



电子、语音版

·论著·

## 外源性硫化氢对脑缺血再灌注损伤大鼠氧化应激的影响

石金华<sup>1,4</sup>, 邹爱雄<sup>2</sup>, 邹华春<sup>3</sup>, 仇东旭<sup>4</sup>, 殷俊<sup>4</sup>

1. 永州职业技术学院附属医院(永州市第一人民医院)神经内科, 湖南 永州 425000
2. 安化县第二人民医院神经内科, 湖南 益阳 413500
3. 江西省宜春市万载县人民医院神经内科, 江西 宜春 336100
4. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008

**摘要:**目的 探究外源性硫化氢[以硫氢化钠(NaHS)为供体]对大鼠大脑中动脉闭塞(MACO)模型的神经保护效应及机制。方法 将60只Sprague-Dawley大鼠均分为假手术组、缺血再灌注(I/R)模型组、NaHS治疗组。假手术组仅不栓塞大脑中动脉,余操作同I/R模型组(MACO模型);NaHS治疗组在脑缺血后再灌注前20 min腹腔注射6.4 mg/kg的NaHS。通过2,3,5-三苯基氯化四氮唑染色检测脑组织梗死体积,酶联免疫吸附分析测定超氧化物歧化酶(SOD)活性及丙二醛(MDA)含量,实时定量聚合酶链反应检测Nrf2 mRNA表达,免疫印迹法分析核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)蛋白磷酸化程度。**结果** 与假手术组相比,I/R模型组神经功能缺损评分增加,脑梗死体积增加,SOD活性升高,MDA含量升高,缺血周边区Nrf2 mRNA表达上调,p-Nrf2/Nrf2蛋白比值升高(均 $P<0.05$ )。与I/R模型组相比,NaHS治疗组神经功能缺损评分降低,脑梗死体积减小,SOD活性增强,MDA含量降低,Nrf2 mRNA表达升高,p-Nrf2/Nrf2比值下降(均 $P<0.05$ )。**结论** 外源性硫化氢能抑制脑I/R氧化应激过度激活,减小脑组织梗死体积,发挥神经保护作用,为硫化氢用于缺血性脑卒中的临床干预提供了理论依据。

**关键词:**缺血性脑卒中;硫化氢;再灌注损伤;氧化应激;大鼠

中图分类号:R743.33

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.04.003

## Effect of exogenous hydrogen sulfide on oxidative stress in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury

SHI Jinhua<sup>1,4</sup>, ZOU Aixiong<sup>2</sup>, ZOU Huachun<sup>3</sup>, QIU Dongxu<sup>4</sup>, YIN Jun<sup>4</sup>

1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yongzhou Vocational Technical College (Yongzhou First People's Hospital), Yongzhou, Hunan 425000, China

2. Department of Neurology, The Second People's Hospital of Anhua County, Yiyang, Hunan 413500, China

3. Department of Neurology, The People's Hospital of Wanzai County, Yichun, Jiangxi 336100, China

4. Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: YIN Jun, Email: 405821@csu.edu.cn

**Abstract:** **Objective** To investigate the neuroprotective effect and mechanism of exogenous hydrogen sulfide [using sodium hydrosulfide (NaHS) as a donor] in a rat model of middle cerebral artery occlusion (MCAO). **Methods** A total of 60 Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham-operation group, cerebral ischemia/reperfusion (I/R) model group, and NaHS treatment group. The rats in the sham-operation group were given the same treatment as the model group except for middle cerebral artery occlusion, and those in the NaHS treatment group were given intraperitoneal injection of 6.4 mg/kg NaHS 20 minutes before reperfusion after cerebral ischemia. 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining

基金项目:湖南省自然科学基金(2024JJ5600);国家自然科学基金青年基金(81501023)。

收稿日期:2025-03-08;修回日期:2025-07-12

作者简介:石金华(1984—),女,本科,主治医师,研究方向为脑血管病、眩晕、帕金森病、阿尔茨海默病、周围神经病等。Email:naodiantu@126.com。

