

基于 Nrf2/HO-1 及 NF- κ B 途径探讨积雪草酸对急性心肌梗死大鼠的影响及其作用机制

史艳霞, 马微

(张家口学院护理学院, 河北省张家口市 075000)

[关键词] 积雪草酸; 急性心肌梗死; 核因子相关因子 2; 血红素加氧酶 1; 核因子 κ B

[摘要] **目的** 研究积雪草酸对急性心肌梗死大鼠的影响及作用机制。**方法** 取健康 SD 大鼠, 使用左冠状动脉前降支结扎的方法制备急性心肌梗死模型, 造模成功的大鼠随机分为模型组、积雪草酸低、中、高剂量组, 每组 10 只, 假手术组只穿线不结扎, 积雪草酸低、中、高剂量组分别给予 25 mg/kg、50 mg/kg、100 mg/kg 积雪草酸工作液灌胃, 假手术组和模型组给予等量的生理盐水, 每日一次, 连续给药 28 天。记录手术前、手术后即刻、给药 1、3、7、10、14、21 及 28 天各组大鼠心电图 ST 段变化, 采用 TUNEL 检测心肌细胞凋亡, HE 染色观察大鼠心肌组织病理形态变化, 采用 ELISA 检测大鼠血清乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、超氧化物歧化酶 (SOD) 及丙二醛 (MDA) 含量; 低温取心室组织, 采用荧光定量聚合酶链反应检测大鼠心肌组织 Nrf2/HO-1 和 NF- κ B mRNA 的表达, 采用 Western blot 检测大鼠心肌组织 Nrf2/HO-1 和 NF- κ B 蛋白的表达。**结果** 造模后急性心肌梗死大鼠心电图 ST 段明显抬高, 给予积雪草酸治疗后心肌梗死大鼠心电图 ST 段呈现不同程度的下降趋势 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); HE 染色结果显示, 模型组大鼠心肌细胞排列紊乱, 且有大量炎性细胞浸润, 细胞核溶解、消失, 甚至坏死; 积雪草酸各剂量组大鼠心肌细胞紊乱程度减轻, 细胞核溶解现象改善, 炎性细胞浸润减少; 与假手术组相比, 模型组心肌凋亡细胞显著增加 ($P < 0.05$), 大鼠血清 LDH、CK-MB、MDA 含量均显著升高 ($P < 0.01$), 血清 SOD 水平显著下降 ($P < 0.01$), Nrf2、HO-1 mRNA 和蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$), NF- κ B mRNA 和蛋白表达显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 积雪草酸各剂量组心肌凋亡细胞显著减少 ($P < 0.05$), 大鼠血清 LDH、CK-MB、MDA 含量均显著降低 ($P < 0.01$), 血清 SOD 水平显著升高 ($P < 0.01$), Nrf2、HO-1 mRNA 和蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$), NF- κ B mRNA 和蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$)。**结论** 积雪草酸能够改善急性心肌梗死大鼠的心肌损伤, 其可能是通过调节 Nrf2/HO-1 及 NF- κ B 途径信号通路来实现的。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect and mechanism of asiatic acid on acute myocardial infarction rats by Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathway

SHI Yanxia, MA Wei

(School of Nursing, Zhangjiakou University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

[KEY WORDS] acute myocardial infarction; asiatic acid; nuclear factor erythroid 2-like; heme oxygenase-1; nuclear factor- κ B

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of asiatic acid on acute myocardial infarction (AMI) rats and its mechanism. **Methods** Healthy SD rats were used to establish acute myocardial infarction model by ligation of anterior descending branch of left coronary artery, then the successful model rats were randomly divided into model group, low, middle and high dose of asiatic acid group, 10 rats in each group. Sham group only threaded without ligation. Asiatic acid group were given asiatic acid 25 mg/kg, 50 mg/kg and 100 mg/kg by gavage, once a day for 28 consecutive days. The changes of ST segment of electrocardiogram were recorded before operation, immediately after operation, 1, 3, 7, 10, 14, 21 and 28 days after administration. Myocardial apoptosis was detected by TUNEL, morphological and pathological changes of myocardial tissue were observed by HE staining, serum lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) were detected by ELISA. The expression of

