

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.14.002

蕨麻多酚对血管内皮细胞糖氧剥夺损伤的改善作用研究*

陈 晔¹, 刘 丹², 李灵芝^{1,3,Δ}, 张永亮^{3,4}, 李建宇¹, 金 鑫¹

(1. 武警后勤学院军事药学教研室, 天津 300309; 2. 武警北京总队医院药剂科, 北京 100000;

3. 天津市职业与环境危害防制重点实验室, 天津 300309; 4. 武警后勤学院职业教育中心, 天津 300309)

摘要:目的 探讨蕨麻多酚对人脐静脉血管内皮细胞糖氧剥夺损伤的改善作用。方法 在5% CO₂-95% N₂的三气培养箱中缺氧培养内皮细胞2 h,以建立内皮细胞糖氧剥夺损伤模型。试验分为正常对照组(A组,DMEM培养液)、模型组(B组,缺氧的D-Hank's溶液)、复方丹参滴丸组(C组,2.4 g/L)及蕨麻多酚高、中、低质量浓度组(D₁组,2.4 g/L;D₂组,1.2 g/L;D₃组,0.6 g/L)。采用苏木素-伊红(HE)染色观察细胞形态,四氮唑盐(MTT)法检测细胞活力,比色法检测乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和一氧化氮(NO)水平,采用放射免疫法测定内皮素-1(ET-1)水平,逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测内皮型一氧化氮合酶(eNOS) mRNA及ET-1 mRNA的表达水平。结果 A组细胞间连接密切,细胞间隙较小,胞浆饱满;B组细胞间隙略增大,胞浆红染变浅,细胞核固缩;与B组比较,D₁组及C组细胞形态接近正常。与A组比较,B组细胞活力和SOD活性显著减弱,LDH活性显著增强,NO含量显著减少,ET-1和MDA含量显著增加,SOD/MDA和eNOS mRNA表达水平显著降低,ET-1 mRNA表达水平显著升高(P<0.01);与B组比较,除C组eNOS mRNA表达水平和SOD活性,D₃组细胞活力、ET-1含量、eNOS mRNA和ET-1 mRNA表达水平无显著差异外,其他指标均显著改善(P<0.01或P<0.05)。结论 蕨麻多酚对内皮细胞糖氧剥夺损伤的改善作用明显,其机制可能与对抗细胞内氧化应激失衡和维持NO与ET-1间的动态平衡有关。

关键词:蕨麻多酚;人脐静脉血管内皮细胞;氧化应激;糖氧剥夺;一氧化氮;内皮素-1

中图分类号:R932;R285.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)14-0004-04

Effect of Polyphenols from *Potentilla Anserina* on Improving Human Umbilical Vein Endothelial Cell Injured by Glucose and Oxygen Deprivation

CHEN Ye¹, LIU Dan², LI Lingzhi^{1,3}, ZHANG Yongliang^{3,4}, LI Jianyu¹, JIN Xin¹

(1. Military Medicine Section, Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin, China 300309; 2. Department of Pharmacy, Beijing Armed Police Corps Hospital, Beijing, China 100000; 3. Tianjin Key Laboratory for Prevention and Control of Occupational and Environmental Hazard, Tianjin, China 300309; 4. Occupational Education Center, Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin, China 300309)

Abstract: Objective To investigate the effect of polyphenols from *Potentilla anserina* on improving human umbilical vein endothelial cell line injured by glucose and oxygen deprivation. **Methods** Endothelial cells were cultured in an incubator with 5% CO₂-95% N₂ under hypoxia for 2 h to establish the glucose and oxygen deprivation injury model of endothelial cells. The experiment was divided into the normal control group(group A, DMEM medium), model group(group B, hypoxic D-Hank's solution), Compound Danshen Dropping Pills group(group C, 2.4 g/L) and polyphenols from *Potentilla anserina* high, medium and low mass concentration groups(group D₁, 2.4 g/L; group D₂, 1.2 g/L; group D₃, 0.6 g/L). The cell morphology was observed by hematoxylin-eosin(HE) staining. The cell viability was measured by MTT assay. The levels of lactate dehydrogenase(LDH), malondialdehyde(MDA), superoxide dismutase(SOD) and nitric oxide(NO) were measured by colorimetry. The level of endothelin-1(ET-1) was measured by radioimmunoassay, and the expression levels of endothelial nitric oxide synthase(eNOS) mRNA and ET-1 mRNA were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR). **Results** The intercellular junction was close, the intercellular space was small and the cytoplasm was full in group A. The intercellular space was slightly enlarged, the cytoplasmic red staining was shallow and the nucleus was pyknosis in group B. Compared with group B, the cell morphology in group C and group D₁ was similar to that in normal cells. Compared with group A, the cell viability and SOD activity decreased significantly, LDH activity increased significantly, NO content decreased significantly, ET-1 and MDA content increased significantly, the SOD/MDA and expression level of eNOS mRNA decreased significantly, the expression level of ET-1 mRNA increased significantly in group B(P<0.01). Compared with group B, except for the expression level of eNOS mRNA and SOD activity in group C, the cell viability, ET-1 content, expression levels of eNOS mRNA and ET-1 mRNA in group D₃ were not significantly different, the other indicators were significantly improved(P<0.01 or P<0.05). **Conclusion** Polyphenols from *Potentilla anserina* have obvious effect on improving human umbilical vein endothelial cells injured by glucose and oxygen deprivation. Its

