

氧化应激研究进展及其在缺血性心肌病发病中的作用

任 宁 唐惠芳[△]

(南华大学附属第一医院 湖南 衡阳 421001)

摘要 缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy,ICM)是指由于长期心肌缺血导致心肌局限性或弥漫性纤维化,从而产生心脏收缩和(或)舒张功能受损,引起心脏扩大或僵硬、充血性心力衰竭、心律失常等一系列临床表现的临床综合症。大量研究表明,ICM的发病机制与氧化应激密切相关。研究和开发新的抗氧化药物,将为缺血性心肌病的防治提供新的方向和途径。

关键词 氧化应激 缺血性心肌病 细胞凋亡 能量代谢 抗氧化治疗

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)10-1998-03

Study Progress of Oxidative Stress and Its Effect on Ischemic Cardiomyopathy

REN Ning, TANG Hui-fang[△]

(The First Affiliated Hospital of Nanhua University, 421001)

ABSTRACT: Ischemic cardiomyopathy is local or diffuse myocardial fibrosis due to long-term ischemia, resulting in impaired systolic and (or) diastolic function. Patients with this condition may have a series of clinical manifestations such as enlargement of the heart, stiff myocardium, congestive heart failure and arrhythmia et al. Numerous studies have showed that, ICM is closely related to oxidative stress. Research and development of new antioxidant drug will provide new means for prevention and treatment of ischemic cardiomyopathy.

Key words: Oxidative stress; Ischemic cardiomyopathy; Apoptosis; Energy metabolism; Antioxidant therapy

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)10-1998-03

缺血性心肌病(ICM)是冠状动脉粥样硬化的一种类型,为长期心肌缺血和坏死导致的心肌纤维化而引起,是一种严重危害到人类生命的疾病。ICM所致的心力衰竭约占所有慢性心脏病因的50%,且呈逐年增长趋势^[1],因此ICM越来越受到世界关注。ICM的发病机制与氧化应激存在密切联系,氧化应激产生的自由基(reactive oxygen species,ROS)通过直接和间接途径导致ICM的发生。同时,ROS还可能参与缺血预适应的心肌保护。本文将对氧化应激与其在缺血性心肌病发病中的作用及抗氧化治疗的研究进展进行综述。

1 氧化应激及 ROS 的产生

心肌细胞在缺血缺氧和再灌注状态下,产生大量的ROS^[2,3]。当ROS产生过多,超过机体正常的清除能力,过多的ROS通过直接或间接途径导致心肌结构和功能异常。即造成ICM患者心肌的氧化应激状态。ROS是外层轨道上不配对电子的原子、分子或基团,包括超氧阴离子(O^{2•-})、羟自由基(•OH)、过氧化氢、脂质过氧化物(RO•、ROO•与ROOH)等^[4]。在心肌细胞中,ROS的来源很多,包括线粒体呼吸链、一氧化氮合酶(NOS)、黄嘌呤氧化酶以及脂肪氧合酶等,其中,线粒体呼吸链是其主要来源。最新研究显示,NADPH氧化酶可能是心肌细胞中ROS的另一主要来源^[5]。

2 ROS 参与 ICM 的发生、发展

2.1 ROS 直接损伤心肌细胞

作者简介:任宁(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:心力衰竭 电话:15096075130 E-mail:rn26267274@sina.com

△通讯作者:唐惠芳 E-mail: tanghui.fang999@163.com

(收稿日期:2010-11-10 接受日期:2010-12-06)

生理情况下,细胞通过良好的抗氧化系统来抵抗ROS的有害效应^[6]。缺血性心肌病急性期发生心肌缺血及再灌注时,氧自由基生成过多,在细胞内蓄积产生细胞毒性,直接攻击大分子物质如脂肪、蛋白、核酸,使之发生过氧化,导致细胞死亡^[7];氧自由基与酶类的共价键结合使之失活,从而损害线粒体的氧化磷酸化过程,导致心肌细胞功能障碍,ROS及其产生的活性物质,如NO₂、ONOO⁻、HNO₂等,都是致突变剂,可引起DNA碱基的硝化、亚硝化和脱氨基反应^[8]。ROS还能直接与核酸结合,使其主链断裂,最终致细胞死亡。

