

· 基础研究 ·

亚低温联合红景天苷对大鼠全脑缺血/再灌注后氧化应激和血脑屏障的影响

陈佳艺¹ 董 河¹ 冯 伟¹ 祝 琳¹ 任悦义² 王士雷¹ 褚海辰¹

摘要 **目的** 观察亚低温联合红景天苷对大鼠脑缺血/再灌注后氧化应激和血脑屏障的影响,探讨其内在机制。**方法** 将 60 只成年雄性 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、亚低温组、红景天苷组、联合治疗组,每组 12 只大鼠。假手术组只暴露而不阻断动脉,其余各组均采用改良 Pulsinelli 4-VO 法制备全脑缺血模型,并于缺血 10 min 后进行再灌注。再灌注开始前,红景天苷组和联合治疗组大鼠腹腔注射红景天苷 (20 mg/kg),假手术组、模型组和亚低温组大鼠腹腔注射等体积生理盐水;使用冰袋诱导低温,使亚低温组和联合治疗组大鼠体温降至 $(33.0 \pm 0.3)^\circ\text{C}$ 并维持 3 h,假手术组、模型组和红景天苷组大鼠体温维持于 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。再灌注 24 h 后根据神经功能缺损程度评分量表 (NDS) 测定各组大鼠的神经功能受损程度,采用干重法测量脑组织含水量,伊文思蓝法测量血脑屏障通透性,采用 WST-8 法测量超氧化物歧化酶 (SOD) 活力,硫代巴比妥酸法测定丙二醛 (MDA) 含量,Western Blot 法测量基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 表达水平。**结果** 与假手术组比较,模型组 NDS 评分、SOD 活力明显降低 ($P < 0.05$),脑含水量、脑伊文思蓝含量、MDA 含量及 MMP9 表达量升高 ($P < 0.05$)。亚低温组、红景天苷组、联合治疗组 NDS 评分、SOD 活力较模型组升高,联合治疗组较亚低温组、红景天苷组升高 ($P < 0.05$);亚低温组、红景天苷组、联合治疗组脑含水量、脑伊文思蓝含量、MDA 含量及 MMP9 表达量较模型组下降 ($P < 0.05$),联合治疗组较亚低温组、红景天苷组下降 ($P < 0.05$)。**结论** 亚低温联合红景天苷可以抑制全脑缺血/再灌注后的氧化应激反应,改善血脑屏障的通透性,减轻脑水肿,这可能与降低 MMP9 表达有关。

关键词 脑缺血/再灌注; 红景天苷; 亚低温; 氧化应激; 血脑屏障

Effects of Mild Hypothermia Combined Salidroside on Oxidative Stress and Blood-Brain Barrier in Rats with Global Cerebral Ischemia/Reperfusion CHEN Jia-yi¹, DONG He¹, FENG Wei¹, ZHU Lin¹, REN Yue-yi², WANG Shi-lei¹, and CHU Hai-chen¹ ¹ Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong (266000); ² Department of Anesthesiology, Qingdao Women's and Children Hospital, Shandong (266034)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of mild hypothermia combined salidroside on oxidative stress (OS) and blood-brain barrier (BBB) of rats after cerebral ischemia/reperfusion (I/R), and to study its internal mechanism. **Methods** Sixty male adult Sprague-Dawley rats were randomly divided into five groups, i.e., the sham-operation group, the model group, the mild hypothermia group, salidroside treatment group, and the combined treatment group, 12 rats in each group. Rats in the sham-operation group, the vertebral artery and the common carotid artery were only exposed, but not coagulated. The global cerebral I/R model was established in rats of the rest groups by improved Pulinelli 4-VO method, and I/R was performed after 10-min ischemia. Before starting I/R, salidroside (20 mg/kg) was intraperitoneally injected to rats in salidroside treatment group and the combined treatment group. Equal volume of normal saline was intraperitoneally injected to the rest three groups. The rectal temperature of rats in the mild hypothermia group and the combined treatment group were reduced to $(33.0 \pm 0.3)^\circ\text{C}$ with ice bag and maintained for 3 h. In

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81771415)

