

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.31.017

白藜芦醇对动脉粥样硬化兔血脂及血清中抗氧化酶水平的影响*

宋蕊¹,陈艳宇^{2#},李婉秋¹,窦健霖¹,张戈¹,孙林^{1△}

(1. 昆明医科大学第二附属医院心内科,昆明 650101;2. 广东省第二人民医院病理科,广州 510317)

摘要:目的 研究白藜芦醇对动脉粥样硬化(AS)兔血脂及血浆抗氧化酶水平以及对核因子-κB(NF-κB)、MAPKs 信号通路的影响。方法 将雄性纯种日本大耳白兔分为 5 组,对照组(A 组),高脂模型组(B 组),白藜芦醇干预组(C,D,E 组)。收集血样测定血脂总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平及抗氧化酶谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物(GSH-PX)、谷胱甘肽硫基转移酶(GST)、γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ-GCS)、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平。蛋白质免疫印迹(Western blot)检测促分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、核因子-κB(NF-κB)蛋白表达。结果 与 A 组相比,B 组血脂水平升高,抗氧化酶总体呈下降趋势,MDA 水平增加,MAPKs、NF-κB 蛋白磷酸化增强;C、D、E 组可减低血脂,升高 HDL-C,提高抗氧化酶活力,降低 MDA 水平,抑制 MAPKs、NF-κB 蛋白磷酸化。结论 白藜芦醇可以降低 AS 兔的血脂水平,升高血清抗氧化酶活力,降低血清 MDA 水平,抑制 MAPKs 和 NF-κB 信号通路的激活。

关键词:NF-κB;动脉粥样硬化;白藜芦醇;血脂;氧化应激;MAPKs 信号通路

中图分类号:R543.3

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)31-4169-03

Resveratrol regulates serum lipid and antioxidant enzymes level in an atherosclerotic rabbit model*

Song Rui¹, Chen Yanyu^{2#}, Li Wanqiu¹, Dou Jianlin¹, Zhang Ge¹, Sun Lin^{1△}

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China; 2. Department of Pathology, the Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 510317, China)

Abstract; Objective This study was designed to investigate influence of resveratrol on serum lipid and antioxidant enzyme levels in atherosclerotic rabbit model, and to explore its influence on NF-κB and MAPKs signal pathway. **Methods** Rabbits were assigned to five groups: control (group A), high fat diet group (group B), resveratrol group (group C,D and E). The contents of lipids level (TC, TG, LDL-C, HDL-C) and antioxidant enzyme (GSH, GSH-PX, GST, γ-GCS, CAT, SOD, MDA) levels in the serum were measured respectively and the difference was studied. Phosphorylation levels of MAPKs cascades, NF-κB were measured by Western blot. **Results** Compared with group A, group B had elevated levels of blood lipids, antioxidant enzymes were on the decline, the MDA content increased, MAPKs and the NF-κB protein phosphorylation enhanced. C, D, E group can reduce levels of blood lipids, increases HDL-C, improve antioxidant enzyme activity and reduce MDA content, inhibit MAPKs, NF-κB protein phosphorylation. **Conclusion** Resveratrol could reduce the atherosclerotic rabbit blood lipid levels, increase antioxidant enzyme activity, reduce the MDA level and this effect is likely to inhibit NF-κB and MAPKs signaling pathway activation.

Key words:NF-κB; atherosclerosis; resveratrol; serum lipid; antioxidant effect; MAPKs signal path

在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)和冠心病的发生、发展过程中,脂代谢异常是一重要的危险因素。有研究证实,降低冠心病患者的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平可大幅降低心血管事件病死率及事件再发生率^[1-2]。大量的研究表明,白藜芦醇能有效抑制脂质过氧化,抑制 AS 的形成,但其具体机制报道较少。本研究拟通过高脂饮食构建 AS 兔模型,观察白藜芦醇对 AS 兔血脂的影响,明确其抗脂质过氧化的作用,并阐述白藜芦醇的抗氧化作用与促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)家族及核因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)细胞信号通路之间的关系,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 普通级 8 周龄纯种雄性日本大耳白兔 50 只,体质量 2.2~2.6 kg,健康,购自昆明医科大学实验动物科[许可证号:滇实动证第 2005064 号,实验动物设施合格证号:SCXK(滇)2011~0004]。分为对照组(A 组),高脂模型组(B 组),白藜芦醇低剂量组(C 组),白藜芦醇中剂量组(D 组),白藜芦醇高剂量组(E 组),每组 10 只。白藜芦醇购自上海纳贝生物公司;谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物(glutathione peroxidase, GSH-PX)、谷胱甘肽硫基转移酶(glutathione-S-transferase, GST)、γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ-glutamyl cysteinyl synthetase, γ-GCS)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、超

