

人参皂苷 Rb-1 对阿尔茨海默病模型大鼠的神经保护作用

王利军¹ 何静春² 王丽芳¹ 谷亚伟¹ 范宏光¹ 田红军³

¹南开大学附属天津市第四中心医院介入神经病学科, 天津 300140; ²南开大学附属天津市第四中心医院呼吸与危重症学科, 天津 300140; ³南开大学附属天津市第四中心医院精神疾病科, 天津 300140

通信作者: 田红军, Email: thj-home@163.com

【摘要】 目的 探讨人参皂苷 Rb-1 对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠大脑保护的作用机制。**方法** 选取 SD 雄性大鼠 56 只, 按照随机数字表法分为对照组、模型组、Rb-1 低剂量组(Rb-1 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、Rb-1 高剂量组(Rb-1 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 每组 14 只。通过 Morris 水迷宫实验观察大鼠学习记忆能力的改变, 应用流式细胞术检测大鼠海马神经元的凋亡; 通过免疫组化及 Western 印迹检测凋亡相关基因 p53、Bax、Cyto C、caspase-3、caspase-9, 及抗氧化应激相关基因 Nrf2、keap-1、血红素加氧酶 1(HO-1)、NADPH 醌氧化还原酶(NQO1)的蛋白表达水平; 应用试剂盒检测抗氧化酶过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)的活性。应用方差分析及 Tukey-Kramer 检验进行统计分析。**结果** 模型组大鼠学习记忆能力低于对照组大鼠($P<0.01$); Rb-1 高剂量组学习记忆能力均明显高于模型组[(80±8) s 比 (100±11) s, $t=5.390$, $P<0.01$]。凋亡相关基因 p53、Bax、Cyto C、caspase-3、caspase-9 在模型组大鼠表达明显高于对照组($P<0.01$), Rb-1 低剂量组及 Rb-1 高剂量组表达明显低于模型组($P<0.01$)。模型组大鼠 Nrf2、HO-1、NQO1 的表达明显低于对照组($P<0.05$), Rb-1 低剂量组及 Rb-1 高剂量组表达明显高于模型组($P<0.01$)。模型组抗氧化酶 CAT、GSH-Px、SOD 的表达活性低于对照组($P<0.01$), Rb-1 低剂量组及 Rb-1 高剂量组活性高于模型组($P<0.05$)。**结论** Rb-1 低剂量组及 Rb-1 高剂量组对 AD 模型大鼠记忆力及认知功能具有保护作用, 可以降低海马神经元的损伤和凋亡, 并通过下调 p53、Bax、Cyto C、caspase-3、caspase-9 蛋白的表达水平, 上调 Nrf2、HO-1、NQO1 的表达以及增加抗氧化酶 CAT、GSH-Px、SOD 的活性发挥作用。Rb-1 对大鼠大脑的保护作用可能呈剂量相关性。

【关键词】 阿尔茨海默病; 人参皂苷; 氧化应激; 凋亡

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-202000123-00151

Neuroprotective effect of ginsenoside Rb-1 on a rat model of Alzheimer's disease

Wang Lijun¹, He Jingchun², Wang Lifang¹, Gu Yawei¹, Fan Hongguang¹, Tian Hongjun³

¹Department of Interventional Neurology, the Fourth Central Hospital of Tianjin, Affiliated to Nankai University, Tianjin 300140, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Fourth Central Hospital of Tianjin, Affiliated to Nankai University, Tianjin 300140, China; ³Department of Psychiatry, the Fourth Central Hospital of Tianjin, Affiliated to Nankai University, Tianjin 300140, China

