

伤、炎症反应以及通过调节凋亡相关蛋白表达而抑制细胞凋亡有关。

参考文献

- 1 陈光,丁晓飞,吴英良. 注射用生脉对感染性休克的影响[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(4): 304-306
- 2 赵红领,李磊,苗成. 川芎嗪对内毒素性休克大鼠脑损伤的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(9): 1708-1712
- 3 任丽薇,张宇忠,吴海燕,等. 加味生脉饮注射液防治内毒素休克大鼠脑损伤的实验研究[J]. 中国药师, 2013, 16(9): 1271-1275
- 4 杨杰,胡亚丽,郑茂东,等. 大蒜素对大鼠肾缺血再灌注氧化应激损伤保护作用的研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(2): 108-111
- 5 李辉,赵锴,王磊. 大蒜素抑制 H_2O_2 诱导的心肌细胞凋亡的实验研究[J]. 现代预防医学, 2016, 43(6): 1097-1101
- 6 李卿慧,刘亚贤. 大蒜素在心血管方面保护作用研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(10): 3-6
- 7 李钦,刘晓青,代蓉,等. 内毒素诱导大鼠感染性休克模型复制的探索[J]. 中国临床研究, 2016, 29(7): 865-868
- 8 李长天,吴国泰,王雅莉,等. 葛根素对去卵巢大鼠学习记忆能力和海马结构的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 36-38
- 9 刘瑞,高维娟,钱涛,等. 大鼠脑缺血再灌注后海马 CA1 区超微结构及 Apaf-1 表达的变化[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 832-834
- 10 Joseph B, Pandit V, Zangbar B, *et al.* Secondary brain injury in trauma patients: the effects of remote ischemic conditioning[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 78(4): 698-703
- 11 Lartigue A, Burlat B, Coutard B, *et al.* The Megavirus chilensis Cu, Zn - superoxide dismutase: the first viral structure of a typical cellular copper chaperone - independent hyperstable dimeric enzyme[J]. J Virol, 2015; 89(1): 824-832
- 12 Kwiecien S, Magierowska K, Magierowski M, *et al.* Role of sensory afferent nerves, lipid peroxidation and antioxidative enzymes in the carbon monoxide - induced gastroprotection against stress ulcerogenesis[J]. J Physiol Pharmacol, 2016, 67(5): 717-729
- 13 Saeedi Borujeni MJ, Hami J, Haghir H, *et al.* Evaluation of Bax and Bcl-2 proteins expression in the rat hippocampus due to childhood febrile seizure[J]. Iran J Child Neurol, 2016, 10(1): 53-60
- 14 朱洁,马茜,王辛,等. 肌肽对局灶性脑缺血大鼠 bcl-2, bax 表达的影响[J]. 天津医药, 2015, 43(3): 259-262
- 15 宋先红,况时祥. 脑通汤对血管性痴呆大鼠海马神经元凋亡基因 Bcl-2/Bax 及 Bcl-2/Bax 比例变化的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11): 2567-2670
- 16 Renault TT, Dejean LM, Manon S, *et al.* A brewing understanding of the regulation of Bax function by Bcl-xL and Bcl-2[J]. Mech Ageing Dev, 2016, S0047-6374(16): 30049-30045

(收稿日期:2017-08-21)

(修回日期:2017-09-08)

