

脑缺血再灌注损伤药物治疗的研究进展[△]

梁辰^{1,2*}, 初海平¹, 王福文^{1,3#} (1. 山东省医学科学院药物研究所, 济南 250062; 2. 济南大学山东省医学科学院
医学与生命科学学院, 济南 250200; 3. 山东省罕见病重点实验室, 济南 250062)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0538-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.33

摘要 目的:对脑缺血再灌注损伤(CIRI)治疗药物的深入研究和合理应用提供参考。方法:以“脑缺血再灌注”“Cerebral ischemia reperfusion”“Free radical”“Amino acid”“Antiinflammatory”等为关键词,组合查询2005年1月至2015年3月中国知网、PubMed等数据库中有关CIRI治疗药物的研究文献,归纳总结后进行综述。结果与结论:共查阅文献200篇,得到有效文献38篇。治疗CIRI的药物主要包括自由基清除剂类,如依达拉奉、褪黑素、维生素类似物等;兴奋性氨基酸拮抗药类,如香豆素、厚朴酚、苦参碱、草酰乙酸等;钙离子通道阻滞药类,如尼莫地平、齐考诺肽等;抗炎药类,如洛伐他汀、超低分子量肝素、冰片等。以上药物在临床或动物研究中均对CIRI表现出不同程度的治疗效果。值得关注的是,近年来一些基因药物如聚乙二醇-聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PEG-PLGA)、TAT融合肽PYC36 D-TAT和JNK1-1D-TAT等对CIRI疗效显著,为CIRI药物的发展开拓了新的前景。
关键词 脑缺血再灌注损伤;治疗药物;研究进展

脑血管疾病(Cerebral vascular disease, CVD)是当今世界三大疾病之一,其中缺血性脑血管疾病(Ischemic cerebral vascular disease, ICVD)占80%~85%,其死亡率在人类疾病中居第二位^[1]。脑缺血一定时间后血液恢复供应,其功能不但未能恢复,而且会出现更加严重的脑功能障碍的现象,称之为脑缺血/再灌注损伤(Cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)。目前认为CIRI发生机制主要包括自由基损伤、兴奋性氨基酸毒性作用、Ca²⁺超载、炎症反应和细胞凋亡等^[2]。笔者以“脑缺血再灌注”“Cerebral ischemia reperfusion”“Free radical”“Amino acid”“Antiinflammatory”等为关键词,组合查询2005年1月至2015年3月PubMed、中国知网等数据库中有关治疗CIRI药物的研究文献,共查阅文献200篇,得到有效文献38篇。现对不同治疗CIRI的药物在临床及动物实验中的治疗效果总结归纳后作如下综述,为CIRI的深入研究和合理应用提供理论参考。

1 自由基清除剂

自由基大量生成是CIRI产生的主要机制。研究表明,自由基在生物体中广泛分布,主要包括脂质过氧化物丙二醛(MDA)、超氧阴离子(O₂⁻)、羟自由基(·OH)、一氧化氮(NO)、烷自由基、烷氧基和烷过氧基等^[3]。其中,O₂⁻和·OH对机体损害最大。目前临床上使用的自由基清除剂主要包括合成类自由基清除剂和内源性自由基清除剂等。

1.1 合成类自由基清除剂

脑缺血再灌注过程可产生大量的氧自由基和过氧化物,例如MDA、O₂⁻、过氧化亚硝酸盐等。其中最主要的过氧化物是MDA,其含量高低可反映脂质过氧化水平,在一定程度上间接反映细胞损伤程度。而NO作为人体内重要的第二信使和代谢产物,正常情况下对脑血管有保护作用,但过量的NO则是高毒性的氧化自由基,可严重损伤脑组织。依达拉奉是目前临床使用最多的自由基清除剂,在体内以阴离子形式存在,通过转移一个电子给自由基而产生依达拉奉基团,打断脂质过氧化反应链,从而抑制脑细胞的过氧化作用,保护神经细胞,延迟神经细胞凋亡。Yokoo H等^[4]研究表明,依达拉奉能明显降低CIRI后MDA的表达,并防止NO被还原型辅酶II(NADPH)氧化酶氧化成过氧亚硝酸盐而破坏血脑屏障(BBB)的完整性。Nobukazu M等^[5]研究表明,依达拉奉能有效抑制基质金属蛋白酶9(MMP-9)的活性来减轻脑损伤。此外,另有研究表明依达拉奉对急性脑卒中、帕金森综合征、外伤性脑损伤等多种与氧化应激相关的疾病均有良好的临床疗效^[6-8]。

