

M P. Potential neuroprotective activity of ginseng in parkinson’s disease; a review [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2015, 10 (1): 14-29.

[12] Andrew H. On the practical aspects of characterising monoamine oxidase inhibition *in vitro* [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(11): 1685-1705.

[13] Ramsay R R, Albreht A. Kinetics, mechanism, and inhibition of monoamine oxidase[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(11): 1659-1683.

[14] Keller J, Gomez R, Williams G, *et al.* HPA axis in major depression; cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22 (4): 527.

[15] Skobowiat C, Postlethwaite A E, Slominski A T. Skin exposure to ultraviolet B rapidly activates systemic neuroendocrine and immunosuppressive responses[J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(4): 1008-1015.

[16] 曲书苑, 庞宝兴. 应激性抑郁动物模型评价方法研究进展 [J]. *实验动物科学*, 2019, 36(6): 59-63.

红景天苷对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌的保护作用

王秋静¹, 王烁瓊², 王 苹³, 杨 丽^{4*}
(1. 吉林大学基础医学院, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学药学院, 吉林 长春 130021; 3. 吉林大学第一医院, 吉林 长春 130021; 4. 吉林大学动物医学学院人兽共患病研究所, 吉林 长春 130062)

摘要: **目的** 观察红景天苷对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌的保护作用。**方法** 大鼠随机分为假手术组, 模型组, 阳性药组, 红景天苷低、中、高 (7.5、15、30 mg/kg) 剂量组, 采用结扎冠状动脉左前降支 (LAD) 的方法制备大鼠心肌缺血再灌注损伤 (I/R) 模型, 手术前连续 7 d 腹腔注射给药, 缺血 60 min 再灌注 24 h 后, 观察红景天苷对血清 AST、CK、LDH、SOD、NOS 活性及 MDA、NO 水平的影响。分光光度法检测心肌组织 caspase-3 活性, 测定心肌梗死面积, TUNEL 法检测细胞凋亡, 蛋白印迹法检测相关信号通路关键蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 红景天苷各剂量组能降低 AST、CK、LDH、caspase-3 活性和 MDA 水平, 增加 SOD、NOS 活性和 NO 水平, 抑制心肌细胞凋亡, 提高心肌组织 Nrf2 蛋白表达和 ERK 磷酸化。**结论** 红景天苷可降低缺血再灌注导致的心肌损伤, 其机制可能与 Nrf2 激活和 ERK 磷酸化有关。

关键词: 红景天苷; 心肌缺血再灌注; 氧自由基; 细胞凋亡; 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)11-3147-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.11.041

心肌缺血再灌注 (reperfusion injury, I/R) 损伤是心脏缺血性疾病、心脏手术和器官移植中常见的一种病理性损伤, 是影响心功能恢复的重要因素^[1]。红景天为景天科景天属多年生草本植物或亚灌木植物, 主要生长于高寒、缺氧地区, 因此具有极强的抗氧化作用。红景天主要有效成分有红景天苷、红景天素、酪醇等, 其中红景天苷可以从植物的根、茎中提取^[2], 近年来的研究表明, 红景天苷不仅具有抗缺氧、抗疲劳等功效, 而且在抗心肌缺血, 补气养血活血等方面都具有较好的调节和补益作用^[3], 本实验采用结扎冠状动脉左前降支的方法复制心肌 I/R 模型, 在整体动物模型基础上研究观察红景天苷对 I/R 心肌的影响, 探讨其保护作用机制, 为红景天苷用于心肌保护提供新的理论依据。

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠 120 只, 雌雄各半, 体质量 220~240 g, 由吉林大学基础医学院实验动物中心提供, 实验动物生产许可证号 SCXK (吉) 2016-0004。动物饲养和处理严格遵循动物福利 3R 原则和吉林大学基础医学院伦理委员会相关条例要求。

1.2 试剂与药物 红景天苷购于北京索莱宝科技有限公司 (SS8080, 纯度≥98%)。生脉注射液, 华西医科大学制药厂, 批号 050416; 戊巴比妥钠, 北京化学试剂公司, 批号 060222。2,3,5-三苯基氯化四氮唑 (TTC), 上海惠世生化试剂有限公司, 批号 100708; 超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO)、一氧化氮合酶 (NOS) 试剂盒 (批号 20180822、20180115、20180415、20181008), 南京建成生物工程研究所;

