doi:10.11659/jjssx.06E019064

·临床研究·

丹参注射液通过 Nrf2/ARE 通路对大隐静脉曲张的影响

杨世伟,刘 平,胡春芳,孙 龙,张荣杰,孙 伟,陈尚雄,杜 松,郝迎学 (陆军军医大学第一附属医院血管外科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探究丹参注射液通过 Nrf2/ARE 通路对大隐静脉曲张的影响。**方法** 选择 2016 年 1 月至 2017 年 12 月于我院诊治的大隐静脉曲张患者 810 例,将其分为对照组(未治疗)、手术组(手术治疗)和丹参组(手术治疗联合丹参注射液注射治疗);观察 3 组患者色素沉着、浅静脉血栓、皮下硬结等并发症的发生情况,随访观察 CIVIQ 评分,Western blot 法检测各组 Nrf2/ARE 蛋白含量,qRT-PCR 法检测 Nrf2/ARE mRNA 表达量。**结果** 术后 3 个月对照组并发症发生率最高,手术组次之,丹参组最低,组间比较差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);与术后 3 个月比较,术后 6 个月对照组并发症发生率继续升高,手术组、丹参组明显降低,差异均有极显著性统计学意义($P<0.01$)。术后 3 个月对照组 CIVIQ 评分最高,手术组次之,丹参组最低,组间比较差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);与术后 3 个月比较,术后 6 个月对照组 CIVIQ 评分明显升高,手术组、丹参组明显下降,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$)。超声检查结果显示,术后 3 个月,对照组闭塞和反流率最低,丹参组次之,手术组最高,3 组比较差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);与术后 3 个月比较,术后 6 个月对照组闭塞和反流率明显下降,手术组、丹参组明显升高,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$)。CT 静脉造影显示,对照组静脉管腔内存在长短不一、持久的类圆柱形或圆柱形密度较低的造影区域,丹参组的静脉管腔不规则狭小情况明显少于手术组,组间比较差异有极显著性统计学意义($P<0.01$)。Western blot 结果显示,丹参组 Nrf2/ARE 蛋白含量最高,手术组次之,对照组最低, 3 组比较差异有极显著性统计学意义($P<0.01$)。丹参组血液中 Nrf2/ARE mRNA 表达量最高,手术组次之,对照组最低,3 组比较差异有极显著性统计学意义($P<0.01$)。**结论** 丹参注射液能够促进 Nrf2/ARE 的表达,抑制大隐静脉曲张的发展,对大隐静脉曲张有治疗作用。

[关键词] 丹参;Nrf2/ARE;大隐静脉曲张;静脉血栓
[中图分类号] R697+.24 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-06-10

Effect of Danshen injection on patients with saphenous vein by Nrf2/ARE pathway

YANG Shi-wei, LIU Ping, HU Chun-fang, SUN Long, ZHANG Rong-jie, SUN Wei, CHEN Shang-xiong, DU Song, HAO Ying-xue (Department of Vascular Surgery, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the effect of Danshen injection on patients with saphenous vein varices through the Nrf2/ARE pathway. **Methods** A total of 810 patients with saphenous varices who were treated in our hospital from January 2016 to December 2017 were divided into the control group (untreated), the operation group (surgery) and the Danshen group (surgery + salvia miltiorrhiza injection). The postoperative complications and CIVIQ score were observed during follow-up, Nrf2/ARE protein expressions were tested by Western blot and Nrf2/ARE mRNA expressions were tested by qRT-PCR. **Results** The incidence of complications was the highest in the control group at 3 months after treatment, followed by the operation group and the lowest in the Danshen group, the differences were extremely significant ($P<0.01$). Compared with 3 months after treatment, the incidence of complication was significantly increased in the control group at 6 months after treatment, which was decreased in operation group and Danshen group respectively, the differences were extremely significantly ($P<0.01$). In the CIVIQ score comparison, the control group scored the highest in the 3 months after treatment, followed by the operation group, and the Danshen group was the lowest, the differences between groups were extremely significant ($P<0.01$). Compared with that at the 3 months after treatment, the CIVIO score of the control group at the 6 months after treatment was significantly increased, which was significantly decreased in operation group and Danshen group respectively, the differences were extremely significant ($P<0.01$). In the results of ultrasonography, the occlusion and reflux rate of the control group at 3 months after treatment was the lowest, followed by the Danshen group, the highest in the operation group, the differences were extremely significant ($P<0.01$). The comparison between the 6 months and 3 months after treatment was performed. The occlusion and reflux rate of the control group decreased significantly, and the operation group and Danshen group increased significantly, the differences were extremely significant ($P<0.01$). CT venography showed that the length of venous lumen varied, and the durable cylindrical or cylindrical areas with low density in the control group, the irregular and narrow of venous lumen in the

