

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.005

## 淫羊藿苷缓解腹部皮瓣缺血再灌注损伤模型大鼠的作用及机制研究\*

魏德华<sup>1</sup> 刘珑玲<sup>1</sup> 曾 御<sup>1</sup> 戴依娜<sup>1</sup> 李 慧<sup>2</sup> 陈世玖<sup>1Δ</sup>

(1 遵义医科大学第五附属(珠海)医院整形外科 广东 珠海 519000; 2 南方医科大学南方医院整形外科 广东 广州 510515)

**摘要 目的:**研究淫羊藿苷缓解腹部皮瓣缺血再灌注损伤(IRI)模型大鼠的作用及机制。**方法:**取30只SD级大鼠作为研究对象,将其按照随机数字表法分作假手术组、模型组以及淫羊藿苷组,每组各10只。其中模型组和淫羊藿苷组大鼠均制作大鼠腹部皮瓣IRI模型,假手术组以及模型组大鼠予以生理盐水腹腔注射,淫羊藿苷组大鼠则予以淫羊藿苷腹腔注射。对比各组大鼠皮瓣存活面积及存活率、血清炎症因子以及氧化应激指标水平、皮瓣组织中p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路相关蛋白表达情况。**结果:**模型组、淫羊藿苷组大鼠的皮瓣存活面积及存活率均低于假手术组,但淫羊藿苷组大鼠的皮瓣存活面积及存活率均高于模型组( $P<0.05$ )。模型组、淫羊藿苷组大鼠血清白细胞介素-10(IL-10)均低于假手术组,但淫羊藿苷组高于模型组;模型组、淫羊藿苷组大鼠血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )均高于假手术组,但淫羊藿苷组低于模型组( $P<0.05$ )。模型组、淫羊藿苷组大鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)水平均低于假手术组,但淫羊藿苷组大鼠血清SOD、GSH水平均高于模型组;模型组、淫羊藿苷组大鼠血清丙二醛(MDA)水平均高于假手术组,但淫羊藿苷组大鼠血清MDA水平低于模型组( $P<0.05$ )。模型组、淫羊藿苷组大鼠皮瓣组织p38 MAPK、丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-2(MKP-2)相对表达量均高于假手术组,但淫羊藿苷组皮瓣组织p38 MAPK相对表达量低于模型组,而MKP-2相对表达量高于模型组( $P<0.05$ )。**结论:**淫羊藿苷可通过调控p38 MAPK信号通路缓解炎症反应及氧化应激,发挥减轻腹部皮瓣IRI的作用。

**关键词:**缺血再灌注损伤;淫羊藿苷;炎症反应;氧化应激;p38 MAPK 信号通路

**中图分类号:**R-33;R622;R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)06-1024-04

## Effect and Mechanism of Icaritin in Alleviating Ischemia-Reperfusion Injury of Abdominal Flap in Rats\*

WEI De-hua<sup>1</sup>, LIU Long-ling<sup>1</sup>, ZENG Yu<sup>1</sup>, DAI Yi-na<sup>1</sup>, LI Hu<sup>2</sup>, CHEN Shi-jiu<sup>1Δ</sup>

(1 Department of Plastic Surgery, The Fifth Affiliated (Zhuhai) Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai, Guangdong, 519000, China;

