

• 论著 •

利多卡因与神经生长因子预处理对沙土鼠
脑缺血/再灌注损伤的保护作用

谢久东 王迪芬

【摘要】 目的 探讨利多卡因与神经生长因子(NGF)预处理对脑缺血/再灌注(I/R)损伤神经细胞凋亡的影响。方法 将 54 只蒙古种沙土鼠按随机数字表法分为正常对照组(A 组)、利多卡因对照组(L 组)、NGF 对照组(N 组)、利多卡因预处理 12、24、48 h 组(L12、L24、L48 组)和 NGF 预处理 12、24、48 h 组(N12、N24、N48 组)9 组,每组 6 只。除 A 组外,各组均夹闭双侧颈总动脉 20 min 后再松夹,造成 I/R 损伤模型。采用原位末端缺刻标记法(TUNEL)检测海马 CA1 区神经细胞凋亡数,采用免疫组化法检测海马 CA1 区 Bcl-2、Bax 表达的阳性细胞数。结果 利多卡因与 NGF 不同时间预处理组 CA1 区神经细胞凋亡数(个;L12 组 32.87 ± 0.99 , L24 组 31.90 ± 4.14 , L48 组 24.50 ± 0.70 ; N12 组 32.80 ± 1.27 , N24 组 32.83 ± 1.30 , N48 组 23.30 ± 0.86)和 Bax 阳性细胞数(个;L12 组 33.47 ± 1.21 , L24 组 33.70 ± 1.20 , L48 组 24.67 ± 2.09 ; N12 组 32.17 ± 2.21 , N24 组 31.97 ± 1.79 , N48 组 23.27 ± 1.20)均较相应对照组(细胞凋亡数(个);L 组 67.43 ± 3.92 , N 组 67.80 ± 3.82 ; Bax 阳性细胞数(个);L 组 59.73 ± 1.32 , N 组 59.37 ± 1.54)显著减少,而 Bcl-2 阳性细胞数(个;L12 组 36.60 ± 3.31 , L24 组 34.73 ± 1.82 , L48 组 65.17 ± 1.53 ; N12 组 35.70 ± 1.18 , N24 组 37.30 ± 3.86 , N48 组 62.77 ± 2.91)则较相应对照组(个;L 组 24.53 ± 1.48 , N 组 25.43 ± 1.85)显著增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);其中 48 h 组较 12 h 组和 24 h 组作用更显著;而两个预处理组间不同时间凋亡细胞、Bcl-2、Bax 的表达比较差异均无统计学意义。结论 利多卡因与 NGF 预处理均可减轻脑 I/R 损伤引起的神经细胞凋亡,具有脑保护作用,以缺血前 48 h 预处理效果明显,机制可能与 Bcl-2 及 Bax 表达有关。

【关键词】 利多卡因; 神经生长因子; 预处理; 缺血/再灌注损伤; 脑; 脑保护

A study of the protective effects of lidocaine and nerve growth factor pretreatment on cerebral ischemia/reperfusion injury in gerbils XIE Jiu-dong, WANG Di-fen. Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China

Corresponding author: WANG Di-fen, Email: dfwang6@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To study the protective effects of lidocaine and nerve growth factor (NGF) pretreatment on cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury. **Methods** Fifty-four Mongolian gerbils were randomly divided into nine groups; normal group (Group A), lidocaine control group (Group L), NGF control group (Group N), lidocaine pretreatment groups at the point of 12, 24, 48 hours (named respectively Group L12, L24, L48), NGF pretreatment groups with NGF given 12, 24, 48 hours before injury (named respectively Group N12, N24, N48), with 6 animals in each group. Except Group A, the carotid artery on both sides were occluded for 20 minutes, then they were released to allow reperfusion. Alteration of apoptosis was observed with terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) and the expression of Bcl-2 and Bax was assessed by immunohistochemistry method. **Results** No apoptosis, Bcl-2 and Bax were found in Group A. In lidocaine or NGF pretreatment group, the expression of Bcl-2 (Group L12: 36.60 ± 3.31 , Group L24: 34.73 ± 1.82 , Group L48: 65.17 ± 1.53 ; Group N12: 35.70 ± 1.18 , Group N24: 37.30 ± 3.86 , Group N48: 62.77 ± 2.91) was obviously increased comparing with control group (Group L: 24.53 ± 1.48 , Group N: 25.43 ± 1.85), but the number of the apoptosis (Group L12: 32.87 ± 0.99 , Group L24: 31.90 ± 4.14 , Group L48: 24.50 ± 0.70 ; Group N12: 32.80 ± 1.27 , Group N24: 32.83 ± 1.30 , Group N48: 23.30 ± 0.86) and Bax expression (Group L12: 33.47 ± 1.21 , Group L24: 33.70 ± 1.20 , Group L48: 24.67 ± 2.09 ; Group N12: 32.17 ± 2.21 , Group N24: 31.97 ± 1.79 , Group N48: 23.27 ± 1.20) were significantly decreased comparing with the control group (the number of the apoptosis; Group L 67.43 ± 3.92 , Group N 67.80 ± 3.82 ; Bax: Group L 59.73 ± 1.32 , Group N 59.37 ± 1.54 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$). In lidocaine and NGF pretreatment groups, the number of cell apoptosis and expression Bax were significantly lower at 48 hours than those at 12 hours or 24 hours, but the cell expression Bcl-2 was obviously higher (all $P < 0.05$). However, there was no difference between lidocaine and NEG pretreatment groups at each time point in regard of the number of cell apoptosis, expression of Bcl-2 and Bax. **Conclusion** Lidocaine and NGF pretreatment before cerebral I/R can alleviate I/R injury to the cerebral tissue. The protective effect was most obvious when the treatment was given 48 hours before ischemia. The mechanism may be related with an increase in expression of Bcl-2 as well as a decrease in Bax level.

【Key words】 Lidocaine; Nerve growth factor; Pretreatment; Cerebral ischemia/reperfusion injury; Protective agent

已知神经元凋亡是脑缺血/再灌注(I/R)后迟发性神经细胞损伤的重要形式之一。Bcl-2 是一个与细胞存活有关的基因,其表达增加可导致缺血神经元发生凋亡。本实验中用利多卡因与神经生长因子(NGF)对脑 I/R 损伤沙土鼠进行预处理,观察再灌注后 Bcl-2、Bax 的表达及神经元凋亡情况,探索其对 I/R 损伤的保护作用及第二效应时间窗,并比较两者的脑保护作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂:盐酸利多卡因注射液(常州康普药业有限公司生产),NGF(武汉海特生物制药股份有限公司生产),Bcl-2、Bax 免疫组化试剂盒及原位末端缺刻标记法(TUNEL)原位细胞凋亡检测试剂盒(购自北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2 方法:成年蒙古种沙土鼠 54 只(购自浙江省实验动物中心),体重 50~85 g,按随机数字表法分为 9 组,即假手术组(A 组)、利多卡因对照组(L 组)、NGF 对照组(N 组)、利多卡因预处理组(L12、L24、L48 组)和 NGF 预处理组(N12、N24、N48 组),每组 6 只。药物预处理方法:L12、L24、L48 组分别在脑缺血前 12、24 和 48 h 腹腔注射质量分数为 2% 的利多卡因 20 mg/kg, L 组用相同方法给予等量生理盐水;N12、N24、N48 组分别在脑缺血前 12、24 和 48 h 按文献^[1-2]方法经侧脑室注入 NGF 0.05 g/L, N 组用相同方法注入等量无菌人工脑脊液。

1.3 I/R 动物模型制备:腹腔注射戊巴比妥麻醉动物后,分离双侧颈总动脉,用无创微动脉夹夹闭,20 min 后松夹使双侧颈总动脉血流再灌注。A 组不行 I/R 处理,其余操作相同。缺血过程中,未出现昏迷、癫痫、抽搐等并发症的动物均予以剔除^[3]。

1.4 标本的取材及处理:再灌注 24 h 麻醉动物,按文献^[4]方法,断头取脑,从视交叉后 1 mm 及 5 mm 处冠状面切开鼠脑,取中间块放入相同固定液中继续固定 24 h。组织块行常规水洗、脱水、苯酚浸泡、石蜡包埋,连续切成 4 μm 厚的切片。

1.5 阳性细胞检测

1.5.1 凋亡细胞检测:采用 TUNEL 法,操作程序按试剂盒说明书进行,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素轻度复染;阴性对照不加脱氧核苷酸末端

转移酶(TdT);阳性对照为试剂盒中提供的已知 TUNEL 阳性切片。TUNEL 阳性细胞为细胞核中出现棕黄色颗粒。

1.5.2 Bcl-2、Bax 蛋白检测:采用免疫组化 PV-6001 二步法,按试剂盒说明书进行操作;阴性对照用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗,其余步骤相同;阳性对照为试剂盒中提供的已知 Bcl-2、Bax 蛋白染色阳性标本切片。Bcl-2 和 Bax 阳性细胞为胞质出现棕黄色颗粒。

