

含量, 增加不饱和脂肪酸含量, 增强膜的流动性和柔韧性; 另外, 磷脂不饱和脂肪酸含量上升也可能是机体中过氧自由基含量下降, 从而防止其双键被氧化^[15-16]。C_{18:1}、C_{18:2} 为人体必需脂肪酸, 与细胞膜功能密切相关^[17]。SBP 组的红细胞膜磷脂脂肪酸 C_{16:1}、C_{18:1}、C_{18:2} 的含量及 UFA/TFA 均显著增加, 一方面增强膜的流动性, 使细胞膜保持一定的弹性调节能力, 有利于细胞的生存; 另一方面还可加强膜脂与膜蛋白之间的联系, 改善脂质环境, 增加膜的稳定性^[18]。

总之, SBP 可增加荷瘤小鼠膜磷脂含量, 降低胆固醇及其比值, 增加不饱和脂肪酸在总脂肪酸中的比例, 可能通过共同作用提高细胞膜的流动性, 增加红细胞的免疫功能而实现抗肿瘤作用。

REFERENCES

- [1] REN Q. Research progress in chemical constituents and biological activities of *Scutellaria barbata* D. Don [J]. J Jining Med Coll(济宁医学院学报), 2014, 37(3): 157-161.
- [2] ZHANG X J, ZHANG L J, ZHANG J, et al. Purification and determination of polysaccharide from *Scutellaria barbata* D. Don and tumor-inhibitory effect of polysaccharide in mice bearing of Sarcoma-180 [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2009, 26(1): 6-8.
- [3] ZHANG J, ZHAO W J. Effect of *Scutellaria barbata* polysaccharide on the function of erythrocyte membrane in S180 tumor-bearing mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(22): 265-268.
- [4] JI C F, JI Y B. Effect of asparagus polysaccharide on components and floating characteristics of erythrocyte membrane in S₁₈₀ mice [J]. Tianjin J Tradit Chin Med(天津中医药), 2009, 26(6): 479-482.
- [5] LI B Q, DENG Y J, SUO X B. Determining contents of phospholipids in liposomal gel with molybdenum blue method [J]. Chin J Pharm(中国药理学杂志), 2005, 3(5): 306-310.
- [6] NIELSEN H. *In situ* solid phase extraction of phospholipids from heat-coagulated egg yolk by organic solvents [J]. LWT-Food Sci Tech, 2001, 34(8): 526-532.
- [7] LEMAITRE R N, KING I B, MOZAFFARIAN D, et al. Plasma phospholipid trans fatty acids, fatal ischemic heart disease, and sudden cardiac death in older adults [J]. Circulation, 2006, 114(3): 209-215.
- [8] YUE Y, YE C, ZHENG D D, et al. Effect of polyunsaturated fatty acids on fatty acids in cerebral cytomembrane of rats [J]. China Brew(中国酿造), 2014, 33(1): 36-39.
- [9] SHI J H, GUO H W, FANG J C, et al. Influence of high-fat diet on glucose metabolism and fatty acid composition of serum phospholipid in OLETF rats [J]. Acta Nutr Sin(营养学报), 2006, 28(1): 23-26.
- [10] TAN L, JU H X, LI J S, et al. Analysis of fatty acid of phospholipids in serum by solid phase extraction-gas chromatography [J]. J Anal Sci(分析科学学报), 2006, 22(2): 125-128.
- [11] LI Z, GAO B. Discussion on uncertainty of the gas chromatography analysis method [J]. Anhui Chem Ind(安徽化工), 2006, 32(2): 53, 64-65.
- [12] LI J, HU C W, M C, et al. Effect of xylazine on erythrocyte adhesion and membrane fluidity in dogs [J]. China Anim Husb Vet Med(中国畜牧兽医), 2009, 36(11): 123-125.
- [13] 潘旭东, 韩仲岩, 陆九高, 等. 红细胞膜胆固醇、磷脂及二者比值在脑血管疾病中的测定研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 1995, 12(3): 154-155.
- [14] ZHANG Z G, SHEN X Y, XU X L. Effect of combined iodine and fluoride on phospholipid and fatty acid composition of RBC in rat blood [J]. Chin J Pub Health(中国公共卫生), 2005, 21(2): 157-158.
- [15] YANG G Y, QIU H X, DENG H C, et al. Changes in fatty acid components and fluidity of erythrocyte membrane and diabetic retinopathy [J]. Chin J Inter Med(中华内科杂志), 1998, 37(2): 88-90.
- [16] YU L L, ZHU X P, YUE C W, et al. Effect of selenium and fatty acid on plasma and erythrocytic membrane fatty acid composition and antioxidant status in lambs [J]. Sci Agric Sin(中国农业科学), 2001, 41(2): 5641-569.
- [17] BERLIN E, BHATHENA S J, MCCLURE D, et al. Dietary menhaden and corn oils and the red blood cell membrane lipid composition and fluidity in hyper- and normocholesterolemic miniature swine [J]. J Nutr, 1998, 128(9): 1421-1428.
- [18] COOKE D J, BURDEN R S. Lipid modulation of plasma membrane-bound ATPase [J]. Plant Physiol, 1990(78): 153-159.

