

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.12.014

祛痰通阳汤对慢性心衰大鼠心肌损伤的保护作用及机制*

尚莉莉¹ 全爱君¹ 王馨² 赵惠¹ 邢艳丽¹ 祝鹏宇¹ 曹培刚^{3Δ}

(1 黑龙江中医药大学附属第二医院 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 黑龙江中医药大学附属第二医院哈南分院 黑龙江 哈尔滨 150060; 3 黑龙江省农垦总局总医院 黑龙江 哈尔滨 150088)

摘要 目的:观察不同剂量祛痰通阳汤对慢性心衰大鼠心肌损伤的保护作用及可能机制。**方法:**将 90 只 Wistar 大鼠随机均分正常组、模型组、卡托普利组、祛痰通阳汤低、中、高剂量六组。为建立慢性心力衰竭模型,除正常组外的五组大鼠均以 2ml/kg 给予阿霉素腹腔,一周 1 次,共 6 周。注射造模成功后次日进行灌胃给予对应的不同药物,连续给药治疗四周后,应用 ELISA 法测定各组大鼠血浆脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)水平,称重计算心脏质量指数并采用投射电镜观察心肌细胞结构,通过实时荧光定量 PCR 法测定检测 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (epoxy chloropropane Kelch sample related protein-1, Keap1) 和核因子 E2 相关因子 2(nuclearfactor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)mRNA 的表达。**结果:**1.电镜结果显示:正常组肌丝排列规则,肌节结构清晰,心肌细胞线粒体清晰且形态正常;细胞核发育良好,无空泡以及集块现象。模型组肌原纤维排列紊乱,心肌细胞线粒体形态异常,排列不齐,增生明显,有空泡现象形成。卡托普利组及祛痰通阳汤高剂量组电镜肌原纤维排列基本整齐,线粒体未见明显肿胀,线粒体嵴密集,优于中药低剂量组及中剂量组。2.卡托普利组、中药高剂量组大鼠血浆 BNP 水平较模型组显著降低($P<0.01$)。3.与模型组相比,中药高剂量组和卡托普利组心脏质量指数均显著降低($P<0.05$)。4.卡托普利组及祛痰通阳汤高剂量组心肌组织 Keap1 mRNA 表达与模型组相比显著降低($P<0.05$);卡托普利组及祛痰通阳汤高剂量组心肌组织 Nrf2 mRNA 表达与模型组的相比显著提高($P<0.05$)。**结论:**高剂量祛痰通阳汤可显著减轻慢性心衰大鼠的心肌损伤,可能与抑制 Keap1 mRNA 的表达及增强 Nrf2 mRNA 表达,进而抗心肌氧化损伤有关。

关键词:慢性心力衰竭;祛痰通阳汤;BNP;抗氧化;心脏重构

中图分类号:R-33;R242;R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)12-2267-05

Effect and Mechanism of Qitongyangqutan Decoction on Myocardial in Rats with Chronic Heart Failure*

SHANG Li-li¹, QUAN Ai-jun¹, WANG Xin², ZHAO Hui¹, XING Yan-li¹, ZHU Peng-yu¹, CAO Pei-gang^{3Δ}

(1 The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150001, China; 2 Hanan Branch of the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150060, China; 3 General Hospital of Heilongjiang Provincial Agricultural Reclamation Bureau, Harbin, Heilongjiang, 150088, China)

ABSTRACT Objective: To observe the protective effect and mechanism of different doses of Tongyang Decoction on myocardial injury in rats with chronic heart failure. **Methods:** 90 healthy Wister rats were randomly divided into 6 groups. They were normal group, model group, captopril group, low-dose Chinese herbal medicine group, middle-dose Chinese herbal medicine group and high-dose Chinese herbal medicine group. Chronic heart failure model were established in the rat model by intraperitoneal injection of Adriamycin at 2 mL/kg once a week for 6 weeks. After the successful modeling, the intragastric administration was carried out the next day, and the continuous administration was used for four weeks. The plasma Brain natriuretic peptide (BNP) levels in each group were determined by ELISA. The heart mass index was calculated and the myocardial was observed by electron microscopy. Epoxy chloropropane Kelch sample related protein-1 (Keap1) and nuclearfactor erythroid-2 related factor 2 (Nrf2)mRNA were determined by real-time fluorescent quantitative PCR. **Results:** 1. The results of electron microscopy showed that the myofilament in the normal group was arranged regularly, the sarcomere structure was clear, the mitochondria of the cardiomyocytes were clear and the morphology was normal, there was no vacuolization and agglomeration. The myofibrils in the model group were disordered and the mitochondrial morphology of the cardiomyocytes was abnormal, unevenly arranged, the proliferation was obvious, and vacuoles were formed. The myofibrillar of captopril group and the high dose group of Tongtongyang decoction were neatly arranged, the mitochondria showed no obvious swelling, and the mitochondria were dense, which was better than the low dose group and the middle dose group. 2. The plasma BNP level in the captopril group and the high-dose group of rats was lower than that in the model group, which was significantly ($P<0.01$). 3. The heart quality in-

