

· 基础研究 ·

黄芪总苷对大鼠神经元缺氧/复氧损伤的影响

尹艳艳 朱芬芳 吴国翠 李维祖 公惠玲 李卫平

摘要 目的 探讨黄芪总苷 (astragalosides, AST) 对大鼠神经元缺氧/复氧损伤的影响。方法 建立原代培养的大鼠海马神经元的缺氧/复氧模型。采用四唑蓝 (MTT) 法和乳酸脱氢酶 (LDH) 释放法检测细胞活力; 检测细胞上清液中丙二醛 (MDA) 和一氧化氮 (NO) 含量、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性; Hoechst 染色和 AnnexinV/PI 双染流式细胞术检测细胞凋亡; 采用激光共聚焦显微镜和 Ca^{2+} 荧光探针 Fluo-3/AM 观察细胞内游离钙 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 。结果 黄芪总苷可以提高缺氧/复氧后神经元的活力, 降低细胞上清液中 MDA 和 NO 含量, 提高 SOD 活性, 降低细胞凋亡率, 减轻神经元内的钙超载。结论 黄芪总苷对缺氧/复氧损伤的神经元具有保护作用, 其机制可能与抗氧化和减轻钙超载有关。

关键词 黄芪总苷; 细胞培养; 缺氧/复氧; 钙

Protective Effect of Astragalosides on Anoxia/Reoxygenation Injury of Hippocampal Neuron YIN Yan-yan, ZHU Fen-fang, WU Guo-cui, et al *Department of Pharmacology, Anhui Medical University, Hefei (230032)*

ABSTRACT **Objective** To study the effect of astragalosides (AST) on the anoxia/reoxygenation (A/R) injured neuron in rat. **Methods** Primary cultured rat's hippocampal neurons were made into A/R model cells. The cell viability was detected by MTT assay and lactate dehydrogenase releasing methods; the activity of superoxide dismutase (SOD), and contents of malondialdehyde (MDA) and nitride oxide (NO) in culture supernate were detected; the apoptosis rate of hippocampal neurons after A/R was measured by flow cytometry with double-staining of hoechst33258 and AnnexinV-PI; and intracellular calcium ion $[\text{Ca}^{2+}]_i$ was observed with a cofocal laser-scanning microscope and determined by fluorescent probe Fluo-3/AM. **Results** AST enhanced the cell viability of neurons after A/R injury, increased SOD activity and decreased the MDA and NO contents in supernate, reduced the A/R-induced apoptosis and decreased the calcium overload in neurons. **Conclusion** AST has the protective effects on A/R injured neurons, the mechanism is possibly related with its anti-oxidation and calcium overload reducing actions.

KEYWORDS astragalosides; cell culture; anoxia/reoxygenation; calcium

脑血管疾病是危害人类生命与健康的常见病和多发病, 是人类三大死亡原因之一, 而缺血性脑病约占 80%。脑缺血将导致神经细胞缺血/缺氧, 而神经细胞缺血缺氧将导致细胞坏死和凋亡。以补血和益气药物为主的方剂在治疗脑中风中取得了较好的疗效, 尤其是在脑神经功能恢复方面作用明显。黄芪总苷 (astragalosides, AST) 是从黄芪中提取的有效部位群, 本课题组的前期研究发现, 黄芪总苷具有抗氧化、抗应激、抗炎、免疫调节、促智等多种药理作用, 临床上常用于防治缺血性心脑血管疾病、促智、延缓衰老等多种

疾病^[1,2]。前期实验研究中发现^[3], 黄芪总苷可以促进脑缺血再灌注大鼠神经功能的恢复, 本实验在原代培养的海马神经元缺氧/复氧 (anoxia/reoxygenation, A/R) 模型上, 进一步观察黄芪总苷对海马神经元的保护作用及其可能的机制。

