

# 抗氧化剂用于辅助治疗新型冠状病毒肺炎 的思考和建议\*

吴鹏飞, 王芳, 陈建国<sup>△</sup>

华中科技大学同济医学院基础医学院药理学系, 武汉 430030

**关键词:**新型冠状病毒肺炎; 抗氧化剂; 细胞因子风暴; 缺氧性脑损伤; 老药新用

**中图分类号:**R978.7 **DOI:**10.3870/j.issn.1672-0741.2020.02.001

2020 年伊始发生于湖北省武汉市等地区的新  
型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情已成为本世纪  
一次极为重要的公共卫生事件。疫情发生后,广大  
医疗工作者积极投入一线,奋力遏制疫情蔓延。在  
没有抗新冠病毒特效药的情况下,我国临床工作者  
通过在呼吸支持等对症治疗基础上联合运用广谱抗  
病毒药,如干扰素、抗感染药、免疫调节药、中成药  
等<sup>[1]</sup>,奋力遏制疫情蔓延,截止 3 月 15 日已成功治  
愈 67000 余名轻重症患者。科技工作者也迅速开展  
抗病毒药物研究,发现了多个潜在的抗新冠病毒  
药<sup>[2-4]</sup>,其中克力芝(洛匹那韦/利托那韦)、阿比多  
尔、瑞德西韦、磷酸氯喹等均已启动了治疗新冠肺炎  
的临床试验。

由于目前尚无针对新冠病毒的特效药,在新冠  
肺炎患者的康复过程中,人体免疫系统依然扮演着  
清除病毒的主力军角色,通过中和抗体阻止病毒吸  
附细胞,并通过 T 细胞介导的特异性细胞毒作用清  
除感染病毒的细胞。此外,非特异免疫细胞如巨噬  
细胞等也通过抗体介导的吞噬作用参与病毒清除。  
临床研究发现,非特异性免疫过度激活后产生过量  
促炎因子(如 IL-6、IL-10 等)形成的“细胞因子风  
暴”(cytokine storm)是导致新冠肺炎患者重症化和  
致死的重要原因<sup>[5-6]</sup>。细胞因子风暴是机体对外界  
病原刺激产生的过激免疫反应,由 Ferrara 等<sup>[7]</sup>于  
1993 年提出,广泛存在于多种感染性疾病,如流感、  
SARS、登革热等的病理过程中。巨噬细胞和细胞  
因子形成特定病理条件下的正反馈调节机制,使得  
炎性细胞因子水平在组织、器官中不受控地急剧升

高,进而对肺部细胞尤其是毛细血管内皮细胞发起  
攻击,导致出血、水肿等损伤以及呼吸功能衰竭,还  
会引发全身炎症反应综合征,造成如心脏、肾脏等其  
他多个重要组织器官的损伤<sup>[8]</sup>。目前临床对细胞因  
子风暴的治疗主要使用糖皮质激素类药物如氟替卡  
松、布地奈德等,但糖皮质激素对免疫功能有广泛的  
抑制作用,因此可能易化病毒的感染和扩散,且具有  
广泛的不良反应,国际上对其应用于新冠肺炎的治疗  
存有争议<sup>[9]</sup>。寻找更好的药物方案,预防和对抗  
细胞因子风暴,对降低新冠肺炎的危重症率和死亡  
率有重要的意义。

抗氧化剂是一类广泛应用于疾病预防和治疗的  
药物。由于巨噬细胞的异常激活和细胞中活性氧信  
号密切相关,而病毒感染和缺氧引起细胞损伤的机  
制也和活性氧堆积引起氧化性损伤有关,因此在不  
改变现有治疗方案前提下,合理使用呼吸科临床广  
泛应用的抗氧化剂,如 N-乙酰半胱氨酸、维生素 E  
等,具有调控抗氧化基因表达效果的抗炎平喘老药  
阿司咪唑,以及富含抗氧化剂成分的中药如连翘、红  
景天、黄芩等,有望对新冠肺炎产生理想的辅助治疗  
作用,值得临床的高度关注。

