

复方丹参滴丸对急性心肌缺血大鼠模型的影响

袁宝萍, 吕嵘, 章忱, 顾燕频, 廖月玲, 冯霞, 卫洪昌*

(上海中医药大学病理教研室, 上海 201203)

[摘要] **目的:**探讨复方丹参滴丸对异丙肾上腺素(ISO)诱导的大鼠急性心肌缺血模型的保护性作用及其与细胞凋亡的相关机制研究。**方法:**大鼠采用随机数字法分为:正常组、模型组、复方丹参滴丸组(后简称复方组)、盐酸地尔硫卓组。每组大鼠提前给药一周,复方组剂量为 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,盐酸地尔硫卓组剂量为 $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,正常组与模型组每天以相应量的生理盐水灌胃。后采用大剂量颈部皮下注射异丙肾上腺素造模,注射剂量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续注射 2 d。正常组每天以相应量生理盐水皮下注射。造模后行右颈总动脉插管检测血流动力学变化,血清检测超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、肌钙蛋白 I(TnI)含量变化,取心肌组织常规石蜡切片,苏木精-伊红(HE)染色,观察心肌组织的病理变化,免疫印迹(Western blot)检测凋亡相关蛋白凋亡信号调节激酶 1(ASK-1)和 caspase-9 表达的改变。**结果:**模型组血流动力学收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、动脉平均压(MBP)、心率(HR)、左室收缩峰压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、 $+dp/dt_{\max}$ 、 $-dp/dt_{\max}$ 降低明显,与正常组相比均有统计学意义($P < 0.05$)。模型组与复方组相比,血流动力学指标中除 LVEDP 和 $+dp/dt_{\max}$,其余均有统计学意义($P < 0.05$)。模型组血清 SOD 含量与正常组比较明显升高($P < 0.05$);复方组与模型组相比 SOD 含量明显升高,有统计学意义($P < 0.05$)。模型组血清 MDA, TnI 含量与正常组比较明显升高($P < 0.05$),复方组与模型组相比 MDA, TnI 含量均下降,有统计学意义($P < 0.05$)。Western blot 结果显示模型组中 ASK-1, caspase-9 蛋白表达量与正常组相比明显增加($P < 0.05$),复方组与模型组相比 ASK-1, caspase-9 蛋白表达量降低,且有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**复方丹参滴丸对 ISO 诱导的大鼠急性心肌缺血模型具有一定的保护性作用,且其作用靶点可能与参与心肌细胞的凋亡信号调节相关。

[关键词] 复方丹参滴丸; 急性心肌缺血; 异丙肾上腺素; 细胞凋亡

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0222-05

Effect of Compound Danshen Dripping Pills on Acute Myocardial Ischemia in Rat Model

YUAN Bao-ping, LV Rong, ZHANG Chen, GU Yan-ping, LIAO Yue-ling, FENG Xia, WEI Hong-chang*
(Department of Pathophysiology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To find the protective role of compound danshen dripping pills (CDDP) on acute myocardial ischemia induced by isoproterenol (ISO) in rat, and its apoptosis-related mechanism. **Method:** Rats were divided into: normal group, model group, compound Danshen Dripping Pill group (referred to as the compound group), the tim Seoul heart group. Rats of each group were in advance administrated for one week, the compound group dose $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, Tim dongle group dose $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, the normal group and model group were given normal saline. Subcutaneous injection of large doses of ISO $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ was used to induce model, for two days. The hemodynamics by multichannel physiologic recorder was recorded with PE50 catheter into left ventricle through right arteria carotis. Content changes of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), troponin I (TnI) in serum were tested. The myocardial tissue paraffin section was obtained for HE staining to observe pathological changes of myocardial tissue. Expression changes of apoptosis-related proteins apoptosis signal regulating kinase 1 (ASK-1) and caspase-9 were detected using Western blot. **Result:** In model group, hemodynamics of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and mean arterial blood

[收稿日期] 20120229(009)

[基金项目] 上海市基础研究重点项目(09JC1413300);上海市教委创新项目(10YZ52)

[第一作者] 袁宝萍,在读硕士生,从事心血管疾病的病理生理研究,Tel:021-51322460,13917154724,E-mail: meiduosarlca1985@163.com

