

· 论 著 ·

川芎嗪减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌细胞凋亡及其机制研究

吕 磊, 张 洁, 殷宇刚, 徐 军

[摘要] 目的 观察川芎嗪预处理对在体大鼠心肌缺血再灌注所致心肌细胞凋亡的影响,探讨其可能机制。方法 40 只雄性 SD 大鼠随机分为假手术组、缺血再灌注组、川芎嗪组、川芎嗪+渥曼青霉素组和渥曼青霉素组。结扎左前降支 35 min,再灌 120 min 建立缺血再灌注模型。假手术组前降支近端穿线但不结扎。用脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的原位缺口末端标记法 (TUNEL) 检测心肌细胞凋亡,酶联免疫吸附测定法测定缺血心肌组织半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (caspase3) 活性,实时荧光定量 PCR 法测定缺血心肌 Bax 和 Bcl-2 mRNA 的表达水平,Western blot 法检测心肌磷酸化 Akt 的表达。结果 缺血再灌注增加心肌细胞凋亡指数及 caspase 3 活性,川芎嗪预处理明显降低心肌细胞凋亡指数及 caspase 3 活性,降低 Bax mRNA 的表达水平,增加 Bcl-2 mRNA 和磷酸化 Akt 的表达水平,渥曼青霉素显著抑制上述指标的变化并取消了川芎嗪所致的磷酸化 Akt 表达水平的增加。结论 川芎嗪能减轻在体大鼠心肌缺血再灌注所致心肌细胞凋亡,PI3K/Akt 信号通路可能参与这一保护作用。

[关键词] 缺血再灌注;凋亡;川芎嗪;Akt 信号通路;心肌保护

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.04.007

An investigation on the effects of ligustrazine in attenuating apoptosis of myocardial ischemia reperfusion injury in rats and its mechanism

LV Lei, ZHANG Jie, YIN Yu-gang, XU Jun. Department of Geriatric Cardiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of ligustrazine (tetramethylpyrazine, TMP) pretreatment on apoptosis caused by myocardial ischemia reperfusion (IR) in rats *in vivo* and to investigate the possible mechanism. **Methods** Forty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham, IR, TMP, TMP+wortmannin (TMP+wort) and wort group. All hearts except those in the sham group were subjected to 35 min ischemia followed by 120 min reperfusion. Apoptosis of myocardial cell was measured by TUNEL staining and caspase-3 activity. The expression of Bax and Bcl-2 mRNA was detected by real time PCR. The expression of phosphorylated Akt and total Akt were detected by Western blot. **Results** Compared to the IR group, the myocardial tissues of the TMP group showed a decrease in the apoptosis index, caspase 3 activity and the expression of Bax mRNA. The expression of Bcl-2 mRNA and phosphorylation Akt in the TMP group increased significantly compared to that in the IR group. However, these effects could be significantly reversed by wortmannin which abolished the decrease of caspase 3, apoptosis index and Bax mRNA and increase of Bcl-2 mRNA and phosphorylation Akt brought by TMP. **Conclusion** Pretreatment of ligustrazine attenuated the apoptosis of myocardial IR in rats *in vivo*. PI3K/Akt pathway may be involved in the protective mechanism of ligustrazine.

[Key words] ischemia reperfusion; apoptosis; ligustrazine; Akt signaling pathway; myocardial protection

快速完全恢复冠状动脉血供是治疗急性心肌梗死最有效的方法,但再灌注同时也可能导致严重的缺血再灌注 (ischemia reperfusion, IR) 损伤,降低

患者再灌注的获益^[1]。心肌细胞凋亡是心肌 IR 损伤的重要病理机制,近年研究报道川芎嗪能减少心力衰竭大鼠的心肌细胞凋亡,改善心功能^[2]。川芎嗪是中药川芎的有效单体成分,化学名为四甲基吡嗪 (tetramethylpyrazine, TMP),具有改善微循环、抗血小板聚集以及活血化淤等作用,在心、脑、肾的 IR 损伤模型中表现出有效的抗炎和抗氧化作用^[3],可减少活性氧簇,减轻辐射所致的细胞凋亡^[4]。然而川芎嗪对在体大鼠 IR 后心肌细胞凋亡的影响及其机制尚不清楚。本研究通过建立在体大鼠心肌 IR

基金项目: 南京军区南京总医院科研基金 (2014061)

作者单位: 210002 江苏南京,南京军区南京总医院心脏内科干部病区

通讯作者: 徐 军, E-mail: xxujun305@sina.com

引用格式: 吕 磊, 张 洁, 殷宇刚, 等. 川芎嗪减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌细胞凋亡及其机制研究[J]. 东南国防医药, 2016, 18(4): 361-364, 367.