* 基金项目:哈尔滨市科技局青年后备人才项目(2014RFQGJ155); 中国博士后面上科研项目(2016M591555)

作者简介:尚莉莉(1981-),女,本科,副主任医师,主要从事中西医结合治疗急危重症,电话:18504511234, E-mail:3534653@qq.com

Δ 通讯作者:曹培刚,男,本科,主任医师,主要从事心脑血管疾病的治疗与研究, E-mail:peigang_cao@163.com

(收稿日期:2019-03-17 接受日期:2019-04-15)

dex of the high-dose Chinese medicine group and the captopril group was significantly lower than that of the model group ($P < 0.05$). 4. The expression of Keap1 mRNA high-dose Chinese medicine group and the captopril group was significantly lower than that of the model group ($P < 0.05$). However, the Nrf2 mRNA of the high-dose Chinese medicine group and the captopril group was obviously higher than that of the model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** High-dose Qitongyang Decoction can significantly alleviate myocardial injury in rats with chronic heart failure, which may be related to the inhibition of Keap1 mRNA expression and enhancement of Nrf2 mRNA expression.

Key words: Chronic heart failure; Qitongyang Decoction; BNP; Anti-oxidation; Cardiac remodeling

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R242; R541.61 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)12-2267-05

前言

慢性心力衰竭为一种进展性疾病,其治疗结果及预后较差,但可以及早进行干预^[1-3]。心肌重构是慢性心力衰竭的基本发生机制,病因是交感神经系统及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的活性过度增高^[4]。在多年的临床治疗中,我们把治疗重心转化到改善心脏的生理功能,以预防为主,在常规治疗上结合调整多个内分泌系统以改善心室重构。血浆BNP对慢性心衰的诊断具有重要意义^[5]。体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)自由基等高活性分子不断积累过多继而超出氧化物清除能力,最终导致组织损伤,这一过程称为氧化应激^[6]。Keap1-Nrf2信号通路为抗氧化即抗心肌损伤的主要通路。因此,本研究把血浆BNP及Keap1、Nrf2作为主要检测指标并结合电镜下心肌超微结构及心脏质量指数评估祛痰通阳汤对大鼠慢性心衰模型的作用及可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

90只6~8周龄的雄性Wistar大鼠由上海加科生物技术有限责任公司提供,体重180~220g,许可证号:SCXK-(沪)2015-0005。实验过程中饲料充足,饮水自由,适应性饲养一周。

1.2 实验药物

祛痰通阳汤组成:薤白15g,桂枝15g,瓜蒌30g,木香10g,厚朴20g,丹参30g,黄精35g,炙甘草30g,以上药物均采购自黑龙江中医药大学附属第二医院,每剂药重185g,加水5倍量,煎煮30min,用直火加热法煎煮两遍,药液合并,浓度为1.85mg/mL。卡托普利片(批号:C1420011098);每12.5mg,中美上海施贵宝制药有限责任公司。注射用盐酸多柔比星(阿霉素)(批号:151001);每支10mg,浙江海正药业股份有限公司。

1.3 试剂及仪器设备

超纯水系统(型号NW10LVF),香港Heal Force公司;-70℃超低温冰箱(型号DW HL-668),安徽中科美菱公司;苏州BIOHIT公司微量移液器(型号Proline),苏州BIOHIT公司;美国BIOTEK公司酶标仪(型号ELX-800),美国BIOTEK公司;电热恒温培养箱(型号DH36001B);天津泰斯特公司;大鼠脑钠素(BNP)检测试剂盒(货号:CEA541Ra);中国USCN公司。电子显微镜(JEM-100CX II),日本电子公司;彩色多普勒超声心动仪(GEL-400型),美国通用公司。

