

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.19.003

文章编号: 1005-8982 (2019) 19-0017-06

姜黄素后处理对缺血再灌注肾损伤大鼠 Notch2/Hes-1 通路的影响 *

邹海波, 孙晓峰

(沈阳医学院附属中心医院, 辽宁 沈阳 110024)

摘要: **目的** 探讨姜黄素后处理大鼠肢体缺血再灌注肾损伤对 Notch2/Hes-1 通路的影响。**方法** 选取成年雄性 SD 大鼠 80 只, 体重 280 ~ 320 g, 6 ~ 8 月龄, 采用随机数字表法, 将其分成 4 组 (各 20 例): 假手术组 (Sham 组)、缺血再灌注组 (I/R 组)、姜黄素后处理组 (I/R+Cur 组) 及抑制剂组 (I/R+DAPT 组)。采用夹闭双下肢股动脉 4 h 再灌注 4 h 复制肢体缺血再灌注肾损伤模型。在大鼠肢体缺血后 4 h, I/R+Cur 组经腹腔注射姜黄素 200 mg/kg; I/R+DAPT 组经腹腔注射 DAPT 0.5 μ mol。于再灌注 4 h 时经颈动脉取血, 待检血浆肌酐、尿素氮、丙二醛等指标。随后处死大鼠, 采用 HE 染色检测肾组织病理变化, 并对肾小管间质进行半定量评分; 应用 Western blotting 和 RT-PCR 分别测定 Notch2 受体蛋白和靶分子 Hes-1 mRNA 的表达; 通过 ELISA 测定肾组织 TNF- α 及 IL-1 β 的表达。**结果** 与 Sham 组比较, I/R 组可见肾小管出现小管明显扩张, 管腔内可见管型, 刷状缘消失、肾间质炎症细胞浸润等病变, 肾小管间质半定量评分升高 ($P < 0.05$); 组织中 Notch2、Hes-1 mRNA、TNF- α 和 IL-1 β 的表达升高 ($P < 0.05$); 与 I/R 组比较, I/R+Cur 组肾间质炎症细胞浸润减少, 视野内未见肾小管扩张, 偶可见少量管型等病理改变, 肾小管间质半定量评分下降 ($P < 0.05$); 组织中 Notch2、Hes-1 mRNA、TNF- α 和 IL-1 β 的表达升高 ($P < 0.05$); I/R+DAPT 组各指标与 I/R+Cur 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 姜黄素后处理可减轻大鼠肢体缺血再灌注时肾损伤, 其作用机制可能与下调 Notch2/Hes-1 信号通路有关。

关键词: 再灌注损伤; 姜黄素; Notch2/Hes-1 通路; 肢体; 肾

中图分类号: R641

文献标识码: A

Effects of curcumin-postconditioning on Notch2/Hes-1 pathway of renal injury induced by limb ischemia-reperfusion in rats*

Hai-bo Zou, Xiao-feng Sun

(Central Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110024, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of curcumin-postconditioning on Notch 2/Hes-1 pathway of renal injury induced by limb ischemia-reperfusion in rats. **Methods** Eighty adult male Sprague-Dawley rats, aged 6 to 8 months, weighing 280 to 300 g, were randomly divided into 4 group ($n = 20$) by using a random number table: sham group (group Sham); ischemia-reperfusion group (group I/R); curcumin-postconditioning group (group I/R+Cur) and Inhibitor group (group I/R+DAPT). Limb ischemia was induced by occlusion of bilateral femoral arteries for 4 h followed by reperfusion for 4 h in group I/R, group I/R+Cur and group I/R+DAPT. 4 h after ischemia, curcumin 200 mg/kg and DAPT 0.5 μ mol was respectively injected by intraperitoneal pathway into group I/R+Cur and group I/R+DAPT, and the equal volume of normal saline was given in the other groups. Arteries blood samples

收稿日期: 2019-04-21

* 基金项目: 辽宁省教育厅一般项目 (No: L2015540); 沈阳医学院青年基金项目 (No: 20162029)

