

菟丝子黄酮对脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑组织中炎症反应的影响

杨迪*, 王桂敏#, 翟宏颖(辽宁医学院附属第一医院中医科, 辽宁锦州 121001)

中图分类号 R743;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)11-0979-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.11.07

摘要 目的:研究菟丝子黄酮对缺血再灌注损伤模型大鼠脑组织中炎症因子反应的影响。方法:对大鼠以颈内动脉线栓法复制大鼠中动脉栓塞脑缺血再灌注模型。实验分为假手术(等容生理盐水)、模型(等容生理盐水)、尼莫地平(12 mg/kg)与菟丝子黄酮高、低剂量(100、50 mg/kg)组。再灌注结束后进行神经功能缺失症状评分;免疫组化法和 Western Blot 法检测大鼠脑组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、细胞间黏附分子(ICAM)-1的表达。结果:与假手术组比较,模型组大鼠神经功能缺失症状明显,脑组织 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 的表达显著增强($P < 0.01$);与模型组比较,菟丝子黄酮高、低剂量组大鼠神经功能缺失症状明显改善, TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 的表达显著减弱($P < 0.01$)。结论:菟丝子黄酮对脑缺血再灌注损伤模型大鼠具有一定保护作用,其机制可能与抑制炎症因子的分泌和表达及减轻脑组织的炎症反应有关。

关键词 菟丝子黄酮;缺血再灌注损伤;肿瘤坏死因子- α ;白介素-1 β ;细胞间黏附分子-1

Effects of Cuscutae Semen Flavonoids on Inflammatory Response of Brain Tissue in Rats with Cerebral Ischemia-reperfusion Injury

YANG Di, WANG Gui-min, ZHAI Hong-ying (Dept. of TCM, The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Liaoning Jinzhou 121001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Cuscutae Semen flavonoids on inflammatory response of brain tissue in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury. METHODS: Cerebral ischemia-reperfusion injury model of middle cerebral artery occlusion was induced by thread occlusion method of internal carotid. Model rats were divided into sham operation group (constant volume of normal saline), model group (constant volume of normal saline), Nimodipine group (12 mg/kg) group and Cuscutae Semen flavonoids high-dose and low-dose groups (100, 50 mg/kg). Neurological deficits score was conducted at the end of reperfusion; immunohistochemical staining and Western Blotting assay were used to determine the expression of TNF- α , IL-1 β and ICAM-1 in brain tissue of rats. RESULTS: Compared with sham operation group, neurological deficits of rats were improved significantly in model group, and the expressions of TNF- α , IL-1 β and ICAM-1 in cerebral tissue increased significantly ($P < 0.01$); compared with model group, neurological deficits of rats were improved significantly in Cuscutae Semen flavonoids high-dose and low-dose groups, while the expressions of TNF- α , IL-1 β and ICAM-1 decreased significantly ($P < 0.01$). CONCLUSION: Cuscutae Semen flavonoids have a protective effect on cerebral ischemia-reperfusion injury, and its mechanism may be related to inhibition of inflammatory cytokine secretion and expression and reduce the inflammation of brain tissue.

KEY WORDS Cuscutae Semen flavonoids; Cerebral ischemia-reperfusion injury; TNF- α ; IL-1 β ; ICAM-1

菟丝子为旋花科年度寄生性菟丝子(*Cuscuta chinensis* Lam.)或南方菟丝子(*C. australis* R.Br.)的成熟种子,具有滋补肝肾、固精缩尿、益精明目、止泻安胎等功效^[1]。其化学成分主要有黄酮类、多糖类、萜类、生物碱类等物质。其中,黄酮类是菟丝子的主要的药效成分,包括槲皮素、山奈酚、紫云英苷、金丝桃苷等^[2]。大量研究发现,菟丝子黄酮是一种有效的植物雌激素,能改善生殖内分泌的功能,对心脑血管具有一定的活性作用,能降低血压,增加动脉血流,改善微循环等^[3]。本研究采用在体大鼠脑缺血再灌注模型,研究菟丝子黄酮是否通过抑制脑缺血后炎症相关因子的分泌和表达,来减轻脑缺血后的炎症反应,探讨其对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用及机制。

