

网络出版时间: 2018-4-23 09:59 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180420.1545.018.html>

塞来昔布对颅脑创伤后 Fas 表达及认知功能的影响

张金玲¹ 张 涛² 国建飞² 郑 丽¹ 杨群福² 崔福生² 张宇新³

摘要 目的 研究塞来昔布对大鼠颅脑创伤后 Fas 表达及认知功能的影响,探讨其对颅脑创伤后神经的保护作用及其机制。方法 96 只 Wistar 大鼠随机分为对照组、假手术组、模型组和药物组,参照 Marmarou 方法构建大鼠闭合型脑创伤模型,采用实时荧光定量 PCR 和免疫组织化学法分别检测 Fas、Caspase-8 的 mRNA 和蛋白表达, TUNEL 法检测神经细胞凋亡情况, Y 型迷宫实验检测大鼠认知功能。结果 模型组较对照组、假手术组 Fas、Caspase-8 的 mRNA 和蛋白表达均显著增高 ($P < 0.05$); 药物组较模型组 Fas、Caspase-8 的 mRNA 和蛋白表达均显著降低 ($P < 0.05$),但仍高于对照组和假手术组 ($P < 0.05$)。模型组较对照组、假手术组凋亡细胞显著增多 ($P < 0.05$); 药物组较模型组凋亡细胞数显著减少 ($P < 0.05$),但仍高于对照组和假手术组 ($P < 0.05$)。模型组较对照组、假手术组大鼠记忆成绩次数明显减少 ($P < 0.05$),药物组较模型组大鼠记忆成绩次数明显增加 ($P < 0.05$),但仍低于对照组与假手术组 ($P < 0.05$)。结论 塞来昔布通过下调颅脑创伤后 Fas 介导的凋亡程序,以发挥对大鼠颅脑创伤后神经元的保护作用,并改善大鼠的认知功能。

关键词 塞来昔布; 创伤性脑损伤; Fas; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8; 认知功能

2017-12-14 接收

基金项目: 河北省自然科学基金项目(编号: C2004000689); 河北省博士基金项目(编号: 05547008D-4); 河北省科学技术与社会发展计划项目(编号: 04276135)

作者单位: ¹ 邢台医学高等专科学校药理学教研室, 邢台 054031

² 河北医科大学附属邢台市人民医院神经外科, 邢台 054031

³ 华北理工大学基础医学院, 唐山 063000

作者简介: 张金玲, 女, 硕士, 讲师, 责任作者, E-mail: cgl19890619@163.com

中图分类号 R 651.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)04-0575-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.04.017

颅脑损伤是一种常见病、多发病,其后遗症一直是危害人类健康的主要因素之一,其中颅脑创伤后认知功能障碍对患者的生活质量产生重要的影响,且认知功能障碍是颅脑损伤后最持久、最严重的并发症之一^[1]。近年来,大量研究^[2]显示颅脑损伤后出现神经细胞凋亡,从而出现认知及学习记忆功能障碍。目前,国内外研究对颅脑创伤后神经细胞凋亡以及认知功能障碍的确切机制尚无完全揭示。因此,该研究利用 Marmarou 方法构建闭合性颅脑损伤模型,采用实时定量荧光 PCR、免疫组织化学、原位末端标记技术法(TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling, TUNEL)及 Y 型迷宫实验对大鼠颅脑创伤后 Fas 表达、神经细胞凋亡和认知功能障碍的相关机制进行探讨,以及应用塞来昔布药物的治疗作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂 塞来昔布购自美国辉瑞制药有限公司; 兔抗人 Fas 多克隆抗体、兔抗人半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8 (cysteine aspartic acid protease-8, Caspase-8) 多克隆抗体均购自福州迈新生物技术有限公司; PCR 试剂盒、细胞和组织裂解液均购自美国 Invitrogen 公司; PV-6001/6002 二步法免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司;