* 基金项目:教育部留学回国人员科研启动基金;云南省应用基础研究面上项目(2008CD122);云南省教育厅重点项目(2010Z034);云南省科技厅—昆明医科大学联合专项基金资助(2011FB193)。作者简介:宋蕊(1988—),硕士,住院医师,主要从事冠心病发病机制的研究。

共同第一作者。 △ 通讯作者, Tel:13888439860; E-mail:sunlinkm@sina.com

氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒购于南京建成生物工程所; NF- κ B、细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2)、丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase p38, p38 MAPK)、氨基末端激酶(c-Jun N-terminal protein kinase, JNK)、甘油醛-3-磷酸脱氢(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)鼠单克隆抗体, 辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗鼠二抗购自美国 Cell Signal Technology 公司、美国 Santa Cruz 公司; 聚偏二氟乙烯(PVDF)膜购自美国 Millipore 公司。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的制备 选取成熟健康雄性日本大耳兔 50 只, 给予普通饲料(黄豆粉、麸皮、粗纤维、麦粉组成)适应性喂养 7 d 后分成 5 组开始试验(实验 0 周), A 组继续普通饲料喂养, B、C、D、E 组均高脂饲料喂养; C、D、E 组高脂饲料饲养 10 周后通过口服胶囊分别给予白藜芦醇 15、45、80 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 连续给药 10 周。高脂饲料配方为 2.0% 胆固醇 + 10.0% 猪油 + 0.2% 丙硫氧嘧啶 + 87.8% 基础饲料^[3]。每只兔子限制饲料 100~120 g/d, 自由饮水。白藜芦醇剂量根据参考文献[4]确定。

1.2.2 采血测定血脂水平及血清抗氧化酶水平 实验动物于第 1、20 周末, 清晨空腹从兔耳中动脉采集血液 2 mL, 静置后离心分离血清, -20 ℃ 保存。全自动生化仪测定 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平。按南京建成生物工程室提供试剂盒操作步骤测定 CAT、SOD、GST、GSH、 γ -GCS、MDA 水平。

1.2.3 Western blot 检测 NF- κ B 和 MAPKs 信号通路蛋白表达 RIPA 法提取组织蛋白, 以 BCA 法进行蛋白定量后, 取 50 μ g 总蛋白, 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离, PVDF 膜电转移, 5% 脱脂奶粉的 TBST 缓冲液室温封闭 2 h, 加入一抗 4 ℃ 孵育过夜; TBST 洗膜后与 HRP 标记的羊抗鼠二抗室温孵育 1 h; TBST 洗膜, 加入免疫印迹化学发光剂室温下反应、暗室曝光、显影和定影。扫描条带, 并用 Image J1.43u 软件对成像结果进行分析, 测定各个蛋白条带的平均光密度值, 根据平均光密度值进行统计分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据经正态检验均为正态分布, 采用单因素方差分析(one-way ANOVA)后 Scheffe 检验, 进行组间两两比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 白藜芦醇对血脂的影响 实验第 0 周各组间血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

第 20 周末, A 组与第 0 周对比有轻微变化, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); B、C、D、E 组与同组第 0 周时相比及与同时期 A 组比较, TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平均明显升高($P < 0.01$); 与 B 组比较, C、D、E 组 TG、TC、LDL-C 水平均有不同程度下降, HDL-C 水平升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); C、D、E 组间两两比较发现, TG、TC、LDL-C 水平逐渐降低, HDL-C 水平逐渐升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果显示, 白藜芦醇对于血脂 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平的影响呈现出一定的剂量依赖性, 见表 1。

