

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2017)25-11-1114-06

神经调节蛋白 1 与卡托普利单用及联合应用对改善大鼠 心功能及抑制心肌细胞凋亡的效果及机制

梅松涛, 甘辞海, 李 渊

(西南医科大学附属医院 ICU, 四川省泸州市 646000)

[关键词] 神经调节蛋白 1; 卡托普利; 心功能; 细胞凋亡; 大鼠

[摘要] 目的 分析神经调节蛋白 1(NRG-1)与卡托普利单独应用或联合应用对抑制心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡以及改善心功能的作用机制。方法 将 100 只清洁级 SD 大鼠利用区组随机化原则分为 NRG-1 组、卡托普利组、联合用药组、伪手术组及对照组,除伪手术组实施主动脉-腔静脉穿刺手术外,其余四组在穿刺手术基础上造瘘制备成心力衰竭大鼠模型,NRG-1 组和卡托普利组术后分别给予 NRG-1、卡托普利治疗,联合用药组给予 NRG-1 和卡托普利联合治疗,分析比较不同用药方案对大鼠心肌细胞凋亡率的抑制与心功能改善效果。结果 术后 8 周,与伪手术组比较,对照组出现心功能指标下降、血浆 BNP 浓度升高、血流动力学指标改变、心肌肥厚程度增加、心肌细胞凋亡指数升高($P<0.05$);与对照组比较,NRG-1 组、卡托普利组和联合用药组在治疗 8 周后心功能、血浆 BNP、血流动力学、心肌肥厚程度、心肌细胞凋亡指数均明显改善($P<0.05$),且 NRG-1 组血浆 BNP、心肌细胞凋亡指数的改善效果明显优于卡托普利组($P<0.05$),而联合用药组上述各指标的改善效果更优于卡托普利组、NRG-1 组($P<0.05$)。结论 NRG-1 与卡托普利应用于心力衰竭治疗时,均能有效抑制心肌细胞凋亡、改善心功能,而两药联合治疗会进一步提升其疗效。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

The effect and mechanism of neuregulin-1 and captopril alone or in combination on improving cardiac function and inhibiting cardiomyocyte apoptosis in rats

MEI Song-Tao, GAN Ci-Hai, LI Yuan

(ICU of the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[KEY WORDS] Neuregulin-1; Captopril; Cardiac function; Apoptosis; Rats

[ABSTRACT] **Aim** The application of neuregulin-1 (NRG-1) and captopril alone or in combination, the mechanism of heart failure and the improvement of cardiac function in rats with heart failure were analyzed. **Methods** A total of 100 SD rats were randomly divided into NRG-1 group, captopril group, combination group, pseudo-operation group and control group. In addition to the pseudo-operation group, the other four groups were made into rat heart failure model on the basis of puncture operation. Rats in the NRG-1 group and the captopril group were treated with NRG-1 and captopril, respectively, and rats in the combination group were given NRG-1 combined with captopril, and the effect of different regimen on the inhibition of cardiomyocyte apoptosis and the improvement of cardiac function were compared. **Results** Compared with the pseudo-operation group, the cardiac function index decreased, the plasma BNP concentration increased, the hemodynamic index changed, the hypertrophy index increased, the apoptosis index of the cardiomyocytes increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the indexes of cardiac function, plasma BNP, hemodynamics, cardiac hypertrophy and cardiomyocyte apoptosis index were significantly improved in NRG-1 group, captopril group and combination group after 8 weeks of treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). And NRG-1 group was superior to captopril group ($P<0.05$) in plasma BNP concentration and myocardial cell apoptosis index ($P<0.05$), and the effect of the above indexes was better than that of captopril and NRG-1 alone group ($P<0.05$). **Conclusion** NRG-1 and captopril in the treatment of heart failure can effectively inhibit myocardial cell apoptosis, improve heart function, if the two drugs in combination, can further enhance the efficacy.