模型,探讨川芎嗪对心肌细胞凋亡的影响及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康清洁级雄性 Sprague-Dawley 大鼠 40 只,体质量 250~280 g,由江苏省动物实验基地南京军区南京总医院实验动物中心提供,术前在标准检疫房间中适应饲养 1 周,心电图检查阴性。术前 12 h 禁食,自由饮水。

1.2 药物和主要试剂 川芎嗪购自中国药品生物制品检定所,渥曼青霉素(wortmanin)购自美国 Sigma-Aldrich 公司。考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒购自南京建成生物工程公司,TUNEL 试剂盒购自德国 Roche 公司,caspase 3 酶联免疫吸附测定试剂盒购自美国 R&D 公司。Trizol 裂解液和 M-MLV 逆转录酶购自美国 Invitrogen 公司,抗 Akt 和抗磷酸化 Akt (serine 473) 多克隆抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司,蛋白酶抑制剂购自美国 Thermo Scientific 公司,其他试剂均为进口分装或国产分析纯。

1.3 实验动物分组 大鼠随机分为 5 组。①假手术组(sham 组, $n=8$):开胸前降支近端穿线但不结扎。②IR 组($n=8$):开胸结扎冠状动脉左前降支 35 min,再灌注 120 min。③川芎嗪组($n=8$):结扎前降支前 5 min 静脉给予川芎嗪 10 mg/kg,余同 IR 组。④川芎嗪+渥曼青霉素组($n=8$):再灌前 15 min 静脉给予 PI3K 抑制剂渥曼青霉素 15 μ g/kg,余同川芎嗪组。⑤渥曼青霉素组($n=8$):再灌前 15 min 静脉给予渥曼青霉素 15 μ g/kg,余同 IR 组。

1.4 在体大鼠 IR 模型的建立 大鼠氯胺酮(150 mg/kg)腹腔注射麻醉后仰卧位固定,同时给予肝素(500 IU/kg),记录 II 导联心电图。气管切开接小动物呼吸机机械通气(潮气量 8 mL/kg,频率 60 次/min)。自胸骨左缘 3~4 肋间开胸,暴露心脏,打开心包,于左心耳与肺动脉圆锥之间找出前降支,左心耳下方 3 mm 处前降支贯穿 6-0 无损伤缝线,结扎前降支,结扎后心电图提示 ST 段明显抬高,QRS 波增宽以及结扎线以下左室前壁出现紫绀为结扎成功。持续缺血 35 min 后剪断结扎线使血流再通,复灌时左室前壁紫绀消失,抬高的 ST 段下降 1/2 以上、增高的 R 波振幅降低,伴有心律失常出现或者 Q 波出现,术中全程监测心电图。再灌注 120 min 后心脏快速放血处死动物,取出心脏,切取左室缺血区心肌快速液氮冷冻,随后移入 -80 $^{\circ}$ C 冰箱冻存待用。

1.5 测定指标

1.5.1 TUNEL 法检测心肌细胞凋亡 严格按 TUNEL 试剂盒说明书操作。4%多聚甲醛固定大鼠新鲜左室心肌组织,石蜡包埋,常规脱蜡水化,按试剂盒说明进行心肌细胞凋亡原位检测。光学显微镜下正常心肌细胞呈蓝色,凋亡心肌细胞细胞核呈棕褐色(TUNEL 阳性)。每张切片分别随机选取 10 个非重叠 200 高倍镜视野,分别计数凋亡心肌细胞和心肌细胞总数,心肌细胞凋亡指数=凋亡心肌细胞数/心肌细胞总数 $\times 100\%$ 。