1.4 造模及分组

按随机数字表法选取15只大鼠作为正常组,腹腔注射注

射生理盐水2mL/kg,1次/周,持续6周。其余组大鼠给予阿霉素溶液注射。配置方法及注射量:首先注入注射用水将药物配制成2mg/mL溶液,再根据大鼠体重以4mg/kg比例在非正常组大鼠腹腔注射药物,即2mg/kg。1周注射一次,共持续6周,其余正常喂养。末次注射后2周,行超声心动图检测,若大鼠左室射血分数 $\leq 45\%$ 则视为CHF模型成功^[7]。实验过程中,卡托普利组中2只大鼠死亡,中药中、低剂量组分别有死亡1只,且死亡原因经解剖探查后证明与实验无关。

1.5 给药方法

卡托普利组大鼠给予4.375mg/kg药物治疗。祛痰通阳汤浓度为1.85mg/mL,中药低、中、高剂量组大鼠分别灌胃1.8mL(8.824mL/kg)、3.6mL(17.647mL/kg)、7.2mL(35.122mL/kg)汤剂。正常组、模型组灌胃给予3.6mL蒸馏水。各组每只鼠连续4周每天灌胃1次。

1.6 检测指标

1.6.1 ELISA法测定血浆BNP水平 取大鼠的腹主动脉进针采血,静置血样30min后,以3500r/min标准离心10min,采用放射免疫法测定血浆BNP水平,步骤严格按试剂盒说明书操作。

1.6.2 心肌超微结构电镜观察 取新鲜标本左心室前壁心肌组织,使用3.5%戊二醛于4℃温度下固定24小时,经乙醇、丙酮脱水后,制作超薄切片后,使用透射电镜观察其结构。

1.6.3 心脏质量指数测量方法 每组大鼠治疗后称量其体质量,继而取出其心脏组织进行称量,计算心脏质量/体质量(mg/g),即为心脏质量指数^[8]。

1.6.4 实时定量PCR检测心肌组织中Keap1、Nrf2 mRNA的表达 取左心室心肌组织于液氮中冷冻后在-70℃条件下保存,采用RT-PCR法测定,以 β -actin为内参照,基本步骤如下:1)总RNA提取:利用总RNA提取试剂盒提取样本总RNA;2)反转录:将得到的RNA样本进行反转录以得到对应的cDNA;3)PCR检测:建立PCR反应体系并设计PCR反应程序;4)电泳分析,并对RT-PCR数据进行分析,引物序列有上海生工生物工程股份有限公司合成,引物序列Keap1上游5'-ATTGAGTTCGCC-TACACGG-3',下游5'-ATGCCGATGGCGTTGC-3',Nrf2上游引物5'-CCATCCCAGTTACAGTGTCTT-3,下游引物5'-GATCGATGAGTAAAAATGGTA', β -actin上游引物:5'-GAGACCTTCAACAC CCCAGC-3',下游引物:5'-CCACAG-GATTCCATACCCAA-3'。

1.7 统计学分析

选用SPSS17.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组实验数据进行正态检验和方差齐性检

验,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 SNK-q 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异具有极显著统计学意义。

2 结果

表 1 祛痰通阳汤对慢性心衰大鼠血浆 BNP 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of Qitongyang Decoction on the Expression of BNP in the Plasma among Rats with Chronic Heart Failure

Groups	N	BNP(pg/mL)
Normal group	15	43.00 $\pm$ 10.59
Model group	15	235.65 $\pm$ 51.55*
Captopril group	13	95.67 $\pm$ 19.96 [△]
Low- dose medicine group	14	200.02 $\pm$ 49.46
Middle-dose medicine group	14	130.02 $\pm$ 32.99 [△]
High-dose medicine group	15	118.26 $\pm$ 27.75 ^{△△}

Note: Compared with the normal group, * $P<0.01$; Compared with the model group, [△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$.

