

## 白芍总苷调节 RhoA/ROCK1 信号通路对大鼠肝缺血再灌注损伤的影响

姜卫星<sup>1</sup>, 索成云<sup>1</sup>, 王亚博<sup>2</sup>

1. 华北医疗健康集团峰峰总医院, 河北 邯郸 056200

2. 河北医科大学, 河北 石家庄 050017

**摘要:** **目的** 探讨白芍总苷通过调节 Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1 (RhoA/ROCK1) 信号通路对大鼠肝缺血再灌注损伤的影响。**方法** 通过阻断肝动脉和门静脉 1 h 建立肝缺血再灌注损伤大鼠模型, 设假手术组、模型组、白芍总苷 (100 mg/kg) 组、白芍总苷+Rhosin (100 mg/kg+40 mg/kg) 组和白芍总苷+LPA (100 mg/kg+1 mg/kg) 组, 每组 8 只。连续治疗 6 周后, 检测各组大鼠血清肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBiL)]; HE、TUNEL 染色法观察肝组织病理改变和细胞凋亡, 并计算肝损伤评分和凋亡指数 (AI); 分光光度法检测肝组织中氧化应激指标[超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 活性和丙二醛 (MDA) 含量], ELISA 检测炎症因子[白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )]含量; 通过反转录聚合酶链反应 (RT-PCR)、蛋白免疫印迹 (Western blotting) 法检测肝组织中 RhoA、ROCK1、核因子- $\kappa$ B p65 (NF- $\kappa$ B p65)、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、活化型半胱氨酸蛋白酶-3 (C-Caspase-3) mRNA 和蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 白芍总苷组和白芍总苷+Rhosin 组血清 ALT、AST、TBiL 水平显著降低 ( $P<0.05$ ); 肝组织病理改变和细胞凋亡状况均明显改善, 肝损伤评分和细胞 AI 均显著降低 ( $P<0.05$ ); SOD、CAT 活性显著升高, MDA、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  含量显著降低 ( $P<0.05$ ); RhoA、ROCK1、NF- $\kappa$ B p65、Bax、C-Caspase-3 mRNA 和蛋白表达均显著降低, Bcl-2 mRNA 和蛋白表达均显著升高 ( $P<0.05$ )。与白芍总苷组相比, Rhosin 可显著增强白芍总苷对模型大鼠肝功能、肝组织病变、细胞凋亡、氧化应激、炎症及 RhoA/ROCK1 信号通路相关 mRNA 和蛋白表达的作用; LPA 则显著逆转了上述调控作用。**结论** 白芍总苷可能通过抑制 RhoA/ROCK1 信号通路, 减轻氧化应激、炎症和细胞凋亡, 从而对大鼠肝缺血再灌注损伤起到一定的保护作用。

**关键词:** 白芍总苷; 肝缺血再灌注; Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1 信号通路; 凋亡; 氧化应激

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)06-1375-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.002

## Effect of total glucosides of paeony on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats by regulating RhoA/ROCK1 signaling pathway

JIANG Weixing<sup>1</sup>, SUO Chengyun<sup>1</sup>, WANG Yabo<sup>2</sup>

1. North China Medical and Health Group Fengfeng General Hospital, Handan 056200, China

2. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of total glucosides of paeony on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats by regulating RhoA/Rock1 signaling pathway. **Methods** The rat model with hepatic ischemia-reperfusion injury was established by blocking hepatic artery and portal vein for 1 h. And the sham operation group, model group, total glucosides of paeony (100 mg/kg) group, total glucosides of paeony + TGP (100 mg/kg + 40 mg/kg) group, and total glucosides of paeony + LPA (100 mg/kg + 1 mg/kg) group were set up, with 8 rats in each group. After 6 weeks of continuous treatment, the level of ALT, AST, TBiL in serum were measured, the hepatic tissue pathological changes and cell apoptosis were observed through HE or TUNEL staining, the hepatic injury score and apoptosis index (AI) were calculated. The oxidative stress indexes (SOD, CAT, and the content of MDA) in hepatic tissue were detected by spectrophotometer. The level of inflammatory factors (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) were detected by ELISA method. The mRNA and protein expressions of RhoA, ROCK1, NF- $\kappa$ B p65, Bcl-2, Bax, C-Caspase-3 were in hepatic tissue were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) or Western blotting. **Results** Compared with model group, the level of ALT, AST,

收稿日期: 2024-04-19

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20221561)

作者简介: 姜卫星, 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事普外科疾病诊治及科研工作。E-mail: hddach@163.com

TBiL in serum of total glucosides of paeony group and total glucosides of paeony + Rhosin group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The pathological changes and cell apoptosis of hepatic tissue were significantly improved, the hepatic injury score and AI were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The activity of SOD, CAT were significantly increased, and the content of MDA, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The mRNA and protein expression of RhoA, ROCK1, NF- $\kappa$ B p65, Bax, C-Caspase-3 were significantly decreased, while the mRNA and protein expression of Bcl-2 were significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with total glucosides of paeony group, Rhosin could significantly enhance the effect of total glucosides of paeony on hepatic function, hepatic lesion, apoptosis, oxidative stress, inflammation, the expression of RhoA/ROCK1 signaling pathway-related mRNA and protein in HIR rats, while LPA could reversed the regulatory effect. **Conclusion** Total glucosides of paeony can alleviate oxidative stress, inflammation, cell apoptosis by inhibiting the RhoA/ROCK1 signaling pathway, thus playing a certain protective role against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats.

