

- 10 孙卫兵, 蒋思雄. 《中国泌尿外科疾病诊断和治疗指南》点评——前列腺增生症的诊断[J]. 医学与哲学, 2007, 28(8): 54 – 56
- 11 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(10): 1115 – 1118
- 12 Brian SE, Torsten H. A handbook of statistical analyses using R[M]. New York: CRC press, 2006: 163 – 169
- 13 Busetto GM, Giovannone R, Antonini G, *et al.* Short – term pretreatment with a dual 5 α – reductase inhibitor before bipolar transurethral resection of the prostate (B – TURP): evaluation of prostate vascularity and decreased surgical blood loss in large prostate[J]. BJU Int, 2014, 10(7): 10 – 11
- 14 Komura K, Inamoto T, Takai T, *et al.* Could transurethral resection of the prostate using the TURis system take over conventional monopolar transurethral resection of the prostate? A randomized controlled trial and midterm results[J]. Urology, 2014, 84(2): 405 – 411
- 15 安蜀昆, 金松, 李松, 等. 尿道前列腺切除术中爱普列特减少出血的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(2): 43 – 45
- 16 陈镇钊, 林其涂. 爱普列特对前列腺等离子电切术后出血的影响[J]. 中国现代医生, 2009, 47(33): 150 – 151
- 17 初铭彦, 张良锁, 丁军平. 5 – α 还原酶抑制剂减少经尿道前列腺电切术中出血的临床观察[J]. 中国现代医生, 2008, 46(36): 16 – 17
- 18 李启忠, 王向阳. 爱普列特减少经尿道前列腺汽化电切术中出血的作用研究[J]. 河南医学研究, 2006, 15(4): 336 – 339
- 19 孔令军. 术前使用爱普列特对经耻骨上膀胱前列腺切除术出血的预防作用[J]. 川北医学院学报, 2011, 26(2): 161 – 163
- 20 王进, 李辉明, 龙清洋, 等. 术前服用爱普列特减少前列腺电切术中出血的效果及其机制[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(1): 75 – 77
- 21 朱怀宇, 刘桂梅, 林瑞新, 等. 前列腺增生程度与体重指数、血压、血脂及血糖的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(18): 4084 – 4086

(收稿日期: 2014 – 11 – 13)

(修回日期: 2014 – 11 – 27)

艾塞那肽对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用研究

周纪东

摘 要 目的 研究艾塞那肽对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用。**方法** 60 只 Wistar 大鼠经线栓法建立大鼠大脑缺血再灌注动脉模型, 随机分为艾塞那肽组 ($n=30$) 和生理盐水组 ($n=30$), 再灌注后 60min 给药, 比较两组再灌注后 24h 的 Bederson 评分、梗死灶体积、超氧化物歧化酶 (SOD)、血管内皮生长因子 (VEGF) 等指标。**结果** 艾塞那肽组大鼠再灌注 24h 后 Bederson 评分、梗死灶体积、SOD 水平较生理盐水组显著下降 ($P<0.05$), VEGF 水平较生理盐水组显著升高 ($P<0.05$)。**结论** 艾塞那肽对大鼠脑缺血再灌注损伤有神经保护作用。

关键词 艾塞那肽 脑缺血再灌注 损伤

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.040

Neuroprotective Effects of Exenatide for Cerebral Ischemia Reperfusion Injury of Rats. Zhou Jidong. Department of Emergency, Fenghua People's Hospital, Zhejiang 315000, China

Abstract Objective To investigate the neuroprotective effects of exenatide for cerebral ischemia reperfusion injury of rats. **Methods** Sixty Wistar rats were built a stroke and reperfusion model by suture method, At one hour after reperfusion, exenatide ($n=30$) or saline ($n=30$) was administered intraperitoneally. Bederson's test, infarct volumes, superoxide dismutase (SOD) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured. **Results** The Bederson's scores, infarct volumes and SOD of exenatide – treated rats were significantly decreased than those of control rats ($P<0.05$). VEGF level of exenatide – treated rats was significantly increased, compared to that of control rats. **Conclusion** Exenatide has the neuroprotective effects for cerebral ischemia reperfusion injury of rats.

