

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.24.007

刺槐素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用与机制研究*

王洋洋¹ 杨英来¹ 信小兵¹ 陈嘉媛¹ 韩媛媛¹ 李丽丹¹朱丽丽¹ 陈浣洁¹ 邹燕¹ 雷璘¹ 李婷婷¹ 耿广耀¹ 王新春^{2Δ}

(1 新疆第二医学院 新疆 克拉玛依 834000; 2 石河子大学医学院第一附属医院 新疆 石河子 832008)

摘要 目的:探讨刺槐素对大鼠心肌缺血再灌注损伤(MIRI)的作用以及可能的作用机制。**方法:**对 24 只 Sprague-Dawley (SD)大鼠进行随机分组,分为:假手术组、模型组、刺槐素给药组、刺槐素+AG490 给药组,每组 6 只,通过结扎冠状动脉左前降支,缺血 30 min,再灌注 120 min 复制心肌缺血再灌注损伤模型。利用氯化三苯基四氮唑测定心肌梗死面积,紫外分光光度计和酶联免疫法检测血清中肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)的活性,蛋白印迹法分别检测心肌组织中 Bcl-2、Bax、Stat3 和 p-Stat3 蛋白相对表达水平。**结果:**与假手术组比较,模型组大鼠血清中 CK-MB、LDH 活性明显升高($P<0.01$),心肌梗死面积百分比显著增加($P<0.01$),p-Stat3/Stat3 比率、Bcl-2/Bax 比率显著下降($P<0.01$);与模型组相比,刺槐素给药组中 CK-MB、LDH 的活性,以及心肌梗死面积百分比显著降低($P<0.01$),Bcl-2/Bax 比率和 p-Stat3/Stat3 比率显著提高($P<0.05$)。然而在刺槐素+AG490 药物组中刺槐素对于受损心肌的保护作用被 AG490 消除。**结论:**刺槐素可减轻 MIRI 大鼠心肌损伤,发挥心肌保护作用,其机制可能与活化 Jak2/Stat3 信号通路进而抑制心肌细胞凋亡有关。

关键词:刺槐素;心肌缺血再灌注损伤;Jak2/Stat3 信号通路;凋亡

中图分类号:R-33;R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)24-4639-05

Protective Effect and Mechanism of Acacetin on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Rats*

WANG Yang-yang¹, YANG Ying-lai¹, XIN Xiao-bing¹, CHEN Jia-yuan¹, HAN Yuan-yuan¹, LI Li-dan¹,ZHU Li-li¹, CHEN Huan-jie¹, ZOU Yan¹, LEI Jin¹, LI Ting-ting¹, GENG Guang-yao¹, WANG Xin-chun^{2Δ}

(1 Xinjiang Sencond Medical College, Karamay, Xinjiang, 834000, China;

2 The First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, 832008, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of acacetin on myocardial ischemia reperfusion injury in rats and its possible mechanism. **Methods:** 24 SPF rats were randomly divided into sham operation group, model control group, acacetin administration group, acacetin+AG490 group, with 6 rats in each group. Myocardial ischemia reperfusion injury model was induced by 30 minutes coronary occlusion followed by 2 h reperfusion in rats. The myocardial infarct area was measured by triphenyltetrazolium chloride, the activities of CK-MB and LDH in serum were detected by ultraviolet spectrophotometer and enzyme linked immunoassay, and the relative expression levels of Bcl-2, Bax, Stat3 and p-Stat3 proteins in myocardium were investigated by Western blot. **Results:** Compared with the sham operation group, the activities of CK-MB and LDH in serum rose obviously in the model group ($P<0.01$), the percentage of myocardial infarction area increased significantly ($P<0.01$), the ratio of p-Stat3/Stat3 and Bcl-2/Bax decreased notably ($P<0.01$); Compared with the model group, the activities of CK-MB and LDH, the percentage of myocardial infarction area were significantly decreased ($P<0.05$), and the ratios of Bcl-2/Bax and p-Stat3/Stat3 were increased significantly in the acacetin treated group. However, the protective effect of acacetin on damaged myocardium was cleared by AG490 in the group of acacetin+AG490. **Conclusions:** Acacetin could alleviate myocardial damage and exert myocardial protection in MIRI rats, and its mechanism might be related to the inhibition of cardiomyocyte apoptosis by activating Jak2/Stat3 signal pathway.

