

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.11.010

丹红注射液对心肌梗大鼠心肌细胞凋亡及 JAK2/STAT3 信号通路的影响*

殷 英 卫 国 段佳林 王艳华 翁 琰 郭 超 文爱东[△]

(空军军医大学西京医院 药剂科 陕西 西安 710032)

摘要 目的: 研究中药复方制剂丹红注射液对冠脉结扎大鼠心肌细胞凋亡的影响及相关分子机制。**方法:** 取 40 只雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠随机分为假手术组、模型组、丹红注射液低、中、高剂量组, 左前降支冠状动脉结扎法造成急性心肌梗模型, 采用超声心动图法记录大鼠心功能, TUNEL 标记法检测心肌组织细胞凋亡状况, 蛋白免疫印迹法检测心肌组织 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 的表达、天冬氨酸蛋白水解酶-3 (Caspase-3) 的活化、Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 和信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的磷酸化水平。**结果:** 丹红注射液能剂量依赖性地升高大鼠心功能指标左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 和左室短轴缩短率 (left ventricular fractional shortening, LVFS) 的值, 减少缺血损伤诱导的心肌细胞凋亡, 增加抗凋亡基因 Bcl-2 的表达, 减少促凋亡基因 Bax 的表达及 Caspase-3 的活化, 并上调 JAK2 和 STAT3 的磷酸化水平。**结论:** 丹红注射液可显著改善大鼠心功能, 抑制缺血诱导的心肌细胞凋亡, 其机制可能与调节凋亡相关基因及 JAK2/STAT3 信号通路参与调控有关。

关键词: 丹红注射液; 心肌梗死; 细胞凋亡; JAK2/STAT3

中图分类号: R-33; R542.22; R242 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)11-2051-05

Effects of Danhong Injection on Cardiomyocyte Apoptosis and JAK2/STAT3 Signal Pathway in Rats with Myocardial Infarction*

YIN Ying, WEI Guo, DUAN Jia-lin, WANG Yan-hua, WENG Yan, GUO Chao, WEN Ai-dong[△]

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

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Danhong injection (DHI) on cardiomyocyte apoptosis and related molecular mechanisms in rats with myocardial infarction (MI). **Methods:** 40 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into five groups: Sham-operated group; MI+ saline group; MI+ DHI 0.5 mL/kg group; MI+ DHI 1 mL/kg group; MI+ DHI 2 mL/kg group, and acute MI were induced by ligation of left anterior descending coronary artery. After intravenous injection for 7 days, the cardiac function of rats was assessed by echocardiography. Then the cardiomyocyte apoptosis index was detected by terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) technology, and the expression of B-cell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax), Cleaved cysteine aspartate protease-3 (Caspase-3), and phosphorylation levels of Janus kinase 2 (JAK2) and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) in myocardium were determined by western blot analysis. **Results:** DHI restored cardiac function evidenced by increases of left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fractional shortening (LVFS) in a dose-dependent manner, and inhibited cardiomyocytes apoptosis induced by ischemia injury. Furthermore, DHI increased Bcl-2 expression, while decreased Bax and active caspase-3 expression. The phosphorylation of JAK2/STAT3 was also upregulated by DHI. **Conclusion:** DHI could significantly improve left ventricular function of MI rats, and inhibit ischemia-induced cardiomyocytes apoptosis. These beneficial effects may be associated with the regulation of apoptosis related gene and JAK2/STAT3 signal pathway.

Key words: Danhong injection; Myocardial infarction; Apoptosis; JAK2/STAT3

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R542.22; R242 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)11-2051-05

前言

缺血性心脏病是目前严重危害人类健康的临床重大疾病之一, 具有发病率高、致残率高、复发率高和死亡率高等特点。

中医药在防治缺血性心血管疾病方面具有丰富的经验和显著的临床效果。丹红注射液 (Danhong injection, DHI) 是由传统中药丹参和红花的提取物通过现代生产工艺制备而成的复方制剂, 具有活血化瘀、通脉舒络之功效, 临床广泛用于冠心病、心

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81403135)

作者简介: 殷英 (1985-), 主管药师, 硕士, 主要研究方向: 心脑血管疾病新药研究与开发, E-mail: yinying0736@126.com

[△] 通讯作者: 文爱东 (1964-), 主任药师, 博士生导师, 主要研究方向: 合理用药与新药研发,

E-mail: adwen_2014@hotmail.com, 电话: 029-84773636

(收稿日期: 2018-10-31 接受日期: 2018-11-27)

