

# 瓜蒌-薤白对异丙肾上腺素 诱导心肌缺血大鼠 MAPKs 信号通路的影响

严标文<sup>1</sup>, 但汉雄<sup>1</sup>, 黄芳<sup>2\*</sup>, 韩林涛<sup>2</sup>, 雷燕<sup>1</sup>, 李明明<sup>1</sup>

(1. 湖北中医药大学药学院, 武汉 430065;  
2. 湖北中医药大学 中药资源与中药复方教育部重点实验室, 武汉 430065)

**[摘要]** 目的:探讨瓜蒌-薤白对心肌缺血损伤的保护作用机制。方法:SD 大鼠分为 6 组:正常组,模型组,瓜蒌 25 g·kg<sup>-1</sup>组,薤白 12.5 g·kg<sup>-1</sup>组,瓜蒌-薤白 37.5 g·kg<sup>-1</sup>组,阳性对照(普萘洛尔)0.02 g·kg<sup>-1</sup>组,每组 9 只,连续给药 14 d。心肌缺血模型完成后,开始给药,采用连续 6 d 腹腔注射异丙肾上腺素 0.04 mg·kg<sup>-1</sup>制造大鼠心肌缺血模型,给药 14 d 后,分离血清检测超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)以及血清肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)含量。采用 Western blotting 法观测瓜蒌-薤白对有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)家族 3 个主要信号分子 C-Jun 氨基端激酶(JNK)、细胞外信号调节激酶(ERK)、p38 磷酸化水平的影响。结果:与正常组相比,模型组大鼠血清中 LDH,CK 和 MDA 水平明显升高,SOD 活性显著下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),与正常组相比,模型组 P-p38 P-JNK P-ERK 明显上调( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组比较瓜蒌,薤白,瓜蒌-薤白能显著降低血清中 MDA,CK,LDH 含量,瓜蒌-薤白降幅最大,与瓜蒌,薤白组比较有显著性差异( $P < 0.01$ )。瓜蒌-薤白组 P-p38, P-JNK, P-ERK 水平显著降低。结论:瓜蒌-薤白对心肌缺血损伤有保护作用,其机制可能是通过清除氧自由基、减轻氧化反应而抑制 p38, JNK, ERK 蛋白磷酸化以减轻缺血损伤,对心肌具保护作用。

**[关键词]** 瓜蒌-薤白; 心肌缺血; 有丝分裂原活化蛋白激酶

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)22-0165-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013220165

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130917.1614.006.html>

**[网络出版时间]** 2013-09-17 16:14

## Effect of Trichosanthis Fructus and Allium Macrostemonis Bulbus on Myocardial Ischemia Induced by Isoproterenol in Rats via MAPKs Signaling Pathways

YAN Biao-wen<sup>1</sup>, DAN Han-xiong<sup>1</sup>, HUANG Fang<sup>2\*</sup>, HAN Lin-tao<sup>2</sup>, LEI Yan<sup>1</sup>, LI Ming-ming<sup>1</sup>

(1. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;

2. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Resource and Compound Prescription Ministry of Education, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the protective of Trichosanthis Fructus and Allium Macrostemonis Bulbus on myocardial ischemic injury and its mechanism in rats. **Method:** Sprague Dawley rats were divided into 6 groups. The models of chronic myocardial ischemia was established by intraperitoneal injection of isoproterenol. After two weeks, activity of superoxide dismutase (SOD), levels of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) and malondialdehyde (MDA) were measured. Western blotting was used to assay effects of Trichosanthis

**[收稿日期]** 20130424(014)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81102846,31100267);教育部科学技术研究重点项目(211112);教育部高校博士点基金新教师类(20114230120002)

