

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.008

白藜芦醇后处理通过 PI3K/Akt/Nfr2 上调 HO-1 对大鼠心肌 I/R 的保护研究

邓 颖¹,张 雄²,胡 红^{3△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院第一分院心内科 400011;2. 重庆医科大学神经科学研究中心 400016;
3. 重庆医科大学附属第一医院第一分院肾内科 400011)

[摘要] **目的** 观察白藜芦醇对大鼠心肌缺血/再灌注损伤(I/R)的作用并探讨其可能的机制。**方法** 选用 60 只雄性 SD 大鼠,分为假手术组、I/R 组、I/R+白藜芦醇组(I/R+Res 组)、I/R+白藜芦醇+LY294002 组(I/R+Res+LY 组)。采用结扎 SD 大鼠冠状动脉左前降支 30 min,然后再灌注 2 h 的方法构建大鼠心肌 I/R 损伤模型,并于再灌注前 1 min 由舌下静脉推注白藜芦醇(20 mg/kg)或 LY294002(5 mg/kg)。检测各组大鼠血浆和心肌组织中丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平以及心肌组织中血红素加氧酶-1(HO-1)水平,Western blot 法检测心肌组织中的 PI3K、Akt(p-Akt)、Nrf2、HO-1 蛋白表达变化水平。**结果** 与 I/R 组比较,I/R+Res 组大鼠血浆和心肌中 MDA 的水平降低,SOD 的活性水平升高;HO-1 的活性和表达增强($P<0.05$)。I/R+Res 组心肌组织中 PI3K、Akt(p-Akt)、Nrf2、HO-1 蛋白的表达水平与 I/R 组比较升高($P<0.05$)。而在 I/R+Res+LY 组,这些作用可被 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 所部分消除。**结论** 白藜芦醇后处理可通过上调 PI3K/Akt/Nfr 2 活性,进而增强 HO-1 蛋白的活性和表达,从而发挥 HO-1 抗氧化作用,减轻心肌的缺血再灌注损伤。

[关键词] 白藜芦醇;心肌缺血;再灌注损伤;血红素加氧酶-1;PI3K/Akt/Nfr2;大鼠,Sprague-Dawley
[中图法分类号] R969 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)09-1176-03

Study on protective effect of resveratrol post-treatment on rat myocardial I/R injury through up-regulating HO-1 via PI3K/Akt/Nfr2

DENG Ying¹,ZHANG Xiong²,HU Hong^{3△}

(1. Department of Cardiology,First Branch Hospital of First Affiliated Hospital,Chongqing Medical University,Chongqing 400011,China;2. Research Institute of Neuroscience,Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China;3. Department of Nephrology,First Branch Hospital of First Affiliated Hospital,Chongqing Medical University,Chongqing 400011,China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of resveratrol(Res) on myocardial ischemia/reperfusion(I/R) injury in rats and to explore its potential mechanisms. **Methods** Sixty male SD rats were selected and divided into the sham operation group,I/R group,I/R+ Res group and I/R+ Res +LY294002(I/R+Res+LY) group. The rat myocardial I/R injury model was established by the ligation of left anterior descending coronary artery for 30 min and then by reperfusion for 2 h,and the injection of Res(20 mg/kg) or LY294002(5 mg/kg) was given via sublingual vein at 1 min before reperfusion. The levels of malondialdehyde(MDA) and superoxide dismutase(SOD) in plasma and myocardial tissue,and level of heme oxygenase 1(HO-1) in myocardial tissues were determined in each group;Western blot was used to detect the expression level change of PI3K,Akt(p-Akt),Nrf2 and HO-1 protein in myocardial tissue. **Results** Compared with the I/R group, the plasma and myocardial MDA levels in I/R+Res group were reduced, the SOD activity level was elevated, and the activity and expression of HO-1 was enhanced($P<0.05$);compared with the I/R group,the expression levels of PI3K,Akt(p-Akt),nrf2 and HO-1 protein levels in myocardial tissue of I/R+ Res group were increased($P<0.05$). But these effects in the I/R+Res+LY group could be partially eliminated by PI3K/Akt inhibitor LY294002. **Conclusion** Resveratrol post-treatment can enhance the activity and expression of HO-1 protein through up-regulating the activity of PI3K/Akt/Nfr2,and then promotes the activity and expression of HO-1,thus plays the HO-1 anti-oxidative role,and alleviates myocardial I/R injury.

