

当归多糖对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织氧化应激水平及炎症因子表达的影响

闫安, 谢云亮*

(北华大学附属医院, 吉林 吉林 132013)

[摘要] **目的:**探讨当归多糖对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织氧化应激及炎症因子表达的影响。**方法:**Wistar大鼠随机分为假手术组、脑缺血再灌注模型组、当归多糖低剂量组($30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、当归多糖高剂量组($60\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)及尼莫地平组($15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$);给药时间为术前15 d,灌胃给药,每天1次,假手术组及模型组灌胃等体积的溶媒;末次给药结束后1 h,采用线栓法制备脑缺血模型;在缺血2 h后,拔出线栓实施24 h再灌注;分别采用Bederon评分法、干湿重法、氯化三苯基四氮唑(TTC)染色法、分光光度法、放射免疫法及蛋白免疫印迹法检测当归多糖对神经功能学评分、脑组织含水量、梗死体积、氧化应激水平、炎症因子表达及Toll样受体-4(TLR-4)/核转录因子- κB (NF- κB)信号通路的影响。**结果:**与模型组比较,当归多糖低、高剂量组神经行为学评分,高剂量组脑组织含水量,低、高剂量组脑梗死体积比均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,当归多糖低、高剂量组脑组织超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性明显升高,而丙二醛(MDA)含量则显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,当归多糖高剂量组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量,低、高剂量组白细胞介素- 1β (IL- 1β)含量及TLR-4, NF- κB p65蛋白表达水平均显著性降低。**结论:**当归多糖具有保护大鼠脑缺血再灌注损伤的作用,该作用与其具有的抗氧化及抗炎作用有关。

[关键词] 当归多糖; 脑缺血再灌注; 抗氧化; 抗炎; Toll样受体4/核转录因子- κB (TLR-4/NF- κB)信号通路

[中图分类号] R285.5; R287; R289.9; R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)02-0123-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018020123

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171011.1359.026.html>

[网络出版时间] 2017-10-11 13:59

Effect of Angelicae Sinensis Radix Polysaccharide on Oxidative Stress Level and Inflammatory Cytokine Expression of Brain Tissues in Rats with Cerebral Ischemia Reperfusion Injury

YAN An, XIE Yun-liang*

(Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132013, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effect of Angelicae Sinensis Radix polysaccharide on oxidative stress level and inflammatory cytokine expression of brain tissues in rats with cerebral ischemia reperfusion injury. **Method:** Wistar rats were randomly divided into Sham group, ischemia reperfusion (I/R) group, ASRP groups (30 , $60\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) and Nimodipine group ($15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). On the 15th day before the operation, the drugs were intragastrically administered once a day. Line plug method was adopted to establish the rat model of cerebral ischemia reperfusion at 1 h after last administration. Neurological function scores, water content, infarction area, oxidative stress level, inflammatory cytokine expression and Toll like receptor-4 (TLR-4) /nuclear transcription factor- κB (NF- κB) signaling pathway were evaluated by Bederon scoring method, wet weight method,

[收稿日期] 20170815(002)

[基金项目] 吉林省教育厅“十二五”科学研究计划项目(吉教科合字2014第499号)

[第一作者] 闫安, 硕士, 主治医师, 从事脑血管病的诊断与治疗研究, Tel:18686305223, E-mail:2047415819@qq.com

[通信作者] * 谢云亮, 博士, 副主任医师, 从事神经系统疾病的诊断及治疗研究, Tel:13944225857, E-mail:25631644@qq.com

radioimmunoassay and Western blot, respectively. **Result:** Compared with model group, neurological function scores in low and high-dose ASRP groups, water content in high-dose ASRP group, and infarction area in low and high-dose ASRP groups were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with model group, activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) were significantly elevated, and content of malondialdehyde (MDA) was significantly decreased in low and high-dose ASRP groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with model group, tumor necrosis factor- α (TNF- α) content in high-dose ASRP group, and interleukin- 1β (IL- 1β) content and expressions of TLR-4 and NF- κ B p65 were significantly decreased in low and high-dose ASRP groups. **Conclusion:** ASRP has a protective effect on ischemia reperfusion injury in rats, which may be correlated with the antioxidant and anti-inflammatory effects.

