

- [5] 段振馨, 段光友, 李洪. 围术期神经认知障碍诊断方法、流程及注意事项的研究进展 [J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35 (10): 1026-1029.
- [6] 赵雨帆, 欧阳文, 胡中华, 等. 老年患者围术期神经认知障碍与术后急性疼痛的研究进展 [J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37 (5): 542-545.
- [7] EVERED LA, SILBERT BS. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(2): 496-505.
- [8] GOLLAPUDY S, GASHKOFF DA, POETKER DM, *et al*. Surgical field visualization during functional endoscopic sinus surgery: comparison of propofol- vs desflurane-based anesthesia [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 163(4): 835-842.
- [9] ELSHARKAWY H, EL-BOGHADADLY K, BARRINGTON M. Quadratus lumborum block: anatomical concepts, mechanisms, and techniques [J]. *Anesthesiology*, 2019, 130(2): 322-335.
- [10] 战海燕, 周琪, 张析哲, 等. 不同剂量氟比洛芬酯对老年全髋关节置换术患者术后神经认知功能的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(7): 638-642. ZHAN HY, ZHOU Q, ZHANG XZ, *et al*. Effects of different doses of flurbiprofen on neurocognitive function in elderly patients undergoing total hip arthroplasty [J]. *J Clin Anesthesiol*, 2020, 36(7): 638-642.
- [11] YOSHIDA M, SHIMIZU Y, YOSHIDA K, *et al*. Effective postoperative analgesia using intravenous flurbiprofen and acetaminophen [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 76(9): 1869-1872.
- [12] 刘彦. 麻醉深度对高龄患者全麻手术 POCD 的影响及其作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(2): 329-331.
- [13] ZHU MH, QI Y, HE HJ, *et al*. Effect of quadratus lumborum block on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy: a randomized controlled trial [J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 238.

[文章编号] 1007-7669(2024)06-0454-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.06.12

藏红花素调控 miR-877-5p 对氯吡格雷诱导胃黏膜上皮细胞损伤的影响

杨凌霞, 王伟, 刘萍, 向丹

(荆门市中医医院 消化内科, 湖北 荆门 448000)

[关键词] 藏红花素; miR-877-5p; 氯吡格雷; 胃黏膜; 上皮细胞; 细胞增殖; 细胞凋亡

[摘要] 目的 探讨藏红花素对氯吡格雷诱导的胃黏膜上皮细胞损伤的作用及分子机制。方法 将人胃黏膜上皮细胞 GES-1 分为对照组, 模型组 (0.5 mmol · L⁻¹ 氯吡格雷) 和藏红花素低、中、高浓度 (0.1、1、10 nmol · L⁻¹) 组, 另设 anti-miR-NC 组、miR-877-5p 抑制剂组、藏红花素 (10 nmol · L⁻¹) +miR-NC 组和藏红花素 (10 nmol · L⁻¹) +miR-877-5p mimic 组。采用 MTT 法、克隆形成实验检测细胞存活率和克隆形成数, 流式细胞术检测细胞凋亡, qRT-PCR 检测 miR-877-5p 表达水平, Western blot 法检测闭合蛋白 (occludin)、闭锁小带蛋白 (ZO-1)、p-P38 蛋白表达。结果 与对照组相比, 模型组细胞存活率、克隆形成数下降, 凋亡率和 miR-877-5p、p-P38 表达升高, occludin 和 ZO-1 表达降低 ($P<0.05$)。与模型组相比, 藏红花素中、高浓度组细胞存活率、克隆形成数增加, 凋亡率和 miR-877-5p、p-P38 表达降低, occludin 和 ZO-1 表达升高 ($P<0.05$)。与 anti-miR-NC 组相比, miR-877-5p 抑制剂组细胞存活率、克隆形成数及 occludin、ZO-1 表达增加, 凋亡率和 miR-877-5p、p-P38 表达降低 ($P<0.05$)。与藏红花素 +miR-NC 组相比, 藏红花素 +miR-877-5p mimic 组胃黏膜上皮细胞存活率、克隆形成数及 occludin、ZO-1 表达下降, 凋亡率和 miR-877-5p、p-P38 表达升高 ($P<0.05$)。结论 藏红花素可能通过下调 miR-877-5p 抑制氯吡格雷诱导的胃黏膜上皮细胞凋亡, 促进细胞增殖。

