

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000109

雷公藤红素后处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后脑组织 NF- κ B 及 TNF- α 、IL-1 β 的影响

张朝弘, 刘丹彦

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨雷公藤红素后处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤的影响及其作用机制。**方法:**健康成年 SD 大鼠 64 只, 雌雄各半, 随机分为 4 组($n=16$): 假手术组(S 组)、雷公藤红素对照组(S+C 组)、局灶性脑缺血再灌注组(I/R 组)、雷公藤红素后处理组(I/R+C 组)。线栓法制作大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)2 h-再灌注 24 h 模型。S 组在假手术后经腹腔注射二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)0.3 ml/kg, S+C 组在假手术后经腹腔注射雷公藤红素 3 mg/kg, I/R 组在再灌注 5 min 经腹腔注射 DMSO 0.3 ml/kg, I/R+C 组在再灌注 5 min 经腹腔注射雷公藤红素 3 mg/kg。在再灌注前 5 min 和再灌注后 24 h 进行神经功能缺失评分; 在再灌注后 24 h 进行氯化三苯四唑氮(2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride, TTC)染色观察脑梗死体积及梗死体积百分比, HE 染色观察缺血侧海马 CA1 区病理改变, ELISA 方法测定缺血侧脑组织肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)含量, Western blot 方法测定缺血侧脑组织核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)p65 及其抑制蛋白(inhibitor of κ B, I κ B) α 蛋白表达水平。**结果:**与 S 组、S+C 组分别比较, I/R 组和 I/R+C 组神经功能缺失评分、脑梗死体积及梗死体积百分比、TNF- α 及 IL-1 β 含量、NF- κ B p65 蛋白表达水平均升高, I κ B α 蛋白表达水平降低($P<0.01$), 缺血侧海马 CA1 区有明显病理损伤。与 I/R 组比较, I/R+C 组神经功能缺失评分、脑梗死体积及梗死体积百分比、TNF- α 及 IL-1 β 含量、NF- κ B p65 蛋白表达水平均降低, I κ B α 蛋白表达水平升高($P<0.01$), 缺血侧海马 CA1 区病理损伤较轻。S 组与 S+C 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**雷公藤红素后处理可以减轻大鼠局灶性脑 I/R 损伤, 其作用机制可能与抑制 NF- κ B 的活化, 减少 TNF- α 及 IL-1 β 产生, 从而减轻炎症反应有关。

【关键词】雷公藤红素; 脑缺血再灌注损伤; 后处理**【中图分类号】**R743.33**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-11-22Effect of celastrol postconditioning on NF- κ B, TNF- α , IL-1 β in brain after focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats

Zhang Zhaohong, Liu Danyan

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effects and the mechanism of celastrol postconditioning against focal cerebral ischemia-reperfusion(I/R) injury in rats. **Methods:** Sixty-four SD rats with half males and half females were randomly divided into 4 groups($n=16$): sham operation group(group S), celastrol control group(group S+C), focal cerebral I/R group(group I/R), celastrol postconditioning group(group I/R+C). Focal cerebral I/R models were produced by occlusion of middle cerebral artery for 2 h followed by 24 h of reperfusion. Dimethyl sulfoxide(DMSO) 0.3 ml/kg was injected intraperitoneally after the sham operation in group S; celastrol 3 mg/kg was injected intraperitoneally after the sham operation in group S+C; DMSO 0.3 ml/kg was injected intraperitoneally at 5 min after the reperfusion in group I/R and celastrol 3 mg/kg was injected intraperitoneally at 5 min after the reperfusion in group I/R+C. The neurologic deficit scores were measured at 5 min before the reperfusion and at 24 h after the reperfusion. The infarct volume and the infarct volume fraction were detected by TTC staining. The pathological changes in CA1 region of ischemic hippocampus were detected by

HE staining. The content of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in ischemic brain were detected by ELISA. The protein expression of nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65 and inhibitor of κ B (I κ B) α in ischemic brain were detected by Western blot. **Results:** The neurologic deficit scores, the infarct volume and the infarct volume fraction, the content of TNF- α and IL-1 β , the protein expression of NF- κ B p65 were

