

• 论 著 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.12.002

蒲公英甾醇对氧化损伤心肌细胞保护作用研究*

王妮妮¹, 张红苗¹, 王 琳², 鲍天昊^{2,3△}

(1. 昆明医科大学第二附属医院心内科三病区, 昆明 650101; 2. 昆明医科大学第二附属医院肝胆科, 昆明 650101; 3. 云南省精神病医院老年科, 昆明 650224)

[摘要] 目的 在缺血-再灌注所致氧化损伤模型中观察蒲公英甾醇对小鼠心肌细胞(CSC)的保护作用及机制。方法 使用小鼠 CSC 细胞作为研究对象, 分为正常对照组, 缺血-再灌注损伤(I/R)组, 蒲公英甾醇治疗缺血-再灌注损伤组(治疗浓度分别为 5、10、30 $\mu\text{mol/L}$)及阳性对照组。通过四甲基偶氮唑蓝(MTT)测定细胞活力, RT-PCR 测定天冬氨酸蛋白水解酶 3(Caspase-3), B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)基因水平, 生化法测定超氧化物歧化酶(SOD), 丙二醛(MAD)水平, Western blot 测定细胞外信号调节的蛋白激酶 1/2(ERK1/2)水平。结果 MTT 测定显示 30 $\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇组 I/R 损伤的 CSC 细胞活力增加($P < 0.05$)。RT-PCR 研究表明: 10、30 $\mu\text{mol/L}$ 的蒲公英甾醇组 Caspase-3 mRNA 表达减少, 与 I/R 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 30 $\mu\text{mol/L}$ 的蒲公英甾醇组 Bcl-2 mRNA 表达回升, 与 I/R 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。生化法测定表明: 30 $\mu\text{mol/L}$ 的蒲公英甾醇诱导的 SOD 水平提高, MAD 水平降低, 与 I/R 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Western blot 测定显示, 30 $\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇使损伤的 CSC 细胞磷酸化 ERK1/2 与总 ERK1/2 比值增加($P < 0.05$)。结论 蒲公英甾醇可能是通过上调 ERK1/2 表达抑制 I/R 引起的 CSC 细胞氧化损伤。

[关键词] 蒲公英; 甾醇类; 肌细胞, 心脏; 蒲公英甾醇; 心肌缺血再灌注损伤; 细胞外调节蛋白激酶 1/2

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)12-1572-03

Protective effects of Taraxasterol on oxidatively injured cardiomyocytes*

WANG Weiwei¹, ZHANG Hongmiao¹, WANG Lin², BAO Tianhao^{2,3△}

(1. Third Department of Cardiology; 2. Department of Hepatology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China; 3. Department of Geriatrics, Yunnan Provincial Psychiatric Hospital, Kunming, Yunnan 650224, China)

[Abstract] **Objective** To observe the protective effect and mechanism of taraxasterol on cardiomyocytes in oxidative injury model caused by ischemia-reperfusion (I/R). **Methods** Mouse cardiomyocytes (CSC cells) were used as the study objects and divided into the normal control group, I/R group, taraxasterol treating I/R group (5, 10, 30 $\mu\text{mol/L}$) and positive control group. The cell viability was measured by MTT. The expressions of Caspase-3 and Bcl-2 were detected by RT-PCR. The expressions of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MAD) were detected by biochemical methods. The expression of ERK1/2 was detected by western blot. **Results** MTT assay showed that 30 $\mu\text{mol/L}$ taraxasterol increased the cell viability of CSC cells injured by I/R ($P < 0.05$). The RT-PCR results showed that the expression of Caspase-3 mRNA was decreased with 10, 30 $\mu\text{mol/L}$ taraxasterol treatment, the difference was statistically significant when compared with I/R group ($P < 0.05$). The expression of Bcl-2 mRNA was increased with 30 $\mu\text{mol/L}$ taraxasterol treatment, the difference was statistically significant when compared with the I/R group ($P < 0.05$). The biochemical method detection showed that 30 $\mu\text{mol/L}$ taraxasterol induced SOD expression was increased and MAD expression was decreased, the difference was statistically significant when compared with the I/R group ($P < 0.05$). Western blot detection showed that 30 $\mu\text{mol/L}$ taraxasterol treatment increased the ratio of p-ERK1/2 to t-ERK1/2 in injured CSC cells ($P < 0.05$). **Conclusion** Taraxasterol might inhibit ischemia-reperfusion caused cardiomyocyte oxidative injury by up-regulation of ERK1/2 expression.