肌梗塞、心绞痛、脑血栓等缺血性疾病的治疗^[1]。

课题组前期实验研究发现丹红注射液可体外抑制原代心肌细胞凋亡从而改善心肌缺血/再灌注损伤^[2],且可减少心肌梗死模型大鼠心肌梗死面积^[3],但其对心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的影响及相关分子机制尚有待进一步研究。Janus 激酶 2/ 信号转导及转录激活因子 3 (Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 是一条重要的细胞内信号转导通路,涉及细胞增殖分化、细胞凋亡、细胞免疫、炎症以及肿瘤等多种病理、生理过程的发生发展^[4]。心肌缺血缺氧及再灌注等可作为应激原刺激相关细胞因子产生,从而激活 JAK2,启动 JAK2/STAT3 信号通路,介导心肌保护作用^[5]。因此,本研究拟制备大鼠心肌梗死(myocardial infarction, MI)模型,探讨丹红注射液对 MI 大鼠缺血心肌细胞凋亡的抑制作用及对 JAK2/STAT3 信号通路的影响,为其临床应用提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

成年清洁级雄性 SD 大鼠 40 只,体质量 250~280 g,由空军军医大学实验动物中心提供,生产许可证号:SCXK-(军)-2012-007。

1.2 主要仪器

HX-100E 小动物呼吸机(成都泰盟科技有限公司);BL-420S 系列生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司);Vevo 770 型小动物超声波影像诊断仪(加拿大 visualsonics 公司);HM340E 石蜡切片机(蔡司公司,德国);IX71 + DP72 荧光倒置显微镜(OLYMPUS 公司,日本);5417 型低温高速离心机(Eppendorf 公司,美国);POWERPAC BASIC 蛋白电泳系统(BIO-RAD 公司,美国)。

1.3 药物与试剂

丹红注射液(0.33 g 生药/mL),由山东丹红制药有限公司生产(批号:14121025);DAPI 购自美国 Sigma 公司;TUNEL 试剂盒购自凯基生物技术有限公司;蛋白定量测定试剂盒购自南京建成生物工程公司;兔抗大鼠 Bcl-2、Bax、Cleaved caspase-3、Pro-caspase-3、p-JAK2、p-STAT3、JAK2、STAT3、 β -actin 抗体及辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗购自美国 Cell Signaling 公司。

1.4 大鼠心肌梗死模型制备及分组

大鼠称重,腹腔注射 10%水合氯醛(3 mL/kg)进行麻醉,将其仰卧固定于鼠板上,连接生物机能实验系统,监测心电图。碘酒消毒,行气管插管并连接小动物呼吸机(频率:75 次/min;潮气量:8~9 mL;吸:呼=1:2),于左肋第 3~5 肋间做横行切口打开胸腔,挤压使心脏暴露于胸腔外部,剪开心包膜,以肺动脉圆锥与左心耳交界处的左冠状动脉前降支(left anterior descending coronary artery, LAD)为标志,左心耳下方 1~2 mm 处进针,横跨 LAD 穿线结扎,大鼠心脏左室前壁变白且心电图 ST 段出现明显抬高(上抬>0.2 mV)则提示造模成功,创口处喷洒少许青霉素钠溶液,关闭胸腔,排除胸腔气体后逐层缝合。术后大鼠肌注青霉素 G 8 万单位/d,3 d,预防感染。

大鼠随机分为假手术组(Sham)、心肌梗死模型组(MI)、丹红注射液低剂量组(MI+L, 0.5 mL/kg)、中剂量组(MI+M, 1 mL/kg)及高剂量组(MI+H, 2 mL/kg)。其中假手术组只穿线不

结扎,其余操作同模型组。各治疗组造模 24 小时后开始给予药物,模型组给予 0.9%氯化钠溶液(2 mL/kg)生理盐水。给药方式为尾静脉注射,每天 1 次,连续 7 天。

1.5 心功能检测

采用超声心动图法评价大鼠的心功能。末次给药后 6 小时,大鼠 1.25%异氟烷吸入麻醉,仰卧位固定,左胸前区去毛并涂抹超声耦合剂,采用小动物超声波影像诊断仪(频率 8-MHz)在胸骨旁以二维和 M 型超声检测左室收缩功能,记录左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)和左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD),计算大鼠左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)。各参数均记录 3 个心动周期,取平均值。

