

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.07.010

精胺通过抑制内质网应激减缓柯萨奇 B3 病毒诱导的心肌细胞损伤

姬亚梅 张 庆 张艳萍 魏晓晔[△] 白天利

(陕西省榆林市星元医院儿科 陕西 榆林 719000)

摘要 目的:探讨外源精胺在柯萨奇 B3 病毒(Coxsackie virus B3, CVB3)诱导的乳鼠心肌细胞损伤中的保护作用及其调控机制。**方法:**CVB3 感染原代培养的乳鼠心肌细胞,将细胞随机分为 3 组:对照(control)组;病毒感染(CVB3)组;精胺干预(CVB3+Sp)组。MTT 试剂检测细胞增殖;流式细胞术检测细胞凋亡;Western blot 检测 Bcl-2、Bax、Caspase-3、Caspase-9、GRP78、CHOP、Caspase-12、p-PERK、PERK、p-eIF2 α 和 eIF2 α 的蛋白表达。**结果:**与 control 组相比,CVB3 组的细胞增殖率显著降低($P<0.05$);凋亡率显著增加($P<0.05$);Bcl-2 的表达下调,Bax、Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达增加($P<0.05$);GRP78、CHOP 和 Caspase-12 的表达显著上调($P<0.05$);p-PERK 和 p-eIF2 α 的表达显著上调($P<0.05$)。与 CVB3 组相比,CVB3+Sp 组的细胞增殖率显著上升($P<0.05$);凋亡率显著下降($P<0.05$);Bcl-2 的表达上调,Bax、Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达下调($P<0.05$);GRP78、CHOP 和 Caspase-12 的表达显著下调($P<0.05$);p-PERK 和 p-eIF2 α 的表达显著下调($P<0.05$)。**结论:**外源精胺可以缓解 CVB3 诱导的乳鼠心肌细胞增殖降低和细胞凋亡增多等损伤,这可能与精胺抑制 PERK-eIF2 α 信号通路介导的内质网应激有关。

关键词:精胺;柯萨奇 B3 病毒;心肌细胞;内质网应激;细胞损伤

中图分类号:R-33;R542.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)07-1242-05

Spermine Alleviates Coxsackie Virus B3-induced Cardiomyocytes Injury through Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress

Ji Ya-mei, ZHANG Qing, ZHANG Yan-ping, WEI Xiao-ye[△], Bai Tian-li

(Department of pediatrics, Xing Yuan Hospital of Yulin, Yulin, Shaanxi, 719000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the protective effect of exogenous spermine on Coxsackie virus B3 (CVB3)-induced neonatal rat cardiomyocytes injury and its regulatory mechanism. **Methods:** The primary neonatal rat cardiomyocytes were infected with CVB3, and the cells were randomly divided into 3 groups, control group, CVB3 group, CVB3 + Sp group. The cell proliferation was measured by MTT assay. The cell apoptosis was detected by flow cytometry. The protein expression levels of Bcl-2, Bax, Caspase-3, Caspase-9, GRP78, CHOP, Caspase-12, p-PERK, PERK, p-eIF2 α and eIF2 α were detected by western blot assay. **Results:** Compared with the control group, the cell proliferation rate was significantly reduced ($P<0.05$); the apoptosis rate was increased ($P<0.05$); the protein expression level of Bcl-2 was down-regulated, the expression levels of Bax, Caspase-3, Caspase-9 were increased ($P<0.05$); the expression levels of GRP78, CHOP and Caspase-12 were significantly up-regulated ($P<0.05$); the protein expression levels of p-PERK and p-eIF2 α were dramatically up-regulated ($P<0.05$) in the CVB3 group. Compared with the CVB3 group, the cell proliferation rate was significantly increased ($P<0.05$); the apoptosis rate was decreased significantly ($P<0.05$); the protein expression of Bcl-2 was up-regulated, the expression levels of Bax, Caspase-3, Caspase-9 were down-regulated ($P<0.05$); the expression levels of GRP78, CHOP and Caspase-12 expression were significantly lower ($P<0.05$); the protein expression of p-PERK and p-eIF2 α expression were significantly lower ($P<0.05$) in the CVB3 + Sp group. **Conclusions:** Exogenous spermine may alleviate CVB3-induced proliferation reduction and apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes, which may be related with the inhibition of PERK-eIF2 α signaling pathway-mediated endoplasmic reticulum stress.

