

· 论著 ·

反复轻度创伤性脑损伤对大鼠海马组蛋白去乙酰化酶功能的影响及其与学习记忆能力的相关性

孔传祥 薛世磊 马福兴

810003 青海省西宁市第二人民医院神经外科

通信作者: 马福兴, Email: mfx15897102227@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.10.002

【摘要】 目的 探索反复轻度创伤性脑损伤(rMTBI)引起脑学习记忆能力下降与海马组蛋白去乙酰化酶(HDACs)相关的分子机制。方法 采用rMTBI大鼠模型和新事物识别检测,分析大鼠rMTBI后48 h和4周时海马HDAC活性以及学习记忆能力的改变。使用泛HDAC抑制剂trichostatin A(TSA)治疗,观察TSA对HDAC活性及学习记忆能力的影响。结果 rMTBI提高了不同时间点HDAC2-5和HDAC11亚型的mRNA水平,同时细胞核和细胞质内HDAC活性显著增加;然而,在损伤后4周时HDAC8的mRNA水平为(0.47 ± 0.09),较Sham组(1.02 ± 0.14)显著下降($t=8.095, P < 0.001$)。给予TSA治疗后,rMTBI引起的学习记忆缺陷和HDAC活性均恢复了正常。结论 rMTBI可能引起部分HDAC亚型的活性上调而导致学习记忆能力受损,而HDAC活性抑制剂对rMTBI引起的认知缺陷治疗具有潜力。

【关键词】 组蛋白去乙酰化酶; 反复轻度创伤性脑损伤; 学习; 记忆

Effect of repeated mild traumatic brain injury on the function of histone deacetylase in hippocampus of rats

Kong Chuanxiang, Xue Shilei, Ma Fuxing

Department of Neurosurgery, the Second People's Hospital of Xining, Xining 810003, China

Corresponding author: Ma Fuxing, Email: mfx15897102227@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the molecular mechanism of hippocampal histone deacetylase (HDACs) related to the decline of brain learning and memory caused by repeated mild traumatic brain injury (rMTBI). **Methods** The changes of hippocampal HDAC activity and learning and memory ability at 48 hours and 4 weeks after rMTBI in rats were analyzed using the rat rMTBI model and new thing recognition detection. We used trichostatin A (TSA), a pan HDAC inhibitor, to observe the effect of TSA on HDAC activity and learning and memory ability. **Results** rMTBI increased the mRNA levels of different subtypes of HDAC 2-5 and HDAC 11 at different time points, with the increase of the activity of HDAC in nucleus and cytoplasm. However, compared with the Sham group (1.02 ± 0.14), the mRNA level of HDAC8 decreased significantly to (0.47 ± 0.09) 4 weeks after injury ($t=8.095, P < 0.001$). After treatment with TSA, the learning and memory deficit and HDAC activity caused by rmtbi returned to normal. **Conclusions** rMTBI may up-regulate the activity of some HDAC subtypes, resulting in impaired learning and memory ability, while HDAC activity inhibitors have potential in the treatment of cognitive defects caused by rMTBI.

【Key words】 Histone deacetylase; Repeated mild traumatic brain injury; Learning; Memory

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)已在世界范围内成为致残的主要原因,其中80%被归类为轻度TBI(mild traumatic brain injury, MTBI)或脑震荡^[1-2]。反复轻度创伤性脑损伤(repeated mild traumatic brain injury, rMTBI)可导致脑震荡后综合征,通常包括头晕、头痛和神志不清等症状^[3]。在临床上,长期发作性MTBI也与学习记忆下降、轻度

认知障碍、抑郁、混合情感和双相情感障碍相关^[4]。然而,MTBI负面影响潜在的分子机制没有得到充分的研究。rMTBI模型采用失重法对实验动物产生反复非轻度脑外伤,这为研究MTBI对大脑学习记忆能力损伤的分子机制和治疗策略提供很好的研究平台^[5-6]。

