

芪蛭通络胶囊辅助阿司匹林对脑缺血再灌注损伤大鼠的影响

孙国栋¹, 岳永花¹, 李先荣^{1*}, 康永¹, 张然¹, 李惠娟¹, 李明花², 李小彦²

(1. 山西省中医药研究院, 太原 030012; 2. 山西振东开元制药有限公司, 山西 长治 046108)

[摘要] 目的: 探讨芪蛭通络胶囊辅助阿司匹林对实验性脑缺血再灌注损伤大鼠的作用及作用机制。方法: 采用大脑中动脉阻断(MCAO)制备大鼠局灶性脑缺血再灌注模型, 观察芪蛭通络胶囊辅助阿司匹林对模型大鼠脑组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)、Ca²⁺-ATP酶和Na⁺-K⁺-ATP酶及血清NO、神经生长因子(NGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)含量的影响, 并对海马组织行病理学观察。结果: 辅助用药较单纯阿司匹林治疗组能显著升高脑组织SOD活性, 降低脑组织MDA含量, 降低脑组织和血清NO含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 增加脑组织Ca²⁺-ATP酶、Na⁺-K⁺-ATP酶的含量及血清NGF和VEGF含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 芪蛭通络胶囊可有效促进脑缺血再灌注模型大鼠的恢复帮助阿司匹林减少缺血造成的损害, 是一种有效的辅助药物。

[关键词] 芪蛭通络胶囊; 阿司匹林; 辅助用药; 脑缺血再灌注; 大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)17-0202-05

Effect of Qizhi Tongluo Capsule Assisted with Aspirin on Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury of Rats

SUN Guo-dong¹, YUE Yong-hua¹, LI Xian-rong^{1*}, KANG Yong¹,
ZHANG Ran¹, LI Hui-juan¹, LI Ming-hua², LI Xiao-yan²

(1. Traditional Chinese Medicine Institute of Shanxi Province, Taiyuan 030012, China;

2. Shanxi Zhendong Kaiyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhi 046108, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect and mechanism of Qizhi Tongluo Capsule assisted with aspirin on experimental cerebral ischemia-reperfusion injury of rats. **Method:** The middle-cerebral-artery-occlusion(MCAO) was used to induce focal cerebral ischemia-reperfusion injury model of rats. The content of superoxide dismutase(SOD), malondialdehyde(MDA), nitrogen monoxide(NO), Ca²⁺-ATPase, Na⁺-K⁺-ATPase in brain tissue and NO, nerve growth factor(NGF), vascular endothelial growth factor(VEGF) in serum and hippocampus pathologic changes were observed to research the effect of Qizhi Tongluo Capsule assisted with aspirin. **Result:** Compared with using aspirin alone, the content of SOD in brain was increased and MDA in brain was reduced significantly by the combination use of Qizhi Tongluo Capsule and aspirin. Meanwhile, NO levels in brain and serum were reduced significantly($P < 0.05$ or $P < 0.01$), Ca²⁺-ATPase, Na⁺-K⁺-ATPase in brain tissue and NGF, VEGF in serum were increased significantly($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** It played a synergistic role in recovery that Qizhi Tongluo Capsule assisted with aspirin on cerebral ischemia-reperfusion model in rats, and it will be a beneficial assistance to reduce the damage of ischemic.