收稿日期: 2015-01-12

褪黑素对脑出血大鼠应激性胃黏膜损伤的保护作用

赵冬凤¹, 宁显忠^{2*} (1. 辽宁医学院, 辽宁 锦州 121001; 2. 辽宁医学院附属第三医院, 辽宁 锦州 121001)

摘要: 目的 探讨褪黑素对脑出血大鼠应激性胃黏膜损伤的保护作用。方法 将 60 只健康成年 SD 大鼠随机分为空白对照组、模型组、奥美拉唑组、褪黑素组。空白对照组、模型组大鼠给予生理盐水灌胃, 奥美拉唑组以奥美拉唑悬液灌胃, 褪黑素组给予褪黑素灌胃, 预防性给药, 连续灌胃 7 d, 末次给药后禁食水 24 h, 除了空白对照组外, 其余 3 组均制作脑

作者简介: 赵冬凤, 女, 硕士生 Tel: (0416)3999126 E-mail: zhaodongfeng1228@126.com *通信作者: 宁显忠, 男, 主任医师 Tel: (0416)3999267 E-mail: zhaodongfeng1228@126.com

出血大鼠模型,通过酶联免疫吸附法检测大鼠血清中超氧化物歧化酶(superoxidedismutase, SOD)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)含量,大体观察大鼠胃黏膜病变并计算溃疡指数(UI),HE 染色光镜下观察胃黏膜组织形态学改变,并比较各组胃黏膜损伤的发病率。**结果** 褪黑素的治疗增加了 SOD 含量,降低 MDA 含量、降低大鼠胃黏膜 UI 及胃黏膜损伤的发病率($P<0.05$)。**结论** 褪黑素可通过清除氧自由基而对应激性胃黏膜起到保护作用。

关键词: 脑出血; 应激; 胃黏膜; SOD; MDA

中图分类号: R285.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)08-0939-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.009

Protective Effect of Melatonin on Stress-induced Gastric Mucosa Injury in Rats of Cerebral Hemorrhage

ZHAO Dongfeng¹, NING Xianzhong^{2*} (1.Liaoning Medical College, Jinzhou 121001, China; 2.The Third Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou 121001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the protective effect of melatonin on irritability gastric mucosa injury in rats of cerebral hemorrhage. **METHODS** All 60 adult healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into blank control group, model group, omeprazole group, melatonin group. The rats received respective treatments by prophylactic administration for 7 d: the blank control group and model group received normal saline by gavage; the omeprazole group received water suspension of omeprazole by gavage; melatonin group received melatonin by gavage. After the last administration, followed by 24 h of fasting(without water deprivation), a rat model of cerebral hemorrhage was established in all groups except blank control. After the model was established, serum levels of MDA, SOD were determined by enzyme-linked immunosorbent assay, gastric morphology was observed; gastric ulcer index (UI) was calculated; and the gastric mucosal tissue HE staining microscopy results and the incidence of gastric mucosal injury were compared. **RESULTS** Melatonin increased the SOD content and reduced MDA content, which reduced the rat gastric mucosa UI and the incidence of gastric mucosal injury ($P<0.05$). **CONCLUSION** Melatonin may protect stress gastric mucosal through clear oxygen free radicals.

