

· 综述 ·

# 缺血或感染导致少突胶质前体细胞的死亡通路 及对通路相关环节的阻断研究进展

何亚芳 综述, 陈惠金 审校

(上海交通大学医学院附属新华医院, 上海市儿科医学研究所, 上海 200092)

[中图分类号] R748 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)04-0569-04

早产儿脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)是早产儿医学问题中最为棘手的难题之一。目前诠释PVL的发病机制有缺血和感染两大学说。研究显示,缺血抑或感染因素所导致PVL的最终病理改变,均为位于脑室周围白质的少突胶质前体细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPC)的受损和死亡,致使脑白质内髓鞘不能形成,临床上显现脑瘫和智能落后等后遗症<sup>[1]</sup>。迄今对早产儿PVL尚无有效的防治办法,对导致OPC的死亡通路进行阻断研究,对有效防治PVL应具有重要意义。本文就缺血和感染导致OPC的死亡通路,以及对死亡通路相关环节的阻断研究进展进行综述。

## 1 缺血或感染导致OPC死亡通路的研究进展

### 1.1 缺血因素导致OPC的死亡通路

#### 1.1.1 早产儿好发缺血性PVL的血管解剖基础

早产儿脑室周围的血管发育不全,是早产儿好发PVL的解剖基础。研究显示,早产儿脑白质血流量的安全界限极窄,其脑白质的血流量每100g,低于5.0 mL/min 仅为皮质和灰质血流量的25%,显著低于维持成人脑生存的最低阈值每100g 10 mL/min (正常成人约为每100g 50 mL/min)<sup>[2]</sup>。应用胶体注射放射显影技术,可清晰显示早产儿的脑室周围系大脑前、中、后动脉的终末供血区域。在胎龄24~28周左右,主要来源于大脑中动脉的长、短穿支远端发育不全,长、短穿支较少汇合,致使脑室周围成为脑血流分布最少的部位,一旦全身血压降低,脑室周围最易遭受缺血性损伤,从而导致早产儿PVL的发生。其中局部PVL与重度缺血有关,引起OPC

的急性缺血性死亡,导致脑室周围白质软化和囊腔形成。弥漫性PVL则多与轻度缺血有关,引起OPC的慢性凋亡性死亡,导致脑室周围白质容积减少,髓鞘形成受损<sup>[3]</sup>。

1.1.2 早产儿好发缺血性PVL的生理因素 正常新生儿和成人的脑血管具有自动调节功能,随着脑灌注压的增高或降低,脑血管随之收缩或扩张,使脑组织的正常血供得以维持。早产儿脑血管自动调节功能的发育尚不完善,当全身血压降低、低碳酸血症以及心肺疾患时,容易引起被动压力性脑循环,即脑循环随着全身血压的变化而增高或降低,导致脑室周围白质进一步缺血以及OPC的缺血坏死。

1.1.3 OPC的兴奋毒损伤 谷氨酸受体介导的神经兴奋毒损伤,是诠释发育中的脑白质缺血缺氧性损伤的主要理论之一,由于谷氨酸受体(glutamate receptor, GluRs)为主的兴奋性递质受体的过度活化,而导致神经细胞的死亡。少突胶质细胞表达的GluRs主要是AMPA( $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑)/KA(红藻氨酸盐)受体。缺血缺氧时可引发AMPA/KA受体过度激活,使受体的Ca<sup>2+</sup>通道开放,引发大量Ca<sup>2+</sup>内流,加重突触后细胞内的Ca<sup>2+</sup>超载,从而诱导一系列钙依赖的磷脂酶、蛋白酶及核酸内切酶等的激活,导致神经元变性坏死。23~32周早产儿的脑白质OPC中以AMPA/KA-GluRs为主,是23~32周早产儿好发PVL的原因之一<sup>[4]</sup>。

1.1.4 氧自由基致OPC损伤 OPC富含铁蛋白和转铁蛋白。脑缺血缺氧时,可促使铁蛋白和转铁蛋白释放铁,游离铁通过Fenton反应和Haber-Weiss反应,产生大量氧自由基,而OPC对氧自由基高度敏感,在氧自由基的直接攻击下,引发OPC的脂质

