

· 实验研究 ·

七氟醚后处理对大鼠脑缺血-再灌注时氧化应激和炎症反应的影响

赵丹 袁林辉 张静 张平 余鹏 肖凡 胡小玲 胡衍辉

【摘要】 目的 评价七氟醚后处理对大鼠脑缺血-再灌注时氧化应激及炎症反应的影响,以探讨其脑保护机制。**方法** 健康雄性清洁级 SD 大鼠 36 只,12~14 周龄,体重 220~260 g,采用随机数字表法分为假手术组 (Sham 组)、脑缺血-再灌注组 (IR 组)和脑缺血-再灌注+七氟醚后处理组 (SPC 组),每组 12 只。制备大鼠脑缺血-再灌注损伤模型,缺血 30 min 后再灌注 24 h。Sham 组不阻塞大脑中动脉;IR 组:建立脑缺血-再灌注损伤模型;SPC 组于再灌注即刻给予 2.6%七氟醚吸入 15 min。再灌注末处死各组大鼠,断头取出脑组织。采用 Western blot 法检测 Iba-1 和 HO-1 蛋白含量;并测定脑组织中活性氧 (ROS) 含量,丙二醛 (MDA)、TNF- α 、IL-1 β 浓度和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。**结果** IR 组和 SPC 组脑皮质 Iba-1 蛋白含量明显高于 Sham 组 ($P < 0.05$),SPC 组 Iba-1 蛋白含量明显低于 IR 组 ($P < 0.05$)。与 Sham 组比较,IR 组和 SPC 组 ROS 含量和 MDA、TNF- α 、IL-1 β 浓度明显升高,SOD 活性和 HO-1 蛋白含量明显降低 ($P < 0.05$)。SPC 组 ROS 含量和 MDA、TNF- α 、IL-1 β 浓度明显低于 IR 组,SPC 组 SOD 活性和 HO-1 蛋白含量明显高于 IR 组 ($P < 0.05$)。**结论** 七氟醚后处理能抑制脑缺血-再灌注时诱发的小胶质细胞激活,减轻脑组织氧化应激及炎症反应,从而减轻脑缺血-再灌注损伤,发挥其脑保护作用。

【关键词】 脑缺血-再灌注;吸入麻醉;后处理;氧化应激;炎症

Effects of sevoflurane post-conditioning on oxidative stress and inflammatory reaction during rat cerebral ischemia-reperfusion ZHAO Dan, YUAN Linhui, ZHANG Jing, ZHANG Ping, YU Peng, XIAO Fan, HU Xiaoling, HU Yanhui. Department of Anesthesiology, Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang 330000, China

Corresponding author: HU Yanhui, Email: 18970048027@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of sevoflurane post-conditioning on oxidative stress and inflammatory reaction during rat cerebral ischemia-reperfusion, and to explore its cerebral protective mechanism. **Methods** Thirty-six health male Sprague-Dawley rats (aged 12-14 weeks, weighing 220-260 g) were randomly divided into 3 groups ($n=12$ each): sham control group (group Sham), cerebral ischemia-reperfusion group (group IR), sevoflurane post-conditioning group (group SPC). Cerebral ischemia-reperfusion model was established, ischemia for 30 min followed by reperfusion 24 h. Rat middle cerebral artery was not occluded in group Sham. Cerebral ischemia-reperfusion model was established in group IR. Group SPC was subjected to 2.6% sevoflurane for 15 min in the beginning of reperfusion. At the end of reperfusion, rats were cut off the head to take out the brain tissue. The expression level of Iba-1 and HO-1 proteins was measured by western blot. The levels of reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), TNF- α , IL-1 β and the activity of superoxide dismutase (SOD) were evaluated. **Results** Compared with group Sham, the expression of cerebral cortex Iba-1 protein was higher than that in groups IR and SPC ($P < 0.05$), the expression of Iba-1 protein in group SPC was lower than that in group IR ($P < 0.05$). Compared with group Sham, the contents of ROS, MDA, TNF- α and IL-1 β were increased in groups IR and SPC ($P < 0.05$), but the activity of SOD and expression of HO-1 protein were decreased ($P < 0.05$). And the contents of ROS, MDA, TNF- α and IL-1 β in group SPC were less than those in group IR, the activity of SOD and expression of HO-1 protein in group SPC were higher than those in group IR. **Conclusion** Sevoflurane post-conditioning can mitigate the microglia activation, reduce cerebral oxidative stress and inflammation, thus protect rat cerebral against ischemia reperfusion injury.

