·论著·

Ghrelin介导HO-1/PGC-1α信号通路调节线粒体氧化应激改善大鼠创伤性脑损伤

赵智慧，翟秀丽，王晶，马敏，白香花，苏楠
（内蒙古自治区人民医院麻醉科，呼和浩特 010017）

摘要 目的 基于HO-1/PGC-1α信号通路探讨Ghrelin对大鼠创伤性脑损伤的保护作用。**方法** SPF级雄性大鼠30只，随机分为假手术组、创伤性脑损伤（TBI）组以及Ghrelin干预（Ghrelin）组，每组10只。采用Feeney自由落体撞击法制备大鼠TBI模型，Ghrelin组在造模后30 min尾静脉注射Ghrelin（20 μg/kg），假手术组不做撞击。造模72 h后取大鼠脑组织，测量各组大鼠脑含水量来分析脑水肿严重程度；HE染色观察各组大鼠脑组织病理变化；ELISA检测各组大鼠脑组织氧化应激因子MDA、SOD和GSH-Px水平；TUNEL染色检测各组大鼠脑组织细胞凋亡；Western blotting检测各组大鼠脑组织Bcl-2、Bax、caspase-3和caspase-9蛋白表达水平；免疫荧光检测各组大鼠脑组织线粒体活性氧（mtROS），Western blotting检测线粒体分裂素Mfn1/2、核呼吸因子1（NRF1）和线粒体转录因子A（TFAM）蛋白表达水平；Western blotting检测各组大鼠脑组织HO-1、PGC-1α蛋白表达水平。20只Ghrelin干预的TBI模型大鼠分为Ghrelin+sh-NC组和Ghrelin+sh-HMOX1组，每组10只；大鼠在给予Ghrelin干预的同时经尾静脉注射敲减对照（腺病毒 2.5×10^9 pfu）或敲减*HMOX1*腺病毒（2.5×10^9 pfu）。Western blotting检测2组大鼠脑组织中HO-1、PGC-1α、Bcl-2、Bax、caspase-3和caspase-9蛋白表达；ELISA检测2组大鼠脑组织MDA、SOD和GSH-Px水平。**结果** 与假手术组比较，TBI组大鼠脑组织病理损伤和脑水肿加重，脑细胞凋亡数量增多，氧化应激因子SOD、GSH-Px水平降低，MDA水平升高，脑组织mtROS升高，Bcl-2蛋白表达减少，Bax、caspase-3和caspase-9蛋白表达增加，Mfn1/2、NRF1、TFAM、HO-1和PGC-1α蛋白表达水平降低（均$P<0.05$）。与TBI组比较，Ghrelin组大鼠脑组织病理损伤改善，脑水肿减轻，脑细胞凋亡数量减少，氧化应激因子SOD、GSH-Px水平升高，MDA水平降低，脑组织mtROS降低，Bcl-2蛋白表达增加，Bax、caspase-3和caspase-9蛋白表达降低，Mfn1/2、NRF1、TFAM、HO-1和PGC-1α蛋白表达增加（均$P<0.05$）。与Ghrelin+sh-NC组比较，Ghrelin+sh-HMOX1组大鼠脑组织中Bax、caspase-3和caspase-9蛋白表达以及MDA水平升高，SOD、GSH-Px水平降低（均$P<0.05$）。**结论** Ghrelin对大鼠TBI有保护作用，能够抑制大鼠脑组织损伤和细胞凋亡，其作用机制可能是通过HO-1/PGC-1α信号通路调节线粒体氧化应激来实现的。

关键词 Ghrelin；创伤性脑损伤；大鼠；HO-1/PGC-1α 信号通路；氧化应激
中图分类号 R651.15 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）04-0351-08
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250409.1644.008
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.04.012

Ghrelin-mediated HO-1/PGC-1α signaling pathway regulates mitochondrial oxidative stress to improve traumatic brain injury in rats

ZHAO Zhihui，ZHAI Xiuli，WANG Jing，MA Min，BAI Xianghua，SU Nan
（Department of Anesthesiology，Inner Mongolia People's Hospital，Hohhot 010017，China）

Abstract Objective To investigate the protective effect of Ghrelin on traumatic brain injury（TBI）in rats based on the HO-1/PGC-1α signaling pathway. **Methods** Thirty SPF male rats were randomly divided into sham，TBI，and Ghrelin groups，with 10 rats in each group. A TBI rat model was established using the Feeney free-fall impingement method. The Ghrelin group was injected by caudal vein at a dose of 20 μg/kg 30 min after modeling，while the sham group was not impinged. After 72 h of modeling，the brain tissues of the rats were collected，and the brain water content was measured in order to analyze the severity of brain edema. HE staining was used to observe pathological changes in brain tissue. The levels of the oxidative stress factors MDA，SOD，and GSH-Px were determined using ELISA. TUNEL staining was used to detect the apoptosis of the brain cells，and the expression levels of Bcl-2，Bax，caspase-3 and caspase-9 in the brain tissues were detected by Western blotting. Mitochondrial reactive oxygen species（mtROS）in the brain tissues were detected by immuno-

