

氧化槐定碱通过 Nrf2/HO-1 通路抑制大鼠急性心肌梗死后心肌细胞凋亡

黄勇, 李蔚华, 尹虹, 饶红

(华中科技大学同济医学院附属梨园医院心内科, 湖北省武汉市 430077)

[关键词] 氧化槐定碱; 急性心肌梗死; 细胞凋亡; Nrf2/HO-1 通路; 大鼠

[摘要] **目的** 观察氧化槐定碱(OSR)通过核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/血红素氧化酶 1(HO-1)通路抑制大鼠急性心肌梗死(AMI)后心肌细胞凋亡的作用。**方法** 成年健康雄性 SD 大鼠分为假手术组、AMI 组、OSR 组、OSR+锌原卟啉 9(ZPP-IX)组,后 3 组采用左冠状动脉前降支结扎的方式建立 AMI 模型,OSR 组给予 OSR 腹腔注射,OSR+ZPP-IX 组给予 OSR 及 HO-1 抑制剂 ZPP-IX 腹腔注射。检测血清心肌酶含量、心肌细胞凋亡率、心肌中凋亡基因及 Nrf2、HO-1 的表达量。**结果** AMI 组大鼠的血清乳酸脱氢酶(LDH)、磷酸肌酸激酶(CK)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)含量、心肌细胞凋亡率以及心肌中 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、Cleaved-caspase-3、Nrf2、HO-1 的表达量均明显高于假手术组,心肌中 B 淋巴细胞瘤 2 蛋白(Bcl-2)的表达量明显低于假手术组。OSR 组大鼠的血清 LDH、CK、CK-MB 含量、心肌细胞凋亡率以及心肌中 Bax、Cleaved-caspase-3 的表达量均明显低于 AMI 组,心肌中 Bcl-2、Nrf2、HO-1 的表达量明显高于 AMI 组。OSR+ZPP-IX 组大鼠的血清 LDH、CK、CK-MB 含量、心肌细胞凋亡率以及心肌中 Bax、Cleaved-caspase-3 的表达量均明显高于 OSR 组,心肌中 Bcl-2 的表达量明显低于 OSR 组。**结论** OSR 通过激活 Nrf2/HO-1 通路抑制大鼠 AMI 后心肌细胞的凋亡。

[中图分类号] R54;R96

[文献标识码] A

Study on oxysophoridine inhibiting cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction via Nrf2/HO-1 pathway in rats

HUANG Yong, LI Weihua, YI Hong, RAO Hong

(Department of Cardiology, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430077, China)

[KEY WORDS] oxysophoridine; acute myocardial infarction; cell apoptosis; Nrf2/HO-1 pathway; rat

[ABSTRACT] **Aim** To observe the inhibition effect of oxysophoridine (OSR) on myocardial cell apoptosis after acute myocardial infarction (AMI) in rats through nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2)/hemeoxygenase-1 (HO-1) pathway. **Methods** Adult healthy male SD rats were divided into sham-operated group (Sham group), AMI group, OSR group, OSR+zinc protoporphyrin (ZPP-IX) group. The left anterior descending coronary artery ligation was used to establish the AMI model in the latter three groups. OSR was intraperitoneally injected into OSR group, OSR and HO-1 inhibitor ZPP-IX were intraperitoneally injected into OSR+ZPP-IX group. The contents of serum myocardial enzymes, apoptotic rate of cardiomyocyte, expressions of apoptotic gene, Nrf2 and HO-1 in myocardium were detected. **Results** The serum contents of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) and creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), myocardial cell apoptotic rate, and the expressions of Bcl-2 associated X protein (Bax), Cleaved-caspase-3, Nrf2 and HO-1 in myocardium in AMI group were significantly higher than those in Sham group, and the expression of B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) in myocardium was significantly lower than that in Sham group. The serum contents of LDH, CK, CK-MB, myocardial cell apoptotic rate, and the expressions of Bax and Cleaved-caspase-3 in myocardium in OSR group were significantly lower than those of AMI group, and the expressions of Bcl-2, Nrf2 and HO-1 in myocardium were significantly higher than those in AMI group. The serum contents of LDH, CK, CK-MB, myocardial cell apoptotic rate, and the expressions of Bax and Cleaved-caspase-3 in myocardium in OSR+ZPP-IX group were significantly higher than those in OSR group, and

the expression of Bcl-2 in myocardium was significantly lower than that in OSR group. myocardial cell apoptosis after AMI by activating Nrf2/HO-1 pathway in rats.

