

富氢生理盐水对大鼠重度颅脑损伤后氧化应激保护作用的研究

徐其岭¹, 闫莉²

(1. 郑州人民医院神经外科, 郑州 450000; 2. 河南省人民医院 CT 室, 郑州 450000)

摘要:目的 探讨富氢生理盐水对大鼠重度颅脑损伤(STBI)引起的氧化应激的保护作用。方法 将 60 只健康的雄性 Wistar 大鼠, 随机分为假手术组、STBI+生理盐水(NS)组和 STBI+富氢生理盐水(HS)组。通过皮质直接打击方法建立大鼠 STBI 模型。模型建立后 5 min 内分别给予 STBI+NS 组和 STBI+HS 组大鼠腹腔注射生理盐水和富氢生理盐水进行治疗。分别于手术前, 手术后 12、24、48 h 检测 3 组动物血浆中丙二醛(MDA)水平、超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的活性并进行比较分析。结果 STBI+NS 组动物血浆 MDA 水平在术后 24 h 和 48 h 明显升高($P < 0.05$), 富氢生理盐水治疗可以显著降低颅脑损伤后 MDA 的水平($P < 0.05$)。STBI 手术组动物血中的 SOD 及 GSH-PX 的活性在颅脑损伤后 12 h 有所升高, 但在颅脑损伤 24 h 和 48 h 后显著降低($P < 0.05$)。富氢生理盐水治疗可以显著增加颅脑损伤后 SOD 及 GSH-PX 的活性($P < 0.05$)。结论 富氢生理盐水治疗在某种程度上可通过降低体内氧化应激水平而对大鼠 STBI 具有保护作用。富氢生理盐水治疗可能是治疗颅脑损伤的更有效治疗策略。

关键词: 颅脑损伤; 大鼠, Wistar; 氧化性应激; 活性氧

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.08.017

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)08-0943-03

Protective effects of hydrogen-rich saline on systemic oxidative stress in rats with severe traumatic brain injury

Xu Qiling¹, Yan Li²

(1. Department of Neurosurgery, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China;

2. CT Room of Henan Province People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the protective effect of hydrogen-rich saline on systemic oxidative stress in rats with severe traumatic brain injury(STBI). **Methods** Male Wistar rats($n=60$) were divided into three groups randomly: sham group, STBI+normal saline group, STBI+hydrogen-rich saline group. STBI model was induced by controlled cortical impact injury. Hydrogen-rich saline were intraperitoneally administered at 5 min after STBI operation. Plasma malondialdehyde(MDA), Superoxide Dismutase(SOD) activity and glutathione peroxidase(GSH-PX) activity were measured before TBI operation, 12, 24 h and 48 h after TBI operation. **Results** The level of MDA in STBI group plasma was significantly elevated from 24 h to 48 h after STBI operation ($P < 0.05$). Hydrogen-rich saline treatment significantly attenuated the increase of MDA level in STBI operation animals ($P < 0.05$). The activities of SOD and GSH-PX were slightly elevated at 6 h after TBI operation, but decreased significantly from 24 h to 48 h after STBI operation ($P < 0.05$). Hydrogen-rich saline treatment significantly increased the activities of SOD and GSH-PX after STBI operation ($P < 0.05$). **Conclusion** Hydrogen-rich saline could exert a protective effect against STBI via reducing oxidative stress. Molecular hydrogen might be a more effective therapeutic strategy for TBI patients.

Key words: craniocerebral injury; rats, Wistar; oxidative, stress; reactive oxygen species

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是对脑组织的一种物理性损伤,可引起暂时性或永久性脑功能损伤,继发性的脑损伤被认为是患者病情加重的重要因素^[1]。尽管一系列的医疗干预措施如采用高压氧治疗、亚低温以及早期康复治疗在很大程度上能降低颅脑损伤的病死亡率,改善预后,提高生存质量。但目前仍然没有行之有效的治疗 TBI 的神经保护药物^[2]。研究表明 TBI 后,坏死神经组织产生的炎症反应,如氧化应激产生的大量活性氧自由基对脑组织具有损害作用,并在继发性脑组织损伤和功能恢复中发挥重要作用。富氢生理盐水(HS)是一种优质的选择性抗氧化剂,其在临床医学实验中的研究主要集中于对缺血再灌注引起的肺脏、肠及脑损伤的保护作用。目前关于 HS 对重度颅脑损伤(severe traumatic brain injury, STBI)引起的机体氧化应激损伤的影响作用尚不明了,本研究通过建立 STBI 大鼠模型,给予 HS 治疗,检测大鼠血浆中丙二醛

