

雌激素对脊髓损伤大鼠运动功能及 GAP-43 表达的影响

周邦瑜, 张磊, 李颖, 李绍波

大理大学临床医学院, 云南 大理 671000

【摘要】 目的 探讨雌激素对脊髓损伤(SCI)大鼠运动功能和损伤区域生长相关蛋白-43 (GAP-43)表达的影响。方法 72 只雄性 SD 大鼠按随机数表法分为假手术组(A组)、生理盐水模型组(B组)、雌激素组(C组), 每组 24 只, B组、C组制作 SCI 模型, B组等量生理盐水腹腔注射, C组雌激素腹腔注射。术后 3 d、1 周、2 周、3 周检测 BBB 评分和 Rivlin 斜坡板试验。术后 3 d、1 周、2 周、3 周时间点处死大鼠取脊髓组织, 行免疫组织染色观察 GAP-43 的表达情况。结果 A 组大鼠术后 3 d、1 周、2 周、3 周 BBB 评分分别为(20.48±0.57)分、(21.00±0.00)分、(21.00±0.00)分、(21.00±0.00)分, B 组分别为(3.18±0.12)分、(4.28±0.15)分、(6.93±0.50)分、(8.95±0.34)分, C 组分别为(3.27±0.15)分、(9.67±0.30)分、(14.06±0.69)分、(16.46±0.39)分, 术后 3 d、1 周、2 周、3 周比较, A 组明显高于 B 组和 C 组, C 组术后 1 周、2 周、3 周明显高于 B 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); A 组大鼠术后 3 d、1 周、2 周、3 周 Rivlin 斜坡板试验结果分别为(73.70±1.15)°、(75.00±0.00)°、(75.00±0.00)°、(75.00±0.00)°, B 组分别为(22.98±0.98)°、(24.60±0.63)°、(27.58±0.79)°、(30.51±1.18)°, C 组分别为(23.77±0.62)°、(29.83±0.66)°、(40.16±0.76)°、(49.00±1.48)°, 术后 3 d、1 周、2 周、3 周比较, A 组明显高于 B 组和 C 组, C 组术后 1 周、2 周、3 周明显高于 B 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 术后 3 d、1 周、2 周、3 周, A 组大鼠的 GAP-43 阳性细胞表达数分别为(2.20±0.66)个、(2.28±0.10)个、(2.31±0.17)个、(2.31±0.20)个, B 组分别为(15.93±0.59)个、(26.45±0.69)个、(13.61±0.43)个、(4.59±0.47)个, C 组分别为(23.38±0.40)个、(31.14±0.86)个、(18.78±0.37)个、(9.87±0.44)个, 术后 3 d、1 周、2 周、3 周比较, B 组和 C 组明显高于 A 组, C 组明显高于 B 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 雌激素能促进脊髓损伤大鼠的运动功能的恢复, 其机制可能是通过增加脊髓损伤区域 GAP-43 的表达, 促进神经的修复和再生。

