damaged by oxygen and glucose deprivation. The mechanism may be related to anti-apoptotic and anti-inflammatory effects.

[Key words] active peptide; GRGDS; oxygen glucose deprivation; PC12 cells; apoptosis

脑卒中是人类疾病中最常见的脑血管疾病,已经成为人类死亡的第二大原因^[1]。脑卒中引起的一系列并发症和后遗症给患者家庭带来了不可估量

的负担。脑卒中分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中两种,其中,缺血性脑卒中又称脑中风,是脑卒中主要的发病方式,约占脑卒中患者的 83% 以上^[2]。目前,尚无有效的治疗药物用于脑卒中引起的损伤,尤其是对于神经损伤的治疗^[3]。活性多肽 GRGDS 是由甘氨酸-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-丝氨酸(Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, GRGDS)5 种氨基酸构成,主要通过形成一个 β 转角的方式与其他细胞发生黏连^[4],因而,能够阻断细胞外基质和细胞表面整

[基金项目] 上海健康医学院协同创新重点专项,抗脑卒中新药临床评价研究技术平台建设(SPCI-18-13-001)

[作者简介] 张 城,硕士研究生,研究方向:心脑血管疾病, Tel: 18621332658, Email: zhang_cheng0102@163.com

[通信作者] 邱 彦,主任药师,副教授,研究方向:医院药学、药理学, Tel: 13918439781, Email: qiuyan2189@163.com

合素的结合和黏附,可应用于组织工程或者癌症和肿瘤方面。本试验采用PC12细胞体外模拟脑缺血模型,探讨活性多肽GRGDS对氧糖剥夺损伤后的PC12细胞是否具有保护作用。

1 材料

1.1 细胞株

PC12细胞购自ATCC细胞库,培养在含有10%胎牛血清的完全培养液中,每12h观察一次细胞的生长状态,每24h更换一次细胞培养液,待细胞长到80%进行传代。

1.2 药物与试剂

活性多肽GRGDS(上海淘普生物科技有限公司);高糖DMEM培养液、DMEM无糖培养液(Gibco公司);凋亡试剂盒、蛋白质提取试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);抗体: β -肌动蛋白(β -actin)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(caspase 3)、活化型含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cleaved caspase 3)、磷酸化c-Jun氨基末端激酶(P-SAPK/JNK)、Bax蛋白(美国CST公司)。

1.3 仪器

细胞培养箱、酶标仪(美国Thermo公司);低温高速离心机(德国Eppendorf公司);细胞缺氧装置(美国Billips-Rothenberg公司);流式细胞仪(BDBiosci-ences公司);Western blot图像扫描仪(美国Odyssey公司)。

2 方法

2.1 PC12细胞氧糖剥夺损伤模型的建立

氧糖剥夺模型参照文献^[5]体外模拟脑缺血模型,即OGD模型,再根据实验过程中的实际情况稍作改造。将细胞培养在培养板中,待细胞生长至培养板底面积80%以上,将对照组的培养液换成无血清高糖完全培养液,OGD组换成无糖培养液,活性多肽GRGDS给药组换成加有GRGDS药物处理的无糖培养液。将含有3组细胞的培养板置于恒温培养箱中孵育1h,然后将模型组和给药组的细胞置于缺氧装置中,通入混合气体(95% N_2 ,5% CO_2),使装置内的氧气完全排出,分别将细胞缺糖和缺氧2、4、6、8h后取出,采用MTT法选出细胞损伤的最佳时间,进行后续试验研究。

2.2 MTT法测定细胞活力

将PC12细胞以 2.0×10^5 个/ml的密度铺于96孔板中,按照“2.1”项下方法进行操作,在缺糖、缺氧之前,将给药组细胞的培养液换成含有不同浓

度的活性多肽GRGDS(10、1、0.1、0.01、0.001、0.0001 μ g/ml)的无糖培养液置于培养箱中适应1h,OGD组和给药组一同置于缺氧装置中缺氧4h。缺氧过后取出培养板,在避光条件下将所有组的细胞加入每孔20 μ l提前配好的0.5%MTT溶液(5 mg/ml),用锡箔纸包好将其放入37 $^{\circ}$ C恒温培养箱中,继续孵育4h后弃掉上清液,再向每个细胞培养孔中加入150 μ l二甲基亚砜(DMSO)溶液,温室振荡5 min,用全自动酶标仪在492 nm波长处检测每个孔中细胞的吸光值(A)。

