

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2017.09.010

· 基础研究 ·

迷走神经电刺激对脑外伤昏迷大鼠意识及前额叶皮质 γ -氨基丁酸 b1 受体表达的影响

廖诚诚, 冯珍, 黄菲菲, 陈琴

[摘要] 目的 研究迷走神经电刺激(VNS)对脑外伤(TBI)昏迷大鼠的促醒效果及其机制。方法 168 只健康 Sprague-Dawley 大鼠随机分为空白组、TBI 组、拮抗剂组和 VNS 组, 每组 42 只。空白组不做任何处理, TBI 组、VNS 组、拮抗剂组撞击法复制脑外伤模型, 造模后昏迷至少 30 min 的大鼠入选。VNS 组予 VNS, 拮抗剂组侧脑室注射 Orexin A 受体 1 拮抗剂 SB334867 后加 VNS, TBI 组予假 VNS。分别于干预后 6 h、12 h、24 h 观察大鼠意识水平, 应用免疫组化、Western blotting 检测前额叶皮质 γ -氨基丁酸 b1 受体(GABA_b1R)表达水平。结果 最终空白组 42 只、TBI 组 11 只、拮抗剂组 13 只、VNS 组 28 只大鼠觉醒。Western blotting 显示, 干预后 12 h、24 h, GABA_b1R 蛋白表达 TBI 组>拮抗剂组>空白组>VNS 组($F=60.412$, $P<0.001$)。免疫组化显示, GABA_b1R 蛋白表达 TBI 组>拮抗剂组>VNS 组>空白组($H=15.121$, $P=0.002$), 但不同时间点无显著性差异($H=3.028$, $P=0.220$)。结论 VNS 可促 TBI 昏迷大鼠觉醒, 其促醒机制可能与 Orexin A 介导大鼠前额叶皮质 GABA_b1R 表达水平下调有关。

[关键词] 脑外伤; 昏迷; 迷走神经电刺激; 促醒; γ -氨基丁酸 b1 受体; 大鼠

Effect of Vagus Nerve Stimulation on Wake-promoting and Expression of γ -aminobutyric Acid b1 Receptor in Prefrontal Cortex of Coma Rats post Traumatic Brain Injury

LIAO Cheng-cheng, FENG Zhen, HUANG Fei-fei, CHEN Qin

Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China

Correspondence to FENG Zhen. E-mail: fengzhenly@sina.com

Abstract: Objective To investigate the wake-promoting effect of vagus nerve stimulation (VNS) on coma rats after traumatic brain injury (TBI), and the related mechanism. **Methods** A total of 168 healthy Sprague-Dawley rats were randomly divided into blank group, TBI group, antagonist group and VNS group, 42 rats in each group. The latter three groups were established TBI model with impact, and the rats in coma at least 30 minutes were included. VNS group accepted VNS, the antagonist group were injected intralateroventricularly Orexin A receptor 1 (OXR1) antagonist SB334867, and TBI group accepted sham VNS. Their behaviors were observed to determine the level of consciousness six, twelve and 24 hours after intervention, while the expression of γ -aminobutyric acid b1 receptor (GABA_b1R) in prefrontal cortex was detected with immunohistochemistry and Western blotting. **Results** There were 42 rats in the blank group, 11 rats in TBI group, 13 rats in the antagonist group, and 28 rats in VNS group awakened finally. The expression of GABA_b1R in prefrontal cortex ranged as TBI group, antagonist group, blank group and VNS group from more to less twelve and 24 hours after intervention under Western blotting ($F>60.412$, $P<0.001$), and it ranged as TBI group, antagonist group, VNS group and blank group under immunohistochemistry ($H=15.121$, $P=0.002$), with no significant difference among time points ($H=3.028$, $P=0.220$). **Conclusion** VNS can promote waking from coma in rats after TBI, which may relate with the decrease of GABA_b1R in prefrontal cortex that induced by Orexin A.