Key words: Spermine; Coxsackie virus B3; Cardiomyocytes; Endoplasmic reticulum stress; Cell injury

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R542.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)07-1242-05

前言

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC), 儿童多发的后天

性心脏病之一,是由病毒感染引发的心肌实质或间质的弥漫性或局限性病变^[1]。急性发病可导致患儿出现心源性休克、急性心力衰竭或严重心律失常等病理现象,甚至导致患儿死亡^[2,3]。肠道和上呼吸道感染的许多病毒均能够引发 VMC,但最常见的是柯萨奇 B3 病毒(Coxsackie virus B3, CVB3)^[4]。目前,VMC 的发病机理尚未完全阐明,治疗方面也没有良好的治疗方法,因此针对于 VMC 的发病机制及其干预办法进行研究具有重要的意义。精胺(spermine, Sp),是细胞中普遍存在的一组脂肪胺

作者简介:姬亚梅(1973-),副主任医师,主要研究方向:儿科急危重症及心血管系统疾病的诊疗,电话:18628669980

[△]通讯作者:魏晓晔(1974-),副主任医师,主要研究方向:新生儿常见病及危重症的诊疗,电话:13259332915

(收稿日期:2016-05-17 接受日期:2016-06-13)

类的小分子化合物,主要参与多胺代谢。近年研究发现,多胺代谢与机体的正常生理功能密切相关。当多胺代谢失调时,可引发一些病理变化,反之亦然^[9]。我们以 CVB3 感染原代培养的乳鼠心肌细胞为靶点,旨在细胞水平上初步探讨外源精胺对乳鼠心肌细胞损伤的作用及其分子机制,期望从一个新的角度为小儿 VMC 的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料

新生 Sprague-Dawley (SD)大鼠由西安交通大学实验动物中心提供。嗜心性柯萨奇病毒 (CVB3, Nancy 株)由美国 ATCC 引入。精胺 (美国 Sigma 公司), 胰蛋白酶、胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS)、DMEM/F12 培养基 (美国 GIBCO 公司), RIPA 细胞裂解液、PMSF 和 BCA 蛋白含量测定试剂 (碧云天生物技术研究所); anti-Bcl-2、anti-Bax、anti-Caspase-3、anti-Caspase-9 (美国 CST 公司); anti-GRP78、anti-CHOP、anti-Caspase-12、anti-p-PERK、anti-PERK、anti-p-eIF2 α 、anti-eIF2 α 和 anti-GAPDH (美国 Santa Cruz 公司); 二抗 (Pierce 公司); MTT 检测试剂盒、Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒 (南京凯基生物有限公司)。

1.2 细胞培养

取出生 24 h 内的 SD 大鼠, 心前区进行碘伏消毒, 迅速取出心脏置于无菌预冷的 D-Hank's 缓冲液中冲洗, 然后小心剔除心房和心底大血管, 用眼科剪将其剪成大小约 1 mm³ 的组织块。随后用 0.25 % 胰蛋白酶消化, 37 °C 水浴分 4 次进行, 每次 15 min, 收集除第 1 次外的细胞悬液, 1000 r/min 离心 10 min, 弃上清, 用含 10 % FBS 的 DMEM/F12 培养基重悬细胞, 在细胞培养箱中静置 1~2 h。之后用差速贴壁法除去成纤维细胞和内皮细胞, 取上清进行细胞计数, 按不同密度分别接种于 25 cm² 培养瓶、24 孔板或 96 孔板, 用含 20 % FBS、青霉素和链霉素 (终浓度均为 100 U/mL) 的 DMEM/F12 培养基置 37 °C 培养箱中培养, 细胞达到融合状态后开始后续实验。

1.3 实验分组

以 CVB3 感染原代培养的乳鼠心肌细胞, 将细胞随机分为 3 组: 对照 (control) 组, 正常培养的乳鼠心肌细胞; 病毒感染 (CVB3) 组, CVB3 感染乳鼠心肌细胞; 精胺干预 (CVB3+Sp) 组, 用精胺 (Spermine) 预处理 1 h 后 CVB3 感染的乳鼠心肌细胞。

