

· 基础研究 ·

连翘酯苷 A 对大鼠急性心肌缺血保护作用及机制研究

王琛¹ 赵小建² 孟哲¹ 李海禹¹ 桑海强¹

摘要 目的 观察连翘酯苷 A (FA) 对大鼠急性心肌缺血损伤的影响并探讨其作用机制。方法 将 SD 大鼠随机分为假手术 ($n=25$)、模型 ($n=17$)、FA 低剂量 ($n=19$)、FA 高剂量组 ($n=20$)。除假手术组外, 利用大鼠冠状动脉前降支结扎的方法构建急性心肌缺血模型。FA 低、高剂量组于造模前 1 天分别给予 FA 20、40 mg/(kg·d) 灌胃, 假手术组和模型组给与等量生理盐水灌胃, 连续 7 天。采用 HE 染色观察心肌组织病理学改变, ELISA 检测大鼠血清中丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、白介素-6 (IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, Western Blot 观察心肌 Toll 样受体 4 (TLR4)、髓样分化因子 (MyD88)、磷酸化核因子 κ B (p-NF- κ B) p65 蛋白表达, 免疫组化法观察心肌 p-NF- κ B p65 蛋白表达。结果 假手术组大鼠心肌细胞排列较为整齐, 模型组大鼠的心肌纤维排列紊乱, 横纹模糊, 可见细胞肿胀, 伴有大量炎性细胞浸润, FA 低、高剂量组有所改善。与假手术组比较, 模型组大鼠血清中 SOD 水平降低 ($P<0.01$), 血清 MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平、心脏组织 TLR4、MyD88、p-NF- κ B p65 的蛋白表达升高 ($P<0.01$)。与模型组比较, FA 组 SOD 水平升高 ($P<0.01$), IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MDA 水平、心脏 TLR4、MyD88、p-NF- κ B p65 蛋白表达降低 ($P<0.01$)。FA 高、低剂量组各指标比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 FA 可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活来发挥改善大鼠急性心肌缺血的作用。

关键词 连翘酯苷 A; 急性心肌缺血; 炎症反应; 氧化应激; 中药

Protective Effect and Mechanism of Forsythiaside A for Acute Myocardial Ischemia Rats

WANG Chen¹, ZHAO Xiao-jian², MENG Zhe¹, LI Hai-yu¹, and SANG Hai-qiang¹ 1 Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou (450052); 2 Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou (463599)

ABSTRACT Objective To observe the effect and mechanism of forsythiaside A (FA) for acute myocardial ischemia injury rats. **Methods** SD rats were randomly divided into sham operation group ($n=25$), group model ($n=17$), low-dose FA group ($n=19$) and high-dose FA dose group ($n=20$). Acute myocardial ischemia model was established by ligation of anterior descending coronary artery in rats except sham operation group. Low-dose and high-dose FA groups were given 20 and 40 mg·kg⁻¹·d⁻¹ FA by gavage 1 day before modeling, respectively, while sham operation group and model group were given equal volume of normal saline gavage, the course was 7 consecutive days. HE staining was used to observe the myocardial tissue pathology change. The rat serum malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), interleukin (IL)-6, IL-1 β , tumor necrosis factor alpha (TNF- α) levels were detected by ELISA. The protein expressions of myocardial toll-like receptor 4 (TLR4) and myeloid differentiation factor (MyD88), phosphorylation nuclear factor- κ B (p-NF- κ B) p65 were detected by Western Blot. And immunohistochemistry was used to detected the myocardial p-NF- κ B p65 protein expression. **Results** The arrangement of myocardial cells in sham operation group was more orderly.

