

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.08.013

白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠内质网应激因子 CHOP、GRP78、GRP94 的表达及凋亡的影响 *

王雅男 李红杰 马艳霞 朱艳梅 焦凤辉 张仁杰 杨 华 李 宁 李 琴

(邯郸市第一医院心内一科 河北 邯郸 056002)

摘要 目的:研究白芍总苷(TGP)对心肌缺血再灌注(I/R)大鼠内质网应激因子 CCAAT/ 增强子结合蛋白的同源蛋白(CHOP)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、葡萄糖调节蛋白 94(GRP94)表达及凋亡的影响。**方法:**选择健康清洁级 SD 大鼠 75 只,根据随机数字表法分成 5 组,每组 15 只,分别记为假手术组、I/R 组、50 mg/kgTGP 组、100 mg/kgTGP 组以及 200 mg/kgTGP 组。检测并对比各组大鼠 CHOP、GRP78、GRP94 水平,对比分析各组大鼠心肌 I/R 指标、梗死面积率以及心肌细胞的凋亡率。**结果:**I/R 组和 TGP 各组的 CHOP、GRP78 及 GRP94 水平均明显高于假手术组,且 TGP 各组较 I/R 组明显更低(均 $P<0.05$)。100 mg/kg 和 200 mg/kgTGP 组的 CHOP、GRP78 及 GRP94 水平均明显低于 50 mg/kgTGP 组,且 200 mg/kgTGP 组较 100 mg/kgTGP 组明显更低(均 $P<0.05$)。I/R 组和 TGP 各组缺血 30 min 的 T 波改变、再灌注 120 min 的 T 波改变及 LVEDP 水平均明显高于假手术组, LVSP、+dp/dtmax 及 -dp/dtmax 水平均明显低于假手术组(均 $P<0.05$)。与 I/R 组相比,TGP 组缺血 30 min 的 T 波改变、再灌注 120 min 的 T 波改变及 LVEDP 水平呈剂量依赖型下降,而 LVSP、+dp/dtmax 及 -dp/dtmax 水平呈剂量依赖型上升(均 $P<0.05$)。I/R 组和 TGP 各组的梗死面积率和心肌细胞的凋亡率均明显高于假手术组(均 $P<0.05$)。与 I/R 组相比,TGP 组的梗死面积率和心肌细胞的凋亡率水平呈剂量依赖型下降(均 $P<0.05$)。**结论:**应用 TGP 能够明显降低 MIRI 大鼠内质网应激因子 CHOP、GRP78、GRP94 的表达,调节心肌缺血和再灌注相关标志物或临床参数的水平,显著减少心肌缺血和再灌注所致的心肌梗死面积率及细胞凋亡率。

关键词:白芍总苷;心肌缺血再灌注;大鼠;内质网应激因子

中图分类号:R-33;R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)08-1469-05

Effects of Total Glucosides of Paeony on Expression and Apoptosis of Endoplasmic Reticulum Stress Factors CHOP, GRP78, GRP94 in Rats with Myocardial Ischemia Reperfusion Injury*

WANG Ya-nan, LI Hong-jie, MA Yan-xia, ZHU Yan-mei, JIAO Feng-hui, ZHANG Ren-jie, YANG Hua, LI Ning, LI Qin

