

# 高渗氯化钠羟乙基淀粉溶液对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的影响及机制研究

李涛 李金河 李浩波 夏正远 史晓勇 李玄英 刘友坦

**【摘要】** 目的 探讨高渗氯化钠羟乙基淀粉溶液(HSH)对蛛网膜下腔出血(SAH)后脑血管痉挛(CVS)的影响及其相关机制。方法 按随机数字表法将 24 只雄性 SD 大鼠分为 4 组,每组 6 只。利用枕大池二次注血法建立 SAH-CVS 模型。模型组和 HSH 治疗组于制模后每日分别经尾静脉注射生理盐水或 HSH 8 mL/kg;假手术组进行 SAH 手术但仅在枕大池内注射 1.5 mL/kg 生理盐水并每日给予生理盐水 8 mL/kg 治疗;正常组不予任何处理。各组大鼠均于 7 d 后处死,苏木素-伊红(HE)染色分析检测基底动脉血管壁厚度及管腔面积。分离血管平滑肌细胞(VSMC),采用流式细胞仪检测细胞凋亡率;荧光法检测细胞天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)活性;蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测细胞 Bax 及 Bcl-2 蛋白表达;H<sub>2</sub>DCFDA 荧光探针检测细胞活性氧(ROS)水平。结果 与正常组比较,模型组基底动脉血管壁厚度明显增加( $\mu\text{m}$ : $27.72 \pm 1.94$  比  $18.30 \pm 1.11$ ,  $P < 0.05$ ),管腔面积明显减小( $\mu\text{m}^2$ : $26\ 115 \pm 1\ 991$  比  $55\ 080 \pm 2\ 091$ ,  $P < 0.05$ ),细胞凋亡率显著增加[( $35.05 \pm 5.54$ )%比( $5.93 \pm 1.53$ )%,  $P < 0.05$ ]。与模型组比较,HSH 治疗组基底动脉血管壁厚度明显减小( $\mu\text{m}$ : $22.55 \pm 1.50$  比  $27.72 \pm 1.94$ ,  $P < 0.05$ ),管腔面积明显增加( $\mu\text{m}^2$ : $48\ 115 \pm 2\ 460$  比  $26\ 115 \pm 1\ 991$ ,  $P < 0.05$ ),细胞凋亡率明显下降[( $16.54 \pm 5.94$ )%比( $35.05 \pm 5.54$ )%,  $P < 0.05$ ]。模型组细胞 caspase-3 活性、ROS 水平、Bax 和 Bcl-2 表达分别为正常组的( $188.40 \pm 19.35$ )%、( $163.50 \pm 17.02$ )%、( $208.71 \pm 26.04$ )%和( $44.52 \pm 9.61$ )%,与正常组比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );HSH 治疗组 caspase-3 活性、ROS 水平、Bax 和 Bcl-2 表达分别为正常组的( $135.05 \pm 19.52$ )%、( $119.44 \pm 11.50$ )%、( $139.20 \pm 18.04$ )%和( $85.35 \pm 13.12$ )%,与模型组比较均明显改善(均  $P < 0.05$ )。假手术组各指标与正常组比较差异均无统计学意义。结论 HSH 可抑制 SAH 后 CVS 程度,改善基底动脉血管壁增厚及管腔狭窄,其机制可能与抑制 VSMC 凋亡有关。

**【关键词】** 高渗氯化钠羟乙基淀粉; 蛛网膜下腔出血; 脑血管痉挛; 凋亡

**Effects of hypertonic sodium chloride hydroxyethyl starch solution on cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage and its mechanism** Li Tao\*, Li Jinhe, Li Haobo, Xia Zhengyuan, Shi Xiaoyong, Li Xuanying, Liu Youtan. \* Department of Critical Care Medicine, Translational Medicine Institute, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou 423000, Hunan, China

