文章编号:1000-5404(2013)18-1941-06

论著

电针对轴突生长导向因子-1和臂板蛋白3a在局灶性脑梗死大鼠脑皮质表达的影响

吕 凯,李 凤,龚 标,李学智,黄思琴,伍 芳,王 力 (401331 重庆,重庆医科大学中医药学院)

[摘要] **目的** 观察局灶性脑梗死大鼠皮质轴突生长导向因子-1(netrin-1,Ntn1)和臂板蛋白3a(semaphorin-3a,sema3a)的表达及电针干预对其表达的影响。探索Ntn1与sema3a在电针对脑梗后神经可塑性影响中的作用。**方法** 将130只雄性SD大鼠分为正常组($n=10$)、模型组($n=60$)及电针组($n=60$)。利用线栓法制作大脑中动脉闭塞模型。分别在术后1、3、7、14 d时,对术后大鼠进行神经功能评分(modified neurologic severity scores,mNSS),利用免疫组化检测缺血侧大脑脑皮质中Ntn1、sema3a、神经丝蛋白200(NF200)分布和表达,免疫印迹法检测缺血侧大脑皮质Ntn1和sema3a的蛋白表达。**结果** 免疫组化结果显示在各个时相点大鼠脑皮质均表达Ntn1和sema3a,主要集中在细胞质阳性表达。Western blot检测结果显示,与正常组相比,模型组Ntn1蛋白的表达水平在脑梗死后1 d即开始明显上升($P<0.01$),3 d时呈上升趋势($P<0.01$),7 d时达峰值($P<0.01$),14 d时仍显著高于基础水平($P<0.01$),电针组与模型组相比,Ntn1蛋白表达趋势相同,但表达量明显高于模型组,术后1、3、7、14 d时有统计学差异($P<0.05$,$P<0.01$)。与正常组相比,模型组sema3a蛋白的表达水平在术后1 d即开始上升($P<0.01$),7 d时达高峰($P<0.01$),14 d时仍高于基础水平($P<0.01$)。同时相点电针组与模型组相比sema3a均呈现低表达,1、3 d和7、14 d时有统计学差异($P<0.05$,$P<0.01$),峰值同样在7 d时出现。Western blot检测结果与免疫组化分析结果基本相符。7、14 d时电针组与模型组相比mNSS评分存在统计学差异($P<0.05$),14 d时电针组与模型组相比NF200的表达量存在统计学差异($P<0.05$)。**结论** 局灶性脑梗死后大鼠皮质Ntn1与sema3a表达明显上调,给予电针干预后可提高Ntn1的表达并抑制sema3a的表达,促进轴突的再生与修复,这可能是电针促进脑梗死后神经功能恢复的机制之一。

[关键词] 脑缺血再灌注;电针;轴突生长导向因子-1;臂板蛋白3a
[中图法分类号] R245.97;R446.5;R743.33 [文献标志码] A

Effect of electro-acupuncture on expression of netrin-1 and semaphorin 3a in rat cortex after middle cerebral occlusion

Lyu Kai, Li Feng, Gong Biao, Li Xuezhi, Huang Siqin, Wu Fang, Wang Li (College of Chinese Traditional Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing, 401331, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the expression of netrin-1 (Ntn1) and semaphorin-3a (sema3a) in the cortex of rats after middle cerebral occlusion (MCAO), and determine the effect of electro-acupuncture (EA) intervention on their expression, so as to explore the roles of Ntn1 and sema3a in neural plasticity after cerebral infarction. **Methods** A total of 130 male Sprague Dawley (SD) rats were randomly divided into control group ($n=10$), model group ($n=60$) and EA group ($n=60$, in the acupuncture points PC6 and ST36, 80 to 100 Hz, 1 to 3 mA, 1 to 3 V, for 30 min, performed in 90 min after anesthesia recovery), and further assigned into 4 time point, that is, in 1, 3, 7 and 14 d after model establishment. Modified neurologic severity scores (mNSS) were carried out to evaluate neurologic injury at every time point. Immunohistochemical assay was used to detect the expression and distribution of Ntn1, sema3a and NF200 in the cortical ischemic region. Western blotting was employed to detect the expression of Ntn1 and sema3a in the affected cortex. **Results** Immunohistochemical results showed that the rat brain cortex expressed Ntn1 and sema3a at every time point, and they mainly located in the cytoplasm. Western blotting indicated that the model group had higher expression of Ntn1 at 1 d ($P<0.01$), kept in elevation at 3 d ($P<0.01$), reached peak at 7 d ($P<0.01$), and maintained still higherat at 14 d than normal levels ($P<0.01$). Compared with the control group, the expression of

