

[文章编号] 1000-2200(2010)06-0548-04

· 基础医学 ·

## 大豆异黄酮对糖尿病大鼠心肌钙调控蛋白基因表达的影响

程玉芳<sup>1</sup>, 陶 静<sup>2</sup>, 马善峰<sup>1</sup>, 关宿东<sup>1</sup>

**[摘要] 目的:**探讨大豆异黄酮对糖尿病大鼠心肌细胞肌浆网钙调控蛋白基因表达的影响。**方法:**雄性 SD 大鼠 40 只, 随机分为正常对照(NC)组、糖尿病对照(DC)组、大豆异黄酮治疗(ST)组和尼尔雌醇治疗(NT)组。后 3 组腹腔注射链脲佐菌素 55 mg/kg 制备糖尿病模型。第 7 周起, NC、DC 组予 0.5% 羧甲基纤维素钠 10 ml · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, ST 组予大豆异黄酮 120 ml · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, NT 组予尼尔雌醇混悬液每周 0.2 mg/kg 灌胃 2 次。第 12 周末记录离体心室内压曲线并分析。取心室肌组织, 应用 RT-PCR 技术测定钙调控蛋白的基因表达。**结果:**与 NC 组比, DC 组大鼠左心室收缩压、平均压、室内压最大上升/下降速率降低( $P < 0.01$ ); 与 DC 组比, ST 组、NT 组以上指标均增高( $P < 0.01$ )。而左心室舒张末压, DC 组明显高于 NC 组( $P < 0.01$ ); ST 组、NT 组均低于 DC 组( $P < 0.01$ )。与 NC 组比, DC 组大鼠心肌肌浆网 Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶(SERCA)、兰尼碱受体 2 型(RyR<sub>2</sub>)、1,4,5 三磷酸肌醇受体 2 型(IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub>) mRNA 表达降低, 但受磷蛋白(PLB) mRNA 表达增高( $P < 0.01$ )。与 DC 组比, ST 组、NT 组大鼠心肌 SERCA、RyR<sub>2</sub>、IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub> mRNA 表达增高, 而 PLB mRNA 表达降低( $P < 0.01$ )。**结论:**大豆异黄酮可以改善糖尿病大鼠左心室功能, 可能与其上调心肌 SERCA、RyR<sub>2</sub>、IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub> mRNA 的表达和下调 PLB mRNA 的表达有关。

**[关键词]** 基因表达与调控; 钙调控蛋白; 糖尿病; 异黄酮类; 心肌; 肌浆网; 大鼠

[中国图书资料分类号] R 349.64

[文献标识码] A

### Influence of soy isoflavones on gene expression of myocardial sarcoplasmic reticulum calcium regulatory proteins in diabetic rats

CHENG Yu-fang<sup>1</sup>, TAO Jing<sup>2</sup>, MA Shan-feng<sup>1</sup>, GUAN Su-dong<sup>1</sup>

(1. Department of Physiology, 2. Medical Functional Experimental Demonstration Center, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the influence of soy isoflavones on gene expression of myocardial sarcoplasmic reticulum calcium regulatory proteins in diabetic rats. **Methods:** Forty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups: normal control (NC) group, diabetic control (DC) group, soy isoflavones treatment (ST) group and nilestriol treatment (NT) group. All the groups were given streptozotocin (STZ) 55 mg/kg intraperitoneal injection (IP) except NC group. After 6 weeks, soy isoflavones 120 ml · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> was given to ST group, nilestriol 0.2 mg/kg to NT group twice a week, and the same CMC-Na was given to NC and DC groups. The volumes to all groups were 2 ml · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>. The drugs were all intragastrically administered using stomach tubes. The left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular end diastole pressure (LVEDP) and Mean, ± dp/dt<sub>max</sub> of the rats were recorded at the end of the 12th week. The gene expressions of calcium regulatory proteins were detected by RT-PCR. **Results:** Compared with NC group, the LVSP, LVEDP and Mean, ± dp/dt<sub>max</sub> of DC group were significantly lower ( $P < 0.01$ ), but those in ST and NT groups were markedly higher than DC group ( $P < 0.01$ ). LVEDP was increased in DC group while it was significantly decreased in ST and NT groups ( $P < 0.01$ ). The mRNA level of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase (SERCA), ryanodine receptor type 2 (RyR<sub>2</sub>) and 1,4,5-triphosphate inositol type 2 (IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub>) in DC group were sharply decreased compared with that in NC group, but the mRNA level of phospholamban (PLB) was increased ( $P < 0.01$ ). The mRNA's expression of SERCA, RyR<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub> in ST and NT groups were significantly increased compared with that in DC group, but that of PLB was decreased ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** Soy isoflavones treatment could improve the heart function of the diabetic rats, which is possibly owing to its up-regulation of the levels of SERCA, RyR<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub> mRNAs and down-regulation of PLB mRNA.

