

大剂量 γ -氨基丁酸与二巯基丙磺酸钠联合维生素 B_6 对急性毒鼠强中毒大鼠大脑损伤的保护作用

谢 海 王世文 李晓云 曹宏霞 王金文 周 荣 鲁 彦

摘 要 **目的** 观察大剂量 γ -氨基丁酸(GABA)与二巯基丙磺酸钠(Na-DMPs)联合维生素 B_6 (Vit B_6)对毒鼠强(TET)急性中毒大鼠的治疗及对中毒大鼠大脑保护作用,并与单纯使用大剂量 γ -氨基丁酸(GABA)、二巯基丙磺酸钠(Na-DMPs)解毒效果相比较,为临床提供实验基础。**方法** 30只SD大鼠随机分为:正常对照组、单纯染毒组、单纯大剂量GABA治疗组、单纯Na-DMPs治疗组、大剂量GABA与Na-DMPs联合Vit B_6 联合用药治疗组,每组6只。除正常对照生理盐水灌胃外,其余各组大鼠通过TET灌胃制造大鼠急性中毒模型。染毒后立即给予大剂量GABA与Na-DMPs联合Vit B_6 、大剂量GABA、Na-DMPs或生理盐水。大鼠死亡前立即或2h后取血测血清NSE、S-100 β 蛋白,并观察各组脑组织的病理学改变。**结果** 单纯大剂量GABA治疗组、单纯Na-DMPs治疗组、大剂量GABA与Na-DMPs联合维生素 B_6 联合用药治疗组均能有效缓解中毒大鼠症状,延长抽搐潜伏期及惊厥潜伏期。染毒即刻使用联合药物治疗在延长中毒大鼠惊厥潜伏期方面的治疗效果要优于单纯使用大剂量GABA或Na-DMPs治疗;单纯染毒组大鼠血清中NSE、S-100 β 蛋白的含量显著增高。各治疗组血清NSE、S-100 β 蛋白与单纯染毒组比较显著降低,联合用药组血清NSE、S-100 β 蛋白均较单纯给药组低与正常对照组差别不明显;各治疗组大鼠脑组织病理改变均较单纯染毒组大鼠病理改变轻,联合用药组大鼠的脑组织病理改变最轻。**结论** 大剂量GABA与Na-DMPs联合Vit B_6 联合用药方案的治疗急性毒鼠强中毒的效果优于单纯使用大剂量GABA、Na-DMPs;大鼠血清中NSE、S-100 β 蛋白水平的变化,可作为评估毒鼠强中毒脑组织损伤及治疗效果的指标。

关键词 毒鼠强 治疗 神经元特异性烯醇化酶 S-100 β 蛋白

The Protective Effects of Combination Use of High Dose γ -aminobutyric Acid, Sodium Dimercaptopropanesulfonate and Vitamin B_6 on Brain in Rats with Acute Tetramine Intoxication. Xie Hai, Wang Shiwen, Li Xiaoyun, Cao Hongxia, Wang Jinwen, Zhou Rong, Lu Yan. Department of Emergency Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu 730000, China

Abstract **Objective** To observe the protective effects of combination use of high dose γ -aminobutyric acid (GABA), sodium dimercaptopropanesulfonate (Na-DMPs) and vitamin B_6 on brain by comparing their effects with those of single treatment with GABA or Na-DMPs on rats with acute tetramine intoxication. **Methods** Thirty rats were randomized into control group ($n=6$), pure tetramine treated group ($n=6$), GABA group ($n=6$), Na-DMPs group ($n=6$) and combination group (GABA + Na-DMPs + Vit B_6 , GNDV, $n=6$). Neuron-specific enolase (NSE), S-100 β protein and the pathologic changes of brain in rats were determined to observe the antidotal effects after 2 hours of different drugs (GNDV, GABA or NaDMPs) being administrated to rats with acute tetramine intoxication. **Results** Poisoned symptoms were obviously improved and convulsion/muscular twitch were obviously delayed in poisoned rats administrated with GABA, Na-DMPs or GNDV as compared with rats with pure tetramine intoxication. The therapeutic effects of GNDV were significantly better than other groups. The level of serum NSE, S-100 β was significantly higher in rats with pure tetramine intoxication than those treated with GABA, Na-DMPs or GNDV. It seemed that GNDV produced more significantly therapeutic effects because serum NSE, S-100 β were significantly lower than those administrated only with GABA or Na-DMPs. Pathologic damages in brain of rats treatment with GNDV were significantly lighter than those treatment with GABA or Na-DMPs. **Conclusion** The combination use of high dose γ -aminobutyric acid, sodium dimercaptopropanesulfonate and vitamin B_6 can more effectively heal acute tetramine intoxication. The variation of serum NSE and S-100 β protein is to be an index to evaluate injured level of brain tissue and the therapeutic effect of acute tetramine intoxication.