Corresponding author: Tian Hongjun, Email: thj-home@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the protective mechanism of ginsenoside Rb-1 on the brain in a rat model of Alzheimer's disease. **Methods** Fifty-six male Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group, model group, low-dose Rb-1 group (Rb-1: 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹) and high-dose Rb-1 group (Rb-1: 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹). Morris water maze was designed to observe the changes of learning and memory ability in rats. Flow cytometry was used to detect the apoptosis of hippocampal neurons. Immunohistochemistry and Western blot were employed to detect the expression levels of apoptosis-related genes (p53, Bax, cytochrome C (Cyto C), Caspase-3 and caspase-9) and anti-oxidative stress-associated genes (nuclear Factor-E2-related factor 2 (Nrf2), kelch-like ECH-associated protein 1 (keap-1), heme oxygenase 1(HO-1) and NADPH quinone dehydrogenase 1 (NQO1)). The activities of catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) and superoxide dismutase (SOD) were detected by relevant kits. ANOVA

and Tukey-Kramer test were used for statistical analysis. **Results** The learning and memory ability of rats in the model group was lower than that of the control group ($P<0.01$). The learning and memory ability of rats in the high-dose Rb-1 treatment group was significantly higher than that of the model group [(80±8) s vs (100±11) s, $t=5.390$, $P<0.01$]. The expression levels of apoptosis-related genes (p53, Bax, Cyto C, caspase-3 and caspase-9) in the model group were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$), while the expression levels of these genes in low-dose and high-dose Rb-1 groups were significantly lower than those of the model group ($P<0.01$). The expression levels of Nrf2, HO-1 and NQO1 genes in the model group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), while the expression of these genes in low-dose and high-dose Rb-1 groups were significantly higher than those of the model group ($P<0.01$). The activities of CAT, GSH-Px and SOD in the model group were lower than those in the control group ($P<0.01$), however the activities of CAT, GSH-Px and SOD in low-dose and high-dose Rb-1 groups were higher than those of model group ($P<0.05$). **Conclusions** Both low-dose and high-dose Rb-1 have protective effect on memory and cognitive function of Alzheimer's disease rats by reducing the damage and apoptosis of hippocampal neurons, down-regulating the expression levels of p53, Bax, Cyto C, caspase-3 and caspase-9, up-regulating the expression of Nrf2, HO-1 and NQO1 genes, and increasing the activities of CAT, GSH-Px and SOD. Moreover, the protective effect of Rb-1 on rat brain may be dose-dependent.

【Key words】 Alzheimer's disease; Ginsenoside; Oxidative stress; Apoptosis
DOI:10.3760/cma.j.cn112137-202000123-00151

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种易发生在高龄人群的以逐渐加重的进行性认知功能障碍为主要表现的神经系统退行性疾病。海马作为中枢神经系统的重要组成部分在记忆和学习的多个环节发挥重要作用,其也是神经系统退行性疾病最早受累的部位。神经元凋亡和氧化应激是导致AD的重要原因^[1-2]。

人参是一种具有悠久历史的传统中药,人参皂苷(ginsenoside, GS)是人参主要药理活性成分, Rb-1 属于人参二醇组皂苷。在人参的众多成分中以 Rb-1 含量最高,活性最强,其具有抗自由基、抗凋亡、改善微循环等多种功效,已被广泛运用于临床治疗。但 Rb-1 对 AD 所致的认知功能障碍是否有治疗作用尚不明确。本实验采用氯化铝联合 D-半乳糖的方法^[3]建立 AD 动物模型,观察 Rb-1 对海马神经元凋亡及氧化应激指标的影响,以探讨药物的效果及作用机制。

材料与方法

1. AD 模型大鼠制备:选取 SD 雄性大鼠 56 只,鼠龄 12 个月,体质量 200~250 g,按照随机数字表法分为对照组、模型组、Rb-1 低剂量组、Rb-1 高剂量组,每组 14 只。D-半乳糖购自北京化学试剂公司, Rb-1 购自大连富生制药有限公司,纯度为 60%。模型组及治疗组胃饲氯化铝水溶液 200 mg·kg⁻¹·d⁻¹,同时腹腔注射 D-半乳糖 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续给药 2 个月^[3];对照组每日胃饲、腹腔注射与治疗组胃饲、腹腔注射剂量相同的蒸馏水。造模完成后 1 d,

治疗组腹腔注射人参皂苷 Rb-1,低剂量组 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹,高剂量组 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续给药 1 周。

