

· 论 著 ·

# 不同程度低血糖对麻醉大鼠食欲肽 A 及 c-fos 表达的影响

张旭<sup>1,2</sup>, 王东<sup>1,2</sup>, 杨天德<sup>1△</sup>

(1. 第三军医大学新桥医院麻醉科, 重庆 400037; 2. 解放军第一八一医院麻醉科, 广西桂林 541002)

**摘要:**目的 研究不同程度低血糖对麻醉大鼠下丘脑食欲肽 A 及额叶皮层 c-fos 表达的影响。方法 应用腹腔注射胰岛素(3 U/kg)伴(或不伴)禁食 24 h 的方法, 建立不同程度低血糖大鼠模型。30 min 后, 以氯胺酮(75 mg/kg)和咪达唑仑(5 mg/kg)麻醉大鼠, 麻醉后 30 min 行免疫组织化学和逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测下丘脑食欲肽 A 及额叶 c-fos 表达。结果 与对照组相比, 轻度低血糖及重度低血糖组麻醉大鼠下丘脑食欲肽 A 表达均明显增加( $P < 0.01$ ); 轻度低血糖组麻醉大鼠额叶皮层 c-fos 表达较对照组明显增加( $P < 0.01$ ), 而重度低血糖组麻醉大鼠 c-fos 表达无明显变化( $P > 0.05$ )。结论 轻度低血糖能够兴奋食欲肽系统和额叶神经元, 可能对麻醉有促醒作用。

**关键词:**低血糖症; 原癌基因蛋白质 c-fos; 麻醉; 食欲肽 A; 苏醒

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.32.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)32-3244-03

## Effect of hypoglycemia on the expression of orexinA and c-fos of anesthetized rats

Zhang Xu<sup>1,2</sup>, Wang Dong<sup>1,2</sup>, Yang Tiande<sup>1△</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China;

2. Department of Anesthesiology, No 181 Hospital of PLA, Guilin, Guangxi 541002, China)

**Abstract:** **Objective** To determine the effect of hypoglycemia on the expression of hypothalamic orexin A and frontal cortex c-fos in anesthetized rats. **Methods** Hypoglycemia rat model was established by a single intraperitoneal injection of insulin (3 U/kg) with (or without) 24 h fasting. 30 min later, the rats were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine (75 mg/kg) and midazolam (5 mg/kg). 30 min after anesthesia, the immunohistochemistry and RT-PCR test were performed to determine the expression of orexin A in the hypothalamus and c-fos in the frontal cortex. **Results** Compared with the control group, the expression of orexin A increased significantly in both mild hypoglycemia group and severe hypoglycemia group ( $P < 0.01$ ). The expression of c-fos in the frontal cortex increased significantly in the mild hypoglycemia group ( $P < 0.01$ ). However, there was no significant change of the c-fos expression between the severe hypoglycemia group and control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Mild hypoglycemia can stimulate the hypothalamic orexins and the frontal neurons, may have a potent arousal effect on anesthetized rats.

**Key words:** hypoglycemia; proto-oncogene proteins c-fos; anesthesia; orexin A; recovery

食欲肽(包括食欲肽 A 和食欲肽 B)是 1998 年发现的由下丘脑食欲肽能神经元分泌的一类新的神经肽<sup>[1]</sup>。目前认为, 食欲肽能神经元是调节能量平衡和觉醒功能的枢纽<sup>[2]</sup>, 低血糖能够兴奋食欲肽能神经元进而促进觉醒功能。近年研究证明, 食欲肽系统在麻醉苏醒过程中也发挥着关键作用<sup>[3]</sup>, 外源性给予食欲肽能够促进麻醉苏醒。然而低血糖能否在麻醉状态下兴奋食欲肽系统进而影响麻醉苏醒并未见报道。本文以氯胺酮和咪达唑仑麻醉大鼠为动物模型, 通过免疫组织化学、逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)等方法, 研究了不同程度低血糖对麻醉大鼠下丘脑食欲肽 A 及额叶皮层 c-fos 表达的影响, 旨在初步探讨低血糖与食欲肽能神经元及麻醉苏醒的关系, 现报道如下。

