doi:10.11659/jjssx.07E019023

·基础研究·

白藜芦醇对脓毒症血管舒张功能的保护作用及机制

张紫森,赵洪梁,刘良明 (陆军军医大学大坪医院野战外科研究所第二研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400042)

[**摘 要**] **目的** 探讨白藜芦醇(Res)对脓毒症血管舒张反应性的保护作用及与 eNOS 和 iNOS 的关系。**方法** 采用盲肠结扎穿孔复制脓毒症模型,将 32 只 SD 大鼠随机分为 4 组:正常对照组、脓毒症组、常规治疗组(乳酸林格液体复苏 + 血管活性药多巴胺 + 头孢呋辛钠)、Res 治疗组(Res + 常规治疗),每组 8 只。Res 治疗组在模型后尾静脉给予白藜芦醇,12 h 后行常规复苏并二次给药,观察 4 组大鼠肠系膜上动脉(SMA)的舒张反应性、肠系膜微血管动静脉流速、血流动力学、肝肾血流量、肠系膜上动脉 eNOS 和 iNOS 的表达及存活率和存活时间的变化。**结果** 与正常对照组相比,脓毒症组大鼠血管舒张反应性明显降低;常规复苏可轻微改善脓毒症大鼠血管舒张反应性;Res 可以明显改善脓毒症大鼠肠系膜血管舒张反应性,进一步研究发现,Res 通过保护脓毒症大鼠的血管舒张反应性来改善血流动力学和组织器官的灌注量,提高了脓毒症大鼠的存活率和存活时间,机制研究发现 Res 对脓毒症大鼠血管舒张反应性的保护作用与血管 eNOS 和 iNOS 有关。**结论** 白藜芦醇通过改善脓毒症大鼠的血管舒张反应性,从而实现了对整体器官的保护作用。

[**关键词**] 脓毒性休克;白藜芦醇;舒张功能;eNOS;iNOS

[**中图分类号**] R631;R45 [**文献标识码**] A [**收稿日期**] 2019-07-05

Role of resveratrol in protecting the vasodilatation function in septic shock rats and its mechanism

ZHANG Zi-sen, ZHAO Hong-liang, LIU Liang-ming (Department 2, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Army Medical University, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To determine the protective effects of resveratrol (Res) on the vasodilatation function and its relationship with eNOS and iNOS. **Methods** The sepsis model of rats were established with cecal ligation and puncture (CLP). A total of 32 SD rats were randomly divided into normal control group, sepsis group, conventional treatment group (conventional fluid resuscitation + dopamine + cefuroxime, CT), Res + CT group (Res + conventional fluid resuscitation), 8 rats in each group. Res + CT group were injected with Res by caudal vein. Conventional recovery was administered intravenously immediately and at 12 hours after CLP. The effects of resveratrol on vasodilatation function in superior mesenteric artery (SMA), the red blood cell velocity in mesenteric arteriole and venule, hemodynamics, liver and kidney blood flow, the expression of eNOS and iNOS and animal survive rates and survival time were observed. **Results** Compared with normal control group, vascular relaxation were significantly decreased after septic shock, which were slightly improved in conventional treatment group.

[**基金项目**] 国家自然科学基金(81830065)

[**通信作者**] 刘良明,E-mail:liangmingliu@yahoo.com

[15] 朱尚勇,杨 红,刘若川,等. 食管胸段的超声解剖及声像图研究[J]. 中华超声影像学杂志,2001,10(11):52-54. doi:10.3760/j.issn:1004-4477.2001.11.015.

[16] 闫应朝,王建乐,王向阳,等. 甲状软骨和环状软骨对颈椎前路手术影响的影像学研究[J]. 中华骨科杂志,2017,37(24):1530-1539. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2017.24.004.

[17] Yan YZ, Huang CA, Jiang Q, et al. Normal radiological anatomy of thyroid cartilage in 600 Chinese individuals: implications for anterior cervical spine surgery[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1):31. doi:10.1186/s13018-018-0728-y.

[18] Kovac T, Popovic B, Marjanovic K, et al. Morphometric characteristics of thyroid cartilage in people of Eastern Croatia[J]. Coll Antropol, 2010, 34(3):1069-1073. doi:10.1007/s12520-010-0041-0.

