

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002121

阿司匹林对顺铂损伤豚鼠耳蜗螺旋神经节 HO-1 表达的影响

肖洪丽, 杜梅, 骆文龙, 刘晓容

(重庆医科大学附属第二医院耳鼻喉科, 重庆 400100)

【摘要】目的:研究阿司匹林(acetylsalicylic acid, ASA)对顺铂(cisplatin, DDP)损伤豚鼠耳蜗螺旋神经节(spiral ganglion, SGNs)细胞中血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)表达的影响,并探讨 ASA 通过诱导 HO-1 的表达对 DDP 损伤豚鼠耳蜗螺旋神经节的保护作用。**方法:**将 40 只豚鼠随机分成 4 组,每组 10 只。A 组(正常对照组):每日以 0.9%生理盐水 10 mL/kg 腹腔注射;B 组(DDP 组):每日腹腔注射顺铂 10 mg/kg;C 组(ASA+DDP 组):每日腹腔注射阿司匹林 100 mg/kg 预处理 1 h,再腹腔注射顺铂 10 mg/kg;D 组[HO-1 抑制剂锌原卟啉 IX(ZnppIX)+ASA+DDP 组]:先同时予以 ZnppIX 10 μ mol/kg+阿司匹林 100 mg/kg 腹腔注射预处理 1 h,再予以顺铂 10 mg/kg 腹腔注射。每组均早晚各一次,持续用药 3 d 后,观察各组豚鼠 ABR 阈值变化,并采用免疫组织学、免疫荧光学、蛋白免疫印迹检测各组间耳蜗螺旋神经节细胞中 HO-1 的表达情况。**结果:**在各组豚鼠的检测结果中,D 组 ABR 阈值最高(47.18 ± 2.56),其次是 B 组(39.98 ± 7.32)、C 组(2.85 ± 2.38),A 组最低(1.65 ± 2.13);免疫组织学、免疫荧光学的 HO-1 检测显示 A 组>C 组>B 组>D 组;Western blot 检测结果显示,A 组 HO-1 表达最多(0.98 ± 0.07),其次是 C 组(0.63 ± 0.02)、B 组(0.27 ± 0.05),D 组最少(0.12 ± 0.09),4 组间差异有统计学意义($P=0.000$)。**结论:**阿司匹林可以通过增加耳蜗螺旋神经节 HO-1 的表达,对顺铂诱导的 SGNs 损伤起保护作用。

【关键词】阿司匹林;顺铂;螺旋神经节;血红素加氧酶-1**【中图分类号】**R76**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-10-27

Effect of aspirin on heme oxygenase-1 expression in the cochlear spiral ganglion of guinea pigs with cisplatin-induced ototoxicity

Xiao Hongli, Du Mei, Luo Wenlong, Liu Xiaorong

(Department of E.N.T, the Second Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences)

【Abstract】Objective: To study the effect of aspirin(ASA) on the expression of heme oxygenase-1(HO-1) in cochlear spiral ganglion neurons(SGNs) of guinea pigs with cisplatin(DDP) ototoxicity, and to explore the protective effect of ASA on cochlear SGNs of guinea pigs with DDP ototoxicity by inducing the expression of HO-1. **Methods:** Forty guinea pigs were randomly and equally divided into 4 groups: group A(normal control group) received intraperitoneal injection of 0.9% normal saline at a daily dose of 10 mL/kg; group B(DDP group) received intraperitoneal injection of DDP at a daily dose of 10 mg/kg; group C(ASA+DDP group) received intraperitoneal injection of DDP at a daily dose of 10 mg/kg following 1-hour pretreatment of 100 mg/kg ASA; group D [HO-1 inhibitor zinc protoporphyrin IX(ZnppIX)+ASA+DDP group] received intraperitoneal injection of DDP at a daily dose of 10 mg/kg following 1-hour pretreatment of 10 μ mol/kg ZnppIX and 100 mg/kg ASA. Each group received treatment once in the morning and once in the evening. After 10 days of continuous administration, changes in auditory brainstem response(ABR) threshold were observed in each group. The HO-1 expression in cochlear SGNs was measured by immunohistochemistry, immunofluorescence, and Western blot. **Results:** In all the four groups, group D had the highest ABR threshold(47.18 ± 2.56), followed by group B(39.98 ± 7.32), group C(2.85 ± 2.38), and group A(1.65 ± 2.13). The immunohistochemistry and immunofluorescence results showed that group A had the highest HO-1 expression, followed by group C, group B, and group D. The Western blot results showed that there were significant differences between the four groups in HO-1 expression($P=0.000$) and group A had the highest expression(0.98 ± 0.07), followed by group C(0.63 ± 0.02), group B(0.27 ± 0.05), and group D(0.12 ± 0.09). **Conclusion:** ASA can protect SGNs from DDP-induced oto-

