

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.006

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191111.1506.002.html>(2019-11-11)

丁苯酞联合亚低温治疗对兔心搏骤停后脑损伤的保护作用*

杨虹¹,成静¹,陈芳¹,高贻钧²,卢军²,王凌³

(1.湖北省武汉市第四医院/华中科技大学同济医学院附属普爱医院急诊科 430034;

2.华中农业大学物理系,武汉 430000;3.华中农业大学微生物系,武汉 430000)

[摘要] **目的** 探讨丁苯酞联合亚低温治疗对兔心搏骤停后脑损伤的保护作用。**方法** 将 72 只家兔分为对照组、亚低温组、丁苯酞联合亚低温组(联合组),每组 24 只。对照组心搏骤停复苏建模成功后无干预观察至 72 h,亚低温组在心搏骤停复苏建模成功后给予亚低温治疗至 72 h,联合组心搏骤停复苏术前 168 h 口服丁苯酞($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)到建模成功后 72 h,同时给予亚低温治疗至 72 h。3 组家兔分别于心搏骤停复苏前及自主循环恢复(ROSC)后 12、24、72 h 进行神经功能缺损评分(NDS),然后每组各时间点处死 3 只家兔,检测血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100B 蛋白水平和脑组织含水量。**结果** 亚低温组家兔复苏 ROSC 后 12、24、72 h NDS 均比对照组同时间点明显升高($P < 0.05$),NSE、S-100B 均明显低于对照组同时间点水平($P < 0.05$);联合组家兔复苏 ROSC 后 12、24、72 h NDS 均比亚低温组同时间点明显升高($P < 0.05$),NSE、S-100B 均明显低于亚低温组同时间点水平($P < 0.05$);3 组家兔只有复苏 ROSC 后 72 h 脑组织含水量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞联合亚低温治疗对兔心搏骤停复苏后脑损伤具有保护作用。

[关键词] 心搏骤停;丁苯酞;亚低温;自主循环恢复;脑损伤**[中图分类号]** R541.7+8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0370-05

Protective effects of butylphthalide combined with sub-hypothermia therapy on brain injury after cardiac arrest in rabbits*

YANG Hong¹, CHENG Jing¹, CHEN Fang¹, GAO Yijun², LU Jun², WANG Ling³

(1. Department of Emergency, Wuhan Municipal Fourth Hospital/Affiliated Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430034, China;

2. Department of Physics, Huazhong Agricultural University, Wuhan, Hubei 430000, China;

3. Department of Microbiology, Huazhong Agricultural University, Wuhan, Hubei 430000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effects of butylphthalide combined with sub-hypothermia therapy on brain injury after cardiac arrest in rabbits. **Methods** Seventy-two rabbits were randomly assigned to the control group, sub-hypothermia group and butylphthalide combined with sub-hypothermia group (combined group) with 24 rabbits in each group. After successfully constructing the model by cardiac arrest resuscitation, the control group was observed without intervention until 72 h, the rabbits in the sub-hypothermia group was given the sub-hypothermia therapy until 72 h, and the combined group orally took butylphthalide ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) at 168 h before cardiac arrest resuscitation until 72 h after successful model construction. The neurological deficit score (NDS) in 3 groups was performed before cardiac arrest resuscitation, and at 12, 24, 72 h after the restoration of spontaneous circulation (ROSC) and 3 rabbits were killed. The levels of serum neuron-specific enolase (NSE) and s-100B protein and the brain tissue water contents were measured. **Results** The NDS scores at 12, 24, 72 h after ROSC in the sub-hypothermia group were significantly increased compared with the control group at the same time points ($P < 0.05$), while the NSE and S-100B levels in the sub-hypothermia group were significantly lower than those in the control group at the same time

* 基金项目:湖北省武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WX15B12)。 作者简介:杨虹(1975—),副主任医师,硕士,主要从事心肺复苏及脑血管疾病的诊治研究。

points($P < 0.05$). The NDS scores at 12, 24, 72 h after ROSC in the combined group were significantly increased compared with the sub-hypothermia group($P < 0.05$), while the NSE and S-100B levels were significantly lower than those in the sub-hypothermia group at the same time points($P < 0.05$). Only after ROSC resuscitation, the brain tissue water content of rabbits in the 3 groups was compared 72 h after ROSC resuscitation, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with sub-hypothermia treatment has the protective effect on the brain injury after cardiac arrest resuscitation in rabbits.