Nrf2, HO-1 and NF- κ B mRNA were determined by RT-PCR, the expression of Nrf2, HO-1 and NF- κ B protein was determined by Western blot. **Results** The electrocardiogram ST segment of acute myocardial infarction rats was significantly elevated after model establishment, the electrocardiogram ST segment of myocardial infarction rats after asiatic acid treatment showed a downward trend in varying degrees ($P < 0.05$). HE staining showed that myocardial cells in the model group were disordered and infiltrated with a large number of inflammatory cells, and the nuclei dissolved, disappeared or even necrosed. The degree of myocardial cell disorder, the phenomena of cell nucleolysis and the infiltration of inflammatory cells were alleviated in all dose groups of asiatic acid. Compared with sham group, apoptotic myocardial cells increased significantly ($P < 0.05$), serum levels of CK-MB, LDH, MDA decreased significantly and SOD increased significantly ($P < 0.05$), the expression of Nrf2, HO-1 mRNA and protein decreased significantly ($P < 0.05$), the expression of NF- κ B mRNA and protein increased significantly in the model group ($P < 0.05$). Compared with model group, apoptotic myocardial cells decreased significantly ($P < 0.05$), serum levels of CK-MB, LDH, MDA increased significantly and SOD decreased significantly ($P < 0.05$), the expression of Nrf2, HO-1 mRNA and protein increased significantly ($P < 0.05$), the expression of NF- κ B mRNA and protein decreased significantly in all dose groups of asiatic acid ($P < 0.05$). **Conclusion** Asiatic acid can improve myocardial injury in rats with acute myocardial infarction, which may be achieved by regulating Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathways.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由于冠状动脉急性、持续性缺血缺氧而造成的心肌坏死, 临床上主要表现为胸骨后持久剧烈的疼痛, 血清心肌酶活性增强, 可能伴随心律失常、心力衰竭甚至休克。目前, 我国 AMI 患者高达 200 万, 每年新发患者至少 50 万^[1], 发生率呈现明显上升趋势。积雪草酸 (asiatic acid, AA) 也称为亚细亚酸, 是一种乌苏烷型五环三萜酸 (图 1), 存在于多种植物中, 尤以伞形科植物积雪草中含量最高, 现代药理研究表明, 积雪草酸具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗肝纤维化、缓解神经元损伤、保护心肌损伤等生物学活性^[2-3], 在心肌缺血、脑缺血、肝硬化、恶性肿瘤、糖尿病等疾病方面有显著的疗效^[4]。近来, 许多研究表明积雪草酸在心脏缺血损伤中具有保护作用, 本研究旨在基于 Nrf2/HO-1 及 NF- κ B 途径探讨积雪草酸对 AMI 的保护作用及作用机制, 为积雪草酸治疗 AMI 的研究提供理论基础。

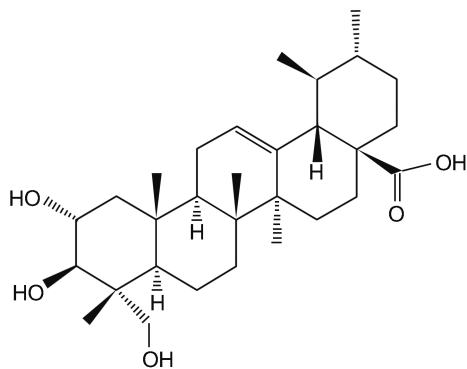


图 1. 积雪草酸的化学结构

Figure 1. The chemical structure of asiatic acid

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 试剂 积雪草酸 (美国 Sigma-Aldrich 公司); TUNEL 凋亡试剂盒 (美国 Roche 公司); 肌酸激酶同工酶 (creatin kinase isoenzyme, CK-MB) 试剂盒、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 试剂盒、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 试剂盒及丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所); 逆转录试剂盒 (TransGen 公司); Nrf2/HO-1 一抗、NF- κ B 一抗及 β -actin 一抗 (美国 Proteintech 公司); HRP 标记羊抗兔 IgG 二抗、HRP 标记羊抗鼠 IgG 二抗 (美国 Santa Cruz 公司); RT-PCR 试剂盒、Western blot 试剂盒 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司]; 其他试剂均为化学分析纯。

1.1.2 仪器 超净工作台 (济南来宝医疗器械有限公司, 型号 BBS-DDC); 动物呼吸机 (上海奥尔科特生物科技有限公司, 型号 ALC-V8); 离心机 (长沙湘智离心机仪器有限公司, 型号 TD5B); 超低温冰箱 (日本 SANYO 公司, 型号 MDF-382E); 高压灭菌锅 (上海博迅医疗生物仪器股份有限公司, 型号 BXM-50VD); 荧光倒置显微镜 (日本 SANYO 公司, 型号 MDF-382E); 电热恒温水浴箱 (国华电器有限公司); 电子分析天平 (上海精密科学仪器有限公司); 涡旋振荡器 (海门市其林贝尔仪器公司); RT-PCR 仪 (德国 EPPENDORF 公司); Western blot 蛋白显影仪 (美国 Protein Simple 公司)。

