

三叉神经电刺激调控谷氨酸转运体 1 介导内质网应激影响缺血缺氧性脑病的机制研究

陈宜扬, 于代华

西北大学附属医院/西安市第三医院重症医学科, 陕西 西安, 710018

【摘要】 **目的** 探讨三叉神经电刺激(TNS)对缺血缺氧性脑病(HIE)的神经保护作用及其潜在机制。**方法** 采用 24 只新生 7 日龄 SD 大鼠制备 HIE 模型, 随机数字法分为对照组、HIE 模型组(模型组)、TNS 干预组(模型+TNS 组)及 TNS+谷氨酸转运体 1 (GLT1)抑制剂组(HIE+TNS+Dihydrokainic acid 组), 每组 6 只。通过负地祛地性测试和旋转杆测试评估短期及长期神经行为; 使用 TTC 染色、HE 染色、qRT-PCR、Western blot、ELISA 法检测脑梗死体积、脑组织病理损伤、GLT1 的表达水平, 内质网应激相关蛋白、炎症因子水平。**结果** 模型组脑梗死严重, 神经元肿胀、核固缩, 胞质深染, 可见大量炎症细胞浸润, 与对照组比较, 模型组的 GLT1 的表达水平显著降低, 翻转 180 度所需时间显著增长, 跌落时间显著缩短, 葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 表达升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 模型组+TNS 的 GLT1 表达升高, 翻转 180 度所需时间显著减短, 跌落时间显著增长, GRP78 表达、肿瘤坏死因子- α 水平显著降低 ($P < 0.05$)。与模型组+TNS 比较, 模型组+TNS+Dihydrokainic acid 组脑梗死有所加重, GLT1 的表达水平降低, TNF- α 水平、GRP78 表达升高 ($P < 0.05$)。**结论** TNS 可能通过上调 GLT1 表达, 抑制内质网应激介导的神经元凋亡通路, 发挥对 HIE 的神经保护作用。

【关键词】 三叉神经电刺激; 缺血缺氧性脑病; 谷氨酸转运体 1; 内质网应激

【中图分类号】 R742

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)03-080-06

Study on the mechanism of trigeminal nerve stimulation regulating GLT1-mediated endoplasmic reticulum stress and its influence on hypoxic-ischemic encephalopathy CHEN Yi-yang, YU Dai-hua Department of Critical Care Medicine, Northwest University Affiliated Hospital/Xi'an Third Hospital, Xian 710018, China

【Corresponding author】 YU Dai-hua

【Abstract】 **Objective** To explore the neuroprotective effect of trigeminal nerve stimulation (TNS) on hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and its potential mechanism. **Methods** Twenty-four 7-day-old neonatal SD rats were used to establish the HIE model. The rats were divided into a control group, a HIE model group (model group), a TNS intervention group (model+TNS group) and TNS+glutamate transporter 1 (GLT1) inhibitor group (HIE+TNS+Dihydrokainic acid group) using random number table method, 6 rats in each group. Short-term and long-term neurobehavior were evaluated by negative geotaxis test and rotarod test. TTC staining, HE staining, qRT-PCR, Western blot, and ELISA were used to detect the volume of cerebral infarction, pathological damage to brain tissue, expression levels of GLT1, endoplasmic reticulum stress (ERS) - related proteins and levels of inflammatory factors. **Results** The model group showed severe cerebral infarction, neuronal swelling, nuclear pyknosis, intensely stained cytoplasm and extensive infiltration of inflammatory cells. Compared with the control group, the model group had a significantly decreased expression level of GLT1, a significantly increased time required to turn 180 degrees, a significantly shortened fall-off time and a significantly increased expression of glucose-regulated protein 78 (GRP78) ($P < 0.05$). Compared with the model group, the model+TNS group had an increased expression level of GLT1, a significantly shortened time required to turn 180 degrees, a significantly prolonged fall-off time, and significantly decreased expressions of GRP78 and levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) ($P < 0.05$). Compared with the model+TNS group, the model+TNS+Dihydrokainic acid group had aggravated cerebral infarction, a decreased expression level of GLT1, and significantly increased levels of TNF- α as well as expression of GRP78 ($P < 0.05$). **Conclusions** TNS exerts a neuroprotective effect on HIE by up-regulating the expression of GLT1 and inhibiting the ERS-mediated neuronal apoptosis pathway.