Key words Exenatide; Cerebral ischemia reperfusion; Injury

缺血性脑血管病是现代社会致死、致残的最主要疾病之一。脑缺血一定时间恢复血液供应后, 其功能不但未能恢复, 却出现了更加严重的脑功能障碍, 称

之为脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia reperfusion injury, CIR)。艾塞那肽是胰高血糖素样肽 – 1 (glucagon – like peptide – 1, GLP – 1) 受体激动剂, 牵涉到学习、记忆和神经保护作用^[1,2]。本研究的目的是观察艾塞那肽对大鼠脑缺血再灌注后的神经保护作用。

作者单位: 315000 浙江省奉化市人民医院急诊科

材料与方法

1. 大鼠脑缺血再灌注动物模型的建立:健康成年雄性 Wistar 大鼠共 60 只,体质量 200 ~ 300g,单笼饲养,由温州医科大学实验动物中心提供。10% 水合氯醛(4ml/kg)耳缘静脉麻醉后,采用头端硅化的 4-0 尼龙线栓经右颈总动脉闭塞大脑中动脉,麻醉苏醒后,鼓励动物活动,手术 90min 后,再次麻醉,拔出线栓,建立大鼠脑缺血再灌注动物模型。

2. 分组及给药:60 只大鼠随机分为艾塞那肽组(礼来公司,0.5ml,5μg/kg,n=30)和生理盐水组(0.5ml,n=30),再灌注后 60min,经腹腔给药 1 次。

3. 脑血流量测定:分别在大脑中动脉栓塞后再灌注后,用手术剪剪开大鼠头部上矢状窦头皮暴露软脑膜组织,用激光多普勒(LDF)“407”号探头测试大鼠头部脑血流量(每组 10 只),以灌注单位(PU)值的变化反映脑组织血流的变化。

4. 神经学行为的评估:用本德森(Bederson)评分分别在再灌注后 60min(给药前)和再灌注后 24h 评估大鼠的神经学行为(每组 10 只)。具体评分方法如下:0 分:无神经损伤症状;1 分:悬尾试验不能完全伸展对侧前爪;2 分:前肢抵抗对侧推力能力下降;3 分:向对侧转圈。

5. 梗死灶体积测定:再灌注后 24h 处死大鼠,立即取脑组织行 4% 氯化三苯四唑(TTC)染色(每组 10 只),正常脑组织因线粒体功能完整染色呈暗红色,梗死灶脑组织不显色,Imageproplus 5.02 专业图像分析软件计算每一层面的梗死面积及右前脑面积,按文献的方法计算梗死灶体积及右前脑体积,两者比值即梗死体积占半球体积的百分比。

6. 超氧化物歧化酶(SOD)测定:再灌注后 24h,取尾静脉血 2ml(每组 10 只),立即进行预处理及检测。血清 SOD 的检测采用上海生工生化公司生产的 SOD 测定试剂盒,使用日立 7180 全自动生化分析仪按试剂说明书检测分析血清样品。

7. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)测定:用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法。准确称取缺血区脑组织 10mg,按体积比为 10:1 加入 0.01mol/L PBS,匀浆离心,收集上清液,按操作说明测定脑组织 VEGF 蛋白水平。ELISA 试剂盒购于上海生工生化公司。

8. 统计学方法:统计分析采用 SPSS 16.0 软件。所有计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用两个独立样本的 *t* 检验进行比较,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 脑血流量改变:和术前相比,大脑中动脉闭塞术后两组大鼠脑血流量均较手术前下降(艾塞那肽组:221.4 ± 32.8PU;对照组:234.2 ± 43.5PU)。再灌注后两组脑血流量均上升(艾塞那肽组:315.6 ± 45.2PU;对照组:335.4 ± 58.4PU)。和生理盐水组比较,艾塞那肽组在术后和再灌注后脑血流量变化差异无统计学意义(*P* > 0.05),详见表 1。