[Key words] cardiac arrest; butylphthalide; sub-hypothermia therapy; restoration of spontaneous circulation; brain injury

随着心肺复苏术(cardiopulmonary resuscitation, CPR)普及和推广,复苏后自主循环恢复(restoration of spontaneous circulation, ROSC)的比例明显提高,但存活率依然很低^[1-2]。心搏骤停后 ROSC 主要的病理生理变化是缺血再灌注损伤,脑损伤是治疗失败的重要因素之一^[3-5]。心搏骤停后早期亚低温治疗被认为是减轻脑损伤的有效治疗措施,但整体疗效依然欠佳^[6-7]。而丁苯酞药理作用具有多效性,如抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡等^[8],可降低脑水肿的严重程度,减少神经元细胞坏死^[8-10],可以阻断继发性脑损伤所导致的多个病理环节。鉴于丁苯酞的药理作用,本研究旨在探讨丁苯酞联合亚低温治疗对兔心搏骤停复苏后脑损伤的保护作用。

1 材料与仪器

1.1 材料

1.1.1 实验动物

选择体质量为 2.50~3.00 kg 的清洁级健康家兔 72 只,性别不限,购于湖北逸挚诚生物科技有限公司,实验动物使用许可证为 SYXK(鄂)2017-0086。动物置于清洁级环境中,温度为(25±1)℃,相对湿度为(50±10)%,白天、黑夜各 12 h,适应性喂养 7 d,自由进食和饮水。

1.1.2 主要试剂与实验仪器

丁苯酞购自石药集团恩必普药业有限公司(国药准字 H20050299,规格:0.10 g×24 粒/盒);神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100B 蛋白 ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司;致颤仪和小动物胸外按压设备(动物胸外按压设备申请专利号:201820076129.4)由华中农业大学物理系辅助研发;DXC-800 全自动生化分析仪购自美国贝克曼库尔特公司;SAR-830A 小动物呼吸机购自美国 CWE 公司;mindray BeneHeartD3 除颤仪监护仪购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;T1 型医用控温仪购自珠海黑马医学仪器有限

公司;ALCOMPA2000 多道生物分析系统购自北京金升恒星医疗器械有限公司;TW323L 电子精密天平购自日本岛津仪器有限公司;BPG-9070A 精密鼓风干燥箱购自上海一恒科技有限公司;一次性气管插管导管及配套导丝购自河南驼人医疗器械集团有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物准备

所有实验动物从耳缘静脉置入 24G Y 型静脉留置针,予以注射 3%戊巴比妥 30 mg/kg 麻醉。将动物固定后行胸腹部备皮,用 2.5 号气管插管导管自兔口角缓慢置入气管。将 PE-50 聚乙烯导管置入左颈动脉约 12 cm 到达左心室内,通过接驳换能器测量等容收缩期左心室压力上升的最大速率(+dp/dtmax)、等容舒张期左心室压力下降的最大速率(-dp/dtmax)。行右侧股动、静脉穿刺置管术,股静脉可在各时间点抽血送检验及给予药物,股动脉与心电监护仪相连监测有创动脉血压。手术操作完成并稳定后,记录肛温、心率、呼吸频率、平均动脉压(MAP)、+dp/dtmax、-dp/dtmax。

