

藏红花素对急性心肌梗死大鼠心肌线粒体的保护作用

范雷娇, 韩国卫

(邯郸矿业集团有限公司总医院, 河北省邯郸市 056105)

[关键词] 藏红花素; 急性心肌梗死; 线粒体; 膜电位; 钙浓度

[摘要] **目的** 探讨藏红花素(Crocin)对急性心肌梗死(AMI)大鼠缺血区心肌线粒体损伤的保护作用及其相关机制。**方法** 将150只SD大鼠按随机数字表法分为假手术组、AMI组和藏红花素7.5、15、30 mg/kg组,各30只;通过结扎左冠状动脉前降支复制AMI大鼠模型,藏红花素各组于造模手术前10 min腹腔注射给药,假手术组和AMI组给予生理盐水。24 h后,通过透射电子显微镜观察缺血区心肌线粒体超微结构变化,通过荧光分光光度计检测膜电位、膜通透性转换孔(MPTP)开放度;氧电极法检测呼吸功能指标[态3呼吸(R3)、态4呼吸(R4)、呼吸控制率(RCR)],比色法检测呼吸酶活性、ATP含量,定磷法检测心肌Na⁺-K⁺-ATP酶、Ca²⁺-ATP酶活性,原子化学发光法测定线粒体Ca²⁺浓度。**结果** 与AMI组比较,藏红花素15、30 mg/kg组线粒体肿胀、膜破裂、嵴断裂溶解等超微结构病变明显改善,膜电位升高且MPTP开放度降低($P<0.01$),R3、RCR升高且R4降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),线粒体呼吸酶(NADH脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、细胞色素C氧化酶)活性、ATP含量且心肌Na⁺-K⁺-ATP酶、Ca²⁺-ATP酶活性升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),线粒体Ca²⁺浓度降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** 藏红花素对AMI大鼠缺血区心肌线粒体结构和功能具有保护作用,作用机制可能与抑制线粒体Ca²⁺浓度升高有关。

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

Protective effect of Crocin on myocardial mitochondria in rats with acute myocardial infarction

FAN Leijiao, HAN Guowei

(General Hospital of Handan Mining Group Co., Ltd., Handan, Hebei 056105, China)

[KEY WORDS] Crocin; acute myocardial infarction; mitochondrial; membrane potential; Ca²⁺ concentration

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the protective effect of Crocin on myocardial mitochondria in rats with acute myocardial infarction (AMI) and its mechanism. **Methods** 150 SD rats were randomly divided into Sham group, AMI group, Crocin (7.5, 15, 30 mg/kg) group according to random number table method ($n=30$). The AMI rat model was established by ligating the left anterior descending coronary artery. 24 h later, the ultrastructure changes of myocardial mitochondria in ischemic area was observed by transmission electron microscope; the membrane potential and the opening of mitochondrial permeability transition pore (MPTP) were detected by fluorescence spectrophotometer; the myocardial mitochondrial respiratory function index (R3, R4, RCR) were detected by oxygen electrode method. The respiratory enzymes activity, ATP content were detected by colorimetry method; the Na⁺-K⁺-ATPase, Ca²⁺-ATPase activity were detected by phosphorus determination method; the mitochondrial Ca²⁺ concentration was detected by atomic chemiluminescence. **Results** Compared with AMI group, the ultrastructural lesions such as mitochondrial swelling, membrane rupture, crest rupture and dissolution were significantly improved in Crocin 15, 30 mg/kg groups, the membrane potential increased and MPTP openness decreased ($P<0.01$); the R3, RCR increased and R4 decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$); respiratory enzymes (NADH dehydrogenase, succinate dehydrogenase, cytochrome C oxidase) activity, ATP content and Na⁺-K⁺-ATPase, Ca²⁺-ATPase activity increased ($P<0.05$ or $P<0.01$), Ca²⁺ concentration decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** Crocin has protective effect on the structure and function of myocardial mitochondria in the ischemic area of AMI rats, which mechanism may be related to inhibiting the increase of mitochondrial Ca²⁺ concentration.