[Key words] resveratrol;myocardial ischemia;ischemia-reperfusion injury;heme oxygenase-1;PI3K/Akt/Nfr2;rats,Sprague-Dawley

缺血性心血管疾病是临床上常见病、多发病。心肌组织缺血后,会发生一定程度的损伤,而当心肌组织恢复血流灌注时,心肌组织受损反而加重,甚至可能发生不可逆的损伤,加重心肌细胞的死亡,这就是所谓的缺血再灌注损伤(ischemia/reperfusion,I/R)。白藜芦醇是一种广泛存在于植物中的多酚类化合物,具有广泛的生物活性,主要表现为:抗炎^[1]、抗氧化^[2]、抗肿瘤^[3]、抗血栓形成^[4]、抗动脉粥样硬化^[5]等。随着对白藜芦醇不断研究,其对心、脑、肝、肾等器官和组织发生 IR 时

都具有保护作用^[6-9]。很多研究已经证实,白藜芦醇对 IR 的心肌保护作用十分明确,但其机制不清^[10-11],这成为其开发和临床应用的瓶颈。本实验拟通过建立大鼠心肌 I/R 损伤模型,观察白藜芦醇后处理对 I/R 损伤的心肌的保护作用并探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料 SPF 级 SD 大鼠 60 只,雄性,体质量 200~300 g,实验动物由重庆医科大学动物实验中心提供。实验开始前将

表 1 各组 SD 大鼠血浆和心肌组织中 MDA 和 SOD 水平比较(±s)

组别	血浆		心肌组织	
	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)
假手术组	212.8±22.5	3.27±1.07	263.7±30.5	3.59±1.10
I/R 组	142.7±19.8 ^a	5.95±1.31 ^a	150.9±26.7 ^a	5.97±0.27 ^a
I/R+Res 组	195.4±22.1 ^b	3.76±1.02 ^b	231.7±21.4 ^b	4.35±0.95 ^b
I/R+Res+LY 组	152.7±26.3 ^c	5.58±0.49 ^c	180.8±18.4 ^c	5.64±0.13 ^c

^a:*P*<0.05,与假手术组比较;^b:*P*<0.05,与 I/R 组比较;^c:*P*<0.05,与 I/R+Res 组比较

大鼠置于室温恒定(20~25 ℃)的实验室适应性饲养 7~10 d,给予充足的普通饲料和水,饮食自由摄取。造模手术开始前禁食 12 h,自由饮水。

1.2 主要试剂 白藜芦醇购自美国 Sigma 公司;LY294002 购置 Santa Cruz 公司;血红素加氧酶(HO)-1 检测试剂盒购置武汉博士德公司;超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒、蛋白提取试剂盒、浓度检测试剂盒、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)胶配置试剂盒等均购自碧云天生物技术研究;MDA 测定试剂盒购置南京凯基科技生物有限公司;鼠多抗 PI3K、Akt(p-Akt)、核因子相关因子 2(Nrf2)、HO-1 抗体购置 Bioworld 公司;内参兔抗 β-actin 和 HRP 标记的二抗购自博鳌森生物技术有限公司;PVDF 膜和 ECL 发光试剂盒购自 Bio-rad 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组和模型建立 将所有 SD 大鼠分为 4 组:假手术组、I/R 组、I/R+白藜芦醇处理(I/R+Res)组及 I/R+Res+LY294002 处理(I/R+Res+LY)组。3.5%水合氯醛(350 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,成功后,取仰卧位固定,打开胸腔,暴露心脏剪开心包膜,于左冠状动脉前降支根部穿线结扎,观察心电图出现 ST 段立即图太高,而心肌颜色由红色变成白色,即为成功。然后以生理盐水浸泡的纱布覆盖,持续 30 min 后剪开结扎线,血流立即恢复,心肌由灰白色变成红色,心电图显示 ST 段有 50%以上的回落,即为再灌注成功。假手术组大鼠仅开胸并找到左冠状动脉前降支根部,穿线但不结扎;I/R+Res 组或者是 I/R+Res+LY 组,于再灌注前 1 min 由舌下静脉推注白藜芦醇(20 mg/kg)或 LY294002 (5 mg/kg)。

