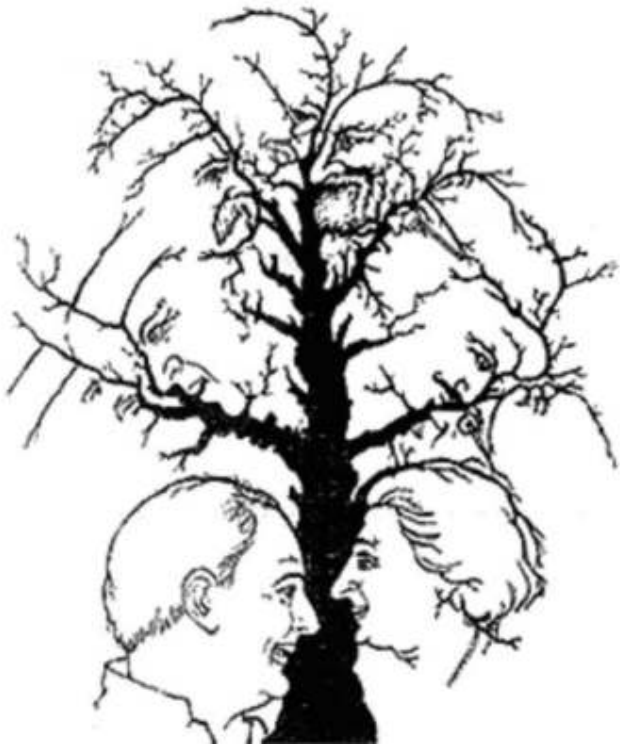
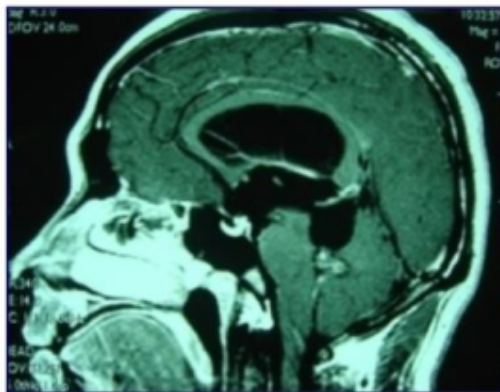
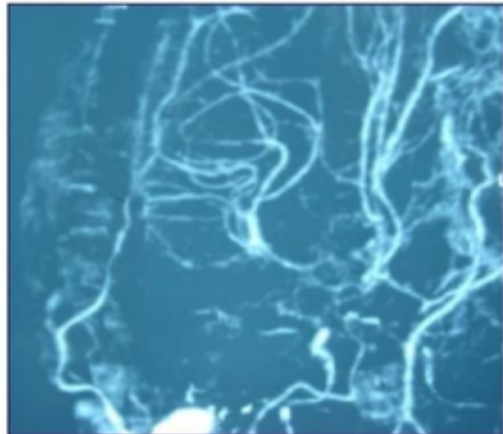
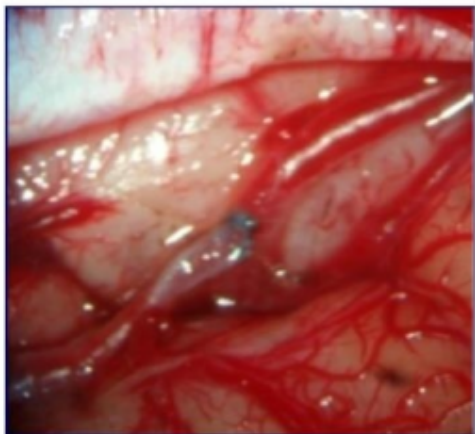


