

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.14.004

紫铆花素通过调节 AMPK/GSK-3 β 信号通路抑制心肌缺血再灌注损伤*

段佳林^{1,2} 奚苗苗^{2 Δ} 牟 菲² 蔺 瑞² 赵美娜² 卫 国² 文爱东² 张恩户^{1 Δ}

(1 陕西中医药大学中药药理研究室 陕西 咸阳 712046; 2 第四军医大学西京医院药剂科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:研究紫铆花素对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制。**方法:**体外建立 H9c2 心肌细胞缺血再灌注模型,分为正常组、模型组、紫铆花素低、中和高剂量组(10, 20 和 40 μ M)。检测细胞存活率, LDH 释放水平, 试剂盒检测 MDA、SOD、IL-1 和 IL-6 水平, 蛋白印迹法检测 Bax、Bcl-2 蛋白的表达以及 AMPK 和 GSK-3 β 磷酸化水平。**结果:**与模型组比较, 紫铆花素能够提高细胞存活率, 减少 LDH 水平, 降低 MDA、IL-1 和 IL-6, 增加 SOD 水平。减少 Bax、Caspase-3 蛋白的表达, 增加 Bcl-2 蛋白的表达, 提高 Bcl-2/Bax 的比值($P < 0.05$)。同时, 紫铆花素能够剂量依赖性的促进 AMPK 和 GSK-3 β 磷酸化。进一步研究发现, 紫铆花素的保护作用以及对 GSK-3 β 的促磷酸化被 AMPK 抑制剂 Compound C 抵消。**结论:**紫铆花素能减轻心肌缺血再灌注损伤, 抑制心肌细胞凋亡, 其作用机制可能通过激活 AMPK/GSK-3 β 信号通路, 减轻氧化应激水平有关。

关键词:紫铆花素; 心肌缺血再灌注; AMPK; GSK-3 β

中图分类号:R-33; R541.4; R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)14-2616-06

Protective Effects and Possible Mechanism of Butein on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury*

DUAN Jia-lin^{1,2}, XI Miao-miao^{2 Δ} , MU Fei², LIN Ru², ZHAO Mei-na², WEI Guo², WEN Ai-dong², ZHANG En-hu^{1 Δ}

(Traditional Chinese medicine pharmacology laboratory, Shaanxi university of traditional Chinese medicine, Xianyan, Shaanxi, 712046, China; Department of Pharmacy, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the protective effects and possible mechanism of butein on myocardial ischemia/reperfusion injury. **Methods:** H9c2 cells were divided into normal control group, model group, low-dose, medium-dose and high-dose butein groups (10, 20 and 40 μ M). After the drug was administered to cells for 24h, the myocardial ischemia-reperfusion injury was established. Cell viability, LDH, MDA, SOD, IL-1 and IL-6 were tested. The protein expressions of AMPK, Bax, Bcl-2, and GSK-3 β were assayed by western blotting. **Results:** Compared with model group, butein could improve the cell survival rate, reduce the release of LDH, decrease the levels of MDA, IL-1 and IL-6, increase the level of SOD, decrease the expression of Bax, Caspase-3, increase the expression of Bcl-2 and the ratio of Bcl-2/Bax ($P < 0.05$). In further study, we found that these protective effects were abolished by Compound C. **Conclusion:** Butein has the protective effects on myocardial ischemia/reperfusion injury in vitro, which can inhibit the myocardial injury through activating AMPK/GSK-3 β pathway.

Key words: Butein; Myocardial Ischemia/reperfusion Injury; AMPK; GSK-3 β

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R541.4; R285.5 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2017)14-2616-06

前言

心肌缺血/再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MI/RI) 是指心肌缺血引起心肌一定程度的损伤, 而血管再通后由于损伤性因子的爆发性分泌, 导致心肌细胞炎症、凋亡、甚至坏死, 进一步加重心肌损伤^[1-3]。心肌缺血性疾病发生率在全球范围不断上升, 而随着各种心血管外科手术如静脉溶栓、经皮冠状动脉介入手术治疗等方法的广泛开展, 对于恢复心肌血供, 保护心脏功能起到了很重要的作用, 而随之而来的心肌缺血/再灌注损伤引起人们的广泛关注^[4,5]。寻求一种有效

可行的方法减轻 MI/RI, 从而最大限度保护缺血心肌, 稳定心功能, 是国内外学者探索的目标。细胞凋亡、氧化应激、钙超载以及炎症反应等多种机制参与 MI/RI 的发生和发展过程^[6], 寻找多靶点作用的药物对治疗 MI/RI 具有积极作用。紫铆花素 (Butein) 是一种来源于植物的多酚类化合物, 是传统的中草药降香和锦鸡儿中提取的主要活性化合物之一, 具有良好的抗氧化能力、抗炎症能力、抗癌以及肝脏保护活性^[7-9]。最近的研究表明, 紫铆花素可以通过抑制炎症反应从而保护小鼠海马神经元^[10], 具有很好的脑保护作用。但紫铆花素对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其作用机制还未见报道。本研究通过在心肌细

