

辛伐他汀对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的 干预效果及作用机制*

孙威 宫政 翟悦 袁媛媛

(沈阳市骨科医院药剂科, 辽宁 沈阳 110044)

【摘要】目的 探讨辛伐他汀对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的干预效果及作用机制。**方法** 选取 40 只健康 SPF 级 SD 雄性大鼠, 10 只设为正常组, 剩余 30 只建立脑缺血再灌注损伤模型, 将建模成功小鼠随机分为模型组、小剂量组、高剂量组, 每组各 9 只(建模过程中死亡 3 只, 成功 27 只), 分别进行干预。对大鼠神经功能、学习记忆能力进行评估, 检测炎症因子、应激反应指标水平, 对其干预疗效及作用机制进行分析。**结果** 相比正常组, 模型组大鼠学习、记忆能力较低, 神经功能损伤评分较高($P < 0.05$); 相比模型组、小剂量组, 高剂量组大鼠学习、记忆能力较高、神经功能损伤评分较低($P < 0.05$)。与正常组相比, 模型组大鼠 IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP、MDA 水平升高, GSH-Px、SOD 水平降低(均 $P < 0.05$); 相比模型组, 小剂量组、高剂量组大鼠 IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP、MDA 水平较低, GSH-Px、SOD 水平较高(均 $P < 0.05$)。**结论** 辛伐他汀可减轻脑缺血再灌注损伤, 并改善缺血引发的认知障碍, 对脑缺血再灌注具有良好的保护作用, 可能与减轻炎症及抗过氧化损伤相关。

【关键词】 辛伐他汀; 脑缺血再灌注损伤; 神经功能; 抗过氧化损伤; 认知障碍

【中图分类号】 R743 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 06. 005

Intervention effect and mechanism of simvastatin on cerebral ischemia-reperfusion injury model rats

SUN Wei, GONG Zheng, ZHAI Yue, YUAN Yuanyuan

(Department of Pharmacy, Shenyang Orthopaedic Hospital, Shenyang 110044, China)

【Abstract】Objective To analyze the intervention effect and mechanism of simvastatin on cerebral ischemia-reperfusion injury model rats. **Methods** A total of 40 healthy male rats with SPF grade SD were selected, 10 were in the normal group, and 30 were established to model cerebral ischemia in perfusion injury and underwent separate interventions. The neurological functions and learning and memory abilities of the rats were evaluated, and the levels of inflammatory factors and stress response indicators were detected to analyze the efficacy of the interventions and the underlying mechanisms. **Results** Compared with the normal group, the model group had lower learning and memory ability and higher neurological impairment score; Compared with model group and low-dose group, high-dose group had higher learning and memory ability and lower neurological impairment score ($P < 0.05$). Compared with normal group, the levels of IL-1 β , TNF- α , hs-CRP and MDA in model group were increased, while the levels of GSH-Px and SOD were decreased ($P < 0.05$). Compared with model group and low-dose group, the levels of IL-1 β , TNF- α , hs-CRP and MDA in high-dose group were lower, and the levels of GSH-Px and SOD were higher ($P < 0.05$). **Conclusion** Simvastatin can reduce cerebral ischemia-reperfusion injury and improve cognitive impairment caused by ischemia. It has a good protective effect on cerebral ischemia-reperfusion, which may be related to reducing inflammation and antiaperoxidation injury.

【Key words】 Simvastatin; Cerebral ischemia-reperfusion injury; Neurological function; Antiaperoxidation injury; Cognitive impairment

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2014020186)

引用本文: 孙威, 宫政, 翟悦, 等. 辛伐他汀对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的干预效果及作用机制[J]. 西部医学, 2022, 34(6): 803-807. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 06. 005