Conclusion OSR can inhibit

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是临床上常见的心血管系统疾病, 以冠状动脉内斑块破裂、血栓形成、管腔狭窄或闭塞引起的心肌细胞缺血缺氧损害为基本特征, 虽然近年来急诊经皮冠状动脉介入治疗的开展能够及时恢复缺血心肌的血流灌注, 挽救濒死的心肌细胞, 但仍有部分濒死的心肌细胞会发生不可逆损伤并影响心功能的恢复。在临床实践中, 在经皮冠状动脉介入的基础上加用心肌保护药物来挽救濒死心肌细胞对改善 AMI 患者的预后至关重要。氧化槐定碱 (oxysophoridine, OSR) 是中药苦豆子中的生物碱, 具有广泛的抗炎、抗凋亡活性, 已经被证实对缺血再灌注引起的脊髓损伤、脑损伤、海马神经元损伤等具有保护作用^[1-3]。为了明确 OSR 在 AMI 治疗中的价值, 本实验通过左冠状动脉前降支结扎的方式建立 AMI 大鼠模型, 给予 OSR 腹腔注射干预后观察了 OSR 通过核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/血红素氧化酶 1 (hemeoxygenase-1, HO-1) 通路抑制大鼠 AMI 后心肌细胞凋亡的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

(1) 动物: 成年健康雄性 SD 大鼠购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 许可证: SCXK (沪) 2018-0006。(2) 试剂: OSR、HO-1 的选择性抑制剂锌原卟啉 9 (zinc protoporphyrin, ZPP-IX) 购自 Sigma 公司; TUNEL 染色试剂盒及乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、磷酸肌酸激酶 (creatine kinase, CK)、磷酸肌酸激酶同工酶 (creatine kinase isoenzyme MB, CK-MB) 的分光光度检测试剂盒购自上海艾美捷科技公司; 微量组织 RNA 提取试剂盒、第一链 cDNA 合成试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒均购自美国 Biomiga 公司; B 淋巴细胞瘤 2 蛋白 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 3 (cysteine aspartic acid specific protease-3, Caspase-3)、Nrf2、HO-1 的一抗购自 Santa Cruz 公司。(3) 仪器: 荧光显微镜为 Nikon 公司产品, 分光光度计为艾本德公司产品, 荧光定量 PCR 仪和凝胶成像仪均为 Bio-Rad 公司产品。

1.2 动物分组

SD 大鼠随机分为假手术组、AMI 组、OSR 组、OSR+ZPP-IX 组, 每组 10 只; 后 3 组采用左冠状动脉前降支结扎的方式建立 AMI 模型, OSR 组给予 OSR 灌胃干预, OSR+ZPP-IX 组给予 OSR 灌胃及 ZPP-IX 腹腔注射干预。

1.3 动物造模及给药

AMI 组、OSR 组、OSR+ZPP-IX 组按照下列方法建立 AMI 模型: 10% 水合氯醛 10 mL/kg 腹腔注射麻醉后仰卧摆放在手术操作台, 气管插管并连接小动物呼吸机后在前胸壁的胸骨左缘切开皮肤, 打开胸腔并显露心脏, 在肺动脉圆锥和左心耳根部的交叉点下方 2 mm 穿 7/0 缝线, 结扎左冠状动脉前降支, 30 min 后心电图检查显示 ST 段明显抬高, 提示造模成功。造模后即刻开始给药, OSR 组参照 Cao 等^[1]的研究给予 180 mg/(kg·d) 的 OSR 腹腔注射, OSR+ZPP-IX 组给予 3.5 mg/(kg·d) 的 OSR 及 10 μmol/(kg·d) 的 ZPP-IX 腹腔注射, 假手术组和 AMI 组给予等剂量生理盐水灌胃及腹腔注射, 连续干预 7 天。