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

[收稿日期] 2022-12-27

[接受日期] 2024-03-20

[作者简介] 杨凌霞, 女, 主治医师, 学士, 主要从事消化内科相关的基础研究, E-mail: smdo55@163.com

Effects of crocin on clopidogrel-induced gastric epithelial cells injury by regulating miR-877-5p

YANG Ling-xia, WANG Wei, LIU Ping, XIANG Dan

(Department of Gastroenterology, Jingmen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinmen HUBEI 448000, China)

[KEY WORDS] crocin; miR-877-5p; clopidogrel; gastric mucosal; epithelial cells; cell proliferation; apoptosis

[ABSTRACT] AIM To explore the effect of crocin on gastric mucosal epithelial cells injury induced by clopidogrel and the molecular mechanism. METHODS The gastric mucosal epithelial cells GES-1 were divided into control group, model group (0.5 mmol · L⁻¹ clopidogrel), and crocin low, medium, and high concentration (0.1, 1, 10 nmol · L⁻¹) groups, and additionally divided into anti-miR-NC group, miR-877-5p inhibitor group, crocin (10 nmol · L⁻¹) + miR-NC group, crocin (10 nmol · L⁻¹) + miR-877-5p mimic group. MTT and colony formation assays were used to detect cell survival rate and the number of colony formation. Flow cytometry was used to detect cell apoptosis. qRT-PCR was used to detect the expression level of miR-877-5p. Western blot was used to detect the expression of occludin, zonula occluden-1 (ZO-1), and p-P38 protein. RESULTS Compared with the control group, the survival rate and the number of cell clone formation in model group were decreased, the apoptosis rate and the expression of miR-877-5p and p-P38 were increased, and the expressions of occludin and ZO-1 were decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the survival rate and the number of cell clone formation in the crocin medium and high concentration groups were increased, the apoptosis rate and the expression of miR-877-5p and p-P38 were decreased, and the expression of occludin and ZO-1 were increased ($P < 0.05$). Compared with the anti-miR-NC group, the survival rate, the number of cell clone formation, and expression of occludin and ZO-1 were increased in the miR-877-5p inhibitor group, and apoptosis rate and expression of miR-877-5p and p-P38 were decreased ($P < 0.05$). Compared with the crocin+miR-NC group, the survival rate, the number of cell clone formation, and the expression of occludin and ZO-1 were decreased in the crocin+miR-877-5p mimic group, while the apoptosis rate and the expression of miR-877-5p and p-P38 were increased ($P < 0.05$). CONCLUSION Crocin may inhibit clopidogrel-induced apoptosis of gastric epithelial cells and promote cell proliferation by down-regulating miR-877-5p.

氯吡格雷是一种血小板聚集抑制剂, 临床广泛用于治疗缺血性心脑血管疾病, 但其可引发胃肠道损伤的不良反应^[1]。而传统中药对氯吡格雷引起的胃黏膜损伤具有一定的保护作用, 因此, 筛选高效低毒的中药用于治疗氯吡格雷引起的胃黏膜损伤具有重要意义^[2]。藏红花素是从鸛尾科番红花属植物藏红花中提取的一种有效成分, 具有调节免疫功能、防治心血管疾病等作用^[3,4]。研究显示, 藏红花素可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活减轻大鼠胃缺血再灌注损伤^[5], 对吡啶美辛诱导的大鼠胃部损伤也有保护作用^[6]。但笔者尚未见藏红花素对氯吡格雷诱导的胃黏膜上皮细胞损伤的研究报道。miR-877-5p 是 miRNA 中的一员, 可抑制胃癌、胰腺癌、肺癌等多种癌细胞的增殖和侵袭^[7-9]。近期研究发现, 敲低 miR-877-5p 可通过抑制凋亡减轻阿司匹林对人胃黏膜上皮细胞 GES-1 的损伤^[10]。本研究旨在探讨藏红花素通过调控

