



· 论著 ·

右美托咪定对大鼠心肌缺血再灌注损伤程度、炎症因子及 Toll 样受体 4/核因子 κ B 信号通路的影响研究

任小鹏¹, 孙春喜¹, 李建成¹, 高彦霞², 潘龙飞²

【摘要】 背景 右美托咪定主要通过 Toll 样受体 4/核因子 κ B (TLR4/NF- κ B) 信号通路而发挥炎症调节作用,但目前关于其对心肌缺血再灌注损伤的保护机制研究报道较少。目的 探讨右美托咪定对大鼠心肌缺血再灌注损伤程度、炎症因子、TLR4/NF- κ B 信号通路的影响。方法 2018 年 2—12 月,将大鼠源性 H9C2 心肌细胞随机分为对照组、心肌细胞损伤组、预处理组。对照组心肌细胞进行常规培养,心肌细胞损伤组心肌细胞建立缺血再灌注损伤模型,预处理组心肌细胞给予右美托咪定,后建立缺血再灌注损伤模型。观察心肌细胞形态学变化,比较三组心肌细胞生存率、炎症因子〔包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β)〕mRNA 相对表达量及 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量。结果 (1)对照组心肌细胞排列整齐,细胞膜表明光滑;心肌细胞损伤组心肌细胞形态不一,存在心肌细胞凋亡、脱落、漂浮现象;预处理组心肌细胞由缺氧-复氧损伤引起的形态学改变减轻。(2)心肌细胞损伤组、预处理组心肌细胞存活率均低于对照组,而预处理组心肌细胞存活率高于心肌细胞损伤组 ($P<0.05$)。(3)心肌细胞损伤组、预处理组心肌细胞 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 相对表达量均高于对照组,而预处理组心肌细胞 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 相对表达量低于心肌细胞损伤组 ($P<0.05$)。(4)心肌细胞损伤组、预处理组心肌细胞 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量高于对照组,而预处理组心肌细胞 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量低于心肌细胞损伤组 ($P<0.05$)。结论 右美托咪定能有效改善大鼠缺血再灌注损伤心肌细胞存活率,减轻炎症反应,其可能通过下调心肌细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路活性而减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤程度。

【关键词】 心肌再灌注损伤;右美托咪定;大鼠;心肌细胞;TLR4/NF- κ B 信号通路;炎症反应

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.12.011

任小鹏,孙春喜,李建成,等.右美托咪定对大鼠心肌缺血再灌注损伤程度、炎症因子及 Toll 样受体 4/核因子 κ B 信号通路的影响研究 [J].实用心脑血管病杂志,2019,27(12):63-67.[www.syxnf.net]

REN X P, SUN C X, LI J C, et al. Impact of dexmedetomidine on severity of myocardial ischemia reperfusion injury, inflammatory cytokines and TLR4/NF- κ B signaling pathway in rats [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Penumal and Vascular Disease, 2019, 27(12): 63-67.

Impact of Dexmedetomidine on Severity of Myocardial Ischemia Reperfusion Injury, Inflammatory Cytokines and TLR4/NF- κ B Signaling Pathway in Rats

REN Xiaopeng¹, SUN Chunxi¹, LI Jiancheng¹, GAO Yanxia², PAN Longfei²
1.The First Ward of Department of Cardiovascular Medicine, Shangluo Central Hospital, Shangluo 726000, China
2.Department of Emergency Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China
Corresponding author: PAN Longfei, E-mail: panlonf@qq.com

【Abstract】 **Background** Dexmedetomidine may regulate inflammation through TLR4/NF- κ B signaling pathway, but there is few reports about its protective mechanism in myocardial ischemia reperfusion injury. **Objective** To explore the impact of dexmedetomidine on severity of myocardial ischemia reperfusion injury, inflammatory cytokines and TLR4/NF- κ B signaling pathway in rats. **Methods** This experiment was conducted from February to December 2018. Rat derived H9C2 myocardial cells were randomly divided into control group, myocardial cell injury group and pretreatment group. Myocardial cells in control group were cultured routinely, myocardial cells in myocardial cell injury group were prepared for myocardial ischemia reperfusion injury model, while myocardial cells in pretreatment group were treated with dexmedetomidine before the preparation of myocardial ischemia reperfusion injury model. Morphological changes of myocardial cells were observed, moreover comparison of survival rate, relative mRNA expression quantity of inflammatory cytokines (including TNF- α , IL-6 and IL-1 β), relative protein expression quantity of TLR4 and NF- κ B was conducted in the three groups. **Results** (1) Myocardial

