

· 论 著 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.001

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220922.0852.004.html>(2022-09-22)

橙皮素对糖尿病兔心肌缺血再灌注损伤氧化应激及凋亡作用的研究

杨 丽,张俊峰[△]

(上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科 200011)

[摘要] **目的** 探讨橙皮素是否通过调节氧化应激及细胞凋亡对糖尿病兔心肌缺血再灌注损伤(MIRI)发挥保护作用。**方法** 雄性家兔 24 只,随机分为对照组、糖尿病心肌缺血再灌注损伤(D-MIRI)组、低剂量橙皮素+D-MIRI(L-HSP+D-MIRI)组、高剂量橙皮素+D-MIRI(H-HSP+D-MIRI)组,每组 6 只。应用超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)试剂盒检测 4 组兔心肌组织中 SOD 和 MDA 水平。苏木素-伊红(HE)染色观察心肌组织病理变化。末端 DNA 转移酶 dUPT 缺口末端标记(TUNEL)法检测兔心肌组织细胞凋亡变化。**结果** L-HSP+D-MIRI 组、H-HSP+D-MIRI 组心肌组织损伤轻于 D-MIRI 组。H-HSP+D-MIRI 组心肌组织损伤程度轻于 L-HSP+D-MIRI 组。L-HSP+D-MIRI 组、H-HSP+D-MIRI 组心肌组织 SOD 水平高于 D-MIRI 组($P<0.05$)。H-HSP+D-MIRI 组心肌组织 SOD 水平高于 L-HSP+D-MIRI 组($P<0.05$)。L-HSP+D-MIRI 组、H-HSP+D-MIRI 组心肌组织 MDA 水平和细胞凋亡率低于 D-MIRI 组($P<0.05$)。H-HSP+D-MIRI 组心肌组织 MDA 水平和细胞凋亡率低于 L-HSP+D-MIRI 组($P<0.05$)。**结论** 橙皮素通过抑制心肌组织氧化应激和细胞凋亡对兔 D-MIRI 发挥保护作用。

[关键词] 橙皮素;缺血再灌注损伤;糖尿病;氧化应激;细胞凋亡

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)22-3781-05

Effects of hesperidin on oxidative stress and apoptosis of ischemic-reperfusion injury in diabetic rabbit myocardium

YANG Li,ZHANG Junfeng[△]

(Department of Cardiology,Shanghai Ninth People's Hospital,School of Medical,Shanghai Jiaotong University,Shanghai 200011,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of hesperidin on myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) in diabetic rabbits by regulating oxidative stress and apoptosis. **Methods** Twenty-four male rabbits were randomly divided into the control group,diabetic-D-MIRI group (D-MIRI),low-dose of hesperidin+D-MIRI group (L-HSP+D-MIRI),and high-dose of hesperidin+D-MIRI group (H-HSP+D-MIRI),6 cases in each group. The levels of SOD and MDA in myocardial tissue of the four groups were detected by using the SOD and MDA kits. The pathological changes of myocardial tissue were observed by HE staining. TUNEL assay was used to detect the cell apoptosis of rabbit myocardial tissue. **Results** The myocardial tissue damage in the L-HSP+D-MIRI group was lighter than that in the D-MIRI group. The degree of myocardial tissue injury in the H-HSP+D-MIRI group was lighter than that in the L-HSP+D-MIRI group. The level of SOD of myocardial tissue in the L-HSP+D-MIRI group was higher than that in the D-MIRI group ($P<0.05$). The level of SOD of myocardial tissue in the H-HSP+D-MIRI group was higher than that in the L-HSP+D-MIRI group ($P<0.05$). The level of MDA and apoptosis rate of myocardial cells in the L-HSP+D-MIRI and H-HSP+D-MIRI group was lower than those in the D-MIRI group ($P<0.05$). The MDA level of the myocardial tissue and apoptosis of myocardial cells rate in the H-HSP+D-MIRI group was lower than those in the L-HSP+D-MIRI group ($P<0.05$). **Conclusion** Hesperidin plays a protective role on D-MIRI of rabbit myocardium by inhibiting oxidative stress and apoptosis of myocardial cells.

