

· 新进展 ·

环状 RNA 在心力衰竭中作用的研究进展

李琳, 周蕾

扫描二维码
查看更多

【摘要】 环状RNA是一种单链共价闭合的非编码RNA, 在体内稳定存在, 具有“海绵效应”, 能够调节基因表达, 参与转录, 编码蛋白质。本文综述了环状RNA在心力衰竭中的作用, 指出环状RNA可以通过影响心肌肥大、心肌纤维化、心肌细胞凋亡等病理机制而参与心力衰竭的发生、发展, 其有望成为心力衰竭新的治疗靶点。

【关键词】 心力衰竭; RNA, 环状; 心肌肥大; 心肌纤维化; 细胞凋亡

【中图分类号】 R 541.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.049

Research Progress on the Role of Circular RNA in Heart Failure LI Lin, ZHOU Lei

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: ZHOU Lei, E-mail: zhoulei7005@163.com

【Abstract】 Circular RNA is a single-stranded covalently closed non-coding RNA, which is stable in vivo and has a "sponge effect". It can regulate gene expression, participate in transcription, and code protein. This article reviews the role of cyclic RNA in heart failure, and points out that circular RNA can participate in the occurrence and development of heart failure by affecting the pathological mechanisms of cardiac hypertrophy, myocardial fibrosis, and myocardial apoptosis. It is expected to become a new therapeutic target for heart failure.

【Key words】 Heart failure; RNA, circular; Myocardial hypertrophy; Myocardial fibrosis; Apoptosis

心力衰竭是由于各种原因导致心室射血和充盈功能受损, 心排血量无法满足机体需求, 静脉系统血液淤积, 从而出现心功能不全的临床综合征。调查显示, 2000年中国35~74岁人群慢性心力衰竭患病率为0.9%, 据此保守估计, 中国约有400万例慢性心力衰竭患者^[1]。研究显示, 心力衰竭住院患者的病死率为2.8%^[2]。有研究者于2011年1月至2012年9月对北京地区14家医院收治的因急性心力衰竭而急诊就诊的335例患者进行长达5年的随访发现, 急性心力衰竭患者5年全因死亡率为55.4%, 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)死亡率为49.6%, 中位生存时间为34个月^[3]。心力衰竭是多种心脏疾病发展的终末阶段, 对人类的生存和健康造成了严重威胁。因此, 发现可以早期诊断和靶向治疗心力衰竭的生物标志物具有重要意义。

1976年, SANGER等^[4]最先提出环状RNA(circular RNA, circRNA)的概念, 其发现这是一种植物类病毒, 表现为单链共价闭合结构。起初, 人们认为circRNA是异常的RNA剪接产物, 但是随着高通量测序技术和生物信息学的进步, 2013年MEMCZAK等^[5]发现, 针对小脑变性相关蛋白1反义转录物(cerebellar degeneration-related protein 1 transcript, CDR1as)的人类circRNA在神经发育中发挥着作用。不同于

线性RNA, circRNA没有5'帽或3'尾结构, 因而不被细胞中的核酸外切酶降解, 其生物学特征包括在不同器官中高度表达、在体内稳定存在、进化过程中高度保守、表达具有组织特异性^[6-7]。作为一种单链共价闭合的非编码RNA, circRNA在体内稳定存在, 具有“海绵效应”, 能够调节基因表达, 参与转录, 编码蛋白质^[7]。目前已知circRNA的合成方式主要有3种, 分别是“套索驱动环化”模型、“内含子配对驱动环化”模型以及“RNA结合蛋白驱动环化”模型^[8]。依据剪接机制和外显子/内含子的存在情况, circRNA可分为内含子环状RNA(circular intronic RNA, ciRNA)、外显子-内含子环状RNA(exon-intron circular RNA, EIciRNA)和外显子环状RNA(exonic circular RNA, EcircRNA)^[9]。心力衰竭的发生、发展与心肌肥大、心肌纤维化、心肌细胞凋亡有关, 而circRNA在其中扮演着不可或缺的角色。本文主要综述了circRNA在心力衰竭中的作用, 以期对早期诊断和治疗心力衰竭提供科学依据。

