

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.15.007

电刺激迷走神经和甲基泼尼松龙对兔脊髓损伤后
TNF- α 水平的影响*潘宏, 王凌志, 陶岳峰, 江兵, 曹燕庆, 郑毅, 章小军
(安徽医科大学附属安庆医院整形外科, 安徽安庆 246003)

[摘要] **目的** 探讨迷走神经刺激对兔脊髓损伤(SCI)后脊髓组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响,并与甲基泼尼松龙(MP)进行比较。**方法** 125只新西兰大白兔分为假手术组(SHAM组,25只)、SCI组(25只)、迷走神经刺激组(STM组,25只)、MP组(25只)和STM+MP组(25只)。采用改良Allen打击法制作兔脊髓损伤模型,STM组及STM+MP组于脊髓损伤后接受右侧颈迷走神经电刺激(5 V,2 ms和1 Hz,持续20 min)。术后1、4、8、12、24 h分别采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法及逆转录PCR(RT-PCR)法检测各组脊髓组织中TNF- α 蛋白水平及mRNA水平。**结果** 与SCI组相比,STM组、MP组、STM+MP组的脊髓组织中TNF- α 蛋白水平均有明显下降,其中STM+MP组降低最为显著;与SCI组和STM组相比较,在各个时间点MP组和STM+MP组的TNF- α mRNA水平下降明显。**结论** 迷走神经刺激可降低兔急性脊髓损伤的促炎因子TNF- α 蛋白水平,其效果接近于MP,且在抑制TNF- α 蛋白表达方面与MP具有协同作用。

[关键词] 脊髓损伤;肿瘤坏死因子- α ;甲基泼尼松龙;迷走神经刺激**[中图分类号]** R651.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)15-2051-04Contrastive study of vagus nerve stimulation and methylprednisolone on TNF- α
expression in spinal cord tissue after acute spinal cord injury in rabbits*Pan Hong, Wang Lingzhi, Tao Yuefeng, Jiang Bing, Cao Yanqing, Zheng Yi, Zhang Xiaojun
(Department of Orthopaedics, Affiliated Anqing Municipal Hospital of Anhui Medical
University, Anqing, Anhui 246003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of vagus nerve stimulation on tumor necrosis factor- α expression in spinal cord tissue after acute spinal cord injury(SCI) in rabbits. And a contrastive study was performed between vagus nerve stimulation and methylprednisolone(MP). **Methods** A total of 125 New Zealand white rabbits were divided into sham-operated group(SHAM group, $n=5$), SCI group($n=25$), vagus nerve stimulation group(STM group, $n=25$), MP group($n=25$) and STM+MP group($n=25$). The SCI models of rabbits were established by the modified Allen's weight hit. The right cervical vagus nerves of the rabbits in STM group and STM+MP group were stimulated(5 V, 1 Hz, 2 ms, lasting 20 min). At the 1, 4, 8, 12, 24 hour after SCI, TNF- α protein expressions of spinal cord tissue were detected through enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA) and the mRNA levels of TNF- α were measured by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** The expressions of TNF- α protein in the spinal cord of STM group, MP group and STM+MP group were less than that of SCI group, and the greatest decrease was observed in STM+MP group. Compared with SCI group and STM group, the expressions of TNF- α mRNA decreased significantly in both MP group and STM+MP group at every time point. **Conclusion** STM could reduce the expressions of TNF- α in the spinal cord of rabbits after acute SCI. The effect of vagus nerve stimulation restrained the TNF- α expressions is comparable to MP and have synergistic action with MP in terms of the inhibition of TNF- α expressions.

[Key words] spinal cord injury; tumor necrosis factor- α ; methylprednisolone; vagus nerve stimulation

目前,全球的脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的发病率约为14.5/10万~57.8/10万^[1],SCI在我国也属于高发疾病,具有较高的致残率和病死率。SCI的损伤机制包括各种致病因素造成的原发性损伤,以及随之而来的继发性损伤。继发性损伤可以破坏中枢神经系统(central nervous system, CNS)的血脑屏障,导致脊髓组织出血、水肿,免疫细胞和抗体可以通过受损的血脑屏障侵入CNS,损伤局部而引起剧烈的免疫炎症反应。炎症反应是促使脊髓神经细胞发生变性坏死的重要环节,而介导炎症反应发生和发展的是一些重要的细胞因子,其中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在SCI中的作用逐渐受到重视。TNF- α 不仅可以对脊髓组织造成直接损害,还可以启动和上

