

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.10.008

降香通过抗氧化应激改善后负荷增加型心衰小鼠的心脏功能*

赵美娜^{1,4} 肖凡² 李国华³ 吴洁³ 李嘉³ 卫培峰¹ 奚苗苗^{4Δ}

(1 陕西中医药大学药学院 陕西 咸阳 712046; 2 许昌市建安区人民医院急诊科 河南 许昌 461000;

3 第四军医大学航空航天医学院 陕西 西安 710032; 4 第四军医大学西京医院药剂科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:研究降香对后负荷增加引起的心脏功能下降的保护作用及其机制。**方法:**雄性 C57 小鼠 30 只,随机分为三组,分别给予假手术(sham)、主动脉弓结扎(Transverse aortic constriction, TAC)手术和主动脉弓结扎手术降香治疗(TAC+DO)处理。通过灌胃给药 4 周,随后超声检测心脏功能、四腔心切片观察心肌重构,RT-PCR 检测左室 α MHC、 β MHC 的 mRNA 表达、相应试剂盒心肌总抗氧化能力(TAOC)和丙二醇(MDA)含量。**结果:**同 sham 组相比,TAC 组射血分数(EF), α MHC mRNA 水平和 TOAC 均显著降低,且左室舒张末内径(LVIDd)、左室舒张期后壁厚度(LVPWd)、左室质量(LV mass)、心肌质量/胫骨长度(HW/TL)及 β 及 β 度,MDA 均显著增加。同 TAC 组相比,DO 组射血分数(EF), α MHC mRNA 水平和 TOAC 均显著增加,且左室舒张末内径(LVIDd)、舒张末室间隔厚度(IVSd)、左室质量(LV mass)、心肌质量/胫骨长度(HW/TL)及 β MHC、MDA 均显著下降。在离体培养的心肌细胞, H_2O_2 可显著增加细胞内 ROS 含量,给予降香或 TEMPOL 处理均可减轻 H_2O_2 诱导的氧化应激并增加心肌细胞存活率。**结论:**降香可通过降低氧化应激抑制线粒体分裂并改善后负荷增加型心衰的心脏功能。

关键词:降香;心肌重构;心脏功能;氧化应激

中图分类号:R-33;R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)10-1842-07

Dalbergiae Odoriferae Reduces Oxidative Stress and Improves Cardiac Dysfunction in Pressure Overload-induced Failing Heart*

ZHAO Mei-na^{1,4}, XIAO Fan², LI Guo-hua³, WU Jie³, LI Jia³, WEI Pei-feng¹, XI Miao-miao^{4Δ}

(1 College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, 712046, China;

2 Department of emergency, General hospital of xuchang jian-an district, Xuchang, Henan, 461000, China;

3 Department of Aerospace Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

4 Department of Pharmacy Xijing Hospital, Fourth Military Medical University Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To explore the protective effect of Dalbergiae Odoriferae (DO) on cardiac dysfunction in pressure overload-induced failing heart in mice and the underlying mechanisms. **Methods:** C57 mice (male, 6 weeks) were used for induction of HF through pressure overload. Pressure overload was produced by transverse aortic constriction (TAC) as described previously. After surgery, the mice were randomized to given vehicle or DO for 4 weeks. An in vitro study was performed on cultured cardiomyocytes subjected to control, H_2O_2 , H_2O_2 +DO and H_2O_2 +TEMPOL. **Results:** Cardiac ejection fraction (EF) was decreased and myocardial remodeling was significant in response to pressure overload, along with cardiac TOAC level was dropped and malondialdehyde (MDA) production were significantly elevated, which led to dampened cardiac function and myocardial remodeling. DO treatment significantly reduced MDA production and improved cardiac dysfunction. Importantly, incubation of cardiomyocytes with H_2O_2 significantly induced cell death. Treatment with DO or ROS Scavenger TEMPOL reduced oxidative stress induced by H_2O_2 and increased cell viability. **Conclusions:** DO treatment alleviates oxidative stress in the progress of heart failure, which improves cardiac dysfunction and normalized myocardial remodeling.

Key words: Dalbergiae Odoriferae; Myocardial remodeling; Cardiac function; Oxidative stress injury

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)10-1842-07

前言

心力衰竭是高血压等疾病的终末表现,其启动和发展有多

重机制参与^[1]。近年来越来越多的研究表明氧化应激在心肌重构及心衰发生发展中有重要作用^[2]。心衰时氧自由基产生增多伴随抗氧化能力下降,而抗氧化剂可以改善心肌重构,延缓心

* 基金项目:陕西省青年科技新星(2015KJXX-48);国家自然科学基金项目(81470174);国家自然科学基金项目(31371150)

作者简介:赵美娜,硕士研究生,主要研究方向:中药药效物质筛选的代谢组学研究, E-mail: 396744196@qq.com;

肖凡,医师,主要研究方向:危重病与脏器保护, E-mail: 1226930005@sina.cn

Δ 通讯作者:奚苗苗,副主任药师,研究方向:中药药效物质筛选的代谢组学研究, E-mail: miaomiaoxi2014@163.com

(收稿日期:2018-01-12 接受日期:2018-02-07)