[Key words] hesperidin;ischemia-reperfusion injury;diabetes;oxidative stress;apoptosis

心血管疾病是全球主要死亡原因之一^[1]。糖尿病是心血管疾病和缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)最重要的危险因素,心血管疾病合并糖尿病患者的病死率是非糖尿病患者的 2~6 倍。心肌再灌注往往引起心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)^[2]。糖尿病患者较健康人群发生 MIRI 的比例明显升高^[3]。糖尿病和 IRI 都可诱导心肌细胞氧化应激和凋亡。橙皮素具有显著的抗炎、抗氧化和抗凋亡等作用。研究报道橙皮素在脑、视网膜等器官 IRI 过程中具有保护作用^[4-5],而在糖尿病 MIRI(D-MIRI)中的报道较少。本研究拟探讨橙皮素在 D-MIRI 中是否抑制氧化应激及心肌细胞凋亡,从而发挥保护作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

雄性家兔 24 只,体重 2.0~2.5 kg,购于上海杰思捷实验动物有限公司,生产许可证号:SCXK(沪)2018-0004,饲养于上海交通大学医学院附属第九人民医院动物房。本研究经本院动物伦理委员会批准,并遵守 3R 保护原则进行实验。

1.1.2 试剂与仪器

橙皮素购自上海迈瑞尔化学技术有限公司(M18402-25G);超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司;末端 DNA 转移酶 dUPT 缺口末端标记(TUNEL)试剂盒和蛋白酶 K 购自武汉赛维尔生物科技有限公司;DAB 显色剂购自德国 DAKO 公司。脱水机(武汉俊杰电子有限公司);病理切片机(上海徕卡仪器有限公司);烤箱(上海福玛实验仪器有限公司);载玻片及盖玻片(江苏世泰实验器材有限公司);涡旋混合器(武汉赛维尔生物科技有限公司);移液枪(中国北京 Dragon 公司);显微镜(日本尼康 Eclipse Ci-L)。

1.2 方法

1.2.1 糖尿病兔造模

糖尿病兔模型制备方法:家兔禁食 12 h,经耳缘静脉注射 5% 四氧嘧啶 2 mL。每天上午抽取禁食 12 h 的家兔耳缘静脉血进行血糖检测,直到血糖持续 7 d 高于 11.1 mmol/L,表明糖尿病兔模型建立成功。糖尿病兔自由饮水,单笼普食饲养,饲养 2 周后制备 MIRI 模型。

1.2.2 兔 MIRI 造模

由于兔心肌冠状动脉左前降支较大鼠粗,制作 MIRI 模型成功率高,故该实验选用兔心肌制作 MIRI 模型。方法参考文献[6],采用冠状动脉左前降支结扎术构建兔 MIRI 模型。通过腹腔注射 1% 戊巴比妥钠(30 mg/kg)将兔麻醉。仰卧位固定在手术台上,气管插管辅助通气。在胸部左侧的第 3~4 肋间切开皮

肤,然后钝性分离,剥离肌肉,露出心脏。在左心耳下方 1~2 mm 处,以 5-0 无损伤缝合线在左冠状动脉前降支下穿线,进针深度约 1.5 mm,将缝线线节穿过内径 0.2 cm、长 1 cm 的硅胶管,避免结扎线切割血管,造成血管损伤,稳定 10 min 后束紧结扎线,行左冠状动脉缺血 30 min,然后松开结扎线取出硅胶管;进行再灌注 180 min。缺血成功标准:结扎线以下心肌组织发绀。再灌注成功标准:心肌局部反应性充血。

1.2.3 动物分组

24 只家兔随机分为对照组、D-MIRI 组、低剂量橙皮素+D-MIRI 组(L-HSP+D-MIRI)、高剂量橙皮素+D-MIRI 组(H-HSP+D-MIRI),每组 6 只。除对照组,其余各组按上述方法制备兔 D-MIRI 模型。参照文献[7]方法,L-HSP+D-MIRI 组再灌注结束后开始应用橙皮素 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹灌胃干预 1 周。H-HSP+D-MIRI 组再灌注结束后开始应用橙皮素 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹灌胃干预 1 周,其余 2 组应用等量生理盐水灌胃干预。

1.2.4 标本采集

1 周后,将家兔处死,完整取出心脏,分离出左心室。将兔左心室分为 3 部分,一部分心肌组织用于 SOD 和 MDA 的检测;一部分心肌组织置于 4% 多聚甲醛中固定行苏木素-伊红(HE)染色;最后一部分心肌组织于液氮速冻后,置于-80℃中保存,行心肌 TUNEL 检测。