[收稿日期] 2017-03-20

[修回日期] 2017-08-22

[作者简介] 梅松涛,住院医师,研究方向为重症医学,E-mail 为 rsx905@163.com。

心力衰竭属于临床心血管内科常见的疾病之一,这是由于射血能力受损或心室充盈受损所引起的心脏结构和功能障碍^[1]。神经调节蛋白 1(neu-regulin-1, NRG-1)是一种跨膜蛋白,也是心血管系统中重要的信号蛋白,具有改善心脏功能的效果,有研究认为 NRG-1 能够治疗心力衰竭^[2]。卡托普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂,用于治疗某些类型的充血性心力衰竭和高血压,有着改善心脏功能,减少心力衰竭死亡率的作用^[3-4]。有研究提出,将卡托普利与其他抗心力衰竭药物联合应用,可进一步增进心力衰竭的治疗效果,促进预后^[5],并提出了 NRG-1 联合应用卡托普利等药物的设想^[6]。但 NRG-1 在临床心力衰竭治疗中的应用极少,其对改善心力衰竭患者心功能及抑制心肌细胞凋亡的效果与机制也未明确,疗效与安全性尚需要大量实践资料来验证^[7-8]。本研究以心力衰竭大鼠模型为实验对象,观察 NRG-1、卡托普利单用与联用对改善大鼠心功能及抑制心肌细胞凋亡的效果与作用机制,并通过组间比较的方式,探讨 NRG-1 单用与联用对心力衰竭治疗的可行性与安全性,为临床合理、科学用药提供佐证。

1 材料和方法

1.1 实验材料

NRG-1 购自上海希美生物科技有限公司;卡托普利片购自河南全宇制药股份有限公司;脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)试剂盒购自基蛋生物科技股份有限公司;TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司。

1.2 实验动物及分组

选择清洁级 SD 大鼠 100 只,购自成都达硕实验有限公司,均为雄性大鼠,7~10 周龄,平均 8.8 ± 0.6 周龄,体重 280~350 g,平均 310 ± 25 g。100 只大鼠利用区组随机化分组原则分为 5 组,分别是 NRG-1 组、卡托普利组、联合用药组、伪手术组及对照组,每组 20 只大鼠。所有大鼠在接受本次实验前先予以正常的饮食与饮水。

1.3 大鼠处理方法

NRG-1 组、卡托普利组、联合用药组及对照组大鼠均实施主动脉-腔静脉穿刺造瘘手术,制备成容量超负荷心力衰竭大鼠模型。所有大鼠均在无菌条件下进行手术,先应用碘伏对手术部位进行消毒,使用戊巴比妥钠(浓度为 0.2%,剂量为 2 mL/kg)进行腹部麻醉,直到肌肉紧张消失后,应用 9/0 非侵入性缝合

针从髂动脉分支上方约 3 mm 的腹壁动脉壁上,实施“U”字形的缝合,并夹闭腹主动脉。使用 18G 留置针头从“U”字形缝合口穿入腹主动脉,针头朝右上方行走至腹腔动静脉联合处,并将下腔静脉刺破,造成动静脉瘘^[7]。伪手术组大鼠只行穿刺即可,不造瘘。4 组大鼠在术后均做好保温操作,单笼放置大鼠,直到大鼠完全清醒后进行称重以及编号,应用青霉素钠肌注抗感染治疗。按照分组情况进行分笼,术后禁食 6 h 后以常规方式进行饲养。

1.4 大鼠用药方法

NRG-1 组在术后第二天开始注射重组 NRG-1 0.05 $\mu\text{g/g}$,由尾静脉注射,每隔一天注射一次。卡托普利组手术后每日管饲卡托普利 13.5 mg/kg。联合用药组同时予以重组 NRG-1 注射及卡托普利管饲。伪手术组和对照组则给予同等容量的生理盐水管饲。以上 5 组大鼠在同等饲养条件下连续用药 8 周后进行观察。喂养到 8 周时,卡托普利组大鼠存活率为 90.00% (18/20),NRG-1 组大鼠存活率为 95.00% (19/20),联合用药组大鼠存活率为 90.00% (18/20),伪手术组大鼠存活率为 90.00% (18/20),对照组大鼠存活率为 85.00% (17/20)。5 组大鼠的死亡原因被认为与手术操作、术后感染等因素相关。

1.5 心功能检测

全部大鼠均使用戊巴比妥钠(浓度为 0.2%,剂量为 2 mL/kg)进行腹部麻醉,仰卧固定,应用 Hewlett Packard Sonos 心脏彩超诊断仪,探头 12 s,频率 12 MHz,通过 M 型超声获得大鼠舒张末、收缩末的左室内径参数,并计算大鼠左心室短轴缩短率(fraction shortening, FS)和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),利用以上参数对大鼠心功能进行观察评价。