[Key words] Qizhi Tongluo Capsule; aspirin; adjuvant drug; cerebral ischemia-reperfusion; rat

[收稿日期] 20100330(009)

[第一作者] 孙国栋, 硕士研究生在读, 从事中药复方新物质及中药药理学研究, Tel: 15103436701, E-mail: sgd0831@163.com

[通讯作者] * 李先荣, 教授, 主任药师, 从事中药复方新物质及物质基础研究, Tel: 0351-4168040, E-mail: XRLi-01@163.com

复方中药芪蛭通络胶囊由黄芪、水蛭、人参、麦冬、五味子等 26 味药组成, 具有益气、活血、通络之功。主要用于中风恢复期后遗症表现为半身不遂, 肢体麻木, 口眼歪斜, 语言不利, 身体倦怠者的辅助治疗。小剂量阿司匹林临床适应症为预防大脑一过性的血流减少和已出现早期症状后预防脑梗死^[1], 可改善缺血再灌注模型大鼠脑内氧化损伤、能量代谢以及诱导缺血再灌注模型大鼠脑内神经营养因子的表达^[2]。本实验通过观察芪蛭通络胶囊辅助阿司匹林对实验性脑缺血再灌注 (middle-cerebral-artery-occlusion, MCAO) 损伤大鼠脑组织氧化应激损伤, 毒性神经递质含量, 脑组织能量代谢, 神经元的修护和血管的再生、再通等 4 方面的作用以及脑组织病理学改变, 探讨在芪蛭通络胶囊辅助下阿司匹林对 MCAO 大鼠的作用及其机制, 并观察 2 种药物的协同作用。

1 材料

1.1 动物 健康雄性 Wistar 大鼠 140 只, 体重 250 ~300 g, 由山西省中医药研究院实验动物中心提供, 合格证号晋动(证)字 A00-002。

1.2 药物与试剂 芪蛭通络胶囊(山西振东开元制药有限公司, 批号 090709); 阿司匹林肠溶片(拜阿司匹灵)(Bayer Vital GmbH, 批号 BTA8466)。超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号 20090811)、丙二醛(MDA)试剂盒(批号 20090811)、一氧化氮(NO)化学法试剂盒(批号 20090822)、超微量 ATP 酶(Ca^{2+} -ATP)试剂盒(批号 20090822)、超微量 ATP 酶(Na^+ - K^+ -ATP)试剂盒(批号 20090811)、考马斯亮蓝(批号 20090811)均购自南京建成生物工程研究所; 大鼠神经生长因子(NGF)(批号 20090907)、大鼠血管内皮细胞生长因子(VEGF)(批号 20090907) ELISA 试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 仪器 AT-858 型自动酶标分析仪(上海安泰分析仪器有限公司); KDC-2046 低速冷冻离心机(科大创新股份有限公司); TU-1901 双光束紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)。

2 方法

2.1 动物分组及给药剂量 大鼠随机分为以下几组: 空白对照组: 不做任何处理; 假手术组: 实施手术, 不做缺血处理, ig 生理盐水 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$; 模型组: 造模, ig 生理盐水 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$; 阿司匹林组: 造模, ig 阿司匹林 $0.013 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 辅助用药(低、中、高剂量)

组: 造模, 分别应用芪蛭通络胶囊 $0.25, 0.50, 1.01 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 及阿司匹林 $0.013 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig。

2.2 模型建立 采用 Longa 等的改良线栓法制备大鼠局灶性脑缺血再灌注模型^[3]。大鼠以 ip 戊巴比妥钠 $0.04 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉, 颈部正中切口, 分离暴露左侧颈总动脉、颈内动脉和颈外动脉。夹闭颈总动脉、颈内动脉及分支翼腭动脉, 结扎颈外动脉, 将预先浸泡在肝素生理盐水中的尼龙线栓从颈总动脉插入, 经颈总动脉进入颈内动脉, 以颈总动脉分叉处计算进线(18.0 ± 0.5) mm 至大脑中动脉起始部, 造成局灶性脑缺血状态。以线栓进入深度 18 mm 开始计时, 缺血 90 min 后缓慢拔出线栓再灌注, 缝合。手术期间维持大鼠肛温(37 ± 0.5)。假手术组除将线栓插入颈内动脉 8 mm 外, 其余操作与手术组相同。术后 24 h 开始 ig 给药, 连续 8 周。

