

托吡酯对大鼠脊髓损伤后神经的保护机制*

王晓梅¹ 张秀花^{1,3} 刘冰¹ 曹永刚² 王焕芸¹

摘要

目的:观察托吡酯(TPM)对大鼠脊髓损伤(SCI)后氧化应激及细胞凋亡的影响。

方法:采用改良Allen's法制作大鼠SCI模型,随机分为假手术组、模型组及TPM低、中、高剂量组,采用BBB评分及斜板试验评价各组大鼠后肢运动功能的改变,HE染色观察脊髓形态学变化,紫外分光光度计检测大鼠脊髓组织丙二醛(MDA)和谷胱甘肽(GSH)含量,Western blot法观察脊髓B细胞淋巴瘤基因-2(Bcl-2)及Bcl-2相关X蛋白(Bax)的表达情况。

结果:伤后各组BBB评分及斜板试验结果显著下降,1d、3d各组间差异不显著($P>0.05$),伤后5d高剂量组恢复情况显著优于低、中剂量组及模型组($P<0.05$);伤后14d时各组脊髓切片HE染色示高剂量组脊髓病理改变明显轻于低、中剂量组及模型组;与模型组比较,SCI后24h高剂量组MDA含量显著降低($P<0.01$),GSH含量显著增加($P<0.01$);高剂量组Bcl-2表达上调($P<0.01$),而Bax表达下调($P<0.01$)。

结论:TPM可有效降低SCI后的氧化应激水平,抑制细胞凋亡,减轻脊髓继发性损害,促进SCI后神经功能的恢复。

关键词 托吡酯;脊髓损伤;氧化应激;细胞凋亡

中图分类号:R651.2 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2013)-05-0403-06

Neuroprotective effect of topiramate on spinal cord injury in rats/WANG Xiaomei,ZHANG Xiuhua,LIU Bing, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(5): 403—408

Abstract

Objective:To investigate the effect of topiramate(TPM) on oxidative stress and apoptosis in rats after spinal cord injury(SCI).

Method:The model of SCI in rat was induced by the modified Allen's method. The female Wistar rats were divided randomly into shame group, SCI group,TPM-20,40 and 80 mg/kg groups. Rats' behavioral changes were measured by Basso-Beattie-Bresnaban(BBB) scale and inclined plate test. HE staining was used to observe the morphological changes. The malondialdehyde(MDA) and glutathione(GSH) content and the expressions of B cell lymphoma 2(Bcl-2) and Bcl-2 associated X protein(Bax) were detected at 24h after SCI.

Result:The BBB scores and inclined plate test degrees decreased significantly in each group after SCI, the results were not significant different each other at 1 and 3d after SCI($P>0.05$),however in high dose TPM group the hindlimb motor function improved markedly compared with other groups at 5d after SCI($P<0.05$); pathological changes reduced strikingly in high dose TPM group compared with other groups at 14d after SCI. The MDA contents reduced significantly and the GSH contents increased strikingly($P<0.01$) in high dose TPM group compared with model group. Compared with SCI group, in high dose/TPM group the expressions of Bcl-2 were up-regulated and the expression of Bax were down-regulated at 24h after SCI($P<0.01$).

Conclusion:TPM may play an important role in suppressing the oxidative stress and neuron cells apoptosis after SCI, can reduce the secondary damage of spinal cord and promote the recovery of neuron function.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.05.004

*基金项目:黑龙江省卫生厅课题(2011-188)

1 哈尔滨医科大学附属第五医院康复科,黑龙江大庆市,163318; 2 哈尔滨医科大学大庆校区基础医学院; 3 通讯作者

作者简介:王晓梅,女,硕士研究生; 收稿日期:2012-07-03

Author's address The Fifth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Daqing City, 163318

