

论著·基础研究

格列本脲经鼻给药对小鼠创伤性脑损伤的治疗作用

王 矩¹, 陈 瑾², 徐馨璐², 余 琪², 宋明柯¹

1. 上海交通大学基础医学院药理学与化学生物学系, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院 2015 级临床医学八年制二大班, 上海 200025

[摘要] **目的**·观察格列本脲经鼻给药对创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 的治疗作用, 为 TBI 的药物治疗提供新思路。**方法**·8 周龄 C57BL/6J 小鼠随机分为格列本脲治疗组 ($n=21$)、对照组 ($n=19$) 和活体荧光成像组 ($n=1$)。活体荧光成像组小鼠经鼻注入荧光探针标记的格列本脲, 观察药物的入脑情况。采用控制性皮层撞击法于上述前 2 组小鼠右脑半球建立 TBI 模型。格列本脲治疗组小鼠在 TBI 造模成功后经鼻注入格列本脲, 对照组小鼠则经鼻注入等剂量的药物溶剂。于 TBI 造模成功 24 h 后处死小鼠, 采用干湿比重法测定 2 组小鼠脑水肿的程度, 采用 2, 3, 5- 三苯基氯化四氮唑染色法测量该 2 组小鼠脑组织损伤体积, 并通过转棒实验评价其神经功能变化。**结果**·活体荧光成像实验显示格列本脲经鼻给药后成功到达脑部。对照组小鼠脑水肿程度和损伤体积明显大于格列本脲治疗组 (均 $P<0.05$), 而 2 组小鼠的神经功能间差异无统计学意义。**结论**·格列本脲经鼻给药能显著减轻 TBI 诱发的脑水肿、减少脑损伤体积, 提示该药物对 TBI 具有一定的神经保护作用。

[关键词] 创伤性脑损伤; 格列本脲; 脑水肿; 经鼻给药

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.02.003 **[中图分类号]** R641 **[文献标志码]** A

Effect of intranasal administration of glibenclamide on the treatment of traumatic brain injury in mice

WANG Ju¹, CHEN Jin², XU Xin-Lu², YU Qi², SONG Ming-ke¹

1. Department of Pharmacology and Chemical Biology, Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences, Shanghai 200025, China; 2. Class 2 of Grade 2015, Clinical Medicine Eight-Year Program, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective**·To observe the effect of intranasal administration of glibenclamide on the treatment of traumatic brain injury (TBI), providing new ideas for the treatment of TBI. **Methods**·Eight-week-old C57BL/6J mice were randomly divided into glibenclamide treatment group ($n=21$), control group ($n=19$) and *in vivo* fluorescence imaging group ($n=1$). Glibenclamide labeled with fluorescent probe was injected into the nose of mice in the *in vivo* fluorescence imaging group to observe the transportation of glibenclamide into the brain. The TBI model was established in the right hemisphere of mouse brain of the glibenclamide treatment group and the control group by the controlled cortical impact (CCI) method. The mice in the glibenclamide treatment group received intranasal delivery of the drug after TBI induction, while the mice in the control group received equal doses of the solvent without glibenclamide under the same conditions. Mice were decapitated after 24 h of successful modeling. The degree of brain edema in the two groups was measured by the percentage change in water content of brain tissues. The volume of brain damage in the two groups was measured by 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining. The neurological function of the two groups was evaluated by rotarod test. **Results**·*In vivo* fluorescence imaging experiment showed that glibenclamide successfully reached the brain after intranasal administration. The degree of brain edema and the volume of brain damage in the control group were significantly larger than those in the glibenclamide treatment group (both $P<0.05$). Neurological function of the two groups were not statistically significant. **Conclusion**·Intranasal delivery of glibenclamide can significantly reduce TBI-caused brain edema and brain damage volume, suggesting that the drug has a certain neuroprotective effect on TBI.

[Key words] traumatic brain injury (TBI); glibenclamide; brain edema; intranasal administration

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是一种常见的脑重大疾病。其相关临床研究^[1]显示, 约 40% 的 TBI 患者于住院后病情继续恶化, 即除受伤时刻给患者造成损伤外, TBI 发生后的数分钟至数天可诱发继发性脑损

伤, 主要包括脑肿胀、脑梗死、迟发性脑水肿和脑疝。目前, 国内外有关继发性脑损伤的药物治疗策略尚未获得实质性进展, 因此探索并开发新的 TBI 治疗方法已成为该领域关注的焦点。

[基金项目] 国家自然科学基金 (91949116, 81873807); 2018-2019 上海市高水平地方高校建设项目 (XD18012); 上海交通大学医学院 RBL 项目 (2017-2018)。

