

可溶性环氧化物水解酶抑制剂对脑梗死的治疗研究

聂欢 刘新 宋辉 刘清霞 孙林远

成都大学附属医院, 四川 成都 610081

摘要: 目前对脑梗死公认的治疗为重组组织纤溶酶原激活剂 (rtPA) 以及介入取栓治疗。由于治疗时间窗的限制, 使得很多患者不能受益。炎症细胞聚集、神经元凋亡等均可导致脑梗死进一步加重, 因此现认为脑梗死的治疗应多靶点治疗。环氧二十碳三烯酸 (EET) 是花生四烯酸 (AA) 经细胞色素 P450 酶途径生成的。EET 可经可溶性环氧化物水解酶 (sEH) 代谢为无活性物质。因此抑制 sEH 会使体内 EET 分解减少, 放大 EET 的脑保护作用。下文将对可溶性环氧化物水解酶抑制剂 (sEH-I) 在缺血性脑卒中的保护作用进行综述, 旨在讨论 sEH-I 对缺血性脑卒中治疗中的前景性。

关键词: 脑梗死; 可溶性环氧化物水解酶; 可溶性环氧化物水解酶抑制剂

花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 是人体的一种必需脂肪酸。在一些病理条件下, 如脑缺血、癫痫发作、脑出血或糖尿病, AA 从细胞膜的磷脂池中释放出来, 并转变为具有生物活性的代谢产物。AA 在体内主要通过环氧化酶 (COX)、脂氧化酶 (LOX) 和细胞色素 P450 单氧化酶 (CYP450) 三条途径产生活性物质。AA 经 CYP450 途径有三种代谢方式。其中, 表氧化反应主要由血管内皮细胞表氧化酶代谢生成 EET。EET 在体内不稳定, 容易被 sEH 代谢生成无活性的二羟基二十碳三烯酸 (dihydroxyicosatrienoic acid, DHET)。哺乳动物大脑中, sEH 的表达主要在星形胶质细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞以及纹状体、皮层、小脑和海马的神经元中^[1-3]。EET 具有抗炎、抗凋亡、抗血小板聚集、促进血管生成以及保护神经元等多种脑保护作用。sEH-I 可以抑制 sEH, 放大内源性 EET 的作用, 并影响脑循环中任何来源的 EET 水平。

sEH-I 对各种脑损伤模型的脑组织具有保护作用, 包括在缺血性脑疾病啮齿动物模型中的神经保护作用^[4-5]。在 MCAO/R 动物模型中, 当 *Epxh-2* 基因敲除或 sEH 活性抑制时, 脑血管生成增加, 脑血流量改善, 动物神经功能评分提高^[4, 6]。本文旨在从各个方面讨论 sEH-I 对神经细胞的保护作用, 有望成为脑梗死的新靶点。

1 sEH-I 的抗炎抗凋亡作用

在 MCAO 和再灌注治疗 24 小时后, AUDA 抑制缺血半暗带中的神经元凋亡, 提高了神经功能缺损评分, 减少了 MCAO 和再灌注治疗 24 小时后的脑梗死^[7-8]。sEH-I 在缺血急性期以及再灌注时期都对脑组织具有保护作用。外源给予 14,15-EET 或 AUDA 可以抑制星形胶质细胞增生和胶质瘢痕形成, 抑制小胶质细胞活化和炎症反应^[4, 9]。

