文章编号:1000-5404(2013)05-0385-05

论著

γ-氨基丁酸对情绪应激大鼠额叶皮质一氧化氮合酶和一氧化氮水平的影响

欧阳俊彦,胡卓炎,褚 玥,梁 添,赖玉婷,羿利华,柳春红 (510642 广州,华南农业大学食品学院,广东省食品质量安全重点实验室)

[摘要] **目的** 观察γ-氨基丁酸(GABA)对情绪应激大鼠一氧化氮合酶(NOS)和一氧化氮(NO)含量的影响,结合行为学实验,探讨γ-氨基丁酸抗焦虑作用机制。**方法** 将40只雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠按随机数字表法分为5组:对照组,模型组,GABA 0.5、1、2 mg/kg组,采用不确定性空瓶刺激的方法建立焦虑大鼠模型,并在应激前分别给予大鼠灌服生理盐水或相应剂量的GABA,14 d后进行旷场实验并分析各组大鼠额叶皮质一氧化氮合酶和一氧化氮水平的差异。**结果** 应激14 d后对照组与其余各组的食物利用率差异极显著($P<0.01$);各组大鼠在中央区域的停留时间差异极为显著($P<0.01$);对照组、GABA 1 mg/kg和2 mg/kg组进入中央区域的次数显著高于模型组($P<0.05$);模型组的修饰次数显著高于GABA 1 mg/kg和2 mg/kg组($P<0.05$);总运动距离和直立次数均无显著性差异($P>0.05$);对大鼠额叶皮质NOS及NO的分析显示对照组和GABA 2 mg/kg组的NOS活力及NO含量显著高于模型组($P<0.05$)。**结论** GABA与焦虑大鼠额叶皮质的NOS及NO均呈剂量-效应关系,提示GABA可能通过调节焦虑大鼠额叶皮质中的一氧化氮含量发挥抗焦虑作用。

[关键词] γ-氨基丁酸;焦虑;一氧化氮合酶;一氧化氮;旷场实验
[中图法分类号] R749.4;R963;R977.4 [文献标志码] A

Modulation of emotional stress-induced NOS and NO changes in rat frontal cortex by γ-aminobutyric acid

Ouyang Junyan, Hu Zhuoyan, Chu Yue, Liang Tian, Lai Yuting, Yi Lihua, Liu Chunhong (College of Food Science, Guang Dong Key Laboratory of Food Quality and Safety, South China Agricultural University, Guangzhou, Guangdong Province, 510642, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the effect of γ-aminobutyric acid (GABA) on nitric oxide synthase (NOS) activity and NO level in frontal cortex of rats exposed to emotional stress, and to explore its anti-anxiety mechanisms combining with behavioral test. **Methods** The rat model of emotional stress was induced by randomly giving empty water bottles. Forty male Sprague-Dawley rats were divided into 5 groups randomly including ($n=8$) a control group, a model group, and GABA 0.5 mg/kg, 1 mg/kg and 2 mg/kg groups. Rats were pretreated with saline or different doses of GABA orally before suffered from emotional stress. After the treatment for 14 d, animal behaviors were assessed in the open field test, and NOS activity and NO level in frontal cortex of each group were determined. **Results** After the 14-day-emotional stress treatment, the food utilization rate of the control group was significantly higher than that of the other groups ($P<0.01$), and the time spent at the center of the open field was significantly different among the groups ($P<0.01$). Compared with model group, significantly increased frequency in exploration towards to the center was observed in the control group, GABA 1 mg/kg and 2 mg/kg groups ($P<0.05$). The grooming frequency of the model group was significantly higher than that of the GABA 1 mg/kg and 2 mg/kg groups ($P<0.05$), but the rearing frequency and the total distance traveled in the open field had no significant differences among the groups ($P>0.05$). The NOS activity and NO level were significantly higher in frontal cortex of the control group and GABA 2 mg/kg group as compared with the model group ($P<0.05$). **Conclusion** GABA has a dose-dependent effect on NOS activity and NO levels in frontal cortex of rats exposed to emotional stress, suggesting GABA may play an anti-anxiety role through modulating NO level in the frontal cortex.