[收稿日期]2007-11-20; [修回日期]2007-12-28

[基金项目]国家自然科学基金项目(30672246)

[作者简介]何亚芳,女,硕士研究生。主攻方向:新生儿颅内病变。

过氧化,导致 OPC 的受损和死亡。正常情况下还原型谷胱甘肽在氧自由基的清除中起关键作用;过氧化物则由谷胱甘肽过氧化物酶清除。与成熟少突胶质细胞、星型胶质细胞及神经元相比,OPC 内还原型谷胱甘肽和谷胱甘肽过氧化物酶的发育尚不完善,活性低,缺乏抵御氧自由基攻击的能力,因而容易导致氧化应激损伤。

## 1.2 感染因素导致 OPC 的死亡通路

### 1.2.1 小胶质细胞的激活在感染性 OPC 死亡通路中的关键作用

小胶质细胞(microglia, MG)是中枢神经系统长住的巨噬样细胞,在中枢神经系统的免疫反应中发挥核心作用。正常状态下脑内 MG 处于静止状态,不发挥任何作用。在感染因素如细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等的刺激下, MG 被迅速激活。活化的 MG 可诱导蛋白酶的激活,释放促炎性反应分子,并促使生成活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)。研究显示<sup>[5]</sup>,因感染因素诱导小胶质细胞的激活,促使 ROS 和 RNS 的大量生成,是导致 OPC 死亡的关键原因。ROS 包括超氧阴离子( $O_2^-$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )以及羟自由基( $HO^-$ )等。RNS 包括一氧化氮(NO)、二氧化氮( $NO_2$ )等。其中超氧阴离子( $O_2^-$ )和一氧化氮(NO)分别是最重要的活性氧和活性氮。

### 1.2.2 诱生型一氧化氮合酶和 NADPH 氧化酶是 NO 和 $O_2^-$ 的主要来源

NO 和  $O_2^-$  的生成,依赖两个关键酶“诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)”和“NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NAO)”的催化<sup>[6]</sup>。NOS 是合成 NO 的关键酶,其活性可间接反应 NO 的生成量。有三种类型的 NOS 同功酶,分别为神经元型(nNOS)、内皮型(eNOS)及诱生型(iNOS)。其中 nNOS 和 eNOS 是钙依赖酶,在正常情况下均有表达。iNOS 则为唯一不依赖钙激活的 NOS 同功酶,仅在炎症因素的诱导下激活,可持久缓慢的产生大量的 NO,是病理条件下 NO 的主要来源。MG 中的 NAO 是一种静止酶,由两个位于细胞膜的亚单位 gp91<sup>phox</sup> 和 p22<sup>phox</sup> 以及两个位于细胞质的亚单位 p47<sup>phox</sup> 和 p67<sup>phox</sup> 所组成。当 MG 被激活后,位于细胞质的 p47<sup>phox</sup> 和 p67<sup>phox</sup> 转移到细胞膜上,和细胞膜上的 gp91<sup>phox</sup> 和 p22<sup>phox</sup> 结合,形成活性的酶复合物,进而催化活性氧和过氧化物的生成。在上述两个关键酶 iNOS 和 NAO 的催化下,致使 NO 和  $O_2^-$  大量生成。

