

· 基础研究 ·

高压氧治疗对大鼠脑穿刺损伤后胶质疤痕形成和炎症反应的抑制作用

尹娜 王玉 韩远远 贺慧艳 左健

【摘要】 目的 观察高压氧(HBO)治疗对大鼠大脑皮质损伤后胶质疤痕形成的影响,并初步探讨其对炎症反应产生抑制作用的内在作用机制。**方法** 选取健康成年雄性 SD 大鼠 96 只,建立大鼠脑穿刺损伤模型,采用随机数字表法将其分为对照组和治疗组,每组 48 只,对照组不做特殊干预处理,治疗组则给予 HBO 治疗。分别于脑穿刺损伤后 1、3、7、14 和 28 d 取大鼠右侧大脑组织,利用免疫组化染色比较 2 组大鼠损伤灶周围星形胶质细胞和小胶质细胞的数目变化,并通过 ELISA 法测定脑组织内肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 的含量。**结果** 制模后 7、14 和 28 d,对照组大鼠的伤口面积分别为 $(2.73 \pm 0.05) \mu\text{m}^2$ 、 $(3.42 \pm 0.18) \mu\text{m}^2$ 、 $(2.41 \pm 0.09) \mu\text{m}^2$,与制模后 7 d 及 14 d 比较,制模后 28 d 时的伤口面积明显缩小($P < 0.05$);治疗组大鼠制模后 7、14 和 28 d 的伤口面积分别为 $(2.78 \pm 0.12) \mu\text{m}^2$ 、 $(2.59 \pm 0.08) \mu\text{m}^2$ 、 $(1.20 \pm 0.06) \mu\text{m}^2$,与制模后 7 d 比较,制模后 14 d 时的伤口面积缩小($P < 0.05$),且制模后 28 d 时的伤口面积进一步缩小($P < 0.05$),制模后 14 d 及 28 d 时的伤口面积均小于对照组($P < 0.05$)。与制模后 7 d 比较,对照组及治疗组制模后 14 d 和 28 d 的星形胶质细胞数目均增多($P > 0.05$);与组内制模后 14 d 比较,对照组及治疗组制模后 28 d 的星形胶质细胞数目下降($P < 0.05$);与对照组同时时间点比较,治疗组星形胶质细胞的数目少于对照组($P < 0.05$)。与制模后 1 d 比较,对照组及治疗组制模后 3 d、7 d 的小胶质细胞均增多($P > 0.05$);与组内制模后 7 d 比较,对照组及治疗组制模后 14 d 的小胶质细胞数目下降($P < 0.05$);与对照组同时时间点比较,治疗组小胶质细胞的数目少于对照组($P < 0.05$)。与制模后 1 d 比较,对照组制模后 3 d 及 7 d 的 TNF- α 浓度均较高($P > 0.05$),但制模后 7 d 的 TNF- α 浓度较制模后 3 d 低($P < 0.05$);制模后 3 d 及 7 d,对照组 IL-1 β 浓度和治疗组 TNF- α 浓度均呈先升高后降低趋势;治疗组 IL-1 β 浓度则呈逐渐降低趋势($P < 0.05$)。与对照组同时时间点比较,治疗组 TNF- α 浓度及 IL-1 β 浓度均较低($P < 0.05$)。**结论** HBO 治疗可促进脑穿刺损伤伤口愈合,减少胶质疤痕形成,其机制可能与星形胶质细胞及小胶质细胞活化水平下调、参与炎症反应的细胞因子含量减少有关。

