

塞来昔布对颅脑创伤后 Bcl-2 表达及学习记忆功能的影响

张涛¹, 国建飞¹, 邢琳琳¹, 张金玲², 李喜朋¹, 杨群福¹, 张宇新³, 崔福生¹, 杨宁¹

摘要 目的 探讨选择性环氧合酶(COX-2)抑制剂塞来昔布对大鼠颅脑创伤后 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)表达及学习记忆功能的影响。方法 实验分为对照组、假手术组、脑创伤组、治疗组,首先采用 Marmarou 方法建立大鼠闭合性颅脑创伤模型, qPCR 法检测 mRNA 表达量,免疫组织化学法检测蛋白表达水平, TUNEL 染色法检测细胞凋亡, Morris 水迷宫实验测试学习记忆功能。结果 脑创伤组 COX-2 的表达明显高于其他 3 组($P < 0.05$), 治疗组较脑创伤组能有效降低 COX-2 的表达($P < 0.05$); 而脑创伤组 Bcl-2 的表达明显低于其他 3 组($P < 0.05$), 治疗组与脑创伤组比较能有效增高 Bcl-2 的表达($P < 0.05$); 脑创伤组 TUNEL 染色阳性细胞数均高于其它各组($P < 0.05$), 治疗组相较于脑创伤组能显著降低阳性细胞数($P < 0.05$); 脑创伤组搜索平台所需的时间大于其他 3 组($P < 0.05$), 治疗组较脑创伤组能有效降低搜索平台所需时间($P < 0.05$)。结论 塞来昔布通过对 COX-2 的特异性抑制,减轻颅脑创伤后的炎症反应,增加 Bcl-2 的表达,从而抑制细胞的凋亡,发挥脑保护作用,并改善其脑创伤后的学习记忆功能障碍。

关键词 颅脑损伤; 环氧合酶-2; B 淋巴细胞瘤-2 基因; 学习记忆功能

中图分类号 R 651

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)10-1450-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.10.008

颅脑创伤后继发脑损伤是加重创伤后的重要原因之一,继发性炎症反应带来的严重后果往往比原发性损伤更为严重,甚至可导致患者死亡。目前,颅脑外伤后继发的炎症反应激活凋亡蛋白引发神经凋亡已成为研究的热点^[1]。环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是炎症介质前列腺素合成的限速酶,参与了颅脑创伤后继发性炎症反应的发生,研究^[2]表

明, COX-2 在颅脑创伤区域均表达增强。Bcl-2 及其家族成员在细胞凋亡中起重要的作用,调控细胞凋亡。有研究^[3]表明 Bcl-2 基因家族参与颅脑损伤后神经元凋亡的过程,从而为颅脑外伤的救治提供新的途径。该实验以大鼠颅脑创伤为模型,探讨给予塞来昔布治疗后 COX-2 和 Bcl-2 的表达变化,及对学习记忆功能的影响,进一步阐明颅脑损伤后继发性炎症反应和细胞凋亡的关系,为临床治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与试剂 64 只 SPF 级成年雄性 SD 大鼠, 6 周龄, 300 ~ 320 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动物实验中心 SPF 级屏障环境; 塞来昔布购自美国辉瑞制药有限公司; PCR 试剂盒、细胞和组织裂解液均购自美国 Invitrogen 公司; 兔抗大鼠 COX-2 一抗和 Bcl-2 一抗均购自北京中杉金桥生物有限公司; JK001 型 Morris 水迷宫系统购自上海欣软信息科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物分组 SD 大鼠按随机法分为对照组、假手术组、脑创伤组和治疗组。取 40 只大鼠, 每组 10 只, 用于实时荧光定量 PCR(qPCR)和免疫组织化学染色法检测使用。另取 24 只大鼠, 每组 6 只, 进行水迷宫实验测试。

1.2.2 大鼠颅脑创伤模型制备 用 10% 水合氯醛麻醉大鼠, 75% 乙醇消毒手术区, 对照组正常饲养, 不做任何处理; 假手术组仅做头皮切开、缝合, 不做其他处理; 治疗组和脑创伤组按照文献^[4]报道方法构建大鼠颅脑创伤模型, 术后 SPF 级常规饲养, 治疗组于模型制作成功后即刻给予塞来昔布药物腹腔内注射, 随后每隔 6 h 给药 1 次。同样对照组、假手术组和脑创伤组给予同等量的 PBS 腹腔注射。