**[Key words]** gene expression and regulation; calcium regulatory proteins; diabetes mellitus; isoflavones; myocardium; sarcoplasmic reticulum; rats

[收稿日期] 2009-08-31

[基金项目] 安徽省教育厅自然科学研究计划资助项目 (2003KJ003ZC); 安徽省高校青年教师自然科学研究计划资助项目 (2005JQ1122); 安徽省高校省级自然科学研究计划资助项目 (KJ2007B111)

[作者单位] 蚌埠医学院 1. 生理学教研室, 2. 机能实验中心, 安徽蚌埠 233030

[作者简介] 程玉芳 (1975 -), 女, 硕士研究生。

[通讯作者] 马善峰, 研究生导师, 副教授. E-mail: sfma@yahoo.cn

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DC) 为糖尿病的严重并发症, 约占糖尿病患者死亡原因的 70%, 已成为当今医学研究的热点和难点。研究<sup>[1]</sup>显示应用雌激素对糖尿病心肌细胞有保护作用, 但由于其副作用较大而限制了临床应用。植物雌激素大豆异黄酮 (soybean isoflavones, SI) 是存在于植物中具有雌激素效能的天然化合物, 对链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病大鼠心肌损伤具

有保护作用<sup>[2]</sup>,但其机制尚不清楚。本研究应用糖尿病大鼠心肌损伤模型,研究 SI 对离体心功能和肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶 (sarco/endoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, SERCA)、受磷蛋白 (phospholamban, PLB)、肌浆网钙离子释放通道 1,4,5 三磷酸肌醇受体 2 型 (1,4,5-trisphosphate inositol receptor type 2,  $\text{IP}_3\text{R}_2$ )、兰尼碱受体 2 型 (ryanodine receptor type 2,  $\text{RyR}_2$ ) 基因表达的影响,探讨糖尿病心肌损伤的病理生理及 SI 的心肌保护机制。

## 1 材料与方 法

1.1 动物 雄性 SD 大鼠 40 只,体重 210 ~ 220 g,由蚌埠医学院实验动物中心提供。实验期间饲养温度 ( $25 \pm 1$ )  $^{\circ}\text{C}$ 。

1.2 药物 STZ 为美国 Sigma 公司产品。SI 为大 连绿峰天然生物制品有限公司产品,批号: 20070301,纯度 41.56%,其中大豆甙 16.42%,大豆 甙元 1.03%,金雀异黄酮 22.63%,金雀异黄酮 1.48%,临用时将 SI 溶于 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 配成 0.6% SI 溶液。尼尔雌醇 (nilestrioli, NI) 为上海华联制药有限公司生产 (批号 080311),制成 0.1% 蒸馏水混悬液。

1.3 主要试剂 总 RNA 提取试剂 (Trizol) 购自 Invitrogen 公司;反转录试剂盒购自 Fermentas 公司; PCR 扩增试剂盒购自 Fermentas 公司; DEPC (焦碳 酸二乙酯) 上海生工生物工程有限公司;琼脂糖、溴 化乙锭 (EB)、溴酚蓝购自上海生工生物工程有限公 司;75% 乙醇、冰乙醇均为国产分析纯试剂。