toxicity by increasing the expression of HO-1 in cochlear SGNs.

【Key words】aspirin; cisplatin; spiral ganglion; heme oxygenase-1**作者介绍:**肖洪丽, Email: 1137128060@qq.com,

研究方向: 药物性耳聋。

通信作者:骆文龙, Email: luowenlong163@163.com。**优先出版:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190510.1340.006.html>

(2019-05-13)

顺铂是抗癌谱广且作用强的临床常用抗癌药,主要用于头颈部及泌尿系统的恶性肿瘤治疗,但其耳毒性、肾毒性副作用限制了其使用。通过使用大量水化和利尿剂可使顺铂的肾毒性得到有效缓解,但其耳毒性至今仍成为顺铂更好发挥疗效的“绊脚石”,甚至导致停药的关键原因。因此近年来防治顺铂耳毒性的研究已引起广大医学科学研究者的关注,其中最为突出的研究热点在于抗氧化剂对顺铂耳毒性的防护和治疗作用及机制的研究^[1]。近年研究发现,阿司匹林与顺铂配伍使用显著抑制了肿瘤细胞生长活性、克服顺铂耐药,并降低顺铂的毒副作用^[2]。但阿司匹林与顺铂联合应用减轻其耳毒性的机制尚不清楚。阿司匹林作为一种常见的抗氧化剂,可以通过调控 NOS 的表达、清除自由基等发挥神经保护作用,其中有研究发现阿司匹林可诱导血红素加氧酶-1 的表达来发挥神经保护作用^[3]。血红素加氧酶(heme oxygenase,HO)是机体抗氧化系统的重要成员,共有 3 种异构体,其中 HO-1 属于诱导型,并广泛分布在全身组织细胞中。多种刺激均可诱导 HO-1 表达,其在抗氧化应激损伤中的作用得到肯定并成为研究热点^[4-6]。本研究拟通过观察阿司匹林对顺铂损伤豚鼠螺旋神经节细胞中 HO-1 的表达,探讨阿司匹林对顺铂损伤的保护作用及机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 实验选用听觉反应灵敏的 40 只健康成年豚鼠(体质量 300~400 g),雌雄不拘,经选豚鼠均未曾暴露于噪声环境及药物治疗。实验动物由重庆医科大学动物实验动物中心提供,且遵循实验动物规章制度。

1.1.2 主要药物、试剂及仪器 顺铂(江苏豪森药业,批号 121203);阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,批号 H20080331);蛋白提取试剂盒购自上海碧云天生物有限公司;HO-1 鼠源单克隆抗体购自 Abcam 公司;免疫组化试剂盒、 β -actin 鼠源单克隆抗体、过氧化物酶标记的山羊抗鼠 IgG 和荧光标记的山羊抗鼠 IgG 均购自北京中杉金桥生物技术有限公司;显微图像分析系统(美国 Media Cybernetics 公司 Image-Pro Plus);听性脑干反应(ABR)诱导的记录系统;解剖显微镜(日本 Olympus IX71 倒置荧光显微镜);分析仪(美国 UVP 分析仪器)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物模型建立 将选定的 40 只健康豚鼠随机分成 4