【关键词】 雌激素; 脊髓损伤; 运动功能; 生长相关蛋白-43; 神经修复

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)07-0919-05

Effects of estrogen on motor function and GAP-43 expression in rats with spinal cord injury. ZHOU Bang-yu, ZHANG Lei, LI Ying, LI Shao-bo. College of Clinical Medicine, Dali University, Dali 671000, Yunnan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effects of estrogen on motor function and the expression of growth-associated Protein 43 (GAP-43) in the rats with spinal cord injury (SCI). **Methods** A total of 72 male SD rats were randomly divided into 3 groups, each with 24 rats: group A (sham group), group B (normal saline model group), group C (estrogen group). SCI models were made in groups B and C. The rats in group B were injected with the same amount of normal saline, and the rats in group C were injected with estrogen. BBB score and Rivlin inclined plate test were detected on the 3rd day, 1st week, 2nd week, and 3rd week after operation. The rats were sacrificed on the 3rd day, 1st week, 2nd week, and 3rd week after the operation and the spinal cord tissues were harvested for immunohistochemical staining to observe the expression of GAP-43. **Results** The BBB scores on the 3rd day, 1st week, 2nd week, 3rd week after operation were (20.48±0.57) points, (21.00±0.00) points, (21.00±0.00) points, and (21.00±0.00) points in group A, respectively, (3.18±0.12) points, (4.28±0.15) points, (6.93±0.50) points, and (8.95±0.34) points in group B, and (3.27±0.15) points, (9.67±0.30) points, (14.06±0.69) points, and (16.46±0.39) points in group C. The BBB scores were significantly higher in group A than group B and group C on the 3rd day, 1st week, 2nd week, and 3rd week after surgery, and also significantly higher in group C than group B on the 1st week, 2nd week and 3rd week, with statistically significant differences ($P<0.05$). In group A, the results of Rivlin inclined plate test on the 3rd day, 1st week, 2nd week, and 3rd week after operation were (73.70±1.15)°, (75.00±0.00)°, (75.00±0.00)°, (75.00±0.00)°, respectively, (22.98±0.98)°, (24.60±0.63)°, (27.58±0.79)°, (30.51±1.18)° in group B, and (23.77±0.62)°, (29.83±0.66)°, (40.16±0.76)°, (49.00±1.48)° in group C; the results in group A were significantly higher than those in group B and group C on the 3rd day, 1st week, 2nd week, 3rd week after the operation, and the results in group C were significantly higher than those in group B on the 1st week, 2nd week, 3rd week after the operation, with statistically significant differences ($P<0.05$). The expression numbers of GAP-43 positive cells of group A on the 3rd day, 1st week, 2nd week, 3rd week after operation were 2.20±0.66, 2.28±0.10, 2.31±0.17, 2.31±0.20, respectively, 15.93±0.59, 26.45±0.69, 13.61±0.43, 4.59±0.47 in group B, and 23.38±0.40, 31.14±0.86, 18.78±0.37, 9.87±

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(编号: 2022Y865, 2022Y861)。

第一作者: 周邦瑜(1996—), 男, 硕士研究生在读, 主要研究方向为脊柱外科。

通讯作者: 李绍波(1974—), 男, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为脊髓损伤与修复, E-mail: lishaobo74@126.com。

0.44 in group C; the numbers of group B and group C were significantly higher than those in group A on the 3rd day, 1st week, 2nd week, and 3rd week after surgery, and the numbers of group C were significantly higher than those in group B, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** The estrogen can promote the recovery of motor function in the rat spinal cord injury. Its mechanism is probably related to increasing the expression of GAP-43 in the area of SCI and promoting nerve repair and regeneration.

【Key words】 Estrogen; Spinal cord injury; Motor function; GAP-43; Repair of nerves

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是由多种因素引起损伤部位以下感觉、运动和自主神经功能障碍的疾病^[1-2],严重影响着患者的健康和生活质量^[3],治疗手段包括减压手术、使用激素、血管活性药物、细胞移植、神经刺激等方法^[4-6]。雌激素是类固醇激素,研究表明可通过抑制神经元凋亡,有助于修复 SCI 后大鼠的运动功能^[7],但雌激素是否能促进神经生长,目前研究并不透彻。生长相关蛋白-43 (growth-associated protein 43, GAP-43)是神经元再生的标志物之一^[8]。雌激素能否通过调节 GAP-43 的表达改善 SCI 大鼠运动功能目前报道较少。因此,本研究拟通过雌激素干预 SCI 大鼠,探讨 GAP-43 在雌激素改善 SCI 大鼠运动功能中的作用,为 SCI 的治疗提供新的参考。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 雄性 SD 大鼠 72 只,体质量 200~250 g,以随机数表法分为三组,每组 24 只。A 组为假手术组,仅仅打开椎板不做 SCI; B 组和 C 组建造 SCI 模型,其中 B 组为生理盐水模型组(等量生理盐水腹腔注射)、C 组为雌激素治疗组(术后 30 min、1 d、2 d 腹腔注射剂量为 4 mg/kg 己烯雌酚),A 组、B 组和 C 组以术后 3 d、1 周、2 周、3 周为时间点,每个时间点各 6 只。