### 1.2.3 过氧亚硝酸盐是导致 OPC 死亡的主要毒性因子

NO 和  $O_2^-$  的生成增加,两者的反应产物过

氧亚硝酸盐(peroxynitrite, ONOO<sup>-</sup>)也随之增加,而 ONOO<sup>-</sup> 被认为是导致 OPC 死亡的主要毒性因子<sup>[7,8]</sup>。研究发现,ONOO<sup>-</sup> 是一种脂溶性物质,可穿过 MG 细胞膜,到达并损伤 MG 周围的神经靶细胞。ONOO<sup>-</sup> 的半衰期很短,其存在时间在 pH 7.4 的环境中仅 1.9 s,因而 ONOO<sup>-</sup> 只能到达和损伤 MG 附近区域的靶细胞。Xie 等<sup>[8]</sup>应用末端脱氧核糖转移酶介导的生物素 UTP 缺口末端标记法(TUNEL),在 LPS 诱导的体外培养 OPC 中观察到有 DNA 碎片。因而推断由 ONOO<sup>-</sup> 导致的细胞损伤,可能是通过降解靶细胞的 DNA 来完成的。也有研究发现<sup>[9]</sup>,在 ONOO<sup>-</sup> 诱导神经靶细胞凋亡的试验中,观察到有聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[Poly(ADP-ribose) polymerase, EC 2.4.2.30, PARP]的升高。PARP 是一种 DNA 损伤修复蛋白,在 DNA 损伤时可引起表达增多和活性增加。推测可能是 ONOO<sup>-</sup> 的毒性作用,引起 DNA 的降解,从而导致 PARP 的表达增加。但对 ONOO<sup>-</sup> 导致神经靶细胞 DNA 降解的具体机制尚待进一步研究。

## 2 导致 OPC 死亡通路相关环节的阻断研究进展

### 2.1 AMPA/KA 受体拮抗剂 - NBQX 和托吡酯

谷氨酸介导 OPC 的损伤机制包括受体依赖和非受体依赖两种,其中非受体依赖机制与细胞外谷氨酸的浓度有关。Deng 等<sup>[10]</sup>报道高浓度的谷氨酸可引起氧化损伤,低浓度的谷氨酸则可引起兴奋毒性损伤。应用物理的易化扩散和谷氨酸清除系统,可减少细胞外蓄积的谷氨酸浓度,从而减轻谷氨酸介导 OPC 的非受体依赖的损伤程度。

谷氨酸介导 OPC 的受体依赖损伤机制,则主要通过谷氨酸作用于 AMPA 受体,促使  $Ca^{2+}$  向细胞内流,从而导致 OPC 的兴奋毒损伤。研究证实 NBQX 是 AMPA/KA 受体的拮抗剂, NBQX 与 AMPA/KA 受体的结合,可阻断或减少 AMPA/KA 介导的  $Ca^{2+}$  内流,从而减轻 OPC 的兴奋毒损伤。从药理机制上, AMPA/KA 受体拮抗剂对今后用于临床治疗 PVL 应有潜在的应用前景,但目前尚无安全用于临床的相应拮抗剂的报道。虽然动物试验证实 NBQX 对 OPC 有一定的兴奋毒性保护作用,但由于其对肾脏的毒性反应以及其他副作用,限制了 NBQX 在临床的应用。

托吡酯(topiramate, TPM, 妥泰)是一种已应用于成人和儿童的抗癫痫药。研究证实,托吡酯对选择性缺血缺氧性脑白质损伤有保护效果,并能减轻运动神

经元的缺失。进一步研究发现,托吡酯可降低钙内流及红藻酸盐诱导的电流,减少 AMPA/KA 受体介导的细胞死亡,发挥着与 AMPA/KA 受体拮抗剂—NBQX 类似的作用。研究亦证实保护剂量的托吡酯对体内外正常 OL 的成熟和分化均无明显影响<sup>[4]</sup>。因此托吡酯在临床治疗 PVL 可能较 NBQX 有更潜在的应用前景。对托吡酯的脑保护效果尚待进一步研究。今后如有望用于早产儿 PVL 治疗之前,需要多中心临床研究来进一步验证其之安全性及确切疗效。

## 2.2 iNOS 抑制剂—1400W 和 ONO-1714

iNOS 是病理条件下 NO 生成的主要来源,NO 和  $O_2^-$  的反应产物 ONOO<sup>-</sup> 是导致 OPC 死亡的主要毒性因子。理论上抑制 iNOS 的活性,可以减少 NO 以及 ONOO<sup>-</sup> 毒性因子的生成量。1400W 为 N-[3-(氨甲基)苯甲基]乙脒,是一种高度选择性的高效能 iNOS 抑制剂,可在体内与 iNOS 选择性缓慢的紧密结合。在大鼠内毒素引起的血管损伤实验中显示,1400W 抑制 iNOS 的作用较抑制 eNOS 的作用要强 200~5 000 倍,是迄今为止选择性和抑制效能最强的 iNOS 抑制剂。在抑制 iNOS 的同时,1400W 还具有微血管系统损伤的选择性保护作用。用 1400W 和 LPS/IFN- $\gamma$  对 OL 进行共培养,结果显示,应用 1400W 组的存活 OPC 较未用 1400W 对照组显著增加<sup>[11]</sup>。Jafarian-Tehrani 等<sup>[12]</sup> 研究显示,于大鼠脑外伤 18 h 后应用 1400W 20mg/kg,其脑梗死面积在用药 72 h 后减少 64%。虽然试验研究显示 1400W 有显著的脑损伤保护效果,但目前尚未见该药用于临床试验的报道,其安全性以及今后在临床应用的可行性,尚有待进一步的研究探索。