收稿日期: 2020-09-29
基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目 (81860567); 吉林省自然科学基金项目 (20200201493JC)
作者简介: 王秋静 (1963—), 女, 高级工程师, 从事药理学研究。Tel: 13504314502, E-mail: wqj@jlu.edu.cn
* 通信作者: 杨 丽, 女, 实验师, 从事高原缺氧生物学机制研究。Tel: 15043017292, E-mail: ccyangli@jlu.edu.cn

谷草转氨酶 (AST)、肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH) 试剂盒 (批号 181371、180961、190671), 中生北控生物科技股份有限公司; caspase-3、Bradford 试剂盒 (货号 C1168S、P0006C), 上海碧云天生物技术有限公司; TUNEL 试剂盒 (货号 G3250), 美国 Promega 公司。

1.3 仪器 Powerlab15T 生物机能数据采集系统, 埃德仪器国际贸易 (上海) 有限公司; DW-3000A/B 小动物呼吸机, 北京众实迪创科技发展有限公司; UV755B 紫外-可见分光光度计, 上海分析仪器总厂; ELX808 酶标仪, 美国伯腾仪器公司; DT5-3 离心机, 北京时代北利离心机有限公司; BI-2000 医学图像分析系统, 成都泰盟科技有限公司; EOS880 半自动生化分析仪, 意大利 CGA strumenti scientific S. P. A 公司。

2 方法

2.1 分组 Wistar 大鼠随机分成假手术组, 模型组, 阳性药组, 红景天苷低、中、高剂量组, 每组 20 只, 假手术组和模型组给予生理盐水 2 mL/kg, 阳性药组给予 450 mg/kg 生脉注射液, 红景天苷低、中、高剂量组分别给予 7.5、15、30 mg/kg 红景天苷, 各组均连续腹腔注射给药 7 d。

2.2 模型建立 大鼠腹腔注射 3% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg), 麻醉、固定后记录正常心电图, 胸部去毛, 医用酒精消毒皮肤, 荷包穿线, 无创性气管插管, 自左侧 3~4 肋间开胸, 剪开心包, 轻压右侧胸廓暴露心脏, 迅速穿线结扎冠状动脉左前降支 (假手术组鼠只穿线不结扎), 将心脏送回胸腔内, 挤出胸腔内空气快速关闭胸腔。观察心电图变化, 以 ST 段抬高或下降 0.2 mV 为造模成功标志, 缺血 60 min 后开胸, 松解缝合线实现血流再灌, 荷包缝合, 再灌注 24 h 后取材检测各项指标。

2.3 大鼠血清 AST、CK、LDH、SOD、NOS 活性和 MDA、NO 水平测定 大鼠再灌注 24 h 后腹主动脉取血, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, 按相关试剂盒说明书步骤检测 AST、CK、LDH、SOD、MDA、NO、NOS。

2.4 大鼠心肌组织 caspase-3 活性测定 取大鼠心脏左心室前壁组织, 置于-80 ℃ 冰箱中保存, 制备匀浆时将其取出, 在冰上切成约 20~30 mg 的组织块, 剪碎, 加入 300 μL 裂解液, 冰上匀浆, 置于 1.5 mL 的 EP 管中, 冰浴裂解 5 min, 4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min, 将上清液移入预冷的 EP 管内, 按相关试剂盒说明书步骤进行操作, 采用分光光度法检测 caspase-3 活性。同时取少量样本, 采用 Bradford 蛋白浓度试剂盒测定蛋白浓度, 计算 caspase-3 的酶活力单位 (单位质量蛋白中的酶活力单位)。

