

本文引用:汪红娟,唐红,江姗姗,李展富,吕倩忆,田浩梅,陈楚淘.针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠海马组织铁死亡的影响[J].湖南中医药大学学报,2022,42(10): 1683-1687.

针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠海马组织铁死亡的影响

汪红娟,唐红,江姗姗,李展富,吕倩忆,田浩梅,陈楚淘*
(湖南中医药大学,湖南长沙 410208)

[摘要] **目的** 探讨针刺对脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)大鼠的脑保护作用及缺血侧海马组织铁死亡的影响。**方法** 65只健康SD大鼠随机分成假手术组、模型组、针刺组、药物组,药物组5只,其他每组20只。线栓法制备大鼠脑缺血模型,2 h后拔出线栓约10 mm,建立CIRI模型。大鼠生命体征稳定后,药物组采用依达拉奉水溶液(5 mg/kg)腹腔注射后捆绑30 min;假手术组、模型组注射同等药物剂量生理盐水,并捆绑30 min;针刺组注射同等药物剂量生理盐水并选取“人中”“大椎”“百会”穴进行捆绑针刺,留针30 min。均1次/12 h,共7次。采用改良Garcia评分观察大鼠神经功能损伤程度;TTC染色检测脑梗死面积;铁离子、活性氧(reactive oxygen species, ROS)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒检测海马组织铁离子、ROS及MDA含量。**结果** (1)干预前,与假手术组相比,其余各组改良Garcia评分显著降低($P<0.01$)。干预后,与假手术组相比,模型组改良Garcia神经功能评分明显降低,脑梗死面积显著扩大($P<0.01$);与模型组相比,针刺组、药物组改良Garcia神经功能评分升高,脑梗死面积缩小($P<0.05, P<0.01$)。与干预前相比,针刺组、药物组改良Garcia神经功能评分升高($P<0.05$)。(2)与假手术组相比,模型组海马组织铁离子、ROS及MDA含量均明显增加($P<0.01$);与模型组相比,针刺组海马组织铁离子、ROS及MDA含量均明显降低($P<0.01$)。**结论** 针刺可以抑制CIRI后大鼠神经细胞铁死亡,发挥脑保护作用,可能与调节神经细胞铁离子代谢、减轻海马组织铁离子集聚、降低脂质过氧化水平有关。

[关键词] 针刺;铁死亡;脑缺血再灌注损伤;铁代谢;脂质过氧化;大鼠

[中图分类号] R245.9

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.10.015

Effects of acupuncture on ferroptosis of hippocampal tissues in rats with cerebral ischemia reperfusion injury

WANG Hongjuan, TANG Hong, JIANG Shanshan, LI Zhanfu, LV Qianyi, TIAN Haomei, CHEN Chutao*
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of acupuncture on brain protection and ferroptosis of ischemia hippocampal tissue in rats with cerebral ischemia reperfusion injury (CIRI). **Methods** A total of 65 healthy SD rats were randomly divided into the sham-operated group, model group, acupuncture group and drug group, with 5 rats in drug group and 20 rats in other groups. The rat models of cerebral ischemia were established by suture-occluded method. After 2 h, the threads were pulled out by 10 mm, and the CIRI models were thus established. With the vital signs of rats being stable, the drug group was administered with edaravone (5 mg/kg) by intraperitoneal injection and then bound for 30 min; the sham-operated group and model group were injected with the same dose of normal saline and bound for 30 min; the acupuncture group was injected with the same dose of normal saline, then bound and punctured at the acupoints of "Renzhong" (GV26), "Dazhui" (GV14), and "Baihui" (DU20), with the needle retention for 30 min, once every 12 h, for totally 7 times. The modified Garcia scores were used to observe the degrees of neurological deficits; TTC staining was used to detect cerebral infarct areas; iron ions, reactive oxygen species (ROS) and

[收稿日期] 2022-03-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874508,82274662);湖南省自然科学基金项目(2020JJ4065,2021JJ30490);湖南省长沙市科技局自然科学基金项目(kq2014094);湖南中医药大学研究生创新课题(2021CX39)。