1.3.2 SOD 活性和 MDA 水平测定 各组 SD 大鼠于 I/R 结束后,分别收集静脉血和心肌组织,前者直接离心分离得到血浆,后者研磨后加入裂解液并离心得到上清液,然后按照试剂盒说明书操作步骤测定 SOD 活性(黄嘌呤氧化酶法)和 MDA 水平(硫代巴比妥法)。

1.3.3 HO-1 酶活性测定 取部分左室前间壁缺血心肌加入蔗糖-Tris 缓冲液制成 10%组织匀浆,高速离心分离微粒体,考马亮兰法定量蛋白浓度;再根据 HO-1 降解血红素生成胆红素的原理,通过测定反应体系中胆红素的生成量代表 HO-1 活性,单位为 nmol·mg⁻¹·h⁻¹。

1.3.4 Western blot 收集各组 SD 大鼠心尖组织,加入 1 mL RIPA 蛋白裂解液,充分裂解后于 4 ℃,13 000 r/min 离心 15 min 后,用 Bradford 法测定每组蛋白样品浓度并分装保存。配置 8%~10%的 PAGE 胶,上样 50 μg 经 SDS-PAGE 电泳,将蛋白电转至 PVDF 膜上,用 5%脱脂奶粉室温封闭 2 h,然后置入 TBST 稀释的 1:100 的 PI3K、Akt(p-Akt)、Nrf2、HO-1 和 β-actin 抗体 4 ℃孵育过夜;充分洗涤后加入 1:5 000 的 HRP 标记的羊抗兔二抗,室温孵育 2 h,最后用 ECL 发光试剂盒行曝光显影,经 Bio-rad Chemical Dox XRS 凝胶成像系统进行条带的分析。各目的蛋白与 β-actin 条带的灰度值的比值为各蛋白的相对表达量。重复试验 3 次。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠血浆和心肌组织中 MDA 和 SOD 水平比较 与假手术组比较,I/R 组,大鼠血浆和心肌组织中的 MDA 水平明显升高而 SOD 活力水平却明显降低,差异有统计学意义(*P*<0.05);I/R+Res 组大鼠血浆和心肌组织中 MDA 水平明显降低,而 SOD 水平明显升高,与 I/R 组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);I/R+Res+LY 组,MDA 水平有所升高,SOD 水平却有所降低,与 I/R+Res 组比较,差异也有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

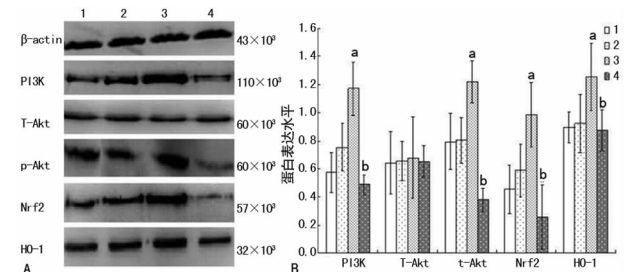
2.2 各组大鼠血浆和心肌组织中 HO-1 活性比较 与假手术组比较,I/R 组术后,大鼠血浆和心肌组织中的 HO-1 的活性有升高,但差异无统计学意义(*P*>0.05);I/R+Res 组大鼠血浆和心肌组织中 HO-1 的活性明显升高,较单纯的 I/R 组,差异有统计学意义(*P*<0.01);I/R+Res+LY 组,HO-1 活性却有所降低,与 I/R+Res 组比较,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