1.1.3 实验动物 健康清洁级 SD 大鼠 80 只, 体重 180~220 g, 雌雄各半, 购自安徽医科大学动物中心,

江苏省医学实验动物中心提供,许可证号:SYXK(苏)2017-0025,在温度 24℃~26℃,湿度 50%~70%条件下适应性饲养一周后开始实验。

1.1.4 药物配置 取纯度>97%的积雪草酸 200 mg,加入适量 DMSO 将其溶解,采用生理盐水进行稀释并定容至 100 mL,浓度为 2 mg/mL,常温避光保存。

1.2 AMI 动物模型制备^[5]

80 只 SD 大鼠适应性喂养一周,术前禁食 12 h,自由饮水。采用左冠状动脉前降支结扎的方法制备 AMI 模型,造模过程:腹腔注射 3%戊巴比妥钠(1 mL/kg)麻醉,麻醉后将大鼠仰卧固定于手术台,胸骨左侧备皮,保持自主呼吸,碘伏消毒,剪开左侧 4 肋间皮肤,剥离肌肉,于第 3、4 肋间钝性开胸,暴露心脏部位,用 6-0 号无损伤缝合线于前降支下约 2~3 mm 处结扎左冠状动脉前降支,将心脏放回胸腔,挤出胸腔内空气,用止血钳关闭胸腔,缝合切口;假手术组冠状动脉只穿线不结扎。II 导联心电图 ST 段较术前抬高 0.2 mV 以上则造模成功。术后连续肌内注射青霉素 3 天预防感染,手术后 2 天开始进食,正常饲养。

1.3 分组及给药

将造模成功的 AMI 模型大鼠随机分为四组,每组 10 只,分别为模型组、积雪草酸低剂量组(25 mg/kg)、中剂量组(50 mg/kg)、高剂量组(100 mg/kg),假手术组及模型组给予等体积生理盐水,每天灌胃一次,连续灌胃 28 天。

1.4 心电图 ST 段监测

各组大鼠分别于术前、术后即刻、给药 1、3、7、10、14、21 及 28 天测定 II 导联心电图,记录 ST 段值。

1.5 TUNEL 检测心肌细胞凋亡

末次给药后取各组大鼠心室组织,采用 4%甲醛溶液固定,石蜡包埋、切片,常规脱蜡至水,去除培养基,PBS 洗涤,加入 3.7%甲醛室温固定 20 min;PBS 洗涤后加入封闭液,常温封闭 20 min;置于 0.1%Triton X-100 通透液中通透 2 min;切片,室温干燥,加入配制的 TUNEL 反应液,37℃下避光孵育 1 h,DAPI 染色,避光孵育 5 min,封片,使用荧光显微镜观察细胞数量并拍照。凋亡细胞核呈绿色荧光,计算心肌细胞凋亡率。

1.6 HE 染色观察心肌组织病理变化

末次给药后取各组大鼠心室组织,用 4%甲醛溶液固定,石蜡包埋、切片,HE 染色观察心肌组织病理形态变化。

1.7 ELISA 检测血清 LDH、CK-MB、SOD 及 MDA 含量

于大鼠主动脉取血,5000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用 LDH 试剂盒、CK-MB 试剂盒测定血清 LDH、CK-MB 含量,用硫代巴比妥酸法测定 MDA 含量,用黄嘌呤氧化酶法测定血清 SOD 含量。

1.8 RT-PCR 检测大鼠心肌组织 Nrf2/HO-1 和 NF-κB mRNA 的表达

末次给药后,大鼠断头处死,低温取心肌组织,提取组织总 RNA 后加 RT 液、AMV 逆转录酶反应,反应产物加入 PCR 液及上下游蛋白引物(表 1),将反应液置于荧光定量 PCR 仪上进行扩增反应。反应条件:95℃ 15 s,65℃ 45 s,45 个循环。循环后产物进行 2%琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色,光密度扫描结果。

表 1. RT-PCR 引物序列

Table 1. RT-PCR primer sequence

引物	引物序列
β-actin	5'-GAGACCTTCAACAC CCCAGC-3' 5'-CCACAGGATTCCATACCCAA-3'
Nrf2	5'-ACCAGGAGAGGAAGAAUAAAGUU-3' 5'-AAUUUAUUCUCCUCUCCUGCGU-3'
HO-1	5'-AUGCAUAAAUUCCACUGCCACGG-3' 5'-CGUGCAGUGGGAAUUAUGCCAU-3'
NF-κB	5'-CAUGCCAGUGAGAAUGUAUGCCAU-3' 5'-ACGCAGGAGACGGAAGAAUAAAU-3'