[Key words] Angelicae Sinensis Radix polysaccharide; cerebral ischemia reperfusion; anti-oxidation; anti-inflammation; Toll like receptor 4/nuclear transcription factor- κ B (TLR-4/NF- κ B) signaling pathway

脑缺血性疾病具有高发病率、高致残率及高死亡率特点,及时恢复缺血区的血流再灌注为该疾病的首要治疗原则。研究表明,缺血区血流的再灌注可引起脑组织损伤及相关功能障碍,即脑缺血再灌注损伤^[1]。因此,脑缺血再灌注损伤的预防和治疗就显得极为必要。传统中药具有成分多重,作用多方面,且无或仅有很低的毒副作用等优势,日益受到人们越来越多的关注^[2]。当归又名云归、秦归、岷当归、西当归等,始载于《神农本草经》,为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* 的干燥根茎。当归性温,味甘、辛,为常用无毒上品药物,具有润肠通便、补血调血、调经止痛之功效^[3]。当归多糖(ASRP)为当归的水溶性活性物质之一,也是当归发挥生物学效应的主要物质,具有促进造血、调节免疫、抗肿瘤等多种药理作用^[4]。当归多糖对脑缺血再灌注损伤大鼠具有保护作用,主要机制为抑制神经元凋亡^[5]。近年研究发现,氧化应激及炎症反应在脑缺血再灌注损伤的发生、发展中具有重要作用^[6]。因此,本研究通过线栓法制备脑缺血再灌注损伤大鼠模型,主要观察当归多糖预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织氧化应激水平及炎症因子表达的影响,为当归多糖的进一步研究与应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 清洁级 Wistar 大鼠 120 只,雄性,体重 180 ~ 220 g,购于吉林大学实验动物中心,合格证号 SCXK(吉)2014-0004。本研究经北华大学实验动物伦理委员会批准(北华大学 2016 伦审第 015 号),符合中国伦理委员会有关动物研究指导原则。

1.2 药物与试剂 ASRP(陕西杨凌慈缘生物技术有限公司,纯度 > 95%,批号 20150321);尼莫地平(天津中央药业有限公司,批号 15150044,30 mg/片)。氯化三苯基四氮唑(TTC,美国 Sigma 公司,批

号 T0765);超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),丙二醛(MDA)(南京建成生物工程研究所,批号分别为 A001, A005, A003);肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素- 1β (IL- 1β)(美国 R&D 公司,批号分别为 20150128, 20150720);Toll 样受体 4 (TLR-4),核转录因子- κ B p65 (NF- κ B p65),甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)一抗及辣根过氧化物酶标记二抗(美国 Cell Signaling 公司,批号分别为 153158, 151622, 141217, 141223)。

1.3 仪器 TDL-40B 型离心机(上海安亭科学仪器厂);722S 型分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);ZDJ-1 型生物组织包埋机(德国徕卡仪器有限公司);Max-M5 型酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);BX-51 型光学显微镜(日本 Olympus 公司);Mini Protean 3 cell 型垂直电泳仪,Trans-Blot SD 型半干转膜仪(美国 Bio-Rad 公司);E-Gel Imager 型凝胶成像系统(美国 Invitrogen 公司)。

2 方法

2.1 分组、给药及模型制备^[7] 将适应环境 1 周后的 Wistar 大鼠随机分为 5 组:假手术组(Sham 组),缺血再灌注模型组(I/R 组),当归多糖低剂量组(L-ASRP 组,30 mg·kg⁻¹·d⁻¹),当归多糖高剂量组(H-ASRP 组,60 mg·kg⁻¹·d⁻¹),尼莫地平组(Nimodipine 组,15 mg·kg⁻¹·d⁻¹),每组 18 只。给药时间为术前 15 d,灌胃给药,每天 1 次,假手术组及模型组灌胃等体积的溶媒。末次给药结束后 1 h,采用线栓法制备脑缺血模型;在缺血 2 h 后,拔出线栓实施 24 h 再灌注。