2.3 流式细胞仪检测细胞凋亡

将PC12细胞铺于6孔板中,待细胞贴壁后将OGD组中的培养液换成无糖DMEM培养液,给药组中的培养液换成加有活性多肽GRGDS处理的无糖DMEM培养液,恒温孵育1h后置于缺氧装置中缺氧4h,缺糖、缺氧后弃掉每孔中的细胞上清液,用磷酸盐缓冲液(PBS)清洗2次,洗掉细胞表面残留的培养液,再用不含依地酸(EDTA)的胰蛋白酶消化液消化1~2 min。将各组细胞置于不同的离心管中,以1200 r/min离心5 min,弃上清液,再加入PBS,将细胞进行重悬后再离心。离心后弃掉上清液,每个离心管中加入500 μ l的1 \times 缓冲液轻轻吹打混匀,避光条件下向各离心管中加入5 μ l的细胞凋亡检测试剂(annexin V-FITC),室温放置5 min后,再加入5 μ l的碘化丙啶(PI)染色液。充分混匀后室温避光放置15 min,用流式细胞仪进行检测。

2.4 ELISA检测OGD后PC12细胞相关炎症因子的变化

将PC12细胞氧糖剥夺后取细胞上清液,4 $^{\circ}$ C、300 r/min,离心15 min。离心后取上清液放入4 $^{\circ}$ C冰箱冷藏保存,若不能及时检测,应将上清液放在-20 $^{\circ}$ C冷冻保存。按照试剂盒中的说明书建立标准曲线,检测各组样本吸光值,并计算其浓度。

2.5 Western blot检测相关蛋白的表达

将氧糖剥夺损伤后的各组细胞上清液弃掉,用预冷的PBS清洗细胞表面残留的培养液,用细胞刮刀将各组细胞刮掉,置于预冷的RIPA裂解液中裂解30 min,使细胞中的蛋白完全裂解,以12 000 r/min,离心10 min,取上清液。BCA蛋白测定试剂盒测定蛋白浓度。各组蛋白中加入20 μ l 5 \times 蛋白上样缓冲液,100 $^{\circ}$ C煮10 min。10%SDS-PAGE分离蛋白,转膜,用含5%脱脂奶粉的Tris缓冲液封闭1h,孵育一抗4 $^{\circ}$ C环境下过夜,回收一抗,洗膜3次(5 min/次),室温条件下加二抗,避光孵育2h后洗

膜。使用 Western blot 图像扫描仪扫描并统计结果。

2.6 统计学分析

所有实验数据均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 并采用单因素方差分析比较组间差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 活性多肽 GRGDS 对 OGD 损伤的 PC12 细胞的保护作用

为了选择合适的缺糖缺氧时间, 本实验设置

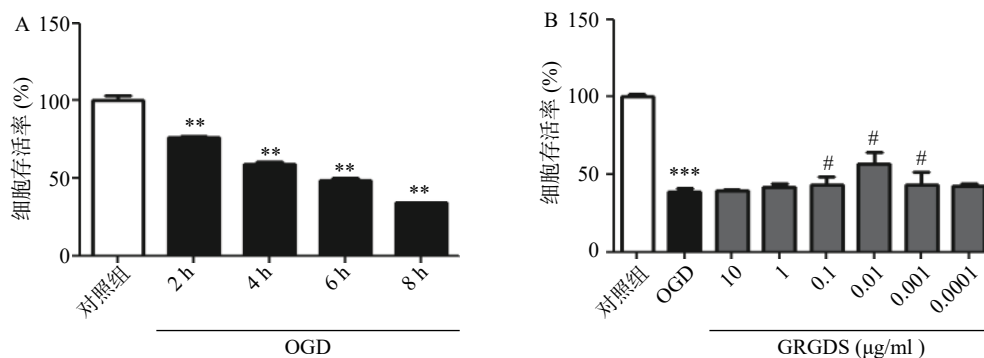


图1 活性多肽 GRGDS 对 OGD 后 PC12 细胞的影响 ($n=3$)

