

淫羊藿苷对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠心肌组织的保护作用

翟宏颖^{1*}, 于林楠²(1. 辽宁医学院附属第一医院中医科, 辽宁锦州 121001; 2. 辽宁医学院附属第三医院肿瘤科, 辽宁锦州 121001)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)16-2192-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.11

摘要 目的: 研究淫羊藿苷对心肌缺血再灌注损伤(IR)模型大鼠心肌组织的保护作用。方法: 取SD大鼠随机分为假手术(等容生理盐水)组、模型(等容生理盐水)组和淫羊藿苷低、中、高剂量(5、10、20 mg/kg)组, 除假手术组6只外其余每组12只。各组大鼠ig给予相应药物, 每日1次, 连续14 d, 末次给药1 h后行冠状动脉结扎术复制IR模型。采用2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色法考察各组大鼠心肌梗死比例; 原位末端标记法检测各组大鼠心肌细胞凋亡率; western blot法检测各组大鼠心肌组织中p38和JNK磷酸化(p-p38、p-JNK)蛋白水平。结果: 与假手术组比较, 模型组大鼠心肌梗死比例、心肌细胞凋亡率、心肌组织中p-p38和p-JNK蛋白水平均增加, 差异具有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与模型组比较, 淫羊藿苷各剂量组大鼠上述指标均降低, 差异具有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 其中高、中剂量组效果较低剂量组更明显($P < 0.05$)。结论: 淫羊藿苷预处理对IR模型大鼠的心肌组织具有保护作用, 并呈浓度依赖性。其作用机制可能与降低心肌细胞凋亡, 下调p-p38和p-JNK蛋白水平有关。

关键词 淫羊藿苷; 大鼠; 心肌组织; 缺血再灌注损伤; 凋亡; p38蛋白; c-Jun氨基末端激酶

Protective Effects of Icariin on the Myocardial Tissue of Model Rats with Myocardial Ischemic-reperfusion Injury

ZHAI Hong-ying¹, YU Lin-nan²(1. Dept. of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Liaoning Jinzhou 121001, China; 2. Dept. of Oncology, the Third Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Liaoning Jinzhou 121001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the protective effects of icariin on the myocardial tissue of model rats with myocardial ischemic-reperfusion (IR) injury. METHODS: SD rats were randomly divided into sham-operation group (isovolumetric saline) ($n=6$), model group (isovolumetric saline) ($n=12$) and icariin low, medium and high dose groups (5, 10, 20 mg/kg) ($n=12$). Rats in all groups were given related drugs, ig, once a day for 14 d. After 1 h of the last administration, coronary artery ligation was conducted to reproduce IR model. TTC staining method was used to detect the cardiac infarction proportion, western blot was used to determine the myocardial cell apoptosis rate and western blot was used to determine the protein level of p38 and JNK phosphorylation (p-p38 and p-JNK) in myocardial tissue of rats. RESULTS: Compared with sham-operation group, the cardiac infarction proportion, myocardial cell apoptosis rate and the protein level of p-p38 and p-JNK in model group were all increased, with significant difference ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Compared with model group, the above-mentioned indicators in icariin dose groups were all decreased, with significant difference ($P < 0.01$ or $P < 0.05$); and the effects in high and medium dose groups were more obvious than low dose group ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: The pretreatment of icariin has protective effect on myocardial tissue of IR rats with concentration dependent. The mechanism of the action may be associated with reducing the myocardial cell apoptosis and decreasing the protein level of p-p38 and p-JNK.

KEYWORDS Icariin; Rats; Myocardial tissue; Ischemic-reperfusion injury; Apoptosis; p38 protein; c-Jun N-terminal kinase

- 用研究[J]. 中国药房, 2008, 19(9): 652.
- [7] 吴东德, 夏晓勤, 刘宝珍, 等. 药敏实验指导的区域化疗对不能手术切除肝癌的治疗作用[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(3): 621.
- [8] 段哲萍, 于新江, 刘媛媛. 复方苦参注射液联合放射治疗对肺癌Lewis细胞株在体外的放射增敏作用研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(12): 4 284.
- [9] 胡万宁, 王晓红, 王建功, 等. 复方苦参注射液体外诱导鼻咽癌CNE2细胞凋亡的作用及机制[J]. 山东医药, 2011, 51(9): 92.
- [10] 李芮, 杜健鹏, 侯仰韶, 等. 复方苦参注射液对SGC-7901, HepG2和BEL-7402肿瘤细胞作用的实验研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(1): 8.
- [11] 金弢, 胡伟琦, 方迪龙, 等. 苦参注射液与卡铂联合诱导原发性肝癌细胞凋亡的分析研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 13(6): 1 472.

