

文章编号:1000-5404(2013)16-1721-05

论著

IKK-NBD 多肽通过调节 c-rel 对抗局灶脑缺血再灌注大鼠大脑皮质炎症反应

李 扬, 罗 勇, 秦文熠, 蔡艳丽 (400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院神经内科)

[摘要] **目的** 探讨局灶脑缺血再灌注大鼠不同时间点大脑皮质炎症反应及 IKK-NBD 多肽干预对抗炎症反应的机制。**方法** 采用线栓法制备 Spragne-Dawley (SD) 大鼠局灶脑缺血再灌注模型。将大鼠分为假手术组、模型组及 IKK-NBD 组, 再下设再灌注 1 d 和 7 d 2 个时相点。IKK-NBD 组通过侧脑室定位定量注入 4 μ L IKK-NBD。对各组进行 Zea-Longa 神经功能评分, HE 染色观察病理变化, Western blot 与荧光定量 RT-PCR 分别检测缺血皮质区 c-rel 蛋白和 I κ B α (I κ B α) mRNA 表达, ELISA 检测缺血区炎症因子 IL-1 β 和 IL-10 的含量。**结果** ①再灌注 1、7 d 时, IKK-NBD 对模型大鼠行为学改善明显; ②再灌注 1、7 d 时, 模型组病理改变较 IKK-NBD 组明显; ③胞核 c-rel 蛋白: 再灌注 1、7 d 时, 模型组均高于假手术组 ($P < 0.05$); 再灌注 1 d 时, IKK-NBD 组高于假手术组 ($P < 0.05$); 再灌注 1、7 d 时, IKK-NBD 组低于模型组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 随着时间延长模型组和 IKK-NBD 组均降低 ($P < 0.01$); ④I κ B α mRNA: 再灌注 1、7 d 时, 模型组和 IKK-NBD 组均高于假手术组 ($P < 0.05$), 7 d 较 1 d 回落; 再灌注 1 d 时, IKK-NBD 组高于模型组 ($P < 0.01$); ⑤IL-1 β : 再灌注 1、7 d 时, 模型组与 IKK-NBD 组均明显高于假手术组 ($P < 0.01$), 浓度随时间降低; 再灌注 1 d 时, IKK-NBD 组较模型组减少 ($P < 0.01$); IL-10: 再灌注 1、7 d 时, 模型组与 IKK-NBD 组均明显高于假手术组 ($P < 0.01$), 浓度随时间降低; 再灌注 1、7 d 时, IKK-NBD 组均高于模型组 ($P < 0.01$)。**结论** IKK-NBD 在局灶脑缺血再灌注损伤后早期可以通过上调 I κ B α 限制 c-rel 入核, 下调 IL-1 β , 上调 IL-10 而减轻再灌注后炎症损伤; 而脑缺血再灌注恢复期, 少量 c-rel 可上调 IL-10 起到抗炎作用。

[关键词] 局灶脑缺血再灌注; 炎症因子; IKK-NBD 多肽; c-rel; I κ B α

[中图分类号] R364.5; R743.31; R977.6

[文献标志码] A

IKK-NBD peptides exert anti-inflammation effect in rats after focal cerebral cortex ischemia/reperfusion via regulating c-rel

Li Yang, Luo Yong, Qin Wenyi, Cai Yanli (Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the cerebral cortex inflammation of SD rats model of focal cerebral ischemia/reperfusion and the underlying mechanism of IKK-NBD peptides' anti-inflammation effect. **Methods** The MCAO/R SD rats were randomly assigned to 3 groups, that is, sham operation group, model group and IKK-NBD group, and each group was further randomly divided into 2 subgroups with reperfusion of 1 and 7 d after 2 hours' ischemia. IKK-NBD of 4 μ L was injected into the right lateral ventricle in 2 h before model infliction. Neurobehavior was evaluated by Zea-Longa score. HE staining was used for pathological observation, Western blotting and quantitative RT-PCR for mRNA and protein expression levels of c-rel and I κ B α (I κ B α), and ELISA for the contents of IL-1 β and IL-10 in the ischemic cortex. **Results** IKK-NBD improved the behavioral recovery and reduced edema and necrosis after 1 and 7 d of reperfusion. The protein expression of c-rel in the cell nucleus was significantly higher in the model group than in the sham operation group ($P < 0.05$), but significantly lower in IKK-NBD group than model group in 1 and 7 d after reperfusion ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while, in 1 d after reperfusion, it was significantly higher in IKK-NBD group than the sham operation group ($P < 0.05$). It was continuously decreased in the IKK-NBD group and model group with the elapse of time ($P < 0.05$). Expression level of I κ B α mRNA was significantly higher in the model and IKK-NBD groups than the sham operation group in 1 and 7 d after reperfusion ($P < 0.05$), with that in day 7 lower than in day 1, and it was higher in IKK-NBD group than in model group in 1 d after reperfusion ($P < 0.01$).

