

引用本文:韩欣,丁晓玲,包蕊,等.维生素B12联合鼠神经生长因子对脑瘫幼鼠智力的改善作用及机制研究[J].安徽医药,2022,26(1):197-201.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.01.046.

◇ 药物与临床 ◇



维生素B12联合鼠神经生长因子对脑瘫幼鼠智力的改善作用及机制研究

韩欣,丁晓玲,包蕊,王馨,余涛

作者单位:青海省妇幼保健院药剂科,青海 西宁 810007

摘要: **目的** 观察维生素B12(VB12)联合鼠神经生长因子(MNGF)对脑瘫幼鼠智力的改善作用,并初步探讨其机制。**方法** 研究起止时间为2018年1—4月。选取14 d日龄Wistar大鼠72只,按系统随机抽样取48只建模,余24只随机分为假手术组和对照组。将建模成功的大鼠随机分为模型组、VB12组、MNGF组、VB12+MNGF组,假手术组仅做切口左侧颈动脉暴露后缝合,对照组无操作。VB12组神经外膜下注射VB12注射液1 mL/100 g,每天1次;MNGF组给予MNGF注射液(以无菌生理盐水配置,终浓度为2 mg/100 mL)1 mL/100 g体质量神经外膜下注射,每天1次;VB12+MNGF组注射VB12、MNGF,其余三组仅注射无菌生理盐水,维持3周。比较各组一般情况变化,Y迷宫实验结果,神经元凋亡指数(AI),脑组织天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(Pro-Caspase3)、脑组织天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase3)蛋白表达。**结果** 对照组大鼠正常饮食、排便且日常活动正常,体质量逐渐增长,假手术组手术后精神萎靡、食欲不佳,后逐渐好转并恢复正常,其余四组均有异常,VB12组、MNGF组、VB12+MNGF组干预后情况均好转;Y迷宫实验正确次数从多到少依次为对照组(19.58±2.07)、VB12+MNGF组(17.25±2.18)、MNGF组(13.13±1.76)、VB12组(10.33±1.28)、模型组(7.29±1.14);平均开灯至逃至安全区所用时间从长到短依次为模型组(98.67±9.96)s、VB12组(90.24±9.41)s、MNGF组(71.32±8.75)s、VB12+MNGF组(52.45±7.66)s、对照组(30.04±3.71)s;大脑皮质神经细胞AI、脑皮质中央前回区组织Caspase-3的蛋白表达从高到低依次为模型组(18.55±2.47)%, (0.742±0.043)、VB12组(15.62±2.13)%, (0.475±0.012)、MNGF组(11.34±2.02)%, (0.336±0.010)、VB12+MNGF组(5.71±0.78)%, (0.248±0.009)、对照组(0.95±0.13)%, (0.149±0.008)。各组幼鼠Y迷宫实验正确次数、平均开灯至逃至安全区所用时间、大脑皮质神经细胞凋亡指数(AI)、脑皮质中央前回区组织天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(Caspase3)蛋白比较均差异有统计学意义($P < 0.05$),各组脑组织Pro-Caspase3蛋白表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。除对照组与假手术组均相近,其余每两组差异有统计学意义($P < 0.05$);**结论** 对脑瘫幼鼠实施VB12联合MNGF干预能够显著改善一般状况和智力,减少神经元凋亡,推测很可能是通过抑制Pro-Caspase3的水解、下调Caspase3的表达实现的。

关键词: 脑性瘫痪; 维生素B12; 鼠神经生长因子; 智力; 机制; 大鼠,Wistar

Effect and mechanism of vitamin B12 combined with mouse nerve growth factor on intelligence improvement of young rats with cerebral palsy

