known to enhance thrombolysis, affect the size of ischemic brain damage? J Ultrasound Med. 2003; 22: 1301-1308.
10 Daffertshofer M, Huang Z, Fatar M, et al. Efficacy of sonothrombolysis in a rat model of embolic ischemic stroke. Neurosci Lett, 2004, 361: 115-119.
11 Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, et al. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOT-BUST trial. J Neuroimaging, 2004, 14: 113-117.
12 Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke: clinical significance. Eur J Ultrasound, 2002, 16: 131-140.
13 Tran BC, Seo J, Hall TL, et al. Microbubble-enhanced cavitation for noninvasive ultrasound surgery. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2003, 50: 1296-1304.
14 Rosenschein U, Bernstein JJ, Disegni E, et al. Experimental ultrasonic angioplasty: disruption of atherosclerosis plaques and thrombi in vitro and arterial recanalization in vivo. JACC, 1990, 15: 711-717.
15 Drobinski G, Brisset D, Philippe E, et al. Effects of ultrasound energy on total peripheral artery occlusions: initial angiographic and angioscopic results. J Intervent Cardiol, 1993, 6: 157-163.
16 Jiang H, Feng B, Li CY, et al. Application of ultrasonic angioplasty in treating totally occluded peripheral arteries, a clinical study of 39 cases. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2003, 83: 837-840.
17 Goyen M, Kroger K, Buss C, et al. Intravascular ultrasound angioplasty in peripheral arterial occlusion. Preliminary experience. Acta Radiol, 2000, 41: 122-124.
18 Rosenschein U, Rozensajn LA, Bernheim J, et al. Safety of coronary ultrasound angioplasty: effects of sonication on intact canine coronary arteries. Cathet Cardiovasc Diagn, 1995, 35: 64-71.
19 Rosenschein U, Roth A, Rassin T, et al. Analysis of coronary ultrasound thrombolysis endpoints in acute myocardial infartion (ACUTE trial): results of the feasibility phase. Circulation, 1997, 95: 1411-1416.
20 Brosh D, Bartorelli AL, Cribier A. Percutaneous transluminal therapeutic ultrasound for high-risk thrombus-containing lessions in native coronary arteries. Catheter Cardiovasc Interv, 2002, 55: 43-49.
21 Halkin A, Rosenschein U. Catheter-delivered ultrasound therapy for native coronary arterial thrombosis and occluded saphenous vein grafts. Echocardiography, 2001, 18: 225-231.
22 李晓东,王志刚. 超声波空化效应的生物学机制. 临床超声医学杂志, 2004, 6: 4.

(修回日期:2006-01-17)
(本文编辑:阮仕衡)

· 研究快报 ·

孕晚期应用高压氧对孕兔及胎兔脂质过氧化的影响

肖小敏　叶志海　龙颖　陈莎丽

自 20 世纪 70 年代将高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)用于治疗分娩期急性缺氧及胎儿宫内发育迟缓后,人们发现 HBO 在改善胎盘血流及促进细胞水平氧扩散方面有不可替代的作用。有研究表明,孕期应用 HBO 能明显改善晚发型胎儿生长受限胎儿的脐动脉血流波形及血液黏稠度,增加新生儿平均出生体重[1],可见 HBO 治疗为临床产科提供了一种有效的治疗手段。目前,有关妊娠期应用 HBO 对母儿的影响及其安全性的报道甚少。Hink 等[2]提出,为更全面的探讨 HBO 的临床治疗潜能,研究过氧化作用与 HBO 治疗机理之间的关系是非常必要的。本研究利用新西兰大白兔进行动物实验,以探讨妊娠晚期应用 HBO 对母兔及胎兔脂质过氧化的影响。

材料与方法

一、动物分组及处理方法

16 只健康新西兰妊娠大白兔,由广东省动物试验中心提供。按随机数字表分为对照组及 HBO 组,每组 8 只。对照组孕兔在常压空气中喂养,分别于孕 20 d 及 30 d 抽取耳缘静脉血待测,并于孕 30 d(孕足月)行剖宫取胎术,每只母兔随机选其 2 只仔兔即时取脐血及脑组织,血标本经 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液置 −80℃ 冰箱保存,仔兔脑组织即刻放入 −80℃ 冰箱保存,待测。HBO 组孕兔于孕 21 d 置于高压氧舱(NG280-900 型多人空气加压舱,浙江宁波产)内的氧帐中,2 ATA, 60 min/d (10 min加压至 2 ATA,稳压 40 min,在此期间氧帐中给纯氧,经 10 min减至常压),连续 10 d,于孕 30 d 出 HBO 舱后立即取孕兔耳缘静脉血后行剖宫取胎术,其它处理同对照组。

二、检测方法

1. 8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ (8-iso-$PGF_{2\alpha}$)测定:应用定量酶联免疫测定法,严格按照试剂盒(美国 Cayman 化学公司出品)说明书测定,所有标本均设双孔对照。