1.4 主要仪器 One Touch II 血糖仪 (美国强生公 司);MedLab 生物信号采集处理系统 (南京美易公 司);梯度 PCR 仪 (Gradient 型, Biometra 公司);GIS 凝胶成像分析系统 (TanonGIS-1000)。

1.5 糖尿病模型的建立与分组 SD 大鼠 40 只,随 机取 10 只作为正常对照 (NC) 组,其余用于造模。糖 尿病以及心肌损伤模型的复制方法参照文献 [2]。糖 尿病大鼠分笼饲养,固定饲料,自由饮水。6 周后随 机分为糖尿病对照 (DC) 组、SI 治疗 (ST) 组及 NI 治 疗 (NT) 组。糖尿病大鼠因死亡、糖尿病的自发缓解 等因素,最终各组参与实验的动物均为 6 只。

1.6 给药方法 从病程第 7 周开始给药,持续 6 周。NC、DC 组予 5 g/L CMC-Na 灌胃,ST 组予 SI 120 ml  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup> 灌胃,NT 组予 NI 混悬液每周 0.2 mg/kg 灌胃,每周 2 次 (周二,周五),其余时间 以 5 g/L CMC-Na 灌胃。各组每天灌胃 2 次,每次给 药体积均为 10 ml/kg。

1.7 心室内压的测定 大鼠腹腔注射乌拉坦 4 mg/kg 麻醉及肝素 0.3%,1.5 ml/kg 抗凝,开胸后 迅速取出心脏并置冰水停搏,悬主动脉于 Langendorff 装置上行逆行灌注。Krebs-Henseleit 液 成分:NaCl 118 mmol/L、KCl 4.7 mmol/L、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.2 mmol/L、 $\text{MgSO}_4$  1.2 mmol/L、 $\text{CaCl}_2$  2.5 mmol/L、  $\text{NaHCO}_3$  25 mmol/L、葡萄糖 11 mmol/L,灌注压为 9.81 kPa,流速为 12 ml/min,灌注液温度为 37  $^{\circ}\text{C}$ , 持续通混合氧 (95%  $\text{O}_2$ :5%  $\text{CO}_2$ )。在左心耳剪一切 口,通过切口置入左心室内一乳胶小球,球直径与大 鼠心室内径相当,与左心室有较好的相关性,球弹性 好,无张力。此球颈部通过换能器连接 MedLab 生 物信号采集处理系统。稳定 20 min 后,记录室内压 曲线,分析测量左心室收缩压 (left ventricular systolic pressure, LVSP)、左心室舒张末压 (left ventricular end diastole pressure, LVEDP)、平均压 (Mean)、室内 压最大上升/下降速率 ( $\pm \text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ ) 等心功能指标。

1.8 RT-PCR 检测 SERCA、PLB、 $\text{RyR}_2$ 、 $\text{IP}_3\text{R}_2$  mRNA 表达的变化

1.8.1 心肌标本的处理 取心脏在冰生理盐水漂 洗后称全心重,去除心房,液氮速冻后在 -80  $^{\circ}\text{C}$  低 温冰箱中保存备用。

1.8.2 引物序列设计与合成 通过检索基因文库 中 大 鼠 目 的 基 因 SERCA、PLB、 $\text{RyR}_2$ 、 $\text{IP}_3\text{R}_2$  与 内 参  $\beta$ -actin 的 mRNA 序列进行引物设计,引物由上海生 工生物工程有限公司合成 (见表 1)。