* 基金项目: 国家自然科学基金[81471823];天津市自然科学基金重点项目[12JCZDJC34700];天津市自然科学基金[18JCYBJC29000];武警后勤学院基础研究项目[WHJ201713]。

第一作者: 陈晔,女,硕士研究生,主要从事抗缺血药物研发工作,(电话)022-848776618(电子信箱)15822234659@163.com。

Δ通信作者: 李灵芝,女,教授,主要从事组织缺血缺氧损伤及防治工作,(电话)022-84876612(电子信箱)13682196000@163.com。

mechanism may be related to counteracting the imbalance of intracellular oxidative stress and maintaining the dynamic balance between NO and ET-1.

Key words: polyphenols from *Potentilla anserina*; human umbilical vein endothelial cells; oxidative stress; glucose and oxygen deprivation; nitric oxide; endothelin-1

高血压、动脉粥样硬化等心血管疾病的发生、发展与慢性氧化应激的增加密切相关^[1]。内皮细胞为接触血液的第一层细胞,需应对各种病理和生理挑战,如氧张力不足等^[2]。缺氧会引起细胞内活性氧富集,自由基代谢紊乱,使细胞内氧化还原反应失衡,最终导致细胞凋亡。因此,对抗低氧诱导的血管内皮细胞损伤对于心血管疾病的治疗具有重要意义。蕨麻是蔷薇科委陵菜属植物鹅绒委陵菜的干燥膨大块根,具有耐缺氧、抗应激、抗氧化、补血和保护心肌细胞等活性^[3]。其主要含有黄酮类、萜类、多酚类化合物^[4],其中咖啡酸、丁香酸、短叶苏木酚等多酚类化合物具有抗氧化、抗内毒素及保肝等药理作用^[5-8]。本研究中通过建立 EA.hy926 内皮细胞糖氧剥夺模型,探讨蕨麻多酚的抗缺氧损伤作用。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 细胞株、仪器与试剂

细胞株:人脐静脉血管内皮细胞(EA.hy926,北京医科大学肿瘤研究所)。

仪器:371型CO₂培养箱、3111型混合气体培养箱(美国 Thermo Fisher 公司);Cytation 5 型酶标仪(美国 Bio-Rad 公司);UV-1800 型紫外分光光度计(日本 Shimadzu 公司);MJ Research PTC-200 型聚合酶链反应仪(美国 MJ Research 公司);Eppendorf 22331 型核酸定量仪(德国 Eppendorf 公司);成像分析系统(Gel Pro 4.5 工作站);IX71 型光学显微镜(日本 Olympus 公司)。

试剂:蕨麻多酚由天津武警后勤学院军事药学教研室高原医学实验室自制;复方丹参滴丸(天津天士力制药有限公司,批号为 20151202,规格为每丸 27mg);乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和一氧化氮(NO)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20140320, 20140521, 20140602, 20161204);内皮素-1(ET-1)试剂盒(杭州联科生物技术股份有限公司);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);Trizol Reagen(美国 Invitrogen 公司);逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒(美国 Promega 公司);四氮唑盐(MTT,美国 Sigma 公司);胎牛血清(美国 MRC 公司);DMEM 培养液(北京索莱宝科技有限公司);D-Hank's 溶液(天津武警后勤学院军事药学教研室高原医学实验室配制)。

1.2 方法

内皮细胞培养:将 EA.hy926 内皮细胞接种于含 10% 胎牛血清的高糖 DMEM 培养基中,于 37℃ 及 5% CO₂ 条件下培养,待细胞生长密度达 80%~90% 时,消