1.2.2 动物模型建立

在建模动物胸骨左侧第 4、5 肋间隙心尖搏动最明显处相距约 5 mm 分别置入 1 个电极,经皮肤垂直刺入皮下后倾斜 15°对准心脏进针约 2 cm,刺入心肌的判断标准参考文献[11-13]的方法。致颤仪持续交流电(10 V, 4 mA, 2 min)致颤。致室颤的判断标准:(1)电刺激后动脉收缩压逐渐下降至 25 mm Hg 以下;(2)血压监测的动脉搏动波形消失;(3)停止电刺激后心电监护示心电图波形为室颤。无处理心室颤动 6 min 后,应用小动物胸外按压设备进行机械胸外按压,频率为 200 次/分,按压部位为胸骨体正中,按压深度为胸廓前后径的 1/3,按压:放松比为 1:1。接小动物呼吸机进行辅助机械通气,初始参数设定频率为 45 次/分,潮气量 10 mL/kg。开始 CPR 的同时注射肾上腺素 0.02 mg/kg,必要时每间隔 3 min 重复应用。若为室颤,则予双相波 10J 除颤,若不能转

表 1 3 组家兔的基本生理参数比较($\bar{x} \pm s, n=24$)

组别	体质量(kg)	肛温(°C)	心率(次/分)	MAP(mm Hg)	呼吸(次/分)	+dp/dtmax	-dp/dtmax
对照组	2.67±0.31	38.43±0.31	238±11	91±9	37±5	5 145±612	-3 463±368
亚低温组	2.75±0.35	37.53±0.35	24±14	92±8	33±7	5 140±702	-3 273±309
联合组	2.73±0.28	37.67±0.32	235±12	89±8	36±6	5 156±712	-3 356±328

复为窦性心律则需继续按压 2 min 后再次给予 10J 除颤,直至 ROSC。恢复窦性心律和 MAP>40 mm Hg 并持续 1 min 以上视为复苏成功。动物经上述程序抢救 30 min 自主循环未能恢复者为复苏失败,移出所在组别。对 ROSC 的动物进行心电和血流动力学监测,对于不能自主饮水、进食的动物,在 ROSC 后每 12 h 经耳缘静脉缓慢补充 5% 葡萄糖氯化钠溶液 20 mL/kg,观察至 72 h。

1.2.3 实验分组

将 72 只家兔分为 3 组:(1)对照组($n=24$)。将动物麻醉后,行气管插管,心电监护,有创血压监测,并致颤及心肺复苏建模,建模及复苏成功后观察至 72 h。(2)亚低温组($n=24$)。建模及复苏成功后采用医用控温仪,控制实验动物直肠温度为 34~36 °C,维持 72 h。(3)丁苯酞联合亚低温组(联合组, $n=24$)。心搏骤停复苏术前 168 h 口服丁苯酞(40 mg·kg⁻¹·d⁻¹),手术当天将动物麻醉后,行气管插管,心电监护,有创血压监测,致颤及心肺复苏建模成功后继续按上述剂量口服丁苯酞和同时采用上述亚低温治疗观察至 72 h。

1.2.4 标本的采集检测和神经功能学缺损评分(NDS)

对照组、亚低温组及联合组完成各组预设处理后,分别于心搏骤停前及 ROSC 后 12、24、72 h 采血检测 NSE、S-100B 水平和进行 NDS。血清 NSE、S-100B 的水平按 ELISA 试剂盒说明进行检测。NDS 由两个非本实验组成员,参照 JIA 等^[14] NDS 方法,从意识、基本反射、运动、行为等方面对存活兔在 ROSC 后各时间点进行神经功能缺损评定,评分由低到高为 0~80 分,评分越低,代表脑神经功能越差。0 分为脑死亡,80 分为正常。

1.2.5 脑组织含水量检测

3 组实验家兔均于心搏骤停前及 ROSC 后 12、24、72 h 各时间点,取 3 只家兔进行脑组织含水量检测。将家兔于 3% 戊巴比妥 30 mg/kg 耳缘静脉注射深度麻醉后处死,开颅移取全脑。分析天平称量全脑湿质量后置于 105 °C 精密鼓风干燥箱中烘烤干燥 48 h 至恒质量,称量干质量。按 Eliot 公式计算:脑含水量=(湿质量-干质量)/湿质量×100%。

1.3 统计学处理

实验数据采用 SPSS20.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验或重复测量的方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