Key words: Acacetin; Myocardial ischemia reperfusion injury; Jak2/Stat3; Apoptosis

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

Article ID:1673-6273(2022)24-4639-05

前言

中国心血管病患率呈持续上升趋势,其中冠心病约 1139 万,是心血管疾病中引起死亡的主要病种^[1]。临床上对于

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860747;81960766);国家大学生创新训练计划项目(202013560003)

作者简介:王洋洋(1991-),男,讲师,硕士,从事心血管药理学研究,E-mail: 274449321@qq.com,电话:17690806994

Δ 通讯作者:王新春,女,主任药师,从事中药民族药研究与开发及临床药学,E-mail: wxc69@sohu.com

(收稿日期:2022-05-06 接受日期:2022-05-31)

冠心病引起的急性心肌梗死的治疗,采用的最有效措施包括冠脉介入治疗、冠脉搭桥和冠脉溶栓等手段。但是在对冠脉进行复流的同时,缺血心肌组织很容易遭受再次损伤,可能出现心肌顿抑、无复流、心律失常甚至猝死等现象,即引起心肌缺血再灌注损伤(Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury, MIRI)^[2,3]。近年来有研究表明 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子(Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription, Jak/Stat)参与了心肌缺血再灌注损伤病理过程,其心肌保护作用与表达过度的 Stat3 有关,使用 Jak2 抑制剂 AG490 则会导致心肌细胞凋亡增加,这表明 Jak2/Stat3 信号通路对心肌细胞存活有着重要的调控作用^[4,5]。

刺槐素又名金合欢素、阿卡西汀,属黄酮类化合物,广泛存在于植物色素中,可从刺槐、香青兰、雪莲等植物中提取得到。相关研究^[6-9]表明刺槐素可通过抑制胶质细胞增殖、抗氧化应激损伤、抑制炎症等作用发挥对于缺血性心脏病以及缺血性脑病治疗和预防作用,但在组织器官缺血过程中 Jak2/Stat3 信号通路是否参与刺槐素的心肌保护作用并未阐明。本文通过构建 MIRI 模型,观察验证刺槐素对 MIRI 大鼠心肌的保护作用并探讨刺槐素对于 Jak2/Stat3 信号通路的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠 24 只,体重(250-300)g,购于河南省实验动物中心,合格证号:SCXK(豫)2020-0005。购买后饲养于新疆第二医学院动物房,在适宜的温度下适应性饲养 2 周,之后用于模型制备。

1.2 药品与试剂

刺槐素(纯度:98%,批号:B16O9T72591)、AG490(纯度≥98%,批号:C10894552)、乌拉坦、4%多聚甲醛固定液(批号:20210626)均购自上海源叶生物科技有限公司;乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)试剂盒(批号:20210722)、肌酸激酶同工酶(Creatine kinase-MB, CK-MB)试剂盒(批号:20210719)、BCA 蛋白定量测定试剂盒(批号:20210717)均由南京建成生物工程研究所生产;氯化三苯基四氮唑染液(2,3,5-Triphenyltetrazoliumchloride, TTC)(批号:20210721)购自北京索莱宝科技有限公司;B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(Bcl-2)抗体(批号:AF0060)、Bax(批号:AF1270)、Stat3(批号:AF5941)、p-Stat3(批号:AF1492)均购于上海碧云天生物技术有限公司, GAPDH(批号:AC-5G5)由上海康端生物科技有限公司提供。

1.3 仪器

小动物呼吸机(成都泰盟科技有限公司);BL-420E 生物机能信息采集系统(成都泰盟科技有限公司);酶标仪(Thermo Fisher 仪器有限公司);721 紫外分光光度计(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);电泳仪与转移槽(上海天能科技有限公司),脱色摇床(北京百晶生物技术有限公司);4℃冰箱(青岛海尔股份有限公司)。

