

铁调素高表达与内皮损伤的相关性及川芎嗪的干预作用

孙明月¹, 郭春雨¹, 王景尚¹, 刘欣¹, 张淼¹, 王琳², 殷惠军^{1,2*}

1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091

2. 甘肃中医学院, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 探讨血管内皮损伤与铁调素 (hepcidin) 高表达的相关性, 以及川芎嗪对其的干预作用。**方法** 24只SD大鼠随机分为4组: 对照组、模型组、肝素阳性对照组(肝素组)及川芎嗪组, 每组6只。对照组大鼠以普通饲料喂养, 其余3组以高脂饲料喂养。8周后, 对照组及模型组大鼠ip给予生理盐水2 mL/kg, 肝素组ip给予肝素钠注射液5 mg/kg, 川芎嗪组ip给予盐酸川芎嗪注射液40 mg/kg, 均连续给药7 d。大鼠腹主动脉取血后分离血清, 检测各组大鼠血脂指标, 检测血清铁调素、一氧化氮(NO)、内皮素1(ET-1)、活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、过氧化氢酶(CAT)及超氧化物歧化酶(SOD)水平; 截取主动脉组织, 进行铁含量检测及组织病理学观察。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠血清铁调素、ET-1、ROS、MDA水平均升高($P < 0.05, 0.01$), 而NO、SOD及CAT水平均降低($P < 0.05, 0.01$); 主动脉内铁含量明显升高($P < 0.01$), 且主动脉组织出现了内膜损伤。与模型组比较, 肝素组和川芎嗪组大鼠血清铁调素、ET-1、ROS、MDA水平均显著降低($P < 0.05, 0.01$), NO及CAT水平均显著升高($P < 0.01$), SOD水平有升高趋势; 主动脉组织内铁含量均降低($P < 0.05, 0.01$), 且主动脉组织内膜损伤有所减轻。**结论** 内皮损伤程度加重的同时铁调素呈高表达状态, 应用川芎嗪后, 内皮损伤减轻, 铁调素水平下降, 说明川芎嗪对内皮的保护作用可能与其对铁调素高表达的抑制有关。

关键词: 铁调素; 川芎嗪; 内皮损伤; 铁代谢; 血脂

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)15-2265-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.15.015

Correlation between high expression of hepcidin and vascular endothelial damage as well as intervention of tetramethylpyrazine

SUN Ming-yue¹, GUO Chun-yu¹, WANG Jing-shang¹, LIU Xin¹, ZHANG Miao¹, WANG Lin², YIN Hui-jun^{1,2}

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100091, China

2. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To explore the correlation between the high expression of hepcidin and vascular endothelial damage and the intervention effect of tetramethylpyrazine (TMP). **Methods** Twenty-four SD rats were randomly divided into four groups: blank control, model, heparin, and TMP groups. Except the rats in the blank control group, the rats in all other groups were fed with high-fat diet for 8 weeks. The rats in the blank control and model groups were injected with normal saline at 2 mL/(kg·d). The rats in the TMP group were injected with TMP at 40 mg/(kg·d), and heparin at 5 mg/(kg·d) was given to those in the heparin treated group. After rats were given medicine for 7 d, the levels of blood lipid, serum hepcidin, NO, ET-1, ROS, MDA, CAT, and SOD were detected. **Results** As compared with blank control group, the levels of hepcidin, ET-1, ROS, and MDA in serum were significantly increased in the model group ($P < 0.05$), while NO, CAT, and SOD were obviously decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the levels of hepcidin, ET-1, ROS, and MDA in serum were obviously decreased in TMP and heparin groups ($P < 0.05$), while NO and CAT were obviously increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Heparin expression is increased with the vascular endothelial damage aggravated. After rats are given TMP, the level of serum hepcidin and extent of vascular endothelial damage are decreased. It is suggested that TMP has the protective effects on the vascular endothelial function might be correlated to inhibiting high expression of hepcidin.

