

不同浓度七氟醚对急性心肌缺血再灌注老龄大鼠血清、心脏5-HT、白细胞介素和海马组织SOD、MDA的影响

尹彩星, 龚清安, 司小萌

南阳市中心医院 麻醉科, 河南 南阳 473000

摘要:目的 探究七氟醚对急性心肌缺血再灌注(AIRI)模型的老龄大鼠血清5-羟色胺(5-HT)、白介素(IL)-1 α 、IL-1 β 和海马组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的影响。方法 选取SPF级健康雄性老龄大鼠40只,随机分为5组,建立AIRI模型,模型组给予氧气吸入,七氟醚组分别吸入1%、2%、3%及4%的七氟醚,采用免疫组织化学法检测大鼠心脏组织5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 的蛋白表达量;ELISA法检测血清5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 浓度;采用黄嘌呤氧化酶法测定海马组织SOD的活性,硫代巴比妥酸显色法测定海马组织MDA活性;实时荧光定量PCR(RT-qPCR)法检测血清5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 和海马组织SOD、MDA中mRNA的表达量。结果 与模型组比较,七氟醚2%、3%、4%浓度组心脏组织、血清中5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 蛋白水平、血清中5-HT、IL-1 α 、IL-1 β mRNA水平显著降低($P < 0.05$);七氟醚2%、3%、4%浓度组海马组织MDA蛋白及mRNA水平显著降低,SOD蛋白及mRNA水平显著升高($P < 0.05$)。结论 2%~4%的七氟醚能够显著降低AIRI模型老龄大鼠心脏、血清5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 表达水平,降低海马组织MDA水平,提高SOD活性。

关键词: 七氟醚; 浓度; 急性心肌缺血再灌注; 老龄大鼠; 5-羟色胺; 白细胞介素; 超氧化物歧化酶; 丙二醛

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)04-0700-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.020

Effects of sevoflurane concentration on serum and heart 5-HT, IL-1 α , IL-1 β and SOD, MDA in hippocampal tissue of aged rats with acute myocardial ischemia-reperfusion model

YIN Caixing, GONG Qingan, SI Xiaomeng

Department of Anesthesiology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of sevoflurane concentration on serum 5-hydroxytryptamine (5-HT), interleukin (IL) and malondialdehyde (MDA) in hippocampal tissue of aged rats with acute myocardial ischemia-reperfusion (AIRI) model. **Methods** Totally 40 healthy male aged rats of SPF grade were randomly divided into five groups with eight rats in each group. The rats model of AIRI was established. Rats in control group was inhaled with oxygen, the sevoflurane group inhaled 1%, 2%, 3% and 4% sevoflurane respectively. The protein expression of 5-HT, IL-1 α and IL-1 β in serum of rats inhaled with different concentrations of sevoflurane was detected by immunohistochemistry, and the concentration of sevoflurane was detected by ELISA. At the same time, the activity of SOD was determined by xanthine oxidase method and the activity of MDA was determined by thiobarbituric acid colorimetric method. The expression of mRNA of 5-HT, IL-1 α and IL-1 β and hippocampal SOD, MDA was detected by RT-qPCR. **Results** Compared with model group, the levels of 5-HT, IL-1 α , IL-1 β protein and mRNA in the heart and serum of the group with 2%, 3% and 4% sevoflurane decreased significantly ($P < 0.05$); the levels of MDA protein and mRNA in the hippocampus of the group with 2%, 3% and 4% sevoflurane decreased significantly, and the levels of SOD protein and mRNA increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** 2% - 4% sevoflurane can significantly reduce the expression level of 5-HT, IL-1 α , IL-1 β in the heart and serum of aging rats with AIRi model, reduce the MDA level in hippocampus and improve the activity of SOD. **Key words:** sevoflurane; concentration; acute myocardial ischemia reperfusion; aged rats; 5-hydroxytryptamine; interleukins; superoxide dismutase; malondialdehyde

收稿日期: 2019-06-20

基金项目: 河南省科技发展计划(152300410163)

