

## 基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001971

## RGS2抑制大鼠脑出血后炎症反应的实验研究

甘 荟<sup>1</sup>, 陈 辉<sup>1</sup>, 张 莉<sup>1</sup>, 肖 涵<sup>1</sup>, 王 露<sup>1</sup>, 蒋 宁<sup>2</sup>, 梁 平<sup>1</sup>

(1. 儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、重庆医科大学附属儿童医院儿科研究所、重庆医科大学附属儿童医院神经外科, 重庆 400014; 2. 重庆医科大学基础医学院病理与病理生理学教研室, 重庆 400016)

**【摘要】目的:**探讨 G 蛋白信号调节因子 2(regulators of G-protein signalling, RGS2)抑制大鼠脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)继发的炎症反应。**方法:**69 只大鼠分为假手术组、ICH 组、阴性对照慢病毒+ICH 组、RGS2 过表达慢病毒+ICH 组和时间窗组,前 4 组各 12 只 SD 大鼠,时间窗组下设 normal、ICH6h、ICH12h、ICH24h、ICH48h、ICH72h 和 ICH7d,每组各 3 只 SD 大鼠。基底节注射 V II 型胶原酶,建立大鼠 ICH 模型,对大鼠 ICH 后 3 d 进行神经功能评分,干湿法检测脑含水量,采用 Western blot 和 ELISA 法测定血肿周围脑组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )和白介素-1 $\beta$ (interleukin-1, IL-1 $\beta$ )的含量,免疫荧光染色方法检测病灶周围髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)表达情况。**结果:**①RGS2 在 ICH 后表达量从(0.579 2 $\pm$ 0.019 8)开始升高,并且在术后 12 h 达到峰值(0.809 3 $\pm$ 0.076 2),然后降低,术后 7 d 恢复正常(0.600 0 $\pm$ 0.083 0)。②与 ICH 组脑含水量(0.804 7 $\pm$ 0.003 4)和神经功能评分(11.570 0 $\pm$ 2.070 0)相比,RGS2 过表达慢病毒+ICH 组在 ICH 术后 3 d 脑水肿明显减轻(0.794 0 $\pm$ 0.001 5),神经功能评分明显改善(7.429 0 $\pm$ 0.976 0)。③RGS2 过表达慢病毒+ICH 组术后 3 d 血肿周围 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达(1.407 $\pm$ 0.055、0.762 $\pm$ 0.046)明显低于 ICH 组(1.743 $\pm$ 0.179、0.917 $\pm$ 0.085),RGS2 过表达慢病毒+ICH 组 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的 A 值(32.92 $\pm$ 1.13、32.84 $\pm$ 1.08)低于 ICH 组 A 值(40.38 $\pm$ 0.99、39.29 $\pm$ 1.39)。④RGS2 过表达慢病毒+ICH 组大鼠病灶周围 MPO 的表达明显低于 ICH 组和阴性对照慢病毒+ICH 组。**结论:**RGS2 抑制大鼠脑出血后血肿周边区 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 MPO 表达,能减轻脑水肿,改善神经功能,抑制脑出血后的炎症反应。

**【关键词】**脑出血;G 蛋白信号调节因子 2;炎症反应**【中图分类号】**R743.34**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-09-14

## Inhibitory effect of RGS2 on inflammation after intracerebral hemorrhage in rats

Gan Hui<sup>1</sup>, Chen Hui<sup>1</sup>, Zhang Li<sup>1</sup>, Xiao Han<sup>1</sup>, Wang Lu<sup>1</sup>, Jiang Ning<sup>2</sup>, Liang Ping<sup>1</sup>

