

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.007

心房钠尿肽通过上调 OPA1 表达抑制心衰小鼠心肌线粒体分裂并改善心脏功能*

郭永正^{1#} 许晴琴^{2#} 赵美娜^{3,4} 李 嘉¹ 杨红燕^{1Δ} 张 星^{1Δ}

(1 第四军医大学航空航天医学院 陕西 西安 710032; 2 重庆市人民医院麻醉科 重庆 400010;

3 陕西中医药大学药学院 陕西 咸阳 712046; 4 第四军医大学西京医院药剂科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨心房钠尿肽(Atrial natriuretic peptide, ANP)对后负荷增加引起的心脏功能下降的保护作用及其机制。**方法:**选择雄性 C57 小鼠 30 只,将其随机分为假手术组(sham)、主动脉弓结扎(Transverse aortic constriction, TAC)手术组和主动脉弓结扎手术 ANP 干预组(TAC+ANP)。ANP 通过皮下注射 4 周,随后超声检测心脏功能、四腔心切片观察心肌重构,电镜观察心肌线粒体的形态与数量,Western-Blot 检测心肌组织中融合分裂相关分子的表达。**结果:**同 sham 组相比,TAC 组射血分数(Ejection fraction, EF)降低,且左室舒张末内径(End-diastolic left ventricular internal diameter, LVIDd)、左室舒张期后壁厚度(End-diastolic left ventricular posterior wall thickness, LVPWd)、左室质量(LV mass)、心肌质量/胫骨长度(Heart weight/tibial length, HW/TL)显著增加($P<0.05$),线粒体面积减小伴数量增加($P<0.05$),且线粒体融合相关蛋白 OPA1 表达量下降($P<0.05$)。同 TAC 组相比,TAC+ANP 组 EF 显著增加,且 LVIDd、LV mass、HW/TL 均显著下降($P<0.05$),线粒体面积增加伴数量减少($P<0.05$),且线粒体融合相关蛋白 OPA1 表达量上调 ($P<0.05$)。在离体培养的心肌细胞中,给予 ANP 处理可减轻 H_2O_2 诱导的 OPA1 表达下降,给与 ANP 竞争性多肽抑制剂 anantion 后该作用消失。**结论:**ANP 通过上调 OPA1 的表达抑制线粒体分裂改善后负荷增加导致的心脏功能下降。

关键词:心房钠尿肽;心肌重构;心脏功能;线粒体融合**中图分类号:**R-33; Q244; R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)11-2032-06

ANP Ameliorates Mitochondrial Fragmentation and Cardiac Dysfunction via Upregulation of OPA1 Expression in the Failing Heart*

GUO Yong-zheng^{1#}, XU Qing-qin^{2#}, ZHAO Mei-na^{3,4}, LI Jia¹, YANG Hong-yan^{1Δ}, ZHANG Xing^{1Δ}

(1 Department of Aerospace Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Anesthesiology, General hospital of Chongqing, Chongqing, 400010, China;

3 College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, 712046, China;

4 Department of Pharmacy Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To explore the protective effect of atrial natriuretic peptide (ANP) on the cardiac dysfunction of pressure overload-induced failing hearts of mice and the underlying mechanisms. **Methods:** C57 mice (male, 6 weeks) were used for induction of HF through pressure overload. Pressure overload was produced by transverse aortic constriction (TAC). After surgery, the mice were randomized to given vehicle or ANP for 4 weeks. An in vitro study was performed on cultured cardiomyocytes subjected to control, H_2O_2 , H_2O_2 +ANP and H_2O_2 +ANP+anantion. **Results:** Cardiac ejection fraction (EF) was decreased and myocardial remodeling was significant in response to pressure overload, along with mitochondrial fission which was associated with reduced expression of OPA1 in mice. ANP treatment significantly alleviated myocardial remodeling and improved cardiac function as evidenced by increased left ventricular EF. Importantly, ANP treatment upregulated OPA1 expression and restored mitochondrial morphology in TAC mice. In addition, treatment with ANP also increased OPA1 expression in isolated myocytes under oxidative stress. **Conclusion:** ANP ameliorates mitochondrial fragmentation and cardiac dysfunction via upregulation of OPA1 expression in the failing heart.

