

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.11.008

胸段硬膜外麻醉对心肌缺血再灌注损伤的影响*

赵 征¹ 赵 蕴² 李迎春³ 赵 磊¹ 刘 飞¹ 杨建国¹ 宋 昱⁴(1 沧州市中心医院心内科 河北 沧州 061000; 2 沧州市人民医院心内科 河北 沧州 061000;
3 沧州市中心医院妇科 河北 沧州 061000; 4 泰达国际心血管病医院心脏重症监护室 天津 300457)

摘要 目的: 心肌缺血再灌注损伤常常会导致心肌的凋亡和坏死,有研究表明胸段硬膜外麻醉(Thoracic epidural anesthesia, TEA)在心肌缺血再灌注损伤中的作用,因此,我们建立了心肌缺血损伤模型和胸段硬膜外麻醉模型来探讨胸段硬膜外麻醉对大鼠心肌缺血再灌注损伤(Myocardial ischemia-reperfusion injury, I/R)的影响。**方法:** SPF 小鼠 60 只,随机分为正常组、I/R 组及 TEA 组,分别采用 TTC、HE 染色、免疫组化、Western-blot 等方法检测各组小鼠心肌组织及相关蛋白表达情况。**结果:** 1.与正常组比较, I/R 组和 TEA 组有较高的心肌梗死面积。与 I/R 组相比, TEA 组心肌梗死面积明显减少,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。2. TEA 组上调了 Akt、Hes1 和 Bcl-2 的蛋白表达,下调了 Notch 1、DTNA、BAX 和 HIF-1 α 的表达。**结论:** TEA 对小鼠心肌缺血再灌注损伤具有保护作用。

关键词: 胸段硬膜外麻醉; 心肌缺血再灌注损伤; 鼠

中图分类号: R-33; R541.4; R542.22 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2021)11-2040-05

Effect of Thoracic Epidural Anesthesia on Myocardial Ischemia-reperfusion Injury*

ZHAO Zheng¹, ZHAO Yun², LI Ying-chun³, ZHAO Lei¹, LIU Fei¹, YANG Jian-guo¹, SONG Yu⁴

(1 Department of Cardiology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China; 2 Department of Cardiology, Cangzhou people's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China; 3 Department of Gynecology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China; 4 Cardiac intensive care unit, Taida International Cardiovascular Hospital, Tianjin, 300457, China)

ABSTRACT Objective: Ischemia reperfusion (I/R) injury often leads to myocardial apoptosis and necrosis. Studies have demonstrated the role thoracic epidural anesthesia (TEA) played in myocardial I/R injury. Thus, we established a myocardial I/R injury model and a TEA model in mice to investigate the effect of Thoracic epidural anesthesia (TEA) on myocardial ischemia-reperfusion injury (I/R) in rats. **Methods:** Sixty SPF rats were randomly divided into normal group, I/R group and TEA group. The expression of myocardial tissue and related proteins in each group was detected by TTC, HE staining, immunohistochemistry and Western-blot, respectively. **Results:** ① Compared with the normal group, I/R group and TEA group had higher myocardial infarction area. Compared with I/R group, the myocardial infarction area in TEA group was significantly lower than that in I/R group ($P < 0.05$). ② In TEA group, the protein expressions of Akt, Hes1 and Bcl-2 were upregulated, and the expressions of Notch 1, DTNA, BAX and HIF-1 α were reduced. **Conclusion:** TEA has protective effect on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats.

Key words: Thoracic epidural anesthesia; Myocardial ischemia-reperfusion injury; Rat

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R541.4; R542.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)11-2040-05

前言

急性心肌梗死是目前最常见的心血管疾病之一,不仅会出现很多严重的并发症,比如心衰、心脏破裂,还会增加患者的经济负担。而对于急性心肌梗死最有效的治疗方法是及时、有效地利用溶栓治疗或经皮冠状动脉介入治疗,尽快开通闭塞血管,挽救濒临死亡的心肌细胞。但与此同时出现的再灌注损伤,还会引起进一步的心肌损伤。这种损伤的水平可以从较小的损伤到大的损伤导致有限的心肌损伤,最终导致心肌细胞死亡^[1]。