1.4 心脏氯化三苯基四氮唑染色

末次给药后 24 h, 每组随机选择 2 只大鼠, 处死并立即摘取心脏, -20℃ 冰冻 1 h 后取出, 沿心脏长轴从心尖向心室基底部横向切为 5 片心肌组织, 放入 1% 氯化三苯基四氮唑 (triphenyl tetrazolium chloride, TTC) 中染色 20 min, 取出后用 4% 多聚甲醛固定 10 min。用相机拍照记录, 正常心肌组织呈红色, 缺血心肌组织呈灰白色, 通过 ImageJ 软件分析心肌缺血面积所占比例。

1.5 血清心肌酶检测

造模后 24 h, 经眼内眦取血, 静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清后采用分光光度试剂盒检测 LDH、CK、CK-MB 的含量。

1.6 心肌细胞凋亡检测

末次给药后 24 h, 处死大鼠并解剖心脏, 分离梗死部位的心肌组织, 用 4% 多聚甲醛固定后进行石蜡包埋, 制作石蜡切片后用 TUNEL 试剂盒对切片进行染色, 在显微镜下观察切片, 凋亡细胞呈绿色荧光, 细胞核呈蓝色荧光, 计数后计算凋亡率。

1.7 基因 mRNA 表达检测

取梗死部位的心肌组织, 采用微量组织 RNA 提取试剂盒分离组织中的 RNA, 采用第一链 cDNA 合

成试剂盒将 RNA 合成 cDNA,采用荧光定量 PCR 试剂盒对 cDNA 进行扩增,扩增条件为:95 ℃ 预变性 3 min 后 95 ℃ 10 s,特异性退火温度 15 s,72 ℃ 25 s,重复 40 个循环,得到循环阈值。根据循环阈值以 β -actin 为内参计算基因的 mRNA 表达量。

1.8 基因蛋白表达检测

取梗死部位的心肌组织,采用 RIPA 裂解液提取组织中的总蛋白后进行定量,每份蛋白样本取 50 μ g 总蛋白用于 Western blot 检测。将蛋白样本加入聚丙烯酰胺凝胶中进行电泳及电转膜,而后将硝酸纤维素膜放入 5% 的脱脂牛奶中并在室温封闭 2 h, TBST 洗膜 3 遍后用 Bcl-2、Bax、Cleaved-caspase-3、Nrf2、HO-1 的一抗在 4 ℃ 孵育过夜;第 2 天,洗膜 3 遍后室温孵育二抗 2 h,最后在凝胶成像仪中曝光得到蛋白条带。根据条带灰度值以 β -actin 为内参计算基因的蛋白表达量。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件录入数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,4 组间计量资料的比较采用方差分析,两两比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OSR 对 AMI 后血清心肌酶的影响

与假手术组比较,AMI 组大鼠的血清 LDH、CK、CK-MB 含量均明显升高($P < 0.05$);与 AMI 组比较,OSR 组大鼠的血清 LDH、CK、CK-MB 含量均明显下降($P < 0.05$);与 OSR 组比较,OSR+ZPP-IX 组大鼠的血清 LDH、CK、CK-MB 含量均明显升高($P < 0.05$;表 1)。

表 1. OSR 对 AMI 后血清心肌酶的影响(U/L, $n=10$)

Table 1. Effect of OSR on serum myocardial enzymes after AMI (U/L, $n=10$)

