

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.07.012

丁基苯酞对大鼠心肌损伤及脂质过氧化的作用 *

顾建国¹ 吴翔^{2△} 张剑² 黄荫浩² 陆齐² 郑冬冬²

(1 南通大学附属医院 南通市第三人民医院 江苏 南通 226001; 2 南通大学附属医院 江苏 南通 226001)

摘要 目的:大量的临床以及动物实验表明丁基苯酞对缺血性脑损害具有明确的保护作用,但其对于相似发病机理的心肌损伤国内外尚无研究。本课题探讨丁基苯酞对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌损伤保护作用及机制。**方法:**SD大鼠48只,随机分为对照组(n=12),异丙肾上腺素组(n=12),异丙肾上腺素+Tween-80(丁基苯酞溶剂)组(n=12),异丙肾上腺素+丁基苯酞组(n=12)。7天后处死大鼠,测定左室血流动力学、血清SOD活性、组织MDA含量及组织病理学观察。**结果:**ISO组成功的制备了心肌损伤模型,与Control组相比,ISO组左室舒张末期压(LVEDP)明显升高($P<0.01$),+dp/dtmax显著下降($P<0.01$),SOD活性下降,MDA含量增加,心肌坏死病理积分明显增加。丁基苯酞(NBP)能显著减轻异丙肾上腺素导致的心肌损害。与ISO组相比,ISO+NBP组LVEDP明显下降,SOD活性提高,MDA含量减少,心肌坏死病理积分明显减少。**结论:**丁基苯酞对异丙肾上腺素引起的大鼠缺血损伤心肌具有保护作用,其机制可能与其抗脂质过氧化有关。本研究发现一种新的具有心脏保护作用的药物,可能为心肌缺血损伤疾病的预防和治疗提供新的选择。

关键词:丁基苯酞;异丙肾上腺素;心肌损伤;脂质过氧化

中图分类号:Q95-3,R54 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)07-1250-04

The Effect of L-3-n-butylphthalide on Myocardial Injury Rat and Lipid Peroxidation*

GU Jian-guo¹, WU Xiang^{2△}, ZHANG Jian², HUANG Yin-hao², LU Qi², ZHENG Dong-dong²

(1 The third People's hospital of NangTong, NangTong affiliated hospital, Nantong, Jiangsu, 226001, China;

2 The affiliated hospital of NangTong University, Nantong, Jiangsu, 226001, China)

ABSTRACT Objective: A number of clinical and animal experimenegts show that l-3-n-butylphthalide (NBP) has protective effect on ischemic brain damage, but it has not been studied to the similar pathogenesis of myocardial damage at home and abroad. Our study investigate the effects and mechanism of NBP on myocardial from ischemia injury treated rat. **Methods:** 48 health SD rats were randomly divided into four groups: Control group (Control, n=12), isoproterenol intraperitoneal injection group (ISO, n=12), Iso+Tween group (NBP solvent)(Tween, n=12) and Iso+NBP group (NBP, n=12). After 7 days, all rats heart functions were measured and then executed. Serums were collected to detect SOD activity levels, myocardial tissue was stained by HE and tissue MDA were examined. **Results:** The group ISO had successfully prepared the myocardial injury model. Compared with the group Control, the group ISO left Ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) was significantly increased ($P<0.01$), +dp/dtmax decreased significantly ($P<0.01$), necrosis score was significantly increased. Compared with the group ISO, the group NBP showed LVEDP level decreased obviously, the serum SOD activity improve, the content of MDA organization reduced, necrosis score significantly reduced. **Conclusion:** NBP shows protective effect in the experimental myocardial Ischemia injury treated. The mechanism may be related to its anti-lipid peroxidation. The study found a new cardioprotective drug, this provides a new choice for disease prevention and treatment of myocardial ischemia injury.

