

海昆肾喜对糖尿病肾病大鼠肾保护及 对肾单核细胞趋化蛋白-1 及其 mRNA 表达的影响

于浩天¹ 李 杨¹

[摘要]目的:探讨海昆肾喜对糖尿病肾病(diabetic nephropathy ,DN) 大鼠肾组织单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1) 及 mRNA 表达的影响。方法:60 只大鼠随机分为正常组 10 只和造模组 50 只。造模组采用空腹一次性腹腔注射链脲佐菌素复制糖尿病模型。将造模成功的大鼠按血糖高低随机分为模型组、厄贝沙坦组、海昆小剂量组和海昆大剂量组,给药 12 周。第 4、8、12 周末收集大鼠 24h 尿量并检测尿蛋白量。12 周末处死大鼠,取血并分离血清检测肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)和甘油三酯(TG);取肾脏采用苏木精-伊红染色、Mallory 染色及六胺银染色观察肾组织病理改变,并应用免疫组织化学方法及原位杂交方法检测肾组织 MCP-1 及 mRNA 的表达。结果:海昆肾喜能够减少糖尿病大鼠的蛋白尿,增加体重,降低 Scr 和 BUN,改善肾功能,调节 TG,改善脂代谢紊乱,并且能够降低糖尿病大鼠肾小管上皮细胞、肾间质细胞内的 MCP-1 及其 mRNA 在细胞质内的表达($P < 0.01$)。结论:海昆肾喜可能抑制 MCP-1 及 mRNA 的过表达,进而减缓 DN 的病程进展。

[关键词] 糖尿病肾病;海昆肾喜;单核细胞趋化蛋白-1;大鼠

[中国图书资料分类法分类号] R 692.39 [文献标识码] A

Effect of haikunshenxi on the protection for kidney and the monocyte chemoattractant protein-1 and mRNA expression in kidney of diabetic rats

YU Hao-tian¹, LI Yang¹

(Department of Scientific Training, The 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

[Abstract] Objective: To study the expression of monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) and mRNA in the renal tubules of STZ-induced diabetic nephropathy rats. **Methods:** Sixty SD rats were randomly divided into two groups: normal control($n = 10$) and diabetic nephropathy group($n = 50$). Diabetes was induced by intraperitoneal injection of STZ. And the diabetic rats were randomly divided into model group, irbesartan treatment group, haikunshenxi at low and high doses treatment group. Twenty four-hour urine volume, 24-hour urinary protein excretion were examined at weeks 4, 8 and 12. All rats were sacrificed at week 12; body weight, kidney weight and serum excretion, serum creatinine, blood urea nitrogen were improved by haikunshenxi preparation. The expression of MCP-1 and mRNA in rat kidney were detected respectively by immunohistochemistry and in situ hybridization. **Results:** The expression of MCP-1 and mRNA in haikunshenxi treatment group was depressed greatly in the renal tubular epithelial cell and renal interstitial cell($P < 0.01$). **Conclusions:** Haikunshenxi can inhibit the overexpression of MCP-1 and mRNA in kidney of diabetic rats and delay the progress of diabetic nephropathy.

[Key words] diabetic nephropathy; haikunshenxi; monocyte chemoattractant protein-1; rats

糖尿病肾病(diabetic nephropathy ,DN) 是糖尿病(diabetes mellitus ,DM) 最常见的慢性并发症之一,也是 DM 患者致残致死的重要原因之一^[1]。有研究^[2]报道, DN 大鼠的肾小球组织有明显单核/巨噬细胞浸润,但机制尚不清楚。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1 ,MCP-1) 是针对单核细胞的趋化因子,可能在 DN 的发生中起重要

作用^[3]。本实验通过观察海昆肾喜对 MCP-1 及 mRNA 表达的影响,旨在探讨海昆肾喜防治 DN 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性 SD 大鼠 60 只购自北京市维通利华实验动物技术有限公司(许可证编号: SCXR 京 2004-0006),体重(200 ± 20) g,饲养于通风清洁棚中。适应性喂养 1 周,测体重、尿蛋白阴性后进入实验。实验期间,自由饮水,进食普通饲料。