作者介绍: 张朝弘, Email: zhangzhaohong87925@qq.com, 研究方向: 围术期脑保护。

通信作者: 刘丹彦, Email: liudanyan418@qq.com。

基金项目: 国家临床重点专科建设项目[编号: 财社[2011]170 号]; 重庆医学重点学科建设项目[编号: 渝卫科教[2007]2 号]。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150127.1530.027.html> (2014-04-01)

all significantly higher in group I/R and I/R+C than in group S and S+C respectively. The protein expression of I κ B α was significantly lower in group I/R and I/R+C than in group S and S+C respectively ($P<0.01$). The neurologic deficit scores, the infarct volume and the infarct volume fraction, the content of TNF- α and IL-1 β , the protein expression of NF- κ B p65 were all significantly lower in group I/R+C than in group I/R and the protein expression of I κ B α was significantly higher in group I/R+C than in group I/R ($P<0.01$). The pathological changes in CA1 region of ischemic hippocampus were significantly attenuated in group I/R+C than in group I/R. The difference between group S and group S+C was not statistical significant ($P>0.05$). **Conclusion:** Postconditioning with celastrol attenuates focal cerebral I/R injury in rats; which might be related to inhibit the activity of NF- κ B, reduce the production of TNF- α and IL-1 β , attenuate the inflammatory response in brain.

[Key words] celastrol; cerebral ischemia-reperfusion; postconditioning

脑缺血再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 损伤是常见的缺血性脑卒中并发症。研究减轻脑 I/R 损伤的药物及其作用机制, 对于改善患者预后具有一定的临床意义。核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 可促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等细胞因子的表达, 同时这些细胞因子又可进一步活化 NF- κ B, 造成持续或放大的炎症反应^[1]。炎症反应是脑 I/R 损伤发生的重要机制之一。雷公藤红素是雷公藤的一个单体化合物, 研究证实具有减轻脑缺血缺氧性损伤的作用^[2]。本研究拟在大鼠的局灶性脑 I/R 损伤模型中使用雷公藤红素后处理, 观察雷公藤红素是否能够减轻局灶性脑 I/R 损伤, 研究其作用机制是否与抑制 NF- κ B 的活化、减少 TNF- α 及 IL-1 β 产生有关, 为雷公藤红素在脑 I/R 损伤方面的临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

健康成年清洁级 SD 大鼠 64 只, 雌雄各半, 2 月龄, 体重 250~300 g, 由重庆医科大学实验动物中心提供, 随机分为 4 组 ($n=16$): 假手术组 (S 组)、雷公藤红素对照组 (S+C 组)、局灶性脑缺血再灌注组 (I/R 组)、雷公藤红素后处理组 (I/R+C 组)。

1.2 药品、试剂及实验仪器

雷公藤红素 (上海晨易生物科技有限公司, 批号 120910), 二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) (美国 Amersco 公司, 批号 0281), 氯化三苯四唑氮 (2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride, TTC) (美国 SIGMA 公司, 批号 T8877), 大鼠 IL-1 β ELISA 试剂盒、大鼠 TNF- α ELISA 试剂盒、Nc-细胞核/浆蛋白抽提试剂盒 (北京康为世纪生物科技有限公司), BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司), NF- κ B p65 抗体、抑制蛋白 (inhibitor of κ B, I κ B) α 抗体 (美国 Santa Cruz 公司, 批号 sc-372, sc-371)。Allegra 64R 高速冷冻离心

机 (美国 Beckman 公司), 全波长酶标仪 (芬兰 Thermo 公司), ChemiDoc XRS 凝胶/发光图像分析系统 (美国 Bio-Rad 公司), BX5/TF 显微镜及 U-CMAD3 数码相机 (日本 Olympus 公司)。