分 组	LDH	CK	CK-MB
假手术组	113.21 \pm 16.85	34.12 \pm 7.70	7.61 \pm 0.93
AMI 组	327.64 \pm 62.36 ^a	192.37 \pm 28.79 ^a	31.24 \pm 6.81 ^a
OSR 组	187.85 \pm 27.62 ^b	78.87 \pm 11.32 ^b	13.21 \pm 2.16 ^b
OSR+ZPP-IX 组	251.25 \pm 46.49 ^c	132.65 \pm 22.45 ^c	23.12 \pm 5.48 ^c

a 为 $P < 0.05$,与假手术组比较;b 为 $P < 0.05$,与 AMI 组比较;c 为 $P < 0.05$,与 OSR 组比较。

2.2 OSR 对 AMI 后缺血心肌面积的影响

与假手术组比较,AMI 组大鼠出现了明显的心肌缺血;与 AMI 组比较,OSR 组大鼠心肌缺血的面

积减小;与 OSR 组比较,OSR+ZPP-IX 组大鼠心肌缺血面积增加(图 1)。

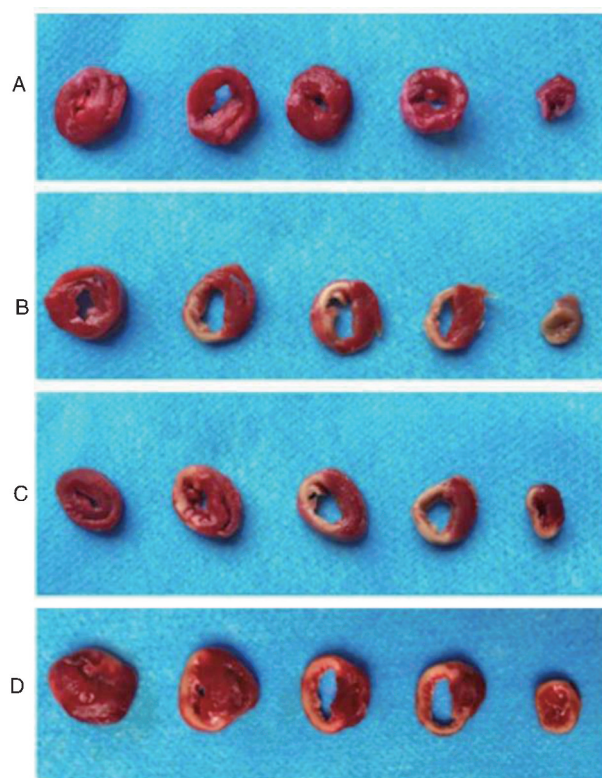


图 1. 心肌组织的 TTC 染色图 A 为假手术组,B 为 AMI 组, C 为 OSR 组,D 为 OSR+ZPP-IX 组。

Figure 1. TTC staining image of myocardial tissue

2.3 OSR 对 AMI 后心肌细胞凋亡率的影响

与假手术组比较,AMI 组大鼠心肌细胞凋亡率明显升高($P < 0.05$);与 AMI 组比较,OSR 组大鼠心肌细胞凋亡率明显下降($P < 0.05$);与 OSR 组比较,OSR+ZPP-IX 组大鼠心肌细胞凋亡率明显升高($P < 0.05$;图 2)。

2.4 OSR 对 AMI 后心肌组织中凋亡基因表达的影响

与假手术组比较,AMI 组大鼠心肌中 Bcl-2 的表达量明显降低,Bax、Cleaved-caspase-3 的表达量明显升高($P < 0.05$);与 AMI 组比较,OSR 组大鼠心肌中 Bcl-2 的表达量明显升高,Bax、Cleaved-caspase-3 的表达量明显降低($P < 0.05$);与 OSR 组比较,OSR+ZPP-IX 组大鼠心肌中 Bcl-2 的表达量明显降低,Bax、Cleaved-caspase-3 的表达量明显升高($P < 0.05$;图 3、图 4)。

2.5 OSR 对 AMI 后心肌组织中 Nrf2、HO-1 表达的影响

与假手术组比较,AMI 组大鼠心肌中 Nrf2、HO-

1 的表达量明显升高 ($P < 0.05$); 与 AMI 组比较, OSR 组大鼠心肌中 Nrf2、HO-1 的表达量明显升高 ($P < 0.05$); 与 OSR 组比较, OSR+ZPP-IX 组大鼠心

