

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.24.006

文章编号: 1005-8982(2016)24-0028-05

临床论著

氧化应激相关酶及信号通路蛋白表达 对动静脉内瘘患者血栓形成的影响

姚律¹, 郝丽¹, 郭长策², 丁士新²

(1.安徽医科大学第二附属医院 肾内科,安徽 合肥 230601;2.海军安庆医院 肾内科,安徽 安庆 246003)

摘要:目的 探讨氧化应激相关酶及信号通路蛋白表达对动静脉内瘘(AVF)患者血栓形成的影响。方法 该院血液中心于2014年1月-2016年1月收治120例行AVF手术或AVF修补术的肾脏疾病患者依据AVF术后是否有血栓形成分为两组:A组71例(AVF术后有血栓形成),B组49例(AVF术后无血栓形成),比较两组患者氧化应激酶及信号通路蛋白水平。结果 A组血浆甲状旁腺激素、半胱氨酸水平高于B组($P=0.000$ 和 0.000),血红蛋白、C反应蛋白水平低于B组,差异有统计学意义($P=0.000$ 和 0.000);A组患者血管组织中超氧化物歧化酶-1(SOD-1)、超氧化物歧化酶-2(SOD-2)、血红素氧化酶-1(HO-1)、Ras相关C3肉毒素酶解-2(Rac-2)和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX-4)水平高于B组,差异有统计学意义($P=0.000$ 、 0.000 、 0.000 、 0.000 和 0.000);A组患者血管组织中NADPH氧化酶亚单位P-22、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)、叉头框蛋白01(P-Fox01)和叉头框蛋白03a(P-Fox03a)水平高于B组,差异有统计学意义($P=0.000$ 、 0.000 、 0.000 和 0.000);内瘘患者血栓形成与血管组织中SOD-1、SOD-2、HO-1、Rac-2、NOX-4、P-22、PI3K、P-Fox01和P-Fox03a水平呈正相关($P=0.040$ 、 0.010 、 0.041 、 0.022 、 0.030 、 0.021 、 0.031 、 0.020 和 0.021)。结论 氧化应激反应通过PI3K/Fox0信号通路传导表达相关酶及蛋白,引发血管内皮损伤,导致动静脉内瘘吻合处狭窄及血栓形成,临床可通过干预动静脉内瘘患者体内应激反应及相关信号通路蛋白表达预防或治疗动静脉内瘘血栓的形成。

关键词: 氧化应激;信号通路蛋白;动静脉内瘘;血栓

中图分类号: R543

文献标识码: A

Influence of oxidative stress-related enzymes and signal pathway protein expression on thrombosis in patients with arteriovenous fistula

Lv Yao¹, Li Hao¹, Chang-ce Guo², Shi-xin Ding²

(1. Department of internal medicine, the Second Affiliated Hospital of Medical University of Anhui, Hefei, Anhui 230601, China; 2. Department of internal medicine, Anqing Navy Hospital, Anqing, Anhui 246003, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of oxidative stress-related enzymes and signal pathway protein expression on arteriovenous fistula (AVF) in patients with thrombosis. **Methods** From January 2014 to January 2016, 120 patients treated with routine arteriovenous fistula (AVF) or AVF repair surgery were divided into two groups according whether AVF thrombosis occurred after surgery: A group of 71 cases (AVF thrombosis after surgery), group B had 49 cases (AVF postoperative thrombosis). Levels of blood biochemical marker, oxidative stress-related enzymes (SOD-1, SOD-2, HO-1, Rac-2 and NOX-4) and related signaling pathway proteins (P-22, PI3K, P-Fox01 and P-Fox03a) were compared. **Results** Levels of plasma parathyroid hormone, homocysteine in group A were significantly higher than group B ($P = 0.000, 0.000$), and hemoglobin, C-reactive protein levels were significantly

