

雌激素和孕激素对脊髓损伤的作用及其机制

戚东桂, 陈安民, 郭风劲

(华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科 430030 武汉市)

中图分类号: R683.2, R588

文献标识码: A

文章编号: 1004-406X(2007)-06-0467-04

有调查发现, 神经系统损伤后, 女性(雌性)在损伤的发生发展及神经功能恢复方面往往优于男性(雄性)^[1]。随着研究的深入, 人们发现雌激素和孕激素对神经系统具有保护作用^[2]。近年来, 其在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)中的作用研究也日益兴起。现就相关研究做一综述。

1 雌激素与脊髓损伤

雌激素在生殖系统、骨组织、心血管和中枢神经系统中发挥着重要的生理作用^[3]。通常认为雌激素受体主要存在于细胞核, 但 Arvanitis 等^[4]在中枢神经系统髓鞘和少突胶质细胞膜表面也发现了雌激素受体的表达, 并且认为雌激素通过与受体结合对髓鞘维系或功能发挥产生促进作用。1996 年 Williams 等^[5]发现雌鼠腰骶段脊髓神经元细胞核内存在雌激素受体。2000 年 Burke 等^[6]首次发现了雌激素受体 α 同样存在于雄鼠脊髓神经元和脊髓神经纤维内。Papka 等^[7]进一步研究发现在雌鼠腰骶段脊髓神经元中存在数量相近的雌激素受体 α 和 β , 雌激素受体 α 在板层 I 和 II 分布较多, 雌激素受体 β 则在板层 II 和 V 分布较多。Platania 等^[8]证实两种受体在大鼠脊髓星形胶质细胞和少突胶质细胞均有表达。此外, 雌激素也可通过非受体依赖途径直接发挥作用。

1.1 雌激素对脊髓损伤的作用

Chaovipoch 等^[9]对比绝经前、后雌鼠(2 月龄、1 岁龄)在急性 SCI 后 1、7、21d 时后肢运动功能恢复(BBB 评分)、白质留存(罗克沙尔固蓝染色方法)及细胞凋亡(TUNEL 法)等方面情况, 结果表明绝经前雌鼠均优于绝经后雌鼠; 同时对去势雌鼠补充外源性雌激素(皮下植入芝麻油溶解的含 180 μ g/ml 雌激素的胶囊, 相当于维持雌鼠血清内雌激素含量 20pg/ml)与空白对照组相比也表现出了明显的神经保护作用。因此, 该作者认为内、外源性雌激素对 SCI 均有保护作用。Farooque 等^[10]也发现雌、雄鼠 SCI 后在运动功能的恢复、损伤脊髓组织结构的完整性及炎症浸润、坏死程度等方面存在显著性差异, 即雌鼠运动功能的恢复及损伤脊髓组织结构的完整性明显优于雄鼠, 而损伤脊髓组织炎症浸润、坏死程度均轻于雄鼠, 并且认为与雌激素增加损伤脊髓血流灌注、抑制白细胞迁移、抗氧化损伤及抑

制细胞凋亡等作用有关。

1.2 雌激素对脊髓损伤作用的机制

1.2.1 抗兴奋性氨基酸神经毒性 兴奋性氨基酸(EAAs)是引起继发性 SCI 的重要因素之一, SCI 早期, 细胞外 EAAs 浓度明显升高, 其与 SCI 严重程度呈正相关。在大鼠脊髓体外实验发现^[11], 雌激素能阻断谷氨酸和 NO 诱导的脊髓运动神经元的选择性死亡, 加入雌激素受体拮抗剂 ICI182,780(又名 Faslodex, 氟维司群)并未削弱雌激素的神经保护作用, 故认为这一作用是非雌激素受体依赖性的; 并且还发现谷胱甘肽和雌激素在抗氧自由基损伤过程中发挥协同作用。Yi 等^[12]分别对 HT-22 鼠海马神经细胞、C6 大鼠神经胶质瘤细胞及鼠皮质神经元的研究发现, 在上述细胞中同时加入雌激素和丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶抑制剂, 雌激素并未表现出对谷氨酸毒性损伤的拮抗作用, 而当仅加入雌激素时却明显减轻了谷氨酸毒性作用。作者认为雌激素可能是通过增加细胞内蛋白磷酸酶水平而发挥其抗谷氨酸诱导的细胞毒性作用。