藏红花素对失血性休克所致器官损伤保护作用

金福强 张 炜 杨 龙 董秀娟 崔 杰 申玉超 于洪基 刘 洋 张 伟

摘 要 **目的** 研究天然抗氧化剂藏红花素(crocetin)对失血性休克(hemorrhagic shock, HS)大鼠氧化应激损伤和器官组织损伤的保护作用。**方法** 80只实验用Wistar大鼠采用数字表法随机分为假手术组(空白组)、失血性休克组(模型组)、失血性休克+生理盐水(对照组)、失血性休克+藏红花素(实验组),每组20只,采用颈动脉放血的方法制备失血性休克大鼠模型;开始复苏时静脉注射给药。记录给药前和给药24h后平均动脉压(MAP)、心率(HR)并测定血液pH值、 pO_2 和 pCO_2 ;记录给药24h后的存活率;称量并计算肺组织湿/干比重(W/D),HE染色后测定肺组织定量评估指数(IQA);测定血清中血尿素氮(BUN)、肌酐(creatinine)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)含量,测定肺组织中丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)含量,测定肝脏、肾脏、肺组织中髓过氧化物酶(MPO)活性。**结果** 给药24h后,实验组HR、pH值、 pO_2 显著升高而 pCO_2 显著降低($P<0.05$),MAP比较差异无统计学意义($P>0.05$);存活率显著升高($P<0.01$);肺组织W/D显著降低($P<0.05$)、IQA显著降低($P<0.01$);血清中BUN、Creatinine、ALT、AST、MDA含量显著降低且GSH含量显著升高($P<0.05$);肺组织MDA含量显著降低且GSH含量显著升高($P<0.05$);肝脏、肾脏、肺组织中MPO活性均显著降低($P<0.05$)。**结论** 藏红花素能够抑制HS引起的肝脏、肾脏、肺组织损伤,其作用机制可能与藏红花素能够减轻氧化应激损伤有关。

关键词 藏红花素 失血性休克 复苏 氧化应激 器官

中图分类号 R641

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.12.043

Protective Effects of Crocetin on Organ Damage in Hemorrhagic Shock Rats. Jin Fuqiang, Zhang Wei, Yang Long, *et al.* Cangzhou

作者单位:061001 沧州市中心医院(金福强、张炜、杨龙、董秀娟、崔杰、申玉超、于洪基、刘洋);河北省沧南监狱(张伟)

通讯作者:金福强,电子信箱:zhangshiqin2015@163.com

Central Hospital, Hebei 061001, China

Abstract Objective To study the protective effects of natural antioxidants crocin on oxidative stress and organ damage in hemorrhagic shock (HS) rats. **Methods** Eighty rats were randomly divided into four groups: sham (blank group), HS (model group), HS + NS (control group), HS + Crocin group (test group), $n = 20$ HS rat models were prepared by carotid artery bleeding, and the drugs were given intravenously at the beginning of resuscitation. The MAP, HR were recorded before and 24h after resuscitation. The pH, pO_2 , pCO_2 of blood were determined also. The W/D ratio of lung tissue was calculated and the IQA was calculated after HE staining. The content of BUN, ALT, AST, MDA, GSH in serum and the content of MDA, GSH were determined by ELISA. The activity of MPO in lung, renal and hepatic tissue were determined. **Results** Compared with control group, before the drugs were given, the difference of measured indexes in test group had no statistical significance ($P > 0.05$). 24h after the drugs were given, the HR, pH, pO_2 in test group were significantly increased and the pO_2 was significantly decreased ($P < 0.05$), and the difference of MAP between two group had no statistical significance ($P > 0.05$); the survival rate increased significantly ($P < 0.01$). The W/D ratio and IQA of lung tissue were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The content of BUN, Creatinine, ALT, AST, MDA in serum were significantly decreased and GSH was significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The content of MDA in lung tissue was significantly decreased and GSH was significantly increased ($P < 0.05$). The activity of MPO in lung, renal and hepatic tissue were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Crocetin can reduce HS-induced liver, kidney and lung injury, which perhaps related to its effects of inhibiting oxidative stress injury.

Key words Crocin; Hemorrhagic shock; Resuscitation; Oxidative stress; Organ

全球范围内,创伤出血是 44 岁以下人群的主要死亡原因,其中 40% 的死亡病例是由于失血性休克(hemorrhagic shock, HS)所致^[1,2],血容量和组织血流灌注快速降低所引发的低血压和低氧血症,以及继发性多器官损伤是 HS 导致创伤后死亡的主要原因^[3]。当缺血组织再次供氧且耗尽抗氧化剂、过氧化脂质和其他生物分子时将导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)过剩和蓄积,从而诱发多个组织器官生理功能受损,包括大脑、肺、肾脏和肝脏,即多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)^[4]。因此,防治 HS 器官损伤需要有效的液体复苏治疗并使用能清除 ROS 的抗氧化剂。

