

### 【基础研究】

通信作者:宋景贵(1962-),男,河南封丘人,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:脑血管病;E-mail:songjig62@126.com。

(IFN) in brain tissue of rats were detected by Western blot in normal group, sham operation group, stroke side group and stroke contralateral group; the expression of Nrf 2 in brain tissue of rats was detected by Western blot in sham operation group, stroke side group, Nrf 2 activation group; the expression of IL-6, IFN, activation markers of ionized calcium binding adaptor molecule 1 (Iba-1) of microglia and glial fibrillary acidic protein (GFAP) of astrocytes in brain tissue of rats were detected by Western blot in normal group, sham operation group, stroke side group, Nrf 2 activation group and blank solvent group.

**Results** There was no significant difference in the expression of IL-6, IFN among the sham operation group, stroke contralateral group and normal group ( $P > 0.05$ ); the expression of IL-6, IFN in brain tissue of rats in the stroke side group were significantly higher than those in the normal group, sham operation group and stroke contralateral group ( $P < 0.05$ ). The expression of Nrf 2 protein in brain tissue of rats in the stroke side group was significantly higher than that in the sham operation group ( $P < 0.05$ ); the expression of Nrf 2 protein in brain tissue of rats in the Nrf 2 activation group was significantly higher than that in the sham operation group and stroke side group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the expression of IL-6, IFN, Iba-1, GFAP protein among the normal group, sham operation group, Nrf 2 activation group ( $P > 0.05$ ); there was no significant difference in the expression of IL-6, IFN, Iba-1, GFAP protein between the stroke side group and blank solvent group ( $P > 0.05$ ); the expressions of IL-6, IFN, Iba-1, GFAP protein in brain tissue of rats in the normal group, sham operation group, Nrf 2 activation group were significantly lower than those in the stroke side group, blank solvent group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ischemia-reperfusion can induce inflammation reaction of the central nervous system. The expression of Nrf 2, a key factor regulating cellular inflammatory response, is elevated in ischemia-reperfusion rats. The overexpression Nrf 2 can activate the Nrf 2/ARE pathway through, so then inhibit the expression of activation markers of glial cells in brain tissue, reduce inflammation level, and improve the ischemia-reperfusion injury of brain tissue.

**Key words:** nuclear factor erythroid 2-related factor; ischemia-reperfusion; inflammatory factors; microglia; astrocytes

脑卒中包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中,其中缺血性脑卒中约占 75%。缺血性脑卒中后的炎症反应是造成中枢神经系统继发性损伤的主要机制之一。在缺血性脑卒中发生的数分钟内血管就会闭塞,导致血流停止,同时发生炎症反应<sup>[1]</sup>,卒中部位及其周围会出现大量的炎症细胞浸润<sup>[2]</sup>。炎症细胞能够释放氧自由基进一步加重脑组织损伤,并表达各种炎症因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (interleukin 1 $\beta$ , IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )以及干扰素- $\gamma$  (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等<sup>[3]</sup>。缺血后神经损伤的严重程度与炎症免疫反应程度密切相关<sup>[4]</sup>。神经胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的细胞,是脑组织中炎症反应的主要参与细胞,它们为神经元提供营养支持和代谢底物,调节突触活性,维持正常神经元功能,其中以小胶质细胞和星形胶质细胞为主。正常状态下,小胶质细胞和星形胶质细胞处于相对静止状态,卒中后神经系统的紊乱可以导致胶质细胞的表型发生改变并释放炎症因子,其中小胶质细胞可以被迅速长时程激活,随后持续释放一系列炎症介质,导致氧化应激反应的发生。星形胶质细胞被反应性小胶质细胞释放的炎症因子激活后,能够释放多种炎症因子、氧自由基,并合成星形胶质细胞源性蛋白如 S100B,加剧脑  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 沉积及神经损伤<sup>[5-6]</sup>,活化的小胶质细胞以及星形胶质细胞是中枢神经炎症反应的关键细胞。