1 circRNA对心肌肥大的影响

心功能受损时, 心腔扩大、心肌肥厚, 可导致心肌细胞、细胞外基质、胶原纤维网等发生改变, 即心室重塑, 这是心力衰竭发生发展的基本病理机制。而不同circRNA在心肌肥大中扮演着不同的角色, 其可通过调控下游靶基因而参与心肌肥大过程, 从而加重或缓解心力衰竭。因此, circRNA可能成为心肌肥大和心力衰竭的治疗靶标。

1.1 促进心肌肥大 LI等^[10]研究发现, 在血管紧张素Ⅱ(Angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)处理的新生小鼠心室心肌细胞(neonatal mouse ventricular cardiomyocyte, NMVC)的细胞

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81970723); 伊犁州临床医学研究院研究基金项目(y12021zd02)

作者单位: 210029江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院心血管内科

通信作者: 周蕾, E-mail: zhoulei7005@163.com

质中circRNA_000203表达升高；双荧光素酶报告基因分析显示，circRNA_000203通过阻断miR-26b-5p、miR-140-3p与Gata4基因的3'尾随序列的相互作用而上调Gata4表达，从而发挥促心肌肥大作用。circRNA circSlc8a1是心肌细胞中miR-133a的内源性“海绵”，其可竞争性地吸附miR-133a，从而抑制miR-133a活性。LIM等^[11]利用9型腺相关病毒（adeno-associated virus serotype 9, AAV9）载体使小鼠强制表达circSlc8a1，结果显示，其miR-133a靶标血清反应因子（serum response factor, SRF）、结缔组织生长因子（connective tissue growth factor, CTGF）、肾上腺素能受体 β 1（adrenoceptor beta 1, ADR β 1）和腺苷酸环化酶6（adenylate cyclase 6, ADCY6）的表达增加，小鼠发生了心肌肥大；而敲除circSlc8a1后，小鼠的左心室内径、室间隔厚度、心肌细胞宽度减小，心功能明显改善，心脏压力超负荷引起的心肌肥大有所减轻。LIN等^[12]研究发现，circ_0001006在心肌肥厚小鼠和Ang II处理的心肌细胞中表达上调，双荧光素酶报告基因分析证实，其通过抑制靶向P21活化激酶6（P21-activated kinase 6, PAK6）的miR-214-3p而促进心肌肥大；而敲除circ_0001006后miR-214-3p表达增加，PAK6表达下调，从而可以缓解心肌肥大。

1.2 抑制心肌肥大 WANG等^[13]通过敲除miR-223及转基因miR-223小鼠模型发现，心脏相关环状RNA（heart-related circRNA, HRCR）作为一种内源性miR-223“海绵”，可吸附于miRNA-223而抑制miRNA-223的活性，进而促进miR-223下游靶标含胱冬肽酶富集功能域的凋亡抑制因子（apoptosis repressor with caspase recruitment domain, ARC）的表达增加，从而抑制心肌肥大和心力衰竭，提示由HRCR、miR-223和ARC组成的抑制心肌肥大的调节通路具有保护心肌的作用。另一方面，PAN等^[14]在用Ang II处理的心肌细胞及横向主动脉缩窄（transverse aortic constriction, TAC）手术诱导小鼠心肌肥大的实验中发现，circNfix在心肌细胞中表达下调，而circNfix过表达可阻止心肌肥大进展，其可作为“分子海绵”吸附miR-145-5p，进而靶向激活转录因子3（activating transcription factor 3, ATF3）而抑制压力超负荷诱导的心肌肥大。