Key words: traumatic brain injury; coma; vagus nerve stimulation; wake-promoting; γ -aminobutyric acid b1 receptor; rats

[中图分类号] R651.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2017)09-1037-06

[本文著录格式] 廖诚诚, 冯珍, 黄菲菲, 等. 迷走神经电刺激对脑外伤昏迷大鼠意识及前额叶皮质 γ -氨基丁酸 b1 受体表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(9): 1037-1042.

CITED AS: Liao CC, Feng Z, Huang FF, et al. Effect of vagus nerve stimulation on wake-promoting and expression of γ -aminobutyric acid b1 receptor in prefrontal cortex of coma rats post traumatic brain injury [J]. Zhongguo Kangfu Lilun Yu Shijian, 2017, 23(9): 1037-1042.

基金项目: 国家自然科学基金项目(No.81260295)。

作者单位: 南昌大学第一附属医院康复医学科, 江西南昌市 330006。作者简介: 廖诚诚(1988-), 女, 汉族, 江西赣州市人, 硕士研究生, 主要研究方向: 神经康复。通讯作者: 冯珍, 女, 江西南昌市人, 教授, 主任医师, 主要研究方向: 神经康复。E-mail: fengzhenly@sina.com。

<http://www.cjrtponline.com>

脑外伤(trumatic brain injury, TBI)昏迷是世界范围内的重大健康与社会问题,更对患者本人及家庭造成巨大的经济负担^[1]。TBI 住院患者中,约 15% 出院时仍处昏迷状态^[2]。

目前,临床上用于 TBI 昏迷促醒的神经刺激方法包括经颅直流电刺激、经颅磁刺激、颈部脊髓硬膜外刺激、正中神经电刺激和深部脑刺激等^[3-4],但效果不明显或副作用大。近年来,迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)被认为具备促醒潜能^[5-6]。

VNS 是将电极缠绕在左侧颈部迷走神经上,通过脉冲发生器产生电流,刺激迷走神经,直接调节皮层重要区域的功能。VNS 被应用于许多神经精神疾病,特别是癫痫;VNS 还可用于改善心功能、认知功能,调节情绪等^[7]。

γ -氨基丁酸 b1 受体(γ -aminobutyric acid b1 receptor, GABAb1R)与意识抑制状态密切相关^[8-9],Orexin A 则在睡眠-觉醒状态转变中发挥关键作用^[10]。

本研究观察 VNS 对 TBI 昏迷的促醒作用,同时探究前额叶皮质 GABAb1R 及 Orexin A 是否参与 VNS 促醒机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

无特定病原体健康 Sprague-Dawley 大鼠 168 只,雌雄不限,体质量 250~300 g,由南昌大学动物科学部提供。室温控制在 23℃,自然光照,常规饲养,大鼠自由进食饮水。

大鼠编号 001~168,利用随机数字表分为 4 组,每组 42 只。空白组不做任何处理,TBI 组造模后予假 VNS 处理,VNS 组造模后予 VNS,拮抗剂组造模后侧脑室注射 Orexin A 受体 1 (Orexin A receptor 1, OXR1)拮抗剂 SB334867 并予 VNS。若实验过程中大鼠死亡,则选择新大鼠补充后继续实验。

大鼠饲养及实验遵守本地实验动物管理委员会相关规定。

1.2 主要仪器及试剂

ZS-BS 脑立体定位仪:北京众实迪科技发展有限公司。ES-420 电刺激仪:日本伊藤超短波株式会社。RM2015 切片机:LEICA 公司。5804-R 低温高速离心机:EPPENDORF 公司。ChemiDoc™ MP Bio-Rad 凝胶成像系统:北京博雅创新科技发展有限公司。CWB10 组织蛋白抽提试剂盒:北京康为世纪生物科技有限公司。抗 GABAb1R 抗体(ab131417)、免疫组