1.2.2 减轻钙离子内流及钙蛋白酶活性 钙在 SCI 后缺血及兴奋性细胞毒性作用所致神经损伤的发病机制中起关键作用。Sribnick 等^[13]研究发现, 用雌激素预处理(浓度 10nM, 作用时间 26h)大鼠 C6 神经胶质瘤细胞的存活率明显提高、细胞凋亡明显减轻, 胞膜表面的雌激素受体 α 表达上调, 谷氨酸作用所导致的细胞内游离钙以及凋亡蛋白酶如钙蛋白酶(calpain)和半胱氨酸蛋白酶(caspase-3)的增加能被雌激素部分抑制。该研究还发现雌激素作用所引起的细胞内游离钙减少的机制包括阻断细胞外钙内流和阻止细胞内贮存钙的释放两种途径。作者认为雌激素在此发挥阻断谷氨酸诱导的细胞死亡作用, 并呈受体依赖性。

钙蛋白酶(calpain)即钙依赖性中性蛋白酶, 在介导细胞凋亡和坏死中发挥重要作用。Sribnick 等^[14]将雄性大鼠 T12 椎板切除, 暴露脊髓, 用 40gcm 致伤力建立 SCI 动物模型, 雌激素组在 SCI 后 15min 和 24h 时接受 4mg/kg 雌激素(二甲亚砜溶)治疗, 对照组接受等量的二甲亚砜处理, 均于伤后 48h 处死, 取损伤部位 1cm 脊髓组织进行检测, 结果发现实验组钙蛋白酶水平和活性以及胞浆中细胞色素 C 水平较对照组下降, 细胞凋亡明显减轻。作者认为雌激素通过下调钙蛋白酶水平而减轻细胞凋亡。

1.2.3 增加神经营养因子 胶质细胞源性神经营养因子(glia cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)对中脑

多巴胺能神经元、颈上神经节交感神经元、脊髓运动神经元等具有明显的营养和保护作用。Platanina 等^[15]研究发现雌激素(浓度 10nM,作用时间 24h)能对 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate, AMPA) 诱导的脊髓运动神经元损伤产生保护作用,并且这一作用是通过脊髓星形胶质细胞所介导的。作者认为星形胶质细胞大量表达雌激素受体(主要是 α), 雌激素通过与受体结合使得 GDNF mRNA 和蛋白表达增加而产生保护作用。该研究还发现雌激素能增加神经胶质细胞表达 Bcl-2 蛋白产生抗凋亡作用,但其表达增加是雌激素直接作用结果还是间接地通过促进 GDNF 表达而增加 Bcl-2 蛋白产生还需进一步实验明确。

1.2.4 抗炎作用 SCI 后局部组织的炎症反应一定程度上加重了组织损伤。许多研究证实,雌激素具有抗炎作用。Sribnick 等^[16]采用 Allen's 打击法用致伤力为 40g·cm 建立大鼠 SCI 模型,实验组于伤后 15min 及 24h 给予 4mg/kg 17 β -雌二醇,与对照组大鼠相比 SCI 中心区域及半影区的水肿、炎症反应明显减轻(通过检测巨噬细胞、小胶质细胞的浸润程度及胞质细胞核中核因子 NF κ -B、I κ B α 的变化),髓鞘丢失减少,表明雌激素有抗炎、抗凋亡及抗氧化作用。Barker 等^[17]对鼠 BV-2 小胶质细胞系进行体外实验发现,雌激素能通过与雌激素受体 β 作用减少脂多糖 (LPS) 激发的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化酶 2(COX2)在胶质细胞的表达,从而减轻炎症反应,这一作用能被雌激素受体拮抗剂所阻断。Ghisletti 等^[18]认为,在鼠脑来源的小胶质细胞内雌激素通过阻断 NF κ -B 亚单位 p65(RelA)的活性而阻止 NF κ -B 进入细胞核内,从而使得 NF κ -B 不能激活基因表达产生炎症因子发挥抗炎作用,这一作用是通过非基因信号途径磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3-K)的激活并由胞内雌激素受体 α 介导而产生的。Reed 等^[19]通过对鼠 N9 小胶质细胞的研究发现,雌激素能增加小胶质细胞内蛋白酶体(proteasome)活性,而蛋白酶体的蛋白水解作用能提高小胶质细胞的抗氧化应激能力,从而发挥细胞保护作用。

