



清脑方对缺血性眩晕大鼠脑损伤的保护作用

刘 阳^{1,2}, 王 堃², 董世芬², 张硕峰², 张胜威², 靳洪涛³, 孙建宁²

(1. 煤炭总医院药学部, 北京 100028; 2. 北京中医药大学中药学院中药药理系, 北京 100102;
3. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所新药安全评价中心, 北京 100050)

【摘要】 目的 初步研究清脑方(Qingnaofang, QNF)对缺血性眩晕大鼠脑损伤的保护作用及其作用机制。**方法** 采用手术结扎右侧颈总动脉和锁骨下动脉致大鼠右侧半脑不完全脑缺血建立缺血性眩晕大鼠模型。分为模型组、QNF 1.04、0.52、0.26 g/kg组, 盐酸地芬尼多 15 mg/kg组, 银杏叶片 5.76 mg/kg组以及假手术组, 观察QNF对旋转刺激缺血性眩晕大鼠跳台逃避潜伏期的影响, 取材并测定动物缺血侧组织Lac、LDH、SOD、MDA、NO及NOS的含量或活性。**结果** (1)与模型组相比, QNF 1.04、0.52、0.26 g/kg组大鼠跳台逃避电击潜伏期分别缩短53.6% ($P < 0.01$)、33.8% ($P < 0.05$)、56.5% ($P < 0.01$)。(2)QNF 1.04、0.52、0.26 g/kg均可显著降低缺血侧脑组织中Lac的含量以及LDH的活力 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 降低其TNOS及iNOS活力 ($P < 0.01$); QNF 0.52 g/kg剂量能够明显降低缺血侧脑组织中SOD活力; QNF 0.52、0.26 g/kg剂量可显著降低其MDA和NO的含量 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** QNF对缺血性眩晕大鼠脑损伤有一定的保护作用, 能够减轻模型动物的眩晕症状, 其脑保护作用机制可能与改善缺血脑组织能量代谢, 减少氧化应激和炎性损伤有关。

【关键词】 清脑方; 缺血性眩晕模型; 脑缺血保护

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 02-0024-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.002.006

Protective effect of the Chinese medicine Qingnaofang on brain injury in ischemic vertigo rats

LIU Yang^{1,2}, WANG Kun², DONG Shi-fen², ZHANG Shuo-feng², ZHANG Sheng-wei², JIN Hong-tao³, SUN Jian-ning²

(1. Department of Pharmacy, China Coal General Hospital, Beijing 100028, China; 2. Department of Pharmacology
of Chinese Materia Medica, School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102;

3. New Drug Safety Evaluation Center, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences &
Peking Union Medical College, Beijing 100050)

【Abstract】 Objective To explore the therapeutic action and possible mechanism of the Chinese medicine Qingnaofang (QNF) on brain injury in ischemic vertigo rats. **Methods** 228 Sprague-Dawley rats were used in this study. The rat models of ischemic vertigo were induced by ligation of the right common carotid artery and subclavian artery. The rats were randomly divided into model group, QNF 1.04, 0.52, 0.26 g/kg groups, Ginkgo biloba leaves extract tablet 0.00576 g/kg group and sham group. Escape latency of the rats was recorded to measure the degree of vertigo, and the content or activity of Lac, LDH, SOD, MDA, NO and NOS in the ischemia side brain tissues was determined to evaluate the protective effect of QNF. **Results** 1. The latency of rats was remarkably decreased after treated with QNF 1.04, 0.52, and 0.26 g/kg, when compared with the model rats (53.6% $P < 0.01$, 33.8% $P < 0.05$ and 56.5% $P < 0.01$,

[基金项目] 北京中医药大学北京市共建项目专项; 抗栓素防治血管性痴呆的作用及机理研究 (编号: YB20101002601)。

[作者简介] 刘阳(1987-), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药防治心脑血管疾病研究, E-mail: lycool1987@126.com。

[通讯作者] 孙建宁(1952-), 女, 教授, 博士生导师, 从事中药防治重大疾病创新药物研究, E-mail: jn_sun@sina.com。

respectively). 2. The Lac content and LDH activity were significantly reduced in the brain tissue of cerebral ischemia rats treated by QNF 1.04, 0.52, and 0.26 g/kg for seven days, compared with that of the model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), as well as TNOS and iNOS activity ($P < 0.01$). QNF 0.52 g/kg remarkably decreased SOD activity in the brain tissue of 7-day cerebral ischemia rats ($P < 0.01$). QNF 0.52 and 0.26 g/kg significantly decreased MDA and NO content in the brain tissue of 7-day cerebral ischemia rats ($P < 0.01$). **Conclusions** There is a protective effect of QNF on ischemic vertigo rats. This effect may be related with the improvement of energy metabolism and reduction of oxidative stress and inflammatory damages.