1.4 病毒感染

利用 HeLa 细胞扩增 CVB3 病毒, 将扩增后的病毒进行滴度测定后, 选取 100TCID₅₀ (Reed-Muench 法测定 TCID₅₀=7.4) 为感染原代心肌细胞的接种浓度。将原代心肌细胞接种于 6 孔板中培养 24 h, 随机分为 control 组和 CVB3 组, 去除原培养基, 37 °C 预热的 D-Hank's 洗涤 3 次。在 CVB3 组中加入 0.6 mL 100TCID₅₀ 的病毒, control 组中加入相同体积的细胞培养液, 在培养箱中培养 2 h, 使病毒与细胞充分接触, 从而病毒更加全面地吸附心肌细胞。然后去除培养基, 37 °C 预热的 D-Hank's 洗涤 3 次, 每孔加入 20 % FBS 的 DMEM/F12 培养基 1 mL 后, 继续培养。CVB3+Sp 组在病毒感染前用 5 μ M 精胺处理 1 h。

1.5 MTT 检测

将心肌细胞以 2×10^3 的密度接种于 96 孔板, 根据不同分组进行不同处理, 每组设置 4 次重复试验。感染病毒 48 h 后, PBS 洗涤 3 次, 每孔加入 MTT 溶液 (5 mg/mL) 10 μ L, 37 °C 继续孵育 4 h, 小心吸弃孔内上清, 每孔加 150 μ L DMSO, 小心振荡 10 min, 使结晶完全溶解。酶标仪检测各孔吸光度值 (A490)。

1.6 流式细胞仪检测

将心肌细胞以 2×10^5 的密度接种于 6 孔板, 根据不同分组进行不同处理, 每组设置 4 次重复试验。感染病毒 48 h 后, PBS 洗涤 3 次, 用不含 EDTA 的 0.25 % 胰酶消化细胞, 轻轻吹散至悬浮状态, 离心收集。PBS 洗涤细胞后离心弃上清液, 加入 100 μ L 1 $\times$ 结合缓冲液吹打悬浮细胞后, 加入 5 μ L Annexin V-FITC 以及 5 μ L PI 置于室温避光孵育 15 min。随后加入 400 μ L 1 $\times$ 结合缓冲液上机检测细胞凋亡状况。

1.7 Western blot

各组细胞感染病毒 48 h 后, PBS 洗涤 3 次, 每孔按 1:100 的比例加入 RIPA 裂解液与 PMSF 的混合液提取细胞总蛋白, BCA 法测定蛋白浓度。取适量样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳后转移至 NC (Nitrocellulose) 膜。5 % 脱脂牛奶封闭 1 h, 漂洗 3 次 (5 min/次)。分别加入兔抗鼠 Bcl-2 (1:1000)、Bax (1:1000)、Caspase-3 (1:500)、Caspase-9 (1:500)、GRP78 (1:1000)、CHOP (1:1000)、Caspase-12 (1:1000)、p-PERK (1:500)、PERK (1:500)、p-eIF2 α (1:500)、eIF2 α (1:500) 和山羊抗鼠 GAPDH (1:1000) 等一抗, 4 °C 孵育过夜, 漂洗 3 次 (5 min/次)。再将 NC 膜转入相应的山羊抗兔或驴抗山羊二抗 (1:10000) 中室温孵育 1 h, 漂洗 4 次 (5 min/次)。经 Odyssey 红外激光成像系统扫描, 目的蛋白与内参 GAPDH 灰度值的比值反映蛋白的表达水平。

1.8 统计学分析

GraphPad Prism 5.0 软件进行统计分析, 计量资料数据均采用均数 $\pm$ 标准差 (mean $\pm$ SD) 表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 Bonferroni 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外源精胺减缓 CVB3 病毒诱导的乳鼠心肌细胞增殖下降

MTT 试剂检测细胞增殖发现, 与 control 组 (100%) 相比, CVB3 组的细胞增殖率下降至 54.6 %, 差异具有显著性 ($P < 0.05$)。与 CVB3 组相比, 外源精胺预处理 (CVB3+Sp 组) 显著促进细胞增殖 ($P < 0.05$), 增殖率为 81.3 %。