## 1 活性氧及抗氧化剂在新冠肺炎中的可能作用

巨噬细胞将病原体吞噬到胞内后,会通过溶酶  
体来降解病原体结构,同时借助“氧依赖”的途径对  
其进行杀灭。活性氧(reactive oxygen species,  
ROS)是人体细胞有氧代谢产生的一类氧的单电子  
还原产物,因其产生迅速、性质活泼,可与蛋白质、核  
酸、脂类等大分子发生氧化反应,引起蛋白质变性、  
核酸断裂、脂质过氧化等改变。此外,ROS 还可作  
为信号分子,通过对半胱氨酸等氨基酸残基的氧化  
修饰调控激酶和转录因子活性,参与细胞的生理和

\* 国家自然科学基金委创新研究群体项目(No. 81721005);国家自然  
科学基金面上项目(No. 81473198, No. 81673414)

吴鹏飞,男,1985 年生,副教授, E-mail: wupengfeipharm@fox-  
mail.com

<sup>△</sup> 通讯作者, Corresponding author, E-mail: chenjt@tjmu.edu.cn

病理生理学过程。线粒体中的有氧呼吸链,细胞膜上的 NADPH 氧化酶,细胞内的过氧化物酶体、溶酶体和微粒体,都是 ROS 的重要来源。巨噬细胞通过细胞膜上的 NADPH 氧化酶和线粒体产生大量的 ROS,一方面杀灭病原体,另一方面作为诱导巨噬细胞炎症分化的信号。一般认为巨噬细胞具有致炎性的 M1 分型和抗炎性的 M2 分型。M1 型巨噬细胞中促炎性转录因子如 NF- $\kappa$ B、STAT1 等转录活性升高,产生大量炎症因子如 TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12 等;M2 型巨噬细胞中抗炎性转录因子如 STAT6 等转录活性升高,产生抗炎性的细胞因子如 TGF- $\beta$ 1、IL-1Ra 等。ROS 可直接激活 NF- $\kappa$ B、STAT1 等促炎性转录因子的转录活性,扮演了调控巨噬细胞 M1 型分化、产生过量炎症因子的关键信使角色<sup>[10-11]</sup>。因此,抑制 ROS 有望成为预防新冠肺炎中炎症风暴的重要干预环节。

可直接清除 ROS 或者抑制 ROS 生成的药物称之为抗氧化剂。体内也存在清除 ROS 的抗氧化酶和抗氧化剂分子,如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶及谷胱甘肽等。临床常用的抗氧化剂包括维生素 C、维生素 E、N-乙酰半胱氨酸、依达拉奉、普罗布考等,多种常用中药中也富含抗氧化性的活性成分,如连翘、红景天、金银花、黄芩、何首乌等<sup>[12-16]</sup>。抗氧化剂在临床上广泛用于肝脏损伤、高血脂、急性脑损伤、白内障、病毒性肝病、不孕症等疾病的治疗。和基础研究发现氧化应激在多种疾病如神经退行性疾病、肿瘤、糖尿病等中扮演关键性角色不同,抗氧化剂在临床疾病治疗中的作用还有争议。这和疾病发生中 ROS 产生的时空特征密切相关。由于 ROS 半衰期较短,在体内产生后很快被体内抗氧化剂所清除,其实际浓度大多时候可能比较低。治疗过程中补充抗氧化剂受制于药代动力学特征,并不能与病理性 ROS 及时反应。

我们的早期研究发现,抗氧化剂如维生素 C 等的预防用药对尚未发生的细胞氧化损伤有较好的保护作用,但对已经发生的细胞氧化损伤不产生明显的修复效应<sup>[17]</sup>。氧化损伤往往是 ROS 和靶标发生氧化反应的结果,涉及到生物大分子的氧化修饰和炎性信号通路的激活,单用抗氧化剂清除未反应的 ROS 难以取得立竿见影的效果。相对于疾病治疗,基础和临床研究均显示抗氧化剂在预防疾病中可能扮演着更有价值的角色。在新冠肺炎中,对尚未发生细胞因子风暴的轻中度患者,使用抗氧化剂辅助治疗可能产生“一箭三雕”的预防性效果。抗氧化剂可能通过抑制 ROS 信号依赖的巨噬细胞过度