1.9 Western blot 检测大鼠心肌组织 Nrf2/HO-1 和 NF-κB 蛋白的表达

末次给药后,大鼠断头处死,低温取心肌组织,1 g/L 蛋白裂解液匀浆,加入蛋白上样缓冲液,95℃灭活 5 min,调整蛋白浓度后上样 10 μL,SDS 凝胶电泳,将目标蛋白转移到 PVDF 上,10%脱脂奶粉封闭,PBS 清洗后加入一抗,4℃过夜,TBST 充分漂洗后加入抗鼠的 IgG 二抗,37℃孵育 0.5 h,TBST 洗膜,加入 ECL,显色试剂盒在暗室中曝光显影。

1.10 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 积雪草酸对 AMI 大鼠心电图 ST 段值的影响

大鼠左冠状动脉前降支结扎后 ST 段显著抬

高,说明AMI模型制造成功;与模型组相比,积雪草酸各剂量组ST段均出现下降趋势,尤以给药7天后下降更显著,说明积雪草酸可抑制由AMI引起的心肌ST段抬高(表2)。

表 2. 积雪草酸对AMI大鼠心电图ST段的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$, mm)

Table 2. Effects of asiatic acid on ECG-ST in AMI model rats($\bar{x}\pm s$, $n=10$, mm)

分组	假手术组	模型组	积雪草酸		
			低剂量组	中剂量组	高剂量组
正常	1.06±0.17	1.19±0.23	1.20±0.23	1.14±0.21	1.13±0.21
结扎即刻	2.03±0.17	4.15±0.31 ^a	4.27±0.49 ^a	3.97±0.18 ^a	4.15±0.26 ^a
术后1天	1.22±0.21	3.07±0.27 ^a	2.94±0.44	2.68±0.27	2.59±0.25
术后3天	1.05±0.25	2.85±0.12 ^a	2.50±0.38	2.27±0.32	2.28±0.32 ^b
术后7天	1.02±0.29	2.61±0.26 ^a	2.21±0.29	1.99±0.28 ^b	1.93±0.29 ^b
术后10天	0.96±0.24	2.36±0.29 ^a	2.07±0.31	1.87±0.27 ^b	1.81±0.31 ^c
术后14天	0.99±0.21	2.15±0.27 ^a	1.95±0.23	1.81±0.23 ^b	1.72±0.30 ^c
术后21天	0.98±0.21	1.84±0.23 ^a	1.73±0.27	1.60±0.17 ^b	1.33±0.19 ^c
术后28天	0.96±0.19	1.71±0.24 ^a	1.58±0.32	1.45±0.23 ^b	1.20±0.23 ^c

a 为 $P<0.01$,与假手术组比较;b 为 $P<0.05$,c 为 $P<0.01$,与模型组比较。

2.2 积雪草酸对AMI大鼠心肌细胞凋亡的影响

荧光显微镜下,TUNEL染色后凋亡心肌细胞核呈绿色荧光。假手术组凋亡细胞较少,而模型组则出现较多的凋亡细胞,与假手术组相比差异显著(P

<0.05);与模型组相比,积雪草酸组中、高剂量组凋亡细胞显著减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$),低剂量组细胞凋亡率虽有所下降,但无显著性差异(图2)。