showed that BDNF expression was significantly up-regulated in the simvastatin group compared to the SCI group ($P < 0.05$). Compared with the SCI group, the cavities and vacuole area of the syringes in the simvastatin group were significantly lower ($P < 0.05$). The BBB score showed that the improvement of hindlimb motor function of simvastatin group was more obvious than that of the SCI group ($P < 0.05$). **Conclusion** Simvastatin can improve the survival and regeneration of neurons in the injured site by up-regulating the expression of BDNF in the spinal cord injury site, which can accelerate the recovery of hind limb function in SCI rats. These results clearly suggest that simvastatin therapy may be an ideal treatment for SCI and may be associated with the promotion of local neurotrophic factor secretion.

Key words spinal cord injury; statins; rat

TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; Y 型三等臂式迷宫刺激器由华北理工大学医学实验中心提供。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物分组 SPF 级健康雄性 Wistar 大鼠 96 只, 体重 280 ~ 300 g, 购自北京华阜康生物科技股份有限公司, 饲养于华北理工大学医学实验动物中心 SPF 级屏障环境, Wistar 大鼠, 随机分为 4 组: 对照组、假手术组、模型组、药物组, 每组 24 只。

1.2.2 构建大鼠颅脑创伤模型 参照 Marmarou et al^[3] 方法构建大鼠闭合型脑创伤模型, 假手术组仅切开头皮缝合, 不予以打击, 分笼饲养, 于术后 2 ~ 8 h 恢复饮食; 对照组正常饲养, 不做任何处理。

1.2.3 给药方法 药物组于模型制作成功后即刻给予塞来昔布药物 (250 mg/kg) 腹腔内注射, 随后每隔 6 h 给药 1 次, 直至各时相点处死; 对照组、假手术组、模型组在相同时间内给予等量生理盐水腹腔注射。

1.2.4 脑组织取材 术后 72 h 选取 SD 大鼠, 乙醚吸入深度麻醉, 快速开胸暴露心脏, 灌注生理盐水, 随后灌注 4% 多聚甲醛, 断头取脑, 置于 4% 多聚甲醛固定液中固定 48 h 以上。取出脑组织标本, 以损伤灶为中心, 切取厚约 4 mm 左右的组织标本, 常规酒精脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 冠状面连续切片, 厚度为 4.5 μ m, 60 $^{\circ}$ C 烤箱烘烤 4 h 后, 室温下保存备用。另取部分脑组织放置于冻存管中, 立即投入液氮速冻, 以备实时定量荧光 PCR 检测使用。

1.2.5 实时定量荧光 PCR 法检测 Fas、Caspase-8 的 mRNA 表达 取出脑组织, 滴加 400 μ l ERSR 裂解液, 参照 TRIzol 说明书提取总 RNA, 检测 RNA 纯度及浓度, 逆转录反应合成 cDNA, PCR 扩增反应: Fas 引物序列 (414 bp): 上游 5'-GAATGCAAGG-GACTGATAGC-3'; 下游 5'-TGTTTCGTGTCAAG-GCTC-3'; caspase-8 引物序列 (109 bp): 上游: 5'-CGAACGATCAAGCACAGAGAGA-3'; 下游: 5'-CTG-GCGAGTCCACATGTC-3'; β -actin 引物序列 (277 bp): 上游 5'-ACCACAGCTGAGAGGGAAATCG-3'; 下游 5'-AGAGGTCTTTACGGATGTCAACG-3'。扩增条件: 94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 55 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 45 s, 30 个循环, 72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min。实验结果采用相对定量的方法进行分析。

1.2.6 免疫组织化学法检测脑组织 Fas、Caspase-8 表达 常规脱蜡水化, 3% H_2O_2 室温孵育, 灭活内源性过氧化物酶, 枸橼酸盐溶液 100 $^{\circ}$ C 煮沸, 组织抗原

