

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.12.010

不同声强超声对孕鼠子宫收缩及胎鼠神经损伤的影响及机制*

王辽菊¹ 朱丽红² 高 玮^{1Δ} 王丽鸽¹ 魏 珂¹

(1 陕西省咸阳市第一人民医院妇产科 陕西 咸阳 712000; 2 陕西中医药大学第二附属医院妇产科 陕西 咸阳 712000)

摘要 目的:探讨不同声强超声对孕鼠子宫收缩及胎鼠神经损伤的影响及机制。**方法:**将 32 只孕鼠随机分为 A(0)组、B(2)组、C(4)组、D(8)组,每组各 8 只,分别接受声强为 0 W cm⁻²、2 W cm⁻²、4 W cm⁻² 和 8 W cm⁻² 的超声辐照 20 min。记录孕鼠子宫收缩及子宫平滑肌 ATP 酶的活力,检测胎鼠大脑皮层与海马神经元凋亡及胆碱能神经系统相关酶的活力。**结果:**超声增加孕鼠子宫收缩频率、收缩幅度、收缩张力和子宫活动度(P 均 <0.05),降低孕鼠子宫平滑肌中钠钾 ATP 酶、钙 ATP 酶和钙镁 ATP 酶的活性(P 均 <0.05)。超声降低胎鼠大脑皮层和海马中 Bcl-2 水平($P<0.05$),增加 Bax 和 Caspase-3 水平(P 均 <0.05)。以及促进乙酰胆碱酯酶活力,降低乙酰胆碱和乙酰胆碱转移酶水平(P 均 <0.05)。且 4 W cm⁻² 和 8 W cm⁻² 的超声比 2 W cm⁻² 超声对这些指标的作用更强。**结论:**4 W cm⁻² 和 8 W cm⁻² 超声可能通过降低 ATP 酶的活性促进孕鼠子宫平滑肌收缩,并可引起胎鼠大脑皮层和海马神经元损伤,机制可能与胆碱能神经元系统失衡有关,2 W cm⁻² 声强的超声对胎鼠神经元损伤甚小。

关键词:孕鼠;声强;超声;子宫收缩;神经损伤

中图分类号:R-33;R445.1;R338.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)12-2248-04

Effect and Mechanism of Different Intensity of Ultrasound on the Uterine Contraction of Pregnant Rats and the Nerve Injury of Fetal Rats*

WANG Liao-ju¹, ZHU Li-hong², GAO Wei^{1Δ}, WANG Li-ge¹, WEI Ke¹

(1 Department of obstetrics and gynecology, Xianyang First People's Hospital of Shaanxi Province, Xianyang, Shaanxi, 712000, China;

2 Department of obstetrics and gynecology, Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, 712000, China)

ABSTRACT Objective: To determine the effect and mechanism of ultrasound with different intensity on uterine contraction of pregnant rats and nerve injury of fetal rats. **Methods:** 32 pregnant rats were randomly divided into A(0) group, B(2) group, C(4) group and D(8) group, with 8 rats in each group. Rats in these groups were respectively received ultrasonic irradiation with different intensities of 0 W cm⁻², 2 W cm⁻², 4 W cm⁻² and 8 W cm⁻² for 20 min. The uterine contraction and ATPase activities of uterine smooth muscle were recorded in pregnant rats, and neuronal apoptosis and activities of cholinergic nervous system-related enzymes in cerebral cortex and hippocampus were detected in fetal rats. **Results:** Ultrasound increased frequency, amplitude, tension and activity of uterine contraction ($P<0.05$), and decreased the activities of Na⁺-K⁺ ATPase, Ca²⁺ ATPase and Ca²⁺-Mg²⁺ ATPase in uterine smooth muscle of pregnant rats ($P<0.05$). Ultrasound reduced Bcl-2 levels ($P<0.05$) and increased the levels of Bax and Caspase-3 ($P<0.05$) in the cerebral cortex and hippocampus of fetal rats. Ultrasound promoted acetylcholinesterase activity, and reduced acetylcholine and acetylcholine transferase levels ($P<0.05$). Ultrasounds with 4 W cm⁻² and 8 W cm⁻² were more effective than with 2 W cm⁻² ultrasound on the effect of these indicators. **Conclusion:** 4 W cm⁻² and 8 W cm⁻² might promote the contraction of uterine smooth muscle in pregnant rats through reducing the activity of ATPases, and resulting in damage to cerebral cortex and hippocampal neurons of fetal rats, the mechanism may be associated with the imbalance of the cholinergic neuron system. 2 W cm⁻² Ultrasound has little damage to fetal rat neurons.

