

·论著·

# 细胞凋亡的研究现状

梁日欣, 韩 东, 何希荣 (中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:**细胞凋亡是与机体组织自身稳定机制有关的主动性死亡,参与机体的许多生理、病理过程;其产生机制仍未完全阐明。研究表明与  $Ca^{2+}$ 、PKC 等因素有关,并受 BCL-2 等基因调节有关。新近的资料显示:细胞凋亡在中医药的研究中也具有重要意义,可能为中药作用机制的研究提供了新的思路。

**关键词:**细胞凋亡; BCL-2

中图分类号: R361.3 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2002)04-0062-04

## Advancement of Apoptosis

LIANG Ri-xin, HAN Dong, HE Xi-rong

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100700, China)

**Abstract:** Apoptosis is a selective process of physiological cell detection in embryogenesis and normal tissue turnover and plays an important role in shaping morphological and functional maturity in a number of systems. Concerning the mechanisms of apoptosis, intervention of  $Ca^{2+}$ , PKC and NO is emphasized. In field of TCM, the attention is also played to it, which may be an access to description on mechanisms of Chinese herbal medicine.

**Key words:** Apoptosis; BCL-2

### 1 细胞凋亡概念的提出

早在 60 年代,人们就开始注意到细胞除坏死的方式外,还存在一种死亡方式。这种死亡方式的形态学特征与一般的坏死不同,电子显微镜下它们是细胞膜包裹起来的结构完整的细胞器,伴有小块浓缩的染色质,显然也是一种细胞死亡的结果。因此,为了与通常所见的坏死相区别,1972 年 Kerr<sup>[1]</sup>等首次将这种死亡方式命名为细胞凋亡(apoptosis)。随着研究的深入,人们已普遍认识到,细胞凋亡是与机体组织自稳机制有关的主动性死亡,是细胞在一定生理和病理条件下,遵循自身调节过程的生理性死亡,参与机体的许多生理、病理过程。

### 2 细胞凋亡的基本过程和哺乳动物细胞凋亡的特征

#### 2.1 哺乳动物细胞凋亡的特征<sup>[2]</sup>

**2.1.1 形态学特征** 在组织水平上,细胞凋亡多累及单个细胞,无炎症反应;在细胞水平上细胞凋亡呈脱水表现,细胞体积缩小,细胞器密集;在亚细胞水平上,核染色质浓缩、核解体、核塌陷、碎裂、内质网扩张、早期线粒体保存完好,且早期胞膜完整性不受损害,后期可见凋亡小体。

#### 2.1.2 DNA 裂解特征

**2.1.2.1 DNA 片段** 细胞凋亡形成的 DNA 片段在 DNA 电泳上呈现“梯”形图,用以区分细胞坏死的 DNA 被非特异性地降解为随机大小的碎片。DNA 片段虽可证明被测组织中有细胞凋亡,但不能显示何种或哪些细胞发生了凋亡。

**2.1.2.2 原位缺口末端标记** 它是利用末端脱氧核苷酸转移酶将带有标记物的脱氧核苷酸连接到 DNA 片段末端的缺口上以显示被检组织有无 DNA 碎片存在,在排除细胞坏死的前提下,可显示细胞凋亡的组织分布及记数。

**2.1.2.3 末端缺口标记后 DNA 片段的检测** 该技术通过放射性自显影能对同位素标记的 DNA 所在的各区段进行敏感的测试。

**2.2 特异性蛋白质** 目前发现有一部分细胞凋亡依赖于主动的蛋白质合成。因此,有些蛋白质合成或合成增加可作为某些细胞凋亡的标志。例如在胸腺细胞、前列腺细胞、肾小管细胞和某些胚胎细胞发生凋亡时硫酸糖蛋白-2(sulfated glucoprotein 2,SGP-2)表达增加。

### 3 细胞凋亡的信号传递系统<sup>[3]</sup>

细胞凋亡的产生机制极为复杂,至今仍未完全阐明。研究显示:细胞凋亡是有核细胞在基因调控下的一种自然死亡过程,受体内外诸多因素的影响。它可以被多种生理性、病理性因素如血管堵塞、缺血、缺  $O_2$  及生物毒性等刺激后,通过一系列细胞信号传递系统而诱发。 $Ca^{2+}$ 、蛋白激酶(PKC)、NO 及热休克蛋白等在这一信号调节中起重要作用。