1 材料

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗心脑血管病。E-mail: yangdi86@126.com。

通信作者:主任医师,教授,硕士研究生导师。研究方向:中西医结合治疗心脑血管病。E-mail: wangguimin4197176@163.com。

1.1 仪器

TGL-16G型低温冷冻离心机(日本日立公司);BX-51型光学显微镜(日本Olympus公司);165-8000型电钩仪(美国Bio-Rad公司);CLAS-1000型图像分析仪(北京大恒图像视觉有限公司)。

1.2 药品与试剂

菟丝子黄酮由沈阳药科大学植物化学教研室提供(纯度:98%);尼莫地平(山西亚宝药业集团股份有限公司,批号:20110307);肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、细胞黏附分子(ICAM)-1抗体、SABC试剂盒均由武汉博士德生物工程有限公司提供。

1.3 动物

健康SD大鼠50只,♂,体重250~280 g,由辽宁医学院实验动物中心提供[动物使用许可证号:SCXK(辽)2006-0007]。

2 方法

2.1 复制模型与分组、给药

采用Longa方法加以改良^[4-5],用颈内动脉线栓法复制大鼠

大鼠中动脉栓塞脑缺血再灌注模型。大鼠缺血 90 min 后进行再灌注 24 h。复制模型成功后进行神经功能缺失症状评分^[6-7],评分标准:0分为无神经功能缺损症状;1分为提尾时病灶对侧前肢不能完全伸直;2分为行走时向偏瘫侧转圈;3分为向病灶对侧跌倒;4分为无自发活动,意识丧失。复制模型成功的标志为出现左眼 Horner 征(上睑下垂,瞳孔散大);提尾时右前肢内收屈曲;爬行时向右侧倾倒或按顺时针方向转圈。无上述症状者予以排除。假手术组仅分离动脉而不阻塞。实验分为假手术(等容生理盐水)、模型(等容生理盐水)、尼莫地平(12 mg/kg)与菟丝子黄酮高、低剂量(100, 50 mg/kg)组。于术前 7 d 给药,每天 1 次,连续 7 d。术前 12 h 禁食,末次给药 2 h 后复制模型。

2.2 免疫组化法检测 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 的表达

将脑组织置于 4% 多聚甲醛溶液中固定过夜,石蜡包埋,切片(厚约 5 μ m),进行免疫组化染色。阳性细胞的胞质着色呈棕黄色,光学显微镜观察病理切片,每张切片随机选取 5 个阳性细胞分布均匀的视野,用 CLAS-1000 型图像分析仪测量每组平均灰度值。平均灰度值越高,表示其免疫组化染色越浅,表达越弱。

2.3 Western blot 法检测大鼠脑皮质中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 蛋白的表达

取模型大鼠缺血部大脑皮质调制成等浓度的蛋白样品,上样,经 10% SDS-PAGE 电泳,然后转移至硝酸纤维素膜上,5% 脱脂奶粉的磷酸盐吐温缓冲液(PBST)液室温封闭 1 h,加入一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,PBST 液洗膜 3 次,每次 5 min,再加入二抗孵育 1 h,洗膜,每次 10 min,共 3 次,显色液中显色。以 β -actin 作为内参照,应用生物凝胶图像分析系统进行扫描定量,计算各组样品的相对密度值,作为各组样品蛋白的相对含量。

2.4 统计学方法

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS18.0 统计软件进行数据的分析处理。多组比较采用单因素方差分析(ANOVA),两组间均数比较采用 LSD-*t* 检验法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠神经功能缺失症状评分

与假手术组比较,模型组大鼠神经功能缺失症状评分显著增加($P < 0.01$);与模型组比较,菟丝子黄酮高、低剂量组大鼠神经功能缺失症状评分显著减少($P < 0.01$),且与剂量呈正相关。大鼠神经功能缺失症状评分见表 1。