Key words: Pregnant rats; Intensity; Ultrasound; Uterine contraction; Nerve injury

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R445.1; R338.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)12-2248-04

前言

随着高分辨率超声诊断及彩色多普勒的问世和发展,其已经成为围产医学中的重要诊断手段之一。超声诊断能为胎

儿、胚胎、卵泡提供清晰的图像,也可推算胎龄,诊断先天畸形及了解胎儿宫内发育情况^[1]。胚胎发育中的神经系统生长旺盛,组织脆弱,是超声作用最敏感的靶点之一,当前有关超声对胚胎组织的安全性也得到了广泛关注^[2]。相关研究认为超声在检

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81072940)

作者简介:王辽菊(1974-),女,本科,副主任医师,主要研究方向:围产医学,电话:15929218158, E-mail: wangliaoju_1974@sina.com

Δ 通讯作者:高玮,女,本科,副主任护师,主要研究方向:围产医学, E-mail: wangliaoju_1974@sina.com

(收稿日期:2018-11-10 接受日期:2018-12-02)

查过程中需要保持声束静止并且需要相对较高的强度,可导致生物组织较高的温升,从而通过热效应诱导细胞凋亡^[3]。特别是声强 $\geq 10 \text{ W cm}^{-2}$ 的超声辐照肿瘤细胞,使其温度在 44°C 持续 10 min,可导致肿瘤细胞凋亡^[4]。凋亡在神经系统发育过程中发挥着重要的作用,胚胎期只在胚胎发育的特定的阶段、特定区域的细胞发生凋亡并迅速被周围的胶质细胞清除,辐射孕鼠 20 min 以上可诱导胎鼠脑皮层神经元凋亡,导致胚胎发育不良^[5]。因此,本研究主要探讨了不同声强超声辐照孕鼠时引起子宫收缩的情况,观察不同声强超声辐射对胎鼠皮层神经元凋亡的影响,以期为产科超声检查的安全性提供参考依据。现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 动物分组

60 只 SD 大鼠由西安交通大学医学院实验动物中心提供,包括雌鼠 40 只,雄鼠 20 只,严格按照动物伦理学标准进行饲养与环境管理(伦理学批号为 201948222),鼠龄 80 d-90 d。

各组雌鼠以雌:雄=2:1 的比例与雄鼠合笼,次日阴道涂片镜检活精子,晨起查阴栓,以查见阴栓或活精子为受孕开始时间,记为受孕第 0 d。本次实验共 32 只雌鼠受孕成功。

取妊娠第 14 d 雌鼠为采样对象,将 32 只受孕雌鼠随机分为四组:A(0)组、B(2)组、C(4)组、D(8)组,每组各 8 只。

1.2 超声干预

超声的频率为 3.5 MHz。A(0)组声强为 0 W cm^{-2} ,B(2)组声强为 2 W cm^{-2} ,C(4)组声强为 4 W cm^{-2} ,D(8)组声强为 8 W cm^{-2} 。固定持续照射时间为 20 min,照射深度 4.0 cm。超声辐射过程中无孕鼠死亡,均使用 BIOSOUND AU-4 型彩色多普勒超声诊断仪。

1.3 孕鼠子宫收缩检测

超声辐照结束后,将孕鼠立即颈椎脱臼处死,分离两侧子宫并去除胎鼠及胎盘。将一侧离体子宫置于 4°C 的乐氏液中,并沿平滑肌纤维方向取 0.5-1 cm 肌条。将肌条两端分别与张力换能器连接,含有 6 mL 乐氏液的恒温浴槽维持温度为 $(37 \pm 0.3)^\circ\text{C}$,同时以每分钟 60-80 个气泡通入混合气体,待实验系统稳定后,采用 RM6240 多道生理信号采集系统,观察辐照后 30 分钟

