

文章编号 : 1004-0374(2005)01-0088-06

## “973”项目

**编者按:** 国家重点基础研究发展计划“973”是对国家发展和科学技术进步具有全局性和带动性,需要国家大力组织和实施的重大基础性研究项目。“973”紧紧围绕农业、能源、信息、资源环境、人口与健康、材料等领域针对国民经济、社会发展和科技自身发展的重大科学问题开展多学科综合性研究,提供解决问题的理论依据和科学基础。每个项目批准期为五年。自1998年以来已立项188项,结题59项。“973”项目中相当部分的内容是生命科学的研究。为了使读者更好地了解有关情况,从本期开始我们将陆续选载一些已结题的生命科学项目的研究进展。也希望有关项目的首席科学家能积极支持。



王正国, 中国工程院院士, 著名野战外科专家, 军队第一位“973”项目首席科学家。1956年毕业于中国医科大学, 长期从事战创伤基础与应用基础研究, 在冲击伤、创伤弹道学和撞击伤(交通事故伤)研究方面取得重要成果, 作出突出贡献。发表论文210余篇, 主编和参编专著30余部, 获国家科技进步奖一等奖1项, 二等奖3项及其他奖多项。现任国际交通医学学会副主席兼南亚地区主席、中华医学会创伤学分会主任委员、《中华创伤杂志》(中、英文版)总编辑等职。

# 创伤的基础研究

王正国

(第三军医大学野战外科研究所, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042)

由于医学的进步和科学的发展, 许多疾病已得到有效的控制, 但创伤却有增无减, 全世界每年死于创伤的人数约数百万, 伤数千万, 因而被称为“发达社会疾病”。创伤诊治的方法虽有许多改进, 但严重创伤的死亡率仍然很高, 其中一半以上死于并发症。因此, 如能在基础理论方面深化对创伤后继发损伤发病机制的认识, 就可能为治疗提供新的思路, 并可预防和减轻并发症, 降低死亡率、致残率, 提高治愈率。

### 1 应激反应及其调控的分子机制

实验显示, 严重创伤后早期, 血液中糖皮质激素(GC)迅即并持续增高, 峰值可达正常时的180

倍, 伤后4日, 仍高达正常值的60倍, 参与全身炎症反应的炎症介质TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6等在血液中也快速升高, 但脑、肝、肾、肺等多种脏器和巨噬细胞的糖皮质激素受体(GR)的基因表达和蛋白质含量则显著降低<sup>[1-2]</sup>; 给严重创伤动物早期应用抗TNF- $\alpha$ 或IL-1 $\beta$ 的中和抗体, 可减少血液中的炎症因子含量, 又可提高组织细胞GR的亲合活性, 有利于提高机体的应激功能<sup>[3]</sup>。大鼠重度(35%体表)烫伤可出现高皮质酮血症, 体内注射TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 中和抗体及 $\alpha$ -促黑色素细胞刺激激素( $\alpha$ -MSH)和合成肽KPV均可在一定程度上减轻重度烫伤所致的高皮质酮血症<sup>[4]</sup>和病理性高细胞因子血症(如高IL-1 $\beta$

等)<sup>[5]</sup>。严重创伤时,核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)显著活化,致使炎症作用增强,GR转录能力显著降低,使抗炎作用减弱,导致机体发生高炎症细胞因子血症,高浓度的炎症因子可广泛作用于组织细胞,严重抑制GR表达,形成级联式放大效应,从而加重创伤应激功能紊乱和全身损害。

给小鼠造成20% III度烧伤,伤前15min或伤后15min给予安定-氯胺酮,结果显示,给药组死亡率明显低于对照组,伤前给药组效果最好。安定-氯胺酮的保护机制可能是降低了炎症介质(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6等)增高的程度。严重烫伤可导致海马N-甲基天冬氨酸受体(NMDAR)持续过度激活而引起组织损伤,NMDAR酪氨酸磷酸化水平的增加是其过度激活的主要原因<sup>[6]</sup>,而安定-氯胺酮却可抑制NMDAR的过度激活,并使严重创伤后下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)亢进(表现为高糖皮质激素,组织细胞低糖皮质激素受体)得以缓解。

实验还表明,颈部交感神经阻滞(SGB)连续使用3日可明显降低放烧复合伤小鼠的死亡率约40%,其机制是抑制HPA轴过度激活和炎症细胞因子的过度升高,促使GR水平的显著回升,以及机体免疫功能和内稳态的恢复。

