

## 益脉康片对放射性脑损伤小鼠保护作用及机制研究

马 薇<sup>1</sup>, 舒 庆<sup>1</sup>, 周 丹<sup>1</sup>, 赵小燕<sup>1</sup>, 马岩敏<sup>1</sup>, 李武良<sup>2\*</sup>

1. 西安市第九医院 药剂科, 陕西 西安 710054

2. 西安市第九医院 消化内科, 陕西 西安 710054

**摘要:** 目的 探讨益脉康片对放射性脑损伤小鼠的保护作用及主要作用机制。方法 将50只BALB/c小鼠随机分为对照组、模型组和益脉康片低、中、高剂量(4.30、8.61、17.22 mg/kg)组,采用伽玛刀对除对照组外其余各组小鼠进行造模,连续7 d。造模结束后,益脉康片组ig给药,对照组及模型组给予等量生理盐水,连续给药2周,1次/d。末次给药24 h后,采用Morris法检测各组小鼠的学习及记忆能力,并对各组小鼠海马体CA1区进行TUNEL染色及尼氏染色,采用免疫组化法检测各组小鼠兔抗烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酶氧化酶(NOX4)的表达情况,并对其进行半定量分析。结果 第2~5天,对照组和益脉康片低、中、高剂量组潜伏期均明显低于模型组( $P < 0.05$ );与模型组比较,对照组和益脉康片低、中、高剂量组第III象限时间及穿越平台次数均明显增加( $P < 0.05$ );尼氏染色中,与模型组比较,益脉康片低、中、高剂量小鼠海马体中神经细胞核核仁不清晰及细胞形态异常程度均明显减轻;TUNEL染色中,与模型组比较,益脉康片低、中、高剂量组均仅有呈散在的少量阳性染色神经元;免疫组化中,与模型组比较,益脉康片低、中、高剂量组中NOX4阳性染色均明显弱于模型组,且相对表达量均明显低于模型组( $P < 0.05$ )。结论 益脉康片对放射性脑损伤小鼠具有较好的保护作用,其作用机制可能与有效抑制小鼠海马体中NOX4表达有关。

**关键词:** 益脉康片;放射性脑损伤;保护作用;NOX4;学习记忆能力;水迷宫;凋亡

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)03-0450-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.012

## Protective effects and main mechanism of Yimaikang tablet on radiation-induced brain injury in mice

MA Wei<sup>1</sup>, SHU Qing<sup>1</sup>, ZHOU Dan<sup>1</sup>, ZHAO Xiaoyan<sup>1</sup>, MA Yanmin<sup>1</sup>, LI Wuliang<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China

2. Department of gastroenterology, Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China

**Abstract: Objective** To study the protective effects and main mechanism of Yimaikang tablet on radiation-induced brain injury in mice. **Methods** A total of 50 BALB/c mice were divided into control group, model group, and Yimaikang tablet low, middle and high dose (4.30, 8.61, and 17.22 mg/kg) treatment groups. The gamma knife was used to establish the radiation-induced brain injury model for continuous 7 d. After the modeling, mice in Yimaikang tablet group were ig administrated corresponding drugs, the other groups were treated by equivalence saline, lasted 2 weeks, once per day. 24 hours after the last gavage, the Morris method was used to test the learning and memory ability of mice in each group. The TUNEL staining and Nissl's staining were performed on hippocampus CA1 region of mice. The immunohistochemical method was performed to observe the expression of NOX4 in mice, and the semi-quantitative analysis was also carried out. **Results** In the training of 2—5 d, the incubation periods of control group and low, middle, and high dose groups of Yimaikang tablet were significantly lower than model group ( $P < 0.05$ ); Compared with the model group, the third quadrant residence time and times of crossing the platform in control group and Yimaikang tablet groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ). The TUNEL staining showed that there were small numbers of positive staining neurons in Yimaikang tablet groups when compared with the model group. The Nissl's staining showed that, compared with the model group, the cell morphological abnormalities and nucleoli blurring of neurocytes in the hippocampus of mice were significantly alleviated in

收稿日期: 2018-07-23

基金项目: 陕西省中医管理局中医药科研课题(15-LC064)