Corresponding author: Liu Youtan, Department of Anesthesiology, Hongkong University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518053, Guangdong, China, Email: youtanliuhao@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the protective effect and potential mechanisms of hypertonic sodium chloride hydroxyethyl starch solution (HSH) against the cerebral vasospasm (CVS) following subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** Twenty-four male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly assigned to four groups according to the random number table, with 6 rats in each group. The SAH-CVS model was reproduced by injection of the blood twice through the cisterna magna. Rats in both model and HSH treatment groups received 8 mL/kg normal saline (NS) or HSH treatment everyday via caudal vein. Rats in sham group were injected with 1.5 mL/kg NS into cisterna magna followed by 8 mL/kg NS treatment. Rats in normal group received no treatment. Rats were sacrificed to harvest basilar artery after 7 days. The thickness of vessel wall and lumen area were measured using hematoxylin-eosin (HE) staining. The rate of apoptosis of vascular smooth muscle cell (VSMC) was assessed using flow cytometry. Caspase-3 activity was measured by a fluorometric assay. The expressions of Bax and Bcl-2 were determined by Western Blot. Intracellular reactive oxygen species (ROS) was detected by H<sub>2</sub>DCFDA. **Results** Compared with normal group, increased thickness of vessel wall ( $\mu\text{m}$ :  $27.72 \pm 1.94$  vs.  $18.30 \pm 1.10$ ,  $P < 0.05$ ), decreased lumen area ( $\mu\text{m}^2$ :  $26\ 115 \pm 1\ 991$  vs.  $55\ 080 \pm 2\ 091$ ,  $P < 0.05$ ), and elevation of rate of apoptosis of VSMCs [( $35.05 \pm 5.54$ )% vs. ( $5.93 \pm 1.53$ )%,  $P < 0.05$ ] were found in model group. Compared with model group, decreased thickness of vessel wall ( $\mu\text{m}$ :  $22.55 \pm 1.50$  vs.  $27.72 \pm 1.94$ ,  $P < 0.05$ ), increase of lumen area ( $\mu\text{m}^2$ :  $48\ 115 \pm 2\ 460$  vs.  $26\ 115 \pm 1\ 991$ ,  $P < 0.05$ ), and

DOI:10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.08.014

基金项目:广东省深圳市科技重点项目(201201018)

作者单位:423000 湖南,郴州市第一人民医院重症医学科,转化医学研究所(李涛);524000 湛江,广东医学院研究生学院(李金河);518053 香港大学深圳医院麻醉科(史晓勇、李玄英、刘友坦);649490 香港大学麻醉系实验中心(李浩波、夏正远)

通信作者:刘友坦,Email:youtanliuhao@163.com

depressed rate of apoptosis of VSMCs [(16.54 ± 5.94) % vs. (35.05 ± 5.54) %,  $P < 0.05$ ] were found in HSH treatment group. Caspase-3 activity, intracellular ROS level, Bax and Bcl-2 expressions in model group were (188.40 ± 19.35)%, (163.50 ± 17.02)%, (208.71 ± 26.04)% and (44.52 ± 9.61) % of those of normal group, and the differences of these parameters between model and normal groups were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Caspase-3 activity, intracellular ROS level, Bax and Bcl-2 expressions in HSH treatment group were (135.05 ± 19.52)%, (119.44 ± 11.50)%, (139.20 ± 18.04)% and (85.35 ± 13.12)% of those of normal group, respectively, and the differences of these parameters between HSH treatment and model groups were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). The differences of all measurements between sham and normal groups were not statistically significant. **Conclusion** The current results demonstrate that HSH attenuates the SAH-induced CVS, alleviates thickness of vessel wall, and increases lumen area via inhibition of VSMCs apoptosis.