[基金项目] 校级重大领域技术创新项目(SWH2017ZDCX2006)
[通信作者] 郝迎学,E-mail:576830779@qq.com

Danshen group were less than those in the operation group, the differences were extremely significant between groups ($P<0.01$). Western blot results showed that the Nrf2/ARE protein in the blood of Danshen group was the highest, followed by operation group, Danshen group was the lowest, the differences were extremely significant ($P<0.01$). The expression of Nrf2/ARE mRNA in the blood of Danshen group was the highest, followed by operation group, the control group was the lowest, the differences were extremely significant ($P<0.01$). **Conclusion** The injection of salvia miltiorrhiza injection can promote the expression of Nrf2/ARE and inhibit the formation of saphenous vein varices, and has a therapeutic effect on saphenous vein.

Keywords: salvia miltiorrhiza; Nrf2/ARE; great saphenous vein; venous thrombosis

大隐静脉是位于下肢内侧的浅表静脉,自足部至大腿根部,再到下肢深静脉[1]。大隐静脉曲张发生的原因是长时间处于站立、静坐的状态,活动次数少,导致下肢静脉血液流动出现障碍,引发静脉迂曲扩张[2]。大隐静脉曲张是血管外科最常见的疾病之一,在我国的发病率约为10%[3],其在体力劳动的群体中发病率相对较高,初期病情不明显,不易引起重视,但随着病情的发展,会逐渐发展为下肢水肿、小腿皮肤变黑、淤积性皮炎,晚期会发展为慢性溃疡,不易痊愈,患者活动受限制,对患者的生活及工作造成不可逆转的影响[4-6]。丹参具有扩血管、活血化瘀等功效[7]。药理研究表明,丹参可通过抑制磷酸二酯酶提高细胞内cAMP的浓度,对抗血小板聚积,促进纤维蛋白降解,降低血液高黏滞性等,从而产生抗氧化、抗凝血、抗炎、抗菌等免疫调节作用,以丹参为主的多种复方制剂已被广泛用于临床[8-9]。研究发现,Nrf2/ARE是一种有关机体防御性信号转导的通路,能使身体抵御内、外界氧化等各种刺激性的伤害,目前已成为最热点的抗氧化应激通路[10-11]。Nrf2由NFE2L2基因编码,是该信号通路重要的调控因子之一,也是活力最强的转录因子,其转录活性主要受Keapl调控[12-13]。本研究通过观察各组患者并发症、CIVIQ评分、Nrf2/ARE蛋白和mRNA表达量的差异与丹参使用的相关性,了解丹参注射液对大隐静脉曲张患者的作用,并探讨其机制,以期为临床大隐静脉曲张的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2016年1月至2017年12月于我科诊治的大隐静脉曲张患者810例,其中男456例,女354例,年龄35~78岁,平均(52.01±2.60)岁,病程(19.65±3.80)年。通过与患者沟通的治疗方案将所有患者分成对照组(未治疗)、手术组(手术治疗)和丹参组(手术治疗联合丹参注射液注射治疗),每组270例。所有患者均对本研究知情并签署同意书。

纳入标准:术前行静脉造影,确诊为单纯大隐静脉曲张,直径增大,深静脉无血栓形成,血流通畅;表面可见下肢浅表静脉怒张、色素沉着等;久站、久坐、长时间不运动后会出现下肢酸胀沉重、抽搐、皮肤瘙痒等症状。排除标准:术前造影存在深静脉血栓、KT综合征、髂静脉压迫综合征、下腔静脉病变综合征等;经外科及静脉腔内手术(包括丹参注射液注射治疗)治疗后复发;已知对丹参注射液或含有丹参成分的药物过敏。