[**Key words**] γ-aminobutyric acid; anxiety; NOS; NO; open field test

Supported by the Earmarked Fund for State Modern Agro-industry Technology Research System for Lychee and Longan(CARS-33). Corresponding author: Liu Chunhong, E-mail: liuch@scau.edu.cn

[基金项目] 国家荔枝龙眼产业技术体系(CARS-33)
[通信作者] 柳春红,E-mail: liuch@scau.edu.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121225.1250.007.html(2012-12-25)

γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）又称γ-氨酪酸，作为一种非蛋白质天然氨基酸，广泛分布在动物、植物和微生物体中，是哺乳动物中枢神经系统（CNS）中重要的抑制性神经递质，具有降血压、改善肾功能和镇静等生理作用[1]。

一氧化氮（nitric oxide，NO）在神经系统中起着信使分子的作用，广泛参加了生物体内的各种病理和生理过程[2]，它与CNS中各种神经递质之间的关系也越来越受关注。近年来的研究发现NO与焦虑密切相关，但结果并不一致[2-4]。此外，目前大部分的研究都集中在急性应激模型中，慢性应激模型中也往往采用包含躯体应激成分的模型如束缚应激、条件性电击及慢性温和应激（CMS）等[5-7]，不能很好地模拟人类由情绪应激引起的焦虑症状，而有关GABA与NO之间的关系与机制研究国内更是少见报道。在CNS中，额叶皮质是与情绪密切相关的重要区域，所以本研究通过建立不确定性空瓶刺激模型，结合大鼠额叶皮质NO的变化，探讨GABA对慢性情绪应激大鼠的抗焦虑作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性Sprague-Dawley大鼠40只，体质量150～170 g。动物及其饲料均购自广东省医学实验动物中心，实验动物合格证号：SCXK（粤）2008-0002。大鼠单笼喂养，在实验室适应7 d，光/暗周期为12 h/12 h（光照时间为07:00～19:00），室内温度为（22.0±0.5）℃，湿度为50%左右。适应期内所有动物自由摄食和饮水。

1.2 实验试剂及设备

GABA（纯度>99%）购自上海晶纯实业有限公司；NO、一氧化氮合酶（NOS）及考马斯亮蓝试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。所用仪器包括：动物行为轨迹跟踪系统EthoVision XT 8.0（荷兰Noldus公司）；手动匀浆器；Eppendorf 5417R小型台式高速离心机；HH-W21-600型电热恒温水温箱；METTLER TOLEDO EL2001电子天平；日立U3010型紫外分光光度仪。

1.3 实验程序

大鼠适应1周后按照体质量排序，根据随机数字表进行区组随机化，分为5组：对照组，模型组，GABA 0.5、1、2 mg/kg组。分别对5组动物进行定时喂水训练7 d，定时喂水训练为每天2次，即每天早上9:00～9:10和晚上9:00～9:10给动物饮水，之后撤掉水瓶，其余时间不给水。每天定时喂水1 h前，对照组和模型组给予大鼠灌服生理盐水，各个GABA剂量组则灌服对应剂量的GABA溶液。定时喂水期结束后开始应激实验，模型组在定时喂水时间内给予空瓶刺激诱发其情绪应激，刺激是早上9:00～9:10或晚上9:00～9:10随机给予的，维持1次/d；各个GABA剂量组与模型组相仿；对照组动物一直定时饮水，应激共持续14 d。所有动物在适应期末和应激期末测量体质量及进食量，计算食物利用率，食物利用率为每消耗100 g饲料所增加的体质量克数。行为学测试前1周所有动物每天接受3 min抚摸以减少无关刺激，应激结束后进行旷场行为学测定。