肌中 Nrf2 的表达量无明显差异 ($P > 0.05$), HO-1 的表达量明显降低 ($P < 0.05$; 图 5、图 6)。

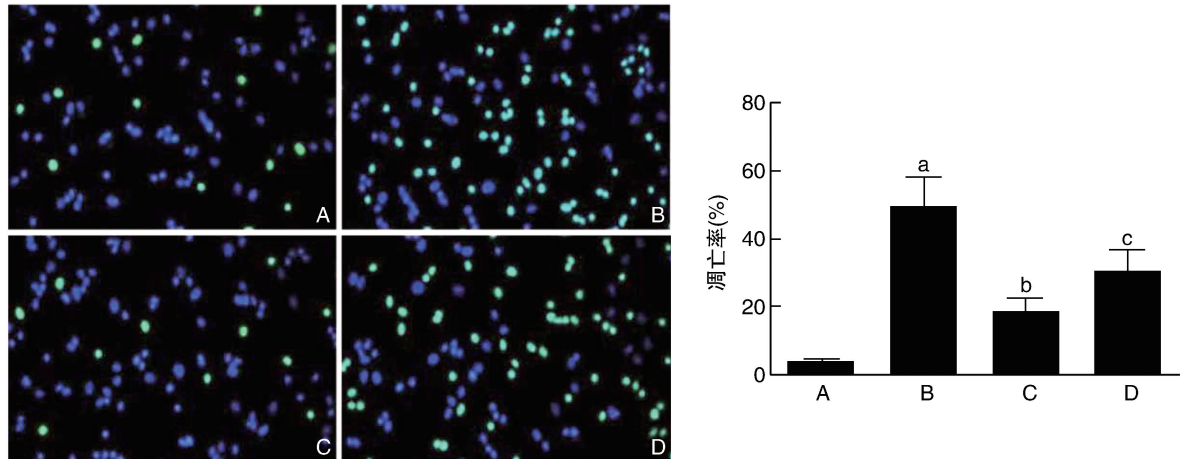


图 2. OSR 对 AMI 后心肌细胞凋亡率的影响 ($n = 10$) 左图放大倍数为 400 倍。A 为假手术组, B 为 AMI 组, C 为 OSR 组, D 为 OSR+ZPP-IX 组。a 为 $P < 0.05$, 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 AMI 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 OSR 组比较。

Figure 2. Effect of OSR on cardiomyocyte apoptosis rate after AMI ($n = 10$)

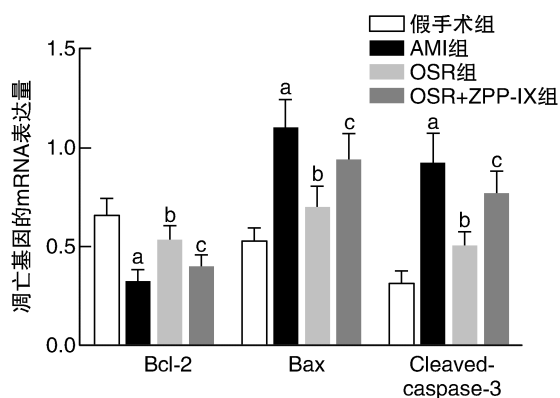


图 3. OSR 对 AMI 后心肌组织 Bcl-2、Bax、Cleaved-caspase-3 mRNA 表达的影响 ($n = 10$) a 为 $P < 0.05$, 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 AMI 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 OSR 组比较。

Figure 3. Effect of OSR on mRNA expressions of Bcl-2, Bax and Cleaved-caspase-3 in myocardial tissue after AMI ($n = 10$)

