

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.09.044

α -细辛醚和 β -细辛醚在心脑血管病中的作用及机制研究进展*

刘家欣^{1,2} 王 丹^{1,2} 刘 森^{1,2} 万进东^{1,2} 王沛坚^{1,2Δ}

(1 成都医学院第一附属医院心血管内科 四川 成都 610500; 2 衰老与血管稳态四川省高等学校重点实验室 四川成都 610500)

摘要: α -细辛醚和 β -细辛醚是天南星科多年生草本植物石菖蒲的主要活性成分。近年研究发现, α -细辛醚和 β -细辛醚除具有抗肿瘤、杀虫抑菌、止咳平喘、保护神经元、抗癫痫、抗抑郁等作用外, 其心脑血管疾病方面具有较好的药理活性。本文通过查阅近年国内外相关文献, 从 α -细辛醚和 β -细辛醚保护心肌和血管细胞(包括血管内皮细胞和血管平滑肌细胞), 抗血栓形成, 降血脂, 改善血管功能等方面进行综述, 为进一步深入挖掘上述成分在心脑血管疾病中的作用, 探索相关的机制提供参考。

关键词: α -细辛醚; β -细辛醚; 心脑血管疾病

中图分类号: R541; R285 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)09-1797-04

Research Progress of the Effects and Mechanisms of alpha-Asarone and beta-Asarone in Cardio-cerebrovascular Diseases*

LIU Jia-xin^{1,2}, WANG Dan^{1,2}, LIU Sen^{1,2}, WAN Jin-dong^{1,2}, WANG Pei-jian^{1,2Δ}

(1 Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China;

2 Key Laboratory of Aging and Vascular Homeostasis, Sichuan Provincial Universities, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT: Alpha-asarone and β -asarone are the main active ingredients of the herbaceous perennial plant of Araceae. In recent years, it has been found that α -asarone and β -asarone possess good effects in preventing cardio-cerebrovascular diseases besides anti-cancer, insecticide and bacteriostasis, antitussive and antiasthmatic, neuroprotection, anti-epileptic anti-depression and other effects. This article summarizes the relevant literatures both at home and abroad in recent years, provides an overview of their cardio-cerebrovascular related activities from their protective effects on cardiomyocytes, vascular cells (endothelial cell and vascular smooth muscle cell), antithrombotic, hypolipidemic, vascular tension and so on. This review provides references to further explore the roles and mechanisms of the above components in cardio-cerebrovascular diseases.

Key words: α -asarone; β -asarone; Cardio-cerebrovascular disease

Chinese Library Classification(CLC): R541; R285 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)09-1797-04

前言

以动脉粥样硬化为病理基础的心脑血管疾病如冠心病、脑卒中等是严重危害人类健康的常见病、多发病^[1]。石菖蒲是祖国中医用于治疗心脑血管疾病的常用药, 其挥发油对心脑血管系统具有显著的保护作用。作为石菖蒲挥发油的主要活性成分, α -细辛醚和 β -细辛醚具有保护心血管细胞、抑制血小板聚集、降血脂、易透过血脑屏障等多种药理活性及特点, 这在防治心脑血管疾病中具有重要意义^[2]。目前, α -细辛醚已有成药, 但临床上主要用于治疗癫痫、慢性支气管炎、支气管哮喘等肺系相关疾病, β -细辛醚在临床的应用报道较少, 多为基础研究。鉴于上述成分在心脑血管疾病中的潜在应用价值, 本文依据近年来国内外的研究发现对 α -细辛醚和 β -细辛醚的代谢特点和它

们心脑血管疾病中的作用及相关机制进行综述, 为深入挖掘 α -细辛醚和 β -细辛醚的潜在价值提供参考。

1 α -细辛醚和 β -细辛醚的基本特点

α -细辛醚和 β -细辛醚的分子式均为 $C_{12}H_{16}O_3$, 两者互为同分异构体, 见图 1。 α -细辛醚的微黄色结晶状态熔点为 59~60℃, 针状结晶状态的熔点为 62~63℃, 沸点为 296℃, 可溶于有机溶剂乙醇、醋酸乙酯、乙醚及氯仿, 不溶于水^[3]。 β -细辛醚的熔点为 62~63℃^[3], 沸点为 162~163℃, 极性小, 具有高亲脂性, 可溶于甲醇、乙醇、DMSO 等有机溶剂。