2. 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)测定:应用黄嘌呤氧化酶法测定(南京建成生物工程研究所出品)。

三、统计学分析

应用 Excel 2000 软件进行统计分析,采用配对样本 t 检验及独立样本 t 检验;数据以($\bar{x} \pm s$)表示;显著性水准 $a = 0.05$,双侧检验。

结　果

一、2 组孕兔在孕 20 d 及 30 d 时血 8-iso-$PGF_{2\alpha}$ 及 SOD 值的变化

2 组孕兔在足月妊娠时,血 8-iso-$PGF_{2\alpha}$ 及 SOD 值均显著高于孕 20 d 孕兔($P < 0.01$);HBO 组孕 30 d 孕兔血 SOD 值显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),孕 30 d(HBO 治疗后)孕兔血 8-iso-$PGF_{2\alpha}$ 值与对照组比较,差异无统计学意义,见表 1。

二、2 组胎兔脐血及脑组织 8-iso-$PGF_{2\alpha}$ 和 SOD 值的变化

2 组胎兔脐血及脑组织的 8-iso-$PGF_{2\alpha}$ 值比较,差异无统计

基金项目:广东省社会发展科技领域科技计划项目基金资助[No. (2002)254]

作者单位:510632　广州,暨南大学附属第一医院妇产科(肖小敏、叶志海、陈莎丽),高压氧科(龙颖)

学意义,而 HBO 组胎兔脐血及脑组织 SOD 值显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 1　2 组孕兔在孕 20 d 及 30 d 的血 8-iso-$PGF_{2\alpha}$ 及 SOD 值变化($\bar{x}\pm s$)

组　别	n	8-iso-$PGF_{2\alpha}$(pg/ml)	SOD(U/ml)
对照组	8		
孕 20 d		597.62 ± 55.79 *	246.43 ± 13.89 *
孕 30 d		666.10 ± 53.49	273.72 ± 18.44 #
HBO 组	8		
孕 20 d		584.41 ± 65.64 *	248.03 ± 15.87 *
孕 30 d		648.58 ± 50.32	388.01 ± 41.91

注:与组内孕 30 d 时比较,* $P<0.01$,与 HBO 组孕 30 d 时比较,# $P<0.01$

表 2　2 组胎兔脐血及脑组织 8-iso-$PGF_{2\alpha}$ 和 SOD 值变化($\bar{x}\pm s$)

组　别	n	胎兔脐血		胎兔脑组织	
		8-iso-$PGF_{2\alpha}$ (pg/ml)	SOD (U/ml)	8-iso-$PGF_{2\alpha}$ (pg/g)	SOD (U/mg prot)
对照组	16	578.17 ± 51.71	257.29 ± 14.62 *	1 141.86 ± 126.78	785.56 ± 53.85 *
HBO 组	16	561.16 ± 58.01	373.41 ± 40.29	1 123.99 ± 108.90	1 302.30 ± 122.91

注:与 HBO 组比较,* $P<0.01$

讨　论

一、正常妊娠期母体的脂质过氧化反应

生理情况下,机体的氧化及抗氧化系统处于一种平衡状态,一旦这种平衡失调,自由基将会对组织造成损伤而引起病理过程。妊娠期母体脂质过氧化与抗氧化系统的平衡对于正常妊娠的维持是非常重要的,当孕妇体内脂质过氧化作用增强及抗氧化系统活性降低时,妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、胎儿生长受限等高危妊娠的发生率明显增高,直接影响妊娠的结局[3]。目前检测机体脂质过氧化作用的指标主要有检测脂质代谢产物及抗氧化酶系列。8-iso-$PGF_{2\alpha}$ 是不饱和脂肪酸在自由基的攻击后裂解而形成的脂质过氧化终产物,由于其为非酶促反应的终产物,因此具有特异、准确、稳定的特点,近年来已成为国际上检测机体脂质过氧化的理想指标[4,5]。SOD 是体内重要的自由基清除剂,对机体的氧化与抗氧化平衡起至关重要的作用。近年来,关于正常妊娠过程母体脂质过氧化反应的变化尚存在争议,有观点认为,妊娠期体内的氧化产物及抗氧化酶主要来源于胎盘,随着妊娠的进展,体内的氧化作用逐渐增强,正常孕妇可通过体内抗氧化酶系统活性的逐渐增强,使体内脂质过氧化产物控制在稳定水平[6]。本研究表明,孕兔血 8-iso-$PGF_{2\alpha}$ 及 SOD 值,在足月妊娠时显著高于孕 20 d 孕兔,表明正常妊娠晚期,母兔血抗氧化酶随孕周的增长而逐渐增加,然而脂质过氧化产物并未因此而减少,而是逐渐增多,提示正常妊娠晚期孕母的脂质过氧化反应是逐渐增强的。

