

参附强心丸对心肾综合征模型大鼠心肌细胞中LC3b、Bax表达的影响[△]

李旭*,王梓,郝迪,王蕾[#](天津市医药科学研究所,天津 300020)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)19-2602-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.19.04

摘要 目的:研究参附强心丸对心肾综合征(CRS)模型大鼠心肌细胞中自噬相关蛋白LC3b和促凋亡基因Bax表达的影响。方法:取大鼠随机分为假手术组(水)、模型组(水)、阳性对照组(卡托普利片2.3 mg/kg)和参附强心丸高、中、低剂量组[13.2、6.6、3.3 g(生药)/kg],每组10只,除假手术组外其余各组大鼠采用腹主动脉缩窄合并肾脏急性缺血再灌注法复制CRS模型;术后8周开始ig相应药物,每天1次,连续4周。末次给药后24 h检测各组大鼠血浆中肌酐(Cr)、醛固酮(ALD)含量和心肌组织中LC3b、Bax蛋白表达,计算心室指数,观察心肌组织形态学变化。结果:与假手术组比较,模型组大鼠血浆中Cr、ALD含量,心室指数和心肌组织中LC3b蛋白表达均明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);心肌细胞出现胞浆红色缺失,心肌横纹排列紊乱,细胞间隙有纤维化加重等现象。与模型组比较,阳性对照组和参附强心丸高剂量组大鼠血浆中Cr、ALD含量(除阳性对照组)和心肌组织中LC3b蛋白表达均明显降低,心肌组织中Bax蛋白表达明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),心肌细胞病理变化得到改善;参附强心丸低、中剂量组大鼠的心室指数明显降低($P<0.05$)。结论:参附强心丸可降低CRS模型大鼠血浆中Cr、ALD含量,抑制心肌细胞的自噬和凋亡。

关键词 参附强心丸;心肾综合征;自噬相关蛋白;醛固酮;大鼠;促凋亡基因

Effects of Shenfu Qiangxin Pills on the Expression of LC3b and Bax in Myocardial Cells of Rats with Cardiorenal Syndrome

LI Xu, WANG Zi, HAO Di, WANG Lei (Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Tianjin 300020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Shenfu qiangxin (SFQX) pills on the expression of autophagy-associated protein LC3b and pro apoptotic gene Bax in myocardial cells of rats with cardiorenal syndrome (CRS). METHODS: Rats were randomly divided into sham operation group (water), model group (water), positive control group (Captopril tablets 2.3 mg/kg) and SFQX pills high-dose, medium-dose and low-dose groups [13.2, 6.6, 3.3 g(crude drug)/kg], with 10 rats in each group. CRS model was induced in those groups by abdominal-aortae-constriction+acute renal ischemia reperfusion injury except for sham operation group; and they were given relevant medicine intragastrically 8 week after operation, once a day, for consecutive 4 weeks. Plasma contents of Cr and ALD, the protein expression of LC3b and Bax in myocardial tissue of rats were detected 24 h after last medication; ventricular index was calculated, and morphological change of myocardial tissue was observed. RESULTS: Compared with sham operation group, the plasma contents of Cr and ALD, ventricular index and the protein expression of LC3b in myocardial tissue increased significantly in model group ($P<0.05$ or $P<0.01$); and myocardial cell suffered from endochylema red deletion, myocardial cross striation disorder, intercellular space fibrosis aggravation and so on. Compared with model group, the plasma contents of Cr and ALD (except for positive control group) and the protein expression of LC3b and Bax in myocardial tissue decreased significantly in positive control group and SFQX pills high-dose group ($P<0.05$ or $P<0.01$); myocardial pathological change was improved; the ventricular index decreased significantly in SFQX pills low-dose and medium-dose groups ($P<0.05$). CONCLUSIONS: SFQX pills can decrease the plasma contents of Cr and ALD, inhibit myocardial cell autophagy and apoptosis in CRS rats.