[第一作者] 汪红娟,女,硕士研究生,研究方向:针灸推拿临床应用及机制研究。

[通信作者] *陈楚淘,男,博士,教授,硕士研究生导师,E-mail:314587702@qq.com。

malondialdehyde (MDA) kits were used to check the content of iron ion, ROS and MDA in the hippocampal tissues. **Results** (1) Before the intervention, compared with the sham-operated group, the other groups showed a significant decrease in the modified Garcia scores ($P<0.01$). After the intervention, compared with the sham-operated group, the model group showed a significant decrease of modified Garcia scores and the marked enlargement of the cerebral infarction areas ($P<0.01$); compared with the model group, the acupuncture group and drug group showed the significantly higher modified Garcia scores and the decreased cerebral infarction areas ($P<0.01$, $P<0.05$). Comparing with those before intervention, the modified Garcia scores increased ($P<0.05$) in the acupuncture group and drug group. (2) Compared with the sham-operated group, the model group showed the significant higher contents of iron ion, ROS and MDA in hippocampal tissues ($P<0.01$). Compared with the model group, the acupuncture group showed the significant lower contents of iron ions, ROS and MDA in hippocampal tissues ($P<0.01$). **Conclusion** Acupuncture may inhibit the ferroptosis of nerve cells in rats after CIRI and play a role of brain protection, which may be related to the decreasing deposition of iron ions in hippocampal tissues and the decreasing levels of lipid peroxidation by regulating the iron ion metabolism of nerve cells.

[**Keywords**] acupuncture; ferroptosis; cerebral ischemia reperfusion injury; iron metabolism; lipid peroxidation; rats

脑血管病是严重危害人类生命安全并具有多方面损伤的疾病,国外调查研究指出,缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)占有脑血管意外疾病的87%^[1]。临床上,针对IS常通过溶栓治疗恢复缺血侧血液循环,然而IS发生一段时间后重新获得血液供应时,缺血性损伤有可能不会逆转反而进一步加重,出现更严重的脑组织损伤现象包括神经细胞死亡等,即脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)^[2]。铁死亡是一种特殊的新型细胞死亡方式,与细胞自噬、坏死等其他死亡方式有所区别,它是由于细胞内铁离子、活性氧(reactive oxygen species, ROS)等有关代谢产物过量沉积,出现的脂质过氧化反应^[3]。铁死亡与缺血再灌注损伤、肿瘤、神经退行性疾病和肾功能损伤等许多疾病联系密切^[4]。研究表明,CIRI后会出现细胞内铁离子水平升高和脂质过氧化物增多,而降低铁离子水平,可改善脑梗死症状、减轻缺血后的神经损伤^[5-6]。前期课题组研究证明,针刺督脉穴“大椎”“人中”“百会”对CIRI大鼠脑组织具有一定程度的神经保护作用,其机制与多蛋白、多基因、多信号通路抑制细胞凋亡有关^[7]。故针刺是否可通过调节铁离子代谢和脂质过氧化,来抑制神经细胞铁死亡抗CIRI值得研究。因此,本研究通过检测大鼠缺血侧海马组织铁离子、ROS和脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,观察铁沉积情况,阐明针刺对CIRI大鼠的脑保护效应及铁死亡的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

65只健康SD大鼠,体质量210~230g,由湖南中医药大学SPF级实验动物中心代替购买,合格证号:

SCXK(湘)2019-0004。所有大鼠在湿度50%~60%、温度22~24℃、灭菌饲料饮食及纯净水条件下饲养。大鼠普通喂养3d后,随机选取20只作为假手术组,其余进行造模,造模成功后再随机分为模型组、药物组、针刺组,其中药物组5只,模型组和针刺组各20只。

1.2 主要试剂及仪器

水合氯醛(批号:B1826028,上海阿拉丁生化科技有限公司);依达拉奉(批号:19031211,南京海陵药业有限公司);2,3,5-氯化三苯基四氮唑(2,3,5-triphenyl-2h-tetrazolium chloride, TTC)染液(批号:G3004,北京索莱宝科技有限公司);4%多聚甲醛(批号:WB0401,长沙维尔生物科技有限公司);组织铁试剂盒(批号:A039-2-1,南京建成有限公司);ROS试剂盒(批号:FY3686-B,江苏酶免实业有限公司);MDA试剂盒(批号:A003-1,南京建成有限公司)。

线栓(型号:A4-263450,北京西浓科技有限公司);无菌针灸针(型号:0.25mm×13mm,贵州安迪医疗器械有限公司);酶标仪(型号:SMR60047,USC-NK公司);离心机(型号:80-2,常州崢嵘仪器有限公司);恒温水浴锅(型号:HHS-2,上海南阳仪器有限公司)。