1.2 方法

1.2.1 大隐静脉主干高位结扎术 手术组患者取平卧位,局部麻醉后,自大腿大隐静脉主干径下段距患者侧面膝关节内侧下方3~5 cm处做1个约0.5 cm的纵向切口,在切口处挑起长度约为1 cm的大隐静脉,用4#丝线在上端和下端结扎,用0#丝线缝合切口。双下肢大隐静脉曲张者,结扎一侧大隐静脉后再结扎另一侧。

1.2.2 丹参注射液注射治疗 大隐静脉主干结扎术后,丹参组患者取站立位,用75%酒精消毒患肢,在大腿中、下1/3交界处扎止血带,从远心端向近心端逐个找取曲张静脉处,注射之前先选取注射点进行曲张浅静脉穿刺测试,观察到回抽有血后才能注射丹参注射液。每个注射点注射1~2 mL,如果遇到粗大的曲张静脉可增加剂量,但不能超过10 mL。如下肢曲张静脉较多,管腔较粗大,可以采用上下分段注射法。注射完毕后立即用棉球压迫止血,不出血后立即穿上合适的医用康复弹力套,行走30 min以防止深静脉血栓形成。

1.2.3 术后处理 术后6 h患者下床活动,每天适当行走,以促进静脉回流,预防下肢深静脉血栓形成;注意切口换药,术后10~12 d拆线;弹力绷带加压包扎3 d后改用医用弹力套;术后1周可在夜间取下弹力套,坚持穿戴6个月。

1.2.4 Western blot法检测血液内Nrf2/ARE的蛋白含量 常规方法取3组患者血液,用12%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳后电转移至PVDF膜,5%脱脂奶粉封闭洗膜后分别加入一抗,4 ℃过夜,分别加入辣根过氧化物酶(HRP)标记二抗,37 ℃孵育,洗膜后加增强化学发光试剂(ECL)后置于曝光机上曝光。用Image J软件对Western blot条带进

行定量分析,以目的条带和 GAPDH 条带积分光密度值比值作为最终结果。

1.2.5 实时定量 PCR 检测血液内 Nrf2/ARE mRNA 表达 将 3 组血液加入胰蛋白酶消化,进行 PBS 冲洗,并滴入 0.9% 的氯化钠溶液,放入 1 mL Trizol teagent,加入 2 mL RNA 试剂提取 RNA,取 3 组患者血液 20 mL 置于 EP 管中,通过 A3500 反转录试剂盒反转录提取到 cDNA,将反转后的 cDNA 使用核酸凝胶染料进行目的基因的表达检测,检测仪器为 CFX-96 qRT-PCR 仪,使用的相关引物已通过 NCBI/Primer 数据库验证,反应条件:98 ℃ 6 min,溶液 8 ℃ 28 s,75℃ 30 s,80 ℃ 4 min,总计 55 个循环。PCR 循环中都可有效的变性。

表 1 引物序列

基因		引物序列
Nrf2/ARE	F	5′-TGAGAAGTTGTTGAGTGGGGACT-3′
	R	5′-CAGGAAATCCCATAGCAATAAT-3′
GAPDH	F	5′-CAGAGCCTCGCCTTTGCCGATC-3′
	R	5′-GGCCTCGTCGCCCACATAGG-3′

1.3 观察指标及随访

根据 Wong-Baker 疼痛评分标准,大隐静脉曲张疼痛分为 0~4 分。观察 3 组患者色素沉着、浅静脉血栓、皮下硬结等并发症发生情况,采用 CIVIQ 评分评估患者的生活质量,包括社会、心理、身体体能和疼痛等 4 个层面 20 个小项的评分(每个小项 1~5 分)。超声检测患者闭塞和反流率,术后 1 周,患者站立位,观察术肢有无残留静脉曲张。术后 3、6 个月返院复诊随访。采用 CT 静脉造影检查患者静脉管腔改善情况。Western blot 法检测血液内 Nrf2/ARE 的蛋白含量。实时定量 PCR(qRT-PCR)检测患者血液内 Nrf2/ARE mRNA 的表达。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计学处理,CIVIQ 评分、Nrf2/ARE 蛋白含量及 Nrf2/ARE mRNA 表达量等计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,多组间比较使用方差分析,术后并发症、超声检查等计数资料使用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义,$P<0.01$ 为差异有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 术后并发症情况比较