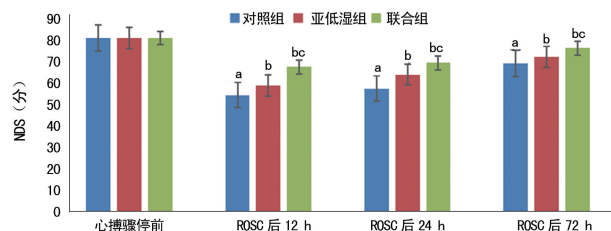
2 结果

2.1 3 组家兔基础参数和诱导室颤情况

在诱导室颤前,3 组家兔的体质量、心率、血流动力学参数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本实验中的 72 只家兔全部诱发室颤成功。在电刺激开始后,动脉血压迅速下降到 25 mm Hg 以下,搏动波形消失。电刺激结束时室颤发生率为 100% (72/72),未发生无脉性电活动及心室停搏。9 只室颤转为无脉性电活动或心室停搏,在 CPR 开始时心电图表现为室颤的比例为 87.50% (63/72),无脉性电活动和心室停搏比例为 12.50% (9/72)。

2.2 3 组家兔 NDS 比较

对照组家兔 ROSC 后 12、24、72 h 的 NDS 明显低于心搏骤停前($P<0.05$)。亚低温组 ROSC 后 12、24、72 h 的 NDS 均明显高于对照组同时间点($P<0.05$),联合组 ROSC 后 12、24、72 h 的 NDS 均明显高于亚低温组同时间点($P<0.05$),见图 1。



^a: $P<0.05$,与心搏骤停前比较;^b: $P<0.05$,与同时点对照组比较;^c: $P<0.05$,与同时点亚低温组。

图 1 3 组家兔 NDS 比较($\bar{x} \pm s, n=24$)

2.3 3 组家兔各时间点血液 NSE、S-100B 水平比较

对照组中 ROSC 后 12、24、72 h 血清 NSE、S-100B 的水平明显高于心搏骤停前($P<0.05$);亚低温组 ROSC 后 12、24、72 h 血清 NSE、S-100B 水平均明显低于对照组同时间点($P<0.05$);联合组 ROSC 后 12、24、72 h 血清 NSE、S-100B 水平均明显低于亚低温组同时间点,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 3 组家兔各时间点血清 NSE、S-100B 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 24, \text{pg/mL}$)

组别	心搏骤停前	ROSC 后 12 h	ROSC 后 24 h	ROSC 后 72 h
NSE				
对照组	7.08±0.93	22.04±2.17 ^a	31.37±1.84 ^a	19.02±1.78 ^a
亚低温组	7.95±1.10	20.15±1.88 ^{ab}	27.08±1.62 ^{ab}	16.32±1.49 ^{ab}
联合组	8.43±1.02	18.45±1.73 ^{abc}	23.65±1.81 ^{abc}	13.62±1.54 ^{abc}
S-100B				
对照组	7.32±2.04	17.32±2.42 ^a	12.76±2.48 ^a	8.34±1.67 ^a
亚低温组	8.06±1.82	15.12±2.11 ^{ab}	10.73±2.03 ^{ab}	7.28±1.22 ^{ab}
联合组	7.91±1.32	13.35±1.90 ^{abc}	8.89±1.67 ^{abc}	6.18±1.53 ^{abc}

^a: $P < 0.05$, 与心搏骤停前比较; ^b: $P < 0.05$, 与同时时间点对照组比较; ^c: $P < 0.05$, 与同时时间点亚低温组比较。

2.4 3 组家兔各时间点脑组织含水量比较

亚低温组和联合组 ROSC 后 12、24 h 脑组织含水量水平与对照组同时时间点比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而亚低温组和联合组 ROSC 后 72 h 脑组织含水量明显低于对照组, 且联合组明显低亚低温组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组家兔各时间点脑组织含水量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3, \%$)

组别	心搏骤停前	ROSC 后 12 h	ROSC 后 24 h	ROSC 后 72 h
对照组	78.43±0.52	77.75±0.92	79.88±0.79	83.18±0.79 ^a
亚低温组	78.41±0.70	78.38±0.68	79.71±0.66	81.58±0.65 ^{ab}
联合组	78.22±0.53	78.09±0.48	79.50±0.76	80.08±0.45 ^{abc}