ONO-1714 也是一种高效 iNOS 抑制剂,其对人类 iNOS 抑制的选择性较 eNOS 强 10 倍,其抑制效率分别是 N-甲基-L-精氨酸(L-NMMA)和 AG 的 450 倍和 2 000 倍。Meguro 等<sup>[13]</sup> 用 ONO-1714 治疗猪肝缺血再灌注损伤实验显示:ONO-1714 0.05 mg/kg 可明显提高猪肝细胞存活率(从 54% 提高到 100%),且治疗组血中 NOX 水平于 ONO-1714 治疗后 1,1.5,2,3 和 6 h 各时间点均较对照组明显降低。但试验显示<sup>[14]</sup>,ONO-1714 对血脑屏障的渗透性较差,药物须经鞘内注射才能在脑内发挥较好的疗效。目前该药仅用于动物试验。

## 2.3 NAO 抑制剂—DPI

如前所述,NAO 是  $O_2^-$  生成的主要来源,NO 和  $O_2^-$  的反应产物 ONOO<sup>-</sup> 是导致 OPC 死亡的主要毒性因子。理论上抑制 NAO 的活性,可以减少  $O_2^-$  以及 ONOO<sup>-</sup> 毒性因子的生成量。二亚苯基碘鎓

(diphenyleneiodium, DPI) 是非选择性的 NAO 抑制剂,主要通过游离基机理参与反应。NAO 犹如一个氧化还原活性中心,DPI 可从 NAO 中获取电子而形成根基,根基再与 NAO 形成共价的苯醚化合物,从而直接抑制 NAO 的活性,阻止 ROS 的生成。Li 等<sup>[7]</sup> 实验证实,DPI 可完全阻断 LPS 诱导的活性 NAO 对 OPC 的毒性作用。Riganti 等<sup>[15]</sup> 注意到,DPI 除了抑制 NAO 的活性外,同时也抑制细胞的氧化还原代谢,抑制细胞磷酸戊糖代谢途径和三羧酸循环,产生氧化应激。目前 DPI 仅用于动物实验,对 DPI 的确切疗效尚有待进一步研究证实。

## 2.4 ROS 清除剂—超氧化物歧化酶

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD) 是生物体内重要的自由基清除剂,对于保护机体免受自由基损伤起了重要作用,其活性的高低反映了机体对氧自由基的清除能力。SOD 催化  $O_2^-$  生成  $O_2$  和  $H_2O_2$ ,后者由谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶清除。机体内源性的 SOD 是控制  $O_2^-$  水平的关键因素,炎症条件下  $O_2^-$  生成量超过了  $O_2^-$  的清除能力,导致  $O_2^-$  蓄积,从而生成高度攻击性的化合物—ONOO<sup>-</sup> 和 HO<sup>-</sup>。M40403 [Mn(II) pentaazamacrocyclic ligand] 是人工合成的 SOD 类似物,其具有较高的稳定性和较强的 SOD 活力,能加速  $O_2^-$  生成  $O_2$  和  $H_2O_2$ ,阻止 ONOO<sup>-</sup> 的生成以及对蛋白质酪氨酸残基的硝化作用<sup>[16]</sup>。理论上应用 SOD 及其类似物应能抑制脑内 ROS 的蓄积,从而减少 ONOO<sup>-</sup> 的生成。但由于 ONOO<sup>-</sup> 是在 MG 内部合成,外源性的非脂溶性 RNS 和 ROS 清除剂可能均不能进入 MG 内,因而可能未能有效抑制 ONOO<sup>-</sup> 的生成<sup>[7]</sup>。