1.6 心肌组织细胞凋亡检测

大鼠麻醉后取出心脏,留取左心室肌标本 2 块,一块用 4%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋切片。采用 TUNEL 染色法对心肌组织样本进行凋亡原位检测,操作步骤按试剂盒说明书进行,同时采用 DAPI 对细胞核进行染色标记。在荧光显微镜下,细胞核呈蓝色荧光,凋亡小体呈绿色荧光。每只大鼠心肌组织包埋块观察 4 张切片,每张切片随机选取 5 个高倍视野($\times 200$),计算每个视野内 TUNEL 阳性细胞数占总细胞数百分比,取平均值为心肌细胞凋亡指数(Apoptotic index, AI)。

1.7 心肌组织蛋白表达检测

采用 western blot 实验检测蛋白表达情况。剩余心肌组织样本剪碎后加入蛋白裂解液,在冰上用高速分散器匀浆 1 min,4℃离心 20 min(10000 $\times$ g)取上清并进行蛋白定量。100℃变性后取等量蛋白经 SDS-PAGE 电泳分离,转移至 PVDF 膜上,5%的脱脂奶粉 37℃下封闭 30 min。加入 1:1000 稀释的 Bcl-2、Bax、JAK2、STAT3、 β -actin 及 1:500 稀释的 Cleaved caspase-3、Pro-caspase-3、p-JAK2、p-STAT3 一抗,4℃孵育过夜,再加入 1:5000 稀释的羊抗兔的二抗 37℃孵育 30 min,ECL 发光显影,凝胶成像系统拍照分析。实验重复三次,取平均值。

1.8 数据处理与统计分析

数据采用 SPSS 20.0 统计软件分析处理,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 One-way ANOVA 方差分析, Tukey's test 统计实验结果,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 实验结果

2.1 丹红注射液对心肌梗死大鼠心功能的影响

结果如表 1 所示,超声心动图结果表明,与假手术组相比,模型组大鼠 LVEDD 和 LVESD 值显著升高,LVEF 和 LVFS 值则显著下降($P < 0.01$);与模型组比较,丹红注射液中剂量组及高剂量组能显著降低大鼠 LVEDD 和 LVESD 值($P < 0.05$, $P < 0.01$),高剂量组还可显著升高大鼠 LVEF 和 LVFS 值($P < 0.05$, $P < 0.01$),且呈剂量依赖性。

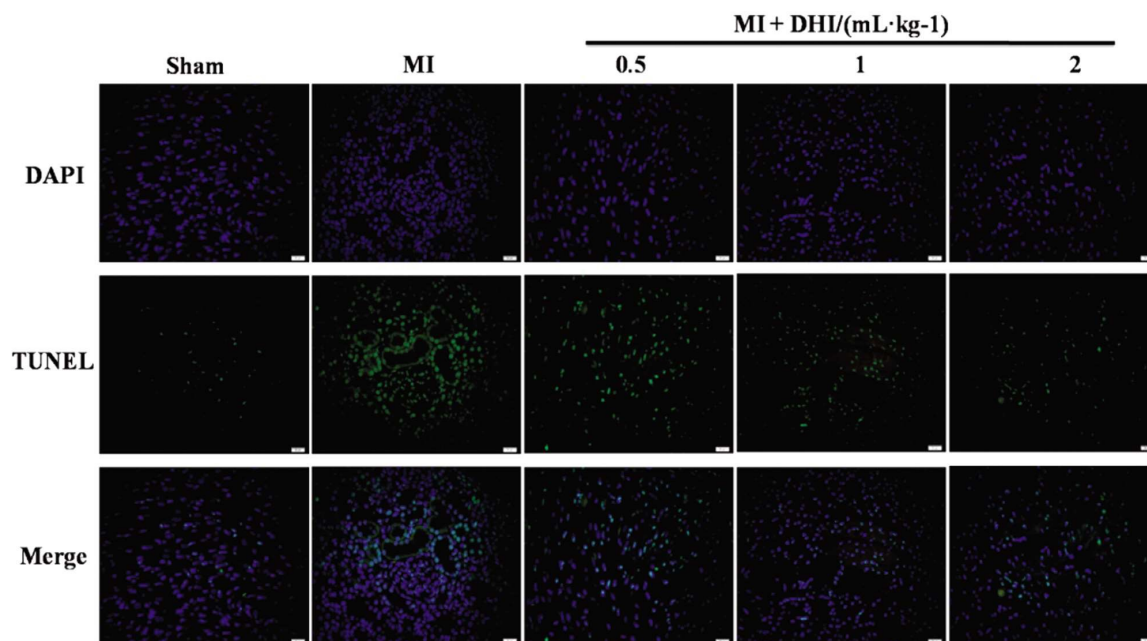
2.2 丹红注射液对心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的影响

