

出生后炎症大鼠脑性瘫痪模型神经生长发育测试及脑组织 CNP、MBP 的表达 *

李楠 王雪峰[△] 张亮 胡晓丽 马贤德

(辽宁中医药大学附属医院儿科 辽宁 沈阳 110032)

摘要 目的 通过制备出生后脑性瘫痪鼠模型并对鼠脑损伤进行评估,观察与人类孕期损伤导致婴儿脑组织前少突胶质细胞之间的关联。方法 新生乳鼠在出生后第 3、4、5、6、7 天,每天腹腔注射脂多糖(LPS)(n=12,30,30,60,60,120 μ g/kg)或生理盐水(n=11)。新生乳鼠从生后第 1 天至第 21 天每天接受机能和认知发育测试。出生后第 22 天对乳鼠脑组织进行免疫组织化学检测,通过对前少突胶质细胞标志物(CNP)及髓鞘标志物(MBP)的检测评估鼠脑白质损伤。神经发育测试数据采用重复测量方差分析方法,免疫组织化学实验数据采用方差分析方法。结果 对新生乳鼠进行神经生长发育测试后发现 LPS 处理组乳鼠在平面翻正测试、悬崖回避测试、前肢抓握测试及睁眼时间测试($P<0.05$)、活动力测试($P<0.01$)、其他几项比较无差异($P>0.05$)、悬吊实验($P>0.05$)、旷野实验($P<0.05$)。前少突胶质细胞标志物 CNP 在 LPS 处理乳鼠组中是增多的($P<0.01$)、髓鞘碱性蛋白(MBP)在 LPS 处理乳鼠组中是减少的($P<0.01$)。结论 对新生乳鼠腹腔注射脂多糖可以引起鼠脑白质损伤,但是并不能出现与缺血缺氧模型一致的脑性瘫痪表型。

关键词 脑性瘫痪;脑室周围白质软化;脂多糖;神经生长发育测试

中图分类号 R284.2 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)21-4036-06

The Research on Expression of CNP and MBP in Brain Damage of Postnatal Rats which were Treated by LPS and Nerve Growth Test*

LI Nan, WANG Xue-feng[△], ZHANG Liang, HU Xiao-li, MA Xian-de

(Pediatrics of Affiliated hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning, Shenyang, 110032)

ABSTRACT Objective: Through the preparation of cerebral palsy rat model to evaluate damage of mouse brains, Observe postnatal CP model to evaluate injury that would correlate with presence of Pre-OL in human pregnancy. **Methods:** On postnatal (P) days2, 3, 4, 5 and 6, pups were treated with (lipopolysaccharide [LPS]) (n=12; 30, 30, 60, 60, 120 ug/kg) or saline (n=11). Neonates were tested for motor and cognitive development. White matter damage was assessed with immunohistochemical Pre-OL markers (CNP, MBP). Statistical analysis included repeated measurements analysis of variance (ANOVA) was used where appropriate. **Results:** LPS-treated animals performed surface righting, cliff aversion, forelimb grasp and eye opening ($P<0.05$) and activity ($P<0.01$) and open field experiment ($P<0.05$). No differences were observed for other neonatal tests. Pre-OL markers were altered in LPS-treated animals at both P22 (CNP increased in LPS and MBP decreased in LPS, $P<0.01$). **Conclusion:** Neonatal exposure to LPS induce white matter damage in the brain, but these are similar to findings from a postnatal hypoxic model suggesting that in the rodent, targeting the Pre-OL does not result in a CP phenotype.

Key words: Cerebralpalsy; Periventricularleukomalacia; Lipopolysaccharide; Neonatal behavioral tests

Chinese Library Classification(CLC): R284.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)21-4036-06

前言

脑性瘫痪(Cerebral Palsy,CP)是非进行性终身失调疾病,由于脑室周围区域白质损伤(White Matter Damage,WMD)导致在一定程度上引起非进行性机能和认知失调^[1]。

迄今为止,世界范围内对于脑性瘫痪的研究一直是神经科医师的热点之一。通过动物实验,研究此疾病也是目前为止行之有效的方法之一。国内外制备脑性瘫痪动物模型方法多种多样,有手术造成缺血缺氧模型,有使用脂多糖等内毒素或是胆