通信作者:殷俊(1985—),男,医学博士,副主任医师,研究方向为脑血管病、神经介入、神经危重症等。Email:405821@csu.edu.cn。

was used to measure cerebral infarct volume; ELISA was used to measure the activity of superoxide dismutase (SOD) and the content of malondialdehyde (MDA); quantitative real-time PCR was used to measure the mRNA expression level of Nrf2, and Western blotting was used to measure the phosphorylation level of Nrf2 protein. **Results** Compared with the sham-operation group, the I/R model group had significant increases in neurological deficit score and cerebral infarct volume, a significant increase in the activity of SOD, and significant increases in the content of MDA, the mRNA expression level of Nrf2 in the peri-ischemic area, and p-Nrf2/Nrf2 protein ratio (all  $P < 0.05$ ). Compared with the I/R model group, the NaHS treatment group had significant reductions in neurological deficit score and cerebral infarct volume, a significant increase in the activity of SOD, significant reductions in the content of MDA, significant increase in the mRNA expression level of Nrf2, and significant reductions in the p-Nrf2/Nrf2 ratio (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Exogenous hydrogen sulfide can inhibit the excessive activation of oxidative stress in cerebral I/R injury, reduce cerebral infarct volume, and exert a neuroprotective effect, which provides a theoretical basis for the application of hydrogen sulfide in the clinical intervention of ischemic stroke.

**Keywords:** cerebral ischemic stroke; hydrogen sulfide; reperfusion injury; oxidative stress; rat

脑缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤是指脑血流因各种原因中断数分钟至数小时后,当恢复脑组织血流灌注时,反而出现组织损伤加剧和功能进行性退化的病理过程。氧化应激作为I/R损伤进程中的核心环节,本质是机体氧化负荷超出抗氧化防御能力,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量生成并引发核酸、蛋白质、细胞膜及细胞器损伤。ROS的过度积累能够激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,诱导细胞凋亡<sup>[1]</sup>。MAPK家族主要包括c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、P38丝裂原活化蛋白激酶(P38MAPK)和胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, Erk1/2)。有研究显示,抑制JNK、P38MAPK和Erk1/2的磷酸化,可有效逆转炎症反应与氧化应激状态<sup>[2]</sup>。由于I/R损伤的病理机制极为复杂,当前临床药物治疗效果仍存在局限性。因此,深入探究I/R损伤机制,并开发新型治疗药物,成为亟待解决的医学难题。

硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)作为继一氧化碳和一氧化氮之后被发现的第3种内源性气体信号分子,在神经调节领域发挥着重要作用。生理浓度的H<sub>2</sub>S能够上调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶、B细胞淋巴瘤/白血病-2等抗氧化及抗凋亡蛋白的表达水平,同时降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)、B细胞淋巴瘤/白血病-2相关X蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3的含量<sup>[3]</sup>。硫化氢钠(sodium hydrosulfide, NaHS)作为常用的外源性H<sub>2</sub>S供体,可有效提升体内H<sub>2</sub>S浓度。目前,通过干预MAPK信号通路实现神经保护已成为脑血管疾病研究的突破方向。本研究通过构建大鼠局灶性缺血再灌注模型,并采用NaHS进行干

预,旨在测定外周血ROS水平,观察缺血周边区JNK、P38MAPK、Erk1/2及核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的磷酸化表达,进而揭示外源性H<sub>2</sub>S神经保护作用的分子机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究材料

实验所用NaHS和2,3,5-三苯基氯化四氮唑(2,3,5-Triphenyltetrazolium chloride, TTC)购自美国Sigma-Aldrich公司;实时定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR)试剂购自日本Takara Bio公司;SOD和MDA检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;一级多克隆抗体采购自美国细胞信号技术公司(Cell Signaling Technology, America);二级抗体购自中国CMCTAG公司;免疫组化相关试剂购自北京金桥科技有限公司。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 实验动物分组与模型制作

选用健康成年雄性Sprague-Dawley大鼠,采用随机数字表法将其分为假手术组、I/R模型组、NaHS治疗组,每组20只。

I/R模型组通过参照Longa线栓法,实施右侧大脑中动脉栓塞2h后进行再灌注操作,在再灌注前20min腹腔注射生理盐水。假手术组进行相同手术操作,但线栓仅插入右侧大脑中动脉8~10mm,不造成血管阻塞。NaHS组同样构建右侧大脑中动脉栓塞2h再灌注模型,于再灌注前20min腹腔注射6.4mg/kg的NaHS溶液。实验所用线栓为直径0.26mm的单丝尼龙钓鱼线,栓塞2h后拔除,形成再灌注,随后对颈部手术切口进行严密缝合与消毒处理。