Key words: hepcidin; tetramethylpyrazine; endothelial injury; iron metabolism; blood lipid

收稿日期: 2014-12-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81102845); 2013年甘肃高校“飞天学者特聘计划”项目

作者简介: 孙明月, 博士研究生在读, 从事中药对心脑血管疾病防治作用的研究。Tel: 15210854576 E-mail: sun_moon25@163.com

*通信作者 殷惠军 Tel: (010)62835629 E-mail: huijunyin@yeah.net

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是由多种因素导致的慢性血管性疾病, 是心、脑血管疾病的病理基础, 内皮功能损伤是 AS 的始动环节, 保护血管内皮对于 AS 的早期防治意义重大^[1]。铁调素 (hepcidin) 是一种由肝细胞分泌后释放入血浆经尿液排出的细胞因子诱导的抗菌蛋白, 它是铁经肠黏膜吸收、由巨噬细胞回收、转移至肝储存的自我平衡调节器, 在铁代谢中起关键作用。Sullivan^[2] 在 2007 年首先提出, 铁调素可能通过促进 AS 斑块中巨噬细胞内的铁沉积进而发挥促进 AS 的作用。临床研究发现^[3], 铁调素与代谢综合征具有相关性, 在代谢综合征患者中, 血清铁调素水平与血清单核细胞趋化因子水平及血管损害程度相关, 但未对其发生机制作进一步探讨。肝素除抗凝作用外, 还可通过抑制平滑肌细胞迁移和增殖、调节血脂代谢、保护血管内皮等作用以抑制 AS 的发生发展^[4]。因肝素可通过抑制 BMP/SMAD 及 JAK/STAT 两条通路从而抑制铁调素的表达^[5], 故本研究采用肝素作为阳性对照。川芎嗪 (tetramethylpyrazine, TMP) 是川芎的根茎中提取的有效成分, 具有保护血管内皮、抗 AS、抗炎、抗激素硬化及抗血小板等作用, 临床上广泛用于心脑血管疾病的治疗^[6-7], 已知川芎嗪对 HepG2 细胞的增殖具有抑制作用^[8], 故本实验考察川芎嗪对内皮功能的保护作用, 以及探讨保护作用是否与抑制体内铁调素的表达有关。本研究通过观察血脂代谢异常引起的内皮损伤与铁调素表达的相关性及川芎嗪对其的影响, 为进一步研究内皮功能损伤与 AS 的发病机制及治疗提供科学依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

盐酸川芎嗪注射液 (北京市永康药业有限公司, 批号 13070401), 肝素钠注射液 (常州千红生化制药股份有限公司, 批号 130608)。总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 试剂盒, 均购于北京万泰德瑞诊断技术有限公司; 血清铁调素、NO、内皮素-1 (ET-1)、活性氧 (ROS)、过氧化氢酶 (CAT)、丙二醛 (MDA) 及超氧化物歧化酶 (SOD) ELISA 试剂盒, 均购于 AMEKO 公司; 组织铁测定试剂盒, 购于南京建成科技有限公司。

1.2 仪器

UV-2000 型紫外分光光度计 [尤尼柯 (上海) 仪器有限公司]; 3K30 高速冷冻离心机 (Sigma);

352 型酶标仪 (芬兰 Labsystems Multiskan MS), AC8 型洗板机 (芬兰 Thermo Labsystems), GNP-9080 型隔水式恒温培养箱 (国产), T300 型全自动生化分析仪 (长春迪瑞医疗科技股份有限公司)。

1.3 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 24 只, 体质量 180~200 g, 4 周龄, 购自北京斯贝福实验动物中心, 许可证号 SCXK 京 2011-0004。

1.4 饲料

普通饲料购自北京科澳协力饲料有限公司, 高脂饲料 (配方为 1%胆固醇、0.2%胆酸盐、10%猪油、10%蛋黄粉及 78.8%基础饲料) 购自北京诺康源生物科技有限公司。

2 方法

2.1 高脂血症模型的制备

根据文献方法^[9-10], 24 只大鼠均适应性喂养普通饲料 1 周后, 随机抽取 6 只以普通饲料喂养 8 周设为对照组。将剩余 18 只随机分为 3 组, 每组 6 只, 均以高脂饲料喂养 8 周, 建立高脂血症模型。

