

尚需扩大样本量及延长治疗时间后进一步研究证实。

参考文献

- 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(12): 881-886
- Webber L, Davies M, Anderson R, *et al.* ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Human Reprod: Oxford, England, 2016, 31(5): 5
- 唐瑞怡, 陈蓉. 早发性卵巢功能不全激素补充治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(3): 261-265
- 雷小敏, 谭新沙. 早发性卵巢功能不全对骨代谢影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(3): 245-248
- 郭世绂, 罗先正, 邱贵兴. 骨质疏松基础与临床[M]. 天津: 科学技术出版社, 2001: 437-475
- 李微, 张博, 张雨薇, 等. 雌激素调节骨代谢作用的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 262-266
- Szeliga A, Maciejewska - Jeske M, Męczekalski B. Bone health and evaluation of bone mineral density in patients with premature ovarian insufficiency [J]. Przegląd Menopauzalny Menopause Rev, 2018, 17(3): 112-116
- Neshandar AI, Masoumeh F, Reza SH, *et al.* Evaluation of bone mineral density in premature ovarian failure. [J]. Hellenic J Nucl Med, 2010, 13(3): 261-263
- Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures[J]. Menopause, 2007, 14(3 PT 2): 567-571
- Hadji P, Colli E, Regidor PA. Bone health in estrogen-free contraception[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(12): 2391-2400
- Son KA, Lee DY, Yoon BK, *et al.* The efficacy of long-term estrogen replacement therapy in turner syndrome women with premature ovarian insufficiency[J]. J Pediatr Adolescent Gynecol, 2019, 32(5): 530-534
- Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, *et al.* Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(9): 3418-3426
- 徐苓. 激素补充治疗与中老年女性骨质疏松症[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(5): 333-336
- Yu Q, Ran SY, Chen Y, *et al.* Prevention of postmenopausal osteoporosis in Chinese women: a 5-year, double-blind, randomized, parallel placebo-controlled study[J]. Climacteric, 2017, 20(4): 391-396
- 邓力军, 周高晋, 段蔚楠, 等. 自然绝经后女性体重、体重指数与骨密度的关系[J]. 浙江医学, 2020, 42(3): 266-269
- 李惠霞. 探讨分析健康体检者骨密度的影响因素以及相应的有效护理对策[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(38): 229-230
- 沈芸, 马蕾, 毕鸿雁, 等. 体重、体质指数、腰围和腰臀比对正常成人骨密度的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 9: 621-623
- 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. 营养学报, 2004, 1: 1-4
- Li CY, Jee WS, Chen JL, *et al.* Estrogen and "exercise" have a synergistic effect in preventing bone loss in the lumbar vertebra and femoral neck of the ovariectomized rat[J]. Calcif Tissue Int, 2003, 72(1): 42-49

(收稿日期: 2020-04-02)

(修回日期: 2020-04-15)

京尼平对高糖氧化损伤的 H9c2 细胞的保护作用

师 岩 陈庆友 刘玉宝 宁小美 张春晶 王小龙 李 林 徐 晶 张雪丽

摘 要 目的 研究植物提取的京尼平(Genipin, GEN)对高浓度糖氧化损伤的大鼠心肌细胞系 H9c2 的影响作用。方法 体外培养 H9c2 细胞 4 组, 各组 H9c2 细胞存活率利用 CCK-8 法检测; Annexin V/PI 双标记流式分析法检测细胞凋亡率; 酶标法测定细胞上清液肌酸激酶(CK-MB)的水平, 比色法和 WST-1 法分别测定细胞内丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活力。**结果** CCK-8 法分析结果显示, 33.3mmol/L 高浓度糖条件下细胞存活率显著低于正常糖对照组, 10μmol/L 京尼平保护组细胞存活率高于高糖组($P < 0.05$)。Annexin V/PI 双标记法检测高糖组细胞早期凋亡率显著高于正常糖组($P < 0.05$), 而高糖加京尼平组比高糖组早期凋亡率显著降低($P < 0.05$)。京尼平保护组与高糖损伤组比较, 上清液中 CK-MB 活性下降, 细胞内 MDA 含量下降, SOD 活力升高($P < 0.05$)。**结论** 一定浓度的京尼平具有抗氧化保护高浓度糖损伤的 H9c2 心肌细胞的作用。

