

· 综述 ·

## 脑缺血和再灌注损伤与防治机制的研究进展

吴金华<sup>1,2</sup>, 马慧萍<sup>1</sup>, 蒙 萍<sup>1</sup>, 贾正平<sup>1,2</sup> (1. 兰州军区兰州总医院, 甘肃 兰州 730050; 2. 兰州大学药学院, 甘肃 兰州 730000)

**[摘要]** 总结脑缺血和再灌注损伤的发生和防治机制的研究进展, 展望未来研究趋势。采用文献归纳总结的方法进行分析。脑缺血和再灌注造成的损伤与炎症反应、细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载、自由基的迅速增加、兴奋性氨基酸的大量释放等因素有关。防治脑缺血和再灌注损伤的机制主要有缩短缺血时间、阻断谷氨酸受体偶联的  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  内流、清除自由基、抑制凋亡、减轻炎症反应、促进神经元生长与修复等多个方面。多靶点联合治疗可能是防治脑缺血和再灌注损伤的一个方向。

**[关键词]** 脑缺血; 再灌注损伤; 防治; 损伤机制

**[中图分类号]** R651.15 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)06-0401-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.06.001

## Mechanisms of damage and treatments of cerebral ischemia and reperfusion

WU Jinhua<sup>1,2</sup>, MA Huiping<sup>1</sup>, MENG Ping<sup>1</sup>, JIA Zhengping<sup>1,2</sup> (1. Lanzhou General Hospital, Lanzhou Region of PLA, Lanzhou 730050, China; 2. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**[Abstract]** To summarize the advances in mechanisms of damage and treatments of cerebral ischemia and reperfusion and forecasts future research directions. The existing achievements in literatures were summarized. Cerebral ischemia and reperfusion damage were related to inflammatory response, intracellular calcium overload, free radicals injury, release of excitatory amino acids and other factors. The treatments included reducing ischemia time, blocking glutamate receptors, free radical scavenging, inhibition of apoptosis, reducing inflammation, and promoting neuronal growth, etc. Multi-target treatment would be future directions in treatment of cerebral ischemia.

**[Key words]** cerebral ischemia; reperfusion damage; prevention and treatment; mechanism of damage

大脑是人体的控制中心,它通过复杂而精细的神经网络调节着各种生命活动。同时,它还是人体耗氧量最大和消耗能量最多的器官。大脑的运转必须依赖于源源不断的血液供应,脑缺血性疾病往往引发严重后果。我国每年新发脑卒中患者约200万人,脑缺血性疾病在世界范围内是致残的第一位病因。因此,深入研究脑缺血及再灌注的损伤与防治机制,具有很好的经济效益和社会效益<sup>[1]</sup>。

长期以来,各国学者通过建立啮齿类动物脑缺血模型对脑缺血的损伤和防治机制进行大量而卓有成效的研究。研究人员发现,实验动物在经历脑缺血后恢复再灌注并不表现为损伤程度的减轻,反而显现出损伤程度继续恶化的情况<sup>[2]</sup>。脑缺血引起急性损伤,而再灌注则将这种损伤转化

为慢性损伤。在缺血这一急性创伤中,局部的稳态被打破,细胞能量代谢等重要功能受到严重影响,血管受损和微循环障碍,血-脑屏障的结构被破坏。再灌注时,这些结构与功能并未恢复,许多本来不能到达脑部的物质与细胞,如炎症细胞、大分子炎症因子通过受损的血-脑屏障进入大脑,同时,由于细胞器受损等原因,许多原本无害的物质,如氧分子反而会变得有害。这些原因导致了脑缺血再灌注后损伤的进一步加重。

### 1 脑缺血和再灌注致损伤的机制

**1.1  $\text{Ca}^{2+}$  超载**  $\text{Ca}^{2+}$  超载带来的损伤贯穿脑缺血损伤过程的始终,而且参与自由基、一氧化氮(nitric oxide, NO)等所致的损伤过程。脑缺血最初的显著特征是能量耗竭和酸中毒,这两个因素都能导致细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞内和细胞内储存的  $\text{Ca}^{2+}$  释放出来<sup>[3]</sup>。能量耗竭使得依赖 ATP 的  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP 酶失去活性,大量  $\text{Na}^+$  进入细胞内,通过  $\text{Na}^+$  与  $\text{Ca}^{2+}$  的交换机制,  $\text{Ca}^{2+}$  迅速进入细胞内。同时 NMDA 受

