

· 基础研究 ·

鹿茸蛋白对缺血缺氧诱导心肌细胞凋亡的保护作用

肖 响¹ 吴佳芸² 李 琳¹ 叶 菲³ 毛 敏⁴ 黄 力¹

摘要 **目的** 探讨鹿茸蛋白对缺血缺氧诱导心肌细胞凋亡的作用及其机制。**方法** 将 SD 大鼠心肌细胞适应性培养后分为对照组,模型组,鹿茸蛋白低剂量组(0.25 mg/mL)、中剂量组(0.5 mg/mL)、高剂量组(1 mg/mL)和鹿茸蛋白高剂量 + LY294002 [PI3K 抑制剂(10 μmol/L)]组并置于相应培养基培养 36 h,模型组和用药组进行缺氧处理。采用 Annexin V-fluorescein Isothiocyanate (FITC)/Propidium iodide (PI)检测心肌细胞的凋亡情况;应用 JC-1 荧光探针检测心肌细胞线粒体膜电位改变情况;Western Blot 检测 Akt、p-Akt、Bcl-2、Bax 和 cleaved-Caspase3 蛋白表达。**结果** 与对照组比较,模型组心肌细胞凋亡加重,正常细胞减少,晚期凋亡细胞增加,心肌细胞线粒体膜电位降低,心肌细胞 Bax 和 cleaved-Caspase3 蛋白的表达增加,p-Akt 和 Bcl-2 蛋白表达下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较,用药组晚期凋亡细胞数量下降($P < 0.01$),各用药组之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);用药组心肌细胞线粒体膜电位升高($P < 0.01$);鹿茸蛋白高剂量组细胞 Bax 和 cleaved-Caspase3 表达下降,p-Akt 和 Bcl-2 的表达增加($P < 0.01$),鹿茸蛋白高剂量 + LY294002 组各蛋白表达无明显变化($P > 0.05$)。**结论** 鹿茸蛋白可能通过调控 PI3K/Akt 信号通路下游凋亡相关蛋白减轻缺血缺氧对心肌细胞造成的损伤,维持细胞线粒体膜电位稳定性,减少细胞凋亡。

关键词 鹿茸蛋白;缺血缺氧;心肌细胞凋亡

Effect of Antler Velvet Proteins on Myocardial Apoptosis Induced by Ischemia Hypoxia XIAO Xiang¹, WU Jia-yun², LI Lin¹, YE Fei³, MAO Min⁴, and HUANG Li¹ 1 Department of Integrated Traditional and Western Medicine Center for Cardiovascular Disease, China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029); 2 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 3 Institute of Materia, Chinese Academy of Medical Sciences and Beijing Union Medical College, Beijing (100050); 4 Pharmaceutical Department, China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029)

ABSTRACT **Objective** To study the effect of antler velvet proteins (AVP) on myocardial apoptosis induced by ischemia hypoxia. **Methods** Cardiac muscle cells were isolated from hearts of infant SD rats and divided into control group, model group, AVP low dose group (0.25 mg/mL), AVP medium dose group (0.5 mg/mL), AVP high dose group (1 mg/mL) and AVP high dose + LY294002 group (PI3K inhibitors, 10 μmol/L). The model group and intervention groups were cultured in ischemia hypoxia condition for 36 h. Cell apoptosis was evaluated by annexin V-fluorescein Isothiocyanate (FITC)/Propidium Iodide (PI) double-staining assay. Mitochondrial membrane potential (MMP) was evaluated by JC-1 assay. The expressions of Akt, p-Akt, Bcl-2, Bax and cleaved-Caspase3 were detected using Western Blot. **Results** Compared with the control group, the apoptosis of cardiac myocytes was aggravated, the number of normal cells decreased, the number of late apoptotic cells increased, MMP decreased, the protein expression of Bax and cleaved-Caspase 3 increased, and the protein expression of p-Akt and Bcl-2 decreased in the model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the model group, the number of late apoptotic cells decreased in intervention groups ($P < 0.01$), but no significant

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81573777);北京市自然科学基金资助项目(No. 7162172)

