

• 论著-实验研究 •

急性失血性贫血对机械通气大鼠脑功能和血气的影响

王娟红¹ 李玉兰¹ 王瑞¹ 贾强¹ 王敏¹

【摘要】 目的:研究不同程度急性失血对机械通气大鼠感觉、记忆功能的影响及其受损的失血极限。方法:成年 Wistar 大鼠 60 只,随机分为 5 组(每组 12 只):G₀ 组(不放血)、G₂ 组(放血 20%)、G₄ 组(放血 40%)、G₆ 组(放血 60%)、G₈ 组(放血 80%)。大鼠麻醉后行气管插管机械通气,颈动脉插管用于放血及监测血压,股静脉插管用于液体复苏。复苏后即刻行血气分析,计算动脉血氧含量(CaO₂)。复苏结束后 24 h 行移除黏附物实验,测定移除黏附物时间(RAT)评价感觉功能;行水迷宫及八臂迷宫实验,测定逃避潜伏期(ELP)、穿越平台次数(CPF)、参考记忆错误(RME)和工作记忆错误(WME),评价记忆功能并计算 24 h 病死率。结束后取大脑海马组织,镜下观察 CA1 区神经元病理改变。结果:①与 G₀ 组比较,G₂、G₄、G₆、G₈ 组 CaO₂ 逐次降低(G₈<G₆<G₄<G₂),G₄、G₆ 组 RAT 明显延长,且 G₆>G₄,差异均有统计学意义(P<0.05),G₂ 组 RAT 无明显变化(P>0.05)。②水迷宫及八臂迷宫实验:与 G₀ 组比较,G₄、G₆ 组 ELP 显著延长(G₆>G₄,P<0.05),G₂ 组无明显变化(P>0.05);G₆ 组 CPF、WME 均显著增加(P<0.05),其余各组无明显差异(P>0.05)。③病理切片显示 G₀、G₂、G₄ 组 CA1 区神经元形态完整,排列整齐,大小均匀,G₆ 组和 G₈ 组 CA1 区神经元发生了核固缩及核碎裂,G₈ 组较 G₆ 组改变明显,部分 G₈ 组神经元发生了核溶解。结论:急性失血 40%持续 24 h 后,感觉、短期记忆功能显著减退,海马神经元形态无明显差异;失血 60%持续 24 h 后,感觉及短期记忆功能显著受损,部分海马神经元出现破坏性损伤,24 h 病死率为 41.7%;失血 80%时,24 h 内病死率为 100%,海马神经元出现不可逆损伤。引起大脑感觉、短期记忆功能受损的急性失血极限为 40%,海马神经元损伤的急性失血极限为 60%。

【关键词】 失血性贫血;机械通气;感觉;记忆

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.010

[中图分类号] R614 [文献标识码] A

Effect of acute hemorrhagic anemia on cerebral function and arterial blood gas analysis in mechanically ventilated rats

WANG Juanhong LI Yulan WANG Rui JIA Qiang WANG Min

(Department of Anesthesiology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, China)

Corresponding author: LI Yulan, E-mail: jasm@sina.com

Abstract Objective: To investigate the effect of varying degrees of acute blood loss on sensation and memory function in mechanically ventilated rats and evaluate the extreme limit of causing cerebral dysfunction. **Method:** Sixty adult Wistar rats were randomly assigned into 5 groups (n=12): group G₀ (sham hemorrhaged), group G₂ (20% hemorrhage), group G₄ (40% hemorrhage), group G₆ (60% hemorrhage), group G₈ (80% hemorrhage). All rats were anesthetized and mechanically ventilated, carotid artery was cannulated for bloodletting and arterial pressure monitoring, and femoral venous cannula was used for fluid resuscitation. Arterial blood gas analysis was conducted after resuscitation, as well as calculated the blood oxygen content (CaO₂). Remove adhesion experiment was conducted by measuring remove adhesive time (RAT) for evaluation of sensation function at 24 h after resuscitation. Morris water maze (MWM) and eight-arm maze experiment were conducted by measuring escape latency period (ELP), cross platform reference (CPF), reference memory errors (RME) and working memory errors (WME) for estimation of memory function 24 h after resuscitation, and mortality of 24 h was calculated. The pathological change of the neurons at hippocampal CA1 area was examined. **Result:** ① Compared with group G₀, the CaO₂ of group G₂, G₄, G₆ and G₈ was reduced successively (G₈<G₆<G₄<G₂, P<0.01). The RAT of group G₄ and G₆ was obviously prolonged (G₆>G₄, P<0.05), there was no significant difference in group G₂. ② The MWM and eight-arm maze test: Compared with group G₀, the ELP of group G₄ and G₆ increased significantly (G₆>G₄, P<0.05), there was no significant difference in group G₂. The CPF and WME of group G₆ increased significantly (P<0.05). ③ Pathological section: the cellular morphology of the neurons at hippocampal CA1 area in group G₀, G₂ and

