doi:10.11659/jjssx.05E023034

·基础研究·

茯苓酸对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响机制研究

桑 晶[1],李 璐[2],姜 洁[1],范 伟[3]（1.青岛大学附属青岛市中心医院/青岛市肿瘤医院急诊科,山东 青岛 266013;2.青岛大学附属青岛市中心医院/青岛市肿瘤医院输血科,山东 青岛 266013;3.青岛大学附属青岛市中心医院/青岛市肿瘤医院肝胆血管外科,山东 青岛 266013）

［摘 要］ **目的** 探究茯苓酸调节Shh/Gli1信号通路对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响。**方法** 将SD大鼠分为假手术组、模型组、茯苓酸低剂量组(5 mg/kg)、茯苓酸中剂量组(10 mg/kg)、茯苓酸高剂量组(20 mg/kg)和茯苓酸高剂量(20 mg/kg)+环巴胺(10 mg/kg)组,建立大鼠心肌缺血再灌注损伤模型。TTC染色检测心肌梗死情况;HE染色观察大鼠心肌组织病理学变化;ELISA法检测大鼠血清谷草转氨酶(AST)、肌酸激酶(CK)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)水平;TUNEL染色检测心肌细胞凋亡情况;RT-PCR法检测心肌组织Shh、Gli1表达;Western blot检测大鼠心肌组织中Bax、Bcl-2以及Shh/Gli1信号通路相关蛋白表达。**结果** 与假手术组相比,模型组大鼠心肌组织有大面积白色梗死区,心肌细胞固缩,形态结构不规则,肌纤维紊乱,有较多炎症细胞浸润,细胞凋亡率升高,血清AST、CK、cTnT水平及Bax表达显著升高($P<0.05$),Shh、Gli1和Bcl-2蛋白表达显著降低($P<0.05$);与模型组相比,不同剂量茯苓酸处理后大鼠梗死面积显著减小,心肌纤维排列稍整齐,炎症细胞浸润明显减少,细胞凋亡率降低,血清AST、CK、cTnT水平及Bax蛋白表达显著降低($P<0.05$),Shh、Gli1和Bcl-2蛋白表达显著升高($P<0.05$);与茯苓酸高剂量组相比,茯苓酸高剂量+环巴胺组大鼠心肌梗死面积明显增大,心肌纤维排列紊乱,炎症细胞浸润明显增多,细胞凋亡率升高,血清AST、CK、cTnT水平及Bax蛋白表达显著升高($P<0.05$),Shh、Gli1和Bcl-2蛋白表达显著降低($P<0.05$)。**结论** 茯苓酸对心肌缺血再灌注大鼠损伤具有改善作用,可能通过激活Shh/Gli1信号通路发挥作用。

［关键词］茯苓酸;Shh/Gli1信号通路;心肌缺血再灌注;大鼠
［中图分类号］R543.3 ［文献标识码］A ［收稿日期］2023-05-09

Study on the influencing mechanism of pachymoic acid on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats

SANG Jing[1], LI Lu[2], JIANG Jie[1], FAN Wei[3] (1.Department of Emergency, Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University/Qingdao Cancer Hospital, Qingdao Shandong 266013, China; 2.Department of Blood Transfusion, Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University/Qingdao Cancer Hospital, Qingdao Shandong 266013, China; 3.Department of Hepatobiliary Vascular Surgery, Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University/Qingdao Cancer Hospital, Qingdao Shandong 266013, China)

Abstract: Objective To investigate the impact of pachymoic acid on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by regulating Shh/Gli1 signaling pathway. **Methods** The SD rats were divided into the sham operation group, model group, low dose (5 mg/kg) pachymoic