1.6 血浆 BNP 检测

从颈总动脉抽取 1~2 mL 血液,放进含有 40 μL 抑肽酶和 30 μL EDTA Na_2 (浓度为 100 $\mu\text{g/L}$)溶液的试管内,混匀,在 4℃ 环境下放置 2 h 后,以 3000 r/min 离心 10 min,取上清液,根据试剂盒提供的方法进行测定。

1.7 血流动力学检测

大鼠心脏功能测定完成后,开胸,5/0 非侵入性缝合线在大鼠左心室顶端缝合形成大约 5 mm 的荷包,将 1.5 mm 针管插入左心室,然后将针芯拔出。将监控管连接到转换器,并将其连接到 MAC-LAB 电理仪,测量各组大鼠的左心室收缩期末压(left ventricular end systolic pressure, LVESP),左心室舒张期末压(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP),

收缩期左心室压力降低最大变化率($+dp/dt_{\max}$),舒张期左心室压力降低最大变化率($-dp/dt_{\max}$)。

1.8 心室肥厚指数测定

在完成血液动力学监测和记录数据后,立即将大鼠剪死,滤纸上沥干心脏,然后切下左心室,测量并记录左心室重量(left ventricular weight, LVW)和左心室壁厚(left ventricular wall thickness, LVWT),计算左心室肥厚指数(left ventricular hypertrophy index, LVHI)。

1.9 心肌细胞凋亡检测

采用 TUNEL 对凋亡细胞进行标记,然后进行染色、血氧染色、脱水、透明和封片。通过 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒检测大鼠心肌细胞凋亡。每张切片都是随机选择 5 个视野,在光镜下拍摄与观察。如果在光镜下的细胞核是蓝色的,则是正常的,细胞核在细胞凋亡时呈棕色和黄色。计算心肌细胞凋亡指数(apoptotic index, AI)。

1.10 统计学分析

所有数据均通过 SPSS 18.0 软件进行分析,服从正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验,多组之间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组心功能和血浆 BNP 浓度分析

对照组 FS、LVEF 较伪手术组显著下降($P < 0.01$),表示大鼠心力衰竭模型建立成功。与对照组比较,NRG-1 组、卡托普利组和联合用药组 FS 显著改善($P < 0.05$),LVEF 也得到明显改善($P < 0.05$)。NRG-1 组与卡托普利组比较 FS、LVEF 差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合用药组 FS、LVEF 改善效果分别优于 NRG-1 组和卡托普利组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术后 8 周,与伪手术组比较,对照组血浆 BNP 浓度明显升高($P < 0.01$)。与对照组比较,NRG-1 组、卡托普利组和联合用药组血浆 BNP 浓度均显著下降($P < 0.05$)。NRG-1 组血浆 BNP 浓度下降程度优于卡托普利组($P < 0.05$),而联合用药组血浆 BNP 浓度下降分别优于 NRG-1 和卡托普利组($P < 0.05$;表 1)。

2.2 各组血流动力学参数分析

与伪手术组比较,对照组 LVESP、 $+dp/dt_{\max}$ 明显下降($P < 0.05$),LVEDP、 $-dp/dt_{\max}$ 明显上升($P < 0.05$),提示心力衰竭大鼠的收缩功能与舒张功能异

表 1. 各组心功能和血浆 BNP 浓度分析($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Cardiac function and plasma BNP concentration analysis($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	FS(%)	LVEF(%)	BNP(ng/L)
NRG-1 组	19	52.6 \pm 4.4 ^b	79.8 \pm 5.4 ^b	618.5 \pm 125.0 ^b
卡托普利组	18	50.4 \pm 4.8 ^b	78.5 \pm 5.7 ^b	708.4 \pm 129.6 ^b
联合用药组	18	55.2 \pm 3.1 ^{bcd}	84.7 \pm 5.9 ^{bcd}	524.8 \pm 73.6 ^{bcd}
伪手术组	18	55.6 \pm 4.2	84.6 \pm 6.4	336.2 \pm 45.8
对照组	17	46.8 \pm 3.9 ^a	74.2 \pm 5.2 ^a	825.8 \pm 180.4 ^a

a 为 $P < 0.01$,与伪手术组比较;b 为 $P < 0.05$,与对照组比较;c 为 $P < 0.05$,与 NRG-1 组比较;d 为 $P < 0.05$,与卡托普利组比较。