化用兔抗 GABAb1R 抗体(ab75239):ABCAM 有限公司。抗 β -actin 单克隆抗体(TA-09)、山羊抗大鼠 IgG (ZB-2305)、山羊抗兔 IgG (ZB-2301)及相关二抗:北京中杉金桥生物技术有限公司。SB334867:北京华夏远洋科技有限公司。Pro-light HRP 化学发光检测试剂、化学发光底物:天根生化科技有限公司。

1.3 造模

采用自由落体撞击法构建 TBI 动物模型^[11]。大鼠置玻璃标本缸内,注入乙醚 1~2 ml,1~1.5 min 后,大鼠出现软瘫,晃动标本缸大鼠无反应但有呼吸时,立即取出,麻醉成功。头顶部备皮消毒,切开并分离头顶部皮肤、骨膜,暴露顶骨;以颅顶冠状缝与人字缝交点为 midpoint,固定一铁制圆板。待 Sprague-Dawley 大鼠恢复后爪疼痛刺激反射时,将直径 10 mm、质量 400 g 圆柱形金属撞击锤从 40~44 cm 高度沿垂直金属杆自由下落,撞击铁质圆盘上。下落高度依据大鼠体质量整,金属杆每隔 1 cm 开口,以减少下落时管内空气阻力。30 min 后根据大鼠的感觉、运动情况^[12],将大鼠意识状态分 6 级:Ⅰ级,笼内正常活动;Ⅱ级,笼内活动减少;Ⅲ级,笼内活动减少,能站立但运动失调;Ⅳ级,翻正反射存在但不能站立;Ⅴ级,翻正反射消失,后爪疼痛反射存在;Ⅵ级,疼痛反射消失。大鼠 Ⅴ级、Ⅵ级持续至少 30 min 被认为是昏迷状态。

1.4 侧脑室注射 SB334867

拮抗剂组昏迷时间达 30 min,即造模成功后,立即侧脑室注射。大鼠 10% 水合氯醛 3 ml/kg 腹腔注射麻醉,俯卧位,头部固定于脑立体定位仪上,头顶皮肤剃毛消毒。正中切口,长约 1 cm。剥离颅骨上附属组织,清除颅骨表面血迹,暴露前囟,在前囟后 1.0 mm、中线旁开 1.5 mm,用牙科钻钻孔至硬脑膜,消毒针尖刺破硬脑膜,垂直插入约 4.5 mm,微量注射器以 2.5 μ l/min 速度注入 SB334867 溶液 5 μ l (SB334867 粉末 10 mg/kg 溶于 60:40 DMSO 中);留针 2 min 后拔针。缝合头皮,消毒后返笼。

1.5 VNS

拮抗剂组侧脑室注射完毕,VNS 组与拮抗剂组大鼠同时开始 VNS。大鼠仰卧位固定,清除颈毛。沿正中线在大鼠喉和胸骨之间开一个长 2.5~4 cm 切口,将胸骨舌骨肌与胸骨甲状肌用止血钳分离并固定;定位颈动脉鞘,固定颈部皮肤和肌肉,止血钳钝性分离左侧迷走神经 3~4 cm。打开电刺激仪,将电极连接到左

迷走神经。刺激参数：频率 20 Hz，脉宽 0.5 ms，电流 1.0 mA，开 30 s、关 5 min，循环 10 次，刺激总时间 5 min^[13]。移除电极，消毒伤口，缝合，放回笼内。

TBI 组行相同手术，但无电流输出。

1.6 观察指标

VNS 结束后 6 h、12 h、24 h 再次评定大鼠意识状态，大鼠出现翻正反射定义为觉醒。评定意识状态后大鼠立即 10% 水合氯醛过量灌注处死。取前额叶皮质，每组选 8 只用于 Western blotting 检测，6 只用于免疫组化检测。