**Key words:** total glucosides of paeony; hepatic ischemia-reperfusion; RhoA/ROCK1 signaling pathway; apoptosis; oxidative stress

肝缺血再灌注损伤是肝切除术、肝移植及失血性休克后常见的并发症，是导致肝组织损伤、肝移植失败甚至肝衰竭的主要原因。肝缺血再灌注损伤病理机制复杂，其中氧化应激、无菌性炎症和继发性肝细胞凋亡被认为是肝缺血再灌注损伤进行性加重的关键因素<sup>[1-2]</sup>。Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 (RhoA/ROCK) 信号通路通过影响核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 家族蛋白表达而参与机体细胞炎症、凋亡等病理生理过程的调控<sup>[3-4]</sup>。ROCK 存在 ROCK1 和 ROCK2 2 种亚型，其中 ROCK1 亚型主要分布于心脏、肝脏、肾脏等器官，ROCK2 亚型主要分布于脑组织和骨骼肌<sup>[5]</sup>。有文献报道，抑制 RhoA/ROCK1 信号通路可减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤<sup>[6]</sup>，而激活 RhoA/ROCK1 信号通路可加重小鼠缺血性肝损伤<sup>[7]</sup>。因此，靶向抑制 RhoA/ROCK1 信号通路具有防治肝缺血再灌注损伤的潜力。

白芍取毛茛科植物芍药的干燥根入药，为《中国药典》2020 年版收录品种，性微寒、味苦，归肝、脾经，具有养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛等功效。白芍总苷是由白芍提取的一类苷类化合物，包括芍药苷、羟基芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷等，具有抗炎、抗氧化等药理学作用<sup>[8-9]</sup>。且白芍总苷对 RhoA/ROCK1 信号通路具有抑制作用<sup>[10]</sup>。本实验通过建立肝缺血再灌注损伤大鼠模型，探讨白芍总苷对大鼠肝缺血再灌注损伤的影响，基于 RhoA/ROCK1 信号通路探讨其机制，以期为肝缺血再灌注损伤的防治及研究提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** SPF 级 SD 品系 7 周龄雄性大鼠 43 只，体质量 210~250 g，购于通过赛业（固安）

生物科技有限公司[生产许可证号 SCXK(冀)2021-003]。在动物房(温度 24~25 °C、湿度 45%~65%、12 h 光照/12 h 黑暗)饲养。本研究获得华北医疗健康集团峰峰总医院伦理委员批准(批准号 FFGLS2023K017)。

**1.1.2 药物与试剂** 白芍总苷胶囊(规格 0.3 g/粒, 批号 220517001)购自宁波立华制药有限公司; RhoA 抑制剂(Rhosin, 货号 IR1440)、丙氨酸氨基转移酶(ALT, 货号 BC1550)、天冬氨酸氨基转移酶(AST, 货号 BC1560)、总胆红素(TBiL, 货号 BC5180)、超氧化物歧化酶(SOD, 货号 BC0170)、过氧化氢酶(CAT, 货号 BC0200)活性、丙二醛(MDA, 货号 BC0020)试剂盒和一步法 RT-PCR 试剂盒(货号 T2240)购自北京索莱宝公司; RhoA 激动剂(LPA, 货号 L7260)购自美国 Sigma 公司; 苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(货号 D006-1-4)、TUNEL 试剂盒(货号 G002-2-2)购自南京建成公司; Trizol 总 RNA 抽提试剂(货号 R0016)、RIPA 裂解液(货号 P0013C)、二奎磷甲酸法(BCA, 货号 P0010)蛋白测定试剂盒、增强化学发光液(ECL, 货号 P0018M)购自上海碧云天公司; 兔抗大鼠 RhoA(货号 AF6352)、ROCK1(货号 AF7016)、NF- $\kappa$ B p65(货号 AF5006)、Bcl-2(货号 AF6139)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax, 货号 AF0120)、活化型半胱氨酸蛋白酶-3(C-Caspase-3, 货号 AF7022)、 $\beta$ -actin(货号 AF7018)抗体和羊抗兔 IgG 二抗(货号 S0001)购自美国 Affinity 公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 动物模型制备与分组** 随机取 43 只大鼠中的 35 只制备肝缺血再灌注损伤动物模型, 剩余 8 只设为假手术组。造模方法<sup>[11]</sup>: 术前禁食 12 h, ip 40 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉后, 常规备皮和消毒, 沿上

腹正中切口，用无创血管夹夹闭肝动脉和门静脉，肝脏由红色变为灰白色，1 h 后松开血管夹，肝脏由灰白色变为暗红色（提示肝脏恢复血流灌注），然后逐层缝合。造模过程死亡 1 只大鼠，取 32 只成模大鼠按随机数字表法分为模型组、白芍总苷组、白芍总苷+Rhosin 组和白芍总苷+LPA 组，每组 8 只。假手术组不夹闭肝动脉和门静脉，其余操作同模型组。白芍总苷组 ig 100 mg/kg 白芍总苷（相当于人临床剂量）并 ip 等体积生理盐水，1 次/d。白芍总苷+Rhosin 组 ig 100 mg/kg 白芍总苷并 ip 40 mg/kg Rhosin<sup>[12]</sup>，1 次/d。白芍总苷+LPA 组 ig 100 mg/kg 白芍总苷并 ip 1 mg/kg LPA<sup>[13]</sup>，1 次/d。假手术组和模型组 ig 等体积生理盐水和 ip 等体积生理盐水，1 次/d。各组 ig 和 ip 体积均为 10 mL/kg，持续 6 周。

**1.2.2 标本采集** 末次给药 24 h 后，ip 40 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉，经腹主动脉采血 5 mL，4 °C 冰箱静置至血液凝固后，采用 3K15 型离心机（美国 Sigma 公司），4 °C、2 500 r/min 离心（离心半径 10 cm）10 min，取血清，-20 °C 保存待检；颈椎脱臼处死后，摘取肝脏，生理盐水冲洗，1/2 肝组织置于福尔马林溶液固定，1/2 肝组织-20 °C 保存待检。