1.5.3 图像分析:采用细胞图像分析系统对切片进行分析。在光镜下(×400)直接计数海马 CA1 区 5 个视野的凋亡细胞及 Bcl-2、Bax 阳性细胞,每个视野总细胞数不少于 100 个。

1.6 统计学处理:应用 SPSS 11.5 统计软件,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,两组数据比较采用 *t* 检验,多组数据的两两比较采用 *q* 检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

A 组海马 CA1 区 TUNEL、Bax、Bcl-2 染色呈阴性表达。表 1 及彩色插图页 1~3 结果显示,利多卡因与 NGF 预处理组间相应时间点神经细胞凋亡数和 Bcl-2、Bax 阳性细胞数差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)。利多卡因及 NGF 预处理各时间点组较相应对照组 CA1 区神经细胞凋亡数、Bax 阳性细胞数显著减少,Bcl-2 阳性细胞数显著增加,以预处理 48 h 最显著(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。利多卡因与 NGF 预处理各时间点组间比较,48 h 组比其他时间组 CA1 区神经细胞凋亡数、Bax 阳性细胞数显著减少,而 Bcl-2 阳性细胞数显著增加(均 *P* < 0.05)。

表 1 各组动物脑缺血/再灌注后凋亡细胞数及 Bax、Bcl-2 阳性细胞数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	凋亡细胞数(个)	Bax 阳性细胞数(个)	Bcl-2 阳性细胞数(个)
L 组	6	67.43 ± 3.92	59.73 ± 1.32	24.53 ± 1.48
L12 组	6	32.87 ± 0.99 ^{ac}	33.47 ± 1.21 ^{ac}	36.60 ± 3.31 ^{ac}
L24 组	6	31.90 ± 4.14 ^{ac}	33.70 ± 1.20 ^{ac}	34.73 ± 1.82 ^{ac}
L48 组	6	24.50 ± 0.70 ^b	24.67 ± 2.09 ^b	65.17 ± 1.53 ^b
N 组	6	67.80 ± 3.82	59.37 ± 1.54	25.43 ± 1.85
N12 组	6	32.80 ± 1.27 ^{ac}	32.17 ± 2.21 ^{ac}	35.70 ± 1.18 ^{ac}
N24 组	6	32.83 ± 1.30 ^{ac}	31.97 ± 1.79 ^{ac}	37.30 ± 3.86 ^{ac}
N48 组	6	23.30 ± 0.86 ^b	23.27 ± 1.20 ^b	62.77 ± 2.91 ^b

注:L、L12、L24、L48 组:利多卡因对照组及缺血前 12、24、48 h 预处理组,N、N12、N24、N48 组:神经生长因子对照组及缺血前 12、24、48 h 预处理组;与相应 L 组或 N 组比较,**P* < 0.05, ^b*P* < 0.01;与相应 L48 组或 N48 组比较,^c*P* < 0.05

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.04.012
 基金项目:贵州省优秀科技教育人才省长专项基金资助项目 [2005]220
 作者单位:550004 贵州,贵阳医学院附属医院 ICU(谢久东现在厦门大学附属中山医院 ICU 工作)
 通信作者:王迪芬,Email:dfwang6@yahoo.com.cn

3 讨论

3.1 预处理与 I/R 损伤:预处理是一定的损伤或刺激触发机体组织内源性抗损伤机制,以减轻后续损伤的现象。1986 年 Murry 等^[5]最初提出缺血预处理对心脏 I/R 损伤有保护作用。1990 年 Kitagawa 等^[6]证实脑缺血预处理可以诱导脑对缺血的耐受。预处理的保护效应具有时相性,这种效应可在处理后即刻发生并持续数小时,也可以发生于预处理后更长时间,即延迟保护作用,称为保护作用的“第二窗口”。本实验中分别在沙土鼠脑缺血前 12、24、48 h 给予利多卡因或 NGF 预处理,结果发现与相应 I/R 对照组比较,预处理各组对沙土鼠脑 I/R 诱导的神经细胞凋亡均有明显的抑制作用,其中以预处理 48 h 组效果最为明显,这可能与保护作用的第二时间窗效应有关。

3.2 I/R 损伤与细胞凋亡:许多研究显示细胞凋亡是脑 I/R 迟发性损伤的主要形式之一。Renolleau 等^[7]研究表明脑 I/R 损伤可诱导神经元凋亡。细胞发生凋亡时 DNA 迅速被核酸内切酶降解,产生 180~200 bp 或其倍数的寡核苷酸碎片,这是细胞凋亡的一个显著特征,是细胞凋亡的最可靠指标。细胞凋亡的发生机制可能与氧化损伤、钙稳态失衡、线粒体损伤等因素共同作用有关。本实验中 TUNEL 染色检测凋亡细胞结果提示,假手术组未见阳性凋亡细胞;而各预处理组及 I/R 对照组均可见凋亡细胞,尤以 I/R 对照组更为显著。这可能与 I/R 引起细胞内钙超载、自由基生成增多、游离脂肪酸增多及兴奋性氨基酸释放增加有关。

3.3 Bcl-2 的抗凋亡及 Bax 的促凋亡作用:Bcl-2 基因是在 1984 年由 Tsujimoto 等^[8]从滤泡性淋巴瘤瘤中分离出来的一种癌基因。首先,Bcl-2 蛋白与细胞器(尤其是线粒体外膜,核被膜、内质膜)上相关联的稳定蛋白 C-末端疏水性氨基酸结合,使其活性下降,通过其 BH3 结构域与 Bcl-2 家族的促凋亡蛋白形成异源二聚体,从而维持促凋亡成员在细胞内的定位分布,保护细胞不进入凋亡程序;其次,高浓度的 Bcl-2 可抑制正在凋亡的细胞内质网中 Ca^{2+} 释放。Murphy 等^[9]研究发现,Bcl-2 通过抑制钙超载并提高对高钙的耐受性来抑制细胞凋亡。另外,Bcl-2 直接或间接与细胞信号转导蛋白(如 P53)结合而调控凋亡。Bcl-2 也有抗氧化作用,抑制自由基的产生,调节细胞的氧化还原状态,抑制细胞内反应性氧自由基的生成及活性;同时还可诱导细胞内源性抗氧化剂的表达,保护其活性,清除氧自由基。

细胞凋亡发生与否和 Bcl-2 表达量有关。Chen 等^[10]研究发现,Bcl-2 基因缺乏鼠脑缺血后梗死体积增大、神经功能缺损增加,且与基因缺乏程度相关,而转基因方法使细胞 Bcl-2 蛋白表达增加,在体外及体内均可保护神经元免受多种有害因素引起的损害或减轻损害。Ferrer 等^[11]研究发现,脑 I/R 发生后,Bcl-2 的表达有一定时间效应。徐忠信等^[12]研究发现,细胞凋亡、Bcl-xL 和 Bax 表达于 I/R 后 24~48 h 达高峰。本实验结果显示,Bcl-2 表达高的利多卡因及 NGF 预处理各组凋亡细胞减少,尤其是预处理 48 h 组更为明显,与徐忠信等报道相一致。Bax 是一个促进凋亡的亚族,其与 Bcl-2 有很高的同源性,主要存在于胞质。近年来发现 Bcl-2 还可以与 Bax 结合,Bax 表达水平增加可拮抗 Bcl-2 的作用,促进凋亡^[13]。Bax 与 Bcl-2 形成异源二聚体,抑制 Bcl-2 活性,使凋亡易于发生。有学者认为,在生理情况下,Bax 可能在膜上形成通道,从而导致细胞凋亡,而 Bcl-2 能通过与 Bax 结合抑制 Bax 所致的凋亡。脑缺血后 Bcl-2、Bax 表达与神经细胞存活有密切关系。Bax 占优势时促进细胞死亡,Bcl-2 占优势时阻止细胞死亡^[14]。由此可见,Bax 与 Bcl-2 在细胞凋亡过程中存在相互作用,而且两种相似蛋白的聚合作用可能是调节细胞功能的共同机制。本实验结果显示,在 Bax 表达高的 I/R 对照组凋亡细胞明显增多。而 Bcl-2/Bax 比值高的预处理各组较比值低的 I/R 对照组凋亡细胞减少。

3.4 利多卡因与 NGF 的脑保护作用:利多卡因是一种临床上应用比较广的酰胺类局麻药,近年来在动物实验中发现,利多卡因为一种潜在的神经保护剂,对缺血、缺氧脑功能的改善及脑细胞结构和生化的稳定具有重要作用^[15]。本课题组前期的研究显示,1~10 $\mu\text{mol/L}$ 的利多卡因对谷氨酸所致大鼠大脑皮质神经元损伤具有保护作用^[16]。NGF 是最早发现的一种神经营养因子,具有提高神经递质活性,促进多种合成代谢,调节神经元代谢与生存环境,维持其存活、生长、分化、再生和成熟,增加神经细胞的体积,刺激神经轴突的增生和定向生长等生物学效应^[17]。

