

- EMS syndrome. *Ann Hematol*, 2012, 91(8): 1251-1255.
- [12] 朱卫国,刘淑芬,陈嘉林,等. POEMS 综合征血清血管内皮生长因子检测意义. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2012, 6(2): 113-117.
- [13] D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood*, 2011, 118(17): 4663-4665.
- [14] Wang C, Zhou YL, Cai H, et al. Markedly elevated serum total N-terminal propeptide of type I collagen is a novel marker for the diagnosis and follow up of patients with POEMS syndrome. *Haematologica*, 2014, 99(6): e78-e80.
- [15] Koike H, Iijima M, Mori K, et al. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(10): 1171-1179.
- [16] Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology*, 2012, 79(6): 575-582.
- [17] Li J, Zhang W, Jiao L, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood*, 2011, 117(24): 6445-6449.
- [18] Royer B, Merlusca L, Abraham J, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol*, 2013, 88(3): 207-212.
- [19] Buxhofer-Ausch V, Gisslinger B, Stangl G, et al. Successful treatment sequence incorporating bevacizumab for therapy of polyneuropathy in two patients with POEMS syndrome. *Leuk Res*, 2012, 36(5): e98-e100.
- [20] Perfetti V, Palladini G, De Amici M, et al. Bevacizumab treatment followed by maintenance in life-threatening POEMS syndrome. *Ann Hematol*, 2013, 92(8): 1133-1134.
- [21] Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med*, 2007, 46(6): 311-313.
- [22] D'Souza A, Lacy M, Gertz M, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood*, 2012, 120(1): 56-62.

## 高压氧治疗糖尿病周围神经病机制研究

陈泽响 综述 陆磊 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经内科,上海市 200233

**摘要:** 糖尿病周围神经病(DPN)是糖尿病最常见的并发症之一。高压氧在治疗 DPN 过程中有着其独特的作用,可通过多种机制改善 DPN 的症状,延缓疾病进展。本文综述了高压氧治疗 DPN 在微循环、血管活性因子、氧化应激、代谢、免疫以及神经营养因子等方面的作用机制和相关进展,以及其在临床上的疗效,最后对高压氧治疗 DPN 进行了总结,并提出进一步的研究方向。

**关键词:** 高压氧治疗;糖尿病;糖尿病周围神经病

糖尿病周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是一类由于长期高血糖及心血管危险因素等共同作用所致的代谢和微血管改变而导致的对称性、节段依赖性的感觉运动多神经病变<sup>[1]</sup>,为糖尿病中最为常见的神经并发症之一。其发病机制与微循环、血管活性因子、氧化应激、代谢、免疫

以及神经营养因子等相关,目前存在多种假说,尚无法用单一机制来解释。DPN 临床表现多样,根据临床病理可以分为对称性周围神经病变和非对称性神经病变。在临床上,对称性周围神经病变是目前 DPN 中最常见的病变类型,也是本文讨论的重点。典型的 DSP 可表现为慢性、末梢性、对称性的

基金项目:上海市卫生局(2010095)

收稿日期:2014-06-27;修回日期:2014-09-09

作者简介:陈泽响(1991-),男,在读硕士研究生,主要从事糖尿病周围神经病研究。

通讯作者:陆磊(1970-),男,硕士,副主任医师,硕士生导师,主要从事糖尿病周围神经病研究。E-mail: lulei@hotmail.com。

感觉支配障碍,并经常伴随着疼痛,最终可出现足部感觉障碍以及糖尿病周围神经痛(diabetic peripheral neuropathic pain, DPN)。有部分病人可出现急性、非对称性的感觉及运动障碍等非典型表现<sup>[2]</sup>。DPN 症状首先起始于双侧脚趾处并逐渐向近端发展,随着病情的发展开始累及上肢,并伴有典型的手套袜子样感觉障碍,这些症状通常于夜间加重并影响患者的睡眠<sup>[3]</sup>。目前,对 DPN 的治疗大多采取以控制血糖,延缓病情发展以及减轻临床症状为目的的综合性治疗。高压氧作为近些年来发展较快的一种有效治疗方式,可通过多种作用机制发挥其在 DPN 治疗上的独特优势。