衰的进展。冠心丹参方由丹参、三七、降香等三味中药组成,具有活血化痰、行气止痛的作用,临床上主要用于心血管疾病的治^[3]。冠心 II 号由已故的著名中医学家郭士魁先生所创制,方含丹参、川芎、赤芍、红花和降香五味中药(比例 2:1:1:1:1),是治疗冠心病的经验方^[4]。以往的研究显示,冠心丹参方及冠心 II 号都可通过抗氧化应激起到保护心血管功能的作用,并有进一步研究表明其主要作用成分为降香中的黄酮类化合物木犀草苷^[5]。但对于降香在后负荷增加型心脏病中是否依然具有心肌保护作用尚未见报道。本研究采用主动脉弓结扎术建立小鼠后负荷增加型心衰模型^[6]。通过观察心脏功能、心脏重塑及左心室 α - β MHC 的 mRNA 表达、心肌总抗氧化能力(TAOC)和丙二醇(MDA)含量及降香干预的效果,探究降香在后负荷增加型心衰中的保护作用及其机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物和试剂

6 周龄 C57 小鼠 30 只,体质量 20-25 g。由第四军医大学动物中心提供。降香(批号:130-526)购自玉成普菲德生物技术有限公司降香油的制备:取降香药材粉末,加入 8 倍纯水,混匀 12 h,蒸馏提取挥发油持续约 10 小时,使用油水分离器收集挥发油即得率为 2.09%。TAOC 及 MDA 检测试剂盒购于南京建成生物工程研究所。高糖 DMEM 培养基购于 Gibco 公司。3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT),二甲基亚砜(DMSO),标准胎牛血清(FBS) TEMPOL(ROS 清除剂)均购于大连新华生物有限公司。RT-PCR 试剂盒购于 TAKARA 公司,引物由北京百盛技术有限公司合成: α MHC,引上游序列:5'-AGTATGTCACCAAGGGGCG-3',下游序列 5'-CGAACA-TGTGGTTGAAG-3'; β MHC 上游序列 5'-TGGCACCGTGCA-TCAGCTCCAG-3'下游序列 5'-TACAGGTGCATCAGC-TCCAG-3'; β ACAGG 上游序列 5'-CCTAAGGCCAACCG-TAAAG-3',下游序列 5'-TCTTCATGGTAGGAGCCA-3'。

1.2 实验方法和步骤

1.2.1 后负荷增加型心衰动物模型雄性 C57 小鼠经腹腔注射戊巴比妥那麻醉,使用自制导管进行气管插管,呼吸机频率维持在 200 次/min,潮气量 150 μ L,开胸暴露主动脉弓,以 27 号针垫于主动脉旁,7-0 丝线结扎(主动脉约缩窄 80%)。术后 48 小时将 20 只 TAC 小鼠随机分为 TAC 组(n=10)与 DO 组(n=10)。另有 sham 组(n=10)开胸暴露主动脉弓后不结扎即关胸。术后 48 小时起 DO 组给与降香灌胃 2 mL $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹处理^[7],sham 组及 TAC 组给与等量生理盐水。维持四周。

1.2.2 心脏功能检测及结构 采用 1.5%异氟烷麻醉,左胸部与腋下腿毛,仰卧位。采用 Vevo770 小动物超声诊断仪,取左室长轴及心尖两腔和四强新切面进行功能测量。戊巴比妥那麻醉后取出心脏用生理盐水冲洗干净后滤纸吸干水分并进行称重,取下完整胫骨测量长度,并计算心肌重量胫骨长度比(HW/TL)。随即取部分心肌组织于多聚甲醛中固定 24 小时,经四腔心切面切下约 5 μ m 厚进行 HE 染色。

1.2.3 大鼠乳鼠心肌细胞的分离和培养 心肌中 α MHC、 β MHC 表达量的检测 TRIZOL 法提取组织 RNA,逆转录多聚

酶链反映(RT-PCR)检测 mRNA 的表达。

1.2.4 心肌 TAOC 和 MDA 测定 取 -80℃冻存的心肌组织,称重,于置于冰盒上的离心管中剪碎,匀浆,低温离心机离心(5000 r/min,10 min)后取上清液制成 10%匀浆液。采用 TAOC、MDA 试剂盒检测新肌组织匀浆中 TAOC 和 MDA 水平。

1.2.5 大鼠乳鼠心肌细胞的分离和培养 取 1~3 天龄乳鼠 75%酒精消毒,开胸取出心脏,将心室部位位于青霉素瓶中剪碎,加入 0.08%胰蛋白酶溶液消化 10 min,待自然沉淀后弃上清;剩余组织块中加入混合消化酶(0.08%胰蛋白酶+0.04%胶原酶等量加入的混合液)置 37℃水浴消化约 10 min,静置后将上清液移入盛有 15%胎牛血清的培养液的离心管中终止消化,并以 1000 r/min 离心 10 min,弃去上清,随后加入培养液并充分吹打成单细胞悬液。剩余沉淀用同样条件及方法反复消化,直至将组织基本完全消化为止。收集各次消化所得细胞悬液接种于 100 mL 培养瓶中。采取差速贴壁法并加入 Brdu 分离纯化心肌细胞。37℃、5%CO₂培养箱中孵育 1.5~2 h,非心肌细胞贴壁速度较快,首先附在瓶底而心肌细胞仍处于悬浮状态。吸出细胞悬液离心,将沉淀混悬接种于 50 mL 培养瓶,用培养基培养,每 2~3 天换一次液。