本研究结果提示,利多卡因和 NGF 预处理均可引起 Bcl-2 表达增加,并降低 Bax 表达,减少了细胞凋亡的发生,从而产生神经细胞保护作用,两者结果无明显差异。利多卡因和 NGF 预处理对沙土鼠的保护作用均存在一定的时间效应。本研究提示,在缺血前 48 h 对沙土鼠先给予利多卡因和 NGF 预处

理,对增强 Bcl-2 的表达及抑制 Bax 的表达作用最明显,其具体机制目前还未明确。鉴于细胞凋亡的调控是多因素的,因此利多卡因及 NGF 是否还存在其他调控细胞凋亡的机制需要进一步探讨。

参考文献

- [1] 李兵,章翔,张志文,等. 脑室内注射胰岛素对全脑缺血后大鼠海马 CA1 区 Bcl-xL 蛋白表达及神经元凋亡的影响. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 464-466.
- [2] J. 布瑞希. 电生理学方法. 范世藩, 红振裕, 译. 上海: 上海科学出版社, 1963: 360.
- [3] 汪长胜, 霍正禄, 杨瑞和, 等. 沙土鼠短暂性脑缺血后海马 CA1 区细胞凋亡及亚低温的影响. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 726-729.
- [4] 蒋祝昌, 毕桂南, 石胜良. 黄皮酰胺对高血压局灶性脑缺血/再灌注大鼠 Bcl-2 蛋白表达和细胞凋亡的影响. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 289-292.
- [5] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia; a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74: 1124-1136.
- [6] Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, et al. "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain. *Brain Res*, 1990, 528: 21-24.
- [7] Renolleau S, Aggoun-Zouaoui D, Ben-Ari Y, et al. A model of transient unilateral focal ischemia with reperfusion in the P7 neonatal rat; morphological changes indicative of apoptosis. *Stroke*, 1998, 29: 1454-1460.
- [8] Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science*, 1984, 226: 1097-1099.
- [9] Murphy AN, Bredesen DE, Cortopassi G, et al. Bcl-2 potentiates the maximal calcium uptake capacity of neural cell mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 9893-9898.
- [10] Chen J, Graham SH, Chan PH, et al. Bcl-2 is expressed in neurons that survive focal ischemia in the rat. *Neuroreport*, 1995, 6: 394-398.
- [11] Ferrer I, López E, Blanco R, et al. Bcl-2, Bax, and Bcl-x expression in the CA1 area of the hippocampus following transient forebrain ischemia in the adult gerbil. *Exp Brain Res*, 1998, 121: 167-173.
- [12] 徐忠信, 钱佳利, 包晓群, 等. 流式细胞术检测局灶性脑缺血/再灌注 Bcl-xL 和 Bax 蛋白表达. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 473-475.
- [13] 徐忠信, 包晓群, 饶明俐. Bcl-2 基因家族与细胞凋亡及其在脑缺血中的表达. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 499-501.
- [14] Harris MH, Thompson CB. The role of the Bcl-2 family in the regulation of outer mitochondrial membrane permeability. *Cell Death Differ*, 2000, 7: 1182-1191.
- [15] 雷洪伊, 张庆国, 徐世元. 利多卡因脑保护作用机制的研究进展. 国外医学麻醉学与复苏分册, 2003, 24: 33-34.
- [16] 韩爱龙, 王迪芬, 梅治, 等. 利多卡因对谷氨酸致大鼠大脑皮质神经元损伤的保护作用研究. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 751-752.
- [17] Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science*, 1987, 237: 1154-1162.

(收稿日期: 2009-08-18)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

选择性诱导型一氧化氮合酶抑制剂能更有效治疗脓毒性休克

比利时学者最近对诱导型一氧化氮合酶(iNOS)选择性抑制剂 BYK191023 和去甲肾上腺素(NE)治疗脓毒性休克的效果进行了比较。研究人员将 24 只母羊麻醉后进行机械通气,并按 1.5 g/kg 向腹腔内注入粪便制备脓毒症动物模型,将制模成功的动物随机均分为 NE 组、BYK 组和 NE+BYK 联合组 3 组($n=8$),用侧流暗视野显微镜监测舌下微循环。结果显示:联合组的平均动脉压和肾血流量均高于其他两组,但心排血指数和全身血管阻力 3 组间无明显差异。与 NE 组相比,BYK 组肠系膜血流量和氧合指数增加,但平均肺动脉压和血乳酸均降低。发生腹膜炎 18 h 后,BYK 组有效微血管密度和灌注血管比例均高于 NE 组。3 组动物生存期无明显差异。研究人员认为,在改善脓毒症患者的肺动脉压、气体交换、肠系膜血流量、微循环和血乳酸方面,选择性 iNOS 抑制剂的效果好于 NE;两者联合能够提高平均动脉压和肾血流量。

杨明星,编译自《Shock》,2010-02-10(电子版);胡森,审校

肺上皮细胞凋亡是间接急性肺损伤的主要病理机制

间接急性肺损伤具有较高的发病率和死亡率。德国科学家经过研究提出,间接急性肺损伤的一个重要病理损害可能是肺上皮细胞凋亡,可用天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)进行治疗。研究人员对 121 只 8 周龄的 C3H/HeN 雄性小鼠进行随机前瞻性对照研究。他们在 RNA 和蛋白质水平敲除 caspase-3 的表达基因,依次建立失血性休克和多细菌脓毒症模型(盲肠结扎穿孔)。发生脓毒症后 12 h 和 24 h 时,多种检测技术均显示肺上皮细胞凋亡增多;反映急性肺损伤的指标,如肺部细胞因子、蛋白质漏出、髓过氧化物酶活性升高,肺脏组织病理学改变明显。向小鼠气管内滴注 caspase-3 时,可以减轻肺细胞凋亡和炎症反应,减缓急性肺损伤的进展,从而显著提高失血性休克脓毒症小鼠的 10 d 存活率。研究人员相信,肺上皮细胞凋亡是失血性休克脓毒症急性肺损伤发病的一个重要病理机制,动物实验显示 caspase-3 可用于治疗间接急性肺损伤。

杨明星,编译自《Crit Care Med》,2010-02-11(电子版);胡森,审校

神经生长因子和依达拉奉对缺血/再灌注损伤脑保护作用的比较研究

(正文见 226 页)