作者单位: 1. 青岛大学附属医院麻醉科 (山东 266000); 2. 青岛市妇女儿童医院麻醉科 (山东 266034)

通讯作者: 董 河, Tel: 18661807527, E-mail: donghe1987@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20190815. 318

parallel, the rectal temperature of the sham-operation group, the model group, and salidroside treatment group were maintained at $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$. After 24-h I/R the degree of neural dysfunction was measured by neurologic deficit scale (NDS). Brain water content was determined by wet and dry weight method. The permeability of blood-brain barrier (BBB) was determined by Evans blue (EB) method. The activity of SOD was determined by WST-8 method and the content of MDA was determined by thiobarbital acid method. Western Blot was used to measure the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP9). **Results** The NDS score and SOD activity were significantly lower in the model group than in the sham-operation group ($P < 0.05$). The brain water content, EB content, MDA content, and MMP9 expression were also significantly higher in the model group than in the sham-operation group ($P < 0.05$). The NDS score and SOD activity were significantly higher in the mild hypothermia group, salidroside treatment group, and the combined treatment group than in the model group ($P < 0.05$). Changes of these indices were higher in the combined treatment group than in the mild hypothermia group and salidroside treatment group ($P < 0.05$). The brain water content, EB content, MDA content, and MMP9 expression decreased more in the mild hypothermia group, salidroside treatment group, and the combined treatment group than in the model group ($P < 0.05$). They decreased more obviously in the combined treatment group than in the mild hypothermia group and salidroside treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Mild hypothermia combined salidroside inhibited global I/R induced oxidative stress, improved the permeability of BBB, and reduced brain edema, which was possibly related to lowering MMP9 expression.

KEYWORDS cerebral ischemia/reperfusion; salidroside; mild hypothermia; oxidative stress; blood-brain barrier

全脑缺血是心跳骤停、休克、窒息等急救事件的常见并发症。缺血后再灌注损伤引起的脑水肿是导致病情恶化的主要原因,这一病理生理学改变与血脑屏障的破坏有密切联系,所以预防脑水肿,减轻血脑屏障受损程度是治疗脑缺血/再灌注(global cerebral ischemia/reperfusion, GCI/R)损伤的关键措施^[1]。大量研究证明,亚低温具有脑保护作用,但由于诱导亚低温时间较长且副作用较多,使其临床应用受到限制^[2-4]。近年来有学者发现,亚低温联合药物治疗既可提高亚低温疗效,又可减轻其不良反应,是一种十分有效的治疗方式。红景天苷是从草本植物红景天根茎中提取出来的有效药用成分,有研究显示,红景天苷应用于 GCI/R 大鼠,可以发挥较为全面的神经保护作用,改善脑缺血预后^[5]。本实验旨在观察亚低温联合红景天苷对大鼠 GCI/R 后氧化应激和血脑屏障的影响,并探究其可能的作用机制。

材料与方法

1 动物 SPF 级 SD 大鼠 60 只,雄性,8 周龄,体重 250~300 g,由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供,动物许可证号 SCXK(鲁)20140007,于青岛大学附属医院中心实验室实验动物中心适应性饲养 1 周,温度 $(21 \pm 1)^\circ\text{C}$,湿度 $(55 \pm 5)\%$,自由饮水及进食。本实验遵守青岛大学附属医院中心实验室实验动

物使用准则,经青岛大学附属医院实验动物福利伦理委员会批准(No. AHQU-MAL2018086)。

2 药物及主要试剂 红景天苷(纯度 >98%,大连美仑生物有限公司,批号:A0802A,使用前用生理盐水稀释);Evans blue 粉剂(北京索莱宝科技有限公司,批号:509H041,使用前用生理盐水配成 20 mg/mL 溶液);基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)多克隆抗体(美国 Millipore 公司,批号:Q2959750);总 SOD 活性检测试剂盒(碧云天生物技术有限公司,批号:011618180124);丙二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒(碧云天生物技术有限公司,批号:122717180227)。

3 主要仪器 电子天平(美国 Cryostar 公司);HS-3001 恒温水浴箱(华利达实验设备公司);多功能酶标仪(奥地利 Tevan 公司);显影仪(法国 Vilber Lourmat 公司)。