收稿日期:2016-05-17

[通信作者] 郝丽.E-mail:haoliqilin@163.com

lower than group B, the differences were significant ($P = 0.000, 0.000$). Levels of SOD-1, SOD-2, HO-1, Rac-2 and NOX-4 in group A were significantly higher than group B, the differences were statistically significant ($P = 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000$). Levels of P-22, P13K, P-FoxO1 and P-FoxO3a in vastular tissue of group A were higher than group B, the differences were significant ($P = 0.000, 0.000, 0.000, 0.000$). Fistula thrombosis in patients with vascular tissue were significantly correlated with SOD-1, SOD-2, HO-1, Rac-2, NOX-4, P-22, P13K, P-FoxO1 and P-FoxO3a levels ($P = 0.040, 0.010, 0.041, 0.022, 0.030, 0.021, 0.031, 0.020, 0.021$). **Conclusions** The oxidative stress expresses protein associated enzymes by P13K/FoxO signal transduction pathway, causes endothelial damage, leads to stenosis of arteriovenous fistula and anastomosis thrombosis. Clinical intervention by the stress response can move fistula patients intravenously and in vivo signaling pathway associated protein expression in the formation of prevention or treatment of arteriovenous fistula thrombosis.

Keywords: oxidative stress; signal pathway protein; arteriovenous fistula; thrombus

自体动静脉内瘘(arteriovenous fistula, AVF)具有创伤小、使用时间长、对心功能影响小、感染率低、安全性好等优点,已成为慢性肾衰竭患者维持性血液透析建立血管通路的主要方式^[1]。然而,受多种因素影响,内瘘使用期间常发生阻塞,阻塞率高达 30%~40%^[2],对患者生命产生严重威胁。研究表明,血栓是导致 AVF 障碍的主要原因之一^[3]。尽管 AVF 血栓发生率较高,但其使用寿命长、费用低,因而在临床中仍广泛使用。因此,研究 AVF 血栓形成并进行防治具有重要意义。据报道^[4],氧化应激与血管内膜损伤及血管炎症相关,在介导动脉粥样硬化和血栓形成起始和进展中具有积极作用,而 AVF 患者长期处于高氧化应激水平,但这种长期的持续高氧化应激水平是否对 AVF 患者血栓形成产生影响,目前文献报道较少。本研究比较 AVF 有和无血栓生成患者氧化应激相关酶及信号通路蛋白表达水平,分析 AVF 血栓

生成与氧化应激的相关性,旨在探讨氧化应激在 AVF 患者血栓形成中的作用及机制,为临床预防和治疗 AVF 患者血栓形成提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月 -2016 年 1 月于安徽医科大学第二附属医院血液中心收治的 120 例行 AVF 手术或 AVF 修补术的肾脏疾病患者。男性 76 例,女性 44 例;年龄 30 ~ 75 岁;病程 3 个月 ~ 60 个月;透析时间 0.12 ~ 192 个月;内瘘使用时间 0.23 ~ 187 个月。依据患者 AVF 术后是否形成血栓将患者分为两组:A 组 71 例,内瘘成形术后有血栓形成;B 组 49 例,内瘘成形术后无血栓形成。两组患者基线资料(见表 1)差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。患者及其家属签署知情同意书,并获得本院伦理委员会批准。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	男/女/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	原发病型/例			ALB/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	CHO/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-c/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	P/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Ca/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	胱抑素-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
			慢性 肾炎	糖尿病 肾病	高血压 肾病							
A 组($n=71$)	45/26	53.1 ± 5.6	36	16	19	37.8 ± 4.0	4.3 ± 2.0	1.7 ± 0.9	1.0 ± 0.5	1.6 ± 0.4	2.4 ± 1.0	6.7 ± 1.5
B 组($n=49$)	31/18	52.3 ± 5.1	25	11	13	36.9 ± 5.1	4.8 ± 2.5	1.9 ± 1.5	1.1 ± 0.4	1.5 ± 0.7	2.1 ± 0.9	6.3 ± 1.4
t/χ^2 值	0.000	0.797	0.000			1.082	1.214	0.835	1.166	0.903	1.682	1.475
P 值	0.990	0.427	0.999			0.282	0.227	0.406	0.246	0.369	0.095	0.143

纳入标准:①纳入符合《慢性肾脏病及透析的临床实践指南》(美国 NKF-K/DOQI 工作组 2002 年制定)^[5]中慢性肾脏病诊断标准患者。②纳入符合内瘘血栓形成诊断标准^[6]患者,具体诊断标准如下:内瘘杂音降低,透析血流量 <180 ml/min;内瘘杂音完全消失;B 超或超声波检查确诊有内瘘血栓生成;患者局部疼痛,瘘口有血栓状硬物或触压疼痛;血管造影时血管明显狭窄,或无造影剂通过。③纳入符合中华

