

大脑皮质梗死大鼠继发丘脑腹后外侧核损伤后 DNA 修复酶的变化

何美霞 曾进胜 华海晏 邢世会 巴云鹏

【摘要】 目的 观察大鼠大脑皮质梗死后丘脑腹后外侧核(VPN)继发性损害机制,以及抗氧化剂依布硒啉对脑损伤的改善作用。**方法** 采用易卒中型肾血管性高血压大鼠(RHRSP)建立大脑中动脉闭塞(MCAO)模型。按随机数字表法将大鼠分为假手术组、模型组、溶剂组、依布硒啉组,每组 8 只。假手术组仅暴露大脑中动脉不结扎;溶剂组和依布硒啉组术后 24 h 分别灌胃 0.5%羧甲基纤维素钠+0.02%吐温 20 的溶剂或依布硒啉各 5 ml/kg。2 周后处死大鼠取脑组织,用苏木素-伊红(HE)染色观察 VPN 细胞形态;用免疫组化法观察无嘌呤无嘧啶核酸内切酶(APE)和大肠杆菌 MutY DNA 转葡萄糖基酶(MYH)两种 DNA 修复酶的表达。**结果** HE 染色显示依布硒啉可以改善皮质梗死所致的 VPN 细胞形态异常;免疫组化显示 APE 定位于 VPN 的胞核,MYH 定位于 VPN 的胞质和胞核。模型组和溶剂组 VPN 的 APE 和 MYH 阳性细胞数(个)较假手术组显著减少(APE:57.0±14.7、49.4±12.5 比 101.0±13.6,MYH:15.0±4.7、10.4±2.5 比 56.0±13.2,均 $P<0.05$);依布硒啉组 APE 和 MYH 阳性细胞数较模型组和溶剂组显著增多(APE:72.2±7.6 比 57.0±14.7、49.4±12.5,MYH:32.2±7.6 比 15.0±4.7、10.4±2.5,均 $P<0.05$);模型组与溶剂组间 APE 和 MYH 阳性细胞数比较差异均无统计学意义。**结论** 实验性大鼠大脑皮质梗死后 2 周,VPN 的 DNA 修复酶 APE 和 MYH 水平明显下降,抗氧化剂依布硒啉可明显升高其水平,从而阻止受损细胞死亡。

【关键词】 脑梗死; 丘脑腹后外侧核; DNA 修复酶; 抗氧化剂; 大鼠

Changes in DNA repair enzymes in rat ventroposterior nucleus of the thalamus after cerebral cortex infarction HE Mei-xia*, ZENG Jin-sheng, HUA Hai-ying, XING Shi-hui, BA Yun-peng. * Department of Pharmacology, Institute of Medical Sciences, Zhengzhou University, Henan Institute of Medical Sciences, Zhengzhou 450052, Henan, China