组,每组 10 只。A 组(正常对照组):每日以 0.9%生理盐水 10 mL/kg 腹腔注射;B 组(DDP 组):每日腹腔注射顺铂 10 mg/kg;C 组(ASA+DDP 组):每日腹腔注射阿司匹林 100 mg/kg(剂量 100 mg/片,研碎溶于生理盐水 1 mL)预处理 1 h,再腹腔注射顺铂 10 mg/kg;D 组[HO-1 抑制剂锌原卟啉 IX(ZnppIX)+ASA+DDP 组]:先同时予以 ZnppIX 10 μ mol/kg+阿司匹林 100 mg/kg 腹腔注射预处理 1 h,再予以顺铂 10 mg/kg 腹腔注射。每组均早晚各 1 次,持续用药 3 d^[7-8]。4 组动物混合饲养,每日密切察看各组动物变化状况,并依据体质量变化调整用药剂量。本动物实验符合重庆医科大学实验动物伦理委员会所制定的伦理学标准。

1.2.2 检测 ABR 阈值 分别于用药前和停药后第 1 天检测各组实验动物的 ABR 阈值,各组豚鼠均检测 3 次,并采用盲法。使用 1%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉(40 mg/kg)。操作在隔音屏蔽室进行,采用主频率为 3 kHz 的短声刺激信号,耳机距豚鼠外耳道约 0.5 cm。具体操作方法参照相关参考文献^[9-10]。

1.2.3 耳蜗石蜡切片制备 停药第 1 天之后检测豚鼠 ABR 阈值进行处理,将实验动物迅速断头处死,解剖颞骨,取出听泡,双侧耳蜗剥离,在解剖显微镜下刺破圆窗膜并于蜗尖造孔,用微量注射器注入含 4%多聚甲醛的磷酸缓冲液灌洗,再将标本置于固定液中 10 h。把固定的骨组织放入 EDTA 液,每天更换新的 EDTA 溶液直到脱钙完毕,脱钙后,标本短时间水洗,然后移到氨水中浸泡 30 min,最后用自来水冲洗 24 h。取材组织块,经固定后石蜡包埋,行石蜡切片。

1.2.4 免疫组织化学方法及免疫荧光检测 免疫组织化学:每组随机选取 5 只豚鼠耳蜗连续石蜡切片。将制备好的石蜡切片置于二甲苯中 5 min $\times$ 2 次、100%乙醇 5 min $\times$ 2 次、95%乙醇 5 min $\times$ 2 次、90%乙醇 5 min $\times$ 2 次、85%乙醇 5 min $\times$ 2 次、75%乙醇 5 min $\times$ 2 次、PBS 冲洗 $\times$ 2 次;再经过 1%甲醇双氧水浸泡 10 min,蒸馏水清洗 1 次,PBS 洗 3 次 $\times$ 5 min;加入枸橼酸缓冲液,放入微波炉煮沸,维持 8 min,取出冷却至室温,PBS 洗净 3 次,5 min 后在切片上滴加正常血清封闭液保持 20 min,多余液体被移除,滴加一抗 HO-1,4 $^{\circ}$ C 过夜,加二抗,37 $^{\circ}$ C 孵育 20 min,放入 PBS 水洗后,DAB 显色,复染,脱水,透明,封片,显微镜下观察并记录。免疫荧光:在上述切片加完一抗过夜并用 PBS 水洗后,在避光条件下进行染色,加荧光二抗 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h,再放入 PBS 溶液内漂洗 3 次 $\times$ 10 min,DAB 常温染色 10 min,洗净后放置玻片上,并用滤纸吸除多余水分,封片,荧光显微镜下观察并记录。

1.2.5 Western blot 检测 每组随机选取 3 只豚鼠耳蜗组织检测 HO-1 蛋白表达。120 g/L SDS-聚丙烯酰胺凝胶制备,每条泳道 50 μ g 蛋白质样品,根据电泳膜实验室常规方法封闭。分别孵育 HO-1 一抗(1/1 000 稀释)于 4 $^{\circ}$ C 过夜,二抗(1/7 000 稀释)室温孵育 2 h,按照 1:1 混合 ECL 试剂盒中 2 种液体,X 线片曝光 20 min,显影、定影。使用分析仪器分析蛋白质表