¹ 兰州大学第一医院麻醉科(兰州,730000)

通信作者:李玉兰, E-mail: jasm@sina.com

G_4 did not change obviously, morphological changes including karyopyknosis and karyorrhexis was observed in the neurons of group G_6 and G_8 , and karyolysis of neurons could be seen in group G_8 . **Conclusion:** The sensation and short-term memory function decreased significantly 24 h after 40% of blood loss, but no obvious changes in hippocampal neurons. The sensation and short-term memory function significantly impaired and destructive damage of the hippocampus neurons can be seen obviously at 24 h after 60% of blood loss, and the mortality rate of 24 h was 41.7%. Irreversible damage could be observed in part of hippocampus neurons after 80% of blood loss, and the mortality rate of 24 h was 100%. The blood loss limit which cause injury of cerebral sensation and memory function is about 40%, and the blood loss limit which cause damages of hippocampus neurons is about 60%.

Key words hemorrhage anemia; mechanical ventilation; sensation; memory

创伤及手术中大出血可导致器官损伤并增加病死率,贫血是造成急性脑缺血患者死亡的独立危险因素^[1]。急性贫血是指短时间内机体红细胞数量急剧下降,常发生于外科手术过程中,不及时纠正可引起脑实质的缺血缺氧性损伤。外科出血影响患者康复,特别是脑损伤意味着劳动力的永久性丧失。那么,大脑最多可耐受何种程度的急性失血?感觉、记忆等基本脑功能以及脑细胞受损的贫血极限值是多少?这些问题尚未明确。本实验拟采用不同程度的大鼠失血模型,探讨急性失血性贫血引起脑功能损伤的失血量的安全界限,为早期判断外科大量失血患者的预后提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物与分组

健康雄性清洁级 Wistar 成年大鼠 60 只,体重 300~350 g,由甘肃省中医药大学实验动物中心提供,采用随机数字表法将大鼠分为 5 组,每组 12 只。 G_0 组为不放血组, G_2 组为放血 20% 组, G_4 组为放血 40% 组, G_6 组为放血 60% 组, G_8 组为放血 80% 组。

1.2 实验材料及设备

动物呼吸机(型号:HX-100E),乳酸钠林格液(批号:H20055488 500 ml/袋),琥珀酰明胶(批号:035P2017101221,500 ml/瓶),八臂迷宫(型号:RM-200),迷宫用饵料由甘肃中医药大学实验室提供,生物信号采集处理系统(型号:ML-176),Morris 水迷宫及视频分析软件(型号:XR-XM101),I-STAT 便携血气分析仪。

1.3 方法

1.3.1 失血模型制备 实验前大鼠禁食水 8 h,用 10% 水合氯醛 0.3 ml/100 g 腹腔注射后仰卧位置于铺有电热毯的解剖台上,并固定四肢。行气管插管机械通气,呼吸参数:潮气量 7 ml/kg,频率 60 次/min,呼吸比 2:1。局部皮肤消毒后切开右侧颈内动脉插管固定,连接放血装置及动脉测压装置,监测大鼠心率(Heart rate, HR)及平均动脉压(mean arterial pressure, MAP),开放右侧股静脉插管,用于微量泵输液。大鼠的总血容量=体质量(kg)×64 ml·kg⁻¹,放血量=总血容量×各组放