1.3 动物造模

采用Zea Longa改良线栓法^[8]制备CIRI模型。造模前12h动物禁食但不禁水,麻醉使用10%水合氯醛(0.3mL/100g)腹腔注射,仰卧位将麻醉好的大鼠固定于手术板上,手术部位备皮后消毒,用剪刀于颈前正中线向右稍旁开处作长纵向切口,用镊子层层分离颈内动脉(internal carotid artery, ICA)、颈总动脉(common carotid artery, CCA)及颈外动脉(external carotid artery, ECA)。将ECA、CCA近心端

永久性结扎,在 CCA 结扎部位上方 2~3 mm 处用眼科剪向上剪一小斜开口,用镊子夹持线栓球端由开口处从 CCA 插入至 ICA,确认线栓黑色记号点(19 mm)已过 ICA、ECA 分叉部遇阻力即停止推进,防止出血,立即结扎 ICA 细线,缝合伤口并使用青霉素抗炎处理以防感染。脑缺血 2 h 且模型成功后,将体外的线栓扯出 10 mm 左右^[9],完成 CIRI 模型。假手术组不剪血管不插线栓,按步骤只需要做到暴露血管。待大鼠苏醒后,参考 Zea Longa 五级四分法^[8]测定模型是否成功,1~3 分者纳入实验分组。本实验造模大鼠的死亡率约为 20%,当实验大鼠数量不足时,则按实验设计方案进行补充。

1.4 干预方法

待大鼠生命体征稳定后,药物组采用依达拉奉水溶液腹腔注射(5 mg/kg)后捆绑 30 min;假手术组、模型组注射等同药物剂量生理盐水并捆绑 30 min;针刺组注射等同药物剂量生理盐水并根据大鼠实验图谱^[10]、《实验针灸学》^[11]及比照人体定位法,选取督脉“大椎”“人中”“百会”3 穴进行捆绑针刺。大椎直刺 5 mm,人中斜刺 2 mm,百会平刺 2 mm,每个穴位刺激捻转 1 min,平补平泻,中间行针 1 次,留针 0.5 h。均 1 次/12 h,共 7 次。

1.5 检测指标及方法

1.5.1 神经功能缺损评分 CIRI 模型大鼠生命体征稳定后,在治疗前进行第 1 次评分,参照改良 Garcia 评分法^[12]从大鼠自主运动、前肢伸展、体态、攀爬、胡须及身体碰触反射 6 个方面进行评估,待 7 次治疗结束后进行第 2 次评分。

1.5.2 TTC 染色检测 干预结束后,断头取全脑于 -20 °C 冰箱冷冻 15 min,冻好取出后全程在冰上操作,去除嗅球部分和小脑后沿冠状面切成 5 片,每片约 2 mm,完成后立即将切片放入配好的 2% TTC 中,于 37 °C 恒温水浴锅中避光染色 20 min,期间可用勺子翻面或轻微摇晃 2 次。结束后使用 4% 多聚甲醛固定 1 d,拍摄照片,存入电脑。切片可见正常组织呈现红色,而缺血侧组织出现白色梗死现象。应用 Image-Pro plus 6.0 软件测量切片的缺血侧总面积和梗死区域面积,梗死面积比参照 Swanson 法^[13]进行计算。

1.5.3 ROS、铁离子、MDA 含量检测 将缺血侧海马组织匀浆,按标本处理的要求步骤进行离心、上样等操作,然后分别在 450 nm、520 nm 及 532 nm 波长下用酶标仪测定检测样品的吸光度,根据公式计算 ROS、铁离子、MDA 含量。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。数据用“ $\bar{x} \pm s$ ”

表示,服从正态性分布者,各组间方差齐性时选择单因素方差分析,用 LSD 法;不服从正态分布者选择非参数检验,用中位数与四分位间距“M(QR)”表示。均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠神经功能缺损评分比较

干预前,相比于假手术组,其余各组改良 Garcia 评分降低($P < 0.01$),说明造模成功;各造模组之间改良 Garcia 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后,相比于模型组,针刺组、药物组改良 Garcia 评分均升高($P < 0.05$),说明两种治疗均有效;药物组与针刺组评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后,针刺组、药物组较干预前改良 Garcia 评分均上升($P < 0.05$)。详见图 1。