1.6.1 Western blotting

冰面上分离前额叶皮质组织，蛋白抽提试剂盒提取蛋白，分装于小管后置于液氮罐内备用。每个样本取等量蛋白加入装载有 4×蛋白上样缓冲液的小管，蛋白质与缓冲液 3：1 混合，沸水煮 5 min；10% SDS 凝胶分离蛋白质，转移到聚乙烯二氟化物(PVDF)膜上；室温下用含 5% 牛奶的 TBST 溶液(150 mmol/L 氯化钠 150 ml、三羟甲基氨基甲烷盐酸 20 ml、0.1% Tween 20 ml，pH=7.4)封闭 4 h。加兔抗 GABA bR1 多克隆抗体(1：500)、鼠抗 β -actin 单克隆抗体 4℃过夜。TBST 洗膜 3 次，每次 10 min。加相应二抗，室温 1 h。TBST 洗膜 3 次，每次 10 min。加化学发光底物浸泡，使用分子成像仪量化条带蛋白。目的蛋白的灰度与 β -actin 灰度的比值作为 GABA bR1 的表达量。

1.6.2 免疫组化

生理盐水 100 ml 灌注，4%多聚甲醛 300~500 ml 灌注至组织变硬。取出大脑，切成 1.0×1.0×1.0 cm 小块，4%多聚甲醛固定 8 h，石蜡包埋，滑动切片机切成厚 40 μ m 薄片。脱蜡，3% H₂O₂ 室温浸泡抗原修复，山羊血清封闭，室温 20 min。滴加兔抗 GABA bR1 抗体(1：200)，4℃孵育过夜；PBS 漂洗，滴加生物素标记山羊抗兔 IgG，室温孵育 2 h，加辣根酶标记链霉卵白素 30 min。加显色剂，苏木精复染 1 min；清水冲洗，中性树胶封片，通风柜中晾干。400 倍显微镜下拍照，计算免疫组化(IHC)评分。

评分标准：A 代表阳性细胞数分级，0~1%=0、1%~10%=1、10%~50%=2、50%~80%=3、80%~100%=4；B 代表阳性细胞染色强度分级，0=阴性、1=弱阳性、2=阳性、3=强阳性；IHC=A×B^[14]。阳性染色表现为棕色或棕褐色的着色膜。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。GAB-

Ab1R 表达 Western blotting 结果满足方差齐性，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，行单因素方差分析；IHC 评分以秩值表示，采用 Kruskal-Wallis *H* 秩和检验。显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 意识状态

空白组 42 只觉醒，TBI 组大鼠 11 只觉醒，拮抗剂组 13 只觉醒，VNS 组 28 只觉醒。

2.2 Western blotting

VNS 后 6 h，前额叶皮质 GABA bR1 表达水平拮抗剂组>TBI 组>VNS 组>空白组，各 TBI 组与空白组相比有显著性差异($P<0.05$)；VNS 后 12 h 和 24 h，TBI 组>拮抗剂组>空白组>VNS 组，各组与 TBI 组相比有显著性差异($P<0.05$)，拮抗剂组与 VNS 组相比有显著性差异($P<0.05$)。见表 1。

表 1 Western blotting 各组不同时间点 GABA bR1 的表达 (相对表达量)

组别	n	6 h	12 h	24 h
空白组	8	0.917±0.132	1.222±0.278	1.074±0.140
TBI 组	8	2.925±0.652 ^a	2.437±0.253 ^a	2.392±0.296 ^a
拮抗剂组	8	2.932±0.202 ^a	2.291±0.179 ^{ab}	2.170±0.138 ^{ab}
VNS 组	8	2.459±0.417 ^a	1.018±0.325 ^c	0.692±0.060 ^{ac}
<i>F</i>		44.216	60.412	168.164
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注：a. 与空白组比较， $P<0.05$ ；b. 与 VNS 组比较， $P<0.05$ ；c. 与 TBI 组比较， $P<0.05$

2.3 免疫组化

前额叶皮质 GABA bR1 分布于细胞膜和细胞间隙(图 1)，各组间 GABA bR1 表达比较有非常显著性差异($P<0.01$)。见表 2。但不同时间点间无显著性差异($P>0.05$)。见表 3。