## 1 材料与方 法

**1.1 药品、试剂及仪器** 短效胰岛素注射液购于江苏万邦公司, 氯胺酮购于江苏恒瑞公司, 咪达唑仑购于江苏恩华公司, 食欲肽 A 抗体、c-fos 抗体购于 Santa Cruz 公司, 免疫组织化学试剂盒购于北京中杉金桥公司, Prepro-orexin 引物由博尚生物公司合成, RT-PCR 试剂盒购于日本 TOYOBO 公司, 微型血糖仪购于美国雅培公司。

**1.2 实验动物及分组** 健康清洁级成年雄性 SD 大鼠 30 只, 用

随机数排序分组法分为 3 组, 对照组(A 组): 腹腔注射等量生理盐水; 轻度低血糖组(B 组): 腹腔注射胰岛素 3 U/kg; 重度低血糖组(C 组): 禁食 24 h 后, 腹腔注射胰岛素 3 U/kg。每组各 10 只。各组动物中, 5 只行免疫组织化学、5 只行 RT-PCR 检测。

**1.3 不同程度低血糖大鼠麻醉模型的建立** 参照 Tkacs 等<sup>[4]</sup>的方法, 建立不同程度低血糖大鼠模型。C 组大鼠早 08:00 时开始禁食, 自由饮水; A、B 组大鼠自由进食水。次日上午 B、C 组大鼠腹腔注射普通短效胰岛素 3 U/kg; A 组注射等量生理盐水。以微型血糖仪断尾法测量并记录所有大鼠腹腔注射胰岛素后 0、30、60 min 血糖浓度。30 min 后所有大鼠腹腔注射氯胺酮(75 mg/kg)和咪达唑仑(5 mg/kg)建立麻醉模型。

## 1.4 免疫组织化学染色方法

**1.4.1 动物固定、取材** 麻醉后 30 min 每组取 5 只大鼠行免疫组织化学实验。直接迅速开胸经左心室插管至主动脉, 先用生理盐水约 400 mL 快速冲洗, 随后灌入 4 °C 预冷 4% 多聚甲醛固定液 500 mL, 先快后慢灌注固定约 2 h 后, 取出脑组织置于 4% 多聚甲醛中后固定过夜, 再放入含 30% 蔗糖的 4% 多聚甲醛中直至沉底。用冰冻切片机自前额行连续冠状切片, 片厚 40 μm, 放入 0.01 mmol/L 磷酸二氢盐缓冲液(PBS)中保存备用。

△ 通讯作者, E-mail: 31011@sina.com。

表 1 PCR 引物序列及反应条件

| 指标    | 引物序列   | 长度(bp) | PCR 反应条件   |
|-------|--|--------|--|
| 食欲肽 A | 5'- ACT CCT TGG GTA TTT GGA CCA -3'<br>5'-AGG GAT AGA AGA CGG GTT CA -3' | 484    | 94 °C 1 min, 56 °C 1 min, 72 °C 1 min, 32 个循环, 72 °C 5 min |
| GAPDH | 5'-GCC AAC ATC AAG TGG GGT GAT G-3'<br>5'-GTC TTC TGG GTG GCA GTG ATG-3' | 310    | 94 °C 1 min, 60 °C 1 min, 72 °C 1 min, 30 个循环, 72 °C 5 min |

