

- 梗死患者梗死灶体积、认知功能的影响[J].中国药物经济学, 2021,16(8):44-47.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [6] Pang X, Qian W. Changes in Regulatory T-Cell Levels in Acute Cerebral Ischemia[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2017, 78(4):374-379
- [7] 钱琪,韩凯,冯陆.低剂量与标准剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效比较及对生活质量的影响[J].医药论坛杂志,2022,43(4):103-106.
- [8] Duan X, Zhang D, Wang K, et al. Comparative study of xuesaitong injection and compound salvia miltiorrhizae injection in the treatment of acute cerebral infarction: a meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2019, 47(11):5375-5388.
- [9] 董明.静脉溶栓联合介入治疗急性脑梗死的临床效果探讨研究[J].吉林医学,2019,40(12):2775-2776.
- [10] 梁继业,王兴邦.急性脑梗塞介入治疗与静脉溶栓治疗的效果观察及安全性分析[J].医学食疗与健康,2022,20(1):24-26.
- [11] Chen T, Wang Q, Liu G, et al. Safety and efficacy of intracoronary thrombolytic therapy via a new infusion catheter in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with large thrombus burden: a pilot study[J]. Coron Artery Dis, 2021, 32(3):205-210.
- [12] 夏月华,邱晓华.丹红注射液联合重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对血清氧化/抗氧化指标,炎症指标,神经功能指标的影响[J].实用医院临床杂志,2020,17(6):201-204.
- [13] Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke[J]. JAMA, 2013, 309(23):2480-2488.
- [14] 沈烨琪,徐良额,张圣,等.血清 D-二聚体在急性缺血性脑卒中静脉溶栓出血转化及预后预测中的价值研究[J].浙江医学,2020,42(10):1038-1042+1047.
- [15] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 1995, 333(24):1581-1587.
- [16] de Los Ríos la Rosa F, Khoury J, Kissela B M, et al. Eligibility for intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator within a population: the effect of the european cooperative acute stroke study (ECASS) III trial[J]. Stroke, 2012, 43(6):1591-1595.
- [17] Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(9834):2352-2363.

(收稿日期:2022-10-12)

慢性缺氧对大鼠延髓呼吸中枢的损伤作用及其对氧化应激和细胞凋亡的影响

田艳丽 张辉

【摘要】 目的 研究慢性缺氧对大鼠延髓呼吸中枢的损伤作用及对氧化应激与细胞凋亡的影响。
方法 将同批次实验大鼠随机分为对照组和实验组两组,对照组接受空气实验,实验组接受慢性缺氧处理,两组均连续处理 14 d,每天 6 h。缺氧处理最后一天将实验组 5 只存活大鼠和 5 只对照组大鼠麻醉后抽取动脉血 0.2 ml 进行血气指标测定,评估慢性缺氧大鼠模型制备效果。将 10 只大鼠处死后取延髓,采用尼氏染色法评估慢性缺氧对大鼠延髓呼吸中枢的损伤情况,采用生物化学方法测定大鼠延髓丙二醛(MDA)和氧化物歧化酶(SOD)评估慢性缺氧对氧化应激的影响,采用 RT-PCR 方法检测分析延髓组织内 Bax 和 Bcl-2 mRNA 表达水平,以评估慢性缺氧对细胞凋亡的影响。**结果** 实验组大鼠 PO₂ 和 HCO₃⁻ 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组 pH 和 PCO₂ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);实验组大鼠 pre-BotC、Amb、NTS、FN、HN 尼氏染色光密度值均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);实验组大鼠 MDA 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组 SOD 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);RT-PCR 和 Western blotting 分别检测实验组大鼠 Bcl-2 蛋白表达量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组 Bax 表达量无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 慢性缺氧严重损伤大鼠延髓呼吸中枢系统,其机制可能与影响大鼠氧化应激及细胞凋亡具有密切的联系。

【关键词】 慢性缺氧; 延髓; 呼吸中枢; 损伤作用; 氧化应激; 细胞凋亡

[中图分类号]R364.4 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2023.06.002

The damage of chronic hypoxia on the respiratory center of the medulla oblongata and its effects on oxidative stress and apoptosis in rats Tian Yanli, Zhang Hui. North Sichuan College of preschool teacher education, Guangyuan, Sichuan, 628017, China.

Corresponding author: Tian Yanli, Email: yanli0839@163.com.