[通信作者] 孙晓峰, E-mail: sunxiaofeng1974@163.com; Tel: 18002479311

were taken 4 h after reperfusion for examining biochemical indexes such as creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN) and malonic dialdehyde (MDA) in plasma. Then the rats were sacrificed, and the kidneys were examined by HE staining to detect pathological changes and semi-quantitative score of renal tubulointerstitia (SSRT); the expression of Notch2 and Hes-1 mRNA were determined by western-blotting and RT-PCR in renal tissue; TNF- α and IL-1 β were determined by ELISA in renal tissue. **Results** Compared with group Sham, HE staining showed obvious dilatation of renal tubules, tubular pattern, disappearance of brush border and infiltration of inflammatory cells in renal interstitium in group I/R ($P < 0.05$) and SSRT increased; the expression of Notch2 protein, Hes-1-mRNA and the levels of TNF- α and IL-1 β increased ($P < 0.05$). Compared with the group I/R, the infiltration of renal interstitial inflammatory cells in the I/R+Cur group decreased, the dilatation of renal tubules was not found in the field of vision, only a small amount of tube type could be seen and SSRT decreased; the expression of Notch2 protein, Hes-1 mRNA and the content of TNF- α and IL-1 β were also decreased ($P < 0.05$). There is no statistical difference in indexes of the I/R+DAPT and the I/R+Cur group ($P > 0.05$). **Conclusions** Curcumin post-treatment can reduce the renal injury induced by limb ischemia and reperfusion in the rats and its mechanism may be related to the downregulation of Notch2/Hes-1 signaling pathway.

Keyword: reperfusion injury; curcumin; Notch2/Hes-1 pathway; extremities; kidney

肢体缺血再灌注损伤 (limb ischemia-reperfusion injury, LIRI) 并非局限于肢体, 还可以对远隔脏器造成损伤, 特别是血运丰富的肾脏, 严重的 LIRI 甚至可以诱发急性肾功能不全^[1-2]。姜黄素 (Curcumine, Cur) 是从姜科姜黄属植物姜黄根茎中提取的一种酚性色素, 是植物姜黄的主要活性成分之一, 具有很强的抗炎及抗氧化作用, 其对心、脑、肾及肠等脏器损伤有保护作用^[3]; 研究表明, LIRI 是由多种信号通路和因子参与的复杂过程^[4]。Notch 信号通路广泛存在于脊椎动物和非脊椎动物, 在进化上高度保守, 人和大鼠都具有 4 种 Notch 受体^[5]。文献已经证明, 姜黄素预处理可减轻大鼠肾缺血再灌注损伤^[6], 但是有关姜黄素后处理是否对肢体缺血再灌注肾损伤有保护作用, 目前研究甚少。此次实验性研究旨在进一步探讨姜黄素后处理对大鼠肢体缺血再灌注肾损伤时 Notch2/Hes-1 通路的影响。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

选成年雄性 SD 大鼠 80 只 (由中国医科大学实验中心提供), 体重 280 ~ 320 g, 6 ~ 8 月龄, 姜黄素 (批号: 86M1611V, 美国 Sigma 公司), γ -分泌酶抑制剂 (DAPT) (美国 Santa Cruz 公司), 碱性磷酸酶标记二抗 (美国 Santa Cruz 公司)。Trizol 裂解液 (美国 Invitrogen 公司), Hes-1-mRNA 引物 [宝生物工程 (大连) 有限公司], 兔抗大鼠 Notch2 受体多克隆抗体、兔抗大鼠 β -actin 多克隆抗体 (美国 Abcam 公司)。

1.2 仪器与设备

ES-1000 SPM 超声血流仪 (日本 Hayashi Denki 公司), DYY-6B 型电泳仪 (北京六一仪表厂), PCR 扩增仪 (德国 Biometra 公司), BX-41 型显微镜 (日本 Olympus 公司), Scion Image 图像分析系统 (美国 Apple 公司)。