1.2.5 上调抗凋亡因子 Bcl-2、Bcl-x 细胞凋亡在继发性脊髓损伤中起着关键作用。Yune 等^[20]在 SCI 前 1~2h 用雌激素预处理(给予 17 β -雌二醇 100 μ g/kg)实验大鼠,伤后 15~30d 实验组大鼠后肢运动功能改善明显优于对照组, BBB 评分也明显高于对照组;在伤后 18~28d 其 SCI 面积明显减小,细胞凋亡明显减少和 caspase-3 的活性减弱。进一步的研究表明,17 β -雌二醇能增加抗凋亡基因 Bcl-2、Bcl-x 的表达,但不影响凋亡基因 bad、bax 的水平。SCI 后立即给予 17 β -雌二醇 100 μ g/kg 也同样发现在伤后 19~30d 能明显改善大鼠后肢运动功能。表明雌激素是通过抗凋亡而发挥促进 SCI 后功能恢复作用的。Honda 等^[21]对大鼠皮质神经元的研究发现雌激素通过激活 PI3-K/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)信号传导通路磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein,

CREB)的丝氨酸(Ser)残基,从而使得 Bcl-2 转录表达增加,发挥抗凋亡作用,并且认为这一作用由雌激素受体介导。

Kosli 等^[22]从细胞因子途径研究雌、孕激素对神经元细胞凋亡的影响,结果发现雌激素对由于肿瘤坏死因子 α (TNF α)诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞(为神经元的细胞模型)凋亡具有明显的保护作用,雌激素可以增加 PC12 细胞雌激素受体的表达,下调 TNF α 受体 1 (TNFR1)水平及上调抗凋亡蛋白 Bcl-xL 水平,从而发挥抗凋亡作用。

1.2.6 其他 Schmidt 等^[23]通过对 HT-22 鼠海马神经细胞、脑皮质神经元及 C6 神经胶质瘤细胞离体实验发现雌激素能明显增加神经元及胶质细胞内谷胱甘肽(GSH)水平而产生抗氧化作用。Levy 等^[24]研究发现雌激素具有增加突触数量、促进突触形成的作用。

2 孕激素与脊髓损伤

一般认为,孕激素由卵巢分泌,通过血液循环至靶器官发挥作用。然而,研究发现神经系统也能自身合成孕激素^[25]。通过孕激素对大鼠脊髓横断性损伤实验及外周坐骨神经细胞离体实验均表明其具有神经营养和神经保护作用^[26]。

目前认为孕激素受体至少存在两种亚型;即 A 和 B。Labombarda 等^[27]通过免疫荧光技术发现大鼠脊髓神经元细胞和胶质细胞均表达孕激素受体。该研究还发现,大鼠脊髓横贯性损伤后,孕激素受体 mRNA 水平下降,而孕激素结合蛋白 25-Dx mRNA 水平并不下降,给予孕激素后孕激素受体 mRNA 水平并不受影响,而 25-Dx mRNA 水平显著上升。说明孕激素还通过与位于脊髓后角及脊髓中央管神经元细胞膜表面的孕激素结合蛋白 25-Dx 结合而产生作用,在生理和病理状态下,孕激素结合蛋白和孕激素受体两者所发挥的具体功能、在细胞中的具体部位以及对孕激素的反应是不同的。

2.1 孕激素对脊髓损伤的作用

早在 1993 年 Ogata 等^[28]通过对大鼠脊髓神经元离体实验研究发现孕激素对谷氨酸导致的神经细胞毒性具有保护作用,并且呈剂量依赖性。之后许多研究证实孕激素对脊髓损伤具有神经保护作用。Thomas 等^[29]对大鼠急性脊髓挫伤模型进行研究,实验组在挫伤后 30min 腹腔注射 4mg/kg 孕激素(溶于 8mg/ml 二甲亚砜中),对照组给予等量的二甲亚砜,之后 6h、24h、48h、72h、96h、120h 分别重复注射 1 次,结果发现孕激素治疗组大鼠 BBB 评分与对照组相比有显著性差异,白质损伤明显减轻。作者认为孕激素对急性 SCI 具有潜在的治疗作用。