肌条收缩频率及幅度情况。子宫活动度 = 子宫收缩频率 $\times$ 子宫收缩幅度。

1.4 孕鼠子宫平滑肌 ATP 酶活性检测

分离孕鼠另一侧子宫,用生理盐水制备成 2 % 的匀浆。试剂盒采用超微量 $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATP 酶测定试剂盒、超微量 Ca^{2+} -ATP 酶测定试剂盒和超微量 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶测定试剂盒,均购自南京建成生物工程研究所。ATP 酶活性表示为以每小时每毫克组织蛋白中 ATP 酶分解 ATP 产生 1 mol 无机磷的量作为 1 个 ATP 酶活力单位。单位为 $(\text{mol mg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$ 。

1.5 胎鼠大脑皮层及海马凋亡检测

每组随机取 20 只胎鼠的大脑皮层及海马组织,ELISA 法检测 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 凋亡相关蛋白的水平。Bax 和 Bcl-2 的 ELISA 试剂盒由武汉默沙克生物科技有限公司提供,Caspase-3 的 ELISA 试剂盒由上海朗顿生物科技有限公司提供。

1.6 胎鼠大脑皮层及海马胆碱能系统检测

取胎鼠的大脑皮层及海马,用冷生理盐水分别制成 10% 的组织匀浆,离心取上清液测定乙酰胆碱(Ach)活力、乙酰胆碱酯酶(AChE)活力、乙酰胆碱转移酶(ChAT)活力,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。酶活力单位定义为每小时分解产生 1 mol/L 胆碱所需的酶量为一个酶活力单位(1U)。比活力单位为每毫克组织蛋白所含的酶活力单位 (U mg^{-1}) 。

1.7 统计学分析

所有数据均以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS22.00 进行统计学分析,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 SNK-q 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同声强超声对孕鼠子宫平滑肌收缩的影响

为了检测不同声强超声对孕鼠子宫平滑肌收缩的影响,我们分离孕鼠的一侧子宫制成肌条,检测超声辐照后肌条的收缩情况。如表 1 所示:与 A(0)组对比,其他 3 组收缩频率、收缩幅度、收缩张力和子宫活动度均显著增加(P 均 < 0.05)。且 C(4)组和 D(8)组的子宫收缩频率、张力和活动度均显著高于与 B(2)组,提示低声强(2 W cm^{-2})超声虽可增加孕鼠的子宫收缩,但作用效果远远低于其他两个声强的超声。

表 1 各组孕鼠子宫平滑肌收缩情况对比

Table 1 Comparison of the uterine smooth muscle contraction between pregnant rats of each group

	A(0) group	B(2) group	C(4) group	D(8) group	F value	P
Frequency(times/10min)	7.62 $\pm$ 1.22	7.78 $\pm$ 1.59	8.92 $\pm$ 1.41 [#]	9.16 $\pm$ 1.08 ^{**}	3.159	0.0401
Amplitude(g)	6.22 $\pm$ 0.29	7.53 $\pm$ 1.02 [*]	8.65 $\pm$ 2.73 [*]	8.45 $\pm$ 3.08 [*]	8.613	0.0003
Tension(g)	2.17 $\pm$ 0.36	3.42 $\pm$ 0.67 [*]	5.06 $\pm$ 1.25 ^{**}	5.78 $\pm$ 1.36 ^{**}	21.200	0.0001
Activity(times g/10min)	47.16 $\pm$ 7.39	56.49 $\pm$ 8.15 [*]	78.18 $\pm$ 9.85 ^{**}	70.29 $\pm$ 9.62 ^{**}	19.810	0.0001

Note: ^{*} $P < 0.05$, compared to A(0) group; ^{**} $P < 0.05$, compared to B(2) group.