基金项目：内蒙古自然科学基金（2023LHMS08048）；内蒙古自治区人民医院院内基金项目（2021YN01）；内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目（2023GLLH0025）
作者简介：赵智慧（1976-），女，主任医师，博士.
通信作者：赵智慧，E-mail：zzh19880101@126.com
收稿日期：2024-01-18
网络出版时间：2025-04-10 10:51:04

fluorescence. Mitochondrial function indicators, including mitochondrial mitogen Mfn1/2, nuclear respiration factor 1 (NRF1), and mitochondrial transcription factor A (TFAM) were detected by Western blotting. The expression levels of HO-1 and PGC-1α in the brain tissues of rats in each group were detected by Western blotting. Twenty TBI model rats treated with Ghrelin were divided into Ghrelin+sh-NC and Ghrelin+sh-HMOX1 group with 10 rats in each group. Rats were treated with Ghrelin and injected with knock-down control (adenovirus 2.5×10^9 pfu) or knock-down *HMOX1* adenovirus (2.5×10^9 pfu) via tail vein. Western blotting was used to detect the expressions of HO-1, PGC-1α, Bcl-2, Bax, caspase-3 and caspase-9 in the brain tissues of the two groups. The levels of MDA, SOD and GSH-Px in brain tissue of two groups were detected by ELISA. **Results** Compared with the sham group, the pathological injury and brain edema in TBI group were aggravated, the number of brain cell apoptosis increased, the levels of oxidative stress factors SOD and GSH-Px decreased, the level of MDA increased, the level of mtROS in brain tissue decreased, the expressions of Bax, caspase-3 and caspase-9 increased, and the expressions of Mfn1/2, NRF1, TFAM, HO-1 and PGC-1α decreased ($P < 0.05$). Compared with TBI group, the pathological damage of brain tissue in Ghrelin group was improved, the brain edema was alleviated, the number of brain cell apoptosis was reduced, the levels of oxidative stress factors SOD and GSH-Px were increased, the level of MDA was decreased, the mtROS in brain tissue was decreased, the expression of Bcl-2 protein was increased, the expressions of Bax, caspase-3 and caspase-9 protein were decreased, and the expressions of Mfn1/2, NRF1, TFAM, HO-1 and PGC-1α were decreased ($P < 0.05$). Compared with Ghrelin+sh-NC group, the expressions of Bax, caspase-3 and caspase-9, MDA in brain tissue of Ghrelin+sh-HMOX1 group increased, while the levels of SOD and GSH-Px decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Ghrelin has protective effect on TBI in rats, and can inhibit brain tissue injury and apoptosis in rats. Its mechanism may be achieved by regulating mitochondrial oxidative stress through HO-1/PGC-1α signaling pathway.

Keywords Ghrelin; traumatic brain injury; rat; HO-1/PGC-1α signaling pathway; oxidative stress

目前，创伤性脑损伤（traumatic brain injury，TBI）是导致创伤患者神经功能障碍和死亡的主要原因[1]。TBI引起神经损伤主要包括原发性损伤和继发性损伤2种类型。原发性损伤一般由爆炸、汽车事故，高处坠落和其他坠落等引起，很少有干预措施可用于原发性损伤[2]。继发性损伤是在原发性损伤的基础上更为复杂和长期的过程，其主要病理机制包括氧化应激、炎症反应和细胞凋亡，最终导致神经元功能障碍和死亡[3]。TBI可引起长期或短期的并发症，造成巨大的经济压力和社会负担。研究[4]表明，氧化应激是TBI后发生继发性损伤的关键因素。因此，探索氧化应激的潜在机制和TBI 后的炎症反应，明确神经保护的目标尤为重要。

Ghrelin是一种具有28个氨基酸肽的脑肠激素，在中枢神经系统中发挥多种功能，包括能量稳态、神经保护、学习和记忆、镇痛和抗畏光作用[5-6]。此外，还有研究[7]表明Ghrelin具有抗炎和抗细胞凋亡作用。Ghrelin静脉给药后可通过血脑屏障，并在TBI后通过减少神经元细胞凋亡发挥保护作用；Ghrelin还通过降低丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平和增加谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）水平，表现出抗氧化特性[8]。本研究探讨Ghrelin对大鼠TBI的干预效果及其作用机制，为TBI的治疗提供实验依据。

1　材料与方法

1.1　主要试剂和仪器

Ghrelin购自美国Linco Research公司；脑立体定位仪购自深圳市瑞沃德生命科技有限公司；腺病毒（敲减对照）、敲减*HMOX1*腺病毒购自苏州吉玛基因股份有限公司；HE染色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司；MDA、SOD和GSH-Px酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunoadsordent assay，ELISA）试剂盒，TUNEL细胞凋亡检测试剂盒，RIPA裂解液，BCA蛋白浓度测定试剂盒，SDS-PAGE凝胶快速配制试剂盒和超敏ECL化学发光试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司；Bcl-2、Bax、β-catenin、caspase-3、caspase-9、Mfn1/2、核呼吸因子1（nuclear respiration factor 1，NRF1）、线粒体转录因子A（mitochondrial transcription factor A，TFAM）和GAPDH抗体购自美国abcam公司；山羊抗兔二抗和荧光二抗购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.2　实验动物来源及分组