第一作者: 尹彩星(1984—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向为临床麻醉。Tel:15893589120 E-mail:402767260@qq.com

急性心肌缺血再灌注(acute ischemic reperfusion injury, AIRI)是临床常见的一种生理、病理现象,常常发生在心脏移植、溶栓治疗、冠状动脉搭桥手术等疾病治疗过程中^[1]。大量研究表明,AIRI损伤后产生的氧化应激反应一方面能够兴奋肾上腺素,另一方面经 κ B通路改变中枢及外周细胞分子^[2-3]。中枢神经系统内白细胞介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-1 β 在受到感染或损伤等病理状况下升高,升高的炎症因子能够参与应激状态下认知功能的损害^[4-5]。中枢神经系统中的海马区是经典的认知功能研究区,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑内的神经递质,应激状态下,海马区极易受到损伤^[6],海马组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)与丙二醛(malondialdehyde, MDA)能够参与机体内的氧化应激反应^[7-8]。七氟醚是临床上常用的吸入麻醉剂,能够扩张血管、减少心肌氧化,激活线粒体通路,保护脑组织^[9-10]。但是有研究表明,七氟醚对于大鼠的认知功能与神经系统有一定的影响^[11-12]。为探究七氟醚对AIRI的临床作用,研究不同浓度的七氟醚对AIRI老龄大鼠血清中5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 的影响,及对海马组织中SOD与MDA的影响,从自由基代谢方面探究七氟醚的作用。

1 材料

1.1 实验动物

选取SPF级健康雄性老龄大鼠40只,18~20月龄,250~300 g,实验动物由本院动物实验中心提供,实验动物生产许可证号SCXK(豫)2018-0002。将实验动物分笼饲养,每笼4只,大鼠饲养条件为:通风良好,室温25℃,相对湿度保持在60%~70%,食物、水源充足,可以自由摄取。

1.2 药品及主要试剂

七氟醚,购自英国Abbott公司,批号20180314;黄嘌呤氧化酶、硫代巴比妥酸、氯化钠,购自上海麦克林生化科技有限公司;试验所用一抗、二抗,均购自北京普利莱基因技术有限公司;乌拉坦,购自德国Merck公司;ELISA试剂盒,购自武汉默沙克生物科技有限公司;M-MLV逆转录酶,购自美国Promega公司;TransStart Top Green qPCR Super Mix,购自北京全式金生物技术有限公司。

1.3 主要仪器

美国进口哈佛动物呼吸机,购自友诚生物科技有限公司;麻醉气体监测仪,购自深圳市元特科技有限公司;组织切片机,购自杭州富阳康华制药机械有限公司;高速组织捣碎匀浆机,购自上海舍岩

仪器有限公司;PCR仪,购自德国Eppendorf公司。

2 方法

2.1 老龄大鼠AIRI模型的制备

术前对老龄大鼠ip 20%乌拉坦5 mL/kg进行麻醉处理,将麻醉后的大鼠仰卧位固定于大鼠手术台上。在第3、4气管软骨环间采用正中气管切开术做气管插管,连接动物呼吸机,按照呼吸频率60~70次/min,潮气量20 mL/kg给予动物人工通气,利用针状电极连续监测标准II导联心电图。在大鼠左侧胸壁胸骨左端0.5 cm位置第3和第4肋骨间打开胸腔,将心包剪开,使心脏暴露出来。使用6-0丝线在左心耳根部和肺动脉圆锥之间穿过左冠状动脉前降支,保证6-0丝线两端穿有聚乙烯小管,将丝线拉紧,用止血钳夹闭两端小管,此时左冠状动脉前降支已被阻断,阻断至手术结束至满足4 h缺血时间。心电图显示结果为T波高耸、ST段抬高,结扎线下心肌组织发绀,其活动力减弱,说明此时急性心肌缺血模型造模成功,再灌注120 min后,对大鼠进行缝合处理,清醒后放回饲养箱。

