

急性脊髓损伤模型大鼠与白细胞介素1受体拮抗剂的保护作用***

黄颀刚¹, 宗少晖², 欧超³, 熊春翔², 赵玉玺²

Effect of interleukin-1 receptor antagonist on neurofilament protein 200 and glial fibrillary acidic protein expression in a rat model of acute spinal cord injury

Huang Jie-gang¹, Zong Shao-hui², Ou Chao³, Xiong Chun-xiang², Zhao Yu-xi²

Abstract

BACKGROUND: Interleukin-1 receptor shows protective effects on spinal cord function recovery in rats with acute spinal cord injury, but the precise mechanism remains poorly understood.

OBJECTIVE: To investigate the effect of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) on neurofilament protein 200 (NF 200) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) expression in rat acute spinal cord injury tissue.

METHODS: A total of 90 Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: sham-operated, normal saline and IL-1Ra treatment group. Acute spinal cord injury models were established by improved Allen's method. At 1, 48 and 72 hours after model establishment, an 8-mm spinal cord segment was dissected longitudinally from the lesion site in each group. The NF200 and GFAP expression was detected by immunohistochemical staining.

RESULTS AND CONCLUSION: NF200 and GFAP expression in the IL-1Ra treatment group was significantly higher than that in the sham-operated and normal saline group ($P < 0.05$). These results showed that IL-1Ra can increase NF200 and GFAP expression in the injured spinal cord segment and exhibit protective effect on acute spinal cord injury.

¹Department of Microbiology, ²Department of Spine Surgery, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, ³Central Laboratory of Medical Sciences, Guangxi Medical University Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China.

Huang JG, Zong SH, Ou C, Xiong CX, Zhao YX. Effect of interleukin-1 receptor antagonist on neurofilament protein 200 and glial fibrillary acidic protein expression in a rat model of acute spinal cord injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(33): 6135-6138. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Huang Jie-gang ★, Master, Lecturer, Department of Microbiology of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China kato00@163.com

Correspondence to: Zong Shao-hui, Doctor, Associate chief physician, Department of Spine Surgery, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China xiaohui3008@126.com

Supported by: Doctoral Fund of Guangxi Medical University, No.308010*; Scientific Research Fund of Education Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No.gujijiao200710LX063*

Received: 2011-04-20 Accepted: 2011-07-05

摘要

背景: 白细胞介素1受体拮抗剂对大鼠急性脊髓损伤后脊髓功能修复具有保护作用, 但具体机制不明。

目的: 观察白细胞介素1受体拮抗剂对大鼠急性脊髓损伤组织神经丝蛋白200和胶质纤维酸性蛋白的影响。

方法: SD大鼠随机分成假手术组, 生理盐水对照组和白细胞介素1受体拮抗剂治疗组。采用改良Allen氏打击法建立急性脊髓损伤大鼠模型。分别在建模后1, 48和72h获取损伤段8mm脊髓标本。

结果和结论: 免疫组织化学染色检测, 白细胞介素1受体拮抗剂治疗组神经丝蛋白200和胶质纤维酸性蛋白的表达较假手术组和生理盐水组高, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。提示白细胞介素1受体拮抗剂可使急性脊髓损伤大鼠模型损伤段脊髓神经丝蛋白200和胶质纤维酸性蛋白表达增加, 对急性脊髓损伤发挥保护作用。

关键词: 急性脊髓损伤; 白细胞介素1受体拮抗剂; 神经丝蛋白200; 胶质纤维酸性蛋白; 炎症反应

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.33.014

黄颀刚, 宗少晖, 欧超, 熊春翔, 赵玉玺. 急性脊髓损伤模型大鼠与白细胞介素1受体拮抗剂的保护作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(33):6135-6138. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI)的继发性损害中, 损伤局部的炎症反应起重要的作用^[1-2]。白细胞介素1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)是介导炎症反应的重要因子, 参与刺激其他细胞因子产生, 介导炎症细胞浸润, 在脊髓损伤发生后明显上调, 与脊髓神经功能永久性丧失密切相关^[3-5]。同时, 研究发现IL-1 β 可诱导体外培养的多种神经细胞凋亡^[6-9]。