[基金项目] 教育部“高等学校博士学科点专项科研基金”联合资助课题(20095503110001); 重庆市卫生局中医药科研项目(2012-2-128)

[通信作者] 罗 勇, E-mail: Luoyong1998@163.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130425.0902.014.html>(2013-04-25)

IL-1 β and IL-10 were significantly higher in the model and IKK-NBD groups than the sham operation group in 1 and 7 d after reperfusion ($P < 0.01$), and continued to reduce with the time, but in the day 1, IL-1 β was lower in the IKK-NBD group than in the model group ($P < 0.01$), and IL-10 was higher in the IKK-NBD group than in the model group for the days 1 and 7 ($P < 0.01$). **Conclusion** IKK-NBD prevents c-rel against nuclear translocation by up-regulating I κ B α in early stage after focal cerebral I/R, and thereby attenuates the inflammatory damages by down-regulating IL-1 β and up-regulating IL-10. However, in later period after focal cerebral I/R, mild expression of c-rel exerts its anti-inflammatory effect by up-regulating IL-10.

[**Key words**] ischemia/reperfusion; inflammation; IKK-NBD peptides; c-rel; I κ B α

Supported by the Specialized Research Fund for Doctoral Program of Higher Colleges and Universities of Ministry of Education (20095503110001) and the Project of Chinese Traditional Medicine Research of Chongqing Municipal Health Bureau(2012-2-128). Corresponding author: Luo Yong, E-mail: Luoyong1998@163.com

目前临床上治疗脑缺血最有效的手段是恢复缺血区血供,但各种脑缺血再灌注损伤限制了其疗效。如何提高脑缺血再灌注的疗效成为当前备受关注的问题。免疫性炎症反应作为重要的病理过程贯穿脑缺血再灌注损伤始终,其剧烈程度与神经、血管内皮细胞、血脑屏障的继发性损伤密切相关。

c-rel 是核因子 κ B (nuclear factor κ appaB, NF- κ B) 家族成员之一,研究表明,大鼠脑缺血再灌注可上调 c-rel 蛋白表达,其过度活化会加重免疫炎症反应程度^[1-2]。而 I κ appaB 激酶 (I κ appaB kinase, IKK)-NEMO 绑定区域 (NEMO binding domain, NBD) 多肽是一种渗透性较强的 NF- κ B 特异性抑制剂,它可阻止 I κ appaB 激酶 (I κ appaB kinase, IKK) 降解 I κ appaB (I κ B) 从而抑制 NF- κ B 入核^[3]。Desai 等^[4]证实 IKK-NBD 多肽干预大鼠局灶脑缺血再灌注可减少缺血半球损伤。本研究通过观察 IKK-NBD 干预脑缺血再灌注后组织病理变化及缺血皮质胞核 c-rel、I κ B α 的表达水平,以及炎症因子 IL-1 β 、IL-10 含量变化,从而探讨 IKK-NBD 能否通过调节 c-rel 水平影响大鼠脑缺血再灌注后的炎症反应。

1 材料与方 法

1.1 主要试剂

c-rel 一抗 (Santa Cruz 公司); RT-PCR 试剂盒 (TaKaRa 宝生物公司); Western blot 相关试剂 (碧云天生物有限公司); ELISA 试剂盒 (博士德生物有限公司)。