Key words: DI-3-n-butylphthalide(NBP); Isoproterenol(ISO); Myocardial ischemia injury; Lipid peroxidation

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R54 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)07-1250-04

前言

丁基苯酞 (dl-3-n-butylphthalide, NBP) 是我国近年来研发的唯一拥有自主知识产权的治疗缺血性脑血管病的国家一类新药,对缺血性脑损害具有明确的保护作用。丁基苯酞与芹菜籽中提取的左旋芹菜甲素的结构相同,为其人工合成的消旋

体。大量研究表明丁基苯酞有较强的抗脑缺血和脑保护作用^[1]。明显缩小大鼠局部脑缺血的梗塞面积,增加缺血脑区的微循环和血流量^[2-4],保护内皮细胞功能^[5],改善认知功能^[6],抑制自由基产生^[7]及抑制凋亡^[8]等作用。心肌损伤与脑组织损伤在发病机理上在很多方面有着共同之处,丁基苯酞在抗凋亡、抗氧化、改善脑能量代谢和改善缺血脑区的微循环和血流量等方面有其肯

* 基金项目:南通市社会事业科技创新与示范计划(HS2011039)

作者简介:顾建国(1976-),主治医师,硕士,主要研究冠心病

△ 通讯作者:吴翔,教授, Tel:051381161328, E-mail: wuxiang@medmail.cn

(收稿日期:2013-07-17 接受日期:2013-08-17)

定的脑保护作用,而丁基苯酚对心肌损害保护方面尚无研究。异丙肾上腺素(ISO)造成心脏负荷过重,心肌微循环障碍,冠状动脉痉挛、心肌梗死样变化、心肌坏死、甚至猝死。这些病理损伤可能与线粒体能量代谢紊乱、凋亡基因的激活、氧化应激等有关^[9]。本研究通过腹腔注射大剂量异丙肾上腺素,制作儿茶酚胺心肌损伤模型^[10,11],观察了丁基苯酚对儿茶酚胺心肌损伤模型的影响,并进一步了解其抗脂质过氧化的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

(1)实验动物:SD 雄性大鼠 48 只,体重 250-300 g,由南通大学实验动物中心提供。

(2)药物、试剂与主要仪器:消旋丁基苯酚(NBP)原液由河北石药集团恩必普药业有限公司提供;Tween-80 溶液来自美国 SIGMA 公司;异丙肾上腺素来自上海禾丰药业有限公司;SOD、MDA、考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒均来自南京建成生物科技有限公司;心功能数据采集分析系统(ADInstruments 公司);Leica 显微镜。

1.2 方法

1.2.1 丁苯酚溶液配制 实验前与 Tween-80 混合后加生理盐水配成乳白色混悬液备用;Tween-80 溶液配制:实验前与生理盐水配成无色澄清液体备用。

1.2.2 动物分组及造模 大鼠随机分为对照组(Control)、异丙肾上腺素组(ISO)、异丙肾上腺素 + Tween-80 组(ISO+TW)、异丙肾上腺素 + 丁苯酚组(ISO+NBP),每组 12 只。对照组第 1-3 天每天一次给予生理盐水 $4\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,第 4-7 天每天二次给予生理盐水 $4\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,均存活;异丙肾上腺素组第 1-7 天每天一次给予生理盐水 $4\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,第 4-7 天每天一次给予异丙肾上腺素 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,存活 11 只;异丙肾上腺素组 + Tween-80 组第 1-7 天每天一次给予 Tween-80 生理盐水 $4\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,第 4-7 天每天一次给予异丙肾上腺素 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,存活 11 只;异丙肾上腺素组 + 丁苯酚组第 1-7 天每天一次给予丁苯酚溶液 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,第 4-7 天每天一次给予异丙肾上腺素 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,均存活。七天后各组大鼠颈动脉插管,测左心室血流动力学;颈动脉采血(每组各有 10 例成功采集颈动脉血液),分离血清,检测 SOD;然后处死大鼠,取心脏,每组各取 8 例大鼠心尖部心肌组织 HE 染色;成功采集颈动脉血液大鼠心肌组织检测 MDA 含量。