本实验方案严格遵循美国国立卫生研究院发布的实验动物使用指南,并通过中南大学湘雅医院医学伦理委

员会审批(批准号:2023111437)。

### 1.2.2 神经功能缺损评分

采用 Longa 的 5 级评分标准。在大鼠苏醒后即刻进行首次神经功能评分,并于术后第 5 天进行第 2 次评分。

评分标准如下:0 分为无神经功能缺损症状;1 分为不能完全伸展对侧前肢;2 分为向对侧转圈;3 分为向对侧倾倒;4 分为不能自发行走,且意识丧失。

实验过程中,评分结果为 0 分或 4 分、出现呼吸困难症状、提前死亡,以及处死时发现存在蛛网膜下腔出血的大鼠均予以剔除;同时,对于手术过程中出血量过大的大鼠也进行淘汰处理,并在后续实验中按随机原则补足样本数量。

### 1.2.3 TTC 染色

在大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)造模后 24 h, 每组随机选取 5 只大鼠,经 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉后取脑,将脑组织置于-20℃冰箱冷藏 15~20 min,待标本适度硬化后,沿冠状面切成厚度约 2 mm 的脑片,立即放入 2% 的 TTC 溶液中,置于 37℃ 恒温避光水浴 30 min,随后转移至 4% 多聚甲醛溶液中固定 6 h。采用数码相机对染色后的脑片进行扫描成像,采用 Image-pro plus 6.0 图像分析软件测定各脑片的体积及梗死面积。脑梗死体积通过公式  $V=t(A_1 + A_2 + \dots + A_n) - (A_1 + A_n) \cdot t/2$  进行计算,其中  $t$  为切片厚度,  $A$  为各层切片的梗死面积。

### 1.2.4 酶联免疫吸附测定

采用酶联免疫吸附测定法,检测各组大鼠血浆中 SOD 活性及 MDA 含量。具体操作严格按照上海碧云天生物技术有限公司提供的试剂盒说明书进行,采用分光光度计在 450 nm 波长处测定吸光度值,进而计算 SOD 和 MDA 的浓度。

### 1.2.5 免疫印迹测定

取缺血半暗带脑组织,在液氮环境下充分研磨成粉末状,将粉末均匀分散于含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解缓冲液中,冰上裂解 30 min。随后将裂解液于 4℃、16 000 r/min 离心 10 min,收集上清液用于蛋白定量。经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜后, p-ERK1/2(1:1 000, 购自 CST 公司)、p-JNK(1:800, 购自 CST 公司)、p-P38MAPK(1:1 000, 购自 CST 公司)、p-Nrf2(1:500, 购自 CST 公司)和内参照甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH; 1:1 000, 购自碧云天公司)一抗和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔/小鼠二抗(1:2 000)分别进行孵育。孵育结束后,将化学发光显影剂均匀滴加于膜表面,采用 Quantity One 软件(Bio-Rad)对免疫印迹图像进行分析,通过计算目的蛋白条带灰度值与内参蛋白 GAPDH 灰度值的比值,确定各组目的蛋白的相对表达水平。

### 1.2.6 qPCR

运用 qPCR 技术检测缺血半暗带脑组织中 *Nrf2* 和内参基因 *GAPDH* 的表达水平。取缺血半暗带脑组织,在液氮中研磨后,使用 TRIzol 试剂进行总 RNA 提取,采用氯仿-异戊醇法纯化 RNA,并利用 A-Plus 细菌聚腺苷酸聚合酶为 RNA 添加 polyA 尾。qPCR 反应采用 SYBR 预混物 Ex-Taq-qPCR 试剂盒, *GAPDH* 正向引物序列为 5'-AGAACATCATCCCTGCCATCC-3', 反向引物序列为 3'-TGGATACATTGGGGGTAGGA-5'; *Nrf2* 正向引物序列为 5'-CAGCGACGGAAAGAGTATGA-3', 反向引物序列为 3'-TGGGCAACCTGGGAGTAG-5'。扩增反应在 Applied Biosystems Prism 7500 实时荧光定量 PCR 仪上进行,反应程序设置为:预变性阶段,95℃ 30 s;循环阶段(40 个循环),95℃ 5 s,55℃ 30 s,72℃ 45 s;熔解曲线阶段,95℃ 15 s,60℃ 1 min。目标基因 *Nrf2* 的表达水平以 *GAPDH* 为内参进行相对定量分析。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对实验数据进行分析处理。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组间差异比较采用成组  $t$  检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 Newman-Student 检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NaHS 对大鼠缺血再灌注损伤后神经功能缺损的影响