Key words Tetramine; Rats; Therapy; NSE; S-100 β

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30700266);兰州大学医学科研基金资助项目(LZUYX200818)

作者单位:730000 兰州大学第一医院急诊科(谢海、王金文、周荣);730030 兰州,甘肃省第二人民医院(王世文);730030 兰州,解放军第一医院(李晓云、鲁彦);730050 兰州,甘肃省中医院(曹宏霞)

通讯作者:周荣,电子信箱:xiehai198251@163.com;鲁彦,电子信箱:lu73free@yahoo.com.cn

毒鼠强简称四二四,商品名有没鼠命、闻到死、王中王、灭鼠王、一扫光、三步倒等,化学名称为四亚甲基二砷四胺。因其毒性剧烈,在我国早已禁止使用,但一些不法商贩受利益驱使仍在非法生产与销售,导致毒鼠强中毒事件时有发生。毒鼠强中毒至今尚无特效解毒药。有关文献报道^[1-4],Na-DMPs、维生素B₆、GABA 3 种药物均能用于毒鼠强中毒的治疗,但将 3 种药物联合使用治疗毒鼠强中毒未见过有报道。有关研究表明,测定血液和脑脊液中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 β 蛋白水平的变化可特异性地反映脑细胞的损伤及其严重程度^[5-9],目前在脑外伤和缺血性脑卒中的研究中应用较多,但在毒鼠强中毒引起脑细胞的损伤方面很少有报道。本实验旨在将大剂量 GABA 与 Na-DMPs 联合维生素 B₆ 对毒鼠强急性中毒大鼠的解毒效果与单纯使用大剂量 GABA、Na-DMPs 解毒效果相比较,检测分析各组大鼠血清中 NSE、S-100 β 水平变化。进而评价联合用药方案与单纯用药方案对毒鼠强中毒大鼠的治疗效果和对中毒大鼠大脑的保护作用,以及 NSE、S-100 β 蛋白在毒鼠强中毒脑组织损伤及治疗效果等方面的意义。为毒鼠强中毒的治疗探索新途径。

材料与方法

1. 药品与试剂盒:毒鼠强市售三步倒杀鼠药,经纯化处理,含量 98.5%,经二甲亚砷稀释成浓度为 0.005% 溶液备用。GABA 粉剂(Sigma 试剂公司,纯度为 98.5%)经生理盐水稀释成浓度为 5% 溶液备用。维生素 B₆ 注射液(天津药业焦作有限公司)每支 0.1g/2ml。Na-DMPs 注射液(上海禾丰制药有限公司生产)每支 0.125g/2ml,用生理盐水将 Na-DMPs 注射液配制成 2.5% 的溶液备用。NSE 试剂盒(甘肃宝信生物试剂有限公司),S-100 β 蛋白试剂盒(甘肃宝信生物试剂有限公司)。

2. 实验动物与分组:健康 SD 大鼠 30 只(由甘肃省中医院动物实验中心提供,动物许可证号:SCXR(甘)2005-0007),雌雄各半,随机分为正常对照组、单纯染毒组、单纯大剂量 GABA 治疗组、单纯 Na-DMPs 治疗组、大剂量 GABA 与 Na-DMPs 联合维生素 B₆ 联合用药治疗组,每组 6 只。实验前饲养 7 天以适应实验室环境,大鼠自由饮水和进食。

3. 实验方法:(1)实验药品用量:大鼠毒鼠强染毒剂量及 Na-DMPs、GABA 和维生素 B₆ 治疗剂量均参照有关文献^[1,4,10],经《医用实验动物学》中动物与动物药物剂量的换算方法计算得到。(2)实验步骤:正常对照组大鼠给予 0.7ml/100g 生理盐水灌胃,灌胃后即刻腹腔注射生理盐水 0.7ml/100g;其余各组大鼠均按 0.7ml/100g 0.005% 毒鼠强灌胃染毒。单纯染毒组大鼠染毒后即刻腹腔内注射生理盐水 0.7ml/100g,单纯大剂量 GABA 治疗组大鼠在染毒后即刻腹腔内注