大鼠心肌病变分级,病理科专业人员单盲检测。0 级:肌纤维排列整齐,横纹清晰,胞核明显,无细胞肿胀;I 级:只有少数肌纤维被破坏,呈索条状或小灶状,往往只侵犯某个部位,坏死程度较轻,部分肌浆溶解,肌核、肌膜变化较轻。II 级:部分肌纤维被破坏,呈灶状或小片状,肌浆、肌核、肌膜都遭到破坏;III 级:大部分肌纤维被破坏,呈大片状,所有部位都可侵犯,肌浆、肌核、肌膜破坏严重。

表 1 各组心肌病变程度及病理积分如下
Table 1 Pathological changes in rat myocardium in each group

Group	Pathological injury scale				Pathological myocardial necrosis points
	Class0	Class I	Class II	ClassIII	
Control(n=8)	8	0	0	0	0
ISO(n=8)	0	1	4	3	18##
ISO+TW (n=8)	0	2	3	3	17
ISO+NBP(n=8)	0	5	2	1	12 *

Note: ## $P<0.01$ vs Control Group; * $P<0.05$ vs ISO Group.

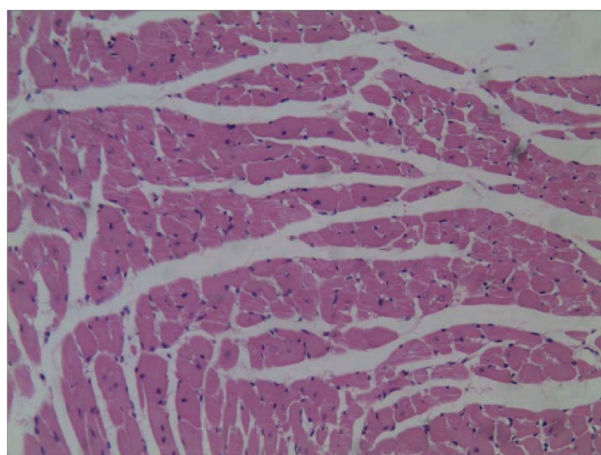


图 1 Control 组:示正常心肌,呈条索状排列,无明显炎症细胞浸润。
(光镜× 200)

Fig.1 The group control: Showed the normal myocardium, were cord-like arrangement, no obvious inflammatory cell infiltration. (LM× 200)

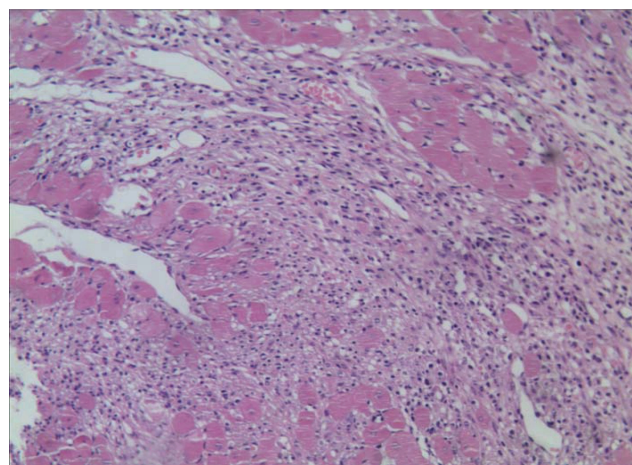


图 2 ISO 组:示心肌细胞坏死,脂肪变性,肌纤维孤岛样留存,大量炎症细胞浸润。病理分级 III 级。(光镜× 200)

Fig.2 The ISO control: Large myocardial cell necrosis, steatosis, muscle fiber island sample retained, a large number of inflammatory cell infiltration. Pathologic stage III level. (LM× 200)

