

# TRPV1激动剂辣椒素在大鼠肝缺血再灌注损伤中的作用及机制

李飞<sup>1</sup>, 王辰<sup>2</sup>长宁县中医院普外科<sup>1</sup>、内科<sup>2</sup>, 四川 长宁 644009

**【摘要】** 目的 研究瞬时感受器电位香草酸受体-1 (TRPV1)激动剂辣椒素对大鼠肝缺血再灌注损伤(IR)的保护作用及机制。方法 将实验大鼠30只按双盲法随机均分为假手术组(Sham组)、缺血再灌注损伤组(IR组)和辣椒素预处理组(CPS组),每组10只。采用夹闭左、中叶肝蒂建立70%大鼠IR模型,术前给予药物治疗。再灌注2h后,取静脉血利用ELISA检测血清中谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)和乳酸脱氢酶(LDH)的浓度;取肝脏组织利用TUNEL法检测缺血肝脏细胞凋亡指数(AI),Western blotting检测肝脏瞬时感受器电位香草酸受体-1 (TRPV1)、磷酸化瞬时感受器电位香草酸受体-1 (p-TRPV1)、B淋巴细胞瘤-2 (BCL-2)、细胞外信号调节激酶(ERK)、磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3 (Caspase-3)表达水平;并利用苏木精-伊红染色(HE)染色观察肝脏病理损伤。结果 IR组大鼠血清中AST、ALT和LDH表达水平分别为(158.14±21.15) U/L、(327.78±36.43) U/L和(577.94±68.31) U/L,明显高于CPS组的(66.19±6.58) U/L、(155.36±15.81) U/L和(254.76±38.69) U/L,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );IR组大鼠的损伤评分为(3.50±0.50)分,明显高于CPS组的(1.50±0.20)分;AI为(80.00±15.00)个,明显多于CPS组的(35.00±7.00)个,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );IR组大鼠的肝组织中p-TRPV1、BCL-2和Caspase-3灰度比值分别为0.35±0.09、0.14±0.04和0.27±0.05,明显低于CPS组的0.57±0.12、0.48±0.06和0.56±0.16,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而IR组大鼠的肝组织Bax和p-ERK灰度比值分别为0.42±0.09和1.34±0.27,明显高于CPS组的0.15±0.06和0.85±0.17,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );IR组大鼠的肝组织TRPV1和ERK灰度比值分别为0.69±0.20和1.27±0.20,CPS组大鼠的肝组织TRPV1和ERK灰度比值分别为0.76±0.21和1.16±0.31,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 TRPV1激动剂辣椒素具有良好的抗IR作用,其作用机制可能与抑制ERK途径介导的细胞凋亡相关。

**【关键词】** 瞬时感受器电位香草酸受体-1;缺血再灌注损伤;辣椒素;细胞凋亡;细胞外信号调节激酶

**【中图分类号】** R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)04-409-04

**Effect of TRPV1 agonist capsaicin on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats and its mechanism.** LI Fei, WANG Chen. Department of General Surgery<sup>1</sup>, Department of Internal Medicine<sup>2</sup>, Changning Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changning 644009, Sichuan, CHINA

