

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.24.007

罗格列酮对血脂异常大鼠氧化应激及炎症反应的影响*

曹静雯¹ 王磊² 刘霞¹ 李祯¹ 宋圆华¹

(1 陕西省榆林市中医医院内分泌科 陕西 榆林 719000; 2 北京中医药大学第三附属医院内分泌科 北京 100029)

摘要 目的:探讨罗格列酮对血脂异常大鼠的氧化应激和炎症反应损伤的保护作用。**方法:**2月龄健康成年雄性大鼠30只,随机分成3组,每组10只,分别为对照组(普通饲料饲养)、高脂组(高脂饲料饲养)和罗格列酮组(高脂饲料饲养后5 mg·kg⁻¹罗格列酮灌胃),其中血脂异常模型构建时间为5周,罗格列酮的干预时间为1周。第6周实验结束后对各组大鼠进行准确称重,采血,离心留取上清,全自动生化分析仪用于检测待测血清中甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,酶联免疫吸附法(ELISA)用于检测过氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、C-反应蛋白(CRP)、不对称二甲基精氨酸(ADMA)及一氧化氮(NO)产生量。在无菌条件下分别分离各组大鼠肾周、附睾和腹膜后的脂肪组织并准确称量,即为大鼠的内脏脂肪重量,并对上述10项指标进行两两相关性分析。**结果:**与对照组相比,高脂组的大鼠体重和内脏脂肪重量均显著增加($P<0.05$),血清TG、TC和LDL-C水平均显著增加($P<0.05$);NO产生量和血清SOD水平均显著减少($P<0.05$);血清MDA、CRP和ADMA水平均显著增加($P<0.05$)。与高脂组相比,罗格列酮组的大鼠体重和内脏脂肪重量均显著降低($P<0.05$),TG、TC和LDL-C水平略有改善,但差异并不显著($P>0.05$);NO产生量和血清SOD水平均显著增加($P<0.05$);血清MDA、CRP、ADMA水平均显著减少($P<0.05$),血清TG水平和SOD水平呈负相关($Y=-0.014X+2.967, P=0.001$)。**结论:**罗格列酮对血脂异常的大鼠具有氧化应激和炎症反应损伤的保护作用。

关键词: 罗格列酮;高脂血症;氧化应激;炎症反应

中图分类号:R-33;R589.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)24-4633-04

Effects of Rosiglitazone on Oxidative Stress and Inflammatory Response in Rats with Dyslipidemia*

CAO Jing-wen¹, WANG Le², LIU Xia¹, LI Zhen¹, SONG Yuan-hua¹

(1 Department of Endocrinology, Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine of Shaanxi Province, Yulin, Shaanxi, 719000, China;

2 Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT Objective: To explore the protective effects of rosiglitazone on oxidative stress and inflammatory response in rats with dyslipidemia. **Methods:** Thirty healthy male rats (two months old) were randomly divided into three groups with 10 rats in each group, including control group (normal diet), high fat group (high fat diet) and rosiglitazone group (intragastric administration with 5 mg·kg⁻¹ rosiglitazone after feeding high fat diet). The model construct time of hyperlipidemia was five weeks and the intervention time of rosiglitazone was one week. Six weeks later, the rats in each group were accurately weighed, blood was collected and centrifuged, and the supernatant was taken. The serum levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were detected by automatic biochemical analyzer. The production amount of super oxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), C-reactive protein (CRP) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) and nitric oxide (NO) were detected by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Under the aseptic condition, the adipose tissue of rats' perirenal, epididymal and peritoneum were isolated and weighed accurately, that was visceral fat weight of rats. The correlation between the any two of the above 10 indexes were analyzed. **Results:** Compared with the control group, the weight and visceral fat weight of rats in the high fat group were significantly increased ($P<0.05$), the levels of serum TG, TC and LDL-C were significantly increased ($P<0.05$), the levels of NO production and the serum SOD were significantly decreased ($P<0.05$) and the levels of serum MDA, CRP and ADMA were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the high fat group, the weight and visceral fat weight of rats in the rosiglitazone group were significantly decreased ($P<0.05$), the levels of TG, TC and LDL-C were slightly improved, but the difference was not significant ($P>0.05$), the levels of NO production and serum SOD were significantly increased ($P<0.05$), the levels of serum MDA, CRP and ADMA were significantly reduced ($P<0.05$). The levels of serum TG and SOD were negatively correlated ($Y=-0.014X+2.967, P=0.001$). **Conclusion:** Rosiglitazone has protective effect on oxidative stress and inflammatory response injury in rats with dyslipidemia.