那么,临床中如何减轻再灌注损伤对于心肌的影响是目前研究的一个热点,有研究表明目前胸腹部手术控制疼痛的麻醉技术-胸段硬膜外麻醉(TEA),可以选择性阻滞交感神经。从而能选择性地抑制心脏交感神经活性,减少儿茶酚胺的分泌,降低心血管反应,具有心脏保护效应^[2]。王旭等^[3]研究发现心区交感神经阻滞可以直接阻滞支配心脏的交感神经节前纤维传导,减少节后纤维释放儿茶酚胺,抑制交感神经系统的过度激活,对重度心衰患者有治疗作用。本研究旨在通过实验评价胸段硬膜外麻醉对心肌缺血再灌注损伤是否存在相应的保护作用,从而为今

* 基金项目:河北省沧州市科技计划项目(NO.183302029)

作者简介:赵征(1987-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:心血管疾病诊治及介入治疗,

电话:16632726060, E-mail: wangybbj@aliyun.com

(收稿日期:2020-12-06 接受日期:2020-12-31)

后心肌缺血再灌注损伤的治疗提供一个新的途径。

1 材料和方法

1.1 材料

动物:体质量 30~35 g,SPF 健康小鼠 60 只,全部为雄性,由广东省医学实验动物中心提供。将鼠随机分为 3 组:即正常组(20 只)、I/R 组(20 只)和 TEA 组(20 只)。

主要试剂:苏木精(H8070-5 g)购于北京索莱宝科技有限公司,伊红溶液(PT 001)购于上海博古生物技术有限公司,山羊抗免疫球蛋白 G(IgG)抗体购于北京博奥森生物技术有限公司,山羊抗兔 IgG 二级抗体购于武汉市博斯特科技有限公司,链霉素抗生物素过氧化物酶购于北京中山生物技术公司,双软骨蛋白分析试剂盒购于上海元升生物科技有限公司。兔抗鼠 DTNA 单克隆抗体、Akt、Hes1、HIF-1 α 、BAX 和 Bcl-2 均购于北京博奥森生物技术有限公司,编号依次是(bsm-33223M, bsm-33281M, bs-2972R, bsm-51085M, bsm-33283M, bsm-33411M)。该协议经沧州中心医院实验动物医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 麻醉及气管切开术 取健康 SPF 小鼠,以 3%戊巴比妥钠(60 mg/kg)腹腔麻醉,麻醉生效后把小鼠仰卧位固定在动物手术台上,用白炽灯照射保暖,将小鼠颈部剃毛消毒后,进行气管切开,置入气管导管,连接小鼠与啮齿动物呼吸机,调节参数,辅助呼吸。

1.2.2 小鼠 I/R 模型制备 依据文献报道造膜^[9],小鼠左侧胸壁剃毛消毒后在胸骨左侧第 3-4 个肋间横向切开皮肤。用止血钳对肌肉层进行钝性分离,并把胸膜刺破,然后用两个止血钳横向夹住胸骨,在两钳间剪短胸骨,插入牵拉器将肋骨打开,剪开心包膜,暴露心脏。在左心耳下离根部 2-3 mm,用 6-0 号医用单丝尼龙线绕过动脉深面,在肺动脉圆锥端旁沟出针,把丝线两端从直径为 2 mm 的聚乙烯(PE)管中间穿出备用。稳定 10 分钟后,将棉签插入 PE 管中,拧紧螺纹,并将 PE 管向前推直到冠状动脉血流被阻塞。然后在再灌注时从 PE 管中取出棉签。在开胸前(T0)、缺血前(T1)、缺血后 30 分钟(T2)、再灌注后 1 小时(T3),再灌注 2 小时(T4)使用心电图监测仪进行心电图监测。进行股动脉穿刺来测定平均动脉压(MAP)、心率(HR)和中心静脉压(CVP)。