^a: $P < 0.05$, 与心搏骤停前比较; ^b: $P < 0.05$, 与同时时间点对照组比较; ^c: $P < 0.05$, 与同时时间点亚低温组比较。

3 讨 论

心肺复苏是心搏骤停患者抢救的重要方法。心肺复苏后患者可恢复自主循环, 但脑组织有代谢高, 储备低, 氧耗量大, 对缺氧耐受性差的特性, 所以在心搏骤停后 4~6 min 便可发生脑组织不可逆的损伤^[15], 这一直是困扰临床医务人员的治疗难点。其具体发生机制仍未明确, 可能为多种因素共同作用所致。心肺复苏后机体出现缺血、再灌注损伤等, 生成大量氧自由基, 引起脂质过氧化反应, 大量脂质过氧化物会对脑血管上皮造成损伤, 激活白细胞, 促进 IL-6、IL-10、TNF- α 分泌^[15]。若脑损伤得不到及时有效治疗, 持续性进展, 可对患者生命造成严重威胁。

亚低温治疗目前公认是心搏骤停后脑损伤的有效治疗方法之一。NSE 和 S100B 是多种疾病的脑损伤指标, 可用于准确地评估 CPR 后患者的脑损伤严重程度^[16-17]。本研究在成功建立兔致颤心搏骤停模

型后, 观察到对照组血清中 NSE、S-100B 水平明显增高, NSE 于复苏后 24 h 达高峰, 而 S-100B 于复苏后 12 h 达高峰。与对照组比较, 亚低温组兔在心搏骤停后同时时间点的 NSE、S100B 水平明显降低, 说明在心搏骤停引起脑损伤后, 亚低温治疗是积极有效的。而且本研究观察到亚低温组家兔比对照组相同时间点的 NDS 明显升高和脑组织含水量减少, 同样证明上述观点。亚低温治疗的可能作用机制包括降低脑代谢率, 抑制脑细胞凋亡和心搏骤停后脑内内源性损害因子的释放, 可减轻再灌注后炎症反应^[18]。

丁苯酞目前是改善急性缺血性卒中患者神经功能缺损的一线用药。其潜在治疗机制包括内皮细胞免受氧化应激、线粒体损伤和随后的细胞死亡、增加血管内皮细胞生长因子和低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 的表达、改善脑侧支循环建立、抗自由基、抑制神经细胞凋亡。近来, ZHANG 等^[19]研究发现用丁苯酞治疗大鼠心搏骤停时能有效提高海马 CA1 区神经元的存活率。基于丁苯酞的神经保护作用, 本研究设计在亚低温治疗基础上联合丁苯酞治疗, 观察到联合组心搏骤停复苏后 12、24、72 h NSE、S100B 水平及 72 h 脑组织含水量明显低于亚低温组, 而复苏后 12、24、72 h NDS 明显高于亚低温组, 提示丁苯酞联合亚低温治疗对兔心搏骤停后的脑损伤有治疗作用。其可能机制是丁苯酞通过降低花生四烯酸水平, 提高脑血管内皮前列环素(PGI₂)的水平, 抑制谷氨酸释放, 降低细胞内钙浓度, 抑制自由基和提高抗氧化酶活性, 从而阻断多个缺血/再灌注性病理环节, 进而达到保护脑细胞的目的^[20-21]。

本研究受到丁苯酞治疗脑梗死取得良好效果的启发, 在成功建立兔心搏骤停复苏模型的基础上, 应用丁苯酞联合亚低温对其进行干预, 结果显示, 预防应用丁苯酞对复苏后脑损伤具有一定保护作用, 可能是一种潜在的联合治疗心搏骤停后脑复苏的策略。其可能的机制包括提高缺血区血流量; 改善线粒体肿胀和空泡化; 抗氧化减少细胞凋亡, 从而改善脑缺血再灌注损伤^[22]。虽然本研究的思路有一定的创新性, 但仅抽取血液指标和 NDS 来评估丁苯酞对心搏骤停复苏后家兔的影响, 其行为功能、器官组织形态是否有所改善, 还需进一步研究。

