

· 基础研究 ·

姜黄素联合电针治疗对脑缺血大鼠 BDNF、NGF 表达的影响

熊健 章志超 孙瑞 马艳 刘琦

【摘要】 目的 观察姜黄素联合电针治疗对大鼠缺血脑组织中脑源性神经营养因子(BDNF)及神经生长因子(NGF)表达的影响。**方法** 选取健康雄性 Wistar 大鼠,采用线栓法将其制成大脑中动脉栓塞大鼠模型,采用随机数字表法将制模成功大鼠分成 4 组,分别是对照组、电针组、姜黄素组及电针+姜黄素组(简称观察组),每组 15 只。姜黄素组及电针组大鼠于制模后分别给予姜黄素腹腔注射或电针治疗,观察组大鼠于制模后则联合给予姜黄素腹腔注射及电针治疗,对照组大鼠制模后未给予特殊处理。于制模后 14 d 时对各组大鼠进行神经功能评分,然后处死各组大鼠分别取脑梗死区脑组织制成标本,采用免疫组化染色技术检测各组大鼠脑梗死区 BDNF 及 NGF 阳性细胞表达情况。**结果** 制模后 14 d 时发现观察组大鼠神经功能缺损评分 $[(1.37 \pm 0.59)$ 分]明显低于电针组、姜黄素组及对照组评分[分别为 (1.59 ± 0.38) 分、 (1.68 ± 1.06) 分和 (1.98 ± 0.26) 分],组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$);另外观察组大鼠脑梗死区 BDNF 及 NGF 阳性细胞表达均较其他三组明显增强,组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 姜黄素联合电针治疗可促进大脑中动脉栓塞大鼠脑缺血组织 BDNF 及 NGF 表达,并可能通过该机制发挥神经保护作用。

【关键词】 脑梗死; 电针; 姜黄素; 神经生长因子; 脑源性神经营养因子

基金项目:武汉市临床医学科研项目(WZ13C02)

Curcumin combined with electroacupuncture promotes the expression of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor after cerebral infarction Xiong Jian, Zhang Zhichao, Sun Rui, Ma Yan, Liu Qi. Department of Rehabilitation Medicine, Wuhan Integrated Chinese and Western Medicine Hospital, Wuhan 430072, China

Corresponding author: Ma Yan, Email: 1203135093@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) after cerebral infarction and treatment with curcumin combined with electroacupuncture. **Methods** Middle cerebral artery occlusion was successfully introduced to simulate cerebral infarction in 60 healthy, male Wistar rats. They were then randomly divided into a control group, an electroacupuncture group, a curcumin group and a curcumin combined with electroacupuncture group (the observation group), each of 15. After the modeling, the four groups were given the planned interventions for 2 weeks, with the control group receiving no intervention. All of the rats were sacrificed after neurobehavioral scoring and immunological staining of brain tissue from the infarction area was used to detect the expression of BDNF and NGF. **Results** The average Bederson score in the observation group was significantly lower than those of the other groups. Cells expressing BDNF and NGF were significantly more numerous in the observation group than in the other three groups. **Conclusion** Curcumin combined with electroacupuncture can significantly improve the expression of BDNF and NGF in the infarcted area, and this may play a neuroprotective role.

【Key words】 Cerebral infarction; Electroacupuncture; Curcumin; Nerve growth factor; Brain-derived neurotrophic factor

Fund program: Wuhan Clinical Medical Scientific Research Projects (grant WC13C02)

脑血管意外具有发病率高、死亡率高、致残率高及复发率高等特点,严重危害人类生命健康,而脑缺血再灌注损伤是引起该类脑功能损害的重要原因,因此探讨其损伤机制及防治方法,对降低脑血管意外发病率

及死亡率具有重要意义。姜黄素(Curcumin)是一种从植物姜黄根茎中提取的萃取物,具有抗炎、抗氧化^[1]、抗癌等作用^[2-6],可改善糖尿病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、关节炎和脑外伤等多种疾病症状^[7-8]。有证据表明,姜黄素能改善慢性脑缺血导致的不良生物学效应^[9-10]。基于上述背景,本研究拟通过观察脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及神经生长因子(nerve growth factor,

