

· 论 著 ·

小鼠严重颅脑撞击伤早期咪唑安定-氯胺酮对肝脏 GR 与海马 NR1 变化的影响*

屈 强¹, 史 忠², 粟永萍^{2△}

(1. 泸州医学院附属医院麻醉科, 四川 646000; 2. 第三军医大学全军复合伤研究所, 重庆 400038)

摘要:目的 研究小鼠闭合性严重颅脑损伤(TBI)后肝脏糖皮质激素受体(GR)、海马 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NR)蛋白功能亚单位 1(NR1)蛋白水平变化及其与血清 TNF- α 、IL-1 β 变化的关系, 以及应用咪唑安定-氯胺酮干预后的变化。方法 利用 BIM-III 型小型多功能动物撞击机对小鼠清醒致伤后将其随机分为 5 组, 即假致伤组(J 组)、致伤对照组(N 组)、致伤后氯胺酮治疗组(K 组)、致伤后咪唑安定治疗组(M 组)、致伤后复合用药治疗组(F 组)。于致伤后 30 min 及 2、8、24、48、72 h 采用 Western blot 免疫印迹法检测大鼠皮质和肝脏 GR 蛋白水平变化, 用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组外周血清中 TNF- α 、IL-1 β 含量。结果 肝脏 GR 蛋白表达在致伤 2 h 开始降低, 8 h 呈现恢复趋势, 72 h 仍未完全正常; 海马 NR1 蛋白表达在致伤后 2 h 开始明显降低, 24 h 基本恢复, 72 h 明显增加; 应用咪唑安定-氯胺酮干预后可明显降低 GR、NR1 蛋白表达的这种变化趋势; 外周血中 TNF- α 、IL-1 β 含量致伤后明显升高, 均具有两个峰值特征, 应用咪唑安定-氯胺酮干预后可明显降低二者的升高。结论 严重 TBI 后存在糖皮质激素抵抗, NR 激活可能是其中一个重要原因。咪唑安定、氯胺酮能明显抑制 HPA 轴的兴奋性, 改善糖皮质激素抵抗, 调控应激反应。其作用机制除直接抑制炎症细胞因子释放外, 还可能有关键性的作用机制, 其中之一可能与调节 NR1 蛋白表达有关。

关键词: 颅脑损伤; 应激; 糖皮质激素受体; 细胞因子; 氯胺酮; 咪唑安定; 小鼠

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.16.002

中图分类号: R651.15; R971.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)16-2092-03

Changes Of GR and hippocampal NR1 and effect of midazolam-Ketamine in mice after severe TBI*

QU Qiang¹, SHI Zhong², SU Yong-ping^{2△}

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. Institute of Combined Injuries of Chinese PLA, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the changes of glucocorticoid receptors (GR) in hepatic tissue's, NR functional subunits 1 (NR1) in hippocampus, and TNF α , IL-1 β in serum, and after midazolam-ketamine administration following severe Traumatic Brain Injury (TBI) mice. **Methods** Severe TBI in mice was performed by a BIM-III biomechanical machine model. In all groups (J, N, K, M, F), at these time points: 30 min, 2, 8, 24, 48, 72 h after TBI, total cytosolic GR in the liver and hippocampal NR1 were detected with Western blot, Cytokine levels of TNF α and IL-1 β were measured by ELISA technique. **Results** Serum TNF α , IL-1 β and cortisol levels increased markedly, and there were two acme in the observe curve. After severe TBI, the hepatic GR was obviously down-regulated at protein levels from 2-72 h, the expression of hippocampal NR1 in protein levels was both markedly reduced at 2 h, 8 h time point, and increased obviously in protein level from 48-72 h after injury. But after midazolam-ketamine administration, these changes was more significant retarded. **Conclusion** There were glucocorticoid resistant in the mice after TBI, These results indicate that it is more benefited to control the over excitation of HPA axis, glucocorticoid resistant and stress response by ketamine and midazolam management. Besides reduced directly inflammatory cytokine, one of mechanisms in nerve centre for this could be adjustment not only activation but expression of hippocampal NR1.