1.5.2 ELISA 法检测心肌组织 caspase3 严格按说明书操作步骤进行,考马斯亮蓝蛋白测定法测定心肌组织的蛋白含量,计算每 mg 蛋白中的 caspase3 含量。

1.5.3 实时 PCR 测定心肌组织中 Bax 和 Bcl-2 mRNA 表达 Trizol 提取左室缺血心肌细胞总 RNA,紫外分光光度计测定 RNA 浓度及 260 nm 和 280 nm 的吸光度值。所有样本波长 260/280 比值均在 1.8~2.0。用 M-MLV 逆转录酶逆转录为 cDNA。进行实时 PCR 反应。从 NCBI 数据库选取大鼠心肌 Bcl-2、Bax 和 GAPDH 引物序列,用 Primer 5.0 软件设计引物,由南京金斯瑞科技有限公司合成。GAPDH 为内参。Bcl-2 上游引物 5-ACT-TCTCTCGTCGCTACCGT-3,下游引物 5-TCCCT-GAAGAGTTCCTCCAC-3,产物大小为 112 bp。Bax 上游引物 5-TAGCAAAGTGGTCTCAAG G-3,下游引物 5-TCTTGATCCAGACAAGCAG-3,产物大小为 111bp。内参 GAPDH 上游引物 5-TCAAGAAGGTG-GTGAAGCAG-3,下游引物 5-AGGTGGAAGAATGG-GAGTTG-3,产物大小为 133 bp。反应参数:预变性 95 $^{\circ}$ C 5 min,变性 95 $^{\circ}$ C 15 s,退火及延伸 60 $^{\circ}$ C 20 s,40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式^[5]计算 Bcl-2 和 Bax mRNA 的表达水平。将目的基因与内参基因进行比较,得到相对表达量。

1.5.4 心肌组织中磷酸化 Akt 和 Akt 含量测定 用 Western blot 法检测各组心肌组织中磷酸化 Akt 和 Akt 含量。用含蛋白酶抑制剂的裂解液提取心肌组织总蛋白,考马斯亮蓝法测定蛋白浓度,加样总蛋白 40 μ g,聚丙烯酰胺凝胶电泳鉴定样品,转膜后用一抗(磷酸化 Akt 和 Akt 抗体,1:1000 稀释)封闭,4 $^{\circ}$ C 过夜。加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:5000 稀释)封闭液中,室温孵育 2 h。采用 Bio-Rad 公司的 Gel Doc2000 凝胶图像专用软件分析目标条带的积分吸光度值,以磷酸化 Akt/Akt 值反映 Akt 的相对活化水平。

1.6 统计学处理 用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。数据均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,各组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