常。术后 8 周,与对照组相比,NRG-1 组、卡托普利组和联合用药组大鼠的血流动力学指标均得到明显改善($P < 0.05$);NRG-1 组与卡托普利组大鼠的血流动力学指标比较无统计学意义($P > 0.05$);联合用药组大鼠的 LVESP、 $+dp/dt_{\max}$ 改善程度明显高于 NRG-1 组和卡托普利组($P < 0.05$;图 1)。

2.3 各组心肌肥厚程度分析

与伪手术组比较,对照组术后 8 周 LVW、LVWT、LVHI 均明显增加;NRG-1 组、卡托普利组和联合用药组心室肥厚指标显著低于对照组($P < 0.05$);NRG-1 组与卡托普利组心室肥厚指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);联合用药组 LVW、LVWT、LVHI 下降较 NRG-1 组和卡托普利组显著($P < 0.05$;图 2)。

2.4 各组心肌细胞凋亡分析

对照组 AI 明显高于伪手术组,表明心力衰竭可导致大量心肌细胞凋亡($P < 0.05$)。NRG-1 组、卡托普利组和联合用药组 AI 与对照组比较显著降低($P < 0.05$),NRG-1 组 AI 下降优于卡托普利组($P < 0.05$),而联合用药组 AI 与 NRG-1 组和卡托普利组比较显著下降($P < 0.05$;图 3 和图 4)。

3 讨 论

心力衰竭是指心脏收缩和舒张功能障碍,不能将回到心脏的静脉血排出心脏,引起心脏循环障碍综合征^[9]。有研究认为,心肌细胞凋亡是心力衰竭的重要表现形式,心肌细胞凋亡会影响心肌的收缩功能,导致心肌细胞代偿性增殖和肥大,并逐渐造成心功能不全,进而引起心力衰竭进行性恶化,对生命安全造成威胁^[10-11]。还有研究发现,心力衰竭患者心肌细胞的凋亡率在 0.08%~0.25%之间,要比健康人群高出 10~100 倍^[12]。本研究中,通过制作心力衰竭大鼠模型来观察大鼠的各指标变化情况。