因此, 及时阻断IL-1 β 作用效应, 抑制炎症反应及神经细胞的凋亡效应将成为治疗ASCI的一个新途径。已有学者将白细胞介素1受体拮抗剂(Interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra)应用于ASCI的局部损伤部位, 发现其可减少脊

髓组织中Caspase-3的表达和神经细胞凋亡的发生^[10], 但具体机制尚未阐明。实验拟构建大鼠ASCI模型, 观察IL-1Ra对ASCI模型大鼠脊髓组织中神经丝蛋白200(neurofilament proteins 200, NF200)和胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)表达的影响。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 于2009-12/2010-05在广西医科大学实验动物中心及广西医科大学医学科学实验中心完成。

材料:

实验动物: 清洁级成年健康SD大鼠90只, 雌雄不限, 由广西医科大学实验动物中心提供,

广西医科大学, 微生物学教研室, 第一附属医院脊柱骨病外科, 医学科学实验中心, 广西壮族自治区南宁市 530021

黄颀刚★, 男, 1975年生, 广西壮族自治区横县人, 壮族, 1998年广西医科大学毕业, 硕士, 讲师, 主要从事分子免疫及微生物学研究。katooo@163.com

通讯作者: 宗少晖, 博士, 副主任医师, 广西医科大学第一附属医院脊柱骨病外科, 广西壮族自治区, 南宁市 530021 xiaohui3008@126.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2011)33-06135-04

收稿日期: 2011-04-20
修回日期: 2011-07-05 (20110420017/ZW S)

体质量230~280 g, 平均(250±21.6) g。实验经广西医科大学实验动物管理委员会批准, 实验过程中尽可能减少动物使用数量和动物痛苦, 对动物的处置方法参照国家科学技术部2006年发布的《关于善待实验动物的指导性意见》^[11]。

主要试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
NF200 一抗(小鼠来源), GFAP 一抗(小鼠来源)	英国 Thermo Scientific 公司
即用型第二代免疫组织化学广谱试剂盒	天津津脉生物技术公司
DAB 显色试剂盒 (DAB-0031)	福州迈新生物技术公司
病理图像分析仪 (DMR+Q550), Leica QWin 图像分析软件	德国 LEICA 公司

实验方法:

动物分组: 90只大鼠随机分成3组: 假手术组、生理盐水对照组和IL-1Ra治疗组, 每组30只。

ASCI模型建立及分组干预: 生理盐水对照组和IL-1Ra治疗组大鼠用改良Allen法建立脊髓损伤动物模型^[12]。在硬膜表面垫一垫片, 将重10 g的圆柱状金属棒用细绳牵引至8 cm高度, 松脱绳子, 金属棒从高处垂直落下打击, 造成T₉~T₁₀脊髓急性挫伤。如大鼠出现尾巴痉挛性摆动及躯体回缩扑动和双下肢瘫痪, 即表示模型制备成功。IL-1Ra治疗组大鼠于ASCI后立即把吸附生理盐水5 μL(含10 μg IL-1Ra)的明胶海绵置于脊髓损伤处; 生理盐水组于ASCI后立即把吸附生理盐水5 μL的明胶海绵置于脊髓损伤处; 假手术组只做T₉~T₁₀椎板切除术, 不做任何处理。各组术后均肌肉注射青霉素30 000 U, 2次/d, 共3 d。术后按压膀胱直至建立排空反射, 3次/d。