1.2.3 qPCR 法检测 COX-2 和 Bcl-2 的基因表达水平 于 72 h 后对各组大鼠在冰上断头取脑, 将大脑海马区放置于冻存管中, 投入液氮速冻, 取 40 mg 制备的大鼠脑组织, 加入 400 μ l ERSR 裂解液, 用匀浆

2017-05-17 接收

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

作者单位: ¹河北医科大学附属邢台人民医院神经外科, 邢台 054031

²邢台医学高等专科学校, 邢台 054031

³华北理工大学基础医学院, 唐山 063000

作者简介: 张涛, 男, 硕士, 副主任医师, 责任作者, E-mail: locust656@126.com

机匀浆之后在室温条件下放置 3 min, 参照 TRIzol 说明书一步法提取组织总 RNA, 于紫外分光光度计测定 RNA 纯度及浓度复合实验要求后, 用 M-MLV 试剂盒将 RNA 样品逆转录反应合成 cDNA 后, 再使用 SYBR 试剂盒进行 PCR 扩增反应, COX-2 上游引物: 5'-CATTGGGACTGCTGCTTTGCTG-3', 下游引物: 5'-GTCCCCTGAAAGGTTTGAAT-3'; Bcl-2 上游引物: 5'-ATTATGGACTGCTGCTTTGCTG-3', 下游引物: 5'-TTCGCCTGAAAGGTTTGAAT-3'; β -actin 上游引物: 5'-GTTGGGACCTGAGAGACTA-3', 下游引物: 5'-TGGCGATGTCCAGTCACACT-3'。扩增条件: 95 °C 预变性 10 min, 95 °C 变性 30 s, 56 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 30 个循环后再 72 °C 延伸 10 min。实验结果采用相对定量的方法进行分析。

1.2.4 免疫组织化学染色法检测 COX-2 和 Bcl-2 蛋白的表达 颅脑创伤 72 h 后在冰上断头取脑, 取出脑组织海马区, 放入 4% 多聚甲醛固定 48 h 以上。取出标本, 常规脱水、包埋和制片, 滴加适量 0.5% Triton-100 至盖玻片上, 室温条件下裂解 20 min, PBS 洗 3 次, 2 min/次; 滴加适量 3% H_2O_2 至盖玻片上, 室温孵育 15 min, 达到阻断内源性过氧化物酶的作用, PBS 洗 3 次; 滴加适量一抗兔抗鼠 COX-2 (1:150) 和兔抗鼠 Bcl-2 (1:100); 4 °C 过夜, PBS 洗 3 次, 2 min/次; 滴加适量二抗, 37 °C 培养箱中孵育 30 min, PBS 洗 3 次, 每次 2 min; 进行 DAB 显色, 梯度酒精逐级脱水, 二甲苯透明, 中性树胶进行常规封片, 采用 Image Pro-Plus 图像分析软件半定量分析染色指数结果。

1.2.5 原位末端标记技术法 (TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling, TUNEL) 检测细胞凋亡 各组小鼠分别于颅脑创伤后 1、2、3、4 d 在冰上断头取脑, 取出脑组织, 放入 4% 多聚甲醛固定。常规梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 连续切片, 二甲苯浸洗, 梯度乙醇脱水, PBS 漂洗, 蛋白酶 K 工作液室温孵育 15 min, PBS 漂洗, 添加 50 μ l TUNEL 混合溶液于标本, 37 °C 孵育 60 min, PBS 漂洗, 滴加 50 μ l Converter-POD 于标本, 37 °C 孵育 30 min, PBS 漂洗, DAB 显色, 苏木精复染细胞核, 中性树胶封片, 光学显微镜下观察凋亡脑细胞并拍照, 并计算细胞凋亡指数, 细胞凋亡指数 (%) = 凋亡细胞数/总细胞数 \times 100%。

