

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.11.001

❖ 基础研究 ❖

艾塞那肽介导线粒体凋亡途径保护大鼠心肌缺血再灌注损伤

黄凤蕊, 黄淡霞, 黄楚燕

(广州中医药大学第一附属医院药理学部, 广东 广州 510405)

【摘要】目的: 分析艾塞那肽介导线粒体凋亡途径保护大鼠心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 的作用及其机制。**方法:** 采用随机数表法将 36 只大鼠分为假手术组、MIRI 组和艾塞那肽组 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 皮下注射), 每组各 12 只。恢复血流灌注 120 min 后, 检测各组大鼠心肌梗死面积和心肌组织损伤情况; 检测各组大鼠血清心肌酶水平和氧化应激水平, 蛋白印迹法检测各组大鼠心肌组织 Bcl-2 基因、Bax、Cleaved Caspase-3、胞浆细胞色素 C (Cyt-c) 和线粒体 Cyt-c 蛋白表达情况。**结果:** 与假手术组相比, MIRI 组大鼠的心肌梗死面积和细胞凋亡率升高 ($P < 0.05$), 血清心肌酶和 MDA 表达水平升高 ($P < 0.05$), SOD 和 GSH-px 表达水平降低 ($P < 0.05$), 心肌组织 Bax/Bcl-2、Cleaved Caspase-3 和胞浆 Cyt-c 蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$), 线粒体 Cyt-c 蛋白表达降低 ($P < 0.05$); 与 MIRI 组相比, 艾塞那肽组大鼠的心肌梗死面积和细胞凋亡率降低 ($P < 0.05$), 血清心肌酶和 MDA 表达水平降低 ($P < 0.05$), SOD 和 GSH-px 表达水平升高 ($P < 0.05$), 心肌组织 Bax/Bcl-2、Cleaved Caspase-3 和胞浆 Cyt-c 蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$), 线粒体 Cyt-c 蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$)。**结论:** 艾塞那肽可抑制 MIRI 大鼠线粒体凋亡途径介导的心肌组织细胞凋亡, 减轻心肌损伤。

【关键词】 心肌缺血再灌注损伤; 艾塞那肽; 线粒体; 细胞凋亡

【中图分类号】 R542.2; R965.1 **【文献标志码】** A

Study of exenatide protecting from myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by mediating mitochondrial apoptosis

HUANG Feng-rui, HUANG Dan-xia, HUANG Chu-yan

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the roles and mechanism of exenatide on protecting from myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) in rats by mediating mitochondrial apoptosis. **Methods:** A total of 36 rats were divided into sham operation group, MIRI group and exenatide group (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, subcutaneous injection), 12 cases in each group. After reperfusion for 120 min, area of myocardial infarction and myocardial tissue damage were detected. The levels of serum myocardial enzyme and oxidative stress were detected. The expression of B-cell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2) gene, Bcl-associated xprotein (Bax), Cleaved Caspase-3, cytochrome C (Cyt-c) and mitochondrial Cyt-c protein were detected by Western blot. **Results:** Compared with sham operation group, the myocardial infarction area and apoptosis rate of myocardial cells in MIRI group were increased ($P < 0.05$), levels of serum myocardial enzyme and malondialdehyde (MDA) were increased ($P < 0.05$), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-px) levels were decreased ($P < 0.05$), expression of Bax/Bcl-2, Cleaved Caspase-3 and Cyt-c protein in myocardial tissue were increased ($P < 0.05$), and mitochondrial Cyt-c was decreased ($P < 0.05$). Compared with MIRI group, the myocardial infarction area and apoptosis rate of myocardial cells in exenatide group were decreased ($P < 0.05$), levels of serum myocardial enzyme and MDA were decreased ($P < 0.05$), SOD and GSH-px levels were increased ($P < 0.05$), expression of Bax/Bcl-2, Cleaved Caspase-3 and Cyt-c protein in myocardial tissue were decreased ($P < 0.05$), and mitochondrial Cyt-c was increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Exenatide can inhibit apoptosis of myocardial tissue cells mediated by mitochondrial apoptosis pathway in MIRI rats, and reduce myocardial tissue damage.