Key words: traumatic brain injury; stress; glucocorticoid receptor; functional subunits 1 of NR; cytokine; ketamine; midazolam; mouse

近年来文献报道严重创伤后机体糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GR)与创伤后应激反应紊乱的发生、继发性全身损害密切相关, 而 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-Methyl-D-Aspartate receptor, NR)在糖皮质激素抵抗(glucocorticoid resistant, GCR)的发生、发展中可能具有重要作用。有研究观察到使用 NR 拮抗剂氯胺酮等可明显抑制小鼠严重烧伤模型中 GR 的下调^[1], 其机制不清。而 NR 拮抗剂和咪唑安定等苯二氮卓受体(GABA)激动剂已被大量研究证实具有脑保护作用。NR 功能亚单位 1(NR1)具有 NR 的电生理和药理学特

性。因此如果能够从 NR1 入手, 进一步研究 GCR 在应激中变化的中枢机制, 并设法进行调控, 将有可能为揭示严重创伤后应激反应紊乱以及防治严重继发性全身损害的发生提供重要的理论与实验依据。

1 材料与方法

1.1 创伤模型制作及分组 取雄性 KM 小鼠 150 只(第三军医大学实验动物中心提供), 体质量为 22~26 g, 用 BIM-III 型小型多功能动物撞击机制作清醒小鼠闭合性严重颅脑损伤(TBI)模型^[2]。将其随机分为 5 组, 每组 30 只。假致伤组(J

* 基金项目: 国家重点基础研究发展规划资助项目(973 项目 01 课题, G1999054201)。△ 通讯作者, E-mail: suyping@yahoo.com。

组)不作撞击,仅固定与其他组相似时间;致伤对照组(N组)于致伤后 10~15 min 腹腔注射 0.9%生理盐水 0.01 mL/g;致伤后氯胺酮治疗组(K组)于致伤后 10~15 min 腹腔注射氯胺酮(上海市第一制药厂生产)10 mg/kg,即注射 0.01%氯胺酮药液 0.01 mL/g;致伤后咪唑安定治疗组(M组)于致伤后 10~15 min 腹腔注射咪唑安定(徐州恩华药业生产)0.3 mg/kg,即注射 0.003%咪唑安定药液 0.01 mL/g;致伤后复合用药治疗组(F组)于致伤后 10~15 min 腹腔注射氯胺酮 10 mg/kg 和咪唑安定 0.3 mg/kg,即注射 0.003%咪唑安定及 0.01%氯胺酮复合药液 0.01 mL/g。

1.2 标本采集 各组均于致伤后 30 min 及 2、8、24、48、72 h 各断头处死 5 只小鼠,经颈动脉收集血液分离血清,用孔径 0.22 μm 微孔滤器除菌后放置于-70℃冰箱保存。收集血液后,迅速取小鼠肝脏组织,冰上分离海马,均置于液氮保存。小鼠肝脏、海马组织各 100 mg 分别加入 1 mL RIPA 组织细胞裂解液(上海申能博彩生物有限公司生产),按说明书操作,提取肝脏总蛋白,采用 Bradford 法测定蛋白浓度,置于-70℃冰箱备用。

1.3 血清 TNF-α、IL-1β 的测定 TNF-α、IL-1β 均采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂盒(晶美生物工程有限公司生产),操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.4 GR/NR1 Western blot 分析 每个样本取 40 μg 蛋白,加入等体积 2×SDS-PAGE 上样缓冲液,混合,99℃变性 5 min

后冰浴,微量加样器上样。经 6%聚丙烯酰胺 100 v 恒压电泳后,80 mA 电转印至 PVDF 膜(过夜),5%牛奶蛋白 37℃封闭 3 h,加入 1:400 稀释 GR/NR1 一抗(兔抗小鼠 GR/NR1, Santa cruz 美国)37℃孵育 3 h, PBST 洗膜后加入单过氧化物酶标记二抗(山羊抗兔 IgG,博士德)37℃孵育 3 h, PBST 洗膜后加入 DAB 显色,采用 Geldoc2000 凝胶成像系统(Bio-Rad 公司美国)成像和分析处理,蛋白含量以 ODu×面积表示。

1.5 统计学方法 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS10.0 统计软件处理,组间比较采用配对样本 *t* 检验,组内采用单因素方差分析,以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清中 TNF-α 含量测定结果 各组 TNF-α 含量于致伤后 30 min 均明显增高($P < 0.01$),8 h 达高峰($P < 0.01$);J 组明显低于其他各组($P < 0.01$);N 组明显高于其他各组($P < 0.01$),但 24 h 后各组间差异逐渐缩小;F 组在伤后 8 h 明显低于其他各组($P < 0.01$),48 h 明显低于 K 组($P < 0.01$),见表 1。