红素等神经毒素制备模型等。国外有研究发现通过宫颈内注射脂多糖(lipopolysaccharide LPS)可以引起炎症活化作用,从而导致脑室周围白质损伤^[2]。然而与 CP 相关的机能或认知表型并未出现^[3,4]。动物实验中,制备脑瘫模型选用感染或炎症模型是最为理想的方法,因为脑瘫与这些介质有很强的相关性^[5-7]。但是,使用的模型没有表现出可以通过干预措施测试后可辨别的表型。

本实验的研究目标是通过对外国制备脑性瘫痪动物模型方法稍加改良,通过使用一种慢性亚临床炎症引起脑白质损伤

* 基金项目:高等学校博士学科点专项科研基金(20092133110003)

作者简介:李楠(1981-),女,博士,主要研究方向:中医药防治小儿病毒性及瘫痪性疾病的研究

[△]通讯作者:王雪峰,教授,博士生导师

(收稿日期:2012-03-15 接受日期:2012-04-10)

和脑瘫表型特点来定位前少突胶质细胞的方法。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 LPS 溶液的配制 称取 LPS 每 1mg LPS 溶于 10 mL 生理盐水中。LPS (Lipopolysaccharides, Escherichia coli 055:B5) 由 Sigma 公司提供。

1.1.2 实验动物 新生第 1 天 (P1)SD 大鼠乳鼠由辽宁中医药大学动物实验中心提供。

1.2 方法

1.2.1 腹腔注射 乳鼠在出生后第 3、4、5、6、7 天, 每天腹腔注射 LPS(30,30,60,60,120 μ g/kg 或生理盐水) 连续注射以防止产生耐药性^[8]。为了减少偏差, 对观察者采用盲法的方式随机分配每窝新生鼠接受治疗(LPS/ 生理盐水)。记录新生仔鼠每日体重, 并于出生后第 22 天检测鼠脑白质的改变, 观察鼠脑 MBP、CNPase 的表达并且对脑、肝、脾称重。

1.2.2 新生鼠发育测验 乳鼠机能和认知发育评估 (第 1 项至第 11 项)从出生后第 1 天至第 21 天进行测试。按照 Wu 等^[9]人先前提出的方法, 每天监测新生鼠体重并对其生长发育测试进行评估。第 12 项和第 13 项在出生后第 21 天测试。为避免出现选择偏倚, 全部新生乳鼠均进行测试。观察者以两人为一组, 采用盲法对乳鼠进行评估。所有的反应时间限定在 30 秒内, 无反应计分为 30 秒。

(1) 平面翻正(Surface righting) 将乳鼠翻转放置桌面上, 其背部向下, 记录乳鼠由仰卧位变成俯卧位时四只爪接触平台的时间。(2) 觅食反射(Rooting) 用棉签抚摸乳鼠的脸颊, 观察乳鼠的头是否转向棉签抚摸的那一侧。(3) 悬崖回避 (Cliff aversion) 将乳鼠的前爪和鼻子放置于架子的边缘后, 观察乳鼠能从架子边缘转开并能爬走所需的时间。(4) 负趋地性(Negative geotaxis) 将乳鼠头向下放置在 45 度的斜板上, 记录乳鼠头反转 180 度向上并能开始爬坡所需的时间。(5) 前肢放置(Forelimb placement) 给乳鼠一只前爪上放置木楔, 观察乳鼠是否用另一只前爪抚摸这只爪子的爪背。(6) 前肢抓握(Forelimb grasp) 乳鼠用前爪抓细杆至少能保持一秒停止。(7) 耳朵抽搐(Ear twitch) 用棉签刺激乳鼠耳朵, 观察是否出现耳朵抽搐表现。(8) 惊愕反射(Audio startle) 在乳鼠旁边距离实验台 10 英寸高处丢下一个小金属物体后, 观察乳鼠是否出现快速非自愿跳反应。(9) 空中翻正(Air righting) 将乳鼠倒置从高约 60 cm 的地方丢下, 观察乳鼠能否翻转身体用四只爪着地落入刨花床中。(10) 活动力(Activity) 记录乳鼠离开一个直径 13 cm 的圆圈需要多长时间。(11) 睁眼时间(Eye opening) 记录乳鼠双眼睁开时间。(12) 悬吊试验(Hanging test) 使大鼠前腿抓住一水平的玻璃棒(直径 0.5 cm), 离开桌面 45 cm, 记录大鼠掉下的时间, 并进行评分。评分标准: 1 分 ≤ 10 s 2 分: 10-30 s 3 分: 30 s-2 min 4 分: 2-5 min 5 分: >5 min。(13) 旷野试验(Openfield test) 装置为 36 cm $\times$ 36 cm $\times$ 36 cm 无顶方盒, 箱底用墨线分成 9 个等分小格, 将大鼠置于中央小方格内, 观察 30 秒内活动情况。计分标准: 大鼠 1/2 以上身体从所在方格进入相邻方格记 1 分, 大鼠后肢站立计 1 分; 二者相加为其总分。