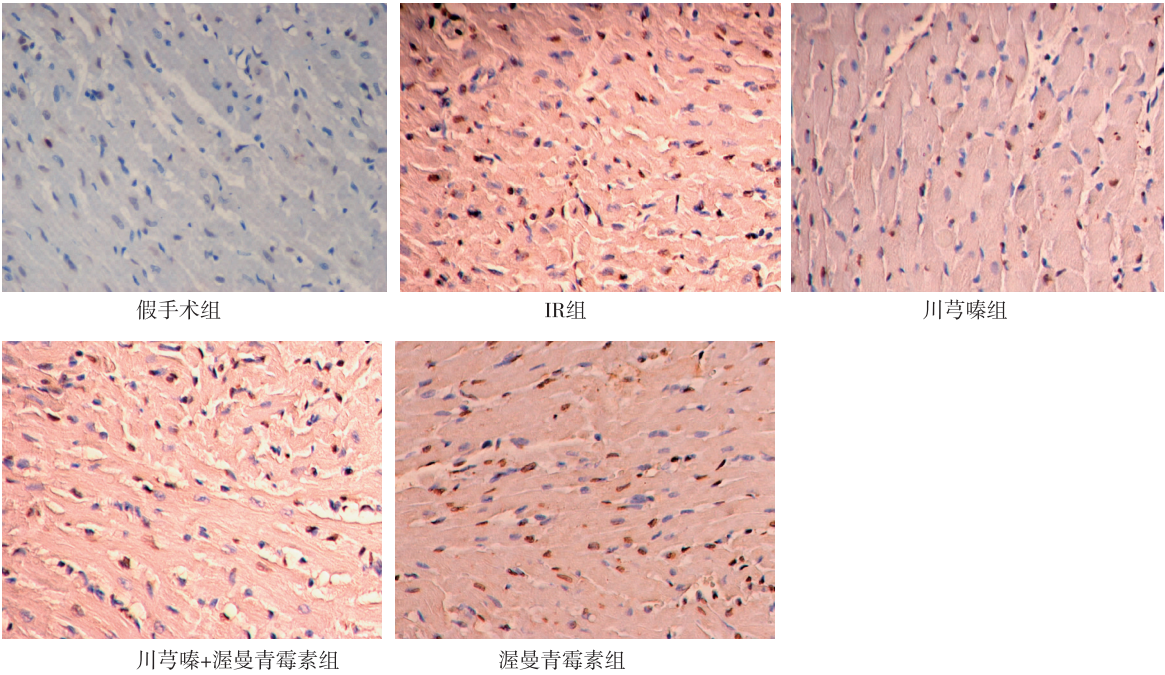
2 结果

2.1 心肌细胞 TUNEL 染色 TUNEL 染色后凋亡阳性心肌细胞核呈棕黄色,正常细胞核呈蓝色。凋亡细胞主要位于心肌梗死边缘区。除假手术组外,各组均可见凋亡细胞。IR 组凋亡指数为(24.7 ± 3.6)%,川芎嗪组凋亡指数最低,为(15.8 ± 3.0)%。川芎嗪+渥曼青霉素组和渥曼青霉素组分别为(21.3 ± 3.9)%和(25.0 ± 4.2)%,与 IR 组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$,图 1)。

2.2 各组大鼠心肌组织 caspase3 含量 IR 组大鼠心肌 caspase3 含量较假手术组显著升高($P<0.05$)。川芎嗪预处理后,caspase3 含量为(13.930 ± 4.672)pg/mg,与

IR 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。川芎嗪+渥曼青霉素组 caspase3 为(24.770 ± 7.767)pg/mg,与 IR 组相比,无显著统计学差异($P>0.05$),见表 1,提示渥曼青霉素减弱了川芎嗪降低 caspase3 的作用。

2.3 大鼠心肌组织中 Bax 和 Bcl-2 mRNA 的表达 IR 组 Bcl-2 mRNA 的相对表达水平较假手术组明显下降,而 Bax mRNA 的表达水平上升。川芎嗪组的 Bcl-2 mRNA 为(0.657 ± 0.075),Bax mRNA 为(4.053 ± 0.791),与 IR 组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示川芎嗪上调了大鼠心肌组织中 Bcl-2 mRNA 的表达,抑制了 Bax mRNA 的表达。合用渥曼青霉素后,Bcl-2 mRNA 的相对表达水平明显下降,Bax mRNA 表达水平显著上升(与川芎嗪组比, P 均 <0.05),提示渥曼青霉素能部分阻断川芎嗪升高 Bcl-2 mRNA、降低 Bax mRNA 的作用。与 IR 组相比,单用渥曼青霉素对 Bcl-2 mRNA 和 Bax mRNA 的表达水平无显著差异($P<0.05$),见表 1。



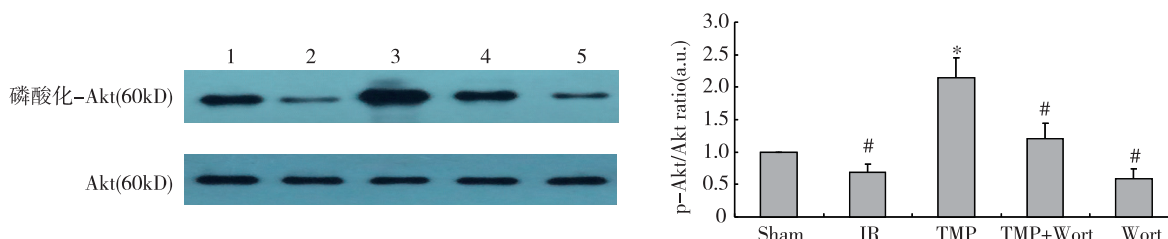
凋亡细胞核光镜下呈棕褐色,正常细胞核呈蓝色(TUNEL 染色 $\times 200$)