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81470174); 西京医院学科助推项目 (XJZT15M19)

作者简介: 段佳林 (1987-), 硕士研究生, 主要研究方向: 中药药理学, E-mail: dogson1989@163.com

Δ 通讯作者: 张恩户, 主任药师, 研究生导师, E-mail: eh2006@163.com;

奚苗苗, 副主任药师, 研究生导师, E-mail: miaomiaoxi2014@163.com

(收稿日期: 2016-12-06 接受日期: 2017-01-03)

胞上模拟缺血再灌注损伤,考察紫柳花素的心肌保护作用,为寻找治疗心肌缺血性疾病的有效药物提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验细胞 H9c2 大鼠心肌细胞株,购自美国 American Type Culture Collection 公司(Manassas, VA, USA)。

1.1.2 实验试剂与药物 紫柳花素标准品购自中国药品生物制品鉴定所,纯度 $\geq 98\%$;乳酸脱氢酶(LDH),肌酸激酶同工酶(CK-MB),丙二醛(MDA),白介素-6(IL-6),白介素-1(IL-1)测定试剂盒购自南京建成生物科技有限公司;Bax, Bcl-2, Caspase-3 和 β -actin 抗体由 Santa Cruz Biotechnology 公司提供;AMPK 和 GSK-3 β 抗体由 Cell Signaling Technology (CST)提供;Western Blot 相关试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司;辣根过氧化物酶标记的二抗购自武汉博士德生物工程有限公司;ECL 化学发光试剂盒购自 Roche 公司,其他试剂由 Sigma 公司提供。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养及造模 培养基采用含 10%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)的高糖 Dulbeccos modified Eagles medium (DMEM)培养基添加 1%双抗(链霉素-青霉素),培养条件是 37 °C 的 5% CO₂ 培养箱。细胞融合度 90%左右时进行传代培养,每隔一天换新鲜培养基。造模前给予不同浓度紫柳花素(10, 20 和 40 μ M)处理 24 h。在建立缺血再灌注模型时,正常培养液更换为 PBS 缓冲液,在缺氧培养小室充入 95% N₂ 10 min 后,放入 37 °C 的恒温箱中进行缺氧 4 h,然后倒掉 PBS 缓冲液,重新加入正常培养基,放置于 37 °C 的 CO₂ 培养箱中培养 6 h 进行复氧^[1]。

1.2.2 MTT 检测细胞存活率 收集 H9c2 细胞,制成细胞悬液,调整细胞悬液浓度至 5×10^4 ,每孔加入 100 μ L, 37 °C 的 CO₂ 培养箱中培养 24 h。加入不同浓度药液,每孔 100 μ L,设 5 个复孔,37 °C 的 CO₂ 培养箱中培养 24 h。每孔加入 20 μ L MTT 溶液(5 mg/mL),继续培养 4 h 后,吸去上清,每孔加入 150 μ L 二甲基亚砜,置摇床上低速振荡 10 min,待结晶物充分溶解后,在酶联免疫检测仪 OD490 nm 处测量各孔的吸光值。存活率 = (A 测量 - A 调零孔)/(A 对照 - A 调零孔)。

1.2.3 生化指标测定 为了测定紫柳花素对缺血再灌注心肌细胞内 LDH、CK-MB、MDA、IL-6、IL-1 的影响,细胞接种于六孔板内,细胞浓度为 5×10^5 /孔。经过不同的处理后,收集培养基上清液,1500 r/min, 10 min 离心两次,取上清液,在 -20 °C 冷冻保存。酶学法测定 LDH、CK-MB、MDA、IL-6、IL-1 含量。

1.2.4 Caspase 3 含量测定 细胞经过不同处理后,弃去上清,胰酶消化收集细胞,加入细胞裂解液,冰浴裂解 20 min,于 4 °C, 20000 $\times$ g 离心 10 min,收集上清液。采用 BCA 蛋白测定试剂盒测定蛋白浓度。按照试剂盒说明书加入各反应液,孵育后,在 405 nm 处,测定吸光度值。计算单位重量蛋白中所含 Caspase 3 的酶活力单位。

1.2.5 Western blotting 实验 裂解缓冲液裂解提取心肌细胞蛋白,BCA 法蛋白定量后,保存于 -70 °C 备用。向此蛋白样品中加入等体积的 2 $\times$ 电泳样品缓冲液,加热变性,按 30 μ g 每泳道

上样,经 10% SDS-PAGE 后,电转至 PVDF 膜上。5%的脱脂奶粉封闭常温下震荡 1 h 后,加 Bcl-2, Bax, AMPK 和 GSK-3 β 单克隆抗体,加用辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG, ECL 试剂盒显影、定影。以 β -actin 作内参照物。目的条带积分光密度值和上样内参积分光密度值用 Quantity One software (Bio-Rad Laboratories, USA)测定后,进行比较得出相对光密度值。