表 1 PCR 引物序列

基因	引物序列	产物长度
$\beta$ -actin	上游引物:5'-GAG ACC TTC AAC ACC CCA GCC-3'	311 bp
	下游引物:5'-GGC CAT CTC TTG CTC GAA GTC-3'	
SERCA	上游引物:5'-AAG CAG TTCATC CGC TAC CT-3'	134 bp
	下游引物:5'-AGA CCA TCC GTC ACC AGA TT-3'	
PLB	上游引物:5'-TAC CTT ACT CGC TCG GCT ATC-3'	141 bp
	下游引物:5'-CAG AAG CAT CAC AAT GAT GCA G-3'	
$\text{IP}_3\text{R}_2$	上游引物:5'-GCA GTT GAC TGA GGC GTC TT-3'	421 bp
	下游引物:5'-GGA TTC GTG AGT GGC GAT AC-3'	
$\text{RyR}_2$	上游引物:5'-ACT GCT AAA GTG ACC AAC AG-3'	430 bp
	下游引物:5'-TTG CAT CGC TGA AAT CTA GT-3'	

1.8.3 总 RNA 的提取 取 100 mg 心肌组织采用 Trizol 法提取心肌组织总 RNA,经紫外分光光度仪 分析  $A_{260}/A_{280}$ ,要求全部样本的  $\text{OD}_{260}/\text{OD}_{280}$  比值在 1.8 ~ 2.0。

1.8.4 RNA 的反转录与基因扩增 取 6  $\mu\text{g}$  总 RNA 行反转录。cDNA 产物作  $\beta$ -actin、SERCA、

PLB、RyR<sub>2</sub>、IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub>的浓度和循环梯度周期曲线。总反应体系 25 μl,包括上述合成的 cDNA 2 μl,PCR Master Mix(2 ×)12.5 μl,上游引物 1 μl,下游引物 1 μl,加无核酸酶水 8.5 μl。PCR 仪上扩增,反应条件:95 °C 预变性 3 min 后,以 95 °C 50 s 变性,β-actin 退火温度 58.3 °C 50 s;SERCA 退火温度 52.4 °C 50 s;PLB 退火温度 54.5 °C 50 s;RyR<sub>2</sub> 退火温度 50.3 °C 50 s,IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub> 退火温度 54.5 °C 50 s;72 °C 60 s,反应 32 个循环,最后一轮延伸 10 min。PCR 产物判定:取 5 μl 扩增产物用 1.5% 琼脂糖凝胶电泳(电压按 100 V,电流 40 mA,EB 显色,结果在 GIS 凝胶图像处理系统中拍摄记录,并使用图像分析软件行灰度扫描作半定量分析,测定各目的基因和 β-actin 扩增产物的吸光度值,分别计算其比值。

1.9 统计学方法 采用方差分析和 *q* 检验。

2 结果

2.1 左心室 LVSP、LVEDP、Mean 的变化 与 NC 组比较,DC 组 LVSP、Mean 均降低,LVEDP 升高(*P* < 0.01)。与 DC 组比较,ST 组、NT 组 LVSP、Mean 均增高,LVEDP 降低(*P* < 0.01)。NT 组与 ST 组各项指标差异均无统计学意义(*P* > 0.05)(见表 2)。

2.2 左心室 ± dp/dt<sub>max</sub> 的变化 与 NC 组比较,DC 组降低(*P* < 0.01)。与 DC 组比较,ST、NT 组均升高(*P* < 0.01)。NT 组与 ST 组差异无统计学意义(*P* > 0.05)(见表 3)。

表 2 SI、NI 对糖尿病大鼠左心室内压 LVSP、LVEDP、Mean 的影响(̄x ± s; mmHg)

分组	n	LVSP	LVEDP	Mean
NC 组	6	97.6 ± 4.7	7.9 ± 0.8	45.2 ± 1.8
DC 组	6	49.5 ± 6.4**	15.7 ± 1.7**	17.7 ± 1.4**
ST 组	6	79.3 ± 5.5**	11.8 ± 0.8**	37.9 ± 2.3**
NT 组	6	75.3 ± 4.4**	12.0 ± 0.6**	36.3 ± 1.5**
<i>F</i>	—	83.71	53.77	258.29
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01
<i>MS</i> <sub>组内</sub>	—	28.165	1.133	3.185