基金项目: 齐齐哈尔医学院内科研基金资助项目(面上项目)(QMSI2017M-06); 黑龙江省大学生创新训练项目(201911230065)

作者单位: 161006 齐齐哈尔医学院(师岩、宁小美、张春晶、王小龙、李林、徐晶); 161006 齐齐哈尔医学科学院(师岩、陈庆友、刘玉宝、宁小美、张春晶、王小龙、李林、徐晶); 161000 齐齐哈尔医学院附属第三医院(陈庆友); 161006 齐齐哈尔医学院附属第二医院(刘玉宝); 161006 齐齐哈尔医学院医学技术学院 2017 级医学影像学 1 班(张雪丽)

通讯作者: 师岩, 电子信箱: 94045545@qq.com

关键词 高糖损伤 京尼平 氧化应激 心肌细胞

中图分类号 R392.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.09.036

Protective Effect of Genipin on H9c2 Cells against High Glucose - induced Injury of Oxidative Stress. Shi Yan, Chen Qingyou, Liu Yubao, et al. Department of Biochemistry, Qiqihar Medical College, Heilongjiang 161006, China

Abstract Objective To explore attenuate effects of genipin on high glucose - induced oxidative injury in H9c2 cells. **Methods** H9c2 cells were cultured in vitro and divided into four groups. We measured viability of H9c2 exposed to different concentrations of glucose by CCK - 8 assay. The oxidative stress - induced early apoptosis of cells were analyzed by Annexin V /PI flow cytometry. The levels of CK - MB in the supernatant of culture media and the levels of MDA and SOD in the H9c2 cells were determined by colorimetry.

Results CCK - 8 assay results showed that the viability decreased with the 33.3 mmol/L glucose concentration, while the group pretreated with 10 μ mol/L genipin could increase the viability significantly ($P < 0.05$). Compared with the control group, high glucose could induce cell oxidative stress - induced early apoptosis by Annexin V /PI flow cytometry, while genipin could inhibit the early apoptosis induced by high glucose significantly ($P < 0.05$). The results showed significant increase of CK - MB and MDA levels and decrease of SOD activity in the high glucose group compared with the control group. However, the high glucose group pretreated with genipin, CK - MB and MDA levels decreased and SOD activity increased significantly compared with the high glucose group ($P < 0.05$). **Conclusion** Genipin can attenuates significantly high glucose - induced oxidative injury in H9c2.

Key words High glucose; Genipin; Oxidative injury; H9c2 cells

糖尿病性心肌病,主要发病机制之一是长期高浓度血糖作用下,心肌细胞发生氧化应激损伤,产生大量氧自由基及活性氧,会直接损伤心肌细胞,细胞凋亡增加,心脏功能会发生障碍,严重可能危及患者生命^[1,2]。利用有效的抗氧化剂能对糖尿病性心肌病具有很好的保护作用。京尼平是从天然植物栀子花和果实中提取的强抗氧化剂,小剂量应用天然无毒,易被机体细胞吸收^[3]。京尼平是线粒体内膜解偶连蛋白(UCP2)的特异性阻断剂,能防治多种发病机制与氧化应激损伤有关的疾病,例如缺血再灌注引起的心肌细胞氧化应激损伤具有明显抑制作用,能有效保护肝细胞氧化应激损伤,减轻脊髓小脑神经细胞氧化应激损伤等作用^[4-8]。但京尼平在糖尿病心肌细胞损伤中发挥作用的报道不多,本研究建立高糖细胞氧化损伤模型,研究京尼平在高糖导致的心肌细胞氧化损伤中的作用。