表 2 各组前额叶皮质 GABA bR1 表达

组别	n	IHC 评分
空白组	18	29.67
TBI 组	18	46.56
拮抗剂组	18	38.78
VNS 组	18	31.00

注： $H=15.121$ ， $P=0.002$

表 3 不同时间点前额叶皮质 GABA bR1 表达

时间	n	IHC 评分
6 h	24	39.75
12 h	24	37.29
24 h	24	32.46

注： $H=3.028$ ， $P=0.220$

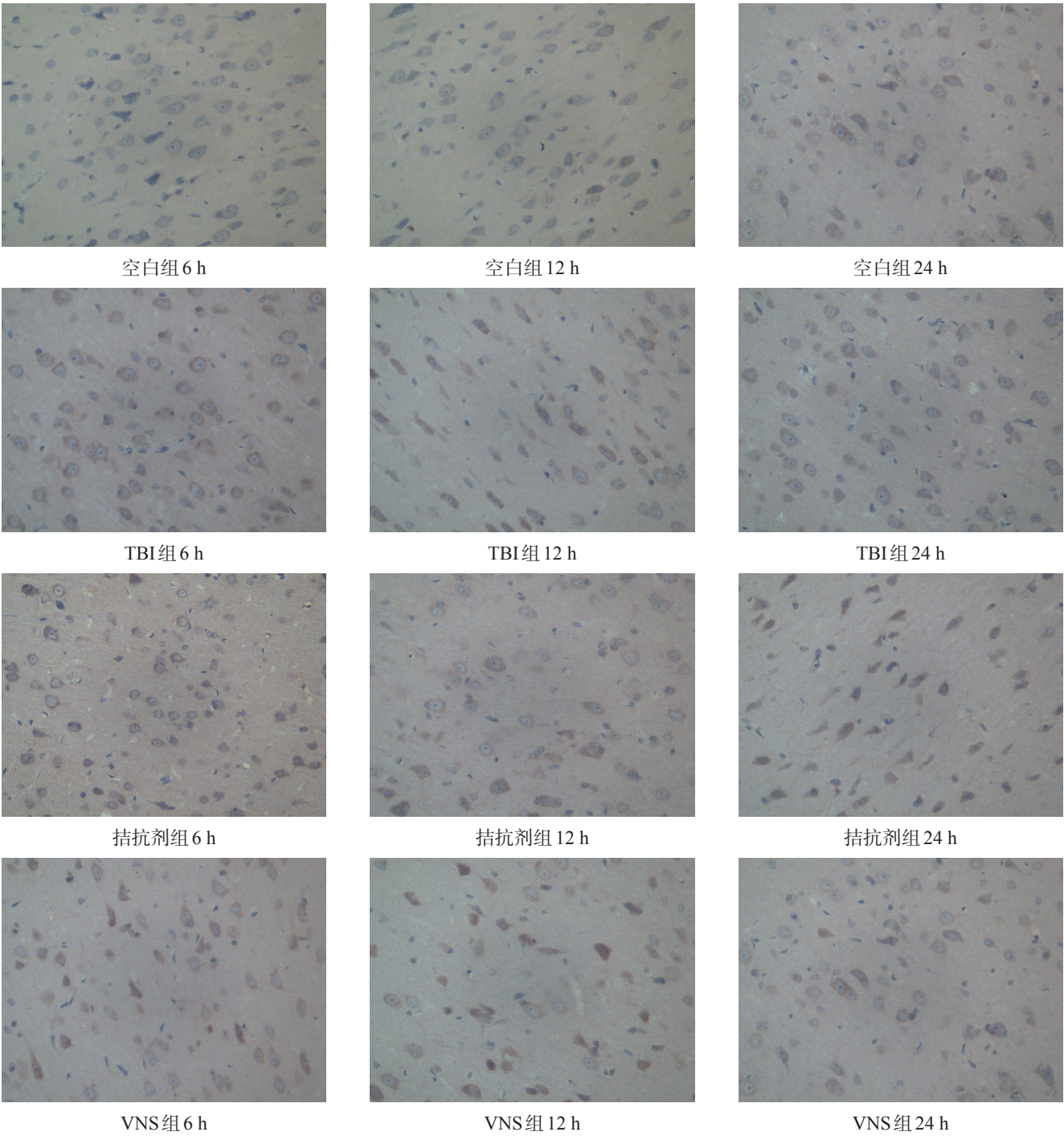


图1 前额叶皮质 GABA_B1R 在不同组别和时间点的表达(免疫组化染色, 400×)

3 讨论

迷走神经是混合型神经纤维, 在中枢广泛投射, 其传入纤维通过孤束核及其上行网状结构系统, 到达下丘脑、杏仁核、海马, 并弥散性投射至大脑皮质。该解剖特点可能是其治疗各类神经系统疾病的结构基础。

1997 年, 美国食品药品监督管理局批准 VNS 应用于治疗癫痫, 2005 年批准用于治疗抑郁。目前 VNS

也应用于治疗其他神经系统疾病, 如焦虑、偏头痛、帕金森病和阿尔茨海默病^[15-17]。Kumaria 等^[5]提出, VNS 也可用于治疗 TBI; 动物实验证实 VNS 可改善 TBI 预后, 增加大鼠认知及运动功能^[18-20]。VNS 对 TBI 动物可表现出抗水肿^[21]、保护神经元、减少血脑屏障破坏^[22]的效应, 还可降低炎症坏死因子及增加脑血流^[6,23]。在 VNS 在改善 TBI 后意识水平方面, 仅有个别报道^[6]。

本研究用动物实验探讨 VNS 对 TBI 昏迷的促醒作用及相关机制。电刺激参数参考 Shi 等^[6]的参数; Smith 等也用相同的 VNS 参数治疗 TBI^[24]。