2 circRNA对心肌纤维化的影响

circRNA可以通过参与心肌纤维化的进程而调节心力衰竭的发生发展，这提示circRNA可能是防治心肌纤维化的潜在靶点。

2.1 促进心肌纤维化 ZHOU等^[15]研究发现，circRNA_010567在用Ang II处理的糖尿病小鼠心肌细胞和心脏成纤维细胞（cardiac fibroblast, CF）中表达升高；而沉默circRNA_010567可以上调miR-141和下调转化生长因子（transforming growth factor, TGF）- β 1的表达，导致纤维相关蛋白表达减少，从而延缓心肌纤维化。NI等^[16]研究发现，circHIPK3可作为“海绵”吸附miR-29b-3p而增加靶基因 α -平滑肌肌动蛋白（alpha-smooth muscle actin, α -SMA）的表达，促进CF增殖和迁移；其进一步研究证实，沉默circHIPK3和过表达miR-29b-3p均能够预防Ang II诱导的心肌纤维化。

2.2 抑制心肌纤维化 ZHU等^[17]研究发现，心肌梗死小鼠心脏样本及用TGF- β 处理的原代成人CF中circNFIB表达减少，指出circNFIB作为miR-433的内源性“海绵”，可抑制miR-433模拟物诱导的促CF增殖作用，从而降低原代成人CF增殖率。已有研究表明，miR-125b可促进心肌纤维化^[18]；SUN等^[19]进一步研究发现，circ_LAS1L具有多个miR-125b结合位点，并证实circ_LAS1L过度表达可促进下游靶基因分泌卷曲相关蛋白5（secreted frizzled-related protein 5, SFRP5）的表达，抑制 α -SMA、胶原蛋白I和胶原蛋白III的表达及CF的增殖和迁移。GUO等^[20]研究表明，circ_0036176及其翻译的MYO9A-208蛋白可能是预防心肌纤维化的潜在靶标，其可通过抑制细胞周期蛋白/抑癌基因Rb途径而抑制CF增殖；然而miR-218-5p与circ_0036176结合后，可在转录水平上抑制circ_0036176表达MYO9A-208蛋白，消除circ_0036176抑制心肌纤维化的作用。

3 circRNA对心肌细胞凋亡的影响

心肌细胞凋亡是心肌细胞的一种程序性死亡方式，心肌细胞减少可使心肌整体收缩力下降，心脏射血能力降低，从而加速心力衰竭进展。目前已经有研究发现，circRNA在心肌细胞凋亡的病理生理过程中扮演了重要角色^[21-22]。

3.1 促进心肌细胞凋亡 WANG等^[23]通过建立小鼠原代心肌细胞模型和小鼠肝脏缺血再灌注损伤模型发现，线粒体裂变和凋亡相关环状RNA（mitochondrial fission and apoptosis-related circRNA, MFACR）可通过下调miR-652-3p而增加MTP18表达水平，促进线粒体分裂及心肌细胞凋亡。FENG等^[24]研究发现，慢性心力衰竭（chronic heart failure, CHF）患者外周血中circ_0040414表达水平明显高于健康对照组，进一步研究发现，circ_0040414可作为“海绵”吸附miR-186-5p而抑制AKT信号通路，上调磷酸酶和张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog, PTEN）的表达，还可通过miR-186-5p/PTEN/AKT轴增加促凋亡蛋白Bax、Cleaved Caspase-3的表达水平，并降低抗凋亡蛋白Bel-2的表达水平；而敲低circ_0040414可以抑制炎症、细胞凋亡并促进心肌细胞增殖。ZHANG等^[25]研究发现，心力衰竭大鼠心肌组织中circ_0062389的表达水平明显高于正常大鼠，而沉默circ_0062389可以通过调节TGF-1/Smad3信号通路而降低TGF-1、Smad3蛋白表达水平，从而减少心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡。