作者单位: 1.中日友好医院中西医结合心内科(北京 100029); 2.北京中医药大学研究生院(北京 100029); 3.北京协和医学院药物研究所(北京 100050); 4.中日友好医院临床药学部(北京 100029)

通讯作者: 黄 力, Tel: 010-84205041, E-mail: lihstrong@163.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20190307. 169

difference were found among 3 intervention groups ($P > 0.05$); MMP increased in intervention groups ($P < 0.01$). Compared with the model group, the expression of Bax and cleaved-Caspase-3 decreased, and the expression of p-Akt and Bcl-2 increased in AVP high dose group ($P < 0.01$), but no significant difference was found in AVP high dose + LY294002 group ($P > 0.05$). Conclusion AVP may alleviate the damage of myocardial cells caused by ischemia and hypoxia, maintain the stability of MMP and reduce cell apoptosis by regulating the downstream apoptosis-related proteins of the PI3K/Akt signaling pathway.

KEYWORDS antler velvet proteins; ischemia hypoxia; myocardial apoptosis

当心脏冠状动脉供血不足时,心肌细胞发生缺血性损伤,且损伤的严重程度与缺血程度和持续时间密切相关,可出现心肌细胞线粒体功能下降、膜电位发生改变,细胞代谢紊乱、功能障碍,甚至出现心肌细胞萎缩、凋亡和坏死等情况^[1]。研究证实,鹿茸可以提高缺血心肌组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、降低血清丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量^[2],其醇提取物能够通过影响心肌组织中一氧化氮(nitric oxide, NO)和降钙素相关基因肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)的含量,减轻冠脉结扎大鼠缺血心肌的损伤程度,起到心肌保护作用^[3]。另有研究显示,鹿茸多肽能够调节心肌缺血大鼠心肌细胞线粒体中 Bcl-2 和 Bax 基因的表达^[4]。但目前尚无研究证实鹿茸蛋白或多肽能够减轻缺血缺氧诱导的心肌细胞凋亡。本研究应用不同浓度鹿茸蛋白的培养基培养心肌细胞,观察细胞凋亡相关指标,同时对细胞内凋亡相关蛋白进行检测,探讨鹿茸蛋白对缺血缺氧诱导心肌细胞凋亡的作用及其机制。

材料与方法

1 实验动物 清洁级 SD 新生乳鼠,150 只,1~2 日龄,体重 6~8 g。实验用动物均由北京斯倍福实验动物技术有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2016-0002。实验方案通过中日友好医院伦理委员会动物实验伦理审查(No. 20150209)。

2 实验用鹿茸蛋白 鹿茸的采集、鹿茸蛋白的提取和鉴定同课题组之前的报道^[5,6]。选用 4 周龄雄性梅花鹿鹿茸^[7],梅花鹿养殖于吉林省辽宁市东风梅花鹿养殖场,驯养繁殖许可证:林护驯繁(2006-088)号,吉林省野生动物收购销售加工许可证:吉(DFX)野销字(2008-01)。应用真空泵对鹿茸进行抽血 6 h 后,去皮肉,切片冻干(冻干机-60℃,真空气压 12 Pa),低温研碎至粉末,过 230 目筛。取适量样品置于烧杯中,以 1:10 的比例加入超纯水,漩涡振荡混匀,进行匀浆(匀浆 5 s,停 15 s,冰浴)及超声波震荡(2 h,冰浴)。取上层溶液经 11 000 r/min 离心

30 min,将上清液冻干 72 h。应用 BCA 试剂盒检测的蛋白质量浓度为 465.56 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。