miR-877-5p 对氯吡格雷诱导的胃黏膜上皮细胞损伤的影响。

材料与方法

药品、试剂和仪器 氯吡格雷 (HY-15283, 规格 75 mg, 纯度 99.13%, 国药准字 J20180029, 上海嵘崑达实业有限公司), 藏红花素 (纯度 >98%, dasf01988, 南京道斯夫生物)。DMEM 培养基 (PW0180, 美国 sciencell 公司), LipofectamineTM 2000 试剂 (美国 Invitrogen 公司), 荧光定量试剂盒 (SR2110, 北京索莱宝), MTT 试剂盒 (BYX588C, 常州贝源鑫生物), 凋亡检测试剂盒 (BA1120, 南京恩晶生物), RIPA 蛋白裂解液 (00000190, 上海北诺生物), 兔抗人磷酸化的 P38 (p-P38)、闭合蛋白 (occludin)、闭锁小带蛋白 (ZO-1) 抗体及羊抗兔二抗 (英国 abcam)。酶标仪 (iMark, 美国 Bio-Rad), 流式细胞仪 (Attune NxT,

美国 Thermo Fisher Scientific)。

细胞培养与分组 人胃黏膜上皮细胞 GES-1 (SAC0122, 上海澳音生物科技有限公司), 用 DMEM 培养液常规培养, 取对数生长期细胞, 分为对照组, 模型组, 藏红花素低、中、高浓度组, 除对照组外, 给予终浓度为 $0.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氯吡格雷, 藏红花素组分别加入终浓度为 0.1 、 1 、 $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的藏红花素培养 48 h。

将 anti-miR-NC、miR-877-5p 抑制剂、miR-877-5p mimic 与 $50 \mu\text{L}$ 无血清培养液混匀, 同时取 Lipofectamine™ 2000 转染试剂 $5 \mu\text{g}$ 与无血清培养液 $50 \mu\text{L}$ 混匀, 静置 5 min 后混匀静置 20 min, 然后加入培养好的 GES-1 细胞, 混匀, 转染 6 h 后给予终浓度为 $0.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的氯吡格雷, 分为 anti-miR-NC 组、miR-877-5p 抑制剂组、藏红花素 ($10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) + miR-NC 组和藏红花素 +miR-877-5p mimic 组。

细胞增殖 采用 MTT 法检测细胞存活率。GES-1 细胞接种在 96 孔板上, 每孔 2×10^5 个细胞、 $200 \mu\text{L}$ 。24 h 后去掉血清, 依据不同分组的方法进行处理, 然后加入 MTT 溶液反应 4 h, 再加 DMSO 反应 10 min, 用酶标仪检测 490 nm 处吸光度 (A) 值, 计算细胞存活率。存活率 = 实验组 A 值 / 对照组 A 值 $\times 100\%$ 。

采用克隆形成实验检测克隆形成数。各组处理后细胞接种于六孔板, 每孔 100 个细胞, 培养 2 周后终止培养, 用甲醇固定 15 min, 再用吉姆萨染色 30 min, 在光学显微镜下计数 >50 个细胞的集落。

细胞凋亡 采用流式细胞术检测。GES-1 细胞接种在 6 孔板上, 每孔 2×10^5 个细胞、2 mL, 依据不同分组方法进行处理, 48 h 后按试剂盒说明操作, 加 $10 \mu\text{L}$ Annexin V-FITC 和 PI, 避光孵育 10 min; 用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

miR-877-5p 表达 采用 qRT-PCR 检测。GES-1 细胞 (2×10^5 /孔) 接种在 6 孔板上, 每孔 2×10^5 个细胞、2 mL, 依据不同分组方法进行处理, 48 h 后提取细胞总 RNA, 反转录成 cDNA 后进行荧光定量 PCR, 相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。miR-877-5p 上游引物序列: $5' \text{-GTAGAGGA GAT GGCGCAGGG-3'}$, 下游引物序列: $5' \text{-CAGTGCG TGTCGTGGAGT-3'}$; U6 上游引物序列: $5' \text{-CTCGCT TCGGCAGCACA-3'}$, 下游引物序列: $5' \text{-AAGCTTCAC GAATTTGCGT-3'}$ 。

p-P38、occludin、ZO-1 蛋白表达 采用 Western blot 法检测。各组细胞培养 48 h, 加 RIPA 蛋白裂解液, 提取细胞的总蛋白, 将蛋白样品煮沸变性, 并用定量试剂盒进行定量, 制备分离胶和浓缩胶, 然后置于电泳槽中, 每孔取 $50 \mu\text{g}$ 蛋白样品上样, 以电压 120 V