【Key words】 Trigeminal nerve stimulation; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Glutamate transporter 1; Endoplasmic reticulum stress

缺血缺氧性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)主要影响新生儿中枢神经系统功能,常由围生期窒息导致脑血流减少或中断引起,为围产期常见疾病,可造成不可逆的神经损伤,遗留认知障碍、运动功能障碍等后遗症^[1,2]。目前临床治疗手段有限,亟需探索新的神经保护策略。三叉神经电

刺激(trigeminal nerve stimulation, TNS)通过电刺激三叉神经分支(如眶上神经或上颌神经),激活脑干网状结构及皮层感觉投射区,调节神经递质释放及脑血流灌注,属于非侵入神经调控技术^[3,4]。前期研究发现,TNS能够显著缓解脑缺血再灌注损伤模型大鼠的神经功能障碍,然而其发挥保护作用的具体机制仍有待进一步阐明。

谷氨酸转运体 1 (glutamate transporter 1, GLT1) 是中枢神经系统中清除突触间隙谷氨酸的主要载体,主要负责清除中枢神经系统突触间隙中约 90%

【基金项目】 陕西省自然科学基金资助项目(编号:2024JC-YBMS-722)

【通讯作者】 于代华

的谷氨酸,是维持谷氨酸稳态、防止兴奋性毒性的核心蛋白。在脑缺血、缺氧等多种神经系统疾病模型中,均观察到 GLT1 表达下调或功能受损,导致细胞外谷氨酸积累和神经元损伤。多项研究证实,药物(如利鲁唑、头孢曲松)或内源性物质(如组胺)通过特异性上调 GLT1 的表达,可发挥明确的神经保护作用^[5],这为将 GLT1 确立为 TNS 干预的关键靶点提供了直接依据。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是细胞在氧化应激、缺氧等内部稳态失衡条件下激活的一种关键适应性调控机制,过度激活的 ERS 可通过 C/EBP 同源蛋白(C/Ebp-homologous protein, CHOP)/半胱氨酸蛋白酶-12 通路诱导神经元凋亡。研究表明,ERS 是细胞应对缺血、缺氧等应激状态的核心环节,其关键分子 GRP78 的表达变化与 GLT1 的表达水平相关。在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关肝癌的研究中发现,ERS 关键蛋白 GRP78 可直接上调葡萄糖转运体 GLUT1,这提示 ERS 可调控关键转运体的功能。在肌萎缩侧索硬化症等疾病模型中发现,ERS 会影响 GLT1 的转录、翻译后修饰及其在细胞膜上的正确定位与功能^[6,7]。基于此,本研究假设 TNS 可能通过调控 GLT1 表达,抑制 ERS 介导的神经元凋亡,进而介导神经保护效应。

1 材料与方法

1.1 实验动物 本次研究于 2025 年 4 月 10 日至 7 月 20 日在西北大学附属医院实验动物中心以及中心实验室完成。新生 7 日龄清洁级 SD 大鼠,购自北京斯贝福生物技术有限公司[SCXK(京)2019-0010],体重 15~17 g,雌雄不限,安置于恒温恒湿的 SPF 级实验室内,相对湿度维持在 50%~60%,温度 20~24 ℃。研究经西北大学附属医院/西安市第三医院伦理委员会批准(编号:SYLL-2024-105)。

1.2 药品、试剂和设备 GLT1 特异性抑制剂 DHK(Dihydrokainic acid)购于 MedChemExpress 公司。氯化三苯基四氮唑(TTC)染色液购于江苏麦格生物科技有限公司。HE 染色试剂盒购于武汉博尔夫生物科技有限公司。一抗 GLT1、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、转录激活因子 4(ATF4)、CHOP 及二抗(辣根酶标记)购于上海艾比玛特医药科技有限公司。Trizol 试剂盒购于爱必信(上海)生物科技有限公司。SYBR Green 荧光定量聚合酶链式反应试剂盒购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)试剂盒购于深圳市安提生物科技有限公司。酶标仪购于广州源智细胞光电医疗科技有限公司。实时荧光定量 PCR 仪购于苏州阿尔法生物实验器材有限公司。