KEY WORDS: cerebral hemorrhage; stress; gastric mucosa; SOD; MDA

应激性胃黏膜损伤是脑出血常见的一种并发症,主要表现为胃黏膜组织的充血、水肿、出血、糜烂及溃疡形成,其发病率大约为 14.6%~61.8%^[1]。脑出血后应激性胃黏膜损伤的发病机制是由多种因素共同参与的,研究表明在脑出血后的胃黏膜中氧自由基产生增多,而分解氧自由基的 SOD 含量降低,使体内的脂质过氧化,MDA 含量增高,氧化-抗氧化系统失衡,产生氧化应激反应,导致胃黏膜损伤^[2]。氧自由基的生成增多是造成胃黏膜损伤的主要发病机制之一。因此,清除氧自由基可能减轻脑出血后胃黏膜的损伤程度。目前脑出血后应激性胃黏膜损伤的治疗在临床上主要应用质子泵抑制剂,例如奥美拉唑。而褪黑素是松果体分泌的一种内源性激素,近年大量研究表明,褪黑素可通过清除氧自由基而具有抗氧化应激的作用。目前,关于将褪黑素用于应激性胃黏膜损伤的研究报道很少,因此研究预防性给药后制作脑出血大鼠模型,探讨褪黑素对脑出血应激性胃黏膜损伤的保护作用。

1 材料

1.1 动物与分组

健康成年 SD 大鼠 60 只,♂,由北京维通利

华实验动物技术有限公司提供,动物生产许可证号: SCXK(京)2012-001,体质量为 300~350 g,恒温,光照周期为 12 h:12 h,饲养 1 周后用于实验。将大鼠随机分为 4 组,即空白对照组、模型组、奥美拉唑组、褪黑素组,每组 15 只。

1.2 试剂及仪器

褪黑素(美国 Sigma,规格:1 g,批号:M5250); Rat SOD Elisa Kit(批号:DRE20008, BIO-Swamp)、Rat MDA Elisa Kit(批号:DRE20007, BIO-Swamp, smart-line1000)均由 Sigma Aldrich 提供; DP72 拍摄系统(日本 OLYMPUS); BX51 系统显微镜(日本 OLYMPUS)。生理盐水、10%水合氯醛、注射用奥美拉唑(规格:40 mg)由辽宁医学院实验中心提供。

2 方法

2.1 药物治疗

4 组均预防性给药,空白对照组和模型组给予生理盐水灌胃;奥美拉唑组给予 0.3 mg·L⁻¹ 奥美拉唑水悬液灌胃;褪黑素组将褪黑素粉(150 mg·kg⁻¹)溶于含有 1%乙醇的生理盐水溶剂中,给与大鼠灌胃;上述处置均每天 1 次,连续 7 d,禁食水 12 h 后,除空白对照组外其余 3 组制作脑出血模型。

2.2 大鼠脑出血模型的建立

参照相关文献^[3], 采用胶原酶注入的方法制作大鼠脑出血模型: 用 10%水合氯醛进行麻醉后, 将大鼠固定、消毒、暴露前囟和冠状缝。于前囟前 1 mm 中线右旁开 3 mm 处钻孔, 深达硬脑膜表面。2 μ L(按 0.2 U· μ L⁻¹ 配制)IV 型胶原酶沿钻孔垂直进针至硬脑膜下 5.5 mm 处, 缓慢将胶原酶推注入脑。停针 2 min 后退针至硬脑膜下 3 mm 处, 再次停针 2 min 后完全退出颅外, 医用骨蜡封闭颅骨钻孔, 缝合皮肤。24 h 后进行脑出血模型制作评分, 其中脑出血模型组造模成功 12 只, 奥美拉唑组造模成功 13 只, 褪黑素组造模成功 13 只, 其余未造模成功大鼠排除。空白对照组 1 只大鼠入组 7 d 时溺水, 排除实验。脑出血模型制作评分方法^[4]: 0 分为提起大鼠, 前爪伸直, 无神经功能缺损; 1 分为血肿对侧前肢回收屈曲于腹下, 同侧前肢伸向地面; 2 分为 1 分体征+向血肿对侧推阻力下降; 3 分为 1 分体征+2 分体征+大鼠活动时向血肿对侧旋转(呈追尾状)。≥2 分视为造模成功。造模成功后, 麻醉取材, 处死大鼠。检测指标, 收集标本。