第一作者: 马 薇,女(1984—),硕士,主管药师,研究方向为临床药学。Tell:13259900553 E-mail:ximawei@163.com

\*通信作者: 李武良,男(1975—),本科,副主任医师。E-mail:329411@qq.com Tell:13679296055

low, middle, and high dose groups of Yimaikang tablet. From the results of immunohistochemical analysis, we found that the NOX4 positive stainings in Yimaikang tablet groups were significantly less than the model group, and the relative expression were significantly lower than model group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yimaikang tablet has a good protective effects on radiation-induced brain injury in mice and the mechanism may be related to the effective inhibition of NOX4 expression in the hippocampus of mice.

**Key words:** Yimaikang tablet; radiation-induced brain injury; protective effects; NOX4; learning and memory ability; water maze; apoptosis

放射性脑损伤指的是脑组织受到电离辐射后出现的以脑水肿、脑部炎症损伤及脑部氧化应激损伤为主要病理变化的中枢神经系统损伤性疾病。近年来,随着组织内植入近距离放疗、立体定向放疗及医用直线加速器的普及,放射性脑损伤的发病率亦呈现逐年增高的趋势,不仅限制了头颈部及脑部放疗的治疗剂量,而由此所产生的记忆力减退、认知功能障碍更是对患者的生活质量及预后产生了显著影响<sup>[1-2]</sup>。目前,临床常采用大剂量糖皮质激素及神经节苷酯类药物对放射性脑损伤进行治疗,尽管上述药物均具有一定的疗效,但仍存在药物不良反应较大、部分患者症状控制不佳等不足,尚需优化治疗<sup>[3-4]</sup>。大量临床研究结果显示,中医药在多种因素所致脑部损伤的治疗中具有显著的效果<sup>[5]</sup>。益脉康片是临床常用的中药制剂之一,具有活血化瘀等功效,临床多用于缺血性脑血管病、脑出血及冠心病等疾病的治疗<sup>[6]</sup>。尽管临床对于益脉康片的研究较为广泛,但对其用于放射性脑损伤的探讨较少,本实验观察了该药物对放射性脑损伤小鼠学习记忆能力、脑部病理变化的影响,并对其主要机制进行了阐述,期望为该药物的临床新应用提供参考。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

50只健康雄性BALB/c小鼠,体质量17~23g,购买自陕西疾病预防控制中心实验动物部,并由西安交通大学基础医学院实验中心代饲养,实验动物许可证号SCXK(陕)2017-2483-5741。本研究开始前,对所有实验动物进行为期7d的适应性喂养,喂养条件为12h昼夜、自由饮水饮食、室温、标准饲料及55%湿度,正式实验时饲养条件与上述条件一致。

### 1.2 主要仪器

Morris水迷宫实验设备(中国医学科学院实验仪器研究中心,水迷宫实验于西安交通大学基础医学院陈小安教授课题组开展);SM2010R型病理切片机(上海安达生物科技有限公司);Olympus 21型显微照相系统(日本奥林巴斯公司);KYC-1112型烤箱(北京大鹏医学仪器有限公司)。

### 1.3 药物及主要试剂

益脉康片(湖南湘雅制药有限公司,批号2016123019,规格40mg/片),采用生理盐水将其配制成密度为1.2g/mL的浸膏液。DAB显色试剂盒(武汉博士德生物科技有限公司);兔抗烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酶氧化酶(NOX4)免疫组化一抗、二抗及检测所需试剂盒(安徽中科生物研究所)。

## 2 方法

### 2.1 动物分组及给药剂量的确定

将上述50只健康雄性BALB/c小鼠随机分为对照组,模型组,益脉康片低、中、高剂量组,每组均为10只。

根据文献中推荐剂量确定本研究的给药剂量<sup>[7]</sup>,成人体质量以60kg计,益脉康片的一般人体剂量为0.67mg/kg,换算成小鼠的等效剂量为8.61mg/kg,故分别选用0.5、1.0、2.0倍的等效剂量作为低、中和高剂量,分别为4.30、8.61、17.22mg/kg。

