

## . 综 述 .

## 肌腱蛋白 C 在蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中作用的研究进展

刘思江 唐晓平 赵 龙 李 峥 肖 尧 段宗锐

【摘要】蛛网膜下腔出血(SAH)是一种高病死率和致残率的神经系统急症。随着研究的不断深入,SAH后早期脑损伤(early brain injury, EBI)越来越多地被认为是导致病人预后不良的主要原因。肌腱蛋白 C(TNC)是一种多向性基质细胞蛋白,参与SAH后EBI的病理生理过程。本文就SAH后EBI中TNC作用的研究进展进行综述,探讨其临床价值,为防治SAH后EBI提供新思路。

【关键词】蛛网膜下腔出血;早期脑损伤;肌腱蛋白 C

【文章编号】1009-153X(2024)10-0620-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743.9

### Research advances on the function of tenascin-C in early brain injury following subarachnoid hemorrhage

LIU Si-jiang, TANG Xiao-ping, LI Zheng, XIAO Yao, DUAN Zong-kun. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

【Abstract】Subarachnoid hemorrhage (SAH) represents a neurological emergency characterized by high mortality and disability rates. As research progresses, early brain injury (EBI) following SAH is increasingly regarded as the principal factor contributing to the unfavorable prognosis of SAH patients. Tenascin-C (TNC), a pleiotropic stromal cell protein, is involved in the pathophysiological process of EBI after SAH. This paper presents a review of the research advancements regarding the role of TNC in EBI after SAH, explores its clinical value, and offers novel ideas for the prevention and treatment of EBI after SAH.

【Key words】Subarachnoid hemorrhage; Early brain injury; Tenascin-C

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是一种高病死率和高致残率的神经系统急症, 占有脑卒中的5%~10%, 其中85%由颅内动脉瘤破裂所致<sup>[1]</sup>。尽管目前在诊断方法和治疗方式上取得了一定成就,但其严重的并发症往往导致预后不良。过去认为,脑血管痉挛和迟发性脑缺血是SAH预后不良的重要因素。随着早期脑损伤(early brain injury, EBI)这一概念的提出,即SAH后72 h内出现的急性神经系统损伤,包括血脑屏障破坏、神经炎症、神经元凋亡、神经功能障碍等,EBI越来越多地被认为是SAH预后不良的主要原因<sup>[2]</sup>。

基质细胞蛋白(matricellular proteins, MCPs)是一种可诱导分泌的非结构蛋白,属于细胞外基质蛋白,包括肌腱蛋白、骨膜蛋白、骨桥蛋白、半乳凝素等。MCPs具有共同特征:在病理情况下,表达上调,与许多细胞表面受体、其他基质细胞蛋白、生长因

子、细胞因子、趋化因子和蛋白酶结合,调节细胞与细胞或细胞基质的相互作用,以调控细胞形态和行为(分化、黏附、迁移、生存或凋亡等)<sup>[2]</sup>。

肌腱蛋白 C(tenascin-C, TNC)是肌腱蛋白家族中的一员,也是一种多向性 MCPs,诱导SAH早期脑水肿及血脑屏障的破坏,同时参与SAH后EBI中神经炎症及神经元凋亡<sup>[2,4,5]</sup>。本文就目前TNC在SAH后EBI中的相关研究进行总结,探讨临床价值,为防治SAH后EBI、改善病人预后提供新的思路。

### 1 TNC的发现与命名

肌腱蛋白是一类大型、寡聚、多结构域且复杂的MCPs家族,有4个成员:Tenascin-X、Tenascin-R、Tenascin-W和TNC。TNC作为肌腱蛋白家族的第一个成员,在20世纪80年代初被发现,起初研究的对象包括脑胶质瘤的细胞外基质、肌腱连接的成分、神经系统的胚胎发育等<sup>[6]</sup>。由于研究背景的不同,最初有不同的名称,如肌腱抗原、胶质瘤间充质细胞外基质、J1-200/220、细胞肌动蛋白和神经粘连蛋白<sup>[7]</sup>。随着肌腱蛋白家族成员的增加,Bristow等<sup>[8]</sup>建议将第一个发现的肌腱蛋白被命名为“Tenascin-C(C源自