1.2.3 免疫组织化学法 免疫组化采用 SP 法。标本染色步骤:

石蜡切片, 常规脱蜡至水。蒸馏水冲洗, PBS 浸泡 5 分钟。3% H_2O_2 去离子水孵育 15-20 分钟, 以消除内源性过氧化物酶活性。滴加封闭用正常山羊血清工作液, 室温孵育 15-20 分钟, 倾去, 勿洗。滴加一抗即髓鞘碱性蛋白(MBP 1:100, 北京博奥森生物技术有限公司)和抗 -2', 3'- 环核苷酸磷酸二酯酶(CNPase; 1:100, 北京博奥森生物技术有限公司), 37 $^{\circ}C$ 孵育 2-3 小时。PBS 冲洗 3 分钟 $\times$ 3 次。滴加生物素化二抗工作液(IgG/Bio), 37 $^{\circ}C$ 孵育 15-20 分钟。PBS 冲洗 3 分钟 $\times$ 3 次。滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液(S-A/HRP), 室温孵育 15-20 分钟。PBS 冲洗 3 分钟 $\times$ 3 次。显色剂显色(DAB)3-5 分钟。自来水充分冲洗。复染, 分化(1%盐酸酒精), 自来水充分冲洗。封片。

1.2.4 数据分析 采用 SPSS16.0 统计软件包, 新生鼠神经发育测试中每一种行为学变量数据均采用重复测量方差分析方法(ANOVA)。新生乳鼠体重比较采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 使用重复测量方差分析方法, 并在不同时间点上进行比较。免疫组织化学实验数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示平均光密度值(mean optical density, OD), 用方差分析方法(ANOVA)比较两组间的差异, 以 $P < 0.05$ 表示有差异, $P < 0.01$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 新生乳鼠体重及脑、肝、脾称重

此实验从新生三窝 SD 仔鼠中随机选出 23 只, 随机分为 LPS 实验组($n=12$)和盐水对照组($n=11$)。所有仔鼠于生后第 3 天至第 7 天腹腔注射 LPS 或生理盐水。在每次注射前后所有仔鼠均未出现临床症状或疾病。LPS 实验组和盐水对照组仔鼠从出生后第 3 天、第 4 天、第 7 天、第 8 天、第 9 天体重存在非常显著差异($P < 0.001$)。出生后第 10 天两者体重存在显著差异($P < 0.01$)。出生后第 11 天至第 21 天两者体重无差异($P > 0.05$)。到生后第 21 天为止, LPS 实验组死亡 3 只仔鼠, 盐水对照组无一死亡(表 1)。

通过对出生后第 21 天两组乳鼠脑、肝、脾称重进行比较, 发现脾的重量在 LPS 组与生理盐水对照组比较存在差异($P < 0.05$)。

2.2 新生鼠发育测验结果

LPS 处理组乳鼠在完成平面翻正、觅食反射、悬崖回避、前肢抓握几项测试均晚于盐水处理组。但是在前肢放置、惊愕反射、空中翻正、活动力及睁眼时间都早于盐水处理组(表 3)。对新生乳鼠进行神经生长发育测试后发现, 平面翻正测试、悬崖回避测试、前肢抓握测试及睁眼时间测试几项, 两组之间比较有差异($P < 0.05$), 活动力测试两组之间比较有显著性差异($P < 0.01$), 其他几项比较无差异($P > 0.05$)(表 4)。悬吊实验两组比较无差异($P > 0.05$) 旷野实验两组比较有差异($P < 0.05$)(表 5)。