α -细辛醚在大鼠体内的代谢过程随给药方式的不同而有所变化, 经干粉吸入、灌胃和静脉注射给予 α -细辛醚后, 其代谢过程分别为一室模型、二室模型和三室模型^[4]。 β -细辛醚在

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81400289); 四川省杰出青年学术技术带头资助计划(2016JQ0032);

四川省教育厅科研创新团队项目(18TD0030)四川省医学会科研项目(S15022); 成都医学院科研创新团队项目(CYTD16-01)

作者简介: 刘家欣(1996-), 本科, 主要从事心血管疾病的基础及临床研究, E-mail: 963163589@qq.com

Δ 通讯作者: 王沛坚(1979-), 医学博士, 副主任医师/副教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管疾病的基础及临床研究,

E-mail: wpjmed@aliyun.com

(收稿日期: 2018-06-06 接受日期: 2018-06-30)

大鼠体内的动力学过程可用一级一室模型描述^[6],家兔和小鼠口服 β -细辛醚后,以气相色谱法测得药物在体内的药-时过程均为线性动力学过程,符合一级吸收二室模型^[7],此外,以高效液相色谱法测定 β -细辛醚经静脉途径注射入正常家兔体内后各时点的血药浓度,发现其在正常家兔体内的药代动力学过程符合一级三室模型^[8]。 β -细辛醚在不同的动物体内代谢过程

略有差异,但其在动物体内的吸收、分布和排泄均较为迅速。 α -细辛醚和 β -细辛醚能广泛分布于各组织器官,主要在肝脏中通过细胞色素 P450 单氧化酶系进行代谢。 β -细辛醚在家兔体内有 22% 可转变为 α -细辛醚,主要由尿液排泄,其次由粪,少数也可由胆汁排泄^[9]。

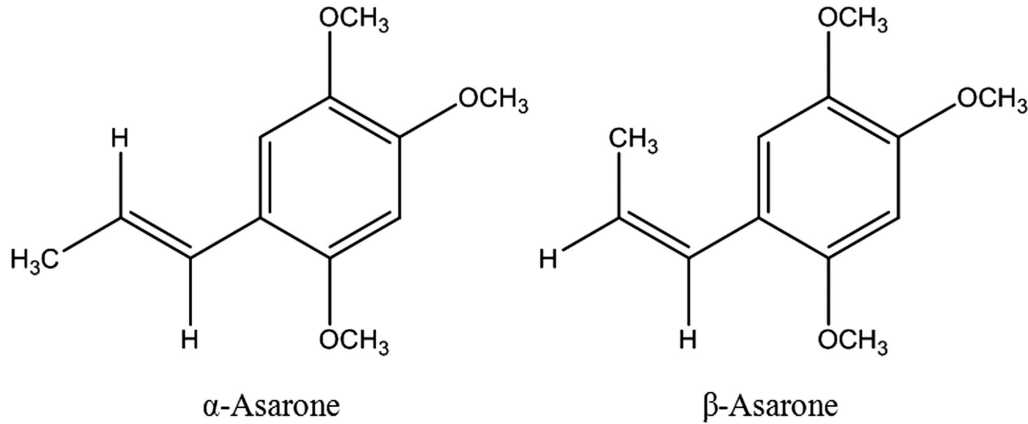


图 1 α -细辛醚和 β -细辛醚的结构

Fig.1 The structure of α -Asarone and β -Asarone

2 心脑血管药理作用及作用机制

α -细辛醚和 β -细辛醚对心脑血管系统的保护作用主要表现在保护心肌细胞、血管内皮细胞 / 平滑肌细胞,改善血管张力,抗血栓,降血脂等方面,其较易透过血脑屏障的特性使其在脑血管疾病方面可能具有潜在的特殊优势。

