

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2018)26-01-0014-05

熊果酸对急性心肌梗死小鼠氧化应激和脂质代谢的影响

王佳, 张炯

(四川省人民医院全科医学中心, 四川省成都市 610072)

[关键词] 急性心肌梗死; 熊果酸; 氧化应激; 脂质代谢

[摘要] **目的** 观察熊果酸对急性心肌梗死小鼠心肌的保护作用机制。**方法** 30只C57小鼠随机均分为假手术组、急性心肌梗死模型组和熊果酸组。熊果酸组和急性心肌梗死模型组结扎冠状动脉左前降支6h,收集各组小鼠心脏和血清。硝基四氮唑(NBT)染色检测心肌梗死面积,HE染色检测心肌病理形态,全自动生化分析仪检测血清乳酸脱氢酶(LDH)、磷酸肌酸激酶(CPK)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)水平,硫代巴比妥酸(TBA)法检测心肌丙二醛(MDA)、脂质过氧化物(LPO)和游离脂肪酸(FFA)含量,黄嘌呤氧化酶法检测心肌过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和超氧化物歧化酶(SOD)活性,放射免疫法检测血浆6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-Keto-PGF $_{1\alpha}$)及血栓素A₂(TXA₂)含量。**结果** 与假手术组相比,急性心肌梗死模型组心肌梗死面积、血清LDH、cTnI、CPK、TC、TG及LDL水平、心肌LPO和MDA含量、血浆TXA₂、心肌梗死区和非梗死区FFA含量以及心肌病理形态改变均明显增加,但血清CAT、GPx和SOD活性以及HDL和6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ 含量均明显减少。与急性心肌梗死模型组相比,熊果酸组心肌梗死面积、血清LDH、cTnI、CPK、TC、TG和LDL水平、心肌LPO和MDA含量、血浆中TXA₂、心肌梗死区和非梗死区FFA含量以及心肌病理形态改变均明显减少,而血清CAT、GPx和SOD活性以及HDL和6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ 含量均明显增加。**结论** 熊果酸对急性心肌梗死有明显的保护作用,其作用机制与抑制氧化应激损伤和改善脂质代谢紊乱相关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The effect of ursolic acid on oxidative stress and lipid metabolism in mice with acute myocardial infarction

WANG Jia, ZHANG Jiong

(General Medical Centre of Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China)

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Ursolic acid; Oxidative damage; Lipid metabolism

[ABSTRACT] **Aim** To explore the protective effect and potential mechanism of ursolic acid (UA) on acute myocardial infarction (AMI) in mice. **Methods** 30 C57 mice were randomly divided into sham group, AMI model group and ursolic acid group. AMI model group and ursolic acid group were ligating left anterior descending artery for 30 min. The myocardial and serum in the three groups were collected after reperfusion for 4 h. NBT and HE were used to evaluate the myocardial infarct size and myocardial pathological changes, respectively; automatic biochemical analyzer test was used to detect the expression of creatine phosphokinase (CPK), cardiac troponin I (cTnI), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL) and high density lipoprotein cholesterol (HDL) in the serum; thiobarbituric acid (TBA) method was used to examine myocardial malondialdehyde (MDA), lipid peroxide (LPO) and free fatty acid (FFA); enzyme xanthine oxidase method was used to detect the activity of catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) in the heart; the activity of plasma 6-Keto prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-Keto-PGF $_{1\alpha}$) and the content of thromboxane A₂ (TXA₂) was detected by radiation immunoassay in plasma. **Results** Compared with sham group, AMI model group had higher myocardial infarct size, more myocardial pathological changes and higher expression of LDH, cTnI, CPK, TC, TG, LDL, MDA, LPO, TXA₂ and the content of FFA in myocardial infarction area and non infarct area with lower activity of CAT, GPx, SOD and the expression of 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ and HDL. Compared with

[收稿日期] 2017-06-06

[修回日期] 2017-10-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81401362;81100575)

[作者简介] 王佳,博士,主治医师,研究方向为自身免疫疾病,E-mail 为 88120005@qq.com。通讯作者张炯,博士,主治医师,研究方向为移植免疫,E-mail 为 zhangjiong831224@163.com。

AMI model group, ursolic acid group had lower myocardial infarct size, less myocardial pathological changes and lower expression of LDH, cTnI, CPK, TC, TG, LDLC, MDA, LPO, TXA2 and the decreased content of FFA in myocardial infarction area and non infarct area with higher activity of CAT, GPx, SOD and expression of 6-Keto-PGF_{1α} and HDLC.