然而, 负趋地性测试和耳朵抽搐测试两项未测出结果。

2.3 免疫组织化学结果

前少突胶质细胞标志物 CNP 在 LPS 处理乳鼠组中是增多的($P < 0.01$), 髓鞘碱性蛋白(MBP)在 LPS 处理乳鼠组中是减少的($P < 0.01$)。LPS 处理组 CNP 平均光密度值为 0.272 ± 0.0099 , 盐水处理组 CNP 平均光密度值为 0.221 ± 0.0086 。LPS 处理组 MBP 平均光密度值为 0.207 ± 0.0077 , 盐水处理组 MBP 平均光密度值为 0.283 ± 0.0083 (图 1、2)。

表 1 给乳鼠注射 LPS 成生理盐水后体重比较
Table 1 Weight gain in pups from LPS-or saline-exposed

Number	Control (mean weight(g)± S.E.M.)	LPS (mean weight(g)± S.E.M.)
P1	6.62± 0.527	6.59± 0.949
P3	10.31± 0.533	8.85± 0.911***
P4	12.19± 0.756	10.21± 1.095***
P7	15.82± 1.167	13.33± 1.405***
P8	17.36± 1.571	14.64± 1.419***
P9	19.01± 2.016	15.72± 1.405***
P10	20.20± 2.713	16.94± 1.443**
P14	24.19± 1.358	22.92± 2.206
P21	31.06± 4.306	31.24± 3.137

注 *P<0.05 ,与对照组比较 ;**P<0.01 ,与对照组比较 ;***P<0.001 ,与对照组比较。

Note: *P<0.05, compared with control group; **P<0.01, compared with control group; ***P<0.001, compared with control group.

表 2 给乳鼠注射 LPS 或生理盐水后 21 天脑、肝、脾比较
Table 2 Weight gain of brain and liver and spleen in pups from LPS-or saline-exposed

	LPS	Control	P
脑 Brain	1.27± 0.018	1.33± 0.023	0.053
肝 Liver	1.45± 0.055	1.28± 0.072	0.085
脾 Spleen*	0.17± 0.015	0.13± 0.007	0.031

注 *P<0.05 ,与对照组比较 ;**P<0.01 ,与对照组比较。

Note: *P<0.05, compared with control group; **P<0.01, compared with control group.

表 3 新生行为学测试观察时间
Table 3 Days of obvation for noonstal bchnional lests

行为 Behavior	观察日期 Day of obvation																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Surface nighting	◆	◆	◆	C	◆	◆	L	◆	◆	◆	◆	◆	◆								
Rooting		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	C	◆	L									
Cliff aversion		◆	◆	◆	◆	C	◆	L	◆	◆	◆	◆	◆	◆							
Negative geotaxis		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆							
Forelimb placement		◆	◆	◆	◆	◆	◆	C	C	◆	◆	◆	◆	◆							
Forelimb grasp				◆	◆	◆	◆	L	L	◆	◆	◆	◆	◆							
Ear twitch							◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆							
Audio startle							◆	◆	◆	◆	L	C	◆	◆	◆	◆	◆	◆			
Air righting								◆	◆	◆	◆	◆	◆	L	◆	◆	C	◆	◆	◆	◆
Activity												◆	◆	◆	◆	L	◆	C	◆	◆	◆
Eye opening									◆	◆	◆	◆	L	◆	◆	C	◆	◆	◆		
Hanging test																					◆
Openfield test																					◆

注: C, 50%生理盐水组乳鼠第一天出现行为表现的时间 ;L, 50%LPS 组乳鼠第一天出现行为表现的时间 ;◆,变量测试的时间。

Note: C, the behaviors the pups of 50%-saline group performed at the first day; L, the behaviors the pups of 50%-LPS group performed at the first day;

◆, test time for variables; *Mean difference P<0.05.