[作者简介] 王 矩 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: wangju5201@126.com。

[通信作者] 宋明柯, 电子信箱: mksong@sjtu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (91949116, 81873807); 2018-2019 Shanghai High-level College Construction Project (XD18012); Research-Based Learning Project of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2017-2018)。

[Corresponding Author] SONG Ming-ke, E-mail: mksong@sjtu.edu.cn。



格列苯脲(glibenclamide)是临床上常用的治疗2型糖尿病的降糖药,其药物靶点是磺酰脲类受体1(sulfonylurea receptor 1, SUR1)。近年来有研究^[2-3]发现,在缺血或出血性脑卒中的早期阶段,磺酰脲类受体1-瞬时受体电位通道M4型(sulfonylurea receptor 1-transient receptor potential melastatin 4, SUR1-TRPM4)通道参与了细胞毒性脑水肿的发生及恶化过程,且SUR1-TRPM4通道受SUR1调节;而非胰岛素依赖型糖尿病药物格列本脲则可抑制SUR1的活性、阻碍SUR1-TRPM4通道的开放,进而减缓脑水肿疾病的进程。

研究^[2]发现,TBI诱发的继发性脑损伤与缺血性脑卒中在病理机制方面存在较多相似之处,即在上述疾病发生过程中均可诱发细胞毒性脑水肿;而该细胞毒性脑水肿则是由神经元、胶质细胞和血管内皮细胞在内的整个神经血管单元的通透性发生病理变化造成。有文献^[4-5]报道,格列本脲经皮肤渗透给药入脑后,可减少TBI造成的组织出血、促进神经功能的恢复。然而,格列苯脲对由TBI造成的脑水肿和脑损伤是否有减轻作用尚待进一步研究。此外在临床实践中,TBI患者早期常伴有昏迷、循环功能衰竭等症状,口服、经皮注射和静脉注射等常规方法均不易实现患者的体内药物输送,继而考虑鼻腔给药或将能够为药物的输送方式提供新的思路。

基于此,本研究拟通过鼻腔给予格列苯脲治疗由TBI造成的脑损伤,观察24 h后格列苯脲对早期细胞毒性脑水肿的治疗作用以及其他神经保护效应,以期为临床上TBI的药物治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象

8周龄SPF级雄性C57BL/6J小鼠41只(上海斯莱克实验动物有限责任公司),体质量20~25 g,动物生产许可证:SCXK(沪)2018-0003。小鼠饲养于独立通风的饲养笼中,使用许可证:SYXK(沪)2008-0050。小鼠饲以⁶⁰Co辐照杀菌饲料,自由进食、饮水。饲养条件如下:温度为18~29℃,空气相对湿度40%~60%,光周期为12/12,环境噪声≤60 dB。小鼠被随机分为格列苯脲治疗组($n=21$)、对照组($n=19$)和活体荧光成像组($n=1$)。

本研究的动物饲养条件符合相应实验动物等级标准,所有动物相关操作均按照上海交通大学医学院实验动物伦理委员会的规定执行。

1.2 小鼠右脑半球TBI模型的建立

用3%~4%异氟烷诱导格列苯脲治疗组和对照组小鼠麻醉直至尾捏实验无反应,而后再用1%~1.5%异氟醚进行麻醉维持。剔除小鼠头部毛发,暴露头皮。取俯卧位将小鼠固定于脑立体定位仪,使其头顶部尽量呈水平。碘伏消毒头部皮肤后,用眼科剪在头顶部正中剪开一个约2.0 cm纵形切口,分离骨膜,暴露前囟、冠状缝及矢状缝。将切口右侧皮肤下拉或向内轻微折叠,充分暴露手术视野。以前囟后1.59 mm、中线右侧1.61 mm交汇处为中心点,用微型颅钻建立直径为2.5 mm的骨窗。随后,用尖镊轻轻挑开骨窗,去除骨片,暴露硬脑膜。调节撞击杆与骨窗前后、左右、上下的距离,直到撞击杆的撞击面与骨窗区域契合,且与骨窗平面垂直。采用控制性脑皮质撞击(controlled cortical impact, CCI)法对小鼠右脑半球进行撞击,撞击深度为1.5 mm、撞击时间80 ms/次,形成脑部损伤。撞击后应迅速移开撞击杆,避免小鼠被二次损伤。经充分止血并再次消毒后,用组织胶水粘合头皮,粘合时避免胶水与损伤部位直接接触。