材料与方法

1. 实验材料:大鼠心肌细胞系 H9c2 (编号:GNR5,上海中国科学院细胞库);京尼平(美国 Cayman 公司);DMEM 和特级胎牛血清(美国 Gibco 公司);Cell Counting Kit - 8 (CCK - 8)试剂盒、肌酸激酶(CK - MB)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);Annexin V /PI 细胞凋亡检测试剂盒(杭州联科生物技术有限公司)。

2. 细胞培养和分组:(1)37℃、5% CO₂ 细胞培养箱常规培养大鼠心肌细胞系 H9c2:DMEM 培养液,含

10% 胎牛血清。(2)对数期生长细胞分为 4 组:①正常糖对照组(NC 组):5.6mmol/L 葡萄糖浓度;②正常糖 + 京尼平组(NC + GEN 组):正常糖中加 10 μ mol/L 浓度京尼平;③高糖损伤组(HG 组):33.3mmol/L 葡萄糖浓度;④高浓度葡萄糖 + 京尼平组(HG + GEN 组):高浓度糖中加 10 μ mol/L 浓度京尼平。

3. CCK - 8 法检测各组 H9c2 心肌细胞存活率:对数期生长细胞,分组培养 48h,胰酶消化后,细胞悬液以 3 $\times$ 10³ 个/孔的密度接种于 96 孔培养板,每组设复孔 5 个,弃上清,每孔加 100 μ l 完全培养基后,再加 10 μ l CCK - 8 试剂,轻缓的晃动培养板,使试剂和培养基混匀,空白对照不加细胞悬液只加 110 μ l CCK - 8 试剂,再置培养箱中继续孵育 2h,在 450nm 波长处检测吸光度(A)值,再换算成细胞存活率比较。

4. 细胞体外培养:使细胞同步于 G₀ 期,不同因素分组培养 48h 后,按试剂盒说明书操作,收集细胞悬液于离心管中,1500r/min,离心 5min,弃上清液,用 1 $\times$ Binding buffer 将细胞调整至 1 $\times$ 10⁶ 个/毫升浓度,取 400 μ l 细胞悬液转至 5ml 流式专用试管,分别加入 FITC 标记的 5 μ l Annexin - V,再加入 10 μ l PI 溶液,阴性对照不加 Annexin V - FITC 及 PI,混匀,避光孵育 5min 后快速检测。

5. H9c2 细胞:用 0.25% 胰酶、0.02% EDTA 消化,以(1.5 ~ 2.0) $\times$ 10⁵ 个/毫升接种于 100mm 培养板中,常规培养 24h 后。细胞氧化应激损伤指标按试剂盒说明书操作,各组不同条件培养 48h 后,相应波

长处测定各组细胞吸光度(A)值,再换算成细胞培养上清液中CK-MB含量和细胞内MDA含量、SOD活力,比较各组细胞氧化应激水平。

6. 统计学方法:采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行统计分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,在方差齐性检验基础上方差分析,利用SNK-q检验两组间比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CCK-8法检测不同浓度的京尼平对H9c2细胞存活率的影响:正常糖细胞即对照组,5 μ mol/L和10 μ mol/L京尼平加入正常糖后的细胞存活率变化较小,差异无统计学意义。20 μ mol/L和40 μ mol/L京尼平浓度加入时,细胞存活率明显逐渐下降($P < 0.05$,图1),对正常糖细胞存活率低于50%,影响较大,故用10 μ mol/L京尼平为应用浓度。

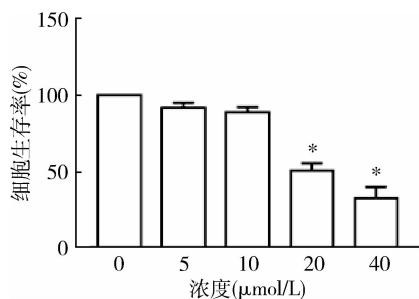


图1 CCK-8法检测正常糖条件下加入不同浓度京尼平对H9c2细胞存活率的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)
与0 μ mol/L组比较, * $P < 0.05$