表 4 新生乳鼠神经生长发育测试结果
Table 4 Summary of neonatal rat behavior test results

Test	Start day	Control (n=11)	LPS (n=9)	P Vahie
		1 st yes day Median (range)	1 st yes day Median (range)	
Surface nighting *	1	4(2-13)	7(7-13)	0.00
Rooting	2	10(6-12)	12(6-12)	0.5
Cliff aversion *	2	6(4-14)	8(7-14)	0.00
Negative geotaxis	2	0	0	
Forelimb placement	2	9(8-14)	8(7-14)	0.54
Forelimb grasp *	4	8(8-14)	9(7-14)	0.00
Ear twitch	7	0	0	
Audio startle	7	12(12-18)	11(11-18)	0.86
Air righting	8	17(15-21)	14(12-21)	0.16
Activity §	12	16(12-21)	16(12-21)	0.005
Eye opening *	9	16(15-19)	13(12-19)	0.00

Note: * Mean difference P<0.05.
§Mean difference P<0.01.

表 5 新生乳鼠神经生长发育测试结果
Table 5 Summary of neonatal rat behavior test results

Test	Control (n=11)	LPS (n=9)	P Value
Hanging test	30.91± 12.175	4.89± 0.992	0.059
Openfield test	4.55± 0.779	8.67± 1.453*	0.017

Note: *Mean difference P<0.05, § Mean difference P<0.01.

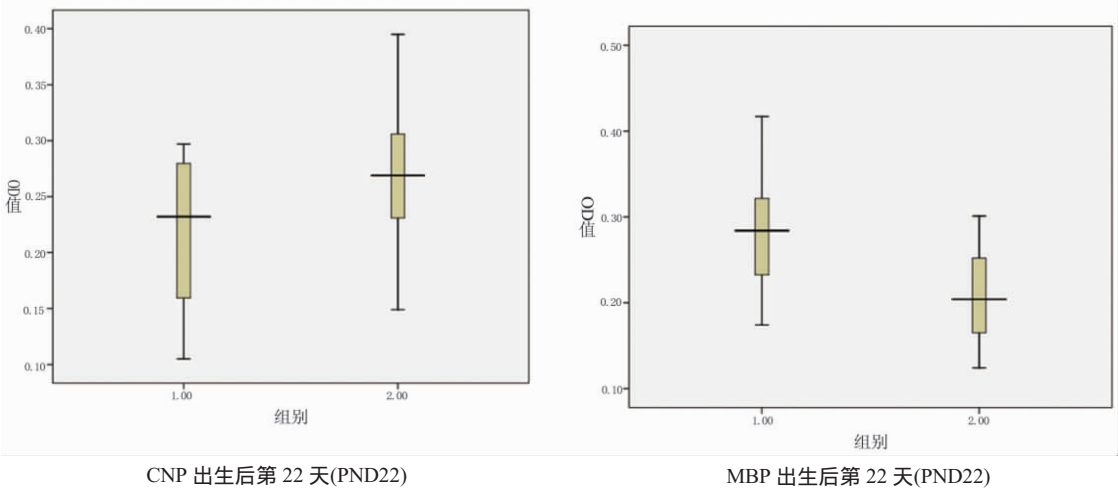


图 1 乳鼠出生后第 22 天 ,CNP 和 MBP 染色后平均光密度值。组 1 均为生理盐水对照组 组 2 均为 LPS 处理组 ,两组比较 P<0.01。
Fig.1 Mean optical density of anti-CNP and anti-MBP staining in rat pups at PND22.Bar represents mean absolute staining± SE.Group 1 is saline group and group 2 is LPS group.P<0.01 in LPS pups as compared with control pups.

3 讨论

在发达国家 ,由于围产期护理的进步发展 ,近 90%的早产新生儿存活。然而 ,这些婴儿由于围产期脑损伤导致终身运动、认知和行为障碍^[13,14]。这种过多的神经功能缺损导致脑性瘫痪^[15]。CP 是一种非进步的特征条件 ,主要通过来自幕上皮质脊髓

束和基底神经节的损害导致广泛的运动障碍^[16,17]。这些对发育中的大脑的损害 ,可能会导致大脑不同发育阶段、不同模式的伤害 ,如脑室周围白质软化和极早产婴儿选择性的神经元凋亡或在足月和接近足月的婴儿矢状窦旁新皮层神经元损伤坏死。梓本实验通过对新生乳鼠使用脂多糖造成其脑白质损伤 ,从而模拟人类妊娠期的慢性感染模型。尽管此炎症刺激成功诱