1.3 动物模型制备

I/R 组和 I/R+C 组采用线栓法制作大鼠大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO)-再灌注模型^[3]。以 10% 水合氯醛 (400 mg/kg) 腹腔注射麻醉后, 仰卧位固定, 颈正中切口, 分离出右侧颈总动脉及颈内、颈外动脉, 在颈外动脉近心端和远心端结扎并切断, 用动脉夹夹闭颈总动脉和颈内动脉, 用眼科剪于颈外动脉残端作一小切口, 用直径约 0.2 mm 的鱼线线头包指甲油制成的线栓从颈外动脉残端经过颈总动脉分叉处插入颈内动脉, 插入后用丝线结扎, 打开颈内动脉处动脉夹, 继续插入线栓至长度为距颈总动脉分叉处约 18~20 mm 微感阻力时, 结扎颈外动脉残端, 打开颈总动脉处动脉夹, 观察无活动性出血后缝合切口。栓塞成功大鼠 (神经功能缺失评分在 2 分及以上者为栓塞成功) 在缺血后 2 h 再次水合氯醛腹腔注射麻醉后拔线栓至颈外动脉残端行再灌注 24 h。S 组和 S+C 组不进行线栓操作。S 组在假手术后经腹腔注射 DMSO 0.3 ml/kg, S+C 组在假手术后经腹腔注射雷公藤红素 3 mg/kg (20 mg 雷公藤红素溶于 2 ml DMSO), I/R 组在再灌注后 5 min 经腹腔注射 DMSO 0.3 ml/kg, I/R+C 组在再灌注后 5 min 经腹腔注射雷公藤红素 3 mg/kg。术中维持大鼠肛温在 36.5 $^{\circ}\text{C}$ ~37.5 $^{\circ}\text{C}$ 。

1.4 神经功能缺失评分

神经功能缺失评分按照 Longa 等^[3]的 5 分评分法进行评判, 于大鼠再灌注前 5 min 和再灌注后 24 h 进行。0 分: 无神经功能缺损; 1 分: 不能完全伸展左侧前爪; 2 分: 向左侧转圈; 3 分: 行走时向左侧倾斜; 4 分: 不能自发行走, 有意识障碍。由 3 位实验人员分别以单盲法对大鼠进行打分和记录, 然后将 3 组的记分结果进行平均后作为最终得分。

1.5 脑梗死体积的检测

再灌注 24 h 后每组随机取 6 只大鼠麻醉后迅速断头取脑, 去除嗅球、小脑及低位脑干后, 脑组织放于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冷冻 20 min, 取出后行连续冠状切片 5 片, 片厚约 2 mm, 置于 2% TTC 磷酸盐缓冲液中, 37 $^{\circ}\text{C}$ 下恒温避光孵育 20 min, 期间每隔 5 min 将脑片翻动 1 次。经 TTC 染色后, 正常脑组

织染成红色,梗死灶呈白色。脑片置 4%多聚甲醛中固定 30 min,相同条件下拍照,采用 Image-pro plus 6.0 图像分析软件进行分析,计算出脑梗死体积和梗死体积百分比。

1.6 缺血侧海马 CA1 区病理改变的检测

再灌注 24 h 后每组随机取 4 只大鼠麻醉后迅速断头取脑,取视交叉至漏斗柄脑组织,置 4%多聚甲醛溶液中固定 24 h,常规石蜡包埋,冠状切片(5 μ m),HE 染色,光镜下观察缺血侧海马 CA1 区病理改变。

1.7 脑组织 TNF- α 及 IL-1 β 含量测定

脑组织 TNF- α 及 IL-1 β 含量使用 ELISA 方法测定。再灌注 24 h 后每组随机取 6 只大鼠麻醉后迅速断头取脑,缺血侧脑组织于液氮中过夜,然后 -70 $^{\circ}$ C 冰箱保存。取部分上述保存的脑组织制成匀浆,4 $^{\circ}$ C 离心,取上清液采用 ELISA 法进行测定,使用酶标仪于 450 nm 处测定吸光度值,参照标准曲线,计算 TNF- α 、IL-1 β 含量。