在右侧 MCAO 2 h 再灌注后, I/R 模型组和 NaHS 治疗组大鼠均出现不同程度的神经功能缺损症状,主要表现为提尾悬空时对侧肩部内旋受限、前肢屈曲内收且肌力明显下降,其中 I/R 模型组症状最为显著。在术后第 24 小时及第 5 天两个时间点, NaHS 治疗组的神经功能评分均低于 I/R 模型组( $P < 0.05$ )。假手术组未出现任何神经功能缺损症状,评分始终为 0 分,故不纳入统计分析。见表 1。

表 1 2 组大鼠 I/R 损伤后神经功能缺损评分的比较 [分; ( $\bar{x} \pm s$ )]

| 组别       | 第 24 小时 | 第 5 天   |
|----------|---------|---------|
| I/R 模型组  | 2.7±0.5 | 1.8±0.6 |
| NaHS 治疗组 | 2.2±0.5 | 1.1±0.4 |
| $t$ 值    | 3.752   | 3.318   |
| $P$ 值    | 0.042   | 0.037   |

### 2.2 NaHS 对大鼠缺血再灌注后脑梗死体积的影响

假手术组大鼠脑组织经 TTC 染色后呈均匀红色,未发现梗死区域。I/R 模型组右侧脑组织可见大小不等的苍白色梗死灶,主要集中于距离嗅球尖端 3~10 mm 的区域,左侧脑组织染色正常。与 I/R 模型组相比, NaHS 治疗组脑梗死体积显著减小。见图 1。

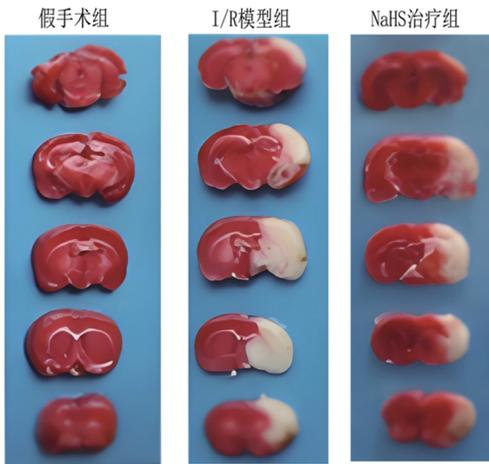


图1 NaHS对脑I/R损伤大鼠脑梗死体积的影响

在I/R 24 h后, I/R模型组脑梗死比例为(46.2±2.6)%,而NaHS治疗组该比例降低至(31.2±2.0)%,差异具有统计学意义( $P=0.022$ ),且NaHS治疗组在各时间点的脑梗死体积减小趋势与神经功能改善情况一致。

### 2.3 酶联免疫吸附测定法检测大鼠血浆中SOD和MDA的表达

与假手术组相比, I/R模型组和NaHS治疗组大鼠血

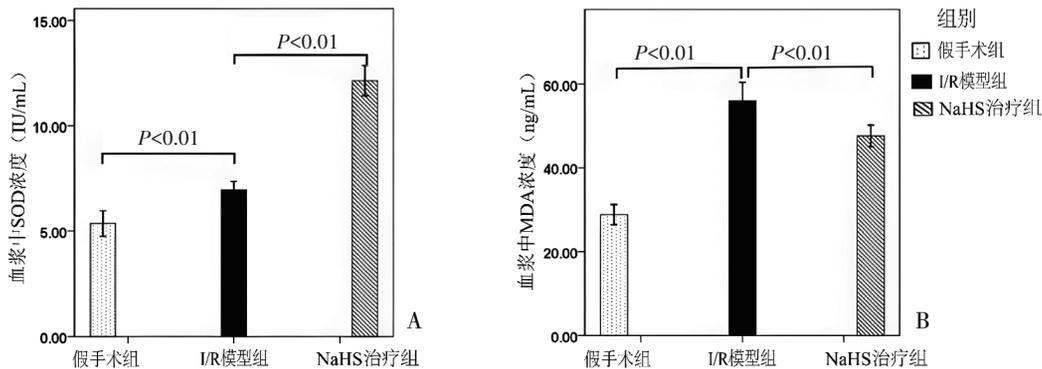
浆中SOD活性增高及MDA含量升高( $P<0.01$ )。进一步组间比较显示,与I/R模型组相比,NaHS治疗组血浆中SOD活性增强,MDA含量降低,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。见图2A、图2B。

