基础研究

丙戊酸对大鼠急性脊髓损伤后神经功能恢复的影响及作用机制

李新枝, 杨 琴, 林 森, 周红利
(成都医学院人体解剖与组织胚胎学教研室 610083 四川省成都市)

【摘要】目的:探讨丙戊酸(VPA)对大鼠脊髓损伤(SCI)后运动功能恢复的影响及作用机制。**方法**:60 只雄性 SD 大鼠随机均分为 3 组:假手术组(C 组)、损伤组(SCI 组)和丙戊酸保护组(VPA 组)。SCI 组和 VPA 组采用改良 Allen 法制作大鼠 T10 SCI 模型。VPA 组术后即刻及其后每 12h 皮下注射 VPA 300mg/kg,至取材;C 组和 SCI 组在相应时间点注射等体积的生理盐水。伤后 6h,每组取 5 只大鼠处死取材,其余大鼠在伤后 24h、48h 和 72h 每组取 5 只先行后肢运动功能 BBB 评分,随后处死取材。切片后分别行 HE 染色观察脊髓组织病理变化,免疫荧光双标法在激光共聚焦显微镜下观察核因子 κB(NF-κB)途径的激活状态,免疫组化法检测白介素 1β(IL-1β)的表达。**结果**:C 组大鼠各时间点 BBB 评分均为 21 分,VPA 组和 SCI 组各时间点的评分均低于 C 组(P<0.05),但 VPA 组各时间点的评分均高于同时间点 SCI 组,在伤后 48h 和 72h 两组差异有显著性(P<0.05)。病理检查显示 C 组脊髓组织形态正常,VPA 组和 SCI 组伤后 6h 损伤中央区即可见明显出血灶,灰质中神经元肿胀坏死,白质中神经纤维肿胀;伤后 24h、48h 出血灶界限更明显,并可见空洞形成和炎症细胞浸润;伤后 72h 上述病理变化仍明显;VPA 组各时间点的病理变化与 SCI 组相似,但炎症细胞浸润减少。C 组偶见或未见 NF-κB 核阳性细胞和 IL-1β 表达,与 C 组相比,SCI 组和 VPA 组 NF-κB 核阳性细胞百分比和 IL-1β 表达量从伤后 6h 即显著性增高,24h 达高峰,以后逐渐减少,72h 仍显著性高于 C 组(P<0.05);VPA 组各时间点 NF-κB 核阳性细胞百分比和 IL-1β 表达量均低于同时间点 SCI 组(P<0.05)。**结论**:VPA 可促进大鼠 SCI 后运动神经功能恢复,其机制可能与抑制炎症反应有关。

【关键词】脊髓损伤;丙戊酸;核因子 κB;白介素 1β;炎症反应;大鼠
doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2012.04.12
中图分类号:R683.2, R961 **文献标识码**:A **文章编号**:1004-406X(2012)-04-0346-06

Effect and mechanism of valproic acid on neurofunctional recovery after acute spinal cord injury in rats/LI Xinzhi, YANG Qin, LIN Sen, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2012, 22(4): 346-351

【Abstract】Objectives: To investigate the effect and mechanism of valproic acid(VPA) on neurofunctional recovery after acute spinal cord injury(SCI) in rats. **Methods:** Sixty adult male SD rats were randomly divided into three groups: sham operation group, injury group and VPA treated group. Spinal cord injury model at T10 was maded by modified Allen technique. VPA(300mg/kg) was administrated in rats through hypodermic injection immediately after injury, then repeated per 12h until killing; while sham operation group and injury group received the same dose of normal saline at the same time point. The rats of each group (n=5) were killed at 6h after injury. The recovery of the locomotor function of each group(n=5) was evaluated with Basso, Beattie and Bresnahan(BBB) scale at 24h, 48h, 72h after injury, then the rats were killed. The sections were stained with hematoxylin and eosin(HE) for pathological analyses. The activation of nuclear factor kappa B(NF-κB) was examined by fluorescence double-labeling staining technique and laser scanning confocal microscope. The expression of interleukin 1β(IL-1β) was detected with immunohistochemistry. **Results:** The BBB score was 21 in sham operation group, and the score in VPA treated group or injury group was significantly lower than that in sham operation group(P<0.05), but the score in VPA treated group was higher than that in