1.2.3 小鼠 TEA+I/R 模型制备 依据文献报道造膜^[9],取健康 SPF 小鼠,以 3%戊巴比妥钠(60 mg/kg)腹腔麻醉后,俯卧位固定在手术台上,以 T3、4 棘突间隙为中心,剃毛、消毒,钝性分离皮肤组织,棘间韧带、冈上韧带和黄韧带,用 7 号注射器的针头刺破硬膜。硬膜外导管直接插入硬膜外腔,头侧伸入 1 cm。然后硬膜外导管固定在小鼠的外侧肌上。导管的另一端从背部拔出。最后皮肤缝合。然后再将老鼠仰卧位,制备 I/R 模型(同前)。为确定导管的位置,采取了以下步骤:硬膜外给药后,小鼠上肢柔软,胸部和腹部的皮肤下垂,眼睑下垂。根据这些观察,我们证实导管位于硬膜外腔内。

1.3 检测方法

1.3.1 苏木精和伊红染色 心肌组织用 10%中性福尔马林固定至少 24 小时,然后用 70%、80%、90%、95%、100%的常规梯度酒精脱水(1 min/ 浓度)。然后用二甲苯(5 min/ 次)浸泡于石蜡

中,用石蜡包埋两次。然后将组织块切成 4 μ m 切片(制备薄片进行免疫组织化学检测)。然后将切片置于 60℃的孵化器中 1 小时。冷却期之后,使用常规梯度醇脱水切片,用二甲苯清除,并从培养箱中取出进行冲洗。然后用苏木精对切片染色 4 分钟,洗涤,洗后用盐酸 10 s,洗涤浸泡 5 分钟。然后切片用伊红溶液染色 2 分钟。用传统的梯度酒精脱水(1 分钟/ 浓度),用二甲苯(1 分钟/ 次)清洗两次,然后中性树胶封固。随后,在光学显微镜下观察心肌组织的病理改变。

1.3.2 心肌组织免疫组织化学染色 用甲醛固定心肌组织,石蜡包埋,切成 4 μ m 切片。组织固定后,切片在 60℃下孵育 1 小时,用常规二甲苯脱石蜡,用梯度酒精脱水,在 3%H₂O₂ 中浸泡 10 min。用蒸馏水洗涤三次(3 分钟/ 次),随后进行高压抗原回收后,将切片置于冷浴中冷却至室温,随后用磷酸盐缓冲液冲洗两次(3 分钟/ 次)。然后,切片在 10%的正常山羊血清中孵育 20 分钟,然后去除多余的液体。下一步,切片在 4℃中温兔抗 DTNA 单克隆抗体(1:1000)中孵育一夜。用 PBS: 冲洗 3 次(3 min/ 次)。然后用生物素标记的山羊抗兔免疫球蛋白 G(IgG)抗体孵育 30 min。用 PBS 洗涤三次(3 分钟/ 次)。然后加入链霉素抗生物素过氧化物酶。在 37℃下培养 20 min,用 PBS 冲洗 3 次(5 min/ 次),用二氨基联苯胺冲洗 5 min。显微镜下观察染色程度。在显微镜下观察后,用蒸馏水清洗切片 10 分钟,切片架用苏木精浸泡 4 分钟,用自来水冲洗。切片架去除后,用 1%盐酸乙醇冲洗 10s,用自来水冲洗 10s,用 1%氨水转蓝 10s,用二甲苯清除,中性树胶封固,在每个区域随机选取 5 个高倍视野测量平均积分光密度(OD)。

1.3.3 Western blot 分析 向心肌组织中加入液氮并研磨成均匀大小的细粉末。含 50 mmol/L Tris、150 mmol/L NaCl、5 mmol/L 乙二胺四乙酸(EDTA)、0.1%十二烷基硫酸钠(SDS)、1% NP-40、5 μ g/mL 抑肽酶和 2 m 的组织裂解缓冲液约 1 mL 都加入到组织粉末中,在冰浴中生成匀浆。组织在 4℃下溶解 30 min(每 10 min 旋转一次),在 4℃,28,985 $\times$ g 离心 20 min。在此之后,去除脂质层,收集上清液,用双软骨蛋白分析试剂盒测定每种蛋白质样品的浓度。用去离子水稀释样品,每个蛋白样品约 30 μ g 与负载缓冲液混合。然后将混合物在 100℃下煮沸 5 min,装入 10%SDS 分离凝胶上。电泳分离后,将凝胶上的蛋白质转移到硝化纤维素膜上,然后在 4℃下用 5%脱脂牛奶隔夜阻断。用稀释后的兔抗 DTNA、Akt、Hes1、HIF-1 α 、BAX 和 Bcl-2 的多克隆抗体孵育一夜后,用 PBS 冲洗 3 次(5 min/ 次),再用辣根过氧化物酶结合羊抗兔 IgG 抗体在 37℃下孵育 1 小时。然后在室温下用 PBS 冲洗 3 次(5 min/ 次),再用增强型化学发光剂浸泡 1 分钟。然后用防腐剂将薄膜包裹在 X 光胶片上,并暴露在黑暗中观察。以 GAPDH 为内参,计算目标带与内对照带灰度值的比值作为靶蛋白的相对表达量。