(First Department of Cardiology, The First Hospital of Handan, Handan, Hebei, 056002, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of total glucosides of paeony (TGP) on the expression and apoptosis of endoplasmic reticulum stress factor CCAAT/ enhancer binding protein homologous protein (CHOP), glucose regulated protein 78 (GRP78), glucose regulated protein 94 (GRP94) in rats with myocardial ischemia reperfusion (I/R) injury. **Methods:** 75 health clean SD rats were selected and divided into 5 groups according to the digital random list method, with 15 rats in each group, which were recorded as sham operation group, I/R group, 50 mg/kg TGP group, 100 mg/kg TGP group and 200 mg/kg TGP group. The levels of CHOP, GRP78, GRP94 in the rats of each group were detected and compared. The indexes of myocardial I/R, the infarct area rate and the apoptosis rate of myocardial cells of each group were compared and analyzed. **Results:** The levels of CHOP, GRP78 and GRP94 in the I/R group and TGP group were significantly higher than those in the sham operation group, and those were significantly lower in the I/R group than each group of TGP (all $P<0.05$). The levels of CHOP, GRP78 and GRP94 in 100 mg/kg group and 200 mg/kg TGP group were significantly lower than those in 50 mg/kg TGP group, and those were significantly lower in the 200 mg/kg TGP group than in the 100 mg/kg TGP group (all $P<0.05$). In the I/R group and each group of TGP, the T-wave changes in 30 min after ischemia, T-wave changes in 120 min after reperfusion and LVEDP level were higher than those in the sham operated group, while the levels of LVSP, +dp/dtmax and -dp/dtmax were significantly lower than those in the sham operated group (all $P<0.05$). Compared with the I/R group, the T-wave changes in 30 min after ischemia, T-wave changes in 120 min after reperfusion and LVEDP level decreased in a dose-dependent manner, while the levels of LVSP, +dp/dtmax and -dp/dtmax increased in a dose-dependent manner (all $P<0.05$). The infarct size and myocardial apoptosis rate in I/R group and each group of TGP were significantly higher than those in sham operated group(all $P<0.05$). Compared with the I/R group, the infarct size and myocardial apoptosis rate of the TGP group decreased in a dose-dependent manner (all $P<0.05$). **Conclusion:** TGP can significantly reduce the expression of endoplasmic reticulum stress factors CHOP, GRP78 and GRP94 in MIRI rats, and can adjust the

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(071050)

作者简介:王雅男(1986-),女,硕士,主治医师,从事心血管内科学方面的研究,E-mail: cqqnde@163.com

(收稿日期:2017-07-26 接受日期:2017-08-21)

indexes or the level of related markers of myocardial ischemia and reperfusion, and also can effectively reduce the infarct area rate and myocardial cell apoptosis rate.

Key words: Total glucosides of paeony; Myocardial ischemia reperfusion; Rats; Endoplasmic reticulum stress factors

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

Article ID: 1673-6273(2018)08-1469-05

前言

随着社会的进步,人们生活水平的改善及饮食结构的调整,心血管相关疾病已经成为威胁人类生命健康安全的重要杀手,其中缺血性心肌疾病十分常见。通常情况下,在心肌缺血后实施再灌注治疗能够帮助心肌功能恢复,使受损组织得到有效修复,能够缩小心肌梗面积。但临床研究发现^[1-3],部分患者在接受缺血后再灌注治疗之后,不但心肌组织及功能未得到明显好转,反而加重其损伤程度,临床将其称作心肌缺血再灌注损伤(Myocardial ischemic reperfusion injury, MIRI)。目前有关 MIRI 发病的具体机制尚不明确,研究指出其可能和内质网应激作用有直接联系,内质网应激因子 CCAAT/增强子结合蛋白的同源蛋白(CCAAT/enhancer binding protein homologous protein, CHOP)、葡萄糖调节蛋白 78 或 94(glucose regulated protein 78 or 94, GRP78 或 GRP94)等均参与 MIRI 过程^[4-6]。有报道指出,缺血预处理过程的主要原理是利用前期反复短暂性缺血代替后期持续性缺血,从而使心肌细胞免受损伤,因此,寻找出有效的心肌缺血预处理药物十分重要^[7,8]。白芍总苷(total glucosides of paeony, TGP)对于改善心肌缺血症状以及提高心肌功能等具有一定的作用^[9-11]。本文通过研究分析 TGP 对心肌缺血再灌注(I/R)大鼠内质网应激因子 CHOP、GRP78、GRP94 的表达及凋亡的影响,旨在为临床治疗 MIRI 提供药物数据支持,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

实验动物与分组 选择体重为 200~250 g 的 SD 大鼠(购自郑州大学动物实验中心)75 只,均为健康清洁级大鼠,且为雌性,根据随机数字表法将大鼠分成 5 组,每组 15 只,分别记为假手术组、I/R 组、50 mg/kg TGP 组、100 mg/kg TGP 组以及 200 mg/kg TGP 组。