强啡肽与中枢神经系统损伤

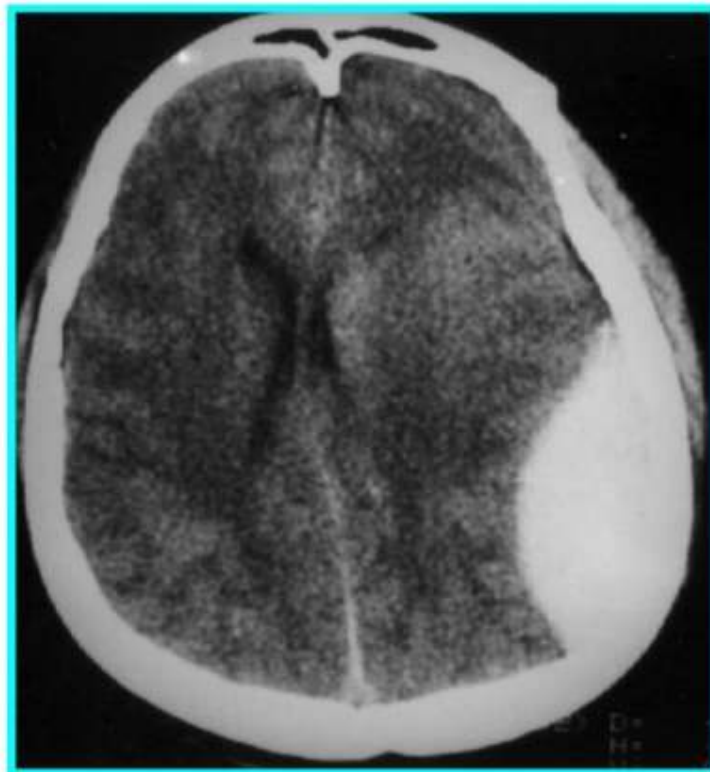
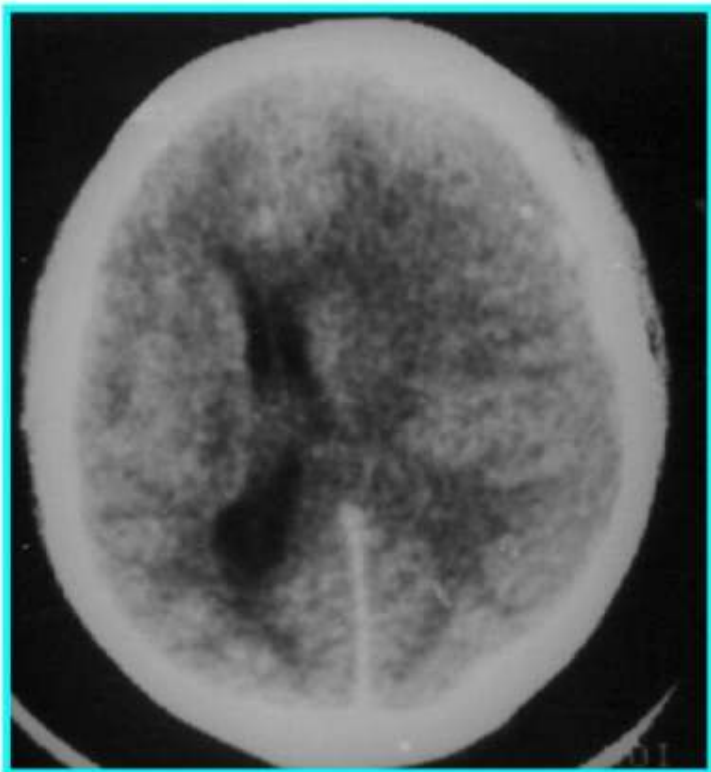


神经外科的急诊与择期手术

- 颅脑外伤——车祸、高处坠落、枪弹伤等
- 自发性颅内出血——高血压性脑出血、脑动静脉畸形(AVM)出血、动脉瘤破裂出血、烟雾病出血等
- 开颅脑肿瘤摘除术
- 脑血管重建术

