

ApoJ 基因修饰的骨髓间充质干细胞移植 对脑出血大鼠凋亡的影响

普 娟¹, 刘茂春¹, 陈 慧², 刘 亮³, 徐 斌³, 刘学良³, 郑晓梅¹

摘要 目的 探讨载脂蛋白(ApoJ)修饰的骨髓间充质干细胞(BMSCs)移植对脑出血(ICH)大鼠凋亡可能的作用及其机制。方法 体外分离及培养大鼠 BMSCs,通过脂质体介导重组绿色荧光蛋白质粒 pEGFP-N1-ApoJ 转染 BMSCs。将 108 只雄性 SD 大鼠随机分为 ApoJ/BMSCs 组、BMSCs 组和生理盐水(NS)组,通过“二次注血法”制备 ICH 模型,造模成功后分别移植等体积的转染细胞悬液、BMSCs 悬液和生理盐水至出血部位。通过干湿重法测量脑组织含水量,利用改良神经功能评分(mNss)评估大鼠神经功能情况。并采用 RT-PCR、Western blot 检测血肿周围线粒体促凋亡因子(Omi/HtrA2)的表达情况。结果 3 组大鼠移植后,ApoJ/BMSCs 组在第 1、3、5、7 天脑组织含水量明显低于同时时间点的 BMSCs 组和 NS 组,其中 BMSCs 组低于 NS 组($P < 0.05$)。3 组在移植后第 1 天时 mNss 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。ApoJ/BMSCs 组在移植后第 3、5、7 天的 mNss 评分明显低于 BMSCs 组和 NS 组,其中 BMSCs 组低于 NS 组($P < 0.05$)。RT-PCR 结果显示,ApoJ/BMSCs 组在第 1、3、5、7 天 Omi mRNA 的表达较 BMSCs 组和 NS 组显著下调,其中 BMSCs 组低于 NS 组($P < 0.05$)。Western blot 结果显示,ApoJ/BMSCs 组在第 1、3、5、7 天 Omi/HtrA2 蛋白的表达较 BMSCs 组和 NS 组显著下调,其中 BMSCs 组又低于 NS 组($P < 0.05$)。结论 外源性 ApoJ 可能通过抑制 Omi/HtrA2 介导的细胞凋亡途径,减轻脑水肿,促进神经功能恢复,减轻 ICH 后继发性神经损伤。

关键词 载脂蛋白 J; 骨髓间充质干细胞; 脑出血; Omi/HtrA2; 神经功能评分; 脑含水量

中图分类号 R 743.34

文献标志码 A 文章编号 1000 - 1492(2019)06 - 0846 - 05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2019.06.003

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是神经

2018 - 10 - 31 接收

基金项目: 四川省教育厅重点项目(编号: 12ZA075); 四川省医学科研课题计划项目(编号: S17074)

作者单位: 西南医科大学附属医院¹ 神经内科、³ 神经外科, 泸州 646000

²雅安职业技术学院 雅安 625000

作者简介: 普 娟,女,硕士研究生;