【Key words】 Myocardial ischemia-reperfusion injury; Exenatide; Mitochondrion; Apoptosis

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion, MIRI) 指冠状动脉缺血缺氧一定时间后

恢复正常血流灌注时, 缺血心肌组织损伤进行性加重的过程, 临床多见于冠状动脉搭桥术、溶栓术等术

基金项目: 广东省中医药管理局科研项目 (20211123)

作者简介: 黄凤蕊 (1985 -), 女, 主管药师。E-mail: 15915755102@163.com

后的血管再通过程^[1]。既往研究^[2-3]认为, MIRI 是由于再灌注过程中, 氧自由基的大量合成、炎症因子的大量释放、钙离子超负荷等引起的心功能障碍和心肌损伤, 可影响患者心肌缺血后心功能的恢复。艾塞那肽是一种人工合成的胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物, 其生物学效应与 GLP-1 类似, 临床常用于降血糖, 保护心血管^[4]。已有研究^[5-6]显示, 艾塞那肽可降低 MIRI 大鼠的氧化应激水平, 减轻 MIRI 损伤, 改善心功能。再灌注过程中产生的大量氧自由基可以激活线粒体凋亡途径, 诱导心肌组织细胞凋亡^[7]。本研究拟探讨艾塞那肽对 MIRI 大鼠线粒体凋亡途径的影响, 以分析其保护心肌组织的可能机制。

1 材料与方法

1.1 药物、试剂与仪器

艾塞那肽注射液购自美国 Baxter Pharmaceutical Solutions LLC; TUNEL 组织细胞凋亡检测试剂盒购自中国艾美捷科技有限公司; 肌酸激酶同工酶-MB (creatin kinase-MB, CK-MB)、肌红蛋白 (myoglobin, Mb)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-px) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 检测试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司; 组织线粒体分离试剂盒购自上海经科化学科技有限公司; 兔抗鼠 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 基因、Bcl 相关蛋白 (Bcl-associated X protein, Bax)、细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-c)、活化半胱氨酸蛋白酶-3 (cleaved caspase-3)、 β -actin 单克隆抗体和辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记的二抗均购于美国 CST 公司; 光学显微镜 (BX60 型), 由日本 OLYMPUS 公司提供。

1.2 实验动物

SD 大鼠 36 只, SPF 级, 均为雄性, 体重 260 ~ 280 g, 由广州中医药大学第一附属医院实验动物中心提供 [许可证号 SCXK (粤) 2018-0034], 饲养于广州中医药大学第一附属医院实验动物中心实验室 [许可证号 SYXK (粤) 2018-0001]。

1.3 动物造模和药物干预

36 只 SD 大鼠预饲养 7 d 后, 采用随机数表法分为假手术组 ($n = 12$)、MIRI 组 ($n = 12$)、艾塞那肽组 ($n = 12$)。除假手术组外, 所有大鼠均参考已有文献制备 MIRI 模型^[8], 方法: 常规麻醉, 依次剪毛、消毒皮肤、打开胸腔, 暴露心脏, 找到左冠状静脉主干, 在距根部 2 mm 左右处, 采用线栓结扎 MIRI 组

和艾塞那肽组大鼠的冠状动脉左前降支, 30 min 后松开线栓, 恢复局部组织血流灌注, 恢复灌注 120 min 后, 采集组织标本, 用于后续实验。若线栓结扎后, 心肌组织出现颜色变化, 且心电图显示大鼠的 ST 段抬高则为造模成功。假手术组大鼠只插入线栓, 不结扎冠状动脉。缺血前 1 h, 艾塞那肽组大鼠皮下注射 10 μ g/kg 艾塞那肽 (溶于生理盐水) 进行预处理。假手术组和 MIRI 组皮下注射等体积生理盐水。