2. CCK-8法检测京尼平对高糖损伤H9c2心肌细胞的细胞存活率影响:根据前期研究,选择

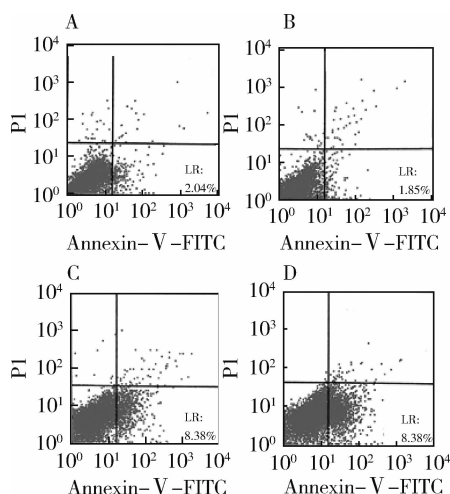


图3 Annexin V/PI双标记流式细胞仪检测各组细胞散点图($\bar{x} \pm s, n = 3$)

A. NC组(5.6mmol/L葡萄糖); B. NC + GEN组(5.6mmol/L葡萄糖+10 μ mol/L京尼平); C. HG组(33.3mmol/L葡萄糖); D. HG + GEN组(33.3mmol/L葡萄糖+10 μ mol/L京尼平);与NC组比较, * $P < 0.05$;与HG组比较, # $P < 0.05$

33.3mmol/L高浓度葡萄糖作用48h诱导氧化应激心肌细胞损伤模型,10 μ mol/L京尼平对正常糖细胞存活率影响较小,作为作用浓度。CCK-8法检测细胞存活率,高糖损伤组(HG组)与正常糖对照组(NC组)比较显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);京尼平保护组(HG + GEN组)与高糖损伤组(HG组)比较,细胞存活率显著提高,差异有统计学意义($P < 0.05$,图2),10 μ mol/L京尼平对高糖损伤的细胞可提高细胞存活率。

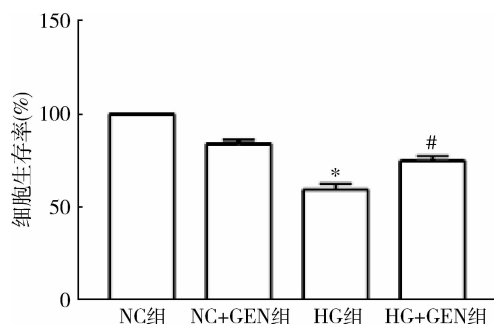
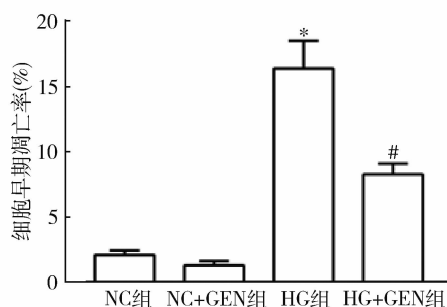


图2 CCK-8法检测10 μ mol/L京尼平对H9c2细胞存活率的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

与NC组比较, * $P < 0.05$;与HG组比较, # $P < 0.05$

3. Annexin V/PI流式细胞仪法检测细胞凋亡: Annexin V/PI双染色流式细胞仪检测,在双变量FCM的散点图上表示细胞情况。左上象限(UL):细胞碎片和坏死细胞;左下象限(LL):正常细胞;右下象限(LR):早期凋亡细胞;右上象限(UR):晚期凋亡和少量坏死细胞(图3)。比较各组LR象限的细胞早期凋亡比率,NC + GEN组的细胞早期凋亡细胞(图



3B) 与 NC 组(图 3A)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。HG 组细胞与 NC 组比较,早期凋亡明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$,图 3C)。HG + GEN 组与 HG 组比较早期凋亡率下降,差异有统计学意义($P < 0.05$,图 3D)。