1.3 方法

1.3.1 动物分组与模型复制 采用随机数字表法将 80 只 SD 大鼠分为 4 组 ($n=20$): 假手术组 (Sham 组)、缺血再灌注组 (I/R 组)、姜黄素后处理组 (I/R+Cur)、抑制剂组 (I/R+DAPT 组)。采用参考文献 [7-8] 复制大鼠肢体缺血再灌注肾损伤模型。动物饲养于温度湿度可以调控的宽敞空间内, 室温控制在 (23 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 湿度控制于 50% ~ 60%, 12 h 昼/夜交替照明, 自由饮水, 模型复制前 12 h 禁食。腹腔注射 3% 戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉, 右颈外静脉置管建立静脉通路。于大鼠双后肢股三角区切开皮肤, 分离股动脉和股静脉。采用无创微动脉夹于近腹股沟韧带处夹闭股动脉, 使双后肢缺血 4 h, 随后松开无创微动脉夹, 再灌注 4 h。应用 ES-1000 SPM 超声血流仪监测血流, 以未监测到血流为缺血标志, 监测到血流为再灌注成功标准。实验过程中静脉输注生理盐水 1.5 ml/(kg·h)。Sham 组仅分离股动脉和股静脉, 不夹闭; I/R 组复制肢体缺血再灌注模型; I/R+Cur 组于缺血后 4 h 即刻腹腔注射姜黄素 200 mg/kg (溶于 2 ml 生理盐水中), 再灌注 4 h; I/R+DAPT 组于缺血后 4 h 即刻腹腔注射 DAPT 0.5 μmol (溶于 2 ml 生理盐水), 再灌注 4 h; Sham 组

和 I/R 组以等量生理盐水替代。

1.3.2 生化指标检测 于再灌注 4 h 时颈动脉取血 3 ml, 检测肌酐 (Creatinine, Cr) (酶法检测)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) (二乙酰-脲-硫氨酸法检测)、丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) (紫外分光光度法), 随后放血处死大鼠。

1.3.3 肾组织 HE 染色 处死大鼠后迅速开腹, 取右肾中部组织置 10% 中性甲醛中固定, 常规石蜡包埋, HE 染色, 使用 BX-41 型光学显微镜观察右肾组织病理学改变, 同时采用肾小管间质半定量评分法对肾炎细胞浸润、肾间质水肿、肾小管损伤分别进行半定量分析^[8]: 炎症细胞浸润数量 $\leq 25\%$ 为 1 分, $> 25\% \leq 49\%$ 为 2 分, $> 49\% \leq 75\%$ 为 3 分, $> 75\%$ 为 4 分; 肾间质水肿轻度为 1 分, 重度为 2 分; 肾小管损伤仅有上皮细胞空泡颗粒变性为 1 分, 伴刷状缘脱落为 2 分, 伴坏死为 3 分。肾小管间质半定量评分为上述各评分之和。

1.3.4 Western blotting 检测肾组织 Notch2 受体蛋白表达 取右肾上极组织 $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$, 用 4°C 生理盐水冲去残血, 滤纸吸干水分, 制备 10% 组织匀浆, 离心提取总蛋白, 应用 DYY-6B 型电泳仪进行蛋白测定。经 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离、转膜、封闭后, 分别加入兔抗大鼠 Notch2 受体蛋白多克隆抗体、兔抗大鼠 β -actin 多克隆抗体, 4°C 孵育过夜; 加入碱性磷酸酶标记二抗, 室温孵育 2 h, 酶法显色, 扫描。采用 Scion Image 图像分析系统分析, 目的产物与 β -actin 灰度值的比值反映 Notch2 受体蛋白表达水平。