进行电泳, 蛋白条带跑至胶的底端后停止电泳, 120 V、1.5 h 转至 PVDF 膜, 转膜结束后将膜浸于 5% 的牛血清蛋白中进行封闭, 缓慢摇晃 1 h; 封闭结束后加入一抗 (1:1 000) 孵育 4 h, 洗膜后加入二抗 (1:1 200) 孵育 1 h, 加化学发光试剂, 曝光显影, 成像后检测各蛋白条带的灰度水平。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较行 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验。以 $P < 0.05$ 为有显著差异。

结 果

细胞增殖 与对照组相比, 模型组细胞存活率、克隆形成数降低 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 藏红花素中、高浓度组细胞存活率、克隆形成数升高 ($P < 0.05$), 而低浓度组细胞存活率及克隆形成数无显著差异 ($P > 0.05$), 呈浓度依赖性。见表 1。

表 1 藏红花素对氯吡格雷诱导的胃黏膜上皮细胞增殖的影响

组别	$n=3, \bar{x} \pm s$		
	存活率 / %	克隆形成数 / 个	凋亡率 / %
对照	100.00 ± 0.00	117.00 ± 4.55	8.32 ± 0.26
模型	46.28 ± 1.98^b	53.33 ± 2.05^b	25.50 ± 0.94^b
藏红花素低浓度	48.92 ± 2.35^d	55.33 ± 2.49^d	24.75 ± 1.03^d
藏红花素中浓度	62.35 ± 2.38^{ch}	74.67 ± 2.97^{ch}	19.27 ± 0.73^{ch}
藏红花素高浓度	85.02 ± 2.94^{chk}	93.67 ± 3.30^{chk}	13.20 ± 0.46^{chk}

经单因素方差分析: 与对照组比较, $^b P < 0.05$; 与模型组相比, $^c P > 0.05$, $^d P < 0.05$; 与藏红花素低浓度组相比, $^h P < 0.05$; 与藏红花素中浓度组相比, $^k P < 0.05$

细胞凋亡 与对照组相比, 模型组胃黏膜上皮细胞凋亡率升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 藏红花素中、高浓度组胃黏膜上皮细胞凋亡率降低 ($P < 0.05$), 低浓度组细胞凋亡率无显著差异, 呈浓度依赖性。见表 1、图 1。

miR-877-5p 表达及 p-P38、occludin、ZO-1 蛋白表达 与对照组相比, 模型组胃黏膜上皮细胞中 miR-877-5p 表达和 p-P38 蛋白表达上调, occludin、ZO-1 蛋白表达下调 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 藏红花素中、高浓度组细胞中 miR-877-5p 表达和 p-P38 蛋白表达显著降低, occludin、ZO-1 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$), 而低浓度组均无显著差异 ($P > 0.05$), 呈浓度依赖性。见表 2、图 2。

抑制 miR-877-5p 对氯吡格雷诱导胃黏膜上皮细胞增殖和凋亡的影响 与 anti-miR-NC 组相比, miR-877-5p 抑制剂组细胞存活率升高, 克隆形成数增加, 细胞凋亡率降低, p-P38 表达水平降低, occludin 和 ZO-1