### 2.2 造模及给药

根据文献相关方法<sup>[8]</sup>,采用10%水合氯醛(0.5mL/100g)将模型组及益脉康片低、中、高剂量组小鼠麻醉,并将其固定后置入立体定向框架中行磁共振处理,本研究中小鼠均采用Leksell C型伽玛刀,通过8mm准直器以侧脑室及双侧海马连线中点为放射靶点,采用50%等剂量曲线进行处理,中心剂量设置为20Gy,每日处理1次,连续处理7d。造模结束后,采用MRI扫描小鼠脑部,以脑水肿作为观察指标确认是否造模成功,本研究中模型组及益脉康片低、中、高剂量组分别成功造模8、9、8、8只。对照组同样进行麻醉处理,但不进行放射处理。造模结束后,益脉康片组小鼠ig给药,对照组及模型组则给予等量生理盐水,连续给药2周,1次/d。

### 2.3 Morris水迷宫实验方法

末次ig给药24h后,利用文献相关方法<sup>[9]</sup>,采用Morris水迷宫实验评价各组小鼠的学习及记忆能力:将水迷宫池平均划分为4个象限,将一个直径大小30cm的透明平台放置在第3象限中水面下1cm,且实验过程中该平台的位置与深度始终保持不变。实验开始时,将小鼠自第1、2与4象限分别

置入水池中,并训练小鼠顺利找到平台,同时记录小鼠找到平台的时间,即潜伏期。若小鼠在2 min内仍未找到透明平台,则应引导小鼠至平台上并停留1 min以加强记忆,并将该次的潜伏期记为2 min,各组小鼠均进行5 d的训练,观察每天的潜伏期。训练开始第6天,将平台撤去,观察小鼠穿越平台所在位置次数及第III象限时间。

## 2.4 标本处理方法

Morris水迷宫研究完成后,采用10%水合氯醛(0.5 mL/100 g)将模型组,益脉康片低、中及高剂量组小鼠麻醉,开胸,暴露心脏,依次灌注生理盐水(100 mL)及4%多聚甲醛,直至小鼠四肢及尾部僵硬时为止,解剖取小鼠海马体CA1区,平均分为3份,采用福尔马林溶液进行固定。

## 2.5 TUNEL染色、尼氏染色及NOX4免疫组化

取上述小鼠海马体一份,根据试剂盒说明书中相关方法,利用TUNEL法观察小鼠海马体CA1区神经细胞的凋亡情况,其中凋亡的神经元细胞表现为褐色。取上述小鼠海马体另一份,依次进行脱水、浸蜡、包埋、切片、焦油固紫染色、乙醇脱色、二

甲苯透明及封片处理,在200倍普通光镜下观察尼氏染色情况。取最后一份海马体组织,根据试剂盒说明书中相关方法,采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶联结法检测NOX4的表达情况,其中阳性表达结果显示细胞核呈橙黄染色。采用Image-proplus 6.0软件对上述阳性染色细胞进行半定量分析。

## 2.6 统计学处理

应用SPSS 19.0软件对数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验,多组比较采用方差分析;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。

## 3 结果

### 3.1 水迷宫实验结果

第1天,各组小鼠的潜伏期均基本一致;第2~5天,各组小鼠潜伏期明显降低,且对照组和益脉康片低、中、高剂量组潜伏期均明显低于模型组( $P < 0.05$ )。与对照组比较,模型组第III象限时间及穿越平台次数均明显降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,益脉康片低、中、高剂量组第III象限时间及穿越平台次数均明显增加( $P < 0.05$ )。见表1、2。

表1 各组小鼠潜伏期比较(  $\pm s$  )

Table 1 Comparison of latency in mice of each group (  $\pm s$  )