**3.1 钙** 细胞内游离钙( $Ca^{2+}$ )是细胞信号传递途径中的一个重要因素,可能与早期细胞凋亡有关。研究表明,多种刺激因子(如激素、药物等)作用细胞后,在细胞发生凋亡前都有细胞内游离  $Ca^{2+}$  的持续升高,而此时如果细胞处于低  $Ca^{2+}$  环境,则可抑制或延迟细胞凋亡的发生,说明  $Ca^{2+}$  在细胞凋亡中有重要作用。以  $Ca^{2+}$  载体 A23187 作用于 B 淋巴细胞

胞,人为地提高细胞内  $Ca^{2+}$  水平,可以诱发 B 淋巴细胞的凋亡;在胸腺细胞内,大分子合成抑制剂可抑制其凋亡,此过程中细胞内  $Ca^{2+}$  浓度上升也受到抑制,提示  $Ca^{2+}$  的变化可能与细胞凋亡的启动有一定关系。然而在足叶甙诱导 HL-60 细胞凋亡的过程中,加入胞内  $Ca^{2+}$  螯合剂 BAPTA-M 能阻断足叶甙的作用,加入胞外螯合剂 EGTA 不能阻断这一过程,揭示胞内  $Ca^{2+}$  是此过程所必需的。但是,关于  $Ca^{2+}$  在凋亡过程中的作用也有截然相反的报道。人类衰老的中性粒细胞、IL-3 依赖的骨髓造血细胞等在  $Ca^{2+}$  载体的作用下,细胞凋亡反而受到抑制。这可能是  $Ca^{2+}$  信号刺激某些保护性细胞因子产生,从而抑制了细胞凋亡的过程。因此,有关  $Ca^{2+}$  与细胞凋亡的关系,有待于进一步研究。

**3.2 PKC 与细胞凋亡的关系<sup>[4]</sup>** PKC 是促癌剂 PMA(Phorbol 12-myristate 13-acetate)的受体,PMA 类似于 PKC 活化剂二乙酰甘油(DAG),PKC 的作用主要是促进细胞的增殖和分化,抑制细胞凋亡。实验研究表明:PMA 等 PKC 活性剂能阻止细胞凋亡的发生;不需要 IL-2 和 IL-2 受体的相互作用;PMA 即可抑制因地塞米松或消除培养基中 IL-2 诱导的 T 淋巴细胞的凋亡,还能抑制依赖 IL-3 的小鼠骨髓细胞以及肝脏细胞的凋亡。Obeid<sup>[5]</sup> 等报道用 PMA 事先处理 U937 白血病细胞能抑制 TNF 和神经酰胺诱导的细胞凋亡。而用 PKC 的抑制剂可促进细胞凋亡的发生。PKC 的选择性抑制剂双吗啉马来酰亚胺 GF109203X 能抑制 IL-2 依赖的小鼠 T 淋巴细胞的增殖,逆转 IL-2 对细胞凋亡的抑制,用低于毒性剂量的 PKC 抑制剂能逆转 IL-3 和 GM-CSF 对造血细胞凋亡的抑制。PKC 抑制剂 Staurosporine 和 tamoxifen 能促进恶性神经胶质瘤细胞凋亡。Staurosporine 能引起 Burkitt 淋巴瘤细胞的凋亡。用 PKC 的选择性抑制剂 AMG(1-O-hex-adeceyl-2-methyl-rac-glycerol),能阻止 IL-2 对消除血清和 IL-2 诱导的细胞毒性 T 消极巴细胞 CTL-2 细胞凋亡的抑制。

Shaposhnikova 等用 PKC 活性剂 PMA、 $Ca^{2+}$  载体 A23187 和伴刀豆球蛋白 A 能明显激活 PKC 而诱导小鼠胸腺细胞的凋亡;用 PKC 的抑制剂 1-(5-异唑啉磺酰基)-2-甲基哌嗪 2 氢氯化物能抑制辐射引起的大鼠胸腺细胞的凋亡。PMA 及其类似物脱氧佛波醇酯 Doppa 能活化 U937 细胞中的 PKC,促进细胞凋亡。因此,PKC 的活性有可能阻止细胞凋亡,也有可能促进细胞凋亡。

