

Effect of ligustrazine injection on the change of oxidative stress system during renal ischemia reperfusion injury in rabbits

Luo Zi-yin¹, Song Dong¹, Chen Hui-le², Mao Chao-ming², Wang Wan-tie¹

¹Ischemia/Reperfusion Injury Research Institute of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang, China

²The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang, China

Received: May 12, 2015

Accepted: May 25, 2015

Published: Aug 15, 2015

DOI: 10.14725/gjicmwm.v3n2a1177

URL: <http://dx.doi.org/10.14725/gjicmwm.v3n2a1177>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Objective: To investigate the change of oxidative stress system during renal ischemia-reperfusion injury, and to study the mechanism of Ligustrazine on IRI under the intervention. **Methods:** Establish the IRI animal model by persistent blocking rabbits' bilateral renal artery blood flow for 1 hour, then reperfusion for another 5 hours. Japanese big ear rabbits, 32, were randomly divided into three groups (n=10): sham operation group (group S), ischemia/reperfusion group (group IR), the effect of ligustrazine on ischemia/reperfusion group (LZ group), the other two being added in the experiment for accidental death. In 1 hour before ischemia, ischemia, reperfusion 1h, 3h and 5h in turn to check the enzyme activity of superoxide dismutase (SOD), xanthine oxidase (XO) and the content of malondialdehyde (MDA) by getting the blood from common carotid artery. At the end of the experiment, the rabbit's kidney was used to check the enzyme activity of XO, SOD and the content of MDA, then to observe the morphological changes under the electron microscopy. **Results:** With the increase of renal ischemia and reperfusion time, XO activity and MDA content of IR group and LZ group in plasma gradually up, they were significantly lower in LZ group than in IR group at same time point (all $P<0.01$), the activity of SOD in plasma was shown a time-dependent decline in both IR group and LZ group, whereas it was significant higher in LZ group compared with IR group at same time point during ischemia reperfusion (all $P<0.01$). SOD activity gradually decreased with the increase of renal ischemia and reperfusion time, but at the same time point, LZ group compared with IR group were significantly higher ($P<0.01$), however, for LZ group, as compared with IR group, activity of XO, content of MDA were increased remarkably while activity of SOD was decreased significantly in kidney tissue (all $P<0.01$) the abnormal changes of ultrastructure were mitigated significantly. **Conclusion:** Ligustrazine may attenuate renal ischemia-reperfusion injury by dropping oxygen free radical generation and enhancing oxygen free radical scavenge so that it can antagonize oxidative stress.

Key words

Ligustrazine; Kidney; Ischemia-reperfusion injury; Oxidative stress

川芎嗪对兔肾缺血/再灌注损伤所致氧化应激的干预作用

罗梓垠¹, 宋冬¹, 陈辉乐², 毛朝鸣², 王万铁¹

¹温州医科大学缺血/再灌注损伤研究所, 浙江温州, 中国

²温州医科大学附属第二医院肾内科, 浙江温州, 中国

通讯作者: 毛朝鸣 王万铁 Email: wwt@wmu.edu.cn

【摘要】目的 通过由兔肾脏缺血/再灌注损伤 (IRI) 导致的氧化应激体系中的变化, 研究中药川芎嗪对 IRI 干预下的作用机制。方法 建立持续性阻断兔双侧肾动脉血流 1h, 再灌注 5h 的肾 IRI 动物模型。日本大耳兔 32 只, 随机分成 3 组 (n=10): 假手术组 (sham, S 组), 缺血/再灌注组 (ischemia-reperfusion, IR 组), 川芎嗪干预缺血/再灌注组 (ligustrazine+ ischemia-reperfusion, LZ 组), 另外两只作为补充实验中意外死亡之用。于缺血前、缺血 1h、再灌注 1h、3h 和 5h 依次经颈总动脉抽血用以检测超氧化物歧化酶 (SOD) 活力、黄嘌呤氧化酶 (XO) 活力以及丙二醛 (MDA) 含量。在实验结束后取兔肾组织依次检测 SOD、XO 活力以及 MDA 含量, 并对其进行电镜观察。结果 随着肾缺血和再灌注时间的增加, IR 组和 LZ 组血浆中的 XO 活力和 MDA 含量逐渐呈上升趋势, 但同时点 LZ 组较于 IR 组明显降低 (均 $P<0.01$); SOD 活力随着肾缺血和再灌注时间的增加而逐渐呈下降趋势, 但同时点下, LZ 组较于 IR 组均明显偏高 (均 $P<0.01$)。IR 组和 LZ 组相较于 S 组, 肾组织 XO 活力、MDA 含量均明显升高, SOD 活力均明显降低 (均 $P<0.01$); 而 LZ 组肾组织中的 XO 活力、MDA 含量均显著低于 IR 组, SOD 活力均显著高于 IR 组, 差异有非常显著性 (均 $P<0.01$), LZ 组肾组织细胞的超微结构异常改变较 IR 组显著减轻。结论 川芎嗪能够使氧自由基水平降低, 氧化应激损伤减轻, 具有保护肾缺血/再灌注损伤的作用。