1.2.5 氧化应激指标检测

取部分缺血心肌组织,冰水浴条件下,机械匀浆,制备成 10% 的匀浆液,2 500~3 000 r/min,离心 10 min,取上清液进行测定。根据 SOD 和 MDA 试剂盒说明书分别测量 SOD 和 MDA 水平。其中 SOD 水平用黄嘌呤氧化酶法,MDA 水平用硫代巴比妥酸法。

1.2.6 HE 染色观察心肌组织病理变化

取出固定在多聚甲醛中的心肌组织,梯度乙醇脱水透明,石蜡包埋,然后将组织切成 5 μm 厚的切片,HE 染色后于光学显微镜下观察心肌组织的病理学变化。

1.2.7 TUNEL 法检测家兔心肌组织细胞凋亡

取出保存在-80℃冰箱中的兔心肌组织行 TUNEL 检测,使用 TUNEL 试剂盒(武汉赛维尔生物科技有限公司,G1507)对心肌细胞的凋亡情况进行检测。具体步骤如下:兔心肌组织制备冰冻切片,切片厚度为 8~12 μm。滴加适量 TUNEL 反应液,37℃温箱孵育 30 min。将切片置于 PBS(pH 7.4)中在脱色摇床上晃动洗涤 3 次,每次 5 min。切片甩干后滴加新鲜配制的 DAB 显色液,阳性为细胞核呈棕黄色,自来水冲洗切片终止显色。苏木素复染约 3 min。最后脱水、中性树胶封片。每个标本计数 8 个高倍镜

($\times 200$)视野内的所有阳性细胞数和所有细胞数,细胞凋亡率($\%$)=阳性细胞数/细胞总数 $\times 100\%$ 。每张切片由 2 名观察者分别读片,计算平均值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组兔心肌组织中氧化应激指标的比较

D-MIRI 组、L-HSP + D-MIRI 组、H-HSP + D-

MIRI 组心肌组织 SOD 水平低于对照组($P < 0.05$), L-HSP + D-MIRI 组、H-HSP + D-MIRI 组高于 D-MIRI 组($P < 0.05$), H-HSP + D-MIRI 组高于 L-HSP + D-MIRI 组($P < 0.05$)。D-MIRI 组、L-HSP + D-MIRI 组、H-HSP + D-MIRI 组心肌组织 MDA 水平高于对照组($P < 0.05$), L-HSP + D-MIRI 组、H-HSP + D-MIRI 组低于 D-MIRI 组($P < 0.05$), H-HSP + D-MIRI 组低于 L-HSP + D-MIRI 组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 4 组家兔心肌组织 SOD、MDA 及细胞凋亡率变化($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	SOD(U/mg)	MDA(mmol/mg)	凋亡率($\%$)
对照组	148.68 $\pm$ 6.45	8.05 $\pm$ 1.40	2.05 $\pm$ 0.82
D-MIRI 组	80.43 $\pm$ 1.76 ^a	20.65 $\pm$ 3.60 ^a	23.76 $\pm$ 3.70 ^a
L-HSP + D-MIRI 组	90.54 $\pm$ 5.76 ^{ab}	12.52 $\pm$ 3.20 ^{ab}	17.82 $\pm$ 2.10 ^{ab}
H-HSP + D-MIRI 组	120.78 $\pm$ 8.85 ^{abc}	10.06 $\pm$ 2.90 ^{abc}	12.76 $\pm$ 4.10 ^{abc}

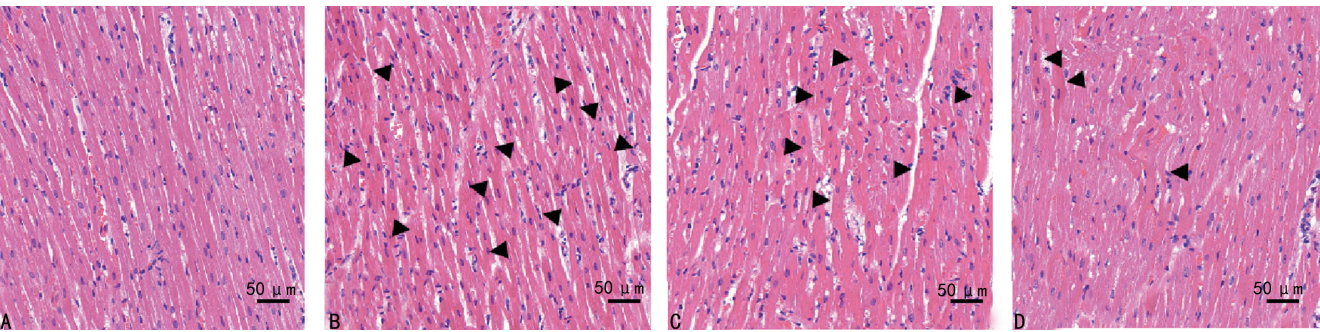
^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 D-MIRI 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 L-HSP + D-MIRI 组比较。