表 1 大鼠神经功能缺失症状评分

Tab 1 Score of neurological deficits in rats

组别	剂量,mg/kg	神经功能缺失症状评分
假手术组		0
模型组		3.2 \pm 0.3*
菟丝子黄酮低剂量组	50	2.4 \pm 0.4 [#]
菟丝子黄酮高剂量组	100	1.8 \pm 0.5 [#]
尼莫地平组	12	1.7 \pm 0.4 [#]

与假手术组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.01$

vs. sham-operation group: * $P < 0.01$; vs. model group: [#] $P < 0.01$

3.2 免疫组化法检测大鼠大脑皮质中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 的阳性表达

与假手术组比较,模型组大鼠大脑皮质中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 灰度值显著减少,即表明大鼠大脑皮质中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 表达显著增强($P < 0.01$)。与模型组比较,菟丝子黄酮

高、低剂量组大鼠大脑皮质中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 灰度值显著增加,即表明大鼠大脑皮质中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 表达显著减弱($P < 0.01$)。大鼠大脑皮质中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 的阳性表达见表 2、表 3、表 4、图 1、图 2、图 3。

表 2 大鼠大脑皮质中 TNF- α 的阳性表达($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 2 Positive expression of TNF- α in cerebral cortex of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量,mg/kg	灰度值
假手术组		196.43 \pm 5.40
模型组		180.52 \pm 3.41*
菟丝子黄酮低剂量组	50	185.88 \pm 3.56 [#]
菟丝子黄酮高剂量组	100	189.98 \pm 2.78 [#]
尼莫地平组	12	190.03 \pm 2.65 [#]

与假手术组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.01$

vs. sham-operation group: * $P < 0.01$; vs. model group: [#] $P < 0.01$

表 3 大鼠大脑皮质中 IL-1 β 的阳性表达($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 3 Positive expression of IL-1 β in cerebral cortex of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量,mg/kg	灰度值
假手术组		142.43 \pm 3.40
模型组		115.52 \pm 2.41*
菟丝子黄酮低剂量组	50	128.58 \pm 3.76 [#]
菟丝子黄酮高剂量组	100	138.98 \pm 2.58 [#]
尼莫地平组	12	137.03 \pm 2.63 [#]

与假手术组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.01$

vs. sham-operation group: * $P < 0.01$; vs. model group: [#] $P < 0.01$

表 4 大鼠大脑皮质中 ICAM-1 的阳性表达($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 4 Positive expression of ICAM-1 in cerebral cortex of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量,mg/kg	灰度值
假手术组		175.53 \pm 3.63
模型组		105.68 \pm 2.51*
菟丝子黄酮低剂量组	50	134.58 \pm 3.56 [#]
菟丝子黄酮高剂量组	100	152.78 \pm 2.78 [#]
尼莫地平组	12	157.03 \pm 2.69 [#]

与假手术组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.01$

vs. sham-operation group: * $P < 0.01$; vs. model group: [#] $P < 0.01$

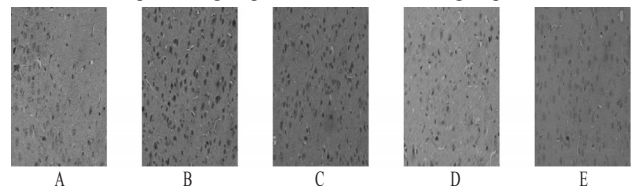


图 1 大鼠大脑皮质中 TNF- α 的阳性表达(400 \times)

A.假手术组;B.模型组;C.菟丝子黄酮低剂量组;D.菟丝子黄酮高剂量组;E.尼莫地平组

Fig 1 Positive expression of TNF- α in cerebral cortex of rats (400 \times)

A.sham operation group; B.model group; C.Cuscutae Semen flavonoids low-dose group; D. Cuscutae Semen flavonoids high-dose group; E. nimodipine group