1.3 方法

1.3.1 HIE 模型制备及动物处理 采用数字随机法将大鼠随机分成 4 组,每组 6 只。对照组实验动物仅接受颈总动脉解剖分离操作,不实施结扎与缺氧处理;模型组建立 HIE 动物模型;TNS 干预组(模型组+TNS);HIE 模型制备后给予 TNS 干预;TNS+GLT1 抑制剂组(模型组+TNS+Dihydrokainic acid);HIE 模型制备后给予 TNS 干预+GLT1 特异性抑制剂 DHK(10 μ M,侧脑室注射)。除对照组外,其余各组在给予 TNS 干预前均根据 Rice-Vannucci 法进行造模:通过腹腔注射 10%水合氯醛(3.5 ml/kg)对大鼠进行麻醉,沿颈部正中中线切开皮肤,分离出左侧颈总动脉并进行结扎处理,随后缝合手术创口;2 h 后将大鼠移入气体混合组成为 92% N₂ 加 8% O₂ 的缺氧舱内,持续暴露 2 h。对照组仅分离颈总动脉,不结扎及缺氧。实验过程中,大鼠均未出现死亡。

1.3.2 TNS 干预方案 HIE 模型制备后 24 h 开始 TNS 干预:将刺激电极置于大鼠右侧眶上神经区域(经皮投影点),刺激参数采用方波形,脉冲宽度 0.2 ms,强度 2 mA,频率 10 Hz。治疗安排为 1 天 1 次,1 次持续 30 min,连续干预 7 d。实验过程中,大鼠均未出现死亡。

1.3.3 短期及长期神经行为评估 采用负地祛地性测试和旋转杆测试进行评估。将大鼠逐一放置于测试平台中央,用手轻轻固定大鼠躯干,缓慢调整大鼠姿势至背部着地、四肢自然朝上,确保大鼠肢体无束缚、受力均匀,待状态稳定后,松开手部的同时立即启动计时器,准确记录其从负地姿势翻转 180°至腹部着地、四肢支撑稳定所需的时间。启动旋转杆测试仪,待转速稳定后,将大鼠逐一放置于旋转杆中央,确保大鼠四肢均平稳接触旋转杆、站立稳定,同时启动计时器,准确记录大鼠从旋转杆上跌落的时间。

1.3.4 TTC 染色观察脑缺血损伤 将对照组、模型组、模型组+TNS 组大鼠处死后迅速取出全脑组织,冰上用预冷生理盐水漂洗去除血迹,吸水纸吸干表面水分。脑组织置于-20 ℃冰箱速冻 20 min 后切片。切成 5~6 片,每片间隔 2 mm。脑片放入多孔板,滴加 TTC 染色后覆盖盖玻片确保均匀染色并固定。拍摄固定后的脑片,获取梗死区与非梗死区图像。

1.3.5 HE 染色观察脑组织病理变化 取脑组织冠状切片(海马区),4%多聚甲醛固定,石蜡包埋制为 5 μ m 切片,HE 染色,于光镜下对比神经元组织排列特征与形态结构。

1.3.6 Westernblot 检测蛋白表达水平 取海马组织(约 100 mg),总蛋白的提取通过 RIPA 裂解液完

成,其浓度经 BCA 法测定,后续采用 SDS-PAGE 技术进行蛋白分离,转膜后依次孵育一抗 (GLT1、GRP78、ATF4、CHOP,均 1:1000 稀释)及二抗 (辣根酶标记,1:5000),显影,ImageJ 分析灰度值。

1.3.7 qRT-PCR 检测 GLT1 的 mRNA 水平 利用 Trizol 试剂盒提取脑组织的总 RNA。利用 SYBR Green 荧光定量聚合酶链式反应试剂盒完成反应,循环参数与反应体系严格按所用试剂说明设定。在 qRT-PCR 仪上完成扩增,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 算法对各样本中 GLT1 水平进行定量分析。