KEYWORDS Shenfu qiangxin pills; Cardiorenal syndrome; Autophagy-associated protein; Aldosterone; Rats; Pro apoptotic gene

随着社会老龄化,慢性心脏病和慢性肾脏病的发病率呈上升趋势。由于治疗效果差、预后不良,心肾综合征(CRS)已备受关注。近年来,CRS发病率不断上升,临床表现多样,

发病机制复杂,显著增加了治疗的复杂性和患者死亡风险^①。CRS中最易出现的心脏疾病多为心力衰竭,其发生发展的基本机制为心室重构。最新研究显示,心肌细胞自噬参与了心室重构的过程^②。细胞自噬是在心肌肥厚和心衰患者的心肌细胞中被发现的,被认为是一种将细胞质成分降解和回收的

本栏目协办

北京安妮福克斯信息咨询有限公司

地址:北京市东城区建国门内大街7号光华长安大厦1座301
电话:4000008137 邮编:100005

[△] 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No.81202801)

* 研究实习生。研究方向:药理学。E-mail:187391856@qq.com

[#] 通信作者:副研究员。研究方向:心脑血管药理学。电话:

022-27236137。E-mail:zws9905@sina.com

过程。细胞自噬是细胞内溶酶体介导的分解过程^[3]。因此,研究心肌细胞自噬机制有望为临床治疗心力衰竭的新手段提供依据。

本次实验所用参附强心丸是由天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂研究并制作的中成药,其主要成分有人参、附子(制)、桑白皮、猪苓、葶苈子、大黄等,具有强心利尿、益气助阳的功效,可全方位调节肺、脾、肾脏机能;临床多用于治疗慢性心力衰竭,减轻呼吸困难、肝肿大、浮肿等症状。已有研究发现,参附强心丸对心力衰竭模型大鼠的心功能和心肌组织病变化程度有影响^[4],但未见到与心肌自噬作用有关的报道。本研究旨在建立大鼠CRS模型,通过观察参附强心丸对模型大鼠心肌细胞自噬相关蛋白LC3b表达的影响,并结合神经内分泌系统、心肌组织结构、促凋亡基因Bax表达等多方面的结果,阐述参附强心丸在治疗CRS中出现的心力衰竭所起到的重要作用,为临床用药提供更为详细的药理学依据。

1 材料

1.1 仪器

PL203精密电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];ST360酶标仪(上海科华生物工程股份有限公司);光学显微镜(日本Olympus公司);IDA-2000高清晰度数码显微图像分析系统(中国科学院北京空海科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

参附强心丸粉末[天津市中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂,批号:zj001,规格:1g(生药)/g(药粉)];卡托普利片(天津正隆制药有限公司,批号:1101001,规格:每片25mg);戊巴比妥钠注射液(北京寰宇科创生物科技发展有限公司,批号:127K1005,规格:25g/支);促凋亡基因Bax免疫组化染色试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司);大鼠自噬相关蛋白LC3b抗体试剂盒(美国CTS中国分公司);肌酐(Cr)试剂盒(日本积水公司,批号:818RAM);醛固酮(ALD)放免诊断试剂盒(北京北方生物技术研究所,批号:20150520)。

1.3 动物

清洁级Wistar大鼠,♂,体质量为290~300g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2006-0009。

2 方法

2.1 建模

采用腹主动脉缩窄合并肾脏急性缺血再灌注损伤复制大鼠CRS模型^[5]。大鼠ip 1%戊巴比妥钠45mg/kg麻醉后,行腹部正中切开,沿腹白线进入腹腔,暴露分离左、右侧肾蒂,阻断结扎30min后,解除阻断,恢复血流,造成急性缺血再灌注损伤;随后暴露分离后腹膜,在左肾动脉上方游离腹主动脉,沿游离腹主动脉长轴置一折弯的7号针头,以3-0的丝线绕腹主动脉后与7号针头一起结扎,随后立即抽出针头,使腹主动脉残留直径为0.7mm的残腔,造成腹主动脉狭窄。假手术组大鼠只分离肌肉、血管,但不缩窄腹主动脉。术后大鼠腹腔内滴入庆大霉素预防感染,分层关闭腹腔。

2.2 分组与给药

将CRS模型大鼠按体质量随机分为模型组(水)、阳性对照组(卡托普利片2.3mg/kg)和参附强心丸高、中、低剂量组[13.2、6.6、3.3g(生药)/kg],每组10只;另取10只行假手术大鼠作为假手术组(水)。参附强心丸给药剂量相当于临床成人用剂量的12、6、3倍,阳性对照组给药剂量相当于卡托普利临床成人用剂量的6倍。所有大鼠均术后8周开始ig相应药物,每