**1.2.3 血清肝功能指标检测** 取 1.2.2 项下制备的大鼠血清，按试剂盒说明书，通过 ND-2000C 型紫外-可见分光光度计（赛默飞世尔科技公司）检测血清 ALT、AST、TBiL 水平。

**1.2.4 肝组织病理改变和细胞凋亡状况观察** 取 1.2.2 项下经福尔马林固定 5 d 后的肝组织，经 Donatello 型组织脱水机（意大利 Diapath 公司）脱水、JB-P5 型石蜡包埋机（武汉俊杰公司）石蜡包埋、RM2245 型组织切片机（德国 Leica 公司）切片、梯度乙醇脱蜡处理后：（1）按试剂盒说明书行

常规 HE 染色，采用 CX53 型 400 倍显微镜（日本 Olympus 公司）下观察肝组织病理改变；损伤评分：未见异常肝细胞，计 0 分；单个肝细胞肿胀、空泡样变或坏死，计 1 分；≤30% 的肝细胞肿胀、空泡样变或坏死，计 2 分；30%~60% 的肝细胞肿胀、空泡样变或坏死，计 3 分；>60% 的肝细胞肿胀、空泡样变或坏死，计 4 分<sup>[1]</sup>。（2）按试剂盒说明书行 TUNEL 染色，400 倍显微镜下观察肝细胞凋亡状况（胞核红色荧光为凋亡细胞）；Ti-S 型 400 倍荧光显微镜（日本 Nikon 公司）下选取 5 个视野计数视野内细胞总数和凋亡细胞数，计算凋亡指数（AI）。

$$AI = \text{凋亡细胞数} / \text{细胞总数}$$

**1.2.5 肝组织中氧化应激指标和炎症因子含量检测** 取 1.2.2 项下-20 °C 冻存的部分肝组织，按质量体积比 1:9 加入 4 °C 生理盐水，研磨匀浆后加入 3K15 型离心机（美国 Sigma 公司），4 °C、3 500 r/min 离心 10 min（离心半径 10 cm），取上清液，按试剂盒说明，通过 ND-2000C 型紫外-可见分光光度计（赛默飞世尔科技公司）检测氧化应激指标（SOD、CAT 活性，MDA 含量），通过 1800 型酶标仪（上海闪谱生物公司）检测炎症因子（IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ ）含量。

**1.2.6 RT-PCR 法检测肝组织 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bcl-2*、*Bax*、*C-Caspase-3* mRNA 表达** 取 1.2.2 项下-20 °C 冻存的肝组织 100 mg，加 Trizol 试剂抽提总 RNA，反转录呈 cDNA 后采用 LC480 型 RT-PCR 仪（瑞士 Roche 公司）进行 RT-PCR 扩增，扩增条件：95 °C 预变性 5 min；95 °C 变性 10 s，60 °C 退火 40 s，72 °C 延伸 20 s，共循环 40 次， $\beta$ -actin 为内参，通过  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  公式计算 mRNA 表达量。PCR 引物由上海生工公司提供，引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

引物	序列		扩增长度/bp
	上游 (5'-3')	下游 (5'-3')	
<i>RhoA</i>	CTTAAGTCCAAGGGTCCATTT	ATTCTTGGATTCCCAATTCCTT	160
<i>ROCK1</i>	CTTATTGTTCTTGGGAAATCT	GGGAAATCCAATCTTATTCTT	174
<i>NF-<math>\kappa</math>B p65</i>	AGGCTTCTGGGCCTTATGTG	TGCTTCTCTCGCCAGGAATAC	113
<i>Bcl-2</i>	AAGCTGTACAGAGGGGCTA	CAGGCTGGAAGGAGAAGATG	96
<i>Bax</i>	AGCGACTGATGTCCCTGTCTCC	AGATGGTGAGTGAGGCGGTGAG	125
<i>C-Caspase-3</i>	GGACCTGTGGACCTGAAAAA	GCATGCCATATCATCGTCAG	129
$\beta$ -actin	GAGCGCAAGTACTCTGTGTG	AACGCAGCTCAGTAACAGTC	148

**1.2.7 Western blotting 法检测肝组织 RhoA、ROCK1、NF-κB p65、Bcl-2、Bax、C-Caspase-3 蛋白表达** 取 1.2.2 项下 -20 °C 冻存的肝组织 100 mg, 加入 RIPA 裂解液 1 mL 匀浆, 通过 3K15 型离心机 (美国 Sigma 公司) 4 °C、12 000 r/min 离心 (离心半径 10 cm) 30 min 取上清液, BCA 测定总蛋白浓度后沸水浴变性, 用 SVE-2 型电泳仪 (武汉 Servicebio 公司) 10% 凝胶电泳分离、Trans-Blot Turb 型转膜仪 (美国 Bio-Rad 公司) 转膜、封膜处理后, 加一抗 RhoA (1:1 000 稀释)、ROCK1 (1:1 000 稀释)、NF-κB p65 (1:1 000 稀释)、Bcl-2 (1:1 000 稀释)、Bax (1:1 000 稀释)、C-Caspase-3 (1:1 000 稀释)、β-actin (1:2 000 稀释), 4 °C 孵育过夜, 洗膜后加 1:4 000 稀释 IgG 二抗室温孵育 1 h, 洗膜后加 ECL 显色, 通过 Image J 软件分析蛋白条