1.2 实验动物和分组

所有实验符合重庆医科大学伦理委员会对动物研究指导方针的要求。雄性 Spragne-Dawley (SD) 大鼠是由重庆医科大学实验动物中心提供,许可证号为:SYXK(渝)2007-0001。将 60 只体质量 280~300 g 的 SD 大鼠分为 3 组:假手术组、模型组和 IKK-NBD 组,缺血 2 h 后再下设再灌注 1、7 d 2 个时相点。

1.3 IKK-NBD 侧脑室给药

大鼠腹腔注射 3.5% 水合氯醛 (1 mL/100 g) 麻醉后,俯卧用耳杆将头部固定于大鼠立体定位仪,使顶骨处于水平位,备

皮消毒,眼耳正中切口,暴露前囟,以前囟为原点,于 (+1.5 mm, -1.2 mm) 处用电钻打孔。再以前囟为原点,于 (+1.5 mm, -1.2 mm, -3.8 mm) 处缓注 4 μ L IKK-NBD 多肽,时限 30 min。2 h 后制备右侧大脑中动脉闭塞/再灌注模型。

1.4 动物模型制备

据改良线栓法^[5-6]制备大鼠右侧大脑中动脉闭塞再灌注模型。大鼠腹腔注射 3.5% 水合氯醛 (1 mL/100 g) 麻醉后,仰卧位固定于大鼠手术台上,颈部正中切口,小心分离皮下组织,打开右侧颈动脉鞘,分离颈外、颈内动脉颅外段(假手术组止于此)。灼断颈外动脉远心端,夹闭颈内动脉和颈总动脉并于颈外动脉近心端剪一小口,将事先于肝素钠溶液中浸泡 10 s 的栓头直径为 0.25~0.27 mm、其余直径为 0.235 mm 的线栓插入剪口,通过颈总动脉分叉,将栓头转向颈内动脉并撤去动脉夹通至颅内段,距栓头 18~20 mm 标记处遇阻力,即可严密结扎颈外动脉,术毕消毒后逐层缝合。缺血 2 h 后拔出线栓实现再灌注。Zea-Longa 评分为 2 分即可纳入实验。

1.5 神经行为学评分

由非本实验组成员采用 Zea-Longa 5 分法进行神经功能评分:0 分为无神经功能缺失症状;1 分为提尾倒悬时,左前肢不能完全伸直;2 分为行走时原地向左侧转圈;3 分为行走时向左侧倾倒;4 分为不能自发地行走,意识丧失。

1.6 HE 染色

4% 多聚甲醛灌注固定取脑制备石蜡切片。60 $^{\circ}$ C 烤箱过夜后脱蜡脱水,苏木精染核,盐酸酒精分化,碳酸锂返蓝后伊红复染,透明脱水后封片固定,照相。

1.7 Western blot

取大鼠皮质缺血区新鲜组织 100 g 抽提细胞核蛋白。胞核蛋白是用胞浆蛋白裂解液提取 2 次胞浆蛋白弃去,充分离心后小心洗尽上清液,在剩下沉淀中加入胞核蛋白裂解液,超高速 Vortex 30 s 后静置 1~2 min,重复 30 min 后 4 $^{\circ}$ C、14 000 r/min 离心,吸取上清即为细胞核蛋白,BCA 法测定各实验组蛋白浓度。按 4:1 体积比加入溴酚蓝上样缓冲液在沸水中变性 5~7 min 后,各组按照 20 μ g 蛋白上样后进行 SDS-PAGE 凝胶恒压电泳(浓缩胶 40 V,分离胶 80 V)。电泳至溴酚蓝平面接近凝胶下缘后转蛋白至 PVDF 膜(恒流 250 mA),脱脂奶粉封闭 90 min 后孵一抗。其中 c-rel 购自 Santa Cruz 公司,稀释比例为

1:100,内参 histone 购自博奥森公司,稀释比例为 1:1 000,4 ℃ 过夜,TBST 洗膜,孵辣根过氧化物酶标记的羊抗小鼠抗体,稀释比例为 1:4 000,37 ℃ 孵育 2 h,TBST 洗膜后加发光剂,用凝胶成像仪(Bio-Rad 公司)照相并进行灰度值测定。