［基金项目］青岛市医药卫生科研指导项目(2022-EJZD060)
［通信作者］范 伟,E-mail:fenluopinrbh4@163.com

[11] Hakamivala A, Robinson K, Huang YH, et al. Recruitment of endogenous progenitor cells by erythropoietin loaded particles for in situ cartilage regeneration[J]. Bioact Mater, 2020, 5(1):142-152. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.01.007.
[12] Im GI. Endogenous cartilage repair by recruitment of stem cells[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2016, 22(2):160-171. doi: 10.1089/ten.TEB.2015.0438.
[13] Chen Y, Wu T, Huang S, et al. Sustained release SDF-1α/TGF-β1-loaded silk fibroin-porous gelatin scaffold promotes cartilage repair[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(16):14608-14618. doi: 10.1021/acsami.9b01532.
[14] Lv X, Sun C, Hu B, et al. Simultaneous recruitment of stem cells and chondrocytes induced by a functionalized self-assembling peptide hydrogel improves endogenous cartilage regeneration[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8:864. doi: 10.3389/fcell.2020.00864
[15] Li R, Xu J, Wong DSH, et al. Self-assembled N-cadherin mimetic peptide hydrogels promote the chondrogenesis of mesenchymal stem cells through inhibition of canonical Wnt/β-catenin signaling[J]. Biomaterials, 2017, 145: 33-43. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.08.031.
[16] Lu Y, Xu Y, Yin Z, et al. Chondrocyte migration affects tissue-engineered cartilage integration by activating the signal transduction pathways involving Src, PLCγ1, and ERK1/2[J]. Tissue Eng Part A, 2013, 19(21-22): 2506-2516. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0614.
[17] Levinson C, Cavalli E, Sindi DM, et al. Chondrocytes from device-minced articular cartilage show potent outgrowth into fibrin and collagen hydrogels[J]. Orthop J Sports Med, 2019, 7(9): 2325967119867618. doi: 10.1177/2325967119867618.

（编辑:杨 颖）

acid group, medium dose (10 mg/kg) pachymoic acid group, high dose (20 mg/kg) pachymoic acid group, and high dose (20 mg/kg) pachymoic acid+cyclopamine (10 mg/kg) group, and the myocardial ischemia-reperfusion model of rats was established. The myocardial infarction was determined by TTC staining, the pathological changes of myocardial tissue in rats was observed by HE staining, the serum levels of aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase (CK), and cardiac troponin T (cTnT) were detected by ELISA, the cardiomyocyte apoptosis was detected by TUNEL staining, the expression of Shh and Gli1 of myocardial tissue were detected by RT-PCR; and the expression of Bax, Bcl-2, and Shh/Gli1 signaling pathway related proteins in the rat myocardial tissue were detected by Western blot. **Results** Compared with the sham operation group, there were a large area of white infarction area, cardiomyocytes contraction, irregular morphological structure and muscle fiber disorder of the rat myocardial tissue in the model group, with great inflammatory cell infiltration, a increased apoptosis rate, significantly high levels of serum AST, CK, cTnT and expression of Bax protein (P<0.05), as well as decreased protein expression of Shh, Gli1 and Bcl-2 (P<0.05). Compared with the model group, the infarction area of rats was significantly reduced after treated with different doses of pachymoic acid, the myocardial fibers were arranged slightly neatly, the inflammatory cell infiltration was significantly reduced, with a decreased apoptosis rate, significantly low serum AST, CK, cTnT levels and Bax protein expression (P<0.05), as well as significantly increased protein expression of Shh, Gli1 and Bcl-2 (P<0.05). Compared with the high dose pachymic acid group, the myocardial infarction area of rats in the high-dose poria acid+cyclopamine group was significantly increased, myocardial fiber arrangement was disordered, inflammatory cell infiltration was significantly increased, with a increased apoptosis rate, significantly high serum AST, CK, cTnT levels and Bax protein expression (P<0.05), as well as significantly decreased protein expression of Shh, Gli1 and Bcl-2 (P<0.05). **Conclusion** The pachymoic acid can improve the myocardial ischemia-reperfusion injury in rats, which may be achieved by activating Shh/Gli1 signaling pathway.

Keywords: pachymoic acid; Shh/Gli1 signaling pathway; myocardial ischemia-reperfusion; rat

由于某种原因导致心脏缺血后，再对其进行灌注治疗恢复供血称为心肌缺血再灌注，此过程会对心肌组织造成不可逆转的损伤[1-2]。减轻心肌缺血再灌注损伤一直是临床研究的重点[3]。茯苓酸是从茯苓中提取的四环三萜类化合物，具有抗氧化、抗炎、降血糖等生物活性[4]。江桂萍[5]的研究表明，茯苓酸对缺血再灌注肾损伤具有修复作用。Pang等[6]研究表明，茯苓酸可通过激活PI3K/Akt信号通路减轻脑缺血再灌注引起的脑损伤。研究表明，Shh/Gli1信号通路在组织缺血性损伤修复过程中有关键作用，在角膜缺血、脑缺血、骨及骨骼肌缺血的动物模型中，Shh信号通路对缺血损伤发挥重要的修复作用[7]。Lang等[8]研究表明，通过激活Shh/Gli1信号通路可以降低缺氧/复氧心肌细胞的凋亡率。彭莉等[9]研究表明，异氟醚可激活Shh/Gli1信号通路，从而减轻大鼠脑缺血-再灌注引起的损伤。由此推测，Shh/Gli1信号通路在缺血再灌注损伤中发挥重要的修复作用。目前茯苓酸在心肌缺血再灌注损伤中的治疗效果尚未明确，因此，本研究就茯苓酸调节Shh/Gli1信号通路减轻心肌缺血再灌注损伤进行探讨，以期为临床用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