[基金项目] 重庆市自然科学基金(CSTC2010BB5380)
[通信作者] 龚 标,电话:(023)65712062,E-mail:bill.tcm@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121128.0911.003.html(2012-11-28)

Ntn1 in EA group had the same trend, but the expression level was significantly higher than the model group, with significant differences in 1, 3, 7 and 14 d ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the control group, sema3a protein level in the model group began to rise in 1 d after model surgery ($P<0.01$), increased and reached the peak in 7 d ($P<0.01$), and was still higher than the normal level in 14 d ($P<0.01$). Compared to the model group, EA group presented low expression of sema3a at the same time point, with significant differences in 1, 3, 7 and 14 d ($P<0.05$, $P<0.01$), and reached peak in 7 d. The results of Western blotting and immunohistochemical assays were basically consistent. Compared with model group, the mNSS of EA group had significant differences in 7 and 14 d ($P<0.05$). Significant difference was seen in the expression of NF200 between model group and EA group in 14 d ($P<0.05$). **Conclusion** Cerebral infarction significantly up-regulates the expression of Ntn1 and sema3a. EA intervention improves Ntn1 expression but suppresses sema3a, and promotes axon regeneration and repair, which may be one of the mechanisms that EA promotes the recovery of neurological function after cerebral infarction.

[**Key words**] middle cerebral occlusion; electro-acupuncture; netrin-1; semaphorin-3a

Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2010BB5380). Corresponding author: Gong Biao, Tel: 86-23-65712062, E-mail: bill.tcm@163.com

电针对脑梗死患者有确切的临床疗效,其作用机制近些年来也一直是国内外研究热点,但其具体机制仍不清晰,已有动物实验[1]证明,电针可提高缺血半暗带 NgB 表达,诱导脑缺血耐受,从而减轻脑缺血再灌注损伤,改善急性脑梗死大鼠的神经传导通路,减少 Nogo-A 和 NgR 在脑组织内的表达,促进神经功能缺失症状的恢复[2]。脑梗死后神经功能恢复的程度与神经的可塑性密切相关,其中轴突导向分子对轴突出芽的作用越来越受重视,目前明确的轴突导向分子主要包括 Netrins、Slits、Ephrins 和 Semaphorins 4 个家族。Netrins 家族是最早在神经系统中发现的可溶性轴突导向因子,轴突生长导向因子-1(netrin-1,Ntn1)可与不同受体结合,发挥轴突导向、促进轴突的生长及分支形成、指导干细胞迁移、促存活等作用[3]。臂板蛋白 3a(semaphorin-3a,sema3a),属于 Semaphorins 家族,是一种轴突生长抑制因子,可以特异性的引起轴突生长锥萎缩,阻止神经突起的分叉,抑制轴突延伸[4]。本实验采用大鼠局灶性脑梗死模型,观察脑梗死后 Ntn1 和 sema3a 在皮质的动态表达以及电针对表达的影响,并观测神经丝蛋白(neurofilament, NF)200 表达,反映轴突再生修复的情况[5],探讨电针对脑梗死后神经轴突可塑性的影响与 Ntn1 及 sema3a 的关联性。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

成年健康 SD 雄性大鼠 130 只,SPF 级,体质量 280~300 g,由重庆医科大学动物中心提供。分为 3 组:正常组($n=10$)、模型组($n=60$)和电针组($n=60$),后 2 组再根据缺血时间(线栓法阻断血管后至取材的时间)分为 4 个时相点:1、3、7、14 d,每个时相点 15 只,共 60 只。

1.2 大鼠局灶性脑梗死模型制备、神经功能评分

参照 Longa 等[6]的方法,以线栓法制备大鼠大脑中动脉缺血(middle cerebral occlusion, MCAO)再灌注模型。参考 Longa 的 5 分制评分标准,在大鼠术后清醒时进行评分:0 分:无神经功能缺失;1 分:不能完全伸展对侧前肢,提尾悬吊时对侧前肢屈曲;2 分:爬行时向对侧转圈,追尾;3 分:爬行时向对侧倾倒;4 分:不能自主行走,意识障碍。评分为 1~3 分大鼠纳入实验,0 分和 4 分者剔出。

1.3 电刺激方法

应用"华佗牌"30 号 1 寸毫针,穴位依据《大鼠穴位图谱的研制》,选取"内关"(PC6),"足三里"(ST36),采用上海医疗仪器厂 G6805 电针仪,刺激参数为疏密波,频率 80~100 Hz,强度以保持针刺局部轻微颤抖为度(电流强度 1~3 mA,电压 1~3 V),留针 30 min。电刺激在大鼠麻醉苏醒后 90 min 进行。