结果如图 1 及表 2 所示,与假手术组相比,心梗模型组大鼠心肌组织凋亡细胞数(TUNEL 阳性)显著增加($P < 0.01$)。给予不同浓度的丹红注射液治疗后,大鼠心肌细胞凋亡指数呈不同程度的下降,且与模型组相比,丹红注射液中、高剂量组的差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 丹红注射液对心肌梗大鼠心功能的影响($\bar{x} \pm s$)Table 1 Effects of DHI on cardiac function of MI rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Dose/(mL·kg ⁻¹)	LVEDD/(mm)	LVESD/(mm)	LVEF/(%)	LVFS/(%)
Sham	8	-	6.43± 0.85	3.82± 0.69	79.03± 3.43	40.59± 3.27
MI	6	-	9.47± 1.33 ^{##}	7.13± 1.25 ^{##}	57.32± 8.01 ^{##}	24.71± 4.72 ^{##}
MI + L	7	0.5	8.86± 1.09	6.51± 1.12	60.33± 10.67	26.52± 6.68
MI + M	6	1	7.95± 0.92*	5.75± 0.84*	62.16± 9.52	27.67± 6.06
MI + H	8	2	7.26± 0.89**	5.07± 0.77**	65.94± 8.83*	30.17± 4.94*

Note: compared with Sham group, ^{##}P<0.01; compared with MI group, *P<0.05, **P<0.01.

图 1 丹红注射液对心肌梗大鼠心肌细胞凋亡的影响($\times 200$)Fig.1 Effect of DHI on cardiomyocytes apoptosis of MI rats($\times 200$)表 2 丹红注射液对心肌梗大鼠心肌细胞凋亡指数的影响($\bar{x} \pm s$, n=6-8)Table 2 Effect of DHI on AI of cardiomyocytes in MI rats($\bar{x} \pm s$, n=6-8)

Groups	Dose/(mL·kg ⁻¹)	AI/(%)
Sham	-	10.97± 3.21
MI	-	58.42± 9.18 ^{##}
MI+L	0.5	47.91± 9.01
MI+M	1	43.80± 6.02**
MI+H	2	36.45± 7.36**

Note: compared with Sham group, ^{##}P<0.01; compared with MI group, **P<0.01.

2.3 丹红注射液对心肌梗大鼠心肌凋亡相关蛋白表达的影响

结果如图 2 及表 3 所示,与假手术组相比,心梗模型组大鼠左室心肌组织 Bcl-2/Bax 蛋白灰度比值明显降低,而 Cleaved caspase-3/Pro-caspase-3 蛋白灰度比值明显增加,差异有统计学意义(P<0.01)。给予不同浓度的丹红注射液治疗后,大鼠心肌组织 Bcl-2/Bax 比值均有不同程度的增加,Cleaved caspase-3/Pro-caspase-3 比值则不同程度的下降,且与模型组相比,丹红注射液中、高剂量组的差异有统计学意义(P<0.01)。

2.4 丹红注射液对心肌梗大鼠心肌 JAK2、STAT3 表达的影响

结果如图 3 及表 4 所示,给予不同浓度的丹红注射液治疗后,心肌梗大鼠左室心肌组织 p-JAK2 及 p-STAT3 的蛋白表达水平呈不同程度的上调,且与模型组相比,丹红注射液中剂量组和高剂量组的差异有统计学意义(P<0.05, P<0.01)。