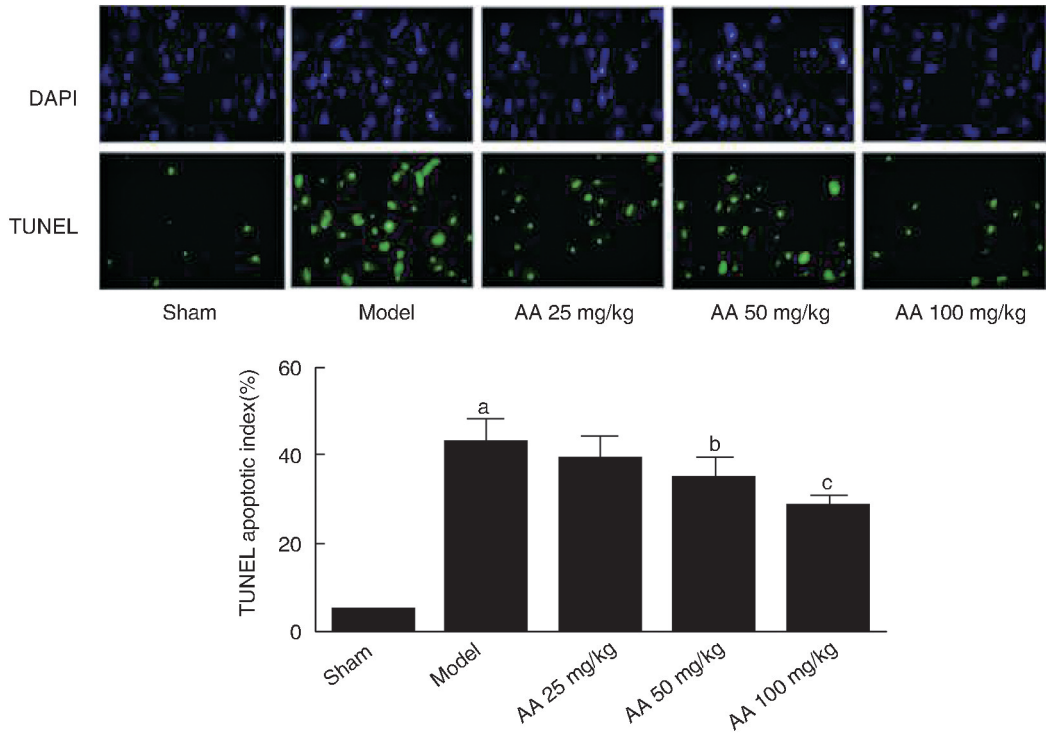


图 2. 积雪草酸对AMI大鼠心肌细胞凋亡的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$, 400×)

a 为 $P<0.01$,与假手术组比较;b 为 $P<0.05$,c 为 $P<0.01$,与模型组比较。

Figure 2. Effects of asiatic acid on cardiomyocyte apoptosis in AMI rats($\bar{x}\pm s$, $n=10$, 400×)

2.3 积雪草酸对 AMI 大鼠心肌组织形态的影响

HE 染色结果显示,假手术组心肌细胞、肌束排列整齐,细胞核等较完整;模型组大鼠心肌细胞、肌束排列紊乱,伴有大量炎性细胞浸润,细胞核出现

溶解、消失、甚至坏死现象;与模型组比较,积雪草酸各剂量组心肌组织恶化情况明显减轻,积雪草酸中剂量组、高剂量组心肌细胞、肌束排列较整齐,且细胞形态较完整,炎性细胞浸润较少(图 3)。

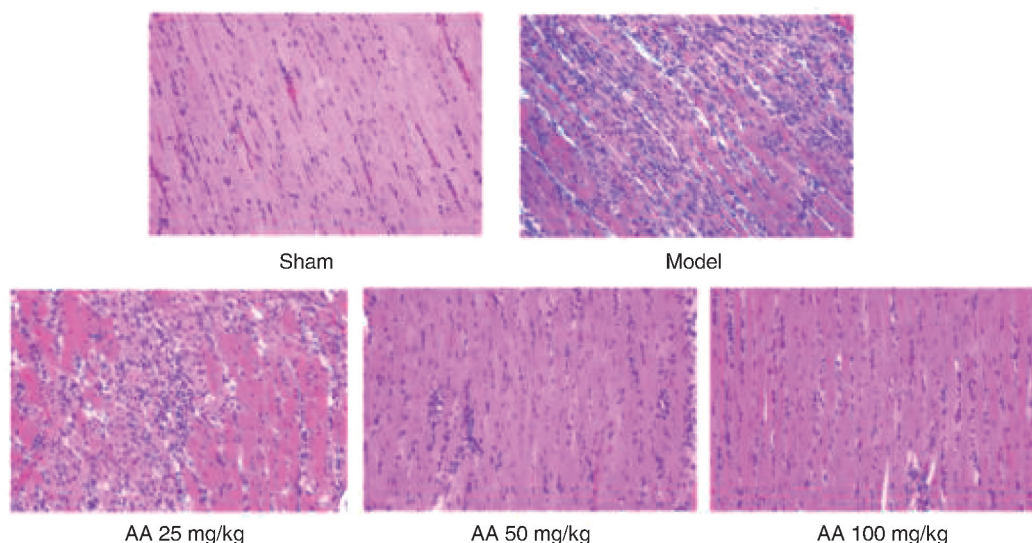


图 3. 积雪草酸对 AMI 大鼠心肌组织形态的影响(200×)

Figure 3. Effects of asiatic acid on myocardial morphology in AMI rats(200×)

