doi:10.11659/jjssx.02E1019031

·基础研究·

白杨素在大鼠蛛网膜下腔出血早期脑损伤中的抗炎和抗氧化应激作用

彭 华,唐晓平,孙浩耕,杨彬彬,熊 平,张 涛,赵 龙,段军伟 (川北医学院附属医院神经外科,四川 南充 637000)

[摘 要] **目的** 探讨白杨素在大鼠蛛网膜下腔出血(SAH)早期脑损伤中的抗炎和抗氧化应激作用。**方法** 建立 SAH 大鼠模型,将 112 只大鼠随机分为 7 组,分别在不同时期给予不同剂量白杨素干预后,检测每组大鼠脑组织中细胞因子(IL-6、IL-1β、TNF-α)和氧化应激产物(MDA、SOD、ROS)水平,并检测脑组织含水量和神经功能评分。**结果** 白杨素干预可以显著降低 IL-6、IL-1β、TNF-α、MDA、ROS 水平,增加 SOD 活性,且早期干预效果优于晚期干预,高剂量白杨素效果优于低剂量组,差异具有统计学意义($P<0.05$);白杨素干预可以降低脑组织含水量,减轻水肿,差异具有统计学意义($P<0.05$);早期高剂量白杨素干预可以显著改善神经功能评分,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 蛛网膜下腔出血早期白杨素干预可以显著降低炎症和氧化应激,改善脑水肿和神经功能评分。

[关键词] 白杨素;蛛网膜下腔出血;脑损伤;炎症;氧化应激

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-02-15

Study on anti-inflammatory and anti-oxidative effects of chrysin in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats

PENG Hua, TANG Xiao-ping, SUN Hao-geng, YANG Bin-bin, XIONG Ping, ZHANG Tao, ZHAO Long, DUAN Jun-wei

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

Abstract: Objective To investigate the anti-inflammatory and anti-oxidative effects of chrysin in early brain injury after subarachnoid hemorrhage (SAH) in rats. **Methods** Established the rat model of SAH, and randomly divided 112 rats into 7 groups. The cytokines (IL-6, IL-1β, TNF-α) and oxidative stress products (MDA, ROS, SOD) levels in brain tissue of each group were detected, and the water content and neurological function scores of brain tissue were detected as well. **Results** The levels of IL-6, IL-1β, TNF-α, MDA and ROS were significantly decreased with chrysin intervention while the SOD activity was significantly increased. The effect of early intervention was better than that of late intervention ($P<0.05$), and the effect of high-dose chrysin was better than that of low-dose chrysin ($P<0.05$). The brain water content and edema were reduced by chrysin intervention ($P<0.05$). The neurological function score was significantly improved after early intervention with high-dose chrysin ($P<0.05$). **Conclusion** Early intervention with chrysin can significantly reduce inflammation and oxidative stress, and it can improve brain edema and neurological function score.

Keywords: chrysin; subarachnoid hemorrhage; brain injury; inflammation; oxidative stress

[基金项目] 南充市 2018 年市校战略合作科技项目(18SXHZ0572)

[17] 梁海群,张立根,李久臣,等. 切口内筋膜血管丛下结合锚钉治疗新鲜闭合性跟腱断裂方法的探讨[J]. 创伤外科杂志,2016,18(8):408-410. doi:10.3969/j.issn.1009-4237.2016.07.007.

[18] 孙淑红,孙臣友,唐茂林. 跟腱周围软组织血供与跟腱断裂修补术入路选择的解剖学研究[J]. 中国骨伤,2007,20(2):106-107. doi:10.3969/j.issn.1003-0034.2007.02.006.

[19] Li Q, Wang C, Huo Y, et al. Minimally invasive versus open surgery for acute Achilles tendon rupture: a systematic review of overlapping meta-analyses[J]. J Orthop Surg Res, 2016, 11(1): 65. doi: 10.1186/s13018-016-0401-2.