【Key words】 Chinese medicine, Qingnaofang; Ischemic vertigo, rat model; Cerebral ischemia; Protection

清脑方为中药复方制剂,由川芎、葛根等组成,其功效是祛风活血,通络止痛,临床拟用于缺血性眩晕、瘀血内阻型脑供血不足的治疗。眩晕是一种常见的临床症状,研究表明 43.9% 的患者眩晕症状是由后循环缺血 (posterior circulation ischemia, PCI) 引起的^[1]。后循环由椎动脉、基底动脉和大脑后动脉组成,主要供血给脑干、小脑、丘脑、枕叶和部分颞叶^[2]。缺血性眩晕患者上述脑部供血远低于正常水平,处于一种慢性脑缺血状态,长期脑灌注不足可使脑部产生明显的器质性改变,最终可导致进展和持久性神经功能障碍。因此,药物对脑缺血损伤的保护是缺血性眩晕疾病治疗中的重要环节。本研究旨在考察清脑方对缺血性眩晕模型大鼠脑损伤的保护作用和作用机制,为药物的开发及合理应用提供研究基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物及实验环境

健康 SD 大鼠, SPF 级,雌雄各半,体重 180 ~ 200 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号:【SCXK(京)2012 ~ 0001】,实验动物使用许可证号:【SYXK(京)2011 ~ 0024】。适应性喂养 3 d 后进入试验。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 实验仪器:400R 低温离心机(德国 Heraeus 有限公司);YLS ~ 3TB 跳台记录仪(济南益延科技发展有限公司);Unico2000 可见分光光度计(尤尼柯公司)。

1.2.2 药品与试剂 受试药:QNF,深棕色粉末,由中科院上海药物研究所提供,临床人用量为 0.0865 g/kg,大鼠受试剂量分别为临床人用量的 12、6、3 倍,即 1.04、0.52、0.26 g/kg。阳性对照药:盐酸地芬尼多片,山东仁和堂药业有限公司产品,批号 110103,大鼠灌胃给药剂量为 15 mg/kg(相当于人用量 6 倍);银杏叶片,深圳海王药业有限公司产品,批号 20111014,大鼠灌胃给药剂量为 5.76 mg/

kg(以总黄酮醇苷含量计算,相当于人用量 6 倍)。其他试剂:蛋白、Lac、LDH、SOD、MDA、NO 及 NOS 试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。

1.3 动物实验

1.3.1 旋转刺激缺血性眩晕模型大鼠跳台逃避潜伏期试验

1.3.1.1 分组及给药:SD 大鼠 84 只,按体重随机分为 6 组,即假手术组、模型组、盐酸地芬尼多组(15 mg/kg)、QNF1.04、0.52、0.26 g/kg 组。灌胃给药,1 次/d,共 4 次,假手术组和模型组给予等量饮用水(10 mL/kg 体重)。第 4 日手术造模,待大鼠清醒后给药。

1.3.1.2 跳台逃避电刺激反射训练:每日给药 1 h 后进行跳台逃避电刺激反射训练。将大鼠放入跳台仪中,适应 3 min 后连续给予电刺激 5 min,电刺激强度 30 V、50 Hz。以大鼠跳上平台并保持 30 s 为训练成功,每日训练 2 次,连续训练 3 d,以建立牢固的大鼠逃避电刺激的条件反射。

1.3.1.3 造模:大鼠采用 10% 水合氯醛(0.35 mL/100 g 体重)麻醉后,仰卧位固定。剪开颈部皮肤,钝性分离肌肉,暴露并分离右侧颈总动脉(common carotid artery, CCA),穿线结扎;沿右侧 CCA 向胸腔内找至与右侧锁骨下动脉(subclavian artery, SCA)的分叉处,用弯镊勾出右侧 SCA,穿线结扎。假手术组大鼠仅剥离 CCA 及 SCA,不结扎血管。

