

## 小鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤期转运蛋白的表达\*

周 隼<sup>1</sup>, 古 龙<sup>1</sup>, 彭建华<sup>1</sup>, 庞金伟<sup>1</sup>, 谢雨珂<sup>1</sup>, 郭科成<sup>1</sup>,  
张丽芳<sup>2</sup>, 张先辉<sup>2</sup>, 陈礼刚<sup>1,2</sup>, 江 涌<sup>1,2△</sup>

1. 西南医科大学附属医院 神经外科(泸州 646000); 2. 四川省神经外科临床医学研究中心(泸州 646000)

**【摘要】** 目的 评估小鼠蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)后 72 h 内(早期脑损伤期)脑组织中转运蛋白(translocator protein, TSPO)的表达。方法 将 44 只 C57BL/6J 小鼠随机分成两组, Sham 组 17 只, SAH 组 27 只。SAH 组通过血管内穿刺法构建 SAH 模型, Sham 组不刺破血管。造模前(0 h), 造模后 6 h、24 h、48 h、72 h, 两组采用改良加西亚评分对小鼠进行神经功能评分, 造模后各时点处死 SAH 组小鼠(Sham 组仅取造模后 24 h 处死), 以 Western blot、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)和免疫荧光染色评价 TSPO 在脑组织中的表达, 免疫荧光染色评估 TSPO 与小胶质细胞的共定位。结果 SAH 组小鼠神经功能评分造模后随时间先降低后增加, 脑组织中 TSPO 表达量造模后随时间先增加后降低, 两者呈负相关( $r = -0.6156, P < 0.01$ )。PET-CT 提示 SAH 后小鼠脑组织示踪剂摄取量较 Sham 组升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。免疫荧光染色提示 SAH 组出血侧顶叶皮层和基底皮层均有 TSPO 表达增加, 且与小胶质细胞标记物 Iba-1 共定位。结论 SAH 后早期脑损伤期, TSPO 在脑组织中的表达部位广泛增加, 表达量呈现先增加后减少的趋势, 可能参与小胶质细胞的激活, 并调控 SAH 后脑损伤的发生与发展。

**【关键词】** 蛛网膜下腔出血 早期脑损伤 转运蛋白 分子影像

**Expression of Translocator Protein in Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Mice** ZHOU Jian<sup>1</sup>, GU Long<sup>1</sup>, PENG Jian-hua<sup>1</sup>, PANG Jin-wei<sup>1</sup>, XIE Yu-ke<sup>1</sup>, GUO Ke-cheng<sup>1</sup>, ZHANG Li-fang<sup>2</sup>, ZHANG Xian-hui<sup>2</sup>, CHEN Li-gang<sup>1,2</sup>, JIANG Yong<sup>1,2△</sup>. 1. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Neurosurgical Clinical Research Center of Sichuan Province, Luzhou 64600, China

△ Corresponding author, E-mail: jiangyong@swmu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the expression of translocator protein (TSPO) in brain tissue within 72 h after subarachnoid hemorrhage (SAH) in mice. **Methods** Forty-four C57BL/6J mice were randomly divided into two groups, 17 in the Sham group and 27 in the SAH group. SAH mice model was performed by endovascular perforation as previously described with slight modifications. Sham group mice were performed by the same method but without piercing the blood vessels. Before and 6 h, 24 h, 48 h, 72 h after modeling, the two groups were scored with modified Garcia score for neurological function. At 6 h, 24 h, 48 h, 72 h after modeling, the mice were sacrificed. Sham group mice were sacrificed at 24 h after modeling. The expression of TSPO in brain tissue was evaluated by Western blot, positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) and immunofluorescence staining. Fluorescent double staining was used to assess the relationship of TSPO and microglia. **Results** The neurological function scores of the SAH group mice decreased with time and then increased. The expression of TSPO in the brain tissue increased first and then decreased with time, and there was a negative correlation between them ( $r = -0.6156, P < 0.01$ ). PET-CT showed that the tracer intake of mouse brain tissue after SAH was higher than that of Sham group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Immunofluorescence staining showed that TSPO increased in the parietal cortex and basal cortex of the SAH group. And fluorescent double staining suggested that TSPO colocalized with Iba-1 which was a specific marker of microglia. **Conclusion** In the early brain injury after SAH, the expression of TSPO in brain is widely increased, and the expression level increases first and then decreases. TSPO could participate in the activation of microglia and regulate the occurrence and development of brain injury after SAH.