表 2 各组大鼠血浆和心肌组织中 HO-1 活性比较(±s,nmol·mg⁻¹·h⁻¹)

组别	血浆	心肌组织
假手术组	1.54±0.28	2.37±0.41
I/R 组	1.71±0.35	2.59±0.30
I/R+Res 组	4.23±0.45 ^a	5.16±0.59 ^a
I/R+Res+LY 组	2.05±0.37 ^b	3.34±0.28 ^b

^a:*P*<0.01,与 I/R 组比较;^b:*P*<0.01,与 I/R+Res 组比较

2.3 各组大鼠心肌组织中 PI3K、Akt(p-Akt)、Nrf2 和 HO-1 蛋白水平表达比较 与假手术组比较,I/R 组大鼠心肌组织中的 PI3K、p-Akt、Nrf2 和 HO-1 表达升高,但差异无统计学意义(*P*>0.05);I/R+Res 组大鼠心肌组织中 PI3K、p-Akt、Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达明显升高,且与 I/R 组,差异有统计学意义(*P*<0.05);I/R+Res+LY 组,PI3K、p-Akt、Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达水平降低,与 I/R+Res 组比较,差异也极有统计学意义(*P*<0.05),见图 1。



A: Western blot; B: 蛋白表达水平; 1: 假手术组; 2: I/R 组; 3: I/R+Res 组; 4: I/R+Res+LY 组; ^a:*P*<0.01,与 I/R 组比较;^b:*P*<0.05,与 I/R+Res 组比较

图 1 各组大鼠心肌组织中 PI3K、Akt、Nrf2 和 HO-1 蛋白表达比较

3 讨 论

I/R 损伤发生的机制不清,多数学者认为与氧自由基的大量产生和堆积密切相关,即缺血导致体内产生大量的活性氧自由基,并且降低了清除自由基的抗氧化酶类的合成能力,进一步加重自由基对再灌注组织的损伤。MDA 是心肌细胞受损时脂质过氧化的反应产物,是一种氧自由基,它的浓度大小可较好地反映心肌 I/R 后心肌组织的脂质过氧化程度,与心肌的受损程度呈正比。SOD 是重要的抗氧化剂,能够清除自由基而起保护细胞的作用。本实验以结扎冠状动脉左前降支 30 min,然后再灌注 2 h 的方法构建大鼠心肌 I/R 模型,模型的心肌组织和血浆中的 MDA 水平均明显增高,且心肌组织和血浆中的 SOD 水平明显降低,证实了 I/R 导致氧自由基的增多和抗氧化能力的下降。本实验给予白藜芦醇处理后,心肌组织和血浆中的 MDA 水平较 I/R 组降低,且心肌和血浆中的 SOD 水平增高,提示白藜芦醇能降低 I/R 损伤导致的氧自由基的堆积和提高抗氧化能力,推测最终可减轻了因缺血再灌注引起的氧化应激损伤。