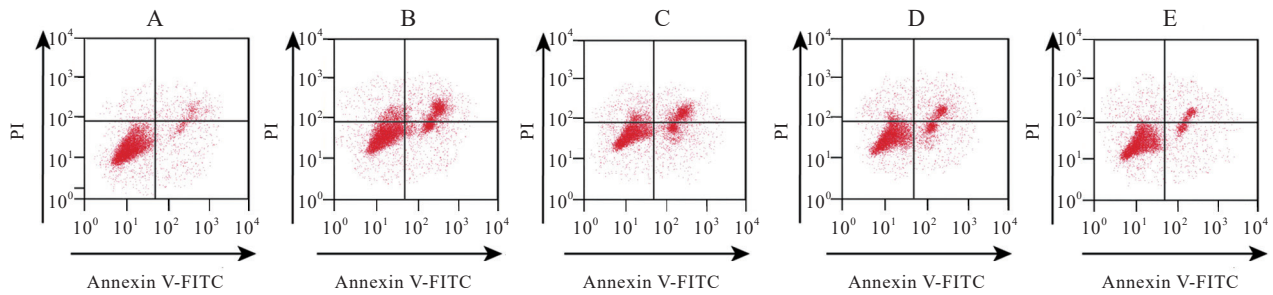


图 1 各组典型细胞流式图 A: 对照组, B: 模型组, C: 藏红花素低浓度组, D: 藏红花素中浓度组, E: 藏红花素高浓度组

表 2 各组 miR-877-5p 表达及 p-P38、occludin、ZO-1 蛋白表达比较

$n=3, \bar{x} \pm s$

组别	miR-877-5p	p-P38	occludin	ZO-1
对照	1.00 ± 0.04	0.14 ± 0.01	0.73 ± 0.06	0.88 ± 0.06
模型	4.58 ± 0.12 ^b	0.54 ± 0.05 ^b	0.15 ± 0.01 ^b	0.13 ± 0.01 ^b
藏红花素低浓度	4.56 ± 0.09 ^d	0.54 ± 0.05 ^d	0.16 ± 0.01 ^d	0.14 ± 0.01 ^d
藏红花素中浓度	3.32 ± 0.10 ^{ch}	0.37 ± 0.04 ^{ch}	0.33 ± 0.03 ^{ch}	0.32 ± 0.03 ^{ch}
藏红花素高浓度	2.29 ± 0.07 ^{chk}	0.24 ± 0.02 ^{chk}	0.58 ± 0.04 ^{chk}	0.63 ± 0.05 ^{chk}

经单因素方差分析:与对照组比较, ^b $P<0.05$;与模型组相比, ^d $P>0.05$, ^c $P<0.05$;与藏红花素低浓度组相比, ^b $P<0.05$;与藏红花素中浓度组相比, ^h $P<0.05$

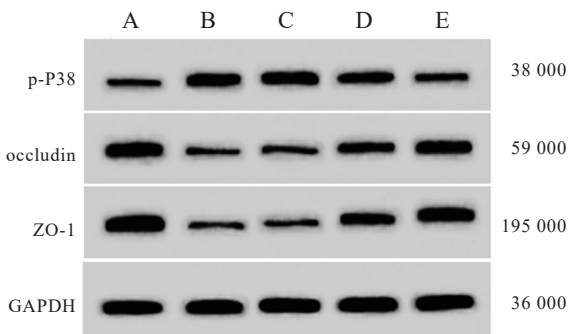


图 2 各组 p-P38、occludin、ZO-1 典型蛋白印迹图 A: 对照组, B: 模型组, C: 藏红花素低浓度组, D: 藏红花素中浓度组, E: 藏红花素高浓度组

表达水平升高 ($P<0.05$)。见图 3、表 3。

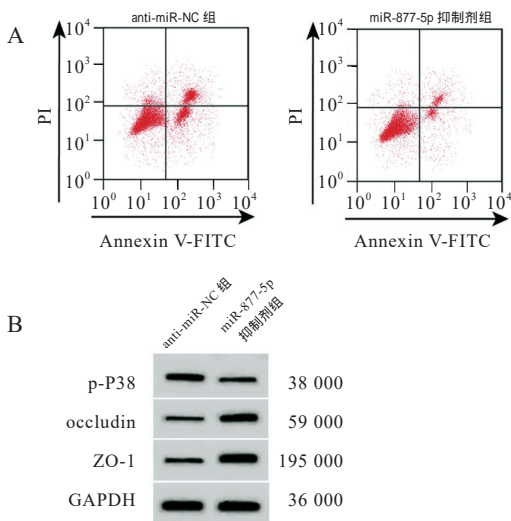


图 3 抑制 miR-877-5p 典型流式细胞图 (A) 及 p-P38、occludin、ZO-1 典型蛋白印迹图 (B)