1.2.6 Morris 水迷宫实验 从颅脑创伤后的第 8 天开始每隔 1 d 进行一次测试, 共 4 次。将 SD 大鼠头朝池壁放入水中, 记录大鼠找到水下平台的时间

(s), 每只大鼠每天训练 4 次, 两次训练间隔 15 ~ 20 min, 连续训练 5 d。结束后开始 60 s 的探查训练, 将大鼠从原平台象限的对侧放入水中, 记录大鼠在目标象限次数和所费时间, 并以此为大鼠空间记忆的检测指标。随后开始 4 d 的对位训练, 将平台放在原平台所在象限的对侧象限, 每天训练 4 次, 每次记录大鼠找到平台的时间和游泳距离以及游泳速度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析, 实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用方差分析方法进行统计学分析, 组间比较采用 SNK- q 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COX-2 和 Bcl-2 的 mRNA 表达 经分析: 脑创伤组 COX-2 mRNA 表达量明显高于其他 3 组 ($P < 0.05$); 治疗组相较于脑创伤组能降低 COX-2 mRNA 表达量 ($P < 0.05$), 但仍高于对照组及假手术组 ($P < 0.05$); 而脑创伤组 Bcl-2 mRNA 的表达量明显低于其他 3 组 ($P < 0.05$), 治疗组相较于脑创伤组能增高 Bcl-2 mRNA 的表达量 ($P < 0.05$), 但仍低于对照组及假手术组 ($P < 0.05$); 对照组和假手术组之间两者的表达量比较差异无统计学意义。见表 1。

2.2 COX-2 和 Bcl-2 蛋白的表达 脑组织海马区 COX-2 和 Bcl-2 蛋白均表达于神经元细胞胞质, 阳性反应呈棕黄色颗粒。根据染色指数对染色结果进行判定, 各组 COX-2 和 Bcl-2 蛋白的表达量见表 2、图 1、2。经统计学分析: 脑创伤组 COX-2 蛋白表达量明显高于其他各组 ($P < 0.05$), 治疗组较脑创伤组 COX-2 蛋白的表达量有所降低 ($P < 0.05$), 但仍高于假手术组和对照组 ($P < 0.05$); 然而脑创伤组 Bcl-2 蛋白表达量明显低于其他各组 ($P < 0.05$), 治疗组与脑创伤组相比较 Bcl-2 蛋白的表达量有所增加 ($P < 0.05$), 但仍低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。

2.3 TUNEL 染色检测细胞凋亡情况 各组脑细胞的细胞凋亡指数见表 3, TUNEL 染色凋亡脑细胞阳性呈棕黄色反应, 阴性呈蓝色反应。对照组脑细胞 TUNEL 染色未见阳性反应, 其他各组 TUNEL 染色于颅脑创伤后 1 d 可出现较多阳性反应细胞, 3 d 达到高峰, 4 d 后明显减少。经分析, 脑创伤组与其它各组相比较, 阳性细胞数显著增加, 差异有统计学

表1 各组 COX-2 和 Bcl-2 的 mRNA 表达量(n = 6 $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	假手术组	脑创伤组	治疗组	F 值	P 值
COX-2	1.15 ± 0.10* #	1.06 ± 0.63* #	3.48 ± 0.16*	2.28 ± 0.35#	9.38	0.000
Bcl-2	1.10 ± 0.05* #	1.08 ± 0.65* #	0.35 ± 0.26*	0.74 ± 0.62#	8.26	0.011

与治疗组比较: * P < 0.05; 与脑创伤组比较: # P < 0.05

表2 免疫组化法检测 COX-2 和 Bcl-2 蛋白的表达(n = 9 $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	假手术组	脑创伤组	治疗组	F 值	P 值
COX-2	65.16 ± 5.96* #	67.27 ± 6.10* #	95.98 ± 6.24*	78.46 ± 6.62#	26.73	0.025
Bcl-2	96.31 ± 4.83* #	94.39 ± 6.14* #	64.70 ± 9.02*	75.70 ± 10.27#	38.52	0.013

与治疗组比较: * P < 0.05; 与脑创伤组比较: # P < 0.05

表3 各组 TUNEL 阳性细胞率(% n = 8 $\bar{x} \pm s$)

时间	对照组	假手术组	脑创伤组	治疗组	F 值	P 值
1 d	0.80 ± 0.13* #	1.10 ± 0.20* #	16.26 ± 0.05*	13.23 ± 0.14#	13.62	0.012
2 d	-	1.72 ± 0.35* #	38.65 ± 0.13*	29.08 ± 0.16#	16.15	0.010
3 d	-	2.24 ± 0.12* #	56.35 ± 0.33*	43.27 ± 0.16#	18.36	0.008
4 d	-	0.92 ± 0.22* #	37.36 ± 0.40*	27.21 ± 0.38#	14.53	0.015

与治疗组比较: * P < 0.05; 与脑创伤组比较: # P < 0.05

表4 Morris 水迷宫实验检测大鼠搜索平台所需时间(s n = 6 $\bar{x} \pm s$)