2.1 对心肌的保护作用

心肌细胞损伤与氧自由基的释放、钙超载、细胞死亡和凋亡等有关,减少氧自由基释放、降低钙内流等对保护心肌具有重要意义。王绮雯等^[10]发现 β -细辛醚能明显提高 MI/RI 心肌细胞的线粒体膜电位值 (Mitochondrial membrane potential, MMP),降低线粒体膜通透性,有效抑制 MI/RI 后心肌细胞线粒体的损伤,推测 β -细辛醚对心肌细胞的保护作用可能与稳定 MMP 有关,从而稳定心肌细胞膜,降低乳酸脱氢酶 (Lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶 (Creatine kinase, CK) 的水平,显著提高 MI/RI 心肌细胞的存活率,有效地保护心肌细胞的结构和功能。 β -细辛醚还可轻微降低钙内流,使心肌细胞免受钙超载的损伤而具有保护作用,发挥抗心律失常的效应^[11]。王睿等^[12]观察 β -细辛醚对阿霉素诱导乳鼠心肌细胞损伤的作用,结果发现 β -细辛醚可以降低丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 含量、提高超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 活力,并且增加 Bcl-2 的表达、降低 Bax 含量,减少自由基的产生,对抗细胞凋亡。蒋丽萍等^[13]以 α -细辛醚试用于慢性肺源性心脏病患者,发现其能使肺型 P 波、重度顺钟向转位和 QRS 额面电轴右偏的消失率明显高于对照组,减轻右心负荷,但在该研究中, α -细辛醚对心肌保护作用的机制尚未阐明。

2.2 对血管内皮细胞 / 平滑肌细胞的保护作用

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是大多数心脑血管系统疾病的病理基础,血管内皮细胞损伤及功能异常是 AS 的始

动环节。以 β -细辛醚干预缺氧 - 复氧和氧化低密度脂蛋白 (Oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的内皮细胞损伤发现,内皮细胞表面黏附分子如 VCAM-1 和 CD62E 的表达有所下降,提示 β -细辛醚可通过直接作用于内皮细胞,提高内皮细胞抗黏附的能力^[14,15]; β -细辛醚也能有效降低 ox-LDL 致内皮细胞损伤的细胞凋亡率,抑制血管平滑肌细胞 (Vascular Smooth Muscle Cells, VSMC) 的增殖,其机制可能是通过稳定 MMP,抑制细胞凋亡,进而阻断 VSMC 从 G₀/G₁ 期进入 S 期,减少 DNA 的合成,从而抑制 VSMC 的增殖^[16]。既往研究发现, α -细辛醚能够不同程度地抑制 Ang II 诱导的人脐静脉细胞 (EA.hy926 细胞) 内活性氧簇 (Reactive Oxygen Species, ROS) 生成,同时能浓度依赖性地逆转 Ang II 介导的一氧化氮 (Nitric Oxide, NO) 水平下降, α -细辛醚也能显著逆转 Ang II 介导的 EA.hy926 细胞中内皮型一氧化氮合酶 (Endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS) Ser1177 位点的磷酸化不足^[17],这提示了 α -细辛醚通过抗氧化作用和保护 eNOS 磷酸化来改善内皮细胞功能障碍。上述研究提示 α -细辛醚和 β -细辛醚对内皮细胞 / 血管平滑肌细胞的保护作用,对预防和治疗 AS 有重要意义。

2.3 对血管张力的影响

血管痉挛是引起心脑血管疾病的常见原因之一。缩血管物质的增多和 (或) 舒血管物质的减少可能导致心脑血管疾病的发生,两者的代表物分别为内皮素 (Endothelin, ET)、去甲肾上腺素 (Norepinephrine, NE)、NO、降钙素基因相关肽 (Calcitonin gene related peptide, CGRP) 等。有研究发现在高脂血症大鼠脑组织中, ET 含量明显增加, CGRP 含量下降, β -细辛醚能逆转它们的表达,使血管平滑肌舒张^[18]。在心肌缺血大鼠血浆中, β -细辛醚能降低 ET 含量,并升高 NO 浓度,此外, β -细辛醚能降低心肌缺血造成的血浆和心肌组织 CGRP 的代偿性增高,也能降低 NE 含量^[19],从而使血管扩张,改善组织血液供应。

2.4 抗血栓形成

有研究显示 β - 细辛醚能延长大鼠血浆凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)和小鼠的全血凝血时间, 明显降低全血低切黏度和血浆黏度, 改善血液流变性, 并且能促进纤维蛋白溶解, 减轻血浆纤维蛋白凝块的重量^[20]。另外, 高脂血症动物和脑缺血大鼠 CD62P、CD63 的表达明显增加, 血小板的聚集性增高, 而 β - 细辛醚可以降低 CD62P 的表达率, 改善血小板的粘附和聚集^[21]。以上研究结果相互印证, 为 β - 细辛醚具有抗血栓的作用提供有力的依据。 α - 细辛醚可抑制人血浆中二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板聚集, 此外, α - 细辛醚在小鼠肺血栓栓塞试验中显示出了显著的抗血栓形成作用, 但其抗血小板和抗血栓的机制尚不清楚^[22,23]。 α - 细辛醚和 β - 细辛醚的抗血小板和抗血栓形成作用可用于治疗冠心病, 心肌梗塞或肺栓塞等疾病。