4 动物分组及模型制备 60 只 SPF 级雄性大鼠适应性饲养 1 周后,按随机数字表法分为 5 组:假手术组、模型组、亚低温组、红景天苷组、联合治疗组,每组 12 只。参照改良 Pulsinelli 4-VO 法^[6]制备动物模型。大鼠称重后,腹腔注射 10% 水合氯醛(0.4 mL/100 g),俯卧位固定于手术台上,于寰椎水平做纵向切口,逐层分离组织直至暴露双侧翼孔,将电凝针伸入翼孔,间断加热凝闭翼孔内椎动脉;然后仰卧位固定大

鼠,于颈正中做 2 cm 左右的纵向切口,向两侧慢慢寻找并游离颈总动脉,穿线打结后埋于皮下;24 h 后,在乙醚麻醉的条件下,打开大鼠颈部切口,待大鼠清醒后用无损微动脉夹夹闭双侧颈总动脉,若 30 s 内出现意识消失、呼吸加深加快、眼球变白、翻正反射及对光反射消失等现象则认为造模成功,在此期间出现呼吸骤停、抽搐、死亡的大鼠则被淘汰。夹闭颈总动脉 10 min,打开双侧动脉夹使大脑恢复血液灌注。假手术组仅暴露而不阻断动脉。

5 处理方法 亚低温组和联合治疗组于夹闭双侧颈总动脉后立即用冰袋诱导低温,冰量按 1 g/mg 计算,冰袋置于大鼠腹股沟、腋窝、颈部大血管搏动处,用大鼠肛温温度计测量大鼠体温并通过增减冰袋数量来调节体温,将体温控制于(33.0±0.3)℃,维持 3 h,其余各组大鼠体温均维持于(37.0±0.5)℃。红景天苷组和联合治疗组于再灌注前腹腔注射红景天苷 20 mg/kg(用药剂量根据早期研究^[7-10]及预实验确定,经等效换算,相当于临床应用剂量 13.77 mg/kg),模型组、假手术组、亚低温组大鼠腹腔注射等体积生理盐水。

6 检测指标及方法

6.1 神经功能缺损程度评分 再灌注 24 h 后,按照神经功能缺损程度评分表(neurological deficit scores, NDS)^[11]对各组大鼠(n=6)的神经受损程度进行评价。

6.2 脑组织含水量的测定 再灌注 24 h 后,每组取 6 只大鼠,深麻醉后断头取脑,分离右侧脑组织并吸除其表面水分,置于电子天平上称得湿重,将脑放至 100℃恒温干燥箱中烘烤 24 h,称取干重。脑含水量=(湿质量-干质量)/湿质量×100%。

6.3 血脑屏障通透性测定 伊文思蓝粉剂溶于生理盐水配制 2%伊文思蓝溶液,测定标准曲线备用。再灌注 23 h 后,经股静脉向大鼠体内注射 2%伊文思蓝溶液(4 mL/kg),循环 1 h 后使用生理盐水进行心脏灌注,待右心耳流出清亮液体后取脑,每 100 mg 脑组织加入 1 mL 甲酰胺溶液,置于 60℃恒温水浴锅中孵育 24 h,取出后 5 000×g 离心 10 min,取上清液于 620 nm 测定其吸光度,根据标准曲线计算各组大鼠脑组织中伊文思蓝含量(ng/mg)。

6.4 抗氧化指标检测 再灌注 24 h 后取大鼠海马组织(n=6),加入生理盐水置于冰上匀浆,12 000×g 离心 10 min 后取上清液待测,按照试剂盒说明书步骤加入检测试剂测定相应吸光度,计算 SOD 活力及 MDA 含量。

6.5 Western Blot 测定 MMP9 蛋白表达量 取大鼠左侧皮层脑组织,提取总蛋白后用 BCA 法测

定蛋白浓度,将每组样本调整至相同上样量,使用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白并将其转膜到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,5%脱脂牛奶室温封闭 2 h,4℃孵育兔抗大鼠 MMP9(1:1 000)、GAPDH(1:4 000)多克隆抗体过夜,洗膜后室温孵育二抗 1 h,ECL 显影采图,采用 Image J 软件分析条带灰度值,并将目的蛋白与相应内参灰度值的比值作为最终表达量。

