

· 继续教育 ·

氧化应激与血栓性疾病关系的研究进展\*

甘晓<sup>1</sup> 应燕萍<sup>1</sup>

[提要] 氧化应激是机体氧化与抗氧化系统失衡引起,在多种疾病的发生发展过程中发挥重要作用。血栓性疾病是一种常见的心血管疾病,其发生过程与氧化应激密切相关。本文就近年来关于氧化应激相关标志物及信号通路与血栓性疾病关系的研究进行综述。

[关键词] 氧化应激;酶;信号通路;血栓性疾病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.08.018

[中图分类号] R541 [文献标志码] A

Research progress in the relationship between oxidative stress and thrombotic disease

GAN Xiao YING Yanping

(The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, 530021, China)

Corresponding author: YING Yanping, E-mail: yanpingying0116@126.com

**Summary** Oxidative stress is caused by imbalance between body oxidation and antioxidant system, and plays an important role in the occurrence and development of various diseases. Thrombotic disease is a common cardiovascular disease, which is closely related to oxidative stress. In this paper, recent studies on oxidative stress-related markers, signaling pathways and thrombotic diseases are reviewed.

**Key words** oxidative stress; enzymes; signal pathway; thrombotic disease

血栓性疾病是指血栓形成和血栓栓塞两种病理过程所引起的一种常见的心血管疾病。据报道,我国血栓性疾病的发病率和病死率位列各类疾病之首,美国血栓性疾病的病死率高出肿瘤病死率5倍多<sup>[1-2]</sup>。血栓性疾病已成为全球疾病负担和人口死亡的主要原因,严重威胁人类健康<sup>[3]</sup>。在血管系统中,氧化应激有助于调节血管收缩、血小板聚集及血管生成等生理反应。许多研究表明氧化应激参与了血栓性疾病的病理过程,如动脉粥样硬化、脑卒中、心肌梗死等动脉血栓性疾病和深静脉血栓形成、肺栓塞等静脉血栓性疾病<sup>[4]</sup>。诸多诱导血栓发生的因素均与氧化应激有关,近年来氧化应激与血栓性疾病的研究成为热点。本文就近年来氧化应激相关标志物及信号通路与血栓性疾病关系的研究作如下综述。

1 氧化应激的概念

氧化应激是指机体遭有害刺激,细胞活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和活性氮(Reactive nitrogen species, RNS)产生增多,体内 ROS 蓄积超出机体清除能力,机体氧化与抗氧化系统失衡<sup>[5]</sup>。当机体处于氧化应激状态时,ROS 含量相对升高,导致细胞膜脂质层过氧化水平升高,引起

DNA 氧化损伤和蛋白质变性反应,使机体发生多种病理变化,造成不可逆性损伤<sup>[6]</sup>。线粒体既是细胞内 ROS 产生的主要场所,也是 ROS 攻击和损伤的主要靶器官,线粒体呼吸链电子传递减慢使 ROS 产生绝对增多或抗氧化系统损伤使 ROS 相对增多均会导致氧化应激<sup>[7]</sup>。此外,NADPH 氧化酶也是 ROS 的主要生化来源,以 NADPH 为电子供体将 NADPH 中的电子通过细胞膜传递并还原分子 O<sub>2</sub> 生成 ROS<sup>[8]</sup>。血管内皮氧化应激损伤主要由 ROS 介导,ROS 可通过调节前列腺素来调节血管功能障碍,最终导致血管发生血栓<sup>[9]</sup>。