藏红花素(crocin)是在番红花中发现的一种水溶性化合物,具有良好的抗氧化作用^[5]。既往研究发现藏红花素对脑、心肌、骨骼肌、视网膜等组织氧化应激损伤具有一定的保护作用^[6-9]。本研究将通过建立 HS 大鼠模型并在复苏开始时静脉给予藏红花素,通过相关指标检测,旨在探讨藏红花素对 HS 后复苏时引起的氧化应激损伤和器官损伤的保护作用。

材料与方法

1. 实验动物:清洁级雄性 Wistar 大鼠(鼠龄 3 个月,体质量:350 ~ 400g)购自河北省实验动物中心,实验动物许可证号:SCXK(冀)2013-1-003。

2. 药物与试剂:藏红花素购自美国 Sigma 公司(纯度 $\geq 99.9\%$,批号:E170209b);BUN、Creatinine、ALT、AST、MDA、GSH、MPO 试剂盒购自南京建成南京建成生物工程研究所(批号:20170309、20161218、

20170402、20170413、20170124、20161128、20170114)。

3. 实验方法:(1)动物分组与失血性休克模型的制备:取 80 只实验用大鼠采用数字表法随机分为假手术组(空白组)、失血性休克组(模型组)、失血性休克 + 生理盐水(对照组)、失血性休克 + 藏红花素(实验组),各 20 只。参照 Zhao 等^[10]报道的实验方法制备血性休克大鼠模型:腹腔注射戊巴比妥钠(50mg/kg)实施麻醉,置大鼠于 37℃ 恒温加热垫上,剥离右侧颈动脉并置聚乙烯导管放血,以约 1ml/min 的速率,30min 内完成放血 12 ~ 15ml/kg(约占总体积的 20% ~ 25%);假手术组只剥离颈动脉但不置管,随后给予 6% 羟乙基淀粉溶液进行复苏,并于复苏开始时静脉给予藏红花素(60mg/kg)或生理盐水进行治疗。(2)指标检测:监测并记录给药前和给药 24h 后平均动脉压(MAP)、心率(HR)值;24h 后心脏穿刺取血并测定血液 pH 值、 pO_2 、 pCO_2 ;离心(1500r/min, 10min)去血清并通过生化分析仪测定血清中 BUN、Creatinine、ALT、AST 含量,通过 ELISA 试剂盒测定血清中 MDA、GSH 含量和 MPO 活性;开胸取肺组织,取 1/3 右肺,称重为湿重(W),然后置于 80℃ 烤箱恒温烘烤 48h 后称重为干重(D),然后计算肺组织 W/D;取 1/3 右肺置于 10% 甲醛进行固定,进行石蜡包埋后进行切片、脱蜡水化后进行 HE 染色,倒置光学显微镜进行观察,定量评估指数(IQA)是指在 10 个视野中的受伤肺泡与总肺泡的比例;取 1/3 右肺并开腹取肝脏、肾脏,冲洗干净后加入适量冷生理盐水制备浓度为 10% 的组织匀浆液,离心(3000r/min, 10min)后取上清液,按照 ELISA 试剂盒操作方法测定肺、肝脏、

肾脏组织中 MPO 活性。

4. 统计学方法:运用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,采用 $LSD - t$ 检验行两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 藏红花素对 HS 大鼠存活率的影响:用生理盐水或藏红花素治疗的假手术组大鼠中没有死亡记录,没有经过藏红花素治疗的 HS 大鼠,病死率较高,20 只大鼠中只有 4 只在 24h 后存活,而经藏红花素治疗则大幅度提高了 HS 大鼠的存活率,20 只大鼠中有 12 只在 24h 后存活,详见表 1。

表 1 各组大鼠存活数量比较 ($n = 20$)

组别	给药前	给药 24h 后
空白组	20	20
模型组	19	5
对照组	18	4
实验组	19	12 *

与对照组比较, * $P < 0.05$

2. 藏红花素对 HS 大鼠 MAP、HR 及血液 pH 值、 pO_2 、 pCO_2 的影响:给药前,各组大鼠各监测指标间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);给药 24h 后,与对照组比较,实验组 HR、pH、 pO_2 显著升高而 pCO_2 显著降低 ($P < 0.05$)。与 MAP 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 各组大鼠 MAP、HR 及血液 pH 值、 pO_2 、 pCO_2 ($n = 20$)