1.2.6 心肌细胞存活率及 MDA 的检测 将 30 mg 的 MTT 粉末溶于 PBS 磷酸缓冲液中,0.22 μ m 微孔滤膜过滤,于 37℃避光保存。心肌细胞以 5 $\times$ 10⁷个/L 的细胞浓度接种 96 孔培养板中,每孔加 100 μ L 细胞悬液。心肌细胞分为对照组,H₂O₂组(50 μ M)和 H₂O₂降香干预组(H₂O₂ 50 μ M,DO100 μ M)及 H₂O₂TEMPOL 干预组(H₂O₂ 50 μ M,TEMPOL10 mm)。继续培养 6 h 之后加入 10 μ L 5g/L 的 MTT,37℃孵育 4 h,再加 150 μ L/孔 DMSO 振荡 10 min 使结晶甲瓟充分溶解后用酶联免疫检测在 490 nm 波长下检测吸光度 A 值。细胞存活率(%)=(实验组平均值/正常组平均值) $\times$ 100%。细胞制成 10%匀浆液体,根据试剂盒说明书检测 MDA 含量。

1.3 统计学方法

实验数据均以 Mean $\pm$ SEM 表示,采用 Graph Pad Prism Software Version6.0 统计程序进行统计学分析。多组间数据比较采用方差分析(ANOVA),若总体差异显著,再以 post hoc 检验分析相应两组间显著性差别。以 P<0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 降香显著改善 TAC 引起的心功能下降

与 sham 组相比,TAC 组射血分数(Eject Fraction,EF)显著降低(P<0.005),左室舒张末内径(End-diastolic left ventricular internal diameter, LVIDd)、左室舒张期后壁厚度(End-diastolic left ventricular posterior wall thickness, LVPWd)、左室质量(LV mass)显著增加(P<0.01)。与 TAC 组相比,DO 组射血分数(EF)显著增加(P<0.01),且左室舒张末内径(LVIDd)、舒张末室间隔厚度(End-diastolic interventricular septal thickness, IVSd)、显著下降(P<0.05)且左室质量(LV mass)显著下降(P<0.01)。证明给予降香灌胃处理四周可显著改善后负荷增加引起的心脏功能下降及心肌重构。见表 1、图 1。

表 1 降香改善后负荷增加导致的心肌重构

Table 1 Dalbergiae odoriferae improved myocardial remodelling of TAC mice

	Sham	TAC	TAC+DO
LVIDd	3.26± 0.43	4.98± 0.35**	4.36± 0.13 [#]
LVIDs	2.28± 0.25	2.76± 0.29	2.55± 0.26
LVPWd	0.59± 0.12	0.94± 0.06**	0.71± 0.18 [#]
LVPWs	1.12± 0.21	1.21± 0.19	1.18± 0.12
IVSd	0.76± 0.07	0.91± 0.09	0.73± 0.12 [#]
IVSs	1.09± 0.04	1.24± 0.19	1.14± 0.08
LV mass	95.22± 5.61	128.2± 17.50**	100.65± 12.21 ^{###}
LV Vol;d	64.28± 1.15	92.30± 6.98*	72.65± 6.83
LV Vol;s	27.57± 2.68	36.84± 3.84**	30.51± 4.35

Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, n=6. **P<0.01 compared with Sham; [#]P<0.05 compared with TAC.