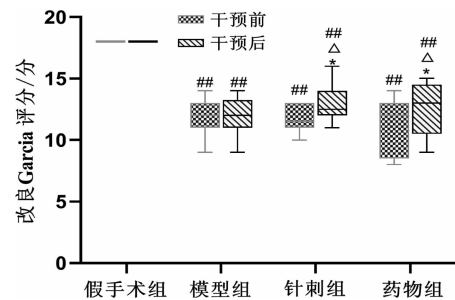


图 1 各组大鼠改良 Garcia 评分比较[M(QR)]

注:与假手术组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,^ $P < 0.05$;与干预前比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠脑梗死面积比较

假手术组大鼠切片无白色梗死区域,相比于假手术组,其他 3 组大鼠切片白色梗死区域增加($P < 0.01$);与模型组比较,针刺组、药物组白色梗死区域减小($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);药物组与针刺组之间梗死面积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见图 2。

2.3 各组大鼠海马区 ROS、铁离子、MDA 含量变化

与假手术相比,模型组大鼠 ROS、铁离子、MDA 含量显著上升($P < 0.01$);与模型组比较,针刺组大鼠 ROS、铁离子、MDA 含量明显下降($P < 0.01$)。详见图 3。

3 讨论

IS 是脑血管病中最常见的类型,其临床症状与中风相似,因而将其归属于中医学“中风”范畴。古籍早有文献记载运用针刺治疗中风,如《灵枢·热病》曰“偏枯,身偏不用而痛……巨针取之……”,就阐述了运用九针中的巨针可以治疗中风中经络之半身不遂的症状。中风的发病部位在脑,古有“病变在脑,首取督脉”之说,故治疗多以针刺督脉穴为主。大椎为

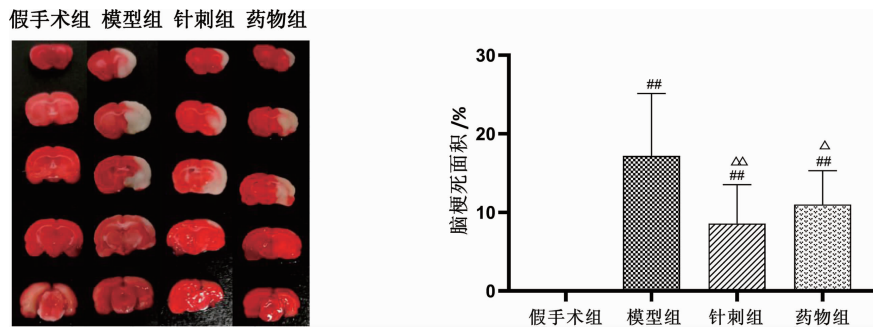


图2 TTC染色图及脑梗死面积百分比比较($\bar{x}\pm s, n=5$)

注:与假手术组比较, $^{##}P<0.01$;与模型组比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$ 。

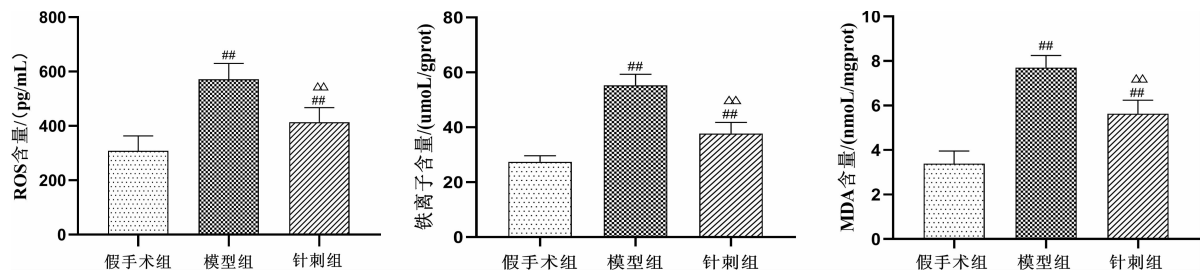


图3 海马区 ROS、铁离子、MDA 含量变化($\bar{x}\pm s, n=5$)