1.3.1.4 眩晕测试:于术后各组大鼠清醒后给药,给药 1 h 后将大鼠放入离心机内以 500 r/min 的速度匀速旋转 30 s 骤停,立即置于跳台仪中,记录从大鼠受到电刺激至第 1 次跳上平台并且 30 s 内不跌落所需的时间(不包括大鼠在平台上的时间),记为潜伏期。

1.3.2 缺血性眩晕大鼠脑组织生物活性物质的变化:

1.3.2.1 分组:SD 大鼠 144 只,按体重随机分为 6 组,即假手术组、模型组、QNF1.04、0.52、0.26 g/kg 组、银杏叶片组(5.76 mg/kg)。

1.3.2.2 造模及给药:按照 1.2.1.3 方法造模,于术后动物清醒后灌胃给药,1 次/d,共 7 次,假手术组和模型组给予等量饮用水灌胃(10 mL/kg 体重)。

1.3.2.3 脑组织匀浆生化指标测定:第 7 日给药 1 h 后,各组大鼠断头取脑,沿中线分为左右两侧大脑半球,取右侧半脑,用生理盐水冲洗表面的血液,用滤纸吸去表面的水分,精确称量,加入 9 倍量的生理盐水,制成 10% 的组织匀浆,3 500 r/min 离心 10 min,取上清液,分装,按测定试剂盒说明,考马斯亮蓝法测定蛋白含量,比色法测定 Lac、LDH、SOD、MDA、NO 及 NOS 含量或活性。

1.3.3 统计学方法:运用 SPSS 14.0 进行数据统计分析,数值采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 One-way ANOVA 分析,方差齐则用 LSD 检验,否则用 Dunnett's T3 检验。

2 结果

2.1 QNF 对缺血性眩晕大鼠模型跳台逃避潜伏期的影响

受离心机旋转刺激的大鼠产生明显的眩晕症状,无法准确控制肢体运动,即便受到电刺激也无法迅速跳上平台逃避,或跳上平台后跌落。只有当眩晕症状基本消失后,才能准确跳上平台并保持稳定不跌落。跳台逃避潜伏期能够反映模型大鼠眩晕症状缓解所需的时间,结果见表 1。与假手术组相比,模型组大鼠潜伏期显著增加($P < 0.01$),模型复制成功。与模型组比较,QNF 1.04、0.52、0.26 g/

kg 组大鼠逃避电刺激潜伏期分别缩短 53.6% ($P < 0.01$)、33.8% ($P < 0.05$)、56.5% ($P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠旋转刺激后跳台逃避时间的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of the escape time in platform test of the rats stimulated by rotation ($\bar{x} \pm s$)

组别 Groups	剂量 Dose(g/kg)	例数 N	潜伏期 Latency(s)
假手术 Sham	—	14	124.3 ± 83.6 **
模型 Model	—	14	228.9 ± 100.3
QNF	1.04	12	106.3 ± 80.7 **
	0.52	13	151.5 ± 96.4 *
	0.26	13	99.6 ± 82.3 **
盐酸地芬尼多 Diphenidol hydrochloride	0.015	14	132.1 ± 100.4 **

注:与模型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。
Note: Compared with the model group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$.

2.2 QNF 对缺血性眩晕大鼠脑组织生物活性物质的影响

2.2.1 QNF 对缺血性眩晕大鼠脑组织能量代谢的影响:与模型组比较,QNF 1.04、0.52、0.26 g/kg 均可显著降低脑缺血 7 d 大鼠缺血侧脑组织 Lac 含量($P < 0.01$);QNF 1.04、0.52、0.26 g/kg 都能降低其 LDH 活力($P < 0.05$, $P < 0.01$)。QNF 能够改善缺血性眩晕大鼠的能量代谢,结果见表 2。

2.2.2 QNF 对缺血性眩晕大鼠脑组织氧化应激的影响:与模型组比较,QNF 0.52 g/kg 可以明显降低脑缺血 7 d 大鼠缺血侧脑组织 SOD 活力($P < 0.01$);QNF 0.52、0.26 g/kg 可显著降低其 MDA 含量($P < 0.05$, $P < 0.01$)。QNF 具有一定的抗氧化作用,结果见表 3。