1.4 统计学方法

用 SPSS21.0 软件进行统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)的方式表示,取独立样本 t 检验。单因素方差分析用于多组间的比较,依照方差齐性进行最小显著性差异法(LSD)选择,以 $P < 0.05$ 为差异,具有统计学意义。

2 结果

2.1 TEA 对心肌 I/R 损伤有保护作用

如表 1 所示,心率、平均动脉压、中心静脉压在各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。建模后,与正常组比较,I/R 组和 TEA 组心率、平均动脉压、中心静脉压值下降,差异有统计学意义($P<0.05$),与 TEA 组比较,I/R 组心率、平均动脉压、中心静脉压值均较低,且差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 用苏木精和伊红(HE)染色观察 I/R 或 TEA 后小鼠心肌组

织的形态及病理变化情况

正常心肌组织结构完整;细胞呈短圆柱形,细胞核位于细胞中心;细胞边界清晰,细胞结构正常。I/R 组心肌细胞呈短圆柱形,伴有空泡变性、溶质坏死、细胞核浓缩和细胞断裂。TEA 组细胞边界清晰,细胞损伤较轻。结果表明,TEA 对心肌有保护作用(图 1a-c)。

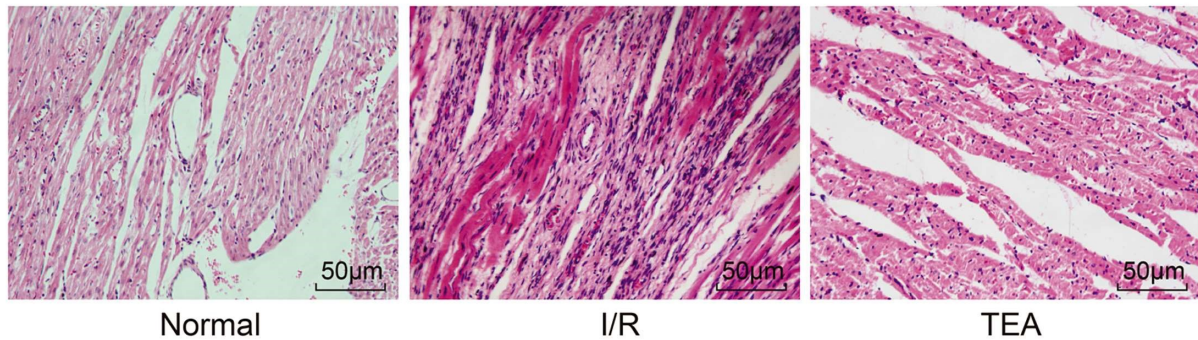


图 1 I/R 组、TEA 组和正常组小鼠的心肌组织形态学结果

注: (a) 正常组的心肌组织; (b) I/R 组的心肌组织; (c) TEA 组的心肌组织。(HE, $\times 400$)

Fig.1 Morphology of myocardial tissues obtained from I/R mice, TEA mice, and Normal mice

Note: (a) Myocardial tissue in normal group; (b) myocardial tissue in I/R group; (c) myocardial tissue in TEA group.(HE, $\times 400$)