[20] Ma GW, Griffith TG. Percutaneous repair of acute closed ruptured Achilles tendon: a new technique[J]. Clin Orthop Relat Res, 1977(128): 247-255.

[21] Wong J, Barrass V, Maffulli N. Quantitative review of operative and nonoperative management of Achilles tendon ruptures[J]. Am J Sports Med, 2002, 30(4): 565-575. doi: 10.1177/03635465020300041701.

[22] 刘葛君,张 帆,刘俊建. 简易微创鞘内缝合术治疗跟腱断裂的临床疗效分析[J]. 足踝外科电子杂志,2018,5(4):13-19. doi:10.3969/j.issn.2095-7793.2018.04.005.

[23] 黄 崧,陈翔宇,任小宝,等. Achillon 微创跟腱吻合器治疗开放性跟腱断裂 23 例疗效观察[J]. 局解手术学杂志,2012,21(2):126-127. doi:10.3969/j.issn.1672-5042.2012.02.005.

(编辑:左艳芳)

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage,SAH)是一种由颅内动脉瘤破裂或动静脉畸形引起的出血性脑卒中疾病,尽管 SAH 的总发病率相对较低(约为每年9/100 000),但常导致严重的神经认知缺陷或死亡,尤其是 SAH 患者早期脑损伤所致的死亡率和发病率更高,而目前对 SAH 所致的早期脑损伤尚无有效的治疗方法[1-2]。因此,寻找应用于 SAH 早期脑损伤防治的新药物具有重要意义。

黄酮类化合物白杨素是一种天然的植物多酚类化合物衍生物,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡及抗肿瘤等作用,具有广泛的生物活性,是免疫病理学和物理化学损伤中的潜在预防性药物[3]。白杨素具有强效的神经保护作用,能抑制神经炎症。此外,白杨素可以改善认知能力下降并具有有效的抗淀粉样蛋白形成和神经营养作用,对抑郁症和癫痫有益[4]。但是目前尚无关于白杨素在 SAH 早期脑损伤中的抗氧化和抗炎症作用研究。本文旨在探讨有关白杨素对 SAH 所致的早期脑损伤的神经保护作用,为开发 SAH 患者早期脑损伤的防治药物提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

白杨素(购自大连美仑生物,产品编号 MB1976,纯度大于98%);脂质氧化(malondialdehyde,MDA)检测试剂盒(产品编号:S0131)、总 SOD 活性检测试剂盒(产品编号:S0101)、活性氧(reactive oxygen species,ROS)检测试剂盒(产品编号:S0121),均购自上海碧云天生物技术公司;ELISA 试剂盒:白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6,产品编号:E02I0006)、IL-1β(产品编号:E02I0010)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNFα,产品编号:E02T0008),均购自上海蓝基生物科技有限公司。

1.2 实验动物及 SAH 模型建立

SPF 级雄性 SD 大鼠 112 只,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,体质量 250 ~ 300 g,随机分为7组,每组16只。其中80只利用视交叉前池注血法构建 SAH 大鼠模型,具体步骤如下[5]:大鼠经戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,颅顶水平位固定于手术架,电热毯维持体温在(37 ± 0.5)℃。额部常规消毒铺巾,沿颅顶正中矢状线切开皮肤,钝性分离肌肉及骨膜,于冠状缝前5 mm,中线旁3 mm处钻孔。腹股沟处常规消毒铺巾,显微镜下手术解剖股动脉,1 mL注射器股动脉抽取自体不凝动脉血0.3 mL备用。手术显微镜下于钻孔处显示额极,用1 mL注射器针头小心挑破脑膜。见脑脊液流出时,将注射器针头从额极延前颅卧底蛛网膜下腔送向双耳假想连线,进入深度约10 mm,骨腊封闭骨孔后连接注射器回抽,见清亮脑脊液证实穿刺未造成脑损伤,60 s内缓慢将动脉血0.3 mL注入蛛网膜下腔。拔出注射器,封闭骨孔,缝合头皮,头低位30 min。假手术组32只注射等量0.9%氯化钠注射液,其余步骤与SAH各组相同。