2.2 动物分组

按照随机数字表法将老龄大鼠分为5组,每组8只,分别为模型组和1%、2%、3%、4%七氟醚组。所有老龄大鼠禁食8 h后置于麻醉诱导箱内,在进行AIRI之前,按照2 L/min的体积流量开始吸入不同浓度(1%、2%、3%、4%)的七氟醚与O₂的混合气体6 h,模型组大鼠按照2 L/min的体积流量吸入O₂ 6 h,吸入七氟醚与O₂过程中,使用烤灯加热,保证大鼠的肛门处测量温度维持在(37.0±0.5)℃。

2.3 老龄大鼠心脏及血清中5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 表达测定

再灌注120 min后,立即将心脏摘除,左心室分离后立即放置于4%中性甲醛中固定24 h,石蜡包埋、切片,利用免疫组织化学法测定5-HT和IL-1 α 、IL-1 β 的表达量。分别滴加一抗Rabbit Anti-5-HT、Rabbit Anti-IL-1 α 、Rabbit Anti-IL-1 β (1:1 000)至组织切片上,4℃孵育过夜,将过夜孵育的切片室温放置1 h,滴加相应鼠抗兔二抗,室温孵育1 h。将切片放置于400倍光镜下观察,阳性反应细胞呈现棕黄色或者浅黄色颗粒,利用Image-Pro Plus 6.0图像分析系统计算表达的阳性细胞,其结果利用吸光度值表示。同时利用ELISA试剂盒检测血清中5-HT、IL-1 α 及IL-1 β 的浓度,具体操作按照ELISA试剂盒说明进行。

2.4 海马组织中SOD与MDA活性测定

再灌注120 min后,立即将大鼠处死,取海马组

组织放置于预冷的0.9%的氯化钠溶液中,在组织匀浆机中制成10%的组织匀浆。利用黄嘌呤氧化酶法测定SOD的活性,硫代巴比妥酸显色法测定MDA活性。

2.5 不同浓度七氟醚对老龄大鼠血清中5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 及SOD、MDA mRNA表达量影响

再灌注120 min后,将大鼠固定好,利用50℃左右的温水浸泡尾部2 min,待血管充血后,利用棉球消毒,擦干尾部后,用消毒后的手术剪剪去尾尖5~10 mm,从尾根部向尾尖按摩,血液从尾尖流出。血液4℃放置1 h,低速离心机离心5 min,分离血清。取100 mg海马组织,立即在液氮中研磨直至形成粉末。RT-qPCR法检测血清5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 和海马组织SOD、MDA中mRNA的表达量。Trizol法提取RNA,利用分光光度计与核酸胶检测提取RNA的浓度与完整性。取1 μ g RNA利用M-MLV逆转录酶反转成cDNA,利用TransStart Top Green qPCR Super Mix对5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 及SOD、MDA mRNA表达量进行检测。PCR反应体系参照

说明书进行,上下游引物(10 μ mol/L)各0.4 μ L,模板0.5 μ L,STBR Premix Ex Taq Mix 10 μ L,总体积为20 μ L。反应程序:95℃ 3 min,95℃ 30 s,60℃ 30 s(每次循环后采集荧光),进行40个循环。数据分析利用Bio-Rad CFX Manager软件,根据溶解曲线判断产物的特异性,相对定量分析采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法进行分析。定量PCR所用引物序列见表1。每个样品重复3次。

2.6 统计学方法

数据均在SPSS 20.0软件上运行处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的数据组间比较采用 t 检验,不符合正态分布数据比较采用Mann-Whitney秩和检验;计数资料用百分数(%)表示,组间比较采用 F 检验。

3 结果

3.1 心脏、血清中5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 表达测定

如图1、表2所示,随着七氟醚浓度的增高,老龄大鼠心脏5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 蛋白表达量及血清含量逐渐降低,与模型组比较,2%、3%、4%七氟醚组