[Key words] taraxacum mongolicum; sterols; myocytes, cardiac; taraxasterol; myocardial ischemia-reperfusion injury; ERK1/2

缺血的心肌发生再灌注后, 心肌的功能障碍和结构损伤不能立即恢复反而加重的现象称心肌缺血-再

* 基金项目: 云南省教育厅资助性项目(2016ZZX093)。 作者简介: 王妮妮(1982—), 副教授, 博士, 主要从事老年心血管方面研究。

△ 通信作者, E-mail: baotianhao@126.com。

灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIR)^[1]。心肌细胞氧化应激损伤是 MIR 血运重建后的主要病理生理特征,因此保护损伤的心肌细胞,使其增加抵抗氧化损伤的能力对 MIR 治疗有着重要的意义^[2]。然而,目前却缺少有效防止 MIR 所致心肌细胞氧化应激损伤的方法。蒲公英甾醇为蒲公英根中三萜类活性成分,已有报道蒲公英甾醇具有抗肿瘤,抗炎,抗氧化等多种药理学作用^[3],但对 MIR 的保护作用未完全清楚。本文就蒲公英甾醇对 MIR 发挥保护作用的部分机制进行研究,以期对心脏 MIR 损伤治疗策略的制订提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料 酶标仪(美国 Molecular Devices 公司, FlexStation 3), RT-PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司, 7300 型), 化学发光荧光成像系统(美国伯乐公司, ChemiDoc XRS)。小鼠心肌细胞(CSC)购自上海抚生实业有限公司。Dulbecco 改良的 Eagle 培养基(DMEM)高糖培养基(批号 11965092)、DMEM 培养基(批号 11966025)、青/链霉素(P/S, 批号 15070063)、L-谷氨酰胺的衍生物(Glut MAX, 批号 35050061)、0.05%胰酶-乙二胺四乙酸(Trypsin-EDTA, 批号 25300054)、胎牛血清(FBS, 批号 10099141)均购自美国 Gibco 公司。四甲基偶氮唑蓝(MTT, 批号 M2128)、碱性纤维生长因子(bFGF, 批号 GF003AF)、磷酸化细胞外信号调节的蛋白激酶 1/2(p-ERK1/2, 批号 05-797R)、总细胞外信号调节的蛋白激酶 1/2(t-ERK1/2, 批号 06-182)购自美国 Millipore 公司。PCR 逆转录试剂盒(批号 639505)购自宝生物工程有限公司。SYBR-GreenMaster(批号 4309155)购自美国 ABI 公司。丙二醛(MDA, 批号 MAK085)、超氧化物歧化酶(SOD, 批号 19160)试剂盒购自美国 Sigma 公司。蒲公英甾醇购自成都瑞芬思生物科技有限公司(批号 127-22-0, 纯度大于 98%, 每份 20 mg)。甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH), 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(Caspase-3)及 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)基因引物由美国 Invitrogen 公司合成。GAPDH: F 5'-GCTTCG-GCAGCACATATACTAAAAT -3'; R 5'-TTGGCTCCAC-CCTTCAAGTG-3'。Caspase-3: F 5'-ACCGATGTCGAT-GCAGCTAA -3'; R 5'-GGTGC GG TAGAGTAAGCATA -3'。Bcl-2: F 5'-GCTGGGGATGACTTCTCTCGT-3'; R 5'-TGTGGCCCAGGTATGCAC -3'。

1.2 方法

1.2.1 模型制作 CSC 细胞以 2×10^5 /孔的细胞浓度接种于 6 孔板, 24 h 后使用 PBS 清洗细胞, 然后将不含葡萄糖和血清的 DMEM 培养基加入 6 孔板, 在 37 °C, 5%CO₂, 1%O₂ 培养箱中培养 2 h, 然后更换为含有 10%胎牛血清(FBS)和高葡萄糖(4 500 mg/L)的 DMEM 培养基在正常细胞培养箱中培养 6 h。正常对照组 CSC 细胞始终用含有 10% FBS 的高糖 DMEM 培养基在正常细胞培养箱中培养。蒲公英甾