**1.4.2 免疫组织化学染色** 严格按照免疫组织化学试剂盒说明书进行操作。用 PBS 漂洗后, 3% 过氧化氢封闭 10 min, PBS 漂洗, 0.3% TritonX-100 处理 30 min, 兔或山羊血清封闭 30 min 后直接加入一抗(食欲肽 A 一抗的稀释比例为 1:2 000, c-fos 一抗的稀释比例为 1:1 000), 37 °C 温箱孵育 2 h, 4 °C 冰箱过夜, PBS 漂洗; 加入二抗在 37 °C 温箱孵育 1 h, PBS 漂洗, 辣根酶链霉卵白素 37 °C 孵育 1 h, PBS 漂洗, DAB 镜下控制显色, 自来水冲洗, 常规脱水, 透明, DPX 封片。阴性对照: 用 0.01 mmol/L PBS 代替一抗, 其余步骤同上。

**1.4.3 图像分析** 免疫组织化学染色切片经 Olympus BX60 显微镜观察, 经显微镜上配备的数码相机利用图像摄取软件 Olympus DP Controller 2.1.1 摄取图像, 用 Image Pro Plus 5.0 软件进行分析。每组随机选 10 张免疫组织化学照片定量分析阳性神经元数目和累积光密度( IOD)。

**1.5 RT-PCR 检测下丘脑食欲肽 A mRNA 表达。**

**1.5.1 取材** 麻醉后 30 min 每组取 5 只大鼠断头处死, 迅速开颅取脑, 于冰台上分离出下丘脑组织, 液氮冻存待检。

**1.5.2 总 RNA 提取及逆转录** 采用 TRIzol 试剂提取下丘脑组织总 RNA, 操作步骤按说明书进行。根据 OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> 比值反映核酸纯度, 取 OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> 比值 1.8~2.0 的 RNA 样本用于逆转录实验。反应体系 20 μL。RNA 样本 2 μL, 去离子水 9 μL, Oligo dT20 1 μL 于 70 °C 变性 10 min, 冰浴 5 min 后加入相应反应管(5×RT Buffer 4 μL+RNase inhibitor 1 μL+ReverTra Ace 1 μL+ dNTP Mix 2 μL)中, 于 37 °C 反应 10 min 后置 42 °C 冰浴 60 min, 随后于 94 °C 变性 5 min, 稍离心后立刻行 PCR 或 -20 °C 保存。

**1.5.3 PCR** 以 GAPDH 表达作为 cDNA 合成及 PCR 反应的内源性参照。以 Oligo5.0 软件设计食欲肽 A 和 GAPDH 引物序列。PCR 引物序列及反应条件见表 1。

**1.5.4 琼脂糖凝胶电泳及 RT-PCR 结果分析** 1.5% 琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物, 以全自动凝胶成像分析系统记录并分析凝胶电泳图像, 将目的基因的灰度值分别与同一样本 GAPDH 的灰度值相比, 所得比值代表样本目的基因的相对表达量。

**1.6 统计学处理** 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 应用 Excel2003 进行统计和绘图, 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理, 组内给药前后数据比较采用配对资料 *t* 检验, 组间数据比较采用单因素方差分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 3 组大鼠在不同时间点的血糖浓度比较** 所有大鼠注射胰岛素 30 min 后麻醉, 连续检测各组大鼠的血糖浓度。3 组大鼠在不同时间点的血糖浓度见表 2。

**2.2 不同程度低血糖对麻醉大鼠下丘脑食欲肽 A 表达的影响** 阳性神经元主要分布于下丘脑外侧区, 与 A 组比较, B、C 组大鼠下丘脑食欲肽 A 表达明显增加 (*P*<0.01), 见图 1、

表 3。

表 2 3 组大鼠在不同时间点的血糖浓度比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L, *n*=10)

| 组别  | 注射前         | 注射后 30 min  | 注射后 60 min  |
|-----|-------------|-------------|-------------|
| A 组 | 6.23±0.70   | 5.98±0.95   | 6.40±0.56   |
| B 组 | 6.57±0.54   | 3.57±0.60*  | 2.88±0.44*  |
| C 组 | 5.13±0.47*△ | 2.62±0.58*△ | 1.54±0.51*△ |