表1 引物序列

Table 1 Primer sequence

引物	正向引物	反向引物
5-HT	5'-GGGCAAACTGAACTTGGAG-3'	5'-TTGGCATTGAGACGACGA-3'
IL-1 α	5'-CCCATCTGAGGCTATGAGA-3'	5'-TAGAGGCAAGGGAGACACA-3'
IL-1 β	5'-GCAAATCTCTCCCTGTTGAA-3'	5'-TCATCATCCCACGAGTCA-3'
SOD	5'-CAGACTTGGTTACACATCCGTT-3'	5'-CTGCCTTATTCTTCGTGACAGT-3'
MDA	5'-CCAATAGAGTTAGGTGTCCGC-3'	5'-GCATACTGGCATACCAAGGT-3'
GAPDH	5'-GACAAGATGGTGAAGGTCG-3'	5'-CTCCTGCTACTTTAGACTCCG-3'

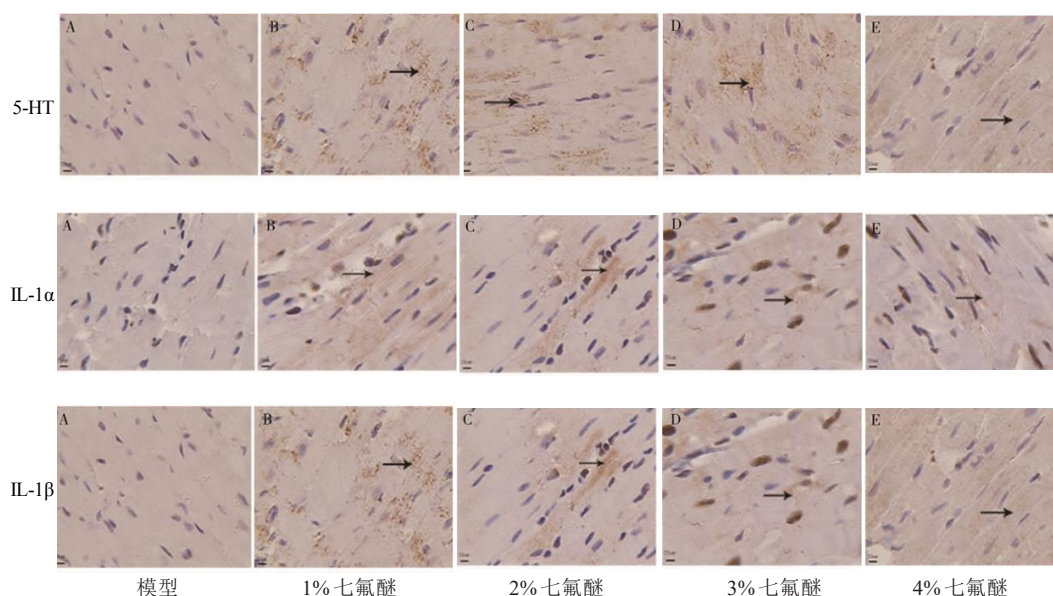


图1 免疫组化染色后的病理图片

Fig. 1 Pathological picture after immunohistochemical staining

表2 老龄大鼠心脏、血清中5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 表达测定($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 2 Determination of heart 5-HT, IL-1 α , and IL-1 β expression and content in aged rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	浓度/%	心脏蛋白表达量			血清浓度/(ng·mL ⁻¹)		
		5-HT	IL-1 α	IL-1 β	5-HT	IL-1 α	IL-1 β
模型	—	0.50 $\pm$ 0.12	0.49 $\pm$ 0.28	0.58 $\pm$ 0.22	0.66 $\pm$ 0.03	0.52 $\pm$ 0.04	0.64 $\pm$ 0.02
七氟醚	1	0.49 $\pm$ 0.08	0.41 $\pm$ 0.11	0.51 $\pm$ 0.23	0.58 $\pm$ 0.02	0.47 $\pm$ 0.08	0.58 $\pm$ 0.03
	2	0.28 $\pm$ 0.03*	0.22 $\pm$ 0.17*	0.28 $\pm$ 0.16	0.23 $\pm$ 0.01*	0.26 $\pm$ 0.06*	0.22 $\pm$ 0.04*
	3	0.19 $\pm$ 0.08*	0.18 $\pm$ 0.04*	0.17 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.06*	0.18 $\pm$ 0.04*	0.13 $\pm$ 0.07*
	4	0.05 $\pm$ 0.02*	0.13 $\pm$ 0.08*	0.08 $\pm$ 0.03	0.06 $\pm$ 0.04*	0.05 $\pm$ 0.07*	0.04 $\pm$ 0.05*