脑损伤的发生可降低组蛋白去乙酰化水平,引

发小胶质细胞炎性反应,组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)作为调控组蛋白乙酰化水平的关键酶类,可通过调控组蛋白的乙酰化水平从而对其下游基因表达水平进行调控。HDACs由18个HDAC家族成员组成,其可通过抑制乙酰化或去乙酰化来调节基因表达,从而参与多种生命过程。其中哺乳类动物的HDACs共17类,其中I类HDAC包括HDACs1、2、3、8,其具有高度的同源化,在神经系统发育不同阶段表达,与神经系统疾病密切相关^[7];II类HDACs包括HDAC4、5、9,其中HDAC4、5在大脑发育、神经功能包括抑郁症、远期记忆及帕金森病中有重要作用^[8],IV类HDACs为HDAC11,其参与了脑缺血的发生发展,在神经组织中存在表达^[9]。因此,本研究采用rMTBI大鼠模型,明确其海马组织胞质与胞核中HDAC的表达情况,选择HDAC1、2、3、4、5、8、11亚基因进行检测,分析了HDAC抑制剂对模型大鼠学习记忆能力的影响,进一步探究其治疗策略。

材料与方 法

1. 实验动物与分组: 8周龄SPF级成年雄性SD大鼠48只[购自青海生物制品厂,许可证号SYXK(青)2017-0001],体重200~225g。采用普通饲料和自由饮水条件下适应性饲养3d,然后进行造模和药物干预。所有大鼠每日提供足够食物,自由饮水,环境温度(20±2)℃,每天明暗周期各12h。本研究动物实验经西宁市第二人民医院动物伦理委员会批准同意,所有动物实验操作遵循美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)动物实验规范。

2. rMTBI模型构建: 参考Sagarkar等^[10]报道的实验方法,采用闭合性颅脑损伤模型诱导rMTBI。24只SD大鼠接受3.5 ml/kg 10%水合氯醛腹腔注射麻醉,然后固定于重物下方,定位左眼右耳连线与左耳右眼连线的交叉处,将20g重物从30cm高处降落至交叉处头骨(约在中央前囟后方);大鼠在9d内接受5次头部撞击,每次间隔48h。假手术组(Sham)24只SD大鼠也接受同样的操作,但未接受头部撞击步骤。

3. TSA药物管理: 泛HDACs活性抑制剂Trichostatin A(TSA)用于在体抑制HDACs活性。TSA粉末(MCE公司, HY-15144)在DMSO中溶解至10 mg/ml的浓储液,进一步采用1×PBS稀释至2 mg/ml的工作液浓度。溶剂对照组(Vehicle)将DMSO用1×PBS按1:5稀释至工作液浓度。24只SD大鼠随机分为4组: Sham+Vehicle、rMTBI+Vehicle、Sham+TSA和rMTBI+TSA,每组各6只。TSA或Vehicle在造模

后第26~28天,每日一次,连续3d腹腔注射。然后,大鼠在麻醉下被处死,取材大脑海马组织用于进一步检测。

4. 新物体识别测验(novel object recognition, NOR): 参考Bharne等^[11]实验方案,使用NOR评估大鼠学习记忆能力。NOR包括3个阶段: 习惯化、熟悉和测试阶段。在习惯化阶段,40 cm×40 cm×30 cm的行为箱中未放识别物体,将大鼠放置行为箱中让其自由探索行为箱10 min; 间隔24 h后进行熟悉阶段,将两个相同的识别物体放入行为箱中,然后将大鼠放入行为箱中让其自由探索5 min; 间隔24 h后进入测试阶段,将一个新颖识别物体和一个在熟悉阶段使用的识别物体放入行为箱,让大鼠自由探索两个物体,记录探测新颖物体(TN)与熟悉物体(TF)的时间。采用辨别指数(discrimination index, DI)评估大鼠学习记忆能力,即 $DI=(TN-TF)/(TN+TF)$ 。值越大代表大鼠花费更多的时间探测新颖物体,表示学习记忆能力越好。分别在第5次撞击后的48 h(48 h组)和4周(4 w组),进行NOR检测大鼠学习记忆能力的改变。第3次注射TAS治疗后2 h开始大鼠NOR测试。