NGF)表达,探讨姜黄素联合电针在全脑缺血再灌注损伤中的神经保护作用机制。

材料与方法

一、主要实验动物及试剂

共选取雄性 Wistar 大鼠 60 只,清洁级,体重 160~200 g,由武汉大学医学院实验动物中心提供,饲养室内温度保持 20~30 ℃,保持昼/夜节律各 12 h,饲养期间大鼠自由摄食(普通饲料)、饮水。主要实验试剂包括:姜黄素(购自美国 Sigma 公司)用二甲亚砷溶解并配成 10 mg/ml 储存液,于 4 ℃冰箱内避光保存;SP 免疫组化超敏试剂盒购自武汉博士德生物技术有限公司。

二、动物模型制作及分组

采用大脑中动脉栓塞法制作脑缺血大鼠模型,造模时室温保持 20~30 ℃,采用加热垫使大鼠肛温维持在(37.0±0.5)℃,向大鼠腹腔内注射 0.4%戊巴比妥钠(每千克体重 40 mg),待麻醉剂生效后于右腹股沟切口暴露股动脉并插管,备置待用。于颈部正中切口(切口长约 1.6~1.9 cm)暴露右侧颈总动脉(common cerebral artery, CCA)、颈外动脉(external carotid artery, ECA)和颈内动脉(internal carotid artery, ICA),采用 5/0 丝线结扎颈外动脉。分离与颈总动脉伴行的迷走神经,在距颈总动脉分叉处近端 0.5~0.6 cm 处结扎颈总动脉,在结扎线远端置丝线备用。采用微小动脉夹夹闭备用线远端颈总动脉,在备用线近端用显微手术剪剪一小切口,将黑色 5/0 尼龙线栓(尼龙线由上海申丁实业有限公司生产,直径约 0.15 mm,实验前用电烙铁加热使尼龙线头端呈光滑球形,线栓长 4.2 cm)送入切口内,并向上推至动脉夹处,将备用线扎紧后随即松开动脉夹。将线栓沿颈总动脉、颈内动脉顺行向上插入至中脑动脉(middle cerebral artery occlusion, MCA)起始部,遇阻力时停止,从颈总动脉分叉处测量插入深度一般为(1.7±0.2)cm,造成大脑中动脉血供阻断(middle cerebral artery occlusion, MCAO)。待缺血 2 h 后无需再次麻醉,轻柔抓握大鼠并将栓线后拔退至颈总动脉处,使大脑中动脉血供恢复。术后将大鼠置于放有清洁垫料的饲养盒内,期间自由摄食、饮水,必要时用滴管给大鼠喂水、湿润鼻部及眼部。

于制模后 24 h 采用 Bederson 标准对大鼠进行初步评分及筛选,如实验大鼠 Bederson 评分为 1~3 分则视为制模成功。采用随机数字表法将制模成功大鼠分为对照组、电针组、姜黄素组及电针+姜黄素组(简称观察组)共 4 组,每组 15 只。电针组大鼠于制模后次日给予电针治疗,穴位选择督脉经穴“百会”、“大椎”,其定位参照大鼠常用针灸穴位取穴标准^[11],采用 28

号 1 寸毫针斜刺大鼠头部“百会”穴 0.5 寸,直刺“大椎”穴 0.5 寸,然后将针柄分别与电针治疗仪相连,设置疏密波,电刺激频率 16 Hz,电刺激强度以大鼠安静、耐受为度(约为 1 mA),每次治疗留针 15 min,每天治疗 1 次,均在下午进行,连续治疗 2 周。姜黄素组大鼠于制模后腹腔注射姜黄素(每千克体重注射 60 mg),连续治疗 3 d。观察组大鼠则给予电针及姜黄素联合治疗,治疗方法分别同电针组及姜黄素组,连续治疗 3 d。对照组大鼠制模后未给予特殊处理。所有大鼠在实验过程中均自由摄食、饮水,光照、饲料、环境温度等生活条件均与制模前无明显差异。