1.2 药品 海昆肾喜(吉林省辉南长龙生化药业股份有限公司提供,批准文号:国药准字 Z20030052);链脲佐菌素(STZ)(北京博爱科贸有限

[收稿日期] 2010-06-02

[基金项目] 军队十一五计划项目 A 类,糖尿病肾病基础与临床研究资助项目(06ZY23)

[作者单位] 中国人民解放军第 309 医院 医务部科研训练科,北京 100091

[作者简介] 于浩天(1973-) 男,博士,主治医师。

责任公司 SigmaS0130); 厄贝沙坦(浙江华海药业股份有限公司 批准文号:国药准字 H20030026)。

1.3 模型复制与分组 60 只大鼠适应性喂养 1 周后随机分为正常组 10 只和造模组 50 只。造模组按 55 mg/kg 空腹一次性腹腔注射 STZ, 72 h 后测血糖和尿糖, 血糖 ≥ 16.7 mmol/L, 尿糖 $\geq 4+$ 者为造模成功^[4]。将造模成功的大鼠随机分为模型组 11 只、厄贝沙坦组 (17.5 mg/kg) 13 只、海昆小剂量组 (0.77 mg/kg) 13 只和海昆大剂量组 (3.08 mg/kg) 13 只。

造模成功后, 厄贝沙坦组、海昆小剂量组及海昆大剂量组大鼠给予相应药物灌胃治疗; 其余各组给予等量生理盐水灌胃。均分笼饲养, 给予普通饲料及自由饮水, 每天更换垫料, 用药 12 周。12 周末处死大鼠, 无菌取肾脏, 进行肾组织苏木精 - 伊红 (HE) 染色、Mallory 染色及六胺银 (PASM) 染色, 观察肾组织病理形态学改变, 采用免疫组织化学方法及原位杂交方法检测肾组织 MCP-1 及 mRNA 的表达情况。

1.4 观察方法与指标

1.4.1 一般状态 观察大鼠的精神状态、体重、体毛、饮水量、大小便及活动情况等, 每周称体重 1 次。

1.4.2 24h 尿蛋白定量 实验 4、8、12 周末用代谢笼收集 24h 尿液, 记录尿量; 用考马斯亮兰法测 OD 值, 计算 24h 尿蛋白含量。

1.4.3 血液生化指标测定 用药第 12 周末, 取大鼠颈动脉血, 分离血清, 检测血肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN) 和甘油三酯 (TG)。

1.4.4 免疫组织化学方法 石蜡切片脱蜡至水; 0.01% 曲拉通 15 min 37 °C; 3% H₂O₂-甲醇 20 min; 微波修复 90 ~ 98 °C 15 min; 山羊血清封闭 20 min;

滴加一抗 (1:200), 4 °C 过夜; 滴加二抗 30 min 37 °C; 滴加 SABC 30 min 37 °C; DAB 显色; 梯度脱水封片。阴性对照, 一抗用 PBS 代替。

1.4.5 原位杂交方法 大鼠 MCP-1 的寡核苷酸探针序列: 上游引物为 5'-CAC CTG CTG CTA CTC ATT CAC-3', 下游引物为 5'-GTT CTC TGT CAT ACT GGT CAC TTC-3'。取出 -70 °C 冰箱中组织切片, -20 °C、4 °C 各 30 min 逐渐复温, 按天津颀洋生物工程技术有限公司提供的 MCP-1 mRNA 原位杂交试剂盒方法操作。以 0.01 mol/L PBS 代替原位杂交液作为阴性对照。

1.4.6 肾组织图像分析 使用 ICMIAS 系列多功能图像分析系统对肾组织 MCP-1 及 mRNA 结果进行分析, 按每组大鼠随机选取 5 个视野观察肾组织的病变情况。

1.5 统计学方法 采用方差分析和 *q* 检验。

2 结果

2.1 海昆肾喜对大鼠一般状态的影响 实验期间, 模型组大鼠均出现多饮、多食、多尿及消瘦等代谢紊乱的症状, 体毛减少、凌乱, 活动减少; 并随着时间的推移出现 DM 的各种并发症, 如眼部出现白内障以及面部、颈部、生殖器及尾部等的感染症状等。各治疗组大鼠的整体状况均有改善, 其中以海昆大剂量组为优。