2.2 分组及给药

对照组及模型组大鼠喂养 8 周后, ip 给予生理盐水 2 mL/kg; 肝素阳性对照组 (肝素组) 喂养 8 周后 ip 给予肝素钠注射液 5 mg/kg; 川芎嗪组喂养 8 周后 ip 给予盐酸川芎嗪注射液 40 mg/kg (药效最佳剂量^[11-12]), 各组均连续给药 7 d。

2.3 取材

各组大鼠在给药 7 d 后, 禁食不禁水 8 h, 以 7%水合氯醛 5 mL/kg ip 麻醉, 在麻醉状态下沿腹正中线切开胸腹部, 用纱布块将腹腔脏器推开, 充分暴露腹主动脉, 10 mL 注射器穿刺取血, 置于促凝采血管中, 于室温静置 1 h 后用高速冷冻离心机 3 000 r/min 离心 15 min, 吸取上层血清, 待测。取血后剥离主动脉血管外膜组织, 取主动脉血管长约 8 cm, 截取胸主动脉 (近主动脉弓端) 约 1 cm, 根据标准组织切片技术, 固定于 4%多聚甲醛中, 剩余 7 cm 主动脉组织放于 -80 °C 冰箱保存。

2.4 血清各项指标的测定

测定大鼠血清中各项指标: 全自动生化分析仪测定各项血脂指标, 包括 TG、TC、HDL-C 及 LDL-C; 血清中铁调素、NO、ET-1、ROS、CAT、MDA 及 SOD 的测定方法及步骤按试剂盒说明书操作。

2.5 主动脉组织铁定量检测

主动脉组织加入生理盐水按照 10%充分匀浆,

高速冷冻离心机 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 检测样本量为 500 μ L。测定方法及步骤按试剂盒说明书操作。

2.6 胸主动脉病理学观察

将固定好的胸主动脉组织进行石蜡包埋, 制作组织切片, HE 染色, 用于胸主动脉组织形态学观察。

2.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理, 各项检测指标中服从正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组均数之间的差异显著性检验采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 各组大鼠血脂水平比较

与对照组比较, 模型组大鼠血清 TC 和 LDL-C

水平显著升高 ($P < 0.01$), 且 TG 水平有升高的趋势, HDL-C 水平有降低的趋势, 提示高脂模型造模成功。与对照组比较, 川芎嗪组大鼠血清 TC、TG 水平升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 肝素组与川芎嗪组大鼠血清 TC 及 TG 无显著差异 ($P > 0.05$); 与对照组比较, 川芎嗪组大鼠血清 HDL-C 水平降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 川芎嗪组大鼠血清 LDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$), 见表 1。结果提示川芎嗪和肝素对高脂血症大鼠的血脂指标无显著影响。

3.2 各组大鼠血清铁调素水平比较

与对照组比较, 模型组大鼠血清中铁调素水平明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 肝素组与川芎嗪组大鼠血清中铁调素水平均显著降低 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 1 各组大鼠血清 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Contents of serum TC, TG, HDL-C, and LDL-C of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | TC/(mmol·L ⁻¹) | TG/(mmol·L ⁻¹) | HDL-C/(mmol·L ⁻¹) | LDL-C/(mmol·L ⁻¹) |
|-----|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 对照 | — | 2.067 ± 0.175 | 1.033 ± 0.273 | 1.287 ± 0.372 | 1.855 ± 0.298 |
| 模型 | — | 3.733 ± 0.450 ^{△△} | 1.317 ± 0.098 | 0.945 ± 0.388 | 2.488 ± 0.531 ^{△△} |
| 肝素 | 5 | 3.517 ± 0.595 ^{△△} | 1.283 ± 0.133 | 1.177 ± 0.326 | 2.035 ± 0.216 |
| 川芎嗪 | 40 | 3.617 ± 0.857 ^{△△} | 1.383 ± 0.147 [△] | 0.767 ± 0.287 [△] | 1.500 ± 0.396 ^{**} |

与对照组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$, 表 2 同
[△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group, Table 2 is same