2.3 血生化检测

大鼠深麻醉后, 仰卧固定在鼠板上, 碘伏消毒皮肤后经腹主动脉取血, 将采血管常温环境下放置 2~3 h, 4 $^{\circ}$ C, 2 000 r·min⁻¹ 离心处理 10 min, 取上清液, EP 管分装。采用 Elisa 法检测血清 SOD 和 MDA 含量。

2.4 胃黏膜大体观察及溃疡指数(UI)计算

采血完毕, 将大鼠麻醉、皮肤消毒, 取出完整的大鼠胃, 沿胃大弯剪开, 用等渗生理盐水冲洗干净, 在 10 倍放大镜下观察胃黏膜损伤情况, 并计算胃黏膜损伤 UI, 其计算的标准为^[5]: 点状病变变为 1 分; 病变长度<1 mm 为 2 分; 1~2 mm 为 3 分; 3~4 mm 为 4 分; 病变>4 mm 为 5 分; 病灶宽度>1 mm 时分值×2, 将所有分值相加即为此只大鼠胃黏膜 UI。

2.5 胃黏膜 HE 染色

取大体胃标本同上。在胃黏膜损伤明显处取 5 mm×6 mm 组织块, 进行固定、采用石蜡包埋, 进行切片(厚 5~7 μ m), 进行 HE 染色, 在光镜下观察, 每只动物取 8 张不连续的切片, 每张切片随机取 5 个视野。观察镜下胃黏膜病变及特点。

2.6 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析, 实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料采用 Fisher 确切概率法或 χ^2 检验, 实验结果用例数(*n*)表示。*P*<0.05 作为检验水准, *P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠血清 SOD、MDA 含量的比较

模型组、奥美拉唑组患者血清 SOD 水平均低于空白对照组(*P*<0.05), 血清 MDA 水平明显高于空白对照组(*P*<0.05); 而褪黑素组与空白对照组相比, 血清 SOD、MDA 水平差异无统计学意义; 与模型组相比, 奥美拉唑组和褪黑素组血清 SOD 水平增高, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 奥美拉唑组血清 MDA 水平与模型组相比差异无统计学意义; 褪黑素组血清 MDA 水平与模型组以及奥美拉唑组比较均降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 与奥美拉唑组比较, 褪黑素组血清 SOD 水平明显增高(*P*<0.05)。结果见表 1。

表 1 褪黑素对脑出血大鼠应激性胃黏膜损伤模型中 MDA、SOD 含量影响的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of MDA, SOD content of melatonin on model of stress-induced gastric mucosal injury in rats with cerebral hemorrhage ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MDA/nmol·L ⁻¹	SOD/ng·mL ⁻¹
空白对照组	14	0.81±0.04	65.14±2.76
模型组	12	1.07±0.95 ¹⁾	54.05±3.10 ¹⁾
奥美拉唑组	13	1.01±0.69 ¹⁾	59.92±1.56 ¹⁾²⁾
褪黑素组	13	0.85±0.06 ²⁾³⁾	63.72±1.93 ²⁾³⁾

注: 与空白对照组比较, ¹⁾*P*<0.05; 与模型组比较, ²⁾*P*<0.05; 与奥美拉唑组比较, ³⁾*P*<0.05。

Note: Compared with the control group, ¹⁾*P*<0.05; compared with the model group, ²⁾*P*<0.05; compared with omeprazole group, ³⁾*P*<0.05.