2.3 用 TTC 染色法检测各组心肌梗死面积

如图 2 所示,与正常组比较,I/R 组和 TEA 组有较高的心

肌梗死面积。与 I/R 组相比,TEA 组心肌梗死面积明显减少,差异具有统计学意义。结果表明 TEA 对大鼠心肌有保护作用。

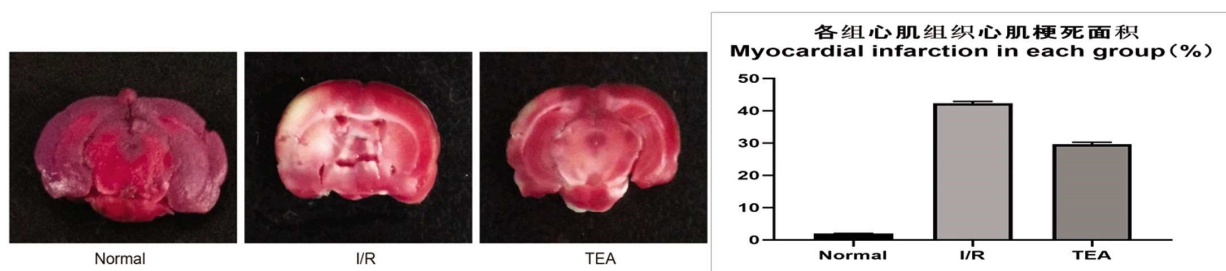


图 2 用 TTC 染色法检测各组心肌梗死面积

Fig.2 Detection of myocardial infarction by TTC staining

2.4 用 TTC 染色法检测各组心肌梗死面积

用免疫组化 (IHC) 检测 DTNA 的阳性率 ($\times 200$), 见图 3A-B。DTNA 蛋白在正常心肌细胞中呈阴性表达;在 I/R 大鼠心肌细胞中 DTNA 呈强阳性表达,并有大量的棕褐色颗粒。在

TEA 大鼠中,DTNA 的表达阳性,程度较 I/R 组偏低,心肌细胞中含有大量的棕褐色颗粒。IHC 分析表明 TEA 降低了 DTNA 蛋白的水平。

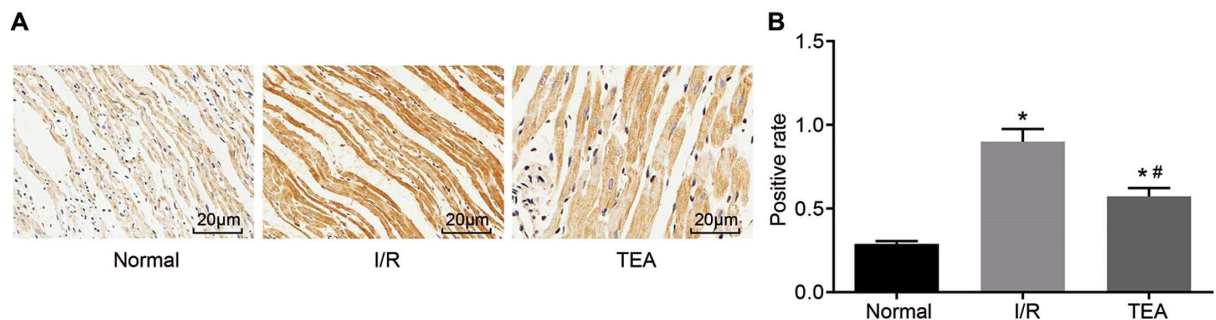


图 3 各组心肌的 IHC 测定结果

Fig.3 IHC of myocardium in each group

注: * 与正常组比较, $P<0.05$; # 与 I/R 组比较, $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal group, $*P<0.05$; compared with I/R group, $*P<0.05$.

2.5 各组心肌组织相关蛋白的蛋白水平及灰度值比较

TEA 上调了 I/R 大鼠 Akt, Hes1 和 Bcl-2 的表达,但下调了 Notch1、DTNA、BAX 和 HIF-1 α 的表达。通过蛋白印迹分析心肌组织中的 Notch1, DTNA, Akt, Hes1, HIF-1 α , BAX 和 Bcl-2 水平,见图 4。与正常组相比,I/R 组 Akt, Hes1, and Bcl-2 蛋白水平降低,而 Notch1, DTNA, BAX, and HIF-1 α 蛋白水平升高,(均 $P < 0.05$)。与 I/R 组相比,TEA 组 Akt, Hes1 和 bcl-2 的表达上调($P < 0.05$),而 Notch1、DTNA、BAX 和 HIF-1 α 均降低。(均 $P < 0.05$)。结果表明,TEA 对心肌有保护作用。