2.2 海昆肾喜对 DN 大鼠体重和肾脏肥大指数 (肾重/体重比) 的影响 造模后各组大鼠的体重与正常组比较, 每周体重均明显减少, 厄贝沙坦组大鼠、海昆小剂量组及海昆大剂量组大鼠的体重较模型组有所提高, 肾脏肥大指数也较模型组显著减小 ($P < 0.01$) (见表 1)。

表 1 各组大鼠每周体重变化及肾脏肥大指数 (g; $\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周	第 10 周	第 12 周	肾脏肥大指数
正常组	10	336.4 ± 6.73	431.1 ± 7.98	521.5 ± 10.73	545.6 ± 10.77	563.5 ± 11.82	577.9 ± 13.88	3.278 ± 0.322
模型组	11	268.11 ± 9.36▲▲	254.63 ± 9.47▲▲	233.5 ± 12.20▲▲	232.5 ± 14.22▲▲	226.17 ± 10.7▲▲	224.5 ± 7.43▲▲	7.433 ± 0.338▲
厄贝沙坦组	13	275.18 ± 9.13▲▲	254.64 ± 10.73▲▲	234.64 ± 13.66▲▲	246.00 ± 11.56▲▲*	259.14 ± 19.93▲▲*	254.17 ± 21.90▲▲*	6.050 ± 0.654▲*
海昆小剂量组	13	282.5 ± 12.66▲▲*	252.0 ± 3.54▲▲	240.0 ± 4.93▲▲	247.33 ± 8.15▲▲*	255.6 ± 3.98▲▲*	258.71 ± 12.89▲▲*	6.546 ± 0.632▲*
海昆大剂量组	13	281.11 ± 7.28▲▲*	263.56 ± 7.27▲▲*	258.17 ± 6.42▲▲*	268.6 ± 6.46▲▲*	266.6 ± 8.78▲▲*	262.2 ± 5.64▲▲*	5.662 ± 0.614▲▲*
<i>F</i>	—	87.61	964.85	1 626.25	1 705.06	1 352.45	1 189.67	84.02
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>MS</i> _{组内}	—	88.060	66.112	100.909	108.500	150.617	189.396	0.301

q 检验: 与正常组比较 ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$; 与模型组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3 海昆肾喜对 DN 大鼠 24h 尿蛋白的影响 造模大鼠在造模 4 周后 24h 尿蛋白显著增多, 而且逐

周加重。厄贝沙坦组、海昆小剂量组及海昆大剂量组大鼠 24h 尿蛋白的排泄量均较模型组有所改善, 在各时间段, 厄贝沙坦组和海昆大剂量组大鼠的尿蛋白均较模型组减少 ($P < 0.01$) (见表 2)。

表 2 各组大鼠 24h 尿蛋白定量 (mg; $\bar{x} \pm s$)

分组	n	第 4 周	第 8 周	第 12 周
正常组	10	13.77 ± 2.06**	15.98 ± 1.69**	13.54 ± 1.50**
模型组	11	53.83 ± 3.84	67.84 ± 4.27	103.39 ± 8.36
厄贝沙坦组	13	35.46 ± 4.70**	43.33 ± 2.28**	65.86 ± 7.27**
海昆小剂量组	13	45.87 ± 4.13**	61.37 ± 3.40**	80.38 ± 7.32**
海昆大剂量组	13	35.64 ± 5.28**	44.64 ± 2.50**	68.79 ± 6.52**
F	—	132.98	491.88	249.57
P	—	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	17.999	8.802	45.573