射 GABA 1.4ml/100g 治疗,单纯 Na-DMPs 治疗组在染毒后即刻腹腔内注射 2.5% Na-DMPs 0.7ml/100g 治疗,联合用药组在染毒后即刻腹腔内注射 GABA 1.4ml/100g、2.5% Na-DMPs 0.7ml/100g 及维生素 B₆ 1.4ml/100g 治疗;观察并记录各组中毒大鼠的抽搐潜伏期、惊厥潜伏期;各组大鼠在死亡前立即或观察 2h 后经颈总动脉取血,离心后测血清中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 β 蛋白(S-100 β);各组取大鼠脑组织,30% 甲醛溶液固定后石蜡包埋切片,HE 染色,观察脑组织病理学改变。(3)检测方法:各组在死亡前立即或 2h 后经颈总动脉取血,3000r/min 离心 20min 后分离血清。NSE 含量的测定采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法(均为复孔),试剂盒购自甘肃宝信生物试剂有限公司。S-100 β 蛋白含量测定采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法,试剂盒购自甘肃宝信生物试剂有限公司。操作由专业人员严格按试剂盒说明书进行。(4)观察指标及统计分析:染毒后详细观察各组大鼠的中毒症状和体征,准确记录毒鼠强染毒时刻、抽搐出现时刻(大鼠全身抖动,下肢跳跃)、强直出现时刻(大鼠头尾竖起,四肢强直,短暂静卧)。同时,检测各组血清 NSE、S-100 β 蛋白数值。所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行组间分析,同时对各组脑组织切片结果进行观察分析。

结 果

1. 大剂量 GABA 与 Na-DMPs 联合 VitB₆ 治疗急性毒鼠强中毒大鼠的疗效观察:正常对照组大鼠活动良好,无一只发生抽搐或惊厥。单纯染毒组大鼠经 TET 染毒后,所有大鼠平均 8min 左右出现抽搐,抽搐呈间断发作,期间大鼠活动力下降,对刺激反应迟钝,大约于染毒 16min 大鼠出现强烈的中枢兴奋作用,主要表现为全身颤动,昂头竖尾、四肢强直痉挛,时而昂头,时而跳跃,四肢搔扒,大多数持续 2~3min 左右可缓解,间歇 3~6min 后可反复发作,最终该组动物因持续强直性惊厥致呼吸衰竭伴有循环衰竭而死亡。单纯大剂量 GABA 治疗组大鼠抽搐潜伏期明显延长,平均 13min 左右,而且单纯大剂量 GABA 治疗组大鼠活动力较单纯染毒组大鼠明显增强,大鼠可以经常四处走动,给予触碰刺激可以较敏捷躲闪,仅有 4 只大鼠出现强烈的中枢兴奋作用且惊厥潜伏期明显延长(平均在染毒后 23min 左右),另外 2 只大鼠在染毒 2h 内都没有出现强直发作。单纯 Na-DMPs 治疗组大鼠染毒后平均 15min 左右才出现抽搐,抽搐潜伏期明显延长,大鼠活动力较强,可以较敏捷躲闪各种触碰刺激,有 4 只大鼠出现强烈的中枢兴奋作用且惊厥潜伏期明显延长(平均在染毒后 30min 左右),另外 2 只大鼠在染毒 2h 内都没有出现强直发作。大剂量 GABA 与 Na-DMPs 联合维生素 B₆ 联合用药治疗组大鼠于染毒后平均 16min 左右出现抽搐,抽搐潜伏期

延长更加明显,大鼠活动力更强,可以较敏捷地四处走动,给予触碰刺激,可以更敏捷躲闪,仅有3只大鼠出现强烈的中枢兴奋作用且惊厥潜伏期延长更加明显(平均在染毒后36min左右),另外3只大鼠在染毒2h内都没有出现强直发作(表1)。

表1 大剂量 GABA、Na - DMPS 与大剂量 GABA 与 Na - DMPS 联合 VitB₆ 治疗急性毒鼠强中毒大鼠的疗效观察($\bar{x} \pm s$, min)

组别	惊厥潜伏期	抽搐潜伏期
单纯染毒组	15.5 ± 2.9	8.3 ± 2.2
单纯大剂量 GABA 治疗组	22.5 ± 2.6 *	13.2 ± 1.9 *
单纯 Na - DMPS 治疗组	29.5 ± 2.1 * [#]	15.8 ± 1.5 *
联合用药治疗组	36.3 ± 2.6 * ^{#△}	16.2 ± 1.8 *