**[第一作者]** 严标文,硕士研究生,从事天然产物的药效学和毒理学研究,Tel:15926415959,E-mail:saltygirl@126.com

**[通讯作者]** \*黄芳,博士,副教授,从事中药物质基础与作用机制研究,Tel:027-68890129,E-mail:hello\_tracy@163.com

Fructus and Allii *Macrostemonis* Bulbus on mitogen-activated protein kinase (MAPKs) family of 3 major signaling molecule c-Jun n-Terminal kinase (JNK), extracellular signal-regulated kinase (ERK), phosphorylation of p38. **Result:** Compared with normal group, LDH, CK and MDA of model group increased significantly, SOD decreased significantly ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with normal group, P-p38 P-JNK P-ERK of model group was significantly increased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). TKAM can significantly decrease the content of MDA, CK, LDH in serum. P-p38, P-JNK, P-ERK, MAPK protein levels of ischemia myocardial tissue increased significantly, TKAM can effectively lower levels of P-p38, P-JNK, P-ERK. **Conclusion:** *Trichosanthes* Fructus and *Allium Macrostemonis* Bulbus has a good protective effect on myocardial ischemia injury. The mechanism may be adopted on scavenging oxygen free radicals, reduce the oxidation inhibition of p38 and JNK phosphorylation of proteins in order to reduce ischemic injury.

[**Key words**] *Trichosanthes* Fructus and *Allium Macrostemonis* Bulbus; myocardial ischemia; p38 MAPK

瓜蒌-薤白载于《金匱要略》治疗胸痹一方中,是我国中医用于治疗胸痹的代表方剂之一,也是多年来用于治疗心绞痛、冠心病及心肌梗死的基本方剂之一。心肌缺血是指由于心脏的血液流动受阻,导致血液中氧气不足,缺少能量,引起代谢不正常,使得心脏处于不能正常工作的一种病理状态。慢性心肌缺血是常见的心肌损伤原因之一,氧自由基蓄积引起的细胞损害导致心肌受损。<sup>[1]</sup>瓜蒌-薤白可以使机体抗氧化能力提高,使脂质过氧化损伤减轻,对缺血心肌具有明显保护作用。现代研究表明,瓜蒌(*Trichosanthes kirilowii* Maxim, TK)皮中所含生物碱具有扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流量,减少游离脂肪酸在缺血心肌的堆积,抑制血小板聚集作用<sup>[2]</sup>。薤白(*Allium macrostemon* Bge, AM)含硫化化合物,使薤白在心血管系统方面具有抗氧化、抗动脉粥样硬化、延长小鼠的常压缺氧存活时间的作用<sup>[3]</sup>。所以,瓜蒌-薤白及其单味瓜蒌、薤白均有明显抑制心脏、减弱心肌收缩力和减慢心率作用。

经过前期的实验研究,已经证实瓜蒌-薤白煎液能够有效降低心肌缺血引起的心电图 ST 段抬高,降低血清中肌酸激酶同 I 酶(CK-MB)含量,改善缺血模型造成的心肌纤维紊乱,细胞空泡、细胞器肿胀。有效减少心肌缺血梗死面积<sup>[4]</sup>。近年随着对心肌缺血保护机制的深入研究,丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路与心肌缺血的相关性备受关注。

丝裂素活化蛋白激酶(MAPKs)是一组丝氨酸-苏氨酸激酶系,受各种刺激激活,如生长因子和细胞应激等。哺乳动物细胞内证实主要的 MAPK 信号途径包括:细胞外信号相关蛋白激酶(ERK1/2), p38 MAPK 和 c-Jun 氨基端蛋白激酶(JNKs)/应激活化蛋白激酶(SAPKs)。活化的 MAPK 转位入核后引起转录因子磷酸化,提高应激蛋白基因转录水平,

合成相关蛋白质,从而发挥心肌保护作用。研究证明:MAPK 族信号途径均可在心肌缺血损伤过程中可激活<sup>[5-7]</sup>。如缺血前激活心肌细胞中 ERK1/2 信号通路,对介导心脏内源性保护配体有着一定的作用<sup>[8]</sup>。p38 MAPKs 和 JNK/SAKPs 是心肌缺血心肌凋亡信号转导的关键因子,在决定心肌缺血损伤程度方面扮演了一个重要角色<sup>[9]</sup>。本实验通过利用大鼠慢性心肌缺血模型,探讨瓜蒌-薤白对 p38 MAPK 通路的影响。