2. Morris 水迷宫行为测试:所有动物于处死前 5 d 进行 Morris 水迷宫行为测试^[4],用于测试大鼠对水迷宫学习和记忆的获取能力。分别从 4 个不同象限的中点将大鼠头朝池壁放入水池,任其在水中自由游泳,如大鼠在 120 s 内找到并爬上平台,让其在平台上停留 30 s,以强化记忆效果,逃避潜伏期为实际寻找平台所用的时间,如在 120 s 内大鼠未能找到平台,则由实验者用工具将其引导至平台,同样让大鼠在平台上停留 30 s,以强化记忆效果,同时以 120 s 为逃避潜伏期。潜伏期>90 s 的大鼠视为成功模型。上述运动轨迹被设在水池正上方的摄像记录系统实时记录。逃避潜伏期越短,其学习能力越强。水迷宫行为测试结束后处死所有大鼠取海马组织,取模型组大鼠海马组织病理刚果红(HE)染色,可见到老年斑,进一步证实模型成功。

3. 流式细胞术检测海马组织细胞凋亡:将 4 组大鼠的海马组织裂解成细胞,进行碘化丙啶(PI)染色,应用流式细胞术检测海马组织细胞凋亡。

4. 免疫组化检测海马组织凋亡相关基因表达:切片常规脱蜡至水,3% H₂O₂室温孵育 10 min 灭活内源性酶,蒸馏水洗 3 次,按照免疫组织化学显色试剂盒步骤进行免疫组织化学显色,检测 p53、Bax、Cyto C、caspase-3、caspase-9 的表达水平, DAB 显色、苏木精复染,中性树胶封固,摄片。

5. Western 印迹法检测凋亡相关基因蛋白表达:取部分海马组织加入放射免疫沉淀法缓冲液

(RIPA),提取蛋白,测定并定量蛋白。取 30 μg 蛋白变性,10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)胶分离,再电转至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,5% 的脱脂牛奶封闭 2 h,Western 印迹检测海马组织中 p53、Bax、Cyto C、caspase-3、caspase-9,及抗氧化应激相关基因 Nrf2、keap-1、血红素加氧酶 1 (HO-1)、NADPH 醌氧化还原酶(NQO1)的表达水平。

6. 抗氧化酶活性检测抗氧化应激相关酶水平:取海马组织在电子天平上称重,匀浆,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 低温离心机中 4 000 r/min 离心 10 min,取上清液,超氧化物歧化酶(SOD)活性测定用黄嘌呤氧化酶法,过氧化氢酶(CAT)活性测定用过氧化氢分解法,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性测定用二硫代二硝基苯甲酸(DTNB)法。

7. 统计学处理:采用统计分析软件 SPSS 22.0 进行统计学分析,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,寻找平台潜伏期的组间比较采用重复测量的多因素方差分析及 Tukey-Kramer 检验,其余数据均用单因素方差分析进行统计学分析。单因素方差分析用于多组比较,组间方差齐时,用 LSD 法进行组间两两比较,方差不齐时,用 Dunnett's T3 进行组间两两比较,以 $\alpha = 0.05$ 为检验标准,采用双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

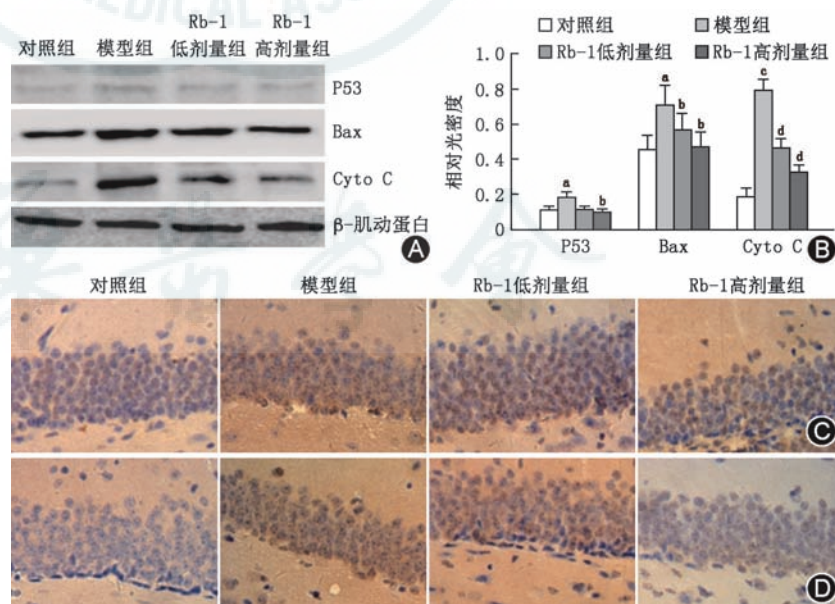
1. Morris 水迷宫学习记忆能力检测结果:模型组大鼠寻找平台的潜伏期时间明显长于对照组[(100 \pm 11) s 比 (74 \pm 10) s, $t=6.450$, $P < 0.01$]。Rb-1 高剂量组大鼠寻找平台潜伏期时间明显短于模型组[(80 \pm 8) s 比 (100 \pm 11) s, $t=5.390$, $P < 0.01$];Rb-1 低剂量组寻找平台潜伏期时间与模型组比较,差异无统计学意义[(97 \pm 11) s 比 (100 \pm 11) s, $t=2.350$, $P=0.067$]。

