

enhancement[J]. Clin J Gastroenterol,2010,3(2):88-91.

[10] Mouri R,Yoshida S,Tanaka S,et al. Evaluation and validation of computed virtual chromoendoscopy in early gastric cancer[J]. Gastrointest Endosc,2009,69(6):1052-1058.

[11] 陈斌,胡中邦. 内镜 FICE 技术不同波长组合在早期胃癌中的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志,2014,13(8):662-664.

[12] Osawa H,Yamamoto H,Miura Y,et al. Diagnosis of extent of early gastric cancer using flexible spectral imaging color enhancement[J]. World J Gastrointest Endosc,2012,4(8):356-361.

[13] Dohi O,Yagi N,Wada T,et al. Recognition of endoscopic diagnosis in differentiated-type early gastric cancer by flexible spectral imaging color enhancement with indigo carmine[J]. Digestion,2012,86(2):161-170.

[14] 余世界,沈磊,罗和生,等. 智能染色内镜对早期胃癌的诊断价值探讨[J]. 中华消化内镜杂志,2011,28(9):502-505.

[15] Osawa H,Yamamoto H. Endoscopy in the diagnosis and treatment of gastric cancer. In: Richard [C]//MG,62, Cambridge:cambridge university press,2010:42-61.

[16] Yu SJ,Shen L,Luo HS. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using endoscopy with Fuji Intelligent Color Enhancement[J]. Surg Laparosc Endosc

Percutan Tech,2013,23(1):e24-e26.

[17] Togashi K,Osawa H,Koinuma K,et al. A comparison of conventional endoscopy, chromoendoscopy, and the optimal-band imaging system for the differentiation of neoplastic and non-neoplastic colonic polyps[J]. Gastrointest Endosc,2009,69(3 Pt 2):734-741.

[18] Yoshida N,Naito Y,Kugai M,et al. Efficacy of magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement in the diagnosis of colorectal tumors[J]. J Gastroenterol,2011,46(1):65-72.

[19] Pohl J,Lotterer E,Balzer C,et al. Computed virtual chromoendoscopy versus standard colonoscopy with targeted indigocarmine chromoscopy:a randomised multicentre trial[J]. Gut,2009,58(1):73-78.

[20] Sugano K. Premalignant conditions of gastric cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol,2013,28(6):906-911.

[21] Yoshida N,Yagi N,Inada Y,et al. Ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of colorectal polyps[J]. Dig Endosc,2014,26(2):250-258.

[22] Yoshida N,Hisabe T,Inada Y,et al. The ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of invasion depth of colorectal neoplasms[J]. J Gastroenterol,2014,49(1):73-80.

(收稿日期:2015-06-05 修回日期:2015-08-10)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.36.045

Rho 激酶抑制剂在视神经损伤后修复再生的研究进展^{*}

于江龙 综述,栾新平 审校

(新疆医科大学第二附属医院神经外科,乌鲁木齐 830063)

[关键词] 视神经损伤;Rho 激酶抑制剂;修复再生
[中图分类号] R602 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2015)36-5176-03

在视神经的损伤过程中,视网膜神经节细胞因其自身逆行退化产生凋亡,同时其轴突在损伤后缺乏再生能力。既往研究认为:视神经无法在损伤之后再生,进而因视神经损伤后导致的视力损害也无法得到恢复^[1]。已知视神经纤维表面由少突胶质细胞构成髓鞘细胞,故而视神经与其他周围神经不同,属于中枢神经系统,其组织学结构类似于脑实质和脊髓组织中白质部分^[2]。近年研究发现,RhoA/ROCK 通路在中枢神经轴突再生过程中,可以被少突胶质细胞髓鞘糖蛋白、Nogo-A 和髓鞘相关糖蛋白等激活,从而抑制轴突再生^[3]。作为目前唯一获准应用于临床的 Rho 激酶抑制剂,法舒地尔对于 RhoA/ROCK 通路具有较强的抑制作用,进而对于受损的神经起到保护。目前,研究已证实,法舒地尔通过抑制 Rho 激酶,在心血管疾病、脑卒中和神经系统疾病中均具有一定的作用^[4]。本文主要针对以法舒地尔为代表的 Rho 激酶抑制剂在视神经损伤