Key word topiramate; spinal cord injury; oxidative stress; apoptosis

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种高致残性损伤,严重影响患者的生存质量,并给家庭及社会带来沉重的经济负担,降低其伤后的残疾程度是目前SCI治疗的热点和难点。SCI除损伤本身导致的不可逆性原发性损伤外,还包括氧化应激、兴奋性毒性、细胞凋亡等一系列继发性病理改变^[1-2],损伤早期积极有效地控制继发性损伤,不仅可以减轻脊髓的损害程度,更有助于脊髓及其所支配区域神经功能的恢复^[3-4]。研究表明^[5-6],托吡酯(topiramate, TPM)对脑损伤具有显著的神经保护作用,能有效抑制氧自由基的产生及其毒性作用,减轻脑水肿及神经元死亡,但TPM对SCI是否具有保护作用未见相关报道,本实验旨在观察TPM对SCI的影响,并初步探讨其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物:雌性Wistar大鼠共180只,体重160—200g,由哈尔滨医科大学动物中心提供,随机分为5组,即假手术组、模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组,每组6只,其中BBB评分及斜板试验各组按不同时间点又分为6个亚组,每个亚组6只,按自然昼夜照明,自由进食水,室温25—27℃。实验过程中模型组死亡2只,低剂量组死亡1只,重新造模补足6只。

1.1.2 药品与试剂:TPM,西安杨森制药有限公司。谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(MDA)试剂盒,南京建成生物试剂公司。Bcl-2、Bax多克隆兔抗体,美国Santa Cruz公司。

1.2 方法

1.2.1 动物模型:用100g/L水合氯醛300mg/kg体重行腹腔内麻醉,生效后,予胸腰背部手术区备皮,俯卧固定于手术台。以T10棘突为中心,体表定位,常规消毒、铺巾,背部正中纵切口,显露T8—T12棘突及椎板,切除T10棘突及椎板,暴露脊髓,保持硬脊髓膜的完整性。假手术组只显露脊髓,不损伤,其余各组根据改良Allen's^[7]重物打击方法损伤脊髓,损伤处脊髓出血水肿,大鼠出现摆尾反射、双后肢及躯干向

后回缩扑动,表明造模成功,然后逐层缝合伤口。术后单笼饲养,禁食水12h,予青霉素20万U肌注×3d,麻醉清醒前置于37℃恒温下保暖,每日按摩膀胱4—5次促进排尿,直至恢复自主排尿。

1.2.2 干预方法:①假手术组:切除棘突,不损伤脊髓,不进行任何治疗;②模型组:SCI后不进行任何治疗;③低剂量组:SCI后即刻运用TPM,按20mg/kg体重的剂量进行灌胃治疗,以后每隔24h按相同剂量进行治疗;④中剂量组:SCI后即刻运用TPM,按40mg/kg体重的剂量进行灌胃治疗,以后每隔24h按相同剂量进行治疗;⑤高剂量组:SCI后即刻运用TPM,按80mg/kg体重的剂量进行灌胃治疗,以后每隔24h按相同剂量进行治疗。

1.2.3 后肢运动功能评定:根据Basso Beattie Bresnahan(BBB)评分标准^[7],分别于术后第1、3、5、7、10、14天对各组大鼠进行后肢运动功能评分。采用双盲、双人独立观察记录,大鼠处于开放空间内,自由活动4min,观察关节活动范围、负重程度、前后肢协调性、前后爪和尾部活动情况等,其中后肢全瘫为0分,功能完全正常为21分,最后取均值为准。

1.2.4 斜板试验:术后第1、3、5、7、10、14天时进行试验,方法如下:将大鼠置于一块有纹理橡胶皮覆盖的斜板上,斜板倾斜角度从0°缓慢上升,直至大鼠不能保持原有位置5s时,读取斜板度数。每例测试3次,取均值。

1.2.5 形态学观察:术后14d将各组大鼠麻醉,经心脏灌流,原入路取出1cm左右的伤段脊髓,将其放入4%多聚甲醛及30%蔗糖溶液中固定,脱水,冰冻切片,片厚约8μm,每个标本随机取连续切片多张,进行HE染色。

1.2.6 MDA、GSH测定:术后24h,各组取6只大鼠,以损伤点为中心取长约1cm的脊髓,称取0.1g组织,加0.9ml生理盐水,冰浴下用玻璃匀浆器将脊髓组织匀浆5min,制备好的10%匀浆用低温离心机2000r/min离心10—15min,取上清进行测定。经考马斯亮蓝法进行蛋白定量后,用UV2100紫外/可见分光光度计检测MDA及GSH含量。