基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(2016YFJH2-05);西安交通大学第二附属医院科研基金青年项目〔YJ(QN)201523〕

1.726000 陕西省商洛市中心医院心血管内科一病区 2.710004 陕西省西安市,西安交通大学第二附属医院急诊科

通信作者:潘龙飞, E-mail: panlonf@qq.com

cells in control group were well-aligned with smooth cell membrane; myocardial cells in myocardial cell injury group were different in morphology, with apoptosis, exfoliates and floats; morphological changes of myocardial cells caused by ischemia-reperfusion injury in pretreatment group were alleviated. (2) Survival rate in myocardial cell injury group and pretreatment group was statistically significantly lower than that in control group, while survival rate in pretreatment group was statistically significantly higher than that in myocardial cell injury group ($P<0.05$). (3) Relative mRNA expression quantity of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in myocardial cell injury group and pretreatment group was statistically significantly higher than that in control group, respectively, while relative mRNA expression quantity of TNF- α , IL-1 β and IL-6 mRNA in pretreatment group was statistically significantly lower than that in myocardial cell injury group, respectively ($P<0.05$). (4) Relative protein expression quantity of TLR4 and NF- κ B in myocardial cell injury group and pretreatment group was statistically significantly higher than that in control group, respectively ($P<0.05$), while relative protein expression quantity of TLR4 and NF- κ B in pretreatment group was statistically significantly lower than that in myocardial cell injury group, respectively ($P<0.05$).

Conclusion Dexmedetomidine can effectively improve the survival rate and reduce the inflammatory reaction in myocardial cells with ischemia reperfusion injury in rats, which may reduce the severity of myocardial ischemia reperfusion injury through down-regulating the activity of TLR4/ NF- κ B signaling pathway.

【Key words】 Myocardial reperfusion injury; Dexmedetomidine; Rat; Cardiomyocytes; TLR4/NF- κ B signaling pathway; Inflammatory reaction

心肌缺血再灌注损伤是心肌组织和细胞缺血后血液复流引起的心肌组织损伤现象^[1], 研究表明, 多种病理生理机制参与心肌缺血再灌注损伤的发生发展, 其中炎症反应与心肌缺血再灌注损伤的关系是近年研究热点^[2]。Toll样受体4/核因子 κ B (TLR4/NF- κ B) 信号通路在抗炎和细胞凋亡调控过程中均发挥着重要作用^[3]。有研究表明, 缺血再灌注损伤与TLR4/NF- κ B信号通路的激活有关^[4]。右美托咪定可通过TLR4/NF- κ B信号通路而调节炎症反应, 但其对心肌缺血再灌注损伤保护机制的研究鲜有报道。本研究旨在探讨右美托咪定对大鼠心肌缺血再灌注损伤程度、炎症因子、TLR4/NF- κ B信号通路的影响, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 心肌细胞及其培养 2018年2—12月, 选取大鼠源性H9C2心肌细胞系, 购自中国科学院细胞中心。心肌细胞系于37℃、含5%二氧化碳环境下的DMEM培养基(含10%胎牛血清、100 U/ml青霉素和链霉素)中培养, 隔天更换培养基, 细胞贴壁80%后采用胰蛋白酶消化, 取对数生长期状态良好的心肌细胞, 并随机分为对照组、心肌细胞损伤组、预处理组。

1.2 主要试剂与仪器

1.2.1 主要试剂 胎牛血清(Gibco公司, 美国), 胰蛋白酶(Sigma公司, 美国), 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒[生工生物工程(上海)有限公司], TLR4 siRNA、TLR4过表达载体(上海吉玛制药技术有限公司), 细胞核蛋白提取试剂盒、BCA蛋白测定试剂盒、SDS-PAGE凝胶试剂盒(上海碧云天生物科技有限公司), 抗NF- κ B p65抗体ab7970(Abcam公司, 英国), 抗TLR-4抗体sc-10741(Santa Cruz Biotechnology, 美国), 超敏ECL发光液(苏州新赛美生物科技有限公司), PVDF膜(Millipore公司, 美国), 甲基噻唑蓝(MTT)