2.5 降血脂

血液中脂质成分沉积于血管壁是引起 AS 的重要因素, 血中总胆固醇(Cholesterol, CHOL)和低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)增加、高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)的降低对粥样斑块的形成起着促进作用。 β - 细辛醚能够降低动脉粥样硬化大鼠血清 CHOL 及 LDL-C 含量, 但对能否减轻动脉粥样硬化斑块的作用尚不明确^[24], 其降血脂的机制也未阐明。 α - 细辛醚能抑制大鼠肝细胞对多种脂类的合成和分泌^[25]; 抑制肝 HMG -CoA 还原酶活性, 但是 α - 细辛醚对正常大鼠的血脂无影响^[26]; 也能改善高脂饮食诱导的肥胖大鼠的血脂异常^[27]。 α - 细辛醚降血脂的机制可能与调节肝 HMG -CoA 还原酶的活性有关。已有人利用 α - 细辛醚能降血脂的药理活性建立假受体和微受体动态模型用于探索治疗 AS 的研究^[28]。

2.6 对血脑屏障的影响

方永奇等^[29]对大鼠进行石菖蒲挥发油灌胃给药后, 利用 GC/MS 法对进入大鼠脑组织中的成分进行分析, 结果显示 β - 细辛醚、 α - 细辛醚等成分能透过血脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB); 并且发现 β - 细辛醚能够广泛分布于皮层、小脑、脑干和海马^[30]。此外, 石菖蒲挥发油还能够改变大鼠 BBB 超微结构, 使毛细血管内皮细胞间紧密连接疏松^[31]; 保护血脑屏障, 降低缺血再灌注损伤^[32]。尚艳楠^[33]通过透射电镜观察 α - 细辛醚腹腔注射对斑马鱼成鱼的 BBB 超微结构的影响, 发现 α - 细辛醚能使内皮细胞皱缩, 基膜结构破坏, 紧密连接疏松, 从而使 BBB 通透性增加; 另外, 利用实时荧光定量 PCR 技术观察到, α - 细辛醚可使紧密连接蛋白 claudin 家族大部分基因表达下调, 推测 α - 细辛醚提高血脑通透性的机制与调节 claudin 家族基因的有关, 虽然研究中发现该成分使血管内皮细胞的结构发生改变, 但基因的可逆性下调提示其对 BBB 的影响是生理性的, 不会带来不可逆的损伤, 但大剂量应用的安全性仍有待明确。有研究发现 β - 细辛醚联合左旋多巴在一定程度上能够提高帕金森病模型大鼠皮质中 BBB 通透性, 其机制可能与减少皮质紧密连接蛋白(Zonula occludens 1, ZO-1)、紧密连接相关蛋白(Occludin)、肌动蛋白(Actin)和紧密连接相关蛋白 5(Claudin-5)的表达有关^[34]。 α - 细辛醚和 β - 细辛醚提高血脑屏障通透性的特点为难以透过 BBB 的药物进入脑发挥疗效提供了新的思

路。

3 总结与展望

目前, α - 细辛醚已开发成药物在临床上应用, 主要用于治疗癫痫及呼吸系统相关疾病; 而 β - 细辛醚主要用作调味剂、食品配料、酒饮料中的成分和杀虫剂等。现有的研究提示, α - 细辛醚和 β - 细辛醚对保护心肌、血管细胞和抗血脂、抗血栓形成等, 具有良好的心脑血管药理活性, 提示它们在防治心脑血管疾病如脑卒中、血管性痴呆、冠心病等方面可能具有良好的开发前景。但两者在心脑血管疾病中的应用尤其是对病理模型的影响及相关机制的探讨报道较少, 有待进一步的研究。

此外, 目前已发现细辛醚的 3 中同分异构体, 除 α - 细辛醚和 β - 细辛醚外, 还有 γ - 细辛醚, 而对于该成分的研究, 目前仍然较少。另由于 β - 细辛醚在动物体内部分(约 22%)可转变为 α - 细辛醚。 α - 细辛醚为反式结构, β - 细辛醚为顺式结构, 而通常反式结构要比顺式结构稳定, 这解释了 β - 细辛醚为何在某种条件下要向 α - 细辛醚转变, 但上述转变的确切机制及转变后是否有更强、更安全的药理效应, 目前缺乏关于上述成分的“头对头”药理效应研究。