2.2 祛痰通阳汤对慢性心衰大鼠体质量、心脏质量与心脏质量指数的影响

模型组心脏质量与心脏质量指数显著高于正常组($P<0.05$); 卡托普利组与高剂量中药组、中剂量中药组心脏质量显著低于

2.1 祛痰通阳汤对慢性心衰大鼠血浆 BNP 水平的影响

模型组大鼠血浆 BNP 水平相比正常组显著升高($P<0.01$), 卡托普利组大鼠血浆 BNP 水平比于模型组明显降低($P<0.01$); 祛痰通阳汤高、中剂量组大鼠血浆 BNP 水平相比于模型组均显著降低($P<0.01$ 、 $P<0.05$),详见表 1。

模型组($P<0.05$),卡托普利组与高剂量中药组心脏质量指数无显著差异 ($P>0.05$); 而中药低剂量组与模型组无显著差异 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 祛痰通阳汤对慢性心衰大鼠心脏质量及心脏质量指数血浆的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of Qitongyang Decoction on the Cardiac Quality and Cardiac Quality Index Plasma of Rats with Chronic Heart Failure

Groups	N	Body weight(g)	Cardiac quality(mg)	Cardiac quality index(mg/g)
Normal group	15	200.81 $\pm$ 10.27	950.46 $\pm$ 57.28	3.46 $\pm$ 0.28
Model group	15	204.39 $\pm$ 8.85	1046.00 $\pm$ 76.61*	4.48 $\pm$ 0.60*
Captopril group	13	202.28 $\pm$ 11.20	958.46 $\pm$ 49.57 [△]	3.75 $\pm$ 0.34 [△]
Low- dose medicine group	14	204.16 $\pm$ 13.70	1024.64 $\pm$ 77.27	4.38 $\pm$ 0.54
Middle-dose medicine group	14	204.51 $\pm$ 10.40	1002.57 $\pm$ 20.07	4.01 $\pm$ 0.21 [△]
High-dose medicine group	15	205.15 $\pm$ 9.80	961.07 $\pm$ 61.04 [△]	3.76 $\pm$ 0.54 ^{△△}

Note: Compared with the normal group, * $P<0.01$; Compared with the model group, [△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$.

2.3 祛痰通阳汤对慢性心衰大鼠心肌细胞结构的影响

正常组肌丝排列规则,肌节结构清晰,心肌细胞线粒体及肌浆网清晰可见、形态正常;细胞核发育良好,位于细胞中央,结构正常,无空泡以及集块现象。模型组肌原纤维排列紊乱,肌节及明暗带结构模糊不清,心肌细胞线粒体形态异常,大小不一致,排列不齐,增生明显,部分嵴溶解,细胞核边缘不整齐,有空泡现象形成。中药高剂量组及卡托普利组肌原纤维排列较为整齐,大致呈纵向走向,肌节结构较清晰,明暗带较为清晰,线粒体及其余结构在镜下可见,排列较规整,嵴无肿胀现象。细胞核结构完整,无空泡现象形成。中药中剂量及低剂量组肌原纤维排列稍有紊乱,肌节结构不清,明暗带显示尚不清晰。线粒体肿胀,结构清晰度差,部分核膜溶解,边缘不规整,有空泡形成。见图 1。

2.4 祛痰通阳汤对慢性心衰大鼠心肌细胞中 Keap1、Nrf2 mRNA 表达的影响

如表 3 所示,与正常组比较,模型组 Keap1-mRNA 表达显

著升高($P<0.01$);与模型组相比,卡托普利组及祛痰通阳汤高、中、低剂量组有显著性差异($P<0.05$)。与正常组比较,模型组 Nrf2-mRNA 表达显著降低($P<0.05$);与模型组相比,卡托普利组、祛痰通阳汤低、中、高剂量组均有显著性差异($P<0.05$)。

3 讨论

心肌缺血或再灌注会导致心肌损伤。在此过程中,氧化应激损伤以及活性氧过度生成导致心肌功能进一步下降^[9],继而加重活性氧及脂质过氧化物等的累积形成恶性循环^[10]。在这一过程中,Keap1、Nrf2 以及抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)一系列所组成的信号通路,在机体受到外界刺激及本体氧化情况时可抑制氧化应激反应。对防御外界刺激所导致的损伤具有重要意义^[11-13]。Keap1 在生理情况下抑制 Nrf2,并与其结合。结合后其共同体存在于细胞胞浆中,在泛素蛋白酶体的作用下,非活性状态的 Keap1-Nrf2 结合共同体迅速降解。Nrf2 的低转录活性在上述过程中得以体现^[14]。ROS 或其他亲核