比色法试剂盒、二甲基亚砷(DMSO)(南京建成生物工程研究所)。

1.2.2 主要仪器 光镜(OLYMPUS BX50, 日本), 荧光化学发光成像系统(培清生物科技有限公司), 低温离心机(Eppendorf公司, 德国), 电泳槽、转移槽及其配件(Bio-rad公司, 美国), 恒温二氧化碳培养箱(Thermo fisher, 美国), 离心机(MD spectraMax 190, 美国), 水浴箱(东台市跃进电器厂), 普通聚合酶链反应(PCR)仪(Thermo fisher, 美国)。

1.3 方法

1.3.1 对照组 对照组心肌细胞进行常规培养: 将心肌细胞于37℃、含5%二氧化碳培养箱中培养, 1~2 d传代1次, 取2~4代细胞。

1.3.2 心肌细胞损伤组 心肌细胞损伤组心肌细胞建立缺血再灌注损伤模型: 将心肌细胞置于适宜浓度种板, 细胞融合度在80%~90%时使用4 mmol/L连二亚硫酸钠清除培养基内的氧气导致缺氧1 h, 后转换为正常培养基培养12 h。

1.3.3 预处理组 预处理组心肌细胞先给予右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 国药准字H20090248)1 μ mol/L预处理1 h, 后建立缺血再灌注损伤模型, 方法同心肌细胞损伤组。

1.4 观察指标

1.4.1 心肌细胞形态 将三组心肌细胞分别接种于6孔培养板(2 ml), 于37℃、含5%二氧化碳环境下DMEM培养基中培养4 h, 使用光镜($\times 200$)观察心肌细胞形态学变化。

1.4.2 细胞存活率 三组心肌细胞分别接种于96孔培养板中, 加入5 g/L MTT溶液20 μ l, 于37℃、5%二氧化碳环境下DMEM培养基中培养4 h, 吸净培养液后加入DMSO 150 μ l, 采用酶联免疫吸附试验检测490 nm处

光密度值(OD), 各组均重复3次并取平均值, 计算细胞存活率。

1.4.3 炎性因子 mRNA 相对表达量 采用 RT-PCR 检测三组心肌细胞肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β) mRNA 相对表达量, 严格按照 RT-PCR 试剂盒说明书进行操作。

1.4.3.1 总 RNA 提取 调整细胞密度并接种于 6 孔板, 每组 3 个复孔, 孵育 24 h, 按实验分组进行药物预处理, 建立缺氧/复氧模型, 使用 PBS 彻底清洗, 给予 1 ml Trizol 进行消化、裂解 5 min, 12 000 \times g 离心 5 min, 按照 200 μ l 氯仿/ml Trizol 加入氯仿, 室温放置 15 min。4 $^{\circ}$ C 12 000 \times g 离心 15 min, 取上层水相置于另一离心试管内, 按照 0.5 ml 异丙醇/ml Trizol 加入异丙醇, 室温放置 15 min。4 $^{\circ}$ C 12 000 \times g 离心 10 min, 弃上清, 加入 1 ml 75% 乙醇, 4 $^{\circ}$ C 8 000 \times g 离心 5 min, 置于室温 5~10 min。20 μ l DEPC H₂O 溶解, 55~60 $^{\circ}$ C, 5~10 min。酶标仪检测 260 nm 和 280 nm 的 OD 及其比值, 检测 RNA 浓度和纯度, 1.9~2.0 表示 RNA 纯度较高。

1.4.3.2 反转录 根据检测 RNA 浓度计算 RNA 模板反转录的上样量: 模板上样量=1 000 μ g/C, 按 5 \times All-In-One RT MasterMix 说明书进行, 反应条件: 42 $^{\circ}$ C, 60 min; 70 $^{\circ}$ C, 5 min; 4 $^{\circ}$ C 终止反应。

1.4.3.3 PCR 引物由生工生物工程(上海)有限公司合成完成。荧光定量 PCR 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 5 min, 60 $^{\circ}$ C 退火 20 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 45 s, 80 $^{\circ}$ C 读板 1 s, 共 40 个循环后绘制熔解曲线, 72 $^{\circ}$ C 再延伸 5 min。