醇治疗组于缺血-再灌注损伤(I/R)开始前 6 h 将蒲公英甾醇加入 6 孔板。实验分组如下:正常对照组、I/R 组、蒲公英治疗组(蒲公英甾醇+I/R 组)和阳性对照组(bFGF+I/R 组)。蒲公英治疗浓度分别为 5、10、30 μmol/L。bFGF 对细胞增殖具有明确的促进作用^[4], 在本研究中作为阳性对照, 使用剂量为 20 μg/L。

1.2.2 MTT 测定 CSC 细胞以 0.5×10^4 /孔种于 96 孔板, 每孔加入 0.2 mL 培养基并给予不同处理, 体外培养 48 h, 加入 5 mg/mL 的 MTT 在 37 °C 作用 4 h, 去除培养基, 加入二甲基亚砜(DMSO) 150 μL/孔, 室温下孵育 10 min, 使用酶标仪 450 nm 测定吸光度。细胞活力=(吸光度/溶剂空白对照组吸光度)×100%。

1.2.3 RT-PCR 测定 用于实验的细胞加入 Trizol 裂解液, 提取总 RNA。根据逆转录试剂盒说明书将总 RNA 逆转录为 cDNA。cDNA 加入引物建立扩增体系后按 RT-PCR 试剂盒说明书进行扩增。

1.2.4 生化法测定 SOD、MDA 的表达 CSC 细胞去除培养液, 用 PBS 洗涤 2 遍, 每孔加入 0.1 mol/L 的 PBS 和 0.05 mmol/L 的 EDTA(pH 8.0) 1 mL, 再加入 1%的 Triton-X 100 50 μL, 孵育 1 min, 加入 25%的磷酸(H₃PO₄) 100 μL, 4 °C 离心 1 h, 取上清液, 按说明书测定 MDA、SOD 水平。

1.2.5 Western blot 分析 CSC 细胞加入 RIPA 裂解液提取总蛋白并测定蛋白浓度, 以 40 ng 蛋白浓度进行上样。蛋白变性后在 10%的分离胶上电泳。待溴酚蓝刚跑出胶, 停止电泳。进行转膜、封闭后加入一抗 p-ERK1/2(1:2 000), t-ERK1/2(1:1 000)在 4 °C 孵育过夜, 次日洗去一抗, 加入二抗孵育 1 h。洗去二抗, 电化学发光(ECL)显影。凝胶成像仪 Image Lab 拍照, Image J 软件检测灰度值。

1.3 统计学处理 本研究的所有实验均重复 3 次以上, 采用 SPSS17.0 进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 多组样本之间的差异用单因素方差分析进行检测, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CSC 细胞活力 MTT 测试发现, 与正常对照组(0.651 ± 0.085)比较, I/R 组(0.418 ± 0.059)细胞活力降低($P < 0.05$), bFGF+I/R 组(1.023 ± 0.062)细胞活力明显增加($P < 0.01$)。各剂量蒲公英甾醇组细胞活力提高, 其中 30 μmol/L 蒲公英甾醇(0.894 ± 0.065)为最优选择($P < 0.05$)。

2.2 CSC 细胞 Caspase-3 mRNA 及 Bcl-2 mRNA 与正常对照组相比, I/R 组 Caspase-3 mRNA 表达增加($P < 0.01$)。与 I/R 组比较, 各剂量蒲公英甾醇治疗均使 CSC 损伤模型 Caspase-3 mRNA 表达减少, 10、30 μmol/L 蒲公英甾醇组与 I/R 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 I/R 组相比, bFGF+I/R 组

Caspase-3 mRNA 表达减少($P<0.01$)。与正常对照组相比,I/R 组 Bcl-2 mRNA 表达减少($P<0.01$)。与 I/R 组比较,各剂量蒲公英甾醇组 Bcl-2 mRNA 均表达回升,30 $\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇组与 I/R 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与 I/R 组相比,bFGF+I/R 组 Bcl-2 mRNA 表达增加($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组 CSC 细胞 Caspase-3 mRNA 及 Bcl-2 mRNA 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	Caspase-3 mRNA	Bcl-2 mRNA
正常对照组	1.026 $\pm$ 0.112	1.021 $\pm$ 0.131
30 $\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇+I/R 组	1.780 $\pm$ 0.101 ^{ab}	0.799 $\pm$ 0.115 ^{ac}
10 $\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇+I/R 组	1.921 $\pm$ 0.114 ^{ac}	0.628 $\pm$ 0.120
5 $\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇+I/R 组	1.986 $\pm$ 0.103 ^a	0.603 $\pm$ 0.115
I/R 组	2.082 $\pm$ 0.134 ^a	0.589 $\pm$ 0.107 ^a
bFGF+I/R 组	1.454 $\pm$ 0.125 ^b	0.735 $\pm$ 0.130 ^c