**【Abstract】 Objective** To study the protective effect and mechanism of TRPV1 agonist capsaicin on hepatic ischemia-reperfusion injury (IR) in rats and its mechanism. **Methods** Thirty experimental rats were randomly divided into the sham operation group (Sham group), the ischemia-reperfusion injury (ischemia-reperfusion, IR) group, and the capsaicin preconditioning group (capsaicin, CPS), with 10 rats in each group, by double blind methods. The IR model of 70% rats was established by clamping the left and middle lobe liver pedicle, and the drug was given before the operation. After reperfusion for 2 h, the serum levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and lactate dehydrogenase (LDH) was measured by ELISA. TUNEL was used to detect the apoptosis index (apoptotic index, AI) of the liver. Western blotting was used to detect the expression level of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), phosphorylated TRPV1 (p-TRPV1), B lymphoma-2 (BCL-2), extracellular signal-regulated kinase (ERK), phosphorylated ERK (p-ERK), Bcl-2-related X protein (Bax), and Caspase-3 in the liver. HE was used to examine the pathological injury of liver. **Results** The serum expression levels of AST, ALT, and LDH in IR group were (158.14±21.15) U/L, (327.78±36.43) U/L, (577.94±68.31) U/L, significantly higher than (66.19±6.58) U/L, (155.36±15.81) U/L, (254.76±38.69) U/L in CPS group ( $P<0.05$ ). The hepatic injury score in IR group was 3.50±0.10, significantly higher than 1.50±0.20 in CPS group ( $P<0.05$ ). The AI in IR group was 80.00±15.00, significantly higher than 35.00±7.00 in CPS group ( $P<0.05$ ). In addition, the gray scale ratios of p-TRPV1, BCL-2, and Caspase-3 in IR group were 0.35±0.09, 0.14±0.04, and 0.27±0.05, significantly lower than 0.57±0.12, 0.48±0.06 and 0.56±0.16 in CPS group with statistically significant differences ( $P<0.05$ ); The gray scale ratios of p-ERK and Bax in IR group were 0.42±0.09 and 1.34±0.27, significantly higher than 0.15±0.06 and 0.85±0.17 in CPS group ( $P<0.05$ ). The gray scale ratios of TRPV1 and ERK in IR group were 0.69±0.20 and 1.27±0.20, versus 0.76±0.21 and 1.16±0.31 in CPS group ( $P>0.05$ ). **Conclusion** TRPV1 agonist capsaicin has good anti-IR effect, and its mechanism may be related to suppressing ERK mediating apoptotic signal.

**【Key words】** TRPV1; Ischemia-reperfusion injury; Capsaicin; Apoptosis; Extracellular signal-regulated kinase (ERK)

肝脏移植过程中常不可避免的发生肝脏缺血再灌注损伤,损伤较重时可引起移植肝功能恢复延迟,增加急性排斥反应发生的风险,并可作为重要的非抗原依赖性因素引起慢性移植肝病,影响肝移植的近远期预后<sup>[1-3]</sup>。凋亡信号途径构建的级联反应网络是导致肝脏缺血再灌注损伤的重要机制<sup>[4-5]</sup>。近年来,器官感受缺血等伤害性刺激的分子感受器,即辣椒素受体瞬时感受器电位香草酸受体-1 (transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1)在器官保护方面的作用受到研究者高度关注。目前有研究显示 TRPV1 激动剂辣椒对心脏和肾脏缺血再灌注损伤具有保护作用<sup>[6-7]</sup>,而对肝脏 IR 的保护作用尚不清楚,本实验旨在探索辣椒素对肝脏缺血再灌注损伤中的凋亡信号途径的抑制作用,以及对肝脏的保护作用。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物及试剂** SPF 级 SD 雄性大鼠 30 只,体质量 220~250 g,6~8 周龄,购买四川大学实验动物中心,动物许可证号:SCXL(川)2014-011。辣椒素购买于 Sigma 公司,谷草转氨酶(AST)检测试剂盒、谷丙转氨酶(ALT)检测试剂盒和乳酸脱氢酶(LDH)检测试剂盒均购买于南京建成科技公司,细胞外信号调节激酶(ERK)、磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)、B 淋巴细胞瘤-2 (BCL-2)、BCL-2 相关 X 蛋白(Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3)和 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)一抗均购买于美国 CST 公司,TUNEL 凋亡检测试剂盒购买于武汉谷歌公司,戊巴比购买于武汉谷歌公司,显微镜(Olympus BX51)及成像系统(HITMAS-30)均由四川大学病理实验室提供。

## 1.2 实验分组及处理

**1.2.1 实验分组** 30 只 SD 大鼠随机均分为假手术组(Sham)、缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion, IR)组和辣椒素预处理组(capsaicin, CPS),每组 10 只。

**1.2.2 模型构建** 术前 12 h 禁食,自由饮水,腹腔注射 30 mg/kg 戊巴比妥麻醉后打开腹腔,暴露肝脏,分离显露肝门部,剪左中肝叶各韧带,游离左、中肝叶的胆管及门静脉、肝动脉分支。用无创血管夹钳夹后造成左、中叶肝脏缺血,麻醉后用无损伤小血管夹阻断大鼠左半肝血供 90 min,阻断后可见被阻断区肝叶颜色由鲜红色变为暗红色表明肝脏缺血成功,恢复血流进行再灌注 60 min,形成肝缺血再灌注模型<sup>[8]</sup>。假手术组仅行麻醉剖腹,解剖肝门,不行血供阻断;CPS 组在肝脏缺血前 30 min 经腹腔注射 CPS (8  $\mu$ g/kg),剂量参考文献<sup>[9]</sup>,Sham 组和 IR 组腹腔注射同等剂量生理盐水。各组均于再灌注 2 h 后,取大鼠外周血清检测肝脏功能的变化,并取缺血肝叶标本,固定于甲醛溶液用于病理学检测。