**【Key words】** Subarachnoid hemorrhage Early brain injury Translocator protein Molecular imaging

\* 国家自然科学基金(No. 81771278, No. 81801176)、四川省科技厅项目(No. 2018RZ0090)、泸州市科技局项目(No. 2018-RCM-58, No. 2017-R-74, No. 2016LZXNYD-Z02)和西南医科大学重点项目(No. 2017-ZRZD-009)资助

△ 通信作者, E-mail: jiangyong@swmu.edu.cn

早期脑损伤是指蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)后72 h内发生的炎症、凋亡、血脑屏障破坏等一系列继发性脑损伤。近年来,早期脑损伤影响SAH患者预后的观点已在临床及基础研究中得到证实,目前认为炎症反应可能是造成神经元受损的重要因素<sup>[1]</sup>。既往研究发现,在颅脑创伤、退行性变等中枢系统急慢性疾病中,转运蛋白(translocator protein, TSPO)的表达量会显著增加,并可能参与调控炎症反应的发生发展<sup>[2-3]</sup>,但尚缺乏SAH后TSPO表达水平及其与神经功能关系的相关报道。本研究通过血管内穿刺法构建动物SAH模型,初步探究TSPO在SAH后早期脑损伤期的表达情况,以期为SAH后神经炎症的进一步研究和干预提供基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂和仪器

RIPA裂解液、磷酸酶抑制剂、蛋白酶抑制剂(中国碧云天公司);兔源性TSPO(美国Abcam公司,1:1 000),大鼠源性TSPO(美国Abcam公司,1:50),兔源性Iba-1(日本Wako公司,1:400);小鼠源性GAPDH(中国碧云天公司,1:1 000),山羊抗兔二抗(美国Proteintech公司,1:2 000)、山羊抗鼠二抗(中国碧云天公司,1:1 000);ECL显影液(美国Advansta公司);C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S( FEPPA)前体(德国ABX公司),FEPPA标准品(德国ABX公司);4,6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)(中国索莱宝公司)。体视显微镜(江西昊锐有限公司),电泳装置(Bio-Rad)、荧光显微镜(奥林巴斯)、小动物PET-CT(SIMENS Inveon MM)。

### 1.2 实验动物及模型构建

**1.2.1 实验动物** 本研究采用SPF级C57BL/6J小鼠,6~8周龄,体质量18~22 g,由成都达硕生物有限公司提供,购买后饲养于西南医科大学实验动物中心。与动物相关的研究步骤均经过西南医科大学实验动物管理委员会审核批准,研究过程中对待实验动物及尸体处理,均符合相关要求。

**1.2.2 研究分组** 将44只小鼠随机分为假手术(Sham)组和SAH组,Sham组17只,SAH组27只。造模过程中及造模后小鼠出现死亡,在24 h内进行递补,解剖获取脑组织时发现脑出血量少者亦淘汰后递补。

**1.2.3 实验模型构建** 参照既往模型建立方法<sup>[4-5]</sup>,异氟烷诱导麻醉后,小鼠腹腔注射戊巴比妥

钠维持麻醉,暴露右侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉,将尖端钝化的血管缝合线放入颈外动脉,剪断颈外动脉,缝合线送入抵达大脑前动脉与大脑中动脉分叉部,继续往前刺破血管,小鼠出现呼吸减慢和心率加快,提示造模成功。Sham组仅将缝合线送到分叉部,并不刺破血管。造模后小鼠单笼饲养,自由进食水。

**1.2.4 神经功能评分** SAH组分别在造模前(0 h),造模后6 h、24 h、48 h和72 h,各取5只小鼠进行神经功能评分,Sham组只取5只小鼠在相同时间点进行连续评分。评分统一由未参与前期造模的其他小组成员进行,参照改良加西亚评分体系<sup>[6]</sup>,通过对小鼠自主运动、四肢活动、前肢力量、攀爬能力及对外界刺激的反应进行评估,总分18分,分值越低,神经功能缺失越严重。

