

高脂血症对脑缺血大鼠血管调节因子的影响

张振强, 宋军营, 贾亚泉, 刘学芳, 王丛笑, 吕欢欢

(河南中医学院科技处, 河南省郑州市 450046)

[关键词] 高脂血症; 脑缺血; 血管性血友病因子; 血管内皮细胞; 血管调节因子

[摘要] **目的** 比较高脂血症条件下复合脑缺血大鼠模型在缺血不同时间血管内皮细胞功能及血管调节因子的变化特点, 分析高脂因素对脑缺血性损伤的影响。**方法** 实验动物随机分为正常组、高脂血症组、假手术组、高脂假手术组、单纯脑缺血组、复合脑缺血组, 高脂饲料喂养大鼠, 制备高脂血症大鼠模型线栓法建立大鼠大脑中动脉缺血模型(MCAO)。分别在缺血 3 天、7 天取材, 用酶联免疫法(ELISA)检测血清中血管性血友病因子(vWF)、一氧化氮(NO)、内皮素 1(ET-1)、6-酮-前列腺 F1a(6-keto-FGF1 α) (前列环素 PGI $_2$ 的代谢产物)、血栓素 B $_2$ (TXB $_2$) (血栓素 TXA $_2$ 的代谢物) 的含量。**结果** 与相应假手术组相比较, 复合脑缺血组和单纯脑缺血组中 vWF 和 TXB $_2$ 因子在脑缺血模型各时间点血清含量呈增多趋势; vWF 在单纯脑缺血 7 天和复合脑缺血 3 天血清含量均增多, 具有统计学意义($P < 0.05$); 而 ET-1 的含量无明显变化($P > 0.05$); TXB $_2$ 单纯脑缺血 3 天和 7 天血清含量均增多, 具有统计学意义($P < 0.05$), 而在复合脑缺血的血清中含量无明显变化($P > 0.05$); NO、6-keto-FGF1 α 在缺血 3 天、7 天血清含量均高于相应的假手术组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。复合脑缺血组与单纯脑缺血组间比较, vWF 复合脑缺血组在缺血 3 天、7 天血清含量均增多($P < 0.05$); ET-1 的含量无显著性变化($P > 0.05$); TXB $_2$ 复合脑缺血组血清含量减少, 缺血 3 天、7 天含量均明显增加($P < 0.05$); NO、6-keto-FGF1 α 复合脑缺血组在缺血 3 天、7 天血清含量均减少, 但在缺血 3 天组间比较无明显变化($P > 0.05$), 缺血 7 天组间明显增加($P < 0.05$)。**结论** 高脂血症条件下, 血管调节因子在缺血不同时期既有累积现象, 又有特异性的表达, 可能在脑缺血恢复期有助于损伤的修复。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effect of Hyperlipidemia on the Blood Vessel Regulating Factors of Rat Model with Cerebral Ischemia

ZHANG Zhen-Qiang, SONG Jun-Ying, JIA Ya-Quan, LIU Xue-Fang, WANG Cong-Xiao, and LV Huan-Huan

(Department of Science and Technology, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046, China)

[KEY WORDS] Hyperlipidemia; Cerebral Ischemia; Von Willebrand Factor; Vascular Endothelial Cells; Blood Vessel Regulating Factors

[ABSTRACT] **Aim** To study the change characteristics of vascular endothelial cell function and blood vessels regulating factor in different time of cerebral ischemia of rat model under the condition of hyperlipidemia, and analyse the effect of the factors of hyperlipidemia on vascular endothelial cells and blood vessel regulating factors. **Methods** Experimental rats were divided into normal control, normal sham operation group, day 3, day 7 after normal ischemia and hyperlipid, sham operation group, day 3, day 7 after ischemia with hyperlipidemia. High fat diets can successfully induce hyperlipidemia model. The ischemic model was established with line embolism to block the middle cerebral artery occlusion (MCAO). The content of von Willebrand factor, NO, ET-1, 6-keto-FGF1 α and TXB $_2$ in serum were detected by ELISA. **Results** Compared with normal control and sham operation group, the content of vWF, and TXB $_2$ in serum were increased at different time points of cerebral ischemia model. vWF was increased in day 7 after normal cerebral is-