Key words: ANP; Myocardial remodeling; Cardiac function; Mitochondrial dynamics**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; Q244; R541.61 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2018)11-2032-06

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31500932;81670253);国家 973 项目(2013CB531204)

作者简介:郭永正(1992-),硕士研究生,主要研究方向:代谢与心血管保护,电话:17602306868, E-mail: guoyongz@fmmu.edu.cn

许晴琴(1983-),主治医师,主要研究方向:重症医学与脏器保护,电话:13436155717, E-mail: 2280263672@qq.com

为共同第一作者

Δ 通讯作者:张星,讲师,主要研究方向:代谢与心血管保护, E-mail: lbmed@163.com;

杨红燕,助教,主要研究方向:代谢与心血管保护, E-mail: yhy2013@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2017-12-02 接受日期:2017-12-25)

前言

近年来,越来越多的研究表明线粒体功能及形态变化参与心衰的发生发展过程^[1]。心衰时,线粒体分裂并伴随氧化能力下降,是心肌重构与心功能受损的重要机制之一^[2]。有研究表明给予代谢干预促进脂肪酸代谢可改善线粒体形态与功能,改善心肌重构^[3,4]。ANP 在心力衰竭时分泌增加,是机体的自我代偿反应,其主要作用是利钠利尿,减轻心脏负荷。最近研究表明 ANP 可增加心肌脂肪酸代谢^[5],但其是否与线粒体功能有关尚未见报道。本研究采用主动脉弓结扎术建立小鼠后负荷增加型心衰模型,给予 ANP 干预后 4 周,通过观察心脏功能、心脏重塑、线粒体形态及数量,并检测线粒体融合分裂相关分子的表达量,探究 ANP 在心肌重构及心肌线粒体形态变化中的作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物和试剂

6 周龄 C57 小鼠 30 只,体质量 20-25 g,由第四军医大学动物中心提供。ANP(货号 No. A8208)购自 sigma 公司。ANP 竞争性多肽抑制剂 anantin(货号: A2278)购自 USBiological。高糖 DMEM 液体培养基购自 Gibco 公司。标准胎牛血清(FBS)购于大连新华生物有限公司。OPA1、Mfn1、Mfn2、Drp1 和 fis1 的一抗购自 Abcam 公司。

1.2 实验方法和步骤

1.2.1 心衰动物模型的建立 雄性 C57 小鼠经腹腔注射戊巴比妥钠麻醉后,气管插管,呼吸机频率 200 次/min,潮气量 150 μ L,开胸暴露主动脉弓,以 27 号针垫于主动脉旁,7-0 丝线结扎(主动脉约缩窄 80%)^[6]。术后 48 小时,存活的 20 只随机分为 TAC 组(n=10)与 TAC+ANP 组(n=10)。另有 sham 组(n=10)仅开胸暴露主动脉弓,但不结扎主动脉即关胸缝合。术后 48 小时起,TAC+ANP 组给予 ANP 10 μ g/kg/d 皮下注射,sham 组及 TAC 组给予等量生理盐水,共计四周。

1.2.2 心脏功能及结构检测 采用 1.5%异氟烷麻醉,胸前退毛,取仰卧位。采用 Vevo770 小动物超声诊断仪,取左室长轴及心尖两腔和四强新切面进行功能测量。心脏取下后用生理盐水冲洗并进行称重,取下完整胫骨测量长度,并计算心机重量胫骨长度比(HW/TL)。之后取部分心肌组织于福尔马林中固定 24 小时,经四腔心切面切下约 5 μ m 厚的心肌组织并进行 HE 染色。

1.2.3 线粒体形态及数量检测 取适量新鲜心肌组织,经电镜固定液固定,使用 Hitachi 显微镜(H7500 TEM,日本)扫描样本,经 ImageJ(NIH)统计线粒体的面积及数量。

1.2.4 大鼠乳鼠心肌细胞的分离和培养 取 1~3 天龄乳鼠 75%酒精消毒,开胸取出心脏,取心尖部组织剪为碎块,加入 0.08%胰蛋白酶溶液消化 10 min,待自然沉淀后弃上清;剩余组织块中加入混合消化酶(0.08%胰蛋白酶+0.04%胶原酶等量加入的混合液)置 37℃水浴消 10 min,静置后将上清液移入盛有 15%胎牛血清的培养液的离心管中终止消化,并以 1000 r/min 离心 10 min,弃上清液,用培养液充分吹打成单细胞悬液。剩余沉淀用同样条件及方法反复消化,直至将组织基本完全消化为止。收集各次消化所得细胞悬液接种 100 mL 培养瓶