以核转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor

erythroid 2-related factor, Nrf 2) 为核心的 Nrf 2/抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 通路在调控细胞炎症反应中发挥重要作用。正常状态下, Nrf 2 和 Kelch 样蛋白 1 (Kelch-like ECH associated protein 1, Keap1) 相互结合并在细胞质中表达<sup>[7]</sup>,通过泛素-蛋白酶体途径使保护细胞的酶类和抗氧化物处于基础表达水平,保持细胞内环境的稳定。在受到活性氧等应激刺激下, Keap1 作为感受器感受到刺激信号后发生磷酸化, Keap1 构象发生改变, Nrf 2 与 Keap1 解耦联, Nrf 2 从细胞质中转移到细胞核内,与 sMaf 蛋白结合形成异二聚体<sup>[8]</sup>。Nrf 2-sMaf 二聚体与顺式作用元件 ARE 结合,激活下游的一系列抗炎或抗氧化酶蛋白的表达。研究发现,与野生型大鼠相比, Nrf 2 表达减少的大鼠对脑卒中诱导的炎症反应更为敏感,小胶质细胞活化更显著,脑白质损伤也更为严重<sup>[9]</sup>, TANAKA 等<sup>[10]</sup>研究发现,在大脑中动脉栓塞大鼠模型中, Nrf 2、Keap1 及下游抗氧化蛋白谷胱甘肽、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 在神经免疫炎症反应中起重要作用。有研究发现,  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸可通过上调 Nrf 2 起到抗炎作用<sup>[11]</sup>,二十二碳六烯酸能够促进脑缺血后同侧大脑半球中 Nrf 2 与 HO-1 的表达,进而发挥抗炎和神经保护作用<sup>[12]</sup>。本研究通过制备大鼠缺血性脑卒中模型,探讨缺血再灌注损伤后大鼠脑组织中 Nrf 2 的表达情况及其对神经胶质细胞活化标志物表达的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 无特定病原级 Sprague Dawley 雄

性大鼠 30 只,10~14 周龄,体质量( $250 \pm 50$ )g,自由饮食、饮水,饲养温度( $23 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度 55%,明暗周期为 12 h,在独立通风笼中适应性饲养 1 周后进行分组造模。本研究通过新乡医学院第二附属医院动物伦理委员会动物伦理审查,饲养、手术及取材严格遵守新乡医学院第二附属医院河南省生物精神病学重点实验室动物科学与动物实验伦理学有关规定。

**1.2 试剂与仪器** GFAP 抗体、Iba-1 抗体、IFN 抗体、IL-6 抗体购自英国 Abcam 公司,Nrf 2 抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司;精密电子天平购自上海精天电子仪器有限公司,十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)仪和转移装置购自美国 Bio-Rad 公司,医用净化工作台购自苏州冯氏实验动物设备有限公司,磁力搅拌器购自江苏省金坛市中大仪器厂。

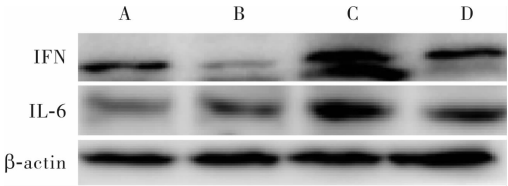
**1.3 动物分组及模型建立** 采用随机数字表法将 30 只大鼠分为正常组、假手术组、卒中梗阻侧组、卒中梗阻对侧组、Nrf 2 激动剂组、空白溶剂组,每组 5 只。正常组大鼠置于同一笼内饲养,正常饮食水。假手术组大鼠给予  $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  水合氯醛腹腔注射麻醉,剪去颈前鼠毛,颈正中偏左侧切口,钝性分离皮下组织,暴露左颈总动脉(common carotid artery, CCA),缝合消毒。卒中梗阻侧组、卒中梗阻对侧组、Nrf 2 激动剂组、空白溶剂组大鼠采用大脑中动脉栓塞法制备缺血性脑卒中模型,具体方法如下:  $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠,然后剪去颈前鼠毛,颈正中偏左侧切口,钝性分离皮下组织,暴露 CCA;游离 CCA 并穿入 2 根缝合线,继续向远心端分离 CCA,直至将左侧颈内动脉(internal carotid artery, ICA)和左侧颈外动脉(externaicalotidartery, ECA)分离,并将 CCA 主干近心端和 ECA 分叉处用缝合线结扎,ICA 分叉处放置 1 根缝合线备用,并用动脉夹在分叉处将 ICA 夹闭,以阻断血流;然后在 CCA 近分叉处剪一切口,插入线栓,将线栓送入 ICA,边松动脉夹边插入线栓,线栓插入深度自分叉处约为 19 mm,结扎 ICA 分叉处以防止线栓脱落,结扎 CCA 切口远心端再次固定线栓防止出血,并开始计时阻塞时间,缝合伤口,消毒,将大鼠放入恒温箱,90 min 后将暴露于切口外的线栓向外拔,待显出线栓上的标记线将多余线栓剪掉。术后 24 h 采用 Longa 标准的 5 级评分法评估造模情况,1~3 分为造模成功。Nrf 2 激动组大鼠造模后经尾静脉注射 0.1 mL 特丁基对苯二酚(tertiary butylhydroquinone, tBHQ);空白溶剂组大鼠造模后经尾静脉注射 0.1 mL 生理盐水。

