

血脂康胶囊对冠心病患者血管内皮功能及氧化还原态的影响

黄彦生¹, 王树人¹, 智艳芳¹, 孔沈燕², 孙琳³, 吴彧³, 卢建敏³, 戴付敏³

(1. 四川大学华西基础医学与法医学院病理生理学教研室, 四川 成都 610041; 2. 成都中医药大学, 四川 成都 610075; 3. 河南省人民医院二内科, 河南 郑州 450003)

[摘要] 目的: 探讨血脂康胶囊和普罗布考对冠心病患者的降脂作用及其对血管内皮功能、氧化还原态的影响。方法: 112 例冠心病患者, 随机分为血脂康组(56 例)和普罗布考组(56 例)。治疗前及治疗 8 周后, 检测 2 组患者血总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)和氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)的水平, 并计算 GSH/GSSG 氧化还原电位。结果: 血脂康组患者治疗后血 TC、LDL-C 和 TG 水平较治疗前降低, 普罗布考组患者血 TC、LDL-C 水平较治疗前降低, 差异均有统计学意义。血脂康组患者治疗后血 ET-1、GSSG 水平及 GSH/GSSG 氧化还原电位较治疗前降低, 血 GSH、NO 水平及 NO/ET-1、GSH/GSSG 比值较治疗前升高, 差异均有统计学意义。结论: 血脂康胶囊和普罗布考对冠心病患者均有降脂作用。血脂康胶囊对血管内皮功能具有一定的保护作用, 可使 GSH/GSSG 氧化还原态向还原方向偏移。

[关键词] 血脂康胶囊; 冠心病; 内皮素-1; 一氧化氮; 谷胱甘肽

[中图分类号] R972.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-1977(2006)03-0251-05

Effects of Xuezhikang Capsules on vascular endothelial function and redox status in patients with coronary heart disease

Yan-Sheng HUANG¹, Shu-Ren WANG¹, Yan-Fang ZHI¹, Shen-Yan KONG², Lin SUN³, Yu WU³, Jian-Min LU³, Fu-Min DAI³

(1. Department of Pathophysiology, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan Province 610041, China; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan Province 610075, China; 3. Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan Province 450003, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of Xuezhikang Capsules (ZXKC) and probucol on blood lipids, vascular endothelial functions and redox status in patients with coronary heart disease. Methods: One hundred and twelve patients with coronary heart disease were randomly divided into XZKC-treated group and probucol-treated group, 56 in each. Before and after 8-week treatment, the blood levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), reduced glutathione (GSH) and oxidized glutathione (GSSG) were all measured in both groups. The GSH/GSSG redox potential (Eh) was calculated according to the Nernst equation. Results: In the XZKC-treated group, the blood levels of TC, LDL-C and TG were significantly decreased after 8-week treatment as compared with those before treatment. The blood levels of TC and LDL-C were also significantly decreased in the probucol-treated group as compared with those before treatment. In the XZKC-treated group, the blood levels of ET-1 and GSSG and the GSH/GSSG Eh after treatment were all significantly lower than those before

[基金项目] 四川省科技厅重点科技资助项目(No. 02SY029-123)

Correspondence to: Prof. Shu-Ren WANG. E-mail: wangshuren1945@yahoo.com.cn

treatment, whereas the blood levels of GSH and NO, the NO/ET-1 ratio, and the GSH/GSSG ratio after treatment were all significantly higher than those before treatment. Conclusion: The XZKC or probucol treatment can yield a significant decrease in blood lipids in patients with coronary heart disease. Furthermore, XZKC exerts effective protection on vascular endothelial function, and can make GSH/GSSG redox status shift towards deoxidation.