脊髓损伤组织取材与切片制作: 各组大鼠分别于损伤后1, 48和72 h各取10只, 经体积分数10%水合氯醛(400 mg/kg)腹腔内麻醉, 左心室插管, 然后剪开右心耳, 先灌注生理盐水200 mL, 再灌注40 g/L多聚甲醛250 mL, 然后切取以损伤段为中心8 mm的脊髓, 用40 g/L多聚甲醛固定24 h, 常规石蜡包埋、切片(横切), 片厚5 μm, 常规苏木精-伊红染色。

免疫组织化学染色: 采用Super PicTure免疫组织化学染色法检测NF200和GFAP表达^[13]。NF200和GFAP一抗的工作浓度为1:100。每

张切片在400倍光学显微镜下选10个不同视野, 采用病理图像分析仪和图像分析软件, 对同一批染色的切片, 先根据染色的灰度定下同一标准, 根据染色的底色计算出NF200和GFAP阳性细胞的平均灰度值。灰度值可间接反映细胞蛋白的表达活性, 灰度值越大, 表达活性越低, 灰度值越小, 表达活性越高。

主要观察指标: 脊髓的病理组织学观察; NF200和GFAP染色阳性细胞灰度值测定。

统计学分析: 各组数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 利用SPSS 16.0软件进行单因素方差分析和多重比较(SNK), $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 实验选用大鼠90只, 实验过程中无脱失, 全部进入最终结果分析。

2.2 各组大鼠脊髓的组织学观察 在模型建立后72 h, 通过高倍光镜观察, 假手术组脊髓组织结构正常, 神经细胞清晰可见; 生理盐水组脊髓组织结构紊乱, 损伤区有出血和水肿, 灰质中观测到多且大的空腔形成, 神经细胞较难辨认, 并有大量的炎细胞聚集、浸润; IL-1Ra治疗组脊髓组织结构一般清晰, 脊髓神经元存活较多, 损伤区有出血和水肿情况比生理盐水组轻, 炎细胞浸润数量较少。

2.3 各组大鼠脊髓组织中NF200的表达 大鼠ASCI后脊髓组织神经细胞的NF200表达随时间发展逐渐增强, 在脊髓前角运动神经元最早出现, 而在脊髓后角神经元出现较晚。形态学方面, 神经元的胞体和胞核均有增大。各组大鼠脊髓组织中NF200的表达见表1。

表1 各组大鼠脊髓组织中不同时间点神经丝蛋白200阳性细胞灰度值比较
Table 1 Comparison of gray values of neurofilament protein 200 positive cells around the damaged spot of spinal cord in each group at different periods (x±s, n=30)

Group	Acute spinal cord injury		
	1 h	48 h	72 h
Sham-operated	226.99±10.13	227.59±5.17	228.09±3.3
Normal saline	232.44±5.04 ^a	194.37±3.20 ^a	190.41±2.85 ^a
IL-1Ra	190.32±3.28 ^{ab}	186.34±4.71 ^a	76.80±5.65 ^{ab}

^a $P < 0.05$, vs. sham-operated group; ^b $P < 0.05$, vs. normal saline group; IL-1Ra: interleukin-1 receptor antagonist

表1可见, IL-1Ra治疗组在各时间点阳性表达均强于生理盐水组和假手术组, 尤其在72 h时, 在脊髓前角处, NF200阳性表达明显增强;

3组之间的NF200阳性细胞分布差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。

2.4 各组大鼠脊髓组织中GFAP的表达 3组损伤区周围脊髓GFAP表达均随着时间延长而增加。从1 h开始, IL-1Ra治疗组开始和其他两组相比差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 72 h时, IL-1Ra治疗组的GFAP阳性表达明显高于假手术组和生理盐水组 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 各组大鼠脊髓组织中不同时间点胶质纤维酸性蛋白阳性细胞灰度值比较

Table 2 Comparison of gray values of glial fibrillary acidic protein positive cells around the damaged spot of spinal cord in each group at different periods ($\bar{x} \pm s, n=30$)