时间	对照组	假手术组	脑创伤组	治疗组	F 值	P 值
8 d	138.47 ± 18.45* #	140.10 ± 16.88* #	171.26 ± 20.05*	167.23 ± 26.14#	30.36	0.015
9 d	96.92 ± 18.61* #	95.62 ± 21.38* #	125.45 ± 26.60*	127.30 ± 28.35#	29.45	0.010
10 d	43.28 ± 28.46* #	42.68 ± 11.64* #	80.26 ± 18.95*	80.15 ± 20.95#	31.23	0.006
11 d	28.25 ± 9.10* #	27.35 ± 10.32* #	57.36 ± 18.20*	57.21 ± 20.38#	33.65	0.026

与治疗组比较: * P < 0.05; 与脑创伤组比较: # P < 0.05

意义(P < 0.05) ,治疗组相较于脑创伤组阳性细胞明显减少(P < 0.05) ,但仍高于假手术组和对照组(P < 0.05) 。

析,脑创伤组大鼠脑创伤后搜索平台所需的时间均大于其他3组(P < 0.05) ,而治疗组相较于脑创伤组能降低搜索平台所需的时间(P < 0.05) ,但仍高于假手术组和对照组(P < 0.05) 。

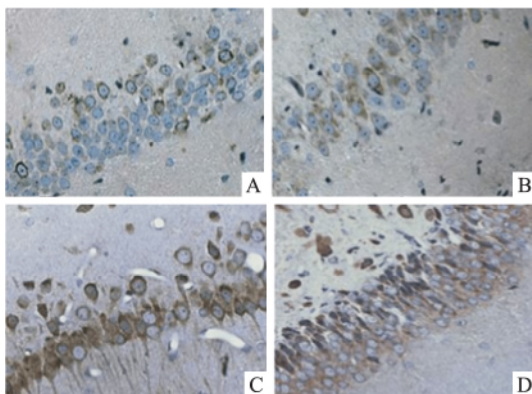


图1 免疫组织化学染色法观察脑组织

海马区 COX-2 蛋白表达情况 ×200

A: 对照组; B: 假手术组; C: 创伤组; D: 治疗组

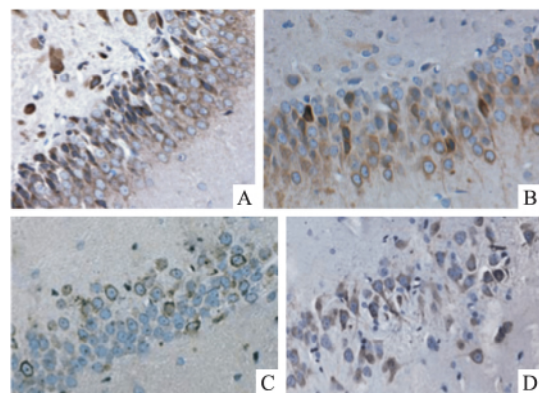


图2 免疫组织化学染色法观察脑组织

海马区 Bcl-2 蛋白表达情况 ×200

A: 对照组 B: 假手术组; C: 创伤组; D: 治疗组

2.4 Morris 水迷宫测试结果 随着大鼠颅脑创伤后训练次数和时间的延长,大鼠脑创伤后 8 ~ 11 d 搜索平台所需的时间逐渐减少(表4),经统计学分

3 讨论

脑是人体的中枢生命器官,在外伤中极易受累,

颅脑损伤的发生率及死残率均高,炎症反应是造成颅脑损伤后继发性脑损伤的重要原因之一。COX-2作为一种主要的炎症介质,是炎症反应介导的细胞毒性重要的决定因素之一^[5]。COX-2是花生四烯酸代谢的限速酶,其产物前列腺素和血栓素产生增加,血栓素是一种具有强烈促进血管收缩和血小板聚集的生物活性物质,并且其和前列腺素同样具有趋化作用^[6],可诱导炎性因子产生过多,从而加重颅脑损伤后脑组织缺血低氧,引起血管通透性增高,脑组织水肿,导致神经细胞凋亡^[7]。研究^[8]显示,在颅脑损伤区域COX-2表达明显增加。COX-2抑制剂美洛昔康可减轻颅脑损伤后的炎症反应,减少神经细胞丢失^[9]。同样研究^[10]显示帕瑞昔布可改善大鼠颅脑损伤的炎症反应和神经细胞的凋亡,从而减轻脑组织损伤的程度。塞来昔布可降低缺血低氧性颅脑损伤PGE₂的表达,减轻继发性炎症反应及神经细胞凋亡,促进神经功能恢复,对脑组织具有保护作用^[11]。以上研究均提示,COX-2选择性抑制剂在脑损伤进程中有一定保护作用;COX-2可作为减轻脑组织炎症反应所致脑损害的新的切入点。同样本研究也显示脑创伤组COX-2的表达明显高于其他各组,给予塞来昔布的治疗组较脑创伤组能降低COX-2的表达,但仍低于对照组及假手术组。说明塞来昔布可通过对COX-2蛋白的特异性抑制作用,减少由其引发的创伤后炎症反应。