三、神经缺损程度评定

于制模后 24 h、14 d 时采用 Berdeson 评分法^[12]对各组大鼠神经缺损程度进行评定,0 分:大鼠无任何神经功能缺失;1 分:大鼠左前肢屈曲(即提尾悬空实验阳性);2 分:大鼠抗侧推能力下降(即侧向推力实验阳性),伴前肢屈曲,无转圈行为;3 分:大鼠神经缺损表现同 2 级标准,伴自发性旋转。评分 1~3 分的动物纳入分组。

四、BDNF 及 NGF 免疫组化检测

于制模后 1 d、7 d 及 14 d 时各组分别取 5 只大鼠用 10%水合氯醛腹腔注射麻醉后迅速打开胸腔(注意勿损伤主要血管)并暴露心脏,经左心室插管至升主动脉(勿插入主动脉过深)后,用血管钳固定插管,钳夹腹主动脉,剪开右心耳,立即快速灌入 50~100 ml 生理盐水,至右心耳流出液变清亮时,再用 4%多聚甲醛(采用 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液配制, pH 值为 7.2~7.4)进行灌注,先快后慢,进液总量约为 250 ml,灌注时间为 20~30 min。然后取脑组织并置入 10%中性缓冲福尔马林溶液中后固定 48 h,梯度乙醇脱水、石蜡包埋,取脑缺血中心部位脑片按免疫组化试剂盒说明书步骤进行操作,最后切片经梯度乙醇脱水干燥、二甲苯透明、中性树脂封固,在光镜(×400)下对各组大鼠脑梗死灶周围皮质部位 BDNF、NGF 免疫阳性细胞进行计数。每只大鼠均取 3 张相同部位脑片,在光镜下每个部位观察 5 个视野,求其算术平均值。

五、统计学分析

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据分析,计量资料比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、制模后不同时间点各组大鼠神经功能评分比较

制模后 24 h 各组大鼠神经功能缺损程度评分组间差异均无统计学意义(*P* > 0.05);制模后 14 d 时与对

照组比较,发现电针组、姜黄素组及观察组大鼠神经功能缺损程度评分均明显改善($P<0.05$);进一步比较发现,姜黄素组神经功能缺损程度评分与电针组间差异无统计学意义($P>0.05$),观察组神经功能缺损程度评分均显著优于电针组及姜黄素组评分,其间差异均具有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表 1。

表 1 制模后不同时间点各组大鼠神经功能缺损评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	只数	制模后 24 h	制模后 14 d 时
对照组	5	2.24±0.59	1.98±0.26
电针组	5	2.25±1.23	1.59±0.38 ^{ab}
姜黄素组	5	2.38±0.47	1.68±1.06 ^{ab}
观察组	5	2.28±0.64	1.37±0.59 ^a

注:与对照组相同时间点比较, ^a $P<0.05$;与观察组相同时间点比较, ^b $P<0.05$

二、制模后各组大鼠脑梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞表达分析

通过光镜观察发现,脑缺血 1 d 时在缺血灶周围均可见 BDNF 阳性细胞表达,其细胞密度较高、染色较深,阳性细胞胞体较大,形态较规则,有明显突起;在脑缺血 7 d、14 d 时 BDNF 阳性细胞反应增强,数量增多,呈群集分布,染色颗粒不仅出现在胞浆内,细胞突起部位及部分细胞胞核均可见阳性反应颗粒。进一步比较发现,各组大鼠脑梗死灶周围皮质区 BDNF 阳性细胞表达在制模后 1 d 时组间差异均无统计学意义($P>0.05$);在制模后 7 d、14 d 时电针组、姜黄素组及观察组脑梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞表达均较制模后 1 d 时明显增强($P<0.05$),并且观察组 BDNF 阳性细胞表达亦显著强于电针组、姜黄素组及对照组水平,组间差异均具有统计学意义($P<0.05$);而电针组与姜黄素组 BDNF 阳性细胞表达组间差异无统计学意义($P>0.05$),具体数据见表 2、图 1。