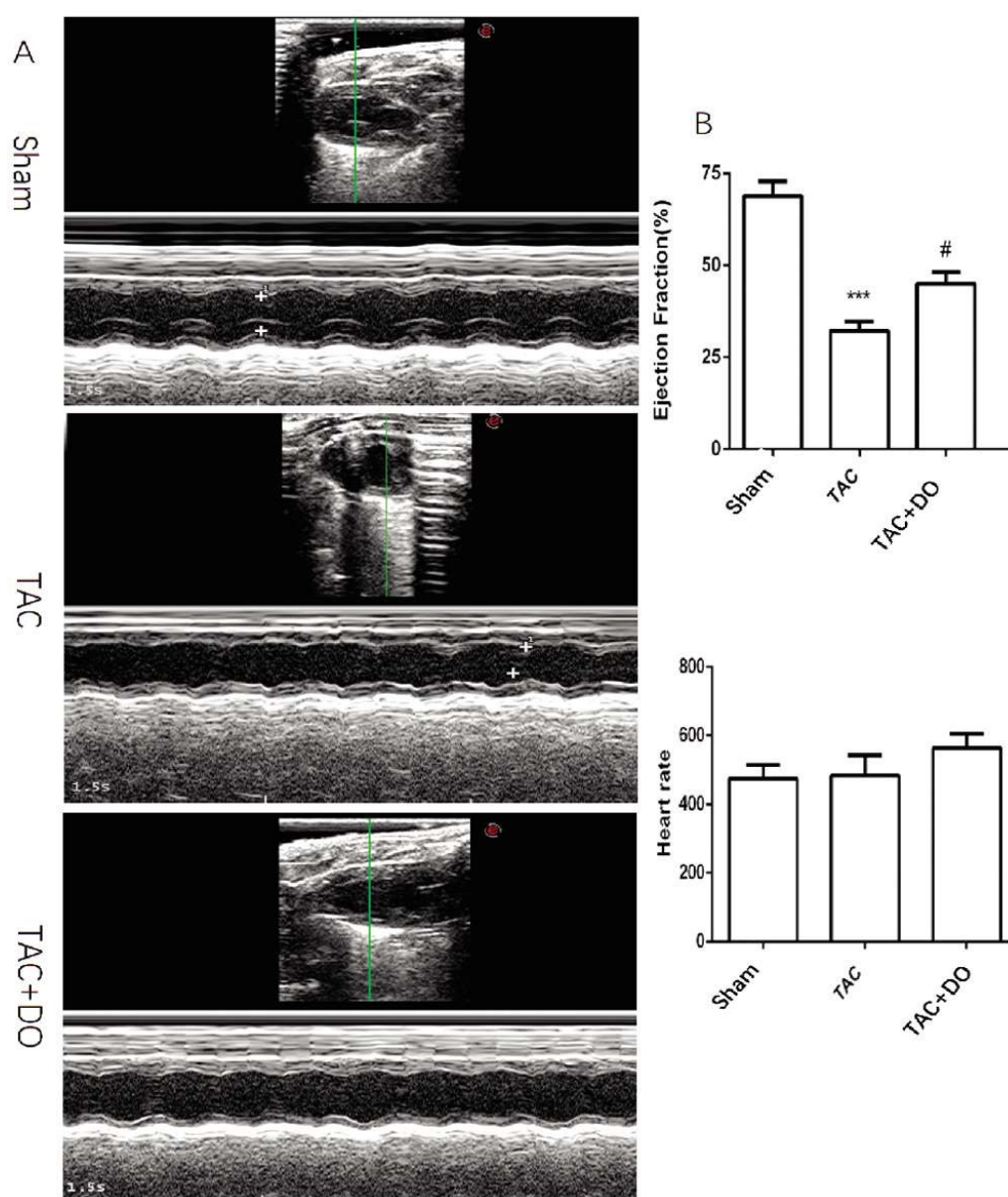


图 1 降香显著升高 TAC 小鼠的心脏功能。A、典型超声心动图。B、射血分数统计结果。

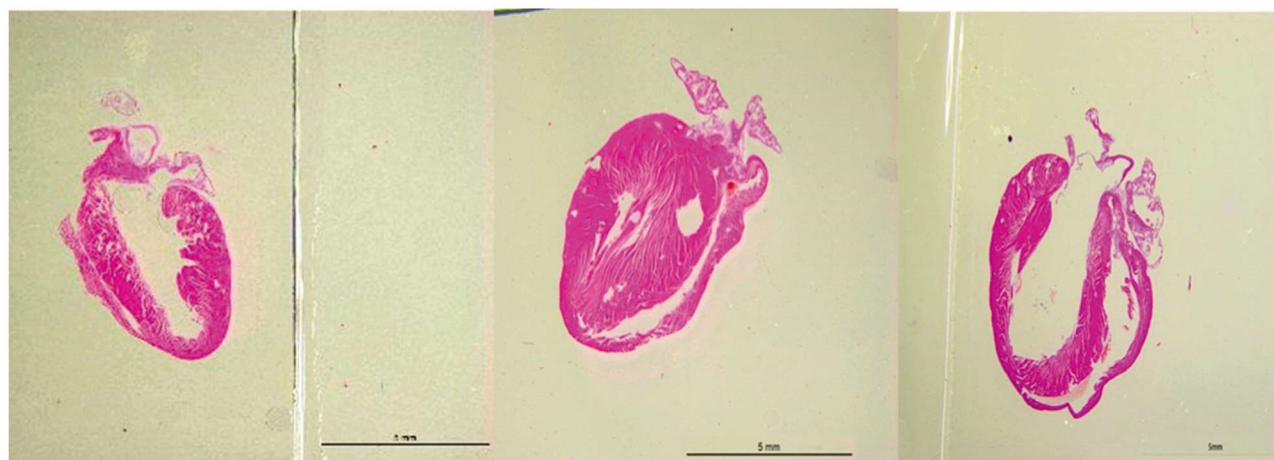
Fig. 1 DO treatment improved the cardiac ejection fraction of TAC mice. A. Typical images of echocardiogram. B. Statistical results of LV ejection fraction

Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, n=6. **P<0.01 compared with Sham; [#]P<0.05 compared with TAC.

2.2 DO 改善 TAC 小鼠的心肌重构

与 sham 组相比,TAC 组心重与胫骨长度之比 (HW/TL)显著增加($P<0.01$),四腔心切面 HE 染色可见明显心肌肥厚及心

腔扩大。与 TAC 组相比,DO 组 HW/TL 显著下降($P<0.05$),四腔心切面 HE 染色可见心肌肥厚及心腔扩大程度得到改善。表明降香可改善后负荷增加引起的心肌重构。见图 2。



Sham

TAC

TAC+DO

图 2 降香改善 TAC 引起的心肌重构。A、DO 改善心重/胫骨长度。B、小鼠心脏四腔心切面 HE 染色。比例尺 5 mm

Fig.2 DO treatment alleviated the myocardial remodeling of TAC mice. A. Four-chamber view cardiac sections stained with Hematoxylin and Eosin.

Scale bar, 5 mm. B. DO decreased heart weight-to-tibia length ratio.

Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, $n=5$. ** $P<0.01$ compared with Sham; # $P<0.05$ compared with TAC.