* 基金项目:陕西省科技计划项目(2016JM8259)

作者简介:曹静雯(1981-),女,本科,主治医师,研究方向:内分泌与代谢,E-mail:doctcao166199@sina.com

(收稿日期:2019-09-03 接受日期:2019-09-25)

Key words: Rosiglitazone; Hyperlipidemia; Oxidative stress; Inflammatory response

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R589.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)24-4633-04

前言

血脂异常一般是由人体内脂蛋白的代谢异常所引起,具体表现为病人的血清中甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等关键血脂指标的异常^[1,2]。血脂异常也是导致动脉粥样硬化、冠心病和缺血性脑卒中等疾病的重要原因^[3-5],随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,血脂异常的人群呈逐年增加的趋势,严重威胁人类的健康。研究显示脂蛋白的代谢紊乱可降低机体抗氧化能力,增加氧自由基的生成,即导致氧化应激反应的发生^[6,7],而氧自由基的增加可导致机体内活性氧(ROS)蓄积的增加,并损伤脂质,将低密度脂蛋白(LDL)氧化修饰为氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL),从而诱导内皮细胞的炎症反应,并引起纤维增生,最终导致粥样斑块形成等多种血脂异常相关的疾病^[8],而该过程中常伴随着多种氧化应激和炎症反应的标志性因子的含量或活性发生显著变化,如过氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、C-反应蛋白(CRP)、不对称二甲基精氨酸(ADMA)或硝酸氧化(NO)等。罗格列酮(RSG)是噻唑烷二酮类的胰岛素增敏剂,近年来研究发现,罗格列酮不仅具有改善胰岛素抵抗和控制血糖作用,还具有其他多方面的药理作用,如抗炎、抗氧化应激反应、抗组织器官纤维化、抗动脉粥样硬化、抗高血压等^[9,10],而氧化应激和炎症反应是血脂异常相关疾病形成过程中的两个重要致病因素。本研究以血脂异常大鼠模型为研究对象,观察罗格列酮对血脂异常模型大鼠的氧化应激和炎症反应的影响,为拓展罗格列酮的降糖外作用、为罗格列酮用于氧化应激和炎症反应相关疾病的治疗提供理论基础。

1 实验方法

1.1 实验动物的分组及饲养

2月龄健康成年雄性大鼠30只,体重(250±15)g,随机分成3组,每组10只,分别为对照组、高脂组和罗格列酮组。大鼠饲养环境内的温度为20℃-24℃,照明时长为12h(每天早上7到下午7点),其余时间段为黑暗环境。大鼠进水自由,为自然沉淀后的自来水。投食时间为每天上午8点,1天1次。其中对照组给予普通饲料喂养,即每100g饲料中含米糠9g,玉米粉50g、骨粉3g,黄豆粉30g,维生素1.3g,矿物质6.7g;高脂组的喂养饲料组分为每100g饲料中含葵花油32.5g,全脂奶粉23g,米糠5.1g,玉米粉25.4g,鸡蛋3g,骨粉3g,维生素1.3g和矿物质6.7g。

1.2 血脂异常大鼠模型的构建及给药

对照组大鼠以普通饲料和普通饮水饲养,连续5周,于第6周开始每天蒸馏水(5 mL·kg⁻¹)灌胃1次,至第6周末实验结束。高脂组以高脂饲料和普通饮水饲养,连续5周,于第6周开始每天蒸馏水(5 mL·kg⁻¹)灌胃1次,至第6周末实验结束。罗格列酮组以高脂饲料和普通饮水饲养,连续5周,于第6周开始每天罗格列酮(5 mg·kg⁻¹)混悬溶液灌胃1次,至第6周末实