* 医师, 硕士研究生。研究方向: 中西医结合防治心脑血管病。
电话: 0416-4605045。E-mail: Hongying28@126.com

(收稿日期: 2014-10-31 修回日期: 2015-01-11)

(编辑: 张 静)

心肌缺血再灌注损伤(IR)现已成为心血管疾病研究的热点。其多见于心肌梗死溶栓治疗、冠状动脉介入治疗、心肺复苏、冠状动脉搭桥术以及心脏移植等过程。淫羊藿,又名仙灵脾,《本草纲目》中记载其有“益精气,坚筋骨,补腰膝,强心力”之功效。现代药理研究表明,淫羊藿的主要有效成分是淫羊藿总黄酮和淫羊藿多糖,其中淫羊藿总黄酮能有效对抗实验性心肌缺血^[1-2]。淫羊藿总黄酮主要含有淫羊藿苷和淫羊藿次苷等。淫羊藿苷是淫羊藿总黄酮中的重要化学成分,对原代培养的乳鼠心肌细胞具有明显的保护作用^[3]。本研究通过复制大鼠IR模型,观察淫羊藿苷对IR模型大鼠心肌组织中p38、c-Jun氨基末端激酶(JNK)磷酸化(即p-p38、p-JNK)蛋白水平的影响,旨在进一步探讨淫羊藿苷对IR模型大鼠心肌组织的保护作用,为开发淫羊藿的药用价值奠定实验基础。

1 材料

1.1 仪器

RWD407型小动物呼吸机(深圳市瑞沃德生命科技有限公司);ECG-101G VET型动物心电图机(深圳市邦健电子有限公司);电泳槽(美国Bio-Rad公司);TGL-16G型低温冷冻离心机(日本日立公司)。

1.2 药品与试剂

淫羊藿苷(陕西西安飞达生物技术有限公司,批号:20120516,纯度:98.36%);考马斯亮蓝试剂盒(南京建成生物工程研究所);2,3,5-氮化三苯基四氮唑溶液(TTC溶液,上海蓝季科技发展有限公司);TUNEL细胞凋亡检测试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司);蛋白Marker(分子量:10~170 kDa)、兔抗鼠p-p38多克隆抗体、兔抗鼠p-JNK多克隆抗体(上海素尔生物科技有限公司)。

1.3 动物

健康SD大鼠54只,♂,体质量为250~300 g,由辽宁医学院实验动物中心提供,动物使用许可证号:SCXK(辽)2003-0007。购回大鼠在动物室饲养3 d,以适应环境。

2 方法

2.1 分组与模型复制

取大鼠随机分为假手术(等容生理盐水)组、模型(等容生理盐水)组和淫羊藿苷低、中、高剂量(5、10、20 mg/kg)组,除假手术组6只外其余每组12只。各组大鼠ig给予相应药物,每日1次,ig给药容量为10 ml/kg,连续14 d,末次给药1 h后行冠状动脉结扎术复制IR模型^[4]。将大鼠用10%的水合氯醛(3 ml/kg)麻醉,固定于小型动物实验台上,连接心电图机,描记正常肢体导联心电图。气管插管,确认无呼吸困难后结扎插管,连接插管于小型动物呼吸机,呼吸频率60次/min,呼吸量1.5 ml/100 g。沿前正中线切开皮肤,在胸骨左侧约0.5 cm处,从2~4肋处纵行切口开胸,暴露心脏,用小圆针在肺动脉圆锥右缘、平左心耳间冠状静脉走行处下缘1~2 mm处,经左冠状动脉左前降支下浅层心肌用小圆针穿5/0号丝线;待心电图恢复稳定后,在心肌表面顺血管走行方向垫一硬质塑料管,连同塑料管一同结扎,使左冠状动脉前降支缺血30 min,松开结扎线实行再灌注2 h,建立心肌IR模型。假手术组只穿线不结扎。以结扎线远端心肌颜色发绀、心电图ST段明显抬高和/或T波高耸作为冠状动脉结扎成功的标志;以缺血部位心肌颜色恢复、抬高的ST段回落50%以上作为IR成功的标志。实验结束

