

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.007

丙泊酚对全肝缺血再灌注大鼠脑损伤的保护作用及机制研究*

张玉龙 杨宇焦 左友波 董碧倩 涂发平

(川北医学院附属医院麻醉科 四川 南充 637000)

摘要 目的:探究丙泊酚对全肝缺血再灌注(THIR)大鼠脑损伤的保护作用及机制。**方法:**选取 72 只健康成年雄性 SD 大鼠,将其按照抽签法分成假手术组、对照组以及丙泊酚组。所有大鼠予以 12h 禁食处理,采用 3%戊巴比妥钠行腹腔注射麻醉处理,常规消毒后取上腹部正中切口进入腹腔。假手术组仅暴露肝门,不予以阻断处理。对照组与丙泊酚组则以无创动脉夹阻断肝固有动脉、门静脉和胆总管,在右肾动脉水平处阻断肝下腔静脉,膈肌水平阻断肝上下腔静脉,进入全肝缺血阶段,阻断 30 min 后去除动脉夹恢复肝血流。其中丙泊酚组在全肝缺血前 10 min 予以丙泊酚 50 mg/kg 腹腔注射干预,假手术组与对照组则予以等量的生理盐水腹腔注射干预。比较三组大鼠再灌注 24h 后的脑组织细胞凋亡率、特异性半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)蛋白表达水平,脑组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)水平,血清白介素-6(IL-6)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果:**对照组与丙泊酚组大鼠的细胞凋亡率及 Caspase-3 相对表达量均高于假手术组,而丙泊酚组细胞凋亡率及 Caspase-3 相对表达量均低于对照组(均 $P<0.05$)。对照组与丙泊酚组大鼠脑组织 SOD 水平均低于假手术组,而丙泊酚组脑组织 SOD 水平高于对照组;对照组与丙泊酚组大鼠脑组织 MDA、NO 水平均高于假手术组,而丙泊酚组脑组织 MDA、NO 水平低于对照组(均 $P<0.05$)。对照组与丙泊酚组大鼠血清 IL-6、TNF- α 水平均高于假手术组,而丙泊酚组血清 IL-6、TNF- α 水平均低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论:**丙泊酚可有效抑制 THIR 大鼠脑损伤引起的细胞凋亡,其主要机制可能与抑制 Caspase-3 表达、炎症反应以及抗自由基损伤有关。

关键词:全肝缺血再灌注;脑损伤;丙泊酚;特异性半胱氨酸蛋白酶-3;作用机制

中图分类号:R-33;R651.15 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)01-42-04

Study on the Protective Effect and Mechanism of Propofol on Brain Injury after Whole Liver Ischemia Reperfusion in Rats*

ZHANG Yu-long, YANG Yu-jiao, ZUO You-bo, DONG Bi-qian, TU Fa-ping

(Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the protective effect and mechanism of propofol on brain injury in rats after whole liver ischemia reperfusion (THIR). **Methods:** 72 healthy adult male SD rats were selected, and they were randomly divided into sham operation group, control group and propofol group according to drawing lots method. All the rats were treated with fasting for 12h, and they were given intraperitoneal injection anesthesia with 3% pentobarbital sodium. After routine disinfection, a median incision in the upper abdomen was taken to enter the abdominal cavity. In the sham group, only the hilum of the liver was exposed, and no blocking was performed. In the control group and the propofol group, non-invasive arterial clips were used to block the proper hepatic artery, portal vein and common bile duct, to block the inferior inferior hepatic vena cava at the level of the right renal artery, and to block the superior inferior hepatic vena cava at the level of the diaphragm, to enter the stage of whole liver ischemia, and to remove the arterial clips to restore liver blood flow after blocking for 30 minutes. Propofol group received intraperitoneal injection of propofol 50 mg/kg 10 min before whole liver ischemia, while sham operation group and control group received intraperitoneal injection of normal saline of equal amount. The apoptosis rate, specific cysteinecontaining aspartate-specific proteases-3 (caspase-3) protein expression, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (no) levels in brain tissue, serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in brain tissues of the three groups were compared 24h after reperfusion. **Results:** The apoptosis rate and relative expression of caspase-3 in the control group and the propofol group were higher than that in the sham operation group, while the apoptosis rate and relative expression of caspase-3 in the propofol group were lower than that in the control group (all $P<0.05$). The level of SOD in brain tissue of both the control group and the propofol group was lower than that of the sham operation group, and the level of SOD in brain tissue of the propofol group was higher than that of the control group. The levels of MDA and NO in the brain tissues of the control group and the propofol group were higher than those of the sham operation group, while the levels of MDA and NO in the brain tissues of the propofol group were lower than those of the control group (all $P<0.05$). The serum IL-6 and TNF- α levels of the control group and the propofol group were higher than those of the sham operation group, and the serum IL-6 and TNF- α levels of the propofol group were lower than