[收稿日期] 2013-06-05

[基金项目] 河南省基础与前沿技术研究基金(122300410026), 河南省教育厅自然科学基金(12A36001)

[作者简介] 张振强, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中西医结合防治脑病基础研究, E-mail 为 zhang_zhenqiang@126.com。宋军营, 博士, 讲师, 研究方向为神经退行性疾病老年性痴呆病的研究。贾亚泉, 硕士, 助理实验师, 研究方向为心血管与免疫药理研究。

chemia and in day 3 in hyperlipidemia concurrent cerebral ischemia group, with statistical significance ($P < 0.05$). And the content of ET-1 had no significant difference among groups and interclass ($P > 0.05$). TXB2 was also increased with statistical significance in day 3 and day 7 of simple cerebral ischemia ($P < 0.05$), but had no obvious change in hyperlipidemia concurrent cerebral ischemia ($P > 0.05$). NO and 6-keto-FGF1 α were also increased with significant difference in day 3 and day 7 of cerebral ischemia groups ($P < 0.05$). Compared with simple cerebral ischemia group, in hyperlipidemia concurrent cerebral ischemia group, vWF were increased in day 3 and in 7 days with significant difference ($P < 0.05$), ET-1 had no significant change ($P > 0.05$). However, TXB2 was decreased between day 3 and day 7 after ischemia with significant difference ($P < 0.05$). NO and 6-keto-FGF1 α were also decreased, there was significant difference in day 7 ($P < 0.05$), but not in day 3 after ischemia ($P > 0.05$).

Conclusion Under the condition of hyperlipidemia, blood vessels regulating factors have not only accumulated phenomenon, but also specific expression in the difference of cerebral ischemia period, which are contributed to the recovery of the lesion in recovery phase.

高脂血症通过损伤血管内皮细胞诱发动脉硬化,损伤的内皮细胞通过释放炎症因子、血管调节因子、血小板趋化因子等生物活性物质,参与炎症反应、动脉硬化形成及血流调节等病理生理过程^[1-4]。急性脑缺血可引起微血管结构变化,缺血1~2小时内,脑微血管初级屏障功能丧失,血管细胞外基质成分逐渐丢失,层粘连蛋白、IV型胶原和纤粘连蛋白明显减少,从而破坏基底层的次级屏障功能。而基底膜完整性丧失后,阻断内皮细胞与基底膜细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的连接,导致内皮细胞水肿、死亡,微血管结构进一步被破坏^[5]。血管内皮细胞损伤可促进炎症细胞浸润及炎症因子进一步释放,形成炎症的放大和正反馈;可形成微血管内血栓形成缺血性脑血管病的发生;能够诱导细胞因子的产生,如血小板活化因子、前列环素(prostacyclin, PGI₂)、血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)、凝血酶等。其中TXA₂具有趋化性,可导致血小板黏附于血管内皮细胞^[6]。

高脂血症从发病机制的特点来看,一方面已经发生了脑组织的相对缺血缺氧及炎症反应,另一方面引起血管损伤并激活血管内皮细胞。这些特征与急性脑缺血的主要病理过程相似,但是,目前还不清楚缺血前脑部的特异性病理改变已有哪些?是否已经激活了相应的脑部保护机制而出现“预处理”(pretreatment)或“预适应”(preconditioning)效果?本文以高脂血症复合脑缺血大鼠模型为研究对象,围绕神经-血管单元的主要组成单位,以内皮细胞损伤为切入点,观察高脂血症复合脑缺血的大鼠模型血清中vWF、NO、ET-1、6-keto-FGF1 α 、TXB2水平的变化,探讨脑微血管损伤的机制,寻找新的治疗靶点及为临床研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物及试剂