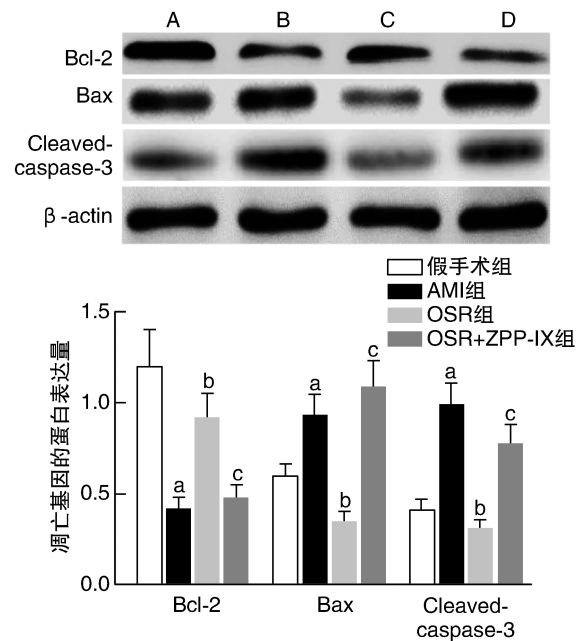


图 4. OSR 对 AMI 后 Bcl-2、Bax、Cleaved-caspase-3 蛋白表达的影响 ($n = 10$) A 为假手术组, B 为 AMI 组, C 为 OSR 组, D 为 OSR+ZPP-IX 组。a 为 $P < 0.05$, 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 AMI 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 OSR 组比较。

Figure 4. Effect of OSR on protein expressions of Bcl-2, Bax and Cleaved-caspase-3 in myocardial tissue after AMI ($n = 10$)

3 讨论

氧化槐定碱是中药苦豆子的主要活性成分,多项离体细胞实验结果表明,OSR 对缺血再灌注引起的脊髓损伤、脑损伤、海马神经元损伤等具有保护作用^[1-3]。在 AMI 的动物模型中,槐定碱已经被证实能够改善心功能及心肌细胞超微结构,但 OSR 用于 AMI 的治疗价值尚未见报道。本实验将 OSR 用

于 AMI 的治疗,通过左冠状动脉前降支结扎的方式建立 AMI 模型,24 h 后观察血清心肌酶的变化,AMI

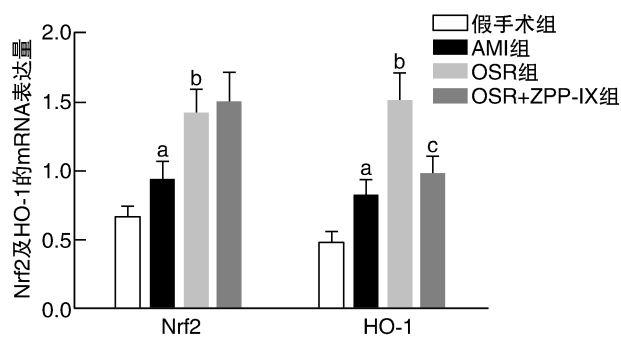


图 5. OSR 对 AMI 后 Nrf2、HO-1 mRNA 表达的影响 ($n=10$) a 为 $P<0.05$, 与假手术组比较; b 为 $P<0.05$, 与 AMI 组比较; c 为 $P<0.05$, 与 OSR 组比较。

Figure 5. Effect of OSR on mRNA expressions of Nrf2 and HO-1 in myocardial tissue after AMI ($n=10$)