1.4 标本采集及心肌梗死面积检测

再灌注 120 min 后, 采集各组大鼠的颈动脉血液 2 mL, 设置转速为 3 000 rpm, 离心 10 min, 分离上清, 暂存于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存。再次结扎冠状动脉前降支, 经颈静脉注入 1% 伊文斯蓝溶液 2 mL, 待大鼠口唇及肢体变蓝, 分离左心室组织, 切片, 进行 2, 3, 5-三苯基氯化四氮唑 (2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride, TTC) 染色, 缺血区为红色, 梗死区为白色, 正常心肌为蓝色, 经 Image-pro Plus 软件分析各组梗死面积。分离心脏组织, 一部分暂存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存, 用于检测组织中蛋白表达, 另一部分置于甲醛中固定, 用于检测心肌组织损伤。

1.5 HE 染色和 TUNEL 染色检测各组大鼠心肌组织损伤

取甲醛固定的心肌组织, 常规制作切片, 一份切片采用 TUNEL 染色, 依次进行脱蜡至水、蛋白酶 K 细胞通透、多聚甲醛固定、封闭, 加入 100 μ L TUNEL 反应混合液在 37 $^{\circ}$ C 暗湿盒中反应 1 h, 终止反应后使用 0.3% 的 H_2O_2 封闭 5 min, 100 μ L Streptavidin-HRP 工作液反应 30 min, 依次显色、脱水、透明和封片, 光学显微镜观察细胞凋亡情况, 每张切片随机取 5 个视野拍照, 计算每个视野下细胞总数及阳性细胞数, 并计算出比值, 则视为细胞凋亡率。另一份切片经 HE 染色后, 在光学显微镜观察三组大鼠组织的病理变化。

1.6 血清 CK-MB、Mb、cTnI 的测定

取大鼠血清, 采用 ELISA 法检测血清 CK-MB 和 Mb 水平, 间接竞争 ELISA 法检测血清 cTnI 水平, 严格按照试剂盒说明操作。

1.7 心肌组织中相关因子的测定

将冻存的心肌组织取出后, 匀浆, 取上清, 采用试剂盒检测心肌组织 SOD 水平, 比色法检测 GSH-px 水平, 硫代巴比妥酸法检测 MDA 水平, 严格按照试剂盒说明操作。

1.8 Western blot 检测心肌组织 Bax/Bcl-2、Cleaved Caspase-3 和 Cyt-c 表达情况

将冻存的心肌组织分成两份, 一份匀浆后, 直接提取总蛋白, 经电泳、转膜、封闭, 加一抗 (Bcl-2、Bax

和 Cleaved Caspase-3, 稀释比例均为 1:500), 4 ℃ 孵育过夜, 加二抗, 室温孵育 2 h, 显影, β -actin 为内参, 凝胶成像系统分析各蛋白条带, 计算各组蛋白相对 β -actin 的表达量。另一份采用试剂盒提取线粒体和胞质蛋白, 向心肌组织中加入 1 mL 胞质提取 Buffer, 冰上均质 30 ~ 50 次, 涡旋, 离心 (4 ℃, 3 000 rpm, 10 min), 取上清, 离心 (12 000 rpm, 30 min), 将上清再次离心 (4 ℃, 3 000 rpm, 10 min), 取上清为胞质蛋白, 向沉淀中加入 1 mL 胞质提取 Buffer, 依次进行涡旋, 离心, 取沉淀为线粒体, 以 β -actin 为内参, 检测线粒体和胞浆中 Cyt-c 蛋白相对 β -actin 的表达量。

1.9 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两

两比较则行 SNK-*q* 检验。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 艾塞那肽对 MIRI 大鼠心肌组织病理变化的影响

HE 染色后经光学显微镜观察可见, 假手术组大鼠的心肌组织细胞结构完整, 排列整齐, 未见明显异常; MIRI 组显示心肌纤维断裂, 大量细胞出现变性、坏死, 且伴随大量炎性细胞浸润; 与 MIRI 组比较, 艾塞那肽组显示心肌纤维断裂减少, 部分细胞出现了变性、坏死, 病变明显减轻。见图 1。艾塞那肽组大鼠的心肌梗死面积低于 MIRI 组 [(34.72 ± 5.63)% vs. (51.22 ± 8.40)% , P < 0.05]。

