

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.16.003

舒芬太尼预处理对大鼠脊髓缺血再灌注损伤中炎症因子 MPO, IL-6, IL-15 的影响 *

强子耘 陈凤收 贾 慧 李 哲 马 虹[△]

(中国医科大学附属第一医院麻醉科 辽宁 沈阳 110000)

摘要 目的:探讨舒芬太尼预处理对大鼠脊髓缺血再灌注损伤模型中炎症因子 MPO, IL-6, IL-15 的影响。**方法:**健康 SD 雄性大鼠 30 只, 随机分为假手术组(Sham 组, n=10); 缺血再灌注组(IR 组 n=10); 舒芬太尼预处理 5 μ g/kg 组(Suf5 组, n=10)。采用动脉夹夹闭胸主动脉方法制备脊髓缺血再灌注模型。Tarlov 法测大鼠运动评分, HE 染色观察大鼠脊髓组织细胞形态, Western Blot 法测脊髓组织中 MPO 的表达, ELISA 法检测脊髓组织中 IL-6, IL-15 含量。**结果:**IR 组 Tarlov 评分高于 sham 组, Suf5 组 Tarlov 评分低于 IR 组。HE 染色显微镜下见 IR 组脊髓组织内出现广泛的变性神经元, 胞核固缩偏位碎裂, 并有有空泡形成; Suf5 组脊髓组织神经元损伤坏死数量减少, 细胞核形态基本正常。Suf5 组中 MPO, IL-6, IL-15, 含量均低于 IR 组, IR 组中 MPO, IL-6, IL-15 含量均高于 sham 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**舒芬太尼能降低大鼠脊髓缺血再灌注损伤组织中 MPO, IL-15, IL-6 表达, 减轻炎症损害, 进而减轻脊髓缺血再灌注损伤。

关键词:舒芬太尼; 脊髓; 缺血再灌注损伤; IL-15; IL-6

中图分类号:R-33; R651.2; R744.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)16-3013-05

Effects of Sufentanil Pretreatment on MPO, IL-6 and IL-15 in Rats with Spinal Cord Ischemia-reperfusion Injury*

QIANG Zi-yun, CHEN Feng-shou, JIA Hui, LI Zhe, MA Hong[△]

(1 Department of Anaesthesiology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of sufentanil pretreatment on inflammatory cytokines like MPO, IL-6 and IL-15 in rats with spinal cord ischemia-reperfusion injury. **Methods:** Thirty healthy SD male rats were randomly divided into sham operation group (Sham group, n=10), ischemia-reperfusion group (IR group n=10), and sufentanil pretreatment 5 μ g/kg group (Suf5 group, n=10). Spinal cord ischemia-reperfusion model was prepared by occlusion of thoracic aorta with arterial clamp. The postoperative motor scores of rats were measured by Tarlov method, and the morphology of spinal cord histocyte was observed by HE staining. The expression of MPO in spinal cord tissue was detected by Western Blot, and the contents of IL-6 and IL-15 in spinal cord histocyte of rats in each group were detected by ELISA. **Results:** Tarlov score in the IR group was higher than that of the sham group, and Tarlov score of the Suf5 group was lower than that of the IR group but higher than that of the sham group. Histological observation of the spinal cord: Under HE staining microscope, the spinal cord tissue of the extensive denatured neurons, inflammatory cell infiltration, karyopyknosis deviation, fragmentation, and dissolution as well as vacuolization were spotted in spinal cord tissue of the ischemia-reperfusion group; The number of spinal cord tissue neuron damage necrosis in the Suf5 group decreased, with nuclear morphology being basically normal. Determination of MPO activity as well as content of IL-6 and IL-15 in spinal cord tissue: The contents of MPO, IL-6 and IL-15 in Suf5 group were all lower than those in the IR group, the difference of which was statistically significant ($P<0.05$); the contents of MPO, IL-6 and IL-15 in the IR group were all higher than those in the sham group, the difference of which was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions:** Sufentanil can reduce the expression of MPO, IL-15, and IL-6 in rats' tissues injured by spinal cord ischemia-reperfusion, reduce inflammation damage, and alleviate spinal cord ischemia-reperfusion injury.