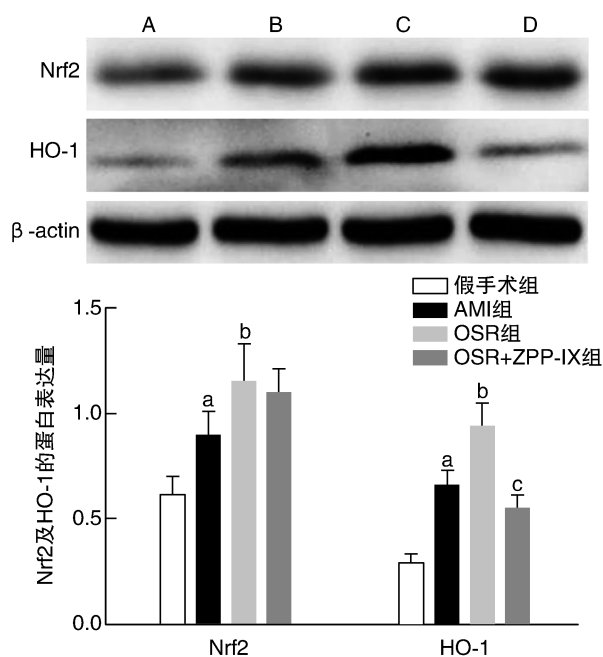


图 6. OSR 对 AMI 后 Nrf2、HO-1 蛋白表达的影响 ($n=10$) A 为假手术组, B 为 AMI 组, C 为 OSR 组, D 为 OSR+ZPP-IX 组。a 为 $P<0.05$, 与假手术组比较; b 为 $P<0.05$, 与 AMI 组比较; c 为 $P<0.05$, 与 OSR 组比较。

Figure 6. Effect of OSR on protein expressions of Nrf2 and HO-1 in myocardial tissue after AMI ($n=10$)

组大鼠的血清 LDH、CK、CK-MB 含量明显升高。LDH、CK、CK-MB 是临床上使用广泛的心肌酶指标, 在心肌梗死后 12 ~ 36 h 大量释放进入血液循环并达到峰值^[4-5], 结合本实验的分析结果提示 AMI 模型建立成功, 模型大鼠出现了明显的心肌细胞损害。在给予 OSR 干预后, OSR 组大鼠的血清 LDH、CK、CK-MB 含量明显低于 AMI 组, 表明 OSR 能够减轻 AMI 大鼠的心肌损伤程度。

线粒体途径细胞凋亡是 AMI 发生后心肌细胞发生损伤的主要病理环节^[6-7], 线粒体外膜上抗凋亡分子 Bcl-2 减少、促凋亡分子 Bax 增多能够使线粒体内的细胞色素 C 大量释放进入胞质, 进而通过级联放大反应来激活使无活性的 Pro-caspase-3 裂解为有活性的 Cleaved-caspase-3 并通过 Cleaved-caspase-3 的活性来介导细胞凋亡^[8-9]。在本实验中, AMI 组大鼠心肌组织中的细胞凋亡率及 Bax、Cleaved-caspase-3 的表达明显增多, Bcl-2 的表达明显减少, 说明线粒体途径细胞凋亡在梗死心肌组织中被过度激活。抗凋亡是 OSR 发挥细胞保护作用的重要方式, OSR 在心肌细胞、神经元细胞、肾小管上皮细胞等多种细胞中均被证实具有抗凋亡作用^[10-12]。本实验在用 OSR 对 AMI 模型大鼠进行干预后观察到: OSR 组大鼠心肌组织中的细胞凋亡率及 Bax、Cleaved-caspase-3 的表达明显减少, Bcl-2 的表达明显增多, 说明 OSR 对梗死心肌组织中的线粒体途径凋亡具有抑制作用。

AMI 过程中心肌细胞凋亡的发生受到缺血缺氧、缺血再灌注、氧自由基、炎症介质等多种病理因素的调控^[13-15], 其中 Nrf2/HO-1 通路在处于缺血缺氧环境的心肌中发挥重要的调控作用^[16-17]。在本实验中, AMI 组大鼠心肌组织中 Nrf2 及 HO-1 的表达量均明显增加, 而 OSR 干预后, OSR 组大鼠心肌组织中 Nrf2 及 HO-1 的表达量均进一步增加, 说明 Nrf2/HO-1 通路在梗死心肌组织中代偿性激活, 而 OSR 能够进一步刺激 Nrf2/HO-1 通路激活并起到抗凋亡、抗氧化作用。为了进一步证实 OSR 是否通过 Nrf2/HO-1 通路来起到心肌保护作用, 本实验在 OSR 干预的同时加用了 HO-1 的抑制剂 ZPP-IX, 通过 ZPP-IX 来抑制 OSR 对 Nrf2/HO-1 通路的激活作用, 进而验证 OSR 的心肌保护作用是否依赖于激活 Nrf2/HO-1 通路来实现。实验结果显示: OSR+ZPP-IX 组大鼠的血清 LDH、CK、CK-MB 含量、心肌细胞凋亡率以及心肌中 Bax、Cleaved-caspase-3 的表达量均明显高于 OSR 组, 心肌中 Bcl-2 的表达量明显低于 OSR 组, 说明 HO-1 的抑制剂能够部分逆转 OSR 的心肌保护作用及抗凋亡作用, 进而也表明 OSR 通过激活 Nrf2/HO-1 通路来减轻 AMI 大鼠的心肌损伤。