1.1.2 实验试剂 己烯雌酚注射液(批号:100103,上海通用药业股份有限公司),抗原修复液、即用型 SABC 试剂盒、DAB 显色试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司),戊巴比妥钠(北京化学试剂公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物模型 大鼠腹腔注射 1%戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉,A 组仅打开 T₁₃~L₅椎板,不做 SCI。B 组、C 组根据改良 Allen's 重物打击法^[9]造模。以最后一根肋骨为标记,行背部正中切口,逐层分离椎旁肌肉暴露椎板,止血钳咬除 T₁₃~L₅全部椎板,显露出硬脊膜。硬脊膜表面放置贴合脊髓弧度的铜质垫片,距脊髓表面 2 cm 的高度将直径为 2 cm、重量为 20 g 的金属杆自由落体垂直地撞击垫片,损伤结束后逐层关闭切口。造模成功的标准:大鼠脊髓受撞击后,脊髓组织出血、水肿,出现双下肢瞬时抖动和摆尾反射。术后每天一次腹腔注射青霉素 8 万单位预防感染,连续 3 d。

1.2.2 Basso Beattie Bresnahan Scale (BBB)评分 各组分别在 SCI 后 3 d、1 周、2 周、3 周进行双盲法 BBB 评分并记录,将大鼠放置在水平地面上行走,通过观察大鼠踝关节、膝关节、髋关节的行走姿态和四肢整体运动协调动作情况进行评分^[10]。重复测量数据,取平均值。

1.2.3 Rivlin 斜板试验 自制 75 cm×60 cm×1.5 cm 的长方形斜板测试大鼠在斜板上的抓握力、维持身体姿势的能力,记录斜板每次升高时大鼠停留 5 s 的斜板角度数值。各组分别于 SCI 后 3 d、1 周、2 周、3 周双盲法重复测量数据,取平均值。

1.2.4 动物灌注 各组术后 3 d、1 周、2 周、3 周不同时间点进行灌注,麻醉后暴露心脏,自制灌注器插入左心室、剪破右心耳进行灌注。先用磷酸盐缓冲液(PBS)灌注,接着快速灌注 4%多聚甲醛,此时出现肢体和尾部抽动,抽动停止后持续缓慢灌注。大鼠肝脏变白硬化,四肢及尾巴变硬时灌注结束。迅速以损伤点为中心取出约 2 cm 脊髓,整个过程约 40 min。

1.2.5 免疫组织化学染色法(immunohistochemical, IHC)检测 GAP-43 蛋白的表达 脊髓组织行石蜡包埋,切片后烤片、脱蜡。过氧化氢孵育灭活内源性酶、抗原修复、5%山羊血清 37℃孵育 30 min。轻轻甩去山羊血清后 GAP-43 抗体(1:50) 37℃孵育 30 min,洗去一抗后二抗孵育 30 min,洗去二抗后 SABC 试剂孵育 30 min。DAB 染色 10 min,素木精染 2 min,再次脱蜡、封片。HMIAS-2000 分析系统 GAP-43 阳性细胞重复计数,求其平均值。

1.3 统计学方法 所有数据均通过 SPSS25.0 软件完成统计和分析。实验数据均为计量资料,以 Shapiro-Wilk 检验和判断是否服从正态分布,数据均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,选用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行多组间比较,进一步采用 LSD 法两两比较。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组大鼠脊髓损伤前后的 BBB 评分比较 各组大鼠术前 BBB 评分均为 21 分。B 组、C 组大鼠术后 3 d、1 周、2 周、3 周分别与 A 组比较,A 组 BBB 评分明显高于 B 组和 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$); B 组、C 组大鼠在术后 3 d 时的 BBB 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); C 组大鼠术后 1 周、2 周、3 周 BBB 评分明显高于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 各组大鼠不同时间的 Rivlin 斜板试验比较 各组大鼠术前斜板实验结果均为(75.00±0.00)°。B 组、C 组大鼠术后 3 d、1 周、2 周、3 周分别与 A 组比较,A 组 Rivlin 斜板试验结果明显高于 B 组和 C 组,差异均有统计学意义($P<0.05$); B 组、C 组大鼠在 SCI 后 3 d 时的斜板实验结果比较差异无统计学意义($P>0.05$); C 组大鼠术后 1 周、2 周、3 周斜板实验结果明显高于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 三组大鼠脊髓损伤前后的 BBB 评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