1.3.8 ELISA 检测炎症因子水平 取脑组织 100 mg 置于 1.5 ml EP 管中,添加 RIPA 裂解液和蛋白酶抑制剂,经超声破碎处理,静置 15~20 min,4 °C 12000 r/min 离心 15 min,取上清。ELISA 测定 TNF- α 、IL-1 β 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。连续变量以均值 \pm 标准差表示。使用 Sha-

piro-Wilk 检验进行正态性检验,并使用 Levene 检验进行方差齐性检验。对于多组间比较,采用单因素方差分析 (One-Way ANOVA),若方差分析结果显示差异有统计学意义,则进一步使用 LSD-*t* 检验进行两两比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TNS 对 HIE 模型鼠大脑组织病理损伤的影响 TTC 染色结果显示,对照组无梗死灶;模型组脑梗死严重;模型组+TNS 脑梗死较模型组减轻。HE 染色结果显示,对照组海马区神经元排列整齐,胞核清晰;模型组神经元肿胀、核固缩,胞质深染,可见大量炎性细胞浸润;模型组+TNS 神经元损伤明显减轻,结构较清晰。见图 1。qRT-PCR 实验和 Western blot 检测 GLT1 的蛋白和 mRNA 水平,结果显示,与对照组比较,模型组的 GLT1 的表达水平显著降低,与模型组比较,模型组+TNS 的 GLT1 的表达水平升高。见表 1。

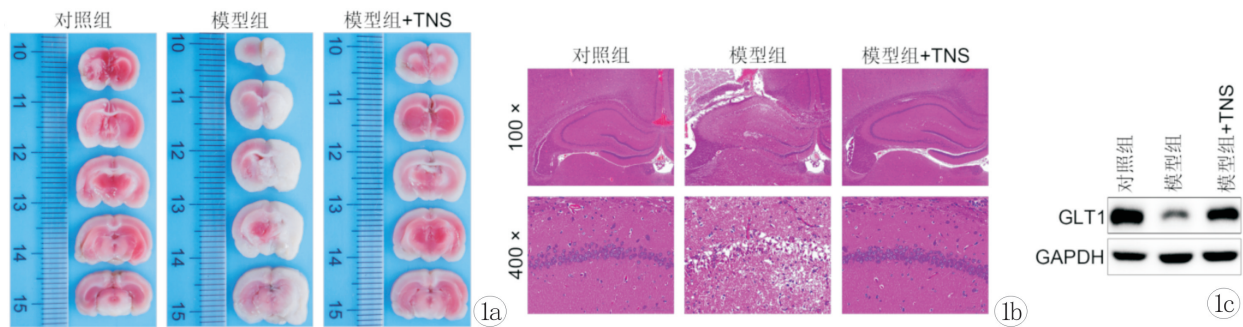


图 1 TNS 对模型鼠病理损伤的影响 a:大鼠脑组织 TTC 染色结果;b:大鼠海马组织 HE 染色结果 $\times 100$;c:Western blot 检测 GLT1 蛋白水平

表 1 各组大鼠脑组织中 GLT1 mRNA 和蛋白表达水平比较

组别	n	GLT1 mRNA	GLT1 protein
对照组	6	1.00 \pm 0.07	1.00 \pm 0.05
模型组	6	0.38 \pm 0.04***	0.43 \pm 0.06***
模型组+TNS	6	0.65 \pm 0.11#	0.79 \pm 0.05##

与对照组比较,*** $P<0.001$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

2.2 TNS 对 HIE 模型鼠神经损伤的影响 与对照组比较,模型组负地祛地性测试需时间显著增长;与模型组比较,模型组+TNS 组翻转 180 度所需时间显著减短。与对照组比较,模型组旋转杆测试跌落时间显著缩短;与模型组比较,模型组+TNS 组跌落时间显著增长。见表 2。

表 2 各组大鼠行为学测试结果比较 (s)

组别	n	负地祛地性测试	跌落时间
对照组	6	5.56 \pm 1.12	39.67 \pm 6.79
模型组	6	8.21 \pm 1.24**	19.34 \pm 3.26***
模型组+TNS	6	6.54 \pm 0.98#	27.38 \pm 4.76##

与对照组比较,*** $P<0.001$,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<$

0.05,## $P<0.01$

2.3 TNS 对 ERS 的影响 与对照组比较,模型组 GRP78、ATF4、CHOP 表达升高;与模型组比较,模型组+TNS 组 GRP78、ATF4、CHOP 表达显著降低。以上结果提示 TNS 减轻 HIE 模型鼠大脑组织的病理损伤,可能与 ERS 有关。见图 2、表 3。