4. 细胞培养上清液中 CK - MB 水平和细胞内 MDA、SOD 活性的测定:细胞培养上清液中 CK - MB 水平,反映心肌细胞的氧化应激损伤程度。高糖组(HG 组)与对照组(NC)比较,CK - MB、MDA 含量明显增高,SOD 含量显著下降($P < 0.05$)。但给予 $10\mu\text{mol/L}$ 京尼平后,与 HG 组比较,其 CK - MB、MDA 含量明显下降,SOD 含量显著上升($P < 0.05$,表 1)。

表 1 各组 CK - MB、MDA、SOD 含量的比较($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	CK - MB(U/L)	MDA($\mu\text{mol/g}$)	SOD(U/mg)
NC 组	1.36 $\pm$ 0.04	21.40 $\pm$ 2.19	217.17 $\pm$ 11.39
NC + GEN 组	1.61 $\pm$ 0.05	22.50 $\pm$ 2.95	201.81 $\pm$ 18.70
HG 组	9.86 $\pm$ 0.12 [*]	32.70 $\pm$ 3.08 [*]	169.25 $\pm$ 14.66 [*]
HG + GEN 组	4.55 $\pm$ 0.08 [#]	24.10 $\pm$ 2.51 [#]	187.48 $\pm$ 15.55 [#]

与 NC 组比较,^{*} $P < 0.05$;与 HG 组比较,[#] $P < 0.05$

讨 论

糖尿病患者血糖长期偏高状态,会引起心肌细胞氧化应激损伤已经得到证实,有效保护心肌细胞免受或减少氧化应激损伤成为研究的热点^[9,10]。京尼平是传统中药栀子、杜仲等植物中提取的有效抗氧化剂,是一种特异的羟基清除剂,有效清除活性氧和自由基,具有多重抗氧化应激和保护线粒体功能的作用,已经证明在防治糖尿病并发症相关的神经系统损害、视网膜病变、肾病及心血管系统疾病等多种病症中,可以发挥抗氧化应激保护作用^[11-15]。在前期研究基础上,进一步研究京尼平在糖尿病心肌病中的作用^[16]。

根据相关文献报道,实验中建立了 33.3mmol/L 高糖诱导的心肌细胞损伤模型,CCK - 8 法测定多种不同浓度京尼平对 H9c2 细胞存活率的影响, $10\mu\text{mol/L}$ 京尼平对正常糖组的细胞存活率没有影响,却能使高糖条件心肌细胞存活率提高,说明京尼平能一定程度的保护高糖环境的心肌细胞,减少损伤的程度^[17,18]。机体细胞损伤会使细胞凋亡增加,细胞凋亡状态可以直接反应细胞损伤的程度,二者密切相关,抑制细胞早期凋亡,细胞损伤能可逆性改变,Annexin V/PI 流式细胞仪法检测 $10\mu\text{mol/L}$ 京尼平减

少了高糖环境的早期凋亡细胞率,进一步说明京尼平对高糖环境心肌细胞损伤有很好的抑制作用。

高糖环境导致心肌细胞抗氧化应激的酶系统破坏,氧化应激状态的细胞将产生大量自由基,导致氧化还原稳态平衡失调,脂质过氧化也会损伤细胞的功能,增加心肌细胞凋亡和损伤的程度。细胞损伤时,细胞内酶 CK - MB 会大量释放,CK - MB 是心肌细胞含量较多的肌酸激酶的一种同工酶,心肌细胞损伤早期就会大量释放出来,测定细胞培养上清液中 CK - MB 活性可反映细胞损伤程度,含量的增加是细胞不可逆损伤的标志^[19]。MDA 是细胞脂质过氧化降解产物,其含量越高说明脂质过氧化的程度越高,从而反映细胞受过氧化损伤的程度^[20]。SOD 是心肌细胞抗氧化系统中重要的抗氧化应激酶,其活性的高低可反映出细胞清除氧自由基的能力,直接反映着细胞抗氧化应激的能力^[21]。检测细胞培养上清液中 CK - MB、细胞内 MDA、SOD 的含量,高糖组与对照组比较,CK - MB、MDA 含量明显增高,SOD 含量显著下降,而京尼平保护组与高糖组比较,CK - MB、MDA 含量明显下降,SOD 含量显著升高,这说明一定浓度的京尼平是通过抗氧化系统的作用来保护高糖环境的心肌细胞,减少氧化应激损伤,其作用机制与减少氧化应激产物的释放,平衡抗氧化应激酶系统,抑制线粒体损伤途径和内质网通路应激有关,有利于损伤细胞的自我修复,进而减轻糖尿病心肌细胞损伤,与线粒体和内质网功能变化相关的一系列酶蛋白的调控作用及其抗氧化机制将进一步研究,在有效防治糖尿病心肌病方面发挥作用。