2.3 模型筛选 造模后动物自然苏醒, 参照 Zea-Longa^[4] 的 V 级标准, 排除蛛网膜下腔出血者, 选取神经功能障碍在 级、 级和 级的大鼠。常规条件下饲养。

2.4 标本制备 末次给药后 ip 以戊巴比妥钠 $0.04 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉。每组随机取 2 只灌注固定, 迅速暴露心脏, 分离主动脉弓; 用连接输液器的腰穿针从左心室插入主动脉弓, 结扎固定, 拔出针芯, 剪开右心耳, 用肝素化的生理盐水约 100 mL 经升主动脉快速冲洗, 然后快速改用 4% 多聚甲醛灌注液在 1 h 内灌入约 250 mL 至大鼠全身僵硬。立即取脑, 分离海马组织, 置固定液中备做病理学观察。其余 10 只心脏采血, 低温 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 分离血清; 取血后立即断头取脑, 称重, 置于 4 的水浴匀浆器匀浆, 低温 $1500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min 制备 10% 大脑组织匀浆, -20 保存备用。

2.5 指标检测 分别以化学比色法测定脑组织 SOD 活性及 MDA 含量, 血清和脑组织中 NO 的含量, 脑组织 Ca^{2+} -ATP 酶和 Na^+ - K^+ -ATP 酶的含量; ELISA 法测定血清中 NGF 和 VEGF 的含量, 均按试剂盒说明书进行操作。脑组织病理学观察由本院病理科协助完成 HE 染色。

2.6 统计分析 各组数据采用 SPSS 17.0 进行统计分析, 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠脑组织 SOD 活性和 MDA 的含量

与正常组比较模型组脑组织 SOD 活性显著降低, $P < 0.01$, MDA 含量显著增加, $P < 0.01$; 给药各剂量组 SOD 活性较模型组均显著增加, $P < 0.01$; 芪蛭通络胶囊辅助用药大剂量组较单纯阿司匹林组 SOD 活性显著增加, $P < 0.01$; MDA 含量较单纯阿司匹林组显著降低, $P < 0.01$ 。结果见表 1。

表 1 各组大鼠脑组织 SOD, MDA 含量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	SOD /U·mg ⁻¹	MDA / $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$
正常	-	69.36 \pm 10.35 ²⁾	20.13 \pm 4.04 ²⁾
假手术	-	62.19 \pm 9.15 ²⁾	19.56 \pm 5.00 ²⁾
模型	-	51.65 \pm 8.76	38.05 \pm 8.46
阿司匹林	0.013	68.59 \pm 13.95 ²⁾	35.18 \pm 6.11
芪蛭通络 + 阿司匹林	0.251 + 0.013	72.87 \pm 11.37 ²⁾	32.99 \pm 5.59
	0.503 + 0.013	77.42 \pm 11.35 ²⁾	29.79 \pm 9.11 ²⁾
	1.005 + 0.013	79.83 \pm 12.38 ^{2,4)}	21.93 \pm 5.94 ^{2,4)}

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与阿司匹林组比较³⁾ $P < 0.05$,
⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2 ~ 4 同)

3.2 各组大鼠血清和脑组织中 NO 的含量 模型组脑组织及血清 NO 含量较正常组均显著增加, $P < 0.01$; 芪蛭通络胶囊辅助用药大剂量组脑组织 NO 含量较模型组减少, $P < 0.05$ 。阿司匹林组、芪蛭通络胶囊辅助用药各剂量组血清 NO 含量较模型组显著降低, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 辅助用药大剂量组血清 NO 含量较单纯阿司匹林治疗组显著降低, $P < 0.05$ 。结果见表 2。