实验动物：SPF级180~200 g雄性SD大鼠60只，购自广东维通利华实验动物技术有限公司，生产许可证号：SCXK(粤)2022-0063。大鼠适应性饲养7 d，自由饮食和饮水，环境温度(22±2)℃，相对湿度(60±5)%，12 h光照/黑暗循环。

主要试剂与仪器：茯苓酸购自成都攀达生物科技有限公司；TRIzol试剂购自广州威佳科技有限公司；Shh/Gli1信号通路抑制剂环巴胺购自上海信帆生物科技有限公司；蛋白提取试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司；谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、肌酸激酶(creatine kinase,CK)、心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T,cTnT)ELISA试剂盒购自江苏酶免实业有限公司；RT-PCR试剂盒购自上海西格生物科技有限公司；CX41显微镜购自上海信裕生物科技有限公司；RM2245病理切片机购自德国Lecia公司；总RNA提取试剂盒购自上海海方生物技术有限公司；Bax、Bcl-2、Shh、Gli1一抗及二抗均购自美国Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 分组与造模 将SD大鼠随机分为假手术组、模型组、茯苓酸低剂量组、茯苓酸中剂量组、茯苓酸高剂量组和茯苓酸高剂量+环巴胺组，每组10只。茯苓酸低剂量组、茯苓酸中剂量组、茯苓酸高剂量组于造模前3 d分别腹腔注射5、10、20 mg·kg^{-1}·d^{-1}茯苓酸[5]；茯苓酸高剂量+环巴胺组于造模前3 d腹腔注射20 mg·kg^{-1}·d^{-1}茯苓酸，再于缺血前30 min腹腔注射10 mg/kg Shh/Gli1信号通路抑制剂环巴胺[9]；假手术组和模型组腹腔注射等体积生理盐水。然后麻醉大

鼠,进行造模,采用手术结扎大鼠冠状动脉左前降支,缺血30 min后拉松接线,再灌注供血120 min,假手术组穿线但不进行结扎。心电图ST段抬高后压低、部分心肌由紫色变为暗红色为造模成功[10],本研究中57只造模成功。术后主动脉采血,各组选取3只大鼠的心脏组织进行TTC染色,测定梗死面积,取剩余7只大鼠心脏左心室组织进行其他检测。

1.2.2 测定心肌梗死面积 清洗心脏组织后置于-80 ℃冰箱冷冻,然后横切4~5片,用0.2 g/L的TTC染色,避光孵育后进行拍照,Image J软件分析梗死面积,并计算其百分比。梗死面积百分比=(梗死面积/左心室横面积)×100%。

1.2.3 ELISA法检测大鼠血清AST、CK、cTnT水平 抽取大鼠主动脉血,离心后收集上清液,按照ELISA试剂盒说明书检测AST、CK、cTnT水平。

1.2.4 HE染色观察大鼠心肌组织病理学变化 取大鼠部分左心室组织固定,石蜡包埋后切片,HE染色,显微镜下观察大鼠心肌组织形态变化。

1.2.5 TUNEL染色检测心肌细胞凋亡情况 取1.2.4中固定组织,石蜡包埋后切片,经脱蜡、乙醇梯度脱水后,按照TUNEL试剂盒说明书进行测定,荧光显微镜下观察细胞凋亡情况。

1.2.6 RT-PCR法检测心肌组织Shh、Gli1表达 取部分左心室组织剪碎,冰浴研磨匀浆,提取总RNA,将RNA逆转录为cDNA,荧光定量PCR扩增cDNA。以β-actin为内参,使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算Shh和Gli1的相对表达量。Shh正向5′-GGAGTGAAACTGCGGGTGA-3′,反向5′-GCGGTACAGGAAAGTGAGG-3′;Gli1正向5′-TTCCTACCAGAGTCCCAAGT-3′,反向5′-CCCTATGTGAAGCCCTATTT-3′;β-actin正向5′-CCTCTATGCCAACACAGTGC-3′,反向5′-GTCCTCCTGCTTGCTGATCC-3′。

1.2.7 Western blot检测大鼠左心室组织中Shh/Gli1信号通路相关蛋白表达 取1.2.6中组织匀浆液,提取组织总蛋白,BCA法检测组织蛋白含量,蛋白变性后进行SDS-PAGE电泳分离,然后转膜,置于封闭液中封闭,加入Bax(1∶1 500稀释)、Bcl-2(1∶1 500稀释)、Shh(1∶1 500稀释)、Gli1(1∶1 500稀释)一抗4 ℃摇床过夜,洗膜后分别加入相应二抗(1∶5 000稀释)常温下孵育2 h,再加入ECL发光液进行显影,最后用Image-Pro Plus软件进行蛋白定量分析。