5. 胞核/胞质蛋白提取与HDAC活性检测: 大鼠在麻醉下被处死,取材大脑海马组织,大鼠海马组织核蛋白和胞质蛋白成分提取采用核提取试剂盒(Sigma, USA),成分蛋白HDAC活性检测采用HDAC活性测定试剂盒(Upstate Biotechnology, Temecula, CA, USA)测定,具体操作遵循试剂盒说明书。HDAC活性采用酶标仪检测,激发波长为360 nm,发射波长为450 nm,获取吸光度A值。实验组HDAC结果以对照组的百分表示。

6. 实时荧光定量PCR(qRT-PCR): 大鼠在麻醉下被处死,取材大脑海马组织,采用TRIZOL法分离海马组织总RNA,采用逆转录-定量实时PCR法(qRT-PCR)测定HDAC各基因的mRNA表达。具体操作遵循SYBR green qPCR master mix (Thermo Fisher)说明书,HDAC1-11和 β -actin基因引物见表1。管家基因 β -actin作为内参基因,使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法分析mRNA水平变化。

7. 统计学方法: 采用SPSS 18.0软件进行统计学分析,各检测结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组组间差异进行独立样本t检验;多组间比较采用one-way ANOVA检验(事后检验为Sidak)。P<0.05为差异有统计学意义。

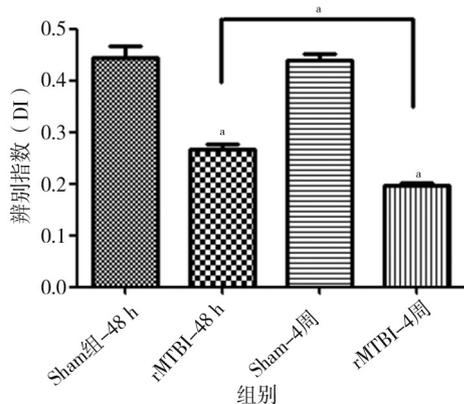
结 果

1. rMTBI对大鼠学习记忆能力的影响: 见图1。

表1 HDAC基因引物列表

基因名称	正向/反向	序列(5' -3')
HDAC1	正向	GCCCTTCCAATATGACTAAC
	反向	GAGCAGATGGAATTCGT
HDAC2	正向	TGTTAAGGAAGAAGACAAATCCA
	反向	ACAGCGAAGGTTTCTTATC
HDAC3	正向	CCCCAGATTTTCACGCTCCAT
	反向	TGAATCTGGACACTGGGTGC
HDAC4	正向	GAACAAGGAGAAGGGCA
	反向	TGTCTTCCCATAACAGTAG
HDAC5	正向	TGGACTGGGACATTACAC
	反向	CACGCCACATTTACGTT
HDAC8	正向	CAGCCAAGAAGGGGATGAGG
	反向	CTTCCCGTCAATCAGGCACT
HDAC11	正向	CTAAAGAGGCCATCAGGCGG
	反向	CACCACAACATCAGGCAGGT
β-actin	正向	ACTATCGGCAATGACGGGTTCC
	反向	CTGTGTTGGCATAGAGGCTCTTTACC

大鼠DI在损伤诱导后48 h为(0.433 ± 0.046), 较同时间段Sham组(0.241 ± 0.023)显著下降($t=9.146, P < 0.01$); 进一步, 在损伤诱导后第4周评估DI指标为(0.198 ± 0.018), 较同时间段的Sham组(0.416 ± 0.031)显著下降($t=39.545, P < 0.01$), 且较损伤诱导48 h的DI值(0.241 ± 0.023)下降更为明显($t=3.606, P < 0.01$)。而Sham组在48 h(0.433 ± 0.046)和4周(0.198 ± 0.018)时, 大脑学习记忆能力差异无统计学意义($t=0.751, P=0.47$)。