调多种炎症介质及细胞因子,诱发炎症反应的级联放大效应,进一步加重继发性损伤^[2]。近年来有研究发现,刺激外周迷走神经能够显著和快速地抑制TNF- α 的释放,减轻全身及局部的炎症反应,从而提出了胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)的理论^[3]。本实验拟在兔SCI模型基础上,观察和比较电刺激迷走神经及甲基泼尼松龙(methylprednisolone, MP)对兔SCI后炎症性细胞因子TNF- α 的影响作用,为治疗SCI提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料 125只新西兰大白兔,体质量(2.4 \pm 0.2)kg,购自上海杰思捷实验动物有限公司。分为5组:假手术组(SHAM

* 基金项目:安徽省教育厅高等学校省级自然科学基金项目(KJ2013Z149)。 作者简介:潘宏(1972-),副主任医师,博士,主要从事脊柱、创伤研究。

组,25 只)、SCI 组(25 只)、迷走神经电刺激组(STM 组,25 只)、MP 组(25 只)、STM+MP 组(25 只)。

1.2 方法

1.2.1 SCI 模型制作 新西兰兔以 3% 的戊巴比妥钠耳缘静脉注射麻醉,剂量约 30 mg/kg(即 1 mL/kg)。常规备皮、消毒,取俯卧位,行背部正中切口,逐层切开。依据体表定位(确定第 12 肋),分离并显露 T₁₁~L₂ 棘突,小心咬除 T₁₂~L₁ 棘突及椎板,显露相应节段脊髓组织,注意不伤及硬膜囊。采用改良 Allen 打击法建立兔 SCI 模型,用造模器自带夹持器扣住 T₁₁ 和 L₂ 棘突,以固定脊柱,使用自制的打击装置打击致伤脊髓组织,硬脊膜完好无破损。新西兰兔双后肢成软瘫,刺激无反应后,逐层关闭切口。伤口撒以抗生素。

1.2.2 实验过程及样本采集 (1)SHAM 组仅行椎板切除,不损伤脊髓,仅暴露双侧迷走神经,无其他特殊处理;(2)SCI 组采用改良 Allen 打击法建立 SCI 模型;(3)STM 组对 SCI 模型先行双侧迷走神经暴露并予以切断,SCI 后即刻采用电刺激治疗仪(G6805-II 型,青岛)予以右侧迷走神经远端持续电刺激(5 V、2 ms 和 1 Hz) 20 min^[4];(4)MP 组对 SCI 模型即刻予以 MP 冲击治疗(给予 15 min 内静脉滴注 30 mg/kg MP),无后续特殊处理^[5];(5)STM+MP 组对 SCI 模型即刻予以右侧迷走神经远端持续电刺激(5 V、2 ms 和 1 Hz) 20 min,并同时给予 MP 冲击治疗(予以 15 min 内静脉滴注 30 mg/kg MP)。SHAM 组、SCI 组、STM 组、MP 组、STM+MP 组分别于术后 1、4、8、12、24 h 各个时间点各处死 5 只新西兰兔并取材。取材时以伤段为中心取邻近两端的脊髓组织,长约 1.5 cm,称质量后均分为两部分,一部分进行酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 TNF- α 水平,另一部分进行 TNF- α mRNA 测定。所取脊髓组织均迅速浸入液氮 5 min 后转移到 -80 °C 冰箱保存备用。

1.2.3 逆转录 PCR(RT-PCR)检测 TNF- α mRNA 表达 取 -80 °C 保存的脊髓组织标本,严格按照 Trizol 说明书提取脊髓组织总 RNA。提取的总 RNA 经高精度分光光度计(Merinton SMA4000,美国)检测合格后进行逆转录实验。按照逆转录试剂盒(MBI Fermentas,立陶宛)说明书完成实验并保留 cDNA,在进行 PCR 实验之前根据 RNA 浓度将 cDNA 稀释成一致水平。应用 Primer Premier 6.0 设计 PCR 引物,由上海博亚公司合成。兔 TNF- α 引物序列上游 5'-TCT TCT GCC TGC TGC ACT TC-3',下游 5'-CTT GCG GGT TTG CTA CTA CG-3';兔三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)引物序列为上游 5'-AGA GCA CCA GAG GAG GAC GA-3',下游 5'-TGG GAT GGA AAC TGT GAA GAG G-3'。RT-PCR 的步骤和条件按试剂盒(TianGen,北京)及定量 PCR 仪(BIO-RAD CFX,美国)的操作说明书进行。实验结果由荧光定量 PCR 分析软件 BIO-RAD CFX Manager 自动进行统计和计算。

