

参附强心对腹主动脉缩窄大鼠心肌细胞 Bcl-2 表达 及抗心衰作用机制研究

王蕾*, 江永萍², 康利¹, 刘彤², 袁玲¹, 邵凤², 陈卫平¹

(1. 天津市医药科学研究所, 天津 300020;

2. 天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂, 天津 300457)

[摘要] 目的:探讨参附强心对腹主动脉缩窄慢性心衰大鼠(CHF)心肌细胞 Bcl-2 表达的影响及其抗心衰机制。方法:选用 Wistar 雄性大鼠行腹主动脉缩窄法制备 CHF 模型,按照体重随机分为模型对照组、卡托普利阳性对照组、参附强心(按生药量计)2.14,1.07,0.54 g·kg⁻¹剂量组,术后灌胃给药 8 周。通过生物信号采集系统,经心室插管测定心室压力;描记肢体 II 导联心电图(EKG);观察神经内分泌激素、心肌细胞凋亡和 Masson 染色心肌纤维化,探讨参附强心对慢性心衰治疗作用机制。结果:本实验成功复制大鼠慢性心衰模型,与假手术对照组比较,模型对照组左室内压峰值(LVSP)、左室内压最大上升速率(+dp/dt_{max})、左室内压最大下降速率(-dp/dt_{max})明显降低(P<0.05 或 P<0.001),表明心室收缩功能降低;左心室舒张末压(LVEDP)明显升高(P<0.001),表明舒张功能不全;心电图显示 ST 段上抬(P<0.05),QRS 时限延长(P<0.05);血浆血管紧张素 II(AngII)和醛固酮(ALD)均明显升高(P<0.01, P<0.01);心肌 HE 染色可见心肌细胞病变;Bcl-2 阳性表达下调(P<0.001),片状或小灶状纤维化病变。参附强心 2.14 g·kg⁻¹灌胃 8 周可明显改善心衰大鼠心室收缩功能,使 +dp/dt_{max}, -dp/dt_{max}明显升高(P<0.01, P<0.05),改善心脏舒张功能,使 LVEDP 明显回落(P<0.001);改善心电图 ST 段的异常抬高(P<0.05);降低血浆 AngII, ALD 含量。HE 染色可见参附强心对心肌细胞结构的改善,使着色均匀、排列规整。可上调心衰大鼠心肌中抗凋亡基因 Bcl-2 的表达,并能改善病变心肌纤维化程度,从而起到控制心衰病变发展的作用。结论:腹主动脉缩窄法可成功制备大鼠后负荷加重心衰模型。参附强心可有效改善心衰大鼠血流动力学、上调心肌 Bcl-2 表达,抑制心肌纤维化和心室重构。

[关键词] 参附强心; 腹主动脉缩窄; 大鼠慢性心力衰竭; 心肌细胞凋亡; Bcl-2 表达; 心肌纤维化

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)04-0254-05

[收稿日期] 20120626(010)

[通讯作者] * 王蕾, 硕士, 助理研究员, 从事药理研究, Tel:13820803501, E-mail: zws9905@sina.com

- [5] 莫国艳, 黄仁彬, 林军, 等. 六月青萃取物对免疫抑制小鼠的影响[J]. 医药导报, 2007, 26(11):1264.
- [6] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版, 北京:人民卫生出版社, 2002:1762.
- [7] Sinierope F A, Ruan S B, Cleary K R, et al. Bcl-2 and p53 oncoproteins expression during colorectal tumorigenesis[J]. Cancer Res, 1995, 55(2):237.
- [8] 卢金福, 邵家德, 杜萍, 等. 灵仙通络丸对大鼠佐剂关节炎及小鼠 DTH 反应的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2004, 20(4):223.
- [9] Zhou G, Sheng W, Yao W, et al. Effect of low molecular lambda-carrageenan from Chondrus ocellatus on antitumor H-22 activity of 5-Fu[J]. Pharmacol Res, 2006, 53(2):29.
- [10] 罗珍, 黄萍, 郭重仪, 等. 猴头菇多糖增强免疫功能
的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4):182.
- [11] Reed J C. Double identity for proteins of the Bcl-2 family [J]. Nature, 1997, 387(6635):773.
- [12] Oltvai Z N, Korsmeyer S J. Checkpoints of dueling dimers foil death wishes [J]. Cell, 1994, 79(2):189.
- [13] Vogelbaum M A, Tong J X, Higashikubo R, et al. Transfection of C6 glioma cells with the Bax gene and increased sensitivity to treatment with cytosine arabinoside [J]. J Neurosurg, 1998, 88(1):99.
- [14] 王恩军, 靳祎, 王哲, 等. 山茱萸多糖诱导宫颈癌细胞凋亡及 Bax 蛋白表达的变化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10):260.