1.4 模型复制

大鼠称重后,腹腔注射 20%乌拉坦(0.5 mL/100 g)进行麻醉。麻醉后,将探针电极刺入前后肢和胸部皮下,对其进行 II 导联心电图进行监测。然后让其保持仰卧位,行气管插管术,插入

气管后,从第三肋骨和第四肋骨间使用开胸器开胸,同时连接呼吸机(呼吸频率:60 分钟,潮气量:4 mL/100 g,呼吸比例为 1:2)。剪开并剥离心包膜使心脏暴露,找到左心耳,在左心耳下端 2-3 mm 处进针,采用 4-0 手术线结扎冠状动脉左前降支,肉眼可见左心室下壁发白,并观察到心电图 ST 段持续弓背抬高,确定心肌缺血成功,完成之后将心脏放回胸腔,缺血 30 min,之后松开结扎线使冠状动脉恢复血流供应,于 2 h 后结束再灌注过程,进行取材和相应指标的测定。

1.5 分组及给药

试验主要分为假手术组、心肌缺血再灌注损伤模型组、刺槐素给药组以及刺槐素 +AG490 联合用药组。按照随机数字法将 24 只雄性 SD 大鼠,随机分为 4 组。①假手术组(Sham):腹腔注射等量生理盐水,只穿线不结扎,不建立心肌缺血再灌注损伤模型。②心肌缺血再灌注损伤模型组(MIRI):腹腔注射等量生理盐水,复制大鼠心肌缺血再灌注损伤疾病模型。③刺槐素给药组(Acacetin):刺槐素 25 mg·kg⁻¹ 腹腔注射^[9]。④刺槐素 +AG490 给药组(Acacetin+AG490):刺槐素 25 mg/kg, AG490 3 mg 腹腔注射^[10]均于再灌注前 5 min 给药。

1.6 测定指标

再灌注结束后,使用肝素采血管进行腹主动脉取血,血样采出后室温静置 30 min,在 4℃环境中以 3000 r·min⁻¹ 离心 10 min 后,取上清液,保存于 -20℃低温冰箱中备用测定血清中生化指标;采血完成之后快速取下心脏,用冷的生理盐水清洗心脏内部血液,将其分成两部分,第一部分心脏快速冷冻并切片,采用 TTC 染色法测定心肌梗死面积,第二部分心脏组织冻存于低温冰箱中,用于心肌组织中蛋白表达含量的测定。

1.7 指标检测方法

1.7.1 血清心肌酶谱测定 使用紫外分光光度计,采用免疫抑制法在 340 nm 处测定 CK-MB 活性;使用酶标仪在 450 nm 处测定 LDH 活性,整个操作过程严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.7.2 TTC 染色法测定心肌组织梗死面积 于 -20℃冰箱中迅速冷冻各组大鼠心脏,从心尖到底底平行切割成 5-6 块 1~2 mm 厚的组织,放于 2%的 TTC 染液中避光 37℃下孵育 30 min,使心肌组织染色,之后生理盐水冲洗,置于 4%甲醛溶液中固定 24 h 以增强颜色对比。梗死区心肌组织被染成灰白色,非梗死区心肌组织被染成砖红色。使用相机采集图形,利用 Image J 软件计算梗死面积百分比。IS 为梗死面积(Infarct size),AAR 为心肌缺血危险区面积(Area at risk)。心肌梗死面积百分比(IS/AAR)=(梗死面积之和/缺血危险区面积)×100%。

1.7.3 蛋白印迹法测定心肌组织中 Bcl-2、Bax、Stat3、p-Stat3 和 GAPDH 相关蛋白表达 取心肌组织约 100 mg,剪刀剪碎,加入强效蛋白 RIPA 裂解液 1 mL,蛋白酶抑制剂 10 μL,磷酸酶抑制剂 100 μL,充分研磨并裂解组织,4℃条件下离心 10 min (12000×g),弃去沉淀,取上清至 1.5 mL 离心管中,采用 BCA 法测定样品总蛋白浓度,根据浓度调平体积,之后加入三分之一体积上样缓冲液,100℃沸水蛋白变性 10 min,冷却至室温,短暂离心, -80℃冻存。根据蛋白分子量配制适宜浓度的聚丙烯酰胺凝胶进行恒压电泳分离目标蛋白,上样量为 100 μg,湿转至 0.45 μm PVDF 膜后,采用 5%的脱脂奶粉封闭液置于摇床上