2.2 白藜芦醇对血清抗氧化酶的影响 与 A 组比较, B 组 CAT、SOD 活力有所下降, 而 MDA 水平有所上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 给予白藜芦醇干预后, CAT、SOD 活力随着白藜芦醇剂量的增加而增强, MDA 水平随白藜芦醇剂量的增加而降低, 呈剂量依赖性, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。与 A 组相比, B 组 GSH-PX 活力降低, GSH 水平、 γ -GCS、GST 活力骤然升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 给予白藜芦醇干预后, GSH 水平、GSH-PX 活力有所增强, γ -GCS、GST 活力则随着白藜芦醇剂量的增加而下降, 呈剂量依赖性, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 第 20 周末各组血脂水平($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
A 组	1.20±0.25	0.80±0.26	0.40±0.10	0.39±0.16
B 组	35.95±3.84▲	2.64±0.32▲	20.62±2.24▲	1.13±0.42▲
C 组	31.80±6.42▲★	2.20±0.37▲★	17.09±3.77▲★	3.24±0.83▲★
D 组	25.45±4.01▲★■	1.59±0.38▲★■	11.49±2.90▲★■	4.15±0.73▲★
E 组	19.67±7.30▲★■◆	1.24±0.42▲★■◆	8.43±2.78▲★■◆	4.36±0.70▲★■◆

▲: $P < 0.01$, 与 A 组比较; ★: $P < 0.05$, 与 B 组比较; ■: $P < 0.01$, 与 C 组比较; ◆: $P < 0.05$, 与 D 组比较。

表 2 各组 CAT、SOD 活力、MDA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CAT(U/mL)	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)
A 组	18.29±2.56	84.00±10.39	2.37±0.56
B 组	8.12±2.03▲	58.24±7.39▲	46.45±11.85▲
C 组	12.13±2.53▲★	127.61±23.76▲★	23.32±10.35▲★
D 组	16.17±3.34▲★■	240.56±22.30▲★■	19.43±4.60▲★■
E 组	15.27±3.51▲★■◆	304.05±32.04▲★■◆	9.63±2.66▲★■◆

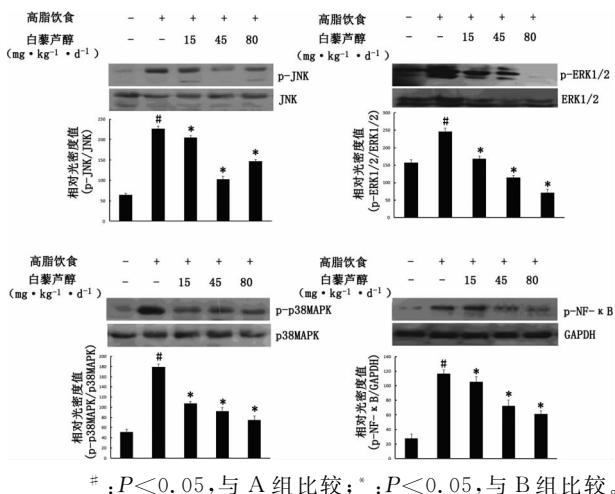
▲: $P < 0.01$, 与 A 组比较; ★: $P < 0.05$, 与 B 组比较; ■: $P < 0.05$, 与 C 组比较; ◆: $P < 0.05$, 与 D 组比较。

表 3 各组 GSH 水平、GSH-PX、 γ -GCS、GST 活力比较($\bar{x} \pm s$)

组别	GSH(g/L)	GSH-PX(U/mL)	γ -GCS(U/mL)	GST(U/mL)
A 组	10.11±1.61	288.04±43.60	16.99±3.34	18.37±2.34
B 组	199.06±41.86▲	192.15±28.84▲	42.91±5.98▲	32.57±4.50▲
C 组	304.63±30.33▲★	230.05±39.20▲★	37.00±7.12▲★	41.23±5.61▲★
D 组	326.25±24.29▲★■	246.76±28.89▲★■	32.34±6.03▲★■	46.79±8.20▲★■
E 组	366.87±26.28▲★■◆	278.25±38.65▲★■◆	25.70±3.34▲★■◆	51.97±6.81▲★■◆