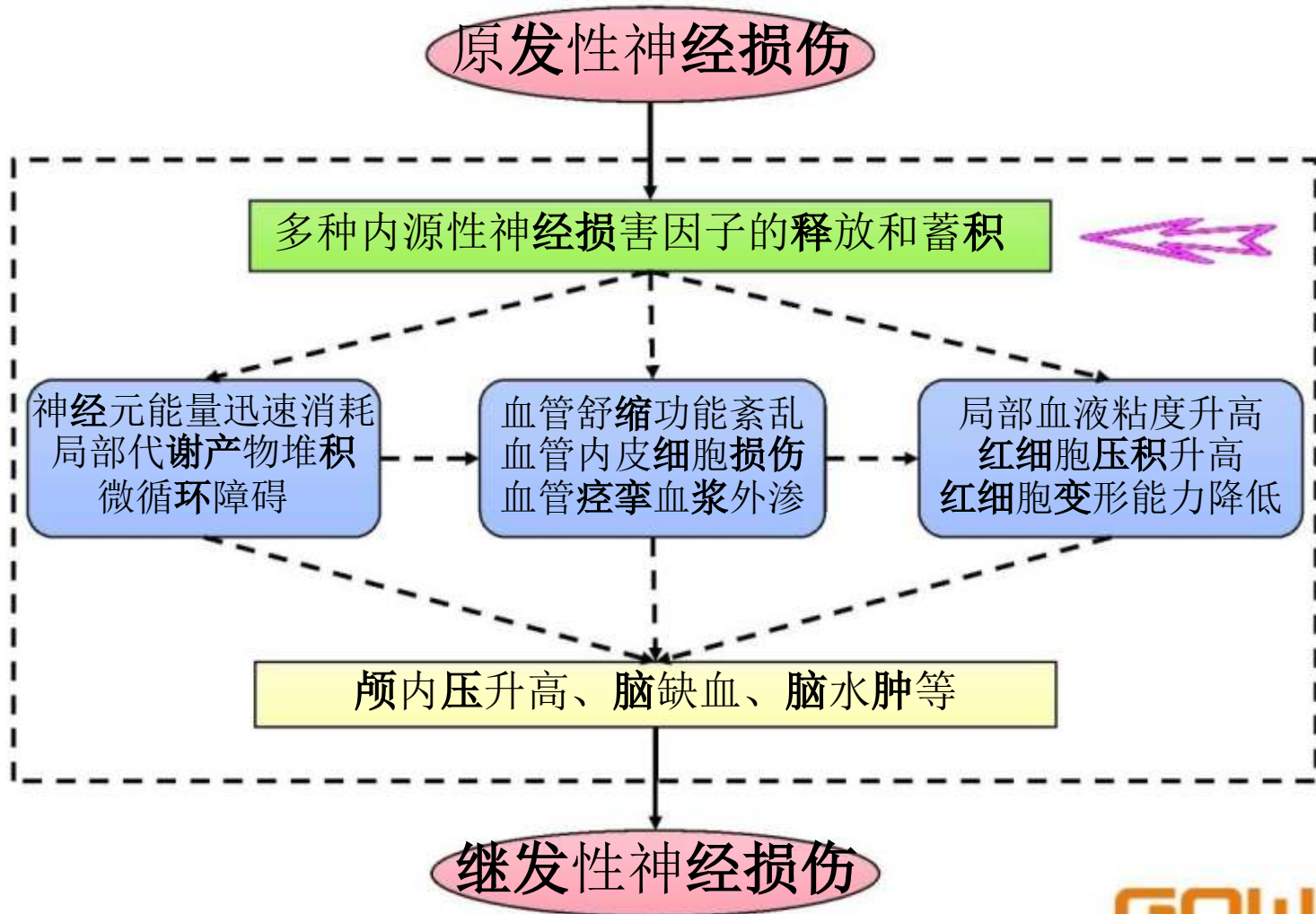


脑损伤后的动态观察



多种神经损害因子参与神经损伤的产生

瀑布级联反应



过量内阿片肽-强啡肽 是多种神经损害因子之一

- ◆ 内源性阿片肽 (Endogenous Opioid Peptides, EOP), 是中枢神经系统中广泛分布的一种神经多肽, 在机体正常水平下起着神经递质或阿片样作用。
- ◆ 80年代以来的实验研究表明, 过量内阿片肽与中枢神经系统损伤密切相关, 是一种神经损害因子。
- ◆ 近年研究表明主要是强啡肽 (Dyn) 参与损伤后继发性神经病理的不可逆改变。