Table 1 Comparison on the BBB scores of rats before and after spinal cord injury ($\bar{x}\pm s$, points)

组别	只数	术前	术后 3 d	术后 1 周	术后 2 周	术后 3 周
A 组	6	21.00±0.00	20.48±0.57 ^{ab}	21.00±0.00 ^{ab}	21.00±0.00 ^{ab}	21.00±0.00 ^{ab}
B 组	6	21.00±0.00	3.18±0.12 ^a	4.28±0.15 ^{ac}	6.93±0.50 ^{ac}	8.95±0.34 ^{ac}
C 组	6	21.00±0.00	3.27±0.15 ^b	9.67±0.30 ^{bc}	14.06±0.69 ^{bc}	16.46±0.39 ^{bc}
F 值			5 796.05	11 266.03	1 187.81	2 468.39
P 值			0.001	0.001	0.001	0.001

注:A 组与 B 组比较, ^a $P<0.05$; A 组与 C 组比较, ^b $P<0.05$; B 组与 C 组比较, ^c $P<0.05$ 。

Note: Comparison between group A and group B, ^a $P<0.05$; Comparison between group A and group C, ^b $P<0.05$; Comparison between group B and group C, ^c $P<0.05$.

表 2 各组大鼠不同时间的 Rivlin 斜板试验比较($\bar{x}\pm s$, °)

Table 2 Comparison of Rivlin inclined plate test of rats in different groups at different times ($\bar{x}\pm s$, °)

组别	只数	术前	术后 3 d	术后 1 周	术后 2 周	术后 3 周
A 组	6	75.00±0.00	73.70±1.15 ^{ab}	75.00±0.00 ^{ab}	75.00±0.00 ^{ab}	75.00±0.00 ^{ab}
B 组	6	75.00±0.00	22.98±0.98 ^a	24.60±0.63 ^{ac}	27.58±0.79 ^{ac}	30.51±1.18 ^{ac}
C 组	6	75.00±0.00	23.77±0.62 ^b	29.83±0.66 ^{bc}	40.16±0.76 ^{bc}	49.00±1.48 ^{bc}
F 值			5 661.89	16 560.78	9 046.93	2 518.34
P 值			0.001	0.001	0.001	0.001

注:A 组与 B 组比较, ^a $P<0.05$; A 组与 C 组比较, ^b $P<0.05$; B 组与 C 组比较, ^c $P<0.05$ 。

Note: Comparison between group A and group B, ^a $P<0.05$; Comparison between group A and group C, ^b $P<0.05$; Comparison between group B and group C, ^c $P<0.05$.

2.3 各组大鼠不同时间的 GAP-43 定位及表达情况比较 IHC 染色可见浅褐色的 GAP-43 颗粒表达于脊髓神经元胞浆和轴突内。假手术组少量 GAP-43 表达, 见图 1A。B 组和 C 组大鼠 GAP-43 蛋白表达阳性细胞数 3 d 时增加, 1 周时达到高峰, 随后逐渐下降。B 组、C 组与 A 组术后 3 d、1 周、2 周、3 周分别比较, B 组、C 组阳性细胞数明显高于 A 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。而 C 组大鼠的阳性细胞数在术后 3 d、1 周、2 周、3 周明显高于 B 组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 并且 C 组着色深于 B 组, 见表 3, 图 1B~图 1I。

表 3 各组大鼠不同时间的 GAP-43 阳性细胞数比较($\bar{x}\pm s$, 个)

Table 3 Comparison of the number of GAP-43 positive cells in rats of different groups at different times ($\bar{x}\pm s$, n)