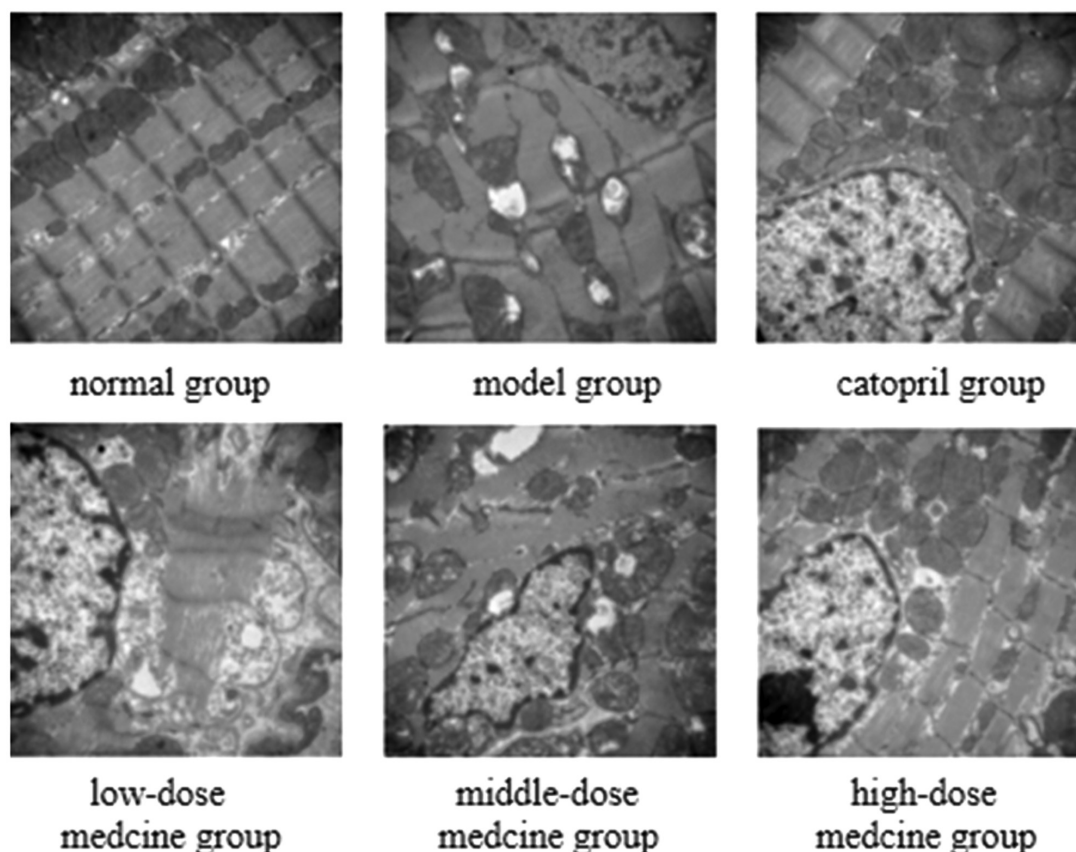


图 1 各组大鼠心肌电镜下表现 (× 25000)

Fig.1 Myocardial electron microscopy (× 25000)

表 3 各组大鼠心肌细胞中 Keap1、Nrf2 mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Expression of Keap1 and Nrf2 mRNA expression in the cardiomyocytes of rats in different groups

Groups	N	Keap1-mRNA expression	Nrf2-mRNA expression
Normal group	15	0.615± 0.024 ^Δ	0.671± 0.012 ^Δ
Model group	15	0.985± 0.021*	0.372± 0.032*
Captopril group	13	0.655± 0.014 * ^Δ	0.676± 0.012* ^Δ
Low- dose medicine group	14	0.876± 0.027 * ^Δ	0.478± 0.034* ^Δ
Middle-dose medicine group	14	0.771± 0.029 * ^Δ	0.571± 0.011* ^Δ
High-dose medicine group	15	0.670± 0.035 * ^Δ	0.678± 0.020* ^Δ

Note: Compared with the normal group, * $P < 0.01$; Compared with the model group, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$.