1.3 经鼻给药治疗及药物溶液配制

使用移液器向各组小鼠双侧鼻孔交替并缓慢地滴入不同药物溶液,实现经鼻给药治疗。3种药物溶液的配制如下:①2 mg/mL格列苯脲溶液,即将1 mg格列苯脲粉末(HY-15206,美国MCE公司)溶于20.24 μ L二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)形成100 mmol/L储备液;吸取10 μ L储备液至237 μ L含有8%吐温-80的磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS),充分涡旋后获得。于格列苯脲组小鼠后续研究备用。②不含格列苯脲的药物溶剂,即吸取10 μ L DMSO至237 μ L含有8%吐温-80的PBS,充分涡旋后获得。于对照组小鼠后续研究备用。③格列苯脲荧光探针溶液,即用Hank's平衡盐溶液稀释格列苯脲荧光探针(BODIPY® TR Glibenclamide, 40764ES20,上海翊圣生物科技有限公司),稀释比例为1:5。于活体荧光成像组小鼠后续研究备用。

1.4 格列苯脲经鼻给药的人脑情况检测

用3%~4%异氟烷诱导活体荧光成像组小鼠麻醉直至尾捏试验无反应,而后再用1%~1.5%异氟醚进行维持麻醉,随后剔除小鼠头部毛发并暴露头皮。给药前,先用IVIS Spectrum-CT小动物活体成像系统(美国PerkinElmer公司)对小鼠脑部进行拍照,记录未给药时的脑部荧光成像情况。随后于避光条件下,经小鼠鼻腔滴入格列苯脲荧光探针溶液,让小鼠自然吸入。于100 min

时拍摄小鼠脑部,并由 Living Image 软件对脑区信号的强度进行量化,获得荧光成像情况。荧光探针由红色荧光染料 BODIPY® TR 和格列苯脲偶联而成,其激发光波长为 587 nm、发射光波长为 615 nm。

1.5 小鼠脑组织水肿程度检测

本研究采用干湿比重法对小鼠脑组织的含水量进行检测,即能够反映其右脑半球水肿程度。取对照组小鼠 6 只、格列苯脲治疗组小鼠 7 只进行 TBI 造模。造模成功后,格列苯脲治疗组小鼠于伤后 10、40、80、120 min 经鼻腔给予格列苯脲溶液 (2 mg/kg),对照组小鼠则于相同的时间点经鼻腔给予同等剂量的药物溶剂。建模成功后 24 h,小鼠呈仰卧位,经腹腔注射 4% 水合氯醛 (0.1 mL/10 g) 进行麻醉。麻醉成功后,采用断头剪开枕骨大孔的方式取出脑组织,用刀片分离左、右脑半球,并立即称取湿重。而后,将脑组织置于 57 ℃ 干燥箱中,72 h 后称取其干重。通过 $[(\text{湿重} - \text{干重}) / \text{湿重} \times 100\%]$ 计算,获得小鼠脑组织的含水量。同时,采用 $[(\text{右脑半球含水量} - \text{左脑半球含水量}) / \text{左脑半球含水量} \times 100\%]$ 表示右脑半球含水量相比于左脑半球含水量增加的百分比^[3,6]。

1.6 小鼠脑组织损伤体积检测

取对照组及格列苯脲治疗组小鼠各 5 只行 TBI 造模,造模成功后 2 组小鼠分别接受鼻腔给药直至取出其脑组织的操作步骤均同 1.5 部分。即刻将脑组织放入预冷的脑模具中。随后,从嗅球处用 10 张不锈钢刀片将脑组织切成 1 mm 的切片,再用毛刷将其从刀片上轻轻刷下。称取 2,3,5-三苯基氯化四氮唑 (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC) 粉末 0.8 g,将其溶于 40 mL PBS 中配置成 2% TTC 溶液。于避光条件下,将脑组织切片置于该溶液中染色,每 10 min 翻动 1 次,共计 40 min。使用 Image J 软件分析损伤面积并计算脑损伤体积百分比。计算公式^[7]为:脑组织损伤区体积百分比 = $[\text{各脑组织切片损伤区面积之和} \times \text{切片厚度 (1 mm)}] / [\text{各脑组织切片面积之和} \times \text{切片厚度 (1 mm)}] \times 100\%$ 。

1.7 小鼠神经功能变化的观察

于 TBI 建模前,取对照组小鼠 8 只、格列苯脲治疗组小鼠 9 只进行为期 3 d 的转棒训练,即每日训练 3 次、每次间隔 20 min。第 1 日,前 2 次分别以 4 r/min 的匀速模式训练 60 s,后 1 次以 4 ~ 40 r/min 的加速模式训练 300 s;第 2、3 日,前 1 次以 4 r/min 的匀速模式训练 60 s,后 2 次分别以 4 ~ 40 r/min 的加速模式训练 300 s。

