

· 综述 ·

心肌细胞凋亡与运动调控

招少枫¹ 江钟立¹

心肌细胞凋亡及其信号转导和调节机制已经成为心血管疾病的重要研究方向。心肌细胞凋亡在心血管疾病中的作用一再得到证实,例如,凋亡在许多心脏病理中被发现,包括缺氧、缺血再灌注、心肌梗死和终末期的心衰^[1],在动脉粥样硬化患者的脉管系统也发现凋亡^[2]。而运动训练对心肌凋亡的作用一直以来鲜为人知,随着分子生物学的发展,运动医学家更多地开始从分子生物学的角度重新考量运动的价值。因而本文也正是从分子生物学角度关注运动对于心肌凋亡的可能调控机制。

1 细胞凋亡的生物学意义

1.1 细胞凋亡

凋亡是由 Kerr^[3] 首先用来描述秋天的落叶和组织细胞的程序性死亡之间的关系^[4]。细胞凋亡最初被认可是在电镜下发现了不同于坏死的形态学特征,如胞质的固缩,染色质浓缩成半月形或帽状附于核膜,核的碎裂和凋亡小体形成等。尽管凋亡原来是个形态学的标准,但从功能上可以认为是一种逐步的严密的调节机制,去除破坏或多余的细胞而不影响邻近的健康细胞。这个过程不像坏死,是高度调控和能量依赖的,可以在早期被阻滞或逆转。

细胞凋亡是从线虫到哺乳动物都存在的一种生物学现象。生理上,细胞的死亡存在于任何一种细胞类型的发展和成熟过程中。凋亡的开始是随机而有效的,是与周围细胞无关的。凋亡在多细胞器官的必要性得到了广泛的认可。因为只有从周围健康的细胞中去除没有功能的,错位的,异常以及受损的细胞才能保证组织结构和功能的平衡。而且它在胚胎发育中,组织再生,免疫防护中也是必不可少的。一方面,凋亡可以在多个水平受到严格的调控。过多或不足的细胞凋亡都与肿瘤、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、病毒感染的艾滋病(acquired immune deficiency syndrome,AIDS)等人类疾病相关^[5]。另一方面,通过干预或操纵凋亡的途径,可以为人类疾病提供一种新的治疗方式。

1.2 经典细胞凋亡途径

至少包括外源性和内源性两种途径。外源性途径又称死亡受体途径,即胞外的死亡信号通过死亡受体(death receptors, DR)转入胞内,DR能与携带凋亡信号的专一配基即死亡配体(death ligands)结合,并通过死亡效应区(death effect domain, DED)与其辅因子 Fas 相关死亡域蛋白(Fas associated protein with death domain,FADD)组合而成大分子复合物,使 procaspase-8 自身切割转变成具有活性的 Caspase-8,进而水解 Caspase-3 酶原产生具有活性 Caspase-3 引起凋亡。死亡受体是一种跨膜蛋白,属肿瘤坏死因子受体基因超家族如 Fas(CD95)、TNF-R1 或 DR3-6,其胞外部分都有一富含半胱氨酸的区域,胞质区有一由同源的氨基酸残基构成的

结构,有蛋白水解功能,称 DED。

内源性途径也称为线粒体依赖的途径,线粒体内包括有许多高致死性的物质,例如细胞色素 c、Caspase 的前体、凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor,AIF)和 Caspase 激动剂(Smac/DIABLO)等,当细胞色素 c 从线粒体释放出来后可以和凋亡蛋白酶活化因子-1 (apoptosis activating factor-1, Apaf-1)和 Caspase-9 在 d ATP 存在的条件下组成一个具有活性的凋亡复合体,裂解 Caspase-3,启动凋亡程序。线粒体也含有一些凋亡抑制成分如抑制凋亡蛋白(inhibitors of apoptosis proteins,IAPs)阻止凋亡的进程,当线粒体的渗透性转换孔(mitochondrial permeability transition,MPT)开放时可以释放这些物质。MPT 孔的门控由 Ca^{2+} 浓度、氧化还原电势、pH 值和跨膜压联合控制,MPT 孔持续和暂时的开放都可以引起凋亡。

