

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.06.004

## 柚皮苷对心肌缺血-再灌注损伤大鼠血流动力学的影响\*

刘丹<sup>1,2</sup>, 金良友<sup>3</sup>, 冯晓灵<sup>1,2</sup>, 李小山<sup>1,2</sup>, 张永慧<sup>1,2,△</sup>

(1. 重庆三峡医药高等专科学校 404120; 2. 重庆市抗肿瘤天然药物工程技术研究中心 404120; 3. 重庆三峡学院 404120)

**[摘要]** **目的** 观察柚皮苷对心肌缺血/再灌注损伤(MI/R)大鼠血流动力学的影响,探讨其对MI/R大鼠的保护作用。**方法** 采用结扎大鼠冠状动脉左前降支制备MI/R模型,同时给予不同剂量的柚皮苷(10、20、40 mg/kg),7 d后测定心电图,记录缺血前、缺血30 min及再灌注不同时间点的左室舒张末期压(LVEDP)、左室收缩内压(LVSP)、左室内压最大上升/下降速率( $\pm dp/dt_{max}$ );化学比色法测定动脉血清肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)的活性。**结果** 与MI/R组相比,柚皮苷20、40 mg/kg可使LVEDP降低, $\pm dp/dt_{max}$ 和LVSP升高,血清中CK和LDH活性降低( $P < 0.05$ ),呈现剂量依赖性。**结论** 柚皮苷对大鼠MI/R具有保护作用,减轻心肌损伤程度。可能与改善血流动力学有关。

**[关键词]** 柚皮苷;心肌缺血-再灌注损伤;血流动力学**[中图分类号]** R966**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)06-0733-03

## Effects of naringin on hemodynamics in myocardial ischemia-reperfusion injury rats\*

LIU Dan<sup>1,2</sup>, JIN Liangyong<sup>3</sup>, FENG Xiaoling<sup>1,2</sup>, LI Xiaoshan<sup>1,2</sup>, ZHANG Yonghui<sup>1,2,△</sup>

(1. Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404120, China; 2. Chongqing Municipal Engineering and Technological Research Center of Antineoplastic Natural Drugs, Chongqing 404120, China; 3. Chongqing Three Gorges College, Chongqing 404120, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effects of naringin (Nar) on hemodynamics in myocardial ischemia-reperfusion(MI/R) injury rats for investigating its protective role on MI/R rats. **Methods** The ischemia-reperfusion(I/R) model was prepared by ligating the left anterior descending coronary artery, meanwhile different doses of Nar(10, 20, 40 mg/kg) were given. Then the electrocardiogram (ECG) was recorded after 7 d. The left ventricular end diastolic pressure (LVEDP), left ventricular systolic pressure (LVSP) and maximum ascending rate of left ventricular pressure / maximal descending rate of left ventricular pressure ( $\pm dp/dt_{max}$ ) were measured. The activities of serum creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) were measured by using the chemical colorimetry method. **Results** Compared with the MI/R group, Nar 20, 40 mg/kg could decrease LVEDP, increased  $\pm dp/dt_{max}$  and LVSP, and decreased the activities of serum CK and LDH ( $P < 0.05$ ), showing a dose-dependent manner. **Conclusion** Nar has the protective effect against MI/R injury rat and alleviates the myocardial damage extent, which may be related with improving the hemodynamics.