[收稿日期] 2020-06-12

[修回日期] 2020-07-26

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划(20191837)

[作者简介] 范雷娇,主治医师,研究方向为心血管内科疾病,E-mail为 xiaomanguo1229@163.com

随着膳食习惯的改变以及人口老龄化的加剧,冠心病及其所引发的急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)已发展成为威胁人类生命健康的主要疾病。线粒体是心肌细胞最重要的细胞器,是细胞呼吸和能量代谢的主要场所。AMI发生后,缺血区氧供不足所致线粒体功能受损引发氧自由基大量生成、 Ca^{2+} 超载等,最终导致心肌细胞凋亡和AMI损伤进行性加重^[1]。因此,研究以保护线粒体为靶向的新型药物对改善AMI预后具有重要意义。藏红花素(Crocin)是中药藏红花的主要活性成分,具有良好的抗氧化活性^[2]。既往研究发现,藏红花素能够通过抑制氧化应激对大鼠AMI损伤起到一定保护作用^[3];能够通过抑制钙超载而对视网膜神经节细胞线粒体损伤起到保护作用^[4]。但藏红花素是否对AMI大鼠心肌线粒体具有保护作用尚未见文献报道,本研究通过制备AMI大鼠模型,研究藏红花素对AMI大鼠缺血区心肌线粒体损伤的影响,以更加深入了解藏红花素抑制AMI损伤的作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康、SPF级雄性SD大鼠150只,体质量220~240 g,由河北省实验动物中心提供[SCXK(冀)2018-004]。适应性饲养7天后开展实验,实验前12 h禁食不禁水。

1.2 药物、试剂与仪器

藏红花素购自美国Sigma公司(批号:E170411b)。膜电位检测试剂盒(货号:M8650-100T)和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶(货号:BC0060)、NADH脱氢酶(货号:BC0630)、琥珀酸脱氢酶(货号:BC0950)活性检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司;膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放度检测试剂盒(货号:XY-48122-1)购自上海信裕生物科技有限公司;ATP含量检测试剂盒(货号:AKOP004U)购自北京盒子生物科技有限公司; $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性检测试剂盒(货号:F5823-A)购自北京言必信科技有限公司;细胞色素C氧化酶活性检测试剂盒(货号:E0024)购自北京盈泽通汇生物科技有限公司。DH-150型人工呼吸机(浙江大学医学仪器有限公司);BL-A420型心电图机(上海精密科学仪器有限公司);H-7650型透射电子显微镜(日本Hitachi公司);UV762型紫外可见分光光度计(上海楚定分析仪器有限公司);

MTP-601F型荧光酶标仪(日本Corona公司)。

1.3 动物分组、给药与模型制备

数字编码150只实验用大鼠后按照随机数字表法分为假手术组(Sham组)、AMI组、藏红花素7.5、15、30 mg/kg组^[5],各30只。藏红花素各剂量组分别于造模手术前10 min腹腔注射给药,假手术组、AMI组给予生理盐水。除假手术组外,其余各组大鼠均参照胡珍等^[6]报道的方法,通过结扎左冠状动脉前降支制备AMI大鼠模型,夹闭血管后左心室心肌颜色苍白、发绀,心电图ST段弓背持续抬高或T波高耸,即可判定为造模成功;假手术组大鼠不结扎左冠状动脉前降支,其余操作同AMI组。24 h后行各指标检测。

1.4 线粒体超微结构观察

各组随机取10只大鼠,颈椎脱臼处死、取心脏并剪取左冠状动脉前降支血流供应区的左心室缺血区心肌组织^[7],制备5 mm³心肌组织块,分别于4℃下4%戊二醛固定24 h、1%锇酸固定3 h后,梯度乙醇和无水丙酮脱水、氧化丙烯置换、Epon812环氧树脂浸透包埋,70 nm厚度切片后,醋酸双氧铀、柠檬酸铅双重电子染色,通过透射电子显微镜观察心肌细胞线粒体超微结构。