血百分比。放血方法采用模拟临床出血的双阶段法:先在 5 min 内放出拟放血总量的 1/2,另 1/2 在 55 min 内放完。第二阶段放血开始即刻液体复苏,输液采用晶体:胶体 2:1 的体积比,在前 55 min 内以 1.5 ml·kg⁻¹·min⁻¹ 的速率输注,后 3 h 内以 0.25 ml·kg⁻¹·min⁻¹ 的速率输注。输液结束即刻行动脉血气分析,计算大鼠动脉血氧含量(CaO₂),然后等待大鼠自然苏醒,拔除气管插管,放回动物房。待复苏结束后 24 h 进行大鼠行为学实验。

1.3.2 感觉、记忆功能测定 ①移除黏附物实验测定感觉功能:复苏结束后 24 h,将大鼠放于干净的鼠笼,在右侧耳朵上黏贴 1 cm×1 cm 的创可贴,记录大鼠从耳朵上移除黏附物的时间(Remove adhesive time, RAT),测定大鼠的感觉功能。②水迷宫实验测定记忆功能:a. 定位航行实验(空间记忆功能):大鼠训练前一天适应水池环境, Morris 水迷宫(Morris water maze, MWM)为一直径 150 cm 高 60 cm 的圆形水池,水深 32 cm,水温(25±1)℃,池中放置一个藏于水下 2 cm 的平台,直径 10 cm,高 30 cm,按东南西北 4 个方向将水池平均划分为 4 个象限,站台置于西北象限,每日每只大鼠测试 2 次,定向航行试验自第 1 天起每天上午 9:00 固定时间从东南象限开始,按象限顺序将大鼠放入水池中,记录其 60 s 内从各入水点到爬上平台所需的时间即逃避潜伏期(escape latent period, ELP),若大鼠在 60 s 内找到平台则让其在平台上停留 10 s, ELP 记为相应的时间,若未找到平台,则引导大鼠上平台,并停留 10 s, ELP 记为 60 s,四个象限潜伏期的平均值记为当天的 ELP,造模前连续检测 5 d,复苏结束后 24 h 用同样的方法记录参数 ELP。每次训练完后,用干毛巾将小鼠擦干,以防止低体温造成的应激。b. 空间搜索实验(空间记忆功能):空间搜索实验于定位航行实验结束后第 1 天 9:00 进行,撤除平台,将大鼠自任一象限随机放入水池,应用软件记录其 60 s 内穿过原平台位置的次数(cross platform frequency, CPF),造模前检测 1 d,复苏结束后 24 h 用同样的方法记录参数 CPF。c. 工作记忆实验(短期记忆功能):空间搜索

实验训练结束后,行工作记忆实验训练,造模前连续检测 4 d。实验时,将水迷宫装置中的平台位置每日依次定于 4 个象限。每日每只大鼠测试 4 次,第 1 次和第 4 次从目标象限对侧的象限入水,第 2 次和第 3 次采用随机法确定入水象限(不包括对侧象限和目标象限)。测试前不进行预适应,其余实验过程同定位航行实验。复苏结束后 24 h 用同样的方法记录参数 ELP。d. 八臂迷宫实验:造模前训练大鼠的记忆能力;训练前 2 d 减少大鼠饮食,使其在整个训练期间处于饥饿状态。大鼠在迷宫中预适应 4 d,1 次/d。前 2 d 在八个臂中均撒上饵料任其自由摄食 10 min,后 2 d 在固定的四臂中放置饵料(随机选择 1、4、5、7 臂),任其在迷宫中寻找食物 10 min。测试时,固定在 1、4、5、7 臂中放置饵料不变,将大鼠放于迷宫中央区,用小桶盖住,在迷宫中适应 10 s 后转动小桶放出大鼠,任其在八个臂中自由摄食。大鼠进入放饵料的臂并摄取食物为 1 次正确的选择不做记录,重复进入无食物臂的次数或吃完食物后重复进入有食物臂的次数为工作记忆错误(working memory error,WME),进入不放饵料的臂称为参考记忆错误(reference memory error,RME)。记录参数 WME 和 RME。复苏后 24 h 对每组大鼠用同样的方法进行八臂迷宫测试,记