### 1.3 Western blot检测TSPO表达

SAH组完成神经功能评分后,分别于造模后各时间点处死5只小鼠,取脑组织行Western blot检测,Sham组则留取5只造模后24 h小鼠的脑组织进行蛋白检测。小鼠经戊巴比妥钠深度麻醉后,左心室匀速灌注预冷生理盐水,灌注完成获取脑组织,液氮冻存。取右侧大脑半球,按100 mg/mL加入混合蛋白裂解液,匀浆60 s后冰上裂解30 min,离心取上清,测定蛋白浓度后加入上样缓冲液,100 °C水浴10 min。SDS-PAGE电泳每道上样40 μg,恒压电泳,恒流转膜,脱脂牛奶室温封闭,孵育TSPO抗体(1:1 000)和GAPDH(1:1 000),4 °C过夜,室温下孵育HRP标记二抗1 h,化学发光法显影,测定灰度值,以GAPDH为内参,以目的条带与内参条带灰度值的比值,计算TSPO表达量。

### 1.4 正电子发射计算机断层显像(PET-CT)扫描

FEPPA前体为苯氧基芳基乙胺衍生物,是一种较为常见的TSPO选择性配体,进行放射性核素标记后可作为TSPO特异性的示踪剂。FEPPA前体由核医学科技技术人员参照既往文献进行核素标记<sup>[7]</sup>,构建为<sup>18</sup>F-FEPPA,标记成功后进行纯度鉴定,其放射峰和紫外峰同标准品基本一致,提示本研究中所使用的示踪剂标记成功(图1)。

取Sham组和SAH组小鼠各4只,在建立模型后48 h,经戊巴比妥钠(60 mg/kg)腹腔麻醉放置于检测板上,按(1.16±0.29) MBq/10 g放射剂量进行尾静脉注射<sup>18</sup>F-FEPPA,注射后立即行PET-CT扫描,PET与CT序贯扫描20 min。获取图像后,由Inveon Research Workplace工作站进行处理与

分析,测量双侧脑组织注射百分剂量率(%ID/g)。

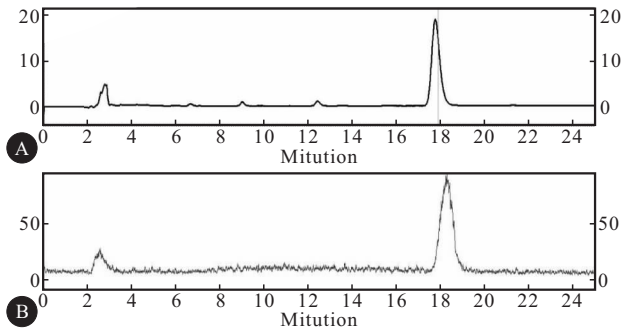


图 1  $^{18}\text{F}$ -FEPPA 纯度鉴定

Fig 1 Purity identification of  $^{18}\text{F}$ -FEPPA

A: Standard; B: The new labeled tracer

### 1.5 免疫荧光染色评估 TSPO 在脑内的分布情况及其与小胶质细胞的关系

随机选取 Sham 组和 SAH 小鼠各 3 只,建立模型后 48 h 予以麻醉,灌注固定后完整取出脑组织,浸泡于多聚甲醛中,转入蔗糖溶液中梯度脱水,包埋切取冰冻切片;1%枸橼酸钠高温抗原修复,0.3% Triton 破膜,山羊血清室温封闭 30 min,洗涤后孵育 TSPO 抗体,避光室温孵育二抗,DAPI 染核,抗荧光淬灭剂封片,荧光显微镜下观察。同样,评估 TSPO 与 Iba-1 的关系时,小鼠经灌注固定后脑组织冰冻切片,切片在完成封闭后孵育 TSPO 与 Iba-1 抗体,避光孵育二抗,DAPI 染核,显微镜下观察基底皮层脑组织情况。

### 1.6 统计学方法

服从正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。多组比较采用方差分析,两两比较采用  $t$  检验,相关性分析采用 Pearson 相关,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 整体情况