3 主要试剂及仪器 Cardiac Myocyte Medium(美国 Sciencell 公司,货号:6201);胶原酶 II(美国 Gibco 公司,货号:17101-015);BCA 试剂盒(美国 Thermo Fisher Scientific 公司,货号:23227);胎牛血清(美国 Sciencell 公司,货号:0025);双抗(美国 Sciencell 公司,货号:0503);心肌细胞生长添加物(美国 Sciencell 公司,货号:6252);100 mM PMSF(上海碧云天公司,货号:ST506);RIPA 裂解液(北京康为世纪公司,货号:CW2333);Akt 兔单克隆抗体(美国 CST 公司,货号:2920);p-Akt 兔单克隆抗体(美国 CST 公司,货号:4060);Bcl-2 兔单克隆抗体(美国 Abcam 公司,货号:ab59348);Bax 兔单克隆抗体(美国 CST 公司,货号:2772);Caspase3 兔单克隆抗体(美国 CST 公司,货号:9665);cleaved-Caspase3 兔单克隆抗体(美国 CST 公司,货号:#9664);Goat anti-rabbit IgG 二抗(美国 IL-COR 公司,货号:926-68071);Goat anti-mouse IgG 二抗(美国 IL-COR,货号:926-32210);JC-1 线粒体膜电位检测试剂盒(BD 公司,货号:51-8089KC)。Odyssey 红色红外荧光扫描成像系统(美国 LI-COR Biosciences 公司,Odyssey SA 型号),流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司,EPICS XL 型号)。

4 分组 取乳鼠心脏,采用组织酶消化结合差速贴壁分离法获取 SD 大鼠心肌细胞,将心肌细胞用 CMM 完全培养基培养,置于 5% CO₂,37℃ 培养箱中,24 h 后观察细胞贴壁和跳动情况,PBS 冲洗细胞。将细胞分为对照组,模型组,鹿茸蛋白低、中、高剂量组,鹿茸蛋白高剂量 + LY294002[PI3K 抑制剂(10 $\mu\text{mol}/\text{L}$)]组,各组更换相应培养基培养 36 h。对照组 CMM 完全培养基正常培养,模型组使用无血清 DMEM/F-12 培养,鹿茸蛋白低、中、高剂量组分别应用无血清 + 0.25 mg/mL 鹿茸蛋白培养基、无血清 + 0.5 mg/mL 鹿茸蛋白培养基、无血清 + 1 mg/mL 鹿茸蛋白培养基培养。模型组和用药组应用无氧装置进行缺氧处理 36 h,

鹿茸蛋白高剂量 + LY294002 组用于 Western Blot 检测信号通路关键蛋白。

5 Annexin V (AV) - fluorescein Isothiocyanate (FITC)/Propidium Iodide (PI) 双染检测细胞凋亡情况 将细胞种于 6 孔板中, 每组 3 个孔。消化、重悬细胞, 900 r/min 离心 5 min, 弃掉上清。每管样品先加入 5 μ L AV 试剂, 再加入 5 μ L PI 试剂, 轻轻震荡流式管, 于避光处孵育 15 min。同时设置裸细胞对照 2 管, 分别加入 5 μ L 的 AV 试剂和 5 μ L 的 PI 试剂作为阴性参照。15 min 后每管加入 200 μ L 1 $\times$ Binding Buffer 终止孵育。上机前用尼龙网布对细胞悬液进行过滤, 应用流式细胞仪检测。上述实验重复 3 次。

6 JC-1 试剂盒联合流式细胞技术检测心肌细胞线粒体膜电位改变 用 1 $\times$ assay buffer 以 99:1 的比例将 JC-1 的 DMSO 溶液稀释, 配制成 JC-1 工作液, 涡旋混匀。消化、重悬细胞, 将细胞收集至流式管中, 每管加入 500 μ L JC-1 工作液, 轻柔重悬细胞至单细胞悬液; 置于 37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱中孵育。15 min 后, 每管加入 2 mL 1 $\times$ assay buffer, 轻轻震荡细胞, 1 000 r/min 离心 5 min, 弃上清。每管加入 1 mL 1 $\times$ assay buffer, 轻轻震荡细胞, 离心后弃上清。每管加入 500 μ L 1 $\times$ assay buffer 重悬细胞, 应用流式细胞仪检测。线粒体膜电位降低时 JC-1 浓度降低呈单体分布, JC-1 单体值升高, 以蓝色荧光显示。线粒体膜电位升高时 JC-1 浓度升高形成聚集体, JC-1 聚集体值升高, 以红色荧光显示。上述实验重复 3 次。