表 2 各组大鼠脑组织、血清 NO 含量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	脑组织 NO / $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$	血清 NO / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	1.88 \pm 0.36 ²⁾	16.65 \pm 3.41 ²⁾
假手术	-	1.83 \pm 0.29 ²⁾	16.58 \pm 3.57 ²⁾
模型	-	2.34 \pm 0.59	26.54 \pm 5.28
阿司匹林	0.013	2.02 \pm 0.46	22.09 \pm 4.02 ¹⁾
芪蛭通络 + 阿司匹林	0.251 + 0.013	2.09 \pm 0.46	22.73 \pm 3.74 ¹⁾
	0.503 + 0.013	1.99 \pm 0.47	20.89 \pm 4.41 ²⁾
	1.005 + 0.013	1.86 \pm 0.37 ¹⁾	17.84 \pm 2.72 ^{2,3)}

3.3 各组大鼠脑组织 Ca²⁺-ATP 酶和 Na⁺-K⁺-ATP 酶的含量 模型组脑组织 Ca²⁺-ATP 酶, Na⁺-K⁺-ATP 酶含量较正常组均显著降低, $P < 0.01$; 芪蛭通络胶囊辅助用药各剂量组脑组织 Ca²⁺-ATP 酶, Na⁺-K⁺-ATP 酶含量较模型组均显著增加, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 芪蛭通络胶囊辅助用药中、大剂量组脑

组织 Ca²⁺-ATP 酶, Na⁺-K⁺-ATP 酶含量较单纯阿司匹林治疗组显著增加, $P < 0.01$ 。结果见表 3。

表 3 各组大鼠脑 Ca²⁺-ATP 酶, Na⁺-K⁺-ATP 酶含量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	Ca ²⁺ -ATP 酶 / $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$	Na ⁺ -K ⁺ -ATP 酶 / $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$
正常	-	2.08 \pm 0.63 ²⁾	5.65 \pm 0.89 ²⁾
假手术	-	1.87 \pm 0.39 ²⁾	5.61 \pm 0.70 ²⁾
模型	-	1.45 \pm 0.29	4.60 \pm 0.73
阿司匹林	0.013	1.90 \pm 0.25 ¹⁾	5.32 \pm 1.14
芪蛭通络 + 阿司匹林	0.251 + 0.013	1.98 \pm 0.29 ²⁾	5.61 \pm 0.78 ¹⁾
	0.503 + 0.013	2.46 \pm 0.44 ^{2,4)}	7.62 \pm 1.25 ^{2,4)}
	1.005 + 0.013	2.70 \pm 0.59 ^{2,4)}	8.57 \pm 1.21 ^{2,4)}

3.4 各组大鼠血清 NGF, VEGF 的含量 模型组 NGF, VEGF 含量较正常组均显著增加, $P < 0.05$; 芪蛭通络胶囊辅助用药中、大剂量组 NGF, VEGF 含量较模型组均显著增加, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 芪蛭通络胶囊辅助用药大剂量 NGF, VEGF 含量较单纯阿司匹林治疗组显著增加, $P < 0.01$ 。结果见表 4。

表 4 各组大鼠血清 NGF, VEGF 含量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	NGF $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	VEGF $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	28.24 \pm 11.98 ¹⁾	57.46 \pm 9.10 ¹⁾
假手术	-	27.52 \pm 10.73 ¹⁾	61.46 \pm 8.40 ¹⁾
模型	-	42.71 \pm 11.46	64.00 \pm 16.57
阿司匹林	0.013	34.61 \pm 16.11	67.15 \pm 18.57
芪蛭通络 + 阿司匹林	0.251 + 0.013	42.24 \pm 14.36	67.92 \pm 10.35
	0.503 + 0.013	47.86 \pm 29.38 ²⁾	80.69 \pm 13.92 ¹⁾
	1.005 + 0.013	82.67 \pm 8.31 ^{2,4)}	104.77 \pm 27.37 ^{2,4)}