2.2 各组家兔心肌组织的病理变化

对照组心肌未见明显变性,排列规则,肌丝相对完整,细胞间隙均匀。D-MIRI 组心肌组织水肿明显,排列不规则,肌丝不完整,细胞间隙增大,不均匀。L-HSP + D-MIRI 组心肌组织水肿,排列尚规则,肌丝尚完整,细胞间隙增大,不均匀,较 D-MIRI 组症状轻。H-HSP + D-MIRI 组心肌组织稍水肿,排列规则,肌丝尚完整,细胞间隙增大,尚均匀,较 L-HSP + D-MIRI 组症状轻。见图 1。

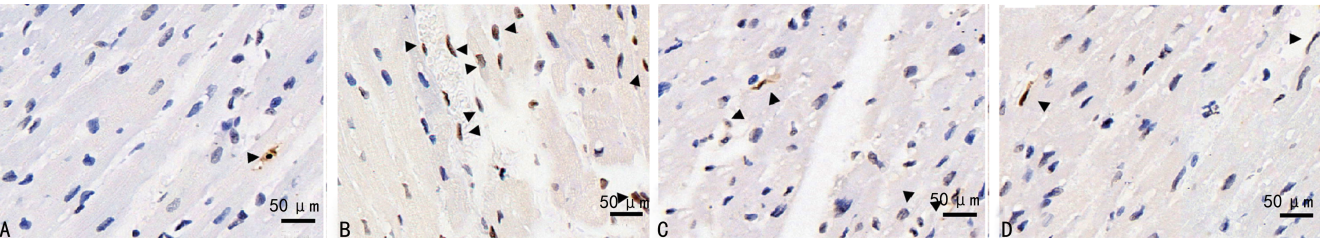
2.3 各组家兔心肌组织细胞凋亡变化

采用 TUNEL 法检测各组心肌组织细胞凋亡变化,光镜下可见 TUNEL 染色阳性细胞表现为棕黄色。D-MIRI 组、L-HSP + D-MIRI 组、H-HSP + D-MIRI 组心肌细胞凋亡率高于对照组($P < 0.05$)。L-HSP + D-MIRI 组、H-HSP + D-MIRI 组心肌细胞凋亡率低于 D-MIRI 组($P < 0.05$)。H-HSP + D-MIRI 组心肌细胞凋亡率低于 L-HSP + D-MIRI 组($P < 0.05$)。见表 1、图 2。



A: 对照组; B: D-MIRI 组; C: L-HSP + D-MIRI 组; D: H-HSP + D-MIRI 组; 黑色箭头表示心肌细胞肿胀、细胞间隙增大等组织病理学改变。

图 1 各组家兔心肌组织病理情况(HE 染色)



A: 对照组; B: D-MIRI 组; C: L-HSP + D-MIRI 组; D: H-HSP + D-MIRI 组; 黑色箭头表示凋亡细胞。

图 2 各组家兔心肌组织细胞凋亡情况(TUNEL 染色)

3 讨 论

糖尿病引起的心血管疾病是人类高死亡率的重要原因之一,D-MIRI 的发病率逐年上升。糖尿病可引起内皮功能障碍、胰岛素抵抗、心肌代谢异常等多种功能障碍。与非糖尿病患者比较,糖尿病患者患心血管疾病的风险增加了 2~4 倍^[8]。此外,在急性 MIRI 的临床情况下,糖尿病患者的临床预后更差,包括急性心肌梗死、冠状动脉血管成形术,提示糖尿病患者可能更容易发生急性 MIRI^[9]。MIRI 的病理生理机制可能与氧化应激、炎症反应、酸中毒、线粒体功能失调、心肌纤维能量代谢障碍等相关,其中氧化应激反应在 MIRI 中至关重要^[10]。