术后 3 个月疼痛情况见表 2,对照组色素沉着、浅静脉血栓、皮下硬结等并发症发生率最高,手术组次之,丹参组最低,3 组比较差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);与术后 3 个月比较,术后 6 个月对照组并发症发生率显著升高,手术组、丹参组明显降低,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 2 患者术后 Wong-Baker 疼痛量表结果比较($n=270$,例)

组别	术后 3 个月					术后 6 个月				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
对照组	135	84	37	8	6	124	86	42	10	8
手术组	215*	36*	19*	0	0	236*	26*	8*	0	0
丹参组	243*#	18*#	9*#	0	0	258*#	12*#	0	0	0

*:与对照组比较,$P<0.01$;#:与手术组比较,$P<0.01$

表 3 患者术后并发症情况比较[$n=270$,例(%)]

组别	时间	疼痛	色素沉着	浅静脉血栓	皮下硬结
对照组	术后 3 个月	135(50.00)	168(62.22)	32(11.85)	64(23.70)
	术后 6 个月	184(68.14)△	201(74.44)△	68(25.18)△	121(44.81)△
手术组	术后 3 个月	55(20.37)*	135(50.00)*	24(8.89)*	48(17.78)*
	术后 6 个月	34(12.59)*△	46(17.03)*△	0(0)	0(0)
丹参组	术后 3 个月	27(10.00)*#	62(22.96)*#	8(2.96)*#	29(10.74)*#
	术后 6 个月	12(4.44)*#△	19(7.03)*#△	0(0)	0(0)

*:与对照组比较,$P<0.01$;#:与手术组比较,$P<0.01$;△:与术后 3 个月比较,$P<0.05$

2.2 术后 CIVIQ 评分比较

术后 3 个月对照组 CIVIQ 评分最高,手术组次之,丹参组最低,组间比较差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);与术后 3 个月比较,术后 6 个月对照组 CIVIQ 评分明显升高,手术组、丹参组明显下降,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),见表 4。

表 4 各组术后 CIVIQ 评分比较($\bar{x} \pm s$,$n=270$,分)

组别	术后 3 个月	术后 6 个月
对照组	64.26 ± 6.42△	72.95 ± 8.36△
手术组	49.36 ± 7.95*△	24.85 ± 6.95*△
丹参组	38.64 ± 5.14*#△	20.65 ± 7.41*#△

*:与对照组比较,$P<0.01$;#:与手术组比较,$P<0.01$;△:与术后 3 个月比较,$P<0.05$

2.3 超声检查结果比较

术后 3 个月,对照组闭塞和反流率最低,丹参组次之,手术组最高,3 组比较差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);与术后 3 个月比较,术后 6 个月对照组闭塞和反流率明显下降,手术组、丹参组明显升高,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),见表 5。

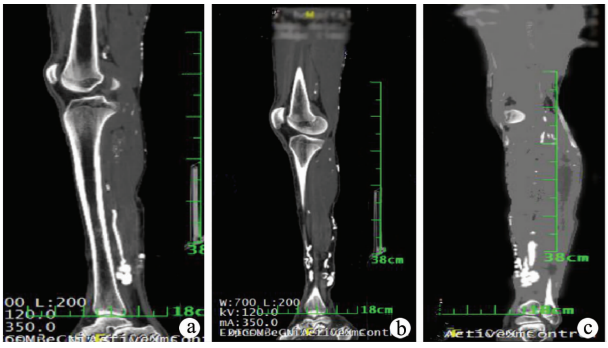
2.4 CT 静脉造影检查

CT 静脉造影结果显示,对照组静脉管腔内存在长短不一、持久的类圆柱形或圆柱形密度较低的造影区域,丹参组与手术组相比静脉管腔不规则狭小明显较少,部分扩张也有所缩小,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 1。