健康雄性SPF级Wistar大鼠,体重280~300g,

购买于北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证编号为:SCXK(京)2007-0001,质量合格证号:0243109。

实验所使用的试剂血脂四项试剂盒、vWF试剂盒、NO试剂盒、ET-1试剂盒、6-keto-FGF1 α 试剂盒和TXB2试剂盒均购买于美国R&D Systems公司。

1.2 制备高脂血症大鼠模型

高脂血症组大鼠每天以高脂饲料(质量组成成分:3.5%胆固醇、10%猪油、0.2%丙硫氧嘧啶、0.5%胆酸钠、5%白糖、80.8%基础饲料)喂养^[1],正常组以清洁级正常饲料喂养,4周后检测血脂指标。与正常组比较,高脂血症组血脂指标具有明显区别,则说明模型制备成功,否则继续饲养。

1.3 实验动物分组

实验动物随机分为正常组、高脂血症组、假手术组、高脂假手术组、单纯脑缺血组(3天和7天)、复合脑缺血组(高脂缺血3天和7天)。其中对照组与假手术组每组10只,模型组设两个时间组,分别为脑缺血手术后3天(单纯和复合)和7天(单纯和复合),每个时间点15只动物(按预实验死亡率25%计,保证造模成功后取材的动物数)。

1.4 检测血脂四项

高脂血症造模成功后断尾取血约0.5~1 mL,检测血脂四项。血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)含量,用全自动生化分析仪进行检测。

1.5 脑缺血模型制备

高脂血症模型制备成功后,将正常组与高脂血症组根据Longa^[7]报道的线栓法建立大鼠局灶性脑缺血再灌注模型加以改进,以10%水合氯醛溶液(0.30 mL/100 g)腹腔注射麻醉。麻醉后将大鼠仰位固定,颈部正中切口,暴露左侧颈动脉三角,逐层

分离组织,依次分离左侧颈总动脉(CCA)、颈外动脉(ECA)、颈内动脉(ICA)。分离 ECA 的分支甲状腺动脉,并电刀凝闭;分离颈外与颈内动脉之间的枕动脉,电刀凝闭。结扎游离 ECA 主干,分离 ICA 主干至翼静脉(PPA),用无损动脉夹分别夹闭 CCA、ICA 和 PPA,用虹膜剪在 ECA 残端剪一楔形小口,由此插入钓鱼线(直径约 0.25 mm,头端加热呈直径约 0.3 mm 的圆球形),轻推钓鱼线使之由颈外动脉通过分叉部进入颈内动脉,至大脑中动脉的起点,插入深度约 18~22 mm,阻断大脑中动脉的血液供应,缝合颈部切口。假手术组手术过程与模型组相同,分离出左侧颈总动脉及颈外动脉,颈内动脉,但仅结扎颈外动脉。

1.6 行为功能的观察与评分

于造模大鼠苏醒后和取材前分别进行神经功能评分。评分标准参照 Longa 的 5 级评分方法评定动物的神经系统功能。0 级:无体征;1 级:动物左侧前肢不能完全伸展;2 级:左前肢瘫痪,出现追尾现象;3 级:肢体瘫痪,不能站立;4 级:动物昏迷,无自主性活动。评分为 1 级到 3 级的动物为造模成功,入组,于相应时间点再次评分后取材。计算方法:以各组动物造模苏醒时、取材前两次评分进行组间比较。

表 1. 血清中血脂四项含量($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Table 1. The content of TC, TG, HDLC, LDLC in serum ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

分 组	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)
正常组	1.99 ± 0.06	0.80 ± 0.07	0.72 ± 0.02	1.70 ± 0.01
高脂血症组	2.60 ± 0.14 ^a	4.50 ± 0.05 ^b	0.80 ± 0.05	2.90 ± 0.02 ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常组比较。