(1. Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics; Department of Neurosurgery, Children's Hospital, Chongqing Medical University; 2. Teaching and Research Section of Pathology and Pathophysiology, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the inhibitory effect of regulator of G-protein signaling 2(RGS2) on inflammation after intracerebral hemorrhage(ICH) in rats. **Methods:** Sixty-nine SD rats were divided into sham-operation group, ICH group, negative control lentivirus+ICH group, RGS2 overexpression lentivirus+ICH group, and time window group. Twelve SD rats were assigned to each of the first four groups and three SD rats to each of subgroups under the time window group, consisting of normal, ICH6h, ICH12h, ICH24h, ICH48h, ICH72h, and ICH7d. A rat model of ICH was established by injecting type V II collagenase into the basal ganglia. Neurological function was scored on 3 days after model establishment. The wet-dry weight method was used to measure brain water content. Western blot and enzyme-linked immunosorbent assay were used to determine the content of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) in the brain tissue around the hematoma. The immunofluorescence staining method was used to detect the expression of myeloperoxidase(MPO) around the lesion. **Results:** ①The expression of RGS2 increased from (0.5792 $\pm$ 0.0198) after ICH, reached a peak level of (0.809 3 $\pm$ 0.076 2) at 12 hours after surgery, then decreased, and returned to a normal level of (0.600 0 $\pm$ 0.083 0) on 7 days after surgery. ②Compared with the ICH group, the RGS2 overexpression lentivirus+ICH group had a significantly reduced brain water content and a significantly improved neurological function score on 3 days after surgery(0.794 0 $\pm$ 0.001 5 vs. 0.804 7 $\pm$ 0.003 4; 7.429 0 $\pm$ 0.976 0 vs. 11.570 0 $\pm$ 2.070 0). ③The expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  around the hematoma on 3 days after surgery was significantly lower in the RGS2 overexpression lentivirus+ICH group than in the ICH group(1.407 $\pm$ 0.055 vs. 1.743 $\pm$ 0.179; 0.762 $\pm$ 0.046 vs. 0.917 $\pm$ 0.085). The A values of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  were lower in the RGS2 overexpression lentivirus+ICH group than in the ICH group(32.92 $\pm$ 1.13 vs. 40.38 $\pm$ 0.99; 32.84 $\pm$ 1.08 vs. 39.29 $\pm$ 1.39). ④The RGS2 overexpression lentivirus+ICH group had significant lower expression of MPO around the lesion than the ICH group and the negative

作者介绍: 甘 荟, Email: 191353055@qq.com,

研究方向: 脑出血疾病基础研究。

通信作者: 梁 平, Email: liangping868@sina.com。

基金项目: 重庆市卫生计生委重点资助项目(编号: 2015ZDXM016)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190221.1838.002.html>

(2019-02-22)

control lentivirus+ICH group. **Conclusion:** RGS2 inhibits the expression of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and MPO around the hematoma after ICH in rats, which can reduce brain edema, improve neurological function, and inhibit inflammation after ICH.

**[Key words]** intracerebral hemorrhage; regulator of G-protein signalling 2; inflammation

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是神经外科的常见疾病, 虽然其发病率不如脑缺血高, 但因为缺乏有效的治疗措施, 易引起严重的神经功能损伤<sup>[1]</sup>。研究表明, 脑出血后血肿周围的炎症反应是继发性脑损伤不可或缺的重要因素<sup>[2-3]</sup>, 抑制脑出血后的炎症反应能有效改善出血性脑损伤, 反之则可加重出血性脑损伤。G 蛋白信号调节因子 2 (regulators of G-protein signalling 2, RGS2) 广泛表达于各种组织中, 研究表明 RGS2 在气道炎症中发挥抗炎作用<sup>[4]</sup>, RGS2 缺失导致炎症和肾纤维化增加<sup>[5]</sup>, 而且在焦虑和抑郁等神经系统疾病中发挥脑保护作用<sup>[6]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 和白介素-1 $\beta$  (interleukin-1, IL-1 $\beta$ ) 是脑出血后血肿周边区的炎症因子, 与脑水肿和脑损伤关系密切<sup>[7-8]</sup>。研究表明, 在脑出血后 2~3 d, IL-1 $\beta$  在脑脊液中的表达达到高峰<sup>[9]</sup>。本研究采用过表达慢病毒对 SD 大鼠进行体内转染, 用 V II 胶原酶法构建 ICH 大鼠 SD 模型, 在 ICH 术后 3 d 检测血肿周边组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 的表达, 测量脑水肿和神经学评分, 从而探究 RGS2 是否抑制大鼠脑出血后炎症反应。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及试剂