Conclusion Ursolic acid had an obvious protective effect on acute myocardial infarction, and its mechanism was related to the inhibition of oxidative stress and the improvement of lipid metabolism disorder.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是临床上常见的急危重症之一,致死率高,预后差,目前已经严重危害到人类健康^[1-3]。熊果酸是从女贞子、蛇舌草等植物中萃取的一种五环三萜类化合物,具有调节免疫、清除氧自由基、抑癌、改善脂质代谢紊乱等生物学活性^[4-5],但其对 AMI 的作用尚不清楚。因此,本研究拟探讨熊果酸对 AMI 小鼠心肌的影响及其作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物、药品及试剂

健康成年雄性 C57 小鼠 30 只,体重 22±5 g,购自山东大学实验动物中心。熊果酸(质量分数>99%,南京泽郎),乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)试剂盒(K311-400, Biovision, USA),磷酸肌酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)试剂盒(ECPK-100, Bioassay, USA),心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)试剂盒(南京建成生物),脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)试剂盒(A106, 南京建成)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒(K335-100, 武汉碧云天)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)试剂盒[ML-(E)-a2597, 上海酶联]、过氧化氢酶(catalase, CAT)试剂盒(BC0205, 南京建成)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒(BC0020, 南京建成)。6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-keto prostaglandin F_{1α}, 6-Keto-PGF_{1α})试剂盒(F0232, 上海西唐),血栓素 A2(thromboxane A2, TXA2)试剂盒[ML-(E)-a2534, 上海酶联],游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)试剂盒(xy-E1085, 上海信裕)。

1.2 动物分组及 AMI 模型的制备

将 30 只 C57 小鼠随机分为假手术组、AMI 模型组和熊果酸组,每组 10 只。熊果酸组术前半小时给予 80 mg/kg 熊果酸^[6]腹腔注射,假手术组和 AMI 模型组给予等量生理盐水腹腔注射。参考文献^[7], AMI 模型组和熊果酸组构建 AMI 模型:用戊巴比妥钠麻醉小鼠,逐层打开胸腔、显露心脏,6-0 丝线结扎冠状动脉左前降支近端 30 min,结扎成功为直视下远端心肌组织迅速缺血变白,心电图 QRS 波增宽、增高,ST 段抬高。缺血结束后,松开结扎线,远

端缺血心肌由白变红,ST 段逐渐回落视为再灌注成功。假手术组只穿线不结扎。

1.3 取材

结扎冠状动脉左前降支后 24 h,摘小鼠眼球取血,3000 r/min 离心 15 min,留取上清液于-80℃冰箱存储备用。取出各组小鼠心脏利用生理盐水反复冲洗,置于-80℃冰箱存储备用。

1.4 心肌梗死面积测定

待结扎冠状动脉左前降支 6 h 后,由腹主动脉插管取血,用生化分析仪测定血清 cTnI、CPK 及 LDH 含量;缺血后摘取小鼠心脏,用生理盐水洗净心腔内积血,去掉心房组织和脂肪,称重,将左心室心肌横切 4~5 片,然后浸入 NBT 磷酸缓冲液(pH 7.4)中,置于 37℃恒温水浴中,染色 5~10 min 后取出,正常心肌细胞中的脱氢酶可将黄色 NBT 还原成蓝色,因而正常的心肌细胞被染蓝色,缺血组织不染色。切下缺血心肌并称量,用缺血心肌与左心室湿重的百分比计算。