1.2.3 统计学分析 实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS19.0 统计分析软件处理。各组定量数据首先进行方差齐性检验,单因素多组间两两比较用 SNK 法。各组等级资料比较采用 H 检验。检验水准 α 为 0.05。

2 结果

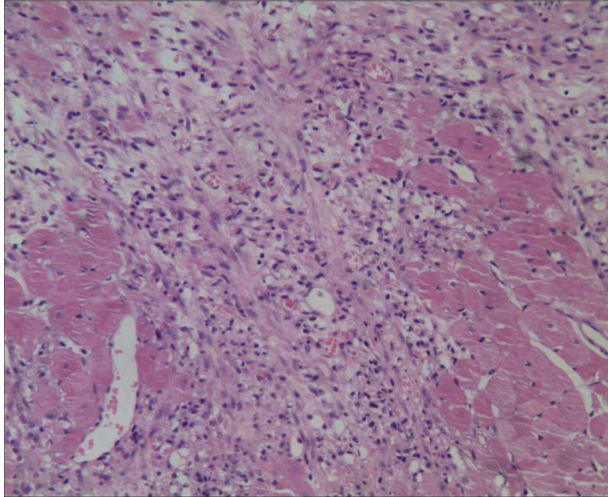


图3 ISO+TW 组:示心肌大量炎性细胞浸润,心肌坏死,与 ISO 组相仿。(光镜× 200)

Fig.3 The ISO+TW control: A large number of inflammatory cell infiltration, myocardial necrosis, and is similar to ISO group. (LM× 200)

2.2 左心室血流动力学

与 Control 组相比,ISO 组大鼠 LVEDP 显著升高($P<0.01$), +dp/dtmax 显著下降($P<0.05$),心率(HR)明显增加($P<0.05$), LVSP、-dp/dtmax 有所下降,但是都没有统计学意义;与 ISO 组

2.1 心肌形态学观察

Control 组均为正常心肌,病理积分 0。ISO 组病变严重,主要为 II 级和 III 级病变,病理积分 18,为各组最高,与 Control 组比较有统计学差异($P<0.01$)。ISO+TW 组与 ISO 组相仿,无统计学差异,病理积分 17。ISO+NBP 组主要为 I 级和 II 级,病理积分 12,较 ISO 组病变减轻($P<0.05$), (见表 1,图 1、2、3、4)。

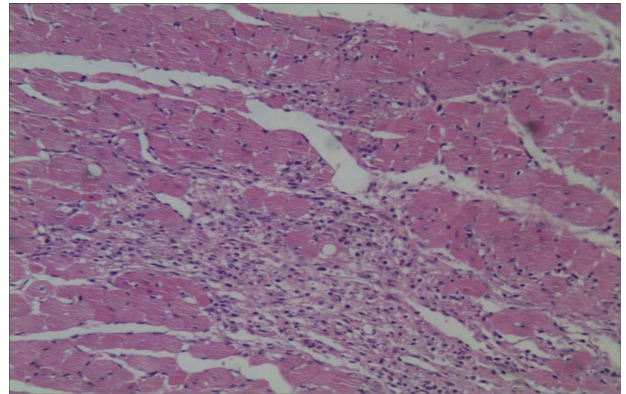


图4 ISO+NBP 组:示肌纤维大部结构尚好,条索状排列,可见心肌细胞脂肪变性,炎症细胞浸润,其间少许细胞坏死,少许孤岛样留存。病理分级 I 级。(光镜× 200)

Fig.4 The ISO+NBP control: Muscle fiber most structure is good, cord-like arrangement, inflammation cells infiltration, during which a little cell necrosis, a little island retained sample.