sEH-I 使得脑梗死和蛛网膜下腔出血导致的神经元凋亡和神经损伤得到改善^[10]。sEH 基因敲除和 AUDA 治疗显着抑制了颅脑损伤 (TBI) 诱导的小鼠皮层神经炎症, 表现为术后小胶质细胞/巨噬细胞活化、中性粒细胞浸润、基质金属蛋白酶-9 活性和炎症介质表达减少, 明显降低了神经元凋亡、脑水肿和 BBB 通透性, 并减轻了小鼠模型中 TBI 后长达 28 天的功能缺陷和脑损伤。在体外, AUDA 抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B 信号传导以减少由 LPS 或 IFN- γ 刺激导致的神经炎症^[11]。一项使用局灶性脑缺血大鼠模型的研究表明, 在再灌注时给予 TPPU 可抑制促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 在恢复期增强抗炎 TGF- β , 减小梗塞大小并改善运动和感觉功能^[12]。在 OGD/R 中发现, TPPU 治疗防止 OGD/R 诱导的皮质神经元损伤并抑制皮质神经元凋亡, 通过提高 MRCCIV、ATPase 的活性和线粒体膜电位来保护线粒体功能, 并通过 JNK/p-38 介导的线粒体凋亡途径抑制线粒体依赖性细胞凋亡^[13]。

2 sEH-I 对小胶质细胞极化的作用

在大鼠大脑中动脉闭塞性缺血性脑卒动物模型中发现, AUDA 治疗的大鼠 M1 单核细胞/巨噬细胞的百分比降低, 且其分泌的促炎因子: IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和 MMP-9 的 mRNA 也下调^[14]。小胶质细胞是大脑中主要的免疫细胞, 脑缺血后小胶质细胞被激活且产生极化: M1 和 M2 极化。M1 小胶质细胞主要释放促炎因子, 而 M2 小胶质细胞主要释放神经营养因子和抗炎因子, 对脑缺血具有保护作用。在肾脏病模型中观察到 sEH 抑制后 M1 巨噬细胞极化被抑制^[15]。在脑缺血中, AUDA 可以减少 M1 型并增加 M2 型, 降低促炎因子: IL-6、iNOS、MMP-9 的 mRNA 表达, 增加抗炎因子 IL-10 的 mRNA 表达, 同

时 HO-1、SOD-1 等抗氧化酶的基因表达也上调,抗氧化过程是通过激活转录因子 PPAR- γ 和 Nrf2 来启动的^[16],其主要发生在神经元。虽然 Liu 等人使用 14,15-EET 和 AUDA 都可以抑制局灶性缺血后小胶质细胞的活化^[4],但目前认为 sEH-I 的作用更加直接。在巨噬细胞中,PPAR- γ 和 CCAAT/增强子结合蛋白- β (C/EBP- β) 等转录调控因子可以启动 M2 基因^[17]。在小胶质细胞中,sEH-I 对小胶质细胞极化的具体分子途径并不是很清楚。

3 sEH-I 促进神经营养因子生成

小鼠 sEH 基因敲除可提高 MCAO/R 后缺血半暗带中星形胶质细胞的存活率,增加脑源性神经营养因子(BDNF)的合成和分泌,并减少梗死体积^[18]。血管内皮生长因子(VEGF)通过 Akt 和 ERK 信号通路直接保护神经元^[19]。缺氧会促进 VEGF 的释放。在缺氧葡萄糖剥夺(OGD)后 24 小时,星形胶质细胞的细胞裂解液和培养基中 VEGF 蛋白增加了 16%。加入 t-AUCB 后,VEGF 增加了 2 倍,而加入 TPPU 后,VEGF 的增加显著提高了 3 倍,这比其他研究报道的 14,15-EET 给药增加约 50%的 BDNF 蛋白效果更显著^[18]。神经元和星形胶质细胞共培养研究发现,sEH-I 预处理可增加神经元中 Akt 和 VEGFR-2 的磷酸化,促进神经元存活,并维持 VEGF 的持续释放。对培养基中 VEGF 分泌的影响持续了 48 小时^[20]。这种持续性表明 sEH-I 影响的是 VEGF 基因的诱导,而不是 VEGF 的转运或代谢。这也可能是因为本研究中使用的抑制剂具有较长的酶停留时间,从而延长其生物效应^[21]。相比之下,sEH-I 比 EET 对 VEGF 的促释放作用更加持久且更强。