中。采取差速贴壁法和化学方法分离纯化心肌细胞^[7]。37℃、5% CO₂ 培养箱中孵育 1.5~2 h,分离纯化心肌细胞。非心肌细胞贴壁速度较快,首先附在瓶底;心肌细胞仍处于悬浮状态。吸出细胞悬液离心,将沉淀混悬接种于 50 mL 培养瓶,用培养基培养,每 2~3 天换液 1 次。

1.2.5 Western Blot 检测 将所得变性的蛋白上样,经 8% PAGE 胶跑电泳,转 PVDF 膜 2 h,脱脂奶粉抗原封闭 30 min,分别与 OPA1、Mfn1、Mfn2、Drp1 与 Fis1 抗体于 4℃孵育 12 h,二抗(1:5000 稀释)室温孵育 2 h,发光显影。

1.3 统计学方法

实验数据均以 Mean $\pm$ SEM 表示,采用 Graph Pad Prism Software Version6.0 统计程序进行统计学分析。多组间数据比较采用方差分析(ANOVA),若总体差异显著,再以 post hoc 检验分析相应两组间显著性差别。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ANP 显著改善 TAC 所致的心功能不全

与假手术组比较,TAC 组射血分数(EF)降低,且左室舒张末内径(End-diastolic left ventricular internal diameter, LVIDd)、左室舒张期后壁厚度(End-diastolic left ventricular posterior wall thickness, LVPWd)、左室质量(LV mass)显著增加($P<0.05$)。给予 ANP 干预组射血分数(EF)显著增加,且左室舒张末内径(LVIDd)、舒张末室间隔厚度(End-diastolic interventricular septal thickness, IVSd)、左室质量(LV mass)下降($P<0.05$)。这些结果表明 ANP 可改善后负荷增加引起的心脏功能不全(表 1、图 1)。

2.2 ANP 改善 TAC 小鼠的心脏重构

与假手术组比较,TAC 组 HW/TL 显著增加,且四腔心切面可见心肌肥厚及心腔扩大。而与 TAC 组比较,ANP 干预组 HW/TL(Heart weight/tibial length, HW/TL)显著下降,且四腔心切面显示心肌肥厚及心腔扩大明显改善(图 2)。

2.3 ANP 干预改善 TAC 小鼠的线粒体形态及数量

与假手术组比较,TAC 组小鼠心肌线粒体面积明显变小且数量增加($P<0.05$),提示后负荷增加引发的心衰过程中伴随线粒体的分裂。经 ANP 干预四周后,线粒体面积明显改善且伴随数目减少,提示 ANP 抑制心衰进程中的线粒体分裂,改善线粒体形态。(图 3)

2.4 ANP 上调线粒体融合相关蛋白 OPA1 表达

与假手术组比较,TAC 组 OPA1 的表达明显降低,DRP1 表达增加。给予 ANP 干预后,TAC 小鼠的 OPA1 的表达显著上升($P<0.05$),但 Drp1 的表达无显著变化(图 4)。这些结果提示 ANP 可能通过增加 OPA1 的表达改善线粒体形态和心肌功能。

2.5 ANP 改善 H₂O₂ 所致乳鼠心肌细胞 OPA1 表达下降

H₂O₂ 可诱导乳鼠心肌细胞中 OPA1 表达下降并导致线粒体分裂。经 H₂O₂ (50 μ M)处理 2 小时后,心肌细胞中 OPA1 表达显著降低,而 ANP 可显著逆转 H₂O₂ 诱导的心肌细胞 OPA1 的表达下降($P<0.05$),同时给与 ANP 的抑制剂 anantin 可阻断 ANP 对 OPA1 表达的逆转作用。这些结果提示 ANP 可以抑制 H₂O₂ 诱导的融合相关蛋白 OPA1 表达下降(图 5)。

表 1 ANP 改善 TAC 小鼠的心脏功能
Table 1 ANP improved cardiac function of TAC mice

	Sham	TAC	TAC+ANP
LVIDd	3.54± 0.31	5.11± 0.26**	4.23± 0.56 [#]
LVIDs	2.15± 0.34	2.97± 0.37	2.84± 0.30
LVPWd	0.65± 0.01	0.87± 0.08**	0.69± 0.21 [#]
LVPWs	1.05± 0.18	1.18± 0.23	1.16± 0.09
IVSd	0.74± 0.05	0.87± 0.14	0.75± 0.12 [#]
IVSs	1.03± 0.03	1.15± 0.18	1.04± 0.18
LV mass	89.13± 4.81	124.2± 24.50**	102.78± 11.34 ^{##}
LV Vol;d	63.39± 1.24	84.20± 7.24*	77.45± 7.64
LV Vol;s	22.67± 3.55	35.96± 4.86**	29.20± 6.58
EF	68.4%± 7.2	37.6± 4.5**	42.8%± 3.8 [#]

Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, n=7. ** $P < 0.01$ compared with Sham; * $P < 0.01$ compared with Sham; [#] $P < 0.05$ compared with TAC; ^{##} $P < 0.05$ compared with TAC.