Group	Acute spinal cord injury		
	1 h	48 h	72 h
Sham-operated	204.87±9.44	202.87±6.31	201.09±4.30
Normal saline	195.95±3.06 ^a	192.47±5.66 ^a	193.17±4.77 ^a
IL-1Ra	185.97±5.33 ^{ab}	182.81±7.13 ^{ab}	176.49±5.44 ^{ab}

^a $P < 0.05$, vs. sham-operated group; ^b $P < 0.05$, vs. normal saline group; IL-1Ra: interleukin-1 receptor antagonist

3 讨论

在ASCI后, 脊髓原发性损伤产生的神经损害是不可逆的, 而脊髓继发性损伤在原发损伤后的数分钟到数天内逐渐形成, 和局部炎症、水肿及神经细胞凋亡有关, 是一种细胞和分子水平的主动调节过程, 具有可逆性且可被调控^[14-15]。特别是在早期, 如能采取有效措施, 预防和逆转继发性损伤, 减少神经细胞死亡可显著促进受损脊髓神经功能的恢复^[16-17]。已有多项研究表明, 如能在继发性脊髓损伤早期抑制炎症反应和延缓神经细胞凋亡, 将促进脊髓神经元的恢复^[18-20]。

IL-1 β 是炎症反应的重要递质, 炎症所导致的脊髓功能障碍和IL-1 β 密切相关^[21], 如能抑制IL-1 β 介导的炎症反应, 将是救治脊髓继发性损伤的有效途径^[22]。IL-1 β 还可通过Caspase-3途径诱导脊髓神经细胞凋亡^[23], 而在脊髓损伤区应用IL-1R拮抗剂后可抑制这个过程^[10, 24]。实验通过在ASCI损伤局部应用IL-1Ra后, 发现和脊髓功能恢复相关的NF200和GFAP指标有显著变化, 验证了将IL-1Ra应用于ASCI治疗的可能性。实际上, IL-1Ra作为直接的IL-1 β 受体的拮抗剂, 已有研究者尝试用在肝脏和脑组织炎症的治疗上^[25-27]。在脊髓损伤治疗方面, 也有研究者尝试应用。宗少晖等^[28]将IL-1Ra应用在ASCI局部损伤部位后, 观察到脑源性神经营养因子增高, 从而促进脊髓损伤的修复。Hook等^[29]将IL-1Ra应用于以吗啡作为镇痛剂的大鼠中, 能减轻炎症反应, 促进脊髓功能恢复, 且起效应剂量和病变范围有正比关系。

脊髓损伤的修复包括神经元及轴突的再生、神经元

的整合和突触的建立。NF和GFAP是细胞质骨架中中间丝的构成成分。NF200在正常情况下只存在神经元轴突中, 而胞体不含或很少含有。当脊髓损伤发生后, 损伤区内神经细胞结构的破坏和崩解导致NF的丢失, 此时, 损伤区外的神经元开始大量合成和积存NF200, 以适应神经细胞再生的需要。NF200的积存使胞体着色。从邻近神经元胞体着色的程度可判断脊髓损伤修复的情况^[30]。在实验中, 脊髓损伤后NF的表达出现随时间延长而逐渐增强, 早期先出现前角运动神经元着色, 而后出现侧角及后角神经元着色, 特别伤后72 h时, 后角神经元着色更加明显。主要是由于不同种类的神经元对创伤的反应存在差别性以及神经元功能和信号传导方向的不同, 造成了不同部位神经元着色时间的不同。IL-1Ra治疗组的NF表达在3个时间点均比假手术组、生理盐水组强, 特别在72 h, 这种差别更加明显。说明IL-1Ra的治疗可促进神经细胞NF的合成和表达。