1.8 荧光定量 RT-PCR

用 Trizol 裂解液提取右侧缺血区脑皮质总 mRNA,按照逆转录试剂盒步骤将 mRNA 逆转合成 cDNA,再用含有 SycrGreen 的 TaqMan(10 μL 体系)进行实时定量聚合酶链反应。按照 Pubmed 上 GenBank 提供的序列,由大连宝生物工程有限公司合成引物:IkBα(产物长度为 159 bp)上游引物 5'-ATGGTG-GAGCACTTGCTGACT-3',下游引物 5'-GCCCTGGTAGGT-TACTCTGTTGA-3',退火温度为 61.7 ℃;β-actin(产物长度为 155 bp)上游引物 5'-ACGGTCAGGTCATCACTATCG-3',下游引物 5'-GGCATAGAGCTCTTTACGGATG-3',退火温度为 62.1 ℃。每个样本做 3 个复孔。按两步法(95 ℃ 5 s,62 ℃ 30 s,循环 40 次)进行扩增后,设定基因在对照组的值为 1,根据 Ct 计算 IkBα 的相对量,最后用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值进行统计分析。

1.9 双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)

ELISA 测定大鼠皮质缺血区匀浆液样本中的 IL-1β 和 IL-10 蛋白水平,每个样本做 3 个复孔。样本浓度与光密度值呈正比,将标准品 IL-1β 和 IL-10 蛋白浓度作为横坐标,各浓度在酶标仪上测出的光密度值 D(450)作为纵坐标,绘制标准曲线,并将样品光密度与标准曲线进行比对,从而得出未知样品的目的蛋白浓度。

1.10 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件,正态分布的结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较行单因素方差分析,然后用 LSD 检验。神经行为学评分结果用 Kruskal-Wallis 检验后用 Mann-Whitney U 修正检验。

2 结果

2.1 神经行为学评分

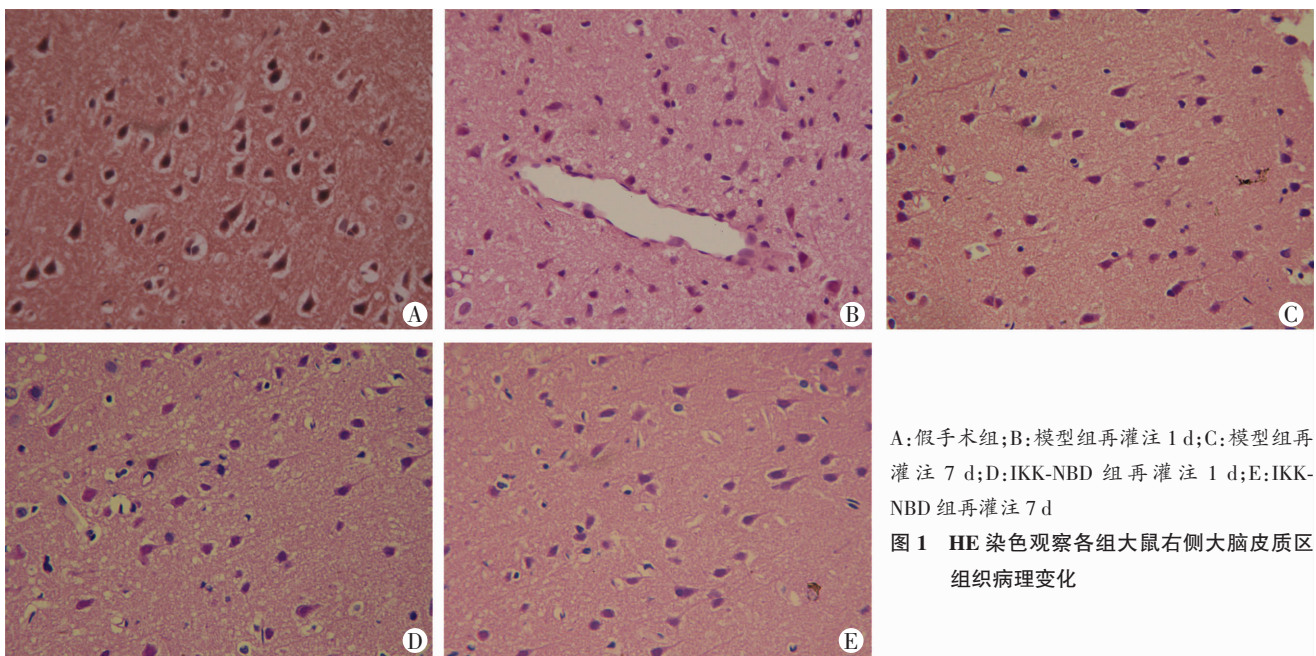
局灶脑缺血再灌注后大鼠于各观察时间点均表现出神经功能缺损,再灌注 1、7 d 时,IKK-NBD 组神经功能评分(分别为 1.92 ± 0.06 、 1.60 ± 0.08)均较模型组(分别为 2.05 ± 0.07 、 1.76 ± 0.11)显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),且 IKK-NBD 组 7 d 较 1 d 评分降低($P < 0.01$),IKK-NBD 在局灶脑缺血再灌注后对大鼠神经行为有改善作用。