### 2.4 qPCR检测NaHS对大鼠缺血再灌注后缺血周边区Nrf2表达的影响

与假手术组相比, I/R模型组和NaHS治疗组大鼠在再灌注24 h后,缺血周边区脑组织中Nrf2 mRNA表达水平均显著上调( $P<0.01$ )。与I/R模型组相比,NaHS治疗组Nrf2 mRNA表达水平升高( $P<0.01$ )。见图3。

### 2.5 免疫印迹法检测NaHS对大鼠缺血再灌注后缺血周边区Erk1/2、JNK和P38MAPK蛋白表达的影响

与假手术组相比, I/R模型组和NaHS治疗组大鼠在再灌注24 h后,缺血周边区脑组织中磷酸化JNK(p-JNK)与JNK比值、磷酸化P38MAPK(p-P38MAPK)与P38MAPK比值、磷酸化Nrf2(p-Nrf2)与Nrf2比值均显著升高。与I/R模型组相比,NaHS治疗组缺血周边区脑组织中p-JNK/JNK、p-P38MAPK/P38比值下调( $P<0.05$ ),而p-Nrf2/Nrf2比值上调( $P<0.01$ )。见图4、图5。



A: SOD浓度; B: MDA浓度。

图2 NaHS对I/R大鼠血浆SOD和MDA浓度的影响

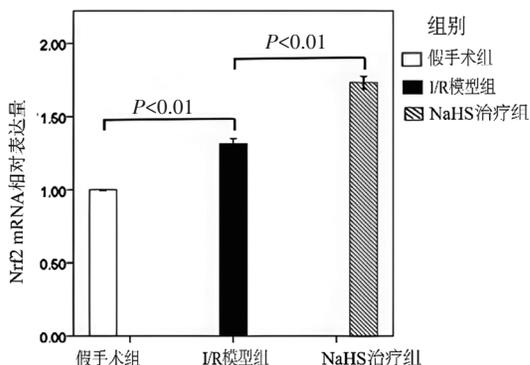


图3 NaHS对I/R大鼠脑组织Nrf2 mRNA表达的影响

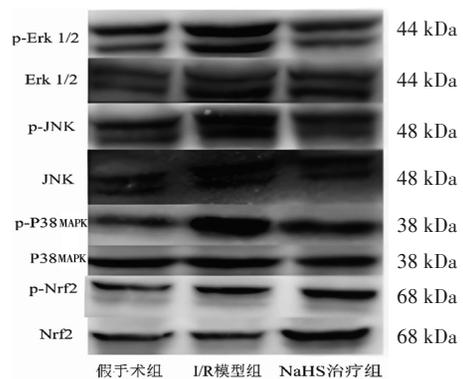


图4 NaHS对I/R大鼠缺血周边区p-Erk1/2与Erk1/2、p-JNK与JNK、p-P38MAPK与P38MAPK、p-Nrf2与Nrf2表达的影响

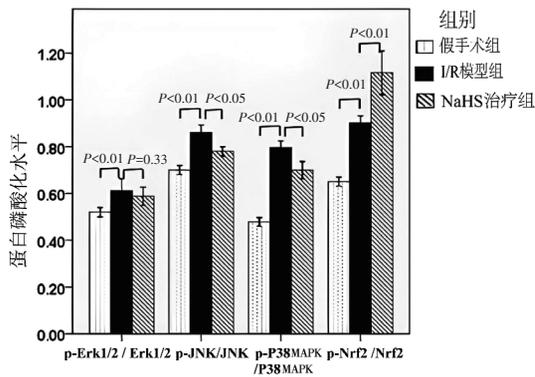


图5 免疫印迹法检测各组大鼠缺血周边区 p-Erk1/2 与 Erk1/2 比值、p-JNK 与 JNK 比值、p-P38MAPK 与 P38MAPK 比值、p-Nrf2 与 Nrf2 比值