[责任编辑 聂淑琴]

Effects of Shenfu Qiangxin Pills on Myocardial Cells Bcl-2 Expression and Anti-heart Failure Mechanism in Abdominal Aortic Coarctation Rats

WANG Lei^{1*}, JIANG Yong-ping², KANG Li¹, LIU Tong², YUAN Ling¹, SHAO Feng², CHEN Wei-ping¹
(1. Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Tianjin 300020, China; 2. Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Corporation LTD Darentang Pharmaceutical Factory, Tianjin 300457, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Shenfu Qiangxin pills on myocardial cells Bcell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2) expression and anti-heart failure mechanism in abdominal aortic coarctation rats. **Method:** The rats model of chronic cardiac failure (CHF) were made by abdominal aortic banding. The ventricular pressure wave, limb leads electrocardiogram (EKG), neuroendocrine, myocardial cells apoptosis, myocardial fibrosis of coarctation of aorta rat were determined. **Result:** The left ventricular pressure peak (LVSP), $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$ were depressed ($P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.001$), indicating ventricular systolic function decreased. left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) was raised ($P < 0.001$). ST of EKG was raised ($P < 0.05$), QRS were extended ($P < 0.05$). Angiotensin II (AngII) and aldosterone (ALD) in blood plasm were increased ($P < 0.01$, $P < 0.01$). Myocardial cellular structure was damaged. The Bcl-2 expression was down-regulated. Fibrosis was tested under microscope. Shenfu Qiangxin $2.14 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ improved ventricular systolic and diastolic function. The $+dp/dt_{max}$ and $-dp/dt_{max}$ were raised significantly compared with the model group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The LVEDP and ST of EKG were improved significantly ($P < 0.001$, $P < 0.05$). AngII and ALD in blood plasm were depressed. The myocardial cellular structure, Bcl-2 expression and fibrosis in the Shenfu Qiangxin groups were improved significantly. **Conclusion:** Shenfu Qiangxin can improve cardiac function, and up-regulate Bcl-2 expression.

[Key words] Shenfu Qiangxin pills; abdominal aortic coarctation; chronic cardiac failure; myocardial cell apoptosis; expression of Bcl-2; myocardial fibrosis

参附强心丸是天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂研制的国家中药保护品种,该方由《妇人良方》“参附汤”和《金匱要略》“己椒苈黄丸”化裁而来。具有益气助阳、强心利水功效,临床用于慢性心力衰竭引起的心悸、气短、胸闷喘促、面浮肢肿,属心肾阳衰者。已有报道表明参附强心丸对慢性充血性心力衰竭大鼠及犬的血流动力学参数和心肌纤维化的改善作用^[1-2],但未见关于参附强心丸治疗心衰的作用机制研究报道。本研究旨在建立大鼠压力负荷型慢性心衰模型,探讨参附强心丸对 CHF 大鼠心功能、水钠潴留因子、心肌组织结构、心肌细胞凋亡等环节的作用机制,为参附强心丸的临床应用提供药理学依据。

1 材料

1.1 动物及饲料 Wistar 大鼠,雄性,体重 290 ~ 300 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证编号 SCXK(京)2006-0009。动物实验设施使用许可证号 SYXK(津)2011-0003。普通全价颗