【关键词】 高压氧; 胶质疤痕; 小胶质细胞; 星形胶质细胞; 炎症细胞因子

Hyperbaric oxygen for suppressing glial scar formation and inflammation after a stab wound to the cerebral cortex YIN Na*, WANG Yu, HAN Yuan-yuan, HE Hui-yan, ZUO Jian. * Department of Neurology, The 1st Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China
Corresponding author: WANG Yu, Email: yw4d@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe any influence of hyperbaric oxygen (HBO) treatment on the formation of glial scars, and to explore how HBO suppresses the inflammatory reaction to injury. **Methods** A total of 96 healthy, adult, male, Sprague-Dawley rats were used to model cerebral puncture injury. They were then randomized into a control group and a treatment group, with 48 rats in each group. The treatment group received HBO treatment, while the control group received no special treatment. At 1, 3, 7, 14 and 28 days after the puncture injury, the rats' right brain tissues were harvested and immunohistochemical staining was employed to compare the changes in number of astrocytes and microglial cells around the injury in the two groups. The level of tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 1 β (IL-1 β) in the cerebral tissue was examined using ELISA. **Results** Among the control group the average wound areas after 7, 14 and 28 days were $(2.73 \pm 0.05) \mu\text{m}^2$, $(3.42 \pm 0.18) \mu\text{m}^2$ and $(2.41 \pm 0.09) \mu\text{m}^2$, a significant reduction after 28 days compared with 7 and 14 days. The corresponding average wound areas of rats in the treatment group were $(2.78 \pm 0.12) \mu\text{m}^2$, $(2.59 \pm 0.08) \mu\text{m}^2$ and $(1.20 \pm 0.06) \mu\text{m}^2$. There the aver-

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.06.003

基金项目:国家自然科学基金项目(81271444,30970997);安徽省战略性新兴产业科技攻关项目(11010402168)

作者单位:230032 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经内科(尹娜、王玉、韩远远、贺慧艳、左健);淮北职业技术学院医学系(尹娜)

通信作者:王玉,Email: yw4d@hotmail.com

age wound area had decreased significantly after 14 days, and the further reduction after 28 days was also significant. The numbers of GFAP-positive astrocytes at 14 and 28 days had increased significantly compared with after 7 days in both the control group and the treatment group. The average number of GFAP-positive astrocytes in the control group at 28 days had decreased significantly compared with after 14 days. Compared with the control group at the same time points, the number of GFAP-positive astrocytes in the treatment group was significantly less. After modeling, the number of ionized calcium-binding adaptor molecule 1 (Ibal)-positive microglial cells increased significantly, but there was a significant decrease in both the control and treatment groups by 7 days. The average number of Ibal-positive microglial cells in the treatment group was significantly less than in the control group at all of the time points. Compared with the first day after modeling, the TNF- α concentration of the controls at 3 and 7 days was significantly higher, but by the 7th day it was significantly lower than it had been after 3 days. The average IL-1 β concentration in the control group and TNF- α concentration in the treatment group had increased by day 3, but then decreased by day 7. The IL-1 β concentration of the treatment group declined gradually. The average TNF- α and IL-1 β concentrations of the treatment group were significantly lower than those of the control group at all of the time points. **Conclusion** HBO treatment has a relatively good curative effect on cerebral puncture injury. It can accelerate wound healing and reduce the formation of glial scars. Its mechanism could be related to the deactivation of astrocytes and microglia cells and reducing the levels of cell factors that promote inflammation.

【Key words】 Hyperbaric oxygen; Glial scars; Microglia; Astrocytes; Inflammatory cytokines

目前,高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)已被广泛应用于治疗减压病、气栓症及一氧化碳中毒等疾病。临床上普遍认为, HBO 治疗疾病的作用机制与血氧分压升高、组织氧储备及血氧弥散半径增加、组织缺氧状态改善有关^[1]。有研究表明^[2],应用 HBO 治疗脑损伤可明显促进脑功能恢复,分析认为其原因可能是早期 HBO 治疗能有效减少神经细胞的死亡数量^[3]。Parabucki 等^[4]表明 HBO 治疗可降低脑穿刺损伤组织周围超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的表达水平,并减少神经细胞的死亡数量。近年来,应用脑穿刺损伤动物模型研究脑损伤后胶质疤痕形成的相关研究较多^[5],而关于 HBO 治疗对脑穿刺损伤后胶质疤痕形成的影响尚鲜见报道。基于上述背景,本文通过观察 HBO 治疗对大鼠脑穿刺损伤后胶质疤痕形成及其炎性反应的影响,探讨 HBO 治疗脑穿刺损伤的可能机制,为临床应用提供理论依据。

材料与方法

一、实验动物及分组

选取健康成年雄性无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级 Sprague-Dawley(SD)大鼠 96 只,体重 200~250 g,由安徽医科大学实验动物中心提供,实验前均于安静环境中室温饲养 1 周,自由进食饮水,并给予自然昼夜节律光照。采用随机数字表法将所有大鼠分为对照组和治疗组,每组 48 只。