2.3 降香改善 TAC 引起的 MHC 表达异常

与 sham 组相比,TAC 组 α AC,表达降低($P<0.01$), $\beta\beta 0$.表达显著升高($P<0.01$)。与 TAC 组相比,DO 组 α MHC 表达升高($P<0.01$), β MHC 表达降低($P<0.05$)。表明降香处理四周可改善后负荷增加引起的 MHC 表达异常,见图 3。

2.4 降香改善心肌抗氧化能力

与 sham 组相比,TAC 组的 MDA 含量增高,TAOC 含量降低($P<0.01$)。与 TAC 组相比,DO 组的 MDA 含量降低($P<0.01$),TAOC 含量增加($P<0.05$)表明降香处理可以显著改善心肌的抗氧化损伤能力。见图 3。

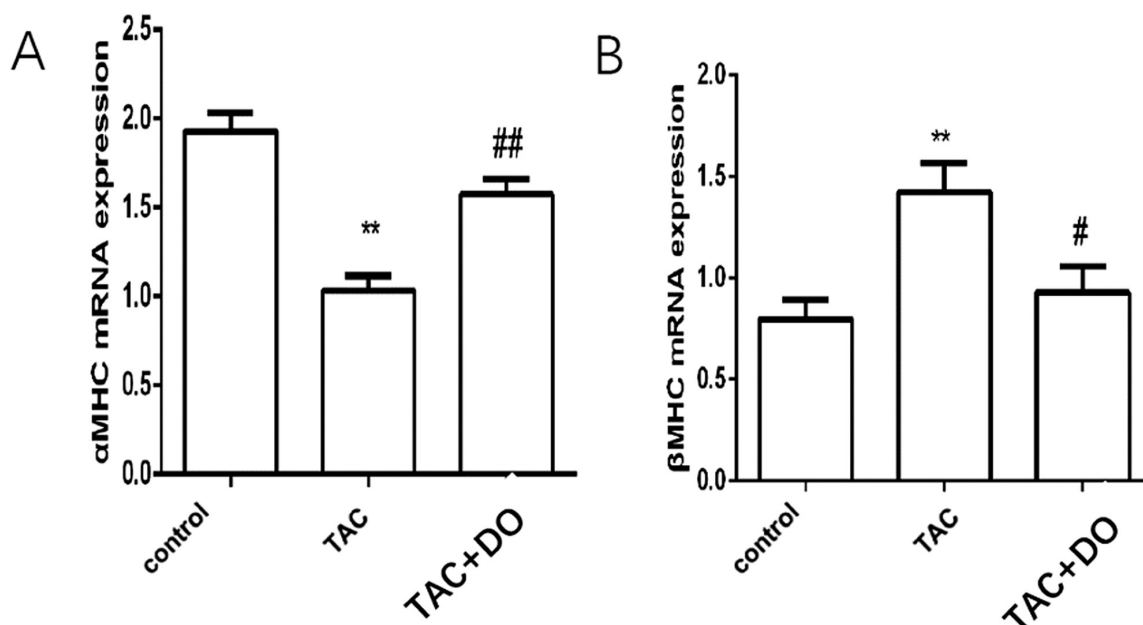


图 3 降香改善 TAC 引起的 MHC 异常表达。A、DO 增加 α MHC 表达。B、DO 降低 β MHC 表达。

Fig. 3 DO treatment improved the abnormal expression of MHC induced by TAC. A. DO increased the expression of α MHC B. DO decreased the expression of β MHC

Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, $n=6$. ** $P<0.01$ compared with Sham; # $P<0.05$ compared with TAC.