脑血管疾病为临床常见、多发疾病,其较高的致残、致死率严重威胁人类生活质量及生命健康^[1]。临床资料显示,脑缺血起病急、进展快,其卒中发病率占全部卒中发病率的 75% 以上,且呈年轻化趋势^[2]。资料^[3]表明,脑缺血-再灌注损伤(Cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)发病机制较为复杂,且多因素参与并涉及多个作用环节,其相互作用,引发系列级联反应。目前,临床尚无特效治疗药物,因此寻找高效低毒的新药仍作为脑神经领域的研究热点。随研究深入发现,辛伐他汀对脑 CIRI 具有一定保护作用,但临床尚不清楚其防治 CIRI 的作用机制,且有关辛伐他汀对脑缺血再灌注损伤研究报道较少^[4-5]。本研究通过建立脑缺血再灌注损伤模型给予辛伐他汀干预,旨在探讨其对脑缺血再灌注损伤的干预效果及作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料 选取 40 只健康 SPF 级 SD 雄性大鼠,体重 210~239 g,平均体重(224.5±12.3)g,由山东鲁抗医药股份有限公司(合格证号:SCXK 鲁 20130001)提供。实验动物于术前自由饮食、饮水,饲养环境恒温湿度 45%~55%,温度(20.54±2.00)℃,12 h 循环光照,维持基础状态。实验结束后,本研究所选大鼠处理方法均符合动物伦理处置要求,且本研究获我院伦理委员会批准。

1.2 动物模型制备及分组 参照 Longa 等^[6]研究中大脑中动脉栓塞再灌注模型制备方法,并进行改良。手术前夜禁食,采用 10% 水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉大鼠,仰卧固定,在颈部作一正中切口,分离颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉,结扎颈总动脉、颈外动脉。于总动脉开口处将预先处理好的尼龙线(长 4 cm,线直径 0.26~0.28 mm,头端直径 0.36 mm)缓慢插入颈内动脉入颅方向,以颈总动脉分叉处为标记,插入深度 1.8~2.1 mm 稍感阻力停止,阻断大脑中动脉所有血液供应,实现右侧大脑中动脉栓塞缺血,2 h 后退出线栓是大脑中动脉再通,实现大脑中动脉的缺血后再灌注。注意术中室温严格控制在 23℃~25℃。建模过程中死亡 3 只,成功 27 只,随机分为模型组、小剂量组、高剂量组,每组 9 只,对各组大鼠分别进行干预,参考人与动物体表面积等效剂量比值,计算大鼠给药剂量,以 1/2 等效剂量为小剂量,2 倍为高剂量,小、高剂量组大鼠分别尾部静脉注射 20 mg/kg、40 mg/kg 辛伐他汀,正常组、模型组大鼠给予等剂量生理盐水干预。

1.3 标本采集、HE 染色 干预 1 周后对大鼠行麻醉处理,断头法处死,取出脑组织,剪取部分脑组织制备

匀浆液。取大鼠海马区脑组织置于 4% 多聚甲醛溶液中固定,完全浸泡,5% 酸钠脱钙处理,24 h 后常规包埋、切片处理,以不同浓度酒精进行复水。苏木精染色 15 min,后以 1% 伊红染色,封片处理后以显微镜进行观察。

1.4 指标评估

1.4.1 脑组织含水量、脑梗死体积、神经功能损伤程度评估 脑组织含水量:再灌注 72 h 后将大鼠处死,取出梗死侧大脑半球,称重脑组织湿重后置于 100℃ 烤盘内烘烤至恒重,后称量脑组织干重。脑组织含水量=[(湿重-干重)/湿重]×100%。脑梗死体积:每组随机选取 6 只大鼠麻醉处死,将脑组织切成 2.0 mm 切片并浸入 2% TTC 内 30 min,将染色处理脑梗死组织呈灰白色,正常脑组织呈玫瑰红色。将切片于 4% 多聚甲醛内固定,以 Image J 图像分析系统计算脑梗死体积。脑梗死体积百分比=(正常侧半球体积-梗死侧肺梗死去大脑半球体积半球面积)/正常侧大脑半球体积。神经功能损伤程度:采用改良 Longa 五点量表评分系统对大鼠神经功能损伤进行评估。0 分无神经功能障碍;1 分为尾巴提起后向对侧前肢屈曲;2 分为行走时原地打转,静止时身体未偏向对侧;3 分为行走时实原地打转,静止时身体偏向对侧;4 分为严重意识障碍,无法自发行走。