【关键词】川芎嗪; 肾; 缺血/再灌注损伤; 氧化应激

肾缺血/再灌注损伤 (renal ischemia reperfusion injury, RIRI) 具有十分重要的临床意义, 因为它是临床上肾移植、低血容量性休克等所导致的急性肾功能衰竭发生的重要病理生理基础, 揭示其损伤的发生机制, 寻求防治措施, 显得尤为关键。本研究通过 RIRI 模型, 观察 RIRI 发生过程中氧化应激体系的变化, 以及中药川芎嗪对氧化应激体系影响。

1 材料与方法

健康雄性日本大耳白兔 30 只, 体重 1.7~2.7kg, 平均 (2.18±0.45) kg, 由温州医科大学实验动物中心 (温医动字 220030002 号) 提供。黄嘌呤氧化酶 (XO) 活力测试盒, 超氧化物歧化酶 (SOD) 活力测试盒和丙二醛 (MDA) 测试盒, 均购自南京建成生物工程研究所。川芎嗪注射液 (批号 03041711) 购自山东长富洁净药业有限公司。

2 方法

2.1 动物模型建立及分组 用 25% 乌拉坦 (4ml/kg) 注射兔耳缘静脉将其麻醉后, 采取仰卧位固定于恒温手术台上, 生理盐水 (0.5~1.5ml/min) 经颈静脉插管滴注。上腹部备皮, 75% 酒精消毒后, 行上腹部正中切口约 5cm, 采用钝性分离的方式, 沿腹白线逐层分离, 用小剪刀剪开腹膜后, 再用血管钳拉开直径约 4cm 的手术视野, 湿纱布拨开肠管, 暴露双侧肾脏和肾动、静脉, 用玻璃分针小心分离出肾动、静脉, 用无创动脉夹夹闭左、右肾动脉以阻断血流, 1h 后松开动脉夹, 使双侧肾恢复血供 5h。

将实验动物随机分为 3 组: (1) 缺血/再灌注组 (ischemia-reperfusion, IR, n=10), 采用上述方式建立动物模型后, 分别在夹闭肾动脉和恢复血流时, 立即用生理盐水 4ml 经兔耳缘静脉注射; (2) 川芎嗪干预缺血/再灌注组 (ischemia-reperfusion+ligustrazine, LZ, n=10), 在夹闭肾动脉和恢复血流时, 立即用川芎嗪注射液 (200mg/kg 溶于 4ml 生理盐水) 经兔耳缘静脉注射, 其余操作与 IR 组相同; (3) 假手术组 (sham operation, S, n=10), 开腹后只暴露肾脏 6h, 不阻断肾动脉血流, 其余操作与 IR 组相同。

2.2 标本制备 各组实验动物分别于阻断血流前, 缺血 1h (再灌注即刻), 恢复肾脏动脉血供再灌注 1h、3h、5h 的时间点时, 经颈动脉抽取血标本, 注射器用肝素钠湿润, 用高速冷冻离心机离心, 3500r/min, 4℃, 15min, 用移液枪将血浆吸取后放置于新 EP 管内, 于 -20℃ 冰箱保存, 待测。实验结束后, 摘取双侧肾脏, 先取右肾适量新鲜活组织保存于液氮罐中, 后快速称取部分组织 100mg, 置于微型匀浆器中, 加无水乙醇 0.1ml 进行研磨, 再加生理盐水 0.9ml 充分研磨制成匀浆, -20℃ 以下保存; 测定前, 用高速冷冻离心机离心, 4℃, 3500r/min, 15min, 收集上清液, 待测。

2.3 指标检测 比色法测定 XO 活力, 黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活力, 硫代巴比妥酸法测定 MDA 含量, 所有操作均严格按照试剂盒说明书操作规范。

2.4 肾组织超微结构检查 取部分肾组织用 2.5%戊二醛进行前固定,然后用 0.2M 磷酸缓冲液进行漂洗,1%锇酸后固定 1h,用乙醇-丙酮系列逐级脱水,Epon 812 环氧树脂将其包埋,用 PT-XL 型超薄切片机切成 0.7~0.8 nm 的超薄切片,经醋酸双氧铀、柠檬酸铅双重染色,在 H-7500 型透射电镜下加以观察、拍照。