热修复; 血清封闭液室温孵育; 滴加兔抗人 Fas (1 : 200)、兔抗人 Caspase-8 多克隆抗体, 于 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜; 滴加生物素标记的二抗工作液, 37 $^{\circ}$ C 孵育; DAB 显色; 苏木精复染, 流水冲洗反蓝; 0.1% 盐酸酒精分化; 常规脱水透明, 中性树胶封片, 光学显微镜观察并采集照片; 采用 Image-Pro-Plus 图像分析软件分析图片染色结果, 依据染色分数 (染色强度) 评分评定结果。

1.2.7 TUNEL 染色检测细胞凋亡情况 常规脱蜡脱水; 3% H_2O_2 室温孵育 10 min, 以灭活内源性过氧化物酶; Proteinase K 工作液孵育消化 15 min; 标记缓冲液 20 μ l, 保持切片湿润; 封闭液 50 μ l, 室温孵育 30 min; 50 μ l 生物素化抗地高辛抗体, 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min; 50 μ l 链霉亲和素-生物素复合物, 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min; DAB 显色; 苏木精复染, 脱水, 透明, 甘油封片, 并于光学显微镜下观察拍照, 计数阳性细胞数, 细胞凋亡指数 (%) = 凋亡细胞数 / 总细胞数 $\times$ 100%。

1.2.8 迷宫实验检测大鼠认知功能 严格按照 Y 型迷宫刺激器说明要求操作, 将大鼠置于迷宫中, 10 s 内大鼠 1 次成功直接逃至安全区域记为行为正确, 否则记为行为错误。给予 10 次电刺激后有 9 次做出正确行为记为“学会”, 记录“学会”大鼠所需训练的次数 (记忆获得能力)。休息 24 h 后再行 20 次上述测试, 正确行为次数记录为记忆成绩。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, 组间比较采用 SNK 法, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 Fas、Caspase-8 的 mRNA 表达 各组 Fas 和 Caspase-8 的 mRNA 表达量, 见表 1。各组 Fas 和 Caspase-8 表达比较差异均有统计学意义 ($F = 25.64, 36.30, P < 0.001$)。模型组 Fas 和 Caspase-8

表 1 实时荧光定量 PCR 检测脑组织 Fas、Caspase-8 的 mRNA 表达 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	Fas	Caspase-8
对照	1.10 $\pm$ 0.36*	1.15 $\pm$ 0.30*
假手术	1.16 $\pm$ 0.44*	1.20 $\pm$ 0.37*
模型	2.67 $\pm$ 0.65	3.36 $\pm$ 0.62
药物	1.73 $\pm$ 0.50*	2.23 $\pm$ 0.52*
F 值	25.64	46.30
P 值	0.000	0.000