室温封闭 1 h,在 4℃ 条件下孵育一抗过夜,TBST 漂洗 3 次,孵育二抗 1 h,在暗室中采用 ECL 发光剂进行化学显色,完成胶片曝光、显影、定影后,将胶片放入凝胶成像仪中拍照,将蛋白条带用 ImageJ 软件自动分析。

1.8 统计学方法

采用 Origin8.0 统计学软件处理试验数据。所有数据都用平均数±标准差($\bar{x}\pm SD$)的形式表示,各组间进行比较采用单因素方差分析(Analysis of variance,ANOVA)及 t 检验, $P<0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠血清中 CK-MB、LDH 的水平

与假手术组比较,模型组血清心肌酶 LDH、CK-MB 活性明显升高($P<0.01$);与模型组比较,刺槐素可显著地降低缺血再灌注大鼠血清中 LDH、CK-MB 的活性($P<0.01$)。另外,刺槐素 +AG490 组中 LDH、CK-MB 的活性明显高于刺槐素给药组,和刺槐素给药组比较具有显著差异显著($P<0.01$),结果见表 1。

表 1 对 MIRI 大鼠血清心肌酶活性的影响($\bar{x}\pm SD$, n=6)

Table 1 Effects of acacetin on the activities of myocardial enzyme in MIRI rats serum($\bar{x}\pm SD$, n=6)

Groups	CK-MB(U·L ⁻¹)	LDH(U·L ⁻¹)
Sham	641.78±69.50	1973.32±232.97
MIRI	1247.51±128.76**	4231.16±446.41**
Acacetin	902.27±102.94 ⁺⁺	3102.42±305.82 ⁺⁺
Acacetin+AG490	1311.53±104.95 ^{###}	5021.62±503.42 ^{###}

Note: vs. Sham group, ** $P<0.01$; vs. MIRI group, ⁺⁺ $P<0.01$; vs. Acacetin group, ^{###} $P<0.01$.

2.2 MIRI 大鼠心肌梗死面积测定

TTC 染色结果发现正常心肌组织染色呈砖红色,而模型组与给药组心肌组织梗死区呈灰白色,结果见图 1。经过统计学分析表明:模型组心肌梗死面积比为 63.43±9.33,与假手术组相比较,模型组梗死面积明显升高($P<0.01$)。刺槐素给药组心肌

梗死面积比为 20.09±3.57,与模型组相比刺槐素给药组可以显著降低心肌梗死面积($P<0.01$),表明刺槐素具有心肌保护作用。刺槐素 +AG490 组梗死面积百分比为 56.85±7.01,心肌组织梗死面积显著高于刺槐素给药组($P<0.01$),表明 AG490 可消除刺槐素的心肌保护作用,详见表 2。

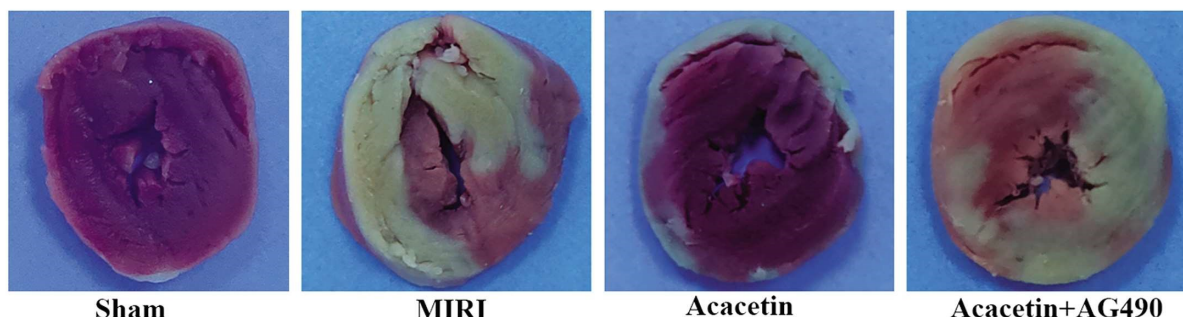


图 1 刺槐素对各组大鼠心肌组织梗死情况的影响($\times 3.5$)