7 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件分析数据,实验所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)和 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠 NDS 评分比较(表 1) 与假手术组比较,模型组 NDS 评分显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,亚低温组、红景天苷组和联合治疗组 NDS 评分均有升高($P < 0.05$),联合治疗组较亚低温组、红景天苷组 NDS 评分升高($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠 NDS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	NDS 评分
模型	6	48.33±2.42 [*]
假手术	6	77.67±1.51
亚低温	6	60.33±2.80 [△]
红景天苷	6	58.83±2.14 [△]
联合治疗	6	70.50±1.05 ^{△▲○}

注:与假手术组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$;与亚低温组比较,[▲] $P < 0.05$;与红景天苷组比较,[○] $P < 0.05$

2 各组大鼠脑组织含水量及伊文思蓝含量比较(表 2) 与假手术组比较,模型组大鼠脑含水量及伊文思蓝含量显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,亚低温组、红景天苷组和联合治疗组脑含水量及伊文思蓝含量均降低($P < 0.05$),联合治疗组脑含水量及伊文思蓝含量较亚低温组、红景天苷组降低($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠脑组织含水量及伊文思蓝含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	脑含水量 (%)	脑伊文思蓝含量 (ng/mg)
模型	6	82.43±0.64 [*]	1 257.43±110.58 [*]
假手术	6	76.21±0.73	255.07±41.64
亚低温	6	79.34±0.56 [△]	594.03±54.29 [△]
红景天苷	6	79.51±0.84 [△]	705.73±47.47 [△]
联合治疗	6	77.65±0.85 ^{△▲○}	514.12±64.23 ^{△▲○}

注:与假手术组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$;与亚低温组比较,[▲] $P < 0.05$;与红景天苷组比较,[○] $P < 0.05$

3 各组大鼠海马组织 SOD 活性及 MDA 含量比

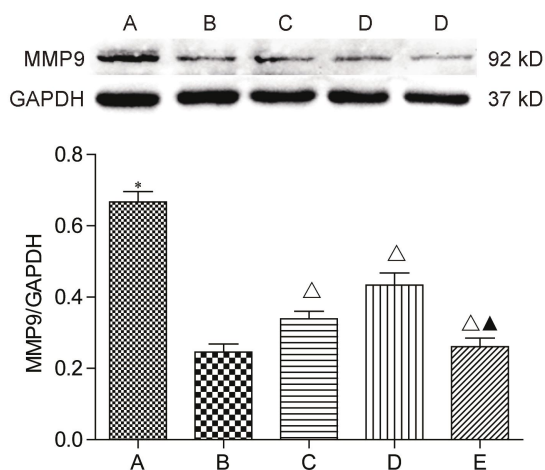
较(表 3) 与假手术组比较,模型组大鼠脑组织中 SOD 活力明显降低、MDA 含量升高($P<0.05$);与模型组比较,亚低温组、红景天苷组和联合治疗组 SOD 活力均升高、MDA 含量降低($P<0.05$),与亚低温组、红景天苷组比较,联合治疗组 SOD 活力升高、MDA 含量降低($P<0.05$)。

表 3 各组大鼠海马组织 SOD 活性及 MDA 含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SOD 活力 (U/mg)	MDA 含量 (nmol/mg)
模型	6	57.22±7.95*	6.10±0.21*
假手术	6	127.85±9.00	3.65±0.18
亚低温	6	82.86±9.79 [△]	4.87±0.29 [△]
红景天苷	6	82.41±9.27 [△]	5.11±0.17 [△]
联合治疗	6	103.33±8.03 ^{△▲○}	4.50±0.32 ^{△▲○}

注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[△] $P<0.05$;与亚低温组比较,[▲] $P<0.05$;与红景天苷组比较,[○] $P<0.05$