HAN Xin,DING Xiaoling,BAO Rui,WANG Xin,YU Tao

Author Affiliation:Department of Pharmacy, Qinghai Maternal and Child Health Hospital, Xining, Qinghai 810007, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of vitamin B12 (VB12) combined with mouse nerve growth factor (MNGF) on intelligence improvement of young rats with cerebral palsy and explore its mechanism.**Methods** The study started and ended from January to April 2018. A total of 72 Wistar rats aged 14 days old were selected and 48 rats were randomly selected for modeling. The remaining 24 rats were randomly divided into sham operation group and control group. The rats were randomly divided into model group, VB12 group, mNGF group and VB12 + mNGF group. The control group had no operation. In the VB12 group, 1 mL / 100g of VB12 was injected under the ependyma once a day. In the mNGF group, 1 mL/100g of mNGF (prepared with sterile normal saline, with the final concentration of 2 mg/100 mL) was injected under the ependyma once a day. The VB12 + mNGF group was injected with VB12 and mNGF. The other groups were injected with sterile saline, lasting for 3 weeks. The changes of general situation, the Y maze test results, cerebral cortex apoptosis indexes (AI), the expressions of Pro-Caspase3, Caspase3 proteins in brain tissues were compared.**Results** The rats in the control group were normal in dieting, urination and daily activities. The rats in the sham operation group had mental depression and poor appetite after operation, and then gradually improved and returned to normal. The other four groups had abnormalities. After intervention, the situation in the VB12 group, the MNGF group and the VB12 + MNGF group improved. Correct number of Y-maze test was (19.58±2.07) in the control group, (17.25±2.18) in the VB12+MNGF group, (13.13±1.76) in the MNGF group, (10.33±

1.28) in the VB12 group, and (7.29±1.14) in the model group. The average time from light on to escape to safety area was (98.67±9.96)s in the model group, (90.24±9.41)s in the VB12 group, (71.32±8.75)s in the MNGF group, (52.45±7.66)s in the VB12+MNGF group, and (30.04±3.71)s in the model group. Cerebral cortical neurons AI and Caspase3 protein in brain tissues were (18.55±2.47)% and (0.742±0.043) in the control group, (15.62±2.13)% and (0.475±0.012) in the VB12 group, (11.34±2.02)% and (0.336±0.010) in the MNGF group, (5.71±0.78)% and (0.248±0.009) in the VB12+MNGF group, and (0.95±0.13)% and (0.149±0.008) in the model group. There were significant differences in the correct number of Y-maze test, the average time from light on to escape to safety area, cerebral cortical neurons AI and Caspase3 protein in brain tissues among the groups ($P < 0.05$), of which the control group were similar to the sham operation group, and there were significant differences between the other two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression of Pro-Caspase 3 protein in the brain tissues among the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** VB12 combined with MNGF intervention can significantly improve general condition and intelligence, reduce apoptosis of cerebral cortex neurons, presumably through inhibiting the hydrolysis of Pro-Caspase3 and down regulating the expression of Caspase3.

Key words: Cerebral palsy; Vitamin B12; Mouse nerve growth factor; Intelligence; Mechanism; Rats, wistar

脑瘫是一类中枢神经障碍综合征,病人主要有运动障碍和智力低下表现。流行病学资料显示^[1],我国脑瘫患儿发病率较高,约为5.5%~7.8%,位居世界前列。脑瘫可给家庭和社会造成沉重的负担,对病人也有长远、严重的影响^[2]。鼠神经生长因子(MNGF)属于一种脑神经营养药物,在脑瘫患儿中常用,且有一定效果^[3];维生素B12(VB12)则可促进脑神经发育,促使婴幼儿中枢神经系统正常发展,且既往有研究证实缺乏VB12是神经系统疾病发生的危险因素^[4-5]。基于此,2018年1—4月进行本研究,尝试将两者联用于脑瘫幼鼠中,期待能增强疗效。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 72只Wistar大鼠,体质量范围10~20 g,体质量(15.23±2.12)g,2周龄,雌性36只、雄性36只,清洁级,购自上海凯学生物科技公司,许可证号为SCXK(沪)2020-0211。饲养环境与条件:25~27℃、30%~55%相对湿度、光照和黑暗各12 h交替、分笼饲养、标准饲料、自由进食饮水。本研究符合一般动物实验伦理学原则。

1.1.2 主要试剂及仪器 VB12注射液购自新乡市常乐制药有限责任公司;MNGF注射液购自未名生物医药有限公司;原位末端凋亡法(TUNEL)试剂盒购自美国Roche公司;兔抗鼠天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白前酶-3(Pro-Caspase3)、脑组织天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase3)单克隆抗体(一抗,放大倍数为1:1 000)、山羊抗兔Pro-Caspase3、Caspase3多克隆抗体(二抗,放大倍数为1:10 000)均购自美国Santa Cruz公司。