后修复再生的机制和临床应用进行探讨,报道如下。

1 视神经损伤后的修复再生机制

在外伤型中枢神经系统疾病中,视神经损伤属于常见的损伤类型。在视神经受损中,主要表现为视网膜神经节细胞本身和轴突受损,其中,轴突受损包括轴突丢失和髓鞘丢失 2 个方面。视网膜神经节细胞损伤以细胞器减少、消失,细胞质萎缩,细胞核中染色质浓集,保留细胞膜的表现为主^[5]。上述表现主要存在于损伤后 14 d 内,特别是第 3~14 天,这是由于轴突因外力的直接压迫产生迅速损伤,同时在节细胞周边发生理化因子作用,产生生化反应,导致节细胞短时间之内大量坏死。近年来,关于影响视网膜神经节细胞凋亡机制的研究较多。主要影响因子包括,(1)Bax/Bcl-2 基因:前者促进视网膜神经节细胞凋亡,而后者可以抑制凋亡信号传递,进而抑制细胞凋亡,二者形成的异源二聚体在 Bcl-2 基因高表达时,可以有效抑制调

^{*} 基金项目:地区自然科学基金资助项目(81160153)。 作者简介:于江龙(1978—),副主任医师,在读博士,主要从事临床中枢神经系统损伤的研究。

亡;反之则促进细胞凋亡^[6]。(2)微管相关蛋白:该类蛋白主要作用于微管系统,在轴浆传输中具有重要作用,当视神经损伤之后,微管相关蛋白水平明显下降,无法有效营养视网膜神经节细胞,导致该细胞凋亡^[7]。(3)钙离子和线粒体:当线粒体膜表面的钙离子通道失调之后,细胞质内钙离子浓度显著上升,可促进细胞凋亡;而在细胞凋亡中具有重要作用的 Caspase 级联反应中,线粒体膜通透性增加之后,释放细胞色素 C,上述级联反应被激活,进而促进 DNA 酶解和细胞凋亡^[8]。

视神经损伤后能否有效再生,主要取决于视网膜神经节细胞轴突能否再生。轴突再生受到多种因素影响,包括:(1)视网膜神经节细胞自身的再生能力和拮抗损伤的能力。(2)再生环境中是否有形成合适的细胞骨架,适合轴突修复。(3)再生环境中是否存在足够的细胞外营养基质和神经营养因子,常见的神经营养因子包括脑源性神经营养因子(BDNF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和神经生长因子(NGF)等,上述神经营养因子用于引导星形胶质细胞和少突胶质细胞再生,进而促进轴突再生^[9]。(4)微丝蛋白和微管蛋白充分活化,利于细胞骨架形成^[10]。(5)缺乏再生抑制因子的抑制作用,同时损伤的 RGCs 轴突未受外侧膝状体和上丘视顶盖神经元诱导^[11]。其中,勿动蛋白 Nogo 作为抑制中枢神经髓鞘的重要因子,包括 Nogo-A、Nogo-B 和 Nogo-C,其中,主要的抑制因子为 Nogo-A,表达于少突胶质细胞和神经元之内,通过 Nogo 66 NgR 信号通路发挥抑制轴突再生作用^[12]。(6)减少胶质瘢痕生成。目前,研究普遍认为,由星形胶质细胞在视神经损伤之后形成的胶质瘢痕可通过抑制轴突穿越而抑制视神经再生;但另有研究认为,抑制作用仅由成年反应性胶质细胞产生,幼稚星形胶质细胞可分泌神经营养因子,促进轴突再生^[13]。