2.2 神经行为学评分及脑组织含水量测定 再灌注 24 h 后,随机选取大鼠 6 只,按照 Bederson 等^[8] 的神经行为学评分方法对各组大鼠进行评分。前爪屈曲对侧压有抵抗,且同时伴有向左侧转圈者记为

3 分;前爪屈曲对侧压有抵抗,但不转圈者记为 2 分;不能完全伸展对侧前爪者记为 1 分;无任何神经系统损伤症状者记为 0 分。神经行为学评分结束后,断头处死大鼠,采用干湿重法测定脑组织含水量。

2.3 脑组织梗死体积测定 再灌注 24 h 后,随机选取大鼠 6 只,断头取脑组织,在 -20 ℃ 冰箱中放置 20 min 后,进行 2 mm 连续冠状切片;在 37 ℃ 避光条件下,放于 2% TTC 磷酸盐缓冲液中染色 20 min;迅速移到预冷至 4 ℃ 的多聚甲醛溶液(4%)中固定 30 min。拍照记录,其中白色为梗死区域,红色为正常脑组织;采用 Image Pro Plus 6.0 图像处理软件分析采集的图像,计算脑梗死体积比。

2.4 脑组织生化指标检测 将各组剩余 6 只大鼠,麻醉后断头取脑;准确称取部分脑组织后按照 1:9 加入预冷至 4 ℃ 的生理盐水,匀浆后取上清,分装、冻存。按照试剂盒说明书中的操作步骤,采用分光光度法测定脑组织 SOD, GSH-Px 活性及 MDA 含量,采用放射免疫法测定 TNF- α 及 IL-1 β 含量。

2.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测脑组织 TLR-4 及 NF- κ B p65 蛋白表达 取上述剩余脑组织,低温下反复研磨制备脑组织匀浆;加入适量 RIPA 裂解液,4 ℃ 离心后取上清,BCA 法测总蛋白浓度。以 20 μ g 总蛋白上样,行 12% SDS-PAGE 电泳,电泳结束后转膜至硝酸纤维膜上;经封闭、漂洗等步骤后,分别加入 TLR-4 及 NF- κ B p65 一抗(1:1 000),在 4 ℃ 冰箱放置过夜后再加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:2 000);洗膜,发光显影,曝光拍照。采用 Image Pro Plus 6.0 图像处理软件分析采集的图像,以 TLR-4, NF- κ B p65 与 GAPDH 蛋白条带灰度的比值来表示 TLR-4, NF- κ B p65 蛋白相对表达水平。

2.6 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法进行, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 当归多糖对大鼠神经行为学评分及脑组织含水量的影响 假手术组无神经功能缺陷,与假手术组比较,模型组大鼠神经行为学评分显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,当归多糖低、高剂量组及尼莫地平组神经行为学评分均显著降低($P < 0.01$),提示当归多糖具有减少模型大鼠神经功能缺陷的作用。与假手术组比较,模型组大鼠脑组织含水量显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,当归多糖低、高

剂量组及尼莫地平组脑组织含水量均有一定程度的降低,其中当归多糖高剂量组及尼莫地平组脑组织含水量呈显著性降低($P < 0.05$),提示当归多糖具有减少模型大鼠脑组织含水量的作用。见表 1。

表 1 当归多糖对大鼠神经行为学评分及脑组织含水量的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Effect of ASRP on neurological function scores and water content of brain tissue in rats with cerebral ischemia reperfusion injury($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	神经行为学评分 /分	脑组织含水量 /%
假手术	-	0	71.64 ± 10.92
模型	-	2.41 ± 0.44 ¹⁾	88.13 ± 12.68 ¹⁾
当归多糖	30	2.05 ± 0.32 ³⁾	80.37 ± 11.43
	60	1.86 ± 0.26 ³⁾	76.60 ± 9.51 ²⁾
尼莫地平	15	1.40 ± 0.23 ³⁾	75.25 ± 7.89 ²⁾

注:与假手术组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ (表 2~5 同)。

3.2 当归多糖对大鼠脑梗死体积比的影响 与假手术组比较,模型组大鼠脑梗死体积显著增加($P < 0.01$);与模型组比较,当归多糖低、高剂量组及尼莫地平组脑梗死体积比均明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2,图 1。