与模型组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs model group差异显著($P < 0.05$)。

3.2 海马组织中SOD、MDA活性测定

随着七氟醚浓度的增高, SOD的活性逐渐增加, 2%、3%及4%七氟醚组SOD活性显著高于模型组, 而MDA活性则随浓度的增加活性降低, 2%、3%及4%七氟醚组MDA活性显著低于模型组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 结果见表3。

表3 海马组织中SOD、MDA活性测定($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 3 Determination of SOD and MDA activities in hippocampus ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	浓度/%	SOD/(U·g ⁻¹)	MDA/(nmol·g ⁻¹)
模型	—	320.73 $\pm$ 35.92	365.92 $\pm$ 23.74
七氟醚	1	350.86 $\pm$ 41.02	330.64 $\pm$ 32.13
	2	420.74 $\pm$ 38.91*	220.74 $\pm$ 32.03*
	3	472.93 $\pm$ 37.52*	177.74 $\pm$ 23.89*
	4	500.04 $\pm$ 43.91*	110.53 $\pm$ 28.93*

与模型组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs model group

3.3 七氟醚浓度对老龄大鼠血清中5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 及SOD、MDA mRNA表达量的影响

随七氟醚浓度的增加, 5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 、MDA mRNA表达量逐渐降低, 2%、3%及4%七氟醚

组显著低于模型组($P < 0.05$); 而SOD mRNA的表达量则随七氟醚浓度的增加逐渐升高, 2%、3%及4%七氟醚组显著高于模型组($P < 0.05$)。结果见表4。

4 讨论

AIRI是临床上常见的一种生理、病理反应, 能够引起急性心功能衰竭, 是导致治疗失败的主要因素^[13], AIRI产生的一个重要原因是炎症细胞及炎症因子水平升高^[14]。目前研究的重点集中于减轻或避免AIRI的发生, 提高患者的生存率。大量研究表明, 麻醉类药物能够明显保护缺血-再灌注损伤心肌。七氟醚作为一种临床常见的麻醉类药物, 常用于吸入与静脉麻醉联合的全身麻醉, 具有短效、患者苏醒快、对血流动力学影响较小、毒副作用小等优点, 临床上在老年患者的手术中应用较为广泛^[15]。研究表明, 3%的七氟醚对老年大鼠的认知与记忆功能具有较大影响^[16], 提示不同浓度的七氟醚对老年大鼠的认知与记忆功能具有不同的作用与影响, 故本研究一方面探究七氟醚对AIRI产生的一个重要原因-炎症因子的影响, 另一方面探究七氟醚对海马组织中SOD与MDA的影响。

本研究结果显示, 随着七氟醚浓度的增高, 炎症因子IL-1 α 、IL-1 β 的蛋白、mRNA表达量逐渐降

表4 不同浓度下血清中5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 及SOD、MDA mRNA表达量($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 4 Expression of IL 1 α , IL-1 β and SOD, MDA mRNA in serum at different concentrations ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	浓度/%	5-HT/GAPDH	IL-1 α /GAPDH	IL-1 β /GAPDH	SOD/GAPDH	MDA/GAPDH
模型	—	0.56 $\pm$ 0.12	0.41 $\pm$ 0.18	0.69 $\pm$ 0.11	0.23 $\pm$ 0.02	0.85 $\pm$ 0.16
七氟醚	1	0.53 $\pm$ 0.17	0.36 $\pm$ 0.11	0.53 $\pm$ 0.11	0.25 $\pm$ 0.03	0.79 $\pm$ 0.11
	2	0.37 $\pm$ 0.11**	0.25 $\pm$ 0.02**	0.36 $\pm$ 0.05**	0.67 $\pm$ 0.15**	0.32 $\pm$ 0.03**
	3	0.26 $\pm$ 0.03**	0.11 $\pm$ 0.04**	0.09 $\pm$ 0.04**	0.79 $\pm$ 0.11**	0.27 $\pm$ 0.02**
	4	0.24 $\pm$ 0.01**	0.07 $\pm$ 0.03**	0.04 $\pm$ 0.02**	1.04 $\pm$ 0.12**	0.23 $\pm$ 0.01**