[19] 陈道纯. 人类年龄期划分的指数公式[J]. 中国老年学杂志,2004,24(8):771-772. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2004.08.059.

[20] Glikson E, Sagiv D, Eyal A, et al. The anatomical evolution of the thyroid cartilage from childhood to adulthood: a computed tomography evaluation[J]. Laryngoscope, 2017, 127(10): E354-E358. doi:10.1002/lary.26644.

[21] Agrò F, Brimacombe J, Carassiti M, et al. The intubating laryngeal mask-clinical appraisal of ventilation and blind tracheal intubation in 110 patients[J]. Anaesthesia, 1998, 53(11):1084-1090. doi:10.1046/j.1365-2044.1998.00428.x.

(编辑:左艳芳)

Res could significantly improved the vasodilatation function in rats with sepsis, by which it could improve the hemodynamics and organ perfusion, the survive rates and survival time. The mechanism research showed that the protective effect of Res in vasodilatation of sepsis rats was related to the expressions of eNOS and iNOS. **Conclusion** Res can protect the hemodynamics and vital organ function by improving the vasodilatation reactivity.

Keywords: sepsis; resveratrol; vasodilatation function; eNOS; iNOS

脓毒症是临床常见的危重病症,其发生率和病死率均较高。我国每年有 300 万脓毒症患者,死于脓毒症者约 100 万人。脓毒症休克是指伴有持续性低血压(即给予足量液体复苏仍无法纠正)的严重脓毒症,常伴有低灌注状态或器官功能障碍,其病死率更高[1]。血管功能障碍是脓毒症发生发展过程中的一个重要病理生理过程,是导致组织缺血缺氧,诱发多器官功能障碍、甚至衰竭的重要原因[2]。因此,研究血管功能障碍的防治措施对脓毒症的救治具有重要的意义。

白藜芦醇(resveratrol, Res)是一种多酚类植物抗毒素,是天然的抗氧化物和自由基清除剂,主要存在于各种红葡萄果实和红葡萄酒中[3]。研究表明,Res 能够改善脓毒症大鼠血管内皮的损伤,从而减轻血管内皮渗漏[4-5]。但目前,Res 对脓毒症血管反应性的作用及其机制探讨较少。本研究利用脓毒症大鼠休克模型,研究 Res 对脓毒症大鼠血管舒张功能的保护作用,以及对其血流动力学、组织器官灌注及存活率的影响,进一步研究 eNOS 和 iNOS 在 Res 调节血管舒张反应性中的作用,为脓毒症的救治提供新的措施。

1 材料与方法

1.1 动物与试剂

SPF 级 SD 大鼠 32 只,12 ~ 14 周龄,雌雄各半,体质量(200 ± 20)g,由陆军军医大学大坪医院实验动物中心提供;白藜芦醇(resveratrol, Res)购自美国 Sigma 公司,eNOS、iNOS 抗体购自美国 Abcam 公司。

1.2 脓毒症模型的制备

SD 大鼠术前禁食 12 h,自由饮水,戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔注射麻醉后,无菌条件下开腹暴露盲肠,将粪便集中至盲肠末端,距末端约 0.6 cm 处用无菌线结扎,用锥形器在盲肠末端贯通穿刺,将盲肠复位后逐层缝合伤口,腹腔注射生理盐水 5 mL,放回笼中正常饲养。观察大鼠平均动脉压(mean arterial blood pressure, MAP),当 MAP 下降 30% 或以上,建模成功,本实验模型成功率为 90% 以上。