录参数 WME 和 RME。

1.3.3 海马细胞形态观察 完成行为学实验后,每组随机取 5 只大鼠断头打开颅腔,取出脑组织于冰上迅速分离大脑海马,用 4% 甲醛固定 24 h,经脱水、透明、浸蜡、包埋后,沿视交叉后 4 mm 行连续冠状切片,切片行苏木精-伊红染色后观察海马 CA1 区锥体细胞形态。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析 LSD 检验进行样本均数间比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠放血后血氧含量、HR、MAP 及血气指标 与 G_0 组比较, G_2 、 G_4 、 G_6 、 G_8 组 CaO_2 及 Hb 值依次降低,且 $G_8 < G_6 < G_4 < G_2$,差异有统计学意义($P < 0.01$); G_4 、 G_6 、 G_8 组 pH 值显著下降,且 $G_8 < G_6 < G_4$,差异有统计学意义($P < 0.05$); G_4 、 G_6 、 G_8 组乳酸值升高,且 $G_8 > G_6 > G_4$,差异有统计学意义($P < 0.05$), G_2 组乳酸值差异无统计学意义($P > 0.05$);各组间 $PaCO_2$ 及 PaO_2 差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠放血后血氧含量及血气指标比较

组别	Hb/(g · L ⁻¹)	PaO ₂ /mmHg	CaO ₂ /(ml · dl ⁻¹)	pH	乳酸/(mmol · L ⁻¹)	PaCO ₂ /mmHg
G_0	141.5 ± 7.2	156 ± 6	19.10 ± 1.06	7.33 ± 0.05	2.0 ± 0.4	37.6 ± 3.1
G_2	108.7 ± 5.6 ¹⁾	160 ± 3	14.80 ± 0.77 ¹⁾	7.34 ± 0.07	2.0 ± 0.3	38.4 ± 3.3
G_4	75.3 ± 4.8 ¹⁾²⁾	159 ± 4	10.30 ± 0.59 ¹⁾²⁾	7.25 ± 0.06 ¹⁾²⁾	2.8 ± 0.4 ¹⁾²⁾	37.7 ± 3.1
G_6	55.7 ± 2.8 ¹⁾²⁾³⁾	159 ± 3	7.80 ± 0.38 ¹⁾²⁾³⁾	7.17 ± 0.05 ¹⁾²⁾³⁾	3.7 ± 0.4 ¹⁾²⁾³⁾	37.6 ± 3.1
G_8	42.8 ± 4.2 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	160 ± 3	6.10 ± 0.54 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	7.02 ± 0.06 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	4.6 ± 0.6 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	39.1 ± 2.9

注:1 mmHg=0.133 kPa。与 G_0 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 G_2 组比较,²⁾ $P < 0.05$;与 G_4 组比较,³⁾ $P < 0.05$;与 G_6 组比较,⁴⁾ $P < 0.05$ 。

与 G_0 组比较, G_4 、 G_6 、 G_8 组 HR 值在 $T_{5 \text{ min}}$ 、 $T_{55 \text{ min}}$ 及 $T_{4 \text{ h}}$ 依次升高,且 $G_8 > G_6 > G_4$,差异有统计学意义($P < 0.05$); G_4 、 G_6 、 G_8 组 MAP 值在 $T_{5 \text{ min}}$ 、 $T_{55 \text{ min}}$ 及 $T_{4 \text{ h}}$ 依次降低,且 $G_8 < G_6 < G_4$,差异有统计学意义($P < 0.05$), G_2 组 HR 值及 MAP

值在各时间点无明显差异($P > 0.05$);与 $T_{0 \text{ min}}$ 比较,在 $T_{5 \text{ min}}$ 、 $T_{55 \text{ min}}$ 及 $T_{4 \text{ h}}$ 时 HR 均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);MAP 均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$), $T_{5 \text{ min}}$ 、 $T_{55 \text{ min}}$ 及 $T_{4 \text{ h}}$ 各时间点 HR 值及 MAP 值无明显差异($P > 0.05$),见表 2。