Key words: Sufentanil; Spinal; Ischemia reperfusion injury; IL-15; IL-6

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R651.2; R744.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)16-3013-05

前言

脊髓缺血再灌注损伤(SCII)源于各种原因造成脊髓组织

供血障碍, 经手术等方式恢复血供后损伤不仅没有得到改善, 反而使缺血所致损伤在原有基础上进一步加重, 造成更加严重的继发性损害。传统的手术减压内固定治疗存有间接性跟局限

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81771342)

作者简介: 强子耘(1992-), 硕士研究生, 主要研究方向: 围术期中枢神经保护, E-mail: wadtrx@163.com

[△] 通讯作者: 马虹(1963-), 博士生导师, 教授, 主要研究方向: 围术期中枢神经保护, E-mail: mahong5466@126.com, 电话: 024-83283157

(收稿日期: 2019-01-08 接受日期: 2019-01-31)

性,药物治疗方式仍然是临床主要治疗措施之一。研究表明中性粒细胞(PMN)浸润为 SCII 炎性机制中重要一环,可调控白介素、肿瘤坏死因子等多种炎性因子损伤脊髓组织^[1]。阿片类药物不仅是镇痛剂,也是有效的免疫调节剂,可通过抑制 PMN 凋亡等机制减轻组织损伤^[2]。舒芬太尼为临床麻醉常用阿片类药物,已有研究证实舒芬太尼对大鼠心、肝、脑组织缺血再灌注后存在保护作用^[3-5]。本研究利用大鼠脊髓缺血再灌注模型进行研究,通过舒芬太尼预处理,观察该药对模型炎性因素 PMN, IL-6, IL-15 的影响,以拓展临床上脊髓缺血再灌注损伤的预防及治疗思路。

1 材料与方法

1.1 实验对象

清洁雄性健康 SD 大鼠 30 只,质量 200 g-250 g,购于本溪长生生物有限公司。

1.2 实验试剂与药品

戊巴比妥钠;枸橼酸舒芬太尼(人福制药,中国,批号 81A06031);MPO 抗体(FebGennix 公司,美国)及 IL-6, IL-15 ELISA 试剂盒(Signalway Antibody,美国)。

1.3 实验方法

1.3.1 模型制备 2%戊巴比妥钠按照 40 mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠,气管插管,呼吸机机械通气。依照文献采用胸主动脉夹闭法^[6]制备大鼠脊髓缺血再灌注损伤模型:大鼠取右侧卧位,无菌操作下四五肋间处开胸,轻抬起右肺叶即可见胸主动脉,将其与伴行静脉、筋膜分离,动脉夹夹闭 14 min;其中 Sham 组只分离,不夹闭。14 min 后松开动脉夹,常规关胸,至自主呼吸恢复后拔除气管插管。所有操作注意尽量避免肺部损伤及气胸。将加热垫置于大鼠身下并保证室温 22℃,通风良好,投喂普通饲料。

1.3.2 给药方式 Suf5 组于夹闭胸主动脉前 30 分钟静脉注射舒芬太尼 5 μg/kg^[7,8], sham 组及 IR 组给予同体积 0.9% NaCl 溶液。

1.3.3 取材及标本制备 所有大鼠 24 h 后麻醉状态下处死,俯卧位,后正中切口取脊髓节段 L4-L6(腰膨大)节段, sham 组及 IR 组取部分脊髓组织浸入 4%多聚甲醛固定 24 h,常规石蜡切片用于 HE 染色;其余脊髓组织全部快速送入 -80℃深度低温冰箱保存用于 MPO 及 IL-15、IL-6 含量检测。

1.4 实验指标检测

1.4.1 神经功能观察 每组大鼠于 24 h(处死前 3 min)观察其神经功能状态,对大鼠后肢运动功能进行评分,评分参照 Tarlov 标准。共五级:

0 级,没有可觉察的后肢活动;1 级,可觉察的后肢关节活动;2 级,后肢能自由活动但无法站立;3 级,可站立但无法行走;4 级,后肢功能完全恢复,能正常行走。

1.4.2 病理学观察 将 Sham 组、IR 组 Suf5 组制备好的石蜡块连续切片制成 5 mm 厚薄片用于 HE 染色。二甲苯 I、II 各 15 分钟;无水酒精 I、II 各 5 分钟;95%酒精 2 min;90%、80%、70%酒精各 1 min 脱蜡至水;浸入苏木素 5 min 复染后自来水洗净余液;切片经盐酸酒分化 5-8 s 后充分水洗,使切片变蓝;伊红染色 7 min,水洗 10 min;梯度酒精干燥 70%、80%、90%

%酒精各 1 min,95%酒精 2 min,100%酒精 I、II 各 5 min;二甲苯 I、II 透明 5-10 min 后中性树胶固封。涂片即可经电子显微镜下查看。

1.4.3 MPO 检测 (western blot 法) 用 western blot 法检测 sham 组、IR 组、Suf5 组的 MPO 表达。脊髓组织剪碎加裂解液超声处理后,经超速离心机 14000 r/min 4℃离心 5 min 取上清液制成匀浆,用 BCA 法蛋白定量。SDS 聚丙烯酰胺胶电泳,转膜。脱脂奶粉封闭 1 h 后加 MPO(1:800)及 β-action 一抗(1:10000)4℃过夜。翌日取出 TBST 漂洗 3 次,每次十分钟;加二抗(1:10000)室温孵育 1 h,同样方式 TBST 漂洗 3 次,每次十分钟;化学发光,使用 Image J 分析条带测灰度值。

1.4.4 IL-6、IL-15 含量检测 (ELISA 法) 用 ELISA 试剂盒检测 sham 组、IR 组、Suf5 组大鼠脊髓组织 IL-6、IL-15 含量,步骤严格遵照试剂盒说明书:脊髓组织匀浆制法同 2.4.3;按说明书浓度梯度将蛋白标准品稀释为 500 pg/mL,250 pg/mL,125 pg/mL,62.5 pg/mL,31.2 pg/mL,15.6 pg/mL,7.8 pg/mL;检测溶液 A 及检测溶液 B 用检测稀释液 A 或 B 按 1:100 稀释;30x 洗涤液 300 mL;加样(标准品或样本)100 μL,37℃孵育 1 h;甩干,加检测溶液 A 100 μL,37℃孵育 1 h;洗板 3 次;加检测溶液 B 100 μL,37℃孵育 30 min,洗板 5 次;加 TMB 底物 90 μL,37℃孵育 10-20 min;加终止液 50 μL,立即于 450 nm 波长下酶标仪读数,测出 OD 值,根据标准品浓度梯度及 OD 值绘制标准曲线,将样品 OD 值代入曲线方程求出浓度值。

1.5 数据处理

统计学处理采用 SPSS13.0 进行数据处理,测定值以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析与 t 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 实验结果

2.1 大鼠运动学变化

如图 1 所示,受试三组大鼠 24 h 内无一例死亡。且与 Sham 组比较,IR 组大鼠后肢 Tarlov 评分明显降低($P < 0.05$);与 IR 组大鼠比较,Suf5 组大鼠后肢 Tarlov 评分明显增高,但低于 sham 组($P < 0.05$)。

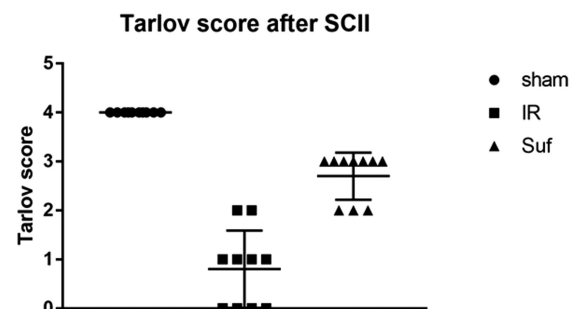


图 1 sham 组、IR 组、Suf5 组大鼠 SCII24h 后肢 Tarlov 评分

Fig. 1 Tarlov score of hind limbs of rats in sham, IR and Suf5 groups at 24 h after SCII