Bcl-2是**bcl-2**原癌基因的编码产物,属膜整合蛋白,分子量为26 ku,定位于线粒体、内质网和连续的核周膜。Bcl-2能够抑制细胞色素C从线粒体释放到细胞质,从而抑制细胞凋亡。颅脑损伤时神经元存在凋亡现象,如能阻止神经细胞凋亡的发展就有可能减轻颅脑损伤程度和缩小梗死范围。有研究^[12]在大鼠脑动脉闭塞模型实验中显示选择性COX-2抑制剂罗非昔布可通过促进脑缺血区神经元Bcl-2过量表达,并且同时减少Bax的表达,上调Bcl-2/Bax比值而抑制神经细胞凋亡。邱颖颖等^[13]也发现COX抑制剂阿司匹林主要通过提高Bcl-2,发挥抗凋亡作用,同时研究也提示阿司匹林剂量与Bcl-2的表达密切相关。

同样,本研究结果提示,脑创伤组的Bcl-2表达量明显低于其他组,治疗组较脑创伤组能增加Bcl-2的表达,但仍低于对照组及假手术组;脑创伤组TUNEL染色阳性细胞数均高于其它各组,治疗组相较于脑创伤组能显著降低TUNEL染色阳性细胞;同时脑创伤组搜索平台所需的时间均大于其他各组,

给予塞来昔布药物的治疗组搜索平台所需时间低于脑创伤组。说明塞来昔布通过减轻神经细胞的凋亡,进一步改善颅脑创伤后的学习记忆功能,进一步分析其可能是由COX-2引起的继发性炎症反应,导致氧化应激反应,并诱发神经细胞凋亡。塞来昔布通过抑制COX-2的表达,从而阻断NF- κ B参与调控的细胞凋亡通路,使Bcl-2表达减少,导致Bcl-2/Bax比值降低,影响Bcl-2蛋白自身多聚化,导致其不被激活,从而抑制细胞的凋亡,并改善大鼠脑创伤后的学习记忆功能障碍^[9]。本课题组前期研究^[14-15]也已证明,塞来昔布可通过降低颅脑损伤后的COX-2、Caspase-3和Apaf-1表达,减轻颅脑损伤后的继发性炎症反应,抑制神经细胞凋亡,并能改善颅脑创伤后的运动和学习记忆功能障碍。

塞来昔布作为COX-2选择性抑制剂,可通过抑制COX-2阻止炎性前列腺素类物质的产生,达到抗炎、镇痛及退热作用,已在临床得到广泛应用。本研究证实,作为非甾体抗炎药,塞来昔布可通过抑制COX-2的表达,减轻由其所引发的继发性炎症反应,并进一步减少Bcl-2诱导的神经细胞凋亡过程,抑制继发性炎症反应和神经细胞凋亡引起的颅脑损伤。塞来昔布在颅脑损伤治疗过程中具有潜在的应用价值,可为创伤性颅脑损伤等神经系统疾病提供新的治疗途径。

参考文献

- [1] Das P, De T, Chakraborti T, et al. Leishmania donovani secretory serine protease alters macrophage inflammatory response via COX-2 mediated PGE-2 production [J]. *Indian J Biochem Biophys* 2014, 51(6): 542-51.
- [2] Samal B B, Waites C K, Almeida-suhett C, et al. Acute response of the hippocampal transcriptome following mild traumatic brain injury after controlled cortical impact in the rat [J]. *Mol Neurosci*, 2015, 57(2): 282-303.
- [3] 骆纯, 朱诚, 卢亦成, 等. 大鼠液压脑损伤后Bcl-2、Bcl-x和Bax蛋白表达的改变 [J]. *第二军医大学学报* 2001, 22(1): 54-6.
- [4] Marmarou A, Foda M A, van den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats. part i: pathophysiology and biomechanics [J]. *J Neurosurg*, 1994, 80(2): 291-300.
- [6] An H J, Kim I T, Park H J, et al. Tormentone acid, a triterpenoid saponin, isolated from *Rosarugosa*, inhibited LPS induced iNOS, COX-2, and TNF- α expression through inactivation of the nuclear factor- κ B pathway in RAW 264.7 macrophages [J]. *Int Immunopharmacol* 2011, 11(4): 504-10.
- [6] Agundez J A, Blanca M, Cornejo-García J A, et al. Pharmacogenomics of cyclooxygenases [J]. *Pharmacogenomics* 2015, 16(5):