**【Key words】** Hypertonic sodium chloride hydroxyethyl starch solution; Subarachnoid hemorrhage; Cerebral vasospasm; Apoptosis

脑血管痉挛(CVS)是蛛网膜下腔出血(SAH)的重要并发症<sup>[1-3]</sup>,其发病机制复杂。研究证明,SAH后脑血管管径变窄及血管壁厚度的变化并非是简单的血管收缩,而是源于血管平滑肌细胞(VSMC)和内皮细胞超微结构及功能的变化<sup>[4-5]</sup>。VSMC凋亡在血管痉挛的发生机制中发挥了重要作用<sup>[6-7]</sup>。本课题组前期研究发现,脑动脉瘤夹闭术中输注高渗氯化钠羟乙基淀粉溶液(HSH)可有效减轻患者术后早发性CVS程度<sup>[8]</sup>。本研究探讨HSH对CVS高发时间段即术后7d左右时CVS的影响及其可能机制。

## 1 材料与方 法

**1.1 主要实验试剂:**膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)细胞凋亡检测试剂盒、H<sub>2</sub>DCFDA荧光探针(Sigma公司,美国);天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3(caspase-3)检测试剂盒(Biovision公司,美国);胶原酶XI、木瓜酶(GIBCO公司,美国),Bax、Bcl-2单克隆抗体(单抗,Abcam公司,英国)。

**1.2 动物分组及模型制备:**24只成年雄性SD大鼠购于广东省实验动物中心,合格证号:4402101291。按随机数字表法分为正常组、假手术组、模型组和HSH治疗组,每组6只。采用枕大池二次注血法制备SAH-CVS动物模型<sup>[9]</sup>。10%水合氯醛400 mg/kg腹腔注射麻醉大鼠后,左股动脉置管备用;改俯卧位,暴露枕骨,用1 mL注射器针头刺破环枕膜并稍稍推进达枕大池,至清亮脑脊液流出后取股动脉新鲜无抗凝自体动脉血1.5 mL/kg缓慢注入蛛网膜下腔;俯卧位头低30°约30 min后缝合头部及股部切口。48 h后向枕大池重复注射抗凝动脉血1.5 mL/kg。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

**1.3 各组处理方法:**正常组不给予任何处理。假手术组接受SAH手术但仅在枕大池内注射生理盐水1.5 mL/kg,并每日给予生理盐水治疗。模型组于SAH手术后每日给予生理盐水治疗;HSH治疗组于

SAH手术后每日给予HSH治疗。各组大鼠每日通过尾静脉注射补液量8 mL/kg<sup>[10]</sup>。

**1.4 观察指标及方法:**各组大鼠均于7 d后处死进行指标检测。

**1.4.1 基底动脉血管壁厚度及管腔面积测量:**分离基底动脉,按上、中、下段分别取1张切片,常规行苏木素-伊红(HE)染色,显微镜下观察并进行图像分析,每只大鼠取3张切片的平均值进行统计。

**1.4.2 VSMC的原代分离<sup>[11]</sup>:**将细动脉剪成2~3 mm的血管段,加入0.3 mg/mL木瓜酶无钙4-羟乙基哌嗪乙磺酸缓冲平衡盐溶液(HPSS液),37℃消化30 min,吸出酶液,加入1 mg/mL胶原酶低钙HPSS液,37℃消化10 min,用热刨光的平头吸管轻轻吸出酶液,并沿壁加入0℃低钙HPSS液冲洗血管以终止消化。最后小心吹打3~5次。经鉴定纯度及细胞活性均在95%以上。

**1.4.3 细胞凋亡检测<sup>[12]</sup>:**将分离好的VSMC加入5 μL Annexin V-FITC和10 μL碘化丙啶(PI)混匀,室温避光孵育5 min,流式细胞仪检测细胞凋亡率。

**1.4.4 细胞 caspase-3 活性检测:**充分裂解VSMC,BCA法检测蛋白浓度,荧光法检测caspase-3活性,参照试剂盒说明书步骤操作。

**1.4.5 细胞 Bax 及 Bcl-2 的表达检测<sup>[7]</sup>:**充分裂解VSMC,BCA法检测蛋白浓度,采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测Bax及Bcl-2的表达。凝胶电泳后转膜,电化学发光液曝光,采用Image J软件进行灰度值分析。以目的蛋白与内参三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)的灰度值比值表示目的蛋白表达量,并以正常组作为对照。

