

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.007

姜黄素预处理通过保护线粒体和抗氧化应激 减轻干热环境热射病大鼠肝损伤 *

夏 亮^{1,2} 刘江伟^{2Δ} 沈才福¹ 李佳佳² 肇寅辉¹ 宋来阳² 是文辉² 许 琴²

(1 石河子大学医学院 新疆 石河子 832000; 2 新疆军区总医院新疆特殊环境医学重点实验室 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:研究姜黄素预处理对干热环境热射病大鼠肝脏的保护作用及机制。**方法:**将 50 只 SD 大鼠随机分为 5 组(n=10): 常温对照组(Control), 干热对照组(HS), 50-cur 组, 100-cur 组和 200-cur 组。Control 组、HS 组给予生理盐水灌胃, 50-cur 组、100-cur 组、200-cur 组分别给予 50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg 浓度的姜黄素灌胃, 每天 1 次, 连续 7 天。第 8 天除 Control 组外, 其余 4 组大鼠转移至西北特殊环境人工实验舱(环境温度 $41 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 湿度 $10 \pm 1\%$) 进行实验。实验的第 150 分钟, 检测肛温, 麻醉后取材。同时 Control 组直接检测肛温并麻醉取材。检测血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肝组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)的含量和细胞色素 C(Cyt-c)的表达情况。电镜观察肝细胞超微结构的变化。**结果:**(1)第 150 分钟, 各组大鼠体温均超过 42°C , 达到热射病状态。姜黄素预处理组体温较 HS 组降低($P < 0.01$)。姜黄素预处理组组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)HS 组 ALT、AST 水平较 Control 组升高($P < 0.01$)。姜黄素预处理组 ALT、AST 水平较 HS 组降低($P < 0.05$), 姜黄素预处理组组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。(3)HS 组与 Control 组相比 MDA 水平升高, SOD、CAT 水平降低($P < 0.01$)。姜黄素预处理组与 HS 组相比 MDA 水平降低, SOD、CAT 水平升高($P < 0.01$), 姜黄素预处理组组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。(4)电镜下, HS 组肝细胞内线粒体增生肿胀, 嵴结构紊乱、破坏, 部分肝细胞核结构破坏; 姜黄素预处理组肝细胞内线粒体增生为主, 无嵴结构破坏和胞核的改变。(5)HS 组肝细胞质内 Cyt-c 表达(1.29 ± 0.19)较 Control 组(0.24 ± 0.02)明显增多($P < 0.01$)。姜黄素预处理组 Cyt-c 表达(50-cur、100-cur、200-cur 分别为 0.75 ± 0.08 、 0.64 ± 0.08 、 0.48 ± 0.06)较 HS 组相对减低($P < 0.05$), 姜黄素预处理组组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**干热环境热射病大鼠肝脏损伤明显, 姜黄素预处理能减轻干热环境热射病导致的肝损伤, 其机制可能与保护线粒体和抗氧化应激有关。姜黄素对热射病大鼠肝脏的保护作用具有剂量依赖性。

关键词:姜黄素; 干热环境; 热射病; 肝损伤; 氧化应激; 细胞色素 C**中图分类号:**R-33; R657.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)18-3434-04

Curcumin Pretreatment Alleviates the Liver Injury induced by Heatstroke in Dry-heat Environment through Protecting the Mitochondria and Inhibiting Oxidative Stress*

XIA Liang^{1,2}, LIU Jiang-we^{2Δ}, SHEN Cai-fu¹, LI Jia-jia², ZHAO Yin-hui¹, SONG Lai-yang², SHI Wen-hui², XU Qin²