材料与方法

1 实验动物 孕 17~18 天 SD 胎鼠, 种鼠由安徽医科大学实验动物中心提供 (皖医实动准第 01 号)。

2 药品与试剂 黄芪总苷为棕黄色粉末, 由合肥恒星药物研究所提供, 批号: 20051018, 应用时先用少量无水乙醇 (乙醇终浓度 < 0.2%) 溶解后, 再加双蒸水, 高压蒸汽灭菌, 4℃ 备用; L-谷氨酰胺 (L-Glutamine)、胰蛋白酶、L-多聚赖氨酸均为 Sigma 公司产品; neurobasal medium (NB) 和 B27 supplement 均为 GIBCO 公司产品; 胎牛血清为杭州四季青公司产

基金项目: 安徽省教育厅自然科学基金 (No. KJ2008B301); 安徽省高等学校青年教师科研资助项目 (No. 2008jq1059zd); 安徽省人才开发基金资助项目 (No. 2007Z0301); 安徽省自然科学基金项目 (No. 00144414)

作者单位: 安徽医科大学药理学教研室 (合肥 230032)

通讯作者: 李卫平, Tel: 0551-5161133, E-mail: lwp19@126.com

品；四唑蓝（MTT）：Sigma公司进口分装；超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）和一氧化氮（NO）试剂盒：南京建成生物工程研究所产品，批号：070316；乳酸脱氢酶（LDH）测定试剂盒：上海复星长征医学有限公司产品，批号：070315；荧光素染料Hoechst33258；北京中山生物技术有限公司，批号：070927；钙离子荧光探针Fluo-3/AM和F127 Biotium公司进口分装（Fluo-3/AM以无水二甲基亚砷溶解，-20℃保存）；Annexin V/PI双染试剂盒：北京中山生物技术有限公司产品，批号：071119；胰蛋白酶：Sigma公司进口分装。

3 仪器 XDS-1B倒置显微镜：重庆光电仪器有限公司产品；510META激光共聚焦显微镜（LSCM）：德国Zeiss公司产品；二氧化碳培养箱：日本SANYO公司产品；BTS-310半自动生化分析仪：EU S.A产品；PCR仪：德国Eppendorf公司产品；全自动酶标仪（SPECTRAMax190），美国MD产品；Coulter流式细胞仪：美国Coulter公司产品。

4 方法

4.1 胎鼠海马神经元培养^[4] 参照Williamson法略加改动，主要步骤如下：颈椎脱臼孕18天的SD大鼠，无菌条件下快速分离胎鼠海马，加入终浓度为0.125%胰蛋白酶消化约20 min，加终浓度约10%的小牛血清终止消化，1 000 r/min离心5 min，弃上清；用NB完全培养液配制成 5×10^5 /L细胞悬液接种到培养板里（96孔板接种100 μ L，24孔板接种300 μ L，6孔板接种2 mL）。37℃、5%CO₂孵箱中培养，每天于倒置显微镜下观察细胞形态，根据细胞生长情况，2~3天换一半培养液。培养至第6天成无B₂₇的NB原液。生长到第7天后，大部分非神经细胞死亡。

4.2 海马神经元缺氧/复氧模型的建立^[5] 除正常培养组外，将海马神经元放在特制的37℃恒温的密闭装置中，向容器内充入95%N₂+5%CO₂混合气体，于37℃孵箱中培养4 h，后取出培养板置于CO₂培养箱中复氧24 h，为海马神经元缺氧复氧模型。所有检测在复氧24 h后进行。

4.3 实验分组及给药 神经元随机分为正常对照组、缺氧/复氧组、黄芪总苷组（10、20、40 μ g/mL），用药组在培养至第7天缺氧前加入黄芪总苷3个剂量孵育4 h后，进行实验。MTT法检测神经元活力的实验，增设缺氧4 h后复氧前加入黄芪总苷3个剂量组，用来观察比较缺氧前后加黄芪总苷对神经元损伤影响的比较。

4.4 MTT法测海马神经元活力^[6] 每组10孔，每孔

中加入MTT磷酸盐缓冲液10 μ L（终浓度0.5 mg/mL），置37℃、5%CO₂培养箱中培养4 h，吸弃全部上清，加入细胞裂解液（含40%二甲基甲酰胺，10%SDS，pH4.7），作用24 h，用酶标仪在550 nm波长测定各孔的吸光度（A值），以A值表示海马神经元的活力。