2.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件分析。所有数据进行正态性检验,用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组样本均数比较进行方差齐性检验,组间比较、组内不同时间点比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)。方差齐者两两比较采用 LSD 法,方差不齐者进行 Dunnet's T_3 检验。

3 结果

3.1 血浆黄嘌呤氧化酶活力 缺血前,3 个实验组血浆中的 XO 活力均差异无显著性 (均 $P > 0.05$)。S 组各时点的 XO 活力均无明显变化 (均 $P > 0.05$),分别为 (2.15±0.39) U/L、(2.33±0.42) U/L、(2.29±0.46) U/L、(2.44±0.32) U/L、(2.41±0.58) U/L。随着缺血和再灌注时间的增加,IR 组的 XO 活力呈上升趋势,分别为 (2.22±0.55) U/L、(3.72±0.57) U/L、(5.28±0.71) U/L、(6.21±0.72) U/L、(7.17±0.89) U/L。缺血和再灌注各时点的 XO 活力均显著高于 S 组 (均 $P < 0.01$); LZ 组各时点的 XO 活力分别为 (2.08±0.47) U/L、(2.75±0.33) U/L、(3.76±0.46) U/L、(4.55±0.61) U/L、(5.46±0.57) U/L。随着缺血和再灌注时间的延长也呈逐渐上升趋势,缺血和再灌注各时点的 XO 活力也均显著高于 S 组 (均 $P < 0.01$),各相同时点逐个比较均明显低于 IR 组 (均 $P < 0.01$)。见图 1。

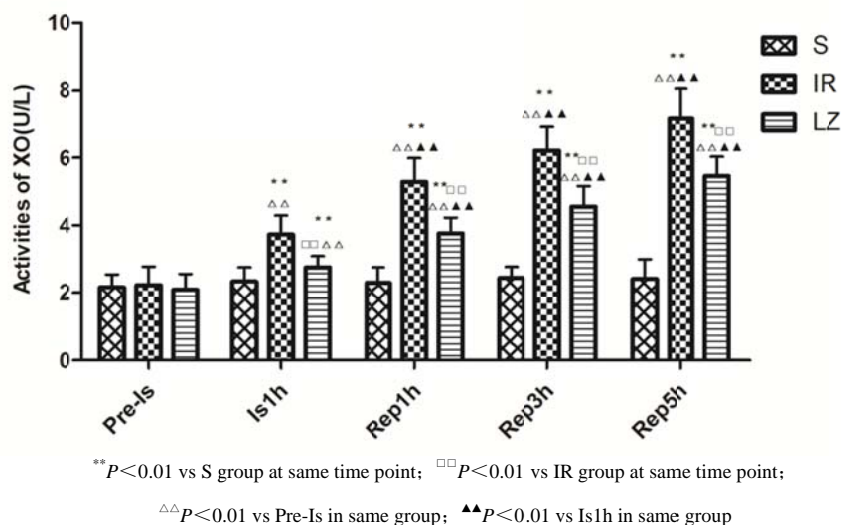
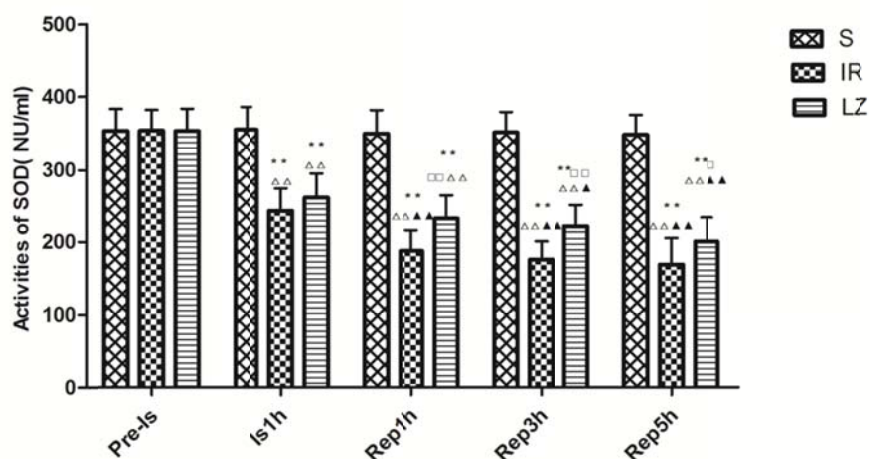


图 1 3 组实验兔肾缺血/再灌注不同时点血浆 XO 活力的变化及比较

Fig.1 Activities of XO in rabbit plasma at different time points during kidney IR of three groups ($n=10$, $\bar{x} \pm s$, U/L)