因此,深入研究严重创伤后巨噬细胞致炎和抗炎的激活机制,同时提高机体GR的转录激活能力可能是改善应激紊乱、减轻继发损害的突破口。

## 2 缺血缺氧的损伤作用

缺血缺氧是严重烧伤后多种因素造成组织细胞损害的交汇点或共同途径<sup>[7]</sup>。缺血可促进缺氧诱导因子 $\alpha$ (HIF- $\alpha$ )表达,后者可激活NF- $\kappa$ B,导致NO和前列腺素等炎症因子过度产生,进而启动炎症反应<sup>[8]</sup>。

研究显示,心肌损害是严重创伤后缺血缺氧的启动因素,因而首次提出了“休克心”概念<sup>[9]</sup>。

就p38激酶对心肌的损害作用进行了研究<sup>[10]</sup>,发现缺氧复合烧伤血清作用于培养的心肌细胞0.5h,心肌细胞p38激酶即出现明显活化,p38激酶位移入核,促进NF- $\kappa$ B、AP-1等主要炎症相关转录因子的转录活性,是其发挥生物学作用的重要方式。在整体动物上,腹腔注射SB203580亦可有效抑制心肌p38激酶活化,并观察到心肌组织TNF- $\alpha$ 、cPLA<sub>2</sub>、iNOS表达下调,心肌细胞凋亡减轻,表明在体抑制p38激酶活化是减轻烧伤后心肌损害的有效策略。

曾研究缺血缺氧对血管通透性和反应性的影响,结果显示,内皮细胞在LPS的刺激下,F-actin的剂量-时间依赖性减弱,而G-actin的剂量-时间依赖性增强。F-actin含量的减少可能源于向单体状的G-actin转换和/或由于F-actin的溶解,这些正是内皮细胞形态变化和血管通透性增高的发生基础。

此外还证明,失血性休克时血管平滑肌细胞BKCa通道 $\alpha$ 亚基酪氨酸磷酸化是引起血管低反应性的重要原因<sup>[11]</sup>。

烧伤后早期组织内(心、肠)热休克蛋白70(HSP70)的表达显著增强,这对烧伤后早期脏器(心、肠)缺血缺氧性损害有保护作用<sup>[12]</sup>。

大鼠失血性休克时,肠上皮细胞线粒体形态发生显著改变,表现为肿胀,嵴和基质破坏,数量减少,呼吸控制率(RCR)在失血性休克2h就已降低。

通过临床研究,证明烧伤休克延迟快速补液可改善心脏功能,减轻其他脏器的缺血缺氧损害,提高了严重烧伤病人的存活率;进一步证明烧伤早期一次大面积切痂可减轻炎症反应,打断渗出-缺血缺氧-再渗出的恶性循环,减轻缺血缺氧和mtDNA损伤,改善烧伤后线粒体能量代谢障碍,减轻心肌等脏器损害,由此为早期一次大面积切痂的临床应用提供了理论依据。

此外,实验还显示,甘氨酸具有显著的心肌保护作用,并呈浓度依赖性,缺氧后心肌细胞发生明显的钙超载,加入1mM甘氨酸后,心肌钙超载明显减轻。稳定微丝、微管等细胞骨架,以及转染*c-fos*、*c-jun*反义基因重组体对心肌细胞均有保护作用。携带肉毒碱脂酰基转移酶(CAT)基因的重组逆转录病毒pcDNA4/TO载体,转染到原代培养的心肌细胞后,显示CAT基因显著表达,缺氧诱导的心肌细胞能量代谢抑制得到显著改善,缺氧/复氧诱导的心肌细胞凋亡也得到有效抑制。

## 3 失控性炎症反应的发生机制

以往动物实验证明,体内单核/巨噬细胞细胞表面存在多种内毒素受体(如清道夫受体SR、CD<sub>14</sub>、TLR<sub>2</sub>、TLR<sub>4</sub>)<sup>[13-17]</sup>,这些受体在内毒素血症/休克的发生过程中呈现不同的变化规律,发挥不同的调控作用,如SR与单核/巨噬细胞清除细菌LPS有关,但不直接参与LPS激活细胞的作用,为防御性受体。CD<sub>14</sub>、TLR<sub>2</sub>、TLR<sub>4</sub>与LPS激活细胞有关,为兴奋性受体。创伤感染时细胞表面防御性受体下调、兴奋性受体上调可能是LPS诱导细胞炎症