粒饲料 II 号,由北京科澳协力饲料有限公司生产,SCXK(京)2009-0012。动物饮用纯净水。

1.2 药物与试剂 参附强心,主要成分为人参、附子(制)、桑白皮、猪苓、葶苈子、大黄等。由天津市中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂提供,为棕色粉末,批号 zj001。卡托普利片,天津正鹰制药有限公司,批号 1101001。兔抗 bcl-2 单克隆抗体、二抗、DAB 试剂盒(购自武汉博士德生物有限公司)。

1.3 仪器 MPA-2000 多道生物信号分析系统(第二军医大学),全自动双探头放射免疫 γ 计数器(SN-697),PL203 精密电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司制造],生物组织包埋机(BMJ-1B)、切片机(LEICARM2135)、显微镜(OLYMPUS),日本 OLYMPUS B071 型显微摄影器材,IDA-2000 高清晰度数码显微图像分析系统。

2 方法

2.1 造模 采用腹主动脉缩窄法制作心衰大鼠模型。大鼠经戊巴比妥钠腹腔注射 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉,

行腹部正中切开,沿腹白线进入腹腔,暴露分离后腹膜,在左肾动脉上方游离腹主动脉。沿游离腹主动脉长轴置一折弯的 9 号针头,以 3-0 的丝线绕腹主动脉后与 9 号针头一起结扎,随后立即抽出针头,使腹主动脉残留直径为 1 mm 的残腔,造成腹主动脉狭窄。假手术组只分离肌肉、血管,但不结扎。术后腹腔内滴入庆大霉素预防感染,分层关闭腹腔。

2.2 动物分组和给药 将术后存活动物按体重随机分为模型对照组、阳性对照组(卡托普利片 3.6 mg·kg⁻¹,相当于临床人用剂量 10 倍)、参附强心(按生药量计)2.14,1.07,0.54 g·kg⁻¹剂量组(分别相当于临床人用剂量的 20,10,5 倍),灌胃体积 10 mL·kg⁻¹,1 次/d,假手术组和模型对照组灌胃同体积饮用水。灌胃给药 8 周。

2.3 药效学观察

2.3.1 参附强心对心衰大鼠血流动力学的影响 生物信号仪记录 LVSP, LVEDP, +dp/dt_{max}, -dp/dt_{max}。

2.3.2 对心衰大鼠心电图的影响 连接心电图肢体导联电极,描记给药后 2,8 周大鼠心电图变化。

2.4 药物作用机制研究

2.4.1 对心衰大鼠神经体液代偿机制的调节 取动脉血,放射免疫法测定大鼠血浆 AngII, ALD, 观察参附强心对心衰大鼠神经体液的调节作用。

2.4.2 心肌 HE 形态学 用 10% 中性福尔马林固定心肌组织标本,常规石蜡切片,HE 染色。光学显微镜下进行组织形态学观察,图像分析系统采集图像。

2.4.3 心肌细胞凋亡 常规石蜡切片脱蜡至水;

3% H₂O₂ 封闭内源性过氧化物酶;胃蛋白酶修复抗原;滴加 bcl-2 抗体;4 ℃ 过夜;加入二抗;DAB 显色,乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。以 PBS 代替一抗作为阴性对照。用显微镜观察,显微图象分析系统对组织中阳性物质灰度值、阳性着色面积进行测量,并采集图像。

2.4.4 心肌细胞纤维化程度 取各组动物心脏,经生理盐水冲洗干净后,将取左心室 10% 中性甲醛固定。常规取材后酒精梯度脱水,自动石蜡包埋机包埋,切片机制片,Masson 染色,显微镜观察及采图。

2.5 统计方法 实验统计数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对所获得的上述实验数据用 SPSS 11.5 统计学软件作方差分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 药效学观察

3.1.1 对心衰大鼠血流动力学的影响 模型对照组大鼠心室收缩和舒张功能均下降, LVSP, +dp/dt_{max}, -dp/dt_{max} 明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.001$), LVEDP 明显升高 ($P < 0.001$)。参附强心可明显升高 +dp/dt_{max}, -dp/dt_{max} ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 2.14, 1.07 g·kg⁻¹ 均可改善左室舒张功能,促进舒张完全,降低左室舒张末期压力 ($P < 0.001$)。见表 1。