1.4 旷场实验（open field test）

实验装置为高50 cm、底边长50 cm的无盖方箱，中央画有长×宽为30 cm×30 cm的方格，方格内所包含的区域为中央区域，沿墙格的为外周区域。实验动物均提前1 h进入测试实验室以适应环境。行为学实验室保持安静通风，旷场分析箱上方挂一40 W的白炽灯并保持恒亮，室温22 ℃。将大鼠置于方形旷场的外周区域，通过旷场上方的摄像机及与隔壁相连的监视器和录像机观察5 min内大鼠的活动情况。分别记录大鼠在旷场中央区域的停留时间、进入中央区域的次数、总运动距离、直立次数（后肢站立）以及修饰次数（梳理皮毛和洗脸）。每次观察完成后将动物排泄物清除干净，并用75%的酒精彻底清洗旷场并擦干。

1.5 NO及NOS的测定

行为学测试完毕后，各组大鼠断头取脑，在冰面上分离大脑额叶皮层，置于－80 ℃冰箱中待测。使用前用预冷的生理盐水冲洗脑组织以去除血迹，滤纸拭干，分析天平称质量，用生理盐水在冰浴中制成10%的匀浆，冷冻离心机500×g、4 ℃下离心10 min，取上清液待测。NO的检测采用硝酸还原酶法，利用硝酸还原酶特异性将硝酸根还原为亚硝酸根，通过显色深浅测定其浓度。NOS能催化L-精氨酸（L-Arg）和分子氧生成NO，NO与亲核性物质生成有色化合物，根据吸光度大小可确定NOS活力[8]。样品的蛋白浓度采用考马斯亮蓝法测定。

1.6 统计学分析

采用SAS 9.0统计软件，数据以$\bar{x}\pm s$表示，单因素方差分析进行处理，进一步post-hoc分析2组间差异采用Student-Newman-Keuls检验（SNK法）。

2 结果

2.1 体质量变化

建模前后5组动物的体质量增长量总体比较差异显著（$P<0.01$），对照组体质量增加显著高于其余各组（$P<0.01$）；各组大鼠的进食量比较差异显著（$P<0.05$），模型组的进食量显著低于其余各组（$P<0.01$）；各组大鼠的食物利用率总体比较差异极显著（$P<0.01$），对照组的食物利用率高于其余各组（$P<0.01$），食物利用率随着GABA剂量的增加而有所下降。见表1。

2.2 旷场行为的变化

建模后模型组较对照组在中央区域的停留时间明显减少，与GABA 1 mg/kg和2 mg/kg组差异极为显著（$P<0.01$），随着GABA剂量的增加，动物在中央区域的停留时间相应增加。同时，模型组较对照组进入中央区域次数也明显减少，与GABA 1 mg/kg和2 mg/kg组差异显著（$P<0.05$），随着GABA剂量的增加，动物进入中央区域次数亦相应增加。各组动物的总运动距离和直立次数均没有显著差异（$P>0.05$）。模型组的修饰次数显著高于GABA 1 mg/kg和2 mg/kg组（$P<0.01$），随GABA剂量的递增动物的修饰次数呈下降趋势。见表2。

表1 建模前后各组大鼠体质量、进食量和食物利用率比较($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	适应期末体质量(g)	应激期末体质量(g)	体质量增加量(g)	进食量(g)	食物利用率(%)
对照组	200.39±4.93	350.54±23.35	150.15±22.38	527.46±58.93	28.39±1.91
模型组	200.94±9.07	299.78±17.30[a]	98.84±14.60[a]	446.98±37.87[a]	22.07±2.47[a]
GABA 0.5 mg/kg组	200.34±9.81	320.16±26.63[a]	119.83±18.95[a]	495.93±54.75	24.05±1.59[a]
GABA 1 mg/kg组	201.34±8.84	309.40±17.67[a]	108.06±17.60[a]	479.30±26.96	22.51±3.23[a]
GABA 2 mg/kg组	202.58±7.71	305.30±19.07[a]	102.73±14.84[a]	471.79±35.47	21.72±2.25[a]
*P*值	0.982 3	0.000 2	<0.000 1	0.014 4	<0.000 1