(1 Medical college, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, 832000, China; 2 The Key Laboratory of the Special Environmental Medicine of Xinjiang, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the positive effects of curcumin pretreatment to liver injury and the mechanism during heatstroke in dry-heat environment. **Methods:** 50 Sprague-Dawley rats were randomly divided into five groups (n=10): Control, HS, 50-cur, 100-cur and 200-cur. The Control and HS group were given a gavage of normal saline, while 50-cur, 100-cur, 200-cur group were given a gavage of curcumin with the concentration 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg once a day for 7 consecutive days. At 8th day, all except Control group were transferred to the cabin (The Simulated Climate Cabin for Special Environment of Northwest of China, Urumqi of China) with the conditions of $41 \pm 0.5^\circ\text{C}$ temperature, $10 \pm 1\%$ relative humidity. At the time of 150th minute since the experiment began, the rats were in heatstroke, then be detected core temperature and anesthetized for collecting blood and liver samples. And same done to Control group. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) in the blood, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and cytochrome-c (Cyt-c) in the liver were detected, ultrastructural changes of liver were observed by electron microscope. **Results:** (1) Tc of all rats in the cabin had risen to above 42°C and conformed to the standard of heatstroke. Compared with HS group, Tc of curcumin pretreatment groups decreased ($P < 0.01$). There were no significant differences among curcumin pretreatment groups ($P > 0.05$). (2) Compared with Control group, ALT and AST of HS group increased ($P < 0.01$).

* 基金项目:军队临床高新技术重大项目(2010gxjs016);军队后勤科研计划面上项目(CLZ13J003)

作者简介:夏亮(1990-),男,硕士研究生,主要研究方向:普外科疾病基础与临床, E-mail: xialiang90@163.com

Δ 通讯作者:刘江伟(1970-),男,博士后,教授,主任医师,博士生导师,主要研究方向:特殊环境战创伤及普外科临床与基础研究,

E-mail: ljw273273@163.com, 电话:0991-4992552

(收稿日期:2016-12-14 接受日期:2017-01-10)

Compared with HS group, curcumin pretreatment decreased the levels of ALT and AST ($P<0.05$). The differences among curcumin pretreatment groups were significant ($P<0.05$). (3) Compared with Control group, MDA increased and SOD and CAT decreased in HS group ($P<0.01$). Compared with HS group, MDA decreased and SOD and CAT increased in curcumin pretreatment groups ($P<0.01$). The differences among curcumin pretreatment groups were significant ($P<0.05$). (4) Under the electron microscope, mitochondria swelled and proliferated with structure damaged and part of nucleus broken in HS group, while in 50-cur group, part of mitochondria swelled, but none of structure damaged, and in 100-cur and 200-cur group, only mitochondria proliferated obviously. (5) Compared with Control group (0.24 ± 0.02), Cyt-C expressed high in HS group (1.29 ± 0.19) ($P<0.01$). Curcumin pretreatment decreased the expression of Cyt-c (the levels of Cyt-c in 50-cur, 100-cur, 200-cur were 0.75 ± 0.08 , 0.64 ± 0.08 , 0.48 ± 0.06) in the liver ($P<0.05$). The differences among curcumin pretreatment groups were significant ($P<0.05$). **Conclusions:** The liver injured during heatstroke in dry-heat environment and curcumin pretreatment could alleviate the liver injury through protecting mitochondria and inhibiting oxidative stress, and the protective effect was dose-dependent.

Key words: Curcumin; Dry-heat environment; Heatstroke; Liver injury; Oxidative stress; Cytochrome-c

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R657.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)18-3434-04

前言

中暑是指在高温环境中或大量运动时,机体温度超过 40.5°C ,合并多器官功能衰竭(MODS),并伴有谵妄、昏迷等中枢神经系统症状的一种临床综合征^[1]。热射病是中暑的重度状态,热射病时常常发生肝脏损伤,且肝功能损害程度直接影响患者的预后^[2-4],因此有效的预防和保护中暑导致的肝损伤尤为重要。