q 检验: 与模型组比较 ** $P < 0.01$

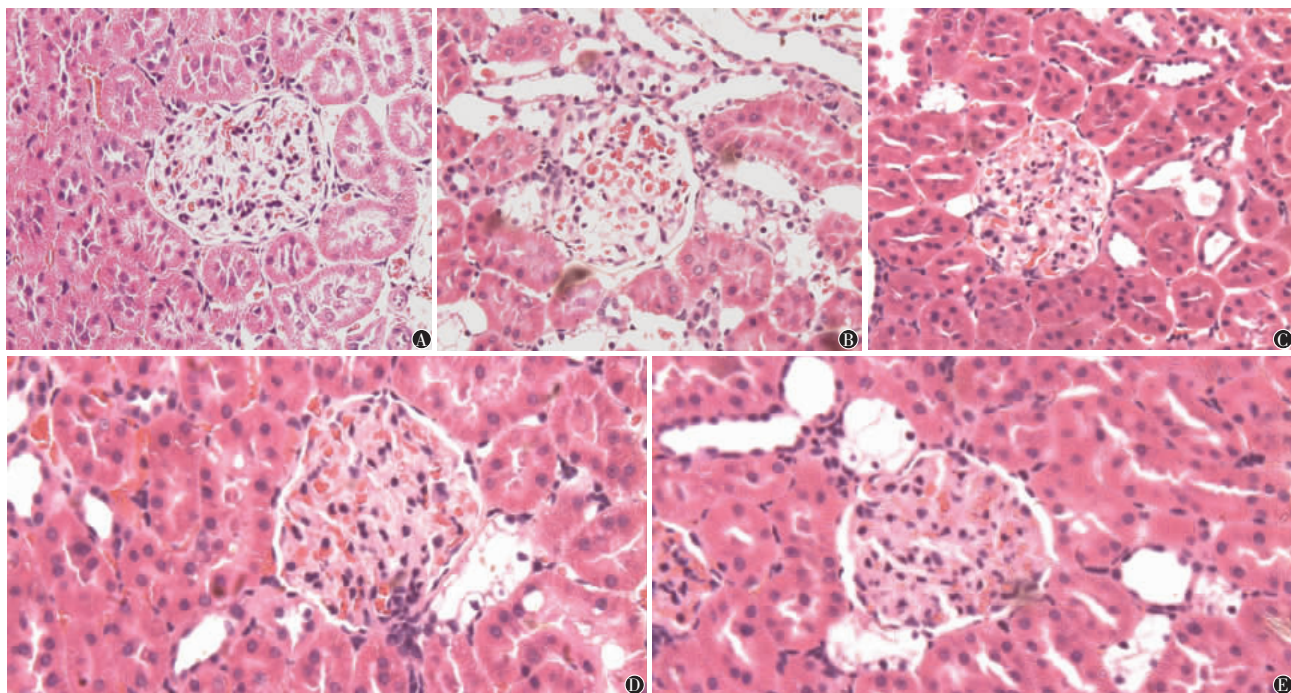
2.4 海昆肾喜对 DN 大鼠血液生化指标的影响
模型组与正常组比较, 大鼠 Scr、BUN 和 TG 均明显增高 ($P < 0.01$), 可以看出模型组大鼠存在肾功能损害和脂代谢紊乱, 而厄贝沙坦组、海昆小剂量组及海昆大剂量组大鼠 Scr、BUN 和 TG 均较模型组减低 ($P < 0.01$)。海昆大剂量组降血脂的作用优于小剂量组 (见表 3)。

表 3 各组大鼠血液生化指标检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	Scr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常组	10	60.05 ± 2.87**	6.48 ± 0.49**	1.07 ± 0.07*
模型组	11	76.11 ± 3.44	11.97 ± 0.63	4.49 ± 0.44
厄贝沙坦组	13	65.11 ± 2.08**	8.62 ± 0.92**	3.57 ± 0.32*
海昆小剂量组	13	70.71 ± 2.95**	7.64 ± 1.23**	3.60 ± 0.41*
海昆大剂量组	13	63.33 ± 3.30**	7.65 ± 0.44**	2.97 ± 0.64*
F	—	51.49	71.93	92.50
P	—	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	8.718	0.668	0.184

q 检验: 与模型组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.5 海昆肾喜对肾脏病理变化的影响
正常组可见正常结构的肾小球和肾小管。模型组大鼠肾小球囊壁粘连增厚, 肾小囊扩张, 系膜细胞及基质重度增生, 毛细血管腔重度扩张, 肾小球重度纤维化; 肾小管扩张, 上皮细胞空泡样变。厄贝沙坦组肾小球囊壁轻度粘连增厚, 系膜细胞及基质中度增生, 毛细血管腔轻度扩张, 肾小球中度纤维化, 个别肾小管上皮细胞空泡样变。海昆组肾小球系膜基质轻度增厚, 球囊壁轻度增厚, 肾小囊轻度扩张, 个别肾小管上皮细胞空泡样变, 肾小球轻、中度纤维化, 并以海昆大剂量组改善明显 (见图 1)。



A: 正常组; B: 模型组; C: 厄贝沙坦组; D: 海昆小剂量组; E: 海昆大剂量组 (均为 HE 染色)