Pathologic stage I level. (LM× 200)

相比,ISO+NBP 组大鼠 LVEDP 显著下降($P<0.05$),LVSP、+dp/dtmax、-dp/dtmax 有增加趋势,HR 有下降趋势,但是都没有统计学意义。与 ISO 组相比,ISO+TW 组在左室血流动力学各项指标上均没有统计学差异, (见表 2)。

表 2 各组左心室血流动力学参数($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The left ventricular hemodynamic parameters in each group

Group	LVSP(mmHg)	LVEDP(mmHg)	+dp/dtmax(mmHg/s)	-dp/dtmax(mmHg/s)	HR(BMP)
Control (n=12)	133.6± 11.20	2.3± 1.42	3663± 190	3750± 242	424.6± 35.38
ISO (n=10)	128.3± 11.44	8± 1.63##	3450± 237#	3525± 322	454± 27.59#
ISO+TW (n=10)	125.7± 5.52	7.8± 1.99	3465± 181	3510± 300	452± 26.58
ISO+NBP (n=11)	134.4± 9.95	6.1± 1.83*	3605± 242	3618± 238	439± 31.13

Note: # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs Control Group.

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs ISO Group.

表 3 各组测得血清 SOD 活性以及心肌组织 MDA 含量($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Serum SOD activity and MDA content in myocardial tissue in each group

Group	SOD(μ /mL)	MDA(nmol/mgprot)
Control(n=10)	506.27± 66.37	2.27± 0.99
ISO(n=10)	269.12± 51.34##	4.7± 1.72##
ISO+TW (n=10)	275.69± 49.36	4.81± 1.94
ISO+NBP(n=10)	368.51± 82.01*	2.99± 0.56**

Note: ## $P<0.01$ vs Control Group.

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs ISO Group.

2.3 丁苯酞对大鼠 SOD、MDA 的影响

与 Control 组相比,ISO 组 SOD 活力明显降低($P<0.01$),MDA 含量明显增加($P<0.01$)。与 ISO 组相比,ISO+NBP 组 SOD 活性明显增加($P<0.05$),MDA 含量明显下降($P<0.01$)。ISO+TW 组的 SOD 活性及 MDA 含量与 ISO 组相比无统计学差异,(见表 3)。

3 讨论

本实验所用丁基苯酞(NBP)为原液,呈油性,不能直接腹腔注射。Tween-80 是日常生活中常用的增溶剂,对原液的分子结构基本没有影响。我们使用 Tween-80 作为溶剂,配成 NBP 注射液用于实验大鼠腹腔注射。同时,为了排除 Tween-80 溶剂对于 NBP 作用的影响,我们设立了 Tween-80 溶剂组。我们发现,在左心室血流动力学指标(HR、LVSP、LVEDP、 dp/dt_{max} 、 $-dp/dt_{max}$)、SOD 活性、心肌 MDA 含量以及心肌形态学观察上,ISO+TW 组均与 ISO 组相仿,各个结果均没有统计学差异,说明 Tween-80 对于心肌的缺血损伤模型没有保护以及损伤作用,可以排除对 NBP 作用判断的影响。

本次试验中,NBP 预给药三天,在左心室血流动力学指标上,NBP 组较之 ISO 组 LVEDP 明显下降,达 24%。病理形态学观察,ISO+NBP 组的心肌损伤程度比 ISO 组减轻,肌纤维大部结构尚好,可见心肌细胞脂肪变性,炎症细胞浸润程度较轻,病理积分明显下降。以上均具有统计学意义。排除了 Tween-80 的影响后说明 NBP 预给药对于 ISO 引起的心肌缺血损伤具有保护作用。