1.2 内源性自由基清除剂

正常机体自身能够合成抗氧化有机物,包括超氧化物歧化酶(SOD)、褪黑素(MT)、维生素等。目前已知SOD是体内最重要的氧自由基清除剂,对机体的氧化水平和抗氧化平衡起着至关重要的作用。Reddy MK等^[9]研究表明,直接给予外源性SOD是治疗CIRI的有效方式,但缺点是半衰期较短(约6 min)、渗透性差、难以通过BBB。为此,使用SOD-纳米颗粒作

药,2006,28(2):253.
[37] 韩红英,李国玉,王金辉.阿魏化学成分和药理作用的研究现状[J].农垦医学,2010,32(3):257.
[38] Fatehi M, Farifteh F, Fatehi-Hassanabad Z. Antispasmodic and hypotensive effects of Ferula asafoetida gum extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 91(2/3):321.

[39] 郭亭亭,卢军,姜林,等.新疆阿魏及其炮制品对大鼠胃溃疡模型作用的实验研究[J].新疆医科大学学报,2013,36(10):1463.
[40] 李晓瑾,姜林,帕丽达.新疆阿魏抗溃疡作用组分筛选研究[J].中国现代中药,2007,9(10):8.
[41] 张颂,张宗禹,张宇,等.阿魏的终止妊娠作用[J].中草药,1991,22(10):458.
[42] 罗茜,马桂芝,单萌,等.两种阿魏挥发油急性毒性及其化学成分的比较研究[J].中成药,2015,37(5):1130.

△ 基金项目:国家科技重大专项课题(No. 2009ZX09301-013)
* 硕士。研究方向:脑血管药理学。E-mail:liangchen0119@163.com

通信作者:教授。研究方向:心脑血管药理学。电话:0531-82919972。E-mail:wangfuwww@tom.com

(收稿日期:2015-08-25 修回日期:2015-11-02)
(编辑:余庆华)

为SOD的载体,通过颈内动脉给药能够延长药物半衰期和
提高药物渗透性,易于透过BBB,其治疗效果显著。骨形态发生
蛋白7(BMP-7)是骨形态蛋白家族成员,诱导人体骨骼、肌腱
和神经组织的形成。Pei H等^[10]在研究CIRI的产生机制中发
现,BMP-7能显著增强SOD和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)
的活性、降低MDA的水平,从而减少脑神经损伤、缓解CIRI
症状。

MT是松果体分泌的主要激素,能清除—OH、O₂⁻、过氧亚
硝酸阴离子和脂质过氧化物等自由基,调节NO含量,进而治
疗CIRI^[11]。Pallab B等^[12]研究表明,MT对蛋白激酶C(PKC)介
导的水通道蛋白4(AQP4)具有抑制作用,而AQP4的过度表达
可加重大脑局灶型脑缺血水肿。在大鼠实验中,ip MT 60 min
后,闭塞大脑中动脉(MCAO)24 h、再灌注60 min,脑梗死体积
明显减小、水肿明显减轻,亚硝酸钠和MDA水平显著降低,表
明MT治疗CIRI疗效显著。