人民共和国卫生部于 2010 年发布的《血液净化标准操作规程》^[7]中自体 AVF 适应证患者。④纳入自愿参与并研究患者。排除标准:①合并神经性疾病、神志不清或语言失常患者。②合并肝、脑、肺部疾病患者。③符合《血液净化标准操作规程》中自体 AVF 禁忌证患者。④合并急性心脏衰竭、脑卒中、严重心律失常患者。⑤合并急性感染、肿瘤、肝硬化失代偿期患者。⑥哺乳期或妊娠期妇女。⑦使用人工合成移植

血管通路患者。

1.2 研究方案

所有患者入院后记录临床资料,主要包括性别、年龄、原发病型、血浆白蛋白(ALB)、胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-c)、磷(P)、钙(Ca)、胱抑素 C 水平。入院后次日取空腹肘静脉血,离心测定血浆生化指标水平。

所有患者入院后行 AVF 成形术或 AVF 修补术,所有手术由同一位手术者完成,手术具体操作如下:内瘘吻合方式为头静脉-桡动脉端侧吻合,穿刺方式为绳梯式,内瘘首次使用为术后 6~8 周,透析血流量 >200 ml/min。透析液为碳酸氢盐,透析速率 500 ml/min,频率 2~3 次/周,每次 4 h。透析结束后弹力腕带压迫止血。所有患者在 AVF 手术及 AVF 修补术时取静脉段标本,用于血管组织氧化应激相关酶及信号通路蛋白测定。

1.3 血浆生化指标及氧化应激相关酶、信号通路蛋白测定方法

血浆生化指标水平测定采用日立 7600-010 型全自动生化分析仪(日本 Toshiba 公司),主要包括血红蛋白(Hb)、甲状旁腺激素(iPTH)、C 反应蛋白(CRP)和半胱氨酸水平。

氧化应激相关酶、信号通路蛋白测定采用蛋白免疫印迹法(Western blot)[®],主要检测超氧化物歧化酶-1(superoxide dismutase-1,SOD-1)、超氧化物歧化酶-2(superoxide dismutase-2,SOD-2)、血红素氧化酶-1(heme oxygenase,HO-1)、Ras 相关 C3 肉毒素酶解-2(ras-Related C3 botulinum toxin substrate,Rac-2)和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NADPH oxidase-4,NOX-4)等酶蛋白和相关信号通路蛋白氧化酶亚单位 p-22、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase,PI3K)、叉头框蛋白 01(forkhead box protein 01,P-Fox01)和叉头框蛋白 03a(forkhead box protein 03a,P-Fox03a)表达水平。Western blot 具体操作如下:取患者在 AVF 手术及 AVF 修补术时留下的静脉段标本,与 Tris-HCl 蛋白质缓冲液一起匀浆,4℃、1 500 r/min 离心 10 min,取上清液测定总蛋白浓度,方法为比色法。取 20 mg 上述上清液进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,90 V 电压下转移至硝酸纤维素膜 2 h,在脱脂牛奶中加入第一抗体孵育 15 h,缓冲液冲洗 3 次,加入过氧化物酶标记的驴抗兔 IgG 抗体,孵育 1 h,缓冲液冲洗 3 次。增强发光并曝光,采用缓冲液冲洗 3 次,扫描蛋白条带的吸光度,并采用 Quantity

one 软件分析蛋白吸光度,计算目的蛋白相对含量(为目的蛋白条带吸光度和 β -actin 条带吸光度百分比)。将 B 组相对蛋白含量计为 100%,A 组含量为 A、B 两组相对蛋白含量百分比。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计数资料用 χ^2 检验,t 检验比较计量资料,AVF 血栓形成与氧化应激相关酶及信号通路蛋白表达的相关性分析采用 Kendall 等级相关检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血液生化指标比较

A 组血浆 iPTH、半胱氨酸水平高于 B 组($P = 0.000$ 和 0.000),Hb、CRP 水平低于 B 组,差异有统计学意义($P = 0.000$ 和 0.000)。见表 2。