3.2 各组大鼠胃黏膜大体形态的改变

空白对照组大鼠胃黏膜光滑完整, 无充血、水肿、出血点及溃疡; 模型组大鼠胃黏膜表面充血、水肿及糜烂, 表面可见点状或线状出血点, 胃黏膜表面呈暗红色; 奥美拉唑组胃黏膜可见轻微黏膜充血、水肿, 表面相对光滑完整, 胃黏膜可见点状出血点, 无明显的溃疡形成; 褪黑素组较奥美拉唑组较轻, 大鼠胃黏膜表面极少的黏膜点状出血点, 只有轻微的充血、水肿, 无明显溃疡面。结果见图 1。

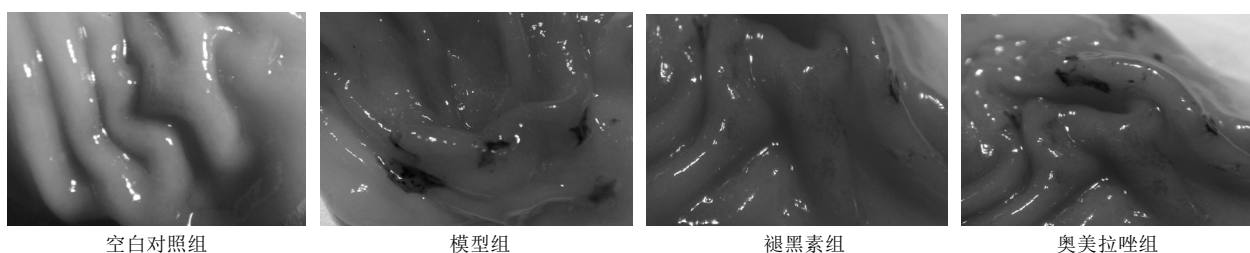


图1 褪黑素对大鼠胃黏膜形态的影响

Fig. 1 The effect of rats gastric mucosa by melatonin

3.3 各组胃黏膜损伤发病率及 UI

胃黏膜损伤发病率采用 Fisher 确切概率法, UI 采用单因素方差分析, 结果显示, 模型组的发病率及 UI 明显高于空白对照组、奥美拉唑组、褪黑素组。奥美拉唑组和褪黑素组胃黏膜损伤的发病率及 UI 高于空白对照组; 奥美拉唑组与褪黑素组发病率及 UI 比较, 差异无统计学意义。结果见表 2。

3.4 光镜下观察大鼠胃黏膜组织形态改变

图 2 显示, 空白对照组大鼠胃黏膜结构完整, 层次分明, 上皮无脱落, 腺体结构排列整齐, 没有组织坏死和变性; 模型组大鼠镜下胃黏膜充血水肿、大量炎性细胞浸润, 上皮组织坏死, 腺体排列紊乱, 血管闭塞; 奥美拉唑组与褪黑素组镜

下所见类似, 胃黏膜结构相对完整, 层次可见, 胃黏膜轻度水肿, 腺体结构排列相对整齐, 少量炎症细胞浸润, 无血管闭塞及上皮组织坏死。

表 2 褪黑素对大鼠胃黏膜损伤的发病率及溃疡指数 UI 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Incidence and ulcer index of gastric mucosal injury in rats with cerebral hemorrhage ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	阳性	阴性	发病率/%	UI
空白对照组	14	0	14	0	0
模型组	12	8	4	66.7 ¹⁾	19.03±1.29 ¹⁾
奥美拉唑组	13	5	8	38.5 ¹⁾²⁾	10.11±0.83 ¹⁾²⁾
褪黑素组	13	4	9	30.8 ¹⁾²⁾	10.07±0.53 ¹⁾²⁾

注: 与空白对照组相比, ¹⁾P<0.05; 与模型组相比, ²⁾P<0.05。

Note: compared with the control group, ¹⁾P<0.05; compared with the model group, ²⁾P<0.05.