2.2 ROS 通过线粒体途径导致 ICM 发生

线粒体是ROS产生的重要部位,也是ROS的作用靶点之一。由于氧化应激反应,线粒体的蛋白、脂类和mtDNA都失去功能^[9]。ROS可直接损害线粒体膜DNA,导致其编码的呼吸链中的亚基表达下调,破坏线粒体功能,同时,膜脂质过氧化导致膜结构紊乱,影响膜蛋白构象变化,从而进一步导致线粒体膜流动性下降,膜脂质过氧化产生的小分子产物--丙二醛的两个功能基可与线粒体的脂膜、膜蛋白NH₂交联,形成希夫碱,使膜的刚性增加,流动性降低,ROS攻击Na⁺-K⁺-ATPase,使其活性降低,引起线粒体内Na⁺潴留,线粒体肿胀膜流动性下降,甚至导致线粒体破裂,ROS浓度过高时,可能导致线粒体细胞色素C氧化、ATP合成酶活性降低,同时ROS可能激活磷脂酶A2降解膜脂质,使线粒体结构受损。

2.2.1 线粒体损伤引起心肌能量代谢障碍 心脏需氧量很大,一旦发生心肌缺血,细胞迅速开始无氧代谢,线粒体呼吸功能障碍,使ATP合成减少,影响心肌细胞的能量供应,而且可出现线粒体DNA表达紊乱。线粒体DNA表达紊乱可引起能量产生进行性衰竭,从而导致细胞死亡^[10]。有学者认为,能量代谢障碍可造成心肌细胞基因结构及表达的异常,当ATP供应不足

时,细胞代谢不能正常进行,最后导致细胞凋亡或坏死。因此,细胞内的ATP水平是决定细胞发生凋亡或坏死的主要因素^[11]。

2.2.2 线粒体损伤引起血管内皮功能不全 目前认为,血管壁的慢性炎症是动脉粥样硬化的驱动力之一^[12]。最新研究发现炎症反应也和线粒体功能障碍相关。线粒体源性氧化应激一方面可以通过引起内皮细胞线粒体渗透性转变孔道的开放介导释放炎症、凋亡因子导致内皮细胞和血管平滑肌细胞凋亡,最终引起血管功能不全;另一方面氧化应激促进肿瘤坏死因子TNF- β 的合成,TNF- β 既介导细胞外基质聚集,也介导血管紧张素诱导的平滑肌增殖,引起微血管壁黏附聚集能力加强和血小板活性增强,血管内皮功能受损,加速血管硬化,最终导致血管病变^[13]。已有研究表明线粒体源性氧化应激直接激活炎症反应、损伤内皮细胞、促进细胞增殖及血管重构发生促进动脉粥样硬化的发生^[14]。

2.2.3 线粒体膜损伤导致心肌细胞凋亡 近年来,随着分子心血管病学研究的不断发展,心肌细胞凋亡在心肌缺血再灌注损伤的病理生理过程中发挥着重要作用^[15]。心肌细胞凋亡主要通过两条途径,即死亡受体途径和线粒体途径,其中线粒体途径在细胞凋亡过程中起着重要的作用。通常由缺血、缺氧、缺血后再灌注和氧化应激等病理因素诱导。一般认为,线粒体在缺血、缺氧等特定条件下会释放细胞色素C、白细胞介素-1和凋亡诱导因子等介导细胞凋亡的分子,经caspase级联反应激活白细胞介素-1,从而导致细胞凋亡。同时,线粒体DNA受损,使呼吸链受到破坏,主要是呼吸链复合物活性受损,使黄素腺嘌呤二核苷酸依赖性复合物途径被过度利用,自由基生成增加,超过了细胞本身的清除能力,导致细胞凋亡。细胞凋亡时线粒体结构和功能发生亚结构水平上的重构,并将凋亡基因调节蛋白释放入细胞质中,这些蛋白包括细胞色素C等,能进一步诱导细胞凋亡的发生。细胞表面受体(例如细胞因子和G蛋白偶联受体GPCR)活化后产生的ROS,就参与诱导细胞凋亡及心肌细胞的增殖^[3]。氧自由基的不断增多还会引起血管平滑肌细胞和巨噬细胞的凋亡,这将影响动脉粥样硬化进程,导致斑块破裂^[16]。