HO 是血红素分解代谢过程中的起始酶和限速酶,其生物功能是使细胞内的血红素降解生产胆红素、CO 等,这些物质具有强烈的抗氧化、抗凋亡和抗炎等作用,是细胞内重要的内源性保护体系^[12]。HO 有 3 种类型,其中 HO-1,不仅在机体生理状态下发挥作用,更重要的是在缺血、缺氧、I/R 等应激状态下能被诱导产生,对抗氧化应激,保护组织细胞免遭损伤。本研究结果显示,I/R 术后,心肌组织中 HO-1 的酶活性和蛋白水平的表达略有升高;给予白藜芦醇处理后,HO-1 的活性和蛋白表达都有了显著提高,这说明白藜芦醇可通过激活 HO-1 活性和增进其表达进而发挥其抗氧化作用(清除氧自由基和减少过氧化物的产生),从而保护受损的心肌细胞,这与 REN 等^[13]报道的白藜芦醇可通过激活 HO-1 的活性发挥脑缺血再灌注损伤的脑保护作用基本一致^[13]。PI3K/Akt 通路是一条经典的信号转导通路,涉及了细胞周期的调控、凋亡的启动、血管生成、肿瘤的发生发展等过程。多项研究结果均显示 PI3K/Akt 信号转导通路在心肌缺血再灌注损伤过程中发挥着重要作用,且很多植物提取物可通过上调 PI3K/Akt 通路发挥保护心肌的作用^[14-16]。有研究发现白藜芦醇预适应能通过上调 PI3K/Akt 通路,抑制心肌细胞的凋亡,从而减少心肌梗死面积,改善心肌功能^[17]。

HO-1 是机体内重要的抗氧化物质,是 PI3K/Akt/Nrf2 通路的下游元件。多项研究结果均显示 PI3K/Akt 信号转导通路在心肌 I/R 过程中发挥着重要作用。PI3K/Akt 信号转导通路被激活后,其下游有众多转录调节因子,其中与抗氧化作用联系最为紧密的一个转录调节因子就是 Nrf2。正常情况下 Nrf2 是以无活性状态位于细胞质中,其活性因与细胞质中的一种伴侣蛋白 Keap1 结合而被抑制。一旦细胞处于氧化应激反应时,Keap1 与 Nrf2 发生解离,进而丧失了抑制 Nrf2 活性的能力,此时 Nrf2 易位进入细胞核中,与抗氧化反应元件(ARE)结合,促进 HO-1 等多种抗氧化蛋白的表达^[18-19]。本实验还对各组心肌组织中 PI3K、Akt(p-Akt)、Nrf2、HO-1 蛋白的表达水平进行了检测。结果显示,I/R 术后,心肌组织中的 PI3K、p-Akt、Nrf2 和 HO-1 的表达略有升高;与 I/R 组相比,白藜芦醇后适应能够明显升高 PI3K、p-Akt 和 Nrf2 的表达,而这些作用可被 PI3K/Akt 通路的抑制剂 LY294002 所逆转。因此,本研究认为,白藜芦醇可能通过激活 PI3K/Akt/Nrf2 通路而激活 HO-1 的活性,进而发挥其抗氧化作用保护受损心肌的作用。

综上所述,本实验结果表明白藜芦醇后适应对 I/R 的心肌

有明显的保护作用,其机制可能是白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 信号传导通路发挥其抗氧化作用,本实验将为临床上应用白藜芦醇减轻和防治心肌 I/R 提供实验依据。