* 基金项目:四川省教育厅科研基金项目(16ZB0240)

作者简介:张玉龙(1978-),男,硕士,副主任医师,研究方向:围术期器官保护和危急重症患者麻醉,E-mail:13808271569@139.com

(收稿日期:2020-04-10 接受日期:2020-04-31)

those of the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Propofol can effectively inhibit apoptosis induced by brain injury in THIR rats, the main mechanism may be related to the inhibition of Caspase-3 expression, inflammatory response and anti free radical damage.

Key words: Whole liver ischemia reperfusion; Brain injury; Propofol; Specific cysteine protease 3; Mechanism of action

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R651.15 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)01-42-04

前言

全肝缺血再灌注(Total hepatic ischemia-reperfusion, THIR)属于肝移植术中最为常见的一种病理过程,该过程会产生肝脏自身缺血再灌注损伤,其主要机制可能和中性粒细胞与细胞因子大量生成、自由基生成等密切相关^[1]。相关研究报道显示,随着肝脏自身缺血再灌注损伤的发生,源自肝脏的一系列眼型细胞因子以及自由基等可能进入血液循环,进一步引发远隔器官的损害,如心、肾损伤等,部分肝脏缺血再灌注甚至可能引起脑损伤以及认知功能障碍^[2]。丙泊酚属于临床上应用最为广泛的静脉麻醉药物之一,其不仅具备显著的麻醉功效,同时具有较强的抗氧化活性^[3-5]。已有相关研究报道证实,丙泊酚可通过抗氧化以及抑制细胞凋亡等机制,发挥保护缺血再灌注后直接受损脏器的作用,但其对缺血再灌注后间接受损脏器的作用机制尚未完全明确^[6-8]。鉴于此,本文通过研究丙泊酚对 THIR 大鼠脑损伤的影响,旨在分析丙泊酚对 THIR 大鼠脑损伤的保护作用及作用机制,现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 实验动物和试剂

选取 72 只健康成年雄性 SD 大鼠,体质量为 200-250g,均购自四川格林泰生物科技有限公司,许可证号:SYXK (川)2018-212。丙泊酚注射液购自 AstraZeneca 公司;超氧化物歧化酶(superoxidedismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)相关试剂盒均购自是南京建成生物工程研究所;白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)相关试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司;特异性半胱氨酸蛋白酶-3(cysteinecontaining aspartate-specific proteases-3, Caspase-3)单克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司;脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法细胞凋亡检测试剂盒购自上海前生生物科技有限公司;二奎琳甲酸蛋白浓度定量试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 研究方法

(1)分组方式:将 72 只大鼠按照抽签法分成假手术组、对照组及丙泊酚组各 24 只。(2)建模方案:所有大鼠予以 12h 禁食处理,采用 3%戊巴比妥钠行腹腔注射麻醉处理,常规消毒后取上腹部正中切口进入腹腔。假手术组仅暴露肝门,不予以阻断处理。对照组与丙泊酚组则以无创动脉夹阻断肝固有动脉、门静脉和胆总管,在右肾动脉水平处阻断肝下腔静脉,膈肌水平阻断肝上下腔静脉,进入全肝缺血阶段,阻断 30 min 后去除动脉夹恢复肝血流。(3)干预方式:丙泊酚组在全肝缺血前 10 min 予以丙泊酚 50 mg/kg 腹腔注射干预,假手术组与对照组则予以等量的生理盐水腹腔注射干预。(4)标本采集:再灌注