1.4.3.4 目的基因 mRNA 相对表达量 内参基因均为 β -actin, 荧光定量 PCR 检测离心试剂管内荧光强度达到所设定阈值的循环数即 CT 值, 目的基因的 mRNA 相对表达量= $2^{-\Delta\Delta CT} \times 100\%$; $\Delta\Delta CT$ =目的基因 CT 值-内参基因 CT 值。

1.4.4 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量 采用 Western blot 法检测各组心肌细胞 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达

量, 具体如下: 提取蛋白: 使用细胞裂解液充分裂解心肌细胞, 采用细胞核蛋白抽提试剂抽提细胞核蛋白, 采用 BCA 蛋白试剂盒检测蛋白浓度, 后水浴锅煮, 80 $^{\circ}$ C, 10 min; 配置浓缩胶: 恒压 80 V, Marker 分层后升至 120 V 进行电泳; 转膜: 恒流 200 mA, 时间 90~120 min, 保持低温; 封闭: PVDF 膜置于 5% 的脱脂牛奶中进行封闭, 摇床 70 次/min, 室温封闭 2 h 或 4 $^{\circ}$ C 过夜; 剪膜+洗膜: 根据目的蛋白分子量和 Marker 指示将膜剪开, TBST 液洗 3 次, 15 min/次; 孵育 I 抗, 室温 4 h 或 4 $^{\circ}$ C 过夜; 洗膜后孵育 II 抗, 室温 2 h; 洗膜后经超敏 ECL 发光液处理, 采用 JS-8608 凝胶成像分析仪分析目的蛋白和内参蛋白。

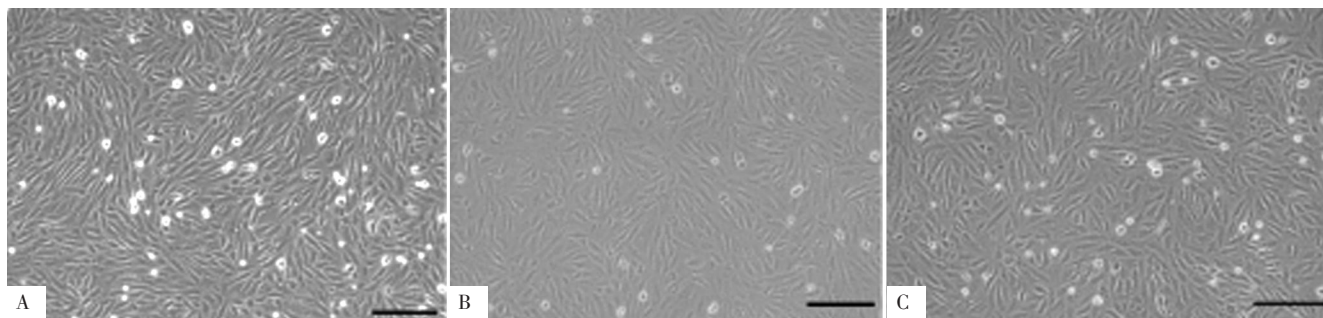
1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌细胞形态学 对照组心肌细胞排列整齐, 细胞膜表明光滑; 心肌细胞损伤组心肌细胞形态不一, 存在心肌细胞凋亡、脱落、漂浮现象; 预处理组心肌细胞由缺氧-复氧损伤引起的形态学改变减轻, 见图 1。

2.2 心肌细胞存活率 对照组心肌细胞存活率为 (1.00 ± 0.52)%, 心肌细胞损伤组为 (0.48 ± 0.09)%, 预处理组为 (0.67 ± 0.10)。三组心肌细胞存活率比较, 差异有统计学意义 ($F=13.451, P < 0.01$); 心肌细胞损伤组、预处理组心肌细胞存活率均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 预处理组心肌细胞存活率高于心肌细胞损伤组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.3 炎性因子 mRNA 的相对表达量 三组心肌细胞 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 心肌细胞损伤组、预处理组心肌细胞 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 相对表达量均高于对照组, 预处理组心肌细胞 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 相对表达量低于心肌细胞损伤组, 差异有统