2 RhoA/ROCK 通路在视神经损伤过程中的作用

RhoA/ROCK 通路包括 Rho 激酶、Rho 蛋白(即 RhoA)和 Rho 激酶的效应分子 3 部分。Rho 蛋白属于分子量较小的 G 蛋白,被称为小 G 蛋白,包括 RhoA、RhoB、RhoC 3 种形式。Rho 蛋白通过 Rho-GTP 活化形式和 Rho-GDP 非活化形式 2 种方式存在。在神经系统疾病,包括脑梗死、蛛网膜下腔出血,心血管系统疾病,包括动脉粥样硬化、急性心肌梗死和肺动脉高压等疾病的发病机制中均具有重要作用。Rho 激酶包括 ROCK α 和 ROCK β 2 种异构体,属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员。Rho 激酶通过其螺旋区 C 端和 Rho 蛋白结合,在 RhoA/ROCK 通路中,主要的效应分子为 Rho 激酶,可以通过细胞黏附和整合素,或异源三聚体 G 蛋白耦联受体(G protein coupled receptor, GPCR)2 种途径进行激活。当 Rho 蛋白处于激活状态时,和螺旋区 C 端互相作用,激活 Rho 激酶。之后激活的 Rho/Rac 蛋白作用于下游效应分子,主要为球蛋白轻链磷酸化酶(myosin light chain phosphatase, MLCP),其肌球蛋白结合亚基在 Rho 激酶激活后被磷酸化,抑制球蛋白轻链磷酸化酶活性,产生平滑肌收缩和血管痉挛^[14]。

神经元突起生长和分化是轴突在视神经损伤后再生的基础。在这一过程中,细胞骨架系统,包括微丝、微管、中间丝的生长具有重要作用。RhoA 在 Rho-GTP 活化形式形成之后,可以抑制神经元突起形成,同时抑制丝状伪足和板状伪足形成,进而达到抑制突起定向生长和侧枝形成的目的^[15]。与此同时,在神经系统损伤之后,包括 Nogo-A、少突胶质细胞髓鞘糖蛋白和髓鞘相关糖蛋白等神经生长抑制因子激活 RhoA/ROCK 通路,进而激活 RhoA, RhoA 通过取代 Rho 激酶螺旋

区 C 端的自我抑制区,磷酸化肌球蛋白,同时抑制肌球蛋白磷酸酶激活,影响肌动蛋白-肌球蛋白 II 系统,形成应力纤维,抑制轴突再生,进而令神经进一步生长^[16]。另有研究显示:激活 RhoA/ROCK 通路可通过启动磷酸化/去磷酸化效应,重新分配细胞骨架,增大细胞间隙和收缩内皮细胞,促进炎症反应发生。

3 Rho 激酶抑制剂(法舒地尔)在视神经损伤中的作用机制

目前,研究的小分子 Rho 激酶抑制剂主要包括 Y-27632 和法舒地尔。其中,针对 Y-27632 的研究发现,在皮质脊髓束损伤的大鼠模型中,Y-27632 可通过抑制髓鞘相关抑制因子的底物作用,促进皮质脊髓束再生。Y-27632 对于 RhoA/ROCK 通路的抑制作用主要在神经元缺氧及再灌注的过程中抑制 ROCK II,令其在神经系统表达水平下降,避免其被激活后产生轴突回缩和细胞骨架重构,提高神经元活力,促进轴突产生伪足,进而促进轴突生长;同时 Y-27632 还以对 ROCK II 相似的作用,作用于蛋白激酶 C 相关蛋白激酶 PRK2,避免因 PRK2 表达令纤维组织母细胞肌动蛋白压力纤维发生断裂,起到保护视神经损伤后再生的作用^[17]。

法舒地尔最初由日本学者在 1995 年用于缓解蛛网膜下腔出血后产生的脑血管痉挛,在应用 14 d 后,实验组较安慰剂组脑血管痉挛发生率明显降低,同时避免了钙离子拮抗剂常见的低血压不良事件的发生^[18]。法舒地尔作为一种连接于磺酰基团上,含有高哌嗪环和异喹啉生物碱的中性抑制剂,进入体内后,代谢产物为羟基法舒地尔,生成经异喹啉生物碱-磺酰胺作用后的二甲基法舒地尔,较法舒地尔作用大大提高。