1.3 实验方案

将 32 只 SD 大鼠随机分为 4 组:正常对照组(Sham 组)、脓毒症组(Sep 组)、常规治疗组(CT 组)、Res(10 mg/kg)治疗组(Res 组),每组 8 只。CT 组大鼠给予乳酸林格尔液体 35 mL/kg 复苏,同时予以血管活性药物多巴胺 1.75 mg/kg 及头孢呋辛钠 100 mg /kg,使 MAP 大于 70 mmHg,中心静脉压维持在8 mmHg。Res 组在模型后尾静脉立即给予10 mg/kg Res,12 h 后行常规治疗并再次给予相同剂量 Res。观察复苏后 4 组肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)舒张反应性、动静脉流速、血流动力学(采用八道生理记录仪记录)、肝肾血流量、肠系膜上动脉 eNOS 和 iNOS 的表达。另取一批大鼠进行实验,每组 16 只,观察复苏后 72 h 大鼠的存活时间和存活率。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 离体肠系膜血管舒张反应的测定 将 SMA 血管环挂于注有 10 mL Krebs-Henseleit 液(NaCl 118 mmol/L、KCl 4.7 mmol/L、$NaHCO_3$ 25 mmol/L、KH_2PO_4 1.03 mmol/L、$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.45 mmol/L、葡萄糖 11.1 mmol/L、$CaCl_2$ 2.5 mmol/L、pH 7.4)的离体器官灌流槽浴槽中,持续充入含 95% O_2 和 5% CO_2 混合气体,分别给予 SMA 血管环初张力 2.0 g,37 ℃恒温孵育约 100 min,每 20 min 换液 1 次,待张力曲线平稳后,使用 NE(10^{-5} mol/L)预收缩后测定血管环对梯度浓度 Ach(10^{-9} ~ 10^{-5} mol/L)的舒张性,以张力/血管环重量(g/mg)为量化标准制作浓度 - 张力曲线,用血管环对 Ach 的最大舒张反应及浓度 - 张力曲线评价血管舒张反应性。

1.4.2 肠系膜微血管动静脉流速的测定 大鼠麻醉后,剪去腹部毛发,沿腹部正中剖开 2 ~ 3 cm 的切口,腹腔中加入 37 ℃的生理盐水,并暴露盲肠。将大鼠仰卧于观察板上,轻轻提出小肠,并将小肠展放在有观察孔的观察板上,在表面连续滴加 37 ℃生理盐水保持温度和湿度。

选取直径为 30 ~ 50 μm,200 μm 长无分支,无明显弯曲的肠系膜微血管,通过连接在显微镜上的超敏感摄像机(HAMAMATSU, C11440)进行观察。在 10 min基础观察结束后,以 1 000 幅/秒的速度,记录微动静脉的流速。用 Image-Pro Plus 5.0 software 软件测

定红细胞流速,以 μm/s 表示大鼠肠系膜微动脉和微静脉的血流速度。

1.4.3 肝肾血流量的测定 将各组大鼠的肝和肾暴露在激光多普勒成像仪器下(PeriCam PSI ZR, Sweden),距离为 14 cm。利用彩色图像来表示特定部位的相对灌注水平,通过软件(PIMsoft)分析肝和肾的血容量。

1.4.4 eNOS 和 iNOS 蛋白表达的测定 取各组大鼠复苏后 1 h 的肠系膜上动脉血管,提取其总蛋白,BCA 检测蛋白浓度,取等量蛋白电泳跑胶,然后将目的蛋白转至 PVDF 膜,5% 脱脂奶粉封闭 2 h,孵育一抗 eNOS 和 iNOS (1∶2 000,abcam)和 β-actin (1∶5 000, Sigma),使用山羊抗兔及山羊抗鼠二抗,室温孵育 1 h,洗膜液冲洗 3 次后使用 Odyssey Clx 红外成像仪扫描成像,条带使用 Image J 软件分析,以目的条带平均光密/β-actin 平均光密度反映目的蛋白表达量。

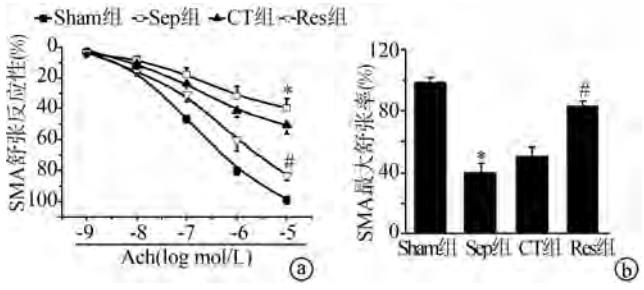
1.5 统计学方法

存活时间和存活率用中位数及四分位数间距分析,其他计量数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 13.0 统计软件,进行重复测量单因素方差分析。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义;$P<0.01$ 为差异具有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 白藜芦醇对脓毒症大鼠血管舒张反应性的影响