**3.3 NO 介导的细胞凋亡<sup>[6]</sup>** Albina 等将鼠腹腔巨噬细胞经 IFN- $\gamma$ /LPS 激活,培养 48h 后,表达 NOS 的细胞,镜下显示典型的核及胞质改变,DNA 电泳显示细胞凋亡特征性的 DNA "ladder" 现象。为了进一步论证 NO 的产生为细胞凋亡的发展所必需,检测非活化的巨噬细胞,以及以缺乏 L-arg 或含 NOS 抑制剂 N-单甲基左旋精氨酸(L-N-monomethyl arginine, N-MMA)的培养基激活的巨噬细胞,光镜下发现具有典型的核及胞质改变的细胞少于 1%。为了证实 NO 可诱导巨噬细胞的凋亡,将 NO 直接作用于大鼠离体腹腔巨噬细胞 1h,过夜培养,可观察到典型的 DNA 断裂。

Isokitajima 等证实了 NO 介导鼠肥大细胞的凋亡,发现在

完全培养液(Complete medium)中,经肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 和处理的肥大细胞在 3 天、4 天时发生 DNA 断裂,凋亡细胞 iNOS 表达明显增加,而加入 NOS 抑制剂 N-MMA 可阻止细胞凋亡的发生并抑制 iNOSmRNA 表达。

### 3.4 热休克蛋白与细胞凋亡<sup>[7]</sup>

**3.4.1 抑制细胞凋亡** Gabai 等研究 Ehrlich 腹水癌(EAC)细胞发现,指数增殖的 EAC 细胞受到短期高温影响并恢复积累 HSP 后,便变得对凋亡具有抵抗力,而一种胞质蛋白(如 HSP70)合成的抑制物—放线菌酮却能阻碍这种抵抗力的获得,提示 HSP<sub>70</sub> 能提高细胞对凋亡的抵抗力。

**3.4.2 促进凋亡** 有的研究认为:HSP 的出现与凋亡正相关;Chant 等利用急性髓性白血病(AML)病人血细胞,在去除血清和外源生长因子的情况下孵化 48 小时后,分析发现凋亡细胞与用抗 HSP<sub>70</sub> 荧光染色标定的 MPC(mean peak channel)之间存在明显的正相关( $P = 0.009$ );Galea 等也发现在 TNF- $\alpha$  和放线菌酮(CX)处理的 U937 单核细胞中,HSP<sub>90</sub> 的减少可减轻细胞凋亡。

## 4 有关细胞凋亡调控基因的研究<sup>[8]</sup>

**4.1 抑制细胞凋亡基因** 近年研究发现抑制细胞凋亡基因主要有 Bcl-2, Bel-X<sub>L</sub> 和 Mcl-1, 后两者为 Bcl-2 相关基因,三种基因中以 Bcl-2 抑制细胞凋亡最重要;Bcl-2 基因有抗凋亡和延长细胞寿命的作用:(1) 转基因细胞株试验,将 Bcl-2 基因通过载体转入一定的细胞株,使该细胞株过量表达 Bcl-2 蛋白,检测转基因细胞株在不利条件下的生存时间,发现 Bcl-2 蛋白过量表达能使细胞在除去生长因子后生存期延长,且对诱导凋亡因素如放射线、化疗药物等有明显抵抗作用。(2) Bcl-2 转基因动物实验,发现 Bcl-2 转基因小鼠其免疫系统细胞可大量表达 Bcl-2 蛋白,且使这些细胞在体外存活期延长。(3) 采用某些方法使细胞内源性 Bcl-2 基因表达增加,证实 Bcl-2 抗凋亡作用,如 EB 病毒潜在膜蛋白能使细胞株中 Bcl-2 蛋白表达增强,从而抑制病毒感染导致的凋亡。

**4.2 促细胞凋亡基因** 促细胞凋亡基因有 Bcl-2 相关基因(Bax, Bcl-X<sub>S</sub>)、p53 基因、c-myc 基因等。促细胞凋亡的 Bcl-2 相关基因有 Bax, Bcl-X<sub>S</sub> 两个。Bax 蛋白具有对抗 Bcl-2 蛋白抑制凋亡的作用。研究发现 Bcl-2/Bax 蛋白的比例是决定对细胞凋亡抑制作用强弱的关键因素,因此认为 Bax 是极重要的促细胞凋亡基因之一。Boise<sup>[9]</sup> 克隆了另一种 Bcl-2 相关基因,即 Bcl-X 基因,该基因编码两个功能相反的蛋白质,即 Bcl-X<sub>L</sub> 和 Bcl-X<sub>S</sub>, Bcl-X<sub>S</sub> 蛋白质具有明显的促细胞凋亡作用和抑制 Bcl-2 蛋白功能的作用。

