

厄贝沙坦对肾缺血再灌注损伤小鼠氧化应激的影响

郑丹丹 黄倩 梁青龙 陈慧勤 王梅爱 黄秋虹 陈泓臻 张华华

摘要 **目的** 探讨厄贝沙坦对肾缺血再灌注损伤(RIRI)模型小鼠肾脏的保护作用及可能机制。**方法** 40只C57BL/6小鼠随机分为4组,即假手术组、RIRI模型组、厄贝沙坦50mg/kg组和厄贝沙坦100mg/kg组,后3组均建立RIRI小鼠模型,于术前24h灌胃给药,连续1周。再灌24h后处死各组小鼠,收集小鼠血清,分别检测各组小鼠血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)和丙二醛(MDA)含量;光镜下观察小鼠肾脏病理变化;检测肾皮质MDA含量以及铜、锌超氧化物歧化酶(Cu,Zn-SOD)、过氧化氢酶(CAT)活力;Western blot法检测肾皮质中Cu,Zn-SOD和CAT蛋白的表达。**结果** 与假手术组比较,RIRI模型组小鼠血清Scr、BUN和MDA含量均明显升高($P < 0.01$),肾脏出现病理性变化,肾小管上皮细胞大量变性、坏死,炎性细胞浸润;肾皮质中MDA含量明显升高($P < 0.01$),Cu,Zn-SOD和CAT活力均明显下降($P < 0.01$);肾皮质中Cu,Zn-SOD和CAT蛋白表达均明显降低($P < 0.01$)。厄贝沙坦预处理能够明显改善RIRI模型组各指标($P < 0.05$),表现为血清Scr、BUN和MDA含量及肾皮质MDA含量降低($P < 0.05$),肾皮质中Cu,Zn-SOD和CAT活力,Cu,Zn-SOD和CAT蛋白表达升高($P < 0.05$)。**结论** 厄贝沙坦预处理能减轻小鼠RIRI损伤,其机制可能与抗氧化应激损伤有关。

关键词 肾缺血再灌注损伤 厄贝沙坦 丙二醛 超氧化物歧化酶 过氧化氢酶

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.016

Effect of Irbesartan on Oxidative Stress in Mice with Renal Ischemia Reperfusion Injury. Zheng Dandan, Huang Qian, Liang Qinglong, et al. Quanzhou Medical College, Fujian 362100, China

Abstract **Objective** To study the protective effects of irbesartan on renal ischemia reperfusion injury (RIRI) and explore the mechanisms. **Methods** Forty male C57BL/6 mice were randomly divided into 4 groups: sham group, RIRI model group, irbesartan 50mg/kg group and irbesartan 100mg/kg group. The mice in the latter 3 groups received a 45-min clamping of the bilateral renal pedicle and subsequent 24h reperfusion to induce RIRI model. The mice in irbesartan groups were given 50mg/kg and 100mg/kg for one week via intraperitoneal injection 24h before ischemia, respectively. Plasma samples were collected 24h after reperfusion for the measurement of the levels of serum creatinine(Scr), blood urea nitrogen(BUN) and malondialdehyde(MDA). The morphological changes of renal tissue were observed by HE. Renal tissue homogenate were collected in order to measure the content of MDA and the activities of Cu,Zn-superoxide dismutase(Cu,Zn-SOD) and catalase(CAT). The protein expressions of Cu,Zn-SOD and CAT in renal cortex were measured, respectively. **Results** Compared with Sham group, the levels of Scr, BUN, MDA in serum and MDA in renal cortex of RIRI model group were obviously elevated($P < 0.05$). RIRI led to widespread renal tubular epithelial cell injury and inflammatory cells infiltration. The activities of Cu,Zn-SOD and CAT in renal cortex were remarkably lower in RIRI model group than in Sham group. The Cu,Zn-SOD and CAT protein expressions were significantly decreased in RIRI group compared with Sham group($P < 0.05$). Irbesartan could reduce the high levels of Scr, BUN and MDA in serum and MDA in renal cortex($P < 0.05$), and ameliorate the renal pathological damage, and increase the activities and protein expressions of Cu,Zn-SOD and CAT in RIRI significantly($P < 0.05$). **Conclusion** Being treated by irbesartan can obviously improve RIRI injury through relieving the oxidative stress response.