级联反应的受体机制。此外,还发现:内毒素致小鼠肺损伤过程中,肺泡巨噬细胞表面SR表达下调及CD<sub>14</sub>表达上调可能是肺巨噬细胞由免疫防御细胞转化为致炎效应细胞的机制之一<sup>[18]</sup>;内毒素肺损伤后致炎与抗炎相继产生,两者相互作用的失衡是导致内毒素肺损伤的重要机制,因此,在内毒素肺损伤的防治中应考虑到局部抗炎与致炎反应的综合作用<sup>[19]</sup>;研究证实,巨噬细胞表面LPS受体不是一种膜蛋白,而是由多个膜蛋白组成的复合物<sup>[20]</sup>。

SR对巨噬细胞防御功能有调控作用<sup>[21]</sup>。观察了SR配体Ox-LDL封闭受体后对小鼠内毒素血症的影响<sup>[22]</sup>,结果显示,Ox-LDL预处理能明显增加内毒素血症小鼠死亡率(10/25:2/24)。羧甲基葡聚糖(CMG)是一种免疫调理剂,它可上调巨噬细胞表面SR的表达,从而明显逆转LPS所引起的SR表达下调,且呈明显的量效和时效关系。CMG治疗组动物的存活率和肺泡巨噬细胞表面SR的表达水平均明显高于对照组,动物存活率之比为12/15:6/15。

研究了高迁移率簇蛋白1(HMG-1)在失控性炎症反应中的作用及其信号转录机制<sup>[23-24]</sup>,在大鼠严重腹腔感染(CLP)模型中看到,肝、肺、小肠等组织高迁移率簇蛋白1(HMGB1 mRNA)表达不同程度增高,提示腹腔感染可明显上调机体主要脏器中HMGB1 mRNA的表达<sup>[25]</sup>。

严重腹腔感染刺激可通过JAK/STAT途径诱导HMGB1合成和释放,并造成MODS,抑制JAK/STAT途径可下调HMGB1的表达,减轻HMGB1的毒性作用,从而有利于预防脓毒症的发生和发展。

另有研究证明,生物喋呤(BH4)参与了LPS介导HMGB1基因表达的调控过程,其合成抑制剂DAHPI能显著抑制内毒素休克动物组织HMGB1 mRNA的表达,因而有治疗作用。己酮可可碱(PTX)能有效抑制体内生物喋呤的合成与释放,明显减轻全身血流动力学紊乱<sup>[26]</sup>。

冯刚等<sup>[27]</sup>对创伤后全身性炎症反应差异性的遗传学机制进行了初步研究,结果显示,发生全身性冲击伤后,BALB/C和C57BL/6两系小鼠的肺血管通透性存在显著差异,采用荧光定量检测两系小鼠SCYB15基因生理状态下表达,显示C57BL/6系的表达较BALB/C系为低,且有显著性差异。

脑损伤时发现有一特殊的基因(美国国家生物技术信息中心已将其定位在小鼠的第6号染色体的6E3区,并使用我们的命名:GBI,即Gene-Brain

Injury),在全身性冲击伤致伤前,GBI在BALB/C系小鼠脑组织中表达较C57BL/6系小鼠为高,但在冲击伤后1h,GBI在C57BL/6系小鼠脑组织中的表达迅速上调,并达到峰值,虽然BALB/C系中也有一定的上调,但没有C57BL/6系那样高,两组比较差异有统计学意义。

#### 4 组织修复的分子基础

骨髓间充质干细胞(MSCs)在组织修复中的作用已作了大量研究。MSCs体外培养扩增后,标记BrdU,再回植到猪的全层皮肤缺损创面。结果显示,在创面微环境作用下MSCs可能分化为血管内皮细胞,参与创面修复过程中肉芽组织小血管的形成;用含EGF等不同介质诱导MSCs后,其中部分MSCs表达角蛋白,MSCs在体外诱导下可能分化为皮肤表皮细胞,参与皮脂腺导管细胞的构成。

从发育学、比较生物学等方面初步观察证明了表皮细胞逆分化现象的存在,并观察到细胞分化的紊乱可能是发生瘢痕疙瘩的重要细胞学基础。

烧伤后早期增生性瘢痕组织中出现多种细胞骨架基因表达上调,这可能是烧伤后增生性瘢痕挛缩的重要原因<sup>[28]</sup>。对患者不同时期增生性与非增生性瘢痕作对比研究,结果显示,瘢痕增生挛缩与细胞骨架运动的相关基因存在密切关系,而肌钙蛋白起到十分重要的作用。同时,抑制该基因的表达,可起到减轻瘢痕增生与挛缩的作用<sup>[29]</sup>。