3.3 Western Blot 法检测大鼠大脑皮质中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 蛋白的表达

与假手术组比较,模型组大鼠大脑皮质中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 蛋白的表达显著增强($P < 0.01$);与模型组比较,菟丝子黄酮高、低剂量组大鼠大脑皮质中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 蛋

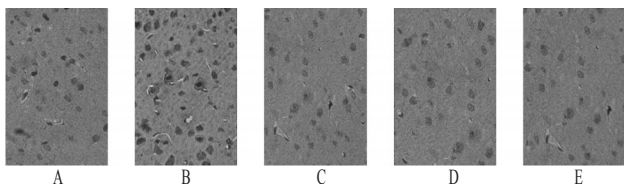


图2 大鼠大脑皮质中IL-1β的阳性表达情况(400×)

A.假手术组;B.模型组;C.菟丝子黄酮低剂量组;D.菟丝子黄酮高剂量组;E.尼莫地平组

Fig 2 Positive expression of IL-1β in cerebral cortex of rats (400×)

A.sham operation; B.model group; C.Cuscutae Semen flavonoids low-dose group; D.Cuscutae Semen flavonoids high-dose group; E.nimodipine group

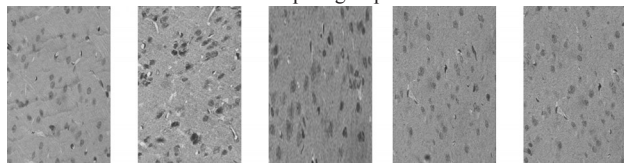


图3 大鼠大脑皮质中ICAM-1的阳性表达情况(400×)

A.假手术组;B.模型组;C.菟丝子黄酮低剂量组;D.菟丝子黄酮高剂量组;E.尼莫地平组

Fig 3 Positive expression of ICAM-1 in cerebral cortex of rats (400×)

A.sham operation; B.model group; C.Cuscutae Semen flavonoids low-dose group; D.Cuscutae Semen flavonoids high-dose group; E.nimodipine group

白的表达显著减弱($P < 0.01$),且具有剂量依耐性。大鼠大脑皮质中TNF-α、IL-1β、ICAM-1蛋白的表达见表5、图4。

表5 大鼠大脑皮质中TNF-α、IL-1β、ICAM-1蛋白的表达($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab 5 Protein expression of TNF-α, IL-1β and ICAM-1 in cerebral cortex of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量,mg/kg	TNF-α	IL-1β	CAM-1
假手术组		0.06±0.02	0.07±0.02	0.12±0.03
模型组		0.28±0.05*	0.27±0.05*	0.53±0.05*
菟丝子黄酮低剂量组	50	0.21±0.06 [#]	0.19±0.03 [#]	0.34±0.04 [#]
菟丝子黄酮高剂量组	100	0.18±0.05 [#]	0.17±0.05 [#]	0.31±0.03 [#]
尼莫地平组	12	0.19±0.04 [#]	0.16±0.06 [#]	0.29±0.05 [#]

与假手术组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.01$
vs. sham-operation group: * $P < 0.01$; vs. model group: [#] $P < 0.01$

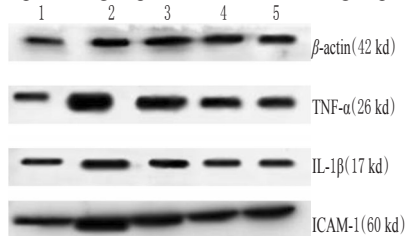


图4 大鼠大脑皮质中TNF-α、IL-1β、ICAM-1蛋白的表达

1.假手术组;2.模型组;3.菟丝子黄酮低剂量组;4.菟丝子黄酮高剂量组;5.尼莫地平组

Fig 4 Protein expression of TNF-α, IL-1β and ICAM-1 in cerebral cortex of rats

1.sham-operation; 2.model group; 3.Cuscutae Semen flavonoids low-dose group; 4.Cuscutae Semen flavonoids high-dose group; 5. nimodipine group