Fig.1 Effect of acacetin on myocardial infarction in each group rats($\times 3.5$)

表 2 刺槐素对 MIRI 大鼠心肌梗死面积百分比的影响($\bar{x}\pm SD$, n=6)

Table 2 Effects of Acacetin on Percentage of Myocardial infarct area in MIRI rats($\bar{x}\pm SD$, n=6)

Groups	Dose (mg/kg)	Percentage of infarct area(%)
Sham	—	0
MIRI	—	63.43±9.33**
Acacetin	25	20.09±3.57 ⁺⁺
Acacetin+AG490	25,3	56.85±7.01 ^{###}

Note: vs. Sham group, ** $P<0.05$; vs. MIRI group, ⁺⁺ $P<0.01$; vs. Acacetin group, ^{###} $P<0.01$.

2.3 MIRI 大鼠心肌组织中 Bcl-2、Bax、Stat3、p-Stat3 蛋白表达情况

与假手术组比较,模型组心肌细胞中 Bax 表达明显增加,而 Bcl-2 明显下降,Bcl-2/Bax 的比率显著下降($P<0.01$);与模

型组相比较,刺槐素给药组明显下调了心肌细胞中 Bax 的表达,并且上调了 Bcl-2 蛋白的表达,Bcl-2/Bax 的比率明显上升($P<0.05$);而联用 Jak2 抑制剂 AG490 后,大鼠心肌细胞中 Bcl-2 蛋白的表达明显降低,Bax 蛋白表达明显增强,Bcl-2/Bax