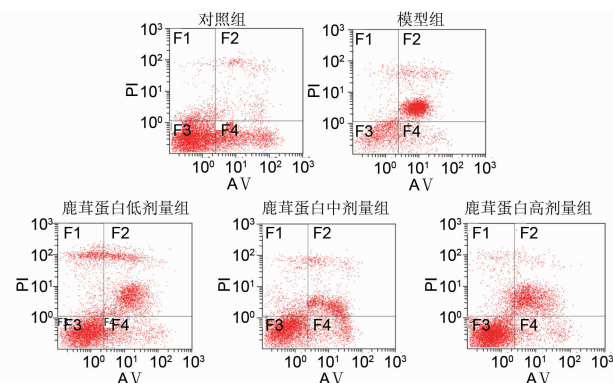
7 Western Blot 检测信号通路关键蛋白的表达变化 设立对照组、模型组、高剂量鹿茸蛋白组和高剂量鹿茸蛋白组 + LY294002 [PI3K 抑制剂 (10 μ mol/L)]。各组细胞给予相应处理后, 裂解细胞, 匀浆, 离心后取上清, 根据上清的体积加入 loading buffer, 沸水煮 8 min, 待冷却后 -20 $^{\circ}$ C 保存。常规配制 12% 分离胶、5% 浓缩胶和电泳液, 制胶后每孔上样 20 μ L 电泳, 转膜电流至 300 mA, 孵育 Akt 和 p-Akt 前转膜 1 h, 孵育 Bax、Bcl-2 及 cleaved-Caspase3 前转膜 0.5 h。将转好的膜进行脱色、封闭。Akt、p-Akt、Bax、Bcl-2 及 cleaved-Caspase3 均以 1:1 000 稀释, 待封闭结束后, 4 $^{\circ}$ C 冰箱中摇床过夜孵育一抗。之后用 TBST 清洗膜 3 次, 每次 15 min。以 TBST 配制 3% 的脱脂奶粉将二抗以 5 000:1 的比例稀释, 避光室温摇床孵育二抗 2 h。用 Odyssey SA and Image Studio version 4.0 检测条带。以上实验重复 3 次。

8 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较符合正态分布采用方

差分析, 若方差齐则使用 LSD 法, 方差不齐使用 Tamhanes' T2 法, 不符合正态分布用非参数检验。应用 GraphPad Prism 5 软件生成图表, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组心肌细胞凋亡情况比较 (图 1、2) 与对照组比较, 模型组正常细胞减少, 晚期凋亡细胞增加 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 鹿茸蛋白各组晚期凋亡细胞减少 ($P < 0.01$), 鹿茸蛋白各组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。



注: 左下象限为 AV-PI 双阴性细胞; 左上象限为 AV 阴性-PI 阳性的细胞, 为早期凋亡细胞; 右下象限为 AV 阳性-PI 阴性的细胞; 右上象限为 AV 阳性-PI 阳性的细胞, 为晚期凋亡细胞

图 1 各组心肌细胞凋亡情况

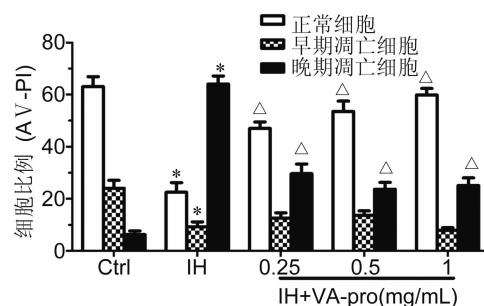


图 2 各组心肌细胞凋亡比较

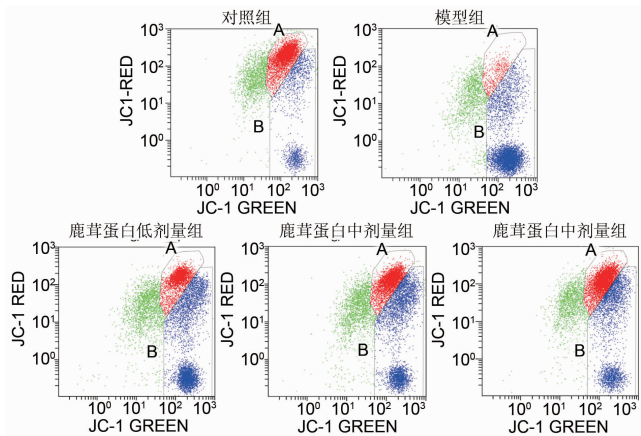
2 各组线粒体膜电位比较 (图 3) 对照组、模型组、鹿茸蛋白低、中、高剂量组 JC-1 单体强度分别为 14.99 ± 2.16 、 75.99 ± 8.54 、 46.92 ± 4.73 、 38.54 ± 2.99 、 29.86 ± 5.16 。与对照组比较, 模型组心肌细胞线粒体膜电位降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 鹿茸蛋白各组心肌细胞的线粒体膜电位升高 ($P < 0.01$)。