二、实验仪器及试剂

研究所用的仪器包括 MK2 型酶标仪(Labsystem 公司生产)、动物实验加压舱(烟台冰轮高压氧舱有限公司生产)、光学显微镜(日本 Nikon 公司生产)。主要实验试剂包括兔抗人离子钙结合接头分子 1 (ion-

ized calcium-binding adaptor molecule-1, Ibal)多克隆抗体(日本 Wako 公司生产)、兔抗人胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)多克隆抗体、生物素化二抗及辣根酶标记链霉卵白素溶液均产自北京中杉金桥公司,大鼠肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA 试剂盒及白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) ELISA 试剂盒均购于上海源叶科技有限公司。

三、大鼠穿刺损伤模型制备

所有大鼠均采用 10% 水合氯醛(3.5 ml/kg)进行腹腔麻醉,完成后将其固定于立体定位仪上,暴露前囟,以前囟后侧 2.5 mm 及右侧 2.5 mm 为定点作一直线,以其垂直平分点为中心,开一直径为 2 mm 的骨窗。将一枚长 20 mm、宽 1.5 mm、厚 0.2 mm 的无菌刀片垂直插入大鼠右侧大脑皮质中,插入深度约 4 mm,留针 1 min 后退出刀片,受损位点以无菌骨蜡覆盖,用碘伏溶液清洗伤口,缝合头皮。麻醉苏醒后,行大鼠肢体运动功能恢复正常,提示造模成功,置笼内饲养。

四、治疗方法

脑穿刺损伤后 6 h,给予治疗组大鼠第 1 次 HBO 治疗,此后每日 1 次,对照组大鼠不做特殊干预处理。将治疗组大鼠置于动物实验高压氧舱内,舱内温度 22~24 $^{\circ}\text{C}$,用纯氧洗舱 10 min,使舱内氧浓度 >98%,舱内缓慢加压至 2.5 ATA,同时打开出气阀进行通风(流速 2 L/min),加压时间 15 min。待治疗压力达到预期值 2.5 ATA 后,稳压停留 60 min。治疗完毕后,匀速减压 10 min 至常压,出舱。

五、脑穿刺伤口愈合情况评定

参照文献[5]拟定伤口愈合情况评定标准,即在大鼠伤口顶部的两侧脑表面连一切线,沿伤口描一环

线与切线相连,应用 Iplab 3.6 软件计算伤口面积。

六、免疫组化染色

制模后 1 d、3 d、7 d、14 d、28 d,对照组及治疗组分别取 6 只大鼠,以 10% 水合氯醛(3.5 ml/kg)腹腔麻醉后固定,开胸经深主动脉插管,取 37 ℃ 生理盐水 100 ml 快速灌注以冲净血液,再用 4% 多聚甲醛溶液 200 ml 先后慢进行灌注,以无菌刀片迅速切断大鼠头部,取出右侧大脑半球,放入 4 ℃ 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h,完成后,取出大鼠右侧大脑半球,进行修剪处理,以常规石蜡包埋,沿无菌刀片插入方向连续冠状面切片,厚约 4 μm,每隔 6 张取 1 张,进行脱蜡处理,并进行梯度酒精脱水:100% 酒精 10 min;95% 酒精 5 min;80% 酒精 3 min;75% 酒精 3 min,用 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)洗涤 3 次,每次 3 min。在载玻片上取血清封闭后,加入 GFAP 兔抗人多克隆抗体和 Iba1 一抗,4 ℃ 孵育过夜;用 PBS 漂洗 3 次后,加入生物素化二抗 50 μl,室温下孵育 30 min;再次进行 PBS 漂洗,共 3 次后,加入辣根酶标记链霉卵白素溶液 50 μl,室温下孵育 30 min。经二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色后,封片。每张切片随机选取 5 个视野,置于 400 倍光学显微镜下,分别计数 GFAP 和 Iba1 阳性细胞数量,运用 HPIAS-1000 高清晰度彩色图文分析系统进行图像处理,以此检测大脑皮质星形胶质细胞标记物 GFAP 及 Iba1 阳性活化小胶质细胞的表达水平。