4.5 LDH释放率的测定 LDH测定采用乳酸基质速率法，在半自动生化分析仪上测定。吸取全部细胞培养上清液，按照说明书测定上清液LDH。向无上清液的细胞中加入100 μ L 0.9% Triton X-100（双蒸水配制），45 min后收集液体用于测定总LDH。结果以LDH释放率表示，LDH释放率=上清中LDH/总LDH×100%。

4.6 海马神经元上清液中SOD、MDA和NO测定 海马神经元经上述同样处理后，取细胞上清液，按试剂盒说明书测定。

4.7 荧光素染料Hoechst33258测定海马神经元凋亡 24孔板培养海马神经元细胞。每孔加入固定液（1:3混合的冰醋酸/甲醇1 mL）固定，15 min后弃去，加新鲜配制的染色液避光染色30 min，在倒置荧光显微镜下观察细胞核染色情况，并于20×10高倍镜下每个培养孔随机取5个不同视野，计算凋亡率（凋亡细胞数/总细胞数），以反应海马神经元凋亡程度。

4.8 流式细胞仪测定海马神经元凋亡 采用Annexin V/PI双染色法 6孔板培养海马神经元细胞。收集各组神经元细胞，0.125%胰蛋白酶消化，PBS洗涤，250 μ L Binding buffer重悬，调整细胞密度为 1×10^6 /L细胞，按试剂盒说明书操作加Annexin V和PI后，上流式细胞仪检测。检测结果用WinMDI 218软件分析，结果判定：在双变量流式细胞仪的散点图上，左下象限显示活细胞，为Annexin V⁻/PI⁻；右上象限是非活细胞，即坏死细胞，为Annexin V⁺/PI⁺；右下象限为凋亡细胞，为Annexin V⁺/PI⁻，计算凋亡细胞的百分比。

4.9 海马神经元游离钙的测定^[7] 24孔板培养细胞。实验各组于缺氧复氧结束后（对照组于同时点），弃去培养液，各孔分别加入上述配制好的染料混合液30 μ L，再加入270 μ L D-Hank's，混匀，37℃恒温箱孵育，共60 min，使染料均匀进入细胞。染色结束后洗去多余的染料，加入1 mL D-Hank's。在激光共聚焦显微镜下，观察细胞内Ca²⁺的分布情况，每孔选4~5个视野拍照。采用JEDA801D形态学图像分析系统进行分析，取20个细胞计算其平均荧光强度，以平均荧光强度变化反映细胞内游离Ca²⁺浓度的相对水平。

5 统计学处理 采用SPSS 11.0进行统计分析。计

数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *Students't* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。

结 果

1 黄芪总苷对海马神经元缺氧/复氧后活力的影响 (表1) 与正常对照组比较, 缺氧/复氧组海马神经元活力明显降低 ($P<0.01$); 与缺氧/复氧组比较, 缺氧前加入黄芪总苷各剂量 (10、20、40 $\mu\text{g/mL}$) 可明显提高海马神经元的活力, 缺氧后复氧前加入黄芪总苷 (40 $\mu\text{g/mL}$) 可以提高海马神经元的活力 ($P<0.05$, $P<0.01$)。提示缺氧前加入黄芪总苷对神经元有较好的保护作用。

表1 各组海马神经元活力比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	剂量 ($\mu\text{g/mL}$)	吸光度 (A值)
正常对照	10	—	0.393 $\pm$ 0.040
缺氧/复氧	10	—	0.266 $\pm$ 0.030*
黄芪总苷	10	10	0.302 $\pm$ 0.028 Δ
(缺氧前)	10	20	0.317 $\pm$ 0.033 $\Delta\Delta$
	10	40	0.325 $\pm$ 0.035 $\Delta\Delta$
黄芪总苷	10	10	0.267 $\pm$ 0.027
(缺氧后)	10	20	0.289 $\pm$ 0.040
	10	40	0.299 $\pm$ 0.025 Δ