1.5 HE 染色观察心肌组织病理学改变

取置于福尔马林的心脏组织,脱水、透明、石蜡包埋,石蜡切片机切成 3~4 μm 厚薄片,脱蜡透明后进行 HE 染色,光镜下观察形态结构,采用形态评分标准^[8]: 0 分:没有损伤;1 分(轻度损伤):间质水肿和局限性坏死;2 分(中度损伤):广泛的心肌细胞肿胀和坏死;3 分(严重损伤):有血管浓缩和心肌萎缩坏死;4 分(极严重损伤):弥漫性血管浓缩,出血和心肌坏死。

1.6 血清和心肌指标检测

TBA 法检测心肌 MDA、LPO 和 FFA 含量,比色法检测心肌 CAT、GPx 和 SOD 活性,放射免疫法检测血浆 6-Keto-PGF_{1α} 和 TXA2 含量,具体步骤和方法按试剂说明书进行。

1.9 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 熊果酸对心肌梗死小鼠心肌酶的影响

与假手术组相比,AMI 模型组血清 cTnI、CPK 和 LDH 含量明显增高($P < 0.001$);与 AMI 模型组相

比,熊果酸组 cTnI、CPK 和 LDH 含量明显降低 ($P < 0.05$)。提示熊果酸预处理可以减少心肌梗死小鼠血清 cTnI、CPK 和 LDH 含量(表 1)。

表 1. 熊果酸对心肌梗死小鼠血清 cTnI、CPK 和 LDH 含量的影响($\bar{x} \pm s$, U/L, $n = 10$)

Table 1. The effect of ursolic acid on the content of serum cTnI, CPK and LDH in myocardial infarction mice($\bar{x} \pm s$, U/L, $n = 10$)

分 组	cTnI	CPK	LDH
假手术组	105±11	100±10	1400±150
AMI 模型组	550±45 ^a	650±70 ^a	3700±450 ^a
熊果酸组	270±25 ^b	250±40 ^b	2500±200 ^b

a 为 $P < 0.001$, 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 AMI 模型组比较。

2.2 熊果酸对心肌梗死小鼠血脂水平的影响

与假手术组相比,AMI 模型组血清 TC、TG 和 LDLC 水平明显增加,而血清 HDLC 水平明显降低 ($P < 0.001$);与 AMI 模型组相比,熊果酸组血清 TC、TG 和 LDLC 水平明显降低,而血清 HDLC 水平明显增加 ($P < 0.05$;表 2)。

表 2. 熊果酸对心肌梗死小鼠血脂水平的影响($\bar{x} \pm s$, mmol/L, $n = 10$)

Table 2. Effects of ursolic acid on the blood lipid levels in myocardial infarction mice($\bar{x} \pm s$, mmol/L, $n = 10$)

分 组	TC	TG	LDLC	HDLC
假手术组	1.45±0.21	0.57±0.19	0.43±0.16	1.11±0.12
AMI 模型组	2.76±0.43 ^a	1.23±0.33 ^a	1.23±0.26 ^a	0.66±0.08 ^a
熊果酸组	1.96±0.32 ^b	0.94±0.27 ^b	0.79±0.19 ^b	0.86±0.10 ^b

a 为 $P < 0.001$, 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 AMI 模型组比较。

2.3 熊果酸对心肌梗死小鼠心肌梗死面积的影响

NBT 染色结果显示,与假手术组相比,AMI 模型组心肌梗死面积明显增加 ($P < 0.001$);与 AMI 模型组相比,熊果酸组心肌梗死面积明显降低 ($P < 0.05$)。提示熊果酸预处理可以减少小鼠心肌梗死面积(图 1 和表 3)。

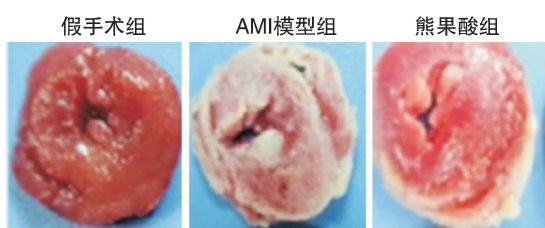


图 1. 硝基四氮唑染色检测熊果酸对小鼠心肌梗死面积的影响

Figure 1. NBT was used to evaluate the effect of ursolic acid on the myocardial infarct size