雄性 SD 大鼠 (SPF 级), 年龄均为 8~12 周龄, 来自重庆医科大学动物实验中心, 本实验符合重庆医科大学实验动物伦理保护标准, 符合国家相关法律规定。主要试剂: Type V II collagenase (胶原酶 VII) 购自 Sigma 公司, RGS2 过表达慢病毒由上海吉玛公司设计合成, 鼠来源的 RGS2 抗体购自 Santa Cruz 公司, Cleaved-IL-1 $\beta$  兔抗大鼠抗体购自 Affinity 公司, MPO 抗体购自 Abcam 公司, Proteintech 公司提供的  $\beta$ -actin 抗体, TNF- $\alpha$  鼠来源的抗体, 鼠二抗、兔二抗和山羊抗兔荧光二抗。用于检测 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的 ELISA 试剂盒购自江苏 Zyme 生物有限公司。

### 1.2 方法

1.2.1 实验动物分组与取材 本实验共使用雄性 SD 大鼠 69 只, 其中 48 只慢病毒转染后建模, 分为假手术组、ICH 组、阴性对照慢病毒+ICH 组和 RGS2 过表达慢病毒+ICH 组各 12 只, 同等条件下饲养, 慢病毒转染 1 个月后建立 ICH 模型。另外 SD 大鼠 21 只, 用于观察 ICH 后 RGS2 表达的时间窗, 每组 3 只, 分为以下 7 组: normal、ICH6h、ICH12h、ICH24h、ICH48h、

ICH72h 和 ICH7d 组。假手术组、ICH 组、阴性对照慢病毒+ICH 组和 RGS2 过表达慢病毒+ICH 组在术后 3 d 神经功能评分, 各组随机抽取 3 只做免疫荧光, 6 只测脑含水量, 3 只提蛋白, -80 °C 冻存。免疫荧光组织取材: 脑组织 4% 多聚甲醛固定后用 30% 蔗糖溶液脱水至沉底。在血肿区域, 用低温切片机制作 8  $\mu$ m 连续冠状切片。

1.2.2 过表达慢病毒转染 经腹腔注射 3.5% 水合氯醛 (1 mL/100 g), 麻醉后, 固定 SD 大鼠于立体定位装置上, 在前囟门后方 0.2 mm 处, 从中线到右侧 3.0 mm 处钻一个骨孔, 用微注射泵将 10  $\mu$ L 慢病毒缓慢注入深 5.5~6.0 mm 区域, 针头保留 10 min 防溢出。骨蜡封闭骨孔并缝合头皮, 转染 1 个月后即可建立 ICH 模型。

1.2.3 建立动物模型 SD 大鼠麻醉后固定于脑定位器上。直径为 1 mm 的骨孔在前囟后 0.2 mm 处钻孔, 从中间线向右钻 3 mm。使用 5  $\mu$ L 微注射器插入垂直针穿过骨孔到达基底节区, 定位仪 Z 轴读数为 -5.8 mm。V II 型胶原酶 0.4 U (由 TESCA 缓冲液配置而成) 缓慢地将缓冲液注入右基底神经节区, 留针 10 min 以防溢出。normal 组大鼠按相同方法注入等量 TESCA 缓冲液, normal 组的大鼠除了麻醉没有接受其他任何处理。

1.2.4 干湿重法测脑含水量 术后 3 d 断头处死大鼠, 立即取脑。去除小脑、脑干和间脑后, 称量取出的大脑湿重。将其置于 110 °C 电烤箱中, 烘烤 48 h 至恒重, 最后 2 次称重相差不超过 0.000 3 g, 称取干重。脑含水量为湿重与干重差值比上湿重的比值。

1.2.5 神经功能评分 本实验采用改良的神经功能损伤评分 (mNSS 评分)<sup>[10]</sup>, 通过运动实验、感觉检查、横梁平衡实验、反射缺乏和反常活动等对 SD 大鼠在建模后 3 d 进行神经功能评分。