SPF级雄性SD大鼠50只，体重300~350 g，购自辽宁长生生物技术有限公司，动物许可证号为SCXK（辽）2021-0001。大鼠饲养于内蒙古医科大学实验动

物中心，自由饮食饮水，室内温度22~24 ℃，相对湿度50%~60%，光照/光暗10 h/14 h。随机分为假手术（sham）组、TBI组和Ghrelin干预（Ghrelin）组，每组10只。20只Ghrelin干预的TBI大鼠分为Ghrelin+sh-NC组和Ghrelin+sh-HMOX1组，每组10只。

1.3　实验动物处理

大鼠造模前禁食8 h，自由饮水。大鼠用1%戊巴比妥钠（0.45 mL/kg）腹腔注射麻醉后保留自主呼吸并采用俯卧位，使用脑立体定位仪固定大鼠，TBI组和Ghrelin组均采用Feeney自由落体撞击法建立TBI模型；sham组大鼠只进行颅骨钻孔，不进行撞击。TBI模型建立主要步骤：大鼠右侧颅顶旁正中切口（长约3 mm），分离皮肤，剥离骨膜，暴露前囟、冠状缝、矢状缝和顶骨。以前囟后1.5 mm处为中心钻孔，蚊式钳扩大骨窗至4 mm，将中心粘有圆柱体（直径3 mm，高4 mm）的硬塑料板（直径1 cm，高5 cm）轻置于顶叶，其中心圆柱体置于骨窗部硬脑膜表面，随后将自由落体装置玻璃管贴紧硬塑料板上方，于垂直上方50 cm高度，将20 g砝码自玻璃管内自由落下撞击塑料板，致伤后棉球轻压止血，然后缝合头皮。Ghrelin组在大鼠造模后 30 min 经尾静注射 Ghrelin（20 μg/kg）。Ghrelin+sh-NC组和Ghrelin+sh-HMOX1组大鼠在Ghrelin（20 μg/kg）干预的同时经尾静脉注射敲减对照（腺病毒2.5×10^9 pfu）或敲减*HMOX1*腺病毒（2.5×10^9 pfu）。本研究已获得医院医学伦理委员会批准［SC-07/01KT2023092］。

1.4　实验方法

1.4.1　HE染色：造模后72 h取大鼠脑组织，置于4%多聚甲醛固定，经脱水、浸蜡和包埋后切成石蜡切片（厚5 μm）。按照HE染色试剂盒说明书进行染色，光学显微镜下观察并拍照。

1.4.2　脑水肿测量：分别测量各组大鼠新鲜脑组织（湿重）和完全干燥的脑组织（干重），用脑含水量来表示大鼠脑水肿程度。脑含水量（%）=（湿重−干重）/湿重×100。

1.4.3　ELISA：取各组大鼠脑组织，剪碎并加入PBS，组织匀浆后离心并收集上清，按照ELISA试剂盒说明书检测组织匀浆中MDA、SOD和GSH-Px水平。

1.4.4　TUNEL实验：造模后72 h取大鼠脑组织，常规石蜡包埋后切片（厚4 μm）。使用TUNEL检测试剂盒检测凋亡细胞，操作按照试剂盒说明书进行。首先，石蜡切片在水中脱蜡后与蛋白酶K工作溶液一起孵育进行修复。然后将切片用透化溶液孵育来透化细胞膜，使用TUNEL染色试剂盒的试剂1（TdT）和试剂 2（dUTP）的混合物37 ℃孵育切片30 min。最后使用DAPI进行细胞核复染，并用抗荧光淬灭剂固定切片，使用荧光显微镜观察切片并拍照。

1.4.5　Western blotting：将大鼠脑组织剪碎后，加入RIPA裂解液提取组织总蛋白，BCA法检测蛋白浓度，SDS-PAGE电泳分离蛋白，将蛋白转移至PVDF膜上，5%脱脂牛奶室温封闭1 h，Bcl-2、Bax、caspase-3、caspase-9、Mfn1/2、NRF1、TFAM、HO-1、PGC-1α和GAPDH一抗4 ℃孵育过夜，PBST洗膜3次，二抗室温孵育1 h，PBST洗膜3次，ECL法发光。采用ImageJ软件分析电泳条带灰度值。以GAPDH为内参，采用目的蛋白与内参蛋白灰度值的比值表示目的蛋白的相对表达量。

1.4.6　免疫荧光检测线粒体活性氧（mitochondrial reactive oxygen species，mtROS）水平：取大鼠脑组织石蜡切片，用4%多聚甲醛固定30~60 min，PBS洗涤1次。然后加入含0.1% Trition X-100的PBS，冰浴孵育2 min，PBS洗涤2次。滴加DCFH-DA探针，37 ℃避光孵育20 min，PBS洗涤2次。用抗荧光淬灭封片液封片后在荧光显微镜下观察。

1.5　统计学分析

使用GraphPad Prism（9.3.0）软件进行数据分析，计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，2组间比较采用t检验，多组间比较采用单因素方差分析和Tukey检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　Ghrelin对TBI大鼠脑组织具有保护作用