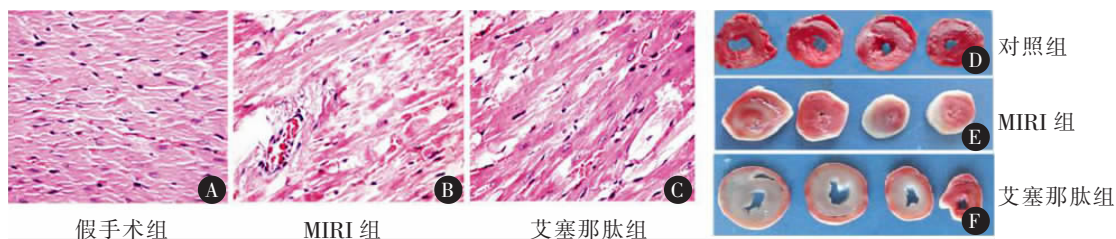


图 1 心肌组织病理变化 (200×)

A-C. HE 染色观察心肌组织病理变化; D-F. TTC 染色观察心肌组织梗死面积。

2.2 艾塞那肽对 MIRI 大鼠血清心肌损伤标志物的影响

艾塞那肽组的血清 CK-MB、Mb 和 cTnI 水平低于 MIRI 组 (P < 0.05); MIRI 组血清 CK-MB、Mb 和 cTnI 水平高于假手术组 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 血清心肌损伤标志物水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CK-MB(U/L)	Mb (ng/mL)	cTnI(ng/mL)
假手术组 (n=12)	243.47 ± 44.52	47.28 ± 8.33	1.17 ± 0.22
MIRI 组 (n=12)	476.29 ± 60.63 [*]	118.92 ± 31.27 [*]	4.08 ± 0.73 [*]
艾塞那肽组 (n=12)	294.61 ± 48.22 [#]	70.12 ± 11.36 [#]	2.72 ± 0.46 [#]
F 值	67.513	40.988	96.256
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* P < 0.05, 与假手术组比; #P < 0.05, 与 MIRI 组比。

2.3 艾塞那肽对 MIRI 大鼠心肌组织 MDA、SOD 和 GSH-px 水平的影响

艾塞那肽组心肌组织 MDA 水平低于 MIRI 组,

SOD 和 GSH-px 水平高于 MIRI 组 (P < 0.05); MIRI 组各指标水平变化均大于假手术组 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 心肌组织 MDA、SOD 和 GSH-px 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)	GSH-px (U/mL)
假手术组 (n=12)	0.76 ± 0.16	149.85 ± 22.54	41.84 ± 7.52
MIRI 组 (n=12)	2.24 ± 0.43 [*]	78.04 ± 13.68 [*]	18.25 ± 3.20 [*]
艾塞那肽组 (n=12)	1.58 ± 0.31 [#]	112.11 ± 18.90 [#]	30.07 ± 6.74 [#]
F 值	64.548	44.138	44.631
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* P < 0.05, 与假手术组比; #P < 0.05, 与 MIRI 组比。

2.4 艾塞那肽对 MIRI 大鼠心肌组织细胞凋亡的影响

艾塞那肽组心肌组织细胞凋亡率低于 MIRI 组 [(18.25 ± 4.10)% vs. (27.83 ± 5.26)% , P < 0.05], MIRI 组心肌组织细胞凋亡率高于假手术组 [(27.83 ± 5.26)% vs. (7.82 ± 1.55)% , P < 0.05]。见图 2。

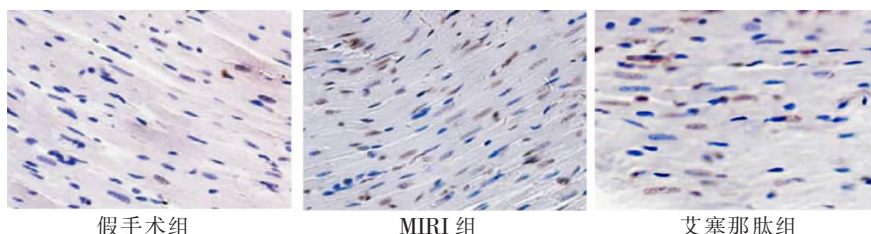


图 2 心肌组织细胞凋亡 (200×)