参考文献

1 Chang G, Zhang D, Liu J, *et al.* Exenatide protects against hypoxia/reoxygenation - induced apoptosis by improving mitochondrial function in H9c2 cells[J]. *Exp Biol Med*, 2014, 239 (4): 414 - 422

2 徐菁蔓. 葛根素在心肌细胞氧化应激损伤中的保护作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(10): 1821

3 白涛, 刘萌萌, 刘涛, 等. 京尼平对 db/db 鼠的降糖减重作用研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(14): 1479 - 1481

4 Dando I, Pacchiana R, Pozza ED, *et al.* UCP2 inhibition induces ROS/Akt/mTOR axis: role of GAPDH nuclear translocation in genipin/everolimus anticancer synergism[J]. *Free Rad Biol Med*, 2017, 12(113): 176 - 189

5 蒋有琴, 刘剑, 张冬颖. 京尼平对缺氧/复氧心肌细胞氧化应激损伤的影响[J]. *中国药学杂志*, 2016, 51(1): 28 - 34

6 Shin JK, Lee SM. Genipin protects the liver from ischemia reperfusion injury by modulating mitochondrial quality control[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 328: 25 - 33

7 Jin JK, Blackwood EA, Azizi K, *et al.* ATF6 decreases myocardial

- ischemia/reperfusion damage and links ER stress and oxidative stress signaling pathways in the heart[J]. *Circulat Res*, 2017, 120(5): 862 – 875
- 8 Chang KH, Chen WL, Wu YR, *et al.* Aqueous extract of *Gardenia jasminoides* targeting oxidative stress to reduce polyQ aggregation in cell models of spinocerebellar ataxia 3 [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 81: 166 – 175
 - 9 Zhao L, Gu Q, Xiang L, *et al.* Curcumin inhibits apoptosis by modulating Bax/Bcl-2 expression and alleviates oxidative stress in testes of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 1099 – 1105
 - 10 苏华, 谢睿彬, 罗高湖, 等. 蜕皮甾酮减轻心肌细胞氧化应激损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(12): 2222 – 2227
 - 11 Shan M, Yu S, Yan H, *et al.* A review on the phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of geniposide, a natural product[J]. *Molecules*, 2017, 22(10): 1 – 29
 - 12 Luo X, Lin B, Gao YG, *et al.* Genipin attenuates mitochondrial-dependent apoptosis, endoplasmic reticulum stress, and inflammation via the PI₃K/AKT pathway in acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76(26): 105842
 - 13 Tao Z, Ming HZ, Wen MX, *et al.* Iridoids with genipin stem nucleus inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress by blocking the NF- κ B pathway in polycystic ovary syndrome [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(5): 1855 – 1865
 - 14 Shanmugam MK, Shen H, Tang FR, *et al.* Potential role of genipin in cancer therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 6(133): 195 – 200
 - 15 谢祥军, 吴菲菲, 王圣明, 等. 京尼平通过线粒体动力学缓解氧化应激诱导的 Neuro-2a 细胞凋亡 [J]. *神经解剖学杂志*, 2018, 34(3): 320 – 326
 - 16 师岩, 徐晶, 程昊, 等. 京尼平抑制高糖诱导的大鼠心肌 H9c2 细胞氧化应激及凋亡损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(2): 224 – 230
 - 17 Yang W, Wu F, Luo T, *et al.* CCAAT/enhancer binding protein homologous protein knockdown alleviates hypoxia-induced myocardial injury in rat cardiomyocytes exposed to high glucose [J]. *Exp Therapeut Med*, 2018, 15(5): 4213 – 4222
 - 18 Wang R, MoYung KC, Zhao YJ, *et al.* A Mechanism for the temporal potentiation of genipin to the cytotoxicity of cisplatin in colon cancer cells [J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(7): 507 – 516
 - 19 Kim BR, Jeong YA, Na YJ, *et al.* Genipin suppresses colorectal cancer cells by inhibiting the sonic Hedgehog pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101952 – 101964