1.3 统计学分析方法

数据以均数 $\pm$ 标准差 (mean $\pm$ SD) 来表示,采用 SPSS 18.0 统计软件分析。多组间比较用单因素方差分析,两两比较用 LSD-t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 紫柳花素减轻缺血再灌注后心肌细胞损伤和细胞凋亡

首先利用 MTT 实验考查了紫柳花素对细胞存活率的影响。结果发现,与正常组比较,缺血再灌注后心肌细胞存活率显著降低($P < 0.01$),而紫柳花素预处理组存活率显著升高,并呈现浓度依赖关系(图 1A)。LDH 漏出率能够反映细胞的损伤程度。与正常组比较,缺血再灌注组细胞 LDH 漏出率显著升高($P < 0.01$),而紫柳花素预处理组 LDH 漏出率呈现梯度依赖性降低(图 1B)。缺血再灌注使 Bax/Bcl-2 比例明显增加,紫柳花素预处理组比值呈剂量依赖性降低(图 1C)。同样,观察到 caspase 3 水平被缺血再灌注显著升高,紫柳花素预处理组 caspase 3 水平显著降低(图 1D)。

2.2 紫柳花素抑制缺血再灌注后心肌细胞氧化损伤和炎症反应

与正常组比较,缺血再灌注组 MDA 水平显著升高, SOD 水平显著降低($P < 0.01$),而紫柳花素预处理组(20 和 40 μ M)显著降低 MDA 水平,升高 SOD 水平(图 2A 和 B)。与正常组比较,缺血再灌注组 IL-1 和 IL-6 水平显著升高,表明发生炎症反应,而紫柳花素预处理使 IL-1 和 IL-6 水平显著降低,并呈现一定的剂量依赖关系(图 2C 和 D)。

2.3 紫柳花素促进 AMPK 和 GSK-3 β 蛋白磷酸化

为了研究紫柳花素保护心肌细胞缺血再灌注损伤的作用机制,我们研究了 AMPK 和 GSK-3 β 磷酸化情况。如图 3A 所示,与正常组比较,缺血再灌注组 AMPK 磷酸化水平显著降低($P < 0.01$),而紫柳花素预处理组 AMPK 磷酸化水平显著升高,并呈剂量依赖关系(图 3A)。与正常组比较,缺血再灌注组 GSK-3 β 磷酸化水平显著降低($P < 0.01$),而紫柳花素预处理组 GSK-3 β 磷酸化水平显著升高,且呈剂量依赖关系(图 3B)。

2.4 紫柳花素通过 AMPK 调节 GSK-3 β 蛋白磷酸化

为了进一步研究 AMPK 和 GSK-3 β 的调控关系,我们采用了 AMPK 特异性抑制剂 Compound C。结果发现,紫柳花素对 GSK-3 β 的促磷酸化作用被 Compound C 抵消,与单独给予紫柳花素组具有显著性差异(图 4A 和 B)。同时我们还发现,给予 Compound C 后,紫柳花素对心肌细胞损伤以及凋亡作用减弱(图 4C 和 D)。

3 讨论

Hearse 在 1977 年首次提出缺血/再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/R)的概念,是指细胞因缺血发生可逆性、