\*: *P*<0.01, 与 A 组比较; △: *P*<0.01, 与 B 组比较。

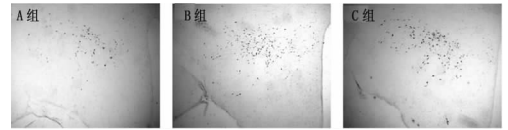


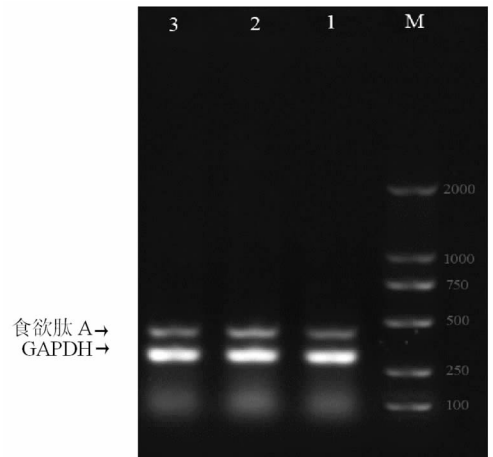
图 1 不同程度低血糖对麻醉大鼠下丘脑食欲肽 A 表达的影响 (×40)

表 3 不同程度低血糖对麻醉大鼠下丘脑食欲肽 A 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 阳性神经元数目(个)  | IOD              |
|-----|-------------|------------------|
| A 组 | 92.7±26.7   | 530.49±147.07    |
| B 组 | 182.5±36.3* | 1 268.03±292.22* |
| C 组 | 207.8±58.6* | 1 198.89±319.51* |

\*: *P*<0.01, 与 A 组比较。

**2.3 不同程度低血糖对麻醉大鼠下丘脑食欲肽 A mRNA 表达的影响** 与 A 组相比, B、C 组大鼠食欲肽 A mRNA 表达量均明显增加 (*P*<0.01), 见图 2。



M: marker; 1: A 组; 2: B 组; 3: C 组

图 2 各组大鼠下丘脑食欲肽 A RT-PCR 电泳结果

**2.4 不同程度低血糖对麻醉大鼠额叶皮层 c-fos 表达的影响** 与 A 组相比, B 组大鼠额叶皮层 c-fos 表达明显增加 (*P*<

0.01), 而 C 组大鼠无明显变化( $P>0.05$ ), 见图 3、表 4。

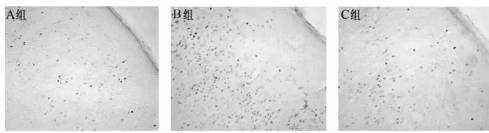


图 3 不同程度低血糖对麻醉大鼠额叶皮层 c-fos 表达的影响( $\times 200$ )

表 4 不同程度低血糖对麻醉大鼠额叶皮层 c-fos 表达的影响( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 阳性神经元数目(个)        | IOD                      |
|-----|-------------------|--------------------------|
| A 组 | 158.3 $\pm$ 47.9  | 1 617.21 $\pm$ 496.21    |
| B 组 | 480.8 $\pm$ 84.9* | 3 721.90 $\pm$ 1 020.06* |
| C 组 | 148.7 $\pm$ 45.1  | 1 799.50 $\pm$ 412.40    |

\*:  $P<0.01$ , 与 A 组相比。

### 3 讨 论

本研究利用腹腔注射胰岛素(或不伴)禁食的方法,建立了不同程度低血糖大鼠氯胺酮-咪达唑仑麻醉模型,并在此基础上,通过免疫组织化学、RT-PCR 等方法,研究了不同程度低血糖对麻醉大鼠下丘脑食欲肽 A 及额叶皮层 c-fos 表达的影响。结果显示,不同程度低血糖均可促进麻醉大鼠下丘脑食欲肽 A 表达,但只有轻度低血糖可以促进麻醉大鼠额叶皮层 c-fos 表达。额叶皮层是觉醒和学习记忆功能的重要中枢, c-fos 是反映神经元兴奋性的经典指标<sup>[5]</sup>。本研究结果提示,轻度低血糖可兴奋麻醉大鼠额叶皮层神经元,可能对麻醉有促醒作用。