2 Department of Plastic Surgery, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510515, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the effect and mechanism of icaritin in alleviating abdominal flap ischemia-reperfusion injury (IRI) in rats. **Methods:** A total of 30 SD rats were selected as research subjects, and they were divided into sham operation group, model group and icaritin group according to random number table method, with 10 rats in each group. Rat abdominal flap IRI model was made for model group and icaritin group, rats in sham operation group and model group were intraperitoneally injected with normal saline, and icaritin group was intraperitoneally injected with icaritin. The flap survival area and survival rate, the levels of serum inflammatory factors and oxidative stress, and the expression of p38 mitogen activated protein kinase(p38 MAPK) signaling pathway related proteins in the flap tissues were compared in each group of rats. **Results:** The flap survival area and survival rate in model group and icaritin group were lower than those in sham operation group, and the flap survival area and survival rate in icaritin group were higher than those in model group ( $P<0.05$ ). Serum interleukin-10 (IL-10) in model group and icaritin group was lower than sham operation group, and icaritin group was higher than model group. Serum tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in model group and icaritin group was higher than that in sham operation group, and icaritin group was lower than that in model group ( $P<0.05$ ). The levels of serum superoxide dismutase(SOD), glutathione (GSH) in model group and icaritin group were lower than those in sham operation group, and the levels of serum SOD and GSH in icaritin group were higher than those in model group. The level of serum malondialdehyde (MDA) in model group and icaritin group was higher than that in sham operation group, and the level of serum MDA in icaritin group was lower than that in model group ( $P<0.05$ ). The relative expressions of P38 MAPK and mitogen activated protein kinase Phosphatase-2(MKP-2) in the model group and icaritin group were higher than those in the sham operation group, and the relative expressions of P38 MAPK in icaritin group was lower than that in the model group, and the relative expressions of MKP-2 was higher than that in the model group( $P<0.05$ ). **Conclusions:** Icaritin

\* 基金项目:广东省自然科学基金项目(S2012010009371)

作者简介:魏德华(1995-),男,硕士,住院医师,研究方向:显微外科、整形,E-mail: wz200518wz@163.com

Δ 通讯作者:陈世玖(1969-),男,本科,主任医师,研究方向:显微外科创伤修复、手外科,E-mail: 381930305@qq.com

(收稿日期:2021-07-27 接受日期:2021-08-23)

in can alleviate inflammatory response and oxidative stress by regulating p38 MAPK signal pathway, and play a role in reducing IRI of abdominal flap.

**Key words:** Ischemia-reperfusion injury; Icarin; Inflammatory response; Oxidative stress; P38 MAPK signaling pathway

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R622; R243 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2022)06-1024-04

## 前言

目前,皮瓣移植在临床创伤修复以及整形外科中的应用较为广泛,而在游离皮瓣血管断离以及再吻合过程中,缺血再灌注损伤(IRI)是引起皮瓣移植后坏死的重要原因之一<sup>[1-3]</sup>。IRI的发生会导致缺血灶局部出现大量炎症因子,进一步导致皮瓣存活率下降。迄今为止,临床上尚无理想的防治皮瓣移植术后皮瓣坏死的手段<sup>[4-6]</sup>。淫羊藿苷属于中药淫羊藿的重要活性成分之一,具有改善心脑血管状况、刺激骨组织功能以及提升免疫功能等多种生物学作用<sup>[7-9]</sup>。且有研究报道显示<sup>[10]</sup>,淫羊藿苷可通过抗氧化应激或(和)抑制诱导型一氧化氮合酶表达等途径,改善大鼠下游炎症级联反应,进一步改善 IRI。然而,淫羊藿苷对腹部皮瓣 IRI 的具体作用机制尚未阐明<sup>[11,12]</sup>。鉴于此,本文通过研究淫羊藿苷缓解腹部皮瓣 IRI 模型大鼠的作用及机制,旨在为临床治疗提供参考,现作以下报道。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

取 30 只 SD 级大鼠作为研究对象,体重(200± 20)g,均购自贵州省实验动物工程技术中心,动物许可证号:SCXK(黔)2020-0004。所有大鼠均饲养于我院动物实验中心,不限制饮食、饮水,饲养环境温度 25℃ 左右,湿度为 40%~50%,光照 12 h/d,适应性饲养 7 d。

### 1.2 药品、试剂及仪器

淫羊藿苷购自成都德斯特生物技术有限公司,产品批号 489-32-7,规格 20 mg/支。大鼠白细胞介素-10(IL-10)以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒均购自武汉博士德生物技术有限公司,超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)以及谷胱甘肽(GSH)试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-2(MKP-2)相关抗体均购自美国 Abcam 公司。日立 7180 型全自动生化分析仪购自株式会社日立制作所,DR6000 型紫外分光光度计购自美国 HACH 公司,CKX53 生物显微镜购自山东博科生物产业有限公司,HH-US 医用恒温水浴箱购自上海赫田科学仪器有限公司,FA2204B 电子天平购自济南欧莱博技术有限公司,ELX808 型酶标仪购自美国 Biotek 公司。