其中,加速模式均在 240 s 时速度达到最大^[8]。转棒训练结束后,采用 CCI 法构建小鼠 TBI 模型。建模成功当天,格列苯脲治疗组小鼠于伤后 10、40、80、120 min 经鼻腔给予格列苯脲 (2 mg/kg),从次日到第 7 日,腹腔注射格列苯脲 (20 mg/kg),每日 1 次;对照组小鼠则在同等条件下接受相同剂量的药物溶剂。建模成功后 72 h,对小鼠进行为期 5 d 的转棒测试,即每日测试 3 次,每次以 4 ~ 40 r/min 的加速模式测试 300 s、间隔时间为 20 min,记录小鼠从棒上掉落下来的时间。棒上停留时间越长,说明小鼠运动协调的神经功能越好。

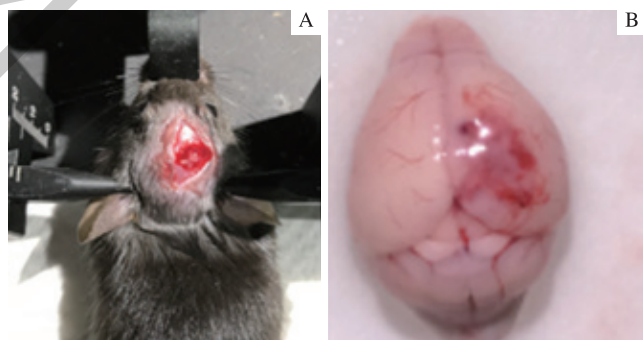
1.8 统计学方法

采用 GraphPad Prism 8 软件对研究数据进行统计分析。定量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间独立样本比较采用非配对 *t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TBI 模型建立

本研究采用 CCI 法制备小鼠右脑半球 TBI 模型,结果显示建模成功率为 100%。在建模手术中可观察到格列苯脲治疗组和对照组小鼠的颅窗四周有血液涌现且伴有脑组织脱落,表明脑部血管被撞击破裂、脑组织被挫裂 (图 1A)。建模成功后 24 h 发现,小鼠的代表性脑组织中左脑半球完好无损,右脑半球 TBI 区域 (即皮层感觉运动区) 有水肿、出血残留等并出现了发黑坏死 (图 1B)。以上情况说明,小鼠的右脑半球受到了损伤,TBI 建模成功。



Note: A. Surgery scene of TBI. B. Representative brain tissue of mice after 24 h of successful TBI modeling.

图 1 建模手术现场和建模成功 24 h 后小鼠脑组织情况

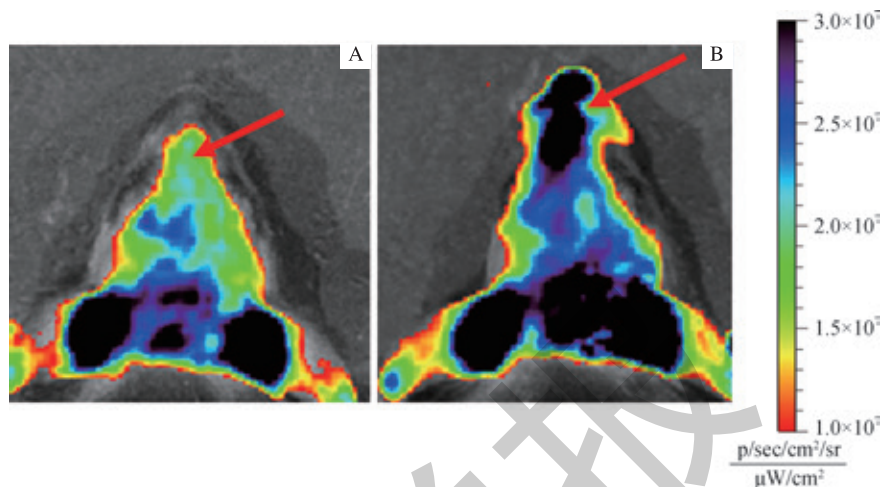
Fig 1 Surgery scene of TBI and brain tissue of mice after 24 h of successful TBI modeling

2.2 格列苯脲经鼻给药的人脑分析

本研究运用荧光探针标记格列苯脲示踪观察经鼻给药

后, 格列苯脲在小鼠脑组织中的情况。结果显示, 在经鼻腔递送荧光探针标记的格列苯脲之前, 小鼠脑部近嗅球端无明显的深蓝色荧光 (图 2A); 而在给药后 100 min 时,

从嗅球处往脑区方向分布有大面积的深蓝色荧光, 并向脑部呈扩散趋势 (图 2B)。上述结果可以说明, 荧光探针标记的格列苯脲已成功到达小鼠脑部。



Note: A. Fluorescence imaging of the brain of mice before intranasal administration. B. Fluorescence imaging of the brain of mice after 100 min of intranasal administration. Dark blue—fluorescent signal. The arrow showed the end of the olfactory bulb.