姜黄素是从植物姜黄的根须中提取的多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用^[5-6]。我们前期研究发现姜黄素预处理能显著提高干热环境中大鼠的耐热性,提高大鼠生存率^[7]。本次实验在前期成功建立干热环境中暑大鼠模型的研究基础上^[8],观察姜黄素预处理对干热环境热射病大鼠肝脏的影响,并探讨姜黄素对肝脏的保护作用及可能机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物、试剂

50 只 SPF 级 SD 大鼠,体重 $190\sim 220\text{ g}$,由新疆医科大学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号 SCXK(新)2011-0001。实验经新疆军区总医院伦理委员会批准通过,实验动物使用许可证号 SYXK(军)2012-0017,动物饲养及动物关怀符合实验动物常规。姜黄素购自日本化成株式会社(CI-75300)。丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。细胞色素 C(Cyt-c)兔多克隆抗体(ab90529)、 β -actin 小鼠单克隆抗体(ab8226)、二抗山羊抗兔(ab97051)、二抗山羊抗鼠(ab97023)购自 Abcam 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 实验设计 大鼠在 SPF 室适应性饲养 7 天,环境温度 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $40\%\sim 50\%$,光暗 12 小时交替。大鼠随机分为 5 组:常温对照组(Control),生理盐水灌胃;干热对照组(HS),生理盐水灌胃;50-cur 组,50 mg/kg 姜黄素灌胃;100-cur 组,100 mg/kg 姜黄素灌胃;200-cur 组,200 mg/kg 姜黄素灌胃。连续灌胃 7 天,自由饮食饮水(均经灭菌处理)。第 8 天,除 Control 组外,其余 4 组大鼠转移至西北特殊环境人工实验舱(新疆军区总医院研制),环境温度 $41\pm 0.5^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $10\pm 1\%$,禁食禁水。根据前期研究^[8],实验开始的第 150 min 大鼠达到重度中

暑状态,即热射病状态,此时测量肛温,麻醉后下腔静脉取血、取肝脏后处死。同时 Control 组测肛温后处死取材。血液离心后冻存于 -20°C ,肝组织部分用于病理和电镜,剩余部分冻存于液氮中。

1.2.2 肝细胞超微结构观察 取大小约 $0.5\text{ cm}\times 0.5\text{ cm}$ 的右前叶肝组织,经固定、脱水、树脂包埋后封片。电镜下观察肝细胞超微结构变化。

1.2.3 肝酶学测定 血液离心(3000 rpm, 10 min),分离血清后放于 -20°C 冰箱。全自动生化仪(minrray BS-180)检测谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)含量。

1.2.4 MDA、SOD、CAT 检测 取冻融后肝组织 0.1 mg 机械匀浆后加入 0.9 mL 的 $1\times$ 磷酸缓冲盐溶液(PBS)制备成 10%的匀浆液,按照试剂盒说明书操作检测 MDA、SOD、CAT 含量。

1.2.5 Cyt-c 检测 采用蛋白免疫印迹(Western-Blot)法检测,取出液氮冻存的肝组织,冻融后称取 0.2 mg 液氮研磨,加入 2 mL 裂解液冰上裂解 2 小时,离心(12000 rpm, 10 min, 4°C)后取上清,BCA 法测蛋白浓度后,与蛋白上样缓冲液 loading buffer 充分混合,煮沸 5 min,再次离心后取上清进行蛋白电泳(10% SDS-PAGE 胶,电压 60 V 转 110 V, 1.5 h)、转印(250 mA, 12 min)、封闭(5 %脱脂牛奶,常温 2 h)后,一抗(浓度 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$)孵育 4°C 过夜。次日 $1\times$ TBST 洗膜(5 min $\times$ 3 次),二抗(浓度 1:3000)常温孵育 2 小时,再次洗膜(5 min $\times$ 3 次)后,ECL 化学发光液显影,并用凝胶成像系统成像后分析。结果与内参 β -actin 对比。

1.3 统计学分析

统计学软件采用 SPSS 21.0,计量资料均以均数 $\pm$ 标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 LSD 法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠的体温比较