2.2 两组患者氧化应激相关酶水平比较

A、B 两组患者氧化应激相关酶 Western blot 结果见图 1,其定量分析结果见表 3。A 组患者血管组织中 SOD-1、SOD-2、HO-1、Rac-2 和 NOX-4 水平高于 B 组,差异有统计学意义($P = 0.000$ 、 0.000 、 0.000 、 0.000 和 0.000)。

2.3 两组患者氧化应激信号通路蛋白水平比较

A、B 两组患者氧化应激信号通路 Western blot 结果见图 2,其定量分析结果见表 4。A 组患者血管组织中 P-22、P13K、P-Fox01 和 P-Fox03a 水平高于 B 组,差异有统计学意义($P = 0.000$ 、 0.000 、 0.000 和 0.000)。

表 2 两组患者血液生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hb/ (mmol/L)	iPTH/ (pg/ml)	CRP/ (mg/ml)	半胱氨酸/ (mmol/L)
A 组($n=71$)	73.1 \pm 7.1	314.3 \pm 20.1	9.4 \pm 4.1	24.6 \pm 6.5
B 组($n=49$)	110.4 \pm 8.2	186.4 \pm 13.2	36.3 \pm 10.7	12.1 \pm 5.1
t 值	26.542	42.062	16.769	11.273
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

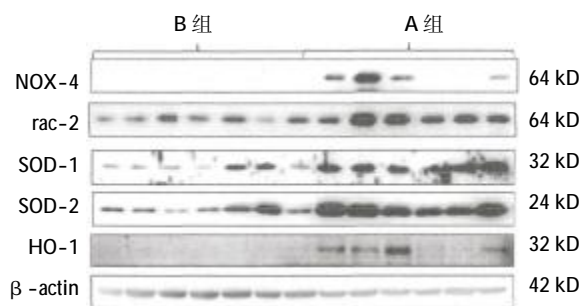


图 1 两组患者氧化应激相关酶 Western blot 实验结果

表 3 两组患者氧化应激相关酶水平比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	SOD-1	SOD-2	HO-1	Rac-2	NOX-4
A 组(n=71)	328.1 ± 70.8	635.3 ± 70.9	237.5 ± 61.2	426.3 ± 46.1	312.5 ± 59.3
B 组(n=49)	100.0 ± 11.1	100.0 ± 17.2	100.0 ± 9.8	100.0 ± 8.5	100.0 ± 19.7
t 值	26.676	61.067	18.589	58.224	28.036
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

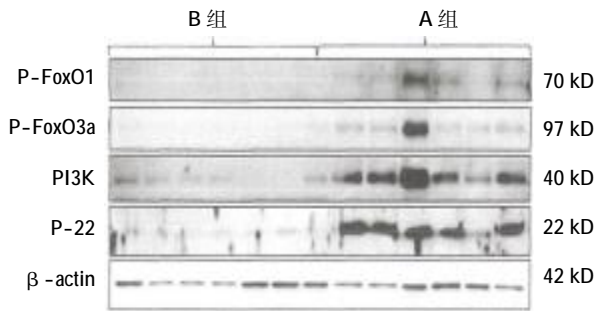


图 2 两组患者氧化应激相关信号通路 Western blot 实验结果

表 4 两组患者氧化应激信号通路蛋白水平比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	P-22	P13K	P-FoxO1	P-FoxO3a
A 组(n=71)	728.1 ± 73.8	335.3 ± 72.1	517.5 ± 41.7	376.3 ± 76.3
B 组(n=49)	100.0 ± 8.2	100.0 ± 7.0	100.0 ± 7.8	100.0 ± 8.9
t 值	71.081	27.313	82.302	30.217
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 内瘘患者血栓形成与氧化应激相关酶及信号通路蛋白表达相关性分析

内瘘患者血栓形成与血管组织中 SOD-1、SOD-2、HO-1、Rac-2、NOX-4、P-22、P13K、P-FoxO1 和 P-FoxO3a 水平呈正相关($P=0.040、0.010、0.041、0.022、0.030、0.021、0.031、0.020$ 和 0.021)。见表 5。