基金项目:成都医学院自然科学基金资助项目(编号:CYZ07-014)
第一作者简介:女(1978-),医学硕士,讲师,研究方向:脊髓损伤
电话:028-68289154 E-mail:lxz.1030@163.com

injury group at each time point after injury, which showed significant difference at 48h and 72h after injury (P<0.05). The pathological analyses showed the rat spinal cord in sham operation group was normal. In VPA treated group and injury group at 6h after SCI, necrotic neurons and hemorrhagic zone were observed in gray matter, and white matter tracts appeared swollen and edematous. At 24h and 48h after SCI, cystic cavities and inflammatory cell invasion were observed, and the hemorrhagic zone became well defined. At 72h after SCI, the pathological changes were still obvious. Compared with injury group, the pathological changes were similar in VPA treated group at each time point, but inflammatory cell invasion was suppressed in VPA treated group. The NF-κB positive nuclei-stained cell and the expression of IL-1β had never been found or occasionally been found in sham operation group. Compared with sham operation group, the percentage of NF-κB positive nuclei-stained cell and the expression of IL-1β both increased obviously at 6h after SCI (P< 0.05), which reached peak at 24h, then decreased, and were still significantly higher at 72h after injury(P< 0.05); the percentage of NF-κB positive nuclei-stained cell and the expression of IL-1β evidently decreased in the VPA treated group compared with the injury group at each time point after injury (P <0.05). **Conclusions:** VPA can promote neurofunctional recovery after spinal cord injury by attenuating inflammatory reaction.

【Key words】 Spinal cord injury; Valproic acid; Nuclear factor kappa B; Interleukin 1β; Inflammatory reaction; Rat

【Author's address】 Department of Anatomy and Histo-Embryology, Chengdu Medical College, Chengdu, 610083, China

脊髓损伤(SCI)后由于神经元无法再生以及继发性损伤,造成运动和感觉功能障碍,严重影响患者生活质量。迄今为止尚无切实有效的治疗方法。炎症反应在脊髓继发性损伤中扮演了重要角色[1],减轻 SCI 后的早期炎症反应具有神经保护和促进功能恢复的作用[2]。因此 SCI 后的早期炎症反应是临床药物干预的一个重要靶点。近年来,大量研究表明丙戊酸(valproic acid, VPA)具有多方面的神经营养效应和神经保护作用[3]。本研究通过行为学评分和观察核因子 κB(NF-κB)途径激活状态及白介素 1β(IL-1β)表达变化来探讨 VPA 对 SCI 后大鼠神经功能恢复的影响及其机制,为临床应用其治疗 SCI 提供新的实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及试剂

健康成年雄性 SD 大鼠 60 只,体重 250~300g(由成都医学院实验动物中心提供)。丙戊酸(购自杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司),NF-κB 激活-核转运检测试剂盒 (购于江苏碧云天生物技术研究所),IL-1β 一抗 (购自美国 Santa cruz 公司),兔抗大鼠二抗试剂盒(购自武汉博士德生物工程有限公司)。

1.2 动物分组和模型制作

60 只大鼠随机均分为损伤组(SCI 组)、丙戊酸保护组(VPA 组)和对照组(C 组),每组又分为造模后 6h、24h、48h、72h 共 4 个时间点,每个时间点 5 只大鼠。大鼠在 1%戊巴比妥(40mg/kg)腹腔内注射麻醉后, 以 T10 为标志, 显露 T9~T11 椎板, 咬除 T10 棘突及椎板,SCI 组和 VPA 组大鼠以 12.5mm×10g 的能量打击脊髓, 大鼠迅速出现摇尾反射、双后肢及躯体回缩扑动为打击成功。C 组只行 T10 椎板切除术,不打击脊髓。VPA 组术后即刻及其后每 12h 皮下注射 VPA 300mg/kg[4] 至取材;C 组和 SCI 组在相应时间点注射等体积的生理盐水。SCI 大鼠予人工排尿,每日 2 次。