3.1.2 对心衰大鼠心电图的影响 术后 2 周,模型对照组 QRS 时限明显延长 ($P < 0.05$),并持续至术后 8 周 ($P < 0.05$),此时,模型对照组 ST 段较假手术组明显上抬 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 参附强心对腹主动脉缩窄性心衰大鼠心功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	LVSP/kPa	+dp/dt _{max} /kPa·s ⁻¹	-dp/dt _{max} /kPa·s ⁻¹	LVEDP/kPa
假手术对照	-	22.40 ± 4.59	569.95 ± 85.62	- 407.11 ± 60.48	0.08 ± 0.46
模型对照	-	18.03 ± 4.05 ¹⁾	359.33 ± 98.61 ²⁾	- 265.66 ± 69.27 ²⁾	1.48 ± 0.31 ²⁾
参附强心	2.14	21.47 ± 9.27	491.10 ± 89.06 ⁴⁾	- 348.78 ± 67.60 ³⁾	0.79 ± 0.27 ⁵⁾
	1.07	19.82 ± 1.67	402.26 ± 57.38	- 290.52 ± 61.11	1.01 ± 0.34 ³⁾
	0.54	18.54 ± 3.14	397.59 ± 43.61	- 277.99 ± 35.77	1.10 ± 0.47
卡托普利	3.6 × 10 ⁻³	20.15 ± 1.62	500.21 ± 110.63 ⁴⁾	- 354.47 ± 76.03 ³⁾	0.67 ± 0.31 ⁵⁾

注:与假手术对照组比较¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.001$;与模型对照组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$, ⁵⁾ $P < 0.001$ 。

3.2 药物作用机制研究

3.2.1 对心衰大鼠神经体液代偿机制的调节 模型对照组大鼠血浆 AngII 与 ALD 均明显高于假手术对照组 ($P < 0.01$, $P < 0.01$);参附强心 2.14 g·kg⁻¹ 可明显降低心衰大鼠 AngII, ALD ($P < 0.05$, $P < 0.05$)。见表 3。

3.2.2 对心衰大鼠心脏 HE 染色形态学影响 假手术组心肌纤维未见变性、坏死、萎缩或肥大,间质未见炎细胞浸润及纤维组织增生,心肌细胞着色均匀,横纹排列整齐,胞膜完整,境界清晰;模型组可见心肌细胞束的间隙稍增宽,心肌细胞着色不均;参附强心各剂量组及阳性药对照组心肌细胞着色均匀,

表 2 参附强心对腹主动脉缩窄性心衰大鼠心电图的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	药后 2 周		药后 8 周	
		QRS 时限/s	ST/mV	QRS 时限/s	ST/mV
假手术对照	-	0.017 ± 0.002	0.25 ± 0.33	0.017 ± 0.004	0.03 ± 0.24
模型对照	-	0.020 ± 0.002 ¹⁾	0.37 ± 0.38	0.020 ± 0.001 ¹⁾	0.30 ± 0.34 ¹⁾
参附强心	2.14	0.018 ± 0.003	0.27 ± 0.42	0.017 ± 0.003	0.15 ± 0.24 ²⁾
	1.07	0.020 ± 0.001	0.47 ± 0.42	0.015 ± 0.004 ²⁾	0.07 ± 0.16 ²⁾
	0.54	0.017 ± 0.004	0.41 ± 0.63	0.017 ± 0.004	0.01 ± 0.03 ²⁾
卡托普利	3.6×10^{-3}	0.017 ± 0.003	0.14 ± 0.21	0.017 ± 0.004	0.01 ± 0.35 ³⁾

注:与假手术对照组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型对照组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

排列较规整。形态见图 1。

表 3 参附强心对腹主动脉缩窄性心衰大鼠神经内分泌激素的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	AngII/ $ng \cdot L^{-1}$	ALD/ $\mu g \cdot L^{-1}$
假手术对照	-	1187.104 ± 137.729	0.269 ± 0.069
模型对照	-	1338.602 ± 90.361 ¹⁾	0.448 ± 0.145 ¹⁾
参附强心	2.14	1175.121 ± 138.813 ²⁾	0.302 ± 0.081 ²⁾
	1.07	1257.518 ± 108.976	0.395 ± 0.148
	0.54	1236.576 ± 101.459	0.313 ± 0.083
卡托普利	3.6×10^{-3}	1203.252 ± 180.325 ²⁾	0.262 ± 0.077 ³⁾