维生素E能附着在细胞膜上,对于细胞膜的氧化损伤有很
好的拮抗作用,能够减轻脑缺血再灌注后神经损伤。Per-
ez-Asensio FJ等^[13]研究表明,ig维生素E类似物后,MCAO 2~
8 h的SD大鼠脑梗死体积显著减小,可延迟神经损伤1~7 d。
维生素C是临床上常用的一种小分子自由基清除剂,水溶性
强,可清除NO、—OH等细胞代谢产物^[14],但不能通过BBB。
维生素B类药物如硫辛酸的抗氧化作用远强于维生素C和维
生素E,且亲脂性强、容易透过BBB,可降低大脑缺血区梗死面
积和再灌注后神经凋亡^[15]。

2 兴奋性氨基酸拮抗药

兴奋性氨基酸(Excitatory amino acids, EAA)是中枢神经
系统的主要兴奋性神经递质,存在于神经突触末梢、神经元胞
体和胶质细胞胞质中。EAA主要包括谷氨酸(Glu)、天冬氨酸
(Asp)和甘氨酸(Gly)。其中Glu和Asp是中枢神经系统中
最为重要的两种内源性EAA。在正常生理条件下,它们是神经
元之间信息传递的桥梁,而在脑缺血再灌注时,由于Glu和
Asp大量释放、重摄取受阻,使得突触后膜EAA受体过度激
活,造成神经损伤,此被称为“兴奋毒性”学说。

Glu是脑缺血后最早释放的氨基酸,大量释放后,可激活
Glu受体,对神经元的损伤起关键性作用^[16]。目前临床上主要
应用Glu受体拮抗药和Glu释放抑制剂来治疗CIRI。Glu受体
主要包括N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、 α -氨基-3-羟
基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)和海人藻酸受体
(KAR)。其中AMPA、KAR门控通道开放时产生Na⁺内流和
K⁺外流现象,NMDAR是对Ca²⁺具有通透性的离子通道,兴奋
时引起Ca²⁺超载,进而加重神经损伤。Chen X等^[17]采用免疫组
化证实瓜蒌桂枝汤能抑制CIRI大鼠NMDAR、AMPA的表达,
进而减少脑梗死体积和神经损伤。Yang L等^[18]研究表明,
对MCAO 2 h、再灌注24 h处理后的大鼠给予一种香豆素的
衍生物瑞香素(DAP)能够防止NMDAR激活引起的神经元
损伤。Hu Z等^[19]研究表明,厚朴酚可抑制MCAO 2~3 h再灌
注大鼠NMDAR活性,显著减少NO的产生,减小脑梗死体
积。Zhang K等^[20]通过蛋白印迹法分析发现,苦参碱(OMT)通
过下调NMDAR表达进而保护神经元,恢复抗凋亡蛋白活性,
可有效治疗CIRI。

Glu释放抑制剂可通过阻滞Na⁺通道、减少Glu在突触前膜
的释放,从而抑制或阻断其突触后作用。Knapp L等^[21]研究表
明,草酰乙酸(OxAc)可以通过增强脑血流中Glu的流出,降低
大脑中Glu的水平,进而改善由CIRI引起的体感失控。Tang

H等^[22]研究闭塞双侧颈总动脉复制大鼠全脑缺血模型后再灌
注21 h的结果表明,黄芩苷和黄芩素能减少大脑中Glu、Asp含
量,减弱神经元损伤,降低脑含水量,对大脑有明显的保护作用。
Wang T等^[23]研究表明,槐定碱(OSR)不仅可以通过抗氧化
和抗凋亡机制来保护CIRI小鼠脑神经,而且可抑制Glu、
Asp的释放,减小脑梗死体积。Liu YR等^[24]研究表明,长爪沙
鼠ip辛醇注射液后,闭塞双侧颈总动脉10 min、再灌注处理6
h,沙鼠大脑中Glu、Asp含量显著减少,神经损伤显著减轻。

3 钙离子通道阻滞药

脑缺血时由于能量代谢障碍导致细胞ATP缺乏,抑制Na⁺/
Ca²⁺泵活性,使细胞内Na⁺、Ca²⁺含量增加、K⁺含量减少,这种离
子平衡紊乱可严重损伤神经细胞的防御系统。再灌注时无氧
代谢使H⁺生成增多,激活Na⁺/H⁺交换蛋白,促进细胞内H⁺排
出,而细胞外Na⁺内流,细胞内高Na⁺又继发激活Na⁺/Ca²⁺泵,导
致Ca²⁺超载,从而引起线粒体功能障碍,影响神经元三磷酸腺
苷(ATP)的生成,破坏细胞膜和DNA。