后,取出大鼠心脏进行相关处理,进行参数测定。

2.2 心肌梗死比例测定

再灌注2 h后,将大鼠心脏立即取出并置于冰生理盐水冲洗干净,滤纸吸干心脏表面水分,沿冠状沟剪去心房、大血管及右心室组织,称左心室质量。将左心室置于-20℃冰箱中冰冻1 h,取出后以平行房室沟方向切成1.5 mm厚的组织片,置入含1% TTC的磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中37℃水浴10~15 min,避光,振荡。梗死心肌细胞因细胞膜损伤脱氢酶释放丢失而未染色,正常心肌可被染成红色。将二者分离,滤纸吸干称质量。梗死比例=梗死心肌质量/左心室质量×100%^[5-6]。

2.3 心肌细胞凋亡率测定

采用TUNEL试剂盒检测各组模型大鼠心肌细胞凋亡率,按照试剂盒说明书操作。正常的心肌细胞核呈蓝色,凋亡的心肌细胞核呈深浅不一的棕褐色。用单盲法进行观察计数,每张切片在10×40光镜下选取细胞分布均匀的5个视野作为观察区,计数5个视野内细胞数和凋亡细胞数,计算细胞凋亡率(AI)=凋亡细胞数/细胞总数×100%。

2.4 心肌细胞中p-p38、p-JNK蛋白水平检测

提取冻存的心肌组织0.1 g加入1 ml蛋白提取液中,匀浆后按1:100比例加入蛋白酶抑制剂。离心后取上清液,考马斯亮蓝法蛋白定量,蛋白质含量为3 g/L,分装于-80℃深低温保存。采用Western blot法,加样,变性,上样,电泳,转膜,封闭120 min,分别加入1:800兔抗大鼠p-p38、p-JNK多克隆抗体,4℃过夜,TBST缓冲液洗涤3次后加入1:1 000稀释羊抗兔二抗,37℃孵育120 min,TBST缓冲液洗涤3次后滤干,使用增强化学发光法(ECL)显影试剂盒进行显影。应用生物凝胶图像分析系统进行扫描定量,以其与内参β-actin的比值表示各组模型大鼠心肌细胞中p-p38、p-JNK蛋白的相对密度值。

2.5 统计学方法

使用SPSS17.0统计学软件进行分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据比较用单因素方差分析,两两比较用*t*检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 心肌梗死比例

与假手术组比较,模型组大鼠心肌梗死比例增加,差异具有统计学意义(*P*<0.01)。与模型组比较,淫羊藿苷低、中、高剂量组大鼠心肌梗死比例减少,差异具有统计学意义(*P*<0.01)。与淫羊藿苷低剂量组比较,淫羊藿苷中、高剂量组大鼠心肌梗死比例减少,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。各组大鼠心肌梗死比例比较见表1。

表1 各组大鼠心肌梗死比例比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 Comparison of myocardial infarct proportion in each group($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	左心室质量,g	梗死区质量,g	梗死比例,%
假手术组	0.559 7±0.019 0	0	0
模型组	0.559 7±0.019 0	0.190 2±0.037 9*	32.450±4.79*
淫羊藿苷低剂量组	0.562 6±0.018 6	0.126 4±0.036 2 [#]	23.070±4.25 [#]
淫羊藿苷中剂量组	0.564 3±0.029 7	0.092 1±0.030 3 ^{#Δ}	18.490±3.74 ^{#Δ}
淫羊藿苷高剂量组	0.573 2±0.027 3	0.096 0±0.027 9 ^{#Δ}	16.230±3.50 ^{#Δ}

注:与假手术组比较,**P*<0.01;与模型组比较,[#]*P*<0.01;与淫羊藿苷低剂量组比较,^Δ*P*<0.05

Note: vs. sham-operation group, **P*<0.01; vs. model group, [#]*P*<0.05; vs. icariin low dose group, ^Δ*P*<0.05