**[基金项目]** 国家科技部重大专项资助项目(2008ZXJ09014-010); 甘肃省省自然科学基金计划项目(1107RJZA100); 全军医药卫生科研基金课题(CLZ11JA06)。

**[作者简介]** 吴金华, 硕士研究生。Tel: (0931) 8994671, E-mail: wu-jinhua5611@163.com.cn.

**[通讯作者]** 贾正平。Tel: (0931) 8994652.

体也被激活,电压门控性  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放,大量  $\text{Ca}^{2+}$  经此途径快速进入神经元内<sup>[4]</sup>。此外,内质网钙库里的  $\text{Ca}^{2+}$  也释放出来,细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载的程度更加严重。酸中毒表现为组织内大量  $\text{H}^+$  累积,在脑缺血过程中,由于缺氧进行无氧代谢而产生乳酸和 ATP 水解产生  $\text{H}^+$  以及循环障碍引起的  $\text{CO}_2$  堆积,导致 pH 值下降(可降到 6.0 甚至更低)。酸中毒使得酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels,ASIC)激活,酸敏感离子通道激活后能形成  $\text{Ca}^{2+}$  通透的同聚体通道, $\text{Ca}^{2+}$  经此通道在缺血亚急性期大量进入细胞内<sup>[5]</sup>。细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载带来的损伤主要有:①大量阳离子的快速涌入使得神经元迅速去极化,大量释放兴奋性氨基酸(谷氨酸、天冬氨酸等),使得兴奋性氨基酸的毒性作用进一步加重。②过量  $\text{Ca}^{2+}$  激活了细胞内一系列酶,如能破坏生物膜结构的蛋白酶、钙依赖磷脂酶等。③ $\text{Ca}^{2+}$  超载使得线粒体摄入过量的  $\text{Ca}^{2+}$  使膜电位发生紊乱,导致线粒体功能障碍,ATP 生成减少。④由于细胞内离子浓度大,渗透压较高,水分从通透性增大的质膜进入细胞,引起细胞肿胀。⑤脑缺血部位血管平滑肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载引起血管痉挛,还能诱导血栓积聚和损伤血管内皮<sup>[6-8]</sup>。

**1.2 兴奋性氨基酸** 在脑缺血及再灌注过程中,兴奋性氨基酸的损伤与  $\text{Ca}^{2+}$  超载的损伤具有协同作用。脑缺血时,离子通道失去调节,大量阳离子进入细胞, $\text{Ca}^{2+}$  稳态失衡,使得神经元快速去极化,大量兴奋性氨基酸(主要是谷氨酸)被迅速释放<sup>[9]</sup>。由于能量耗竭,释放至突触间隙的兴奋性氨基酸不能被重吸收,导致突触后神经元过度兴奋,最终凋亡。兴奋性氨基酸主要作用于 NMDA 等受体, $\text{Na}^+$  大量进入细胞内,激活  $\text{Ca}^{2+}$  通道,从而加重了  $\text{Ca}^{2+}$  超载的损伤作用<sup>[10]</sup>。

**1.3 炎症反应** 脑缺血后,由于大量自由基的生成和大量的细胞衰亡,脑内炎症细胞——小胶质细胞和星形胶质细胞的功能被激活。脑缺血初期,ATP 耗竭,大量细胞坏死,炎症级联(cascade)反应启动<sup>[11]</sup>。小胶质细胞转化成巨噬细胞,吞噬坏死的细胞,同时释放肿瘤坏死因子(TNF)等炎症介质,这样炎症反应持续发生,使得损伤加剧。 $\text{Ca}^{2+}$  超载和兴奋性氨基酸中毒导致大量细胞凋亡,也促进了炎症介质的释放,这些相互作用的体系致使炎症反应不断发展。再灌注后,血液中的中性粒细胞(poly-morphonuclear neutrophils, PMN)等炎症细胞、炎症趋化因子等进入缺血区域<sup>[12]</sup>。这些炎症细胞会分泌许多炎症介质,如 TNF、白细胞介素(IL)、核因子- $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ ),引发强烈的炎症反应<sup>[13]</sup>。在炎症反应