## 2.5 抗氧化剂—姜黄素

姜黄素是一种新型抗氧化剂<sup>[17]</sup>,取自传统中药姜黄中的有效成分,主要通过抑制活性氧的产生、清除自由基和过氧化物而发挥抗氧化效应,并具有抗炎、抗肿瘤等作用。目前一些研究证实姜黄素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护效果。有研究证实<sup>[18]</sup>,姜黄素能明显改善大鼠神经功能的受损程度和减少脑梗死体积,其作用机制可能是通过上调 Bcl-2 蛋白和下调 Bax 蛋白,来减少脑缺血再灌注后神经细胞的凋亡,从而对脑缺血再灌注损伤起保护作用。也有研究发现<sup>[19]</sup>,姜黄素能够有效抑制脂多糖激活的小胶质细胞 iNOS 蛋白的表达以及 NO 的产生。有报道<sup>[20]</sup> 将姜黄素用于临床治疗成人慢性乙型肝炎肝硬化,显示姜黄素能有效逆转慢性乙型肝炎的肝硬化,且每日 2 g 连续用药 6 个月,未出现明

显的药物不良反应,提示姜黄素在成人临床应用具有较高的安全性,但其在新生儿临床应用的可行性尚有待进一步探索。

## 2.6 ONOO<sup>-</sup>分解催化剂 - FeTmPyP 和 FeTppS

研究已证实 ONOO<sup>-</sup>是导致 OPC 死亡的主要毒性分子。FeTmPyP[meso-四(N-甲基-3-吡啶基)卟啉和铁的络合物]和 FeTppS[中位-四(对-磺基苯基)卟啉和铁的络合物],是两种水溶性的金属卟啉类的催化分解抗氧化剂,主要通过减少 O<sub>2</sub><sup>-</sup>和 NO 生成,进而间接抑制 ONOO<sup>-</sup>的生成。与其他类似抗氧化剂相比,这两种分解催化剂具有低浓度和高效率的特点。在 NO 和 O<sub>2</sub><sup>-</sup>同时共存的催化环境中,FeTmPyP 和 FeTppS 对 ONOO<sup>-</sup>具有更高的催化效能。Thiyagarajan 等<sup>[21]</sup>研究发现,对大脑中动脉栓塞(MCAO)动物分别于术后 2、6、9 及 12 h 给予 FeTmPyP 和 FeTppS 治疗,显示术后 2 h 和 6 h 组的脑梗死面积、水肿面积以及神经元缺失的情况均有显著改善。DNA 凋亡片段分析显示,经 FeTmPyP 和 FeTppS 治疗后, DNA 阶梯状片段明显缩小,提示 FeTmPyP 和 FeTppS 可抑制神经元 DNA 的降解。这被认为是 FeTmPyP 和 FeTppS 的神经保护作用,至少部分是与抑制了神经元凋亡的作用有关。在缺血再灌注损伤或由感染诱导 MG 激活的过程中,NO 和 O<sub>2</sub><sup>-</sup>的大量产生并持续合成 ONOO<sup>-</sup>,因而理论上 FeTmPyP 和 FeTppS 可作为候选药物之一。但该药目前仅用于动物试验,其安全性以及今后在临床应用的可行性,尚有待进一步的研究探索。总之,缺血和感染导致 OPC 死亡通路的机制十分复杂。对 OPC 死亡通路中的相关环节进行阻断和抑制,为阻止 OPC 死亡、防治早产儿脑白质损伤的有效途径。

### [参 考 文 献]

[1] Back SA, Han BH, Luo NL, Chricton CA, Xanthoudakis S, Tam J, et al. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(2): 455-463.

[2] Borch K, Greisen G. Blood flow distribution in the normal human preterm brain [J]. *Pediatr Res*, 1998, 41(1): 28-33.

[3] Simpson JE, Fernando MS, Clark L, Ince PG, Matthews F, Forster G, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007, 33(4): 410-419.

[4] Follett PL, Deng W, Dai W, Talos DM, Massillon LJ, Rosenberg PA, et al. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(8): 4412-4420.