参考文献

- [1] LEE J A, HA S K, CHO E, et al. Resveratrol as a bioenhancer to improve anti-inflammatory activities of apigenin[J]. *Nutrients*, 2015, 7(11): 9650-9661.
- [2] LIU Y, HE X Q, HUANG X, et al. Resveratrol protects mouse oocytes from methylglyoxal-induced oxidative damage[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77960.
- [3] KIMURA Y, SUMIYOSHI M. Resveratrol prevents tumor growth and metastasis by inhibiting lymphangiogenesis and M2 macrophage activation and differentiation in tumor-associated macrophages[J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(4): 667-678.
- [4] LANNAN K L, REFAAI M A, TURE S K, et al. Resveratrol preserves the function of human platelets stored for transfusion[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(5): 794-806.
- [5] CHEN M L, YI L, ZHANG Y, et al. Resveratrol attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota[J]. *MBio*, 2016, 7(2): 2210-2215.
- [6] DONG W, YANG R, YANG J, et al. Resveratrol pretreatment protects rat hearts from ischemia/reperfusion injury partly via a NALP3 inflammasome pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 8731-8741.
- [7] YANG H, ZHANG A, ZHANG Y, et al. Resveratrol pretreatment protected against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via expansion of T regulatory cells[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(8): 1914-1921.
- [8] SHIMIZU K, MIYAGI S, MIYAZAWA K, et al. Resveratrol prevents warm ischemia-reperfusion injury in liver grafts from non-heart-beating donor rats[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(4): 1221-1225.
- [9] KHADER A, YANG W L, KUNCEWITCH M, et al. Novel resveratrol analogues attenuate renal ischemic injury in rats[J]. *J Surg Res*, 2015, 193(2): 807-815.
- [10] CHENG L, JIN Z X, ZHAO R, et al. Resveratrol attenuates inflammation and oxidative stress induced by myocardial ischemia-reperfusion injury: role of Nrf2/ARE pathway[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 10420-10428.
- [11] ZHENG H, GUO H, HONG Y, et al. The effects of age and resveratrol on the hypoxic preconditioning protection against hypoxia-reperfusion injury: studies in rat hearts and human cardiomyocytes[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(3): 375-381.
- [12] CUADRADO A, ROJO A I. Heme oxygenase-1 as a therapeutic target in neurodegenerative diseases and brain infections[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(5): 429-442.
- [13] REN J, FAN C, CHEN N, et al. Resveratrol pretreatment attenuates cerebral ischemic injury by upregulating expression of transcription factor Nrf2 and HO-1 in rats[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(12): 2352-2362.
- [14] CHEN Q, XU T, LI D, et al. JNK/PI3K/Akt signaling pathway is involved in myocardial ischemia/(下转第 1182 页)

肝纤维化有关,但以肝纤维化相关为主,肝硬化患者明显升高,但肝硬化晚期,Ⅲ型胶原蛋白反而低于早期^[12-13]。胶原纤维中以Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白为主,在炎症及损伤修复过程中,伴随着旧胶原的降解和新胶原的产生、重新排列沉积。在胚胎皮肤损伤修复中有无瘢痕愈合现象^[14],无瘢痕愈合以Ⅲ型胶原蛋白为主,无瘢痕愈合可能与细胞外基质的Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白比例有直接关系,即:Ⅲ型胶原蛋白浓度高相对Ⅰ型胶原蛋白浓度高更容易降解,相对更不容易形成瘢痕组织及胶原纤维沉积。在肝纤维化及肝硬化的发展中,其实本质就是炎症导致肝细胞损伤,HSC 受刺激产生胶原纤维,胶原纤维不能充分降解,从而导致胶原纤维沉积的过程。本实验结果显示,槲皮素可以降低Ⅰ型胶原蛋白的产生,说明其可以抑制星状细胞产生胶原纤维沉积;另外,槲皮素对Ⅲ型胶原蛋白表达强度未见明显影响,说明槲皮素可以降低Ⅰ型胶原蛋白与Ⅲ型胶原蛋白的比例,可以使其产生的胶原更容易降解,可能是赶黄草等中药可以抑制肝纤维化、肝硬化的发展速度、甚至缓解肝纤维化及肝硬化的主要机制。

流式细胞仪是检测细胞周期的经典方法。实验中,肝星状细胞保持不断增殖状态,细胞总是处于从 G₁、S、G₂ 和 M 期的连续的细胞周期中。在细胞周期的各阶段,细胞分别进行着 DNA 复制、蛋白质合成及细胞分裂等重要的生理活动^[12,15]。实验结果显示,槲皮素有明显升高 G₁ 期星状细胞比例的作用,对照组和实验组 G₁ 期细胞比例比较有明显差异,而 S 期、G₂ 期细胞比例无明显影响。其结果说明,槲皮素对星状细胞的增殖具有抑制作用,在细胞周期中,其抑制作用的时间点 G₁ 期。其 G₁ 比例增高,则说明细胞在 G₁ 停留时间延长、细胞向 G₀ 发展的可能性增大、细胞出现功能相对停滞的可能性增大,则出现而不被活化的可能性增大,这可能是赶黄草等含槲皮素的中药可以抑制肝纤维化、肝硬化的发展的作用机制之一^[16]。