1.5 线粒体的制备、膜电位和MPTP开放度检测

(1)线粒体制备与线粒体蛋白浓度检测^[8]:各组另随机取10只大鼠,颈椎脱臼处死、取心脏并剪取左冠状动脉前降支血流供应区的左心室缺血区心肌组织200 mg,称重后,按1:9质量体积比加入4℃冷裂解液,研磨匀浆后4℃、1 000 g离心10 min取上清液,4℃、15 000 g离心15 min取沉淀,即为线粒体;采用Bradford法测定线粒体蛋白浓度:取4 μL线粒体悬浮液加入0.15 mmol/L的氯化钠溶液进行稀释(1:100)、混匀,取100 μL稀释后线粒体溶液加入3 mL考马斯亮蓝G-250染液,静置3 min后,通过紫外可见分光光度计检测595 nm波长处吸光度值,通过标准曲线计算线粒体蛋白浓度。(2)膜电位和MPTP开放度检测:取1 mg蛋白量线粒体,按照检测试剂盒操作说明处理后,通过荧光酶标仪检测膜电位(激发波长485 nm、发射波长590 nm)和MPTP开放度(激发波长540 nm、发射波长580 nm),单位均为相对荧光单位(relative fluorescence units, RFU),荧光强度越高则表示膜电位或MPTP开放度越高。

1.6 线粒体呼吸功能指标、呼吸酶活性、ATP含量和 Ca^{2+} 浓度检测

(1)呼吸功能指标检测^[9]:取1 mg蛋白量线粒体,加入2.5 mL反应介质恒30℃孵育1 min,加入

20 μL 显色底物, 2 min 后加入 10 μL 腺苷二磷酸, 连续描绘耗氧曲线即为态 3 呼吸 (R3), 腺苷二磷酸完全磷酸化后的耗氧曲线为态 4 呼吸 (R4), R3、R4 耗氧速率比值为呼吸控制率 (respiratory control rate, RCR)。(2) 呼吸酶活性、ATP 含量和 Ca^{2+} 浓度检测^[10]: 按照试剂盒说明进行处理后, 通过紫外可见分光光度计检测 NADH 脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、细胞色素 C 氧化酶活性和 ATP 含量; 通过原子化学发光法检测 Ca^{2+} 浓度。

1.7 心肌 Na^+ - K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} -ATP 酶活性检测

取各组剩余 10 只大鼠, 颈椎脱臼处死后, 取左心室心尖部位心肌组织 200 mg, 按 1:9 质量体积比加入生理盐水后匀浆, 3 500 r/min 离心 10 min 后取上清液, 然后按照试剂盒说明进行处理, 通过定磷法检测心肌 Na^+ - K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} -ATP 酶活性^[11]。

1.8 统计学处理

运用 SPSS17.0 对数据进行统计分析, 计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 经方差齐性检验均符合方差齐性, 5 组间比较行单因素方差分析, 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 藏红花素对 AMI 大鼠心肌线粒体超微结构的影响

假手术组大鼠心肌线粒体排列整齐, 膜、嵴等超微结构均未见异常; AMI 组大鼠心肌线粒体数量减少、排列紊乱、膜肿胀破裂、嵴断裂溶解等超微结构病变; 与 AMI 组比较, 藏红花素 7.5、15、30 mg/kg 组心肌线粒体上述超微结构病变呈不同程度减轻, 其中藏红花素 30 mg/kg 组线粒体排列较整齐、膜和嵴结构较完整清晰 (图 1)。