组别	只数	术后 3 d	术后 1 周	术后 2 周	术后 3 周
A 组	6	2.20±0.66 ^{ab}	2.28±0.10 ^{ab}	2.31±0.17 ^{ab}	2.31±0.20 ^{ab}
B 组	6	15.93±0.59 ^{ac}	26.45±0.69 ^{ac}	13.61±0.43 ^{ac}	4.59±0.47 ^{ac}
C 组	6	23.38±0.40 ^{bc}	31.14±0.86 ^{bc}	18.78±0.37 ^{bc}	9.87±0.44 ^{bc}
F 值		2 201.05	3 504.21	3 657.12	599.44
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001

注:A 组与 B 组比较, ^a $P<0.05$; A 组与 C 组比较, ^b $P<0.05$; B 组与 C 组比较, ^c $P<0.05$ 。

Note: Comparison between group A and group B, ^a $P<0.05$; Comparison between group A and group C, ^b $P<0.05$; Comparison between group B and group C, ^c $P<0.05$.

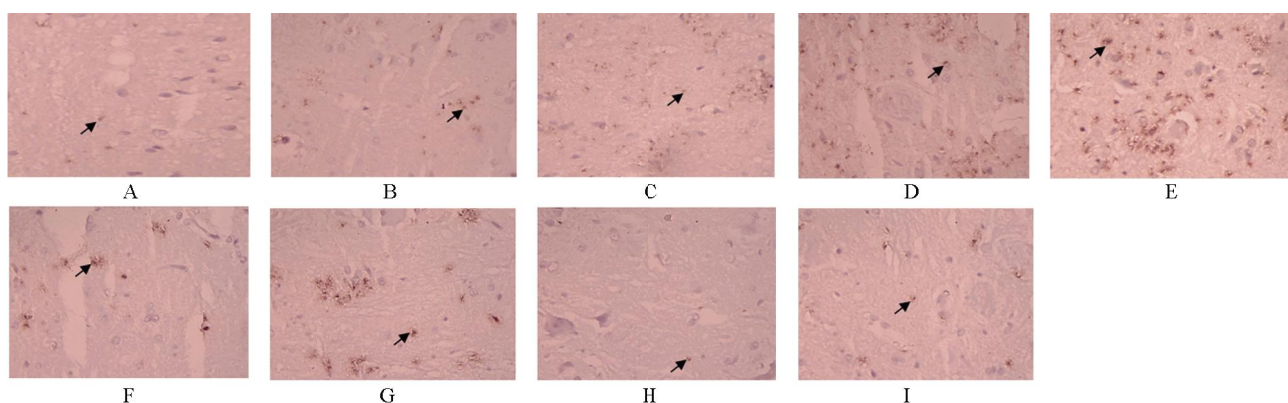


图 1 免疫组化检测 GAP-43 表达情况(400×)

Figure 1 Expression of GAP-43 detected by immunohistochemistry (400×)

注:A, A 组; B, B 组术后第 3 天; C, C 组术后第 3 天; D, B 组术后 1 周; E, C 组术后 1 周; F, B 组术后 2 周; G, C 组术后 2 周; H, B 组术后 3 周; I, C 组术后 3 周; 黑色箭头标注为单个 GAP-43 阳性细胞。

Note: A, group A; B, group B on 3rd day postoperative; C, group C on 3rd day postoperative; D, group B on 1st week postoperative; E, group C on 1st week postoperative; F, group B on 2nd week postoperative; G, group C on 2nd week postoperative; H, group B on 3rd week postoperative; I, group C on 3rd week postoperative; The black arrow is marked as a single GAP-43 positive cell.