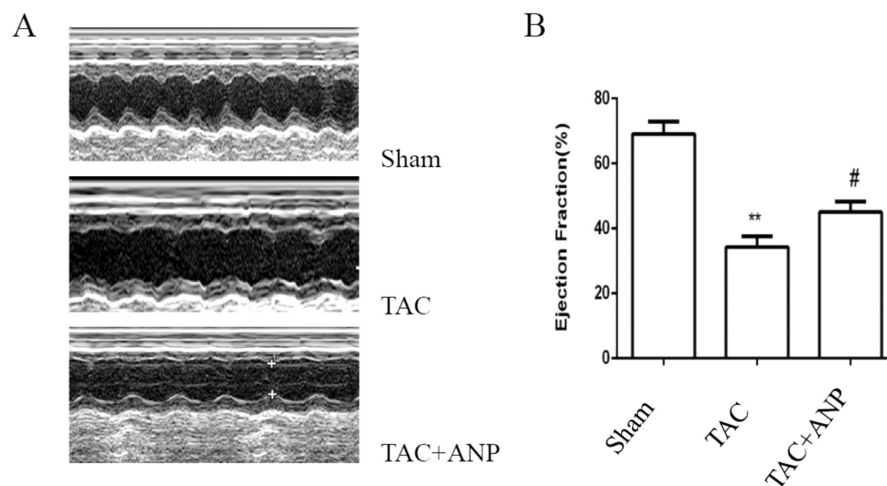


图 1 ANP 显著升高 TAC 小鼠的射血分数。A、心脏超声典型图。B、心脏射血分数统计结果。

Fig. 1 ANP treatment improved the cardiac ejection fraction of TAC mice. A. Typical images of echocardiogram. B. Statistical results of LV ejection fraction.

Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, n=7. ** $P < 0.01$ compared with Sham; [#] $P < 0.05$ compared with TAC.

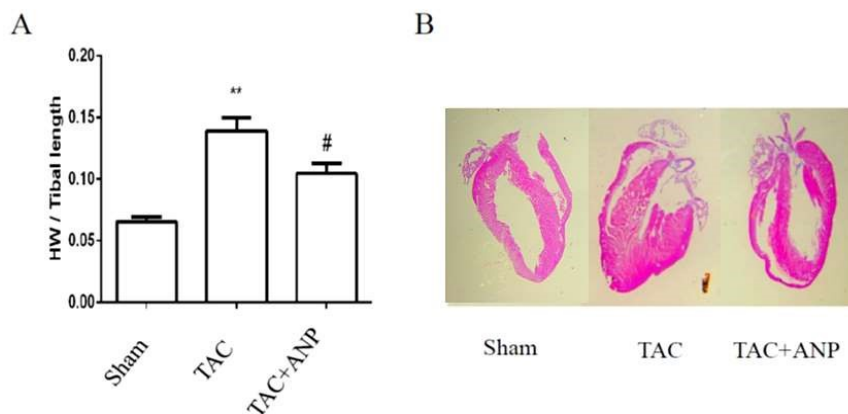


图 2 ANP 改善 TAC 小鼠的心肌重构。A、ANP 干预降低心重 / 胫骨长度。B、小鼠心脏四腔心切面 HE 染色。比例尺 5 mm

Fig. 2 ANP treatment alleviated the myocardial remodeling of TAC mice. A. ANP decreased heart weight-to-tibia length ratio.

B. Four-chamber view cardiac sections stained with Hematoxylin and Eosin. Scale bar, 5 mm.

Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, n=7. ** $P < 0.01$ compared with Sham; [#] $P < 0.05$ compared with TAC.