基金项目: 河南省重点研发与推广专项 (No. 202102310191)

作者单位: 1. 郑州大学第一附属医院心血管内科 (郑州 450052); 2. 河南省人民医院心血管内科 (郑州 463599)

通讯作者: 桑海强, Tel: 0371-66913114, E-mail: shq669@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220222.098

The arrangement of myocardial fibers in the model group was disordered, the transverse lines were blurred, the cells were swollen, and a large number of inflammatory cells were infiltrated. The improvement was found in FA groups. Compared with sham operation group, the serum SOD decreased ($P < 0.01$), serum MDA, IL-1 β , IL-6, TNF- α , the protein expressions of TLR4, MyD88, p-NF- κ B p65 in heart tissues increased in model group ($P < 0.01$). Compared with model group, the serum SOD increased ($P < 0.01$), serum IL-1 β , IL-6, TNF- α , the protein expression of TLR4, MyD88, p-NF- κ B p65 in heart tissues decreased in FA groups ($P < 0.01$). There was no statistical difference between high-dose FA group and low-dose FA group ($P > 0.05$). **Conclusion** FA can improve acute myocardial ischemia in rats by inhibiting the activation of TLR4/NF- κ B signaling pathway.

KEYWORDS forsythiaside A; acute myocardial ischemia; inflammatory response; oxidative stress; Chinese herbal medicine

根据世界卫生组织的数据, 心血管疾病每年可造成超过 1 700 万人死亡, 占全球死亡人数的 30%, 其中缺血性心脏病是最主要的构成部分^[1]。导致缺血性心脏病死亡的原因多为急性心肌缺血, 其病理机制为冠状动脉粥样硬化斑块破裂导致冠状动脉急性血栓性闭塞, 严重限制或完全阻断心肌的血流灌注, 引发心肌细胞的缺血缺氧, 从而导致细胞死亡。急性心肌缺血首选的治疗方法是冠状动脉成形术和支架置入术尽快恢复冠状动脉血流, 以减少急性缺血性损伤^[2]。但即使开通了冠状动脉血流, 急性心肌缺血患者的病死率和发病率仍居高不下^[3]。线粒体通过产生 ATP 以维持正常心脏收缩功能, 故线粒体功能障碍是急性心肌缺血后心肌细胞死亡的关键决定因素^[3,4]。线粒体功能障碍可引起细胞氧化/还原反应失衡, 导致细胞内氧自由基增多、钙离子超载, 也可引发炎症反应^[5]。有研究表明, 大量的氧自由基和炎症因子参与了心肌缺血的整个生理病理过程, 能够加重心脏损伤^[6,7]。因此, 预防急性心肌缺血引起的线粒体功能障碍, 抑制氧化应激清除氧自由基或抑制炎症反应可能是心脏保护的重要治疗策略。

连翘酯苷 A (forsythiaside A, FA) 是连翘中提取的主要活性成分^[8,9], 已有研究证实 FA 参与调控机体多种疾病的发生发展, 包括炎症、病毒感染、神经退行性变、氧化应激、肝损伤和细菌感染^[10-12]。本研究利用大鼠冠状动脉前降支结扎的方法来构建急性心肌缺血模型, 通过不同剂量的 FA 处理后探究 FA 对急性心肌缺血的影响及可能的作用机制。

材料与方 法

1 动物 SPF 级健康成年的雄性 SD 大鼠, 体重 210~230 g, 购自于上海斯莱克有限公司, 饲养在温度适宜的空调房中, 12 h 光照/黑暗循环, 所有大鼠自由饮水饮食。本研究通过郑州大学实验动物伦理委员会审查批准 (No. ZZU-LAC-20220311)。

2 药物、试剂及仪器 FA 为木犀科连翘属植物连翘的叶子部位的提取物 (货号: HY-N0028), 纯度 98%, 购自美国 MCE 生物科技公司。白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6, 货号: ERC003)、白细胞介素 -1 β (IL-1 β , 货号: 900-K91) 和肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α , 货号: ERC102a) 试剂盒购自欣博盛生物科技有限公司; 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD, 货号: S0101S)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA, 货号: S0131S) 试剂盒购自碧云天生物公司; Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 抗体 (货号: 38519)、髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 抗体 (货号: 4283), 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) p65 抗体 (货号: 8242)、p-NF- κ B p65 抗体 (货号: 3033) 试剂盒均购自 Cell Signaling Technology 公司。多功能酶标仪 (Thermo Fisher Scientific 公司, 1410101), 化学发光呈像仪 (上海天能公司, Tanon 5200), 蛋白电泳转膜仪 (上海天能公司, Tanon EPS600), 全自动快速研磨仪 (上海净信科技, Tissuelyser-96)。