XR-XY1032型Y迷宫购自上海欣软信息科技有限公司;XBS-03S型密闭缺氧箱购自杭州艾普仪器设备有限公司;CX41-12C02型光学显微镜购自日本Olympus公司;JYH27020型电泳仪购自北京中慧天诚科技有限公司;MICROPLUSER型电转仪购自美国Bio-rad公司;JS-680D型凝胶成像分析系统购

自上海迪图生物科技公司。

1.2 方法

1.2.1 造模 系统随机抽样法取48只建模,余24只按系统随机抽样分为假手术组和对照组。具体:取建模幼鼠,乙醚吸入麻醉并固定。消毒颈部皮肤,切开左侧皮肤暴露颈动脉并用0号丝线结扎,缝合皮肤切口,预防感染,并将其置于恒温水浴容器中37℃、2 h。然后置于密闭缺氧箱,通入氧气与氮气混合气体,两者体积分数分别为8%、92%,速度1 L/min,时间2 h。将Longa评分为2~3分者记为造模成功^[6]。假手术组仅做切口左侧颈动脉暴露后缝合,对照组不给予任何干预。将建模成功的大鼠随机分为模型组、VB12组、MNGF组、VB12+MNGF组。

1.2.2 配药和给药 VB12注射液和MNGF注射液均采用无菌生理盐水配置,终浓度分别为70 mg/100 mL、2 mg/100 mL。VB12组神经外膜下注射VB12注射液1 mL/100 g体质量,MNGF组同法予以MNGF注射液1 mL/100 g体质量,VB12+MNGF组同法先后给予VB12注射液1 mL/100 g体质量、MNGF注射液1 mL/100 g体质量,其余各组均同法予以等量无菌生理盐水,每天1次,维持3周。

1.2.3 一般情况观察 观察各组饮食、大小便、睡眠、日常活动、体质量等。

1.2.4 智力检测 给药完成后次日检测,上下午各采用Y迷宫实验测定10次,参数:电压50~60 V,延时5 s。首先适应训练3~5 min,随意变换安全区域。电击大鼠,使其逃到安全区域,打开灯光并持续10~15 s。将此时所在支臂定为正式检测的起始位置,记录正确次数、开灯至逃至安全区所用时间。

1.2.5 神经元凋亡指数(AI)检测 完成智力检测后处死大鼠,迅速剥取脑皮质以福尔马林溶液固定后脱水、包埋、切片(层厚4 μm)。脱蜡后水化,流动水漂洗。0.1% TritonX100溶液浸泡8 min,流水冲洗后换用PBS缓冲液冲洗。滴加标记混合物50 μL,

阴性对照仅滴加稀释液, 37 ℃、60 min。PBS缓冲液冲洗, 封片, 采用图像分析系统计算神经元 AI。

1.2.6 蛋白表达检测 同上操作获取脑皮质中央前回区组织, 采用蛋白免疫印迹法(WB)检测: 组织匀浆、裂解后提取总蛋白, 上样每孔 20 μg, 凝胶电泳。转膜 120 min, 脱脂奶粉封闭 2 h。滴加一抗, 4 ℃摇床孵育, 次日滴加二抗, 常温孵育。2 h 后曝光、显影和定影, 凝胶成像软件分析 Pro-Capase3、Capase3 蛋白的相对表达量。

1.3 观察指标 观察各组大鼠一般情况、Y 迷宫实验正确次数和平均开灯至逃至安全区所用时间, 神经元 AI, 脑组织 Pro-Capase3、Capase3 蛋白表达。