活化、预防细胞因子风暴,避免症状快速恶化。新冠肺炎患者肺功能损伤导致的缺氧性组织损伤如脑损伤、心脏损伤等,其重要机制是组织氧供不足引起的细胞呼吸作用抑制,电子传递链不能将氧完全转化成水,从而产生大量中间产物 ROS,因此使用抗氧化剂可能起到预防缺氧性组织损伤的作用。此外,研究认为病毒增殖引起的细胞损伤和其复制时产生的过量 ROS 密切相关<sup>[18]</sup>,抗氧化剂可能减少病毒带来的细胞损伤。现将几种有价值的抗氧化剂总结如下,以期对临床新冠肺炎的治疗提供一定的借鉴。

## 2 维生素 E

维生素 E 是一种具有苯骈吡喃结构的脂溶性抗氧化剂,临床主要用于心、脑血管疾病及习惯性流产、先兆流产的辅助治疗。维生素 E 苯环结构上活泼的酚羟基具有很强的抗氧化性,在自由基链式反应中可猝灭单线态氧并形成稳定性高的半醌式自由基——生育酚自由基,从而阻断自由基反应链,阻止脂质过氧化。在呼吸科疾病中,维生素 E 被发现其单独使用或作为辅助用药可改善新生儿呼吸窘迫综合征,减少支气管和肺发育不良的发生率,其保护效果优于氧疗组和对照组<sup>[19-21]</sup>。在阻塞性睡眠呼吸暂停的动物模型中,维生素 E 也表现出一定的治疗效果<sup>[22]</sup>。此外,有研究发现维生素 E 可能减轻禽流感病毒感染引起的症状<sup>[23-24]</sup>。相对于目前引起较多关注的维生素 C,维生素 E 脂溶性强,更易透过细胞膜进入靶细胞,且作用机制更为单一,安全性更强。由于维生素 E 在临床上也用于预防心、脑血管疾病,对新冠病毒引起的缺血性卒中发生可能也有潜在的预防作用。

## 3 N-乙酰半胱氨酸

N-乙酰半胱氨酸是呼吸科常用药物,临床主要用于术后咯痰困难、急慢性支气管炎、支气管扩张、肺炎、肺气肿等引起的痰液粘稠、咯痰困难、痰阻气管、乙酰氨基酚中毒的解毒以及间质性肺炎、肺纤维化的长期治疗等。N-乙酰半胱氨酸的药理作用主要来自于其在体内代谢成半胱氨酸所释放出的硫醇结构。高浓度的硫醇对二硫键有裂解作用,可用于稀释痰液,促进痰液排出。硫醇结构中的巯基具有较强的亲核性,对外源性化学毒物以亲核进攻的方式解毒,可用于药物中毒的解救。硫醇结构具有的活泼氢,可捕获自由基活泼电子发生夺氢反应,将自由基转变为巯基自由基、进一步形成二硫键,具有强