注: A 为对照组, B 为心肌细胞损伤组, C 为预处理组

图 1 光学显微镜下三组大鼠心肌细胞形态学变化 (标尺 100 μ m, $\times 200$)

Figure 1 Morphological changes of cardiomyocytes in the three groups of rats under optical microscope

统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)

表 1 三组心肌细胞 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of relative mRNA expression quantity of TNF- α , IL-6 and IL-1 β in three groups

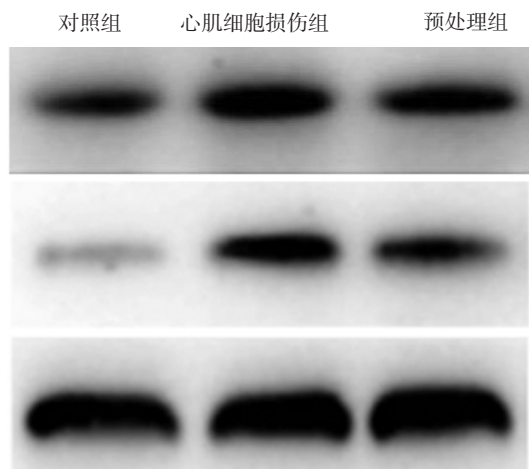
组别	TNF- α	IL-6	IL-1 β
对照组	1.00 \pm 0.12	1.00 \pm 0.13	1.00 \pm 0.14
心肌细胞损伤组	2.65 \pm 0.25 ^a	12.03 \pm 1.23 ^a	18.41 \pm 1.81 ^a
预处理组	1.98 \pm 0.28 ^{ab}	5.74 \pm 0.64 ^{ab}	8.12 \pm 0.82 ^{ab}
F 值	20.314	15.668	17.235
P 值	<0.01	<0.01	<0.001

注: TNF- α = 肿瘤坏死因子 α , IL-6 = 白介素 6, IL-1 β = 白介素 1 β ; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与心肌细胞损伤组比较, ^b $P < 0.05$

2.4 心肌细胞 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量 三组心肌细胞 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 (F 值分别为 13.665、18.045, P 值 < 0.01); 心肌细胞损伤组、预处理组心肌细胞 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量高于对照组, 预处理组心肌细胞 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量低于心肌细胞损伤组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见图 2~3)。

3 讨论

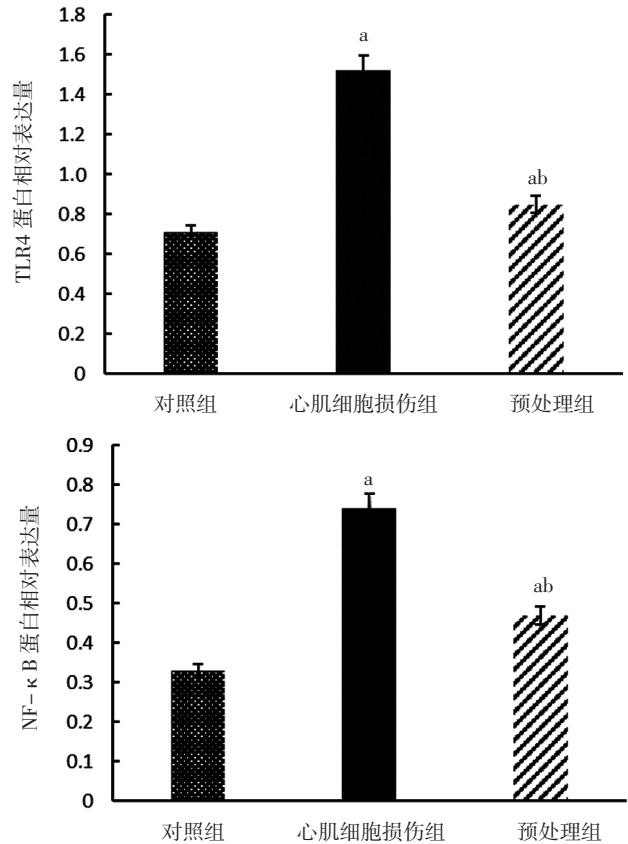
研究表明, 氧自由基释放增多、钙超载、心肌细胞凋亡、炎症反应、心肌细胞能量代谢障碍等均参与心肌缺血再灌注损伤的发生发展^[5-7]。TLR4 是参与机体固有免疫的主要特异性受体, 能够识别革兰阴性菌脂多糖 (LPS) 诱导的细胞信号传导通路, 从而上调炎症因子表达。研究表明, 心肌细胞膜上广泛存在 TLR4, 并与心肌细胞功能相关^[8]。有动物实验表明, 敲除小鼠心肌细胞上 TLR4 基因后缺血再灌注损伤所致炎症反应明