2.3 ROS导致缺血状态下内皮功能紊乱

血管内皮细胞(vascular endothelial cell,VEC)不仅是循环血液与血管平滑肌细胞间的机械屏障,而且是人体最大、最重要的一种内分泌器官,能分泌几十种血管活性物质,在调节血管舒张状态、维持凝血和纤溶系统的平衡、抑制血小板聚集、抑制炎症细胞与血管内皮细胞间的黏附以及调控血管平滑肌生长等方面有重要的生理功能。在缺血、再灌注等病理条件下,存在血管内皮功能紊乱,后者又加速了靶器官的损害。受损后的VEC功能尤其是内分泌功能失调,使其分泌的活性物质或是与这些活性物质有关的其他物质之间的平衡被打破,从而导致心血管系统的功能障碍。已知NO是内皮细胞产生的一种血管保护因子,内皮源性NO抑制炎症细胞向血管壁的黏附,抑制黏附分子和趋化因子的表达(如:ICAM-1、VCAM-1、MCP-1、选择素等)^[17]。当血管内皮功能不全时,内皮源性NO生物利用度降低,血管壁炎症反应增强,促凝物质增多,血小板聚集性增强,加速动脉粥样硬化进程,最终促进缺血性心脏病的发展。

已有研究表明,ROS是导致VEC损伤的一个重要因素^[18]。ROS诱导VEC损伤的机制非常复杂,除了前面所述的ROS诱导线粒体功能障碍从而导致血管壁的慢性炎症以外,其主要表现为ROS的过氧化反应。由于自由基的反应引起细胞膜脂质过氧化、蛋白质和核酸变性,导致VEC不可逆损伤。体外实验证明,VEC在有H₂O₂存在的条件下培养,H₂O₂与VEC作用8h

就可以引起部分细胞死亡和部分细胞凋亡^[19]。此外,氧化应激所产生的活性氧还可以影响血管细胞生长、迁移、增殖和活化。

2.4 ROS参与缺血性心脏病所致的心力衰竭

至少20%的AMI患者会逐步发展为心衰,而心肌梗死后心肌重构是心功能和心衰进展的重要决定因素之一。ROS可以通过多种途径促进心肌细胞凋亡、心肌肥厚、纤维化,从而导致心肌重构。Grieve DJ^[20]等发现,在狗的实验性心肌梗死后应用别嘌呤醇抑制XO能够减少心肌ROS的产生并且能减弱左心室的重构,从而改善心肌梗死后的心功能。ROS是细胞凋亡中的第二信使。细胞接受促凋亡信号后引起ROS的升高,升高的ROS可促进Ca²⁺内流,线粒体PTP的开放,天冬氨酸特异的半胱氨酸酶的激活,导致细胞凋亡,作用于核酸水平,改变遗传物质的表达,启动细胞凋亡。NADPH氧化酶是氧自由基产生源之一,Qin F等的实验证明NADPH氧化酶的抑制剂可以减少氧化应激和细胞凋亡,促进心梗后心衰病人的心功能恢复^[21]。另外,ROS还激活成纤维细胞,增加原癌基因表达,使心肌细胞凋亡、重塑、纤维化,最终导致心室扩张、心功能衰退。

3 ROS参与心肌缺血预适应

1986年Murry等观察到预先一次或反复短时间缺血,可以使心肌在其后长时间缺血中得到保护,由此提出心肌缺血预适应(ischemic preconditioning,IP)概念。缺血再灌注中产生的ROS是心肌损伤的一个重要因素,然而,缺血预处理过程中少量的ROS可能提供一种心肌保护作用。Das S等研究证实血管紧张素II预处理作用即是通过ROS的产生及信号调节等作用而发挥预适应作用^[22]。Saotome M^[23]等研究发现,已给予过少量ROS(过氧化氢2微米)反复预处理的大鼠遭受35分钟的缺血和40分钟的再灌注,无论是左室形成压力、细胞内磷酸肌酸还是ATP水平都有所回升,进一步证实了部分ROS的心肌保护作用。但是ROS参与心肌缺血预适应的机制尚未明确,有学者认为可能与其参与预适应的触发机制有关^[24],也有学者认为可能与其参与启动信号转导或诱导某些活性蛋白酶的激活有关。Lamberts RR^[25]等发现ROS诱导的5,AMP活性蛋白酶的激活参与七氟醚诱导的心肌保护作用。最新研究还发现ROS可能诱导短暂的线粒体通透性转换孔(mPTP)的开放,从而发挥其预适应作用^[26]。Juhaszova M^[27]等发现增加ROS的阈值来诱导mPTP的开放能加强心肌细胞对氧化应激的抵抗,减少心肌梗死面积。一种特殊的mPTP抑制剂-环孢菌素A抑制了ROS诱导的预适应作用^[26]。