1.3 凋亡调控因子

Bcl-2(Bcell lymphoma/leukemia-2)蛋白在 Caspase-3 激活和其他不可逆的细胞破坏途径的上游调控细胞的凋亡,对决定细胞的存活有重要意义。Bcl-2 家族蛋白同时包括抑制凋亡如 Bcl-2、Bcl-XL、Mcl-1、A1、Bcl-W 和促进凋亡的蛋白如 Bax、Bak、Bcl-XS、Bok,这两类蛋白的相对数量和平衡影响了细胞对死亡信号的易感性。Bcl-2 家族的一个重要特征是它们可以形成同型或异型二聚体,从而发挥对凋亡的调控作用。Bcl-2 家族成员的细胞内定位与功能相关,抗凋亡的 Bcl-2 蛋白是膜蛋白,主要定位于线粒体外膜,内质网膜和核膜;而大多数的促凋亡蛋白位于胞浆中,随着凋亡信号的启动,它们会产生构象的变化而转位,结合到线粒体的外膜成为有功能的促凋亡蛋白。在各种死亡因子刺激下,Bcl-2 通过阻断 Ca^{2+} 从内质网释出、抑制氧自由基的产生、调节线粒体与核孔复合体上的凋亡信号分子以及调控 Bcl-2/Bax 的比值对心肌细胞产生保护作用^[6]。

热休克蛋白(heat shock protein,HSP)是应激状态下表达增多的一类保护性蛋白质,该家族通常包括 HSP27、HSP60、HSP70、HSP90 和 HSP100,在各种应激情况下,通过分子伴侣作用,促进蛋白质的正确折叠,组装和纠正蛋白质的错误结构,促进受损蛋白质的降解等,诱导细胞保护。近年来,HSP 在参与凋亡的调节上日益受到关注。研究发现,HSP70 可以阻止热应激所致的细胞色素 c 从线粒体的释放,并能与 Apaf-1 结合,抑制 Apaf-1 和 Caspase-9 的复合体的形成;HSP90 能与 Apaf-1 结合并形成复合物,从而抑制细胞色素 c 介导的 Apaf-1 寡聚化及 Caspase-9 的活化;HSP27

1 南京医科大学第一附属医院康复医学科,210029

作者简介:招少枫,女,硕士研究生

收稿日期:2005-10-08

与从线粒体释放的细胞色素 c 结合, 防止 Caspase-9 的活化, 并与 Caspase-3 直接结合而抑制其活化。因而可以采用各种因素诱导 HSP 表达增加抑制细胞凋亡的发生^[6]。

2 心血管疾病中的细胞凋亡现象

心肌凋亡的研究最早开始于缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤, 随着发展, 甚至在正常成人的心脏也可以检测到可以忽略水平的心肌凋亡^[7]。越来越多的证据表明心脏疾病中存在心肌凋亡, Narula 等^[8]在接受移植患者的心脏中发现激活的 Caspase-3 的存在。

2.1 缺血再灌注损伤

各种各样的转基因动物的实验证实 I/R 既激活外源性又激活内源性途径的凋亡。例如: Fas 受体功能突变的小鼠 I/R 后与对照组相比心肌凋亡减少约 63.8%^[9]。心肌细胞过表达 Bcl-2 可以抑制细胞色素 c 的释放, 减少心肌梗死面积 32% 左右^[10]。I/R 可以诱导心肌细胞的 HSP70 表达, HSP70 的合成量与心脏的保护程度有关。I/R 导致氧化应激, 导致心肌的收缩功能异常; 同时 I/R 时会出现短暂的 Ca^{2+} 的过载, 从而触发钙离子激活蛋白(Calpains)降解关键的细胞骨架蛋白。

2.2 心衰

与 I/R 相比, 心衰的心肌凋亡是非常低的但是异常的, 这种凋亡持续数月甚至数年。在心衰中, 心肌丢失是否主要是通过凋亡途径还有疑问, 因为目前都只有间接的指标。最严格的数据指出终末期扩大的心肌的凋亡率是 0.08%—0.25%, 而对照是 0.001%—0.002%^[11]。对过表达诱导型 Caspase-8 的转基因小鼠的研究表明, 虽然心肌的凋亡是很低的, 但这种异常的凋亡足以引起致死性的心脏扩大。当给予 Caspase 抑制剂后可以抑制心脏的扩大, 显著改善心脏的收缩功能异常^[12]。心衰的心脏容易产生氧化应激, 直接影响细胞的酶和蛋白的功能, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)的激动剂在诱导心衰心肌的肥大、凋亡和重构中起作用。