### 1.3 研究方法

(1)分组方式:将所有大鼠按照随机数字表法分作假手术组、模型组以及淫羊藿苷组,每组各 10 只。(2)造模及干预:参照吴建龙等人<sup>[3]</sup>的方法进行腹部皮瓣 IRI 大鼠模型的建立,首先给予 40 mg/kg 的戊巴比妥钠实施麻醉,随后掀起皮瓣,借助无损显微血管夹对腹壁浅动脉进行夹闭处理,对位缝合。仅留血管蒂部,并在缺血 6 h 后取出血管夹,待腹壁浅动脉血流恢

复之后,立即进行原位缝合皮肤操作。假手术组以及模型组大鼠予以生理盐水腹腔注射,使用剂量为 5.0 mL/(kg·d)。淫羊藿苷组大鼠则予以淫羊藿苷腹腔注射,使用剂量为 80 mg/(kg·d)。三组大鼠均进行为期 7 d 的干预。

### 1.4 观察指标

(1)皮瓣存活面积及存活率的计算:干预 7 d 后对所有大鼠腹部皮瓣实施摄影拍照,并以 Image-Pro plus 6.0 图像分析系统计算皮瓣存活面积,且皮瓣存活率 = 皮瓣存活面积 / 总面积 × 100%。(2)血清炎症因子水平检测:在干预 7 d 后采集大鼠腹壁浅动脉血 1 mL,以 3000 r/min 为离心速率,实施时长为 10 min 的离心处理,获取上清液按照试剂盒说明书完成操作。最后以酶标仪于 450 nm 波长处进行各孔光密度值的测定,并根据标准曲线计算血清中 IL-10、TNF- $\alpha$  水平。(3)血清氧化应激指标水平检测:干预 7 d 后另取大鼠腹壁浅动脉血 1 mL,经与上述相同条件离心处理后,采用全自动生化分析仪及相关试剂盒检测血清中 SOD、MDA、GSH 水平。(4)皮瓣组织 p38 MAPK、MKP-2 表达测定:干预 7 d 后处死大鼠,取皮瓣组织,以 0.2 mm × 0.2 mm 为标准,实施时长为 5 min 的超声研磨裂解细胞,采用 Western Blot 法检测 p38 MAPK、MKP-2 表达,以 Quantity One 凝胶定量软件对目的蛋白 GAPDH 灰度值进行定量分析。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理数据,皮瓣存活面积、皮瓣存活率、炎症因子等经 D-W 检验符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用单因素方差分析及 LSD-t 检验。 $\alpha=0.05$  为检验水准。

## 2 结果

### 2.1 三组大鼠皮瓣存活面积及存活率对比

模型组、淫羊藿苷组大鼠的皮瓣存活面积及存活率均低于假手术组,但淫羊藿苷组大鼠的皮瓣存活面积及存活率均高于模型组( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 三组大鼠血清炎症因子水平对比

模型组、淫羊藿苷组大鼠血清 IL-10 均低于假手术组,但淫羊藿苷组高于模型组;模型组、淫羊藿苷组大鼠血清 TNF- $\alpha$  均高于假手术组,但淫羊藿苷组低于模型组( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 三组大鼠血清氧化应激指标水平对比

模型组、淫羊藿苷组大鼠血清 SOD、GSH 水平均低于假手术组,但淫羊藿苷组大鼠血清 SOD、GSH 水平均高于模型组;模型组、淫羊藿苷组大鼠血清 MDA 水平均高于假手术组,但淫羊藿苷组大鼠血清 MDA 水平低于模型组( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.4 三组大鼠皮瓣组织 p38 MAPK、MKP-2 相对表达量对比

模型组、淫羊藿苷组大鼠皮瓣组织 p38 MAPK、MKP-2 相对表达量均高于假手术组,但淫羊藿苷组皮瓣组织 p38 MAPK

相对表达量低于模型组，而 MKP-2 相对表达量高于模型组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 三组大鼠皮瓣存活面积及存活率对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of flap survival area and survival rate of three groups of rats( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	Flap survival area(cm <sup>2</sup> )	Flap survival rate(%)
Sham operation group	10	16.02± 2.11	92.17± 4.33
Model group	10	8.20± 1.56 <sup>#</sup>	54.34± 5.49 <sup>#</sup>
Icariin group	10	14.15± 1.77 <sup>**</sup>	85.46± 5.10 <sup>**</sup>
F	-	7.405	12.307
P	-	0.000	0.000

Note: compared with sham operation group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ . Compared with the model group, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ .

表 2 三组大鼠血清炎症因子水平对比(ng/L, $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum inflammatory factors in three groups(ng/L, $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	IL-10	TNF- $\alpha$
Sham operation group	10	83.75± 7.62	150.32± 12.39
Model group	10	51.32± 6.03 <sup>#</sup>	231.48± 17.46 <sup>#</sup>
Icariin group	10	74.39± 7.26 <sup>**</sup>	161.39± 14.02 <sup>**</sup>
F	-	6.835	6.203
P	-	0.001	0.003

Note: compared with sham operation group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ . Compared with the model group, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ .

表 3 三组大鼠血清氧化应激指标水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum oxidative stress indexes in three groups( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	SOD(U/mL)	MDA(U/mL)	GSH(mg/L)
Sham operation group	10	280.93± 20.19	3.91± 0.20	261.16± 27.34
Model group	10	201.32± 11.40 <sup>#</sup>	6.68± 0.46 <sup>#</sup>	204.07± 16.58 <sup>#</sup>
Icariin group	10	251.85± 16.27 <sup>**</sup>	5.12± 0.37 <sup>**</sup>	235.67± 21.69 <sup>**</sup>
F	-	11.035	9.304	10.795
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with sham operation group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ . Compared with the model group, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ .

表 4 三组大鼠皮瓣组织 p38 MAPK、MKP-2 相对表达量对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of relative expressions of p38 MAPK and MKP-2 in flap tissues of three groups of rats( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	Relative expressions of P38 MAPK	Relative expressions of MKP-2
Sham operation group	10	0.48± 0.07	0.36± 0.08
Model group	10	0.72± 0.15 <sup>#</sup>	0.49± 0.10 <sup>#</sup>
Icariin group	10	0.59± 0.12 <sup>**</sup>	0.61± 0.14 <sup>**</sup>
F	-	14.296	20.973
P	-	0.000	0.000

Note: compared with sham operation group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ . Compared with the model group, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ .

### 3 讨论

随着近年来显微技术的日益发展,皮瓣移植已成为修复组织缺损最常见、最有效的方法,而在皮瓣移植术后,IRI 的发生会直接影响皮瓣成活,部分患者可能因 IRI 出现皮瓣的部分或全部坏死,最终影响临床治疗效果,往往需进行二期复杂的修

复重建手术,会给患者造成较大的痛苦以及医疗费用负担<sup>[14,15]</sup>。因此,如何有效避免或改善皮瓣移植术后的 IRI 显得尤为重要,亦是当下皮瓣外科关注的热点。迄今为止,关于 IRI 的具体机制尚未完全明确,目前普遍认为可能和无复流现象、细胞内三磷酸腺苷消耗过快、中性粒细胞聚集以及血管内皮细胞上的 ATP 敏感性钾通道关闭等因素密切相关<sup>[16-18]</sup>。而针对 IRI 的治

疗方式较多,包括预处理、细胞移植以及基因转移等,但在临床实际工作中,因 IRI 的无法预测,从而导致上述治疗方式的适应症存在极大的局限<sup>[19,20]</sup>。淫羊藿苷是提取自小檗科植物淫羊藿干燥叶中的黄酮类化合物之一,近年来国内外针对其的研究较多,往往集中在抗炎、抗肿瘤以及免疫调节等方面<sup>[21]</sup>,关于其对 IRI 影响的研究并不多见,具有一定的研究价值。