电压依赖性Ca²⁺通道(Voltage-dependent calcium channel,
VDCC)分为L、T、N、P、Q、R等6种亚型,其中N、P、Q型VDCC
控制神经递质的释放。L型VDCC阻滞药主要有尼莫地平、
左旋氨氯地平等。尼莫地平主要阻滞中枢神经系统内细胞膜
的钙通道、增加脑血流量,对外周血流量影响不明显,对CIRI
有显著疗效^[25]。

N型VDCC阻滞药齐考诺肽能有效抑制Ca²⁺通道。Yama-
moto T等^[26]研究表明,齐考诺肽对CIRI后神经元损伤有治疗
效果。但目前齐考诺肽通常用于治疗慢性疼痛^[27]。

4 抗炎药

脑缺血后,多形核白细胞进入脑实质,单核/巨噬细胞浸润
产生氧自由基、细胞因子和蛋白分解酶,造成组织损伤。再灌
注后,浸润的炎性细胞产生大量炎性介质,包括细胞因子、趋
化因子和黏附分子(选择凝集素家族、免疫球蛋白家族、整合
素家族)等,从而促进白细胞黏附、浸润内皮细胞,同时增加细
胞凋亡,进一步加重脑组织损伤。目前用于CIRI的抗炎药物
主要包括抑制白细胞药物、白细胞介素1(IL-1)抑制剂和抗肿
瘤坏死因子 α (TNF- α)药物、抗细胞间黏附分子1(ICAM-1)与
核转录因子- κ B(NF- κ B)药物、环氧酶2(COX-2)选择性抑制
剂等。

细胞凋亡是CIRI的重要形式之一,IL-1是细胞凋亡的关
键调节因子,其激活可导致蛋白降解引起细胞凋亡,故IL-1抑
制剂有良好的抗CIRI类药物。Pradillo JM等^[28]研究大鼠缺血
性脑损伤和炎症共病结果表明,天然的IL-1受体拮抗药
IL-1Ra能降低小胶质细胞活化和大脑中中性粒细胞浸润以及
细胞因子的水平,并显著减小CIRI后大脑梗死体积。TNF- α
是CIRI后启动炎症反应、血管源性脑水肿的触发因素,并参与
诱导神经细胞的凋亡。陈淑增等^[29]研究表明,发生CIRI后,
局部脑组织在TNF- α 等细胞因子介导下发生炎性级联反应,
TNF- α 的分泌或合成增加会加重炎症的发展,加速神经凋
亡。氟伐他汀可以下调CIRI大鼠脑组织中TNF- α 的表达,这
可能激发了某些内源性的保护效应,从而发挥脑保护作用^[30]。

黏附因子是介导细胞与细胞、细胞与基质间黏附的糖蛋
白,包括选择素家族、整合素家族、免疫球蛋白超家族等。
ICAM-1是免疫球蛋白超家族的重要黏附分子,是整合素
CD11b/CD18的重要配体。CIRI时产生的炎性细胞因子刺激
白细胞和血管内皮细胞黏附因子表达上调,使聚集到炎症局
部的白细胞黏附在血管内皮细胞上,加重炎症反应。Zhang