表 1 两组大鼠脑血流量变化

时间	生理盐水组(PU)	艾塞那肽组(PU)	<i>P</i>
术前	425.4 ± 69.5	453.6 ± 75.6	0.320
术后	234.2 ± 43.5	221.4 ± 32.8	0.360
再灌注后	335.4 ± 58.4	315.6 ± 45.2	0.380

2. 神经学行为评分:艾塞那肽组和生理盐水组的 Bederson 积分在给药前差异无统计学意义(1.8 ± 0.1 vs 1.9 ± 0.2, *P* > 0.05)。和生理盐水组比较,艾塞那肽组大鼠再灌注后 24h Bederson 积分显著降低,差异有统计学意义(1.1 ± 0.2 vs 1.7 ± 0.1, *P* < 0.05),详见表 2。

表 2 两组大鼠神经学行为评分比较

时间	生理盐水组	艾塞那肽组	<i>P</i>
给药前	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.1	0.250
再灌注后 24h	1.7 ± 0.1	1.1 ± 0.2	0.000

3. 梗死灶体积测定:再灌注后 24h,艾塞那肽组大鼠梗死灶体积(14.5% ± 1.3%)较对照组减小(18.2% ± 1.5%),差异有统计学意义(*P* = 0.000)。典型的脑组织缺血灶 TTC 染色见图 1。

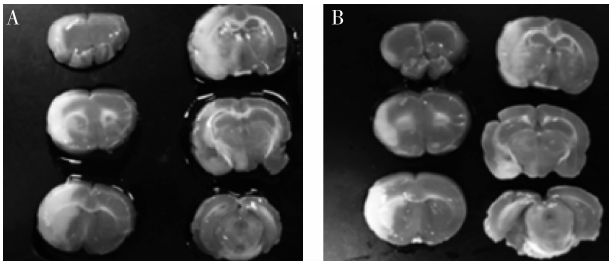


图 1 典型的脑组织缺血灶 TTC 染色

A. 生理盐水组;B. 艾塞那肽组

4. SOD 测定:和对照组(126 ± 36.6U/ml)比较,艾塞那肽组再灌注后 24h 外周血 SOD 水平(85.9 ± 12.1U/ml)明显下降,差异有统计学意义(*P* = 0.004)。

5. VEGF 测定:和对照组(10.5 ± 1.7pg/ml)比较,艾塞那肽组再灌注后 24h VEGF 水平(18.2 ± 2.1pg/ml)显著升高,差异有统计学意义(*P* = 0.000)。

讨 论

脑组织的缺血-再灌注损伤是一种常见的病理生理现象,多发生于颅脑手术、颅脑外伤、休克、颈动脉手术以及脑血管病介入治疗过程中。大量的研究表明,脑组织的缺血再灌注引起氧化应激、炎症反应

以及神经元的凋亡。脑缺血时脑组织的血流量减少,脑组织严重缺氧,氧自由基清除酶的活性下降,氧自由基生成增多。

胰高血糖素样肽-1受体在中枢系统广泛表达。艾塞那肽是GLP-1受体激动剂,牵涉到学习、记忆、神经营养和神经保护的作用^[1,2]。本研究发现艾塞那肽减少了大鼠脑缺血再灌注后脑梗死灶体积,改善了神经学行为,具有神经保护作用。但是艾塞那肽神经保护的具体机制仍然不清楚,可能和神经营养、抗炎作用、促进神经再生和刺激线粒体生物合成等有关^[3-6]。