表 5 各组闭塞和反流率比较[$n=270$,例(%)]

组别	时间	闭塞			反流		
		完全闭塞	部分闭塞	未闭塞	0	<1	>1
对照组	术后 3 个月	76(28.15)	64(23.70)	130(48.15)	72(26.67)	127(47.04)	71(26.30)
	术后 6 个月	59(21.85)	49(18.15)	162(60.00)	65(24.07)	131(48.52)	74(27.41)
手术组	术后 3 个月	139(51.48)*	82(30.37)*	49(18.15)*	114(42.22)*	96(35.56)*	60(22.22)*
	术后 6 个月	164(60.74)*	95(35.19)*	11(4.07)*	131(48.52)*	106(39.26)*	33(12.22)*
丹参组	术后 3 个月	158(58.52)*#	89(32.96)*#	23(0.37)*#	129(47.78)*#	101(37.41)*#	40(14.81)*#
	术后 6 个月	175(64.81)*#	91(33.70)*#	4(1.48)*#	147(54.44)*#	114(42.22)*#	9(3.33)*#

*:与对照组比较,$P<0.01$;#:与手术组比较,$P<0.01$

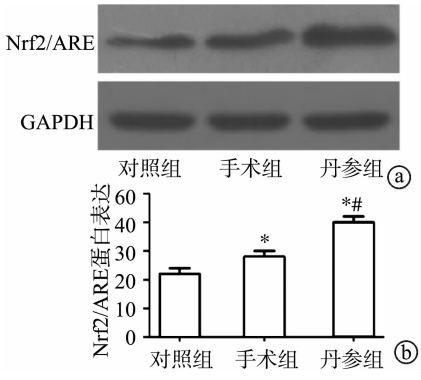


a:对照组;b:手术组;c:丹参组

图 1 患者 CT 静脉造影结果

2.5 Western blot 法检测 Nrf2/ARE 的蛋白含量

Western blot 结果显示,对照组的 Nrf2/ARE 蛋白含量最低,丹参组的 Nrf2/ARE 蛋白含量最高,且丹参组 Nrf2/ARE 蛋白含量明显高于手术组,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 2。

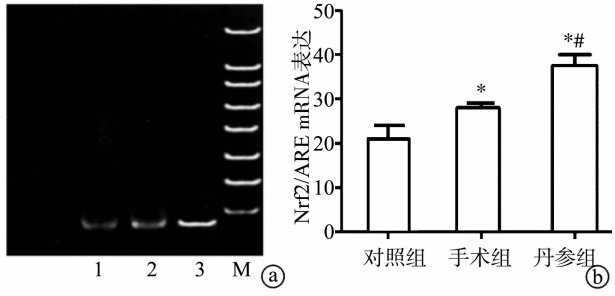


a:血液内 Nrf2/ARE 的蛋白含量;b:血液内 Nrf2/ARE 的蛋白相对表达量 *:与对照组比较,$P<0.01$;#:与手术组比较,$P<0.01$

图 2 患者血液内 Nrf2/ARE 的蛋白含量

2.6 qRT-PCR 法检测 Nrf2/ARE mRNA 表达量

对照组患者血液中的 Nrf2/ARE mRNA 表达量最低,丹参组的 Nrf2/ARE mRNA 表达量最高,丹参组 Nrf2/ARE mRNA 表达量明显高于手术组,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 3。



a:血液内 Nrf2/ARE mRNA 表达量;b:血液内 Nrf2/ARE mRNA 相对表达量 *:与对照组比较,$P<0.01$;#:与手术组比较,$P<0.01$

图 3 各组患者血液内 Nrf2/ARE mRNA 表达量

3 讨论

大隐静脉曲张是一种常见的下肢静脉疾病,在成年人中发病率约占 50%,其特征为下肢血管如同蚯蚓状突起,在站立时尤其明显,在平躺时会消失[14-15]。研究表明,大隐静脉曲张的发病原因与长时间站立或静坐、激素、遗传等均有关系,在从事长时间站立工作和体力劳动人群中发病率高[16]。长期血液淤滞会造成下肢营养不良,可能会出现皮肤溃烂、溃疡,甚至会导致下肢深静脉血栓[17]。据文献报道,随着年龄增长,大隐静脉曲张发病率呈上升趋势,女性相较于男性发病率更高[18]。该病长期以来的治疗方法是传统外科手术。近年来,随着其他方法的深入研究,中医治疗方案也陆续出现[19]。