1.4.2 Morris 水迷宫实验 备圆形水池,直径 150 cm、高 50 cm,分别标记 4 个点,注入半池水,水温 27℃。在水池中央放入一个高 30 cm、直径 10 cm 平台。于再灌注第 5 d 开始实验,共进行 5 d。前 4 d 将大鼠面朝水池内壁放于水中,并开始摄像记录。大鼠找到站台并停留 30 s,若找不到站台则用引导棒引导至站台停留 30 s。将大鼠移出,30 s 将大鼠以同样方式放入另一个象限,直至 4 个象限全部完成。记录潜伏期(找到站台时间)。第 5 d 撤除平台,记录大鼠在 60 s 内第三象限活动时间及穿越站台次数。潜伏期越短,第三象限活动时间和穿越次数越多,表明大鼠学习、记忆能力越强。

1.4.3 双抗体夹心 ELISA 法检测脑组织匀浆液白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平各组细胞置于室温后,标记酶标板,制作标准品,然后取出试剂盒(赛默飞世尔科技(中国)有限公司),按照 1:2 比例稀释样品;于每孔内加入 100 μ L 已稀释好的待测血清和标准品,37℃ 恒温孵育箱中湿育 2 h;后以专用的洗涤液重复洗涤反应板,再加入 1:100 稀释的抗体工作液 100 μ L/孔,37℃ 恒温孵育箱中湿育 45 min;

继续清洗反应板 4 次后,在反应孔内加入 IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP、GSH-Px、SOD、MDA 溶液 100 μ L/孔,置于 37 $^{\circ}$ C 恒温孵育箱中湿育 45 min 后在反应孔内加入终止液 100 μ L/孔终止反应,分别用酶标仪在 450 nm 波长测定 IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP、SOD 水平,340 nm 波长测定 GSH-Px 含量,532 nm 波长测定 MDA 含量。

1.5 统计学分析 用 SPSS 19.0 软件处理数据。用 Kolmogorov-Smirnov 检验数据是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料使用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)

进行描述,组间两两比较采用独立 t 检验,计数资料以率(%)表示,多组间行 One-way Anova 分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠脑组织病理图 正常组:脑组织结构完好,细胞核清晰可见;模型组:存在明显炎性细胞浸润情况;小剂量组:可见炎性细胞浸润情况,脑组织结构较为完整;高剂量组:炎性细胞浸润情况相对较轻,细胞排列较为规则。见图 1。

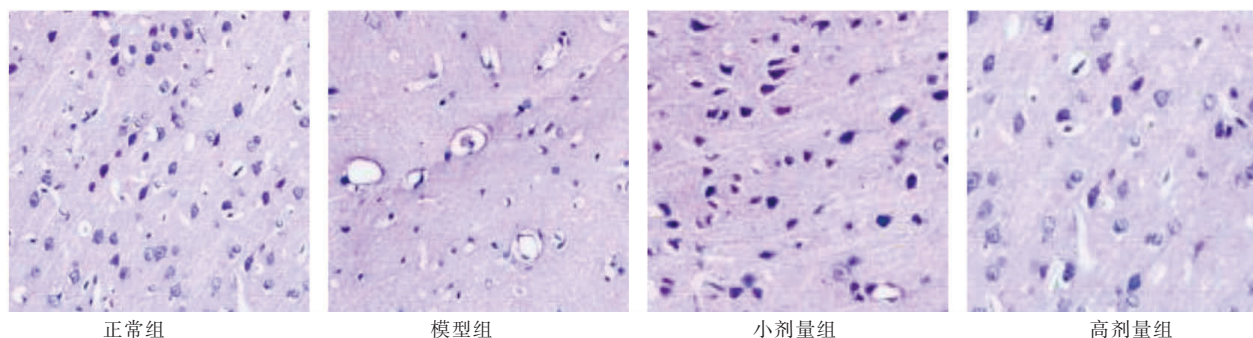


图 1 大鼠脑组织病理学观察(HE,400 \times)

Figure 1 Histopathological observation of rat brain

2.2 各组大鼠脑组织含水量、脑梗死体积、神经功能损伤评估 相比正常组,模型组大鼠脑组织含水量升高,差异有统计学意义($P<0.05$);相比模型组,小剂量组、高剂量组大鼠组织含水量、脑梗死面积、神经功能损伤评分较低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2、图 2。

表 2 各组大鼠脑组织含水量及神经功能损伤评估($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Evaluation of brain water content and nerve function injury in each group