3.2 抑制心肌细胞凋亡 mmu_circ_000338是一种心脏坏死性凋亡相关环状RNA（cardiac-necroptosis-associated circRNA, CNEACR），GAO等^[26]研究发现，缺氧复氧（hypoxia-reoxygenation, H/R）暴露的心肌细胞和心肌缺血/再灌注（ischemia/reperfusion, I/R）损伤模型小鼠心脏中mmu_circ_000338表达水平降低，CNEACR可减少由H/R引起的心肌细胞凋亡，抑制I/R损伤模型小鼠的心肌坏死，缩小心肌梗死面积，改善小鼠心脏功能。分析其机制，CNEACR可直接与细胞质中的组蛋白去乙酰化酶7（histone deacetylase 7, HDAC7）结合，并对其进入细胞核造成干扰，这减弱了HDAC7依赖性抑制叉头框蛋白A2（forkhead box protein A2, FOXA2）的转录，抑制了受体相互作用蛋白激酶3（receptor-

interacting protein kinase 3, RIPK3) 基因的表达; 此外, CNEACR介导的FOXA2上调可抑制RIPK3依赖性心肌细胞坏死/坏死性凋亡。

4 circRNA可作为心力衰竭的生物标志物

超声心动图、胸部X线检查及脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、N末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 等实验室检查结果异常的患者可能不会出现心力衰竭的典型症状, 这可能会影响诊断结果, 因此开发新的心力衰竭生物标志物尤为重要^[27]。SUN等^[28]对心力衰竭患者和健康对照者的血浆样本进行了circRNA微阵列分析并加以验证, 结果显示, 与健康对照者相比, 心力衰竭患者血浆hsa_circ_0062960表达水平明显升高; 相关性分析结果显示, hsa_circ_0062960表达水平与BNP水平呈高度正相关, 指出hsa_circ_0062960有潜力作为心力衰竭的新型生物标志物。同样, HAN等^[29]研究显示, 心力衰竭患者hsa_circ_0097435表达水平明显升高; RNA下拉实验和AGO2免疫沉淀实验表明, hsa_circ_0097435可能作为“海绵”吸附多个miRNA而在心力衰竭发生发展中发挥作用; 指出hsa_circ_0097435可以作为一种心力衰竭生物标志物。尽管需要进一步研究论证, 但目前许多研究结果支持将circRNA作为心力衰竭的生物标志物^[30-31]。

5 小结及展望

综上所述, circRNA可以通过影响心肌肥大、心肌纤维化、心肌细胞凋亡等病理机制而参与心力衰竭的发生、发展, 其有望成为心力衰竭新的治疗靶点。目前关于circRNA在心力衰竭中作用机制的研究尚处于起步阶段, 还有许多问题亟待解决, 如大部分研究集中在细胞和动物水平, 尚缺乏相关临床试验; 关于circRNA与舒张性心力衰竭关系的研究甚少, 主要集中在circRNA对心脏收缩功能的影响; 因而circRNA是否可以作为心力衰竭标志物尚需要进一步的临床研究进行验证。相信随着对circRNA的进一步研究以及实验检测手段的不断发展, 未来能够利用circRNA早期诊断及治疗心力衰竭。

作者贡献: 周蕾进行文章的构思与设计、可行性分析, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理; 李琳进行文献/资料收集、整理, 撰写论文; 李琳、周蕾进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2021概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37 (6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001.

[2] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组. 2020中国心力衰竭医疗质量控制报告 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36 (3): 221-238. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.03.002.

[3] LI Y, SUN X L, QIU J, et al. Long-term outcomes and independent predictors of mortality in patients presenting to emergency departments with acute heart failure in Beijing: a multicenter cohort study with a 5-year follow-up [J]. Chin Med J (Engl), 2021,

134 (15): 1803-1811. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001617.

[4] SANGER H L, KLOTZ G, RIESNER D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1976, 73 (11): 3852-3856. DOI: 10.1073/pnas.73.11.3852.

[5] MEMCZAK S, JENS M, ELEFSINIOTI A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency [J]. Nature, 2013, 495 (7441): 333-338. DOI: 10.1038/nature11928.

[6] LIN F, YANG Y M, GUO Q, et al. Analysis of the molecular mechanism of acute coronary syndrome based on circRNA-miRNA network regulation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 1584052. DOI: 10.1155/2020/1584052.

[7] JIANG L, WANG X Y, ZHAN X P, et al. Advance in circular RNA modulation effects of heart failure [J]. Gene, 2020, 763: 100036. DOI: 10.1016/j.gene.2020.100036.

