维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2005年第14卷第4期
J Regional Anat & Operative Surg, 2005, Vol.14, No.4

脑组织 c-fos 的表达和急性高眼压诱导的视网膜缺血再灌注损伤研究进展

Progress of c-fos expression in brain tissue in relation to retinal ischemic reperfusion injury induced by acute oculi hypertonia

高云仙[1]，甘子明[2]　(1.解放军第四七四医院全军眼科中心；2. 新疆医科大学解剖教研室，新疆 乌鲁木齐 830011)

[关键词] 视网膜；缺血再灌注；脑；c-fos
[中图分类号] R774　[文献标识码] B　[文章编号] 1672－5042(2005)04－0272－02

青光眼时眼压升高能造成视网膜缺血性损害，而在视觉传导通路中，如果一组神经元受到损害，那么在其通路远端的承担相同功能的神经元也会出现退行性改变。在这种损害过程中，c-fos 的作用愈来愈受到关注。正常情况下，c-fos 与细胞的生长分化繁殖密切相关。病理情况下，早期认为它的出现与神经细胞的自我修复有关，但近年的研究表明，它与脑组织继发损害的关系十分密切。

1　c-fos 在脑组织的表达

1.1　c-fos 分子和检测

c-fos 是一种癌基因，包括神经元在内的绝大多数正常细胞中有低水平的表达，其表达产物是细胞核的磷酸蛋白(Fos 蛋白)，后者形成 DNA 结合蛋白复合物并通过选择性的启动子刺激转录。细胞在受到各种刺激后 c-fos 迅速表达，表达产物维持时间短暂，故称早期快反应基因(immediate early genes，IEGS)。

利用 c-fos 癌基因探针或该基因表达产物 Fos 蛋白的抗体孵育切片，然后用原位杂交组化法或免疫组化法就可以检测 c-fos 癌基因的表达。该方法自建立以来，发展极为迅速，实验周期短，且能够将所刺激的某一功能系多级神经元依次显示出来。

1.2　c-fos 在脑内的分布特征

中枢神经系统内 c-fos 表达因刺激不同而存在差异。应急诱导的表达多见于室旁核(PVN)背、腹侧富含 CRF 和 ACTH 神经元的小细胞区[1]，也可发生在隔区、孤束核等部位。脱水诱发的 c-fos 则主要存在于 PVN 侧区与渗透压变化相关的大细胞区。高渗透压改变所致的 c-fos 主要密集于室周核与穹隆下器官[1]。Hsu 观察大鼠局部脑缺血可导致明显而短暂的 c-fos 等表达增强[2]，于再灌注 30～90 min 达高峰，4 h 后减少。电刺激大鼠的后肢运动/感觉皮质后，丘脑、桥脑核、苍白球和小脑等均出现显著的局限性 c-fos 免疫阳性标记。

1.3　c-fos 脑内表达的调控机制

大量实验显示 Glu-NMDA 受体激活是中枢神经系统(CNS) IEG 表达的关键因素，而受体活化引起的细胞内 Ca^{2+} 和蛋白激酶 C(PKC)第二信使系统是 IEGs 表达的必要条件。

1.3.1　Glu-NMDA 受体系统　Murphy 等认为 Glu 受体活化是刺激 CNS c-fos 基因表达的主要途径[3]。应用 NMDA 受体拮抗剂能明显减少 c-fos 和 c-jun 的表达。脑缺血与脑损伤对神经细胞 IEGs 的诱导均与 Glu 的释放和 NMDA 受体激活密切相关。Glu 释放激活神经细胞 NMDA 受体，使受体活化而介导 IEGs 表达。

[收稿日期]2005－01－12　[修回日期] 2005－04－05

1.3.2　Ca^{2+} 与 PKC 系统　体外研究发现，在细胞外存在 Ca^{2+} 的情况下，钙通道激动剂 Bayk8644 可诱导 c-fos 表达，而钙通道拮抗剂抑制 c-fos 表达。PKC 抑制剂 H—7 和 Staurosporine 部分取消 c-fos mRNA 表达[3]，提示细胞内 Ca^{2+} 是调控 IEGs 表达的另一主要因素。NMDA 促使 c-fos mRNA 的表达作用与增强磷脂酰肌醇的降解、PKC 激活及钙通道开放有关。细胞内 Ca^{2+} 增加，Ca^{2+} 与钙调素结合，激活 Ca^{2+} 钙调素依赖的蛋白激酶 II(CaMkII)，CaMkII 进入核内，激活 CAMP 应答元件结合蛋白(CREB)的转录激活活性，激活 c-fos 等 IEGs 表达[4]。