研究发现, VNS 有促醒效果, 与董晓阳等^[25]实验结果一致。VNS 的促醒机理可能在于迷走神经在中枢神经系统投射广泛, 包括控制觉醒的重要区域, 如小脑、中缝背核、臂旁核、下丘脑、网状系统等^[26-27], VNS 通过激活这些区域促进昏迷大鼠觉醒; 同时, VNS 具有抗炎抗水肿作用^[5], 有利于大脑结构功能恢复, 促进觉醒。

本研究发现, TBI 后大鼠前额叶皮质 GABA_B1R 表达上调, VNS 干预后该 GABA_B1R 下调, VNS 的促醒作用可能与下调前额叶皮质 GABA_B1R 表达有关。GABA_BR 广泛分布于哺乳动物中枢神经系统^[28], 参与癫痫、焦虑、抑郁、伤害感、成瘾及睡眠等病理或生理过程^[29-30]; GABA_BR 还参与维持睡眠状态^[8-9]。VNS 下调这一抑制性递质受体, 使中枢趋于活跃, 有利于消除 TBI 后皮层抑制, 促进觉醒。

我们前期研究发现, VNS 的促醒与上调大鼠前额叶 Orexin A 有关。本研究显示, 当大鼠 Orexin A 被阻断后, VNS 下调 GABA_B1R 作用减弱。Orexin A 是下丘脑外侧区生成的小分子神经肽, 属兴奋性递质, 它对其他兴奋性神经元, 如单胺能及胆碱能神经元存在投射, 可调节其他神经递质分泌。Orexin A 在 TBI 昏迷促醒中可能起“开关”作用, 介导 VNS 下调 GABA_B1R, 从而促醒。

VNS 前需在颈部分离出迷走神经, 此过程引起大鼠呼吸道分泌物增多、呼吸不畅甚至窒息。后期将探索无创 VNS 的可能。本研究仅探讨了 VNS 对 TBI 昏迷大鼠前额叶皮质 GABA_B1R 表达的影响, 尚未涉及其他兴奋性递质表达。后期将进一步探索 VNS 促醒机制。