1.4 统计学方法 用 SPSS 25.0 版检验。计量资料 $\bar{x} \pm s$ 采用单因素方差分析和 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般情况变化 造模期间共有 10 只大鼠死亡, 余 38 只大鼠根据系统随机抽样法分为四组, 剔除给药期间意外死亡大鼠, 模型组余 7 只、VB12 组余 9 只、MNGF 组余 8 只、VB12+MNGF 组余 8 只, 另对照组与假手术组各 12 只大鼠。对照组大鼠正常饮食、排便, 且日常活动正常, 精神状态佳, 体质量逐渐增长, 假手术组手术后精神萎靡、食欲不佳, 后逐渐好转并恢复正常。其余四组建模后大鼠均精神萎靡、睡眠较差、活动减少、食欲不佳、体质量下降, VB12 组、MNGF 组、VB12+MNGF 组干预后状态均有所好转, 而模型组状态均无好转, 且有部分大鼠出现拒食、步态不稳、抽搐等表现。

2.2 Y 迷宫实验结果 各组幼鼠 Y 迷宫实验正确次数、平均开灯至逃至安全区所用时间比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组和假手术组比较, 模型组正确次数减少, 平均开灯至逃至安全区所用时间延长 (均 $P < 0.05$); 与模型组比较, VB12 组、MNGF 组、VB12+MNGF 组正确次数均增多, 平均开灯至逃至安全区所用时间均缩短 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

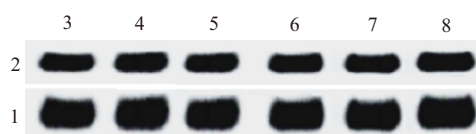
2.3 神经元 AI 与脑组织 Pro-Capase3、Capase3 蛋白表达比较 各组神经元 AI 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组和假手术组比较, 模型组神经元 AI 升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, VB12 组、MNGF 组、VB12+MNGF 组神经元 AI 均下降 ($P < 0.05$)。各组脑组织 Pro-Capase3 蛋白表达, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 1。各组脑组织 Caspase3 蛋白表达比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组和假手术组比较, 模型组脑组织 Caspase3 蛋白表达升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, VB12 组、MNGF 组、VB12+MNGF 组脑组织 Caspase3 蛋白表达均下降 ($P < 0.05$), 见图 2, 表 2。

表 1 各组幼鼠 Y 迷宫实验结果比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	正确次数	平均开灯至逃至安全区所用时间/s
对照组	12	19.58±2.07	30.04±3.71
假手术组	12	19.25±2.16	29.52±3.89
模型组	7	7.29±1.14 ^{①②}	98.67±9.96 ^{①②}
VB12 组	9	10.33±1.28 ^③	90.24±9.41 ^③
MNGF 组	8	13.13±1.76 ^③	71.32±8.75 ^③
VB12+MNGF 组	8	17.25±2.18 ^③	52.45±7.66 ^③
<i>F</i> 值		136.93	203.74
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

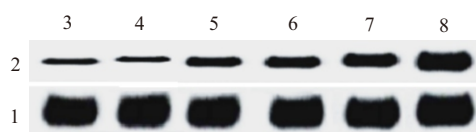
注: MNGF 为鼠神经生长因子, VB12 为维生素 B12。

①与对照组比较, $P < 0.01$ 。②与假手术组比较, $P < 0.01$ 。③与模型组比较, $P < 0.01$ 。



注: 1—β-肌动蛋白(β-actin); 2—天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(Pro-Caspase3); 3—对照组; 4—假手术组; 5—VB12+MNGF 组; 6—MNGF 组; 7—VB12 组; 8—模型组。

图 1 各组幼鼠脑组织 Pro-Caspase3 蛋白表达检测



注: 1—β-肌动蛋白(β-actin); 2—天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase3); 3—对照组; 4—假手术组; 5—VB12+MNGF 组; 6—MNGF 组; 7—VB12 组; 8—模型组。

图 2 各组幼鼠脑组织 Caspase3 蛋白表达检测

表 2 各组幼鼠神经元 AI 与脑组织 Pro-Capase3、Capase3 蛋白表达比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	神经元 AI/%	Pro-Capase3 蛋白表达	Caspase3 蛋白表达
对照组	12	0.95±0.13	0.754±0.015	0.149±0.008
假手术组	12	0.99±0.15	0.746±0.018	0.151±0.009
模型组	7	18.55±2.47 ^{①②}	0.742±0.016	0.742±0.043 ^{①②}
VB12 组	9	15.62±2.13 ^③	0.750±0.019	0.475±0.012 ^③
MNGF 组	8	11.34±2.02 ^③	0.752±0.020	0.336±0.010 ^③
VB12+MNGF 组	8	5.71±0.78 ^③	0.749±0.018	0.248±0.009 ^③
<i>F</i> 值		179.36	0.29	414.34
<i>P</i> 值		<0.001	0.714	<0.001