(MDA)水平、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性,探讨 HS 对 TBI 大鼠机体氧化应激水平的影响作用。

1 材料与方法

1.1 动物选择 健康的雄性 Wistar 大鼠 60 只,体质量 250~300 g,由河南省动物实验中心提供。所有实验动物给予国家标准啮齿类动物饲料喂养,自由饮食饮水,动物均在相同条件下进行饲养。

1.2 大鼠 STBI 模型的建立 根据参考文献资料,采用控制性皮质撞击损伤进行大鼠 STBI 模型的建立^[3-4]。将大鼠用 40 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉后固定于立体定向仪上。用硫化物脱毛剂除去大鼠头顶部被毛,顶部皮肤用碘伏消毒后切开,分离暴露颅骨。采用高速钻机行 6 mm 颅骨切除术。致伤点选择介于人字缝和前囟缝合线的右侧感觉运动皮质,用带有尖端直

径 5 mm 的气动活塞撞击器装置以 4.0 m/s 的速度撞击脑部达到 3.0 mm 深度,并置于脑部 120 min 建立 STBI 模型。手术后,用骨蜡进行密封并缝合皮肤。假手术组仅进行颅骨开窗,不做打击致伤。

1.3 HS 的制备 HS 的制备参考文献[5-6]进行。将袋装 250 mL 医用生理盐水抽出 50 mL,加入 50 mL 纯净的氢气(购自上海基量标准气体有限公司,纯度为 100%)并充分混合。将含氢的生理盐水置于 0.4 MPa 压力下稳压 12~24 h,达到饱和状态,制备 HS,使氢气浓度保持在 0.6 mmol/L 左右,经 r 辐射消毒灭菌后装于铝袋中常压 4 ℃ 保存。HS 的浓度采用气相色谱法进行检测^[7]。HS 需要每周新鲜配制保证氢气的浓度不低于 0.6 mmol/L。

1.4 动物分组及实验方案 将 60 只大鼠随机分为假手术组、STBI+生理盐水(NS)组和 STBI+HS 组,每组 20 只。STBI+NS 组在 STBI 手术后 5 min 内经腹腔注射 NS 10 mL/kg,STBI+HS 组在 STBI 术后 5 min 内经腹腔注射 HS 10 mL/kg。3 组动物分别于 STBI 术前和术后 12、24、48 h 检测血浆中 MAD 水平以及 SOD 和 GSH-PX 的活性。

1.5 指标检测

1.5.1 血浆样本中 MDA 水平的检测 依据硫代巴比妥酸比色法进行。按南京建成生物工程研究所试剂盒说明操作。其中样品中 MDA 含量=(测定管吸光度-测定空白管吸光度)/(标准管吸光度-标准空白管吸光度)×10 mmol/L×样本稀释倍数。

1.5.2 血浆样本中 SOD 活性的检测 依据黄嘌呤氧化酶法进行。按南京建成生物工程研究所试剂盒说明操作。样品中 SOD 活性=(对照管吸光度-测定管吸光度)×稀释倍数/对照管吸光度×1/2。

1.5.3 血浆样本中 GSH-PX 活性的检测 依据 5,5'-二硫代-双-硝基苯甲酸显色法。按南京建成生物工程研究所试剂盒说明操作。GSH-PX 活性=(对照管吸光度-测定管吸光度)×标准管浓度×样本稀释倍数。