## 1 高压氧治疗对血管的影响

### 1.1 高压氧治疗改善微循环

许多研究均表明微血管病变与 DPN 的发生密切相关。微血管功能失调在糖尿病的早期即可发生,并随着病程的发展而加重<sup>[5]</sup>。在对链脲霉素(STZ)诱导的 1 型糖尿病小鼠<sup>[6]</sup>以及高脂喂养低剂量 STZ 诱导的 2 型糖尿病小鼠<sup>[7]</sup>的研究中均发现微循环灌注缺陷可引起神经细胞及神经内膜供氧不足从而影响神经功能并加快周围神经变性的进程。高压氧治疗能够激活细胞保护因子及促生长因子在血管内皮细胞中的表达,增强分子伴侣蛋白的合成,并且该反应的强弱随着高压氧压力的变化而变化表明血液中溶解的氧及其聚集程度对血管功能的改善有很大的作用<sup>[8]</sup>。

### 1.2 高压氧治疗激活血管活性因子

动脉内皮细胞在维持血管正常功能中起着重要作用。血管内皮细胞中一氧化氮(NO)生成的减少可影响周围神经微循环功能从而加快 DPN 病程的进展<sup>[9]</sup>。血管舒张因子 NO 的耗竭以及血管平滑肌内膜对 NO 敏感性的降低可引起血管平滑肌功能受损,而血管平滑肌功能的失调也将加快 DPN 病程的发展<sup>[5]</sup>。高压氧可通过诱导内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)表达增强引起微血管内皮源性 NO 合成增加,微血管舒张,改善微循环<sup>[10]</sup>从而减轻糖尿病周围神经损害。

## 2 高压氧治疗对氧化应激的作用

许多研究表明在 1 型及 2 型糖尿病中均可观察到活性氧物质(ROS)生成增加。在 DPN 中,晚期糖基化终末产物(AGE)、多羟基化合物、氨基己糖等旁路可直接通过形成 ROS 来改变细胞内的氧化还原量,以上旁路还可通过表达具有损害神经功

能作用的炎性蛋白来引起周围神经系统中施旺细胞及神经胶质细胞受损<sup>[11]</sup>,高浓度的 ROS 还可导致 p53 依赖性平滑肌细胞调亡。 $\alpha$ -脂肪酸可阻止周围神经病变的进程并通过抑制 ROS 的生成来减轻末梢周围神经的感觉运动障碍<sup>[12,13]</sup>,高压氧治疗可加强  $\alpha$ -脂肪酸调节细胞外基质,下调炎症因子的作用以及增强血管再生基因的表达<sup>[14]</sup>从而改善周围神经病变情况。此外,在对吸入常压高浓度氧及行高压氧治疗患者的研究中均未见活性氧损伤表明高压氧治疗并不增加氧化应激效应<sup>[15]</sup>。

## 3 高压氧治疗对代谢的影响

许多研究证实 DPN 的病变程度与血糖的高低密切相关<sup>[16,17]</sup>。糖尿病中长期的高血糖状态可引起一系列的代谢紊乱,异常的代谢产物可通过影响神经的营养及血供从而引起 DPN。