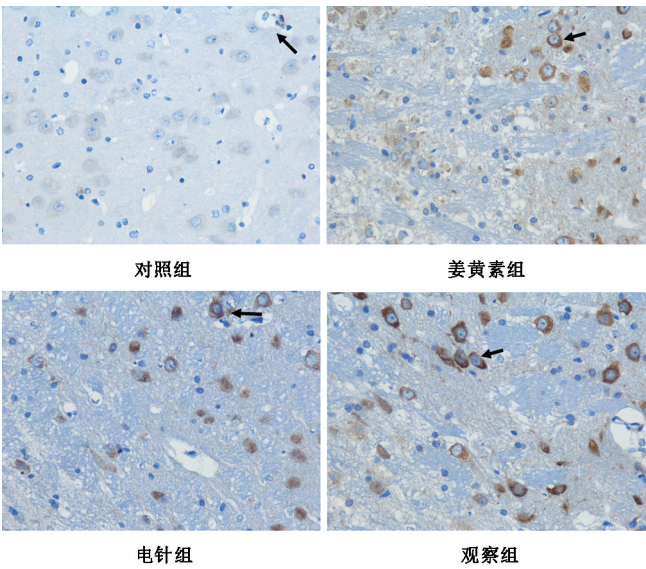
表 2 制模后不同时间点各组大鼠脑梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞表达比较(个/每高倍镜视野, $\bar{x}\pm s$)

组别	只数	制模后 1 d 时	制模后 7 d 时	制模后 14 d 时
对照组	5	22.90±3.30	24.59±1.90 ^{ab}	21.37±1.89 ^{ab}
电针组	5	27.17±1.40	32.06±1.40 ^{ab}	36.03±1.83 ^{ab}
姜黄素组	5	28.26±1.85	32.36±1.90 ^{abc}	35.72±2.37 ^{acb}
观察组	5	30.17±1.39	39.69±1.26 ^a	43.36±2.42 ^a

注:与组内制模后 1 d 时比较, ^a $P<0.05$;与观察组相同时间点比较, ^b $P<0.05$;与电针组相同时间点比较, ^c $P>0.05$

三、制模后各组大鼠脑梗死灶周围皮质 NGF 阳性细胞表达分析

通过光镜观察发现,脑缺血 1 d 时在缺血灶周围皮质均可见 NGF 阳性细胞,其密度较高、染色较深,在脑缺血 7 d、14 d 时 NGF 阳性细胞反应增强,数量增



注:箭头示 BDNF 阳性细胞
图 1 制模后 14 d 时各组大鼠脑梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞表达(免疫组化染色,×400)

多,呈群集分布,阳性颗粒不仅出现在胞浆,而且细胞突起部位、部分细胞胞核均可见阳性反应颗粒。进一步比较发现,在制模后 1 d 时各组大鼠脑梗死灶周围皮质 NGF 阳性细胞表达组间差异均无统计学意义($P>0.05$);在制模后 7 d、14 d 时电针组、姜黄素组及观察组脑梗死灶周围皮质 NGF 阳性细胞表达均较制模后 1 d 时明显增强($P<0.05$),并且观察组 NGF 阳性细胞表达亦显著强于电针组、姜黄素组及对照组水平,组间差异均具有统计学意义($P<0.05$);而电针组与姜黄素组 NGF 阳性细胞表达组间差异仍无统计学意义($P>0.05$),具体数据见图 2、表 3。