**1.4.6 细胞内活性氧(ROS)检测<sup>[13]</sup>:**将分离好的VSMC加入10 μmol/L H<sub>2</sub>DCFDA混匀,37℃孵育30 min,激光共聚焦显微镜下观察,流式细胞仪进行荧光定量检测。

**1.5 统计学处理:**应用 SPSS 2.0 软件进行数据分析,数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较使用单因素方差分析(one-way ANOVA)和 LSD 多重比较法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 HSH 对血管壁厚度及管腔面积的影响(表 1):**模型组血管壁较正常组和假手术组明显增厚,管腔面积明显缩小(均  $P < 0.05$ );HSH 治疗组血管壁较模型组明显变薄,管腔面积明显增大(均  $P < 0.05$ ),但与正常组和假手术组比较差异仍有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

**表 1 HSH 对 SAH 大鼠基底动脉血管壁厚度及管腔面积的影响( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	动物数(只)	管壁厚度( $\mu\text{m}$ )	管腔面积( $\mu\text{m}^2$ )
正常组	6	18.30 ± 1.11	55 080 ± 2 091
假手术组	6	18.65 ± 1.01	54 219 ± 2 737
模型组	6	27.72 ± 1.94 <sup>a</sup>	26 115 ± 1 991 <sup>a</sup>
HSH 治疗组	6	22.55 ± 1.50 <sup>ab</sup>	48 115 ± 2 460 <sup>ab</sup>

注:HSH 为高渗氯化钠羟乙基淀粉溶液,SAH 为蛛网膜下腔出血;与正常组和假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

**2.2 HSH 对 VSMC 凋亡率的影响(表 2):**模型组 VSMC 凋亡率较正常组和假手术组均明显升高(均  $P < 0.05$ );HSH 治疗组 VSMC 凋亡率较模型组明显下降,但仍高于正常组和假手术组(均  $P < 0.05$ )。

**2.3 HSH 对 caspase-3 活性的影响(表 2):**以正常组 caspase-3 活性为 100%,模型组 caspase-3 活性为正常组的(188.40 ± 19.35)%,与正常组比较差异

有统计学意义( $P < 0.05$ );而 HSH 治疗组 caspase-3 活性为正常组的(135.05 ± 19.52)%,与正常组比较差异也具有统计学意义( $P < 0.05$ ),但 HSH 治疗组 caspase-3 活性明显低于模型组( $P < 0.05$ )。

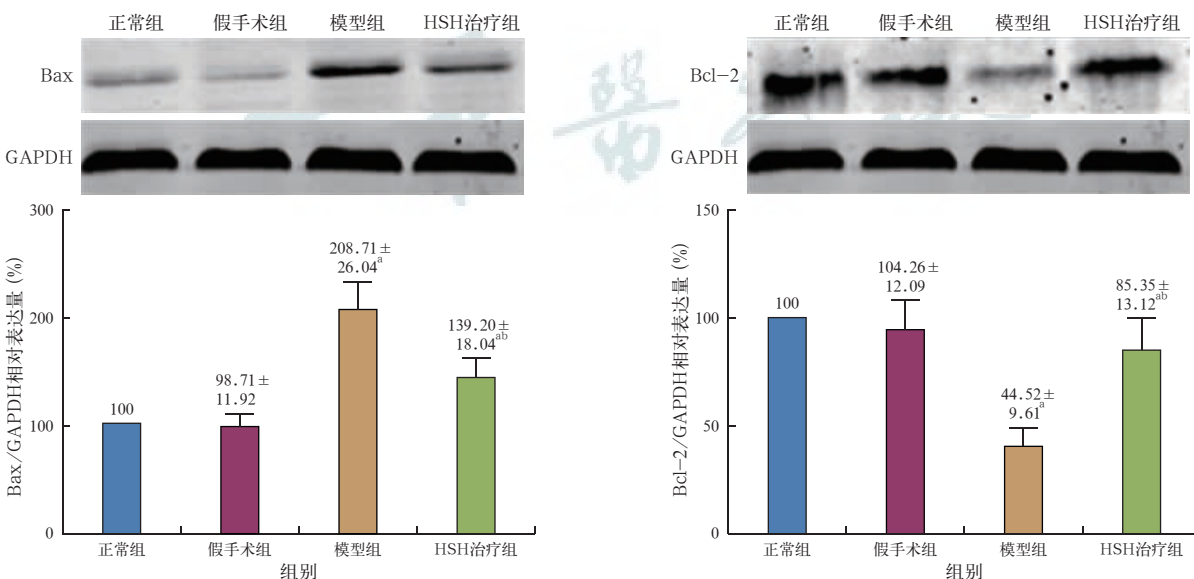
**表 2 HSH 对 SAH 大鼠 VSMC 凋亡率及 caspase-3 活性的影响( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	动物数(只)	细胞凋亡率(%)	caspase-3 活性(%)
正常组	6	5.93 ± 1.53	100
假手术组	6	6.71 ± 1.92	104.20 ± 11.09
模型组	6	35.05 ± 5.54 <sup>a</sup>	188.40 ± 19.35 <sup>a</sup>
HSH 治疗组	6	16.54 ± 5.94 <sup>ab</sup>	135.05 ± 19.52 <sup>ab</sup>