## 1 材料

**1.1 药品与试剂** 瓜蒌、薤白药材均购自武汉刘有余药业有限责任公司,经湖北中医药大学中药鉴定教研室杨红兵副教授鉴定。瓜蒌煎液、薤白煎液、瓜蒌-薤白煎液均由湖北中医药大学中药资源与中药复方教育部重点实验室自制。瓜蒌煎液:取瓜蒌皮 250 g、瓜蒌籽 250 g 与 12% 乙醇 600 mL 共煎,减压浓缩至 400 mL,生药含量:1.25 g·mL<sup>-1</sup>;薤白煎液:薤白 250 g 与 12% 乙醇 600 mL 共煎,减压浓缩至 400 mL,生药含量:0.625 g·mL<sup>-1</sup>;瓜蒌-薤白煎液:全瓜蒌 500 g、薤白 250 g 与 12% 乙醇 600 mL 共煎,减压浓缩至 400 mL,生药含量 1.875 g·mL<sup>-1</sup>。同一批品的所有实验均采用同一批药材。乙醇(天津市化学试剂三厂,批号 061113),氯化钠注射液(0.9%,武汉市滨湖双鹤药业有限责任公司,批号 120120905),超氧化物歧化酶试剂盒(SOD,批号 20110506),血清肌酸激酶试剂盒(CK,批号 20110428),乳酸脱氢酶(LDH,批号 20110312),丙二醛(MDA)检测试剂盒(批号 20110415),均为南京建成生物工程研究所提供,盐酸异丙肾上腺素注射液(ISO,上海禾丰制药有限公司,批号 120202),盐酸普萘洛尔片(华中药业股份有限公司,批号 20111011),一抗为兔抗人单克隆抗体,二抗为 HRP 标记的羊抗

兔 IgG(所用抗体由 Bioworld,Santa 提供)。

**1.2 动物** 健康 SD 大鼠,雄性,体重 150 ~ 200 g, SPF 级,由华中科技大学同济医学院提供,合格证号 SCXK(鄂)2010-0009。

**1.3 仪器** DYY-6C 电泳仪,DY CZ-400D 转移电泳仪槽,DY CZ-24DN 垂直电泳槽,WD-9405A 脱色摇床(均为北京六一仪器厂),752-P 紫外-可见分光光度计(上海元析仪器有限公司),TGL-16c 台式离心机(上海精密仪器仪表有限公司),Hitachi7080 全自动生化分析仪(日本 HITACHI 公司),Neofuge 15R 冷冻离心机(力康生物医疗科技控股有限公司),IMS-20 制冰机(上海圣科仪器设备有限公司),K20 干式恒温器(上海金鹏分析仪器有限公司),TL-420D 水浴锅(上海双旭电子有限公司),Epson Perfection V300 Photo 扫描仪(Epson 中国有限公司),AX-II 暗匣(广东粤华医疗器械有限公司);X-OMAT BT 医用 X 射线胶片(柯达)。

## 2 方法

**2.1 分组** 大鼠 54 只随机分为 6 组:正常组,模型组,瓜蒌组,薤白组,瓜蒌-薤白组,阳性对照(普萘洛尔)组,每组 9 只。

**2.2 造模及给药** 造模:使用异丙肾上腺素(ISO)复制心肌缺血动物模型。本实验通过前期预实验以及参考国内外文献<sup>[10-12]</sup>制定连续 ip 6 d,每次 ip 0.04 mg·kg<sup>-1</sup>ISO 制造心肌缺血模型,正常组 ip 生理盐水 0.04 mg·kg<sup>-1</sup>,连续 6 d。造模完成后,第 6 天开始按照大鼠给药剂量 = 人给药剂量 × 0.02(转换系数)计算大鼠给药:瓜蒌组 ig 瓜蒌煎液 25 g·kg<sup>-1</sup>;薤白组 ig 薤白煎液 12.5 g·kg<sup>-1</sup>;瓜蒌-薤白组 ig 瓜蒌-薤白煎液 37.5 g·kg<sup>-1</sup>;正常组、模型组 ig 生理盐水;阳性组 ig 普萘洛尔 0.02 g·kg<sup>-1</sup>。各组每日 ig 1 次,连续给药 14 d(阳性组:盐酸普萘洛尔片剂加生理盐水配制成 1.0 g·L<sup>-1</sup>溶液)。