1.3 BBB 评分

术后 24h、48h、72h 每组取 5 只大鼠行 BBB 评分。为保证评分的准确性,由 3 位非课题组人员了解评分标准后各自评分,取平均值。

1.4 取材及样品制备

伤后 6h 每组取 5 只大鼠、其余时间点每组取 5 只先行后肢运动功能 BBB 评分后用 1%戊巴比妥(50mg/kg)腹腔内注射麻醉,打开胸腔,暴露心脏及主动脉根部,左心室插管至主动脉根部,剪开右心耳, 灌注生理盐水约 200ml, 至流出液体清亮,换用 4%多聚甲醛灌注约 300ml,灌流 40min,固定成功后,依次剪开动物背部皮肤、肌肉,暴露损伤段脊髓,以损伤段为中心,切取约 1.5cm 长的脊髓, 标记损伤中心及头尾端,4%多聚甲醛后固

定 24h,常规石蜡包埋,连续横切片,片厚 5μm,连续 3 张切片为一组,每组第 1 张用于 HE 染色,第 2 张用于 NF-κB 核转运检测,第 3 张用于 IL-1β 免疫组化检测。每组每个标本从损伤中心向头、尾端分别取 5 组切片,即每个标本共取 30 张切片。

1.5 病理检查及 NF-κB 核转运检测

HE 染色后在光镜下观察各组大鼠脊髓组织的病理变化。NF-κB 核转运检测按照试剂盒说明书进行:石蜡切片常规脱蜡至水,乙二胺四乙酸(EDTA)缓冲液抗原热修复,加入免疫染色封闭液,室温封闭 1h。加入 NF-κB p65 抗体 4℃孵育过夜。用 PBS 代替一抗作阴性对照。抗兔 Cy3,室温孵育 1h。加入细胞核染色液,室温染色 5min 左右。滴加适量抗荧光淬灭封片液,封片后在激光共聚焦显微镜下观察 NF-κB 的核移位情况。细胞核为紫色即为 NF-κB 从胞浆转移入胞核,表示被激活。高倍镜下每张切片随机拍摄 10 个不重复的视野,用 Image-Pro Plus(IPP)图像分析软件计数阳性细胞数和总细胞数,并计算阳性细胞百分比。

1.6 IL-1β 免疫组化检测

切片常规脱蜡水化后,用 SABC 法进行免疫组织化学染色。一抗为兔抗大鼠 IL-1β,抗体工作浓度为 1:100,4℃孵育过夜,DAB 显色,苏木精复染,脱水,透明,封片。阴性对照用 PBS 替代第一抗体,胞浆出现棕黄色颗粒为阳性。光镜下(10×40)每张切片随机拍摄 10 个不重复的视野,用 Image-Pro Plus(IPP)图像分析软件测量 IL-1β 免疫反应产物的平均光密度(AOD)值。

1.7 统计分析

所得数据均以平均值±标准差表示,采用 SPSS 12.0 统计软件进行单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较用 q 检验。$P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

各组 BBB 评分结果见表 1。C 组运动功能未受影响,评分均为 21 分。SCI 组和 VPA 组的 BBB 评分在各时间点均显著下降,但 VPA 组的评分在各时间点均高于 SCI 组,两组 SCI 后 48h 和 72h 的评分有显著性差异($P<0.05$)。

HE 染色光镜观察 C 组脊髓组织形态正常(图 1a),SCI 组和 VPA 组在 SCI 后 6h 即出现神经元肿胀坏死,胞浆尼氏体溶解,胶质细胞亦肿胀坏死,白质神经束肿胀,损伤中央区可见明显出血灶;24h 和 48h 仍可见坏死的神经元和胶质细胞,出血灶的界限更清楚,可见空洞形成,损伤区及其周围均有大量炎症细胞浸润;SCI 后 72h,上述病

表 1 三组大鼠不同时间点 BBB 评分 ($\bar{x}\pm s$,分,n=5)