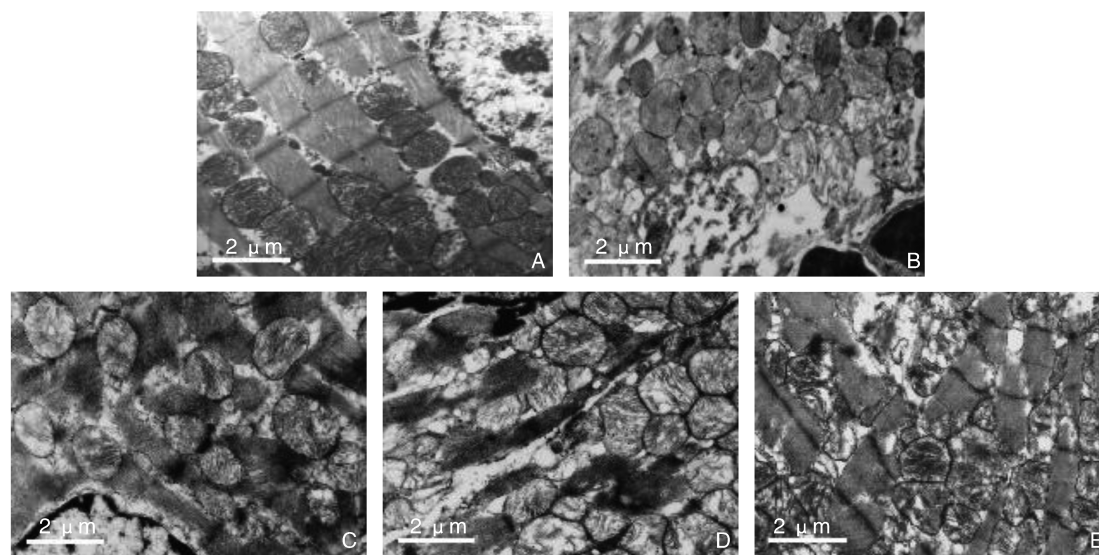


图 1. 藏红花素对 AMI 大鼠心肌线粒体超微结构的影响

A 为假手术组, B 为 AMI 组, C 为藏红花素 7.5 mg/kg 组, D 为藏红花素 15 mg/kg 组, E 为藏红花素 30 mg/kg 组。

Figure 1. Effect of Crocin on myocardial mitochondrial ultrastructure in AMI rats

2.2 藏红花素对 AMI 大鼠心肌线粒体膜电位和 MPTP 开放度的影响

与假手术组比较, AMI 组大鼠心肌线粒体膜电位降低、MPTP 开放度升高 ($P < 0.01$); 与 AMI 组比较, 藏红花素 15、30 mg/kg 组膜电位升高且 MPTP 开放度降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 1)。

2.3 藏红花素对 AMI 大鼠心肌线粒体呼吸功能指标的影响

与假手术组比较, AMI 组大鼠心肌线粒体 R3、

RCR 降低而 R4 升高 ($P < 0.01$); 与 AMI 组比较, 藏红花素 15、30 mg/kg 组 R3、RCR 升高而 R4 降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 2)。

2.4 藏红花素对 AMI 大鼠心肌线粒体呼吸酶活性和 ATP 含量的影响

与假手术组比较, AMI 组大鼠心肌线粒体呼吸酶 (NADH 脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、细胞色素 C 氧化酶) 活性和 ATP 含量降低 ($P < 0.01$); 与 AMI 组比较, 藏红花素 15、30 mg/kg 组三种呼吸酶活性和

ATP 含量升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 3)。

表 1. 藏红花素对 AMI 大鼠心肌线粒体膜电位和 MPTP 开放度的影响 ($n = 10$)

Table 1. Effect of Crocin on myocardial mitochondrial membrane potential and MPTP opening in AMI rats ($n = 10$)
单位: RFU

分组	膜电位	MPTP 开放度
假手术组	37 537.08±3 507.42	24 729.36±2 513.43
AMI 组	24 835.76±2 724.51 ^a	37 434.24±3 247.06 ^a
藏红花素 7.5 mg/kg 组	25 650.32±2 892.75	35 871.53±3 307.25
藏红花素 15 mg/kg 组	28 009.47±3 056.43 ^b	33 764.98±3 215.84 ^b
藏红花素 30 mg/kg 组	32 479.08±3 268.29 ^c	30 540.16±2 899.58 ^c

注: a 为 $P < 0.01$, 与假手术组相比; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与 AMI 组相比。