过程中,黏附分子的释放使得中性粒细胞等向缺血区域聚集浸润,在血管壁上发生的此类炎症反应损伤了血管内皮细胞。血管内皮细胞受损后导致血管通透性增加,引起严重的脑水肿<sup>[14,15]</sup>。血管内皮细胞受损还会引起微循环的障碍。

**1.4 一氧化氮** NO 在脑缺血损伤过程中的作用是不可忽视的。NO 是由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化作用于左旋精氨酸产生的。一氧化氮在脑缺血中的作用比较复杂。在脑缺血初期,原生性 NOS 催化产生的 NO 作用于血管使血管舒张,有利于血液循环,具有防止微循环障碍的作用。在脑缺血后期及再灌注发生后,诱生型 NOS 继续诱导 NO 生成<sup>[16]</sup>。特别是再灌注后,超氧自由基( $\text{O}_2^{\cdot-}$ )与 NO 结合产生过氧化亚硝酸盐,它能氧化许多酶的巯基,导致许多关键性的酶失活,它还能与膜脂质和核酸等发生过氧化反应。这时,NO 干扰细胞能量代谢,破坏细胞的关键组分,加重了脑缺血及再灌注所致的损伤<sup>[17]</sup>。

**1.5 自由基** 自由基对神经元的损伤不仅在缺血期间发生,也发生在缺血部位恢复血流灌注后。由于脑缺血再灌注后,因缺血而缺氧的组织得到充足的氧供应,但是大部分线粒体已在缺血过程中被破坏,丧失了利用氧产生 ATP 的功能。因此,进入缺血组织的氧一部分获得一个电子成为  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ,一部分在黄嘌呤氧化酶作用下生成羟自由基( $\text{HO}\cdot$ )。 $\text{O}_2^{\cdot-}$  非常不稳定,它能诱发自由基连锁反应,生成一系列脂质过氧化物。这些物质形成活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),它们对细胞的损伤是广泛的<sup>[18]</sup>。由于缺血后机体固有的抗自由基系统被破坏,同时自由基的生成速率远远超过清除速率,最终使得自由基大量堆积。过量的自由基能够直接杀伤神经元和血管内皮细胞,其机制为大量的自由基与细胞内的蛋白、核酸、脂质等发生反应使之过氧化,导致细胞代谢功能障碍、质膜破裂、线粒体等细胞器解离,最后溶酶体系激活、细胞完全死亡。血-脑屏障部位的血管内皮细胞受到损伤后,导致血管通透性增加,血-脑屏障的功能被破坏<sup>[19]</sup>。过量的自由基还能通过刺激炎症分子的表达和诱导炎症细胞的聚集来加重炎症反应。自由基所致损伤在脑缺血损伤中是关键性的一环,它与其他损伤环节紧密联系,最终造成脑缺血后不可逆的、大范围的损害。

**1.6 与脑缺血和再灌注损伤相关的其他机制** 近年来,科学家们又发现了一些与脑缺血关系密切的通路体系,如基质金属蛋白酶体系、热休克蛋白(heat shock protein, HSP)体系、高迁移率族蛋白(high-mobility group box 1, HMGB1)等。

**1.6.1 基质金属蛋白酶** 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)是一大类酶的总称,它们的活性依赖于 $Ca^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$ 等金属离子,它们能够降解和重塑细胞外基质。在脑缺血发生后,炎症反应强烈,炎症细胞,如巨噬细胞、中性粒细胞会分泌基质金属蛋白酶。基质金属蛋白酶能够水解血管壁基质,引发血管源性脑水肿并引起血-脑屏障通透性增加。脑水肿进一步使局部稳态失衡,并且加重炎症反应。而血-脑屏障通透性的增加使得再灌注后血液中的大量中性粒细胞等免疫细胞、黏附分子和TNF等炎症因子以及 $Ca^{2+}$ 等金属离子进入脑部,这些因素加重了脑缺血区域的炎性损伤、 $Ca^{2+}$ 超载所致的损伤、兴奋性氨基酸的毒性损伤<sup>[20-21]</sup>。