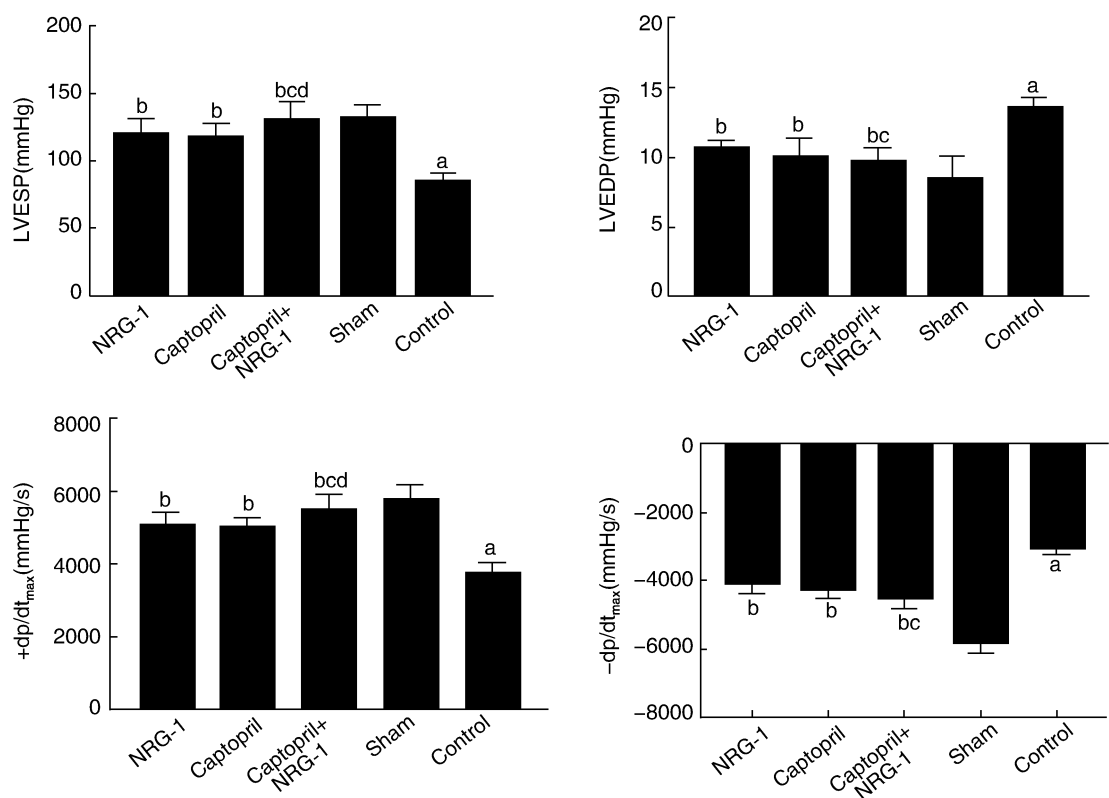


图 1. 各组血流动力学参数分析($\bar{x}\pm s$) a 为 $P<0.01$,与伪手术组比较;b 为 $P<0.05$,与对照组比较;c 为 $P<0.05$,与 NRG-1 组比较;d 为 $P<0.05$,与卡托普利组比较。

Figure 1. Analysis of hemodynamic parameters in each group($\bar{x}\pm s$)

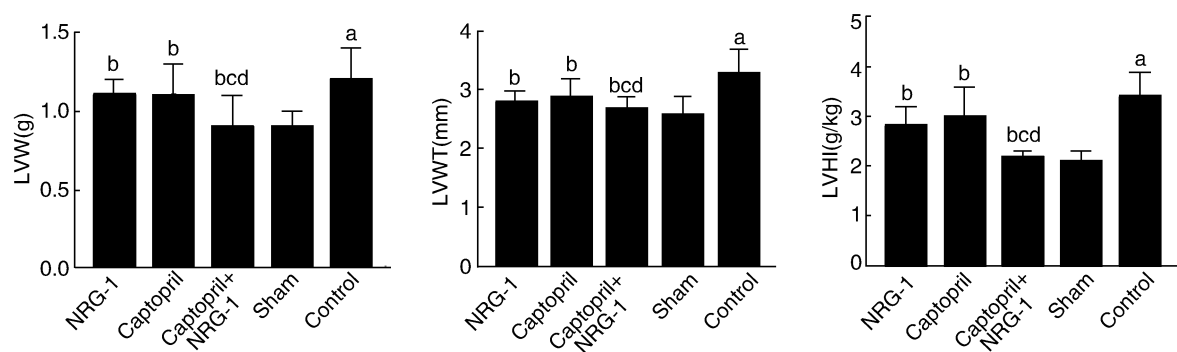


图 2. 各组心肌肥厚程度分析($\bar{x}\pm s$) a 为 $P<0.01$,与伪手术组比较;b 为 $P<0.05$,与对照组比较;c 为 $P<0.05$,与 NRG-1 组比较;d 为 $P<0.05$,与卡托普利组比较。

Figure 2. Analysis of cardiac hypertrophy in each group($\bar{x}\pm s$)

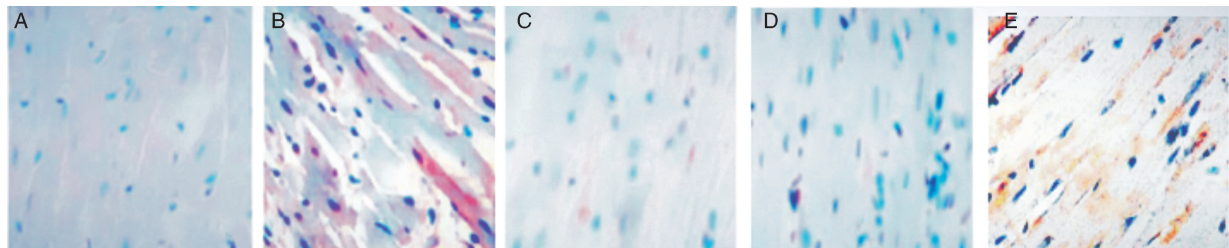


图 3. 各组左心室 TUNEL 染色($\times 400$) A 为伪手术组,B 为对照组,C 为 NRG-1 组,D 为联合用药组,E 为卡托普利组。

Figure 3. TUNEL staining of left ventricular in each group($\times 400$)