达条带的灰度值。

1.3 统计学处理

所有资料采用 SPSS 15.0 统计分析软件进行处理,所得到的数值均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多样本均数比较用单因素方差分析,其组间两两比较采用 LSD- t 法,各组用药前后采用配对 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 ABR 阈值检测结果

各组豚鼠在用药前后检测的 ABR 阈值重复性好,具体见表 1。根据实验统计结果可以得出,用药前各组豚鼠 ABR 阈值检测结果无明显统计学差异;但在连续用药 3 d 后,4 组 ABR 阈值差异有统计学意义 ($F=95.425, P=0.000$)。与 A 组相比,使用顺铂的 B 组 ABR 阈值升高明显 ($P=0.000$);与阿司匹林配伍使用的 C 组 ABR 阈值较 B 组明显减少 ($P=0.000$),说明阿司匹林对顺铂所致听力损失有拮抗作用;使用 HO-1 抑制剂的 D 组较 B 组 ABR 阈值有所升高 ($P=0.000$),提示

HO-1 在顺铂致听力损伤中发挥了积极作用;C 组与 A 组比较,C 组 ABR 阈值有所升高 ($P=0.000$),提示阿司匹林可诱导 HO-1 增加从而抑制顺铂所致的耳毒性。

2.2 免疫组织化学及免疫荧光结果

在光镜下观察其免疫组织反应产物为棕黄色,各组豚鼠在光镜下观察所得的免疫组织化学检测结果如图 1 所示。在免疫荧光中观察其阳性产物为深绿色,各组豚鼠在免疫荧光中所测结果如图 2 所示。如图观察在免疫组织学及免疫荧光中,与 A 组中 HO-1 表达相比,表达量依次是 C 组、B 组、D 组表达最少。

2.3 各组豚鼠耳蜗组织中 HO-1 表达及比较

以 β -actin 作为内参照,通过 Western blot 对 HO-1 蛋白量的表达水平进行定量分析。4 组 HO-1 蛋白表达水平差异具有统计学意义 ($F=215.354, P=0.000$)。A 组螺旋神经节中 HO-1 蛋白表达量为 0.98 ± 0.07 ,B 组蛋白表达量为 0.27 ± 0.05 ,C 组蛋白表达量为 0.63 ± 0.02 ,D 组蛋白表达量为 0.12 ± 0.09 。各组豚鼠 HO-1 表达量依次为 A 组>C 组>B 组>D 组。各组两两间差异均有统计学意义 ($P=0.000$)。

表 1 各组豚鼠用药前后 ABR 阈值 (dB SPL) 检测结果 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	用药前	用药后	t 值	P 值
A组	2.57 ± 2.11	1.65 ± 2.13	-0.558	0.590
B组	2.34 ± 2.01	39.98 ± 7.32^a	-60.080	0.000
C组	2.19 ± 1.98	2.85 ± 2.38^b	-0.964	0.360
D组	2.33 ± 1.72	47.18 ± 2.56^a	-73.276	0.000
F 值	35.485	195.425		
P 值	0.854	0.000		

注:a,各组用药后与 A 组对比, $P=0.000$;b:各组用药后与 B 组对比, $P=0.000$

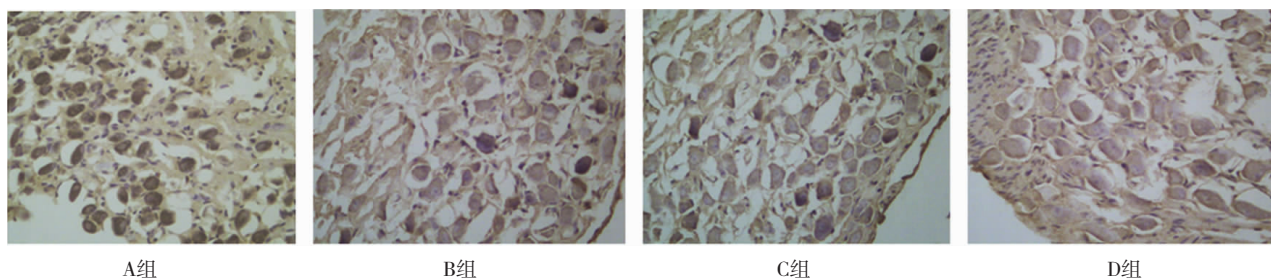


图 1 各组免疫组织化学结果 (200 $\times$)