表 3. 熊果酸对小鼠心肌梗死面积的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 3. The effect of ursolic acid on the myocardial infarct size in the mice($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

分 组	心肌梗死面积(%)
假手术组	10±5
AMI 模型组	55±10 ^a
熊果酸组	35±7 ^b

a 为 $P < 0.001$, 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 AMI 模型组比较。

2.4 熊果酸对心肌梗死小鼠心肌病理形态学的影响

HE 染色显示,与假手术组相比,AMI 模型组心肌细胞坏死、溶解、碎裂、血管充血、间质水肿、嗜中性粒细胞浸润明显增加以及细胞质染色明显加深,提示其病理损伤评分明显增加 ($P < 0.001$);与 AMI 模型组相比,熊果酸组心肌细胞坏死、溶解、碎裂、血管充血、间质水肿、嗜中性粒细胞浸润明显减少以及细胞质染色明显变浅,提示其病理损伤评分明显减轻 ($P < 0.05$;图 2 和表 4)。提示熊果酸预处理可明显减少小鼠心脏病理形态学改变。

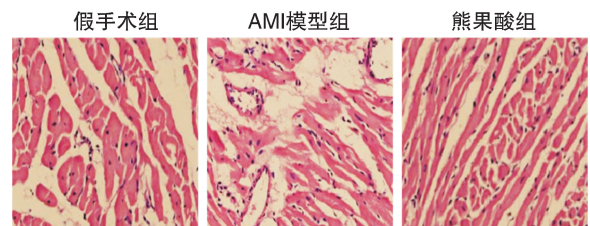


图 2. HE 染色检测熊果酸对小鼠心肌病理形态学的影响

Figure 2. HE was used to evaluate the effect of ursolic acid on the pathomorphology of myocardium in mice

表 4. 熊果酸对小鼠心肌病理损伤评分的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 4. The effect of ursolic acid on the myocardial pathological injury score in mice($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

分 组	损伤评分
假手术组	0.2±0.1
AMI 模型组	3.5±0.5 ^a
熊果酸组	1.5±0.5 ^b

a 为 $P < 0.001$, 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 AMI 模型组比较。

2.5 熊果酸对心肌梗死小鼠心肌 MDA、LPO 和 FFA 含量的影响

与假手术组相比,AMI 模型组心肌 MDA、LPO 和 FFA 含量明显增高 ($P < 0.001$);与 AMI 模型组相比,熊果酸组 MDA、LPO 和 FFA 含量明显降低 ($P < 0.05$;表 5)。提示熊果酸预处理可以减少小鼠心肌梗死小鼠心肌 MDA、LPO 和 FFA 含量。

表 5. 熊果酸对心肌梗死小鼠心肌 MDA、LPO 和 FFA 含量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 5. Effects of ursolic acid on the content of MDA, LPO and FFA in myocardial infarction mice($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

分 组	MDA(μ mol/L)	LPO(mmol/L)	FFA(μ g/L)
假手术组	3.76 \pm 0.13	2.31 \pm 0.36	1249.25 \pm 112.41
AMI 模型组	9.29 \pm 0.91 ^a	11.21 \pm 1.81 ^a	2316.29 \pm 211.31 ^a
熊果酸组	4.34 \pm 0.35 ^b	4.25 \pm 0.77 ^b	1557.53 \pm 141.52 ^b

a 为 $P<0.001$, 与假手术组比较; b 为 $P<0.05$, 与 AMI 模型组比较。

2.6 熊果酸对心肌梗死小鼠心肌 CAT、GPx 和 SOD 活性的影响

与假手术组相比,AMI 模型组心肌 CAT、GPx 和 SOD 活性明显降低 ($P<0.001$); 与 AMI 模型组相比,熊果酸组 CAT、GPx 和 SOD 活性明显增高 ($P<0.05$;表 6)。提示熊果酸预处理可以增加心肌梗死小鼠心肌中 CAT、GPx 和 SOD 活性。

表 6. 熊果酸对心肌梗死小鼠心肌 CAT、GPx 和 SOD 活性的影响($\bar{x}\pm s$, kU/L, $n=10$)