3.2 血浆超氧化物歧化酶活力 缺血前,3 个实验组血浆中的 SOD 活力均差异无显著性 (均 $P > 0.05$)。S 组各时点的 SOD 活力均无明显变化 (均 $P > 0.05$),分别为 (353.6±30.5) NU/ml、(355.3±31.6) NU/ml、(349.8±32.5) NU/ml、(351.4±28.6) NU/ml、(348.3±27.5) NU/ml。随着缺血和再灌注时间的增加,IR 组的 SOD 活力呈下降趋势,分别为 (354.1±28.7) NU/ml、(242.9±31.2) NU/ml、(188.2±27.9) NU/ml、(176.4±25.2) NU/ml、(169.4±36.8) NU/ml。缺血和再灌注各时点的 SOD 活力均显著低于 S 组 (均 $P < 0.01$); LZ 组各时点的 SOD 活力分别为 (353.2±31.2) NU/ml、(261.2±33.7) NU/ml、(232.2±32.2) NU/ml、(221.4±29.5) NU/ml、(201.8±31.8) NU/ml。随着缺血和再灌注时间的增加也呈降低趋势,但下降程度低于 IR 组,但与 IR 组各相同时点逐个相比则明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见图 2。



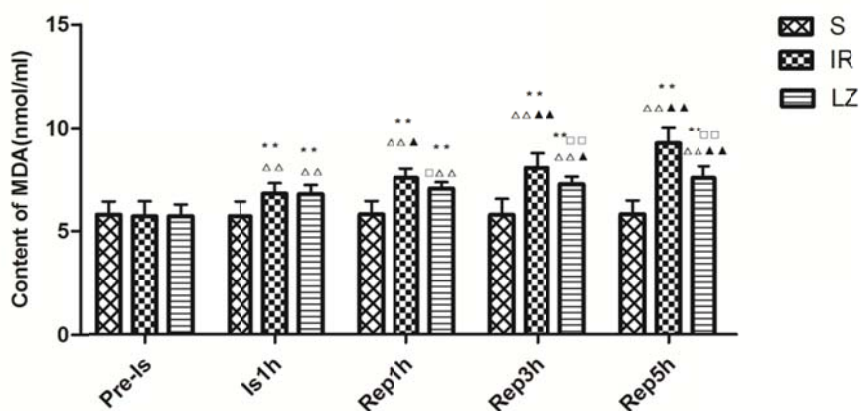
** $P < 0.01$ vs S group at same time point; $\square P < 0.05$, $\square\square P < 0.01$ vs IR group at same time point;

$\triangle\triangle P < 0.01$ vs Pre-Is in same group; $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$ vs Is1h in same group

图2 3组实验兔肾缺血/再灌注不同时点血浆SOD活力的变化及比较

Fig.2 Activities of SOD in rabbit plasma at different time points during kidney IR of three groups ($n=10$, $\bar{x} \pm s$, NU/ml)

3.3 血浆丙二醛含量 缺血前, 3个实验组血浆中的MDA含量均差异无显著性(均 $P > 0.05$)。S组各时点的MDA含量均(均 $P > 0.05$)。分别为(5.80±0.60) nmol/ml、(5.73±0.67) nmol/ml、(5.81±0.62) nmol/ml、(5.79±0.74) nmol/ml、(5.82±0.63) nmol/ml。随着缺血和再灌注时间的增加, IR组的MDA含量呈上升趋势, 分别为(5.72±0.69) nmol/ml、(6.78±0.51) nmol/ml、(7.54±0.46) nmol/ml、(8.03±0.71) nmol/ml、(9.22±0.78) nmol/ml。缺血和再灌注各时点的MDA含量均显著高于S组(均 $P < 0.01$); LZ组各时点的MDA含量分别为(5.73±0.53) nmol/ml、(6.75±0.45) nmol/ml、(7.03±0.31) nmol/ml、(7.24±0.37) nmol/ml、(7.55±0.56) nmol/ml, 也呈上升趋势, 但升高程度较IR组低, 各相同时点逐个比较均明显低于IR组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见图3。



** $P < 0.01$ vs S group at same time point; $\square P < 0.05$, $\square\square P < 0.01$ vs IR group at same time point;

$\triangle\triangle P < 0.01$ vs Pre-Is in same group; $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$ vs Is1h in same group

图3 3组实验兔肾缺血/再灌注不同时点血浆MDA含量的变化及比较

Fig.3 Content of MDA in rabbit plasma at different time points during kidney IR of three groups ($n=10$, $\bar{x} \pm s$, nmol/ml)