3.5 各组大鼠海马组织病理学观察 从图 1 可见正常组及假手术组海马组织神经元呈带状分布, 排列整齐, 形态完整; 细胞数量较多, 细胞形态正常, 体积较大, 核居中, 大而圆, 染为淡蓝色, 核仁核膜清晰, 核仁染为紫色, 胞质着色浅而均匀, 尼氏体呈密集分布的细小颗粒状。模型组神经元仍呈带状分布, 但排列较紊乱, 细胞数量减少; 细胞体积变小, 胞体收缩呈多角形或极不规则, 胞浆浓缩, 胞核固缩深染, 结构不清。阿司匹林和辅助用药小、中剂量组能改善上述神经元损伤, 使海马神经元排列较整齐, 细胞数目明显增加, 使胞浆浓缩, 胞核固缩深染现象改善。辅助用药大剂量组上述改善更为明显。

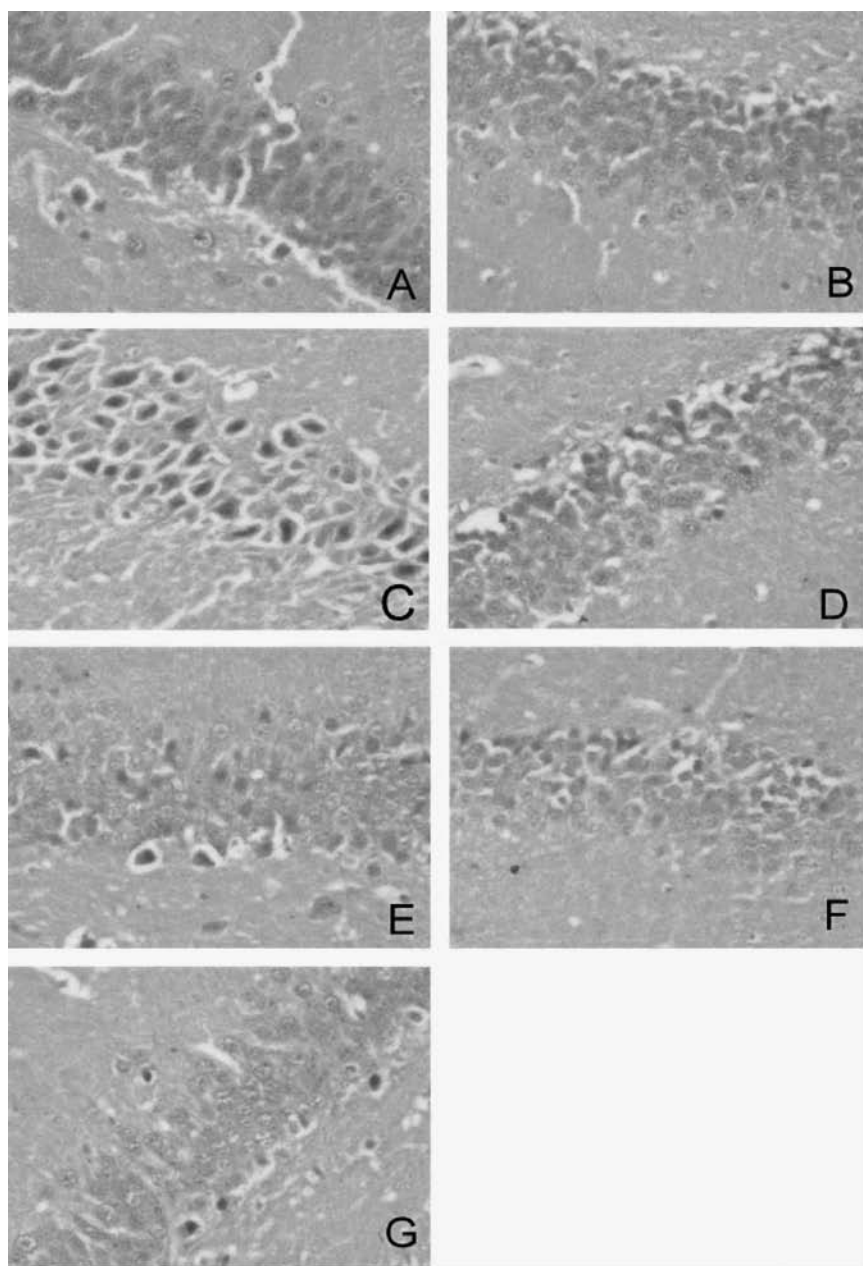


图 1 芪蛭通络胶囊辅助阿司匹林对脑缺血再灌注损伤大鼠海马病理组织学改变的影响(HE ×400)