**1.4 Western blot 法检测各组大鼠脑组织中 Nrf 2、IFN、IL-6、胶质原纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)、离子钙结合衔接分子 1(lionized calcium binding adaptor molecule 1, Iba-1)蛋白表达** 造模后 3 d,各组大鼠给予  $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  水合氯醛腹腔注射麻醉,立即断头取脑组织,生理盐水冲洗表面血迹,卒中梗阻侧组大鼠取肉眼可见炎症反应明显的皮质部位组织,正常组、假手术组、Nrf 2 激动组、空白溶剂组大鼠取相同部位,卒中梗阻对侧组大鼠取梗阻对侧相同部位的脑组织。将脑组织置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存备用。取适量脑组织,冰上称质量后加入 EP 管中,然后加入裂解液(1:10),在研磨仪上充分研磨后,置于冰上裂解 30 min。充分裂解后,将 EP 管置于低温高速离心机,于  $4^{\circ}\text{C}$  下  $12\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min,取上清液分装于 0.65 mL 离心管中,  $-80^{\circ}\text{C}$  保存。采用二喹啉甲酸法检测大鼠脑组织总蛋白浓度;进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳,80 V 电压下电泳 30 min,转换电压至 120 V,继续电泳 60 min,关闭电源。使用 Tris 缓冲液洗膜 2 min;  $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  脱脂牛奶封闭,室温摇床 2 h;Tris 缓冲液洗膜 3 次,每次 8 min;加入一抗,室温摇床 1 h,  $4^{\circ}\text{C}$  过夜;Tris 缓冲液洗膜 3 次,每次 8 min;室温孵育二抗 2 h;Tris 缓冲液洗膜 3 次,每次 8 min。将超敏增强化学发光液中 A 溶液与 B 溶液按 1:1 比例混匀,滴加到聚偏氟乙烯膜上曝光。用 Lane 图像分析系统对 Western 印迹条带中的目的蛋白、管家基因蛋白( $\beta$ -actin)进行吸光度分析。使用上述方法分别检测正常组、假手术组、卒中梗阻侧组、卒中梗阻对侧组大鼠脑组织中炎症因子 IL-6 和 IFN 蛋白表达,检测假手术组、卒中梗阻侧组和 Nrf 2 激动剂组大鼠脑组织中 Nrf 2 蛋白表达,检测正常组、假手术组、卒中梗阻侧组、Nrf 2 激动剂组、空白溶剂组脑组织炎症因子 IL-6、IFN 及 Iba-1、GFAP 蛋白的表达。

**1.5 统计学处理** 应用 SPSS 20.0 软件进行数据处理,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,组间两两比较方差齐时采用最小显著性差异法,方差不齐时采用 Tamhane 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 正常组、假手术组、卒中梗阻侧组和卒中梗阻对侧组大鼠脑组织中 IFN、IL-6 蛋白表达比较** 结果见图 1 和表 1。假手术组、卒中梗阻对侧组和正常组大鼠脑组织中 IFN、IL-6 蛋白表达比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );卒中梗阻侧组大鼠脑组织中 IFN、IL-6 蛋白表达高于正常组、假手术组和卒中梗阻对侧组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。