既往一直笼统地认为,严重低血糖是麻醉苏醒延迟的重要原因之一,然而不同程度低血糖对麻醉苏醒的影响并未见更多报道。禁食、手术应激、糖尿病、胰岛素的应用等均可造成患者血糖水平的变化,研究不同血糖水平对麻醉苏醒的影响有着更重要的意义。食欲肽 A 的发现为研究低血糖与麻醉苏醒的关系提供了新的视角。

食欲肽是 1998 年发现的一类由下丘脑外侧区合成和分泌的小分子神经多肽<sup>[6]</sup>,食欲肽存在 2 个 G 蛋白偶联受体(OX1R 和 OX2R)。目前认为,食欲肽系统是机体调节能量平衡和觉醒功能的枢纽。在能量缺乏(低血糖)时动物一定要维持觉醒状态,以寻找食物进而补充能量,这是动物生存所必需的适应行为,食欲肽系统恰恰发挥这个作用。低血糖能够特异地兴奋食欲肽系统,进而激活脑内几乎所有觉醒核团以促进觉醒功能<sup>[4,7]</sup>。

食欲肽系统在维持觉醒功能中的关键作用,也使人们开始关注食欲肽对麻醉苏醒的影响。目前认为,食欲肽系统可能是麻醉药物新的作用位点,全身麻醉药物可特异性抑制食欲肽神经元的活性,而外源性给予食欲肽对麻醉有促醒作用。Kushikata 等<sup>[8]</sup>证明侧脑室注射食欲肽 A 或食欲肽 B 可缩短巴比妥类麻醉药(戊巴比妥、硫喷妥钠、苯巴比妥)的麻醉时间。Yasuda 等<sup>[9]</sup>发现侧脑室注射食欲肽 A 可引起异氟醚麻醉大鼠脑电觉醒样改变,使麻醉变浅。而 Tose 等<sup>[10]</sup>证明食欲肽 A 主要通过 OX1R 缩短了大鼠氯胺酮麻醉时间。作者的前期研究也证明,侧脑室注射食欲肽 A 可使麻醉深度变浅,麻醉时间缩短,并能促进老年麻醉大鼠认知功能恢复<sup>[11-12]</sup>。Kelz 等<sup>[3]</sup>和 Shirasaka 等<sup>[13]</sup>研究证明,吸入麻醉药物可特异性抑制下丘脑

外侧区食欲肽 A 表达,外源性给予食欲肽 A 可缩短麻醉时间,而食欲肽基因敲除或阻断其受体可使麻醉苏醒延迟,并由此认为,食欲肽系统可能在麻醉苏醒过程中起着关键作用。

综上所述,低血糖能够特异性兴奋食欲肽系统,外源性给予食欲肽对麻醉有促醒作用。然而低血糖能否在麻醉状态下兴奋食欲肽系统进而影响麻醉苏醒目前还未见报道。本研究初步证明,轻度低血糖可以促进下丘脑食欲肽 A 表达并兴奋额叶皮层神经元,提示轻度低血糖可能对麻醉有促醒作用。本研究结果显示,重度低血糖也可使麻醉大鼠下丘脑食欲肽 A 表达增加,但却不能促进额叶皮层 c-fos 表达,说明一定的血糖水平可能是麻醉苏醒所必需的。血糖是大脑的主要能量来源,麻醉苏醒需要相关脑区的神经元兴奋和一定的能量消耗,严重低血糖可能造成了神经损害或者暂时性的神经功能抑制<sup>[14]</sup>。