于之前的名称-细胞肌动蛋白)”,以便于与家族中其他成员相区分。

2 TNC 的结构与表达

人类TNC基因位于染色体9q33,包含30个外显子,其中9个可以交替剪接。转录本以非编码外显子开头,由>20 kb长的内含子隔开,然后是第2外显子,其中包含用于翻译起始的ATG起始密码子<sup>[9]</sup>。TNC的特征多与其结构、功能和表达相关,所有肌腱蛋白具有相同的分子结构。TNC是一种寡聚蛋白,由六个单体组成,这些单体通过氨基末端区域的肌腱蛋白组装结构域连接形成六聚体。人体每个TNC单体由一个氨基末端肌腱蛋白组装结构域、一个富含半胱氨酸的结构域、14.5个表皮生长因子样结构域、8个纤连蛋白型Ⅲ结构域和一个纤维蛋白原样羧基组成-终端部分<sup>[10]</sup>。这种多模块结构使Tenascins能够与大量高度多样化的配体相互作用。

TNC具有严格控制的基因表达模式。胚胎期,TNC存在于运动细胞周围、上皮-间质相互作用和分支形态发生的部位及致密结缔组织中,如骨、软骨和肌腱,以及中枢神经系统。健康成人或稳态情况下,TNC表达水平较低,分布极为有限,在神经干细胞巢与肌腱中表达最为显著<sup>[11,12]</sup>。在许多病理条件下,如慢性炎症、癌症、动脉硬化、组织损伤等,可迅速短暂地上调TNC的表达;许多刺激,如促炎和抗炎因子、缺氧、氧化应激、机械应激等都可上调TNC,而糖皮质激素与GATA-6则是下调TNC的表达<sup>[13]</sup>。

3 TNC 在 SAH 后脑组织中的表达

神经炎症是SAH的一个重要表现。SAH后炎症反应能迅速上调脑组织和脑动脉TNC。动物实验研究表明,TNC主要表达于SAH后24~72 h的大脑皮质表面<sup>[14,15]</sup>,其中主要表达于痉挛的脑动脉壁(内皮细胞、平滑肌细胞、外膜和动脉周围炎性细胞)和脑实质(星形胶质细胞、神经元和脑毛细血管内皮细胞)<sup>[7]</sup>。SAH病人血清与脑脊液TNC相对于未破裂动脉瘤病人均有所升高,脑脊液TNC水平在SAH后升高,在72 h内达到峰值,之后逐渐下降<sup>[16,17]</sup>。入院时SAH越严重、急性梗阻性脑积水、血管痉挛、迟发性脑缺血、慢性分流依赖型脑积水、预后越差的病人,脑脊液TNC水平越高;SAH越严重和EBI可能诱导更多的TNC表达<sup>[9]</sup>。除了神经炎症以外,SAH后TNC的表达还可能受到几个因素的影响,包括颅内压升高以及局部或全身炎症反应引起的脑损伤<sup>[19]</sup>。

4 TNC 参与的信号通路

Toll样受体4(Toll-like receptor,TLR4)是一种识别损伤相关分子模式的模识别受体,在中枢神经系统的各种类型细胞中表达。在颅内动脉瘤破裂时,许多具有损伤相关分子模式的内源性配体(包括血红素、纤维蛋白原、TNC等)可以激活TLR4<sup>[18,19]</sup>。TLR4与两种不同的衔接蛋白:骨髓分化初级反应蛋88(MyD88)和Toll受体相关干扰素激活剂相互作用,并激活两条平行信号通路,以启动调节促炎细胞因子表达的转录因子的激活基因。TNC作为TLR4的配体之一,通过刺激TLR4,激活MyD88依赖性通路因子,包括核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)以及转录因子激活蛋白,而后者主要由丝裂原活化蛋白激酶介导。TNC通过激活TLR4/NF-κB、TLR4/MAPKs两条信号通路产生或上调多种促炎细胞因子以及炎性介质,如肿瘤坏死因子、白细胞介素、活性氧化物等<sup>[20,21]</sup>,参与SAH后神经炎症与神经元凋亡过程,并诱导EBI。值得一提的是,NF-κB、MAPKs两种转录因子同时又可上调TNC的表达,通过这种正反馈机制产生的炎症反应进一步激活TLR4,从而加重EBI<sup>[19,21]</sup>。