**1.3 观察指标与检测方法** ALT、AST 和 LDH 的含量用常规生化方法测定;采用 Western blotting 法检

测肝组织 TRPV1、p-TRPV1、BCL-2、ERK、p-ERK、Bax 和 Cleaved-Caspase3 的表达水平。肝组织病理学处理和观察:用 1:10 的甲醛溶液固定新鲜肝组织,按病理学常规制片,HE 染色,光学显微镜观察肝组织的形态学变化并评分。分级评分标准:损伤<10%,病理评分为 0 分;损伤在 10%~25%,病理评分为 1 分;损伤在 25%~50%,病理评分为 2 分;损伤在 50%~75%,病理评分为 3 分;损伤在 75%~100%,病理评分为 4 分,具体评分标准参考文献<sup>[8]</sup>。采用脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法 (terminal deoxy nucleotidyl transferase mediated-dUTP nick end labeling, TUNEL)检测肝脏细胞凋亡情况[细胞凋亡指数(apoptotic index, AI)],采用 DAB 染色法,以细胞核染褐色为阳性细胞,随机选取 10 个高倍视野,计平均数为阳性细胞数。

**1.4 统计学方法** 所有数据均采用统计 SPSS13.0 软件进行处理。本研究计量资料数据符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,各组独立样本数据经检验为方差齐性,两组间的统计应用两因素的方差分析,并进行多组间的统计分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组大鼠的肝功酶学 AST、ALT 和 LDH 表达水平比较** 与 Sham 组大鼠的血清中 AST、ALT 和 LDH 表达水平相比,IR 组血清中 AST、ALT 和 LDH 表达水平明显增高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );CPS 组血清中 AST、ALT 和 LDH 表达水平较 IR 组均显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。

表 1 三组大鼠血清中 AST、ALT 和 LDH 含量比较( $\bar{x}\pm s$ , U/L)

组别	只数	AST	ALT	LDH
Sham 组	10	21.61 $\pm$ 5.32	21.22 $\pm$ 4.97	106.27 $\pm$ 26.43
IR 组	10	158.14 $\pm$ 21.15 <sup>a</sup>	327.78 $\pm$ 36.43 <sup>a</sup>	577.94 $\pm$ 68.31 <sup>a</sup>
CPS 组	10	66.19 $\pm$ 6.58 <sup>b</sup>	155.36 $\pm$ 15.81 <sup>b</sup>	254.76 $\pm$ 38.69 <sup>b</sup>
F 值		5.19	3.78	5.52
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与 Sham 比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与 IR 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.2 三组大鼠的肝脏病理损伤评分比较** HE 染色结果显示,Sham 组肝细胞及肝窦内皮细胞均正常,肝索及肝窦排列规则。IR 组肝小叶中央静脉和肝血窦瘀血显著,肝窦明显狭窄,肝索排列紊乱,可见大量肝细胞水肿、空泡样变性和坏死,肝组织中有大量炎性细胞浸润和聚集,其损伤评分为(3.50 $\pm$ 0.50)分,较 Sham 组的(0.20 $\pm$ 0.10)分明显加重,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CPS 组肝小叶和肝血窦瘀血程度较轻,肝索排列较规则,肝小叶结构基本正常,细胞变性不明显,有少量炎性细胞浸润,其损伤评分为(1.50 $\pm$ 0.20)分,较 IR 组明显减轻,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 1 和表 2。



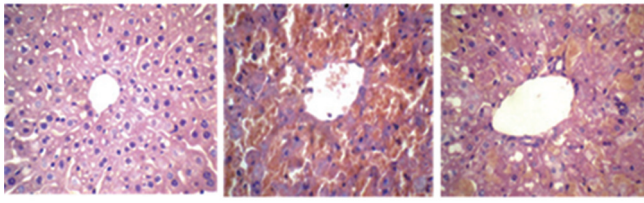


图1 WB检测辣椒素各组大鼠肝组织病理学表现(HE,400×)