【Abstract】 Objective To study the damage of chronic hypoxia on the respiratory center of the medulla oblongata in rats and its effects on oxidative stress and apoptosis. **Methods** The rats of the same batch were randomly divided into the control group and the experimental group. Rats in control group were given air test, and

rats in experimental group were given chronic hypoxia treatment. Both groups were consecutively treated for 14 days, 6 hours a day. On the last day of the hypoxia treatment, 0.2ml of arterial blood was drawn for blood gas measurement to evaluate the preparation effect of chronic hypoxia rat models, from 5 alive rats in the experimental group and 5 rats in the control group after anesthesia. 10 rats were killed and medulla oblongata were obtained. The damage of chronic hypoxia to the respiratory center of the medulla oblongata in rats was evaluated by Nissl staining, the effects of chronic hypoxia on oxidative stress in the medulla oblongata were evaluated by measuring malondialdehyde (MDA) and oxide dismutase (SOD) in the medulla oblongata of rats with biochemical methods. The expression levels of Bax and Bcl-2 mRNA in the medulla oblongata were detected and analyzed by RT-PCR to evaluate the effects of chronic hypoxia on apoptosis of medulla cells. **Results** PO_2 and HCO_3^- in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in pH and PCO_2 between the two groups ($P>0.05$). The optical density values of pre-PotC, Amb, NTS, FN, HN by Nissl staining in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The concentration of MDA of rats in the experimental group was lower than that in the control group ($P<0.05$), however, there was no significant difference in SOD between the two groups ($P>0.05$). The expression of Bcl-2 gene and protein in the experimental group were lower than those in the control group by RT-PCR and Western blotting ($P<0.05$). However, there was no significant difference in Bax expression between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Chronic hypoxia severely damages the medullary respiratory central system in rats, and its mechanism may be closely related to the effects of oxidative stress and apoptosis in rats.

【Keywords】 Chronic hypoxia; Medulla oblongata; Respiratory center; Damage effect; Oxidative stress; Apoptosis

缺氧性脑损伤是急性慢性缺氧性脑血管疾病的发病基础,与阿尔茨海默病、血管性痴呆等疾病病理过程具有密切的联系^[1]。缺氧性脑损伤病因较为复杂,主要发病机制并不确定,目前的研究主要是围绕缺氧导致的生化变化、组织病理学及认知功能障碍展开,然而至今也没有开发出有效的防止缺氧性脑损伤的药物^[2]。在延髓有吸气中枢和呼气中枢,是维持正常呼吸节律的基本的神经元,在桥脑则有呼吸调整中枢和长吸中枢。延髓呼吸中枢作为呼吸中枢的一个部分,延髓中有产生节律性呼吸的基本中枢,延髓呼吸中枢包括背侧呼吸组和腹侧呼吸组,这两部位有部分重叠,在脑干不同平面横切时引起的呼吸变化,如刺激呼气中枢,引起持续呼气动作^[3]。延髓呼吸中枢功能的完整是维持正常呼吸所必须的,缺氧可使延髓神经元的完整性受到损害而影响呼吸^[4]。因此,深入研究缺氧性脑损伤疾病中延髓呼吸中枢的损伤作用机制及其防治措施具有重要的现实意义。相关研究表明,成年动物在不同缺氧或低氧环境下其延髓和呼吸调节相关神经元尼氏体及神经核团均可能出现不同程度损伤^[5-6],但是否有其他可能机制参与其中尚不得而知。本研究通过建立慢性缺氧大鼠模型,旨在探讨慢性缺氧状态下大鼠延髓呼吸中枢损伤发生的具体机制,同时分析该过程中氧化应激及细胞凋亡行为的具体表现,为慢性缺氧性疾病相关治疗方向的明确提供参考。

一、资料与方法

1. 实验动物:选择常规饲养的健康雄性 SPF 级 SD 品系大鼠(北京维通利华实验动物技术有限公司提供)为研究对象,体重 250-300 g,6-8 周龄,饲养条件:温度应保持在 20-25℃,相对湿度以 50%-65%为宜,安静环境下分笼饲养,采用光照定时装置,提供