A. 正常组; B. 假手术组; C. 模型组; D. 阿司匹林 0.013 g·kg⁻¹组; E. 芪蛭通络胶囊辅助用药 0.251 g·kg⁻¹组; F. 芪蛭通络胶囊辅助用药 0.503 g·kg⁻¹组; G. 芪蛭通络胶囊辅助用药 1.005 g·kg⁻¹组

4 讨论

在脑缺血再灌注时产生大量氧自由基,同时降低 SOD 活性,清除氧自由基的能力减弱^[5],而脂质过氧化物 MDA 含量明显升高^[6],组织发生脂质过氧化,氧化与抗氧化平衡失调、活性氧增加,从而导致脑组织氧化应激反应,造成脑组织损伤。本实验中模型大鼠脑内存在氧化应激损伤,芪蛭通络胶囊高剂量辅助阿司匹林治疗组大鼠脑组织 SOD 活性显著增加,MDA 含量显著降低,较单纯阿司匹林组效果显著。提示芪蛭通络胶囊辅助较单纯使用阿司匹林能明显降低模型大鼠脑内氧化应激损伤。

NO 在脑缺血中后期对神经细胞有细胞毒作用^[7]。抑制脑缺血再灌注后 NO 的生成,是减轻缺血后神经元损伤的又一途径。本实验结果提示模型大鼠脑内可能存在 NO 导致的神经毒性损伤;芪蛭

通络胶囊辅助阿司匹林用药组血清和脑组织 NO 含量较单纯阿司匹林组降低,提示在芪蛭通络胶囊辅助作用下阿司匹林可显著减少 NO 的生成以抑制其神经毒性,从而增强脑保护作用。

ATP 酶活性是神经元质膜功能状态的标志,缺血再灌注损伤后,能量代谢和离子平衡被破坏。Na⁺-K⁺-ATP 酶及 Ca²⁺-ATP 酶活性降低,Na⁺/Ca²⁺ 交换平衡失调,加之缺血缺氧,细胞膜的通透性增加,导致再灌注时膜离子泵功能障碍。Ca²⁺ 超载在缺血性脑损伤中起重要作用,细胞外钙的存在及钙内流是导致细胞死亡必不可少的条件^[8]。本实验模型组脑组织 Ca²⁺-ATP 酶和 Na⁺-K⁺-ATP 酶含量较正常组显著降低,提示存在 Ca²⁺-ATP 酶和 Na⁺-K⁺-ATP 酶代谢障碍。辅助用药中、高剂量组二者含量较单纯阿司匹林治疗组显著增加,提示芪蛭通络胶囊可协助阿司匹林保护脑组织 ATP 酶活性。

神经生长因子(NGF)作为神经系统中最重要生物活性物质,具有维持神经元存活、参与受损神经元修复等作用^[9]。血管内皮生长因子(VEGF)被认为是最重要的成血管因子^[10]。本实验结果显示:模型组大鼠血清 NGF, VEGF 含量较正常组增加,辅助用药高剂量组血清 NGF 含量及中、高剂量组血清 VEGF 含量较单纯阿司匹林治疗组显著增加,提示芪蛭通络胶囊可协助阿司匹林促进脑内 NGF, VEGF 的生成。其中 NGF 增高以保护和恢复受损神经元的功能,VEGF 升高可促进缺血后梗死周围组织血管与神经再生,有利于损伤组织的内源修复。表明芪蛭通络胶囊的辅助可提高脑内 NGF, VEGF 水平保护和营养神经,促进脑血管再生。