| 组别   | 剂量/<br>(mg·kg <sup>-1</sup> ) | n/只 | 潜伏期/s                     |                         |                         |                         |                         |
|------|-------------------------------|-----|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|      |                               |     | 第1天                       | 第2天                     | 第3天                     | 第4天                     | 第5天                     |
| 对照   | —                             | 10  | 98.14±9.35                | 59.34±5.12              | 41.46±4.25              | 34.44±3.27              | 31.12±3.18              |
| 模型   | —                             | 8   | 97.75±9.28*               | 81.14±8.31*             | 73.25±7.31*             | 63.36±6.14*             | 58.21±5.14*             |
| 益脉康片 | 4.30                          | 9   | 100.61±10.46 <sup>#</sup> | 74.21±7.74 <sup>#</sup> | 67.27±6.63 <sup>#</sup> | 55.21±5.38 <sup>#</sup> | 51.31±5.01 <sup>#</sup> |
|      | 8.61                          | 8   | 99.45±9.93 <sup>#</sup>   | 70.47±7.08 <sup>#</sup> | 60.04±6.13 <sup>#</sup> | 51.63±5.02 <sup>#</sup> | 45.24±4.68 <sup>#</sup> |
|      | 17.22                         | 8   | 101.65±10.18 <sup>#</sup> | 65.81±6.67 <sup>#</sup> | 54.45±5.17 <sup>#</sup> | 44.45±4.47 <sup>#</sup> | 41.21±4.26 <sup>#</sup> |

与对照组比较:\* $P < 0.05$ ;与模型组比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs model group

表2 各组小鼠穿越平台次数及第III象限时间比较(  $\pm s$  )

Table 2 Comparison of times of mice crossing platform and residence time of third quadrant in each group (  $\pm s$  )

| 组别   | 剂量/<br>(mg·kg <sup>-1</sup> ) | n/只 | 穿越平台次数                 | 第III象限时间/s              |
|------|-------------------------------|-----|------------------------|-------------------------|
| 对照   | —                             | 10  | 9.21±1.14              | 41.23±4.65              |
| 模型   | —                             | 8   | 4.21±0.42*             | 21.46±2.43*             |
| 益脉康片 | 4.30                          | 9   | 5.13±0.55 <sup>#</sup> | 27.55±2.82 <sup>#</sup> |
|      | 8.61                          | 8   | 5.99±0.57 <sup>#</sup> | 32.16±3.05 <sup>#</sup> |
|      | 17.22                         | 8   | 7.87±0.82 <sup>#</sup> | 35.37±3.44 <sup>#</sup> |

与对照组比较:\* $P < 0.05$ ;与模型组比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs model group

### 3.2 各组小鼠海马体TUNEL染色比较结果

各组小鼠海马体TUNEL染色结果显示,模型组小鼠海马区CA1区中有大量阳性染色的神经元,且神经细胞核呈现棕黄色深染状态;对照组小鼠海马区CA1区中则几乎无阳性染色神经元;益脉康片低、中、高剂量组中均存在散在的少量阳性染色神经元。见图1。

### 3.3 各组小鼠海马体尼氏染色比较结果

各组小鼠海马体尼氏染色结果显示,模型组小鼠海马体CA1区中神经细胞核深染,且核仁极不清晰,细胞稀疏,且形态异常;对照组小鼠海马体CA1区中神经细胞分布均匀,核仁清晰、透亮,核周质中尼氏体清楚。与模型组比较,益脉康片低、中

图1 各组小鼠海马体TUNEL染色比较结果( $\times 400$ )Fig. 1 Comparison of TUNEL staining results in hippocampus of mice in each group ( $\times 400$ )

及高剂量小鼠海马体中细胞形态异常程度、神经细胞核核仁不清晰程度均明显减少,且细胞排列趋于正常。结果见图2。

### 3.4 各组小鼠海马体NOX4免疫组化比较结果

模型组小鼠海马体NOX4呈现大量强阳性表达;对照组小鼠海马体NOX4仅偶见阳性表达;益脉康片低、中及高剂量组小鼠海马体

NOX4阳性表达情况明显弱于模型组。半定量分析比较结果显示,模型组海马体NOX4相对表达量分别为( $18.12 \pm 1.89$ ),对照组和益脉康片低、中、高剂量组海马体NOX4相对表达量分别为( $1.00 \pm 0.00$ )、( $11.14 \pm 1.12$ )、( $6.73 \pm 0.62$ )及( $4.14 \pm 0.41$ ),均明显低于模型组( $P < 0.05$ )。结果见图3。