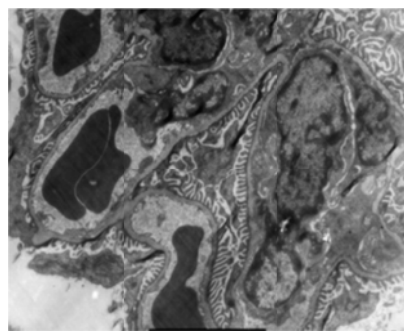
3.4 肾组织黄嘌呤氧化酶、超氧化物歧化酶活力和丙二醛含量 IR 组和 LZ 组肾组织的 XO 活力、MDA 含量相较于 S 组均明显升高, SOD 活力相较于 S 组均明显降低(均 $P < 0.01$); 而 LZ 组的 XO 活力、MDA 含量显著低于 IR 组, SOD 活力显著高于 IR 组, 差异有非常显著性(均 $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 3 组肾组织黄嘌呤氧化酶、超氧化物歧化酶活力和丙二醛含量及比较
Tab.1 Activities of XO,SOD and Content of MDA in kidney tissue of three groups ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Groups	XO (U/g)	SOD (kU/g)	MDA (μ mol/g)
S	12.45 \pm 2.44	623 \pm 49.5	1.19 \pm 0.18
IR	25.53 \pm 5.66**	367 \pm 68.9**	1.94 \pm 0.35**
LZ	17.77 \pm 3.29** $\Delta\Delta$	504 \pm 55.1** $\Delta\Delta$	1.62 \pm 0.21** $\Delta\Delta$

注: ** $P < 0.01$ vs S group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs IR group

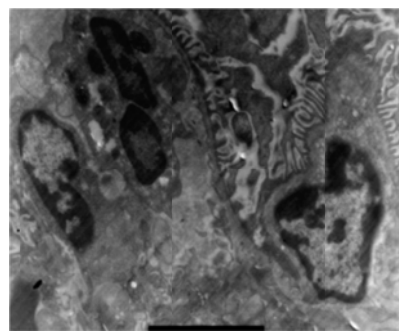
3.5 肾组织形态学改变 S 组肾组织超微结构基本正常。IR 组肾小球毛细血管管腔狭窄, 中性粒细胞呈现附壁现象, 大部分内皮细胞及近曲小管上皮细胞出现细胞核不同程度的固缩现象, 线粒体有明显的空泡状变性, 部分内皮窗孔增大, 局部出现内皮细胞胞质与基底膜相分离现象; 多数脏层上皮细胞细胞核出现轻度固缩, 部分线粒体空泡变性, 足突排列紊乱、相互粘连, 见较多的局灶性融合现象, 偶见微绒毛化现象; 近曲小管上皮细胞有较明显的核固缩现象, 肾间质可见轻度水肿。LZ 组大部分肾组织超微结构存在不同程度损伤性改变, 但与 IR 组相比, 明显减轻。如毛细血管管腔较大, 较少见中性粒细胞附壁现象, 大多数脏层上皮细胞核染色较浅。大多数近曲小管上皮细胞无明显异常改变, 线粒体较丰富; 肾间质水肿现象不明显。见图 4、5、6、7。



Group S ($\times 8000$): Capillary dilation, the structure of endothelial cells is normal



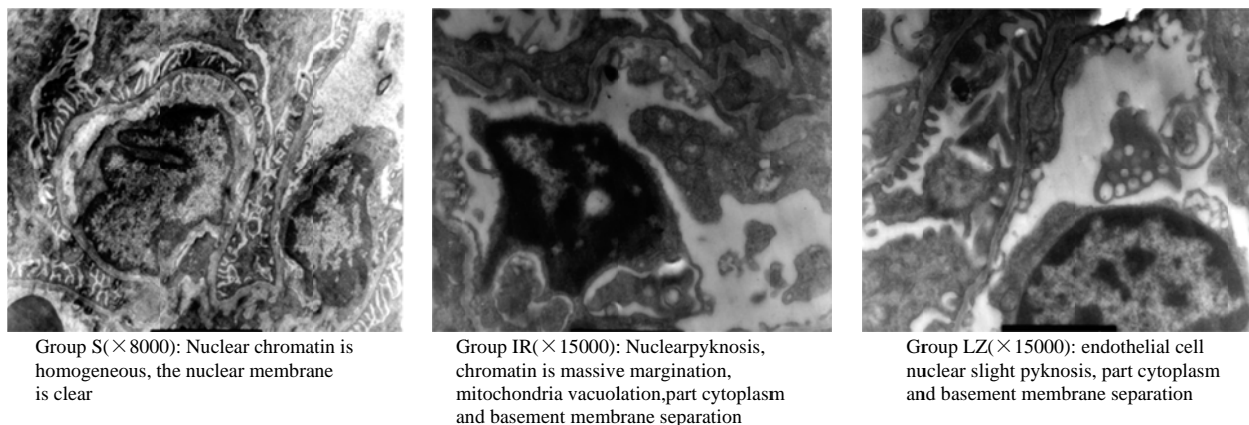
Group IR. ($\times 12000$): Capillary neutrophil mural, endothelial cell nuclear pyknosis, endothelial fenestrae expand



