

谷红注射液对大鼠脑缺血 / 再灌注损伤后 ATP 酶活性和炎症反应的影响

万嘉洋 万海同 邓玲 陈俊奎 周惠芬 何昱

310053 浙江杭州, 浙江中医药大学

通讯作者: 何昱, Email: heyu0923@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.002

【摘要】 目的 探讨谷红注射液(GHI)对大鼠脑缺血 / 再灌注(I/R)损伤后 ATP 酶活性和炎症反应的影响,以评价药物对脑 I/R 损伤的保护作用。**方法** 按随机数字表法将 72 只雄性 SD 大鼠分为假手术(Sham)组、I/R 组、尼莫地平组(10 mL/kg)以及 GHI 低、中、高剂量组(GHI-L 组: 2.5 mL/kg, GHI-M 组: 5.0 mL/kg, GHI-H 组: 10.0 mL/kg),每组 12 只。采用线栓法致大脑中动脉闭塞(MCAO)制备局灶性脑缺血模型,缺血 1.5 h 后再灌注; Sham 组除不插入尼龙线外,其他操作相同。各给药组分别于再灌注 0、12、24 h 经尾静脉给药; Sham 组及 I/R 组给予等量生理盐水。各组于末次给药后 12 h 进行神经功能评分;用氯化三苯四唑(TTC)染色观察脑梗死情况;定磷法测定脑组织中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、一氧化氮(NO)含量。**结果** 与 Sham 组比较, I/R 组大鼠神经功能评分明显降低,脑梗死严重,ATP 酶活性显著降低,血清炎症因子含量显著升高。与 I/R 组比较, GHI-L 组、GHI-M 组、GHI-H 组、尼莫地平组神经功能评分显著升高(分: 9.03 ± 0.63 、 10.54 ± 2.55 、 12.33 ± 1.87 、 12.06 ± 1.89 比 8.17 ± 1.05 , 均 $P < 0.05$),脑梗死体积明显缩小[(18.51 ± 1.80)%、(15.98 ± 1.34)%、(8.61 ± 1.16)%、(8.09 ± 0.96)% 比 (26.52 ± 2.07)%, 均 $P < 0.01$],脑组织 ATP 酶活性明显增高[$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶($\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$): 5.10 ± 0.30 、 5.34 ± 0.26 、 6.19 ± 0.17 、 5.86 ± 0.31 比 3.98 ± 0.35 , $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶($\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$): 3.68 ± 0.44 、 4.43 ± 0.29 、 5.03 ± 0.27 、 4.17 ± 0.30 比 1.87 ± 0.46 , 均 $P < 0.01$],血清炎症因子水平明显下降[IL-6 (ng/L): 51.61 ± 5.55 、 43.88 ± 4.05 、 39.71 ± 2.22 、 41.28 ± 2.66 比 60.11 ± 6.61 , MCP-1 (ng/L): 227.82 ± 7.07 、 201.58 ± 13.10 、 177.23 ± 10.46 、 126.80 ± 8.49 比 296.01 ± 12.85 , NO ($\mu\text{mol/L}$): 54.48 ± 3.23 、 46.84 ± 2.69 、 41.15 ± 2.80 、 48.62 ± 2.34 比 65.25 ± 3.88 , 均 $P < 0.05$]。**结论** 谷红注射液可呈剂量依赖性地改善大鼠脑 I/R 损伤后脑组织的能量代谢,抑制炎症级联损伤,这可能是其对脑缺血损伤保护作用的机制。

【关键词】 谷红注射液; 缺血 / 再灌注; 脑; ATP 酶; 炎症因子

基金项目: 国家自然科学基金(81373898);浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目(2014-108-24)

Effects of Guhong injection on ATPase activity and inflammatory response after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats Wan Jiayang, Wan Haitong, Deng Ling, Chen Junkui, Zhou Huifen, He Yu

Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

Corresponding author: He Yu, Email: heyu0923@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of Guhong injection (GHI) on ATPase activity and inflammatory response after cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats, and evaluate its protective effects on cerebral I/R injury. **Methods** Seventy-two male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into sham group, I/R group, nimodipine group, and the low-dose (2.5 mL/kg, GHI-L), medium-dose (5.0 mL/kg, GHI-M), and high-dose (10.0 mL/kg, GHI-H) of GHI groups according to the random number table method, with 12 rats in each group. The middle cerebral artery occlusion (MCAO) model was established by the intraluminal suture method to prepare the model of focal cerebral ischemia, and reperfusion was performed after 1.5 hours of occluding the middle cerebral artery; the sham group had the same operation process except inserting the nylon thread. The injection of drug in various drug-treated groups was carried out via a tail vein at 0, 12, 24 hours after the onset of reperfusion, while the sham group and I/R group received the same amount of normal saline. At 12 hours after last drug administration, the scores of neurological deficit symptoms were evaluated; the cerebral infarction was observed by triphenyl tetrazolium chloride (TTC) staining; the $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ activities in the brain tissue were measured by phosphorus determination; the contents of interleukin-6 (IL-6), monocyte chemotactic factor-1 (MCP-1), nitric oxide (NO) in serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the sham group, the neurological function score was significantly decreased, the cerebral infarction was serious, the activities of ATPase was obviously decreased, and the levels of serum inflammatory factors were significantly increased in I/R group. Compared with the I/R group, the neurological function scores were significantly increased in GHI-L group, GHI-M group, GHI-H group and nimodipine group (9.03 ± 0.63 , 10.54 ± 2.55 , 12.33 ± 1.87 , 12.06 ± 1.89 vs. 8.17 ± 1.05 , all $P < 0.05$), the volumes of cerebral infarction were obviously reduced [(18.51 ± 1.80)%, (15.98 ± 1.34)%, (8.61 ± 1.16)%, (8.09 ± 0.96)% vs. (26.52 ± 2.07)%, all $P < 0.01$], the activities of ATPase were significantly increased [$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ($\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$): 5.10 ± 0.30 , 5.34 ± 0.26 , 6.19 ± 0.17 , 5.86 ± 0.31 vs. 3.98 ± 0.35 , $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ ($\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$): 3.68 ± 0.44 , 4.43 ± 0.29 , 5.03 ± 0.27 , 4.17 ± 0.30 vs. 1.87 ± 0.46 , all $P < 0.01$], and the levels of serum inflammatory factors were

decreased obviously [IL-6 (ng/L): 51.61 ± 5.55 , 43.88 ± 4.05 , 39.71 ± 2.22 , 41.28 ± 2.66 vs. 60.11 ± 6.61 , MCP-1 (ng/L): 227.82 ± 7.07 , 201.58 ± 13.10 , 177.23 ± 10.46 , 126.80 ± 8.49 vs. 296.01 ± 12.85 , NO ($\mu\text{mol/L}$): 54.48 ± 3.23 , 46.84 ± 2.69 , 41.15 ± 2.80 , 48.62 ± 2.34 vs. 65.25 ± 3.88 , all $P < 0.05$]. **Conclusions** GHI not only can improve the energy metabolism of brain tissue in a dose-dependent manner, but also inhibit the inflammatory cascade of damage after cerebral I/R in rats, which might be its protective mechanism on cerebral ischemia injury.

【Key words】 Guhong injection; Cerebral ischemia/reperfusion injury; ATPase; Inflammatory factor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81373898); Zhejiang Provincial Program for the Cultivation of High-level Innovative Health Talents (2014-108-24)

脑缺血/再灌注(I/R)损伤是由多种病理机制共同作用导致的,三磷酸腺苷(ATP)能量耗竭及炎症级联反应是主要的致病机制^[1-3]。脑组织中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶存在于细胞膜上,是维持神经元兴奋性传导、突触传递的物质基础^[4]。提高ATP酶活性目前已作为大鼠心肌和肝脏I/R损伤预处理的保护机制之一^[5-6]。白细胞介素-6(IL-6)是免疫和炎症反应的重要因子;单核细胞趋化因子-1(MCP-1)为重要的炎症趋化因子,可通过趋化脑组织中的单核细胞、T淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及小胶质细胞加重炎症反应^[7];一氧化氮(NO)作用于血管平滑肌细胞,可升高其环磷酸鸟苷(cGMP)水平使血管舒张,通透性增高,有利于炎症介质到达作用部位,增加单核细胞向炎症部位的渗入^[8]。谷红注射液由红花、乙酰谷酰胺及适量辅料组成。谷红注射液为脑功能改善药,它综合了乙酰谷酰胺和红花两种药物的有效成分,并使其作用有效协同。大量临床研究证实,谷红注射液对脑供血不足、脑血栓、脑栓塞及脑出血恢复期等脑血管疾病有良好的疗效,还可用于治疗冠心病、脉管炎等^[9-10]。本研究通过测定脑组织中ATP酶活性及血清炎症因子水平,探讨谷红注射液对大鼠脑I/R损伤的保护机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物、药物及主要试剂: 雄性SD大鼠,体重280~300 g,由上海斯莱克实验动物有限公司提供,动物许可证号:SCXK(沪)2012-0002。谷红注射液(通化谷红制药有限公司,批号:20140706),尼莫地平注射液(浙江康吉尔药业有限公司,批号:20150841),肝素钠(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司,批号:2B010350)。IL-6试剂盒、MCP-1试剂盒、ATP酶试剂盒、NO试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.2 动物分组: 按随机数字表法将72只SD大鼠分为假手术(Sham)组、I/R组、尼莫地平组及谷红注射液低、中、高剂量组(GHI-L、GHI-M、GHI-H组)6组,每组12只。每组取10只大鼠进行神经功能