 - 20 Shumin C, Wei X, Yunfeng L, *et al.* Genipin alleviates vascular hyperpermeability following hemorrhagic shock by up-regulation of SIRT3/autophagy [J]. *Cell Death Discovery*, 2018, 4(52): 1 – 10
 - 21 蔡智慧, 吴琼, 王晋, 等. 栀子苷联合美满霉素拮抗 PC12 细胞凋亡的作用 [J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(4): 441 – 446
- (收稿日期: 2019-09-01)
(修回日期: 2019-11-14)
-
- (接第 183 页)
- 15 Haj-Mirzaian A, Amiri S, Amini-Khoei H, *et al.* Attenuation of oxidative and nitrosative stress in cortical area associates with antidepressant-like effects of tropisetron in male mice following social isolation stress [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 124: 150 – 163
 - 16 Zulkifli MH, Viswenaden P, Jasamai M, *et al.* Potential roles of 5-HT₃ receptor (5-HT₃R) antagonists in modulating the effects of nicotine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108630
 - 17 Zhou YQ, Zhang LY, Yu ZP, *et al.* Tropisetron facilitates footshock suppression of compulsive cocaine seeking [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(9): 574 – 584
 - 18 武刚, 程璐. 5-羟色胺受体拮抗剂在预防压力过载诱导的小鼠心肌肥大中的作用 [J]. *重庆医科大学学报*, 2013, 38(9): 1027 – 1031
 - 19 Asadi F, Razmi A, Dehpour AR, *et al.* Tropisetron inhibits high glucose-induced calcineurin/NFAT hypertrophic pathway in H9c2 myocardial cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(4): 485 – 493
 - 20 Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, *et al.* Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(9): 1400 – 1426
 - 21 Liu Z, Zeng Z, Wu C, *et al.* Tropisetron inhibits sepsis by repressing hyperinflammation and regulating the cardiac action potential in rat models [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 380 – 388
 - 22 Zhao L, Gao X, Zhuang J, *et al.* Prolongation of bronchopulmonary C-fiber-mediated apnea by prenatal nicotinic exposure in rat pups: role of 5-HT receptors [J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 10731 – 10741
 - 23 Hsu CC, Ruan T, Lee LY, *et al.* Stimulatory effect of 5-hydroxytryptamine (5-HT) on rat capsaicin-sensitive lung vagal sensory neurons via activation of 5-HT₃ receptors [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 642
 - 24 Arreola-Ramírez JL, Vargas MH, Manjarrez-Gutiérrez G, *et al.* Modifications of plasma 5-HT concentrations during the allergic bronchoconstriction in guinea pigs [J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39(7): 269 – 274
 - 25 Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, Naderi R, Khalaji N, *et al.* Tropisetron ameliorates oxidative stress in type-1 diabetic experimental rats [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 4(2): 102 – 107
 - 26 Amini M, Saboory E, Pourheydar B, *et al.* Involvement of endocannabinoid system, inflammation and apoptosis in diabetes induced liver injury: role of 5-HT₃ receptor antagonist [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79: 106158
 - 27 Rashidi M, Bazi A, Shiran MR, *et al.* Tropisetron attenuates tumor growth and progression in an experimental model of mouse lung cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1610 – 1622
 - 28 San Martín VP, Burgos CF, Marileo AM, *et al.* Inhibitory actions of tropeines on the α 3 glycine receptor function [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 331
- (收稿日期: 2020-04-20)
(修回日期: 2020-04-30)