24 h 后采集三组大鼠的尾注静脉血 2 mL,以 3000 r/min 离心 10 min,取血清保存在 -80℃ 冰箱中备用。(5)缺口末端标记法细胞凋亡检测:再灌注 24h 后,采用断头法处死大鼠,并以 4%多聚甲醛进行脑组织的固定,包埋切片后以浓度梯度酒精脱水。组织切片采用 PBS 浸泡,每次 5 min,连续漂洗 3 次。完成上述操作后,以含有 3%过氧化氢的甲醇溶液进行时长为 10 min 的浸泡,通过 PBS 重复进行 3 次漂洗,时间为 5 min/次,然后将所获得标本置于冰上孵育 2 min,再以 PBS 连续漂洗 3 次,时间为 5 min/次。取 50 μ L 缺口末端标记法染液与上述标本混合,进行时长为 60 min 的反应,反应条件为 37℃,避光。待上述操作完成后清除反应液,同时以 PBS 洗涤,滴加 Hoechst 溶液,在和上述一致的条件下进行时长为 5 min 的孵育,取出后采用 PBS 洗涤,经二甲苯透明后以中心树胶封片。以随机法选择 5 个视野,通过显微镜观察细胞数目,最后取平均值。(6)采用 Western blot 法检测 Caspase-3 蛋白表达水平:按照上述(5)的方式获取脑组织,严格按照试剂盒说明书提取脑组织中的总蛋白,采用 BCA 蛋白浓度定量试剂盒进行蛋白样品浓度的检测。取蛋白样品和 2 $\times$ 上样缓冲液根据等体积混合,100℃煮沸变性 5 min。每孔内加入 50 μ L 的变性蛋白样品,于 maker 进入分离胶前电泳,电压设置为 80V,待 maker 进入分离胶后增加电压至 120V。电泳完成后获取蛋白凝胶,4℃转膜 90 min,电压设置为 90V。以 5%脱脂奶粉于室温下封闭 2h,加入 800 倍稀释的一抗过夜,1000 倍稀释的尔康室温下孵育 90 min。显影,将 GAPDH 作为内参,借助 Odyssey 扫描系统完成蛋白表达量的分析。(7)脑组织 SOD、MDA、NO 水平检测:采用 722 型光栅分光光度计进行检测。(8)血清 IL-6、TNF- α 水平的检测以酶联免疫吸附法进行,具体操作务必以试剂盒说明书为准。

1.3 统计学方法

以 SPSS20.0 软件进行数据分析,通过[n(%)]、($\bar{x} \pm s$)表示计数、计量数据,予以 χ^2 、t 检验。多组间对比采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 即为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组大鼠细胞凋亡率及 Caspase-3 相对表达量对比

对照组与丙泊酚组大鼠的细胞凋亡率及 Caspase-3 相对表达量均高于假手术组,而丙泊酚组细胞凋亡率及 Caspase-3 相对表达量均低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 三组大鼠脑组织 SOD、MDA、NO 水平对比

对照组与丙泊酚组大鼠脑组织 SOD 水平均低于假手术组,而丙泊酚组脑组织 SOD 水平高于对照组;对照组与丙泊酚组大鼠脑组织 MDA、NO 水平均高于假手术组,而丙泊酚组脑组织 MDA、NO 水平低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 三组大鼠血清 IL-6、TNF- α 水平对比

对照组与丙泊酚组大鼠血清 IL-6、TNF- α 水平均高于假手

术组,而丙泊酚组血清 IL-6、TNF- α 水平均低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 1 三组大鼠细胞凋亡率及 Caspase-3 相对表达量对比

Table 1 Comparison of apoptosis rate and relative expression of caspase-3 in three groups of rats

Groups	n	Apoptosis rate(%)	Relative expression of Caspase-3
Sham operation group	24	7.31 $\pm$ 1.02	0.32 $\pm$ 0.04
Control group	24	54.22 $\pm$ 4.22 [#]	0.77 $\pm$ 0.09 [#]
Propofol group	24	32.81 $\pm$ 2.69 ^{#*}	0.53 $\pm$ 0.06 ^{#*}
F	-	182.742	49.233
P	-	0.000	0.000

Note: compared with the sham operation group, [#] $P < 0.05$; Compared with the control group, ^{*} $P < 0.05$.