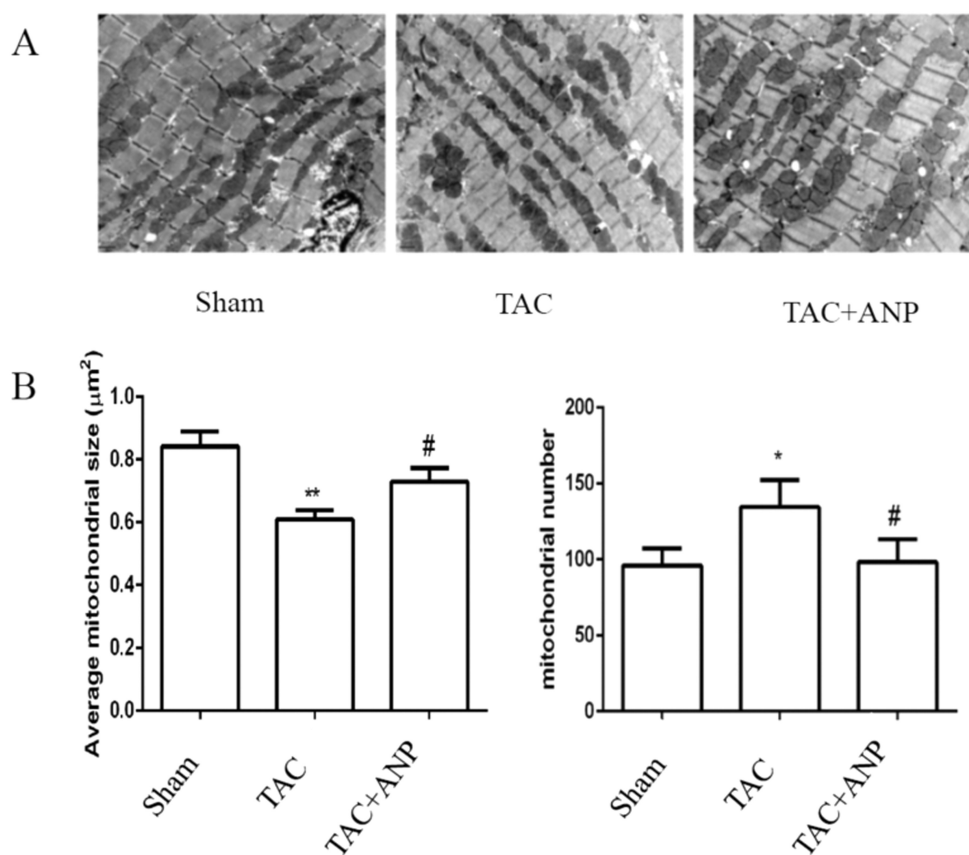


图3 ANP 改善 TAC 小鼠线粒体的形态及数量。A、线粒体形态典型图,比例尺 $2\mu\text{m}$ 。B、线粒体平均面积和数量

Fig. 3 ANP treatment restored cardiac mitochondrial morphology and number. A. Typical images obtained from electron microscope.

B. Average mitochondrial size and mitochondrial number

Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, $n=7$. ** $P<0.01$ compared with Sham; * $P<0.01$ compared with group Sham; # $P<0.05$ compared with TAC.

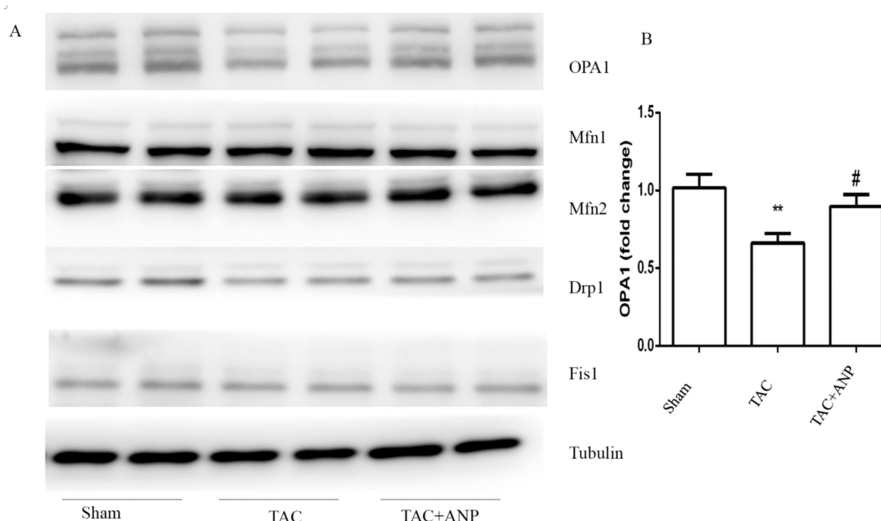


图4 ANP 上调 TA 小鼠 OPA1 的表达。A、小鼠心肌中线粒体融合分裂相关分子的 Western Blot 结果。B、OPA1 的统计结果

Fig. 4 ANP treatment upregulated the OPA1 expression. A. Contents of mitochondrial dynamics-related proteins in heart.