a:$P<0.01$,与对照组比较

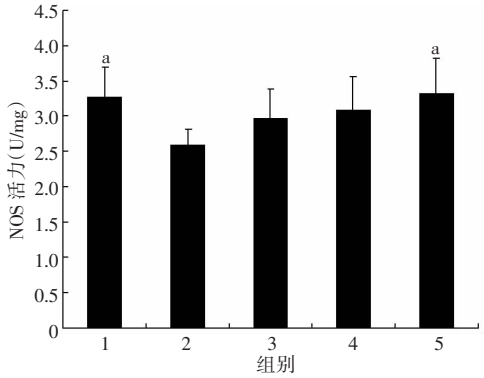
表2 建模后各组大鼠旷场行为指标比较($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	中央区域停留时间(s)	进入中央区域次数	总运动距离(cm)	直立次数	修饰次数
对照组	20.37±6.63[a]	9.75±4.37[a]	1357.11±175.77	13.38±2.20	3.38±1.06
模型组	3.30±2.26	2.63±1.19	1113.56±190.63	10.25±3.77	4.00±0.53
GABA 0.5 mg/kg组	14.25±14.23	6.75±6.54	1137.53±176.59	11.13±2.75	3.86±1.36
GABA 1 mg/kg组	22.41±13.38[b]	10.25±5.12[a]	1241.39±392.57	12.38±4.75	2.63±1.06[a]
GABA 2 mg/kg组	29.87±12.35[b]	11.25±6.50[a]	1371.61±163.29	13.63±4.27	2.50±0.53[a]
*P*值	0.000 4	0.012 5	0.107 6	0.310 4	0.007 7

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与模型组比较

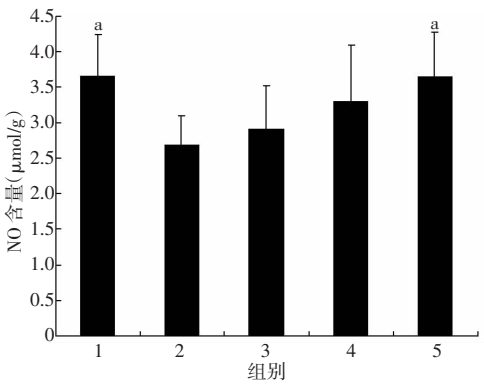
2.3 NOS及NO含量的变化

建模后各组大鼠间额叶皮质NOS活力差异显著($P<0.05$),进一步用SNK法进行多重比较,结果显示模型组的NOS活力显著低于对照组和GABA 2 mg/kg组($P<0.05$);各组大鼠之间NO含量差异显著($P<0.05$),进一步的多重比较显示E组的NO含量显著低于对照组和GABA 2 mg/kg组($P<0.05$)。随着GABA剂量的增加大鼠的NOS活力和NO含量均呈上升趋势。见图1、2。