假手术组可见少量棕褐色细胞; MIRI 组可见大量棕褐色细胞; 艾塞那肽组可见部分棕褐色细胞。

2.5 艾塞那肽对 MIRI 大鼠心肌组织 Bax/Bcl-2、Cleaved Caspase-3 和 Cyt-c 表达的影响

艾塞那肽组心肌组织 Bax/Bcl-2、Cleaved Caspase-3 和胞浆 Cyt-c 表达水平低于 MIRI 组,线粒体 Cyt-c 表达高于 MIRI 组 ($P < 0.05$);MIRI 组心肌组织 Bax/Bcl-2、Cleaved Caspase-3 和胞浆 Cyt-c 表达水平均高于假手术组,线粒体 Cyt-c 表达水平低于假手术组 ($P < 0.05$)。见图 3 及表 3。

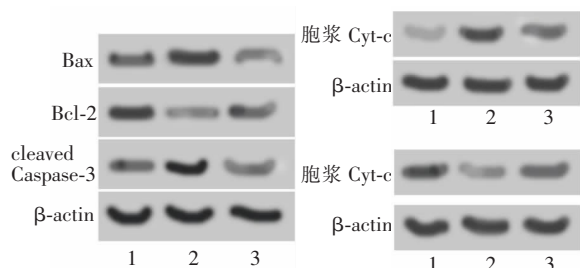


图 3 心肌组织 Bax/Bcl-2、Cleaved Caspase-3 和 Cyt-c 表达

表 3 心肌组织 Bax/Bcl-2、Cleaved Caspase-3 和 Cyt-c 表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Bax/Bcl-2	Cleaved Caspase-3	胞浆 Cyt-c	线粒体 Cyt-c
假手术组 (n=12)	0.48 ± 0.07	0.32 ± 0.05	0.22 ± 0.03	0.67 ± 0.09
MIRI 组 (n=12)	1.46 ± 0.22*	0.84 ± 0.11*	0.78 ± 0.09*	0.29 ± 0.04*
艾塞那肽组 (n=12)	0.87 ± 0.12#	0.53 ± 0.07#	0.43 ± 0.05#	0.50 ± 0.06#
F 值	129.448	126.338	216.632	98.075
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与假手术组比;# $P < 0.05$,与 MIRI 组比。

3 讨论

MIRI 是缺血组织恢复血流供应时损伤加重的现象,与缺血时间、侧支循环、需氧程度等多种因素有关,可导致严重的心律失常,甚至猝死,临床尚缺乏治疗的特效药物^[9]。GLP-1 受体广泛分布于大鼠和人类的血管内皮、冠状动脉、心肌细胞中,GLP-1 可与相应受体结合,发挥心肌保护作用,增强胰岛素敏感性^[10]。艾塞那肽是 GLP-1 同源物,与 GLP-1 具有相似的作用,且稳定性好,可以促进心肌细胞的能量代谢,减轻心肌组织的缺血缺氧损伤,改善心功能^[11]。本研究发现,艾塞那肽可降低 MIRI 大鼠的心肌梗死面积,减轻心肌组织损伤,说明艾塞那肽可以保护 MIRI 大鼠心肌组织免于损伤。本研究结果还显示,相比于假手术组,MIRI 大鼠血清中 CK-MB、Mb 和 cTnI 水平升高,经艾塞那肽作用后,其水平降低。CK-MB、Mb 和 cTnI 均在心肌组织内分布广泛,在心肌细胞受到损伤时,可以释放进入血液循环,引起血清中水平升高,是临床常用的反映心肌组织损伤的标志蛋白^[12]。艾塞那肽可能通过改善心

肌细胞的能量代谢,减轻 MIRI 大鼠的心肌细胞损伤,降低血清中心肌损伤标志物水平。王东娟等^[13]研究发现,GLP-1 可以调节机体的氧化应激信号通路,减轻心肌组织的氧化应激损伤,说明艾塞那肽可能也通过调节 MIRI 大鼠的氧化应激水平,保护心肌组织,其具体机制尚需进一步研究。