KEY WORDS Xuezhikang Capsules; coronary heart disease; nitric oxide; endothelin-1; glutathione

Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao / J Chin Integr Med, 2006, 4(3): 251-255 www.jcimjournal.com

近年来的研究表明,血脂康胶囊(Xuezhikang Capsules, XZKC)除了具有调节血脂的作用以外,还有抗动脉粥样硬化、降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平、升高一氧化氮(nitric oxide, NO)水平、降低内皮素-1(endothelin-1, ET-1)水平,保护血管内皮细胞、降低C反应蛋白水平及抑制金属蛋白酶活性等作用^[1]。已有研究证实,氧化应激与冠状动脉粥样硬化性心脏病密切相关^[2]。血脂康胶囊是否对氧化还原态产生影响,鲜见报道。本临床试验对血脂康胶囊和降胆固醇药物普罗布考对冠心病患者的调脂作用及其对血管内皮功能、氧化还原态的影响进行了对比研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 冠心病诊断标准依据2001年中华医学会心血管病学分会等制定的冠心病诊断标准^[3]。收集2004年3月~2005年9月河南省人民医院心内科住院的冠心病患者共112例,其中男58例,女54例;年龄47~79岁,平均(61.2±16.7)岁;其中陈旧性心肌梗死31例,心绞痛81例(主要为劳累性和混合性心绞痛);伴高血压病42例,心力衰竭24例,各种心律失常21例;排除风湿性心脏病、肺心病、原发性心肌病、心肌炎和大动脉炎;排除严重肝、肾功能不全,肾病综合征,难以控制的糖尿病,恶性肿瘤及精神病。

1.2 治疗方法 112例冠心病患者按就诊先后,用随机数字表法分成血脂康组和普罗布考组,每组各56例。两组患者性别、年龄、病情程度比较无统计学差异,具有可比性。两组患者均给予常规治疗(受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、阿司匹林、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂)。血脂康组中39例患者和普罗布考组中41例患者均于每日清晨口服5-单硝酸异山梨醇酯缓释胶囊50mg。在常规治疗的基础上,血脂康组患者口服血脂康胶囊(北京北大维信生物科技有限公司生产,300mg/粒),600mg/次,2次/d;普罗布考组患者口服普罗布考(齐鲁制药股份有限公司生产,125mg/片),

500mg/次,2次/d。两组均连续服药8周。

1.3 检测指标及方法 治疗前及治疗8周后,患者清晨空腹,采静脉血,分离血清或血浆备用。

1.3.1 血脂的测定 取空腹静脉自凝血,采用促酶法测定总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglycerides, TG),过氧化氢酶清除法测定LDL-C。

1.3.2 血管内皮功能的检测 采用特异性放射免疫均相竞争法直接测定血浆ET-1水平,ET-1试剂盒购自中国人民解放军总医院东亚免疫技术研究所。采用硝酸还原酶法测定血清NO水平,NO试剂盒购自Beckman-Coulter公司。操作步骤严格按照说明书进行。

1.3.3 氧化还原态的检测 检测血浆还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)和氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)的含量。

1.3.3.1 标本采集 取患者清晨空腹静脉血3ml至预冷肝素抗凝管中,置于冰水混合物中1h后,4~5000r/min离心3min;取750μl血浆,加入10%偏磷酸750μl,4~5000r/min离心15min,取上清液500μl, -30℃保存于EP管中待检。

1.3.3.2 主要试剂和仪器 N-乙基马来酰亚胺(N-ethylmaleimide, NEM)、二硫苏糖醇(DL-dithiothreitol, DTT)和邻苯二甲醛(ortho-phthalaldehyde, OPA),购自瑞士Fluka公司;GSH和GSSG标准品,购自美国Sigma公司;其余试剂均为国产分析纯;实验用水均为去离子三蒸水。低温离心机,购自德国Heraeus公司;RF-5000型荧光分光光度计,购自日本岛津公司;BP-61型电子天平(感量0.1mg),购自德国Sartorius公司。

1.3.3.3 GSH和GSSG标准品直线回归方程的制定 血浆中同时含有GSH和GSSG,首先检测血浆GSH含量,然后在近中性pH值条件下用DTT将GSSG还原为GSH后再次检测血浆GSH总含量,将第2次检测值减去第1次检测值,即获得血浆GSSG含量。GSH含量检测原理:由于GSH含有伯胺基和硫醇基,在pH8.0条件下可与OPA的2个醛基发生缩合反应从而形成强荧光物质异吲