表 2. 藏红花素对 AMI 大鼠心肌线粒体呼吸功能指标的影响 ($n = 10$)

Table 2. Effect of Crocin on myocardial mitochondrial respiratory function in AMI rats ($n = 10$)

分组	R3/[$\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{g})$]	R4/[$\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{g})$]	RCR/%
假手术组	71.08±8.35	24.16±4.03	2.94±0.51
AMI 组	43.51±5.49 ^a	32.80±4.91 ^a	1.33±0.28 ^a
藏红花素 7.5 mg/kg 组	46.98±6.04	29.13±4.68	1.61±0.34
藏红花素 15 mg/kg 组	52.40±6.27 ^c	27.46±4.35 ^b	1.89±0.40 ^c
藏红花素 30 mg/kg 组	61.73±7.05 ^c	25.98±4.01 ^c	2.38±0.46 ^c

注: a 为 $P < 0.01$, 与假手术组相比; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与 AMI 组相比。

2.5 藏红花素对 AMI 大鼠心肌 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性和线粒体 Ca^{2+} 浓度的影响

与假手术组比较, AMI 组大鼠心肌 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性降低而线粒体 Ca^{2+} 浓度升高

($P < 0.01$); 与 AMI 组比较, 藏红花素 15、30 mg/kg 组心肌 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性升高且线粒体 Ca^{2+} 浓度降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 4)。

表 3. 藏红花素对 AMI 大鼠心肌线粒体呼吸酶活性和 ATP 含量的影响 ($n = 10$)

Table 3. Effect of Crocin on myocardial mitochondrial respiratory enzyme activity and ATP content in AMI rats ($n = 10$)

分组	NADH 脱氢酶/ [$\mu\text{mol}/(\text{g} \cdot \text{min})$]	琥珀酸脱氢酶/ [$\mu\text{mol}/(\text{g} \cdot \text{min})$]	细胞色素 C 氧化酶/ [$\mu\text{mol}/(\text{g} \cdot \text{min})$]	ATP/ ($\mu\text{mol}/\text{g}$)
假手术组	124.33±23.64	63.87±15.94	357.41±53.50	0.99±0.15
AMI 组	70.95±18.40 ^a	35.83±9.61 ^a	191.94±39.62 ^a	0.41±0.11 ^a
藏红花素 7.5 mg/kg 组	78.42±19.51	38.64±10.77	210.68±42.75	0.48±0.09
藏红花素 15 mg/kg 组	92.46±21.33 ^b	46.59±12.15 ^b	259.74±46.13 ^c	0.56±0.14 ^b
藏红花素 30 mg/kg 组	108.95±23.86 ^c	51.76±15.36 ^b	302.39±51.69 ^c	0.79±0.20 ^c

注: a 为 $P < 0.01$, 与假手术组相比; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与 AMI 组相比。

3 讨论

线粒体作为细胞呼吸和能量代谢的主要场所, 是心肌细胞最重要的细胞器。但线粒体易受氧自由基攻击, 是缺血性损伤最主要的亚细胞靶点, 其

结构和功能受损导致缺血区域细胞凋亡和坏死是 AMI 损伤加重的最直接原因^[12], 所以保护线粒体结构和功能完整对延缓 AMI 疾病进展至关重要。

随着国家振兴中医药战略的实施, 中医药治疗心血管疾病逐渐得到医生和患者的关注与认可。

表 4. 藏红花素对 AMI 大鼠心肌 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活性和线粒体 Ca^{2+} 浓度的影响 ($n=10$)Table 4. Effect of Crocin on myocardial $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ activity and mitochondrial Ca^{2+} concentration in AMI rats ($n=10$)

分组	$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶/ [mmol Pi/(g·h)]	$\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶/ [mmol Pi/(g·h)]	Ca^{2+} /(nmol/g)
假手术组	5.75±0.97	4.50±1.47	12.58±1.64
AMI 组	3.56±0.68 ^a	1.85±0.73 ^a	28.07±4.38 ^a
藏红花素 7.5 mg/kg 组	3.74±0.72	1.99±0.80	24.93±4.57
藏红花素 15 mg/kg 组	4.35±0.81 ^b	2.72±0.96 ^b	22.85±4.09 ^b
藏红花素 30 mg/kg 组	4.90±0.91 ^c	3.58±1.14 ^c	18.53±3.48 ^c