本研究中,相比于假手术组,MIRI 大鼠心肌组织中 MDA 水平显著升高,SOD 和 GSH-px 显著降低,经艾塞那肽作用后,MDA 显著降低其水平,SOD 和 GSH-px 水平显著升高。SOD 和 GSH-px 是机体主要的抗氧化酶,可与体内过多的过氧化物作用,并通过氧化还原反应将其转化为其它物质,抑制氧自由基产生,降低细胞内的氧化应激水平^[14]。MDA 是细胞内氧自由基代谢过程中生成的中间产物,可以反映机体的氧化应激水平^[15]。机体氧化/抗氧化系统失衡产生的大量氧自由基可以破坏线粒体膜结构,影响心肌细胞能量代谢障碍,激活线粒体凋亡途径,诱导心肌组织细胞死亡,导致 MIRI 损伤^[16-17]。表明艾塞那肽可能通过维持氧化/抗氧化平衡,改善心肌细胞能量代谢,减轻 MIRI 大鼠心肌组织氧化应激损伤。

本研究发现,相较于假手术组,MIRI 大鼠的 Bax/Bcl-2 和 Cleaved Caspase-3 蛋白表达升高,胞浆 Cyt-c 升高,线粒体 Cyt-c 下降,心肌细胞凋亡率升高,经艾塞那肽干预后,Bax/Bcl-2 和 Cleaved Caspase-3 蛋白表达下降,细胞凋亡率下降,表明艾塞那肽可以抑制凋亡蛋白表达,抑制 MIRI 大鼠的细胞凋亡。Bcl-2/Bax 是 1 组重要的细胞凋亡调节蛋白,通过调节细胞线粒体膜的通透性,介导多种细胞凋亡。正常情况下,Bcl-2 位于线粒体膜表面,在凋亡信号刺激下,细胞核的 Bax 会转移至线粒体膜表面与 Bcl-2 相结合,引起线粒体膜结构变化,继发通透性改变,线粒体 Cyt-c 释放入胞浆,激活细胞凋亡信号通路^[18]。线粒体 Cyt-c 释放入胞浆后,与相应的凋亡蛋白酶激活因子结合,激活 Caspase 凋亡级联反应,启动细胞凋亡程序^[19]。Cleaved Caspase-3 是调控细胞凋亡的关键蛋白,可进入细胞核,裂解相应的多种胞质胞核底物,最终导致细胞死亡^[20]。本研究表明,艾塞那肽可能通过抑制线粒体凋亡相关蛋白 Bcl-2/Bax 表达,抑制线粒体 Cyt-c 释放,抑制心肌细胞凋亡。Yu 等^[21]研究显示,MIRI 大鼠再灌注过程中大量生成的氧自由基可以激活线粒体凋亡途径,诱导心肌组织细胞损伤,本研究结果与其相似,即艾塞那肽可能通过降低 MIRI 大鼠氧化应激水平,抑制心肌细胞凋亡,减轻心肌组织损伤。