验结束。

1.3 大鼠体重及内脏脂肪含量的检测

实验结束后,称取大鼠重量,并在无菌条件下分别打开大鼠的腹腔,分离大鼠的腹膜后、肾周和附睾的脂肪组织并准确称量,即为大鼠的内脏脂肪重量。

1.4 血清样本的采集

实验于第6周末结束,于结束前的最后一晚8点撤走食槽,使所有大鼠禁食12h。次日清晨8点,于小动物麻醉机(美国E-Z Systems公司,吸入式异氟烷麻醉)内进行大鼠麻醉,迅速取出,用1ml注射器经大鼠的上腔静脉取血,将全血标本在3000 r/min下离心10 min,将上层血清样本转移至一干净管内,置于-80℃冰箱内保存,检测血清中TG、TC、LDL-C、SOD、MDA、CRP和ADMA的水平及NO的产生量。

1.5 血清指标的检测

TG、TC和LDL-C均由我院检验科采用全自动生化分析仪测定(贝克曼库尔特UniCel Dx C 800 Synchron全自动生化仪)。血清SOD水平(试剂盒来源于南京建成生物工程所)、MDA水平(试剂盒来源于南京建成生物工程所)、CRP水平(试剂盒来源于南京建成生物工程所)、ADMA水平(试剂盒来源于武汉华美生物工程有限公司)和NO生成量(试剂盒来源于上海碧云天生物技术有限公司)的检测根据试剂盒的说明书进行操作,将稀释的样品加样并盖上封板膜,轻摇后在37℃反应60 min,洗板5次,分别加入显色液A和B,37℃下显色10 min后加入终止液,10 min内读取OD值,据此绘制浓度标准曲线(纵坐标为OD值,横坐标为标准液浓度),根据所测OD值找出标准曲线上对应的样本浓度,记录实验结果。每个样设置3个复孔,实验重复3次。

1.6 统计分析

使用SPSS 19.0软件进行统计学分析。所有实验结果均以"均数±标准差($\bar{x} \pm s$)"的形式来表示。t检验用于两组间数据比较,单因素方差分析+LSD-t检验用于多组间数据比较,并对本研究10项指标进行两两相关性分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组大鼠体重和内脏脂肪重量比较

与对照组相比,高脂组的大鼠体重和内脏脂肪重量显著增加($P < 0.05$);与高脂组相比,罗格列酮组的大鼠体重和内脏脂肪重量显著降低($P < 0.05$),见表1。

2.2 三组大鼠血脂水平比较

与对照组相比,高脂组和罗格列酮组大鼠的血清TG、TC和LDL-C水平均显著增加($P < 0.05$);与高脂组相比,罗格列酮组的大鼠血脂水平略有改善,但差异并不显著($P > 0.05$),见表2。

2.3 三组大鼠氧化应激及炎症反应指标比较

与对照组相比,高脂组的大鼠NO产生量和血清SOD水平减少($P < 0.05$);血清MDA、CRP和ADMA水平均显著增加

($P<0.05$)。与高脂组相比,罗格列酮组的大鼠 NO 产生量和血清 SOD 水平显著增加($P<0.05$),血清 MDA、CRP 和 ADMA

表 1 三组大鼠体重和内脏脂肪重量比较

Table 1 Comparison of body weight and visceral fat weight of three groups of rats

Groups	Weight(g)	Visceral fat weight(g)
Control group	335.89± 11.13	1.59± 0.19
High fat group	405.24± 11.33 ^a	2.47± 0.32 ^a
Rosiglitazone group	328.49± 12.52 ^b	1.36± 0.13 ^b
F	41.010	19.544
P	0.000	0.002

Note: Comparison with the control group, ^a $P<0.05$; Comparison with the high fat group, ^b $P<0.05$.

表 2 三组大鼠血脂水平比较

Table 2 Comparison of blood lipid levels in three groups

Groups	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
Control group	0.25± 0.05	2.11± 0.27	1.86± 0.21
High fat group	0.43± 0.12 ^a	2.54± 0.26 ^a	3.02± 0.64 ^a
Rosiglitazone group	0.43± 0.17 ^a	2.48± 0.22 ^a	2.99± 0.56 ^a
F	1.941	2.241	5.156
P	0.105	0.094	0.050

Note: Comparison with the control group, ^a $P<0.05$.