2.2 HE 染色结果

显微镜下可见 IR 组脊髓组织(图 2)相较 sham 组(图 3):细胞数量变少,细胞破坏严重:胞体放大或变形,边界不清,胞核着色变浅或缺失;Suf5 组(图 4)细胞数量较 IR 组多,胞体大

多保持正常形态,但仍存在胞核缺损,细胞边界不清的细胞。

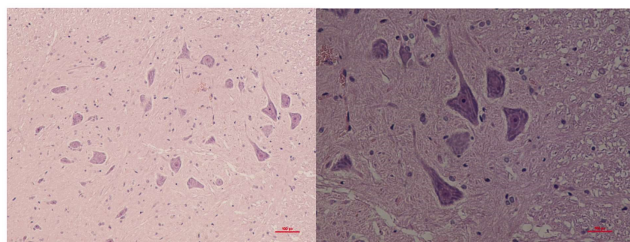


图 2 IR 组脊髓组织 HE 染色

Fig. 2 Spinal cord tissue in IR group by HE staining

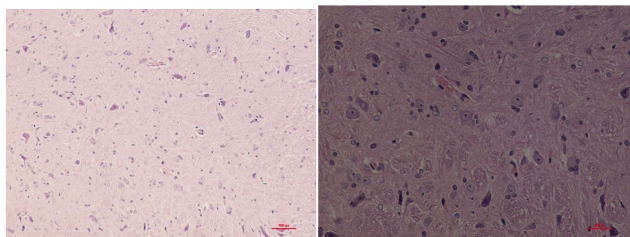


图 3 sham 组脊髓组织 HE 染色

Fig. 3 Spinal cord tissue in sham group by HE staining

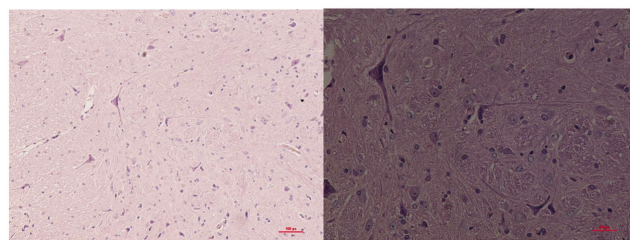


图 4 Suf5 组脊髓组织 HE 染色

Fig. 4 Spinal cord tissue in Suf5 group by HE staining

2.3 MPO 的表达

采用 western blot 法检测大鼠脊髓中 MPO 的表达情况,如图 5 所示,与 Sham 组相比 IR 组 MPO 表达明显增高($P<0.05$);与 IR 组相比,Suf5 组 MPO 表达明显减少,但表达仍高于 sham 组 ($P<0.05$)。

2.4 脊髓中 IL-6 与 IL15 含量

sham 组、IR 组、Suf5 组大鼠脊髓中 IL-6 与 IL-15 的表达情况,由 ELISA 方法测出,结果如下表 1。IR 组大鼠脊髓组织 IL-6、IL-15 含量高于 Sham 组,差异有统计学意义。Suf5 组脊髓中 IL-6、IL-15 含量低于 IR 组,差异有统计学意义。

3 讨论

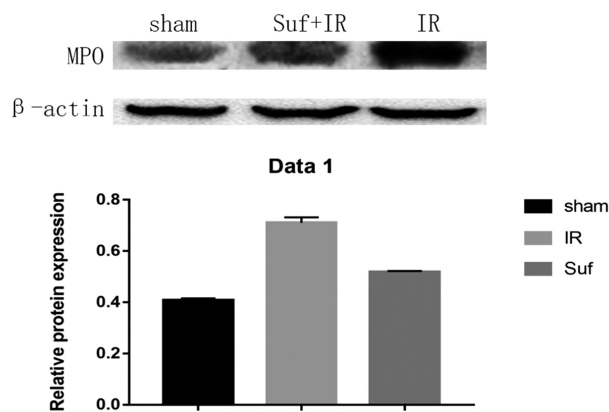


图 5 western blot 方法下 sham 组、IR 组、Suf5 组大鼠脊髓组织中 MPO 表达情况

Fig. 5 The expression of MPO in spinal cord of rats in sham, IR and Suf5 groups by Western blot