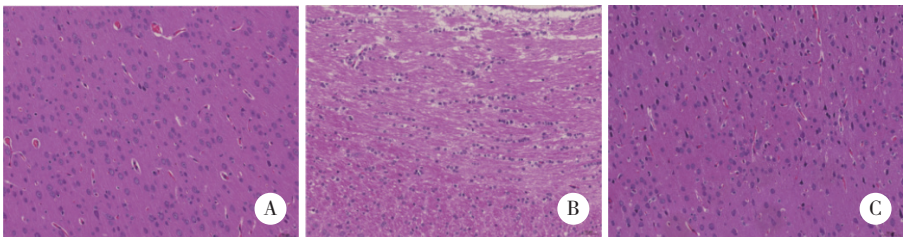
HE染色结果显示，与sham组相比，TBI组大鼠脑组织部分细胞发生破裂，细胞排列较为紊乱。与TBI组相比，Ghrelin组大鼠脑组织病理变化改善，提示Ghrelin对脑损伤有保护作用。见图1。

2.2　Ghrelin可改善TBI大鼠脑水肿

sham组、TBI组、Ghrelin组脑含水量分别为（74.01±1.53）%、（85.35±1.50）%、（77.84±1.51）%。与sham组相比，TBI组大鼠出现明显脑水肿（$P<0.05$）；与TBI组相比，Ghrelin组大鼠脑水肿情况减轻（$P<0.05$），提示Ghrelin可改善损伤引起的脑水肿。

2.3　Ghrelin对TBI大鼠脑组织氧化应激因子水平的影响

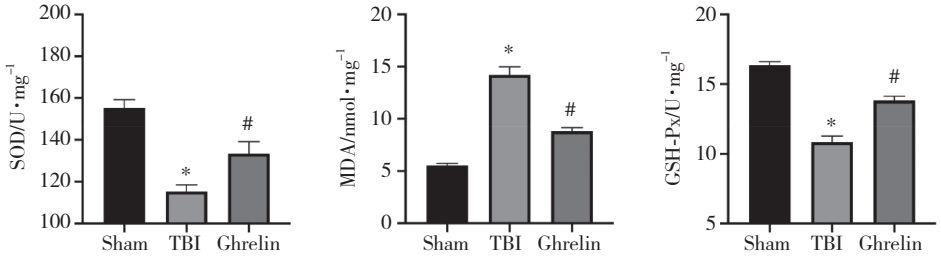
如图2所示，与sham组相比，TBI组SOD、GSH-Px水平降低，MDA水平升高（均$P<0.05$）；与TBI组相比，Ghrelin组SOD、GSH-Px水平升高，MDA水平降低（均$P<0.05$），提示Ghrelin具有抗氧化作用。



A，sham group；B，TBI group；C，Ghrelin group.

图1　各组大鼠脑组织HE染色结果×200

Fig.1　Results of the brain tissue of rats in each group by HE staining×200



*$P<0.05$ vs. sham group；#$P<0.05$ vs. TBI group.