第 150 min,各组大鼠体温均超过 42°C ,达到热射病状态。与 HS 组相比,姜黄素预处理组体温降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。不同剂量姜黄素预处理组间体温比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 各组大鼠的血清 ALT、AST 水平比较

HS 组血清 ALT、AST 水平与 Control 组相比升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。姜黄素预处理组 ALT、AST 水平较 HS 组降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。不同剂量姜黄素预处理组中,随着姜黄素浓度升高,大鼠血清 ALT、AST 水平降低,组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 各组大鼠肝脏组织 MDA、SOD、CAT 水平比较

与 Control 组相比,HS 组肝脏组织 MDA 水平升高,SOD、CAT 水平降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。与 HS 组相比,姜黄素预处理组肝脏组织 MDA 水平降低,SOD、CAT 水平升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。在姜黄素预处理组中,姜黄素浓度越高,大鼠肝脏组织 MDA 水平越低,SOD、CAT 水平越高,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组各项指标结果比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of the results of indexes between different groups

Groups	n	Tc(°C)	ALT(U/L)	AST(U/L)	MDA(nmol/mg·prot)	SOD(U/mg·prot)	CAT(U/mg·prot)
Control	10	38.20± 0.37	42.40± 5.58	170.30± 31.20	9.56± 0.33	99.05± 3.51	63.87± 2.17
HS	10	43.51± 0.40 ^a	94.50± 12.72 ^a	337.30± 30.89 ^a	20.41± 0.89 ^a	39.08± 2.85 ^a	25.10± 1.99 ^a
50-cur	10	42.45± 0.37 ^b	83.30± 5.79 ^{bc}	297.70± 21.63 ^{bc}	17.56± 0.72 ^{bc}	45.93± 2.13 ^{bc}	33.11± 1.84 ^{bc}
100-cur	10	42.37± 0.47 ^b	73.10± 6.45 ^{bc}	260.70± 12.44 ^{bc}	15.92± 0.87 ^{bc}	49.95± 2.02 ^{bc}	38.09± 1.65 ^{bc}
200-cur	10	42.21± 0.35 ^b	65.10± 5.40 ^{bc}	237.60± 25.73 ^{bc}	14.40± 0.73 ^{bc}	56.14± 2.04 ^{bc}	43.65± 1.37 ^{bc}

Note: Data were expressed as mean± SD, n=10. ^aCompared with Control group, $P<0.01$; ^bcompared with HS group, $P<0.05$; ^ccompared between any two groups, $P<0.05$.