法舒地尔对于 RhoA/ROCK 通路的抑制作用主要通过和 Rho 激酶中 ATP 结合位点竞争性结合,起到对 Rho 激酶的抑制作用。在心血管疾病中,上述作用可通过增强肌球蛋白轻链磷酸酶的活性,起到舒张平滑肌细胞的效果;同时还可以激活内皮型一氧化氮合成酶(eNOS),增加体内一氧化氮(NO)水平,有效舒张血管,增加器官供血,具有抗炎作用,避免梗死面积进一步扩大,同时增加已梗死区域的血流量,起到保护心肌的作用^[19]。临床研究显示:相对于传统钙离子拮抗剂和硝酸酯类血管扩张药物,法舒地尔除了扩张血管效果更佳之外,不易产生耐药性,同时可减少发作频率,不影响患者血压、心率等指标,改善患者的生活质量和运动耐量。在心力衰竭患者中,RhoA/ROCK 通路被激活后,心房肥厚,心室扩张,造成心功能下降;法舒地尔通过和 Rho 激酶中 ATP 结合位点竞争性结合,抑制 Rho 激酶和 Rho 蛋白的过度表达,起到促进心肌细胞收缩,同时扩张血管,改善患者心功能的同时,避免改变心肌细胞中钙离子浓度而产生不良反应,临床疗效较好^[20]。

在神经系统疾病中,有关法舒地尔的作用研究目前主要集中于脑缺血后再灌注方面。脑缺血再灌注发生之后,由于脑白质供血动脉具有细长、缺少分支血管的特点,容易在缺血、缺氧的情况下产生严重损伤。脑白质的主要损伤部分为轴突和少突胶质细胞,后者在轴突周围包绕形成髓鞘,在脑部缺血过程中,受到活化增生的小胶质细胞和星形胶质细胞影响,大量损伤死亡,损害髓鞘结构,令其致密性和稳定性下降,导致髓鞘脱落,轴突在缺乏保护和营养的情况下,发生变性;与此同时,少突胶质细胞和轴突受到缺血缺氧状态下产生的大量由巨噬细胞和中性粒细胞产生的炎性因子和氧自由基损伤,进一步损害脑白质^[21]。在脑缺血的发生过程中,Rho 激酶抑制肌球蛋白轻链磷酸酶活性,持续收缩平滑肌细胞,导致脑血管处于持续

痉挛状态,同时损伤神经元细胞,导致脑组织受到不可逆损害。法舒地尔通过抑制 Rho 激酶,增加 eNOS 活性,促进 NO 合成,舒张平滑肌细胞,抑制炎症细胞产生氧自由基,对于轴突再生和神经元起到保护作用^[22]。在蛛网膜下腔出血和椎基底动脉供血不足等常见脑血管疾病中,法舒地尔同样起到抑制 Rho 激酶的作用,进而舒张平滑肌细胞,扩张脑血管,促进轴突再生,起到保护脑组织的作用^[23]。研究显示,对于发病 48 h 内的脑卒中患者采用法舒地尔进行治疗,可以改善患者的预后,实验组患者治疗后的运动功能和认知功能显著优于对照组,提示法舒地尔可以和传统抗血小板药物如氯吡格雷、他汀类药物和依达拉奉等改善脑神经药物共同使用,可能在保护神经元,促进神经轴突再生中起到一定疗效^[24]。