1:对照组;2:模型组;3:GABA 0.5 mg/kg组;4:GABA 1 mg/kg组;5:GABA 2 mg/kg组;a:$P<0.05$,与模型组比较

图1 各组大鼠额叶皮质的NOS活力变化



1:对照组;2:模型组;3:GABA 0.5 mg/kg组;4:GABA 1 mg/kg组;5:GABA 2 mg/kg组;a:$P<0.05$,与模型组比较

图2 各组大鼠额叶皮质的NO含量变化

3 讨论

本研究采用不确定性空瓶刺激建立慢性应激焦虑大鼠模型,此模型能够诱发动物攻击、咬瓶子、频繁修饰等焦虑行为。以往大多数研究所采用的应激源都掺杂了生理因素的影响,而此应激模型不含电击等物理应激成分,因此,能很好地模拟人类在单纯情绪应激下的焦虑行为和生理反应[9]。旷场实验是经典的焦虑动物模型,其原理是利用了动物对新异环境的恐惧心理和探究特性形成的矛盾冲突来考察动物的焦虑状态。周边区域对动物来说相对安全,而探究的天性又促使其进入中央区域活动,因此,焦虑水平高的动物倾向于停留在周边区域,反之,中央区域的探究次数和时间越多,焦虑水平则越低[10-12]。本研究发现,情绪应激组的大鼠在中央区域的停留时间及进入次数显著下降,表现出明显的焦虑症状,提示造模成功。

GABA是哺乳动物CNS重要的抑制性神经递质,在大脑皮质、丘脑、海马等多个部位发挥调节作用,焦虑症与GABA能神经系统功能的失调密切相关。一般认为,CNS的GABA作用于$GABA_A$受体,通过改变神经细胞膜的氯离子的通透性达到抑制突触后电位,从而抑制焦虑状态下的神经细胞活性的作用[13]。然而,由于口服GABA未能使脑内GABA水平显著升高,因此GABA的抗焦虑效果如何未有定论[14]。但周春英等[15]的研究显示向慢性应激抑郁大鼠灌服舍曲林时若伴以GABA作为辅助,则能明显改善大鼠的认知功能;Kanehira等[16]研究发现给予健康受试者口服含50 mg GABA的饮料250 mL,能使受试者唾液中CgA和皮质醇水平显著下降,有效减轻受试者的身心疲劳并提高其完成任务的效率。本实验中给予应激大鼠服用GABA后,3个剂量组都在没有改变大鼠活动性的前提下不同程度地增加了动物的中央区域停留时间及进入次数,并呈剂量-反应关系,提示GABA在此模型上具有抗焦虑作用。此外,直立次数与修饰次数

作为旷场行为的指标,同样能反映动物的情绪状态,直立行为的减少与频繁的修饰行为,往往暗示焦虑水平更高[17-18]。GABA 1 mg/kg 和2 mg/kg 组大鼠的修饰行为较模型组显著下降,提示 GABA 具有镇静作用,与临床上常使用的抗焦虑药地西泮的作用效果相似,这与国内外的研究[19-21]结果一致。

以往的研究表明,海马和前脑是应激所涉及的关键脑区。海马虽然对应激很敏感,但同时也具有较强的修复能力,而前脑在应激时的代偿能力较差,也有研究证明,额叶皮质与情绪的关系密切[22]。本研究发现,慢性情绪应激组的 NOS 活力及 NO 含量显著下降,与对照组及 GABA 2 mg/kg 组差异显著,这与 Masood 等[23]的研究结果一致。NO 是一种广泛分布在 CNS 的气体分子,是信号传导和神经传递的重要信使。NOS 作为 NO 的合成酶,主要分布在与焦虑紧密相关的脑区如海马、额叶和下丘脑等。有研究[24]显示,给予大鼠注射不同剂量的 L-精氨酸(NOS 抑制剂),大鼠在明暗穿箱实验及孔板实验中表现出不同程度的焦虑,由此推测 NO 水平的下降与焦虑的发生相关联。而 Gilhotra 等[25]的研究表明焦虑大鼠脑中的 GABA 含量显著下降,GABA 和地西泮均能提高脑中 NO 的含量。本实验中,随着 GABA 灌胃剂量的上升,各组大鼠的焦虑情绪有所缓解,NOS 活力及 NO 含量也恢复到正常水平,呈剂量-反应关系,推测大鼠额叶皮质 NO 含量的下降可能是因为大脑中 GABA 含量不足所致,GABA 可能通过上调 NO 的水平发挥其抗焦虑作用。尽管 GABA 对 NO 的调节机制尚不明确,但倪晶晶等[26]已在大鼠皮质中发现 GABA 和 NO 共存的神经元,两者很可能通过突触前调节的方式,互相改变释放量,加强或减弱突触传递活动。目前认为,NMDA-NO-cGMP 这一信息传递通路在情绪、疼痛调节等方面起着重要作用。实验中 GABA 功能的下调可能是为了增加 NMDA 受体功能,对抗 NO 合成阻滞后的机体代偿机制之一。也有研究[27]发现 $GABA_A$受体激动剂能加增加 NOS 活力,印防己毒素则可逆转这一过程,由此推测 NOS 的抑制是 $GABA_A$受体功能下降的结果。至于 GABA 究竟通过何种机制影响 NO 的水平还需要进一步的研究。