七、炎性介质含量测定

制模后 1 d、3 d 及 7 d,对照组及治疗组分别取 6 只大鼠,以 10% 水合氯醛(3.5 ml/kg)腹腔麻醉后,以无菌刀片迅速切断大鼠头部,取出右侧大脑半球,称重后加入 5 倍生理盐水稀释,匀浆,以 3500 r/min 离心 15 min。向每孔中加入 50 μl 标准品及 40 μl 样品,分别加入 10 μl 抗 TNF-α 或抗 IL-1β 及 50 μl 辣根酶标记链霉卵白素,室温下孵育 60 min,洗涤 5 次后,加显色液,室温下避光显色 10 min,加终止液,在 10 min 内读取 450 nm 时的光吸收值。通过 Curve Expert 1.4 软件绘制标准曲线,计算出 TNF-α 及 IL-1β 的蛋白浓度。

八、统计学处理

采用 SPSS 15.0 版统计学软件进行数据分析。所有数据均采用($\bar{x} \pm s$)形式表示,组间比较采用单因素方差分析(analysis of variance, ANOVA)。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、2 组大鼠不同时间点的脑穿刺伤口愈合情况比较

制模后 1 d 及 3 d,2 组大鼠脑穿刺伤口愈合不明

显,故此处未予列出。制模后 7 d、14 d、28 d,对照组大鼠的伤口面积分别为(2.73 ± 0.05) μm²、(3.42 ± 0.18) μm²、(2.41 ± 0.09) μm²,与制模后 7 d 及 14 d 比较,制模后 28 d 时的伤口面积明显缩小($P < 0.05$);制模后 14 d 的伤口面积与制模后 7 d 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组大鼠制模后 7 d、14 d、28 d 的伤口面积分别为(2.78 ± 0.12) μm²、(2.59 ± 0.08) μm²、(1.20 ± 0.06) μm²,与制模后 7 d 比较,制模后 14 d 的伤口面积缩小($P < 0.05$),且制模后 28 d 的伤口面积进一步缩小($P < 0.05$)。与对照组同时时间点比较,除制模后 7 d 外,制模后 14 d 及 28 d 的伤口面积均小于对照组($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 2 组大鼠不同时间点的脑穿刺伤口面积(μm², $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	制模后 7 d	制模后 14 d	制模后 28 d
对照组	18	2.73 ± 0.05	3.42 ± 0.18	2.41 ± 0.09^{ab}
治疗组	18	2.78 ± 0.12	2.59 ± 0.08^{ac}	1.20 ± 0.06^{abc}

注:与制模后 7 d 比较,^a $P < 0.05$;与制模后 14 d 比较,^b $P < 0.05$;与对照组同时时间比较,^c $P < 0.05$

二、2 组大鼠不同时间点 GFAP 阳性星形胶质细胞及 Iba1 阳性小胶质细胞的计数情况

制模后 1 d 及 3 d,2 组大鼠损伤灶周围 GFAP 星形胶质细胞无明显着色。制模 7 d、14 d 及 28 d,每高倍镜视野下,对照组 GFAP 阳性星形胶质细胞的数目分别为(40.17 ± 3.13) 个、(72.33 ± 8.55) 个、(60.33 ± 10.84) 个,治疗组 GFAP 阳性星形胶质细胞的数目则分别为(31.50 ± 3.33) 个、(46.50 ± 5.01) 个、(40.67 ± 2.80) 个。与制模后 7 d 比较,对照组及治疗组制模后 14 d 及 28 d 的 GFAP 阳性星形胶质细胞数目均增多,差异无统计学意义($P > 0.05$);与组内制模后 14 d 比较,对照组及治疗组制模后 28 d 的 GFAP 阳性星形胶质细胞数目下降($P < 0.05$);与对照组同时时间点比较,治疗组 GFAP 阳性星形胶质细胞的数目少于对照组($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 2 组大鼠不同时间点 GFAP 阳性星形胶质细胞的计数情况(个/每高倍镜视野, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	GFAP 阳性星形胶质细胞计数		
		制模后 7 d	制模后 14 d	制模后 28 d
对照组	18	40.17 ± 3.13	72.33 ± 8.55	60.33 ± 10.84^a
治疗组	18	31.50 ± 3.33^b	46.50 ± 5.01^b	40.67 ± 2.80^{ab}