Group LZ ($\times 12000$): Capillary neutrophil mural, endothelial cell nuclear slight pyknosis

图 4 各组肾小球毛细血管和内皮细胞超微结构

Fig.4 Ultrastructure of blood capillary and glomerulus endothelial cell in three groups



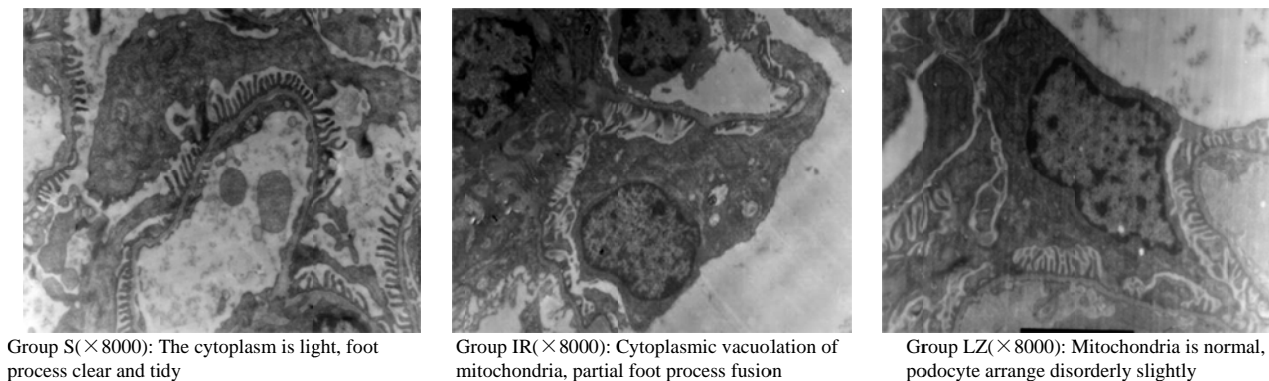
Group S($\times 8000$): Nuclear chromatin is homogeneous, the nuclear membrane is clear

Group IR($\times 15000$): Nuclear pyknosis, chromatin is massive margination, mitochondria vacuolation, part cytoplasm and basement membrane separation

Group LZ($\times 15000$): endothelial cell nuclear slight pyknosis, part cytoplasm and basement membrane separation

图 5 各组肾小球内皮细胞超微结构

Fig. 5 Ultrastructure of glomerulus endothelial cell in three groups



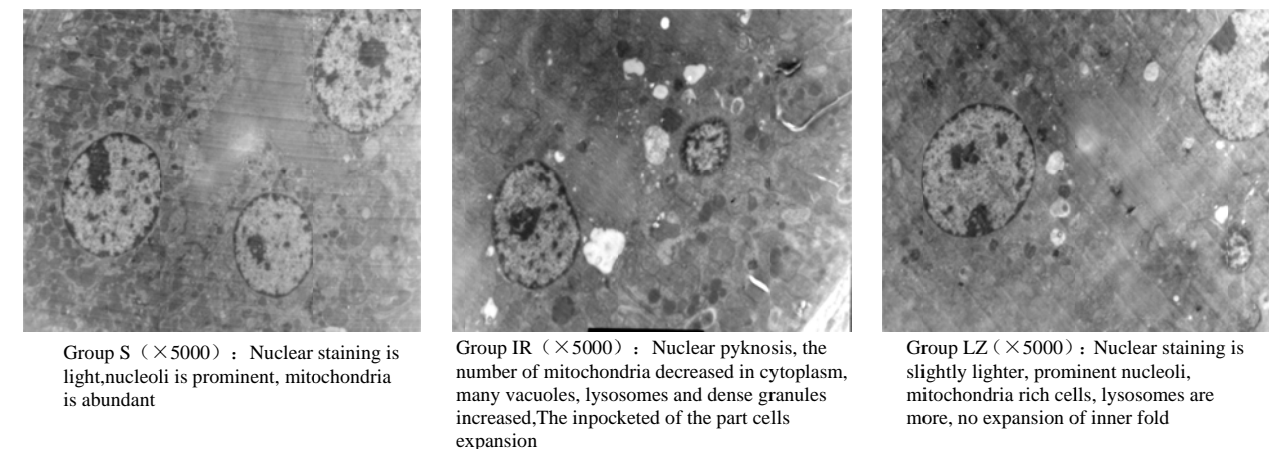
Group S($\times 8000$): The cytoplasm is light, foot process clear and tidy