5 TNC 在 EBI 中的作用

5.1 TNC 诱导 SAH 后血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的破坏和脑水肿 由BBB破坏而引发的脑水肿被认为是SAH后EBI的重要病理表现<sup>[22]</sup>。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)是一种由炎症细胞因子和活性氧诱导的促炎介质,可降解脑微血管基底膜的细胞外基质成分(如Ⅳ型胶原、层粘连蛋白和纤维连接蛋白)以及内皮间紧密连接蛋白,从而导致BBB破坏。研究表明,在某些情况下,TNC上调MMP-9的表达<sup>[23-25]</sup>。因此,为了评估TNC在SAH后EBI中脑水肿形成和BBB破坏中的作用,Fujimoto等<sup>[26]</sup>通过一项小鼠SAH模型实验将TNC基因敲除,发现内源性TNC缺乏抑制SAH后MMP-9的诱导和内皮间紧密连接蛋白的降解,同时也防止SAH后脑水肿和BBB的破坏,这可能与脑毛细血管内皮细胞中的三个主要MAPKs(JNK、p38和ERK1/2)失活有关;外源性TNC的治疗加重小鼠脑水肿和BBB破坏。这些结果为TNC参与并诱导SAH后BBB破坏及脑水肿的发生提供了有力证据。

5.2 TNC 参与 SAH 后 EBI 中神经炎症 尽管SAH后EBI的机制非常复杂,但炎症被认为在EBI中起着关

键作用<sup>[27]</sup>。颅内动脉瘤破裂引发颅内压骤然的升高,随后出现短暂的全脑缺血<sup>[18]</sup>。全脑缺血以及 SAH 后产生的红细胞分解产物可引起炎症反应的一系列级联反应,SAH 后各种血液成分,包括凝血酶、血小板和白细胞,激活小胶质细胞,产生促炎细胞因子和 MCPs,其中包括 TNC<sup>[27]</sup>。TNC 作为 TLR4 的内源性配体之一,通过激活 TLR4/NF- $\kappa$ B、TLR4/MAPKs 两条信号通路产生或上调多种促炎细胞因子以及炎性介质,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素(IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 IL-12)、细胞间黏附分子-1、单核细胞趋化蛋白-1、MMP-9、环氧合酶和活性氧等<sup>[23]</sup>。这些促炎细胞因子能够协调免疫细胞,进而发挥炎性效应。NF- $\kappa$ B、MAPKs 两种转录因子同时又可以上调 TNC 的表达,通过这种正反馈机制产生的炎症反应进一步激活 TLR4,进一步加重 EBI。

5.3 TNC 参与 SAH 后 EBI 中神经元凋亡 参与 SAH 后神经凋亡的途径有很多,包括凋亡受体、caspase 依赖或非依赖以及线粒体途径等。研究表明,神经元凋亡同样是 EBI 的重要组成部分<sup>[28]</sup>。一项大鼠实验研究使用甲磺酸伊马替尼(一种血小板衍生生长因子受体的选择性抑制剂,可抑制 TNC)和重组 TNC,结果显示腹腔注射甲磺酸伊马替尼可防止神经元凋亡,也防止 24 h 时大脑皮层 MAPKs 的激活和 TNC 的诱导;而脑池注射重组 TNC 使 MAPKs 重新激活,并消除了甲磺酸伊马替尼的抗凋亡作用<sup>[29]</sup>;同时,TNC 还在 SAH 后脑内诱导 TNC 本身上调,可能在 SAH 后内部增强神经元凋亡<sup>[29]</sup>。但是,TNC 的诱导物有很多,为了更准确地确定 TNC 是否导致 SAH 后神经元凋亡,Liu 等<sup>[5]</sup>发现敲除 TNC 基因可抑制 SAH 后小鼠大脑皮层神经元的凋亡,提示 SAH 后诱导的 TNC 上调与 caspase 依赖的神经元凋亡之间存在直接联系,并且这一过程至少部分是由 TLR4/NF- $\kappa$ B/IL-1 $\beta$ 和 IL-6 信号转导通路介导。因此,TNC 诱导 SAH 后 BBB 的破坏和脑水肿以及神经炎症、神经元凋亡的发生,广泛参与了 SAH 后 EBI 的病理生理过程,并可能在其中发挥着重要作用。