2.2 外源精胺抑制 CVB3 病毒诱导的乳鼠心肌细胞凋亡

流式细胞仪检测各组的细胞凋亡, 如图 2 所示, CVB3 组的细胞凋亡率为 41.4 %, 与 control 组 (3.3 %) 相比, 差异具有显著性 ($P < 0.05$)。与 CVB3 组相比, CVB3+Sp 组的细胞凋亡率显著下调 ($P < 0.05$), 为 21.3 %。

2.3 外源精胺上调 CVB3 病毒诱导的乳鼠心肌细胞中 Bcl-2 的表达而下调 Bax、Caspase-3、Caspase-9 的表达

为进一步检测外源精胺对细胞凋亡的影响, western blot 检测凋亡相关蛋白的表达水平。如图 3 所示, 与 control 组相比, CVB3 组 Bcl-2 的表达显著下调 ($P < 0.05$), Bax、Caspase-3 和

Caspase-9 的表达显著上调 ($P < 0.05$)。与 CVB3 相比, CVB3+Sp 组 Bcl-2 的表达显著上调 ($P < 0.05$), 而 Bax、Caspase-3 和 Caspase-9 的表达显著下调 ($P < 0.05$)。

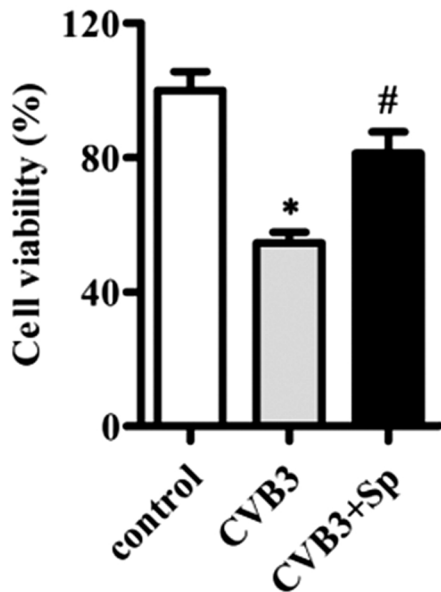


图1 外源精胺对 CVB3 病毒诱导的乳鼠心肌细胞增殖的影响

Fig. 1 Effect of spermine on the proliferation in CVB3-induced neonatal rat cardiomyocytes

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the CVB3 group, # $P < 0.05$.

2.4 外源精胺下调 CVB3 病毒诱导的乳鼠心肌细胞中 GRP78、CHOP 和 Caspase-12 的表达

如图 4 所示,与 control 组相比,CVB3 组 GRP78、CHOP 和 Caspase-12 的蛋白表达水平显著上调 ($P < 0.05$);与 CVB3 组相比,CVB3+Sp 组 GRP78、CHOP 和 Caspase-12 的蛋白表达水平显著下调 ($P < 0.05$)。

2.5 外源精胺通过调节 PERK-eIF2 α 信号通路抑制 CVB3 病毒诱导的内质网应激

为了探讨外源精胺调控 CVB3 病毒诱导的内质网应激的信号通路,western blot 检测 p-PERK/PERK 和 p-eIF2 α /eIF2 α 的表达水平。如图 5 所示,与 control 组相比,p-PERK 和 p-eIF2 α 在 CVB3 组中的表达上调,差异具有显著性 ($P < 0.05$)。与 CVB3 组相比,CVB3+Sp 组中 p-PERK 和 p-eIF2 α 显著下调 ($P < 0.05$)。

3 讨论

VMC 是临床上常见的儿科心脏疾病之一,其发病率近年来呈上升趋势,严重影响儿童的心身健康^[6]。病毒感染心肌细胞模型的建立,为探讨 VMC 的发病机制和开发 VMC 的治疗药物提供了实验基础。多胺是一类小分子化合物,包括腐胺、精胺和精胺,可参与调控基因转录、离子通道启闭和核酸结构稳定性等众多生物学过程^[7,8]。近年来的研究表明,精胺在心血管系统中具有重要的生理和病理意义^[9,10],但是其在 VMC 中的作用还有待于进一步研究。在本实验中,我们成功建立了实验性

