

[文章编号] 1000-4718(2009)11-2113-05

# NADPH氧化酶亚单位 nox-1在心肌细胞急性缺氧复氧损伤时的变化及心肌营养素-1的作用\*

万磊, 李菊香<sup>△</sup>, 洪葵, 丁浩, 夏子荣, 苏海, 颜素娟, 吴延庆, 吴清华, 程晓曙  
(南昌大学第二附属医院心内科, 江西 南昌 330006)

**[摘要]** 目的: 探讨心肌细胞急性缺氧复氧损伤时 NADPH氧化酶亚单位 nox-1的变化及心肌营养素-1的作用。方法: 用改良的方法培养出生 1-3 d 的乳鼠心肌细胞, 分为 6组: (1)对照组; (2)缺氧复氧组; (3)缺氧复氧+CT-1组; (4)缺氧复氧+CT-1+LY294002组 (PK3/Akt 阻断剂); (5)缺氧复氧+CT-1+PD98059组 (ERK 阻断剂); (6)缺氧复氧+CT-1+助溶剂 DMSO 组。CT-1 的浓度为 10 μg/L。MTS法测定心肌细胞的存活率, 四氯四乙基苯丙咪唑基羰化青碘化物 (JC1)检测心肌细胞线粒体膜电位 ( $\Delta\psi_m$ ), 二氯荧光黄双乙酸盐 (DCFH-CA)检测细胞活性氧 (ROS), 流式细胞仪检测心肌细胞凋亡率。Nox-1 蛋白采用 Western blotting 检测。结果: 缺氧复氧培养后心肌细胞凋亡率及细胞内 ROS 较对照组明显增加, 分别是 (19.7% ± 1.4% vs 2.1% ± 0.5%, 14.07% ± 1.25% vs 3.54% ± 0.86%,  $P < 0.05$ ), 而心肌细胞存活率显著降低, 线粒体膜电位 ( $\Delta\psi_m$ ) 下降; nox-1 表达明显升高。CT-1 处理的心肌细胞, 较缺氧复氧组心肌细胞存活率明显上升 (87.0% ± 7.3%), 而心肌细胞凋亡率及细胞内 ROS 显著减少,  $\Delta\psi_m$  水平增加, nox-1 蛋白表达下调。而 CT-1 的这些作用能被 PK3/Akt 和 ERK 阻断剂抑制。结论: 心肌细胞急性缺氧复氧损伤时 NADPH氧化酶亚单位 nox-1 表达上调, 而心肌营养素-1 能通过下调 nox-1 表达, 发挥对心肌细胞保护作用。

**[关键词]** Nox-1; 心肌细胞; 缺氧复氧; 心肌营养素-1

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标识码]** A

## Change of subunit of NADPH oxidation enzyme complex nox-1 protein in cardiocyte hypoxia-reoxygenation injury and the role of cardiotrophin-1

WAN Lei, LI Ju-xiang, HONG Kui, DING Hao, XIA Zi-rong, SU Hai, YAN Su-juan, WU Yan-qing, WU Qing-hua, CHENG Xiao-shu

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006 China. E-mail: ljx912@126.com)

**[ABSTRACT]** **AM:** To observe the change of subunit of NADPH oxidation enzyme complex nox-1 protein in cardiocyte hypoxia-reoxygenation injury and the role of cardiotrophin-1. **METHODS** Cardiomyocytes from the hearts of 1-3 d old neonatal rats were prepared by a modified method. Five groups were included in the study: control; hypoxia/reoxygenation; hypoxia/reoxygenation+CT-1; CT-1+hypoxia/reoxygenation+LY294002 (PK3/Akt inhibitor); CT-1+hypoxia/reoxygenation+PD98059 (ERK inhibitor); CT-1+hypoxia/reoxygenation+DMSO. The concentration of CT-1 was 10 μg/L. The survival rate of myocytes was evaluated by MTS method. Apoptosis, mitochondrial permeability transition pore ( $\Delta\psi_m$ ) and reactive oxygen species (ROS) were detected by flow cytometry. Nox-1 protein was determined by Western blotting. **RESULTS** Apoptosis of cardiomyocytes and the level of ROS (19.7% ± 1.4% vs 2.1% ± 0.5%, 14.07% ± 1.25% vs 3.54% ± 0.86%,  $P < 0.05$ ) increased markedly after hypoxia/reoxygenation, but cardiomyocyte survival rate and the level of  $\Delta\psi_m$  (40.55% ± 4.25% vs 86.28% ± 7.15%,  $P < 0.01$ ) decreased significantly. The expression of nox-1 protein was upregulated markedly. With CT-1 intervention, cardiomyocyte survival rate increased markedly, apoptosis, both ROS and expression of nox-1 protein reduced significantly. The level of  $\Delta\psi_m$  increased obviously. The effect of CT-1 was inhibited by LY294002. No significant effect was observed on cells survival in DMSO group, which confirmed that LY294002 was specifically involved in blocking the protective effect of CT-1. **CONCLUSION:** The expression of subunit of NADPH oxidation enzyme complex nox-1 protein is upregulated markedly in cardio-

[收稿日期] 2008-12-25 [修回日期] 2009-07-03

\* [基金项目] 江西省自然科学基金资助项目 (No. 2007GQY1210); 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 资助项目 (No. 2008CB517305)

<sup>△</sup> 通讯作者 Tel: 0791-6300545; E-mail: ljx912@126.com

cyte hypoxia-reoxygenation injury. CT-1 protects cardiac cells against hypoxia-reoxygenation injury by downregulating the expression of nox-1 protein to decrease the level of ROS.