Table 1 The BBB score of rats in three groups at each time point

	造模后 24h 24h after injury	造模后 48h 48h after injury	造模后 72h 72h after injury
C组 Control	21	21	21
SCI组 Group of SCI	0.33±0.27①	2.42±0.32①	4.50±0.43①
VPA组 Group of SCI	0.42±0.17①	4.08±0.31①②	7.67±0.54①②

注:①与 C 组比较 $P<0.05$;②与同时间点 SCI 组比较 $P<0.05$

Note:①Compared with control $P<0.05$;②Compared with group SCI at the same time $P<0.05$

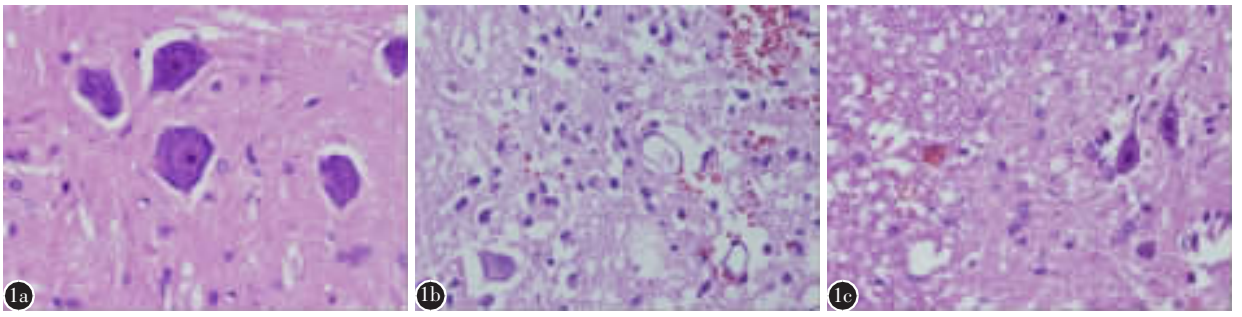

图 1 大鼠造模后 24h 病理变化 **a** 假手术组(C 组)脊髓组织形态完好 **b** SCI 组神经元肿胀、坏死,可见出血灶和空洞形成,大量炎症细胞浸润 **c** VPA 组病理变化与 SCI 组相似,但炎症细胞浸润较 SCI 组少(HE 染色 ×400)

Figure 1 The pathological changes at 24h after SCI **a** The rat spinal cord in sham operation group was normal **b** swollen or necrotic neurons, hemorrhagic zone, cystic cavities and large numbers of inflammatory cells were observed in injury group **c** The pathological findings in VPA treated group were similar to the injury group, but inflammatory cell invasion was less severe than SCI group(HE stain ×400)

理变化仍明显。VPA 组病理变化与同时间点 SCI 组相似,但炎症细胞浸润较少(图 1b、1c)。

免疫荧光双标显示 C 组偶见或未见 NF-κB 核阳性细胞;SCI 组和 VPA 组 NF-κB 核阳性细胞百分数从伤后 6h 即明显增高,24h 达高峰(图 2a),以后逐渐减少,各时间点均显著性高于 C 组(P<0.05);VPA 组各时间点均低于 SCI 组(图 2b),两组同时间点比较均有显著性差异(P<0.05,表 2)。

SABC 法免疫组化染色显示 SCI 后大部分神经元呈 IL-1β 阳性表达,阳性颗粒位于神经元胞质内,少数胶质细胞胞质内也可见阳性表达。三组 IL-1β 表达情况见图 3 和表 3。C 组各时间点偶见 IL-1β 阳性表达,SCI 组和 VPA 组在伤后 6h 即可见 IL-1β 表达增加,24h 达高峰,以后逐渐减少,但 72h 仍明显高于 C 组(P<0.05)。与 SCI 组同时间点相比,VPA 组的 IL-1β 表达量在各时间点均明显减少(P<0.05)。

3 讨论

VPA 是一种情绪稳定剂和抗癫痫剂,常用于双相性情绪障碍的治疗。近年的研究发现 VPA 具有抗凋亡、抑制脂质过氧化、促进神经营养因子表达和促进轴突再生等效应,对帕金森病、阿尔茨海