[8] CHEN J L, WANG J, JIANG Y, et al. Identification of circular RNAs in human aortic valves [J]. Gene, 2018, 642: 135-144. DOI: 10.1016/j.gene.2017.10.016.

[9] WANG Y, LIU B. Circular RNA in diseased heart [J]. Cells, 2020, 9 (5): E1240. DOI: 10.3390/cells9051240.

[10] LI H, XU J D, FANG X H, et al. Circular RNA circRNA_000203 aggravates cardiac hypertrophy via suppressing miR-26b-5p and miR-140-3p binding to Gata4 [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116 (7): 1323-1334. DOI: 10.1093/cvr/cvz215.

[11] LIM T B, ALIWARGA E, LUU T D A, et al. Targeting the highly abundant circular RNA circSlc8a1 in cardiomyocytes attenuates pressure overload induced hypertrophy [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115 (14): 1998-2007. DOI: 10.1093/cvr/cvz130.

[12] LIN X F, ZHANG L Q, ZHANG W, et al. Circular RNA circ_0001006 aggravates cardiac hypertrophy via miR-214-3p/PAK6 axis [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14 (5): 2210-2220. DOI: 10.18632/aging.203461.

[13] WANG K, LONG B, LIU F, et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223 [J]. Eur Heart J, 2016, 37 (33): 2602-2611. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv713.

[14] PAN J, XU Z J, GUO G J, et al. Circ_nuclear factor I X (circNfix) attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy via regulating miR-145-5p/ATF3 axis [J]. Bioengineered, 2021, 12 (1): 5373-5385. DOI: 10.1080/21655979.2021.1960462.

[15] ZHOU B, YU J W. A novel identified circular RNA, circRNA_010567, promotes myocardial fibrosis via suppressing miR-141 by targeting TGF- β 1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 487 (4): 769-775. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.04.044.

[16] NI H E, LI W F, ZHUGE Y, et al. Inhibition of circHIPK3 prevents angiotensin II-induced cardiac fibrosis by sponging miR-29b-3p [J]. Int J Cardiol, 2019, 292: 188-196. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.04.006.

[17] ZHU Y J, PAN W, YANG T T, et al. Upregulation of circular RNA CircNFIB attenuates cardiac fibrosis by sponging miR-433 [J]. Front Genet, 2019, 10: 564. DOI: 10.3389/fgene.2019.00564.