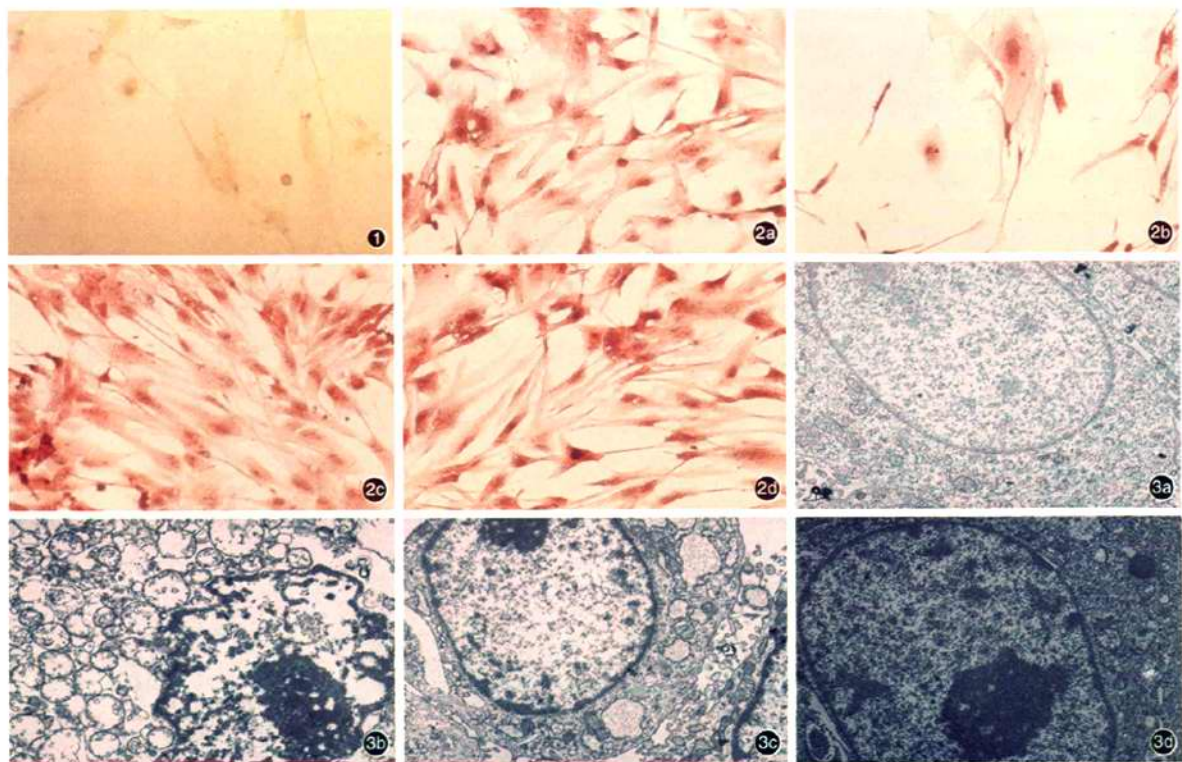


图1 光镜下观察新生乳鼠大脑皮质细胞生长7d时呈棕黄色着色 免疫组化 $\times 1\ 000$ 图2 倒置相差显微镜下观察各组新生乳鼠神经细胞形态学变化 对照组(a)细胞形态基本正常;谷氨酸药物损伤组(b)细胞胞体皱缩成球形,细胞核大部分破碎,轴突皱缩明显,有的突起断裂,网络消失,细胞数量明显减少,不少细胞破裂死亡;神经生长因子(NGF) $50\ \mu\text{g}/\text{L}$ 组(c)和依达拉奉组(d)细胞数量减少不明显,细胞基本连成网状,较多细胞保留突起,仅有少数细胞肿胀、坏死 $\text{HE}\ \times 200$ 图3 透射电镜下观察各组新生乳鼠神经细胞超微结构改变 对照组(a)细胞形态基本正常;谷氨酸药物损伤组(b)染色质浓缩、边聚,核膜出现溶解、断裂,胞质内细胞器数量明显减少,线粒体出现严重肿胀、嵴消失,呈空泡样或固缩;粗面内质网严重扩张;NGF $50\ \mu\text{g}/\text{L}$ 组(c)和依达拉奉组(d)神经元病理改变较药物损伤组明显减轻,核膜完整,细胞器损伤也明显减轻 醋酸双氧铀-柠檬酸铅双染 $\times 2\ 000$

利多卡因与神经生长因子预处理对沙土鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用

(正文见 234 页)

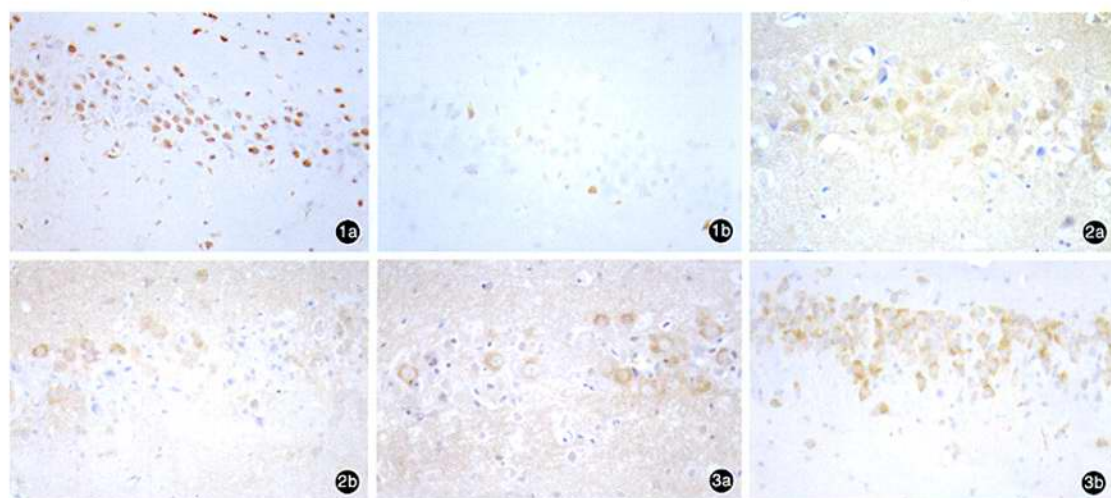


图1 光镜下观察沙土鼠脑缺血/再灌注后脑组织海马CA1区细胞凋亡情况 利多卡因对照组(a)可见大量凋亡细胞,细胞核中出现棕黄色颗粒;利多卡因预处理48 h组(b)可见少数几个凋亡细胞 TUNEL $\times 400$ 图2 光镜下观察沙土鼠脑缺血/再灌注后脑组织海马CA1区Bax表达改变 利多卡因对照组(a)可见大量的Bax阳性细胞及空泡变性细胞;利多卡因预处理48 h组(b)可见少量的Bax阳性细胞 免疫组化 $\times 400$ 图3 光镜下观察沙土鼠脑缺血/再灌注后脑组织海马CA1区Bcl-2表达改变 利多卡因对照组(a)可见少量Bcl-2阳性细胞,细胞核层次破坏明显;利多卡因预处理48 h组(b)可见大量Bcl-2阳性细胞,细胞核层次清晰 免疫组化 $\times 400$

利多卡因与神经生长因子预处理对沙土鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用

作者: 谢久东, 王迪芬
作者单位: 谢久东(厦门大学附属中山医院ICU), 王迪芬(贵阳医学院附属医院ICU, 贵州, 550004)
刊名: 中国危重病急救医学 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE
年, 卷(期): 2010, 22(4)
被引用次数: 0次

参考文献(17条)

1. J. 布瑞希;范世藩;红振裕 电生理学方法 1963
2. Murphy AN;Bredesen DE;Cortopassi G Bcl-2 potentiates the maximal calcium uptake capacity of neural cell mitochondria 1996
3. Tsujimoto Y;Finger LR;Yunis J Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t (14:18) chromosome translocation 1984
4. Renolleau S;Aggoun-Zouaoui D;Ben-Ari Y A model of transient unilateral focal ischemia with reperfusion in the P7 neonatal rat:morphological changes indicative of apoptosis 1998
5. Kitagawa K;Matsumoto M;Tagaya M "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain 1990
6. Murry CE;Jennings RB;Refiner KA Preconditioning with ischemia delay of lethal cell injury in ischemic myocardium 1986
7. 蒋祝昌;毕桂南;石胜良 黄皮酰胺对高血压局灶性脑缺血/再灌注大鼠Bcl-2蛋白表达和细胞凋亡的影响[期刊论文]-中国危重病急救医学 2005(5)
8. 汪长胜;霍正禄;杨瑞和 沙土鼠短暂性脑缺血后海马CA1区细胞凋亡及亚低温的影响[期刊论文]-中国危重病急救医学 2000(12)
9. 徐忠信;包晓群;饶明俐 Bcl-2基因家族与细胞凋亡及其在脑缺血中的表达[期刊论文]-中国危重病急救医学 2001(8)
10. 徐忠信;钱佳利;包晓群 流式细胞术检测局灶性脑缺血/再灌注Bcl-xL和Bex蛋白表达[期刊论文]-中国危重病急救医学 2001(8)
11. Ferrer I;Lopez E;Blanco R Bcl-2, Bax, and Bcl-x expression in the CA1 area of the hippocampus following transient forebrain ischemia in the adult gerbil 1998
12. Chen J;Graham SH;Chan PH Bcl-2 is expressed in neurons that survive focal ischemia in the rat 1995
13. 李兵;章翔;张志文 脑室内注射胰岛素对全脑缺血后大鼠海马CA1区Bcl-xL蛋白表达及神经元凋亡的影响[期刊论文]-中国危重病急救医学 2001(8)
14. Levi-Montalcini R The nerve growth factor 35 years later 1987
15. 韩爱龙;王迪芬;梅治 利多卡因对谷氨酸致大鼠大脑皮质神经损伤的保护作用研究[期刊论文]-中国危重病急救医学 2008(12)
16. 雷洪伊;张庆国;徐世元 利多卡因脑保护作用机制的研究进展[期刊论文]-国外医学(麻醉学与复苏分册) 2003(1)
17. Harris MH;Thompson CB The role of the Bcl-2 family in the regulation of outer mitochondrial

相似文献(8条)

1. 学位论文 [张慧君 鞘内注射抗-脑源性神经营养因子对大鼠后足切割痛觉的影响 2008](#)

研究背景:目前关于脑源性神经生长因子(BDNF)在神经病理性疼痛和炎性疼痛中的作用研究广泛,已经初步证实BDNF是神经病理性疼痛和炎性疼痛的产生和维持中极为重要的神经递质。对于脊髓中BDNF水平的干预能起到减轻痛觉过敏的效果。然而当前对于BDNF在切割痛觉的产生维持以及切割后痛觉过敏等过程中扮演的角色仍知之甚少。而切割痛觉广泛存在于生活当中,人类深受其害,外科手术后的疼痛问题解决尚不够满意。这些都促使对切割痛觉的机理做更深入研究。本实验就是力图探究脊髓背角和背根神经节(DRG)中BDNF在切割痛觉发生中的作用。