5 降低 TNC 的表达的临床意义

TNC 作为炎性因子,由炎症介导表达,同时本身又可以诱导炎症反应,因此一些抗炎药物可以降低 TNC 的表达,例如类固醇激素和非甾体抗炎药<sup>[30]</sup>。西洛他唑是一种抗血小板和外周动脉血管扩张剂,是一种选择性的 III 型磷酸二酯酶抑制剂,具有多种作用,包括抑制炎症反应、扩张血管等<sup>[31,32]</sup>。研究报

道,西洛他唑能够抑制培养的血管平滑肌细胞 TNC 的诱导,作用机制可能是通过激活环磷酸腺苷-蛋白激酶 A 信号通路来抑制质膜 RAS 信号的传递,从而抑制 MAPK 的激活,而 MAPK 参与 TNC 的诱导,因此西洛他唑可能通过 cAMP-蛋白激酶 A 信号通路抑制 TNC 的表达,从而抑制下游 MAPK 途径的作用<sup>[31-33]</sup>。临床研究发现,动脉瘤性 SAH 应用高剂量西洛他唑治疗,抑制 TNC 变异体水平的升高,并防止迟发性脑缺血和慢性分流依赖型脑积水的发展,从而改善临床结果<sup>[31,33]</sup>。但相关研究存在一定局限性,多为小规模回顾性研究,因此,仍需要进行大规模、随机对照试验进一步验证。血管紧张素 II 能够诱导 TNC 的表达,但其潜在的作用机制尚不明确。抑制血管紧张素 II 效应的药物,如血管紧张素 II 受体阻滞剂、血管转化酶抑制剂,可能会阻断高血压病人血管 TNC 的表达<sup>[34]</sup>。抗氧化剂能够减少机械诱导的 TNC 表达,这揭示了活性氧可能在 TNC 的产生中的作用<sup>[35]</sup>。血小板衍生生长因子受体的选择性抑制剂(如甲磺酸伊马替尼),能够激活 MAPKs 和 TNC,从而防止神经元的凋亡<sup>[29]</sup>。

6 展望

TNC 参与广泛的细胞过程,如免疫调节、迁移和血管生成等,并可能在 SAH 后早期病理生理中发挥重要作用。TNC 可能是 SAH 后不同水平病理生理过程的有效调节剂,有望作为 SAH 后 EBI 非侵入性诊断和监测的生物标志物,并作为开发新的治疗方法的分子靶点。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。  
【作者贡献声明】:刘思江负责查阅文献、撰写论文;唐晓平负责修改文章;赵龙、李峥、肖尧、段宗锬负责查阅文献。

【参考文献】

[1] QIN C, DONG Q, CUI L. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of subarachnoid hemorrhage 2019 [J]. Chin J Neurol, 2019, 52 (12): 1006-1021.  
秦超,董强,崔丽英.中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019 [J]. 中华神经科杂志,2019,52(12):1006-1021.  
[2] LIU L, KAWAKITA F, FUJIMOTO M, et al. Role of periostin in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice [J]. Stroke, 2017, 48(4): 1108-1111.



[3] KAWAKITA F, KANAMARU H, ASADA R, *et al.* Potential roles of matricellular proteins in stroke [J]. *Exper Neurol*, 2019, 322: 113057.

[4] LIU L, FUJIMOTO M, KAWAKITA F, *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor treatment suppresses early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7): 4529–4538.

[5] LIU L, FUJIMOTO M, NAKANO F, *et al.* Deficiency of tenascin-C alleviates neuronal apoptosis and neuroinflammation after experimental subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(11): 8346–8354.

[6] FU Z, ZHU G, LUO C, *et al.* Matricellular protein tenascin C: implications in glioma progression, gliomagenesis, and treatment [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 971462.

[7] OKADA T, SUZUKI H. The role of tenascin-C in tissue injury and repair after stroke [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 607587.

[8] BRISTOW J, TEE MK, GITELMAN SE, *et al.* Tenascin-X: a novel extracellular matrix protein encoded by the human XB gene overlapping P450c21B [J]. *J Cell Biol*, 1993, 122(1): 265–278.

[9] CHIOVARO F, CHIQUET-EHRISMANN R, CHIQUET M. Transcriptional regulation of tenascin genes [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9 (1–2): 34–47.

[10] WANG Y, WANG G, LIU H. Tenascin-C: a key regulator in angiogenesis during wound healing [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1689.

[11] HASEGAWA M, YOSHIDA T, SUDO A. Tenascin-C in osteoarthritis and rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 577015.