表 1 红景天苷对大鼠血清 AST、CK、LDH、SOD 活性和 MDA 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	CK/(U·L ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)
假手术组	—	189.13±36.31	119.90±36.02	152.20±41.98	165.60±21.43	15.43±2.37
模型组	—	330.63±30.71 ^{##}	184.00±26.36 ^{##}	310.40±71.33 ^{##}	139.50±9.50 ^{##}	33.36±7.81 ^{##}
阳性药组	450	271.88±40.04 ^{**}	123.00±32.55 ^{**}	157.10±50.75 ^{**}	168.00±17.12 ^{**}	18.25±4.83 [*]
红景天苷低剂量组	7.5	309.87±34.21	166.33±49.14	261.65±55.37	142.28±11.19	26.05±8.54
红景天苷中剂量组	15	288.25±60.93	134.40±36.58 [*]	221.10±44.87 [*]	157.65±10.13	17.91±6.50 ^{**}
红景天苷高剂量组	30	283.75±48.35 [*]	127.80±34.38 ^{**}	196.20±71.51 ^{**}	165.60±16.69 ^{**}	17.89±5.46 ^{**}

注:与假手术组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

2.5 大鼠心肌梗死面积测定 实验结束摘取大鼠心脏, 剪去主动脉弓、右心室、心房、心耳等, 将左心室切割为 5 份, 每份厚 1 mm 左右, 染色孵育 10 min (37 ℃、1% TTC 溶液), 染色后先放入 5% 福尔马林中 (防止染色后的心肌暴露在空气中因氧化导致颜色加深), 然后将染色的心肌切片放入盛有蒸馏水的特定器皿中 (使染色后的心肌切片保持清晰、色彩鲜艳) 并进行拍照, 正常心肌为红色, 梗死区域为灰白色。应用 BI-2000 图像分析系统测量心肌梗死面积, 心肌梗死面积= (每片切片梗死心肌面积之和/整个左心室面积) ×100%。

2.6 大鼠心肌细胞凋亡检测 取大鼠心脏左心室前壁组织, 置于 10% 福尔马林中固定, 石蜡包埋、切片、脱蜡、水化后, 按照 TUNEL 试剂盒说明书步骤进行操作, 在荧光显微镜下观察、拍照。采用微计处理系统, 在缺血区边缘随机采集 5 个非重叠视野, 检测心肌细胞中 TUNEL 阳性细胞数, 并取其平均值, 凋亡指数= (单位面积内凋亡细胞数/细胞总数) ×100%。

2.7 蛋白印迹检测 取大鼠心脏左心室组织,眼科剪剪碎, 加入细胞裂解液, 超声破碎细胞, 4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min, 取上清, 采用 BCA 法蛋白定量, 每孔上样 30 μg/20 μL, 样本与 5×上样缓冲液混匀后 95 ℃ 变性 10 min, 将样本置于 10% SDS-PAGE 中, 在 120 V 下电泳 2.5 h, 电转移到 PVDF 膜, 取出转移后的 PVDF 膜, 5% 脱脂牛奶封闭 2 h, 加入一抗 (Nrf2, 1 : 1 000 稀释; ERK, 1 : 1 000 稀释; p-ERK, 1 : 500 稀释; β-actin, 1 : 5 000 稀释), 在 4 ℃ 下孵育过夜, TBST 缓冲液洗膜 3 次, 每次 15 min, 加入二抗, 稀释倍数为 1 : 2 000, 孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次, 加入 ECL 化学发光底物, 化学发光检测仪检测蛋白表达。以 β-actin 为内参, 采用 Image J 软件对图像中条带的灰度值进行相对定量分析。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 17.0 软件进行处理, 数据以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 2 组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 红景天苷对大鼠血清 AST、CK、LDH、SOD 活性和 MDA 水平的影响 与假手术组比较, 模型组大鼠血清 AST、CK、LDH 活性和 MDA 水平升高 ($P<0.01$), SOD 活性降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 阳性药组和红景天苷中、高剂量组大鼠血清 AST、CK、LDH 活性和 MDA 水平均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), SOD 活性增加 ($P<0.01$), 见表 1。