多项针对大鼠脊髓损伤模型的研究显示,在脊髓损伤之后,体内 RhoA/ROCK 通路被轴突生长抑制物如少突胶质细胞髓鞘糖蛋白、髓鞘相关糖蛋白和 Nogo-A 激活,进而 ROCK I 和 ROCK II 大量表达,抑制轴突在损伤后再生;而由于轴突生长抑制物表达存在时间较长,故而 RhoA/ROCK 通路激活可长期维持,导致急性脊髓损伤转为慢性脊髓损伤^[25]。在上述损伤机制中,轴突生长抑制物促进 RhoA/ROCK 通路激活之后,影响肌动蛋白-肌球蛋白系统,抑制轴突再生,法舒地尔可以通过抑制 Rho 激酶,起到抑制 RhoA 的作用,进而抑制通路中细胞信号转导,调节细胞骨架,抑制 RhoA/ROCK 通路激活对于神经再生的阻断作用。与此同时,Rho 激酶抑制剂,包括 Y-27632 和法舒地尔,均可以在急性期扩张局部损伤区域血管,起到保护神经组织的作用,促进局部脊髓损伤区域血流恢复和轴突生长,进一步促进神经纤维恢复生长和功能^[26]。相对于 RNA 干预沉默 RhoA 基因这一技术要求高、价格昂贵的治疗方式,法舒地尔治疗效果更佳,给药方便,更适合临床推广。在诱导骨髓间充质干细胞向神经元细胞分化的过程中,法舒地尔可通过抑制 Rho 激酶,促进重建细胞骨架和细胞分化启动,进而促进轴突形成,利于干细胞向神经元样细胞分化^[27]。另有研究显示,在诱导间充质干细胞向神经元分化的过程中,法舒地尔对于神经元轴突、树突的形成和神经元分化效率的提高具有促进作用,认为这和法舒地尔抑制了 RhoA/ROCK 通路激活之后造成的细胞骨架重排和神经突起的回缩,避免轴突生长锥产生塌陷,进而促进神经元分化和神经干细胞的增殖有关^[28]。

4 总结与展望

以法舒地尔为主的 Rho 激酶抑制剂通过竞争性结合 Rho 激酶中 ATP 结合位点,抑制 RhoA/ROCK 通路,避免 RhoA/ROCK 通路激活后产生对轴突再生的抑制作用。在视神经损伤后再生的过程中,和神经营养因子、神经微丝等轴突再生的促进因素共同作用,抑制包括 Nogo 蛋白、少突胶质细胞髓鞘糖蛋白等启动 RhoA/ROCK 通路,进而促进视网膜神经节细胞轴突再生和视神经损伤后的早期、快速修复作用^[29]。

目前,多项研究证实,Rho 激酶抑制剂对于视神经损伤后修复作用具有一定的应用价值,但由于 Rho 激酶在多种组织和器官中广泛分布,而目前的 Rho 激酶抑制剂对于 Rho 激酶的抑制作用缺乏特异性,故而在今后的 Rho 激酶抑制剂研究中,药物选择性应成为研究的重点^[30]。

参考文献

[1] 霍妍,袁容娣,叶剑,等.新生大鼠视觉系统发育过程中视

网膜及视皮质 Nogo A 及其受体 NgR 表达变化的研究[J].中华眼科杂志,2011,47(1):54-58.