1.4 大鼠神经功能检测

分别于术后第 1、3、7、14 天对 MCAO 大鼠进行神经功能评分(modified neurological severity scores, mNSS)[7],包括运动、感觉、反射和平衡 4 部分,总分为 0~18 分,分值越大,神经功能缺损越严重,正常大鼠为 0 分。

1.5 免疫组化检测 Ntn1、sema3a、NF200 蛋白表达

于相应时相点用 10% 水合氯醛将大鼠深麻醉,剪开右心耳,经左心室灌注磷酸盐缓冲液(PBS,pH 值为 7.25~7.35)250 mL 和 4% 多聚甲醛磷酸盐缓冲液(4% PFA · PBS)200 mL 进行内固定。30 min 后断头取脑,冠状面切取前囟前后 2 mm 部分放入 4% 多聚甲醛溶液中固定 48 h,乙醇梯度脱水,石蜡包埋,做冠状连续切片,切片厚 5 μm,取缺血中心部位(前囟嘴侧 0.2~0.8 mm)脑切片,65 ℃烘箱中烘片 2 h,胃蛋白酶缓冲液修复 10 min,3% H_2O_2 室温下孵育 10 min,5% BSA 封闭20 min,去除 BSA 液,滴加一抗(浓度均为 1∶100),4 ℃过夜,PBS 洗 3 次,加二抗,4 ℃孵育 50 min,DAB 溶液显色,苏木精复染,1% 盐酸酒精分化,氨水返蓝,流水冲洗,梯度乙醇脱水干燥,二甲苯透明,中性树脂封固,镜下观察。Ntn1、sema3a 一抗购自北京

博奥森生物技术有限公司,NF200 一抗购自武汉博士德生物公司;SABC 免疫组化试剂盒和 DAB 显色试剂盒购于武汉博士德生物公司。每只大鼠取相同缺血部位 3 张切片,每张切片随机取梗死周边区 3 个不同的视野拍照(Olympus 光学显微镜,×400),利用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件测定梗死周边区免疫反应阳性产物光密度值。

1.6 Western blot 检测 Ntn1 和 sema3a 的表达

于相应时相点处死大鼠,断头取脑,保留缺血侧大脑皮质新鲜组织,立即放入液氮保存、备用。利用液氮研磨组织,提取蛋白,采用 BCA 法检测蛋白浓度。每孔上样量 100 μg,进行 10% SDS-PAGE 凝胶电泳,电转膜至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉封闭 30 min,孵一抗(抗体稀释浓度为 1∶100),4 ℃过夜后,TBST 漂洗 3 次,孵二抗(兔抗羊,抗体稀释度为 1∶2 500);TBST 漂洗,凝胶成像仪成像,以 β-actin 为内参,以 Quantity One 4.6 (Bio-Rad)图像分析软件进行结果灰度值分析。Ntn1、sema3a 二抗购自北京中杉金桥生物公司,Western blot 操作相关试剂购自上海碧云天公司。

1.7 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 17.0 统计软件,行单因素方差分析、F 检验。若总体均数不等或不全相等时,进行 LSD-t 检验。

2 结果

2.1 神经功能评分

正常组无神经功能缺失,术后 1、3 d 时电针组和模型组之间神经功能评分(mNSS 评分)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。7、14 d 时电针组和模型组的 mNSS 评分差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

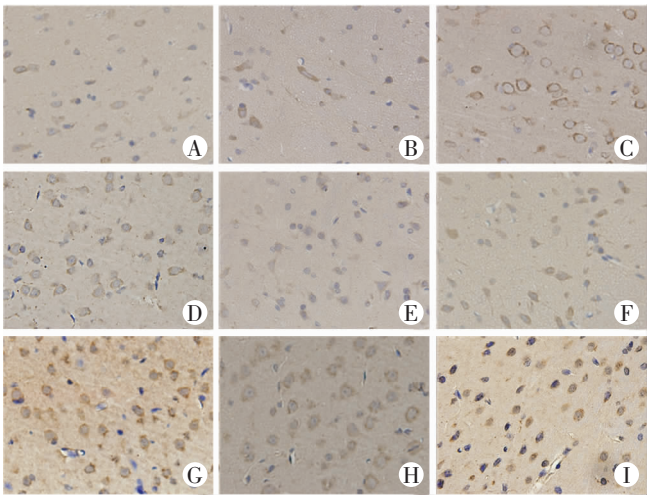
表 1 大鼠神经功能评分比较($n=15$, 分,$\bar{x} \pm s$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d
模型组	8.25 ± 1.39	9.75 ± 1.88	7.88 ± 1.56	6.98 ± 1.64
电针组	8.06 ± 1.21	8.95 ± 1.75	6.79 ± 1.33[a]	5.62 ± 1.21[a]