图 1 各组大鼠心肌组织 TUNEL 染色结果

表 1 各组大鼠心肌组织 caspase3 含量及 Bax 和 Bcl-2 mRNA 的表达($n=8, \bar{x}\pm s$)

组别	caspase3 (pg/mg)	Bcl-2	Bax
假手术组	$3.916\pm 1.922^{*\Delta}$	$1.042\pm 0.134^{*\Delta}$	$1.038\pm 0.219^{*\Delta}$
IR 组	$26.550\pm 5.733^{\Delta}$	$0.304\pm 0.056^{\Delta}$	$8.465\pm 1.514^{\Delta}$
川芎嗪组	$13.930\pm 4.672^{*}$	$0.657\pm 0.075^{*}$	$4.053\pm 0.791^{*}$
川芎嗪+渥曼青霉素组	$24.770\pm 7.767^{*\Delta}$	$0.382\pm 0.073^{\Delta}$	$7.255\pm 1.235^{*\Delta}$
渥曼青霉素组	$25.846\pm 6.981^{\Delta}$	$0.401\pm 0.093^{\Delta}$	$8.198\pm 1.492^{\Delta}$

注:与 IR 组比较, $^{*}P<0.05$;与川芎嗪组比较, $^{\Delta}P<0.05$



1 为假手术组,2 为 IR 组,3 为川芎嗪组,4 为川芎嗪+渥曼青霉素组,5 为渥曼青霉素组;与 IR 组相比,* $P<0.05$;与川芎嗪组相比,# $P<0.05$

图 2 心肌组织中磷酸化 Akt 的蛋白表达

2.4 大鼠心肌组织中磷酸化 Akt 蛋白的表达结果 川芎嗪组磷酸化 Akt 蛋白表达水平显著高于 IR 组(2.14 ± 0.32 vs 0.68 ± 0.14 , $P<0.05$),川芎嗪+渥曼青霉素组磷酸化 Akt 蛋白表达水平低于川芎嗪组(1.21 ± 0.24 vs 2.14 ± 0.32 , $P<0.05$),提示川芎嗪上调了大鼠心肌组织中磷酸化 Akt 蛋白的表达,而渥曼青霉素能部分抑制川芎嗪导致的磷酸化 Akt 蛋白表达增加。单用渥曼青霉素对 Akt 的磷酸化表达(0.59 ± 0.15)无明显影响,与 IR 组相比, $P>0.05$,见图 2。

3 讨论

心肌细胞凋亡是 IR 后心肌细胞损失的重要方式,也是心肌 IR 后心肌梗死的促进因素。再灌注能加速心肌细胞凋亡,抑制或减少凋亡是减轻 IR 损伤的关键措施之一^[6]。现普遍认为细胞凋亡是一系列高度调控的 caspase 级联反应的结果。caspase3 处于 caspase 级联反应的下游,通过降解细胞内相应底物使细胞死亡,是凋亡的启动蛋白和凋亡事件的执行者。一旦 caspase-3 被激活,凋亡将不可避免,是凋亡发生的标志酶^[7]。用 TUNEL 法对凋亡细胞进行原位染色,能准确反映出细胞凋亡的典型形态特征,灵敏度高,广泛用于细胞凋亡检测^[1]。本研究通过 TUNEL 染色来观察川芎嗪对心肌 IR 后心肌细胞凋亡的影响并测定 IR 心肌组织中 caspase-3 含量,结果表明与 IR 组相比,川芎嗪组凋亡指数明显降低,caspase-3 活性降低,两者一致,提示川芎嗪能减少 IR 后心肌细胞凋亡,对心肌产生保护作用。这与 Lin 等^[8]的报道一致。合用 PI3K 抑制剂渥曼青霉素后,凋亡指数和 caspase3 含量与 IR 组无显著差异,提示渥曼青霉素减弱了川芎嗪抗心肌细胞凋亡的作用。