1.3.5 逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测靶分子 Hes-1 mRNA 的表达 取右肾下极 $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$ 制备 10% 肾组织匀浆, Trizol 法抽提总 RNA, 逆转录合成 cDNA, 然后应用 PCR 扩增仪进行扩增, 引物序列如下: Hes-1 mRNA (163 bp) 正向 5'-TGGAATGACAGTGAAGCACCTC-3', 反向 5'-TCG TTCATGCACTCGCTGAAG-3'; β -actin (215 bp) 正向 5'-TGGCACCCAGCACAATGA-3', 反向 5'-CTAAGTCA TAGTCCGCCTAGAAGCA-3'。Hes-1 mRNA 反应条件: 94°C 预变性 2 min; 95°C 变性 45 s, 57°C 退火 45 s, 72°C 延伸 60 s, 共 35 个循环; 72°C 延伸 5 min。 β -actin 反应条件: 94°C 预变性 2 min; 94°C 变性 40 s, 58°C 退火 40 s, 72°C 延伸 60 s, 30 个循环; 72°C 延伸 5 min。扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳, 溴乙锭染色, 凝胶成像仪成像。采用 Scion Image 图像分析系统分析, 目的产物与 β -actin 灰度值的比值反映靶分子 Hes-1

mRNA 表达水平。

1.3.6 ELISA 检测 TNF- α 和 IL-1 β 的表达 于左肾上极和左肾下极各取肾组织 $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$, 制备 10% 肾组织匀浆, 分别测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-1 (IL-1 β), 每组取 5 孔, 将 TNF- α 标准品按倍比梯度稀释, 然后分别加入检测孔 ($100 \mu\text{l}$ /孔)。收集上清液, 依次加入待测孔 ($100 \mu\text{l}$ /孔), 封板, 37°C 温箱避光孵育 2 h。洗涤, 加入生物素化抗体工作液 $100 \mu\text{l}$ /孔, 封板, 室温孵育 1 h。洗涤。加入 HRP 工作液 $100 \mu\text{l}$ /孔, 室温孵育 20 min。洗涤, 加入显色剂 $100 \mu\text{l}$ /孔, 避光孵育 20 min。加入终止液 $50 \mu\text{l}$ /孔, 轻轻摇匀后置于酶标仪上测 450 nm 处光密度 (optical density, OD) 值作为测量值。计算与空白孔 OD 值, 并取平均值作为测量值, 采用 Curve Expert 软件做出标准曲线, 并输入相应的 OD 值计算 TNF- α 浓度; 同理, 检测 IL-1 β 。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件, 正态分布、方差齐计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组生化指标及肾小管间质半定量评分

各组肾小管间质半定量评分、Cr、BUN 和 MDA 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 Sham 组比较, I/R 组 Cr、BUN 和 MDA 均升高, 肾小管间质半定量评分增高 ($P < 0.05$); 与 I/R 组比较, I/R+Cur 组 Cr、BUN 和 MDA 降低, 肾小管间质半定量损伤评分降低 ($P < 0.05$); 与 I/R+Cur 组比较, I/R+DAPT 组各指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 肾组织 HE 染色结果

与 Sham 组比较, I/R 组可见满视野炎症细胞浸润, 肾小管周围有大量颗粒状物质沉积, 肾小管扩张明显, 偶可见散在的肾小管管型和萎缩肾小球; 与 I/R 组比较, I/R+Cur 组肾间质有少量炎症细胞浸润, 沉积现象减少, 但仍可见少量肾小管管型; I/R+DAPT 组镜下所见与 I/R+Cur 组相同。见图 1。

2.3 肾组织 Notch2 受体蛋白表达

Notch2 受体蛋白在 Sham 组 (0.07 ± 0.02)、I/R 组 (0.93 ± 0.05)、I/R+Cur 组 (0.57 ± 0.04) 及 I/R+DAPT 组 (0.61 ± 0.05) 中表达比较, 差异有统计学意义 ($F =$

表 1 各组肾小管间质半定量评分、血浆中 Cr、BUN 和 MDA 水平的比较 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

组别	半定量评分	Cr/ ($\mu\text{mol/L}$)	BUN/ (mmol/L)	MDA/ (nmol/mg)
Sham 组	3 ± 1	63.71 ± 7.13	9.31 ± 1.10	5.11 ± 0.61
I/R 组	7 ± 2 ^①	69.01 ± 6.69 ^①	17.42 ± 2.91 ^①	12.01 ± 2.11 ^①
I/R+Cur 组	4 ± 2 ^②	66.89 ± 5.87 ^②	11.17 ± 1.99 ^②	8.92 ± 2.09 ^②
I/R+DAPT 组	5 ± 1 ^③	65.17 ± 7.11 ^③	12.35 ± 1.76 ^③	7.98 ± 1.93 ^③
F 值	3.341	4.901	5.033	6.313
P 值	0.000	0.001	0.000	0.013