综上所述, VNS 可促 TBI 后昏迷的觉醒, 其机制可能与 Orexin A 介导下调大鼠前额叶皮质 GABA_B1R 表达有关。其具体的作用机制尚有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(8): 728-741.
- [2] Andriessen TM, Horn J, Franschman G, et al. Epidemiology, severity classification, and outcome of moderate and severe traumatic brain injury: a prospective multicenter study [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(10): 2019-2031.
- [3] Georgio Poulos M, Katsakiori P, Kefalopoulou Z, et al. Vegetative state and minimally conscious state: a review of the therapeutic interventions [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2010, 88(4): 199-207.
- [4] Neren D, Johnson MD, Legon W, et al. Vagus nerve stimulation and other neuromodulation methods for treatment of traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24(2): 308-319.
- [5] Kumaria A, Tolias CM. Is there a role for vagus nerve stimulation therapy as a treatment of traumatic brain injury? [J]. *Br J Neurosurg*, 2012, 26(3): 316-320.
- [6] Shi C, Flanagan SR, Samadani U. Vagus nerve stimulation to augment recovery from severe traumatic brain injury impeding consciousness: a prospective pilot clinical trial [J]. *Neurol Res*, 2013, 35(3): 263-276.
- [7] 宋璐, 刘爱华. 迷走神经刺激术在非癫痫领域的应用进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(17): 5191-5194.
- [8] Gmeiner F, Kołodziejczyk A, Yoshii T, et al. GABA(B) receptors play an essential role in maintaining sleep during the second half of the night in *Drosophila melanogaster* [J]. *J Exp Biol*, 2013, 216(Pt 20): 3837-3843.
- [9] Vienne J, Bettler B, Franken P, et al. Differential effects of GABA_B receptor subtypes, {gamma}-hydroxybutyric acid, and Baclofen on EEG activity and sleep regulation [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(42): 14194-14204.
- [10] de Lecea L, Huerta R. Hypocretin (orexin) regulation of sleep-to-wake transitions [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 16.
- [11] Feng Z, Zhong YJ, Wang L, et al. Resuscitation therapy for traumatic brain injury-induced coma in rats: mechanisms of median nerve electrical stimulation [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(4): 594-598.
- [12] Feng Z, Du Q. Mechanisms responsible for the effect of median nerve electrical stimulation on traumatic brain injury induced coma: orexin-A-mediated N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR1 upregulation [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(6): 951-956.
- [13] Jiang Y, Li L, Liu B, et al. PPAR γ upregulation induced by vagus nerve stimulation exerts anti-inflammatory effect in cerebral ischemia/reperfusion rats [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 268-275.
- [14] 陶玉, 尹海兵, 陈旭东, 等. UBE2C 基因在食管鳞癌中的表达及其临床意义[J]. *江苏医药*, 2016, 42(16): 1816-1818.
- [15] Zhou L, Lin J, Kui G, et al. Neuroprotective effects of vagus nerve stimulation on traumatic brain injury [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(17): 1585-1591.
- [16] Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(3): 493-500.