大的自由基清除效果。N-乙酰半胱氨酸在体内细胞内代谢产生的半胱氨酸是体内合成谷胱甘肽的前体,通过上调谷胱甘肽水平、增强细胞抗氧化应激能力。此外,硫醇结构与作为炎症信号的一氧化氮结合成亚硝基硫醇,具有一定的抗炎活性。研究发现N-乙酰半胱氨酸会抑制高致病性禽流感病毒 H5N1 所引起肺上皮细胞中促炎因子的合成<sup>[25]</sup>,并减少流感病毒 A 和 B 感染肺泡 II 型上皮细胞后的炎症反应<sup>[26]</sup>。在动物实验中,N-乙酰半胱氨酸也可减轻流感病毒或禽流感病毒引起的肺部炎症<sup>[27-28]</sup>。临床病例报告显示,对一位 48 岁的甲型流感患者给予高剂量 N-乙酰半胱氨酸(每天 100 mg/kg)后,其重症肺炎和脓毒性休克症状得到明显改善<sup>[29]</sup>。重症新冠肺炎可能会有肺纤维化的后遗症,而 N-乙酰半胱氨酸已被常用于临床多种肺纤维化的长期治疗。由于 N-乙酰半胱氨酸本身是呼吸科常用药物,可用于治疗新冠肺炎相关呼吸困难,并在应用的真实世界中观察其对新冠肺炎预后的影响。

#### 4 阿司咪唑

阿司咪唑是一种临床上呼吸科常用的抗过敏经典药物,为新型 H1 组胺受体拮抗剂,用于慢性荨麻疹、枯草热、季节性过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、过敏性哮喘等的治疗,抗过敏作用强大,且中枢抑制等不良反应该较少。从结构上看,阿司咪唑本身并不是强的抗氧化剂,但其可通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 大大增强细胞的抗氧化应激能力<sup>[30]</sup>。Nrf2 是人体细胞内调节氧化还原平衡的最重要的转录因子之一,在抵御外源性刺激和毒物的抗氧化应答基因表达中也扮演了核心的调控角色<sup>[31-32]</sup>。病毒感染细胞后的复制和翻译过程会产生大量的 ROS,造成细胞损伤,Nrf2 介导的抗氧化应答基因表达会产生很好的细胞保护效果。有意思的是,在呼吸道合胞病毒模型中,Nrf2 激活还产生了较好的抗病毒效果<sup>[33]</sup>。目前已知的 Nrf2 激动剂有萝卜硫素、邻叔丁基对苯二酚等。阿司咪唑是极少数具有 Nrf2 激动效果的临床经典老药之一。因此,发挥呼吸科老药阿司咪唑的“余热”,拓展其抗新冠肺炎的新用途,可能具有重要的研究价值。

#### 5 富含抗氧化成分的中成药

目前中成药在新冠肺炎治疗中发挥了越来越重要的作用。治疗新冠肺炎使用到的很多中成药都富含抗氧化的活性产物,如连翘中所含的连翘苷、金银

花中所含的木犀草素、红景天中所含的红景天苷、黄芩中所含的黄芩素、何首乌中所含的二苯乙烯苷、虎杖中所含的白藜芦醇、陈皮中所含的橙皮素等<sup>[12-16]</sup>。这些抗氧化活性产物在新冠肺炎的临床治疗中可能发挥重要作用。中药活性产物往往具有多重抗氧化机制。一方面黄酮、多酚等天然产物含有能直接清除自由基的酚羟基结构,一般认为酚羟基的数目和位置通过影响和自由基反应后所形成酚氧自由基的稳定性,决定其抗氧化性;另一方面,黄酮等酚醌类物质的羟基和羰基作为配位基团,可螯合催化 Fenton 反应的金属离子,显著减少自由基生成。此外,多种天然产物如白藜芦醇、二苯乙烯苷等在低浓度时可作为环境刺激物、诱导细胞应激反应途径,通过激活沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 的去乙酰化酶活性、上调细胞内抗氧化基因的表达,显著增强细胞抗氧化应激能力<sup>[34-36]</sup>。一些中药活性产物,如黄芩素、木犀草素、白藜芦醇、姜黄素等也具有 Nrf2 激动剂的活性<sup>[37-39]</sup>。发掘中医药宝库不仅对新冠肺炎的临床治疗有着积极的意义,通过药理学深入研究其作用机制,还有望对揭示新冠病毒肺炎疾病的发病机制和治疗靶点产生重要的启示意义。