适当的(12 h 光照和 12 h 黑暗)昼夜光变化周期,提供充足的饮用水及自由饮食。

2. 动物分组和处理:实验组大鼠置于常压缺氧箱中并持续通入氮气,0.5 h 后使缺氧箱中氧气浓度由正常浓度下降至 10%,并在 9.5%-10.5% 范围内维持。缺氧箱中放入钠石灰和无水氯化钙吸收以吸收二氧化碳和水蒸气。连续缺氧处理 14 d,每天 6 h。对照组大鼠放在同样的箱中,呼吸新鲜空气,不作缺氧处理。缺氧处理最后一天实验组 5 只大鼠存活可进行后续实验,同时选取 5 只对照组大鼠进行后续实验。

3. 实验材料:超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)测试盒(浙江省杭州市太阳神专卖店提供),脑丙二醛(Malondialdehyde, MDA)测试盒(上海易利生物科技有限公司提供),总 RNA 提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司提供),逆转录试剂盒(北京诺博莱德科技有限公司提供),RIPA 裂解液(碧云天提供, P0013B),PVDF 膜(美国伯乐提供, 1620115),BCA 蛋白浓度测定试剂盒(博士德, AR0146),ECL 化学发光液(上海天能提供, 180-501)。

4. 观察指标:(1) 血气分析:缺氧的最后一天在接受后续实验的 10 只大鼠腹腔中注射 10% 的氨基甲酸乙酯将大鼠麻醉,立即剪开胸腔、暴露心脏,使用肝素化 1 ml 注射器吸取动脉血 0.2 ml,测定大鼠动脉血气值: pH 值、氧气分压(Oxygen partial pressure, PO_2)、二氧化碳分压(Carbon dioxide partial pressure, PCO_2)、盐酸氢根离子(Bicarbonate ion, HCO_3^-)浓度。(2) 延髓组织尼氏染色:取血之后将大鼠心脏暴露,取 200 ml 生理盐水由左心室快速注入,直至右心耳流出清亮的液体之后使用多聚甲醛

磷酸灌注 1 小时;取延髓,之后使用多聚甲醛安磷酸缓冲液固定 4 h 使用蔗糖脱水水沉底。通过恒冷箱切片机起始于延髓尾端到头端连续冠桩切片,进行尼氏染色。使切片放到孵箱中添加酒精过夜,使用蒸馏水反复冲洗直到透明。在显微镜下观察延髓呼吸相关核团前包钦格复合体 (pre-Botzinger complex, pre-BotC)、疑核 (ambiguous nucleus, Amb)、孤束核 (nucleus tractus solitarius, NTS)、面神经核 (facial nucleus, FN)、舌下神经核 (hypoglossal nucleus, HN) 尼氏染色的情况。以大鼠脑立体定位图谱实现神经核团的定位,拍摄照片,实现神经核团神经元染色平均光密度值的测定^[7]。(3)氧化应激指标:取出延髓标本,按照重量和体积比 1 : 9 的比例加入冰生理盐水,充分摇匀,于 4℃ 条件下 4000 rpm 离心 15 min,取上清液检测 MDA 和 SOD。MDA 测定采用 TBA 比色法,试剂盒由上海易利生物科技有限公司提供,操作方法按照试剂盒说明书进行;SOD 测定选择经黄嘌呤氧化镁法,试剂盒由浙江省杭州市太阳神专卖店提供,操作方法严格按照试剂盒说明书进行。(4)RT-PCR 检测细胞凋亡相关因子 Bcl-2 和 Bax mRNA 表达水平:Trizol 法提取延髓组织中的总 RNA,取 1μgRNA 和 cDNA 被 AMV 逆转录酶转化。见表 1 的 PCR 引物序列。使用 β-actin 作为内部参数。PCR 扩增状态参数设置为 94 ℃, 5 min, 变性 94 ℃, 40 秒, 60 ℃, 40 秒, 72 ℃延伸 1 min, 40 个循环, 72 ℃延伸 10 min。采用 2-ΔΔCt 法分析延髓组织内 Bcl-2 和 Bax mRNA 蛋白的相对表达量。(5) Western blotting 免疫蛋白印迹方法检测凋亡相关因子 Bcl-2

和 Bax 蛋白表达水平:延髓组织,组织蛋白提取试剂盒获取组织总蛋白,放入液氮研钵中快速分解。抽提核蛋白和细胞质蛋白。取蛋白样品进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,迁移至半干聚偏二氟乙烯膜 (PVDF),加入 Bcl-2 和 Bax 蛋白抗体 (1 : 500 溶液),过夜孵育,裂解膜洗涤,ECL 显色,用凝胶图像拍照以与检查所测蛋白质和 β-actin 灰度比作为蛋白数值表达水平。