p53 肿瘤抑制基因能诱导某些类型细胞凋亡,在细胞凋亡调控方面起重要作用。其诱导细胞凋亡的机制可能是:(1) 降低细胞内源性 Bcl-2 蛋白表达和抑制其功能,在恶性肿瘤中 p53 蛋白与 Bcl-2 蛋白表达呈明显负相关;(2) 提高细胞内 Bax 蛋白的表达,使 Bcl-2/Bax 蛋白比例失调而促进细胞凋亡。

某些原癌基因如 c-myc 等可促进细胞凋亡,c-myc 在控

制细胞生长和限制细胞增生的同时也起着促进细胞凋亡的作用,其机制有待进一步研究。

## 5 细胞凋亡与心肌缺血性疾病

细胞凋亡是有核细胞在一定条件下通过启动其机体内在机制,通过一系列信号传导途径而发生的自然死亡过程,这不仅在多细胞动物的发育和稳态的维持中发挥重要作用,而且与许多疾病的发生与发展有密切关系。自 1972 年,凋亡的概念提出以来,细胞凋亡在肿瘤、白血病等疾病中的作用,得到了广泛和深入的研究,并为药物治疗提供了新途径。但由于研究手段的限制,凋亡在心肌缺血性疾病的作用。认识较少,对其研究起步较晚。

过去,人们认为细胞坏死是缺血性心肌细胞死亡的唯一方式。然而,随着研究凋亡手段的进展,积累的资料表明,心肌细胞同样存在凋亡,细胞凋亡也是缺血性心肌细胞死亡的重要方式之一。越来越多的临床资料证明:细胞凋亡参与人类心肌梗死的病理过程。并为制定临床治疗方案提供理论基础,因此,充分认识细胞凋亡和缺血性心脏疾病的关系,具有重要的理论和临床价值。

**5.1 心肌细胞凋亡与坏死**<sup>[10-11]</sup> 普遍认为,心肌坏死有三种类型:(1)凝固性坏死:由严重而持久的缺血所致,主要发生于梗死区中心,组织学特征是肌原纤维伸长,线粒体呈絮状改变;(2)收缩带坏死:由严重缺血再灌注所致,多见于梗塞的周边部,其特征是肌原纤维有收缩带、线粒体损害和钙化;(3)肌细胞溶解:由慢性缺血所致,以细胞水肿、早期肌原纤维溶解和晚期核溶解为特征。在光镜下,急性缺血心肌从 4~12 小时起出现凝固性坏死,核固缩与核溶解,胞浆萎缩,边缘坏死收缩带形成,继之胞核和胞浆条纹消失,且细胞间质明显的中性粒细胞浸润,至第 10 天,坏死区边缘开始纤维血管增生。

心肌细胞凋亡受基因控制,生化和形态变化的过程与细胞坏死截然不同,凋亡于持续缺血 2 小时后发生,高峰时间为 4.5 小时,6 小时后减少。凋亡的心肌细胞在体内存在的时间短暂,一般只有 2~3 小时,多见于坏死与正常交界区单个散在分布,不伴中性细胞浸润。

**5.2 细胞凋亡与心肌梗死**<sup>[12-14]</sup> 在培养的乳鼠心肌细胞,以 95% N<sub>2</sub> ~ 5% CO<sub>2</sub> 造成缺氧条件,寡核小体大小的 DNA 片段早在 12h 就可观察到,而在非心肌细胞到缺氧 72h 仍查不出。由于原位组织化学标记新技术的应用,使得心肌组织的细胞凋亡的研究成为可能。Cheng 等发现实验大鼠心肌梗死时梗死组织的边缘有特殊标记的 DNA 片断, Kajstura 的研究表明细胞凋亡是扩大心肌梗死范围的一个独立因子。新近的资料已经证实人类心肌梗死除细胞坏死外,细胞凋亡也参与梗死的病理过程,细胞凋亡不仅影响心肌梗死面积,而且促成心脏结构的重构,心肌梗死的早期和晚期均存在凋亡现象。