强啡肽- κ 受体

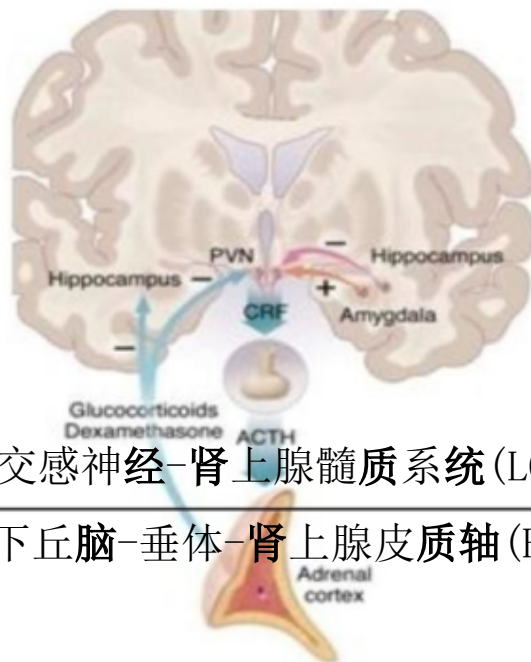
是参与神经损伤的主要阿片受体系统

不同阿片受体系统介导不同生理病理功能

内阿片肽	受体亚型	阿片肽的正常生理功能	过量阿片肽的病理功能
强啡肽 (Dyn)	κ 受体	镇痛、参与体温、感知和运动功能调节等	感知和运动功能障碍
β 内啡肽 (β -EP)	μ 受体	镇痛、参与呼吸功能调节等	呼吸功能障碍
脑啡肽 (ENK)	δ 受体	镇痛、参与心血管、免疫功能等	心血管功能等障碍

多种强烈应激时强啡肽过度释放

- 急性
颅脑损伤
- 急性
脊髓损伤
- 脑出血
- 缺血性
脑卒中
- 脑外科
手术



兴奋交感神经-肾上腺髓质系统 (LC/NE)
 和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (HPA)