^a: $P<0.01$,与正常对照组比较;^b: $P<0.01$,^c: $P<0.05$,与 I/R 组比较

2.3 CSC 细胞 MDA 及 SOD 变化 与正常对照组相比,I/R 组 MDA 水平提高($P<0.01$)。与 I/R 组比较,bFGF+I/R 组 MDA 水平降低($P<0.01$),各剂量蒲公英甾醇组 MDA 水平降低,其中 10、30 $\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇组与 I/R 组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。与正常对照组相比,I/R 组 SOD 水平降低($P<0.01$)。与 I/R 组比较,bFGF+I/R 组 SOD 水平增高($P<0.01$),各剂量蒲公英甾醇组 SOD 水平增高,30 $\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇组与 I/R 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 各组 CSC 细胞 MDA,SOD 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	MDA($\mu\text{mol/L}$)	SOD (U/mL)
正常对照组	0.559 $\pm$ 0.055	24.118 $\pm$ 2.190
30 $\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇+I/R 组	0.757 $\pm$ 0.067 ^{ab}	18.452 $\pm$ 1.965 ^{ac}
10 $\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇+I/R 组	8.859 $\pm$ 0.087 ^{ab}	15.360 $\pm$ 1.981 ^a
5 $\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇+I/R 组	13.374 $\pm$ 0.066 ^a	14.035 $\pm$ 1.719 ^a
I/R 组	15.786 $\pm$ 0.079 ^a	13.786 $\pm$ 1.859 ^a
bFGF+I/R 组	0.677 $\pm$ 0.071 ^b	20.241 $\pm$ 1.947 ^b

^a: $P<0.01$,与正常对照组比较;^b: $P<0.01$,^c: $P<0.05$,与 I/R 组比较

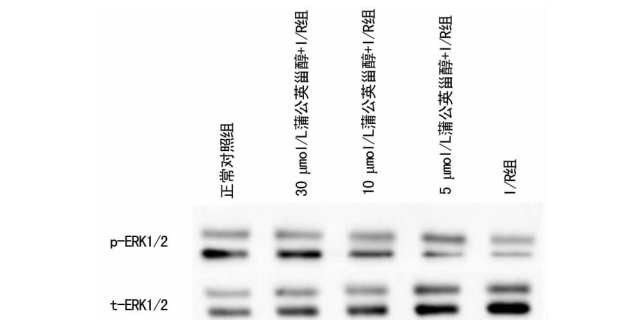


图 1 不同研究组 CSC 细胞中 ERK1/2 蛋白表达水平

2.4 氧化损伤 CSC 细胞 ERK1/2 表达 与正常对照组(1.020 $\pm$ 0.098)相比,I/R 组(0.647 $\pm$ 0.087)p-ERK1/2 与 t-ERK1/2 比值降低。与 I/R 组比较,30

$\mu\text{mol/L}$ 蒲公英甾醇组(0.894 $\pm$ 0.092)p-ERK1/2 与 t-ERK1/2 比值增加,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

3 讨论

蒲公英是一种无毒且具有多种活性的天然药物,蒲公英甾醇是应用较为广泛的蒲公英提取物。已有报道表明蒲公英甾醇在动物模型中发挥抗炎作用^[5],可以通过调节 Toll 样受体 4(TLR4)表达抑制氧化损伤导致的肺组织炎症^[6],蒲公英甾醇通过抑制血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)和分化集落因子 80(CD80)的表达对 H₂O₂ 损伤的人脐静脉内皮细胞发挥抗凋亡等保护作用^[7]。蒲公英甾醇通过调控 ERK1/2 和 p38 信号通路,抑制一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶-2(COX-2)表达对脂多糖损伤的巨噬细胞发挥保护作用^[8]。本研究发现蒲公英甾醇通过激活 ERK1/2 信号途径对 I/R 的 CSC 细胞发挥保护作用。研究发现,I/R 所致的氧化应激反应导致 CSC 细胞活力降低,凋亡基因 Caspase-3 mRNA 水平提高,抗凋亡基因 Bcl-2 mRNA 水平降低。蒲公英甾醇治疗可以缓解 I/R 所致的 CSC 细胞氧化应激损伤,使细胞活力恢复,降低凋亡基因 Caspase-3 mRNA 水平,提高抗凋亡基因 Bcl-2 mRNA 水平。