2.2 各组造模苏醒后和相应时间点取材前的神经功能评分的差异

对各模型组造模苏醒后及 3 天、7 天取材前评分进行比较,各组间差异无显著性($P > 0.05$);复合脑缺血组与单纯脑缺血组在造模苏醒后和 3 天、7 天取材前评分差值比较,3 天时组间差异无显著性($P > 0.05$),而 7 天时组间比差值明显增高($P < 0.05$;表 2)。

2.3 内皮细胞功能障碍标志物 vWF 因子的表达情况

与正常组及假手术组比,单纯脑缺血组血清中 vWF 因子的含量都增加,尤其 7 天时增加更明显($P < 0.05$),高脂血症组、高脂假手术组和复合脑缺

1.7 血清采集

模型制备成功后,每组各取动物 5 只,以 10% 水合氯醛(0.30 mL/100 g)腹腔注射麻醉,背位固定于鼠板上,腹主动取血 5 mL,静置 30 min,以 3000 r/min 离心 15 min,取上清液, -20℃ 冰箱冷冻,备用。

1.8 酶联免疫吸附法检测

血清中 vWF、NO、ET-1、6-keto-FGF1 α 和 TXB2 的含量,依照 ELISA 试剂盒说明书步骤进行,加样、洗涤,加酶标抗体,进行显色、比色等。在酶标仪上以空白对照孔调零,测定各孔 A 值。根据所绘标准曲线计算各待测标本含量。

1.9 统计方法

采用 GraphPad 4.0 数据分析软件对所有实验数据进行统计处理。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两因素方差分析法比较组间差异,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清中 TC、TG、HDLC 和 LDLC 的含量

与正常组比,高脂血症组血清中 TC、TG 和 LDLC 含量都明显增高($P < 0.05$),HDLC 没明显变化($P > 0.05$;表 1)。

血组血清中 vWF 因子的含量都明显增加,复合脑缺血 3 天时 vWF 因子的含量最高($P < 0.05$);与单纯脑缺血组比,高脂血症组、高脂假手术组和复合脑缺血组血清中 vWF 因子的含量都增加,但是复合脑缺血组中的增加较明显($P < 0.05$);与高脂血症组及高脂假手术组比,复合脑缺血组 3 天时血清中 vWF 因子的含量增加($P < 0.05$;表 3)。

2.4 血管调节因子 NO、ET-1、6-keto-FGF1 α 、TXB2 的表达情况

NO 在伴有脑缺血模型各时间点均呈高表达,与对照组、高脂血症组及相应假手术组比,单纯脑缺血组 7 天时血清中 NO 含量明显增加($P < 0.05$),复合脑缺血 7 天时也明显增加,但无统计学意义

($P > 0.05$);与单纯脑缺血组比,复合脑缺血组3天无明显变化($P > 0.05$),7天时表达下降($P <$

0.05)。ET-1在伴有脑缺血模型各时间点均无明显增加($P > 0.05$)。

表 2. 各组造模苏醒后及取材前相应时间点的神经功能评分的差异($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 2. The neurological function score difference in the corresponding time points between waking up after building model and before drawing materials($\bar{x} \pm s, n=5$)

分 组	造模苏醒后评分	取材前评分	差值
假手术组	0	0	0
单纯脑缺血 3 天组	2.00 ± 0.17	1.83 ± 0.11	0.16 ± 0.11
单纯脑缺血 7 天组	1.92 ± 0.15	1.67 ± 0.14	0.25 ± 0.13
高脂假手术组	0	0	0
复合脑缺血 3 天组	2.00 ± 0.17	1.58 ± 0.15	0.41 ± 0.15
复合脑缺血 7 天组	2.08 ± 0.19	1.42 ± 0.15	0.67 ± 0.14 ^a

a 为 $P < 0.05$,与单纯脑缺血组相比。

表 3. 血清中 vWF 因子的含量($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 3. The content of vWF in serum ($\bar{x} \pm s, n=5$)