2　视网膜缺血再灌注损伤

Geyer 观察到鼠眼压升高能造成缺血损害，主要受累组织视网膜内丛状层将减少 90%，神经节细胞数量减少 80%，研究结果提示 NO 与视网膜损伤有关。Hangi 认为，缺血后再灌注时激活的巨噬细胞和中性粒细胞含有 iNOS，它们能产生大量的 NO，可能导致进一步的毒性自由基形成，从而造成视网膜再灌注损伤。

以往认为，高眼压会引起视神经损害及视野缺损。近年来，人们对急性高眼压诱导的视网膜缺血再灌注损伤做了很多研究。高眼压导致视神经功能损害的病理基础是视网膜神经节细胞(RGC)进行性死亡和神经纤维缺失，RGC 的死亡方式为调亡。

2.1　高眼压 RGC 凋亡的机制

2.1.1　机械学说　眼压升高使视神经细胞轴浆流阻滞于筛板区，线粒体产生的 ATP 不能为轴浆膜所利用，可使轴突蛋白生成和移动减少，导致细胞正常代谢受损而死亡。眼压升高，轴浆阻滞与特定视野损害密切相关，眼压越高，视野缺失越明显[5]。

2.1.2　血流学说　RGC 缺血时，细胞内 ATP 活性下降导致 Na^+/K^+-ATP 酶失活，细胞膜去极化，使 Ca^{2+}-ATP 酶失活，Na^+/Ca^{2+} 交换下降，同时电压门控的 Ca^{2+} 通道开放，细胞内 Ca^{2+} 浓度升高，活性氧大量生成，脂质过氧化物产生对神经元的毒性作用，诱发调亡的发生；另一方面，缺血使谷氨酸释放增加，且细胞膜去极化激活谷氨酸 NMDA 和 AMPA 受体，谷氨酸与其受体结合后促进 Na^+、Cl^-、H_2O 内流，视神经元急性肿胀；并可直接或间接开启 Ca^{2+} 通道，使大量 Ca^{2+} 内流，细胞内 Ca^{2+} 超载，使细胞内脂质蛋白代谢紊乱，蛋白质变性而导致细胞死亡。

2.2　高眼压 RGC 凋亡的刺激因素

高眼压 RGC 凋亡的刺激因素主要有：①神经营养因子的剥夺。高眼压在筛板水平造成 RGC 顺行和逆行轴浆运输阻滞，妨碍神经营养因子流向 RGC 胞体，从而激发细胞调亡。②视网

维普资讯 http://www.cqvip.com

膜缺血。胡怀彬认为当视网膜缺血时,细胞ATP酶活性下降及谷氨酸释放增加,最终导致细胞内Ca^{2+}超载,反应氧大量产生,诱发调亡的产生[6]。③兴奋性氨基酸。Dreyer认为高眼压使受损细胞膜通透性增加,谷氨酸溢至细胞外,高眼压或缺血缺氧损害了Muller细胞清除细胞外谷氨酸的能力[7]。细胞外高浓度的谷氨酸过度刺激了其在细胞表面的受体,尤其是NMDA受体,引起细胞膜内的Ca^{2+}通道开放,结果是细胞内Ca^{2+}超载。过多的Ca^{2+}激活了许多钙敏感酶如一氧化氮合成酶(NOS),生成一氧化氮(NO),其具有自由基性质。大量的Ca^{2+}内流能在线粒体内抑制ATP合成,形成的反应氧中间产物均具有损害性,二者结合导致DNA碎裂。另外在Ca^{2+}内流介导的一系列反应中,通过严重耗尽细胞内能量而间接导致细胞死亡;某些状况下,NO也激活p53,最终导致调亡。④一氧化氮。一氧化氮是无机小分子气体,属自由基结构,高度活泼,弥散速度快,半衰期短,极不稳定。细胞内Ca^{2+}超载,激活NOS,催化L-精氨酸产生NO。NO的存在激活细胞内第二信使cGMP,进一步激活蛋白激酶,通过一系列机制影响细胞代谢过程;刺激RGC产生大量的超氧化物诱导RGC调亡;引起细胞核酸亚硝酰化,破坏DNA的螺旋结构,导致细胞损伤;与某些铁原子结合,抑制与细胞呼吸有关的关键酶的活性,破坏神经元。⑤神经生长因子的损害作用。实验表明,当视网膜缺血,视乳头小星形胶质细胞的数量增加、活性增强,并释放神经生长因子,该神经生长因子可直接杀死视网膜神经元。⑥缺锌。锌主要分布在眼视网膜色素上皮层和感光细胞的内节。实验表明,锌可降低缺血时RGC的死亡率,通过下调NMDA受体活性可阻止GABA-A受体对缺血导致的神经节细胞损害而起保护作用。缺锌可提高RGC对缺血的敏感性。