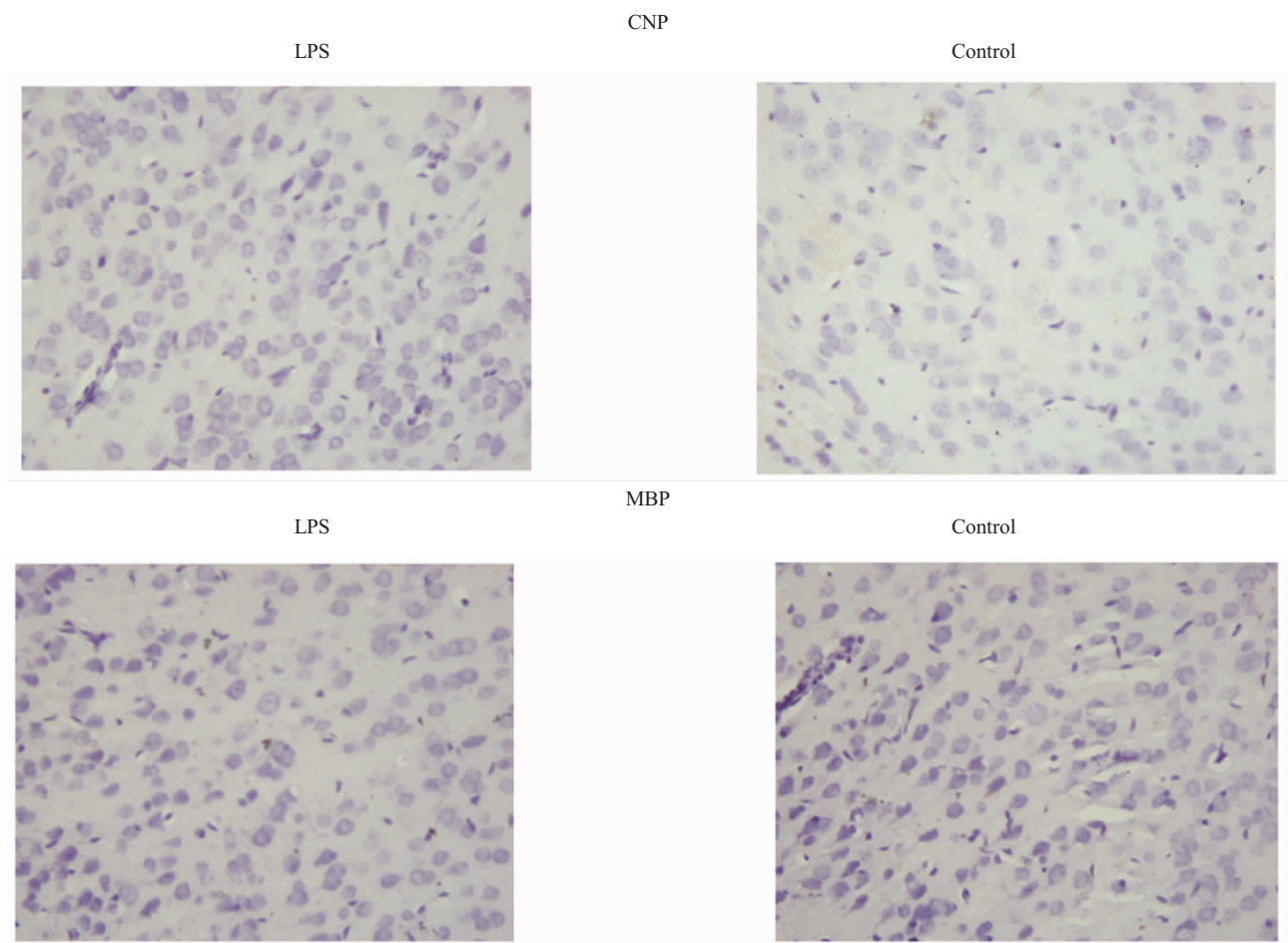


图2 乳鼠出生后第22天 ,CNP 和 MBP 40X 免疫组化染色的照片

Fig.2 Postnatal day22.Original magnification for CNP and MBP $\times 40$

发了组织学的改变 ,但是却没能引起长期机能表型的改变。

脑室周围白质软化发病机制可能与少突胶质细胞前体细胞损伤有直接相关性。少突胶质细胞是从其前体细胞发育而来的 ,经过增殖、迁移、分化和存活几个阶段 ,最后发育成为成熟的少突胶质细胞 ,成熟的少突胶质细胞是构成髓鞘的主要成分。由于少突胶质细胞前体细胞对缺血、感染等损伤敏感极易发生凋亡 ,加之胎龄 23--32 周是脑室周围白质软化症的高发阶段 ,少突胶质细胞前体细胞在此阶段占绝对优势 ,是脑白质受损的主要靶细胞。

越来越多的临床证据表明 ,脑白质损伤可能发生在第二和第三期亚临床绒毛膜炎^[10,11]或产妇产后炎症。在这一发展阶段 ,胎儿炎症反应可以引起前少突胶质细胞凋亡。在啮齿类动物中 ,前少突胶质细胞存在于产后第一周^[12] ,相当于人类的第二、三孕期。

少突胶质细胞标志物 CNP 和髓鞘碱性蛋白 MBP ,在本研究中整个鼠发育过程中呈现明显的差异。CNP 是少突胶质细胞标志物主要分布在未成熟少突胶质细胞中 ,MBP 是新生大鼠脑内脑室周围髓鞘的标记物。乳鼠出生后 22 天 CNP 平均光密度值结果显示 LPS 处理组明显高于盐水对照组 ,而 MBP 平均光密度值结果却表现为 LPS 处理组明显低于盐水对照组。由此可以证明通过使用脂多糖 ,可以刺激乳鼠脑在早期发育过程中 pre-OLs 的变化 ,从而破坏鼠脑中髓鞘的形成 ,引起脑室周