**2.3 血样的采集及检测** 实验结束后,经颈总动脉插管取血,放置 10 min 后 3 500 r·min<sup>-1</sup>离心 15 min,分离血清冷冻保存,按试剂盒说明检测其中 LDH,CK,SOD 活性和 MDA 的含量。

**2.4 心脏组织蛋白提取和蛋白印迹法(Western blot)分析** 取血结束后,处死动物,迅速取出心脏,取各组心脏组织 30 mg 左右:用冷 TBS 洗涤 2 ~ 3 次,去除血污,剪成小块置于匀浆器。加入 10 倍组织体积本试剂(使用前数分钟内加入 cocktail + 磷酸化蛋白酶抑制剂)冰上彻底匀浆。将匀浆液转移至 1.5 mL 离心管中,振荡。冰浴 30 min,期间用移液

器反复吹打,确保细胞完全裂解。12 000 × g 离心 5 min,收集上清,即为总蛋白溶液。用 Bradford 方法根据对照品做出的标准曲线上计算出各样本蛋白浓度。配置分离胶、浓缩胶。将样品加入电泳孔中,电泳。电泳至溴酚蓝刚跑出即可终止电泳,进行转膜。转膜后,将转好的膜于室温下脱色摇床上用 5% 的脱脂牛奶(0.5% TBST 配),封闭 1 h。加入一抗(稀释比:1:1 000)(TBST 溶解的 5% 脱脂牛奶),4 ℃ 过夜。用 TBST 在室温下脱色摇床上洗 3 次,每次 5 min,将二抗用 TBST 稀释(稀释比:1:3 000),室温下孵育 30 min,用 TBST 在室温下脱色摇床上洗 3 次,每次 5 min。然后化学发光检测,根据不同的光强度调整曝光条件,显影、定影,得到凝胶图像。将胶片进行扫描存档,Alpha 软件处理系统分析目标带的吸光度值(一抗为兔抗人单克隆抗体,二抗为 HRP 标记的羊抗兔 IgG)。

**2.5 统计学处理** 数据用 SPSS 19.0 统计软件处理,组间数据比较用单因素方差分析,组间两两比较用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对大鼠心肌缺血血清酶的影响** 与正常组相比,模型组大鼠血清中 LDH,CK 活性和 MDA 含量明显升高,SOD 活性显著下降(*P* < 0.05,*P* < 0.01)。与模型组相比,瓜蒌-薤白 37.5 g·kg<sup>-1</sup>能降低血清 LDH,CK 和 MDA,同时升高 SOD(*P* < 0.05,*P* < 0.01)。瓜蒌 25 g·kg<sup>-1</sup>,薤白 12.5 g·kg<sup>-1</sup>均表现出不同程度的对抗慢性心肌缺血大鼠血清 LDH,CK 和 MDA 升高作用(*P* < 0.05),但血清中 SOD 差别无统计学意义。见表 1。