噪,而 GSSG 则几乎不与 OPA 发生反应,因此可通过测定荧光值以反映血浆中 GSH 的含量。此外,血浆中一些内源性成分也可与 OPA 发生反应形成荧光物质。因此,在本实验中将 A 管作为空白对照管,先用 NEM 封闭 A 管样品中 GSH 与 OPA 的反应,由此测得 A 管的荧光值即被认为系非 GSH 成分所产生,因此可利用 A 管进行调零。

将 GSH 和 GSSG 标准品组合配制成系列浓度的混合液,分别含 40、20、10、5、2.5 μmol/L GSH 和 20、10、5、2.5、1.25 μmol/L GSSG。使用组合样品管(分别用 A'、B'、C'和 A、B、C 予以标记)进行实验。在 A'、B'、C'管中各加入同一系列浓度标准品混合液 50 μl;然后在 A'管中加入 50 μl NEM (40 mmol/L),B'管中加入 50 μl PBS 液,C'管中加入 50 μl DTT (5 mmol/L);在 3 个管中再各加入 150 μl PBS 液,室温下孵育 60 min;然后从 A'、B'、C'管中各取出混合液 100 μl,并对应加入 A、B、C 管中;在 A、B、C 管中各加入 1300 μl PBS 液和 100 μl OPA (10 mmol/L);室温下孵育 30 min 后分别检测 A、B、C 管荧光值。采用 RF-5000 型荧光分光光度计对样品进行全波长扫描,以确定激发波波长(excitation wavelength, ex)和发射波波长(emission wavelength, em)。ex = 334.4 nm、em = 424 nm、ex 和 em 谱带宽均为 5 nm 时,用 A 管进行调零,测得 B、C 管荧光值,其中 B 管荧光值代表标准品混合液中 GSH 的含量,C 管荧光值减去 B 管荧光值代表标准品混合液中 GSSG 的含量。以 B'、C'管标准品混合液中 GSH、GSSG 的浓度作为自变量,相应的荧光值作为应变量,分别求各自的直线回归方程: $Y_{GSH} = 6.9 + 8.6X$, $Y_{GSSG} = 6.2 +$

17.2X。由直线回归方程可知,GSSG 标准曲线的斜率是 GSH 标准曲线斜率的 2 倍,这与 DTT 可将 1 分子 GSSG 还原产生 2 分子 GSH 的预期一致。

1.3.3.4 血浆样品 GSH、GSSG 含量的检测 按上述步骤测得相应荧光值后,利用 GSH、GSSG 标准直线方程计算血浆中 GSH、GSSG 的浓度。

1.3.3.5 GSH/GSSG 氧化还原电位的计算 某一组氧化还原对的氧化还原电位可用 Nernst 方程^[4]进行计算,即 $E_h = E_0 + (RT/nF)\ln([Ox]/[Re])$,单位:mV。E₀为氧化还原对的标准电位,R为气体常数,T为绝对温度,n为电子转移数目,F为 Faraday 常数,[Ox]为氧化物质浓度,[Re]为还原物质浓度。

根据 $2GSH \rightleftharpoons GSSG$, $E_h(GSH/GSSG) = E_0 + (RT/2F)\ln([GSSG]/[GSH]^2)$ 。其中,E₀为 GSH/GSSH 氧化还原对的标准电位值(以血液 pH 值 = 7.4,标准 E₀ = -264 mV),[GSSG]和[GSH]分别为 GSSG 和 GSH 的浓度。

1.4 统计学方法 实验数据采用 SPSS 10.0 软件包进行统计学分析,计量资料均数用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者降脂疗效的比较 血脂康组有 1 例患者因出现明显的肝功能异常而退出实验,普罗布考组有 3 例患者因出现恶心、腹胀、Q-T 间期延长而退出实验。治疗 8 周后,血脂康组患者血 TC、LDL-C 和 TG 水平较治疗前降低;普罗布考组患者血 TC、LDL-C 水平较治疗前降低,差异均有统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者降脂疗效的比较