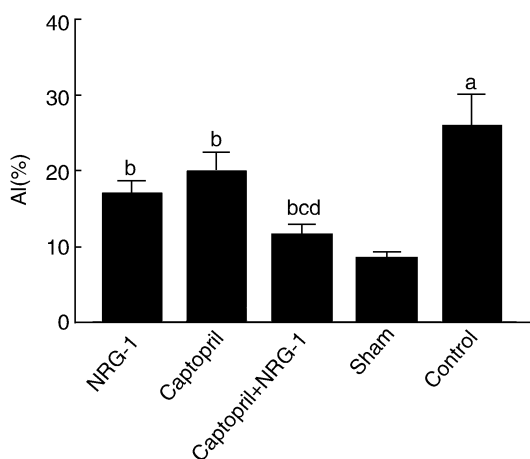


图 4. 各组心肌细胞凋亡指数分析($\bar{x} \pm s$) a 为 $P < 0.01$, 与伪手术组比较; b 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 NRG-1 组比较; d 为 $P < 0.05$, 与卡托普利组比较。

Figure 4. Cardiac cell apoptosis index analysis($\bar{x} \pm s$)

结果发现,与伪手术组相比,心力衰竭模型组大鼠会出现心功能指标改变、血浆 BNP 浓度升高、血流动力学指标改变、心肌肥厚指数增加、心肌细胞凋亡指数升高等情况。进一步证明心力衰竭大鼠会出现心功能障碍、心肌肥大、结构重构、心肌细胞严重凋亡等现象,与类似研究的观点相符^[13-14]。而临床普遍认为,对于心力衰竭患者,可通过应用抑制心肌细胞凋亡率的药物来起到改善心功能、减缓心衰程度的作用^[15]。本研究,对心力衰竭大鼠模型分别给予 NRG-1、卡托普利单用与两药联用治疗,并观察用药效果与安全性。

卡托普利是第一种 ACEI 类药物,被广泛应用于高血压以及一些充血性心力衰竭的治疗中。将卡托普利应用于心力衰竭治疗时,其能够起到抑制左心室扩张,减少收缩末期与舒张末期容量,降低室内壁张力,改善心功能的作用。本研究中,对卡托普利组大鼠给予卡托普利管饲,与未应用任何药物的对照组大鼠相比,卡托普利组大鼠血流动力学指标和心肌细胞 AI 均明显改善,证实卡托普利能够起到抑制心肌细胞凋亡,改善心脏功能,延缓心力衰竭的作用。结合前人研究认为,卡托普利对大鼠心功能改善与抑制心肌细胞凋亡的作用机制为:卡托普利能够降低心力衰竭大鼠血液中血管紧张素 I、II 含量,降低金属蛋白酶活性,改善心肌高能磷酸盐代谢,起到保护心功能的作用;卡托普利可能抑制线粒体途径的凋亡,发挥调节和阻断心肌细胞凋亡的作用;卡托普利通过减少血管周围纤维化,改善冠状动脉储备,从而改善心肌缺氧、

缺血诱导的细胞凋亡^[16-17]。

还有研究表明,在身体健康的成年人心脏心内膜以及心肌微血管中,NRG-1 均有着较高的表达,当心肌受到损伤时,会出现 NRG-1 表达量减少的现象。可见 NRG-1 在调节心肌细胞凋亡方面发挥了重要的作用^[18-19]。因此,对于心力衰竭者,也可通过提高心肌细胞中的 NRG-1 表达量来起到抑制心肌细胞凋亡,改善心功能,控制心力衰竭进展的作用。本研究对 NRG-1 组心力衰竭大鼠给予 NRG-1 尾静脉注射,与未用药的对照组大鼠相比,NRG-1 组心功能、血流动力学、心肌肥厚、心肌细胞凋亡等各指标均得到显著改善,提示 NRG-1 应用于心力衰竭也可同卡托普利一样获得显著的疗效。结合相关研究认为,NRG-1 对抑制心衰大鼠心肌细胞凋亡、改善心功能的机制主要为:NRG-1 可诱导细胞增殖,激活 PI3K/Akt 途径,抑制线粒体转换通透孔,促进细胞存活,调节细胞凋亡能力。NRG-1 通过上调 Bcl-2 表达,降低 Bax 表达,从而增强抗凋亡蛋白对心肌细胞凋亡的抑制作用,减少线粒体内促凋亡因子的释放,起到调节细胞凋亡的作用^[20]。