2.2 孕激素脊髓损伤保护作用机制

2.2.1 增加具有保护作用的酶表达 生长相关蛋白(growth-associated protein, GAP)-43 在神经细胞轴突再生、信号传导以及突触重建等方面发挥着重要的作用,被

认为是神经元发育和再生的一个内在决定因子。

Labombarda 等^[30]对脊髓横断性损伤的大鼠研究发现,SCI 后对照组大鼠脊髓前角运动神经元胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 的免疫反应性下降,Na⁺-K⁺-ATP 酶 α 3 和 β 1 亚单位 mRNA 表达减少,GAP-43 表达增加。而伤后予以孕激素治疗的实验组大鼠 3d 即能恢复 ChAT 的免疫反应性和 Na⁺-K⁺-ATP 酶 α 3 和 β 1 亚单位 mRNA 表达水平,进一步增加 GAP-43 表达,这一现象在板层 IX 运动神经元表现最为明显。孕激素通过上述作用可增加脊髓损伤区域乙酰胆碱的生成,恢复膜电位,促进离子转运及营养摄入,加速损伤修复。

2.2.2 抗氧化应激作用 Topsakal 等^[31]对急性 SCI 大鼠的血液和损伤段脊髓进行研究,在急性 SCI 早期,血液中红细胞内超氧化物歧化酶 (SOD) 水平和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性因抗氧化作用而下降,损伤段脊髓组织及大鼠血液中 MDA 水平升高。由于 SOD 和 GSH-Px 等抗氧化酶的消耗,机体作为一种保护反应,通过增高血清对氧磷脂酶 (PON1) 的活性同时使得血中同型半胱氨酸 (Hey) 水平下降而代偿性地发挥抗氧化作用。实验组大鼠在 SCI 后即刻肌注安宫黄体酮 60mg/kg,这种代偿机制被削弱,MDA 表达水平与对照组比较也有明显下降,说明孕激素具有抗氧化作用。

2.2.3 促进髓鞘再生 Labombarda 等^[32]通过对完全性脊髓横断大鼠的研究发现孕激素能增加 SCI 后髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 的表达和硫酸软骨素蛋白聚糖 NG2 阳性少突胶质前体细胞的生成,实验组大鼠在 SCI 后每天接受 4mg/kg 孕激素处理,3d 后即出现上述结果。作者认为孕激素在 SCI 的修复及功能恢复中产生神经保护作用。孕激素在新生髓鞘的形成中发挥重要作用,主要是通过激活编码髓鞘髓脂和蛋白的基因而实现的^[33]。

2.2.4 增加神经营养因子 Gonzalez 等^[34]发现,大鼠 SCI 后脊髓前角运动神经元 BDNF mRNA 下降 50%,而实验组大鼠在损伤后给予 4mg/kg/d 孕激素处理,3d 后 BDNF mRNA 水平为对照组的 3 倍,说明孕激素能显著增加脊髓损伤部位脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA 和蛋白质水平。同时孕激素还能阻断损伤诱发的运动神经元细胞内染色体溶解变性,从而为脊髓损伤的修复提供神经营养作用。

2.2.5 减少 NO 的生成 NO 具有细胞间第二信使和神经毒性作用,脊髓中一氧化氮合酶 (NOS) 阳性神经元主要见于后角浅层、背根神经节中的内脏神经元、中间外侧柱和中央管周围。对 Wobbler 鼠 (一种运动神经元病动物模型) 的脊髓研究显示^[35],孕激素能减少脊髓运动神经元和星形胶质细胞内 NOS 的生成,从而阻断 NO 的合成和氧化损伤作用,对脊髓产生神经保护作用。