5.统计学处理:采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理和分析,各组计量资料均用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,两样本均数比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

二、结果

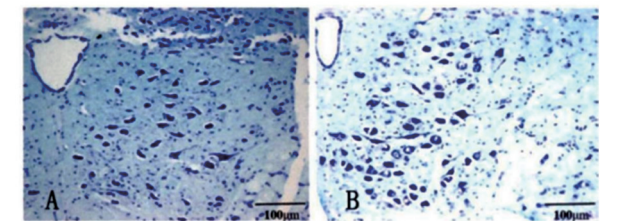
1. 两组动脉血气值比较:两组大鼠 pH 和 PCO₂ 值无明显差异 (*P* > 0.05); 实验组大鼠 PO₂ 和 HCO₃⁻ 值高于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

2. 两组延髓呼吸相关核团尼氏染色光密度值比较:实验组大鼠延髓呼吸相关核团 pre-BotC、Amb、NTS、FN、HN 尼氏染色光密度值均低于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 两组大鼠动脉血气值比较 ($\bar{x}\pm s$)				
组别	pH	PO ₂ (mmHg)	PCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
对照组 (<i>n</i> = 5)	7.27±0.06	87.0±3.72	45.3±1.92	27.4±0.80
实验组 (<i>n</i> = 5)	7.28±0.07	51.3±5.16	43.2±3.83	22.5±1.19
<i>t</i> 值	0.243	12.549	1.096	7.641
<i>P</i> 值	0.925	0.010	0.863	0.016

表 2 两组大鼠延髓呼吸相关核团尼氏染色光密度值比较 ($\bar{x}\pm s$)					
组别	pre-BotC	Amb	NTS	FN	HN
对照组 (<i>n</i> = 5)	0.44±0.03	0.43±0.03	0.39±0.03	0.47±0.04	0.43±0.03
实验组 (<i>n</i> = 5)	0.32±0.04	0.35±0.01	0.32±0.01	0.27±0.02	0.32±0.02
<i>t</i> 值	5.367	5.656	4.950	10.000	6.822
<i>P</i> 值	0.025	0.020	0.031	0.012	0.018

3. 两组尼氏染色的结果:对照组大鼠延髓中核团的神经元形态正常,尼氏体深染为虎斑状,并且分布较为均匀。实验组大鼠的部分神经元胞体水肿,包浆具有空泡,尼氏体崩解,颜色较浅。见图 1。



A: 对照组; B: 实验组
图 1 延髓呼吸相关核团尼氏尼氏染色 (×200)

4. 两组氧化应激指标比较:实验组氧化应激指标 MDA 水平明显低于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 两组 SOD 比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 3。

表 2 两组的氧化应激指标 MDA、SOD 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, nmol/mg prot)		
组别	MDA	SOD
对照组 (<i>n</i> = 5)	2.12±0.21	12.46±2.45
实验组 (<i>n</i> = 5)	5.57±0.27	12.85±2.52
<i>t</i> 值	11.496	0.937
<i>P</i> 值	0.013	0.899

5. 两组细胞凋亡相关因子 Bcl-2mRNA 和 Bax mRNA 表达水平比较: RT-PCR 检测实验组大鼠

Bcl-2 mRNA 表达量低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);两组 Bax mRNA 表达量比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 RT-PCR 检测细胞凋亡相关因子 Bcl-2 和 Bax mRNA 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	Bcl-2 mRNA	Bax mRNA
对照组 ($n=5$)	2.89 $\pm$ 0.32	2.36 $\pm$ 0.34
实验组 ($n=5$)	1.87 $\pm$ 0.16	2.35 $\pm$ 0.41
<i>t</i> 值	5.385	0.826
<i>P</i> 值	0.024	0.733

6.两组凋亡相关因子 Bcl-2 蛋白和 Bax 蛋白表达水平比较:内参 β -actin 校正后,对照组大鼠延髓 Bcl-2 的相对表达量为 (0.79 ± 0.03),实验组大鼠延髓 Bcl-2 的相对表达量为 (0.35 ± 0.05),实验组大鼠延髓 Bcl-2 的相对表达量比对照组低,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组大鼠延髓 Bax 的相对表达量为 (0.59 ± 0.11),实验组大鼠延髓 Bax 的相对表达量为 (0.57 ± 0.04),差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 2。