2.4 积雪草酸对 AMI 大鼠血清 CK-MB、LDH、SOD 及 MDA 含量的影响

给药 28 天后,与假手术组比较,模型组大鼠血清 CK-MB、LDH、MDA 含量均显著升高($P<0.01$),血清 SOD 水平显著下降($P<0.01$);与模型组相比,积雪草酸组大鼠血清 CK-MB、LDH、MDA 含量均有所降低,血清 SOD 水平明显升高($P<0.05$;图 4)。

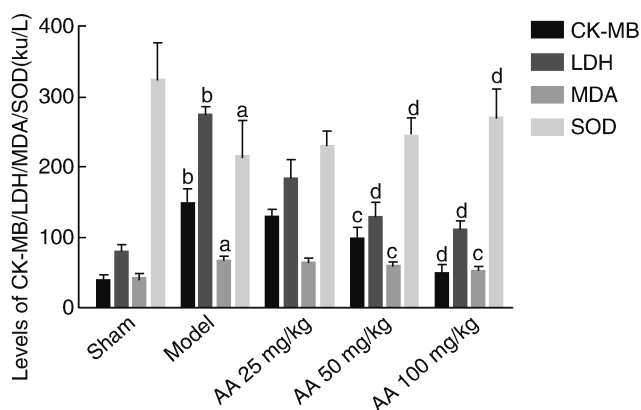


图 4. 积雪草酸对 AMI 大鼠血清 CK-MB、LDH、SOD 及 MDA 含量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$) a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与假手术组比较; c 为 $P<0.05$, d 为 $P<0.01$, 与模型组比较。

Figure 4. Effects of asiatic acid on serum CK-MB, LDH, SOD and MDA in AMI rats($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

2.5 积雪草酸对 AMI 大鼠心肌组织 Nrf2/HO-1 及 NF- κ B mRNA 表达的影响

与假手术组相比,模型组大鼠血清 Nrf2、HO-1 mRNA 的表达显著降低($P<0.01$),NF- κ B mRNA 的表达显著升高($P<0.01$);与模型组相比,积雪草酸各剂量组大鼠血清 Nrf2、HO-1 mRNA 的表达显著升高($P<0.05$),NF- κ B mRNA 的表达显著降低($P<0.05$;图 5)。

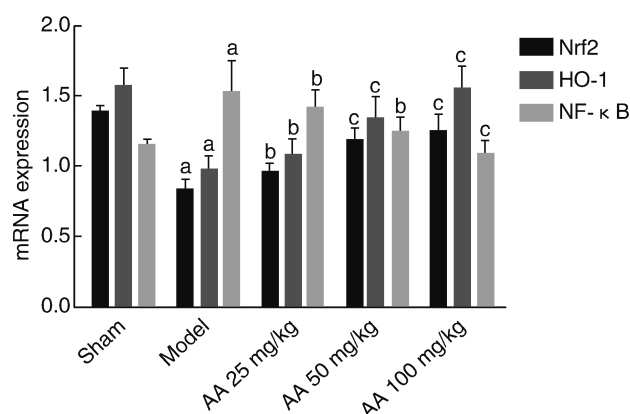


图 5. 积雪草酸对 AMI 大鼠心肌组织 Nrf2/HO-1 及 NF- κ B mRNA 表达的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$) a 为 $P<0.01$, 与假手术组比较; b 为 $P<0.05$, c 为 $P<0.01$, 与模型组比较。

Figure 5. Effects of asiatic acid on Nrf2/HO-1 and NF- κ B mRNA expression in AMI rats($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

2.6 积雪草酸对 AMI 模型大鼠心肌组织中 Nrf2/HO-1 及 NF- κ B 蛋白表达的影响

与假手术组相比,模型组大鼠血清 Nrf2、HO-1 蛋白表达量显著降低($P<0.01$),NF- κ B 蛋白表达量显著升高($P<0.01$);与模型组相比,积雪草酸组大鼠血清 Nrf2、HO-1 蛋白表达量显著升高($P<0.05$),NF- κ B 蛋白表达量显著降低($P<0.05$;图 6)。