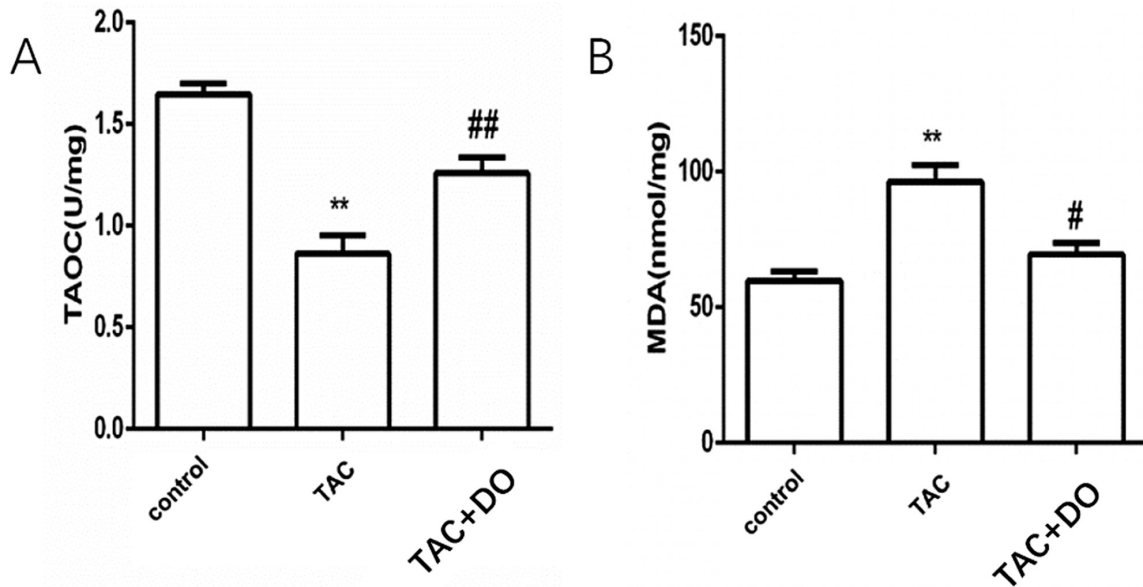


图4 降香增强心肌细胞抗氧化能力。A、DO 增加 TOAC 浓度。B、DO 降低 MDA 浓度。
Fig.4 DO treatment enhanced anti-oxidative stress ability. A. DO increased the concentration of TAOC.
B. DO decreased concentration of MDA.
Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, n=6. **P<0.01 compared with Sham; #P<0.05 compared with TAC.

2.5 降香增加离体心肌细胞存活率并抗氧化应激损伤

TEMPOL 为目前公认的抗氧化剂, 作为降香组的阳性对照。可见对照组、 H_2O_2 组、 H_2O_2 + 降香浓度梯度组和 H_2O_2 +TEMPOL 组细胞存活率分别为 98.08%、49.08%、51.83%、63.00%、67.09%和 71.67%, 与 H_2O_2 组比较, H_2O_2 +DO50 μ L/mL、

H_2O_2 +DO150 μ L/mL 和 H_2O_2 +TEMPOL 组细胞存活率显著增加 (P<0.01)。与 H_2O_2 组比较, H_2O_2 +DO150 μ L/mL 和 H_2O_2 +TEMPOL 组 MDA 含量显著降低(P<0.01)。表明 DO 处理可以增加心肌细胞存活率并降低氧化应激损伤。见图 5。

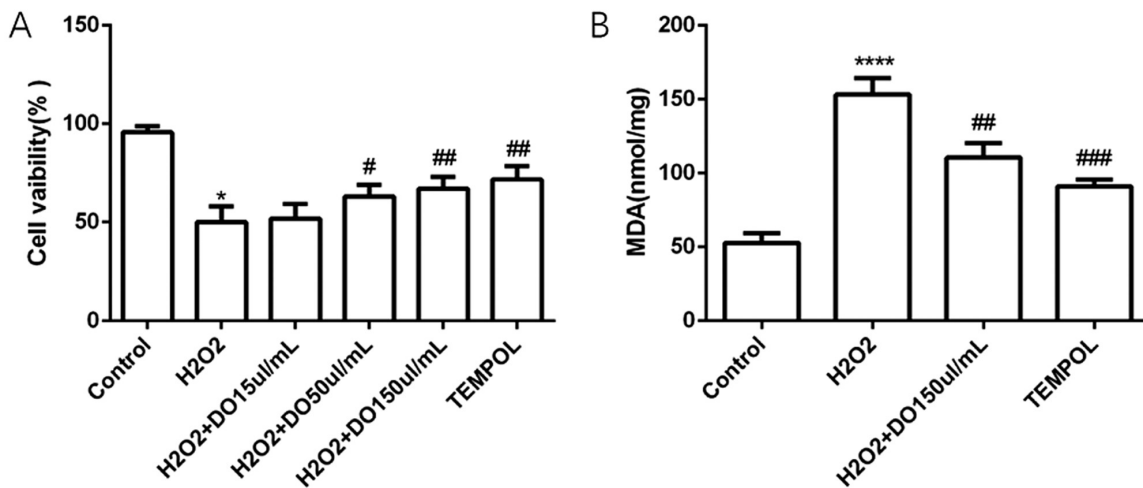


图5 DO 改善立体心肌细胞抗氧化能力并增加生存率。A、DO 增加心肌细胞生存率。B、DO 降低立体心肌细胞 MDA 含量
Fig. 5 DO treatment increased survival rate of isolated myocardial cell and increased anti-oxidative ability. A. DO increased survival rate of isolated myocardial cell. B. DO decreased concentration of MDA.

Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, n=6. **P<0.01 compared with Sham; #P<0.05 compared with TAC.

3 讨论

新世纪以来,随着生活水平不断改善,平均人口寿命不断延长,心脏病的发病率不断上升,严重威胁人类健康和生活水平,并严重加大了医疗负担,而心力衰竭是心血管疾病的终末阶段,寻找治疗心力衰竭的有效方法一直是心血管研究领域的热点。

近年来不少基础研究和临床实验均支持氧化应激与心衰发展有密切关系^[9]。氧化应激是机体内活性氧自由基产生过多,并超过了机体的清除和使用能力,导致大量的活性氧自由基及其相关的代谢产物在细胞内累积,可造成多重病理状态。生理状态下机体在伴随氧化磷酸化的过程中也会有自由基产生,但其产生和清除利用处于动态平衡,可参与转录因子激活、促进细胞生长信号转导等多重生理功能。而在心力衰竭的发生发展