剂刺激细胞后,Nrf2 活性增强遂进入细胞核,与一种蛋白结合成异质二聚体后与 ARE 结合,从而激活抗氧化靶基因表达,调控相应酶以及药物转运体的转录活性,Keap1-Nrf2 信号通路的抗氧化作用得以体现^[15-18]。RAAS 系统由于神经内分泌系统的失调而不断激活,使得心率增快,继而心脏的前后负荷均增加,最终导致心肌细胞结构、功能损坏^[19]。当心肌细胞持续超负荷时心室壁张力不断升高,心肌细胞大量分泌 BNP 以拮抗 RAAS 系统^[20]。BNP 是重要神经激素,可增加每搏血量从而增加心排出量以维持血容量稳定,从而不断加重代偿,可反映心输出量不足所导致的心室扩张程度^[21,22]。国内外认识到 BNP 水平不但随着 NYHA 分级而不断增加^[23-25],而且可以对心衰的预后可进行较为准确的评估,在治疗后 BNP 水平有明显下降^[26]。

此病与中医学文献中的 "心悸"、"怔忡"、"痰饮"、"心水

症"、"心痹"等疾病相似^[27]。课题组通过对慢性心衰患者临床证候学的研究发现其心之阳气受损,脾失健运,痰浊内生,日久痰浊又进一步损及心之阳气为其主要病机,祛痰利湿,益气温阳是有效的治疗方法^[28]。祛痰通阳汤来源于《金匱要略》中枳实薤白桂枝汤,对于此方的其他现代药理研究,李向钰等人^[29]发现此方有抗急性心肌缺血作用和较强的抗氧化作用,黄森宇^[30]和邹纯才^[31]等人同样发现此方可以通过减轻炎症反应保护心肌。在前期实验中^[32],我们发现高剂量祛痰通阳汤可增加大鼠心脏每搏心输出量及射血分数。本次实验结果显示模型组 BNP 含量显著增加以及左室射血分数小于 45%,表明造模有效。透射电镜结果显示祛痰通阳汤干预后心衰大鼠模型肌原纤维、明暗带、线粒体等组织破坏减少,结构排列整齐,嵴结构清晰,没有肿胀现象。并且细胞膜核完整规则,心力衰竭大鼠心肌

组织病理损伤显著减少,心肌细胞超微结构受到保护,提示祛痰通阳汤能够抑制慢性心力衰竭心室重构。祛痰通阳汤高剂量组及卡托普利组中的大鼠血浆中BNP的含量趋近于正常组,提示本方可能由于减轻心脏前后负荷,削弱BNP分泌的因素,从而降低血浆中BNP的含量,减轻心室重构。中药治疗后,与模型组比较,祛痰通阳汤高剂量组大鼠心肌组织Nrf-2表达量升高,Keap1表达量降低。同时通过中药组高、中、低剂量组分别与模型组比较结果可知,剂量越高,血浆BNP浓度的降低作用越显著,初步可判断本方对于慢性心衰的治疗可能具有一定量效关系;与模型组比较,祛痰通阳汤组和卡托普利组的肝脏质量指数均显著降低,表明这两种治疗方法均可以改善心脏重构。

总之,本研究结果表明高剂量祛痰通阳汤可显著减轻慢性心衰大鼠的心肌损伤,其作用可能与抑制Keap1 mRNA的表达及增强Nrf2 mRNA表达,进而抗心肌氧化损伤有关。

参考文献(References)