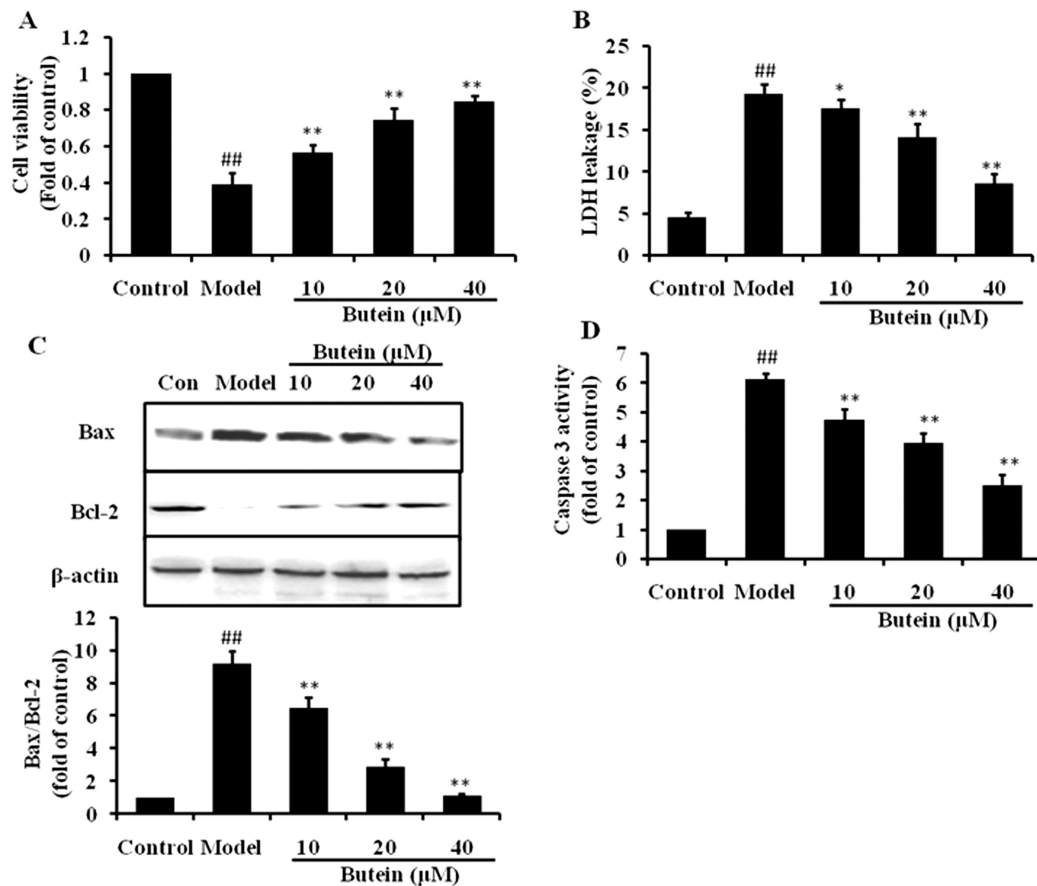


图1 紫柳花素对心肌细胞损伤和凋亡的影响

A 紫柳花素对缺血再灌注心肌细胞存活率的作用;B 紫柳花素对缺血再灌注心肌细胞 LDH 漏出率的影响;C 紫柳花素对缺血再灌注心肌细胞 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响;D 紫柳花素对缺血再灌注心肌细胞 caspase 3 水平的影响。## $P<0.01$ vs control 组, ** $P<0.01$ vs model 组。

Fig. 1 Effects of Butein on H9c2 cell injury and apoptosis

Note: A.Effect of Butein on cell viability. B. Effect of Butein on LDH leakage. C. Effect of Butein on Bax and Bcl-2 expression. D. Effect of Butein on caspase 3 levels. ## $P<0.01$ vs control group,** $P<0.01$ vs model group.

可存活的损伤,在再灌注后这种损伤反而加重并引起细胞死亡或进一步的功能障碍^[12]。近年已有大量实验和临床研究发现,细胞凋亡可能是心肌缺血再灌注损伤发病机制中的重要环节之一^[2]。梗死灶周边区域的心肌细胞凋亡扩大了梗死面积,促进心室重构,对心肌功能产生不利影响。因此有效地抑制再灌注心肌细胞的凋亡不仅可以减缓心肌细胞坏死的发生,更可以挽救大量濒死细胞,对于不可再生的心肌细胞具有重要临床意义。同时,缺血再灌注会引起心肌细胞内氧化应激和炎症反应,进一步促进心肌细胞凋亡和损伤^[13-16]。因此,寻找可以同时作用于氧化应激、炎症反应和凋亡的治疗药物,对治疗心肌缺血再灌注损伤具有积极作用。

紫柳花素(3, 4, 2', 4'-四羟基查耳酮)属于植物多酚,是降香、漆树和锦鸡儿等中药材的主要活性成分之一,其具有抗炎、抗氧化、内皮依赖性舒张血管、抗 HIV-1 蛋白酶、抑制血管紧张肽转化酶和治疗肾小球肾炎等作用^[17]。但紫柳花素对心肌细胞的作用还未见报道,特别是对心肌缺血再灌注损伤的作用。本研究利用 H9c2 心肌细胞体外模拟缺血再灌注模型,考察了紫柳花素对心肌缺血再灌注损伤的保护作用,并初步探讨了其作用机制。结果发现,紫柳花素预处理可以提高细胞存活率,减少 LDH 释放水平表明紫柳花素具有保护心肌缺血再灌注损伤作用。

进一步研究发现,紫柳花素能够很好的抑制心肌缺血再灌注引起的细胞凋亡,增加 Bcl-2 蛋白表达,降低 Bax 蛋白表达,从而降低 Bax/Bcl-2 比例。Caspase 3 是凋亡通路上的一个重要分子,介导一系列的凋亡反应^[18]。从结果可以看出,同时心肌缺血再灌注促进了 caspase 3 表达,而紫柳花素能够减少 caspase 3 水平,从而发挥抗细胞凋亡作用。