注:HSH 为高渗氯化钠羟乙基淀粉溶液,SAH 为蛛网膜下腔出血,VSMC 为血管平滑肌细胞,caspase-3 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3;与正常组和假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

**2.4 HSH 对 Bax 及 Bcl-2 表达的影响(图 1):**模型组 Bax、Bcl-2 的表达分别为正常组的(208.71 ± 26.04)%和(44.52 ± 9.61)%,与正常组比较差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ );HSH 治疗组 Bax、Bcl-2 表达分别为正常组的(139.20 ± 18.04)%和(85.35 ± 13.12)%,与模型组比较差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

**2.5 HSH 对细胞内 ROS 活性的影响(图 2~3):**模型组细胞内 ROS 水平为正常组的(163.50 ± 17.02)%,与正常组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );HSH 治疗组细胞内 ROS 水平为正常组的(119.44 ± 11.50)%,与模型组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。



注:HSH 为高渗氯化钠羟乙基淀粉溶液,SAH 为蛛网膜下腔出血,VSMC 为血管平滑肌细胞,GAPDH 为三磷酸甘油醛脱氢酶;与正常组和假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

**图 1 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测 HSH 对 SAH 大鼠 VSMC 中 Bax(左)及 Bcl-2(右)表达的影响**



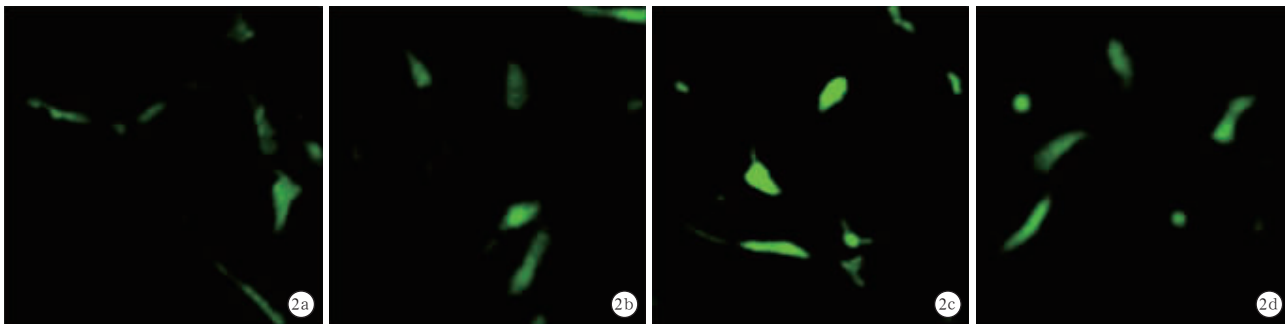
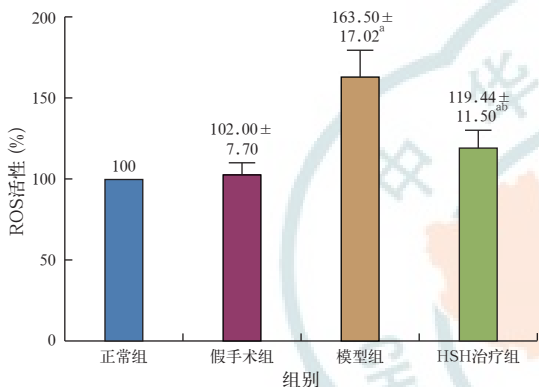