表 5 内瘘患者血栓形成与氧化应激相关酶及信号通路蛋白表达相关性分析

氧化因子	r 值	95%置信区间		P 值
		下限	上限	
SOD-1	1.26	1.09	1.42	0.040
SOD-2	1.64	1.32	2.01	0.010
HO-1	1.10	1.02	1.21	0.041
Rac-2	1.53	1.32	1.76	0.022
NOX-4	1.34	1.10	1.38	0.030
P-22	1.60	1.45	1.76	0.021
P13K	1.54	1.23	1.87	0.031
P-FoxO1	1.43	1.32	1.73	0.020
P-FoxO3a	1.30	1.12	1.52	0.021

3 讨论

内瘘血栓是 AVF 患者最常见的难题,也是导致患者 2 次住院的首要原因。对于肾脏疾病医生来说,预防并治疗内瘘血栓生成是血液透析患者治疗过程中最艰巨的课题之一^[9]。据报道^[10],内瘘血栓形成是导致 AVF 狭窄甚至闭塞的重要原因。目前,大量研究人员对内瘘血栓形成原因进行深入研究,李彩凤等^[11]认为糖尿病、CRP 是内瘘血栓形成的危险因素,钟武华等^[12]认为肾衰竭患者透析时血压过低、不适当穿刺及过度超滤导致内瘘血栓形成。其中,氧化应激与内瘘血栓形成的相关性已成为研究热点^[13]。AVF 患者长期处于高氧化应激水平,本文主要探讨氧化应激对内瘘血栓形成的影响,为内瘘血栓的预防和治疗提供依据。

AVF 患者长期处于高氧化应激水平,而氧化应激是导致患者发生心血管并发症的重要原因^[14]。本研究发现,AVF 血栓形成患者体内氧化应激相关酶及信号通路蛋白表达高于无血栓形成患者,且内瘘患者血栓形成与血管组织中 SOD-1、SOD-2、HO-1、Rac-2、NOX-4、P-22、P13K、P-FoxO1 和 P-FoxO3a 水平呈正相关,说明内瘘患者高氧化应激水平是导致内瘘血栓形成的重要原因,临床可通过下调内瘘患者氧化应激水平来预防或治疗血栓的形成。

氧化应激对 AVF 血栓形成的影响是一个复杂的过程。LIN 等^[15]研究发现,HO-1 基因中有长 GT 序列重复基因多态性的血液透析患者 AVF 障碍发生率更高,提示氧化应激影响 AVF 血管内膜增生,导致内瘘狭窄或失效。血管内膜增生部位的平滑肌细胞、成纤维细胞是患者氧化应激所引起,氧化应激作用通过这些细胞参与血管内膜增生,并引发血管内皮功能紊乱。而血管内皮功能紊乱引起血管内膜损伤启动血栓形成:血管内皮功能紊乱导致血管张力调节作用减弱,血流速度降低,进而出现血小板附着、炎症和吞噬细菌侵蚀现象,激活凝血和纤溶系统,从而导致血栓生成^[16]。据报道,P13K/FoxO 通路^[17]是氧化应激参与血管内皮功能的主要通道。P13K/

FoxO 通路受体及其蛋白主要包括 Rac-2、SOD、HO-1 和 NOX4 等。其中,Rac-2 是通过血浆调控 NADPH 氧化酶活性来调节 ROS 生成的重要酶类之一, 本研究发现,Rac-2 是在 AVF 血栓患者中高表达,表明 Rac-2 可通过激活血管纤维生成和细胞收缩调节血管内皮细胞迁移, 导致血管狭窄^[18]。SOD 和 HO-1 是血管损伤的保护因子^[19],在血管内皮功能紊乱调节中具有抗氧化、抗炎及抗凋亡等作用。本组中,内瘘血栓生成患者体内 SOD 和 HO-1 表达显著升高,说明在各种刺激下,防御性 SOD 和 HO-1 表达水平增加,起到保护血管、抑制血栓生成的作用。NOX4 氧化酶在血管损伤中作用目前存在分歧^[20],但其在血管狭窄、高血压等疾病中高表达,本组中内瘘血栓患者中 NOX4 高表达,提示 NOX4 参与内瘘血栓形成,但具体机制有待于进一步研究。