2.2 各组血清中 IL-1β 含量测定结果 各组 IL-1β 含量于致伤后 30 min 均明显增高($P < 0.01$),24 h 达高峰($P < 0.01$);J 组明显低于其他各组($P < 0.01$);2 h 后 N 组明显高于其他组($P < 0.01$);F 组在伤后 8 h 明显低于其他各组($P < 0.01$);但 24 h 后各组间差异逐渐缩小,见表 2。

表 1 各组血清中 TNF-α 含量测定结果 (ng/mL, $\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	30 min	2 h	8 h	24 h	48 h
J 组	0.14±0.058	0.01±0.008	—	—	—
N 组	17.14±2.329*	13.48±1.177*	32.98±3.155	23.03±1.254	14.14±4.460
F 组	15.06±0.470*#	10.55±0.890*#	25.24±1.632#	21.87±1.717	12.6±1.036#
K 组	16.86±1.952*	11.65±0.986*#	28.09±2.662#&	22.82±1.359	14.78±4.600&
M 组	17.26±1.743*	11.99±1.291*#	30.57±2.725#&	22.49±1.490	13.92±2.498

*:与 J 组比较, $P < 0.01$; #:与 N 组比较, $P < 0.05$; &:与 F 组比较, $P < 0.01$ 。—:表示无数据。

表 2 各组血清中 IL-1β 含量测定结果 (ng/mL, $\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	30 min	2 h	8 h	24 h	48 h
J 组	0.012±0.0019	0.007±0.0026	0.003±0.0014	—	—
N 组	0.131±0.0063*	0.111±0.0064*	0.085±0.0151*	0.204±0.0177	0.138±0.0201
F 组	0.130±0.0058*	0.081±0.0054*#	0.070±0.0091*#	0.176±0.0151#	0.120±0.0070#
K 组	0.132±0.0057*	0.093±0.0063*#	0.082±0.0120*#&	0.180±0.0109#	0.128±0.0161
M 组	0.130±0.0058*	0.099±0.0123*#	0.077±0.0060*#&	0.201±0.0138&	0.130±0.048

*:与 J 组比较, $P < 0.01$; #:与 N 组比较, $P < 0.05$; &:与 F 组比较, $P < 0.01$ 。—:表示无数据。

表 3 致伤后各组肝脏 GR 蛋白表达结果 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	致伤后 IOD 与 J 组 IOD 的比值					
	30 min	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h
N 组	0.737±0.098	0.414±0.217	0.452±0.214	0.468±0.263	0.566±0.046	0.509±0.103&
F 组	0.842±0.096*	0.545±0.143*	0.681±0.118*	0.657±0.198*	0.673±0.242*	0.581±0.188*#&
K 组	0.782±0.153*	0.503±0.158*	0.564±0.140*#	0.594±0.243*	0.554±0.166	0.579±0.183*#&
M 组	0.764±0.164#	0.515±0.221*	0.583±0.207*#	0.479±0.125#	0.512±0.212#	0.425±0.222*

*:与 N 组比较, $P < 0.01$; #:与 F 组比较, $P < 0.01$; &:与 M 组比较, $P < 0.01$ 。

表 4 N 组和 F 组海马 NR1 蛋白表达结果($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	致伤后 IOD 与 J 组 IOD 的比值					
	30 min	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h
N 组	0.964±0.104	0.807±0.127	0.858±0.171	0.922±0.135	1.055±0.204	1.137±0.154
F 组	0.975±0.032	0.886±0.231*	0.882±0.129	1.015±0.141*	1.047±0.100	0.990±0.189*

*: 与 N 组比较, $P < 0.01$ 。

2.3 致伤后各组肝脏 GR 蛋白表达 致伤后各组肝脏 GR 蛋白表达在致伤后 30 min 开始均明显降低($P < 0.01$), 2 h 达到最低($P < 0.01$); N 组明显低于其他各组($P < 0.01$); 8 h 后 F 组明显高于其他各组($P < 0.01$); M 组在伤后 72 h 明显低于其他各组($P < 0.01$); 但 24 h 后各组间差异逐渐缩小。蛋白含量均以致伤后 IOD 与 J 组 IOD 的比值表示, 见表 3、图 1。