参考文献:

[1] Lee B J, Kim J S, Kang Y M, *et al*. Antioxidant activity and γ-aminobutyric acid (GABA) content in sea tangle fermented by Lactobacillus brevis BJ20 isolated from traditional fermented foods[J]. Food Chemistry, 2010, 122(1): 271-276.

[2] Maes M, Galecki P, Chang Y S, *et al*. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(3): 676-692.

[3] Spiacci A Jr, Kanamaru F, Guimaraes F S, *et al*. Nitric oxide-mediated anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models of anxiety and depression[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2008, 88(3): 247-255.

[4] Kahveci N, Gulec G, Ozluk K. Effects of intracerebroventricularly-injected morphine on anxiety, memory retrieval and locomotor activity in rats: involvement of vasopressinergic system and nitric oxide pathway[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2006, 85(4): 859-867.

[5] Scherer I J, Holmes P V, Harris R B. The importance of corticosterone in mediating restraint-induced weight loss in rats[J]. Physiol Behav, 2011, 102(2): 225-233.

[6] Raone A, Cassanelli A, Scheggi S, *et al*. Hypothalamus-pituitary-adrenal modifications consequent to chronic stress exposure in an experimental model of depression in rats[J]. Neuroscience, 2007, 146(4): 1734-1742.

[7] Yang D, Liu X, Zhang R, *et al*. Increased apoptosis and different regulation of pro-apoptosis protein bax and anti-apoptosis protein bcl-2 in the olfactory bulb of a rat model of depression[J]. Neurosci Lett, 2011, 504(1): 18-22.

[8] Liu J, Wang A, Li L, *et al*. Oxidative stress mediates hippocampal neuron death in rats after lithium-pilocarpine-induced status epilepticus[J]. Seizure, 2010, 19(3): 165-172.

[9] Shao F, Lin W, Wang W, *et al*. The effect of emotional stress on the primary humoral immunity of rats[J]. J Psychopharmacol, 2003, 17(2): 179-183.

[10] Reus G Z, Stringari R B, Kirsch T R, *et al*. Neurochemical and behavioural effects of acute and chronic memantine administration in rats: Further support for NMDA as a new pharmacological target for the treatment of depression? [J]. Brain Res Bull, 2010, 81(6): 585-589.

[11] Szego E M, Janaky T, Szabo Z, *et al*. A mouse model of anxiety molecularly characterized by altered protein networks in the brain proteome[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2010, 20(2): 96-111.

[12] Mamczarz J, Pereira E F, Aracava Y, *et al*. An acute exposure to a sub-lethal dose of soman triggers anxiety-related behavior in guinea pigs: interactions with acute restraint[J]. Neurotoxicology, 2010, 31(1): 77-84.

[13] Kalueff A V, Nutt D J. Role of GABA in anxiety and depression[J]. Depress Anxiety, 2007, 24(7): 495-517.

[14] Al-Awadi M, Pavlik A, Al-Sarraf H. Increased brain uptake and brain to blood efflux transport of 14C-GABA in spontaneously hypertensive rats[J]. Life Sci, 2006, 79(9): 847-853.