图2　各组大鼠脑组织氧化应激因子水平比较

Fig.2　Level of oxidative stress factor in the brain tissue of rats in each group

2.4　Ghrelin对TBI大鼠脑神经元凋亡的影响

TUNEL染色结果如图3所示，与sham组相比，TBI组大鼠脑神经元凋亡显著增加；与TBI组相比，Ghrelin组大鼠脑神经元凋亡显著降低。

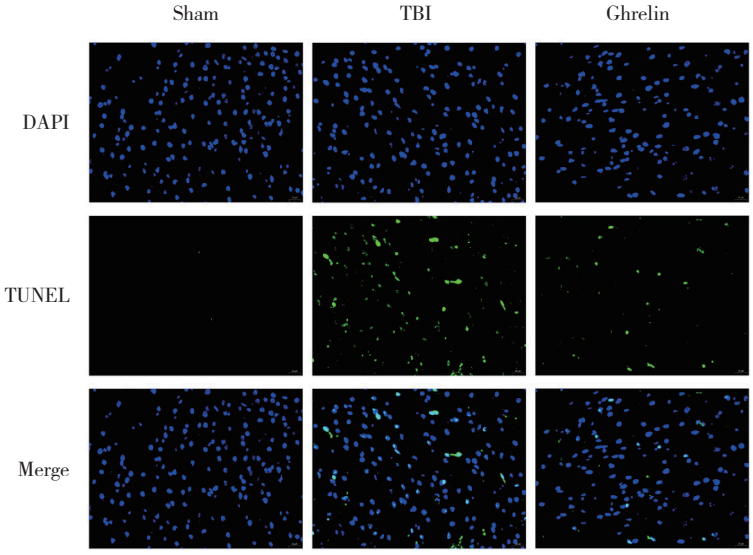


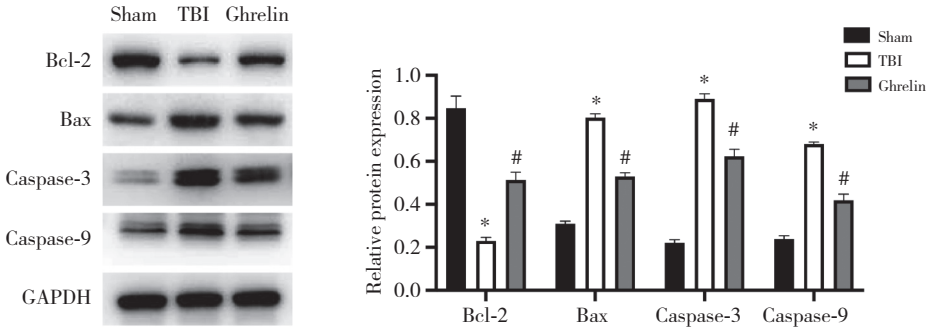
图3　各组大鼠脑神经元凋亡情况比较×200

Fig.3　The apoptosis of brain nerve cells of rats in each group×200

2.5　Ghrelin对TBI大鼠脑组织细胞凋亡相关蛋白表达的影响

Western blotting检测结果如图4所示，与sham组相比，TBI组大鼠脑组织Bcl-2蛋白表达水平降低，Bax、caspase-3和caspase-9蛋白表达水平升高（均$P<0.05$）；与TBI组相比，Ghrelin组大鼠脑组织Bcl-2蛋白表达水平升高，Bax、caspase-3和caspase-9蛋白表达水平降低（均$P<0.05$），提示Ghrelin降低脑组织细胞的凋亡。

2.6　Ghrelin对TBI大鼠脑组织mtROS水平的影响



*$P<0.05$ vs. sham group；#$P<0.05$ vs. TBI group，

图4　各组大鼠脑组织细胞凋亡相关蛋白的表达水平

Fig.4　Expression levels of apoptosis-related proteins in the brain cells of rats in each group

免疫荧光检测结果如图5所示，与sham组相比，TBI组大鼠脑组织mtROS水平升高；与TBI组相比，Ghrelin组大鼠脑组织mtROS水平降低，提示Ghrelin具有抗氧化作用。

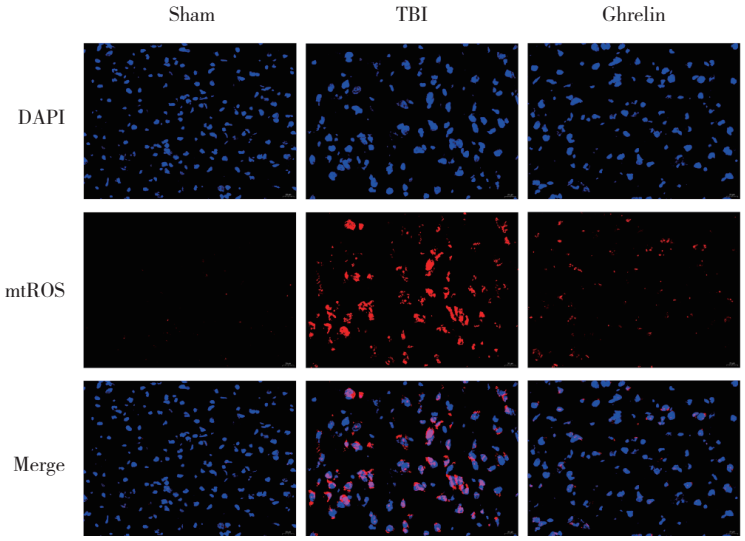


图5　各组大鼠脑组织mtROS水平免疫荧光检测结果×200

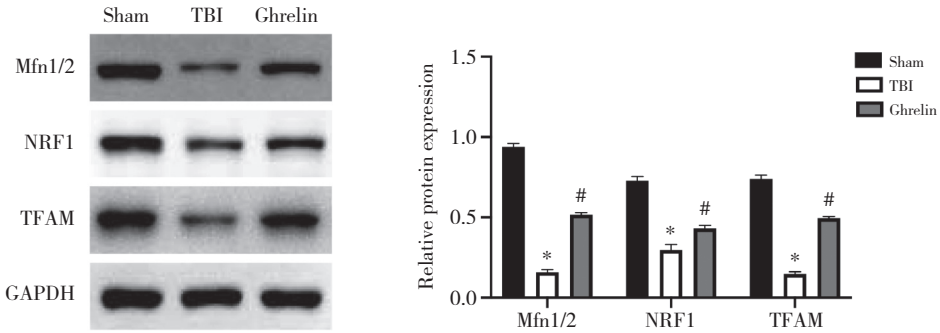
Fig.5　mtROS levels in brain tissue of rats in each group detected by immunofluorescence×200

2.7　Ghrelin对TBI大鼠线粒体功能相关蛋白表达的影响

Western blotting检测结果如图6所示，与sham组相比，TBI组大鼠脑组织Mfn1/2、NRF1和TFAM蛋白表达水平降低（均$P<0.05$）；与TBI组相比，Ghrelin组大鼠脑组织Mfn1/2、NRF1和TFAM蛋白表达水平升高（均$P<0.05$），提示Ghrelin对线粒体功能具有保护作用。