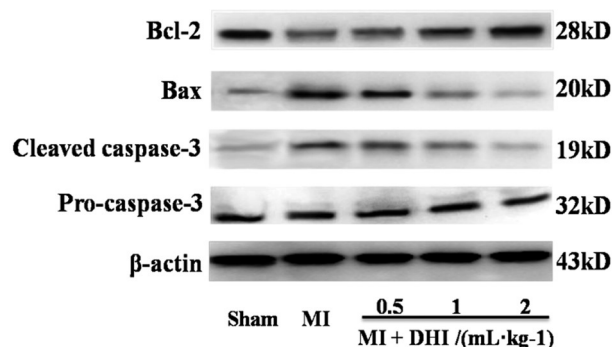


图 2 丹红注射液对心肌梗大鼠心肌组织凋亡蛋白表达的影响

Fig.2 Effects of DHI on apoptosis protein expression of myocardium in MI rats

3 讨论

心肌发生急性梗死时,心肌细胞在缺血、缺氧等因素诱导

表 3 丹红注射液对心肌梗大鼠心肌组织凋亡蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, n=6-8)

Table 3 Effects of DHI on apoptosis protein expression of myocardium in MI rats ($\bar{x} \pm s$, n=6-8)

Groups	Dose/(mL·kg ⁻¹)	Relative protein expression	
		Bcl-2/Bax	Cleaved caspase-3/Pro-caspase-3
Sham	-	5.38± 1.02	0.15± 0.06
MI	-	0.43± 0.29 ^{##}	0.85± 0.42 ^{##}
MI+L	0.5	0.75± 0.34	0.66± 0.21
MI+M	1	2.60± 0.52 ^{**}	0.35± 0.09 ^{**}
MI+H	2	4.45± 0.66 ^{**}	0.17± 0.08 ^{**}

Note: compared with Sham group, ^{##}P<0.01; compared with MI group, ^{**}P<0.01.

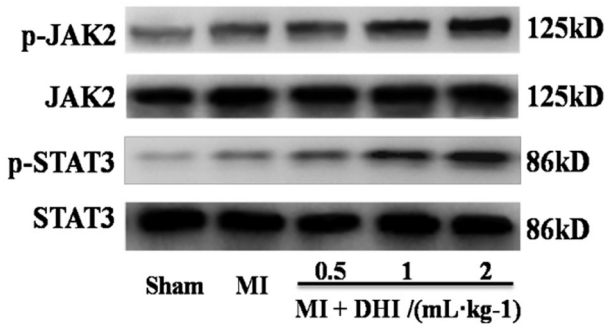


图 3 丹红注射液对心肌梗大鼠心肌组织 p-JAK2 及 p-STAT3 表达的影响
Fig.3 Effects of DHI on p-JAK2 and p-STAT3 expression of myocardium in MI rats

下可同时发生细胞坏死和凋亡。研究显示^[6]在急性心梗早期,凋亡是心肌细胞死亡的主要方式,且认为心梗面积的大小与心肌细胞的凋亡程度有关。若早期能有效干预阻断心肌细胞凋亡,对改善心梗后的心室功能,减轻梗死区组织的坏死具有重要意义^[7]。

中医对缺血性心脏病的研究治疗历史悠久,冠心病在中医上属“胸痹”、“真心痛”的范畴。丹参、红花是中医治疗冠心病的常用中药,其中成药制剂丹红注射液在临床上用途广泛,疗效确切。现代药理学研究证明,其具有增加冠脉血流,抑制血小板凝集,改善血液循环,防止心肌缺血及血栓形成,减轻炎症反应,抗脂质过氧化,抑制神经元凋亡的作用^[8-10],但关于其对心肌梗死区心肌细胞凋亡的影响目前研究较少。本研究构建了大

表 4 丹红注射液对心肌梗大鼠心肌组织 p-JAK2 及 p-STAT3 表达的影响($\bar{x} \pm s$, n=6-8)

Table 4 Effects of DHI on p-JAK2 and p-STAT3 expression of myocardium in MI rats ($\bar{x} \pm s$, n=6-8)

Groups	Dose/(mL·kg ⁻¹)	Relative protein expression	
		p-JAK2/JAK2	p-STAT3/JAK2
Sham	-	0.29± 0.13	0.02± 0.01
MI	-	0.33± 0.11	0.08± 0.05
MI+L	0.5	0.46± 0.15	0.12± 0.05
MI+M	1	0.56± 0.14 [*]	0.31± 0.13 ^{**}
MI+H	2	0.79± 0.16 ^{**}	0.43± 0.17 ^{**}

Note: compared with MI group, ^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01.