综上所述槲皮素对体外培养 HSC 有明显调控作用,可以抑制Ⅰ型胶原蛋白的合成,改变Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白的比例。同时,槲皮素可以延长肝星状细胞 G₁ 期,从而影响细胞的增殖及活性,可能是赶黄草等富含槲皮素的中药可以达到临床控制肝纤维化、肝硬化的发展的作用机制之一。但中药的作用机制研究极为复杂,关于槲皮素对肝脏疾病的作用机制研究需大量的基础实验和临床研究进行进一步深入的研究和探讨。

参考文献

[1] 解强,付文广,雷正明. 肝星状细胞对肝再生的调控作用

(上接第 1178 页)

reperfusion injury in diabetic rats: effects of salvianolic acid A intervention[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(6): 2534-2548.

[15] CHENG X Y, GU X Y, GAO Q, et al. Effects of dexmedetomidine postconditioning on myocardial ischemia and the role of the PI3K/Akt-dependent signaling pathway in reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 797-803.

[16] XUAN F, JIAN J. Epigallocatechin gallate exerts protective effects against myocardial ischemia/reperfusion injury through the PI3K/Akt pathway-mediated inhibition of apoptosis and the restoration of the autophagic flux[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1): 328-336.

[J]. *现代医药卫生*, 2016, 32(19): 2990-2993.

[2] LIONETTI L, MOLLICA M P, LOMBARDI A, et al. From chronic overnutrition to insulin resistance; the role of fat-storing capacity and inflammation[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(2): 146-152.

[3] SHIMIZU K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(11): 823-832.

[4] 高娜娜,郭长江,韦京豫,等. 槲皮素对氧化应激大鼠肝细胞的保护作用[J]. *中国临床营养杂志*, 2007, 15(4): 209-213.

[5] 张继红,梁力建,黄洁夫. bcl-2 基因表达变化在槲皮素抑制肝细胞癌生长中的作用[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2009, 16(6): 455-459.

[7] 李梦华,褚先锋,豆小文,等. 基于量子点标记的适配体技术在分析检测中的研究进展[J]. *分析科学学报*, 2016, 32(1): 119-126.

[8] 黄慧,郑芳,彭俊,等. 量子点标记间接免疫荧光技术在雌激素受体检测中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(11): 1215-1216.

[9] 张国. 肝星状细胞与肝纤维化的现代治疗进展[J]. *内科*, 2008, 3(5): 749-751.

[10] 马腾飞,华赟鹏,李巧,等. miR-200c 促进肝星状细胞活化诱导肝纤维化的机制[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37(4): 497-501.

[11] 唐桂连. 肝星状细胞与肝纤维化[J]. *实用医技杂志*, 2007, 14(1): 116-117.

[12] 陆明海,张军艳,杨宏伟. 乙型肝炎肝硬化血清纤维化指标和肝功能相关性研究[J]. *医学综述*, 2015, 21(24): 4544-4546.

[13] 杨青,马静,夏炜,等. 皮肤创伤后无瘢痕愈合的研究进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2014, 25(9): 569-571.

[14] 王改平,李晓芳,陈莎莎,等. 肝脏炎症反应与肝再生关系的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(8): 1115-1119.

(收稿日期:2017-10-19 修回日期:2017-12-03)

[17] 何东伟,刘新伟,庞勇,等. 白藜芦醇对大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡的抑制作用与 PI3K-Akt 信号通路的关系[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(15): 2323-2326.

[18] LI W, MA F, ZHANG L, et al. S-Propargyl-cysteine exerts a novel protective effect on methionine and choline deficient diet-induced fatty liver via Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4690857.

[19] JANG H J, HONG E M, KIM M, et al. Simvastatin induces heme oxygenase-1 via NF-E2-related factor 2 (Nrf2) activation through ERK and PI3K/Akt pathway in colon cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 46219-46229.

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2017-12-02)