造模后,SAH 组死亡 6 只,出血量少者 4 只,死亡率 16.21%。解剖可见血液弥散分布于脑组织表面,大量血凝块积聚在 Willis 环周围(图 2)。

### 2.2 小鼠神经功能评分情况

Sham 组神经功能评分在 6 h 最低,与同组内造模前(0 h)相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余时间点与造模前基本一致;SAH 组神经功能评分同样在本组 6 h 达到最低( $P < 0.01$ ),后期虽缓慢恢复,但仍低于造模前评分( $P < 0.05$ );同时,造模后各时间点小鼠神经评分均低于 Sham 组( $P < 0.01$ )

或  $P < 0.05$ (图 3)。

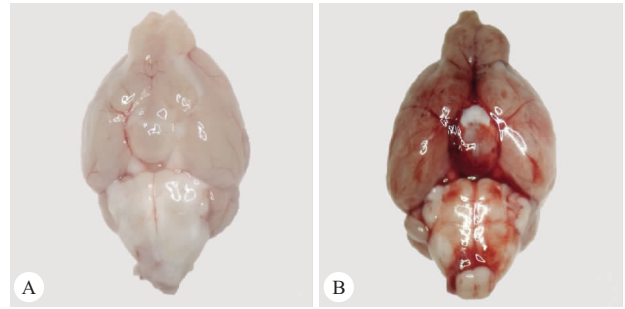


图 2 小鼠脑组织解剖

Fig 2 The gross anatomy of mice brain

a: Sham group; b: SAH group

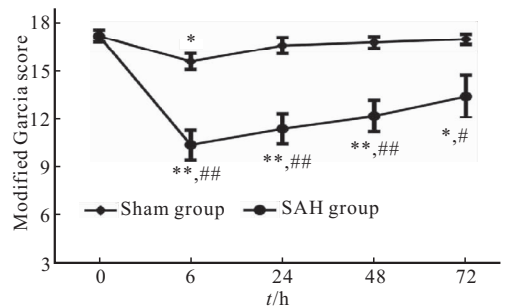


图 3 小鼠神经功能评分

Fig 3 Neurological function score of mice

\*  $P < 0.05$ , \* \*  $P < 0.01$ , vs. 0 h in the same group; #  $P < 0.05$ , # #  $P < 0.01$ , vs. Sham group

### 2.3 TSPO 在小鼠 SAH 后各时点的表达

与 Sham 组比较,TSPO 表达量在 SAH 后随时间先升高后降低,并在 48 h 达到峰值( $P < 0.05$ ),72 h 仍高于 Sham 组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,图 4)。

### 2.4 PET-CT 评估 SAH 后小鼠脑组织中 TSPO 表达情况

Sham 组小鼠右侧脑组织中可见少量示踪剂聚集,而 SAH 组小鼠右侧脑组织摄取量  $[(3.08 \pm 0.17) \% \text{ID/g}]$  高于 Sham 组  $[(2.75 \pm 0.17) \% \text{ID/g}]$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );在 SAH 组中,右侧半脑的示踪剂摄取量  $[(3.08 \pm 0.17) \% \text{ID/g}]$  与左侧  $[(2.95 \pm 0.13) \% \text{ID/g}]$  差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,图 5)。

