

林慧娇, 张馨芸, 刘嘉玮, 等. 安五脂素对大鼠肠缺血再灌注致肝损伤的保护作用 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(7): 330–336. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020050348

LIN Huijiao, ZHANG Xinyun, LIU Jiawei, et al. Effects of Anwulignan on the Hepatic Injury Induced by Intestinal Ischemia-Reperfusion in Rats[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(7): 330–336. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020050348

· 营养与保健 ·

安五脂素对大鼠肠缺血再灌注致肝损伤的保护作用

林慧娇¹, 张馨芸¹, 刘嘉玮¹, 苑丽葳¹, 刘佳乐², 王春梅¹, 孙靖辉¹, 陈建光¹, 李 贺¹, 敬 舒^{3,*}

(1. 北华大学药学院药理教研室, 吉林吉林 132013;

2. 吉林市中心医院, 吉林吉林 132013;

3. 北华大学附属医院, 吉林吉林 132013)

摘 要:目的: 研究安五脂素 (Anwulignan) 对大鼠肠缺血再灌注 (intestinal ischemia/reperfusion, II/R) 致远隔肝损伤的改善作用及其作用机制。方法: 将 SD 大鼠随机均分为假手术 (Sham) 组、缺血再灌注 (II/R) 组、假手术+Anwulignan (Sham+Anwu) 组和 II/R+Anwulignan (II/R+Anwu) 组。假手术及 II/R 结束后, 腹主动脉取血, 取肝脏。光镜观察肝组织病理学改变, 检测血清谷丙转氨酶 (ALT) 及谷草转氨酶 (AST) 活性、肝活性氧 (ROS)、蛋白激酶 C (PKC) 含量、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽-S-转移酶 (GST) 活性, 以及丙二醛 (MDA) 和 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 含量。结果: 光镜下 Sham 组大鼠肝组织结构正常, II/R 组出现组织病理学改变, 与 II/R 组比较, II/R+Anwu 组损伤明显减轻。与 Sham 组相比, II/R 组大鼠血清 ALT 及 AST 的活性, 肝 ROS、MDA、8-OHdG 及 PKC 含量极显著升高 ($P<0.01$), 肝 SOD、GST 活性极显著降低 ($P<0.01$), CAT 活性显著降低 ($P<0.05$); 而 Sham+Anwu 组大鼠的这些指标均无显著性变化 ($P>0.05$)。与 II/R 组比较, II/R+Anwu 组大鼠血清 AST 活性, 肝 MDA、8-OHdG 含量极显著降低 ($P<0.01$), ALT 活性、肝 ROS 以及 PKC 水平显著降低 ($P<0.05$), 肝 SOD、CAT 及 GST 活性极显著升高 ($P<0.01$)。结论: 安五脂素能够提高肝组织抗氧化能力, 改善 II/R 大鼠致肝损伤。

关键词: 安五脂素, 肠缺血, 肝损伤, 抗氧化

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2021)07-0330-07

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2020050348

Effects of Anwulignan on the Hepatic Injury Induced by Intestinal Ischemia-Reperfusion in Rats

LIN Huijiao¹, ZHANG Xinyun¹, LIU Jiawei¹, YUAN Liwei¹, LIU Jiale², WANG Chunmei¹, SUN Jinghui¹,
CHEN Jianguang¹, LI He¹, JING Shu^{3,*}

(1. Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Beihua University, Jilin 132013, China;

2. Jilin Central Hospital, Jilin 132013, China;

3. Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132013, China)

Abstract: Objective: To observe the effect and mechanism of Anwulignan on remote hepatic injury induced by intestinal ischemia-reperfusion (II/R) in rats. Methods: SD rats were randomly divided into sham operation (Sham) group, ischemia-reperfusion (II/R) group, sham operation + Anwulignan (Sham + Anwu) group, and II/R + Anwulignan (II/R Anwu) group. After sham operation and II/R operation, the abdominal aorta blood and the liver were taken. The pathological

收稿日期: 2020-05-28

基金项目: 吉林省卫计委发展计划项目 (2018J089); 吉林省发改委 (2020C033-2); 吉林省科技厅 (20200404022YY, 20200404053YY); 吉林市科技局 (20200404054); 吉林省科技厅 (20200201521JC)。

作者简介: 林慧娇 (1997-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药及保健食品开发, E-mail: 1961646210@qq.com。