2.4 N 组和 F 组海马 NR1 蛋白表达 海马 NR1 蛋白表达在致伤后 2 h 开始均明显降低($P < 0.01$), 至 24 h 基本恢复, 72 h 明显增加($P < 0.01$); 2、24 h F 组明显高于 N 组($P < 0.01$); 但伤后 72 h F 组明显低于 N 组($P < 0.01$)。蛋白含量均以 IOD 与 J 组 IOD 的比值表示, 见表 4、图 2。

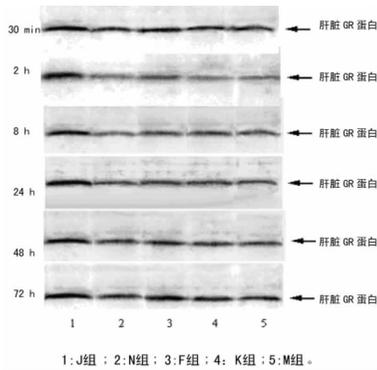


图 1 致伤后各组肝脏 GR 蛋白在不同时间点变化的 Western blot 检测结果

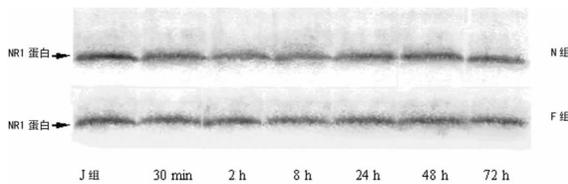


图 2 N 组和 F 组 NR1 蛋白在不同时间点变化的 Western blot 检测结果

3 讨论

应激产生的一系列非特异性神经内分泌反应目的是使机体抵抗力增强, 保持和恢复内稳态。病理应激危害的主要原因之一是由高浓度糖皮质激素(GC)造成的。应激反应程度一般与应激原刺激强度呈正相关, 刺激越强, 反应越强。当刺激原过度强烈, 如严重创伤时, 由于生物机体的高度复杂性, 机体往往不能做出适度反应, 而出现应激紊乱, 甚至危及生命。GC 效应是机体最为重要的应激反应之一, 其中 GR 是 GC 效应发挥的关键环节^[3]。本研究结果表明, 严重 TBI 引起机体中枢和外周 GR 蛋白表达下调, 从而有可能促进过度炎症反应形成和引发全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)等全身继发性损害, 甚至死亡。因此通过采取适当措施, 调控创伤后 GR 的反应具有重要意义。

目前关于麻醉药物、麻醉方法对细胞因子的影响尚有争

议。以往认为, 在单核细胞培养系统中静脉麻醉剂(相当于临床剂量)诱导细胞因子产生, 氯胺酮以剂量依赖性方式抑制内毒素刺激 TNF- α 的分泌, 而在没有内毒素的情况下, 氯胺酮并无作用。但近年研究揭示, 氯胺酮具有直接抑制内毒素诱导的 IL-6、8 分泌的作用^[4-5]。本实验结果显示, 各致伤组 TNF- α 和 IL-1 β 含量伤后 30 min 均明显增高, 24 h 后各组间差异逐渐缩小。F 组明显低于 N 组, 而复合应用两种药物比单独应用时降低更为明显。这也证实了相关研究结果, 氯胺酮等可以明显抑制炎症因子的释放。而 IL-1 β 、TNF- α 与脑创伤密切相关, 因此氯胺酮-咪唑安定在 TBI 模型中能明显降低这两种细胞因子对脑保护和应激调控就具有了更为重要的意义。并且复合应用氯胺酮-咪唑安定后在伤后 48 h 仍然与 N 组有明显差异, 这已经超过了药物的代谢周期, 说明其机制可能存在中枢和外周等多种途径, 尚需进一步的研究说明。