当机体活性氧产生过多或抗氧化酶活性降低,抗氧化能力下降,细胞内活性氧大量蓄积引起细胞损伤,这一过程定义为氧化应激。心肌在缺血和再灌注两个过程中均会产生活性氧,其中在再灌注初期产生的量最多。活性氧可通过直接攻击细胞膜和细胞内各种大分子物质等多种机制损伤心肌细胞,从而诱导心肌细胞凋亡或导致心肌细胞坏死^[19]。在本研究中,我们发现缺血再灌注使 MDA 水平显著升高,说明细胞膜遭受活性氧攻击,而且 SOD 水平明显下降,说明抗氧化酶被破坏。紫柳花素预处理可以明显降低 MDA 水平,增加 SOD 水平,发挥抗氧化应激作用。实验研究表明,炎症因子水平的高低和缺血后心脏功能的损害程度以及细胞坏死数量的多少存在直接相关关系^[20]。在本实验中,缺血再灌注使 IL-1 和 IL-6 水平显著升高,表明存在炎症反应,紫柳花素预处理可以明显降低 IL-1 和 IL-6 水平,发挥抗炎反应作用。

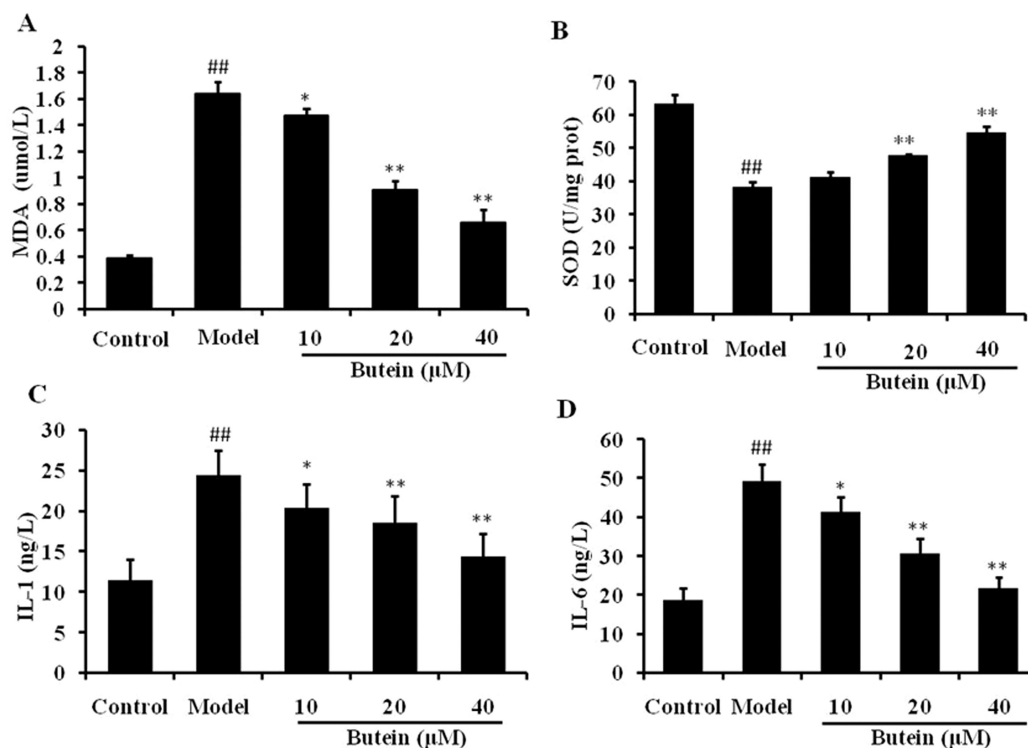


图2 紫柳花素抑制缺血再灌注后心肌细胞氧化损伤和炎症反应

A 紫柳花素对缺血再灌注心肌细胞 MDA 水平的影响;B 紫柳花素对缺血再灌注心肌细胞 SOD 水平的影响;C 紫柳花素对缺血再灌注心肌细胞 IL-1 水平的影响;D 紫柳花素对缺血再灌注心肌细胞 IL-6 水平的影响。##P<0.01 vs control 组,**P<0.01 vs model 组。

Fig.2 Effects of Butein on H9c2 oxidative damage and inflammatory response

A. Effect of Butein on MDA levels. B. Effect of Butein on SOD levels. C. Effect of Butein on IL-1 levels. D. Effect of Butein on IL-6 levels. ##P<0.01 vs control group,**P<0.01 vs model group.