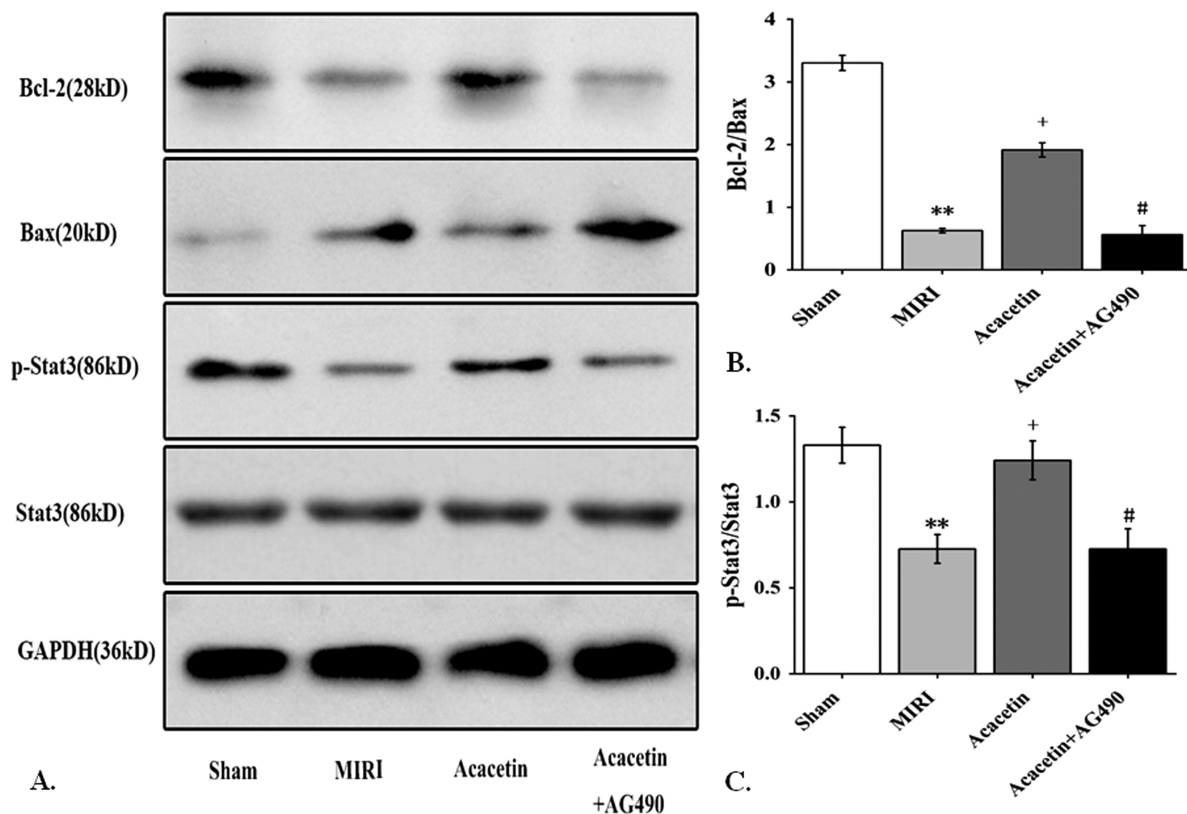


图2 刺槐素对大鼠心肌组织中 Bcl-2、Bax、Stat3、p-Stat3 蛋白表达的影响

(A. 大鼠心肌组织蛋白印迹图 B. 大鼠心肌组织 Bcl-2、Bax 表达情况 C. 大鼠心肌组织 Stat3、p-Stat3 表达情况)

Fig.2 Effect of acacetin on the expression of Bcl-2, Bax, Stat3 and p-Stat3 proteins in rat myocardium

(A. The western blot of rat myocardium B. The expression of Bcl-2 and Bax in rat myocardium C. The expression of Stat3 and p-Stat3 in rat myocardium)

Note: vs. Sham group, ** $P < 0.01$; vs. MIRI group, + $P < 0.05$; vs. Acacetin group, # $P < 0.05$.

的比率明显下降($P < 0.05$);提示刺槐素抗凋亡的作用可能与激活 Jak2/Stat3 信号通路有关,结果见图 2A 与 2B。

各组中 Stat3 均没有显著性变化,复制心肌缺血再灌注损伤疾病模型后,和假手术组相比较,模型组中 Stat3 磷酸化水平显著降低($P < 0.01$);当给予刺槐素时,和模型组相比,Stat3 磷酸化水平显著增加($P < 0.05$),联用 Jak2 抑制剂 AG490 后,后者明显抑制了磷酸化 Stat3 的表达水平($P < 0.05$);结果表明:刺槐素可能通过激活 Jak2/Stat3 信号通路从而发挥心肌保护作用,结果见图 2A 与 2C。

3 讨论

冠脉手术治疗和溶栓疗法是临床中救治缺血性心脏疾病患者过程中采用的主要措施,虽然通过再灌注恢复血流供应可以极大程度上挽救受损心肌,但由此而带来的二次损伤却不可忽视^[10]。许多流行病学统计学数据已经表明缺血性心脏疾病患者在经历再灌注治疗后依然有较高比例的心功能异常、心肌损伤甚至是死亡事件发生,严重影响患者预后^[12]。因此,长期以来积极探寻有效的药物尽早预防和干预治疗 MIRI 是临床研究的热点问题。近年来相关研究显示黄酮类化合物在预防和治疗 MIRI 过程中作用显著,王军等发现黄酮类化合物黄檀素可通过调节体内信号通路,促进细胞存活,减轻组织病理损伤,改善心功能^[13]。刺槐素属于黄酮类化合物,具有多种生物活性,如免疫调节、抗氧化,心肌保护和神经保护作用。相关文献报道刺槐