B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)家族与细胞凋亡密切相关。Bcl-2 家族参与细胞凋亡的线粒体通路,是该通路的关键调节因素。Bcl-2 家族可以分为抑制凋

亡的 Bcl-2 亚族(包括 Bcl-2、Bcl-xL 等)和促进凋亡的 Bax 亚族(包括 Bax、Bak 等)。Bcl-2 分布于线粒体外膜上,是第一个被确认的抗凋亡基因,能抑制线粒体通透性转化孔的开放,阻断内质网释放钙离子,降低钙离子依赖性的核酸内切酶活性,提高线粒体的钙缓冲能力,减少细胞色素 C 等凋亡因子释放,从而减少 caspase 级联反应所致细胞凋亡^[9],在调节病理和生理凋亡中起关键作用。Bax 是 Bcl-2 的同源基因,可促进线粒体通透性转化孔开放,增加细胞色素 C 及凋亡因子的释放,拮抗 Bcl-2 的保护效应而使细胞趋于凋亡。Bax 与 Bcl-2 的蛋白水平与凋亡调控直接相关,Bax 升高可促进细胞凋亡,Bcl-2 升高则抑制细胞凋亡^[10-11]。本研究结果表明,IR 组大鼠心肌缺血组织的 Bcl-2 mRNA 相对表达水平较假手术组明显下降,而 Bax mRNA 水平上升。川芎嗪预处理后,Bcl-2 mRNA 水平上升,Bax mRNA 水平下降,提示 IR 促进大鼠心肌细胞凋亡,而川芎嗪减少了细胞凋亡。合用渥曼青霉素后,Bcl-2 mRNA 的相对表达水平明显下降,Bax mRNA 显著上升,提示渥曼青霉素能部分阻断川芎嗪升高 Bcl-2 mRNA 和降低 Bax mRNA 的作用。

PI3K/Akt 信号通路是信号转导酶的一个保守家族。近年研究发现,PI3K/Akt 信号通路可能是细胞在遭受有害刺激时,限制炎症反应和凋亡事件的内源性负反馈调节子和代偿机制,在细胞的凋亡、存活、炎症反应以及细胞增殖活动中发挥了重要的生物学功能。蛋白激酶 B(又称为 Akt)处于 PI3K 信号通路的中心环节。Akt 属于 Ser/Thr 蛋白,是 PI3K 下游直接和最主要的靶酶,能调控多个与细胞凋亡相关的基因,促进细胞存活。Akt 激活能抑制 Bcl-2 形成的线粒体跨膜通道,保证线粒体通透性转换孔的稳定性,减少细胞色素 C 的释放和 caspase 级联反应,从而抑制凋亡^[12-13]。

(下转第 367 页)

家属均不能满意,造成了工作被动甚至医患纠纷;因此,我们认为对带蒂穿支营养皮瓣和游离的股前外侧皮瓣手术必须严格掌握适应证,尤其要谨慎使用游离的股前外侧皮瓣,并在术前要与患者及家属先行风险告知,以减少医患纠纷。从表 1 中我们可以看到三组皮瓣修复 3 级糖尿病足创面合计总的愈合率为 59%,总有效率为 87%;这一点充分证明皮瓣转移是治疗糖尿病足的一种切实有效的手段,但由于糖尿病足的生理病理特点,必须坚持能简单不复杂、皮瓣就近原则,以局部转移皮瓣为主,慎用大型神经营养转移皮瓣、尤其是游离股前外侧皮瓣转移手术,必须严格掌握手术适应证,术前要进行充分的检查和讨论评估。值得提出的是,对糖尿病足的处理必须体现多学科的整体治疗理念。