Corresponding author: ZENG Jin-sheng, Email: zengjs@pub.guangzhou.gd.cn

【Abstract】 Objective To investigate the damage within the ventroposterior nucleus (VPN) of the thalamus after focal cortical infarction and its mechanism, and explore the effect of ebselen on the oxidative damage after cerebral cortex infarction in hypertensive rats. **Methods** Middle cerebral artery occlusion (MCAO) was induced in stroke-prone renovascular hypertensive rats (RHRSP), and the rats were divided into four groups by table of random number: sham operation group, model group, vehicle group and ebselen group, each group consisted of 8 rats. In animals subjected to sham surgery the middle cerebral artery was exposed only. Ebselen (5 ml/kg) or vehicle (a mixed solvent consisting of 0.5% carboxymethyl cellulose and 0.02% Tween 20, 5 ml/kg) was given by gastric gavage starting 24 hours after cerebral cortical infarction. Two weeks after the MCAO, the rats were sacrificed, and VPN from each group was sectioned and stained with hematoxylin-eosin (HE), and apurinic/apyrimidinic endonuclease (APE) and *Escherichia coli* MutY DNA glycosylase (MYH) were determined by immunohistochemistry. **Results** HE staining showed that ebselen ameliorated the VPN damage induced by ischemia. Immunohistochemical imaging analysis revealed a distinct nuclear staining of APE and nuclear and cytoplasm distribution of MYH in the entire region of the VPN. Compared with sham operation group, the number of APE and MYH positive cells decreased in model group and vehicle group (APE: 57.0±14.7, 49.4±12.5 vs. 101.0±13.6, MYH: 15.0±4.7, 10.4±2.5 vs. 56.0±13.2, all $P<0.05$). Compared with model group and vehicle group, the number of APE and MYH positive cells increased significantly in ebselen group (APE: 72.2±7.6 vs. 57.0±14.7, 49.4±12.5, MYH: 32.2±7.6 vs. 15.0±4.7, 10.4±2.5, all $P<0.05$); the difference of the number of APE and MYH positive cells between model group and vehicle group showed no statistical significance. **Conclusion** After 2 weeks of MCAO, there is a marked decrease of APE and MYH in VPN; ebselen can obviously increase the level of APE and MYH, and ebselen may protect the VPN of the thalamus from damage after focal cortical infarction in rats.

【Key words】 Cerebral infarction; Ventroposterior nucleus of the thalamus; DNA repair enzyme; Antioxidant; Rat

脑卒中是严重危害人类健康的常见疾病,具有高发病率、高病死率及高致残率的特点。缺血性卒中是脑卒中的主要类型,除年龄的影响因素^[1]外,临床和动物实验研究均已证明,脑梗死造成神经功能障碍不但与梗死灶局部损伤有关,而且也与远离梗死灶的相关部位发生继发性损害有关^[2]。大鼠一侧大脑中动脉的永久闭塞,不但会造成同侧大脑皮质、尾状核和豆状核梗死,而且能引起丘脑和黑质继发性退行性改变^[3-4]。脑梗死后远隔部位继发性损害机制尚未阐明,本课题组前期的研究发现,神经细胞的 DNA 氧化性损伤参与了该病理过程^[5]。本实验中进一步观察丘脑腹后外侧核(VPN)DNA 修复酶的变化,以及抗氧化剂依布硒啉是否具有保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要试剂:雄性 SD 大鼠,体重 70~100 g,由中山大学北校区动物中心提供,合格证号:SCXK(粤)2004-0011。依布硒啉为美国 Sigma 公司产品,以溶剂(0.5%羧甲基纤维素钠+0.02%吐温 20)混悬。小鼠抗大鼠无嘌呤无嘧啶核酸内切酶(APE)单克隆抗体为美国 Biology 公司产品;兔抗大鼠大肠杆菌 MutY DNA 转葡萄糖基酶(MYH)多克隆抗体为德国 Calbiochem 公司产品;辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗以及 3,3'-二氨基联苯胺(DAB)溶液为丹麦 DAKO 公司产品。

1.2 大脑皮质梗死模型制备:首先按双肾双夹法制备易卒中型肾血管性高血压大鼠(RHRSP)模型^[6]。术后 12 周,选择血压在 24.0 kPa 以上、无自发性卒中症状的 RHRSP,按文献^[7]方法制备右侧大脑中动脉闭塞(MCAO)模型。假手术组只暴露大脑中动脉,不做其他处理。

1.3 实验分组:将制模成功的 MCAO 大鼠按随机数字表法分为假手术组、模型组、溶剂组、依布硒啉组 4 组。溶剂组和依布硒啉组大鼠术后 24 h 灌胃溶剂(5 ml/kg)或依布硒啉(5 ml/kg),24 h 1 次,共 13 次。在最后一次给药 4 h 后,每组取 8 只动物进行组织学染色。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.10.005

项目基金:国家自然科学基金项目(30770764,30271485);河南省国际科技合作项目(084300510039);河南省医药卫生重点项目(200702009);河南省科技厅资金项目(072103810403)