注:与假手术对照组比较¹⁾ $P < 0.001$;与模型对照组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

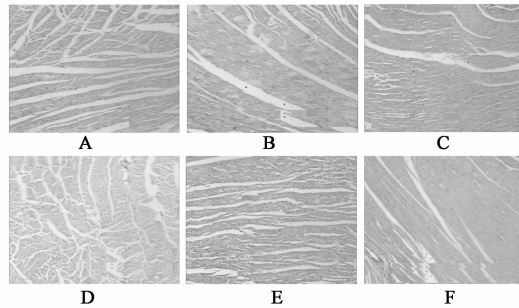
0.05, $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)。平均灰度和阳性染色面积见表 4。

表 4 参附强心对腹主动脉缩窄性心衰大鼠心肌细胞 Bcl-2 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	平均灰度/ Dip	阳性染色面积/ μm^2
假手术对照	-	121.56 ± 4.67	0.090 ± 0.035
模型对照	-	139.86 ± 3.33 ²⁾	0.047 ± 0.016 ¹⁾
参附强心	2.14	131.92 ± 12.48	0.095 ± 0.048 ³⁾
	1.07	140.30 ± 6.50	0.074 ± 0.025 ³⁾
	0.54	135.44 ± 12.43	0.102 ± 0.042 ⁴⁾
卡托普利	3.6×10^{-3}	141.38 ± 6.17	0.112 ± 0.066 ⁴⁾

注:与假手术对照组¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.001$;与模型对照组³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

3.2.4 对心衰大鼠心肌纤维化的影响 Masson 三色法染色中,心肌着红色,胶原纤维呈蓝色,细胞核蓝黑色。从图 2 所见,假手术组左心室未见明显纤维化组织,模型组大鼠左心室中,见片状或小灶状纤维化组织。参附强心各剂量组及卡托普利对照组偶见小灶状或散在纤维化组织。因纤维化阳性反应动物数量少,模型组和给药组比较意义不显著。见图 2。



A. 假手术组; B. 模型组; C. 卡托普利 $3.6 \times 10^{-3} g \cdot kg^{-1}$ 组; D. 参附强心 $2.14 g \cdot kg^{-1}$ 组; E. 参附强心 $1.07 g \cdot kg^{-1}$ 组; F. 参附强心 $0.54 g \cdot kg^{-1}$ 组(图 2 同)

图 1 参附强心对慢性心衰大鼠心肌细胞 HE 染色形态学影响(HE, $\times 100$)

3.2.3 对心衰大鼠心肌 Bcl-2 表达的影响 Bcl-2 表达部位主要位于心肌细胞胞浆中,与假手术对照组比较,心衰模型对照组平均灰度值明显升高、阳性染色面积明显降低 ($P < 0.001$, $P < 0.001$),表明心衰大鼠心肌抗凋亡基因 Bcl-2 表达下调;参附强心各剂量组和阳性药对照组 Bcl-2 表达均上调,阳性染色面积较模型对照组明显增加 ($P < 0.05$, $P <$

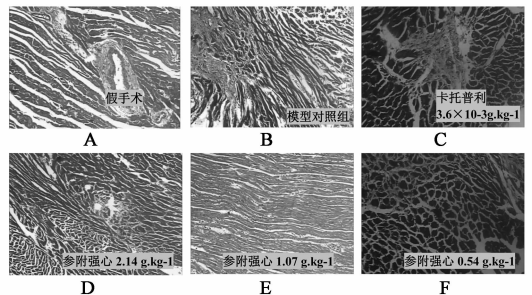


图 2 参附强心对慢性心衰大鼠心肌纤维化的影响(HE, $\times 100$)