4 各组大鼠皮层脑组织中 MMP9 蛋白表达量比较(图 1) 与假手术组比较,模型组大鼠皮层脑组织中 MMP9 蛋白表达量明显升高($P<0.05$);与模型组比较,亚低温组、红景天苷组和联合治疗组大鼠皮层脑组织中 MMP9 蛋白表达量均降低($P<0.05$),与红景天苷组比较,联合治疗组降低($P<0.05$)。



注:A为模型组;B为假手术组;C为亚低温组;D为红景天苷组;E为联合治疗组;与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[△] $P<0.05$;与红景天苷组比较,[▲] $P<0.05$

图 1 各组大鼠脑组织 MMP9 表达量比较

讨 论

全脑缺血常见于心脏骤停、休克、窒息等急救事件,及时恢复大脑血液供应是治疗全脑缺血的根本措施,但由于再灌注过程中复杂的病理生理学变化,导致

大脑血供的恢复反而可能加重脑功能障碍和结构损伤。血脑屏障的破坏是造成 GCI/R 后病情恶化的重要因素。正常情况下,血脑屏障由血管内皮细胞、细胞间的紧密连接蛋白、基膜及星形胶质细胞足突构成,结构紧密,仅允许气体分子及脂溶性小分子通过;GCI/R 后,血脑屏障的完整性受损,血管内水分及大分子外渗增加,导致血管源性脑水肿。血脑屏障的破坏与基质金属蛋白酶(MMPs)密切相关,MMPs 是一组依赖于 Ca^{2+} 和 Zn^{2+} 的蛋白酶,具有降解细胞外基质的作用。MMP9 是基质金属蛋白酶家族的重要成员,具有明胶酶活性,可降解血脑屏障的主要成分^[12]。研究发现,脑缺血再灌注发生早期,MMP9 表达水平与脑含水量、伊文思蓝含量变化同步^[13];而应用 MMP9 抑制剂治疗或使 MMP9 基因沉默后动物的脑含水量显著降低^[14-16],说明血脑屏障的破坏与 MMP9 表达上调有关。本研究参照文献的造模方法^[6],采用 Pulsinelli 四血管阻断法建立 GCI/R 模型,结果显示,模型组大鼠脑含水量及伊文思蓝含量较假手术组显著增加($P<0.05$),提示造模成功。同时可发现,模型组大鼠脑含水量、伊文思蓝含量与 MMP9 表达量的变化同步,提示血脑屏障的破坏可能与 MMP9 表达上调有关。

氧化应激和炎症是 GCI/R 过程中重要的病理生理过程,二者相互促进,推动了脑损伤的发展。GCI/R 过程中产生的大量活性氧(reactive oxygen species,ROS)除了可直接造成内皮细胞的氧化损伤外,还可以激活炎症反应中的核心因子 NF- κ B,使其活化入核,诱导相关炎症因子的表达,从而间接破坏血脑屏障。MMP9 是 NF- κ B 的下游基因之一,NF- κ B 入核后,可以与其下游基因 MMP9 结合并增加其表达^[17]。这说明 GCI/R 后氧化应激反应的过度激活可以上调 MMP9 的表达。本实验采用 SOD 活力和 MDA 含量两个指标来反映氧化应激程度,结果可见模型组大鼠脑组织 SOD 活力较假手术组明显降低,而 MDA 含量较假手术组明显增加,提示 GCI/R 后发生了氧化应激反应。另外,比较模型组和假手术组的 MMP9 蛋白表达量可发现,模型组 MMP9 表达量较假手术组显著增高。由此猜测,GCI/R 发生后由于氧化应激反应的过度激活,诱导 MMP9 表达上调,导致血脑屏障受损增加。

1941 年,神经外科医生 Temple Fay 首次应用低温疗法治疗颅脑损伤,为低温治疗提供了实践依据。经过几十年的基础及临床研究,大量数据表明低温疗法对多种类型脑损伤均有保护作用。其保护作用与多种机制有关:降低脑代谢和脑氧耗;减少钙离子内流;减轻氧化应激反应;减少炎症因子的产生;维持血脑屏