化传代备用。

分组、给药及模型建立:取对数生长期细胞,用无血清的 DMEM 培养液培养 24 h 后分组,试验分为正常对照组(A组,DMEM 培养液),模型组(B组,缺氧的 D-Hank's 溶液),复方丹参滴丸组(C组,2.4 g/L + 缺氧的 D-Hank's 溶液),蕨麻多酚高、中、低质量浓度组(D₁组,2.4 g/L;D₂组,1.2 g/L;D₃组,0.6 g/L;分别加缺氧的 D-Hank's 溶液)。A 组细胞置 5% CO₂ 培养箱中培养,其余组细胞置 5% CO₂-95% N₂ 的三气培养箱中缺氧培养 2 h。

HE 染色:取出单层细胞爬片的盖玻片,行 HE 染色,用中性树脂胶封片,于 200 倍显微镜下观察拍照。

1.3 观察指标

细胞活力:采用 MTT 试验将细胞消化计数,以 5 × 10³ 个/孔的密度接种于细胞培养板。按 1.2 项下方法操作,避光加 20 μL MTT,置 5% CO₂ 培养箱中孵育 4 h。弃上清,每孔加 150 μL 二甲基亚砜(DMSO),振荡 10 min,使蓝紫色结晶充分溶解,采用紫外分光光度计测定吸光度(OD)值并计算细胞活力。细胞活力 = (OD_{用药组} - OD_{A组}) / (OD_{B组} - OD_{A组})。

LDH、NO 及 ET-1 水平:将细胞消化计数,以 8 × 10³ 个/孔的密度接种于细胞培养板。按 1.2 项下方法操作,取上清液,1 000 r/min 离心 5 min,收集上清液,采用分光光度法测定 LDH 和 NO 水平,采用放射免疫法测定 ET-1 水平。

SOD 及 MDA 水平:将细胞消化计数,以 8 × 10³ 个/孔的密度接种于细胞培养板。按 1.2 项下方法操作,用胰蛋白酶消化、离心、收集细胞。加 1 mL 磷酸盐缓冲液(PBS),超声破碎细胞。采用 BCA 法测定蛋白浓度,采用分光光度法测定 SOD 和 MDA 水平,并计算 SOD/MDA。

内皮型一氧化氮合酶(eNOS)及 ET-1 mRNA 表达水平:将内皮细胞接种于 6 孔板,待细胞长满后,按 1.2 项下方法操作,以 D-Hank's 溶液洗涤细胞,Trizol 法提取 RNA,鉴定 RNA 纯度和完整性后,反转录制备 cDNA,以 β-actin 引物为内参。eNOS 上游为 5'-GCACA GGAAATGTTACCTAC-3',下游为 5'-GTATCCAGGT CCATGCAGAC-3',扩增长度为 551 bp;ET-1 上游为 5'-TTCTCTCTGCTGTTTGTGG-3',下游为 5'-CAAT-GTGCTCGGTT GTG-3',扩增长度为 614 bp;β-actin 上游为 5'-GTGGGGCGCCCCAGGCACCA-3',下游为 5'-CTTCCTTAATGTCACGCACGATTTC-3',扩增长度为 547 bp。PCR 扩增反应条件为 94℃ 45 s, 62℃ 45 s, 72℃

30 s, 循环 28 次。扩增反应完成后, 以 1.5% 琼脂糖凝胶、PCR 产物 5 μ L, 加 6 \times loading buffer 2 μ L 混合上样, 50 V 电泳 60 min。利用图像分析系统分析各条带光密度值, 以 β -actin 表达量为对照, 计算各基因的相对表达量。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行单因素方差分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HE 染色

A 组细胞间连接密切, 细胞间隙较小, 胞浆饱满, 呈红染, 细胞核大, 呈蓝染。B 组细胞间隙略增大, 胞浆红染变浅, 细胞核固缩, 呈深蓝染。与 B 组比较, C 组及 D₁ 组细胞形态接近正常细胞形态。详见图 1。

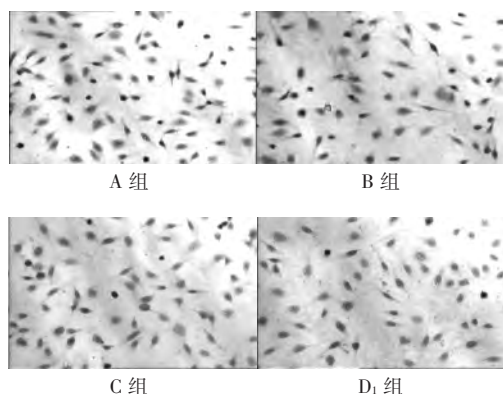


图 1 内皮细胞形态学(HE, $\times 200$)