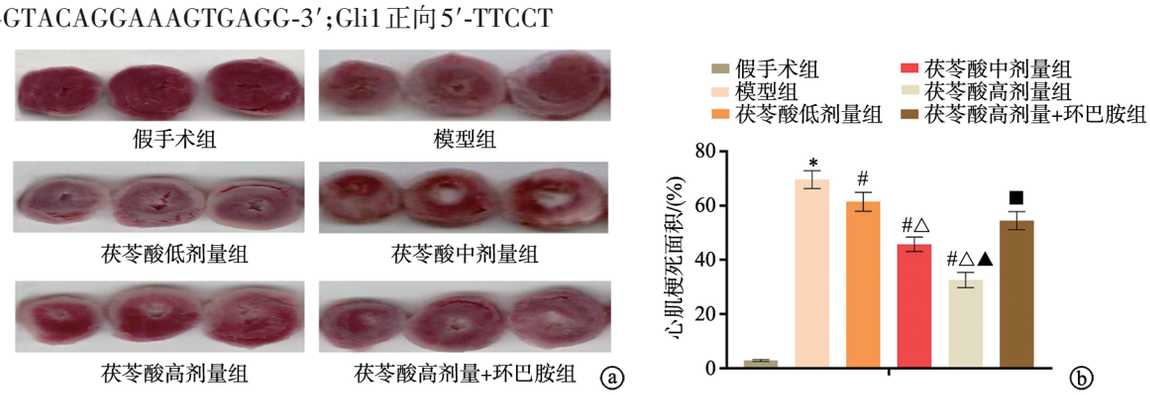
1.3 统计学分析

数据采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。实验结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析,两两比较采用*SNK-q*检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌梗死面积比较

假手术组心肌组织呈红色,无明显白色梗死区;模型组大鼠心肌组织出现大面积白色梗死区。与模型组比较,茯苓酸低剂量组、茯苓酸中剂量组、茯苓酸高剂量组梗死面积显著减小($P<0.05$),且随着浓度的增加梗死面积逐渐减小($P<0.05$);相较于茯苓酸高剂量组,茯苓酸高剂量+环巴胺组梗死面积明显增大($P<0.05$),见图1。

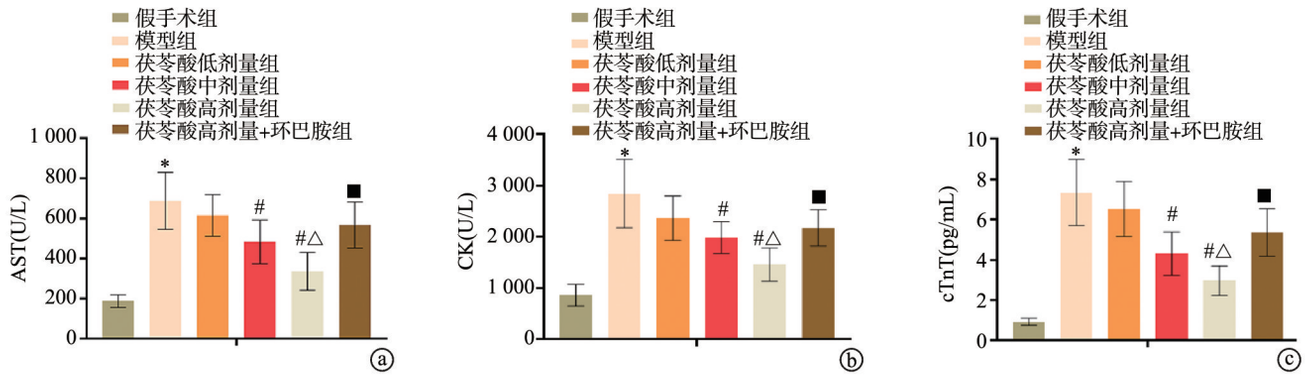


a:TTC染色图;b:心肌细胞梗死面积 *:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与茯苓酸低剂量组比较,$P<0.05$;▲:与茯苓酸中剂量组比较,$P<0.05$;■:与茯苓酸高剂量组比较,$P<0.05$