2. 流式细胞术检测大鼠海马组织细胞凋亡:通过 M1 峰下的面积值得出凋亡细胞在所测细胞群中所占的比例。模型组细胞凋亡比例(74% \pm 11%)明显高于对照组(15% \pm 4%, $t=19.360$, $P < 0.01$),Rb-1 低剂量组细胞凋亡(62% \pm 12%)低于模型组

($t=2.980$, $P < 0.05$),Rb-1 高剂量组细胞凋亡(54% \pm 1%)明显低于模型组($t=5.430$, $P < 0.01$)。

3. Rb-1 对 AD 模型大鼠海马 p53、Bax、Cyto C 表达水平的影响:模型组海马组织 p53 蛋白表达水平(0.180 \pm 0.015)高于对照组(0.100 \pm 0.024, $t=9.660$, $P < 0.05$),Rb-1 高剂量组 p53 蛋白表达水平(0.093 \pm 0.020)低于模型组($t=13.449$, $P < 0.01$)。模型组海马组织 Bax 蛋白表达水平(0.672 \pm 0.017)高于对照组[(0.415 \pm 0.013), $t=24.050$, $P < 0.05$],Rb-1 低剂量组、Rb-1 高剂量组 Bax 蛋白表达水平均低于模型组(均 $P < 0.05$)。模型组海马 Cyto C 蛋白表达水平(0.720 \pm 0.018)高于对照组[(0.015 \pm 0.018), $t=73.090$, $P < 0.01$],Rb-1 低剂量组、Rb-1 高剂量组 Cyto C 蛋白表达水平均低于模型组(均 $P < 0.01$)。免疫组化图片显示,Rb-1 高剂量组海马组织中 Bax 基因、Cyto C 基因蛋白表达均明显少于模型组(图 1)。

4. Rb-1 对 AD 模型大鼠海马 caspase-3、caspase-9 表达水平的影响:caspase-3、caspase-9 免疫组织化学染色阳性结果为胞体内出现棕黄色颗粒,以胞质为主,强阳性时细胞核也出现棕黄色颗粒。模型组海马组织的 caspase-3 及 caspase-9 表达水平及阳性细胞数明显高于对照组(均 $P < 0.01$),Rb-1 治疗后海马 caspase-3 及 caspase-9 表达水平及阳性细胞数显著低于模型组(均 $P < 0.01$),其中高剂



注:与对照组比较 $^aP < 0.05$,与模型组比较, $^bP < 0.05$,与对照组比较, $^cP < 0.01$,与模型组比较, $^dP < 0.01$

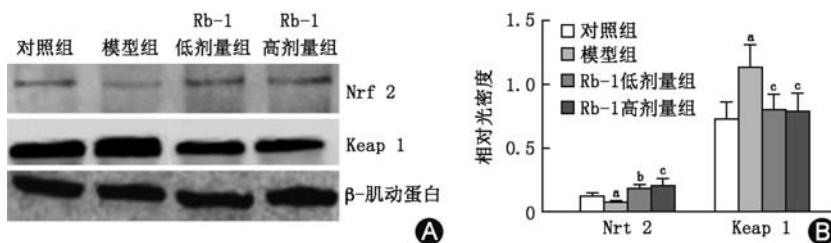
图 1 Rb-1 对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠海马组织 p53、Bax、Cyto C 表达水平的影响 A: Western 印迹检测海马组织中 p53、Bax、Cyto C 蛋白表达; B: 4 组海马组织中 p53、Bax、Cyto C 相对光密度值; C: 大鼠海马组织 Bax 免疫组织化染色, $\times 200$; D: 大鼠海马组织 Cyto C 免疫组织化染色, $\times 200$