组别	时间	MAP (mmHg)	HR (次/分)	pH 值	pO_2 (Torr)	pCO_2 (Torr)
空白组	给药前	117.67 ± 4.12	287.08 ± 10.11	7.41 ± 0.02	75.62 ± 5.18	39.51 ± 3.46
	给药 24h 后	115.61 ± 5.08	285.94 ± 10.30	7.42 ± 0.02	76.09 ± 5.25	39.04 ± 3.32
模型组	给药前	119.21 ± 3.94	282.14 ± 8.82	7.40 ± 0.04	75.79 ± 5.03	39.68 ± 3.72
	给药 24h 后	81.27 ± 3.14	204.62 ± 10.13	7.23 ± 0.03	82.92 ± 5.36	28.35 ± 3.20
对照组	给药前	116.84 ± 4.05	284.64 ± 9.75	7.41 ± 0.03	75.85 ± 5.24	40.28 ± 4.24
	给药 24h 后	82.97 ± 3.11 *	210.82 ± 9.13 *	7.27 ± 0.03 **	84.70 ± 5.38 **	28.76 ± 3.13 **
实验组	给药前	122.30 ± 5.82	287.24 ± 10.85	7.43 ± 0.03	76.43 ± 5.46	39.88 ± 3.92
	给药 24h 后	85.17 ± 10.46 **	233.06 ± 12.13 * Δ	7.34 ± 0.03 * Δ	79.61 ± 5.25 Δ	29.73 ± 3.28 **

与给药前比较, * $P < 0.05$;与空白组比较, # $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

3. 藏红花素对 HS 大鼠肺组织损伤的影响:本研究采用 W/D 和 IQA 两个参数,评估藏红花素对 HS 大鼠肺组织损伤的作用。如图 1 所示,与空白组比较,模型组大鼠 W/D 比值、IQA 升高 ($P < 0.05$),而

实验组 W/D 比值、IQA 较对照组明显降低 ($P < 0.05$),但接受藏红花素治疗的 HS 大鼠 W/D 比值、IQA 仍明显高于假手术组 ($P < 0.05$)。

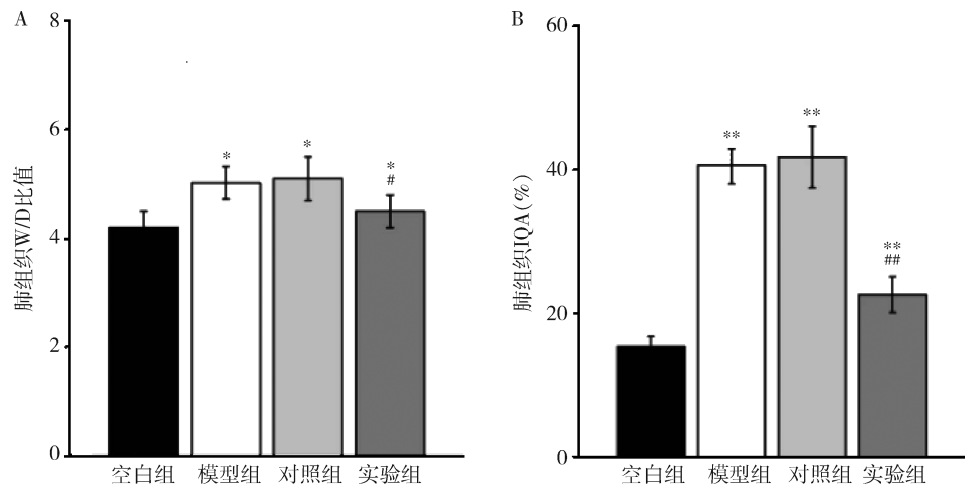


图 1 藏红花素对 HS 大鼠肺组织损伤的影响

A. 各组大鼠肺组织 W/D 比值;B. 各组大鼠肺组织 IQA;与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与对照组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