1.2.6 Western blot 检测血肿周边 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  蛋白水平 麻醉后将生理盐水灌注大鼠心脏, 取出大脑, 在血肿周边 2 mm 的区域取大约 500 mg 脑组织, 转移至玻璃研磨管, 并加入裂解液, 每 150 mg 脑组织加入 1 mL 裂解液 (含有 10  $\mu$ L PMSF), 置冰上充分研磨至无肉眼可见的固体, 冰上静置 15 min。脑组织匀浆转移至 EP 管, 超速低温离心机离心 15 min (12 000 r/min, 4 °C), 离心后取上清液, 上清液用 BCA 法分析蛋白质浓度。各组样品用 PBS 将浓度配为相同。将样品缓冲液加入 4:1 的蛋白质中, 将 50  $\mu$ g 变性后样品加入聚丙烯酰胺凝胶中, 再湿转到 0.2  $\mu$ m 硝酸纤维素膜, 用牛奶在室温摇床封闭 2 h, 加入稀释后的  $\beta$ -actin 一抗 (稀释比 1:3 000)、RGS2 一抗 (稀释比 1:500)、TNF- $\alpha$  (稀释比 1:500) 和 Cleaved IL-1 $\beta$  一抗 (稀释比 1:500), 4 °C 冰箱过夜。第 2 天每隔 10 min 用 TBST 清洗 1 次膜, 洗 2 次, 最后一次用 TBS 洗净吐温, 每次各 10 min。洗膜后加入对应的兔二抗和鼠二抗室温孵育 1 h (按 1:3 000 稀释, 均购自 Proteintech 公

司),再按上述方法洗膜,然后用化学发光法曝光,目的蛋白与  $\beta$ -actin 灰度值的比值代表蛋白表达水平。

1.2.7 ELISA 检测大鼠脑组织中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  取上述上清液按照 1/4 的比例加入 PBS 缓冲液,混匀即为待检样品。根据标准物质的浓度和波长 450 nm 处测量吸光度 (absorbance, A) 值绘制标准曲线,样品的实际浓度等于样品 A 值的相应浓度乘以稀释比的 5 倍。

1.2.8 免疫荧光 切片在室温放置 30 min,用 PBS 每隔 5 min 洗 1 次,共洗 3 次,5% 胎牛血清白蛋白 37 °C 封闭 1 h,滴加 MPO 抗体 (1:50) 过夜,用 PBS 按上述方法漂洗,滴加 1:200 山羊抗兔荧光二抗 37 °C 孵育 1 h,如上 PBS 再次漂洗,在暗室避光封片。用免疫荧光显微镜在 490 nm 波长及相应的滤色镜观察,MPO 为绿色荧光信号,细胞核呈蓝色荧光信号。

### 1.3 统计学分析

采用 GraphPad Prism7.0 进行分析,结果采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ),本研究涉及的数据均采用单因素方差分析,其中组间比较采用 Tukey 检测,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 RGS2 在 ICH 后的表达情况

Western blot 检测脑出血后不同时间点 RGS2 的表达,与正常大鼠 normal 组相比,ICH 后 RGS2 的表达量上升,在 12 h 达到峰值,然后下降,脑出血后 7 d 恢复正常 (图 1,表 1)。

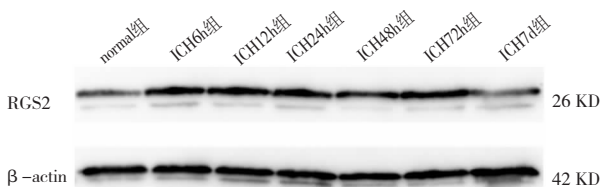


图 1 RGS2 在大鼠 ICH 后血肿周边组织的表达

表 1 RGS2 在大鼠 ICH 后血肿周边组织的相对灰度值 ( $n=3$ )

| 组别       | RGS2/ $\beta$ -actin               |
|----------|------------------------------------|
| normal 组 | 0.579 2 $\pm$ 0.019 8              |
| ICH6h 组  | 0.707 5 $\pm$ 0.055 0              |
| ICH12h 组 | 0.809 3 $\pm$ 0.076 2 <sup>a</sup> |
| ICH24h 组 | 0.808 3 $\pm$ 0.110 3              |
| ICH48h 组 | 0.681 8 $\pm$ 0.045 6              |
| ICH72h 组 | 0.603 7 $\pm$ 0.132 0              |
| ICH7d 组  | 0.600 0 $\pm$ 0.083 0 <sup>b</sup> |
| F 值      | 8.237                              |
| P 值      | 0.000                              |