**1.6.2 热休克蛋白** HSP是机体应激反应产生的一类保护性蛋白。现在的研究证明,脑缺血后的一系列刺激反应诱导了HSP的生成,HSP的保护性机制有:①发挥伴侣蛋白的作用,促进变性蛋白的降解与清除,修复细胞结构蛋白,帮助新生肽链的转化,重新激活某些酶的活性,达到维持细胞的正常结构与功能的作用。②抗炎、抗免疫作用,HSP70具有调节免疫应答的作用,它作用于TNF- $\alpha$ 、IL-1、NF- $\kappa$ B的炎症介质的表达生成和释放环节,达到抑制炎症反应的效果。③抗凋亡与抗氧化作用,HSP70可抑制应激酶的活性,减轻脑缺血对细胞的损伤,HSP70能抑制细胞凋亡信号级联反应的上下游通路,HSP70具有膜稳定作用,能够保护线粒体,HSP70促进超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的合成与修复<sup>[22-25]</sup>。

**1.6.3 高迁移率族蛋白** 高迁移率族蛋白(HMGB1)是一种核蛋白,脑缺血时, HMGB1的过度表达促进炎症细胞释放炎症介质并且延长炎症介质的作用时间。HMGB1在正常组织中含量较低,脑缺血后,受到刺激的胶质细胞、中性粒细胞等免疫细胞、凋亡过程中的细胞都能释放HMGB1到细胞外,从而使得缺血造成的伤害被进一步加重。已有研究证实, HMGB1的过度表达使得凝血与抗凝的平衡被破坏,血-脑屏障结构与功能的损伤,还能促使神经元的凋亡<sup>[26-27]</sup>。

## 2 脑缺血和再灌注致损伤的防治机制

**2.1 通过保护血-脑屏障** 血-脑屏障是保护大脑免受外来有毒物质侵害的最重要的防线,血-脑屏障结构与功能的完整对于防治脑缺血及再灌注所致损伤有十分重要的意义。在脑缺血过程中,自由基、蛋白酶、炎症介质和水通道蛋白的过量表达与释放都能损伤血-脑屏障。因而,抗炎、抗自由基的药物同

时具有保护血-脑屏障的作用。研究证明,拮抗基质金属蛋白酶的药物在实验中表现出了很强的保护血-脑屏障的活性。这是由于大量MMP会造成血-脑屏障完整性的严重破坏。MMP水解细胞外基质造成脑水肿和血管壁结构的损伤,加重血管内皮部位的炎症反应。因此,拮抗基质金属蛋白酶对保护血-脑屏障意义重大<sup>[28-29]</sup>。

**2.2 通过抑制 $Ca^{2+}$ 超载**  $Ca^{2+}$ 超载是脑缺血及再灌注所致损伤中的重要一环。在脑缺血急性期及亚急性期, $Ca^{2+}$ 超载与过量兴奋性氨基酸相互交织作用,是导致这个时期神经元大量凋亡的主要原因。抑制 $Ca^{2+}$ 超载可以从阻断电压门控性 $Ca^{2+}$ 通道、阻断 $Na^{+}$ 通道、拮抗NMDA受体、抑制内质网释放钙库中的 $Ca^{2+}$ 等方面进行探索。另外,增加线粒体的膜稳定性有助于防止 $Ca^{2+}$ 超载所致的线粒体损伤。研究证明,脑缺血的酸中毒过程导致酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASIC)对 $Ca^{2+}$ 开放,使得胞外 $Ca^{2+}$ 经此通道进入胞内,加剧了脑缺血后 $Ca^{2+}$ 超载。因而,拮抗ASIC的药物如槲皮素在实验中表现出了显著的抗脑缺血及再灌注损伤的作用<sup>[30-31]</sup>。

**2.3 通过抑制兴奋性氨基酸** 在脑缺血这一特殊病理状态下,大量兴奋性氨基酸被释放至突触间隙后不能被重吸收,导致突触后神经元在能量不足时持续性兴奋,最终凋亡。因此,通过抑制兴奋性氨基酸的释放和增强抑制性氨基酸的作用可以防治此类损伤。另外, $Ca^{2+}$ 超载与过量兴奋性氨基酸的毒性作用之间具有协同作用。因而,抑制 $Ca^{2+}$ 超载对于抑制兴奋性氨基酸具有积极作用<sup>[32-33]</sup>。