量组更明显 [caspase-3: (0.235 ± 0.018) 比 (0.748 ± 0.033) , $t=42.622$, $P<0.01$; caspase-9 (0.275 ± 0.035) 比 (0.747 ± 0.036) , $t=29.878$, $P<0.01$] (图2)。

5. Rb-1 对 AD 模型大鼠海马组织 Nrf2、Keap1 表达的影响: 模型组海马组织的 Nrf2 表达水平低于对照组 ($P<0.05$), Rb-1 治疗前海马 Nrf2 表达增多, 其中 Rb-1 高剂量组较模型组增多更显著 [(0.102 ± 0.020) 比 (0.220 ± 0.021) , $t=12.494$, $P<0.01$]; 相反, 模型组海马组织的 Keap1 表达明显多于对照组 ($P<0.05$), Rb-1 高剂量组治疗前海马 Keap1 表达明显低于模型组 [(0.801 ± 0.049) 比 (1.193 ± 0.051) , $t=17.511$, $P<0.01$] (图3)。

6. Rb-1 对 AD 模型大鼠海马组织二相解毒酶 NQO1、HO1 表达的影响: 模型组海马组织的 NQO1、HO1 表达水平明显低于对照组, Rb-1 治疗前海马 NQO1、HO1 表达增多, 其中高剂组与模型组比较, 差异有统计学意义 [NQO1: (0.512 ± 0.122) 比 (0.725 ± 0.066) , $t=5.343$, $P<0.01$; HO-1: (0.708 ± 0.039) 比 (1.137 ± 0.203) , $t=7.183$, $P<0.01$] (图4)。

7. Rb-1 对 AD 模型大鼠海马组织氧化应激水平的影响: 模型组大鼠脑组织 CAT、SOD、GSH-Px 水平均明显低于对照组 (均 $P<0.01$), Rb-1 治疗后



注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与模型组比较, ^b $P<0.05$, ^c $P<0.01$

图3 Rb-1 对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠海马组织 Nrf2、Keap1 表达的影响 A: Western 印迹检测 AD 模型大鼠海马组织中 Nrf2、Keap1 表达水平; B: AD 模型大鼠海马组织中 Nrf2、Keap1 表达的相对光密度值

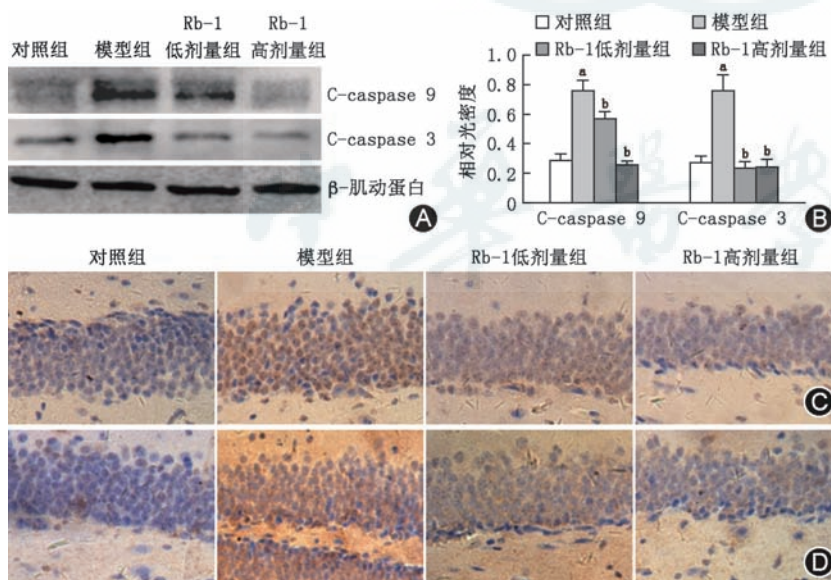
可提高 AD 大鼠海马组织 CAT、SOD、GSH-Px 的水平 (均 $P<0.05$) (表1)。