1.2.4 ELISA 检测 TNF- α 蛋白表达 取 -80 °C 保存的脊髓组织于冰上解冻,以每克组织加入 1 mL 裂解液冰浴超声匀浆,匀浆后低温离心,取提取的上清液及不同浓度的标准品各

孔 100 μ L,按照 TNF- α ELISA 试剂盒(Cloud-Clone Corp,美国)说明书操作,用酶标仪(Spectra Plus 384,美国)在 450 μ m 测定光密度(OD)值。

1.2.5 TNF- α 表达的 Western Blot 测定 取出液氮中冻存的标本,将组织块剪碎,加入冰预冷的细胞裂解液进行匀浆,4 °C,12 000 r/min 离心 10 min,取上清液,采用蛋白质定量试剂盒(BCA)法测定蛋白浓度。配制 10% 分离胶和 5% 浓缩胶,上样,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳。根据蛋白 Marker 的位置切胶,将聚偏二氯乙烯(PVDF)膜和滤纸剪成与需印迹凝胶相似的小块。随后,先将 PVDF 膜在甲醇中浸泡约 30 s,再在转移缓冲液中浸泡 10 min,后与滤纸、凝胶一起放入电转移缓冲液中。按夹心法依次将滤纸、凝胶、PVDF 膜、滤纸叠放于转膜板上夹紧,插入电泳槽中,倒入转膜缓冲液,100 mA 稳流电转移 2~3 h;取出 PVDF 膜,去离子水洗涤,将 PVDF 膜浸入含 5% 脱脂奶粉的封闭液中,置摇床上缓慢摇动,室温封闭 1 h;取出已封闭的 PVDF 膜,浸于 TBST 缓冲液中,于摇床上缓慢洗涤 5 min。然后,加入一抗,4 °C 孵育过夜;弃去一抗,TBST 缓冲液漂洗 3 遍,每次 15 min;加入二抗,于室温摇床上孵育 2 h;弃去二抗,TBST 缓冲液漂洗 3 遍,每次 15 min;电化学发光(ECL)发光液发光。凝胶成像系统采集及分析(ChemiDoc XRS+System,美国)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验;不同时间点各组样本间采用单因素 ANOVA 分析,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组脊髓组织中 TNF- α 的 ELISA 检测结果 正常脊髓组织中 TNF- α 少量表达,SCI 后其表达迅速上调,于 12 h 达到高峰后开始下降;MP 组、STM 组与 SCI 组相比,伤后各个时间段 TNF- α 的蛋白水平均受到不同程度的抑制,差异均有统计学意义($P<0.01$);MP 组和 STM 组相比,于伤后 8 h 和 24 h 的 TNF- α 蛋白水平差异有统计学意义($P<0.01$);STM+MP 组伤后 1、4、8、12、24 h 5 个时间点 TNF- α 蛋白水平均低于 MP 组和 STM 组($P<0.01$);SHAM 组术后 TNF- α 蛋白水平低,与其他组比较差异有统计学意义($P<0.01$),见图 1、表 1。

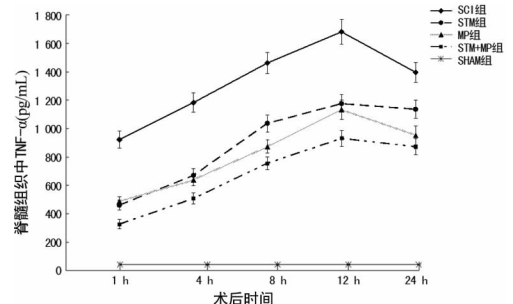


图 1 各组脊髓组织中 TNF- α 蛋白水平

表 1 各组 TNF- α 蛋白水平的变化($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	术后 1 h	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h
SCI 组	25	874.29 \pm 57.63	1 124.06 \pm 63.20	1 390.09 \pm 70.54	1 598.51 \pm 83.62	1 327.35 \pm 67.28
STM 组	25	434.17 \pm 34.28 ^a	633.34 \pm 47.35 ^a	984.25 \pm 56.74 ^a	1 117.37 \pm 58.93 ^a	1 078.55 \pm 61.86 ^a