基金项目:江西省卫计委项目 (20165284)

作者单位:330000 南昌市,江西省肿瘤医院麻醉科 (赵丹、胡小玲);南昌大学第二附属医院麻醉科 (袁林辉、张静、余鹏、肖凡、胡衍辉);南昌大学第一临床医学院麻醉专业 (张平)

通信作者:胡衍辉, Email: 18970048027@163.com

【Key words】 Cerebral ischemia-reperfusion; Inhalation anesthesia; Post-conditioning; Oxidative stress; Inflammation

脑梗死是一种严重威胁人类健康的中枢神经系统疾病,其发病率、死亡率和致残率均很高。脑缺血-再灌注损伤是脑梗死的重要损伤机制之一^[1]。研究表明七氟醚后处理能够减少脑缺血-再灌注损伤,发挥重要的脑保护作用^[2]。关于七氟醚后处理脑保护作用的机制研究很多,包括凋亡、自噬、线粒体通透性转换孔等^[3,4],但尚未完全阐明。氧化应激和炎症反应是脑缺血-再灌注损伤的重要原因,已有研究表明氧化应激和炎症反应参与缺血后处理的脑保护作用机制^[5,6]。氧化应激和炎症反应是否参与七氟醚后处理的脑保护作用机制尚待进一步研究。本研究拟评价七氟醚后处理对大鼠脑缺血-再灌注损伤时氧化应激和炎症反应的影响,以探讨七氟醚后处理减轻脑缺血-再灌注损伤的机制。

材料与方法

实验材料 小动物呼吸机;麻醉气体监护仪;七氟醚;2432-AAA 型栓线;2,3,5-三苯基氯化四氮唑;BCA 蛋白测定试剂盒;三羟甲基氨基甲烷-甘氨酸 10% SDS 聚丙烯酰胺凝胶;硝酸纤维素膜;抗兔钙离子接头蛋白(Iba-1)多克隆抗体;抗兔血红素氧合酶-1(HO-1)多克隆抗体;辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 抗体;免疫印迹化学发光试剂 AB 液;Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件;活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒;IL-1 β 和 TNF- α 的 ELISA 试剂盒。

实验动物及分组 选择雄性 SD 大鼠 36 只(购自南昌大学医学院实验动物中心),12~14 周龄,体重 220~260 g。饲养于清洁级动物室,自由进食进水。采用随机数字表法分为三组:假手术组(Sham 组)、脑缺血-再灌注组(IR 组)和脑缺血再灌注+七氟醚后处理组(SPC 组),每组 12 只。

动物模型制备 IR 组和 SPC 组参照改良 LONGA 线栓法建立大鼠脑缺血-再灌注损伤模型。术前大鼠禁食 8 h,10%水合氯醛 3 ml/kg 腹腔注射麻醉,仰卧位固定,颈部正中切口,分离双侧颈总动脉、颈外动脉。在颈内动脉近端备线,远端放置动脉夹,颈总动脉分叉处切口,插入专用栓线,栓线进入颈内动脉,入颅至大脑前动脉,阻断大脑中动脉血流来源,从颈内、颈外动脉分叉处算起深度 17~20 mm,伤口以碘伏消毒,缝合皮肤。阻断大脑中动

脉血流 30 min 后将栓线抽出一部分,实行血流再灌注,剪去多余线头。术中用电热毯将大鼠体温控制在 37℃。术后所有大鼠回笼饲养。缺血期大鼠瞳孔散大,颜色苍白,且整个缺血期内维持不变;再灌注期瞳孔色即变为鲜红色,且整个再灌注期内维持不变。不出现上述反应的大鼠剔除。Sham 组除不插线栓外,其余步骤同上。所有大鼠缺血-再灌注 24 h 时,水合氯醛 100 g/L 腹腔注射并灌注肝素化生理盐水后,断头开颅取脑组织,于-80℃下保存备用。