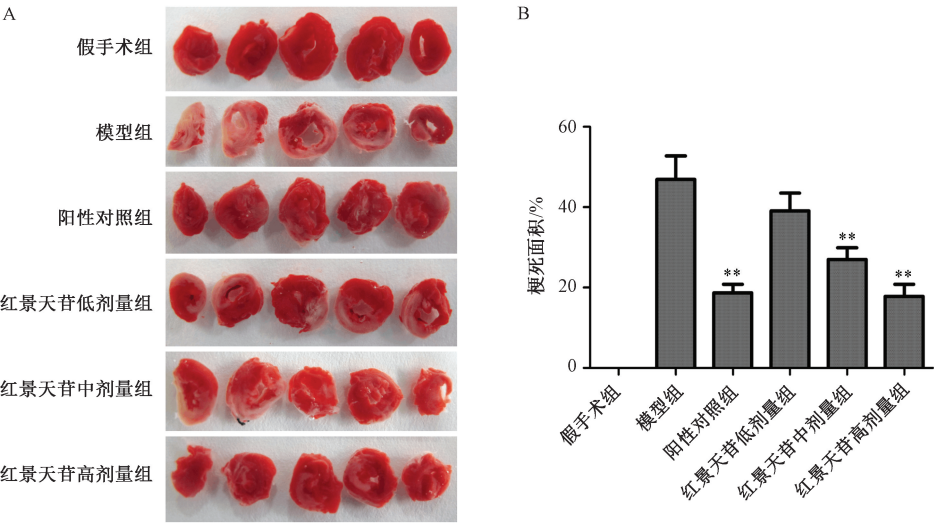
3.2 红景天苷对大鼠血清 NO 水平、NOS 活性及心肌组织 caspase-3 活性的影响 与假手术组比较,模型组大鼠血清 NO 水平、NOS 活性降低 ($P<0.01$),caspase-3 活性增加 ($P<0.01$);与模型组比较,阳性药组和红景天苷中、高剂量组大鼠血清 NO 水平和 NOS 活性均升高 ($P<0.05$, $P<0.01$),caspase-3 活性降低 ($P<0.05$, $P<0.01$),见表 2。

表 2 红景天苷对大鼠血清 NO 水平、NOS 活性及心肌组织 caspase-3 活性的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	NOS/(U·mL ⁻¹)	caspase-3/(U·μg ⁻¹)
假手术组	—	32.00±7.13	22.88±7.47	541.03±139.96
模型组	—	19.88±5.80 ^{##}	11.75±4.13 ^{##}	2 239.55±400.36 ^{##}
阳性药组	450	30.50±6.91 ^{**}	19.50±7.15 [*]	1 541.32±290.00 ^{**}
红景天苷低剂量组	7.5	20.86±7.51	12.02±6.46	2 019.15±418.17
红景天苷中剂量组	15	26.75±6.90 [*]	18.75±7.85 [*]	1 899.10±326.71 [*]
红景天苷高剂量组	30	30.75±5.97 ^{**}	21.00±6.93 ^{**}	1 493.58±281.75 ^{**}

注:与假手术组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

3.3 红景天苷对大鼠心肌梗死面积的影响 假手术组大鼠心肌没有明显的梗死;模型组大鼠心肌梗死面积为 (46.89±5.81)%;经红景天苷处理后,梗死面积与低于模型组,以中、高剂量组更明显 ($P<0.01$),见图 1、表 3。



注: A 为心肌切片 TTC 染色, B 为心梗面积定量分析。与模型组比较,^{**} $P<0.01$ 。

图 1 红景天苷对大鼠心肌梗死面积的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

表 3 红景天苷对大鼠心肌梗死面积、细胞凋亡的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	梗死面积/%	细胞凋亡率/%
假手术组	—	0	3.45±1.14
模型组	—	46.89±5.81 ^{##}	34.34±5.83 ^{##}
阳性药组	450	18.7±2.14 ^{**}	12.00±2.68 ^{**}
红景天苷低剂量组	7.5	39.07±4.46	27.23±4.03 [*]
红景天苷中剂量组	15	26.98±2.29 ^{**}	18.53±3.01 ^{**}
红景天苷高剂量组	30	17.83±3.02 ^{**}	12.88±2.94 ^{**}