3 讨论

雌激素可通过抑制炎症、减少氧化应激、促进血管生成、神经再生和神经营养支持保护中枢神经免受损伤^[1]。在 SCI 大鼠研究中,雌激素可上调血管生成因子-血管内皮生长因子促进血管再生,并且减少钙蛋白酶的表达式和活性,减少神经元的死亡,恢复 SCI 大鼠的运动功能^[7]。Rivlin 斜板试验和 BBB 评分均能反映大鼠的运动功能,Rivlin 斜板试验主要针对大鼠抓握能力,不能很好地观察其精细动作,而 BBB 评分则刚好弥补了 Rivlin 斜板试验的缺点,两者的实验结果评分越高表示大鼠运动功能越好。本研究实验结果显示雌激素治疗组术后 1 周、2 周、3 周的 BBB 评分和 Rivlin 斜板实验结果都高于生理盐水模型组。雌激素治疗组从术后 1 周起后肢肌肉收缩、髋关节、膝关节大幅度运动情况优于生理盐水组,术后 3 周运动功能明显优于生理盐水组,提示雌激素干预后能够明显地提升 SCI 大鼠的 BBB 评分和 Rivlin 斜板实验结果,改善 SCI 大鼠运动功能。

Allen's 法造成的脊髓损伤模型属于挫伤性脊髓损伤,损伤早期可导致组织水肿、坏死和出血,持续损伤可导致神经元水肿、甚至死亡,因此促进神经细胞修复再生是脊髓损伤治疗的策略^[12-13]。GAP-43 是一种膜磷酸蛋白,广泛存在于神经元中,参与神经细胞的生长以及再生反应,可促进轴突的延伸,是轴突损伤和再生反应的关键蛋白,其调节轴突生长的机制是通过调节肌动蛋白细胞骨架实现的^[14-16]。雌激素被证实具有神经保护作用,在海马神经元生长潜力的研究中,雌激素可能是通过基因组雌激素受体介导的通路,上调 GAP-43 的表达诱导轴突生长^[17]。Schassen 等^[18]研究发现卵巢切除大鼠经过雌激素治疗后在下丘脑内侧视前区和腹内侧核区域 GAP-43 mRNA 的表达高于未经治疗的卵巢切除大鼠,说明雌激素可增加 GAP-43 mRNA 的表达。上述研究表明,雌激素可促进轴突生长,其机制可能是通过基因组雌激素受体的介导,从而增加 GAP-43 mRNA 的转录,增加 GAP-43 蛋白的表达,进而调节轴突的生长,促进神经元再生^[14-18]。在 SCI 中 GAP-43 表达的升高能促进损伤脊髓神经元的再生和修复^[14]。本实验免疫组化染色的结果显示,雌激素治疗组 GAP-43 阳性细胞表达数在术后 3 d、1 周、2 周、3 周时间点都高于生理盐水模型组,提示雌激素能增加 GAP-43 的表达减轻大鼠 SCI 区域轴突损伤以及促进神经再生。本研究结果显示雌激素治疗组 BBB 评分和 Rivlin 斜板实验结果在 1 周、2 周、3 周都高于生理盐水对照组;术后 3 d、1 周、2 周、3 周雌激素治疗组 GAP-43 阳性细胞表达数都高于生理盐水对照组。说明雌激素不仅可以恢复 SCI 大鼠的运动功能,还可以增加 SCI 大鼠损伤区域的

GAP-43 表达。

综上所述,雌激素能提升 BBB 评分和 Rivlin 斜板实验结果促进脊髓损伤大鼠的运动功能的恢复,增强脊髓损伤区域 GAP-43 的表达。雌激素改善脊髓损伤大鼠运动功能的机制可能是通过增加脊髓损伤区域 GAP-43 的表达,促进神经的修复和再生。