郑晓梅,女,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: zxm1st@163.com

科的常见疾病,其致残率及死亡率均较高^[1]。线粒体促凋亡因子 Omi/HtrA2 Omi 又称 HtrA2 (high temperature requirement A) 是存在于线粒体膜间隙的一种丝氨酸蛋白酶,李凤等^[2]研究证明 Omi/HtrA2 有促进细胞凋亡的作用,近年来细胞凋亡在 ICH 后继发性损伤中越来越受关注。载脂蛋白 J (apolipoprotein J, Apo J)^[3]是一种多功能糖蛋白,在补体调节、凋亡调控、炎症反应等过程中发挥重要作用。研究^[4]表明 ApoJ 可能通过抑制补体级联反应起到神经保护作用,目前国内少有关于 ApoJ 对凋亡方面的研究。课题组前期实验运用脂质体介导重组绿色荧光蛋白质粒(plasmid enhanced green fluorescence protein, pEGFP) pEGFP-N1-apoJ 转染大鼠骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs),经 RT-PCR、免疫组化、Western blot 等技术证明转染后的 ApoJ 在 BMSCs 能够稳定且大量表达^[5-7]。将转染好的 BMSCs 移植入大鼠 ICH 部位,通过 Western blot 检测显示 ApoJ 蛋白能在 ICH 大鼠脑组织中表达^[8]。在前期实验成果的基础上,该实验利用外源性 ApoJ 修饰的 BMSCs 干预大鼠 ICH 模型,通过 RT-PCR、Western blot 法检测血肿周围组织中 Omi/HtrA2 的含量,结合脑组织含水量、神经功能恢复情况,旨在探讨外源性 ApoJ 对 ICH 后继发性损伤的治疗作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物与主要试剂 3~4 月龄雄性 SD 大鼠 110 只,体质量 200~250 g,由西南医科大学动物中心提供,大鼠在标准条件下饲养:温度 20~28℃,相对湿度(65±5)%,噪音 85 dB 以下,12 h 光/暗周期,通风换气 8~12 次/h,每天给予营养饲料及足量清洁饮用水。脂质体 LipofectaminTM 2000 及 TR-Izol Reagent 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司;重组质粒 pEGFP-N1-apoJ 购自上海生博生物医药科技有限公司;BCA 蛋白质浓度测定试剂盒购自美国 Thermo 公司;兔抗大鼠 Omi 多克隆抗体购自美国 CST 公司;兔抗大鼠 GAPDH 多克隆抗体购自英国 abcam

公司; HRP 标记山羊抗兔购自武汉 Aspe 生物技术有限公司; PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser 及 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒购自北京 TaKaRa 公司; DAB 显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 BMSCs 的分离、培养及重组质粒转染 BMSCs 将 2 只雄性 SD 大鼠处死分离出股骨和胫骨, 反复冲洗骨髓腔, 离心, 接种于培养瓶中。在倒置显微镜下观察细胞生长情况, 按 1:3 比例传代培养。将第 3 代 BMSCs 接种至 6 孔板中, 按参考文献^[7]的方法, 用脂质体介导重组 pEGFP-N1-apoJ 质粒瞬时转染体外培养的 BMSCs, 转染后 6、24、48、72、96 h 在荧光显微镜下观察细胞绿色荧光蛋白表达情况, 收集转染效率最高的 BMSCs(转染后 72 h), 将细胞浓度调整为 2×10^7 个/ml 备用。

1.2.2 实验分组及 ICH 模型的建立 将 108 只雄性 SD 大鼠随机分为: ApoJ/BMSCs 组、BMSCs 组和生理盐水(NS)组, 每组 36 只。腹腔注射 3% 水合氯醛麻醉大鼠, 固定于脑立体定位仪上, 定位右侧尾状核, 钻孔, 断尾取血, 采用经典的“改良二次注血法”注血(50 ul), 缓慢退针, 缝合切口。造模 2 h 后用改良神经功能评分法(modified neurological severity score, mNSS)对大鼠进行神经缺失评分^[9], 8 分以上视为造模成功。

1.2.3 细胞移植及组织取材 造模成功后 24 h, 分别移植 30 μ l 转染细胞悬液、BMSCs 悬液和生理盐水至 3 组大鼠脑出血部位。移植后又分为 1、3、5、7 d 4 个亚组, 每亚组 9 只。相应时间点腹腔麻醉各亚组大鼠, 断头取脑, 取组织标本备用。

1.2.4 神经功能评分 移植后 1、3、5、7 d 对各亚组大鼠进行 mNSS 评分, mNSS 评分总分 18 分, 分值越高表示神经功能越差, 其中 1~6 分为轻度损伤, 7~12 分为中度损伤, 13~18 分为重度损伤。