图1 心肌细胞梗死情况

2.2 大鼠血清AST、CK、cTnT水平比较

与假手术组相比,模型组大鼠血清AST、CK、cTnT水平显著升高($P<0.05$);与模型组相比,茯苓酸低剂量组大鼠血清AST、CK、cTnT水平无显著变化($P>0.05$),茯苓酸中剂量组、茯苓酸高剂量组大鼠血清AST、CK、cTnT水平显著降低($P<0.05$);与茯苓酸高剂量组相比,茯苓酸高剂量+环巴胺组大鼠血清AST、CK、cTnT水平显著升高($P<0.05$),见图2。



a:AST水平;b:CK水平;c:cTnT水平　*:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与茯苓酸低剂量组比较,$P<0.05$;■:与茯苓酸高剂量组比较,$P<0.05$

图2　各组大鼠血清AST、CK、cTnT水平

2.3　大鼠心肌组织病理学变化情况

假手术组大鼠细胞排列整齐,形态结构完整,无明显损伤。模型组大鼠心肌细胞固缩,形态结构不规则,肌纤维紊乱,有较多炎症细胞浸润。与模型组相比,茯苓酸低剂量组、茯苓酸中剂量组、茯苓酸高剂量组心肌纤维排列稍整齐,炎症细胞浸润明显减少,且随着剂量增加,心肌损伤逐渐减轻。与茯苓酸高剂量组相比,茯苓酸高剂量+环巴胺组心肌纤维排列紊乱,炎症细胞浸润明显增加,见图3。

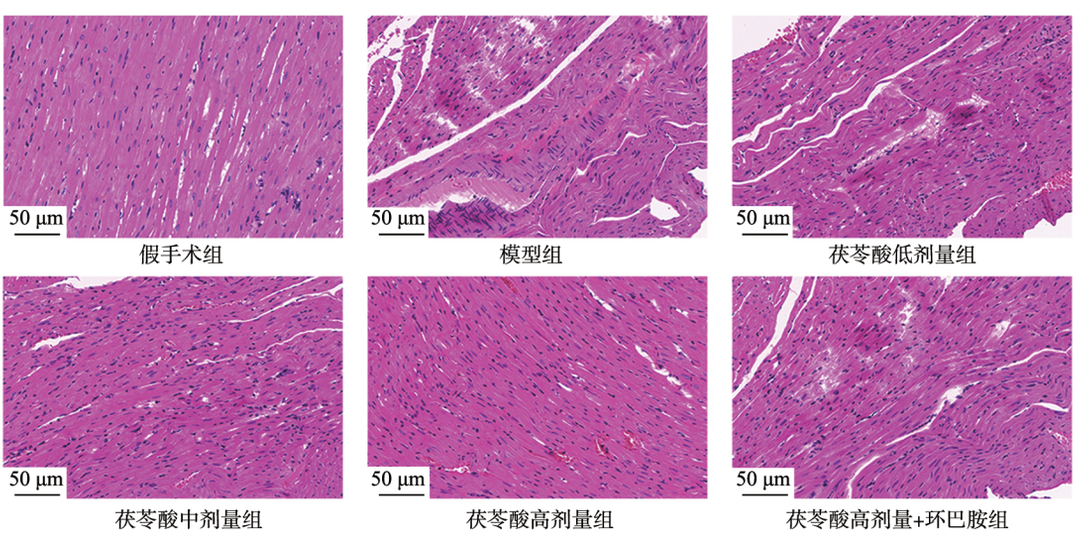


图3　各组织大鼠心肌组织病理学变化

2.4　各组大鼠心肌细胞凋亡比较

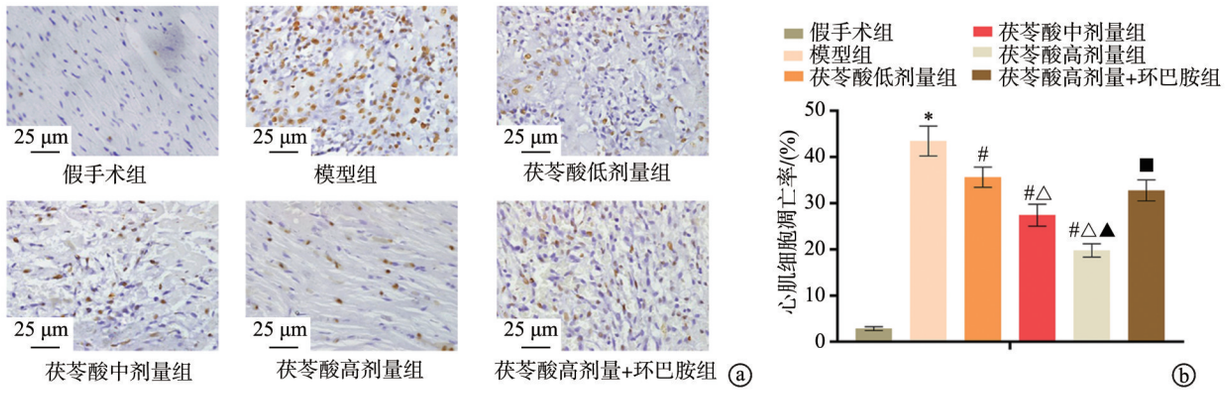
假手术组TUNEL染色阳性细胞少,凋亡率低。与假手术组相比,模型组TUNEL染色阳性细胞显著增加,细胞凋亡率显著升高($P<0.05$);与模型组相比,茯苓酸低剂量组、茯苓酸中剂量组、茯苓酸高剂量组大鼠TUNEL染色阳性细胞显著减少,细胞凋亡率降低($P<0.05$),且呈剂量依赖性($P<0.05$)。与茯苓酸高剂量组相比,茯苓酸高剂量+环巴胺组TUNEL染色阳性细胞显著增加,细胞凋亡率显著升高($P<0.05$),见图4。