图 1 DN 大鼠肾脏病理变化

2.6 海昆肾喜对 DN 大鼠 MCP-1 及 mRNA 表达的影响
正常组大鼠肾组织中肾小管上皮细胞、肾间质细胞及肾小球系膜细胞胞质中有少量的 MCP-1

及 mRNA 表达; 模型组与正常组比较, 肾小管上皮细胞和肾间质细胞胞质中 MCP-1 及 mRNA 呈强阳性表达, 也有一些肾小球系膜细胞胞质内 MCP-1 及

mRNA 表达上调;厄贝沙坦组和海昆小、大剂量组 MCP-1 及 mRNA 的表达与模型组相比均显著减少 ($P < 0.01$) (见表 4 及图 2)。

表 4 大鼠肾组织中 MCP-1 及 mRNA 的表达($\bar{x} \pm s$)

分组	n	MCP-1	MCP-1 mRNA
正常组	5	0.13 ± 0.01 **	0.18 ± 0.04 **
模型组	5	0.47 ± 0.05	0.37 ± 0.05
厄贝沙坦组	5	0.22 ± 0.04 **	0.23 ± 0.03 **
海昆小剂量组	5	0.23 ± 0.04 **	0.29 ± 0.05 **
海昆大剂量组	5	0.15 ± 0.02 **	0.24 ± 0.04 **
F	—	74.19	14.20
P	—	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	0.001	0.002

q 检验:与模型组比较 ** $P < 0.01$

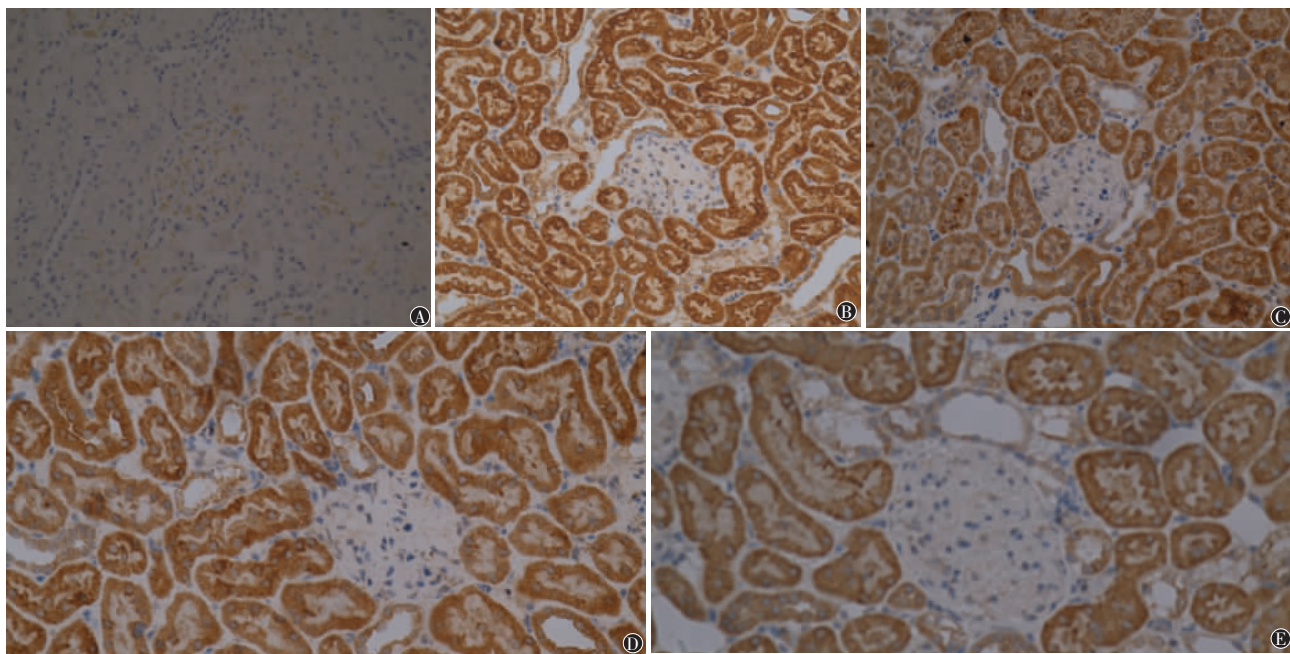


图 2 DN 大鼠肾脏病理变化

分泌 MCP-1 增强,大量 MCP-1 可促使单核/巨噬细胞在肾脏广泛积聚,促进肾脏表达多种生长因子(如 IL-6、黏附分子-1 等),诱导肾脏固有细胞增生、活化,产生大量胶原和细胞外基质沉积,最终导致 DN 的发生、发展^[10]。