1.2.7 B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2,

Bcl-2) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 检测: 术后 24h, 每组取 6 只大鼠, 以损伤点为中心取长约 1cm 的脊髓, 称取 0.1g 组织, 按比例加入 1mlRIPA 及 10μl PMSF, 冰浴下经超声匀浆并进行两次 4℃ 离心, 13500g, 20min, 吸取上清液进行测定。用 BCA 法进行蛋白定量后, 采用 Western blot 法检测 Bax 和 Bcl-2 的表达情况。

1.3 统计学分析

结果以均数 ± 标准差表示, 采用 SPSS18.0 统计软件进行单因素方差分析和 t 检验, P<0.05 表示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 运动功能评分

手术前各组大鼠 BBB 评分均为 21 分, SCI 及 TPM 治疗后各组动物不同时间点评分结果见表 1。1d、3d 时各组间差异无显著性意义 (P>0.05); 5d、7d、

10d、14d 时高剂量组与模型组差异有显著性意义 (P<0.05), 14d 时中剂量组与模型组之间差异显著 (P<0.05), 10d、14 d 时高剂量组与中剂量组比较, 差异显著 (P<0.05)。

2.2 斜板试验结果

假手术组大鼠斜板试验为 (64.05 ± 2.08)°, 其余大鼠不同时间点斜板试验结果见表 2。伤后 1d 各组结果急剧下降, 1d、3d 时各组间差异无显著性意义 (P>0.05), 5d、7d、10d、14d 时高剂量组与模型组差异有显著性意义 (P<0.05), 14d 时中剂量组与模型组之间差异显著 (P<0.05), 10d、14d 时高、中剂量组之间差异显著 (P<0.05)。

2.3 HE 染色

术后 14d 各组大鼠脊髓切片 HE 染色见图 1。光镜高倍视野 (× 400) 下观察可见: 假手术组脊髓形态未见明显异常, 神经元大小形态正常, 神经纤维排列有序, 无空洞形成, 模型组与假手术组相比, 神经元

表 1 各组大鼠术后不同时间点 BBB 评分结果 (x̄±s, n=6)

组别	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
模型组	0.08 ± 0.14	0.17 ± 0.14	0.27 ± 0.02	0.33 ± 0.15	0.75 ± 0.25	1.00 ± 0.28
低剂量组	0.17 ± 0.15	0.17 ± 0.01	0.52 ± 0.28	0.58 ± 0.14	1.25 ± 0.25	1.67 ± 0.38
中剂量组	0.25 ± 0.25	0.35 ± 0.13	0.75 ± 0.25	1.25 ± 0.25	1.75 ± 0.26	4.08 ± 0.76 ^①
高剂量组	0.42 ± 0.15	1.17 ± 0.12	1.25 ± 0.20 ^①	2.08 ± 0.35 ^①	4.43 ± 0.52 ^{①②}	8.50 ± 0.57 ^{①②}

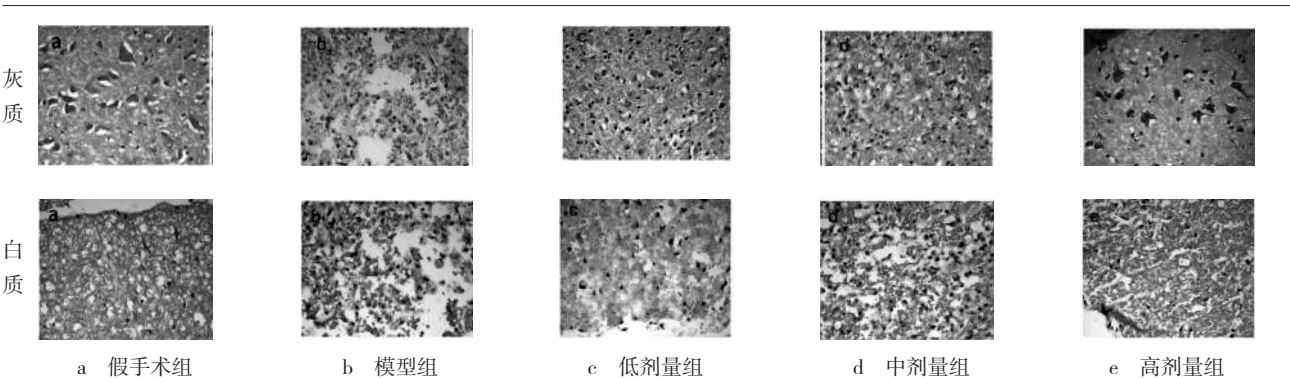
①与模型组同时时间点比较 P<0.05; ②与中剂量组同时时间点比较 P<0.05