素水溶性前药可显著减少缺血再灌注损伤诱导的细胞凋亡,提示刺槐素自身的心肌保护作用可能与抑制细胞凋亡有关^[14,15]。

本文通过建立大鼠 MIRI 模型,观察刺槐素对心肌的保护作用,结果显示刺槐素给药组相比较于模型组心肌梗死面积呈现明显好转,提示刺槐素对 MIRI 大鼠心肌具有一定保护作用,在心肌酶谱方面,血清中 CK-MB、LDH 是临床中评价 MIRI 的重要生化指标^[16]。正常状态下,血清中心肌酶含量极少,但当心肌发生损伤或坏死时,细胞膜受损,心肌细胞内丰富的 LDH、CK-MB 大量释放入血中,致使血清中心肌酶的活性升高。本文发现 MIRI 模型组中血清中 CK-MB、LDH 的活性明显提高,提示缺血再灌注损伤模型复制成功,而刺槐素给药后可使大鼠血清中 CK-MB、LDH 活性水平显著下降。以上结果均表明刺槐素可明显减轻 MIRI,具有一定的心肌保护作用。

Bcl-2 家族是重要的凋亡调控基因,其中 Bcl-2、Bcl-x 具有抗凋亡作用,而 Bax 和 Bad 发挥促凋亡作用,Bcl-2 蛋白家族之间相互竞争形成同源二聚体以及异二聚体影响 mPTP 的开放从而调控细胞凋亡,Bcl-2/Bax 的比率可间接反映心肌细胞凋亡率,心肌细胞凋亡的程度也是心肌组织损伤程度的体现^[17,18]。本文发现和假手术组比较,模型组心肌细胞凋亡率明显上升,而刺槐素给药组则可显著上调 Bcl-2 表达、同时下调 Bax 的表达,增加 Bcl-2/Bax 的比值,提示刺槐素具有抑制心肌细胞凋亡的作用。在联合使用 AG490 后,Bcl-2/Bax 的比值显著下降,刺槐素的抗凋亡作用消除,这提示刺槐素的抗凋亡作用可能与活

化 Jak2/Stat3 通路有关。

Jak/Stat 信号通路是调节细胞增殖、分化、凋亡以及炎症的重要的细胞内信号转导途径。大量研究表明,在 MIRI 过程中缺血及药物预处理可激活 Jak2/Stat3 信号通路发挥心肌细胞保护作用。Stat 是 Jak 家族的下调调节蛋白,广泛分布于心肌组织中,包括 Stat1、Stat2、Stat3、Stat4、Stat5a、Stat5b 和 Stat6,其中 Stat1 被活化后具有促凋亡作用,而 Stat3 被激活后表现为抗凋亡的效应,Stat3 被 Jak2 磷酸化促进 Bcl-2 和 Survivin 基因的表达,降低 Caspase-3 的活性,从而抑制细胞凋亡,保护心、脑组织等重要脏器^[19,20]。本文发现刺槐素给药后大鼠心肌组织中磷酸化 Stat3 表达水平显著增加,表明刺槐素可激活 Jak2/Stat3 信号通路,Jak2 抑制剂 AG490 则可明显下调磷酸化 Stat3 蛋白水平。以上结果表明刺槐素可能通过活化 Jak2/Stat3 信号通路,抑制细胞凋亡从而发挥心肌保护作用。另外,本文结果提示刺槐素可作为治疗 MIRI 的潜在药物,这为刺槐素在临床上用于减轻心肌损伤提供了理论依据。

参考文献(References)