评分;6只大鼠取脑进行脑梗死体积测定;6只大鼠取脑组织测定ATP酶活性;6只大鼠取血测定血清IL-6、MCP-1、NO水平。

1.3 脑I/R损伤模型复制及处理: 腹腔注射10%水合氯醛350 mg/kg麻醉大鼠,参照线栓法致大脑中动脉闭塞(MCAO)制备局灶性脑缺血模型^[11],缺血1.5 h后拔出尼龙线进行再灌注;Sham组除不插入尼龙线外,其他操作同模型组。动物苏醒后,提尾时左前肢内收屈曲,爬行时向左侧转圈或倾倒是模型制备成功标志。分别于再灌注0、12、24 h,尼莫地平组和GHI-L、GHI-M、GHI-H组经尾静脉给予尼莫地平10 mL/kg及谷红注射液2.5、5.0、10.0 mL/kg;Sham组及模型组给予等量生理盐水。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.4 检测指标及方法: 于末次给药后12 h进行神经行为学评分,后心脏取血,并处死取脑组织备检。

1.4.1 神经功能评分: 参照Garcia等^[12]提出的神经行为学评分标准,从自主活动、四肢运动的对称性、前肢外伸、爬行、身体触觉反应及胡须触觉反应6个方面来评价大鼠神经功能损伤程度,3分为最差,18分为正常。

1.4.2 脑梗死体积测定: 取脑组织,用制冷的生理盐水冲洗干净,置于-20℃冰箱冷冻15 min,切片(厚约2 mm),放入氯化三苯四唑(TTC)染液中,37℃孵育30 min,未梗死区脑组织染成玫瑰红色,梗死区染成苍白色。将脑组织切片置于4%多聚甲醛水溶液中固定,24 h内拍照,Image J图像分析软件计算脑梗死体积。

1.4.3 脑组织ATP酶活性测定: 取缺血侧脑组织,用生理盐水冲洗干净,吸水纸吸干后立即称质量。加生理盐水配制成10%的组织匀浆,离心10 min取上清液,用定磷法测定 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性,操作严格按照试剂盒说明书步骤进行。

1.4.4 血清IL-6、MCP-1、NO水平测定: 心脏取血,离心20 min取上清液,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,酶标仪测定各孔吸光度(A)值,通过公式计算血清中IL-6、MCP-1、NO含量,操作按试剂盒说明

书步骤进行。

1.5 统计学分析:使用 SPSS 18.0 软件分析数据,符合正态分布的计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

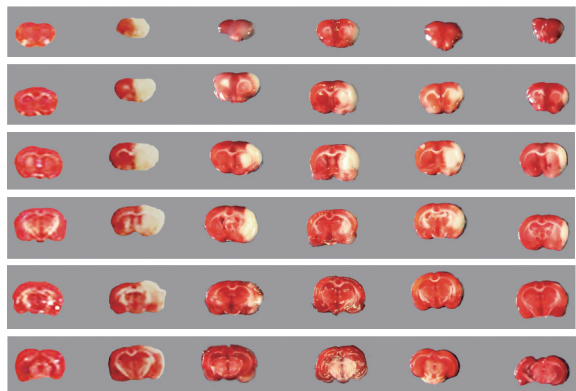
2.1 谷红注射液对脑 I/R 损伤大鼠神经功能的影响(表 1):脑 I/R 损伤后大鼠出现严重的神经功能障碍,神经功能评分较 Sham 组显著降低 ($P < 0.01$)。各给药组脑功能均有明显改善,神经功能评分增加 (均 $P < 0.05$),神经功能评分随谷红注射液剂量增加而升高, GHI-H 组与尼莫地平组效果相当。