与 Sham 组相比,脓毒症后血管舒张反应性明显降低,表现为脓毒症 SMA 对 Ach 的舒张反应性由 Sham 组的 100% 降低至 Sep 组的 38.5%。常规复苏可轻微改善脓毒症血管舒张反应性,但与 Sep 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Res 可以显著提高脓毒症大鼠血管舒张反应性,血管舒张反应性达到 85.1%,与其他组比较差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 1。

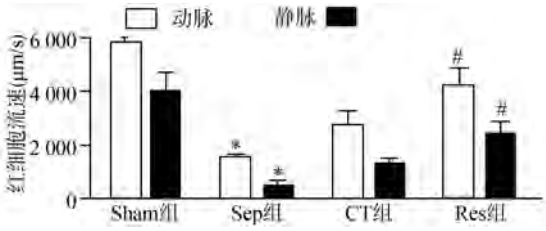


a:SMA 舒张反应性的测定;b:SMA 最大舒张率 *:与 Sham 组比较,$P<0.01$;#:与 CT 组比较,$P<0.01$

图 1 Res 对脓毒症大鼠肠系膜上动脉血管舒张的变化

2.2 白藜芦醇对脓毒症大鼠肠系膜动静脉流速的影响

与 Sham 组相比,脓毒症后肠系膜动静脉流速明显降低,表现为肠系膜微血管动、静脉红细胞流速分别降低了 73.6% 和 87.3%,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);常规治疗可轻微改善脓毒症微血管动静脉流速,但与 Sep 组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。Res 可明显改善脓毒症大鼠肠系膜微血管动静脉流速,与 CT 组相比,Res 组动静脉红细胞流速分别增加 26.0% 和 28.0%,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 2。

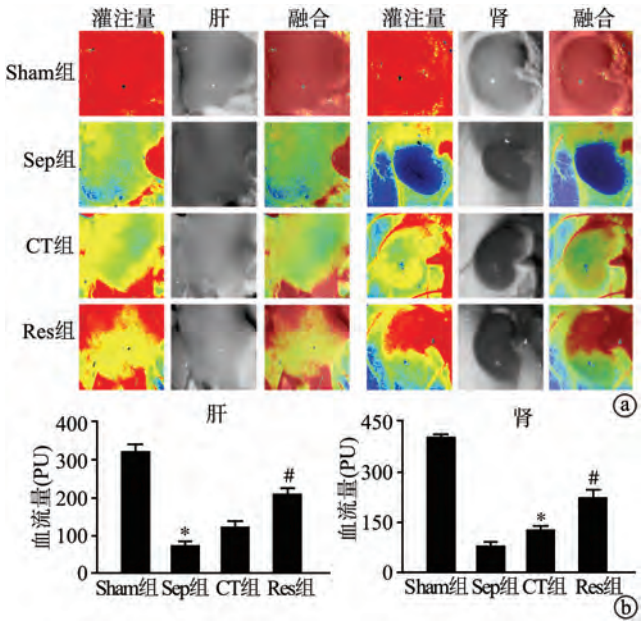


*:与 Sham 组比较,$P<0.01$;#:与 CT 组比较,$P<0.01$

图 2 Res 对脓毒症大鼠肠系膜微血管流速的影响

2.3 白藜芦醇对脓毒症大鼠肝肾血流量的影响

与 Sham 组相比,脓毒症后肝肾血流量明显降低,肝血流量降低了 77.1%、肾血流量降低了 79.8%,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$)。常规复苏可轻微改善脓毒症大鼠肝、肾血流量。Res 可明显改善脓毒症大鼠肝肾血流量,与 CT 组相比,Res 组肝、肾血流量分别增加 27.4% 和 24.6%,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 3。