表 2 各组大鼠 HR 及 MAP 比较

组别	HR/(次 · min ⁻¹)				MAP/mmHg			
	0 min	5 min	55 min	4 h	0 min	5 min	55 min	4 h
G_0	343 ± 14	345 ± 39	347 ± 26	350 ± 26	120 ± 10	115 ± 14	110 ± 14	120 ± 13
G_2	351 ± 15	344 ± 30	344 ± 30	360 ± 23	124 ± 9	111 ± 11	119 ± 14	114 ± 13
G_4	326 ± 17	386 ± 27 ¹⁾²⁾	394 ± 26 ¹⁾²⁾	385 ± 25 ¹⁾²⁾	118 ± 13	104 ± 9 ¹⁾²⁾	88 ± 13 ¹⁾²⁾	103 ± 9 ¹⁾²⁾
G_6	337 ± 16	393 ± 26 ¹⁾²⁾	404 ± 29 ¹⁾²⁾	407 ± 26 ¹⁾²⁾	121 ± 12	100 ± 8 ¹⁾²⁾	90 ± 12 ¹⁾²⁾	94 ± 9 ¹⁾²⁾
G_8	320 ± 15	410 ± 27 ¹⁾²⁾	481 ± 29 ¹⁾²⁾	446 ± 26 ¹⁾²⁾	126 ± 12	106 ± 9 ¹⁾²⁾	82 ± 11 ¹⁾²⁾	83 ± 8 ¹⁾²⁾

与 G_0 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与同组 0 min 比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 感觉、记忆功能

2.2.1 感觉功能 与 G₀ 组比较, G₄、G₆ 组 RAT 值高于 G₀、G₂ 组, 且 G₆ > G₄, 差异有统计学意义 (P < 0.05), G₂ 组 RAT 值差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 3。

2.2.2 参考记忆测定 与 G₀ 组比较, G₄、G₆ 组 ELP 显著延长, 且 G₆ > G₄, 差异有统计学意义 (P < 0.05), G₂ 组 ELP 无明显差异 (P > 0.05); G₆ 组 CPF 显著增加, 差异有统计学意义 (P < 0.05), G₂、G₄ 组 CPF 无明显差异 (P > 0.05); 各组 RME 均无明显差异 (P > 0.05), 见表 4。

表 3 各组大鼠感觉、工作记忆监测指标的比较

$\bar{x} \pm s$			
组别	RAT/s	ELP/s	WME/ (次 · 10 min ⁻¹)
G ₀	12.83 ± 2.48	18.50 ± 3.65	1.91 ± 0.79
G ₂	16.33 ± 2.80	19.08 ± 2.06	2.00 ± 0.85
G ₄	31.33 ± 4.27 ¹⁾	26.08 ± 1.50 ¹⁾	2.41 ± 1.16
G ₆	64.57 ± 11.29 ¹⁾²⁾	41.71 ± 1.49 ¹⁾²⁾	3.71 ± 0.95 ¹⁾

与 G₀ 组比较, ¹⁾P < 0.05; 与 G₄ 组比较, ²⁾P < 0.05。

2.2.3 工作记忆 与 G₀ 组比较, G₄、G₆ 组 ELP 升高, 且 G₆ > G₄, 差异有统计学意义 (P < 0.05),

G₂ 组 ELP 差异无统计学意义 (P > 0.05); G₆ 组 WME 显著增加, 差异有统计学意义 (P < 0.05), G₂、G₄ 组 WME 差异有统计学意义 (P < 0.05), 见表 3。