分 组	vWF (ng/L)
正常组	3815.75 ± 55.25
假手术组	3881.25 ± 228.86
单纯脑缺血 3 天组	4266.50 ± 246.66
单纯脑缺血 7 天组	4606.00 ± 215.89 ^a
高脂血症组	5298.75 ± 747.20 ^a
高脂假手术组	5588.75 ± 412.84 ^a
复合脑缺血 3 天组	7513.75 ± 704.43 ^{abc}
复合脑缺血 7 天组	5878.75 ± 399.96 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$,与正常组及假手术组相比;b 为 $P < 0.05$,与单纯脑缺血组相比;c 为 $P < 0.05$,与高脂血症组及高脂假手术组相比。

与对照组及相应假手术组相比,6-keto-FGF1 α 在单纯脑缺血组呈高表达,差异有统计学意义($P < 0.05$),复合脑缺血组没有明显变化($P > 0.05$),而高脂血症组却明显降低($P < 0.05$)。

TXB₂在伴有脑缺血模型各时间点均高表达,与相应假手术组比较,单纯脑缺血组、高脂血症组及高脂假手术组和复合脑缺血组血清中TXB₂的含量明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与单纯脑缺血组比较,复合脑缺血组的表达稍有下降。与高脂血症及相应假手术组相比,复合脑缺血组血清中TXB₂的含量升高(表4)。

表 4. 血清中 NO、ET-1、6-keto-FGF1 α 、TXB₂ 的含量($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 4. The content of NO, ET-1, 6-keto-FGF1 α and TXB₂ in serum($\bar{x} \pm s, n=5$)

分 组	NO ($\mu\text{mol/L}$)	ET-1 (ng/L)	6-keto-FGF1 α (ng/L)	TXB ₂ (ng/L)
正常组	9.26 ± 0.45	59.42 ± 6.20	53.59 ± 4.10	45.03 ± 5.76
假手术组	9.42 ± 1.29	61.90 ± 1.90	56.52 ± 5.83	47.41 ± 9.93
单纯脑缺血 3 天组	9.85 ± 0.50	65.29 ± 15.89	80.45 ± 19.57 ^a	82.41 ± 35.62 ^a
单纯脑缺血 7 天组	13.81 ± 5.86 ^a	69.34 ± 19.34	78.33 ± 19.33 ^a	93.09 ± 15.29 ^a
高脂血症组	7.97 ± 0.89	63.22 ± 21.90	30.05 ± 8.55 ^{ab}	69.31 ± 10.01 ^{ab}
高脂假手术组	8.48 ± 1.50	60.74 ± 11.38	34.59 ± 6.69 ^{ab}	71.21 ± 18.92 ^{ab}
复合脑缺血 3 天组	9.61 ± 0.97	69.17 ± 11.94	53.59 ± 17.72 ^{bc}	72.09 ± 10.99 ^{abc}
复合脑缺血 7 天组	10.48 ± 3.44	59.92 ± 12.49	51.16 ± 13.53 ^{bc}	81.03 ± 16.31 ^{abc}

a 为 $P < 0.05$,与正常组及假手术组相比;b 为 $P < 0.05$,与单纯脑缺血组相比;c 为 $P < 0.05$,与高脂血症组及高脂假手术组相比。

3 讨论

我们之前的研究发现高脂血症病理条件能够刺激大鼠脑组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达的升高和新生血管的形成也有报道纤维蛋白刺激大鼠脑血管内皮细胞,能够刺激 VEGF 的合成和分泌,进而促进新生血管的生成^[8]。脑缺血后血管新生主要是血管内皮细胞增殖、迁移、分化、细胞外基质降解,管腔形成和毛细血管生成等。高脂血症病理条件下缺血损伤对血管调节因子有什么影响?目前鲜有报道。