a:$P<0.05$,与模型组比较

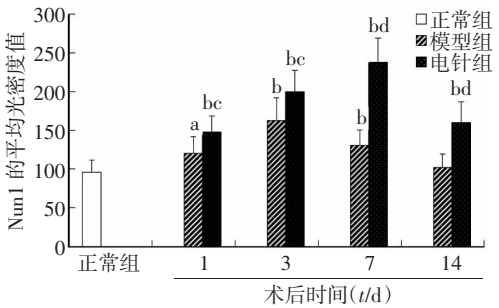
2.2 免疫组化检测各组 Ntn1 与 sema3a 表达

Ntn1 与 sema3a 在正常组及脑梗后大鼠脑皮质均有阳性表达,表达主要集中于细胞质,为粗细不等的棕黄色颗粒。与正常组相比,模型组 Ntn1 在缺血 1 d 后表达即增强($P<0.05$),3 d 时达到高峰($P<0.01$),7 d 表达较最高峰稍有下降,但较正常组仍然维持高位表达($P<0.01$),14 d 时与正常组相比无统计学差异($P>0.05$)。电针组 1 d 时 Ntn1 蛋白表达较模型组上调($P<0.05$),7 d 时到达高峰($P<0.01$),14 d 时仍与模型组之间有统计学差异($P<0.01$)。模型组 Sema3a 蛋白在缺血1 d 表达较正常组显著增加($P<0.01$),3 d 仍呈上升趋势($P<0.01$),7 d 时达峰值($P<0.01$),14 d 较正常组仍有统计学差异($P<0.01$)。电针组 sema3a 的表达趋势与模型组相符,但表达量明显低于模型组,1、3、7、14 d 时与模型组相比有统计学差异($P<0.05$,$P<0.01$)。见图 1~4。



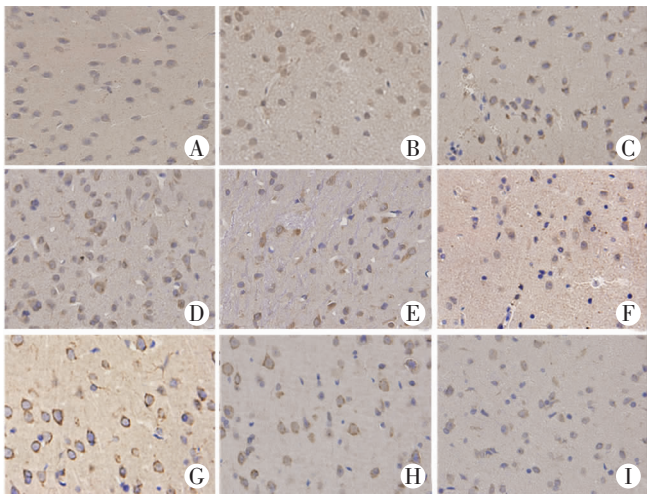
A:正常组;B:模型组 1 d;C:模型组 3 d;D:模型组 7 d;E:模型组 14 d;F:电针组 1 d;G:电针组 3 d;H:电针组 7 d;I:电针组 14 d

图 1 免疫组化检测不同时相点各组大鼠脑皮质 Ntn1 的表达 (SABC ×400)



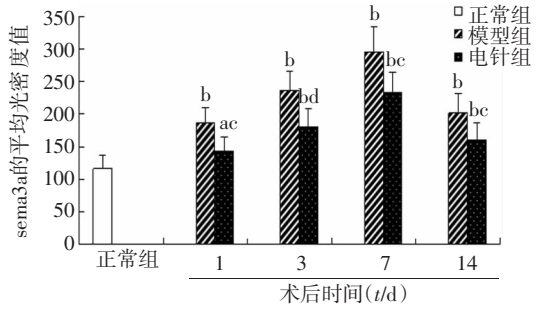
a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与正常组比较;c:$P<0.05$,d:$P<0.01$,与模型组比较

图 2 不同时相点各组大鼠脑皮质 Ntn1 的平均光密度值



A:正常组;B:模型组 1 d;C:模型组 3 d;D:模型组 7 d;E:模型组 14 d;F:电针组 1 d;G:电针组 3 d;H:电针组 7 d;I:电针组 14 d