Key words Renal ischemia reperfusion injury; Irbesartan; MDA; SOD; CAT

血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)在缺血性脏器损伤的发生、

发展中发挥着重要作用,抑制Ang Ⅱ的产生并干扰其作用是缺血性脏器损伤治疗的关键所在^[1]。厄贝沙坦是一种新型且长效的Ang Ⅱ受体(AT)拮抗剂,通过选择性的与受体1(AT1)结合而完全阻断Ang Ⅱ的效应。众所周知,厄贝沙坦因降低血压、预防心室重构而被广泛应用于临床。现代药理研究证实它还具有多种生物活性,如抗炎、抗氧化、抗凋亡等^[2~5]。近年来发现其对心、脑缺血再灌注损伤有确切的保护作用^[6~8]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31471100);浙江省自然科学基金资助项目(LY13H070002);福建省泉州市科技计划项目(2018Z167)

作者单位:362100 泉州医学高等专科学校生理教研室(郑丹丹、黄倩、梁青龙、陈慧勤、王梅爱、黄秋虹);310014 杭州市第二人民医院病理科(陈泓臻);523808 广州,广东医科大学生物医学教研室(张华华)

通讯作者:张华华,电子信箱:huahuaazhang@126.com

肾缺血再灌注损伤(RIRI)是临床常见的病理过程,心脏暂停、休克、呼吸衰竭、肾移植等均可导致 RIRI。关于 RIRI 的发生机制目前尚未完全阐明,有研究证实可能与氧化应激损伤有关^[9]。因此,从氧化应激损伤角度出发探索药物防治 RIRI 是一种举措。抗氧化剂是一类能帮助捕获并清除自由基,从而减轻对机体损害的一类物质。现存有很多种类抗氧化剂,如维生素 C(Vit C)、脂溶性的维生素 E(Vit E),此外,常见的还有超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等。研究发现厄贝沙坦有强效的抗氧化作用,可清除体内活性氧簇(ROS),但是否对 RIRI 有效应,目前国内外尚未见相关报道^[3]。本研究通过建立 RIRI 小鼠模型,观察厄贝沙坦对 RIRI 的保护作用,并初步探讨其作用机制,旨在为临床防治急性肾损伤提供理论依据。

材料与方法

1. 仪器:全自动生化分析仪(上海恒盛医疗器械有限公司);普通电冰箱(中国 Haier 公司);超低温冰箱(美国 NuAir 公司);Bio-Rad 垂直电泳槽(美国 Bio-Rad 公司);多功能酶标仪(美国 BioTek 公司);Alpha 凝胶成像系统(美国 Alpha 公司);智能型全自动荧光倒置显微镜(日本 Nikon 公司)等。

2. 动物:健康 SPF 级 C57BL/6 小鼠 40 只[购自上海斯莱克实验动物有限公司,生产许可证:SCXK(沪)2007-0005,使用许可证:SYXK(沪)2007-0005],均为雄性,8~12 周龄,体质量 21~26g。购买后标准条件饲养,自由进食饮水,每天交替进行 12h 光照、12h 黑暗。

3. 药品与试剂:厄贝沙坦(批号:CAS138402-11-6)购自青岛捷世康生物科技有限公司;脂质氧化(MDA)检测试剂盒(批号:S0131)、Cu,Zn-SOD 活性检测试剂盒(WST-8 法)(批号:S0103)、CAT 活性检测试剂盒(批号:S0051)、辣根过氧化物酶(HRP)标记二抗(批号:A0216)和彩色预染蛋白 marker(批号:P0068)均购自上海碧云天公司;anti-Cu,Zn-SOD(批号:ab13498)、anti-CAT(批号:ab-16731)和 anti- β -actin(批号:ab8227)均购自英国 Abcam 公司。

4. 方法:(1) RIRI 模型小鼠的制备和动物分组:雄性 C57BL/6 小鼠 40 只,适应性饲养 1 周后随机分成 4 组,即假手术组、RIRI 模型组、厄贝沙坦 50mg/kg 组和厄贝沙坦 100mg/kg 组,每组 10 只。后 3 组制备 RIRI 模型,具体操作过程如下:2%的戊巴比妥钠(40mg/kg)腹腔内注射麻醉小鼠,腹部正中中线做切口,暴露双