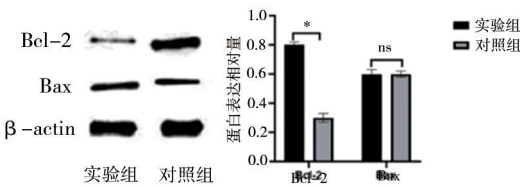


图 2 Western blotting 免疫蛋白印迹方法检测凋亡相关因子 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达

讨论 脑内组织对氧缓解的感知及需求较为强烈,一旦存在缺氧情况发生,脑组织则可能出现生理性及病理学损伤,因多类原因导致的缺氧情况均可能对脑组织产生不同程度危害。大鼠缺氧后,脑电图出现弥漫性慢波增多,Nissle 染色显示大鼠弥漫性缺氧性脑损伤形成,病变累及海马、皮层、皮层下结构等区域,这些部位的神经元排列紊乱、稀疏,肿胀、变性、坏死,证明此方法处理的大鼠存在缺氧性脑损伤^[8-9]。脑缺氧是脑损伤的一种形式,可引起神经细胞死亡,导致神经功能的缺失^[10]。轻度缺氧时血液中氧分压降低,刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器兴奋,通过窦神经和迷走神经传入延髓呼吸中枢,引起中枢兴奋,呼吸加深加快。呼吸中枢位于大脑,基本的中枢位于延髓,因此部分颅内的病变会影响到呼吸中枢,患者的呼吸频率、节律会发生异常,呼吸的驱动、产生都来源于此。研究认为,慢性缺氧情况的发生可能对延髓呼吸中枢产生持续性损伤,进而危害脑区功能^[11],但目前临床研究就延髓呼吸中枢缺氧状态下出现功能损伤的机制

还未有过报道。

本研究对实验组大鼠进行了慢性缺氧环境模拟,对照组大鼠进行了正常氧环境模拟,研究结果观察到对照组大鼠神经元形态并未发生改变,尼氏体经深染处理后分布正常,说明正常氧环境下大鼠延髓组织功能基本正常,并不会产生异常变化。实验组大鼠神经元形态存在肿胀及其他异常改变现状,尼氏体经深染处理后分布密度降低,且色度较浅,表明慢性缺氧环境下大鼠延髓组织功能存在一定程度损伤,区域内蛋白质合成功能明显降低。既往研究结果显示,慢性缺氧会提高延髓谷氨酸、一氧化氮,通过电镜看到延髓股外侧的神经元出现了轴突退化、树凸肿胀等病理性的改变,和本文研究结果相同^[12-13]。

MDA 是氧化应激损伤后的产物,其水平变化主要反映了细胞膜受损程度,该指标可在缺氧环境下明显增加,因此大鼠缺氧症状越严重,其细胞受损程度严重^[14]。SOD 可对超氧化物阴离子自由基歧化作用有较弱的促进作用,可有效避免自由基在大鼠体内大量积聚,大鼠处于缺氧环境下其 SOD 活性变化,因此无法对增加的超氧化物阴离子自由基进行高效清理,最终导致延髓组织损伤情况发生^[15-16]。相关研究表明,对慢性间歇性缺氧的大鼠进行抗缺氧处理,大鼠海马体 SOD 活性显著增加,而 MDA 水平明显下降^[17]。本研究中实验组大鼠延髓 MDA 表达水平高于对照组大鼠 ($P<0.05$),而 SOD 指标两组几乎无差异,提示大鼠在慢性缺氧环境下抗氧化与氧化功能处于失衡状态,此类情况下大鼠自由基数量增加,而机体清除自由基的能力基本维持不变,因此在自由基的不断作用下导致了延髓呼吸中枢损伤。此外,缺氧诱导大脑中活性氧增加也可能是原因之一,活性氧能够氧化脂质、蛋白质和 DNA,引起结构和功能细胞变化,最终导致神经元氧化损伤^[18]。活性氧与抗氧化系统(主要为 SOD 等)的平衡失调也会导致延髓呼吸中枢的损伤。