[KEY WORDS] Nox-1; Cardiomyocytes; Hypoxia-reoxygenation; Cardiotrophin-1

研究证实,缺血心肌再灌注后,缺血心肌细胞损伤会加重,心肌功能障碍进一步受损、代谢异常以及心肌超微结构的改变,即心肌缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤<sup>[1]</sup>。大量的研究表明,在再灌注心肌损伤中反应性氧类似物(reactive oxygen species, ROS),特别是H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,在介导心肌细胞凋亡的过程中起着十分重要的作用,氧化应激是否诱导细胞凋亡依赖于ROS的浓度水平<sup>[2-3]</sup>。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶复合物是体内氧活性物质(ROS)的重要来源之一,经NADPH氧化酶介导产生的O<sub>2</sub><sup>-</sup>超氧化物阴离子, O<sub>2</sub><sup>-</sup>在超氧化物歧化酶的作用下转化成H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,是对细胞损伤最强的自由基。NADPH由多个不同的亚单位组成,nox-1是最重要的亚单位。心肌营养素-1(cardiotrophin-1, CT-1)是新近发现的细胞因子,属IL-6超家族,研究认为有抗凋亡作用<sup>[3]</sup>,其机制是否与减少氧自由基产生有关,目前尚不清楚。本研究利用心肌细胞急性缺氧复氧模型,模拟心肌缺血再灌注损伤,探讨心肌细胞急性缺氧复氧时ROS产生机制及CT-1的作用。

## 材 料 和 方 法

### 1 动物与试剂

出生1-3 d的Sprague-Dawley大鼠,南昌大学医学院动科部提供。DMEM培养基(Gibco),胰蛋白酶(1:25Q Amresco分装),胎牛血清、四氯四乙基苯丙咪唑基羰化青碘化物(JC1)和还原型二氯荧光素探针(2,7-dichlorodihydrofluorescein, DCFH-CA)购于Molecular Probes。Trizol(Invitrogen); DEPC(Amresco); 二甲基亚砷(dimethyl sulfide, DMSO)购自Amersco; 兔抗nox-1抗体(Promega); 辣根过氧化物酶山羊抗兔抗体IgG(华美生物工程有限公司); MTT增殖检测试剂盒(Sigma)。

### 2 方法

**2.1 乳鼠心肌细胞培养** 取出生1-3 d的SD大鼠心肌组织,按改良的Freed等<sup>[4]</sup>方法进行分次水浴搅拌消化,差速贴壁法纯化心肌细胞,以 $1 \times 10^6$  cells/cm<sup>2</sup>的细胞密度接种于35 mm培养皿。

**2.2 缺氧复氧模型的复制** 心肌细胞生长接近汇合状态,呈现同步搏动时开始实验。模拟缺血溶液(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.9 mmol/L, NaHCO<sub>3</sub> 6.0 mmol/L, CaCl<sub>2</sub> 1.8 mmol/L, MgSO<sub>4</sub> 1.2 mmol/L, Hepes 20 mmol/L, NaCl 98.5 mmol/L, KCl 10.0 mmol/L, 乳酸钠 40

mmol/L, pH 6.5)以95% N<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>预饱和1h,将培养的细胞以模拟缺血液置换正常培养基,放入密闭气体盒中通95% N<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>为缺氧;置换DMEM培养基后于CO<sub>2</sub>培养箱中培养为再灌注。

**2.3 实验分组** 根据实验方案分6组:(1)对照组(control):更换培养基后CO<sub>2</sub>培养箱中正常培养;(2)缺氧复氧组(R):缺氧3h,复氧培养3h;(3)缺氧复氧+CT-1组(CT-1):缺氧3h后,加CT-1(10 μg/L)进行复氧3h处理;(4)缺氧复氧组+CT-1+LY294002组(PK3/Akt阻断剂,LY294002):缺氧3h加入终浓度为10 μmol/L的LY294002,10 min后加CT-1(10 μg/L),再进行复氧3h处理;(5)缺氧复氧组+CT-1+PD98059组(ERK阻断剂,PD98059):缺氧3h加入终浓度为20 μmol/L的PD98059,10 min后加CT-1(10 μg/L),再进行复氧3h处理;(6)缺氧复氧组+CT-1+DMSO组(DMSO):缺氧3h加DMSO,10 min后加CT-1(10 μg/L),进行复氧3h处理。