续表 1 各组 TNF- α 蛋白水平的变化($\bar{x}\pm ss, \text{pg/mL}$)

组别	n	术后 1 h	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h
MP 组	25	459.32 \pm 31.59 ^a	603.53 \pm 39.30 ^a	827.41 \pm 44.70 ^{ab}	1 076.14 \pm 65.76 ^a	903.76 \pm 63.91 ^{ab}
STM+MP 组	25	306.65 \pm 32.24 ^{abc}	478.73 \pm 37.26 ^{abc}	715.83 \pm 42.42 ^{abc}	882.63 \pm 54.93 ^{abc}	827.16 \pm 52.57 ^{ab}
SHAM 组	25	41.74 \pm 4.94 ^{abcd}	41.85 \pm 4.47 ^{abcd}	41.41 \pm 5.28 ^{abcd}	42.35 \pm 4.62 ^{abcd}	41.81 \pm 4.87 ^{abcd}
F		346.85	407.15	501.74	453.14	384.08
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

^a: P <0.01,与 SCI 组比较;^b: P <0.01,与 STM 组比较;^c: P <0.01,与 MP 组比较;^d: P <0.01,与 STM+MP 组比较。

2.2 各组脊髓组织中 TNF- α 的 Western blot 检测结果 SHAM 组脊髓组织中 TNF- α 仅有少量表达,SCI 后 24 h 时脊髓组织中 TNF- α 的表达明显升高,经迷走神经刺激或(和)MP 冲击治疗,脊髓组织中的 TNF- α 的表达均有下降,见图 2。

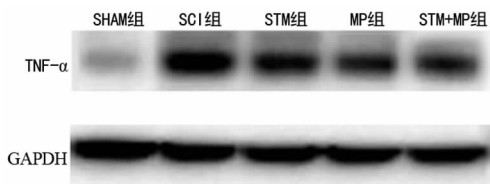


图 2 SCI 后 24 h 时 TNF- α 的表达情况

2.3 脊髓组织中 TNF- α mRNA 的变化 SCI 后,TNF- α mRNA 水平在 1 h 内迅速达到高峰,然后逐步下降;STM 组和 SCI 组相比,各个时间点的 TNF- α mRNA 水平均差异无统计学意义(P >0.05);与 SCI 组和 STM 组相比较,MP 组和 STM+MP 组的 TNF- α mRNA 水平下降明显,各个时间点的

差异均有统计学意义(P <0.05);MP 组和 STM+MP 组相比,于术后各时间点的 TNF- α mRNA 水平差异无统计学意义(P >0.05);SHAM 组术后 TNF- α mRNA 水平低,与其他组比较差异有统计学意义(P <0.01),见图 3、表 2。

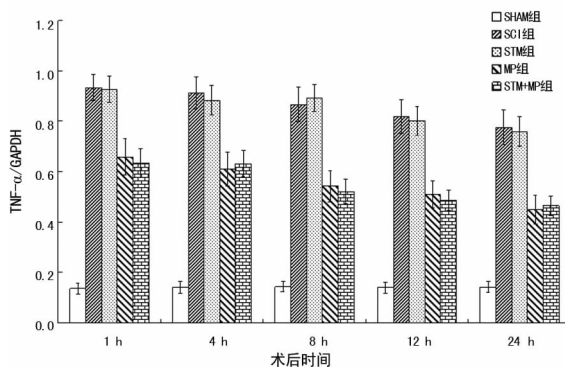


图 3 各组脊髓组织中 TNF- α mRNA 水平

表 2 各组 TNF- α mRNA 水平的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术后 1 h	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h
SCI 组	25	0.933 \pm 0.053	0.912 \pm 0.064	0.867 \pm 0.068	0.819 \pm 0.067	0.775 \pm 0.069
STM 组	25	0.927 \pm 0.051	0.884 \pm 0.058	0.892 \pm 0.054	0.800 \pm 0.057	0.759 \pm 0.058
MP 组	25	0.659 \pm 0.071 ^{ab}	0.610 \pm 0.067 ^{ab}	0.542 \pm 0.062 ^{ab}	0.509 \pm 0.054 ^{ab}	0.449 \pm 0.057 ^{ab}
STM+MP 组	25	0.635 \pm 0.057 ^{ab}	0.632 \pm 0.052 ^{ab}	0.521 \pm 0.049 ^{ab}	0.485 \pm 0.040 ^{ab}	0.465 \pm 0.038 ^{ab}
SHAM 组	25	0.137 \pm 0.0215 ^{abcd}	0.142 \pm 0.0224 ^{abcd}	0.144 \pm 0.0192 ^{abcd}	0.140 \pm 0.0209 ^{abcd}	0.142 \pm 0.0213 ^{abcd}
F		184.68	156.99	164.03	165.15	128.12
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