注:a: $P < 0.05$ ,与 normal 组相比;b: $P > 0.05$ ,与 normal 组相比

### 2.2 过表达 RGS2 能减轻 ICH 大鼠脑含水量

RGS2 过表达+ICH 组的脑含水量比阴性对照+ICH 组和 ICH 组明显降低,但比假手术组高 ( $P < 0.05$ )。阴性对照+ICH 组的脑含水量与模型组比较,无统计学差异 (表 2)。

### 2.3 过表达 RGS2 能改善 ICH 大鼠神经功能评分

与阴性对照+ICH 组和 ICH 组对比,RGS2 过表达+ICH 组在 ICH 术后 3 d 的神经功能有改善,但仍比假手术组差 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 各组大鼠脑含水量的比较 ( $n=6$ )

| 组别              | 脑含水量                                 |
|-----------------|--------------------------------------|
| 假手术组            | 0.780 3 $\pm$ 0.004 0 <sup>bcd</sup> |
| ICH 组           | 0.804 7 $\pm$ 0.003 4 <sup>ad</sup>  |
| 阴性对照 +ICH 组     | 0.803 1 $\pm$ 0.001 2 <sup>ad</sup>  |
| RGS2 过表达 +ICH 组 | 0.794 0 $\pm$ 0.001 5 <sup>abc</sup> |
| F 值             | 97.190                               |
| P 值             | 0.000                                |

注:与假手术组相比,a: $P < 0.05$ ;与 ICH 组相比;b: $P < 0.05$ ;与阴性对照 +ICH 组相比,c: $P < 0.05$ ;与 RGS2 过表达 +ICH 组,d: $P < 0.05$

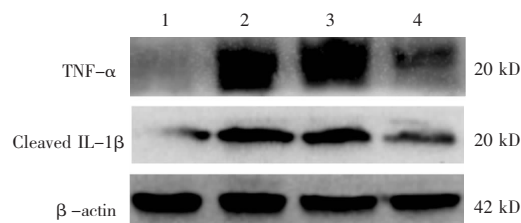
表 3 各组大鼠神经功能评分的比较 ( $n=6$ )

| 组别              | 神经功能评分                           |
|-----------------|----------------------------------|
| 假手术组            | 2.429 $\pm$ 0.535 <sup>bcd</sup> |
| ICH 组           | 11.570 $\pm$ 2.070 <sup>ad</sup> |
| 阴性对照 +ICH 组     | 12.710 $\pm$ 1.496 <sup>ad</sup> |
| RGS2 过表达 +ICH 组 | 7.429 $\pm$ 0.976 <sup>abc</sup> |
| F 值             | 78.400                           |
| P 值             | 0.000                            |

注:与假手术组相比,a: $P < 0.05$ ;与 ICH 组相比;b: $P < 0.05$ ;与阴性对照 +ICH 组相比,c: $P < 0.05$ ;与 RGS2 过表达 +ICH 组,d: $P < 0.05$

### 2.4 过表达 RGS2 能减少脑组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 的表达

Western blot 检测 ICH 术后 3 d 各组血肿周边组织表达的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ,RGS2 过表达+ICH 组明显低于阴性对照+ICH 组和 ICH 组,比假手术组高 ( $P < 0.05$ ) (图 2,表 4,表 5)。