本研究通过免疫组织化学和 RT-PCR 等方法初步研究了低血糖对食欲肽系统及麻醉苏醒的可能影响,但未能在神经学及行为学等方面做进一步探讨。不同血糖水平对食欲肽系统及麻醉苏醒的影响值得进一步深入研究。

### 参考文献:

- [1] Sakurai T. The neural circuit of orexin(hypocretin): maintaining sleep and wakefulness[J]. Nat Rev Neurosci, 2007,8(3):171-181.
- [2] Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice[J]. Neuron, 2003,38:701-708.
- [3] Kelz MB, Sun Y, Chen J, et al. An essential role for orexins in emergence from general anesthesia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008,105:1309-1314.
- [4] Tkacs NC, Pan Y, Sawhney G, et al. Hypoglycemia activates arousal-related neurons and increases wake time in adult rats[J]. Physiol Behav, 2007,91:240-249.
- [5] Herrera DG, Robertson HA. Activation of c-fos in the brain[J]. Prog Neurobiol, 1996,50:83-107.
- [6] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior[J]. Cell, 1998,92:573-585.
- [7] Adamantidis A, de Lecea L. The hypocretins as sensors for metabolism and arousal[J]. J Physiol, 2009,587:33-40.
- [8] Kushikata T, Hirota K, Yoshida H, et al. Orexinergic neurons and barbiturate anesthesia[J]. Neuroscience, 2003,121:855-863.
- [9] Yasuda Y, Takeda A, Fukuda S, et al. Orexin A elicits arousal electroencephalography without sympathetic cardiovascular activation in isoflurane-anesthetized rats[J]. Anesth Analg, 2003,97:1663.
- [10] Tose R, Kushikata T, Yoshida H, et al. Orexin A decreases ketamine-induced anesthesia time in the rat: the relevance to brain noradrenergic neuronal activity[J]. Anesth Analg, 2009,108(2):491-495.
- [11] 张旭, 王东, 杨天德, 等. Orexin-A 对氯胺酮-咪达唑仑麻醉大鼠的促醒作用研究[J]. 重庆医学, (下转第 3269 页)

表 1 两组患者 MAP、HR、尿量和 SpO<sub>2</sub> 变化(̄x±s)

| 指标               | 组别  | n  | 麻醉前        | 麻醉后          |              |               |               |
|------------------|-----|----|------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
|                  |     |    |            | 30 min       | 60 min       | 90 min        | 120 min       |
| MAP(mm Hg)       | 对照组 | 38 | 73.15±5.18 | 80.19±5.35*  | 89.35±4.28*  | 90.23±5.18*   | 95.26±3.87*   |
|                  | 治疗组 | 43 | 70.69±6.12 | 92.19±6.85*# | 99.28±3.85*# | 101.23±5.26*# | 110.03±4.18*# |
| HR(次/分)          | 对照组 | 38 | 98.23±7.98 | 90.23±9.85   | 88.62±9.98*  | 85.18±6.68*   | 79.18±7.33*   |
|                  | 治疗组 | 43 | 96.38±9.89 | 89.81±7.68*  | 80.15±7.22*# | 78.26±7.89*#  | 78.35±6.59*   |
| 尿量[mL/(kg·h)]    | 对照组 | 38 | 0.35±0.09  | 0.43±0.08*   | 0.66±0.21*   | 0.96±0.33*    | 1.13±0.28*    |
|                  | 治疗组 | 43 | 0.26±0.11  | 0.55±0.17*#  | 1.15±0.32*#  | 1.19±0.29*#   | 1.19±0.25*    |
| SpO <sub>2</sub> | 对照组 | 38 | 90.32±3.27 | 91.23±2.58   | 96.32±7.85*  | 96.98±8.32*   | 98.36±6.25*   |
|                  | 治疗组 | 43 | 89.68±5.43 | 94.35±3.58*# | 98.65±9.23*# | 97.35±9.98*   | 98.56±9.23*   |