讨论

AD 是最常见的脑变性疾病, 以进行性脑功能失调为特征表现。Rb-1 能增强细胞活性、减轻细胞核形态的改变、减少 DNA 断裂、增加细胞膜流动性、抑制细胞凋亡。海马区及皮质是学习记忆等高级神经活动的重要部位, 受损后出现行为学改变。本实验应用水迷宫实验观察到 AD 大鼠学习记忆能力下降, Rb-1 对 AD 大鼠的学习记忆功能有保护作用, 而且提示高剂量人参皂苷可显著改善 AD 大鼠的记忆力。通过流式细胞术方法对海马组织细胞凋亡检测提示 Rb-1 可以显著减少海马细胞凋亡,

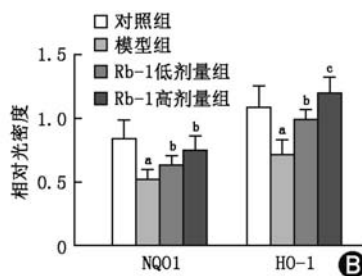
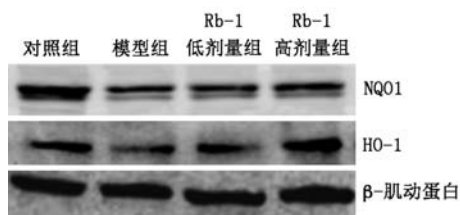
且随较大剂量组对凋亡的抑制作用较小剂量强。Rb-1 可以显著减少 AD 大鼠海马组织细胞的促凋亡基因表达, 高剂量的 Rb-1 干预后可见促凋亡基因 p53、Bax、Cyto C 表达水平低于模型组。Rb-1 可以显著降低 AD 大鼠海马组织的 caspase-3 及 caspase-9 水平, 高剂量组更为明显。Rb-1 可以通过上调 AD 大鼠海马组织的 Nrf2 水平, 下调 Keap1 水平, 发挥抑制海马细胞凋亡的作用。Rb-1 还可以通过上调 AD 大鼠海马组织的 NQO1、HO1 水平, 抑制海马细胞凋亡。通过对 CAT、SOD、GSH-Px 抗氧化酶的检测显示, Rb-1 可显著提高抗氧化酶水平, 减轻 AD 大鼠的氧化应激反应水平。

神经元凋亡和氧化应激是导致 AD 的重要原因^[1-2]。细胞凋亡发生



注: 与对照组比较, ^a $P<0.01$; 与模型组比较, ^b $P<0.01$

图2 Rb-1 对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠海马 caspase-3 及 caspase-9 表达水平的影响 A: Western 印迹检测海马组织中 caspase-3 及 caspase-9 表达水平; B: caspase-3 及 caspase-9 的相关光密度值; C: 大鼠海马 caspase-9 的免疫组织化染色, $\times 200$; D: 大鼠海马 caspase-3 的免疫组织化染色, $\times 200$



注:与对照组比较,^a $P<0.05$,与模型组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$;HO-1 为血红素加氧酶 1, NQO1 为 NADPH 醌氧化还原酶

图 4 Rb-1 对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠海马组织 NQO1、HO-1 表达的影响 A:Western 印迹检测 4 组大鼠海马组织中 NQO1、HO-1 表达水平;B:4 组大鼠海马组织中 NQO1、HO-1 表达的相对光密度值

表 1 Rb-1 对阿尔茨海默病模型大鼠海马组织氧化应激水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	CAT (mg/kg)	GSH-Px (mg/kg)	SOD (mg/kg)
对照组	14	4±1	600±26	70±7
模型组	14	3±1 ^a	442±51 ^a	60±8 ^a
Rb-1 低剂量组	14	3±1 ^b	575±27 ^b	78±6 ^b
Rb-1 高剂量组	14	3±1 ^b	687±40 ^b	85±8 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.05$;CAT 为抗氧化酶过氧化氢酶;GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶;SOD 为超氧化物歧化酶