侧肾蒂,以无创动脉夹夹闭双侧肾蒂,45min 后去除动脉夹,缝合切口,24h 取出双肾^[10]。假手术组小鼠不夹闭双侧肾蒂,其余同 RIRI 模型组。厄贝沙坦组小鼠在术前 24h 分别按 50mg/kg 和 100mg/kg 灌胃给药^[11],假手术组和 RIRI 模型组小鼠仅接受等体积 0.9%氯化钠注射液,4 组均连续给药 1 周。(2)血清 Scr、BUN 和 MDA 含量的测定:各组小鼠再灌 24h 后分别从下腔静脉取血,血液经离心后收集血清,全自动生化分析仪检测血清 Scr 和 BUN 含量;按照试剂盒说明书测定血清 MDA 含量。(3)肾皮质 MDA 含量以及 Cu,Zn-SOD、CAT 活力的测定:各组小鼠处死后,取出一侧肾脏,切取部分皮质进行匀浆,按试剂盒说明书检测肾皮质匀浆中 MDA 含量以及 Cu,Zn-SOD、CAT 的活力。(4)肾脏病理组织学检查:各组小鼠再灌 24h 后,迅速取出另一侧肾脏,置于 4%多聚甲醛液中固定,常规脱水、石蜡包埋、切片(约 3 μ m 厚)、HE 染色,光镜下观察肾脏组织病理变化。(5)肾皮质中 Cu,Zn-SOD 和 CAT 蛋白表达的检测:每组小鼠各取 5 只,全部处死后取出部分肾皮质,制备肾皮质匀浆,按相应比例(20mg/200 μ l)加入预冷的组织裂解液,充分裂解后吸取上清,提取肾皮质总蛋白,浓度采用 BCA 法测定。小鼠肾皮质中 Cu,Zn-SOD 和 CAT 蛋白水平采用 Western blot 法测定。取 30 μ g 总蛋白加样于预灌制的聚丙烯酰胺凝胶中,电泳 2.5h 后电转移至硝酸纤维素膜(PVDF),5%脱脂奶粉室温封闭 1h,洗膜后加入 anti-Cu,Zn-SOD 抗体及 anti-CAT 抗体,4℃冰箱摇床孵育过夜,洗膜后与 HRP 标记的二抗混合,室温孵育 2h,采用化学发光 ECL 显影、定影,选用 β -actin 作为内参照,目的蛋白与 β -actin 的灰度比值作为目的蛋白的相对表达量。

5. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据统计,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 厄贝沙坦对小鼠血清中 Scr、BUN 和 MDA 含量的影响:与假手术组比较,RIRI 模型组小鼠血清 Scr、BUN 和 MDA 含量均明显升高($P < 0.01$)。与 RIRI 模型组比较,厄贝沙坦 50mg/kg 组和厄贝沙坦 100mg/kg 组的 Scr、BUN 和 MDA 含量均明显降低($P < 0.05$),且厄贝沙坦 100mg/kg 组小鼠血清中 Scr、BUN 和 MDA 含量明显低于厄贝沙坦 50mg/kg 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 厄贝沙坦对小鼠血清中 Scr、BUN 和 MDA 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (mg/kg)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)
假手术组	-	41.42 $\pm$ 3.64	9.25 $\pm$ 1.36	3.52 $\pm$ 1.94
RIRI 模型组	-	126.73 $\pm$ 15.81 *	51.37 $\pm$ 8.45 *	12.28 $\pm$ 2.66 *
厄贝沙坦组	50	81.22 $\pm$ 10.94 #	37.58 $\pm$ 4.39 #	7.12 $\pm$ 2.18 #
	100	64.56 $\pm$ 8.95 ## Δ	21.46 $\pm$ 3.61 ## Δ	5.93 $\pm$ 2.06 ## Δ

与假手术组比较, * $P < 0.01$; 与 RIRI 模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与厄贝沙坦 50mg/kg 组比较, $\Delta P < 0.05$

2. 厄贝沙坦对小鼠肾皮质中 MDA 含量以及 Cu, Zn - SOD、CAT 活力的影响: 与假手术组比较, RIRI 模型组小鼠肾皮质中 MDA 含量明显升高 ($P < 0.01$), Cu, Zn - SOD 和 CAT 活力均明显下降 ($P < 0.01$)。与 RIRI 模型组比较, 厄贝沙坦 50mg/kg 组和厄贝沙坦 100mg/kg 组小鼠肾皮质中 MDA 含量均明