大量研究表明,氧化应激在心肌缺血再灌注损伤、心肌药物性损伤、心肌炎症、心力衰竭等的发病机制中起着重要的作用。其核心是氧自由基等活性氧产物在细胞内的大量聚集。自由基是指能够独立存在的,含有一个或多个未成对电子的分子或分子的一部分。一方面,自由基可以参与机体内重要物质的合成产生,维持机体新陈代谢和生长发育。另一方面,自由基产生过多导致细胞质和肌浆网上的 $Na^+ - K^+$ 泵和 Ca^{2+} 泵功能障碍,细胞内 Ca^{2+} 超载,引起心律失常和心肌收缩功能障碍。同时,自由基氧化细胞膜上磷脂的多不饱和脂肪酸,脂质过氧化,损伤细胞膜,导致细胞膜内结构破坏,线粒体肿胀,细胞崩解、死亡^[12,13]。自由基可以干扰嘌呤和嘧啶代谢,从而改变 DNA。自由基还可以介导细胞内多种蛋白磷酸化,激活炎症相关基因过度表达,促使肥大细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞等释放出花生四烯酸、白三烯等多种炎症因子^[14],引起炎症反应,从而导致冠状动脉痉挛、血管通透性增加、抑制心肌收缩力,造成心输出量下降、心衰等。正常生理情况下,机体内自由基的产生与清除在抗氧化酶(如超氧化物歧化酶 SOD、过氧化氢酶 CAT、谷胱甘肽过氧化物酶 GPx 等)的调节下处于低浓度的平衡状态。心肌缺血损伤时,抗氧化酶的活性下降,氧自由基等活性氧产物大量增加,从而导致心肌细胞和功能的障碍。

机体内对抗氧化、防止自由基过多产生主要有两道防线,第一道主要由 SOD、CAT、GPx 等抗氧化酶构成,第二道为维生素 E、维生素 C、维生素 A、 β 胡萝卜素等,第一道防线起主要作用。SOD 是超氧化物歧化酶简称,是体内最重要的金属抗氧化酶,它可以催化 O_2^- 转化为 H_2O_2 和 O_2 ,然后 H_2O_2 被 CAT、

GPx 等催化成 H_2O 和 O_2 ,降低体内氧自由基水平,恢复活性氧物种产生和清除的微妙平衡。当心肌损伤,机体对自由基的调节能力下降,体内抗氧化酶活性下降,而氧自由基等活性氧物种含量升高。因此 SOD 活力水平的高低能够反映机体对活性氧物种的平衡能力,从而判断体内氧化应激、脂质过氧化程度^[15]。

MDA 是丙二醛的简称,它是机体脂质过氧化的产物。通过对体内 MDA 含量的测定,我们能够间接判断机体脂质过氧化程度以及治疗前后的效果。

既往对丁基苯酞的研究表明,丁基苯酞能够对缺血脑组织中 MDA 形成及超氧阴离子自由基产生的抑制作用。本研究结果表明,损伤心肌中的 SOD 活性下降、MDA 含量增加,说明脂质过氧化参与了 ISO 诱导的心肌损伤。ISO+NBP 组比较 ISO 组,SOD 活性明显增加,MDA 含量明显减少。由此,我们可以认为,NBP 保护心肌作用可能来自于抗心肌脂质过氧化,抑制心肌损伤时氧自由基的过多产生,减轻对心肌的损伤。

通过本研究,我们明确了 NBP 在大鼠中的心肌保护作用。下一步我们可以研究 NBP 的其他心肌保护机制,并且为以后的临床试验提供帮助。这有可能拓展 NBP 在临床上的应用,同时有可能在临床心肌缺血损伤性疾病的预防和治疗中发现一种新的药物。

参考文献(References)