表 3 三组大鼠氧化应激及炎症反应指标比较

Table 3 Comparison of indexes of oxidative stress and inflammatory response in three groups of rats

Groups	NO(umol/L)	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)	CRP(mg/L)	ADMA(nmol/L)
Control group	8.26± 1.02	186.31± 4.72	0.98± 0.17	2.01± 0.22	46.97± 4.36
High fat group	6.65± 1.01 ^a	140.63± 14.28 ^a	4.12± 0.47 ^a	4.77± 0.68 ^a	68.28± 6.87 ^a
Rosiglitazone group	10.37± 1.23 ^b	195.26± 5.33 ^b	3.18± 0.41 ^b	4.10± 0.41 ^{ab}	60.00± 7.04 ^{ab}
F	7.811	29.144	54.349	26.609	8.857
P	0.021	0.001	0.000	0.001	0.016

Note: Comparison with the control group, ^a $P<0.05$; Comparison with the high fat group, ^b $P<0.05$.

2.4 相关性分析

将大鼠的体重、内脏脂肪重量、TG、TC、LDL-C、NO 产生量、SOD、MDA、CRP 和 ADMA 共 10 项指标分别两两进行相关分析,仅发现大鼠的血清 TG 水平和 SOD 水平之间呈负相关,线性关系为 $Y=-0.014X+2.967$, $P=0.001$ 。见图 1

3 讨论

血脂异常是多种疾病的重要危险因素,如黄色瘤、冠心病、周围血管病等,其中动脉粥样硬化性心血管疾病尤为多见^[11-13]。氧化应激和炎症是诱发动脉粥样硬化的两个关键因素^[14,15],研究显示,血脂异常会损害内皮细胞的功能,并使脂质分子聚集到血管壁,从而诱导促炎症细胞因子的表达,引起氧化应激相关因子的表达改变,最终导致动脉粥样硬化等多种疾病的发生^[16,17]。目前关于罗格列酮的临床运用已有较多的报道,其中常见的用法为用于治疗糖尿病,因为罗格列酮可显著增加胰岛素的敏感性、并通过降低胰岛素的抵抗,从而调节血糖,其治疗糖

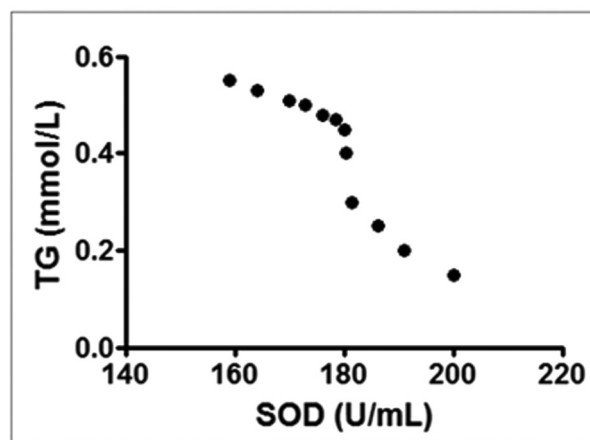


图 1 大鼠血清 TG 水平和 SOD 水平之间的相关分析

Fig.1 Correlation Analysis between serum TG level and SOD level in rats

尿病的临床疗效显著^[18-20]。而近年来,关于罗格列酮降糖作用之外的功能也有报道,研究显示罗格列酮可在全身多器官和多系

统的急慢性炎症疾病和氧化应激中发挥重要作用,在心脑血管疾病如动脉粥样硬化中,罗格列酮可抑制动脉粥样硬化炎症,降低氧化应激反应,减轻缺血组织的再灌注损伤^[21,22]。本研究经高脂饮食构建血脂异常的大鼠模型,发现高脂饮食可导致大鼠的体重和内脏脂肪重量、血清中 TG、TC 和 LDL-C 水平的显著增加。表明高脂饮食可诱导大鼠肥胖,增加大鼠的体重和内脏脂肪含量,引起大鼠血脂水平的异常,也进一步表明本次大鼠血脂异常模型构建成功。而高脂饮食的大鼠经罗格列酮治疗后,罗格列酮组的 TG、TC 和 LDL-C 水平呈下降趋势,但下降趋势并不明显,说明罗格列酮可调节高脂饲养大鼠的血脂水平但并不显著,但本研究中罗格列酮可使高脂大鼠的内脏脂肪重量显著降低,表明罗格列酮可能并不是通过影响代表血脂水平的 TG、TC 和 LDL-C 等指标而降低内脏脂肪重量的,具体调解途径还需要进一步深入研究。