### 2.5 TSPO 在小鼠脑组织不同部位的分布情况

免疫荧光染色可见 Sham 组小鼠脑组织中仅少量表达 TSPO,而 SAH 后顶叶皮层和基底皮层可见 TSPO 表达增加(图 6)。

### 2.6 TSPO 与胶质细胞的定位关系

SAH 组小鼠冰冻切片经过荧光染色可见 TSPO 与小胶质细胞标记物 Iba-1 共染,提示 SAH 后 TSPO 的表达定位于小胶质细胞中(图 7)。

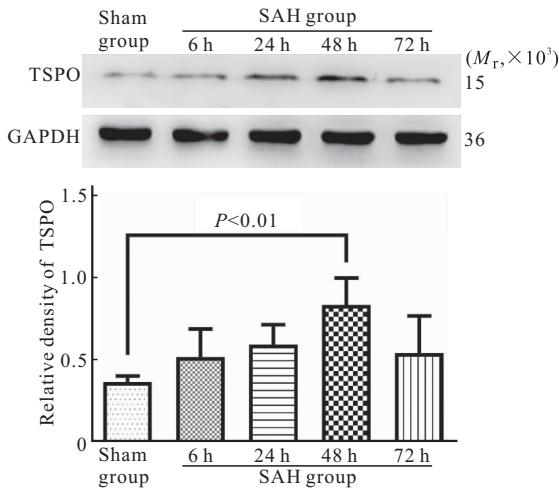


图 4 小鼠脑组织中 TSPO 表达量情况

Fig 4 The expression of TSPO in brain tissues of mice

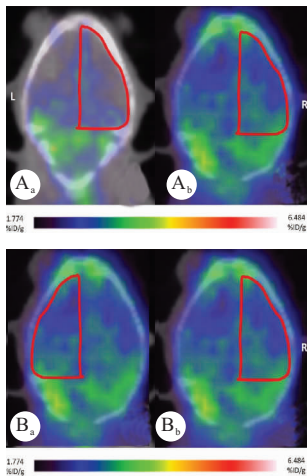


图 5 小鼠脑组织示踪剂摄取情况

Fig 5 Tracer uptakes of mice brain tissues

A: The intake of the right brain (a: Sham group; b: SAH group); B: The intake of left (a) and right (b) hemispheres in SAH group

### 2.7 神经功能评分与 TSPO 表达量的相关性

各时间点小鼠神经功能评分与 TSPO 表达量呈负相关( $r = -0.6156, R^2 = 0.3790, P < 0.01$ ),即神经功能评分越低,TSPO 表达量越高。

### 3 讨论

转运蛋白 TSPO 在体内分布广泛,参与调控炎症反应等多种病理生理过程。正常生理状态下,中枢神经系统中 TSPO 呈低表达状态,一旦发生炎症

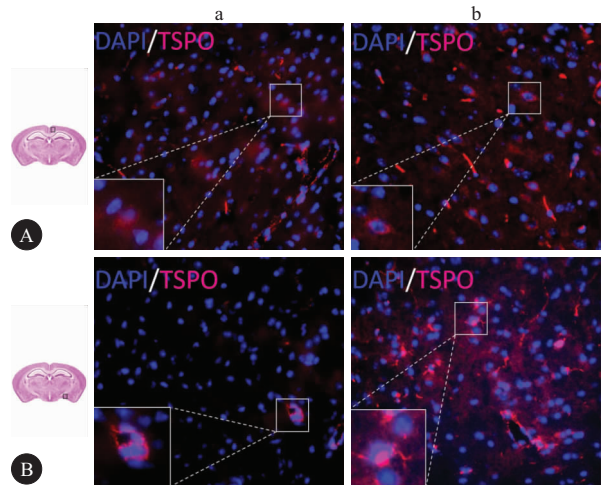


图 6 TSPO 在小鼠脑组织中的分布情况。免疫荧光染色  $\times 400$   
Fig 6 Distribution of TSPO in brain tissues of mice. Immunofluorescence  $\times 400$

A: Parietal cortex; B: Basal cortex; a: Sham group; b: SAH group

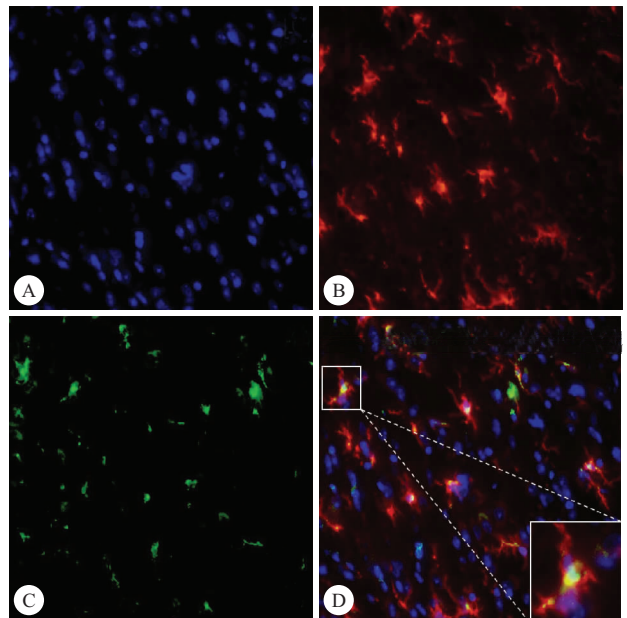


图 7 TSPO 与小胶质细胞在小鼠脑组织中的定位关系。免疫荧光染色  $\times 400$

Fig 7 Colocalization of TSPO and microglia in brain tissues of mice. Immunofluorescence  $\times 400$