3.2 心肌细胞凋亡率

与假手术组比较,模型组大鼠心肌细胞凋亡率升高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,淫羊藿苷低、中、高剂量组大鼠心肌细胞凋亡率降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。与淫羊藿苷低剂量组比较,淫羊藿苷中、高剂量组大鼠心肌细胞凋亡率降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。各组大鼠心肌细胞凋亡率比较见表2,凋亡图片见图1。

表2 各组大鼠心肌细胞凋亡率比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 2 Comparison of myocardial cell apoptosis rate in each group($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	凋亡率, %
假手术组	2.32 ± 1.21
模型组	20.71 ± 2.03*
淫羊藿苷低剂量组	16.64 ± 2.23 [#]
淫羊藿苷中剂量组	14.43 ± 2.17 ^{#Δ}
淫羊藿苷高剂量组	13.07 ± 1.98 ^{#Δ}

注:与假手术组比较, * $P<0.01$;与模型组比较, [#] $P<0.01$;与淫羊藿苷低剂量组比较, ^Δ $P<0.05$

Note: vs. sham-operation group, * $P<0.01$; vs. model group, [#] $P<0.05$; vs. icariin low dose group, ^Δ $P<0.05$

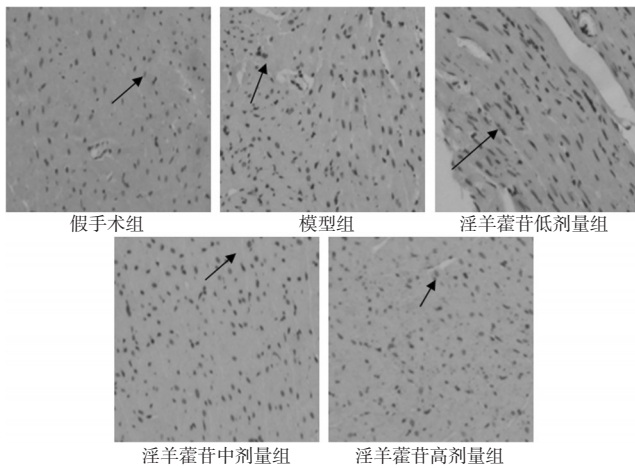


图1 各组大鼠心肌细胞凋亡光镜图($\times 400$)

Fig 1 Light microscope graphs of myocardial cell apoptosis in each group($\times 400$)

3.3 心肌细胞中 p-p38、p-JNK 蛋白表达

与假手术组比较,模型组大鼠心肌细胞中 p-p38、p-JNK 蛋白表达增强,差异具有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,淫羊藿苷低、中、高剂量组大鼠心肌细胞中 p-p38、p-JNK 蛋白表达减弱,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与淫羊藿苷低剂量组比较,淫羊藿苷中、高剂量组大鼠心肌细胞中 p-p38、p-JNK 蛋白表达减弱,差异具有统计学意义($P<0.05$)。各组大鼠心肌细胞中 p-p38、p-JNK 蛋白表达比较见表3,电泳图见图2。

4 讨论

缺血心肌在恢复血流后,引起心肌结构、功能及代谢等方面进一步损伤即心肌IR。近年来国内外研究表明,IR发病机制非常复杂,可能涉及再灌注后机体氧自由基攻击、炎症反应浸润、能量代谢障碍、 Ca^{2+} 超载、细胞凋亡等,并且各种机制间

表3 各组大鼠心肌组织中 p-p38、p-JNK 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Comparison of the protein levels of p-p38 and p-JNK in myocardial tissue in each group($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	p-p38	p-JNK
假手术组	0.548 ± 0.016	0.357 ± 0.034
模型组	1.137 ± 0.045*	1.007 ± 0.051*
淫羊藿苷低剂量组	1.077 ± 0.059 [#]	0.894 ± 0.038 [#]
淫羊藿苷中剂量组	0.860 ± 0.072 ^{#Δ}	0.754 ± 0.063 ^{#Δ}
淫羊藿苷高剂量组	0.794 ± 0.053 ^{#Δ}	0.706 ± 0.029 ^{#Δ}

注:与假手术组比较, * $P<0.01$;与模型组比较, [#] $P<0.05$;与淫羊藿苷低剂量组比较, ^Δ $P<0.05$

Note: vs. sham-operation group, * $P<0.01$; vs. model group, [#] $P<0.05$; vs. icariin low dose group, ^Δ $P<0.05$