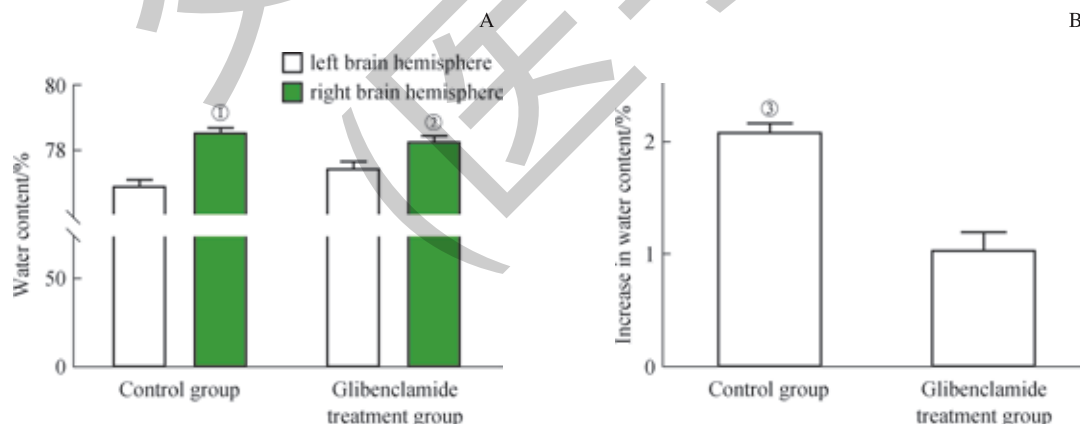
图 2 荧光探针示踪观察小鼠格列苯脲经鼻给药后的入脑情况

Fig 2 Observation of the brain condition of mice after intranasal administration of glibenclamide by fluorescent probe

2.3 格列苯脲对小鼠脑组织水肿程度的影响

本研究采用干湿重比值法对小鼠左、右脑半球组织含水量进行检测并分析。结果发现, 在建模成功 24 h 后, 格列苯脲治疗组和对照组小鼠的右脑半球含水量均比其左脑半球有所增加 ($P=0.003$, $P=0.002$), 表明 2 组小鼠在经历 TBI 后均有继发性脑水肿发生 (图 3A); 通过对各组

小鼠右脑半球含水量相较于其左脑半球增加的百分比进行计算发现, 格列苯脲治疗组小鼠的右脑半球含水量增加百分比 (即水肿程度) 明显低于对照组 ($P=0.000$, 图 3B)。继而表明, 格列苯脲经鼻给药治疗后能显著减轻由 TBI 诱发的继发性脑水肿。



Note: A. The percentage of water content of the left and right brain hemispheres in the two groups. ^① $P=0.002$, ^② $P=0.003$, compared with the left brain hemisphere. B. Percentage increase in water content of the right brain hemisphere of the two groups of mice, compared with left brain hemisphere. ^③ $P=0.000$, compared with the glibenclamide treatment group.

图 3 2 组小鼠右脑半球继发性脑水肿的检测

Fig 3 Detection of secondary brain edema in the right hemisphere in the two groups of mice