注: ①与对照组比较, $P < 0.01$ 。②与假手术组比较, $P < 0.01$ 。③与模型组比较, $P < 0.01$ 。

3 讨论

3.1 本研究的意义 VB12 对促进婴幼儿智力发展有积极作用, 且有报道表明脑瘫病儿的血清 VB12 水平下降^[7]。也有研究选取痉挛性脑瘫病儿采用

VB12和MNGF联合治疗发现其效果优于单纯MNGF治疗者,证实VB12可辅助治疗痉挛性脑瘫^[8]。MNGF则是维持神经元代谢、促进受损的神经元恢复的必需活性因子,还可促使神经元分化,增强中枢神经系统功能,且有报道显示MNGF可提高脑瘫病儿的智力,增强其日常生活能力,对促进其运动功能恢复也有积极作用^[9]。结合上述报道和分析,推测VB12联合MNGF可增强脑瘫疗效,这也是本研究的基础。

3.2 本研究各组一般状况比较分析 本研究显示,干预后对照组大鼠一般情况正常,假手术组也逐渐恢复正常,其余四组均精神萎靡、食欲不振,且模型组状态均无好转,甚至部分大鼠出现拒食、步态不稳、抽搐等表现,VB12组、MNGF组、VB12+MNGF组状况在干预后均改善,VB12+MNGF组与假手术组最为接近,提示VB12、MNGF注射均可减轻脑瘫对幼鼠的影响,且两者联合作用更佳。脑瘫可出现脑萎缩、脑室扩大、脑组织软化等病理改变,且脑皮质神经元有不同程度的变性、坏死,脑白质发育障碍,再加上海马区损伤等均可损害智力^[10-11]。既往报道证实,VB12缺乏可影响脑神经再生及功能代偿,而补充VB12可增强损伤的脑神经元的自我修复能力,还可促进神经纤维髓鞘化,确保中枢神经网络功能恢复正常^[12-13]。此外MNGF可改善智力^[14],结合既往研究归纳其作用机制包括:①MNGF能够上调大鼠梗死区周围和海马区缺血脑组织中脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF),增强受损的神经元的自我修复能力;②MNGF可上调脑损伤新生大鼠海马区脑缺血组织中血管内皮生长因子(VEGF)及神经丝蛋白(NFP)的表达,改善神经功能;③MNGF能够促进脑损伤大鼠突起生长^[15-17]。故而VB12联合MNGF对脑瘫幼鼠有显著疗效。

3.3 本研究Y迷宫实验结果比较分析 本研究还显示,在正确次数上,四组建模后大鼠均少于对照组和假手术组,且VB12+MNGF组>MNGF组>VB12组>模型组,均差异有统计学意义($P<0.05$);在平均开灯至逃至安全区所用时间上,四组建模后大鼠均长于对照组和假手术组,且VB12+MNGF组<MNGF组<VB12组<模型组,均差异有统计学意义($P<0.05$),上述结果可知VB12和MNGF均可增强脑瘫幼鼠的智力,且两者联合的作用更佳。

3.4 本研究各组大鼠神经元AI、相关基因与蛋白表达比较分析 本研究中还发现,各组大鼠神经元AI差异有统计学意义($P<0.05$),四组建模后大鼠神经元AI均高于对照组和假手术组,且VB12+MNGF组<MNGF组<VB12组<模型组,均差异有统计学意义($P<0.05$),可知脑瘫幼鼠神经元凋亡最严重,给予