表 2 当归多糖对大鼠脑梗死体积比的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Effect of ASRP on infarction volume ratio of brain tissue in rats with cerebral ischemia reperfusion injury($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	梗死体积比/%
假手术	-	0
模型	-	30.28 ± 6.40 ¹⁾
当归多糖	30	26.76 ± 4.33 ²⁾
	60	24.87 ± 5.71 ³⁾
尼莫地平	15	21.63 ± 2.50 ³⁾

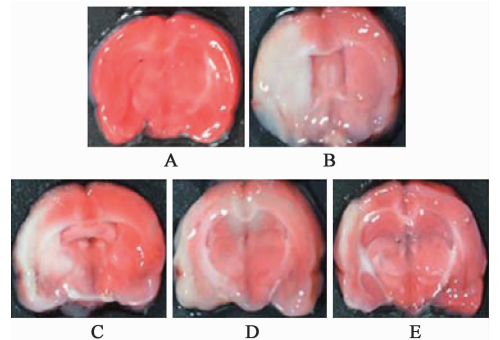


图 1 当归多糖对大鼠脑梗死体积的影响
A. 假手术组;B. 模型组;C. 当归多糖低剂量组;D. 当归多糖高剂量组;E. 尼莫地平组(图 2 同)

Fig. 1 Effect of ASRP on infarction volume ratio of brain tissue in rats with cerebral ischemia reperfusion injury

3.3 当归多糖对大鼠脑组织抗氧化作用的影响 模型组大鼠脑组织 SOD, GSH-Px 活性降低, MDA 含量升高, 与假手术组比较, 具有显著性差异 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 当归多糖低、高剂量组及尼

莫地平组脑组织 SOD, GSH-Px 活性明显升高, 而 MDA 含量则显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 提示当归多糖具有减少模型大鼠脑组织氧化应激水平的作用。见表 3。

表 3 当归多糖对大鼠脑组织抗氧化作用的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effect of ASRP on anti-oxidation effect of brain tissue in rats with cerebral ischemia reperfusion injury ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹	GSH-Px/U·mg ⁻¹	MDA/μmol·g ⁻¹
假手术	-	135.95 ± 14.77	90.61 ± 9.21	6.73 ± 0.84
模型	-	79.36 ± 10.09 ¹⁾	44.52 ± 6.09 ¹⁾	13.09 ± 1.73 ¹⁾
当归多糖	30	87.31 ± 9.25 ²⁾	57.34 ± 7.06 ³⁾	10.35 ± 1.46 ³⁾
	60	105.50 ± 11.79 ³⁾	62.65 ± 8.18 ³⁾	8.76 ± 1.05 ³⁾
尼莫地平	15	112.61 ± 12.31 ³⁾	74.82 ± 8.49 ³⁾	7.89 ± 0.72 ³⁾

3.4 当归多糖对大鼠脑组织抗炎作用的影响 与假手术组比较, 模型组大鼠脑组织 TNF-α 和 IL-1β 含量均显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 除当归多糖低剂量组脑组织 TNF-α 含量无显著性变化外, 其余给药组脑组织 TNF-α 和 IL-1β 含量均显著性降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 提示当归多糖具有降低模型大鼠脑组织炎症反应水平的作用。见表 4。

表 4 当归多糖对大鼠脑组织抗炎作用的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effect of ASRP on anti-inflammatory effect of brain tissue in rats with cerebral ischemia reperfusion injury ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	TNF-α	IL-1β
假手术	-	1.37 ± 0.17	0.21 ± 0.03
模型	-	2.08 ± 0.24 ¹⁾	0.44 ± 0.06 ¹⁾
当归多糖	30	1.94 ± 0.25	0.39 ± 0.05 ²⁾
	60	1.62 ± 0.23 ³⁾	0.31 ± 0.02 ³⁾
尼莫地平	15	1.41 ± 0.16 ³⁾	0.26 ± 0.03 ³⁾