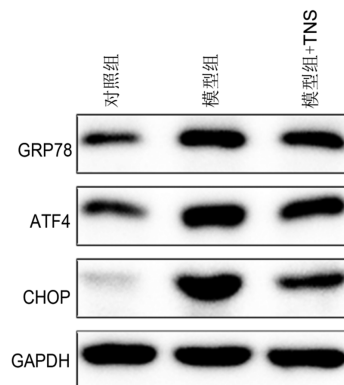


图 2 Western blot 检测 GRP78、ATF4、CHOP 的蛋白水平

表 3 各组大鼠海马组织中 GRP78、ATF4、CHOP 蛋白表达水平比较

组别	n	GRP78	ATF4	CHOP
对照组	6	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.38
模型组	6	1.83 ± 0.11 ^{***}	1.82 ± 0.10 ^{***}	6.70 ± 0.29 ^{***}
模型组+TNS	6	1.39 ± 0.14 [#]	1.33 ± 0.11 ^{##}	4.69 ± 0.50 ^{##}

与对照组比较,***P<0.001;与模型组比较,#P<0.05,##P<0.01

2.4 GLT1 对模型鼠的影响 与模型组比较,模型组+TNS 组脑梗死减轻,加入 GLT1 抑制剂 Dihydrokainic acid 干预后,脑梗死有所加重。同样,HE 染色结果显示,TNS 缓解的脑损伤,在加入 GLT1 抑制剂后,脑损伤的程度加重。与模型组比较,模型组+

TNS 的 GLT1 的表达水平升高。与模型组+TNS 比较,模型组+TNS+Dihydrokainic acid 组的 GLT1 的表达水平降低。以上结果说明,TNS 通过调控 GLT1 的表达水平,减轻 HIE 模型鼠脑组织的病理损伤。见图 3、表 4。

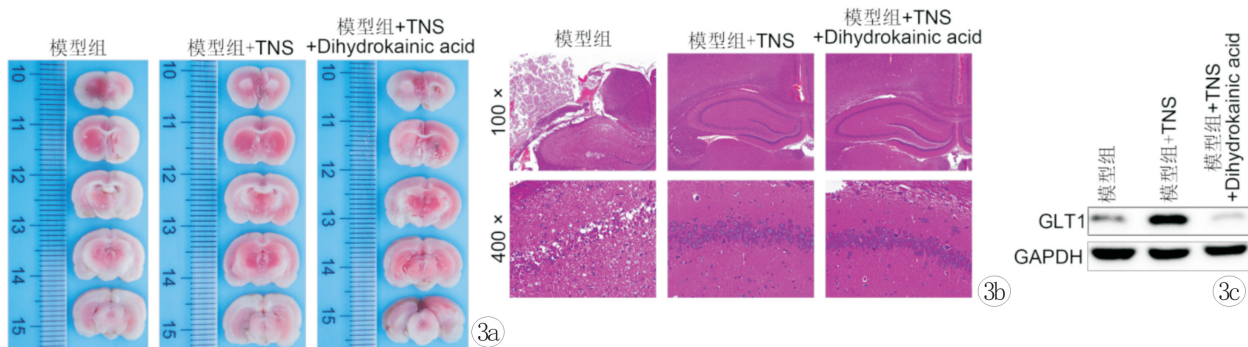


图 3 GLT1 对模型鼠的影响 a:大鼠脑组织 TTC 染色结果;b:大鼠海马组织 HE 染色结果(放大倍数 100×);c:Western blot 检测 GLT1 的蛋白水平

表 4 各组大鼠脑组织中 GLT1 mRNA 和蛋白表达水平比较

组别	n	GLT1 mRNA	GLT1 protein
对照组	6	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.15
模型组	6	3.13 ± 0.29 ^{***}	2.28 ± 0.12 ^{***}
模型组+TNS+Dihydrokainic acid	6	1.315 ± 0.06 ^{###}	0.52 ± 0.14 ^{###}

与对照组比较,***P<0.001;与模型组比较,###P<0.001

2.5 GLT1 对炎症因子的影响 为了进一步验证 GLT1 对 HIE 模型鼠脑组织中炎性细胞因子释放的影响,利用 ELISA 实验检测 TNF-α 和 IL-1β 水平,与模型组比较,模型组+TNS 组 TNF-α 和 IL-1β 降

低;与模型组+TNS 比较,加入 GLT1 抑制剂干预后,TNF-α 和 IL-1β 水平较模型组+TNS 显著升高。以上结果说明,TNS 通过调控 GLT1 的表达水平,减轻 HIE 模型鼠脑组织的炎症损伤。见表 5。