表2 三组大鼠的肝脏病理损伤评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	损伤评分
Sham组	10	0.20±0.10
IR组	10	3.50±0.50 <sup>a</sup>
CPS组	10	1.50±0.20 <sup>b</sup>
F值		6.48
P值		<0.05

注:与Sham比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与IR组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 三组大鼠的肝组织 BCL-2、Caspase-3 和 Bax 表达水平比较 与Sham组相比,IR组 Bax 表达水平明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 BCL-2 和 Caspase-3 表达水平明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与IR组相比,CPS组 Bax 表达水平明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 BCL-2 和 Caspase-3 表达水平明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图2和表3。

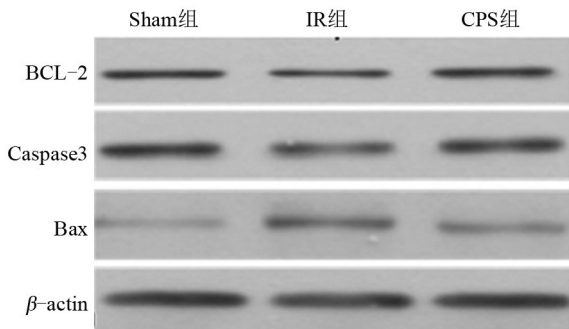


图2 WB检测辣椒素对各组大鼠肝组织BCL-2、Bax和Caspase-3表达影响

表3 三组大鼠的 BCL-2、Bax 和 Caspase-3 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	BCL-2	Bax	Caspase-3
Sham组	10	0.61±0.09	0.11±0.03	0.75±0.16
IR组	10	0.14±0.04 <sup>a</sup>	0.42±0.09 <sup>a</sup>	0.27±0.05 <sup>a</sup>
CPS组	10	0.48±0.06 <sup>b</sup>	0.15±0.06 <sup>b</sup>	0.56±0.11 <sup>b</sup>
F值		5.42	3.11	4.84
P值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与Sham比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与IR组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 三组大鼠的肝组织 ERK、p-ERK 蛋白表达水平比较 与Sham组相比,IR组 p-ERK 表达水平明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 ERK 表达水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与IR组相比,CPS组 p-ERK 表达水平明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 ERK 表达水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图3和表4。

2.5 三组大鼠的肝组织 TRPV1 和 p-TRPV1 蛋白表达水平比较 与Sham组相比,IR组 p-TRPV1 表达水平明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 TRPV1

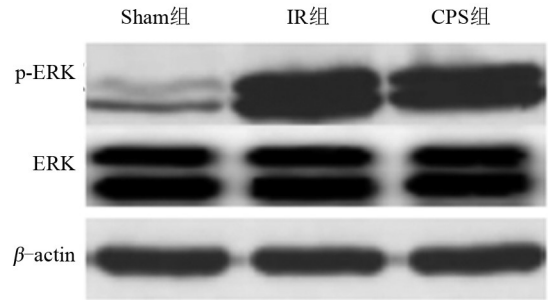


图3 WB检测辣椒素对各组大鼠肝组织 p-ERK 和 ERK 表达影响

表4 三组大鼠的 p-ERK 和 ERK 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	p-ERK	ERK
Sham组	10	0.19±0.08	1.05±0.26
IR组	10	1.34±0.27 <sup>a</sup>	1.27±0.20
CPS组	10	0.85±0.17 <sup>b</sup>	1.16±0.31
F值		6.95	1.14
P值		<0.05	>0.05

注:与Sham比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与IR组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表达水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与IR组相比,CPS组 p-TRPV1 表达水平明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 TRPV1 表达水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图4和表5。