表 1 不同剂量谷红注射液对脑 I/R 损伤大鼠神经功能评分和脑梗死体积的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	神经功能评分(分)	脑梗死体积(%)
Sham 组	17.67 $\pm$ 0.72 (10)	0.00 $\pm$ 0.00 (6)
I/R 组	8.17 $\pm$ 1.05 (10) ^a	26.52 $\pm$ 2.07 (6) ^a
GHI-L 组	9.03 $\pm$ 0.63 (10) ^b	18.51 $\pm$ 1.80 (6) ^c
GHI-M 组	10.54 $\pm$ 2.55 (10) ^c	15.98 $\pm$ 1.34 (6) ^c
GHI-H 组	12.33 $\pm$ 1.87 (10) ^c	8.61 $\pm$ 1.16 (6) ^c
尼莫地平组	12.06 $\pm$ 1.89 (10) ^c	8.09 $\pm$ 0.96 (6) ^c

注:与 Sham 组比较, ^a $P < 0.01$;与 I/R 组比较, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$;括号内为动物数

2.2 谷红注射液对脑 I/R 损伤大鼠脑梗死体积的影响(表 1):脑 I/R 损伤大鼠脑梗死严重;各剂量谷红注射液及尼莫地平均可有效减少 I/R 损伤大鼠脑梗死体积,表现出良好的抗脑缺血损伤作用,其中谷红注射液呈剂量依赖性。脑组织大体标本观察见图 1,从上到下为大鼠脑不同部位的切片,白色部位为梗死区(TTC 染色);Sham 组无梗死区;I/R 组出现明显脑梗死;GHI-L、GHI-M、GHI-H 组脑梗死区明显缩小,剂量越大,梗死区越小;尼莫地平组梗死区较小,与 GHI-H 组相当。



Sham组 I/R组 GHI-L组 GHI-M组 GHI-H组 尼莫地平组

图 1 各组大鼠脑梗死大体标本观察

2.3 谷红注射液对脑 I/R 损伤大鼠 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性的影响(表 2):与 Sham 组比较, I/R 组脑组织中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性均显著降低 (均 $P < 0.01$)。与 I/R 组比较,不同剂量谷红注射液组和尼莫地平组 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性均显著提高 (均 $P < 0.01$),其中谷红注射液呈剂量依赖性, GHI-H 组效果优于尼莫地平组。

表 2 不同剂量谷红注射液对脑 I/R 大鼠脑组织中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶 ($\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	$\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶 ($\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
Sham 组	6	6.61 $\pm$ 0.41	5.35 $\pm$ 0.20
I/R 组	6	3.98 $\pm$ 0.35 ^a	1.87 $\pm$ 0.46 ^a
GHI-L 组	6	5.10 $\pm$ 0.30 ^b	3.68 $\pm$ 0.44 ^b
GHI-M 组	6	5.34 $\pm$ 0.26 ^b	4.43 $\pm$ 0.29 ^b
GHI-H 组	6	6.19 $\pm$ 0.17 ^b	5.03 $\pm$ 0.27 ^b
尼莫地平组	6	5.86 $\pm$ 0.31 ^b	4.17 $\pm$ 0.30 ^b

注:与 Sham 组比较, ^a $P < 0.01$;与 I/R 组比较, ^b $P < 0.01$

2.4 谷红注射液对脑 I/R 损伤大鼠血清中 IL-6、MCP-1、NO 含量的影响(表 3):I/R 组血清 IL-6、MCP-1、NO 含量均较 Sham 组显著升高 (均 $P < 0.01$)。各给药组血清 IL-6、MCP-1、NO 含量均较 I/R 组显著降低,谷红注射液对炎症因子的抑制作用呈剂量依赖性,其中 GHI-H 组的效果更为显著 (均 $P < 0.01$)。