**3.2 MAPKs 蛋白表达** MAPKs 信号通路中,p38,ERK1/2,JNK 各信号通路蛋白表达印迹图见图 1。P-JNK 有 3 条通道参与蛋白的表达,JNK-1,JNK-2,JNK-3。

p38 信号通路出现 2 个条带,说明其中有磷酸化、未磷酸化两种状态。记录吸光度以颜色较深的一条为主。

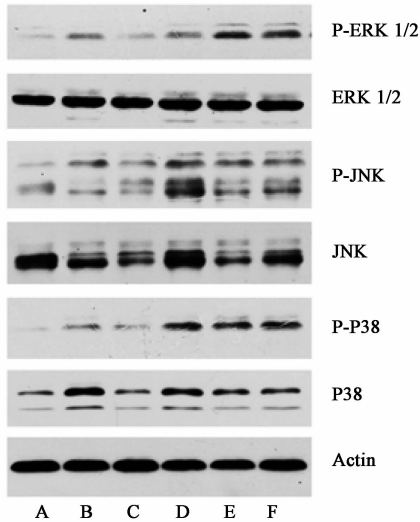
**3.3 蛋白表达各组灰度值** 造模后,模型组 p38 MAPK 明显上调,心肌损伤明显,与正常组比较有显著性差异,*P* < 0.01。给药组与模型组比较,p38 MAPK 上调程度有显著性差异。瓜蒌-薤白组与阳性对照组比较 p38 MAPK 磷酸化水平无显著差异。见表 2。

造模后,模型组 JNK 磷酸化显著升高,较正常组有显著性差异 *P* < 0.01,各给药组,JNK 磷酸化水

表 1 瓜蒌-薤白对大鼠血清 CK, LDH, SOD 活性及 MDA 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=9$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	MDA/mmol·L <sup>-1</sup>	SOD/μU·L <sup>-1</sup>	LDH/U·L <sup>-1</sup>	CK/U·L <sup>-1</sup>
正常	-	4.98 ± 0.33	228.33 ± 4.05	677.04 ± 10.42	1287.20 ± 77.16
模型	-	8.72 ± 0.25 <sup>2)</sup>	182.04 ± 4.04 <sup>1)</sup>	2 633.94 ± 30.14 <sup>2)</sup>	3 756.63 ± 85.58 <sup>2)</sup>
瓜蒌	25	7.37 ± 0.31 <sup>3)</sup>	206.83 ± 5.70	1 490.99 ± 75.39 <sup>1,3)</sup>	2 799.07 ± 82.26 <sup>1,3)</sup>
薤白	12.5	6.83 ± 0.11 <sup>3)</sup>	204.57 ± 8.13	1 404.65 ± 40.97 <sup>1,3)</sup>	2 554.22 ± 40.51 <sup>1,3)</sup>
瓜蒌-薤白	37.5	6.31 ± 0.22 <sup>4)</sup>	225.08 ± 6.24 <sup>4)</sup>	1 175.38 ± 24.44 <sup>4)</sup>	2 214.42 ± 62.80 <sup>4)</sup>
普萘洛尔	0.02	6.74 ± 0.27	216.37 ± 6.86	1 242.37 ± 67.11	2 169.72 ± 72.80

注:与正常组比较<sup>1)</sup>P < 0.05, <sup>2)</sup>P < 0.01;与模型组比较<sup>3)</sup>P < 0.05, <sup>4)</sup>P < 0.01(表 2 同)。



A: 正常组; B: 普萘洛尔 0.02 g·kg<sup>-1</sup> 组; C: 瓜蒌-薤白 37.5 g·kg<sup>-1</sup> 组;  
D: 薤白 12.5 g·kg<sup>-1</sup> 组; E: 瓜蒌 25 g·kg<sup>-1</sup> 组; F: 模型组

图 1 瓜蒌-薤白对 ISO 致心肌缺血大鼠心脏组织 p38, ERK1/2, JNK 各通路蛋白表达印迹

平较模型组均有所下降,薤白组、瓜蒌-薤白组与模型组比较 P < 0.01。见表 2。

表 2 瓜蒌-薤白对缺血心肌 P-p38, P-ERK1/2, P-JNK 信号通路蛋白相对表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	P-p38 /action	P-ERK /action	P-JNK /action
正常	-	0.11 ± 0.02	0.08 ± 0.00	0.33 ± 0.01
模型	-	0.58 ± 0.02 <sup>2)</sup>	0.57 ± 0.02 <sup>2)</sup>	0.88 ± 0.02 <sup>2)</sup>
瓜蒌	25	0.47 ± 0.01 <sup>2)</sup>	0.54 ± 0.02 <sup>2)</sup>	0.80 ± 0.02 <sup>2)</sup>
薤白	12.5	0.43 ± 0.02 <sup>1,3)</sup>	0.27 ± 0.02 <sup>1,3)</sup>	0.65 ± 0.02 <sup>2)</sup>
瓜蒌-薤白	37.5	0.18 ± 0.02 <sup>1,3)</sup>	0.12 ± 0.01 <sup>4)</sup>	0.41 ± 0.02 <sup>1,3)</sup>
普萘洛尔	0.02	0.12 ± 0.01 <sup>4)</sup>	0.21 ± 0.01 <sup>1,4)</sup>	0.44 ± 0.02