本研究发现,尽管手术组术后并发症、CIVIQ 评分等指标较对照组明显好转,但是情况仍然不乐观。本研究在手术基础上进一步使用丹参注射液辅助治疗后发现其对于手术后的情况改善非常明显,闭塞和反流率均明显改善,管腔狭窄情况进一步减少。大隐静脉曲张患者进行静脉主干高位结扎手术后,病情得到控制,手术后注射丹参注射液的患者恢复明显加快,术后并发症明显减少,说明丹参注射液对大隐静脉曲张有治疗作用,且效果较好。Yu 等[3]从丹参中分离出的一种新型天然产物 Diethyl Blechnic,其通过抑制 ROS 和激活 JNK1/2 来抑制静脉曲张,而本文发现丹参注射液对于 Nrf2/ARE 同样具有改善作用,是否是其中 Diethyl Blechnic 成分的功效还需要后续深入探究。此外,有报道显示,丹参注射液联合低分子肝素钙可有效

抑制静脉曲张的发展,对治疗大隐静脉曲张具有一定的促进作用,可缩短患者术后的恢复时间[20],对于后续丹参注射液联合用药治疗大隐静脉曲张提供了借鉴。

本研究结果显示,丹参组的 Nrf2/ARE mRNA 和蛋白相对表达量均最高,说明注射丹参注射液能够促进 Nrf2/ARE 的表达,加快大隐静脉曲张患者的恢复。Zhang 等[21]的研究证实丹参能够活化 Nrf2/ARE,促进 Nrf2/ARE mRNA 的表达,加快病情好转,本研究结果与之一致。

综上所述,通过注射丹参注射液能够促进 Nrf2/ARE 的表达,抑制大隐静脉曲张的发展,对大隐静脉曲张有治疗作用。

[参考文献]

[1] Wang H, Wei T, Wang X, et al. Transcriptome analyses from mutant salvia miltiorrhiza reveals important roles for SmGASA4 during plant development[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): E2088. doi: 10. 3390/ijms19072088.

[2] Chen H, Wu H, Yan B, et al. Core microbiome of medicinal plants alvia miltiorrhiza seed: a rich reservoir of beneficial microbes for secondary metabolism[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): E672. doi: 10. 3390/ijms19030672.

[3] Yu J, Gao H, Wu C, et al. Diethyl blechnic, a novel natural product isolated from salvia miltiorrhiza bunge, inhibits doxorubicin-induced apoptosis by inhibiting ROS and activating JNK1/2[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): E1809. doi: 10. 3390/ijms19061809.

[4] Farah N, Bukhari SA, Ali M, et al. Synthesis, characterization, and in vitro cancer cell growth inhibition evaluation of novel phosphatidylcholines with anisic and veratric acids[J]. Molecules, 2018, 23(8): E2022. doi: 10. 3390/molecules23082022.

[5] Han C, Yang J, Song P, et al. Effects of salvia miltiorrhiza polysaccharides on lipopolysaccharide-induced inflammatory factor release in RAW264. 7 cells[J]. J Interferon Cytokine Res, 2018, 38(1): 29 - 37. doi: 10. 1089/jir. 2017. 0087.

[6] Wang X, Gao A, Jiao Y, et al. Antitumor effect and molecular mechanism of antioxidant polysaccharides from Salvia miltiorrhiza Bunge in human colorectal carcinoma LoVo cells[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 108: 625 - 634. doi: 10. 1016/j. ijbiomac. 2017. 12. 006.

[7] Wei T, Deng K, Wang H, et al. Comparative transcriptome analyses reveal potential mechanisms of enhanced drought tolerance in transgenic-salvia miltiorrhiza plants expressing AtDREB1A from arabidopsis[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): E827. doi: 10. 3390/ijms19030827.