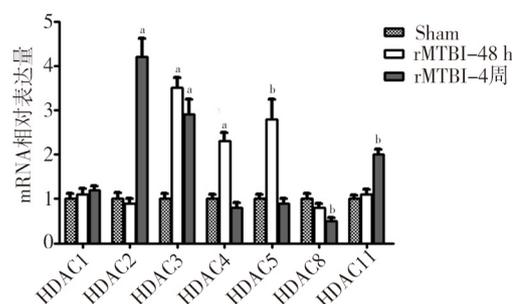


注: 与Sham组比较, * $P < 0.01$

图1 反复轻度创伤性脑损伤对大鼠大脑学习记忆能力的影响

2. rMTBI对HDAC基因各亚型mRNA表达的影响: 见图2。在第I类HDACs中, 损伤诱导后4周(4.14 ± 0.63)的HDAC2 mRNA水平与Sham组(1.00 ± 0.14)相比明显升高($t=11.918, P < 0.001$); 而HDAC3水平在损伤诱导后48 h(3.44 ± 0.29) ($t=18.156, P < 0.01$)、

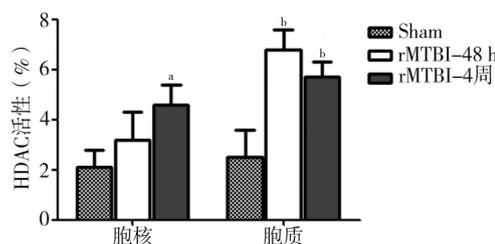
4周(2.83 ± 0.42) ($t=9.941, P < 0.01$)均较Sham组(1.02 ± 0.15)明显增强; 相反, HDAC8 mRNA水平在损伤诱导后4周(0.47 ± 0.09)与Sham组(1.02 ± 0.14)相比呈现下降趋势($t=8.095, P < 0.01$); 然而, 海马组织内HDAC1的mRNA水平不受rMTBI影响。HDAC4(2.21 ± 0.27) ($t=9.809, P < 0.01$)、HDAC5(2.73 ± 0.65) ($t=6.393, P < 0.01$)的mRNA水平仅在损伤诱导后48 h显著升高。此外, HDAC6、7、9和10(II类HDAC亚型)mRNA水平在大鼠海马组织内呈现低表达或无表达。HDAC11(IV类HDAC)的mRNA水平在损伤诱导后4周(2.01 ± 0.17)的大鼠海马区与Sham组(1.01 ± 0.11)相比有显著升高($t=12.097, P < 0.01$)。



注: 与Sham组比较, * $P < 0.01, ^b P < 0.05$

图2 反复轻度创伤性脑损伤对大鼠海马组织HDAC各亚型基因表达的影响

3. rMTBI对HDAC活性的影响: 见图3。与Sham组(2.30 ± 0.78)相比, 海马组织细胞核内HDAC活性, 在rMTBI损伤诱导后48 h(2.96 ± 0.89)未见明显改变($t=1.366, P=0.20$), 而在损伤诱导后4周(4.21 ± 0.91) HDAC活性呈现上调趋势($t=3.296, P < 0.01$); 海马组织细胞质内HDAC活性, 在rMTBI损伤诱导后48 h($t=4.744, P < 0.01$)和4周($t=3.997, P < 0.01$)均呈现上调趋势。



注: 与Sham组比较, * $P < 0.05, ^b P < 0.01$

图3 反复轻度创伤性脑损伤对大鼠海马组织HDAC活性的影响

4. HDAC抑制剂治疗对rMTBI诱导的学习记忆缺陷的影响: 见图4、5。手术后第30天, rMTBI+Vehicle

组DI指标(0.36 ± 0.04)较Sham+Vehicle组(0.51 ± 0.02)明显降低($t=8.216, P < 0.01$),提示rMTBI造模成功;而接受TSA治疗的rMTBI小鼠(rMTBI+TSA)的DI指标(0.45 ± 0.02)与rMTBI+Vehicle组(0.36 ± 0.04)相比,呈现显著上升($t=4.930, P < 0.01$),提示TSA治疗显著提高rMTBI损伤诱导的大鼠学习记忆能力。而Sham组接受TSA治疗后(0.45 ± 0.02)与Sham+Vehicle组(0.47 ± 0.02)相比,对大脑学习记忆能力无显著影响($t=1.732, P=0.11$)。