2 氧化系统与血栓性疾病的关系

2.1 氧化系统概述

氧化剂又被称为损伤因子,包括自由基、ROS、RNS 以及脂质过氧化反应的产物丙二醛(MDA)等。自由基具有强氧化性,人体内自由基主要是 ROS,包括超氧自由基、羟自由基、氢过氧自由基、烷氧基自由基和过氧化羟基等处于自由基状态的氧,以及重氧、次氯酸和过氧化氢等非自由基状态的氧<sup>[10]</sup>。RNS 指 NO 与包括 ROS 在内的化合物相互作用,从而衍生出的一系列包括亚硝酸根及过氧亚硝酸等具有高度氧化活性的自由基和硝基类化合物,其中 NO 与过氧亚硝酸根是较常见的 RNS 形式<sup>[10]</sup>。脂质过氧化反应产生一种毒性产物 MDA,它可引起生命大分子如蛋白质、核酸等发生

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81860032);广西自然科学基金(No:2018GXNSFAA050081)

<sup>1</sup> 广西医科大学第一附属医院(南宁,530021)

通信作者:应燕萍, E-mail: yanpingying0116@126.com

反应从而产生细胞毒性,其含量直接反映机体内脂质过氧化速度和强度并可间接反映其清除机体 ROS 的能力<sup>[11]</sup>。正常生理情况下,机体 ROS 的生成和清除处于平衡状态,血栓形成时这种平衡被打破。

## 2.2 ROS

ROS 可由所有的血管细胞类型产生,其中最主要的是血管内皮细胞<sup>[12]</sup>。血管内皮细胞损伤受多种因素的影响,尤其是氧化应激、肾素-血管紧张素、氧化低密度脂蛋白等。血管内皮氧化应激损伤主要由 ROS 介导,ROS 是引起血栓的重要因素之一<sup>[13]</sup>。研究显示,深静脉血栓组小鼠的下腔静脉组织中 ROS 含量与空白组、假手术组相比明显增加<sup>[14]</sup>,肺栓塞小鼠模型的肺动脉内皮细胞中检测到 ROS 含量较对照组增加<sup>[15]</sup>。当血管内皮受到刺激时会产生大量的 ROS,高水平的 ROS 有助于血栓性疾病的发生。动脉粥样硬化的许多动物研究表明,大量 ROS 的产生对动脉粥样硬化和其他血管疾病有致病作用<sup>[16]</sup>,也在心肌梗死和血栓性脑卒中的发生中发挥了作用<sup>[17-18]</sup>。

## 2.3 MDA

血管内皮细胞受到氧化应激损伤后,ROS 可引起细胞膜上多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化,产生脂质自由基并降解为 MDA,新产生的 MDA 可以修饰游离氨基酸、蛋白质、核苷酸和磷脂引起组织氧化应激损伤,引起细胞膜通透性发生改变,最终诱发细胞膜的双层结构断裂<sup>[19]</sup>。MDA 作为氧化应激的递质与血栓形成的过程相关,检测 MDA 水平可以间接反映细胞氧化损伤程度。下肢深静脉血栓患者体内 MDA 水平高于对照组<sup>[20]</sup>。在颈动脉血栓、动脉粥样硬化和心肌梗死的动物实验中 MDA 含量均明显升高<sup>[21-23]</sup>。对心肌梗死患者采用尼可地尔联合国产重组人脑利钠肽进行治疗,能够有效调节体内 MDA 水平,抑制氧化应激反应从而避免心肌细胞损伤<sup>[24]</sup>。以上临床及基础研究均表明 MDA 与血栓性疾病的发生过程有关,而 MDA 是否与血栓性疾病呈正相关还需进一步明确。

## 3 抗氧化系统与血栓性疾病的关系

### 3.1 抗氧化系统概述

抗氧化剂是指机体清除 ROS、RNS 等氧化剂以保护机体免受内外源刺激造成的损伤,具有抗氧化功能的物质。其主要包括酶类和非酶类两大系统,其中酶类主要有超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血红素氧合酶(Heme oxygenase, HO)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过

氧化物酶(oxidase, POD)等;非酶类系统主要包括谷胱甘肽(glutathione, GSH)、维生素 C(vitamin C)、维生素 E(vitamin E)、 $\alpha$ -生育酚( $\alpha$ -tocopheryl)等低相对分子质量的有机抗氧化剂<sup>[25]</sup>。抗氧化剂被视为一种保护因子,尤其是 SOD 和 HO,可通过减轻 ROS 的负担发挥抗氧化保护血管的作用<sup>[26]</sup>。