2.5　各组大鼠心肌组织Shh、Gli1表达比较

与假手术组相比,模型组大鼠心肌组织Shh、Gli1 mRNA表达显著降低($P<0.05$);与模型组相比,茯苓酸低剂量组、茯苓酸中剂量组、茯苓酸高剂量组大鼠心肌组织Shh、Gli1 mRNA表达显著升高($P<0.05$),且呈浓度依赖性($P<0.05$);与茯苓酸高剂量组相比,茯苓酸高剂量+环巴胺组大鼠心肌组织Shh、Gli1 mRNA表达显著降低($P<0.05$),见图5。

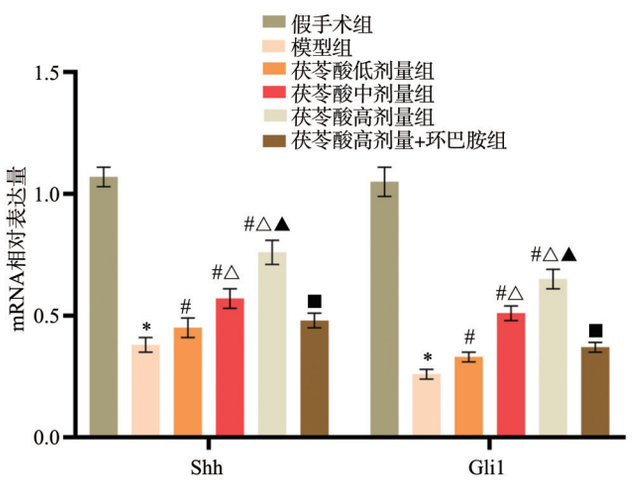
2.6　各组大鼠心肌组织Bax、Bcl-2、Shh、Gli1蛋白表达水平比较

与假手术组相比,模型组大鼠心肌组织Bcl-2、Shh、Gli1蛋白表达显著降低($P<0.05$),Bax表达显著升高($P<0.05$);与模型组比较,茯苓酸低剂量组、茯苓酸中剂量组、茯苓酸高剂量组大鼠心肌组织Bcl-2、Shh、Gli1蛋白表达显著升高($P<0.05$),Bax蛋白表达显著降低($P<0.05$),且呈浓度依赖性($P<0.05$);与茯



a:TUNEL染色观察心肌细胞凋亡;b:心肌细胞凋亡定量图　*:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与茯苓酸低剂量组比较,$P<0.05$;▲:与茯苓酸中剂量组比较,$P<0.05$;■:与茯苓酸高剂量组比较,$P<0.05$

图4　心肌细胞凋亡情况



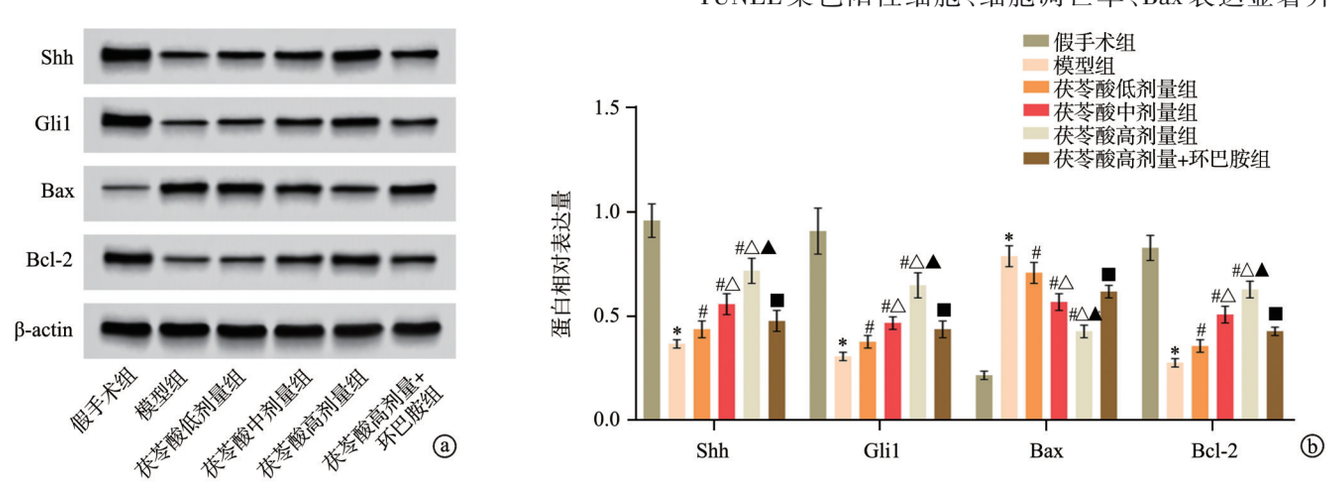
*:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与茯苓酸低剂量组比较,$P<0.05$;▲:与茯苓酸中剂量组比较,$P<0.05$;■:与茯苓酸高剂量组比较,$P<0.05$