### 3.1 高压氧治疗抑制多元醇通路

在持续的高血糖状态下,多羟基化通路活性增强,该通路包含两个关键酶,即山梨醇脱氢酶(SDH)及醛糖还原酶(aldose reductase, AR)。在糖尿病病程中神经细胞外葡萄糖浓度升高,AR 活性增强,山梨醇及果糖生成增加,使神经细胞内渗透压升高,导致神经细胞水肿及施旺细胞变性坏死。AR 还可通过山梨醇途径使细胞质中  $\text{Ca}^{2+}$  集聚引起 12/15-脂氧化酶的激活,而后者可增加氧化应激从而加重神经细胞的损害。因此,高血糖及多元醇途径的过度激活是决定 DPN 严重程度的重要因素<sup>[18,19]</sup>。高压氧还可改善神经组织的供氧不足并增强其有氧代谢。而有氧代谢的增强可通过抑制 AR 的活性从而改善周围神经的功能<sup>[20]</sup>。

### 3.2 高压氧治疗对蛋白质糖基化的影响

糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的形成以及非酶促糖基化在糖尿病并发病的发病机制中扮演着重要的角色。高血糖状态中组织血糖水平的升高可使体内的葡萄糖与蛋白质发生非酶促糖基化作用,生成 AGEs。髓鞘蛋白、轴索蛋白以及毛细血管蛋白基底膜等蛋白均可被糖基化从而引起髓鞘结构的破坏<sup>[18]</sup>。AGEs 还可影响一氧化氮合酶表达水平从而减少神经组织血流量并引起周围神经缺氧<sup>[21]</sup>。此外,AGEs 的堆积可增加自由基的释放,通过激活巨噬细胞产生肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等细胞因子干扰神经内膜功能从而影响神经纤维再生<sup>[22]</sup>。在对小鼠进行长期的高压氧治疗过程中可发现其髓鞘再生可使神经

功能有不同程度的恢复,结果表明长期重复的高压氧治疗可诱导神经髓鞘再生并可促进神经感觉运动功能的恢复<sup>[23]</sup>。此外,高压氧还可通过减少 TNF- $\alpha$  的生成来减轻神经受损所致的神经性疼痛<sup>[24]</sup>,并可延缓疼痛的持续时间从而起到较长的止痛作用。

#### 4 高压氧治疗的免疫调节机制

DPN 的发生与免疫机制的异常密切相关并具有慢性亚临床低度炎症的特点。细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、内皮细胞黏附分子-1 (ECAM-1)、E 选择素等反映慢性低度炎症的指标均与糖尿病并发症密切相关<sup>[25]</sup>。在 STZ 诱导的 DPN 大鼠中可发现 IL-1 $\beta$  在感觉神经元及周围神经内表达障碍导致 STAT3 信号传导通路及线粒体功能障碍从而引起外周神经病变<sup>[26]</sup>。NF-E2 相关因子 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) 和核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 也可通过相互作用或各自影响许多信号传导通路来调节氧化还原反应的平衡,从而在 DPN 的发生发展过程中起到了重要作用<sup>[27]</sup>。高压氧可通过减弱 Toll 样受体传导通路来减轻 NF- $\kappa$ B 及其它细胞因子介导的炎症及免疫反应<sup>[28]</sup>。在对小鼠进行 7 d 的高压氧治疗后可观察到促炎症因子 IL-1 $\beta$  的表达受到抑制,而抗炎因子 IL-10 表达水平的上升从而抑制炎症反应并起到神经保护作用,同时星型胶质细胞的激活也受到抑制。这些证据表明高压氧治疗可通过此种机制改善神经病变从而缓解神经性疼痛<sup>[29,30]</sup>。此外,高压氧在发挥其抗炎的同时还可通过刺激血管内皮源性生长因子以及神经胶质源性神经营养因子的释放来促进血管再生及神经生成<sup>[31]</sup>从而延缓疾病的进程。

#### 5 高压氧治疗调节神经营养因子的作用

神经营养因子为一类具有促进神经细胞存活、形态发展以及生理功能分化作用的蛋白质。神经生长因子 (NGF)、神经营养因子-3 (NT-3)、胰岛素样生长因子 (IGF) 在延缓 DPN 的发生发展过程中有着重要的作用。在持续的高血糖状态下,周围神经轴突施旺细胞生成的 NGF 及 NT-3 减少,并且该因子与轴突的联系减弱,从而加快 DPN 的发生发展<sup>[32]</sup>。NGF 可通过减轻组织损伤和炎症等一系列机制来延缓 DPN 的进展并缓解 DPN 所致的慢性疼痛<sup>[33]</sup>。在中枢及周围神经系统中可发现广泛存在着 IGF 及其受体,对神经受损后运动及感觉功能的