在成人皮肤组织内,bFGF、c-fos和c-myc三种基因转录和翻译的增强与伤口愈合形成瘢痕相关,而胎儿皮肤中这三种基因的mRNA和蛋白含量低,则是胎儿创面无瘢痕愈合的机制之一<sup>[30]</sup>。

人胎儿期表皮基底层增殖细胞主要为表皮干细胞和短暂扩充细胞,随胎龄增加,终末分化细胞的比例明显增高,这可能与胚胎早期胎儿皮肤创面无瘢痕愈合有关<sup>[31]</sup>。

观察表明,与出生后相比,创伤胎兔皮肤成纤维细胞数量多,但胶原纤维少,随着胎龄的增加,成纤维细胞逐渐减少,纤维有所增多,至出生前,愈合形式已与成年时相似。

在早期妊娠胎儿皮肤中,TGF-β1、TBR I、TBR II、Smad2、Smad4等基因低表达,VEGF、bFGF、erk2、erk5、p38<sup>MAPK</sup>、bFGF及其受体(FGFR<sub>1</sub>和FGFR<sub>2</sub>)基因的高表达可能与胎儿皮肤创面无瘢痕修复相关。p53表达降低,bcl-2表达升高可能与皮肤组成细胞快速增殖,创面迅速愈合,细胞趋向凋亡

减少有关。采用反义 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)导入可减少愈合中瘢痕的形成。本实验室筛选出与胎兔无瘢痕愈合明确相关的基因片段BU581985(已在国际基因库登记),定位于创伤后胎兔真皮的成纤维细胞。

首次发现表皮干细胞存在感觉神经肽(SP)P物质的特异性受体,感觉神经肽P物质是参与表皮干细胞迁移、分化调控的重要信息分子<sup>[32]</sup>。愈合伤口中,感觉神经释放的SP参与肉芽组织成纤维细胞表达EGF、FGF-2R受体mRNA的调控<sup>[33-35]</sup>。

外源性尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, uPA)可促进损伤表皮基底细胞的迁移,有利于皮肤创面愈合<sup>[36]</sup>。

## 5 难愈创面与瘢痕过度增生

**5.1 难愈创面的发生机制** 系统研究了合并放射损伤时创伤愈合过程中多种细胞反应(炎细胞,组织修复细胞)、生长因子和细胞因子作用以及细胞外基质效应等诸因素的影响,证明炎细胞对修复细胞反应的驱动减弱,射线对修复细胞有直接损害作用,细胞外基质和生长因子对细胞的正向反馈作用削弱。创面难愈的机制是“以细胞损害为关键环节的愈合诸因素失调”。

研究确认了c-ski是成纤维细胞促增殖和抗凋亡因子,又是成纤维细胞胶原分泌的调节因子:可抑制Smad3转录活性,降低I型胶原的表达,但不影响成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化过程;电离辐射可使c-ski表达下降,Smad3表达增加及其转录活性增强,从而抑制细胞增殖。

研究显示,c-ski可能参与TGF- $\beta$ 对成纤维细胞增殖的双向调节作用。小剂量TGF- $\beta$ 对成纤维细胞增殖有刺激作用,大剂量时有抑制作用,而c-ski表达在TGF- $\beta$ 大剂量时下降,小剂量时增加;Smad3的表达和核转位均是增加的,大剂量时Smad3转录活性增加,而小剂量时下降。

实验表明,12Gy离体照射后,活化的巨噬细胞可以促进内皮细胞的伸展;提高内皮细胞的存活率;促进内皮细胞增殖;缓解G2/M期的阻滞;抑制细胞凋亡;促进VEGF的分泌和KDR(血管内皮生长因子受体2)的表达,减少了TGF- $\beta_1$ 的分泌。

糖尿病难愈创面中有糖基化产物(AGE)堆积,AGE与人血清蛋白共同培养后能抑制内皮细胞增殖,并可诱导其凋亡,且与作用时间及浓度相关。因此认为,AGE可能是引起糖尿病难愈创面血管生

成障碍或者延迟的重要因素之一<sup>[37]</sup>。

研究证明,糖尿病创面bFGF表达要显著高于对照组,在bFGF大量表达的同一部位,出现大量的AGEs堆积,形成bFGF-AGEs复合物,表明生长因子已被糖基化,失去促愈合功能。应用外源性bFGF,伤后14日创面面积明显小于对照组,可明显促进愈合。