2.2 细胞活力、LDH、NO 和 ET-1 水平

与 A 组比较, B 组细胞活力显著减弱, LDH 活性显著增强, NO 含量显著减少, ET-1 显著增加 (P<0.01)。与 B 组比较, C 组、D₁ 组、D₂ 组细胞活力均显著增强 (P<0.01), C 组、D₁ 组、D₂ 组、D₃ 组 LDH 活性均显著减弱, NO 含量显著增加, ET-1 含量显著减少 (P<0.01 或 P<0.05), 且 LDH 和 NO 变化呈量效依赖关系。详见表 1。

表 1 6 组内皮细胞活力与 LDH、NO、ET-1 水平比较 ($\bar{X} \pm s, n=6$)

| 组别 | 质量浓度 (g/L) | 细胞活力 | LDH (U/L) | NO (μ mol/L) | ET-1 (pg/mL) |
|------------------|------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| A 组 | | 0.50 \pm 0.04 | 140.3 \pm 31.12 | 35.45 \pm 0.55 | 49.66 \pm 7.50 |
| B 组 | | 0.18 \pm 0.02 [#] | 457.4 \pm 25.87 [#] | 16.15 \pm 0.64 [#] | 116.00 \pm 6.81 [#] |
| C 组 | 2.4 | 0.33 \pm 0.02 ^{**} | 253.6 \pm 37.60 ^{**} | 25.22 \pm 1.38 ^{**} | 95.21 \pm 5.53 [*] |
| D ₁ 组 | 2.4 | 0.40 \pm 0.04 ^{**} | 140.5 \pm 23.24 ^{**} | 26.89 \pm 0.49 ^{**} | 82.30 \pm 1.55 ^{**} |
| D ₂ 组 | 1.2 | 0.35 \pm 0.04 ^{**} | 259.8 \pm 23.05 ^{**} | 23.87 \pm 0.52 ^{**} | 90.00 \pm 7.54 ^{**} |
| D ₃ 组 | 0.6 | 0.221 \pm 0.02 | 288.4 \pm 17.60 ^{**} | 18.03 \pm 1.74 [*] | 104.64 \pm 6.66 |

注: 与 A 组比较, [#]P<0.01; 与 B 组比较, ^{**}P<0.01, ^{*}P<0.05。表 2 和图 2 同。

2.3 SOD 和 MDA 水平

与 A 组比较, B 组 SOD 活性显著减弱, MDA 含量显著增加, SOD/MDA 显著下降 (P<0.01); 与 B 组比较,

D₁ 组、D₂ 组、D₃ 组 SOD 活性显著增强 (P<0.01 或 P<0.05), C 组、D₁ 组、D₂ 组、D₃ 组 MDA 含量显著减少, SOD/MDA 显著升高 (P<0.01)。详见表 2。

表 2 6 组内皮细胞 SOD 及 MDA 水平比较 ($\bar{X} \pm s, n=6$)

| 组别 | 质量浓度 (g/L) | SOD (U/mg prot) | MDA (nmol/mg prot) | SOD/MDA |
|------------------|------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| A 组 | | 76.15 \pm 1.84 | 1.42 \pm 0.19 | 54.27 \pm 7.24 |
| B 组 | | 45.40 \pm 2.24 [#] | 3.91 \pm 0.31 [#] | 11.60 \pm 0.88 [#] |
| C 组 | 2.4 | 48.45 \pm 2.81 | 1.82 \pm 0.29 ^{**} | 27.20 \pm 4.65 ^{**} |
| D ₁ 组 | 2.4 | 70.60 \pm 3.17 ^{**} | 2.01 \pm 0.56 ^{**} | 37.20 \pm 9.45 ^{**} |
| D ₂ 组 | 1.2 | 50.33 \pm 5.08 [*] | 1.81 \pm 0.07 ^{**} | 27.80 \pm 2.52 ^{**} |
| D ₃ 组 | 0.6 | 49.98 \pm 4.82 [*] | 2.16 \pm 0.41 ^{**} | 23.83 \pm 4.89 [*] |

2.4 eNOS mRNA 和 ET-1 mRNA 表达水平

与 A 组比较, B 组 eNOS mRNA 表达水平显著降低, ET-1 mRNA 表达水平显著升高 (P<0.01); 与 B 组比较, D₁ 组和 D₂ 组 eNOS mRNA 表达水平均显著升高, C 组、D₁ 组、D₂ 组 ET-1 mRNA 表达水平均显著降低 (P<0.01)。详见图 2。