1.2 研究方法

1.2.1 MIRI 模型制备及各组处理方式 对大鼠在小动物呼吸机(型号 TKR-200C,江西特力麻醉呼吸设备有限公司)内给与麻醉,腹部朝上固定,并使用心电图机(MPA2000 多道电生理仪,上海奥尔科特公司)实时观察记录大鼠的心电图。用手术刀将大鼠颈前正中间的位置切开,经气管插管后连接呼吸机,使大鼠的呼吸频率和潮气量分别在 50 次/min 和 20 mL/kg,设置呼吸比为 1:1。于第 4 肋间以眼科剪往下分离出肋间肌后,用血管钳夹住两边的肋间肌,以免大鼠失血过多。随后将第 3 根和第 4 根肋骨之间断开,拉开胸壁,在两边的胸壁肌肉位置依次穿一双线并保留小圈于内侧。剪开其心包膜并露出心脏,以左边的冠状静脉主体当作标志物,用 5-0 型的缝合针在大鼠左心耳的下侧边缘约 4~5 mm 处进行进针,其中缝合

针的进针朝向为肺动脉圆锥,最后将进针留置有凹槽的乳胶管中,使线 2 端穿进小圈中。待大鼠的呼吸频率维持在稳定状态 15 min 之后,将收紧的结扎线和乳胶管结扎在一起,使乳胶管保持紧紧地压住左冠脉前降支侧,最后在冠脉结扎完成的 0.5 h 后将结扎线拉松,而后再灌注 2h,构建好 MIRI 大鼠模型。假手术组分离但无需对冠脉左前降支进行结扎。将心电图结果显示的 ST 段抬高及 QRS 波增高变宽以及心肌呈现青紫色作为建模成功的标志。根据 TGP 组大鼠的分组情况在造模 14d 前使用 50、100、200 mg/kg·d 的 TGP(宁波立华制药有限公司,国药准字 H20054521,通过生理盐水配置成 20g/L)剂量灌胃,各组分别给药 14d。而假手术组及 I/R 组予以 1 mL/d 生理盐水灌胃,剂量为 1 次/d。检测所有用药后大鼠的心功能状态,最后将大鼠处死,解剖出完整的心脏,置于液氮内供后续实验检测。

1.2.2 心脏功能检测 观测并记录大鼠结扎手术完成后 0.5 h 及再灌注 2 h 后的心电图及 T 波动态数据。将用药结束后的大鼠经右侧颈总动脉插管到大鼠的左心室,连接并记录压力传感器和生物信号处理系统的动态实验数据,包括左心室的以下数据:(1)舒张末期压力(LVEDP);(2)收缩压(LVSP);(3)最大收缩期内的压力变化率(+dp/dtmax)和(4)最大舒张末期的压力变化速率(-dp/dtmax)。

1.2.3 Western blot 法测定心肌组织的 CHOP、GRP78、GRP94 提取 200 mg 的大鼠心脏组织,将其磨碎后加进预冷蛋白质的抽提试剂,将其放置 0.5h 后给予 15 min 14000 r/min 的离心处理,取上清液实施蛋白检测。电泳后取 1 μ g 的蛋白给予变性冷却,依次加样和电泳以及转膜,再添加封闭液,在室温下封闭 1h,添加稀释 1:500 的 GRP78、GRP94 和 CHOP 一抗进行孵育,在 4℃下摇床过夜。在洗涤之后以封闭液:二抗(经过辣根过氧化物酶所标记过的)为 1:1000 的比率稀释,室温下孵育 1 h 后,经 PBS 漂洗三遍,加入显色剂,给予避光显色约 2~5min,待条带出现后终止反应,用 1:200 的比例稀释好 β -肌动蛋白(β -actin)用作内参,给予灰度比较。GRP78、GRP94 多克隆抗体(购自美国的 Cell signaling 公司),CHOP 单抗(CST,美国),DAB 试剂盒(购自武汉的博士德公司,生产批号 SA2023)。

1.2.4 心肌梗死面积率的检测 使清洁之后的心脏放在 -20℃下冷冻 1h 之后,将其切成 2 mm 的切片,放在 1%的 TTC 磷酸缓冲液内,室温下避光孵育 20 min 后停止染色,将切片置于 10%甲醛溶液中固定,第二天可观察到非梗死区为深红色着色,梗死区为灰白色着色,经数码相机拍照采集数据,再经病理图像分析系统采集并计算左心室梗死区的实际面积率,即图像显示的切片梗死区面积和切片总面积的比值再乘以百分之一百。