- [1] Mcquade CN, Mizus M, Wald JW, et al. Brain-Type Natriuretic Peptide and Amino -Terminal Pro -Brain -Type Natriuretic Peptide Discharge Thresholds for Acute Decompensated Heart Failure [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(3): 180-190
- [2] Go A S, Mozaffarian D, Roger V L, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update:a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2013, 127: e6-e245
- [3] 李金根,徐浩.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识:亮点与解读 [J].中国中西医结合杂志, 2016, 36(02): 142-145
- [4] 陈可冀,吴宗贵,朱明军,等.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识 [J].心脑血管病防治, 2016, 16(05): 340-347
- [5] Rhee CK, Lim SY, Koh SO, et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients admitted to the intensive care unit: a multicenter prospective observational study [J]. BMC Anesthesiology, 2013, 14(1): 16-16
- [6] Cai L, Kang Y J. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy [J]. Cardiovascular Toxicology, 2001, 1(3): 181-193
- [7] Jingfeng Wang, Jingmin Zhou, Xuefeng Ding, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling in rats with experimental myocardial infarction [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (6): 6596-6606
- [8] 吴爱明,姜利霞,张冬梅,等.益气活血药对心肌梗死大鼠心脏蛋白激酶C表达的影响[J].环球中医药, 2015, 8(09): 1077-1080
- [9] 李涵,姬广辉,郭立杰,等.玉香参附汤对心脏骤停大鼠的心肌保护作用及对Nrf2、NQO1、HO-1表达的影响[J].中国中医急症, 2018, 27 (12): 2110-2114
- [10] 易登良,曾奇虎,范忠才.外源性硫化氢对糖尿病心肌病保护作用机制的研究进展[J].山东医药, 2018, 58(46): 90-92
- [11] Jeong WS, Jun M, Kong A N T. Nrf2: A Potential Molecular Target for Cancer Chemoprevention by Natural Compounds [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2006, 8(1): 99-106
- [12] 王宁,马慧萍,漆欣筑,等.Nrf2-ARE信号通路在机体氧化应激损伤防护中的研究进展[J].解放军医药杂志, 2015, 27(12): 21-27
- [13] 胡流芳,王迎,任汝静,等.Keap1-Nrf2/ARE信号通路的抗氧化应激作用及其调控机制 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43 (01): 146-152+166
- [14] 侯霖芯,阙竞宇,王丹,等. Nrf2及其药理活性剂在糖尿病心血管并发症中的作用[J].现代生物医学进展, 2018, 18(02): 369-372+283
- [15] 章鄂,张攀,赵博,等. Nrf2-ARE信号通路在神经退行性疾病中的作用研究进展[J].现代生物医学进展, 2014, 14(10): 1991-1993
- [16] McMahon M, Lamont D J, Beattie K A, et al. Keap1 perceives stress via three sensors for the endogenous signaling molecules nitric oxide, zinc, and alkenals [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107(44): 18838-18843
- [17] Hsiao ST, Spencer T, Boldock L, et al. Endothelial repair in stented arteries is accelerated by inhibition of Rho -associated protein kinase [J]. CardiovascRes, 2016, 112(3): 689-701
- [18] 张晓平,徐峰.Rho激酶抑制剂对大鼠压力负荷性心力衰竭保护作用的研究[J].临床和实验医学杂志, 2018, 17(08): 796-799
- [19] 中华医学会心血管分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J].中华心血管病杂志, 2002, 30(1): 7
- [20] 徐兵,唐丽萍,张浩,等.影响心衰患者再入院的多因素分析[J].中国心血管病研究, 2008, 6: 205
- [21] 唐国园,侯小锋,王焱,等.血清N-末端脑钠肽、胱抑素C与慢性心衰患者左室重构的相关性 [J].实用临床医药杂志, 2015, 19(24): 59-62
- [22] 张荣成,张宇辉,张健,等.血浆三种标志物变化在晚期心力衰竭患者心血管事件预测中的初步分析 [J].中国循环杂志, 2015, 30(05): 428-432
- [23] 史丽红.关于BNP检测结果对慢性心衰的临床意义[J].临床检验杂志(电子版), 2018, 7(04): 741
- [24] 郑敏.老年高血压合并心衰的治疗[J].中国卫生标准管理, 2016, 7 (10): 21-22
- [25] Lee MC, Lee CJ, Shih MH, et al. N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Is Inversely Related to Bone Mineral Density in renal Transplant recipients[J]. Transplantation, 2014, 46(10): 3443-3447
- [26] 宋泽民.芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的疗效评价[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(24): 3143-3144
- [27] 张碧华,杨莉萍,唐鹏.慢性心力衰竭与中医相关病证的渊源与发展 [J].中国中西医结合杂志, 2018, 38(05): 633-635
- [28] 赵惠,刘凯,孙宏,等.祛痰通阳汤治疗慢性心力衰竭的临床观察[J].中医药信息, 2011, 28(4): 109-110
- [29] 李向钰,温玉霞,袁金玲.栝楼薤白类方治疗胸痹心痛的实验研究 [J].现代中西医结合杂志, 2008, 17(26): 4065,4155
- [30] 黄森宇,覃世阳,唐耀平.瓜蒌薤白汤类方剂治疗冠心病研究近况 [J].广西中医药大学学报, 2017, 20(03): 42-44
- [31] 邹纯才,魏美玲,鄢海燕,等.瓜蒌薤白滴丸抗心肌缺血再灌注损伤作用[J].国际药学研究杂志, 2016, 43(5): 926-930
- [32] 尚莉莉,全爱君,王馨,等.祛痰通阳汤对慢性心力衰竭模型大鼠超声心动图及血清Ang II含量、心肌组织AT1 mRNA表达的影响 [J].中医杂志, 2018, 59(01): 56-60