图 3 免疫组化检测不同时相点各组大鼠脑皮质 sema3a 的表达 (SABC ×400)



a: $P<0.05$, b: $P<0.01$ 与正常组比较;c: $P<0.05$,d: $P<0.01$ 与模型组比较

图4 不同时相点各组大鼠脑皮质 sema3a 的平均光密度值

2.3 Western blot 检测 Ntn1 与 sema3a 的表达

Western blot 检测结果显示各组皮质均有 Ntn1 与 sema3a 蛋白表达。与正常组(基础水平)相比,模型组 Ntn1 蛋白的表达水平在术后 1 d 即开始明显上升($P<0.01$),3 d 时呈上升趋势($P<0.01$),7 d 时达峰值($P<0.01$),14 d 时仍显著高于基础水平($P<0.01$),电针组与模型组相比,Ntn1 蛋白表达趋势相同,但表达量明显升高,1、3、7、14 d 时有统计学差异($P<0.05$,$P<0.01$)。与正常组(基础水平)相比,模型组 sema3a 蛋白的表达水平在术后 1 d 即开始上升($P<0.01$),7 d 时升高达高峰($P<0.01$),14 d 时仍高于基础水平($P<0.01$)。电针组与模型组同时相点相比均呈现低表达,1、3 d 和 7、14 d 时有统计学差异($P<0.05$, $P<0.01$),峰值同样在 7 d 时出现。Western blot 检测结果与免疫组化分析结果基本相符。见图 5~7。

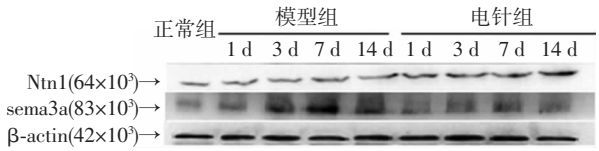
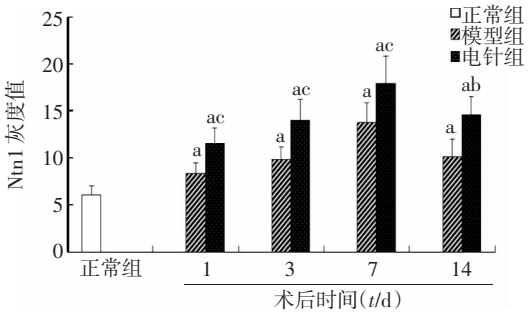


图5 Western blot 检测不同时相点各组大鼠脑皮质 Ntn1 与 sema3a 的表达

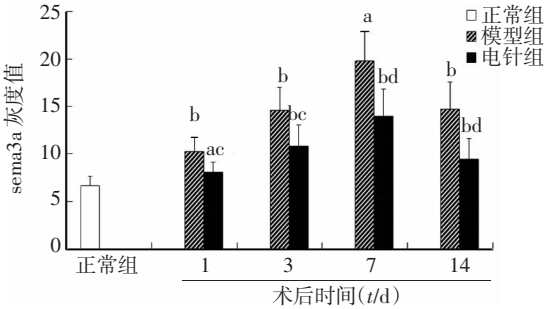


a: $P<0.01$ 与正常组比较;b: $P<0.05$,c: $P<0.01$ 与模型组比较

图6 不同时相点各组大鼠脑皮质 Ntn1 的灰度值

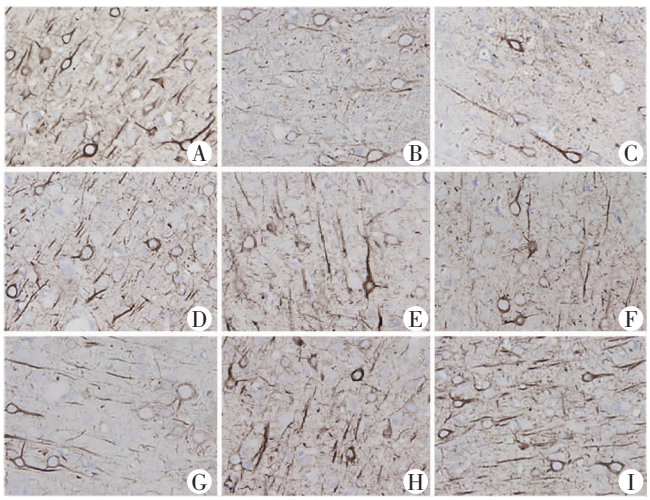
2.4 免疫组化检测 NF200 的表达

正常组大鼠大脑皮质 NF200 阳性表达主要为神经元胞体和一些不同走向的神经纤维,阳性纤维着棕黄色,分布密集,粗细均匀,呈条索状走向。模型组和电针组在手术后 1 d 可见梗死灶周边的 NF200 阳性纤维分布稀疏,排列紊乱,粗细不均,着色浅淡,电针组与模型组相比存在统计学差异($P<0.01$)。电针组与模型组 NF200 表达量均在 3 d 时达最低值。术后 14 d,模型组梗死灶边缘区皮质 NF200 阳性纤维与 1 d 相比少量增多($P<0.01$),电针组阳性纤维与 1 d 相比数量明显增多($P<0.01$),分布密集,纤维增粗,呈辐射状,向梗死灶方向延伸,14 d时电针组与模型组相比 NF200 表达量存在统计学差异($P<0.05$)。1、3、7、14 d 时模型组、电针组与正常组相比 NF200 表达量均存在统计学差异($P<0.01$)。见图 8、表 2。



a:$P<0.05$, b: $P<0.01$,与正常组比较; c: $P<0.05$, d: $P<0.01$,与模型组比较

图7 不同时相点各组大鼠脑皮质 sema3a 的灰度值



A:正常组;B:模型组 1 d;C:模型组 3 d;D:模型组 7 d;E:模型组 14 d;F:电针组 1 d;G:电针组 3 d;H:电针组 7 d;I:电针组 14 d