组别	脑组织含水量($\times 10^{-2}$)	脑梗死体积($\times 10^{-2}$)	神经功能损伤评分(分)
正常组($n=10$)	78.11 \pm 1.06	—	—
模型组($n=9$)	87.35 \pm 0.57 ^①	38.81 \pm 0.03	2.81 \pm 0.73
小剂量组($n=9$)	82.12 \pm 0.60 ^{①②③}	26.45 \pm 0.12 ^{②③}	2.44 \pm 0.35 ^{②③}
高剂量组($n=9$)	78.35 \pm 0.71 ^{②③}	12.03 \pm 0.04 ^{②③}	1.67 \pm 0.29 ^{②③}

注:与正常组相比,① $P<0.05$;与模型组相比,② $P<0.05$;与小剂量组相比,③ $P<0.05$

2.3 各组大鼠学习记忆能力评估 与正常组相比,模型组、小、高剂量组大鼠各时间点躲避潜伏期较长,第三象限活动时间、穿越站台次数较低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);相比模型组、小剂量组,高剂量组大鼠各时间点躲避潜伏期较低,第三象限活动时间、穿越站台次数较高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 3。

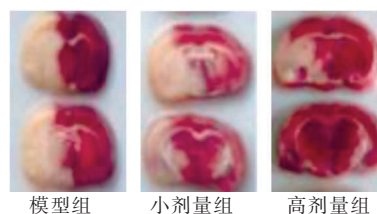


图 2 脑缺血再灌注后脑梗死体积比较

Figure 2 Comparison of Cerebral Infarction Volume after cerebral ischemia-reperfusion

2.4 各组炎症因子水平比较 与正常组相比,模型组大鼠 IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP 水平升高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);相比模型组、小剂量组,高剂量组大鼠 IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP 水平较低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 4。

2.5 GSH-Px、SOD、MDA 水平比较 与正常组相比,模型组大鼠 GSH-Px、SOD 水平较低,MDA 水平较高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);相比模型组、小剂量组,高剂量组大鼠 GSH-Px、SOD 水平升高,MDA 水平降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

临床实践证明,脑缺血再灌注损伤作为影响治疗效果的重要危险因素,与炎症反应、氧化应激及兴奋

表 3 Morris 水迷宫实验($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Morris water maze test

组别	躲避潜伏期(s)				第三象限活动时间(s)	穿越站台次数(次)
	1 d	2 d	3 d	4 d		
正常组(n=10)	35.17±3.37	28.80±3.40	26.57±2.48	18.18±2.55	38.44±6.84	1.86±0.25
模型组(n=9)	55.36±5.03 ^①	46.92±4.77 ^①	40.69±4.81 ^①	38.69±4.00 ^①	21.17±7.15 ^①	0.82±0.05 ^①
小剂量组(n=9)	47.36±4.92 ^{①②}	42.11±4.65 ^{①②}	36.14±4.32 ^{①②}	32.57±3.45 ^{①②}	27.44±4.36 ^{①②}	1.46±0.21 ^{①②}
高剂量组(n=9)	39.25±3.66 ^{①②③}	31.85±3.29 ^{①②③}	29.34±2.37 ^{①②③}	22.22±2.34 ^{①②③}	34.02±3.78 ^{①②③}	1.79±0.36 ^{①②③}

注:与正常组相比,①P<0.05;与模型组相比,②P<0.05;与小剂量组相比,③P<0.05

表 4 各组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of inflammatory factors in each group

组别	IL-1β(ng/mL)	TNF-α(ng/L)	hs-CRP (mg/L)
正常组(n=10)	5.96±0.74	20.33±1.89	19.26±1.97
模型组(n=9)	20.30±1.48 ^①	68.75±2.96 ^①	35.33±2.18 ^①
小剂量组(n=9)	15.39±0.88 ^{①②}	46.98±2.33 ^{①②}	26.12±1.78 ^{①②}
高剂量组(n=9)	9.48±1.00 ^{①②③}	39.98±1.98 ^{①②③}	22.67±1.85 ^{①②③}

注:与正常组相比,①P<0.05;与模型组相比,②P<0.05;与小剂量组相比,③P<0.05

表 5 GSH-Px、SOD、MDA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of GSH Px, SOD and MDA levels