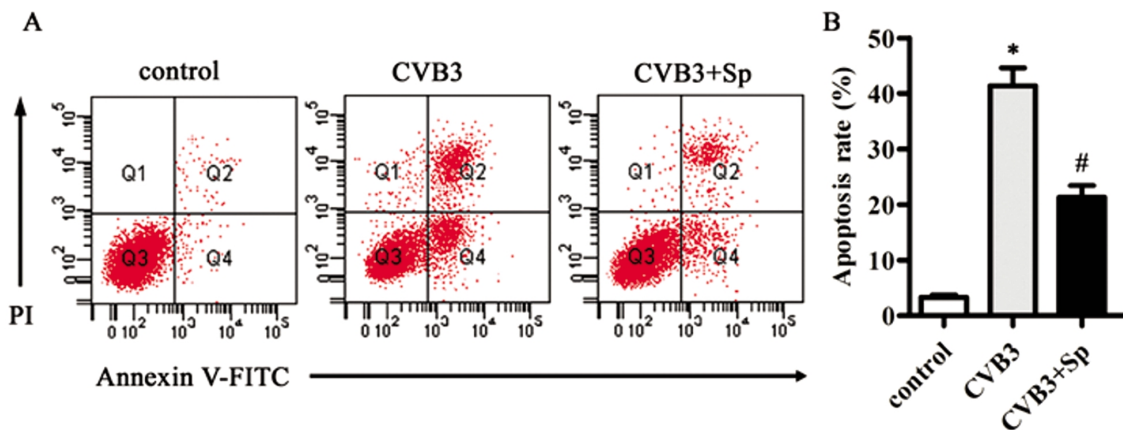


图2 外源精胺对 CVB3 病毒诱导的乳鼠心肌细胞凋亡的影响

Fig.2 Effect of spermine on the apoptosis in CVB3-induced neonatal rat cardiomyocytes

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the CVB3 group, # $P < 0.05$.

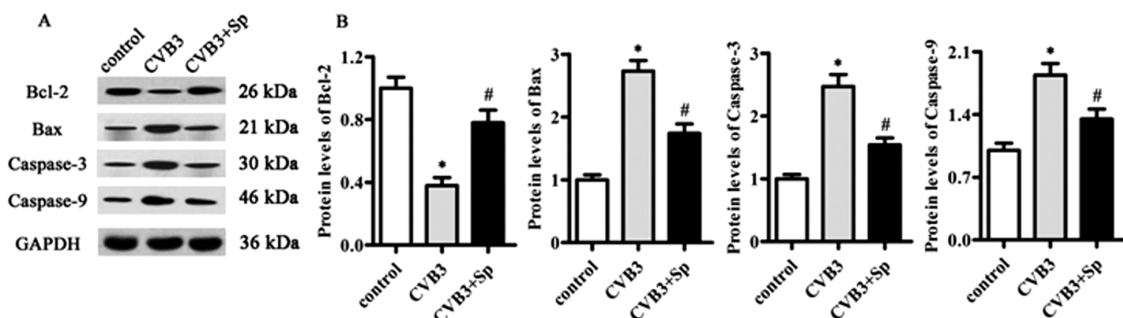


图3 外源精胺对 CVB3 病毒诱导的乳鼠心肌细胞中 Bcl-2、Bax、Caspase-3 和 Caspase-9 表达的影响

Fig. 3 Effect of spermine on the Bcl-2, Bax, Caspase-3 and Caspase-9 expression in CVB3-induced neonatal rat cardiomyocytes

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the CVB3 group, # $P < 0.05$.

VMC 细胞模型来探讨外源精胺对病毒性心肌细胞损伤的作用。有研究表明,外源精胺能够促进缺氧、缺血的心肌细胞增殖^[9]。本研究结果发现,外源精胺预处理能够显著抑制 CVB3 感染