神经行为学评分 参考 Longa 5 分制法在各组大鼠麻醉清醒后进行评分。0 分,无神经损伤症状;1 分,不能完全伸展对侧前爪;2 分,向对侧转圈;3 分,向对侧倾倒;4 分,不能自发行走,意识丧失。实验重复 6 次。

脑梗死面积的测定 每组大鼠随机各取 6 只,于再灌注 24 h 时断头开颅取脑组织,采用 1% 2,3,5-三苯基氯化四氮唑(TTC)染色检测脑梗死面积。新鲜脑组织置于-20℃冰箱中速冻 20 min,沿冠状位在脑前极与视交叉连线中点处、视交叉处、漏斗柄部、漏斗柄与后叶尾极中点处切成 5 片,厚度 2 mm/片,置于 20 g/L 的磷酸盐缓冲液,37℃避光孵育 30 min,4%多聚甲醛固定 24 h,拍照并用 Image-Pro Plus 6.0 测定每张脑片的梗死面积,并计算梗死面积百分比。实验重复 3 次。

脑组织 Iba-1 和 HO-1 蛋白含量的测定 采用 Western blot 法检测大鼠缺血-再灌注末脑组织中小胶质细胞标志物 Iba-1 和 HO-1 蛋白含量。于再灌注末取适量缺血脑组织研磨成组织匀浆,离心后取上清总蛋白溶液,用 BCA 蛋白测定试剂盒测定蛋白样品的蛋白含量,并用裂解液将其调至相同含量值。每个蛋白样品取 30 μ g 蛋白,与缓冲液充分混匀后浴热 5 min。利用三羟甲基氨基甲烷-甘氨酸 10% SDS 聚丙烯酰胺凝胶分离蛋白,电泳结束后转至硝酸纤维素膜,5%脱脂牛奶封闭 2 h,加入一抗兔抗 Iba-1 多克隆抗体(1:1 000),一抗兔抗 HO-1 多克隆抗体(1:1 000),4℃下孵育过夜。三羟甲基氨基甲烷吐温-20 洗膜缓冲液溶液漂洗 3 遍,加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗(1:2 000),摇床孵育 2 h。采用免疫印迹化学发光试剂盒显色,行化学发光反应,将聚偏二氟乙烯膜置于

发光液中,移至暗室,曝光后自动洗片机显影,定影。采用 Image J 软件测定条带灰度值,以目的条带灰度值与 β -actin 蛋白灰度值的比值反映 Iba-1 和 HO-1 蛋白含量。实验重复 3 次。

脑组织 ROS 含量、MDA 浓度和 SOD 活性的测定 取 -80°C 保存的脑组织 100 mg,放入盛有冰冷生理盐水的玻璃匀浆器中,在冰浴中充分研碎,制备组织匀浆,根据组织湿重补充生理盐水使匀浆液浓度为 10%。于 4°C 下 3 500 r/min 离心 20 min,离心半径为 10 cm,取上清,严格按测定试剂盒说明书操作。采用荧光探针 DCFH-DA 检测 ROS 含量,硫代巴比妥酸显色法检测 MDA 浓度,黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活性。具体操作步骤参照试剂盒说明书及既往文献^[7~9]。实验重复 3 次。

脑组织 TNF- α 和 IL-1 β 浓度的测定 采用 ELISA 法检测大鼠脑组织 TNF- α 和 IL-1 β 浓度。取 -80°C 保存的脑组织 100 mg,放入盛有冰冷生理盐水的玻璃匀浆器中,在冰浴中充分研碎,制备组织匀浆,根据组织湿重补充生理盐水使匀浆液浓度为 10%。于 4°C 下 3 500 r/min 离心 20 min,离心半径为 10 cm,取上清,严格按测定 ELISA 试剂盒说明书操作,反应结束后,测量 OD 450 nm 值。制作标准曲线,计算出各标本 OD 值对应的脑组织 TNF- α 和 IL-1 β 的浓度。实验重复 3 次。