表 2 各组大鼠血清铁调素、ET-1 及 NO 水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Contents of serum hepcidin, ET-1, and NO of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | 铁调素/(μ g·L ⁻¹) | ET-1/(ng·L ⁻¹) | NO/(ng·L ⁻¹) |
|-----|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 对照 | — | 132.762 ± 13.238 | 172.633 ± 5.633 | 19.293 ± 0.921 |
| 模型 | — | 161.980 ± 22.266 ^{△△} | 206.335 ± 6.510 ^{△△} | 17.010 ± 0.571 ^{△△} |
| 肝素 | 5 | 116.495 ± 13.126 ^{**} | 156.380 ± 3.710 ^{△△**} | 18.505 ± 0.461 ^{**} |
| 川芎嗪 | 40 | 124.828 ± 14.078 ^{**} | 172.185 ± 7.083 ^{**} | 18.535 ± 0.567 ^{**} |

3.3 各组大鼠血清 ET-1 及 NO 水平比较

与对照组比较, 模型组大鼠血清 ET-1 水平显著升高 ($P < 0.01$), 而 NO 水平显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 肝素组与川芎嗪组大鼠血清 ET-1 水平显著降低 ($P < 0.01$), 而 NO 水平显著升高 ($P < 0.01$), 见表 2。

3.4 各组大鼠血清氧化应激指标 ROS、CAT、MDA 及 SOD 水平比较

与对照组比较, 模型组大鼠血清 ROS、MDA 水平均显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 而 SOD 及 CAT 水平显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 肝素组与川芎嗪组大鼠血清 ROS、MDA 水平均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 同时 CAT 水平显著升高 ($P <$

0.01), 而 SOD 水平有升高趋势, 见表 3。

3.5 各组大鼠主动脉组织内铁含量比较

与对照组比较, 模型组大鼠的主动脉组织内铁含量明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 肝素组与川芎嗪组大鼠主动脉组织内铁含量均降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 见表 4。

3.6 各组大鼠胸主动脉组织形态学变化

HE 染色后镜下可见, 对照组胸主动脉的内膜光滑, 内皮细胞完整, 排列整齐紧密, 中膜未见增厚。与对照组比较, 模型组胸主动脉组织出现了内膜损伤, 内皮细胞排列不齐并有肿胀、脱落, 中膜明显增厚。而肝素及川芎嗪干预后胸主动脉内皮组织结构和状态均有不同程度改善。见图 1。

表 3 各组大鼠血清 ROS、MDA、CAT 及 SOD 的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Contents of serum ROS, MDA, CAT, and SOD of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | ROS/(U·mL ⁻¹) | MDA/(nmol·L ⁻¹) | CAT/(U·L ⁻¹) | SOD/(U·L ⁻¹) |
|-----|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 对照 | — | 95.865 ± 9.698 | 3.645 ± 0.252 | 109.830 ± 1.768 | 39.540 ± 5.667 |
| 模型 | — | 112.267 ± 15.572 [△] | 4.278 ± 0.226 ^{△△} | 96.537 ± 2.216 ^{△△} | 32.770 ± 2.924 ^{△△} |
| 肝素 | 5 | 81.570 ± 4.618 ^{△**} | 3.255 ± 0.194 ^{△△**} | 107.857 ± 4.426 ^{**} | 36.202 ± 4.204 |
| 川芎嗪 | 40 | 96.037 ± 8.158 [*] | 3.402 ± 0.143 ^{**} | 111.052 ± 3.589 ^{**} | 35.137 ± 2.149 |

与对照组比较: [△]*P*<0.05 ^{△△}*P*<0.01; 与模型组比较: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01, 表 4 同
[△]*P*<0.05 ^{△△}*P*<0.01 vs control group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 vs model group, Table 4 is same

表 4 各组大鼠主动脉组织内铁含量的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Contents of iron in thoracic aorta tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | 铁含量/(μmol·g ⁻¹) |
|-----|---------------------------|------------------------------|
| 对照 | — | 8.871 ± 0.401 |
| 模型 | — | 11.579 ± 1.371 ^{△△} |
| 肝素 | 5 | 9.788 ± 1.263 [*] |
| 川芎嗪 | 40 | 9.245 ± 1.120 ^{**} |