注：①与 Sham 组比较, P < 0.05；②与 I/R 组比较, P < 0.05；③与 I/R+Cur 组比较, P > 0.05。

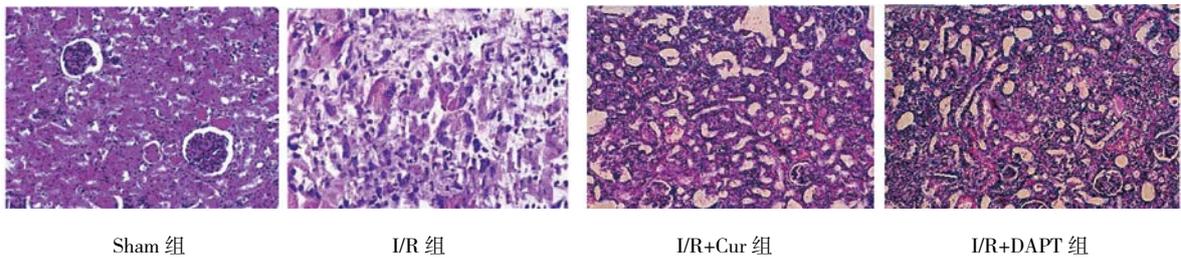
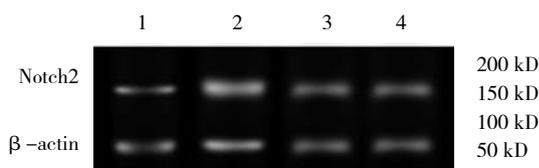


图 1 各组肾组织光镜下形态结构 (HE × 200)

4.173, P = 0.000)。与 Sham 组比较, I/R 组 Notch2 受体蛋白表达升高 (P < 0.05)；与 I/R 组比较, I/R+Cur 组 Notch2 受体蛋白表达下降 (P < 0.05)；与 I/R+Cur 组比较, I/R+DAPT 组 Notch2 受体蛋白表达差异无统计学意义 (P > 0.05)。见图 2。

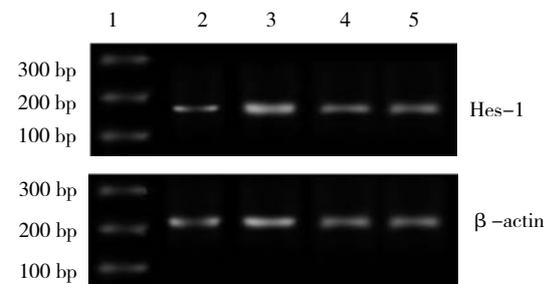
2.4 靶分子 Hes-1 mRNA 的表达

Hes-1 mRNA 在 Sham 组 (0.21 ± 0.06)、I/R 组 (0.91 ± 0.03)、I/R+Cur 组 (0.66 ± 0.07) 及 I/R+DAPT



1: Sham 组; 2: I/R 组; 3: I/R+Cur 组; 4: I/R+DAPT 组。

图 2 各组肾组织 Notch2 受体蛋白表达



1: Marker; 2: Sham 组; 3: I/R 组; 4: I/R+Cur 组; 5: I/R+DAPT 组。

图 3 各组肾组织 Hes-1 mRNA 表达

组 (0.69 ± 0.08) 中的表达比较, 差异有统计学意义 (F = 3.279, P = 0.011)。与 Sham 组比较, I/R 组 Hes-1 mRNA 表达升高 (P < 0.05)；与 I/R 组比较, I/R+Cur 组 Hes-1 mRNA 表达下降 (P < 0.05)；与 I/R+Cur 组比较, I/R+DAPT 组 Hes-1 mRNA 的表达差异无统计学意义 (P > 0.05)。见图 3。