B. Statistical results of total OPA1.

Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, $n=7$. ** $P<0.01$ compared with Sham; # $P<0.05$ compared with TAC.

3 讨论

心脏是一个高耗氧、高耗能的器官,且心肌组织唯一能直接利用的能量形式为 ATP,心脏每天消耗 6 kgATP ,占人体 ATP 总产量的 10%。心肌细胞线粒体必须不断合成 ATP 以维

持正常的泵功能和细胞活力。研究表明代谢异常在心肌收缩功不全和左室重构进展中发挥重要作用且与心衰的发生发展密切相关。2004 年, Van 等提出了代谢重构的概念,即心肌细胞糖脂代谢紊乱引起心脏能量代谢途径改变,可导致心脏结构和功能的异常。能量代谢与线粒体功能密不可分。线粒体是一种高

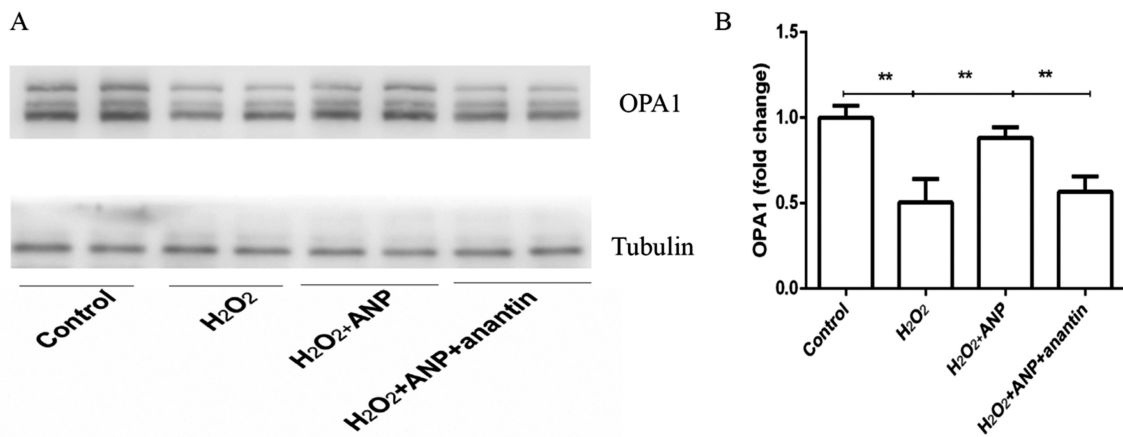


图 5 ANP 上调 H₂O₂ 诱导的心肌细胞 OPA1 表达。A、乳鼠心肌细胞 OPA1 的 Western Blot 结果。B、OPA1 统计结果。

Fig.5 ANP improved the expression of OPA1 in isolated cardiomyocytes induced by H₂O₂.

A. Contents of OPA1 in isolated cardiomyocytes. B. Statistical results of total OPA1

Note: Data are expressed as $\pm$ SEM, n=6. **P< 0.01.

度动态变化的细胞器,通过不断地同和分裂维持线粒体形态功能的稳定,线粒体动力学即线粒体的融合分裂对心肌细胞的能量代谢和舒缩功能等起着重要作用。越来越多的研究结果表明线粒体融合分裂即线粒体动力学的异常参与肥厚型心肌病、缺血再灌注损伤等心血管疾病的发生发展,线粒体的形态和功能与心衰发展有密切关系^[9]。心衰的发生发展过程中伴随着线粒体的分裂与氧化代谢能力下降,同时线粒体形态与功能的紊乱进一步影响心肌功能,促进心衰的发展。因此,如何改善线粒体功能,改善心肌能量供应,保护心脏功能将是心力衰竭治疗的潜在靶点^[9]。

心衰时,心房内压力增高,刺激心房细胞合成并释放肽类激素 ANP,其主要功能是利钠排尿,舒张血管平滑肌,降低心脏负荷,减少心脏能量需求。近来,研究表明 ANP 可通过激活 Race1、NADPH 氧化酶和 Nox2 来诱导人内皮细胞的蛋白激酶磷酸化,抑制化应激反应,减少活性氧生成,从而降低心肌氧化应激损伤。有研究显示 ANP 可作为新型安全的治疗药物调节心肌结构和心血管系统功能,减轻心肌缺血再灌注损伤,可以改善心肌能量代谢,增加脂肪酸利用。由此我们推测 ANP 可能与线粒体功能相关。