4 抗氧化治疗及其应用前景

大量研究表明ICM的发病机制与氧化应激密切相关,因此,抗氧化治疗在缺血性心脏病治疗中可能起着重要的作用。

4.1 西药

已有大量研究证明,多种抗氧化剂可延缓ICM的发生发展,如维生素E、维生素C、他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂类及血管紧张素抑制剂等。近年来丙丁酚的抗氧化作用在各种动物实验模型和临床试验中也得到了证实。丙丁酚除了能有效抑制LDL的氧化及Cu²⁺诱导的巨噬细胞脂质氧化和丙二醛的生成外,还能通过降低内源性NO合酶抑制因子水平促进NO生成^[28],从而达到其抗氧化的功效。另外,新的研究还表明,丙丁酚的抗氧化性能还可能与PON1(与LDL胆固醇相关的一种酶,具有抗氧化特性)及HO-1(血红素氧合酶1)有关。Yi GH等^[29]发现,丙丁酚可升高血清PON1水平和肝细胞PON1 mRNA的

表达。赵水平等发现丙丁酚可诱导 HO-1 的表达,抑制脂质过氧化,从而发挥抗动脉粥样硬化作用^[30],但具体机制尚未明确。Beck K 等^[31]发现丙丁酚可诱导 HO-1 的表达,从而抑制血管平滑肌细胞的增殖,并促进血管内皮细胞的增生。另外,NADPH 氧化酶抑制剂作为抗氧化药物,也是近年来研究的热点。VAS2870 是一种新型的 NADPH 氧化酶抑制剂,可干预肾上腺素诱导的自由基生成,从而发挥其抗氧化作用^[32],依达拉奉 Edaravone 是一种新型的氧自由基清除剂,它不仅能有效清除 OH[•]、ONOO[•] 等自由基基团,还能改善血管内皮功能^[33]。Edaravone 还可抑制羟自由基依存性和非依存性脂质过氧化途径,从而阻止过氧化反应造成的线粒体膜损伤,抑制氧化损伤的瀑布级联反应^[34]。

4.2 中医药

目前中医药作为抗氧化治疗的一部分在我国取得一定进展。近年研究发现,多种中药成分可防治 ICM,可通过抑制 ROS 产生,对抗脂质过氧化反应,清除自由基等,改善心肌供血及心功能。如丹参中的丹参酮 A 作用后可以抑制细胞膜上的 NADH/NADPH 氧化酶的激活,提高 SOD 的活性,清除氧自由基并抑制脂质过氧化反应,保护内皮细胞^[35]。陈海明等^[36]研究丹参酮 A 对 H₂O₂ 所致人脐静脉内皮细胞(ECV-304)损伤的保护作用,发现丹参酮 A 可剂量依赖性地降低 MDA 的含量,增强 SOD 活性,抑制 H₂O₂ 对 ECV-30 细胞的损伤作用。银杏达莫是银杏提取物,主要成分是总黄酮醇和银杏内酯类物质,可抑制缺血时自由基产生,对抗细胞膜脂质过氧化作用,改变血管壁张力,抗血小板聚集,降低血粘度,改善缺血组织供血,减少心肌耗氧量和促进侧支循环,可有效增加心肌供血,改善临床症状及心脏功能^[37]。

5 结语

综上所述,氧化应激导致自由基的生成,而自由基在缺血性心肌病的发生发展中起着至关重要的作用。尽管还没有发现直接有利的证据,抗氧化治疗仍然可能是防治 ICM 的一种可行的方法。由于近年来研究发现 ROS 可能通过多种途径参与缺血预适应的心肌保护,我们需要对 ROS 在 ICM 各个时段及靶点的作用进行更精确、深入的研究,进一步了解 ROS 与 ICM 之间的密切关联,从而为临床治疗提供更加广阔的前景。

参考文献(References)