天1次,持续4周。于末次给药后24h进行各项指标测定。

2.3 指标测定

2.3.1 血浆中Cr、ALD含量的测定^[6] 末次给药后,所有大鼠经麻醉,腹主动脉取血,采用苦味酸法测定大鼠血浆中Cr的含量,采用放射免疫法测定大鼠血浆中ALD的含量。

2.3.2 心室指数的测定 末次给药后,将大鼠心脏取出,分离心室,称量心室湿质量,计算心室指数:心室指数=心室湿质量/体质量。

2.3.3 心肌组织形态学观察 将大鼠心肌组织投入预先配好的10%福尔马林固定液中,使心肌组织中的蛋白质变性并凝固,以保持细胞本来的形态结构;脱水后置于透明剂二甲苯中透明,包埋,切片,烘干,行苏木精-伊红(HE)染色。在光学显微镜下观察各组大鼠心肌组织的形态学变化。

2.3.4 心肌组织中LC3b蛋白表达的测定 采用Western blot法测定大鼠心肌组织中LC3b蛋白的表达。取各组大鼠心室肌,加入裂解液得心室肌亚细胞组分蛋白,抽提细胞浆蛋白,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳,转膜,室温封闭,加入已稀释的大鼠LC3b抗体,结束后回收一抗并孵育已稀释的辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗,显影并测定LC3b蛋白的光密度值。

2.3.5 心肌组织中Bax蛋白表达的测定 采用免疫组化法测定大鼠心肌组织中Bax蛋白的表达^[7]。取各组大鼠心肌组织切片,常规二甲苯脱蜡,梯度乙醇入水后,采用免疫组化法检测大鼠心肌组织中Bax蛋白表达;二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素复染,脱水,透明,封片,观察细胞浆染成棕黄色为Bax蛋白表达阳性细胞,采用软件计算没有染色的灰度值。

2.4 统计学方法

采用SPSS 11.5软件进行统计分析。所得的实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 血浆中Cr和ALD含量的测定结果

与假手术组比较,模型组大鼠血浆中Cr和ALD含量均明显增加($P < 0.05$),说明CRS模型大鼠出现伴有水钠潴留的肾脏功能异常的病理特点,提示建模符合实验要求。与模型组比较,阳性对照组和参附强心丸中、高剂量组大鼠血浆中Cr含量明显降低($P < 0.05$),参附强心丸高剂量组大鼠血浆中ALD含量明显降低($P < 0.05$),其余各组差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠血浆中Cr、ALD含量的测定结果见表1。

表1 各组大鼠血浆中Cr、ALD含量和心室指数的测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Plasma contents of Cr and ALD and ventricular index of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	Cr, $\mu\text{mol/L}$	ALD, ng/dl	心室指数, g/100g
假手术组	29.71 \pm 5.05	17.31 \pm 3.15	0.246 \pm 0.051
模型组	40.00 \pm 9.38*	24.93 \pm 5.81*	0.312 \pm 0.023**
参附强心丸高剂量组	32.11 \pm 4.17*	19.87 \pm 3.58*	0.307 \pm 0.027
参附强心丸中剂量组	32.75 \pm 6.52*	20.65 \pm 2.48	0.271 \pm 0.035*
参附强心丸低剂量组	35.50 \pm 8.69	22.09 \pm 6.73	0.274 \pm 0.036*
阳性对照组	31.86 \pm 7.95*	22.30 \pm 7.72	0.290 \pm 0.060

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. sham operation group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$; vs. model group,* $P < 0.05$

3.2 心室指数的测定结果

与假手术组比较,模型组大鼠心室指数增加($P<0.01$)。与模型组比较,参附强心丸中、低剂量组大鼠心室指数降低($P<0.05$),说明给予参附强心丸可明显改善心肌肥厚,抑制心室重构。各组大鼠心室指数的测定结果见表1。

3.3 心肌组织形态学变化的观察结果

模型组大鼠心肌细胞中出现胞浆红色缺失、心肌横纹排列紊乱、心肌细胞膜不全或消失、细胞界限不清、细胞间隙有纤维化加重等现象;参附强心丸各剂量组及阳性对照组大鼠心肌细胞染色很均匀,无胞浆红色缺失,心肌横纹排列分布较规整,表明参附强心丸能在一定程度上缓解心肌病变的发展。心肌组织显微镜图见图1。