作者单位:450052 河南,郑州大学医药科学研究院 河南省医药科学研究院药理研究室(何美霞、海海晏);中山大学附属第一医院神经内科(何美霞、曾进胜、荆世会);郑州大学第一附属医院耳鼻喉科(巴云鹏)

通信作者:曾进胜,Email:zengjs@pub.guangzhou.gd.cn

1.4 VPN 细胞形态观察及 APE、MYH 表达测定:取大鼠 VPN,常规石蜡包埋,冠状切片,片厚 5 μ m,苏木素-伊红(HE)染色,显微镜下进行细胞形态观察。免疫组化法测定 APE、MYH 的表达,一抗 APE 和 MYH 稀释度分别为 1:1 000 和 1:500;阴性对照不加一抗,只加入 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液(PBS)。显微镜下观察、拍照,采用 Kontron IBAS 2.5 全自动图像分析系统,200 倍光镜下(0.1 mm²)随机选取 3 个视野,计数阳性细胞。

1.5 统计学处理:使用 SPSS 13.0 统计软件包,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用单因素多水平的 Dunnett *t* 分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 依布硒啉对大脑皮质梗死模型大鼠 VPN 神经细胞形态的影响(彩色插页图 1):MCAO 后 2 周,HE 染色可见假手术组同侧 VPN 细胞形态规整,胞质丰富,细胞都有清晰、完整的胞核,核仁清晰可见,核膜完整无损。模型组和溶剂组同侧 VPN 细胞体积变小,胞质减少,胞核固缩。依布硒啉组同侧 VPN 细胞形态较模型组和溶剂组明显改善。

2.2 依布硒啉对大脑皮质梗死模型大鼠 VPN DNA 修复酶的影响(彩色插页图 2~3;表 1):MCAO 后 2 周,免疫组化染色可见假手术组同侧 VPN 神经细胞核有 APE 阳性表达。模型组和溶剂组同侧 VPN 的 APE 阳性细胞数均较假手术组显著减少(均 $P<0.05$)。依布硒啉组同侧 VPN 的 APE 阳性细胞数较模型组显著增加($P<0.05$)。溶剂组与模型组间无明显差异。

MYH 定位于 VPN 的胞质和胞核。模型组和溶剂组同侧 MYH 的阳性细胞数较假手术组显著减少(均 $P<0.05$)。依布硒啉组同侧 MYH 阳性细胞数较模型组显著增加($P<0.05$)。溶剂组与模型组间无明显差异。说明依布硒啉对 VPN 的损伤有明显的保护作用。

表 1 依布硒啉对大脑皮质梗死大鼠丘脑腹后外侧核 DNA 修复酶的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	APE 阳性细胞数(个)	MYH 阳性细胞数(个)
假手术组	8	101.0 $\pm$ 13.6	56.0 $\pm$ 13.2
模型组	8	57.0 $\pm$ 14.7 ^a	15.0 $\pm$ 4.7 ^a
溶剂组	8	49.4 $\pm$ 12.5 ^a	10.4 $\pm$ 2.5 ^a
依布硒啉组	8	72.2 $\pm$ 7.6 ^b	32.2 $\pm$ 7.6 ^b

注:APE:无嘌呤无嘧啶核酸内切酶,MYH:大肠杆菌 MutY DNA 转葡萄糖基酶;与假手术组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,

^b $P<0.05$

3 讨论

研究发现脑缺血损伤后损伤区肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 显著升高, 并诱导白细胞介素- 1β (IL- 1β) 表达, 同时可激活诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 并产生一氧化氮 (NO), 参与了脑损伤过程^[8]。缺氧缺血性脑损伤时存在于脑脊液中的神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 大量进入血液, 血清 NSE 浓度升高, 因此, 对该酶的检测具有早期诊断缺氧缺血性脑病的价值^[9]。本研究中把脑卒中的研究范围从卒中病灶局部扩展到远离病灶的丘脑, 探讨远离卒中病灶发生改变的机制, 对进一步阐明脑卒中后神经功能损害及恢复具有重要意义。