4 讨论

膜铁转运蛋白 1 (ferroportin1, FPN1) 是一种在细胞铁释放中发挥重要作用的蛋白, 它是细胞铁输出的效应器, 也是铁调素受体以及调控点^[13], 铁调素可与细胞表面的 FPN1 结合, 诱导其内化降解, 铁调素表达的异常可导致机体铁代谢的紊乱。内皮损伤是心血管疾病的起始事件之一, 并在 AS 开始到后期的病理进程中起重要作用, 高脂血症可造

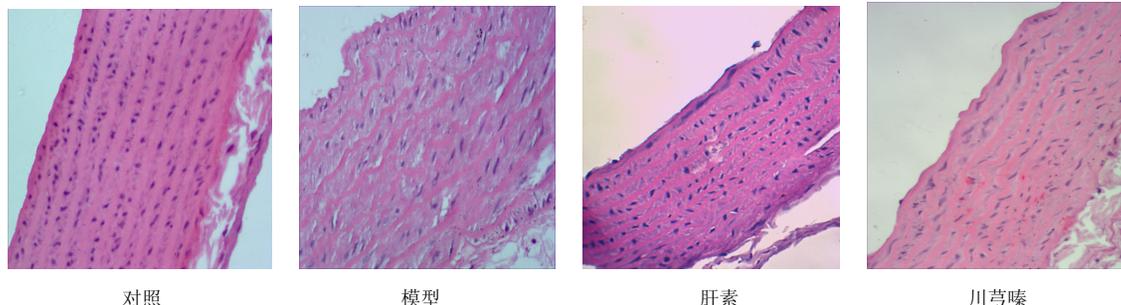


图 1 各组大鼠胸主动脉组织病理改变

Fig. 1 Pathological changes in thoracic aorta of rats in each group

成内皮功能紊乱及氧化应激状态, 从而引起内皮损伤。血管内皮可产生 ET、NO 等几十种生物活性物质以调节血管的舒缩状态。ET-1 与 NO 是内皮细胞释放的一组效应相反的血管活性物质, ET-1 能促进血管收缩, 但长时间收缩可导致组织缺血、缺氧及血管内皮功能障碍, 而 NO 是一种内皮舒张因子, 并有抑制血小板聚集、白细胞黏附及抑制内皮细胞增殖等作用^[14]。ROS、MDA、CAT 及 SOD 是检测机体氧化应激状态的常用指标。ROS 是机体组织在代谢过程中产生的有害自由基, 可导致细胞功能障碍^[15], 是细胞内氧化应激的重要因素之一。SOD、CAT 均是重要的抗氧化酶, 能保护并修复氧化损伤的细胞, 且 SOD 和 CAT 的活性能直接反映机体清除 ROS 的能力^[16]。而 MDA 是生物体内自由基作用于脂质发生过氧化反应的终产物, 能够反映脂质过

氧化的强度。

本实验结果表明, 与对照组比较, 模型组大鼠血清 ET-1、ROS、MDA 升高, 而 NO、SOD 及 CAT 降低, 提示模型组大鼠已处于内皮功能障碍状态并伴有氧化损伤; 与模型组比较, 肝素组与川芎嗪组大鼠血清 ET-1、ROS、MDA 降低, 而 NO、SOD 及 CAT 升高, 但肝素组变化更为显著, 提示肝素及川芎嗪均有保护内皮功能及抗氧化应激作用, 且肝素作用优于川芎嗪。已有研究发现, 血脂的升高可引起肝脏内铁调素 mRNA 的上调, 血清铁减少及肝内铁沉积^[17], 这与本实验模型组主动脉内铁沉积增多的结果一致。由本研究结果可见, 与对照组相比, 模型组大鼠血清铁调素的表达明显升高, 同时出现内皮功能紊乱伴有氧化损伤, 且模型组大鼠主动脉血管内铁含量明显增多; 与模型组比较, 川芎