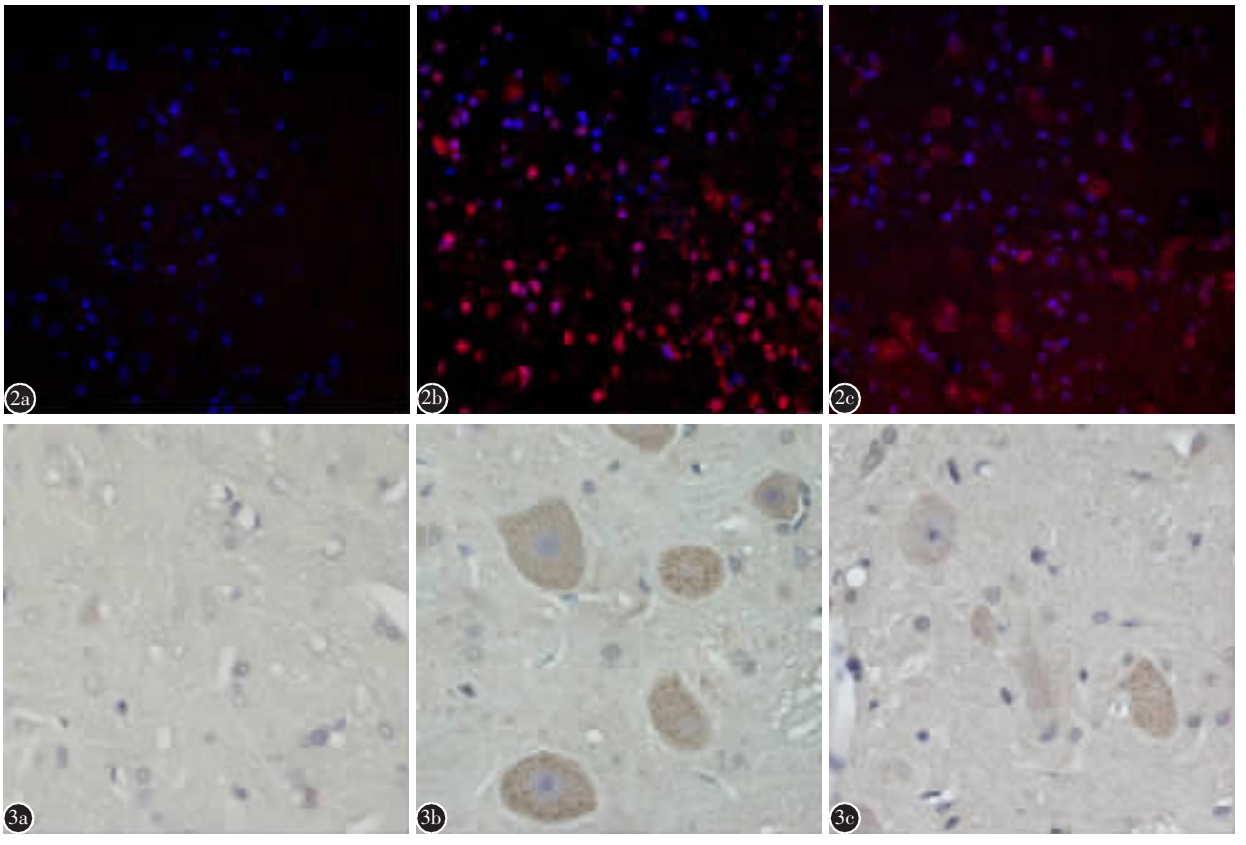

图 2 大鼠造模后 24h NF-κB 核转移情况(DAPI 标记细胞核,Cy3 标记 NF-κB,核紫色为阳性细胞 ×400) **a** C 组未见 NF-κB 核阳性细胞 **b** SCI 组可见大量 NF-κB 核阳性细胞 **c** VPA 组 NF-κB 核阳性细胞较 SCI 组少 **图 3** 大鼠造模后 24h IL-1β 表达情况(免疫组化染色 ×400) **a** C 组未见 IL-1β 阳性表达 **b** SCI 组可见神经元胞质内有大量 IL-1β 阳性表达颗粒,颗粒着色深 **c** VPA 组 IL-1β 阳性表达颗粒数量较 SCI 组少,着色浅