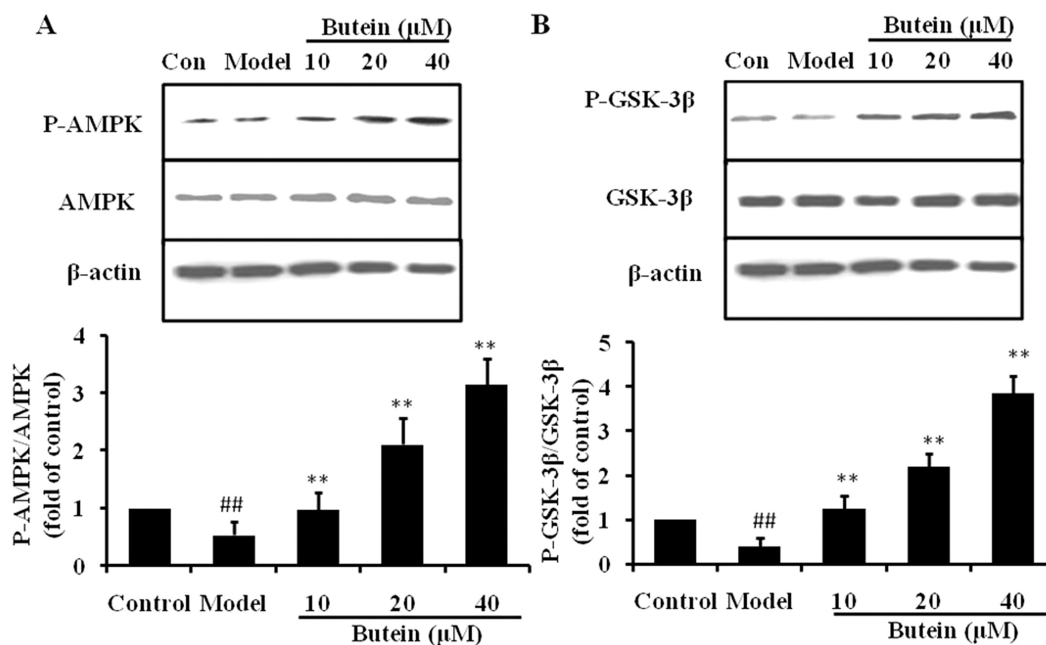


图3 紫柳花素对 AMPK 和 GSK-3β 蛋白磷酸化水平的影响

A 紫柳花素对 AMPK 蛋白磷酸化水平的影响;B 紫柳花素对 GSK-3β 蛋白磷酸化水平的影响。##P<0.01 vs control 组,**P<0.01 vs model 组。

Fig. 3 Effects of Butein on AMPK and GSK-3β phosphorylation in H9c2 cell

A. Effect of Butein on AMPK phosphorylation in H9c2 cell. B. Effect of Butein on GSK-3β phosphorylation in H9c2 cell.##P<0.01 vs control group, **P<0.01 vs model group.