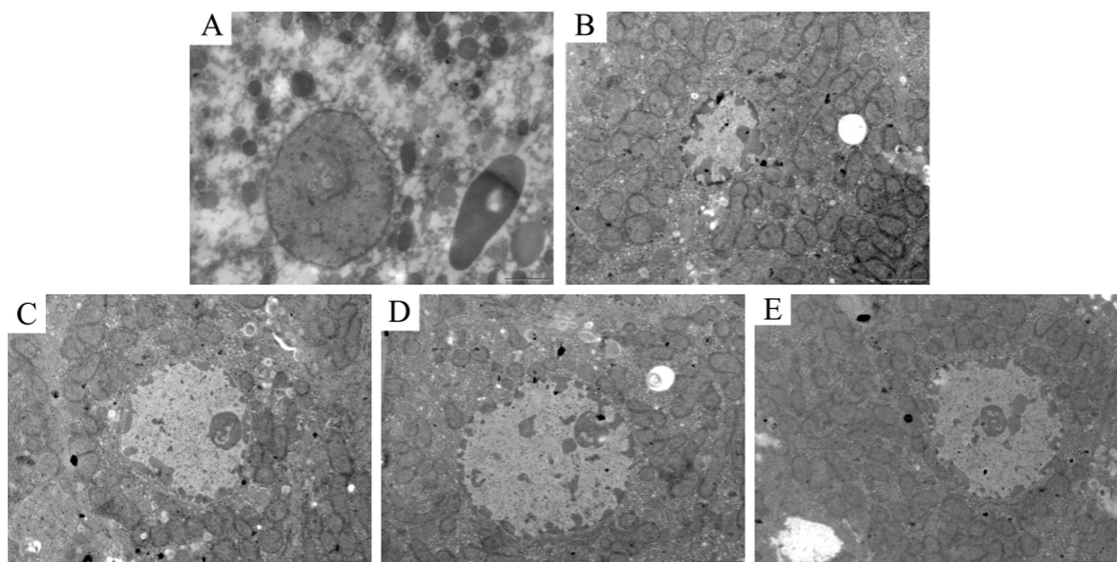


图 1 电镜下热射病后各组肝细胞超微结构变化

Fig.1 Changes of hepatocytes' ultrastructure under electron microscope during heatstroke in groups

Note: A, Control group; B, HS group; C, 50-cur group; D, 100-cur group; E, 200-cur group.

2.4 各组大鼠肝细胞超微结构

电镜下,HS 组肝细胞内线粒体增生肿胀,线粒体嵴排列紊乱、结构破坏,部分肝细胞核结构破坏;50-cur 组肝细胞内线粒体增生,部分肿胀,线粒体嵴结构无破坏,核结构相对完整,100-cur 组、200-cur 组肝细胞内线粒体以增生为主,线粒体嵴清晰,核结构完整,200-cur 组线粒体增生更明显。见图 1。

2.5 各组肝脏组织 Cyt-c 的表达比较

HS 组肝脏组织 Cyt-c 表达 (1.29 ± 0.19) 与 Control 组 (0.24 ± 0.02)相比明显增多,差异有统计学意义($P<0.01$)。姜黄素预处理组 Cyt-c 表达 (50-cur、100-cur、200-cur 分别为 0.75 ± 0.08 、 0.64 ± 0.08 、 0.48 ± 0.06)均较 HS 组减低,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同剂量姜黄素预处理组组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2。

义($P<0.05$)。不同剂量姜黄素预处理组组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2。

3 讨论

热射病时,由于体温升高,机体处于高代谢状态且组织细胞对能量的需求增加,然而机体代偿引起的血流重分布导致内脏器官相对缺血和缺氧^[1],这就造成在热射病时细胞能量的衰竭和细胞损伤。肝脏是体内营养物质的代谢中心,营养物质在肝脏内的生物转化需要消耗大量能量。热射病时肝脏可能因为能量代谢障碍和代谢产物的积聚遭受损伤^[9]。在本实验中,干热环境 HS 组大鼠的体温升高到 42 °C 以上,达到热射病标准^[8]。

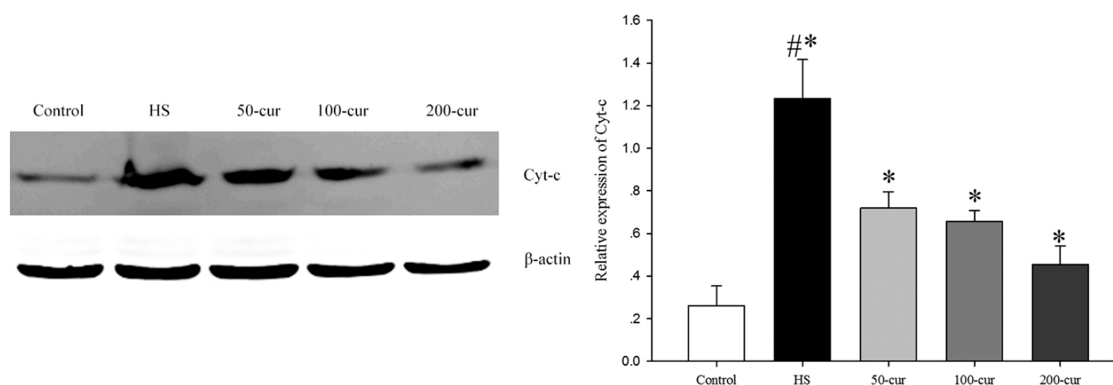


图2 姜黄素预处理对热射病后肝组织 Cyt-c 表达的影响

Fig.2 Effects of curcumin pretreatment on the Cyt-c in the liver of rats after heatstroke

Note: Data were expressed as mean $\pm$ SD, n=10. #Compared with Control groups, P<0.01; *compared between any two groups, P<0.05.