**5.2 瘢痕过度增生** 在兔耳腹侧制作全层皮肤缺损的手术创伤(64耳),连续13个月观察创面自然愈合过程。研究显示伤后3月瘢痕生长明显,5月后达高峰,以后逐渐消退。对代表我国东、南、西、北、中的五省市(上海、广西、青海、内蒙、湖北)1090例病人,应用国际标准色系列制作的比色板,客观检测瘢痕增生程度及瘢痕色泽变化,证明:年龄越大,增生程度越轻;喜吃辣味饮食和饮酒者,其瘢痕增生程度较高。不同民族的瘢痕增生程度按藏族、壮族、汉族、白族依次减轻。过敏史、吸烟、性别、婚姻等与瘢痕增生无明显关系。

证明真皮具有“生物模板”(biological template)作用,表现为:可减少创面局部III型胶原的合成和沉积;减少创面局部生长因子TGF- $\beta_1$ 含量及其受体TGF- $\beta$ RI、II的含量;减少成纤维细胞向肌成纤维细胞分化和诱导创面局部细胞凋亡;抑制血管内皮细胞过度增生,适时促进内皮细胞凋亡,减少创面微血管过度形成。真皮模板可能通过影响细胞、细胞外基质、细胞因子等多种途径来调控修复细胞的生物学行为而影响瘢痕的形成,最终减少和/或减轻瘢痕增生的发生,改善愈合质量。

采用真皮模板(自体无细胞真皮基质)加自体薄皮复合移植的方法修复III°烧伤切痂后的创面,证明此法可抑制毛细血管增生,降低血管内皮细胞对成纤维细胞的刺激作用,因而可减少瘢痕生成<sup>[38]</sup>。这种真皮生物模板还可诱导成纤维细胞等修复细胞长入模板,合成新生的胶原和血管,创面修复后形成具有和正常真皮结构相似的“新生真皮”<sup>[39]</sup>。

**5.3 间充质干细胞研究** 体外培养的真皮间充质干细胞存在大细胞和小细胞两种不同亚群,大细胞是主要成分,小细胞比例低于5%;透射电镜观察两者直径比为5:1;大细胞倍增周期为48h,小细胞为24h;小细胞的成骨、成脂和成软骨的分化能力均明显大于大细胞;小细胞经培养后形成大细胞。

IGF-I可通过促进p38、PI3k等正向信号传导

通路而促进间充质干细胞成肌分化。真皮间充质干细胞可调控毛囊上皮的生长,培养的真皮间充质干细胞可表达毛囊生长的调控基因 VEGF、HGF 和 TGF- $\beta$  等,提示其具有支持毛囊生长的分子基础。

骨髓间充质干细胞联合外周血造血干细胞可更快促进致死剂量照射后的造血重建过程,联合应用骨髓间充质干细胞、表皮细胞和无细胞羊膜基质成功构建出全层皮肤替代物,获得了较好的促愈效果。

对大鼠全身 5Gy  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  射线一次全身照射,显示电离辐射抑制巨噬细胞膜上离子通道的活动可能是其抑制巨噬细胞功能的一个重要途径。多元醇化合物 W11-a12 可减弱电离辐射这一抑制作用<sup>[40]</sup>,并促进伤口中细胞外基质(ECM)的合成与分泌<sup>[41]</sup>,因而对放射复合创伤有促愈作用。

苯妥因钠原为抗癫痫、抗心律失常药物,后发现其有促进创面愈合作用。实验显示,在大鼠全身放射损伤合并软组织创伤时,局部使用苯妥因钠(10mg/ml, 1.0ml 浸于聚乙烯醇海绵后植入伤口)可使伤部巨噬细胞数增多,吞噬细菌和分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 功能增强,并刺激伤口组织和伤口液中巨噬细胞,增加对 TGF- $\beta$ 1、PDGF mRNA 的表达,促进成纤维细胞增生。苯妥因钠与碘伏既可促愈合又可抗感染<sup>[42-44]</sup>,两者无拮抗作用。

发现体外培养条件下,真皮间充质干细胞具有成瘤的可能性。在采用高血清的培养基和连续长期传代的体外培养条件下,人和大鼠真皮间充质干细胞均可发生自发性转化,在裸鼠皮下出现成瘤的现象。成瘤转化可发生于不同的培养代数(30代以后),长期传代数的增加可提高成瘤的机率。