- [18] NAGPAL V, RAI R, PLACE A T, et al. MiR-125b is critical for fibroblast-to-myofibroblast transition and cardiac fibrosis [J]. *Circulation*, 2016, 133 (3) : 291-301. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018174.
- [19] SUN L Y, ZHAO J C, GE X M, et al. Circ_LAS1L regulates cardiac fibroblast activation, growth, and migration through miR-125b/SFRP5 pathway [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38 (4) : 443-450. DOI: 10.1002/cbf.3486.
- [20] GUO J, CHEN L W, HUANG Z Q, et al. Suppression of the inhibitory effect of circ_0036176-translated Myo9a-208 on cardiac fibroblast proliferation by miR-218-5p [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15 (3) : 548-559. DOI: 10.1007/s12265-022-10228-x.
- [21] ZENG Y, DU W W, WU Y, et al. A circular RNA binds to and activates AKT phosphorylation and nuclear localization reducing apoptosis and enhancing cardiac repair [J]. *Theranostics*, 2017, 7 (16) : 3842-3855. DOI: 10.7150/thno.19764.
- [22] LIU X, WANG M, LI Q, et al. CircRNA ACAP2 induces myocardial apoptosis after myocardial infarction by sponging miR-29 [J]. *Minerva Med*, 2022, 113 (1) : 128-134. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.06600-8.
- [23] WANG K, GAN T Y, LI N, et al. Circular RNA mediates cardiomyocyte death via miRNA-dependent upregulation of MTP18 expression [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24 (6) : 1111-1120. DOI: 10.1038/cdd.2017.61.
- [24] FENG Y L, YAN B, CHENG H J, et al. Knockdown circ_0040414 inhibits inflammation, apoptosis and promotes the proliferation of cardiomyocytes via miR-186-5p/PTEN/AKT axis in chronic heart failure [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45 (11) : 2304-2315. DOI: 10.1002/cbin.11678.
- [25] ZHANG Y J, CHEN B. Silencing circ_0062389 alleviates cardiomyocyte apoptosis in heart failure rats via modulating TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Gene*, 2021, 766: 145154. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145154.
- [26] GAO X Q, LIU C Y, ZHANG Y H, et al. The circRNA CNEACR regulates necroptosis of cardiomyocytes through Foxa2 suppression [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29 (3) : 527-539. DOI: 10.1038/s41418-021-00872-2.
- [27] GAGGIN H K, JANUZZI J L Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2013, 1832 (12) : 2442-2450. DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.12.014.
- [28] SUN Y Y, JIANG X L, LV Y, et al. Circular RNA expression profiles in plasma from patients with heart failure related to platelet activity [J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (2) : 187. DOI: 10.3390/biom10020187.
- [29] HAN J Q, ZHANG L W, HU L G, et al. Circular RNA-expression profiling reveals a potential role of Hsa_circ_0097435 in heart failure via sponging multiple microRNAs [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 212. DOI: 10.3389/fgene.2020.00212.
- [30] SUN C, NI M M, SONG B, et al. Circulating circular RNAs: novel biomarkers for heart failure [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 560537. DOI: 10.3389/fphar.2020.560537.
- [31] PARVAN R, HOSSEINPOUR M, MORADI Y, et al. Diagnostic performance of microRNAs in the detection of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24 (12) : 2212-2225. DOI: 10.1002/ehf.2700.

(收稿日期: 2022-10-20; 修回日期: 2022-12-09)

(本文编辑: 崔丽红)

(上接第124页)

- [47] LIANG J W, WU S H, XIE W X, et al. Ketamine ameliorates oxidative stress-induced apoptosis in experimental traumatic brain injury via the Nrf2 pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 845-853. DOI: 10.2147/DDDT.S160046.
- [48] GODOY D A, BADENES R, PELOSI P, et al. Ketamine in acute phase of severe traumatic brain injury "an old drug for new uses?" [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1) : 19. DOI: 10.1186/s13054-020-03452-x.
- [49] LI X S, YU J, MA D Z, et al. Edaravone improves the post-traumatic brain injury dysfunction in learning and memory by modulating Nrf2/ARE signal pathway [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2021, 76: e3131. DOI: 10.6061/clinics/2021/e3131.
- [50] ZHANG M, TENG C H, WU F F, et al. Edaravone attenuates traumatic brain injury through anti-inflammatory and anti-oxidative modulation [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18 (1) : 467-474. DOI: 10.3892/etm.2019.7632.
- [51] 林心怡, 黄文华. 姜黄素保护内皮细胞的研究进展 [J]. *广州医科大学学报*, 2022, 50 (4) : 124-128. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2022.04.26.
- [52] ZHANG L, WANG H D, FAN Y W, et al. Fucoxanthin provides neuroprotection in models of traumatic brain injury via the Nrf2-ARE and Nrf2-autophagy pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46763. DOI: 10.1038/srep46763.
- [53] CHANDRAN R, MEHTA S L, VEMUGANTI R. Antioxidant combo therapy protects white matter after traumatic brain injury [J]. *Neuromol Med*, 2021, 23 (3) : 344-347. DOI: 10.1007/s12017-021-08645-3.
- [54] LU X Y, WANG H D, XU J G, et al. Pretreatment with tert-butylhydroquinone attenuates cerebral oxidative stress in mice after traumatic brain injury [J]. *J Surg Res*, 2014, 188 (1) : 206-212. DOI: 10.1016/j.jss.2013.11.1106.

(收稿日期: 2022-10-20; 修回日期: 2023-02-06)

(本文编辑: 崔丽红)