**[Key words]** naringin; myocardial ischemia-reperfusion injury; hemodynamic

柚皮苷属二氢黄酮类化合物,主要存在于芸香科植物葡萄柚、橘、橙的果皮和果肉中,也是中草药骨碎补、枳实枳壳、橘红的主要有效成分。有研究表明,柚皮苷具有抗癌<sup>[1]</sup>、抗炎和保护心脏的药理作用<sup>[2-3]</sup>。但关于柚皮苷对心肌缺血-再灌注损伤(MI/R)大鼠血流动力学的影响,报道较少。本实验建立大鼠MI/R模型,观察柚皮苷对MI/R大鼠血流动力学的影响,以探讨其治疗缺血性心血管病的作用机制。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** BL-420S生物机能实验系统、HX-300S呼吸机(成都泰盟科技有限公司)。柚皮苷(美国Sigma公司)纯度大于或等于95%(HPLC法制得);肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所)。清洁级雄性SD大鼠50只,体质量250~280 g〔(陆军军医大学大坪医院动物中心,合格证号:SCXK(渝)2007-0005)〕。

## 1.2 方法

**1.2.1 动物分组** 将大鼠分为柚皮苷10 mg/kg组、20 mg/kg组、40 mg/kg组、MI/R组、假手术组,每组10例。(1)柚皮苷10、20和40 mg/kg组分别灌胃,每天1次,共7次,末次灌胃后60 min行冠状动脉左前降支结扎30 min,再灌注60 min;(2)MI/R组给予柚皮苷各剂量组等容量的生理盐水灌胃,其他处理同上;(3)假手术组只穿线不结扎,其他处理同上。**1.2.2 模型制作** 大鼠MI/R实验模型<sup>[4]</sup>:取雄性SD大鼠,以乌拉坦(1 g/kg)腹腔注射。描记肢体II导联心电图。气管插管,自左侧第1~3肋开胸,采用人工呼吸机正压呼吸。暴露大鼠心脏后,拉紧结扎线,使硅胶管压迫冠状动脉左前降支而致闭塞30 min,而后切断结扎线再灌注120 min。冠状动脉血流及再通成功与否以心电图肢体导联的ST段抬高及恢复作为标准。符合上述标准的大鼠进入后面的实验操作。

\* 基金项目:重庆市教委科学技术研究项目(KJ1402501);重庆市卫生和计划生育委员会中医药科技项目(ZY201703077);重庆市万州区科学技术项目(201403051)。 作者简介:刘丹(1980—),副教授,硕士,主要从事心血管的研究。 △ 通信作者,E-mail:304947859@qq.com。

**1.2.3 血流动力学监测** 结扎大鼠冠状动脉左前降支制备 I/R 模型,同时给予不同剂量的柚皮苷(10、20、40 mg/kg),7 d 后测定心电图,采用 BL-420S 生物机能实验系统监测缺血前、缺血 30 min 及再灌注不同时间点的左室舒张末期内压(LV-EDP)、左室收缩内压(LVSP)、左室内压最大上升/下降速率( $\pm dp/dt_{max}$ )变化。

**1.2.4 CK、LDH 活性测定** 于实验结束后立即于左颈总动脉取血 5.0 mL,采用化学比色法测定血清 CK 和 LDH 活性。操作步骤按南京建成生物工程研究所试剂盒说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS12.0 统计学软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,进行单因素方差分析及  $t$  检验,以  $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 柚皮苷对 MI/R 大鼠血流动力学 LVEDP 和 LVSP 的影响** 与假手术组相比,MI/R 组大鼠的 LVEDP 升高( $P < 0.05$ )、LVSP 降低( $P < 0.05$ );与 MI/R 组相比,柚皮苷 20/40 mg/kg 组 LVEDP 降低( $P < 0.05$ )、LVSP 升高( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 柚皮苷对 MI/R 血流动力学  $+dp/dt_{max}$  和  $-dp/dt_{max}$  的影响** 与假手术组相比,MI/R 组大鼠  $+dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$  降低( $P < 0.05$ )。与 MI/R 组相比,柚皮苷中、高剂量组  $+dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$  升高( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 柚皮苷对 MI/R 大鼠 LVEDP 和 LVSP 的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