恢复起到一定作用。高压氧可通过刺激 NGF 及 IL-10 的合成来减轻神经损伤,改善症状<sup>[34]</sup>。在临床方面的试验也可观察到经高压氧治疗的糖尿病足患者其血浆 IGF-1 浓度的升高及伤口愈合情况均显著优于对照组提示高压氧治疗可通过提高 IGF-1 浓度来促进血管及神经的恢复<sup>[35]</sup>。

目前在临床应用方面,有多项临床试验提示高压氧治疗 DPN 有效。邬存鹏等<sup>[36]</sup>用高压氧联合  $\alpha$ -硫辛酸治疗 DPN 可改善患者的症状,提高正中神经和腓总神经感觉神经传导速度。李福平<sup>[37]</sup>用高压氧治疗有效改善糖尿病足患者的临床症状,提高腓总神经、腓浅神经等感觉和运动神经传导速度。杨静等<sup>[38]</sup>发现高压氧联合甲钴胺等治疗 DPN 可改善患者的感觉障碍、提高其腓总神经的感觉及运动传导速度。

总之,高压氧可通过提高血液氧张力及组织氧容量,减轻神经组织水肿,改善神经组织缺氧,促进有氧代谢、微血管再生及神经营养因子的生成,改善微循环,抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症因子的生成,促进 IL-10 抗炎因子释放,减轻炎症反应等多种方式起到神经保护作用从而改善 DPN。不过高压氧治疗 DPN 的确切机制仍不是很清楚,有些新的研究提示在高压氧治疗 DPN 过程中还涉及到神经细胞胞体的蛋白合成及轴突转运,同时糖尿病性神经病相关基因表达的强弱对高压氧的治疗效果也有一定的影响,但由于这些假设还缺乏足够的证据来证实,因此如何阐明这些作用机制并实际应用于临床实践中,均需进一步深入的研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Tesfaye S. Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical poly-neuropathy. *J Diabetes Investig*, 2011, 2(1): 33-42.
- [2] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
- [3] Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ*, 2014, 348: g1799.
- [4] 徐周伟,赵玉武. 糖尿病自主神经病变机制研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(3): 285-288.
- [5] Gibbons GW, Shaw PM. Diabetic vascular disease: characteristics of vascular disease unique to the diabetic patient. *Semin Vasc Surg*, 2012, 25(2): 89-92.