引起的心肌细胞的增殖下降,说明精胺对于 CVB3 感染的心肌细胞增殖损伤有保护作用。

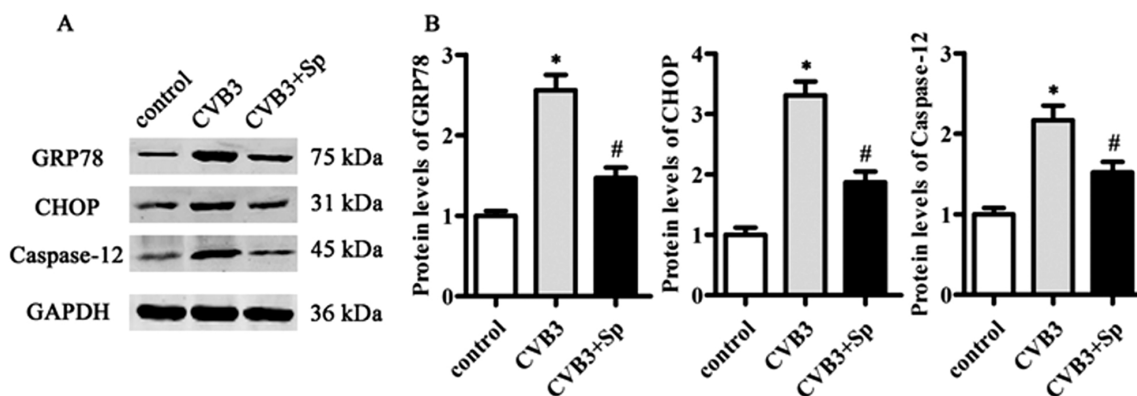


图4 外源精胺对 CVB3 病毒诱导的乳鼠心肌细胞中 GRP78、CHOP 和 Caspase-12 表达的影响

Fig. 4 Effect of spermine on the GRP78, CHOP and Caspase-12 expression in CVB3-induced neonatal rat cardiomyocytes

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the CVB3 group, # $P < 0.05$.

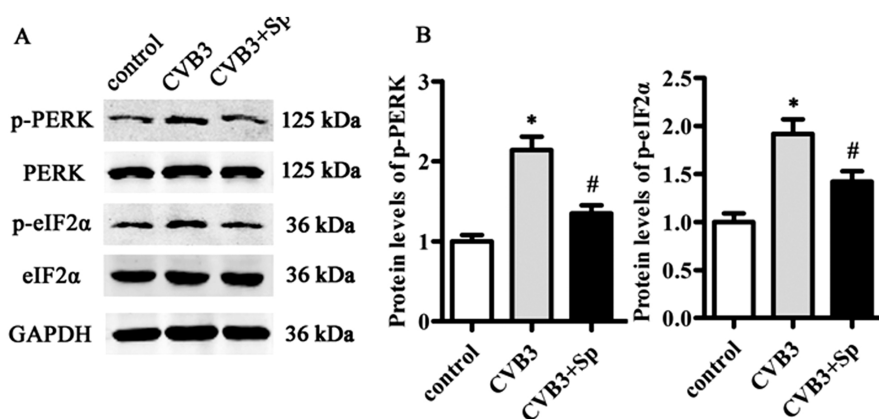


图5 外源精胺对 CVB3 病毒诱导的乳鼠心肌细胞中 p-PERK/PERK 和 p-eIF2α/eIF2α 表达的影响

Fig. 5 Effect of spermine on the p-PERK/PERK and p-eIF2α/eIF2α expression in CVB3-induced neonatal rat cardiomyocytes

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the CVB3 group, # $P < 0.05$.

细胞凋亡是受到严格调控的细胞自主死亡方式,细胞凋亡异常在心血管疾病中具有重要的作用。近年来,有研究证实细胞凋亡异常是造成 VMC 心肌损伤的重要原因^[11,12]。本研究通过流式细胞仪检测发现,外源精胺预处理能够显著下调 CVB3 感染引起的心肌细胞凋亡。抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡分子 Bax 属于 Bcl 蛋白家族。Bcl-2 过表达能抑制许多因素诱导的细胞凋亡,Bax 通过抑制 Bcl-2 的活性而起到促凋亡作用^[13]。Caspase-3、Caspase-9 也是细胞凋亡过程中关键的蛋白酶,而 caspase-3 是多种凋亡途径的共同下游效应蛋白和重要的凋亡执行者^[14]。Western blot 检测发现,与 control 组相比, CVB3 组心肌细胞的 Bcl-2 表达下调,Bax、Caspase-3、Caspase-9 表达上调;而外源精胺预处理能够显著上调 Bcl-2 的表达,下调 Bax、Caspase-3、Caspase-9 的表达。这说明外源精胺可以降低 CVB3 病毒感染引起的心肌细胞凋亡。