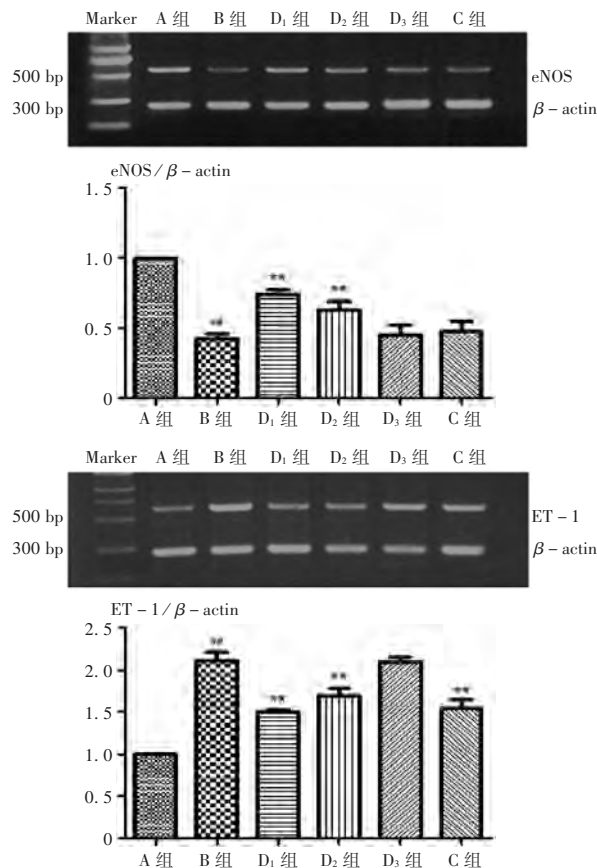


图 2 6 组内皮细胞中 eNOS mRNA 和 ET-1 mRNA 表达水平比较

3 讨论

本课题组前期已建立起人脐静脉血管内皮细胞 (EA.hy926) 糖氧剥夺模型, 在缺氧 2 h 后细胞活力显著降低, LDH 漏出量显著增加, 细胞存活率降至 28%^[9], 说明糖氧剥夺 2 h 已对内皮细胞造成严重损伤, 因此本

研究选定内皮细胞缺氧时间为2 h。复方丹参滴丸是广泛应用于治疗心脑血管疾病的中成药,通过减少过氧化物生成、增加NO合成、减少ET-1合成来发挥保护内皮细胞的作用^[10-11],故本研究选用其为阳性对照药物。试验结果显示,加入复方丹参滴丸有效成分后,与B组比较,细胞活力显著增强,NO合成显著增加,ET-1 mRNA表达水平及释放量均显著降低,与许晶兰等^[11]的研究结果一致。

正常生理条件下机体内自由基的产生和抗氧化酶对自由基的清除处于动态平衡状态。SOD是机体产生的抗氧化酶之一,能清除机体在正常生理状态下产生的氧自由基。SOD活性与反映机体的自由基清除能力呈正相关^[12]。临床还将MDA视为与SOD相互匹配的指标。作为脂质过氧化的产物,MDA可引起细胞肿胀,最终导致细胞膜破裂^[13]。因此,MDA含量不仅反映自由基引起细胞受损的程度,同时也反映细胞脂质过氧化的严重程度。SOD/MDA能较客观地反映机体清除自由基的速率和自由基引起脂质过氧化水平^[14]。LDH是一种糖酵解酶,是反映细胞膜完整性的敏感指标。本试验中,内皮细胞糖氧剥夺2 h后,B组细胞内SOD活性显著减弱,MDA含量显著增加,SOD/MDA显著降低,而LDH释放量显著增加,表明缺氧2 h已引起内皮细胞内氧化还原反应失衡,自由基堆积导致的细胞膜脂质过氧化损伤已引起细胞损伤;加入蕨麻多酚后细胞内SOD活性显著增强,MDA含量显著减少,SOD/MDA显著升高,同时LDH释放量显著减少,表明蕨麻多酚能对抗缺氧缺糖引起的内皮细胞氧化还原失衡,减轻自由基堆积诱导的内皮细胞过氧化损伤。