3 造模、分组及干预 造模参照文献^[13], 以冠脉左前降支结扎术建立大鼠心肌缺血模型。配 10% 水合氯醛溶液, 按照腹腔注射 280 mg/kg (0.004 mL/g) 剂量麻醉大鼠, 仰卧位固定于木板上, 乙醇消毒胸前和四肢皮肤, 用眼科剪和眼科镊分离大鼠颈部皮肤及皮下组织, 暴露气管行气管插管术, 连接实验小动物呼吸机 (呼吸频率 45~65 次/min, 呼吸比 1:1, 潮气量为 20 mL) 和小动物心电图仪。准备完毕后, 用手术剪剪开大鼠 3~4 肋间左侧皮肤, 用弯头镊顺着肌肉纹理钝性分离皮下组织, 用眼科镊分离 3、4 肋间肌肉, 夹出胸腺并用眼科拉钩固定, 剥离心包膜, 挤出心脏, 将冠状动脉前降支 (左心耳根部和肺动脉圆锥交界处)。本研究穿细线结扎, 建立心肌缺血模型, 心电图示 II 导联 ST 段明显抬高, 以 PR 段为基

线,记录 QRS 波群终点与 ST 段交接处的 J 点位移,该点上升或下降 0.1 mV 或以上,提示造模成功。假手术组只置手术线,不结扎。将 100 只大鼠采用随机数字表法分为 4 组:假手术(25 只)、模型(25 只)、FA 低剂量(25 只)、高剂量(25 只)组。结合参考文献[14]及预实验药物剂量摸索,确定 FA 低、高给药剂量分别为 20、40 mg/(kg·d),造模前 1 天灌胃给药,连续 7 天,假手术组和模型组给予等体积生理盐水。假手术组 25 只,无死亡例数,全部造模成功。模型组 25 只,死亡 8 只,造模成功 17 只;低剂量组 25 只,死亡 6 只,造模成功 19 只;高剂量组 25 只,死亡 5 只,造模成功 20 只,死亡原因均为结扎过深或术后麻醉未能苏醒。灌胃 7 天后,处死各组大鼠,取相应组织进行检测。

4 观察指标及检测方法

4.1 组织学检测 将心尖部的心肌组织标本经 4% 多聚甲醛固定后,石蜡包埋,制成 4 μm 组织切片,HE 染色观察心肌组织病理学变化。

4.2 血清中氧化应激指标及炎症细胞因子的测定 根据制造商的说明,通过 ELISA 检测试剂盒检测大鼠外周血清中氧化应激指标包括 SOD、MDA 水平和炎症细胞因子包括 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平。

4.3 Western Blot 观察心肌 TLR4、MyD88、p-NF-κB p65 表达 提取各组大鼠的心肌蛋白并进行蛋白定量,对定量后的蛋白样品进行凝胶电泳,并转移到 PVDF 膜上。5% 脱脂牛奶室温密封 2 h,分别与相应的一抗溶液中 4℃ 孵育过夜。第二天 TBST 洗 10 min × 4 次,后转移至二抗溶液中,在摇床上室温孵育 2 h 后, TBST 洗 10 min × 4 次。对条带进行均匀曝光和扫描,分析条带的灰度值。