障的完整性等^[18]。Dietrich WD 等^[19]发现,相较于低温治疗组(30~33℃),常温组(36℃)大鼠全脑缺血后的血脑屏障破坏程度更加严重。有实验进一步证明,大鼠局灶性脑缺血再灌注后 MMP9 表达增加时间与血脑屏障开放时间一致,而亚低温组大鼠 MMP9 表达量较常温组明显下降且血脑屏障损伤较轻^[20]。然而,亚低温疗法虽然对多种类型脑损伤有较好的治疗效果,但由于诱导低温的时间长、不良反应较多等缺点,限制了其在临床上的应用。近年来,许多学者发现亚低温联合中医药治疗可减少亚低温并发症如心律失常、凝血功能障碍、免疫功能抑制等的发生,提高亚低温治疗的疗效^[21,22],这为脑缺血后治疗提供了新思路。红景天苷是中药红景天的主要活性成分,具有抗辐射、抗衰老、抗炎症、抗氧化等多种功效。红景天苷应用于 GCI/R 大鼠,可提高脑组织内抗氧化酶的活性,减少自由基的生成,减轻自由基对血管内皮细胞的破坏,改善血脑屏障功能^[23];红景天苷也可通过阻断 NF- κ B 和 ERK/MAPKs 的活化,减少 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子及 MMP9 的表达^[24]。

本实验结果显示,亚低温组、红景天苷组大鼠的脑含水量、伊文思蓝含量低于模型组大鼠($P<0.05$),NDS 评分高于模型组($P<0.05$),说明单独应用亚低温或红景天苷治疗均可减轻血脑屏障的损伤,与以上理论完全吻合。与模型组、亚低温组及红景天苷组大鼠比较,联合治疗组大鼠的脑含水量、伊文思蓝含量更低,NDS 评分更高($P<0.05$),说明联合治疗可减轻血脑屏障损伤且效果优于单独治疗,这为全脑缺血的治疗提供新的方法。另外,与模型组比较,亚低温组、红景天苷组及联合治疗组大鼠的脑 MDA 含量降低、SOD 活力升高,MMP9 表达量显著减少且与 MDA 含量、SOD 活力变化同步($P<0.05$),其中联合治疗组变化最显著,这说明单独治疗及联合治疗均可抑制 GCI/R 后的氧化应激反应,进而减轻血脑屏障损伤,且联合治疗效果更佳,这可能与 MMP9 表达下调有关,但具体调节机制还需要深入探究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Xiao F. Bench to bedside: brain edema and cerebral resuscitation: the present and future [J]. Acad Emerg Med, 2002, 9(9): 933-946.
- [2] 孙宏巍,王德生,汤颖. 亚低温脑保护的临床研究进展 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(5): 404-406.
- [3] 宿志宇,李春盛. 低温疗法在心肺脑复苏中的研究进展 [J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(2): 119-122.
- [4] Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods [J]. Crit Care Med, 2009, 37(3): 1101-1120.
- [5] 杨泽霖. 红景天苷在脑卒中治疗的应用进展 [J]. 海峡药学, 2017, 29(11): 193-195.
- [6] 黄海玲,李建民,赵亚宁. 参芎化瘀胶囊对大鼠全脑缺血再灌注损伤及其海马 CA1 区生长相关蛋白 43 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2): 185-190.
- [7] Yan ZQ, Chen J, Xing GX, et al. Salidroside prevents cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats [J]. J Int Med Res, 2015, 43(3): 402-411.
- [8] Chen T, Ma Z, Zhu L, et al. Suppressing receptor-interacting protein 140: a new sight for salidroside to treat cerebral ischemia [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(9): 6240-6250.
- [9] Chen SF, Tsai HJ, Hung TH, et al. Salidroside improves behavioral and histological outcomes and reduces apoptosis via PI3K/Akt signaling after experimental traumatic brain injury [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45763.
- [10] Zhu L, Wei T, Chang X, et al. Effects of salidroside on myocardial injury *in vivo* and *in vitro* via regulation of Nox/NF-kappaB/AP1 pathway [J]. Inflammation, 2015, 38(4): 1589-1598.
- [11] Geocadin RG, Ghodadra R, Kimura T, et al. A novel quantitative EEG injury measure of global cerebral ischemia [J]. Clin Neurophysiol, 2000, 111(10): 1779-1787.
- [12] Abdul-Muneer PM, Pfister BJ, Haorah J, et al. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of traumatic brain injury [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(9): 6106-6123.
- [13] 何志捷,邹子俊,张云,等. 心肺复苏大鼠脑基质金属蛋白酶 9 的表达和血脑屏障的变化 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2009, 30(4): 418-421, 427.
- [14] Tan HK, Heywood D, Ralph GS, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 inhibits excitotoxic cell death in neurons [J]. Mol Cell Neurosci, 2003, 22(1): 98-106.
- [15] Hu Q, Chen C, Khatibi NH, et al. Lentivirus-mediated transfer of MMP-9 shRNA provides neuroprotection following focal ischemic brain injury in rats [J]. Brain Res, 2011, 1367: 347-359.
- [16] Souvenir R, Fathali N, Ostrowski RP, et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 mediates erythropoietin-induced neuroprotection in hypoxia ischemia [J]. Neurobiol Dis, 2011, 44(1): 28-37.
- [17] Fan LF, He PY, Peng YC, et al. Mdivi-1 ameliorates early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J].