带灰度值, 与内参 β-actin 条带灰度值的比值作为蛋白相对表达量。

**1.3 统计学方法**

实验数据运用 SPSS 20.0 进行统计分析, 结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。

**2 结果**

**2.1 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝功能的影响**

与假手术组比较, 模型组大鼠血清肝功能指标 ALT、AST、TbIL 水平显著升高 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 白芍总苷组、白芍总苷+Rhosin 组 ALT、AST、TbIL 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )。与白芍总苷组比较, 白芍总苷+LPA 组 ALT、AST、TbIL 水平显著升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝功能的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 Effect of total glucosides of paeony on hepatic function in rats with hepatic ischemia-reperfusion injury ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(mg kg <sup>-1</sup> )	ALT/(U L <sup>-1</sup> )	AST/(U L <sup>-1</sup> )	TbIL/(μmol L <sup>-1</sup> )
假手术	—	39.54 ± 5.01	80.63 ± 10.27	3.29 ± 0.45
模型	—	842.73 ± 126.35**	1 159.46 ± 161.54**	10.82 ± 1.41**
白芍总苷	100	460.52 ± 61.27#	683.71 ± 90.08#	6.75 ± 0.88#
白芍总苷+Rhosin	100+40	348.44 ± 49.58# <sup>△</sup>	502.76 ± 64.19# <sup>△</sup>	4.98 ± 0.62# <sup>△</sup>
白芍总苷+LPA	100+1	675.06 ± 89.41 <sup>△</sup>	859.29 ± 130.56 <sup>△</sup>	8.74 ± 1.19 <sup>△</sup>

与假手术组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ; 与白芍总苷组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。  
<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs sham operation group; # $P < 0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs total glucosides of paeony group.

**2.2 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织病理改变的影响**

假手术组大鼠肝组织着色均匀, 组织形态和细胞结构均未见异常。模型组肝组织可见肝窦内淤血, 肝小叶结构紊乱, 肝细胞肿胀、空泡样变或坏死, 大量炎性细胞浸润等病理改变。与模型组比较, 白芍总苷组和白芍总苷+Rhosin 组肝组织病理改变明显改善, 其中白芍总苷+Rhosin 组改善效果优于白

芍总苷组; 白芍总苷+LPA 组肝组织病理改变效果不显著, 见图 1。

结果显示, 与假手术组比较, 模型组大鼠肝损伤评分显著升高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 白芍总苷组和白芍总苷+Rhosin 组损伤评分和 AI 显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与白芍总苷组比较, 白芍总苷+Rhosin 组损伤评分显著降低, 白芍总苷+LPA 组损伤评分显著升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

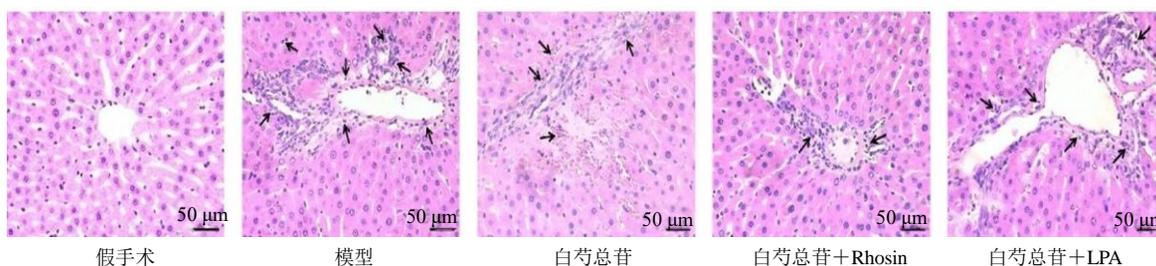


图 1 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织病理改变的影响 (HE, ×400)

Fig. 1 Effect of total glucosides of paeony on pathological changes of hepatic tissue in rats with hepatic ischemia-reperfusion injury (HE, ×400)

表 3 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织损伤评分和肝细胞 AI 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 3 Effect of total glucosides of paeony on hepatic injury score and hepatocyte AI in rats with hepatic ischemia-reperfusion injury ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(mg kg <sup>-1</sup> )	损伤评分	AI/%
假手术	—	0.21±0.04	2.37±0.38
模型	—	3.17±0.66*	58.04±9.72*
白芍总苷	100	1.86±0.31#	17.26±3.05#
白芍总苷+Rhosin	100+40	1.04±0.20# <sup>△</sup>	6.59±1.04# <sup>△</sup>
白芍总苷+LPA	100+1	2.59±0.54 <sup>△</sup>	40.33±7.16 <sup>△</sup>

与假手术组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ; 与白芍总苷组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs sham operation group; # $P < 0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs total glucosides of paeonia group.

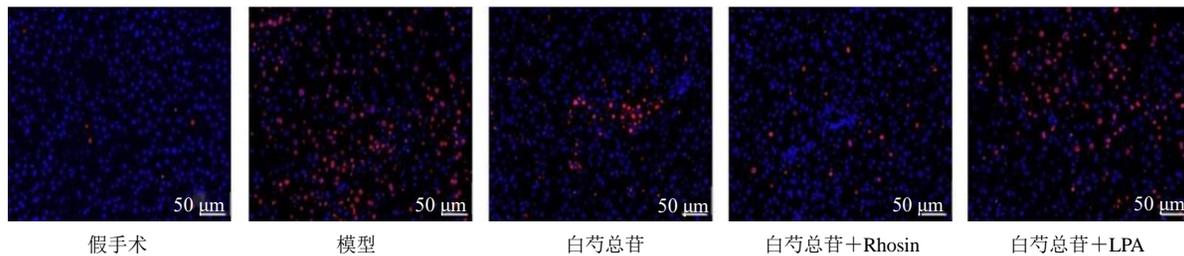


图 2 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝细胞凋亡的影响 (TUNEL, ×400)

Fig. 2 Effect of total glucosides of paeony on hepatocyte apoptosis in rats with hepatic ischemia-reperfusion injury (TUNEL, ×400)