4 sEH-I 对平滑肌细胞的作用

研究发现,AUDA 可以通过降低基肽/脯氨酸异构酶(pin1)来抑制血小板源性生长因子(PDGF)诱导的大鼠血管平滑肌增殖。同时伴有血红素加氧酶-1(HO-1)的表达。但 AUDA 也增加了血管平滑肌细胞的迁移,可能与激活了 COX-2 的表达导致 TXA2 过量产生有关。外源性 EET 未发现有同样的作用^[22]。另一方面,TUPS 却抑制了 PDGF 诱导的人主动脉平滑肌细胞迁移^[23]。目前尚不清楚平滑肌迁移的不同作用是由于 sEH-I 的化学结构差异还是人血管平滑肌与原代大鼠平滑肌细胞之间的差异导致。

5 sEH-I 对脑梗死后慢性缺血的作用

除对急性脑缺血性疾病脑组织有保护作用外,sEH-I 还可以促进小鼠大脑慢性低灌注后白质的完整性和长期功能的恢复。TPPU 促进白质完整性和髓鞘再生,调节小

胶质细胞活化和炎症反应,并促进慢性脑灌注不足后的少突胶质细胞生成和髓鞘再生^[24]。其中,小胶质细胞 M2 极化对于中枢神经系统中的有效髓鞘再生至关重要,可能通过 MAPK 通路发挥保护作用,促进神经功能的恢复。

6 sEH-I 的其他作用

AUDA 和 sEH 基因缺失均能显著改善成年小鼠脑缺血和感觉运动障碍,与脑 p-TrkB 和 NMDA 型谷氨酸受体的过度表达有关。此外,p-TrkB 的神经元表达以及侧支微血管在梗死周围皮质显著增强,而星形胶质细胞增生和小胶质细胞激活减少。表明 sEH 不仅通过保护性 EET 的降解,而且通过 TrkB 激活的负调节,增强缺血性损伤和神经元的兴奋性^[25]。值得注意的是 AUDA 主要是抑制 sEH 的水解酶,sEH 的磷酸酶结构域已被证明在体内对 VEGF 介导的内皮 NOS (eNOS) 活性进行负调节^[26],在体外对 Akt-AMPK 介导的 eNOS 活性进行负调节^[27]。由于 eNOS 活性与脑损伤后神经元损伤和脑血流变化的机制有关^[28],sEH 磷酸酶活性也可能具有脑保护作用。

sEH-I 对血压的调节以及对动脉粥样硬化发生发展^[29]的保护是十分有益,因此,sEH-I 可以通过改善脑血管疾病高危因素降低首次或复发性脑梗死的发生。

7 sEH 靶基因—Ephx2

sEH 活性受 EPHX2 基因的编码和调控,EPHX 2 基因定位在 8p21~p12。在局灶性脑缺血的 sEH 基因敲除小鼠表现出改善缺血内 CBF,而接受 sEH-I 的野生型小鼠却没有表现出这些作用^[30]。其中的原因还不清楚。可能是 sEH 活性存在多个部位,全身给药进入这些部位的途径有差异,或者是基因敲除抑制了所有的 sEH 表达,而 sEH-I 只抑制了一部分的表达。还有可能是 sEH 是一种双功能蛋白质,除了 C 端水解酶,还有 N 端磷酸酶结构。药物抑制主要是抑制水解酶的功能,而基因敲除却丧失了两种酶的功能。这种差异是否来自 N 端磷酸酶的差异,还需要进一步实验证明。易卒中高血压小鼠(SHR/A3)的脑 Ephx2 表达显著低于耐卒中高血压小鼠的 5 倍(SHR/N),这两种小鼠中发现 CYP2J2 在前者中的表达略低,CYP2C11 在两者中表达无明显差异,并且两者血浆中 EET 水平相似^[31]。所以 sEH-I 除了影响血浆 EET 水平,是否还存在比调节 EET 代谢更广泛的作用。对 Ephx2 基因测序研究确定了其具有多态性,随着对人群中 sEH 功能相关基因变异鉴定,许多流行病学研究已经检验了这些动态性与脑梗死之间的潜在联系。EPHX2 rs751141 的多态性与缺血性卒中发病风险及颈动脉易损斑块独立相关^[32]。在急性缺血患者中神经功能恶化患者的血浆 20-HETE