* 通信作者: 敬舒 (1978-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 中药的临床应用, E-mail: 10171812@qq.com。

changes of liver tissue were observed under light microscope, serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activity, liver reactive oxygen species (ROS), protein kinase C (PKC) content, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione-S-transferase (GST) activity, as well as malondialdehyde (MDA) and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) content were detected. Results: Under the light microscope, the liver tissue structure of sham group was normal; The histopathological changes were observed in II / R group; Compared with II / R group, the injury in II / R + Anwu group was significantly reduced. Compared with Sham group, serum ALT and AST activities, liver ROS, MDA, 8-OHdG and PKC contents in II/R group increased extremely significantly ($P < 0.01$), liver SOD and GST activities decreased extremely significantly ($P < 0.01$), CAT activity decreased significantly ($P < 0.05$). However, there were no significant changes in these indicators in Sham + Anwu group ($P > 0.05$). When compared with II/R group, the serum AST, liver MDA, 8-OHdG contents in the II/R + Anwu group decreased extremely significantly ($P < 0.01$), the serum ALT, liver ROS and PKC level decreased significantly ($P < 0.05$), the activities of liver SOD, CAT and GST increased extremely significantly ($P < 0.01$). Conclusion: Anwulignan can improve the antioxidant capacity of liver tissues and ameliorate the liver injury induced by II/R rats.

Key words: amwulignan; intestinal ischemia; liver injury; antioxidation

南五味子是华中五味子(木兰科植物)的成熟干燥果实,早在《神农本草经》中已经记载了关于南五味子对久咳虚喘、盗汗遗精、久泻不止、津伤口渴、失眠多梦症状的功能主治,应用历史悠久^[1]。在 2002 年,卫生部公布的《关于进一步规范保健食品原料管理的通知》中将五味子列入可作为保健食品名单^[2]。随着现代药理学研究不断深入,发现南五味子提取物具有镇静催眠^[3]、抗衰老^[4]、抑菌^[5]、保肝^[6]等多种功效,其中的木脂素类成分在多种类型的肝损伤中发挥改善作用^[7]。因此,南五味子是药物和保健食品的理想原料。安五脂素(Anwulignan, Anwu)是南五味子木脂素单体化合物成分之一,已引起越来越多的关注和研究。团队前期研究发现安五脂素具有较强的抗氧化作用,能够保护衰老小鼠的肝损伤^[8]。本研究拟探讨安五脂素对其它类型的肝损伤是否也具有保护作用。

肠缺血再灌注(Intestinal ischemia-reperfusion, II/R)是常见的一种消化系统疾病。在急性肠梗阻、创伤、休克、肠套叠、急性肠系膜动脉栓塞等过程中均有发生,具有高发病率及高死亡率的特点^[9]。缺血再灌注过程中缺血缺氧将导致机体经由黄嘌呤氧化酶途径过度产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可引起缺血器官及其它器官即远隔器官的损伤^[10]。肝脏因其血液循环特点,更容易受到肠缺血再灌注过程中产生的 ROS 影响^[11]。因此,减少自由基产生及加快其消除是防治缺血再灌注损伤的重要途径。本研究通过建立肠缺血再灌注模型,检测血清 ALT 及 AST 活性,HE 染色观察肝组织损伤情况,结合肝组织中氧化相关指标水平,探究 Anwulignan 在肠缺血再灌注模型中对肝组织的保护作用,以期开发五味子用于改善肝损伤的保健食品提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

雄性 SD 大鼠(225~250 g) 长春市亿斯实验动

物技术有限责任公司(实验动物生产许可证号 SCXK(吉)-2016-0003);安五脂素 四川省维克奇生物科技有限公司;谷丙转氨酶(Alanine transaminase, ALT)检测试剂盒、谷草转氨酶(Aspartate transaminase, AST)检测试剂盒、活性氧(Reactive oxygen species, ROS)检测试剂盒、蛋白激酶 C(Protein kinase C, PKC)检测试剂盒、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)检测试剂盒、过氧化氢酶(Catalase, CAT)检测试剂盒、谷胱甘肽-S-转移酶(Glutathione S-transferase, GST)检测试剂盒、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)检测试剂盒、8-羟基脱氧鸟苷(8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)检测试剂盒 南京建成生物工程研究所。

Infinite M200 全自动酶标仪 瑞士 TECAN 集团公司;超低温冰箱(-80 ℃) 日本 SANY 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组、给药及模型建立 将 SD 大鼠随机分为四组:即假手术组(Sham 组,羧甲基纤维素钠灌胃+假手术),缺血再灌注组(II/R 组,羧甲基纤维素钠灌胃+II/R),假手术+Anwulignan 组(Sham+Anwu 组,Anwulignan 7 mg/kg 灌胃+假手术)及缺血再灌注+Anwulignan 组(II/R+Anwu 组,Anwulignan 7 mg/kg 灌胃+II/R)。各组给予羧甲基纤维素钠或 Anwulignan 灌胃,每天一次,连续 14 d。末次给药 60 min 后,Sham 组及 Sham+Anwu 组给予假手术,即大鼠仅进行剖腹手术处理,不夹闭肠系膜上动脉;而 II/R 组及 II/R + Anwu 组进行 II/R,即剖腹后夹闭肠系膜上动脉 45 min,再灌注 60 min。造模结束后经腹主动脉取血,室温静置 30 min,在-20 ℃下,3000 r/min 离心 10 min 获得大鼠血清,-80 ℃保存,并摘取大鼠肝脏备用。