围白质软化。

此实验首次采用国外对于脑瘫乳鼠机能和认知发育评估使用的神经生长发育测试项目 ,对新生乳鼠从出生后第 1 天至第 21 天每天进行系统检测。新生乳鼠从生后第 3 天开始 ,每天对其腹腔注射 LPS 并逐渐增加剂量以防止出现耐药性。在整个神经发育测试中 ,LPS 处理组并没有全部表现为发育延迟现象 ,仅在平面翻正、觅食反射、悬崖回避、前肢抓握、几项测试中表现为反应延迟。此现象也许可以归结为对乳鼠连续使用 LPS 导致产生耐药性的关系。尽管通过增加 LPS 使用剂量来避免这个问题的产生 ,但是可能新生乳鼠在首次注射后就已经产生耐药性了 ,此问题还需要进一步证实。另外负趋地性测试和耳朵抽搐测试两项未测出结果 ,与国外报道不一致 ,猜测原因可能与实验动物品系的选择有关系。

对孕鼠宫内注射 LPS 后 ,导致出生后乳鼠生长发育过程中体重减少相似的是 ,本实验通过生后给予新生乳鼠腹腔注射 LPS 亦可导致体重的下降 ,说明 LPS 在乳鼠体内引起了慢性炎症反应。

本动物实验设计的目的是 ,研究通过慢性刺激的炎症反应引起未成熟少突胶质细胞损伤增加。但是由于研究的时间过短 ,并没有观察到 LPS 处理组老鼠表现出脑性瘫痪的表型特点。今后进一步的研究将重新设定 LPS 使用时间和剂量 ,以及神经行为学观测时间 ,以观察 LPS 处理组老鼠从幼年期到成年

期的变化。

参考文献(References)