1.2.5 测定脑组织含水量 各组大鼠完成神经功能评分后立即处死, 取出脑组织称湿重, 再于 100 °C 烤箱里烘烤 24 h 后称干重, 运用干湿重法计算脑组织含水量, 其公式为: 含水量(%) = (湿重 - 干重) / 湿重 \times 100%。

1.2.6 Western blot 法检测 Omi/HtrA2 提取总蛋白, 测定蛋白浓度。上样行 SDS-PAGE 电泳、转膜、封闭, 加入稀释好的一抗和 GAPDH 过夜, 回收已稀释的一抗, 用 TBST 洗 3 次, 再加稀释好的二抗, 孵育 30 min, 最后用 TBST 在摇床上洗 4 次, 曝光、显

影、定影。

1.2.7 荧光实时定量 PCR 取血肿周围脑组织约 100 mg, 提取总 RNA; 取 10 μ l RNA 按 PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser 试剂盒进行反转录合成第一链 cDNA; 采用 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒进行 PCR 扩增, 同时扩增 GAPDH 作内参。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA), 组间两两比较采用最小显著差异(LSD)检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMSCs 分离、形态学观察 起初 BMSCs 分离时呈圆形或椭圆形, 大小不等。原代培养 24 h 后呈多角形、小梭形等多种形态。见图 1A。3~5 d 后圆形细胞减少, 梭形集落细胞互相融合。第 6 天梭形细胞集落增多, 呈旋涡状排列。见图 1B。传至第 3 代时, 得到纯度较高、形态均一的细胞。

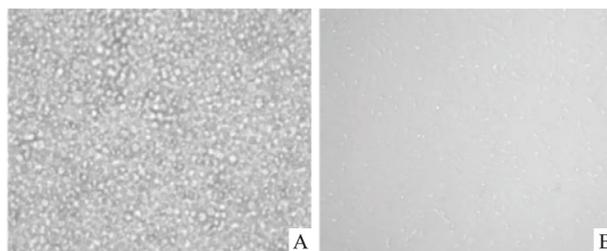


图1 镜下观察原代培养的 BMSCs 形态
A: 原代培养第 1 天 $\times 200$; B: 原代培养第 6 天 $\times 40$

2.2 重组质粒转染 BMSCs 后荧光观察 选取生长良好的第 3 代 BMSCs 用于转染, 转染后分别在镜下观察 6、24、48、72、96 h 荧光表达情况, 转染后绿色荧光蛋白的阳性细胞表达逐渐增多, 72 h 时荧光表达最强。见图 2。随后减少, 说明转染成功。

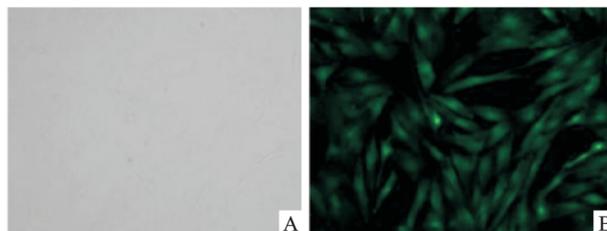


图2 镜下观察第 3 代 BMSCs 转染后 72 h 的形态 $\times 100$
A: 第 3 代 BMSCs 转染后 72 h 的白光; B: 第 3 代 BMSCs 转染后 72 h 的荧光

2.3 各组大鼠神经功能缺损评分 ApoJ/BMSCs 组第3、5、7天各时间点 mNSS 评分低于 BMSCs 组和 NS 组,其中 BMSCs 组低于 NS 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$) ,见表 1。

表 1 各组大鼠不同时间点 mNSS 评分比较($n=9, \bar{x} \pm s$, 分)

组别	第 3 天	第 5 天	第 7 天
ApoJ/BMSCs	8.25 ± 1.04*#	6.63 ± 0.92*#	5.50 ± 0.93*#
BMSCs	9.38 ± 1.06#	8.38 ± 1.88#	6.88 ± 0.64#
NS	11.00 ± 0.93	9.75 ± 1.28	8.00 ± 1.07
F 值	15.02	15.12	15.61