显降低 ($P < 0.05$), Cu, Zn - SOD 和 CAT 活力均明显升高 ($P < 0.05$), 且厄贝沙坦 100mg/kg 组小鼠肾皮质中 MDA 含量明显低于厄贝沙坦 50mg/kg 组 ($P < 0.05$), Cu, Zn - SOD 和 CAT 活力明显高于厄贝沙坦 50mg/kg 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 2。

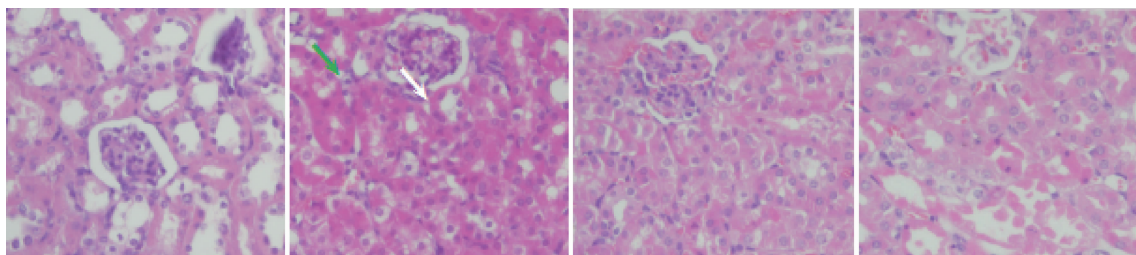
表 2 厄贝沙坦对小鼠肾皮质中 MDA 含量以及 Cu, Zn - SOD 和 CAT 活力的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (mg/kg)	肾皮质		
		MDA ($\mu\text{mol/L}$)	Cu, Zn - SOD (U/ml)	CAT (U/ml)
假手术组	-	0.73 $\pm$ 0.11	19.35 $\pm$ 4.69	24.68 $\pm$ 2.36
RIRI 模型组	-	2.14 $\pm$ 0.37 *	5.26 $\pm$ 2.18 *	11.54 $\pm$ 1.53 *
厄贝沙坦组	50	1.58 $\pm$ 0.26 #	11.32 $\pm$ 2.74 #	17.29 $\pm$ 1.82 #
	100	1.16 $\pm$ 0.23 ## Δ	15.59 $\pm$ 3.63 ## Δ	21.18 $\pm$ 1.94 ## Δ

与假手术组比较, * $P < 0.01$; 与 RIRI 模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与厄贝沙坦 50mg/kg 组比较, $\Delta P < 0.05$

3. 肾脏病理组织学改变: 光镜下假手术组小鼠肾组织切片中肾小管上皮细胞无明显肿胀, 未见明显炎性细胞浸润; RIRI 模型组小鼠肾小管上皮细胞肿胀明显, 可见不同程度的坏死、脱落, 间质充血与炎性细

胞浸润。厄贝沙坦 50mg/kg 组和厄贝沙坦 100mg/kg 组小鼠肾组织病理损伤有不同程度缓解, 以厄贝沙坦 100mg/kg 组更为明显。各组小鼠肾脏病理性变化见图 1。

图 1 各组小鼠肾脏组织切片 HE 染色图 ($\times 200$)

A. 假手术组; B. RIRI 模型组; C. 厄贝沙坦 50mg/kg 组; D. 厄贝沙坦 100mg/kg 组;

白色箭头代表肾小管上皮细胞脱落; 绿色箭头代表肾间质炎性细胞浸润

4. 肾皮质中 Cu, Zn - SOD 和 CAT 蛋白水平: 与假手术组比较, RIRI 模型组小鼠肾皮质中 Cu, Zn - SOD 和 CAT 蛋白表达水平均明显降低 ($P < 0.01$); 与 RIRI 模型组比较, 厄贝沙坦 50mg/kg 组和厄贝沙坦 100mg/kg 组小鼠肾皮质中 Cu, Zn - SOD 和 CAT 蛋白表达水平均明显升高 ($P < 0.05$), 且厄贝沙坦厄

贝沙坦 100mg/kg 组较 50mg/kg 组两蛋白表达更高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组小鼠肾皮质中 Cu, Zn - SOD 和 CAT 蛋白表达的电泳图见图 2。