综上所述, OSR 用于 AMI 模型大鼠干预能够减轻心肌损伤、抑制心肌细胞凋亡、促进 Nrf2/HO-1 通路激活; 激活 Nrf2/HO-1 通路是 OSR 发挥心肌保护作用的分子机制。

[参考文献]

- [1] Cao Z, Chen L, Liu Y, et al. Oxyphosphoridine rescues spinal cord injury via anti inflammatory, anti oxidative stress and anti apoptosis effects[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2523-2528.
- [2] Wang YS, Li YX, Zhao P, et al. Anti-inflammation effects of oxyphosphoridine on cerebral ischemia-reperfusion injury in mice[J]. *Inflammation*, 2015, 38(6): 2259-2268.
- [3] 张鹏, 刘璐, 周茹, 等. 氧化槐定碱对氧糖剥夺再灌注损伤后大鼠海马神经元 Glu 含量及 NMDA 受体亚单位 NR1 表达的影响[J]. *宁夏医学杂志*, 2013, 35(12): 1137-1139.
- [4] Ali F, Naqvi SA, Bismillah M, et al. Comparative analysis of biochemical parameters in diabetic and non-diabetic acute myocardial infarction patients[J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(3): 325-331.
- [5] Zbierska-Rubinkiewicz K, Trebacz O, Tomala M, et al. Creatine kinase-MB and red cell distribution width as predictors of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction[J]. *Folia Med Cracov*, 2017, 57(3): 87-99.
- [6] Zhang CX, Cheng Y, Liu DZ, et al. Mitochondria-targeted cyclosporin A delivery system to treat myocardial ischemia reperfusion injury of rats[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 18.
- [7] Manechote C, Palee S, Kerdphoo S, et al. Balancing mitochondrial dynamics via increasing mitochondrial fusion attenuates infarct size and left ventricular dysfunction in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(3): 497-513.
- [8] Chen C, He H, Luo Y, et al. Involvement of Bcl-2 signal pathway in the protective effects of apigenin on anoxia/reoxygenation-induced myocardium injury [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(2): 152-163.
- [9] Lv FH, Yin HL, He YQ, et al. Effects of curcumin on the apoptosis of cardiomyocytes and the expression of NF- κ B, PPAR- γ and Bcl-2 in rats with myocardial infarction injury [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3877-3884.
- [10] 刘新辉. 氧化槐定碱对高糖诱导肾小管上皮细胞凋亡及线粒体自噬相关蛋白表达的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(2): 251-255.
- [11] 张怡, 靳晓飞, 周晓红, 等. 氧化槐定碱调控自噬抑制缺氧缺糖/复氧复糖 HT22 细胞凋亡[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(4): 519-524.
- [12] 王晓霞, 刘天龙, 刘晶, 等. 氧化槐定碱对 D-半乳糖诱导原代培养心肌细胞凋亡的保护作用及机制研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(9): 1189-1193.
- [13] Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117: 76-89.
- [14] Dladla PV, Joubert E, Muller CJF, et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress and heart disease-cardioprotective effects of rooibos flavonoids and phenylpyruvic acid-2-O- β -D-glucoside[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2017, 14: 45.
- [15] Wang X, Guo Z, Ding Z, et al. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(9): e008024.
- [16] Ruotsalainen AK, Lappalainen JP, Heiskanen E, et al. Nuclear factor E2-related factor 2 deficiency impairs atherosclerotic lesion development but promotes features of plaque instability in hypercholesterolaemic mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(1): 243-254.
- [17] Strom J, Chen QM. Loss of Nrf2 promotes rapid progression to heart failure following myocardial infarction[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 327: 52-58.
- (此文编辑 曾学清)