注: 与正常对照组比较, * $P<0.01$; 与缺氧/复氧组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

2 黄芪总苷对海马神经元缺氧/复氧后LDH释放率的影响 (表2) 与正常对照组比较, 缺氧/复氧组海马神经元LDH的释放率明显升高 ($P<0.01$); 与缺氧/复氧组比较, 黄芪总苷 (10、20、40 $\mu\text{g/mL}$) 可以明显降低缺氧/复氧后海马神经元的LDH释放率 ($P<0.01$)。

3 黄芪总苷对海马神经元缺氧/复氧后细胞上清液SOD活性和MDA、NO含量的影响 (表2) 与正常对照组比较, 缺氧/复氧组后海马神经元培养上清液中SOD

活性明显降低, MDA和NO含量明显升高 ($P<0.01$); 与缺氧/复氧组比较, 黄芪总苷 (10、20、40 $\mu\text{g/mL}$) 组可以明显升高上清液中SOD活性、降低MDA和NO含量 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

4 黄芪总苷对缺氧/复氧诱导海马神经元凋亡的影响

4.1 荧光素染料Hoechst33258测定海马神经元凋亡 (图1, 表3) 正常对照组活细胞核呈圆形或椭圆形, 荧光着色浅; 凋亡细胞核固缩或裂成片, 呈强荧光反应; 坏死细胞不摄取染料, 无荧光。缺氧/复氧组可见较多的细胞表现为核染色质凝集, 致密浓染, 荧光增强, 细胞核染色质固缩或碎裂成2块以上。正常对照组海马神经元的凋亡率为2.51%, 缺氧/复氧组表现出明显的细胞凋亡, 凋亡率为46.17%; 与缺氧/复氧组比较, 黄芪总苷组 (10、20、40 $\mu\text{g/mL}$) 可以明显降低缺氧/复氧后海马神经元的凋亡率 ($P<0.01$)。

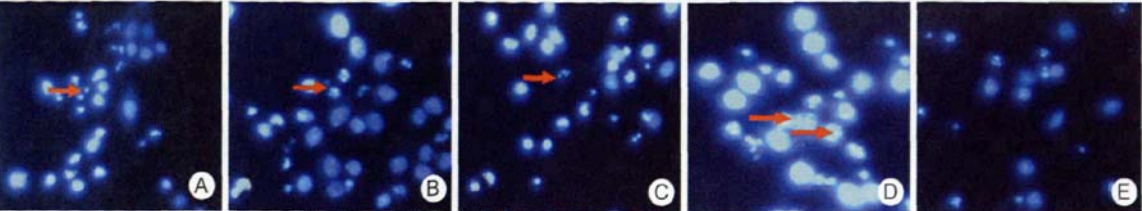
4.2 FCM法检测海马神经元凋亡 (表3) 与正常对照组比较, 缺氧/复氧组海马神经元凋亡率明显升高 ($P<0.01$); 与缺氧/复氧组比较, 黄芪总苷 (10、20、40 $\mu\text{g/mL}$) 明显降低缺氧/复氧后海马神经元的凋亡率 ($P<0.01$)。

表3 各组海马神经元凋亡和浆内游离钙的比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	剂量 ($\mu\text{g/mL}$)	凋亡率 (%)	
			Hoechst 33258染色	FCM法
正常对照	6	—	2.51 $\pm$ 0.38	3.02 $\pm$ 0.21
缺氧/复氧	6	—	46.17 $\pm$ 2.98*	56.27 $\pm$ 5.70*
黄芪总苷	6	10	25.57 $\pm$ 1.49 $\Delta\Delta$	37.22 $\pm$ 2.37 $\Delta\Delta$
(缺氧前)	6	20	31.95 $\pm$ 2.24 $\Delta\Delta$	33.95 $\pm$ 3.04 $\Delta\Delta$
	6	40	36.14 $\pm$ 3.32 $\Delta\Delta$	26.77 $\pm$ 3.88 $\Delta\Delta$