注:a 为 $P<0.01$, 与假手术组相比;b 为 $P<0.05$, c 为 $P<0.01$, 与 AMI 组相比。

藏红花又名番红花,是中国著名的珍贵中药材,首载于《本草纲目》,具有活血化瘀、凉血解毒之功效。藏红花素为藏红花的主要活性成分,具有良好的抗氧化活性以及抗凋亡等多种药理学作用^[5,13]。本研究通过透射电子显微镜观察发现,AMI 模型大鼠缺血区心肌线粒体呈现数量减少、排列紊乱、膜肿胀破裂、嵴断裂溶解等超微结构病变,与张丽丽等^[14]报道一致,并且呈现膜电位降低、MPTP 开放度升高的线粒体膜病变;经藏红花素治疗能够明显改善 AMI 大鼠缺血区心肌线粒体超微结构病变,提高膜电位并降低 MPTP 开放度,提示藏红花素对 AMI 大鼠心肌线粒体结构损伤具有保护作用。

在呼吸酶作用下,通过电子传递链产生 ATP 供给能量是线粒体最主要的生理功能之一。根据耗氧情况,R3 代表线粒体在二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)刺激下的快速氧耗速率;ADP 耗尽后虽仍有耗氧,但不再生成 ATP,此时的呼吸状态为 R4,代表线粒体呼吸链的基础状态。R3、R4 及呼吸控制率(R3/R4)是评价线粒体呼吸功能的常用指标;RCR 越高,则说明线粒体呼吸链氧化磷酸化偶联水平和氧利用能力越高,产生 ATP 效率越高^[15]。本研究发现,AMI 模型大鼠缺血区心肌线粒体 R3、RCR 降低而 R4 升高,呼吸酶(NADH 脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、细胞色素 C 氧化酶)活性及 ATP 含量显著降低,说明 AMI 大鼠缺血区心肌线粒体功能明显降低,与王佳南等^[16]报道一致;经藏红花素治疗能够显著提高 AMI 大鼠缺血区心肌线粒体 R3、RCR 并降低 R4,明显提高三种呼吸酶活性和 ATP 含量,提示藏红花素对 AMI 大鼠心肌线粒体功能具有保护作用。

除了能量代谢外,线粒体对细胞内 Ca^{2+} 浓度具有重要的调节作用。当线粒体功能受损使 ATP 合成受阻时,将导致 ATP 依赖性的 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶、

$\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活性降低。 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶主要表达于细胞膜, $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶在细胞膜和肌浆网均有表达。 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性降低使 Na^+/K^+ 交换受阻,导致细胞内 Na^+ 蓄积激活细胞膜 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白,使 Ca^{2+} 内流增多;而肌浆网 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活性降低导致细胞内 Ca^{2+} 摄取减少,导致细胞内游离 Ca^{2+} 浓度升高,进而加重细胞内 Ca^{2+} 超载^[17]。心肌细胞内钙超载时,心肌线粒体钙转运器启动摄取细胞内 Ca^{2+} ,当线粒体 Ca^{2+} 浓度达到一定程度时,将导致线粒体膜电位降低和 MPTP 开放度升高,引发线粒体肿胀、功能失调甚至细胞死亡^[18];并且,线粒体 Ca^{2+} 超载将抑制电子传递链中的磷酸化过程,从而加重线粒体能量代谢障碍,形成“钙超载-能量代谢障碍-钙超载”的恶性循环,从而加重 AMI 损伤^[19]。本研究发现,经藏红花素治疗能够显著提高 AMI 大鼠缺血区心肌 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活性并降低线粒体 Ca^{2+} 浓度,这可能是藏红花素对 AMI 大鼠心肌线粒体结构和功能具有保护作用的重要机制。