注:与假手术组比较, $^{##}P<0.01$;与模型组比较, $^{\Delta}P<0.01$ 。

“三阳督脉之会”,百会为百脉汇聚之处,人中居口鼻之间可调神导气,三穴皆位于督脉,配合使用可达补脑生髓、醒脑开窍、调和气血之功。另有《普济方·针灸》云“治中风,气塞涎上……百会、风池、大椎……等七穴”,《针灸大成·玉龙歌》提及“中风之病症非轻……再刺人中立便轻”,亦显示古代医家治疗中风多选取人中、百会、大椎等穴位。课题组前期研究表明,针刺人中、大椎、百会穴可有效减轻脑缺血后2 h再灌注损伤大鼠神经功能损伤,改善神经元线粒体超微结构的病理变化,促进血管新生,减少脑梗死面积,从而达到一定程度的脑保护作用^[14-15]。

铁死亡与铁离子依赖有关的脂质过氧化有着密切关系^[5],引起铁死亡的原因有很多,涉及多条通路,包括铁离子、氨基酸和脂质过氧化等代谢异常及氧化损伤,研究发现引起铁死亡的主要原因是细胞内铁离子超载和脂质过氧化^[16]。正常情况下,铁离子代谢在生物体内处于一个动态平衡状态,细胞外的铁离子可以被转铁蛋白及其载体转铁蛋白结合受体摄入,通过膜铁转运蛋白输出,或以铁蛋白的形式储存在体内。在缺血、缺氧等应激条件下,铁离子代谢失衡,致使细胞内铁离子处于超载状态,而过量的铁离子可以通过 Fenton 反应与过氧化氢产生脂质 ROS 和强氧化剂羟基自由基^[17-18],增加氧化应激水平。正常人体产生的 ROS 在组织稳态和细胞信号转导中起重要作用,但在异常情况下产生过量则会对细胞成分如蛋白、脂质等产生不利的氧化损伤^[19-20]。

铁离子可以催化脂质过氧化,是脂氧合酶催化亚基的重要组成部分,当细胞无法通过抗氧化机制有效清除细胞内 ROS 时,也可以导致脂质过氧化物 MDA 在细胞内的过度累积^[21-22],从而加重细胞的损伤,促使细胞死亡。

目前,研究发现多种细胞死亡方式在 CIRI 中可以被激活,其中凋亡、坏死和自噬相关的细胞死亡被认为是导致 CIRI 的关键因素^[23-24]。但是,也有研究发现,在大鼠和小鼠脑缺血模型中,缺血损伤侧脑组织中出现铁离子水平的升高,并且这种铁离子的过度蓄积可引发铁死亡^[25]。且研究表明,CIRI 后除了出现大量铁离子沉积,还会导致自由基的产生,而使用铁死亡抑制剂去铁酮可以减少铁离子聚集,改善神经功能损伤^[26]。

依达拉奉是常用的 IS 治疗药物,是一种氧自由基清除剂,研究发现依达拉奉可以改善大鼠 CIRI 后神经功能损伤、抗氧化应激反应,具有脑保护作用^[27-28],因此,本实验采用依达拉奉作为药物对照组,观察针刺的脑保护作用。实验结果说明,造模后各组大鼠白色梗死区域扩大,神经功能出现不同程度缺损,说明模型制备成功;针刺组、药物组梗死区域缩小,神经功能缺损评分较模型组上升,说明两种干预方式皆有效果。模型组较假手术组大鼠海马组织铁离子水平明显增高,ROS、MDA 含量亦明显升高,提示可能随着铁离子含量的增多,会导致细胞内大量 ROS 和脂质过氧化物 MDA 的累积,促使铁死亡的发生。

针刺组较模型组铁离子、ROS 以及 MDA 的含量明显降低,提示针刺有可能通过减少铁离子、ROS 及 MDA 含量,降低脂质过氧化水平,抑制铁死亡的发生,达到抗 CIRI 的作用。虽然本实验结果揭示了针刺可以通过抑制铁死亡减轻 CIRI 和发挥神经保护作用,但针刺抑制 CIRI 后铁死亡中铁超载和脂质过氧化哪一环节起主导作用及具体的调控机制尚不清楚,是下一步的研究内容。