与模型组比较: * $P < 0.05$

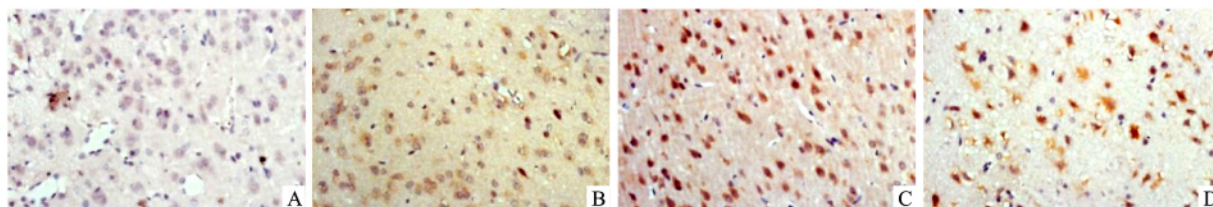


图1 免疫组织化学染色法观察脑组织 Fas 表达 ×400

A: 对照组; B: 假手术组; C: 模型组; D: 药物组

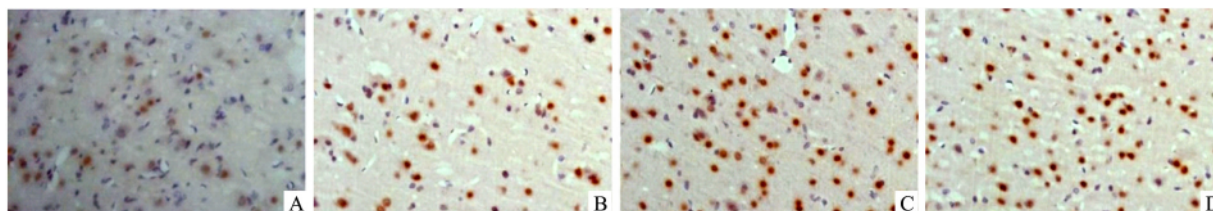


图2 免疫组织化学染色法观察脑组织 Caspase-8 表达 ×400

A: 对照组; B: 假手术组; C: 模型组; D: 药物组

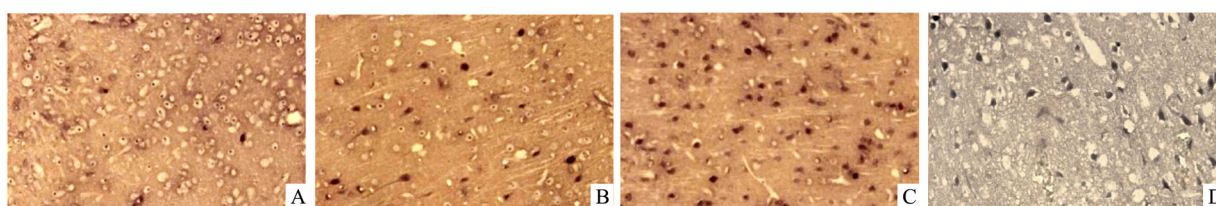


图3 TUNEL 染色观察大鼠脑组织神经细胞凋亡 ×400

A: 对照组; B: 假手术组; C: 模型组; D: 药物组

的 mRNA 表达量均明显高于对照组、假手术组 ($P < 0.05$); 药物组与创伤组比较 Fas 和 Caspase-8 的 mRNA 表达量有所降低 ($P < 0.05$), 但仍高于对照组及假手术组 ($P < 0.05$); 假手术组与对照组之间两者的表达量比较差异无统计学意义。

2.2 各组脑组织中 Fas、Caspase-8 蛋白表达

Fas、Caspase-8 阳性表达定位于脑组织神经元细胞胞质或胞膜, 阳性反应呈棕黄色染色, 假手术组脑组织偶见阳性细胞, 染色浅, 模型组可见大量阳性细胞, 胞质着色棕黄, 染色深, 药物组可见少量阳性细胞, 着色程度较浅, 见图 1、2。经 Image-Pro Plus 图像分析系统半定量分析得出光密度值, 见表 2。各组 Fas 和 Caspase-8 表达比较差异均有统计学意义 ($F = 112.26, 84.55, P < 0.001$), 模型组 Fas 和 Caspase-8 表达量均高于对照组、假手术组 ($P < 0.05$); 药物组与模型组比较 Fas 和 Caspase-8 表达量均减少 ($P < 0.05$), 但仍高于假手术组和对照组 ($P < 0.05$); 假手术组与对照组之间两者的表达量比较差异无统计学意义。

表2 免疫组织化学法检测脑组织 Fas、Caspase-8 的表达 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	Fas	Caspase-8
对照	$10.07 \pm 1.25^*$	$8.18 \pm 1.20^*$
假手术	$11.38 \pm 2.02^*$	$9.23 \pm 1.36^*$
模型	32.63 ± 3.32	24.88 ± 2.03
药物	$20.50 \pm 3.17^*$	$14.13 \pm 1.43^*$
F 值	56.37	112.85
P 值	0.000	0.000