表 5 各组大鼠脑组织中 TNF-α 和 IL-1β 水平比较 (pg/mg)

组别	n	TNF-α	IL-1β
对照组	6	158.06 ± 17.62	237.53 ± 25.47
模型组	6	88.63 ± 12.17 ^{***}	149.65 ± 23.92 ^{***}
模型组+TNS+Dihydrokainic acid	6	138.24 ± 18.24 ^{###}	225.47 ± 24.95 [#]

与对照组比较,***P<0.001;与模型组比较,#P<0.05,###P<0.001

2.6 Western blot 实验检测 GLT1 对 ERS 的影响 与模型组+TNS 比较,加入 GLT1 抑制剂干预后,

GRP78、ATF4、CHOP 表达升(P<0.001)高。见表 6、图 4。

表 6 各组大鼠海马组织中 GRP78、ATF4、CHOP 蛋白表达水平比较

组别	n	GRP78	ATF4	CHOP
对照组	6	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.10
模型组	6	0.37 ± 0.07 ^{***}	0.70 ± 0.66 ^{**}	0.66 ± 0.05 ^{**}
模型组+TNS+Dihydrokainic acid	6	0.93 ± 0.07 ^{###}	1.61 ± 0.11 ^{###}	1.15 ± 0.06 ^{###}

与对照组比较,*P<0.01,***P<0.001;与模型组比较,###P<0.001

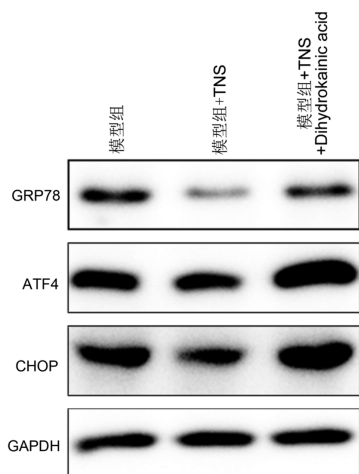


图4 Western blot 检测 GRP78、ATF4、CHOP 的蛋白水平

3 讨论

本研究系统揭示了 TNS 通过调控 GLT1 介导的 ERS 信号通路,减少神经元程序性死亡,进而对 HIE 产生神经保护效应。这一发现不仅为 HIE 的病理机制提供了新的理论依据,也为临床治疗提供了潜在的干预靶点。

本研究对 TNS 调控机制进行验证,结果表明, TNS 能显著改善 HIE 大鼠的神经行为和脑梗死体积,减轻脑组织病理损伤,与已报道的研究结果一致。其潜在机制可能与 TNS 激活三叉神经-脑干-皮层通路,促进脑血流灌注及神经递质平衡有关^[8,9]。既往研究表明, TNS 可通过激活三叉神经感觉传入纤维,进而激活脑干蓝斑核及皮层感觉投射区,促进去甲肾上腺素、乙酰胆碱等神经递质的释放,改善脑血流灌注^[10]。此外, TNS 还可通过调节自主神经系统平衡,减少缺血区域的血管痉挛,进一步改善脑微循环^[11]。然而, TNS 的具体神经调控网络仍需进一步研究,尤其是其与脑内固有神经网络(如默认模式网络)的相互作用机制。

本研究发现 TNS 可显著上调 HIE 大鼠海马区 GLT1 的表达,从而减轻谷氨酸蓄积介导的兴奋性毒性损伤。GLT1 是中枢神经系统中清除突触间隙谷氨酸的主要载体,其功能下调可导致谷氨酸蓄积,过度激活 NMDA 受体,引发钙超载、氧化应激及线粒体功能障碍,最终导致神经元凋亡^[12,13]。HIE 时,脑组织缺氧导致能量代谢障碍, GLT1 的表达及功能受到显著抑制,进一步加剧谷氨酸的神经毒性作用。 TNS 通过上调 GLT1 表达,加速谷氨酸清除,减轻兴奋性毒性损伤,从而抑制 ERS 的激活。这一发现与既往研究一致,即 GLT1 激动剂可减轻脑缺血再灌注损伤^[14,15]。然而, TNS 上调 GLT1 表达的具体分子机制仍需进一步探讨,尤其是其与转录因子(如 NF- κ B、CREB)及表观遗传调控(如 DNA 甲基化、组蛋