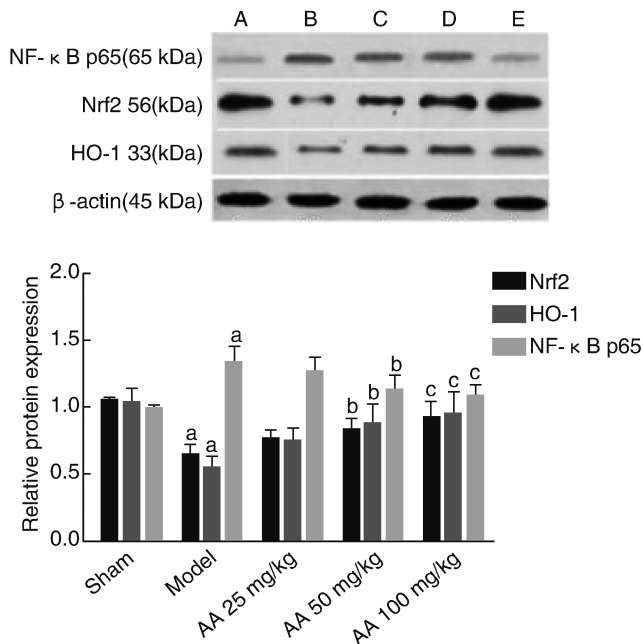


图 6. 积雪草酸对 AMI 大鼠心肌组织 Nrf2/HO-1 及 NF- κ B 蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$) A 为假手术组, B 为模型组, C、D、E 分别为积雪草酸低、中、高剂量组。a 为 $P<0.01$, 与假手术组比较; b 为 $P<0.05$, c 为 $P<0.01$, 与模型组比较。

Figure 6. Effects of asiatic acid on Nrf2/HO-1 and NF- κ B protein expression in AMI rats($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

3 讨 论

NF- κ B 是一种具有多项转录调节作用的蛋白质, NF- κ B 信号通路介导的炎症反应^[5]、细胞的增殖和分化^[6]、细胞凋亡和免疫应答在 AMI 后心室重构的病理过程中都发挥着重要的作用^[7-8], Nrf2 是体内一种强有效的抗氧化剂, 是调控细胞多种氧化应激损伤的关键调节因子, 具有抗炎^[9]、抗癌^[10]、抑制细胞凋亡^[11]、维持细胞氧化-抗氧化平衡等多重生物活性^[12-13]。大量体外细胞实验表明, Nrf2 在心肌细胞抗氧化应激损伤^[14]、抗凋亡中发挥重要作用^[15]; Nrf2 活性增强, 心肌细胞的抗凋亡、抗炎、抗氧化能力也相应增强^[16]; 相反, 若 Nrf2 活性受到抑制, 细胞则易受到炎症因子、氧化剂的损伤^[13, 17]。

Nrf2 还可调控下游 HO-1 的表达, HO-1 能够调控细胞保护的相关酶的活性以降低氧化应激反应, 从而保护机体免受氧化应激损伤^[18-19]。

大鼠在心肌梗死后, 心肌组织缺血缺氧、能量代谢衰竭引起心肌细胞凋亡, 导致心肌细胞数目减少, 造模后大鼠心电图 ST 段明显抬高, 心肌凋亡细胞显著增加, 且心肌细胞、肌束排列紊乱, 伴有大量炎性细胞浸润, 细胞核出现溶解、消失、甚至坏死现象, 大鼠血清 LDH、CK-MB、MDA 显著升高, 说明 AMI 模型大鼠心肌损伤严重。连续 28 天给予积雪草酸干预后, TUNEL 染色结果显示, 凋亡心肌细胞明显减少, 细胞、肌束排列较整齐, 且细胞形态较完整, 炎性细胞浸润情况较少, 大鼠血清 LDH、CK-MB、MDA 明显降低, 说明在心肌梗死后给予积雪草酸治疗能有效改善因缺血缺氧引起的心肌损伤。进一步通过检测心肌组织中 Nrf2、HO-1 的表达, 结果发现不管是 Nrf2、HO-1 mRNA 还是蛋白表达水平, 与模型组相比均明显升高, 说明积雪草酸可能在心肌梗死刺激下干预激活上调 Nrf2 的表达, 进而促进 HO-1 的活性, 降低 NF- κ B 的表达而抑制心肌细胞凋亡, 从而起到心肌保护作用。

综上所述, 本研究结果表明, 积雪草酸可以改善 AMI 大鼠心肌缺血损伤, 其可能是通过调节 Nrf2/HO-1 及 NF- κ B 途径信号通路来实现的。

[参考文献]