Table 1 Changes of blood concentrations of TC, LDL-C and TG in two groups

Group	n	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		
		TC	LDL-C	TG
XZKC-treated				
Before treatment	56	5.68 ± 1.47	3.43 ± 1.36	1.73 ± 0.66
After treatment	55	3.94 ± 1.36**	2.28 ± 1.11**	1.54 ± 0.59*
Probucol-treated				
Before treatment	56	5.73 ± 1.52	3.37 ± 1.35	1.72 ± 0.67
After treatment	53	4.15 ± 1.29**	2.56 ± 1.06**	1.69 ± 0.57

* P < 0.05, ** P < 0.01, vs before treatment; P < 0.05, vs probucol-treated group after treatment.

2.2 两组患者血 NO, ET-1 水平的比较 治疗 8 周后,血脂康组患者血 NO 水平较治疗前升高,ET-1 水平较治疗前降低,NO/ET-1 比值明显升高,差异有统计学意义。见表 2。

2.3 两组患者血 GSH、GSSG 含量及氧化还原态的比较 治疗 8 周后,血脂康组患者血 GSH 含量、

GSH/GSSG 比值较治疗前升高,而 GSSG 含量、GSH/GSSG 氧化还原电位较治疗前降低;普罗布考组患者治疗前后血 GSH 和 GSSG 含量、GSH/GSSG 比值、GSH/GSSG 氧化还原电位比较均无统计学差异。见表 3。

表 2 两组患者血 NO, ET-1 水平的比较

Table 2 Changes of blood levels of NO and ET-1 in two groups

($\bar{x} \pm s$)				
Group	n	NO ($\mu\text{mol/L}$)	ET-1 (ng/L)	NO/ ET-1 ratio
XZKC-treated				
Before treatment	56	48.41 \pm 16.53	154.43 \pm 63.06	0.33 \pm 0.16
After treatment	55	64.40 \pm 18.86 ^{**}	121.71 \pm 59.11 [*]	0.54 \pm 0.19 ^{**}
ProbucoI-treated				
Before treatment	56	48.13 \pm 15.92	154.77 \pm 62.35	0.34 \pm 0.17
After treatment	53	49.42 \pm 17.51	151.36 \pm 58.56	0.35 \pm 0.17

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs before treatment; $P < 0.05$, $P < 0.01$, vs probucoI-treated group after treatment.

表 3 两组患者血 GSH、GSSG 含量及氧化还原态的比较

Table 3 Changes of blood concentrations of GSH and GSSG and Eh (GSSG/ GSH) in two groups

($\bar{x} \pm s$)					
Group	n	GSH ($\mu\text{mol/L}$)	GSSG ($\mu\text{mol/L}$)	GSH/ GSSG ratio	Eh (GSSG/ GSH) (mV)
XZKC-treated					
Before treatment	56	286.11 \pm 38.23	33.93 \pm 1.74	8.65 \pm 1.18	-142.3 \pm 4.34
After treatment	55	321.27 \pm 56.47 ^{**}	30.42 \pm 1.59 [*]	10.56 \pm 1.70 ^{**}	-146.1 \pm 4.39 ^{**}
ProbucoI-treated					
Before treatment	56	285.91 \pm 38.05	34.03 \pm 1.72	8.67 \pm 1.21	-143.3 \pm 4.37
After treatment	53	289.46 \pm 54.89	33.28 \pm 1.66	8.99 \pm 1.27	-142.3 \pm 3.35

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs before treatment; $P < 0.05$, $P < 0.01$, vs probucoI-treated group after treatment.