血清中 ALT、AST 水平明显升高提示热射病后肝脏严重损伤。电镜下观察发现肝线粒体肿胀并有线粒体嵴结构破坏,胞质中 Cyt-c 表达增高,说明肝细胞内线粒体发生功能受损和结构破坏;同时肝脏内 MDA 含量升高,表明肝脏损伤可能与线粒体功能障碍和脂质过氧化有关。

线粒体是体内氧代谢的主要场所,85%~90%的氧在氧化呼吸链的作用下被摄取利用并为机体提供能量,约1%~2%以自由基的形式存在^[10]。Cyt-c 是氧化呼吸链的电子传递体,位于线粒体嵴上,在呼吸链复合酶III和复合酶IV之间传递电子。中暑时,高体温诱发线粒体内 Bcl 蛋白家族的表达,后者能够改变线粒体膜对 Cyt-c 的通透性,从而引起 Cyt-c 从线粒体转移到胞质内^[11]。胞质内 Cyt-c 的水平变化能够反应线粒体功能是否受损。一方面,进入到胞质中的 Cyt-c 可以激活 Caspase 家族,启动 Caspase 凋亡信号通路诱导细胞凋亡^[12];另一方面,线粒体内 Cyt-c 的减少导致氧化呼吸链的电子传递受抑制,造成 ATP 的生成减少和活性氧自由基(ROS)的生成增多,而 ROS 的增多不仅能够造成线粒体膜结构的破坏,使 Cyt-c 大量释放到胞质中,进一步加重线粒体损伤,还能够损伤肝细胞膜,造成肝细胞的损伤^[13,14]。

丙二醛(MDA)是不饱和脂肪酸的过氧化产物,ROS 的大量增加引起脂质的过氧化,MDA 水平通常增高^[15]。超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)是体内主要的抗氧化酶,SOD 能够清除体内过量的 ROS 生成过氧化氢 (H_2O_2),CAT 能够水解 H_2O_2 ,这二者协同作用共同维持 ROS 在生理水平^[16]。本实验中 HS 组 SOD、CAT 水平较 Control 组明显降低,说明热射病后肝细胞内 ROS 大量生成,超过了肝脏本身的清除能力,造成了肝细胞的氧化应激损伤,表现为 MDA 水平明显升高。而姜黄素预处理组与 HS 组相比肝内 MDA 水平降低,SOD、CAT 水平升高,说明姜黄素预处理能提高肝脏的抗氧化能力,进而减轻肝脏的氧化应激损伤;同时姜黄素预处理组 Cyt-c 表达较 HS 组降低,且线粒体无水肿和结构的破坏,说明姜黄素能保护肝细胞内线粒体。

姜黄素因为其抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用,已被广泛应用于基础动物实验和临床研究^[5]。Reyes-Gordillo K 等^[17]研究发现,在 CCl_4 诱导大鼠的急性肝损伤模型中,姜黄素预处理和后处理均能够通过提高肝脏内谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)水