大脑皮层、下丘脑、
 垂体前叶、纹状体、
 灰质、外侧网状结
 构、蓝斑、孤束核
 及脊髓背角等大量
 分泌强啡肽

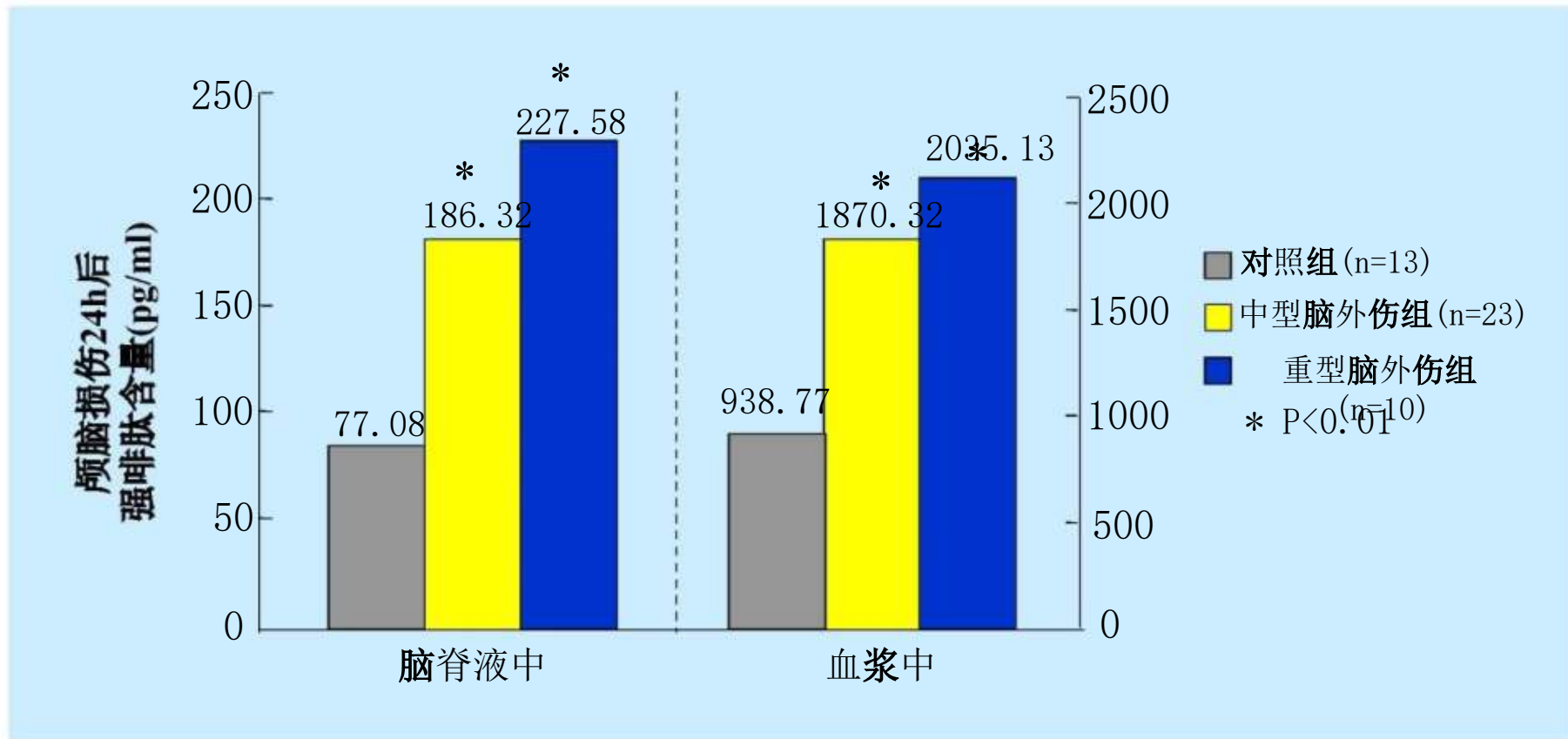
过量强啡肽是瀑布级联反应核心环节之一

强啡肽 兴奋性氨基酸 单胺类等



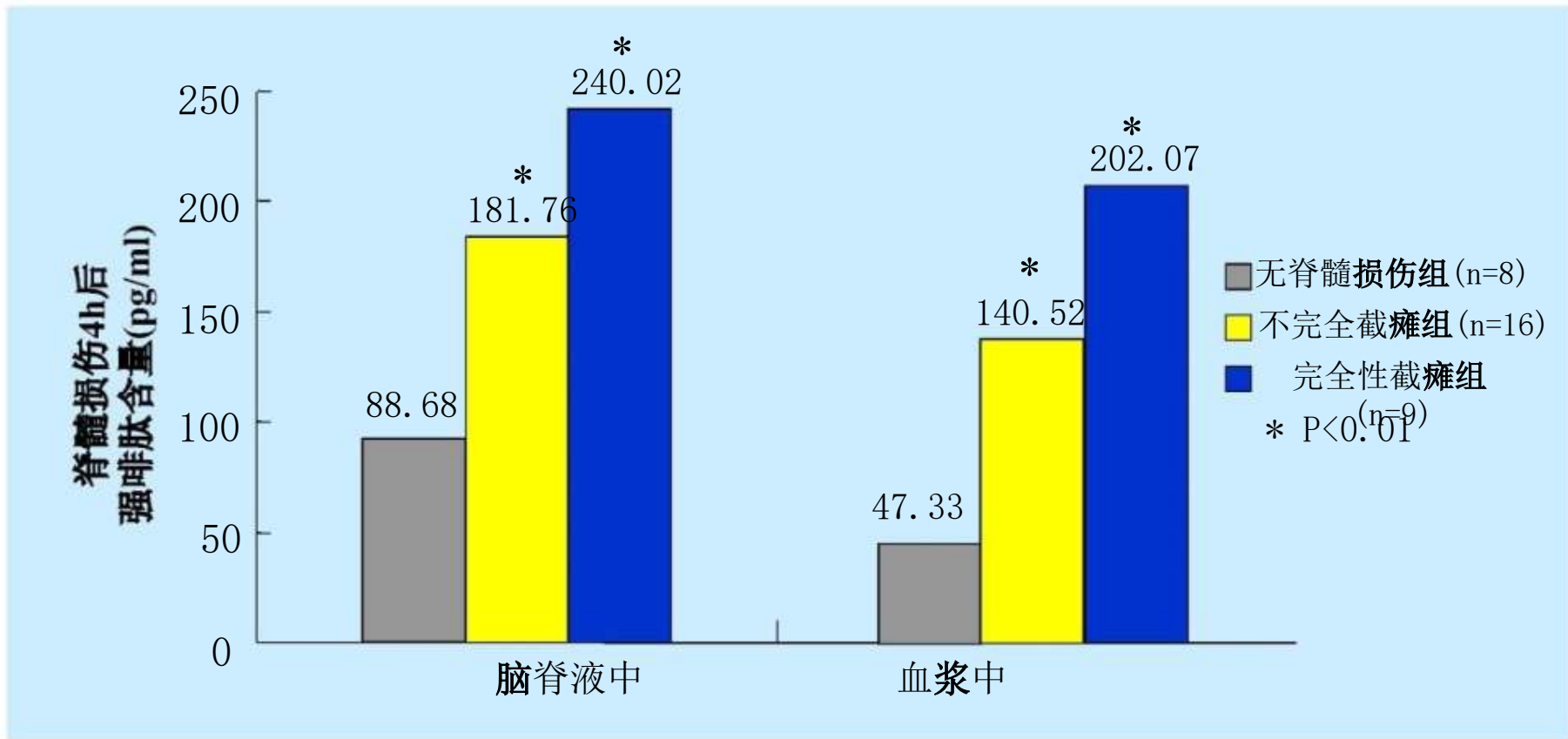