参考文献

- [1] Zhang Y, Mamun AA, Yuan Y, et al. Acute spinal cord injury: Pathophysiology and pharmacological intervention (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 417.
- [2] Fan B, Wei Z, Yao X, et al. Microenvironment imbalance of spinal cord injury [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(6): 853-866.
- [3] Gong D, Wang Y, Zhong L, et al. Excretory dysfunction and quality of life after a spinal cord injury: A cross-sectional study [J]. *J Clin Nurs*, 2021, 30(9-10): 1394-1402.
- [4] Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury [J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(2): 425-441.
- [5] Maas AIR, Peul W, Thomé C. Surgical decompression in acute spinal cord injury: earlier is better [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(2): 84-86.
- [6] Zipser CM, Cragg JJ, Guest JD, et al. Cell-based and stem-cell-based treatments for spinal cord injury: evidence from clinical trials [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(7): 659-670.
- [7] Brotfain E, Gruenbaum SE, Boyko M, et al. Neuroprotection by estrogen and progesterone in traumatic brain injury and spinal cord injury [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(6): 641-653.
- [8] Okada M, Kawagoe Y, Sato Y, et al. Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates [J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 66.
- [9] Jiang JL, Guo XD, Zhang SQ, et al. Repetitive magnetic stimulation affects the microenvironment of nerve regeneration and evoked potentials after spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(5): 816-822.
- [10] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats [J]. *J Neurotrauma*, 1995, 12(1): 1-21.
- [11] Chakrabarti M, Das A, Samantaray S, et al. Molecular mechanisms of estrogen for neuroprotection in spinal cord injury and traumatic brain injury [J]. *Rev Neurosci*, 2016, 27(3): 271-281.
- [12] Liu Y, Long ZY, Li S. Research progress of animal models for traumatic Spinal Cord Injury [J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2020, 28(4): 475-480.
- [13] 刘媛, 龙在云, 李森. 创伤性脊髓损伤动物模型研究进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2020, 28(4): 475-480.
- [14] Tian T, Li XG. Problems and challenges in regeneration and repair of spinal cord injury [J]. *Chinese Journal Tissue Engineering Research*, 2021, 25(19): 3039-3048.
- [15] 田婷, 李晓光. 脊髓损伤再生修复中的问题与挑战 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(19): 3039-3048.
- [16] Zhang QL, Li JC, Ding PP, et al. Study on the time phases of GAP-43 expression following Spinal Cord Injury [J]. *Sichuan Journal of Anatomy*, 2010, 18(2): 1-3.
- [17] 张奇兰, 李俊岑, 丁培培, 等. 神经生长相关蛋白 GAP-43 在脊髓损伤后不同时间段的表达 [J]. *四川解剖学杂志*, 2010, 18(2): 1-3.
- [18] Duan YP, Huang SQ, Feng LS, et al. The changes of GFAP expres-