* 与单纯染毒组比较, $P < 0.05$; [#] 与单纯大剂量 GABA 治疗组比较, $P < 0.05$; [△] 与单纯 Na - DMPS 治疗组比较, $P < 0.05$

2. 各组血清 NSE、S - 100β 蛋白结果分析: 各组血清 NSE、S - 100β 蛋白水平变化见表2。单纯染毒组大鼠血清中 NSE、S - 100β 蛋白显著高于正常对照组, 有统计学意义($P < 0.05$)。各治疗组大鼠血清中 NSE、S - 100β 蛋白与单纯染毒组比较显著降低, 有统计学意义($P < 0.05$)。联合用药治疗组大鼠血清中 NSE、S - 100β 蛋白与单纯大剂量 GABA 治疗组、单纯 Na - DMPS 治疗组比较显著降低, 有统计学意义($P < 0.05$)。联合药物治疗组大鼠血清中 NSE、S - 100β 蛋白与正常对照组比较升高不明显, 无统计学意义($P > 0.05$)。单纯大剂量 GABA 治疗组、单纯 Na - DMPS 治疗组大鼠血清中 NSE、S - 100β 与正常对照组比较升高明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。单纯大剂量 GABA 治疗组、单纯 Na - DMPS 治疗组大鼠血清中 NSE、S - 100β 蛋白之间的比较无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 各组 NSE、S - 100β 蛋白水平变化($\bar{x} \pm s$, μg/L)

组别	NSE	S - 100β
正常对照组	1942.17 ± 312.62	141.65 ± 14.13
单纯染毒组	3120.16 ± 267.25 [*]	288.87 ± 9.37 [*]
单纯大剂量 GABA 治疗组	2478.37 ± 230.64 [*] [#]	238.28 ± 16.99 [*] [#]
单纯 Na - DMPS 治疗组	2417.17 ± 188.68 [*] [#]	232.46 ± 15.55 [*] [#]
联合用药治疗组	2116.13 ± 217.78 [*] [△]	198.34 ± 24.77 [*] [△]

* 与正常对照组比较, $P < 0.05$; [#] 与单纯染毒组比较, $P < 0.05$; [△] 联合用药治疗组与单纯大剂量 GABA 治疗组及单纯 Na - DMPS 治疗组比较, $P < 0.05$

3. 各组脑组织切片结果分析: 光镜下观察, 正常对照组大鼠脑组织神经元细胞排列整齐, 未见神经元细胞肿胀及变性坏死等病理改变。单纯染毒组大鼠脑组织神经细胞变性坏死严重, 大量细胞核溶解, 形成许多空泡。而各治疗组脑组织神经细胞变性坏死程度较单纯染毒组轻且有明显改善与单纯染毒组有显著区别。大剂量 GABA 与 Na - DMPS 联合 VitB₆ 联合用药治疗组大鼠脑组织神经细胞变性坏死程度最轻较单纯大剂量 GABA、Na - DMPS 治疗组有明显区别。而单纯大剂量 GABA、Na - DMPS 治疗组脑组织神经细胞变性坏死程度较接近没有明显区别(图1 ~ 图5)。