与模型组比较: * $P < 0.05$

2.3 各组细胞凋亡情况 TUNEL 染色阳性凋亡细胞为神经元细胞核内出现棕色颗粒, 对照组和假手术组脑组织偶见凋亡细胞, 模型组脑组织可见大量凋亡细胞, 药物组可见少量凋亡细胞。对照组、假手术组、模型组、药物组的凋亡细胞数分别为 (4.32 ± 0.25)、(6.21 ± 0.46)、(28.60 ± 1.23)、(11.91 ± 0.60)。各组之间凋亡细胞数差异有统计学意义 ($F = 36.57, P < 0.001$), 模型组较对照组、假手术组凋亡细胞数增多 ($P < 0.05$); 药物组较模型组凋亡细胞数减少 ($P < 0.05$), 但仍高于假手术组和对照组。

($P < 0.05$); 假手术组与对照组之间两者的表达量比较差异无统计学意义。

2.4 各组大鼠认知功能情况 各组大鼠记忆功能比较,见表3。各组大鼠之间记忆获得次数差异无统计学意义($F = 16.28$, $P = 0.064$); 各组大鼠之间记忆成绩次数差异有统计学意义($F = 38.60$, $P < 0.001$)。模型组较对照组、假手术组大鼠记忆成绩次数明显减少($P < 0.05$),而药物组较模型组大鼠记忆成绩次数明显增加($P < 0.05$),但仍低于对照组与假手术组($P < 0.05$); 对照组与假手术组之间记忆成绩次数差异无统计学意义。

表3 各组大鼠记忆功能的比较($n = 8$, $\bar{x} \pm s$)

组别	记忆获得	记忆成绩
对照	32.10 $\pm$ 3.17	20.73 $\pm$ 1.52*
假手术	31.48 $\pm$ 2.62	18.30 $\pm$ 1.43*
模型	27.85 $\pm$ 2.20	10.25 $\pm$ 1.18
药物	29.20 $\pm$ 2.41	15.50 $\pm$ 1.30*
F 值	16.28	38.60
P 值	0.064	0.000

与模型组比较: * $P < 0.05$

3 讨论

颅脑损伤后继发性脑损害可加重脑损伤程度,是患者颅脑损伤后致残和死亡的主要原因。大量研究^[4]均证实细胞凋亡参与了颅脑损伤后继发性脑损害的病理过程,研究探索抑制颅脑损伤后神经细胞凋亡的脑保护策略是近年研究的热点话题。环氧合酶-2 是重要的炎症介质,是介导花生四烯酸代谢、血栓素 A₂、前列腺素生物合成过程中重要的限速酶,其介导的炎症反应、细胞毒性在继发性脑损伤神经元凋亡过程发挥重要作用^[5-6]。本研究通过探讨塞来昔布对颅脑创伤后 Fas 表达及认知功能的影响,分析其对颅脑创伤后的保护作用及其可能机制,为塞来昔布临床应用于颅脑创伤治疗提供可靠的实验和理论依据。

目前,颅脑创伤后神经细胞凋亡已成为近几年来关注的热点,大量研究^[7]均表明,颅脑损伤后神经细胞发生凋亡现象。通过调控凋亡信号转导系统抑制神经细胞凋亡以治疗颅脑创伤正成为目前神经系统领域的研究热点之一。颅脑创伤后神经细胞凋亡的发生是一个主动的细胞死亡过程,是由抗凋亡基因和促凋亡基因参与调控的。Fas 是细胞表面重要的死亡受体,属于神经生长因子受体/肿瘤坏死因子受体超家族成员,研究表明 Fas 在颅脑损伤中发挥着重要的作用,颅脑损伤后神经元凋亡发生机制