和 DiHETE_s 水平显着升高, EET 水平显着降低, 证明 CYP2C8 rs17110453、EPHX2 rs751141 和 CYP4A11 rs9333025 之间的变异与神经功能恶化独立相关^[33-34]。MTHFR C677T(rs1801133) 和 EPHX2 G860A (rs751141)基因型的联合作用与中国 T2DM 组缺血性卒中的发展显着相关。叶酸补充剂和 sEH 抑制剂可选择性用于降低具有缺血性卒中高遗传风险的携带者^[35]。在土耳其人群中研究的 EPHX2 Arg287Gln 多态性与缺血性卒中没有显着相关性,但是在亚组分析中, EPHX2 变异等位基因增加了高血压相关和糖尿病相关缺血性卒中的风险^[36]。因此, 对于缺血性脑血管疾病的治疗, EPHX2 可能是一个潜在的候选基因。

8 目前的药物研究

神经保护剂一直是脑梗死的研究热点,溶栓或取栓联合神经保护剂治疗有望使患者获益最大化。脑梗死的病理机制十分复杂,包括缺氧去极化、钙超载、兴奋性氨基酸毒性、氧化应激损伤、炎症反应。针对这些机制提出了很多神经保护剂,但目前没有被临床指南推荐的神经保护剂。由于脑梗死病理的复杂性,更应选择可多靶点治疗的药物。sEH-I 通过放大内源性保护因子 EET 的作用,包括抗炎抗凋亡、血脑屏障的保护、增加脑血流、促进脑血管生成和营养因子生成。此外, sEH-I 对慢性脑缺血具有保护作用,不仅对急性脑梗死有脑保护作用,还对脑梗死再灌注期和恢复期具有作用。相较于其他神经保护剂,其具有多靶点、多阶段的脑保护作用。目前已有研究表明,通过抑制 sEH 来治疗缺血性脑血管疾病是可行的。例如,丹酚酸 A 可以通过抑制 sEH 增加 EET 水平从而保护大脑免受缺血性损伤^[37]。生松素抑制 sEH 提高 EET 水平,可以保护缺血性脑血管疾病,还可以降低 MCAO 大鼠海马 CA1 区 sEH 蛋白的表达水平,改善椎体神经元的结构和形态^[38]。因此,有望研发出靶向性 sEH 抑制剂,需提高口服生物利用度和降低全身清除率。在改良 sEH-I 的同时,还合成了生物效力和半衰期增强的口服活性 EET 类。目前, TPPU 是 2012 年由加利福尼亚大学兽医学院分子生物科学中心的 Bruce 教授等合成的一种高度选择性 sEH-I^[39],更易溶于水,结合血浆蛋白更少,并且易穿过完整的 BBB。在多种动物模型中显示,与传统 sEH 抑制剂相比, TPPU 在抗炎以及心、肾保护方面优势明显^[40]。TPPU 代谢稳定,生物利用度高,半衰期长,每日 1 次即维持有效血药浓度,可逆、非竞争性抑制 sEH,解离速度快,不会明显蓄积影响正常神经突触传导,动物耐受性好^[41-42]。文献中未见 TPPU 毒性报告,说明其在低浓度下安全。其低频高效率

使患者依从性高,很适合临床治疗。未来,通过新兴的小干扰(siRNA)或 shRNA 技术,细胞类型特异性基因敲除可能对特定 EET_s 信号进行精细靶向。sEH-I 增加的是内源性小分子活性。