4. 藏红花素对 HS 大鼠肾脏和肝脏组织损伤的影响:本实验研究通过测定血清中 BUN、Creatinine、AST、ALT 指标评估藏红花素对 HS 大鼠肾脏和肝脏组织损伤的保护作用。结果如图 2 所示,与空白组比

较,模型组大鼠 BUN、Creatinine、AST、ALT 普遍升高 ($P < 0.05$);实验组 BUN、Creatinine、AST、ALT 较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。

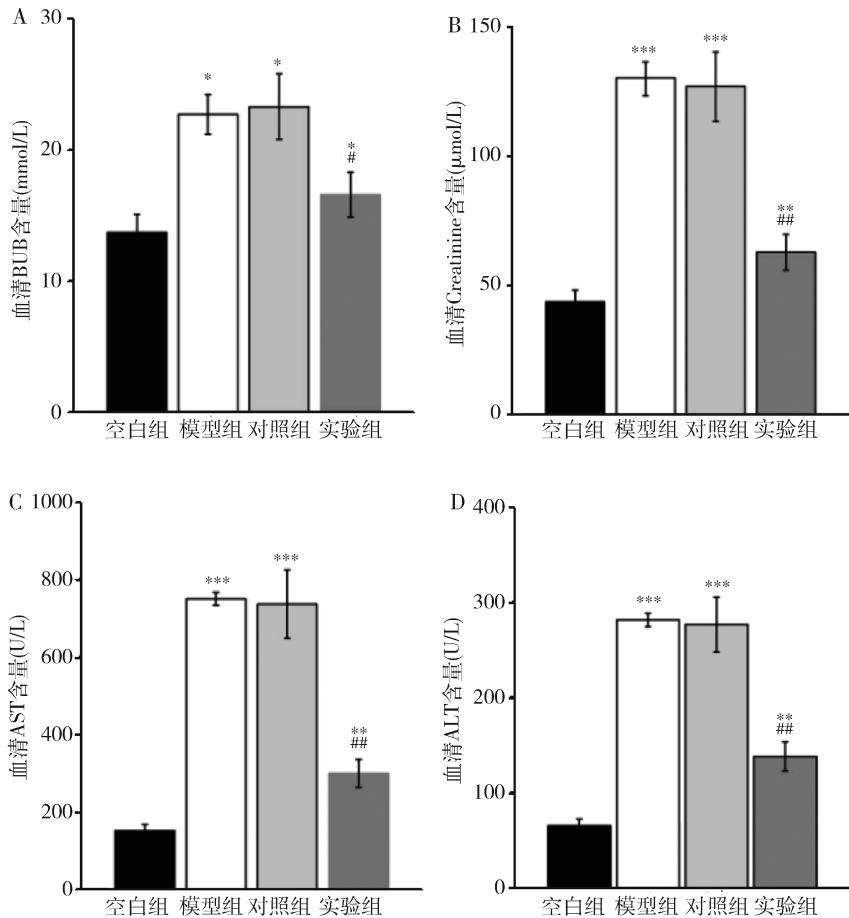


图 2 藏红花素对 HS 大鼠肾脏和肝脏损伤的影响

A. 各组大鼠血清 BUN 含量;B. 各组大鼠血清 Creatinine 含量;C. 各组大鼠血清 AST 含量;D. 各组大鼠血清 ALT 含量;与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.000$;与对照组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$

5. 藏红花素对 HS 大鼠氧化应激的影响:血清和组织中 MDA 和 GSH 含量水平是普遍公认的的氧化应激生物学标志物。结果如图 3 所示,与空白组比较,对照组大鼠血清中和肺组织中 MDA 含量显著升高且 GSH 含量显著降低 ($P < 0.05$);实验组血清中和肺组织中 MDA 含量较对照组显著降低且 GSH 含量显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

6. 藏红花素 HS 大鼠器官组织 MPO 活性的影响:本实验通过测定肺、肾脏、肝脏组织 MPO 活性以评估藏红花素对 HS 所引发的这些器官损伤的保护作用。结果如图 4 所示,与空白组比较,对照组大鼠肺组织、肾脏、肝脏 MPO 活性均显著升高 ($P < 0.01$);实验组肺组织、肾脏、肝脏 MPO 活性较对照组