图5　各组大鼠心肌组织Shh、Gli1 mRNA表达情况

茯苓酸高剂量组相比,茯苓酸高剂量+环巴胺组大鼠心肌组织Bcl-2、Shh、Gli1蛋白表达显著降低($P<0.05$),Bax蛋白表达显著升高($P<0.05$),见图6。

3　讨论

急性心肌梗死是指冠状动脉急性阻塞,心脏肌肉因缺血坏死,使得心脏功能受损的急性病症[11]。随着生活习惯的改变,心肌梗死的发病率逐渐升高,且有年轻化的趋势[12]。缺血性心脏病和急性心肌梗死的治疗主要是再灌注治疗疏通血管,但再灌注会对心肌细胞造成二次损伤[13]。因此,如何减少再灌注损伤一直是临床研究的方向,也是急需解决的难题。本研究通过结扎再灌注建立心肌缺血再灌注损伤模型,结果显示,与假手术组相比,模型组大鼠心肌组织有大面积梗死区,心肌细胞固缩,形态结构不规则,肌纤维紊乱,有较多炎症细胞浸润;同时血清AST、CK、cTnT水平及TUNEL染色阳性细胞、细胞凋亡率、Bax表达显著升



a:心肌组织相关蛋白电泳图;b:心肌组织相关蛋白表达定量图　*:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与茯苓酸低剂量组比较,$P<0.05$;▲:与茯苓酸中剂量组比较,$P<0.05$;■:与茯苓酸高剂量组比较,$P<0.05$

图6　各组大鼠心肌组织相关蛋白表达

高,提示心肌缺血再灌注可导致心肌细胞损伤和凋亡。

茯苓酸是一种从茯苓中提取的天然活性物质,具有多种药理作用[14]。刘凤等[15]研究表明,茯苓酸通过激活Nrf2/HO-1信号通路,减轻OX-LDL诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激损伤。Jiang等[16]研究表明,茯苓酸可以通过激活Nrf2来发挥对缺血再灌注引起急性肾损伤的保护作用。本研究结果显示,与模型组相比,茯苓酸可以提高Bcl-2蛋白表达,降低心肌细胞凋亡率、Bax表达、血清AST、CK、cTnT水平,减少心肌梗死面积,提示茯苓酸可减轻心肌缺血再灌注引起的心肌损伤;HE染色结果显示,茯苓酸低、中、高剂量组心肌纤维排列稍整齐,炎症细胞浸润明显减少,损伤显著轻于模型组,提示茯苓酸可减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤。

心肌缺血后的修复与多种信号通路有关。研究表明,Shh/Gli1信号通路是实现血管再生调控的通路之一[17]。伊忻等[18]研究表明,激活Shh信号通路可提高心肌血管生长因子的表达,促进心肌梗死大鼠的血管再生。余萍萍[19]的研究表明,白藜芦醇通过激活Shh信号通路,促进大鼠脑缺血性损伤后神经修复,改善神经功能。本研究结果显示,与假手术组相比,模型组大鼠Shh、Gli1表达显著降低,提示心肌缺血再灌注过程中Shh/Gli1信号通路被抑制;茯苓酸干预后,Shh表达显著升高,推测茯苓酸可能通过激活Shh/Gli1信号通路修复损伤的心肌细胞,降低细胞凋亡率;与茯苓酸单独处理相比,茯苓酸和环巴胺共同处理可降低Shh、Gli1表达,促进心肌细胞凋亡,增大心肌梗死面积,提示环巴胺可减弱茯苓酸对心肌细胞的修复作用,增加心肌细胞损伤。

综上,茯苓酸可通过激活Shh/Gli1信号通路减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤。但中药治疗涉及的信号通路较多,本研究只对一种通路进行探究,后续还需进一步研究。

[参考文献]

[1] Dong Y, Chen H, Gao J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease[J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 136: 27-41. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001.