[通讯作者] * 卫洪昌,教授,E-mail: bljys@yahoo.com.cn

pressure (MBP), heart rate (HR), left ventricular systolic pressure (LVSP) and left ventricular end diastolic blood pressure (LVEDP), left ventricular pressure the greatest change in systolic and diastolic rate ($\pm dp/dt_{max}$) were significantly lower compared with the normal group ($P < 0.05$). Compared with model group, in the compound group, hemodynamic parameters, in addition to LVEDP and $+ dp/dt_{max}$, were statistically significant ($P < 0.05$). In model group, serum SOD levels compared with normal group was significantly increased ($P < 0.05$); the compound group SOD levels compared with the model group was significantly elevated ($P < 0.05$). Serum MDA and TnI in model group were significantly increased compared with the normal group ($P < 0.05$), the compound group compared with the model group, MDA and TnI were decreased statistically ($P < 0.05$). Western blot results showed that in the model group, the ASK-1, caspase-9 protein expression was significantly increased compared with the normal group ($P < 0.05$), the ASK-1 and caspase-9 protein expression of the compound group were significant decreased compared with the model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** CDDP has a protective role on acute myocardial ischemia in ISO-induced rat model, and the target may be involved in myocardial apoptosis associated signal conditioning.

[**Key words**] compound Danshen dripping pill; acute myocardial ischemia; isoproterenol; apoptosis

缺血性心脏病是威胁人类健康的一个重要的非传染性疾病,其发病率呈上升态势并出现年轻化的趋势。中药在抗心肌缺血过程中呈现出多靶点,多途经的作用方式,日益受到人们的关注^[1]。复方丹参滴丸具有增加心肌冠脉血流量,清除过量的氧自由基并保护内源性氧化酶的活性,明显降低血清脂质过氧化物的浓度,提高心肌细胞活性^[2]。在冠脉结扎模型中,复方丹参滴丸能够降低心电图 S-T 段,减少梗死面积及心肌酶的释放,增加超氧化物歧化酶(SOD)含量^[3]。在异丙肾上腺素诱导的心肌缺血模型中发现,复方丹参滴丸可减少一氧化氮(NO)释放,对内皮功能具有保护作用^[4]。目前广泛应用于冠心病心绞痛等心血管疾病的治疗和预防,但复方丹参滴丸是否抑制凋亡线粒体途径关键蛋白 caspase-9 进而抑制缺血后心肌细胞凋亡,从而起到保护心肌作用尚未见报道,本实验从该角度进一步研究复方丹参滴丸对心肌的保护性作用。

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠 81 只,雄性,清洁级,年龄 3~4 周龄,体重(200 ± 50)g,由上海中医药大学动物实验中心提供,许可证号 SCXK(沪)2008-0016。

1.2 药物与试剂 复方丹参滴丸(天津天士力制药集团产品,批号 100907)。盐酸地尔硫卓片(上海信谊万象药业股份有限公司产品,批号 101001)。超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号 20110902),丙二醛(MDA)试剂盒(批号 20110902),均为南京建成生物工程研究所产品。肌钙蛋白 I (TnI)-ELISA 试剂盒(批号 20110710),上海经科试剂公司产品。ASK-1 抗体(批号 20100805),caspase-9 抗体(批号 20100805),

由 Santa Cruz 提供。

1.3 仪器 Powerlab 生理记录仪(澳大利亚 ADInstruments 有限公司),多功能酶标仪(美国 BIOTEK 有限公司),miniVE 电泳仪(Amersham Biosciences),化学发光成像系统(上海天能生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组及模型建立 实验动物采用随机数字法分 4 组:正常组 18 只、模型组 25 只、复方组 20 只、盐酸地尔硫卓组 18 只。每组动物提前给药 1 周,复方组和盐酸地尔硫卓组 ig 剂量以成人用药剂量为标准,按人与大鼠体表面积换算,复方组为 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,盐酸地尔硫卓组为 $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,正常组与模型组每天 ig 以相应量的生理盐水。后采用大剂量颈部皮下注射异丙肾上腺素造模,注射剂量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续注射 2 d^[5-7]。正常组每天以相应量生理盐水皮下注射。造模后,存活的大鼠进行以下实验。

2.2 血流动力学指标检测 采用导管法监测大鼠血流动力学。大鼠用 3% 戊巴比妥钠($45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)行腹腔注射麻醉后,颈部正中切开皮肤,逐层分离皮肤、肌肉,分离右颈动脉,插入 PE₅₀ 导管(事先充满 0.3% 肝素生理盐水)至右侧颈总动脉,连接压力换能器及 Power lab 多道生理记录仪分别记录心率(HR)、动脉平均压(MBP)、舒张压(DBP)、收缩压(SBP),记录 30 s 左右,继续插管进左心室,记录左室舒张末压(LVEDP),左室收缩峰压(LVSP),左室内压最大收缩率($+ dp/dt_{max}$),左室内压最小舒张率($- dp/dt_{max}$)。