表 2 各组大鼠脑组织 Lac 含量和 LDH 活力的比较($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Comparison of Lac content and SOD activity in the rat brain tissues ($\bar{x} \pm s$)

组别 Groups	剂量 Dose (g/kg)	例数 N	Lac (mmol/gProt)	例数 N	LDH (U/g Prot * 10 ⁴)
假手术 Sham	—	11	0.69 ± 0.10 *	10	2.54 ± 0.35 *
模型 Model	—	11	0.80 ± 0.15	11	3.06 ± 0.67
QNF	1.04	9	0.58 ± 0.11 **	8	2.54 ± 0.34 *
	0.52	9	0.60 ± 0.11 **	9	2.34 ± 0.61 **
	0.26	9	0.64 ± 0.09 **	9	2.56 ± 0.60 *
银杏叶片 Ginkgo leaf tablet	0.005 76	9	0.83 ± 0.15	9	2.90 ± 0.47

注:与模型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。
Note: Compared with the model group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$.

表 3 各组大鼠脑组织 SOD 活力和 MDA 含量的比较($\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Comparison of SOD activity and MDA content in the rat brain tissues ($\bar{x} \pm s$)

组别 Groups	剂量 Dose (g/kg)	例数 N	SOD (U/mgProt)	例数 N	MDA (nmol/mgProt)
假手术 Sham	—	8	173.3 ± 27.2	10	1.03 ± 0.12 *
模型 Model	—	9	221.5 ± 35.6	10	1.72 ± 0.52
QNF	1.04	9	172.6 ± 25.8	9	1.12 ± 0.34
	0.52	9	144.4 ± 23.2 **	9	0.94 ± 0.14 *
	0.26	9	179.4 ± 55.1	9	0.65 ± 0.28 **
银杏叶片 Ginkgo leaf tablet	0.005 76	9	210.3 ± 55.2	9	1.07 ± 0.29 *

注:与模型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。
Note: Compared with the model group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$.

表 4 各组大鼠脑组织 NO 含量和 NOS 活力的比较($\bar{x} \pm s$)
Tab. 4 Comparison of NO content and NOS activity in the rat brain tissues ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量	例数	NO	例数	TNOS	例数	iNOS
Groups	Dose(g/kg)	N	($\mu\text{mol/gProt}$)	N	(U/mgProt)	N	(U/mgProt)
假手 Sham	—	10	0.64 ± 0.31 **	10	1.59 ± 0.39 **	11	0.56 ± 0.40 **
模型 Model	—	11	2.61 ± 1.10	11	3.14 ± 0.86	7	2.80 ± 0.11
	1.04	9	1.52 ± 0.72	9	1.70 ± 0.39 **	7	1.28 ± 0.09 **
QNF	0.52	8	0.81 ± 0.24 **	9	1.29 ± 0.31 **	6	1.11 ± 0.08 **
	0.26	9	0.48 ± 0.22 **	8	1.60 ± 0.29 **	7	1.15 ± 0.23 **
银杏叶 Ginkgo leaf tablet	0.00576	8	0.44 ± 0.12 **	9	2.92 ± 0.79	9	2.27 ± 1.20

注:与模型组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

2.2.3 QNF 对缺血性眩晕大鼠脑组织炎症反应的影响:与模型组比较,QNF 0.52、0.26 g/kg 均可降低脑缺血 7 d 大鼠缺血侧脑组织 NO 含量,结果有统计学意义($P < 0.01$);QNF 1.04、0.52、0.26 g/kg 剂量均能降低其 TNOS 及 iNOS 活力($P < 0.01$)。QNF 具有一定的抗炎作用,结果见表 4。