1.2.2 大鼠血清 ALT、AST 活性的检测 取大鼠血清,按试剂盒说明检测血清中 ALT、AST 的活性。

1.2.3 肝组织病理变化 取各组大鼠肝脏,用 10% 中性甲醛液固定,常规石蜡包埋,切片(厚 5 μm),HE 染

色。光镜下观察肝组织结构变化。

1.2.4 大鼠肝 ROS 及 PKC 含量的检测 大鼠肝脏样本经生理盐水漂洗后,吸干水分,与生理盐水 1:9 比例冰浴匀浆后,得 10 倍的组织匀浆,在 -20°C 下,3000 r/min 离心 10 min 得上清液,按试剂盒说明检测肝 ROS 及 PKC 含量。

1.2.5 大鼠肝 SOD、CAT、GST 活性及 MDA、8-OHdG 含量的检测 将大鼠肝组织与生理盐水按 1:9 比例冰浴匀浆后,在 -20°C 下,3000 r/min 离心 10 min 得上清液,按试剂盒说明检测大鼠肝 SOD、CAT、GST 活性及 MDA、8-OHdG 含量。

1.3 数据处理

使用 SPSS19.0 软件进行统计分析。实验数据以 $\text{Mean} \pm \text{SD}$ 表示,单因素方差分析进行显著性检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义, $P < 0.01$ 具有显著统计学意义。

2 结果与分析

2.1 安五脂素对大鼠血清转氨酶活性的影响

ALT 主要分布于肝细胞胞浆中,而 AST 主要分布于肝细胞线粒体内。正常生理状态下,血液中只存在微量的 ALT 及 AST^[12]。当肝组织发生损伤,ALT 及 AST 因细胞膜通透性升高而进入血液。因此在临床或实验中,血清 ALT 及 AST 活性可作为反映肝

损伤程度的指标^[13-14]。如图 1 所示,与 Sham 组比较,II/R 组大鼠血清 ALT 及 AST 活性极显著升高 ($P < 0.01$),Sham+Anwu 组大鼠血清 ALT 及 AST 活性未发生显著性变化 ($P > 0.05$);与 II/R 组比较,II/R+Anwu 组大鼠血清 ALT 活性显著降低 ($P < 0.05$),AST 活性极显著降低 ($P < 0.01$)。这些结果反映安五脂素能够减轻肠缺血再灌注引起的肝脏细胞损伤。

2.2 安五脂素对大鼠肝组织病理学变化的影响

HE 染色(图 2)显示,Sham 组大鼠肝索排列整齐,呈放射状围绕中央静脉分布,组织结构没有明显变化。II/R 组大鼠肝索排列紊乱没有规则,肝细胞明显水肿,胞浆疏松淡染,肝血窦受挤压变窄,肝组织出现局部灶状坏死,可见炎细胞浸润。Sham+Anwu 组大鼠肝索排列整齐,呈放射状围绕中央静脉分布,无肝窦淤血,无肝细胞变性坏死。II/R+Anwu 组大鼠肝索排列整齐,未见肝细胞水肿,偶见肝细胞点状坏死,无淤血。表明安五脂素能够一定程度上减轻肠缺血再灌注引起的肝脏细胞损伤。

2.3 安五脂素对大鼠肝组织中氧化相关指标的影响

2.3.1 安五脂素对大鼠肝 ROS 含量的影响 在缺血过程中,组织局部缺氧,ROS 经由黄嘌呤途径大量生成,在体内可通过脂质过氧化反应、蛋白氧化失活以及 DNA 断裂等途径损害脂质、蛋白质以及核酸等生

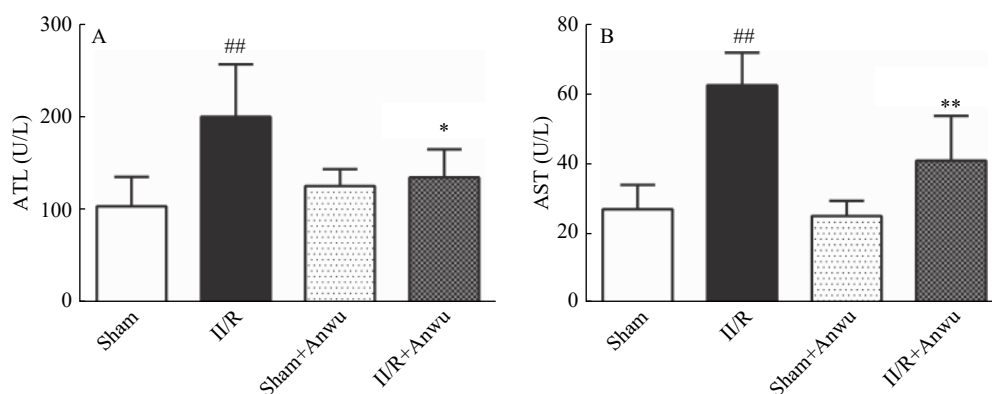


图 1 安五脂素对大鼠血清 ALT 及 AST 活性的影响(n=6)