总之, 目前关于 α - 细辛醚和 β - 细辛醚抗心脑血管疾病活性的机制尚未完全清楚, 在心脑血管疾病中的应用也较少, 进一步深入研究有利于它们的开发和应用。

参考文献(References)

- [1] 刘非. 天津市东丽区心脑血管疾病发病现状分析[J]. 中国城乡企业卫生, 2016, 31(09): 13-16
- [2] Chellian R, Pandey V, Mohamed Z. Pharmacology and toxicology of α - and β -Asarone: A review of preclinical evidence [J]. Phytomedicine, 2017, 32: 41-58
- [3] 兰烨荣, 刘素香, 张铁军, 等. 细辛醚的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(02): 252-257
- [4] 钱余义, 陆瑾, 张刘红, 等. α - 细辛脑经干粉吸入给药后在大鼠体内的药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(04): 739-743
- [5] 陈洪流, 赵静国, 谢令德, 等. 细辛醚衍生物的合成及其杀虫活性研究[J]. 化学与生物工程, 2009(08): 48-50
- [6] 姜鸿, 王光涵, 张颖, 等. 癫痫清颗粒中 β - 细辛醚在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(12): 2892-2894
- [7] 魏立平, 王文俊, 吴玖涵. 石菖蒲挥发油中 β - 细辛醚在家兔及小鼠体内的药动学[J]. 中国临床药学杂志, 2004, 13(04): 224-227
- [8] 石琛. 石菖蒲有效单体 β - 细辛醚在家兔体内的药代动力学研究[D]. 广州中医药大学
- [9] Fang Y Q, Shi C, Liu L, et al. Analysis of transformation and excretion of beta-asarone in rabbits with GC-MS[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokin, 2012, 37(3): 187-190
- [10] 王绮雯, 吴启端, 陈奕芝. β - 细辛醚对缺血再灌注损伤心肌细胞线粒体膜电位的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(06): 451-454
- [11] 侯平, 杨丽, 刘宁, 等. 麻黄碱、 β - 细辛醚和去甲乌药碱对大鼠心肌细胞钙离子浓度和细胞膜钙通道的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(03): 201-203+216
- [12] 王睿, 金明顺, 王伟, 等. β - 细辛醚对阿霉素诱导乳鼠心肌细胞损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 202-205