SCII 的发生机制较为复杂,涉及多种损伤机制,包括脂质过氧化、钙离子超载、兴奋性氨基酸毒性作用、miRNAs 的表达、血脑屏障通透性破坏、细胞凋亡自噬与炎症损伤^[7]。针对其发病机制及损伤环节,目前激素冲击联合神经营养药物的治疗方式仍然是临床主要治疗措施之一,传统的手术减压内固定治疗虽存有间接性跟局限性,但在解除缺血状态上仍有一定积极作用^[8],此外高压氧疗^[9]、缺血预处理^[10]、低温/亚低温治疗^[11]、中医中药治疗^[12]、电刺激^[13]等多种非传统治疗方法也取得了一定进展。尽管方式多样,但很少有效应用于临床。因此如能抑制或干预损伤机制的某个环节,就有可能减轻或消除其继发性损害。在众多损伤环节中,再灌注相关急性炎症反应促进了脊髓组织的继发性损伤,该机制是脊髓缺血再灌注损伤的重要病理生理基础^[14]。

SCII 的炎症机制很大程度上基于中性粒细胞 (PMN) 激活、浸润、聚集从而介导炎性因子对脊髓组织产生的损害。PMN 是白细胞中最活跃,寿命最短,同时也是最早对损伤产生反应的一类。当机体受到刺激,被动员的大量 PMN 即刻从骨髓进入血液循环,除介导正常的机体免疫反应外还释放大炎症介质产生创伤后炎症反应。肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素(IL-2、IL-6、IL-15 等)、细胞间黏附分子(ICAM-1)皆可以因 PMN 活化导致机体产生。这些炎性因子反过来再次刺激 PMN,产生更严重的炎症反应,进一步加重组织损伤,该机制是脊髓缺血再灌注损伤的重要病理生理基础。研究证实,阿片类药物可以促进 PMN 凋亡,从而阻断由 PMN 介导的这种炎症瀑布效应 (Cascade Reaction)^[15]。舒芬太尼为临床麻醉常用阿片类镇痛药

表 1 各组大鼠脊髓组织中 IL-6、IL-15 含量比较(pg/mg)

Table 1 Comparison of IL-6 and IL-15 contents in spinal cord tissues of rats in each group (pg/mg)

Groups	Amount(n)	IL-6	IL-15
sham group	10	88.44 $\pm$ 12.54	48.46 $\pm$ 1.11
IR group	10	217.57 $\pm$ 38.7*	100.55 $\pm$ 8.41*
Suf5 group	10	149.34 $\pm$ 5.45 [#]	76.85 $\pm$ 7.36 [#]

Note: Compared with sham group, $P<0.05$; compared with IR group, * $P<0.05$.

物,镇痛强度大,易透过细胞膜 & 血脑屏障,目前研究结果表明,舒芬太尼通过降低 IL-6 的含量,减少 PMN 与心肌细胞表面分别表达 CD11b/CD18 及细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)刺激,抑制多种炎性细胞的产生对心肌产生保护作用^[16];通过激动阿片受体,激活 p38MARK 信号传导通路,使其磷酸化,降低应激反应,抑制炎症反应,减轻肝细胞损伤,从而减轻肝组织缺血再灌注损伤^[17]。但在 SCII,舒芬太尼的作用尚未见相关报道,因此本实验利用大鼠 SCII 模型进行探究,观察舒芬太尼在 SCII 炎症损伤环节发生、发展以及预后的作用。