表 4 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 SOD、CAT 活性和 MDA 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 4 Effect of total glucosides of paeony on the activity of SOD, CAT and the content of MDA in hepatic tissue of rats with hepatic ischemia-reperfusion injury ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(mg kg <sup>-1</sup> )	SOD/(U mg <sup>-1</sup> )	CAT/(U mg <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol mg <sup>-1</sup> )
假手术	—	174.05±20.86	82.49±13.57	6.18±0.79
模型	—	53.19±11.47**	26.51±4.80**	15.42±2.36**
白芍总苷	100	100.72±15.63#	50.78±9.61#	10.90±1.70#
白芍总苷+Rhosin	100+40	138.26±18.05# <sup>△</sup>	64.30±12.42# <sup>△</sup>	8.73±1.25# <sup>△</sup>
白芍总苷+LPA	100+1	71.59±13.24 <sup>△</sup>	37.26±7.15 <sup>△</sup>	12.85±1.84 <sup>△</sup>

与假手术组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ; 与白芍总苷组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

\*\* $P < 0.01$  vs sham operation group; # $P < 0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs total glucosides of paeonia group.

## 2.5 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 IL-1β、IL-6、TNF-α 含量的影响

与假手术组比较, 模型组肝组织 IL-1β、IL-6、

## 2.3 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝细胞凋亡的影响

与假手术组比较, 模型组肝细胞凋亡数量显著升高。与模型组比较, 白芍总苷组和白芍总苷+Rhosin 组肝细胞凋亡数量显著降低。与白芍总苷组比较, 白芍总苷+LPA 组肝细胞凋亡显著升高, 见图 2。

## 2.4 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 SOD、CAT 活性和 MDA 含量的影响

与假手术组比较, 模型组肝组织 SOD、CAT 活性显著降低, MDA 含量显著升高 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 白芍总苷组和白芍总苷+Rhosin 组 SOD、CAT 活性均显著升高, MDA 含量显著降低 ( $P < 0.05$ )。与白芍总苷组比较, 白芍总苷+Rhosin 组 SOD、CAT 活性显著升高, MDA 含量显著降低 ( $P < 0.05$ ); 白芍总苷+LPA 组 SOD、CAT 活性显著降低, MDA 含量显著升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

TNF-α 含量显著升高 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 白芍总苷组和白芍总苷+Rhosin 组 IL-1β、IL-6、TNF-α 含量显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与白芍总苷组比

较, 白芍总苷+Rhosin 组 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  含量显著降低 ( $P < 0.05$ ); 白芍总苷+LPA 组 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  含量显著升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

### 2.6 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bcl-2*、*Bax*、*C-Caspase-3* mRNA 表达的影响

与假手术组比较, 模型组肝组织 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bax*、*C-Caspase-3* mRNA 相对表达量显著升高, *Bcl-2* mRNA 相对表达量显著降低 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 白芍总苷组和白

芍总苷+Rhosin 组 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bax*、*C-Caspase-3* mRNA 相对表达量显著降低, *Bcl-2* mRNA 相对表达量显著升高 ( $P < 0.05$ )。与白芍总苷组比较, 白芍总苷+Rhosin 组 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bax*、*C-Caspase-3* mRNA 相对表达量显著降低, *Bcl-2* mRNA 相对表达量显著升高 ( $P < 0.05$ ); 白芍总苷+LPA 组 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bax*、*C-Caspase-3* mRNA 相对表达量显著升高, *Bcl-2* mRNA 相对表达量显著降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

表 5 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )  
Table 5 Effect of total glucosides of paeony on the content of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  in hepatic tissue of rats with hepatic ischemia-reperfusion injury ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(mg kg <sup>-1</sup> )	IL-1 $\beta$ /(pg mg <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg mg <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg mg <sup>-1</sup> )
假手术	—	14.53 $\pm$ 1.92	37.49 $\pm$ 5.81	26.50 $\pm$ 4.73
模型	—	76.91 $\pm$ 13.08**	183.62 $\pm$ 29.70**	149.37 $\pm$ 24.61**
白芍总苷	100	46.25 $\pm$ 8.41#	122.57 $\pm$ 21.46#	86.29 $\pm$ 13.50#
白芍总苷+Rhosin	100+40	30.48 $\pm$ 5.26 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	86.04 $\pm$ 15.21 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	55.17 $\pm$ 10.48 <sup>#<math>\Delta</math></sup>
白芍总苷+LPA	100+1	64.17 $\pm$ 12.25 $\Delta$	158.29 $\pm$ 27.34 $\Delta$	113.64 $\pm$ 19.27 $\Delta$

与假手术组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ; 与白芍总苷组比较:  $\Delta P < 0.05$ 。  
\*\* $P < 0.01$  vs sham operation group; # $P < 0.05$  vs model group;  $\Delta P < 0.05$  vs total glucosides of paeonia group.

### 表 6 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bcl-2*、*Bax*、*C-Caspase-3* mRNA 相对表达量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 6 Effect of total glucosides of paeony on the relative expression of *RhoA*, *ROCK1*, *NF- $\kappa$ B p65*, *Bcl-2*, *Bax*, *C-Caspase-3* mRNA in hepatic tissue of rats with hepatic ischemia-reperfusion injury ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(mg kg <sup>-1</sup> )	mRNA 相对表达量					
		<i>RhoA</i>	<i>ROCK1</i>	<i>NF-<math>\kappa</math>B p65</i>	<i>Bcl-2</i>	<i>Bax</i>	<i>C-Caspase-3</i>
假手术	—	1.07 $\pm$ 0.19	1.25 $\pm$ 0.24	0.96 $\pm$ 0.18	3.91 $\pm$ 0.78	1.16 $\pm$ 0.21	1.28 $\pm$ 0.23
模型	—	3.63 $\pm$ 0.70*	4.08 $\pm$ 0.76*	3.25 $\pm$ 0.59*	1.30 $\pm$ 0.23*	3.48 $\pm$ 0.62*	4.17 $\pm$ 0.78*
白芍总苷	100	2.57 $\pm$ 0.52#	2.77 $\pm$ 0.54#	2.30 $\pm$ 0.43#	2.42 $\pm$ 0.49#	2.55 $\pm$ 0.48#	3.08 $\pm$ 0.61#
白芍总苷+Rhosin	100+40	1.68 $\pm$ 0.31 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	1.93 $\pm$ 0.34 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	1.54 $\pm$ 0.29 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	3.20 $\pm$ 0.61 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	1.84 $\pm$ 0.35 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	2.25 $\pm$ 0.40 <sup>#<math>\Delta</math></sup>
白芍总苷+LPA	100+1	3.24 $\pm$ 0.65 $\Delta$	3.58 $\pm$ 0.71 $\Delta$	2.81 $\pm$ 0.53 $\Delta$	1.89 $\pm$ 0.35 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	3.16 $\pm$ 0.57 $\Delta$	3.60 $\pm$ 0.72 $\Delta$