与模型组比较: * $P < 0.05$; 与1%七氟醚组比较: ** $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group; ** $P < 0.05$ vs 1% heptaflurane group

低,在2%、3%及4%七氟醚处理下IL-1 α 、IL-1 β 的蛋白、mRNA表达量及含量显著低于模型组,提示2%~4%的七氟醚能够抑制IL-1 α 、IL-1 β 的表达,减轻炎症反应。IL-1 α 、IL-1 β 是机体处于应激状态下由活化的炎症细胞产生的一种炎症因子,其又可以作用在多种细胞中,具有较好的生物活性^[17-18]。发生AIRI时,体内产生大量的IL-1 α 、IL-1 β ,发生一系列的体内作用,产生大量的中性粒细胞,并伴随蛋白水解酶的释放,促进神经毒性物质的产生,导致细胞膜受到损伤,进而使心肌受到伤害^[19]。经2%~4%的七氟醚作用后,体内的IL-1 α 、IL-1 β 含量明显降低,说明稍高浓度的七氟醚能够抑制炎症因子的产生,保护心肌免受伤害。有文献报道,IL-1 α 、IL-1 β 的产生是由于血管内皮细胞核因子在其中起到枢纽作用,其可以调控包括IL-1 α 、IL-1 β 在内的多种炎症因子,促进心肌缺血再灌注过程的转归^[20]。

本研究结果显示,5-HT的表达量随七氟醚浓度的升高逐渐降低,提示稍高浓度的七氟醚能够降低5-HT的表达量。5-HT是脑内能够参与记忆调节的一类神经递质,在记忆功能中神经递质发挥着重要作用^[21],有研究表明,5-HT的含量高对于记忆产生一定的损伤作用,其受到受体激动剂8-OH-DPAT的调节,受体激动剂能够损害动物的记忆,对5-HT系统的探究将成为记忆研究的新起点^[22-23],稍高浓度的七氟醚能够抑制5-HT的产生,抑制其对记忆功能的影响。

本研究结果表明,SOD的活性随七氟醚浓度的增加逐渐增高,而MDA则表现出与之相反的现象。SOD和MDA含量的变化能够反应组织的氧化与损伤的程度,SOD能够清除机体内的自由基,起到抗氧化的作用,而MDA则能够反映脂质过氧化的程度,其能够反映机体内自由基受到攻击的程度^[24]。本研究结果显示,高浓度的七氟醚能够提高SOD的活性,降低MDA的活性,对于急性心肌缺血再灌注的心肌起到保护作用。

2%~4%的七氟醚浓度能够降低AIRI模型的老龄大鼠血清、心脏5-HT、IL-1 α 、IL-1 β 水平,降低海马MDA水平,提高海马SOD活性,为七氟醚在临床的应用提供参考。