与 BMSCs 组比较: * $P < 0.05$; 与 NS 组比较: # $P < 0.05$

2.4 各组大鼠脑组织含水情况 ApoJ/BMSCs 组第 1、3、5、7 天各时间点脑组织含水量低于 BMSCs 组和 NS 组,其中 BMSCs 组低于 NS 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$) ,见表 2。

表 2 各组大鼠不同时间点脑组织含水量比较($n=9, \bar{x} \pm s$, %)

组别	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
ApoJ/BMSCs	77.64 ± 0.76*#	78.53 ± 0.31*#	76.48 ± 0.21*#	75.64 ± 0.38*#
BMSCs	78.70 ± 0.47#	79.10 ± 0.21#	77.96 ± 0.36#	76.08 ± 0.31#
NS	80.30 ± 0.41	81.08 ± 0.23	78.54 ± 0.13	77.09 ± 0.34
F 值	28.05	123.64	63.30	79.88

与 BMSCs 组比较: * $P < 0.05$; 与 NS 组比较: # $P < 0.05$

2.5 各组 Omi/HtrA2 蛋白表达 通过 Western blot 检测,经过电泳后可见 Omi/HtrA2 和 GAPDH 两条带分别为 36、37 ku,3 组中均有表达。通过对各相应时间点 3 组目的条带与 GAPDH 条带的灰度比值的统计分析,ApoJ/BMSCs 组及 BMSCs 组 Omi/HtrA2 的表达随着时间的逐渐延长而降低,其中 ApoJ/BMSCs 组 Omi/HtrA2 蛋白表达与另外两组比较明显降低,且 BMSCs 组又较 NS 组降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、图 3。

2.6 Omi/HtrA2 mRNA 通过 RT-PCR 检测, ApoJ/BMSCs 组和 BMSCs 组的 Omi/HtrA2 mRNA 随

着时间的延长逐渐降低,其中 ApoJ/BMSCs 组的 Omi/HtrA2 mRNA 较 BMSCs 组和 NS 组明显降低, BMSCs 组各时间点的 Omi/HtrA2 mRNA 又较 NS 组显著减低,差异均有统计学意义($P < 0.05$) ,见表 4、图 4。此结果与 Western blot 检查结果一致。

表 3 各组不同时间点 Omi/HtrA2 蛋白表达的变化($n=4, \bar{x} \pm s$)

组别	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
ApoJ/BMSCs	0.20 ± 0.01*#	0.15 ± 0.05*#	0.13 ± 0.49*#	0.08 ± 0.02*#
BMSCs	0.54 ± 0.01#	0.46 ± 0.05#	0.25 ± 0.05#	0.17 ± 0.33#
NS	0.67 ± 0.05	0.82 ± 0.11	0.49 ± 0.01	0.35 ± 0.05
F 值	157.42	56.39	76.95	42.48

与 BMSCs 组比较: * $P < 0.05$; 与 NS 组比较: # $P < 0.05$

表 4 各组不同时间点 Omi/HtrA2 mRNA 表达($n=4, \bar{x} \pm s$)

组别	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
ApoJ/BMSCs	1.02 ± 0.10*#	0.87 ± 0.04*#	0.63 ± 0.01*#	0.48 ± 0.03*#
BMSCs	1.49 ± 0.16#	1.28 ± 0.02#	0.93 ± 0.09#	0.72 ± 0.05#
NS	2.25 ± 0.13	3.23 ± 0.28	1.92 ± 0.07	1.50 ± 0.07
F 值	108.55	239.88	312.07	288.08