细胞的凋亡途径与 Bcl-2 和 Bax 等调节蛋白相关,这些蛋白在调节线粒体膜通透性、线粒体功能和细胞色素 C 释放的作用中发挥关键作用^[19]。Bax 和 Bcl-2 蛋白在正常氧环境下基本不会发生变化,而在出现缺血及缺氧损伤后,神经元中的诸多类别蛋白表达会出现不同程度改变,其中以作用细胞凋亡的相关蛋白变化程度最为严重。Bax 和 Bcl-2 蛋白的异常表达可能会导致相关细胞的受损程度逐渐严重,且 Bcl-2 与 Bax 蛋白的表达互相产生影响,最终导致细胞死亡情况发生,因此组织功能也出现相应损伤^[20]。本研究中,对延髓 Bax 和 Bcl-2 表达水平

进行了检测,实验组大鼠延髓 Bcl-2 相对表达量比对照组低,两组 Bax 表达量无明显差异。Bcl-2 可以稳定线粒体膜的屏障功能,并抑制凋亡诱导因子向细胞核的转移,在缺血缺氧损伤、缺乏神经营养因子的时候,可对细胞凋亡行为产生重要的抑制作用^[21-22]。Bcl-2 指标表达水平的升高可有效避免细胞组织的过度氧化^[23],同时还对线粒体膜的通透性具有较强的调节作用,避免细胞色素 C 进入胞质内开启激活胱天蛋白酶级联,延缓或阻碍细胞的凋亡^[24],这说明 Bcl-2 在细胞氧化过程中可使相关的神经元细胞在缺氧环境下维持正常的功能运作,避免其受到损伤^[25]。Bax 在细胞凋亡过程中发挥着重要的促进作用,在慢性缺氧情况下氧自由基生成量增加,自由基从线粒体的泄漏使神经元受到损伤的同时也使 Bax 高表达,最终启动并加重神经元细胞的凋亡行为^[26]。Bcl-2 与 Bax 的表达通过发挥自身的抑制与促进作用来左右神经元细胞的状态,若 Bcl-2 指标水平升高则可明显提升细胞的存活概率,而 Bax 指标水平的升高则表明细胞存在较高的凋亡风险^[27]。Bax 在诱导细胞凋亡的过程中,若 Bcl-2 蛋白水平逐渐增加,Bax/Bcx 可加速分离,该状态下 Bax/Bcl-2 二聚体含量逐渐增加,细胞凋亡作用延缓,最终可得到有效抑制^[28-29]。研究显示,采用强抗氧化剂对缺氧的 PC12 细胞进行处理,细胞 Bax/Bcl-2 比值降低,解除了缺氧对细胞的毒性^[19],抑制了细胞凋亡。