Fig.1 Effect of anwulignan on serum ALT and AST activities in rats(n=6)

注:##与 Sham 比较, $P < 0.01$; #与 Sham 比较, $P < 0.05$; **与 II/R 组比较, $P < 0.01$; *与 II/R 组比较, $P < 0.05$; 图 3~图 4 同。

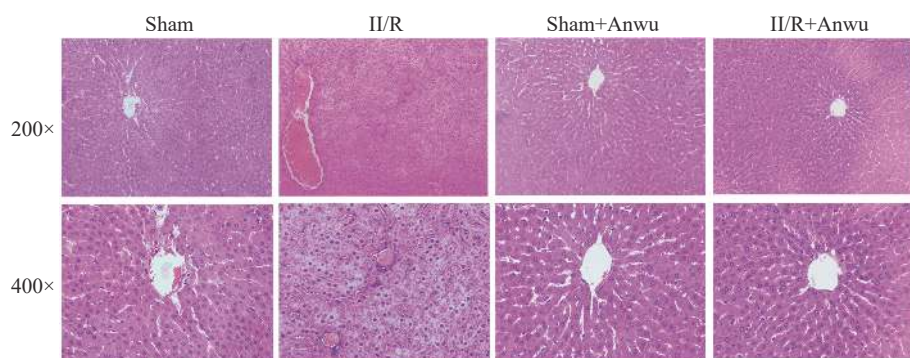


图 2 安五脂素对肠缺血再灌注大鼠肝组织病理变化的影响(200×, 400×)

Fig.2 Effects of anwulignan on the pathological changes of liver tissue in rats with intestinal ischemia-reperfusion(200×, 400×)

物大分子的生理结构及功能,使机体细胞、组织及器官因氧化损伤而发生病变^[15]。缺血再灌注导致 ROS 的大量生成,是造成远隔器官损伤的主要因素^[16-17]。本研究大鼠肝 ROS 水平检测结果如图 3A 所示,与 Sham 组比较,II/R 组大鼠肝 ROS 活性极显著升高($P<0.01$),而 Sham+Anwu 组大鼠肝 ROS 含量未发生显著性变化($P>0.05$);而与 II/R 组比较,II/R+Anwu 组大鼠肝 ROS 含量的水平显著降低($P<0.05$)。表明安五脂素能够对抗自由基,具有抗氧化的作用。

2.3.2 安五脂素对大鼠肝 PKC 含量的影响 PKC 是一种激酶,在多个细胞信号转导途径中发挥关键作用^[18]。PKC 由 ROS 活化后,参与激活 NF- κ B、MAPK 等炎症信号通路,导致机体出现更严重的损伤^[19]。而活化的 PKC 还可通过 NADPH 氧化酶途径促进 ROS 的生成^[20-22]。二者相互促进,对机体造成更严重的损害。本研究大鼠肝组织 PKC 含量检测结果如图 3B 所示,与 Sham 组比较,II/R 组大鼠肝 PKC 含量显著升高($P<0.05$),而 Sham+Anwu 组大鼠肝 PKC 含量未发生显著性变化($P>0.05$);而与 II/R 组比较,II/R+Anwu 组大鼠肝 PKC 含量显著降低($P<0.05$)。由此说明安五脂素可能通过干预 PKC 的含量,减少氧化应激及炎症反应的发生。

2.3.3 安五脂素对大鼠肝 SOD 活性的影响 SOD 是最主要的内源性抗氧化酶之一,能够清除缺血再灌注过程中产生的氧自由基,抵抗氧化应激损伤^[23]。如图 4A 所示,与 Sham 组比较,II/R 组大鼠肝 SOD 活性极显著降低($P<0.01$),而 Sham+Anwu 组大鼠肝 SOD 活性未发生显著性变化($P>0.05$);与 II/R 组比较,II/R+Anwu 组大鼠肝 SOD 活性极显著升高($P<0.01$)。以上结果表明安五脂素通过提高 SOD 活性而发挥清除 ROS 的作用。

2.3.4 安五脂素对大鼠肝 CAT 活性的影响 CAT 属于酶类抗氧化剂,其作用是代谢体内过氧化氢为水及分子氧^[23]。本研究大鼠肝 CAT 活性检测结果如图 4B 所示,与 Sham 组比较,II/R 组大鼠肝 CAT 活性显著降低($P<0.05$),而 Sham+Anwu 组大鼠肝

CAT 活性未发生显著性变化($P>0.05$);与 II/R 组比较,II/R+Anwu 组大鼠肝 CAT 活性极显著升高($P<0.01$)。提示安五脂素也可通过提高 CAT 活性而发挥抗氧化作用。