与 BMSCs 组比较: * $P < 0.05$; 与 NS 组比较: # $P < 0.05$

3 讨论

ApoJ 具有众多生物学功能^[10],主要包括:脂蛋白的转运、抗细胞凋亡、抑制补体激活、抗氧化应激等。近年来 ApoJ 的神经保护作用越来越被国内外学者关注,目前大多关注于 ApoJ 对缺血性脑卒中、创伤性脑损伤及多种神经退行性疾病的保护作用,较少有关于 ApoJ 在脑出血方面的研究。近年来 ICH 后的继发性损伤逐渐引起大家的关注,已有研究^[4]表明,ApoJ 作为一种补体抑制剂可能通过抑制补体级联反应减少细胞凋亡和水肿,促进神经功能恢复。目前国内外对 ICH 后细胞凋亡中相关调节基因的研究较少,而细胞凋亡又是导致神经元损伤的重要因素,阻断细胞凋亡有望成为改善 ICH 预后的有效治疗手段。

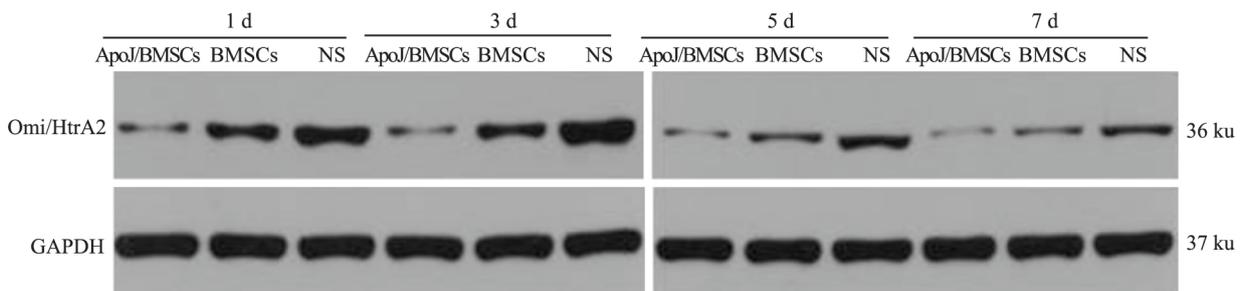


图 3 Western blot 法检测 ApoJ/BMSCs、BMSCs、NS 作用于 ICH 大鼠第 1、3、5、7 天时 Omi/HtrA2 蛋白的表达水平