讨 论

缺血再灌注损伤可出现在多种脏器中, 其中 RIRI 在临床上十分常见, 可使移植肾功能恢复延迟、肾

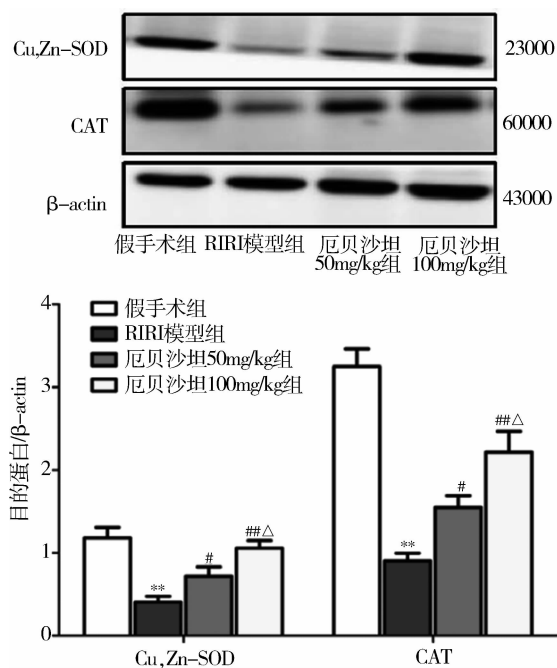


图2 各组小鼠肾皮质中 Cu,Zn-SOD 和 CAT 蛋白电泳图和蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

与假手术组比较, ** $P < 0.01$; 与 RIRI 模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与厄贝沙坦 50mg/kg 组比较, $\Delta P < 0.05$

功能恶化,严重者出现多脏器衰竭,甚至导致患者死亡。其发生机制复杂,研究表明,与肾内 ROS 水平堆积等因素密切相关^[9]。因此,减少肾脏内 ROS 的水平有望减轻 RIRI。厄贝沙坦是继氯沙坦之后的又一种新型长效的 AT 拮抗剂,有临床资料报道,厄贝沙坦对急性肾损伤患者具有很好的疗效,减少了患者外周血中炎性介质的水平,减轻了炎症损伤^[11,12]。最新的研究发现其可抗脂质过氧化和清除 ROS,可对抗 ROS 对机体组织、细胞的损伤,对重要脏器缺血再灌注损伤具有确切的保护作用^[3,6-8]。

肾脏血流量大,氧供丰富,ROS 产生的机会较多,是体内最容易发生氧化应激损伤的脏器之一。研究发现指标 MDA 在一定程度上能够反映 RIRI 模型小鼠氧化应激损伤,且损伤程度的高低与肾功能指标 Scr 和 BUN 等密切相关^[13]。本研究结果显示,RIRI 时 Scr、BUN 和 MDA 含量均明显升高,进一步支持了上述观点。RIRI 过程中产生大量 ROS,主要包括超氧阴离子(O_2^-)和过氧化氢(H_2O_2),同时机体内源性抗氧化防御系统功能受损,特别是体内超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)活性降低,不能有效清除 ROS,导致 ROS 大量堆积。堆积的 ROS 能够破

坏细胞膜的生物结构和功能,导致细胞功能和能量障碍进而引起一系列病理变化^[14-16]。本研究结果中同样发现上述抗氧化酶 Cu,Zn-SOD 和 CAT 活性降低,提示模型制备成功,且厄贝沙坦预处理后能够减少 RIRI 血清和肾皮质中 MDA 含量,减轻肾脏病理性损伤,并提高肾皮质 Cu,Zn-SOD 和 CAT 活性。Wang 等^[17]在 RIRI 大鼠模型的肝、肾组织中检测出 SOD 活性均降低,而薛芳等^[18]发现 RIRI 时肺组织中 Cu,Zn-SOD 蛋白表达均升高,机体通过上调 Cu,Zn-SOD 的含量来清除过多 ROS,进而保护肺组织免遭过氧化损伤。与此不一致的是,本实验中肾皮质中 Cu,Zn-SOD 和 CAT 的蛋白表达均下降,考虑可能与被检测的组织不同有关。厄贝沙坦预处理后肾皮质中 Cu,Zn-SOD 和 CAT 的蛋白表达均升高。以上结果表明厄贝沙坦预处理能够减少 ROS 堆积,提高肾组织抗氧化防御系统功能,减轻肾脏病理性损伤,最终减轻 RIRI。