A: 正常组; B: 假手术组; C: 卒中梗阻侧组; D: 卒中梗阻对侧组。

图 1 正常组、假手术组、卒中梗阻侧组和卒中梗阻对侧组大鼠脑组织中 IFN 及 IL-6 蛋白表达 (Western blot)

Fig. 1 Expression of IFN and IL-6 protein in the brain tissues of rats in the normal group, sham operation group, stroke obstruction side group and stroke obstruction contralateral group (Western blot)

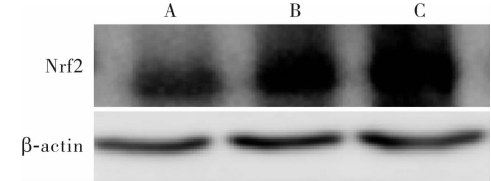
表 1 正常组、假手术组、卒中梗阻侧组和卒中梗阻对侧组大鼠脑组织中 IFN 及 IL-6 蛋白表达比较

Tab. 1 Comparison of the expression of IFN and IL-6 protein in the brain tissues of rats in the normal group, sham operation group, stroke obstruction side group and stroke obstruction contralateral group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6 蛋白	IFN 蛋白
正常组	5	0.50 ± 0.20	0.36 ± 0.14
假手术组	5	0.70 ± 0.18	0.33 ± 0.12
卒中梗阻对侧组	5	0.46 ± 0.18	0.26 ± 0.07
卒中梗阻侧组	5	1.29 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.53 ± 0.12 <sup>a</sup>

注:与正常组、假手术组和卒中梗阻对侧组比较<sup>a</sup>  $P < 0.05$ 。

2.2 假手术组、卒中梗阻侧组和 Nrf 2 激动剂组大鼠脑组织中 Nrf 2 蛋白表达比较 结果见图 2。假手术组、卒中梗阻侧组和 Nrf 2 激动剂组大鼠脑组织中 Nrf 2 蛋白表达量分别为  $0.35 \pm 0.04$ 、 $0.55 \pm 0.04$ 、 $0.68 \pm 0.03$ ;卒中梗阻侧组大鼠脑组织中 Nrf 2 蛋白表达高于假手术组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );Nrf 2 激动剂组大鼠脑组织中 Nrf 2 蛋白表达高于假手术组、卒中梗阻侧组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。



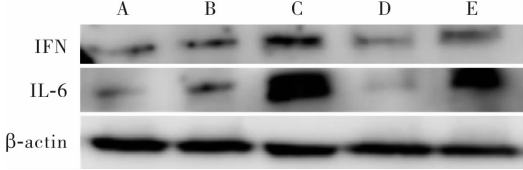
A: 假手术组; B: 卒中梗阻侧组; C: Nrf 2 激动剂组。

图 2 假手术组、卒中梗阻侧组和 Nrf 2 激动剂组大鼠脑组织中 Nrf 2 蛋白表达 (Western blot)

Fig. 2 Expression of Nrf 2 protein in the brain tissue of rats in the sham operation group, stroke obstruction side group and Nrf 2 activation group (Western blot)

2.3 正常组、假手术组、卒中梗阻侧组、Nrf 2 激动剂组和空白溶剂组大鼠脑组织中 IFN、IL-6、Iba-1、GFAP 蛋白表达比较 结果见图 3、图 4 和表 2。正常组、假手术组和 Nrf 2 激动剂组大鼠脑组织中 IFN、IL-6、Iba-1、GFAP 蛋白表达比较差异均无统计

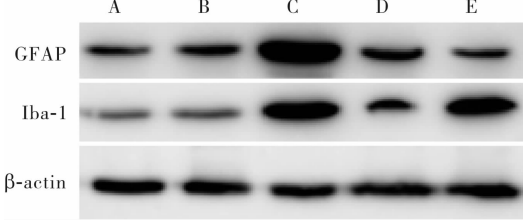
学意义 ( $P > 0.05$ );卒中梗阻侧组与空白溶剂组大鼠脑组织中 IFN、IL-6、Iba-1、GFAP 蛋白表达比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );正常组、假手术组和 Nrf 2 激动剂组大鼠脑组织中 IFN、IL-6、Iba-1、GFAP 蛋白表达低于卒中梗阻侧组、空白溶剂组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。