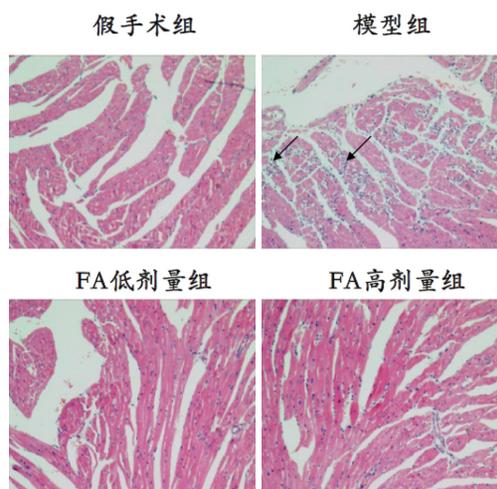
4.4 免疫组化染色观察 p-NF-κB p65 在心脏组织中的表达 将石蜡切片依次置于二甲苯、无水乙醇、不同梯度乙醇中浸泡进行脱蜡复水,最后置入 ddH₂O 5 min。置于 0.01 mol/L 柠檬酸钠缓冲溶液中抗原修复,95℃ 高压热修复 10 min,自然冷却(约 1 小时左右),PBST 洗 5 min × 3 次。置入 3% 过氧化氢水湿盒孵育 10 min,以阻断内源性过氧化物酶, PBST 洗 5 min × 3 次。滴加 0.2% 曲拉通破膜,室温孵育 5 min, PBST 洗 5 min × 3 次。擦干玻片放入湿盒,滴加山羊血清室温封闭 1 h, PBST 洗 5 min × 3 次。加入稀释后一抗后(1:200)4℃ 过夜。过夜后取出室温平衡 0.5 h, PBST 洗 5 min × 3 次。滴加 HRP 标记二抗室温孵育 1 h, PBST 洗 5 min × 3 次。滴加 DAB 显色剂孵育 3~5 min(显微镜下观察),显

色后自来水下小心冲洗,苏木精复染 10 s。PBST 洗 10 min,0.5% 盐酸酒精分化后显微镜下观察染色程度。将载玻片依次放入 70%、85%、95%、100% 乙醇溶液脱水(各 5 min),放入二甲苯透明,封片,通风橱中放置过夜晾干。

5 统计学方法 采用 GraphPad Prism 8.1 统计软件进行作图与分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表达,采用单因素方差分析进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠心肌组织病理变化比较(图 1) 假手术组大鼠心肌组织形态基本无异常,心肌细胞排列较为整齐,且界限较为清晰。模型组大鼠的心肌纤维则排列紊乱,横纹模糊,可见细胞肿胀,伴有大量炎性细胞浸润。FA 组的心肌纤维排列较为整齐,仅部分纤维断裂,有少量炎性细胞浸润,且 FA 高剂量组对组织损害的改善更为明显。



注:图中箭头所指为心肌纤维断裂、炎症细胞浸润典型病变处

图 1 各组大鼠心肌组织病理变化(HE, ×100)

2 各组大鼠 SOD、MDA 水平比较(表 1) 与假手术组比较,模型组大鼠血清中 SOD 水平降低($P < 0.01$),MDA 水平增高($P < 0.01$)。与模型组比较,FA 组 SOD 水平升高($P < 0.01$),MDA 水平降低($P < 0.01$)。FA 高、低剂量组各指标比较,差异无

表 1 各组大鼠 SOD、MDA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD (ng/mL)	MDA (pg/mL)
假手术	3	44.42 ± 2.79	4.89 ± 1.27
模型	3	17.69 ± 1.32*	17.91 ± 1.79*
FA 低剂量	3	22.89 ± 2.03 [△]	13.08 ± 1.18 [△]
FA 高剂量	3	36.58 ± 2.49 [△]	8.46 ± 1.44 [△]

注:与假手术组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.01$

统计学意义 ($P>0.05$)。

3 各组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较 (表 2) 与假手术组比较, 模型组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高 ($P<0.01$)。与模型组比较, FA 组小鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低 ($P<0.01$)。FA 高、低剂量组各指标比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2 各组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平比较 (pg/mL, $\bar{X} \pm s$)

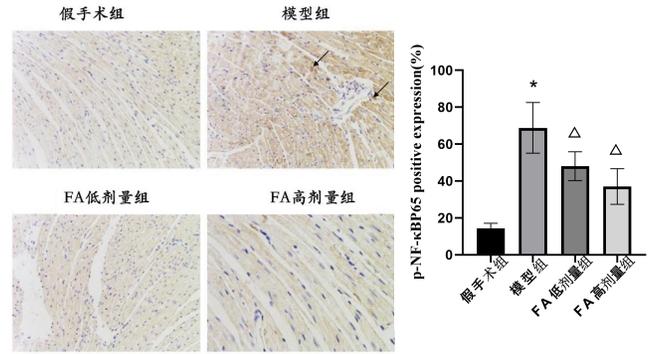
组别	n	IL-1 β	IL-6	TNF- α
假手术	3	17.97 \pm 1.05	21.04 \pm 1.70	39.43 \pm 3.19
模型	3	56.27 \pm 4.40*	64.19 \pm 4.70*	95.59 \pm 7.18*
FA 低剂量	3	36.44 \pm 3.82 Δ	46.60 \pm 2.98 Δ	66.19 \pm 5.11 Δ
FA 高剂量	3	23.80 \pm 4.00 Δ	38.97 \pm 2.09 Δ	49.50 \pm 4.47 Δ