本实验结果显示, 小鼠严重 TBI 后存在 GCR, 肝脏 GR 蛋白表达明显降低^[6], 氯胺酮-咪唑安定虽然没有改变肝脏 GR 蛋白表达变化趋势, 但明显改善了 GR 蛋白表达的降低。各致伤组肝脏 GR 蛋白表达均明显降低, N 组明显低于其他各组, F 组明显高于 K、M 组, 各组间差异随时间逐渐缩小。咪唑安定和氯胺酮复合应用抑制 TBI 后 GR 蛋白表达下调的机制尚不清楚, 可能是抑制了伤后下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴过度兴奋或(和)通过 NR、GABA 等抑制海马 GR 蛋白表达下调, 还可能与神经中枢有效的镇静、镇痛, 作用于交感-肾上腺髓质和 HPA 轴, 减轻创伤后组织损伤、疼痛、失血、缺氧、恐惧等引起的过度应激反应, 从而抑制炎症细胞因子的生成和释放等有重要关系。有文献报道, GC 在海马介导应激性刺激的适应性反应, 在应激后 1 h 海马 GR mRNA 明显下降, 这可能被 NR、GABA 等介导^[7]。氯胺酮和咪唑安定作为通过 NR 和 GABA 作用药物, 在亚麻醉剂量出现明显应激调控作用, 其作用机制之一是否是通过 NR 和 GABA 影响 HPA 轴兴奋性, 还有许多问题尚待阐明。而作者的前期研究也观察到腹腔注射咪唑安定-氯胺酮后可明显降低小鼠死亡率^[2], 因此对严重创伤(如 TBI、烧伤、战伤等)后应激反应早期合理地使用咪唑安定-氯胺酮可能有助于减轻机体应激反应, 利于创伤后恢复, 提高生存率。

海马结构广泛参与了学习、记忆等许多重要的生理过程, 具有全脑缺血变化的全部特点。因此海马是研究 TBI 等脑损伤与 NR 亚单位及其 mRNA 关系的理想对象。激活 NR 将导致 HPA 轴兴奋性增加^[7-8]; NR 激动剂可以升高血皮质醇水平, 而 NR 拮抗剂 AP-5 可抑制谷氨酸引起的促肾上腺皮质激素释放因子释放, 其原因可能是通过 NR 介导影响促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、肾上腺皮质激素释放激素(ACTH)释放, 最终影响 GC 水平。此外 NR 还可能通过某种途径影响海马 GR 蛋白表达量, 而影响 HPA 轴负反馈^[7]; MR 对于皮质激素的亲和力比 GR 高得多, 静息时其结合已基本饱和, 参与基础水平 HPA 轴的负反馈调节; 应激时高水平皮质激素不仅与 MR 结合, 也与 GR 结合通过一定途径抑(下转第 2097 页)

发病过程中有补体的激活和消耗。而预先用 CVF 去除补体后大鼠 BALF 中蛋白和细胞渗出减少,肺水肿程度和病理改变减轻,说明抑制补体确实可减轻 LPS 所致 ALI 的症状。但 BALF TNF- α 、IL-8、ICAM-1 浓度没有明显降低。在本实验中可以看到,抑制补体在 ALI 早期可以明显减轻炎性细胞浸润,但随着时间进程,炎性细胞浸润程度加重,提示在 LPS 导致的 ALI 中,早期的炎性细胞浸润与补体有密切关系,而其后的炎性细胞浸润程度加重则可能与核因子- κ B 的激活调控有关^[11]。Rittirsch 等^[7]2008 年曾报道在 LPS 导致的 ALI 中,补体与病程发展无关。而本实验结果则明确表明,补体参与了 LPS 所致 ALI 的早期病程发展。该文献采用气管内给予 LPS 造模,而作者采用尾静脉注射 LPS 造模。实验结论的不同很可能是这两种不同的造模途径在体内引起的 LPS 清除反应有差异所致。而静脉注射 LPS 造模无疑与临床情况更为接近。LPS 造模在本实验中还观察到对照组在注射生理盐水后肺组织有轻度的炎性细胞浸润,近年来也有文献报道了这一现象^[12]。

本研究表明,在内毒素(LPS)引起的 ALI 发病早期采用抗补体治疗策略能有效减轻早期病理症状,对 ALI 的治疗具有积极的意义和价值,但对 ALI 总体病程的影响尚需系统深入的研究与评价。

参考文献:

- [1] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18):1334.
- [2] Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, et al. Treatment of ARDS[J]. *Chest*, 2001, 120(4):1347.
- [3] Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD, et al. Association of complement activation and elevated plasma-C5a with adult respiratory distress syndrome. Pathophysiological relevance and possible prognostic value[J]. *Lancet*,

1980, 1(8175):947.