图2 各组小鼠海马体尼氏染色比较结果( $\times 200$ )Fig. 2 Comparison of Nissl staining in hippocampus of mice in each group ( $\times 200$ )图3 各组小鼠海马体NOX4免疫组化比较( $\times 200$ )Fig. 3 Immunohistochemical comparison of NOX4 in hippocampus of mice in each group ( $\times 200$ )

## 4 讨论

放射性脑损伤指的是由于头颈部区域在接受放射治疗后所产生的一系列神经系统损伤综合征,其发病率约为0.9%,死亡率则高达34%,主要临床症状包括计数能力降低、空间信息处理能力失常、记忆力减退及认知功能障碍等,严重影响患者的生活质量及生命健康<sup>[10]</sup>。目前,临床对于放射性脑损伤的具体作用机制尚未研究清楚,但有证据显示,氧化应激损伤可能是引起该疾病的主要原因,射线

照射正常脑组织后,可造成局部氧化应激紊乱,引起脑部活性氧及自由基生成量增加,自由基清除能力降低,异常的氧自由基可破坏神经细胞DNA分子,引起大量神经细胞凋亡<sup>[11-12]</sup>。此外,氧自由基还可攻击神经细胞膜上的不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化反应,进一步加剧神经细胞的损伤,而变性的不饱和脂肪酸可被机体免疫组织识别为异物,还可诱发严重的脑部自身免疫损伤<sup>[13]</sup>。另有研究结果显示,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)是加剧

活性氧自由基合成的主要蛋白之一,在加剧局部氧化应激紊乱的过程中起到重要作用<sup>[14]</sup>。NOX4是一种主要存在于中枢神经系统的NADPH氧化酶亚型,在中枢神经系统出现氧化应激性损伤时,该蛋白的表达及合成量均呈显著增加趋势,进一步促进活性氧自由基的生成,并加剧局部氧化应激紊乱<sup>[15]</sup>。因此,减少NOX4的合成与表达对于治疗放射性脑损伤具有重要意义。

大量临床研究结果表明,中药在治疗老年性痴呆、脑栓塞、脑出血及各类型脑损伤等中枢神经性疾病中具有显著的临床疗效。益脉康片是治疗多种心脑血管疾病的经典方剂,该药物主要由灯盏细辛所组成,具有益气健脾、活血祛瘀等功效,临床上多用于缺血脑血管病、冠心病、脑出血后遗瘫痪、血管炎性皮肤病、眼底视网膜静脉阻塞等疾病的治疗<sup>[16]</sup>。现代医学研究结果显示,益脉康片能够有效增加脑血流量,改善脑部血液循环,增加神经细胞及心肌细胞对缺血缺氧的耐受性,而该药物中主要成分灯盏细辛则能够有效抑制NOX4的表达与合成,对于改善机体氧化应激损伤具有重要意义<sup>[17-18]</sup>。鉴于益脉康片具有较好神经保护作用,且其中主要成分可降低机体NOX4的合成作用,故本课题组采用放射性脑损伤小鼠作为模型,研究了益脉康片对其脑损伤的保护作用及其作用机制,期望为该经典药物的临床新型应用及放射性脑损伤这一疑难杂症的治疗提供参考。

伽玛刀照射所致小鼠放射性脑损伤是该疾病研究中的经典模型,采用20 Gy放射剂量照射小鼠大脑,连续照射7 d即可在透射电镜下观察到血管内皮肿胀、细胞皱缩、染色质向细胞边缘聚集及细胞内质网扩张等典型细胞凋亡超微结构改变<sup>[19]</sup>。根据上述研究结果,本研究采用20 Gy剂量连续7 d照射小鼠脑组织,结果显示,照射7 d后超过80%小鼠造模成功,与上述研究结果基本一致,提示伽玛刀照射所致放射性脑损伤具有成模率较高等优点。本研究结果表明,水迷宫实验中第2~5天,对照组和益脉康片低、中、高剂量组小鼠的潜伏期均明显低于模型组,而第III象限时间及穿越平台次数明显高于模型组,提示益脉康片可有效改善放射性脑损伤小鼠的记忆及认知功能。此外,各组小鼠海马体TUNEL染色结果显示,益脉康片低、中及高剂量组中均存在散在的少量阳性染色神经元。而各组小鼠海马体尼氏染色结果则显示,益脉康片低、中及高剂量小鼠海马体中细胞形态异常程度、神经细胞