GFAP主要存在于星形胶质细胞中。在脊髓损伤的早期, 损伤后增生的GFAP阳性星形胶质细胞能促进其它星形胶质细胞的有丝分裂和分化成熟^[31]。星形胶质细胞也可释放各种神经生长因子和成纤维细胞生长因子, 促进损伤脊髓的修复^[32]。因此, NF200和GFAP的表达和脊髓功能的恢复有密切关系。在研究脊髓损伤后脊髓功能恢复的相关治疗中, 均能检测到NF200和GFAP的改变^[33-35]。但也有研究发现, 星形胶质细胞通过在脊髓损伤后3~12 h后可合成单核细胞趋化蛋白1、基质细胞源性因子1和巨噬细胞炎性蛋白2, 趋化中性粒细胞和单核巨噬细胞在损伤局部聚集, 介导炎症反应^[36-37]。同时, 星形胶质细胞的增生、肥大和充填缺损空隙可形成胶质瘢痕, 对轴突再生起到机械阻碍作用, 影响脊髓的修复与再生^[34, 38]。因此从远期效应看, GFAP可抑制脊髓神经元的修复过程。在本实验中, 从ASCI后1~72 h, IL-1Ra治疗组GFAP表达逐渐增强, 和假手术组、生理盐水组比较有显著性差异, 表明在ASCI早期, IL-1Ra即对GFAP产生影响。由于观察时间较短, IL-1Ra治疗对GFAP的远期影响需作进一步研究。

综上所述, 在急性脊髓损伤后的早期, 通过应用IL-1Ra阻断IL-1 β 的作用, 能抑制损伤局部的炎症效应, 增加神经元NF200和GFAP的表达, 促进脊髓神经细胞的修复, 有利于脊髓功能的恢复。将IL-1Ra应用于脊髓损伤的治疗有较大的潜在价值。

4 参考文献

- [1] Stevens RD, Bhardwaj A, Kirsch JR, et al. Critical care and perioperative management in traumatic spinal cord injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003;15(3):215-229.
- [2] Taoka Y, Okajima K. Role of leukocytes in spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma.* 2000;17(3):219-229.
- [3] Whalley K, O'Neill P, Ferretti P. Changes in response to spinal cord injury with development: vascularization, hemorrhage and apoptosis. *Neuroscience.* 2006;137(3):821-832.