表 3 不同剂量谷红注射液对脑 I/R 大鼠血清中 IL-6、MCP-1、NO 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	IL-6 (ng/L)	MCP-1 (ng/L)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
Sham 组	6	30.54 $\pm$ 3.60	107.20 $\pm$ 8.31	34.15 $\pm$ 3.73
I/R 组	6	60.11 $\pm$ 6.61 ^a	296.01 $\pm$ 12.85 ^a	65.25 $\pm$ 3.88 ^a
GHI-L 组	6	51.61 $\pm$ 5.55 ^b	227.82 $\pm$ 7.07 ^b	54.48 $\pm$ 3.23 ^b
GHI-M 组	6	43.88 $\pm$ 4.05 ^c	201.58 $\pm$ 13.10 ^c	46.84 $\pm$ 2.69 ^c
GHI-H 组	6	39.71 $\pm$ 2.22 ^c	177.23 $\pm$ 10.46 ^c	41.15 $\pm$ 2.80 ^c
尼莫地平组	6	41.28 $\pm$ 2.66 ^c	126.80 $\pm$ 8.49 ^c	48.62 $\pm$ 2.34 ^c

注:与 Sham 组比较, ^a $P < 0.01$;与 I/R 组比较, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$

3 讨论

大鼠脑缺血后脑梗死现象明显,神经功能评分显著降低,提示神经功能缺损。与 I/R 组相比,不同剂量谷红注射液均能有效提高神经功能评分,降低脑梗死体积,尤以中、高剂量谷红注射液效果较佳,对大鼠脑 I/R 损伤有良好的保护作用。

能量代谢障碍是缺血性脑损伤的首发环节,并能引发一系列连锁反应,加重脑组织损害^[13-14]。脑组织中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶存在于细胞膜上,是维持神经元兴奋传导、突触传导细胞内环

境的物质基础^[15]。当脑缺血发生时,能量代谢受阻,细胞内 ATP 减少, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性下降,导致细胞内 Na^+ 、 Ca^{2+} 积聚, K^+ 流失,细胞内环境紊乱,加重细胞损伤^[16]。本研究显示,与 Sham 组比较, I/R 组脑组织中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性显著下降;谷红注射液和尼莫地平均可提高其活性,且谷红注射液可呈剂量依赖性地提高 ATP 酶活性,以促进能量代谢的恢复,维持细胞内环境稳定。

炎症反应在脑缺血损伤中起关键作用,通过抑制炎症反应来减轻脑缺血损伤已成为许多研究的新思路^[17-18]。炎症是一个复杂的调节系统,缺血性脑损伤时可诱发各种炎症因子,如细胞因子、趋化因子、细胞间黏附分子等^[19]。IL-6 在整个炎症级联反应中发挥重要作用,由激活的巨噬细胞、淋巴细胞及单核细胞等多种细胞产生,具有促进炎症、氧化反应及促血管生成的作用^[20]。IL-6 水平与脑缺血面积及损伤程度密切相关,有研究表明,血清 IL-6 水平可作为脑缺血早期临床症状加重的预后因子^[21]。在脑缺血状态下,脑组织中的转录因子被激活,导致 IL-6 水平上升,促进黏附分子表达,造成继发性脑损伤^[22]。本研究显示,大鼠脑 I/R 损伤后血清 IL-6 水平显著升高,而谷红注射液能剂量依赖性地抑制 IL-6 分泌。

MCP-1 是由单核细胞释放的重要趋化因子,在大鼠局灶性脑缺血模型中,神经元、神经胶质细胞、血管内皮细胞和巨噬细胞等均可产生 MCP-1。MCP-1 不仅有诱导单核细胞趋化和激活的双重作用,还可以调节细胞因子的产生和单核细胞表面黏附分子的表达^[23]。脑缺血损伤后,血清 MCP-1 水平显著升高,而过表达 MCP-1 导致炎症细胞迁移从而加重脑损伤恶化^[24]。谷红注射液可显著降低脑 I/R 损伤大鼠血清 MCP-1 水平,且谷红高剂量组抑制 MCP-1 表达的效果更显著,表明谷红注射液通过降低血清 MCP-1 水平对脑损伤起到保护作用。