ZG等^[31]研究表明,超低分子量肝素(ULMWH)可以降低CIRI大鼠海马ICAM-1 mRNA表达,减少乳酸含量,升高缺血后神经细胞ATP酶活性,减轻炎症反应,抑制神经细胞凋亡。Kong QX等^[32]研究表明,冰片可以降低CIRI小鼠脑组织ICAM-1阳性细胞数和白细胞浸润数量,增强脑组织中抗氧化酶活性,改善局部缺血区的能量代谢,减少炎症反应,从而减轻脑组织损伤。Giacoppo S等^[33]研究表明,一种来自托斯卡纳的黑色羽衣甘蓝的提取物RS-黑介子酶(RS-GRA)能降低CIRI大鼠脑组织ICAM-1表达,进而缓解脑损伤。Kong LL等^[34]发现了一种新型趋化因子CKLF1能抑制ICAM-1的表达,下调炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、巨噬细胞炎症蛋白2(MIP-2)和IL-8水平,对CIRI疗效显著。

COX-2是由各种损伤性化学、物理和生物因子等刺激迅速诱导产生的环氧化物水化酶,进而催化前列腺素(PGs)合成参与炎症反应和机体的病理生理过程,发生CIRI时COX-2的表达明显增加^[35]。目前临床上常用的COX-2抑制剂有美洛昔康、尼美舒利、塞利西布等。Llorente IL等^[36]研究表明,美洛昔康可抑制囊泡膜低亲和性谷氨酸转运体(VGLUTs)活性,从而减轻CIRI症状。李岩等^[37]认为,糖尿病药物罗格列酮可通过下调缺血侧皮层NF- κ B和COX-2蛋白表达来减小局灶性CIRI大鼠脑梗死体积,对CIRI可能具有神经保护作用。

5 基因药物

目前基因治疗已经成为治疗疾病的一项重要手段,但由于基因药物难以穿过BBB进入神经细胞,所以在CIRI治疗中应用较少。近几年来,随着能够携带药物进入神经细胞的新型纳米载体药物逐渐出现,为该问题的解决提供了一个新思路 and 途径。张芳等^[38]研究表明,荷载苏氨酸激酶(Akt)基因的聚乙二醇-乳酸羟基乙酸共聚物/二油酰磷脂酰乙醇胺(PEG-PLGA)纳米粒(Akt-NPs)能显著下调CIRI诱导的大鼠海马CA1区神经细胞损伤及血红素加氧酶1(HO-1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Caspase-3)的表达。Gow WR等^[39]发现了两种TAT融合肽PYC36D-TAT、JNK1-1D-TAT(JNK1-1或XG-102)可以抑制原癌基因c-Jun和c-Jun N末端激酶(JNK)的表达,减少脑梗死体积,促进大鼠CIRI后的功能恢复。

6 天然药物

近年来,应用天然药物治疗CIRI越来越受到人们的关注。许多天然药物被证实对CIRI有良好的治疗效果,例如黄芪、人参、三七、当归等。黄芪能清除自由基,升高Na⁺/K⁺-ATP酶活性和增加NO含量,减少MDA含量,对CIRI有一定的改善作用。黄惠等^[40]在给大鼠iv黄芪注射液后发现大鼠海马组织Apaf-1蛋白和mRNA表达明显下调,并抑制了神经元的凋亡。人参含有多种单体皂苷,能够提高SOD含量,改善神经元的功能。吴露等^[41]研究表明,人参总皂苷Rg₁能上调神经细胞核和胞浆中核因子E₂相关因子2(Nrf2)、血红素氧化酶1(HO-1)蛋白的表达,明显减轻了神经细胞损伤。

7 结语

目前,缺血性脑血管疾病的发病率逐年上升,及时供血是挽救脑缺血患者生命的最佳办法,然而CIRI却成了最大的难题,因此如何减轻CIRI已成为医药学界研究的热点之一。但由于CIRI的病理生理机制极其复杂,临床上很难准确地定位患者属于何种机制,导致单一的药物很难达到预想的效果,如何合理地联合用药以及发现新的多靶点药物将是未来思考的方向。随着对CIRI病理、生理机制的进一步研究和新技术、新方法的应用,以及新药的不断上市,相信CIRI的治疗