综上,艾塞那肽可降低 MIRI 大鼠的氧化应激水平,抑制心肌组织细胞凋亡,减轻心肌组织损伤。但本研究尚处于基础研究阶段,仍需大量的临床前研究以进一步验证。

参考文献

- [1] Meloux A, Rigal E, Rochette L, *et al.* Ischemic stroke increases heart vulnerability to ischemia-reperfusion and alters myocardial cardioprotective pathways[J]. *Stroke*, 2018, 49(11): 2752–2760.
- [2] Inagaki T, Akiyama T, Du CK, *et al.* Monoamine oxidase-induced hydroxyl radical production and cardiomyocyte injury during myocardial ischemia-reperfusion in rats[J]. *Free Radical Research*, 2016, 50(6): 645–653.
- [3] Birnbaum Y, Tran D, Chen H, *et al.* Ticagrelor improves remodeling, reduces apoptosis, inflammation and fibrosis and increases the number of progenitor stem cells after myocardial infarction in a rat model of ischemia reperfusion[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2019, 53(6): 961–981.
- [4] Jabbour SA, Frías JP, Hardy E, *et al.* Safety and efficacy of exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: 52-week results of the DURATION-8 randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(10): 2136–2146.
- [5] Zhang Y, Qian P, Zhou H, *et al.* Pharmacological signatures of the exenatide nanoparticles complex against myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Kidney & Blood Pressure Research*, 2018, 43(4): 1273–1284.
- [6] 白羽, 王雄. 艾塞那肽预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(21): 2146–2149.
- [7] Zhang YP, Zhang Y, Xiao ZB, *et al.* CFTR prevents neuronal apoptosis following cerebral ischemia reperfusion via regulating mitochondrial oxidative stress[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2018, 96(7): 611–620.
- [8] 王吾勇, 吴微, 虞佩儒. 青蒿素对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(12): 2895–2897.
- [9] Yu L, Huang B, Po SS, *et al.* Low-level tragus stimulation for the treatment of ischemia and reperfusion injury in patients with st-segment elevation myocardial infarction: A proof-of-concept study[J]. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2017, 10(15): 1511–1520.
- [10] Giblett JP, Clarke SJ, Dutka DP, *et al.* Glucagon-like peptide-1: A promising agent for cardioprotection during myocardial ischemia[J]. *JACC Basic to Translational Science*, 2016, 1(4): 267–276.
- [11] Darwesh AM, El-Azab MF, Abo-Gresha NM, *et al.* Cardioprotective mechanisms of exenatide in isoprenaline-induced myocardial infarction: novel effects on myocardial α -estrogen receptor expression and IGF-1/IGF-2 system[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2018, 71(3): 160–173.
- [12] Fan J, Ma J, Xia N, *et al.* Clinical value of combined detection of CK-MB, MYO, cTnI and plasma nt-probnp in diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Clinical Laboratory*, 2017, 63(3): 427–433.
- [13] 王东娟, 李恒栋, 谢小玲, 等. 胰高血糖素样肽 1 通过 Keap1-Nrf2 信号通路减轻糖尿病大鼠心肌微血管损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(12): 2143–2149.
- [14] Goc Z, Szaroma W, Kapusta E, *et al.* Protective effects of melatonin on the activity of SOD, CAT, GSH-Px and GSH content in organs of mice after administration of SNP[J]. *Chinese Journal of Physiology*, 2017, 60(1): 1–10.
- [15] Vandemoortele A, Babat P, Yakubu M, *et al.* Reactivity of free malondialdehyde during in vitro simulated gastrointestinal digestion[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(10): 2198–2204.
- [16] Xu J, Lin C, Wang T, *et al.* Ergosterol attenuates LPS-induced myocardial injury by modulating oxidative stress and apoptosis in rats[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 48(2): 583–592.
- [17] Ho MY, Wen MS, Yeh JK, *et al.* Excessive irisin increases oxidative stress and apoptosis in murine heart[J]. *Biochemistry and Biophysical Research Communications*, 2018, 503(4): 2493–2498.
- [18] Toscano ECB, Vieira éria LM, Portela ACDC, *et al.* Bcl-2/Bax ratio increase does not prevent apoptosis of glia and granular neurons in patients with temporal lobe epilepsy[J]. *Neuropathology*, 2019, 39(5): 348–357.
- [19] Kalpage HA, Bazylianska V, Recanati MA, *et al.* Tissue-specific regulation of cytochrome c by post-translational modifications: Respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis[J]. *FASEB Journal*, 2019, 33(2): 1540–1553.
- [20] Glushakova OY, Glushakov AO, Borlongan CV, *et al.* Role of Caspase-3-mediated apoptosis in chronic Caspase-3-cleaved Tau accumulation and blood-brain barrier damage in the corpus callosum after traumatic brain injury in rats[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2018, 35(1): 157–173.
- [21] Yu L, Zhang W, Huang C, *et al.* FoxO4 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury: The role of oxidative stress-induced apoptosis[J]. *American Journal of Translational Research*, 2018, 10(9): 2890–2900.

(收稿日期: 2022-06-19

修回日期: 2022-08-01)