2.2 HE 染色

假手术组中,细胞的胞核清晰,核仁圆而完整。大鼠脑部血流低灌注导致了皮质区细胞的组织学改变,尤其靠近白质区细胞,包括细胞的肿胀、核的固缩以及细胞排列紊乱。在局灶脑缺血再灌注后 1 d 观察到显著的神经元丢失改变,同时伴随着胶质细胞的增生。模型组细胞的肿胀、核的固缩以及细胞排列紊乱较 IKK-NBD 组明显,局灶脑缺血再灌注后 7 d 模型组及 IKK-NBD 组细胞肿胀、核的固缩以及细胞排列紊乱情况较 1 d 时明显好转(图 1)。

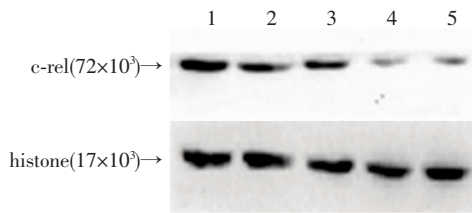
2.3 Western blot 检测缺血大鼠皮质胞核 c-rel 蛋白表达

Western blot 检测结果显示,假手术组胞核中 c-rel 蛋白有少量表达。再灌注 1、7 d 时模型组胞核 c-rel 蛋白表达(1 d: 0.51 ± 0.16 ,7 d: 0.26 ± 0.08)均高于假手术组(0.07 ± 0.02)。再灌注 1 d 时 IKK-NBD 组胞核 c-rel 蛋白表达(0.25 ± 0.06)明显高于假手术组($P < 0.05$),但 7 d 时 IKK-NBD 组胞核 c-rel 蛋白(0.07 ± 0.02)与假手术组差异无统计学意义($P > 0.05$)。模型组和 IKK-NBD 组再灌注 7 d 较 1 d 时胞核 c-rel 蛋白表达明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),再灌注 1、7 d 时,与模型组相比,IKK-NBD 组胞核 c-rel 蛋白表达明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 2。



A:假手术组;B:模型组再灌注 1 d;C:模型组再灌注 7 d;D:IKK-NBD 组再灌注 1 d;E:IKK-NBD 组再灌注 7 d

图 1 HE 染色观察各组大鼠右侧大脑皮质区组织病理变化



1:模型组再灌注1 d;2:IKK-NBD组再灌注1 d;3:模型组再灌注7 d;
4:IKK-NBD组再灌注7 d;5:假手术组

图2 Western blot法检测各组大鼠缺血大鼠皮质核c-rel蛋白的表达

2.4 荧光定量RT-PCR检测缺血区皮质 I κ B α 基因的表达

荧光定量PT-PCR显示,与假手术组(0.008 7 \pm 0.000 4)相比,I κ B α mRNA在模型组(1 d:0.028 7 \pm 0.001 5,7 d:0.013 1 \pm 0.001 1)和IKK-NBD组(1 d:0.077 1 \pm 0.002 4,7 d:0.012 1 \pm 0.001 5)在再灌注1、7 d时均升高($P < 0.05$),7 d时已经回落,但未至正常。再灌注1 d时IKK-NBD组I κ B α mRNA较模型组高($P < 0.01$),7 d时IKK-NBD组与模型组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 ELISA检测IL-1 β 和IL-10蛋白的含量