3 各组凋亡相关蛋白表达水平比较 (图 4, 表 1) 与对照组比较, 模型组 Bax 和 cleaved-Caspase3 蛋白的表达增加, p-Akt 和 Bcl-2 的表达水平下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较, 鹿茸蛋白高剂量组 Bax 和

表 1 各组凋亡相关蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

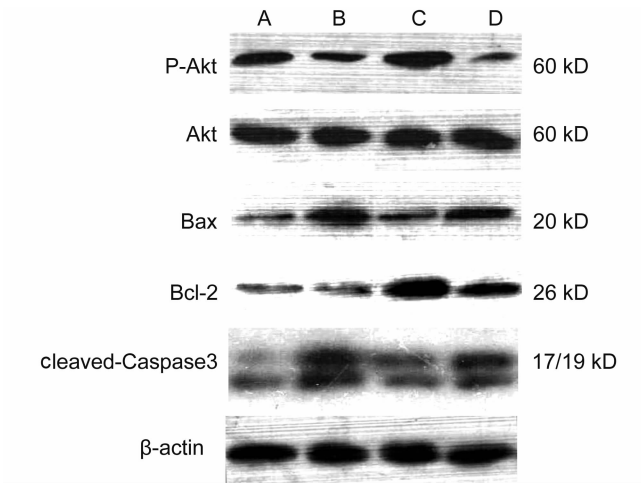
分组	n	p-Akt/Akt	Bax/ β -actin	Bcl-2/ β -actin	cleaved-Caspase3/Caspase3
对照	3	1.00 $\pm$ 0.09	1.00 $\pm$ 0.10	1.00 $\pm$ 0.24	1.00 $\pm$ 0.15
模型	3	0.57 $\pm$ 0.09 *	3.74 $\pm$ 0.37 **	0.57 $\pm$ 0.08 *	3.62 $\pm$ 0.17 **
鹿茸蛋白高剂量	3	1.27 $\pm$ 0.20 Δ	2.41 $\pm$ 0.18 Δ	1.45 $\pm$ 0.19 Δ	2.72 $\pm$ 0.19 Δ
鹿茸蛋白高剂量 + LY294002	3	0.68 $\pm$ 0.08 $\blacktriangle\blacktriangle$	2.86 $\pm$ 0.19 $\blacktriangle$	0.89 $\pm$ 0.12 $\blacktriangle\blacktriangle$	3.15 $\pm$ 0.20 $\blacktriangle$

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与鹿茸蛋白高剂量组比较, $\blacktriangle P < 0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$



注:横轴为 FL-1 通道收集的蓝色荧光信号,来自 JC-1 单体;
纵轴为 FL-2 通道收集的红色荧光信号,来自 JC-1 聚合物

图 3 各组心肌细胞线粒体膜电位比较



注:A 为对照组;B 为模型组;C 为鹿茸蛋白高剂量组;D 为鹿茸蛋白高剂量 + LY294002 组

图 4 各组心肌细胞凋亡相关蛋白表达水平条带图

cleaved-Caspase3 表达下降, p-Akt 和 Bcl-2 表达水平增加($P < 0.01$);鹿茸蛋白高剂量 + LY294002 组各蛋白比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与鹿茸蛋白高剂量组比较,鹿茸蛋白高剂量 + LY294002 组 Bax 和 cleaved-Caspase3 表达增加,p-Akt 和 Bcl-2 表达下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