1.8 脑组织 NF- κ B p65 及 IkB α 蛋白表达水平测定

脑组织 NF- κ B p65 及 IkB α 蛋白表达水平使用 Western blot 方法测定。取部分上述保存的脑组织制成匀浆,用细胞核、浆蛋白抽提试剂盒提取细胞核蛋白检测 NF- κ B p65,提取细胞浆蛋白检测 IkB α ,4 $^{\circ}$ C 离心,取上清液以 BCA 方法检测蛋白质浓度。10% SDS-PAGE 电泳分离,上样量为 40 μ g/孔,将电泳产物转移至硝酸纤维膜上,加入 5%脱脂奶粉室温封闭 4 h,洗膜后分别加入一抗 NF- κ B p65 抗体、IkB α 抗体(1:1 000 稀释)及辣根过氧化物酶标记二抗(1:2 000 稀释),ECL 发光试剂显影,暗室内行 X 线胶片曝光,显影和定影。凝胶图像分析系统扫描成像,Quantity One 4.3 进行分析,以 NF- κ B p65 及 IkB α 与 β -actin 灰度值的比值表示其表达相对水平。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。神经功能缺失评分使用重复测量方差分析,其余数据使用单因素方差分析,两两比较使用 LSD- t 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 神经功能缺失评分变化

不同测量时间的神经功能缺失评分的差异具有统计学意义($F=250.000, P=0.000$)。不同组别的神经功能缺失评分的差异具有统计学意义($F=154.364, P=0.000$)。测量时间(再灌注前 5 min 和再灌注 24 h 时)与分组对神经功能缺失评分的影响具有交互作用($F=90.000, P=0.000$)。与 S 组、S+C 组分别比较,I/R 组、I/R+C 组再灌注前 5 min 和再灌注 24 h 时神经功能缺失评分升高($P<0.05$);与 I/R 组比较,I/R+C 组再灌注 24 h 时神经功能缺失评分降低($P=0.001$);S 组与 S+C 组两个时点,I/R 组与 I/R+C 组再灌注前 5 min 时比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

表 1 各组大鼠神经功能缺失评分的比较 ($n=16, \bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of neurologic deficit scores among various groups ($n=16, \bar{x} \pm s$)

组别	再灌注前 5 min	再灌注后 24 h
S 组	0	0
S+C 组	0	0
I/R 组	2.4 ± 0.5^{ab}	1.4 ± 0.5^{ab}
I/R+C 组	2.4 ± 0.5^{ab}	0.9 ± 0.5^{abc}

注:a,与 S 组比较, $P<0.01$;b,与 S+C 组比较, $P<0.01$;c,与 I/R 组比较, $P<0.05$

2.2 脑梗死体积及梗死体积百分比变化

与 S 组、S+C 组分别比较,I/R 组、I/R+C 组脑梗死体积增大,脑梗死体积百分比升高($P<0.01$);与 I/R 组比较,I/R+C 组脑梗死体积减小($F=500.147, P=0.000$),脑梗死体积百分比降低($F=662.832, P=0.000$);S 组与 S+C 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

表 2 各组大鼠脑梗死体积和梗死体积百分比的比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of infarct volume and infarct volume fraction various groups ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	梗死体积 (mm^3)	梗死体积百分比 (%)
S 组	0	0
S+C 组	0	0
I/R 组	192.8 ± 13.6^{ab}	21.0 ± 1.2^{ab}
I/R+C 组	98.3 ± 12.6^{abc}	10.2 ± 1.2^{abc}

注:a,与 S 组比较, $P<0.01$;b,与 S+C 组比较, $P<0.01$;c,与 I/R 组比较, $P<0.01$

2.3 缺血侧海马 CA1 区病理变化

与 S 组、S+C 组相比,I/R 组:神经元排列紊乱,胞体缩小变形,胞核固缩,尼氏体消失,胞质嗜酸性明显增强,空泡形成;与 I/R 组相比,I/R+C 组:可观察到较多正常神经元,空泡减少(图 1)。