3 讨论

眩晕并不是独立的疾病,而是一种临床常见症状,常伴有平衡失调、指物偏向、站立不稳、眼球震颤等植物神经机能障碍的表现^[3]。缺血性眩晕是指因前庭感受器、前庭神经以及相应中枢缺血导致功能紊乱而引起的眩晕。供给前庭及其相应中枢的血管均起源于椎-基底动脉系统,即后循环,因此缺血性眩晕常预示着患者 PCI 的发生^[4]。PCI 主要有短暂性缺血发作(TIA)和梗死两种形式^[2];后循环 TIA 时,前庭神经核、小脑发生一过性缺血,常突发短暂、剧烈的眩晕;而后循环梗死则可能会导致前庭神经核、小脑等相应部位的急性缺血性脑损伤,患者在恢复期常有眩晕、平衡失调等症状^[5-7]。对于治疗缺血性眩晕的药物的药效学评价,除了关注其对眩晕症状的改善外,还可以研究其是否具有对脑缺血损伤的保护作用。

本研究采用手术结扎右侧 CCA 和 SCA 致大鼠右侧半脑不完全脑缺血建立缺血性眩晕大鼠模型,该模型持久稳定,动物脑部缺血明显,并且能够很好地反映动物眩晕时间及眩晕程度,可有效应用于抗缺血性眩晕药物的实验研究^[8]。盐酸地芬尼多可改善椎底动脉供血,调节前庭系统功能,可用于各种原因引起的眩晕症。银杏叶片含有总黄酮醇苷、萜类内酯等银杏叶提取物,临床于脑供血不足引起的脑缺血性疾病的治疗^[9],能够通过清除自由基发挥抗氧化作用,保护神经元^[10,11]。上述两种药

物均为口服给药,与清脑方给药方式相同,作为阳性药是较为理想的选择。

缺血性眩晕模型大鼠跳台逃避潜伏期试验结果显示,旋转刺激后大鼠无法准确控制肢体运动,翻滚、转圈、步态不稳等眩晕表现明显可见,模型组大鼠与假手术组相比潜伏期显著延长,通过潜伏期能够反映动物眩晕程度及时间长短。预防给予 QNF 3 d 后造模,QNF 各剂量组大鼠眩晕症状缓解较快,跳台逃避潜伏期均明显短于模型组,提示其对缺血性眩晕大鼠脑损伤有一定的保护作用。

脑缺血损伤涉及能量代谢、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等多个环节,而这些环节均可成为药物对抗脑损伤、提供脑保护的途径。能量代谢障碍是缺血性脑损伤的主要原因之一,并可以引发一系列连锁反应,并加重脑组织损伤^[12,13]。正常脑组织中 Lac 含量极少,Lac 含量升高表明局部脑组织有氧代谢的障碍以及病理性糖酵解的存在^[14]。脑缺血时 Lac 含量升高,致使 LDH 活性增加,因而能够通过 LDH 的活性变化来判断缺血损伤程度。本研究表明,QNF 能够通过降低 Lac 含量及 LDH 活力来影响脑缺血大鼠的能量代谢,减弱其缺血损伤程度。氧化应激也是脑缺血损伤的重要机制,在脑缺血等病理情况下,自由基生成增多,自由基清除酶活性降低,自由基链锁反应造成缺血组织的损伤。脑组织由于脂质丰富,本身抗氧化作用又比较弱,所以最易受到自由基的攻击^[15]。SOD 是生物体最主要的自由基清除酶^[16],自由基损伤与 SOD 活性降低均与脑缺血密切相关^[17];MDA 是氧自由基攻击生物膜不饱和脂肪酸过氧化反应的代谢产物,MDA 的含量可以反映体内脂质过氧化的程度并间接反映氧自由基的水平^[18]。通过测定组织内 SOD 和 MDA 含量可在一定程度上间接的反映机体抗氧化的能力及脂质过氧化反应的程度。本研究结果

表明,QNF 能够降低缺血侧脑组织 MDA 含量,表现出对抗过氧化物损伤的作用。结果未显示出药物对脑组织匀浆中 SOD 含量的明显影响,这可能是由于本研究检测时间点处于脑缺血恢复期,药物作用对于内源性氧自由基清除剂 SOD 活性的影响已不明显。免疫炎症反应在脑缺血损伤中起重要作用。缺血诱导产生的大量 NO 能诱导促炎症细胞因子产生,使炎症反应更持久、更剧烈^[19],从而加剧脑缺血损伤。NO 是在 NOS 催化下生成的,NOS 的活性影响了 NO 的生物作用^[20]。脑缺血时 iNOS 迅速表达,持续产生大量 NO,参与迟发性神经元损害,引起神经毒性作用^[21]。本研究结果表明,QNF 能够通过降低大鼠缺血侧脑组织 NO 含量、TNOS 及 iNOS 活力影响脑缺血大鼠的炎症反应,具有一定的抗炎作用。针对 QNF 能够通过抑制细胞凋亡的机制改善缺血性眩晕大鼠脑损伤的研究将在今后的工作中逐渐展开探讨。