图8 免疫组化检测不同时相点各组大鼠脑皮质 NF200 的表达 (SABC ×400)

表2 不同时相点各组大鼠脑皮质 NF200 的表达 ($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d
正常组	102.73±12.05	–	–	–
模型组	51.32±5.23[a]	35.02±4..22[a]	49.02±4.77[a]	71.01±8.01[ad]
电针组	61.25±6.98[ac]	50.77±5.01[ac]	68.53±6.51[ac]	82.34±9.17[abd]

a: $P<0.01$,与正常组比较; b: $P<0.05$, c: $P<0.01$ 与模型组比较; d: $P<0.01$,与 1 d 比较

3 讨论

内关为心包经穴,心主神明,心主血脉,心包为心的护卫,代君行令,取内关穴可通窍醒神、通血脉行气血,实现对元神的调节作用。足三里为足阳明经合穴,阳明经为多气多血之经,阳明经气血通畅正气得以扶助,才能使机体功能逐渐恢复,故电针足三里可以通过益气养血、行气活血而活血化瘀。内关与足三里两穴

相配可以醒脑开窍、畅通气血。

脑梗后的神经功能恢复主要依靠神经的可塑性和功能重组[8]。中枢神经损伤后在适当的环境下可产生新生的轴突突起,称为出芽,反应性的轴突出芽的定位及数量与卒中后功能的恢复有密切关系,由于增加树突分支可以提供更多胞膜进行突触发生,建立轴-树连接,因此树突分支的增加也视为神经再生的重要部分[9],而神经系统的正确形成有赖于轴突导向因子的引导与促进,其通过吸引与排斥的方式调节生长锥的生长,从而使新生突起精确到达靶目标。本研究讨论的 Ntn1 与 sema3a 正是近年热门的两种轴突导向因子。

netrins 是一类结构上与组织基底膜的结构成分层粘连蛋白(laminin)相关且进化上高度保守的可分泌蛋白,目前哺乳动物中已经鉴定出来的 netrins 分子包括3种分泌型(Ntn1、3、4)和两种跨模型(netrin-G1、G2),其中 Ntn1 是发现最早也是作用最强的[10]。Ntn1 可通过与其受体结合介导短程和远程轴突导向并可促进及调节轴突的生长与分支的形成,因其受体 DCC 和 Unc5B 必须依赖 Ntn1 的存在而维持细胞的存活,否则将触发促凋亡信号导致细胞死亡,Ntn1 同时可发挥促存活作用,减轻脑缺血损害[11-12]。本实验结果显示,手术后各组缺血周边区的神经元胞体中 Ntn1 的表达均较正常组有所增高,与 Liu 等[3]的研究结果基本相符,说明 Ntn1 很可能参与脑缺血后的神经修复,而电针可以进一步提高脑缺血后 Ntn1 的表达,从而提高轴突的可塑性,有利于脑缺血后的突触重建和功能恢复,同时也可发挥其促存活作用,在一定程度上有助于减小梗死面积。

sema3a 是一种抑制性轴突导向因子,通过与受体 Neuropilin1(Nrp-1)结合,在神经发育过程中特异性诱导轴突末端生长锥崩解,引导轴突生长方向的逆转,同时其可以抑制神经突起的分叉,阻碍轴突终末的形成,并抑制轴突延伸,从而发挥轴突的靶向导航作用,确保建立精确有效的神经网络[4]。sema3a 可在脑损伤后形成的胶质瘢痕中表达,可对神经元突起延伸通过瘢痕起到抑制作用[13]。在鼠脑陈旧性梗死灶及周围组织中,sema3a 及其受体 Nrp-1 长期维持上调表达,提示 sema3a 可能在脑卒中后的神经修复过程中起到抑制神经轴突再生的作用[14-15]。尤其在大脑皮层受损后,轴突发芽主要增加皮层内部神经元之间的连接[16],病灶周围处于应激状态的存活神经元和相关胶质细胞可分泌 sema3a,继而被周围神经元表面 Nrp-1 所识别,激活胞内信号,导致轴突生长锥坍塌,同时在病灶周边形成抑制轴突发芽的区域[17]。在成年动物神经系统损伤后,sema3a 可能通过诱导轴突损伤,对轴突再生产生消极影响,阻碍新的轴突网络的建立形成,并且进一步诱发神经元损伤甚至凋亡[18]。在脊髓损伤模型中,阻断 sema3a 与 Nrp-1 之间的结合,能够促进神经修复再生[19]。本实验结果显示脑梗死后各组大鼠 sema3a 的表达均较正常组有所升高,而电针组 sema3a 上调的趋势明显低于模型组,说明抑制 sema3a 的表达可能是电针促进脑梗死后神经修复机制之一。