综上所述,藏红花素对 AMI 大鼠缺血区心肌线粒体结构和功能具有保护作用,其作用机制可能与抑制线粒体 Ca^{2+} 浓度升高有关。

[参考文献]

- [1] 杨丽华,马春,李淑玲,等.基于线粒体功能障碍探讨中医药治疗心肌缺血再灌注的研究思路[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(7):1009-1013.
- [2] Yaribeygi H, Noroozadeh A, Mohammadi MT, et al. Crocin improves oxidative stress by potentiating intrinsic anti-oxidant defense systems in pancreatic cells during uncontrolled hyperglycemia[J]. J Pharmacopuncture, 2019, 22(2): 83-89.
- [3] Wang Y, Wang Q, Yu W, et al. Crocin attenuates oxidative stress and myocardial infarction injury in rats[J]. Int Heart J, 2018, 59(2): 387-393.
- [4] 吕伯昌,党晓洁,许治国,等.藏红花素抑制谷氨酸盐

- 诱导的视网膜神经节细胞凋亡[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(3): 445-452.
- [5] 徐曼秋, 苏贞, 甄玲玲, 等. 藏红花素预处理减轻大鼠胃缺血再灌注损伤作用与PI3K/Akt 信号通路的关系[J]. 安徽医药, 2019, 23(9): 1715-1720.
- [6] 胡珍, 陈景瑞, 魏静, 等. 冠状动脉结扎制备大鼠心肌梗死模型及评价实验研究[J]. 天津中医药, 2016, 33(2): 90-95.
- [7] 刁思伟, 陈建宁, 刘国祥, 等. 三氟淫羊藿素对心肌缺血再灌注损伤大鼠 Akt/mTOR 信号通路及自噬相关蛋白水平的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(8): 569-575.
- [8] 师文. 曲美他嗪改善大鼠急性心肌缺血线粒体损伤的机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2016: 1-121.
- [9] 柴囡楠, 张昊, 王俊莹, 等. 缺血预适应对青年与老年大鼠缺血/再灌注心肌氧化应激及线粒体功能的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(10): 1737-1743.
- [10] 陈小丽, 徐洲, 王小波, 等. 白芍总苷对缺血性脑损伤大鼠海马线粒体 ATP 酶活性及 ATP 含量的影响[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(2): 126-131.
- [11] 李霞, 马毅, 何慧丽, 等. 阿魏酸钠对心肌缺血/再灌注损伤大鼠能量代谢的影响[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(3): 187-189.
- [12] Saranya S, Baskaran R, Poornima P, et al. Berberine ameliorates isoproterenol-induced myocardial infarction by inhibiting mitochondrial dysfunction and apoptosis in rats [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 3101-3113.
- [13] 李姚, 王健. 藏红花素抑制过氧化氢诱导的视网膜色素上皮细胞凋亡[J]. 中国中医眼科杂志, 2019, 29(5): 347-350.
- [14] 张丽丽, 李雁, 李龙. 加味温胆汤对急性心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌能量代谢和超微结构的影响[J]. 中国中医急症, 2020, 29(2): 201-205.
- [15] 谢世阳, 王幼平, 崔琳, 等. 参附益心颗粒对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌线粒体呼吸功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 59-64.
- [16] 王佳南, 林建安, 杜苗苗. 丹参酮 II A 对急性心肌梗死大鼠心脏功能和心肌线粒体自噬的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(4): 418-423.
- [17] Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, et al. Mild hypothermia is ineffective to protect against myocardial injury induced by chemical anoxia or forced Calcium overload [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 73(2): 100-104.
- [18] 张龙飞, 崔玉娟, 平政, 等. 红景天苷对力竭大鼠心肌线粒体呼吸功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2014(11): 1-5.
- [19] 刘巍, 魏兴龙, 杨天瑶, 等. 线粒体钙超载激活线粒体凋亡途径在甲基汞致神经元凋亡中的作用[J]. 实用预防医学, 2018, 25(12): 1409-1412.
- (此文编辑 许雪梅)