与假手术组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ; 与白芍总苷组比较:  $\Delta P < 0.05$ 。  
\* $P < 0.05$  vs sham operation group; # $P < 0.05$  vs model group;  $\Delta P < 0.05$  vs total glucosides of paeonia group.

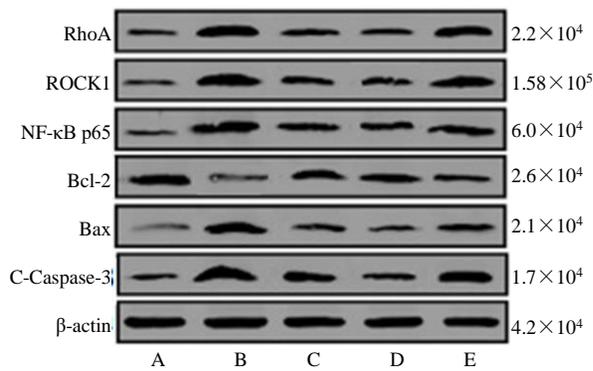
### 2.7 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bcl-2*、*Bax*、*C-Caspase-3* 蛋白表达的影响

与假手术组比较, 模型组肝组织 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bax*、*C-Caspase-3* 蛋白相对表达量均显著升高, *Bcl-2* 蛋白相对表达量则显著降低 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 白芍总苷组和白芍总苷+Rhosin 组 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bax*、*C-Caspase-3* 蛋白相对表达量显著降低, *Bcl-2* 蛋白

相对表达量显著升高 ( $P < 0.05$ )。与白芍总苷组比较, 白芍总苷+Rhosin 组 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bax*、*C-Caspase-3* 蛋白相对表达量均显著降低 ( $P < 0.05$ ); 白芍总苷+LPA 组 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B p65*、*Bax*、*C-Caspase-3* 蛋白相对表达量显著升高, *Bcl-2* 蛋白相对表达量显著降低 ( $P < 0.05$ ), 见图 3、表 7。

### 3 讨论

肝缺血再灌注损伤是影响肝手术、肝移植等患



A-假手术, B-模型, C-白芍总苷, D-白芍总苷+Rhosin, E-白芍总苷+LPA。

A-sham operation, B-model, C-total glucosides of paeonia, D-total glucosides of paeonia + Rhosin, E- total glucosides of paeonia + LPA.

图 3 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 RhoA、ROCK1、NF-κB p65、Bcl-2、Bax、C-Caspase-3 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Fig. 3 Effect of total glucosides of paeony on the expression of RhoA, ROCK1, NF-κB p65, Bcl-2, Bax, C-Caspase-3 proteins in hepatic tissue of rats with hepatic ischemia-reperfusion injury ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

表 7 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 RhoA、ROCK1、NF-κB p65、Bcl-2、Bax、C-Caspase-3 蛋白相对表达量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 7 Effect of total glucosides of paeony on the relative expression of RhoA, ROCK1, NF-κB p65, Bcl-2, Bax, C-Caspase-3 proteins in hepatic tissue of rats with hepatic ischemia-reperfusion injury ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(mg kg <sup>-1</sup> )	蛋白相对表达量					
		RhoA	ROCK1	NF-κB p65	Bcl-2	Bax	C-Caspase-3
假手术	—	0.12 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.93 ± 0.18	0.06 ± 0.02	0.08 ± 0.02
模型	—	0.94 ± 0.17*	1.03 ± 0.21*	1.16 ± 0.25*	0.11 ± 0.03*	0.90 ± 0.17*	0.99 ± 0.20*
白芍总苷	100	0.35 ± 0.06 <sup>#</sup>	0.31 ± 0.06 <sup>#</sup>	0.59 ± 0.11 <sup>#</sup>	0.42 ± 0.07 <sup>#</sup>	0.18 ± 0.03 <sup>#</sup>	0.48 ± 0.10 <sup>#</sup>
白芍总苷+Rhosin	100+40	0.18 ± 0.04 <sup>#△</sup>	0.22 ± 0.04 <sup>#△</sup>	0.37 ± 0.08 <sup>#△</sup>	0.39 ± 0.07 <sup>#</sup>	0.10 ± 0.02 <sup>#△</sup>	0.23 ± 0.05 <sup>#△</sup>
白芍总苷+LPA	100+1	0.97 ± 0.18 <sup>△</sup>	1.14 ± 0.23 <sup>△</sup>	1.02 ± 0.22 <sup>△</sup>	0.23 ± 0.05 <sup>△</sup>	0.29 ± 0.06 <sup>△</sup>	0.93 ± 0.18 <sup>△</sup>

与假手术组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与白芍总苷组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs sham operation group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs total glucosides of paeonia group.