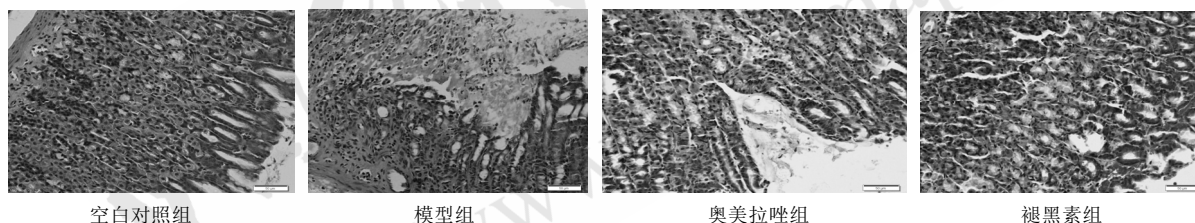


图2 褪黑素对脑出血大鼠应激性胃黏膜损伤模型光镜下组织形态的影响

Fig. 2 Morphology of melatonin on stress-induced gastric mucosa injury in rats of cerebral hemorrhage under light microscope

4 讨论

脑出血为神经系统常见的疾病^[6-7], 在临床上, 脑出血患者并发急性胃黏膜损伤的发病率逐渐增高, 同时这也增加了脑出血患者的死亡率。早期减轻脑出血患者的应激性胃黏膜损伤可降低患者的死亡率, 减轻家庭和社会的经济负担。目前脑出血并发急性应激性胃黏膜损伤的发病机制主要认为是由攻击因子和防御因子失衡造成, 其中急性应激造成胃黏膜缺血、缺氧而产生的许多活性氧自由基作为攻击因子发挥作用。褪黑素为松果体分泌的一种内源性激素, 有研究表明褪黑素及

其代谢产物可快速清除自由基, 同时有抗凋亡作用^[8-9]。研究证实, 褪黑素是目前已知唯一有给电子能力的抗氧化剂, 而给电子反应是一种有效的终止自由基反应的方式和途径, 因为它既可以清除高活性起始自由基, 又可以修复部分氧化的生物大分子^[10]。相关研究指出褪黑素在心肌细胞缺血及再灌注损伤、睡眠障碍等方面具有治疗作用, 但将褪黑素用于治疗脑出血应激性胃黏膜损伤的相关研究尚未见报道。

脑出血急性应激后患者交感神经兴奋性增强, 血浆儿茶酚胺含量增高, 可引起胃黏膜血液

循环发生异常,当胃黏膜缺血、缺氧时会产生大量的氧自由基,这会使脂质过度氧化而产生有害物质,造成胃黏膜损伤^[11-12]。而 SOD 是机体内存在的超氧自由基清除因子,可对抗与阻断氧自由基对细胞造成的伤害,并及时修复受损细胞,具有很强的抗氧化作用。也有研究表明,MDA 为脂质氧化的最终产物,可影响线粒体呼吸链复合物以及线粒体内关键酶的活性而导致细胞受损^[13-15]。因此,脑出血模型大鼠血清 SOD、MDA 含量变化会对胃黏膜的损伤产生影响。

本研究结果表明,SOD 水平降低,MDA 水平升高是导致应激性胃黏膜损伤的原因。与空白对照组比较,脑出血模型组血清 SOD 含量降低,MDA 含量升高;褪黑素组大鼠血清 SOD 含量较脑出血模型组和奥美拉唑组明显升高,MDA 含量较脑出血模型组和奥美拉唑组明显降低。脑出血模型组胃黏膜损伤的发病率、UI 明显高于其他 3 组,大体形态学观察,脑出血模型组大鼠胃黏膜表面充血、水肿及糜烂,表面可见点状或线状出血点,胃黏膜表面呈暗红色。镜下可见胃黏膜充血水肿、大量炎性细胞浸润,上皮组织坏死、脱落,腺体排列紊乱,血管闭塞。相反,奥美拉唑组与褪黑素组大鼠胃黏膜大体标本及镜下表现主要为胃黏膜轻度水肿,无明显的出血点、充血、糜烂等,黏膜结构完整,腺体排列相对整齐,少量炎症细胞浸润,无组织坏死及血管闭塞。脑出血急性应激时,多种因素共同作用致胃黏膜缺血、缺氧,胃黏膜产生具有活性的氧自由基增多,脂质过度氧化,产生 MDA,而同时具有抗氧化作用的 SOD 含量降低,使攻击因子增多而防御因子减少,造成氧化与抗氧化系统失衡从而使胃黏膜损伤。