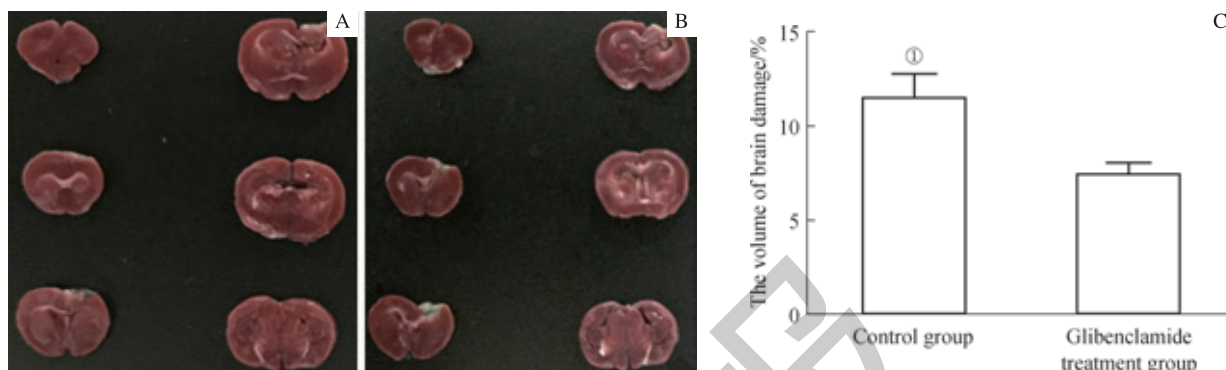
2.4 经鼻给药对小鼠脑组织损伤体积的影响

本研究对 2 组小鼠 TBI 建模成功后 24 h 的脑组织切片

进行 TTC 染色并分析, 结果显示, 对照组小鼠的脑组织中白色损伤区域相比格列苯脲治疗组有所增加 (图 4A、B)。

通过 Image J 软件进一步量化分析发现, 对照组小鼠脑组织的损伤体积百分比 $[(11.6 \pm 2.2)\%]$ 显著高于格列苯脲治疗组 $[(7.4 \pm 1.1)\%]$ ($P=0.003$, 图 4C)。上述结果可以表

明, 格列苯脲经鼻给药治疗后能显著减少由 TBI 诱发的脑组织损伤的体积。



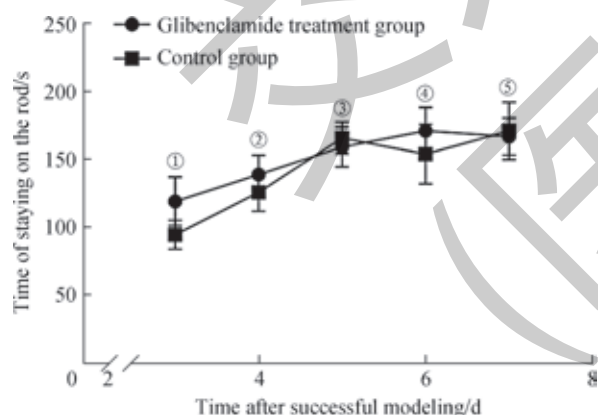
Note: A. TTC staining of brain tissue sections in the glibenclamide treatment group. B. TTC staining of brain tissue sections in the control group. C. The percentage of the volume of brain damage in the two groups. ^① $P=0.003$, compared with the glibenclamide treatment group.

图 4 2 组小鼠脑组织切片的 TTC 染色和损伤体积百分数的统计分析

Fig 4 TTC staining of brain tissue sections and statistical analysis of the percentage of brain damage volume of the two groups

2.5 格列苯脲对小鼠神经功能的影响

转棒实验结果显示在 TBI 后 3 ~ 7 d, 从总体上看 2 组小鼠在棒上停留的时间有所增加, 表明小鼠的运动功能得到了恢复; 但 2 组小鼠在棒上停留时间的差异并无统计学意义, 表明格列苯脲对小鼠的神经功能没有明显的改善作用 (图 5)。



Note: ^① $P=0.272$, ^② $P=0.518$, ^③ $P=0.734$, ^④ $P=0.546$, ^⑤ $P=0.868$, compared with the control group.

图 5 转棒实验观察 2 组小鼠在棒上停留的时间

Fig 5 The time of staying on the rod in the two groups of mice by rotarod test

3 讨论

TBI 诱发的脑损伤主要包括血脑屏障破坏、炎症反应、神经元凋亡、兴奋性氨基酸毒性和脂质过氧化^[9-12], 进而可继发脑肿胀、脑损伤、迟发性脑水肿和脑疝等疾病

进程, 其诱发的脑水肿可伴有认知、记忆、语言、情感等神经功能障碍^[13-15], 与缺血性脑卒中的损伤机制较为相似。正常情况下, SUR1-TRPM4 通道蛋白在脑组织内少量表达; 而在缺血、缺氧及外伤等脑组织损伤情况下, 其能够在星形细胞、神经元及血管内皮细胞中激活表达, 从而使 K^+ 、 Na^+ 等自由通过 SUR1-TRPM4 通道, 最终导致细胞膜去极化、细胞毒性脑水肿和肿胀性坏死的发生^[16-17]。格列本脲作为一种降糖药, 其药物靶点主要为 SUR1。已有文献^[18-19]报道, 脑卒中发生时格列本脲可与脑组织中的 SUR1-TRPM4 中的 SUR1 特异性结合, 从而阻断 SUR1-TRPM4 通道, 发挥减轻脑水肿、改善神经功能转归及降低死亡率的作用。