方法:在异氟醚麻醉下纵行切割大鼠后足,在手术后不同时点取脊髓和DRG观察脊髓背角和DRG中水平变化和表达定位。分别应用免疫荧光双重标记法和免疫组织化学方法检测BDNF水平。观察利多卡因坐骨神经阻滞对脊髓背角和DRG内BDNF水平的影响。分别在切割前一小时内鞘内和腹腔内注射抗BDNF血清,观察其对切割后足大鼠的行为学改变。

结果:大鼠后足切割导致其同侧DRG和腰段脊髓BDNF水平上调,而胸段没有明显变化。脊髓中BDNF水平上调主要定位于神经元而不是星形胶质细胞或小胶质细胞。切割前应用局麻药利多卡因阻滞坐骨神经能够阻滞同侧DRG和腰段脊髓BDNF水平上调。鞘内注射抗BDNF血清能显著抑制切割引起的痛觉过敏。腹腔注射抗BDNF血清无上述效果。

结论:上述研究表明,切割导致的同侧DRG和腰段脊髓背角中BDNF水平上调与躯体感觉传入神经功能密切相关。而增高的BDNF积极参与切割诱发的痛觉过敏。

2. 期刊论文 [韩爱龙,王迪芬,梅治,刘灵敏,刘鲜林,吴承龙 利多卡因对谷氨酸致大鼠大脑皮质神经元损伤的保护作用研究-中国危重病急救医学2008,20\(12\)](#)

脑缺血、缺氧时大量兴奋性氨基酸(EAA)尤其是谷氨酸(Glu)爆发性释放,EAA过度激活,使某些受体在正常生理刺激下引起第二信使效应放大,突触后神经元过度兴奋、溃变、坏死。这就是所谓的兴奋性毒性[1]。目前Glu的兴奋性毒性作用于缺血性脑损伤的研究最多。脑缺血时突触前Glu释放增加,再摄取减少,导致N-甲基-D-天门冬氨酸受体过度兴奋,Ca²⁺大量内流,产生离子依赖性兴奋性毒性。我们前期的研究和文献报道显示,临床上常用药物洛纳酮、神经生长因子、异丙酚和依达拉奉等对神经细胞均有保护作用[2-4];而利多卡因在

3. 学位论文 [曾媛 利多卡因对慢性应激成年小鼠海马齿状回神经元再生的影响及其机制 2004](#)

第一部分:目的:观察利多卡因对慢性应激成年小鼠海马齿状回神经元再生的影响及其作用机制。结论:成年小鼠海马齿状回存在神经元再生现象,慢性应激可以抑制神经元再生,利多卡因能够阻止慢性应激的抑制作用,并可能是通过影响肾上腺皮质激素水平和脑源性神经生长因子来促进神经元再生的。第二部分:目的:以体外培养的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤(PC12)细胞作为中枢神经细胞模型,观察NMDA对PC12细胞增殖的影响及利多卡因对受NMDA损伤的PC12细胞增殖的作用。结论:NMDA可以通过抑制大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞DNA合成而影响细胞的增殖活性,利多卡因能拮抗NMDA对细胞增殖的抑制作用。

4. 期刊论文 [曾媛,吴新民,李云峰,于寿忠,ZENG Yuan, WU Xin-min, LI Yun-feng, YU Shou-zhong 利多卡因对慢性应激成年小鼠海马齿状回神经元再生的影响-中华医学杂志2007,87\(19\)](#)

目的 观察利多卡因对慢性应激成年小鼠海马齿状回神经元再生的影响及其作用机制。方法 将24只体重约16~26 g的成年雄性昆明种小鼠随机分为3个组(n=8):(1)正常对照组(C组):只注射生理盐水不接受应激刺激;(2)单纯慢性应激组(S组):每日注射生理盐水后接受不同应激原的交替刺激;(3)慢性应激复合利多卡因用药组(L组):每日注射利多卡因后接受不同应激原的交替刺激;反复应激14 d后注射5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)标记处于分化期的细胞。实验结束时取小鼠肾上腺HE染色,并取海马区冰冻切片应用免疫组织化学的方法分别观察不同组小鼠BrdU阳性细胞和脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的情况。结果 与C组比较,S组小鼠肾上腺皮质排列不整、髓质结构不清;海马齿状回BrdU标记的新生细胞及脑源性神经生长因子减少(P<0.05);L组与C组比较差异无统计学意义(P>0.05)。结论 成年小鼠海马齿状回存在神经元再生现象,慢性应激可以抑制神经元再生,利多卡因能够阻止这种抑制并可能是通过影响肾上腺皮质功能和脑源性神经生长因子等来促进神经元再生的。

5. 学位论文 [周亚净 消炎镇痛液不同途径伍用牛痘疫苗致炎皮提取物对大鼠坐骨神经损伤修复的作用 2009](#)

目的:周围神经损伤尤其是慢性卡压所致的坐骨神经损伤是临床上的常见病,其功能恢复的程度直接影响着病人生活的质量,因此如何促进受损神经的再生与修复一直是临床研究的重要课题。影响神经再生与修复的因素很多,其中损伤处的微环境是最主要的影响因素。一直以来常用的消炎镇痛液对微环境起着重要的调节作用,目前随着牛痘疫苗致炎皮提取物注射液(Extract from Rabbit Skin Inflamed by Vaccinia V irus for Injection, ERSV)越来越多的用于神经修复的治疗,其给药途径从肌肉注射、静脉输注到腹腔神经丛、蛛网膜下腔也在不断拓宽。本实验采用SD大鼠,参照Bennett and Xie设计的坐骨神经慢性卡压模型,探讨消炎镇痛液伍用ERSV, ERSV于受损神经周围直接给药对神经修复的作用是否优于肌肉注射。旨在为临床治疗提供依据。

方法:雄性SD大鼠80只,体重280±20克,随机分为4组,每组20只;A组为假手术组(正常对照组),B组为模型组(卡压对照组),C组为神经周围给予消炎镇痛液,肌肉注射ERSV,D组为神经周围给予消炎镇痛液和ERSV。用10%水合氯醛300mg/kg腹腔注射麻醉后,大鼠左侧卧位于操作台上,股部去毛,在无菌操作下暴露右下肢坐骨神经。A组仅暴露神经而不进行结扎处理,即缝合切口;B、C、D三组行CCI造模。选择坐骨神经分成三支前的1cm主干部位,以4/0铬制羊肠线松扎四道,每道间隔1mm,打结松紧以肢体轻微抽动为宜,并在神经管旁置管缝合切口。对侧下肢肌注庆大霉素(0.2ml,10mg/ml)预防感染。各组每天经导管注射用水0.2ml,防止导管阻塞。造模后14天大鼠为反应最强烈更易激发,取材后镜下观察到神经水肿、轴突变性、数目减少、髓鞘崩解(Guilband报道该模型建立需要14天)证明CCI模型制备成功。B组14天后继续经导管注射用水0.2ml直至取材。C、D两组在14天通过所置的管注射消炎镇痛液(5mg/ml复方倍他米松0.05ml+2%利多卡因0.05ml+0.5mg/ml维生素B120.05ml+灭菌用水0.05ml)。从第15天起,C组每天注射混合液0.2ml(注射用水0.1ml+2%利多卡因0.05ml+0.5mg/ml维生素B120.05ml),同时肌肉注射ERSV0.1ml。D组是将ERSV0.1ml加在混合液中替代注射用水,直到取材。四组分别于CCI术后第14天、21天、28天测坐骨神经功能指数(Sciatic functional index, SFI)并且在各组中随机取7只大鼠,麻醉下暴露坐骨神经,观察神经的大体变化;测量神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)及振幅(Amplitude, APT)并取材;在光镜和电镜下观察坐骨神经的超微结构、作图样分析计算神经轴突数目和髓鞘厚度;用免疫组化法观察神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)的数目变化。

结果:

- SFI A组约为-0.2各时间点无明显变化。B组维持在-33左右。C、D组第21日均高于B组而低于A组;第28天C组明显大于B组(P<0.05);D组大于B组非常显著(P<0.01);D组明显大于C组(P<0.05);组内比较C、D两组28天时明显优于21天时(P<0.05),优于14天时更为明显(P<0.05)。

- NCV与AMP与A组比,B、C、D三组第21天降低非常显著(P<0.01);第28天明显降低(P<0.05)。21、28天C、D两组均高于B组(P<0.05);D组明显高于C组(P<0.05);C、D两组分别与28天、14天时进行组内比较升高非常显著(P<0.05;P<0.01)。

- 轴突计数和髓鞘厚度C、D组第21、28日均大于B组低于A组;D组明显大于C组(P<0.05);C、D两组分别与28天、14天时进行组内比较升高非常显著(P<0.05;P<0.01)。