注:与制模后 14 d 比较,^a $P < 0.05$;与对照组同时时间比较,^b $P < 0.05$

制模后 1 d 出现活化的小胶质细胞,3 d 时达高峰,7 d 时开始下降。制模 1 d、3 d 及 7 d 时,每高倍镜视野下,对照组 Iba1 阳性小胶质细胞的数目分别为(40.17 ± 3.13) 个、(72.00 ± 3.03) 个、(41.17 ± 3.49) 个,治疗组 Iba1 阳性小胶质细胞的数目分别为(28.00 ± 5.76) 个、(41.33 ± 5.79) 个、(23.83 ± 3.31)

个。与制模后 1 d 比较,对照组及治疗组制模后 3 d、7 d 的 Iba1 阳性小胶质细胞均增多,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与组内制模后 3 d 比较,对照组及治疗组制模后 7 d 的 Iba1 阳性小胶质细胞的数目下降 ($P < 0.05$);与对照组同时时间点比较,治疗组 Iba1 阳性小胶质细胞的数目少于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 2 组大鼠不同时间点 Iba1 阳性小胶质细胞的计数情况(个/每高倍镜视野, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	Iba1 阳性小胶质细胞计数		
		制模后 1 d	制模后 3 d	制模后 7 d
对照组	18	40.17 $\pm$ 3.13	72.00 $\pm$ 3.03	41.17 $\pm$ 3.49 ^b
治疗组	18	28.00 $\pm$ 5.76 ^c	41.33 $\pm$ 5.79 ^c	23.83 $\pm$ 3.31 ^{abc}

注:与制模后 1 d 比较,^a $P < 0.05$;与制模后 3 d 比较,^b $P < 0.05$;与对照组同时时间比较,^c $P < 0.05$

三、2 组大鼠不同时间点 TNF- α 及 IL-1 β 的浓度

制模后 1 d、3 d 及 7 d,对照组 TNF- α 浓度分别为 (217.24 $\pm$ 10.28) $\mu\text{g/g}$ 、(265.40 $\pm$ 18.73) $\mu\text{g/g}$ 、(217.93 $\pm$ 8.02) $\mu\text{g/g}$, IL-1 β 浓度分别为 (156.12 $\pm$ 9.15) $\mu\text{g/g}$ 、(168.69 $\pm$ 11.10) $\mu\text{g/g}$ 、(146.66 $\pm$ 6.15) $\mu\text{g/g}$;治疗组 TNF- α 浓度分别为 (190.11 $\pm$ 4.55) $\mu\text{g/g}$ 、(195.17 $\pm$ 17.72) $\mu\text{g/g}$ 、(169.53 $\pm$ 17.72) $\mu\text{g/g}$, IL-1 β 浓度分别为 (133.01 $\pm$ 5.61) $\mu\text{g/g}$ 、(125.21 $\pm$ 4.07) $\mu\text{g/g}$ 、(122.68 $\pm$ 11.77) $\mu\text{g/g}$ 。与制模后 1 d 比较,对照组制模后 3 d 及 7 d 的 TNF- α 浓度均较高 ($P > 0.05$);与制模后 3 d 比较,对照组制模后 7 d 的 TNF- α 浓度降低 ($P < 0.05$);与制模后 1 d 比较,对照组制模后 3 d 及 7 d 的 IL-1 β 浓度和治疗组制模后 3 d 及 7 d 的 TNF- α 浓度均呈先升高后降低的趋势;治疗组 IL-1 β 浓度则呈逐渐降低趋势 ($P < 0.05$)。与对照组同时时间比较,治疗组 TNF- α 浓度及 IL-1 β 浓度均较低 ($P < 0.05$)。详见表 4。

讨 论

脑损伤初期,机体可分泌较多神经营养因子,目的在于保护神经细胞、促进神经细胞再生,有利于脑组织的损伤修复;脑损伤后期,受损部位被星形胶质细胞和少突胶质细胞所组成的胶质疤痕覆盖,填充了局部的组织缺损,恢复了组织结构的连续性^[4,6]。但由这种胶质疤痕所形成的致密机械屏障可同时激活星形胶质细胞,从而使机体过度合成或分泌一些细胞外分子,形成