参考文献

- [1] 蔡荣林,胡玲,申国明,等.电针预处理对急性心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织水通道蛋白1表达及蛋白激酶C活性的影响[J].中国针灸,2017,37(2):157-161.
- [2] 乔石,张昕.NLRP3在大鼠急性心肌缺血再灌注免疫损伤中的作用[J].临床心血管病杂志,2017,33(8):794-797.
- [3] 高俊甲.阿托伐他汀对大鼠急性心肌缺血-再灌注无复流现象的影响[J].临床急诊杂志,2018,19(1):30-32.
- [4] Wu Y Y, Jiang Y L, He X F, et al. 5-HT in the dorsal raphe nucleus is involved in the effects of 100-Hz electroacupuncture on the pain-depression dyad in rats [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(1): 107-114.
- [5] 叶迪,王梦龙,刘剑芳,等.促炎性细胞因子白细胞介素-18在心血管疾病中的意义[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(8):1006-1008.
- [6] 黄娟,廖君,彭熙炜,等.脑泰方对脑缺血/再灌注大鼠海马区Nrf2、HO-1和膜铁转运辅助蛋白表达的影响[J].中国药理学通报,2017,33(10):1467-1472.
- [7] 彭璇,吴刚,吴昊,等.Morris水迷宫训练对老年痴呆大鼠模型学习记忆能力及海马组织肿瘤坏死因子- α 、超氧化物歧化酶、丙二醛水平的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(8):1833-1835.
- [8] 刘杰.低氧预适应小鼠海马、血清代谢组学研究[D].重庆:第三军医大学,2017.
- [9] 吴寿和,张国强,翁灿辉.七氟醚吸入麻醉对急性颅内出血开颅手术患者的脑保护作用[J].实用医学杂志,2017,33(2):276-278.
- [10] 贺桂文,汪建.七氟醚麻醉对老年择期手术患者认知功能及血清脑源性神经营养因子、抗炎性细胞因子的影响[J].临床药物治疗杂志,2017,15(5):43-47.
- [11] Huang H, Liu C M, Sun J, et al. Repeated 2% sevoflurane administration in 7- and 60-day-old rats [J]. Anaesthesist, 2017, 66(11): 850-857.
- [12] Li L, Saiyin H, Xie J M, et al. Sevoflurane preconditioning induced endogenous neurogenesis against ischemic brain injury by promoting microglial activation [J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 28544-28557.
- [13] 曹冕,许丽琴,刘清忠,等.藻蓝蛋白对大鼠急性心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国医药导报,2017,14(14):25-28.
- [14] 于海杰.雷公藤内酯醇减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤及其作用机理的研究[D].沈阳:中国医科大学,2018.
- [15] 张慕春,胡宪文.七氟醚后处理的脑保护作用及其对相关凋亡信号转导通路的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(6):579-584.
- [16] 景灵,斯妍娜,鲍红光,等.不同浓度七氟醚对老年大鼠海马神经发生和恐惧记忆的影响[J].临床麻醉学杂志,2018,34(7):698-701.
- [17] 张文艳,胡钢英.IL-23/IL-17轴与心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J].医学研究杂志,2018,47(1):9-12,107.
- [18] Zhou Y H, Yu J P, Liu Y F, et al. Effects of ginkgo biloba extract on inflammatory mediators (SOD, MDA, TNF- α , NF- κ Bp65, IL-6) in TNBS-induced colitis in rats [J].

- Mediat Inflamm, 2006, 2006: 1-9.
- [19] 刘秀坤. 中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂对大鼠脑缺血/再灌注作用的实验研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2006.
- [20] 王天瑶, 孙 岩, 徐 杨, 等. 七氟醚通过调控 NF- κ B 信号通路对顺铂诱导的肺癌细胞转移能力的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(7): 707-710.
- [21] Anderson I M, Ware C J, da Roza Davis J M, et al. Decreased 5-HT-mediated prolactin release in major depression [J]. Br J Psychiatry, 1992, 160(3): 372-378.
- [22] Beaudet G, Bouet V, Jozet-Alves C, et al. Spatial memory deficit across aging: current insights of the role of 5-HT₇ receptors [J]. Front Behav Neurosci, 2015, 8: 448.
- [23] Aonuma H, Totani Y, Kaneda M, et al. Effects of 5-HT and insulin on learning and memory formation in food-deprived snails [J]. Neurobiol Learn Mem, 2018, 148: 20-29.
- [24] 付 殷, 高彦宇, 曹明明, 等. 乌腺金丝桃与黄芪配伍对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中医药信息, 2017, 34(1): 6-10.