**5.3 细胞凋亡与再灌注损伤**<sup>[15-18]</sup> 1994 年, Gottlieb 首次在家兔离体心脏灌注模型上发现,缺血 30 分钟后再灌注 4 小时,心肌细胞呈现 DNA 梯形表现及细胞核染色质浓缩,认为

细胞凋亡是心肌再灌注损伤的特征之一。Fliss 应用原位末端标记和琼脂凝胶电泳技术也证实了缺血再灌注大鼠心肌细胞具有典型的凋亡改变。在人类急性心肌梗死尸检中也发现梗死灶收缩带有明显的细胞凋亡。再灌注损伤引起的细胞凋亡多分布于短暂缺血后血管再通的相关部位和梗死灶的收缩带区域。一般认为再灌注损伤触发的心肌细胞凋亡发生的时间往往略滞后于持续缺血所触发的细胞凋亡,可在 3~12 小时出现,1~2 天达高峰,之后下降并持续数天。心肌细胞凋亡的发生同样受多种基因表达的调控。在哺乳类细胞,凋亡刺激基因 Fas 与凋亡抑制基因 Bcl-2 被认为与凋亡密切相关。有研究表明:在培养的心肌细胞缺氧实验中发现:Fas 基因的 mRNA 表达明显增加,提示凋亡刺激基因 Fas 的蛋白表达在心肌细胞凋亡中起着重要作用。

**5.4 细胞凋亡与心肌缺血预适应**<sup>[19-23]</sup> 自从 1986 年 Murry 等首次发现在狗身上短暂的心肌缺血对随后长时间的缺血再灌注损伤有保护作用后,这种现象在不同的动物种类(包括人类)均得到了证实。但迄今为止,其作用机制仍不十分清楚。最近的研究表明:心肌细胞的凋亡可能与心肌缺血预适应的保护作用(心肌梗塞面积减少)有关。

Gottlieb A 等在离体家兔心肌细胞缺氧再给氧模型上发现,缺血预适应可以减少缺氧所致的细胞凋亡。Christophe A 等在大鼠整体心脏发现:冠状动脉分别结扎 10 分、20 分、30 分再灌注 180 分钟的心脏,琼脂凝胶电泳结果表明:梗塞区心肌组织出现明显的 DNA“ladder”现象,而预适应组(结扎冠状动脉 5 分钟/再灌注 5 分)没有发现 DNA“ladder”现象。原位末端标记表明:单纯缺血再灌注,梗死区心肌的凋亡细胞数明显比预适应组增多;并与梗死面积呈正相关。国内有关方面的报道也证实:缺血预适应可以减轻缺血再灌注所致心肌细胞凋亡及 Fas 基因的表达。并观察到葛根素可以抑制心肌细胞的凋亡,为祖国医学在心血管系统疾病治疗中的作用,开辟了更广阔的前景。

## 6 细胞凋亡在中医药研究中的意义

<sup>[24,25]</sup>

目前,细胞凋亡与相关的中医理论之间的关系研究较少,但中药对细胞凋亡的影响,特别是中药诱导肿瘤细胞凋亡的研究较为活跃。资料显示:中药莪术挥发油提取物  $\beta$ -Elemene 能阻滞白血病细胞从 S 期进入 G<sub>2</sub> 期,并能阻滞肝病细胞从 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期进入 S 期,DNA 凝胶电泳显示有典型的凋亡细胞特征。槲皮素能阻止细胞的 G<sub>1</sub> 晚期,诱导细胞凋亡。紫杉醇也有诱导肿瘤细胞凋亡的作用。从中医理论出发葛金文等认为:中医的证是机体在致病因素作用下的全身性抗病调控反应的综合表现。致病因素作用于机体可引起各种病理反应包括:细胞凋亡、坏死等。说明从中医理论出发,细胞凋亡也是机体病理生理过程中的一个重要参与因素。因此,细胞凋亡对阐明中医理论的病证学说,深入研究中药的作用机制提供了新途径。

## 7 结束语

细胞凋亡是一种在生物生长发育过程中普遍存在的生理和病理现象,是由基因或其他一些因素调控的活组织细胞

自我消亡的过程。许多疾病如:自身免疫性疾病、病毒感染、恶性肿瘤的发生与消退、心脑血管疾病等都与凋亡有着密切关系。近年来,随着研究手段的不断提高,对凋亡的产生机制有了更深入的了解,为药物对这一过程的干扰提供了可能。因此,对凋亡的发生过程、机制以及在疾病中的作用有一个较全面的认识,具有理论意义和实际价值。也是中医基础理论研究和中药分子作用机制研究的一个重要方向。