Table 6. Effects of ursolic acid on the activity of CAT, GPx and SOD in myocardial infarction mice($\bar{x}\pm s$, kU/L, $n=10$)

分组	CAT	GPx	SOD
假手术组	75.45 \pm 6.31	58.19 \pm 2.81	63.57 \pm 4.78
AMI 模型组	66.51 \pm 3.12 ^a	25.23 \pm 1.11 ^a	32.11 \pm 2.35 ^a
熊果酸组	57.15 \pm 5.27 ^b	45.49 \pm 1.91 ^b	49.69 \pm 3.25 ^b

a 为 $P<0.001$, 与假手术组比较; b 为 $P<0.05$, 与 AMI 模型组比较。

2.7 熊果酸对心肌梗死小鼠 6-Keto-PGF_{1 α} 和 TXA2 表达的影响

与假手术组相比,AMI 模型组心肌 6-Keto-PGF_{1 α} 表达明显减少,而 TXA2 表达明显增高 ($P<0.001$); 与 AMI 模型组相比,熊果酸组心肌 6-Keto-PGF_{1 α} 表达明显增高,而 TXA2 表达明显减少 ($P<0.05$;表 7)。提示熊果酸预处理可以减少 TXA2 表达,增高 6-Keto-PGF_{1 α} 表达。

表 7. 熊果酸对心肌梗死小鼠心肌 6-Keto-PGF_{1 α} 和 TXA2 表达的影响($\bar{x}\pm s$, U/L, $n=10$)

Table 7. Effects of ursolic acid on the expression of 6-Keto-PGF_{1 α} and TXA2 in myocardial infarction mice($\bar{x}\pm s$, U/L, $n=10$)

分 组	TXA2	6-Keto-PGF _{1α}
假手术组	25.45 \pm 2.71	523.65 \pm 22.17
AMI 模型组	145.35 \pm 21.17 ^a	232.28 \pm 11.15 ^a
熊果酸组	61.67 \pm 7.55 ^b	394.62 \pm 15.39 ^b

a 为 $P<0.001$, 与假手术组比较; b 为 $P<0.05$, 与 AMI 模型组比较。

3 讨 论

本研究中,通过结扎小鼠冠状动脉左前降支近端 30 min,再灌注 24 h,通过检测心肌酶谱和心肌梗死面积证实成功构建了小鼠 AMI 模型,并发现天然植物女贞子等的萃取物熊果酸可明显减少急性心肌损伤标记物 LDH、cTnI 和 CPK 表达,抑制心肌病理形态改变和减少心肌梗死面积,提示熊果酸对缺血引起的小鼠 AMI 有明显的保护作用。

心肌供血中断或减少可诱发体内活性氧簇(reactive oxygen species,ROS)生成增多以及 ROS 清除力下降,促使 ROS 在缺血心肌广泛大量蓄积,引起缺血心肌广泛而严重损伤^[9-10]。此外,既往研究发现内源性氧化应激酶、LPO 以及 TC、TG、HDL 和 LDL 的含量以及抗氧化应激酶 CAT、GPx 和 SOD 活性可间接反应 ROS 在体内的活跃途径^[11]。研究发现熊果酸可明显减少心肌 MDA 和 LPO 的表达水平以及血清 TC、TG 和 LDL 的含量,但可增加心肌 CAT、GPx 和 SOD 的活性以及血清 HDL 的含量,提示熊果酸可通过抑制氧化应激和脂质过氧化反应而减轻 ROS 诱发的心肌广泛损伤。

此外,既往研究发现心肌供血减少或中断可促使心肌 FFA 的表达上调,而 FFA 表达的增加可促进心肌耗氧量增加,进而加剧心肌缺血,致使心肌梗死面积进一步加大,引发心脏的收缩功能和舒张功能严重受损,而心脏的收缩功能和舒张功能的严重受损可致使严重的心衰,难以控制的心律失常,乃至死亡^[12-13]。本研究通过硫代巴比妥酸法进一步证实缺血可促进心肌梗死小鼠 FFA 的表达,而熊果酸预处理可明显减少缺血性心肌梗死小鼠心肌 FFA 的表达,提示熊果酸能通过减轻缺血诱发的 FFA 代谢紊乱,进而抑制 FFA 诱发的心肌损伤,这可能是熊果酸减轻小鼠缺血性心肌梗死的机制之一。