参考文献

[1] SANDRONI C, GEOCADIN R G. Neurological prognostication after cardiac arrest [J]. Curr Opin Crit Care, 2015, 21(3): 209-214.
 [2] CAMUGLIA A C, RANDHAWA V K, LAVI

- S, et al. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis[J]. *Resuscitation*, 2014, 85 (11): 1533-1540.
- [3] WADA T. Coagulofibrinolytic changes in patients with post-cardiac arrest syndrome [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 29(4): 156.
- [4] JENTZER J C, CHONDE M D, DEZFULIAN C. Myocardial dysfunction and shock after cardiac arrest [J]. *BioMed Res Int*, 2015, 2015: 314796.
- [5] 李春盛. 心肺复苏的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(1): 11-13
- [6] 朱兴. 亚低温治疗创伤性颅脑损伤的临床效果观察[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(6): 25-26.
- [7] 何青春, 刘婷, 周利平, 等. 轻中度亚低温对大鼠心肺复苏后脑细胞 caspase-3、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(10): 1489-1493.
- [8] 端木寅, 王源, 梁爽, 等. 丁苯酞脑缺血治疗作用的相关药理学研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(3): 126-129
- [9] CUI L Y, ZHU Y C, GAO S, et al. Ninety-day administration of dl-3-nbutylphthalide for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind trial[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(18): 3405-3410.
- [10] ZHANG T, WANG H, LI Q, et al. Modulating autophagy affects neuroamyloidogenesis in an in vitro ischemic stroke model[J]. *Neuroscience*, 2014, 263(1): 130-137.
- [11] 蔺际龚, 李欣, 李慧, 等. 经皮电刺激心外膜建立大鼠心搏骤停模型[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19(7): 698-702.
- [12] YANG L, LI C, GAO C, et al. Investigation of myocardial stunning after cardiopulmonary resuscitation in pigs[J]. *BES*, 2011, 24(2): 155-162.
- [13] VARVAROUSI G, GOULAS S, AGROGIANIS G, et al. Epinephrine, vasopressin, and nitroglycerin improve neurologic outcome in porcine asphyxial cardiac arrest[J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30(8): 1549-1554.
- [14] JIA X, KOENIG M A, SHIN H C, et al. Improving neurological outcomes post-cardiac arrest in a rat model: immediate hypothermia and quantitative EEG monitoring [J]. *Resuscitation*, 2008, 76(3): 431-442.
- [15] 高继英, 石代乐, 薛乾隆, 等. 心肺复苏后脑复苏研究进展[J]. *河北医学*, 2015, 21(3): 514-515.
- [16] RUNDGREN M, KARLSSON T, NIELSEN N, et al. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia[J]. *Resuscitation*, 2009, 80 (7): 784-789.
- [17] SHINOZAKI K, ODA S, SADAHIRO T, et al. Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation [J]. *Resuscitation*, 2009, 80 (8): 870-875.
- [18] 花嵘, 李春盛. 亚低温用于心搏骤停后脑保护的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19(10): 1109-1111.
- [19] ZHANG L, PUCHOWICZ M A, LAMANNA J C, et al. Protective effect of dl-3-n-Butylphthalide on recovery from cardiac arrest and resuscitation in rats[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 923(4): 31-36.
- [20] BROUGHTON B R, REUTENS D C, SOBEY C G. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2009, 40(5): e331-339.
- [21] CHO B B, TOLEDO-PEREYRA L H. Caspase-independent programmed cell death following ischemic stroke[J]. *J Invest Surg*, 2008, 21(3): 141-147.
- [22] 郑艳安, 赵春香, 王瑞刚, 等. 丁苯酞对窒息性心脏骤停大鼠早期心肺复苏的影响[J]. *蚌埠医科大学学报*, 2017, 42(9): 1156-1159.