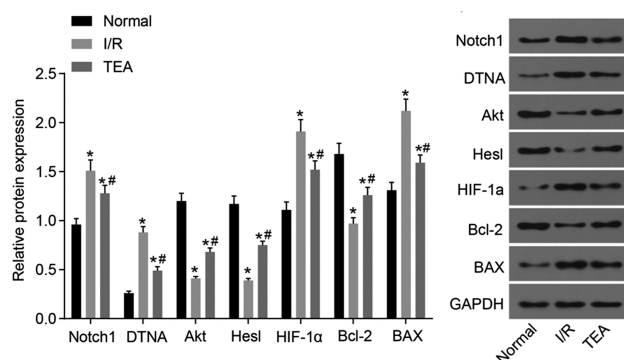


图 4 各组心肌组织相关蛋白的蛋白水平及灰度值比较

Fig.4 Comparison of protein levels and gray values of myocardial tissue related proteins in each group

注: * 与正常组比较, $P < 0.05$; # 与 I/R 组比较, $P < 0.05$ 。

Note: Compared with normal group, * $P < 0.05$; compared with I/R group, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

心脏缺血再灌注损伤(myocardial ischemia / reperfusion injury)是临床上多种心血管手术的常见并发症^[6],缺血再灌注的过程很容易导致心脏的结构障碍^[7],从而可能会出现心律失常、心功能不全甚至猝死等危险状况,是心血管疾病病人主要的死亡原因^[8]。

目前多项研究认为 I/R 存在 4 种损伤形式:再灌注引起的心律失常,心肌顿抑,微血管闭塞,致死性心肌再灌注损伤。其中氧化应激损伤是心肌再灌注损伤的重要机制,冠状动脉闭塞后抗氧化系统被抑制,氧自由基生成活跃,再灌注后血氧供应的复原使局部氧自由基进一步呈爆发式的增加,导致心肌细胞膜的结构破坏,通透性增加细胞核内分子发生变性^[9-13]。包括超氧阴离子等大量不饱和脂肪酸而发生脂质过氧化反应,进一步损伤细胞膜、细胞器导致细胞坏死、凋亡^[14]。TEA 是在胸椎 1-5 段棘突间隙内穿刺,进入硬膜外腔后放置标有刻度的导管,经导管间断注射低浓度局麻药至硬膜外腔、包围神经根的结缔组织内,通过局部浸润到区域神经根,从而可逆性阻断控制区域内交感神经活性的一种微创治疗方法^[2]。心脏正是受到胸段脊髓(胸 1-胸 5)侧角发出的交感神经所支配的,而 TEA 阻滞交感神经改善不正常冠状动脉血管功能,使冠心病患者心外膜冠状动脉狭窄段明显扩张,改善心肌供血从而达到治疗心血管系统疾病的目的^[15]。