项目	组别	缺血前	缺血 30 min	再灌注 10 min	再灌注 30 min
LVEDP(mm Hg)	假手术组	-5.11±1.22	-4.77±1.05	-4.67±0.90	-4.41±0.99
	MI/R 组	-4.94±0.95	-1.20±1.14	-0.72±1.18 <sup>#</sup>	2.26±1.05 <sup>#</sup>
	柚皮苷 10 mg/kg 组	-4.99±1.17	-2.63±1.14	-1.69±1.07	-0.89±1.02
	柚皮苷 20 mg/kg 组	-4.61±1.09	-3.94±1.06	-2.68±1.16	-1.98±0.97
	柚皮苷 40 mg/kg 组	-4.87±0.99	-3.99±1.11	-3.28±1.07*	-2.82±1.10*
LVSP(mm Hg)	假手术组	116.42±15.54	112.50±11.98	114.90±13.58	115.90±14.910
	MI/R 组	114.22±12.31	89.63±10.51 <sup>#</sup>	86.19±9.24 <sup>#</sup>	85.45±9.40 <sup>#</sup>
	柚皮苷 10 mg/kg 组	118.06±11.24	90.32±9.51	92.51±10.15	97.11±11.02
	柚皮苷 20 mg/kg 组	119.38±15.32	103.47±13.65*	102.14±13.72*	104.09±11.89*
	柚皮苷 40 mg/kg 组	116.26±13.56	108.06±11.46*	111.76±12.21*	113.97±12.27*

<sup>#</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; \* :  $P < 0.05$ , 与 MI/R 组比较

续表 1 柚皮苷对 MI/R 大鼠 LVEDP 和 LVSP 的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

项目	组别	再灌注 60 min	再灌注 90 min	再灌注 120 min
LVEDP(mm Hg)	假手术组	-4.89±0.97	-4.87±1.02	-4.74±1.03
	MI/R 组	4.88±1.01 <sup>#</sup>	7.15±1.99 <sup>#</sup>	7.56±2.06 <sup>#</sup>
	柚皮苷 10 mg/kg 组	0.35±1.03	0.94±1.08*	1.90±1.05*
	柚皮苷 20 mg/kg 组	-0.82±1.11	0.85±1.04*	1.31±1.03*
	柚皮苷 40 mg/kg 组	-1.45±1.05*	0.57±1.18*	0.80±1.25*
LVSP(mm Hg)	假手术组	112.21±11.25	116.73±16.68	115.82±14.47
	MI/R 组	84.07±11.18 <sup>#</sup>	83.76±13.71 <sup>#</sup>	82.55±14.38 <sup>#</sup>
	柚皮苷 10 mg/kg 组	99.31±10.02	94.19±9.36	90.21±10.46
	柚皮苷 20 mg/kg 组	106.46±9.88*	101.24±11.76	95.62±10.79
	柚皮苷 40 mg/kg 组	109.04±14.59*	105.34±15.96*	103.76±16.04*

<sup>#</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; \* :  $P < 0.05$ , 与 MI/R 组比较

表 2 柚皮苷对 MI/R 大鼠  $+dp/dt_{max}$  和  $-dp/dt_{max}$  的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

项目	组别	缺血前	缺血 30 min	再灌注 10 min	再灌注 30 min
$+dp/dt_{max}$ (mm Hg/s)	假手术组	1 893.19±224.93	1 861.64±231.89	1 883.09±226.68	1 869.38±202.24
	MI/R 组	1 889.18±245.49	1 808.98±253.61	1 751.02±260.85 <sup>#</sup>	1 657.08±216.83 <sup>#</sup>
	柚皮苷 10 mg/kg 组	1 888.15±238.96	1 846.34±240.06	1 797.17±222.54	1 711.26±206.15
	柚皮苷 20 mg/kg 组	1 897.18±229.23	1 810.31±232.76	1 790.56±236.52	1 753.03±220.92*
	柚皮苷 40 mg/kg 组	1 874.21±220.23	1 810.18±225.79	1 789.12±212.93	1 772.47±209.52*