正常心脏能量供需处于平衡状态,即氧化磷酸化功能可满足心脏生理活动^[10]。线粒体作为细胞的能量供应站,其复杂的超微结构以及其氧化呼吸链和氧化磷酸酶体系与能量供应密切相关。有研究表明心肌细胞线粒体约占心肌细胞体积的 1/3,这也间接说明了线粒体对心肌细胞的重要性,线粒体功能障碍势必影响心肌细胞功能。但伴随着心衰的进展线粒体酶活性降低及酶含量均不同程度降低,且线粒体数量与形态发生紊乱,导致葡萄糖供能比例逐渐增加^[11],且脂肪酸供能比例逐渐下降^[12],以至于心脏供能不能满足心脏活动所需。线粒体不仅是能量的主要来源细胞器,也是细胞内产生活性氧的主要场所,心衰时线粒体形态功能紊乱会造成大量活性氧聚集,损害线粒体 DNA 和线粒体蛋白,同时触发心肌细胞凋亡,形成恶性循环。通过代谢介入等方式改善线粒体的功能⁰与形态可改善心肌的能量供,并缓解细胞的氧化应激与钙超载损伤,保护心肌细胞,进一步改善心脏功能^[14]及心肌重构^[15]。ANP 是否能通过改

善线粒体形态与功能产生心肌保护作用尚未见报道。

本研究采用主动脉弓结扎模型,4 周后,小鼠心脏射血分数显著下降,心肌胫骨长度比增加,四腔心切面可见明显心肌肥厚,提示后负荷增加可引起明显心功能障碍和心肌重构。给予 ANP 干预可显著增加射血分数,降低心肌胫骨长度比,且改善心肌肥厚程度,表明 ANP 可改善心脏功能与心肌重构。此外,主动脉结扎后 4 周,线粒体数量增多、面积减小,提示线粒体分裂增多且功能下降。介导线粒体融合分子 OPA1^[16]表达下降,且介导线粒体分裂分子 Drp1 表达增加。给予 ANP 干预可显著增加心肌线粒体面积,降低心肌线粒体数量,提示 ANP 可以抑制线粒体分裂改善线粒体功能。而 ANP 干预可显著增加 OPA1 的表达水平,但对 Drp1 的表达水平没有显著改变,提示 ANP 可能通过增加 OPA1 的表达水平抑制线粒体分裂。大量研究表明抑制线粒体分裂促进线粒体的融合对心衰治疗具有重要意义,因而 ANP 可能在心衰的治疗中具有重要作用^[17]。

有文献报道 H₂O₂ 可诱导离体心肌细胞线粒体融合相关蛋白 OPA1 表达水平下降,并诱导线粒体分裂^[18]。本实验采用 50 μ M H₂O₂ 处理细胞 2 小时可使 OPA1 表达水平显著下降,给予 ANP 干预后 OPA1 表达水平得到显著提升,表明 ANP 可能在离体环境直接抑制氧化应激导致的线粒体分裂并促进线粒体融合。为进一步证实这一结论,我们同时给予 ANP 竞争性多肽抑制剂 anantin^[19],结果表明给予抑制剂后 ANP 上调 OPA1 表达水平的效应丧失。进一步在离体水平证实 ANP 可上调 OPA1 表达水平介导线粒体融合。

心肌线粒体功能与心肌能量供求平衡有密切关联。心肌代谢紊乱可导致线粒体的形态功能障碍,同时线粒体形态功能障碍又可导致心肌代谢进一步恶化^[20]。本研究表明主动脉弓结扎引起的心脏后负荷增加可导致心肌重构和心功能不全,并伴随 OPA1 表达水平下降促进线粒体分裂,使线粒体动力学紊乱。ANP 可通过上调 OPA1 的表达水平抑制线粒体分裂维持线粒体动力学稳态,从而进一步改善心肌重构和心功能不全,但其作用是否与其改善心肌代谢相关本课题组尚在进一步研究之中。

参 考 文 献(References)