*q* 检验:与 NC 组比较 \*\**P* < 0.01;与 DC 组比较##*P* < 0.01

2.3 各组大鼠钙调控蛋白基因表达的变化 与 NC 组相比,DC 组大鼠心肌肌浆网 SERCA、RyR<sub>2</sub>、IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub> mRNA 的表达均显著降低(*P* < 0.01),而 PLB mRNA 的表达显著升高(*P* < 0.01);与 DC 组比较,ST、NT 组心肌肌浆网 SERCA、RyR<sub>2</sub>、IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub> 的 mRNA 表达显著升高(*P* < 0.01),而 PLB 的 mRNA 对照组表达显著降低(*P* < 0.01)(见表 4 及图 1、2)。

表 3 SI、NI 对糖尿病大鼠左心室内压 ± dp/dt<sub>max</sub> 的影响(̄x ± s; mmHg)

分组	n	+ dp/dt <sub>max</sub>	- dp/dt <sub>max</sub>
NC 组	6	2 607.2 ± 104.3	-1 541.7 ± 107.9
DC 组	6	1 383.1 ± 123.8**	-519.6 ± 34.6**
ST 组	6	2 021.9 ± 98.3**	-1 223.9 ± 55.9**
NT 组	6	2 141.5 ± 141.1**	-1 230.3 ± 77.9**
<i>F</i>	—	109.56	203.68
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01
<i>MS</i> <sub>组内</sub>	—	13 944.26	5 508.20

*q* 检验:与 NC 组比较 \*\**P* < 0.01;与 DC 组比较##*P* < 0.01

表 4 SI、NI 对糖尿病大鼠心肌肌浆网钙调控蛋白 mRNA 表达的影响(̄x ± s; 与 actin 的比值)

分组	n	SERCA	PLB	RyR <sub>2</sub>	IP <sub>3</sub> R <sub>2</sub>
NC 组	6	0.83 ± 0.08	0.58 ± 0.07	0.81 ± 0.05	0.66 ± 0.04
DC 组	6	0.46 ± 0.06**	0.84 ± 0.06**	0.57 ± 0.08**	0.48 ± 0.06**
ST 组	6	0.79 ± 0.09**	0.56 ± 0.08**	0.78 ± 0.09**	0.65 ± 0.08**
NT 组	6	0.72 ± 0.11**	0.53 ± 0.07**	0.72 ± 0.05**	0.60 ± 0.03**
<i>F</i>	—	21.99	21.76	14.03	13.10
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>MS</i> <sub>组内</sub>	—	0.008	0.006	0.005	0.003

*q* 检验:与 NC 组比较 \*\**P* < 0.01;与 DC 组比较##*P* < 0.01

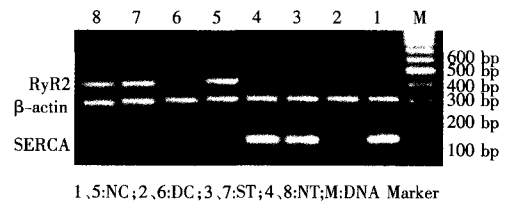


图 1 SI、NI 对糖尿病大鼠心肌肌浆网 SERCA mRNA 和 RyR<sub>2</sub> mRNA 表达的影响(RT-PCR 电泳图)

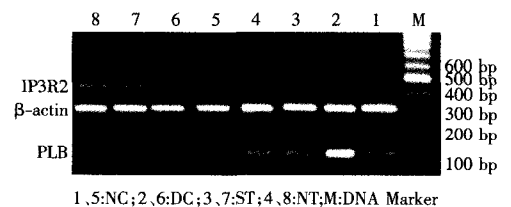


图 2 SI、NI 对糖尿病大鼠心肌肌浆网 PLB mRNA 和 IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub> mRNA 表达的影响(RT-PCR 电泳图)

3 讨论

DC 作为一种独立性疾病,不同于冠心病、高血压及其他原因心脏疾病。其发生机制与钙超载、自由基异常、NO 释放减少及能量障碍等有关<sup>[2-4]</sup>。SI 可使 NO 合成和释放增加,舒张冠状动脉血管,提高心搏出量,降低 LVDEP,改善充血性心力衰竭,同时增加血中高密度脂蛋白浓度,降低低密度脂蛋白及胆固醇浓度,降低心脏病发生率。本实验去除神经