- [1] 戴闰柱,黄峻,等.2007 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007(12):1076-1095
- [2] Dai Guizhu, Huang Jun, et al. Guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2007(12):1076-1095
- [3] Tuteja N, Ahmad P, Panda BB, et al. Genotoxic stress in plants: shedding light on DNA damage, repair and DNA repair helicases [J]. Mut Res Rev, 2009, 681: 134-419
- [4] Kevin LG, Fearcsi NE, Stowe DF. Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the Relevance to anesthesia practice [J]. Anesth Anal, 2005, 101: 1275-1287
- [5] Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes[J]. Diabetes, 2008,57(6):1446-1454
- [6] Aldakkak M, Stowe DF, Chen Q, et al. Inhibited mitochondrial respiration by amobarbital during cardiac ischaemia improves redox state and reduces matrix Ca²⁺ overload and ROS release[J]. Cardiovasc Res, 2008,77:406-415
- [7] Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species[J]. Biochem J, 2009,417:1
- [8] Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Oxidative stress and endothelium dysfunction in diabetes mellitus type 2 [J]. Pol Merkur Lekarski, 2008,25:120
- [9] Kim C, Kim JY, Kim JH. Cytosolic phospholipase A(2), lipoxygenase metabolites, and reactive oxygen species[J]. BMB Rep, 2008,41:555-559
- [10] Kuroda J, Aqo T, Matsushima S, et al. NADPH oxidase 4(Nox4) is a major source of oxidative stress in the failing heart [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, Aug 31;107(35):15565-15570
- [11] Tuteja N, Singh MB, Misra MK, et al. Molecular mechanisms of DNA damage and repair: progress in plants[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2001, 36: 337-397
- [12] Cole JE, Georgiou E, Monaco C. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis [J]. Mediators Inflamm, 2010, 2010:393-946
- [13] 刘启锋,刘明,刘玉河,等.脑缺血再灌注损伤机制研究进展[J].中华神经外科疾病研究杂志,2006,5(6):566-568
- [14] Liu Qifeng, Liu Ming, Liu Yuhe, et al. Research progress of mechanism of cerebral ischemia reperfusion injury [J]. Chinese Journal of Neurosurgical Disease Research, 2006,5(6):566-568
- [15] Nordlie MA, Wold LE, Simkhovich BZ, et al. Molecular aspects of ischemic heart disease: ischemia/reperfusion-induced genetic changes and potential applications of gene and RNA interference therapy[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2006, 11(1): 17-30
- [16] Sethi R, Puri A, Makhija A, et al. Poor man's risk factor: correlation between high sensitivity C-reactive protein and socio-economic class in patients of acute coronary syndrome [J]. Indian Heart J, 2008,60(20): 5
- [17] Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, et al. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappaB [J]. Appl Physiol, 2008, 105(13): 33
- [18] Pchejetski D, Kunduzova O, Dayon A, et al. Oxidative stress-dependent sphingosine kinase-1 inhibition mediates monoamine oxidase A-associated cardiac cell apoptosis[J]. Circ Res, 2007,100: 41-49
- [19] Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2007, 100: 460-473
- [20] Xenos ES, Stevens SL, Freeman MB, et al. Nitric oxide mediates the effect of fluvastatin on intercellular adhesion molecule-1 and platelet endothelial cell adhesion molecule-1 expression on human endothelial cells[J]. Ann Vasc Surg, 2005,19(3):386-392
- [21] 王鹤,马莉.血管内皮细胞功能损伤与保护的研究进展[J].实用医学杂志,2008,Vol.24 No.10 P: 1665-1667
- [22] He Wang, Li Ma. Research progress of injury and protect of vascular endothelial cell [J]. The Journal of Practical Medicine, 2008, Vol.24 No.10 P: 1665-1667
- [23] REN De-cheng, DU Guan-hua. Research development in the effects of reactive oxygen species on protein kinase and gene expression[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2003,19(5):489-492
- [24] Mehta JL, Rasouli N, Sinha AK, et al. Oxidative stress in diabetes: a mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction. Int J. Biochem Cell Biol, 2006, 38:794

(下转第 1990 页)

- tis[J]. J Am Soc Nephrol, 2006,17(8):2202-2212
- [18] Kale S, Karihaloo A, Clark PR, et al. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule [J]. J Clin Invest, 2003,112(1):42-49
- [19] Anjos-Afonso F, Siapati EK, Bonnet D. In vivo contribution of murine mesenchymal stem cells into multiple cell-types under minimal damage conditions[J]. J Cell Sci, 2004,117(Pt 23): 5655-5664
- [20] Morigi M, Introna M, Imberti B, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells accelerate recovery of acute renal injury and prolong survival in mice[J]. Stem Cells, 2008,26(8):2075-2082
- [21] Herrera MB, Bussolati B, Bruno S, et al. Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of cd44 following acute tubular injury[J]. Kidney Int, 2007, 72(4):430-441
- [22] Bi B, Schmitt R, Israilova M, et al. Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect [J]. J Am Soc Nephrol, 2007,18(9):2486-2496
- [23] Togel F, Hu Z, Weiss K, et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2005,289(1): F31
- [24] Patschan D, Plotkin M, Goligorsky MS. Therapeutic use of stem and endothelial progenitor cells in acute renal injury [J]. Curr Opin Pharmacol, 2006, 6(2):176-183