1.3 白杨素干预

大鼠造模后,给予灌胃白杨素溶液进行干预,白杨素溶液配置方法:称取0.5 g白杨素,溶于1 mL二甲亚砜(dimethylsulfoxide,DMSO),生理盐水稀释至20、40、50 mg/mL,给药剂量及时间参考文献[6],具体分组见表1。

表1 动物分组及处理方式

组别	处理	干预
对照组	假手术	生理盐水
模型组	SAH 模型	生理盐水
单纯药物组	假手术	50 mg/kg 白杨素
低剂量白杨素早期干预组	SAH 模型	造模后 30 min 给予20 mg/kg白杨素
高剂量白杨素早期干预组	SAH 模型	造模后 30 min 给予40 mg/kg白杨素
低剂量白杨素晚期干预组	SAH 模型	造模后 24 h 给予 20 mg/kg 白杨素
高剂量白杨素晚期干预组	SAH 模型	造模后 24 h 给予 40 mg/kg 白杨素

1.4 炎症、氧化应激检测

大鼠造模48 h后,处死大鼠,观察脑部大体病变情况,同时收集其脑组织标本,部分新鲜标本在PBS中匀浆,通过离心(10 000 g,4 ℃)获得上清液,立即用于检测炎症(IL-6、IL-1β、TNFα)、氧化应激产物(MDA、SOD、ROS)水平。具体检测步骤参照相关试剂盒说明书进行。

1.5 神经功能学评分及脑组织含水量测定

造模48 h后,对大鼠进行SAH神经功能评分[7]。评分由2位不知晓实验分组的实验员分别完成,总分0~6分,分值越大,表示神经功能损伤越严重;具体评分标准见表2。

表2 SAH 神经功能评分标准

项目	0	1	2	得分
食欲	进食完全	部分进食	未进食	0~2
活动	活跃	部分时间活跃	无活动	0~2
运动功能	自由	行走不稳	不能行走	0~2
合计	-	-	-	0~6

大鼠进行神经系统评分之后,从各组大鼠中随机选取4只利用Elliott干湿重法进行脑组织含水量的测定,大鼠麻醉后快速断头处死,迅速去除皮质表面的软

脑膜、小脑、脑干,取全脑组织,称其湿重,随后将样品在100 ℃烘箱中烘烤至重量不再变化,测定其干重,进行脑含水量计算。计算公式:脑含水量 =[(湿重 - 干重)/湿重] × 100%。

1.6 统计学分析

采用SPSS 16.0 软件进行统计学分析,所得数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 q 检验(SNK 法),以$\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 各组大鼠细胞因子测定结果

分别检测7 个组的大鼠脑组织中的 IL-6、IL-1β、TNF-α,经分析可知,SAH 造模后,细胞因子显著升高,白杨素干预后,细胞因子均不同程度降低,相同剂量的白杨素干预结果表明,早期干预细胞因子降低更显著,而早期或晚期干预,高剂量白杨素降低细胞因子更显著,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.2 各组大鼠氧化应激产物测定结果

分别检测 7 组的大鼠脑组织中的 MDA、SOD、ROS,经分析可知,SAH 造模后 MDA、ROS 显著升高,白杨素干预后 MDA、ROS 均不同程度降低,且相同剂量的白杨素干预结果表明,早期干预 MDA、ROS 降低更显著,而相同干预时期,高剂量白杨素降低 MDA、ROS 更显著,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);SAH 造模后,SOD 显著降低,白杨素干预后 SOD 均不同程度升高,且相同剂量的白杨素干预结果表明,早期干预 SOD 升高更显著,而相同干预时期,高剂量白杨素升高 SOD 更显著,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.3 神经功能学评分及脑组织含水量测定