Group IR($\times 8000$): Cytoplasmic vacuolation of mitochondria, partial foot process fusion

Group LZ($\times 8000$): Mitochondria is normal, podocyte arrange disorderly slightly

图 6 各组肾小囊脏层上皮细胞超微结构

Fig. 6 Ultrastructure of capsule epithelium cell/podocyte in three groups



Group S ($\times 5000$) : Nuclear staining is light, nucleoli is prominent, mitochondria is abundant

Group IR ($\times 5000$) : Nuclear pyknosis, the number of mitochondria decreased in cytoplasm, many vacuoles, lysosomes and dense granules increased, The in-pocketed of the part cells expansion

Group LZ ($\times 5000$) : Nuclear staining is slightly lighter, prominent nucleoli, mitochondria rich cells, lysosomes are more, no expansion of inner fold

图 7 各组近曲小管上皮细胞超微结构

Fig. 7 Ultrastructure of proximal convoluted tube in three groups

4 讨论

氧自由基 (oxygen free radical, OFR) 参与机体的许多化学反应, 在正常的生命活动中扮演着重要的角色, 但同时, OFR 损伤又是组织损伤的重要分子机制之一。通常 OFR 的生成受到机体的严密调控, 而且机体有一整套完善的清除 OFR 的防御系统。一旦 OFR 生成数量过多或时空定位异常, 超出了机体的抗氧化防卫能力时, 便会造成组织、细胞的损伤, 被称为氧化应激 (oxidative stress)。

组织缺血/再灌注过程大量生成 OFR, 引起氧化应激增强, 是导致组织和脏器 IRI 的主要因素之一。IRI 时 OFR 的主要来源途径有, XO 系统激活; 多形核粒细胞 (PMN) 的呼吸爆发; 线粒体功能受损, 细胞色素氧化酶系统功能失调; 交感肾上腺髓质系统分泌大量儿茶酚胺, 氧化产生自由基。XO 系统是 IRI 时 OFR 的主要来源, 缺血可使组织 ATP 减少, 依赖 ATP 的酶发生功能障碍, 进而影响细胞膜离子通道, 导致胞浆的 Ca^{2+} 浓度升高, 激活 Ca^{2+} 依赖性蛋白酶 (calpain), 使黄嘌呤脱氢酶发生降解, 大量转化为 XO, 同时缺血组织内 ATP 逐渐次分解形成次黄嘌呤, 黄嘌呤堆积; 再灌注时, 由于进入大量氧分子, 次黄嘌呤经 XO 催化转变为黄嘌呤, 继而转变为尿酸的过程中释放大量 OFR^[1]。作为一种内源性的氧自由基清除剂, SOD 能转化超氧阴离子成为过氧化氢, 然后由于下游酶的作用, 转化为水, 从而使细胞免受氧化损伤, 起到保护作用^[2,3]。MDA 由 OFR 与胞膜脂质过氧化反应生成, 是 OFR 引发的脂质过氧化反应程度的标志性指标, 可反映机体氧化应激的水平。因此, 增加 XO 能使 OFR 生成增多和/或降低 SOD 能使 OFR 清除减少, 这均可增强组织脂质过氧化反应, 增加 MDA 的含量^[4]。

OFR 可通过多种途径介导组织损伤^[5], 主要有, 直接或间接地损伤细胞的脂质、蛋白质和 DNA; 使胶原蛋白发生交联、降解透明质酸, 参与对细胞外基质的损伤; 破坏和消耗 SOD 等氧自由基清除剂, 导致机体抗氧化能力下降; 通过激活核因子- κ B (NF- κ B) 触发 PMN 和血管内皮细胞 (EC) 表达粘附分子和释放细胞因子; 导致细胞内钙超载, 激活磷脂酶 A₂ (PLA₂), 使花生四烯酸 (AA) 代谢增强, 在环加氧酶和脂加氧酶作用下, 分别生成前列腺素类和白三烯类具有高度生物活性的物质, 进一步介导组织的损伤。