统计分析 采用 Graph Pad Prism 4.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量数据方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

IR 和 SPC 组大鼠神经行为学评分、脑组织 TNF- α 和 IL-1 β 浓度明显高于 Sham 组,且 SPC 组明显低于 IR 组 ($P<0.05$) (表 1)。

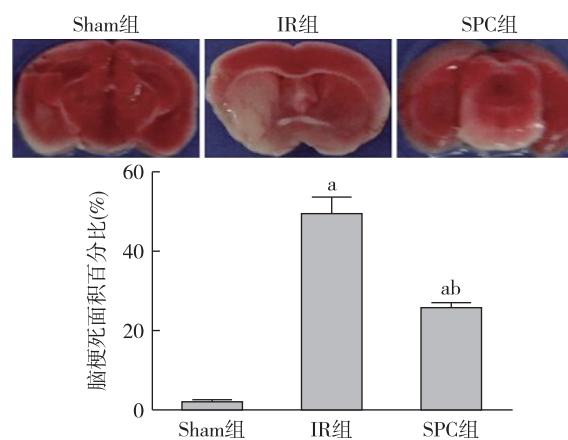
大鼠脑梗死面积百分比 Sham 组为 $(2.13\pm 0.13)\%$,IR 组为 $(49.72\pm 4.09)\%$,SPC 组为 $(26.00\pm 0.99)\%$,IR 和 SPC 组脑梗死面积百分比明显高于 Sham 组,且 SPC 组明显低于 IR 组 ($P<0.05$) (图 1)。

大鼠脑组织 Iba-1 蛋白含量 Sham 组为 (1.00 ± 0.09) ,IR 组为 (4.90 ± 0.30) ,SPC 组为 (2.87 ± 0.31) ,IR 和 SPC 组大鼠脑组织 Iba-1 蛋白含量明显高于 Sham 组,且 SPC 组明显低于 IR 组 ($P<0.05$) (图 2)。

表 1 三组大鼠神经行为学评分和脑组织 TNF- α 、IL-1 β 浓度的比较 ($\bar{x}\pm s$)

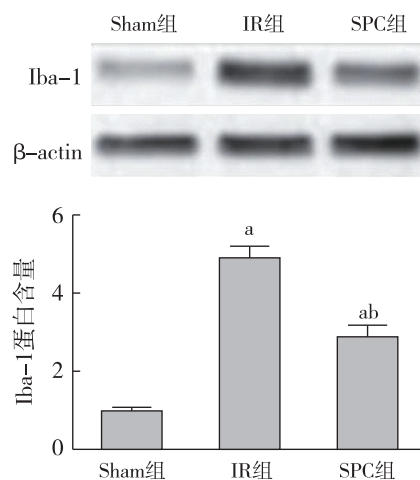
组别	只数	神经行为学评分(分)	TNF- α (pg/mg)	IL-1 β (pg/mg)
Sham 组	6	0	2.24 ± 0.07	5.22 ± 0.02
IR 组	6	3.39 ± 1.01^a	23.07 ± 2.68^a	14.02 ± 2.42^a
SPC 组	6	2.10 ± 0.41^{ab}	7.42 ± 0.73^{ab}	7.88 ± 1.15^{ab}