化学屏障,阻碍神经细胞增生、迁移,抑制受损神经轴突再生,影响神经功能恢复^[7-8]。

本研究发现 HBO 治疗能显著促进脑损伤后伤口愈合,并抑制胶质疤痕形成和炎症反应。GFAP 是星形胶质细胞的主要骨架蛋白之一,其表达水平降低代表星形胶质细胞的反应性减弱^[9]。有研究报道^[10],脑损伤 7~14 d 内,主要以星形胶质细胞的反应性增生为主,14~28 d 为胶质疤痕形成期。本研究结果与此结论基本一致,且证实了 HBO 治疗可显著抑制 7~28 d 内星形胶质细胞的数量。由此推测, HBO 治疗促进伤口愈合的作用机制可能与星形胶质细胞反应减弱、机械与化学屏障对神经细胞增生迁移所起的阻碍作用降低有关。此外,本研究还观察到 HBO 治疗可在早期显著抑制受损脑组织周围小胶质细胞的炎症反应,还可降低 TNF- α 和 IL-1 β 等促进炎症反应的细胞因子水平。损伤初期激活的小胶质细胞,其抗炎和神经保护反应是机体的保护性机制之一^[11],小胶质细胞的活化与增殖是脑损伤后最先出现的胶质反应^[12]。小胶质细胞激活过程中,会不断释放 TNF- α 和 IL-1 β 等细胞因子,其作为重要的炎症介质,是引起细胞变性坏死的关键所在,可诱导炎症产生和调节免疫反应,且 TNF- α 和 IL-1 β 还可引发炎症反应的级联放大作用,导致局部脑组织二次损害,使大脑损伤后产生继发性脑水肿,加速颅内高压的发生与发展^[13]。研究证实^[14],有效减轻脑组织的炎症反应对神经细胞具有显著保护作用,而 HBO 治疗可减少穿刺伤口周围神经细胞的死亡数量^[5],因此,我们推测 HBO 治疗可通过减轻炎症反应,进而减少大鼠穿刺损伤灶周围神经细胞的死亡数量,从而促进脑损伤后伤口愈合。

综上所述,大鼠大脑皮质穿刺伤后,采用 HBO 治疗可抑制其脑损伤伤口周围星形胶质细胞和小胶质细胞活化,减少炎症因子 TNF- α 及 IL-1 β 分泌,延缓胶质疤痕形成,从而促进伤口愈合。而 HBO 治疗能否促进其后续的神经再生、修复及功能恢复,尚需进一步探索研究。

参 考 文 献

- [1] 朱敏,张跃,汤健,等. 高压氧处理时间窗对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34: 493-497.
- [2] Huang L, Obenaus A. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain

表 4 2 组大鼠不同时间点 TNF- α 及 IL-1 β 的浓度 ($\mu\text{g/g}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	TNF- α 浓度			IL-1 β 浓度		
		制模后 1 d	制模后 3 d	制模后 7 d	制模后 1 d	制模后 3 d	制模后 7 d
对照组	18	217.24 $\pm$ 10.28	265.40 $\pm$ 18.73	217.93 $\pm$ 8.02 ^b	156.12 $\pm$ 9.15	168.69 $\pm$ 11.10	146.66 $\pm$ 6.15 ^{ab}
治疗组	18	190.11 $\pm$ 4.55 ^c	195.17 $\pm$ 17.72 ^c	169.53 $\pm$ 17.72 ^{abc}	133.01 $\pm$ 5.61 ^c	125.21 $\pm$ 4.07 ^{ac}	122.68 $\pm$ 11.77 ^{abc}