CAT 等内源性抗氧化酶, 破坏 ROS 生理平衡, 致使 ROS 不能及时被还原清除而蓄积, 并攻击破坏线粒体膜、核酸、多肽等, 发生氧化应激损伤, 而 MDA 则为氧化应激反应终产物之一<sup>[18]</sup>。因此, SOD、CAT 活性和 MDA 含量常作为氧化应激损伤的监测指标。本研究结果显示, 肝缺血再灌注损伤模型大鼠肝组织中 SOD、CAT 活性显著降低和 MDA 升高。白芍总苷具有较好的抗氧化活性, 能够明显提高肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 SOD、CAT 活性并降低 MDA 含量, 提示白芍总苷可能通过抑制氧化应激

者预后的重要因素, 目前尚无特定有效的防治方法, 是亟待解决的医学难题之一。本研究通过阻断肝动脉和门静脉构建肝缺血再灌注损伤大鼠模型, 该方法操作简单、复制性高、接近人临床病理过程及特点, 是国内外业界普遍认可的肝缺血再灌注损伤动物模型制备方法<sup>[14]</sup>。研究结果显示, 肝缺血再灌注损伤大鼠血清肝功能指标 (ALT、AST、TBiL) 明显升高; 肝组织呈现肝窦内淤血, 肝小叶结构紊乱, 肝细胞肿胀、空泡样变或坏死, 大量炎性细胞浸润等病理改变, 肝损伤评分显著升高。与殷娟等<sup>[15]</sup>研究报道一致。经白芍总苷治疗可有效降低模型大鼠血清 ALT、AST、TBiL 水平, 明显改善模型大鼠肝组织病变并降低肝损伤评分, 说明白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠具有一定的保护作用。

病理学研究证实, 肝缺血及再灌注过程肝糖原耗竭、ATP 缺乏导致能量代谢障碍, 使活性氧 (ROS) 大量产生, 破坏肝细胞结构并引发炎症反应, 促进细胞凋亡<sup>[16-17]</sup>。因此, 白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝损伤起到保护作用的机制可能与以下因素有关: (1) ROS 急性大量产生将过度消耗 SOD、

减轻肝缺血再灌注损伤。这与王新雨等<sup>[19]</sup>报道相似。(2) ROS 致肝细胞损伤后, 白细胞等向受损部位聚集并大量释放 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎症因子, 引发炎症反应并促进炎性浸润<sup>[20]</sup>。白芍总苷具有良好的抗炎活性, 能够明显降低肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  含量。这与 Liu 等<sup>[21]</sup>报道相似。(3) 细胞凋亡在肝缺血再灌注损伤病理机制中扮演着重要角色, C-Caspase-3 能够剪切破坏细胞结构蛋白、核蛋白等, 被认为是细胞凋亡的关键启动因子<sup>[22]</sup>。本研究结果显示, 肝缺血再灌注损伤模

型大鼠肝细胞明显增多、AI 显著升高，肝组织 C-Caspase-3 表达量显著升高，与 Li 等<sup>[23]</sup>报道一致。经白芍总苷治疗可有效改善肝缺血再灌注损伤模型大鼠肝细胞凋亡状况，显著降低肝细胞 AI 和肝组织 C-Caspase-3 表达量。

RhoA 属于 G 蛋白家族成员，通过靶向调控其下游 ROCK (ROCK1 和 ROCK2) 等蛋白表达在细胞炎症、凋亡等病理生理过程中发挥作用。研究证实，上调 RhoA/ROCK 信号通路可加重肝缺血再灌注损伤小鼠炎症反应和肝细胞凋亡<sup>[7]</sup>。NF-κB 是调节机体炎症反应的关键因子，NF-κB 核转位后 p65 亚基能够与 DNA 特定位点结合而诱导 IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎症因子转录表达，从而加重炎症损伤。NF-κB 为 ROCK1 靶蛋白，ROCK1 可诱导 NF-κB 表达上调而促进炎症反应<sup>[24]</sup>。Bcl-2 和 Bax 同属 Bcl-2 蛋白家族，对细胞线粒体凋亡路径起着关键调控作用。细胞凋亡发生后，Bax 由细胞质转移至线粒体膜并聚合形成“Bax-Bax”同源二聚体，刺激线粒体膜孔道过度开放，使细胞色素 C (Cyt C) 等线粒体内容物释放进入细胞质，Cyt C 可剪切活化 Caspase-3 而促进细胞凋亡；Bcl-2 能够与 Bax 形成无生理活性的“Bax-Bcl-2”异源二聚体，阻止线粒体膜孔道过度开放，表现出抑凋亡活性<sup>[25]</sup>。NF-κB 入核后 p65 亚基可诱导 Bax 表达并抑制 Bcl-2 表达，从而促进细胞凋亡，有文献报道抑制 Rho/ROCK/NF-κB 通路可减轻癫痫大鼠神经元凋亡<sup>[26]</sup>。本研究结果显示，肝缺血再灌注损伤模型大鼠肝组织 RhoA、ROCK1、NF-κB p65、Bax、C-Caspase-3 mRNA 和蛋白表达量均显著升高，Bcl-2 mRNA 和蛋白表达量显著降低；白芍总苷可显著降低肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织 RhoA、ROCK1、NF-κB p65、Bax、C-Caspase-3 mRNA 和蛋白表达量，提高 Bcl-2 mRNA 和蛋白表达量。

本实验设置白芍总苷+Rhosin 组和白芍总苷+LPA 组，结果显示，Rhosin 显著增强白芍总苷对肝缺血再灌注损伤大鼠肝功能、肝组织病变、肝细胞凋亡、氧化应激、炎症及 RhoA/ROCK1 信号通路相关 mRNA 和蛋白表达的作用；而 LPA 则显著逆转白芍总苷对模型大鼠上述调控作用。