- [17] Vonck K, Raedt R, Naeyaerts J, et al. Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45: 63-71.
- [18] Hays SA. Enhancing rehabilitative therapies with vagus nerve stimulation [J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(2): 382-394.
- [19] Smith DC, Tan AA, Duke A, et al. Recovery of function after vagus nerve stimulation initiated 24 hours after fluid percussion brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23(10): 1549-1560.
- [20] Pruitt DT, Schmid AN, Kim LJ, et al. Vagus nerve stimulation delivered with motor training enhances recovery of function after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(9): 871-879.
- [21] Clough RW, Neese SL, Sherill LK, et al. Cortical edema in moderate fluid percussion brain injury is attenuated by vagus nerve stimulation [J]. *Neuroscience*, 2007, 147(2): 286-293.
- [22] Lopez NE, Krzyzaniak MJ, Costantini TW, et al. Vagal nerve stimulation decreases blood-brain barrier disruption after traumatic brain injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6): 1562-1566.
- [23] Bansal V, Ryu SY, Lopez N. Vagal stimulation modulates inflammation through a ghrelin mediated mechanism in traumatic brain injury [J]. *Inflammation*, 2012, 35(1): 214-220.
- [24] Labiner DM, Ahern GL. Vagus nerve stimulation therapy in depression and epilepsy: therapeutic parameter settings [J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115(1): 23-33.
- [25] 董晓阳,冯珍. 迷走神经电刺激对脑外伤昏迷大鼠前额叶皮质 5-羟色胺 2A 受体表达的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(4): 404-408.
- [26] Ansari S, Chaudhri K, AlMoutaery KA. Vagus nerve stimulation: indications and limitations [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(2): 281-286.
- [27] Ruffoli R, Giorgi FS, Pizzanelli C, et al. The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation [J]. *J Chem Neuroanat*, 2011, 42(4): 288-296.
- [28] Benke D, Zemoura K, Maier PJ. Modulation of cell surface GABAB receptors by desensitization, trafficking and regulated degradation [J]. *World J Biol Chem*, 2012, 3(4): 61-72.
- [29] 袁莲芳,陈果,侯丽,等. γ -氨基丁酸 B 受体与应激性防御反应研究现状 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(6): 521-523.
- [30] Black SW, Morairty SR, Chen TM, et al. GABAB agonism promotes sleep and reduces cataplexy in murine narcolepsy [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(19): 6485-6494.
- (收稿日期:2016-11-05 修回日期:2017-05-11)

中国知网研制成功《医院科研成果统计分析与评价数据库》

2017 年 7 月 20 日, 同方知网(CNKI)中国科学文献计量评价研究中心研发的《医院科研成果统计分析与评价数据库》召开了专家鉴定会。来自卫生和医疗主管部门、医院科研处、学会、协会等 18 个单位的 20 位专家参会, 并对该项成果给予高度评价, 认为其达到国内领先水平。

该数据库统计了全国 11,863 家医院(包括 1647 家三级医院、6357 家二级医院)及其 200 万名学者近 10 年的科研产出成果数, 并对其学术影响力进行了评价。统计的科研成果类型包括国内期刊发文、SCI 论文、国内会议和 ISTP 国际会议论文, 以及专利、基金和奖励等。除了统计成果数量以外, 该数据库还统计了期刊论文的被引频次、下载频次等影响力指标, 并发布了医院和学者的 h 指数、综合指数等综合评价指标。为了满足医院各科室及细分学科领域的评价需求, 数据库按临床科室情况设计了 28 个一级学科进行分类评价。

该数据库为医院科研绩效评价与管理提供了丰富、全面的统计数据。基于“科研结果管理”的理念, 该数据库发布了大量客观事实数据。主要用途可以概括为, 首先, 支持医院的学科发展水平评价。既能纵向比较各年各学科发展趋势, 又能横向与全国同学科医院发展水平进行对比分析, 从而知彼知己, 找准医院学科建设的重点方向。其次, 支持专家学者评价。该数据库对医院科研人员近 10 年的科研产出和学术影响力进行了全面统计分析, 方便医院了解和管理本院各科室学者, 也方便评估和寻找学科带头人和专家。第三, 支持学者成果的快捷汇总和统计, 把科研人员从整理自己成果的繁琐工作中解放出来。只需轻轻一点, 即可轻松完成科研成果及影响力数据的统计和导出!

《医院科研成果统计分析与评价数据库》网址: <http://www.pj.cnki.net/>, 欢迎咨询、订购。咨询电话: 010-82710850 82895056 转 8599, Email: aspt@cnki.net。