注:与制模后 1 d 比较,^a $P < 0.05$;与制模后 3 d 比较,^b $P < 0.05$;与对照组同时时间点比较,^c $P < 0.05$

- injury. Med Gas Res, 2011, 1: 21.
- [3] Malek M, Duszczyk M, Zyszkowski M, et al. Hyperbaric oxygen and hyperbaric air treatment result in comparable neuronal death reduction and improved behavioral outcome after transient forebrain ischemia in the gerbil. Exp Brain Res, 2013, 224: 1-14.
- [4] Parabucki AB, Bozić ID, Bjelobaba IM, et al. Hyperbaric oxygenation alters temporal expression pattern of superoxide dismutase 2 after cortical stab injury in rats. Croat Med J, 2012, 53: 586-597.
- [5] Wang Y, Moges H, Bharucha Y, et al. Smad3 null mice display more rapid wound closure and reduced scar formation after a stab wound to the cerebral cortex. Exp Neurol, 2007, 203: 168-184.
- [6] Laird MD, Vender JR, Dhandapani KM. Opposing roles for reactive astrocytes following traumatic brain injury. Neurosignals, 2008, 16: 154-164.
- [7] Wang H, Katagiri Y, McCann TE, et al. Chondroitin-4-sulfation negatively regulates axonal guidance and growth. J Cell Sci, 2008, 121: 3083-3091.
- [8] Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. Exp Neurol, 2008, 209: 294-301.
- [9] 韩立秀, 王兰琴, 董瑞国. 亚低温对大鼠全脑缺血再灌注后海马 CA1 区星形胶质细胞胶质纤维酸性蛋白表达及超微结构改变的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2010, 32: 826-830.
- [10] Bao Y, Qin L, Kim E, et al. CD36 is involved in astrocyte activation and astroglial scar formation. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32: 1567-1577.
- [11] Streit WJ. Microglia and neuroprotection: implications for Alzheimer's disease. Brain Res Brain Res Rev, 2005, 48: 234-239.
- [12] Hains BC, Black JA, Waxman SG. Primary cortical motor neurons undergo apoptosis after axotomizing spinal cord injury. J Comp Neurol, 2003, 462: 328-341.
- [13] Pivneva TA. Microglia in normal condition and pathology. Fiziol Zh, 2008, 54: 81-89.
- [14] Li LY, Li JL, Zhang HM, et al. TGFβ1 treatment reduces hippocampal damage, spontaneous recurrent seizures, and learning memory deficits in pilocarpine-treated rats. J Mol Neurosci, 2013, 50: 109-123.

(修回日期: 2013-04-25)

(本文编辑: 凌 琛)

· 文件 ·

国家卫生与计划生育委员会颁布的“脑卒中等 8 个常见病种(手术) 康复医疗双向转诊标准(试行)”(一)

脑卒中

一、三级综合医院转出标准

(一) 由三级综合医院转出至康复医院(含以康复医疗服务为主的二级综合医院,下同)的标准。

1. 生命体征平稳。
2. 神经科专科处理结束。
3. 脑卒中相关临床实验室检查指标基本正常或平稳。
4. 接受系统康复诊疗后仍存在较重的功能障碍,有并发症或合并症,如意识或认知障碍、气管切开状态、急性心肌梗死、吞咽障碍等,需继续住院康复治疗。

(二) 由三级综合医院转入社区或家庭的标准。

1. 生命体征平稳,脑卒中相关临床实验室检查指标基本正常。
2. 没有需要住院治疗的并发症或合并症。
3. 存在轻度功能障碍,无需住院康复治疗,可进行社区康复或居家康复。

二、转至三级综合医院标准

(一) 出现颅内活动性出血或进行性脑水肿、严重肺部感染、泌尿道感染、败血症或重度压疮等。

(二) 意识障碍或功能障碍加重。

(三) 出现多器官功能衰竭。

(四) 出现严重的心理-精神障碍,需转至精神科或精神专科医院治疗。

脑外伤

一、三级综合医院转出标准

(一) 由三级综合医院转出至康复医院的标准。

1. 生命体征平稳。
2. 神经外科专科处理结束。
3. 脑外伤相关临床实验室检查指标基本正常或平稳。
4. 转出前 24 小时内无癫痫发作。
5. 接受系统康复诊疗后仍存在较重的功能障碍,有并发症或合并症,如意识或认知障碍、气管切开状态、急性心肌梗死、肺栓塞、吞咽障碍等,需继续住院康复治疗。

(二) 由三级综合医院转入社区或家庭的标准。

1. 患者生命体征平稳,脑外伤相关临床实验室检查指标基本正常。
2. 没有需要住院治疗的并发症或合并症。
3. 轻度功能障碍,无需住院康复治疗,可进行社区康复或居家康复。

二、转至三级综合医院标准

(一) 出现颅内活动性出血、脑水肿进行性加重或其他需要手术治疗的情况。

(二) 出现肺水肿、肺感染、败血症或重度压疮等本级医疗机构不能处理的并发症。

(三) 出现多器官功能衰竭。

(四) 意识障碍或功能障碍加重。

(五) 出现严重的精神行为障碍,需转至精神科或精神专科医院治疗。