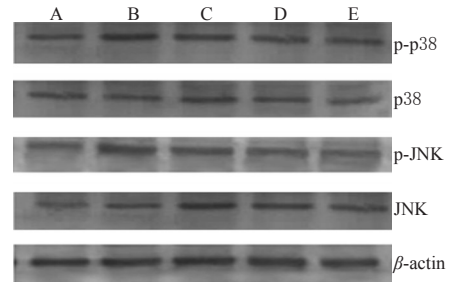


图2 各组大鼠心肌组织中 p-p38、p-JNK 蛋白的电泳图

A.假手术组;B.模型组;C.淫羊藿苷低剂量组;D.淫羊藿苷中剂量组;E.淫羊藿苷高剂量组

Fig 2 Electrophoresis graphs of phosphorylation of p-p38 and p-JNK protein in myocardial tissue in each group

A. sham-operation group; B. model group; C. icariin low dose group; D. icariin medium dose group; E. icariin high dose group

相互关联,而其中细胞凋亡发挥了重要作用,并可能是心肌IR发病机制中的重要环节之一^[7-8]。在心肌IR中如何减少心肌细胞凋亡已成为心肌保护的研究热点。目前针对心肌IR治疗的方法和药物很多,但由于作用机制存在很多方面的问题,所以尚未获得最为理想的药物。淫羊藿苷是一种黄酮苷类化合物,迄今已发现其具有增加心脑血管血流量、改善血液流变学、促进造血、延缓肾衰竭的进程、增强雄性生殖功能、调节免疫功能等功效^[9-10]。值得注意的是,郭庆军等^[11]研究发现淫羊藿苷可以降低大鼠血清中炎症因子白细胞介素1 β (IL-1 β)及心肌组织肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的生成和释放,降低心肌组织骨髓过氧化物酶(MPO)活性和转录因子 κ B(NF- κ B)表达,通过抑制炎症反应来发挥心肌保护作用。李虹葳等^[12]发现淫羊藿苷后处理对兔IR有保护作用,能够改善心肌舒缩能力,抗脂质过氧化,增强Bcl-2蛋白表达,减弱Bax蛋白表达,从而减少心肌细胞凋亡。本实验通过淫羊藿苷预给药后复制IR模型,发现模型组大鼠心脏梗死比例、心肌细胞凋亡率较假手术组明显升高,淫羊藿苷低、中、高剂量组较模型组降低,且随淫羊藿苷剂量增加心肌细胞凋亡率明显降低($P<0.05$)。

丝裂素活化蛋白激酶(MAPKs)是一组丝氨酸-苏氨酸激酶系,研究证实MAPKs信号转导通路存在于大多数细胞内,在将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内并引起细胞生物学反应(如细胞增殖、分化、转化及凋亡等)的过程中具有至关重要

要的作用。哺乳动物细胞内已被证实的3种主要MAPKs信号途径包括:细胞外信号相关蛋白激酶(ERK1/2)、p38MAPK和JNKs/应激活化蛋白激酶(SAPKs)^[13]。不同的细胞外刺激可使用不同的MAPKs信号通路,通过其相互调控而介导不同的细胞生物学反应。其中p38信号通路在放射线、紫外光、热休克、高渗液、促炎因子(如TNF- α 、IL-1)等条件刺激下被激活,活化后的p38以转位的方式进入细胞核,激活其下游的底物,影响细胞的增殖、分化、转化、凋亡等生物效应。JNK则主要参与细胞凋亡相关蛋白的应激活化^[14]。张秀娥等^[15]通过体外培养乳鼠心肌IR模型的实验发现,心肌细胞受损后,p38MAPK被激活(p-p38MAPK酶蛋白表达增加),心肌凋亡率升高,再将环孢素A(CsA)作用于心肌,发现p-p38MAPK酶蛋白表达较前明显减少,心肌凋亡率相应有所减少。该实验提示p38MAPK的激活可能参与了心肌细胞凋亡过程。JNK也能引起细胞凋亡,可能与多种因素有关,如细胞的种类、刺激物的种类、剂量和持续时间以及胞内其他信号途径。钱洪津等^[16]发现JNK的抑制剂SP600125能明显改善IR的心脏收缩功能以及大鼠心肌梗死的面积,进一步提示JNK途径参与了缺血心肌的保护作用。经过大量实验研究表明,p38MAPKs和JNK/SAPKs是急性心肌缺血后心肌凋亡信号转导的关键因子,在决定心肌缺血损伤程度方面扮演了一个重要角色^[17]。本实验研究结果表明,大鼠心肌IR后,心肌细胞处于长期缺氧状态,心脏负荷加重而受到损伤,其p-p38与p-JNK的明显增加,p-p38、p-JNK蛋白表达较假手术组明显增强;而淫羊藿苷低、中、高剂量组较模型组p-p38、p-JNK蛋白表达均有所降低,说明淫羊藿苷可减轻IR模型大鼠的心肌损伤,减少心肌细胞凋亡,进而保护心脏。