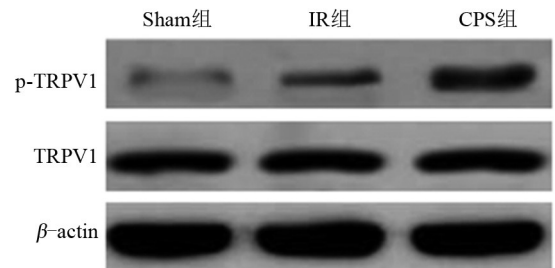


图4 WB检测辣椒素对各组大鼠肝组织 p-TRPV1 和 TRPV1 表达影响

表5 三组大鼠的 p-TRPV1 和 TRPV1 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	p-TRPV1	TRPV1
Sham组	10	0.15±0.05	0.75±0.16
IR组	10	0.35±0.09 <sup>a</sup>	0.69±0.20
CPS组	10	0.57±0.12 <sup>b</sup>	0.76±0.21
F值		4.31	0.84
P值		<0.05	>0.05

注:与Sham比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与IR组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.6 三组大鼠的肝组织凋亡细胞情况比较 Sham组大鼠的AI为(4.00±1.00)个,IR组AI为(80.00±15.00)个,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CPS组AI为(35.00±7.00)个,较IR组表达明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图5和表6。

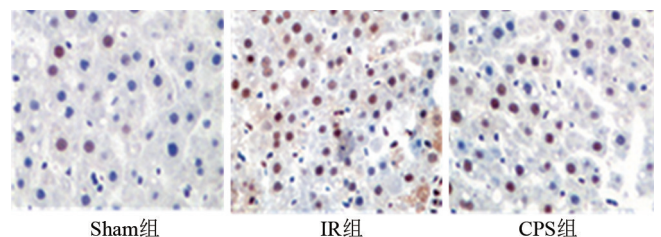


图5 TUNEL检测CPS各组大鼠肝组织细胞凋亡影响(200×)

表 6 三组大鼠的肝脏细胞凋亡情况比较(个,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	AI
Sham 组	10	4.00±1.00
IR 组	10	80.00±15.00 <sup>a</sup>
CPS 组	10	35.00±7.00 <sup>b</sup>
F 值		5.92
P 值		<0.05

注:与 Sham 比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与 IR 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

肝脏缺血时间达到一定程度可引起肝脏损伤,及时恢复肝脏的血液灌注本应缓解受损的肝脏,然而,肝脏恢复血液供应后,缺血肝脏的损伤不但没有减轻,反而肝脏受损进一步加重,最终导致不可逆转的肝脏损伤,即肝脏缺血再灌注损伤<sup>[1-3]</sup>。肝脏缺血再灌注损伤严重影响肝切除和肝移植等手术患者的疗效和预后<sup>[3]</sup>。目前,对于辣椒素对肝脏缺血再灌注损伤的作用及机制研究不多,辣椒素(CPS)是辣椒中萃取的最主要活性成分,是 TRPV1 的特异性激活剂,具有抗炎、抑制凋亡、拮抗肿瘤、预防消化系统疾病等多种生物学活性<sup>[10]</sup>。TRPV1 在哺乳动物的肝细胞呈弥漫性分布,有研究显示,CPS 对器官缺血再灌注损伤具有保护作用<sup>[10]</sup>,而基因敲除或阻断 TRPV1 可加重器官缺血再灌注损伤<sup>[4-5]</sup>。TRPV1 受体在消化系统疾病中的作用越发受到关注,然而其具体机制目前仍未阐明。

本实验采用夹闭大鼠左、中叶肝蒂建立 70% 大鼠肝脏缺血再灌注损伤模型,结果显示与 Sham 组相比,IR 组血清中急性肝损伤标记物 ALT、AST 和 LDH 的浓度明显上调,肝组织中 p-TRPV1 的表达水平以及肝脏病理损伤和细胞凋亡明显增加,而辣椒素预处理可以减少血清中 ALT、AST 和 LDH 的浓度和肝脏病理损伤以及细胞,并进一步增加 p-TRPV1 的表达水平,提示辣椒素可通过磷酸化激活 TRPV1 进而抑制细胞凋亡起保护作用,而激活 TRPV1 抑制细胞凋亡的具体机制仍不清楚。