脑缺血过程中,NO 具有双向调节作用:一方面可以改善脑血流,抑制白细胞及血小板的聚集和黏附;另一方面,高浓度 NO 会产生细胞毒性作用。当神经元活化时,NO 作为血管舒张作用的介质,可由内皮细胞、神经元和神经胶质细胞产生^[25]。在炎症部位,NO 可作用于血管平滑肌细胞,升高其 cGMP 水平,使血管舒张,通透性增高,以利于炎症介质到达作用部位,增加单核细胞向炎症部位的渗入^[8]。本研究显示,谷红注射液可以降低血清 NO 含量,而

高剂量谷红注射液效果更为显著。我们猜测,在脑 I/R 损伤后血清 NO 含量升高使炎症反应加强的同时还会产生一定的细胞毒性,谷红注射液能通过有效降低 NO 含量来减轻炎症反应和细胞毒性来达到保护脑损伤的作用。

综上所述,本研究显示,当发生脑缺血时,能量代谢异常,细胞内环境紊乱,同时炎症反应的发生加重了细胞损伤。谷红注射液具有明显恢复能量代谢异常、抑制炎症因子释放的作用,从而对脑 I/R 损伤具有良好的治疗效果,并呈剂量依赖性。

参考文献

- [1] 陈焱. 防己黄芪汤对脑缺血再灌注模型大鼠脑损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21 (12): 134-138. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120134.
- [2] Chen Y. Protection of Fangji Huangqi Tang on ischemia-reperfusion cerebral injury in rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21 (12): 134-138. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120134.
- [3] Zhou F, Wang L, Liu P, et al. Puerarin protects brain tissue against cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting the inflammatory response [J]. Neural Regen Res, 2014, 9 (23): 2074-2080. DOI: 10.4103/1673-5374.147934.
- [4] 蒯心敬, 张丽香, 罗永坚, 等. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性与缺血半暗带脑组织缺血再灌注损伤的研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15 (3): 302-304. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2013.03.023.
- [5] Lin XJ, Zhang LX, Luo YJ, et al. Relation between $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ activities and I/R injury in ischemic penumbra tissue [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2013, 15 (3): 302-304. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2013.03.023.
- [6] 刘志龙, 宋含平, 韩绍娟, 等. 补阳还五汤对沙土鼠脑缺血损伤能量代谢的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8 (1): 36-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2001.01.013.
- [7] Liu ZL, Song HP, Han SJ, et al. Effect of Buyang Huanwu decoction on cerebral energy metabolism in sand mouse with cerebroischemic injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2001, 8 (1): 36-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2001.01.013.
- [8] Zhang L, Ma J, Liu H. Protective effect of ischemic preconditioning against ischemia reperfusion-induced myocardium oxidative injury in IR rats [J]. Molecules, 2012, 17 (4): 3805-3817. DOI: 10.3390/molecules17043805.
- [9] Zhang WX, Zhou LF, Zhang L, et al. Protective effects of glutamine preconditioning on ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2011, 10 (1): 78-82. DOI: 10.1016/S1499-3872(11)60011-8.
- [10] 李国福, 贾佳, 符加红, 等. 异氟烷预处理或后处理对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6): 431-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.013.
- [11] Li GF, Jia J, Fu JH, et al. The effects of preconditioning and postconditioning with isoflurane on focal cerebral ischemic/reperfusion injury in rats [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (6): 431-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.013.
- [12] 范精华, 刘康, 刘保林. NO 在炎症及免疫应答中的调节作用 [J]. 中外医疗, 2009, 28 (25): 163, 166. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2009.25.125.
- [13] Fan JH, Liu K, Liu BL. The regulatory role of NO in inflammation and immune response [J]. China Foreign Med Treat, 2009, 28 (25): 163, 166. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2009.25.125.
- [14] 张博, 宁月. 谷红注射液治疗急性脑梗死的有效性 & 安全性 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18 (9): 1129-1132. DOI: 10.14053/j.cnki.pper.201509033.
- [15] Zhang B, Ning Y. Clinical efficacy and safety of guhong injection in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Pract Pharm Clin Remed, 2015, 18 (9): 1129-1132. DOI: 10.14053/j.cnki.pper.201509033.
- [16] 兰宏科, 田永波. 冠心宁联合谷红治疗冠心病不稳定型心绞痛 90 例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11 (2): 148-149. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2013.02.010.