2005年的一项研究[20]指出:卒中会导致梗死灶周围皮质轴突萌发,而神经生长相关蛋白以及神经生长抑制蛋白在轴突萌发反应期均有表达,缺血性脑卒中发生后的短期内梗死灶周围出现促神经生长基因高表达,抑制基因低表达,他们共同的作用促使了卒中后轴突的萌发。本实验结果表明电针恰可维持 Ntn1 高表达而抑制 sema3a 的表达从而为轴突的出芽提供更多的空间与时间,术后3 d时,大鼠神经功能缺损最严重,同时 NF200 的光密度值最低,可能由缺血再灌注损伤引起,7、14 d时电针组大鼠神经功能恢复优于模型组,提示脑梗死后的电针干预更适合于长期的康复治疗,而非短期急性干预。

参考文献:

[1] 谢亚宁, 王枫, 王强, 等. 电针对脑缺血再灌注大鼠脑红蛋白的影响[J]. 针刺研究, 2012, 37(5): 380-384.

[2] 伍芳, 龚标, 李学智, 等. 电针对局灶性脑梗死大鼠 Nogo-A 及其受体 NgR 和运动诱发电位的影响[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(3): 228-232.

[3] Liu N, Huang H, Lin F, *et al*. Effects of treadmill exercise on the expression of netrin-1 and its receptors in rat brain after cerebral ischemia [J]. Neuroscience, 2011, 194: 349-358.

[4] Shirvan A, Kimron M, Holdengreber V, *et al*. Anti-semaphorin 3A antibodies rescue retinal ganglion cells from cell death following optic nerve axotomy[J]. J Biol Chem, 2002, 277(51): 49799-49807.

[5] Zhang G, Zhang J H, Feng J, *et al*. Electrical stimulation of olfactory bulb downregulates RGMa expression after ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Brain Res Bull, 2011, 86(3/4): 254-261.

[6] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, *et al*. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.

[7] Chen J, Li Y, Wang L, *et al*. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats [J]. Stroke, 2001, 32(4): 1005-1011.

[8] Hoang S, Liauw J, Choi M, *et al*. Netrin-4 enhances angiogenesis and neurologic outcome after cerebral ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2009, 29(2): 385-397.

[9] Nudo R J. Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage[J]. Curr Opin Neurobiol, 2006, 16(6): 638-644.

[10] 黄欢. 跑台运动训练对脑缺血损伤大鼠 netrin-1 及其受体 DCC、Unc5B 表达的影响[D]. 福州: 福建医科大学, 2011: 42-46.

[11] Wu T W, Li W W, Li H. Netrin-1 attenuates ischemic stroke-induced apoptosis[J]. Neuroscience, 2008, 156(3): 475-482.

[12] Tang X, Jang S, Okada M, *et al*. Netrin-1 mediates neuronal survival through PIKE-L interaction with the dependence receptor UNC5B

[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(6): 698 – 706.
[13] Fiore R, Puschel A W. The function of semaphorins during nervous system development[J]. Front Biosci, 2003, 8: s484 – s499.
[14] Hou S T, Keklikian A, Slinn J, *et al*. Sustained up-regulation of semaphorin 3A, Neuropilin1, and doublecortin expression in ischemic mouse brain during long-term recovery[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 367(1): 109 – 115.
[15] Pasterkamp R J, Verhaagen J. Semaphorins in axon regeneration: developmental guidance molecules gone wrong? [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2006, 361(1473): 1499 – 1511.
[16] 王雪晶, 方燕南, 马明明, 等. Ephrin-A5在脑梗死大鼠脑组织中的分布和动态表达[J]. 中国病理生理学杂志, 2009, 25(2): 259 – 263.
[17] Klebanov O, Nitzan A, Raz D, *et al*. Upregulation of Semaphorin 3A and the associated biochemical and cellular events in a rat model of retinal detachment [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009, 247(1): 73 – 86.
[18] 陶玉倩, 田青, 叶文华, 等. 体外培养的大鼠皮层神经元氧糖剥夺后Sema3A、Nrp-1 mRNA表达上调与轴突网络损伤的关系[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2011, 32(2): 186 – 190.
[19] Kaneko S, Iwanami A, Nakamura M, *et al*. A selective Sema3A inhibitor enhances regenerative responses and functional recovery of the injured spinal cord[J]. Nat Med, 2006, 12(12): 1380 – 1389.
[20] Carmichael S T, Archibeque I, Luke L, *et al*. Growth-associated gene expression after stroke: evidence for a growth-promoting region in peri-infarct cortex[J]. Exp Neurol, 2005, 193(2): 291 – 311.