A. 不同的氧糖剥夺时间; B. 不同的 GRGDS 药物浓度 ($\mu\text{g/ml}$)

** $P < 0.01$, 与对照组比较; # $P < 0.05$, 与 OGD 组比较。

3.2 活性多肽 GRGDS 降低 OGD 后 PC12 细胞的凋亡

将细胞以 2.0×10^5 个/ml 细胞密度铺于 6 孔板中, 培养 16 h 后, 将 OGD 组细胞的高糖培养液换成无糖的 DMEM 培养液, 给药组细胞的高糖培养液换成给予活性多肽 GRGDS 药物处理的无糖 DMEM 培养液, 37°C 恒温培养箱中平衡 1 h, 缺氧 4 h, 而正常对照组细胞的培养液换成新的高糖 DMEM 培养液继续培养。缺糖缺氧结束后, 用流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况。图 2 结果显示, 与正常对照组比较, OGD 组细胞的凋亡率显著增加 ($P < 0.01$), 由正常对照组 $(2.26 \pm 0.61)\%$ 上升到

了 2、4、6、8 h 的时间点, 结果显示, 细胞生存率随着氧糖剥夺时间的增长而显著降低, 与对照组相比有显著性差异 ($P < 0.01$), 且缺糖缺氧 4 h 细胞明显皱缩, 细胞活性明显降低, 细胞的损伤率达到 50%, 此时的损伤率有利于药物补救, 更有助于细胞的恢复, 因此, 氧糖剥夺损伤时间为 4 h 条件最佳(图 1A)。活性多肽 GRGDS 给药浓度为 $0.01 \mu\text{g/ml}$, 可显著提高缺糖缺氧 4 h 后 PC12 细胞的活力 ($P < 0.01$)。因此, 选择缺糖缺氧 4 h, 给药浓度 $0.01 \mu\text{g/ml}$ 作为实验条件进行后续研究(图 1B)。

$(12.14 \pm 1.69)\%$ 。给予活性多肽 GRGDS $0.01 \mu\text{g/ml}$ 剂量浓度处理后, 细胞凋亡率明显降低, 凋亡率降至 $(6.94 \pm 1.45)\%$ ($P < 0.01$)。

3.3 活性多肽 GRGDS 降低 OGD 后 PC12 细胞上清液中 TNF- α 和 IL-1 β 的含量

正常对照组细胞上清液中 TNF- α 的含量为 $(27.16 \pm 2.69) \text{pg/ml}$, 两者相比, OGD 组细胞中的 TNF- α 含量明显增加 ($P < 0.01$), 为 $(54.51 \pm 2.89) \text{pg/ml}$; 与 OGD 比较, 给予活性多肽 GRGDS $0.01 \mu\text{g/ml}$ 剂量浓度处理的细胞上清液 TNF- α 的含量显著降低, 为 $(38.32 \pm 18) \text{pg/ml}$ ($P < 0.01$, 图 3A)。正常对照组细胞上清液 IL-1 β 的含量为 $(15.4 \pm 0.11) \text{pg/ml}$, OGD

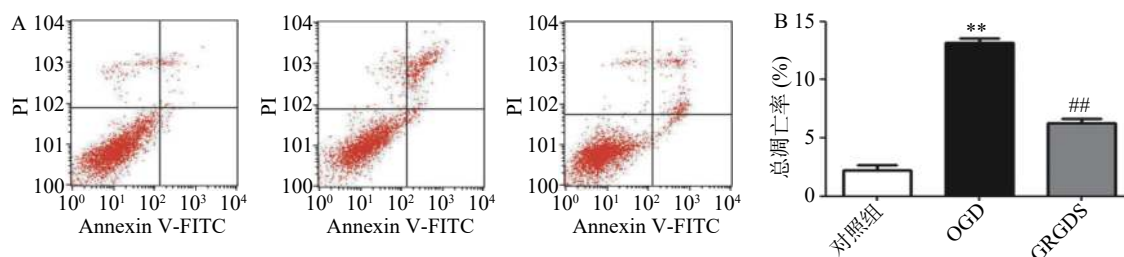


图2 活性多肽 GRGDS 对 OGD 后 PC12 细胞凋亡率的影响 ($n=3$)