表 2 三组大鼠脑组织 SOD、MDA、NO 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the SOD, MDA and NO levels in three groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SOD(μ mol/mL)	MDA(μ mol/mL)	NO(μ mol/mL)
Sham operation group	24	85.22 $\pm$ 9.33	0.96 $\pm$ 0.23	0.60 $\pm$ 0.13
Control group	24	45.28 $\pm$ 6.45 [#]	2.03 $\pm$ 0.61 [#]	3.50 $\pm$ 0.52 [#]
Propofol group	24	67.34 $\pm$ 7.79 ^{#*}	1.60 $\pm$ 0.41 ^{#*}	1.77 $\pm$ 0.43 ^{#*}
F	-	22.833	41.907	32.744
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the sham operation group, [#] $P < 0.05$; Compared with the control group, ^{*} $P < 0.05$.

表 3 三组大鼠血清 IL-6、TNF- α 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum IL-6 and TNF- α levels in three groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
Sham operation group	24	116.28 $\pm$ 12.82	101.34 $\pm$ 10.81
Control group	24	904.76 $\pm$ 102.73 [#]	1472.73 $\pm$ 311.56 [#]
Propofol group	24	471.08 $\pm$ 87.35 ^{#*}	542.27 $\pm$ 100.59 ^{#*}
F	-	209.845	318.422
P	-	0.000	0.000

Note: compared with the sham operation group, [#] $P < 0.05$; Compared with the control group, ^{*} $P < 0.05$.

3 讨论

肝脏缺血再灌注损伤发生后,大量由肝组织产生的有害物质(如炎性细胞因子以及自由基等)均会通过血液循环到达大脑,其中细胞因子亦会刺激迷走神经传入纤维,进一步激活中枢炎性反应通路,而上述两种途径均会引起中枢神经系统内的小胶质细胞激活,继而合成以及释放眼型细胞因子,形成恶性循环,最终引起大脑损伤^[9-11]。相关研究报道指出,自由基的作用在缺血再灌注损伤的发病过程中至关重要,由此可见,有效清除自由基已成为减轻缺血再灌注损伤的重要措施^[12-14]。缺血再灌注过程中所产生的细胞因子、氧自由基等均具备诱导细胞凋亡的作用,而后者在引起肝损伤过程中发挥着关键性作用^[15-17]。目前,临床上已有研究报道证实,丙泊酚对于肝脏缺血再灌注导致的肝自身损伤具有一定的保护作用,且对脑部缺血再灌注引起的脑损伤亦具有保护作用^[18-20],然而,关于细胞凋亡于 THIR 所致的大脑损伤中是否同样具有重要作用,尚无明确定论。