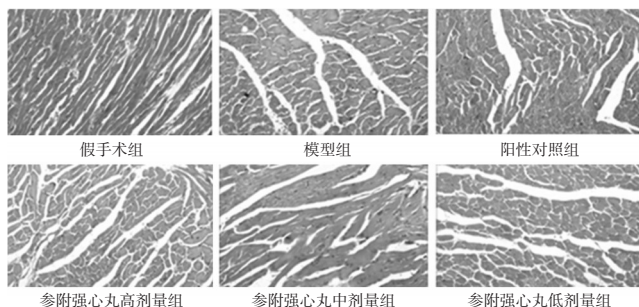


图1 各组大鼠心肌组织的显微镜图(HE, ×100)

Fig 1 Micrograms of myocardial tissue of rats in each group (HE, ×100)

3.4 心肌组织中LC3b蛋白表达的测定结果

与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织中LC3b蛋白表达明显增强($P<0.01$),说明CRS模型大鼠心肌细胞内的自噬活动紊乱,自噬小体蓄积,清除能力下降。与模型组比较,阳性对照组和参附强心丸高剂量组大鼠心肌组织中LC3b蛋白表达明显减弱($P<0.01$),说明给予高剂量参附强心丸可改善CRS模型大鼠的心肌自噬功能。各组大鼠心肌组织中LC3b蛋白表达的测定结果见表2。

表2 各组大鼠心肌组织中LC3b、Bax蛋白表达的测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 2 The protein expression of LC3b and Bax in myocardial tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	LC3b	Bax
假手术组	0.884 ± 0.097	
模型组	1.348 ± 0.075*	143.3 ± 5.5
参附强心丸高剂量组	1.209 ± 0.096 ^{##}	160.5 ± 12.1 [#]
参附强心丸中剂量组	1.317 ± 0.199	159.3 ± 13.7
参附强心丸低剂量组	1.345 ± 0.117	138.0 ± 5.5
阳性对照组	1.101 ± 0.065 ^{##}	164.3 ± 14.4 [#]

注:与假手术组比较, * $P<0.01$;与模型组比较, # $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$

Note: vs. sham operation group, * $P<0.01$; vs. model group, # $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$

3.5 心肌组织中Bax蛋白表达的测定结果

与模型组比较,阳性对照组和参附强心丸高剂量组大鼠心肌组织中Bax灰度值明显增加($P<0.05$),表明Bax蛋白表达降低。各组大鼠心肌组织中Bax蛋白表达的测定结果见表2、染色图片见图2。

4 讨论

根据临床分型对CRS初步研究,其机制之一为肾功能不全时肾小球滤过率降低,引起水钠潴留,导致血压升高、心脏前负荷增加;另外水钠潴留致静脉压增高、心脏容量负荷增加,进而继发或加重肺淤血和心力衰竭,而出现心力衰竭后又

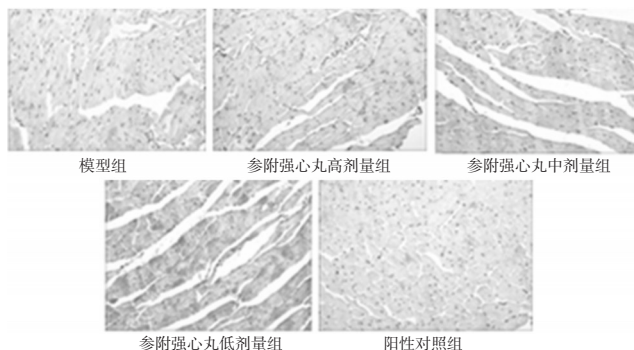


图2 各组大鼠心肌组织中Bax蛋白表达的染色图

Fig 2 Staining graph of protein expression of Bax in myocardial tissue of rats in each group