综上所述，白芍总苷可能通过抑制 RhoA/ROCK1 信号通路，减轻氧化应激、炎症和细胞凋亡，从而对大鼠肝缺血再灌注损伤起到一定的保护作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

- [1] Li K, Feng Z J, Wang L S, *et al.* Chlorogenic acid alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress, inflammation, and mitochondria-mediated apoptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *Inflammation*, 2023, 46(3): 1061-1076.
- [2] Du P, Zhang X J, Luo K F, *et al.* Curculigoside mitigates hepatic ischemia/reperfusion-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis via activation of the Nrf-2/HO-1 pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 9603271221087146.
- [3] 葛水秀. 瑞舒伐他汀对急性心肌梗死大鼠心肌细胞保护作用及 RhoA/ROCK 活化机制 [J]. *心脑血管病防治*, 2018, 18(2): 98-101.
- [4] 朱振侠, 杨晓霞, 冯斐斐. RhoA/ROCK 通路在缺氧复氧诱导的人心肌 AC16 细胞损伤中的作用机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(12): 1021-1027.
- [5] 曾佩芸, 张琦, 钱子冰, 等. RhoA/ROCK 途径在糖尿病相关疾病中的研究进展 [J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(5): 391-395.
- [6] Xie Y, Ge C L, Zhang Z Y, *et al.* Oxycodone inhibits myocardial cell apoptosis after myocardial ischemia-reperfusion injury in rats via RhoA/ROCK1 signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 6371-6379.
- [7] Lu L, Yue S, Jiang L F, *et al.* Myeloid notch1 deficiency activates the RhoA/ROCK pathway and aggravates hepatocellular damage in mouse ischemic livers [J]. *Hepatology*, 2018, 67(3): 1041-1055.
- [8] 杨硕, 石典花, 王加锋, 等. 白芍总苷药理活性及临床免疫应用研究进展 [J]. *食品与药品*, 2024, 26(1): 111-116.
- [9] 马喆, 宋志敏, 韩雅馨, 等. 白芍总苷对胶原诱导性关节炎大鼠长期给药的组织分布研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(10): 3167-3178.
- [10] 王健. 白芍总苷对木瓜蛋白酶诱导的膝骨性关节炎模型 Rho/Rock 信号转导通路的调控作用 [J]. *吉林中医药*, 2021, 41(4): 501-504.
- [11] 冯磊, 赵杰. 盐酸川芎嗪注射液通过 Nrf2/HO-1 通路对肝脏缺血再灌注损伤的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(1): 22-28.
- [12] 刘光霞, 陈芳, 高伟, 等. 探讨黄芪甲苷对桥本甲状腺炎大鼠甲状腺细胞凋亡及 RhoA/ROCK2 通路的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(12): 2517-2522.
- [13] 谷孝月, 刘志明, 赵会新, 等. 川陈皮素调节 RhoA/ROCK 信号通路对妊娠高血压大鼠内皮功能障碍的影响 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2024, 32(1): 41-47.
- [14] 罗嘉琪, 王莉荔, 陈阜东, 等. 4 种急性肝缺血/再灌注损

- 伤大鼠模型的建立及适用性比较 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(6): 604-609.
- [15] 殷娟, 李依玲, 孟杰, 等. 山奈黄酮醇抑制 HK2/LDHA 依赖的糖酵解通路减轻大鼠肝缺血-再灌注损伤 [J]. 中国急救医学, 2023, 43(11): 905-911.
- [16] Bardallo R G, Panisello-Rosell óA, Sanchez-Nuno S, *et al.* Nrf2 and oxidative stress in liver ischemia/reperfusion injury [J]. *FEBS J*, 2022, 289(18): 5463-5479.
- [17] Huang Y X, Xu Q Y, Zhang J, *et al.* Prussian blue scavenger ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammation and reducing oxidative stress [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 891351.
- [18] Hurşitoğlu O, Orhan F Ö, Kurutaş E B, *et al.* Diagnostic performance of increased malondialdehyde level and oxidative stress in patients with schizophrenia [J]. *Noro Psikiyatrs Ars*, 2021, 58(3): 184-188.
- [19] 王新雨, 徐俊鹏, 王肖婷, 等. 二甲双胍对小鼠肝缺血/再灌注损伤中氧化应激反应的调控作用 [J]. 温州医科大学学报, 2024, 54(1): 47-52.
- [20] Han S, Li X D, Xia N, *et al.* Myeloid trem2 dynamically regulates the induction and resolution of hepatic ischemia-reperfusion injury inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6348.
- [21] Liu Y Y, Lei Z L, Chai H, *et al.* Salidroside alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury during liver transplant in rat through regulating TLR-4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammatory pathway [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13973.
- [22] Michaely L M, Rissmann M, Armando F, *et al.* Rift valley fever virus non-structural protein s is associated with nuclear translocation of active caspase-3 and inclusion body formation [J]. *Viruses*, 2022, 14(11): 2487.
- [23] Li Z X, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Protective effects of fisetin on hepatic ischemia-reperfusion injury through alleviation of apoptosis and oxidative stress [J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(2): 163-173.
- [24] 陈艳霞, 涂卫平, 房向东, 等. 益肾化湿颗粒通过 RhoA/ROCK1 信号通路对糖尿病肾病炎症的影响 [J]. 重庆医学, 2022, 51(18): 3074-3078.
- [25] Zhao K, Han D, He S R, *et al.* N-acetyl-L-cysteine attenuates oxidative stress-induced bone marrow endothelial cells apoptosis by inhibiting BAX/caspase 3 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 656: 115-121.
- [26] 邓兰秋子, 匡卫平, 李振光, 等. 低频率电刺激通过调控 Rho/ROCK/NF- $\kappa$ B 途径对癫痫大鼠作用的研究 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(3): 273-279.

[责任编辑 高源]