DNA 修复系统是机体抵御各种损害的分子基础, 对于维护基因组的稳定和完整起着至关重要的作用^[10]。人体中存在多种修复方式, 涉及多种蛋白质, 可以针对不同形式的 DNA 损伤执行修复功能^[9]。本研究中选择 APE 和 MYH 两种修复酶作为观察指标, 结果发现, APE 及 MYH 两种修复酶在假手术组有表达, 说明机体在正常情况下可维持一定水平的 APE 和 MYH 表达。有研究表明, APE 的修复作用对需氧生物的重要性表现在从细菌到哺乳动物, APE 可保护 DNA 使其免受氧化损伤^[11]。APE 的功能定位主要与细胞核有关, 但其在不同组织、器官中表达水平不一致, 同一组织内不同细胞亚群的表达模式也有所不同。神经组织中尾状核、皮质、海马等细胞中 APE 表达以细胞核为主^[12]。在本研究中观察到 APE 也是表达在 VPN 的胞核。有报道大鼠大脑中动脉缺血 2 h、再灌注 6 h 后即可见海马区 APE 表达明显下降^[13]。小鼠大脑中动脉缺血 1 h、再灌注 5 min 后即可见缺血中心区 APE 表达下降, 再灌注 4 h 后可见整个大脑中动脉供血区的 APE 表达下降, 而且脑缺血时 APE 水平降低与 DNA 氧化损伤有关^[14]。MYH 是一个对基因组稳定性起重要作用的修复酶, 本研究中发现 MYH 主要在 VPN 的胞质和胞核表达。近年来有文献报道, MYH 与某些肿瘤如直肠癌的发病有关, 但对其在脑内的表达以及在神经系统疾病中的作用研究较少^[15]。有研究发现, 缺氧使脑内线粒体 8-羟基-2-脱氧鸟苷 (8-ohdG) 水平增加的同时, MYH 也有一个应激性的增加, 说明脑内的修复酶在保护脑组织免受 DNA 氧化损伤方面发挥了重要作用^[16]。

神经细胞对活性氧 (ROS) 的存在比较敏感, ROS 过量可引发细胞的凋亡或死亡^[17]。修复酶的存在使脑组织可以有效对抗 ROS 所致的大脑病变。有

研究发现, APE 表达变化影响着细胞凋亡或死亡。APE 的表达下降增加了细胞凋亡^[18-19]; 反之, APE 表达的增加对发生氧化的神经细胞有明显保护作用^[20], 而新近有研究发现这是一种直接的作用^[21]。本研究显示, MCAO 2 周后继发性的 VPN 损伤表现为 APE 及 MYH 两种修复酶水平的明显下降, 其原因可能为 ROS 所致的氧化损伤。因为在发生 DNA 氧化性损伤后, 尽管可以通过修复酶修复受损的 DNA 来防止细胞死亡, 但严重超过 DNA 修复能力的 DNA 损伤就有可能启动细胞死亡或凋亡途径, 导致细胞死亡或凋亡。而修复酶的降低, 造成 DNA 修复功能不良乃至丧失, 使部分基因损伤后不能得到有效的修复, 继之发生细胞损伤。在其他一些神经退行性病变如帕金森病、舞蹈病、脊髓侧索硬化等也发现了 DNA 修复酶水平的降低^[22-23]。我们通过免疫双标发现, MYH 主要是在神经元表达, 而成年鼠的神经元是不可以再生的, 且有丝分裂后的细胞 DNA 修复酶水平较低, 与增殖细胞相比, 对 DNA 的修复速度也明显减慢。因此, 如何阻断 DNA 氧化损伤, 提高机体 DNA 氧化损伤修复酶活性, 减少 DNA 氧化损伤在体内蓄积, 可能对减轻损伤有重要意义。本研究中给动物灌胃依布罗啶后发现, APE 和 MYH 水平明显提高, 说明抗氧化剂依布罗啶可以部分逆转继发性 VPN 损伤。以上结果提示, 抗氧化治疗可通过调节 DNA 修复酶 APE 和 MYH 的表达对抗缺血所致的 VPN 继发性损伤, 从而起到阻止受损细胞死亡的作用。