### 3.2 SOD

在哺乳动物中,SOD 有 SOD1、SOD2 和 SOD3 3 种亚型。SOD 是血管内皮细胞中主要的抗氧化剂,能清除体内脂质过氧化物,减轻对细胞的过氧化损伤,并且能结合血小板/内皮细胞粘附分子 1 (PECAM-1) 抗体,与内皮细胞特异性结合,对血管内皮细胞起到抗氧化防御作用<sup>[27]</sup>。SOD1 缺乏会增加颈动脉血栓的易感性<sup>[28]</sup>,在深静脉血栓形成过程中 SOD 浓度持续降低<sup>[29]</sup>,而在动静脉内瘘患者血栓形成过程中,SOD 也发挥了重要作用<sup>[30]</sup>。Imai<sup>[31]</sup>于卒中后 36 h 和 3、7、14 和 28 d 测量急性缺血性卒中患者脑脊液(CSF)的 SOD 活性,CSF 中 SOD1 活性在卒中后 3 d 达到峰值,7 d 后逐渐降低,SOD2 活性却在整个研究中显著低于对照组。而 Mehta<sup>[32]</sup>发现敲除 SOD2 基因可通过氧化应激和 DNA 氧化加重缺血性脑梗死。因此 SOD 与血栓性疾病的相关性还需进行大量的研究。

### 3.3 HO-1

HO 是哺乳动物中常见的酶,有 HO-1、HO-2 和 HO-3 3 种同工酶。诱导型 HO-1 是抗氧化细胞保护的关键酶,通过减轻氧化应激机制发挥抗血栓作用从而保护血管<sup>[33]</sup>。已有研究表明 HO-1 缺陷通过氧化应激损伤内皮细胞加速血栓形成,过表达 HO-1 则可对血栓形成起抑制作用<sup>[34-35]</sup>。HO-1 在肺动脉栓塞后表达逐渐增加,栓塞后 24 h 显著增加(均  $P < 0.05$ )<sup>[36]</sup>。Li 等<sup>[37]</sup>的研究发现脑卒中患者血清 HO-1 水平高于短暂性脑缺血发作患者。HO-1 已被研究作为潜在的动脉粥样硬化保护基因,能预防动脉粥样硬化<sup>[38]</sup>。颈动脉硬化患者血浆 HO-1 水平较高反映了 HO-1 对动脉粥样硬化的保护性反应<sup>[39]</sup>。HO-1/CO 系统在动脉粥样硬化斑块形成中起抑制作用,这与 HO-1/CO 和 NOS/NO 系统的相互关系以及抑制血管平滑肌细胞增殖的内皮素-1 表达下调有关<sup>[40]</sup>。

## 4 氧化应激介导的血栓性疾病相关信号通路

### 4.1 核因子 $\kappa$ B 信号通路

核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) 转录因子常以 P50/p65 异二聚体形式存在于细胞质中,与抑制性蛋白 I $\kappa$ B (inhibitor  $\kappa$ B, I $\kappa$ B) 结合成三聚体,表现为非活性状态<sup>[41]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路参与应激反应及细胞活化、增殖、分化、凋亡等相关基因转录的调控,氧化

应激可激活 NF- $\kappa$ B, 促进血栓性疾病的发展<sup>[41-42]</sup>。ROS 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路介导内皮细胞凋亡, 促进组织因子的表达及促血栓分子分泌, 调节静脉血栓的形成<sup>[43]</sup>。ROS 和其他炎性因子可以直接或间接通过血管内皮一氧化氮合酶(eNOS)与 NO 解偶联来减少 NF- $\kappa$ B 负调节因子 NO 的产生, 进而激活 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[44]</sup>。紫苏醇通过减轻氧化应激抑制一氧化氮合酶(NOS-2)和下调 NF- $\kappa$ B 的表达进而改善卒中结局<sup>[45]</sup>。通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路、提高内皮细胞的抗氧化能力, 抑制氧化应激减轻动脉粥样硬化<sup>[46]</sup>。