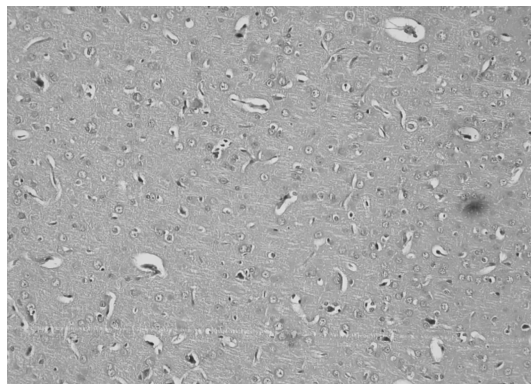


图1 正常对照组大鼠脑组织切片(HE × 400)
神经细胞排列整齐, 未见神经细胞肿胀及变性坏死

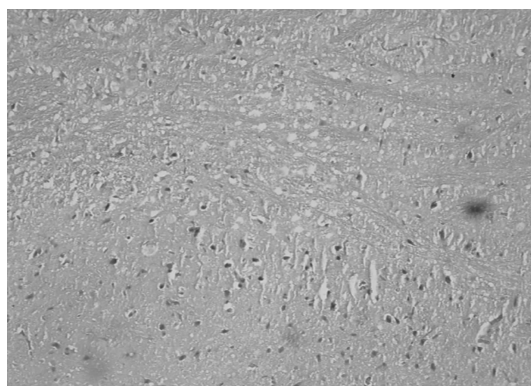


图2 毒鼠强染毒组大鼠脑组织切片(HE × 400)
神经细胞变性坏死严重, 大量细胞核溶解消失, 形成许多空泡

讨 论

毒鼠强是一种强烈的中枢神经系统兴奋剂, 具有强烈的致惊厥作用。毒鼠强中毒机制主要是阻断 GABA 的受体所致, 毒鼠强对 GABA 有拮抗作用, 此作用是可逆的。GABA 是脊椎动物中枢神经系统的抑制物质, 对中枢神经系统具有强烈而广泛的抑制作

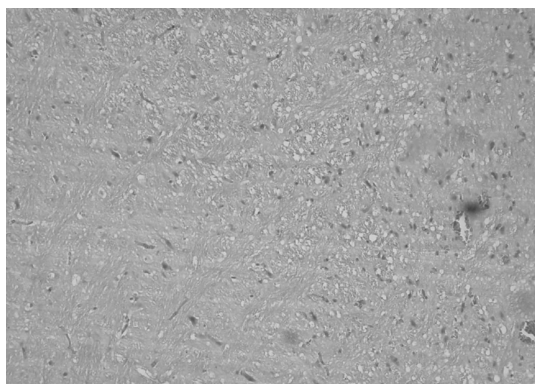


图 3 单纯大剂量 GABA 治疗组

大鼠脑组织切片 (HE × 400)

部分神经细胞轻度肿胀,细胞结构基本完整

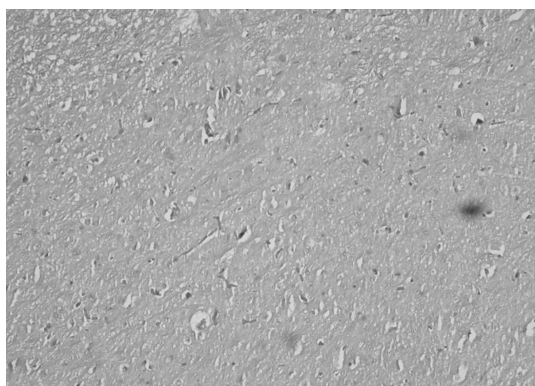


图 4 单纯 Na-DMPS 治疗组

大鼠脑组织切片 (HE × 400)

神经细胞结构基本正常,少量神经细胞轻度水肿,损伤程度与图 3 相似

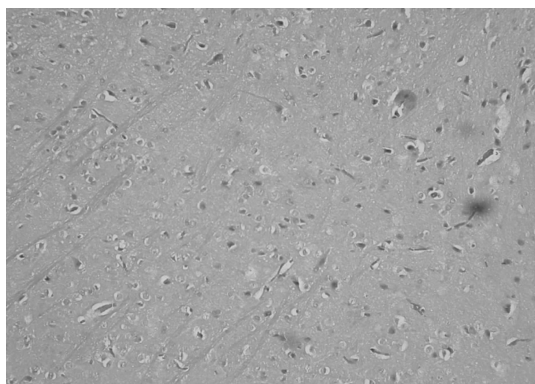


图 5 联合用药治疗组大鼠脑组织切片 (HE × 400)