本实验显示, IR 组各相同时点血浆的 MDA 含量、XO 活力显著高于 S 组, 而 SOD 活力显著低于 S 组; IR 组肾组织的 XO 活力、MDA 含量相较于 S 组, 均明显升高, SOD 活力明显下降; 表明 RIRI 时 OFR 生成增多, 清除不足, 导致脂质过氧化损伤, 削弱组织抗氧化应激的能力^[6]。本实验 LZ 组同时间点的血浆 XO 活力和 MDA 含量均显著低于 IR 组; 而 SOD 活力则均显著高于 IR 组; 肾组织匀浆的检测结果显示, LZ 组的 XO 活力、MDA 含量明显低于 IR 组, SOD 活力显著高于 IR 组, 肾组织细胞的超微结构显著改善。本实验进一步从超微结构观察到 IR 组的近曲小管上皮细胞不但有近曲小管上皮细胞刷状缘稀疏和缺失等损伤性病理改变^[7], 细胞出现核固缩现象, 腔面微绒毛稀疏并伴有轻度的肿胀, 部分细胞内褶扩大, 细胞基底部分与基底膜轻度分离等变化, 而且胞质内空泡增多, 出现较多的溶酶体和致密颗粒沉积, 线粒体数量减少, 部分线粒体嵴断裂, 甚至出现空泡化。这些近曲小管上皮细胞变性是 RIRI 引起肾小管重吸收功能异常的结构基础。在使用川芎嗪进行干预后, 发现大多数近曲小管上皮细胞无明显异常改变, 特别是线粒体较丰富, 溶酶体较多, 腔面微绒毛丰富等, 表明川芎嗪对 RIRI 导致的肾小管损害的改善尤为明显。可以认为这也是川芎嗪注射液使大鼠 RIRI 肾小管损伤的病理分级显著减轻^[8]的基础。提示川芎嗪可通过在再灌注时减少产生 OFR, 并且使内源性对 OFR 的清除功能增强, 使组织的脂质过氧化反应减轻, 从而在一定程度上保护 RIRI 的肾组织。与以往类似研究, 如川芎嗪能在大鼠 RIRI 后升高血浆 SOD 水平和降低 MDA 水平, 并能显著减轻肾小管损伤的病理分级^[8]; 兔肾脏缺血/再灌注模型肾组织的 MDA 含量, 血清尿素氮 (BUN) 和肌酐 (Cr) 含量均显著升高, SOD 活力明显降低, 在使用川芎嗪后, 肾组织 MDA 含量, BUN 和 Cr 含量明显降低, SOD 活力明显升高^[9], 这都表明川芎嗪能对 OFR 的清除作用增强, 能有效抑制过量产生的氧自由基对细胞膜的脂质过氧化反应, 从而使 RIRI 减轻, 并且能有效改善已遭损害的肾功能, 颇为

相似外；本实验还提示，川芎嗪还可通过抑制 XO 的活性，减少再灌注时 OFR 的产生^[10]，以遏制 RIRI 的发生、发展。

【参考文献】

- [1] E Bernadette Cabigas, Guoliang Ding, Tao Chen, et al. Chamber-Specific Differences in Oxidative Stress in Newborn Versus Adult Rabbit Hearts Following Ischemia-Reperfusion[J]. *Circulation Research*, 2011,109(12):322.
- [2] Quarrie R, Lee DS, Reyes L, et al. Mitochondrial uncoupling does not decrease reactive oxygen species production after ischemia-reperfusion.[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014,307(7):H996-H1004.
<http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00189.2014>
- [3] Basile DP, Leonard EC, Beal AG, et al. Persistent oxidative stress following renal ischemia-reperfusion injury increases ANG II hemodynamic and fibrotic activity[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012,302(11):1494-1502.
<http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00691.2011>
- [4] Littlejohns B, Pasdois P, Duggan S, et al. Hearts from mice fed a non-obesogenic high-fat diet exhibit changes in their oxidative state, calcium and mitochondria in parallel with increased susceptibility to reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2014 ,9(6):e100579.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100579>
- [5] Carden D L, Granger D N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury[J]. *J Pathol*, 2000, 190(3):255-266.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6)
- [6] Lv Lei, Meng Qing-xin, Xu Jun, et al. Ligustrazine Attenuates Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Rats by Activating the Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt Pathway[J]. *ACLS*, 2012,42(2):198-202.
- [7] Liu Xiao-hua, Li Jin, Li Qi-xiong, et al. Protective effects of ligustrazine on cisplatin-induced oxidative stress, apoptosis and nephrotoxicity in rats[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2008,26(1):49-55.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2008.01.006>
- [8] Hidetoshi Tsuda, Noritaka Kawada, Jun-ya Kaimori, et al. Febuxostat suppressed renal ischemia - reperfusion injury via reduced oxidative stress[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012,427(2):266-272.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.09.032>
- [9] 邹平,龚明,张春燕,等.缺血后处理对肾缺血-再灌注损伤兔血液流变学及肾组织细胞凋亡的影响[J].*现代预防医学*,2010 37(19) :3784-3787.
- [10] Li Feng. The Protective Mechanism of Ligustrazine Against Renal Ischemia/Reperfusion Injury[J]. *Journal of Surgical Research*, 2011,166(2):298-305.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2009.04.005>