注: 与假手术组比较, * $P<0.01$; 与模型组比较, $\Delta P<0.01$

4 各组大鼠心脏组织 TLR4、MyD88、p-NF- κ B p65 表达比较 (图 2、3) Western Blot 显示, 与假手术组比较, 模型组大鼠心脏组织中 TLR4、MyD88, p-NF- κ B p65 的蛋白表达升高 ($P<0.01$)。与模型组比较, FA 组大鼠心脏 TLR4、MyD88、p-NF- κ B p65 的蛋白表达降低 ($P<0.01$)。免疫组化结果显示, 与假手术组比较, 模型组大鼠心脏组织中 p-NF- κ B p65 的蛋白表达水平升高 ($P<0.01$)。与模型组比较, FA 组 p-NF- κ B p65 的蛋白表达水平降低 ($P<0.01$)。FA 高低剂量组各指标比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

讨论

缺血性心脏病是全球死亡的主要原因, 每年造成 900 万人死亡^[1], 因此, 针对缺血性心脏病的预防

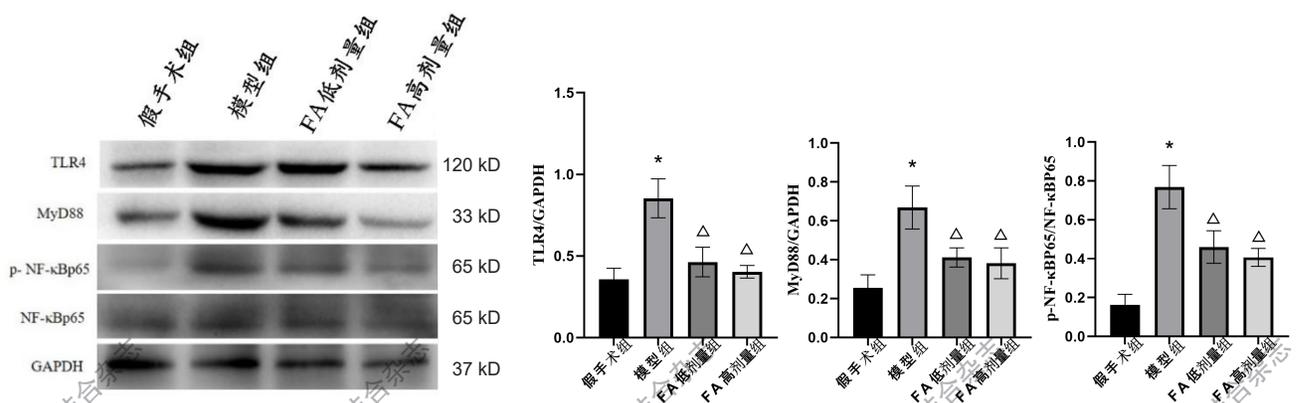


注: 图中箭头所指棕色区域为 p-NF- κ B p65 蛋白表达; 与假手术组比较, * $P<0.01$; 与模型组比较, $\Delta P<0.01$

图 3 各组大鼠心脏组织中 p-NF- κ B p65 的表达比较

和治疗具有重要的临床意义。在本研究中, FA 处理可缓解急性心肌缺血导致的心肌病理损伤, 减轻氧化应激, 促进氧自由基的清除, 下调促炎性细胞因子的水平, 并逆转心肌组织中炎症相关通路的激活, 提示 FA 具有抗大鼠急性心肌缺血作用。