- [6] Verdier V, Zenker J, Peter B, et al. Global transcriptional programs in peripheral nerve endoneurium and DRG are resistant to the onset of type 1 diabetic neuropathy in Ins2Akita/+ mice. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10832.
- [7] Davidson EP, Coppey LJ, Holmes A, et al. Effects of treatment of high fat fed/low dose streptozotocin-diabetic rats with ilepatril on vascular and neural complications. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(3): 497-506.
- [8] Godman CA, Chheda KP, Hightower LE, et al. Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells. *Cell Stress Chaperones*, 2010, 15(4): 431-442.
- [9] Yamagishi S, Matsui T. Nitric oxide, a janus-faced therapeutic target for diabetic microangiopathy-Friend or foe? *Pharmacol Res*, 2011, 64(3): 187-194.
- [10] Xu X, Wang Z, Li Q, et al. Endothelial nitric oxide synthase expression is progressively increased in primary cerebral microvascular endothelial cells during hyperbaric oxygen exposure. *Oxid Med Cell Longev*, 2009, 2(1): 7-13.
- [11] Leininger GM, Edwards JL, Lipshaw MJ, et al. Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006, 2(11): 620-628.
- [12] Mellduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag*, 2011, 7: 377-385.
- [13] Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2054-2060.
- [14] Alleva R, Tomasetti M, Sartini D, et al.  $\alpha$ -Lipoic acid modulates extracellular matrix and angiogenesis gene expression in non-healing wounds treated with hyperbaric oxygen therapy. *Mol Med*, 2008, 14(3-4): 175-183.
- [15] 冯康,文斌,问肃生. 常压高浓度氧对创伤性颅脑损伤神经保护作用的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(1): 69-73.
- [16] Katagi M, Terashima T, Okano J, et al. Hyperglycemia induces abnormal gene expression in hematopoietic stem cells and their progeny in diabetic neuropathy. *FEBS Lett*, 2014, 588(6): 1080-1086.
- [17] Papanas N, Ziegler D. Polyneuropathy in impaired glucose tolerance: is postprandial hyperglycemia the main culprit? a mini-review. *Gerontology*, 2013, 59(3): 193-198.
- [18] Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res*, 2014, 80: 21-35.
- [19] Stavniichuk R, Shevalye H, Hirooka H, et al. Interplay of sorbitol pathway of glucose metabolism, 12/15-lipoxygenase, and mitogen-activated protein kinases in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(7): 932-940.
- [20] Dixit S, Maiya AG, Shastry BA. Effect of aerobic exercise on peripheral nerve functions of population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: A single blind, Parallel group randomized controlled trial. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(3): 332-339.
- [21] Singh VP, Bail A, Singh N, et al. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014, 18(1): 1-14.
- [22] Omote K, Gohda T, Murakoshi M, et al. Role of the TNF pathway in the progression of diabetic nephropathy in KK-Ay mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(11): F1335-F1347.
- [23] Kraitsy K, Uecal M, Grossauer S, et al. Repetitive long-term hyperbaric oxygen treatment (HBOT) administered after experimental traumatic brain injury in rats induces significant remyelination and a recovery of sensorimotor function. *PLOS One*, 2014, 9(5): e97750.
- [24] Li F, Fang L, Huang S, et al. Hyperbaric oxygenation therapy alleviates chronic constrictive injury-induced neuropathic pain and reduces tumor necrosis factor- $\alpha$  production. *Anesth Analg*, 2011, 113(3): 626-633.
- [25] Zhou J, Zhou S. Inflammation: Therapeutic targets for diabetic neuropathy. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 536-546.
- [26] Saleh A, Chowdhury SK, Smith DR, et al. Diabetes impairs an interleukin-1 $\beta$ -dependent pathway that enhances neurite outgrowth through JAK/STAT3 modulation of mitochondrial bioenergetics in adult sensory neurons. *Mol Brain*, 2013, 6: 45.
- [27] Ganesh Yerra V, Negi G, Sharma SS, et al. Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF- $\kappa$ B pathways in diabetic neuropathy. *Redox Biol*, 2013, 1(1): 394-397.
- [28] Rinaldi B, Cuzzocrea S, Donniacuo M, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces the toll-like receptor signaling pathway in multiple organ failures. *Intensive Care Med*, 2011, 37(7): 1110-1119.
- [29] Zhao BS, Meng LX, Ding YY, et al. Hyperbaric oxygen treatment produces an antinociceptive response phase and inhibits astrocyte activation and inflammatory response in a rat model of neuropathic pain. *J Mol Neurosci*, 2014, 53(2): 251-261.
- [30] Chen X, Duan XS, Xu LJ, et al. Interleukin-10 mediates the neuroprotection of hyperbaric oxygen therapy against traumatic brain injury in mice. *Neuroscience*, 2014, 266: 235-243.