会使血流动力学发生改变,甚至加重神经激素功能的紊乱^[8-9]。本实验建立的模型为心肾共损的CRS模型,可以导致由肾脏急性损伤转归为慢性肾损伤,从而加重心衰和肾衰的程度。实验结果表明,参附强心丸能明显下调CRS模型大鼠血浆中Cr和ALD含量的升高,减轻了水钠潴留,从而有效地降低了外周血管阻力,及心脏前、后负荷;给药后心室指数明显减轻,改善了CRS模型大鼠心肌肥厚的程度,延缓了心室重构的进程。

自噬相关蛋白LC3b是一种特异性很强的自噬强度指标^[10],通过测量LC3b的表达程度,能清楚得到心肌组织自噬作用强度。有报道称,自噬作用的增强有助于清除变性的细胞器和异常累积的蛋白^[11]。在心衰失代偿期,自噬功能紊乱,自噬小体的清除能力下降导致自噬小体蓄积。因此调控心肌细胞自噬作用与缓解心衰的进程直接相关。本实验结果表明,高剂量参附强心丸可以明显抑制LC3b的表达,减少自噬小体的蓄积。结合心肌组织HE染色结果及Bax表达的测定结果,推测参附强心丸可通过抑制CRS模型大鼠心衰失代偿心肌细胞的自噬及促凋亡作用,明显改善心肌组织增生肥大和左心室腔的扩大,延缓心室重构和心衰的进程。

ALD能够通过激活活性氧(ROS),对系膜细胞的自噬产生调控作用^[12]。本实验结果显示,参附强心丸也可降低血浆中Cr和ALD的含量,与文献结果^[11]一致,说明在CRS模型中可以通过调控肾素-血管紧张素-ALD系统来改善心衰。

参考文献

- [1] 李恩,杜晓刚.心肾综合征研究进展[J].中华临床医师杂志,2015,9(5):833.
- [2] 张岩,刘伟,孙寒松,等.在超负荷诱导的心脏疾病中心肌细胞自噬[J].国际心血管病杂志,2012,39(2):77.
- [3] Marunouchi T, Tanonaka K. Cell death in neuromuscular diseases: cell death in the cardiac myocyte[J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(8):1 094.
- [4] 霍根红.参附强心胶囊抗充血性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J].中医学报,2011,26(154):322.
- [5] 王蕾,郝迪,李旭,等.心肾综合征动物模型研究进展[J].中国药理学通报,2013,29(11):1 496.
- [6] 潘红珍.坎地沙坦联合舒洛地特软胶囊治疗糖尿病肾病持续蛋白尿的疗效观察[J].中国药房,2015,26(29):4 130.
- [7] 郭奉洁,卢小岚,王妍,等.多肽药物汇利心康对慢性心衰模型大鼠心肌细胞凋亡的抑制作用研究[J].中国药房,2012,23(21):1 949.
- [8] 康晓敏,吕宏娟,王霞,等. Toll样受体4在血管紧张素 II

自组装短肽RAD16- I 构建抗肿瘤药物原位水凝胶的初步研究[△]

唐富山^{1*},原凌燕²,孟 翠¹,王玉和^{3#}(1.遵义医学院药学院临床药学教研室,贵州 遵义 563003;2.遵义医学院护理学院临床护理教研室,贵州 遵义 563003;3.遵义医学院附属医院药剂科,贵州 遵义 563003)

中图分类号 R979.1;R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)19-2605-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.19.05

摘要 目的:探索自组装短肽RAD16- I 构建抗肿瘤药物原位水凝胶的可能性。方法:采用流变仪测量含与不含抗肿瘤药物紫杉醇的0.1%、0.2%、0.5% RAD16- I 水溶液与等体积的磷酸盐缓冲液(PBS)混合前后的储存模量(G')、损耗模量(G'')、相位角(Δ)等流变学参数;通过倒置显微镜观察含与不含紫杉醇的RAD16- I 水溶液加入乳腺癌MDA-MB-435S细胞的培养基后形成的水凝胶状态及对细胞形态的影响(与紫杉醇水溶液比较)。结果:在含与不含紫杉醇的RAD16- I 水溶液中, G' 近似或略大于 G'' ,随RAD16- I 浓度增加 G' 和 G'' 变化很小;与不加PBS比较,加入PBS后 G' 显著增加且呈浓度依赖性, G'' 也有增加但增加幅度比 G' 要小很多, Δ 显著变小。含紫杉醇的RAD16- I 溶液在细胞培养基中能形成并保持水凝胶状态,水凝胶与同浓度紫杉醇水溶液作用于细胞相同时间后的细胞形态基本相同。结论:含紫杉醇的RAD16- I 水溶液可在模拟生理条件下形成水凝胶,并保持凝胶状态和紫杉醇固有的抗肿瘤作用。