心肌缺血发作可诱发动脉血管内皮细胞严重受损,导致舒血管物质 6-Keto-PGF_{1 α} 合成受阻以及血小板广泛黏附于受损的血管内皮,进而引发 TXA2 为主的缩血管物质大量释放。既往研究显示 TXA2 可抑制腺苷酸环化酶的活性,而腺苷酸环化酶的活性受阻可使血管平滑肌细胞以及血小板胞内 ATP 转变成 cAMP 大量减少,而 cAMP 的减少可抑制致密管道系统 Ca²⁺ 释放,从而导致血小板广泛聚集以及局部内皮血管的广泛收缩,引起血管内皮严重损伤。因此,6-Keto-PGF_{1 α} 的减少以及 TXA2 的增加是诱发缺血性心肌梗死的另一重要原因^[14]。熊果酸可明显增加血浆 6-Keto-PGF_{1 α} 的表达以及明

显减少 TXA₂ 的表达,提示熊果酸可通过增强 6-Keto-PGF_{1α}/TXA₂ 比值从而减轻缺血性心肌梗死。

综上所述,熊果酸对缺血性心肌梗死小鼠有明显的保护作用,其作用机制与改善脂质代谢紊乱、保护血管内皮以及抑制血小板聚集和脂质过氧化反应相关,为临床防止心肌梗死提供了新的选择和思路。

[参考文献]

- [1] Wozniak L, Skąpska S, Marszałek K. Ursolic acid: A pentacyclic triterpenoid with a wide spectrum of pharmacological activities[J]. *Molecules*, 2015, 20(11): 20 614-641.
- [2] Anyanwu O, Onyeneke E, Rauf Khalid. Medicinal plants of the genus anthocleista: A review of their ethnobotany, phytochemistry and pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 175(3): 648-667.
- [3] 刘强,左辉华,王丽丽,等. 血栓抽吸后联合药物注入在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊冠状动脉介入治疗中的应用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(4): 386-390.
- [4] Xie C, Xie Z, Xu X, et al. Persimmon (diospyros kaki L.) leaves: a review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 163(4): 229-240.
- [5] Hussain H, Green IR, Ali I, et al. Ursolic acid derivatives for pharmaceutical use: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2017, 27(9): 1 061-072.
- [6] Radhiga T, Rajamanickam C, Senthil S, et al. Effect of ursolic acid on cardiac marker enzymes, lipid profile and macroscopic enzyme mapping assay in isoproterenol-induced myocardial ischemic rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(11): 3 971-977.
- [7] 秦素兰,刘陕岭,王儒蓉,等. 辣椒素对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. *四川大学学报*, 2008, 39(4): 550-554.
- [8] Yang L, Xie P, Wu J, et al. Sevoflurane postconditioning improves myocardial mitochondrial respiratory function and reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by up-regulating HIF-1 [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4 415-424.
- [9] Misra MK, Sarwat M, Bhakuni P, et al. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes[J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(10): 209-219.
- [10] Daiber A, Oelze M, Wenzel P, et al. Nitrate tolerance as a model of vascular dysfunction: roles for mitochondrial aldehyde dehydrogenase and mitochondrial oxidative stress [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 61(1): 33-48.
- [11] Gào X, Schöttker B. Reduction-oxidation pathways involved in cancer development: a systematic review of literature reviews[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51 888-906.
- [12] Zuurbier J, Van Wezel B. Glucose-insulin therapy, plasma substrate levels and cardiac recovery after cardiac ischemic events [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2008, 22(2): 125-131.
- [13] Azzazy M, Pelsers M, Christenson H. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(1): 19-29.
- [14] Yuhki K, Kashiwagi H, Kojima F, et al. Roles of prostanooids in the pathogenesis of cardiovascular diseases[J]. *Int Angiol*, 2010, 29(2): 19-27.

(此文编辑 文玉珊)