另外本研究发现,与对照组比较,高脂饮食可导致血清 NO 产生量和 SOD 水平减少,血清 MDA、CRP 和 ADMA 水平增加,而高脂饮食的大鼠经罗格列酮治疗后,大鼠血清 NO 产生量,血清 SOD、MDA、CRP 和 ADMA 水平均发生逆转,表明罗格列酮可显著改善血脂异常所致的血清 NO、SOD、MDA、CRP 和 ADMA 指标的异常。总所周知,长期血脂异常使血管细胞中超氧阴离子自由基 O_2^- 的清除过程发生障碍,ROS 聚集^[23,24],导致氧化作用和抗氧化作用失去平衡,产生细胞毒性作用,该过程即为氧化应激过程。而 SOD 是一种金属蛋白酶,是机体内部抗氧化系统的重要成员,其活性水平反映组织内 ROS 的含量和脂质过氧化物的程度^[25,26]。SOD 抑制动脉粥样硬化的斑块的形成和高脂血症大鼠血清和动脉壁过氧化脂质代谢产物的生成,缓解和阻止血脂异常相关疾病的发生和进展,而 MDA 也是机体内自然生成,为氧化应激的重要标志物^[27,28]。在氧化应激过程中,ROS 大量生成,内皮细胞利用活性氧,将层积在动脉内膜下的 LDL 氧化修饰成为 ox-LDL,此后炎症细胞如单核细胞或嗜中性粒细胞等通过浸润吞噬脂质分子,并诱导大量炎症细胞因子如白介素和 CRP 的产生^[29]。另外在动脉粥样硬化的发生和进展阶段,由于内皮功能障碍,或导致 NO 减少,ADMA 升高,在此过程中氧化应激和炎症反应在血管壁中发挥关键而复杂的作用^[30],该过程可以揭示罗格列酮治疗所致的血清 NO、SOD、MDA、CRP 和 ADMA 水平的改变;另外将上述本次研究的 10 项指标分别进行两两相关性分析发现大鼠的血清 TG 水平和 SOD 水平呈负相关,提示 SOD 和 TG 血清水平之间具有相关性,也表明血脂异常的大鼠机体清除氧自由基抗氧化的能力可能随着血脂水平 TG 的升高而降低。

综上所述,罗格列酮可改善高脂饲养大鼠血脂异常,并可显著改善血脂异常所致的血清 NO、SOD、MDA、CRP 和 ADMA 指标的异常,降低氧化应激和炎症反应所致的损伤,达到保护机体的作用。

参考文献(References)