白修饰)的关系。

本研究进一步发现, TNS 可抑制 ERS 相关蛋白表达,从而阻断 ERS 介导的神经元凋亡通路,同时能降低神经元炎症因子水平。 ERS 是细胞应对内环境紊乱(如缺氧、氧化应激)的重要适应性反应,但过度激活的 ERS 可通过 CHOP/半胱氨酸蛋白酶-12 通路诱导神经元凋亡^[16]。 GRP78 作为 ERS 的关键调控蛋白,其表达上调是 ERS 激活的早期标志^[17,18]。 ATF4 及 CHOP 则是 ERS 下游促凋亡信号的核心分子,其表达升高可促进 Bcl-2 家族促凋亡蛋白(如 Bax)的表达,抑制抗凋亡蛋白(如 Bcl-2),最终导致 Caspase-3 活化及细胞凋亡^[19]。 TNS 通过上调 GLT1 表达,减轻谷氨酸蓄积及钙超载,从而抑制 ERS 的激活,减少神经元凋亡。这一发现与既往研究一致,即 ERS 抑制剂(如 4-PBA)可减轻脑缺血再灌注损伤^[20]。然而, TNS 抑制 ERS 的具体信号通路仍需进一步研究,尤其是其与 PI3K/Akt、MAPK 等存活信号通路的交互作用。

本研究通过 GLT1 抑制剂 DHK 干预实验,进一步验证了 GLT1 是 TNS 发挥神经保护的关键靶点。 DHK 处理可逆转 TNS 对 HIE 模型大鼠神经功能、脑组织梗死体积及 ERS 相关蛋白表达的改善作用,提示 TNS 的神经保护作用在一定程度上依赖于 GLT1 的上调。在癌症研究中,肿瘤细胞利用上调 GRP78 来缓解其内部持续的应激状态,从而逃避凋亡并对化疗产生耐药性^[21]。这与本研究的发现一致。

这一发现为 HIE 的治疗提供了新的分子靶点,即通过药物或非药物手段(如 TNS)上调 GLT1 表达,可能是治疗 HIE 的有效策略。然而, GLT1 的表达调控机制复杂,涉及转录、翻译及蛋白降解等多个层面,未来需进一步研究 TNS 如何特异性调控 GLT1 的表达。尽管本研究初步揭示了 TNS 通过调节 GLT1/ERS 信号通路在神经保护中的作用机制,但仍存在若干不足之处需进一步完善。首先,研究采用的 HIE 模型以新生大鼠为基础,其大脑发育状态、损伤反应机制等与成人 HIE 存在较大差别,因此结论外推至临床需谨慎,后续应在成年动物模型中对 TNS 的干预效果进行更充分的验证。其次,本研究仅聚焦于 TNS 在 7 天干预时间窗内的急性效应,尚未评估其对远期神经功能恢复及潜在不良反应的影响,未来需通过延长观测周期进一步考察其持续疗效与安全性。此外, TNS 所涉及的神经调控机制仍不够全面,本研究主要集中于 GLT1/ERS 通路,而未涵盖其与 GABA、多巴胺等其它重要神经调质系统的相互作用,其整体网络机制尚需结合多组学技术与环路研究进一步阐释。

综上所述,本研究揭示了 TNS 通过上调 GLT1 表达,抑制 ERS 介导的神经元凋亡通路,从而发挥对 HIE 的神经保护作用。这一发现不仅为 HIE 的病理机制提供了新的理论依据,也为临床治疗提供了潜在的干预靶点。未来研究可进一步探讨 TNS 的具体神经调控网络及分子机制,为 HIE 的临床治疗提供更精准的干预策略。