缺血再灌注损伤可引起心肌细胞凋亡,而细胞凋亡是指机体细胞在自身发育过程中或外在因素作用下,通过细胞内基因

及其产物的调控而自发的一种程序性死亡^[16]。心肌在发生缺血再灌注时,会引起氧化系统与抗氧化系统作用失衡,从而引发或加剧心肌细胞凋亡和坏死,导致不可逆的损伤^[17]。并且这个过程还可以诱导多种凋亡相关基因、蛋白和通路发生变化,如会造成促凋亡基因 Bcl-2 家族中的 Bax 的 mRNA 和蛋白的表达升高^[18];抗凋亡基因 Bcl-2 的 mRNA 和蛋白的表达降低^[19]。其中 Bax/Bcl-2 比值是决定细胞凋亡程度的因素^[20]。作为细胞内重要的生命传导通路,Akt 参与多项细胞生理活动,并介导多种外界刺激信号诱导细胞存活、生长、分化及凋亡等过程^[21]。更进一步的研究发现,激活雌激素受体 α/β (ER α/β),提高 Akt 磷酸化水平^[22],能使 Bcl-2 从聚合体中释放出来,从而发挥抗凋亡作用^[23]。Sahu 等^[24]研究发现,提高心肌细胞的抗氧化水平可显著抑制心肌细胞凋亡。更进一步的研究发现,激活雌激素受体 α/β (ER α/β),提高 Akt 磷酸化水平^[22],抑制 MAPK/p53 信号通路可以减少氧化应激引起的心肌细胞凋亡^[25]。此外,DTNA,作为一种基因,它可以编码出相关蛋白,这类蛋白既可以为心肌细胞等结构提供支撑,还参与细胞间的信号传导^[26],曹等^[27]证实了在 H9C2 细胞系中上调野生型 DTNA 可以抑制心房利钠因子(ANF)和脑利钠肽(BNP)的转录,表明 DTNA 通过作用于 ANF 和 BNP 进而保护心肌细胞的功能。低氧诱导因子-1(HIF-1 α)是哺乳动物和人体内的核转录因子,参与多种基因的转录调控和细胞对缺氧的适应过程^[28],HIF-1 α 在肿瘤细胞中可获得大量表达,可以激活 P13K / AKT / FRAP 途径,从而调整细胞增殖与凋亡^[29]。另外有研究发现下调 Hes1 表达,与抑制细胞增殖、促进细胞凋亡有关^[30]。

本研究发现与正常组比较,I/R 组和 TEA 组有较高的心肌梗死面积。与 I/R 组相比,TEA 组心肌梗死面积明显减少,差异具有统计学意义。并且经 TEA 处理后小鼠心肌缺血再灌注损伤组 Akt、Hes1 和 bcl-2 的表达上调 ($P < 0.05$),而 Notch1、DTNA、BAX 和 HIF-1 α 均降低,且差异均有统计学意义,表示 TEA 同样具有保护心肌细胞免受缺血再灌注损伤的作用。

综上所述,本研究为心肌 I/R 损伤的治疗提供了新的思路。表明 TEA 对于心肌缺血再灌注损伤的改善有重要价值,从而为今后心肌缺血再灌注损伤的治疗提供一个新的途径。然而,还需要进一步研究 TEA 影响心肌 I/R 损伤的具体机制。

参考文献(References)

- [1] Xianchi Li, Min Liu, Rongrong Sun, et al. Protective approaches against myocardial ischemia reperfusion injury [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2016, 12(6): 3823-3829
- [2] 蒋帅,张瑞英,刘凤岐,等.胸段硬膜外麻醉在心血管疾病中的应用[J].心血管病学进展,2019,40(3):385-388
- [3] 王旭,刘凤岐,修春红,等.心区交感神经阻滞治疗急性心肌梗死支架置入术后重度心力衰竭的观察[J].临床麻醉学杂志,2007,23(7):20-21
- [4] 吕铁伟,田杰,江德勤,等.急性心肌梗死动物模型的建立[J].中国比较医学杂志,2004,14(3):166-169
- [5] 赵玉娟,傅世英,刘凤岐,等.胸段硬膜外麻醉对大鼠急性心肌梗死早期血清及心肌白介素 10、肿瘤坏死因子 α 影响的实验研究[J].中华医学杂志,2005,85(40):2854-2856
- [6] 贾蕾蕾,王爱玲.棉子酚通过干扰氧化应激反应、抑制 JNK / p38 MAPK 信号通路的激活减轻大鼠离体心脏缺血再灌注损伤[J].安