- [1] Liu G, Shepherd J, Rane P, et al. Characteristics of patients with dyslipidemia treated in routine care setting in China [J]. J Drug Assess, 2019, 8(1): 192-198
- [2] Stepanova N, Burdeyna O. Association between Dyslipidemia and Peritoneal Dialysis Technique Survival[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(15): 2467-2473
- [3] 郭旭,郭凤静,王晓鸥,等.血脂水平对稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病合并糖尿病患者炎症的影响[J].中国医科大学学报,2018,47(11): 999-1002
- [4] 韩东煜.血脂水平与冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性[J].医疗装备,2019,32(18): 54-55
- [5] 王仲言,夏晓爽,胡亚会,等.5411 例急性缺血性脑卒中患者不同季节发病时血脂水平回顾分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(7): 725-728
- [6] 李红文,李喆,张炜,等.冠心病患者高密度脂蛋白抗氧化能力及其对内皮细胞增殖、迁移的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(6): 23-28
- [7] 李琳,李芳,肖婷,等.脂蛋白磷脂酶 A2 和髓过氧化物酶与超敏 C 反应蛋白及全球急性冠状动脉事件注册评分的相关性[J].广东医学,2017,38(3): 374-377
- [8] Halcox JP, Banegas JR, Roy C, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 160
- [9] 李小波,曹忠胜,辛洁,等.罗格列酮对间歇性低氧小鼠氧化应激及认知功能的作用研究[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2017,31(1): 45-49
- [10] 杜杰,赵莉鸽,刘峰兵,等.普罗布考联合罗格列酮治疗颈动脉粥样硬化对血流动力学和血液流变学的影响[J].中华高血压杂志,2018,26(7): 665-668
- [11] Kobo O, Leiba R, Avizohar O, et al. Relative fat mass is a better predictor of dyslipidemia and metabolic syndrome than body mass index [J]. Cardiovasc Endocrinol Metab, 2019, 8(3): 77-81
- [12] Tano K, Suematsu Y, Tashiro K, et al. Ezetimibe Monotherapy Reduces Serum Levels of Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase in Patients with Dyslipidemia[J]. J Clin Med Res, 2019, 11(10): 676-681
- [13] 翁士仲,雷日升,林小邀,等.泰顺县 40 岁及以上人群血脂异常结果分析[J].预防医学,2019,31(11): 1153-1155
- [14] 刘淑玲,蔡海荣,陈燕虹,等.红花黄色素对动脉粥样硬化大鼠内皮功能、炎症反应、氧化应激的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(18): 4585-4588
- [15] 聂忠富,孙小燕,张太平,等.人参皂苷 Compound K 对动脉粥样硬化大鼠氧化应激、炎症因子和血管活性物质的影响[J].河北中医,2019,41(7): 1042-1047
- [16] 王晓纲. 白芍总苷对动脉粥样硬化大鼠氧化应激和炎症反应的抑制作用[J].实用药物与临床,2017,20(2): 140-143
- [17] Sfyri P, Matsakas A. Crossroads between peripheral atherosclerosis, western-type diet and skeletal muscle pathophysiology: emphasis on apolipoprotein E deficiency and peripheral arterial disease [J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 42
- [18] Tseng CH. Rosiglitazone reduces breast cancer risk in Taiwanese female patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Oncotarget, 2017, 8(2): 3042-3048
- [19] Tseng CH. Rosiglitazone has a neutral effect on the risk of dementia in type 2 diabetes patients [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(9): 2724-2734
- [20] 杨华,吴海清,张艳.强化降糖配合罗格列酮对老年冠心病合并 2 型糖尿病病人血脂和载脂蛋白的影响[J].蚌埠医学院学报,2018,43(6): 778-781