1.2.5 心肌细胞凋亡率的检测 利用缺口末端标记法(TUNEL)对心肌组织的石蜡切片进行凋亡率的检测,在显微

镜下可观察到凋亡细胞核为棕褐色着色,图像采集时,每张切片均需随机选择并记录至少 5 个高倍镜下的视野,统计其中总细胞核数量大于 200 的数据,计算细胞的凋亡数量和总数量的比值。TUNEL 凋亡检测试剂盒(罗氏,德国)。

1.3 观察指标

对比各组 CHOP、GRP78 及 GRP94 水平,统计心肌缺血及再灌注指标以及梗死面积率和心肌细胞的凋亡率。

1.4 统计学方法

数据均用 SPSS21.0 统计软件实施分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,其比较采用 t 检验,多组间计量资料的比较采用方差分析,计算 F 值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 CHOP、GRP78 及 GRP94 水平对比

各组 CHOP、GRP78 及 GRP94 水平相比,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。I/R 组和 TGP 各组的 CHOP、GRP78 及 GRP94 水平均明显高于假手术组,且 TGP 各组较 I/R 组明显降低(均 $P < 0.05$)。100 mg/kg 和 200 mg/kg TGP 组的 CHOP、GRP78 及 GRP94 水平均明显低于 50 mg/kg TGP 组,且 200 mg/kg TGP 组较 100 mg/kg TGP 组明显降低(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组 CHOP、GRP78、GRP94 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of CHOP, GRP78 and GRP94 in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CHOP(β -actin)	GRP78(β -actin)	GRP94(%)
Sham operation group	15	0.58 $\pm$ 0.07	0.32 $\pm$ 0.03	61.64 $\pm$ 9.51
I/R group	15	0.95 $\pm$ 0.19*	1.16 $\pm$ 0.17*	125.98 $\pm$ 4.12*
50 mg/kg TGP group	15	0.81 $\pm$ 0.14* ^Δ	0.99 $\pm$ 0.15* ^Δ	98.72 $\pm$ 3.68* ^Δ
100 mg/kg TGP group	15	0.72 $\pm$ 0.17* ^Δ #	0.62 $\pm$ 0.16* ^Δ #	83.67 $\pm$ 3.80* ^Δ #
200 mg/kg TGP group	15	0.64 $\pm$ 0.18* ^Δ # &	0.49 $\pm$ 0.08* ^Δ # &	77.68 $\pm$ 6.25* ^Δ # &
F	-	4.017	5.949	11.782
P	-	0.007	0.000	0.000

Note: compared with sham operation group, * $P < 0.05$; compared with I/R group, ^Δ $P < 0.05$; compared with 50mg/kg TGP group, # $P < 0.05$; compared with 100 mg/kg TGP group, & $P < 0.05$.

2.2 各组心肌缺血及再灌注指标对比

各组的心肌缺血及再灌注指标水平相比,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。I/R 组和 TGP 各组缺血 30 min 的 T 波改变、再灌注 120 min 的 T 波改变及 LVEDP 水平均明显高于假手术组, LVSP、+dp/dtmax 及 -dp/dtmax 水平均明显低于假手术组(均 $P < 0.05$)。与 I/R 组相比, TGP 各组缺血 30 min 的 T 波

改变、再灌注 120 min 的 T 波改变及 LVEDP 水平呈剂量依赖型下降,而 LVSP、+dp/dtmax 及 -dp/dtmax 水平呈剂量依赖型上升(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 各组梗死面积率和心肌细胞的凋亡率对比

各组梗死面积率和心肌细胞的凋亡率相比,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。I/R 组和 TGP 各组的梗死面积率和心肌