## 6 周围神经损伤后的修复

通过基因芯片检测,发现火器性周围神经损伤早期,存在明显基因调控的细胞凋亡与免疫功能降低,T淋巴细胞的激活对于神经的再生是一种促进因素。

利用计算机图像重建技术,采用三维图像对外周神经再生规律进行可视化研究<sup>[45]</sup>。

通过神经再生室内注射白介素-1 $\beta$ (rhIL-1 $\beta$ )可直接刺激雪旺细胞增殖并产生神经营养因子,刺激巨噬细胞增殖并分泌内源性 IL 及其他物质间接促进雪旺细胞增殖并产生神经营养因子。

在国际上首次发现在周围神经可表达神经趋化因子 Slit2 mRNA,幼鼠表达量较成鼠低,即幼鼠的趋化性较差,这就可在基因水平上揭示产瘫较成人臂丛损伤更易发生主动拮抗肌的同步收缩。研究表明,不同年龄大鼠坐骨神经损伤后脊髓 CNTF 对脊

髓神经元的保护作用、轴突再生作用、神经功能恢复作用以幼年组最强,成年组次之,老年组最弱。

构建了 AxCA-BDNF 载体和 GDNF 基因逆转录病毒载体用作转基因治疗,结果显示对损伤周围神经的再生修复具有明显的促进作用。

转基因治疗的主要困难之一是在体内表达时间较短。如何提高转移基因在体内的表达时间、基因治疗与其他神经修复技术相结合以及联合基因转移应是未来的探索方向。

比较研究了在同一动物、同一神经损伤后,同时用不同的 NGF、CNTF 趋化诱导损伤纤维再生的差异。结果发现 CNTF 的再生效果比 NGF 好,至术后 4 周,CNTF 侧神经再生通过缺损区为 92.5%,再生速度约为 0.358mm/d,而 NGF 侧 4 周时神经再生通过缺损区仅为 8.2%,再生速度约为 0.251mm/d。两者联合应用,则效果更好<sup>[46-47]</sup>。

采用大鼠坐骨神经钳夹模型,术后注射蛇毒神经生长因子(snake nerve growth factor, sNGF),结果显示, sNGF 可明显促进受损周围神经运动和感觉功能的恢复,并有一定的量效和时效关系<sup>[48-49]</sup>。

将大鼠坐骨神经切断,用硅胶管套接,硅胶管内给予嗅球成鞘细胞悬液(OESs),结果表明,OESs 对损伤后神经功能的恢复有明显促进作用<sup>[50]</sup>。

已知再生室的微环境有利于缺损神经的再生和修复,应用可降解的生物材料制成的聚酸酐管桥接神经缺损后,再生神经周围无瘢痕和异物形成<sup>[51]</sup>。

为治疗臂丛神经根撕脱伤,可采用对侧臂丛神经根移植,但移植多少神经仍不至于影响供侧前肢的功能尚不很清楚。大鼠的实验表明,切断一个或不相邻的两个臂丛神经根不会永久性影响前肢功能<sup>[52]</sup>。

## [参 考 文 献]

- [1] 王军平,赵景宏,粟永萍.糖皮质激素受体调控与创伤应激紊乱关系的研究进展.中华创伤杂志,2001,17:508-510
- [2] 陆建华,党健,黎海蒂,等.NMDA受体对烫伤应激大鼠海马糖皮质激素受体基因表达变化的影响.第三军医大学学报,2003,25:138-141
- [3] 刘都户,粟永萍,张渭,等.烫伤大鼠血浆 TNF- $\alpha$ 水平的变化及  $\alpha$ -MSH 和合成肽 KPV 的调节作用研究.中国危重病急救医学,2001,13:410-412
- [4] 刘都户,粟永萍,张渭,等. $\alpha$ -MSH 和合成肽 KPV 对病理性应激大鼠血浆皮质酮的调节作用.中国急救医学,2001,21:563-564
- [5] 刘都户,粟永萍,张渭,等.烫伤大鼠血浆白细胞介素 1 $\beta$ 水平的变化及调节.第三军医大学学报,2001,23:1257-1259
- [6] 陆建华,党健,黎海蒂,等.严重烫伤大鼠海马 NMDA 受体活性变化的机制研究.第三军医大学学报,2003,25:

- 222~226
- [7] 黄跃生. 烧伤早期损害防治研究近况. 第三军医大学学报, 2003, 25: 1593~1595
- [8] 杨宗城. 加强对烧伤后缺血缺氧性损害的研究. 中华烧伤杂志, 2003, 19: 132~133
- [9] 黄跃生. 烧伤后“休克心”的研究. 中华烧伤杂志, 2000, 16: 275~278
- [10] 张家平, 黄跃生, 杨宗城. p38 激酶途径介导缺氧复合烧伤血清所致大鼠心肌细胞损害. 第三军医大学学报, 2003, 25: 1596~1598
- [11] 赵克森. 重症难治性休克的机制和治疗. 中华创伤杂志, 2003, 19: 325~328
- [12] 袁志强. HSP70 在严重烧伤大鼠心肌中的表达及其保护作用的研究. 第三军医大学学报, 2003, 25: 1620~1622
- [13] Jiang J X, Xie G Q, Chen Y H, et al. Intra-hepatic expression of scavenger receptor and CD<sub>14</sub> and their relationship with local inflammatory responses in endotoxemia in mice. *Shock*, 2001, 16: 75~80
- [14] Jiang J X, Zhu P F, Wang Z G. Receptor-signal transduction—mechanisms of endotoxin actions. *Crit Care & Shock*, 2000, 3: 35~48
- [15] 蒋建新, 朱佩芳, 王正国. 内毒素的跨膜信号转导及其在全身炎症反应综合征中的作用. 解放军医学杂志, 2002, 27: 1~4
- [16] 蒋建新, 朱佩芳. 内毒素的跨膜信号转导及其在失控性炎症反应发生中的作用. 中国病理生理杂志, 2001, 17: 1102~1103
- [17] 黄宏. LPS 受体及其信号转导通路. 免疫学杂志, 2002, 18(3 增刊): 84~87
- [18] 陈永华, 蒋建新, 谢国旗, 等. 内毒素血症时小鼠肺泡巨噬细胞 CD<sub>14</sub> 和清道夫受体的表达. 第三军医大学学报, 2000, 22: 615~618
- [19] 陈永华, 蒋建新, 谢国旗, 等. 内毒素血症时小鼠肺内抗炎与致炎反应的变化及其与内毒素肺损伤的关系. 中国危重病急救医学杂志, 2000, 14: 331~333
- [20] 李红军, 姚咏明, 盛志勇. Toll 样受体与脓毒症的研究进展. 中华烧伤杂志, 2002, 18: 314~317
- [21] 谢国旗, 陈永华, 蒋建新. 巨噬细胞清道夫受体与内毒素血症的关系. 中华创伤杂志, 1999, 15: 475~477
- [22] 吉善和, 蒋建新, 张宇, 等. 内毒素血症时血浆氧化型低密度脂蛋白的变化及其对库普弗细胞-内毒素反应的影响. 中华创伤杂志, 2002, 18: 108~110
- [23] 姚咏明, 张立天, 陆家齐, 等. 脓毒症大鼠内毒素增敏系统改变与高迁移率簇蛋白-1 基因表达的关系. 中华创伤杂志, 2002, 18: 540~543
- [24] 姚咏明, 盛志勇. 高迁移率簇蛋白-1 在脓毒症发病中的作用与意义. 解放军医学杂志, 2002, 27: 753~756
- [25] 王松柏, 姚咏明, 董宁, 等. JAK/STAT 通路介导脓毒症大鼠肝组织高迁移率簇蛋白 B1 mRNA 表达的研究. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 147~149
- [26] 姚咏明, 于燕, 彭志齐, 等. 己酮可可碱对内毒素休克家兔生物喋呤诱生的干预作用. 中华外科杂志, 2000, 38: 462~464
- [27] 冯刚, 王正国, 杨志焕, 等. BALB/C 和 C57BL/6 小鼠创伤反应差异性初步探讨. 中华创伤杂志, 2001, 17: 286~288
- [28] 马兵, 吴军, 易绍萱, 等. 烧伤后早期增生性瘢痕相关细胞骨架基因表达研究. 中华烧伤杂志, 2002, 18: 29~31
- [29] 王珍祥, 吴军, 易绍萱, 等. 肌钙蛋白在增生性瘢痕中的作用研究. 中华美容医学杂志, 2003, 12: 5~6
- [30] 陈伟, 付小兵, 孙同柱, 等. 胎儿和成人皮肤组织中 bFGF、c-fos 和 c-myc 基因转录与翻译的变化及其与创面无瘢痕愈合的关系. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 96~99