2.3.5 安五脂素对大鼠肝 GST 活性的影响 GST 是具有肝脏解毒功能及清除过氧化物双重作用的一种酶。它在肝脏内中高表达,能催化细胞内的谷胱甘肽与多种亲电子底物结合,代谢体内的 ROS 以免受氧化应激损伤^[24-25]。如图 4C 所示,与 Sham 组比较,II/R 组大鼠肝 GST 活性极显著降低($P<0.01$),而 Sham+Anwu 组大鼠肝 GST 活性未发生显著性变化($P>0.05$);与 II/R 组比较,II/R+Anwu 组大鼠肝 GST 活性极显著升高($P<0.01$)。提示安五脂素可通过提高 GST 活性,促进谷胱甘肽清除缺血再灌注过程产生的有害物质,从而保护肝组织免受氧化损伤。

2.3.6 安五脂素对大鼠肝 MDA 含量的影响 ROS 攻击位于细胞膜上不饱和脂肪酸而生成脂质过氧化产物 MDA,因此其含量能够反映机体的氧化损伤程度^[26]。如图 4D 所示,与 Sham 组比较,II/R 组大鼠肝 MDA 含量极显著升高($P<0.01$),而 Sham+Anwu 组大鼠肝 MDA 含量无显著变化($P>0.05$);与 II/R 组比较,II/R+Anwu 组大鼠肝 MDA 含量极显著降低($P<0.01$)。提示安五脂素减轻了肠缺血再灌注大鼠肝细胞膜的氧化损伤,这可能是有效阻止肝 ALT 及 AST 入血,使血清 ALT、AST 水平降低的原因之一。

2.3.7 安五脂素对大鼠肝 8-OHdG 含量的影响 8-OHdG 是 DNA 氧化损伤的常用指标^[27]。当 DNA 受到 ROS 攻击时,脱氧鸟苷被转化为 8-OHdG,使 DNA 中的碱基不能正常配对,导致基因缺失突变,其含量越高,表示 DNA 氧化损伤越严重^[28]。在多种由 ROS 引起的病变中,如糖尿病、癌症、心血管疾病、缺血再灌注损伤,均可见 8-OHdG 的含量显著升高^[29-31]。肠缺血再灌注导致 ROS 的大量生成,是 II/R 致远端器官损伤的主要机制之一,因此本研究选取 8-OHdG 进行检测,结果如图 4E 所示,与 Sham 组比较,II/R 组大鼠肝 8-OHdG 含量极显著升

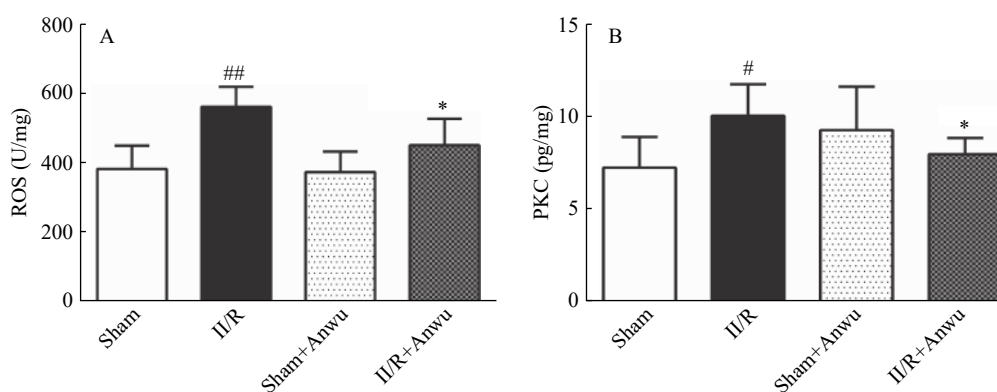


图 3 安五脂素对大鼠肝 ROS 及 PKC 含量的影响($n=6$)

Fig.3 The effect of anwulignan on liver ROS and PKC contents levels in rats($n=6$)