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(07): 582-590
- [2] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target [J]. Journal of Clinical Investigation, 2013, 123(1): 92-100
- [3] Ibanez B, Heusch G, Ovize M, et al. Evolving Therapies for myocardial ischemia reperfusion injury [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2015, 65(14): 1454-1571
- [4] Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Drexler H, et al. The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure [J]. Pharmacology & Therapeutics, 2008, 120(2): 172-185
- [5] Barry SP, Townsend PA, Latchman DS, et al. Role of the JAK-STAT pathway in myocardial injury [J]. Trends in Molecular Medicine, 2007, 13(2): 82-89
- [6] 马志, 补娟, 朱沂. 刺槐素腹腔注射对局灶性脑缺血小鼠脑再灌注损伤的预防作用及其机制[J]. 山东医药, 2018, 58(39): 39-42
- [7] 吴婵. 天然黄酮金合欢素(Acacetin)对心肌缺血 / 再灌注损伤治疗作用的研究[D]. 厦门大学, 2019
- [8] 吴韦因. 天然黄酮金合欢素的心肌保护作用及其机制研究 [D]. 厦门大学, 2018
- [9] 徐梅, 袁勇, 王新春. 刺槐素 -7-O-β-D- 葡萄糖醛酸苷纯化工艺及抗心肌缺血性损伤作用研究[J]. 农垦医学, 2020, 42(05): 388-392
- [10] 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(01): 26-30
- [11] 张爱婷, 王春光, 要彤, 等. 丹酚酸 B 诱导血管新生对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护机制及凋亡相关蛋白研究 [J]. 中医药导报, 2021, 27(06): 20-24
- [12] 王龙, 马磊, 黄燕, 等. 杨梅素对心肌缺血再灌注损伤大鼠血红素加氧酶 1 表达的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(04): 5-10
- [13] 王军, 曹艳, 蒋敢, 等. 黄檀素对心肌缺血 / 再灌注损伤的治疗作用及机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(08): 1408-1413
- [14] 马纳, 李亚静, 范吉平. 金合欢素药理研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(10): 1591-1595
- [15] Liu Hui, Yang Lei, Wu Hui-jun, et al. Water-soluble acacetin prodrug confers significant cardioprotection against ischemia/reperfusion injury[J]. Scientific Reports. 2016, 6: 36435
- [16] 王秋静, 王冻璿, 王革, 等. 红景天苷对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌的保护作用[J]. 中成药, 2021, 43(11): 3147-3151
- [17] 陈振宇, 周丽, 邱鹏. 芪参益气方对大鼠心肌缺血再灌注的保护作用及对 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 新中医, 2020, 52(03): 5-9
- [18] Chen H, Chen Y, Wang X. Edaravone attenuates myocyte apoptosis through the JAK2/STAT3 pathway in acute myocardial infarction[J]. Free Radical Research, 2020, 54(5): 351-359
- [19] Richard A. Knight, Tiziano M. Scarabelli & Anastasis Stephanou. STAT transcription in the ischemic heart [J]. Jak-Stat, 2012, 1 (2): 111-117
- [20] Qian W, Wang ZL, Xu TD, et al. Anti-apoptotic effects and mechanisms of salvianolic acid A on cardiomyocytes in ischemia-reperfusion injury[J]. Histology and Histopathology, 2019, 34(3): 223-231
- [21] Liu Hui, Yang Lei, Wu Hui-jun, et al. Water-soluble acacetin prodrug confers significant cardioprotection against ischemia/reperfusion injury[J]. Scientific Reports. 2016, 6: 36435
- [22] 王秋静, 王冻璿, 王革, 等. 红景天苷对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌的保护作用[J]. 中成药, 2021, 43(11): 3147-3151
- [23] 陈振宇, 周丽, 邱鹏. 芪参益气方对大鼠心肌缺血再灌注的保护作用及对 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 新中医, 2020, 52(03): 5-9
- [24] Chen H, Chen Y, Wang X. Edaravone attenuates myocyte apoptosis through the JAK2/STAT3 pathway in acute myocardial infarction[J]. Free Radical Research, 2020, 54(5): 351-359
- [25] Richard A. Knight, Tiziano M. Scarabelli & Anastasis Stephanou. STAT transcription in the ischemic heart [J]. Jak-Stat, 2012, 1 (2): 111-117
- [26] Qian W, Wang ZL, Xu TD, et al. Anti-apoptotic effects and mechanisms of salvianolic acid A on cardiomyocytes in ischemia-reperfusion injury[J]. Histology and Histopathology, 2019, 34(3): 223-231
- [27] 国春红. 乌司他丁联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的疗效观察及对患者血清 LPS、AMY 和 CRP 水平的影响 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(3): 443-446
- [28] Nakanishi K, Kanda M, Sakamoto J, et al. Is the measurement of drain amylase content useful for predicting pancreas-related complications after gastrectomy with systematic lymphadenectomy [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(14): 1594-1600
- [29] Wan J, Yang X, He W, et al. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis [J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 67-68
- [30] 陈广生, 赵琳, 何凤棣, 等. 重症急性胰腺炎 cf-DNA/NETs、sTREM-1 及 GP-2α 水平与病情关系 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(6): 584-587

(上接第 4662 页)