研究表明 FA 预处理 PC12 细胞, 可通过激活核因子 E2 相关因子 (nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf-2) 通路来抑制活性氧的过度产生、脂质过氧化和细胞凋亡^[15]。在 LLC-PK1 细胞中, FA 可抑制过氧亚硝酸盐诱导的氧化应激, 具有明显的自由基清除能力^[16]。已有研究发现 FA 通过抑制 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) / 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 通路改善氧化失衡来抑制肝星状细胞的激活从而减轻肝纤维化^[17]。与上述研究类似, 本研究也表明 FA 可显著降低急性心肌缺血大鼠血清中 MDA 水平, 提高 SOD 水平。近期研究显示, FA 通过剂量依赖性方式抑制 NF- κ B 信号通路从而抑制细胞因子包括



注: 与假手术组比较, * $P<0.01$; 与模型组比较, $\Delta P<0.01$

图 2 各组大鼠心脏组织 TLR4、MyD88、p-NF- κ B p65 表达比较

TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的炎症作用来减轻香烟诱导的小鼠肺部炎症^[18]。FA 可增加抗炎性细胞因子的水平,抑制 T 细胞免疫反应^[19]。此外,FA 也可通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 通路下调 IL-1 β 的表达从而减轻甲氨蝶呤诱导的大鼠肠道黏膜炎^[20]。本研究发现 FA 可显著降低急性心肌缺血大鼠血清中促炎性细胞因子的水平。综上,FA 可抑制氧化应激,减轻缺血损伤后的炎症反应来改善组织损伤,对急性心肌缺血的心肌组织发挥一定的保护作用。

TLR4/NF- κ B 信号通路作为最经典的炎症信号通路参与调控机体的免疫炎症反应。FA 可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,剂量依赖性地增加巨噬细胞活力并降低调节性 T 细胞的百分比从而抑制炎症反应^[21]。在酵母聚糖诱导的急性腹膜炎小鼠中,FA 处理可抑制 NF- κ B 信号通路的激活从而降低促炎性介质水平^[22]。最新的研究也表明,在小鼠小神经胶质细胞系 BV-2 细胞中,FA 处理可抑制 NF- β B 信号传导的激活并减少促炎因子的分泌来减轻神经系统炎症^[23]。与上述研究类似,本研究结果也证实 FA 可下调 TLR4/NF- κ B 通路蛋白的表达,并抑制炎症反应。

有研究表明在心肌细胞系 H9c2 中,FA 预处理可显著改善过氧化氢诱导的氧化应激和细胞凋亡,并且其改善效应与 FA 预处理的浓度呈正相关^[24]。与这一研究不同的是,本研究发现 FA 低剂量和高剂量组对大鼠心肌缺血损伤的改善效应无明显差别。一般情况下,药物发挥的效应与药物血药浓度存在一定的正相关性,而本研究结果则提示灌胃的药物浓度并未影响药物发挥的效应,这可能是由于无论是低剂量组或者高剂量组的 FA 经灌胃后吸收入血的血药浓度已达到药物治疗效应的峰值。但其中具体的机制可能需要对药物的血药浓度进一步检测后明确。

综上所述,通过对大鼠急性心肌缺血模型进行 FA 处理,可抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活从而抑制氧化应激,减轻炎症反应,来保护缺血的心肌组织,为 FA 在心血管系统疾病中的应用提供研究基础。

利益冲突:无。

参 考 文 献

[1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors,

1990-2019: update from the GBD 2019 Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76 (25): 2982-3021.

[2] Lejay A, Fang F, John R, et al. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 91: 11-22.

[3] Ramachandra CJA, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Mitochondria in acute myocardial infarction and cardioprotection[J]. EBioMedicine, 2020, 57: 102884.

[4] Davidson SM, Adameová A, Barile L, et al. Mitochondrial and mitochondrial-independent pathways of myocardial cell death during ischaemia and reperfusion injury[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24 (7): 3795-3806.

[5] Schirone L, Forte M, D'Ambrosio L, et al. An overview of the molecular mechanisms associated with myocardial ischemic injury: state of the art and translational perspectives[J]. Cells, 2022, 11 (7): 1165.