A: DAPI; B: Iba-1; C: TSPO; D: Merge

反应等病理改变时,其表达量将会明显上调,并伴随着小胶质细胞的激活<sup>[8-9]</sup>。因此,将 TSPO 的选择性配体进行放射性核素标记后,结合分子影像学技术(如 PET-CT),可以对小胶质细胞的激活进行在体、无创和连续性监测,进而评估疾病进展和治疗预后<sup>[10]</sup>。然而,在 SAH 后早期脑损伤期 TSPO 的表

达情况及其作用尚缺乏相关报道。

本研究采用血管内穿刺法构建 SAH 模型,以 Western blot、PET-CT 和免疫荧光评估 TSPO 的表达情况,结果发现 SAH 后 TSPO 在脑组织中的表达部位广泛增加,表达量随着时间的延长逐渐增加,在 48 h 达到峰值,72 h 稍有下降。既往研究发现,脑创伤灶周围脑组织中 TSPO 在第 2 天表达开始增高,第 6 天达到峰值,之后逐渐恢复到正常状态<sup>[11]</sup>;而在脑缺血模型中,TSPO 则在第 3 天开始增高,第 10 天达到峰值,随后逐渐下降<sup>[12]</sup>。本研究初步证实了 SAH 后早期脑损伤期 TSPO 的表达情况,虽与其他中枢系统急性疾病模型中的具体时间点不同,但其变化趋势基本一致。究其原因,可能为不同疾病对中枢神经系统的损伤机制不同,因此表达趋势略有差异。笔者在 PET-CT 检测中发现,SAH 后小鼠右侧(手术侧)脑组织中 TSPO 含量稍高于左侧,但差异无统计学意义。这可能与文献报道的 SAH 后生物力学引起的白质损伤存在区域分布特性相关<sup>[13]</sup>。另一方面,小胶质细胞的激活也是造成白质损伤的重要因素<sup>[14]</sup>,而 SAH 后 TSPO 表达定位于小胶质细胞中,其与白质损伤之间的关系尚不明确,仍需进一步深入研究。

既往研究证实,小胶质细胞的激活是导致 SAH 后神经炎症反应的关键环节<sup>[14-15]</sup>,因此 TSPO 的表达增加与 SAH 后小胶质细胞的激活及参与的炎症反应可能有关。KIM 等<sup>[16]</sup>发现,提高 TSPO 的表达水平可以促进小胶质细胞由 M1 型向 M2 型转化,抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)- $1\beta$  等促炎因子的释放,从而发挥保护作用。研究发现<sup>[3]</sup>,TSPO 表达量与神经功能缺失严重程度有关,本研究也发现 SAH 后 TSPO 的表达量与神经功能缺失程度呈正相关。既往学者认为<sup>[17]</sup>,在病理状态下,TSPO 参与调控线粒体渗透性转换孔,导致线粒体功能障碍而激活细胞凋亡通路,引起细胞死亡。但 BAE 等<sup>[18]</sup>则认为,TSPO 的表达增加是小胶质细胞激活后产生的一种适应性反应机制,可以参与调控小胶质细胞的激活。因此,TSPO 可以作为 SAH 后小胶质细胞激活的一种生物学标记,并参与调控 SAH 后脑损伤的发生与发展。

本研究证实了 SAH 后早期脑损伤期,TSPO 在脑组织中的表达部位广泛增加,表达量呈现先增加后减少的趋势,并初步探讨了 TSPO 与小胶质细胞的关系,为后期的研究奠定了基础。但本次研究未能探讨 TSPO 与小胶质细胞之间的相互调控作