I/R 导致 CSC 细胞内氧自由基生成增多,脂质过氧化反应增强^[9]。MDA 是脂质过氧化反应的终末代谢产物,MDA 水平可反应氧化损伤程度^[10]。SOD 能够清除代谢过程中的清除氧自由基,是体内抗氧化系统的重要组成部分^[11]。因此降低 MDA 水平,提高 SOD 水平在 CSC 细胞 I/R 的治疗中具有积极意义^[12]。本研究发现,I/R 所致的氧化应激反应导致 CSC 细胞 MDA 水平提高,SOD 水平降低,蒲公英甾醇治疗降低 MDA 水平,提高 SOD 水平,可以缓解 I/R 所致的 CSC 细胞氧化应激损伤,对 CSC 细胞具有积极的保护作用。

ERK 是第 1 个被确定识别并克隆的 MAPK 基因,目前研究较多的是 ERK1 和 ERK2,ERK1/2 主要与细胞的生长发育、增殖、凋亡、分化、迁移等生物学行为有关^[13-14]。ERK 进入细胞核激活 AP-1、Elk-1、SAP 等引起相应生物学效应^[15]。本研究发现,缺血-再灌注损伤所致的氧化应激反应导致 CSC 细胞 p-ERK1/2 与 t-ERK1/2 比值降低,蒲公英甾醇治疗使 p-ERK1/2 与 t-ERK1/2 比值增加,因此本研究认为蒲公英甾醇通过调控 ERK1/2 表达对 I/R 的 CSC 细胞发挥保护作用。

参考文献

[1] WANG J,HU X,JIANG H. The Nrf-2/ARE-HO-1 axis: an important therapeutic approach for attenuating myocardial ischemia and reperfusion injury-induced cardiac remodeling[J]. Int J Cardiol,2015,184(2):263-264.

[2] 祝旭东,毛楠,郝丽英. 双酚 A 对大鼠心(下转第 1579 页)

- [6] SAMPATH K,ROBERTSON E J. Keeping a lid on nodal; transcriptional and translational repression of nodal signalling[J]. *Open Biol*,2016,6(1):150-200.
- [7] QUAIL D F,SIEGERS G M,JEWER M,et al. Nodal signalling in embryogenesis and tumourigenesis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2013,45(4):885-898.
- [8] SEFTOR E A,SEFTOR R E,WELDON D S,et al. Melanoma tumor cell heterogeneity; a molecular approach to study subpopulations expressing the embryonic morphogen nodal[J]. *Semin Oncol*,2014,41(2):259-266.
- [9] 曾凡才,赵太强,周红. Nodal 与肿瘤:表达特征和功能分析[J]. *中国免疫学杂志*,2014(1):133-136.
- [10] HOOIJKAAS A I,GADIOT J,VAN BOVEN H,et al. Expression of the embryological morphogen Nodal in stage III/IV melanoma[J]. *Melanoma Res*,2011,21(6):491-501.
- [11] ZHAO T. Molecular and functional characterization of grass carp squint/nodal-related 1; a potential regulator of activin signaling in teleost pituitary cells[J]. *Domest Anim Endocrinol*,2012,42(4):239-248.
- [12] SPILLER C M,FENG C W,JACKSON A,et al. Endogenous nodal signaling regulates germ cell potency during mammalian testis development[J]. *Development*,2012,139(22):4123-4132.
- [13] MILES D C,WAKELING S I,STRINGER J M,et al. Signaling through the TGF beta-activin receptors ALK4/5/7 regulates testis formation and male germ cell development[J]. *PLoS One*,2013,8(1):e54606.
- [14] TIAN H R. NODAL secreted by male germ cells regulates the proliferation and function of human Sertoli cells from obstructive azoospermia and nonobstructive azoospermia patients[J]. *Asian J Androl*,2015,17(6):996-1005.
- [15] BIANCO C,ADKINS H B,WECHSELBERGER C,et al. Cripto-1 activates nodal-and ALK4-dependent and-independent signaling pathways in mammary epithelial cells[J]. *Mol Cell Biol*,2002,22(8):2586-2597.
- [16] BOERNER B P,GEORGE U U,TARQY N M, et al. TGF-beta superfamily member Nodal stimulates human beta-cell proliferation while maintaining cellular viability[J]. *Endocrinology*,2013,154(11):4099-4112.
- [17] PAPAGEORGIOU I,NICHOLLS P K,WANG F,et al. Expression of nodal signalling components in cycling human endometrium and in endometrial cancer[J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2009(7):122.
- [18] CRUZ C D,DEL PUERTO H L,ROCHA A L,et al. Expression of nodal, cripto, SMAD3, phosphorylated SMAD3,and SMAD4 in the proliferative endometrium of women with endometriosis[J]. *Reprod Sci*,2015,22(5):527-533.
- [19] STRIZZI L,SANDOMENICO A,MARGARYAN N V, et al. Effects of a novel Nodal-targeting monoclonal antibody in melanoma[J]. *Oncotarget*,2015,6(33):34071-34086.