1.6 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。 $P<0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆中 MAD 水平 与同组术前相比,STBI+NS 组及 STBI+HS 组的 MDA 水平在术后 24 h 和 48 h 明显升高($P<0.05$)。与假手术组比较,STBI+NS 组及 STBI+HS 组动物血浆中 MDA 水平在术后 24 h 和 48 h 均明显升高($P<0.05$)。与 STBI+NS 组相比,STBI+HS 组的 MDA 水平在术后 24 h 和 48 h 明显降低($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血浆中 SOD 活性 与同组术前相比,STBI+NS 组及 STBI+HS 组的 SOD 活性在术后 12 h 有所增高($P<0.05$),但在 24 h 和 48 h 明显降低($P<0.05$)。与假手术组比较,STBI+NS 组及 STBI+HS 组动物血浆中 SOD 活性在术后 24 h 和 48 h 均明显降低($P<0.05$)。与 STBI+NS 组相比,STBI+HS 组的 SOD 活性在术后 24 h 和 48 h 明显升高($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血浆中 GSH-PX 活性 与同组术前相比,STBI+NS 组及 STBI+HS 组的 GSH-PX 活性在术后 12 h 有所增高($P<0.05$),但在 24 h 和 48 h 明显降低($P<0.05$)。与假手术组比较,STBI+NS 组及 STBI+HS 组动物血浆中 GSH-PX 活性在术后 24 h 和 48 h 均明显降低($P<0.05$)。与 STBI+NS 组相比,STBI+HS 治疗组的 GSH-PX 活性在术后 24 h 和 48 h 明显升高($P<0.05$)。见表 3。

表 1 STBI 术前及术后不同时间点血浆中 MDA 水平比较($\bar{x}\pm s$,nmol/mL)

组别	<i>n</i>	术前	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
假手术组	20	3.21±0.13	3.56±0.09	3.68±0.08	3.79±0.14
STBI+NS 组	20	3.45±0.16	3.72±0.09	8.25±0.11 ^{ab}	18.69±0.05 ^{ab}
STBI+HS 组	20	3.34±0.06	3.64±0.12	4.71±0.13 ^{abc}	5.68±0.16 ^{abc}

^a: $P<0.05$,与同组术前比较;^b: $P<0.05$,与假手术组比较;^c: $P<0.05$,与 STBI+NS 组比较。

表 2 STBI 术前及术后不同时间点血浆中 SOD 活性比较($\bar{x}\pm s$,U/mL)

组别	<i>n</i>	术前	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
假手术组	20	132.61±8.92	135.79±0.02	131.86±8.92	137.13±13.42
STBI+NS 组	20	138.27±6.13	145.63±11.21 ^a	109.12±7.62 ^{ab}	92.37±10.61 ^{ab}
STBI+HS 组	20	135.42±9.21	156.25±5.46 ^a	121.59±10.13 ^{abc}	110.28±9.89 ^{abc}

^a: $P<0.05$,与同组术前比较;^b: $P<0.05$,与假手术组比较;^c: $P<0.05$,与 STBI+NS 组比较。

表 3 STBI 术前及术后不同时间点血浆中 GSH-PX 活性比较($\bar{x}\pm s$,U/mL)

组别	<i>n</i>	术前	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
假手术组	20	0.52±0.01	0.54±0.05	0.53±0.06	0.51±0.03
STBI+NS 组	20	0.48±0.02	0.55±0.04 ^a	0.42±0.03 ^a	0.39±0.01 ^a
STBI+HS 组	20	0.53±0.03	0.58±0.01 ^a	0.48±0.02 ^{ab}	0.44±0.05 ^{abc}

^a: $P<0.05$,与同组术前比较;^b: $P<0.05$,与假手术组比较;^c: $P<0.05$,与 STBI+NS 组比较。

3 讨 论

氧化应激是由于各种内外因素的刺激引起机体组织内或细胞内的氧自由基生成的增多和(或)清除能力降低,从而导致氧自由基在体内或细胞内蓄积,体内过多的氧自由基攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸,出现脂质过氧化,造成细胞或组织氧化损伤,从而引起细胞损伤或凋亡,加剧机体的炎症反应^[8-9]。MDA 是氧自由基攻击细胞膜中多不饱和脂肪酸后生成的脂质过氧化产物,其作为强交联剂,与蛋白质、核酸或脂类结成难溶性物质,使生物膜通透性降低,继而引起细胞破裂和(或)死亡,MDA 水平的变化间接反映体内脂质氧化及组织损伤程度且性质较稳定。机体的抗氧化能力取决于脂质过氧化程度和抗氧化保护的动态平衡,目前研究认为 SOD、GSH-PX 是机体中重要的抗氧化酶。其中,SOD 在机体的氧化与抗氧化平衡中起着关键作用,主要通过清除人体中超氧化物和 H_2O_2 ,保护细胞生物膜结构和功能的稳定性。谷胱甘肽是一种低分子自由基清除剂,可直接或间接清除 H_2O_2 、 $\cdot OH$ 等,是外源性和内源性的抗氧化剂。当机体血浆中出现 MDA 含量升高,SOD、GSH-PX 下降,一般认为机体出现损伤,引起脂质过氧化,产生了氧化性应激。