- 免疫组织化学 A组的NGF不表达或少量表达。B、C、D、E组在变性及再生神经纤维的轴索和雪旺细胞(SC)的胞膜均有一定数量的表达。图像分析结果显示:损伤处神经的平均灰度指数:组内比,B、C、D三组28日均大于21天和14天;但B组无统计学意义;21、28天时C、D两组均大于B组(P<0.05;P<0.01),D组大于C组(P<0.05)。

- 大体及组织病理学观察大体观察 A组神经光滑,与周围组织无粘连。造模后14天,B、C、D各组坐骨神经明显充血、水肿、增粗,外膜颜色较红。21、28天B组减轻不明显,C、D组充血、水肿明显减轻,外膜的颜色较红14天变白。D组充血、水肿明显轻于C组。光镜下观察A组神经纤维排列整齐,髓鞘完好。第14天时B、C、D组神经纤维排列紊乱,髓鞘脱落神经束严重,神经轴突密度减少,可见大量的脱落髓鞘。在28天时B组神经纤维的排列和轴

突数目有所增多,但与C、D两组间时间比较有明显差异。C、D组的神经纤维排列较整齐,方向性较好,雪旺细胞增殖明显,神经纤维生长较好,而D组明显优于C组,镜下可见髓鞘变厚、轴突数量增多。上述神经修复情况28天C、D两组明显好于21天。电镜下观察在第14天时,A组神经完整,结构规则;第28天时B组轴突部分断裂,脊膜消失融合,微丝微管减少。C组大部分脊膜消失融合,可见微丝微管,损伤较轻,髓鞘变厚,板层变规则,但D组有髓神经纤维的数量、轴突直径、髓鞘厚度、轴突内线粒体、微丝、微管、数量等均大于D组。C、D两组修复情况均明显好于21天时。

结论:1.消炎镇痛液伍用ERSVV有利于损伤神经的修复。2.ERSVV神经周围给药对受损神经的修复作用比肌肉注射更好。

6. 期刊论文 张蜀平. 游志清. 宋晓峰. 黄欣 糖尿病神经病变的药物治疗进展 -西南军医2007, 9 (2)

本文阐述了严格控制血糖对治疗糖尿病神经病变的作用,论述了使用三环化合物、抗惊厥药物、利多卡因和慢心律、辣椒素及神经节苷脂等可治疗糖尿病神经病变的疼痛症状,并介绍了在防治该病的神经病变方面可试用血管扩张剂、必需脂肪酸、抗氧化剂、甲基维生素B12及神经生长因子等。

7. 期刊论文 哈尔滨医科大学学报2000年第34卷(1~6期)主题词索引 -哈尔滨医科大学学报2000, 34 (6)

(按汉语拼音顺序排列,根据《医学主题词注释字顺表》标引主题词)

A

癌,支气管源性 Sleeve resection of the bronchus and the pulmonary artery in the treatment of bronchogenic cancer(ZHANG Lin-you et al)(2): 142

B

白血病慢性粒细胞性白血病急变期的细胞遗传学研究(蔡莹等)(1): 36

三氧化二砷对急性早幼粒细胞白血病患者骨髓细胞系的影响(杨惠芬等)(1): 63

急性白血病时纤维蛋白原溶解系统的变化(周志健等)(1): 69

米托蒽醌为主联合化疗治疗白血病55例临床观察(李晓云)(6): 453

白内障周边囊膜穿刺破囊法治疗囊膜破损的外伤性白内障15例(韩冰)(6): 444

白内障摘除术白内障超声乳化辅以斧劈式碎核式技术(佟琪等)(4): 304

败血症超大剂量静脉注射丙种球蛋白佐治新生儿败血症(姚笠等)(3): 198

鼻咽肿瘤病毒感染与北方低发区鼻咽癌发生关系的初探(林春艳等)(5): 371

病毒,乙型肝炎慢性乙肝患者抗病毒治疗血清IL-10、sIL-2R、TNF水平变化的临床观察(王岩等)(5): 343

病毒疫苗新城疫病毒疫苗对小鼠S180肉瘤抑瘤作用的实验研究(苏雁欣等)(1): 15

利用噬菌体肽库技术进行抗原中和位点的鉴定(陈鹤等)(4): 246

不育,男性抗精子抗体阳性男性不育患者精液中Na⁺-K⁺-ATPase活性的改变(边淑玲等)(2): 122

抗精子抗体阳性男性不育患者血清、精液中SOD活性和MDA含量的变化(边淑玲等)(4): 281

C

插管,气管内尼卡地平在围气管插管期维持血流动力学稳定作用的研究(康华等)(4): 283

异丙酚诱导复合胸段硬膜外阻滞对预防气管插管反应的研究(姜丽华)(4): 286

出血血浆凝血因子制剂在严重出血性疾病中的应用(于军等)(3): 229

错功能调节器(FR-III)矫治安氏III类错畸形疗效观察(刘向岩等)(3): 216

D

胆囊疾病胆囊十二指肠瘘11例临床分析(周文学等)(6) 448

蛋白酶依钙蛋白酶及其抑制剂的研究近况(隋立森等)(3): 230

基质金属蛋白酶-2、-9在大鼠卵巢黄体中的作用(于晓光等)(6): 391

电生理学心肌顿抑组织一氧化氮含量的变化(丁钢等)(5): 316

多发性硬化多发性硬化病人体内高水平cICAM-1和TNF- α 的研究(阎晓波等)(4): 255

E

二尖瓣狭窄二尖瓣狭窄伴左房血栓的球囊成形术治疗(于玲范等)(1): 51

F

肥胖症单纯性肥胖青少年体脂分布与血压及胰岛素抵抗(项莹等)(2): 119

肺肿瘤新建1例人肺鳞癌细胞系(黄韵等)(4): 237

应用重组基底膜侵袭技术对人肺腺癌细胞侵袭能力的研究(王春梅等)(5): 313

肺瘤外科治疗技术的改进(张明文等)(5): 360

分子生物学肺腺癌高低转移细胞系Anip973、AGZY83-a中野生型p53基因过表达研究(阎承慧等)(4): 240

G

肝昏迷视觉诱发电位对亚临床肝性脑病的诊断价值(王一林等)(1): 65

对合并贫血的亚临床肝性脑病皮层功能的临床研究(刘春水等)(6): 457

肝炎,病毒性病毒性肝炎患者血清GM-CSF和IL-8水平的检测及其意义(穆锦江等)(1): 61

肝炎,酒精性大鼠酒精肝模型的制备(杨致富等)(2): 111

肝硬变肝硬化患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-8、 β 2微球蛋白相关性的研究(周福润等)(6): 430

肝硬化患者肾脏血液动力学研究(张晶等)(6): 427

肝肿瘤外周血中肝癌细胞转移的检测(陈克林等)(5): 367

高血压原发性高血压患者运动前后心功能与ANP变化的相互关系及临床意义(关德明等)(3): 193

黑龙江省1999年高血压抽样调查总结(傅世英等)(4): 272

科素亚降压效果观察及对比分析(赵翠萍等)(5): 350

组织纤溶酶原激活物及其抑制剂与原发性高血压的关系(赵洪清等)(5): 386

盐酸噻那普利治疗原发性高血压的临床应用观察(盐酸噻那普利治疗原发性高血压观察协作组)(6): 406

高脂血症血脂康治疗老年高脂血症的临床疗效观察(姜礼红等)(5): 352

股动脉股动脉断裂致小腿坏死误诊骨筋膜室综合征2例报告(赵宝权等)(6): 459

股骨颈骨折双极人工股骨头置换术治疗高龄股骨颈骨折(王毅等)(2): 115

股骨头坏死两种不同方法治疗股骨头缺血坏死的实验研究(李毅等)(6): 412

骨折内固定治疗C1型骨盆骨折8例体会(王国文等)(2): 117

骨质疏松 Effect of fluoride and calcium on serum LPO in ovariectomized rats(ZHAO Ya-jun et al)(1):12

骨肿瘤尤文肉瘤细胞凋亡及p15表达的研究(张震宇等)(4): 292

肢体肿瘤保肢手术的几个问题(陶天遵等)(6): 418

冠状动脉疾病女性冠心病影响因素分析(关德明等)(6): 436

H

- 红斑狼疮, 全身性系统性红斑狼疮患者血浆一氧化氮检测的意义(闻颖等) (5): 373
喉肿瘤喉部肿瘤与人类乳头状瘤病毒相关性研究(徐秀玉等) (5): 319
呼吸窘迫综合征, 成人维生素E和二甲基砒油酸型ARDS防治作用的研究(孙惠明等) (1): 31
黄疸, 梗阻性梗阻性黄疸犬血浆内皮素与肾脏损伤的研究(杨国夫等) (3): 179