过表达 miR-877-5p 对氯吡格雷诱导胃黏膜上皮细胞增殖和凋亡的影响 与藏红花素 +miR-NC 组相比, 藏红花素 +miR-877-5p mimic 组细胞存活率降低, 克隆形成数减少 ($P<0.05$), occludin 和 ZO-1 表达水平降低, 细胞凋亡率、p-P38 表达水平升高 ($P<0.05$), 见图 4、表 3。

讨论

研究表明氯吡格雷可抑制人胃黏膜上皮细胞增殖^[11]。本实验用氯吡格雷处理 GES-1 后, 发现细胞存活率、克隆形成数降低, 凋亡率增加, 说明氯吡格雷诱导胃黏膜上皮细胞损伤模型建立成功。藏红花素又名西红花苷、藏红花苷或番红花苷, 具有抗炎、抗氧化、保肝利胆等作用^[12-14]。研究报道藏红花素通过抑制内质网应激反应, 保护人脐静脉内皮细胞免受高糖诱导的损伤^[15]。本研究结果显示, 中、高浓度藏红花素处理后, 细胞存活率升高, 细胞克隆形成数增加, 凋亡率降低, 说明中、高浓度藏红花素可促进胃黏膜上皮细胞存活, 抑制氯吡格雷诱导的细胞凋亡, 可减轻氯吡格雷诱导的胃黏膜上皮细胞损伤。

紧密连接蛋白与黏膜屏障受损相关, 而跨膜蛋白 occludin 和胞质附着蛋白 ZO-1 是紧密连接蛋白的重要组成部分, occludin 与 ZO-1 可调控黏膜通透性, 影响黏膜损伤^[16]。氯吡格雷可通过降低 occludin 和 ZO-1 蛋白表达造成小鼠小肠黏膜损伤^[17, 18]。本研究结果发现氯吡格雷诱导 GES-1 损伤后, occludin 和 ZO-1 表达水平降低, 而中、高浓度藏红花素可使 occludin 和 ZO-1

表 3 抑制或过表达 miR-877-5p 对细胞增殖、凋亡及 p-P38、occludin、ZO-1 蛋白表达的影响

n=3, $\bar{x} \pm s$

组别	存活率 /%	克隆形成数 / 个	凋亡率 /%	p-P38	occludin	ZO-1
anti-miR-NC	46.16 ± 2.14	53.00 ± 2.16	25.33 ± 1.03	0.54 ± 0.05	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.01
miR-877-5p 抑制剂	89.13 ± 3.28 ^b	101.33 ± 3.86 ^b	10.63 ± 0.34 ^b	0.17 ± 0.02 ^b	0.64 ± 0.04 ^b	0.69 ± 0.06 ^b
藏红花素 +miR-NC	85.51 ± 2.95	94.33 ± 3.40	13.16 ± 0.36	0.24 ± 0.02	0.58 ± 0.04	0.62 ± 0.06
藏红花素 +miR-877-5p mimic	53.17 ± 1.89 ^e	61.33 ± 2.49 ^e	22.51 ± 0.97 ^e	0.44 ± 0.04 ^e	0.24 ± 0.01 ^e	0.23 ± 0.02 ^e

经 t 检验: 与 anti-miR-NC 组比较, ^bP<0.05; 与藏红花素 +miR-NC 组相比, ^eP<0.05

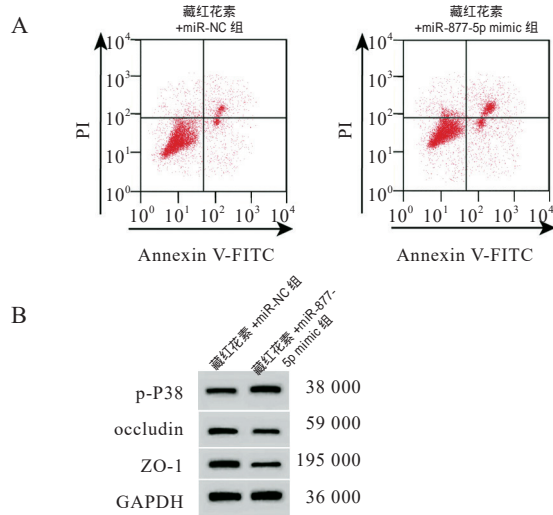


图 4 过表达 miR-877-5p 典型流式细胞图 (A) 及 p-P38、occludin、ZO-1 典型蛋白印迹图 (B)