注:与假手术组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

3.4 红景天苷对大鼠细胞凋亡的影响 如图 2 所示,假手术组大鼠细胞凋亡指数<3.45%,模型组达 (34.34±5.83)%,阳性药组降至 (12.00±2.68)%;与模型组比较,红景天苷各剂量组大鼠细胞凋亡指数均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$),其中中、高剂量组分别为 (18.53±3.01)%、(12.88±2.94)%,见表 3。

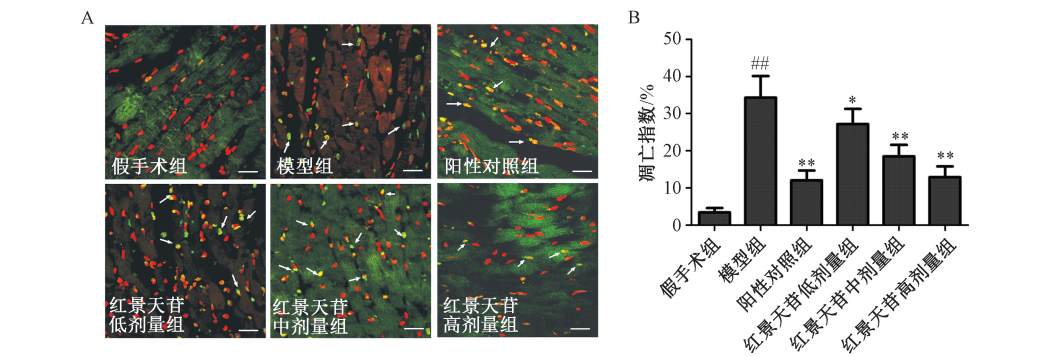
3.5 红景天苷对大鼠心肌细胞 Nrf2、ERK 蛋白表达的影

响 图3 显示,模型组大鼠心肌组织 Nrf2 蛋白表达降低,而红景天苷处理后可提高其表达 ($P<0.01$),以中、高剂量组更明显;模型组大鼠 p-ERK 蛋白表达低于假手术组 ($P<0.01$),而红景天苷处理后能提高 ERK 磷酸化水平 ($P<0.01$)。

4 讨论

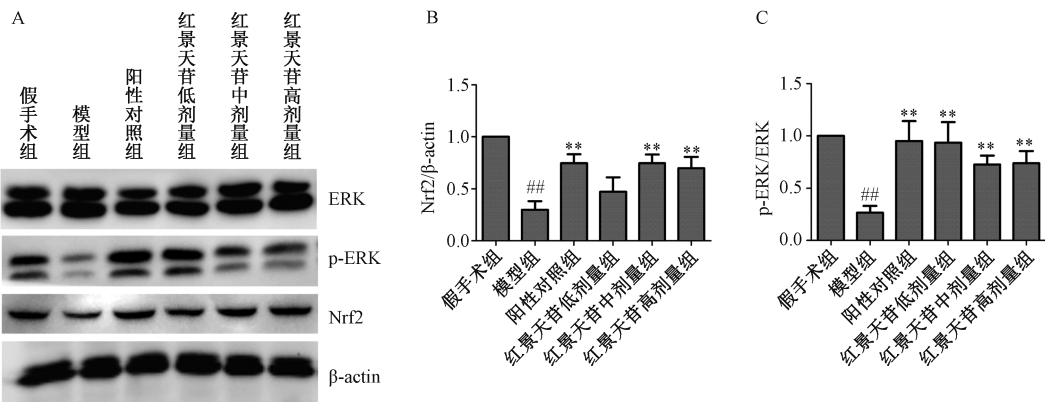
现代药理研究发现,红景天具有保护心肌作用,红景天苷是其主要有效成分,本实验研究也表明红景天苷预处理后,可有效保护缺血再灌注损伤大鼠的心肌组织。