**2.4 通过抗氧化和清除自由基** 在脑缺血发生和发展过程中,活性氧簇(ROS)和脂质过氧化物等自由基及衍生物对神经元、胶质细胞、血管内皮细胞等具有广泛的损伤作用,并且加剧炎症反应。因而,抗氧化剂和清除自由基的药物能够减轻脑缺血区域的细胞遭受的此类损伤,避免神经元和胶质细胞大量凋亡。这些药物能够维持细胞的正常结构形态,保护细胞器,从而维持了细胞的正常代谢功能<sup>[34]</sup>。

**2.5 通过抗炎或者溶栓** 炎症反应虽然是机体的一种自然防御反应,但是在脑缺血这一特殊的病理状态下,剧烈的炎症反应对机体应对缺血的损伤造成了不利影响。炎症细胞的激活与募集使得局部血管通透性增加,产生微循环障碍,并且加剧了脑水肿的程度。炎症细胞所释放的大量炎症介质影响了正常的细胞功能。拮抗炎症反应和抑制炎症介质的药物能够降低炎症反应的剧烈程度,减轻损伤。

脑缺血及再灌注过程中,一些黏附分子使中性粒细胞等炎症细胞黏附到血管壁上,形成血栓;同

时,脑缺血使得血管内皮受到损伤,血小板和凝血因子也集聚促进血栓形成。这些因素阻碍微循环的恢复,不利于修复损伤。溶栓药物能够保持血流的通畅,减轻缺血、缺氧所致的损伤,同时有利于再灌注后的恢复过程<sup>[35]</sup>。

**2.6 通过保护和营养神经元** 神经元的大量、快速凋亡是脑缺血过程中的一个显著特点,甚至再灌注后相当长的时期内,神经元的凋亡仍然持续。通过刺激星形胶质细胞释放神经营养因子(neurotrophin, NT)和促进神经元的新生有助于防治脑缺血和再灌注所致损伤。另外,补充神经生长因子(NGF)对保护神经元也有积极意义<sup>[36]</sup>。

### 3 小结

脑缺血引发细胞的能量代谢障碍和酸中毒,进而导致了细胞内  $Ca^{2+}$  超载、兴奋性氨基酸过量释放、炎症反应、氧化损伤、细胞凋亡通路激活、微循环障碍、细胞结构破坏等一系列结果。同时,大脑的重要保护性结构——血-脑屏障被严重破坏。脑缺血引发的损伤使得大脑局部的内环境稳态、酸碱平衡、离子平衡、氧化与抗氧化平衡被打破。而脑缺血-再灌注就是在上述损伤尚未修复的情况下进行的。脑缺血后建立再灌注使得大量活性氧、炎症细胞、炎症介质在缺乏制约的状态下进入脆弱的大脑,造成持续加重的炎症反应和自由基损伤反应。因此,脑缺血过程及其之后的再灌注过程表现出了持续性、继发性的损伤进程。脑缺血和再灌注的损伤机制多而复杂,现有的研究虽然揭示了主要的通路体系,但是在机体内各个体系紧密相关,各个系列的生化反应通过调控相互影响。所以,研究这些通路体系之间的联系与相互作用将是一项有待解决的重大课题。另外,基因组学、蛋白质组学的研究和新信号分子的发现也不断展现新的研究方向。

由于脑缺血类疾病的发病过程往往具有突发性,而且发病造成的损伤通常是不可逆的。因此,药物预防相当困难,早期用药的效果优于后期用药。目前,治疗脑缺血类疾病多从抗炎、溶栓、钙拮抗等方面来考虑,但是相对于脑缺血和再灌注复杂的损伤机制,简单控制其中一项或两项难以取得可靠、全面的疗效。因此,防治脑缺血和再灌注所致损伤应综合考虑各项措施,运用多靶点协同治疗方案,以期达到最佳疗效。长期的研究证实,除了应用药物治疗以外,亚低温处理、缺血预适应、缩短缺血时间等措施对于防治脑缺血及再灌注所致损伤也是有效的。