的释放，可阻断大量Ca²⁺内流和氧自由基的生成等一系列病理反应。

颅脑损伤程度与强啡肽含量成正比



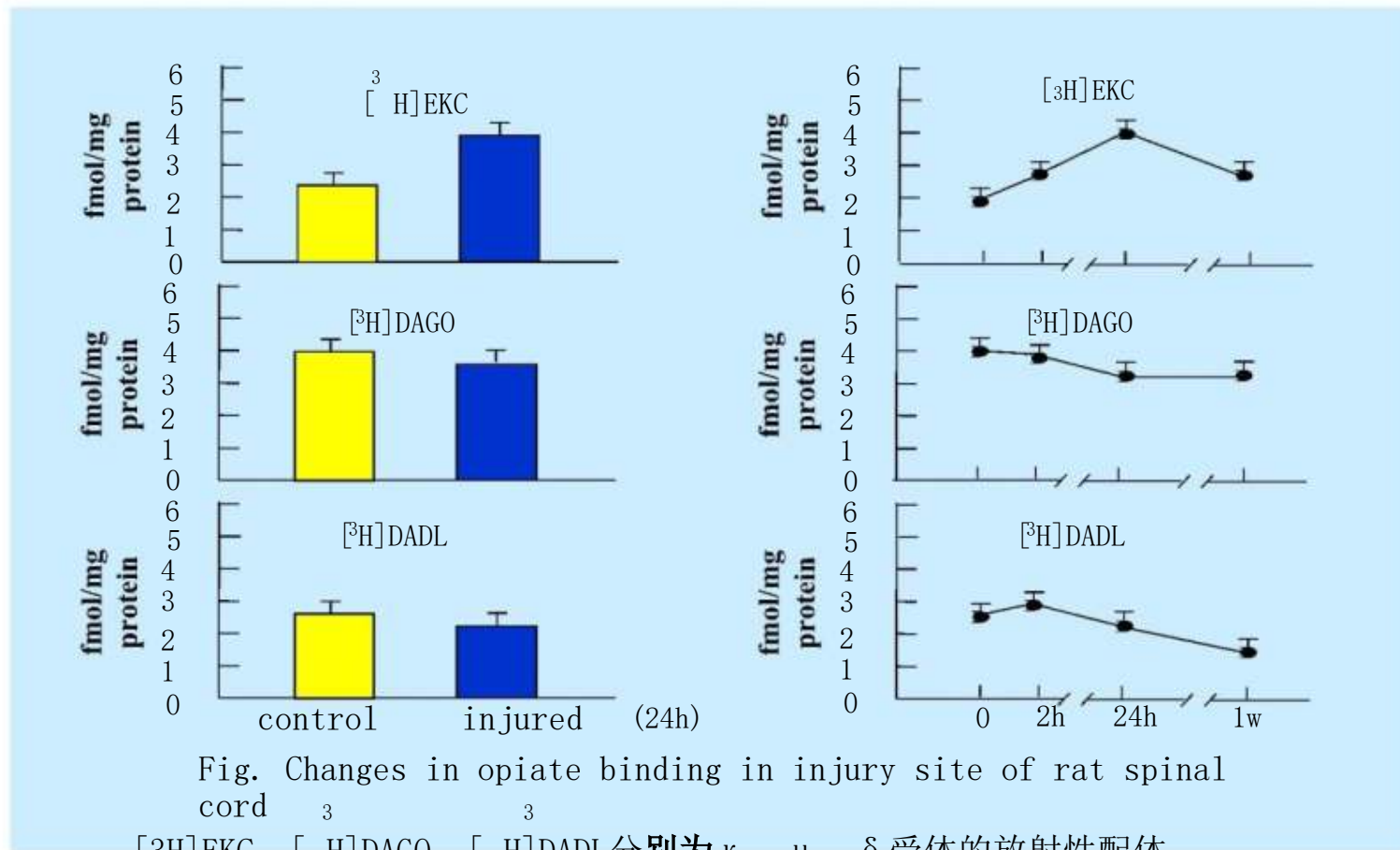
结论： 颅脑损伤越严重，强啡肽升高越明显，血浆中强啡肽含量变化可在一定程度上反映脑脊液中强啡肽含量的变化。