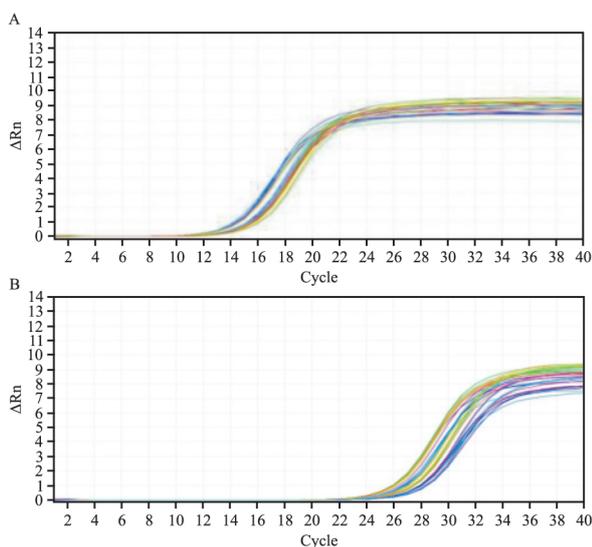


图4 Omi/HtrA2 和内参 GAPDH 的 mRNA 表达扩增图谱
A: 内参 GAPDH; B: Omi/HtrA2

ICH 是非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血, ICH 后除血肿占位效应的直接破坏, 还包括血肿周围水肿、血脑屏障破坏、炎性细胞浸润、自由基释放、补体激活、细胞凋亡等造成的继发性损伤。细胞凋亡是 ICH 后细胞死亡的主要方式, 是基因控制的细胞程序性死亡, 但引起 ICH 后细胞凋亡的机制尚不清楚, 目前有两个已知通路^[11]: 外源性凋亡通路和内源性凋亡通路(又称线粒体通路), 其中以线粒体通路为主。线粒体的功能在细胞的存活与凋亡之间起着重要调节作用, 此过程包括细胞色素 C 及 Omi/HtrA2 的释放。Omi/HtrA2 正常情况下是存在于线粒体膜间隙中的一种保护性蛋白^[12]。ICH 后, 当细胞受到各种刺激时, 线粒体膜通透性改变, Omi/HtrA2 从线粒体膜间隙中释放进入细胞质中与 X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 结合, 抑制 XIAP 活性, 激活 Caspase 酶原, 引起一系列水解反应, 降解细胞蛋白导致细胞死亡。Yoshioka et al^[13] 研究表明在大脑缺血后释放入细胞液中的 Omi/HtrA2 主要通过抑制 XIAP 的功能导致神经元损伤, 促进神经细胞的凋亡, 参与了脑缺血后的病理生理演变过程。

基于上述原因, 本实验旨在探讨 ApoJ 基因对 ICH 后凋亡可能的影响机制, 前期研究^[5-7] 已证实 ApoJ 基因能够成功转染 BMSCs, 且 ApoJ 蛋白能够在 ICH 大鼠脑组织中表达, 本实验转染结果与文献^[5] 基本一致。本实验通过 RT-PCR、Western blot 检测血肿周围组织中 Omi/HtrA2 的含量变化, 结果

显示随着时间的逐渐延长, ApoJ/BMSCs 组和 BMSCs 组的 Omi/HtrA2 表达均有所下调, 其中 ApoJ/BMSCs 组各时间点下调较 BMSCs 组均更明显, 从而推测 ApoJ 基因修饰的 BMSCs 较单独的 BMSCs 能够更好地减少 ICH 后 Omi/HtrA2 的表达。Cordero-Llana et al^[14] 研究也表明, 当脑细胞受损时 ApoJ 蛋白表达上调, 有减少细胞凋亡并促进神经前体细胞的分化的作用, 本实验结果与之相一致, ApoJ 基因可能通过抑制细胞凋亡起到神经保护作用。

综上, ApoJ 基因可能通过抑制 Omi/HtrA2 介导的细胞凋亡减轻脑水肿, 促进神经功能恢复, 对 ICH 具有治疗作用, 但 ApoJ 抑制 Omi/HtrA2 介导凋亡的具体机制及信号通路需要进一步深入研究, 为进一步探讨 ApoJ 基因对脑出血的治疗提供了新的理论依据。

参考文献

- [1] Toyoda K, Koga M, Sato S. What are the next breakthroughs in the management of acute intracerebral hemorrhage [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(4): 386-8.
- [2] 李凤. APO-J、Omi/HtrA 在大鼠脑出血模型中的表达及相关性研究[D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [3] Rohne P, Prochnow H, Koch-Brandt C. The CLU-files: disentanglement of a mystery [J]. *Biomol Concepts*, 2016, 7(1): 1-15.
- [4] 刘茂春, 刘亮, 普娟, 等. ApoJ 基因修饰的 BMSCs 移植对脑出血大鼠 C3 表达的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(9): 1364-9.
- [5] 刘学良, 彭建华, 周冲, 等. 载脂蛋白-J 质粒转染大鼠 BMSCs 及其在靶细胞中的表达 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(14): 1942-4.
- [6] 周冲, 刘学良, 郑晓梅, 等. 重组质粒 pEGFP-N1-apoJ 的构建及在大鼠骨髓间充质干细胞中的表达 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(33): 15-9.
- [7] 刘学良, 周冲, 徐斌, 等. 相关蛋白在携带载脂蛋白-J 基因大鼠 BMSCs 中的表达及意义 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2016, 37(1): 63-7.
- [8] 徐斌. 携带 ApoJ 基因的骨髓间充质干细胞治疗大鼠脑出血模型的研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2017.
- [9] Chen J, Sanberg P R, Li Y, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats [J]. *Stroke* 2001, 32(11): 2682-8.
- [10] Maskanakis A, Patelis N, Karaolanis G, et al. Apolipoprotein J as a predictive biomarker for restenosis after carotid endarterectomy: a retrospective study [J]. *Acta Pharmacol Sin* 2018, 39(7): 1237-42.
- [11] Ding R, Chen Y, Yang S, et al. Blood-brain barrier disruption induced by hemoglobin *in vivo*: Involvement of up-regulation of ni-