表 2 各组大鼠术后不同时间点斜板试验结果 (x̄±s, n=6)

组别	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
模型组	17.67 ± 1.45	19.33 ± 1.20	20.33 ± 0.88	23.00 ± 1.15	23.00 ± 2.08	22.37 ± 2.40
低剂量组	18.50 ± 2.60	21.67 ± 2.19	25.66 ± 0.88	28.00 ± 1.73	29.33 ± 1.20	28.38 ± 1.45
中剂量组	18.33 ± 2.03	22.00 ± 0.58	27.33 ± 2.03	28.67 ± 2.40	29.69 ± 1.20	35.77 ± 2.09 ^①
高剂量组	17.53 ± 1.20	21.68 ± 1.76	30.45 ± 1.45 ^①	35.72 ± 2.03 ^①	38.88 ± 1.49 ^{①②}	45.98 ± 2.40 ^{①②}

①与模型组同时时间点比较 P<0.05; ②与中剂量组同时时间点比较 P<0.05

图 1 术后 14d 各组大鼠脊髓 HE 染色 (× 400)



数量显著减少,形态异常,细胞边界模糊不清,神经纤维排列紊乱,可见空腔样改变,药物组脊髓病理改变均有改善,且高剂量组疗效优于低、中剂量组,低、中剂量组之间无明显差别。

2.4 MDA和GSH含量

模型组与假手术组相比,SCI 24h后MDA含量显著增加($P<0.01$),GSH含量显著降低($P<0.01$),高、中剂量组较模型组MDA显著降低($P<0.01$),GSH显

著升高($P<0.01$),高剂量组较中剂量组变化显著($P<0.01$),结果见表3。

2.5 Bcl-2和Bax表达情况

结果见图2、表4。模型组与假手术组相比,SCI24h后Bcl-2表达下调($P<0.01$),Bax表达上调($P<0.01$),高、中剂量组较模型组Bcl-2显著升高($P<0.01$),高剂量组较中剂量组变化显著($P<0.01$),而高剂量组较模型组Bax显著降低($P<0.01$)。

表3 SCI后24h各组大鼠体内MDA、GSH含量 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

	假手术组	模型组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
MDA(nmol/mg)	0.25 ± 0.006	0.5 ± 0.015^{①}	0.48 ± 0.035	0.41 ± 0.032^{②}	0.29 ± 0.020^{②③}
GSH(mg/g)	2.01 ± 0.015	1.22 ± 0.03^{①}	1.28 ± 0.032	1.49 ± 0.040^{②}	1.87 ± 0.047^{②③}

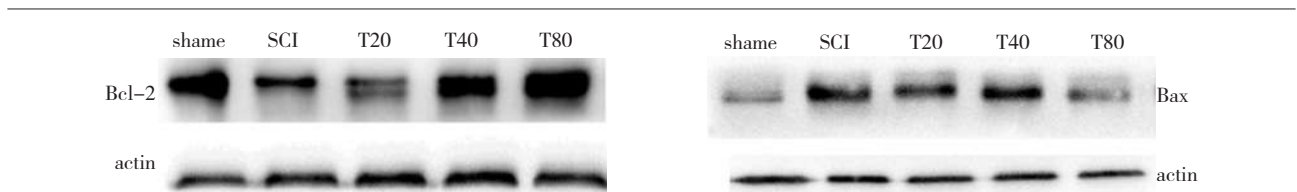
①与假手术组比较 $P<0.01$;②与模型组比较 $P<0.01$;③与中剂量组比较 $P<0.01$

表4 SCI后24h各组大鼠Bcl-2、Bax定量分析 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