显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

讨 论

随着失血性休克 (hemorrhagic shock, HS) 病理机制研究的深入,发现 HS 后复苏过程中伴发氧化应激损伤,而抑制氧化应激损伤能够起到缓解 HS 诱发多器官损伤的作用^[11,12]。到目前,多种抗氧化剂进行了 HS 后复苏过程抗氧化研究,其中天然抗氧化剂引起了特别的关注^[13~15]。藏红花素 (crocin) 是一种具有强大抗氧化作用的天然抗氧化剂,既往研究证实藏红花素对脑组织和视网膜缺血再灌注损伤具有一定的保护作用^[8]。然而,藏红花素是否可以在 HS 后复苏期间保护肺、肾脏和肝脏组织之前并未见报道。本研究结果显示,给予藏红花素治疗能够显著提高 HS

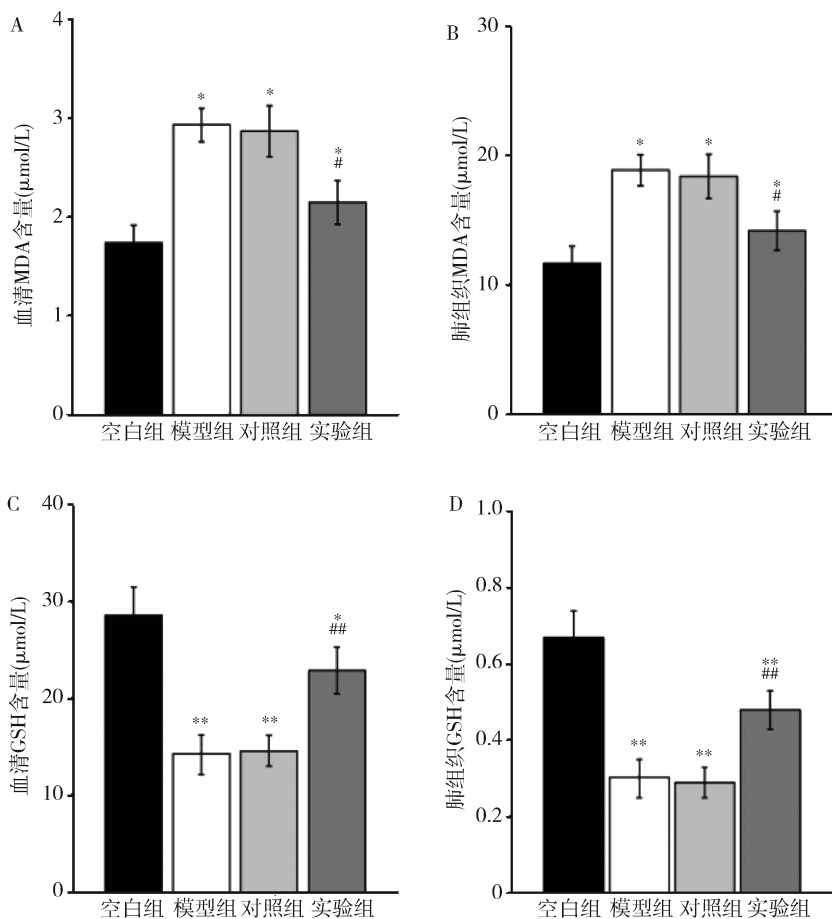


图3 藏红花素对HS大鼠氧化应激损伤的影响

A. 各组大鼠血清中MDA含量; B. 各组大鼠肺组织中MDA含量; C. 各组大鼠血清中GSH含量; D. 各组大鼠肺组织中GSH含量; 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