关键词 自组装短肽RAD16- I ;紫杉醇;原位水凝胶;流变学参数;细胞形态

Primary Study on Constructing Anti-cancer Drug in-situ Hydrogel by Self-assembling Peptide RAD16- I

TANG Fushan¹, YUAN Lingyan², MENG Cui¹, WANG Yuhe³(1.Clinical Pharmacy Teaching and Research Section, School of Pharmacy, Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China; 2.Clinical Nursing Teaching and Research Section, School of Nursing, Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China; 3.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the possibility of constructing anti-cancer drug in-situ hydrogel with self-assembling peptide RAD16- I . METHODS: The rheological parameters as storage modulus (G'), loss modulus (G'') and phase angle (Δ) of 0.1%, 0.2% and 0.5% RAD16- I solution containing paclitaxel or not were determined by rheometer before and after mixing with isometric phosphate buffer solution (PBS); RAD16- I solution containing paclitaxel or not were mixed with breast cancer MDA-MB-435S cells culture medium to obtain hydrogel, the status and effect of which on cell morphology were observed by inverted microscope (compared with paclitaxel solution). RESULTS: In RAD16- I solution containing paclitaxel or not, G' was close to or slightly higher than G'' , and G' and G'' had changed slightly as the concentration of peptide increased. Compared with not mixed with PBS, G' increased significantly in concentration-dependent manner after mixed with PBS, and G'' also increased but was slighter than G' ; Δ decreased significantly. In cell culture media, RAD16- I solutions containing paclitaxel could form hydrogel and maintain their gel form, cancer cells kept same morphology after treated with hydrogel and same concentration of paclitaxel solution for same time. CONCLUSIONS: RAD16- I solutions containing paclitaxel can form hydrogel under simulated physiological conditions, which can maintain their gel form and have anti-cancer effect of paclitaxel.

KEYWORDS Self-assembling peptide RAD16- I ; Paclitaxel; in-situ hydrogel; Rheological parameters; Cell morphology

抗肿瘤药物给药的方法和途径除常用的口服和静脉用药外,还可以局部或腔内给药。为了提高肿瘤区域的药物浓度,肿瘤局部给药系统的研究方兴未艾^[1-3],研究的重点主要集中在提高疗效和降低不良反应方面^[4-5]。近年来,用作药物载体材料的释药特征^[6]、对主药活性的影响^[7]以及所构建的给药系

统的生物安全性^[8]也为许多实验研究所关注。离子互补型自组装短肽作为新型生物材料,由于其基本结构简单可控且具有良好的自组装特性和生物相容性,得到许多领域研究者的注意^[9-10],探讨自组装短肽以混悬液、水凝胶等形式被开发为药物载体的研究是其中颇具特色的部分^[9,11]。已有研究表明,离

所致高血压小鼠血管重构中的作用[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(1):65.

[9] 杨杨,赵美,赵铭,等.细胞自噬与心血管疾病中炎症反应

[△]基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31460246);贵州省科学技术基金项目(No.黔科合LH字[2014]7564号);遵义医学院博士科研启动基金项目(No.F-583)

*副教授,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学、药剂学。电话:0851-28642337。E-mail:fstang@zmc.edu.cn

#通信作者:主任药师,教授,硕士生导师。研究方向:临床药学、药物经济学。E-mail: wangyuhe11@163.com

相关性[J].心脏杂志,2015,27(3):340.

[10] 刘敏,张乐,马颖,等.线粒体乙醛脱氢酶2 通过提高细胞自噬改善高糖导致的心肌损伤[J].心脏杂志,2015,27(3):249.

[11] 郭兰燕,张英梅.自噬在心血管疾病的研究进展[J].心脏杂志,2015,27(4):480.

[12] 安民,黄雪竹.自噬相关因素在缺血再灌注损伤中的研究进展[J].世界科技研究与发展,2015,37(5):618.

(收稿日期:2015-08-17 修回日期:2015-11-27)

(编辑:邹丽娟)