	假手术组	模型组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
Bcl-2	1.29 ± 0.065	0.67 ± 0.030^{①}	0.78 ± 0.025	0.9 ± 0.031^{②}	1.22 ± 0.046^{②③}
Bax	0.34 ± 0.093	1.15 ± 0.015^{①}	1.13 ± 0.100	1.12 ± 0.010	0.84 ± 0.040^{②}

①与假手术组比较 $P<0.01$;②与模型组比较 $P<0.01$;③与中剂量组比较 $P<0.01$

图2 Western blot 法检测大鼠脊髓损伤后24h损伤脊髓组织Bcl-2及Bax的表达情况



sham假手术组,SCI模型组,T20低剂量组,T40中剂量组,T80高剂量组。

3 讨论

SCI后除创伤本身引起的原发性损伤外,还包括神经组织缺血、水肿、自由基损害、兴奋性毒性、细胞凋亡等继发性改变^[1-2],原发性损伤发生在损伤后短时间内,具有不可逆性,而继发性损伤具有可逆性,可被控制。继发性损伤的出现可加重SCI,其危害程度甚至超过原发性损伤,是SCI后功能丧失的主要原因^[2],早期积极治疗可减轻SCI后的继发性改变,促进受损功能的恢复。研究发现大鼠SCI后后肢运动功能显著降低,活动受限,经黄芩苷治疗后后肢活动能力显著改善,黄芩苷治疗组与模型组相比,伤后1d、2d差异均不显著,而5d后差异显著^[8]。本研究结果发现伤后1d及3d时各组间BBB评分结果无差异($P>0.05$),而5d后高剂量组结果显著优于其他各组($P<0.05$),与上述报道相符。14d后脊髓切片

HE染色显示药物组脊髓病理改变较模型组有改善,且高剂量组疗效优于低、中剂量组,低、中剂量组之间无明显差别。该结果说明TPM治疗大鼠SCI可改善脊髓形态学变化,促进大鼠运动功能的恢复,减轻大鼠SCI后的继发性改变,且疗效与剂量相关,本实验中高剂量疗效显著优于低、中剂量。

氧化应激是指当活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生超出细胞或组织清除代谢活动中产生自由基的能力时,氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致损伤,是继发性SCI中的重要组成部分,并和其他重要的病理改变相关^[9]。反映机体氧化应激状态的指标主要有两个:一是活性氧、丙二醛等直接反映机体细胞受自由基攻击严重程度的过氧化指标;另一个是谷胱甘肽、超氧化物歧化酶等反映机体清除氧自由基能力的抗氧化指标^[10]。研究表

明,神经元对ROS的产生尤为敏感,SCI后ROS显著升高,由ROS介导的氧化损伤已成为继发性SCI的研究热点^[1]。脊髓组织中含有丰富的脂类物质,对脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)反应非常敏感,SCI后ROS的增加迅速引发广泛的LPO损伤,进一步加重氧化应激的继发性损伤。SCI后除氧化应激外,兴奋性毒性也是其继发性损伤之一,SCI诱导谷氨酸大量释放,ATP合成下降,谷氨酸反向转运,从而提高突触间隙谷氨酸浓度,介导神经细胞兴奋性毒性作用,导致钙内流增加,破坏线粒体正常功能,导致ATP生成过程中一系列活性氧的生成^[12-13],使活性氧含量显著升高,最终引起活性氧的氧化效应超过体内抗氧化防御作用,启动脂质过氧化反应,生成醛类产物抑制ATP酶活性,进一步损伤线粒体功能,线粒体功能进一步受损,导致更多的活性氧生成,由此构成氧化应激的恶性循环,导致细胞功能障碍并最终死亡。