综上所述,厄贝沙坦预处理对小鼠 RIRI 有保护作用,其作用机制与对抗氧化应激损伤、提高抗氧化防御系统功能有关,但由于厄贝沙坦的作用广泛,而 RIRI 病理机制复杂,厄贝沙坦抗 RIRI 的其他机制有待进一步研究。

参考文献

- 梁胜,王邦宁,陈大年,等.血管紧张素转化酶 2 在心肌缺血再灌注损伤中的意义[J].临床心血管病杂志,2009,4(25):297-301
- Yisireyli M, Uchida Y, Yamamoto K, et al. Angiotensin receptor blocker irbesartan reduces stress-induced intestinal inflammation via AT1a signaling and ACE2-dependent mechanism in mice[J]. Brain Behav Immun, 2018, 69:167-179
- Harada M, Kamijo Y, Nakajima T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α -dependent renoprotection of murine kidney by irbesartan[J]. Clin Sci(Lond), 2016, 130(21):1969-1981
- Taguchi L, Toyoda S, Takano K, et al. Irbesartan, an angiotensin receptor blocker, exhibits metabolic, anti-inflammatory and antioxidative effects in patients with high-risk hypertension[J]. Hypertens Res, 2013, 36(7):608-613
- Zhao Y, Watanabe A, Zhao S, et al. Suppressive effects of irbesartan on inflammation and apoptosis in atherosclerotic plaques of apoE-/- mice: molecular imaging with ^{14}C -FDG and ^{99m}Tc -annexin A5[J]. PLoS One, 2014, 9(2):e89338
- Babiker F, Al-Jarallah A, Joseph S. The interplay between the renin angiotensin system and pacing postconditioning induced cardiac protection[J]. PLoS One, 2016, 11(11):e0165777
- 石静萍,董靖德,张颖冬,等.局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠脑内肾素-血管紧张素系统的变化及厄贝沙坦干预的影响[J].临床神经病学杂志,2008,21(1):45-48 (下转第 79 页)

在较为显著的差异性,且 AMH 水平与不同证型 PCOS 患者临床指标间存在部分相同相关性及不同相关性。目前研究者有关于 AMH 与 PCOS 之间的关系尚存在较多异议,而且本研究纳入的样本量较小,患者来源也较为局限,仍然有许多不足之处。希望通过本研究分析痰湿型及非痰湿型 PCOS 患者的临床特征差异性以及 AMH 及其相关性,从而提供临床诊疗思路及指导意义。

参考文献

- 1 Balen AH, Morley LC, Misso M, *et al.* The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance[J]. *Human Reprod Update*, 2016, 22(6):687
- 2 Macut D, Bjekić Macut J, Rahelić D, *et al.* Insulin and the polycystic ovary syndrome[J]. *New Engl J Med*, 2017, 130(9):163
- 3 唐培培,谈勇. 多囊卵巢综合征证型及证候要素分布规律的文獻研究[J]. *江苏中医药*,2017,49(1):66-68
- 4 唐玲丽,史颖莉,朱晓勇. 抗苗勒管激素对多囊卵巢综合征主要临床特征的诊断价值分析[J]. *实用妇产科杂志*,2018,34(7):510-515
- 5 刘笑聪,郭艺红. 抗苗勒管激素——诊断多囊卵巢综合征的潜在新指标[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*,2017,36(6):507-513
- 6 Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS consensus workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1):41-47
- 7 国家中医药管理局医政司. 24 个专业 105 个病种中医临床路径(试行) [M]. 北京:国家中医药管理局, 2012
- 8 马宝璋. 中医妇科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2003
- 9 Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome[J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 33(1):15-28
- 10 谭容容,吴洁. 多囊卵巢综合征诊断的潜在新指标——抗苗勒管激素:一项 Meta 分析[J]. *中华生殖与避孕杂志*,2017, 37(12):995-1002
- 11 Tian X, Ruan X, Mueck AO, *et al.* Anti-Müllerian hormone levels