中的关键性因素, Fas 与 Fas-L 结合后,通过介导 Caspase 激活的外源性激活途径,再经过 Caspase 级联反应最终导致细胞凋亡^[8-9]。Beer et al^[10]研究发现在大鼠颅脑损伤灶的脑皮质内 Fas、FasL 高表达,并参与颅脑损伤后的凋亡及炎症反应。Rosenbaum et al^[11]研究发现在大鼠局灶性颅脑损伤区神经元 Fas、FasL 表达增加,表明 Fas 介导的凋亡过程参与了颅脑损伤的病理过程。刘清军等^[12]发现在颅脑创伤后海马区神经细胞过度表达 Fas mRNA,并且该区出现明显的神经细胞凋亡,推测 Fas 的过度表达可能是脑创伤后神经细胞凋亡的重要原因。

本研究首先参照 Marmarou 方法构建大鼠闭合型脑创伤模型,采用实时荧光定量 PCR 和免疫组织化学法检测 Fas、Caspase-8 表达, TUNEL 法检测神经细胞凋亡情况, Y 型迷宫实验检测大鼠认知功能,结果发现,颅脑创伤后大鼠脑组织 Fas 和 Caspase-8 的 mRNA 和蛋白表达明显增高,凋亡细胞数明显增加,大鼠记忆成绩次数明显减少。而塞来昔布药物可使大鼠颅脑创伤后 Fas 和 Caspase-8 表达降低,凋亡细胞数减少,大鼠记忆成绩次数增加。考虑颅脑损伤后其可能的作用机制为 Fas 与其配体 FasL 结合,通过胞质内 Fas 相关死亡域蛋白,进一步和 Caspase-8 酶原发生相互作用,激活 Caspase-8 酶原,再经过 Caspase 级联反应最终导致神经细胞凋亡,并造成不同程度的神经功能障碍,可表现为认知功能以及智力的减退。而环氧合酶-2 特异性抑制剂塞来昔布可通过抑制上述 Fas 介导的死亡受体途径信号通路,抑制 Fas 表达,进一步抑制其下游 Caspase-8 表达,抑制神经细胞凋亡,改善认知功能和空间学习记忆能力,发挥颅脑保护作用。王金光等^[13]研究发现 Fas 参与了脊髓损伤后神经细胞凋亡的调节, Fas 和 Caspase-3 的表达变化有一定的相关性。赵景霞等^[14]研究发现颅脑创伤后海马区出现 Fas 蛋白表达增加并出现神经细胞凋亡,美洛宁能够减少脑创伤后 Fas 蛋白表达,并减少神经细胞凋亡。

参考文献

- [1] 费英俊, 张海萍, 商慧娟, 等. 颅脑损伤后认知功能障碍评估与康复治疗研究进展[J]. 人民军医 2017 60(2): 191-2.
- [2] 李新娟, 葛治国, 李东亮, 等. 牛磺酸对大鼠脑损伤后认知功能及海马凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 新乡医学院学报, 2006 23(6): 569-71.
- [3] Marmarou A, Foda M A, Naveden Brink W, et al. A new mode of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biome-