A: 正常组; B: 假手术组; C: 卒中梗阻侧组; D: Nrf 2 激动剂组; E: 空白溶剂组。

图 3 正常组、假手术组、卒中梗阻侧组、Nrf 2 激动剂组和空白溶剂组大鼠脑组织中 IFN 及 IL-6 蛋白表达 (Western blot)

Fig. 3 Expression of IFN and IL-6 protein in the brain tissue of rats in the normal group, sham operation group, stroke side group, Nrf 2 activation group and blank solvent group (Western blot)



A: 正常组; B: 假手术组; C: 卒中梗阻侧组; D: Nrf 2 激动剂组; E: 空白溶剂组。

图 4 正常组、假手术组、卒中梗阻侧组、Nrf 2 激动剂组和空白溶剂组大鼠脑组织中 GFAP 及 Iba-1 蛋白表达 (Western blot)

Fig. 4 Expression of GFAP and Iba-1 protein in the brain tissue of rats in the normal group, sham operation group, stroke side group, Nrf 2 activation group and blank solvent group (Western blot)

表 2 正常组、假手术组、卒中梗阻侧组、Nrf 2 激动剂组和空白溶剂组大鼠脑组织中 IL-6、IFN、GFAP 和 Iba-1 蛋白表达比较

Tab. 2 Comparison of the expression of IL-6, IFN, GFAP, Iba-1 protein in the brain tissues of rats in the normal group, sham operation group, stroke side group, Nrf 2 activation group and blank solvent group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6	IFN	GFAP	Iba-1
正常组	5	0.39 ± 0.12	0.30 ± 0.49	0.29 ± 0.08	0.60 ± 0.14
假手术组	5	0.35 ± 0.15	0.39 ± 0.62	0.50 ± 0.16	0.62 ± 0.19
卒中梗阻侧组	5	0.79 ± 0.23 <sup>a</sup>	0.66 ± 0.95 <sup>a</sup>	1.12 ± 0.34 <sup>a</sup>	1.16 ± 0.16 <sup>a</sup>
Nrf 2 激动剂组	5	0.41 ± 0.93	0.34 ± 0.16	0.31 ± 0.15	0.58 ± 0.10
空白溶剂组	5	0.79 ± 0.19 <sup>a</sup>	0.64 ± 0.13 <sup>a</sup>	0.95 ± 0.23 <sup>a</sup>	0.99 ± 0.04 <sup>a</sup>

注:与正常组、假手术组和 Nrf 2 激动剂组比较<sup>a</sup>  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

脑血管疾病已经成为危害人类健康的主要因素

之一。我国是脑血管病高发国,发病率、致残率及病死率高等问题仍未解决,人口老龄化在不断增加脑血管病的发病率,并且由于现代社会的快节奏、高压使人类脑血管疾病的发生趋于年轻化。脑缺血再灌注后的炎症反应是一种级联放大反应,严重影响中枢神经系统的修复,是造成卒中损伤的主要机制之一。IL-6 和 IFN- $\gamma$  是具有代表性的炎症因子,中枢神经系统中炎症因子的表达主要依赖于神经胶质细胞如星形胶质细胞和小胶质细胞的活化,因此,IL-6、IFN- $\gamma$  及星形胶质细胞活化标志物 GFAP、小胶质细胞活化标志物 Iba-1 的表达可反映卒中损伤程度。研究显示,中枢神经系统可以通过 Nrf 2 过表达而增加 Nrf 2/ARE 通路的活性,从而增加下游基因的表达来调控胶质细胞及炎症因子的表达,保护机体免受炎症损伤以及氧自由基的侵害<sup>[13]</sup>,对于缺血再灌注后的星形胶质细胞体外模型,Nrf 2 在细胞核内具有下降趋势<sup>[14]</sup>。目前,关于 Nrf 2 对在体脑缺血再灌注模型影响的文献报道较少。本实验采用大鼠大脑中动脉缺血再灌注模拟人缺血性脑卒中的发生,通过 Western blot 技术证实了大鼠脑组织卒中部位炎症反应的发生和小胶质细胞、星形胶质细胞活化标志物的升高。本研究发现,卒中侧大鼠脑组织中 Nrf 2 表达明显升高,说明在缺血再灌注应激下,Nrf 2/ARE 通路被激活。将卒中后大鼠给予 Nrf 2 激动剂处理后发现,Nrf 2 激动剂组大鼠脑组织中炎症因子表达低于单纯卒中大鼠,并且小胶质细胞和星形胶质细胞活化标志物表达降低,进一步证明了 Nrf 2 对卒中后炎症反应的调控以及对小胶质细胞和星形胶质细胞的调节作用。然而对于 Nrf 2/ARE 通路影响卒中的具体机制仍不清楚,本实验的主要不足是缺乏形态学方面的有利证据。