既往研究显示在缺血再灌注损伤,细胞色素 C (CytC) 的释放是细胞凋亡的重要原因<sup>[11]</sup>。在 ATP/dATP 存在的条件下,CytC 能与凋亡蛋白酶活化因子结合形成多聚体,激活半胱氨酸蛋白酶 9 (Caspase-9),而激活的 Caspase-9 可进一步激活下游的 Caspase-3 等,进而诱导肝细胞凋亡<sup>[12]</sup>。而 Bcl-2 蛋白家族在调节 CytC 的释放起关键作用,Bcl-2/Bax 的蛋白表达比例是决定 CytC 释放的重要因素<sup>[13]</sup>。Bcl-2 主要分布于线粒体膜和细胞质中可抑制 CytC 的释放,而 Bax 主要分布于胞浆或细胞骨架上可促进 CytC 的释放<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,与 Sham 组相比,IR 组 BCL-2 和 Caspase-3 表达降低,而 Bax 表达增高,而 CPS 预处理可明显增加 BCL-2 和 Caspase-3 表达以及减少 Bax 的表达。提示 CPS 可能通过上调 Bcl-2/Bax 的蛋白表达比例,进而抑制 CytC 的释放介导的凋亡信号途径激活。

既往研究显示在肝脏缺血再灌注损伤,MAPK 信

号途径可调节 Bcl-2/Bax 的比值<sup>[14]</sup>。激活 TRPV1 可严重影响 MAPK 信号途径的激活<sup>[15]</sup>。本研究结果显示:与 Sham 相比,IR 组 p-ERK 表达明显增高,而 CPS 预处理可明显减少 p-ERK 表达。提示 CPS 可能通过抑制 ERK 磷酸化而促进 Bcl-2/Bax 比值的上调。

综上所述,TRPV1 激动剂辣椒素对大鼠肝脏缺血再灌注损伤有保护作用,其作用机制与抑制 ERK 介导的线粒体凋亡途径相关。然而,如何有效的将辣椒素转化成为临床治疗药物,尚需进一步的研究,这也将为临床治疗和防治肝脏缺血再灌注损伤提供新的策略。

### 参考文献

- [1] MARTINS RM, TEODORO JS, FURTADO E, et al. Recent insights into mitochondrial targeting strategies in liver transplantation I [J]. *Int J Med Sci*, 2018,15(3): 248-256.
- [2] KONISHI T, LENTSCH AB. Hepatic ischemia/reperfusion: mechanisms of tissue injury, repair, and regeneration [J]. *Gene Expr*, 2017, 17(4): 277-287.
- [3] HU C, LI L. Pre-conditions for eliminating mitochondrial dysfunction and maintaining liver function after hepatic ischaemia reperfusion [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9): 1719-1731.
- [4] LI J, LI RJ, LV GY, et al. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2014, 6(7): 122-128.
- [5] JAESCHKE H, LEMASTERS JJ. Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(4): 1246-1257.
- [6] VEMULA P, GAUTAM B, ABELA GS, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: potential of TRPV1 agonists as cardioprotective agents [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2014, 14(1): 71-78.
- [7] RAYAMAJHI S, CONTRACTOR T, WANG DH. The potential of TRPV1 agonists for treating ischemia/reperfusion-induced renal injuries [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(9): 963-970.
- [8] 陈广顺, 司中洲, 李杰群, 等. 雷帕霉素对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2014, 35(1): 85-88.
- [9] 秦素兰, 刘陕岭, 王儒蓉. 辣椒素对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2008, 39(4): 550-554.
- [10] ALAWI K, KEEBLE J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125(2): 181-195.
- [11] BROGHI-SCOAZEC G, SCOAZEC JY, DURAND F, et al. Apoptosis after ischemia-reperfusion in human liver allograft [J]. *Liver Transpl Surg*, 1997, 3(4): 407-415.
- [12] BOCCI V. Oxygen-Ozone Therapy: a critical evaluation [M]. London: Kluwer Academic Publishers, 2002: 47-48.
- [13] SEONG MK, LEE JY, BYEON J, et al. Bcl-2 is a highly significant prognostic marker of hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150(1): 141-148.
- [14] KING LA, TOLEDO AH, RIVERA-CHAVEZ FA, et al. Role of p38 and JNK in liver ischemia and reperfusion [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009, 16(6): 763-770.
- [15] BAO Y, GAO Y, YANG L, et al. The mechanism of  $\mu$ -opioid receptor (MOR)-TRPV1 crosstalk in TRPV1 activation involves morphine anti-nociception, tolerance and dependence [J]. *Channels (Austin)*, 2015, 9(5): 235-243.

(收稿日期:2018-10-25)