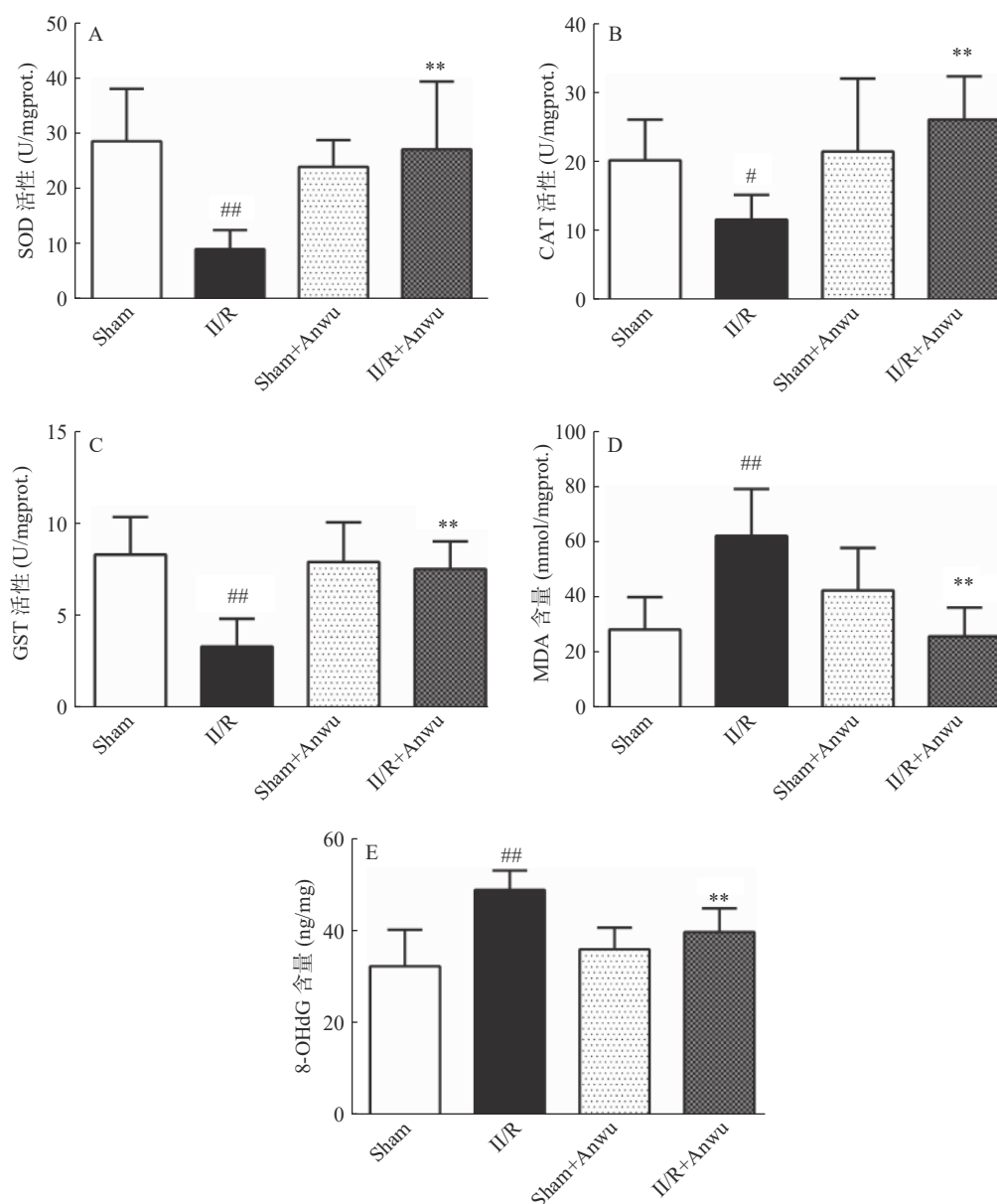


图4 安五脂素对大鼠肝 SOD、CAT、GST 活性以及 MDA、8-OHdG 含量的影响(n=6)

Fig.4 The effect of anwulignan on liver SOD, CAT, GST activities and MDA, 8-OHdG contents in rats(n=6)

高($P<0.01$),而 Sham+Anwu组大鼠肝 8-OHdG 含量无显著变化($P>0.05$);与 II/R 组比较,II/R+Anwu 组大鼠肝 8-OHdG 含量极显著降低($P<0.01$)。提示安五脂素降低了 8-OHdG 含量,从而反映出肠缺血再灌注后肝组织中 DNA 的氧化损伤程度减轻,这可能是安五脂素发挥对肝组织的保护作用的机制之一。

3 讨论与结论

研究表明,肠缺血再灌注会产生大量的 ROS,引起组织细胞氧化应激,这不会仅损伤肠道本身,还会影响到远隔组织器官,对机体产生广泛而极大的危害^[32-33]。因此研发能够改善 II/R 所致的远隔组织器官损伤的药物及保健食品具有重要的临床意义。肝脏是人体最大的解毒器官,门静脉血供应占整个肝脏血供的 3/4,肠系膜上、下静脉是门静脉的重要属支。由于肝脏直接接受小肠静脉回流的血液,使得肠

缺血再灌注过程中产生的毒性物质,会直接进入并攻击肝脏。本研究结果显示,大鼠肠缺血再灌注使大鼠血清 ALT、AST 水平极显著升高($P<0.01$),肝组织形态发生病理学改变,肝组织 ROS、MDA 及 8-OHdG 等水平极显著提升($P<0.01$),提示肝组织受损。

安五脂素是传统中药南五味子中活性成分木脂素的特征性组分^[34],本研究结果显示安五脂素能够显著降低肠缺血再灌注所致大鼠血清 ALT 水平($P<0.05$)、AST 水平($P<0.01$),并且肝组织结构损伤得到显著性的改善,提示安五脂素对大鼠肠缺血再灌注致远隔肝损伤的保护作用。在前期的研究中发现,安五脂素也能够显著提高 D-半乳糖处理的小鼠血清 ALT、AST 水平^[8],提示安五脂素可能作为肝脏损伤保护剂用于多种原因所致的肝损伤的预防和治疗。