分别对7 组的大鼠进行神经功能学评分及脑组织含水量测定。经分析可知,SAH 造模后,大鼠神经功能学评分显著升高,白杨素干预后,大鼠神经功能学评分均不同程度降低,且相同剂量的白杨素干预结果表明,早期干预大鼠神经功能学评分降低更显著;早期干预,高剂量白杨素降低大鼠神经功能学评分更显著,而晚期干预,不同剂量组的大鼠神经功能学评分差异无统计学意义($P > 0.05$);脑组织含水量的测定结果表明,SAH 造模后脑组织含水量增加,进行白杨素干预后,脑组织含水量均呈现下降趋势,但只有早期高剂量干预后,脑组织水含量显著降低(与模型组比较),差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表3 各组大鼠细胞因子及氧化应激产物测定结果比较($\bar{x} \pm s$,ng/g)

组别	IL-6	IL-1β	TNF-α	MDA(nM/g)	SOD(U/g)	ROS(U/mg)
对照组	37.14 ± 4.21	22.13 ± 3.24	51.26 ± 5.86	19.75 ± 2.22	88.34 ± 9.64	214.51 ± 20.54
模型组	69.16 ± 7.51*	52.36 ± 4.94*	134.29 ± 11.21*	66.24 ± 5.91*	46.17 ± 5.15*	794.16 ± 70.51*
单纯药物组	35.96 ± 5.36	21.54 ± 1.67	49.67 ± 5.25	18.66 ± 2.31	90.32 ± 10.55	189.74 ± 19.17
低剂量白杨素早期干预组	55.16 ± 6.52#▲▼	40.56 ± 5.21#▲▼	81.26 ± 7.98#▲▼	36.25 ± 3.67#▲▼	68.09 ± 5.89#▲▼	462.12 ± 49.52#▲▼
高剂量白杨素早期干预组	46.23 ± 4.96▲△	31.19 ± 4.13▲△	61.29 ± 7.05▲△	26.59 ± 3.43▲△	79.74 ± 8.06▲△	319.59 ± 30.54▲△
低剂量白杨素晚期干预组	63.19 ± 6.57△▲	47.81 ± 5.16△▲	112.35 ± 10.67△▲	49.29 ± 5.34△▲	61.21 ± 7.17△▲	516.29 ± 55.57△▲
高剂量白杨素晚期干预组	58.26 ± 6.15#▲	42.58 ± 4.67#▲	98.16 ± 10.45#▲	39.31 ± 4.52#▲	69.52 ± 7.59#▲	427.57 ± 41.28#▲

*:与对照组比较,$P < 0.05$;#:与高剂量白杨素早期干预组比较,$P < 0.05$;△:与高剂量白杨素晚期干预组比较,$P < 0.05$;▲:与模型组比较,$P < 0.05$;▼:与低剂量白杨素晚期干预组比较,$P < 0.05$

表4 神经功能学评分及脑组织含水量结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	神经功能学评分(分)	脑组织含水量(%)
对照组	0.67 ± 0.23	76.17 ± 10.84
模型组	4.78 ± 1.21*	84.34 ± 9.21
单纯药物组	0.63 ± 0.27	75.84 ± 10.32
低剂量白杨素早期干预组	3.28 ± 1.16▲	80.29 ± 9.67
高剂量白杨素早期干预组	2.35 ± 0.97#▲△	77.59 ± 8.26▲
低剂量白杨素晚期干预组	4.23 ± 1.29#	82.01 ± 9.41
高剂量白杨素晚期干预组	3.71 ± 1.18▲	80.49 ± 8.97

*:与对照组比较,$P < 0.05$;#:与低剂量白杨素早期干预组比较,$P < 0.05$;△:与高剂量白杨素晚期干预组比较,$P < 0.05$;▲:与模型组比较,$P < 0.05$