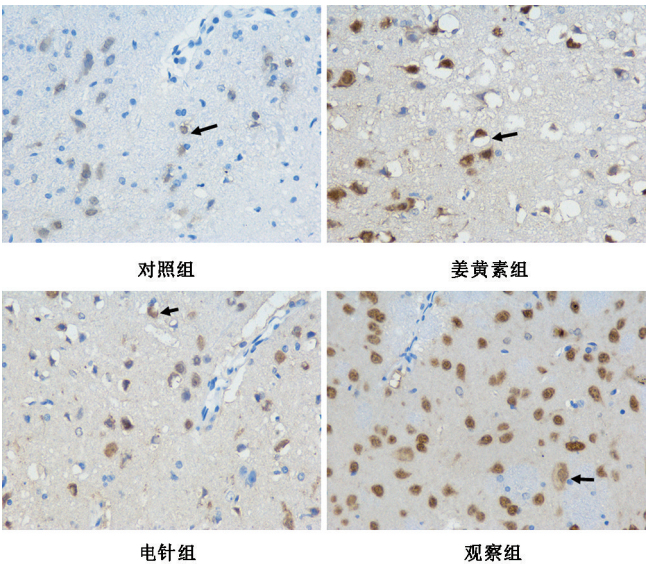


图 2 制模后 14 d 时各组大鼠脑梗死灶周围皮质 NGF 阳性细胞表达(免疫组化染色,×400)

表 3 制模后不同时间点各组大鼠脑梗死灶周围皮质 NGF 阳性细胞表达比较(个/每高倍镜视野, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	制模后 1 d 时	制模后 7 d 时	制模后 14 d 时
对照组	5	18.62±1.30	18.01±1.05 ^{ab}	19.23±1.83 ^{ab}
电针组	5	24.12±2.79	28.39±0.91 ^{ab}	33.28±1.05 ^{ab}
姜黄素组	5	24.73±1.83	27.48±2.42 ^{abc}	33.89±1.83 ^{abc}
观察组	5	29.37±1.37	38.77±3.21 ^a	42.14±1.83 ^a

注:与组内制模后 1 d 时比较, ^a $P<0.05$;与观察组相同时间点比较, ^b $P<0.05$;与电针组相同时间点比较, ^c $P>0.05$

讨 论

近年来相关研究发现,同属神经营养因子家族的脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF)均可促进缺血后神经元存活及生长发育,抑制缺血再灌注后细胞凋亡,改善神经元病理状态,促进受损神经元再生及分化成熟,在中枢神经系统损伤修复中具有重要作用^[13]。NGF 是发现较早的一种神经细胞生长调节因子,具有营养神经元及促神经突起生长等生物学功能,对中枢及周围神经元发育、分化、生长、再生及功能特性表达均具有重要调控作用。BDNF 是一种碱性蛋白分子,主要分布于大脑皮质、海马、脑干、小脑等部位,具有促神经元存活、分化、增殖,抑制运动神经元退行性变以及抗神经元凋亡等作用^[14-15]。相关研究指出,脑缺血后神经细胞损伤程度与 BDNF 及 NGF 表达水平密切相关^[16],如 BDNF 及 NGF 水平增高有助于提高脑神经元抗损伤能力^[17]。

电针作为一种传统治疗手段,目前已在临床中广泛应用。中风病位在脑,百会、大椎是两个益智要穴,均位于督脉之上。中医认为督脉为阳脉之海,元神之府,行于脊里,上行人脑。其中百会位居巅顶,为三阳五会,刺激该穴可调节全身各经脉之经气,使气血流畅,上行于脑,使脑髓充盛,并能开窍宁神,活血化瘀,熄风通络^[18];大椎为阳督脉之会,刺激大椎可疏通经络、培本扶正、宣阳通督;以上两穴在治疗健忘及痴呆方面已有悠久历史。同时也有基础研究发现,针刺百会、大椎穴可促进脑梗死大鼠神经功能及学习记忆能力恢复^[19-20];电针大椎、百会能显著促进脑梗死大鼠肢体及神经功能改善,减少缺血缺氧新生大鼠病灶侧海马神经元内尼氏体脱失现象^[21]。本研究电针组大鼠在制模后 7 d、14 d 时神经功能评分和 BDNF、NGF 阳性细胞表达均明显优于对照组水平,亦证实电针百会、大椎穴对脑缺血大鼠受损神经功能具有改善作用^[20]。

相关动物模型及临床试验均表明^[22],姜黄素对胰腺炎、关节炎、特定类型癌症等均具有潜在治疗作用,尽管其作用机制尚未明确,但已有研究发现,姜黄素能

调节机体炎性细胞因子水平,如肿瘤坏死因子、白介素 6(interleukin 6, IL-6)和白介素 1(interleukin 1, IL-1)等^[23]。最新研究报道指出,姜黄素能降低机体氧化产物及促炎细胞因子含量,增加抗氧化酶活性,抑制急性脊髓缺血再灌注后细胞凋亡,减少神经元丢失,促进星形胶质细胞激活等^[24-26]。本研究结果显示,姜黄素组大鼠在制模后 7 d、14 d 时其 BDNF 及 NGF 阳性细胞表达均较对照组明显增强,进一步证实姜黄素具有神经保护作用。