表达水平升高, 说明藏红花素可能通过调节相关蛋白表达保护胃黏膜细胞免受损伤。

本实验结果显示, 氯吡格雷诱导的胃黏膜上皮细胞中 miR-877-5p 表达水平升高; 抑制 miR-877-5p 表达可减轻氯吡格雷诱导的胃黏膜上皮细胞凋亡和黏膜损伤, 与研究^[10]结果相似。此外, 藏红花素可降低 miR-877-5p 表达水平, 而过表达 miR-877-5p 逆转了藏红花素对氯吡格雷诱导的胃黏膜上皮细胞损伤的影响, 说明藏红花素可能通过调控 miR-877-5p 表达影响氯吡格雷诱导的胃黏膜损伤。此外, 研究报告 miR-877-5p 的表达下调可抑制阿司匹林诱导的胃黏膜上皮细胞损伤, 而 KEGG 通路富集分析结果显示 p38/MAPK 信号通路可能是 miR-877-5p 下游靶点^[19]。故本研究推测 P38/MAPK 信号通路在氯吡格雷诱导的胃黏膜上皮细胞损伤过程中被 miR-877-5p 调控。本实验结果显示, 藏红花素抑制 miR-877-5p 表达后, p-P38 表达水平降低, 说明藏红花素可能是通过抑制 miR-877-5p 表达进而抑制 p38/MAPK 信号通路激活。

综上所述, 藏红花素可能通过下调 miR-877-5p 抑制氯吡格雷诱导的胃黏膜上皮细胞损伤。

[参考文献]

[1] 王石健, 赵瑞曼, 陈旭丽. 伊托必利对氯吡格雷所致胃黏膜损伤动物模型的保护作用及机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40 (3): 274-278. WANG SJ, ZHAO RM, CHEN XL. Protective effect of itopride on the animal model of gastric mucosa damage induced by clopidogrel and its mechanisms [J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40 (3): 274-278.

[2] 邓志燕, 万强. 大黄素对氯吡格雷损伤人胃黏膜上皮细胞的保护作用及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36 (6): 1301-1304. DENG ZY, WAN Q. Protective effect and mechanism of emodin on alleviating clopidogrel-induced human gastric epithelial cells injury [J]. Chin Archives Tradit Chin Med, 2018, 36 (6): 1301-1304.

[3] 宗春燕. 藏红花有效成分药理作用研究进展 [J]. 山东工业技术, 2017, 1 (16): 252. ZONG CY. Research progress on pharmacological effects of effective components of saffron [J]. Shandong Ind Technol, 2017, 1 (16): 252.

[4] HATZIAGAPIOU K, LAMBROU GI. The protective role of *Crocus Sativus* L. (Saffron) against ischemia-reperfusion injury, hyperlipidemia and atherosclerosis: nature opposing cardiovascular diseases [J]. Curr Cardiol Rev, 2018, 14 (4): 272-289.

[5] 徐曼秋, 苏贞, 甄玲玲, 等. 藏红花素预处理减轻大鼠胃缺血再灌注损伤作用与 PI3K/Akt 信号通路的关系 [J]. 安徽医药, 2019, 23 (9): 1715-1720. XU MQ, SU Z, ZHEN LL, et al. Protective effect against gastric ischemia/reperfusion injuries induced by crocin preconditioning and its relationship with PI3K/Akt signaling pathway in rats [J]. Anhui Med Pharm J, 2019, 23 (9): 1715-1720.

[6] MARD SA, PIPELZADEH MH, TEIMOORI A, et al. Protective activity of crocin against indomethacin-induced gastric lesions in rats [J]. J Nat Med, 2016, 70 (1): 62-74.