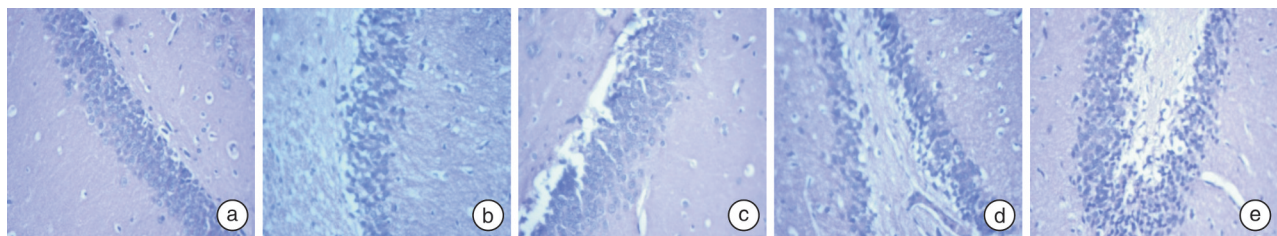
表 4 各组大鼠参考记忆监测指标的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	ELP/s	CPF/ (次 · min ⁻¹)	RME/ (次 · 10 min ⁻¹)
G ₀	22.50 ± 2.57	2.75 ± 0.96	3.33 ± 0.88
G ₂	20.91 ± 4.96	3.00 ± 0.85	3.00 ± 1.20
G ₄	28.83 ± 6.72 ¹⁾	3.50 ± 0.79	2.66 ± 0.65
G ₆	38.00 ± 2.08 ¹⁾²⁾	5.00 ± 1.41 ¹⁾	3.14 ± 0.69

与 G₀ 组比较, ¹⁾P < 0.05; 与 G₄ 组比较, ²⁾P < 0.05。

2.3 海马组织病理形态

冠状切面苏木精伊红染色, 切片观察海马 CA1 区锥体神经元。G₀ 组、G₂ 组和 G₄ 组细胞形态完整, 排列整齐紧密, 神经细胞大小较均匀。G₆ 组神经元排列疏松、细胞核深染, 细胞核固缩, 染色质凝集, 核变小, 部分细胞核膜破裂, 染色质崩解为小碎片散布于细胞质内; G₈ 组细胞除上述变化外, 还可见明显的核固缩及核碎裂, 部分 G₈ 组细胞发生了核溶解 (图 1)。



a: G₀; b: G₂; c: G₄; d: G₆; e: G₈。

图 1 大鼠海马 CA1 区苏木精-伊红染色 (×400)

3 讨论

不同程度急性失血性贫血可对大鼠血气及脑功能造成不同程度的影响, 本研究结果显示: ① 各组大鼠 Hb 值及 CaO₂ 值随着放血量的增加而降低, 失血达 40% 及以上时, 大鼠感觉功能开始减退, 空间记忆及工作记忆功能出现减退, 短期记忆受损, 同时动脉血乳酸升高, pH 降至正常值以下; 其原因在于组织灌注不足, 血氧含量下降, 无氧代谢增加, 组织内的酸性物质进入血液导致血乳酸增高, pH 下降, 说明大鼠处于代谢性酸中毒状态。② 失血达 60% 及以上时, 短期记忆损伤加重, 海马 CA1 区神经元出现了明显的形态学改变, 长期记忆无变化, 24 h 病死率可达 41.7%; 失血 80% 时, 24 h 内病死率为 100%, 海马神经元出现不可逆损伤。

感觉和记忆属于大脑的高级功能, 大脑顶叶参与躯体感觉、味觉形成, 颞叶参与动物的听觉和记忆功能。英国心理学家 Morris 创建了水迷宫实验以评估啮齿类动物空间学习和记忆的能力。八臂迷宫于 1979 年由 Olton 等研制, 用于测定啮齿类动物的空间辨识能力, 被广泛用于学习记忆研究, 上述两项实验是目前公认测试大鼠学习记忆的最佳实验方法。ELP 及 CPF 主要用于测量大鼠的空间学习记忆功能。WME 主要用于测量短期记忆, RME 主要用于测量长期记忆^[2]。工作记忆是主要认知功能, 主要负责对短期信息的储存及加工^[3]。大鼠在造模前水迷宫及八臂迷宫训练结束后, ELP、CPF、RME 及 WME 值保持稳定, 说明大鼠已经建立了良好的记忆过程。当机体严重缺氧时,