续表 2 柚皮苷对 MI/R 大鼠 +dp/dtmax 和 -dp/dtmax 的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

项目	组别	缺血前	缺血 30 min	再灌注 10 min	再灌注 30 min
-dp/dtmax (mm Hg/s)	假手术组	890.68±185.20	863.42±179.98	894.52±181.35	867.21±174.83
	MI/R 组	872.86±157.60	786.32±164.36	658.31±170.72 <sup>#</sup>	558.78±173.94 <sup>#</sup>
	柚皮苷 10 mg/kg 组	874.03±161.46	798.07±163.44	727.46±154.17	646.25±169.14
	柚皮苷 20 mg/kg 组	868.04±179.74	778.67±156.12	721.02±166.14	694.37±164.49 <sup>*</sup>
	柚皮苷 40 mg/kg 组	887.82±165.36	791.26±158.81	756.13±163.34	768.44±152.36 <sup>*</sup>

<sup>#</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; <sup>\*</sup>:  $P < 0.05$ , 与 MI/R 组比较

续表 2 柚皮苷对 MI/R 大鼠 +dp/dtmax 和 -dp/dtmax 的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

项目	组别	再灌注 60 min	再灌注 90 min	再灌注 120 min
+dp/dtmax (mm Hg/s)	假手术组	1 896.72±237.49	1 858.58±225.01	1 887.28±255.25
	MI/R 组	1 568.48±213.23 <sup>#</sup>	1 508.41±219.23 <sup>#</sup>	1 427.26±223.59 <sup>#</sup>
	柚皮苷 10 mg/kg 组	1 684.79±197.28 <sup>*</sup>	1 630.83±204.25	1 582.62±207.57 <sup>*</sup>
	柚皮苷 20 mg/kg 组	1 709.36±227.19 <sup>*</sup>	1 650.27±236.97 <sup>*</sup>	1 613.36±231.38 <sup>*</sup>
	柚皮苷 40 mg/kg 组	1 785.22±215.91 <sup>*</sup>	1 784.81±210.26 <sup>*</sup>	1 778.06±203.21 <sup>*</sup>
-dp/dtmax (mm Hg/s)	假手术组	854.14±161.23	869.03±170.97	851.58±166.49
	MI/R 组	496.71±181.96 <sup>#</sup>	456.42±176.98 <sup>#</sup>	379.01±172.76 <sup>#</sup>
	柚皮苷 10 mg/kg 组	554.81±170.34	491.27±162.92	420.13±161.26
	柚皮苷 20 mg/kg 组	676.19±167.23 <sup>*</sup>	628.23±166.91 <sup>*</sup>	611.47±160.04 <sup>*</sup>
	柚皮苷 40 mg/kg 组	748.06±148.81 <sup>*</sup>	751.95±157.54 <sup>*</sup>	744.19±180.75 <sup>*</sup>

<sup>#</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; <sup>\*</sup>:  $P < 0.05$ , 与 MI/R 组比较

2.3 各组大鼠血清中 CK 和 LDH 活性的变化 与假手术组相比,MI/R 组大鼠血清中 CK 和 LDH 活性升高 ( $P < 0.05$ ); 与 MI/R 组相比,柚皮苷 3 个不同剂量组血清中 CK 和 LDH 活性降低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 柚皮苷对 MI/R 大鼠 CK 和 LDH 活性的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	CK(U/mL)	LDH(U/L)
假手术组	0.93±0.11	1 976.04±332.88
MI/R 组	4.01±0.27 <sup>#</sup>	4 257.03±216.84 <sup>#</sup>
柚皮苷 10 mg/kg 组	3.42±0.43 <sup>*</sup>	3 712.01±265.36 <sup>*</sup>
柚皮苷 20 mg/kg 组	2.77±0.38 <sup>*</sup>	3 366.40±369.28 <sup>*</sup>
柚皮苷 40 mg/kg 组	2.28±0.21 <sup>*</sup>	2 657.85±343.06 <sup>*</sup>