鼠急性心肌梗死模型,通过观察丹红注射液对心梗模型大鼠左室心功能及心肌组织细胞凋亡水平的影响,发现丹红注射液可显著抑制心肌细胞凋亡,改善大鼠心功能,从而发挥对缺血心肌的保护作用。

细胞凋亡是一种受诸多凋亡基因控制的自身程序性细胞死亡。其中 Bcl-2 家族表达水平的高低与细胞凋亡的发生发展密切相关,按 Bcl-2 家族成员的结构及生物化学功能,可分为抗凋亡和促凋亡两大类。Bcl-2 家族的一个显著特征是形成同源或异源二聚体,促凋亡和抗凋亡成员的比率决定着细胞是否生存。其抗凋亡成员 Bcl-2、Bcl-xL 及 Bcl-w 均可抑制细胞死亡。另外 Bax 与 Bak 是 Bcl-2 家族中重要的促凋亡成员,在非凋亡细胞中,Bax 位于细胞浆或结合于胞内膜结构周围。当受到凋亡刺激时,Bax 转移至线粒体并利用其跨膜结构域插入线粒体外膜,进而诱导细胞死亡^[11-13]。因此,Bcl-2 和 Bax 作为正负

调控的凋亡基因,其比值对心肌细胞凋亡还是存活有着决定性意义。

此外,半胱天冬酶家族(Caspases)也是哺乳动物细胞凋亡的重要启动者和执行者。根据其在 Caspase 级联反应上下游的位置及功能的不同可将 Caspase 家族大致分为两种类型:启动型 Caspase 和执行型 Caspase。一般 Caspase 均以前体酶原的形式存在于大多数动物的细胞中,在凋亡信号的作用下首先激活启动型 Caspase 引发级联反应,然后通过活化的执行型 Caspase 裂解特异性底物导致细胞凋亡。Caspase-3 为执行型 Caspase,是整个凋亡级联反应中的标志酶,以非活性的二聚体酶原作为前体存在于细胞中。在凋亡发生时,存在于细胞质中的非活性状态的 Pro-caspase-3 被剪切而产生活性,活化后的 Cleaved caspase-3 可最终导致细胞凋亡^[14-16]。

所以,将这些抗凋亡或促凋亡的基因,或在细胞凋亡信号

传导途径中起重要调控作用的蛋白作为心血管疾病治疗的靶点,来调控细胞凋亡具有很好的开发前景和应用价值。我们的实验发现心肌梗大鼠心肌组织 Bcl-2/Bax 的比值明显降低,而 Cleaved caspase-3/Pro-caspase-3 的比值增加,给予丹红注射液治疗后能显著上调梗死心肌 Bcl-2 的表达,抑制 Bax 及 Cleaved caspase-3 的表达,进一步提示丹红注射液可干预调控凋亡相关基因,发挥抗缺血心肌细胞凋亡作用。

JAK2/STAT3 是一条重要的细胞内信号转导通路,在细胞应激,调节免疫、增殖、凋亡、炎症及肿瘤等方面发挥着重要的作用。STAT3 是 JAK2 的靶蛋白,正常状态下一般位于细胞质内,当出现缺血缺氧等信号刺激时,位于细胞膜表面 JAK2 被磷酸化激活,信号经 JAK2/STAT3 通路传导,进而激活位于胞质的 STAT3,形成同/异二聚体,然后转入细胞核内,结合靶基因启动子,诱导目标基因的转录,从而发挥多种生物学效应。所以当组织中 p-JAK2、p-STAT3 的表达增加,可知有 JAK2/STAT3 信号通路的存在且被激活^[17]。在心肌组织中,JAK2/STAT3 信号通路与心肌的保护作用密切相关。有研究表明,JAK2/STAT3 信号通路的激活可抑制心肌细胞凋亡的发生^[18,19]。Hattori 等^[20]报道,激活 JAK2/STAT3 信号通路可明显增加 Bcl-2 的表达,减少 Bax 和 Caspase-3 的表达,从而减小心肌梗死面积,抑制心肌细胞凋亡,改善缺血心脏的收缩功能。给予 JAK2 特异性阻断剂 AG490,则能取消该通路的心肌保护作用。Boengler 等^[21]研究发现,STAT3 在线粒体中也有分布,可减少心肌缺血再灌注损伤时线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability-transition pore, mPTP) 的开放,从而抑制凋亡。这些研究皆提示 JAK2/STAT3 信号通路在抑制心肌细胞凋亡保护心肌缺血中起着重要作用。我们采用 Western blot 方法,对大鼠心脏中 p-JAK2 和 p-STAT3 的表达进行了定量研究,发现丹红注射液可显著上调梗死大鼠心肌组织中 JAK2/STAT3 的磷酸化水平且呈剂量依赖性。