乌司他丁联合重酒石酸去甲肾上腺素治疗脓毒症休克的疗效及对心功能和血液动力学的影响

耿磊, 黄剑吟, 傅一牧, 封启明

上海交通大学附属第六人民医院急诊医学科, 上海 200233

【摘要】 目的 探讨乌司他丁联合重酒石酸去甲肾上腺素治疗脓毒症休克的疗效及对患者心功能和血液动力学的影响。方法 回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 12 月上海交通大学附属第六人民医院收治的 146 例脓毒症休克患者的临床资料, 按治疗方案不同分组, 其中 65 例以重酒石酸去甲肾上腺素常规治疗者纳入对照组, 81 例在常规治疗基础上联合乌司他丁治疗者纳入观察组。比较两组患者的预后[通气时间、ICU 住院时间、抗菌药物使用时间、多器官功能障碍综合征(MODS)发生率、病死率]、病情[急性生理与慢性健康评分表 II (APACHE II)、序贯性器官功能衰竭评分(SOFA)]、炎症指标[血清淀粉样蛋白 A (SAA)、肝素结合蛋白(HBP)、降钙素原(PCT)]、血液动力学[心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、每搏量指数(SVI)、心脏指数(CI)、静-动脉二氧化碳分压差(Pv-aCO₂)/动-静脉氧含量差(Ca-vO₂)]、心功能[N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)、左室射血分数(LVEF)、二尖瓣舒张早期充盈峰速度 E 峰/心房收缩期最大流速 A 峰(E/A)]和不良反应发生情况。结果 观察组患者的通气时间、ICU 住院时间、抗菌药物使用时间分别为(7.71±1.46) d、(9.32±2.57) d、(8.76±2.34) d, 明显短于对照组的(9.33±2.33) d、(11.15±2.14) d、(10.56±3.88) d, 差异均有统计学意义(P<0.05); 观察组患者的 MODS 发生率、病死率分别为 23.46%、20.99%, 明显低于对照组的 43.08%、38.46%, 差异均有统计学意义(P<0.05); 治疗 7 d, 观察组患者的 APACHE II、SOFA 得分分别为(10.25±2.37)分、(6.88±1.91)分, 明显低于对照组的(13.49±3.86)分、(9.37±2.42)分, 差异均有统计学意义(P<0.05); 治疗 7 d, 观察组患者的 SAA、HBP、PCT 分别为(95.32±11.48) mg/L、(7.48±1.29) ng/mL、(1.32±0.74) μg/L, 明显低于对照组的(132.59±20.71) mg/L、(10.62±2.18) ng/mL、(3.96±1.28) μg/L, 差异均有统计学意义(均 P<0.05); 治疗 7 d, 观察组患者的 HR、Pv-aCO₂/Ca-vO₂ 分别为(90.37±7.39)次/min、0.72±0.11, 明显低于对照组的(97.94±10.27)次/min、0.89±0.15, MAP、CVP、SVI、CI 分别为(69.94±3.96) mmHg、(8.91±0.98) mmHg、(44.82±3.23) mL/次、(4.05±0.42) L/(min·m²), 明显高于对照组的(65.37±3.42) mmHg、(8.45±1.02) mmHg、(35.84±3.41) mL/次、(3.51±0.59) L/(min·m²), 差异均有统计学意义(P<0.05); 治疗 7 d, 观察组患者的 NT-proBNP 为(532.41±97.86) μg/L, 明显低于对照组(745.39±113.92) μg/L, E/A、LVEF 分别为(1.32±0.35) cm/s、(55.74±5.86)%, 明显高于对照组的(1.14±0.29) cm/s、(50.41±10.12)%, 差异均有统计学意义(P<0.05); 观察组患者治疗期间的总不良反应发生率为 14.81%, 略高于对照组的 9.23%, 但差异无统计学意义(P>0.05)。结论 乌司他丁联合重酒石酸去甲肾上腺素治疗脓毒症休克能改善患者的血流动力, 减少心功能损伤, 临床治疗效果佳。

【关键词】 脓毒症休克; 乌司他丁; 重酒石酸去甲肾上腺素; 疗效; 心功能; 血液动力学; 炎症指标

【中图分类号】 R65.971 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)07-0923-06

Efficacy of ulinastatin combined with norepinephrine bitartrate in the treatment of septic shock and its effects on cardiac function and hemodynamics. GENG Lei, HUANG Jian-yin, FU Yi-mu, FENG Qi-ming. Department of Emergency Medicine, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of ulinastatin combined with norepinephrine bitartrate in treating septic shock and its effects on cardiac function and hemodynamics of patients. **Methods** The clinical data of 146 pa-

基金项目: 上海市第六人民医院医疗集团科研基金(编号: ly202003); 上海市特色专病队列数据库建设项目(编号: SHDC2020CR6030)。

第一作者: 耿磊(1987—), 男, 硕士, 住院医师, 主要研究方向为心血管、创伤、脓毒症。

通讯作者: 封启明(1966—), 女, 博士, 主任医师, 主要研究方向为心血管、创伤、脓毒症, E-mail: frshdhdqhfwhq123@163.com。

sion after GAP-43 therapy on acute complete spinal cord injury rats [J]. Chin J Neuroanat, 2011, 27(6): 670-674.

段艳萍, 黄素群, 冯林森, 等. GAP-43 治疗大鼠完全性脊髓损伤后 GFAP 表达的变化及意义[J]. 神经解剖学杂志, 2011, 27(6): 670-674.

[16] Chung D, Shum A, Caraveo G. GAP-43 and BASP1 in axon regeneration: implications for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 567537.

[17] Shughrue PJ, Dorsa DM. Estrogen modulates the growth-associated protein GAP-43 (Neuromodulin) mRNA in the rat preoptic area and basal hypothalamus [J]. Neuroendocrinology, 1993, 57(3): 439-447.

[18] Schassen CV, Fester L, Prange-Kiel J, et al. Oestrogen synthesis in the hippocampus: role in axon outgrowth [J]. J Neuroendocrinol, 2006, 18(11): 847-856.

(收稿日期: 2022-09-08)