4 讨论

脑血管疾病是世界范围内导致人类死亡的第二大疾病^[8-9],其中缺血性脑血管疾病(Ischemia cerebrovascular disease, ICVD)占全部脑血管病的80%左右^[10-11],严重威胁着人类的健康和生命。脑缺血后的再灌注本质上是使组织循环功能能够得到恢复,但也是使脑组织损伤加重的重要因素。如果能减轻由于再灌注所产生的损伤,则可以进一步减少组织损伤,保护细胞功能,促进神经元结构及功能的恢复。

在脑缺血再灌注损伤中,与炎症反应相关的因子有TNF-α、IL-1、ICAM-1等。脑缺血再灌注后,主要因激活的单核-巨噬细胞所分泌的TNF-α产生较早,被认为是重要的细胞启动因子之一,可直接促进中性粒细胞聚集到缺血的脑组织区,加重脑组织损伤;同时,它还可以增加血管内皮细胞的通透性,促进ICAM-1的表达来损伤脑组织。IL-1β是由胶质细胞、神经元细胞及内皮细胞合成和分泌的,其可通过诱导ICAM-1表达,促进白细胞黏附,使白细胞向缺血脑组织浸润,引起组织炎症反应的发生,进一步损伤脑组织。ICAM-1是参与白细胞与内皮细胞黏附的主要ICAM,生理条件下,血管内皮细胞表面少量表达的ICAM使白细胞和血管内皮细胞间的黏附很少且短暂,不会引起组织的损伤。脑缺血后在致炎因子如IL-1、TNF-α等的刺激下表达升高,待缺血区域血流恢复时,ICAM-1介导的中性粒细胞黏附可机械性堵塞微循环通道,影响组织再灌注;同时,大量的毒性氧自由基、炎症递质、细胞因子等被活化以及已浸润于脑组织的白细胞释放出来,损伤局部血管,致使血管通透性增加,造成组织水肿,加重组织损伤^[13-15]。本研究采用免疫组化和Western blot法检测发现,缺血再灌注使TNF-α、IL-1β与ICAM-1表达显著增多,与模型组比较,菟丝子黄酮高、低剂量组的TNF-α、IL-1β、ICAM-1表达显著减弱。因此,菟丝子黄酮对缺血再灌注引起的大鼠脑组织损伤的保护作用机制可能与其抑制炎症反应的发生,降低TNF-α、IL-1β与ICAM-1的表达有关。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 290.
- [2] 翟宏颖, 王桂敏. 菟丝子黄酮对缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(3): 211.
- [3] 王晓敏, 王建红, 刘海云, 等. 菟丝子黄酮对去势雌性大鼠血脂和血管雌激素受体的影响[J]. 中成药, 2008, 30(2): 255.
- [4] Li J, Qu Y, Li X, et al. The role of integrin alpha (v) beta (8) in neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Neurotoxic Res*, 2010, 17(4): 406.
- [5] 李雪丽, 朱丹. 脑缺血动物模型的研究进展[J]. 中央民族大学学报: 自然科学版, 2010, 19(1): 23.
- [6] 刘俊芳, 连建学, 李昌俊, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. 中国药房, 2011, 22(35): 3 277.
- [7] 徐淑云, 卞如濂, 陈修, 等. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 128.
- [8] Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data[J]. *Lancet*, 2006, 367(9 524): 1 747.
- [9] Caro JJ, Huybrechts KF, Duchesne I. Management patte-

黄芪当归合煎剂对急性肾损伤模型大鼠的保护作用研究

王昕雯*, 杨康群(南京医科大学附属淮安第一医院, 江苏 淮安 223300)

中图分类号 R285;R692 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)11-0982-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.11.08