ROS 及 PKC 二者密切相关,相互促进其生成及

活化^[20-22]。本实验通过检测大鼠肝 ROS 及 PKC 的含量,结果显示 II/R 使大鼠肝 ROS 及 PKC 的含量显著($P<0.05$)升高。这一结果与其他文献报道的肠缺血再灌注伴随 ROS 大量生成的结果一致^[35-36]。而安五脂素不仅使 ROS 的含量显著下降($P<0.05$),同时也使 PKC 的含量显著降低($P<0.05$)。因此可以推测,安五脂素在缺血再灌注过程中对 ROS 及 PKC 的作用使得两者在低水平上达到一个新的平衡,从而降低了氧化应激的程度,减少了组织器官的损伤。

为进一步验证安五脂素在肠缺血再灌注大鼠肝组织中发挥的抗氧化作用,本实验又测定了 SOD、CAT、GST、MDA 及 8-OHdG 等氧化相关指标,从不同方面反映安五脂素对氧化应激的影响。实验结果显示,安五脂素能够升高 II/R 大鼠肝 SOD、CAT、GST 三种抗氧化酶活性,降低氧化损伤产物 MDA 及 8-OHdG 的含量,进一步验证了安五脂素的抗氧化作用。这与安五脂素对 D-半乳糖处理的小鼠肝脏、脑和肌肉组织及慢性疲劳小鼠肌肉组织中的 SOD 活性和 MDA 水平的影响是一致的,显示了其在体内广泛的抗氧化功效^[8,37-39]。提示安五脂素可能通过增强机体组织抗氧化酶活性,进而缓解各种原因所致的机体氧化损伤。

综上,安五脂素对大鼠肠缺血再灌注致远隔肝损伤具有显著的保护作用,该作用可能与其发挥抗氧化活性有关。本研究为开发安五脂素及南五味子保健食品及药品,用于改善不同原因导致的肝功能损伤提供了实验基础。

参考文献

- [1] 李会娟,车朋,魏雪苹,等.药材南五味子与五味子的本草考证[J].中国中药杂志,2019,44(18):4053-4059.
- [2] 卫生部公布药食同源物品可用于保健食品物品名单[J].中医药学刊,2002,20(2):176.
- [3] 徐丽华,黄芳,孙萌,等.南北五味子镇静催眠活性部位共有成分的分析[J].分析化学,2009,37(6):828-834.
- [4] 贾丽艳,拓西平,朱嘉琦,等.华中五味子酮对阿尔茨海默病样大鼠海马内 IL-1 β 及 iNOS 表达的影响[J].第二军医大学学报,2005,26(2):161-163.
- [5] 刘丽,于新,刘文朵,等.南五味子不同溶剂提取物抑菌活性及其组分性质研究[J].中国食品学报,2013,13(9):147-151.
- [6] 邓翀,郑洁,姜祎,等.醋蒸对南五味子脂素类成分在大鼠肝脏分布的影响[J].中成药,2015,37(1):145-149.
- [7] 刘宇灵,付赛,樊丽姣,等.南北五味子化学成分、药理作用等方面差异的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(12):228-234.
- [8] Gao J Q, Yu Z P, Jing S, et al. Protective effect of Anwulignan against D-galactose-induced hepatic injury through activating p38 MAPK-Nrf2-HO-1 pathway in mice[J]. Clinical Interventions in Aging, 2018, 13: 1859-1869.
- [9] 郑兴锋.富氢水对大鼠肠缺血再灌注损伤以及四氯化碳诱