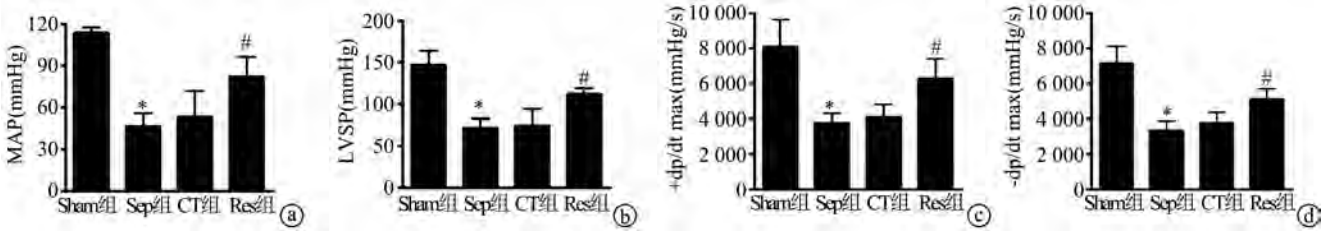


a:肝、肾血流量;b:各组肝、肾血流量的统计 *:与 Sham 组比较,$P<0.01$;#:与 CT 组比较,$P<0.01$

图 3 Res 对脓毒症大鼠肝肾血流量的变化

2.4 白藜芦醇对脓毒症大鼠血流动力学的影响

脓毒症后大鼠血流动力学的指标迅速下降,MAP 降至(46.9 ± 8.84) mmHg,常规复苏可轻微改善脓毒症大鼠 MAP,Res 组 MAP 达到(82.3 ± 13.9) mmHg,Res 组可以明显提高脓毒症大鼠 MAP,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 4a。同样,Res 对脓毒症大鼠左室最大收缩压(LVSP)、左室内压最大上升/下降速率(± dp/dt max)也有明显的改善作用($P<0.01$),见图 4b ~ d。



a:MAP;b:LVSP;c、d: ± dp/dt max ＊:与 Sham 组比较,$P<0.01$;#:与 CT 组比较,$P<0.01$

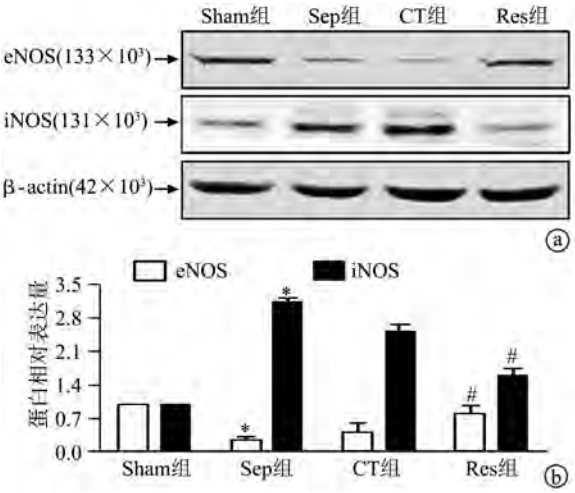
图 4 Res 对脓毒症大鼠血流动力学和乳酸的变化

2.5 Res 对脓毒症大鼠肠系膜上动脉 eNOS 和 iNOS 蛋白表达的变化

与 Sham 组相比,脓毒症后肠系膜血管 eNOS 的表达明显降低,iNOS 的表达明显升高,常规复苏对 eNOS 和 iNOS 的表达有轻微的改变。Res 处理后脓毒症大鼠血管 eNOS 和 iNOS 的表达明显改善,表现为 eNOS 的表达明显升高,iNOS 的表达明显降低(图 5)。

2.6 白藜芦醇对脓毒症大鼠存活率、存活时间的影响

Sep 组大鼠存活率低、存活时间短,72 h 存活率、存活时间分别为 6.25%(1/16)和 6.5 h;常规治疗后可部分改善脓毒症大鼠存活率和存活时间,72 h 存活率、存活时间分别为 12.5%(2/16)和 14 h($P<0.05$);Res 可以显著提高脓毒症大鼠的存活率,延长存活时间,72 h 存活率增加至 62.5%(10/16),差异有极显著性统计学意义($P<0.01$)。



a:Western blot 分析;b:各组 eNOS 和 iNOS 相对表达量 ＊:与 Sham 组比较,$P<0.05$;#:与 CT 组比较,$P<0.05$

图 5 大鼠肠系膜血管 eNOS 和 iNOS 蛋白表达的变化

3 讨论

在脓毒症和脓毒性休克中,舒张功能不全的患者对液体负荷的反应性差,且其预后也较差[6]。本研究发现,Res 对脓毒症大鼠 SMA 血管舒张反应性具有明显的保护作用,进一步研究发现,Res 可以改善脓毒症大鼠的血流动力学进而提高组织灌注量,最终提高脓毒症大鼠的存活率和存活时间。究其机制可能为,Res 通过调控血管 eNOS 和 iNOS 的表达来改善脓毒症大鼠的血管舒张反应性。