另外本研究结果还发现,在制模后 7 d、14 d 时电针组、姜黄素组及观察组大鼠神经功能缺损评分、BDNF 及 NGF 阳性细胞表达均较制模后 1 d 时明显改善($P<0.05$),提示姜黄素或电针干预均可通过促进缺血脑组织中 BDNF 及 NGF 表达来改善神经功能缺损程度,并且在一定范围内随着治疗时间延长,缺血脑组织中 BDNF 及 NGF 阳性表达逐渐增强。在制模后不同时间点观察组大鼠 BDNF、NGF 阳性表达及神经功能缺损评分均显著优于其他各组,提示姜黄素联合电针治疗脑缺血大鼠具有协同作用。关于姜黄素上调缺血脑组织 BDNF 及 NGF 表达的机制尚未明确,但本研究发现观察组大鼠脑梗死区周围有较多胶质细胞浸润、增生,这可能是姜黄素联合电针促进 BDNF 及 NGF 表达增多的重要原因之一,但仍需后续研究进一步证明。

参 考 文 献

- [1] Thiagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats [J]. Life Sci, 2004, 74(8): 969-985. DOI: 10.1016/j.lfs.2003.06.042.
- [2] 黄谟婉, 马英. 姜黄素对 HeLa 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2008, 21(12): 1094-1097.
- [3] 徐昉, 杨远征, 刘琼. 姜黄素对腺毒症小鼠急性肺损伤的保护作用及对细胞间黏附分子-1 和肿瘤坏死因子- α 表达的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2011, 24(1): 75-78.
- [4] 张淑芳, 孙吉凤, 张立, 等. 姜黄素对人喉癌 Hep-2 细胞的生长抑制及诱导凋亡作用 [J]. 中国生物制品学杂志, 2010, 23(10): 1105-1108.
- [5] Zhu YG, Chen XC, Chen ZZ, et al. Curcumin attenuates tert-butyl hydroperoxide induced oxidative damage in cortical neurons [J]. Chin Pharmacol Bull, 2004, 20(10): 1153-1157.
- [6] 马艳, 刘琦, 李洁, 等. 脉冲强磁场联合姜黄素对诱导膀胱肿瘤细胞 BIU-87 凋亡的影响 [J]. 中国康复, 2010, 25(5): 332-333. DOI: 10.3870/zgkf.2010.05.003.
- [7] Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(1): 40-59. DOI: 10.1016/j.blocel.2008.06.010.
- [8] Begum AN, Jones MR, Lim GP, et al. Curcumin structure-function bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzhei-