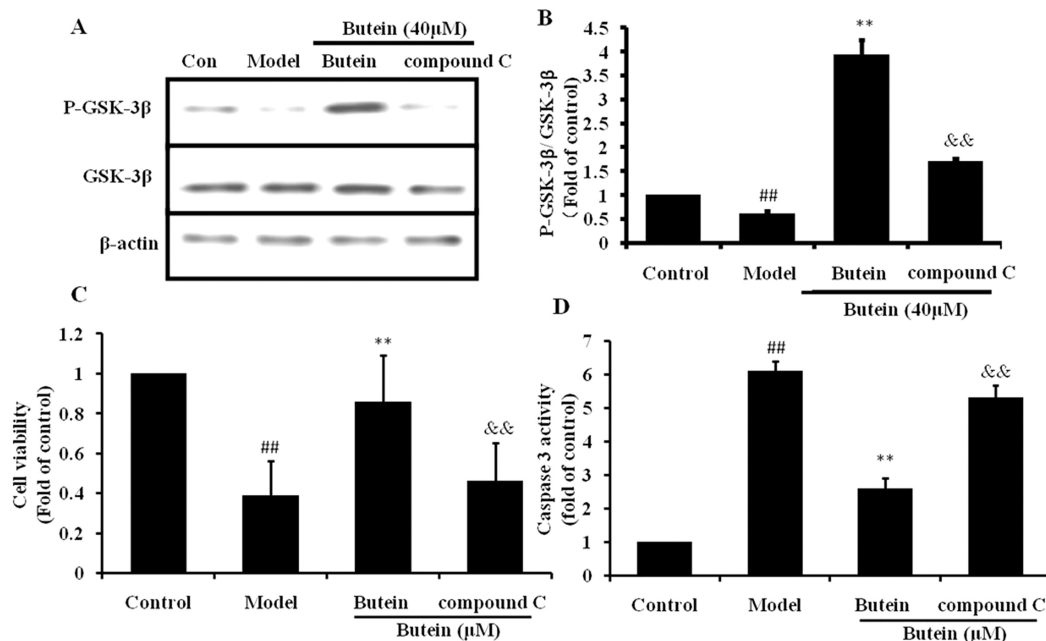


图4 紫柳花素通过 AMPK 调控 GSK-3 β 蛋白磷酸化

A 加入 AMPK 特异性抑制剂 Compound C 后,紫柳花素对 GSK-3 β 蛋白磷酸化作用;B Western blotting 结果统计;C 加入 AMPK 特异性抑制剂 Compound C 后,紫柳花素对细胞存活率的影响;D 加入 AMPK 特异性抑制剂 Compound C 后,紫柳花素对 Caspase 3 水平的影响。##P<0.01 vs control 组,**P<0.01 vs model 组,&&P<0.01 vs 紫柳花素组。

Fig.4 Butein increase the level of GSK-3 β phosphorylation through AMPK

A. The effect of Butein on the level of GSK-3 β phosphorylation after pretreated with Compound C. B. Statistical results of Western blotting. C. The effect of Butein on cell viability after pretreated with Compound C. D. The effect of Butein on caspase 3 levels after pretreated with Compound C. ##P<0.01 vs control group,**P<0.01 vs model group,&&P<0.01 vs Butein group.

我们进一步阐述了紫柳花素保护心肌细胞缺血再灌注损伤的具体机制。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是一种 AMP 依赖的蛋白激酶,在全身能量平衡、血糖稳定、调节脂代谢方面起关键的调节作用。另有研究发现 AMPK 能够抑制细胞凋亡,促进缺血后心功能恢复,减少心肌梗死面积发挥保护缺血 / 再灌注心脏的作用^[21,22]。糖原合成酶激酶-3 (GSK-3)是一种在进化上非常保守的丝氨酸 / 苏氨酸激酶,其可以调节细胞的分化、增殖、存活和凋亡^[23]。在本研究中,紫柳花素可以剂量依赖性的促进 AMPK 和 GSK-3 β 磷酸化,并且采用 AMPK 特异性抑制剂 Compound C 抑制 AMPK 活性后,紫柳花素对的促 GSK-3 β 磷酸化作用明显减弱,同时紫柳花素的心肌保护作用消失,说明紫柳花素通过 AMPK/GSK-3 β 信号通路发挥心肌细胞保护作用。

综上所述,紫柳花素能减轻心肌缺血再灌注损伤,抑制心肌细胞凋亡,减轻氧化应激和炎症反应,发挥心肌保护作用,尤其是紫柳花素高剂量组作用明显,其机制可能通过激活 AMPK/GSK-3 β 信号通路。

参考文献(References)

- [1] Han JY, Fan JY, Horie Y. Ameliorating effects of compounds derived from *Salvia miltiorrhiza* root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion [J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 117(2): 280-295
- [2] 杨彦玲, 师养荣, 李建龙, 等. 心肌缺血再灌注损伤研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2003, 24(2): 116-121
- [3] 赵亚玲, 敖虎山. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2011, 26(5): 396-498
- [4] 高兴元, 方泰惠, 章涛, 等. 心肌缺血再灌注损伤过程中生化改变及其意义[J]. *中国临床药理学杂志*, 2006, 15(1): 64-66
- [5] 罗义, 吕磊, 李广镰, 等. 急性心肌梗死直接经皮冠状动脉介入术中心肌缺血再灌注损伤的发病因素分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(8): 691-694
- [6] Villanueva DS, Poirier P, Standley PR. Prevention of ischemic heart failure by exercise in spontaneously diabetic BBW/R rats subjected to insulin withdrawal[J]. *Metabolism*, 2003, 52(6): 791-797
- [7] 赵爱华, 赵勤实, 彭丽艳, 等. 鬼针草中一个新的查耳酮类 [J]. *云南*

Yang Yan-ling, Shi Yang-rong, Li Jian-long, et al. The study and development of myocardial reperfusion injury [J]. *Advances In Cardiovascular Diseases*, 2003, 24(2): 116-121