(上接第 2000 页)

- [23] Grieve DJ, Byrne JA. Role of oxidative stress in cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. Heart Lung Circulation, 2004, 13:13
- [24] Qin F, Simeone M, Patel R, et al. Inhibition of NADPH oxidase reduces myocardial oxidative stress and apoptosis and improves cardiac function in heart failure after myocardial infarction [J]. Free Radic Biol Med, 2007, 43(2):271-281
- [25] Das S, Engelman RM, Maulik N, et al. Angiotensin preconditioning of the heart: evidence for redox signaling [J]. CellBiochem Biophys, 2006, 44: 103-131
- [26] Saotome M, Katoh H, Yaguchi Y, Tanaka T, Satoh H, Hayashi H. Transient opening of mitochondrial permeability transition pore by reactive oxygen species protects myocardium from ischemia-reperfusion injury.Am [J]. Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296 (4): H1125-1132
- [27] Shen YT, Depre C, Yan L, et al. Repetitive ischemia by coronary stenosis induces a novel window of ischemic preconditioning [J]. Circulation, 2008, 118(15):1961-1969
- [28] Jiang JL, Zhang XH, Li NS, et al. Probuco decreases asymmetric dimethylarginine level by alternation of protein arginine methyltransferase I and dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2006,20 (4): 2812-294
- [29] Yi GH, Zhong CM, Yan PY, et al. Effects of probucol on paraoxonase 1 expression and oxidative stress in hyperlipidemic mice [J]. Cell Biol Int, 2008, 32(1): 672-671
- [30] 赵水平,王星,洪绍彩,等.普罗布考对动脉粥样硬化兔血红素氧合酶 1 表达的影响 [J].中国动脉硬化杂志, 2008,16(6):4402-444
- Zhao Shuiping, Wang Xing, Hong Shaocai, et al. Effect of Probuco on Heme Oxygenase-1 in Rabbits with Atherosclerosis [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2008,16(6)
- [31] Beck K, Wu BJ, Ni J, et al. Interplay Between Heme Oxygenase-1 and the Multifunctional Transcription Factor Yin Yang 1 in the Inhibition of Intimal Hyperplasia[J]. Circ Res, 2010 Oct 28[Epub ahead of print]
- [32] Tsai MH, Jiang MJ. Reactive oxygen species are involved in regulation of α 1-adrenoceptor-activated vascular smooth muscle contraction[J]. J Biomed Sci, 2010 Aug 23, 17:67
- [33] Oyama J, Satoh S, Suematsu N, et al. Scavenging free radicals improves endothelial dysfunction in human coronary arteries in vivo[J]. Heart Vessels, 2010 Sep;25(5):379-85.Epub 2010 Jul 31
- [34] 蒋敏海,顾小林,卢国跃,等.依达拉奉对脑缺血再灌注大鼠海马一氧化氮的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2008.11(5):4-5
- Jiang Minhai, Gu Xiaolin, Lu Guoyue, et al. Effects of Edaravone on NO concentration in rat hippocampus with transient cerebral ischemia and reperfusion [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2008, 11(5):4-5
- [35] Fu JJ, Huang H, Liu J, et al. Tanshinone A protects cardiomyocytes against oxidative stress-triggered damage and apoptosis [J]. Euro J Pharmacol, 2007, 568(1-3): 213-221
- [36] 陈海明,叶攀,丹参酮 A 对血管内皮细胞氧化应激损伤的保护作用[J].中药材, 2008, 31(4): 569-572
- Chen Haiming, Ye Pan. Tanshinone A protects endothelial cells against oxidative stress-triggered damage [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2008,31(4):569-572
- [37] 苗平.银杏达莫治疗慢性缺血性心脏病疗效观察[J].中国实用医药, 2010,5 (3):123
- Miao Ping. Yinxingdamo treatment for patients with chronic ischemic cardiomyopathy[J]. China Practical Medical, 2010,5(3):123