过程中,大量的过氧化物异常聚集可导致心包膜磷脂等收到自由基攻击发生脂质过氧化反映,产生脂质自由基并降解产生丙二醛,导致心肌细胞膜流动性下降通透性增加,进一步导致细胞内多种酶失活,引起能量代谢、离子转运及信号传导等多种细胞功能的紊乱。尚有研究表明,过氧化物亦能引起 DNA 碱基修饰性发生改变,对染色体造成不可逆的损伤。这些损害最终可以通过多重途径引起心肌细胞凋亡等重点事件,因此氧化应激在心衰发生的发展过程中具有重要作用,同时降低氧化应激损伤也成为防治终末心脏病发生的重要靶点。结扎主动脉弓导致后负荷增加最终产生心衰的过程中,代偿性肥厚阶段 SOD, GSH-PX 等内源性抗氧化系统激活并有效清除过氧化物减少对心肌的损害维持血流动力学稳定,在失代偿阶段, SOD, GSH-PX 明显降低,氧化与抗氧化系统失衡,出现血流动力学障碍^[9,10]。临床上也观察到心衰患者 LPO 水平明显增高,而 SOD, GSH-PX 明显降低,且心功能分级与 LPO 水平呈正相关关系,而与 SOD 呈负相关关系^[11]。应用外源性康养护剂如 Vit E, Vit C 可以提高心衰患者抗氧化水平,降低循环 LPO 水平,改善心衰的临床进程,这也证实抗氧化药物对心衰患者是有益的^[12]。

机制方面,氧化应激激活基质金属蛋白酶,分解胶原蛋白,进而导致各种生长因子表达使胶原重建,导致心肌重构^[13]。且有研究表明心肌重塑和心功能受损与氧化应激的水平呈正相关^[14]。超氧化物也可使神经体液系统异常激活,如导致交感神经过度兴奋,增加心脏负荷且有直接的毒性促进心衰进程^[15]。此外,氧化应激还可使线粒体酶活性下降,使心肌细胞供能不足,引起舒缩功能障碍且加剧细胞损伤介导细胞凋亡^[16,17]。

截至目前,中医药在抗氧化应激治疗方面的作用在不断被发现^[18],近年来多重中药成分被发现具有抑制过氧化物产生、对抗脂质过氧化反映、清除氧自由基等功能,如丹参中的丹参酮可作用与细胞膜上的氧化酶提高过氧化物清除物质 SOD 的活性,保护细胞内皮。银杏达莫是银杏的提取物,可抑制心肌缺血时氧自由基的产生,对抗细胞膜的脂质过氧化反映,并降低血管壁张力,抑制血小板聚集,改善血液粘度,从而增加缺血组织血供改善改善侧支循环对心肌梗死具有一定的治疗作用。降香为豆科植物降香檀树干和根的干燥心材,中医认为降香能行气止痛、活血化瘀,常用于治疗心胸闷痛及跌打损伤^[19]。其为冠心 II 号的主要成分之一^[20],近年来有动物实验及临床研究表明该药物对冠心病、心绞痛等心血管疾病有较好的疗效,其机制可能与抗氧化应激、抗凋亡相关^[21,22]。但该药物是够对后负荷增加导致的心功能不全有治疗作用及其机制尚未见报道。

我们课题组采用主动脉弓结扎小鼠制作后负荷增加诱导的心衰模型,四周后,与 sham 组相比, TAC 后小鼠心脏功能受损,左室射血分数明显下降,四腔心切面可见明显的心肌肥厚,从心脏外观也可发现小鼠心脏明显增大,且心肌重量与胫骨长度比值明显增加,这均表明小鼠心脏出现了明显的心肌重头。此外,四周后检测其氧化应激相关的指标,发现 TAC 小鼠的 TOCA 即抗氧化应激能力出现明显下降,而与氧化应激损伤相关的指标 MDA 表达增加,这表明在心衰发生的过程中心肌的抗氧化能力下降且出现明显的氧化应激损伤。而 TAC 后给与四周降香干预可显著改善心脏功能,且心肌重构得到缓解,机

体的抗氧化能力得到保护,氧化应激损伤水平降低,表现为小鼠的射血分数增加,心肌肥厚程度得到明显改善, α MHC 表达升高, β MHC 表达降低,总抗氧化能力得到明显改善。证明降香可以改善心衰时的氧化应激水平并可延缓后负荷增加诱导心衰的发展进程。

在细胞水平,给与 H_2O_2 刺激后心肌细胞氧化应激水平显著增加,且导致细胞死亡,给予 ROS 清除剂 TEMPOL 做为阳性对照,发现 TEMPOL 可显著降低 H_2O_2 导致的氧化应激水平并保护心肌细胞,显著增加心肌细胞存活率,我们采用三个降香的浓度梯度,发现在 50 μ L/mL 和 150 μ L/mL 时,降香干预可得到与 TEMPOL 类似的结果,即心肌细胞的存活率增加,且与氧化应激损伤相关的 MDA 水平下降。从而进一步在在离体水平证实了降香可以缓解氧化应激并改善心肌细胞存活率。