3.5 当归多糖对大鼠脑组织 TLR-4/NF-κB 信号通路的影响 模型组脑组织 TLR-4 和 NF-κB p65 蛋白表达明显升高, 与假手术组比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 当归多糖低、高剂量组及尼莫地平组脑组织 TLR-4 和 NF-κB p65 蛋白表达均明显降低 ($P < 0.01$), 提示当归多糖具有抑制模型大鼠脑组织 TLR-4/NF-κB 信号通路激活的作用。见表 5, 图 2。

4 讨论

本研究采用线栓法复制大鼠脑缺血再灌注模型, 与假手术组比较, 模型组大鼠神经行为学评分、脑组织含水量及梗死体积均显著增加, 提示建模成功; 与模型组比较, 当归多糖预处理能够改善模型大鼠神经功能缺陷症状, 减少脑组织含水量, 降低脑梗

表 5 当归多糖对大鼠脑组织 TLR-4/NF-κB 信号通路的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Effect of ASRP on TLR-4/NF-κB signaling pathway of brain tissue in rats with cerebral ischemia reperfusion injury ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	TLR-4/GAPDH	NF-κB p65/GAPDH
假手术	-	0.24 ± 0.04	0.12 ± 0.02
模型	-	0.79 ± 0.12 ¹⁾	1.05 ± 0.15 ¹⁾
当归多糖	30	0.42 ± 0.05 ³⁾	0.38 ± 0.05 ³⁾
	60	0.33 ± 0.05 ³⁾	0.30 ± 0.04 ³⁾
尼莫地平	15	0.26 ± 0.03 ³⁾	0.29 ± 0.04 ³⁾

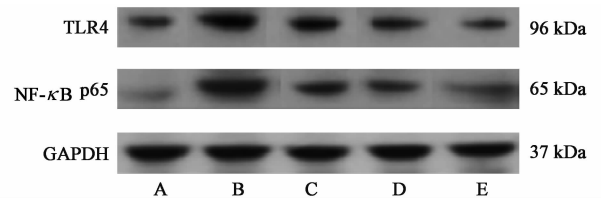


图 2 当归多糖对大鼠脑组织 TLR-4/NF-κB 信号通路的影响

Fig. 2 Effect of ASRP on TLR-4/NF-κB signaling pathway of brain tissue in rats with cerebral ischemia reperfusion injury

死体积比。以上结果表明, 当归多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤具有一定的保护作用。

迄今为止, 脑缺血再灌注损伤的发病机制尚未阐明, 但氧自由基学说在脑缺血再灌注损伤中的作用已引起人们越来越多的重视。脑组织耗氧量高, 约占人体总耗氧量的 20%, 产生的氧自由基也较多; 而神经组织自身相对缺乏抗氧化物质, 且富含对氧自由基敏感的多不饱和脂肪酸, 因而脑细胞最易受氧自由基的侵袭伤害^[9]。SOD 在各种生物体内广泛存在, 能清除氧自由基保护细胞免受氧化损伤, 是生物体内清除氧自由基最为重要的抗氧化酶; GSH-Px 通过催化过氧化氢使其分解生成水和氧化型 GSH 的方式, 从而减少过氧化氢在体内的水平,

起到避免细胞受氧化损伤,维持其正常结构和功能的作用。MDA为脂质过氧化的终产物,可以间接反应机体细胞受自由基攻击的严重程度^[10]。张登青等^[11]的研究证实,三七总皂苷可以通过抑制脑组织氧化应激损伤,发挥对脑缺血再灌注损伤小鼠的保护作用。本研究也发现,当归多糖低、高剂量组脑组织SOD,GSH-Px活性明显升高,而MDA含量则显著降低,表明当归多糖具有减少模型大鼠脑组织氧化应激水平的作用。