现有的研究结果告诉我们,必须以全局的观念来看待脑缺血和再灌注的损伤机制和防治机制。防

治脑缺血和再灌注所致损伤的药物目前还比较有限,仍然需要全世界的科研工作者继续努力寻找新靶点、新药物。

### 【参考文献】

- [1] Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(3): 310-318.
- [2] Yager JY, Ashwal S. Animal models of perinatal hypoxic-ischemic brain damage [J]. *Pediatr Neurol* 2009, 40(3): 156-167.
- [3] Huang L, Chen N, Ge M, et al.  $Ca^{2+}$  and acidosis synergistically lead to the dysfunction of cortical GABAergic neurons during ischemia [J]. *Bioch Biophys Res Commun*, 2010, 394(3): 709-714.
- [4] Zhang YF, Fan XJ, Li X, et al. Ginsenoside Rg1 protects neurons from hypoxic-ischemic injury possibly by inhibiting  $Ca^{2+}$  influx through NMDA receptors and L-type voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channels [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 586(1-3): 90-99.
- [5] Szydłowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity [J]. *Cell Calcium*, 2010, 47(2): 122-129.
- [6] Gouriou Y, Demaurex N, Bijlenga P, et al. Mitochondrial calcium handling during ischemia-induced cell death in neurons [J]. *Biochimie*, 2011, 93(12): 2060-2067.
- [7] Richard MJ, Connell BJ, Khan BV, et al. Cellular mechanisms by which lipoic acid confers protection during the early stages of cerebral ischemia: a possible role for calcium [J]. *Neurosci Res*, 2011, 69(4): 299-307.
- [8] Xu J, Liu ZA, Pei DS, et al. Calcium/calmodulin-dependent kinase II facilitated GluR6 subunit serine phosphorylation through GluR6-PSD95-CaMKII signaling module assembly in cerebral ischemia injury [J]. *Brain Res*, 2010, 1366: 197-203.
- [9] Hurtado O, Moro MA, Cardenas A, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport [J]. *Neurobiol Dis* 2005, 18(2): 336-345.
- [10] Arranz AM, Gottlieb M, Perez-Cerda F, et al. Increased expression of glutamate transporters in subcortical white matter after transient focal cerebral ischemia [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1): 156-165.
- [11] Wang L, Deng S, Lu Y, et al. Increased inflammation and brain injury after transient focal cerebral ischemia in activating transcription factor 3 knockout mice [J]. *Neuroscience*, 2012, 220: 100-108.
- [12] Ye XH, Wu Y, Guo PP, et al. Lipoxin A4 analogue protects brain and reduces inflammation in a rat model of focal cerebral ischemia reperfusion [J]. *Brain Res*, 2010, 1323: 174-183.
- [13] Webster CM, Kelly S, Koike MA, et al. Inflammation and NF- $\kappa$ B activation is decreased by hypothermia following global cerebral ischemia [J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 33(2): 301-312.
- [14] del Zoppo GJ. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia [J]. *Neuroscience*, 2009, 158(3): 972-982.

【参考文献】

[1] 王雷,王学艳,周雪琴,等. 黄芩苷凝胶设计与体外透皮性能的研究[J]. 中草药, 2008, 39(10): 1502-1504.  
[2] 陈芳,胡晋红,朱全刚. 用微透析法测定氢溴酸东莨菪碱凝胶经皮给药大鼠体内药动学研究[J]. 药学服务与研究, 2012, 12(4): 270-273.  
[3] 李洁,朱全刚,尤本明,等. 采用微透析联用 HPLC 法测定透析液中黄芩苷的浓度[J]. 药学服务与研究, 2012, 12(1): 73-74.

[4] Xing J, Chen X, Zhong D. Stability of baicalin in biological fluids *in vitro* [J]. J Pharm Biomed Anal, 2005, 39(3-4): 593-600.  
[5] Huang H, Zhang Y, Yang R *et al.* Determination of baicalin in rat cerebrospinal fluid and blood using microdialysis coupled with ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2008, 874(1-2): 77-83.

【收稿日期】 2014-01-02 【修回日期】 2014-09-03  
【本文编辑】 陈静

(上接第 404 页)