^a: P <0.01,与 SCI 组比较;^b: P <0.01,与 STM 组比较;^c: P <0.01,与 MP 组比较;^d: P <0.01,与 STM+MP 组比较。

3 讨 论

SCI 的病理生理过程包括原发性损伤和继发性损伤两个阶段,原发性机械损伤是不可逆的,而继发性 SCI 是一个可以在细胞和分子水平主动调节的过程,具有可逆性而且可以被控制^[2]。多种细胞因子在 SCI 后早期即可明显上调,诱导和参与损伤局部的炎症反应,在继发性损伤的病理过程中起着重要作用^[1],其中 TNF- α 是起关键作用的一组细胞因子^[6]。有研究发现,在 SCI 后 1 h 损伤部位的 TNF- α mRNA 水平和蛋白水平均有显著增加,在伤后 1~8 h 内 TNF- α 的蛋白水平达到最高峰,伤后 24 h 仍显著高于对照组;此外,SCI 后 TNF- α 通过血脑屏障的转运也明显增加^[1,7]。作为 SCI 后早期出现上调的细胞因子,TNF- α 可以激活一系列的蛋白,如蛋白激酶 C、磷脂酶 A2 等,加重继发性 SCI 的程度^[1,8]。因此,通过抑制 TNF- α 的表达,可以减轻损伤后脊髓组织中过度的炎症级联

反应,发挥抗炎作用,可保护脊髓组织和促进受损脊髓功能恢复^[8]。

MP 被用于治疗 SCI 已经有 40 多年历史,目前大剂量 MP 是美国急性 SCI 的标准治疗方法,已经成为规范治疗的一部分^[9]。MP 的抗炎机制是先激活胞质中糖皮质激素受体,形成复合物进入胞核,阻止基因调控蛋白核因子 κ B(NF- κ B) 与 TNF- α 基因启动子部位 κ B 点结合,抑制 TNF- α 的基因转录和 TNF- α mRNA 的翻译,阻止 TNF- α 合成表达,从而减轻 SCI 后的炎症反应^[8]。但也有学者认为 MP 并不能明显改善 SCI 患者的预后^[10]。

近几年发现,免疫炎症反应还可以通过另外一条通路即 CAP 来进行调节,该通路通过迷走神经能够显著、快速地抑制巨噬细胞 TNF- α 的释放,参与和调节外周炎症反应^[3,11]。Wang 等^[11]发现,CAP 是通过迷走神经的主要递质乙酰胆碱

(ACh)与巨噬细胞上的特异性受体 $\alpha 7nAChR$ 相结合,从而抑制 TNF- α 的释放。有国外学者相继发现,不仅巨噬细胞上存在有 $\alpha 7nAChR$,在神经系统中,神经元及不同的神经胶质细胞中同样有 $\alpha 7nAChR$ 的表达^[12],提示这些神经系统细胞也有可能成为胆碱能抗炎作用的靶标^[13]。Dougelas 等^[14]通过研究证明在 CNS 中确实存在有通过激活 $\alpha 7nAChR$ 而诱导的 CAP,这为控制 SCI 后的继发性炎症反应提供了一个新的思路 and 方向。

目前已经证明了通过电刺激迷走神经可以促进释放大乙酰胆碱,进而激活 CAP,抑制 TNF- α 等促炎性因子的上调,减轻全身炎症反应。因此,本研究建立兔 SCI 模型,采用刺激迷走神经的方法来调节 SCI 后的继发性炎症反应。结果显示,迷走神经刺激能够降低 SCI 后脊髓组织内的促炎因子 TNF- α 的水平,与经典药物 MP 的作用基本相当。其调节机制可能与外周炎症反应的调节机制相类似,CNS 的小胶质细胞和星形胶质细胞等参与炎症反应的细胞通过自分泌、旁分泌或内分泌的方式接受循环血液及组织液中神经递质 ACh 的调控,激活其表面的 $\alpha 7nAChR$,抑制促炎因子 TNF- α 的产生,从而实现其免疫抑制功能。实验中还发现,刺激迷走神经只能减少 SCI 部位的 TNF- α 的蛋白水平,对 TNF- α mRNA 没有抑制作用,这与 Borovikova 等^[3]的研究结果相一致,表明 ACh 的抗炎靶点是作用于蛋白,而非转录水平。实验结果显示,在刺激迷走神经的同时结合使用 MP,可以进一步降低损伤部位的 TNF- α 的表达水平,表明两种方法具有协同作用,可能的机制是由于二者的抗炎靶点不同,不存在竞争性抑制。MP 的作用靶点是抑制 TNF- α 的基因转录和翻译^[8],当 TNF- α mRNA 转录已经开始进行,MP 则不能抑制 TNF- α 的表达,而激活 CAP 可以对 TNF- α 的转录后水平发挥抑制作用^[3],从而实现持续性免疫调节过程。