讨 论

鹿茸作为传统动物药材,能够壮肾阳,补精髓,养

气血,基于中医“心肾相交”、“水火既济”理论,鹿茸常被用于治疗心肾相关疾病,在心宝丸^[8]中,鹿茸即为主要成分。本课题组前期研究结果提示鹿茸能够改善心梗大鼠的心功能,降低血清中 BNP 水平^[9];鹿茸蛋白粗提物能够保护受损的心脏微血管内皮细胞,影响内皮祖细胞的活力,调节二者的增殖、迁移等能力^[10,11]。

正常生理情况下,心肌细胞需要大量能量供应,细胞内有丰富的线粒体(约占 40% 的细胞容量)为心肌细胞提供足够的能量,其中 85% 的能量用于细胞收缩以维持心肌泵功能。在缺血缺氧情况下,细胞线粒体功能下降,能量生成减少,造成细胞代谢功能障碍、结构损伤,包括心肌舒缩功能、细胞内外离子交换等,甚至造成细胞凋亡。这一过程中心肌组织修复是心脏功能恢复的关键,目前临床除曲美他嗪能够对心肌产生一定营养作用外,尚无其他药物能直接保护受损心肌。袁玲等^[2]发现,鹿茸可以提高缺血心肌组织 SOD 活性、降低 MDA 含量。鹿茸醇提取物通过影响心肌组织中 NO 和 CGRP 含量,减轻冠脉结扎大鼠心肌损伤程度^[3]。陈晓光等^[12]实验证实,鹿茸多肽 60、120 mg/kg 尾静脉注射能够使心梗大鼠模型心肌梗死面积明显减小,血清肌酸激酶、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶活性降低,血清及心肌组织 MDA 含量下降,SOD 表达升高,由此可见鹿茸多肽可能通过抗氧化作用减轻心肌组织缺血损伤。赵天一等^[4]给予心肌缺血大鼠鹿茸多肽(3 ~ 10 kD)灌胃 21 天,发现鹿茸多肽能够增加心肌线粒体中 Bcl-2 的表达,抑制 Bax 的表达,进而降低缺血造成的心肌细胞凋亡。

在缺血缺氧诱导心肌细胞凋亡过程中,死亡受体途径和线粒体途径起到关键调控作用,其中 Caspase-3 是两条途径中的关键蛋白^[13,14],是细胞凋亡关键酶和凋亡发生的标志酶,其激活和表达增加发生于凋亡过程早期^[15]。Caspase-3 切割活化之后就会变 cleaved-Caspase3,即 cleaved-Caspase3 是 Caspase-3 的活化形式。Bcl-2 家族在细胞凋亡过程中起着至关重要的作用,Bcl-2 家族基因所表达的蛋白常被用于作为判断细胞凋亡程度的重要检测指标^[16]。其中,抗凋亡蛋白 Bcl-2 与促凋亡蛋白 Bax 在

细胞内的含量是判断细胞凋亡程度的关键,Bcl-2/Bax 增加细胞凋亡受到抑制,Bcl-2/Bax 降低则预示着细胞凋亡增加。Bcl-2 家族与 Caspase 家族均一定程度受 PI3K/Akt 信号通路的调控。另一方面,宋华培等^[17]发现,应用 PI3K 抑制剂 LY294002 加重缺血缺氧对心肌细胞造成损伤,说明 PI3K/Akt 信号通路参与缺血缺氧心肌细胞的内源性保护反应,激活 PI3K/Akt 信号通路能够减轻缺血缺氧造成的心肌细胞损伤。

本研究检测细胞凋亡情况,对细胞的早调、晚调情况进行量化。细胞膜的改变发生在早调细胞初期,Annexin V 为磷脂结合蛋白,可与早调细胞质膜外翻暴露的磷脂酰丝氨酸结合。当细胞凋亡进程进一步发展,细胞核暴露后,PI 染色细胞核,以此分出细胞所在的不同凋亡状况。线粒体膜电位降低和膜通透性增加均发生在细胞凋亡早期。本研究应用荧光探针 JC-1 检测心肌细胞线粒体膜电位变化,线粒体膜电位降低时 JC-1 浓度降低呈单体分布,线粒体膜电位升高时,JC-1 浓度升高形成聚集体,应用流式细胞术检测时,分别以蓝色荧光和红色荧光显示。研究同时对心肌细胞内 p-Akt、Bcl-2、Bax 和 cleaved-Caspase3 蛋白水平进行检测,结果显示,鹿茸蛋白能够减少缺血缺氧诱导的心肌细胞凋亡,维持线粒体膜电位稳定性,其机制可能与调节上述凋亡相关蛋白的表达有关。