高血脂能够导致内皮细胞损伤和血管舒张功能障碍,血管内皮细胞分泌的 NO 和 ET-1 能够反映血管内皮功能的状况,而血管内皮功能障碍能够引起 NO、ET-1、PGI₂、TXB₂ 等血管调节因子的变化,进而引起动脉粥样硬化和缺血性脑损伤^[9]。有研究发现 NO 分子参与很多功能失调的疾病的发病生理过程,尤其是在血流和炎症方面起着关键作用,因此,NO 在脑中风的缺血中起着非常关键的作用^[10-11]。ET-1 是存在于多种脑细胞中的神经蛋白,具有血管收缩作用,参与调节脑内血流量和血压的过程^[12]。用 ET-1 作用于大鼠海马,能够导致脑缺血、急性痉挛和癫痫的发作,而且外源性注射 ET-1 能够造脑缺血模型^[13]。NO/ET 两者共同维持血管张力,调节血管内皮功能。PGI₂ 和 TX-A₂ 参与了脑缺血后的反应。PGI₂ 在脑缺血时能够调节小的血管舒张和收缩,是一个潜在的血小板聚集和白细胞血管舒张因子的抑制因子^[14]。其表达对于血栓的形成有关键作用,如在血管性中风中起重要作用。PGI₂ 是为了应答脑缺血后 TX-A₂ 增加的代偿性产物,因此,PGI₂/TX-A₂ 的比率的增加能够保护脑免于缺血损伤^[15]。鉴于 PGI₂ 和 TX-A₂ 生物半衰期甚短,常用其代谢物 6-keto-FGF1 α 、TXB₂ 间接反映其变化。

我们前期研究发现,与对照组相比,高脂血症模型组 NO、6-keto-FGF1 α 的表达降低并有统计学意义, TXB₂ 明显增高,这些结果表明高脂血症模型可能通过血管内皮细胞功能失衡,减少 NO、PGI₂ 的分泌,使 ET-1 相对升高,激活血小板颗粒,释放 TX-A₂, 诱发动脉硬化的形成^[3]。而本实验结果显示,脑缺血后各组 NO、6-keto-FGF1 α 和 TXB₂ 表达均增高,但与单纯脑缺血组相比,复合脑缺血组 6-keto-FGF1 α 和 TXB₂ 含量在缺血 3 天及 7 天显著降低; NO 含量在缺血 7 天明显降低; ET-1 变化各组比较无差异; TXB₂ 在单纯脑缺血组 3 天、7 日均高于其

假手术组,而在复合脑缺血组 3 天、7 天与假手术组比较差异无显著性。以上结果说明,脑缺血后血管调节因子表达的增加,启动了血管新生或缺血后补救机制,导致血管调节因子表达急剧增多,阻止或降低缺血引起的损伤,有利于缺血后神经功能的修复,进而延长存活时间^[16]。高脂血症的发病过程,可能产生了相对缺血缺氧状态,可能启动了脑缺血的保护机制,因此,与单纯脑缺血相比,在此基础性病变条件下的脑缺血的血清中 NO、ET-1 和 PGI₂/TX-A₂ 表达量下降,可能有利于脑缺血损伤的恢复,说明复合脑缺血模型在血管调节方面的具有特异性,其确切机制及生物学意义尚需进一步研究。