ELISA检测结果显示:与假手术组相比,再灌注1、7 d时IL-1 β 在模型组及IKK-NBD组均升高明显($P < 0.01$)。再灌注1 d时,IKK-NBD组IL-1 β 蛋白表达较模型组减少($P < 0.05$),7 d时,IKK-NBD组与模型组差异没有统计学意义($P > 0.05$)。IKK-NBD组与模型组再灌注7 d时IL-1 β 蛋白表达较1 d减少($P < 0.05$)。与假手术组相比,再灌注1、7 d时IL-10在模型组及IKK-NBD组均升高明显($P < 0.05$),1、7 d时,IKK-NBD组IL-10蛋白表达均较模型组多,IKK-NBD组与模型组7 d时IL-10蛋白表达较1 d减少($P < 0.05, P < 0.01$)。见表1。

表1 各组大鼠再灌注不同时间大鼠皮质IL-1 β 、IL-10含量
(pg/mL, n=3, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β	IL-10
假手术组	10.60 \pm 2.19	15.87 \pm 7.10
模型组		
再灌注1 d	619.94 \pm 96.02 ^a	264.01 \pm 21.79 ^a
再灌注7 d	147.25 \pm 38.50 ^{ab}	58.64 \pm 3.10 ^{ab}
IKK-NBD组		
再灌注1 d	320.43 \pm 31.49 ^{ad}	305.89 \pm 15.45 ^{ad}
再灌注7 d	59.06 \pm 3.65 ^{ab}	146.21 \pm 12.29 ^{acd}

a: $P < 0.01$,与假手术组比较;b: $P < 0.05$,c: $P < 0.01$,与再灌注1 d比较;d: $P < 0.05$,与模型组比较

3 讨论

近年来,有关脑缺血再灌注后损伤机制的报道较多,其中包括炎症反应、兴奋性氨基酸损伤、氧自由基损伤、钙超载及细胞凋亡等一系列病理生理改变。有研究发现,脑缺血再灌注可诱发外周白细胞释放多种炎症介质和细胞因子,以吸引更多的炎性细胞聚集、浸润,进而加重脑水肿和神经元损伤^[7]。本课题组在前期研究中^[2,8-9]发现大鼠脑缺血再灌注和神经细胞氧糖剥夺/再复氧均可通过上调c-rel表达发挥抗损伤作

用,但c-rel的过度表达又会加重免疫炎症反应程度。c-rel的转录还对调节获得性免疫相关的炎症反应有重要意义^[10-11]。多种NF- κ B的抑制剂在脑缺血再灌注后均可发挥神经保护作用,如白藜芦醇、吡咯烷二硫基甲酸盐等,但在抑制NF- κ B的同时,它们还具有抗氧化等多重功效且多作用于外周组织。IKK-NBD多肽对于NF- κ B的抑制作用具有选择性。Desai等^[4]研究认为侧脑室注射IKK-NBD可加强其生物利用度并降低炎症反应对血脑屏障的损伤,并论证了IKK-NBD在大鼠局灶脑缺血中的神经保护作用,证明其可减轻缺血后炎症反应和减少DNA内的基因断裂。因此,探讨IKK-NBD多肽能否通过调节c-rel的表达来发挥其在脑缺血再灌注后的抗炎作用具有重要的研究意义。