- 导的肝损伤的保护作用及其机制[D].上海:第二军医大学,2010.
- [10] 程凤春.黄芩苷通过激活 Nrf2-ARE 信号通路减轻大鼠肠缺血再灌注损伤[D].滨州:滨州医学院,2014.
 - [11] 李佳蔓.右美托咪定对肠缺血再灌注所致肝损伤的影响[D].泸州:西南医科大学,2017.
 - [12] Salahshoor M R, Roshankhah S, Hosseini P, et al. Genistein improves liver damage in male mice exposed to morphine[J]. Chinese Medical Journal, 2018, 131(13): 1598-1604.
 - [13] 潘妍霓,赵欣,龙兴瑶,等.大叶苦丁茶多酚对四氯化碳致小鼠肝损伤的预防作用[J].食品工业科技,2019,40(9):287-294.
 - [14] 张海全,钟晓坤,黄勤英,等.酶法提取苦丁茶熊果酸的工艺优化及其对 CCl₄ 致小鼠肝损伤的保护作用[J].食品工业科技,2019,40(17):161-166.
 - [15] Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2010, 25(12): 1058-1071.
 - [16] Qasim W, Li Y, Sun R M, et al. PTEN-induced kinase 1-induced dynamin-related protein 1 Ser637 phosphorylation reduces mitochondrial fission and protects against intestinal ischemia reperfusion injury[J]. World Journal of Gastroenterology, 2020, 26(15): 1758-1774.
 - [17] Fan X, Du J, Wang M H, et al. Irisin contributes to the hepatoprotection of dexmedetomidine during intestinal ischemia/reperfusion[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019: 1-15.
 - [18] Nishizuka Y. The molecular heterogeneity of protein kinase C and its implications for cellular regulation[J]. Nature, 1988, 334(6184): 661-665.
 - [19] Song X, Yu Q, Dong X, et al. Aldose reductase inhibitors attenuate β -amyloid-induced TNF- α production in microglia via ROS-PKC-mediated NF- κ B and MAPK pathways[J]. International Immunopharmacology, 2017, 50: 30-37.
 - [20] Bhat S A, Sood A, Shukla R, et al. AT2R activation prevents microglia pro-inflammatory activation in a NOX-Dependent manner: Inhibition of PKC activation and p47 phosphorylation by PP2A[J]. Molecular Neurobiology, 2019, 56(4): 3005-3023.
 - [21] Baek M W, Cho H S, Kim S H, et al. Ascorbic acid induces necrosis in human laryngeal squamous cell carcinoma via ROS, PKC, and calcium signaling[J]. Journal of Cellular Physiology, 2017, 232(2): 417-425.
 - [22] Díaz-Vegas A, Campos C A, Contreras-Ferrat A, et al. ROS production via P2Y1-PKC-NOX2 is triggered by extracellular ATP after electrical stimulation of skeletal muscle cells[J]. PloS One, 2015, 10(6): e129882.
 - [23] 魏艳红.冬眠不同时期达乌尔黄鼠不同组织氧化应激水平和抗氧化防御机制的比较研究[D].西安:西北大学,2019.
 - [24] 冉珂,唐正国,丁丽萍,等.硫化氢预处理延迟相对大鼠心肌缺血再灌注时谷胱甘肽 S 转移酶表达的影响[J].浙江大学学报(医学版),2011,40(5):535-539.
 - [25] 陈海震,黄晶.酒精性肝病进展中的抗氧化剂[J].临床肝

胆病杂志, 2019, 35(12): 2817-2819.

[26] 杨松, 王隶书, 刘美辰, 等. 人参多糖对氧化应激损伤肝细胞的保护作用机制研究[J]. 食品工业科技, 2020, 41(5): 280-285, 292.

[27] Liu X, Deng K, Chen S, et al. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative stress in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2019, 49(1): 93-100.

[28] 胡伯昂. SIRT3 基因在慢性心力衰竭患者中的表达及其与氧化应激的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.

[29] 高玉楠, 杨靖, 宋沁馨, 等. 8-羟基脱氧鸟苷作为 DNA 氧化损伤标志物在疾病诊断中的应用[J]. *药学与临床研究*, 2012, 20(3): 223-228.

[30] 郁省, 王杰, 颜丙春. 幼龄与成年沙鼠短暂性脑缺血再灌注后海马 8-羟基脱氧鸟苷含量的比较[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(24): 1-5.

[31] 谭晓华. 缺血后处理减轻线粒体氧化应激对大鼠肾脏缺血再灌注损伤的保护机制[D]. 长春: 吉林大学, 2013.

[32] Inan M, Uz Y H, Kizilay G, et al. Protective effect of sildenafil on liver injury induced by intestinal ischemia/reperfusion[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2013, 48(8): 1707-1715.

[33] Grootjans J, Hodin C M, De Haan J J, et al. Level of activation of the unfolded protein response correlates with Paneth cell apoptosis in human small intestine exposed to ischemia/reperfusion[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(2): 529-539.

[34] 姜泽静, 卢燕, 陈道峰. 南五味子的薄层色谱鉴别与质量标准研究[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(11): 2899-2901.

[35] Wang G, Yao J, Li Z, et al. miR-34a-5p inhibition alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced reactive oxygen species accumulation and apoptosis via activation of SIRT1 signaling[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2016, 24(17): 961-973.

[36] Hartmann R M, Licks F, Schemitt E G, et al. Protective effect of glutamine on the main and adjacent organs damaged by ischemia-reperfusion in rats[J]. *Protoplasma*, 2017, 254(6): 2155-2168.

[37] 刘嘉玮, 张馨芸, 林慧娇, 等. 安五脂素对衰老小鼠抗疲劳作用研究[J]. 食品工业科技, 2020, 41(18): 319-323.

[38] Yu Z P, Jing S, Gao J Q, et al. Anwulignan improves D-galactose-induced learning and memory impairment via regulating P38 MAPK-Nrf2-HO-1 pathway in mice[J]. *Natural Product Communications*, 2019, 14(6): 1-6.

[39] Zhang X, Jing S, Lin H, et al. Anti-fatigue effect of anwulignan via the NRF2 and PGC-1 α signaling pathway in mice[J]. *Food & Function*, 2019, 1(12): 7755-7766.