二、妊娠期 HBO 治疗对母胎脂质过氧化作用的影响

在常压高浓度氧条件下,机体细胞内黄嘌呤氧化酶被激活,通过尿酸代谢途径使"超氧化自由基"的产生增多,如果体内抗氧化酶的活性不能代偿性增高,则造成脂质过氧化作用增强,从而损伤细胞。HBO 本身对体内脂质过氧化及自由基的影响还存争议,Rocco 等[7]的研究表明,正常人在 HBO 作用下,体内脂质过氧化作用明显增强,同时肿瘤坏死因子及内皮素的释放明显增多。而肖仕初等[8]对小鼠进行的动物实验表明,在 HBO 治疗初期,小鼠胸腺及脾脏过氧化脂质含量显著增多,随着 HBO 治疗次数的增多,机体抗氧化酶 SOD、过氧化氢酶及谷光甘肽过氧化物酶的活性逐渐增强,使血浆脂质过氧化产物显著降低,逐渐恢复至治疗前水平。然而,不同的治疗压力及时间对治疗效果是有影响的。刘丽旭等[9]的研究表明,在 2 ATA 压力下、稳压时间为 30 ~ 60 min 的 HBO 治疗新生大鼠缺氧缺血性脑损伤时疗效最佳;适当的 HBO 治疗使大鼠脑组织匀浆中原本降低的 SOD 含量升高,同时使原本增高的丙二醛水平下降,因此本研究选择 HBO 组的治疗为 2 ATA,60 min/d,结果显示孕晚期应用常规剂量 HBO 能显著增加孕兔血 SOD 活性,而脂质过氧化产物 8-iso-$PGF_{2\alpha}$ 的含量无显著改变,说明孕晚期应用 HBO 能诱导孕母抗氧化酶系统,并不增加脂质过氧化产物的生成。有关妊娠期应用 HBO 对胎仔脂质过氧化反应的影响报道甚少,张奇等[10]在研究 HBO 预处理对宫内缺氧大鼠脑组织脂质过氧化作用影响时发现,与对照组比较,在临产前给予 HBO 预处理的孕鼠,其子鼠出生时脑组织抗氧化酶 SOD 活性明显增强,脂质过氧化产物明显减少,使宫内大鼠对缺氧缺血产生耐受,以达到减轻脑损伤的效应。本研究显示孕晚期应用 HBO 后,仔兔的脐血及脑组织 SOD 活性显著增强,而脂质过氧化终产物 8-iso-$PGF_{2\alpha}$ 的含量无显著改变,说明孕晚期应用 HBO 能诱导胎兔血及脑组织抗氧化酶的生成并增强其活力,增强了机体清除自由基及抗脂质过氧化能力,使脂质过氧化产物含量维持在正常水平。因此我们认为,在脂质过氧化作用方面,孕晚期应用常规剂量 HBO 对孕兔及胎兔是安全的。

参　考　文　献

1　肖小敏,王彦林,龙颖等. 高压氧治疗晚发型胎儿生长受限. 中华围产医学杂志,2003,6:359-362.

2　Hink J, Jansen E. Are superoxide and/or hydrogen peroxide responsible for some of the beneficial effects of hyperbaric oxygen therapy? Med Hypotheses, 2001,57:764-769.

3　Orhan H, Onderoglu L, Yucel A, et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. Arch Gynecol Obstet, 2003, 267:189-195.

4　Brunetti L, Orlando G, Michelotto B, et al. Identification of 8-iso-prostaglandin F (2alpha) in rat brain neuronal endings: a possible marker of membrane phospholipid peroxidation. Life Sci, 2002, 71: 2447-2455.

5　陈玲玲,肖昕,向军俭. 8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ 的检测及其临床意义. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2004,25:408-410.

6　Mueller A, Koebnick C, Binder H, et al. Placental defence is considered sufficient to control lipid peroxidation in pregnancy. Med Hypotheses, 2005,64:553-557.

7　Rocco M, Antonelli M, Letizia V, et al. Lipid peroxidation, circulating cytokine and endothelin 1 levels in healthy volunteers undergoing hyperbaric oxygenation. Minerva Anestesiol, 2001,67:393-400.

8　肖仕初,杭荣椿,倪国坛等. 高压氧对小鼠脾脏胸腺脂质过氧化作用的观察. 中华理疗杂志, 1998,21:291-292.

9　刘丽旭,杨于嘉. 高压氧治疗新生大鼠缺氧缺血性脑损伤量效及时效关系. 中国当代儿科杂志,2001,3:355-358.

10　张奇,李瑞林,李占魁,等. 高压氧预处理对宫内缺氧缺血大鼠脑组织 SOD 活性、MDA 含量的影响. 中国儿童保健杂志, 2001,9:188-190.

(修回日期:2006-01-18)
(本文编辑:松　明)