参考文献

- [1] BENJAMIN E J, BLAHA M J, CHIUVE S E, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: A report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146–e603.
- [2] FANN D Y W, LEE S Y, MANZANERO S, et al. Pathogenesis of acute stroke and the role of inflammasomes[J]. *Ageing Research Reviews*, 2013, 12(4): 941–966.
- [3] 李俞辰,刘 耀,刘斌冰,等.铁死亡与卒中相关性研究进展[J].*中国卒中杂志*,2019,14(9):946–949.
- [4] 康传杰,张相彤,马 威.细胞铁死亡发生与调控机制的研究进展[J].*中国病理生理杂志*,2017,33(3):567–571.
- [5] 朱 蕊,曾 庆,黄国志.铁死亡与脑卒中[J].*中国组织工程研究*, 2021,25(23):3734–3739.
- [6] 苏永永,吴鹏昌,谢江涛,等.去铁胺在小鼠局灶性脑缺血损伤中的保护作用[J].*陕西医学杂志*,2017,46(10):1340–1342.
- [7] 肖 姮,阳仁达,陈楚涛,等.针刺联合亚低温对脑缺血再灌注大鼠凋亡相关因子的影响[J].*针灸推拿医学(英文版)*,2017,15(3):149–157.
- [8] LONGA E Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84–91.
- [9] WANG H L, LIU F L, LI R Q, et al. Electroacupuncture improves learning and memory functions in a rat cerebral ischemia/reperfusion injury model through PI3K/Akt signaling pathway activation[J]. *Neural Regeneration Research*, 2021, 16(6): 1011–1016.
- [10] 华兴邦,周浩良.大鼠穴位图谱的研制[J].*中国中西医结合杂志*, 2012,32(2):209–213.
- [11] 李忠仁.实验针灸学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007:1–314.
- [12] GARCIA J H, WAGNER S, LIU K F, et al. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation[J]. *Stroke*, 1995, 26(4): 627–635.
- [13] SWANSON R A, MORTON M T, TSAO-WU G, et al. A semi-automated method for measuring brain infarct volume[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1990, 10(2): 290–293.
- [14] 贺 平,颜 虹,蒋素容,等.针刺大椎、人中、百会穴对脑缺血再灌注损伤大鼠脑线粒体超微结构的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2018,38(1):55–58.
- [15] 武姿含,蒋素容,陈志仪,等.针刺大椎、百会、人中穴对大鼠脑缺血再灌注损伤后 ES 蛋白表达的影响[J].*湖南中医药大学学报*, 2019,39(4):507–510.
- [16] SHE X, LAN B, TIAN H M, et al. Cross talk between ferroptosis and cerebral ischemia[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 776.
- [17] TOYOKUNI S, ITO F, YAMASHITA K, et al. Iron and thiol redox signaling in cancer: An exquisite balance to escape ferroptosis[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017, 108: 610–626.
- [18] VALKO M, MORRIS H, CRONIN M T D. Metals, toxicity and oxidative stress[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12(10): 1161–1208.
- [19] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 5080843.
- [20] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death Nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273–285.
- [21] 蒋 霞,袁钰萍,陈舒怀,等.角鲨烯通过调节细胞铁死亡减轻脑缺血再灌注损伤[J].*中国病理生理杂志*,2021,37(10):1784–1793.
- [22] ZHANG Y F, LU X Y, TAI B, et al. Ferroptosis and its multifaceted roles in cerebral stroke[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2021, 15: 615372.
- [23] 张 玮,马静萍.丁苯酞通过 NLRP3 炎性小体信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤后细胞焦亡的影响[J].*中西医结合心脑血管病杂志*,2020,18(6):898–902.
- [24] ZENG Q, ZHOU Y Q, LIANG D H, et al. Exosomes secreted from bone marrow mesenchymal stem cells attenuate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced pyroptosis in PC12 cells by promoting AMPK-dependent autophagic flux[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2020, 14: 182.
- [25] 蒋如如,李 欣,哈小琴.铁死亡与脑损伤的关系[J].*中风与神经疾病杂志*,2019,36(6):574–576.
- [26] 廖 君,黄 娟,石咏梅,等.去铁酮对脑缺血再灌注大鼠海马区铁跨膜转运蛋白表达的影响[J].*中国动脉硬化杂志*,2018,26(6): 577–582.
- [27] 杨 帆,白抚生,尤 林,等.依达拉奉对脑缺血再灌注损伤患者神经功能、氧化应激和炎性反应的影响[J].*疑难病杂志*,2020,19(9):880–883,887.
- [28] 谢 明,朱俊德,周 璐,等.依达拉奉对大鼠脑缺血再灌注损伤后氧化应激及凋亡的影响[J].*神经解剖学杂志*,2021,37(4):418–424.

(本文编辑 匡静之)