在本研究中,给予 NRG-1 的心力衰竭大鼠血浆 BNP 浓度下降要优于卡托普利组,且心肌细胞 AI 小于卡托普利组,提示应用 NRG-1 治疗心力衰竭的整体疗效可能要优于卡托普利。同时,NRG-1 与卡托普利联合用药组的心功能、心肌肥厚、心肌细胞凋亡等各指标分别优于 NRG-1 与卡托普利单用组,证明 NRG-1 联合用药治疗心力衰竭的疗效更佳。当然,本研究仅是以大鼠为实验对象,尚未应用于临床病例,且实验属于小样本研究,可能受到一些因素影响而使得结果存在偏倚。后期若能从此方面深入研究,并在临床开展大样本用药实验,相信会进一步明确 NRG-1 及其他抗心力衰竭药物用于治疗心力衰竭的疗效与安全性,进而为临床合理用药提供更多的科学依据。

综上所述,NRG-1 和卡托普利在心力衰竭大鼠中可抑制心肌细胞凋亡,改善心脏功能,起到延缓心力衰竭过程的作用,而且两种药物结合治疗心力衰竭的整体效果优于单一疗法,但其临床应用于广大心力衰竭患者,需要有大数据支持方可。

[参考文献]

- [1] 郭永芳,安毅,徐庆科,等. 重组人组兰格林对心力衰竭大鼠线粒体功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(7): 756-758.
- [2] 郭汝金,敖丽娟,李咏梅,等. 神经调节蛋白 1-ErbB 信

- 号通路的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(7): 679-682.
- [3] 周晨育. 缬沙坦联合卡托普利治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(3): 19-20.
- [4] 张成, 王建军. 卡托普利与美托洛尔联合治疗老年慢性心力衰竭患者的远近期疗效[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(19): 3 280-281.
- [5] 杨彩鸾. 卡托普利联合美托洛尔治疗老年慢性心力衰竭患者的近期与远期疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(34): 220-221.
- [6] 王学惠, 刘慧兵, 赵国安. 神经调节蛋白 1 β 联合卡托普利对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及相关基因表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(3): 417-422.
- [7] 唐中力, 李浪. 神经调节蛋白 1 治疗慢性心力衰竭的新进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2): 209-211.
- [8] Garbayo E, Gavira JJ, Yebenes MGD, et al. Catheter-based intramyocardial injection of FGF1 or NRG1-loaded MPs improves cardiac function in a preclinical model of ischemia-reperfusion[J]. Sci Rep, 2016, 6: 25932.
- [9] 蒋一鸣. 老年重症心力衰竭患者急诊内科治疗的效果研究[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(15): 147-148.
- [10] Odiete O, Konik EA, Sawyer DB, et al. Type 1 diabetes mellitus abrogates compensatory augmentation of myocardial neuregulin-1 β /ErbB in response to myocardial infarction resulting in worsening heart failure[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 52.
- [11] 徐占稳, 赵兴洲, 李亚芹, 等. 螺内酯抑制心肌细胞凋亡机制的初步研究[J]. 岭南心血管病杂志, 2014, 20(4): 547-552.
- [12] 马晓庆, 钟栩. 心肌细胞死亡在心力衰竭发病中的作用[J]. 甘肃医药, 2016, 35(4): 264-267.
- [13] 陈柏荣, 罗礼云, 黄茵, 等. Apelin-13 在自发性高血压大鼠心肌组织的表达及其与心肌肥厚和心功能的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(4): 375-380.
- [14] 刘延峰, 刘小娟, 惠起源. Neuregulin-1 β 对压力超负荷心肌肥大大鼠治疗作用及机制的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(4): 609-614.
- [15] 谢亚芹, 赵娟, 李秀华, 等. 福辛普利对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及相关基因表达的影响[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(3): 285-288.
- [16] 周艳, 王瑾, 白洋, 等. 卡托普利预处理对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡及凋亡相关基因表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(15): 3 685-687.
- [17] 王艳飞, 曹雪滨, 任越, 等. 卡托普利对慢性压力负荷性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(6): 352-354.
- [18] Zhou Q, Pan X, Wang L, et al. The protective role of neuregulin-1: A potential therapy for sepsis-induced cardiomyopathy[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 788: 234-240.
- [19] Mendesferreira P, Maiarocha C, Adao R, et al. Neuregulin-1 improves right ventricular function and attenuates experimental pulmonary arterial hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2015, 109(1): 89-102.
- [20] 王富华, 刘雪静, 王欢, 等. 神经调节蛋白-1 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 生理科学进展, 2016, 47(3): 223-226.
- (此文编辑 文玉珊)