由表 2 可知:各组比较,模型组 ERK 磷酸化水平急剧升高,与正常组比较有显著性差异, P < 0.01。瓜蒌-薤白组中 P-ERK1/2 含量较模型组显著降低, P < 0.01,瓜蒌组,薤白组中 P-ERK1/2 含量与模型组比较也显著降低,但与瓜蒌-薤白组比较,无明显差异。

#### 4 讨论

临床上,血清中心肌酶也是心肌缺血的重要诊断标志<sup>[13]</sup>。正常情况下,血清中心肌酶含量比较低,注射 ISO 后随着血流的减少和心肌耗氧量的增加,心肌组织缺血、缺氧,引起氧自由基等有害物质增多,诱发心肌损伤,使心肌细胞坏死,细胞膜的通透性急剧增加,使细胞内的酶释放,引起血清中 CK, MDA, LDH 含量增加<sup>[14-15]</sup>。SOD 是机体清除氧自由基的主要酶,其活性高低亦可间接反应心肌组织的活力。该实验证实,制造心肌缺血模型后,模型组 SOD 降低, CK, MDA, LDH 显著升高,瓜蒌-薤白组 CK, MDA, LDH 均有所降低, SOD 水平升高,说明瓜蒌-薤白对心肌缺血损伤是具有保护作用的。瓜蒌、薤白的有效成分能降低心肌缺血后血清中 CK, MDA, LDH, 瓜蒌-薤白两药合用的效果优于两个药单用。

该实验通过前期药效学研究已经证实瓜蒌-薤白对大鼠的心肌缺血有保护作用<sup>[3]</sup>。大量研究证实, MAPKs 信号转导通路存在于大多数细胞内,在将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内,并引起细胞生物学反应(如细胞增殖、分化、转化及凋亡等)。MAPK 家族主要由 3 个主要的亚族组成: p38, JNK 和 ERK1/2。在心肌缺血损伤时,氧自由基和细胞因子的大量释放激活了 p38 信号通路,可以使转录因子和细胞蛋白磷酸化,加剧炎症的反应,引起细胞的坏死。该实验证实,造模后,大鼠的心肌受到损伤,其 p38 信号通路被激活,造成炎症加重, p38 磷酸化显著增加,而瓜蒌-薤白组, P-p38 表达均较模型组显著降低,表明瓜蒌-薤白能够抑制 p38 信号通路,抑制 p38 磷酸化对心肌细胞的损伤。瓜蒌组,薤白组,也均能降低 P-p38 的表达,效果无瓜蒌-薤白组显著。

有研究证实, JNK 的抑制剂能够明显改善大鼠心肌梗死的面积以及缺血时心脏的收缩功能,提示

JNK 途经参与了缺血心肌的保护作用<sup>[14-16]</sup>。在本次试验中,可以看出,造模后,JNK 磷酸化水平升高,而瓜蒌-薤白组能够显著降低 JNK 的磷酸化。与模型组 JNK 磷酸化的含量有显著性差异。说明,瓜蒌-薤白能够抑制 JNK 信号通路,抑制 JNK 的磷酸化对心肌造成的损伤。而 JNK 有 JNK-1,JNK-2,JNK-3 3 条通路,究竟药物是通过哪一个通道发挥作用,尚待进一步研究。

造模后模型组 ERK 磷酸化水平急剧升高,给药后,瓜蒌-薤白组可抑制 ERK 的磷酸化,证实药物可以抑制 ERK 磷酸化保护缺血心肌的损伤。心肌细胞受损后激活 ERK 通路,ERK 表达增多,给药组 ERK 磷酸化水平较模型组较低,表明药物可以抑制 ERK 的磷酸化对损伤的心肌起保护作用。其中,瓜蒌-薤白组表达最少,其抑制 ERK1/2 表达的能效较瓜蒌-薤白组好。