Figure 2 NF-κB nuclear transfer at 24h after SCI(nuclei were marked by DAPI, NF-κB was marked by Cy3, nucleus of positive cell was purple ×400) **a** The NF-κB positive nuclei-stained cell was not observed in sham operation group **b** Large numbers of NF-κB positive nuclei-stained cells were observed in injury group **c** The NF-κB positive nuclei-stained cells in VPA treated group were fewer than that in injury group **Figure 3** The expression of IL-1β at 24h after SCI (DAB stain, ×400) **a** The expression of IL-1β was not observed in sham operation group **b** large numbers of IL-1β positive granules localized in the cytoplasm of neurons were observed in injury group, and the granules were strong staining **c** The IL-1β positive granules in VPA treated group were fewer than that in injury group, and the granules were weak staining

表 2 三组大鼠不同时间点 NF-κB 核阳性细胞数百分比 ($\bar{x}\pm s$, n=5, %)

Table 2 The percentage of NF-κB positive nuclei-stained cells in the three groups at each time point

	C组 Control	SCI组 Group SCI	VPA组 Group VPA
造模后 6h 6h after injury	1.21±0.86	22.81±3.34①	16.23±2.38①②
造模后 24h 24h after injury	1.62±0.32	42.26±4.97①	36.28±5.97①②
造模后 48h 48h after injury	1.48±0.47	34.42±3.36①	28.65±2.30①②
造模后 72h 72h after injury	1.14±0.24	32.64±3.51①	22.27±4.56①②

注：①与 C 组比较 P<0.05；②与同时间点 SCI 组比较 P<0.05

Note: ①Compared with control P<0.05; ②Compared with group SCI at the same time P<0.05

表 3 三组大鼠不同时间点 IL-1β 平均光密度值 ($\bar{x}\pm s$, n=5)

Table 3 The AOD values of IL-1β in the three groups at each time point

	C组 Control	SCI组 Group of SCI	VPA组 Group of VPA
造模后 6h 6h after injury	8.65±0.18	297.37±10.17①	168.84±2.89①②
造模后 24h 24h after injury	8.71±0.30	362.42±11.20①	193.95±6.27①②
造模后 48h 48h after injury	8.63±0.39	251.22±7.71①	164.01±6.04①②
造模后 72h 72h after injury	8.77±0.53	222.34±10.19①	141.19±7.23①②

注：①与 C 组比较 P<0.05；②与同时间点 SCI 组比较 P<0.05

Note: ①Compared with control P<0.05; ②Compared with group SCI at the same time P<0.05

默病等神经退行性疾病具有治疗作用[5,6]。VPA 的神经保护作用日益受到关注，但其作用机制目前还不清楚。我们前期的研究表明，VPA 可减少 SCI 后神经细胞凋亡，促进热休克蛋白 70(HSP70)表达[7]。最近有研究显示，VPA 可抑制 SCI 后组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)活性，上调 HSP70 和 B 细胞淋巴瘤基因-2(Bcl-2)表达[8]。还有研究发现 VPA 能降低 SCI 后促凋亡因子 C/EBP 同源蛋白(CHOP)的水平，减轻髓鞘和轴突的丧失，增加少突胶质细胞存活[9]。SCI 除了受伤即时由机械性损伤所造成的原发性损伤外，还有由于缺氧、缺血-再灌注、谷氨酸兴奋性中毒、氧化应激、自由基形成和炎症反应等造成的继发性损伤。炎症反应是继发性损伤的重要组成部分。研究表明，SCI 后的抗炎治疗能抑制神经细胞凋亡，促进神经功能恢复[10,11]。VPA 是否能抑制 SCI 后的炎症反应，尚无相关文献报道。