A. 细胞凋亡情况; B. 细胞凋亡比例

** $P < 0.01$, 与对照组比较; ## $P < 0.01$, 与 OGD 组比较。

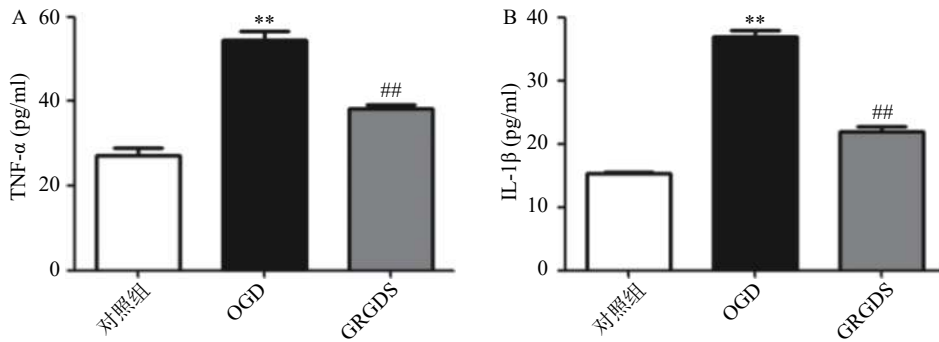


图3 活性多肽 GRGDS 对 OGD 后 PC12 细胞上清液中 TNF- α 和 IL-1 β 的影响 ($n=3$)

A. TNF- α 含量; B. IL-1 β 含量

** $P<0.01$, 与对照组比较; ## $P<0.01$, 与 OGD 组比较。

组细胞上清液中 IL-1 β 的含量为(35.99 \pm 2.25)pg/ml, 两者相比, OGD 中的 IL-1 β 含量显著增加($P<0.01$)。与 OGD 比较, 给予活性多肽 GRGDS 0.01 μ g/ml 剂量浓度处理的细胞上清液中 IL-1 β 的含量显著降低, 为(21.84 \pm 1.18)pg/ml($P<0.01$, 图 3B)。

3.4 活性多肽 GRGDS 降低 OGD 后 PC12 细胞中 p-JNK、Bax、cleaved caspase 3 蛋白的表达

本实验检测了 MAPKs 信号通路中的 JNK 信号通路中相关蛋白表达的影响。结果如图 4 所示, PC12 细胞经过氧糖剥夺损伤后, 细胞中的 p-JNK、Bax、cleaved caspase 3 蛋白表达与正常对照组细胞相比均显著升高($P<0.01$); 而给予活性多肽 GRGDS

0.01 μ g/ml 剂量浓度处理后, 可明显降低氧糖剥夺损伤后细胞中 p-JNK、Bax、cleaved caspase 3 蛋白的表达($P<0.01$)。

3.5 活性多肽 GRGDS 降低 OGD 后 PC12 细胞中加入 JNK 抑制剂 p-JNK、Bax 蛋白的表达

将原始浓度为 10 mmol/ml 的 JNK 抑制剂 (SP600125) 稀释成 10 μ mol/ml 的浓度加入到 PC12 细胞中, 缺糖缺氧后提取细胞蛋白分别检测 p-JNK 及其下游 Bax 蛋白的表达情况。结果如图 5 所示, OGD 组细胞中 p-JNK、Bax 的蛋白表达与正常对照组细胞相比都显著增加($P<0.01$); 给予活性多肽 GRGDS 0.01 μ g/ml 剂量浓度以及 JNK 抑制