综上所述,丹红注射液具有明显的抗心肌缺血作用,可显著改善心肌梗大鼠心功能,减轻心肌细胞凋亡,其机制可能与调节凋亡相关基因 Bcl-2、Bax 和 caspase-3 的表达水平并激活 JAK2/STAT3 信号转导通路有关。心肌细胞凋亡对许多心脏病理现象而言是一个关键性因素,抑制心肌细胞凋亡具有巨大的治疗潜力,本研究为临床应用丹红注射液治疗急性心肌梗死补充了新的实验依据。但也存在一些不足之处,关于丹红注射液是否一定通过激活 JAK2/STAT3 信号通路来抑制心肌细胞凋亡的证据尚不充分,有待采用基因敲除或过表达技术进一步研究确证。

参考文献(References)

- [1] 高国风. 丹红注射液对冠状动脉粥样硬化性心脏病的疗效及血脂血流变的影响[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2018, 6(1): 21-22
- [2] Guan Y, Yin Y, Zhu YR, et al. Dissection of mechanisms of a Chinese medicinal formula: Danhong injection therapy for myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo and in vitro [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013(972370): 1-12
- [3] 殷英, 卫国, 王艳华, 等. 丹红注射液促进心肌梗模型大鼠缺血心肌血管新生[J]. 中成药, 2016, 38(9): 1893-1897
- [4] Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges[J]. Gene, 2002, 285(1-2): 1-24
- [5] 冷雪, 宋国, 臧安缘, 等. JAK2 / STAT3 信号通路在人参皂苷 Re 预处理预防异丙肾上腺素致急性心肌梗死损伤中的作用[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 103-107
- [6] Hojo Y, Saito T, Kondo H. Role of apoptosis in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. J Cardiol, 2012, 60 (2): 91-92
- [7] Tsoporis JT, Izhar S, Desjardins JF, et al. Conditional cardiac overexpression of S100A6 attenuates myocyte hypertrophy and apoptosis following myocardial infarction [J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(12): 1941-1949
- [8] Zhang X, Wang H, Chang Y, et al. An overview of meta-Analyses of danhong injection for unstable angina [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015(358028): 1-8
- [9] Duan ZZ, Li YH, Li YY, et al. Danhong injection protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation- and H₂O₂-induced injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 175: 617-25
- [10] 卫国, 殷英, 段佳林, 等. 丹红注射液中 5 种主要活性成分促血管新生作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17): 3230-3233+3249
- [11] Reed JC. Proapoptotic multidomain Bcl-2/Bax-family proteins: mechanisms, physiological roles, and therapeutic opportunities [J]. Cell Death Differ, 2006, 13(8): 1378-1386
- [12] 王军, 张虹, 谢凤杰, 等. 甘草酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及 Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 126-132
- [13] Eichhorn JM, Sakurikar N, Alford SE, et al. Critical role of anti-apoptotic Bcl-2 protein phosphorylation in mitotic death [J]. Cell Death Dis, 2013, 4: e834
- [14] Julien O, Wells JA. Caspases and their substrates[J]. Cell Death Differ, 2017, 24(8): 1380-1389
- [15] 苏宁, 卢芬萍, 朱明明, 等. 黄芪甲苷联合羟基红花黄色素 A 对小鼠心肌梗死的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 98-103
- [16] 王筱冰, 张小翠, 夏妙红, 等. Caspase 的活化机制 [J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(3): 53-55
- [17] Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system[J]. Nat Immunol, 2017, 18 (4): 374-384
- [18] Oshima Y, Fujio Y, Nakanishi T, et al. STAT3 mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury through metallothionein induction in the heart[J]. Cardiovasc Res, 2005, 65(2): 428-435
- [19] 刘永强, 冷玉芳, 叶元梅, 等. JAK2/STAT3 信号通路在羟考酮预处理预防心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 兰州大学学报(医学版), 2017, 43(1): 26-30
- [20] Hattori R, Maulik N, Otani H, et al. Role of STAT3 in ischemic preconditioning[J]. J Mol Cell Cardiol, 2001, 33(11): 1929-1936
- [21] Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Heusch G, et al. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion[J]. Basic Res Cardiol, 2010, 105(6): 771-785