- [4] Chang R, Yin XL, Cheng Y. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(28):5505-5509. 常瑞, 阴小龙, 程延. 不同来源嗅鞘细胞修复脊髓损伤的效果比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(28): 5505-5509.
- [5] Seitz PA, Alfery DD, Robinette C. Acute transverse myelopathy after posterior cervical decompressive laminectomy and fusion. Anesth Analg. 2001;92(5):1254-1256.
- [6] Ehrlich LC, Peterson PK, Hu S. Interleukin (IL)-1beta-mediated apoptosis of human astrocytes Neuroreport. 1999;10(9): 1849-1852.
- [7] Takahashi JL, Giuliani F, Power C, et al. Interleukin-1beta promotes oligodendrocyte death through glutamate excitotoxicity. Ann Neurol. 2003;53(5):588-595.
- [8] Holmin S, Mathiesen T. Intracerebral administration of interleukin-1beta and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema. J Neurosurg. 2000;92(1):108-120.
- [9] Whalley K, O'Neill P, Ferretti P. Changes in response to spinal cord injury with development: vascularization, hemorrhage and apoptosis. Neuroscience. 2006;137(3):821-832.
- [10] Wang XJ, Kong KM, Ye WL, et al. Zhongguo Jizhu Jisui Zazhi. 王新家, 孔抗美, 叶卫莲, 等. 白细胞介素-1受体拮抗剂对大鼠急性脊髓损伤后神经细胞凋亡和caspase-3表达的影响[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2006, 16(9):700-703.
- [11] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30. 中华人民共和国科学技术部. 《关于善待实验动物的指导性意见》国科发财字[2006]398号[S]. 2006.
- [12] Khan T, Havey RM, Sayers ST, et al. Animal models of spinal cord contusion injuries. Lab Anim Sci. 1999;49(2):161-172.
- [13] Niu GJ, Chen ZL, Li XR, et al. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi. 2010; 18(22):2327-2332. 牛桂军, 陈卓琳, 李西融, 等. TRX-1和STAT-3在原发性小肠恶性肿瘤中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(22):2327-2332.
- [14] Ye HM. Zhejiang Zhongxiyi Jiehe Zazhi. 2009;19(2):127-130. 叶红明. 急性脊髓损伤的病理机制及中药治疗进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(2):127-130.
- [15] Taoka Y, Okajima K. Role of leukocytes in spinal cord injury in rats. J Neurotrauma. 2000;17(3):219-229.
- [16] Jiang S, Bendjelloul F, Ballerini P, et al. Guanosine reduces apoptosis and inflammation associated with restoration of function in rats with acute spinal cord injury. Purinergic Signal. 2007;3(4): 411-421.
- [17] Pan HC, Cheng FC, Lai SZ, et al. Enhanced regeneration in spinal cord injury by concomitant treatment with granulocyte colony-stimulating factor and neuronal stem cells. J Clin Neurosci. 2008;15(6):656-664.
- [18] Chen SQ, Xu YJ, Yu C, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2008;12(11):2034-2038. 陈淑强, 徐义佳, 俞晨, 等. 肾源性细胞因子促红细胞生成素对急性脊髓损伤大鼠细胞凋亡的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(11):2034-2038.
- [19] Wang B, He XJ, Li Q, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(49):9181-9184. 王斌, 贺西京, 厉强, 等. 甲基强的松龙联合嗅鞘细胞移植对急性脊髓损伤大鼠运动功能和诱发电位的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(49):9181-9184.
- [20] Sahin B, Albayrak B S, Ismailoglu O, et al. The effects of medroxy progesterone acetate on the pro-inflammatory cytokines, TNF-alpha and IL-1beta in the early phase of the spinal cord injury. Neurol Res. 2011;33(1):63-67.
- [21] Zhang H, Yin ZS, Hu Y, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(7):1259-1262. 张浩, 尹宗生, 胡勇, 等. 脊髓型颈椎病椎间盘白细胞介素1水平与颈脊髓功能的相关性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(7): 1259-1262.
- [22] Yang XY, Zhu QS, Sun Q, et al. Zhonghua Chuangshang Zazhi. 2004;20(5):295-299. 杨小玉, 朱庆三, 孙庆, 等. 细胞间黏附分子-1及白细胞介素-1β在脊髓缺血-再灌注损伤中的表达及其作用[J]. 中华创伤杂志, 2004, 20(5): 295-299.