2.3 冠心病

内皮细胞损伤或暴露于超氧阴离子 (O_2^-) 和过氧化氢 (H_2O_2) 可以诱导其细胞凋亡, 使内皮细胞丢失, 而导致动脉粥样硬化形成和前血栓状态。氧化型低密度脂蛋白、Ang II、高血糖和 TNF- α 等重要的内皮细胞凋亡刺激因子可以被超氧化物歧化酶(super oxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)和抗氧化的维生素所抑制^[13]。

2.4 高血压

慢性高血压可以诱导心肌凋亡, 产生过多的纤维原细胞和细胞外基质, 造成心肌肥大, 最终导致心衰。体内的氧化应激失衡是高血压性心肌凋亡的原因之一。ROS 可以直接或间接地影响多个组织, 可以导致血管和心肌细胞肥大, 凋亡和重塑。Kang^[14]在体内和体外比较了高盐刺激后的大鼠肥大的心肌和运动训练后肥大的心肌, 发现前者有 Fas 激活, bcl-xL/bax 比值降低, caspase 活性增加; 而后者 caspase 活性下降, bcl-xL/bax 比值升高, Fas 没有的改变。提示高盐刺激后的肥大心肌更容易引起心肌细胞的凋亡。

2.5 代谢性疾病的心脏损害

心脏损害是糖尿病重要的血管并发症, 现在越来越多的人认为高血糖诱导氧化应激所引起的胰岛素抵抗是糖尿病及其并发症发生发展的罪魁祸首。高血糖通过线粒体电子传递链出现的过氧化物的过表达, 引起了血管内皮细胞的损害。Brownlee^[15]在培养的牛动脉内皮细胞中, 发现高血糖增加了 ROS 的产物, 而电子传递链复合体 II 的抑制剂通过恢复线粒体 ROS 的正常水平阻止葡萄糖诱导的蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC) 的激活, 糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)的形成, 山梨醇的聚集和转录因子(nuclear factor- κB , NF- κB)的激活。Ghosh 发现 ROS 的过量产生和抗氧化剂的耗竭可以引起急性糖尿病大鼠的心肌凋亡, 造成心脏损害。最近研究还发现, 使用一种电子传递链的抑制剂可以减少链脲霉素诱导的糖尿病大鼠的心肌 ROS 的产生。ROS 的来源主要是线粒体, 线粒体的破坏表现为膜电位的丢失, 氧化应激增加, 线粒体内还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)的产生减少, 从而启动 Caspase-9 和 Caspase-3, 增加急性糖尿病大鼠心肌的凋亡; 体外补充 GSH 可以增加线粒体内 GSH 的含量, 阻止心肌凋亡的发生^[16]。

3 运动对心肌凋亡的调控作用

众所周知, 长期运动可以增强心脏的储备功能, 阻止和延缓心脏疾病的病理过程, 降低心血管疾病死亡率^[17]。运动可以潜在地在心脏凋亡相关信号通路上发挥有益的作用。运动对心肌细胞凋亡的调控主要是通过氧化应激、热休克蛋白以及腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)等机制实现的。

3.1 运动与氧化应激信号途径

许多研究证实运动可以增强机体的抗氧化能力, 可以激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、p38、c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等信号转导途径, 调节基因表达, 发挥不同的作用。

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPKs)是介导细胞反应的重要信号系统, 包括 ERK、JNK、p38 等五类亚族。MAPKs 激活可使转录因子磷酸化而改变基因的表达水平, 从而调节细胞生长、发育、分裂、死亡, 以及细胞间功能同步化的多种细胞生理过程。我们实验室研究了运动对于 JNK 和 p38 信号激酶的影响, 发现急性运动或运动训练均明显激活骨骼肌 JNK 活性, 其中运动训练组较急性运动组增高 2.71 倍; 而心肌的 JNK 活性在急性运动组显著高于运动训练组 1.62 倍, 提示骨骼肌与心肌对运动的反应是不一样的^[18]。实验显示大鼠的心脏长期输注血管紧张素 II 后 JNK 是第一个被激活的 MAPK 酶。大多数研究支持 JNK 影响心脏的病理并潜在地调节细胞凋亡这一论点。Aoki 等^[19]发现激活定位于线粒体的 JNK 和 MKK4 可以诱导细胞色素 c 的释放和促进心肌细胞的凋亡。JNK 还可以通过诱导转录因子依赖的方式促进凋亡, 包括 c-Jun 的激活和诱导前凋亡基因。而且, JNK 可以直接磷酸化 Bcl-2, 导致其失活。总之, JNKs 的功能是细胞凋亡的直接受动器, 依赖于线粒体途径。JNK 信号既有促凋亡又有抗凋亡的作用, 而促凋亡的作用在许多实验中是占主要地位的。