用,在后期的研究中将进行深入的探索。

## 参 考 文 献

- [1] CHEN S, FENG H, SHERCHAN P, *et al.* Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol*, 2014, 115:64-91 [2018-10-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24076160>. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.09.002.
- [2] DUPONT AC, LARGEAU B, SANTIAGO RIBEIRO MJ, *et al.* Translocator protein-18 kDa (TSPO) positron emission tomography (PET) imaging and its clinical impact in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4) [2018-10-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412369>. doi:10.3390/ijms18040785.
- [3] 冯 阳, 刘 伟, 赵恒立, 等. 转运蛋白在脑出血模型中表达的实验研究. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(4):409-415.
- [4] PENG J, WU Y, PANG J, *et al.* Single clip: an improvement of the filament-perforation mouse subarachnoid haemorrhage model. *Brain Injury*, 2018 [2018-10-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=30296175>. doi:10.1080/02699052.2018.1531310.
- [5] 刘进平, 夏 勇, 李 进, 等. 血浆游离 mtDNA 及脑组织 TLR-9/MAPK 的表达在蛛网膜下腔出血中的意义. *四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(2):225-229.
- [6] SUGAWARA T, AYER R, JADHAV V, *et al.* A new grading system evaluating bleeding scale in filament perforation subarachnoid hemorrhage rat model. *J Neurosci Methods*, 2008, 167(2):327-334.
- [7] VIGNAL N, CISTERMINO S, RIZZO-PADOIN N, *et al.* [(18) F] FEPPA a TSPO radioligand: optimized radiosynthesis and evaluation as a PET radiotracer for brain inflammation in a peripheral LPS-injected mouse model. *Molecules*, 2018, 23(6) [2018-10-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6099542>. doi:10.3390/molecules23061375.
- [8] VEENMAN L, VAINSHEIN A, YASIN N, *et al.* Tetrapyrroles as endogenous TSPO ligands in eukaryotes and prokaryotes; comparisons with synthetic ligands. *Int J Mol Sci*, 2016, 17, 6 [2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27271616>. doi:10.3390/ijms17060880.
- [9] LIU GJ, MIDDLETON RJ, HATTY CR, *et al.* The 18 kDa translocator protein, microglia and neuroinflammation. *Brain Pathol*, 2014, 24(6):631-653.
- [10] RONCAROLI F, SU Z, HERHOLZ K, *et al.* TSPO expression in brain tumours; is TSPO a target for brain tumour imaging? *Clin Transl Imaging*, 2016, 4:145-156 [2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27077069>. doi:10.1007/s40336-016-0168-9.
- [11] WANG Y, YUE X, KIESEWETTER DO, *et al.* PET imaging of neuroinflammation in a rat traumatic brain injury model with radiolabeled TSPO ligand DPA-714. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(7):1440-1449.

- [12] WANG Y, YUE X, KIESEWETTER DO, *et al.* [(18) F] DPA-714 PET imaging of AMD3100 treatment in a mouse model of stroke. *Mol Pharm*, 2014, 11(10): 3463-3470.
- [13] KUMMER TT, MAGNONI S, MACDONALD CL, *et al.* Experimental subarachnoid haemorrhage results in multifocal axonal injury. *Brain*, 2015, 138(Pt 9): 2608-2618.
- [14] WU Y, PENG J, PANG J, *et al.* Potential mechanisms of white matter injury in the acute phase of experimental subarachnoid haemorrhage. *Brain*, 2017, 140 (6): e36-e36 [2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28430870>. doi:10.1093/brain/awx084.
- [15] PENG J, PANG J, HUANG L, *et al.* LRP1 activation attenuates white matter injury by modulating microglial polarization through Shc1/PI3K/Akt pathway after subarachnoid hemorrhage in rats. *Redox Biol*, 2019, 21: 101121 [2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30703614>. doi: 10.1016/j.redox.2019.101121.
- [16] KIM EJ, YU SW. Translocator protein 18 kDa (TSPO): old dogma, new mice, new structure, and new questions for neuroprotection. *Neural Regen Res*, 2015, 10(6): 878-880.
- [17] REPALLI J. Translocator protein (TSPO) role in aging and Alzheimer's disease. *Curr Aging Sci*, 2014, 7(3): 168-175.
- [18] BAE KR, SHIM HJ, BALU D, *et al.* Translocator protein 18 kDa negatively regulates inflammation in microglia. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2014, 9(3): 424-437.

(2019 - 01 - 05 收稿, 2019 - 04 - 30 修回)

编辑 吕 熙