J

- 基因定向克隆构建RAB5A基因真核细胞表达载体(陈宇等) (2): 79
基因, 病毒 HPV16L1重组蛋白在甲醇营养型酵母菌中的诱导表达及鉴定(李秀荣等) (1): 3
基因, 结构肺腺基因组nm23-H1基因的扩增及异常分析(于景翠等) (1): 6
甲状旁腺人胎甲状旁腺细胞培养形态与功能的研究(邵升等) (6): 409
甲状旁腺病自身免疫性甲状旁腺病患者血浆中可溶性Fas水平测定(关秀茹等) (1): 71
甲状旁腺炎桥本氏甲状旁腺炎患者T淋巴细胞Fas抗原的表达的实验性研究(关秀茹等) (4): 293
尖牙钛-镍螺旋弹簧与弹力线尖牙远中的临床应用对比研究(张晔等) (6): 455
尖锐湿疣重组人IL-2在治疗外阴、阴道尖锐湿疣中的应用(陈彦云等) (5): 348
矫形外科学先天性腓骨缺损2例报告(赵宝权等) (1): 72
胶原离心法制得角膜胶原膜的检测与实验研究(韩晓梅等) (2): 100
戒毒伽玛刀联合靶点戒毒5例临床初步报告(李冰等) (1): 73
结核, 肺 UTILIN“S”对肺结核患者免疫功能的影响(孔英君等) (1): 29
阿拉伯酸甘露聚糖检测对肺结核的诊断价值(孔英君等) (4): 279
无反应性结核病(杨朝辉等) (5): 383
近视准分子激光原位角膜磨镶术治疗近视临床观察(刘畅等) (5): 365

K

- 抗生素国产罗红霉素胶囊的人体生物利用度和药代动力学(杜智敏等) (6): 438

L

- 流产, 人工钳刮术前口服米索前列醇软化扩张宫颈(石大维等) (2): 147
流感抗病毒1号中药在鸡胚中对流感病毒的抑制作用(杨怡姝等) (5): 329
卵巢肿瘤上皮性卵巢癌纤连蛋白的表达和意义(吕雯等) (2): 98
抗细胞凋亡基因Bcl-2和Bax与卵巢肿瘤的关系(李佩玲等) (3): 174

M

- 麻黄素旋光法测定盐酸麻黄碱滴鼻剂的含量(金钊等) (3): 222
麻醉七氟醚注入法紧闭麻醉(郑方等) (5): 354
异丙酚复合氯胺酮在婴幼儿麻醉中的应用(齐玉华等) (5): 377
麻醉, 局部艾司洛尔在颈丛神经阻滞中的应用(齐玉华等) (4): 286
麻醉, 全身异丙酚, 咪唑安定和依托咪酯全麻诱导对眼压的影响(毛亚红等) (2): 126
安氟醚和七氟醚对腹部手术机体耗氧量的影响(崔敏等) (3): 205
全麻复合硬膜外阻滞在高血压患者行喉镜根治术中的应用(姜丽华等) (3): 210
麻醉, 硬膜外低温利多卡因硬膜外阻滞用于急诊剖宫产术(程平瑞等) (3): 220
麻醉前用药麻醉前应用阿托品对气道分泌物作用的临床研究(郑丽宏等) (2): 129
酶联免疫吸附测定酶联免疫吸附测定法在医学研究中的新进展(张莹等) (4): 306
免疫学技术免疫组织化学法在淋巴管研究中的应用(张云芳等) (1): 74

N

- 囊尾蚴病融合蛋白dot-ELISA法检测猪囊尾蚴病人循环抗体(王敏等) (1): 8
脑动静脉畸形血管内新型液体栓塞剂的研制(石志松等) (6): 415
脑梗塞急性脑梗塞的红细胞膜流动性及生化指标改变(许艳等) (1): 24
以两组临床综合征同时发病的腔隙性梗塞(吴江等) (2): 145
降纤酶治疗急性脑梗塞的临床再评价(于永发等) (4): 261
脑膜瘤脑膜瘤细胞X线敏感性实验研究(林志国等) (2): 91
脑疝 86例车祸致颅脑为主的多发伤处理(杨立庄等) (3): 214
脑梗塞和血栓形成脑血栓形成急性期血小板体积的观察(刘芳等) (4): 303
脑损伤, 急性创伤性轴索损伤中细胞骨架的研究进展(张相彤等) (1): 77
脑缺血 IL-1 β 对大鼠脑缺血再灌注损伤的意义(杜柏岩等) (2): 124
MgSO₄对大鼠脑缺血-再灌注损伤电生理方面的影响(杨春晓等) (4): 258
脑肿瘤 X线诱导人脑胶质瘤细胞系凋亡及相关基因表达的实验研究(林志国等) (1): 39
脑转移瘤90例临床分析(李俊石等) (5): 363
尿氮NAG检测的临床应用(关庆柏等) (5): 375
牛磺酸线性滴定法测定牛磺酸的含量(张乐华等) (3): 221
牛皮癣银屑病治疗寻常型银屑病30例疗效观察(李芄华等) (2): 140
银屑病合并急性白血病14例临床分析(李晚霞等) (2): 143

P

- 皮肤一种简单的小鼠皮肤移植方法(樊拥军等) (5): 332
平滑肌瘤消化道平滑肌瘤的诊断及治疗(董新舒等) (1): 46
剖腹产术后剖宫产率增高的原因分析(孙瑞月等) (3): 218

Q

- 器官保存药物H、Y、D对大鼠肝脏低温保存损伤的保护作用(孙备等) (1): 88
低温灌洗LW液和Euro-Collins液保存离体鼠肺效果的组织形态学比较研究(李刚等) (2): 105
青光眼氧自由基在原发性急性闭角型青光眼中作用(李颖等) (2): 103
闭角型青光眼发作期应用消炎痛的临床观察(李雪等) (2): 137

R

- 妊娠妊娠期人类微小病毒B19感染及其防治(陈瑛等) (4): 309

乳腺肿瘤 I ~ II 期乳腺癌患者机体细胞免疫功能的探讨(赵金鹏等) (1): 18
遗传性乳腺癌(刘连新等) (2): 152
血管内皮生长因子在乳腺癌中的表达及其临床意义(杜金荣等) (5): 341

S

腮腺炎慢性复发性腮腺炎导管灌注治疗临床分析(高瑞驹等) (4): 300
三叉神经痛伽玛刀治疗原发性三叉神经痛20例临床观察(张金伟等) (3): 203
色谱法, 高速液相反相高效液相色谱法测定乳糖酸阿齐霉素注射剂的含量(刘红梅等) (3): 225
烧伤真皮下血管网皮瓣治疗手深度烧伤的体会(翟舒娅等) (2): 139
神经胶质瘤人脑胶质瘤细胞系X线敏感性的实验研究(沈红等) (2): 95
神经生长因子胶质细胞源性神经营养因子基因转移与基因治疗——帕金森病与运动神经元病的基因治疗进展(赵永波) (6): 464
肾肿瘤 35例肾癌的CT诊断(郎兆会等) (6): 458
生殖细胞人生殖细胞的冷冻保存(李庆雷等) (1): 75
食管颈段食管破裂9例(金维澍等) (3): 21
食管肿瘤 C-myc 癌蛋白在食管鳞癌中的表达(张庆华等) (5): 334
用手“X”成形术治疗手近侧指间关节屈曲挛缩畸形的临床观察(王力军等) (5): 379
输精管输精管动脉供应区域的实验研究(祝青国等) (4): 253
睡眠无呼吸综合征改良悬雍垂腭咽成形术(王振霖等) (1): 55
56例睡眠呼吸暂停病人临床分析(刘晓民等) (4): 294

T

肽类 C型促尿钠多肽研究现状(关德明) (5): 388
糖尿病 75例老年 II 型糖尿病患者血液流变学与心脑血管病率关系分析(王裕环等) (1): 28
BGP、ALP、HOP/Cr测定与糖尿病骨代谢的关系(孙玉倩等) (5): 346

W

外科皮瓣胸三角区真皮下血管网薄皮瓣在面颈部整容中的应用(郭杰等) (1): 67
外科学, 手术综合无血木野技术(代文杰等) (4): 311
韦格内肉芽肿 Wegener' 肉芽肿5例报告(石玉枝等) (1): 57
喂食喂养方式对儿童体格及疾病的影响(徐淑贤等) (5): 380
胃肠道肿瘤消化道平滑肌肉瘤的诊断及治疗(董新舒等) (3): 190
胃炎幽门螺杆菌与慢性浅表性胃炎患者胃液中sIgA的关系(史立君) (3): 184
胃肿瘤增殖细胞核抗原与胃癌的关系(刘连新等) (1): 21
胃远端癌口侧旁粘膜炎p53, p21的表达与残胃癌复发的关系(申强等) (1): 43
青年与老年胃癌的临床特点对比研究(王锡山等) (1): 53
贲门部浸润性癌预后的探讨(金晓明等) (3): 157
胃粘膜肠上皮化生类型与胃癌发生的关系(孙宇等) (3): 160
胃腺癌p53基因点突变的研究(曲宏岩等) (4): 243
喷洒法与口服法煌蓝色素胃镜诊断胃癌的价值(张学彦等) (6): 433
胃上部癌全胃切除与近端胃切除的疗效比较(曲宏岩等) (6): 422