表 2 各组心肌缺血及再灌注指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of indexes of myocardial ischemia and reperfusion($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Wave changes in ischemic 30min (mV)	T Wave changes in ischemic 120min (mV)	LVSP(mmHg)	LVEDP(mmHg)	+dp/dtmax (mmHg·s ⁻¹)	-dp/dtmax (mmHg·s ⁻¹)
Sham operation group	15	0.12 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.02	145.66 $\pm$ 9.15	7.92 $\pm$ 0.46	4895.42 $\pm$ 39.16	4451.26 $\pm$ 43.57
I/R group	15	0.33 $\pm$ 0.07*	0.35 $\pm$ 0.06*	79.12 $\pm$ 6.23*	13.75 $\pm$ 0.33*	3679.23 $\pm$ 35.82*	3185.23 $\pm$ 42.25*
50 mg/kg TGP group	15	0.28 $\pm$ 0.07* ^Δ	0.28 $\pm$ 0.06* ^Δ	89.43 $\pm$ 5.70* ^Δ	10.70 $\pm$ 0.46* ^Δ	3925.71 $\pm$ 31.64* ^Δ	3528.54 $\pm$ 41.24* ^Δ
100 mg/kg TGP group	15	0.23 $\pm$ 0.04* ^Δ #	0.20 $\pm$ 0.03* ^Δ #	114.26 $\pm$ 3.77* ^Δ #	9.63 $\pm$ 0.41* ^Δ #	4231.45 $\pm$ 35.23* ^Δ #	3928.37 $\pm$ 37.72* ^Δ #
200 mg/kg TGP group	15	0.18 $\pm$ 0.05* ^Δ # &	0.17 $\pm$ 0.04* ^Δ # &	125.15 $\pm$ 7.51* ^Δ # &	8.82 $\pm$ 0.25* ^Δ # &	4539.47 $\pm$ 39.25* ^Δ # &	4107.76 $\pm$ 45.61* ^Δ # &
F	-	3.981	4.133	10.695	7.251	24.681	25.216
P	-	0.004	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with sham operation group, * $P < 0.05$; compared with I/R group, ^Δ $P < 0.05$; compared with 50 mg/kg TGP group, # $P < 0.05$; compared with 100 mg/kg TGP group, & $P < 0.05$.

细胞的凋亡率均明显高于假手术组(均 $P < 0.05$)。与 I/R 组相比, TGP 各组的梗死面积率和心肌细胞的凋亡率水平呈剂量依赖性下降(均 $P < 0.05$), 见表 3。

表 3 各组梗死面积率和心肌细胞的凋亡率对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of infarct size rate and myocardial apoptosis rate in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Infarct size rate(%)	Myocardial apoptosis rate
Sham operation group	15	0.03± 0.01	2.04± 0.21
I/R group	15	37.28± 8.77*	23.18± 3.17*
50 mg/kgTGP group	15	32.13± 7.23* ^Δ	17.23± 2.84* ^Δ
100 mg/kgTGP group	15	24.57± 5.71* ^Δ #	11.28± 3.36* ^Δ #
200 mg/kgTGP group	15	15.24± 4.56* ^Δ # &	6.79± 1.12* ^Δ # &
F	-	9.821	11.346
P	-	0.000	0.000

Note: compared with sham operation group, * $P < 0.05$; compared with I/R group, ^Δ $P < 0.05$; compared with 50 mg/kgTGP group, # $P < 0.05$; compared with 100 mg/kgTGP group, & $P < 0.05$.

3 讨论

随着科学技术以及医疗水平不断提高,急诊溶栓以及冠状动脉旁路移植术等方式在再灌注治疗中得到广泛应用^[12,13]。但是,临床研究发现,I/R 损伤直接影响患者临床治疗效果^[14]。有报道指出,MIRI 过程中有内质网发生应激并参与发病,同时,当内质网自身内环境稳态遭受破坏,其会激活生存途径通路甚至凋亡途径通路等,并造成内质网应激因子 CHOP、GRP78、GRP94 的表达发生变化,进而加重 MIRI^[15]。同时有学者指出^[16],当肝、脑以及心肌等发生缺血情况时,TGP 可发挥有效保护作用,可能是因为该药具有抗氧化性的作用,而有关 TGP 对于 I/R 损伤的治疗机制相关报道较少。