【参考文献】

- [1] 杨娅丽,任文娟,陈华,等. 脑苷肌肽注射液联合亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病的疗效研究[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(2):184-187.
- [2] Silveira RC, Prociandy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. J Pediatr, 2015, 91(6): S78-S83.
- [3] Wu M, Luo B, Yu Y, et al. Rhythmic musical-electrical trigeminal nerve stimulation improves impaired consciousness [J]. Neuroimage Clin, 2022, 36:103170.
- [4] Motwani M, Fadnavis A, Dhole A. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in the management of trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Exp Dent, 2023, 15(6): e505-e510.
- [5] Zhang Y, Liu W, Huang T, et al. Neuroprotective role of GLT-1/EAAT2 in glutamate-induced excitotoxicity [J]. Behav Brain Res, 2025, 495:115804.
- [6] Zhang G, Huang S, Wei M, et al. Excitatory amino acid transporters as therapeutic targets in the treatment of neurological disorders: their roles and therapeutic prospects [J]. Neurochem Res, 2025, 50(3):155.
- [7] Chen X, Shi C, He M, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):352.
- [8] 杨仟,翟羽佳,范胜诺,等. 三叉神经电刺激对获得性脑损伤继发性昏迷的促醒作用:一项回顾性病例对照研究 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2021, 26(1):26-28.
- [9] Motwani M, Fadnavis A, Dhole A. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in the management of trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Exp Dent, 2023, 15(6): e505- e510.
- [10] Lauritsen CG, Silberstein SD. Rationale for electrical parameter de-termination in external trigeminal nerve stimulation (eTNS) for migraine: a narrative review [J]. Cephalalgia, 2019, 39(6): 750-760.
- [11] Badran BW, Gruber EM, O'Leary GH, et al. Electrical stimulation of the trigeminal nerve improves olfaction in healthy individuals: a randomized, double-blind, sham-controlled trial [J]. Brain Stimul, 2022, 15(3):761-768.
- [12] Jia YF, Wining K, Peyton L, et al. Astrocytic glutamate transporter 1 (GLT1) deficient mice exhibit repetitive behaviors [J]. Behav Brain Res, 2021, 396:112906.
- [13] Jia YF, Wining K, Ho AM, et al. Astrocytic glutamate transporter 1 (GLT1) deficiency reduces anxiety- and depression-like behaviors in mice [J]. Front Behav Neurosci, 2020, 14:57.
- [14] 阎娜,安丽,王平,等. 谷氨酸受体阻滞剂对缺氧缺血性脑病神经细胞凋亡的影响 [J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(2): 148-151.
- [15] 沈怡. 谷氨酸及其受体在缺氧缺血性脑病中的作用 [J]. 广州医学院学报, 2000, 28(3):84-87.
- [16] Chen X, Shi C, He M, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):352.
- [17] Celik C, Lee SYT, Yap WS, et al. Endoplasmic reticulum stress and lipids in health and diseases [J]. Prog Lipid Res, 2023, 89:101198.
- [18] Bai J, Wang Y, Deng S, et al. Microplastics caused embryonic growth retardation and placental dysfunction in pregnant mice by activating GRP78/IRE1 α /JNK axis induced apoptosis and endoplasmic reticulum stress [J]. Part Fibre Toxicol, 2024, 21(1):36.
- [19] Rozpedek W, Pytel D, Mucha B, et al. The role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress [J]. Curr Mol Med, 2016, 16(6): 533-544.
- [20] Wu Y, Fan X, Chen S, et al. Geraniol-mediated suppression of endoplasmic reticulum stress protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via the PERK-ATF4-CHOP pathway [J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1):544.
- [21] Maddalo D, Neeb A, Jehle K, et al. A peptidic unconjugated GRP78/BiP ligand modulates the unfolded protein response and induces prostate cancer cell death [J]. PLoS One, 2012, 7(10):e45690.

(收稿日期:2025-09-03;修回日期:2026-02-20)

(本文编辑:侯晓林)

声明

《实用医院临床杂志》编辑部隶属于四川省医学科学院·四川省人民医院,详见官网:[http://www. sam-sph.com/](http://www.sam-sph.com/)-学术期刊。编辑部网址:<http://syylcz. scsyyxxz. com>:8907,联系邮箱:syylc@vip. sina. com,电话:028-87394696,97394697,87714683。

本刊编辑部未与任何第三方合作,本刊刊用通知中汇款账户为四川省人民医院的对公账户,其他一切形式的版面费汇款通知均为假冒。汇款账户信息如下:开户行:建设银行成都青羊支行;银行账号:51001446436050374282;开户名:四川省人民医院。特此声明!

本刊编辑部