综上所述,主动脉弓结扎导致后负荷增加时,氧化应激的过度激活是心肌重构和心衰发展恶化的重要因素。降香可改善心肌重构并增强心脏功能,其机制可能与改善氧化应激水平有关。但其具体分子机制及何种单体在此作用中更为重要尚待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure [J]. Compr Physiol, 2015, 6(1): 187-214
- [2] Reyes D, Gomes M J, Rosa C M, et al. N-Acetylcysteine Influence on Oxidative Stress and Cardiac Remodeling in Rats During Transition from Compensated Left Ventricular Hypertrophy to Heart Failure[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(6): 2310-2321
- [3] Zhao J, Huang X, Tang W, et al. Effect of oriental herbal prescription Guan-Xin-Er-Hao on coronary flow in healthy volunteers and anti-apoptosis on myocardial ischemia-reperfusion in rat models [J]. Phytother Res, 2007, 21(10): 926-931
- [4] Wang Z Y, Qian R Q, Guan S H. Study on free radical mechanism of guanxin II in antagonizing ischemic myocardial damage[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2003, 23(5): 363-366
- [5] Yu C Y, Liu Z, Xu X M, et al. Effects of guanxin II on cardiac protein expression after acute myocardial ischemia on rats [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2008, 33(13): 1605-1609
- [6] Koitabashi N, Danner T, Zaiman A L, et al. Pivotal role of cardiomyocyte TGF-beta signaling in the murine pathological response to sustained pressure overload[J]. J Clin Invest, 2011, 121(6): 2301-2312
- [7] Satoh A, Yokozawa T, Cho E J, et al. Antioxidative effects related to the potential anti-aging properties of the Chinese prescription Kan-gen-karyu and Carthami Flos in senescence-accelerated mice[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2004, 39(1): 69-82
- [8] Rains J L, Jain S K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50(5): 567-575
- [9] Ribeiro-Samora G A, Rabelo L A, Ferreira A, et al. Inflammation and oxidative stress in heart failure: effects of exercise intensity and duration[J]. Braz J Med Biol Res, 2017, 50(9): e6393
- [10] Bauersachs J, Bouloumie A, Fraccarollo D, et al. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production [J]. Circulation, 1999, 100(3): 292-298

- [11] Natali A, Nesti L, Fabiani I, et al. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 130
- [12] Jain A K, Mehra N K, Swarnakar N K. Role of Antioxidants for the Treatment of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities [J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(30): 4441-4455
- [13] Kinugawa S, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction in mice: role of oxidative stress[J]. Circ Res, 2000, 87(5): 392-398
- [14] Kinugawa S, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction in mice: role of oxidative stress[J]. Circ Res, 2000, 87(5): 392-398
- [15] Lindley T E, Doobay M F, Sharma R V, et al. Superoxide is involved in the central nervous system activation and sympathoexcitation of myocardial infarction-induced heart failure[J]. Circ Res, 2004, 94(3): 402-409
- [16] Infanger D W, Cao X, Butler S D, et al. Silencing nox4 in the paraventricular nucleus improves myocardial infarction-induced cardiac dysfunction by attenuating sympathoexcitation and periinfarct apoptosis[J]. Circ Res, 2010, 106(11): 1763-1774
- [17] Bonnard C, Durand A, Peyrol S, et al. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(2): 789-800
- [18] 任宁, 杨慧芳. 氧化应激研究进展及其在缺血性心脏病发病中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(10): 1988-1990
Ren Ning, Yang Hui-fang. Study Progress of Oxidative and Its Effect on Ischemic Cardiomyopathy [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(10): 1988-1990
- [19] Ye G, Li Y Z, Li Y Y, et al. SPE-HPLC method for the determination and pharmacokinetic studies on paeoniflorin in rat serum after oral administration of traditional Chinese medicinal preparation Guan-Xin-Er-Hao decoction [J]. J Pharm Biomed Anal, 2003, 33 (3): 521-527
- [20] Huang X, Zhang X Y, Qin F, et al. Pretreatment with a traditional Chinese formula, guanxin II, reduces cardiac apoptosis via the Akt survival pathway in rats with myocardial ischemia [J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 220(2): 157-163
- [21] Qin F, Liu Y X, Zhao H W, et al. Chinese medicinal formula Guan-Xin-Er-Hao protects the heart against oxidative stress induced by acute ischemic myocardial injury in rats [J]. Phytomedicine, 2009, 16(2-3): 215-221
- [22] Zhou W, Wang Y. A network-based analysis of the types of coronary artery disease from traditional Chinese medicine perspective: potential for therapeutics and drug discovery [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 66-77

(上接第 1896 页)

- [20] Redman L M, Huffman K M, Landerman L R, et al. Effect of Caloric Restriction with and without Exercise on Metabolic Intermediates in Nonobese Men and Women [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011, 96(2): E312-321
- [21] Mitsutake S, Zama K, Yokota H, et al. Dynamic modification of sphingomyelin in lipid microdomains controls development of obesity, fatty liver, and type 2 diabetes [J]. Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(32): 28544-28555
- [22] Shinohara K, Shoji T, Emoto M, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease [J]. Journal of the American Society of Nephrology Jasn, 2002, 13(7): 1894-900
- [23] Sit D, Kadiroglu A K, Yilmaz M E, et al. The prevalence of insulin resistance and its relationship between anemia, secondary hyperparathyroidism, inflammation, and cardiac parameters in chronic hemodialysis patients[J]. Renal Failure, 2009, 27(4): 403-407
- [24] Leyking S, Fliser D. Insulin resistance in CKD[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology Cjasn, 2014, 9(4): 638-640
- [25] Fliser D, Kielstein J T, Menne J. Insulin resistance and renal disease [J]. Contributions to Nephrology, 2006, 151(7): 203-211
- [26] Palmer S C, Teixeira Pinto A, Saglimbene V, et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis [J]. American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation, 2015, 66(6): 962-971