3 讨论

神经炎症反应是介导 SAH 后早期脑损伤重要的致病机制,神经炎症反应以炎症细胞的激活和炎性细胞因子的增加为主。在 SAH 早期,血红蛋白的裂解产物作为抗原,可以导致炎症细胞激活、炎症介质释放和免疫分子上调,进而诱发脑组织免疫炎症反应,引起神经功能缺陷和促炎细胞因子 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 等过表达[8]。SAH 发生后,血脑屏障的破坏可能使血清细胞因子进入脑实质,血液中的炎性细胞因子就可能导致脑损伤。在血液中检测到的炎性细胞因子很可能是全身炎症的指标,有证据表明某些炎症分子的表达

在出血后 24 h 内达到峰值,其中 IL-6 在 SAH 后第 1 天就可以急剧升高[9]。有证据表明,TNF-α 对 SAH 后的神经元损伤有直接作用,阻断 TNF-α 可减少 SAH 后海马细胞凋亡,证明了 TNF-α 在 SAH 后神经损伤中促神经细胞凋亡中的作用[10]。

在本研究中,SAH 造模后大鼠脑组织中的 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 均显著升高,与文献报道一致[11]。说明 SAH 后机体发生了严重的炎症,且 SAH 后炎症与不良结局之间具有相关性,而研究已经证实,促炎细胞因子(如 TNF-α、IL-1β、IL-6)与缺血性卒中的恶化相关[12-13]。因此,SAH 后及时治疗具有重要意义,而抗炎治疗是一种有效策略。在本研究中,早期给予不同剂量的白杨素干预,SAH 模型大鼠的促炎细胞因子 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 均显著降低,其中早期干预效果显著,提示在 SAH 早期给予白杨素进行干预可以有效降低炎症因子水平;而在早期给予高剂量的白杨素可以更加显著地降低炎症因子,说明高剂量白杨素具有更好的抗炎症作用。但是本研究只设置了 2 个剂量组,进一步增加白杨素剂量是否可以既抑制炎症,又具有安全性,还有待进一步研究。本研究可以证实,在一定剂量范围内,白杨素具有免疫调节活性,具有有效的免疫保护作用并抑制先天免疫系统中的炎症,从而避免由中性粒细胞和巨噬细胞诱导的损伤并抑制免疫 - 炎症反应[14]。

除此之外,SAH 发生后,脑组织中过氧化物产生增加,抗氧化能力受损,氧化应激被激活,可进一步导致早期脑损伤。研究表明,白杨素具有 NF-κB 拮抗剂和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的激动剂的活性,可下调关键的酶如髓过氧化物酶、环氧合酶-2、诱导型一氧化氮合酶、磷脂酶 A2 和前列腺素类等[15]。在 SAH 后的早期脑损伤中,线粒体扮演着重要的角色,其可介导 ATP 合成,同时也因脑血流量突然减少而产生过多的氧化应激产物,而氧化应激产物如 MDA、ROS 等在 SAH 的早期脑损伤过程中发挥重要作用[16-17]。

氧化应激在 SAH 后早期脑损伤的发病机制中也起重要作用。研究显示,在 SAH 诱导后 24 h,通过给予自由基清除剂,可以显着改善神经功能缺损、脑水肿,同时抑制氧化应激诱导的微血管内皮细胞凋亡[18]。Han 等[19]在大鼠 SAH 后 24 h 内,给予芹菜素(一种具有强大的抗氧化和抗凋亡作用的植物黄酮)可以显着降低 ROS、MDA 水平,提高谷胱甘肽(GSH)和氧化型谷胱甘肽(GSSG)的比例,因此,芹菜素可能通过抗氧化和抗凋亡的双重活动发挥神经保护作用。因此,具有抗氧化和抗凋亡的植物黄酮是治疗 SAH 后神经功能缺损、脑水肿的潜在药物[20-21]。本研究结果表明,SAH 建模后,MDA、ROS 显著升高,而 SOD 活性则受到抑制,说明 SAH 后具有显著的氧化应激,而氧化应激和抗氧化剂的平衡可能影响 SAH 后结局。在本研究中,给予白杨素干预后,SAH 模型大鼠的氧化应激得到显著改善,说明白杨素具有很好的抗氧化活性,早期干预效果显著。与早期给予低剂量白杨素比较,早期给予高剂量的白杨素后,氧化应激得到更加显著的改善。当然,今后的研究需要探索白杨素的安全剂量范围,为白杨素在临床的应用剂量提供依据。