综上所述,脑梗死的演变是复杂的,涉及神经元、星形胶质细胞、炎症细胞、血管等多种细胞及其相互作用。针对这种复杂的机制,单一药物靶向多种机制的治疗前景广阔。相对于易被水解的 EET, sEH-I 不仅能放大 EET 在缺血性脑损伤中的保护作用,还可能具有其不具备的脑保护功能。本文讨论的 sEH-I 主要是针对其 C 端水解酶的抑制,而 sEH 的 N 端磷酸酶作用尚需进一步研究。sEH-I 有望成为脑梗死治疗的新型靶点药物。

参考文献:

- [1]Carver K A,D Lourim, Tryba A K,et al. Rhythmic expression of cytochrome P450 epoxygenases CYP4x1 and CYP2c11 in the rat brain and vasculature[J]. American Journal of Physiology Cell Physiology,2014,307(11):989-98.
- [2]Nelson J W,Young J M ,Borkar R N ,et al. Role of soluble epoxide hydrolase in age-related vascular cognitive decline[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat,2014,113-115:30-37.
- [3]Depaz I,Toselli F,Wilce P A , et al. Differential expression of cytochrome P450 enzymes from the CYP2C subfamily in the human brain[J]. Drug Metabolism & Disposition,2015,43(3):353-357.
- [4]Liu Y,Wan Y ,Fang Y,et al. Epoxyeicosanoid Signaling Provides Multi-target Protective Effects on Neurovascular Unit in Rats After Focal Ischemia[J]. Journal of Molecular Neuroscience,2016,58(2):254-265.
- [5]黄攀,易兴阳.新型可溶性环氧化物水解酶抑制剂 TPPU 对缺血性脑卒中的保护机制 [J]. 中国老年学杂志,2021,41(24):5775-5777.
- [6]Kristen, L, Zuloaga, et al. Soluble epoxide hydrolase gene deletion improves blood flow and reduces infarct size after cerebral ischemia in reproductively senescent female mice[J]. Frontiers in Pharmacology, 2015,5:290
- [7]Qu Y Y,Yuan M Y,Liu Y, et al. The Protective Effect of Epoxyeicosatrienoic Acids on Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury is Associated with PI3K/Akt Pathway and ATP-Sensitive Potassium Channels[J]. Neurochemical Research,2015,40(1):874-874.