细胞凋亡是 VMC 发病的重要机制之一,因此凋亡机制的研究,也为 VMC 防治的研究提供了一条新的途径。凋亡的发生机制复杂,内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)介导的细胞凋亡是一种新的凋亡途径^[15]。ERS 是内质网腔内错误

折叠蛋白聚积的一种适应性反应,一方面激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)以抵御应激因素所造成的不良效果,另一方面当 UPR 不足以重建 ER 稳态时,UPR 信号通路则将启动细胞凋亡信号^[16,17]。持久过强的 ERS 可诱导转录因子 CHOP 的表达以及蛋白水解酶 caspase-12 的活化等众多生物学效应,进而诱导 ERS 介导的细胞凋亡^[18,19]。通过 western blot 检测发现,与 control 组相比, CVB3 组心肌细胞中 ERS 分子伴侣蛋白 GRP78 的表达增加,而且 CHOP、caspase-12 的表达也显著上调,说明 CVB3 感染的心肌细胞中存在 ERS 介导的细胞凋亡。与 CVB3 组相比, CVB3+Sp 组心肌细胞中 ERS 标志分子 GRP78 的表达降低,而且 CHOP、caspase-12 的表达也显著下调,说明外源精胺预处理能够降低 CVB3 感染引起的 ERS,从而降低心肌细胞的凋亡。

PERK(PKR-like ER kinase)属于 ER 膜上的内质网 I 型跨膜蛋白,是介导 UPR 反应的感受器蛋白之一,属于丝/苏蛋白激酶。当没有 ERS 时,PERK 与分子伴侣 GRP78/BIP 结合,处于无活性状态;当 ERS 存在时,未折叠蛋白在内质网内不断堆积,使 GRP78/BIP 与 PERK 发生解离,PERK 通过自身二聚化

和磷酸化而激活,进而使真核翻译起始因子 eIF2 α 发生磷酸化^[20]。PERK 信号通路能够启动 ERS 介导的凋亡信号,但并非直接引起细胞凋亡,而是通过激活下游的凋亡信号分子,例如 CHOP、Caspase-12 等,来诱导细胞凋亡^[21,22]。有研究发现,精胺预处理能够通过抑制 PERK-eIF2 α 信号通路减轻心肌细胞损伤^[9]。我们进一步通过 western blot 检测了 PERK-eIF2 α 信号通路蛋白的表达变化,发现 CVB3 感染引起了 p-PERK 和 p-eIF2 α 表达上调,而外源精胺预处理使其表达下调,说明外源精胺可能是通过抑制 PERK-eIF2 α 信号通路而降低 ERS 介导的心肌细胞凋亡。

本研究证实,外源精胺能够保护 CVB3 感染的乳鼠心肌细胞,促进细胞增殖,降低细胞凋亡,而外源精胺对凋亡的调控作用可能是通过抑制 PERK-eIF2 α 信号通路,从而降低 ERS 而实现的,提示精胺可能是调控病毒性心肌细胞的重要因子,为小儿 VMC 的防治提供理论依据,但明确的作用机制还有待于进一步的实验研究。

参考文献(References)