Maria^[14]等研究证实,TPM可通过降低氧化应激水平,抑制ROS对神经元的损伤而减轻脑损伤后的病理改变,促进神经功能的恢复。Sullivan^[15]和Springer^[16]等研究发现,SCI后24h由氧化应激引发的继发性改变显著,24h后SCI组MDA及GSH含量与假手术组相比,差异显著。本实验研究结果显示,SCI后24h,模型组MDA含量较假手术组显著增加($P<0.01$),而GSH则显著下降($P<0.01$),药物组MDA含量逐渐下降,GSH含量逐渐升高,与模型组相比,高、中剂量组MDA降低明显($P<0.01$),GSH增加明显($P<0.01$),高剂量组与中剂量组比较差异显著($P<0.01$),低剂量组与模型组比较差异不显著($P>0.05$),与上述研究结果相符,因此,可以认为SCI后经TPM干预可降低MDA、增加GSH含量,从而降低脊SCI后的氧化应激水平,进一步减轻SCI后的继发性损伤。此外,研究发现TPM治疗癫痫时可显著改善大鼠神经功能,减少癫痫发作次数及表现,且在一定范围内具有明显的剂量依耐性^[17-18],我们的研究结果也表明TPM治疗SCI在一定范围内治疗效果与剂量呈正相关,本实验中高剂量组疗效最佳,与Albert^[19]等研究结果一致,说明在20—80mg/kg体重剂量之内,TPM治疗SCI时疗效与剂量呈正相关。

细胞凋亡(apoptosis)亦称为细胞程序性死亡,

是自身基因控制下的细胞有序死亡方式,研究表明,继发性SCI中出现的神经元和神经胶质细胞死亡都是继发性细胞凋亡的结果,是继发性SCI中神经功能丧失的主要原因^[20]。凋亡相关基因包括Bcl-2家族,Bcl-2蛋白家族分为两大类:Bcl-2是主要的抗凋亡基因,可抑制多种途径的细胞凋亡,而Bax则通过编码相应功能蛋白诱导细胞凋亡,Bcl-2与Bax相互拮抗,形成了凋亡的正负控制,在细胞凋亡的调控中起着十分重要的作用^[21],研究发现^[22-24]Bcl-2和Bax参与了大鼠SCI后的细胞凋亡,Bcl-2过表达、Bax低表达时,可降低氧化应激、兴奋性毒性等继发性损伤,减轻神经细胞的凋亡。本研究通过Western blot法检测TPM干预后SCI局部Bax和Bcl-2的表达,结果显示:伤后24h,模型组Bcl-2的表达显著低于假手术组和高剂量组($P<0.01$),而Bax的表达则明显高于假手术组和高剂量组($P<0.01$),提示TPM可能通过上调Bcl-2、下调Bax的表达来抑制SCI后神经细胞的凋亡而发挥其保护作用,且治疗效果与剂量相关,本实验中高剂量组疗效最佳。

关于TPM对SCI后不同时间氧化应激水平和细胞凋亡的影响尚需进一步研究,但通过本实验的研究结果,我们可以推断TPM治疗SCI可明显抑制其伤后脂质过氧化损伤及细胞凋亡,降低氧化应激水平,减轻脊髓继发性损害,促进SCI后的神经功能恢复,对SCI具有显著的神经保护作用,并为临床SCI的治疗提供新的方法。

参考文献

- [1] Mandalari G, Genovese T, Bisignano C, et al. Neuroprotective effects of almond skins in experimental spinal cord injury[J]. Clin Nutr, 2011(2), 30:221—233.
- [2] Wang CY, Chen JK, Wu YT, et al. Reduction in antioxidant enzyme expression and sustained inflammation enhance tissue damage in the subacute phase of spinal cord contusive injury [J]. J Biomed Sci, 2011, 18(13):932—943.
- [3] Hagg T, Oudega M. Degenerative and spontaneous regenerative processes after spinal cord injury[J]. Neurotrauma, 2006, 23(3-4):264—280.
- [4] Onifer SM, Rabchevsky AG, Scheff SW. Rat models of traumatic spinal cord injury to assess motor recovery[J]. ILAR J, 2007, 48(4):385—395.
- [5] 梁田, 李义召. 托吡酯对新生大鼠缺血缺氧性脑损害保护作用