注:与 Sham 组比较,^a $P<0.05$;与 IR 组比较,^b $P<0.05$



注:与 Sham 组比较,^a $P<0.05$;与 IR 组比较,^b $P<0.05$

图 1 三组大鼠脑组织梗死面积百分比的比较

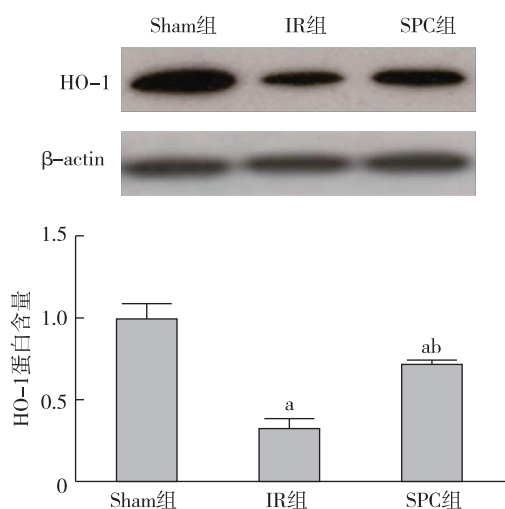


注:与 Sham 组比较,^a $P<0.05$;与 IR 组比较,^b $P<0.05$

图 2 三组大鼠脑组织 Iba-1 蛋白含量的比较

大鼠脑组织 HO-1 蛋白含量 Sham 组为 (1.00 ± 0.09) ,IR 组为 (0.33 ± 0.06) ,SPC 组为 (0.72 ± 0.03) ,IR 组和 SPC 组大鼠脑组织 HO-1 蛋白含量明显低于 Sham 组,且 SPC 组明显高于 IR 组 ($P<0.05$) (图 3)。

大鼠脑组织 ROS 含量、MDA 浓度和 SOD 活性 Sham 组分别为 (0.19 ± 0.03) U/mg、 (3.49 ± 0.03) pg/mg 和 (5.99 ± 0.92) U/mg, IR 组分别为 (2.47 ± 0.28) U/mg、 (9.91 ± 2.33) pg/mg 和 (1.82 ± 0.02) U/mg, SPC 组分别为 (1.42 ± 0.13) U/mg、 (4.92 ± 0.81) pg/mg 和 (3.89 ± 0.72) U/mg, IR 和 SPC 组大鼠脑组织 ROS 含量和 MDA 浓度明显高于、SOD 活性明显低于 Sham 组, 且 SPC 组大鼠脑组织 ROS 含量和 MDA 浓度明显低于、SOD 活性明显高于 IR 组 ($P < 0.05$) (图 4)。



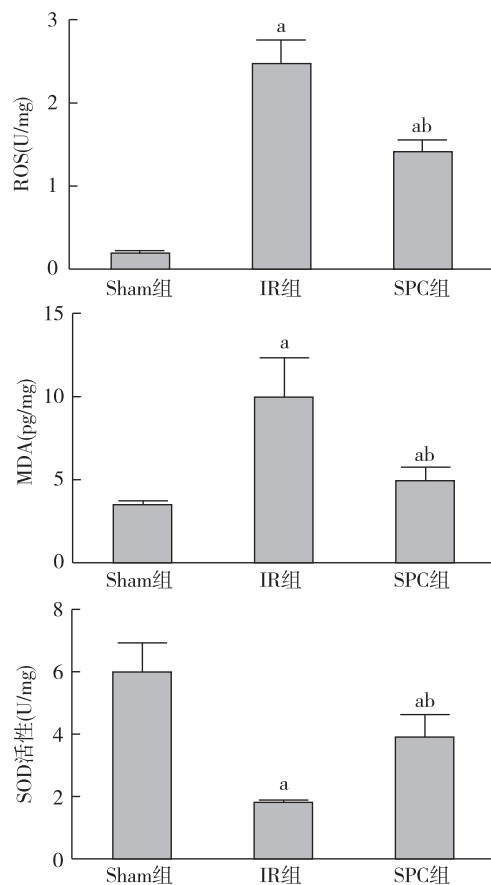
注:与 Sham 组比较,^a $P < 0.05$;与 IR 组比较,^b $P < 0.05$

图 3 三组大鼠脑组织 HO-1 蛋白含量的比较

讨 论

本研究结果显示,与 Sham 组比较,IR 组再灌注 24 h 时大鼠神经行为学评分明显升高,脑组织梗死面积百分比明显增加,提示大鼠脑缺血-再灌注损伤模型制备成功。参照预实验结果和文献 [10],选用 2.6% 七氟醚于再灌注初给予,并证明 2.6% 七氟醚能产生明确的脑保护作用。本研究于再灌注末进行神经行为学评分,并采用 1% TTC 检测脑梗死面积百分比,结果显示七氟醚后处理能够降低大鼠缺血-再灌注损伤后的神经行为学评分和脑梗死面积百分比,对大鼠脑缺血-再灌注损伤具有保护作用,这与之前的研究结果一致^[11,12]。