[15] Kim BJ, Kim MJ, Park JM, *et al.* Reduced neurogenesis after suppressed inflammation by minocycline in transient cerebral ischemia in rat [J]. J Neurol Sci, 2009, 279(1-2): 70-75.  
[16] Corsani L, Bizzoco E, Pedata F, *et al.* Inducible nitric oxide synthase appears and is co-expressed with the neuronal isoform in interneurons of the rat hippocampus after transient ischemia induced by middle cerebral artery occlusion [J]. Exp Neurol, 2008, 211(2): 433-440.  
[17] Mohammadi MT, Shid-Moosavi SM, Dehghani GA. Contribution of nitric oxide synthase (NOS) in blood-brain barrier disruption during acute focal cerebral ischemia in normal rat [J]. Pathophysiology, 2012, 19(1): 13-20.  
[18] Kubo K, Nakao S, Jomura S, *et al.* Edaravone, a free radical scavenger, mitigates both gray and white matter damages after global cerebral ischemia in rats [J]. Brain Res, 2009, 1279: 139-146.  
[19] Nurmi A, Miettinen TK, Puolivali J, *et al.* Neuroprotective properties of the non-peptidyl radical scavenger IAC in rats following transient focal cerebral ischemia [J]. Brain Res, 2008, 1207: 174-181.  
[20] Cunningham LA, Wetzel M, Rosenberg GA. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia [J]. Glia, 2005, 50(4): 329-339.  
[21] Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation [J]. Glia, 2002, 39(3): 279-291.  
[22] Xu L, Xiong X, Ouyang Y, *et al.* Heat shock protein 72 (Hsp72) improves long term recovery after focal cerebral ischemia in mice [J]. Neurosci Lett, 2011, 488(3): 279-282.  
[23] Qi D, Liu H, Niu J, *et al.* Heat shock protein 72 inhibits c-Jun N-terminal kinase 3 signaling pathway via Akt1 during cerebral ischemia [J]. J Neurol Sci, 2012, 317(1-2): 123-129.  
[24] Stetler RA, Gan Y, Zhang W, *et al.* Heat shock proteins: cellular and molecular mechanisms in the central nervous system [J]. Prog Neurobiol, 2010, 92(2): 184-211.  
[25] Barreto GE, White RE, Xu L, *et al.* Effects of heat shock protein 72 (Hsp72) on evolution of astrocyte activation following stroke in the mouse [J]. Exp Neurol, 2012, 238(2): 284-296.  
[26] Muhammad S, Barakat W, Stoyanov S, *et al.* The HMGB1 receptor RAGE mediates ischemic brain damage [J]. J Neurosci,

2008, 28(46): 12023-12031.  
[27] Chang WJ, Toledo-Pereyra LH. The role of HMGB1 and HSP72 in ischemia and reperfusion injury [J]. J Surg Res, 2011, 166(2): 219-221.  
[28] Strbian D, Durukan A, Pitkonen M, *et al.* The blood-brain barrier is continuously open for several weeks following transient focal cerebral ischemia [J]. Neuroscience, 2008, 153(1): 175-181.  
[29] Mohagheghi F, Bigdeli MR, Rasoulian B, *et al.* The neuroprotective effect of olive leaf extract is related to improved blood-brain barrier permeability and brain edema in rat with experimental focal cerebral ischemia [J]. Phytomedicine, 2011, 18(2-3): 170-175.  
[30] Xiong ZG, Zhu XM, Chu XP, *et al.* Neuroprotection in ischemia: blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels [J]. Cell, 2004, 118(6): 687-698.  
[31] Pandey AK, Hazari PP, Patnaik R, *et al.* The role of ASIC1a in neuroprotection elicited by quercetin in focal cerebral ischemia [J]. Brain Res, 2011, 1383: 289-299.  
[32] Lee BK, Lee DH, Park S, *et al.* Effects of KR-33028, a novel Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger-1 inhibitor, on glutamate-induced neuronal cell death and ischemia-induced cerebral infarct [J]. Brain Res, 2009, 1248: 22-30.  
[33] Kim YR, Kim HN, Jang JY, *et al.* Electroacupuncture confers beneficial effects through ionotropic glutamate receptors involving phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling pathway in focal cerebral ischemia in rats [J]. Eur J Integr Med, 2012, 4(4): e413-e420.  
[34] Im DS, Jeon JW, Lee JS, *et al.* Role of the NMDA receptor and iron on free radical production and brain damage following transient middle cerebral artery occlusion [J]. Brain Res, 2012, 1455: 114-123.  
[35] Benakis C, Bonny C, Hirt L. JNK inhibition and inflammation after cerebral ischemia [J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(5): 800-811.  
[36] Emanuelli C. Nerve growth factor promotes angiogenesis and atherogenesis in ischemic hindlimbs [J]. Circulation, 2002, 106(17): 2257-2262.

【收稿日期】 2013-06-07 【修回日期】 2013-12-20  
【本文编辑】 李睿旻