进一步评估术后第30天时,各组大鼠海马组织细胞核和细胞质HDAC活性改变。结果提示,与非治疗组的rMTBI大鼠[细胞核(73.5 ± 21.3);细胞质(73.2 ± 32.7)]相比,TSA治疗显著恢复了rMTBI细胞核(176.7 ± 36.2)和细胞质(332.7 ± 74.3)HDAC活性($t=6.019, P < 0.01$; $t=7.830, P < 0.01$)。而TSA处理[细胞核(122.8 ± 41.6);细胞质(122.5 ± 33.4)]不影响Sham组[细胞核(100.4 ± 22.5);细胞质(99.8 ± 23.3)]大鼠HDAC活性($t=1.160, P=0.27$; $t=1.365, P=0.20$)。

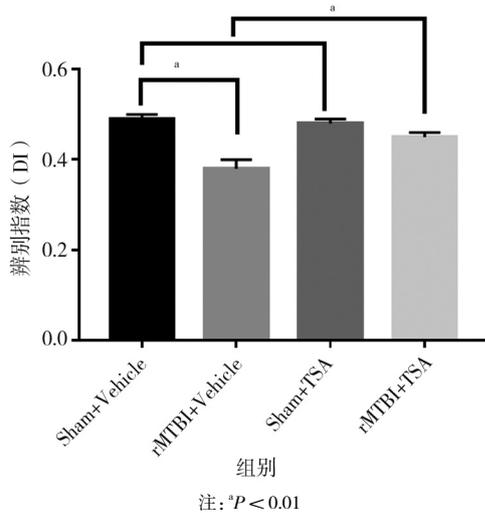


图4 TSA对反复轻度创伤性脑损伤诱导的大鼠学习记忆缺陷的治疗效果

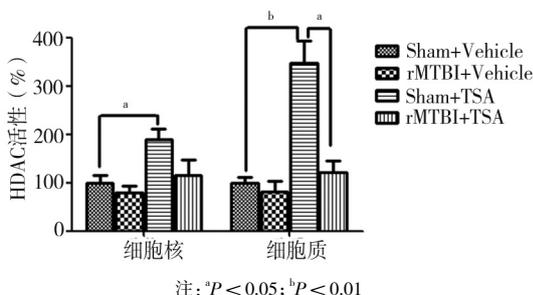


图5 TSA治疗对各组大鼠海马组织细胞核和细胞质HDAC活性改变

讨 论

学习和记忆是脑的高级神经活动,既是认知活动的组成部分,也是形成智力的重要因素。海马神经元是维持学习、记忆功能的物质基础^[12]。一些临床和临床前研究报道了严重或轻度TBI后对海马区记忆的能力产生损伤,通过观察发现MTBI损伤可以降低实验动物空间记忆能力^[13-14]。同样,本研究采用NOR检测,观察到rMTBI损伤后48h和4周大鼠NOR辨别指数受到严重损伤。而本研究使用的非侵入性MTBI模型可以作为一个合适的模型来更为接近地模拟人类重复的MTBI损伤。

此外,既往研究表明,海马组织的组蛋白乙酰化酶(HAT)/HDAC比值相对稳定,而在一些退行性神经疾病中HAT/HDAC比值下降,HDAC表达上升和活性上调导致组蛋白去乙酰化,从而影响相关基因转录的关闭,对学习记忆能力产生不良影响^[15-16]。在本研究中,通过rMTBI大鼠模型诱导学习记忆能力受损,进一步对HDAC类基因表达和HDAC活性进行检测,发现学习记忆能力受损伴随部分HDAC亚型表达上升以及HDAC活性的上调,这与现有研究报道相符。因此,本研究验证了MTBI诱导HDAC活性改变是导致海马体学习和记忆持续丧失的一种因果关系。