本研究还发现,艾塞那肽组大鼠再灌注后24h的SOD表达水平显著降低,抑制了局部缺血的大脑的氧化应激。据报道,艾塞那肽在胰岛细胞中有抗氧化效应,通过抗氧化和抗细胞凋亡作用增强了胰岛细胞移植的大鼠的治疗效应^[7,8]。事实上,艾塞那肽在四氢吡啶(MPTP)诱导的帕金森病大鼠模型中的神经保护效应,同样表明艾塞那肽的治疗效应和其抗氧化效应密切相关^[9]。所以艾塞那肽可以减少缺血组织的氧化应激,具有神经保护作用。

血管内皮生长因子是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,可在体内诱导血管新生,可增强中枢神经系统的神经元细胞再生。在笔者的研究中,艾塞那肽组大鼠缺血再灌注后VEGF表达明显增加,提示艾塞那肽可能增加VEGF的表达。另有研究发现,GLP-1可以通过调整VEGF增强了内皮祖细胞的增殖和分化,还可以上调生长因子或者营养因子的作用^[10]。因此提示艾塞那肽可能通过增加VEGF的表达,减少了大鼠脑缺血再灌注的损伤。

总之,艾塞那肽可以明显减少氧化应激反应,刺激血管再生,可以减少大鼠缺血再灌注损伤,具有神

经保护作用。

参考文献

- 1 Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(8): 673-688
- 2 Liu WJ, Jin HY, Lee KA, *et al.* Neuroprotective effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist, synthetic exendin-4, in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164: 1410-1420
- 3 冯丽娜. 术中给予艾塞那肽对心脑血管的保护作用研究[J]. *基层医学论坛*, 2014, 10: 1230-1232
- 4 庾辉, 叶林, 张冬颖, 等. 艾塞那肽预处理对过氧化氢损伤的H9c2心肌细胞的保护作用研究[J]. *中国药房*, 2012, 21: 1972-1974
- 5 Chen YT, Tsai TH, Yang CC, *et al.* Exendin-4 and sitagliptin protect kidney from ischemia-reperfusion injury through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 270
- 6 Fan R, Li X, Gu X, *et al.* Exendin-4 protects pancreatic beta cells from human islet amyloid polypeptide-induced cell damage: potential involvement of AKT and mitochondria biogenesis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(9): 815-824
- 7 Hou J, Manaenko A, Hakon J, *et al.* Liraglutide, a long-acting GLP-1 mimetic, and its metabolite attenuate inflammation after intracerebral hemorrhage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(4): 2201-2210
- 8 Padmasekar M, Lingwal N, Samikannu B, *et al.* Exendin-4 protects hypoxic islets from oxidative stress and improves islet transplantation outcome[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(5): 1424-1433
- 9 Jimenez-Felstrom J, Lundquist I, Salehi A. Glucose stimulates the expression and activities of nitric oxide synthases in incubated rat islets: an effect counteracted by GLP-1 through the cyclic AMP/PKA pathway[J]. *Cell Tissue Res*, 2005, 319(8): 221-230
- 10 Yasuhara T, Shingo T, Date I. The potential role of vascular endothelial growth factor in the central nervous system[J]. *Rev Neurosci*, 2004, 15(5): 293-307

(收稿日期: 2014-10-08)

(修回日期: 2014-11-28)

《医学研究杂志》诚聘审稿专家启事

为进一步提升杂志质量,充分发挥《医学研究杂志》在我国医学领域中的前沿与导向作用,本刊诚邀相关领域专家担任本刊审稿人。真诚地希望各位专家在百忙之中抽出时间登陆《医学研究杂志》网站: www.yxyjzz.cn, 并通过主页左侧工具栏“专家审稿”版块进行注册。届时,我们将相关领域的稿件让审稿专家审阅,并定期支付审稿费。审稿专家可以按照邮件提示,登录采编平台对稿件进行处理、审阅。再次对审稿专家的支持表示感谢! 如有疑问请拨打咨询电话: 010-52328677, 52328679。

《医学研究杂志》编辑部