作为内源性舒张血管的活性物质,NO水平改变可导致动脉粥样硬化和心血管疾病。eNOS在正常内皮细胞中,eNOS能催化氧化L-精氨酸产生NO,以维持正常的心血管收缩功能,eNOS适当表达可维持血管壁功能,它反映了向周围组织器官供血的敏感程度和有效程度。缺氧下调了eNOS mRNA的表达,减少内皮细胞中NO生成,导致血管收缩和血栓形成^[15]。本研究中,B组细胞中eNOS mRNA表达水平显著降低,NO含量显著减少;蕨麻多酚干预后,模型细胞eNOS mRNA表达水平显著升高,NO含量显著增加,表明蕨麻多酚能上调缺氧状态下eNOS mRNA的表达水平,促进NO的合成与释放,从而发挥保护内皮细胞的作用。ET-1是长效强血管收缩物质,能调节血管收缩和血压,参与高血压和其他多种心血管疾病的发生。缺氧/缺血能激活低氧诱导因子HIF-1 α ,进而上调ET-1的表达,最终导致血管收缩,血液流速降低^[16]。本研究中,糖氧剥夺导致内皮细胞ET-1 mRNA表达水平显著升高,蕨麻多酚干预后细胞内ET-1 mRNA表达显著降低,表明蕨麻多

酚能抑制糖氧剥夺引起的ET-1升高。

综上所述,蕨麻多酚对内皮细胞糖氧剥夺损伤具有明显的保护作用,其机制可能与对抗细胞内氧化应激失衡和维持NO与ET-1间的动态平衡有关。

参考文献:

- [1] SETO SW, CHANG D, KO WM, et al. Sailuotong prevents hydrogen peroxide (H₂O₂) - induced injury in EA. hy926 cells[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1):95.
- [2] KOZIELA, JARMUSZKIEWICZ W. Hypoxia and aerobic metabolism adaptations of human endothelial cells[J]. Pflugers Arch, 2017, 469(5-6):815-827.
- [3] 刘志军,白瑶,郭丽霞,等. 蕨麻的化学成分及药理活性研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2015(9):3569-3574.
- [4] 刘意,成亮,延在昊,等. 鹅绒委陵菜化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(8):1251-1258.
- [5] 牛晓峰,贺浪冲,范特,等. 黄珠子草有效成分短叶苏木酚及8,9-单环氧短叶苏木酚对大鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(18):1529-1532.
- [6] 刘梅,夏鑫华,张志敏,等. 丹参素、原儿茶醛、咖啡酸和丹酚酸B体外抗氧化活性比较研究[J]. 中药材, 2009, 32(2):265-267.
- [7] 王峰,王京媛,李菲,等. 咖啡酸、阿魏酸和CA-1201拮抗ET-1的生物效应[J]. 中国病理生理杂志, 1999, 15(8):688-691.
- [8] 刘云海,方建国,贡雪破,等. 板蓝根中丁香酸的抗内毒素作用[J]. 中草药, 2003, 34(10):926-928.
- [9] 杨硕,张岭,龚海英,等. 蕨麻正丁醇部位下调缺氧内皮细胞HIF-1 α 及ET-1表达[J]. 天津中医药, 2015, 32(3):168-172.
- [10] 王东霞,王孝铭,许晶兰. 复方丹参滴丸对血管内皮细胞功能及形态保护作用的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(5):933-937.
- [11] 许晶兰,王孝铭,王东霞. 复方丹参滴丸对过氧化氢损伤的人脐静脉血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(5):929-932.
- [12] LI XD, SUN GF, ZHU WB, et al. Effects of high intensity exhaustive exercise on SOD, MDA, and NO levels in rats with knee osteoarthritis[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4):12367-12376.
- [13] JIA LQ, YANG GL, REN L, et al. Tanshinone II_A reduces apoptosis induced by hydrogen peroxide in the human endothelium-derived EA. hy926 cells[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 143(1):100-108.
- [14] 赵广高,苏全生,仇乃民,等. 高温环境下大鼠一次性有氧运动后血IL-2、SOD、MDA、SOD/MDA指标的变化研究[J]. 成都体育学院学报, 2011, 37(4):86-90.
- [15] WANG C, YING Y, MIAO L, et al. Safflor yellow B reduces hypoxia-mediated vasoconstriction by regulating endothelial microribonucleic acid/nitric oxide synthase signaling[J]. Oncotarget, 2017, 8(55):93551-93566.
- [16] YANG L, SHEN ZY, WANG RR, et al. Effects of heme oxygenase-1-modified bone marrow mesenchymal stem cells on microcirculation and energy metabolism following liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(19):3449-3467.

(收稿日期:2018-10-14)