[8] Huang C, Xu W, Wang S, et al. Combination of salvia miltiorrhiza and ligustrazine attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats via modulating TNF-α and TGF-β[J]. Chin Med, 2018, 13: 36. doi: 10. 1186/s13020 - 018 - 0194 - 9.

[9] Li M, Yin D, Li J, et al. Rosmarinic acid, the active component of Salvia miltiorrhizae, improves gliquidone transport by regulating the expression and function of P-gp and BCRP in Caco-2 cells[J]. Pharmazie, 2020, 75(1): 18 - 22. doi: 10. 1691/ph. 2020. 9754.

[10] Grudzińska E, Lekstan A, Szliszka E, et al. Cytokines produced by lymphocytes in the incompetent great saphenous vein[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 7161346. doi: 10. 1155/2018/7161346.

[11] Park I. Successful use of VenaSeal system for the treatment of large great saphenous vein of 2. 84cm diameter[J]. Ann Surg Treat Res, 2018, 94(4): 219 - 221. doi: 10. 4174/astr. 2018. 94. 4. 219.

[12] Domanin M, Miloro R, Romagnoli S, et al. Venous pseudoaneurysm of the great saphenous vein stump as late complication of flush saphenofemoral ligation and stripping[J]. J Vasc Surg Cases Innov Tech, 2018, 4(1): 63 - 66. doi: 10. 1016/j. jvscit. 2017. 11. 004.

[13] Okunaga A, Oshima Y, Yasui I, et al. Great saphenous vein flow pattern as a simple ultrasonographic sign of early recanalization of deep vein thrombosis: a case series report[J]. Ann Vasc Dis, 2018, 11(1): 130 - 133. doi: 10. 3400/avd. cr. 17 - 00096.

[14] Ling S, Zhang B, Yong T, et al. An improved method for stem cell derivation from human great saphenous vein[J]. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao, 2018, 34(6): 973 - 982. doi: 10. 13345/j. cjb. 170459.

[15] Ashpitel HF, Dabbs EB, Nemchand JL, et al. Histological and immunofluorescent analysis of a large tributary of the great saphenous vein treated with a 1920 nm endovenous laser: preliminary findings[J]. EJVES Short Rep, 2018, 39: 7 - 11. doi: 10. 1016/j. ejvssr. 2018. 03. 003.

[16] Shi Y, Miao W, Teng J, et al. Ginsenoside Rb1 protects the brain from damage induced by epileptic seizure via Nrf2/ARE signaling[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(1): 212 - 225. doi: 10. 1159/000486768.

[17] Yang B, Bai Y, Yin C, et al. Activation of autophagic flux and the Nrf2/ARE signaling pathway by hydrogen sulfide protects against acrylonitrile-induced neurotoxicity in primary rat astrocytes[J]. Arch Toxicol, 2018, 92(6): 2093 - 2108. doi: 10. 1007/s00204 - 018 - 2208 - x.

[18] Serafini MM, Catanzaro M, Fagiani F, et al. Modulation of Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway by curcuma-and garlic-derived hybrids[J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1597. doi: 10. 3389/fphar. 2019. 01597.

[19] Sun T, Yu HY, Zhang CL, et al. Respiratory syncytial virus infection upregulates TLR7 expression by inducing oxidative stress via the Nrf2/ARE pathway in A549 cells[J]. Arch Virol, 2018, 163(5): 1209 - 1217. doi: 10. 1007/s00705 - 018 - 3739 - 4.

[20] Lee J, Kang JS, Ba LN, et al. Suppression of NRF2/ARE by convallatoxin sensitizes A549 cells to 5-FU-mediated apoptosis[J]. Free Radic Res, 2018, 52(11 - 12): 1416 - 1423. doi: 10. 1080/10715762. 2018. 1489132.

[21] Zhang W, Li L, Si Y, et al. Identification of aberrant circular RNA expression and its potential clinical value in primary great saphenous vein varicosities[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 499(2): 328 - 337. doi: 10. 1016/j. bbrc. 2018. 03. 156.

(编辑:杨 颖)