综上所述,淫羊藿苷能减小IR后心肌梗死比例,明显降低心肌细胞凋亡,其作用机制可能是通过抑制p38、JNK蛋白磷酸化以减轻IR,对心肌产生保护作用。本研究为淫羊藿苷减轻IR提供了一定的实验依据,这为开发以淫羊藿苷为基础的心肌保护药物提供了参考。

参考文献

[1] 张玉萱,徐玲玲.淫羊藿总黄酮的药理作用研究进展[J].实用临床医药杂志,2012,9(16):125.
 [2] 冯晶.淫羊藿的研究进展[J].湖北中医杂志,2012,34(9):74.
 [3] 潘志伟,王秋娟,柳仁民,等.淫羊藿苷预处理对乳鼠心肌细胞的保护作用[J].中国药科大学学报,2007,38(1):73.
 [4] 陈靖宜,刘菊英.大鼠心肌缺血再灌注损伤模型的制备及改进[J].临床误诊误治,2012,25(2):14.

[5] 李娟莉,苏式兵.三七总皂苷对大鼠急性心肌梗死的保护作用[J].中药药理与临床,2013,29(1):68.
 [6] 聂继红,张海英.宁心通痹胶囊对大鼠心肌缺血及胸主动脉收缩的影响[J].中国药房,2013,24(27):2504.
 [7] 史婷婷,白建平,梁月琴,等.芹菜素对大鼠缺血/再灌注心肌细胞凋亡及相关蛋白Bcl-2、Bax、Caspase-3表达的影响[J].中国药理学通报,2011,27(5):666.
 [8] Yan L, Zhu TB, Wang LS, *et al.* Inhibitory effect of hepatocyte growth factor on cardiomyocytes apoptosis is partly related to reduced calcium sensing receptor expression during a model of simulated ischemia/reperfusion[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(4):2695.
 [9] 吴锦波,吴平生.心肌缺血/再灌注损伤与细胞凋亡[J].医学综述,2011,17(19):2961.
 [10] 刘雪琴,何燕.淫羊藿苷药理作用研究进展[J].中国中医药科技,2012,19(4):379.
 [11] 郭庆军,王桂敏,张秀秀.淫羊藿苷预处理对心肌缺血再灌注损伤炎症反应的影响[J].中国病理生理杂志,2013,29(11):2034.
 [12] 李虹葳,许广义,李爽,等.淫羊藿苷后处理对心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究[J].牡丹江医学院学报,2014,35(6):17.
 [13] 樊哲,田晓峰,潘吉勇,等.肠缺血再灌注中的MAPKs信号传导通路[J].中国实用医药,2011,6(6):249.
 [14] Gorog DA, Jabr RI, Tanno M, *et al.* MAPK-2 modulates p38-MAPK localization and small heat shock protein phosphorylation but does not mediate the injury associated with p38-MAPK activation during myocardial ischemia[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2009, 14(5):477.
 [15] 张秀娥,成蓓,彭雯,等.p38MAPK信号通路在钙调磷酸酶促心肌凋亡中的作用[J].中国病理生理杂志,2008,24(2):266.
 [16] 钱洪津,唐绍辉,秦伟毅,等.JNK抑制剂对缺血/再灌注大鼠心肌梗死面积及心功能的影响[J].广东医学,2009,30(8):1052.
 [17] Xia A, Xue Z, Wang W, *et al.* Naloxone postconditioning alleviates rat myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting JNK activity[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014, 18(1):67.

(收稿日期:2014-10-25 修回日期:2015-02-09)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