细胞凋亡是一个复杂的过程,主要是指细胞程序性死亡,

其受到多种基因的调控^[21-23]。其中 Caspase 蛋白家族是目前临床上被研究最多的和细胞凋亡相关的凋亡相关蛋白,当凋亡信号发出时,细胞内的 Caspase 级联反应会被激活,细胞内的 Caspase-3 活化水平升高,细胞凋亡进入不可逆阶段^[24-26]。本研究结果显示,对照组与丙泊酚组大鼠的细胞凋亡率及 Caspase-3 相对表达量均高于假手术组,而丙泊酚组细胞凋亡率及 Caspase-3 相对表达量均低于对照组,这和张昕等人的研究报道相一致^[27],提示丙泊酚可能通过调节 Caspase-3 的活化水平,进一步对脑损伤细胞凋亡的发生造成一定的影响。此外,SOD 属于抗氧化酶之一,可催化超氧阴离子自由基出现歧化反应,进一步抑制自由基的毒性作用,清除超氧阴离子自由基保护细胞免受损害^[28,29],而 MDA 属于脂质过氧化作用的有效生物学标记物之一,往往被用以反映细胞膜脂质过氧化的严重程度。NO 则是一种自由性质气体,可自由穿过细胞膜,直接作用于细胞内,其过量表达可直接抑制相关酶的活性,其可与超氧化物歧化物结合引起细胞损伤。本研究结果发现,对照组与丙泊酚组大鼠脑组织 SOD 水平均低于假手术组,而丙泊酚组脑组织 SOD 水平高于对照组;对照组与丙泊酚组大鼠脑组织 MDA、

NO 水平均高于假手术组, 而丙泊酚组脑组织 MDA、NO 水平低于对照组, 提示丙泊酚对脑损伤引起的氧化应激反应具有一定的缓解作用, 这可能是因为丙泊酚可通过提高 SOD 活性, 同时降低 MDA、NO, 从而促进自由基代谢, 进一步达到减轻脑损伤的目的^[30]。另外, 炎症介质在 THIR 过程中起着至关重要的作用, 当肝脏缺血时, 炎症反应被激活, 大量的炎症细胞因子合成、分泌, 进一步引起肝细胞的广泛凋亡以及坏死, 形成恶性循环。本研究结果发现, 对照组与丙泊酚组大鼠血清 IL-6、TNF- α 水平均高于假手术组, 而丙泊酚组血清 IL-6、TNF- α 水平均低于对照组。这提示了丙泊酚可能是通过抑制炎症细胞因子的释放, 加强机体的抗氧化应激能力, 进一步减少肝脏脂质过氧化应激反应损伤, 继而发挥保护脑损伤的作用。

综上所述, 丙泊酚对 THIR 大鼠脑损伤具有一定的保护作用, 其主要机制可能和抑制 Caspase-3 表达以及抗自由基损伤、抑制炎症反应细胞因子的表达有关。

参考文献(References)