白藜芦醇是广泛存在于葡萄皮、花生等植物中的多酚化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗心血管疾病、抗衰老和调节免疫等多种生物活性[7-10]。有研究发现,Res 在多种疾病的发生发展中发挥重要的保护作用,如缺血 - 再灌注损伤、心肌梗死和糖尿病等[11-13]。有研究证实,Res 可以保护脓毒症血管内皮的屏障功能,如通过抑制氧化应激、降低炎症因子水平从而减少脓毒症大鼠所致的急性肺损伤、肝损伤[5,14-15]。而 Res 对血管反应性的研究很少,Carrizzo 等[10]发现,Res 可改善高血压患者的血管舒张功能。本研究发现,Res 主要通过调节血管 eNOS 和 iNOS 的表达从而调节血管舒张功能,实现对整体器官的保护作用。

有研究发现,脓毒症后 NO 产生过多,iNOS 的表达增加,而 eNOS 的表达降低[16]。同时,转基因动物实验表明,eNOS 过表达可降低 LPS 诱导脓毒症小鼠的高病死率,说明 eNOS 和 iNOS 在调节血管功能方面发挥着重要作用[2]。目前研究证实,Res 对 eNOS 和 iNOS 的表达有调节作用,如:Feng 等[3]发现白藜芦醇通过激活 eNOS 的表达,增加了 NO 的生物利用率;

Youn 等[17]发现白藜芦醇可以抑制炎症引起的 iNOS 增加和 NF-κB 的激活。本研究也发现,Res 可以增加血管 eNOS 的表达及降低 iNOS 的表达,最终实现对血管舒张功能的保护作用。但是,Res 是如何调控脓毒症后血管 eNOS 和 iNOS 水平尚不清楚。有研究证实,Rac-1 和 HIF-1α 在调节 eNOS 和 iNOS 的表达中发挥着重要的作用,如:Cho 等[18]发现,抑制 Rac-1 的激活可以增加 eNOS,降低 iNOS 的表达,从而改善大鼠心脏衰竭导致的内皮氧化损伤;Matrone 等[19]证实,在大鼠大脑中动脉闭塞的模型中,HIF-1α 的激活会介导 iNOS 表达的增加;Wung 等[20]证实,白藜芦醇可以抑制内皮细胞中 IACM-1 和 Rac-1 的表达,从而改善内皮细胞的屏障功能;Yao 等[21]的研究也发现,白藜芦醇可以抑制结肠炎中 HIF-1α 的转录和激活。在脓毒症大鼠的模型中,白藜芦醇是否通过抑制 Rac-1 和 HIF-1α 的表达来调节 eNOS 和 iNOS 的表达,还有待进一步研究。

综上,白藜芦醇通过改善脓毒症大鼠的血管舒张反应性,从而实现了对整体器官的保护作用。

[参考文献]

[1] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med,2013,369(9):840 - 851. doi:10.1056/NEJMra1208623.

[2] Sagy M, Al-Qaqaa Y, Kim P. Definitions and pathophysiology of sepsis [J]. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2013, 43(10):260 - 263. doi:10.1016/j.cppeds.2013.10.001.

[3] Feng L, Ren J, Li Y, et al. Resveratrol protects against isoproterenol induced myocardial infarction in rats through VEGF-B/AMPK/eNOS/NO signalling pathway[J]. Free Radic Res,2019,53(1):82 - 93. doi:10.1080/10715762.2018.1554901.

[4] Hu M, Liu B. Retraction notice to:resveratrol attenuates lipopolysaccharide-induced dysfunction of blood-brain barrier in endothelial cells via AMPK activation[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2017, 21(2):277. doi:10.4196/kjpp.2017.21.2.277.

[5] Li T, Zhang J, Feng J, et al. Resveratrol reduces acute lung injury in a LPS induced sepsis mouse model via activation of Sirt1[J]. Mol Med Rep,2013,7(6):1889 - 1895. doi:10.3892/mmr.2013.1444.