综上所述,QNF 对缺血性眩晕大鼠脑损伤有一定的保护作用,能够减轻模型动物的眩晕症状,其脑保护作用机制可能与改善缺血脑组织能量代谢,减少氧化应激和炎症损伤有关。

参考文献:

- [1] 王大模,文世全,苏献惠. 神经内科门诊眩晕的疾病分析[J]. 四川医学, 2008, 29(12):1617-1618.
- [2] 中国后循环缺血专家共识组. 中国后循环缺血专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(9):786-787.
- [3] 孔祥俊,贾桂花. 眩晕患者 110 例诊治体会[J]. 河北医药, 2004, 26(10):801.
- [4] 仝朝桢. 益肾定眩法治疗后循环缺血性眩晕的临床疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学, 2012:5-6.
- [5] 丁亮吾,张慧永. 后循环缺血性眩晕的中医分层次辨证治疗[J]. 中医临床研究, 2011, 3(23):110-113.
- [6] 易海波,刘军,郭建华. 马来酸桂哌齐注射液治疗后循环系统缺血性眩晕疗效分析[J]. 中国民族民间医药, 2012:22.
- [7] 李雪超. 针刺“颅底七穴”治疗后循环缺血性眩晕临床疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学, 2013:23-24.
- [8] 刘阳,孙建宁,王堃,等. 缺血性眩晕大鼠模型的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(1):10-12.
- [9] 芮耀斌,徐江平. 银杏叶提取物对脑血管病防治作用的研究进展[J]. 国外医学-老年医学分册, 1999, 20(05):200.
- [10] Oyama, Y. Ginkgo biloba extract protects brain neurons against oxidative stress induced by hydrogen peroxide [J]. Brain Res, 1996, 712(2):349.
- [11] Chandrasekaran, K. Neuroprotective effects of bilobalide, a component of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in global brain ischemia and in excitotoxicity-induced neuronal death [J]. Pharmacopsychiatry, 2003, 36(Suppl 1):S89-94.
- [12] Ginsberg MD, Mela L, Wrobel-Kuhl K, et al. Mitochondrial metabolism following bilateral cerebral ischemia in the gerbil [J]. Ann Neurol, 1977, 1(6):519-527.
- [13] Du G, Willet K, Mouithys MA. EGb 761 protects liver mitochondria against injury induced by in vitro anoxia/reoxygenation [J]. Free Radic Biol Med, 1999, 27(5-6):596-604.
- [14] 胡卫星,王建伟,顾培元,等. 脑梗死后活体脑代谢的磁共振定域波谱研究[J]. 江苏医药杂志, 2001, 27(11):818-822.
- [15] 李学君,孙凤艳. 羟自由基和脑缺血[J]. 中国药理学通报, 1998, 14(10):44-47.
- [16] Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia [J]. Stroke, 1990, 21:1086-1090.
- [17] Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals [J]. Neurosurgery, 1990 27(1):1-11.
- [18] 徐忠信,杨宏,钱佳利. 急性脑缺血再灌注损伤钙离子与氧自由基作用实验研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 1995:12(6):331-333.
- [19] West NEJ, Qian HS, Guzik TJ. Nitric oxide synthase (nNOS) gene transfer modifies venous bypass graft remodeling: effects on vascular smooth muscle cell differentiation and superoxide production [J]. Circulation, 2001, 104:1526-1532.
- [20] Peter J, Syapin K. Alcohol and nitric oxide production by cells of the brain [J]. Alcohol, 1998, 16(2):159-165.
- [21] Endoh M, Maiese K, Wagner J. Expression of the inducible nitric oxide synthase by reactive astrocytes after transient global ischemia [J]. Brain Res, 1994, 651(1-2):92-100.

[修回日期]2013-12-15