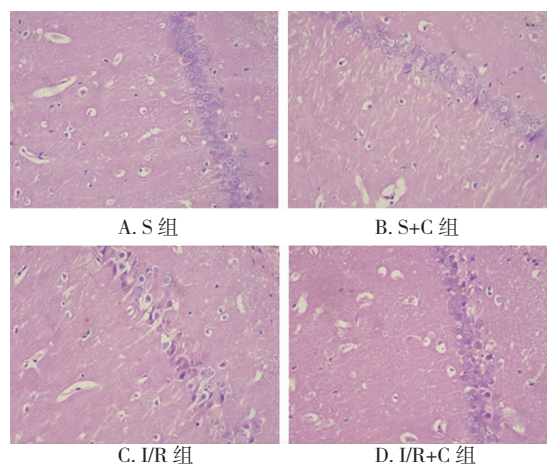


图 1 各组大鼠缺血侧海马 CA1 区 HE 染色结果 (400 $\times$)
Fig.1 Pathological changes in CA1 region of ischemic hippocampus among various groups (400 $\times$)

2.4 脑组织 TNF- α 及 IL-1 β 含量变化

与 S 组、S+C 组分别比较, I/R 组、I/R+C 组 TNF- α 及 IL-1 β 含量均增加 ($P < 0.01$); 与 I/R 组比较, I/R+C 组 TNF- α 及 IL-1 β 含量均减少 (F 值分别为 198.571 和 171.317, P 值分别为 0.000 和 0.000); S 组与 S+C 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 3)。

表 3 各组大鼠脑组织 TNF- α 及 IL-1 β 含量的比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of content of TNF- α and IL-1 β among various groups ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)
S 组	165 $\pm$ 10	103 $\pm$ 9
S+C 组	167 $\pm$ 10	102 $\pm$ 10
I/R 组	318 $\pm$ 12 ^{ab}	220 $\pm$ 12 ^{ab}
I/R+C 组	237 $\pm$ 10 ^{abc}	177 $\pm$ 10 ^{abc}
F 值	198.571	171.317
P 值	0.000	0.000

注: a, 与 S 组比较, $P < 0.01$; b, 与 S+C 组比较, $P < 0.01$; c, 与 I/R 组比较, $P < 0.01$

2.5 脑组织 NF- κ B p65 及 I κ B α 蛋白表达水平变化

与 S 组、S+C 组分别比较, I/R 组、I/R+C 组 NF- κ B p65 蛋白表达水平升高, I κ B α 蛋白表达水平降低 ($P < 0.01$); 与 I/R 组比较, I/R+C 组 NF- κ B p65 蛋白表达水平降低 ($F=1\ 390.534$, $P=0.000$), I κ B α 蛋白表达水平升高 ($F=888.095$, $P=0.000$); S 组与 S+C 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 4、图 2)。

表 4 各组大鼠脑组织 NF- κ B p65 及 I κ B α 蛋白表达水平的比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of protein expression of NF- κ B p65 and I κ B α among various groups ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	NF- κ B p65/ β -actin	I κ B α / β -actin
S 组	0.48 $\pm$ 0.01	1.00 $\pm$ 0.01
S+C 组	0.48 $\pm$ 0.01	1.00 $\pm$ 0.01
I/R 组	0.96 $\pm$ 0.02 ^{ab}	0.64 $\pm$ 0.01 ^{ab}
I/R+C 组	0.84 $\pm$ 0.01 ^{abc}	0.92 $\pm$ 0.01 ^{abc}
F 值	1 390.534	888.095
P 值	0.000	0.000

注: a, 与 S 组比较, $P < 0.01$; b, 与 S+C 组比较, $P < 0.01$; c, 与 I/R 组比较, $P < 0.01$

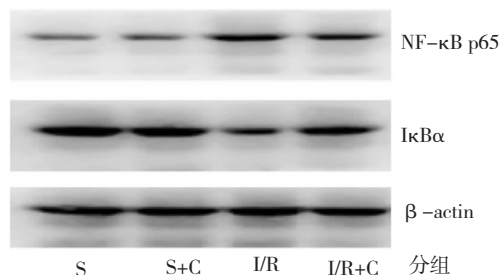


图 2 各组大鼠脑组织 NF- κ B p65 及 I κ B α 蛋白表达水平
Fig.2 Protein expression of NF- κ B p65 and I κ B α among various groups