体因素,通过对离体心脏功能的研究,结果表明应用 SI 可提高 STZ 糖尿病大鼠离体心脏 LVSP、+ dp/dt<sub>max</sub>、- dp/dt<sub>max</sub> 绝对值,降低 LVDEP,改善心肌收缩和舒张功能,与以往的在体研究结果一致。

心肌细胞收缩/舒张受胞质内 Ca<sup>2+</sup> 浓度控制,而肌浆网(sarcoplasmic reticulum, SR)对 Ca<sup>2+</sup> 的释放和摄取起主要作用。当心肌细胞兴奋时,膜 L 型钙通道开放,胞质内局部 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高,可使邻近的 SR 钙释放通道(RyR<sub>2</sub>、IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub>)开放<sup>[5]</sup>,促使胞质内 Ca<sup>2+</sup> 浓度迅速升高,触发心肌收缩。心肌细胞舒张主要靠 SERCA 对 Ca<sup>2+</sup> 的摄取,收缩期释放到胞质的 Ca<sup>2+</sup> 60%~90% 是由 SERCA 转运到 SR 内储存。而 PLB 抑制 SERCA 对 Ca<sup>2+</sup> 的摄取。研究<sup>[6-10]</sup>表明糖尿病大鼠心肌细胞存在钙调控异常,但结果不一致。Netticadan 等<sup>[6-9]</sup>发现 6 周的糖尿病大鼠 SERCA 的 mRNA 转录及蛋白水平下降;PLB mRNA 的表达及蛋白水平增加,RyR<sub>2</sub>、IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub> 的 mRNA 表达下降。Teshima 等<sup>[10]</sup>发现 STZ 糖尿病大鼠 3 周时 SERCA 的 mRNA 转录水平下降,12 周时 RyR<sub>2</sub> 受体的 mRNA 转录水平下降,但 PLB mRNA 的表达无明显改变。

本研究证实病程 12 周的糖尿病大鼠心肌 SERCA、RyR<sub>2</sub>、IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub> 的基因表达均明显下降,而 PLB mRNA 的表达显著增加。SERCA 活性降低,既是导致胞内钙超载的原因,又是细胞能量代谢障碍、质膜稳定性改变的结果<sup>[11]</sup>。在心力衰竭的心肌细胞中,SERCA 活性下降,舒张期 SR 对 Ca<sup>2+</sup> 摄取减少,致胞质内 Ca<sup>2+</sup> 聚集,影响心脏的舒张功能;而收缩期释放 Ca<sup>2+</sup> 减少,收缩功能也相应下降。PLB 抑制 SERCA 对 Ca<sup>2+</sup> 的摄取,而 PLB 被磷酸化后对 SERCA 的抑制作用消失,使 SERCA 与 Ca<sup>2+</sup> 亲和力增加,SR 摄取 Ca<sup>2+</sup> 速度增加,因此通过 PLB 的磷酸化和脱磷酸化实现对 SERCA 功能的调节<sup>[12]</sup>,这一机制是心肌舒缩的主要动态调节方式。因此 PLB/SERCA 的异常影响着钙稳态并且是心力衰竭加重的重要机制。如果 PLB 的活性受到抑制或消除,心力衰竭的症状会得到缓解。通过一些药物干预维持 PLB/SERCA 在适当的水平,理论上可以阻止心力衰竭的发展,作为心力衰竭治疗较有希望的方法<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>表明雌激素可改变钙泵活性及钙泵数量进而影响 SR 对胞内游离 Ca<sup>2+</sup> 的调节作用,SI 具有抗心律失常,松弛血管平滑肌、耐缺氧、保护心肌缺血再灌注损伤的作用<sup>[15]</sup>。本研究证实应用 SI 可使糖尿病大鼠心肌 SERCA、RyR<sub>2</sub>、IP<sub>3</sub>R<sub>2</sub> 的 mRNA 表达增高,PLB 的 mRNA 表达水平下降,减轻心肌细胞钙超载,从而改善糖尿病大鼠心功能。