[15] 周春英, 顾永健. γ-氨基丁酸对慢性应激抑郁大鼠认知功能的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(15): 2254-2257.

[16] Kanehira T, Nakamura Y, Nakamura K, *et al*. Relieving occupational fatigue by consumption of a beverage containing gamma-amino butyric acid[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2011, 57(1): 9-15.

[17] Hughes R N, Lowther C L, van-Nobelen M. Prolonged treatment with vitamins C and E separately and together decreases anxiety-related open-field behavior and acoustic startle in hooded rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2011, 97(3): 494-499.

[18] Kobayashi-Yamazaki C, Shirao T, Sasagawa Y, *et al*. Lesions of the supramammillary nucleus decrease self-grooming behavior of rats placed in an open field[J]. The Kitakanto Medical Journal, 2011, 61(3): 287-292.

[19] Cunha J M, Zanoveli J M, Ledvinka-Filho E, *et al*. L-allylglycine dissociates the neural substrates of fear in the periaqueductal gray of rats[J]. Brain Res Bull, 2010, 81(4/5): 416-423.

[20] Rodriguez-Landa J F, Hernandez-Figueroa J D, Hernandez-Calderon-Bdel D C, *et al*. Anxiolytic-like effect of phytoestrogen genistein in rats with long-term absence of ovarian hormones in the black and white model[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33

(2): 367 – 372.
[21] 王金宝, 刘纪猛, 朱秀娥, 等. 地西泮对焦虑大鼠血浆神经肽 Y 的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(11): 1633 – 1635, 1639.
[22] Lewis M D, Stieben J. Emotion regulation in the brain: conceptual issues and directions for developmental research[J]. Child Dev, 2004, 75(2): 371 – 376.
[23] Masood A, Banerjee B, Vijayan V K, *et al*. Modulation of stress-induced neurobehavioral changes by nitric oxide in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 458(1/2): 135 – 139.
[24] Czech D A, Jacobson E B, LeSueur-Reed K T, *et al*. Putative anxiety-linked effects of the nitric oxide synthase inhibitor L-NAME in three murine exploratory behavior models[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2003, 75(4): 741 – 748.
[25] Gilhotra N, Dhingra D. GABAergic and nitriergic modulation by curcumin for its antianxiety-like activity in mice[J]. Brain Res, 2010 (1352): 167 – 175.
[26] 倪晶晶, 凌树才, 朱晞. γ-氨基丁酸与一氧化氮在大鼠大脑皮质内的共存[J]. 解剖科学进展, 2008, 14(3): 321 – 323.
[27] Paul V, Subramanian E H, Rajasekaran K. Pharmacological evidence for a role of gamma-aminobutyric acid A receptor mechanism in modulating nitric oxide synthase activity in rat brain[J]. Neurochem Int, 2001, 38(3): 209 – 211.

(**收稿**:2012-09-19;**修回**:2012-11-20)
(编辑　吴培红)

文章编号:1000-5404(2013)05-0389-01

个案与短篇

原发性气管支气管肺淀粉样变 1 例

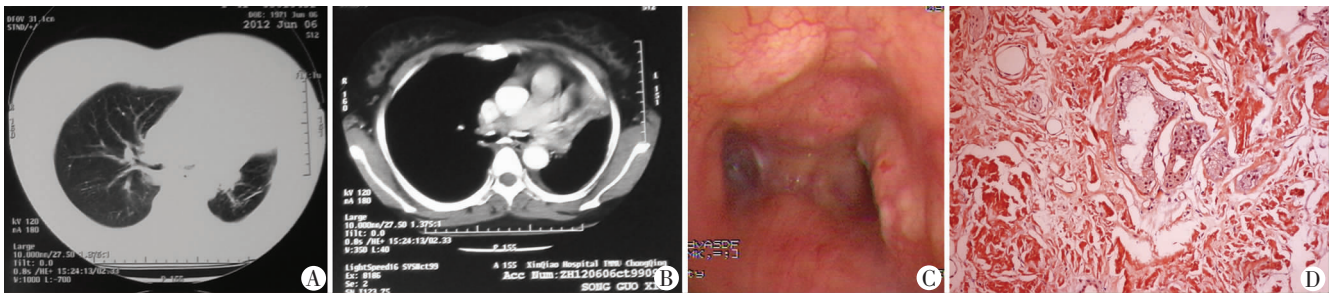
伍　安,李玉英,吴国明　(400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室)