MIRI 能够作为应激源导致心肌发生内质网应激,而 CHOP、GRP78 以及 GRP94 则是内质网自身的应激因子^[17]。其中 CHOP 是与生长停滞及 DNA 损伤等活动有关的诱导性蛋白,属于和内质网应激反应有关的凋亡途径直接相关的特异型标志物。如 CHOP 水平上升,细胞凋亡途径则会发生激活,加剧细胞凋亡。而 GRP78 以及 GRP94 则为心肌细胞自身内质网的具有分子伴侣形式蛋白,能够参与机体内质网应激过程。其主要机制为组织器官出现缺血缺氧以及低糖等症状,内质网本身钙平衡状态发生紊乱,进而引起 GRP78 或者 GRP94 表达水平上调。因此,GRP78 或者 GRP94 激活且水平上调则会激发内质网发生氧化应激反应。本文通过研究发现,I/R 组和 TGP 各组的 CHOP、GRP78 及 GRP94 水平均明显高于假手术组,且 TGP 各组较 I/R 组明显更低(均 $P < 0.05$);TGP 各组的 CHOP、GRP78 及 GRP94 水平随剂量上升而下降(均 $P < 0.05$),这与相关研究结果一致^[18],提示了 I/R 处理明显诱导 CHOP、GRP78 及 GRP94 的蛋白表达,而 TGP 则可较好地抑制三者的表达。分析原因,可能与 TGP 的药理作用机制有关。具体而言,TGP 是自中药白芍中所提取出的总苷,具备抗炎、镇痛以及免疫调节等多项功效,同时其对抗氧化以及抗心肌缺血等均可发挥有效治疗作用^[19]。本研究发现 TGP 对于 I/R 损伤情况的大鼠起到保护心肌作用,有效改善大鼠心功能,并显著抑制大鼠的 GRP78 和

GRP94 的表达水平,抑制大鼠发生内质网的应激效应,降低 CHOP 的表达,最终抑制大鼠的心肌组织凋亡通路的活性,帮助降低心肌细胞凋亡量。本文还发现,I/R 组和 TGP 各组的缺血 30 min 的 T 波改变、再灌注 120 min 的 T 波改变及 LVEDP 水平均明显高于假手术组, LVSP、+dp/dtmax 及 -dp/dtmax 水平均明显低于假手术组(均 $P < 0.05$)。与 I/R 组相比,TGP 组的缺血 30 min 的 T 波改变、再灌注 120 min 的 T 波改变及 LVEDP 水平呈剂量依赖性下降,而 LVSP、+dp/dtmax 及 -dp/dtmax 水平呈剂量依赖性上升(均 $P < 0.05$),这提示了 TGP 针对 MIRI 具有较好的保护作用。原因考虑与 TGP 具有显著降低大鼠的抗氧自由基的含量并显著改善大鼠心肌细胞所遭受的缺血或缺氧的现状,最终改善心脏功能。此外,本文显示,I/R 组和 TGP 各组的梗死面积率和心肌细胞的凋亡率均明显高于假手术组(均 $P < 0.05$)。与 I/R 组相比,TGP 组的梗死面积率和心肌细胞的凋亡率水平呈剂量依赖性下降(均 $P < 0.05$),这再次证实了 TGP 能够较好地减少梗死面积及心肌细胞的凋亡,原因主要是因为 TGP 的作用调节了 CHOP、GRP78 以及 GRP94 蛋白的表达,进而改善了 MIRI 大鼠的症状,并对心肌细胞及心脏功能产生了一定的保护作用。这在刘春杰等人^[20]的报道中也可发现类似的结果。

综上所述,应用 TGP 能够明显降低 MIRI 大鼠内质网应激因子 CHOP、GRP78、GRP94 的表达,调节心肌缺血和再灌注相关的标志物和参数水平,显著改善心肌缺血和再灌注所致的心肌梗死面积率及凋亡率。

参考文献(References)

- [1] Gao W, Zhao B, Liu L, et al. Myocardial ischemic post-conditioning protects the lung against myocardial ischemia/reperfusion-induced damage by activating GSK-3 β [J]. Acta Cir Bras, 2017, 32 (5): 376-387
- [2] Russo I, Penna C, Musso T, et al. Platelets, diabetes and myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 71
- [3] He S, Wang X, Chen A. Myocardial ischemia/reperfusion injury: the role of adaptor proteins Crk[J]. Perfusion, 2017, 32(5): 345-349
- [4] Xia JG, Xu FF, Qu Y, et al. Atorvastatin post-conditioning attenuates