#### 4.2 丝裂原活化蛋白激酶信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号传导通路是广泛存在于真核细胞并高度进化保守的丝/苏氨酸蛋白激酶。目前已知的 MAPK 家族有细胞外信号相关激酶 1/2(extracellular signal-related kinases1/2, ERK-1/2), c-Jun 氨基末激酶(c-Jun amino-terminal kinases, JNK1/2/3), p38MAPK 和 ERK5 四个亚家族<sup>[47]</sup>。MAPK 信号通路受多种细胞外或细胞内刺激如生长因子、细胞因子及氧化应激后发生磷酸化而活化, 调控细胞增殖、分化、及凋亡<sup>[48]</sup>。ROS 通过上调 c-Jun、ERK1/2、p38MAPK 的表达启动细胞凋亡信号诱导静脉内皮细胞凋亡, 引发深静脉血栓<sup>[43]</sup>。血小板清道夫受体 CD36 可通过氧化应激介导的 ERK5 通路来促进血栓形成<sup>[49]</sup>, 而通过 P38MAPK-CRYAB 途径可抑制氧化应激改善急性心肌梗死<sup>[50]</sup>。穿心莲内酯通过调节原代脑内皮细胞 MAPK-Nrf2-HO-1 信号级联反应改善氧化应激, 从而对大鼠大脑中动脉闭塞诱导的缺血性卒中起到保护作用<sup>[51]</sup>。抑制 ROS 的产生和抗凋亡作用下调 p38MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路进行预防肺栓塞和血栓形成<sup>[52]</sup>。

#### 5 小结与展望

综上所述, 机体氧化与抗氧化系统平衡失调引起血管内皮细胞氧化损伤, 导致血栓形成, 栓子脱落后随血流方向移动堵塞血管可引起人体不同程度的血栓性疾病。血栓性疾病涉及多器官和多系统, 严重则会危及患者生命安全, 导致患者就医费用增加, 加重社会医疗卫生系统负担。临床上以无症状性血栓常见, 当血栓并发其他组织器官疾病使患者产生自主症状时已需采取溶栓治疗, 如何及时诊治血栓是当下的一个难题。大量研究表明氧化应激相关标志物与血栓性疾病的发生发展密切相关, 但氧化应激相关标志物及信号通路与血栓性疾病的相关性尚待阐明。希望今后随着氧化应激与血栓性疾病的进一步研究, 能在临床上看到检测血

液氧化应激相关标志物及早诊断血栓, 并可通过氧化应激干预在一定程度上减少血栓性疾病的并发症, 改善血栓性疾病患者的预后。

#### 参考文献

- [1] Westrick RJ, Eitzman DT. Plasminogen activator inhibitor-1 in vascular thrombosis[J]. *Curr Drug Targets*, 2007, 8(9):966-1002.
- [2] Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis[J]. *Front Biosci*, 2007, 12:2957-66.
- [3] Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis; a major contributor to global disease burden[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(11):2363-2371.
- [4] 中国血栓性疾病防治指南专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, (36):2861-2888.
- [5] Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress[J]. *Curr Biol*, 2014, 24(10):R453-462.
- [6] Jacinto TA, Meireles GS, Dias AT, et al. Increased ROS production and DNA damage in monocytes are biomarkers of aging and atherosclerosis[J]. *Biol Res*, 2018, 51(1):33-33.
- [7] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3):909-950.
- [8] Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2015, 11(2):132-142.
- [9] Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, et al. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(5):631-641.
- [10] Del Rio L A. ROS and RNS in plant physiology: an overview[J]. *J Exp Bot*, 2015, 66(10):2827-2837.
- [11] Busch CJ, Binder CJ. Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(4):398-406.
- [12] Kim YW, Byzova TV. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease[J]. *Blood*, 2014, 123(5):625-631.
- [13] Aizawa K, Takahari Y, Higashijima N, et al. Nicorandil prevents sirolimus-induced production of reactive oxygen species, endothelial dysfunction, and thrombus formation[J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 127(3):284-291.
- [14] 赵冲宇, 王兵, 姜振凯, 等. 深静脉血栓形成模型小鼠沉默信息调节因子 1 和氧化应激损伤标志物的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(28):4518-4524.
- [15] Brandt M, Giokoglu E, Garlapati V, et al. Pulmonary