2.8　Ghrelin对TBI大鼠脑组织HO-1/PGC-1α信号通路蛋白表达的影响

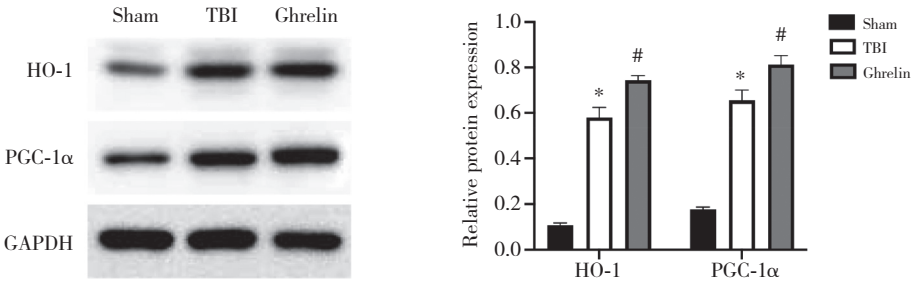
Western blotting检测结果如图7所示，与sham组相比，TBI组大鼠脑组织HO-1、PGC-1α蛋白表达水平升高（均$P<0.05$）；与TBI组相比，Ghrelin组大鼠脑组织HO-1、PGC-1α蛋白表达水平升高（均$P<0.05$）。



*P < 0.05 vs. sham group; #P < 0.05 vs. TBI group.

图6　各组大鼠脑组织线粒体功能相关蛋白的表达

Fig.6　Expression of mitochondrial function-related proteins in the brain tissue of rats in each group



*P < 0.05 vs. sham group; #P < 0.05 vs. TBI group.

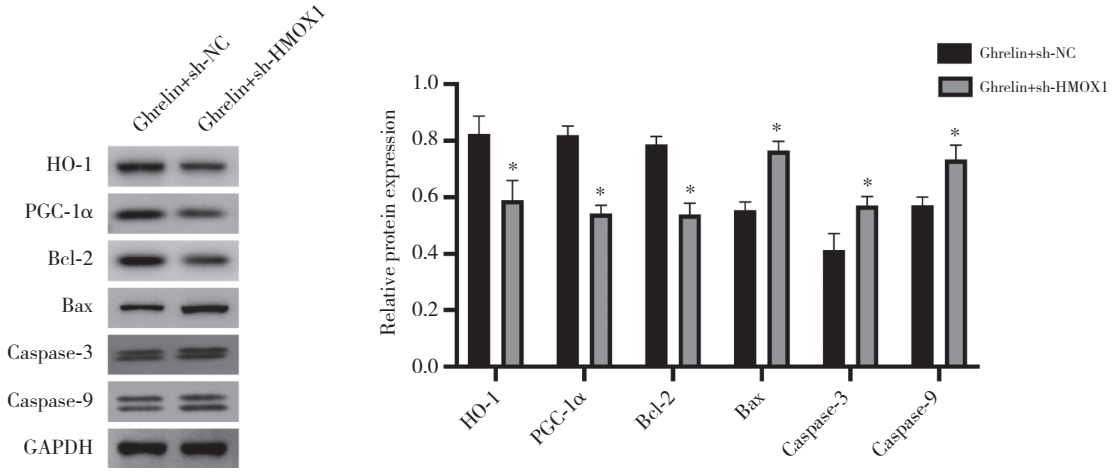
图7　HO-1/PGC-1α信号通路蛋白在各组大鼠脑组织中的表达情况

Fig.7　Expression of HO-1/PGC-1α signaling pathway protein in the brain tissues of rats in each group

2.9　敲减*HMOX1*对Ghrelin处理的TBI大鼠脑组织凋亡相关蛋白和氧化应激因子表达的影响

Western blotting检测结果如图8所示，与Ghrelin+sh-NC组相比，Ghrelin+sh-HMOX1组大鼠脑组织HO-1、PGC-1α和Bcl-2蛋白表达水平降低，Bax、caspase-3和caspase-9蛋白表达水平升高（均P < 0.05）。提示敲减*HMOX1*逆转了Ghrelin诱导的HO-1/PGC-1α信号通路激活，并逆转其对脑组织细胞凋亡的抑制作用。

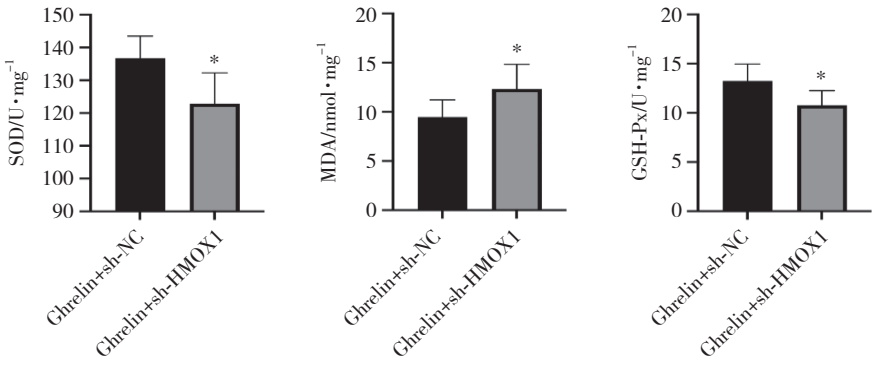
ELISA检测结果如图9所示，与Ghrelin+sh-NC组相比，Ghrelin+sh-HMOX1组大鼠脑组织SOD、GSH-Px水平降低，MDA水平升高（均P < 0.05），提示敲减*HMOX1*逆转了Ghrelin的抗氧化作用。



*P < 0.05 vs. Ghrelin+sh-NC group.