炎症反应在脑缺血再灌注后引起的脑组织损伤过程中扮演重要角色。已有大量证据表明^[12],脑缺血再灌注后有大量炎症信号释放,使血小板、脑血管内皮细胞、脑内胶质细胞等释放大量的炎症细胞因子,如TNF- α 及IL-1等。TNF- α 是全身炎症反应的始动介质,可促进细胞间黏附分子,IL-1和IL-6的表达释放,进而放大炎症损伤的级联效应^[13]。IL-1 β 是IL-1在脑组织、组织液及血液中的主要存在形式,具有促进白细胞浸润及诱导脑微血管内皮细胞趋化因子、黏附分子表达的作用^[14]。本研究发现,除当归多糖低剂量组脑组织TNF- α 含量无显著性变化外,其余给药组脑组织TNF- α 和IL-1 β 含量均显著性降低,表明当归多糖具有降低模型大鼠脑组织炎症反应水平的作用。TLR-4/NF- κ B信号通路在机体的炎症反应进程中发挥着重要作用,其中TLR-4和NF- κ B p65为该通路上的关键信号分子;此外,TLR-4还可以识别脂质过氧化物分子、氧自由基、羟自由基等多种氧化应激产物^[15]。研究发现^[16],当机体内的氧化应激水平异常升高时,可以增加TLR-4的表达,进而激活TLR-4/NF- κ B信号通路,最终导致炎症反应的发生。本研究发现,当归多糖低、高剂量组脑组织TLR-4和NF- κ B p65蛋白表达均明显降低,表明当归多糖具有抑制模型大鼠脑组织TLR-4/NF- κ B信号通路激活的作用,其可能是当归多糖具有抗炎作用的潜在原因之一。

综上所述,当归多糖具有保护大鼠脑缺血再灌注损伤的作用,该作用与其具有的抗氧化及抗炎作用有关。

[参考文献]

[1] Riverol M, Becker J T, López O L, et al. Relationship between systemic and cerebral vascular disease and brain structure integrity in normal elderly individuals [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(1): 319-328.
[2] 任德启, 孟毅, 乔明亮, 等. 红花多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制[J]. *中成药*, 2016,

38(6): 1379-1382.
[3] 董晴, 陈明苍. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(2): 32-34.
[4] 温悦, 傅正毅, 赖艳, 等. 当归多糖的药理作用研究进展[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(30): 27-29.
[5] 林国芳. 当归多糖对脑缺血再灌注损伤大鼠海马神经元的保护作用[J]. *中草药*, 2015, 46(4): 558-561.
[6] 张祎, 陈文, 孟宪丽. 三黄泻心汤对全脑缺血再灌注大鼠氧化应激及炎症损伤的保护作用[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(4): 1-5.
[7] 王飞龙, 韩岚, 樊玲, 等. 桃红四物汤对实验性脑缺血大鼠血清中ET-1, Ang-1, VEGF的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(1): 101-106.
[8] Bederson J B, Pitts L H, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination [J]. *Stroke*, 1986, 17(3): 472-476.
[9] Miyauchi T, Wei E P, Povlishock J T. Evidence for the therapeutic efficacy of either mild hypothermia or oxygen radical scavengers after repetitive mild traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(8): 773-781.
[10] LI W, TAN C, LIU Y, et al. Resveratrol ameliorates oxidative stress and inhibits aquaporin 4 expression following rat cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7756-7762.
[11] 张登青, 袁琴, 袁成福, 等. 三七总皂苷对衰老大鼠肝脏内质网应激介导炎症反应的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(19): 140-144.
[12] CHEN Y, ZHANG L, NI J, et al. LLDT-8 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing post-stroke inflammation [J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 131(2): 131-137.
[13] HE Y, XIAO Y, YANG X, et al. SIRT6 inhibits TNF- α -induced inflammation of vascular adventitial fibroblasts through ROS and Akt signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 357(1): 88-97.
[14] YING W, YUAN F, HE P, et al. Inhibition of Notch1 protects against IL-1 β -induced inflammation and cartilage destruction in temporomandibular chondrocytes [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 4391-4397.
[15] WANG L, LIU H, ZHANG L, et al. Neuroprotection of dexmedetomidine against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats: involved in inhibition of NF- κ B and inflammation response [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2017, 25(4): 383-389.
[16] SUN N, WANG H, WANG L. Protective effects of ghrelin against oxidative stress, inducible nitric oxide synthase and inflammation in a mouse model of myocardial ischemia/reperfusion injury via the HMGB1 and TLR-4/NF- κ B pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 2764-2770.

[责任编辑 邹晓翠]