平,并抑制核因子 κB (NF- κB)及炎症因子的表达,从而通过抗氧化应激和抗炎作用保护肝脏。Fan Z 等^[18]发现姜黄素能够提高缺血再灌注后肝脏内的 SOD 和髓过氧化物酶(MPO)水平,降低 NF- κB 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6(IL-6)的表达保护肝脏。Soto-Urquieta 等^[19]发现在肥胖和糖尿病大鼠中,姜黄素能够通过提高 ATP 酶的活性,改善线粒体功能和降低脂质过氧化从而减轻肝肾的损伤。在本次试验中,姜黄素预处理组肝脏内 MDA 和胞质中 Cyt-c 的水平降低,SOD、CAT 水平升高,结合血中 ALT、AST 水平的降低,表明姜黄素预处理能够通过保护线粒体和抗氧化应激减轻热射病引起的肝损伤。姜黄素预处理组间的差异说明姜黄素对肝脏的保护具有剂量依赖性。

中暑是一种全身性的疾病,导致机体的损伤与热的直接细胞毒作用、内毒素血症、全身炎症反应(SIRS)和弥漫性血管内凝血(DIC)等^[20,21]有关。但是在中暑的发生发展中,肝脏的功能不可或缺,其特有的提供能量及转化体内代谢产物的功能保证机体器官活动的正常运转,中暑时一旦发生肝脏损伤,对机体造成的损害难以逆转。本次实验结果提示热射病后肝脏损伤可能与能量代谢障碍和氧化应激有关,而姜黄素预处理通过保护线粒体功能并抑制氧化应激从而减轻热射病后肝脏损伤,这可能为中暑后肝损伤的机制及临床的治疗提供新的思路。

参考文献 (References)

- [1] Bouchama A, Knochel J P. Heat stroke [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (25): 1978-1988
- [2] Hashim I A. C4linical biochemistry of hyperthermia [J].Ann Clin Biochem, 2010, 47(Pt 6): 516-523
- [3] Li D, Wang X, Liu B, et al. Exercises in hot and humid environment caused liver injury in a rat model[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e111741
- [4] Inayat F, Virk H U. Liver Transplantation after Exertional Heatstroke-Induced Acute Liver Failure[J]. Cureus, 2016, 8(9): e768
- [5] Maheshwari R K, Singh A K, Gaddipati J, et al. Multiple biological activities of curcumin: a short review[J]. Life Sci, 2006, 78(18): 2081-2087
- [6] Aravind S R, Krishnan L K. Curcumin-albumin conjugates as an effective anti-cancer agent with immunomodulatory properties[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 34: 78-85

- Ventricular Mechanics in Functional Ischemic Mitral Regurgitation in Acute Inferoposterior Myocardial Infarction [J]. Echocardiography, 2016, 33(8): 1131-1142
- [13] Yang Ru, Yang Jun. Advances in the pathogenesis of ischemic mitral regurgitation by echocardiography [J]. Journal of cardiovascular surgery: electronic, 2013, 2(2): 31-34
- [14] Pastorius CA, Henry TD, Harris KM. Long-term outcomes of patients with mitral regurgitation undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2007, 100(8): 1218-1223
- [15] Cho JS, Youn HJ, Her SH, et al. The Prognostic Value of the Left Ventricular Ejection Fraction Is Dependent upon the Severity of Mitral Regurgitation in Patients with Acute Myocardial Infarction [J]. Korean Med Sci, 2015, 30(7): 903-910
- [16] MacHaalany J, Bertrand OF, O'Connor K, et al. Predictors and prognosis of early ischemic mitral regurgitation in the era of primary percutaneous coronary revascularisation [J]. Cardiovasc Ultrasound, 2014, 12: 14
- [17] Yang Zhong-lu, Wang Hui-shan. Surgical treatment of ischemic mitral regurgitation in coronary heart disease [J]. Advances in modern biomedicine, 2014, 14 (28): 5473-6475
- [18] Zhang Qiang, Zhang Wen. Clinical analysis of mitral valvuloplasty for mitral insufficiency [J]. Chinese medical journal, 2015, 13 (33): 147-148
- [19] Zhou Da-xin, GE Jun-bo. Percutaneous mitral regurgitation in the interventional treatment [J]. Advances in cardiovascular diseases, 2013, 34 (5): 608-609
- [20] Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier LH, et al. Current prognosis of ischemic mitral regurgitation. Implications for future management [J]. Circulation, 1988, 78(3 Pt 2): 151-59
- [21] Trichon BH, Glower DD, Shaw LK, et al. Survival after coronary revascularization, with and without mitral valve surgery, in patients with ischemic mitral regurgitation [J]. Circulation, 2003, 108 (9 Suppl): II103-110
- [22] Kang DH, Sun BJ, Kim DH, et al. Percutaneous versus surgical revascularization in patients with ischemic mitral regurgitation [J]. Circulation, 2011, 124(11 Suppl): S156-162
- [23] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 129(23): 2440-2492
- [24] Pan Ke. A 4 year follow up study of the use of multiple stents in patients with significant ischemic mitral regurgitation [D]. Peking Union Medical College, 2008
- [25] Zhou Yu-jie. New ideas and techniques of cardiovascular interventional therapy [J]. Advances in cardiovascular diseases, 2012, 33 (6): 685-387