目前关于氢气抗氧化作用的研究日益成为国内外学者关注的焦点^[10]。氢是无色、无嗅、无味具有低还原性的双原子气体。而近年相关的研究认为,氢气不是生理惰性气体,而是一种理想的抗氧化物质,具有选择性抗氧化作用,可特异性中和细胞内有害自由基,保护 DNA、蛋白质等不被破坏,维持线粒体正常功能,阻止细胞凋亡^[11-13]。HS 是将氢气通过高压溶解于生理盐水中,关于氢气对机体各种外源性因素引起的氧化应激的影响作用存在不一致的研究结果^[14]。任汉强等^[11]的研究结果表明,HS 对高糖所致内皮细胞氧化损伤具有保护作用,可有效降低人脐静脉内皮细胞内 ROS 的生成和抗氧化酶减少,发挥抗细胞凋亡的作用。也有研究发现,腹腔注射 HS 可以显著提高大鼠腹部脏器如肝、肾等组织内的氢浓度,并对脑、肠缺血再灌注损伤动物模型都有较好的保护作用。Matchett 等^[15]研究结果发现,吸入 2% 氢气后对中度及重度新生儿缺血缺氧脑病大鼠模型疗效不明显。但是 Xie 等^[16]研究表明,2% 氢气吸入对严重脓毒血症小鼠具有保护作用。Ji 等^[17]研究表明,吸入氢气可通过降低脑组织中氧化产物的产生及提高抗氧化酶活性对 TBI 大鼠具有显著保护作用。

大量的动物实验表明,TBI 后机体的氧自由基反应增强。脑组织在生理情况下清除自由基主要依靠两类物质,酶和天然的抗氧化剂。自由基的生成和清除之间保持动态平衡,以维持机体功能的正常和结构完整,但在某种病理情况下,自由基的生成超出机体清除能力时会造成机体的组织损伤。由于脑组织脂质丰富,抗氧化能力较弱,因此极易受到自由基的攻击而发生氧化应激损伤。控制性皮质撞击损伤模型作为复制局部 TBI 的成熟模型广泛用于小鼠和大鼠前后脑组织中细胞和分子改变的研究中。因此,本研究采用控制性皮质撞击损伤诱导的 TBI 模型,结果表明,STBI 手术过程中存在一定程度的氧化应激损伤。与术前相比,STBI 手术组动物血中 MDA 水平在颅脑损伤 24 h 和 48 h 后显著升高;与术前相比,STBI 手术组动物血中的 SOD 及 GSH-PX 的活性在颅脑损伤后 12 h 有所升高,但在 STBI 24 h 和 48 h 后显著降低,提示 STBI 手术过程中机体受到刺激,生成大量氧自由基,引起了机体脂质过氧化,发生了氧化性应激。与 STBI+NS 组相比,STBI+HS

治疗可以显著降低 STBI 伤后 MDA 的水平,增加 STBI 术后 SOD 及 GSH-PX 的活性。

综上所述,在大鼠 STBI 模型中,HS 治疗可有效降低神经损伤引起的机体氧化产物的生成和抗氧化酶的减少,对氧化应激损伤具有保护作用。采用新的抗氧化剂 HS 治疗可能成为治疗 TBI 更有效的治疗策略。

参考文献:

- [1] Elliott MB, Jallo JJ, Barbe MF, et al. Hypertonic saline attenuates tissue loss and astrocyte hypertrophy in a model of traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2009, 1305: 183-191.
- [2] McAllister TW. Psychopharmacological issues in the treatment of TBI and PTSD[J]. *Clin Neuropsychol*, 2009, 23(8): 1338-1367.
- [3] Hall ED, Bryant YD, Cho W, et al. Evolution of post-traumatic neurodegeneration after controlled cortical impact traumatic brain injury in mice and rats as assessed by the de Olmos silver and fluorojade staining methods [J]. *J Neurotrauma*, 2008, 25(3): 235-247.
- [4] Yu S, Kaneko Y, Bae E, et al. Severity of controlled cortical impact traumatic brain injury in rats and mice dictates degree of behavioral deficits [J]. *Brain Res*, 2009, 1287: 157-163.
- [5] Zheng X, Mao Y, Cai J, et al. Hydrogen-rich saline protects against intestinal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Free Radic Res*, 2009, 43(5): 478-484.
- [6] Cai J, Kang Z, Liu K, et al. Neuroprotective effects of Hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model [J]. *Brain Res*, 2009, 1256: 129-137.
- [7] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic Oxygen radicals [J]. *Nat Med*, 2007, 13(6): 688-694.
- [8] Arsalani-Zadeh R, Ullah S, Khan S, et al. Oxidative stress in laparoscopic versus open abdominal surgery: a systematic review [J]. *J Surg Res*, 2011, 169(1): e59-e68.
- [9] Sauer H, Wartenberg M, Hescheler J. Reactive Oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2001, 11(4): 173-186.
- [10] George JF, Agarwal A. Hydrogen: another gas with therapeutic potential [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(2): 85-87.
- [11] 任汉强, 沈小波. 氢气饱和生理盐水对高糖所致内皮细胞内活性氧生成和凋亡的影响 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(6): 575-577.
- [12] Mao YF, Zheng XF, Cai JM, et al. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(4): 602-605.
- [13] Sun H, Chen L, Zhou W, et al. The protective role of hydrogen-rich saline in experimental liver injury in mice [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(3): 471-480.
- [14] Cai J, Kang Z, Liu WW, et al. Hydrogen(下转第 948 页)

肾脏具有保护作用,能够抑制大鼠体内 AGEs 生成,下调肾组织中 RAGE 的表达,抑制氧化应激的发生^[2,9]。也有文献报道,AGEs 和其受体 RAGE 的相互作用可使 NF- κ B 活化,引起血管通透性增加和氧化应激,导致细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1、单核细胞趋化蛋白-1、IL-6 等基因的过度表达,启动炎症因子的发病机制^[10]。因此 DNL 是否能降低糖尿病大鼠肾脏中 NF- κ B 的活化,进而减少炎症因子 IL-6 等的过度表达是本文研究的重点。

NF- κ B 是一种具有多向性调节作用的蛋白质因子,由 P50 与 P65 两个多肽链亚基组成的二聚体,细胞质中的 NF- κ B 以无活性状态存在,而只有在细胞核的抽提物中才具有活性。在静息细胞中,NF- κ B 的 P65 亚基与抑制蛋白(I κ B)结合,当细胞受到外界刺激时,胞质内 NF- κ B 与 I κ B 分离并活化进入细胞核,进入细胞核内的 NF- κ B 与 DNA 结合启动基因转录,调控 IL-6、IL-8、干扰素- β 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等众多炎症因子和细胞因子蛋白质表达,以此调节组织细胞病理、生理反应^[11]。

IL-6 是活化 T 细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子,糖尿病患者长期处于高血糖状态下,使肾小球血管内皮细胞受损,导致系膜细胞增生,IL-6 的产生会增加,增加的 IL-6 会再刺激系膜细胞增生,细胞外基质增多,最终导致肾小球硬化。因此,IL-6 既参加糖尿病肾组织的损伤,同时又加速了肾病损伤的发展^[12]。

本研究结果显示,与糖尿病组大鼠比较,DNL 组大鼠血糖、尿素氮、24 h 尿蛋白明显降低,肌酐清除率明显增高,提示 DNL 有降低血糖,保护糖尿病组大鼠肾脏的功能,这与以往的研究结果一致^[2,8]。研究还发现糖尿病组大鼠肾脏内 NF- κ B、IL-6 的蛋白表达和 IL-6 mRNA 的表达显著高于健康对照组;DNL 组大鼠肾脏 NF- κ B、IL-6 的蛋白表达和 IL-6 mRNA 的表达明显低于糖尿病组,结果说明 DNL 能抑制糖尿病大鼠肾脏 NF- κ B 过多的激活,进而降低炎症因子的过度表达,从而起到保护肾脏的作用,至于其是否是通过降低糖尿病大鼠血清 AGEs 和其受体 RAGE 的相互作用来抑制 NF- κ B 的活化没有直接证据,有待进一步研究。