注: TLR4= Toll 样受体 4, NF- κ B= 核因子 κ B

图 2 三组心肌细胞 TLR4、NF- κ B 蛋白电泳结果

Figure 2 Protein electrophoresis results of TLR4 and NF- κ B in the three groups



注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与心肌细胞损伤组比较, ^b $P < 0.05$

图 3 三组心肌细胞 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量比较

Figure 3 Comparison of relative protein expression quantity of TLR4 and NF- κ B in the three groups

显减轻^[9], 提示心肌细胞膜上 TLR4 受体与心肌缺血再灌注损伤有关。右美托咪定为肾上腺素受体激动剂, 其能够减轻内毒素诱导的炎症, 分析其原因可能与下调 TLR4/NF- κ B 信号通路有关^[10]。

XU 等^[11]研究表明, 缺氧-复氧会降低大鼠心肌细胞存活率。本研究结果显示, 心肌细胞损伤组、预处理组心肌细胞存活率低于对照组, 提示经缺血再灌注后心肌细胞损伤程度加重。但本研究结果显示, 预处理组心肌细胞由于缺氧-复氧损伤引起的形态学改变减轻, 且预处理组心肌细胞存活率高于心肌细胞损伤组, 提示右美托咪定能减轻缺血再灌注后心肌细胞损伤程度。

TNF- α 、IL-6、IL-1 β 均是缺血再灌注损伤过程中的重要炎症因子, 其中 TNF- α 能促使炎症细胞向缺血区浸润^[11]; IL-6 在炎症反应中具有调控作用, 其能加重机体炎症损伤程度^[12]; IL-1 β 具有诱导中性粒细胞黏附和聚集等作用^[13]。多项研究结果表明, TNF- α 、IL-6、IL-1 β 参与急性心肌梗死、缺血再灌注损伤等^[14-15], 分析其原因可能与参与多种信号通路如 GPR37/JNK/PPAR- γ 、TLR4/NF- κ B 信号通路有关^[16-17]。本研究结果显示, 心肌细胞损伤组、预处

理组心肌细胞 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 相对表达量高于对照组, 预处理组心肌细胞 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 相对表达量低于心肌细胞损伤组, 提示右美托咪定能有效减轻心肌缺血再灌注过程中炎症反应。本研究结果显示, 心肌细胞损伤组、预处理组心肌细胞 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量高于对照组, 预处理组心肌细胞 TLR4、NF- κ B 蛋白相对表达量低于心肌细胞损伤组, 提示右美托咪定能通过下调心肌细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路而减轻心肌缺血再灌注损伤程度。

综上所述, 右美托咪定能有效改善大鼠缺血再灌注损伤心肌细胞存活率, 减轻炎症反应, 其可能通过下调心肌细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路而减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤程度。