[5] Haynes RL, Folkerth RD, Keefe RJ, Sung IY, Swzeda LI, Rosenberg PA, et al. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating

oligodendrocytes in periventricular leukomalacia [J]. *Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62(5): 441-450.

[6] Mander P, Brown GC. Activation of microglial NADPH oxidase is synergistic with glial iNOS expression in inducing neuronal death: a dual-key mechanism of inflammatory neurodegeneration [J]. *J Neuroinflammation*, 2005, 2: 20.

[7] Li J, Baud O, Vartanian T, Volpe JJ, Rosenberg PA. Peroxynitrite generated by inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase mediates microglial toxicity to oligodendrocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(28): 9936-9941.

[8] Xie Z, Wei M, Morgan TE, Fabrizio P, Ham D, Finch CE, et al. Peroxynitrite mediates neurotoxicity of amyloid beta-peptide1-42 and lipopolysaccharide-activated microglia [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(9): 3484-3492.

[9] Szabo C, Cuzzocrea S, Zingarelli B, O'Connor M, Salzman AL. Endothelial dysfunction in a rat model of endotoxic shock. Importance of the activation of poly (ADP-ribose) synthetase by peroxynitrite [J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(3): 723-735.

[10] Deng W, Yue Q, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. Oligodendrocyte excitotoxicity determined by local glutamate accumulation and mitochondrial function [J]. *J Neurochem*, 2006, 98(1): 213-222.

[11] Borutaite V, Hope H, Brown GC. Arachidonate and NADPH oxidase synergise with iNOS to induce death in macrophages; mechanisms of inflammatory degeneration [J]. *Pharmacol Rep*, 2006, 58(Suppl): 96-102.

[12] Jafarian-Tehrani M, Louin G, Royo NC, Besson VC, Bohme GA, Plotkine M, et al. 1400W, a potent selective inducible NOS inhibitor, improves histopathological outcome following traumatic brain injury in rats [J]. *Nitric Oxide*, 2005, 12(2): 61-69.

[13] Meguro M, Katsuramaki T, Nagayama M, Kimura H, Isobe M, Kimura Y, et al. A novel inhibitor of inducible nitric oxide synthase (ONO-1714) prevents critical warm ischemia-reperfusion injury in the pig liver [J]. *Transplantation*, 2002, 73(9): 1439-1446.

[14] Sekiguchi F, Mita Y, Kamanaka Y, Kawao N, Matsuya H, Taga C, et al. The potent inducible nitric oxide synthase inhibitor ONO-1714 inhibits neuronal NOS and exerts antinociception in rats [J]. *Neuroscience Letters*, 2004, 365(2): 111-115.

[15] Riganti C, Gazzano E, Polimeni M, Costamagna C, Bosia A, Ghigo D. Diphenyleiodonium inhibits the cell redox metabolism and induces oxidative stress [J]. *Biol Chem*, 2004, 279(46): 47726-47731.

[16] Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases [J]. *Joint Bone Spine*, 2007, 74(4): 324-329.

[17] Wang Q, Sun AY, Simonyi A, Jensen MD, Shelat PB, Rottinghaus GE, et al. Neuroprotective mechanisms of curcumin against cerebral ischemia-induced neuronal apoptosis and behavioral deficits [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 82(1): 138-148.

[18] 黄榕,罗芳,余小河,杨于嘉.姜黄素诱导 HSP 70 及对大鼠感染性脑水肿保护作用的研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5(2): 109-112.

[19] 杨开艳,顾建兰,施建华,沈勤.姜黄素对脂多糖激活的小胶质细胞诱导型一氧化氮合酶表达的抑制作用 [J]. *江苏大学学报:医学版*, 2007, 17(2): 105-110.

[20] 张航,孙守才,宋健,刘莉君.姜黄素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效观察 [J]. *临床医学*, 2007, 27(3): 3-7.

[21] Thiyagarajan M, Kaul CL, Sharma SS. Neuroprotective efficacy and therapeutic time window of peroxynitrite decomposition catalysts in focal cerebral ischemia in rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 142(5): 899-911.

(本文编辑:吉耕中)