(下转第 507 页)

2926. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.19.010.
- Zhang L. Effects of sulfolanthinone sodium injection combined with ulinastatin on inflammation and vascular endothelial function of patients with severe acute pancreatitis [J]. Hebei Med J, 2016, 38 (19): 2923-2926. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.19.010.
- [22] 饶梦琳, 唐蜜, 何锦悦, 等. 芍药苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注脑血流量及 PG12/TXA2 平衡的影响 [J]. 药理学, 2014, 49 (1): 55-60.
- Rao ML, Tang M, He JY, et al. Effects of paeoniflorin on cerebral blood flow and the balance of PG12/TXA2 of rats with focal cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Acta Pharm Sin, 2014, 49 (1): 55-60.
- [23] 邱嘉华, 黄锦文, 张春忙. 奥曲肽联合柴胡承气汤对急性胰腺炎血清炎症介质的影响 [J]. 陕西中医, 2016, 37 (8): 942-943. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2016.08.002.
- Qiu JH, Huang JW, Zhang CM. Effects of octreotide combined with Chaihu Chengqi Decoction on serum inflammatory mediators of acute pancreatitis [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2016, 37 (8): 942-943. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2016.08.002.
- [24] 侯斐, 刘瑞霞, 阴赅宏. 炎症介质在急性胰腺炎微循环障碍中的作用 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14 (16): 1399-1401. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.016.030.
- Hou F, Liu RX, Yin HH. The role of inflammatory mediators in microcirculation of acute pancreatitis [J]. J Clin Exp Med, 2015, 14 (16): 1399-1401. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.016.030.
- [25] 瞿星光, 张朝晖, 周刚, 等. 生长抑素与前列腺素 E1 联合应用治疗重症急性胰腺炎初步临床研究 [J]. 重庆医学, 2014, 43 (1): 77-79, 82. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.027.
- Qu XG, Zhang ZH, Zhou G, et al. Preliminary clinical study of somatostatin combined with prostaglandin E1 in patients with severe acute pancreatitis [J]. Chongqing Med, 2014, 43 (1): 77-79, 82. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.027.
- [26] 张放卿, 陈国和. 重症急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、PAF 水平变化及其临床意义 [J]. 广西医学, 2006, 28 (5): 651-652. DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2006.05.011.
- Zhang FQ, Chen GH. Clinical significance and changes of serum TNF- α 、IL-6、IL-8 and PAF in severe acute pancreatitis [J]. Guangxi Med J, 2006, 28 (5): 651-652. DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2006.05.011.
- [27] 白延霖. 血小板活化因子在重症急性胰腺炎早期诊断中的应用 [J]. 山东医药, 2014, 54 (33): 104-105. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.33.046.
- Bai YL. Application of platelet activating factor in the early diagnosis of severe acute pancreatitis [J]. Shandong Med J, 2014, 54 (33): 104-105. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.33.046.
- [28] 陈铭, 谭瑞明, 黄明海, 等. 急性胰腺炎 (AP) 患者的凝血功能变化及意义 [J]. 中国医药指南, 2014, 12 (22): 158-159.
- Chen M, Tan RM, Huang MH, et al. Changes of coagulation function in patients with acute pancreatitis [J]. Guide China Med, 2014, 12 (22): 158-159.
- [29] 蔡明建. 中西医结合治疗急性重症胰腺炎临床观察 [J]. 中国中西医结合, 2013, 22 (7): 1206-1207. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2013.07.058.
- Cai MJ. Clinical observation on treating acute severe pancreatitis by combination of traditional Chinese and western medicines [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2013, 22 (7): 1206-1207. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2013.07.058.
- [30] 张世祥, 贾兴梅, 高鹏, 等. 中西医结合治疗急性重症胰腺炎 18 例临床研究 [J]. 西部中医药, 2013, 26 (5): 102-104. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2013.05.039.
- Zhang SX, Jia XM, Gao P, et al. Clinical study on integrative medicine in treating 18 cases of severe acute pancreatitis [J]. West J Tradit Chin Med, 2013, 26 (5): 102-104. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2013.05.039.
- (收稿日期: 2017-07-18)
- (上接第 455 页)
- Lan HK, Tian YB. The treatment of Guanxinling combined with Guhong on 90 cases of unstable angina pectoris of coronary heart disease [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2013, 11 (2): 148-149. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2013.02.010.