2.2 不同声强超声对孕鼠子宫平滑肌 ATP 酶活性的影响

为了进一步探讨不同声强超声引起孕鼠子宫平滑肌收缩的机制,我们检测孕鼠子宫平滑肌中 ATP 酶的活性。如表 2 所示,与 A(0)组对比,B(2)组中钙 ATP 酶的活性显著降低(P 均 < 0.05),C(4)组中钠钾 ATP 酶、钙 ATP 酶和钙镁 ATP 酶的活性

显著降低(P 均 < 0.05),D(8)组中钙 ATP 酶和钙镁 ATP 酶的活性显著降低(P 均 < 0.05),且 C(4)组中钙镁 ATP 酶和 D(8)组中钙 ATP 酶的活性显著低于 B(2)组(P 均 < 0.05)。这些数据提示 ATP 酶失活可能在超声诱导孕鼠子宫平滑肌收缩中起重要作用。

表 2 各组孕鼠子宫平滑肌 ATP 酶活性对比(mol mg⁻¹·h⁻¹)

Table 2 Comparison of activities of ATPases in uterine smooth muscle in pregnant rats of each group(mol mg⁻¹·h⁻¹)

	A(0) group	B(2) group	C(4) group	D(8) group	F value	P
Na ⁺ -K ⁺ ATPase	27.16 2.08	26.82 2.36	24.78 1.22*	26.04 2.86	3.210	0.0381
Ca ²⁺ ATPase	25.72 2.40	23.06 2.57*	21.45 2.07*	19.22 1.29*#	178.000	0.0001
Ca ²⁺ -Mg ²⁺ ATPase	26.07 1.25	25.82 2.19	21.46 1.71*#	23.38 2.05*	11.310	0.0001

Note: *P<0.05, compared to A(0) group; #P<0.05, compared to B(2) group.

2.3 不同声强超声对胎鼠神经元凋亡的影响

为了探讨不同声强超声对胎鼠神经功能的影响,我们取胎鼠大脑皮层和海马组织,检测其中凋亡相关因子的水平。Bax、Caspase-3 为促凋亡因子,Bcl-2 为抗凋亡因子。如表 3 所示,与 A(0)组对比,B(2)组除 Bcl-2 水平降低外(P 均 <0.05),Bax 和 Caspase-3 在大脑皮层和海马中水平虽有增加,但无统计学差

异。C(4)组和 D(8)组 Bcl-2 水平在大脑皮层和海马中显著低于与 A(0)组(P 均 <0.05),Bax 和 Caspase-3 水平显著高于 A(0)组(P 均 <0.05)。这些结果提示低声强(2 W cm²)对胎鼠大脑皮层和海马神经元凋亡虽有影响,但效果不大,而 4 W cm² 和 8 W cm² 的中高声强可显著诱导胎鼠大脑皮层和海马神经元凋亡。

表 3 各组胎鼠大脑皮层和海马凋亡情况对比(pg/mL)

Table 3 Comparison of the apoptosis of cerebral cortex and hippocampus in fetal rats of each group(pg/mL)

Tissue	Indexes	A(0) group	B(2) group	C(4) group	D(8) group	F value	P
Cerebral cortex	Bax	14.51± 2.65	15.85± 4.16	20.37± 4.51*#	18.50± 3.82*#	9.338	0.0001
	Bcl-2	2.29± 0.14	1.04± 0.16*	1.16± 0.27*#	1.43± 0.22*	152.900	0.0001
	Caspase-3	3.84± 0.55	4.07± 0.76	4.41± 0.43*	4.29± 0.68	3.312	0.0245
Hippocampus	Bax	32.76± 5.29	33.15± 5.59	36.04± 4.43*	36.29± 3.41*#	3.068	0.0329
	Bcl-2	3.58± 0.37	1.81± 0.57*	2.04± 0.97*	2.22± 0.86*	23.670	0.0001
	Caspase-3	4.03± 0.75	4.24± 0.47	4.56± 0.84*	4.63± 0.65*	3.294	0.0250

Note: *P<0.05, compared to A(0) group; #P<0.05, compared to B(2) group.