脑水肿是 SAH 患者及实验性 SAH 动物所共有的重要特征之一,脑水肿反应了血脑屏障等的破坏以及炎症等情况[22]。IL-1β 在局灶性脑缺血后的脑损伤中发挥重要作用,脑水肿和脑梗死都与 IL-1β 表达有关。研究证实,降低 IL-1β 的表达可以减轻脑水肿[23]。在本研究中,早期高剂量的白杨素可以显著改善 SAH 模型的脑水肿,对预防脑损伤具有很好的作用。分析原因,可能是由于早期高剂量白杨素的预防性治疗可以显著降低 IL-1β 的表达并抑制氧化应激。SAH 引起的机械、理化、炎症反应等可以通过依赖或不依赖于 caspase 途径的方式,诱导脑组织细胞的凋亡,进而导致早期脑损伤[24]。在本研究中,SAH 后,神经功能评分显著升高,表明神经功能受到损伤。在脑损伤后,早期给予白杨素干预可以显著改善神经功能评分,减轻脑损伤的程度,且剂量越高,神经功能评分降低越显著。分析原因,与白杨素的抗氧化和抗炎密切相关,白杨素可以降低炎症因子和氧化应激水平。

综上所述,在 SAH 早期给予白杨素可以有效改善细胞因子和氧化应激,预防脑损伤,说明白杨素具有抗炎和抗氧化作用,可以改善神经功能和脑水肿。但本研究只对细胞因子和氧化应激产物的表达情况进行了研究,而未涉及白杨素对预防 SAH 早期脑损伤的具体机制,也未能探讨白杨素的具体安全剂量范围,未来需要对具体的机制及安全剂量进行深入研究,为白杨素的临床应用提供理论基础。

[参考文献]

[1] Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2010, 41(8):519 - 536. doi:10.1161/STROKEAHA.110.581975.

[2] Rooij NK, Linn FH, Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 78(12):1365 -

1372. doi: 10.1136/jnnp.2007.117655.

[3] Xu D,Jin J,Yu H,et al. Chrysin inhibited tumor glycolysis and induced apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting hexokinase-2[J]. J Exp Clin Cancer Res,2017,36(1):44. doi:10.1186/s13046-017-0514-4.

[4] Nabavi SF,Braidy N,Habtemariam S,et al. Neuroprotective effects of chrysin:from chemistry to medicine[J]. Neurochem Int,2015,90:224-231. doi:10.1016/j.neuint.2015.09.006.

[5] Dong YS,Wang JL,Feng DY,et al. Protective effect of quercetin against oxidative stress and brain edema in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage[J]. Int J Med Sci,2014,11(3):282-290. doi:10.7150/ijms.7634.

[6] Kandhare AD,Shivakumar V,Rajmane A,et al. Evaluation of the neuroprotective effect of chrysin via modulation of endogenous biomarkers in a rat model of spinal cord injury[J]. J Nat Med,2014,68(3):586-603. doi:10.1007/s11418-014-0840-1.

[7] Yamaguchi M,Zhou C,Nanda A,et al. Ras protein contributes to cerebral vasospasm in a canine double-hemorrhage model[J]. Stroke,2004,35(7):1750-1755. doi:10.1161/01.STR.0000129898.68350.9f.

[8] Rabinstein AA,Lanzino G. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage:unanswered questions[J]. Neurosurg Clin N Am,2018,29(2):255-262. doi:10.1016/j.nec.2018.01.001.

[9] Ieong C,Sun H,Wang Q,et al. Glycyrrhizin suppresses the expressions of HMGB1 and ameliorates inflammative effect after acute subarachnoid hemorrhage in rat model[J]. J Clin Neurosci,2018,47:278-284. doi:10.1016/j.jocn.2017.10.034.