[12] TUCI M, STAMENKOVI V, ANDJUS P. The extracellular matrix glycoprotein tenascin C and adult neurogenesis [J]. *Front Cell Devel Biol*, 2021, 9: 674199.

[13] MIDWOOD KS, OREND G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis [J]. *J Cell Commun Signal*, 2009, 3(3–4): 287–310.

[14] SUZUKI H, KAWAKITA F. Tenascin-C in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: deleterious or protective [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(2): 230–231.

[15] SHIBA M, SUZUKI H. Lessons from tenascin-C knockout mice and potential clinical application to subarachnoid hemorrhage [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(2): 262–264.

[16] SUZUKI H, KINOSHITA N, IMANAKA-YOSHIDA K, *et al.* Cerebrospinal fluid tenascin-C increases preceding the development of chronic shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2008, 39(5): 1610–1612.

[17] SUZUKI H, KANAMARU K, SHIBA M, *et al.* Cerebrospinal fluid tenascin-C in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2011, 23(4): 310–317.

[18] SUZUKI H, FUJIMOTO M, KAWAKITA F, *et al.* Toll-like receptor 4 and tenascin-C signaling in cerebral vasospasm and brain injuries after subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2020, 127: 91–96.

[19] SUZUKI H, FUJIMOTO M, KAWAKITA F, *et al.* Tenascin-C in brain injuries and edema after subarachnoid hemorrhage: findings from basic and clinical studies [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(1): 42–56.

[20] BUCHANAN MM, HUTCHINSON M, WATKINS LR, *et al.* Toll-like receptor 4 in CNS pathologies [J]. *J Neurochem*, 2010, 114(1): 13–27.

[21] OKADA T, SUZUKI H. Toll-like receptor 4 as a possible therapeutic target for delayed brain injuries after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(2): 193–196.

[22] NAG S, MANIAS JL, STEWART DJ. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema [J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118 (2): 197–217.

[23] ILUNGA K, NISHIURA R, INADA H, *et al.* Co-stimulation of human breast cancer cells with transforming growth factor-beta and tenascin-C enhances matrix metalloproteinase-9 expression and cancer cell invasion [J]. *Int J Exp Pathol*, 2004, 85(6): 373–379.

[24] KURIYAMA N, DUARTE S, HAMADA T, *et al.* Tenascin-C: a novel mediator of hepatic ischemia and reperfusion injury [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2011, 54(6): 2125–2136.

[25] KALEMBEYI I, INADA H, NISHIURA R, *et al.* Tenascin-C upregulates matrix metalloproteinase-9 in breast cancer cells: direct and synergistic effects with transforming growth factor beta1 [J]. *Int J Cancer*, 2003, 105(1): 53–60.

[26] FUJIMOTO M, SHIBA M, KAWAKITA F, *et al.* Deficiency of tenascin-C and attenuation of blood-brain barrier disruption following experimental subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(6): 1693–1702.

[27] NISHIKAWA H, SUZUKI H. Possible role of inflammation and galectin-3 in brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. *Brain Sci*, 2018, 8(2): 30.

[28] HASEGAWA Y, SUZUKI H, ALTAY O, *et al.* Preservation of tropomyosin-related kinase B (TrkB) signaling by sodium orthovanadate attenuates early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 477–483.

[29] SHIBA M, FUJIMOTO M, IMANAKA-YOSHIDA K, *et al.* Tenascin-C causes neuronal apoptosis after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(2): 238–247.

[18] SUN Q, ZENG QC, CHEN YQ, *et al.* Long intergenic noncoding RNA p21 suppresses the apoptosis of hippocampus neurons in streptozotocin-diabetic mice by sponging microRNA-221 through upregulation of FOS [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 21113-21125.

[19] FENG J, ZHOU Z, FENG R, *et al.* Silencing long non-coding RNA zinc finger antisense 1 restricts secondary cerebral edema and neuron injuries after traumatic brain injury [J]. Neurosci Lett, 2021, 756(6): 135958-135963.

[20] HE B, CHEN W, ZENG J, *et al.* Long noncoding RNA NKILA transferred by astrocyte-derived extracellular vesicles protects against neuronal injury by upregulating NLRX1 through binding to mir-195 in traumatic brain injury [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(6): 8127-8145.