- 的研究进展[J].国外医学·脑血管疾病分册,2003,11(5):377—378.
- [6] Liu Y, Barks JD, Xu G, et al. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats[J].Stroke,2004,35(6):146—1465.
- [7] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats[J]. J Neurotrauma, 1995,12(1): 1—12.
- [8] Cao Y, Li G, Wang YF, et al. Neuroprotective effect of baclofen on compression spinal cord injury in rats[J]. Brain Res, 2010,1357:115—123.
- [9] Azbill RD, Mu X, Bruce AJ, et al. Impaired mitochondrial function, oxidative stress and altered antioxidant enzyme activities following traumatic spinal cord injury[J]. Brain Res, 1997, 765(2): 283—290.
- [10] 李洪秋,王哲,阿良.骨髓间充质干细胞移植对大鼠脊髓损伤后氧化应激的影响[J].脊柱外科志,2010,8(3):157—161.
- [11] Beattie MS, Farooqui AA, Bresnahan JC. Review of current evidence for apoptosis after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma,2000,17(10): 915—925.
- [12] Lee YS, Sindhu RK, Lin CY, et al. Effects of nerve graft on nitric oxide synthase, NADPH oxidase, and antioxidant enzymes in chronic spinal cord injury[J]. Free Radic Biol-Med, 2004, 36 (3) : 330—339.
- [13] Vaziri ND, Lee YS, Lin CY, et al. NAD(P)H oxidase, superoxide dismutase, catalase,glutathione peroxidase and nitric oxide synthase expression in subacute spinal cord injury [J]. Brain Res,2004, 995(1):76—83.
- [14] Muriach M, López-Pedrajas R, Barcia JM, et al. Cocaine causes memory and learning impairments in rats:involvement of nuclear factor kappa B and oxidative stress,and prevention by topiramate[J].J Neurochem, 2010,114(3):675—684.
- [15] Sullivan PG, Krishnamurthy S, Patel SP, et al.Temporal characterization of mitochondrial bioenergetics after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma. 2007,24(6):991—999.
- [16] Springer JE,Azbill RD,Mark RJ,et al.4-hydroxynonenal, a lipid peroxidation product, rapidly accumulates following traumatic spinal cord injury and inhibits glutamate uptake[J]. J Neurochem.1997,68(6):2469—2476.
- [17] Koh S, Jensen FE.Topiramate blocks perinatal hypoxia-induced seizures in rat pups[J]. Annals of Neurology,2001,50(3): 366—372.
- [18] Schubert S, Brand U, Brodhun M, et al. Neuroprotective effects of topiramate after hypoxiaischemia in newborn piglets [J]. Brain Research, 2005,1058(1-2):129—136.
- [19] Wauquier A, Zhou S.Topiramate:a potent anticonvulsant in the amygdale-kindled rat[J].Epilepsy Research,1996,24:73—77.
- [20] Lu J, Ashwell KW, Waite P. Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis[J]. Spine,2000,25(14):1859—1866.
- [21] Nesic-Taylor O, Cittelly D, Ye Z, et al. Exogenous Bcl-xl fusion protein spares neurons after spinal cord injury[J].J Neuro sci Res,2005,79(5):628—637.
- [22] White FA, Keller-Peck CR, Knudson CM, et al. Widespread elimination of naturally occurring neuronal death in Bax-deficient mice[J].J Neurosci,1998,18(4):1428—1439.
- [23] 张强,邹德威,廖维宏,等.早期手术减压对损伤脊髓caspase-3表达的影响[J].颈腰痛杂志,2008,29(4):296—299.
- [24] Genovese T, Mazzon E, Crisafulli C, et al. Effects of combination of melatonin and dexamethasone on secondary injury in an experimental mice model of spinalcord trauma[J].J Pineal Res,2007,43(2):140—153.

《DeLisa 物理医学与康复医学理论与实践》出版

由 Joel A. DeLisa 等美国著名物理医学与康复专家编写的《DeLisa 物理医学与康复医学理论与实践》(DeLisa's Physical Medicine & Rehabilitation—Theory and Practice)将由人民卫生出版社于 2013 年 6 月出版,并在 2013 年 6 月国际物理医学与康复医学学会(ISPRM)第七届国际大会举行首发式。该书由以美国为主的 200 多名作者编写,励建安、毕胜、黄晓琳教授组织国内 80 余位专家翻译及海外 30 余位康复医学工作者审阅,王茂斌、吴宗耀、卓大宏、周士枋、南登崑 5 位康复医学前辈担任主审。全书 400 余万字 1700 多页,可谓康复医学鸿篇巨著。该书将成为我国康复医学工作者重要的参考书和工具书。