- [1] 孙景辉,翟淑波. 病毒性心肌炎发病机制的研究进展 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(7): 607-612
Sun Jing-hui, Zhai Shu-bo. Progress in the research on viral myocarditis pathogenesis [J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2012, 30(7): 607-612
- [2] 刘玉清,李佳,张禅那,等. 病毒性心肌炎细胞感染模型的建立及实验研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2002, 2(4): 25-29
Liu Yu-qing, Li Jia, Zhang Chan-na, et al. The Establishment of Viral Myocarditis Models and Experimental Studies on cell culture [J]. Molecular Cardiology of China, 2002, 2(4): 25-29
- [3] Talmon G, Fink DL, Horowitz Y, et al. The Prevalence of Subclinical Myocarditis among Young Children with Acute Viral Infection [J]. Harefuah, 2015, 154(10): 641-645, 676, 675
- [4] Garmaroudi FS, Marchant D, Hendry R, et al. Coxsackievirus B3 replication and pathogenesis [J]. Future Microbiol, 2015, 10 (4): 629-653
- [5] Weiger TM, Hermann A. Cell proliferation, potassium channels, polyamines and their interactions: a mini review [J]. Amino Acids, 2014, 46(3): 681-688
- [6] Di Filippo S. Improving outcomes of acute myocarditis in children [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14(1): 117-1125
- [7] 张映,王静,胡玲琴,等. 多胺及其代谢产物对脑缺血的影响与治疗 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(34): 6762-6765
Zhang Ying, Wang Jing, Hu Ling-qin, et al. The Effect of Polyamines and its Metabolic Products in Cerebral Ischemia and Therapy [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(34): 6762-6765
- [8] Guerra GP, Rubin MA, Mello CF. Modulation of learning and memory by natural polyamines [J]. Pharmacol Res, 2016 [Epub ahead of print]
- [9] Wei C, Wang Y, Li M, et al. Spermine inhibits Endoplasmic Reticulum Stress - induced Apoptosis: a New Strategy to Prevent Cardiomyocyte Apoptosis [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(2): 531-544
- [10] He Y, Yang J, Li H, et al. Exogenous spermine ameliorates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via decreasing reactive oxygen species accumulation through inhibiting p38/JNK and JAK2 pathways [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(12): 15537-15549
- [11] Clarke P, Tyler KL. Apoptosis in animal models of virus-induced disease [J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(2): 144-155
- [12] Liu L, Wang HJ, Xin Q, et al. The potential effects of endoplasmic reticulum stress on the apoptosis of myocardial cells from mice with heart failure induced by acute viral myocarditis caused by B 3 Coxsackie virus [J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2014, 30(5): 461-464
- [13] Tichy A. Apoptotic machinery: the Bcl-2 family proteins in the role of inspectors and superintendents [J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2006, 49(1): 13-18
- [14] Brentnall M, Rodriguez-Menocal L, De Guevara RL, et al. Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis [J]. BMC Cell Biol, 2013, 14: 32
- [15] Gupta MK, Tahrir FG, Knezevic T, et al. GRP78 Interacting Partner Bag5 Responds to ER Stress and Protects Cardiomyocytes from ER Stress-Induced Apoptosis [J]. J Cell Biochem, 2016 [Epub ahead of print]
- [16] Jäger R, Bertrand MJ, Gorman AM, et al. The unfolded protein response at the crossroads of cellular life and death during endoplasmic reticulum stress [J]. Biology of the Cell, 2012, 104(5): 259-270
- [17] 再努热木·艾则孜, 热娜古丽·艾则孜, 阿得力艾山, 等. 阿托伐他汀对冠心病大鼠心肌细胞的凋亡及 caspase-12 表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(32): 6238-6240
Zainurelu · AIZEZI, Renaguli · ZIZEZI, Adeliaishan, et al. Atorvastatin on Apoptosis and Caspase-12 Expression in Coronary Artery Disease Rats [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(32): 6238-6240
- [18] Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, et al. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. EMBO Rep, 2006, 7 (9): 880-885
- [19] Xu X, Liu T, Zhang A, et al. Reactive oxygen species-triggered trophoblast apoptosis is initiated by endoplasmic reticulum stress via activation of caspase-12, CHOP, and the JNK pathway in Toxoplasma gondii infection in mice [J]. Infect Immun, 2012, 80(6): 2121-2132
- [20] Liu ZW, Zhu HT, Chen KL, et al. Protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) signaling pathway plays a major role in reactive oxygen species (ROS)-mediated endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in diabetic cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(1): 158
- [21] Chen F, Wu R, Zhu Z, et al. Wogonin protects rat dorsal root ganglion neurons against tunicamycin-induced ER stress through the PERK-eIF2 α -ATF4 signaling pathway [J]. J Mol Neurosci, 2015, 55(4): 995-1005
- [22] Liu CL, Li X, Hu GL, et al. Salubrinal protects against tunicamycin and hypoxia induced cardiomyocyte apoptosis via the PERK-eIF2 α -ATF4 signaling pathway [J]. J Geriatr Cardiol, 2012, 9(3): 258-268