- [1] 张晓雷,胡凤荣. 丁苯酞对急性脑梗死患者脑血流和脑功能的影响[J]. 山西医药杂志, 2009, 38(8): 736-737
- [2] Zhang Xiao-Lei, Hu Feng-Rong. Effect of dl-3n-butylphthalide on the cerebral blood flow and cerebral function of patients with acute cerebral infarction[J]. Shanxi Medical Journal, 2009, 38(8): 736-737
- [3] Liu Chun-Ling, Liao Song-Jie, Zeng Jin-Sheng, et al. dl-3n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RH-RSP[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2007, 260: 106-113
- [4] Yi Zhang, Ling Wang. 2-(1-Hydroxypentyl)-benzoate Increases Cerebral Blood Flow and Reduces Infarct Volume in Rats Model of Transient Focal Cerebral Ischemia[J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, 317(3): 973-979
- [5] Liao Song-Jie, Lin Jian-Wen, Pei Zhong, et al. Enhanced angiogenesis with dl-3n-butylphthalide treatment after focal cerebral ischemia in RH-RSP[J]. Brain Reserch, 2009, 1289: 69-78
- [6] Ling Li, Bo Zhang, Yu Qian-Tao, et al. DL-3-n-butylphthalide protects endothelial cells against oxidative/nitrosative stress, mitochondrial damage and subsequent cell death after oxygen glucose deprivation in vitro[J]. Brain Reserch, 2009, 1290: 91-101
- [7] Ying Peng, Changhong Xing, Shaofeng Xu, et al. L-3-n-butylphthalide improves cognitive impairment induced by intracerebroventricular infusion of amyloid- β peptide in rats[J]. European Journal of Pharmacology, 2009, 621: 38-45
- [8] 董高翔,冯亦璞. 丁基苯酞对局部脑缺血再灌注大鼠脑线粒体 ATPase 抗氧化酶活性和脂质过氧化的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(1): 93-97
- [9] Dong Gao-xiang, Feng Yi-pu. Effects of dl-3n-butylphthalide on ATPase and anti-oxidant enzymes activities and lipid peroxidation in transients focal cerebral ischemic rats[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2002, 24(1): 93-97

中发现 Rapamycin 使 GCLC 转录下调, 可能与 mTOR 信号通路受抑制、炎症信号的降低有关。

本实验克隆并构建了含大鼠 GCLC 基因上游 5892bp 启动子的 PGL4.19 荧光素酶报告载体, 并成功建立稳定表达大鼠 GCLC 启动子及荧光素酶报告基因的 L2 细胞株, 且对刺激因子有明显的反应性。这将作为重要的细胞研究手段, 用于高通量药物筛选或进一步研究 GCLC 基因的转录调控, 阐明机体氧化 - 抗氧化失衡的机制。

参考文献(References)