当细胞处于静息状态时,c-rel二聚体与其抑制蛋白I κ B结合形成无活性的三聚体存于细胞质中,并不具有调节基因转录的能力。但当细胞受到刺激时,如缺血、缺氧,I κ B被IKK磷酸化后进一步泛素化并降解,c-rel暴露核定位信号并快速异位入核发挥转录下游基因的作用^[10-12]。所以I κ B的磷酸化启动是c-rel信号通路发挥作用的关键步骤。国内外研究表明IKK-NBD可以和IKK复合体中的催化亚基NEMO结合,从而抑制NEMO与IKK复合体中催化亚基(IK κ α 和IK κ β)的相互作用,下调IKK的生物活性^[4]。IL-1 β 和IL-10分别被认为是脑缺血再灌注后的主要损伤性炎症因子和保护性炎症抑制因子。本实验结果显示,在脑缺血再灌注1 d时,细胞肿胀、核固缩、细胞排列紊乱等病理改变较明显,胞核内c-rel表达及缺血区IL-1 β 含量大幅升高,I κ B α mRNA表达有所增多,表明脑缺血再灌注后剧烈的炎症反应会加重脑损伤。IKK-NBD对局灶脑缺血再灌注大鼠的行为改善作用明显,且缺血区炎性病理改变不及模型组严重。再灌注1 d时IKK-NBD组细胞核内c-rel表达及IL-1 β 含量明显低于模型组,I κ B α mRNA表达及IL-10含量明显高于模型组。表明IKK-NBD预处理可通过上调I κ B α 、限制c-rel入核从而降低损伤性炎症因子IL-1 β 含量、升高保护性炎症因子IL-10含量,最终减少局灶脑缺血再灌注后早期的病理损伤,降低炎症反应的剧烈程度,并改善大鼠神经行为学。

再灌注7 d时,模型组和IKK-NBD组细胞核内c-rel表达水平,I κ B α mRNA,缺血区IL-1 β 、IL-10含量均已回落,但模型组各指标均未降至假手术组范围,这说明大鼠在脑缺血再灌注后恢复初期大脑缺血区仍存在炎症反应。IKK-NBD组c-rel表达水平及缺血区IL-1 β 含量均较模型组明显减少,IL-10含量却明显高于模型组,这表明IKK-NBD多肽在恢复早期也能降低炎症损伤作用。同时我们还发现IKK-NBD组细胞核内c-rel表

达水平与假手术组相当,IKK β mRNA 表达却与模型组相当。相同水平的 IKK β 在 IKK-NBD 组限制 c-rel 入核的能力却强于模型组,我们推测是否 IKK-NBD 在脑缺血再灌注恢复期对 IKK β 的作用有所不同呢?加之 IKK-NBD 组 IL-10 含量明显高于模型组及假手术组,我们推测核内表达小剂量 c-rel 蛋白在机体损伤后可上调抗炎因子 IL-10 含量,从而发挥保护作用。这正好印证 c-rel 双向作用理论^[13]。

综上所述,IKK-NBD 多肽可以减轻局灶脑缺血再灌注后炎症损伤,其中早期它可以通过上调 IKK β 限制 c-rel 入核,下调 IL-1 β ,上调 IL-10 发挥其抗炎作用;而在恢复期,它可能是通过小剂量 c-rel 上调 IL-10 发挥其抗炎作用。至于 IKK-NBD 多肽与模型组在脑缺血再灌注恢复早期 IKK β mRNA 表达相当却仍可抗炎这一发现,我们将在今后的研究工作中继续探讨不同 IKK β 亚基对脑缺血再灌注后炎症反应的作用。

参考文献:

[1] Danton G H, Dietrich W D. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2003, 62 (2): 127-136.
[2] 李杨, 罗勇. 局灶脑缺血/再灌注大鼠大脑皮质缺血区 c-rel 的表达及 NBD 多肽与电针作用机制的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
[3] May M J, Marienfeld R B, Ghosh S. Characterization of the Ikappa B-kinase NEMO binding domain[J]. J Biol Chem, 2002, 277 (48): 45992-46000.