- [23] Wang XJ, Kong KM, Wu SP, et al. Zhonghua Shiyian Waikexi Zazhi. 2005;22(7):839-841. 王新家, 孔抗美, 吴珊鹏, 等. 大鼠急性脊髓损伤后白细胞介素-1β表达及其与神经细胞凋亡的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(7):839-841.
- [24] Nesic O, Xu G Y, Mcadoo D, et al. IL-1 receptor antagonist prevents apoptosis and caspase-3 activation after spinal cord injury. J Neurotrauma. 2001;18(9):947-956.
- [25] Ishibe T, Kimura A, Ishida Y, et al. Reduced acetaminophen-induced liver injury in mice by genetic disruption of IL-1 receptor antagonist. Lab Invest. 2009;89(1):68-79.
- [26] Arend W P. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2002;13(4-5):323-340.
- [27] Clark S R, McMahon CJ, Gueorguieva I, et al. Interleukin-1 receptor antagonist penetrates human brain at experimentally therapeutic concentrations. J Cereb Blood Flow Metab. 2008; 28(2):387-394.
- [28] Zong SH, Wei B, Zeng GF, et al. Shiyong Yixue Zazhi. 2011;27(2): 205-206. 宗少晖, 韦波, 曾高峰, 等. 白细胞介素-1受体拮抗剂对大鼠急性脊髓损伤后BDNF表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(2):205-206.
- [29] Hook MA, Washburn SN, Moreno G, et al. An IL-1 receptor antagonist blocks a morphine-induced attenuation of locomotor recovery after spinal cord injury. Brain Behav Immun. 2011;25(2): 349-359.
- [30] Uchida A, Brown A. Arrival, reversal, and departure of neurofilaments at the tips of growing axons. Mol Biol Cell. 2004; 15(9):4215-4225.
- [31] Day JR, Laping NJ, Lampert-Etchells M, et al. Gonadal steroids regulate the expression of glial fibrillary acidic protein in the adult male rat hippocampus. Neuroscience. 1993;55(2):435-443.
- [32] Baldwin SA, Broderick R, Blades DA, et al. Alterations in temporal/spatial distribution of GFAP-and vimentin-positive astrocytes after spinal cord contusion with the New York University spinal cord injury device. J Neurotrauma. 1998;15(12): 1015-1026.
- [33] Kong LS, Yu RT, Nie DL, et al. Zhongguo Linchuang Shenjing Waikexi Zazhi. 2009;14(8): 483-487. 孔令胜, 于如同, 聂冬丽, 等. HIF-1α基因修饰神经干细胞移植对大鼠损伤脊髓NF200和GFAP表达的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2009, 14(8):483-487.
- [34] Liu ZX, Wang XD, Yu Q, et al. Zhongguo Linchuang Jiepo Xue Zazhi. 2009;27(5):566-569. 刘曾旭, 王向东, 余庆, 等. 微囊化嗅鞘细胞悬液移植对脊髓损伤大鼠GFAP及NF200表达的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2009, 27(5): 566-569.
- [35] Wu XR, Gao HN, Wang HL, et al. Shandon Yiyao. 2009;49(11): 54-55. 吴秀荣, 高红娜, 王慧丽, 等. 白血病抑制因子对急性脊髓损伤模型大鼠后肢运动功能及GFAP表达的影响[J]. 山东医药, 2009, 49(11): 54-55.
- [36] Pineau I, Sun L, Bastien D, et al. Astrocytes initiate inflammation in the injured mouse spinal cord by promoting the entry of neutrophils and inflammatory monocytes in an IL-1 receptor/ MyD88-dependent fashion. Brain Behav Immun. 2010; 24(4): 540-553.
- [37] Yick L W, Wu W, So K F, et al. Chondroitinase ABC promotes axonal regeneration of Clarke's neurons after spinal cord injury. Neuroreport. 2000;11(5):1063-1067.
- [38] Liao GJ, Chen AM, Guo FJ, et al. Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi. 2007(11):1338-1340. 廖光军, 陈安民, 郭风劲, 等. Propentofylline对大鼠脊髓损伤后GFAP蛋白表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2007(11):1338-1340.

来自本文课题的更多信息——

基金资助: 课题由广西医科大学博士启动基金(308010)及广西教育厅科研基金(桂教 200710LX063)资助, 名称: 白细胞介素 1 受体拮抗剂对急性脊髓损伤的组织学研究。

作者贡献: 实验设计由第二作者完成, 实施由第一、三、四、五作者完成, 评估由第一、二作者完成。

致谢: 感谢广西医科大学医学科学实验中心提供实验场所, 广西医科大学实验动物中心提供动物饲养场所。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 实验经广西医科大学实验动物管理委员会批准。

本文创新性:

检索数据库: CNKI 中国知网、维普资讯网、万方期刊检索、CBMdisc、PubMed。检索时间: 2008-01/2011-01。检索词: 中文: 白细胞介素 1 或白介素 1 和拮抗剂 和脊髓损伤; 英文: interleukin-1 or IL-1 and antagonist and spinal cord injury。

创新点说明: 实验观察在急性脊髓损伤局部应用白细胞介素 1 受体拮抗剂后, 对脊髓神经元细胞再生和脊髓功能恢复的影响, 国内外鲜见报道。