3 展望

雌激素和孕激素在实验性急性脊髓损伤中均表现出

了可喜的神经保护作用 and 神经营养作用,其作用机制复杂,通过多种方式、多途径、比较全面地产生对脊髓损伤的保护作用。当然,对于雌、孕激素的给药量、给药时间、毒副作用及其更多作用机制均需要进一步研究明确。相信随着研究的不断深入,上述问题将被逐渐阐明,为雌、孕激素真正应用于临床治疗脊髓损伤打下基础,最终造福于人类。

4 参考文献

- Groswasser Z, Cohen M, Keren O. Female TBI patients recover better than males[J]. Brain Inj, 1998, 12(9): 805-808.
- Hoffman GE, Merchenthaler I, Zup SL. Neuroprotection by o-variant hormones in animal models of neurological disease[J]. Endocrine, 2006, 29(2): 217-231.
- Singh M, Dykens JA, Simpkins JW. Novel mechanisms for estrogen-induced neuroprotection [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2006, 231(5): 514-521.
- Arvanitis DN, Wang H, Bagshaw RD, et al. Membrane-associated estrogen receptor and caveolin-1 are present in central nervous system myelin and oligodendrocyte plasma membranes [J]. J Neurosci Res, 2004, 75(5): 603-613.
- Williams SJ, Papka RE. Estrogen receptor-immunoreactive neurons are present in the female rat lumbosacral spinal cord [J]. J Neurosci Res, 1996, 46(4): 492-501.
- Burke KA, Schroeder DM, Abel RA, et al. Immunohistochemical detection of estrogen receptor alpha in male rat spinal cord during development [J]. J Neurosci Res, 2000, 61(3): 329-337.
- Papka RE, Storey-Workley M, Shughrue PJ, et al. Estrogen receptor-alpha and beta-immunoreactivity and mRNA in neurons of sensory and autonomic ganglia and spinal cord [J]. Cell Tissue Res, 2001, 304(2): 193-214.
- Platania P, Laureanti F, Bellomo M, et al. Differential expression of estrogen receptors alpha and beta in the spinal cord during postnatal development: localization in glial cells [J]. Neuroendocrinol, 2003, 77(5): 334-340.
- Chaovipoch P, Jelks KA, Gerhold LM, et al. 17beta-estradiol is protective in spinal cord injury in post- and pre-menopausal rats [J]. J Neurotrauma, 2006, 23(6): 830-852.
- Farooque M, Suo Z, Arnold PM, et al. Gender-related differences in recovery of locomotor function after spinal cord injury in mice [J]. Spinal Cord, 2006, 44(3): 182-187.
- Nakamizo T, Urushitani M, Inoue R, et al. Protection of cultured spinal motor neurons by estradiol [J]. Neuroreport, 2000, 11(16): 3493-3497.
- Yi KD, Chung J, Pang P, et al. Role of protein phosphatases in estrogen-mediated neuroprotection [J]. J Neurosci, 2005, 25(31): 7191-7198.
- Sribnick EA, Ray SK, Banik NL. Estrogen prevents glutamate-induced apoptosis in C6 glioma cells by a receptor-mediated mechanism [J]. Neuroscience, 2006, 137(1): 197-209.
- Sribnick EA, Matzelle DD, Ray SK, et al. Estrogen treatment of spinal cord injury attenuates calpain activation and apop