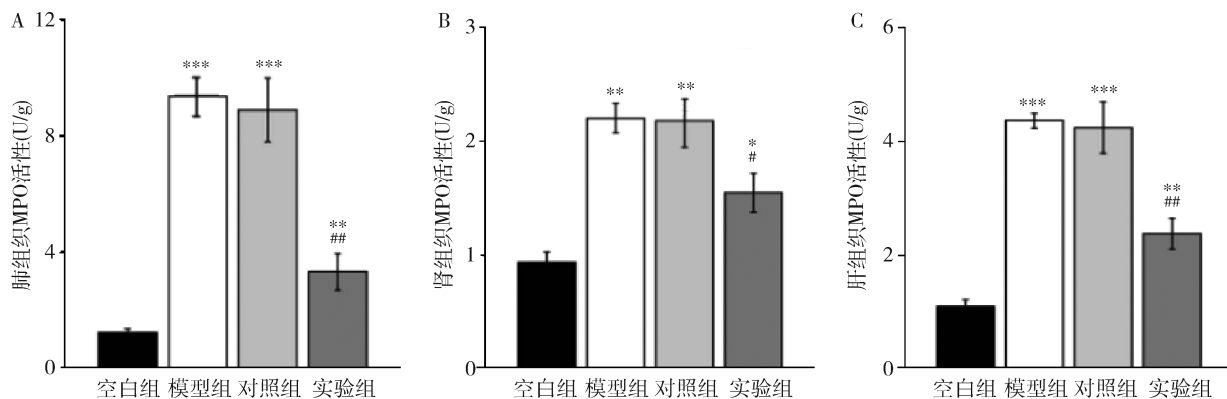


图4 藏红花素HS大鼠器官组织MPO活性的影响

A. 各组大鼠肺组织MPO活性; B. 各组大鼠肾脏组织MPO活性; C. 各组大鼠肝组织MPO活性; 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.000$; 与对照组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

大鼠存活率,提高HR,升高 pO_2 并降低 pCO_2 ,提高血液pH,提示藏红花素对HS大鼠具有一定的保护作用;HS大鼠接受藏红花素治疗后血清和肺组织水平MDA含量降低和GSH含量升高,证实藏红花素对

HS后复苏期间氧化应激具有抑制作用;给予藏红花素治疗后肺、肾脏、肝脏中MPO水平降低,证实HS所致器官损伤得到了缓解。该研究结果与Salahshoor等^[16]研究报道一致,即藏红花素对氧化应激敏感器

官具有保护作用。

此外,因为肺组织缺血耐受性较低,是缺血时最容易受损的器官之一^[17,18],因此本实验特别关注肺组织 MDA 含量和 GSH 含量。既往研究发现,现有的多数抗氧化剂对减轻肺部氧化应激损伤缺乏有效性^[19,20],而本研究结果显示经藏红花素治疗能够降低肺组织 MDA 含量并提高 GSH 含量,提示藏红花素对 HS 大鼠肺组织氧化应激损伤具有保护作用。

综上所述,藏红花素能够在 HS 后复苏所致的多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)发挥保护作用。目前,通过低氧复苏和新型复苏液以达到减少复苏过程中 ROS 产生的方案已经非常成熟,但是这些措施对 MOP 的保护作用是有限的。本实验研究结果显示,藏红花素能够有效地保护器官免受复苏期间的氧化损伤并显著提高 HS 大鼠存活率。既往冯冬梅等^[21]和李颖等^[22]研究发现,炎症反应在 HS 诱导多器官损伤过程中发挥着重要作用,而藏红花素也具有一定的炎症抑制作用,因此藏红花素也可能减轻复苏后过多的炎症反应,此可以协同发挥保护作用^[23~25]。将来有必要进一步研究藏红花素对炎症反应的调控机制,以充分了解藏红花素对 HS 诱导 MOF 的保护作用的机制。

参考文献

- Curry N, Hopewell S, Dorée C, *et al.* The acute management of trauma hemorrhage: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Crit Care, 2011, 15(2): 92-102
- 韩加裕,张思泉,周可幸,等. 限制性液体复苏治疗 34 例创伤失血性休克患者的临床分析[J]. 中华全科医学, 2016, 14(11): 1841-1843
- Alam HB, Rhee P. New developments in fluid resuscitation[J]. Surg Clin North Am, 2007, 87(1):55-72
- Dewar D, Moore FA, Moore EE, *et al.* Postinjury multiple organ failure[J]. Injury, 2009, 40(9): 912-918
- Elsherbiny NM, Salama MF, Said E, *et al.* Crocin protects against doxorubicin - induced myocardial toxicity in rats through down - regulation of inflammatory and apoptic pathways[J]. Chem Biol Interact, 2016, 247: 39-48
- 霍军丽,甄海宁,刘卫平,等. 藏红花素对小鼠创伤性脑损伤保护作用的研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(10): 1892-1894
- 吴扬,潘瑞蓉,王玉琴. 藏红花素对大鼠缺氧心肌的保护作用及其机制研究[J]. 中国循环杂志, 2011, 26(1): 61-64
- Oruc S, Gönül Y, Tunay K, *et al.* The antioxidant and antiapoptotic effects of crocin pretreatment on global cerebral ischemiareperfusion injury induced by four vessels occlusion in rats[J]. Life Sci, 2016, 154: 79-86