- arterial hypertension and endothelial dysfunction is linked to NADPH oxidase-derived superoxide formation in venous thrombosis and pulmonary embolism in mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:1860513.
- [16] Awad M A, Aldosari S R, Abid M R. Genetic alterations in oxidant and anti-oxidant enzymes in the vascular system[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 107–107.
- [17] 张军, 谷翔, 黄问银, 等. ROS调节 mTOR 信号通路参与自噬的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(12): 1266–1270.
- [18] Feng Y, Liao S, Wei C, et al. Infiltration and persistence of lymphocytes during late-stage cerebral ischemia in middle cerebral artery occlusion and photothrombotic stroke models[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 248–248.
- [19] Papac-Milicevic N, Busch CJ, Binder CJ. Malondialdehyde epitopes as targets of immunity and the implications for atherosclerosis[J]. *Adv Immunol*, 2016, 131: 1–59.
- [20] Ferrante M, Fiore M, Conti GO, et al. Transition and heavy metals compared to oxidative parameter balance in patients with deep vein thrombosis: A case-control study[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 3438–3444.
- [21] Zhao Y, Chu X, Pang XB, et al. Antithrombotic effects of the effective components group of Xiaoshuan-tongluo formula in vivo and in vitro[J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(2): 99–107.
- [22] Chen L, Jiang JQ, Zhang Y, et al. Experimental study on oral sulfhydryl as an adjuvant for improving nitrate ester tolerance in an animal model[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5): 1469–1477.
- [23] Yang J, Yin HS, Cao YJ, et al. Arctigenin attenuates ischemia/reperfusion induced ventricular arrhythmias by decreasing oxidative stress in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(2): 728–742.
- [24] 穆怀彬, 高峻, 林琳, 等. 尼可地尔联合国产重组人脑利钠肽对 AMI 急诊 PCI 术后慢血流患者红细胞渗透脆性及氧化应激损伤的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(1): 83–87.
- [25] Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, et al. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2): 329–354.
- [26] Li H, Horke S, Forstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 208–219.
- [27] Bresciani G, Da Cruz I B, Gonzalez-Gallego J. Manganese superoxide dismutase and oxidative stress modulation[J]. *Adv Clin Chem*, 2015, 68: 87–130.
- [28] Dayal S, Gu SX, Hutchins RD, et al. Deficiency of superoxide dismutase impairs protein C activation and enhances susceptibility to experimental thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(8): 1798–1804.
- [29] 李兴国, 郑宏宇, 李文, 等. 氧化应激和 Rac1/2 对静脉壁的影响及在创伤性深静脉血栓形成中的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 20(11): 2033–2038.
- [30] 姚律, 郝丽, 郭长策, 等. 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[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(24): 28–32.
- [31] Imai N, Okabe T. Kinetics differ between copper-zinc and manganese superoxide dismutase activity with acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(1): 75–78.
- [32] Mehta SL, Lin Y, Chen W, et al. Manganese superoxide dismutase deficiency exacerbates ischemic brain damage under hyperglycemic conditions by altering autophagy[J]. *Transl Stroke Res*, 2011, 2(1): 42–50.
- [33] Wang Y, Wang W, Xu H, et al. Non-lethal sonodynamic therapy inhibits atherosclerotic plaque progression in ApoE<sup>-/-</sup> mice and attenuates ox-LDL-mediated macrophage impairment by inducing heme oxygenase-1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2432–2446.
- [34] Gou L, Zhao L, Song W, et al. Inhibition of miR-92a suppresses oxidative stress and improves endothelial function by upregulating heme oxygenase-1 in db/db mice[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(5): 358–370.
- [35] Gabre J, Chabasse C, Cao C, et al. Activated protein C accelerates venous thrombus resolution through heme oxygenase-1 induction[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(1): 93–102.
- [36] Zhao MY, Luo YP, Fei DS, et al. Molecular biologic study on heme oxygenase in experiment pulmonary thromboembolism[J]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2007, 19(12): 745–748.
- [37] Li X, Song G, Jin Y, et al. Higher level of heme oxygenase-1 in patients with stroke than TIA[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(6): 772–777.
- [38] 吉庆伟, 吴帮卫, 曾秋棠, 等. HO-1 调节 Th17/Treg 失衡延缓动脉粥样硬化进程的机制研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(2): 188–192.
- [39] Kishimoto Y, Sasaki K, Saita E, et al. Plasma heme oxygenase-1 levels and carotid atherosclerosis [J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2230–2232.
- [40] Liu DN, Fang Y, Wu LR, et al. Effect of the haeme oxygenase-1/endogenous carbon monoxide system on atherosclerotic plaque formation in rabbits[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2010, 21(5): 257–262.
- [41] Chaudhari N, Talwar P, Parimisetty A, et al. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation,