- [8]Simpkins A N,Rudic R D,Schreihof D A , et al. Soluble Epoxide Inhibition Is Protective Against Cerebral Ischemia via Vascular and Neural Protection[J]. American Journal of Pathology,2009,174(6):2086–2095.
- [9]刘阳,郑小龙,喻志源等.CYP-EET 信号通路对大鼠 MCAO 缺血再灌注后血管新生影响的研究[J].疑难病杂志,2020,19(5):500–504,515.
- [10]Hui, Huang, Mohamed, et al. Cyclooxygenase- and cytochrome P450-derived eicosanoids in stroke[J]. Prostaglandins & other lipid mediators,2016,122:45–53.
- [11]Hung T H,Shyue S K,Wu C H, et al. Deletion or inhibition of soluble epoxide hydrolase protects against brain damage and reduces microglia-mediated neuroinflammation in traumatic brain injury[J]. Oncotarget,2017, 8(61):103236–103260.
- [12]Tu R,Armstrong J,Lee K,et al. Soluble epoxide hydrolase inhibition decreases reperfusion injury after focal cerebral ischemia[J].Rep,2018,8(1):5279.
- [13]Yi X, Fan D, Yi T, et al. 1-trifluoromethoxyphenyl-3-(1-propionylpiperidin-4-yl) Urea Exerts Neuro-Protective Effects Against Ischemic Injury via Suppressing JNK/p38 MAPK-Mediated Mitochondrial Apoptosis Pathway[J].Stroke Cerebrovasc Dis. 2021;30(9):105957.
- [14]Chien-Fu, Yeh, Tung-Yueh, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase regulates m5nocyte/macrophage polarization and improves neurological outcome in a rat model of ischemic stroke [J]. Neuroreport, 2019,30(8):567–572.
- [15]Wang Q,Liang Y ,Qiao Y, et al. Expression of soluble epoxide hydrolase in renal tubular epithelial cells regulates macrophage infiltration and polarization in IgA nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2018,44315:915–926.
- [16]Yeh C F ,Chuang T ,Hung Y W, et al. Soluble epoxide hydrolase inhibition enhances anti-inflammatory and antioxidative processes, modulates microglia polarization, and promotes recovery after ischemic stroke[J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment,2019(15):2927–2941.
- [17]Ruffell D, Mourkioti F, Gambardella A, et al. A CREB-C/EBPbeta cascade induces M2 macrophage-specific gene expression and promotes muscle injury repair[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2009,106(41):17475–17480.
- [18]Yuan L ,Liu J ,Dong R, et al. 14,15-epoxyeicosatrienoic acid promotes production of BDNF from astrocytes and exerts neuroprotective effects during ischemic injury[J]. Neuropathology & Applied Neurobiology,2015:607–620.
- [19]Hao T,Rockwell P.Signaling through the vascular endothelial growth factor receptor VEGFR-2 protects hippocampal neurons from mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. Free Radical Biology & Medicine,2013,63:421–431.
- [20]Zhang Y ,Hong G ,Lee K , et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase augments astrocyte release of vascular endothelial growth factor and neuronal recovery after oxygen - glucose deprivation[J]. Journal of Neurochemistry, 2016,140(5):814–825.
- [21]Lee KS, Liu JY, Wagner KM, et al. Optimized inhibitors of soluble epoxide hydrolase improve in vitro target residence time and in vivo efficacy[J] [published correction appears in J Med Chem. 2018 May 10;61(9):4271].J Med Chem,2014;57(16):7016–7030.
- [22]Hyo K,Sang K,Kang K.Differential Effects of sEH Inhibitors on the Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells[J]. International Journal of Molecular Sciences,2017,18(12):2683.
- [23]Wang Q,Huo L,He J ,et al. Soluble epoxide hydrolase is involved in the development of atherosclerosis and arterial neointima formation by regulating smooth muscle cell migration[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2015, 309(11):1894–903.
- [24]陈余雪,刘幸华,刘璐.可溶性环氧化物水解酶抑制剂 TPPU 促进低灌注脑白质损伤后髓鞘再生的相关机制[J].华中科技大学学报(医学版),2021,50(03):273–278.
- [25]Chang L H ,Lin H C ,Huang S S , et al. Blockade of soluble epoxide hydrolase attenuates post-ischemic neuronal hyperexcitation and confers resilience against stroke with TrkB activation[J]. Scientific Reports,2018,8(1):118.
- [26]Hou H H ,Hammock B D ,Su K H ,et al. N-terminal domain of soluble epoxide hydrolase negatively regulates the VEGF-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase[J]. Cardiovascular Research,2012,93(1):120–9.