CK、LDH 及 AST 广泛存在于细胞胞浆中,急性心肌梗血,可导致心肌组织细胞损伤,细胞生物膜通透性增高,引起细胞胞浆 CK、LDH 及 AST 三种重要心肌酶的释放增加^[4]。心肌再灌注时,氧自由基 (ROS) 进一步堆积引起脂质过氧化,直接参与组织细胞损伤,使 CK、LDH 等大量漏出,这样血中的心肌酶就会升高,胞浆酶释放量增加可反应细胞损伤严重^[5],MDA 为 ROS 与细胞膜上不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应的代谢产物,常被作为反映 ROS 生成和造成膜损害的指标;SOD 是心肌清除氧自由基所必须



注：A 为心肌组织 TUNEL 荧光染色图（×400），B 为心肌组织细胞凋亡定量分析统计图。红色荧光为 PI 染色细胞核，绿色荧光为凋亡阳性细胞。与假手术组比较，## $P<0.01$ ；与模型组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

图 2 各组大鼠细胞凋亡 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)



注：A 为大鼠心肌组织蛋白印迹图，B~C 分别为大鼠心肌组织 Nrf2、ERK 蛋白表达。与假手术组比较，## $P<0.01$ ；与模型组比较，** $P<0.01$ 。

图 3 各组大鼠心肌细胞 Nrf2、ERK 蛋白表达 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

的酶，其活性反应 I/R 心肌抗氧化作用程度^[6]。ROS 的代谢紊乱是 I/R 的病理生理机制之一^[7]。心肌缺血时，SOD 活性下降，脂质过氧化物 MDA 等水平升高，对心肌细胞造成不可逆损伤。本研究发现，红景天苷可减少 CK、LDH、AST 释放及 MDA 水平，增加 SOD 活性，提示红景天苷对心肌细胞膜有保护作用。

NO 是内皮细胞依赖的舒血管因子，在心血管、神经、免疫、内分泌等方面起到重要调节作用。NOS 是内皮细胞中重要的功能蛋白，活化的 NOS 催化 L-精氨酸产生 NO，后者作为重要的第二信使激活复杂的信号转导通路，发挥其舒张血管、抗细胞增殖及抗动脉粥样硬化等心血管保护作用^[8]。本实验采用结扎冠状动脉左前降支的方法复制心肌 I/R 模型造成心肌缺血缺氧，引起血管内皮细胞功能障碍，释放大量内皮素，抑制 NOS 的活性，使 NO 生成减少，出现心肌梗死病理损伤。此外，NO 还可以通过影响缺血再灌注过程中的炎症反应过程，使心肌细胞坏死和凋亡减少^[9]。

近年来研究表明^[10-11]，细胞凋亡是 I/R 导致心肌损伤、心肌细胞丢失的重要病理机制之一，被认为是心脏由代偿

性变化向病理性变化发展的细胞学基础。缺血和再灌注如果持续性出现可使不可逆性细胞凋亡加速发生^[12]。胞浆中的 ROS 和钙离子作为细胞凋亡信号转导中的重要信使分子可直接激活 caspase 级联而诱导细胞凋亡^[13]，caspase-3 又被认为是各种凋亡刺激因子激活的 caspase 家族中的关键蛋白酶，是凋亡蛋白酶级联反应的必经之路^[14]。本研究发现，红景天苷能降低 caspase-3 活性，减少细胞凋亡。

红景天苷具有抗氧化应激作用已在多种组织中被证实^[15-16]，调控氧化应激反应的关键转录因子是核因子-E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)。红景天苷上调 Nrf2 信号，活化后发生核转位，调控包括细胞内抗氧化酶系统和解毒酶表达发挥细胞保护作用^[17]。胞外信号调节激酶 (ERK1/2) 属于丝裂原活化蛋白激酶通路，可被 ROS 启动，通过分子磷酸化激活下游的 Nrf2 参与机体炎症反应和凋亡等多种生物学反应^[18]。实验通过蛋白印迹技术检测红景天苷对大鼠缺血再灌注过程心肌组织 Nrf2 和 ERK 表达的影响。证实了 Nrf2 和 ERK 磷酸化在心肌缺血再灌注损伤的心肌组织中表达下降。本实验数据还提示红景天苷对心肌 I/R 的保护作用通过激活 Nrf2 和促进 ERK 蛋白磷酸化