(收稿日期:2017-09-18 修回日期:2017-12-16)

(上接第 1574 页)

- 肌缺血再灌注损伤影响的研究进展[J]. *实用药物与临床*,2016,5(8):1026-1030.
- [3] ZHANG X,XIONG H,LIU L. Effects of taraxasterol on inflammatory responses in lipopolysaccharide-induced RAW 264. 7 macrophages[J]. *J Ethnopharmacol*,2012,141(1):206-211.
- [4] WANG W W,HAN J H,WANG L,et al. Scutellarin may alleviate cognitive deficits in a mouse model of hypoxia by promoting proliferation and neuronal differentiation of neural stem cells[J]. *Iran J Basic Med Sci*,2017,20(3):272-279.
- [5] WANG Y,LI G H,LIU X Y,et al. In vivo anti-inflammatory effects of taraxasterol against animal models[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*,2017,14(1):43-51.
- [6] XUESHIBOJIE L,DUO Y,TIEJUN W. Taraxasterol inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by inhibiting reactive oxygen species-induced TLR4 trafficking to lipid rafts[J]. *Eur J Pharmacol*,2016,11(3):301-307.
- [7] YANG D,LIU X,LIU M et al. Protective effects of quercetin and taraxasterol against H₂O₂-induced human umbilical vein endothelial cell injury in vitro[J]. *Exp Ther Med*,2015,10(4):1253-1260.
- [8] XIONG H,CHENG Y,ZHANG X et al. Effects of taraxasterol on iNOS and COX-2 expression in LPS-induced RAW 264. 7 macrophages[J]. *J Ethnopharmacol*,2014,155(1):753-757.
- [9] 韩勇,贺滢,郭立荣,等. 心肌缺血再灌注损伤大鼠中 20-HETE 对 ROS 生成及 NADPH 氧化酶活性的影响[J]. *现代医药卫生*,2016,6(18):2781-2784.
- [10] CERRETANI D,RIEZZO I,FIASCHI A I,et al. Cardiac oxidative stress determination and myocardial morphology after a single ecstasy (MDMA) administration in a rat model[J]. *Int J Legal Med*,2008,122(6):461-469.
- [11] 杜斌,陈炜,陈俊良,等. α -硫辛酸对百草枯中毒大鼠胸腺 Bax、Bcl-2 表达及 SOD 活力、MDA 水平的影响[J]. *中国医院药学杂志*,2015,10(23):2071-2074.
- [12] 康天济,韩宇博,田苗,等. 苓桂术甘汤对心肌缺血再灌注损伤 SOD、MDA 含量的影响[J]. *中医药信息*,2014,5(3):53-55.
- [13] CARGNELLO M,ROUX P P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*,2011,75(1):50-83.
- [14] 刘慧,卢少平,尚福军,等. 辛伐他汀对结缔组织生长因子诱导大鼠心肌细胞肥大的影响及其与 ERK1/2 的关系[J]. *山西医科大学学报*,2016,5(6):489-492.
- [15] RAPP UR,GÖTZ R,ALBERT S. BuCy RAFs drive cells into MEK addiction[J]. *Cancer Cell*,2006,9(1):9-12.

(收稿日期:2017-09-22 修回日期:2017-12-21)