2.4 不同声强超声对胎鼠胆碱能神经元系统的影响

为进一步探讨超声诱导胎鼠神经元凋亡的潜在机制,我们检测胎鼠大脑皮层和海马中胆碱能神经元系统的活性。如表 4 所示,与 A(0)组对比,B(2)组除大脑皮层 AchE 活性显著增加外(P<0.05),其他指标均无显著变化。C(4)组和 D(8)组 AchE 活

性在大脑皮层和海马中显著高于与 A(0)组(P 均 <0.05),Ach 和 ChAT 活性低于 A(0)组(P 均 <0.05)。这些结果提示中高声强诱导胎鼠大脑皮层和海马神经元凋亡可能与加速 Ach 的分解代谢,抑制 Ach 的合成代谢有关。

表 4 各组胎鼠大脑皮层和海马胆碱能神经元系统活性对比(U mg⁻¹)

Table 4 Comparison of activities of cholinergic nervous system-related enzymes in cerebral cortex and hippocampus in fetal rats of each group(U mg⁻¹)

Tissue	Indexes	A(0) group	B(2) group	C(4) group	D(8) group	F value	P
Cerebral cortex	AchE	2.28± 0.35	3.33± 0.60*	5.41± 0.52*	4.16± 0.68*	115.300	0.0001
	Ach	5.62± 0.63	4.75± 1.06	2.72± 0.85*#	3.01± 0.73*#	55.750	0.0001
	ChAT	4.34± 0.58	4.06± 0.62	3.30± 0.51*	2.49± 0.87*#	31.770	0.0001
Hippocampus	AchE	3.09± 0.77	3.38± 1.25	5.12± 0.83*#	4.64± 1.05*#	19.350	0.0001
	Ach	6.43± 0.34	5.69± 2.87	4.15± 2.06*	3.21± 1.38*#	11.730	0.0001
	ChAT	4.24± 1.03	3.62± 0.85	2.36± 1.09*#	3.04± 0.95*	13.330	0.0001

Note: *P<0.05, compared to A(0) group; #P<0.05, compared to B(2) group.

3 讨论

诊断超声具有波动性,因此可以用于探测人体的生理和病理信息。经腹超声为常规超声扫查方法,一直广泛应用于妊娠期胎位的诊断,但其也对妊娠期的子宫有一定的影响。针对离体子宫的研究表明 0.8 MHz、2 W cm² 的超声可显著增加子宫

收缩频率、幅度、张力和活动度,且这种子宫收缩频率和幅度的增加将持续 10 分钟,之后才恢复正常的收缩模式^[6]。超声与宫缩素对子宫收缩的对比研究显示单独使用低强度超声辐照 10 分钟比单独使用缩宫素对子宫收缩频率、张力和活动力的影响大,而两者联合作用比单独使用宫缩素对子宫的收缩作用强^[7]。声强为 19 W cm² 和 32 W cm² 的超声辐照妊娠第 7 天的小鼠

即刻导致子宫平滑肌可逆性损伤,继续妊娠至第 14 天可致胚胎细胞变性坏死^[8]。因此,低强度超声可诱导子宫收缩,高强度超声可对子宫及胚胎造成损伤。本研究结果显示 2 W cm² 的低声强超声虽可增加孕鼠的子宫收缩,但作用效果远远低于 4 W cm² 和 8 W cm² 这两个声强的超声。若在分娩后,4 W cm² 和 8 W cm² 强度超声诱导子宫显著收缩,对子宫复旧有积极的作用。但大多数孕妇都是在产前接受超声诊断,孕中后期超声辐照诱导子宫收缩可增加早产的风险,对孕妇及胎儿不利。因此,孕期超声诊断宜采用 2 W cm² 的低强度超声。