- myocardial ischemia reperfusion injury via inhibiting endoplasmic reticulum stress-related apoptosis[J]. Shock, 2014, 42(4): 365-371
- [5] Yu L, Li S, Tang X, et al. Diallyl trisulfide ameliorates myocardial? ischemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and? endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in type 1 diabetic rats: role of SIRT1 activation[J]. Apoptosis, 2017, 22(7): 942-954
- [6] Jin JK, Blackwood EA, Azizi K, et al. ATF6 Decreases Myocardial Ischemia/Reperfusion Damage and Links ER Stress and Oxidative Stress Signaling Pathways in the Heart [J]. Circ Res, 2017, 120(5): 862-875
- [7] Hu Z, Chen M, Zhang P, et al. Remote ischemic preconditioning differentially attenuates post-ischemic cardiac arrhythmia in streptozotocin-induced diabetic versus nondiabetic rats[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 57
- [8] Baranyai T, Giricz Z, Varga ZV, et al. In vivo MRI and ex vivo histological assessment of the cardioprotection induced by ischemic preconditioning, postconditioning and remote conditioning in a closed-chest porcine model of reperfused acute myocardial infarction: importance of microvasculature[J]. J Transl Med, 2017, 15 (1): 67
- [9] Xiong S, Wang Y. Simultaneous determination of paeoniflorin from total glucosides of paeony in Sprague-Dawley rats and spontaneously hypertensive rats by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: in vivo and in vitro studies [J]. Biomed Chromatogr, 2016, 30(11): 1766-1771
- [10] 赖爱云,徐健,梁维,等.阿达木单抗注射液联合白芍总苷治疗甲氨蝶呤不耐受型类风湿关节炎的临床疗效 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(8): 1474-1476, 1486
- Lai Ai-yun, Xu Jian, Liang Wei, et al. Clinical Effect of Total Glucosides of Paeony and Adalimumab Solution Injection in Treatment of Rheumatoid Arthritis with Anti Rheumatoid Drug[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(8): 1474-1476, 1486
- [11] Song SS, Yuan PF, Li PP, et al. Protective Effects of Total Glucosides of Paeony on N-nitrosodiethylamine-induced Hepatocellular Carcinoma in Rats via Down-regulation of Regulatory B Cells[J]. Immunol Invest, 2015, 44(6): 521-535
- [12] Crim MT, Berkowitz SA, Saheed M, et al. Novel Emergency Department Risk Score Discriminates Acute Coronary Syndrome Among Chest Pain Patients With Known Coronary Artery Disease[J]. Crit Pathw Cardiol, 2016, 15(4): 138-144
- [13] Kawai Y, Niitsu H, Yanagisawa T, et al. Hybrid Coronary Revascularization of Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting and Percutaneous Coronary Intervention in a Patient with Left Main Coronary Stenosis[J]. Kyobu Geka, 2017, 70(6): 414-417
- [14] Bei Y, Xu T, Lv D, et al. Exercise-induced circulating extracellular vesicles protect against cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. Basic Res Cardiol, 2017, 112(4): 38
- [15] He X, Li S, Liu B, et al. Major contribution of the 3/6/7 class of TRPC channels to myocardial ischemia/reperfusion and cellular hypoxia/reoxygenation injuries [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(23): E4582-E4591
- [16] Wang C, Yuan J, Wu HX, et al. Total glucosides of paeony inhibit the inflammatory responses of mice with allergic contact dermatitis by restoring the balanced secretion of pro-/anti-inflammatory cytokines [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 24(2): 325-334
- [17] Yang Y, Zhang Y, Liu X, et al. Exogenous taurine attenuates mitochondrial oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in rat cardiomyocytes[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2013, 45 (5): 359-367
- [18] Cao W, Wang X, Li H, et al. Studies on metabolism of total glucosides of paeony from Paeoniae Radix Alba in rats by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Biomed Chromatogr, 2015, 29 (11): 1769-1779
- [19] Wang C, Yuan J, Wu HX, et al. Total glucosides of paeony inhibit the inflammatory responses of mice with allergic contact dermatitis by restoring the balanced secretion of pro-/anti-inflammatory cytokines [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 24(2): 325-334
- [20] 刘春杰,郑亚萍.白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞内质网应激及凋亡的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 108-112
- Liu Chun-jie, Zheng Ya-ping. Effects of total glucosids from paeoniae radix albae on endoplasmic reticulum stress and apoptosis in myocardial ischemia reperfusion rats [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2016, 22(17): 108-112