正常情况下, vWF 在血管内皮细胞中可有少量表达。vWF 因子是血管内皮细胞功能障碍的标志性物质,血管受损,其表达增高。vWF 与动脉粥样硬化的关系的研究较为清楚,但其在脑缺血性中风中的作用研究还非常有限^[17-18]。近些年的研究表明: vWF 是关键的参与缺血性脑中风的因素,当脑组织发生缺血时, vWF 表达明显增加,可引起白细胞尤其是中性核粒细胞和单核细胞在缺血区的聚集和浸润,加重脑损伤^[17]。也有研究证明,在缺血恢复期, vWF 通过促使血管生成对脑组织起修复作用。我们的实验结果显示:单纯脑缺血组与相应假手术组组内比较,7 天时明显增加,复合脑缺血组与相应假手术组组内比较,3 天时的含量最高;复合脑缺血组比单纯脑缺血组的表达增高很多。这提示了在高脂血症病理条件下,细胞功能受损更严重。而复合脑缺血 7 天比 3 天的受损程度较轻,说明脑缺血后期高脂血症对于血管内皮功能的恢复有一定的影响。

高脂血症可诱发上述因子(NO, ET-1, 6-keto-FGF1 α , TXB₂, vWF)的高表达,脑缺血也可引起上述因子的高表达,理论上复合脑缺血模型中的上述因子应该累积表达,但本实验结果显示,复合脑缺血组中的上述因子在缺血不同时间点既有累积表达,又有特异性变化。结合病理学实验结果,推测缺血 3 天主要引起炎症损伤,缺血 7 天参与损伤修复过程。但其确切机制尚需进一步实验验证。

[参考文献]

- [1] 张振强, 贾亚泉, 宋军营, 等. 高脂血症合并脑缺血对模型大鼠炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 183-187.
- [2] 蒋海河, 刘一, 林国强, 等. 高脂血症大鼠血浆 vWF, PAI-1 和 t-PA 变化及意义[J]. 中南大学学报(医学

- 版), 2008, 33(5): 415-420.
- [3] 张振强, 王丛笑, 贾亚泉, 等. 高脂血症对模型大鼠血管内皮细胞及血管调节因子的影响[J]. 河南大学学报(医学版), 2013, 32(2): 122-124.
- [4] 张晋岳. 脂可清胶囊对高脂血症患者血液炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6): 333-335.
- [5] 涂悦, 马铁柱, 吴绘. 基质金属蛋白酶与脑缺血研究进展[J]. 医学综述, 2006, 12(1): 55-57.
- [6] 孙慧, 吴永全, 严松彪. 脂联素与血管内皮细胞功能障碍的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(11): 952-956.
- [7] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [8] 薛峰, 张苏明. 纤维蛋白对大鼠脑血管内皮生长因子表达的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2007, 34(6): 500-503.
- [9] Olmez I and Ozyurt H. Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease[J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(2): 208-212.
- [10] Terpolilli NA, Moskowitz MA and Plesnila N. Nitric oxide; considerations for the treatment of ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(7): 1332-346.
- [11] Terpolilli NA, Kim SW, Thal SC, et al. Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles [J]. *Circ Res*, 2012, 110(5): 727-738.
- [12] Gobel H, Ihling C, Dentz J, et al. Increased tissue endothelin-1-like immunoreactivity in the internal mammary artery of patients with diabetes or hypercholesterolemia modulates the graft flow in the peri-operative period [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998, 14(4): 367-372.
- [13] Konopkova R, Vilagi I, Borbely S, et al. Effect of endothelin-1 on the excitability of rat cortical and hippocampal slices in vitro [J]. *Physiol Res*, 2012, 61(2): 215-219.
- [14] Yuhki K, Kojima F, Kashiwagi H, et al. Roles of prostanooids in the pathogenesis of cardiovascular diseases: Novel insights from knockout mouse studies [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 129(2): 195-205.
- [15] Catella-Lawson F. Vascular biology of thrombosis: platelet-vessel wall interactions and aspirin effects [J]. *Neurology*, 2001, 57(5 suppl 2): S5-7.
- [16] 付振强, 张博爱, 贾延劼. 缺血后处理脑保护研究发展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(2): 128-131.
- [17] De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, et al. von Willebrand factor; an emerging target in stroke therapy [J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 599-606.
- [18] Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(6): 1186-193.

(此文编辑 李小玲)