- [11] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20 (1): 84-91. DOI: 10.1161/01.STR.20.1.84.
- [12] Garcia JH, Wagner S, Liu KF, et al. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation [J]. Stroke, 1995, 26 (4): 627-634. DOI: 10.1161/01.STR.26.4.627.
- [13] Ildan F, Göçer AI, Tuna M, et al. The effects of the pre-treatment of intravenous nimodipine on Na⁺-K⁺/Mg²⁺ ATPase, Ca²⁺/Mg²⁺ ATPase, lipid peroxidation and early ultrastructural findings following middle cerebral artery occlusion in the rat [J]. Neurol Res, 2001, 23 (1): 96-104. DOI: 10.1179/016164101101198208.
- [14] Coux G, Elías MM, Trumper L. Ischaemia/reperfusion in rat renal cortex: vesicle leakiness and Na⁺, K⁺-ATPase activity in membrane preparations [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24 (10): 3020-3024. DOI: 10.1093/ndt/gfp185.
- [15] 王玉, 朱慧渊, 郭莹, 等. 葛根素对局灶性脑缺血再灌注模型大鼠脑组织水肿及神经细胞 Na⁺-K⁺-ATPase、Ca²⁺-ATPase 活性的影响 [J]. 中国中西医结合, 2007, 16 (1): 70-71. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2007.01.037.
- Wang Y, Zhu HY, Guo Y, et al. The influence of puerarin on the brain edema and the activity of Na⁺-K⁺-ATPase, Ca²⁺-ATPase in neuron of ischemia-reperfusion rats [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2007, 16 (1): 70-71. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2007.01.037.
- [16] 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: 51-59. DOI: 10.1016/j.pbb.2014.01.003.
- [17] Wang YS, Li YX, Zhao P, et al. Anti-inflammation effects of oxysophoridine on cerebral ischemia-reperfusion injury in mice [J]. Inflammation, 2015, 38 (6): 2259-2268. DOI: 10.1007/s10753-015-0211-4.
- [18] 张孟玲, 孙向荣, 郭菲菲, 等. 生长激素释放肽对全脑缺血/再灌注损伤大鼠海马组织的保护作用及对谷氨酸 γ -氨基丁酸敏感神经元放电活动的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (5): 455-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.015.
- Zhang ML, Sun XR, Guo FF, et al. Ghrelin protects against hippocampal injury after global cerebral ischemia/reperfusion and regulate glutamic acid/ γ -aminobutyric acid sensitive neuron discharge [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (5): 455-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.015.
- [19] 邵乐, 余颜, 夏相宜, 等. 脑健胶囊对局灶性脑缺血大鼠趋化因子 MCP-1、MIP-1 α 的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26 (5): 1064-1067. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.05.015.
- Shao L, She Y, Xia XY, et al. The effect of Naojian capsules on the expression of chemokine MCP-1 and MIP-1 α in rats after focal cerebral ischemia [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26 (5): 1064-1067. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.05.015.
- [20] Tang YH, Vital S, Russell J, et al. Interleukin-6 mediates enhanced thrombus development in cerebral arterioles following a brief period of focal brain ischemia [J]. Exp Neurol, 2015, 271: 351-357. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.06.004.
- [21] Vila N, Castillo J, Dávalos A, et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke [J]. Stroke, 2000, 31 (10): 2325-2329. DOI: 10.1161/01.STR.31.10.2325.
- [22] Offner H, Subramanian S, Parker SM, et al. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26 (5): 654-665. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600217.
- [23] 王荔, 梅元武, 孙支唐, 等. 脑梗死患者血清 MCP-1 的变化及阿托伐他汀的干预作用 [J]. 山西医科大学学报, 2009, 40 (4): 344-346. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6611.2009.04.017.
- Wang L, Mei YW, Sun ZT, et al. Changes of serum MCP-1 in patients with acute cerebral infarction and intervention effect of atorvastatin [J]. J Shanxi Med Univ, 2009, 40 (4): 344-346. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6611.2009.04.017.
- [24] Bonifacić D, Toplak A, Benjak I, et al. Monocytes and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) as early predictors of disease outcome in patients with cerebral ischemic stroke [J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 128 (1-2): 20-27. DOI: 10.1007/s00508-015-0878-4.
- [25] Faraci FM, Brian JE Jr. Nitric oxide and the cerebral circulation [J]. Stroke, 1994, 25 (3): 692-703. DOI: 10.1161/01.STR.25.3.692.
- (收稿日期: 2017-06-02)