- rhage via the suppression of inflammation-related blood-brain barrier disruption and endoplasmic reticulum stress-based apoptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 112: 336-349.
- [18] Schaller B, Graf R. Hypothermia and stroke: the pathophysiological background[J]. Pathophysiology, 2003, 10(1): 37-35.
- [19] Dietrich WD, Busto R, Halley M, et al. The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1990, 49(5): 486-497.
- [20] 李芳, 刘向荣, 闫峰, 等. 局部亚低温对大鼠脑缺血再灌注基质金属蛋白酶 9 及细胞外基质蛋白表达的影响[J]. 首都医科大学学报, 2013, 34(1): 58-63.
- [21] 陈红, 钱坤, 曾非, 等. 亚低温干预联合青皮升压对局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及相关机制探讨[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29(11): 739-742.
- [22] 尹晟, 华荣. 中医药联合亚低温脑保护治疗的研究进展[J]. 中国急救医学, 2007, 27(10): 943-945.
- [23] Han T. Effects of salidroside pretreatment on expression of tumor necrosis factor-alpha and permeability of blood brain barrier in rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. As Pac J Trop Med, 2013, 6(2): 156-158.
- [24] Guan S, Feng H, Song B, et al. Salidroside attenuates LPS-induced pro-inflammatory cytokine responses and improves survival in murine endotoxemia[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(12): 2194-2199.
- (收稿: 2019-03-05 在线: 2019-11-04)
责任编辑: 李焕荣
英文责编: 张晶晶

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷 燕

顾 问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之
黄璐琦 曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王宁生 王 伟 王 阶 王拥军(上海) 王拥军(北京) 王昌恩
王学美 王硕仁 王 舒 卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍
吕志平 吕维柏 朱 兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘瓦利 刘龙涛 刘 平 刘 良
刘建平 刘建勋 刘保廷 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙 燕 阳 晓 花宝金 苏 励
李乃卿 李大金 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李 恩 李 涛 李焕荣 杨任民
杨宇飞 杨秀伟 连 方 时毓民 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴 烈 邱 峰 张大钊
张卫东 张允岭 张永贤 张永祥 张荣华 张俊华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳
陈士奎 陈小野 范吉平 范维琥 林志彬 林 谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季 光 周 俊
周霁祥 郑国庆 赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 赵健雄 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 侯凡凡 饶向荣
洪传岳 栗原 博(日本) 夏城东 顾振纶 徐凤芹 徐 浩 殷惠军 凌昌全 高瑞兰 郭 军
郭 艳 郭赛珊 唐旭东 黄光英 黄 熙 梅之南 曹小定 崔 红 麻 柔 梁 春 梁挺雄
梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩 谢明村 谢 恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培
戴瑞鸿 Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序, 编委工作单位信息在本刊网站首页“下载专区”公布, 网址: <http://www.cjim.cn/zxyjhc/zxyjhc/ch/index.aspx>)