3 讨论

近年来的研究表明,冠状动脉粥样硬化性心脏病是由多种因素作用于不同环节所致,除血脂异常、高血压、吸烟、糖尿病和糖耐量异常等主要危险因素以外,许多新的危险因素正日益引起学者们的关注,目前已有 250 余个因素被认为与动脉粥样硬化发生、发展相关^[5]。

关于动脉粥样硬化的发病机制,近年来大多数学者支持内皮反应学说。此学说认为,各种危险因素最终都将损伤动脉内膜,粥样硬化病变的形成是动脉对内膜损伤作出的炎症及纤维增生反应。其中,内皮细胞功能障碍(即内皮细胞产生和释放 ET、NO、前列环素、血栓素 A 等血管舒缩因子平衡失调)被认为是这一过程的始动因素和中心环节^[6]。

内皮具有依赖性血管舒张功能,其在各种刺激因素作用下产生血管舒缩物质并借此调节血管张力及血流量。目前已经证实,内皮依赖性血管舒张功能障碍是动脉粥样硬化早期最为突出的病理生理改变,并在病变的整个过程中持续存在。NO 和 ET-1 系血管内皮细胞分泌的一对血管舒缩因子。NO 是一种作用强而短效的血管扩张剂,具有抑制白细胞黏附于内皮及平滑肌细胞增殖的作用,因此可以抗动脉粥样硬化。ET-1 由血管内皮细胞合成,是目前发现的作用最强、持续时间最久的缩血管多肽,可引

起血管的强烈收缩^[7]。

LDL-C 泡沫细胞聚集是动脉粥样硬化形成的重要环节。小而密的 LDL-C 比大而轻的 LDL-C 更易导致动脉粥样硬化。由巨噬细胞介导的经甲羟戊酸途径实现的胆固醇酯化和沉积是泡沫细胞形成的关键步骤^[8]。

本研究结果表明,血脂康胶囊具有良好的降脂作用,可降低血 TC、LDL-C 和 TG 的水平。血脂康是从红曲中提取的一种具有调节血脂作用的中药,主要成分为羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,并含有多种必需氨基酸、不饱和脂肪酸、甾醇和少量黄酮类物质。血脂康调节血脂作用的机制为可有效抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的活性,从而减少胆固醇的合成,并通过反馈调节作用提高肝细胞表面低密度脂蛋白受体的活性,从而加速 LDL-C 的清除,达到以降低血清胆固醇为主的血脂调节作用^[1]。血脂康还含有 8% 的脂肪酸,其中亚油酸占 48.13%,对高脂血症患者特别是高甘油三酯血症患者尚有良好的血脂澄清作用^[1]。

普罗布考在动物和人体内均有降低 TC、LDL-C 水平的作用,也可降低血清高密度脂蛋白胆固醇的水平,但对 TG 无影响。普罗布考调节血脂的机制至今未能阐明^[9]。本研究结果显示,普罗布考组血 TC 和 LDL-C 水平较治疗前减低,而血 TG 水平、血管内皮功能及氧化还原态均无明显变化。

本研究结果还显示,血脂康降脂治疗 8 周后,血

NO 水平升高而 ET-1 水平下降,推测其作用机制可能与减少 ET-1 前体前内皮素原-1 mRNA 的表达及降低 ET-1 的免疫活性有关;同时,血脂康可减少内皮细胞内超氧化物阴离子的产生,使 NO 失活减少,并增加一氧化氮合酶的表达及内皮源性一氧化氮合酶的活性,减少氧化低密度脂蛋白胆固醇对内皮型一氧化氮合酶 mRNA 的负向调节^[10]。

目前的研究已发现,许多影响动脉粥样硬化发病的危险因子(如胆固醇异常升高、高血压、糖尿病、吸烟、高同型半胱氨酸血症等)在损伤的分子机制中都有氧化应激的参与。氧化应激通过引起脂质过氧化及内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞的氧化损伤,进而促进动脉粥样硬化的发生与发展。因此,氧化应激与动脉粥样硬化之间有着非常密切的联系^[2]。但是,机体自身对于氧化应激具有非常强大的防御、拮抗能力,两者的平衡构成了机体内环境的一个重要稳态机制,被称为氧化还原态(redox status)^[11]。