本试验研究表明芪蛭通络胶囊辅助阿司匹林对脑缺血再灌注大鼠的作用机制在于:提高脑组织 SOD 活性,降低 MDA 含量,减少模型大鼠脑内的氧化应激损伤;抑制 NO 神经递质的神经毒性作用,保护脑组织;保护脑组织 ATP 酶活性;提高神经生长因子和血管内皮生长因子的表达,促进模型大鼠神经元的修护和血管的再生、再通。

[参考文献]

- [1] 徐浩. 临床用药须知[M]. 天津:天津电子出版社, 2005: 263.
- [2] 车锋, 曲方, 魏秀英, 等. 阿司匹林诱导大鼠缺血/再灌注脑损伤后神经生长因子的表达[J]. 中西医结合心脑血管疾病杂志, 2007, 5(11): 1091.

(下转第 210 页)

[参考文献]

[1] OLEXA P, EXOVA M. Plasminogen activator inhibitor1 (PAI-1), chemi heart disease and diabetes mellitus[J]. Vnitr Lek, 2003, 49(3):222.

[2] 陈俊荣, 陈俊红, 王国明. 大黄抗动脉粥样硬化作用机制研究概况[J]. 中国药房, 2008, 19(18):1429.

[3] 陈莉. 生大黄与酒大黄临床功效刍议[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(2):157.

[4] 刘福英, 吕占军. 实验动物学[M]. 北京: 中国农业科技出版社, 1997: 180.

[5] FAY W P, GARG N, SUNKAR M. Vascular functions of the plasminogen activation system [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27:1231.

[6] LIBBY P, AIKAWA M, JAIN M K. Vascular endothelium and atherosclerosis[J]. Handb Exp Pharmacol,

2006, (176 Pt 2):285.

[7] Iwasaki H, Okamoto R, Kato S, et al. High glucose induces plasminogen activator inhibitor-1 expression through Rho/Rho-kinase-mediated NF-kappaB activation in bovine aortic endothelial cells [J]. Atherosclerosis, 2008, 196(1):22.

[8] Sobel B E, Esmon C T, Owen W G, et al. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomyspecimensfrom type 2 diabetic compared with nondiabetic patients [J]. Circulation, 2005, 97(22):2213.

[9] 李富玉, 李军艳, 许彦来, 等. 解毒活血法治疗颈动脉粥样硬化斑块临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(1):42.

[责任编辑 聂淑琴]

(上接第 205 页)

[3] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 35.

[4] Zea 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.

[5] Shibuta S, Varathan S, Mashimo T. The neuroprotective effect of ONO-1714 on NMDA-mediated cytotoxicity *in vitro*[J]. J Neurol Sci, 2003, 215(5):31.

[6] Cuzzocrea S, Riley D P, Caputi A P, et al. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury [J]. Pharmacol Rev, 2001, 53(1):135.

[7] Holtz M L, Craddock S D, Pettigrew L C. Rapid expression of neuronal and inducible nitric oxide synthases during post-ischemic reperfusion in rat brain

[J]. Brain Res, 2001, 898(1):49.

[8] Kawanma S, Shirasawa M, Fukasawa H, et al. Attenuated neuropathology by nilvadipine after middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Stroke, 1991, 22(1):51.

[9] Tirassa P, Manni L, Aloe L, et al. Cholecystokinin-8 and nerve growth factor: two endogenous molecules working for the upkeep and repair of the nervous system [J]. Curr Drug Targets CNS Neural Disord, 2002, 1(5):495.

[10] Waltenberger J, Claesson-welsh L, Siegbahn A, et al. Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor[J]. J Biol Chem, 1994, 269(1):88.

[责任编辑 聂淑琴]