2.3 血清 SOD,MDA,TnI 含量测定检测 血流动力学测定结束后,行腹主动脉取血,静置 4 h 后,3 000 r·min⁻¹离心 15 min,分离血清,储存于 -80 ℃冰箱中。检测时,严格按照各试剂盒说明书操作,并保证标准曲线 $r^2 > 0.90$ 。

2.4 心肌组织病理学观察 每组取 2 只心脏做病理学检测。通过静脉导管注入 2 mL 10% 的 KCl,处死大鼠,并使其心脏停搏于舒张状态。迅速摘取心脏,剪去主动脉弓、心房、心耳等,10% 中性福尔马林固定。HE 染色,光镜下组织形态学观察。

2.5 ASK-1, caspase-9 蛋白表达 取大鼠心肌组织,严格按照 RIPA 试剂说明提取心肌总蛋白,采用 BCA 法测定蛋白浓度。取 40 μg 样品蛋白于 10% 的 SDS-PAGE 凝胶上电泳,后将蛋白转移至甲醇浸泡过的 PVDF 膜上,用含 5% 脱脂奶封闭 1 h 后,分别于一抗兔抗人 ASK-1(1:1 000)、兔抗人 caspase-9(1:500)以 4 ℃ 孵育过夜。次日,TBST 洗膜,再分别于 HRP 标记的二抗室温下孵育 1 h。采用 ECL 化学发光法显影,凝胶成像系统拍照,扫描后分析。

2.6 统计方法 计量资料均服从正态分布,且各组方差齐,统计描述采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,模型组与正常组比较,采用两个独立样本 t 检验;模型组与复方组、盐酸地尔硫卓组比较,采用单因素方差分析及 LSD 检验。SPSS 17.0 和 Prism5.0 生物医学统计软件分析和作图。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 动物一般情况 本次实验分批次进行,各组动物初始只数分别为:正常组:18 只、模型组:25 只、复方丹参滴丸组:20 只、盐酸地尔硫卓组 18 只。造模后共死亡 20 只,其中模型组 9 只,复方丹参滴丸组

4 只,盐酸地尔硫卓组 1 只。因麻醉死亡和颈动脉插管失败排除的大鼠有 8 只,其中正常组 1 只,模型组 2 只,复方丹参滴丸组 3 只,盐酸地尔硫卓组 2 只。

3.2 血流动力学比较 模型组血流动力学 SBP, DBP, MBP, HR, LVSP, LVEDP, + dp/dt_{max}, -dp/dt_{max} 降低明显,与正常组相比均有统计学意义 ($P < 0.05$)。模型组与复方组相比,血流动力学指标中除 LVEDP 和 + dp/dt_{max},其余均有统计学意义 ($P < 0.05$)。模型组与盐酸地尔硫卓组相比,SBP, HR, LVSP 和 + dp/dt_{max} 4 项指标有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1~2。

3.3 血清中 SOD,MDA,TnI 含量比较 模型组血清 SOD 活性与正常组比较明显升高,有统计学意义 ($P < 0.05$);复方组及盐酸地尔硫卓组与模型组相比 SOD 含量明显升高,均有统计学意义 ($P < 0.05$)。模型组血清 MDA, TnI 含量与正常组比较明显升高,有统计学意义 ($P < 0.05$),复方组及盐酸地尔硫卓组与模型组相比 MDA, TnI 含量均下降,均统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

3.4 心肌组织病理学观察 在光学显微镜下,正常组心内膜内皮完整,心肌细胞排列整齐,横纹清晰,核正常,无水肿,间质未见血管扩张以及炎性细胞浸润。模型组大鼠可见大片心肌组织坏死、心肌纤维断裂、排列紊乱;间质充血、水肿,炎细胞大量浸润。病变以内膜下较为严重。复方丹参滴丸组大鼠心肌可见较多散在的坏死、炎细胞浸润,间质水肿充血,病变较之模型组明显改善。盐酸地尔硫卓组大鼠可见心肌散在坏死、炎细胞浸润、间质水肿,病变与模型组相比亦有明显改善。见图 1。