- [31] Lin KC, Niu KC, Tsai KJ, et al. Attenuating inflammation but stimulating both angiogenesis and neurogenesis using hyperbaric oxygen in rats with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(3): 650-659.
- [32] Dey I, Midha N, Singh G, et al. Diabetic Schwann cells suffer from nerve growth factor and neurotrophin-3 underproduction and poor associability with axons. *Glia*, 2013, 61(12): 1990-1999.
- [33] Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, et al. The role of nerve growth factor in the prophylaxis and treatment of diabetic foot ulcers. *Int J Burns Trauma*, 2011, 1(1): 68-76.
- [34] Tai PA, Chang CK, Niu KC, et al. Attenuating experimental spinal cord injury by hyperbaric oxygen: stimulating production of vasculoendothelial and glial cell line-derived neurotrophic growth factors and interleukin-10. *J Neurotrauma*, 2010, 27(6): 1121-1127.
- [35] Aydin F, Kaya A, Karapinar L, et al. IGF-1 increases with hyperbaric oxygen therapy and promotes wound healing in diabetic foot ulcers. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 567834.
- [36] 邹存鹏, 方瑞忠, 张金华. 高压氧联合  $\alpha$ -硫辛酸治疗对糖尿病周围神经病变的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(7): 561-563.
- [37] 李福平. 高压氧辅助疗法对糖尿病足患者症状及神经传导功能改善的临床报道. *贵阳中医学院学报*, 2014, 36(4): 88-90.
- [38] 杨静, 张巍, 武赞堂. 高压氧辅助治疗糖尿病周围神经病变临床观察. *中国临床保健杂志*, 2013, 16(1): 50-51.

## 氯化锂对突触可塑性的影响

范鸣珂<sup>1</sup> 综述 吕佩源<sup>1,2</sup> 审校

1. 河北医科大学 河北省石家庄市 050017
2. 河北省人民医院 河北省石家庄市 050051

**摘要:** 神经元的突触可塑性包括功能可塑性和结构可塑性,与神经系统生长发育、损伤后修复以及学习记忆等重要脑功能的完成密切相关。锂能抑制细胞死亡、增强细胞再生、刺激树突再生和促进突触传递,从而增强突触可塑性。锂的这些作用与调节各种突触相关蛋白、神经递质释放、神经营养因子和信号转导通路等有关。本文将对氯化锂在突触可塑性各方面所发挥的作用进行综述。

**关键词:** 氯化锂; 突触; 可塑性

突触是神经系统内进行信息传递的结构基础,突触在其结构以及功能方面的可变性称为突触可塑性,与学习记忆功能密切相关。突触可塑性分为与传递效率有关的功能可塑性和与形态变化有关的结构可塑性。成年中枢神经系统的神经可塑性表现为树突功能的改变、突触重塑、突触发生、轴突出芽、轴突延长、长时程增强(long term potentiation, LTP)、神经元再生和抗凋亡、细胞信号转导途径的改变等方面<sup>[1]</sup>。这些变化的发生与突触相关蛋白、兴奋性神经递质释放和其它神经营养因子

作用密切相关。研究发现,氯化锂(lithium chloride, LiCl)具有多种生物学作用。术前7 d连续给予老年大鼠腹腔注射2 mmol/kg LiCl,具有防治老年大鼠术后空间记忆能力下降的效应<sup>[2]</sup>。Jope<sup>[3]</sup>提出LiCl可通过调整系统兴奋和抑制,降低兴奋性谷氨酸活性调节神经递质释放;通过调节信使系统影响细胞骨架蛋白合成;亦可调节第二信使、转录因子和基因表达信号。LiCl对突触可塑性的作用机制逐渐成为热门研究领域之一。

基金项目: 国家自然科学基金(81241037); 河北省重大医学科研课题(zd2013005)

收稿日期: 2014-06-13; 修回日期: 2014-08-30

作者简介: 范鸣珂(1983-),女,在读博士生,主要从事血管性认知功能障碍相关研究。

通讯作者: 吕佩源(1962-),男,医学博士,博士生导师,主任医师,教授,主要从事神经内科临床及血管性认知功能障碍研究工作。