作者贡献: 任小鹏、潘龙飞进行文章的构思与设计, 研究实施与可行性分析, 对结果分析与解释, 负责文章的质量控制及审校; 孙春喜、李建成进行数据收集及整理; 高彦霞进行统计学处理; 任小鹏负责撰写论文并修订; 潘龙飞对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 荆娇, 马海玲, 闫文升, 等. 辛伐他汀对大鼠肾缺血再灌注损伤后心肌 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33 (12): 2274-2277. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.12.026.
- [2] QU Z J, QU Z J, ZHOU H B, et al. Protective effect of remifentanyl on myocardial ischemia-reperfusion injury through Fas apoptosis signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (13): 5980-5986. DOI: 10.26355/eurrev_201907_18344.
- [3] 鲍海龙, 廖付军, 方俐, 等. PCSK9 对单核巨噬细胞摄取氧化低密度脂蛋白的影响及其机制 [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47 (5): 367-373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.05.007.
- [4] ZHANG F B, WANG J P, ZHANG H X, et al. Effect of β -patchoulene on cerebral ischemia-reperfusion injury and the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2019, 17 (5): 3335-3342. DOI: 10.3892/etm.2019.7374.
- [5] MAREK-IANNUCCI S, THOMAS A, HOU J, et al. Myocardial hypothermia increases autophagic flux, mitochondrial mass and myocardial function after ischemia-reperfusion injury [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 10001. DOI: 10.1038/s41598-019-46452-w.
- [6] IBARROLA J, MATILLA L, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ E, et al. Myocardial injury after ischemia/reperfusion is attenuated by pharmacological galectin-3 inhibition [J]. Sci Rep, 2019, 9: 9607. DOI: 10.1038/s41598-019-46119-6.
- [7] PLUIJMERT N J, DEN HAAN M C, VAN ZUYLEN V L, et al. Hypercholesterolemia affects cardiac function, infarct size and inflammation in APOE*3-Leiden mice following myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. PLoS One, 2019, 14 (6): e0217582. DOI: 10.1371/journal.pone.0217582.
- [8] TENG J F, WANG K, JIA Z M, et al. Lentivirus-mediated silencing of src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2 inhibits release of inflammatory cytokines and apoptosis in renal tubular epithelial cells via inhibition of the TLR4/NF- κ B pathway in renal ischemia-reperfusion injury [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43 (4): 1084-1103. DOI: 10.1159/000491565.
- [9] GAO D, JING S H, ZHANG Q, et al. Pterostilbene protects against acute renal ischemia reperfusion injury and inhibits oxidative stress, inducible nitric oxide synthase expression and inflammation in rats via the Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2018, 15 (1): 1029-1035. DOI: 10.3892/etm.2017.5479.
- [10] XU Z H, WANG D, ZHOU Z M, et al. Dexmedetomidine attenuates renal and myocardial ischemia/reperfusion injury in a dose-dependent manner by inhibiting inflammatory response [J]. Ann Clin Lab Sci, 2019, 49 (1): 31-35.
- [11] XU H, LIU W X, LIU T L, et al. Synergistic neuroprotective effects of Danshensu and hydroxysafflower yellow A on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Oncotarget, 2017, 8 (70): 115434-115443. DOI: 10.18632/oncotarget.23272.
- [12] ZHOU H, YANG W S, LI Y, et al. Oleoylethanolamide attenuates apoptosis by inhibiting the TLR4/NF- κ B and ERK1/2 signaling pathways in mice with acute ischemic stroke [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2017, 390 (1): 77-84. DOI: 10.1007/s00210-016-1309-4.
- [13] HAN Y, LIAO X, GAO Z, et al. Cardiac troponin I exacerbates myocardial ischaemia/reperfusion injury by inducing the adhesion of monocytes to vascular endothelial cells via a TLR4/NF- κ B-dependent pathway [J]. Clin Sci, 2016, 130 (24): 2279-2293. DOI: 10.1042/CS20160373.
- [14] ZHOU C N, YAO W, GONG Y N, et al. 22-oxacalcitriol protects myocardial ischemia-reperfusion injury by suppressing NF- κ B/TNF- α pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (12): 5495-5502. DOI: 10.26355/eurrev_201906_18219.
- [15] WANG S M, LIU G Q, XIAN H B, et al. LncRNA NEAT1 alleviates Sepsis-induced myocardial injury by regulating the TLR2/NF- κ B signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (11): 4898-4907. DOI: 10.26355/eurrev_201906_18078.
- [16] HAO R, SU G Y, SUN X L, et al. Adiponectin attenuates lipopolysaccharide-induced cell injury of H9c2 cells by regulating AMPK pathway [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2019, 51 (2): 168-177. DOI: 10.1093/abbs/gmy162.
- [17] WANG K, WU S B, CUI S, et al. Effect of electroacupuncture on hippocampal IL-6, IL-1 β , TNF- α and norepinephrine levels in acute myocardial ischemia rats [J]. Acupunct Res, 2018, 43 (6): 365-369. DOI: 10.13702/j.1000-0607.170972.

(收稿日期: 2019-09-16; 修回日期 2019-11-26)

(本文编辑: 刘新蒙)