参考文献

- [1] 李建生, 刘敬霞. 老年脑缺血实验研究与临床研究相关性的问题与思考. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 257-259.
- [2] Thomalla G, Glauche V, Weiller C, et al. Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76: 266-268.
- [3] Dihné M, Grommes C, Lutzenburg M, et al. Different mechanisms of secondary neuronal damage in thalamic nuclei after focal cerebral ischemia in rats. Stroke, 2002, 33: 3006-3011.
- [4] Binkofski F, Seitz RJ, Arnold S, et al. Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. Ann Neurol, 1996, 39: 460-470.
- [5] He M, Xing S, Yang B, et al. Ebselen attenuates oxidative DNA damage and enhances its repair activity in the thalamus after focal cortical infarction in hypertensive rats. Brain Res, 2007, 1181: 83-92.
- [6] Zeng J, Zhang Y, Mo J, et al. Two-kidney, two clip renovascular hypertensive rats can be used as stroke-prone rats. Stroke, 1998, 29: 1708-1713.
- [7] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of

- a neurologic examination. *Stroke*, 1986, 17: 472-476.
- [8] 刘焯, 涂丰霞, 陈翔, 等. 芹菜素对大鼠急性脑缺血损伤的干预作用及机制研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16: 238-241.
 - [9] 杜翠琼, 林运苍, 朱世泽, 等. 缺氧缺血性脑损伤新生兔血清神经特异性烯醇化酶改变及黄芪的保护作用. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16: 342-344.
 - [10] Chaturvedi RK, Beal MF. Mitochondrial approaches for neuroprotection. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1147: 395-412.
 - [11] 孙志扬, 李光, 孙庆文, 等. 亚低温对心肺复苏大鼠大脑海马神经元内 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 1 表达的影响. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 275-277.
 - [12] Numura M, Takagi N, Takagi K, et al. The protective effect of hepatocyte growth factor against cell death in the hippocampus after transient forebrain ischemia is related to the improvement of apurinic/apyrimidinic endonuclease/redox factor-1 level and inhibition of NADPH oxidase activity. *Neurosci Lett*, 2006, 407: 136-140.
 - [13] Chang YY, Fujimura M, Morita-Fujimura Y, et al. Neuroprotective effects of an antioxidant in cortical cerebral ischemia; prevention of early reduction of the apurinic/apyrimidinic endonuclease DNA repair enzyme. *Neurosci Lett*, 1999, 277: 61-64.
 - [14] Walton M, Lawlor P, Sirimanne E, et al. Loss of Ref-1 protein expression precedes DNA fragmentation in apoptotic neurons. *Brain Res Mol Brain Res*, 1997, 44: 167-170.
 - [15] Cleary SP, Cotterchio M, Jenkins MA, et al. Germline MutY human homologue mutations and colorectal cancer; a multisite case-control study. *Gastroenterology*, 2009, 136: 1251-1260.
 - [16] Lee HM, Wang C, Hu Z, et al. Hypoxia induces mitochondrial DNA damage and stimulates expression of a DNA repair enzyme, the Escherichia coli MutY DNA glycosylase homolog (MYH), in vivo, in the rat brain. *J Neurochem*, 2002, 80: 928-937.
 - [17] 王春波, 胡大一, 史旭波, 等. 服用小剂量阿司匹林患者的阿司匹林抵抗. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 219-223.
 - [18] Fritz G, Grösch S, Tomicic M, et al. APE/Ref-1 and the mammalian response to genotoxic stress. *Toxicology*, 2003, 193: 67-78.
 - [19] Pines A, Bivi N, Romanello M, et al. Cross-regulation between Egr-1 and APE/Ref-1 during early response to oxidative stress in the human osteoblastic HOBIT cell line; evidence for an autoregulatory loop. *Free Radic Res*, 2005, 39: 269-281.
 - [20] Vasko MR, Guo C, Kelley MR. The multifunctional DNA repair/redox enzyme Ape1/Ref-1 promotes survival of neurons after oxidative stress. *DNA Repair (Amst)*, 2005, 4: 367-379.
 - [21] Stetler RA, Gao Y, Zukin RS, et al. Apurinic/apyrimidinic endonuclease APE1 is required for PACAP-induced neuroprotection against global cerebral ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 3204-3209.
 - [22] Mazzearello P, Poloni M, Spadari S, et al. DNA repair mechanisms in neurological diseases; facts and hypotheses. *J Neurol Sci*, 1992, 112: 4-14.
 - [23] Stedeford T, Cardozo-Pelaez F, Nemeth N, et al. Comparison of base-excision repair capacity in proliferating and differentiated PC 12 cells following acute challenge with dieldrin. *Free Radic Biol Med*, 2001, 31: 1272-1278.