综上所述,氧化应激在新冠肺炎相关病理损伤,如细胞因子风暴、缺氧性组织损伤和病毒致细胞损伤中都扮演着重要角色。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》在氧疗措施中提出“有条件可采用氢氧混合吸入气( $H_2/O_2$ : 66.6%/33.3%)治疗”,其主要理论依据也来自氢气的选择性抗氧化作用。考虑到很多医院缺乏氢氧混合吸入气所需的特殊医疗设备(如氢分子理疗舱、氢分子呼吸器等),在不影响现有治疗方案的基础上,合理应用临床常用抗氧化剂,尤其是临床呼吸科常用药物中的抗氧化剂和富含抗氧化剂的抗炎中成药,可能在新冠肺炎重症的防治中发挥重要的价值,值得临床的高度关注。

#### 参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版) [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-03-16]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653/p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfef1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [2] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 269-271.
- [3] Xia S, Zhu Y, Liu M, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020. <http://doi.org/10.1038/s41423-020-0374-2>. [Epub ahead of print].
- [4] Shen L, Shen R N, Guo X, et al. Molecular modeling evaluation of the binding abilities of ritonavir and lopinavir to Wuhan pneumonia coronavirus proteases[J]. *BioRxiv*, 2020. doi:

- 10.1101/2020.01.31.929695.
- [5] Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 95(10223):497-506.
- [6] Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [J]. *MedRxiv*, 2020. 02.10.20021832.
- [7] Ferrara J L, Abhyankar S, Gilliland D G, et al. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1 [J]. *Transplant Proc*, 1993, 25:1216-1217.
- [8] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020 Feb 7. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- [9] Russell C D, Millar J E, Baillie J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):473-475.
- [10] Rendra E, Riabov V, Mossel D M, et al. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes [J]. *Immunobiology*, 2019, 224(2):242-253.
- [11] West A P, Brodsky I E, Rahner C, et al. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS [J]. *Nature*, 2011, 472(7344):476-480.
- [12] Yuan Y, Wu S J, Liu X, et al. Antioxidant effect of salidroside and its protective effect against furan-induced hepatocyte damage in mice [J]. *Food Funct*, 2013, 4(5):763-769.
- [13] Pan X, Cao X, Li N, et al. Forsythin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by suppressing JAK-STAT and p38 MAPK signaling and ROS production [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(7):597-608.
- [14] Sun X, Sun G B, Wang M, et al. Protective effects of cynaroside against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis in H9c2 cardiomyoblasts [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(8):2019-2029.
- [15] Liu C, Wu J, Xu K, et al. Neuroprotection by baicalein in ischemic brain injury involves PTEN/AKT pathway [J]. *J Neurochem*, 2010, 112(6):1500-1512.
- [16] Wang T, Gu J, Wu P F, et al. Protection by tetrahydroxystilbene glucoside against cerebral ischemia: involvement of JNK, SIRT1, and NF- $\kappa$ B pathways and inhibition of intracellular ROS/RNS generation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(3):229-240.
- [17] Yang Y J, Wu P F, Long L H, et al. Reversal of aging-associated hippocampal synaptic plasticity deficits by reductants via regulation of thiol redox and NMDA receptor function [J]. *Aging Cell*, 2010, 9(5):709-721.
- [18] Lee C. Therapeutic modulation of virus-induced oxidative stress via the Nrf2-Dependent antioxidant pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 3:1-26. doi:10.1155/2018/6208067.
- [19] Ehrenkranz R A, Bonta B W, Ablow R C, et al. Amelioration of bronchopulmonary dysplasia after vitamin E administration. A preliminary report [J]. *N Engl J Med*, 1978, 299(11):564-569.
- [20] Ehrenkranz R A, Ablow R C, Warshaw J B. Prevention of bronchopulmonary dysplasia with vitamin E administration during the acute stages of respiratory distress syndrome [J]. *J Pediatr*, 1979, 95(5 Pt 2):873-878.
- [21] 李树鱼, 大剂量维生素 E 防治早产儿呼吸窘迫综合征疗效观察 [J]. *河北医药*, 2010, 32:1934-1935.