海昆肾喜的主要成分是褐藻多糖硫酸酯^[11],是褐藻类海藻特有的化学物质,是一种水溶性杂聚糖,是治疗慢性肾衰竭和早期尿毒症的国家二类中药新药^[12],其主要成分是 L-褐藻糖-4-硫酸酯,其次还伴随有少量的半乳糖、甘露糖、木糖、葡萄糖、蛋白质及钾、钠、钙、镁等金属离子,它的结构特征为 1,2-联结的聚- α -L-吡喃褐藻糖,而硫酸酯在 C-4 位的羟基

3 讨论

MCP-1 是趋化性细胞因子 C-C 亚家族成员之一,由单核细胞及其他非白细胞所分泌^[5],其主要功能是趋化单核/巨噬细胞至炎症部位^[6]。正常肾脏组织中系膜细胞、肾小管上皮细胞、肾小球内皮细胞等均可分泌微量的 MCP-1,炎症时表达升高,其表达依赖于细胞核因子 κ B 及转录因子 AP-1 的协调作用^[7]。DM 患者及 DM 鼠的肾组织中 MCP-1 及基因的表达明显增高,是 DN 进展的重要特点^[8]。DM 过程中很多因素都可以上调 MCP-1 及 mRNA 的表达,如高血糖、蛋白尿、非酶糖基化蛋白、肾素-血管紧张素系统、氧化应激等^[9]。DM 时肾脏固有细胞

上。有实验研究^[13]显示,褐藻多糖硫酸酯能够中和清除代谢废物,不仅具有降低血脂、抗血小板聚集、改善血液流变学的作用,而且具有重建受伤的肾小球基膜负电荷屏障的作用,能够防止系膜基质扩张和基膜增生,从而减少尿蛋白量,保护肾功能;此外临床研究^[14]表明,海昆肾喜能够增加肾脏血流量、增强免疫,还能促进受损细胞修复,能明显改善各种原因(包括 DN)导致的慢性肾衰竭患者的消化道症状,降低 Scr 和 BUN,同时升高血红蛋白和血浆白蛋白,使肾衰竭患者营养状况得到明显改善。由此可见,无论是动物实验还是临床试验都说明海昆肾喜对于 DN 有确切疗效,因此我们采用其作为实验用药。

本研究发现,海昆肾喜能够改善 DN 大鼠体重减轻、体毛凌乱、饮食活动、各种感染等整体状态;能够明显减少 DN 大鼠 24h 尿蛋白的排泄,调节 DN 大鼠血脂异常,降低血清中 TG 的浓度(且存在一定的量效关系,大、小剂量之间存在差异),能够降低 DN 大鼠 Scr 和 BUN,改善肾功能;能够抑制 DN 大鼠肾小球系膜细胞及基质增生、球囊壁增厚以及肾小管细胞的扩张和空泡样变,延缓肾脏纤维化的进程;对 DN 大鼠肾脏保护作用的机制可能是通过抑制肾组织 MCP-1 及 mRNA 过表达,进而延缓 DN 的病程进展。而至于海昆肾喜抑制 MCP-1 及 mRNA 过表达的具体作用机制、信号转导通路以及其作用的靶细胞都需要我们今后进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] 潘长玉,金文胜. 2 型糖尿病流行病学[J]. 中华内分泌代谢杂志 2005 21(5): 增录 5S1-1 - 增录 5S1-5.
- [2] Navarro JF, Mora C. Role of inflammation in diabetic complications [J]. Nephrol Dial Transplant 2005, 20(12): 2601 - 2604.
- [3] Zheng D, Wolfe M, Cowley BD Jr, et al. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol 2003, 14(10): 2588 - 2595.
- [4] 雷作熹,罗仁,董晓蕾,等. STZ 诱导糖尿病肾病大鼠模型的建立[J]. 中国实验动物学报 2005, 13(3): 163 - 166.
- [5] Fujita H, Morii T, Koshimura J, et al. Possible relationship between adiponectin and renal tubular injury in diabetic nephropathy [J]. Endocr J 2006, 53(6): 745 - 752.
- [6] Chiarelli F, Cipollone F, Mohn A, et al. Circulating monocyte

chemoattractant protein-1 and early development of nephropathy in type 1 diabetes [J]. Diabetes Care 2002, 25(10): 1829 - 1834.