【参考文献】

- [1] 缪继华,王 健,江立红,等.腓肠神经营养皮瓣血管蒂逆行皮瓣修复踝周软组织缺损 16 例[J].东南国防医药,2011,13(3):257-258.
- [2] 郑 军,田 毅,杨 剑,等.糖尿病足修复的治疗体会[J].中南医学科学杂志,2014,42(2):163-165.
- [3] 王建红,陈薇薇.股前外侧游离穿支皮瓣在糖尿病足溃疡创面修复中的应用[J].现代实用医学,2015,27(2):151-153.
- [4] 付立策.带腓浅神经踝上皮瓣修复糖尿病足创面 22 例分析[J].中国实用医学,2013,8(7):69-69.
- [5] 朱旅云,杨少玲.糖尿病足临床诊治新进展[J].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(13):3845-3848.
- [6] 唐继全,甘干达,罗 平.带腓浅神经外踝上皮瓣修复糖尿病足创面[J].华南国防医学杂志,2011,25(1):84-85.

(收稿日期:2016-03-17;修回日期:2016-06-13)

(本文编:黄攸生; 英文编辑:王建东)

(上接第 364 页)

本研究通过 Western blot 法测定心肌组织中磷酸化 Akt 的表达,结果表明川芎嗪组磷酸化 Akt 水平较 IR 组明显增加,而川芎嗪与 PI3K 抑制剂渥曼青霉素合用时,Akt 的磷酸化水平下降,说明川芎嗪激活了 Akt 通路,而渥曼青霉素部分阻断了川芎嗪减轻 IR 后心肌细胞凋亡的作用。

综上所述,川芎嗪能减少在体大鼠心肌 IR 后心肌细胞凋亡,其机制可能与激活 PI3K/Akt 信号通路有关。本研究初步探讨了川芎嗪减轻心肌 IR 损伤所致心肌细胞凋亡及其可能机制,而川芎嗪与线粒体凋亡通路的关系如何,川芎嗪对凋亡的影响有无时间依赖性等具体机制及影响因素仍有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Ibanez B, Heusch G, Ovize M, et al. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(14):1454-1471.
- [2] Li Y, Song P, Zhu Q, et al. Liguzinediol improved the heart function and inhibited myocardial cell apoptosis in rats with heart failure[J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(10):1257-1264.
- [3] Qian W, Xiong X, Fang Z, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine on myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014:107501.
- [4] Zheng H, Wang S, Zhou P, et al. Effects of Ligustrazine on DNA damage and apoptosis induced by irradiation[J]. Environ Toxicol

Pharmacol, 2013, 36(3):1197-1206.

- [5] Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C (T) method [J]. Nat Protoc, 2008, 3(6):1101-1108.
- [6] Badalzadeh R, Mokhtari B, Yavari R. Contribution of apoptosis in myocardial reperfusion injury and loss of cardioprotection in diabetes mellitus[J]. J Physiol Sci, 2015, 65(3):201-215.
- [7] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases [J]. Cell Death Differ, 2015, 22(4):526-539.
- [8] Lin KH, Kuo WW, Jiang AZ, et al. Tetramethylpyrazine ameliorated hypoxia-induced myocardial cell apoptosis via HIF-1alpha/JNK/p38 and IGFBP3/BNIP3 inhibition to upregulate PI3K/Akt survival signaling [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(1):334-344.
- [9] Roy MJ, Vom A, Czabotar PE, Lessene G. Cell death and the mitochondria: therapeutic targeting of the BCL-2 family-driven pathway[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(8):1973-1987.
- [10] 余志阳,潘士勇,刘清珍,等.丙泊酚对帕金森小鼠黑质多巴胺能神经元凋亡的影响[J].东南国防医药,2015,17(4):346-348.
- [11] 陈芳芳,李晓军.细胞凋亡在介导非小细胞肺癌耐药调节中的作用[J].东南国防医药,2015,17(3):286-289.
- [12] Yu W, Shen T, Liu B, et al. Cardiac shock wave therapy attenuates H9c2 myoblast apoptosis by activating the AKT signal pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 33(5):1293-1303.
- [13] Sabbah DA, Hu J, Zhong HA. Advances in the Development of Class I Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Inhibitors [J]. Curr Top Med Chem, 2016, 16(13):1413-1426.

(收稿日期:2016-04-12;修回日期:2016-04-29)

(本文编辑:齐 名; 英文编辑:王建东)