本文结果发现,模型组、淫羊藿苷组大鼠的皮瓣存活面积及存活率均低于假手术组,但淫羊藿苷组大鼠的皮瓣存活面积及存活率均高于模型组。这表明了淫羊藿苷可有效促进大鼠皮瓣的修复。分析原因,可能是淫羊藿苷可发挥抑制皮瓣组织炎症因子释放的作用,继而改善 IRI,为皮瓣存活创造了有利条件<sup>[22-24]</sup>。此外,淫羊藿苷可有效缓解腹部皮瓣 IRI 大鼠炎症反应以及氧化应激反应。由此可知,淫羊藿苷改善腹部皮瓣 IRI 的可能机制与抑制炎症反应以及抗氧化应激有关<sup>[25-27]</sup>。究其原因,核因子- $\kappa$ B 是一种核转录因子,可通过调控多种促炎因子、趋化因子以及黏附因子的表达,继而参与炎症损伤过程,而淫羊藿苷可发挥调控核因子- $\kappa$ B 的作用。由此推测,淫羊藿苷缓解腹部皮瓣 IRI 大鼠炎症反应的可能机制之一与调控核因子- $\kappa$ B 表达有关。此外,淫羊藿苷对羟自由基以及超氧自由基均有极强的清除能力,且对 2,2-联苯基-1-苦基肼基也有相同的清除能力,继而达到改善氧化应激反应的作用<sup>[28]</sup>。另外,p38 MAPK 信号通路属于哺乳动物细胞中最关键的信号通路之一,参与了细胞核内多种基因的表达调节过程,从而参与炎症、凋亡等细胞反应。p38 MAPK 的异常激活介导了 IRI 发生、发展过程,而通过对 p38 MAPK 表达进行抑制,可有效减轻 IRI<sup>[29-31]</sup>。MKP-2 属于 MAPK 激酶家族的重要负性调控酶,可促使激酶中苏氨酸以及酪氨酸脱磷酸化,抑制 MAPK 激酶活性,因此其可负性调控 p38 MAPK 的表达,继而间接参与 IRI 过程<sup>[32,33]</sup>。此外,本文结果发现:模型组、淫羊藿苷组大鼠皮瓣组织 p38 MAPK、MKP-2 相对表达量均高于假手术组,其中淫羊藿苷组皮瓣组织 p38 MAPK 相对表达量低于模型组,而 MKP-2 相对表达量高于模型组。这提示了淫羊藿苷可有效降低 p38 MAPK 的表达,同时促进 MKP-2 表达,而这可能是淫羊藿苷缓解腹部皮瓣 IRI 的重要机制之一,具有深入研究的价值。

综上所述,淫羊藿苷缓解大鼠腹部皮瓣 IRI 的作用机制可能与调控 p38 MAPK 信号通路有关,且可发挥一定的缓解炎症反应、氧化应激反应作用。

#### 参考文献(References)

[1] Geng L, Zhang G, Yao M, et al. Rip 1-dependent endothelial necroptosis participates in ischemia-reperfusion injury of mouse flap[J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 97(1): 30-40

[2] Ballestin A, Casado JG, Abellán E, et al. Ischemia-reperfusion injury in a rat microvascular skin free flap model: A histological, genetic, and blood flow study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): 209624-209625

[3] Karamatsoukis SL, Trigka EA, Stasinopoulou M, et al. Beneficial Effect of U-74389 G and Sildenafil in An Experimental Model of Flap Ischemia/Reperfusion Injury in Swine. Histological and Biochemical Evaluation of the Model [J]. *J Invest Surg*, 2020, 33(5): 391-493

[4] 丰贵文, 尚文俊, 王跃, 等. 淫羊藿苷减轻大鼠肾脏缺血再灌注损伤的作用及机制研究[J]. *中华器官移植杂志*, 2012, 33(9): 559-562

[5] 王海刚, 何志军, 刘涛, 等. 皮瓣缺血再灌注损伤的中西医治疗进展[J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2021, 23(3): 821-826

[6] 吴建龙. 皮瓣缺血再灌注损伤的机制及其防治进展[J]. *中华显微外科杂志*, 2017, 40(4): 411-413

[7] Zhang XY, Chen YP, Zhang C, et al. Icaritin Accelerates Fracture Healing via Activation of the WNT1/beta-catenin Osteogenic Signaling Pathway[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2020, 21(15): 1645-1653

[8] Guo Y, Cai Y, Zhang X. Icaritin ameliorates the cognitive function in an epilepsy neonatal rat model by blocking the GluR2/ERK I/II pathway[J]. *Folia Neuropathol*, 2020, 58(3): 245-252

[9] Ye L, Yu Y, Zhao Y. Icaritin-induced miR-875-5p attenuates epithelial-mesenchymal transition by targeting hedgehog signaling in liver fibrosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(3): 482-491