GSH/ GSSG 被认为是细胞中主要的氧化还原缓冲对。GSH 可清除活性氧,维持生物大分子的巯基活性中心,GSH 被氧化为 GSSG 后,在 GSSG 还原酶的催化下可被重新还原为 GSH,遂可重复利用。此外,蛋白质分子中大量的二硫键结构亦需要一定的氧化态来予以维持^[12]。因此,机体内存在一个相当恒定的 GSH/ GSSG 氧化还原态。大量资料表明,不同类型细胞中的 GSH/ GSSG 氧化还原电位非常一致,并与细胞的增殖、分化、凋亡等均相关^[13]。目前认为,血浆中 GSH/ GSSG 比值可在一定程度上反映机体氧化还原内稳态的变化,GSH/ GSSG 向氧化方向偏移时可产生类似过氧化氢增多时所产生的氧化损伤效应^[14]。

我们在前期的工作中发现,动脉粥样硬化患者 GSH/ GSSG 氧化还原对向氧化方向偏移。本研究结果显示,经治疗 8 周后,血脂康组患者血 GSH 含量、GSH/ GSSG 比值较治疗前明显升高,GSSG、GSH/ GSSG 氧化还原电位则较治疗前明显降低而向还原方向偏移。

综上所述,评价冠心病患者的氧化还原态,特别是 GSH/ GSSG 氧化还原态,并纠正其偏移,可能是一条研究动脉粥样硬化发生、发展氧化应激损伤机制的有效思路。

[参考文献]

- 1 陆宗良,赵水平,叶平,等.临床血脂研究新进展.北京:中华医学电子音像出版社,2005.106-114.
- 2 Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, *et al*. Role

- of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 2003, 91(3A): 7A-11A.
- 3 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国循环杂志编辑委员会.急性心肌梗死诊断和治疗指南.中华心血管病杂志,2001,29(12): 710-725.
- 4 Li SK, Ghanem AH, Teng CL, *et al*. Iontophoretic transport of oligonucleotides across human epidermal membrane: a study of the Nernst-Planck model. *J Pharm Sci*, 2001, 90(7): 915-931.
- 5 胡申江.重视动脉粥样硬化“非传统”危险因素的研究.浙江大学学报(医学版),2002,31(5): 313-315.
- 6 叶任高,陆再英.内科学.第6版.北京:人民卫生出版社,2004.263-302.
- 7 马旭辉,张杰.中药对内皮素及一氧化氮的调控作用研究进展.中西医结合学报,2004,2(2): 152-153, 158.
- 8 Davies IG, Graham JM, Griffin BA, *et al*. Rapid separation of LDL subclasses by iodixanol gradient ultracentrifugation. *Clin Chem*, 2003, 49(11): 1865-1872.
- 9 Wakeyama T, Ogawa H, Iida H, *et al*. Effects of candesartan and probucol on restenosis after coronary stenting: results of insight of stent intimal hyperplasia inhibition by new angiotensin receptor antagonist (ISHIN) trial. *Circ J*, 2003, 67(6): 519-524.
- 10 Liu ZG, Yu XY. Effects of Xuezhikang Capsule on blood lipids, platelet activation and coagulation-fibrinolysis activity in patients with hyperlipidemia. *Chin J Integr Med*, 2004, 10(4): 259-262.
- 11 Janiszewski M, Pedro MA, Scheffer RC, *et al*. Inhibition of vascular NADH/ NADPH oxidase activity by thiol reagents: lack of correlation with cellular glutathione redox status. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(9): 889-899.
- 12 Nemeth I, Orvos H, Boda D. Blood glutathione redox status in gestational hypertension. *Free Radic Biol Med*, 2001, 30(7): 715-721.
- 13 Cargnoni A, Ceconi C, Gaia G, *et al*. Cellular thiols redox status: a switch for NF-kappaB activation during myocardial post-ischaemic reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(8): 997-1005.
- 14 Kuppusamy P, Li H, Ilangovan G, *et al*. Noninvasive imaging of tumor redox status and its modification by tissue glutathione levels. *Cancer Res*, 2002, 62(1): 307-312.

[收稿日期] 2006-01-04