小胶质细胞是一种中枢先天性固有的免疫细胞,其参与了神经退行性疾病的病理过程。在正常的生理情况下,小胶质细胞是静止的,但是小胶质细胞在脑损伤等因素刺激作用下,从静止态变为激活态,释放神经毒性因子,比如 ROS、IL-6 和 TNF- α



注:与 Sham 组比较,^a $P < 0.05$;与 IR 组比较,^b $P < 0.05$

图 4 三组大鼠脑组织 ROS 含量、MDA 浓度和 SOD 活性的比较

等。研究表明,缺血-再灌注能导致小胶质细胞的激活,进而促使脑中氧化应激及炎症反应发生^[13]。本研究采用 Western blot 法检测大鼠再灌注末脑组织中小胶质细胞标志物 Iba-1 蛋白含量,结果显示于缺血-再灌注初给予七氟醚后处理,Iba-1 蛋白含量明显降低,表明七氟醚后处理能够抑制小胶质细胞激活,发挥脑缺血-再灌注损伤的保护作用。

在正常状态下,机体的氧化/抗氧化系统处于一个动态平衡中,但在一些特殊情况下如缺血缺氧等损伤,机体内自由基的产生系统和氧化防御系统会发生失衡,这是与脑缺血-再灌注损伤疾病密切相关的重要病理生理基础。很多临床研究也证明氧化应激是缺血性脑卒中的发病机制之一,脑组织的氧化应激水平与缺血性脑卒中的发生、发展及转归密切相关^[14,15]。研究表明,脑缺血-再灌注损伤常伴随着大量 ROS 的增多。MDA 作为脂质过氧化反应的终产物之一,其水平可以反映脑组织中脂质氧化的程度。与 ROS 含量一样,脑组织中 MDA 浓

度升高表明脂质过氧化作用增强。本研究中,缺血-再灌注损伤后脑组织 ROS 含量和 MDA 浓度明显升高。SOD 是氧自由基的清除剂,其活性可以反映其功能状态和抗脂质过氧化水平^[16]。本研究结果显示,于脑缺血-再灌注初给予七氟醚后处理能够明显降低 ROS 含量和 MDA 浓度,并恢复 SOD 活性。该研究结果显示,氧化应激可能是七氟醚后处理保护脑缺血-再灌注损失的机制之一。

另外,脑缺血-再灌注时,氧自由基等可通过激活炎性因子引起趋化因子释放,促进白细胞向内皮细胞移动和黏附。聚集的细胞释放氧自由基、溶蛋白酶等造成组织细胞坏死。中性粒细胞在微血管内聚集、释放炎性介质和细胞因子,又可吸引更多的中性粒细胞的聚集、浸润,加重炎症反应。大量研究表明,过度的炎症反应是缺血-再灌注损伤的重要机制之一,炎症反应在脑缺血-再灌注损伤中起着重要作用,通过对炎症反应的干预能够减轻脑缺血再灌注损伤^[17]。TNF- α 是参与机体的炎症反应和免疫反应的主要炎性因子之一,可作为评价炎症反应程度的指标。IL-1 β 由局部浸润的单核巨噬细胞和活化的星形胶质细胞等分泌,从而介导脑缺血后中性粒细胞和单核细胞的聚集和浸润。HO-1 作为一种抗炎因子在抗炎反应中有重要作用,可下调促炎介质,减少炎症细胞浸润。本研究中,IR 组 TNF- α 和 IL-1 β 浓度明显升高,HO-1 蛋白含量降低。给予七氟醚后处理可降低 TNF- α 和 IL-1 β 浓度,恢复 HO-1 蛋白表达水平。以上结果提示,七氟醚后处理可能通过抑制促炎因子,激活抗炎因子,从而发挥其对脑缺血-再灌注损伤的保护作用。