[10] Jiang Y,Liu DW,Han XY,et al. Neuroprotective effects of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody on apoptosis following subarachnoid hemorrhage in a rat model[J]. J Clin Neurosci,2012,19(6):866-872. doi:10.1016/j.jocn.2011.08.038.

[11] Hu HM,Li B,Wang XD,et al. Fluoxetine is neuroprotective in early brain injury via its anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in a rat experimental subarachnoid hemorrhage model[J]. Neurosci Bull,2018,34(6):951-962. doi:10.1007/s12264-018-0232-8.

[12] Zuo Y,Huang L,Enkhjargal B,et al. Activation of retinoid X receptor by bexarotene attenuates neuroinflammation via PPARgamma/SIRT6/FoxO3a pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. J Neuroinflammation,2019,16(1):47. doi:10.1186/s12974-019-1432-5.

[13] Lv SY,Wu Q,Liu JP,et al. Levels of interleukin-1beta,interleukin-18,and tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients may be predictors of early brain injury and clinical prognosis[J]. World Neurosurg,2018,111:e362-e373. doi:10.1016/j.wneu.2017.12.076.

[14] Samarghandian S,Farkhondeh T,Azimi-Nezhad M. Protective effects of chrysin against drugs and toxic agents[J]. Dose-Response,2017,15(2):155932581771178. doi:10.1177/1559325817711782.

[15] Zeinali M,Rezaee SA,Hosseinzadeh H. An overview on immunoregulatory and anti-inflammatory properties of chrysin and flavonoids substances[J]. Biomed Pharmacother,2017,92:998-1009. doi:10.1016/j.biopha.2017.06.003.

[16] Ostrowski RP,Zhang JH. Hyperbaric oxygen for cerebral vasospasm and brain injury following subarachnoid hemorrhage[J]. Transl Stroke Res,2011,2(3):316-327. doi:10.1007/s12975-011-0069-1.

[17] Duan X,Wen Z,Shen H,et al. Intracerebral hemorrhage,oxidative stress,and antioxidant therapy[J]. Oxid Med Cell Longev,2016,2016:1203285. doi:10.1155/2016/1203285.

[18] Zhang T,Wu P,Zhang JH,et al. Docosahexaenoic acid Alleviates oxidative stress-based apoptosis via improving mitochondrial dynamics in early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. Cell Mol Neurobiol,2018,38(7):1413-1423. doi:10.1007/s10571-018-0608-3.

[19] Han Y,Zhang T,Su J,et al. Apigenin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage[J]. J Clin Neurosci,2017,40:157-162. doi:10.1016/j.jocn.2017.03.003.

[20] Dou Y,Shen H,Feng D,et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 participates in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats through inhibiting autophagy and promoting oxidative stress[J]. J Neurochem,2017,142(3):478-492. doi:10.1111/jnc.14075.

[21] Yang Y,Chen S,Zhang JM. The updated role of oxidative stress in subarachnoid hemorrhage[J]. Curr Drug Deliv,2017,14(6):832-842. doi:10.2174/1567201813666161025115531.

[22] Altay O,Suzuki H,Hasegawa Y,et al. Isoflurane attenuates blood-brain barrierdisruption in ipsilateral hemisphere after subarachnoid hemorrhage in mice[J]. Stroke,2012,43(9):2513-2516. doi:10.1161/STROKEAHA.112.661728.

[23] Mitkari B,Nitzsche F,Kerkel E,et al. Human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells produce efficient localization in the brain and enhanced angiogenesis after intra-arterial delivery in rats with cerebral ischemia,but this is not translated to behavioral recovery[J]. Behav Brain Res,2014,259:50-59. doi:10.1016/j.bbr.2013.10.030.

[24] Dong YS,Wang JL,Feng DY,et al. Protective effect of quercetin against oxidative stress and brain edema in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage[J]. Int J Med Sci,2014,11(3):282-290. doi:10.7150/ijms.7634.

(编辑:刘 艺)