超声对于细胞的影响之一是增加细胞膜的通透性。超声作用于细胞膜可增加细胞膜的通透性,导致胞外的高浓度 Ca²⁺ 向胞内流动而产生动作电位,钙内流是启动平滑肌兴奋-收缩耦联机制的信号之一。因此,Ca²⁺ 在维持平滑肌收缩中起重要作用。平滑肌细胞质内游离 Ca²⁺ 浓度([Ca²⁺]_i)升高主要包括 2 方面:胞外 Ca²⁺ 内流和肌浆网贮存钙释放。肌浆网膜钙 ATP 酶可水解 ATP,将胞质中的 Ca²⁺ 重新泵回肌浆网,降低[Ca²⁺]_i,平滑肌舒张^[9,10]。本研究显示超声诱导钙 ATP 酶和钙镁 ATP 酶的活性降低,增加[Ca²⁺]_i,引起子宫平滑肌收缩。钠钾 ATP 酶在生理条件下为依赖 ATP 的跨膜结合蛋白,在维持细胞膜电位、体温及正常代谢等方面发挥重要作用^[11]。例如,钠钾 ATP 酶可维持细胞内外 Na⁺ 和 K⁺ 的浓度,1 分子 ATP 水解可使钠钾 ATP 酶将 3 分子钠离子运出至细胞外,同时将 2 分子钾离子运入至细胞内。细胞内外 Na⁺ 浓度梯度可为离子交换提供能量,超声降低钠钾 ATP 酶的活性,导致细胞内外 Na⁺ 浓度梯度降低,Ca²⁺ 通过膜上离子交换体的外排减少,[Ca²⁺]_i 增加,引起子宫平滑肌收缩^[12]。而 4 W cm² 和 8 W cm² 声强的超声对 ATP 酶的抑制作用比 2 W cm² 声强超声高,因此也更容易引起子宫收缩。

超声可能对胚胎产生微弱、潜在的有害生物效应,不过不同超声条件在细胞水平的生物效应可表现出一定的差异。本研究显示超声辐照可诱导胎鼠大脑皮层和海马神经元不同程度凋亡,且 4 W cm² 和 8 W cm² 声强的超声对胎鼠神经元凋亡的影响更大。有研究显示,暴露于手机辐射下的小鼠更加亢奋,记忆力更差,主要在于小鼠胎儿期间遭受的辐射可促使出现亢奋和注意力不足现象的多动症,对前额叶皮质区神经发育的影响^[13,14]。相关研究也表明经腹部诊断性超声对于凋亡的影响具有时间依赖性,在持续性照射时间 20 min 以内是较安全的,超过 20 min 后可产生一定的有害生物效应,诱导细胞凋亡^[15]。而经阴道超声在持续性照射时间 10 min 就产生显著的胚胎细胞凋亡,因此在早孕期应尽量避免阴道超声检查^[16]。本研究显示声强度高、辐照时间长的超声可损伤孕期胎儿神经元,而 2 W cm² 声强的超声辐照时间 20 min 对胎鼠大脑皮层和海马神经元的凋亡影响甚小。

超声辐射后可引起子代学习记忆能力下降,特别是孕小鼠海马损伤后在仔鼠 20-95 d 发育过程中空间记忆缺陷非常显著,而且缺陷程度与海马损伤的面积具有相关性^[17]。大脑皮层是躯体运动调控的最高中枢,海马与学习记忆功能相关。海马和边缘系统中含有丰富的胆碱能纤维以及胆碱受体。ACh 作为运动神经元支配骨骼肌的重要神经递质,由 ChAT 通过将乙酰辅酶 A 转移到胆碱上而合成,并由囊状乙酰胆碱转运体(VAChT)包装至突触囊泡。AChE 为 ACh 的水解酶^[18,19]。本研究

显示超声增加 AChE 的活性,抑制 ACh 和 ChAT 的活性。胆碱能神经元系统相关酶是海马区重要的神经递质,与学习记忆密切相关,其含量能够反映神经突触之间传递信息的活性。超声辐射后可导致海马组织应激反应,AChE 活性升高,ChAT 活性降低,提示 ACh 分解代谢加快而合成代谢减缓,进而导致 ACh 水平降低,阻滞神经元间信息传递,影响胎鼠学习记忆、认知等的神经功能的发育^[20]。但本研究也有一定的不足,超声辐射对胎鼠皮层神经元凋亡及海马神经元的形态学影响还有待深入分析,同时也受经费及样本量偏小的限制,这些不足我们将会在下一步实验中进一步完善。