利益冲突声明:笔者同其他任何人或组织不存在经济和个人关系,该论文不涉及任何性质或类型利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 吴立玲,张幼怡主编. 心血管病理生理学 [M]. 北京,北京大学医学出版社,2013: 5-7.
- [2] 袁玲,薄锋,张永和. 鹿茸对大鼠急性心肌梗死后期心肌组织 SOD、MDA 含量的影响 [J]. 长春中医药大学学报,2007, 23(1): 21-22.
- [3] 王皓,石卓. 鹿茸醇提物对心肌缺血后期心肌组织 NO 与 CGRP 含量的影响 [J]. 辽宁中医杂志,2009, 36(7): 1232-1234.
- [4] 赵天一,姜彤伟,张永和. 鹿茸多肽对缺血动物模型心肌细胞线粒体凋亡相关基因蛋白 Bcl2/Bax 的影响 [J]. 吉林中医药,2013, 33(3): 281-282.
- [5] Xiao X, Xu S, Li L, et al. The effect of velvet antler proteins on cardiac microvascular endothelial cells challenged with ischemia-hypoxia [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 601.
- [6] Xiao X, Li L, Xu S, et al. Evaluation of velvet antler total protein effect on bone marrow derived endothelial progenitor cells [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3161-3168.
- [7] Jeon B, Kim S, Lee S, et al. Effect of antler growth period on the chemical composition of velvet antler in sika deer [J]. Mamm Biol, 2009, 5: 374-380.
- [8] 刘炎,韩卫星,刘凌. 心宝丸治疗缓慢性心律失常的临床观察 [J]. 中医药导报,2014, 20(4): 123-124.
- [9] Shao MJ, Wang SR, Zhao MJ, et al. The Effects of Velvet Antler of Deer on Cardiac Functions of Rats with Heart Failure following Myocardial Infarction [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012: 825056.
- [10] Ham O, Lee SY, Song BW, et al. Modulation of Fas-Fas Ligand Interaction Rehabilitates Hypoxia-Induced Apoptosis of Mesenchymal Stem Cells in Ischemic Myocardium Niche [J]. Cell Transplant, 2015, 24(7): 1329-1341.
- [11] Von Harsdorf R, Li PF, Dietz R. Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis [J]. Circulation, 1999, 99(22): 2934-2941.
- [12] 陈晓光,王岩,吴岩,等. 鹿茸多肽对大鼠心肌缺血损伤的保护作用 [J]. 中国中药杂志,2009, 34(15): 1971-1973.
- [13] Ham O, Lee SY, Song BW, et al. Modulation of fas-fas ligand interaction rehabilitates hypoxia-induced apoptosis of mesenchymal stem cells in ischemic myocardium niche [J]. Cell Transplant, 2015, 24(7): 1329-1341.
- [14] Von Harsdorf R, Li PF, Dietz R. Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis [J]. Circulation, 1999, 99(6): 2934-2941.
- [15] Morin D, Musman J, Pons S, et al. Mitochondrial translocator protein (TSPO): From physiology to cardioprotection [J]. Biochem Pharmacol, 2016, 105: 1-13.
- [16] Cook SA, Sugden PH, Clerk A. Regulation of bcl-2 family proteins during development and in response to oxidative stress in cardiac myocytes: association with changes in mitochondrial membrane potential [J]. Circ Res, 1999, 85(10): 940-949.
- [17] 宋华培,颜洪,党永明,等. 磷脂酰肌醇 3 激酶抑制剂 LY294002 对缺血缺氧心肌细胞的作用研究 [J]. 现代生物医学进展,2007, 7(11): 1659-1661.

(收稿:2018-05-27 在线:2019-04-07)

责任编辑:邱禹