2.3 视网膜缺血再灌注损伤对中枢视觉系统的影响

近年的研究表明,急性青光眼致视网膜缺血再灌注损伤会向中枢视觉系统发展,青光眼可能是整个视觉系统的一种神经退变性疾病。近20年来,研究表明在中枢神经系统,如果一组神经元受到损害,那么在其通路远端的承担相同功能的第二组神经元,可能会出现退行性改变。如果视网膜神经节细胞的轴突被切断,那么不仅输送到外侧膝状体(LGN)的远端轴突会发生变性,与这些轴突形成突触的LGN神经元也将发生变性。在某些情况下,位于视皮质的第三组神经元也会变性[8]。在实验性青光眼模型中观察到的LGN和视皮质神经元特异性蛋白的表达变化究竟是跨神经元变性的结果,还是独立的可塑性变化,或者两者兼而有之,仍需进一步研究。

目前大部分有关青光眼脑损害的证据均来自实验性青光眼动物模型,人们对人青光眼脑部变化的了解相当有限,有待于采用多学科的方法评价青光眼中枢视觉系统的变化,更好的认识这一疾病。

[参考文献]

[1] Sharp FR, Sagar SM, Hichs K, et al. c-fos mRNA, Fos, and Fos-related antigen induction by hypertonic saline and stress[J]. J Neurosci, 1991, 11(8):2321-2331.

[2] Hsu CY, An G, Liu JS, et al. Expression of immediate early gene and growth factor mRNAs in a focal cerebral ischemia model in the rat[J]. Stroke, 1993, 24(12 suppl) 178.

[3] Murphy TH, Worley PF, Baraban JM. L-type voltage-sensitive calcium channels mediate synaptic activation of immediate early genes[J]. Neuron, 1991, 7(4): 625-635.

[4] Sheng M, Creenberg ME. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system[J]. Neuron, 1990, 4(4): 477-485.

[5] Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy[J]. Am J Ophthalmol, 1992, 113(4): 447-452.

[6] 胡怀彬.青光眼视神经保护治疗的进展[J].眼科,2002,11(5):308-312.

[7] Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma[J]. Arch Ophthalmol, 1996, 114(3): 299-305.

[8] 戴毅.青光眼与中枢视觉系统[J].国外医学眼科学分册,2003,27(4):209-212.

(编辑:兰阳军)

(上接257页)

点[1]。到注射室进行治疗的病人,常需要数天甚至一天数次注射,如能记住病人的名字,则更能让病员感到护士的关注,从而消除紧张、恐惧心理。要善于抓住与病人交谈的契机。无论病员做何种注射前,都必须用语言与病员进行沟通,以解除其思想顾虑和负担,取得积极配合。谈话要有针对性,与病员交谈不是闲聊,而应是有主题,有目的的交谈。要针对病员年龄,性格,职业的不同,选择不同谈话方式和内容,要紧紧围绕病员的病情和治疗。不要海阔天空,漫无边际,要善于控制谈话的局面,将谈话控制在对治疗有帮助的范围内。要多安慰和鼓励病员,人身逆境,面对不幸时,希望得到别人的安慰和鼓励。对于老人及感情脆弱的病人,要多用安慰性语言。对于小孩,要多用鼓励性语言。

3.2 善用非语言交流

非语言交流是不使用语言的交流,通过人的目光、表情、动作和空间距离等来进行人与人之间的信息交流。非语言交流除了能辅助有语言的作用外,还具有较强的表现力、吸引力,又可跨越语言不通的障碍。所以比语言性信息更富有感染力。非语言交流的信息是不间断的,而语言交流的信息是间断的。而非语言交流的信息是连续的,只要人与人在一起就会自然而然地传递信息[2]。因此,有人认为非语言交流的重要性甚至超过语言性沟通在为病员进行注射时,要善用非语言交流。护理过程中常用的非语言信号系统包括面部表情,目光接触,身体的姿势和运动,以及必要的触摸(对儿童、重病员)。有时对病员的关心体贴,可以体现在一个细微的动作中。如摸摸发热病人的额头,在为病员注射完毕后帮病人把衣袖放下。病员在注射室由于各种原因产生恐惧心理,不仅影响治疗效果,而且也体现了护理工作的好坏。通过与病员语言沟通、非语言交流和高超熟练的业务操作能力等护理干预,不仅能服务于病员,还可以提高自己的专业理论水平与交往技能,医院也可因此而产生明显的社会和经济效益,使门诊注射室真正成为医院的窗口。

[参考文献]

[1] 江华容,张晓芳,朱春丽,等.内科住院病人有关护理问卷调查结果与分析[J].护士进修杂志,1997,12(3):46.

[2] 喻启玲.非语言交流在门诊体检工作中的应用[J].局解手术学杂志,2005,14(2):封三.

(编辑:左艳芳)