VB12、MNGF干预后能够减少神经细胞凋亡,而VB12联合MNGF干预的效果更佳。

本研究各组脑组织Pro-Caspase3均相近,而Caspase3蛋白差异有统计学意义($P<0.05$),四组建模后大鼠大脑脑皮质中央前回区组织Caspase3蛋白表达均高于对照组和假手术组,且VB12+MNGF组<MNGF组<VB12组<模型组,差异有统计学意义($P<0.05$),可知VB12、MNGF均可抑制脑瘫幼鼠脑组织Pro-Caspase3的水解程度,下调Caspase3蛋白表达,且VB12联合MNGF的效果均最佳。

Pro-Caspase3是Caspase3蛋白的水解前物质,能够通过蛋白酶解活化,而活化的Caspase3能够将细胞内底物迅速清除,执行凋亡程序^[18]。Caspase3是Caspase依赖途径中的关键物质,属于脑损伤后接到神经细胞凋亡的关键,细胞凋亡参与脑性瘫痪的发生和发展,且与神经元凋亡脱氧核糖核苷酸(DNA)的裂解呈同步性。在脑瘫大鼠脑皮质中央前回区组织中,Pro-Caspase3的水解程度较高,因而Caspase3蛋白的表达较高且生物学活性较强,神经细胞凋亡率随之升高^[19]。有研究显示,对脑瘫幼鼠给予MNGF腹腔注射能够降低Pro-Caspase3的水解程度,下调Caspase3蛋白的表达水平,且还发现神经细胞凋亡率下降^[20]。但是关于VB12对Pro-Caspase3水解程度的影响目前尚无相关报道,仍需要进一步观察其影响并探讨其作用机制。结合上述研究结果和分析,推测VB12联合MNGF很可能能够通过抑制脑瘫幼鼠脑皮质中央前回区组织Pro-Caspase3的水解,控制Caspase3蛋白表达水平,抑制神经元凋亡DNA的裂解,促进受损神经元的修复,减轻脑损伤,并通过该途径降低脑瘫大鼠神经元凋亡率,发挥改善脑瘫幼鼠智力的作用,达到治疗目的。

4 总结

综上所述,VB12联合MNGF对脑瘫幼鼠有显著疗效,且可显著减少神经元凋亡,推测与抑制脑组织Pro-Caspase3水解、下调Caspase3蛋白表达有关,两者联合的作用显著优于单独使用。本研究为脑瘫患儿临床治疗中VB12、MNGF联合使用奠定了基础,且明确了其作用机制,为其推广应用提供了参考,对脑瘫病儿的临床治疗有一定的指导意义。本研究仍存在不足:VB12、MNGF治疗脑瘫幼鼠的最佳浓度、两者联合的最佳配比尚不明确,后续应完善分组,细化研究。

参考文献

- [1] 彭桂兰, 张端秀, 胡恕香, 等. 厦门市0~5岁儿童脑性瘫痪流行病学调查[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(24):5456-5458.
- [2] NOBAKHT Z, RASSAFIANI M, HOSSEINI SA. A web-based caring training for caregivers of children with cerebral palsy: develop-