[6] Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock[J]. Eur Heart J, 2012, 33(7): 895 - 903. doi:10.1093/eurheartj/ehr351.

[7] Khader A, Yang WL, Kuncewitch M, et al. Novel resveratrol analogues attenuate renal ischemic injury in rats[J]. J Surg Res, 2015, 193(2): 807 - 815. doi:10.1016/j.jss.2014.08.015.

[8] Liu X, Yang X, Han L, et al. Pterostilbene alleviates polymicrobial sepsis-induced liver injury:possible role of SIRT1 signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 49:50 - 59. doi:10.1016/j.intimp.2017.05.022.

[9] Wang N, Mao L, Yang L, et al. Resveratrol protects against early polymicrobial sepsis-induced acute kidney injury through inhibiting endoplasmic reticulum stress-activated NF-kappaB pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(22):36449 - 36461. doi:10.18632/oncotarget.16860.

[10] Carrizzo A, Puca A, Damato A, et al. Resveratrol improves vascular function in patients with hypertension and dyslipidemia by modulating NO metabolism[J]. Hypertension, 2013, 62(2):359 - 366. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.01009.

[11] He T, Xiong J, Nie L, et al. Resveratrol inhibits renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy by regulating AMPK/NOX4/ROS pathway [J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(12):1359 - 1371. doi:10.1007/s00109 - 016 - 1451 - y.

[12] Charytoniuk T, Drygalski K, Konstantynowicz-Nowicka K, et al. Alternative treatment methods attenuate the development of NAFLD:a review of resveratrol molecular mechanisms and clinical trials[J]. Nutrition, 2017, 34:108 - 117. doi:10.1016/j.nut.2016.09.001.

[13] Ayub A, Poulose N, Raju R. Resveratrol improves survival and prolongs life following hemorrhagic shock[J]. Mol Med, 2015, 21:305 - 312. doi:10.2119/molmed.2015.00013.

[14] Xu W, Lu Y, Yao J, et al. Novel role of resveratrol:suppression of high-mobility group protein box 1 nucleocytoplasmic translocation by the up-regulation of sirtuin 1 in sepsis-induced liver injury[J]. Shock, 2014, 42(5):440 - 447. doi:10.1097/SHK.0000000000000225.

[15] Smeding L, Leong-Poi H, Hu P, et al. Salutary effect of resveratrol on sepsis-induced myocardial depression [J]. Crit Care Med, 2012, 40(6):1896 - 1907. doi:10.1097/CCM.0b013e31824e1370.

[16] Kandasamy K, Prawez S, Choudhury S, et al. Atorvastatin prevents vascular hyporeactivity to norepinephrine in sepsis:role of nitric oxide and alpha(1)-adrenoceptor mRNA expression[J]. Shock, 2011, 36(1): 76 - 82. doi:10.1097/SHK.0b013e31821a4002.

[17] Youn J, Lee JS, Na HK, et al. Resveratrol and piceatannol inhibit iNOS expression and NF-kappaB activation in dextran sulfate sodium-induced mouse colitis[J]. Nutr Cancer, 2009, 61(6):847 - 854. doi:10.1080/01635580903285072.

[18] Cho KI, Koo SH, Cha TJ, et al. Simvastatin attenuates the oxidative stress, endothelial thrombogenicity and the inducibility of atrial fibrillation in a rat model of ischemic heart failure[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(8):14803 - 14818. doi:10.3390/ijms150814803.

[19] Matrone C, Pignataro G, Molinaro P, et al. HIF-1alpha reveals a binding activity to the promoter of iNOS gene after permanent middle cerebral artery occlusion[J]. J Neurochem, 2004, 90(2):368 - 378. doi:10.1111/j.1471 - 4159.2004.02483.x.

[20] Wung BS, Hsu MC, Wu CC, et al. Resveratrol suppresses IL-6-induced ICAM-1 gene expression in endothelial cells:effects on the inhibition of STAT3 phosphorylation[J]. Life Sci, 2005, 78(4):389 - 397. doi:10.1016/j.lfs.2005.04.052.

[21] Yao J, Wei C, Wang JY, et al. Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(21):6572 - 6581. doi:10.3748/wjg.v21.i21.6572.

(编辑:刘 艺)