- [4] Solomkin JS, Cotta LA, Satoh PS, et al. Complement activation and clearance in acute illness and injury: evidence for C5a as a cell-directed mediator of the adult respiratory distress syndrome in man[J]. *Surgery*, 1985, 97(6):668.
- [5] Mulligan MS, Schmid E, Beck-Schimmer B, et al. Requirement and role of C5a in acute lung inflammatory injury in rats[J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(2):503.
- [6] Proctor LM, Strachan AJ, Woodruff TM, et al. Complement inhibitors selectively attenuate injury following administration of cobra venom factor to rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(8):1224.
- [7] Rittirsch D, Flierl MA, Day DE, et al. Acute lung injury induced by lipopolysaccharide is independent of complement activation[J]. *J Immunol*, 2008, 180(11):7664.
- [8] Sun QY, Chen G, Guo H, et al. Prolonged cardiac xenograft survival in guinea pig-to-rat model by a highly active cobra venom factor[J]. *Toxicon*, 2003, 42(3):257.
- [9] Vogel CW, Muller-Eberhard HJ. Cobra venom factor: improved method for purification and biochemical characterization[J]. *J Immunol Methods*, 1984, 73(1):203.
- [10] 朱元珏, 陈文彬. 呼吸病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:1396.
- [11] 罗真春, 黄燕, 秦开秀, 等. 核因子- κ B 在急性肺损伤小鼠中的动态表达[J]. *重庆医学*, 2009, 38(16):2005.
- [12] 林琴, 王广发, 汤秀英, 等. 地塞米松对内毒素致急性肺损伤大鼠肺的保护作用[J]. *北京大学学报:医学版*, 2006, 38(4):393.

(收稿日期:2010-02-04 修回日期:2010-03-22)

(上接第 2094 页)

制 HPA 轴过度反应。本实验发现,小鼠海马 NR1 蛋白表达于致伤后 2 h 开始明显降低,至 24 h 基本恢复,72 h 明显增加。而 F 组 2、24 h 明显高于 N 组,但伤后 72 h F 组明显低于 N 组。这是一个有趣的现象,当 NR1 蛋白表达降低时,应用咪唑安定-氯胺酮可以减轻这种变化;当 NR1 蛋白表达增高时,却又可以抑制这种增高,即趋向于维持一种稳态。而单独应用咪唑安定-氯胺酮却无此现象,这似乎提示咪唑安定-氯胺酮在小鼠严重 TBI 中调控应激、影响 GR 表达,其作用机制除了通过 NR、GABA 等环路作用影响 HPA 轴兴奋性、通过外周直接作用影响细胞因子释放外,是否还具有其他机制直接影响或维持海马 NR 稳态,从而控制 HPA 轴状态,尚有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] 李军, 史忠, 粟永萍, 等. 安定-氯胺酮对烧伤小鼠肝组织糖皮质激素受体的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2003, 25(2):144.
- [2] 屈强, 史忠, 粟永萍, 等. 清醒小鼠严重颅脑闭合性撞击伤模型的建立[J]. *四川动物*, 2005, 24(1):81.
- [3] Stockner T, Sterk H, Kaptein R, et al. Molecular dynamics studies of a molecular switch in the glucocorticoid recep-

tor[J]. *J Mol Biol*, 2003, 328(2):325.

- [4] Cho JE, Shim JK, Choi YS, et al. Effect of low-dose ketamine on inflammatory response in off-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 102(1):23.
- [5] Kawasaki C, Kawasaki T, Ogata M, et al. Ketamine isomers suppress superantigen-induced proinflammatory cytokine production in human whole blood[J]. *Can J Anaesth*, 2001, 48(8):819.
- [6] 屈强, 史忠, 粟永萍, 等. 清醒小鼠严重颅脑闭合性撞击伤后外周血 TNF- α 、IL-1 β 、皮质醇和肝脏 GR 蛋白表达的变化[J]. *中国急救医学*, 2005, 25(2):97.
- [7] Michailidou Z, Carter RN, Marshall E, et al. Glucocorticoid receptor haploinsufficiency causes hypertension and attenuates hypothalamic-pituitary-adrenal axis and blood pressure adaptations to high-fat diet[J]. *FASEB J*, 2008, 22(11):3896.
- [8] Kaufer D, Ogle WO, Pincus ZS, et al. Restructuring the neuronal stress response with anti-glucocorticoid gene delivery[J]. *Nat-Neurosci*, 2004, 7(9):947.

(收稿日期:2009-06-06 修回日期:2010-01-13)