3.1 SCII 模型的建立

大鼠常用的 SCII 模型包括常用的经腹膜后左肾动脉下腹主动脉阻断^[18]与胸主动脉阻断^[19],两者又根据夹闭方式的不同分为动脉夹夹闭和球囊阻断。大鼠脊髓的血供特点与人相似^[20],由汇聚成脊髓前动脉的几条根动脉与脊髓后动脉共同完成,其中的一条根动脉延伸为肾动脉,所以单夹闭肾动脉不能完全造成大鼠下肢的瘫痪,进而无法造成有效的 SCII^[21]。因此本实验采取大鼠胸主动脉夹闭的方法,在呼吸机辅助下开胸分离大鼠胸主动脉,以文献中大鼠常温下 SCII 导致瘫痪的时间窗(10-11.5 min)^[22]为根据使用动脉夹夹闭 14 分钟后恢复血流灌注。实验结果表明术中夹闭后大鼠下肢肤色相较上肢有明显的苍白、发绀表现,下肢温度明显转凉;术后大鼠下肢瘫痪活动受限呈拖行状态,证明 SCII 模型成功建立。

3.2 大鼠 Tarlov 运动评分与脊髓病理变化

本实验采用 Tarlov 运动评分标准观察大鼠后肢运动功能,从而判断脊髓神经损伤情况。由实验结果表明,24 h 时间点 IR 组大鼠后肢功能无一恢复至正常水平(4 分),说明 SCII 短时间内无法通过非干预手段自行治愈。取 IR 组大鼠脊髓节段制 HE 染色涂片进行组织学观察,发现脊髓组织较 sham 组受损严重,这与本实验的 Tarlov 评分相符,即 SCII 发生后脊髓组织大面积损伤、神经元的大量破坏造成了大鼠后肢功能障碍,并且一些受损神经元细胞结构严重缺失,无法再生,这些病理改变造成 IR 组大鼠行 SCII 模型构建 24 h 后仍无法恢复正常运动功能的结果。在 Suf5 组,24 h Tarlov 评分相较 IR 组提高,无一例分值为 0,但也无分值为 4 的病例,说明舒芬太尼可以在 24 h 内提高大鼠 SCII 后肢 Tarlov 评分,有改善部分运动功能的效果,但无法使大鼠恢复至术前的运动状态。组织学观察结果也验证了这一点,镜下显示 Suf5 组正常细胞数量多于 IR 组,但仍存在胞核缺失、形态异常的细胞。表明舒芬太尼可以减轻由 SCII 造成的脊髓组织损伤,但无法完全遏止甚至逆转已存在的神经元损伤。这与 Zhang 的研究:舒芬太尼减轻鞘内利多卡因诱导的大鼠长期感觉和运动障碍,但不减轻脊髓组织学损伤^[23]结果相一致,说明舒芬太尼在 SCII 环节中并不是以治疗作用使损伤恢复,而是在损伤前期以干预损伤机制的预防作用保护脊髓组织以防继发性损伤。所以本实验采用舒芬太尼预处理的方式,以文献所述给药方式及剂量^[24,25]为参考,于术前 30 min 静脉注射舒芬太尼 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,进一步探究舒芬太尼通过干预何种机制保护 SCII 状态下的大鼠脊髓组织。