- [27]Hou H H ,Liao Y J ,Hsiao S H , et al. Role of phosphatase activity of soluble epoxide hydrolase in regulating simvastatin-activated endothelial nitric oxide synthase[J]. Scientific reports,2015,5:13524.
- [28]Srivastava K, Bath PM, Bayraktutan U. Current therapeutic strategies to mitigate the eNOS dysfunction in ischaemic stroke[J]. Cellular and molecular neurobiology. 2012,32(3):319–336.
- [29]Wanjun, Liu, Tao, et al. CYP2J2 Overexpression Increases EETs and Protects Against HFD-Induced Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice[J]. Journal of cardiovascular pharmacology,2016,67(6):491–502.
- [30]Zhang W,Otsuka T ,Sugo N , et al. Soluble Epoxide Hydrolase Gene Deletion Is Protective Against Experimental Cerebral Ischemia[J].Stroke,2008,39(7):2073–2078.
- [31]Corenblum M J ,Wise V E,Georgi K , et al. Altered Soluble Epoxide Hydrolase Gene Expression and Function and Vascular Disease Risk in the Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat[J]. Hypertension,2008,51(2):567–573.
- [32]Yi X, Wu L, Liao D, et al. Interactions among CYP2C8, EPHX2, and CYP4A11 variants and CYP plasma metabolite levels in ischemic stroke[J]. J Atheroscler Thromb,2016, 23(11):1286–1293.
- [33]Yi X , Lin J , Wang C , et al. CYP Genetic Variants, CYP Metabolite Levels, and Neurologic Deterioration in Acute Ischemic Stroke in Chinese Population[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases,2016:S1052305716304529.
- [34]Yi X , Lin J , Li J , et al. Epoxyeicosatrienoic Acids are Mediated by EPHX2 Variants and may be a Predictor of Early Neurological Deterioration in Acute Minor Ischemic Stroke[J]. Journal of Atherosclerosis & Thrombosis,2017, 24(12):1258–1266.
- [35]Ma L, Jiang Y, Kong X, et al. Synergistic Effect of the MTHFR C677T and EPHX2 G860A Polymorphism on the Increased Risk of Ischemic Stroke in Chinese Type 2 Diabetic Patients[J]. J Diabetes Res.2017;2017:6216205.
- [36]Can Demirdöğen B, Miçoogulları Y, Türkanoglu Özçelik A, Adalı O. Missense Genetic Polymorphisms of Microsomal (EPHX1) and Soluble Epoxide Hydrolase (EPHX2) and Their Relation to the Risk of Large Artery Atherosclerotic Ischemic Stroke in a Turkish Population[J].Neuropsychiatr Dis Treat. 2021;16:3251–3265.
- [37]Wang S B,Du G H . Protection of salivianolic acid A on rat brain from ischemic damage via soluble epoxide hydrolase inhibition[J]. Journal of Asian natural products research,2012, 14(11):1084–1092.
- [38]Wang S B ,Pang X B ,Gao M , et al. Pinocembrin protects rats against cerebral ischemic damage through soluble epoxide hydrolase and epoxyeicosatrienoic acids[J]. Chinese Journal of Natural Medicines,2014,11(3):207–213.
- [39]Albers GW, Goldstein LB, Hess DC, et al. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable(STAIR) recommendations for maximizing the use of intravenous thrombolytics and expanding treatment options with intra-arterial and neuroprotective therapies[J].Stroke,2011,42:2645–2650.
- [40]Sirish P, Li N, Liu JY, et al. Unique mechanistic insights into the beneficial effects of soluble epoxide hydrolase inhibitors in the prevention of cardiac fibrosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2013,110:5618–5623.
- [41]Ulu A, Appt S, Morisseau C, et al. Pharmacokinetics and in vivo potency of soluble epoxide hydrolase inhibitors in cynomolgus monkeys[J]. Br J Pharmacol, 2012,165:1401–1412.
- [42]A A I O , A J H , A I W , et al. Oral treatment of rodents with soluble epoxide hydrolase inhibitor 1-(1-propanoylpiperidin-4-yl)-3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]urea (TPPU): Resulting drug levels and modulation of oxylipin pattern[J]. Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 2015, 121(Pt A):131–137.

作者简介：聂欢（1995—），女，汉族，四川成都，硕士研究生，成都大学附属医院，研究方向为脑血管疾病。刘新（1980—），女，汉族，四川南充，博士研究生在读，成都大学附属医院，研究方向为痴呆。孙林远（1994—），男，汉族，内蒙古阿拉善盟，硕士研究生，成都大学附属医院，研究方向双向情感障碍。宋辉（1993—），女，汉族，四川资中，硕士研究生，成都大学附属医院，研究方向为癫痫。刘清霞（1990—），女，汉族，四川眉山，硕士研究生，成都大学附属医院，研究方向为电生理。