图 2 激光共聚焦显微镜下观察高渗氯化钠羟乙基淀粉溶液(HSH)对蛛网膜下腔出血(SAH)大鼠血管平滑肌细胞(VSMC)内活性氧(ROS)活性的影响 绿色荧光代表被 ROS 水解释放出的 H<sub>2</sub>DCFDA 荧光素, 荧光强度越高说明 ROS 水平越高。正常组(a)和假手术组(b)荧光较弱; 模型组(c)荧光强度明显增高; HSH 治疗组(d)荧光强度较模型组明显降低 荧光染色 高倍放大



注: HSH 为高渗氯化钠羟乙基淀粉溶液, SAH 为蛛网膜下腔出血, VSMC 为血管平滑肌细胞, ROS 为活性氧; 与正常组和假手术组比较, <sup>a</sup>P<0.05; 与模型组比较, <sup>b</sup>P<0.05

图 3 HSH 对 SAH 大鼠 VSMC 内 ROS 活性的影响

### 3 讨论

SAH 后 CVS 的高发生率是多因素共同作用的结果, 尽管人们对 SAH 后 CVS 进行了大量的基础研究, 但具体机制尚不完全清楚, 目前主要观点是 SAH 后血液释放出的各种血管活性物质, 如氧合血红蛋白(OxyHb)、5-羟色胺(5-HT)、组胺等刺激脑血管, 造成血管壁增厚、血管痉挛、管腔狭窄<sup>[5,14]</sup>。研究表明, SAH 后 5~7 d 是 CVS 的高发期, 管壁厚度及狭窄程度均达到峰值<sup>[6,14]</sup>。在本研究中可以见到, SAH 后 7 d 管壁明显增厚、管腔狭窄, 与国外研究结果<sup>[6]</sup>相符。本课题组前期研究发现, 脑动脉瘤夹闭术过程中输注 HSH 可有效减轻患者术后早发性 CVS 程度<sup>[8]</sup>; 在本研究中, HSH 治疗组大鼠基底动脉管壁厚度及管腔狭窄均得到显著改善, 提示 HSH 可以明显改善 SAH 后 CVS 程度。

近年来对痉挛血管壁组织细胞凋亡的研究越来越受到人们关注<sup>[15]</sup>。研究证实, 在 CVS 发生 30 min 即可观察到 VSMC 凋亡现象, 此后逐渐增多, 并在第 7 天达高峰, 且检测到细胞色素 C 的表达上调<sup>[14]</sup>。另

外, 血管内皮细胞的凋亡则通过抑制舒血管物质的释放而参与 CVS 的发生<sup>[4,16-17]</sup>。本研究通过流式细胞仪及荧光定量检测证实, 在 SAH 后 VSMC 凋亡率及细胞内 caspase-3 活性均显著增加, 而 caspase-3 是最重要的凋亡执行者<sup>[18-19]</sup>, 提示 VSMC 凋亡参与了 CVS 的发生。多项研究证实, HSH 可以通过减少氧自由基产生, 显著抑制失血性休克及缺血/再灌注损伤中细胞凋亡, 改善高热诱导的血脑屏障功能障碍<sup>[20-21]</sup>。那么, HSH 对 CVS 的改善作用是否与凋亡抑制效应有关, 还有待研究。本研究中 HSH 治疗组大鼠细胞凋亡率及 caspase-3 活性均得到显著抑制, 提示 HSH 改善 SAH 后 CVS 的作用与其抑制 VSMC 凋亡相关。另外, Bcl-2 家族是调节凋亡信号最为重要的调节蛋白<sup>[22]</sup>。本研究发现, 在 SAH 后促凋亡蛋白 Bax 表达明显上调, 而抗凋亡蛋白 Bcl-2 则明显下调; HSH 治疗组上述情况得到明显改善。