近年来, 鼻腔给药已逐渐成为了治疗脑部疾病的一种特殊的给药方式。研究^[20]显示, 该方式给药可使药物由鼻腔到达嗅黏膜上皮, 再通过嗅黏膜上皮通路和嗅神经通路绕过血脑屏障直接到达脑部。脂溶性药物可通过浓度依赖型被动扩散、受体或载体介导的囊泡转运机制转运至脑部, 水溶性药物则可经细胞间隙或小孔穿透表皮, 实现药物至脑部的递送。本研究采用小动物活体成像实验对药物入脑情况进行观察发现, 格列苯脲可透过嗅黏膜沿着包绕在嗅神经束周围的连接组织或嗅神经元的轴突到达脑部, 所以针对 TBI 模型经鼻给药格列苯脲是可行的治疗手段; 但不足之处在于该种活体成像方法不能获得药物的使用剂量, 即格列苯脲在脑部发挥治疗作用的具体浓度。

本研究采用 CCI 法对小鼠脑部进行撞击并建立 TBI 模型, 通过干湿重比值法发现在 TBI 建模成功 24 h 后格

列苯脲治疗组小鼠的脑水肿得到了一定的缓解, 分析其原因可能是药物与病理状态下上调的 SUR1-TRPM4 中的 SUR1 受体结合, 通过阻断该通道的开放减轻脑水肿。TBI 诱发的脑水肿主要包括细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿, 涉及的离子转运体主要有 SUR1-TRPM4 通道和 Na^+/K^+ -ATPase (钠钾泵) 等, SUR1-TRPM4 通道参与的细胞毒性脑水肿发生在 TBI 损伤后的 1 ~ 2 h。临床资料显示脑外伤后发生水肿的高峰时间在 3 ~ 7 d, 即为血管源性脑水肿的发生阶段。但也有研究^[21]针对脑部出血性挫伤的成年患者行 CT 扫描发现, TBI 后 6 h 时患者脑部的损伤病变区呈现高密度出血; 而到 36 h 时, 病变区周围被低密度的光晕 (主要由血管性的和细胞毒性的脑水肿造成) 围绕。这也就是说, 在 TBI 的早期阶段细胞毒性脑水肿就已出现, 且逐渐发展并扩散; 继而说明, 在研究脑水肿的治疗策略上除了关注脑水肿高峰期 (即脑外伤后 3 ~ 7 d), 研究者们还可以关注脑外伤后早期的脑水肿发生阶段。

本研究在 TBI 建模成功后 24 h 就格列苯脲对脑水肿的治疗效果进行检测, 目的即是观察经鼻给药后的格列苯

脲是否能够在早期遏制脑水肿的发生。此外, 近年来也有部分研究者针对脑水肿发生的急性期进行研究, 认为在发生脑外伤后及时抑制与脑水肿发生相关的通道或蛋白的表达或活性可以减缓脑水肿的疾病进程^[22-24]。本研究发现, 格列苯脲除了可以缓解由 TBI 造成的继发性脑水肿, 还可以减少由 TBI 造成的脑组织损伤。