(**收稿**:2013-03-08;**修回**:2013-05-27)
(编辑 王小寒)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2013)18-1946-01

胃血管球瘤CT诊断1例

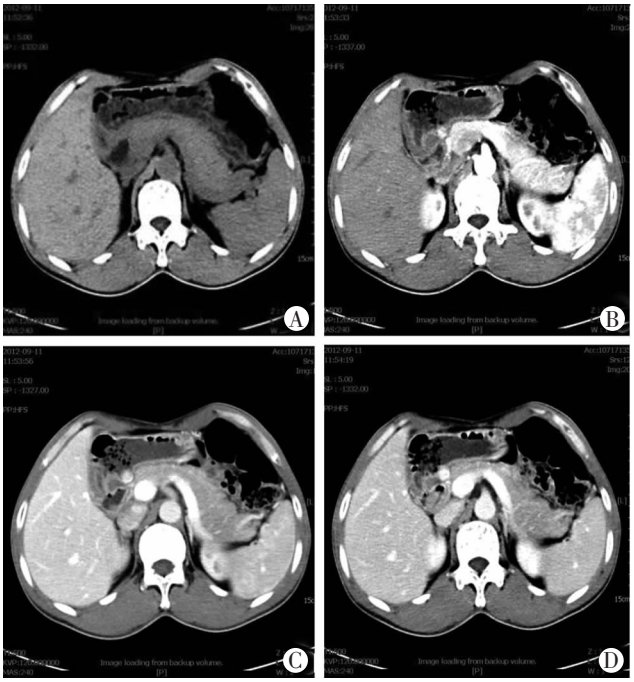
卢 红,蔡 萍,高 芬 (400038 重庆,第三军医大学西南医院放射科)

[**关键词**] 胃;血管球瘤;CT
[**中图法分类号**] R732.2 [**文献标志码**] B

血管球瘤(glomus tumor,GT)是一种少见的软组织肿瘤,原发于胃的血管球瘤更少见,发病率约为同期胃肠间质瘤的1%[1]。我院收治1例,现报告如下。

1 临床资料

患者,男性,48岁,10余年前无明显诱因出现上腹部疼痛不适,呈持续性胀痛,伴轻度发热及恶心呕吐,全身乏力,进食后症状有所缓解,无皮肤巩膜发黄,无放射及牵扯痛,无心慌气紧,院外检查后考虑为"胃病",经治疗后疼痛缓解,未进一步诊治,后反复发作;2012年8月上腹部疼痛再次发作,遂于9月9日来我院就诊。自发病以来,患者精神、睡眠可,食欲下降,二便自解,体质量明显减轻。查体:营养较差,腹软,上腹部轻压痛,无肌紧张及反跳痛,未扪及明显包块。实验室检查:血常规、大小便、肝肾功能正常。外院胃镜检查考虑间质瘤可能。我院CT(图1)提示:胃窦小弯黏膜下肌层内见直径约1.0 cm软组织密度结节,平扫CT值为41(30~54) HU,增强扫描明显强化,动脉期CT值为107(82~130) HU,随时间推移持续强化,门静脉期CT值为143(124~158) HU,平衡期CT值为146(126~159) HU。CTA:见结节状肿瘤染色。临床考虑胃窦间质瘤可能性大,于9月17日行"开腹胃间质瘤切除术"。手术所见:在胃窦部后壁触及约2 cm×1.5 cm局限性病灶,边界清楚,质中,移动度好,完整切除病灶。病检:灰褐色不规则组织1块,大小2.0 cm×1.5 cm×1.0 cm,黏膜下见一结节,直径0.8 cm,病理诊断:胃窦血管球瘤。患者术后恢复良好,进食流食后无不适,查体无阳性体征,于2012年9月26日出院。



A:CT平扫横轴位示胃窦小弯侧软组织密度结节影,密度均匀;B:CT增强扫描动脉期横轴位示肿瘤边缘明显强化;C、D:CT增强扫描门脉期及平衡期横轴位示肿瘤呈持续性强化,清楚显示肿瘤位于黏膜下

图1 胃血管球瘤患者胃部CT表现

[**通信作者**] 蔡 萍,电话:(023)68765419,E-mail:pingc@mail.tmmu.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130910.1812.014.html(2013-09-10)

(下转1951页)