注: 与正常对照组比较, * $P<0.01$; 与缺氧/复氧组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表2 各组LDH释放率及细胞上清液SOD活性和MDA、NO含量比较 ($\bar{x} \pm s$)						
组别	<i>n</i>	剂量 ($\mu\text{g/mL}$)	LDH释放率 (%)	SOD (kU/L)	MDA (mmol/L)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
正常对照	8	—	18.60 $\pm$ 1.83	69.68 $\pm$ 6.47	4.20 $\pm$ 0.63	44.59 $\pm$ 3.56
缺氧/复氧	8	—	53.71 $\pm$ 5.33*	36.77 $\pm$ 4.65*	7.54 $\pm$ 1.15*	69.46 $\pm$ 4.08*
黄芪总苷	8	10	47.27 $\pm$ 3.26 $\Delta\Delta$	43.04 $\pm$ 6.35 Δ	6.38 $\pm$ 1.01 Δ	63.53 $\pm$ 5.20 Δ
(缺氧前)	8	20	38.83 $\pm$ 3.32 $\Delta\Delta$	54.57 $\pm$ 5.48 $\Delta\Delta$	5.61 $\pm$ 0.92 $\Delta\Delta$	53.61 $\pm$ 5.29 $\Delta\Delta$
	8	40	32.37 $\pm$ 4.12 $\Delta\Delta$	60.30 $\pm$ 6.82 $\Delta\Delta$	4.29 $\pm$ 0.50 $\Delta\Delta$	50.77 $\pm$ 6.08 $\Delta\Delta$

注: 与正常对照组比较, * $P<0.01$; 与缺氧/复氧组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$



注: A为正常对照组; B为缺氧/复氧组; C为黄芪总苷10 $\mu\text{g/mL}$; D为黄芪总苷20 $\mu\text{g/mL}$; E为黄芪总苷40 $\mu\text{g/mL}$; 图2同

图1 Hoechst33258染色检测海马神经元凋亡的倒置显微镜图像 ($\times 400$)

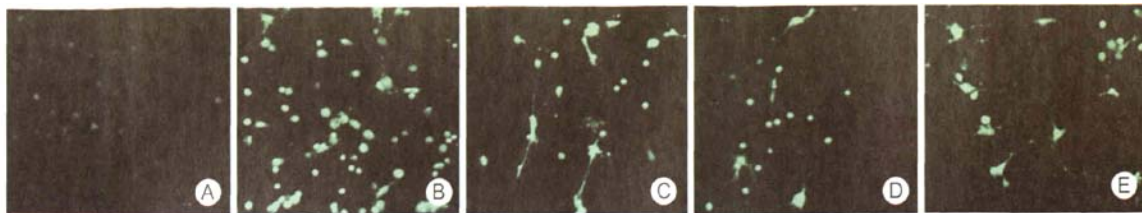


图2 黄芪总苷对缺氧复氧后海马神经元内钙荧光强度的影响(荧光探针, ×200)

5 黄芪总苷对海马神经元缺氧/复氧后胞浆内游离钙的影响(图2,表3) 与正常对照组比较,缺氧/复氧组钙离子平均荧光强度显著增强($P<0.01$);与缺氧/复氧组比较,黄芪总苷(10、20、40 $\mu\text{g/mL}$)可以显著降低胞浆内钙离子的平均荧光强度($P<0.05$, $P<0.01$)。

讨 论

海马神经元对缺氧极为敏感,具有较高的易损性,所以用原代培养的海马神经元建立缺氧/复氧模型较为理想。一般认为缺氧4 h是轻度缺氧,导致细胞死亡的方式主要是凋亡^[8,9]。本室预实验也发现4 h的缺氧时间较合适,神经元凋亡明显,又不会大量死亡,因此确定缺氧时间为4 h。实验中采用MTT法检测了海马神经元的存活率,以反应缺氧/复氧后细胞的损伤程度。结果表明,缺氧使神经元 MTT代谢率受到显著抑制,这可能与缺氧导致活性氧的产生,引起神经细胞毒性反应的发生,造成线粒体功能障碍有关。缺氧前加入黄芪总苷(10、20、40 $\mu\text{g/mL}$)孵育4 h和缺氧后加入黄芪总苷(40 $\mu\text{g/mL}$)均可使 MTT代谢率随剂量逐渐升高,但预先加入黄芪总苷对神经元有较好的保护作用,因此本实验主要选用缺氧前用药进行研究。