- [1] Bargagli E, Olivieri C, Bennett D, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diffuse lung diseases: a review[J]. *Respir Med*, 2009, 103(9): 1245-1256
- [2] Roberts ES, Richards JH, Jaskot R, et al. Oxidative stress mediates air pollution particle-induced acute lung injury and molecular pathology [J]. *Inhal Toxicol*, 2003, 15(13): 1327-1346
- [3] Neal G, Elysia M, Richard M, et al. Lung glutathione adaptive responses to cigarette smoke exposure[J]. *Respir Res*, 2011, 12(1): 133-1341
- [4] P Ghezzi. Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung [J]. *Int J Gen Med*, 2011, 4: 105-113
- [5] Franklin CC, Backos DS, Mohar I, et al. Structure, function, and post-translational regulation of the catalytic and modifier subunits of glutamate cysteine ligase[J]. *Mol Aspects Med*, 2009, 30(1-2): 86-98
- [6] Krzywanski DM, Dickinson DA, Iles KE, et al. Variable regulation of glutamate cysteine ligase subunit proteins affects glutathione biosynthesis in response to oxidative stress [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2004, 423(1): 116-125
- [7] Fan F, Wood K V. Bioluminescent assays for high-throughput screening[J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2007, 5(1): 127-136
- [8] Farinati F, Piciocchi M, Lavezzo E, et al. Oxidative stress and inducible nitric oxide synthase induction in carcinogenesis [J]. *Dig Dis*, 2010, 28(4-5): 579-584
- [9] Kinnula V L, Crapo J D. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(12): 1600-1619
- [10] Fernandez-Checa J, Fernandez A, Morales A, et al. Oxidative stress and altered mitochondrial function in neurodegenerative diseases: lessons from mouse models[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2010, 9(4): 439-454
- [11] Rocha M, Apostolova N, Hernandez-Mijares A, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: mitochondria-targeted therapeutics [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(32): 3827-3841
- [12] Thannickal VJ. The paradox of reactive oxygen species: injury, signaling, or both?[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mo Physiol*, 2003, 284(1): L24-L25
- [13] 赵丽珂, 古洁若, 余得恩. HLA-B27 启动子荧光素酶报告基因载体的构建及其在 Hela 细胞的转录调控研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11(8): 449-452
- Zhao Li-ke, Gu Jie-ruo, Yu De-en. Molecular cloning of HLA-B27 gene promoter and transcriptional activity detection in Hela cells[J]. *Chin J Rheumatol*, 2007, 11(8): 449-452
- [14] Dickinson DA, Levenon A L, Moellering DR, et al. Human glutamate cysteine ligase gene regulation through the electrophile response element[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 37(8): 1152-1159
- [15] Shenvi SV, Smith EJ, Hagen TM. Transcriptional regulation of rat γ -glutamate cysteine ligase catalytic subunit gene is mediated through a distal antioxidant response element[J]. *Pharmacol Res*, 2009, 60(4): 229-236
- [16] Angela C. Wild, Helen R. Moinova, and R, et al. Regulation of gamma-Glutamylcysteine Synthetase Subunit Gene Expression by the Transcription Factor Nrf2 [J]. *J. Biol. Chem*, 1999, 274(47): 33627-33636
- [17] Lu SC. Regulation of glutathione synthesis [J]. *Mol Aspects Med*, 2009, 30(1-2): 42-59
- [18] Garand M, Lin J H H, Hill C E, et al. Regulation of the mouse gene encoding TAFI by TNF α : Role of NF κ B binding site[J]. *Cytokine*, 2012, 57(3): 389-397
- [19] Yang H, Magilnick N, Lee C, et al. Nrf1 and Nrf2 regulate rat glutamate-cysteine ligase catalytic subunit transcription indirectly via NF-kappaB and AP-1[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(14): 5933-5946
- [20] Filomeni G, Rotilio G, Ciriolo MR. Disulfide relays and phosphorylative cascades: partners in redox-mediated signaling pathways[J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(12): 1555-1563

(上接第 1253 页)

- [8] 焦东亮, 倪秀石. 丁苯酞对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后 caspase-3 表达的影响[J]. *Chin J clin Neurosci*, 2007, 15(1): 19-23
- Jiao Dong-liang, Ni Xiu-shi. Effect of dl-3n-butylphthalide on the expression of caspase-3 in rats after cerebral ischemia-reperfusion [J]. *Chin J clin Neurosci*, 2007, 15(1): 19-23
- [9] Kubavat JB, A sdaq SM. Role of Sida cordifolia L. leaves on biochemical and antioxidant profile during myocardial injury[J]. *Ethnopharmacol*, 2009, 124(1): 162-165
- [10] 黄荫浩, 吴翔, 陆齐, 等. 红景天对儿茶酚胺损伤大鼠心肌以及对 HIF-1 α 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(24): 4636-4643
- Huang Ying-hao, Wu Xiang, Lu Qi, et al. The Effects of Rhodiola on Catecholamine-induced Myocardial Injury Rats and the Expression of HIF-1 α [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2009, 9(24): 4636-4643
- [11] Adameova A, Abdellatif Y, Dhalla NS. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87(7): 493-514
- [12] Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Hypertension*, 2000, 18(6): 655-673
- [13] M Chiong, ZV Wang, Z Pedrozo, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(22): 244-254
- [14] Folco G, Rossini G, Buccellati C, et al. Leukotrienes in cardiovascular diseases[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(22): 112-116
- [15] Naranjan S, Dhalla, Adel B, et al. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury[J]. *Cardiovascular Research*, 2000, 47(3): 446-456