[2] Zhou M, Yu Y, Luo X, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutics from a mitochondria-centric perspective[J]. Cardiology, 2021, 146(6): 781-792. doi: 10.1159/000518879.

[3] Gao JD, Song H, Fu P, et al. Effects of etomidate on cell apoptosis during myocardial ischemia-reperfusion[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2021, 35: 10.23812/21-SI1-10. doi: 10.23812/21-SI1-10.

[4] He Y, Zhong JH, Wei XD, et al. Pachymic acid ameliorates pulmonary hypertension by regulating Nrf2-Keap1-ARE pathway[J]. Curr Med Sci, 2022, 42(1): 56-67. doi: 10.1007/s11596-021-2414-2.

[5] 江桂萍. 茯苓酸对缺血再灌注肾损伤中铁死亡的干预作用及机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020. doi: 10.27674/d.cnki.gcyku.2020.001726.

[6] Pang Y, Zhu S, Pei H. Pachymic acid protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(4): 673-680. doi: 10.1007/s11011-020-00540-3.

[7] Luo Y, Jiang J, Cheng J, et al. Inhibitory effects of rhein on renal interstitial fibrosis via the SHH-Gli1 signal pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 4398265. doi: 10.1155/2022/4398265.

[8] Lang Z, Fan X, Lin H, et al. Silencing of SNHG6 alleviates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis by modulating miR-135a-5p/HIF1AN to activate Shh/Gli1 signalling pathway[J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(1): 22-31. doi: 10.1093/jpp/rgaa064.

[9] 彭 莉, 林晓峰, 王 胜, 等. Shh/Gli1信号通路在异氟醚后处理减轻大鼠脑缺血一再灌注损伤中的作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(4): 381-386. doi: 10.12089/jca.2020.04.015.

[10] 赵思宇, 邵 珣. 木犀草素通过减少心肌细胞凋亡和自噬减轻缺血再灌注大鼠心肌损伤[J]. 解剖学杂志, 2022, 45(6): 509-514. doi: 10.3969/j.issn.1001-1633.2022.06.004.

[11] Dai W, Amoedo ND, Perry J, et al. Effects of OP2113 on myocardial infarct size and no reflow in a rat myocardial ischemia/reperfusion model[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(2): 217-227. doi: 10.1007/s10557-020-07113-7.

[12] Ramirez-Carracedo R, Sanmartin M, Ten A, et al. Theranostic contribution of extracellular matrix metalloprotease inducer-paramagnetic nanoparticles against acute myocardial infarction in a pig model of coronary ischemia-reperfusion[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2022, 15(6): e013379. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013379.

[13] Xue HM, Sun WT, Chen HX, et al. Targeting IRE1α-JNK-c-Jun/AP-1-sEH signaling pathway improves myocardial and coronary endothelial function following global myocardial ischemia/reperfusion[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(9): 1460-1472. doi: 10.7150/ijms.74533.

[14] Yang T, Tian S, Wang Y, et al. Antitumor activity of pachymic acid in cervical cancer through inducing endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, and activating the AMPK pathway[J]. Environ Toxicol, 2022, 37(9): 2121-2132. doi: 10.1002/tox.23555.

[15] 刘 凤, 刘增长. 茯苓酸通过激活Nrf2/HO-1信号通路改善OX-LDL诱导的人脐静脉内皮细胞损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(2): 164-168. doi: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.02.007.

[16] Jiang GP, Liao YJ, Huang LL, et al. Effects and molecular mechanism of pachymic acid on ferroptosis in renal ischemia reperfusion injury[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 63. doi: 10.3892/mmr.2020.11704.

[17] Yue Y, Zhao J, Li X, et al. Involvement of Shh/Gli1 signaling in the permeability of blood-spinal cord barrier and locomotion recovery after spinal cord contusion[J]. Neurosci Lett, 2020, 728: 134947. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134947.

[18] 伊 忻, 国 伟, 徐新立, 等. SHH信号通路激活对急性心肌梗死大鼠缺血心肌血管再生的作用[J]. 心脏杂志, 2018, 30(3): 260-263. doi: 10.13191/j.chj.2018.0064.

[19] 余萍萍. Shh信号通路对白藜芦醇预处理在大鼠缺血/再灌注损伤后脑修复过程中的作用研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.

(编辑:龙小芬)