组别	GSH-Px (U/mg)	SOD (U/mg)	MDA (nmol/mg)
正常组(n=10)	6.70±1.09	184.12±9.79	13.23±1.17
模型组(n=9)	2.97±0.10 ^①	113.47±12.51 ^①	22.03±2.57 ^①
小剂量组(n=9)	3.33±0.14 ^{①②}	140.36±6.31 ^{①②}	18.96±2.01 ^{①②}
高剂量组(n=9)	5.98±0.13 ^{①②③}	178.12±7.03 ^{①②③}	14.59±1.68 ^{①②③}

注:与正常组相比,①P<0.05;与模型组相比,②P<0.05;与小剂量组相比,③P<0.05

性氨基酸毒性等多种机制相关。相关学者指出,脑缺血再灌注的主要治病机制与炎症反应与氧化损伤的发生密不可分^[7-8]。

本研究发现,辛伐他汀可改善脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能及认知能力。研究指出,辛伐他汀凭借良好抗炎、抗氧化效果被广泛应用于脑缺血性疾病中,对改善神经功能损伤、降低短暂性缺血及卒中的死亡率具有重要意义^[9-12]。杨晓炜等^[13]研究中证实,他汀类药物可改善大鼠脑缺血再灌注损伤,减轻神经损伤程度,提高认知能力。本研究结果显示,以辛伐他汀对脑缺血再灌注损伤大鼠进行干预,大鼠神经功能损伤、梗死体积降低、Morris 水迷宫实验潜伏期降低、活动时间及平台穿越次数增加,形成此结果的原因可能与辛伐他汀良好的神经保护作用相关。由此得出,辛伐他汀对脑缺血再灌注损伤具有良好的干预效果。

本文研究发现,辛伐他汀可有效抑制脑缺血再灌注损伤产生的炎症反应及氧化应激反应。研究表明,炎症反应、氧化应激反应在脑缺血再灌注损伤中扮演重要角色^[14-16]。IL-1β、TNF-α、hs-CRP 等作为典型炎

性因子,其异常表达激活大量炎症介质,使得炎症反应加重造成脑组织损伤、坏死,形成梗死灶。而血清 hs-CRP 更被认为是缺血再灌注损伤发生的独立预测指标^[17-18]。相关研究^[19-20]证实,TNF-α、hs-CRP 参与大鼠脑缺血再灌注损伤的发生、发展。通过给予阿托伐他汀干预,TNF-α、hs-CRP 水平降低,且随剂量增加对炎症的抑制作用升高,与本文研究内容相符,但因干预措施、样本纳入量不同等因素影响,研究结果可能存在一定偏倚。脑梗死发生后细胞、自由基等发生系列病理生理变化,加重功能损伤^[21-23]。研究证实,脑组织在氧化应激条件下受到抗氧化酶保护,有效清除有害自由基。自由基在缺氧缺血状态下的生成速度超过机体清除速度造成氧化应激损伤^[24-25]。本研究结果显示,通过辛伐他汀干预脑缺血再灌注损伤大鼠,IL-1β、TNF-α、hs-CRP、MDA 水平降低,GSH-Px、SOD 水平升高,提示辛伐他汀可有效抑制脑缺血再灌注损伤产生的炎症、氧化应激反应,发挥良好的抗炎、抗过氧化作用。由此得出,辛伐他汀对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用可能与影响、调节炎症反应及氧化应激反应相关。

4 结论

辛伐他汀能够减轻大鼠脑缺血再灌注损伤,缩小梗死面积,提高神经功能,形成这种保护作用可能与抑制炎症和抗过氧化损伤相关,为抗脑缺血再灌注损伤药物研究提供重要理论依据。但本研究样本量较小、观察时间有限,未对不同再灌注时间及药物使用剂量进行研究,需进一步增加样本量对干预效果进行深入研究。

【参考文献】

[1] LU J, LIU W, ZHAO H. Headache in cerebrovascular diseases [J]. Stroke Vasc Neurol, 2020, 5(2): 205-210.
 [2] 仇奕, 杨涌涛, 马宇, 等. TLR4 抑制剂 TAK-242 预处理改善急性缺血性脑卒中诱导的肠黏膜屏障损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(2): 214-219.
 [3] NAKAMURA Y, LO EH, HAYAKAWA K. Placental Mitochondria Therapy for Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in