- tosis[J]. *J Neurosci Res*, 2006, 84(5):1064-1075.
15. Platania P, Seminara G, Aronica E, et al. 17 β -estradiol rescues spinal motoneurons from AMPA-induced toxicity: a role for glial cells[J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 20(2):461-470.
16. Sribnick EA, Wingrave JM, Matzelle DD, et al. Estrogen attenuated markers of inflammation and decreased lesion volume in acute spinal cord injury in rats [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 82(2):283-293.
17. Barker AE, Brautigam VM, Watters JJ. Estrogen modulates microglial inflammatory mediator production via interactions with estrogen receptor beta [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(11):5021-5032.
18. Ghisletti S, Meda C, Maggi A, et al. 17 β -estradiol inhibits inflammatory gene expression by controlling NF- κ B intracellular localization [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(8):2957-2968.
19. Reed JL, Dimayuga FO, Davies LM, et al. Estrogen increases proteasome activity in murine microglial cells [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 367(1):60-65.
20. Yune TY, Kim SJ, Lee SM, et al. Systemic administration of 17 β -estradiol reduces apoptotic cell death and improves functional recovery following traumatic spinal cord injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(3):293-306.
21. Honda K, Shimohama S, Sawada H, et al. Nongenomic anti-apoptotic signal transduction by estrogen in cultured cortical neurons[J]. *J Neurosci Res*, 2001, 64(5):466-475.
22. Koski CL, Hila S, Hoffman GE. Regulation of cytokine-induced neuron death by ovarian hormones: involvement of antiapoptotic protein expression and c-JUN N-terminal kinase-mediated proapoptotic signaling [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(1):95-103.
23. Schmidt AJ, Krieg JC, Vedder H. Differential effects of glucocorticoids and gonadal steroids on glutathione levels in neuronal and glial cell systems [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 67(4):544-550.
24. Levy A, Garcia Segura M, Nevo Z, et al. Action of steroid hormones on growth and differentiation of CNS and spinal cord organotypic cultures[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 1996, 16(3):445-450.
25. Schumacher M, Guennoun R, Robert F, et al. Local synthesis and dual actions of progesterone in the nervous system: neuroprotection and myelination[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2004, 14(Suppl A):S18-33.
26. Schumacher M, Akwa Y, Guennoun R, et al. Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: trophic and protective effects[J]. *J Neurocytol*, 2000, 29(5-6):307-326.
27. Labombarda F, Gonzalez SL, Deniselle MC, et al. Effects of injury and progesterone treatment on progesterone receptor and progesterone binding protein 25-Dx expression in the rat spinal cord[J]. *J Neurochem*, 2003, 87(4):902-913.
28. Ogata T, Nakamura Y, Tsuji K, et al. Steroid hormones protect spinal cord neurons from glutamate toxicity[J]. *Neuroscience*, 1993, 55(2):445-449.
29. Thomas AJ, Nockels RP, Pan HQ, et al. Progesterone is neuroprotective after acute experimental spinal cord trauma in rats [J]. *Spine*, 1999, 24(20):2134-2138.
30. Labombarda F, Gonzalez SL, Gonzalez DM, et al. Cellular basis for progesterone neuroprotection in the injured spinal cord[J]. *J Neurotrauma*, 2002, 19(3):343-355.
31. Topsakal C, Kilic N, Erol FS, et al. Medroxyprogesterone acetate, enoxaparin and pentoxifylline cause alterations in lipid peroxidation, paraoxonase (PON1) activities and homocysteine levels in the acute oxidative stress in an experimental model of spinal cord injury [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2002, 144(10):1021-1031.
32. Labombarda F, Gonzalez S, Gonzalez Deniselle MC, et al. Progesterone increases the expression of myelin basic protein and the number of cells showing NG2 immunostaining in the lesioned spinal cord[J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23(2):181-192.
33. Chan JR, Rodriguez-Waitkus PM, Ng BK, et al. Progesterone synthesized by Schwann cells during myelin formation regulates neuronal gene expression[J]. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(7):2283-2295.
34. Gonzalez SL, Labombarda F, Deniselle MC, et al. Progesterone neuroprotection in spinal cord trauma involves up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in motoneurons [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 94(1-3):143-149.
35. Gonzalez Deniselle MC, Garay L, Lopea-Costa JJ, et al. Progesterone treatment reduces NADPH-diaphorase/nitric oxide synthase in Wobbler mouse motoneuron disease[J]. *Brain Res*, 2004, 1014(1-2):71-79.

(收稿日期:2006-10-08 修回日期:2007-04-06)

(本文编辑 李伟霞)

编辑部启事

为了加快对 E-mail 来稿的处理流程,请作者用 E-mail 发送稿件时在“主题”中说明本稿件是“新投稿件”还是“修回稿件”,如为“新投稿件”请同时从邮局邮寄单位介绍信及 30 元审稿费;如为“修回稿件”请注明稿件号并补充第一作者简介及联系方式。谢谢合作与支持!

《中国脊柱脊髓杂志》编辑部