总之,不同声强超声虽可能通过降低 ATP 酶的活性促进孕鼠子宫平滑肌收缩,但其对胎鼠大脑皮层和海马神经元的凋亡也有不同程度的促进作用,2 W cm² 声强的超声对胎鼠神经元损伤甚小,机制可能与胆碱能神经元系统失衡有关。

参考文献(References)

- [1] Xia P, Wang X, Qu Y, et al. TGF-1-induced chondrogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells is promoted by low-intensity pulsed ultrasound through the integrin-mTOR signaling pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 281-289
- [2] da Silva Junior EM, Mesquita-Ferrari RA, França CM, et al. Modulating effect of low intensity pulsed ultrasound on the phenotype of inflammatory cells[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 12(96): 1147-1153
- [3] Werlang ICR, Hahn MC, Bernardi JR, et al. Exposure to different intrauterine environments: implications for telomere attrition in early life[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 6(24): 1-10
- [4] Ling L, Feng X, Wei T, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS)-pretreated human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation on primary ovarian insufficiency in rats[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 283
- [5] Tang W, Huang S, Du L, et al. Expression of HMGB1 in maternal exposure to fine particulate air pollution induces lung injury in rat offspring assessed with micro-CT[J]. Chem Biol Interact, 2018, 25(280): 64-69
- [6] 张瑛,孙江川,常淑芳,等.低强度超声引发大鼠子宫平滑肌收缩的量效关系研究[J].第三军医大学学报,2007,29(16):1566-1568
- [7] 张瑛,孙江川,常淑芳,等.超声与缩宫素对大鼠子宫平滑肌收缩影响的比较研究[J].中国医学影像技术,2008,24(2):163-166
- [8] 杜永洪,陈畅,陈飞,等.聚焦超声致早孕小鼠子宫平滑肌及胚胎损伤效应的观察[J].临床超声医学杂志,2013,15(1):1-4
- [9] Drumm BT, Rembetski BE, Cobine CA, et al. Ca²⁺ signalling in mouse urethral smooth muscle in situ: role of Ca²⁺ stores and Ca²⁺ influx mechanisms[J]. J Physiol, 2018, 596(8): 1433-1466
- [10] Smolyaninova LV, Koltsova SV, Sidorenko SV, et al. Augmented gene expression triggered by Na⁺, K⁺-ATPase inhibition: Role of Ca²⁺-mediated and -independent excitation-transcription coupling[J]. Cell Calcium, 2017, 68: 5-13
- [11] 包维民,郭永章,唐映梅,等.大鼠肝脏冷/热缺血再灌注损伤钠钾 ATP 酶、钙 ATP 酶及镁 ATP 酶与肝细胞死亡方式的研究[J].中国现代普通外科进展,2004,7(6):343-346
- [12] Vezir Ö, Çömelekoğlu Ü, Sucu N, et al. N-Acetylcysteine-induced vasodilatation is modulated by KATP channels, Na⁺/K⁺-ATPase activity and intracellular calcium concentration: An in vitro study[J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(4): 738-745