- Mice[J]. *Stroke*, 2020, 51(10):3142-3146.
- [4] KAUSHIK A, KAPOOR A, AGARWAL S K, *et al.* Statin reload before off-pump coronary artery bypass graft: Effect on biomarker release kinetics [J]. *Ann Card Anaesth*, 2020, 23(1):27-33.
- [5] OKAHARA A, KOGA J I, MATOBA T, *et al.* Simultaneous targeting of mitochondria and monocytes enhances neuroprotection against ischemia-reperfusion injury [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):14435.
- [6] LONGA E Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, *et al.* Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1):84-91.
- [7] JIANG C, WANG Z N, KANG Y C, *et al.* Ki20227 aggravates apoptosis, inflammatory response, and oxidative stress after focal cerebral ischemia injury [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(1):137-143.
- [8] FAN L, ZHOU L. AG490 protects cerebral ischemia/reperfusion injury via inhibiting the JAK2/3 signaling pathway [J]. *Brain Behav*, 2021, 11(1):e01911.
- [9] 付学伟, 万云高, 王慧娟, 等. 对比分析他汀类药物依从性对心肌梗死及脑梗死患者预后的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(7):877-881.
- [10] 王也, 冯新红, 毕国荣, 等. 大鼠脑缺血再灌注损伤后 HMG-COA 还原酶抑制剂下调 Caveolin-1 表达对血脑屏障的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(4):349-357.
- [11] 万敏, 陈英, 杨宝玲, 等. 三种他汀类药物对老年脑梗死患者颈动脉粥样硬化病变的疗效 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2020, 29(3):357-361.
- [12] 沈丽娜. 阿司匹林联合辛伐他汀对脑血栓患者血脂水平及血清炎症因子的影响 [J]. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2020, 4(18):29-31.
- [13] 杨晓炜, 刘凤海, 崔新宇, 等. 阿托伐他汀预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及炎症机制 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(15):1289-1294.
- [14] 李娜, 张磊, 王建楠, 等. 芬戈莫德预处理对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织炎症反应的影响 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(3):196-200.
- [15] 肖莉, 熊明敏, 王志强, 等. miRNA-126 对脑缺血再灌注损伤小鼠炎症反应的抑制作用 [J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(4):377-383.
- [16] 张锋, 侯君, 付良姣, 等. 成纤维细胞生长因子 21 对脑缺血再灌注大鼠脑组织病理损伤和氧化应激的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(4):574-578.
- [17] 丁锚, 杨楠, 黄语悠, 等. 线粒体活性氧自由基抑制剂 R(+)-普拉克索对脑缺血再灌注损伤大鼠 JAK2-STAT3 通路及炎症因子 TNF- α 的影响 [J]. *首都医科大学学报*, 2021, 42(2):232-238.
- [18] 孙琛琛, 方晓磊, 杨惠民, 等. 调脂通脉解毒方对脑缺血再灌注大鼠炎症因子及脑梗死体积的影响 [J]. *中医药信息*, 2020, 37(3):54-58.
- [19] 黄兴汉. 阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注后梗死灶周围中性粒细胞浸润和核转录因子- κ B 表达水平的影响 [J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(2):171-175.
- [20] 杨晓炜, 姚立岩, 李海红, 等. 阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及炎症机制 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2021, 42(2):6-10.
- [21] 丁培娜, 崔应麟, 王雪可, 等. 康益胶囊对大鼠脑缺血再灌注神经功能损伤及氧化应激的影响 [J]. *中医药信息*, 2021, 37(5):54-58.
- [22] 王力波, 贝赞, 秦东旭, 等. 依达拉奉通过 Nrf2 信号分子调节氧化应激减轻脑缺血再灌注诱导的神经损伤 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(3):328-336.
- [23] 李莉, 彭莉, 朱进, 等. DJ-1 通过 Nrf2 信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注引起的氧化应激损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2021(5):679-686.
- [24] 黄优, 陈海云, 何超明, 等. 丁苯酞对大鼠脑缺血再灌注损伤中氧化应激炎症通路的影响 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2020, 41(2):201-205.
- [25] 马历历, 李浩, 孙立明, 等. 黄芪总黄酮对脑缺血再灌注损伤大鼠氧化应激、炎症、凋亡的影响 [J]. *中成药*, 2019, 41(8):1811-1815.

(收稿日期:2021-10-07;修回日期:2021-11-17;编辑:王小菊)