4 讨论

慢性心衰是一种复杂的临床综合征,是各种心脏结构或功能疾病损伤心室充盈或射血能力的结果,以心脏功能异常、运动耐力下降及神经内分泌系统激活为特征。中医治疗应遵循以上病因病机,行益气温阳、强心利水的治法。

本实验采用腹主动脉缩窄法制备大鼠慢性心衰模型,主动脉狭窄造成左室血液流出道受阻,左室后负荷加重,心脏首先动用代偿机制如心肌肥厚等,这种代偿机制失去代偿能力时即可产生心衰^[3]。心脏可以分泌多种心源性激素和生物活性物质,起到局部和循环内分泌作用^[4]。在心脏代偿初始的心肌损伤后,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统兴奋性增高,多种内源性的神经内分泌和细胞因子激活,包括血管紧张素 II(AngII)、醛固酮(ALD)等,随着病程发展,神经内分泌和细胞因子等被慢性激活,从而形成恶性循环。因此,治疗心衰的关键就是阻断神经内分泌的过度激活,阻断心肌重构^[5]。心肌细胞的凋亡是慢性心衰过程中心肌细胞丧失的重要机制,心肌细胞数目的逐渐减少,纤维化进行性加重,从而心功能不全呈进行性加重。心肌组织包括心肌细胞及间质两部分,心肌重构时,除心肌细胞发生改变外,心肌间质亦增殖,其结果产生大量的胶原,使心肌结构紊乱,加重心功能不全,目前已认识到心肌间质纤维化(MF)是心室舒张功能不全的重要原因。大鼠腹主动脉缩窄所致心脏后负荷的高压力可能通过提高血浆 ALD 水平而发挥促进 MF 的作用,这一过程中,心肌细胞和基质结构发生重塑,心肌僵硬程度增高,心肌中胶原沉积及比例改变,最终导致 MF^[6]。Bcl-2 家族按其功能分为抗凋亡的 Bcl-2 亚族和促凋亡的 Bax 亚族^[7]。

本实验数据表明,经腹主动脉缩窄后,大鼠各项指标符合慢性心力衰竭的病变特点,即心室收缩力下降,心电图 ST 段抬高、QRS 时限增加,血浆 AngII、ALD 均升高,左心室心肌细胞束间隙增宽、凋

亡实验显示抗凋亡 Bcl-2 基因表达下调、心肌呈片状或小灶状纤维化组织病变。

参附强心对腹主动脉缩窄所致后负荷加重导致的 CHF 有明确治疗作用,其药效和作用机制可从以下几方面综合分析:①降低血流动力学阻力:参附强心对 CHF 大鼠受损的心肌收缩力具有明显的提升作用,并对舒张功能不全有改善作用。CHF 大鼠心率代偿性的加快,以增加心输出量,参附强心改善了心肌收缩和舒张功能,降低后负荷压力,心率恢复至假手术对照组的水平。②调节神经内分泌激素:参附强心可降低 CHF 大鼠 AngII 和 ALD 水平,系可能通过该作用机制,调节神经内分泌细胞因子,减少左室重构,进而改善心功能。③对心肌间质的纤维化主要包括心肌成纤维细胞增生和细胞外基质的增生与沉淀具有改善作用。④上调心肌抗凋亡基因 Bcl-2 亦是抗心衰主要作用机制之一。

[参考文献]

- [1] 霍根红. 参附强心胶囊抗充血性心力衰竭大鼠心肌纤维化的作用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(5):52.
- [2] 李欣志, 刘建勋, 尚晓泓. 参附强心胶囊对犬急性心力衰竭的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(4):29.
- [3] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2002:1083.
- [4] 邓树勋, 王健. 高级运动生理学—理论与应用[M]. 北京:高等教育出版社, 2003.
- [5] 李永民, 王保和, 邢立强, 等. 合营安心方对慢性心衰大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2):300.
- [6] 焦东东, 赵凌杰, 张永文, 等. 腹主动脉缩窄大鼠血浆醛固酮水平的改变[J]. 安徽医药, 2009, 13(9):1052.
- [7] 屈朝法. Bcl-2 家族与心肌细胞凋亡的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2005, 25(4):291.

[责任编辑 聂淑琴]