效果会越来越好的。

参考文献

- [1] 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(9524):1747.
- [2] 王光胜,耿德勤.脑缺血/再灌注损伤机制研究进展[J].医学综述,2011,17(24):3753.
- [3] Doepfner TR, Hermann DM. Free radical scavengers and spin traps-therapeutic implications for ischemic stroke[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2010, 24(4):511.
- [4] Yokoo H, Chiba S, Tomita K, et al. Neurodegenerative evidence in mice brains with cecal ligation and puncture-induced sepsis: preventive effect of the free radical scavenger edaravone[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51539.
- [5] Nobukazu M, Loc-Duyen DP, Takakuni M, et al. A radical scavenger edaravone inhibits matrix metalloproteinase-9 upregulation and blood-brain barrier breakdown in a mouse model of prolonged cerebral hypoperfusion[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 573(2):40.
- [6] Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, et al. Effects of edaravone on early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 345(1/2):106.
- [7] Wen JY, Takao Y, Tetsuro S, et al. Neuroprotective effects of edaravone-administration on 6-OHDA-treated dopaminergic neurons[J]. *BMC Neurosci*, 2008, doi:10.1186/1471-2202-9-75.
- [8] Kazuyuki M, Hirokazu O, Kenji D, et al. Therapeutic time window for edaravone treatment of traumatic brain injury in mice[J]. *Biomed Res Int*, 2013, doi:10.1155/2013/379206.
- [9] Reddy MK, Labhasetwar V. Nanoparticle-mediated delivery of superoxide dismutase to the brain: an effective strategy to reduce ischemia-reperfusion injury[J]. *FASEB*, 2009, 23(5):1384.
- [10] Pei H, Cao D, Guo Z, et al. Bone morphogenetic protein-7 ameliorates cerebral ischemia and reperfusion injury via inhibiting oxidative stress and neuronal apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12):23441.
- [11] Koh PO. Melatonin regulates nitric oxide synthase expression in ischemic brain injury[J]. *J Vet Med Sci*, 2008, 70(7):747.
- [12] Pallab B, Anand K, Sudip P, et al. Melatonin renders neuroprotection by protein kinase C mediated aquaporin-4 inhibition in animal model of focal cerebral ischemia[J]. *Life Sci*, 2014, 100(2):97.
- [13] Perez-Asensio FJ, de la Rosa X, Jimenez-Altayo F, et al. Antioxidant CR-6 protects against reperfusion injury after a transient episode of focal brain ischemia in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(3):638.
- [14] Watanabe T, Tanaka M, Watanabe K. Research and development of the free radical scavenger edaravone as a neuroprotectant[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2004, 124(3):99.