- tric oxide synthase and peroxynitrite formation [J]. *Brain Res*, 2014, 1571: 25–38.
- [12] Wu J Y, Li M, Cao L J, et al. Protease Omi cleaving Hax-1 protein contributes to OGD/R-induced mitochondrial damage in neuroblastoma N2a cells and cerebral injury in MCAO mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(9): 1043–52.
- [13] Yoshioka H, Katsu M, SaKata H, et al. The role of PARL and HtrA2 in striatal neuronal injury after transient global cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(11): 1658–65.
- [14] Cordero-Llana O, Scott S A, Maslen S L, et al. Clusterin secreted by astrocytes enhances neuronal differentiation from human neural precursor cells [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(5): 907–13.

Effect of ApoJ gene modified bone marrow mesenchymal stem cells on apoptosis of intracerebral hemorrhage in rats

Pu Juan¹, Liu Maochun¹, Chen Hui², et al

(¹Dept of Neurology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000;

²Ya'an Polytechnic College, Ya'an 625000)

Abstract Objective To explore the possible effect and mechanism of trans-plantation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) carrying the ApoJ gene on apoptosis of intracerebral hemorrhage in rats. **Methods** Rat BMSCs were isolated, cultured *in vitro*, recombinant plasmid pEGFP-N1-apoJ was transferred into BMSCs with lipofectamine. 108 male SD rats were randomly divided into three groups: ApoJ/BMSCs group, BMSCs group and physiological saline group (NS), and ICH models were established by two-step autologous intracranial blood injection. After successful molding, the three groups were transplanted with the same volume of ApoJ-transfected BMSC suspension, BMSC suspension and normal saline. The brain water content was measured by the dry-wet weight method, and the neurofunction recovery of the rats were evaluated with modified neurological severity scores (mNss). The expression level of apoptotic factor (Omi/HtrA2) in the brain tissue was detected by Western blot and RT-PCR. **Results** The water content in the brain tissue was significantly lower in ApoJ/BMSCs group than in BMSCs group and NS group on the 1st, 3rd, 5th and 7th day ($P < 0.05$), and remarkably lower in BMSCs group than in NS group ($P < 0.05$). There was no significant difference in mNss score between the three groups of rats on the 1st day after transplantation ($P > 0.05$), but was remarkably lower in ApoJ/BMSCs group than in BMSCs group and NS group on the 3rd, 5th and 7th day ($P < 0.05$), and markedly lower in BMSCs group than in NS group ($P < 0.05$). RT-PCR showed that the expression of the Omi mRNA in the brain tissue was markedly decreased in ApoJ/BMSCs group as compared with BMSCs group and NS group on the 1st, 3rd, 5th and 7th day ($P < 0.05$), and markedly lower in BMSCs group than in NS group ($P < 0.05$). Western blot showed that the expression of the Omi/HtrA2 protein in the brain tissue was decreased in ApoJ/BMSCs group as compared with BMSCs group and NS group on the 1st, 3rd, 5th and 7th day ($P < 0.05$), and markedly lower in BMSCs group than in NS group ($P < 0.05$). **Conclusion** ApoJ gene may promote the recovery of the neurological function and reduce secondary nerve injury of ICH by inhibiting Omi/HtrA2 mediated apoptosis and reducing brain edema.

Key words apolipoprotein J; bone marrow-derived mesenchymal stem cells; intracerebral hemorrhage; Omi/HtrA2; modified neurological severity score; brain water content