该实验证实,瓜蒌-薤白可以通过抑制 MAPKs 的 3 条信号通路,对大鼠心肌缺血起保护作用。由于瓜蒌中所含生物碱具有扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流量的功效,而薤白具有抗氧化的有效成分,所以瓜蒌-薤白复方可以从多方面对心肌缺血发挥保护的作用,因此,从该实验结果亦可以证实,瓜蒌-薤白的复方较单方效果好。其作用机制可以通过心肌细胞的凋亡实验进一步得到证实。

#### [参考文献]

[ 1 ] Depre C, Kim S J, John A S, et al. Program of cell survival underlying hum and experimental hibernating myocardium. [J]. *Circ Res*,2004,95(4):433.

[ 2 ] 洪铁,杨振,刘玉梅,等. 丹蒌片对高脂血症鼠血管内皮功能的影响. [J]. *世界中中西医结合杂志*,2010,5(4):308.

[ 3 ] 夏寒星,张业. 枳实薤白桂枝汤对高脂血症大鼠血脂及血管内皮功能的影响. [J]. *中国实验方剂学杂志*,2012,18(10):224.

[ 4 ] 张承志,韩林涛,但汉雄,等. “瓜蒌-薤白”药对对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用. [J]. *湖北中医杂志*,2012,34(17):20.

[ 5 ] Muslin A J. MAPK signalling in cardiovascular health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets. [J]. *Clin Sci*, 2008, 115(7):203.

[ 6 ] Hausenloy D J, Yellon D M. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning. [J]. *Cardiovasc Res*,2006,70(2):240.

[ 7 ] Clark J E, Sarafraz N, Marber M S. Potential of p38-MAPK inhibitors in the treatment of ischaemic heart disease[J]. *Pharmacol Ther*,2007, 116(2):192.

[ 8 ] Milano G, von Segesser L K, Morel S, et al. Phosphorylation of phosphatidylinositol-3-kinase-protein kinase B and extracellular signal-regulated kinases 1/2 mediate reoxygenation induced cardioprotection during hypoxia[J]. *Exp Biol Med*,2010,235(3):401.

[ 9 ] Ferrandi C, Ballerio R, Gaillard P, et al. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase decreases cardiomyocyte apoptosis and infarct size after myocardial ischemia and reperfusion in anaesthetized rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2004,142(6):953.

[10] 康文慧,马元,罗明. 两种剂量异丙肾上腺素制备心衰大鼠模型心功能的比较[J]. *同济大学学报:医学版*,2009,30(4):50.

[11] 李为民,田颖,孔一慧,等. 异丙肾上腺素致大鼠心力衰竭模型的实验研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*,2003,37(5):386.

[12] Manikandan P, Sumitra M, Kumar D A, et al. Antioxidant potential of a novel tetrapeptide derivative in isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats [J]. *Pharmacology*,2002,65(2):103.

[13] 汪云,李欣,张曦,等. 冠心苏合胶囊含药血清对乳鼠心肌细胞氧化损伤的保护作用. [J]. *中国药理与临床*,2012,28(3):29.

[14] Bogoyevitch M A, Ngoei K R, Zhao T T, et al. C-Jun N-terminal kinase(JNK) signaling: recent advances and challenges [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010,1804(3):463.

[15] 钱洪津,唐绍辉,秦伟毅,等. JNK 抑制剂对缺血/再灌注大鼠心肌梗死面积及心功能的影响[J]. *广东医学*,2009,30(8):1052.

[16] Kim S J, Jeong C W, Bae H B, et al. Protective effect of sauchinone against regional myocardial ischemia/reperfusion injury: inhibition of p38 MAPK and JNK death signaling pathways [J]. *J Korean Med Sci*,2012, 27(5):572.

[责任编辑 聂淑琴]