2.5 TNF-α 和 IL-1β 的表达

各组 TNF-α 和 IL-1β 表达比较, 差异有统计学意义 (P 0.05)。与 Sham 组比较, I/R 组 TNF-α 和 IL-1β 表达升高 (P < 0.05)；与 I/R 组比较, I/R+Cur 组 TNF-α 和 IL-1β 表达降低 (P < 0.05)；与 I/R+Cur 组比较, I/R+DAPT 组 TNF-α 和 IL-1β 表达差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 2。

表 2 各组肾组织 TNF-α 和 IL-1β 表达水平的比较 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

组别	TNF-α / (mg/ml)	IL-1β / ($\mu\text{g/L}$)
Sham 组	1.37 ± 0.51	0.31 ± 0.07
I/R 组	3.71 ± 0.65 ^①	1.15 ± 0.12 ^①
I/R+Cur 组	2.42 ± 0.59 ^②	0.68 ± 0.03 ^②
I/R+DAPT 组	2.89 ± 0.41 ^③	0.59 ± 0.11 ^③
F 值	4.692	5.327
P 值	0.000	0.001

注：①与 Sham 组比较, P < 0.05；②与 I/R 组比较, P < 0.05；③与 I/R+Cur 组比较, P > 0.05。

3 讨论

有研究证明, 姜黄素具有抗氧化应激、抑制炎症细胞因子释放、抗细胞凋亡等广泛的药理活性^[9-10]。其中, 姜黄素抗炎和抗氧化作用已引起国内外学者的广泛认同。

目前较为公认, 缺血再灌注损伤主要影响因素是氧自由基及其引发的细胞膜脂质过氧化反应^[11]。脂质过氧化还可以继发激活 Kupffer 细胞, 释放大量的氧自由基, 被公认为是缺血再灌注损伤早期最主要的损伤因素^[12]。生理正常状态下, 大鼠肾脏组织中自由基的产生和消除速率处于动态平衡状态, 但在肢体发生缺血再灌注肾损伤时, 机体通过儿茶酚胺的自身氧化途径、中性粒细胞呼吸爆发、吞噬细胞系统产生大量的氧自由基。氧自由基是肾脏缺血再灌注损伤过程中最重要的有害物质^[13]。大量氧自由基的生成, 可激活核因子- κ B, 使炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 等大量释放。

MDA 是机体细胞膜中的不饱和脂肪酸受到氧自由基攻击后所产生的毒性过氧化物的代谢终产物。由于所产生的过氧化物性质极不稳定, 极难测得其具体含量, 但其最终代谢产物 MDA 的性质却十分稳定, 所以检测 MDA 的含量即可以间接地反应肾脏组织的过氧化程度^[14]。

在实验研究中可见, 大鼠肢体缺血再灌注发生后, 镜下可见肾小管出现小管明显扩张, 管腔内可见管型, 刷状缘消失、肾间质炎症细胞浸润等病理表现; 同时 Notch2 受体蛋白和靶分子 Hes-1 mRNA 表达升高; 炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 大量释放。证实 Notch2/Hes-1 信号通路很可能参与大鼠肢体缺血再灌注所造成的肾脏损伤。TNF- α 和 IL-1 β 是启动炎症反应的主要细胞因子^[15-16]。上述实验结果表明, 大鼠肢体缺血再灌注激活了肾组织 Notch2/Hes-1 信号通路, 上调 Notch2 受体蛋白表达, 在相关酶的作用下产生胞内结构域 (NICD), NICD 继而进入细胞核与靶分子 Hes-1 集合形成 NICD-Hes-1 下游炎症控制基因激活复合物, 促使炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 大量释放, 最后导致肾损伤; 但 I/R+Cur 组镜下可见肾间质内炎症细胞浸润明显减少, 仅偶可见管腔内管型出现; 并且 Notch2 受体蛋白和靶分子 Hes-1 mRNA 表达均下降; TNF- α 和 IL-1 β 释放远远低于 I/R 组。实验结果证实, 姜黄素后处理很可能锚定于上游 Notch2 受体蛋白作为其作用靶点, 抑制 Notch2 受体蛋白的胞内