#### 参考文献:

- [1] Kerr JFR, Wyllie AH and Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. Br J Cancer, 1972, 26: 239.
- [2] 汪学军, 董传仁. 细胞凋亡与缺血再灌注损伤[J]. 国外医学, 生理、病理科学与临床分册, 1997, 17: 125-126.
- [3] 姜泊. 细胞凋亡基础与临床[J]. 北京: 人民军医出版社, 1999, 41-65.
- [4] 邓友平, 肖培根. 蛋白激酶 C 在细胞凋亡中的作用[J]. 国外医学, 生理、病理科学与临床分册, 1997, 17: 122-124.
- [5] Obeid LM, Linardic CM, Karolak LA, et al. Programmed cell death induced by ceramide[J]. Science, 1993, 259: 1729.
- [6] 焦鸿丽, 杨和平, 杨永宗. 一氧化氮介导的细胞凋亡[J]. 国外医学, 生理、病理科学与临床分册, 1997, 17: 134-136.
- [7] Morimoto RI, Tissieres A, Georgopoulos c. The stress response, function of the proteins, and perspectives. In: Stress proteins in biology and medicine. Morimoto RT. Eds[J]. Cold Spring Harbor NY: CPHL Press. 1990, 14: 29.
- [8] 杨惠玲, 潘景轩, 吴伟康主编. 高级病理生理学[M]. 北京: 科学出版社, 1998, 45-64.
- [9] Veinot JP, Gattinger DA, Fliss H. Early apoptosis in human myocardial infarcts Hum Pathol[J]. 1997, 28: 485-492.
- [10] 邵耕, 张均华, 吴早敏. 急性心肌梗塞[M]. 现代冠心病[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社出版, 1994. 331.
- [11] Fliss H, Gattinger D. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium[J]. Circ Res, 1996, 79: 949-956.
- [12] Kajstura J, Cheng W, Reiss K, et al. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats[J]. Lab Invest, 1996, 74: 86-107.
- [13] Saraste A, Pulkki K, Kallajoke M, et al. Apoptosis in human acute myocardial infarction[J]. Circulation, 1997, 95: 320-323.
- [14] Sharov VG, Sabblah HN, Shimoyama H, et al. Evidence of cardiocyte apoptosis in myocardium of dogs with chronic heart failure[J]. Am J Pathol, 1996, 148: 141-149.
- [15] Gottlieb RA, Bureson KO, Kloner RA, et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes[J]. J Clin Invest, 1994, 94: 1621-1628.
- [16] Olivetti G, Quaini F, Sala R, et al. Acute myocardial infarction in humans is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 1996, 28: 2005-2016.
- [17] Schumer M, Colombel MC, Sawczuk IS, et al. Morphologic, biochemical, and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief periods of renal ischemia[J]. Am J Pathol, 1992, 140: 831-838.
- [18] Tanaka M, Ito H, Adachi S, et al. Hypoxia induces apoptosis with expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes[J]. Circ Res, 1994, 75: 426-433.
- [19] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA, et al. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. Circulation, 1986, 74: 1124-1136.
- [20] Christophe A, Piot, Devid Padmanaban, et al. Ischemic preconditioning decrease apoptosis in rat hearts in vivo[J]. Circulation, 1997, 96: 1598-1604.
- [21] Gottlieb RA, Gruol DL, Zhu JY, et al. Preconditioning in rabbit cardiomyocytes: role of pH, vascular proton ATPase, and apoptosis[J]. J Clin Invest, 1996, 97: 2391-2398.
- [22] 常志文, 刘琦. 缺血再灌注心肌细胞凋亡及药物干预[J]. 中国新药杂志, 2000, 9: 28-30.
- [23] 赵明中, 陈运贞, 李媛媛. 大鼠心肌再灌注时心肌细胞凋亡、Fas 基因表达及缺血预处理对其影响[J]. 中华内科杂志, 1999, 38: 753-756.
- [24] 汪朝阳, 黄秀梅, 祁明信, 等. 中医中药对细胞凋亡的影响研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(9): 712-714.
- [25] 葛金文, 陈大舜. 细胞凋亡在中医药研究中的地位[J]. 湖南中医学院学报, 1997, 17(3): 68-70.