综上所述,慢性缺氧严重损伤大鼠延髓呼吸中枢系统,其和氧化应激及细胞凋亡具有密切的联系。

参 考 文 献

- [1] Fymat AL. Dementia: A review [J]. J Clin Psychiatr Neurosci, 2018, 1(3): 27-34.
- [2] Howard RS, Holmes PA, Koutroumanidis MA. Hypoxic-ischaemic brain injury [J]. Pract Neurol, 2011, 11(1): 4-18.
- [3] 邹璇,井奚月,周官恩,等.延髓梗死后呼吸、心跳骤停患者的影像学特征及主要临床表现:一项单中心回顾性研究[J].中风与神经疾病杂志,2022,39(6):496-499.
- [4] 郑奇辉,刘伟,王书宝,等.GABA_A受体在七氟醚抑制新生大鼠延髓呼吸中枢吸气神经元放电中的作用[J].中华麻醉学杂志,2018,38(11):1311-1313.
- [5] Akopyan NS, Baklavadzhyan OG, Sarkisyan VV. The effects of the mediodorsal nucleus of the thalamus on respiratory neurons of the medulla oblongata and respiration in rats in conditions of hypoxia [J]. Neurosci Behav Physiol, 2000, 30(4): 449-453.
- [6] 戢爽,陈志,乔枫,等.低氧环境下甘肃鼯鼠延髓中 c-Fos 和 HIF-1 α 的表达模式分析[J].甘肃农业大学学报,2021,56(3):21-29.
- [7] Jia Y, Hou W, Li Y, et al. A comparative assessment of aging-related NADPH diaphorase positivity in the spinal cord and medullary oblongata between pigeon and murine [J]. bioRxiv, 2019: 650457.
- [8] 蔡梅芝,卢宝全,吴秀玲,等.长链非编码 RNA 核富集转录本 1 通过靶向微小 RNA-761 对缺氧/复氧大鼠星形胶质细胞损伤的影响[J].解剖学报,2022,53(5):571-577.
- [9] 周磊,陈华,范茂丹,等.慢性缺氧大鼠模型的建立与评价[J].医学动物防制,2021,37(2):164-166.
- [10] 卢佳,高艳斌,马可,等.小鼠脑缺氧后 SA1 在神经细胞中的表达变化[J].中国老年学杂志,2016,36(19):4711-4712.
- [11] Kuloglu N, Basaran KE, Yakan B. Investigation of vascular endothelial growth factor receptor - dependent neuroplasticity on rat nucleus tractus solitarius and phrenic nerve after chronic sustained hypoxia [J]. J Biochem Mol Toxic, 2021, 35(12): e22918.
- [12] Sies H. On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development [J]. Curr Opin Toxicol, 2018, 7: 122-126.
- [13] Hirayama T, Tateishi Y, Kanamoto T, et al. Respiratory movement in Ondine's curse after unilateral medullary infarction: A case report [J]. Neurol Clin Neurosci, 2021, 9(1): 121-123.
- [14] 黄勇,李婷婷,刘永琦,等.黄芩百合颗粒通过 HIF-1 α -VEGF 信号通路对常压缺氧模型小鼠脑损伤的保护作用[J].时珍国医国药,2022,33(8):1793-1796.
- [15] Liu C, Chen X, Guo G, et al. Effects of intermittent normoxia on chronic hypoxic pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in rats [J]. High Alt Med Biol, 2021, 22(2): 184-192.
- [16] 宋佰慧,宋晓环,孙冬梅.珍宝丸预处理对心搏骤停大鼠脑缺血缺氧损伤的影响及机制[J].中国老年学杂志,2020,40(20):4427-4429.
- [17] Zhang P, Wang Y, Wang H, et al. Sesamol alleviates chronic intermittent hypoxia-induced cognitive deficits via inhibiting oxidative stress and inflammation in rats [J]. Neuroreport, 2021, 32(2): 105-111.
- [18] Coimbra-Costa D, Alva N, Duran M, et al. Oxidative stress and apoptosis after acute respiratory hypoxia and reoxygenation in rat brain [J]. Redox Biol, 2017, 12: 216-225.
- [19] Auti A, Alessio N, Ballini A, et al. Protective effect of resveratrol against hypoxia-induced neural oxidative stress [J]. J Pers Med, 2022, 12(8): 1202-1215.
- [20] 彭静华,张育德,张鸿日,等.过表达 BCL-2 对急性脑梗死大鼠神经细胞凋亡及相关基因的影响[J].河南科技大学学报(医学版),2017,35(2):85-87+91.
- [21] 邢娟,范崇桂,沈雷,等.芹菜素对缺血缺氧性脑损伤大鼠的神经保护作用[J].神经解剖学杂志,2019,35(5):515-520.
- [22] Liu Y, Yang L, Yin J, et al. MicroRNA-15b deteriorates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis by downregulating Bcl-2 and MAPK3 [J]. J Invest Med, 2018, 66(1): 39-45.
- [23] Edlich F. Bcl-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns [J]. Biochem Bioph Res Commun, 2018, 500(1): 26-34.
- [24] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 5080843.
- [25] Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of Bcl-2 family proteins [J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2019, 20(3): 175-193.
- [26] 封建平.大株红景天联合氧自由基清除剂对急性脑梗死患者神经功能及神经凋亡的影响[J].海南医学院学报,2019,25(1):65-68.
- [27] 张素冰,周秀英,宫昌磊.纳洛酮对高胆红素血症新生大鼠 Bcl-2/Bax 通路及神经功能障碍的影响[J].中国优生与遗传杂志,2021,29(10):1378-1382.
- [28] 徐健,孙丽华,陈济明,等.慢性间歇性缺氧对 INS-1 细胞 Bax 和 Bcl-2 mRNA 的影响[J].黑龙江医学,2016,40(11):988-989.
- [29] 王军,陈静,张冬秀,等.缺氧缺血性脑损伤大鼠脑组织海马区 p-tau 蛋白与凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax 的关系[J].山东医药,2014,54(45):1-3.

(收稿日期:2022-10-19)