- ment and evaluation [J]. Iran J Child Neurol, 2018, 12(4):65-84.
- [3] 秦辛, 龚宝先, 王超, 等. 早期应用鼠神经生长因子治疗高危脑瘫早产儿疗效及对患儿运动功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(19):148-149.
- [4] WINJE BA, KVESTAD I, KRISHNAMACHARI S, et al. Does early vitamin B(12) supplementation improve neurodevelopment and cognitive function in childhood and into school age: a study protocol for extended follow-ups from randomised controlled trials in India and Tanzania [J/OL]. BMJ Open, 2018, 8(2):e018962. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018962.
- [5] 姚志勇. 脑苷肌肽、维生素B1、维生素B12穴位注射治疗痉挛型脑性瘫痪效果观察[J]. 河南医学研究, 2013, 22(6):875-876.
- [6] SRIVASTAVA S, SAKSENA AK, KHATTRI S, et al. Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. Inflammopharmacology, 2016, 24(6):377-388.
- [7] ZWALUW NLVAN DER, BROUWER-BROLSMA EM, DE REST OVAN, et al. Folate and vitamin B12-related biomarkers in relation to brain volumes [J]. Nutrients, 2016, 9(1):9010008. DOI: 10.3390/nu9010008.
- [8] RIZZO G, LAGANÀ AS, RAPISARDA AM, et al. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation [J]. Nutrients, 2016, 8(12):8120767. DOI: 10.3390/nu8120767.
- [9] 涂娟娟, 叶明阳, 焦蓉. 针刺和神经生长因子治疗对脑性瘫痪幼鼠智力及Casp3、BAX、BCL-2 mRNA的影响[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(2):42-45.
- [10] JAMALI AR, AMINI M. The effects of constraint-induced movement therapy on functions of cerebral palsy children [J]. Iran J Child Neurol, 2018, 12(4):16-27.
- [11] VAFAEE A, BAGHDADI T, NOROUZZADEH S. Cockayne syndrome misdiagnosed as cerebral palsy [J]. Iran J Child Neurol, 2018, 12(4):162-168.
- [12] CHANDYO RK, ULAK M, KVESTAD I, et al. The effects of vitamin B12 supplementation in pregnancy and postpartum on growth and neurodevelopment in early childhood: study protocol for a randomized placebo controlled trial [J]. BMJ Open, 2017, 7(8):e016434. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016434.
- [13] GUPTA K, JAIN A, ROHATGI A. An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy [J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(1):51-58.
- [14] LI L, WU Y, YIN F, et al. Fructose 1,6-diphosphate prevents alcohol-induced liver injury through inhibiting oxidative stress and promoting alcohol metabolism in mice [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 8(15):274-281.
- [15] 王伟, 赵海霞. 注射用鼠神经生长因子对大鼠缺血脑组织神经生长因子及脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(2):171-174.
- [16] 苏淑杰, 李志洁. 鼠神经生长因子对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤后神经修复的作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(3):15-17.
- [17] 苏淑杰. 鼠神经生长因子对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤后神经修复的作用[D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- [18] LU Y, GU Y, DING X, et al. Intracellular Ca²⁺ homeostasis and JAK1/STAT3 pathway are involved in the protective effect of propofol on BV2 microglia against hypoxia-induced inflammation and apoptosis [J/OL]. PLoS One, 2017, 12(5):e0178098. DOI: 10.1371/journal.pone.0178098.
- [19] PENG X, YANG T, HE L, et al. Impact of GADD34 on apoptosis of tonsillar mononuclear cells from IgA nephropathy patients by regulating Eif2α phosphorylation [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(6):2203-2215.
- [20] MEIRELES AL, MARQUES MR, SEGABINAZI E, et al. Association of environmental enrichment and locomotor stimulation in a rodent model of cerebral palsy: Insights of biological mechanisms [J]. Brain Res Bull, 2017, 12(8):58-67.

(收稿日期:2019-09-18,修回日期:2019-11-27)

引用本文:徐旭,郭永,张广健,等.新冠肺炎疫情期间医院人力资源调配策略[J].安徽医药,2022,26(1):201-204.

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.01.047.

◇ 专论 ◇



新冠肺炎疫情期间医院人力资源调配策略

徐旭^{1a,2}, 郭永^{1a}, 张广健^{1a}, 刘佳^{1a}, 王冰倩^{1b}, 武楠³, 徐安定^{4a}, 吕军^{1a,4b}

作者单位:¹西安交通大学第一附属医院,^a人力资源部,^b运营部,陕西 西安710061;²西安交通大学管理学院,陕西 西安710049;³曼彻斯特大学商学院,曼彻斯特M156PB;⁴暨南大学附属第一医院,^a神经内科,^b临床研究部,广东 广州510630

通信作者:吕军,博士,研究员,博士生导师,研究方向为临床大数据挖掘,Email:lyujun2020@jnu.edu.cn

基金项目:国家社会科学基金一般项目(16BGL183)

摘要: 2020年2月,世界卫生组织(WHO)宣布新型冠状病毒肺炎(COVID-19)成为国际关注的突发公共卫生事件。中国应对新型冠状病毒肺炎疫情防控工作已经到了关键时期,如何做好疫情期间人力资源调度工作,特别是医疗、护理人员医院内部、外部人力资源调配平衡问题是战胜此次疫情重要因素之一。本研究针对在疫情期间医院人力资源调配问题进行浅析,为疫情防控