综上所述,SCI 后脊髓组织中的 TNF- α 表达水平快速、显著升高,加剧了继发性 SCI。而刺激迷走神经能够通过 CAP 抑制损伤后脊髓组织中的 TNF- α 的合成及分泌,发挥有效的抗炎和脊髓保护作用,同时可以辅助或部分替代 MP,以避免或减少 MP 的毒副作用,对继发性 SCI 的治疗具有非常重要的意义。

参考文献

[1] 刘长江,毕文超,张晨,等.白藜芦醇对大鼠脊髓损伤后炎症反应的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2013,34(6):779-784,796.

[2] 郭立明,陈晓亮,马进峰,等.脊髓继发性损伤后细胞因子的变化[J].颈腰痛杂志,2004,25(5):366-368.

[3] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. Nature, 2000, 405 (6785): 458-462.

[4] 梁永林,谢守嫔,吴玉泓,等.电刺激左右侧迷走神经对感染性休克大鼠血压及肝功能的保护作用[J].中国老年学杂志,2010,30(19):2792-2794.

[5] 柏亮杰,梅晰凡,袁亚江,等.甲基强的松龙对大鼠脊髓损伤节段炎症性细胞因子和自噬因子表达的影响[J].神经解剖学杂志,2014,30(1):13-18.

[6] 王建民.免疫炎症反应在继发性脊髓损伤中作用的研究进展[J].医学综述,2012,18(3):350-353.

[7] 吴岳,邹国耀,夏计划,等.兔持续性牵张脊髓损伤对脑脊液 TNF- α 的影响[J].重庆医学,2012,41(27):2807-2809.

[8] 马忠平,杨学军,赵岩,等.重组人促红细胞生成素和甲基强的松龙对急性脊髓损伤大鼠 TNF- α 表达影响的对比研究[J].国际骨科学杂志,2012,33(5):330-333.

[9] 占乐云,方海滨,吕恩.促红细胞生成素和甲基泼尼松龙对大鼠急性脊髓损伤的疗效比较[J].重庆医学,2012,41(26):2746-2748.

[10] Felleiter P, Mueller N, Schumann F, et al. Changes in the use of the methylprednisolone protocol for traumatic spinal cord injury in Switzerland[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012,37(11):953-956.

[11] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation[J]. Nature, 2003, 421(6921):384-388.

[12] 王康乐,简道林.胆碱能抗炎通路疼痛调节作用的研究进展[J].重庆医学,2013,42(27):3308-3310.

[13] 姚咏明,吕艺.胆碱能抗炎通路的调节作用与应用价值[J].江苏大学学报(医学版),2009,19(2):93-97.

[14] Dougelas SR, Takashi M, Kirk T, et al. Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors[J]. J Neurochem, 2004, 89(2):337-343.

(收稿日期:2015-11-08 修回日期:2016-02-16)

(上接第 2050 页)

[10] Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Exploring the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action from sensitivity to resistance[J]. Endocr Dev, 2013, 24:41-56.

[11] Yamaguchi S, Murata Y, Nagaya T, et al. Glucocorticoids increase retinoid-X receptor alpha (RXRalpha) expression and enhance thyroid hormone action in primary cultured rat hepatocytes[J]. J Mol Endocrinol, 1999, 22(1):

81-90.

[12] Grummer MA, Zachman RD. Retinoic acid and dexamethasone affect RAR-beta and surfactant protein C mRNA in the MLE lung cell line[J]. Am J Physiol, 1998, 274(1 Pt 1):L1-7.

(收稿日期:2015-11-15 修回日期:2016-02-16)