神经细胞结构基本正常,少量神经细胞轻度水肿,损伤程度较图 3、图 4 轻

用,GABA 被毒鼠强抑制后,中枢神经系统呈现过度兴奋而导致惊厥。

毒鼠强中毒至今尚无特效解毒药,对毒鼠强中毒

目前采用的药物治疗手段除大剂量镇静催眠药外,大剂量 GABA 或 Na-DMPS 在治疗毒鼠强急性中毒时也取得了令人满意的疗效^[11]。单从两者对毒鼠强均具有良好的解毒效果出发,有关文献提出^[11],将这两种药物联合使用治疗毒鼠强中毒效果可能更好。因此,本实验根据毒鼠强中毒机制将大剂量 GABA 与 Na-DMPS、维生素 B₆ 3 种药物联合使用治疗毒鼠强急性中毒大鼠并与单纯使用大剂量 GABA 或 Na-DMPS 治疗毒鼠强急性中毒大鼠作对比,结果显示大剂量 GABA 与 Na-DMPS 联合维生素 B₆ 能够有效治疗毒鼠强中毒大鼠,效果明显优于单纯使用大剂量 GABA 或 Na-DMPS。其机制可能在于:(1)使用大剂量 GABA 治疗毒鼠强急性中毒目的是通过补充来自体外较大剂量 GABA,进一步增加脑内 GABA 的含量,从而增强 GABA 与脑内 GABA 受体结合能力,拮抗毒鼠强的强烈致惊作用。(2)维生素 B₆ 作为 L-谷氨酸脱羧酶(GAD)的辅酶,其机制为增强 L-谷氨酸脱羧酶的作用,催化谷氨酸生成 GABA,故用维生素 B₆ 能提高脑内 GABA 的含量,使脑内抑制性递质浓度增高而达到缓解抽搐、惊厥的作用^[1]。(3)Na-DMPS 中的巯基作为机体重要活性基团,参与机体多种功能调节,维护体内蛋白质和酶保持正常结构和功能。推测巯基化合物可能通过以下多种机制影响 GABA 受体:参与稳定位于胞质膜外面的转运蛋白的活性巯基基团;作为还原剂减少细胞膜 GABA 受体上过氧化反应的发生;参与配体和 GABA 受体结合位点的调节作用^[12]。从以上 3 方面可以看出联合用药一方面增加了脑内内源性 GABA 的含量,另一方面通过补充来自体外较大剂量 GABA,进一步增加脑内 GABA 的含量,同时加强了脑内 GABA 受体与配体结合的反应性,从而缓解毒鼠强强烈的致惊厥作用。而单纯使用大剂量 GABA 或 Na-DMPS 都是从一方面治疗毒鼠强中毒,所以单用药的效果不如联合用药效果好。

烯醇化酶是糖酵解途径中的关键酶,普遍存在于生物体内的糖酵解代谢中,由 α 、 β 、 γ 3 种亚基以二聚体的形式组成 $\alpha\alpha$ 、 $\beta\beta$ 、 $\gamma\gamma$ 、 $\alpha\gamma$ 、 $\alpha\beta$ 5 种同工酶,其中 $\gamma\gamma$ 型特异地存在于神经元和神经内分泌细胞中,故命名为神经元特异性烯醇化酶(NSE)。近年来 NSE 作为神经元损伤的敏感的特异性活体生物学标志物,已引起人们的广泛性关注,多数学者认为,血液和脑脊液中 NSE 的变化能够反映神经元的损伤及其严重程度^[6,7]。S-100 蛋白是一种低相对分子质量高酸

性的钙结合蛋白,由 α 、 β 两种亚基组成,其中 S-100 α 主要存在于纹状肌、心脏和肾脏中,S-100 β 主要存在于中枢神经系统的星形细胞和少突神经胶质细胞中,是神经胶质的标记蛋白,其水平变化可反映脑胶质细胞损伤的严重程度^[7,8]。毒鼠强中毒可对多个脏器造成不同程度损害,但颅脑损害症状相对突出。毒鼠强中毒可导致严重的颅脑损伤使这些标志物在脑脊液中升高幅度较大,由于毒鼠强中毒可导致血脑屏障受损,使脑脊液中的 NSE、S-100 β 通过受损的血脑屏障进入血液。有关文献报道^[13],血清中 NSE、S-100 β 、CK-BB 水平与脑脊液中相对应的指标的水平呈高度正相关,所以血液中 NSE、S-100 β 水平的变化可以反映 NSE、S-100 β 在脑脊液中的水平变化。本实验结果显示,联合用药或单纯用药均可使大鼠血液中 NSE、S-100 β 蛋白水平降低,证明大剂量 GABA 与 Na-DMPS 联合维生素 B₆、大剂量 GABA、Na-DMPS 均可减轻毒鼠强中毒大鼠的脑损伤,对急性毒鼠强中毒大鼠治疗有效。而联合用药组大鼠血液中 NSE、S-100 β 蛋白水平接近于正常,说明联合用药治疗毒鼠强中毒效果更好。推测其机制可能为:3 种药物均能延长毒鼠强中毒大鼠抽搐潜伏期、惊厥潜伏期从而减弱毒鼠强对血脑屏障的损害,所以无论是联合用药或是单纯用药均能降低中毒大鼠血液中 NSE、S-100 β 蛋白水平。3 种药物联合使用时一方面增加了脑内内源性 GABA 的含量,另一方面通过补充来自体外较大剂量 GABA,进一步增加脑内 GABA 的含量,同时加强了脑内 GABA 受体与配体结合的反应性,从而在延长毒鼠强中毒大鼠抽搐潜伏期、惊厥潜伏期、保护血脑屏障方面要优于单纯药物治疗。由此可见,血液中 NSE、S-100 β 水平的变化,可作为评估急性毒鼠强中毒脑组织损伤及治疗效果的生化指标。由于血液中 NSE、S-100 β 水平的变化可以反映脑脊液中 NSE、S-100 β 的水平变化,所以从临床实际出发可以单独检测血清中 NSE、S-100 β 来评估急性毒鼠强中毒脑组织损伤及治疗效果。