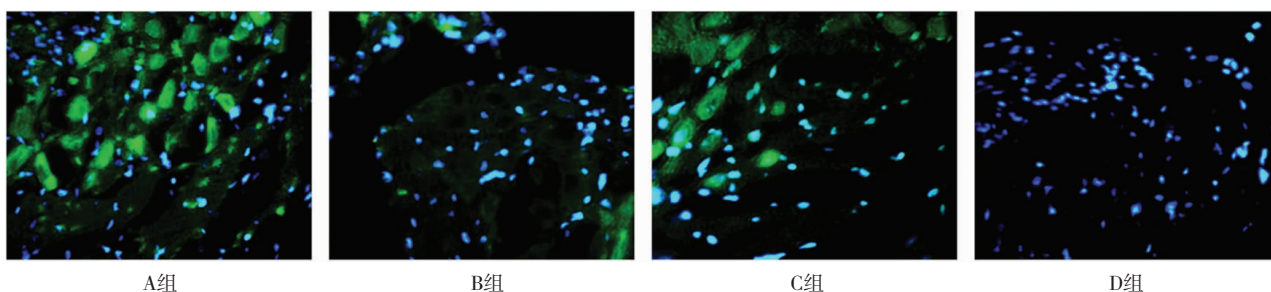


图 2 各组免疫荧光结果 (200 $\times$)

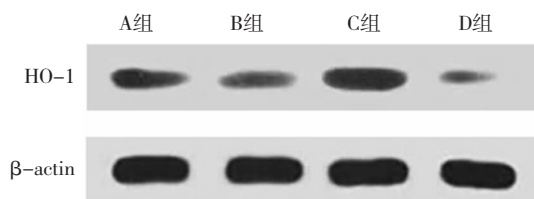


图3 HO-1 蛋白检测结果

3 讨论

本研究通过建立顺铂耳毒性动物模型,并与 A 组对比,B 组 ABR 阈值提高,使用阿司匹林预处理后,ABR 阈值检测发现 C 组听力水平明显高于 B 组,说明阿司匹林能拮抗顺铂耳毒性。实验中通过免疫组化及免疫荧光学及 Western blot 检测到各组豚鼠螺旋神经节细胞中 HO-1 表达量高低依次为 A 组>C 组>B 组>D 组。综上实验数据表明,阿司匹林能诱导产生 HO-1,HO-1 能参与保护顺铂对螺旋神经节的氧化损伤。

顺铂引起的耳毒性主要发生在内耳,有 3 个主要损害目标,包括外毛细胞、螺旋神经节细胞和血管纹,主要表现为听力损伤和耳鸣,其机制复杂,被广泛认为与细胞氧自由基的产生、线粒体膜电位改变、自噬、细胞凋亡等有关。大量动物实验证实^[11-12],顺铂可使实验动物发生听觉障碍并伴随听觉器官的永久性损害,内耳病理检查发现,这些损害主要发生在耳蜗毛细胞和螺旋神经节细胞。螺旋神经节细胞作为听觉传递的关键通路,通过中枢听觉信号传入而产生听觉,这种传递和螺旋神经节细胞在它们的新陈代谢中均需耗能,自由基的形成、堆积使得螺旋神经节细胞功能障碍及凋亡,进而损伤听力^[13]。顺铂损害螺旋神经节的作用归因于顺铂的神经毒性作用。研究证实,顺铂的耳毒性是直接对耳蜗螺旋神经节细胞的损伤,其中造成细胞内氧化/抗氧化失衡是顺铂耳毒性中损害细胞诸多因素中的早期损害表现之一。顺铂在与耳蜗组织结合后激发了大量的氧自由基,氧自由基的增加引起耳蜗螺旋神经节细胞凋亡。氧自由基在顺铂耳毒性中的破坏作用不容忽视,同时也提示早期应用抗氧化剂也可