氧化应激产生的 ROS 对细胞凋亡的影响至关重要<sup>[23-24]</sup>。有研究证实, 氧自由基清除剂可以缓解 OxyHb 所致 CVS, 提示 ROS 在 SAH 后 CVS 的发病过程中起重要作用<sup>[25]</sup>。因此, 本研究通过 H<sub>2</sub>DCFDA 探针技术检测 VSMC 内 ROS 水平, 结果显示, SAH 后细胞内 ROS 水平明显提高, 而给予 HSH 治疗后 ROS 水平明显下降。提示 HSH 可以通过抑制 VSMC 内 ROS 产生, 调节 Bcl-2 家族蛋白表达, 从而发挥改善 SAH 后 CVS 的作用。

综上所述, 本研究结果显示, HSH 可以显著抑制 SAH 后 CVS 程度, 改善基底动脉血管壁增厚及管腔狭窄。其机制可能与减少 VSMC 内 ROS 生成, 调节 Bcl-2 家族蛋白, 抑制 VSMC 凋亡有关, 而其进一步的机制尚需更多的研究证实。

### 参考文献

[1] Kuo CP, Wen LL, Chen CM, et al. Attenuation of neurological injury with early baicalein treatment following subarachnoid hemorrhage in

rats[J]. J Neurosurg, 2013, 119(4):1028-1037.

[2] Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, Ruiz de Azúa-López, et al. Biomarkers of vasospasm development and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. J Neurol Sci, 2014, 341(1-2):119-127.

[3] Liu Y, Cai H, Wang Z, et al. Induction of autophagy by cystatin C: a potential mechanism for prevention of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. Eur J Med Res, 2013, 18:21.

[4] 沈建康. 脑血管痉挛的机制和防治 [J]. 国际脑血管病杂志, 2006, 14(7):481-493.

[5] 唐霍全, 全海波, 光俊荣, 等. 阿托伐他汀对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的干预作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(4):463-464.

[6] Song JN, Yan WT, An JY, et al. Potential contribution of SOCC to cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Brain Res, 2013, 1517:93-103.

[7] He Z, Ostrowski RP, Sun X, et al. Targeting C/EBP homologous protein with siRNA attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. Exp Neurol, 2012, 238(2):218-224.

[8] 蔡练忠, 陈劲松, 刘友坦, 等. 术中输注高渗氯化钠羟乙基淀粉溶液对脑动脉瘤术后早发性脑血管痉挛的影响 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2012, 33(11):730-733.

[9] Song JN, Zhang M, Li DD, et al. Dynamic expression of the suppressor of cytokine signaling-3 and cytokines in the cerebral basilar artery of rats with subarachnoid hemorrhage, and the effect of acetylcholine[J]. Acta Neurochir (Wien), 2014, 156(5):941-949.

[10] 占丽芳. 高渗氯化钠羟乙基淀粉对全升高温大鼠的治疗作用[D]. 广州:南方医科大学, 2009.

[11] Wang X, Song R, Bian HN, et al. Polydatin, a natural polyphenol, protects arterial smooth muscle cells against mitochondrial dysfunction and lysosomal destabilization following hemorrhagic shock [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2012, 302(7):R805-814.

[12] 张铮, 沈华, 秦海东, 等. N-乙酰半胱氨酸对大鼠脑缺血/再灌注损伤诱导细胞凋亡的保护机制 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(2):111-115.

[13] Jiang X, Liu W, Deng J, et al. Polydatin protects cardiac function against burn injury by inhibiting sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak by reducing oxidative modification of ryanodine receptors [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 60:292-299.