表 1 复方丹参滴丸对急性心肌梗死大鼠 SBP,DBP,MBP,HR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/mg·kg ⁻¹	SBP/mmHg	DBP/mmHg	MBP/mmHg	HR/次/min
正常	18	-	157.20 ± 4.87	122.26 ± 2.78	139.09 ± 3.60	461.93 ± 7.33
模型	25	-	113.14 ± 3.04 ¹⁾	87.55 ± 2.53 ¹⁾	99.05 ± 2.92 ¹⁾	354.45 ± 13.21 ¹⁾
复方丹参滴丸	20	80	131.82 ± 3.93 ²⁾	101.59 ± 3.57 ²⁾	115.49 ± 3.81 ²⁾	399.66 ± 9.62 ²⁾
盐酸地尔硫卓	18	16	121.63 ± 2.14 ²⁾	92.89 ± 1.85	106.41 ± 2.02	385.37 ± 6.81 ²⁾

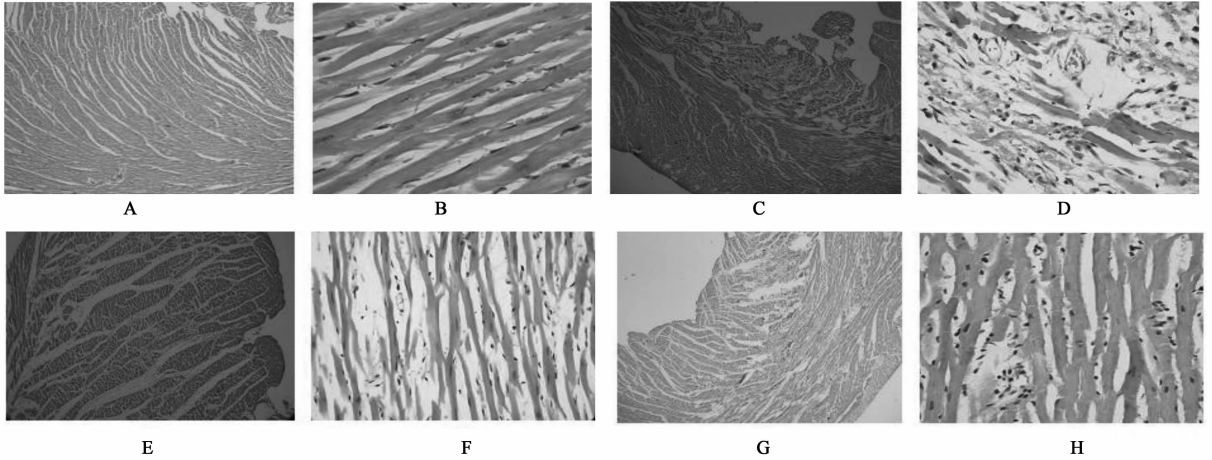
注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2~4 同)。

表 2 复方丹参滴丸对急性心肌梗死大鼠 LVSP,LVEDP,+ dp/dt_{max}, -dp/dt_{max} 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/mg·kg ⁻¹	LVSP	LVEDP	+ dp/dt _{max}	- dp/dt _{max}
正常	18	-	187.04 ± 5.01	-9.83 ± 1.97	9 341.82 ± 471.10	7 875.60 ± 324.94
模型	25	-	132.28 ± 4.08 ¹⁾	1.34 ± 1.65 ¹⁾	4 793.92 ± 473.62 ¹⁾	4 389.11 ± 335.22 ¹⁾
复方丹参滴丸	20	80	149.80 ± 3.45 ²⁾	-1.93 ± 1.98	6 056.92 ± 330.36	5 266.28 ± 257.84 ²⁾
盐酸地尔硫卓	18	16	144.84 ± 2.63 ²⁾	-1.38 ± 1.54	6 310.78 ± 370.22 ²⁾	4 971.80 ± 206.21

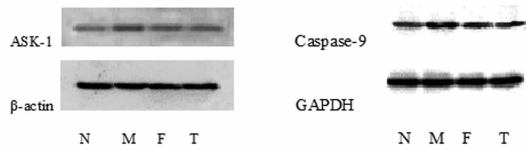
表3 复方丹参滴丸对急性心肌梗死大鼠血清中 SOD,MDA,TnI 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	SOD/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	MDA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	TnI/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	18	-	176.20 \pm 5.77	8.11 \pm 0.22	5.31 \pm 0.31
模型	25	-	206.52 \pm 10.51 ¹⁾	9.85 \pm 0.56 ¹⁾	21.77 \pm 0.46 ¹⁾
复方丹参滴丸	20	80	238.20 \pm 5.26 ²⁾	8.74 \pm 0.35 ²⁾	17.42 \pm 0.26 ²⁾
盐酸地尔硫卓	18	16	246.21 \pm 5.51 ²⁾	8.23 \pm 0.27 ²⁾	14.35 \pm 0.75 ²⁾