- [7] Mezzano S, Aros C, Droguett A, et al. NF- κ B activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant 2004, 19(10): 2505 - 2512.
- [8] Amann B, Tinzmann R, Angelkort B. ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1 [J]. Diabetes Care 2003, 26(8): 2421 - 2425.
- [9] Ichinose K, Maeshima Y, Yamamoto Y, et al. Antiangiogenic endostatin peptide ameliorates renal alterations in the early stage of a type 1 diabetic nephropathy model [J]. Diabetes 2005, 54(10): 2891 - 2903.
- [10] Gruden G, Setti G, Hayward A, et al. Mechanical stretch induces monocyte chemoattractant activity via an NF- κ B-dependent monocyte chemoattractant protein-1-mediated pathway in human mesangial cells: inhibition by rosiglitazone [J]. J Am Soc Nephrol 2005, 16(3): 688 - 696.
- [11] 赵宗江,刘昆,仇琪,等. 海昆肾喜防治阿霉素肾病大鼠作用的实验研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化 2006, 8(6): 31 - 35.
- [12] 赵宗江,仇琪,杨美娟. 海昆肾喜对阿霉素肾病大鼠肾组织结缔组织生长因子蛋白及其 mRNA 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2006, 7(12): 689 - 693.
- [13] 彭家清. 百令胶囊联合海昆肾喜胶囊治疗慢性肾衰竭的临床观察[J]. 中国药师 2006, 9(1): 117 - 118.
- [14] 姜鸿,朱晓华,莫继安,等. 海昆肾喜胶囊治疗慢性肾衰竭 20 例临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2006, 7(7): 420 - 421.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 111 页) 抑制细胞凋亡,从而对缺血/再灌注的心肌起到保护作用。RPostC 是否通过其他途径对心肌起到保护作用,还有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, et al. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue [J]. Circulation, 1996, 94(9): 2193 - 2200.
- [2] Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning *in vivo* [J]. Circulation 2002, 106(23): 2881 - 2883.
- [3] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003, 285(2): 579 - 588.
- [4] Rajesh KG, Sasgauri S, Suzuki R, et al. Antioxidant MCI-186 inhibits mitochondrial permeability transition pore and upregulates Bcl-2 expression [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003, 285(5): 2171 - 2178.
- [5] Fisher SG, Marber MS. An *in vivo* model of ischaemia-reperfusion injury and ischaemic preconditioning in the mouse heart [J]. J

Pharmacol Toxicol Methods 2002, 48(3): 161 - 169.

- [6] Curtis MJ, Walker MJ. Quantification of arrhythmias using scoring systems: an examination of seven scores in an *in vivo* model of regional myocardial ischaemia [J]. Cardiovasc Res 1988, 22(9): 656 - 665.
- [7] 傅李莉,夏强,沈岳良. 内源性阿片物质参与大鼠缺血预处理的心肌保护作用[J]. 生理学报 1998, 50(6): 603 - 610.
- [8] 朱学慧,李玉梅,袁恒杰,等. 无创性肢体缺血预适应增强糖尿病大鼠缺血/再灌注损伤后心肌抗氧化能力[J]. 中国药理学通报 2009, 25(2): 239 - 243.
- [9] 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.
- [10] Lee Y, Gustafsson AB. Role of apoptosis in cardiovascular disease [J]. Apoptosis 2009, 14(4): 536 - 548.
- [11] 吴青,陶红凯,陶大昌,等. 缺血再灌注诱导心肌细胞凋亡及凋亡相关基因表达的研究[J]. 中国心血管病研究杂志, 2004, 2(11): 905 - 908.
- [12] 高琴,姜翠荣,于影,等. 线粒体乙醛脱氢酶 2 在心肌缺血后处理中的作用[J]. 中国药理学通报 2010, 26(8): 421 - 425.

(本文编辑 刘璐)