3.3 大鼠脊髓组织炎症因子的表达及舒芬太尼的影响

前文已述 PMN 在 SCII 炎症机制中的重要作用,因此,测

定 PMN 浸润是研究缺血再灌注损伤的重要指标,常采用髓过氧化物酶(Myeloperoxidase,MPO)测定来反映 PMN 数量^[26]。从实验结果看出,与 Sham 组相比,IR 组 MPO 表达明显增高($P<0.05$),说明 PMN 浸润增加,切实引起脊髓组织的损伤;同时,从 ELISA 结果看出,由 PMN 浸润而产生效应的细胞因子 IL-6、IL-15 含量也在同一取材时间高于 sham 组,差异有统计学意义,这与 PMN 在整个 SCII 炎症机制的作用过程相符合,即损伤早期大量 PMN 浸润表达介导多种细胞因子破坏脊髓组织,造成脊髓组织出血水肿,神经元及胶质细胞凋亡,导致大鼠后肢运动功能障碍。而在舒芬太尼干预下,除从运动学评分与病理切片表现出的积极效果外,与 IR 组相比,Suf5 组 MPO 表达明显减少($P<0.05$),随之 IL-6、IL-15 两种细胞因子的含量也较 IR 组减低,这与文献中舒芬太尼降低上述细胞因子从而对组织产生保护作用的结果一致,表明舒芬太尼预处理在脊髓缺血再灌注中有减轻损伤的作用。在以往研究 SCII 的损伤机制中,多数集中在 TNF- α ^[27],IL-1 β ^[28],IL-6^[29],IL-10^[30]等下游因子。本研究在上述研究方法的基础上,以这些细胞因子的上游为出发点,对舒芬太尼参与大鼠 SCII 的保护作用进行探究,结果证明舒芬太尼可通过降低由 PMN 调控产生的 IL-6、IL-15,从而减轻脊髓组织的损伤。实验结果还显示,Suf5 组脊髓中无论是 MPO 的表达,还是 IL-6、IL-15 的含量虽低于 IR 组,但仍然无法达到 sham 组水平,Tarlov 运动评分与 HE 染色涂片也表现出这一点。猜测可能由于舒芬太尼剂量不足。除此之外,还可能

存在舒芬太尼无法阻断的 PMN 上游通路,该因素也可造成一定量 PMN 表达引起组织损伤,有待后续研究探讨。

全麻手术中经常会用到舒芬太尼进行诱导,这与本实验所使用的预处理方式类似。对于不同原因引起的脊髓缺血再灌注损伤,在术前选择舒芬太尼诱导,可以预防或减轻这种严重的继发性损害。舒芬太尼在临床麻醉中的广泛使用成为了 SCII 的预防及治疗研究的临床基础。

综上所述,脊髓缺血再灌注前 30 min 给予 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 舒芬太尼进行预处理,可以提高动物后肢运动功能评分,同时降低 IL-6、IL-15 和 MPO 的表达,减少脊髓细胞凋亡,表明舒芬太尼预处理通过 PMN 调控炎症因子的表达,达到脊髓组织保护的效果。

参考文献(References)

- [1] Zhu Ping, Li Jia-xin, Fujino Masayuki, et al. Development and treatments of inflammatory cells and cytokines in spinal cord ischemia-reperfusion injury [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 701970
- [2] 赵丽云. 阿片类药物对 PMN NF-kappaB 基因及 PMN 凋亡的影响 [D]. 中国协和医科大学, 2004
- [3] 陶慧. 舒芬太尼通过 ERK1/2 信号通路对心肌缺血/再灌注损伤保护作用的机制研究 [D]. 重庆医科大学, 2018
- [4] 殷姜文, 谢丽萍, 王胜, 等. 舒芬太尼预处理在大鼠肝脏缺血再灌注损伤的作用及对 p-JNK 表达的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(07): 32-36
- [5] Tire Y, Sarkilar G, Esen H, et al. The effect of intrathecal sufentanil preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119: 240-244