端裂解产生胞内段 NICD, 继而间接地抑制 NICD 进入细胞核, 下调下游 Hes-1 mRNA 转录基因的表达, 从而抑制下游炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 的释放, 最终实现下调 Notch2/Hes-1 信号通路, 对肾脏产生保护性作用。

综上所述, 姜黄素后处理可减轻大鼠缺血再灌注肾损伤, 其作用机制可能与下调 Notch2/Hes-1 信号通路有关。

参 考 文 献:

- [1] KARAHAN M A, YALCIN S, AYDOGAN H, et al. Curcumin and dexmedetomidine prevents oxidative stress and renal injury in hind limb ischemia/reperfusion injury in a rat model[J]. Ren Fail, 2016, 38(5): 693-698.
- [2] SHIH J M, SHIH Y M, HOU Y C, et al. Effects of fish oil-based lipid emulsion on inflammation and kidney injury in mice subjected to unilateral hind limb ischemia/reperfusion[J]. Cytokine, 2018, 111(13): 49-57.
- [3] 孙晓峰, 王俊科, 赵宏. 姜黄素预处理对大鼠肢体缺血再灌注肺损伤时脂质过氧化反应的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 21(32): 3975-3983.
- [4] TAKHTFOOLAD M A, ASGHARI A, TAKHTFOOLADI H A, et al. The protective role of curcumin on testicular tissue after hindlimb ischemia reperfusion in rats[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(10): 1605-1610.
- [5] 黄仁发, 赖虹伊, 梁群卿, 等. Notch2/hes-1 信号通路活化参与调控肾缺血再灌注诱导炎症因子表达的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(17): 5-11.
- [6] 王光新, 李朝芝, 夏媛瑜, 等. 大鼠肾脏缺血再灌注后 IL-6 变化及姜黄素预处理的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 34(7): 35-41.
- [7] 赵利军, 李开济, 吴静, 等. 缺血后处理对大鼠肢体缺血再灌注后肾细胞凋亡的抑制作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(4): 725-728.
- [8] MEN X, HAN S, GAN J, et al. Taurine protects against lung damage following limb ischemia reperfusion in the rat by attenuating endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J]. Acta Orthop, 2016, 81(2): 263-267.
- [9] LIU Y, CHEN L, SHEN Y, et al. Curcumin ameliorates ischemia-induced limb injury through immunomodulation[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 2035-2042.
- [10] 张华, 吴丛月, 王波, 等. 止血带诱发肢体缺血再灌注损伤不同指标的临床观察[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(2): 145-147.
- [11] 邹海波, 杨竹, 孙晓峰, 等. 二氧化碳气腹致大鼠肾脏缺血再灌注损伤及异丙酚诱导核因子 E2 相关因子表达的保护作用[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(1): 33-36.
- [12] 王建辉, 张伟, 刘燕, 等. 小鼠肢体缺血再灌注后肾组织 AT1 和 Mas 受体蛋白差异性表达与肾损伤的关系[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(3): 184-188.

- [13] 徐晓嫦, 朱晔, 张慧涛, 等. Notch 通路在大鼠肾脏缺血再灌注损伤 TLR4 介导的炎症反应中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(3): 485-491.
- [14] 邹海波, 杨竹, 王颖, 等. 二氧化碳气腹对大鼠肝脏造成的缺血再灌注损伤及异丙酚促进 HO-1 表达的保护作用 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(3): 283-287.
- [15] 王娟娟, 刘斌, 曹波, 等. 姜黄素衍生物对脂多糖诱导急性肺损伤的防护作用研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(14): 1-7.
- [16] KUMAR K, RAI A K. Proniosomal formulation of curcumin having anti-inflammatory and anti-arthritis activity in different experimental animal models [J]. Pharmazie, 2012, 67(10): 852-857.

(王荣兵 编辑)