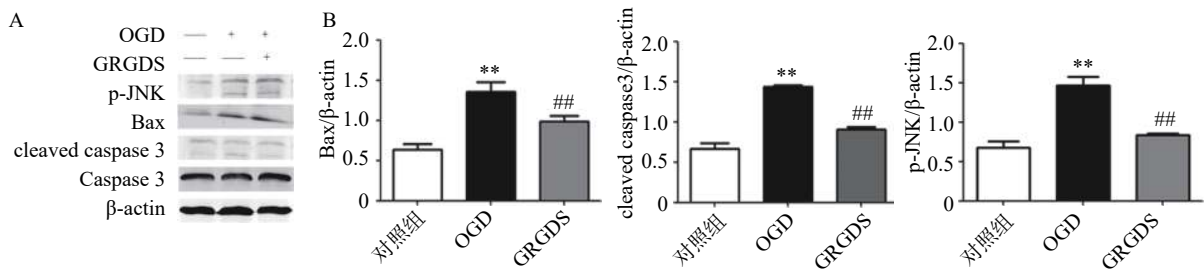


图4 活性多肽 GRGDS 对 OGD 后 PC12 细胞中 p-JNK、Bax、cleaved caspase 3 蛋白表达的影响 ($n=3$)

A. p-JNK、Bax、cleaved caspase 3 蛋白的 Western blot 经典图; B. p-JNK、Bax、cleaved caspase 3 蛋白灰度值

** $P<0.01$, 与正常对照组比较; ## $P<0.01$, 与 OGD 组比较。

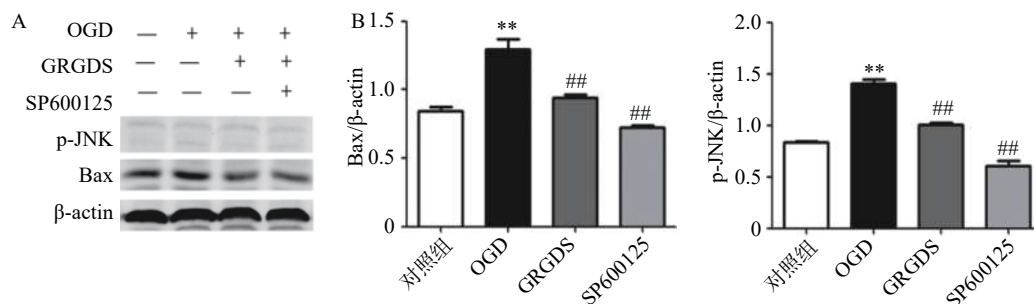


图5 活性多肽 GRGDS 对 OGD 的 PC12 细胞加入 JNK 抑制剂后 p-JNK、Bax 蛋白表达的影响 ($n=3$)

A. p-JNK、Bax 蛋白的 Western blot 经典图; B. p-JNK、Bax 蛋白灰度值

** $P<0.01$, 与正常对照组比较; ## $P<0.01$, 与 OGD 组比较。

剂处理后, p-JNK、Bax 蛋白的表达水平与 OGD 组相比均明显降低($P < 0.01$)。

4 讨论

缺血性脑卒中是由血管阻塞引起的脑血液循环障碍诱发的神经系统损伤, 致死、致残率较高, 且病理机制十分复杂, 目前医学上仍缺乏行之有效的治疗方法。在急性缺血的早期阶段, 细胞凋亡可能是对氧糖剥夺的一种自我保护反应, 有助于维护重要细胞的生存。然而, 在局部缺血的大部分期间, 钙超载、氧自由基和溶酶体酶的释放均会导致细胞坏死^[6]。

最新研究表明, 活性多肽 GRGDS 可激活体内干细胞, 促进细胞的生长和分化^[7]。但是, 活性多肽 GRGDS 对于 PC12 细胞凋亡引起的一系列炎症反应的作用尚未见研究报道。因此, 本实验研究了活性多肽 GRGDS 对氧糖剥夺损伤的 PC12 细胞凋亡和凋亡反应的抑制作用, 并初步探讨其可能存在的药理和药效机制。首先, 建立氧糖剥夺损伤的 PC12 细胞模型, 同时加入不同给药剂量浓度的活性多肽 GRGDS 进行处理。结果发现, 活性多肽 GRGDS 的不同给药剂量浓度可有效抑制氧糖剥夺 PC12 细胞的损伤, 并且当活性多肽 GRGDS 的剂量浓度为 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 时药物作用效果最佳。故确定 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 浓度作为机制探讨剂量。