- [1] Alpert JS, Thygesen K, Antman E. Myocardial infarction redefined a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3): 959-969.
- [2] Lee MK. Asiatic acid derivatives protect primary cultures of rat hepatocytes against carbon tetrachloride-induced injury via the cellular antioxidant system[J]. Nat Prod Commun, 2009, 4(6): 765-768.
- [3] Pakdeechote P. Asiatic acid alleviates hemodynamic and metabolic alterations via restoring eNOS/iNOS expression, oxidative stress, and inflammation in diet-induced metabolic syndrome rats[J]. Nutrients, 2014, 6(1): 355-370.
- [4] Tsao SM, Yin MC. Antioxidative and antiinflammatory activities of asiatic acid, glycyrrhizic acid, and oleanolic acid in human bronchial epithelial cells[J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(12): 3196-3204.
- [5] Koskinas KC, Zaugg S, Yamaji K, et al. Changes of coronary plaque composition correlate with C-reactive protein levels in patients with ST-elevation myocardial infarction following high-intensity statin therapy[J]. Atherosclerosis,

- 2016, 16(247): 154-160.
- [6] 李 丽, 龙子江, 黄 静, 等. 黄精多糖对急性心肌梗死模型大鼠 NF- κ B 介导的炎症反应及心肌组织形态的影响[J]. 中草药, 2015, 46(18): 2750-2754.
- [7] Onai Y, Suzuki J, Maejima Y, et al. Inhibition of NF- κ B improves left ventricular remodeling and cardiac dysfunction after myocardial infarction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292: H530-H538.
- [8] Gu Y, Wang X, Wang X, et al. Artemisinin attenuates post-infarct myocardial remodeling by down-regulating the NF- κ B pathway[J]. Tohoku J Exp Med, 2012, 227(3): 161-170.
- [9] Liang J, Li L, Sun Y, et al. The protective effect of activating Nrf2/HO-1 signaling pathway on cardiomyocyte apoptosis after coronary microembolization in rats[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 272.
- [10] Mahmoud-Awny M, Attia AS, Abd-Allah MF, et al. Mangiferin mitigates gastric ulcer in ischemia/reperfused rats: Involvement of PPAR- γ , NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132497.
- [11] Kim JK, Jang HD. Nrf2-mediated HO-1 induction coupled with the ERK signaling pathway contributes to indirect antioxidant capacity of caffeic acid phenethyl ester in HepG2 cells[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(7): 12149-12165.
- [12] Hao E, Lang F, Chen Y, et al. Resveratrol alleviates endotoxin-induced myocardial toxicity via the Nrf2 transcription factor[J]. PLoS One, 2013, 8: e69452.
- [13] Cheng L, Jin Z, 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.
- [14] Baraano DE, Snyder SH. Neural roles for hemeoxygenase: contrasts to nitric oxide synthase [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98 (20): 10996-11002.
- [15] Kaidery NA, Banerjee R, Yang L, et al. Targeting Nrf2-mediated gene transcription by extremely potent synthetic triterpenoids attenuate dopaminergic neurotoxicity in the MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 18(2): 139-157.
- [16] 袁雨培, 张 鑫, 宋 鹏, 等. 积雪草酸对脂多糖所致 H9C2 心肌细胞损伤的改善作用[J]. 广西医学, 2018, 40(1): 61-64.
- [17] 黄 想. 积雪草酸通过激活 Akt/GSK-3 β /HIF-1 α 信号通路保护大鼠心肌细胞 H9c2 的缺氧/复氧损伤[D]. 南昌: 南昌大学, 2017: 15-17.
- [18] Sun SJ, Wu XP, Song HL, et al. Baicalin ameliorates isoproterenol-induced acute myocardial infarction through iNOS, inflammation, oxidative stress and P38MAPK pathway in rat[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(12): 22063-22072.
- [19] Scheiblich H, Bicker G. Regulation of microglial migration, phagocytosis, and neurite outgrowth by HO-1/CO signaling [J]. Dev Neurobiol, 2015, 75(8): 854-876.
- (此文编辑 文玉珊)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

科学家首次在人体内发现塑料微粒

奥地利环境局和维也纳医科大学的最新研究表明,人类粪便中被首次发现塑料微粒。该研究分析了来自奥地利、意大利、俄罗斯、荷兰、芬兰、波兰、日本和英国等 8 个国家的志愿者的粪便样本,结果发现,这 8 位志愿者的粪便不仅都含有塑料微粒,平均每 10 克(两枚 1 元硬币重量)中就含有约 20 颗塑料微粒,而且种类多达 9 种,微粒的直径在 50~500 μ m 之间。8 位志愿者中有 6 位吃过鱼或海产品,都食用过塑料包装食品或饮用了塑料瓶装水。这些塑料微粒对人类的健康有极大的危害,能够影响肠道耐受,能够传播有毒化学物质和病原体,能够引发炎症反应使肝损伤和内分泌紊乱,最细小的微塑料能够进入血管、淋巴系统,影响免疫反应。