图8　敲减*HMOX1*对Ghrelin处理的TBI大鼠脑组织凋亡相关蛋白表达的影响

Fig.8　Effect of *HMOX1* knockdown on the expression of apoptosis-related proteins in the brain tissue of TBI rats treated by Ghrelin



*$P < 0.05$ vs. Ghrelin+sh-NC group.

图9　敲减*HMOX1*对Ghrelin处理的TBI大鼠脑组织氧化应激因子水平的影响

Fig.9　Effect of *HMOX1* knockdown on levels of oxidative stress factor in the brain tissue of TBI rats treated by Ghrelin

3　讨论

TBI通过一系列神经化学和信号变化引起神经功能障碍，发病率和死亡率均较高，是目前较为棘手的问题之一[9]。目前尚无减轻TBI的有效方法，且TBI诱导神经变性的分子机制仍然不清楚。已有研究[8]发现Ghrelin对TBI具有改善作用，Ghrelin可增加TBI大鼠血清GSH、CAT和GSH-Px以及脑组织中GSH和CAT水平，降低血清MDA和IL-1β以及脑组织中MDA、TGF-β1和IL-8水平，抑制脑组织中炎症反应，改善神经元和血管损伤，降低脑组织中GFAP表达[8]。Ghrelin是生长激素促分泌素受体1α（growth hormone secretagogue receptor 1α，GHSR-1α）的独特内源性配体，在大脑中发挥抗凋亡作用[10]。本研究结果显示，Ghrelin可减轻TBI大鼠神经元凋亡。此外，本研究还发现Ghrelin可降低TBI大鼠脑组织中Bax、caspase-3和caspase-9蛋白表达，进一步证明了其对TBI诱导的神经元凋亡的改善作用。

TBI后的继发性脑损伤是涉及氧化应激、钙离子稳态丧失、炎症反应和其他因素的连锁反应[11-12]。氧化应激是TBI病理生理的关键因素之一，可诱导神经功能缺损[13-14]。ROS可诱导脂质过氧化、蛋白质氧化和DNA损伤；在TBI中，升高的ROS发挥着重要作用[4]。MDA水平在TBI后立即升高，且可反映脂质过氧化水平。同时，细胞内抗氧化酶SOD和GSH-Px清除自由基产生的代谢产物，并将脂质过氧化物和过氧化氢转化为无毒化合物。本研究发现Ghrelin干预可降低TBI大鼠脑组织中MDA水平，增加SOD和GSH-Px活性，与以往研究[8]结果一致。此外，本研究还发现Ghrelin干预可降低TBI大鼠脑组织中mtROS水平，并上调Mfn1/2、NRF1和TFAM蛋白表达水平。Mfn1/2参与线粒体融合过程，而NRF1和TFAM在线粒体生物发生中发挥关键作用[15]。这些结果表明Ghrelin对TBI诱导的脑组织中氧化应激的抑制作用可能与改善线粒体功能有关。

越来越多的证据[16-17]表明，激活HO-1/PGC-1α信号通路具有神经保护性抗炎和抗氧化作用。本研究发现Ghrelin可显著增加TBI大鼠脑组织中HO-1和PGC-1α蛋白表达。此外，本研究还发现HO-1的编码基因*HMOX1*敲减后，Ghrelin干预的TBI大鼠脑组织中Bax、caspase-3、caspase-9表达以及MDA、GSH-Px水平升高，SOD水平降低（均$P < 0.05$），表明敲减*HMOX1*逆转了Ghrelin对TBI大鼠脑组织中细胞凋亡的抑制以及抗氧化作用。

综上所述，Ghrelin干预可改善TBI大鼠脑损伤，通过上调HO-1表达改善TBI大鼠脑组织细胞凋亡和氧化应激，其机制可能与诱导HO-1/PGC-1α信号通路激活有关。然而，本研究仅检测了敲减*HMOX1*对Ghrelin干预的TBI大鼠脑组织凋亡相关蛋白和氧化应激因子表达的影响，Ghrelin是否介导*HMOX1*影响TBI诱导的脑损伤仍有待进一步验证。

参考文献：

[1] BERGQUIST TF，KEW CL，WISINGER AM. Traumatic brain injury [J]. Neurol Clin，2024，42 (4)：863-874. DOI：10.1016/j.ncl.2024.05.011.

[2] EAPEN BC. Assessment，management，and rehabilitation of traumatic brain injury [J]. Phys Med Rehabil Clin N Am，2024，35 (3)：xiii-xxiv. DOI：10.1016/j.pmr.2024.05.002.