- [1] Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy [J]. N Engl J Med, 1994, 330: 188-195
- [2] Bell MJ, Hallenbeck JM. Effects of intrauterine inflammation on developing rat brain[J]. J Neurosci Res, 2002, 70: 570-599
- [3] Poggi S, Park J, Toso L, Einat H, Roberson R, Dunlap V, et al. No phenotype associated with established lipopolysaccharide model for cerebral palsy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 192: 727-733
- [4] Toso L, Poggi S, Park J, Toso L, Einat H, Roberson R, et al. Inflammatory-mediated model of cerebral palsy with developmental sequelae[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 193: 933-941
- [5] Nelson K, Dambrosia J, Grether J, Phillips T. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy [J]. Ann Neurol, 1998, 44: 665-675
- [6] Schendel D, Schuchat A, Thorsen P. Public health issues related to infection and pregnancy and cerebral palsy[J]. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2002, 8: 39-45
- [7] Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy[J]. BJOG, 2003, 110: 124-127
- [8] Engeland CG, Nielsen DV, Kavaliers M, Ossenkopp KP. Locomotor activity following lipopolysaccharide treatment in mice: a multivariate assessment of behavioral tolerance[J]. Physiol Behav, 2001, 72: 481-491
- [9] Wu JY, Henins KA, Gressens P, Gozes I, Fridkin M, Brenneman DE, et al. Neurobehavioral development of neonatal mice following blockade of VIP during the early embryonic period[J]. Peptides, 1997, 18: 1131-117
- [10] Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis[J]. JAMA, 2000, 284: 1417-1424
- [11] Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta, I: clinical significance of acute chorioamnionitis [J]. Am J Diagn Gynaecol Obstet, 1979, 1: 127-137
- [12] Pang Y, Cai Z, Rhodes PG. Disturbance of oligodendrocyte development, hypomyelination and white matter injury in the neonatal rat brain after intracerebral injection of lipopolysaccharide [J]. Brain Res Dev Brain Res, 2003, 140: 205-214
- [13] Ferriero DM. Neonatal brain injury [J]. N Engl J Med, 2004, 351: 1985-1995
- [14] Nelson KB, Chang T. Is cerebral palsy preventable [J]. Curr Opin Neurol, 2008, 21(2): 129-135
- [15] Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy [J]. N Engl J Med, 1994, 330: 188-195
- [16] Volpe J. Neurology of the newborn. Philadelphia [M]. WB Saunders Company, 2008: 430-438
- [17] Yager JY. Animal models of hypoxic-ischemic brain damage in the newborn[J]. Semin Pediatr Neurol, 2004, 11: 31-46

·重要信息·

《分子影像学》第二版已正式出版发行

卜丽红¹ 戴薇薇²

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院医学影像科 150001 2 人民卫生出版社医药教育出版中心第四编辑室)

由哈尔滨医科大学附属第四医院申宝忠教授主编的《分子影像学》第二版(ISBN 978-7-117-13344-9/R·13345) 一书已于 2010 年 9 月 14 日由人民卫生出版社出版发行。《分子影像学》是国内第一分子影像学大型专著。对于分子影像学的基本概念、基本原理、基本方法 and 应用概况都有精彩而详细的论述,充分体现了国际分子影像学的最新进展。

《分子影像学》第二版由著名医学影像学家、中国工程院院士刘玉清教授和美国分子影像学专家、美国医学科学院院士 Sanjiv Sam Gambhir 教授亲自作序。编委会包括美国哈佛大学、斯坦福大学等国外知名院校 7 名专家作为国外编委,国内多家知名大学、研究中心学术带头人 13 名作为国内编委,还包括国内外共 40 名专家参与编写。

全书共计 130 余万字,收录图片 378 幅,共分基础篇和应用篇。

基础篇共分 10 章,主要介绍了分子影像学的发展简史,分子成像的相关概念、基本原理、基本技术和设备等,内容较第一版更为精准、完善,覆盖面更加宽泛。着重针对探针合成这一当前分子成像研究的技术瓶颈,纳入了材料学、生物学和化学等相关技术内容。

应用篇共分 7 章,着重介绍了分子影像学技术的最新进展和应用情况,并详细介绍了分子成像在肿瘤、中枢神经系统和心血管系统疾病诊断中的应用情况,重点阐述了分子成像在监测基因治疗、活体细胞示踪以及新药研发等方面的最新研究进展,并就分子影像学向临床转化所面临的问题进行了深入剖析。

本书内容系统详实,深入浅出,图文并茂,可读性强。可供医学影像学专业、临床专业学生使用,并可为临床各学科研究生、临床医师及其他相关生命科学的研究人员提供参考。

《分子影像学》精装本定价 260 元,全国各大书店有售。