TNF- α 是一种促炎性多效细胞因子, 研究表明, TNF- α 可以通过激活转录因子 NF- κB 的机制阻止神经元的死亡或凋亡, 从而诱导 Mn-SOD 和 Bcl-2 的表达^[8]。TNF- α 在大脑发育过程中起着效应分子的作用, 经常参与不同的信号通路, 激活巨噬细胞和神经胶质细胞, 促进神经毒素的产生, 并启动神经细胞的凋亡或死亡过程^[9]。IL-1 β 作为一种炎症和免疫源性细胞因子, 可在多个环节参与脑缺血损伤机制。研究表明, 大量炎性细胞因子(IL-1 β 、TNF- α)参与脑缺血再灌注损伤后脑细胞的凋亡和坏死^[10]。因此检测了氧糖剥夺损伤的 PC12 细胞上清液, 结果显示, 氧糖剥夺损伤后 PC12 细胞上清液中 TNF- α 和 IL-1 β 含量显著增加, 给予活性多肽 GRGDS 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 剂量浓度处理后, 上清液中的 TNF- α 和 IL-1 β 含量明显降低。

本研究结果显示, 经过氧糖剥夺损伤后, PC12 细胞的凋亡率明显增加, 而给予活性多肽 GRGDS 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 剂量浓度处理后 PC12 细胞的凋亡率显著下降, 这提示了活性多肽 GRGDS 可能通过抑制 PC12 的凋亡而发挥神经保护作用。为了

进一步研究活性多肽 GRGDS 是否通过抗凋亡作用发挥对 PC12 细胞的保护作用, 本实验试着对凋亡信号通路中的 p-JNK、Bax、cleaved caspase 3 等相关蛋白的表达进行了检测。据报道, caspase 3 是细胞凋亡中的关键部分, 是其信号传导的效应通路。caspase 3 可能通过线粒体、内质网和死亡受体三种途径激活体内细胞中的死亡信号。缺血性脑卒中一般会引体内线粒体细胞色素 c 的释放导致 caspase 3 的表达、激活和裂解, 从而促进细胞凋亡。在细胞死亡引起的凋亡过程中, cleaved caspase 3 的表达会增加^[11]。研究发现, MAPK 可以参与调节多种信号通路诱导或减轻细胞凋亡, 活化的 JNK 会引起脑缺血应激反应的细胞凋亡, 而 JNK 抑制剂在脑缺血再灌注损伤后提供神经保护作用。Bcl-2 蛋白家族中的抗凋亡 Bcl-2(Bcl-xL) 和促凋亡 Bax 蛋白之间的动态平衡在决定脑缺血期间的细胞命运中起关键作用。越来越多的证据表明, Bcl-2(Bcl-xL)/Bax 比率的增加抑制 Bax 易位至线粒体并保护神经元免受细胞凋亡的损伤, 而平衡向 Bax 过量的转变会引起缺血诱导的神经细胞凋亡。本研究结果显示, 氧糖剥夺损伤后 PC12 细胞中 p-JNK、Bax、cleaved caspase 3 蛋白的表达水平显著升高, 综合流式细胞仪检测氧糖剥夺损伤后 PC12 细胞凋亡的结果, 表明活性多肽 GRGDS 可能通过抑制凋亡信号通路中的 JNK/Bax 信号通路, 进而抑制氧糖剥夺损伤的 PC12 细胞凋亡反应, 最终发挥神经保护作用。

本研究结果表明, 活性多肽 GRGDS 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 剂量浓度可以明显抑制氧糖剥夺损伤的 PC12 细胞凋亡, 降低细胞上清液中 TNF- α 和 IL-1 β 的含量, 并通过调控 JNK/Bax 信号通路蛋白的表达发挥神经保护作用。活性多肽 GRGDS 可能在脑缺血中对 PC12 细胞引起的损伤具有一定的神经保护作用。进一步的研究还需在动物模型上进行更深层的体内药效试验解释活性多肽 GRGDS 对缺血性脑卒中的影响及其作用机制, 为活性多肽 GRGDS 在临床上用于缺血性脑卒中的药物治疗提供良好的药理学基础。

【参考文献】

- [1] JAUCH E C, SAVER J L, ADAMS H P Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.

(下转第 330 页)