摘要 目的:研究黄芪当归合煎剂对急性肾损伤(AKI)模型大鼠的保护作用。方法:以夹闭大鼠左、右肾后再灌注方法复制AKI模型。实验分为假手术(等容生理盐水)、模型(等容生理盐水)与黄芪当归合煎剂高、中、低剂量(18、9、4.5 g/kg)组。于手术前7 d灌胃给药,每天1次,连续7 d,再灌注30 min后再灌胃给药1次。于再灌注24 h后测定大鼠血清中血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)含量,大鼠肾组织匀浆中丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)含量,超氧化物歧化酶(SOD)活性;计算肾小管损伤评分。结果:与假手术组比较,模型组大鼠血清Scr、BUN含量显著升高,肾组织匀浆MDA含量显著增加,GSH含量显著减少,SOD活性显著减弱,肾小管损伤评分显著增加($P<0.01$)。与模型组比较,黄芪当归合煎剂高、中剂量组大鼠血清Scr、BUN含量显著降低,肾组织匀浆MDA含量显著减少,SOD活性显著增强,肾小管损伤评分显著减少($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论:黄芪当归合煎剂对AKI模型大鼠的防治作用可能与其改善肾小管功能、调节抗氧化因子有关。

关键词 缺血再灌注;血清肌酐;尿素氮;肾小管损伤指数

Prevention and Treatment Effects of *Astragalus Radix* and *Angelica sinensis* Decoction on Acute Renal Injury in Rats

WANG Xin-wen, YANG Kang-qun(Huai'an First Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Huai'an 223300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study prevention and treatment effects of *Astragalus Radix* and *Angelica sinensis* decoction on acute renal injury in rats and its mechanism. METHODS: Acute kidney injury (acute renal injury, AKI) model was induced by left and right kidney occlusion-reperfusion. Rats were divided into sham operation (constant volume of normal saline), model group (constant volume of normal saline), *Astragalus Radix* and *A. sinensis* decoction high-dose, medium-dose and low-dose groups (18, 9, 4.5 g/kg). They were given medicine intragastrically 7d before operation, once a day, for continuous 7d, 30 min after reperfusion by gavage for 1 time. 24 h after reperfusion, the contents of Scr and BUN were determined, and the contents of MDA and GSH, the activity of SOD in renal tissue homogenate were also determined. Renal tubular injury score were calculated. RESULTS: Compared with sham operation group, the contents of Scr and BUN in rat serum increased significantly and the content of MDA also increased significantly, while the content of GSH and the activities of SOD decreased significantly. The renal tubular injury score increased significantly ($P<0.01$). Compared with model group, the contents of Scr and BUN in *Astragalus Radix* and *A. sinensis* decoction high-dose and medium-dose groups decreased significantly, and the content of MDA also decreased significantly; SOD activity increased significantly; renal tubular injury score decreased significantly ($P<0.01$ or $P<0.05$). CONCLUSION: The effects of *Astragalus Radix* and *A. sinensis* decoction on acute renal injury in rats may be related to the improvement of renal tubular function and regulation of antioxidant factor.

KEY WORDS Ischemia reperfusion; Serum creatinine; BUN; Renal tubular injury index

- rms and costs of acute ischemic stroke: an international study. For the Stroke Economic Analysis Group[J]. *Stroke*, 2000,31(3):582.
- [10] Feigin VL, Lawes CM, Bennet DA, et al. Stroke epidemiology: a review of population based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(1):43.
- [11] Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths [J]. *Lancet*, 2008, 372(9 635):292.
- [12] 吴常青,汪春彦,邵旭,等.补阳还五汤有效部位对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制[J]. *中草药*, 2011,42(1):114.
- [13] Amantea D, Russo R, Gliozzi M, et al. Early upregulation of matrix metalloproteinases following reperfusion triggers neuroinflammatory mediators in brain ischemia in rat[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2007, 82:149.
- [14] Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Di Sciacca R, et al. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(33):3 574.
- [15] Vakili A, Mojarrad S, Akhavan MM, et al. Pentoxifylline attenuates TNF- α protein levels and edema following temporary focal cerebral ischemia in rats[J]. *Brain Res*, 2011, 1 377:119.

*主管药师。研究方向:医院药学。电话:0517-84921368

(收稿日期:2012-08-16 修回日期:2012-09-12)