核核仁不清晰程度均明显减少,且细胞排列趋于正常,提示益脉康片能够有效改善放射所致神经细胞凋亡。进一步研究结果显示,益脉康片低、中及高剂量组小鼠海马体NOX4阳性染色情况明显弱于模型组,且海马体NOX4相对表达量均明显低于模型组,提示益脉康片可有效抑制脑部NOX4的表达,而该作用可能是益脉康片神经保护活性的主要机制之一。

益脉康片对小鼠放射性脑损伤具有较好的神经保护作用,其主要机制可能在于该药物能够有效抑制小鼠海马体中NOX4的表达。本研究仍存在着对于药物的具体机制及化学成分之间关系探讨不深入等不足,后期研究中还有待进一步完善。

#### 参考文献

- [1] 杨宇,黄艳芳,周智慧,等.放射性脑损伤的MRI及灌注成像分析[J].中国CT和MRI杂志,2016,14(6):1-2,12.
- [2] 熊耀祖,孙阳,涂彧,等.大鼠放射性脑损伤模型中Cox-2 mRNA及蛋白的动态变化研究[J].中华放射医学与防护杂志,2016,36(1):24-27.
- [3] 李洲,马林,陈旺生,等.鼻咽癌放射性脑损伤的MR动态磁敏感对比灌注成像[J].中国医学影像学杂志,2016,24(8):561-564.
- [4] 陈泊霖,孙熠,梁宾,等.大鼠放射性脑损伤所致血脑屏障通透性改变与EBA及VEGF表达的相关性研究[J].天津医药,2016,44(6):691-693,651.
- [5] 孙有利,辛庆锋,李超彦,等.丹参酮IIA对放射性脑损伤小鼠的神经保护作用及机制研究[J].中药药理与临床,2017,33(1):66-70.
- [6] 赵勇,季敏,秦文燕.益脉康分散片联合胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,33(9):1434-1438.
- [7] 孙敬方.动物实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2001.
- [8] Tang Y M, Rong X M, Hu W H, et al. Effect of edaravone on radiation-induced brain necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a randomized controlled trial [J]. J Neurooncol, 2014, 120(2): 441-447.
- [9] 武海霞,吴志刚,刘红彬,等. Morris水迷宫实验在空间学习记忆研究中的应用[J].神经药理学报,2014,4(5):30-35.
- [10] 胡兰花,于韬,徐婷婷,等.动态磁敏感对比增强MRI和动态对比增强MRI鉴别诊断胶质瘤复发和放射性脑损伤[J].中国医学影像技术,2017,33(1):11-16.
- [11] 李俊晨,李国华,田野,等.放射性脑损伤的MRI研究

- 进展 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(1): 98-102.
- [12] 周东晓, 郭俊杰, 谢颖, 等. 放射性脑损伤的血管损伤机制及贝伐珠单抗临床应用的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(2): 226-229.
- [13] Panickar K S, Anderson R A. Effect of polyphenols on oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neuronal death and brain edema in cerebral ischemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(11): 8181-8207.
- [14] Carbone F, Teixeira P C, Braunersreuther V, et al. Pathophysiology and treatments of oxidative injury in ischemic stroke: focus on the phagocytic NADPH oxidase 2 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23(5): 460-489.
- [15] Nishimura A, Ago T, Kuroda J, et al. Detrimental role of pericyte Nox4 in the acute phase of brain ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(6): 1143-1154.
- [16] 雷海云, 黄崇柯. 银杏达莫联合益脉康治疗视网膜静脉阻塞的临床效果 [J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(10): 1989-1990.
- [17] 张綦慧, 张丽, 牛焕敏, 等. 灯盏细辛制剂在脑血管病治疗中的应用 [J]. 吉林中医药, 2016, 36(9): 941-943, 944.
- [18] 夏靓. 灯盏细辛的化学成分及其制剂的研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(1): 111-113.
- [19] Panagiotakos G, Alshamy G, Chan B, et al. Long-term impact of radiation on the stem cell and oligodendrocyte precursors in the brain [J]. *PLoS One*, 2007, 2(7): e588.