- 植物研究, 2004, 26(01): 121-126
- Zhao Ai-hua, Zhao Qin-shi, Peng Li-yan, et al. A new chalcone glucoside in ghost needle grass [J]. Acta Botanica Yunnanica, 2004, 26(01): 121-126
- [8] 王桂云, 马超. 苦豆子酚性成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(10): 1238-1240
- Wang Gui-yun, Ma Chao. Research of sophoraalopecurioides phenolic compounds [J]. Journal of Chinese Materia Medica, 2009, 34(10): 1238-1240
- [9] 施蛟, 陈博, 孙智华, 等. 中间锦鸡儿黄酮类成分的研究 [J]. 药理学报, 2003, 38(08): 599-602
- Shi Jiao, Chen Bo, Sun Zhi-hua, et al. Caragana flavonoids ingredients research[J]. ActaPharmaceuticaSinica, 2003, 38(08): 599-602
- [10] Cho N, Choi JH, Yang H, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of flavonoids isolated from Rhusvernificflua in neuronal HT22 and microglial BV2 cell lines [J]. Food ChemToxicol 2012, 50(6): 1940-1945
- [11] 屈小玲, 王文清, 梁向艳, 等. 罗布麻通过抑制氧化应激反应减轻心肌缺血再灌注损伤 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(19): 3609-3612
- Qu Xiao-ling, Wang Wen-qing, Liang Xiang-yan, et al. Apocynum Venetum Attenuates MyocardialIschemia/reperfusion Injury via Inhibiting Oxidative Stress[J]. Modern biomedical progress, 2015, 15(19): 3609-3612
- [12] Hearse DJ. Reperfusion of the ischemic myocardium [J]. J Mol Cell Cardiol, 1977, 9(8): 605-616
- [13] 田海广, 麻春杰, 郝蔷薇, 等. 中药抗心肌缺血再灌注后氧化应激损伤的研究概况[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(10): 956-958
- Tian Hai-guang, Ma Chun-jie, Hao Qiang-wei, et al. Chinese medicine against myocardial ischemia reperfusion research of oxidative stress damage [J]. International journal of traditional Chinese medicine, 2016, 38(10): 956-958
- [14] 沈继龙, 朱克军, 顾红军, 等. 大鼠心肌缺血再灌注损伤不同时相氧化应激相关指标的变化 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(3): 177-178
- Shen Ji-long, Zhu Ke-jun, Gu Hong-jun, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury in rats not phase oxidative stress related indicators of change at the same time[J]. The medical journal clinical and experimental, 2013, 12(3): 177-178
- [15] 唐丹丽, 刘寨华, 隋宇, 等. 中药防治心肌缺血再灌注损伤炎症反应作用机制研究概况[J]. 中医杂志, 2014, 55(11): 980-983
- Tang Dan-li, Liu Zhai-hua, Sui Yu, et al. Traditional Chinese medicine (TCM) prevention and treatment of myocardial ischemia reperfusion inflammatory reaction mechanism [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 55(11): 980-983
- [16] 董六一, 陈志武. 心肌缺血 / 再灌注损伤与炎症反应 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(5): 582-588
- Dong Liu-yi, Chen Zhi-wu. Myocardial ischemia/reperfusion injury and inflammation[J]. Chinese clinical pharmacology and therapeutics, 2008, 13(5): 582-588
- [17] 王霞. 紫柳花素抑制血管紧张肽转化酶的作用 [J]. 国际中医中药杂志, 2005, 27(1): 38-38
- Wang Xia. The inhibition effects of Butein on angiotensin converting enzyme [J]. International journal of traditional Chinese medicine, 2005, 27(1): 38-38
- [18] 胡章乐, 马礼坤. Caspase-3 与心肌缺血 / 再灌注损伤[J]. 临床与病理杂志, 2007, 27(3): 208-210
- Hu Zhang-le, Ma Li-kun. Caspase-3 and myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Journal of clinical and pathology, 2007, 27(3): 208-210
- [19] 闫文凤, 杨志明. 氧化应激与心肌细胞缺血再灌注损伤[J]. 中国心血管病研究, 2016, 14(9): 769-772
- Yan Wen-feng, Yang Zhi-ming. Oxidative stress and myocyte ischemia reperfusion injury [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Review, 2016, 14(9): 769-772
- [20] 王凌燕, 蔡高军, 孙文伟, 等. 脂质载体前列腺素 E1 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国实验诊断学, 2006, 10(3): 255-257
- Wang Ling-yan, Cai Gao-jun, Sun Wen-wei, et al. Prostaglandin E1 lipid carrier protection of myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2006, 10(3): 255-257
- [21] Wang Y, Huang KS, Lam Y, et al. Prevents hyperglycemia-induced endothelial injury and enhances vasodilatation via Adenosine monophosphate-activated protein kinase and endothelial nitric oxide synthase[J]. Cardiovasc Res, 2009, 82(3): 484-492
- [22] Ma H, Wang J, Thomas DP, Tong C, et al. Impaired macrophage migration inhibitory factor-amp-activated protein kinase activation and ischemic recovery in the senescent heart [J]. Circulation, 2010, 122(3): 282-292
- [23] 车建鹏. GSK-3 β 抑制剂氯化锂对活体大鼠心肌细胞缺血再灌注损伤中细胞凋亡的影响[D]. 南昌大学, 2013
- Che Jian-peng. The effects of GSK-3 β inhibitor on the cell opoptosis in in myocardial ischemic-reperfusion injury rats [D]. Nanchang University, 2013