<sup>#</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; <sup>\*</sup>:  $P < 0.05$ , 与 MI/R 组比较

### 3 讨论

自 1977 年 HEARSE 首次提出 MI/R 概念以来,已逐渐引起医学界的重视。所谓 I/R 是指细胞因缺血发生可逆性、可存活性的损伤,在恢复血流时这种损伤反而加重,并引起细胞死亡或进一步功能障碍。MI/RI 表现为再灌注心律失常<sup>[5]</sup>、心肌顿抑、心肌组织超微结构<sup>[6]</sup>及血流动力学改变<sup>[7]</sup>等。目前多数抗心肌缺血药物产生心肌保护作用的机制之一是不同程度地改善血流动力学参数,柚皮苷对心肌缺血再灌注心脏的保护作用可能与其改善心功能低下时血流动力学的变化有关。

监测血流动力学常用指标有 LVEDP、LVSP、±dp/dt-max。LVEDP 代表左室前负荷,也可以间接反映左室功能,左心室舒张功能不全或回心血量增加时 LVEDP 可升高,反之左

室收缩加强或回心血量减少则 LVEDP 降低。LVSP 是反映左室压力常用指标。+dp/dtmax 是反映心肌收缩性能常用指标,对各种变力性干预十分敏感,但在一定程度上受心率和前后负荷的影响,并与其呈正相关。-dp/dtmax 反映左室的舒张功能,是心肌缺血早期心室舒张功能改变的敏感指标。若 -dp/dtmax 降低则表示左室舒张功能异常。心肌缺血期及再灌注期,上述各项心功能指标均表现出异常;LVSP、左室内压 ±dp/dtmax 呈现进行性下降,LVEDP 不断升高<sup>[8]</sup>。

结果显示,给予柚皮苷后可以减轻缺血后 LVSP、±dp/dt-max 的降低幅度;同时可以对抗 LVEDP 的升高。有研究表明,柚皮苷可通过清除自由基,增强抗氧化活性对缺氧/复氧损伤的 H9c2 细胞具有保护作用<sup>[9]</sup>。柚皮苷能保护心肌细胞对抗阿霉素诱导的心肌细胞损伤,降低 GRP78 的表达及 ROS 的产生,保护作用可能与其抗氧化应激及内质网应激有关<sup>[10]</sup>。柚皮苷通过清除自由基、增强抗氧化活性对脑、下肢缺血/再灌注损伤有保护作用<sup>[11-12]</sup>。柚皮苷对缺血再灌注心脏血流动力学改善的机制可能与其上述活性有关。

综上所述,柚皮苷能改善缺血心肌的血流动力学,其结果为缺血性心脏病治疗提供了实验依据,值得进一步研究。

### 参考文献

[1] CHEN R, QI Q L, WANG M T, et al. Therapeutic potential of naringin: an overview [J]. Pharm Biol, 2016, 54 (12): 3203-3210.  
 [2] LIANG J, WANG C, PENG J, et al. Naringin regulates cholesterol homeostasis and inhibits (下转第 739 页)