- [1] Dai D F, Hsieh E J, Liu Y, et al. Mitochondrial proteome remodelling in pressure overload-induced heart failure: the role of mitochondrial oxidative stress[J]. Cardiovasc Res, 2012, 93(1): 79-88
- [2] Ong S B, Kalkhoran S B, Hernandez-Resendiz S, et al. Mitochondrial-Shaping Proteins in Cardiac Health and Disease - the Long and the Short of It[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2017, 31(1): 87-107
- [3] Wai T, Garcia-Prieto J, Baker M J, et al. Imbalanced OPA1 processing and mitochondrial fragmentation cause heart failure in mice [J]. Science, 2015, 350(6265): d1116
- [4] Stanley W C, Dabkowski E R, Ribeiro R J, et al. Dietary fat and heart failure: moving from lipotoxicity to lipoprotection[J]. Circ Res, 2012, 110(5): 764-776
- [5] Fenzl M, Schnizer W, Aebli N, et al. Release of ANP and fat oxidation in overweight persons during aerobic exercise in water[J]. Int J Sports Med, 2013, 34(9): 795-799
- [6] Koitabashi N, Danner T, Zaiman A L, et al. Pivotal role of cardiomyocyte TGF-beta signaling in the murine pathological response to sustained pressure overload [J]. J Clin Invest, 2011, 121(6): 2301-2312
- [7] Koitabashi N, Danner T, Zaiman A L, et al. Pivotal role of cardiomyocyte TGF-beta signaling in the murine pathological response to sustained pressure overload [J]. J Clin Invest, 2011, 121(6): 2301-2312
- [8] Wang X, Zhang X, Wu D, et al. Mitochondrial flashes regulate ATP homeostasis in the heart[J]. Elife, 2017, 6
- [9] Brown D A, Perry J B, Allen M E, et al. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(4): 238-250
- [10] Lopaschuk G D, Ussher J R, Folmes C D, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease [J]. Physiol Rev, 2010, 90(1): 207-258
- [11] Li T, Xu J, Qin X, et al. Glucose oxidation positively regulates glucose uptake and improves cardiac function recovery after myocardial reperfusion [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017, 313(5): E577-E585
- [12] Fillmore N, Mori J, Lopaschuk G D. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(8): 2080-2090
- [13] Rennison J H, McElfresh T A, Okere I C, et al. High-fat diet postinfarction enhances mitochondrial function and does not exacerbate left ventricular dysfunction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(3): H1498-H1506
- [14] Duda M K, O'Shea K M, Lei B, et al. Low-carbohydrate/high-fat diet attenuates pressure overload-induced ventricular remodeling and dysfunction[J]. J Card Fail, 2008, 14(4): 327-335
- [15] Okere I C, Young M E, McElfresh T A, et al. Low carbohydrate/high-fat diet attenuates cardiac hypertrophy, remodeling, and altered gene expression in hypertension[J]. Hypertension, 2006, 48(6): 1116-1123
- [16] Nan J, Zhu W, Rahman M S, et al. Molecular regulation of mitochondrial dynamics in cardiac disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1864(7): 1260-1273
- [17] Ong S B, Hausenloy D J. Mitochondrial Dynamics as a Therapeutic Target for Treating Cardiac Diseases[J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 240: 251-279
- [18] Dai D F, Hsieh E J, Liu Y, et al. Mitochondrial proteome remodelling in pressure overload-induced heart failure: the role of mitochondrial oxidative stress[J]. Cardiovasc Res, 2012, 93(1): 79-88
- [19] Weber W, Fischli W, Hochuli E, et al. Anantin--a peptide antagonist of the atrial natriuretic factor (ANF). I. Producing organism, fermentation, isolation and biological activity [J]. J Antibiot (Tokyo), 1991, 44(2): 164-171
- [20] Abdurrachim D, Luiken J J, Nicolay K, et al. Good and bad consequences of altered fatty acid metabolism in heart failure: evidence from mouse models[J]. Cardiovasc Res, 2015, 106(2): 194-205
- (上接第 2031 页)
- Wan Hong, Sun Mei-zhen, Zhang Ya-zhuo, et al. Comparion of Schwann cell culture methods in vitro [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2001, 13(9): 530-532
- [28] 王涛, 杨川. 骨髓基质细胞诱导为雪旺细胞修复周围神经缺损[J]. 中国临床康复, 2003, 7(4): 580-581
- Wang Tao, Yang Chuan. Bone marrow stroma cells differentiates into Schwann cells for regeneration of peripheral nerve [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2003, 7(4): 580-581
- [29] Kanekiyo K, Wakabayashi T, Nakano N, et al. Effects of Intrathecal Injection of the Conditioned Medium from Bone Marrow Stromal Cells on Spinal Cord Injury in Rats [J]. J Neurotrauma, 2017, [Epub ahead of print]
- [30] May Z, Kumar R, Fuhrmann T. Adult skin-derived precursor Schwann cell grafts form growths in the injured spinal cord of Fischer rats[J]. Biomed Mater, 2017 [Epub ahead of print]