中等强度的体育锻炼有调节细胞和线粒体的氧化还原的作用, 高强度运动容易导致氧化应激。运动训练包括耐力训练和间歇训练, 在导致 ROS 产生的同时, 又可以诱导抗氧化能力和减少氧化应激, 这与运动的种类和运动量有关^[20]。而其中耐力训练是最受关注, 因为发现耐力训练可以上调胞浆和线粒体的抗氧化剂水平。

3.2 运动与热休克蛋白

耐力训练可以上调 HSP 的表达, 并能抵抗氧化应激^[21]。耐力训练可以增加心肌和骨骼肌的 HSP70 的蛋白含量, 而慢性训练 24h 后 HSP90 并没有增加。心肌缺血后以及慢性低强度的运动后, CAT 和 Cu-Zn SOD 的含量增加, 而 Mn-SOD 下降。Powers^[22]发现 10 周的耐力训练之后, 心脏经历 20min 的缺血和 10min 的再灌注后, 运动组比非运动组的 SOD 的活性和 HSP72 含量增加。通过运动可以增加缺血再灌注损伤后心肌的耐力。Kevin^[23]认为运动强度是 HSP70 表达的重要因素。

HSP72 过表达与心脏保护作用相关, 而运动同样也可以增加心肌的 HSP72。过表达 HSP72 在各种应激情况下都可以出现包括心肌缺血再灌注损伤, 在热应激中诱导的心肌 HSP72 的增加可以减少 I/R 后心肌的损伤。进一步研究显示耐力训练可以提高心肌的 HSP72 和保护心肌抵抗心脏 I/R 的损伤^[24]。Siu^[25]研究了耐力训练 8 周后的正常大鼠, 发现心肌和骨骼肌的 HSP70 和 Bcl-2 的蛋白含量和转录均增加, 并与 Mn-SOD 的蛋白量增加成正相关的。Lajoie^[26]在继发性高血压大鼠(spontaneous hypertension rat, SHR)的左心室发现, 抗凋亡蛋白 HSP-72 和 Bcl-2 的表达在运动组显著增加, 并伴随着 Bax 蛋白表达的增加, Bcl-2/Bax 比值在运动大鼠并没有改变, 提示在 SHR 心肌抗凋亡机制有效地代偿了促凋亡基因的表达。

3.3 运动与 AMPK

AMPK 在心肌缺血中是一个非常重要的信号蛋白。Hardie^[27]认为 AMPK 通过 LKB1→AMPK→TSC2 通路负调节 TOR。Inoki^[28]发现这就可以限制蛋白合成, 细胞生长和对抗凋亡。

AMPK 是一个丝-苏氨酸激酶, 在细胞能量调节中发挥重要作用。已知 AMPK 可以在缺血的心肌、低氧的骨骼肌和骨骼肌的收缩和运动的生理性刺激下激活。Coven^[29]研究了中等强度和高强度运动的大鼠, 发现心肌中 AMPK 的激活呈运动强度依赖性变化, 其中运动主要激活了 AMPK α 2 亚单位, 并没有发现 Akt 的磷酸化。

运动和缺血激活 AMPK 是心脏的一种重要调节代偿机制。AMPK 可以抑制能量消耗, 促进 ATP 的产生, 包括糖转运、糖酵解和脂肪酸氧化过程。Russell 等^[30]通过研究 AMPK α 亚基活性受抑制的转基因大鼠缺血再灌注损伤模型发现, 转基因大鼠出现了严重的左室收缩功能失常, 心肌凋亡显著增加。AMPK γ 2 亚基突变可以导致心脏糖原超负荷、预激综合征、心律不齐、心衰^[31]。Ido^[32]在体外研究发现 AMPK 的激活可以抑制高血糖诱导的人的内皮细胞的凋亡现象。但 AMPK 在细胞凋亡中的作用尚有争议, 如 AMPK 激活或过表达使得 H₂O₂ 诱导的神经瘤细胞的凋亡数量增加^[33]。在腺病毒表达持续激活 AMPK 的 MIN6 β 细胞中, 发现凋亡细胞增加, 并