综上所述,本实验说明褪黑素可增加脑出血大鼠血清的抗氧化因子,使 SOD 含量增多,使胃黏膜的攻击因子 MDA 含量降低,进一步证明褪黑素具有清除氧自由基的作用。褪黑素可以使大鼠的攻击因子与防御因子趋于平衡,降低大鼠胃黏膜的 UI,同时减轻胃黏膜的充血、水肿及炎症细胞,大大降低了脑出血大鼠的胃黏膜损伤,对胃黏膜起到了很好的保护作用。但本实验并没有深入探讨褪黑素清除氧自由基的具体机制,还需要在以后的研究中进一步探讨。

REFERENCES

- [1] 黄宁. 脑出血并发上消化道出血的危险因素分析[J]. 医学文选, 2006, 25(4): 622-623.
- [2] KWIECIECIEN S, JASNOS K, MAGIEROWSKI M, et al. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress-induced gastric injury [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2014, 65(5): 613-622.
- [3] ROSENBERG G A, MUN-BRYCE S, WESLEY M, et al. Collagenase induced intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Stroke*, 1990, 21(5): 801-807.
- [4] BEDERSON J B, PITTS L H, TILES M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion; evaluation of the model and development of a neurologic examination [J]. *Stroke*, 1986, 17(3): 472-476.
- [5] EL-MARAGHY S A, RIZK S M, SHAHIN N N. Gastroprotective effect of crocin in ethanol-induced gastric injury in rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2015(229): 26-35.
- [6] MA J, GU P Y, CHEN M, et al. Clinical study on the effect of ulinastatin on acute gastrointestinal injury secondary to acute severe hemorrhage [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药杂志), 2013, 33(19): 1603-1605.
- [7] JIA S J, NING X Z, WANG H T, et al. Clinical significance of neuron-specific enolase levels by insulin therapy on stress hyperglycemia after cerebral hemorrhage [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2014, 31(4): 478-482.
- [8] LIN D, CHEN J Y, LI J R, et al. Melatonin attenuates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *J Apopl Nerv Dis*(中风与神经疾病), 2014, 31(4): 317-320.
- [9] GUI H Z, YANG L, JIN P, et al. Melatonin alleviates gastric mucosal injury induced by water-immersion and restraint stress in rats [J]. *Basic Clin Med*(基础医学与临床), 2015, 35(3): 318-322.
- [10] 吴纯启, 王治乔. 褪黑素抗氧化保护作用机制及应用的研究进展[J]. 国外医学(药学分册), 2004, 31(4): 210-213.
- [11] FANG X W, CHANG S, ZHAO J H, et al. Prevention and treatment of stress-induced gastrointestinal bleeding after severe brain injury [J]. *World Chin J Digestol*(世界华人消化杂志), 2014, 22(3): 404-406.
- [12] QIU Y, LV X Z, LIU Q, et al. Correlation between plasma catecholamines and proliferation, apoptosis of cells in gastric mucosa in stress gastric lesion rats with intracerebral hemorrhage [J]. *J Apopl Nerv Dis*(中风与神经疾病杂志), 2014, 31(11): 986-990.
- [13] YANG S, JENSEN M K, RIMM E B, et al. Erythrocyte superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase activities and risk of coronary heart disease in generally healthy women: a prospective study [J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 180(9): 901-908.
- [14] ALAMILI M, BENDTZEN K, LYKKESFELDT J, et al. Melatonin suppresses markers of inflammation and oxidative damage in a human daytime endotoxemia model [J]. *J Crit Care*, 2014, 29(1): 184.
- [15] SCHWARZENBERGER A, CHRISTJANI M, WACKER A. Longevity of daphnia and the attenuation of stress responses by melatonin [J]. *BMC Physiol*, 2014(14): 1-8.

收稿日期: 2015-01-31