- [3] WARFEL N A, EL-DEIRY W S. p21WAF1 and tumorigenesis: 20 years after[J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(1): 52-58.
- [4] WANG C, TANG K, LI Z, et al. Targeted p21(WAF1/CIP1) activation by miR-1236 inhibits cell proliferation and correlates with favorable survival in renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(2): 23-59.
- [5] WANG C, CHEN Z, GE Q, et al. Up-regulation of p21(WAF1/CIP1) by miRNAs and its implications in bladder cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(24): 4654-4664.
- [6] MIYAZAKI M, SAKAGUCHI M, AKIYAMA I, et al. Involvement of interferon regulatory factor 1 and S100C/A11 in growth inhibition by transforming growth factor beta 1 in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(12): 4155-4161.
- [7] HE X X, CHANG Y, MENG F Y, et al. MicroRNA-375 targets AEG-1 in hepatocellular carcinoma and suppresses liver cancer cell growth in vitro and in vivo[J]. *Oncogene*, 2012, 31(28): 3357-3369.
- [8] PIZZINI S, BISOGNIN A, MANDRUZZATO S, et al. Impact of microRNAs on regulatory networks and pathways in human colorectal carcinogenesis and development of metastasis[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14(1): 589.
- [9] Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [10] PLACE R F, LI L C, POOKOT D, et al. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(5): 1608-1613.
- [11] SPRING L, BARDIA A, MODI S. Targeting the cyclin D-cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6-retinoblastoma pathway with selective CDK 4/6 inhibitors in hormone receptor-positive breast cancer: rationale, current status, and future directions[J]. *Discov Med*, 2016, 21(113): 65-74.
- [12] THE I, RUIJTENBERG S, BOUCHET B P, et al. Rb and FZR1/Cdh1 determine CDK4/6-cyclin D requirement in *C. elegans* and human cancer cells[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 5906.
- [13] ZHANG Q, SHIM K, WRIGHT K, et al. Atypical role of sprouty in p21 dependent inhibition of cell proliferation in colorectal cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(9): 1355-1368.
- [14] WARFEL N A, EL-DEIRY W S. p21WAF1 and tumorigenesis: 20 years after[J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(1): 52-58.
- [15] WANG X, WANG J, HUANG V, et al. Induction of NANOG expression by targeting promoter sequence with small activating RNA antagonizes retinoic acid-induced differentiation[J]. *Biochem J*, 2012, 443(3): 821-828.

(收稿日期: 2017-09-20 修回日期: 2017-11-06)

(上接第 735 页)

- inflammation via modulating NF- $\kappa$ B and ERK signaling pathways in vitro[J]. *Pharmazie*, 2016, 71(2): 101-108.
- [3] CHEN J, GUO R, YAN H, et al. Naringin inhibits ROS activated MAPK pathway in high glucose induced injuries in H9c2 cardiac cells[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 114(4): 293-304.
- [4] 刘丹, 孙品兰, 杨建平. 柚皮甙对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(24): 6217-6219.
- [5] GHIASI R, MOHAMMADI M, MAJIDINIA M, et al. The effects of mebupidine on myocardial arrhythmia induced by ischemia-reperfusion injury in isolated rat heart[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62(13): 15-20.
- [6] MENG G, WANG J, XIAO Y, et al. GYY4137 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by attenuating oxidative stress and apoptosis in rats[J]. *J Biomed Res*, 2015, 29(3): 203-213.
- [7] 周燕琼, 石刚刚, 高分飞, 等. 碘化 N-正丁基氟哌啶醇对大鼠心肌缺血再灌注损伤血流动力学的影响[J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(4): 449-452.
- [8] 韩勇, 郭立荣, 孔德营, 等. 20-HETE 在心肌缺血再灌注损伤中的作用及机制研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(32): 4465-4468.
- [9] CHEN R C, SUN G B, WANG J, et al. Naringin protects against anoxia/reoxygenation induced apoptosis in H9c2 cells via the Nrf2 signaling pathway[J]. *Food Funct*, 2015, 6(4): 1331-1344.
- [10] 简春燕, 郭润民, 刘丹铭, 等. 柚皮苷保护 H9c2 心肌细胞对抗阿霉素诱导的心肌毒性[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(2): 238-243.
- [11] GAUR V, AGGARWAL A, KUMAR A. Protective effect of naringin against ischemic reperfusion cerebral injury: possible neurobehavioral, biochemical and cellular alterations in rat brain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 616(1/3): 147-154.
- [12] GURSUL C, EKINCI AKDEMIR F N, et al. Protective effect of Naringin on experimental hindlimb ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(1): 56-61.

(收稿日期: 2017-09-22 修回日期: 2017-11-08)