[10] Sharma S, Khan V, Dhyani N, et al. Icaritin, attenuates isoproterenol-induced cardiac toxicity in Wistar rats via modulating cGMP level and NF- $\kappa$ B signaling cascade [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(2): 117-126

[11] Wang P, Meng Q, Wang W, et al. Icaritin inhibits the inflammation through down-regulating NF- $\kappa$ B/HIF-2 $\alpha$  signal pathways in chondrocytes[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11): 3107-3108

[12] Wang P, Xiong X, Zhang J, et al. Icaritin increases chondrocyte vitality by promoting hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression and anaerobic glycolysis[J]. *Knee*, 2020, 27(1): 18-25

[13] 吴建龙, 巨积辉, 周广良, 等. 雌二醇对大鼠皮瓣缺血再灌注损伤 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路影响的实验研究 [J]. *中华手外科杂志*, 2015, 31(2): 138-141

[14] 张娟, 宋保强. 游离皮瓣移植术后血运监测的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(18): 3589-3592

[15] 李德龙, 牛其芳, 冯芝恩, 等. Notch 信号通路中 HIF-1 $\alpha$  及 Notch-1 在组织缺血再灌注损伤后的表达变化[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2018, 16(3): 209-214

[16] 曹畅, 任肖艳, 孟凡军, 等. 人参皂苷 Rb1 与皮瓣缺血再灌注损伤的研究与进展[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(7): 1129-1135

[17] 王彦进, 孙鹏飞, 肖义青, 等. 磁性川芎嗪脂微球靶向治疗大鼠腹部岛状皮瓣缺血再灌注损伤的研究 [J]. *中国美容整形外科杂志*, 2019, 30(10): 610-621

[18] 周全, 胡建中, 黄莹, 等. 姜黄素对岛状皮瓣缺血再灌注损伤的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(1): 23-27

[19] Ren H, Meng X, Yin J, et al. Ganoderma lucidum Polysaccharide Peptide Attenuates Skin Flap Ischemia-Reperfusion Injury in a Thioredoxin-Dependent Manner [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2018, 142(1): 23e-33e

[20] Chen G, Shen H, Zang L, et al. Protective effect of luteolin on skin ischemia-reperfusion injury through an AKT-dependent mechanism[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(6): 3073-3082

[21] 张豪, 王佰灵, 田苗, 等. 淫羊藿苷药理作用研究进展[J]. *国际中医中药杂志*, 2018, 40(9): 893-896, 封 3

[22] Ren ZH, Ke ZP, Luo M, et al. Icaritin, protects against, ischemia-reperfusion, injury, in H9C2 cells by upregulating heat shock protein 20[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 3336-3343

[23] Wu B, Feng JY, Yu LM, et al. Icaritin protects cardiomyocytes against ischaemia/reperfusion injury by attenuating sirtuin 1-dependent mitochondrial oxidative damage [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(21): 4137-4153