- chanics[J]. *J Neurosurg* ,1994 ,80(2) : 291 – 300.
- [4] Sun G Z ,Gao F F ,Zhao Z M ,et al. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the penumbra aggravates secondary damage in rats with traumatic brain injury [J]. *Neural Regen Res* ,2016 ,11(8) : 1260 – 6.
- [5] Fathali N ,Ostrowski R P ,Lekic T ,et al. Cyclooxygenase-2 inhibition provides lasting protection against neonatal hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Crit Care Med* ,2010 ,38(2) : 572 – 8.
- [6] Strauss K I. COX2 inhibitors for acquired brain injuries: is the time ripe [J]. *Crit Care Med* ,2010 ,38(2) : 723 – 4.
- [7] Han Y ,Zhang T ,Su J ,et al. Apigenin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage [J]. *J Clin Neurosci* ,2017 ,40: 157 – 62.
- [8] DiFranco K M ,Johnson-Farley N ,Bertino J R ,et al. LFA-1-targeting Leukotoxin (LtxA; Leukothera) causes lymphoma tumor regression in a humanized mouse model and requires caspase-8 and Fas to kill malignant lymphocytes [J]. *Leuk Res* ,2015 ,39(6) : 649 – 56.
- [9] Weckbach S ,Hohmann C ,Denk S ,et al. Apoptotic and inflammatory signaling *via* Fas and tumor necrosis factor receptor I contribute to the development of chest trauma-induced septic acute lung injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg* ,2013 ,74(3) : 792 – 800.
- [10] Beer R ,Franz G ,Schopf M ,et al. Expression of Fas and Fas ligand after experimental traumatic brain injury in the rat [J]. *J Cereb Blood Flow Metab* ,2000 ,20(4) : 669 – 77.
- [11] Rosenbaum D M ,Gupta G ,D'Amore J ,et al. Fas (CD95/APO-1) plays a role in the pathophysiology of focal cerebral ischemia [J]. *J Neurosci Res* ,2000 ,61(6) : 686 – 92.
- [12] 刘清军 ,朱 军 ,赵景霞 ,等. 大鼠脑创伤后 Fas mRNA 表达与细胞凋亡关系及 GM-1 的脑保护作用 [J]. *四川大学学报(医学版)* ,2005 ,36(4) : 477 – 9.
- [13] 王金光 ,郑启新 ,赵 铭 ,等. 大鼠脊髓损伤后细胞凋亡及 Caspase-3、Fas 的表达和意义 [J]. *中国康复医学杂志* ,2006 ,21(4) : 296 – 300.
- [14] 赵景霞 ,刘清军 ,崔建忠 ,等. 大鼠脑创伤后海马区 Fas 蛋白表达与神经细胞凋亡 [J]. *第三军医大学学报* ,2005 ,27(12) : 1226 – 8.

Effects of celecoxib on Fas expression and cognitive function after traumatic brain injury in rats

Zhang Jinling¹ , Zhang Tao² , Guo Jianfei² , et al

(¹Dept of Pharmacy , Xingtai Medical College , Xingtai 054031; ²Dept of Neurosurgery , The Affiliated Xingtai People's Hospital of Hebei Medical University , Xingtai 054031)

Abstract Objective To study the effect of celecoxib on Fas expression and cognitive function after traumatic brain injury in rats , and to explore its protective effect on traumatic brain injury in rats and its mechanism. **Methods** 96 Wistar rats were randomly divided into control group , sham operation group , model group and drug treatment group. The model of rat brain injury was established by Marmarou method. The expression of Fas and Caspase-8 mRNA and protein was detected by Real-time quantitative PCR and immunohistochemistry. TUNEL method was used to detect neuronal cell apoptosis. Y-maze test was used to detect cognitive function of rats. **Results** The expression of Fas and Caspase-8 mRNA and protein in model group was significantly higher than those in control group and sham operation group ($P < 0.05$) ; the expression of Fas and Caspase-8 mRNA and protein in drug group was significantly lower than those in model group ($P < 0.05$) , yet still higher than those in control group and sham operation group ($P < 0.05$) . Compared with the control group , the apoptotic cells in the sham operation group were significantly increased ($P < 0.05$) . The number of apoptotic cells in the drug group was significantly lower than that in model group ($P < 0.05$) , yet still higher than that in control group and sham operation group ($P < 0.05$) . Compared with the control group and the sham operation group , the number of memory scores in the model group was significantly decreased ($P < 0.05$) , the number of memory scores in the drug group was significantly higher than the model group ($P < 0.05$) , but still lower than the control group and sham operation group ($P < 0.05$) . **Conclusion** Celecoxib exerts protective effects on neurons after traumatic brain injury and improves the cognitive function of rats , its mechanism may contribute to down - regulate the Fas - mediated apoptosis pathway.

Key words celecoxib; traumatic brain injury; Fas; Caspase-8; cognitive function