### 3 讨论

近年来,脑卒中在我国的发病率呈逐年攀升态势,其极高的致残率与致死率已给社会医疗体系及家庭照料带来沉重负担<sup>[4]</sup>。随着急性缺血性脑卒中静脉溶栓、机械取栓技术以及颅内外大血管慢性闭塞开通术等介入治疗的广泛应用,临床中 I/R 损伤的发生率显著增加。氧化应激作为 I/R 损伤的核心病理环节,可在短时间内破坏脑内稳态平衡:缺血缺氧阶段三磷酸腺苷迅速耗竭,再灌注后引发钙超载,继而诱发脂质过氧化级联反应、ROS 与炎症因子大量蓄积、线粒体功能障碍及细胞凋亡级联激活<sup>[5]</sup>,形成“再灌注损伤瀑布”。因此,靶向调控氧化应激成为减轻 I/R 损伤、改善患者预后的关键策略。

已有研究证实, H<sub>2</sub>S 可通过增强心肌细胞线粒体膜稳定性,提升细胞对缺氧环境的耐受性<sup>[6]</sup>。Shui 等<sup>[7]</sup>研究显示, H<sub>2</sub>S 能通过抑制 Beclin-1 介导的自噬通路,减少缺血半暗带自噬细胞积累,进而缩小脑梗死体积,并改善神经功能评分。在全脑 I/R 大鼠模型中,外源性 H<sub>2</sub>S 供体 NaHS 可通过抑制 caspase-3 活化,减轻血脑屏障破坏与神经元凋亡。本研究结果显示,局灶性 I/R 可导致大鼠脑梗死区域 ROS 活性显著升高,而 NaHS 干预能缩小脑梗死体积,并降低 ROS 水平,这与上述研究<sup>[7]</sup>的结论高度一致。这提示 H<sub>2</sub>S 对脑 I/R 氧化应激损伤具有广谱保护效应。

线粒体功能紊乱是氧化应激的重要诱因。有研究通过膜电位荧光探针检测发现,缺血再灌注过程中神经元线粒体跨膜电位 ( $\Delta\psi_m$ ) 快速去极化,伴随呼吸链电子泄漏增加,导致超氧阴离子爆发性生成<sup>[8-9]</sup>。本研究中, I/R 模型组大鼠血浆 MDA 水平较假手术组升高,而 SOD 活性仅呈代偿性升高。NaHS 干预后, MDA 水平显著降低,同时, SOD 活性进一步提升。这一结果表明, NaHS 可能通过维持线粒体膜完整性,减少 ROS 生成,并增强抗氧化酶系统活性,形成“双重保护机制”。

MAPK 信号通路在氧化应激信号转导中起枢纽作

用。本研究发现, I/R 可诱导缺血周边区 Erk1/2、JNK、P38MAPK 磷酸化水平升高,而 NaHS 干预显著抑制了 JNK 和 P38MAPK 的磷酸化激活,而对 Erk1/2 通路无显著影响。这一现象与 Zhao 等<sup>[10]</sup>的研究结果一致。Zhao 等<sup>[10]</sup>的研究显示, JNK 抑制剂 SP600125 可通过阻断 c-Jun 磷酸化,减少肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导的小胶质细胞活化<sup>[10]</sup>。值得注意的是,活化的 P38MAPK 可通过激活核因子  $\kappa$ B 通路,促进中性粒细胞趋化因子(如白细胞介素-8)的转录<sup>[11]</sup>。而 NaHS 对 P38MAPK 的抑制可能同时发挥抗炎与抗氧化双重效应<sup>[12]</sup>。

Nrf2 是氧化应激防御的核心转录因子<sup>[13-14]</sup>。Nrf2 激活机制在本研究中得到进一步阐释: I/R 刺激可使 Nrf2 mRNA 表达升高,而 NaHS 干预使其进一步升高,同时 p-Nrf2 与 Nrf2 比值也会增加。这提示 NaHS 可能通过抑制 Keap1 泛素连接酶活性,解除 NaHS 对 Nrf2 的胞质锚定作用,促进 Nrf2 与抗氧化反应元件的结合<sup>[15]</sup>。这与 Li 等<sup>[16]</sup>的研究结果“Nrf2 激活可降低 MDA 水平”一致。