- 徽医科大学学报, 2017, 52(10): 1424-1429
- [7] Yu HJ, Guan QG, Guo L, et al. Gypenosides alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury via attenuation of oxidative stress and preservation of mitochondrial function in rat heart [J]. Cell Stress Chaperones, 2016, 21(3): 429-437
- [8] 卢长青, 贾合磊, 雷震, 等. 五味子乙素通过诱导线粒体自噬减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(3): 418-422, 428
- [9] Gao S, Zhan L, Yang Z, et al. Remote Limb Ischaemic Postconditioning Protects Against Myocardial Ischaemia/Reperfusion Injury In Mice: Activation of JAK/STAT3-Mediated Nrf2-Antioxidant Signalling[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(3): 1140-1151
- [10] Yildirim F, Iskesen I, Kurdal AT, et al. Is "Attenuation of Oxidative Stress" helpful to understand the mechanism of remote ischemic preconditioning in cardiac surgery? [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2016, 30(1): 134-140
- [11] MM, Sonin DL, Vlasov TD, et al. Remote vs. Local ischaemic preconditioning in the rat heart: infarct limitation, suppression of ischaemic arrhythmia and the role of reactive Oxygen species[J]. Int J Exp Pathol, 2016, 97(1): 66-74
- [12] Donato M, Goyeneche MA, Garcés M, et al. Myocardial triggers involved in activation of remote ischaemic preconditioning [J]. Exp physiol, 2016, 101(6): 708-716
- [13] Cellier L, Tamarelle S, Kalakech H, et al. Remote Ischemic Conditioning Influences Mitochondrial Dynamics[J]. Shock, 2016, 45(2): 192-197
- [14] 胡满燕, 吴珍妮, 龙子江, 等. 欣怡胶囊对大鼠心肌缺血再灌注损伤后炎症及氧化应激的影响[J]. 中成药, 2016, 38(2): 406-409
- [15] 陆惠元, 范晓琳, 李大江, 等. 胸段硬膜外阻滞和术后镇痛对开胸术后肺功能和心电图 ST 段影响的评价[J]. 中国医药, 2016, 11(3): 353-357
- [16] 杨轶舜, 张彤, 于筛成. 京尼平的研究进展及其药理价值[J]. 中成药, 2011, 33(1): 130-133
- [17] 吴泳江, 王敬, 王琪, 等. 心肌细胞凋亡与 miRNA 调控[J]. 重庆医学, 2017, 46(24): 3422-3424
- [18] 宋占春, 白静慧, 汪琦, 等. 瑞舒伐他汀对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的拮抗作用及可能机制 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(45): 3695-3700
- [19] Liu YR, Xu HM. Protective effect of necrostatin-1 on myocardial tissue in rats with acute myocardial infarction [J]. Genet Mol Res, 2016, 15(2): 1-8
- [20] Qu D, Han J, Ren H, et al. Cardioprotective effects of astragalus against myocardial ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 8194690
- [21] 王晴, 白燕平, 邢凤梅, 等. 大鼠压疮局部不同温度治疗对 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(3): 10-15
- [22] Liu B, Zhang J, Liu W, et al. Calycosin inhibits oxidative stress-induced cardiomyocyte apoptosis via activating estrogen receptor- α/β [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(1): 181-185
- [23] 韦立群, 李清, 甘嘉亮, 等. 迷迭香酸衍生物 RAD. 9 通过 PDK / Akt 和 p38MAPK 信号通路诱导胃癌 MGC-803 细胞凋亡[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(2): 256-260
- [24] Sahu BD, Kuncha M, Rachamalla SS, et al. Lagerstroemia speciosa L. attenuates apoptosis in isoproterenol-induced cardiotoxic mice by inhibiting oxidative stress: possible role of Nrf 2/HO-1[J]. Cardiovasc Toxicol, 2015, 15(1): 10-22
- [25] Thandavarayan RA, Giridharan VV, Arumugam S, et al. Schisandrin B prevents doxorubicin induced cardiac dysfunction by modulation of DNA damage, oxidative stress and inflammation through inhibition of MAPK/p53 signaling[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119214
- [26] 曹青, 刘欣, 彭小刚, 等. DTNA 通过 Notch1 信号通路调控心肌的致密化发生发展[J]. 中国循环杂志, 2013, 28: 58
- [27] Cao Q, Shen Y, Liu X, et al. Phenotype and functional analyses in a transgenic mouse model of left ventricular noncompaction caused by a DTNA mutation [J]. International Heart Journal, 2017, 58 (6): 939-947
- [28] 冯国徽. HIF-1 在肾脏缺血再灌注损伤的表达及其促进损伤修复作用的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2011, 31(1): 124-128
- [29] Costales MG, Haga C L, Velagapudi S P, et al. Small molecule inhibition of miRNA-210 reprograms an oncogenic hypoxic circuit [J]. J Am chem Soc, 2017, 139(9): 3446-3455
- [30] 洪磊, 周继红, 李伟, 等. Hes1 在烟草诱导支气管上皮细胞恶性转化过程中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(7): 1153-1162