- mer's disease[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 326(1): 196-208. DOI: 10.1124/jpet.108.137455.
- [9] Al-Omar FA, Naji MN, Abdulgadir MM, et al. Immediate and delayed treatments with curcumin prevents forebrain ischemia-induced neuronal damage and oxidative insult in the rat hippocampus[J]. Neurochem Res, 2006, 31(5): 611-618. DOI: 10.1007/s11064-006-9059-1.
- [10] Kim KM, Pae HO, Zhung M, et al. Involvement of anti-inflammatory heme oxygenase-1 in the inhibitory effect of curcumin on the expression of pro-inflammatory inducible nitric oxide synthase in RAW264.7 macrophages[J]. Biomed Pharmacother, 2008, 62(9): 630-636. DOI: 10.1016/j.biopha.2008.01.008.
- [11] 李忠仁. 实用针灸学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 327-329.
- [12] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination[J]. Stroke, 1986, 17(3): 472-476.
- [13] 董为伟. 神经保护的基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 239-245.
- [14] 陈英辉. 脑源性神经营养因子和脑缺血[J]. 中国临床神经科学, 2000, 8(2): 142-144.
- [15] Yan Q, Rosenfeld RD, Matheson CR, et al. Expression of brain derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system[J]. Neuroscience, 1997, 78(2): 431-448.
- [16] Jia HP, Schutte BC, Schudy A, et al. Discovery of new human beta-defensins using a genomics-based approach[J]. Gene, 2001, 263(1-2): 211-218. DOI: 10.1016/S0378-1119(00)00569-2.
- [17] Gura T. Innate immunity. Ancient system gets new respect[J]. Science, 2001, 291(5511): 2068-2071. DOI: 10.1126/science.291.5511.2068.
- [18] 赵吉平, 王燕平. 针灸特定穴位的理论与临床[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1998: 428.
- [19] 李伟, 覃波. 电针“百会”“大椎”对脑梗死大鼠学习记忆的影响[J]. 四川医学, 2010, 31(7): 886-888.
- [20] 余茜, 李晓红, 黄林, 等. 电针对脑梗死大鼠行为能力及海马 CA1 区凋亡相关基因 B 细胞淋巴瘤/白血病基因-2、细胞凋亡通路蛋白 X 表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(4): 245-249. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.04.002.
- [21] 李宛青, 吴爱群, 刘伟, 等. 电针治疗缺血缺氧新生大鼠对海马神经元尼氏体的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2005, 40(2): 271-273.
- [22] Moon DO, Kim MO, Choi YH, et al. Curcumin attenuates inflammatory response in IL-1 β -induced human synovial fibroblasts and collagen-induced arthritis in mouse model[J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10: 605-610. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.02.011.
- [23] Menon VP, Sudheer AR. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin[J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 595(1): 105-125. DOI: 10.1007/978-0-387-46401-5-3.
- [24] Kurt G, Yildirim Z, Cemil B, et al. Effects of curcumin on acute spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits[J]. J Neurosurg Spine, 2014, 20(4): 464-470. DOI: 10.3171/2013.12.spine.1312.
- [25] Sahin KH, Koca C. Antioxidant effects of curcumin in spinal cord injury in rats[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2011, 17(1): 14-18. DOI: 10.5505/tjtes.2011.31391.
- [26] Sanli AM, Turkoglu E, Serbes G, et al. Effect of curcumin on lipid peroxidation, early ultrastructural findings and neurological recovery after experimental spinal cord contusion injury in rats[J]. Turk Neurosurg, 2012, 22(2): 189-195. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.5193-11.1.

(修回日期: 2016-12-23)

(本文编辑: 易 浩)

• 外刊撷英 •

Ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis

BACKGROUND AND OBJECTIVE As B cells are thought to influence the pathogenesis of multiple sclerosis (MS), through antigen presentation, auto antibody production or cytokine secretion, a number of treatment options have focused on manipulating the function of B cells. This study explored the efficacy and safety of Ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody that selectively depletes CD20-expressing B cells.

METHODS Subjects were 18 to 55 years of age with a diagnosis of primary, progressive MS. The patients were randomized to receive Ocrelizumab, 600 mg every 24 weeks, or a placebo for a minimum of five doses (120 weeks). All patients received IV methylprednisolone at 100 mg before infusion.

RESULTS The primary endpoint was the percentage of patients with disability progression, using the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Secondary endpoints included change from baseline to week 120 in performance on the timed 25-foot walk, change in the total volume of brain lesions on T2-weighted MRI, change in the Physical Component Summary score of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), Version 2, and change in brain volume from week 24 to week 120.

The percentages of patients with 24-week confirmed disability progression were 29.6% in the treatment group and 35.7% in the placebo group ($P=0.04$). Significant improvement was noted in the treatment group as compared with the placebo group on the timed 25 foot walk ($P=0.04$), with no difference between groups on the SF-36 Physical Component score ($P=0.6$). The total volume of hyperintense lesions on T2-weighted images decreased in the treatment group and increased in the placebo group ($P<0.001$).

CONCLUSION This study of patients with primary progressive multiple sclerosis found that Ocrelizumab is associated with lower rates of clinical and MRI progression.

【摘自: Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.】