[4] Desai A, Singh N, Raghurib R. Neuroprotective potential of the NF- κ B inhibitor peptide IKK-NBD in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Neurochem Int, 2010, 57(8): 876-883.
[5] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20 (1): 84-91.
[6] 张珊珊, 罗勇, 武磊. PI3K/AKT 通路在电针促进局灶脑缺血再灌注大鼠脑内血管再生中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32 (23): 2488-2491.
[7] Wang Q, Tang X N, Yenari M A. The inflammatory response in stroke [J]. J Neuroimmunol, 2007, 184 (1/2): 53-68.
[8] 何兰英, 罗勇. 大脑皮质神经元糖剥夺/复氧后-NF- κ B P50 及 c-Rel 蛋白的表达[J]. 第二军医大学学报, 2008, 29 (11): 1333-1336.
[9] 龚家明, 罗勇, 王咏龙, 等. C-rel 与 Bcl-xL 在脑缺血再灌注大鼠脑组织中的表达及意义[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30 (4): 327-330.
[10] Visekruna A, Volkov A, Steinhoff U. A key role for NF- κ B transcription factor c-Rel in T-lymphocyte-differentiation and effector functions [J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 239368.
[11] Hoffmann A, Levchenko A, Scott M L, et al. The IkappaB-NF-kappaB signaling module: temporal control and selective gene activation [J]. Science, 2002, 298 (5596): 1241-1245.
[12] Hayden M S, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling [J]. Cell, 2008, 132 (3): 344-362.
[13] Pizzi M, Goffi F, Boroni F, et al. Opposing roles for NF-kappa B/Rel factors p65 and c-Rel in the modulation of neuron survival elicited by glutamate and interleukin-1beta [J]. J Biol Chem, 2002, 277 (23): 20717-20723.

(收稿:2013-02-26;修回:2013-04-15)

(编辑 王小寒)

文章编号:1000-5404(2013)16-1725-01

个案与短篇

孕妇全内脏反位伴双胎剖宫产分娩 1 例

曹杰, 张玉婷, 王佳 (401331 重庆, 重庆医科大学附属大学城医院妇产科)

[关键词] 全内脏反位; 双胎; 剖宫产; 分娩

[中图分类号] R719.8 [文献标志码] B

全内脏反位是指心、肺、横膈、肝、脾、胃、肠等全部内脏器官位置呈 180 度反位,如同常人的“镜面像”,而循环、呼吸、消化等功能均正常,其发病率为 0.002%~0.1%,尸体解剖约 6 000 例可见 1 例,X 线检查 6 500 例中可见 1 例^[1]。随着促排卵药的应用及辅助生殖技术的广泛开展,双胎妊娠的发病率逐年增加,但内脏反位合并妊娠在国内外文献中报道较少,合并双胎的报道则更罕见。现对我院收治的 1 例全内脏反位伴双胎的病例进行分析,旨在提高对该病的认识,以期为今后临床工作提供借鉴。

1 临床资料

患者,女性,年龄 27 岁,孕 1 产 0,因“停经 35⁺⁶周,不规则

下腹痛 2 h”于 2013 年 2 月 18 日要求终止妊娠入院,末次月经 2012 年 6 月 12 日,预产期 2013 年 3 月 19 日。2012 年 6 月孕妇因“原发性不孕”行体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET),于 2012 年 6 月 29 日宫内放置胚胎 2 枚,2012 年 8 月 2 日超声提示“宫内见 2 个卵黄囊,2 个胚芽、胎心”,提示胚胎移植成功,预产期 2013 年 3 月 19 日。孕期在我院定期产检,未诉特殊不适。孕前体质量 53 kg,入院时体质量 75 kg。2007 年曾行“腹腔镜下双卵巢子宫内异位囊肿切除术”,并同时检查发现“全内脏反位”,孕妇诉日常生活正常。入院查体:生命体征平稳,双肺无特殊,右位心,肝脾未触及,双下肢无水肿。腹部膨隆大于孕月,未扪及明显宫缩,未入盆。胎儿先露头/头位,高位-3,宫颈容受 80%,宫口未开,胎膜未破,胎心好。辅助检查:胎心监护示:反应型,20 min 内见 1 次弱宫缩;产科超声示宫内双活胎;胎儿先露头/头位;胎盘成熟度 III 级。入院诊断:(1)G₁P₀ 35⁺⁶周孕先兆早产;(2)双胎;(3)珍贵儿(IVF-ET 术后);(4)全内脏反位。入院后完善术前检查,

(下转 1730 页)

[通信作者] 王佳,电话:(023)65714730, E-mail:752203031@qq.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130724.1734.001.html>(2013-07-24)