综上所述,DNL 水提物可以通过抑制肾脏组织中 NF- κ B 的活化,进而减少炎症因子 IL-6 的表达,对糖尿病大鼠肾脏具有保护作用。本实验研究重点是 DNL 对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机理,因此,量效关系未出现,实验中 DNL 水提物的用量是根据文献^[13]和预实验设计。今后将进一步从分子水平探讨 DNL 对糖尿病大鼠肾脏的作用机制及其量效关系。

参考文献:

[1] 何冰,韩萍,吕先科. 2 型糖尿病患者急性时相蛋白与糖尿

病肾病的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志,2003,19(4):260-262.

- [2] 金徽,杨贵忠,李小琼,等. 金钆石斛对糖尿病大鼠肾组织中糖基化终产物表达的干预作用[J]. 中国生化药物杂志,2011,32(3):209-212.
- [3] Vyas DR, McCarthy JJ, Tsika RW. Nuclear protein binding at the beta-myosin heavy chain A/T-rich element is enriched following increased skeletal muscle activity[J]. J Biol Chem,1999,274(43):30832-30842.
- [4] 范海清,徐萍. 核因子- κ B 在大鼠重症急性胰腺炎中的作用[J]. 江西医学院学报,2008,48(3):20-23.
- [5] 王玉梅,黎慧清,李贞琼,等. 罗格列酮对糖尿病大鼠肾脏 IL-6、IL-8、TNF- α 表达的影响[J]. 华中科技大学学报:医学版,2010,39(6):802-805.
- [6] Selemon LD, Mrzljak J, Kleinman JE, et al. Regional specificity in the neuropathologic substrates of schizophrenia: a morphometric analysis of Broca's area 44 and area 9[J]. Arch Gen Psychiatry,2003,60(1):69-77.
- [7] Klimaviciusa L, Safiulina D, Kaasik A, et al. The effects of glutamate receptor antagonists on cerebellar granule cell survival and development[J]. Neurotoxicology,2008,29(1):101-108.
- [8] 陶凤,金徽,杨贵忠,等. 金钆石斛水提物对糖尿病大鼠肾脏组织非酶糖基化及氧化的影响[J]. 山东大学学报:医学版,2012,50(10):11-15.
- [9] 张海燕,刘国良. 核转录因子- κ B 及其相关因子与糖尿病血管并发症[J]. 国外医学:内科学分册,2004,31(2):54-56,72.
- [10] Yamamoto Y, Gaynor RB. I κ B kinases: key regulators of the NF-kappaB pathway[J]. Trends Biochem Sci,2004,29(2):72-79.
- [11] 王爱梅,刘佳,江蕾,等. 氟伐他汀对糖尿病小鼠肾脏白介素-6 表达的影响[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2008,28(3):282-285.
- [12] 施红,杨奇红,林雅,等. 石斛及石斛合剂对糖尿病模型大鼠糖脂代谢的调整作用[J]. 上海中医药杂志,2004,38(12):36-38.

(收稿日期:2013-10-22 修回日期:2014-01-28)

(上接第 945 页)

therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model[J]. Neurosci Lett,2008,441(2):167-172.

- [15] Matchett GA, Fathali N, Hasegawa Y, et al. Hydrogen gas is ineffective in moderate and severe neonatal hypoxia-ischemia rat models[J]. Brain Res,2009,1259:90-97.
- [16] Xie K, Yu Y, Pei Y, et al. Protective effects of Hydrogen gas on murine polymicrobial sepsis via reducing oxidative

stress and HMGB1 release[J]. Shock,2010,34(1):90-97.

- [17] Ji X, Liu W, Xie K, et al. Beneficial effects of hydrogen gas in a rat model of traumatic brain injury via reducing oxidative stress[J]. Brain Res,2010,1354:196-205.

(收稿日期:2013-10-16 修回日期:2013-12-16)