IRI 通常与微血管损伤有关,特别是毛细血管和小动脉的通透性增加,从而导致组织间质扩散和液体过滤增加。缺血后,血液重新进入组织,导致大量氧自由基的释放。这些氧自由基引发酶促反应,导致细胞膜的氧化损伤,以及有毒代谢物的产生和涉及 DNA、蛋白质和脂类的细胞损伤。氧化应激与糖尿病及其并发症密切相关,表现为活性氧(ROS)的过量产生和抗氧化酶的消耗^[11]。过量的 ROS 可破坏细胞和线粒体的双层膜,引起膜脂质过氧化反应,这被认为是导致线粒体和细胞功能障碍,特别是细胞凋亡的主要机制^[12]。

糖尿病心肌 ROS 生成的增加是糖尿病心肌病发生发展的重要因素^[13]。高血糖可导致 ROS 的产生增加,最终导致血管功能障碍。高血糖引起的氧化应激导致肌肉和脂肪细胞摄取葡萄糖不足。此外,高血糖引起的氧化应激可促进 β 细胞功能障碍,减少 β 细胞分泌胰岛素^[14],这样也会导致高血糖进一步加重。在高血糖状态下,ROS 聚积,破坏 DNA 和蛋白质,损伤心肌细胞。同时,高血糖引起的 ROS 积累可引发胰岛素抵抗。当肌肉、脂肪和肝脏中的细胞对胰岛素没有适当的反应,并且不能从血液中摄取葡萄糖以获得能量时,就会发生胰岛素抵抗。因此,胰腺会产生更多的胰岛素,这些特征共同构成了心血管疾病的主要风险。高血糖引起的氧化应激在心血管功能障碍中发挥着重要作用,两者相互作用、相互影响^[15]。MDA 是脂质过氧化产物,可进一步诱导 ROS 的产生,抑制抗氧化系统,加重损伤。SOD 可清除 ROS,增强抗氧化系统,保护心肌细胞。机体内 SOD 及 MDA 水平可间接反映机体的抗氧化应激能力和细胞受氧化损伤的严重程度。

心肌细胞凋亡是心肌在病理因素的作用下发生的主动而有序的程序性死亡。IRI 的发病机制是多因素性的,细胞凋亡是 IRI 的主要致病机制之一。心肌细胞是不可再生的细胞,心肌细胞凋亡会导致心肌收缩功能障碍。因此,抑制心肌细胞凋亡是减轻心肌梗死患者心肌损伤的有效途径之一。缺血会引起心肌

细胞凋亡,再灌注则会进一步加重心肌细胞凋亡,抑制心肌细胞凋亡有助于减轻 IRI 对心脏的损伤。糖尿病加重 MIRI 的发病机制尚不完全清楚。糖尿病可导致 ROS 的过度产生,当 MIRI 发生时,离子通道开放(如 K^+ 外排)增加 ROS 的产生,在 D-MIRI 过程中,过度氧化应激可诱导心肌细胞凋亡、坏死和炎症反应,是 MIRI 的发生机制^[16]。糖尿病模型中,激活 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)可能对 IRI 引起的心脏损伤具有保护作用。研究表明,糖尿病通过下调 BAG3/Bcl-2/Nrf-2/HO-1 的表达,增加 p22/p67/Caspase 3/PARP 表达介导氧化损伤,加重了 IRI 诱导的心肌功能障碍^[17]。

橙皮素主要来源于芸香科柑橘属幼果,属于二氢黄酮中的一种,呈淡黄色针状结晶或粉末。难溶于水,易溶于甲醇、乙醇、丙酮等有机溶剂。橙皮素是柑橘果皮中主要药理活性成分,其主要治疗作用是抗氧化和自由基清除^[18]。LI 等^[19]研究发现,橙皮素可上调 SOD 表达,发挥抗氧化作用。橙皮素的抗氧化作用与清除自由基和增强抗氧化防御系统有关^[20]。研究表明橙皮素可减少脂多糖诱导的 H9C2 心肌细胞线粒体依赖性细胞凋亡^[21]。本研究中,橙皮素明显提高了 D-MIRI 兔心肌组织中的 SOD 水平,降低 MDA 水平和心肌细胞凋亡率,表明橙皮素可抑制 D-MIRI 兔的氧化应激反应和心肌细胞凋亡,与之前的研究结果一致。