(收稿日期: 2010-04-24)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

血压差不能反映急性呼吸窘迫综合征合并失血性休克猪血容量不足的情况

以往研究认为, 脉压差变化是反映呼吸情况的特异性敏感指标, 其可反映心脏前负荷变化, 但该指标对潮气量小且患有急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的患者是否适用存在争议, 瑞典学者对此进行了研究。研究者选取 16 只猪为研究对象, 麻醉后给予机械通气, 并将其分为 3 组 (分别给予潮气量 10 ml/kg、呼吸频率 15 次/min, 潮气量 6 ml/kg、呼吸频率 25 次/min)。随机选取 8 只猪进行肺灌注制作 ARDS 模型 (ARDS 组), 另 8 只猪作为对照组。所有猪抽取血液总量的 40% 后给予补液制作失血性休克模型。失血后, 对照组潮气量为 10 ml/kg 时脉压差变量指数从 8.5% 升至 18.5% ($P < 0.05$); ARDS 组脉压差的变化与对照组相似, 从 7.1% 升至 20.1% ($P < 0.05$)。在对照组, 把通气量从 10 ml/kg 降到 6 ml/kg, 可以使脉压差降低 40%, 所以脉压差是指示血容量不足的一个有效指标, 而与呼吸频率无关; 在 ARDS 组, 低潮气量下的脉压差却是一个不可靠的指示低血容量的指标, 无统计学意义。研究者认为, 对于肺功能正常的失血性休克猪, 脉压差的变化是指示血容量不足的一个可靠指标, 潮气量及呼吸频率对其无影响; 对于 ARDS 的失血性休克猪, 其潮气量较正常低, 其脉压差的变化不能很好地反映血容量不足。