A,B. 正常组;C,D. 模型组;E,F. 复方丹参滴丸 80 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 组;G,H. 盐酸地尔硫卓 16 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 组
图1 复方丹参滴丸对急性心肌梗死大鼠心肌组织病变的影响(HE染色,A,C,E,G: $\times 100$;B,D,F,H: $\times 400$)

3.5 ASK-1, caspase-9 蛋白表达的改变 Western blot 结果显示模型组中 ASK-1, caspase-9 蛋白表达量与正常组相比明显增加,有统计学意义($P < 0.05$),复方组及盐酸地尔硫卓组与模型组相比 ASK-1, caspase-9 蛋白表达量降低,且均有统计学意义($P < 0.05$)。见图2,表3。



N. 正常组;M. 模型组;F. 复方丹参滴丸

80 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;T. 盐酸地尔硫卓 16 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组

图2 复方丹参滴丸对急性心肌梗死大鼠心脏组织 ASK-1, caspase-9 蛋白表达

表4 各组大鼠心肌组织中 ASK1, caspase-9 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	ASK1	Caspase-9
正常	18	-	1	1
模型	25	-	2.53 \pm 0.11 ¹⁾	3.16 \pm 0.40 ¹⁾
复方丹参滴丸	20	80	1.83 \pm 0.17 ²⁾	2.17 \pm 0.24 ²⁾
盐酸地尔硫卓	18	16	1.24 \pm 0.11 ²⁾	1.52 \pm 0.25 ²⁾

4 讨论

缺血性心脏病(IHD)是在心脏冠状动脉原有或无动脉粥样硬化斑块形成的基础上,由于冠脉的

痉挛或内皮损伤引起血栓形成使冠脉管腔发生狭窄或闭塞,冠脉的供血与心肌的需求之间不平衡而导致的心肌损害^[7]。当人体情绪激动时,交感-肾上腺髓质系统兴奋,产生大量内源性儿茶酚胺,是急性心肌梗死的重要诱因,因此本实验采用大剂量皮下注射异丙肾肾上腺素的方法建立模型。

复方丹参滴丸主要由丹参、三七、冰片组成,该滴丸可直接经黏膜快速吸收入血,无肝脏首过效应,大大提高生物利用度^[2]。目前广泛应用于冠心病心绞痛等心血管疾病的治疗和预防。本实验研究发现,ISO 诱导的急性心肌梗死模型大鼠,血流动力学各项指标均较正常组明显下降,提示心肌的收缩、舒张功能下降,模型造成。复方丹参滴丸组与模型组相比,各项指标均有一定程度的改善。这也验证了复方丹参滴丸在改善心肌收缩、舒张功能方面具有明显的作用。

TnI 是检测心肌损伤的最敏感、最特异的血清标志物之一,具有诊断窗口期宽、诊断阈值明确及测定快速等优点^[5]。模型组血清中 TnI 明显升高,再次验证模型成立。复方组与模型组相比 TnI 含量有所下降具有明显差异,证明复方丹参滴丸能够减轻心肌缺血造成的损伤,具有一定的心肌保护作用。

血清中 SOD 活性及 MDA 含量的检测发现,模型组 SOD 活性较正常组明显升高,这与其他研究结

果认为该模型血清中 SOD 活性下降是相反的,但笔者在查阅的大量文献之后发现,董传仁^[9]等人曾研究证实异丙肾上腺素性心肌缺血大鼠的血清、心肌、脑组织中的 SOD 活性较正常组是升高的,而红细胞中 SOD 活性是降低的。这于本次实验结果是一致的。考虑该现象出现的原因,SOD 是一个动态变化的指标,本次实验仅检测了血清中一个固定时间点的值,有可能出现与其他研究者结论不一的情况。这也提示我们在今后的研究中要更加全面综合地分析问题。复方组的 SOD 活性较模型组明显升高,证实其具有增强抗氧化的功能。模型组 MDA 含量较正常组明显升高,复方组与模型组相比,MDA 含量明显下降,证实其具有清除过氧化产物的作用。

硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)是细胞内氧化还原酶,生理状态下,与凋亡信号调节激酶 1(ASK1)结合抑制其活性。在心肌缺血性损伤中,机体产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),使 TRX 与 ASK1 分离,分离后的 ASK1 通过磷酸化其激酶区域的苏氨酸残基而活化^[10]。ASK1 可以通过激活线粒体依赖的 caspase 实现细胞凋亡。ASK1 活化后可刺激线粒体释放细胞色素 C,诱导凋亡体(apoposome)形成,进而促发 caspase-9, caspase-3 级联反应^[11-12]。凋亡发生时,线粒体的早期变化就是 Cyt c 以及凋亡诱导因子(AIF)的释放,AIF 还能激发线粒体通透性改变,诱导线粒体释放 Cyt c 和 caspase-9,引出细胞浆内一系列级联反应,导致细胞内 caspase-9 家族的活化,水解细胞中底物蛋白,最终导致细胞凋亡^[13]。Paul 等^[14]研究发现,caspase-9 对于线粒体凋亡信号转导通路是不可或缺的。大量研究证实,线粒体介导的凋亡参与了各种心脏疾病,尤其是缺血性疾病的发生发展^[15]。

本实验验证在心肌缺血损伤中,存在通过线粒体激活的凋亡方式。运用复方丹参滴丸,与模型组相比明显降低 ASK1, caspase-9 蛋白的表达,证明复方丹参滴丸能够抑制凋亡线粒体途径关键蛋白 caspase-9 进而抑制缺血后心肌细胞凋亡,起到保护心肌作用的。

本研究结果证实在急性心肌缺血大鼠模型中,复方丹参滴丸具有明显改善心肌收缩、舒张功能的作用,具有增强抗氧化的能力,清除过氧化产物的作用,能够减轻心肌缺血造成的损伤,具有一定的心肌保护作用。且初步探讨了其保护性作用可能与降低 ASK1, caspase-9 蛋白的表达,参与调节凋亡信号通

路有关。

[参考文献]

- [1] 许波华,许立. 中药抗心肌缺血作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):265.
- [2] 阎希军,吴乃峰. 复方丹参滴丸对大鼠冠脉流量的影响[J]. 天津药学,1992,4(4):22.
- [3] 高秀梅,王怡,商洪才,等. 复方丹参方抗大鼠心肌缺血作用研究[J]. 天津中医药,2003,2(2):23.
- [4] 高光华,关振中,彭整军,等. 复方丹参滴丸对心肌保护作用的实验研究[J]. 沈阳部队医药,2002,15(16):468.
- [5] 袁瑾,李娜娜,李文花,等. 肌钙蛋白 I 与肌红蛋白联合检测在评价缺血导致心肌损伤的应用[J]. 检验医学与临床 2011,8(5):547.
- [6] 叶耘,陈世宏,尚正录,等. 大鼠异丙肾上腺素性心肌缺血模型中医证型反证探讨[J]. 实用中医药杂志,2005,21(5):259.
- [7] 王道成,李七一,朱莹莹,等. 冠心平对异丙肾上腺素致心肌缺血的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(10):143.
- [8] 张蔚泥. 缺血性心脏病的概念及分类界定[J]. 标准职业与健康,2005,1(11):1698.
- [9] 董传仁,涂淑珍,刘金保苓,等. 异丙肾上腺素性心肌缺血大鼠全身重要脏器自由基系统的改变及其意义[J]. 中国病理生理杂志,1991,7(6):597.
- [10] 倪军,唐圣松. ASK1 激活的分子机制与相关疾病[J]. 现代生物医学进展,2009,9(4):772.
- [11] 崔秀云,王红,赵宝昌. 凋亡信号调节激酶 1 对细胞凋亡的调节作用[J]. 中国生物工程杂志,2002,22(4):22.
- [12] Hatai T, Matsuzawa A, Inoshita S, et al. Execution of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-induced apoptosis by the mitochondria-dependent caspase activation [J]. J Biol Chem,2000,275(34):26576.
- [13] Qun Chen, Charles L Hoppel, Edward J Lesnefsky. Blockade of electron transport before cardiac ischemia with the reversible inhibitor amobarbital protects rat heart mitochondria [J]. J Pharmacol Exp Ther,2006,316(1):200.
- [14] Paul G Ekert, Stuart H Read, John Silke, et al. Apaf-1 and caspase-9 accelerate apoptosis, but do not determine whether factor-deprived or drug-treated cells die [J]. J Cell Biol,2004,165(6):835.
- [15] Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis [J]. Genes Dev,2001,15(22):2922.

[责任编辑 聂淑琴]