X

显微镜检查, 电子不同温度停搏液鼠心灌注时大鼠心肌超微结构的观察(张海波等) (5): 326
象皮病病变组织切除自体皮回植治疗下肢象皮肿(邹志芳等) (4): 296
哮喘支气管哮喘发作与血浆内皮素-1和一氧化氮含量的研究(陈复辉等) (1): 26
消化性溃疡胃上皮细胞凋亡与消化性溃疡愈合的关系(关景明等) (2): 109
斜视间歇性外斜视手术时机探讨(鲍东明) (5): 385
新城疫病毒新城疫病毒NP蛋白的真核表达载体的构建(于健等) (5): 323
新生儿新生儿儿缺氧缺血性脑病的CT诊断及随访(郎兆会等) (5): 381
心电图描记法心室晚电位评价AMI发生后冠状动脉供血状况的研究(关德明) (1): 49
6 047例心电图普查结果分析(徐伯楠等) (4): 297
心动过速冠状窦口周围射频消融治疗房室结折返性心动过速(于玲范等) (4): 269
心肌 p53基因导致心肌细胞凋亡及其机制探讨(滕宗艳等) (6): 402
心肌病, 酒精性酒精中毒性心肌病致急性心力衰竭猝死2例分析(朱骥伟等) (3): 封三
心肌梗塞急性心肌梗塞患者溶栓治疗前后若干血管活性物质的变化及临床意义(刘文明等) (1): 33
急性心肌梗塞患者淋巴细胞钙含量的动态观察(孙勇等) (4): 290
心绞痛不稳定心绞痛病人内皮细胞损伤的研究(张淑华等) (4): 277
心脏外科手术先天性心脏病胸骨小切口心内直视手术25例报告(祝沪军等) (3): 188
血红素血红素加氧酶-1中第39位赖氨酸对电子传递功能的影响(王秀宏等) (3): 165
血液保存新鲜脐血及其不同温度保存下凝血因子活性的动态测定(王芝琪等) (3): 177

Y

牙髓光固化复合树脂对牙髓影响的实验研究(张颖) (6): 445
眼, 人工隧道式预置线羟基磷灰石二期眶内植入术(王巾等) (6): 452
眼肿瘤 104例眼眶内肿瘤的临床治疗体会(郑建秋等) (4): 302
药理学苦参碱对豚鼠心室肌细胞胞浆 (Ca²⁺)_i 的影响(艾静等) (4): 235
药物毒理学消抗安胎口服液慢性毒性作用的实验研究(张威等) (1): 10
药物评价胃宝冲剂对实验性胃粘膜损伤的保护作用(乔国芬等) (3): 168
格列吡嗪胶囊人体药动学及相对生物利用度的研究(曲福军等) (3): 196
必压生治疗咯血的临床疗效及安全性的观察(石玉枝等) (3): 212
泰特对阿霉素所致大鼠心肌损伤的保护作用(刘秀丽等) (4): 264
胰岛成年猪和大鼠胰岛分离纯化的实验研究(黄跃南等) (4): 249
胰腺炎重症急性胰腺炎的治疗选择(乔海泉等) (6): 450
移植劈离肝移植肝脏的应用解剖学研究(宿华威等) (3): 170
肝移植术后移植肝无功能的影响因素(孙备等) (6): 467
移植, 同种异体活体亲属肾移植1例报告(高治忠等) (4): 298
移植排斥血浆置换在控制肾移植排斥反应中的应用(任野平等) (3): 182

移植物生存胸腺内注射转基因抗原延长移植皮片存活期(张鹰等)(2): 82

Z

蔗糖酶唾液蔗糖酶表观Km的测定(姜玉梅等)(2): 148

真菌竹鼠马尔尼菲青霉菌感染的病理学研究(朱宏等)(6): 404

诊断, 心血管 nRT-PCR法检测心肌活组织中柯萨奇B组病毒RNA的临床意义(张烁等)(4): 266

止痛腰部硬膜外注吗啡用于胸腹部术后止痛(陆祖绚等)(2): 132

吗啡用于病人术后硬膜外自控镇痛与PCIA的临床比较(李淑艳等)(3): 208

重症肌无力胸腺摘除及前纵隔脂肪廓清术治疗重症肌无力(谭佩林等)(1): 59

周围神经源性桡神经损伤(张信英等)(3): 186

椎间盘移位经皮髓核摘除术治疗颈椎间盘突出症(王宏辉等)(2): 133

经皮切吸和胶原酶溶解联合治疗腰椎间盘突出症(吴薇)(6): 441

8. 学位论文 [吴双 心力衰竭时干预交感神经对心脏结构重构和交感神经重构的影响](#) 2007

目的

交感神经激活在心力衰竭(CHF)发生、发展中扮演着重要的角色, 心衰时不仅存在心脏结构重构, 还存在交感神经重构。1、本研究对心衰大鼠心脏结构、功能和交感神经支配进行研究, 并给予不同抑制交感神经方法进行干预, 探讨交感神经干预对心衰心脏结构重构和交感神经重构的影响。2、观察上胸段硬膜外阻滞(TEB)对扩张型心肌病(DCM)心力衰竭患者心脏结构、功能和自主神经的影响, 探讨TEB治疗DCM心力衰竭的临床疗效。

方法

1、建立大鼠心力衰竭模型, 随机分为心衰组、TEB治疗组、卡维地洛治疗6周组、卡维地洛治疗12周组和苯酚神经毁损组, 并设立正常对照组。按组给予不同的干预治疗, 其中TEB组给予硬膜外间断注射罗哌卡因6周, 对心脏交感神经进行间断阻滞; 卡维地洛治疗分别给予卡维地洛灌胃6周和12周; 苯酚神经毁损组给予硬膜外1次性注射苯酚甘油, 对交感神经进行完全阻断。应用血液动力学和超声心动分析心脏结构和功能; 光镜及电镜观察心肌组织病理学变化; 检测心肌中去甲肾上腺素(NE)的含量; RT-PCR、Western Blotting和免疫组化测定酪氨酸羟化酶(TH)、神经生长因子(NGF)mRNA和蛋白的表达。2、DCM心力衰竭患者随机分为TEB组和对照组。对照组采用常规药物治疗, TEB组在常规药物治疗的基础上联合应用TEB, 即给予患者硬膜外间断注射利多卡因(每隔2h注入0.5%利多卡因3~5ml), 夜间睡眠时暂停给药, 两组治疗疗程均为1个月。所有患者于治疗前和治疗1个月后进行超声心动图检查, 测定心脏结构和功能指标。同时对比治疗前后的血浆NE水平和心率变异性(HRV)。

结果

1、TEB组和卡维地洛治疗12周组均能明显改善心衰大鼠心脏结构和功能($P \leq 0.05$), 使组织病理学变化减轻; 卡维地洛治疗6周组和苯酚神经毁损组上述指标变化则不明显, 神经毁损甚至使部分指标恶化。心衰时存在心脏交感神经重构, 交感神经纤维分布减少, 导致心脏交感神经支配, TH、NGF蛋白和mRNA表达下降, 心肌NE减少。TEB治疗和卡维地洛治疗12周明显增加心肌中TH、NGF蛋白和mRNA的表达($P \leq 0.05$); 使心肌NE增加, 逆转心衰时心脏交感神经重构。卡维地洛治疗6周和苯酚神经毁损对心脏交感神经重构则无影响。2、TEB治疗可使DCM心衰患者心脏各腔室内径和容积缩小, 二、三尖瓣反流减少, 较治疗前和对照组差异均显著($P \leq 0.05$), 而常规药物对照组治疗前后上述指标改善则不明显。TEB组患者血浆NE水平降低较对照组更明显。两组治疗均使心衰患者HRV改善, TEB治疗对反映交感神经的功能的指标改善更明显($P \leq 0.05$)。TEB不良反应发生率, 病人耐受性良好。

结论

1、TEB治疗和卡维地洛较长疗程治疗均能改善心衰大鼠心脏结构重构和交感神经重构, 促进心衰后心脏结构和功能的恢复; 且短时间内(6周)治疗, TEB较卡维地洛效果明显; 硬膜外应用苯酚对心脏交感神经进行毁损对心衰无改善, 甚至使部分指标恶化。2、TEB治疗对DCM心衰患者疗效明显且安全, 可显著改善心衰时心脏功能和自主神经功能。

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyxx201004011.aspx

授权使用: qkzgz16(qkzgz16), 授权号: 44c6b147-15a1-46b2-a548-9ede0159cece

下载时间: 2011年5月9日