3 讨论

雷公藤红素来源于中药雷公藤的根皮, 是雷公藤的一个三萜类单体成分, 分子式为 $C_{29}H_{38}O_4$, 相对分子质量为 450。雷公藤红素为小分子化合物, 易通过血脑屏障。研究表明雷公藤红素具有抗癌、抗炎、免疫抑制、诱导细胞凋亡、抑制血管生成等作用^[4]。徐银海和严杰^[5]研究表明雷公藤红素可抑制 NF- κ B p65 蛋白表达从而诱导人急性髓系白血病 HL-60 细胞凋亡。周望等^[6]研究表明雷公藤红素对三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎具有保护作用, 其作用机制可能是抑制 NF- κ B p65 蛋白表达、TNF- α 及 IL-1 β mRNA 表达。但尚没有研究表明雷公藤红素在大鼠局灶性脑 I/R 损伤模型中的脑保护作用, 与小鼠脑组织 NF- κ B 活性、TNF- α 及 IL-1 β 的含量改变是否有关。

本研究采用线栓法制作大鼠局灶性脑 I/R 损伤模型, 模拟临床上最常见的大脑中动脉供血区栓塞。选用再灌注前 5 min 神经功能缺失评分在 2 分以上的动物模型进入研究; 再灌注后 24 h 大鼠脑组织 TTC 染色显示缺血侧出现梗死灶, HE 染色显示缺血侧海马 CA1 区出现病理损伤说明大鼠局灶性脑 I/R 模型制备成功。本研究参考 Li 等^[2]的研究结果, 采用雷公藤红素 3 mg/kg 腹腔注射作缺血后处理: 发现再灌注后 24 h 神经功能缺失评分降低、缺血侧脑梗死体积及梗死体积百分比减少、缺血侧海马 CA1 区病理损伤减轻; 提示 3 mg/kg 雷公藤红素后处理能减轻大鼠局灶性脑 I/R 损伤, 但尚不能完全避免大鼠局灶性脑 I/R 损伤发生, 这与 Li 等^[2]的研究结果相似。

本研究还显示: 当大鼠局灶性脑 I/R 损伤后脑组织 NF- κ B p65 蛋白表达水平升高, I κ B α 蛋白表达水平降低, TNF- α 及 IL-1 β 含量均增加。其发生机制可能是当 I/R 损伤后 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 复合物活化, 使 I κ B 磷酸化而降解, 使胞浆中游离的 NF- κ B 迅速转移到细胞核, 与特异性 κ B 序列结合, 诱导相关基因如 TNF- α 及 IL-1 β 基因转录, TNF- α 及 IL-1 β 产生增加又可进一步活化 NF- κ B, 造成持续或放大的炎症反应。典型的 I κ B 包括 I κ B α 、I κ B β 、I κ B ϵ 。由 p50 和 p65 组成的异源二聚体是典型的 NF- κ B, 也是其活性的主要形式^[7]。在静息的细胞中, NF- κ B 和 I κ B 形成复合体, 以无活性形式存在于细胞浆中。当 I/R 损伤发生后, 通过雷公藤红素后处理发现可使脑组织 NF- κ B p65 蛋白表达水平降低, I κ B α 蛋白表达水平升高, TNF- α 及 IL-1 β

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000468

生命早期暴露于中国饥荒年(1959 年至 1961 年)
人群认知状态的研究

王 瑶,王永红,陈 霞,陈国俊,王小林

(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016)