\*: P<0.05, 与同组麻醉前比较; #: P<0.05, 与对照组同时时间点比较。

3 讨 论

生脉注射液近年来在内科临床运用较多,临床上常用于治疗急性心肌梗死、心源性休克、中毒性休克、失血性休克及冠心病等属气阴两虚患者<sup>[1]</sup>。

生脉注射液中人参性甘温,益气生津以补肺,肺气旺则五脏之气皆旺;麦冬性甘寒,养阴清热、润肺生津;人参、麦冬合用,则益气养阴之功益彰。五味子敛肺止汗、生津止渴,3药合用使气复津生、汗止阴存、脉得气存,则可复生<sup>[2]</sup>。

研究表明,生脉注射液能抑制心肌细胞膜上 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶,使心肌糖原代谢降到最低水平,降低耗氧量,增强收缩力,对急性心肌缺血具有保护作用,能提高心肌对缺氧的耐受性,改善冠脉血流。同时,研究证明麦冬能增强机体对垂体肾上腺皮质功能作用,能提高机体适应性及应激能力,提高机体对治疗性药物的敏感性<sup>[3]</sup>。近年的研究发现,生脉注射液能抑制肿瘤坏死因子 α(TNFα)、C 反应蛋白(CRP)的表达,能显著改善复苏后失血性休克患者的血流动力学和组织灌注<sup>[4-6]</sup>,复合 4%琥珀酰明胶能明显改善失血性休克大鼠微循环障碍,降低血黏度<sup>[7]</sup>。

本实验观察到,术中注射生脉注射液能明显改善机体血流动力学指标和 SpO<sub>2</sub>,表明注射生脉注射液后,组织微循环的灌注也得到明显改善。生脉注射液对失血性休克的治疗作用机制除上述方面外,还通过增加心肌收缩力、提高心排量,进而提高机体有效灌注压,改善微循环,提高机体适应性和敏感性,从

而较好的维持血流动力学稳定性。

参考文献:

[1] 王开云. 生脉注射液治疗失血性休克 38 例[J]. 吉林中医药, 2008, 28(8): 576.  
 [2] 臧堃堂, 朱玉祥. 中医临床方剂学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1996: 108-109.  
 [3] 梅全喜, 钟希文. 中成药临床新用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 439-442.  
 [4] 孙芙蓉, 吕志诚, 王丽. 常规加生脉注射液对失血性休克复苏的影响观察[J]. 人民军医, 2009, 52(10): 660-661.  
 [5] 刘燕君, 桂丹, 周代伟, 等. 生脉注射液对失血性休克促炎细胞因子 TNF-α 和 IL-6 的影响[J]. 广东医学, 2011, 32(1): 43-45.  
 [6] 夏中元, 郑利民, 熊桂先. 生脉、参附注射液对家兔休克复苏时血流动力学影响的对比研究[J]. 中国中医急症, 1999, 8(6): 271-273.  
 [7] 倪强, 周洋, 陈武荣. 生脉复合 4%琥珀酰明胶对失血性休克大鼠血流动力学和血液流变学的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(10): 894-896.

(收稿日期: 2011-08-24 修回日期: 2011-09-22)

(上接第 3246 页)

2009, 38(8): 1882-1884.

[12] 王东, 张旭, 杨天德, 等. Orexin-A 对氯胺酮麻醉老年大鼠学习记忆及基底前脑 ChAT 表达的影响[J]. 重庆医学, 2009, 38(8): 1885-1887.

[13] Shirasaka T, Yonaha T, Onizuka S, et al. Effects of orex-

in-A on propofol anesthesia in rats[J]. J Anesth, 2011, 25(1): 65-71.

[14] Ames A. CNS energy metabolism as related to function [J]. Brain Res Brain Res Rev, 2000, 34(1/2): 42-68.

(收稿日期: 2011-08-24 修回日期: 2011-09-22)