减轻顺铂耳毒性,这也算是一种积极防治措施。水杨酸盐除具有解热镇痛的药理作用外,还可以抑制细胞凋亡,同时也是一种氧自由基清除剂,一种强效抗氧化剂。大量研究表明,阿司匹林的应用不仅不会削弱顺铂抗肿瘤效应,反而能增强顺铂的抗肿瘤作用^[14-15]。阿司匹林还有可能减轻顺铂的毒副作用。这提示阿司匹林在顺铂耳毒性防治方面的研究值得进一步深入。

水杨酸盐是阿司匹林的有效成分。早期研究即证实同类药物水杨酸钠可以拮抗顺铂的耳毒性作用,但因水杨酸钠毒性强,与顺铂联用后会削弱部分抗肿瘤效应。阿司匹林即乙酰水杨酸,是一种环氧合酶抑制剂,能将酶活性中心的丝氨酸乙酰化而阻止花生四烯酸转变成前列腺素,从而发挥抗感染和抗凝血作用。阿司匹林能诱导 HO-1 在human上皮细胞株 ECV304 中表达,利用 NOS 的抑制剂可阻断该过程,说明这种诱导作用依赖于 NO 的生成。有研究证实,阿司匹林能够诱导 HO-1 发挥抗氧化作用^[16-17]。本研究根据前期研究结果进一步证实该机制是否在顺铂螺旋神经节损伤中发挥作用,结果证实阿司匹林可以通过诱导 HO-1 表达来保护螺旋神经节免受顺铂释放的活性氧。最近有研究表明,阿司匹林本身还具有自由基清除功能,能够保护不同细胞免受氧化应激的有害影响^[18-19]。阿司匹林是最常用的每日低剂量药物,阿司匹林致耳毒性发生剂量仅为几克,幸运的是阿司匹林引起的疾病是可逆的。

HO-1 是血红素加氧酶的诱导型,又称热休克蛋白 32,在机体的大多数器官(如肝、肾、脑、肌肉组织、耳蜗)中均有表达,当生物细胞受到各种理化因素(如热、氧化剂、感染、缺氧、某些细胞因子)刺激后发生应激反应,使热休克蛋白合成增加,起到应激保护作用。大多数金属卟啉类化合物(如锡原卟啉、锌原卟啉、铬原卟啉、铜原卟啉等)均可抑制 HO-1 活性^[17]。近年来,血红素加氧酶系统已在脑损伤、高血压、冠心病、肾损伤等多个领域的抗氧化损伤中备受关注。已有研究表明,血红素加氧酶在耳蜗损伤研究中起着积极作用^[8,20]。本实验通过阿司匹林对抗顺铂耳毒性,诱导螺旋神经节细胞中 HO-1

的表达来发挥积极保护作用,而锌原卟啉通过腹腔注射给药抑制 HO-1 活性,加重了顺铂对豚鼠耳蜗的损伤。因此可推测阿司匹林通过诱导 HO-1 表达对抗顺铂耳毒性。

综上所述,阿司匹林通过诱导产生 HO-1,可以减轻顺铂螺旋神经节损伤。这对临床使用顺铂防治耳毒性具有一定意义,也为铂类抗癌药物可以安全、高效、更好地应用于临床工作奠定基础。但阿司匹林诱导 HO-1 表达中,是否还有其他因子参与保护耳蜗目前还不清楚,阿司匹林诱导产生 HO-1 的有效剂量仍需进一步验证。