- for Targeted Disease Therapy[J]. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 2014, (3): 169-186
- [24] Stoll H, Steinle H, Wilhelm N, et al. Rapid Complexation of Aptamers by Their Specific Antidotes [J]. *Molecules*, 2017, 22 (6): 954-967
- [25] Stoll H, Steinle H, Wilhelm N, et al. Rapid Complexation of Aptamers by Their Specific Antidotes[J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 954
- [26] Soule E E, Bompiani K M, Woodruff R S, et al. Targeting Two Coagulation Cascade Proteases with a Bivalent Aptamer Yields a Potent and Antidote-Controllable Anticoagulant[J]. *Nucleic Acid Therapeutics*, 2016, 26(1): 1-9
- [27] Bae O. Targeting von Willebrand factor as a novel anti-platelet therapy; Application of ARC1779, an Anti-vWF aptamer, against thrombotic risk [J]. *Archives of Pharmacol Research*, 2012, 35 (10): 1693-1699
- [28] Troisi R, Napolitano V, Spiridonova V, et al. Several structural motifs cooperate in determining the highly effective anti-thrombin activity of NU172 aptamer [J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46 (22): 12177-12185
- [29] Zavyalova E, Samoylenkova N, Revishchin A, et al. The Evaluation of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Anti-thrombin DNA Aptamer RA-36[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8: 922-934
- [30] Donkor D A, Bhakta V, Eltringham-Smith L J, et al. Selection and characterization of a DNA aptamer inhibiting coagulation factor XIa [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 2102-2115
- [31] Meng Q, Liu Z, Li F, et al. An HDAC-Targeted Imaging Probe LBH589-Cy5.5 for Tumor Detection and Therapy Evaluation [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2015, 12(7): 2469-2476
- [32] Liu N, Yao Y. Analysis of in situ and ex vivo α V β 3 integrin expression during experimental carotid atherogenesis[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2012, 7: 641-649
- [33] Kitagawa T, Kosuge H, Uchida M, et al. RGD-Conjugated Human Ferritin Nanoparticles for Imaging Vascular Inflammation and Angiogenesis in Experimental Carotid and Aortic Disease [J]. *Molecular Imaging and Biology*, 2012, 14(3): 315-324
- [34] Nimjee S M, Sullenger C P R, Harrington R A, et al. The potential of aptamers as anticoagulants [J]. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2005, 15(1): 41-45
- [35] Becker R C, Povsic T, Cohen M G, et al. Nucleic acid aptamers as antithrombotic agents: Opportunities in extracellular therapeutics [J]. *Thrombosis and haemostasis*, 2010, 103(3): 586-595
- [36] Woodruff R S, Xu Y, Layzer J, et al. Inhibiting the intrinsic pathway of coagulation with a factor XII-targeting RNA aptamer[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013, 11(7): 1364-1373
- [37] 屈国利, 刘家云, 何林全, 等. 水蛭素融合蛋白的表达及其与靶向适配子的偶联[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 11(15): 3610-3614

(上接第 2251 页)

- [13] Korolev YN, Bobrovnikskii IP, Geniatulina MS, et al. The ultrastructure of Sertoli cells and spermatogonia in the rats exposed to radiation under conditions of therapeutic and prophylactic application of low-intensity electromagnetic emission [J]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, 2018, 95(1): 35-40
- [14] Korolev YN, Mihajlik LV, Nikulina LA, et al. The specific features of the development of metabolic and regenerative processes under the action of low-intensity electromagnetic radiation in radiation exposure conditions (an experimental study)[J]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, 2017, 94(4): 54-58
- [15] Somashekar ST, Sammour I, Huang J, et al. Intra-Amniotic Soluble Endoglin Impairs Lung Development in Neonatal Rats [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 57(4): 468-476
- [16] Pelizzo G, Calcaterra V, Lombardi C, et al. Fetal Cardiac Impairment in Nitrofen-Induced Congenital Diaphragmatic Hernia: Postmortem Microcomputed Tomography Imaging Study [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2017, 36(4): 282-293
- [17] Ginsberg Y, Khatib N, Weiss B, et al. Magnesium sulfate (MG) prevents maternal inflammation induced offspring cerebral injury evident on MRI but not via IL-1 β [J]. *Neuroscience*, 2017, 14(353): 98-105
- [18] Gibbs RB, Nelson D, Hammond R. Role of GPR30 in mediating estradiol effects on acetylcholine release in the hippocampus[J]. *Horm Behav*, 2014, 66(2): 339-345
- [19] Janickova H, Prado VF, Prado MAM, et al. Vesicular acetylcholine transporter (VACHT) over-expression induces major modifications of striatal cholinergic interneuron morphology and function [J]. *J Neurochem*, 2017[Epub ahead of print]
- [20] 翟丽静, 王婧, 秦卓, 等. 电针三阴交对 AD 小鼠学习记忆能力及海马区 Ach、AchE、ChAT 的影响 [J]. *长春中医药大学学报*, 2017, 33(2): 181-184