- Zhao L, Wang B, You G. Effects of different resuscitation fluids on the rheologic behavior of red blood cells, bloodviscosity and plasma viscosity in experimental hemorrhagic shock [J]. Resuscitation, 2009, 80(2): 253-258
- 潘瑞蓉,吴扬,耿鹏,等. 藏红花素对大鼠心肌细胞缺氧损伤的保护作用[J]. 江苏大学学报:医学版, 2011, 21(2): 131-134
- 黄静. 限制性液体复苏对产科失血性休克患者血清中炎症介质及氧化应急水平的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(20): 2947-2949
- 刘海,赵剑秋,彭晓静,等. 内毒素亲和吸附剂对失血性休克大鼠 NO、SOD 及 MDA 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1563-1565
- Qian C, Ren Y, Xia Y. Sodium tanshinone II A sulfonate attenuates hemorrhagic shock - induced organ damages by nuclear factor - kappa B pathway[J]. J Surg Res, 2017, 209: 145-152
- 孟祥熙,刘先奇,方涛,等. 丙酮酸钠林格液减轻失血性休克大鼠脂质过氧化损伤及多脏器功能损害的研究[J]. 感染、炎症、修复, 2014, 15(2): 70-75
- 柯少凡,刘凤,朱状辉. 白藜芦醇通过保护线粒体和减少氧化应激改善失血性休克大鼠肠损伤[J]. 中南大学学报:医学版, 2014, 39(12): 1259-1265
- Salahshoor MR, Khazaei M, Jalili C, *et al.* Crocin improves damage induced by nicotine on a number of reproductive parameters in male mice[J]. Int J Fertil Steril, 2016, 10: 71-78
- 邓红,高静,廖林,等. 七氟烷预处理对大鼠肺缺血再灌注损伤肺组织细胞自噬水平的影响[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(20): 2264-2268
- 杨晓刚,孙宏志,朱庆华,等. TNF- α 拮抗剂对大鼠缺血再灌注肺组织中致炎性细胞因子及 HIF-1 α 表达的影响[J]. 天津医药, 2013, 41(2): 148-151
- Wu BG, Peng TC, Tsai PS, *et al.* High - lipidenteral nutrition could partially mitigate inflammation but not lung injury in hemorrhagic shock rats[J]. J Surg Res, 2013 184: 997-1005
- Nandra KK, Collino M, Rogazzo M, *et al.* Pharmacological preconditioning with erythropoietin attenuates the organ injury anddysfunction induced in a rat model of hemorrhagic shock[J]. Dis Model Mech, 2013, 6: 701-709
- 冯冬梅,赵自刚,牛春雨,等. 炎症反应在重症休克后多器官损伤中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 4119-4121
- 李颖,邱晓东. 失血性休克后复苏液体所致炎症损伤的研究进展[J]. 东南大学学报:医学版, 2014, 33(1): 115-119
- 吕明锐,王倩然,杨升东,等. 藏红花及其组分抑制炎症因子表达的研究进展[J]. 重庆医学, 2017, 46(13): 1850-1853
- 郭斌,范钦华,王莉,等. 藏红花素对糖基化终产物诱导视网膜微血管内皮细胞凋亡的影响[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(11): 1141-1145
- 王立,潘海鸥,钱海峰,等. 栀子中京尼平苷及藏红花素的神经保护作用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(12): 2564-2570

(收稿日期:2018-01-17)

(修回日期:2018-01-22)