- [31] 赵志力, 付小兵, 孙同柱, 等. 人胎儿不同发育时期皮肤  $\beta_1$  整合素、角蛋白 19,10 表达特征及其与创面无瘢痕愈合关系的研究. 中华创伤杂志, 2002, 18: 404~406
- [32] 黄晖, 赖西南, 王正国, 等. 感觉神经肽 SP 对创面表皮干细胞迁移影响的实验研究. 解放军医学杂志, 2003, 28: 915~918
- [33] Lai X N, Wang Z G, Zhu J M, et al. Effect of substance P on gene expression of transforming growth factor  $\beta$ -1 and its receptors in fibroblast in rats. *Chinese Journal of Traumatology*, 2003, 6: 1~5
- [34] 赖西南, 王正国, 魏立, 等. 感觉神经肽 P 物质对肉芽组织成纤维细胞表达 EGF、FGF-2 及其受体的调控作用. 中华医学杂志, 2003, 83: 1433~1436
- [35] 蒋伟, 王正国, 赖西南, 等. 神经肽 P 物质对肉芽组织成纤维细胞增殖及表皮生长因子基因表达的作用. 中华创伤杂志, 2003, 19: 175~178
- [36] 曾益军, 杨恬, 宋川, 等. 尿激酶型纤溶酶原激活剂在小鼠皮肤创伤修复中的作用研究. 科学技术与过程, 2002, 2: 18~21
- [37] 陈炜栋, 陆树良, 青春, 等. 晚期糖基化总产物修饰人血清蛋白对人血管内皮细胞的生长抑制作用. 中华医学杂志, 2003, 83: 572~576
- [38] 王西樵, 向军, 胡庆沈, 等. 应用真皮模板改善创面愈合质量的研究. 中国临床康复, 2003, 7: 3194~3195
- [39] 向军, 胡庆沈, 青春, 等. 真皮“生物模板”与自体薄皮复合移植组织学观察. 上海第二医科大学学报, 2003, 23: 492~494, 507
- [40] 苏崇湘, 叶本兰, 程天民, 等. 5Gy 全身照射对大鼠伤口巨噬细胞离子通道活动的影响及 W11-a12 的作用. 中华放射医学与防护杂志, 2001, 21: 417~420
- [41] 苏崇湘, 程天民, 阎国和, 等. 6Gy 全身照射对皮肤伤口几种细胞外基质成分的影响及 W11-a12 的促愈作用. 中华创伤杂志, 2001, 17: 604~607
- [42] 程天民, 冉新泽. 合并放射损伤的创伤难愈与促愈研究的进展与思考. 中华放射医学与防护杂志, 2002, 22: 145~148
- [43] 余争平, 楼淑芬, 宋举峰, 等. 苯妥因钠同时兼有辐射防护与促进创伤愈合作用. 中华放射医学与防护杂志, 1999, 19: 341~343
- [44] 宋举峰, 楼淑芬, 余争平, 等. 碘伏和苯妥因钠局部用药对放射复合伤创面的治疗研究. 第三军医大学学报, 1999, 21: 390~393
- [45] 陈菁, 楚燕飞. 大鼠坐骨神经损伤后显微及超微结构的三维重建. 解放军医学杂志, 2003, 28: 345~346
- [46] 朱刚, 楚燕飞, 陈菁. 联合应用神经生长因子和睫状神经营养因子治疗大鼠坐骨神经损伤. 中华创伤杂志, 2003, 19: 283~285
- [47] 杨恒文, 伍亚民. 大鼠坐骨神经离断后功能和超微病理变化. 中国临床康复, 2003, 7: 2396~2397
- [48] 陈恒胜, 伍亚民. 蛇毒神经生长因子对大鼠坐骨神经损伤功能修复的时效作用研究. 中华矫形外科杂志, 2003, 11: 104~105
- [49] 陈恒胜, 伍亚民. 蛇毒神经生长因子对大鼠坐骨神经损伤功能修复的量效作用研究. 第三军医大学学报, 2003, 25: 1349~1351
- [50] 程赛宇, 阮怀珍. 嗅球成鞘细胞在坐骨神经损伤后功能恢复中的作用. 中国修复重建外科杂志, 2003, 17: 18~21
- [51] 李继峰. 聚酰胺管桥接修复神经缺损和聚酰胺管降解时相研究. 复旦学报(医学版), 2003, 30: 229~231
- [52] Chen Y and Gu Y D. Lowest number of brachial plexus nerve roots required for maintaining normal limb function—an experimental study. *Hand Surg*, 2001, 6: 37~45