志谢:感谢河南省生物精神病学重点实验室全体老师。

参考文献:

[1] IADECOLA C, ANRATHER J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(7):796-808.

[2] MEYER S F, DENORME F, LANGHAUSER F, et al. Thromboinflammation in stroke brain damage[J]. *Stroke*, 2016, 47(4):1165-1172.

[3] PETROVIC D D, GOONEWARDENA S N, PINSKY D J. Inflamma-

tory disequilibrium in stroke[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1):142-158.

[4] CANDELARIO J E, ARMANDO G F, MICHEL G C, et al. Post-ischaemic treatment with the cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide reduces blood-brain barrier disruption and leukocyte infiltration following transient focal cerebral ischaemia in rats[J]. *J Neurochem*, 2007, 100(4):1108-1120.

[5] MURGAS P, GODOY B, BEMHARDI R V. A $\beta$  potentiates inflammatory activation of glial cells induced by scavenger receptor ligands and inflammatory mediators in culture[J]. *Neurotox Res*, 2012, 22(1):69-78.

[6] MORI T, KOYAMA N, ARENDASH G W, et al. Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Glia*, 2010, 58(3):300-314.

[7] KUNDU J K, SURH Y J. Nrf 2-Keap1 signaling as a potential target for chemoprevention of inflammation-associated carcinogenesis[J]. *Pharm Res*, 2010, 27(6):999-1013.

[8] SINGH S, VRISHNI S, SINGH B K, et al. Nrf 2-ARE stress response mechanism: a control point in oxidative stress-mediated dysfunctions and chronic inflammatory diseases[J]. *Free Radic Res*, 2010, 44(11):1267-1288.

[9] INNAMORATO N G, ROJO A I, GARCIA-YAGUE A J, et al. The transcription factor Nrf 2 is a therapeutic target against brain inflammation[J]. *J Immunol*, 2008, 181(1):680-689.

[10] TANAKA N, IKEDA Y, OHTA Y, et al. Expression of Keap1- Nrf 2 system and antioxidative proteins in mouse brain after transient middle cerebral artery occlusion[J]. *Brain Res*, 2011, 1370:246-253.

[11] YANG Y C, LI C K, WEI Y L, et al. Docosahexaenoic acid inhibition of inflammation is partially via cross-talk between Nrf 2/heme oxygenase 1 and IKK/NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Nutr Biochem*, 2013, 24(1):204-212.

[12] CHANG C Y, KUAN Y H, LI J R, et al. Docosahexaenoic acid reduces cellular inflammatory response following permanent focal cerebral ischemia in rats[J]. *Nutr Biochem*, 2013, 24(12):2127-2137.

[13] PURDOM-DICKINSON S E, LIN Y, DEDEK M, et al. Induction of antioxidant and detoxification response by oxidants in cardiomyocytes: evidence from gene expression profiling and activation of Nrf 2 transcription factor[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(1):159-176.

[14] 张莹, 卢艺, 曹旭, 等. Nrf 2 在短暂性缺血再灌注大鼠星形胶质细胞模型中的表达变化及其意义[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2010, 27(5):388-391.

( 本文编辑:孟 月 )