本研究结果显示，SCI 组和 VPA 组的 BBB 评分在造模后各时间点均显著下降，但 VPA 组的评分在各时间点均高于同时间点 SCI 组，在伤后 48h 和 72h 差异有显著性，表明 VPA 能促进大鼠脊髓损伤后神经功能恢复。NF-κB 是 SCI 后炎症反应的重要调控因子。在静息状态下，NF-κB 位于胞浆中，激活后进入细胞核，与 DNA 模块上的特异蛋白结合，诱导特异 mRNA 的产生。已有研究证实，SCI 后，NF-κB 信号传导途径被激活，调节包括生长因子、转录因子和抗凋亡蛋白等的基因转录以及 IL-1 和肿瘤坏死因子-α (TNF-α)等炎症介质的基因转录[12,13]。La 等[14]的研究发现，应用 NF-κB 抑制剂可减弱大鼠 SCI 后炎症细胞浸润和脂质过氧化反应，抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性，减轻炎症反应和氧化应激。本研究结果显示，SCI 组和 VPA 组的 NF-κB 核转运均明显增加，但 VPA 组 NF-κB 核转运在各时间点均明显少于 SCI 组；病理检查结果显示，VPA 组的炎症细胞浸润少于 SCI 组，表明 VPA 在 SCI 后能抑制 NF-κB 激活，减轻炎症反应，促进神经功能恢复。

IL-1β 是重要的炎症介质，参与多种中枢神经系统损伤性疾病的炎症反应过程。Yang 等[15]的研究发现，人 SCI 后 0.5h 即可观察到神经元内 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 表达增加，伤后 5h 大部分神经元和少数小胶质细胞均高表达上述炎症介质。宗少晖等[16]发现应用 IL-1 受体拮抗剂可增加大鼠 SCI 后脑源性神经营养因子(BDNF)的表达，从而对 SCI 发挥保护作用。本研究结果显示，SCI 后 IL-1β 表达明显增加，而 VPA 组的 IL-1β 表达在各时间点均明显低于 SCI 组，表明 VPA 促神经功能恢复的作用可能与抑制 IL-1β 表达有关。其表达变化与 NF-κB 途径激活状态的变化相一致，表明 VPA 降低 IL-1β 表达的作用可能是通过抑制 NF-κB 激活来实现的。Brambilla 等[17]的研究亦发现选择性抑制星形胶质细胞中的 NF-κB 激活，可以显著改善小鼠 SCI 后的功能恢复，并且炎症介质表达也减少。与本研究相一致。

本研究结果显示，VPA 可能是通过抑制 NF-κB 激活，减少炎症因子表达，从而对 SCI 发挥保护作用。由于 VPA 具有多方面的神经保护作用，

并且在治疗癫痫的过程中已建立可靠的安全剂量,VPA 有望成为临床治疗 SCI 的备选药物之一，有必要进一步深入探讨其对 SCI 的保护作用和其机制,以及 VPA 治疗 SCI 的恰当用药时机。