- and oxidative stress[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 213–213.
- [42] Li G, Zhou R, Zhao X, et al. Correlation between the expression of IL18 and deep venous thrombosis[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2):2972.
- [43] 姜振凯. SIRT1 保护内皮细胞氧化损伤, 抑制促血栓分子表达, 影响 DVT 形成的机制研究[J]. 昆明医科大学, 2016.
- [44] Xu C, Tang F, Lu M, et al. Pretreatment with astragaloside IV protects human umbilical vein endothelial cells from hydrogen peroxide induced oxidative stress and cell dysfunction via inhibiting eNOS uncoupling and NADPH oxidase-ROS-NF-kappaB pathway[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(11):1132–1140.
- [45] Tabassum R, Vaibhav K, Shrivastava P, et al. Perillyl alcohol improves functional and histological outcomes against ischemia-reperfusion injury by attenuation of oxidative stress and repression of COX-2, NOS-2 and NF-kappaB in middle cerebral artery occlusion rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 747:190–199.
- [46] Cheng L, Pan GF, Zhang XD, et al. Yindanxinnaotong, a Chinese compound medicine, synergistically attenuates atherosclerosis progress [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12333.
- [47] Sun J, Nan G. The Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) signaling pathway as a discovery target in stroke[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 59(1):90–98.
- [48] Liu Y, He C. A review of redox signaling and the control of MAP kinase pathway in plants[J]. *Redox Biol*, 2017, 11:192–204.
- [49] Yang M, Cooley BC, Li W, et al. Platelet CD36 promotes thrombosis by activating redox sensor ERK5 in hyperlipidemic conditions[J]. *Blood*, 2017, 129(21): 2917–2927.
- [50] Zhang Y, Li C, Meng H, et al. BYD Ameliorates oxidative stress-induced myocardial apoptosis in heart failure post-acute myocardial infarction via the P38 MAPK-CRYAB signaling pathway[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:505.
- [51] Yen TL, Chen RJ, Jayakumar T, et al. Andrographolide stimulates p38 mitogen-activated protein kinase-nuclear factor erythroid-2-related factor 2-heme oxygenase 1 signaling in primary cerebral endothelial cells for definite protection against ischemic stroke in rats [J]. *Transl Res*, 2016, 170:57–72.
- [52] Liu YY, Chiang CH, Hung SC, et al. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells ameliorate ischemia/reperfusion-induced lung injury[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0187637.

(收稿日期:2019-03-02)