- [1] Abdel-Gaber SA, Geddawy A, Moussa RA. The hepatoprotective effect of sitagliptin against hepatic ischemiareperfusion-induced injury in rats involves Nrf-2/HO-1 pathway[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(6): 1044-1049
- [2] Xu G, Wang X, Xiong Y, et al. Effect of sevoflurane pretreatment in relieving liver ischemia/reperfusion-induced pulmonary and hepatic injury[J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(8): 805-806
- [3] 殷阔琦, 贾莉莉, 喻文立, 等. 丙泊酚对幼鼠肝缺血再灌注致脑损伤时 NR2B/CaMK II α 信号通路的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(12): 1460-1463
- [4] 李青文, 谢景远, 崔珊珊, 等. PI3K/Akt 信号通路在丙泊酚减轻大鼠肠缺血再灌注损伤中的作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(3): 319-322
- [5] Chen X, Wang Y, Xiao ZY, et al. Effect of propofol on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats through JAK/STAT signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(14): 6330-6338
- [6] Li YM, Sun JG, Hu LH, et al. Propofol-mediated cardioprotection dependent of microRNA-451/HMGB1 against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 23289-23301
- [7] Li Q, Cui S, Jing G, et al. The role of PI3K/Akt signal pathway in the protective effects of propofol on intestinal and lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion I[J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(1): 5-7
- [8] Chang YC, Xue WJ, Ji W, et al. The Protective Effect of Propofol Against Ischemia-Reperfusion Injury in the Interlobar Arteries: Reduction of Abnormal Cx43 Expression as a Possible Mechanism [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(5): 1607-1622
- [9] 李昊, 宋春雨. 丙泊酚在脑缺血再灌注中对凋亡诱导因子核转位的影响[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(10): 1107-1112
- [10] 邵亮, 徐旭仲. 丙泊酚对小鼠肝脏缺血再灌注损伤后氧化应激和炎症的影响[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2017, 39(5): 398-402
- [11] Costa CCC, Pereira NG, Machado ALM, et al. Splenic ischemic preconditioning attenuates oxidative stress induced by hepatic ischemia-reperfusion in rats[J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(7): 201900707-201900708
- [12] Park HK, Kang SW, Park MS. Hesperidin Ameliorates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Sprague-Dawley Rats [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(8): 2828-2832
- [13] 吕红杰, 董丽娟, 李红军. 瘦素对原位肝移植术大鼠脑损伤和远期认知功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(3): 327-330
- [14] 牛文秀, 何志杰, 贾杰. 老年鼠运动干预产生脑缺血再灌注损伤后神经保护作用的血源性机制研究[J]. *老年医学与保健*, 2016, 22(3): 189-191
- [15] Bral M, Pawlick R, Marfil-Garza B, et al. Pan-caspase inhibitor F573 mitigates liver ischemia reperfusion injury in a murine model [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): 224567-224568
- [16] Wen Y, He J, Xue X, et al. β -arrestin2 Inhibits Apoptosis and Inflammation of Liver Induced by Ischemia-reperfusion in Mice via AKT and TLR4 Pathway[J]. *Arch Med Res*, 2019, 50(7): 413-422
- [17] Sehittoglu MH, Karaboga I, Kiraz A, et al. The hepatoprotective effect of Aloe vera on ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *North Clin Istanbul*, 2018, 6(3): 203-209
- [18] 钮峥嵘, 杨飞, 苏涛, 等. 丙泊酚诱导 miR-378 抑制大鼠肝缺血再灌注细胞凋亡的分子机制研究[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(6): 614-620
- [19] Wang B, Wu Q, Liao J, et al. Propofol Induces Cardioprotection Against Ischemia-Reperfusion Injury via Suppression of Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Channel[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 23(10): 1150-1152
- [20] Zhang WY, Zhang QL, Xu MJ. Effects of propofol on myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting the JAK/STAT pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(14): 6339-6345
- [21] Zhao H, Xu M, Chu G. Association between myocardial cell apoptosis and calpain-1/caspase-3 expression in rats with hypoxic-ischemic brain damage[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 2727-2731
- [22] 叶雪瑞, 尹力, 崔金全, 等. SIRT3 与细胞凋亡的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(13): 2586-2589
- [23] Nakamura K, Kageyama S, Kupiec-Weglinski JW. The Evolving Role of Neutrophils in Liver Transplant Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *Curr Transplant Rep*, 2019, 6(1): 78-89
- [24] 张颖, 陈自雅, 刘强, 等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注大鼠脑损伤的保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(8): 867-870
- [25] Zhou R, Yang X, Li X, et al. Recombinant CC16 inhibits NLRP3/caspase-1-induced pyroptosis through p38 MAPK and ERK signaling pathways in the brain of a neonatal rat model with sepsis [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 239-241
- [26] Joseph L, Srinivasan KK. Triacanthanoic ester of 5"-hydroxyjustisol: Tumour suppressive role in cervical cancer via Bcl-2, BAX and caspase-3 mediated signalling[J]. *Toxicol Rep*, 2019, 11(6): 1198-1205
- [27] 张昕, 林春水, 郭培培, 等. 丙泊酚对 SD 乳鼠少突胶质细胞髓鞘碱性蛋白表达和髓鞘形成的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(8): 950-956
- [28] Wei LF, Zhang HM, Wang SS, et al. Changes of MDA and SOD in Brain Tissue after Secondary Brain Injury with Seawater Immersion in Rats[J]. *Turk Neurosurg*, 2016, 26(3): 384-288
- [29] Sun S, Chen X, Gao Y, et al. Mn-SOD Upregulation by Electroacupuncture Attenuates Ischemic Oxidative Damage via CB1R-Mediated STAT3 Phosphorylation [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1): 331-343
- [30] 雷雨. 七氟醚 + 丙泊酚 + 瑞芬太尼静吸复合全麻对脑出血患者开颅手术后脑损伤及氧化应激反应的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(2): 3169-3172