在已知的HDAC 11种亚型(HDAC1~11)中,特别是HDAC2~5,已被证明在海马依赖的学习和记忆能力形成中可以发挥重要作用^[17]。其中,HDAC2和HDAC3属于I类HDAC,主要定位于胞核,而HDAC4和HDAC5都属于II类HDAC,定位于胞质^[18]。本研究中,rMTBI增加了损伤后4周时,海马区HDAC2和HDAC3的表达和核内HDAC活性;另一方面,HDAC4和HDAC5的表达在损伤后48h升高,相应的细胞质内HDAC活性也明显增加。而细胞内HDAC活性的上调持续到rMTBI损伤后4周,这可能与定位于胞质的HDAC11表达的增加有关。因此,推测细胞内HDAC(HDAC4、HDAC5、HDAC11)可能参与rMTBI诱导的短期内组蛋白低乙酰化状态,而HDAC2和HDAC3可能会对组蛋白乙酰化带来持久的变化。因此,未来的研究有必要辨别特定的HDAC亚型在rMTBI损伤后不同时间点的染色质结构维护中的作用,以及各亚型在不同创伤诱导的表型中的意义。

据报道,TSA治疗通过恢复海马区组蛋白乙酰化水平使急性应激性记忆损害恢复正常^[19]。本研究中,采用经腹腔注射TSA治疗,抑制rMTBI损伤后HDAC活性的上升,可恢复rMTBI损伤后诱导的认知记忆方面的缺陷;该结论与既往报道相符,且

进一步证实了HDACs活性改变在海马的学习和记忆功能中的重要作用。另外根据相关结果HDACs可能在大鼠海马组织不同CA分区中表达存在差异,如HDAC3和HCAD4在CA3和CA1分区中表达,分别在胞核和胞质内表达^[20],但目前rMTBI模型大鼠海马组织各CA分区中HDACs的表达情况较正常大鼠有何变化,该内容未见报道,拟在后续研究中进行深入分析。

综上,本研究结果表明,rMTBI可能引起部分HDAC亚型的活性上调而导致学习记忆能力受损,而HDAC活性抑制剂对rMTBI引起的认知缺陷治疗具有潜力。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为孔传祥、薛世磊,研究实施、资料收集为薛世磊,论文撰写为孔传祥,论文修订为薛世磊,马福兴审校