的信号转导途径多样,线粒体信号通路是最核心的凋亡通路。caspase-9 被认为是导致线粒体内在凋亡途径的主要发起者,caspase-3 是效应 caspase 及细胞凋亡的参与者^[5]。Bcl-2 和 Bax 分别是 Bcl-2 家族中最有代表性的抑制凋亡和促进凋亡基因,β 淀粉样蛋白(Aβ)是 SP 中主要的不溶性蛋白质,Aβ42 可直接激活 p53 启动子,导致 p53 依赖的细胞凋亡^[6]。我们的研究结果显示,Rb-1 治疗组大鼠海马组织细胞凋亡减少,其可能是通过下调凋亡相关基因 p53、Bax、Cyto C、caspase-3、caspase-9 的表达来发挥作用。

氧化应激也在 AD 发病中也起着关键作用。氧化应激的增强可能是 AD 神经退行性疾病的基础^[7]。Nrf2 通路是体内关键的内源性氧化还原通路之一^[8]。发生氧化应激时,Keap1 可以作为氧化还原敏感调节器释放 Nrf2,解离后进入细胞核,在核内基因启动子区与 ARE 结合,启动受 ARE 调控的二相解毒酶 HO-1 和 NQO1 的转录^[9],它们协同构成多效的细胞内抗氧化及解毒防御体系,清除 ROS,驱除内源性及外源性化学物质引起的细胞毒作用,维持细胞内的氧化还原电位。消除 ROS 的主要抗氧化酶有 CAT、GSH-Px、SOD。本研究结果显

示,Rb-1 治疗组 Nrf2、HO-1、NQO1 表达增加,抗氧化酶 CAT、GSH-Px、SOD 的活性增加。其表明 Rb-1 可以通过 Nrf2-ARE 氧化应激通路对 AD 大鼠大脑发挥保护作用。深入研究 Nrf2 在中枢神经系统疾病发生发展中的作用机制以及抗氧化作用的机制,寻找有效的抗氧化机制激活靶点或药物,将为中枢神经系统疾病的防治提供一条新的途径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Teixeira JP, de Castro AA, Soares FV, et al. Future therapeutic perspectives into the Alzheimer's disease targeting the oxidative stress hypothesis[J]. *Molecules*, 2019, 24(23):4410. DOI: 10.3390/molecules24234410.
- [2] Singh AK, Verma S. Use of ocular biomarkers as a potential tool for early diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68(4):555-561. DOI: 10.4103/ijo.IJO_999_19.
- [3] Wei Y, Liu D, Zheng Y, et al. Protective effects of kinetin against aluminum chloride and D-galactose induced cognitive impairment and oxidative damage in mouse[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 134:262-272. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.08.014.
- [4] Weitzner DS, Engler-Chiurazzi EB, Kotilinek LA, et al. Morris water maze test: optimization for mouse strain and testing environment[J]. *J Vis Exp*, 2015, (100):e52706. DOI: 10.3791/52706.
- [5] Lee S, Youn K, Jun M. Major compounds of red ginseng oil attenuate Aβ25-35-induced neuronal apoptosis and inflammation by modulating MAPK/NF-κB pathway[J]. *Food Funct*, 2018, 9(8):4122-4134. DOI: 10.1039/c8fo00795k.
- [6] Shi Z, Zhang K, Zhou H, et al. Increased miR-34c mediates synaptic deficits by targeting synaptotagmin 1 through ROS-JNK-p53 pathway in Alzheimer's disease[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(3):e13125. DOI: 10.1111/ace1.13125.
- [7] Battino M, Giampieri F, Cianciosi D, et al. The roles of strawberry and honey phytochemicals on human health: a possible clue on the molecular mechanisms involved in the prevention of oxidative stress and inflammation[J]. *Phytomedicine*, 2020:153170. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153170.
- [8] Kasai S, Shimizu S, Tatara Y, et al. Regulation of Nrf2 by mitochondrial reactive oxygen species in physiology and pathology[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2):320. DOI: 10.3390/biom10020320.
- [9] Wang Y, Li C, Cheng K, et al. Activation of liver X receptor improves viability of adipose-derived mesenchymal stem cells to attenuate myocardial ischemia injury through TLR4/NF-κB and Keap-1/Nrf-2 signaling pathways[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(18):2543-2557. DOI: 10.1089/ars.2013.5683.

(收稿日期:2020-01-23)

(本文编辑:朱瑶)