综上所述,氧化应激酶及信号通路蛋白在维持性血液透析患者 AVF 血栓形成中扮演重要角色,有血栓形成患者氧化应激水平高于无血栓形成患者。氧化应激反应通过 P13K/FoxO 信号通路传导表达相关酶及蛋白,引发血管内皮损伤,促进 AVF 吻合处狭窄及血栓形成。因此,临床可通过干预 AVF 患者体内应激反应及相关信号通路蛋白表达预防或治疗 AVF 血栓的形成,为临床 AVF 患者血栓生成的预防和治疗提供了一种新的干预方案。

参 考 文 献:

- [1] 褚志强. 前臂头静脉转位与肱动脉吻合建立自体动静脉内瘘[J]. 中华普通外科杂志, 2013, 28(10): 808-809.
- [2] 刘冬梅,王向雷. 自体动静脉内瘘阻塞危险因素分析及护理对策[J]. 医学信息, 2013, 12(24): 229-230.
- [3] AATIF T, ELFAROUKI M R, MOUAINI N, et al. Catheter-related atrial thrombus in a patient on hemodialysis[J]. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2013, 17(6): 638-640.
- [4] 刘章锁,王沛. K/DOQI 指南关于慢性肾脏病分期的临床指导意义[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(1): 21-24.
- [5] 胡代军,刘璐娜,尹良红,等. 血液透析患者动静脉内瘘再次血栓形成的影响因素分析[J]. 广东医学, 2014, 35(5): 677-680.
- [6] 郁佩青. 2010 版血液净化标准操作规程中关于透析器预冲的认识和解读[J]. 中国血液净化, 2013, 12(9): 520.
- [7] CHEN C H, CHEN T H, HSU Y H, et al. The molecular mechanisms for arteriovenous fistula failure and the corresponding therapies[J]. Acta nephrologica, 2014, 28(1): 6-12.
- [8] YANG J, KWON O K, OH C W, et al. Surgical flow disconnection of cerebral pial dual-channel arteriovenous fistula with a large varix: The role of anti-platelet agent or anti-coagulation therapy[J]. Child's Nervous System, 2013, 29(6): 1021-1025.
- [9] MATSUO T, WANAKA K, WALENGA J M, et al. Evaluation of circuit and AV fistula clotting and detection of anti-PF4/heparin complex antibodies in hemodialysis patients suspected of having heparin-induced thrombocytopenia [J]. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2013, 19(1): 73-78.
- [10] 胡普平,杨涛,王玉柱,等. 动静脉内瘘血管内膜增生机制研究进展[J]. 中国血液净化, 2011, 10(10): 564-566.
- [11] 李彩凤,许树根,沈淑琼,等. 维持性血液透析患者动静脉内瘘栓塞影响因素分析[J]. 中国血液净化, 2013, 12(2): 78-81.
- [12] 钟武华. 血液透析患者动静脉内瘘阻塞原因及护理对策[J]. 医学信息, 2015, 28(4): 67.
- [13] 周园媛,王战建. 晚期糖基化终末产物、氧化应激与糖尿病心血管并发症[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2013, 25(12): 5488-5491.
- [14] 王春,秦少博. 炎症与血管内皮损伤研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(1): 89-92.
- [15] LIN C C, YANG W C, LIN S J. Length polymorphism in heme oxygenase-1 is associated with arteriovenous fistula patency in hemodialysis patients[J]. Kidney International, 2006, 69(72): 165-172.
- [16] 李思. 维持性血液透析患者血瘀证与内皮功能相关性的研究[D]. 北京中医药大学, 2012.
- [17] 李松岩,郭敏,王烟,等. 过氧化氢诱导血管平滑肌细胞内质网应激及其自噬作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 899-904.
- [18] MONTEZANO A C, TOUZY R M. Reactive oxygen species and endothelial function-role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases[J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2012, 110 (1): 87-94.
- [19] HSEU Y C, CHOU C W, KUMAR K J S, et al. Ellagic acid protects human keratinocyte (HaCaT) cells against UVA-induced oxidative stress and apoptosis through the upregulation of the HO-1 and Nrf-2 antioxidant genes[J]. Food and Chemical Toxicology, 2012, 50(5): 1245-1255.
- [20] VENDROV A E, VENDROV K C, SMITH A, et al. Nox4 NADPH oxidase-dependent mitochondrial oxidative stress in aging-associated cardiovascular disease[J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2015, 23(18): 1389-1409.

(张蕾 编辑)