[21] XIAO Z, QIU Y, LIN Y, *et al.* Blocking lncRNA H19-miR-19a-Id2 axis attenuates hypoxia/ischemia induced neuronal injury [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(11): 3585-3600.

[22] ZHANG S, XUE R, GENG Y, *et al.* Fisetin prevents HT22 cells from high glucose-induced neurotoxicity via PI3K/Akt/CREB signaling pathway [J]. Front Neurosci, 2020, 14(3): 241-252.

[23] GOCMEZ SS, AHIN TD, YAZIR Y, *et al.* Resveratrol prevents cognitive deficits by attenuating oxidative damage and inflammation in rat model of streptozotocin diabetes induced vascular dementia [J]. Physiol Behav, 2019, 201(3): 198-207.

[24] TANG W, CHAI W, DU D, *et al.* The lncRNA-AK046375 upregulates metallothionein-2 by sequestering miR-491-5p to relieve the brain oxidative stress burden after traumatic brain injury [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022(2): 8188404-8188430.

[25] SULHAN S, LYON KA, SHAPIRO LA, *et al.* Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: pathophysiology and potential therapeutic targets [J]. J Neurosci Res, 2020, 98(1): 19-28.

[26] SKOLD MK, GERTTEN C, SANDBERG AC, *et al.* VEGF and VEGF receptor expression after experimental brain contusion in rat [J]. J Neurotrauma, 2005, 22(3): 353-367.

[27] LIU H, WEI Z, SUN X, *et al.* MALAT1 improves functional recovery after traumatic brain injury through promoting angiogenesis in experimental mice [J]. Brain Res, 2022, 1775(1): 147731-147740.

[28] GAO Z, XU J, FAN Y, *et al.* PDIA3P1 promotes temozolomide resistance in glioblastoma by inhibiting C/EBPβ degradation to facilitate proneural-to-mesenchymal transition [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 223-244.

[29] MIDURA EF, JERNIGAN PL, KUETHE JW, *et al.* Microparticles impact coagulation after traumatic brain injury [J]. J Surg Res, 2015, 197(1): 25-31.

[30] GAJAVELLI S, KENTARO S, DIAZ J, *et al.* Glucose and oxygen metabolism after penetrating ballistic-like brain injury [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(5): 773-780.

[31] ZHOU H, WANG X, CHENG R, *et al.* Analysis of long non-coding RNA expression profiles in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage [J]. J Neurochem, 2019, 149(3): 346-361.

[32] LOPEZ ME, JARQUIN M, SANCHEZ LA, *et al.* Decoding aging: understanding the complex relationship among aging, free radicals, and GSH [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020(10): 3970860-3970871.

[33] ZHAO F, QU Y, LIU J, *et al.* Microarray profiling and co-expression network analysis of lncRNAs and mRNAs in neonatal rats following hypoxic-ischemic brain damage [J]. Sci Rep, 2015, 5(9): 13850-13861.

(2023-08-28 收稿, 2023-11-25 修回)

(上接第 623 页)

[30] GOLLEDGE J, CLANCY P, MAGUIRE J, *et al.* The role of tenascin C in cardiovascular disease [J]. Cardiovasc Res, 2011, 92(1): 19-28.

[31] SUZUKI H, NAKATSUKA Y, YASUDA R, *et al.* Dose-dependent inhibitory effects of cilostazol on delayed cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2019, 10(4): 381-388.

[32] FUJINAGA K, ONODA K, YAMAMOTO K, *et al.* Locally applied cilostazol suppresses neointimal hyperplasia by inhibiting tenascin-C synthesis and smooth muscle cell proliferation in free artery grafts [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 128(3): 357-363.

[33] NAKATSUKA Y, KAWAKITA F, YASUDA R, *et al.* Preventive effects of cilostazol against the development of shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage [J]. J Neurosurg, 2017, 127(2): 319-326.

[34] SHARIFI BG, LAFLEUR DW, PIROLA CJ, *et al.* Angiotensin II regulates tenascin gene expression in vascular smooth muscle cells [J]. J Biol Chem, 1992, 267(33): 23910-23915.

[35] YAMAMOTO K, DANG QN, KENNEDY SP, *et al.* Induction of tenascin-C in cardiac myocytes by mechanical deformation: role of reactive oxygen species [J]. J Biol Chem, 1999, 274(31): 21840-21846.

(2022-10-06 收稿, 2024-02-04 修回)