- [13] Juliano J, Melamed E, Christian ElMaging, et al. Features Predictive of Recurrence in Pediatric Intracranial Germ-Cell Tumors [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2019, 13: 1-8
- [14] Awa R, Campos F, Arita K, et al. Neuroimaging diagnosis of pineal region tumors-quest for pathognomonic finding of germinoma [J]. *Neuroradiology*, 2014, 56(7): 525-534
- [15] Ogawa K, Toita T, Nakamura K, et al. Treatment and prognosis of patients with intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors: a multiinstitutional retrospective analysis of 41 patients [J]. *Cancer*, 2003, 98(2): 369-376
- [16] Biswas A, Julka P K, Bakhshi S, et al. Treatment Outcome in Patients with Primary Central Nervous System Germ Cell Tumour: Clinical Experience from a Regional Cancer Centre in North India[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2017, 52(4): 240-249
- [17] Aizer A A, Sethi R V, Hedley-Whyte E T, et al. Bifocal intracranial tumors of nongerminomatous germ cell etiology: diagnostic and therapeutic implications[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(7): 955-960
- [18] Lo AC, Laperriere N, Hodgson D, et al. Canadian patterns of practice for intracranial germ cell tumors in adolescents and young adults[J]. *J Neurooncol*, 2019, 04(1): 1-8
- [19] Mitrasinovic S, Zhang M, Appelboom G, et al. Milestones in stereotactic radiosurgery for the central nervous system[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 59: 12-19
- [20] Odagiri K, Omura M, Hata M, et al. Treatment outcomes, growth height, and neuroendocrine functions in patients with intracranial germ cell tumors treated with chemoradiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(3): 632-638
- [21] Kamoshima Y, Sawamura Y. Update on current standard treatments in central nervous system germ cell tumors [J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(6): 571-575
- [22] Correia D, Terribilini D, Zepter S, et al. Whole-ventricular irradiation for intracranial germ cell tumors: Dosimetric comparison of pencil beam scanned protons, intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2019, 15: 53-61
- [23] Jinguiji S, Yoshimura, J, Nishiyama K, et al. Long-term outcomes in patients with pineal nongerminomatous malignant germ cell tumors treated by radical resection during initial treatment combined with adjuvant therapy[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(12): 2175-2183
- [24] Fonseca A, Xia C, Lorenzo AJ, et al. Detection of Relapse by Tumor Markers Versus Imaging in Children and Adolescents with Nongerminomatous Malignant Germ Cell Tumors: A Report From the Children's Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(5): 396-402
- [25] Greenfield, B. J. Jaramillo, S. Abboud, M. et al. Outcomes for pediatric patients with central nervous system germ cell tumors treated with proton therapy[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2016, 1: 9-14
- [26] Breen W G, Blanchard M J, Rao A N, et al. Optimal radiotherapy target volumes in intracranial nongerminomatous germ cell tumors: Long-term institutional experience with chemotherapy, surgery, and dose- and field-adapted radiotherapy [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(11): e26637
- [27] Murray MJ, Bartels U, Nishikawa R, et al. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours [J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(9): e470-e477
- [28] Wong K, Opimo A B, Olch A J, et al. Re-irradiation of Recurrent Pineal Germ Cell Tumors with Radiosurgery: Report of Two Cases and Review of Literature[J]. *Cureus*, 2016, 8(4): e585
- [29] Yamasaki, F. Takayasu, T. Nosaka, R. et al. Development of cystic malacia after high-dose cranial irradiation of pediatric CNS tumors in long-term follow-up[J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33(6): 957-964
- [30] Tso WWY, Liu APY, Lee TMC, et al. Neurocognitive function, performance status, and quality of life in pediatric intracranial germ cell tumor survivors[J]. *J Neurooncol*, 2019, 141(2): 393-401

(上接第 4636 页)

- [21] 陈丽朱, 罗京. 罗格列酮对慢性阻塞性肺疾病炎症损伤的保护机制研究[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(9): 1003-1006
- [22] 陈季松, 刘海威, 张先林. 罗格列酮对大鼠肝缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(7): 732-737
- [23] 杨峥, 许颖波, 王献红, 等. 阿托伐他汀对血脂异常大鼠血管内皮功能及氧化应激的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(10): 2484-2487
- [24] Yang HL, Korivi M, Chen CH, et al. Antrodia camphorata attenuates cigarette smoke-induced ROS production, DNA damage, apoptosis, and inflammation in vascular smooth muscle cells, and atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32 (8): 2070-2084
- [25] Li PY, Hsu CC, Yin MC, et al. Protective Effects of Red Guava on Inflammation and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice[J]. *Molecules*, 2015, 20(12): 22341-22350
- [26] 张子龙, 黄樱硕, 刘梅林. 调脂治疗对血脂异常大鼠氧化应激、炎症因子及肾影响[J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(5): 571-576
- [27] 耿雪, 张晓鹏, 崔文明, 等. 白茶对血脂异常人群血脂、血栓形成和抗氧化能力的影响[J]. *毒理学杂志*, 2019, 33(2): 118-121
- [28] 王琼, 马晓敏, 黎显杰, 等. 二烯丙基二硫对高脂血症大鼠的降血脂作用及其抗氧化机制研究[J]. *毒理学杂志*, 2019, 33(1): 55-62
- [29] 张瑞, 吐尔孙拜克·叶尔达, 吕梅霞, 等. 胡椒酸乙二胺对高脂血症大鼠血脂水平和抗氧化能力的影响[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(14): 9-12, 59
- [30] 谢珍, 刘璐, 何立成, 等. 三七复方制剂对高脂血症大鼠血脂、血凝及抗氧化功能的影响[J]. *中医药导报*, 2018, 24(10): 85-87