(上接第 3437 页)

- [7] Li Jia-jia, Liu Jiang-wei, Yao Gang, et al. The experimental research of the effects of curcumin on survival rate of the rats in dry heat environment of desert[J]. Chin J Comp Med, 2015(10): 24-28
- [8] Ou Z R, Liu J W, Zhang D, et al. Heatstroke model for desert dry-heat environment and observed organ damage[J]. Am J Emerg Med, 2014, 32(6): 573-579
- [9] Kikusato M, Toyomizu M. Crucial role of membrane potential in heat stress-induced overproduction of reactive oxygen species in avian skeletal muscle mitochondria[J]. PLoS One, 2013, 8: e64412
- [10] Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs[J]. Physiol Rev, 1979, 59: 527-605
- [11] Adrain C, Creagh E M, Martin S J. Apoptosis-associated release of Smac/DIABLO from mitochondria requires active caspases and is blocked by Bcl-2[J]. Embo j, 2001, 20: 6627-6636
- [12] Pradelli L A, Beneteau M, Ricci J E. Mitochondrial control of caspase-dependent and -independent cell death [J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67: 1589-1597
- [13] Wang Z, Cai F, Chen X, et al. The role of mitochondria-derived reactive oxygen species in hyperthermia-induced platelet apoptosis [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75044
- [14] Slimen I B, Najar T, Ghram A, et al. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review[J]. Int J Hyperthermia, 2014, 30(7): 513-523
- [15] Netto L E, Antunes F. The Roles of Peroxiredoxin and Thioredoxin in Hydrogen Peroxide Sensing and in Signal Transduction [J]. Mol Cells, 2016, 39(1): 65-71
- [16] Siddiqui T, Zia M K, Ali S S, et al. Reactive oxygen species and anti-proteinases[J]. Arch Physiol Biochem, 2016, 122(1): 1-7
- [17] Reyes-Gordillo K, Segovia J, Shibayama M, et al. Curcumin protects against acute liver damage in the rat by inhibiting NF-kappaB, proinflammatory cytokines production and oxidative stress [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1770: 989-996
- [18] Fan Z, Jing H, Yao J, et al. The protective effects of curcumin on experimental acute liver lesion induced by intestinal ischemia-reperfusion through inhibiting the pathway of NF-kappaB in a rat model[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 191624
- [19] Soto-Urquieta M G, Lopez-Briones S, Perez-Vazquez V, et al. Curcumin restores mitochondrial functions and decreases lipid peroxidation in liver and kidneys of diabetic db/db mice[J]. Biol Res, 2014, 47: 74
- [20] Epstein Y, Roberts W O. The pathophysiology of heat stroke: an integrative view of the final common pathway [J]. Scand J Med Sci Sports, 2011, 21: 742-748
- [21] Leon L R, Bouchama A. Heat stroke [J]. Compr Physiol, 2015, 5(2): 611-647