1:假手术组;2:ICH 组;3:阴性对照 +ICH 组;4:RGS2 过表达 +ICH 组

图 2 各组大鼠 ICH 后 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  表达

表 4 各组大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的相对灰度值 ( $n=6$ )

| 组别              | TNF- $\alpha$                    | IL-1 $\beta$                     |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 假手术组            | 1.051 $\pm$ 0.048 <sup>bcd</sup> | 0.498 $\pm$ 0.041 <sup>bcd</sup> |
| ICH 组           | 1.743 $\pm$ 0.179 <sup>ad</sup>  | 0.917 $\pm$ 0.085 <sup>ad</sup>  |
| 阴性对照 +ICH 组     | 1.869 $\pm$ 0.189 <sup>ad</sup>  | 1.014 $\pm$ 0.074 <sup>ad</sup>  |
| RGS2 过表达 +ICH 组 | 1.407 $\pm$ 0.055 <sup>abc</sup> | 0.762 $\pm$ 0.046 <sup>abc</sup> |
| F 值             | 44.410                           | 73.960                           |
| P 值             | 0.000                            | 0.000                            |

注:与假手术组相比,a: $P < 0.05$ ;与 ICH 组相比;b: $P < 0.05$ ;与阴性对照 +ICH 组相比,c: $P < 0.05$ ;与 RGS2 过表达 +ICH 组,d: $P < 0.05$

### 2.5 RGS2 过表达能减少病灶周边 MPO 的表达

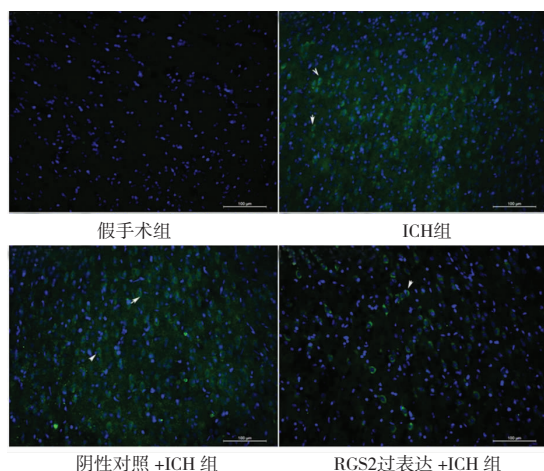
免疫荧光结果显示,假手术组几乎不可见阳性表达细胞,ICH 组见大量 MPO 阳性细胞,阳性对照+ICH 组也见大量 MPO 阳性细胞,RGS2 过表达+ICH 组 MPO 阳性表达细胞明显少于 ICH 组和阳性对照+ICH 组 (图 3)。



表 5 各组大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的 A 值 (  $n=6$  )

| 组别              | TNF- $\alpha$                   | IL-1 $\beta$                    |
|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 假手术组            | 23.50 $\pm$ 0.96 <sup>bcd</sup> | 24.04 $\pm$ 1.11 <sup>bcd</sup> |
| ICH 组           | 40.38 $\pm$ 0.99 <sup>ad</sup>  | 39.29 $\pm$ 1.39 <sup>ad</sup>  |
| 阴性对照 +ICH 组     | 39.88 $\pm$ 1.06 <sup>ad</sup>  | 40.52 $\pm$ 1.86 <sup>ad</sup>  |
| RGS2 过表达 +ICH 组 | 32.92 $\pm$ 1.13 <sup>abc</sup> | 32.84 $\pm$ 1.08 <sup>abc</sup> |
| F 值             | 346.600                         | 175.200                         |
| P 值             | 0.000                           | 0.000                           |

注:与假手术组相比,a: $P < 0.05$ ;与 ICH 组相比,b: $P < 0.05$ ;与阴性对照 +ICH 组相比,c: $P < 0.05$ ;与 RGS2 过表达 +ICH 组,d: $P < 0.05$