综上所述,本研究揭示了 H<sub>2</sub>S 通过“双轨调控”发挥脑保护作用的新机制:一方面抑制 JNK/P38MAPK 通路介导的氧化应激信号转导,另一方面激活 Nrf2/ARE 抗氧化防御系统。这种多靶点干预模式为缺血性脑卒中的治疗提供了新思路。值得关注的是, H<sub>2</sub>S 对 Erk1/2 通路的选择性调控机制仍需深入研究,其在不同脑区的浓度梯度效应也有待进一步探索。未来可结合蛋白质组学技术,全面解析 H<sub>2</sub>S 调控的氧化应激相关信号网络,为 H<sub>2</sub>S 作为脑保护剂的临床转化提供更坚实的实验依据。

### 参 考 文 献

- [1] XU DD, KONG TT, ZHANG SN, et al. Orexin - A protects against cerebral ischemia - reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy through OX1R - mediated MAPK/ERK/ mTOR pathway[J]. Cell Signal. 2021, 79: 109839.
- [2] XU DD, KONG TT, SHAO ZQ, et al. Orexin - A alleviates astrocytic apoptosis and inflammation via inhibiting OX1r - mediated NF -  $\kappa$ B and MAPK signaling pathways in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(11): 166230.
- [3] JIANG R, LIAO J, YANG MC, et al. Lidocaine mediates the progression of cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via inhibiting the activation of NF- $\kappa$ B p65 and p38 MAPK[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(8): 548.
- [4] HU S, CUI BJ, MLYNASH M, et al. Stroke epidemiology and stroke policies in China from 1980 to 2017: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Stroke, 2020, 15(1): 18-28.
- [5] YUAN QH, YUAN Y, ZHENG Y, et al. Anti-cerebral ischemia reperfusion injury of polysaccharides: a review of the mechanisms[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111303.
- [6] PAUL BD, SNYDER SH, KASHFI K. Effects of hydrogen

- sulfide on mitochondrial function and cellular bioenergetics[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101772.
- [7] SHUI MY, LIU XY, ZHU YJ, et al. Exogenous hydrogen sulfide attenuates cerebral ischemia - reperfusion injury by inhibiting autophagy in mice[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(11): 1187-1192.
- [8] BEHNISCH-CORNWELLS, BANDARU SSM, NAPIERKOWSKI M, et al. Pentathiepins: a novel class of glutathione peroxidase 1 inhibitors that induce oxidative stress, loss of mitochondrial membrane potential and apoptosis in human cancer cells[J]. *ChemMedChem*, 2020, 15(16): 1515-1528.
- [9] ZHU JG, JIN K, REN Y. Ulinastatin reduces myocardial injury induced by doxorubicin in SD rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(20): 10769-10778.
- [10] ZHAO BX, LI D, ZHANG SC, et al. Dexmedetomidine attenuates cerebral ischemia - reperfusion injury in rats by inhibiting the JNK pathway[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(6): 6768-6778.
- [11] ELMAZOGLU Z, AYDIN BEK Z, SARIBAŞ SG, et al. S - allylcysteine inhibits chondrocyte inflammation to reduce human osteoarthritis via targeting RAGE, TLR4, JNK, and Nrf2 signaling: comparison with colchicine[J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(5): 645-654.
- [12] QU TL, WANG EB, JIN BF, et al. 5 - Aminosalicyclic acid inhibits inflammatory responses by suppressing JNK and p38 activity in murine macrophages[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2017, 39(1): 45-53.
- [13] JU JH, WU JL, HOU RX. Role of the p38 mitogen - activated protein kinase signaling pathway in estrogen - mediated protection following flap ischemia - reperfusion injury[J]. *Cell Biochem Funct*, 2016, 34(7): 522-530.
- [14] ZHANG Q, WANG L, WANG SQ, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 78.
- [15] HE F, RU XL, WEN T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4777.
- [16] LI DY, TIAN H, LI X, et al. Zinc promotes functional recovery after spinal cord injury by activating Nrf2/HO - 1 defense pathway and inhibiting inflammation of NLRP3 in nerve cells[J]. *Life Sci*, 2020, 245: 117351.

责任编辑:龚学民