- [2] Cho KS, Yang L, Lu B, et al. Re-establishing the regenerative potential of central nervous system axons in postnatal mice[J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt 5): 863-872.
- [3] Borrie SC, Baeumer BE, Bandtlow CE. The Nogo-66 receptor family in the intact and diseased CNS[J]. Cell Tissue Res, 2012, 349(1): 105-117.
- [4] Yu JZ, Ding J, Ma CG, et al. Therapeutic potential of experimental autoimmune encephalomyelitis by Fasudil, a Rho kinase inhibitor[J]. J Neurosci Res, 2010, 88(8): 1664-1672.
- [5] Du N, Zhang WF, Lu JH, et al. Expression of Nogo-A and NgR in rat retinal ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Ophthalmol, 2012, 12(6): 1044-1047.
- [6] Inoue T, Hosokawa M, Morigiwa K, et al. Bcl-2 overexpression does not enhance in vivo axonal regeneration of retinal ganglion cells after peripheral nerve transplantation in adult mice[J]. J Neurosci, 2002, 22(11): 4468-4477.
- [7] Dieterich DC, Trivedi N, Engelmann R, et al. Partial regeneration and long-term survival of rat retinal ganglion cells after optic nerve crush is accompanied by altered expression, phosphorylation and distribution of cytoskeletal proteins[J]. Eur J Neurosci, 2002, 15(9): 1433-1443.
- [8] McDonald CL, Bandtlow C, Reindl M. Targeting the Nogo receptor complex in diseases of the central nervous system[J]. Curr Med Chem, 2011, 18(2): 234-244.
- [9] Parrilla M, Lillo C, Herrero-Turrión MJ, et al. Characterization of Pax2 expression in the goldfish optic nerve head during retina regeneration[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e32348.
- [10] Toops KA, Berlinicke C, Zack DJ, et al. Hydrocortisone stimulates neurite outgrowth from mouse retinal explants by modulating macroglial activity[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(4): 2046-2061.
- [11] Su Y, Wang F, Zhao SG, et al. Axonal regeneration after optic nerve crush in Nogo-A/B/C knockout mice[J]. Mol Vis, 2008(14): 268-273.
- [12] Petrinovic MM, Hourez R, Aloy EM, et al. Neuronal Nogo-A negatively regulates dendritic morphology and synaptic transmission in the cerebellum[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(3): 1083-1088.
- [13] Maletic-Savatic M, Vingara LK, Manganas LN, et al. Metabolomics of neural progenitor cells; a novel approach to biomarker discovery[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2008, 73(4): 389-401.
- [14] 魏秀娥. Rho 激酶抑制剂(盐酸法舒地尔)在缺血性脑损伤中的实验研究及临床疗效的 Meta 分析[D]. 苏州: 苏州大学, 2012.
- [15] Liu K, Ding SJ. The role of Rho/Rho kinase/system in ischemic cerebrovascular Disease[J]. Clinical Focus, 2010, 25(3): 271-273.

(下转第 5180 页)

在进行信息化用血质控之前,本院通过 HIS 系统实现了配血、发血的信息化管理,其余过程只能通过人工管理的方式进行质控工作。但是,人工质控存在较大的局限性^[11],难以对全院临床用血进行全面、及时、有效、持续的管理,信息化质控是进行综合用血质控的必然要求。

经过 1 年多的实践,本院的 TIQ 平台从用血流程管理、用血实时监控、用血后点评进行质控,实现了全程、及时、全面的质控与监督,达到了科室、患者与院方的三赢。全面的质控监管,对临床科室而言,规范了操作流程,为临床医师合理用血建立了具体、清晰的标准,使之能够给严格把握用血指征,避免不合理用血,避免漏填用血同意书、未进行用血前检查等低级错误;对输血科而言,杜绝了发血出错现象,提高了安全供血和合理用血能力,同时,极大删减了既往繁琐的手工操作,提高了工作效率。对患者而言,避免了不合理用血的支出增加及潜在的不良反应、输血风险。对医院管理而言,质控平台的全面综合评价与质控点评的督促作用,使持续质量改进成为可能,使得用血点评具有了可操作性,既避免了不能落实责任到人、大而化之、泛泛而谈的点评与考核,而且对于违规情况不仅纳入绩效考核,而且直接记入医护人员技术档案,与职称晋升、考核评优直接挂钩,同时避免“以罚代管、一罚了事”,极大地促进了合理用血工作的开展。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部.卫办发[2002]116号.医院信息系统基本功能规范要求[S].北京:中华人民共和国卫生部,2002.
- [2] 高峰.输血与输血技术[M].北京:人民卫生出版社,

2003;122-143.