外周血中的 GABA、Na-DMPS 和维生素 B₆ 均不易通过正常血脑屏障作用于脑组织^[14]。然而,本实验腹腔注射 GABA、Na-DMPS 和维生素 B₆ 治疗毒鼠强中毒,疗效较好,考虑可能是急性毒鼠强中毒大鼠由于存在强烈惊厥导致的脑缺血缺氧损伤,可以

使脑血管内皮细胞水肿、血脑屏障通透性增加,从而使本次实验中腹腔注射给药进入到外周循环的 GABA、Na-DMPS 和维生素 B₆ 能够通过血脑屏障作用于脑组织,起到良好的解毒作用,但具体机制有待深入研究。

参考文献

- 1 邱泽武,蓝红,张少华,等. 维生素 B₆ 伍用二巯基丙磺酸钠治疗四亚甲基二砷四胺急性中毒的实验研究[J]. 中华内科杂志, 2002,41 (3):186-188
- 2 刘志秀,邱方,孙隆富. 综合疗法抢救毒鼠强中毒 35 例效果分析[J]. 山东医药,2004,44(13):44
- 3 邱泽武. 毒鼠强急性中毒的诊治研究进展[J]. 药物不良反应杂志,2003,5:318-320
- 4 孙鹏,温宇英,韩继媛,等. γ -氨基丁酸对急性毒鼠强中毒小鼠的实验治疗研究[J]. 临床急诊杂志,2005,6(6):6-8
- 5 Elting JW, Sulter GA, Kaste M, *et al.* AMPA antagonist ZK200775 in patients with acute ischemic stroke: possible glial cell toxicity detected by monitoring of S-100B serum levels [J]. Stroke, 2002, 33 (12):2813-2818
- 6 李光乾,林忠东,叶秀云,等. 热性惊厥患儿血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶 S-100 β 蛋白及髓鞘碱性蛋白的测定[J]. 中华神经科杂志,2004,37 (4):376-378
- 7 Lamers KJ, Vos P, Verbeek MM, *et al.* Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients [J]. Brain Res Bull, 2003, 61 (3):261-264
- 8 赵娟,谭延国. 中枢神经系统疾患与 S-100 蛋白的关系[J]. 中国临床康复,2006,10 (18):141-144
- 9 师蔚,陈泽寰,刘守勋,等. 急性颅脑损伤患者脑脊液中脑型肌酸激酶同工酶活性测定的临床意义[J]. 中华神经外科杂志,1999, 10 (3):117
- 10 张春颖,朱桐君,陈配言,等. 四次甲基二砷四胺的致惊作用及机制探讨[J]. 卫生毒理学杂志,2001,15(1):5-7
- 11 孙鹏,韩继媛,温宇英,等. 大剂量 γ -氨基丁酸和二巯基丙磺酸钠对急性毒鼠强中毒小鼠的实验治疗对比研究[J]. 中国急救医学杂志,2006,26(7):523-525
- 12 Bains JS, Pasqualotto BA, Shaw CA, *et al.* Localization of glutathione-binding sites in the central nervous system of rat [J]. Soc Neurosci Abstr, 1997, 23:1761
- 13 王兴河,秦梅,樊绍曾,等. 大鼠缺氧缺血性脑损伤时血液和脑脊液中 S-100、CK-BB、NSE、MBP 水平变化的研究[J]. 中华儿科杂志,1999,37 (11):670
- 14 罗明生. 现代临床药物大典[M]. 成都:四川科技出版社,2004:355

(收稿:2010-01-29)

(修回:2010-04-08)