箭头所示为阳性表达细胞

图 3 MPO 在大鼠脑出血后血肿周边组织的表达

### 3 讨论

脑出血引起的脑损伤包括原发性脑损伤和继发性脑损伤。原发性脑损伤是指血肿引起的颅内压升高和局部结构的机械压迫<sup>[10]</sup>。继发性损伤被认为是由脑出血后期血肿的成分和代谢产物诱导的直接毒性和炎症反应介导的,加重神经功能损伤<sup>[11]</sup>。脑出血后炎症反应的特征在于脑出血后脑内炎症细胞和介质的积累和活化。脑出血后,血液成分(包括红细胞、白细胞、巨噬细胞、血浆蛋白等)立即渗入血肿及周围组织,这种浸润后的炎症反应涉及炎症介质释放、蛋白酶激活、小胶质细胞和星形胶质细胞活化、脑组织分解和修复<sup>[12]</sup>。多项研究表明,脑出血后炎症反应在继发性脑损伤中的作用至关重要。

RGS2 在多种神经疾病中发挥保护作用,如广泛性焦虑症、恐慌症、创伤后应激障碍等<sup>[13]</sup>。最新研究表明,RGS2 可以降低粒细胞(嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞)数量的增加,减少炎症因子和趋化因子(IL-4、IL-17、IL-5、IL-6、CSF3、CXCL1、CXCL10 和 CXCL11)的释放,从而在小鼠气道炎症中发挥保护作用<sup>[14]</sup>。本实验中,过表达 RGS2+ICH 组脑水肿明显比 ICH 组和阴性对照慢病毒+ICH 组减轻,术后 3 d

神经功能评分也明显低于其他 2 组,过表达 RGS2 降低 ICH 术后 3 d 血肿周边 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达,说明过表达 RGS2 能减轻脑出血后炎症反应,改善脑出血后神经功能情况。

综上所述,本实验结果表明 RGS2 能减轻脑出血后炎症反应,改善脑出血预后。为进一步探索 RGS2 是通过何种途径减轻脑出血后炎症反应,下一步实验将探索 RGS2 与炎症小体之间的关系。

### 参 考 文 献

- [1] Hwang BY, Appelboom G, Ayer A, et al. Advances in neuroprotective strategies: potential therapies for intracerebral hemorrhage[J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 31(3): 211-222.
- [2] Badu R, Bagley JH, Di C, et al. Thrombin and hemin as central factors in the mechanisms of intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury and as potential targets for intervention[J]. Neurosurg Focus, 2012, 32(4): E8.
- [3] Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(1): 53-63.
- [4] Madigan LA, Wong GS, Gordon EM, et al. RGS4 overexpression in lung attenuates airway hyperresponsiveness in mice[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 58(1): 89-98.
- [5] Jang HS, Kim JI, Noh M, et al. Regulator of G protein signaling 2 (RGS2) deficiency accelerates the progression of kidney fibrosis[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(9): 1733-1741.
- [6] Raab A, Popp S, Lesch KP, et al. Increased fear learning, spatial learning as well as neophobia in Rgs2<sup>-/-</sup> mice[J]. Genes Brain Behav, 2018, 17(4): e12420.
- [7] Zhang X, Li H, Hu S, et al. Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: the role of inflammation[J]. Neurol India, 2006, 54(4): 402-407.
- [8] Yang Y, Zhang Y, Wang Z, et al. Attenuation of acute phase injury in rat intracranial hemorrhage by cerebrolysin that inhibits brain edema and inflammatory response[J]. Neurochem Res, 2016, 41(4): 748-757.
- [9] Holmin S, Mathiesen T. Intracerebral administration of interleukin-1 $\beta$  and induction of inflammation, apoptosis and vasogenic edema[J]. J Neurosurg, 2000, 92(1): 108-120.
- [10] Wilkinson DA, Pandey AS, Thompson BG, et al. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage[J]. Neuropharmacology, 2018, 134(Pt B): 240-248.
- [11] Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(8): 720-731.
- [12] Wang J. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage[J]. Prog Neurobiol, 2010, 92(4): 463-477.
- [13] Gerber KJ, Squires KE, Hepler JR, et al. Roles for regulator of G protein signaling proteins in synaptic signaling and plasticity[J]. Mol Pharmacol, 2016, 89(2): 273-286.
- [14] George T, Bell M, Chakraborty M, et al. Protective roles for RGS2 in a mouse model of house dust mite-induced airway inflammation[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170269.

(责任编辑:冉明会)