尽管研究结果不尽一致,但都提示糖尿病心肌病变与钙调控蛋白的异常有关。至于研究结果存在差异的原因,可能与研究时试剂的制备及剂量,心脏的部位和心肌标本提取方法、纯化程度等有关,也可能在不同的糖尿病模型中心肌病变的病理生理机制存在差异。本研究证实 SI 对钙调控蛋白有调节作用,对 STZ 糖尿病大鼠心肌病变有改善作用。

#### [参 考 文 献]

- [1] Kaplan RC, Heckbert SR, Weiss NS, *et al.* Postmenopausal estrogens and risk of myocardial infarction in diabetes woman [J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(7): 1117 - 1121.
- [2] 马善峰,方迎艳,关宿东,等. 大豆异黄酮对糖尿病大鼠心肌自由基损伤的保护作用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2004, 29(3): 197 - 199.
- [3] Hoit BD, Castro C, Bultron G, *et al.* Noninvasive evaluation of cardiac dysfunction by echocardiography in streptozocin-induced diabetic rats[J]. *J Card Fail*, 1999, 5(4): 324 - 333.
- [4] Gong HB, Zhang YY, Wang L, *et al.* Relationship between the change of cardiac adrenoceptor and cardiac function in hypertensive-diabetic Rats [J]. *Progress Modern Bio-medicine*, 2009, 9(2): 223 - 225.
- [5] Fabiato A. Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum[J]. *Am J Physiol*, 1983, 245(1): C1 - C14.
- [6] Netticadan T, Temsah RM, Kent A, *et al.* Depressed level of Ca<sup>2+</sup>-cycling proteins may underlie sarcoplasmic reticulum dysfunction in the diabetic heart [J]. *Diabetes*, 2001, 50(9): 2133 - 2138.
- [7] Kim HW, Ch YS, Lee HR, *et al.* Diabetic alterations in cardiac sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and phospholamban protein expression [J]. *Life Sci*, 2001, 70(4): 367 - 379.
- [8] 周斌全,胡申江. 糖尿病大鼠心肌肌浆网钙调蛋白基因表达的改变[J]. *中国病理生理杂志*, 2004, 20(9): 1593 - 1596.
- [9] Hu SJ. The change of phospholamban protein and Ca<sup>2+</sup>-ATPase in diabetic rat heart [J]. *Chinese J Pathophysiology*, 2006, 22(9): 1689 - 1692.
- [10] Teshima Y, Takahashi N, Saikawa T, *et al.* Diminished expression of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and ryanodine sensitive Ca<sup>2+</sup> channel mRNA in streptozotocin-induced diabetic rat heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32(4): 655 - 664.
- [11] 蒋艳伟,郑娜,刘秀娟,等. 大鼠心肌缺血后 SERCA 和 PLB 基因表达变化的观察[J]. *中国法医学杂志*, 2008, 23(4): 231 - 234.
- [12] 章洁,江卫华,罗达亚,等. 运动对 1 型糖尿病大鼠心肌细胞中磷酸受纳蛋白表达的影响[J]. *江西医学院学报*, 2009, 49(1): 36 - 39.
- [13] 李洪亮,程齐米. 3'-大豆苷元磺酸钠对慢性心力衰竭大鼠心肌 PLB 和 SERCA mRNA 表达的影响[J]. *辽宁中医*, 2009, 36(2): 300 - 302.
- [14] 宋玮华,刘月华,齐娟,等. 雌激素对雌性大鼠颊舌肌肌质网 Ca<sup>2+</sup>-ATPase 活性及其基因表达的影响[J]. *实用口腔医学杂志*, 2008, 24(4): 536 - 539.
- [15] 曾靖,黄志华,李良东. 3'-大豆苷元磺酸钠对豚鼠离体右心房自律性及收缩特性的影响[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(7): 1553 - 1554.