大脑最基本的新陈代谢无法满足,其高级功能受损,感觉及记忆功能会发生明显减退。

本实验模拟外科麻醉状态下的手术出血过程,全程采用机械通气,所有大鼠的 PaO₂ 及 PaCO₂ 均可保持基本正常,当失血量达 60% 持续 24 h 时,虽然 PaO₂ 处于正常状态,但 CaO₂ (7.8 ml/dl) 明显下降,已经不能满足大脑氧供。有研究表明,学习诱导型蛋白在短期记忆的形成及改变过程中起至关重要的作用^[4],说明此时大脑在严重缺氧的情况下,参与短期记忆形成的蛋白合成产生障碍,表现为短期记忆功能受损。

记忆是脑的认知功能的重要组成部分。研究表明,系统性缺氧会严重损伤机体认知功能^[5]。但各组大鼠 RME 变化均不明显,说明大鼠的长期记忆始终未受到损伤。由于长期记忆的建立及改变完全依赖于新的 mRNA 转录及翻译^[6-8],细胞质聚腺苷酸化装订蛋白从可溶性的单聚体状态转变为维持永久突触可塑性的稳定翻译活化状态来维持已形成的长期记忆,除此之外,长期记忆的改变还依赖于其他 RNA 装订蛋白在神经元翻译水平的调控^[9],所有这些过程不可能在短时间内完成,所以本实验过程中大鼠的长期记忆未受到损伤。缺氧多长时间会对人类长期记忆产生影响有待进一步研究。

对脑缺血损伤产生严重认知功能障碍的患者,MRI 结果显示认知功能障碍与海马组织破坏有关^[10]。海马是主要负责记忆和学习的功能区域,研究表明,海马是大脑组织中对缺血缺氧最敏感的区域,尤其在缺血过程中,CA1 区神经元对低氧及低糖导致的损伤最为敏感^[11]。病理切片显示,失血量达 60% 时,海马区细胞形态发生了改变;失血量达 80% 时细胞出现了不可逆的损伤。说明 60% 以上的失血量持续 24 h 后,海马区细胞形态开始变化。而此时大鼠 CaO₂ 为 7.8 ml/dl,严重低于正常值(18~20 ml/dl),已无法提供神经细胞维持其形态和活动的基本能源,造成细胞损伤。当失血量达 80% 时,缺氧进一步加重(CaO₂ = 6.1 ml/dl),损伤愈趋明显。研究表明,大鼠急性脑损伤可减弱海马神经元同步脑电活动、降低神经元兴奋性^[12],神经元的破坏可降低其同步脑电活动,从而对认知功能产生损害^[13]。这与大鼠此时严重的感觉、记忆功能损伤结果相符合。

有研究表明^[14],在急性失血或者血液稀释导致中到重度贫血(Hb < 70 g/L)时,虽然血流可优先保证重要器官的灌注,但在细胞水平,组织缺氧可激活一系列适应性反应,产生缺氧诱导因子(HIF)、促红细胞生成素(EPO)、血管内皮生长因子(VEGF)等,说明此时机体大部分脏器已经处于

缺氧状态。严重贫血(50 g/L)可激活大脑缺氧诱导因子 a(HIF-a)的表达^[15],说明此时大脑已经处于严重缺氧状态,而 CA1 区神经元对低氧及糖供应不足导致的损伤极其敏感,此损伤由 Ca²⁺ 依赖的神经元兴奋性中毒引起,会导致迟发性的细胞死亡^[11]。

综上所述,当失血量达到 40% 持续 24 h 后,大鼠感觉功能减退,空间记忆功能出现障碍,但神经细胞无明显损伤;当失血量达到 60% 持续 24 h 后,除上述感觉、空间记忆损伤外,短期记忆功能有明显损害,海马神经细胞出现形态学损伤,24 h 病死率达 41.7%;当失血量达到 80% 时,脑神经元出现不可逆损伤,24 h 病死率达 100%;急性失血性贫血大脑感觉、短期记忆受损的失血极限约为 40%,海马神经元损伤的失血极限约为 60%。