嗉组与肝素组大鼠的血清铁调素水平降低, 内皮功能得到明显改善, 主动脉血管内铁含量减少, 说明内皮损伤与血清铁调素水平升高有关, 而血脂代谢异常可导致铁沉积于组织内。因血脂代谢异常可引起血清铁调素升高, 铁调素与细胞表面促进铁释放的 FPN1 结合后, 使其内化降解, 导致细胞内铁增多, 引起组织内的铁沉积, 而过多的铁可通过 Fenton 反应和 Haber-Weiss 循环使氧化代谢产物转化成的自由基产生氧化应激, 从而进一步加重内皮的损伤。故推测川芎嗉及肝素可通过对铁调素高表达的抑制以减少组织内的铁沉积, 从而发挥保护内皮及抗氧化损伤的作用。

综上所述, 血脂代谢异常引起的内皮功能紊乱伴氧化损伤与铁调素的升高具有相关性, 高血脂损伤血管内皮的机制可能与铁调素高表达导致组织内铁沉积有关。肝素与川芎嗉可通过对铁调素高表达的抑制发挥保护内皮及抗氧化损伤的作用, 但川芎嗉作用效应强度弱于肝素, 而具体机制仍需进一步探索。本研究为川芎嗉的临床应用提供了一定的实验基础, 为其抗 AS 的机制研究提供了新的方向。

参考文献

[1] 徐娟萍, 张晓峰. 氧化低密度脂蛋白致血管内皮损伤机制及中药复方防治的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 195-198.

[2] Sullivan J L. Macrophage iron, hepcidin, and atherosclerotic plaque stability [J]. *Exp Biol Med*, 2007, 232(8): 1014-1020.

[3] Valenti L, Dongiovanni P, Motta B M, et al. Serum hepcidin and macrophage iron correlate with MCP-1 release and vascular damage in patients with metabolic syndrome alterations [J]. *Arterioscler Thromb*, 2011, 31(3): 683-690.

[4] 许富康, 郭航远, 肝素抗动脉粥样硬化研究进展 [J]. 浙江实用医学, 2010, 10(15): 407-408.

[5] Poli M, Girelli D, Camprostrini N, et al. Heparin: a potent

inhibitor of hepcidin expression *in vitro* and *in vivo* [J]. *Blood*, 2011, 117(3): 997-1004.

[6] 钱超, 川芎嗉对心血管的药理作用 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 8(23): 107-108.

[7] 张国平, 孙梅, 杨洁红, 等. 川芎嗉对缺氧人脐静脉内皮细胞抗凝和纤溶功能的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 71-73.

[8] 张加军, 邢国辉, 王继伟, 等. 川芎嗉对人肝癌 HepG2 细胞的影响及与突变型 P53 蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 9(11): 157-159.

[9] 高莹, 李可基, 唐世, 等. 几种高脂血症动物模型比较 [J]. 卫生研究, 2002, 31(2): 97-99.

[10] 张丽芳, 修饰柑橘果胶对高脂血症大鼠脂质过氧化调节作用的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2007.

[11] 戴婷, 罗超, 张曼, 等. 川芎嗉对大鼠动脉粥样硬化形成中 Toll 样受体 4 表达的影响 [J]. 山西医药杂志, 2013, 42(1): 6-8.

[12] 徐红燕, 汤湛, 王俏, 应用微透析研究盐酸川芎嗉大鼠腹腔给药后脑和血中的药动学特征 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 22(4): 206-211.

[13] Domenico I D, Ward D M, Langelier C, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferritin down-regulation [J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(7): 2569-2578.

[14] Lemarie C A, Shbat L, Marchesi C, et al. Mthfr deficiency induces endothelial progenitor cell senescence via uncoupling of eNOS and downregulation of SIRT1 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(3): 745-753.

[15] Circu M L, Aw T Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(6): 749-762.

[16] Mollace V, Iannone M, Muscoli C, et al. The role of oxidative stress in paraquat-induced neurotoxicity in rats: protection by non peptidyl superoxide dismutase mimetic [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 335(3): 163-166.

[17] Meli R, Raso G M, Irace C, et al. High fat diet induces liver steatosis and early dysregulation of iron metabolism in rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66570.