[7] LIU H, XIANG L, MEI Y. miR-877-5p inhibits epithelial mesenchymal transformation of breast cancer cells by targeting FGB [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 4882375.

[8] WU K, YU Z, TANG Z, et al. miR-877-5p suppresses gastric cancer cell proliferation through targeting FOXM1 [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 4731-4742.

[9] LIU Z, WANG X, CAO L, et al. MicroRNA-877-5p inhibits cell progression by targeting FOXM1 in lung cancer [J]. Can Respir J,

- 2022, 2022 : 4256172.
- [10] YUYU L, SHIKUN Z, ZHENYU Z, *et al.* MiR-877-5p targets PDK-1 to promote aspirin-induced apoptosis in gastric mucosal cells [J]. *Pharmazie*, 2021, 76 (6) : 256–260.
- [11] 汪志兵, 姜宗丹, 张振玉, 等. 氯吡格雷对人胃黏膜上皮细胞增殖作用的影响及其机制的研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22 (12) : 1240–1243. WANG ZB, JIANG ZD, ZHANG ZY, *et al.* The mechanism of Clopidogrel suppresses the proliferation of human gastric epithelial GES-1 cells [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 22 (12) : 1240–1243.
- [12] 韩宇, 谢国勇, 李冉, 等. 西红花苷药理活性的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32 (9) : 1806–1814. HAN Y, XIE GY, LI R, *et al.* Research progress on pharmacological activities of crocin [J]. *Drugs Clinic*, 2017, 32 (9) : 1806–1814.
- [13] KALANTAR M, KALANTARI H, GOUDARZI M, *et al.* Crocin ameliorates methotrexate-induced liver injury via inhibition of oxidative stress and inflammation in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71 (4) : 746–752.
- [14] DIANAT M, RADAN M, BADAVIDI M, *et al.* Crocin attenuates cigarette smoke-induced lung injury and cardiac dysfunction by anti-oxidative effects: the role of Nrf2 antioxidant system in preventing oxidative stress [J]. *Respir Res*, 2018, 19 (1) : 58.
- [15] ZHANG H, WU S, YANG Y, *et al.* Crocin protects human umbilical vein endothelial cells from high glucose-induced injury via inhibiting the endoplasmic reticulum stress response [J]. *Curr Mol Med*, 2018, 18 (3) : 166–177.
- [16] 马敏, 程淑华, 王学增. 幽门螺杆菌感染对患儿胃粘膜相关紧密连接蛋白表达水平的影响 [J]. *热带医学杂志*, 2020, 20 (6) : 754–758. MA M, CHENG SH, WANG XZ. Effect of *Helicobacter pylori* infection on expression of tight junction proteins in gastric mucosa of children [J]. *J Trop Med*, 2019, 20 (6) : 754–758.
- [17] 黎敏, 丁瑞峰, 马晓莹, 等. 氯吡格雷对小鼠小肠黏膜的损伤及其机制研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28 (21) : 16–20. LI M, DING RF, MA XY, *et al.* Intestinal mucosal injury induced by clopidogrel in mice and its mechanism [J]. *China J Mod Med*, 2018, 28 (21) : 16–20.
- [18] 马晓莹, 郭元虎, 刘宇超. 氯吡格雷对幽门螺杆菌感染小鼠胃黏膜 ZO-1 及 IL-1 β 表达的影响 [J]. *包头医学院学报*, 2017, 33 (10) : 79–81. MA XY, GUO YH, LIU YC. Effects of clopidogrel on the expression of ZO-1 and IL-1 β in the gastric mucosa of mice infected with *Helicobacter pylori* [J]. *J Baotou Med Coll*, 2017, 33 (10) : 79–81.
- [19] 韩维维, 谈路轩, 李超, 等. 瑞巴派特通过抑制 miR-877-5p 的表达减轻阿司匹林对人胃黏膜上皮细胞损伤的研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27 (6) : 67–71. HAN WW, TAN LX, LI C, *et al.* Study on Rebamipide alleviates Aspirin-induced injury through inhibiting the expression of miR-877-5p in human gastric epithelial cells [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 27 (6) : 67–71.