神经细胞缺氧/复氧后氧自由基大量生成^[10,11],脂质过氧化活跃,生物体内主要的自由基清除剂SOD因消耗增多而减少,脂质过氧化反应的最终产物MDA则产生增加。MDA含量的增高与膜损伤的严重程度相关,测定MDA的含量可反映脂质过氧化发生的程度,并可作为判断氧自由基致细胞损伤的指标之一。实验结果显示,黄芪总苷可以明显降低上清液中MDA、NO含量,升高SOD活性,说明黄芪总苷可以通过减少缺氧/复氧后自由基的生成起到对神经元的保护作用。

DNA荧光染色是目前常用的判断细胞凋亡的形态学方法,而Annexin V结合PI双染色,可以区分早期凋亡神经元和坏死神经元。本实验采用荧光染料Hoechst33258对神经元胞核染色和流式细胞仪检测(Annexin V/PI双染法)观察黄芪总苷对缺氧复氧后海马神经元凋亡的影响。实验发现,黄芪总苷可以明显降

低缺氧/复氧后海马神经元的凋亡,提示黄芪总苷对海马神经元的保护作用可能与降低其凋亡有关。

细胞内游离钙是一种重要的第二信使,有着广泛而复杂的生物学活性。钙超载是多种脑性疾病所具有的共同特性,也是神经元死亡的最后共同通路^[12]。本实验采用激光共聚焦技术结合钙离子荧光Fluo-3/AM负载细胞内游离钙,观察了黄芪总苷对海马神经元内 Ca^{2+} 浓度的变化,研究结果显示,缺氧/复氧后海马神经元内 Ca^{2+} 浓度明显升高,而黄芪总苷(10、20、40 $\mu\text{g/mL}$)组海马神经元内 Ca^{2+} 浓度明显降低。实验结果提示,黄芪总苷可有效阻止脑组织缺血时大量 Ca^{2+} 进入神经细胞,减轻神经元内钙超载,从而有利于改善脑组织神经元的代谢和微循环,用于缺血性脑血管病,可有效改善临床症状。

以上研究结果表明,黄芪总苷对海马神经元缺氧/复氧损伤具有明显的保护作用,其作用机制可能与减少自由基生成、抑制细胞凋亡和减轻细胞内钙超载有关。

参 考 文 献

- [1] 刘冬梅,徐东芳,刘治娟,等. 黄芪提取物保护A β 致海马神经元损伤[J]. 中国药理学通报, 2007, 23 (4): 543-547.
Liu DM, Xu DF, Liu ZJ, et al. Protective effect of extract of astragalus against injury induced by amyloid peptide in hippocampal neuron[J]. Chin Pharmacol Bull, 2007, 23 (4): 543-547.
- [2] 尹艳艳,李卫平,王绍斌,等. 黄芪提取物对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后炎症因子及细胞凋亡的作用[J]. 中国药理学通报, 2005, 21 (12): 1486-1489.
Yin YY, Li WP, Wang SB, et al. Effect of extract of astragalus on inflammatory factor and apoptosis after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Chin Pharm Bull, 2005, 21 (12): 1486-1489.
- [3] 尹艳艳,李卫平,李维祖,等. 黄芪总苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后BDNF、TrkB和p75NTR mRNA表达的影响. 中国药理学通报, 2009, 25 (5): 672-676.
Yin YY, Li WP, Li WZ, et al. Effects of astragalosides on the expression of BDNF, TrkB and p75NTR mRNA against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Chin Pharm Bull, 2009, 25 (5): 672-676.