▲: $P < 0.01$, 与 A 组比较; ★: $P < 0.05$, 与 B 组比较; ■: $P < 0.05$ 与 C 组比较; ◆: $P < 0.05$, 与 D 组比较。

2.3 白藜芦醇对 NF-κB、MAPKs 信号通路的影响 按照实验分组提取组织蛋白,运用 Western blot 检测 NF-κB、MAPKs 信号通路蛋白的表达发现,对于 NF-κB 通路,B 组相对于 A 组 NF-κB 磷酸化表达明显上调,给予白藜芦醇处理后表达有所抑制,且呈剂量依赖性。对于 MAPKs 通路,在高脂饮食成模后 MAPKs 信号通路(包括 ERK1/2、JNK 和 p38MAPK)磷酸化明显上调,而在给予不同剂量白藜芦醇治疗后 JNK 和 p38MAPK 的蛋白磷酸化水平得到不同程度的抑制,并呈剂量依赖性,见图 1。



*: $P < 0.05$, 与 A 组比较; #: $P < 0.05$, 与 B 组比较。

图 1 白藜芦醇对 MAPKs 和 NF-κB 信号通路蛋白磷酸化的影响

3 讨 论

对于 AS 的形成与发展的研究表明,氧化应激与炎性反应是 AS 发生、发展的两个关键环节,氧化应激引起血管内膜损伤,引起局部炎性反应,进一步发展为 AS。

对于氧化应激,唐玉涵等^[5]、朱立贤等^[6]通过构建大鼠高脂血症模型证实,高脂血症可加强脂质过氧化作用,使 MDA 生成增加,SOD 活力降低,白藜芦醇可以抑制高脂血症大鼠的 MDA 升高及 SOD、GSH-PX、CAT 的下降。Shen 等^[7]也提出,白藜芦醇可以抑制大鼠缺血再灌注心肌 MDA 的产生,提高 SOD 的活力,增加缺血心肌的存活率。本研究证实,在高脂饮食致 AS 免模型中白藜芦醇也可以降低 MDA 的水平,升高 SOD、CAT 等抗氧化酶的活力,从而发挥其抗氧化及心血管保护作用。

此外,有研究发现白藜芦醇可通过增加血管平滑肌细胞内还原型 GSH 的水平,降低细胞内氧化剂水平,从而保护细胞免受氧化损伤^[8]。也有研究提示,GSH 的慢性缺乏会加剧负荷性心脏病的心室重构和心力衰竭^[9]。本研究发现,AS 免模型中 GSH 水平升高,GSH-PX 活力降低,GST、γ-GCS 等的活力增加,给予白藜芦醇后可观察到 GSH 的水平进一步增加,GSH-PX 的活力也有所提升,GST、γ-GCS 的活力则相对降低。GSH-PX、GST、γ-GCS 作为合成 GSH 的关键因子,其活力的变化提示白藜芦醇可能通过影响 GSH 的合成来发挥其抗氧化作用。

平滑肌细胞中的活性氧(ROS)可激活 MAPKs 信号通路,引起细胞增殖,还可激活 NF-κB 信号通路,引发局部炎性反应,促进 AS 的发生^[10-11]。白藜芦醇可能通过抑制 MAPKs 信

号通路来阻碍血管平滑肌细胞的增殖,从而发挥其抗 AS 作用,还可以通过抑制 NF-κB 信号通路的激活,抑制炎性反应,进而抗 AS^[12]。除外这些作用,还有研究表明外界刺激可激活 ERK1/2、p38MAPK,活化的 ERK1/2、p38MAPK 可使转录因子 c-fos/c-jun 磷酸化,从而在转录水平调控 γ-GCS mRNA 表达,使细胞质翻译合成 γ-GCS 增加,GSH 的合成作用增强^[13]。有研究发现,ERK 通路可以被 CAT 所抑制,而抗氧化剂 CAT 可以减少 NF-κB 的激活^[14-15]。本实验观察到,高脂饮食可以激活 MAPKs 和 NF-κB 信号通路,表现为 ERK1/2、p38MAPK、JNK、NF-κB 信号蛋白的磷酸化水平增加,给予不同剂量的白藜芦醇干预后发现,ERK1/2、p38MAPK、JNK、NF-κB 信号蛋白的磷酸化水平得到不同程度的抑制,并呈现一定的剂量依赖性。