【摘要】目的:探讨生命早期暴露于中国三年自然灾害(1959 至 1961 年)的人群认知功能。**方法:**从 2013 年 5 月至 2014 年 5 月以本院健康体检人群为研究对象,共计 718 例。按出生日期分为 3 组:出生于 1956 年 10 月 1 日至 1958 年 9 月 30 日定义为婴幼儿期暴露于饥荒年组(G1 组),共 236 例;出生于 1959 年 10 月 1 日至 1961 年 9 月 30 日为胎儿期暴露于饥荒年组(G2 组),共 240 例。出生于 1962 年 10 月 1 日至 1964 年 9 月 30 日为未暴露于饥荒年组(G3 组),共 242 例。对 3 组人群进行听觉词语学习测试华山版(auditory verbal learning test-huashan version,AVLT-H)、简易智能量表(mini-mental state examination,MMSE)、蒙特利尔量表(Montreal cognitive assessment scale,MoCA)、日常生活行为量表(activity of daily living scale,ADL)测试以及一般情况调查,并对结果进行比较分析。**结果:**3 组在 AVLT-H 量表的短延迟回忆、长延迟回忆、线索回忆、再认方面以及 MMSE、MoCA 量表得分有统计学差异($P=0.000$),且 G1 组、G2 组得分低于 G3 组。G1 组轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患病率为 5.08%,G2 组 MCI 患病率为 5.00%,高于 G3 组 MCI 患病率 3.72%,但无统计学差异(G1 vs. G3, $\chi^2=0.527$, $P=0.468$; G2 vs. G3, $\chi^2=0.471$, $P=0.492$)。**结论:**生命早期不同时期暴露于营养不良环境有可能影响成年后的认知功能。对于这部分人群采取必要措施防止 MCI 的发生以及 MCI 转化为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)有重要意义。

作者简介:王 瑶,Email:258214059@qq.com,

研究方向:认知障碍,阿尔茨海默病。

通信作者:王永红,Email:wyh0232983@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81220108010)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150127.1524.024.html

(2015-01-27)

含量均降低,减轻了 I/R 损伤后的 NF- κ B 活性及炎症反应,故对脑 I/R 损伤产生一定的保护作用。Lee 等^[8]研究表明雷公藤红素能以剂量依赖的方式抑制 IKK α 和 IKK β 的活性,还可抑制 I κ B α 的磷酸化和降解,进而达到抑制 NF- κ B 活化的作用。

雷公藤红素后处理不能完全避免大鼠局灶性脑 I/R 损伤,因为炎症反应只是 I/R 损伤发生的机制之一,此外氧化应激、钙超载、兴奋性氨基酸毒性、一氧化氮损伤、细胞凋亡等均可导致 I/R 损伤。本研究在无局灶性脑 I/R 损伤时,使用 3 mg/kg 雷公藤红素对大鼠的神经功能缺失评分、脑梗死体积及梗死体积百分比、海马 CA1 区病理变化、TNF- α 及 IL-1 β 含量、NF- κ B p65 及 I κ B α 蛋白表达水平均无明显影响,提示该剂量雷公藤红素本身并不引起脑损伤及炎症反应。

综上所述,3 mg/kg 雷公藤红素缺血后处理,可以减轻大鼠局灶性脑 I/R 损伤,其作用机制可能与抑制 NF- κ B 的活化、减少 TNF- α 及 IL-1 β 产生,最终减轻炎症反应有关。

参 考 文 献

- [1] Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer[J]. Mol Cancer, 2013, 12: 86.
- [2] Li Y, He D, Zhang X, et al. Protective effect of celastrol in rat cerebral ischemia model: Down-regulating p-JNK, p-c-Jun and NF- κ B[J]. Brain Res, 2012, 1464: 8-13.
- [3] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
- [4] 夏玲红, 崔 岚. 雷公藤红素的药理作用研究进展[J]. 医药导报, 2009, 28(6): 730-732.
- [5] 徐银海, 严 杰. 雷公藤红素诱导人急性髓系白血病 HL-60 细胞凋亡及其机制的研究[J]. 浙江大学学报(理学版), 2008, 35(3): 4.
- [6] 周 黎, 吴叔明, 陈晓宇, 等. 雷公藤红素对三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎的保护作用[J]. 胃肠病学, 2007, 12(3): 4.
- [7] Napetschnig J, Wu H. Molecular Basis of NF- κ B Signaling[J]. Annu Rev Biophys, 2013(42): 443-468.
- [8] Lee JH, Koo TH, Yoon H, et al. Inhibition of NF- κ B activation through targeting I κ B kinase by celastrol, a quinone methide triterpenoid[J]. Biochem Pharmacol, 2006, 72(10): 1311-1321.

(责任编辑:关蕴良)