脊髓损伤程度与强啡肽含量成正比



结论：脊髓损伤越严重，强啡肽升高越明显，恢复至正常的时间越长，预后也越差。

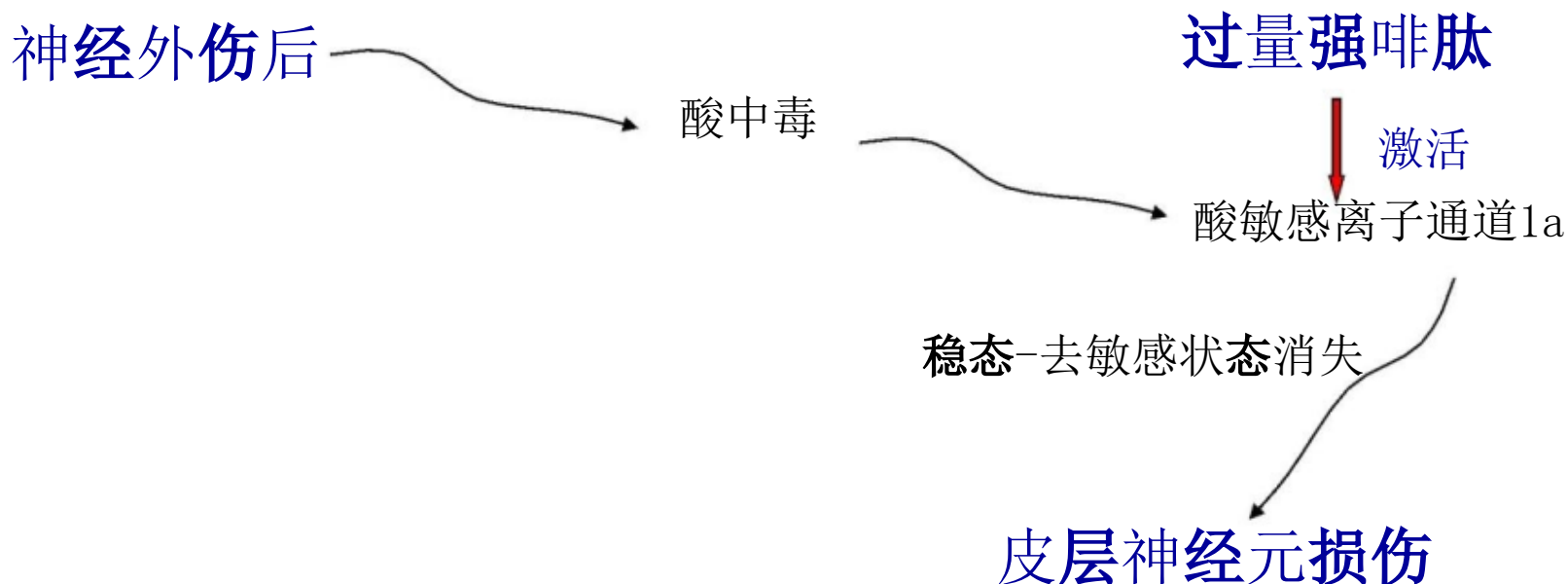
κ 受体是介导神经损伤的主要受体



结论：大鼠脊髓损伤后病灶部位仅κ受体上调，24h达峰值。

Dynorphin Opioid Peptides Enhance Acid-Sensing Ion Channel 1a Activity and Acidosis-Induced Neuronal Death

The Journal of Neuroscience(神经科学杂志), 2009. 29(45):14371-80



结论：神经外伤后，过量强啡肽可通过激活酸敏感离子通道，从而加重皮层神经元损伤的程度。

Topical application of dynorphin A antibodies attenuates neuronal nitric oxide synthase up-regulation, edema formation and cell injury following focal trauma to the rat spine.

Acta Neurochir Suppl (神经外科学报). 2006, 96:309-15.