- in women with polycystic ovarian syndrome compared with normal women of reproductive age in China[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(2):126-129
- 12 祁冰,郝松莉,吴效科,等. 从“痰瘀胞宫”理论认识多囊卵巢综合征[J]. *中国中医基础医学杂志*,2011,17(4):375-376
- 13 徐芳,侯丽辉,刘颖华,等. 痰湿型多囊卵巢综合征患者临床特征分析[J]. *中国医药导报*,2018,15(9):118-122
- 14 彭玲,魏兆莲. 多囊卵巢综合征患者抗苗勒氏管激素水平与代谢综合征的相关性探讨[J]. *现代妇产科进展*,2018,27(9):689-692
- 15 郭银华,谈勇,周阁,等. 多囊卵巢综合征中医发病因素及中医证候的探讨[J]. *江苏中医药*,2008,6:27-28
- 16 孙永琴,李蓉,杨硕,等. 多囊卵巢综合征患者的临床特征与生化改变相关性研究[J]. *中国妇幼保健*,2011,26(9):1360-1362
- 17 傅惠佳,丘彦,夏敏,等. 多囊卵巢综合征中医证型与胰岛素抵抗的研究[J]. *世界中西医结合杂志*,2013,8(7):689-692
- 18 唐玲丽,史颖莉,朱晓勇. 抗苗勒管激素对多囊卵巢综合征主要临床特征的诊断价值分析[J]. *实用妇产科杂志*,2018,34(7):510-515
- 19 Tal R, Seifer DB, Khanimov M, *et al.* Characterization of women with elevated Antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211(1):59.e1-59.e8
- 20 Caanen MR, Soleman RS, Kuijper EA, *et al.* Antimüllerian hormone levels decrease in female-to-male transsexuals using testosterone as cross-sex therapy[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(5):1340-1345
- 21 Pierre A, Peigné M, Grynberg M, *et al.* Loss of LH-induced down-regulation of anti-Müllerian hormone receptor expression may contribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Human Reprod*, 2013, 28(3):762-769
- 22 Siklar Z, Berberoglu M, Çamtosun E, *et al.* Diagnostic characteristics and metabolic risk factors of cases with polycystic ovary syndrome during adolescence[J]. *J Pediatr Adolescent Gynecol*, 2015, 28(2):78-83

(收稿日期:2018-10-28)

(修回日期:2018-11-27)

(上接第 73 页)

- 8 Nakano Y, Matoba T, Tokutome M, *et al.* Nanoparticle-mediated delivery of irbesartan induces cardioprotection from myocardial ischemia-reperfusion injury by antagonizing monocyte-mediated Inflammation[J]. *Sci Re*, 2016, 6:29601
- 9 Wang C, Hao Z, Zhou J, *et al.* Rutaecarpine alleviates renal ischemia reperfusion injury in rats by suppressing the JNK/p38 MAPK signaling pathway and interfering with the oxidative stress response[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1):922-928
- 10 黄倩,梁青龙,陈慧勤,等. 芬戈莫德对肾缺血再灌注损伤模型小鼠的肾保护作用及其机制研究[J]. *中国药房*,2018,29(1):54-57
- 11 Preckel B, Schlack W, González M, *et al.* Influence of the angiotensin II AT1 receptor antagonist irbesartan on ischemia/reperfusion injury in the dogheart[J]. *Basic Res Cardiol*, 2000, 95(5):404-412
- 12 孟瑚,周晓萍,徐剑,等. CyPA 与急性肾损伤相关性及其作用研究[J]. *昆明理工大学学报:自然科学版*, 2015, 40(2):108-113
- 13 霍展祥,牛桂萍,刘晓丽. 川弓嗉对小鼠急性肾缺血再灌注损伤

- 的保护作用研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(2):230-233
- 14 梁钢,黄巨恩,张肃,等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对肾缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2003, 19(1):97-100
- 15 Lee H, Ko EH, Lai M, *et al.* Delineating the relationships among the formation of reactive oxygen species, cell membrane instability and innate autoimmunity in intestinal reperfusion injury[J]. *Mol Immunol*, 2014, 58(2):151-159
- 16 Bhaskaran J, Panneerselvam R. Accelerated reactive oxygen scavenging system and membrane integrity of two Panicum species varying in salt tolerance[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3):885-892
- 17 Wang B, Bai M, Bai Y, *et al.* Liver injury following renal ischemia reperfusion in rats[J]. *Transplant Proc*,2010, 42(9):3422-3426
- 18 薛芳,王切,王素玲,等. SOD 在肾缺血再灌注损伤大鼠肺内的表达变化[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(8):605-609

(收稿日期:2018-10-15)

(修回日期:2018-11-10)