已证明通过 JNK 途径导致 caspase-3 的激活^[34]。这些实验结果也许同 AMPK 的激活时间和程度相关, 有待进一步研究和积累。

4 小结

细胞凋亡是一个高度调控的过程, 主要通过死亡受体和线粒体两条途径进行。心肌的凋亡在心脏疾病中的作用是不容忽视的, 目前各种生活方式疾病—糖尿病、肥胖、冠心病等都直接或间接与心脏的受累相关, 导致其死亡率的增加。而运动可能通过调节氧化应激、上调 HSP 蛋白的表达和激活 AMPK 等途径调控心肌凋亡。因而研究运动对心肌凋亡的作用对于进一步理解各种心血管相关疾病中运动对心肌作用的分子机制和寻找适宜的对心脏有保护作用的运动方式都有重要意义。

参考文献

- [1] Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure [J]. N Engl J Med, 1996, 335(16): 1182—1189.
- [2] Isner JM, Kearney M, Bortman S, et al. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis [J]. Circulation, 1995, 91(11): 2703—2711.
- [3] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. Br J Cancer, 1972, 26(4): 239—257.
- [4] Williams GT. Programmed cell death: apoptosis and oncogenesis [J]. Cell, 1991, 65(7): 1097—1098.
- [5] Kirshenbaum LA, de Moissac D. The Bcl-2 gene product prevents programmed cell death of ventricular myocytes [J]. Circulation, 1997, 96(5): 1580—1585.
- [6] Samali A, Orrenius S. Heat shock proteins: regulators of stress response and apoptosis [J]. Cell Stress Chaperones, 1998, 3(4): 228—236.
- [7] Mallat Z, Fornes P, Costagliola R, et al. Age and gender effects on cardiomyocyte apoptosis in the normal human heart [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001, 56(11): M719—723.
- [8] Narula J, Pandey P, Abrusti E, et al. Apoptosis in heart failure: release of cytochrome C from mitochondria and activation of caspase 3 in human cardiomyopathy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(14): 8144—8149.
- [9] Lee P, Sata M, Lefer DJ, et al. Fas pathway is a critical mediator of cardiac myocyte death and MI during ischemia-reperfusion in vivo [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284: H456—H463.
- [10] Chen Z, Chua CC, Ho YS, et al. Overexpression of Bcl-2 attenuates apoptosis and protects against myocardial I/R injury in transgenic mice [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 280: H2313—H2320.
- [11] Guerra S, Leri A, Wang X, et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent [J]. Circ Res, 1999, 85: 856—866.
- [12] Wencker D, Chandra M, Nguyen K, et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure [J]. Cell, 2003, 111: 1497—1504.
- [13] Dimmeler S, Zeiher AM. Reactive oxygen species and vascular cell apoptosis in response to angiotensin II and pro-atherosclerotic factors [J]. Regul Pept, 2000, 90: 19—25.
- [14] Kang PM, Yue P, Liu Z, et al. Alterations in apoptosis regulatory factors during hypertrophy and heart failure [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(1): H72—H80.
- [15] Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage [J]. Nature, 2000, 404: 787—790.
- [16] Ghosh S, Pulinkunnil T, Yuen G, et al. Cardiomyocyte apoptosis induced by short-term diabetes requires mitochondrial