结论

- 脊髓损伤后神经元内一氧化氮合成酶的上调可导致脊髓进一步受损；
- 强啡肽拮抗剂可降低一氧化氮合成酶的上调。

Antinociception and paralysis induced by intrathecal dynorphin A

J Pharmacol Exp Ther(药理学与实验治疗学杂志). 1985, 232: 27

结论

- 鞘内注射**强啡肽**后引起大鼠后肢**瘫痪**，注射5min内产生，15min时**出现最大效应**，24h**出现前角神经元死亡**，并有部分**动物死亡**。

Topical application of dynorphin A antiserum attenuates trauma induced alterations in spinal cord evoked potentials, microvascular permeability disturbances, edema formation and cell injury.
Amino Acids (氨基酸杂志). 2002, 23(1-3):273-81.

结论

- 鞘内注射**强啡肽**导致脊髓神经的缺血、**细胞死亡**、功能异常；
- 鞘内注射**强啡肽拮抗剂**可改善**损伤**脊髓的功能、消除**水肿**、和减少**神经元变化**。



Nalmefene
Hydrochloride Injection

Antibodies to dynorphin a attenuate closed head injury induced blood-brain barrier disruption, brain edema formation and brain pathology in the rat

Acta Neurochir Suppl(神经外科学报). 2010, 106:301-6

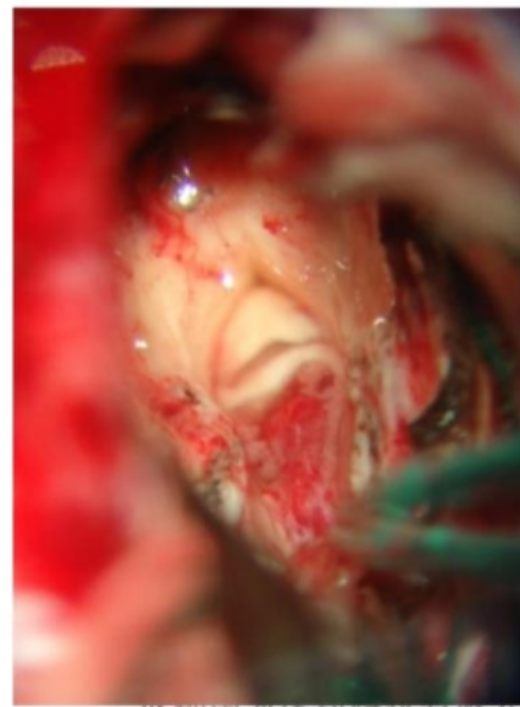
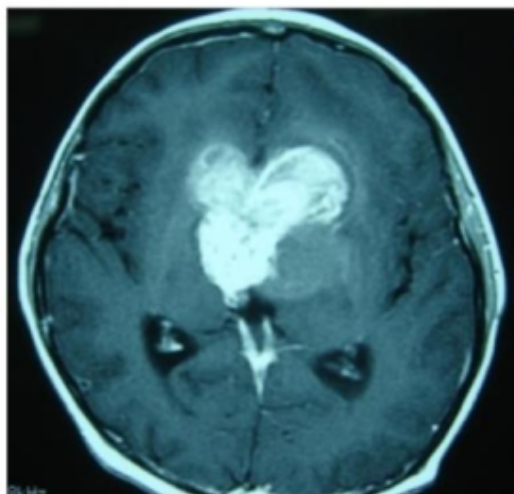
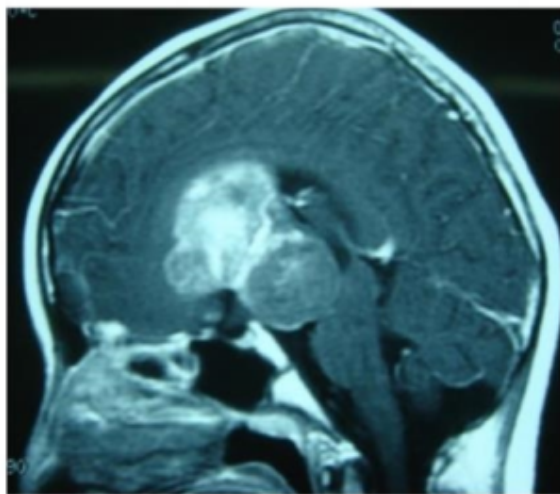
大鼠脑外伤实验发现:

- 强啡肽拮抗剂预处理/受伤后超早期应用, 可有效减轻脑水肿。

结论

➤ 强啡肽-κ受体系统——参与神经损伤

➤ 特异性κ受体拮抗剂——神经保护



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/686005124050010224>