参考文献

- [1] Hao Z. A cohort study of patients with anemia on admission and fatality after acute ischemic stroke[J]. J Clin Neuro, 2013, 20(1): 37-42.
- [2] Nozari M. Postnatal MK-801 treatment of female rats impairs acquisition of working memory, but not reference memory in an eight-arm radial maze; no beneficial effects of enriched environment[J]. Psychopharmacology, 2015, 232(14): 2541-2550.
- [3] Lindeløv J, Overgaard R, Overgaard M, et al. Improving working memory performance in brain-injured patients using hypnotic suggestion[J]. Brain, 2017, 140(4): 1100-1106.
- [4] Callaghan C K, Kelly A M. Neurotrophins play differential roles in short and long-term recognition memory[J]. Neuro Learning Memory, 2013, 104(3): 39-48.
- [5] Min Y. Minocycline-Suppression of Early Peripheral Inflammation Reduces Hypoxia-Induced Neonatal Brain Injury[J]. Front Neurosci, 2017, 11: 511.
- [6] Alberini C M, Kandel E R. The regulation of transcription in memory consolidation[J]. Cold Spring Harbor Perspectives Biol, 2014, 7(1): a021741.
- [7] Squire L R, Zola-Morgan M. Conscious and Unconscious Memory Systems[J]. Cold Spring Harbor Perspectives Biol, 2015, 7(3): a021667.
- [8] Kandel E R, Dudai Y, Mayford M R. The molecular and systems biology of memory[J]. Cell, 2014, 157(1): 163-186.
- [9] Sudhakaran I, Ramaswami M. Long-term memory consolidation: the role of rna-binding proteins with prion-like domains[J]. Rna Biol, 2016, 14(5): 568-586.
- [10] Theadom A, Barker-Collo S, Jones K, et al. Work Limitations 4 Years After Mild Traumatic Brain Injury: A Cohort Study[J]. Arch Phys Med Rehabil,

- 2017,98(8):1560-1566.
- [11] Kopach O. HIF-1 alpha-mediated upregulation of SERCA2b: The endogenous mechanism for alleviating the ischemia-induced intracellular Ca^{2+} store dysfunction in CA1 and CA3 hippocampal neurons[J]. Cell Calcium, 2016, 59(5): 251-261.
- [12] Effgen G. Isolated primary blast alters neuronal function with minimal cell death in organotypic hippocampal slice cultures[J]. J Neurotrauma, 2014, 31(13): 1202-1210.
- [13] Calderone D. Entrainment of neural oscillations as a modifiable substrate of attention[J]. Trends Cogn Sci (Regul Ed), 2014, 18(6): 300-309.
- [14] Hu T. Treatment with a highly selective β_1 antagonist causes dose-dependent impairment of cerebral perfusion after hemodilution in rats[J]. Anesth Analg, 2013, 116(3): 649-662.
- [15] Tsui A. Priming of hypoxia-inducible factor by neuronal nitric oxide synthase is essential for adaptive responses to severe anemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(42): 17544-17549.

(收稿日期:2018-07-01)

医学论文英文摘要中作者署名与作者单位的书写规范

英文摘要是一篇可以离开论文而独立存在的短文,常被收录进数据库及文摘杂志,英文摘要与论文一样,应在其题名下方“列出全部著者姓名及其工作所在单位”。这是体现著者文责自负和拥有著作权的标志。如果只列出前3人,就等于剥夺了其著者的署名权,这是违反《著作权法》有关规定的。

作者姓名的写法:GB7714-87规定,个人著者采用姓在前、名在后的著录形式。中国作者姓名按汉语拼音拼写。不同工作单位的作者姓名的右上角标以1、2、3等角码与下所注工作单位相对应。

作者的工作单位:作者的工作单位书写应遵照英美医学论文中小单位在前、大单位在后的习惯,在我国医学期刊中大多采用这种格式,在大学(University)的2级单位的书写上,有人建议学院和系应用 College of..., School of..., Faculty of..., Department of... 来表示;三级单位的教研室用 Section of..., Unit of... 来表示。但大多数医学期刊在表达2级和3级单位时,均用 Department of... 表示。除实词的首字母大写外,其余均小写。第一作者单位名称后写出所在省市名和邮政编码[工作单位所在地除直辖市、省会城市外还应冠以省名,省名与市(县)名之间用逗号“,”隔开],并在邮政编码后写出国名“China”。单位名称与省市名之间以及邮政编码与国名之间间隔以逗号“,”;其他作者只需标注工作单位。