[3] THAPAK P，GOMEZ-PINILLA F. The bioenergetics of traumatic

brain injury and its long-term impact for brain plasticity and function [J]. Pharmacol Res, 2024, 208: 107389. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107389.
[4] FESHARAKI-ZADEH A. Oxidative stress in traumatic brain injury [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (21): 13000. DOI: 10.3390/ijms232113000.
[5] GARCIA-RENDUELES MER, VARELA L, HORVATH TL. Ghrelin [J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35 (11): 1021-1022. DOI: 10.1016/j.tem.2024.07.002.
[6] MINGARDI J, MEANTI R, PAOLI C, et al. Ghrelin, neuroinflammation, oxidative stress, and mood disorders: what are the connections? [J]. Curr Neuropharmacol, 2025, 23 (2): 172-186. DOI: 10.2174/1570159X22999240722095039.
[7] GROSS JD, ZHOU Y, BARAK LS, et al. Ghrelin receptor signaling in health and disease: a biased view [J]. Trends Endocrinol Metab, 2023, 34 (2): 106-118. DOI: 10.1016/j.tem.2022.12.001.
[8] ERGUL ERKEC O, ACIKGOZ E, HUYUT Z, et al. Ghrelin ameliorates neuronal damage, oxidative stress, inflammatory parameters, and GFAP expression in traumatic brain injury [J]. Brain Inj, 2024, 38 (7): 514-523. DOI: 10.1080/02699052.2024.2324012.
[9] FESHARAKI-ZADEH A, DATTA D. An overview of preclinical models of traumatic brain injury (TBI): relevance to pathophysiological mechanisms [J]. Front Cell Neurosci, 2024, 18: 1371213. DOI: 10.3389/fncel.2024.1371213.
[10] ZHANG X, ZENG ZH, LIU YN, et al. Emerging relevance of ghrelin in programmed cell death and its application in diseases [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (24): 17254. DOI: 10.3390/ijms242417254.
[11] LIPSKY RH, WITKIN JM, SHAFIQUE H, et al. Traumatic brain injury: molecular biomarkers, genetics, secondary consequences, and medical management [J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1446076. DOI: 10.3389/fnins.2024.1446076.
[12] ORR TJ, LESHA E, KRAMER AH, et al. Traumatic brain injury: a comprehensive review of biomechanics and molecular pathophysiology [J]. World Neurosurg, 2024, 185: 74-88. DOI: 10.1016/j.wneu.2024.01.084.
[13] DEAN T, MENDIOLA AS, YAN ZQ, et al. Fibrin promotes oxidative stress and neuronal loss in traumatic brain injury via innate immune activation [J]. J Neuroinflammation, 2024, 21 (1): 94. DOI: 10.1186/s12974-024-03092-w.
[14] FU J, DU MR, WU BY, et al. CircRNA Itm2b induces oxidative stress via the interaction with Sirt1-Nox4 to aggravate sleep disturbances after traumatic brain injury [J]. Cell Biosci, 2025, 15 (1): 21. DOI: 10.1186/s13578-025-01353-6.
[15] LATINO D, VENDITTI M, FALVO S, et al. Steroidogenesis upregulation through mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes and mitochondrial dynamics in rat testes: the role of D-aspartate [J]. Cells, 2024, 13 (6): 523. DOI: 10.3390/cells13060523.
[16] SALMAN M, TABASSUM H, PARVEZ S. Tannic acid provides neuroprotective effects against traumatic brain injury through the PGC-1α/Nrf2/HO-1 pathway [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57 (6): 2870-2885. DOI: 10.1007/s12035-020-01924-3.
[17] KIM M, KIM J, MOON S, et al. Korean red ginseng improves astrocytic mitochondrial function by upregulating HO-1-mediated AMPKα-PGC-1α-ERRα circuit after traumatic brain injury [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (23): 13081. DOI: 10.3390/ijms222313081.

（编辑　武玉欣）

（上接第350页）

J Healthc Eng, 2022, 2022: 3143102. DOI: 10.1155/2022/3143102.
[17] 张元秋, 曾萍, 周彦生, 等. 血MCP-1、PCT、免疫球蛋白在甲状腺癌患者术后感染并发症预测中的价值分析 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 36 (7): 1181-1185. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.07.035.
[18] SALAH SM, MEISENHEIMER JD, RAO R, et al. MCP-1 promotes detrimental cardiac physiology, pulmonary edema, and death in the cpk model of polycystic kidney disease [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 317 (2): F343-F360. DOI: 10.1152/ajprenal.00240.2018.
[19] GALLO DM, ROMERO R, BOSCO M, et al. Maternal plasma cytokines and the subsequent risk of uterine atony and postpartum hemorrhage [J]. J Perinat Med, 2022, 51 (2): 219-232. DOI: 10.1515/jpm-2022-0211.
[20] LARISSI K, POLITOU M, MARGELI A, et al. The growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels are increased in patients with compound heterozygous sickle cell and beta-thalassemia (HbS/βthal), correlate with markers of hemolysis, iron burden, coagulation, endothelial dysfunction and pulmonary hypertension [J]. Blood Cells Mol Dis, 2019, 77: 137-141. DOI: 10.1016/j.bcmd.2019.04.011.
[21] YU PJ, GUO J, LI JJ, et al. lncRNA-H19 in fibroblasts promotes wound healing in diabetes [J]. Diabetes, 2022, 71 (7): 1562-1578. DOI: 10.2337/db21-0724.
[22] WANG JL, ZHANG T, XU F, et al. GDF-15 at admission predicts cardiovascular death, heart failure, and bleeding outcomes in patients with CAD [J]. ESC Heart Fail, 2023, 10 (5): 3123-3132. DOI: 10.1002/ehf2.14484.
[23] XIE SH, LU LP, LIU LW. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies [J]. Clin Cardiol, 2019, 42 (5): 513-523. DOI: 10.1002/clc.23159.

（编辑　王又冬）