- GSH depletion [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005,289(2):H768—776.
- [17] Lakka TA, Venalainen JM, Rauramaa R, et al. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 1994,330(22):1549—1554.
- [18] 江钟立, 陈家伟, 朱红军, 等. 高血糖状态对大鼠骨骼肌和心肌 C—Jun 氨基末端激酶和 p38 信号转导系统的影响 [J]. 中国临床康复, 2003, 7(24):3292—3294.
- [19] Aoki H, Kang PM, Hampe J, et al. Direct activation of mitochondrial apoptosis machinery by c-Jun N-terminal kinase in adult cardiac myocytes [J]. J Biol Chem, 2002,277: 10244—10250.
- [20] 朱红军, 江钟立. 运动与氧化应激的预适应 [J]. 中国康复医学杂志, 2003, 18(2):122—124.
- [21] Smolka MB, Zoppi CC, Alves AA, et al. HSP72 as a complementary protection against oxidative stress induced by exercise in the soleus muscle of rats [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000,279(5):R1539—R1545.
- [22] Powers SK, Demirel HA, Vincent HK, et al. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 1998,275 (5 Pt 2): R1468—R1477.
- [23] Milne KJ, Noble EG. Exercise-induced elevation of HSP70 is intensity dependent [J]. J Appl Physiol, 2002, 93: 561—568.
- [24] Demirel HA, Powers SK, Zengeroglu MA, et al. Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat [J]. J Appl Physiol, 2001,91: 2205—2212.
- [25] Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, et al. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles [J]. FASEB J, 2004,18(10):1150—1152.
- [26] Lajoie C, Calderone A, Beliveau L. Exercise training enhanced the expression of myocardial proteins related to cell protection in spontaneously hypertensive [J]. Pflugers Arch, 2004, 449(1):26—32.
- [27] Hardie DG. The AMP-activated protein kinase pathway: new players upstream and downstream [J]. J Cell Sci, 2004,117(Pt 23): 5479—5487.
- [28] Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival [J]. Cell, 2003,115(5), 577—590.
- [29] Coven DL, Hu X, Cong L, et al. Physiological role of AMP activated protein kinase in the heart: graded activation during exercise [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003,285(3): E629—E636.
- [30] Russell RR, Li J, Coven DL, et al. AMP activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents postischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury [J]. J Clin Invest, 2004,114(4):495—503.
- [31] Young LH, Li J, Russell RR, et al. AMP activated protein kinase: A key stress signaling pathway in the heart [J]. Trends Cardiovasc Med, 2005,15(3):110—118.
- [32] Ido Y, Carling D, Ruderman N. Hyperglycemia-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: inhibition by the AMP activated protein kinase activation [J]. Diabetes, 2002, 51(1):159—167.
- [33] Jung JE, Lee J, Ha J, et al. 5 Aminoimidazole 4 carboxamide-ribonucleoside enhances oxidative stress induced apoptosis through activation of nuclear factor kappaB in mouse Neuro 2a neuroblastoma cells [J]. Neurosci Lett, 2004, 354(3): 197—200.
- [34] Kefas BA, Cai Y, Ling Z, et al. ZAMP activated protein kinase can induce apoptosis of insulin producing MIN6 cells through stimulation of c Jun N terminal kinase [J]. J Mol Endocrinol, 2003,30(2):151—161.

2006 年北京宣武医院“全国疼痛微创介入治疗学习班”通知

首都医科大学宣武医院疼痛诊疗中心将于 2006 年 6 月 9—14 日举办宣武全国疼痛微创介入治疗学习班。学习班将聘请严相默、樊碧发、刘延青、安建雄、于生元、郑宝森、倪家骧等国内著名疼痛临床专家授课, 现将学习班有关事项通知如下:

目前对疼痛疾病的治疗已从单纯药物治疗转向了药物和神经微创介入治疗相结合的综合疗法。采用影像学 and 神经电生理联合引导, 行选择性精确病灶治疗、或毁损性神经阻滞, 通过阻断疼痛信号的传导、消除局部炎症或解除对神经的压迫, 使顽固性疼痛得到缓解或消除, 已成为疼痛性疾病治疗技术的重要发展方向。本次学习班将重点讲授疼痛性疾病, 如颈、腰椎间盘突出症、三叉神经痛、带状疱疹后疼痛、癌症疼痛和神经源性神经痛的诊断、药物治疗、微创治疗和微创介入治疗技术。

宣武医院疼痛诊疗中心通过多学科合作研究形成了一套操作简便, 疗效确切, 安全性高的疼痛性疾病的诊断和微创介入治疗方法, 为众多痛不欲生的患者解除了疼痛。本次学习班, 将进一步推广和普及以神经阻滞、疼痛病灶区注射、关节腔注射、局部神经毁损术、射频热凝术、胶原酶溶解术、臭氧溶解术等疼痛微创介入治疗技术, 以提高疼痛性疾病的临床诊断和微创介入治疗水平。学习班结束后将颁发继续教育证书。

报名方法: 请于 2006 年 5 月 15 日以前, 将报名回执寄至: 北京市宣武区长椿街 45 号 首都医科大学宣武医院疼痛诊疗中心 杨惠婕; 邮编: 100053; 联系人: 杨惠婕; 联系电话: (010)63013355—3161; E-mail: dyanghuijie@sohu.com; <http://www.paincenter.org.cn>; 学习班具体报到时间、地点、收费标准将根据报名回执另行通知。

首都医科大学宣武医院疼痛诊疗中心