方涛, 编译自《Anesthesiology》, 2010, 113: 630-638; 胡森, 审核

注射活化替加色罗- α 后可使脓毒性休克患者抗炎因子基因表达下调

近日, 为确定应用活化的替加色罗- α (DAA) 对脓毒性休克患者炎症状态是否有影响, 研究人员采集患者血液中的单核细胞, 研究 γ -干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10 (IL-10) 的基因表达情况。研究人员选取两个重症监护病房 (ICU) 脓毒性休克患者进行前瞻性队列研究, 采集注射时 (T1) 和注射后 36 h (T2) 血样, 利用实时定量聚合酶链反应 (PCR) 检测血浆细胞因子和细胞内 TNF- α 、IL-10、IFN- γ 的 mRNA 表达变化。32 例患者被随机分为两组: 16 例患者应用 DAA ($24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 96 h, 记为 DAA+; 16 例患者因低血小板禁用 DAA 作为对照, 记为 DAA-。研究结果显示: 在 T1 时相, 两组患者血浆 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 的 mRNA 表达水平近似; 在 T2 时相, DAA+ 患者 IFN- γ mRNA 表达明显下降, DAA- 则无明显下降 ($P = 0.008$); 存活者中, DAA+ 患者 IFN- γ 和 IL-10 mRNA 表达均下调 (P 值分别为 0.010 和 0.038)。与存活者相比, 死亡患者中应用 DAA 者 IL-10 mRNA 过度表达 ($P < 0.001$)。试验结果证明, 脓毒性患者注射 DAA 36 h 后 IL-10 mRNA 表达不下调是预后不佳的征象, 提示 DAA 不能逆转预后。研究者得出结论, DAA 能够减少脓毒性休克患者抗炎细胞因子的表达, 使 IL-10 和 IFN- γ mRNA 表达下调。

刘先奇, 编译自《Crit Care》, 2010, 14: R163; 胡森, 审核

大脑皮质梗死大鼠继发丘脑腹后外侧核损伤后 DNA 修复酶的变化

(正文见 587 页)

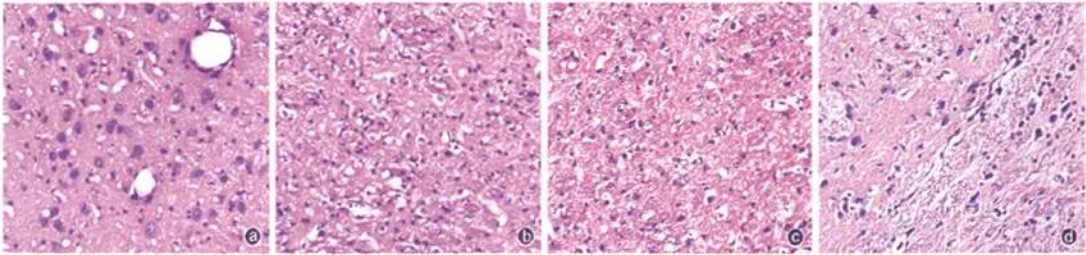


图1 光镜下观察易卒中中型肾血管性高血压大鼠(RHRSP)右侧大脑中动脉闭塞(MCAO)后2周同侧丘脑腹后外侧核(VPN)细胞形态。假手术组(a)VPN细胞形态规整,胞体轮廓清晰可见;模型组(b)VPN细胞胞体皱缩,胞质减少;溶剂组(c)VPN细胞体积变小,胞质减少,胞核固缩;依布硒啉组(d)VPN细胞形态明显改善,部分细胞可见细胞轮廓,胞质较丰富 HE ×200

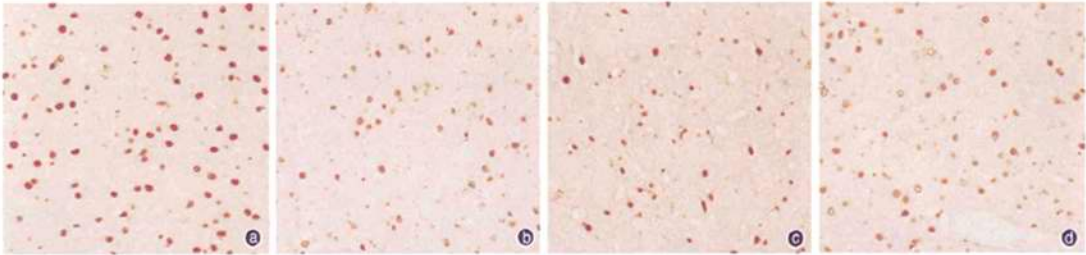


图2 光镜下观察易卒中中型肾血管性高血压大鼠(RHRSP)右侧大脑中动脉闭塞(MCAO)后2周同侧丘脑腹后外侧核(VPN)无嘌呤无嘧啶核酸内切酶(APE)的表达。假手术组(a)APE阳性反应物主要位于神经细胞的胞核,分布均一;模型组(b)和溶剂组(c)APE阳性细胞显著减少,APE免疫反应产物丢失,阳性反应物分布密度明显下降;依布硒啉组(d)APE阳性细胞数显著增加 免疫组化 ×200