- [15] Connell BJ, Khan BV, Rajagopal D, *et al.* Novel neurovascular protective agents: effects of inv-155, inv-157, inv-159, and inv-161 versus lipoic acid and captopril in a rat stroke model[J]. *Cardiol Res Pract*, 2012, doi:10.1155/2012/319230.
- [16] Knapp L, Gellert L, Kocsis K, *et al.* Neuroprotective effect of oxaloacetate in a focal brain ischemic model in the rat[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(1):17.
- [17] Chen X, Li H, Huang M, *et al.* Effect of Gua Lou Gui Zhi decoction on focal cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating the expression of excitatory amino acids and their receptors[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1):248.
- [18] Yang L, Yang Q, Zhang K, *et al.* Neuroprotective effects of daphnetin against NMDA receptor-mediated excitotoxicity[J]. *Molecules*, 2014, 19(9):14542.
- [19] Hu Z, Bian X, Liu X, *et al.* Honokiol protects brain against ischemia-reperfusion injury in rats through disrupting PSD95-nNOS interaction[J]. *Brain Res*, 2013, doi:10.1016/j.brainres.2012.11.004.
- [20] Zhang K, Li YJ, Yang Q, *et al.* Neuroprotective effects of oxymatrine against excitotoxicity partially through down-regulation of nr2b-containing nmda receptors[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4):343.
- [21] Knapp L, Gellert L, Kocsis K, *et al.* Neuroprotective effect of oxaloacetate in a focal brain ischemic model in the rat[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(1):17.
- [22] Tang H, Tang Y, Li N, *et al.* Neuroprotective effects of scutellarin and scutellarein on repeatedly cerebral ischemia-reperfusion in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 118(3):51.
- [23] Wang T, Li Y, Zhao P, *et al.* Effects of oxysophoridine on amino acids after cerebral ischemic injury in mice[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2014, 17(3):313.
- [24] Liu YR, Lei RY, Wang CE, *et al.* Effects of catalpol on ATPase and amino acids in gerbils with cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(8):1229.
- [25] Babu CS, Ramanathan M. Post-ischemic administration of nimodipine following focal cerebral ischemic-reperfusion injury in rats alleviated excitotoxicity, neurobehavioral alterations and partially the bioenergetics[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2011, 29(1):93.
- [26] Yamamoto T, Takahara A. Recent updates of n-type calcium channel blockers with therapeutic potential for neuropathic pain and stroke[J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2009, 9(4):377.
- [27] Raffaelli W, Sarti D, Demartini L. Italian registry on long-term intrathecal ziconotide treatment[J]. *Pain Physician*, 2011, 14(1):15.
- [28] Pradillo JM, Denes A, Greenhalgh AD, *et al.* Delayed administration of interleukin-1 receptor antagonist reduces ischemic brain damage and inflammation in comorbid rats [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(9):1810.
- [29] 陈淑增, 王杰华. 氟伐他汀预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织 TNF- α 及 IL-10 表达的影响[J]. *免疫学杂志*, 2012, 28(4):309.
- [30] Sairanen T, Carpen O, Karjalainen-Lindsberg ML, *et al.* Evolution of cerebral tumor necrosis factor- production during human ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2001, 32(8):1750.
- [31] Zhang ZG, Sun X, Zhang QZ, *et al.* neuroprotective effects of ultra-low-molecular-weight heparin on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats: involvement of apoptosis, inflammatory reaction and energy metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1):1932.
- [32] Kong QX, Wu ZY, Chu X. Study on the anti-cerebral ischemia effect of borneol and its mechanism[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2014, 11(1):161.
- [33] Giacoppo S, Galuppo M, Iori R, *et al.* (RS)-glucoraphanin purified from Tuscan black kale and bioactivated with myrosinase enzyme protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Fitoterapia*, 2014, 99(12):166.
- [34] Kong LL, Wang ZY, Han N, *et al.* Neutralization of chemokine-like factor 1, a novel C-C chemokine, protects against focal cerebral ischemia by inhibiting neutrophil infiltration via MAPK pathways in rats[J]. *Neuroinflammation*, 2014, 11(1):112.
- [35] Candelario-Jalil E, Fiebich BL. Cyclooxygenase inhibition in ischemic brain injury[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(14):1401.
- [36] Llorente IL, Perez-Rodriguez D, Burgin TC, *et al.* Age and meloxicam modify the response of the glutamate vesicular transporters (vgluts) after transient global cerebral ischemia in the rat brain[J]. *Brain Res Bull*, 2013, 94(2):90.
- [37] 李岩, 王东玉. 罗格列酮对局灶性脑缺血再灌注后 NF- κ B 和 COX-2 表达的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2010, 35(12):1810.
- [38] 张芳, 张兆成, 刘红芝. 荷载 Atk 基因的 PEG-PLGA/DOPE 纳米粒的制备及对大鼠缺血性脑损伤的影响[J]. *江苏医药*, 2014, 40(2):125.
- [39] Gow WR, Campbell K, Meade AJ, *et al.* Lack of neuroprotection of inhibitory peptides targeting jun/jnk after transient focal cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(12):e1.
- [40] 黄惠, 王岭, 李艳, 等. 黄芪注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2014, 21(1):19.
- [41] 吴露, 黄小平, 邓常清, 等. 人参皂苷 Rg₂ 对小鼠脑缺血再灌注后脑组织损伤及 Nrf2/HO-1 途径的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(11):2066.

(收稿日期:2015-05-15 修回日期:2015-06-25)

(编辑:林静)