- [6] Kanellopoulos G K, Kato H, Hsu C Y, et al. Spinal cord ischemic injury. Development of a new model in the rat [J]. *Stroke*, 1997, 28 (12): 2532-2538
- [7] 宋岳, 孙永明. 脊髓缺血再灌注损伤的发生机制及其防治 [J]. *沈阳医学院学报*, 2018, 9(5): 449-454
- [8] 曹玉举, 许建文, 王全健, 等. 脊柱脊髓损伤的治疗及康复研究进展 [J]. *中医正骨*, 2015, 27(11): 68-70
- [9] 鲍瑞军, 张茜, 张佩军, 等. 重复高压氧预处理对大鼠脊髓缺血再灌注损伤保护中环氧合酶-2 表达的影响及机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(13): 3134-3136
- [10] 余奇劲, 田文华, 杨云朝. 远程缺血预处理对兔脊髓缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(09): 8-12
- [11] 李小辉, 富旗, 周正芳, 等. 不同低温对大鼠脊髓缺血再灌注损伤后 Bax 及 Bcl-2 蛋白表达的影响 [J]. *广东医学*, 2014, 35 (18): 2809-2813
- [12] 张纪浩, 张俐. 中药对脊髓缺血再灌注损伤微环境的作用及机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(01): 208-211
- [13] 于文艳. 电针对脊髓缺血再灌注损伤 IL-1/JNK/AP-1 信号通路及 IL-1、JNK、AP-1 表达影响[D]. 安徽中医药大学, 2017
- [14] Holmin S, Matliesen T, Shetye J, et al. Intracerebral inflammatory response to experimental brain contusion [J]. *Acta Neurochir*, 1995, 132(1-3): 110-119
- [15] Peter A Ward, Alex B Lentsch. Endogenous regulation of the acute inflammatory response [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2002, (1)
- [16] 周建斌, 白国良, 刘保江, 等. 舒芬太尼后处理对大鼠心肌缺血再灌注中 IL-6、IL-10 的影响[J]. *中国当代医药*, 2013, 20(13): 12-14
- [17] 谢丽萍, 代志刚, 王胜, 等. 舒芬太尼预处理在大鼠肝缺血再灌注损伤中的作用及其与 p38 MAPK 关系的研究 [J]. *重庆医学*, 2014, 43(23): 3037-3039
- [18] Zivin J A, De Girolami U. Spinal cord infarction: a highly reproducible stroke model[J]. *Stroke*, 1980, 11(2): 200-202
- [19] Kanellopoulos G K, Kato H, Hsu C Y, et al. Spinal cord ischemic injury. Development of a new model in the rat [J]. *Stroke*, 1997, 28 (12): 2532-2538
- [20] Ratcliffe J F. The arterial anatomy of the adult human lumbar vertebral body: a microarteriographic study [J]. *J Anat*, 1980, 131 (Pt1): 57-79
- [21] Carrillo S E, Guimaraes S B, Vasconcelos P R, et al. Is subdiaphragmatic aortic cross-clamping a suitable model for spinal cord ischemia/reperfusion injury study in rats? [J]. *Acta Cir Bras*, 2006, 21(4): 219-222
- [22] 贺亮. 大鼠脊髓缺血后延迟性瘫痪模型的建立及发生机制初探 [D]. 中南大学, 2013
- [23] Zhang Zhong, Chen Yuan, Wang E, et al. Sufentanil Alleviates Intrathecal Lidocaine Induced Prolonged Sensory and Motor Impairments but not the Spinal Histological Injury in Rats [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43: 1104-1110
- [24] Tire Y, Sarkilar G, Esen H, et al. The effect of intrathecal sufentanil preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119: 240-244
- [25] Cheng Xin-qi, Zhang Jun-yan, Gao Shan-shan, et al. Sufentanil attenuates impairment of the endothelium-dependent vasodilation induced by hypoxia-reoxygenation in the rat coronary artery[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94: 1309-1314
- [26] 朴成东. 白介素 10 对脊髓缺血再灌注损伤中保护作用的研究[D]. 吉林大学, 2006, 358(3): 216-219
- [27] 王保华. 白藜芦醇对大鼠脊髓缺血再灌注损伤组织中 TNF- α 和 IL-6 水平的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(12): 100-101
- [28] Deng Guiying, Gao Yunbing, Cen Zhongxi, et al. miR-136-5p Regulates the Inflammatory Response by Targeting the IKK β /NF- κ B/A20 Pathway After Spinal Cord Injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50: 512-524
- [29] 乐海浪, 罗国强. 创伤后早期炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 的研究进展[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, (04)
- [30] 王丽萍. STAT3/IL-10 信号通路在低氧预处理骨髓间充质干细胞减轻大鼠脊髓缺血再灌注损伤炎症反应中的作用[A]. 华东地区麻醉学协作组. 第十二届华东六省一市麻醉学术会议暨 2013 年福建省麻醉学术会议论文汇编[C]. 华东地区麻醉学协作组: 福建省立医院麻醉科, 2013: 2