- [22] Celec P, Jurkovičová I, Buchta R, et al. Antioxidant vitamins prevent oxidative and carbonyl stress in an animal model of obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Breath*, 2013, 17(2):867-871.
- [23] Awadin W F, Eladl A H, El-Shafei R A, et al. Immunological and pathological effects of vitamin E with Fetomune Plus® on chickens experimentally infected with avian influenza virus H9 N2 [J]. *Vet Microbiol*, 2019, 231:24-32.
- [24] Galabov A S, Mileva M, Simeonova L, et al. Combination activity of neuraminidase inhibitor oseltamivir and  $\alpha$ -tocopherol in influenza virus A (H3 N2) infection in mice [J]. *Antivir Chem Chemother*, 2015, 24(3-4):83-91.
- [25] Geiler J, Michaelis M, Naczek P, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of proinflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5 N1 influenza A virus [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79:413-420.
- [26] Mata M, Morcillo E, Gimeno C, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibit mucin synthesis and pro-inflammatory mediators in alveolar type II epithelial cells infected with influenza virus A and B and with respiratory syncytial virus (RSV) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82:548-555.
- [27] Garozzo A, Tempera G, Ungheri D, et al. N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2007, 20:349-354.
- [28] Zhang R H, Li C H, Wang C L, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) protects against H9 N2 swine influenza virus-induced acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22:1-8.
- [29] Lai K Y, Ng W Y, Osburga Chan P K, et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152:687-688.
- [30] Zhang Q Y, Chu X Y, Jiang L H, et al. Identification of non-electrophilic Nrf2 activators from drugs [J]. *Molecules*, 2017, 22(6):28587109. doi:10.3390/molecules22060883.
- [31] Huang H C, Nguyen T, Pickett C B. Phosphorylation of Nrf2 at Ser-40 by protein kinase C regulates antioxidant response element-mediated transcription [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(45):42769-42774.
- [32] Amaral J H, Rizzi E S, Alves-Lopes R, et al. Antioxidant and antihypertensive responses to oral nitrite involves activation of the Nrf2 pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141:261-268.
- [33] Cho H Y, Imani F, Miller-DeGraff L, et al. Antiviral activity of Nrf2 in a murine model of respiratory syncytial virus disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(2):138-150.
- [34] Howitz K T, Bitterman K J, Cohen H Y, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan [J]. *Nature*, 2003, 425(6954):191-196.
- [35] Wu P F, Xie N, Zhang J J, et al. Resveratrol preconditioning increases methionine sulfoxide reductases A expression and enhances resistance of human neuroblastoma cells to neurotoxins [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(6):1070-1077.
- [36] Wang T, Gu J, Wu P F, et al. Protection by tetrahydroxystilbene glucoside against cerebral ischemia: involvement of JNK, SIRT1, and NF- $\kappa$ B pathways and inhibition of intracellular ROS/RNS generation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(3):229-240.
- [37] Zhang Z, Cui W, Li G, et al. Baicalein protects against 6-OH-DA-induced neurotoxicity through activation of Keap1/Nrf2/HO-1 and involving PKC $\alpha$  and PI3K/AKT signaling pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(33):8171-8182.
- [38] Song Y S, Park C M. Luteolin and luteolin-7-O-glucoside strengthen antioxidative potential through the modulation of Nrf2/MAPK mediated HO-1 signaling cascade in RAW 264.7 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 65:70-75.
- [39] Mattson M P, Cheng A. Neurohormetic phytochemicals: Low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses [J]. *Trends Neurosci*, 2006, 29(11):632-639.

## 声 明

本文内容已经过同行评议,以优先出版方式在线发表,可作为有效引用数据。由于优先发表的内容尚未完成规范的编校流程,故本文最终以印刷版及基于印刷版的网络版为准。

特此声明。

《华中科技大学学报(医学版)》编辑部