[14] 游鸿海. 细胞色素 C 及血小板源性生长因子受体-β 在兔蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛中的作用[D]. 福州:福建医科大学, 2011.

[15] Cheng G, Wei L, Zhi-Dan S, et al. Atorvastatin ameliorates cerebral vasospasm and early brain injury after subarachnoid hemorrhage and inhibits caspase-dependent apoptosis pathway [J]. BMC Neurosci, 2009, 10:7.

[16] 黄新, 史继新, 李劲松, 等. 促红细胞生成素缓解蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的实验研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2008, 7(9):899-902.

[17] 王樑, 高国栋, 赵振伟, 等. TRAIL 及其受体与蛛网膜下腔出血后痉挛动脉内皮细胞的凋亡 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(2):125-128.

[18] 王建, 沈锋. 盐酸吸入性急性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡及异丙酚对其的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(5):279-282.

[19] 刘亚华, 周满红, 代正, 等. 山莨菪碱对心搏骤停家猪线粒体途径心肌细胞凋亡的保护作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(2):88-91.

[20] 刘友坦. 高渗氯化钠羟乙基淀粉溶液用于全升高温热疗的研究[D]. 广州:南方医科大学, 2010.

[21] 王勇, 赵超英, 钱铮, 等. 复方高渗盐溶液对失血性休克大鼠脾脏细胞凋亡的影响[J]. 创伤外科杂志, 2006, 8(2):109-111.

[22] Sinha K, Das J, Pal PB, et al. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis [J]. Arch Toxicol, 2013, 87(7):1157-1180.

[23] 王宇辉, 陈森, 吴艳, 等. 血红素加氧酶-1 对大鼠 II 型肺泡上皮细胞凋亡及水通道蛋白-1 表达的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(6):351-355.

[24] 宋曦, 王迪芬, 姚娜, 等. 依达拉奉联合异丙酚后处理对鼠脑离体脑皮层细胞缺血/再灌注损伤保护作用的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(1):30-34.

[25] 蒋昆, 鲍耀东, 阮长耿, 等. 自由基清除剂缓解 OXYHb 所致的脑血管痉挛的实验研究 [J]. 中华神经外科杂志, 1989, 5(2):20-22.

(收稿日期:2014-07-08)

(本文编辑:李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2013 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)

——临床医学综合类期刊影响因子、总被引频次和综合评价总分前 6 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中华危重病急救医学	1.465	1	实用医学杂志	6 304	1	中华危重病急救医学	75.2	1
中国疼痛医学杂志	0.904	2	中国全科医学	5 146	2	实用医学杂志	62.0	2
中国全科医学	0.857	3	中华危重病急救医学	3 078	3	中国全科医学	60.5	3
中国医药	0.731	4	中华全科医学杂志	2 778	4	中华急诊医学杂志	45.5	4
中国输血杂志	0.709	5	实用临床医药杂志	2 554	5	中国医药	41.6	5
中华急诊医学杂志	0.697	6	中华急诊医学杂志	2 327	6	中国急救医学	41.2	6

——中西医结合医学类期刊影响因子、总被引频次和综合评价总分前 6 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中国中西医结合急救杂志	1.134	1	现代中西医结合杂志	4 904	1	中国中西医结合杂志	81.4	1
中国中西医结合杂志	0.865	2	中国中西医结合杂志	4 175	2	中西医结合学报	56.4	2
中西医结合学报	0.842	3	中西医结合心脑血管病杂志	2 067	3	现代中西医结合杂志	53.8	3
中国中西医结合肾病杂志	0.528	4	中国中西医结合肾病杂志	1 728	4	中国中西医结合急救杂志	50.1	4
中西医结合肝病杂志	0.522	5	中国中西医结合急救杂志	1 285	5	中国中西医结合消化杂志	36.1	5
中国中西医结合消化杂志	0.475	6	中西医结合学报	1 236	6	世界中西医结合杂志	35.6	6