综上所述,橙皮素可能是一种治疗 D-MIRI 的潜在药物,通过抑制心肌细胞氧化应激和凋亡,从而对 MIRI 发挥保护作用。本研究结果进一步丰富了橙皮素治疗糖尿病患者心肌 MIRI 的理论基础,为研究橙皮素抗心肌氧化应激、细胞凋亡的分子机制奠定了基础。橙皮素处理后可以同时抑制心肌氧化应激和细胞凋亡,产生保护作用,但是哪一个机制在 D-MIRI 中发挥主要作用仍不清楚,需要更进一步的实验研究证明。

参考文献

- [1] 官莉,袁耿彪. 核素心肌灌注显像与冠状动脉造影在冠心病疑诊患者危险度评估中的相关性研究[J]. 重庆医学,2021,50(15):2634-2642.
- [2] 李强,陈海燕,胡厚祥,等. 美托洛尔对小鼠心肌缺血再灌注损伤的保护机制研究[J]. 重庆医学,2016,45(3):317-319.
- [3] 王月芬,叶山东,邢燕. 吡格列酮对 STZ 糖尿病大鼠肾组织氧化应激的影响[J]. 中国药理学通报,2013,29(1):85-88.
- [4] CAKIR GUNGOR A N, GENCER M, KARACA T, et al. The effect of hesperetin on ische-

- mia-reperfusion injury in rat ovary[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 290(4): 763-169.
- [5] SHIMOUCHI A, YOKOTA H, ONO S, et al. Neuroprotective effect of water-dispersible hesperetin in retinal ischemia reperfusion injury[J]. Jpn J Opht Halmol, 2016, 60(1): 51-61.
- [6] FUJITA M, MORIMOTO Y, ISHIHARA M, et al. A new rabbit model of myocardial infarction without endotracheal intubation[J]. J Surg Res, 2004, 116 (1): 124-128.
- [7] LIU P, LI J, LIU M, et al. Hesperetin modulates the Sirt1/Nrf2 signaling pathway in counteracting myocardial ischemia through suppression of oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111552.
- [8] BERTOLUCI M C, ROCHA V Z. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes[J]. Diabetol Metab Syndr, 2017, 9: 25.
- [9] PENNA C, ANDREADOU I, ARAGNO M, et al. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardio protection by ischaemic conditioning protocols[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177 (23): 5312-5335.
- [10] ZHAO D, YANG J, YANG L. Insights for oxidative stress and mTOR signaling in myocardial ischemia/reperfusion injury under diabetes[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 6437467.
- [11] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. Nature, 2001, 414: 813-820.
- [12] FLEURY C, MIGNOTTE B, VAYSSIÈRE J L. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling[J]. Biochimie, 2002, 84 (2/3): 131-141.
- [13] KALUDERCIC N, DI LISA F. Mitochondrial ROS formation in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy[J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7: 12.
- [14] NEWSHOLME P, KEANE K N, CARLESSI R, et al. Oxidative stress pathways in pancreatic beta-cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 317(3): 420-433.
- [15] WANG M, LIU Y, LIANG Y, et al. Systematic understanding of pathophy-siological mechanisms of oxidative stress-related conditions-diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and ischemia-reperfusion injury[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 649785.
- [16] QIU Z, LEI S, ZHAO B, et al. NLRP3 Inflammasome activation-mediated pyroptosis aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 9743280.
- [17] CHIEN C Y, WEN T J, CHENG Y H, et al. Diabetes upregulates oxidative stress and down-regulates cardiac protection to exacerbate myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(8): 679.
- [18] KHAN A, IKRAM M, HAHM J R, et al. Antioxidant and antiinflammatory effects of Citrus flavonoid hesperetin: special focus on neurological disorders[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9 (7): 1-15.
- [19] LI M, LIN X F, LU J, et al. Hesperidin ameliorates UV radiation-induced skin damage by abrogation of oxidative stress and inflammatory in HaCaT cells[J]. J Photochem Photobiol B, 2016, 165: 240-245.
- [20] CHO J. Antioxidant and neuroprotective effects of hesperidin and its aglycone hesperetin[J]. Arch Pharm Res, 2006, 29(8): 699-706.
- [21] YANG Z, LIU Y, DENG W, et al. Hesperetin attenuates mitochondria dependent apoptosis in lipopolysaccharide-induced H9C2 cardiomyocytes[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(5): 1941-1946.

(收稿日期: 2022-05-15 修回日期: 2022-08-08)