- [3] 中华人民共和国卫生部医政司.临床护理实践指南(2011版)[S].北京:中华人民共和国卫生部,2011.
- [4] 周建秋.血荒产生原因初探及对策[J].中国实用医药,2012,7(3):264-265.
- [5] 周丽君,郭伟鹏,谭湘涛,等.病毒核酸检测对降低输血传播疾病残余风险的分析研究[J].新疆医科大学学报,2014,37(2):214-217.
- [6] 陈汝光,黄呈辉,赵文明.经输血传播疾病的实验室检测及其进展[J].中华检验医学杂志,2001,24(3):51-53.
- [7] Scott BH,Seifert FC,Grimson R. Blood transfusion is associated with increased resource utilisation,morbidity and mortality in cardiac surgery[J]. Ann Card Anaesth,2008,11(1):15-19.
- [8] Juneja R,Mehta Y. Blood transfusion is associated with increased resource utilisation,morbidity,and mortality in cardiac surgery[J]. Ann Card Anaesth,2008,11(2):136-137.
- [9] 余成普,景军.“血荒”背后:公共物品的滥用及其社会后果[J].思想战线,2011,37(5):1-5.
- [10] 舒象武,李碧娟.输血科信息管理系统的建设和应用[J].临床输血与检验,2010,2(2):183-185.
- [11] 林嘉,何屹,刘鱼,等.临床合理用血评估与管理系统的研究与应用[J].中国输血杂志,2013,26(8):774-777.

(收稿日期:2015-06-03 修回日期:2015-08-29)

(上接第 5178 页)

- [16] Dong M,Yan BP,Liao JK,et al. Rho-Kinase inhibition:a novel therapeutic target for the treatment of cardiovascular diseases[J]. Drug Discov Today,2010,15(15-16):622-629.
- [17] 梁燕.法舒地尔对大鼠脑缺血再灌注后脑白质保护作用的研究[D].郑州:郑州大学,2011.
- [18] 李景德. Rho 激酶抑制剂法舒地尔对大鼠急性脊髓损伤后神经细胞凋亡的影响[D].锦州:辽宁医学院,2012.
- [19] Chiba Y,Kuroda S,Shichinohe H,et al. Synergistic effects of bone marrow stromal cells and a Rho kinase (ROCK) inhibitor,fasudil on axon regeneration in rat spinal cord injury[J]. Neuropathology,2010,30(3):241-250.
- [20] 张曼,屈晨,曾定尹. Rho/Rho 激酶在压力负荷心力衰竭大鼠心肌组织的表达[J].中华心血管病杂志,2005,33(1):77-80.
- [21] 郑晓燕. Neuregulin-1 β 对大鼠脑局灶性缺血再灌注后白质的保护作用[D].福州:福建医科大学,2009.
- [22] Zhang HY,Guo FQ,Sun H,et al. Research of the Rho kinase in perihematomal cerebral tissue after experimental intracerebral hemorrhage[J]. J Clinic Neurol,2009,22(4):281-284.
- [23] Vereyken EJ,Heijnen PD,Baron W,et al. Classically and alternatively activated bone marrow derived macrophages differ in cytoskeletal functions and migration towards

specific CNS cell types[J]. J Neuroinflammation,2011(8):58.

- [24] 柳兴军,王雷波,陈子祥,等.脊髓损伤模型大鼠神经修复与法舒地尔和 RhoA 基因沉默的干预[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(33):6147-6151.
- [25] 彭涛,滕军放,关文娟,等.盐酸法舒地尔体外诱导大鼠骨髓间充质干细胞向神经元样细胞分化的可行性[J].郑州大学学报:医学版,2010,45(4):559-562.
- [26] 王丙乾,王东,张建军,等.法舒地尔和 RhoA 沉默对神经干细胞增殖的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(10):1832-1836.
- [27] 陈瑜,李雪松,皮党育,等. Rho 激酶抑制剂对创伤性脑损伤的保护作用的临床研究[J].当代医学,2013(12):8-9.
- [28] 娄四龙,戴勤弼,毛德强. Rho 激酶抑制剂在外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效研究[J].临床神经外科杂志,2009,6(2):74-76.
- [29] 封硕,李爱民,刘希光,等. Rho 激酶抑制剂对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的疗效研究[J].临床神经外科杂志,2011,8(3):122-123.
- [30] 陈华,吕妍妮,杜荣品. Rho 激酶抑制剂与芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者细胞因子的影响[J].世界中医药,2014,6(4):808-809,812.

(收稿日期:2015-06-15 修回日期:2015-08-23)