综上所述,脑缺血-再灌注损伤时,七氟醚后处理可能通过抑制小胶质细胞的激活,减轻大鼠脑组织过度的氧化应激和炎症反应,从而减轻脑缺血-再灌注损伤,发挥其脑保护作用。

参 考 文 献

- [1] Gao HJ, Liu PF, Li PW, et al. Ligustrazine monomer against cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neural Regen Res*, 2015, 10 (5): 832-840.
- [2] Zhang H, Li L, Sun Y, et al. Sevoflurane prevents stroke-induced depressive and anxiety behaviors by promoting cannabinoid receptor subtype I-dependent interaction between β -arrestin 2 and extracellular signal-regulated kinases 1/2 in the rat hippocampus. *J Neurochem*, 2016, 137 (4): 618-629.
- [3] Kim HC, Kim E, Bae JI, et al. Sevoflurane postconditioning reduces apoptosis by activating the JAK-STAT pathway after transient global cerebral ischemia in rats. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2017, 29 (1): 37-45.
- [4] Lai Z, Zhang L, Su J, et al. Sevoflurane postconditioning improves long-term learning and memory of neonatal hypoxia-ischemia brain damage rats via the PI3K/Akt-mPTP pathway. *Brain Res*, 2016, 1630 (1): 25-37.
- [5] Zhang X, Xue X, Zhao J, et al. Diosgenin attenuates the brain injury induced by transient focal cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Steroids*, 2016, 113 (16): 103-112.
- [6] Saad MA, Abdelsalam RM, Kenawy SA, et al. Ischemic preconditioning and postconditioning alleviates hippocampal tissue damage through abrogation of apoptosis modulated by oxidative stress and inflammation during transient global cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Chem Biol Interact*, 2015, 232 (5): 21-29.
- [7] Li Y, Zhang Z. Gastrodin improves cognitive dysfunction and decreases oxidative stress in vascular dementia rats induced by chronic ischemia. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (11): 14099-14109.
- [8] Chen J, Chen YH, Lv HY, et al. Effect of hyperbaric oxygen on lipid peroxidation and visual development in neonatal rats with hypoxia-ischemia brain damage. *Biomed Rep*, 2016, 5 (1): 136-140.
- [9] Fang L, Gao H, Zhang W, et al. Resveratrol alleviates nerve injury after cerebral ischemia and reperfusion in mice by inhibiting inflammation and apoptosis. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (3): 3219-3226.
- [10] Dong P, Zhao J, Zhang Y, et al. Aging causes exacerbated ischemic brain injury and failure of sevoflurane post-conditioning: role of B-cell lymphoma-2. *Neuroscience*, 2014, 275 (9): 2-11.
- [11] 王亚欣, 张彦, 孟春, 等. 七氟醚后处理对大鼠脑缺血-再灌注损伤的抗炎作用. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30 (4): 389-391.
- [12] Li B, Sun J, Lv G, et al. Sevoflurane postconditioning attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury via protein kinase B/nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 pathway activation. *Int J Dev Neurosci*, 2014, 38 (11): 79-86.
- [13] 孙小芬, 康芳, 沈玉君, 等. 磷酸肌酸后处理对大鼠脑缺血-再灌注损伤的影响. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32 (3): 268-272.
- [14] Amaro S, Llull L, Renú A, et al. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke. *Ann Neurol*, 2015, 77 (5): 775-783.
- [15] Zhang TZ, Zhou J, Jin Q, et al. Protective effects of remifentanyl preconditioning on cerebral injury during pump-assisted coronary artery bypass graft. *Genet Mol Res*, 2014, 13 (3): 7658-7665.
- [16] Shen M, Fan D, Zang Y, et al. Neuroprotective effects of methane-rich saline on experimental acute carbon monoxide toxicity. *J Neurol Sci*, 2016, 369: 361-367.
- [17] Ai J, Wan H, Shu M, et al. Guhong injection protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury via anti-inflammatory effects in rats. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(5): 610-622.

(收稿日期:2016-10-17)