- 501–22.
- [7] Ono K, Suzuki H, Sawada M. Delayed neural damage is induced by iNOS-expressing microglia in a brain injury model [J]. *Neurosci Lett* 2010, 473(2): 146–50.
- [8] Yao Y, Chen L, Xiao J, et al. Chrysin protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice through attenuation of oxidative stress and inflammation [J]. *Int J Mol Sci* 2014, 15(11): 20913–26.
- [9] Delos Reyes L M, Céspedes Á E. Atorvastatin-meloxicam association inhibits neuroinflammation and attenuates the cellular damage in cerebral ischemia by arterial embolism [J]. *Biomedica* 2014, 34(3): 366–78.
- [10] Ye Z, Wang N, Xia P, et al. Delayed administration of parecoxib, a specific COX-2 inhibitor, attenuated postischemic neuronal apoptosis by phosphorylation Akt and GSK-3 β [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(2): 321–9.
- [11] Ji B, Kumata K, Onoe H, et al. Assessment of radioligands for PET imaging of cyclooxygenase-2 in an ischemic neuronal injury model [J]. *Brain Res* 2013, 1533: 152–62.
- [12] 余涓, 邱丽颖, 周宇, 等. 脑缺血再灌注损伤后神经细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 蛋白表达与罗非昔布的影响 [J]. *中国药理学通报* 2005, 21(5): 572–5.
- [13] 邱丽颖, 余涓, 陈崇宏, 阿司匹林抗脑缺血再灌注损伤的作用及机制 [J]. *中国药理学通报* 2006, 22(8): 972–5.
- [14] 张涛, 国建飞, 邢琳琳, 等. 塞来昔布对大鼠重型颅脑创伤后运动功能及 Apaf-1 蛋白表达的影响 [J]. *天津医药* 2016, 44(6): 716–9.
- [15] 张涛. 塞来昔布对颅脑创伤后学习记忆功能及 Caspase-3 蛋白表达的影响 [J]. *天津医药* 2012, 40(6): 590–3.

Effects of celecoxib on expression of Bcl-2 and memory function after severe craniocerebral injury

Zhang Tao, Guo Jianfei, Xing Linlin, et al

(Dept of Neurosurgery, The Affiliated Xingtai People's Hospital of Hebei Medical University, Xingtai 054031)

Abstract Objective To investigate the effect of selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitor celecoxib on the expression of Bcl-2 and learning and memory function after traumatic brain injury in rats. **Methods** The experiment was divided into control group, sham operation group, brain trauma group and treatment group. Marmarou method was used to establish the closed craniocerebral trauma model in rats. Real-time quantitative PCR (qPCR) was used to detect mRNA expression, the protein expression was detected by immunohistochemistry, TUNEL staining was used to detect cells apoptosis, Morris water maze test was used to test learning and memory function. **Results** The expression of COX-2 in brain trauma group was significantly higher than in other three groups ($P < 0.05$). Compared with brain trauma group, the treatment group can effectively reduce the expression of COX-2 ($P < 0.05$). The expression of Bcl-2 in brain trauma group was significantly lower than that in other three groups ($P < 0.05$). Compared with the brain trauma group, the treatment group can effectively increase the expression of COX-2 ($P < 0.05$). The number of TUNEL positive cells in brain trauma group was significantly higher than other groups ($P < 0.05$), and the number of positive cells in the treatment group was significantly lower than the brain trauma group ($P < 0.05$). Brain trauma group search platform time was longer than other groups ($P < 0.05$). Compared with the traumatic group, the time required for the search platform to be effectively reduced in treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Celecoxib, as a specific inhibitor of COX-2, reduce the inflammatory response after craniocerebral trauma, increase the expression of Bcl-2, thereby inhibiting cell apoptosis, play a protective role in the brain, and improve its learning and memory dysfunction after trauma.

Key words craniocerebral trauma; cyclooxygenase 2; Bcl-2; learning and memory