[6] Gutiérrez-Cuevas J, Galicia-Moreno M, Monroy-Ramírez HC, et al. The role of NRF2 in obesity-associated cardiovascular risk factors[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11 (2): 235.

[7] Olsen MB, Gregersen I, Sandanger Ø, et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease[J]. JACC Basic Transl Sci, 2021, 7 (1): 84-98.

[8] Wang Z, Xia Q, Liu X, et al. Phytochemistry, pharmacology, quality control and future research of forsythia suspensa (thunb.) vahl: a review[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 210: 318-339.

[9] Lu Z, Yang H, Cao H, et al. Forsythoside A protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury through up-regulating microRNA-124[J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134 (19): 2549-2563.

[10] Gong L, Wang C, Zhou H, et al. A review of pharmacological and pharmacokinetic properties of forsythiaside A[J]. Pharmacol Res, 2021, 169: 105690.

[11] Gong L, Zhou H, Wang C, et al. Hepatoprotective effect of forsythiaside a against acetaminophen-induced liver injury in zebrafish: coupling network pharmacology with biochemical pharmacology[J]. J

- Ethnopharmacol, 2021, 271: 113890.
- [12] Chen L, Yan Y, Chen T, et al. Forsythiaside prevents β -amyloid-induced hippocampal slice injury by upregulating 2-arachidonoylglycerol via cannabinoid receptor 1-dependent NF- κ B pathway[J]. Neurochem Int, 2019, 125: 57–66.
- [13] Alijani-Ghazvani Z, Roushandeh AM, Sabzevari R, et al. Conditioned medium harvested from Hif1 α engineered mesenchymal stem cells ameliorates LAD-occlusion -induced injury in rat acute myocardial ischemia model[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2021, 130: 105897.
- [14] 余亮, 江惠丽, 刘豪杰. 连翘酯苷 A 对溃疡性结肠炎模型大鼠免疫功能的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36 (6): 1128–1132.
- [15] Huang C, Lin Y, Su H, et al. Forsythiaside protects against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cell[J]. Neurochem Res, 2015, 40 (1): 27–35.
- [16] Lu T, Piao XL, Zhang Q, et al. Protective effects of forsythia suspensa extract against oxidative stress induced by diquat in rats[J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48 (2): 764–770.
- [17] Zhou M, Zhao X, Liao L, et al. Forsythiaside A regulates activation of hepatic stellate cells by inhibiting NOX4-dependent ROS[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 9938392.
- [18] Cheng L, Li F, Ma R, et al. Forsythiaside inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by activation of Nrf2 and inhibition of NF- κ B[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28 (1): 494–499.
- [19] Zheng X, Fu Y, Shi SS, et al. Effect of Forsythiaside A on the RLRs signaling pathway in the lungs of mice infected with the influenza a virus FM1 strain[J]. Molecules, 2019, 24 (23): 4219.
- [20] Lang W, Cheng M, Zheng X, et al. Forsythiaside A alleviates methotrexate-induced intestinal mucositis in rats by modulating the NLRP3 signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 103: 108466.
- [21] Zeng XY, Yuan W, Zhou L, et al. Forsythoside A exerts an anti-endotoxin effect by blocking the LPS/TLR4 signaling pathway and inhibiting Tregs *in vitro*[J]. Int J Mol Med, 2017, 40 (1): 243–250.
- [22] Zhang XT, Ding Y, Kang P, et al. Forsythoside A modulates zymosan-induced peritonitis in mice[J]. Molecules, 2018, 23 (3): 593.
- [23] Wang C, Chen S, Guo H, et al. Forsythoside A mitigates Alzheimer's-like pathology by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation via Nrf2/GPX4 axis activation[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18 (5): 2075–2090.
- [24] Yang Z, Ning X, Zhang Y. Forsythiaside protected H9c2 cardiomyocytes from H₂O₂-induced oxidative stress and apoptosis via activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Int Heart J. 2022, 63 (5): 904–914.

(收稿: 2022–05–09 在线: 2023–04–07)

责任编辑: 邱 禹