通过对 TBI 发生后小鼠的神经功能进行观察发现, 格列苯脲不能改善脑损伤小鼠的神经功能, 与既往研究^[25]结果相一致。推测其原因, 可能是 TBI 涉及多种细胞死亡机制 (水肿、坏死、凋亡、氧化应激等), 而格列苯脲仅作用于早期的细胞毒性脑水肿, 不能全面覆盖神经功能受损所涉及的多重病理机制。同时, 格列苯脲的作用靶点是 SUR1, 而 SUR1 表达上调也仅是 TBI 诱发继发性脑损伤机制的一部分, 最终的疗效提高仍需要依赖多种治疗手段的联合应用。综上, 本研究就格列苯脲经鼻给药对 TBI 的治疗效果进行探索, 发现该药物能显著减轻 TBI 诱发的脑水肿、减少脑损伤体积, 为临床上 TBI 的药物治疗提供了新思路。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] 张小年, 张皓. 创伤性颅脑损伤国内研究进展 [J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(2): 101-104.
- [2] Kurland DB, Tosun C, Pampori A, et al. Glibenclamide for the treatment of acute CNS injury[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2013, 6(10): 1287-1303.
- [3] Jha RM, Molyneaux BJ, Jackson TC, et al. Glibenclamide produces region-dependent effects on cerebral edema in a combined injury model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock in mice[J]. J Neurotrauma, 2018, 35(17): 2125-2135.
- [4] Patel AD, Gerzanich V, Geng ZH, et al. Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning in a model of traumatic brain injury[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2010, 69(12): 1177-1190.
- [5] Zweckberger K, Hackenberg K, Jung CS, et al. Glibenclamide reduces secondary brain damage after experimental traumatic brain injury[J]. Neuroscience, 2014, 272: 199-206.
- [6] 郭杨. GPC II 基因剔除对颅脑外伤后神经元的保护作用以及对外伤性脑水肿的影响 [D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [7] Yi MN, Wei TJ, Wang YX, et al. The potassium channel KCa3.1 constitutes a pharmacological target for astroglialosis associated with ischemia stroke[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 203.
- [8] Thau-Zuchman O, Gomes RN, Dyall SC, et al. Brain phospholipid precursors administered post-injury reduce tissue damage and improve neurological outcome in experimental traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(1): 25-42.
- [9] Kempuraj D, Ahmed ME, Selvakumar GP, et al. Brain injury-mediated neuroinflammatory response and Alzheimer's disease[J]. Neuroscientist, 2019: 107385841984829.
- [10] Rodriguez-Rodriguez A, Egea-Guerrero J, Murillo-Cabezas F, et al. Oxidative stress in traumatic brain injury[J]. Curr Med Chem, 2014, 21(10): 1201-1211.
- [11] Nasr IW, Chun Y, Kannan S. Neuroimmune responses in the developing brain following traumatic brain injury[J]. Exp Neurol, 2019, 320: 112957.
- [12] Tehse J, Taghibiglou C. The overlooked aspect of excitotoxicity: glutamate-independent excitotoxicity in traumatic brain injuries[J]. Eur J Neurosci, 2019, 49(9): 1157-1170.
- [13] Gorgoraptis N, Zaw-Linn J, Feeney C, et al. Cognitive impairment and health-related quality of life following traumatic brain injury[J]. NeuroRehabilitation, 2019, 44(3): 321-331.
- [14] Vassel-Hitler J, Verdier V, Rasquier S, et al. Language, intellectual and educational outcomes after moderate-to-severe traumatic brain injury sustained before the age of 18 months[J]. Brain Inj, 2019, 33(8): 1105-1115.
- [15] Skau S, Bunketorp-Käll L, Kuhn HG, et al. Mental fatigue and functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) - based assessment of cognitive performance after mild traumatic brain injury[J]. Front Hum Neurosci, 2019, 13: 145.
- [16] Hu HJ, Song MK. Disrupted ionic homeostasis in ischemic stroke and new therapeutic targets[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(12): 2706-2719.
- [17] Woo SK, Kwon MS, Ivanov A, et al. The sulfonylurea receptor 1 (Sur1)-transient receptor potential potential melastatin 4 (Trpm4) channel[J]. J Biol Chem, 2013, 288(5): 3655-3667.
- [18] Jiang B, Li L, Chen QW, et al. Role of glibenclamide in brain injury after intracerebral hemorrhage[J]. Transl Stroke Res, 2017, 8(2): 183-193.
- [19] Caffes N, Kurland DB, Gerzanich V, et al. Glibenclamide for the treatment of ischemic and hemorrhagic stroke[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(3): 4973-4984.
- [20] Vitorino C, Silva S, Bicker J, et al. Antidepressants and nose-to-brain delivery: drivers, restraints, opportunities and challenges[J]. Drug Discov Today, 2019, 24(9): 1911-1923.
- [21] Unterberg AW, Stover J, Kress B, et al. Edema and brain trauma[J]. Neuroscience, 2004, 129(4): 1021-1029.
- [22] Zhang YM, Wang JP, Zhang Y, et al. Overexpression of long noncoding RNA Malat1 ameliorates traumatic brain injury induced brain edema by inhibiting AQP4 and the NF- κ B/IL-6 pathway[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 17584-17592.
- [23] Chen W, Zhao L, Zhang JX, et al. Elevated expression of miR-302 cluster improves traumatic brain injury by inhibiting phosphorylation of connexin43 via ERK signaling[J]. J Chem Neuroanat, 2019, 99: 1-8.
- [24] Rui Q, Ni HB, Lin XL, et al. Astrocyte-derived fatty acid-binding protein 7 protects blood-brain barrier integrity through a caveolin-1/MMP signaling pathway following traumatic brain injury[J]. Exp Neurol, 2019, 322: 113044.
- [25] Stokum JA, Keledjian K, Hayman E, et al. Glibenclamide pretreatment protects against chronic memory dysfunction and glial activation in rat cranial blast traumatic brain injury[J]. Behav Brain Res, 2017, 333: 43-53.

[收稿日期] 2019-06-27

[本文编辑] 邢洋洋