实现的。但 Nrf2 表达与 ERK 磷酸化水平不同步，推测红景天苷对心肌的保护可能是两条独立信号通路联合作用的结果，ERK 并非作为 Nrf2 的上游信号调控红景天苷的心肌保护，可能还存在其他调控信号途径。

综上所述，本课题证实了红景天苷可减少 CK、LDH、AST 释放和 MDA 水平，红景天苷可增加 I/R 模型大鼠血清 SOD、NOS 的活性和 NO 水平；在心肌组织中通过降低 caspase-3 活性，抑制心肌细胞凋亡，从而使 I/R 引起的心肌组织损伤得以改善。进一步的研究表明，红景天苷保护 I/R 模型大鼠心肌组织可能是通过激活 Nrf2 和 ERK 信号通路。本课题组将对红景天苷的具体保护机制作深入探讨和研究，为红景天苷的研究提供新的实验依据。

参考文献：

[1] Hausenloy D J, Baxter G, Bell R, *et al.* Translating novel strategies for cardioprotection: the Hatter Workshop recommendations[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105 (6): 677-686.

[2] 张雨舟. 红景天药理作用研究进展及应用前景分析[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(25): 77-79; 82.

[3] 谭洪玲, 马增春, 肖成荣, 等. 红景天苷对心肌细胞缺氧/复氧的保护作用[J]. 解放军药科学学报, 2010, 26 (3): 194-197.

[4] 赵雨薇, 付建华, 李 磊, 等. 双参宁心胶囊通过调控线粒体 ATP 敏感性钾通道减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 104-110.

[5] 段少伯, 万海同, 周惠芬, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路的谷红注射液抗 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤的机制研究[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(8): 588-594.

[6] 于姝媛, 李浩楠, 朱紫嘉, 等. 红景天苷通过降低氧化应激介导氨基糖苷类药物耳毒性的抑制作用[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2018, 16(4): 246-249.

[7] 张俊彪, 郭军霞. 红景天苷对人心肌细胞缺氧损伤的保护作用及可能机制[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27 (8): 21-26.

[8] Kuboki K, Jiang Z Y, Takahara N, *et al.* Regulation of

endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and *in vivo*: a specific vascular action of insulin [J]. *Circulation*, 2000, 101(6): 676-681.

[9] 张 峰, 罗晓星, 张 涛, 等. 缺氧复氧诱导的心肌细胞凋亡及一氧化氮对此过程的作用[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(3): 288-290.

[10] Berckmans R J, Nieuwland R, Böing A N, *et al.* Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 85 (4): 639-646.

[11] Schäfer A, Flierl U, Kobsar A, *et al.* Soluble guanylyl cyclase activation with HMR1766 attenuates platelet activation in diabetic rats[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(12): 2813-2818.

[12] 刘馨骏, 宫剑滨, 潘 涛. 红景天苷对大鼠缺血再灌注损伤心肌 Akt/GSK-3 β 作用的研究[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(2): 146-148.

[13] 闫 宇, 肖 坤, 梁晓飞, 等. 毒胡萝卜素对小鼠肺成纤维细胞内钙离子水平及 caspase-3 蛋白表达的影响[J]. 四川大学学报 (医学版), 2018, 49(3): 380-383; 413.

[14] Mozaffarian D, Rimm E B. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits[J]. *J Am Med Assoc*, 2006, 296(15): 1885-1899.

[15] Xu F L, Xu J X, Xiong X, *et al.* Salidroside inhibits MAPK, NF- κ B, and STAT3 pathways in psoriasis-associated oxidative stress *via* SIRT1 activation [J]. *Redox Rep*, 2019, 24 (1): 70-74.

[16] Sun Y, Xun L R, Jin G, *et al.* Salidroside protects renal tubular epithelial cells from hypoxia/reoxygenation injury *in vitro* [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(2): 170-176.

[17] Zhang X Y, Yu Y H, Lei H Y, *et al.* The Nrf-2/HO-1 signaling axis: a ray of hope in cardiovascular diseases[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020; 5695723.

[18] Krylatov A V, Maslov L N, Voronkov N S, *et al.* Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2018, 14 (4): 290-300.