[**关键词**] 气管支气管淀粉样变;肺淀粉样变
[**中图法分类号**] R562.2; R563　[**文献标志码**] B

原发性气管支气管肺淀粉样变临床非常罕见,至今病因未明,极易误诊。现将我们近期遇到的 1 例原发性气管支气管肺淀粉样变报告如下,以提高临床医师对该病的诊断水平。

1　临床资料

患者,女性,41 岁。因"反复咳嗽、咳痰、呼吸困难 1 年余",于 2012-05-22 入我院呼吸科。患者 1 年余前无明显诱因出现咳嗽、咳白痰,痰中带血丝,量 10 ~ 15 mL/d,发热,体温最高 39 ℃,伴盗汗。于 2010-11-01 就诊于四川大学华西医院,胸部 CT 提示:气管及左右主支气管、左肺上下叶支气管壁钙化,主支气管及左上下叶支气管明显狭窄,左肺不张。支气管镜活检病理示:左主支气管肉芽肿伴局部钙化,并见急性渗出性肉芽组织增生,抗酸染色阴性;倾向于代谢产物或异物堆积伴钙化所致肉芽肿而非结核性肉芽肿。予以"莫西沙星、氨茶碱"等治疗 15 d,复查胸片(2010-11-19):左肺大部复张。复查纤支镜病理提示:肉芽肿样增生性病变、排除结核性肉芽肿。纤刷物抗酸染色阴性。临床诊断为"继发性肺结核",予以"异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇"抗结核治疗,1 年后症状消失停药,复查胸片提示肺复张。停药半年后病情复发并加重,咳嗽、咳白色泡沫痰,伴喘息,间断发热,体温 38 ~ 39 ℃,无畏寒、胸痛。2012-05-18 在川北医学院胸片检查提示再次出现左肺不张;胸部 CT 提示:气管及左右主支气管管壁钙化,左主支气管闭塞、左肺不张可能性大;右肺肺气肿。为进一步明确诊断,入我院呼吸科。胸部 CT(2012-06-06)示:气管及左右主支气管管壁钙化,考虑多发性软骨炎致左主支气管闭塞、左肺不张可能性大;右肺肺气肿,左肺斜裂局限性积液(图 1A、B)。纤维支气管镜检查示:气管、支气管黏膜充血,呈现卵石状结节,触之松软,部分黏膜呈浸润样改变(图 1C)。病理检查提示:慢性炎症、支气管退行性改变。标本送第三军医大学西南医院病理科行特殊染色结果显示:大片纤维组织增生、玻璃样变及钙化,λ 轻链(++),κ 轻链(+ ~ ++)。再次行纤维支气管镜活检并送北京协和医院病理科检查示:支气管黏膜慢性炎症、局灶钙化并可见粉尘样无结构物,不除外淀粉样变;高锰酸钾化刚果红染色(+)(图 1D)。确诊为:气管支气管淀粉样变。患者放弃治疗并已失访。



A:肺窗;B:纵隔窗;C: 纤维支气管镜见气管下端与隆突;D: 组织高锰酸钾化刚果红染色(×100)

图 1　气管支气管肺淀粉样变患者胸部 CT、纤维支气管镜以及组织病理观察

[**通信作者**] 吴国明,E-mail: guoming_wu@sina.com

[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130106.1001.001.html(2013-01-06)

(下转 393 页)