参 考 文 献

- [1] 於得红,汪雪玲,陈聿名,等. 顺铂耳毒性机制及抗氧化药物局部应用的预防作用[J]. 中华耳科学杂志,2018,16(2):145-149.
- [2] 佚 名. 阿司匹林帮助顺铂击败耐药性[J]. 中国肿瘤临床与康复,2014,21(4):397-397.
- [3] 王 伟. 脊髓损伤后阿司匹林通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路发挥神经保护作用[D]. 锦州:锦州医科大学,2018.
- [4] Askenazi DJ, Halloran B, Patil N, et al. Genetic polymorphisms of heme-oxygenase 1 (HO-1) may impact on acute kidney injury, bronchopulmonary dysplasia and mortality in premature infants[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(6):793-798.
- [5] 王 焱,李 侠,李淑岷,等. HO-1、NF- κ B 在矽肺纤维化中作用机制的实验研究[J]. 中国预防医学杂志,2014,15(5):266-270.
- [6] 李 湛,黄维义. 血红素氧合酶 1 的生物学特性及其在冠心病防治中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志,2016,24(1):92-96.
- [7] 陈晓栋,王 焱,丁忠家,等. 庆大霉素耳毒性模型大鼠耳蜗凋亡诱导因子表达及阿司匹林的拮抗作用[J]. 听力学及言语疾病杂志,2014,22(4):395-398.
- [8] 邓 丹,骆文龙. HO-1 在顺铂诱导豚鼠螺旋神经元损伤中的作用[J]. 中华耳科学杂志,2015,13(1):156-160.
- [9] Feroni AR, Eramo SL, Rolesi R, et al. Antioxidant treatment with coenzyme Q-ter in prevention of gentamycin ototoxicity in an animal model[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2012, 32(2):103-110.
- [10] 贾琳琳,赵晓莲,张建华,等. 刺五加注射液对外源性谷氨酸致豚鼠耳蜗复合动作电位和内耳组织形态的影响[J]. 中成药,2013,35(9):2008-2010.
- [11] Wang P, Tang Y, Chen X, et al. Nuclear translocation of the pro-apoptotic protein BNIP3 in cultured spiral ganglion cells of rat with cisplatin insult[J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2011, 46(3):214-219.
- [12] Yang Q, Sun G, Yin H, et al. PINK1 protects auditory hair cells and spiral ganglion neurons from cisplatin-induced ototoxicity via inducing autophagy and inhibiting JNK signaling pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120:342-355.
- [13] 丁大连,王 坚,付 勇,等. 对灰鼠延迟性神经元死亡模型中螺旋神经节细胞缺损的评估[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2010,16(3):169-175.
- [14] 杨 静,马明阳,路 平. 阿司匹林联合顺铂对食管癌 Eca-109 细胞增殖的抑制作用[J]. 临床合理用药杂志,2017,21(35):13-14.
- [15] 饶 燕,王沛靛. 阿司匹林对宫颈鳞癌裸鼠移植瘤组织中 Bax 及 VEGF 表达的影响[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(7):15-17.
- [16] Jian Z, Tang L, Yi X, et al. Aspirin induces Nrf2-mediated transcriptional activation of haem oxygenase-1 in protection of human melanocytes from H2O2-induced oxidative stress[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(7):1307-1318.
- [17] 罗雪磊,周晓霞,刘 智. 诱导血红素氧化酶-1 表达的化合物研究进展[J]. 药学报,2008,43(6):553-558.
- [18] Berg K, Langaas M, Ericsson M, et al. Acetylsalicylic acid treatment until surgery reduces oxidative stress and inflammation in patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. *Eur J Cardio-thorac Surg*, 2013, 43(6):1154-1163.
- [19] Maniglia FP, Da Costa JAC. Effects of acetylsalicylic acid usage on inflammatory and oxidative stress markers in hemodialysis patients[J]. *Inflammation*, 2016, 39(1):243-247.
- [20] 蔡蔚然,郑贵亮,葛萨萨,等. Nrf2 及其信号通路相关因子在噪声性聋大鼠耳蜗的表达[J]. 听力学及言语疾病杂志,2016,24(2):153-156.

(责任编辑:冉明会)