参 考 文 献

- [1] 赵清辉, 琚芳迪, 苏泽华, 等. 创伤性脑损伤模型研究进展[J]. 生物技术进展, 2019, 9(1): 6-12. DOI: 10.19586/j.2095-2341.2018.0067.
Zhao QH, Ju FD, Su ZH, et al. Progress on Models of Traumatic Brain Injury [J]. Current Biotechnology, 2019, 9(1): 6-12.
- [2] 周建国. 创伤性脑损伤动物模型的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(5): 546-551. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.05.019.
Zhou JG. Advances in animal models of traumatic brain injury [J]. Journal of Medical Postgraduates, 2019, 32(5): 546-551.
- [3] 陶仪德, 李秋雨, 漆强, 等. 磁共振波谱成像、事件相关电位及脑震荡后综合征问卷评分在轻度创伤性脑损伤中的应用价值研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(6): 731-735. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.06.019.
Tao JD, Li QY, Qi Q, et al. Application Value of Magnetic Resonance Spectroscopy, Event Related Potential and Rivermead Post Concussion Syndrome Questionnaire Scores in Mild Traumatic Brain Injury [J]. Chin Gen Prac, 2017, 20(6): 731-735.
- [4] 王田尧, 魏春晓, 刘永康, 等. 轻度脑外伤急性期局部脑区的区域一致性变化[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2018, 24(2): 101-104. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5741.2018.02.001.
Wang TY, Wei CX, Liu YK, et al. The Changes of ReHo of Local Brain Regions in Patients with Acute Mild Traumatic Brain Injury [J]. Chinese Computed Medical Imaging, 2018, 24(2): 101-104.
- [5] Mychasiuk R, Farran A, Angoa-Perez M, et al. A novel model of mild traumatic brain injury for juvenile rats [J]. J Vis Exp, 2014, 94: 51820. DOI: 10.3791/51820.
- [6] 白若靖, 高华斌, 韩召利, 等. 大鼠反复轻度脑创伤后外周血中T细胞亚群的变化[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(3): 347-350. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2017.03.008.
Bai RJ, Gao HB, Han ZL, et al. Kinetics of T lymphocyte subsets in the peripheral blood of rats following repetitive mild traumatic brain injury [J]. Journal of Southeast University (Medical Science Edition), 2017, 36(3): 347-350.
- [7] Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity [J]. Nature, 2009, 459(7243): 55-60. DOI: 10.1038/nature07925.
- [8] Majdzadeh N, Morrison BE, D'Mello SR. Class IIA HDACs in the regulation of neurodegeneration [J]. Front Biosci, 2008, 13(3): 1072-1082. DOI: 10.2741/2745.
- [9] Kim MS, Akhtar MW, Adachi M, et al. An essential role for histone deacetylase 4 in synaptic plasticity and memory formation [J]. J Neurosci, 2012, 32(32): 10879-10886. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2089-12.2012.
- [10] Sagarkar S, Bhamburkar T, Shelkar G, et al. Minimal traumatic brain injury causes persistent changes in DNA methylation at BDNF gene promoters in rat amygdala: A possible role in anxiety-like behaviors [J]. Neurobiol Dis, 2017, 106: 101-109. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.06.016.
- [11] Bharne AP, Borkar CD, Bodakuntla S, et al. Pro-cognitive action of CART is mediated via ERK in the hippocampus [J]. Hippocampus, 2016, 26(10): 1313-1327. DOI: 10.1002/hipo.22608.
- [12] 张敏娜, 钟鸣, 王光辉, 等. 知母皂苷 II 对老龄大鼠学习记忆行为及海马区神经元的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(2): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1003-2754(2019)02-0120-04.
Zhang MN, Zhong M, Wang GH, et al. Effects of Timosaponin B-II on learning and memory behavior and hippocampal neurons in aged rats [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2019, 36(2): 120-123.
- [13] Mouzon B, Chaytow H, Crynen G, et al. Repetitive mild traumatic brain injury in a mouse model produces learning and memory deficits accompanied by histological changes [J]. J Neurotrauma, 2012, 29(18): 2761-2773. DOI: 10.1089/neu.2012.2498.
- [14] Rachmany L, Tweedie D, Rubovitch V, et al. Cognitive impairments accompanying rodent mild traumatic brain injury involve p53-dependent neuronal cell death and are ameliorated by the tetrahydrobenzothiazole PFT- α [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79837. DOI: 10.1371/journal.pone.0079837.
- [15] 李岩君. 组蛋白去乙酰化酶的化学生物学研究 [D]. 天津: 南开大学, 2014.
- [16] 张邓新, 薛冰心, 张斌, 等. 七氟烷吸入麻醉对小鼠学习记忆及海马组蛋白乙酰化水平的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(10): 877-881. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-6554.2018.10.003.
Zhang DX, Xue BX, Zhang B, et al. The effect of sevoflurane anesthesia on learning and memory and hippocampal histone acetylation in mice [J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2018, 27(10): 877-881.
- [17] 李知, 侯庆. 组蛋白去乙酰化酶与足细胞损伤 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(2): 156-160. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2019.02.013.
Li Z, Hou Q. Histone deacetylase and podocyte injury [J]. Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation, 2019, 28(2): 156-160.
- [18] Gräff J, Joseph NF, Horn ME, et al. Epigenetic priming of memory updating during reconsolidation to attenuate remote fear memories [J]. Cell, 2014, 156(1/2): 261-276. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.020.
- [19] Vargas-López V, Lamprea MR, Múnera A. Histone deacetylase inhibition abolishes stress-induced spatial memory impairment [J]. Neurobiol Learn Mem, 2016, 134 Pt B: 328-338. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.08.009.
- [20] 李报, 黄大可, 桂丽, 等. 组蛋白去乙酰化酶3和4在ApoE基因敲除小鼠海马CA1和CA3区神经元内的表达变化 [J]. 解剖学杂志, 2014, 37(1): 37-39, 62. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1633.2014.01.010.
Li B, Huang DK, Gui L, et al. Expression of histone deacetylases 3 and histone deacetylases 4 in the neurons of hippocampal CA1 and CA3 in ApoE knock-out mice [J]. Chinese Journal of Anatomy, 2014, 37(1): 37-39, 62.

(收稿日期: 2019-08-09)

(本文编辑: 戚红丹)