[4] Williamson R, Scales T, Clark BR, et al. Rapid tyrosine phosphorylation of neuronal proteins including tau and focal adhesion kinase in response to amyloid-beta peptide exposure: involvement of Src family protein kinases[J]. J Neurosci, 2002, 22 (1): 10-20.

[5] 汪伟健, 刘荣国, 史春霞, 等. 二氮嗪预处理对缺氧复氧后大鼠海马神经元凋亡的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2006, 26 (3): 252-254. Wang WJ, Liu RG, Shi CX, et al. Effects of diazoxide preconditioning on anoxia-reoxygenation induced apoptosis in rat hippocampal neurons[J]. Chin J Anesthesiol, 2006, 26 (3): 252-254.

[6] Bayatti N, Zschocke J, Behl C. Brain region-specific neuroprotective action and signaling of corticotropin-releasing hormone in primary neurons[J]. Endocrinology, 2003, 144 (9): 4051-4060.

[7] Sarnelli G, Vanden Berghe P, Raeymaekers P, et al. Inhibitory effects of galanin on evoked $[Ca^{2+}]_i$ responses in cultured myenteric neurons[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 286 (6): 1009-1014.

[8] Yavin E, Billia DM. Apoptotic death in cerebral hemisphere cells is density dependent and modulated by transient oxygen and glucose deprivation[J]. J Neurosci Res, 1997, 47 (5): 471-478.

[9] Bossenmeyer-Pourié C, Lièvre V, Grojean S, et al. Sequential expression patterns of apoptosis and cell cycle-related proteins in neuronal response to severe or mild transient hypoxia[J]. Neuroscience, 2002, 114 (4): 869-882.

[10] Ly JV, Zavala JA, Donnan GA. Neuroprotection and thrombolysis: combination therapy in acute ischaemic stroke[J]. Expert Opin Pharmacother, 2006, 7 (12): 1571-1581.

[11] Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, et al. Neuroprotective effects of edaravone: a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury[J]. CNS Drug Rev, 2006, 12 (1): 9-20.

[12] Seki S, Taniguchi M, Takeda H, et al. Inhibition by KB-r7943 of the reverse mode of the Na^+/Ca^{2+} exchanger reduces Ca^{2+} overload in ischemic-reperfused rat hearts[J]. Circ J, 2002, 66 (4): 390-396.

(收稿: 2009-07-15 修回: 2010-08-02)

《中国中西医结合杂志》第七届编委会名单

总编辑 陈可冀

副总编辑 沈自尹 肖培根 雷燕

顾问 吴咸中 辛育龄 陈维养 邓铁涛 王永炎 侯灿 曹洪欣

编辑委员(以姓氏笔画字母为序)

于德泉	马必生	王一涛	王卫霞	王今达	王文健	王宁生	王伟	王阶	王拥军
王昌恩	王学美	王宝恩	王硕仁	王雪苔	车镇涛	尹光耀	叶文才	史大卓	史载祥
白彦平	吕志平	吕爱平	吕维柏	朱兵	危北海	庄曾渊	刘干中	刘平	刘良
刘建平	刘建勋	刘耕陶	刘猷枋	齐清会	阮新民	孙汉董	孙燕	杨任民	杨秀伟
李乃卿	李大金	李玉光	李廷谦	李连达	李国栋	李顺成	李恩	李焕荣	连方
吴伟康	吴泰相	吴根诚	时毓民	邱峰	张大钊	张永贤	张永祥	张伯礼	张国玺
张荣华	张亭栋	张家庆	张敏州	陆付耳	陈士奎	陈小野	陈冬燕	陈香美	林志彬
林求诚	林瑞超	郁仁存	果德安	金益强	周文泉	周俊	周霭祥	赵一鸣	赵伟康
赵健雄	洪传岳	栗原博(日本)	顾振纶	徐治鸿	徐浩	郭赛珊	唐由之	唐旭东	
凌昌全	黄光英	黄怡超	黄晓愚	黄熙	曹小定	梁晓春	葛秦生	董克成	董福慧
韩济生	谢竹藩	谢明村	蔡定芳	裴正学	廖家楨	廖福龙	衡先培	戴瑞鸿	
Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)									