综上所述,笔者认为白藜芦醇抗 AS 的作用可能是通过减低血脂水平,提高抗氧化酶活力,降低氧化应激,进而抑制 MAPKs 和 NF-κB 信号通路的激活来实现的。

参考文献:

- Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, et al. Low-dose pravastatin and age-related differences in risk factors for cardiovascular disease in hypercholesterolaemic Japanese: analysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MEGA study) [J]. Drugs Aging, 2011, 28(9): 681-692.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia [J]. Atheroscler Suppl, 2004, 5(3): 91-97.
- 李琳, 窦健霖, 楚天舒, 等. 高脂饲料喂养加静脉注射小牛血清白蛋白建立兔动脉粥样硬化模型 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(20): 3690-3693.
- 姜保周, 姬新才, 高路, 等. 白藜芦醇对兔动脉粥样硬化模型外周血中 hs-CRP 和 SAA 的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 167(13): 1537-1538.
- 唐玉涵, 辛鹏, 彭晓琳, 等. 白藜芦醇改善高脂高糖饮食诱导的大鼠血管老化及机制研究 [R]. 营养与慢性病——中国营养学会第七届理事会青年工作委员会第一次学术交流会议, 2010.
- 朱立贤, 金征宇. 白藜芦醇对高脂血症大鼠血脂代谢的影响及其抗氧化作用 [J]. 中成药, 2006, 28(2): 260-261.
- Shen M, Wu RX, Zhao L, et al. Resveratrol attenuates ischemia/reperfusion injury in neonatal cardiomyocytes and its underlying mechanism [J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51223.
- Brito PM, Mariano A, Almeida LM, et al. Resveratrol affords protection against peroxynitrite-mediated endothelial cell death: A role for intracellular glutathione [J]. Chem Biol Interact, 2006, 164(3): 157-166.
- Watanabe Y, Watanabe K, Kobayashi T, et al. Chronic depletion of glutathione exacerbates ventricular remodelling and dysfunction in the pressure-overloaded heart [J]. Cardiovasc Res, 2013, 97(2): 282-292. (下转第 4174 页)

内质网应激诱导剂,在许多实验中已经被证实可以与多种抗肿瘤药物联合运用,诱导肿瘤细胞凋亡,但是具体的分子机制还不甚明了^[13-14]。

本研究发现,DRE2 基因杂合缺失酵母的菌落形成能力明显大于野生型,表明 DRE2 基因杂合缺失酵母对衣霉素的抗性明显高于野生型菌株,暗示 DRE2 很可能参与内质网应激的调节,可能在内质网应激中起负调控作用。

研究表明,内质网应激反应会随着细胞衰老而发生一些改变,导致或者加剧细胞衰老的进程^[15]。为了进一步研究 DRE2 基因杂合缺失酵母在含有衣霉素的固体培养基上的菌落形成能力大于野生型是否与其复制寿命(指一个酵母细胞在死亡之前所能分裂增殖的次数,即产生子细胞的个数)有关,本研究检测了两者的复制寿命,结果显示:DRE2 基因缺失酵母菌株的复制寿命明显低于野生型菌株,表明 DRE2 基因杂合缺失酵母对衣霉素的抗性增加不依赖于其复制寿命。

综上所述,DRE2 基因可能作为酵母内质网应激的负调控因子,调节细胞内质网的未折叠蛋白反应,同时参与酵母的复制寿命的调控。这对于进一步研究内质网应激机制,揭示衣霉素的抗肿瘤作用机制提供了有益借鉴。

参考文献:

- [1] Zhang Y, Lyver ER, Nakamaru-Ogiso E, et al. DRE2, a conserved eukaryotic Fe/S cluster protein, functions in cytosolic Fe/S protein biogenesis[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(18):5569-5582.
- [2] Beinert H, Holm RH, Munck E. Iron-sulfur clusters: nature's modular, multipurpose structures [J]. Science, 1997, 277(5326):653-659.
- [3] Hao Z, Li X, Qiao T, et al. CIAPIN1 confers multidrug resistance by upregulating the expression of MDR-1 and MRP-1 in gastric cancer cells[J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5(3):261-266.
- [4] Netz DJ, Stümpfig M, Doré C, et al. Tah18 transfers electrons to DRE2 in cytosolic iron-sulfur protein biogenesis [J]. Nat Chem Biol, 2010, 6(10):758-765.
- [5] Vernis L, Facca C, Delagoutte E. A newly identified essential complex, DRE2-Tah18, controls mitochondria integrity and cell death after oxidative stress in yeast[J]. PLoS ONE, 2009, 4(2):e4376.
- [6] 方炳雄,赵炜,崔红晶,等.酿酒酵母寿命的研究方法及进展[J].国际老年医学杂志,2013,34(1):28-34.
- [7] 奥斯伯,布伦特,金斯顿,等.精编分子生物学实验指南[M].北京:科学出版社,2005:577-578.
- [8] Steffen KK, Kennedy BK, Kaeberlein M. Measuring replicative life span in the budding yeast[J]. J Vis Exp, 2009 (28):1209.
- [9] 赵炜,刘依娜,牛宇杰,等.酿酒酵母 Nar1p 参与寿命调控机制的初步研究[J].海南医学院学报,2014,20(3):293-296.
- [10] Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans [J]. Science, 2010, 328 (5976):321-326.
- [11] Wu J, Kaufman RJ. From acute ER stress to physiological roles of the unfolded protein response[J]. Cell Death Differentiation, 2006, 13(3):374-384.
- [12] Lee J, Ozcan U. Unfolded Protein Response Signaling and Metabolic Diseases[J]. J Biol Chem, 2014, 289(3):1203-1211.
- [13] Hiss DC, Gabriels GA, Folb PI. Combination of tunicamycin with anticancer drugs synergistically enhances their toxicity in multidrug-resistant human ovarian cystadenocarcinoma cells[J]. Cancer Cell Int, 2007, 7(5):1-14.
- [14] Huang PT, Moon DO, Kim SO, et al. Proteasome inhibitor-I enhances tunicamycin-induced chemosensitization of prostate cancer cells through regulation of NF-B and CHOP expression[J]. Cell Signal, 2011, 23(5):857-865.
- [15] 常乐,丛羽生.内质网应激反应与衰老相关疾病[J].北京师范大学学报:自然科学版,2010,46(4):435-439.

(收稿日期:2014-04-11 修回日期:2014-07-16)

(上接第 4171 页)

- [10] Zhao J, Qi R, Li R, et al. Protective effects of aspirin against oxidized LDL-induced inflammatory protein expression in human endothelial cells[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 51(1):32-37.
- [11] Orr AW, Hahn C, Blackman BR, et al. p21-activated kinase signaling regulates oxidant-dependent NF-κappa B activation by flow[J]. Circ Res, 2008, 103(6):671-679.
- [12] Kaneko H, Anzai T, Morisawa M, et al. Resveratrol prevents the development of abdominal aortic aneurysm through attenuation of inflammation, oxidative stress, and neovascularization[J]. Atherosclerosis, 2011, 217(2):350-357.
- [13] 申严,戴爱国.γ-GCS 的信号传导与慢性阻塞性肺疾病[J].国外医学:内科学分册,2004(6):260-263.
- [14] Decraene D, Smaers K, Gan D, et al. A synthetic superoxide dismutase/catalase mimetic (EUK-134) inhibits membrane-damage-induced activation of mitogen-activated protein kinase pathways and reduces p53 accumulation in ultraviolet B-exposed primary human keratinocytes[J]. J Invest Dermatol, 2004, 122(2):484-491.
- [15] Park JY, Cho HY, Kim JK, et al. Chlorella dichloromethane extract ameliorates NO production and iNOS expression through the down-regulation of NF-κappa B activity mediated by suppressed oxidative stress in RAW 264.7 macrophages[J]. Clin Chim Acta, 2005, 351(1/2):185-196.

(收稿日期:2013-04-10 修回日期:2014-07-22)