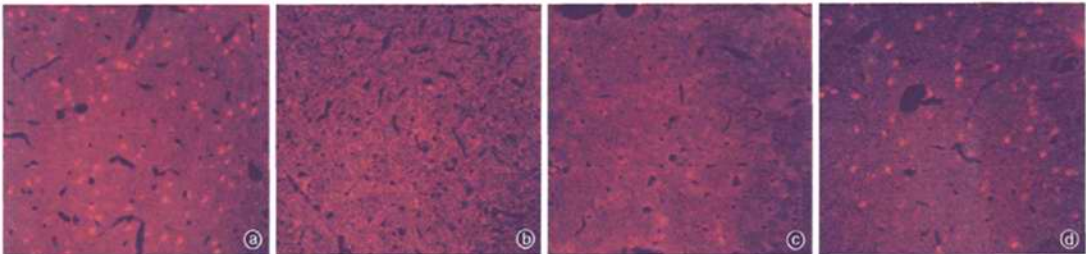


图3 光镜下观察易卒中中型肾血管性高血压大鼠(RHRSP)右侧大脑中动脉闭塞(MCAO)后2周同侧丘脑腹后外侧核(VPN)大肠杆菌MutY DNA 转葡萄糖基酶(MYH)的表达。假手术组(a)VPN神经细胞的胞质和胞核有明显的MYH阳性细胞表达;模型组(b)和溶剂组(c)MYH阳性细胞数明显减少,MYH阳性细胞的荧光强度显著下降;依布硒啉组(d)MYH阳性细胞数及荧光强度均显著增加 免疫组化 ×200

心室纤颤时心肌缝隙连接蛋白 Cx43 的变化

(正文见 595 页)

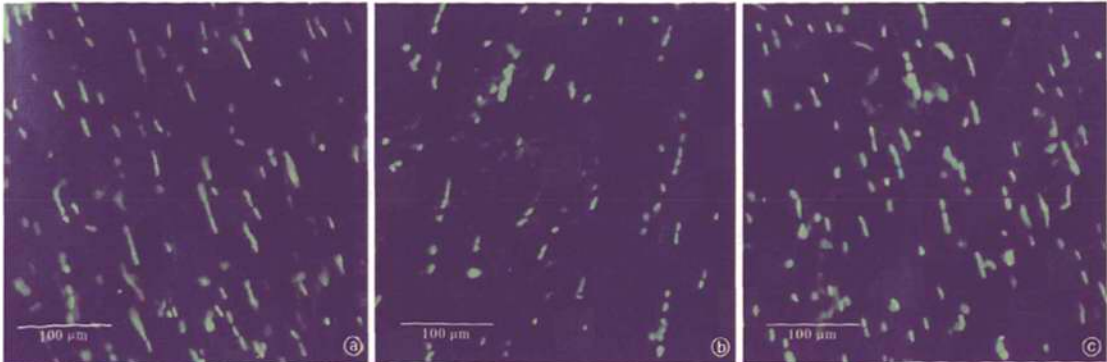


图1 激光共聚焦显微镜下观察各组家猪心肌缝隙连接蛋白Cx43的表达。假手术组(a)心肌组织Cx43荧光信号强,形态清晰,分布均匀,排列有序;心室纤颤模型组(b)Cx43荧光信号弱,形态模糊,排列紊乱,呈现不均一分布;缝隙连接改造剂ZP123干预组(c)Cx43荧光信号较强,形态相对清晰,不均一分布的程度较模型组(b)减轻 免疫荧光 ×40