4 参考文献

1. Hausmann ON. Post-traumatic inflammation following spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 2003, 41(7): 369-378.
2. 吴燕峰, 孟庆奇, 梁新军, 等. 罗西格列酮对脊髓损伤大鼠神经功能恢复的作用及机制[J].中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(11): 913-917.
3. 李凌云, 秦正红, 梁中琴. 丙戊酸盐的神经保护作用及其机制的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(3): 295-298.
4. Cui SS, Yang CP, Bowen RC, et al. Valproic acid enhances axonal regeneration and recovery of motor function after sciatic nerve axotomy in adult rats[J]. Brain Res, 2003, 975(1-2): 229-236.
5. Eleuteri S, Monti B, Brignani S, et al. Chronic dietary administration of valproic acid protects neurons of the rat nucleus basalis magnocellularis from ibotenic acid neurotoxicity [J].Neurotox Res, 2009, 15(2): 127-132.
6. Monti B, Gatta V, Piretti F, et al. Valproic acid is neuroprotective in the rotenone rat model of Parkinson's disease: involvement of alpha-synuclein[J]. Neurotox Res, 2010, 17(2): 130-141.
7. 李新枝, 聂政. 丙戊酸对大鼠急性脊髓损伤的保护作用[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(4): 347-350.
8. Lv L, Sun Y, Han X, et al. Valproic acid improves outcome after rodent spinal cord injury: potential roles of histone deacetylase inhibition[J]. Brain Res, 2011, 1396: 60-68.
9. Penas C, Verdú E, Asensio PE, et al. Valproate reduces CHOP levels and preserves oligodendrocytes and axons after spinal cord injury[J]. Neuroscience, 2011, 178: 33-44.
10. Bao F, Dekaban GA, Weaver LC, et al. Anti-CD11d antibody treatment reduces free radical formation and cell death in the injured spinal cord of rats[J]. J Neurochem, 2005, 94(5): 1361-1373.
11. Kerr BJ, Girolami EI, Ghasemlou N, et al. The protective effects of 15-deoxy-Delta-(12, 14)-prostaglandin J2 in spinal cord injury[J]. Glia, 2008, 56(4): 436-448.
12. 张亚峰, 王骏飞, 蒋青. NF-κB 信号转导途径与炎症性疾病[J]. 国际免疫学杂志, 2007, 30(5): 288-291.
13. John RB, Marcia C, Robert W, et al. Traumatic spinal cord injury induces nuclear factor-κb activation [J]. J Neuroscience, 1998, 18(9): 251-3260.
14. La RG, Cardali S, Genovese T, et al. Inhibition of the nuclearfactor-kappa B activation with pyrrolidine dithiocarbamate attenuating inflammation and oxidative stress after experimental spinal cord trauma in rats[J]. J Neurosurg Spine, 2004,1(3): 311-321.
15. Yang L, Blumbergs PC, Jones NR, et al. Early expression and cellular localization of proinflammatory cytokines interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human traumatic spinal cord injury[J]. Spine, 2004, 29(9): 966-971.
16. 宗少晖, 韦波, 曾高峰, 等. 白介素-1 受体拮抗剂对大鼠急性脊髓损伤后 BDNF 表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(2): 205-206.
17. Brambilla R, Bracchi RV, Hu WH, et al. Inhibition of astroglial nuclear factor kappa B reduces inflammation and improves functional recovery after spinal cord injury[J]. J Exp Med, 2005, 202(1): 145-156.

（收稿日期:2011-08-25 修回日期:2011-10-20）
（英文编审 孙浩林/贾丹彤）
（本文编辑 卢庆霞）

消息

首届脊柱外科手术失误与并发症专题研讨会通知

近年来,随着医疗设备、器械与手术技术的飞速发展,国内脊柱外科取得了长足的进步。然而,作为人体支柱,脊柱的解剖关系复杂且邻近重要器官,如忽视治疗原则、治疗方法选择不当及手术操作不规范,则极易出现各种各样的手术并发症,并由此引发一些医疗纠纷。为促进我国脊柱外科事业健康顺利发展,兹定于 2012 年 6 月 8~10 日在湖南省长沙市华天大酒店召开“首届脊柱外科手术失误与并发症专题研讨会”。本次会议将邀请国内外脊柱外科领域知名专家,以中心发言与病例讨论的形式,就脊柱外科手术中常见的失误和并发症,以及应对策略展开深入讨论。相信此次会议的顺利召开,将增加对工作中某些失误与教训的认识,为规范性治疗和减少患者身心痛苦起到积极作用。

会议主办单位:中国医师协会脊柱学组、《中华外科杂志》、《中国脊柱脊髓杂志》;会议承办单位:中南大学湘雅二医院脊柱外科;会议地点:湖南省长沙市华天大酒店;会议日期:2012 年 6 月 8 日~10 日;会议费用:会务费 800/人

报名及征文：有意大会发言者请将文章摘要发至湖南省长沙市芙蓉区人民中路 139 号中南大学湘雅二医院脊柱外科 胡喻收,邮编:410011,或者发送邮件至 xy_spine@sina.com。征文截止时间:2012 年 5 月 20 日。欢迎参会代表自带争论性病例参会并进行现场讨论。

感谢您积极参与本次会议,美丽的长沙欢迎您的到来!