- miR-544a/PTEN axis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14670-14678
- [13] Jiang X, Liu Z, Qi X. LncRNA BANC1 induced vascular smooth muscle cell proliferation by downregulating miR-34c methylation in atherosclerosis[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(4): 924-932
- [14] An JH, Chen ZY, Ma QL, et al. Liraglutide improves atherosclerosis by regulating long non-coding RNA RMRP/miR-128-1-5P/Gadd45g axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5): 2725-2737
- [15] Jiang L, Qiao Y, Wang Z, et al. Inhibition of microRNA-103 attenuates inflammation and endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis through disrupting the PTEN-mediated MAPK signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(1): 380-393
- [16] 梁蕴瑜, 谢平畅, 钟言, 等. 外周血 HCY、PLR 及 hs-CRP 预测原发性高血压患者颈动脉粥样硬化的诊断效能 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(16): 3110-3114
- [17] Zhu J, Liu B, Wang Z, et al. Exosomes from nicotine-stimulated macrophages accelerate atherosclerosis through miR-21-3p/PTEN-mediated VSMC migration and proliferation[J]. *Theranostics*, 2019, 9(23): 6901-6919
- [18] 李贞贞, 唐海涛, 王怡, 等. miR-29c 通过调控 SIRT1 表达介导动脉粥样硬化氧化应激与炎症反应 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(02): 172-176
- [19] Li Y, Tian L, Sun D, et al. Curcumin ameliorates atherosclerosis through upregulation of miR-126 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 21049-21059
- [20] 谢瑞敏, 李想, 李强强, 等. HMGB1 对大鼠糖尿病足溃疡炎症的影响及机制分析[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(13): 2430-2434+2429
- [21] Kake S, Kawaguchi H, Nagasato T, et al. Association Between HMGB1 and Thrombogenesis in a Hyperlipaemia-induced Microminipig Model of Atherosclerosis [J]. *In Vivo*, 2020, 34(4): 1871-1874
- [22] de Yébenes VG, Briones AM, Martos-Folgado I, et al. Aging-Associated miR-217 Aggravates Atherosclerosis and Promotes Cardiovascular Dysfunction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(10): 2408-2424
- [23] Chen LY, Wang X, Qu XL, et al. Activation of the STAT3/microRNA-21 pathway participates in angiotensin II-induced angiogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19640-19654
- [24] Chen WJ, Chen YH, Hsu YJ, et al. MicroRNA-132 targeting PTEN contributes to cilostazol-promoted vascular smooth muscle cell differentiation[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 274: 1-7
- [25] Linton MF, Moslehi JJ, Babaev VR. Akt Signaling in Macrophage Polarization, Survival, and Atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2703
- [26] Zheng Y, Lv P, Huang J, et al. GYY4137 exhibits anti-atherosclerosis effect in apolipoprotein E(-/-) mice via PI3K/Akt and TLR4 signalling [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(7): 1231-1239
- [27] 张宇, 程赛博, 赵丹丹, 等. 定心方上调 ApoE-/- 小鼠 PTEN 表达抑制动脉粥样硬化形成的分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(24): 111-115
- [28] Liu Y, Chen Y, Tan L, et al. Linc00299/miR-490-3p/AURKA axis regulates cell growth and migration in atherosclerosis [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(8): 1370-1380
- [29] Nienhuis P H, Praagh G, Glaudemans A, et al. A Review on the Value of Imaging in Differentiating between Large Vessel Vasculitis and Atherosclerosis[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(3): 236
- [30] Li Y, Tian L, Sun D, Yin D. Curcumin ameliorates atherosclerosis through upregulation of miR-126 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 21049-21059

(上接第 1027 页)

- [24] Song L, Chen X, Mi L, et al. Icarin-induced inhibition of SIRT6/NF-kappaB triggers redox mediated apoptosis and enhances anti-tumor immunity in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 4242-4256
- [25] Luo H, Zhang R. Icarin enhances cell survival in lipopolysaccharide-induced synoviocytes by suppressing ferroptosis via the Xc-/GPX4 axis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 72-74
- [26] Zhou L, Poon CC, Wong KY, et al. Prenylflavonoid, Icarin, Induces Estrogen Response Element-Independent Estrogenic Responses in a Tissue-Selective Manner[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 4(2): 25-26
- [27] Huang Z, Wei H, Wang X, et al. Icarin promotes osteogenic differentiation of BMSCs by upregulating BMAL1 expression via BMP signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1590-1596
- [28] 路宇仁, 陈映冰, 崔元璐, 等. 淫羊藿苷药理作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(17): 209-220
- [29] An S, Wang X, Shi H, et al. Apelin protects against ischemia-reperfusion injury in diabetic myocardium via inhibiting apoptosis and oxidative stress through PI3K and p38-MAPK signaling pathways [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24): 25120-25137
- [30] Jiang R, Liao J, Yang MC, et al. Lidocaine mediates the progression of cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via inhibiting the activation of NF-kappaB p65 and p38 MAPK[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(8): 548-549
- [31] Xie D, Zhao J, Guo R, et al. Sevoflurane Pre-conditioning Ameliorates Diabetic Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury, Via Differential Regulation of p38, and ERK[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 23-25
- [32] 金乾衡, 巨积辉, 侯瑞兴, 等. ERK 通路参与雌二醇减轻皮瓣缺血再灌注损伤的机制研究[J]. *中华手外科杂志*, 2018, 34(5): 375-378