- [13] 蒋丽平, 刘付平. α -细辛醚对慢性肺源性心脏病心电图及心血管影像的影响[J]. 临床中老年保健, 2003, 06(04): 258-259
- [14] 何玉萍, 江湧, 方永奇. β -细辛醚干预缺氧诱导的内皮细胞黏附分子表达的干预作用[J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(03): 170-172
- [15] 李成林, 卢健琪, 潘朝铎, 等. 益气活血通络方治疗冠心病疗效及其对血管内皮功能和免疫调节的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(02): 208-211
- [16] 叶佳琪. 石菖蒲药理作用研究进展[J]. 中医临床研究, 2016, 8(20): 145-146
- [17] Shi H, Yang J, Yang T, et al. Alpha-Asarone Protects Endothelial Cells from Injury by Angiotensin II[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014(3): 682041
- [18] 陈奕芝, 方若鸣, 魏刚, 等. 石菖蒲挥发油、 β -细辛醚对高脂血症大鼠血管舒缩与抗血小板聚集的作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(S1): 16-18
- [19] 吴启端. 石菖蒲挥发油及 β -细辛醚防治急性心肌梗死的药效学研究及机理探讨[D]. 广州中医药大学, 2006
- [20] 吴启端, 吴清和, 王绮雯, 等. 石菖蒲挥发油及 β -细辛醚的抗血栓作用[J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(01): 29-31
- [21] 王睿, 费洪新, 李晓明, 等. 石菖蒲的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(07): 1606-1610
- [22] Perez-Pasten R, Garcia R V, Garduno L, et al. Hypolipidaemic and antiplatelet activity of phenoxyacetic acid derivatives related to alpha-asarone[J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58(10): 1343-1349
- [23] Poplawski J, Lozowicka B, Dubis A T, et al. Synthesis and hypolipidemic and antiplatelet activities of alpha-asarone isomers in humans (in vitro), mice (in vivo), and rats (in vivo)[J]. J Med Chem, 2000, 43(20): 3671-3676
- [24] 吴启端, 方永奇, 陈奕芝, 等. 石菖蒲挥发油及 β -细辛醚对心血管的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(04): 244-247
- [25] 叶林虎, 王宇奇, 陶晨, 等. α -细辛脑注射剂的研究进展与临床应用[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(03): 87-92
- [26] Rodriguez-Paez L, Juarez-Sanchez M, Antunez-Solis J, et al. Alpha-asarone inhibits HMG-CoA reductase, lowers serum LDL-cholesterol levels and reduces biliary CSI in hypercholesterolemic rats [J]. Phytomedicine, 2003, 10(5): 397-404
- [27] Thakare M M, Surana S J. Beta-Asarone modulate adipokines and attenuates high fat diet-induced metabolic abnormalities in Wistar rats [J]. Pharmacol Res, 2016, 103: 227-235
- [28] Filipek S, Lozowicka B. Alpha-asarone congeners as hypolipidemic agents. Pseudoreceptor versus minireceptor modeling [J]. Acta Pol Pharm, 2000, 57(Suppl): 106-109
- [29] 方永奇, 魏刚, 柯雪红. GC-MS 分析石菖蒲挥发油透大鼠血脑屏障的成分研究[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(03): 181-182+200
- [30] Fang Yong-qi, Shi Chen, Liu Lin, et al. Pharmacokinetics of beta-asarone in rabbit blood, hippocampus, cortex, brain stem, thalamus and cerebellum[J]. Pharmazie, 2012, 67(2): 120-123
- [31] 姜春风, 刘鑫, 贡济宇, 等. 石菖蒲对血脑屏障通透性的调节作用及机制研究进展[J].
- [32] 肖一鑫, 章纪叶, 刘佳奕, 等. 石菖蒲煎剂对不同时长急性脑缺血再灌注大鼠 BBB 保护效应的研究[J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39(02): 32-35
- [33] 尚艳楠. α -细辛醚开启斑马鱼血脑屏障作用机制及其生物安全性的研究[D]. 内蒙古民族大学, 2015
- [34] Huang Li-ping, Deng Min-zhen, He Yu-ping, et al. Beta-asarone and levodopa co-administration increase striatal dopamine level in 6-hydroxydopamine induced rats by modulating P-glycoprotein and tight junction proteins at the blood-brain barrier and promoting levodopa into the brain[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(6): 634-643

(上接第 1742 页)

- [21] Liu ZC, Wang ZL, Huang CY, et al. Duhuo Jisheng Decoction inhibits SDF-1-induced inflammation and matrix degradation in human degenerative nucleus pulposus cells in vitro through the CXCR4/NF- κ B pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(6): 912-922
- [22] 黄爱华. 独活寄生汤联合温针灸治疗腰椎间盘突出症寒湿型的临床疗效[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(10): 1126-1128
- [23] Arif M, Rashid A, Majeed A, et al. Evaluation of correlation between expression of P53 and Malondialdehyde levels in prostate cancer patients[J]. J Pak Med Assoc, 2018, 68(9): 1373-1377
- [24] Spirlandeli AL, Deminice R, Jordao AA. Plasma malondialdehyde as biomarker of lipid peroxidation: effects of acute exercise [J]. Int J Sports Med, 2014, 35(1): 14-18
- [25] Polzin A, Dannenberg L, Schneider T, et al. Malondialdehyde Assay in the Evaluation of Aspirin Antiplatelet Effects [J]. Pharmacology, 2018, 103(1-2): 23-29
- [26] Ribeiro CCD, Silva RM, Campanholo VMLP, et al. Effects of Grape Juice in Superoxide Dismutase and Catalase in Colorectal Cancer Carcinogenesis Induced by Azoxymethane [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(10): 2839-2844
- [27] Kang KT, Sullivan JC, Pollock JS. Superoxide Dismutase Activity in Small Mesenteric Arteries Is Downregulated by Angiotensin II but Not by Hypertension[J]. Toxicol Res, 2018, 34(4): 363-370
- [28] Ghneim HK, Al-Sheikh YA, Alshebly MM. Superoxide dismutase activity and gene expression levels in Saudi women with recurrent miscarriage[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(3): 2606-2612
- [29] Wu G, Chen W, Fan H, et al. Duhuo Jisheng Decoction promotes chondrocyte proliferation through accelerated G1/S transition in osteoarthritis[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(5): 1001-1010
- [30] 马彦旭, 张翔, 孟开, 等. 独活寄生汤治疗腰椎间盘突出症随机对照试验的系统评价[J]. 中医杂志, 2012, 53(24): 2095-2099