### 3 检测指标

**3.1 心肌细胞搏动频率与节律** 倒置显微镜下连续观察30 s,计算各组心肌细胞搏动频率,评估搏动节律的变化。

**3.2 心肌细胞存活率** 采用MTS比色法。心肌细胞培养于96孔板(密度 $1 \times 10^5$  cells/well),实验处理后加入MTS溶液(5 g/L)20 μL,37 °C、5% CO<sub>2</sub>、95%空气孵育2h,酶联免疫检测仪测定各孔吸光度值。细胞存活率=(实验组A值/对照组A值)×100%。

**3.3 心肌酶CK-MB检测** 分别取心肌细胞培养液200 μL,全自动生化分析仪测定CK-MB活性。

**3.4 心肌细胞凋亡检测** 心肌细胞以 $10^6$  cells/well接种于6孔板,PBS液洗涤2次,0.25%胰酶显微镜下消化数分钟后收集细胞,PBS液洗涤2次,1.5 mL PBS重悬细胞,按说明书操作,流式细胞仪检测。

**3.5 细胞内活性氧(ROS)水平** 按试剂盒说明书操作,制备细胞悬液( $2 \times 10^8$  cells/L,活细胞数>95%),与DCFH-DA探针(10 μL/L)37 °C孵育30 min,不发光的DCFH-DA可以自由透过细胞膜,细胞内的ROS可将DCFH-DA氧化成具有荧光的DCFH,其荧光的强度与细胞内产生的ROS的量呈正比。离心重新悬浮细胞于Hepes缓冲液,无血清细胞培养液洗涤细胞3次,流式细胞仪检测荧光强度。

**3.6 线粒体膜电位(Δψ<sub>m</sub>)** 按试剂盒说明书操作,制备细胞悬液 $1 \times 10^6$  cells/L,PBS洗涤2次,加入2 μL

的四氯四乙基苯丙咪唑基羰化青碘化物 (JC1) 荧光染料, 37°、5% CO<sub>2</sub> 培养箱孵育 15-20min, 洗涤细胞 2 次, 荧光显微镜和流式细胞仪获得图像检测心肌细胞 Δφ<sub>m</sub>。

**3.7 心肌细胞 nox-1 蛋白水平** 蛋白免疫印迹 (Western blotting) 检测: 采用 BioRad 法取总蛋白 20 μg 进行电泳分离蛋白。蛋白转印到硝酸纤维素膜, 3% BSA 液 4 °C 封闭过夜。分别加入 nox-1 单克隆抗体 (1:200 稀释), 4 °C 孵育过夜, 辣根过氧化物酶山羊抗兔 IgG II 抗孵育 1 h, DAB 显色照相。用 LabWork 3.0 UVP 软件分析条带的积分吸光度值, 相对蛋白含量用积分吸光度值表示。

**4 统计学处理**

数据以均数 + 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用方差分析, 组间分析 *q* 检验, 采用 SAS 6.12 软件处理。

**结 果**

**1 心肌细胞搏动频率与节律**

各组基础心肌细胞搏动频率均为 148 beats/min 左右, 各组无明显差异, 节律规整。缺氧复氧后心肌细胞搏动频率明显减慢, 搏动幅度减弱, 节律不规整。CT-1 处理组搏动频率与缺氧复氧前比无明显减慢, 与对照组相近, 节律整齐。而阻断剂 LY294002 和 PD98059 干预后, 频率明显减慢, 搏动幅度减弱, 节律明显不规则, 而助溶剂 DMSO 组并不干扰 CT-1 的作用。表明 LY294002 和 PD98059 均特异性阻断了 CT-1 的保护作用, 见表 1。

表 1 各组心肌细胞搏动频率与节律的变化

Tab 1 Changes of frequency and rhythm of cardiomyocyte beat (beats/min  $\bar{x} \pm s$  n = 8)

Group	Pre-prevention		Post-prevention	
	Beat rate	Abnormal pulse	Beat rate	Abnormal pulse
Control	148 ± 16	1.5 ± 0.2	145.4 ± 13.0	1.2 ± 0.3
IR	147 ± 13	1.1 ± 0.3	82.3 ± 7.0 <sup>*</sup>	18.7 ± 2.5 <sup>*</sup>
CT-1	150 ± 15	1.3 ± 0.3	126.0 ± 12.4 <sup>#</sup>	8.6 ± 0.8 <sup>#</sup>
LY294002	148 ± 12	1.0 ± 0.2	102.0 ± 9.0 <sup>▲</sup>	18.6 ± 1.2 <sup>▲</sup>
PD98059	148 ± 13	1.1 ± 0.2	108.1 ± 11.3 <sup>▲</sup>	16.3 ± 1.2 <sup>▲</sup>
DMSO	149 ± 15	1.3 ± 0.2	128.4 ± 13.0	9.8 ± 0.5

\* P < 0.05 vs control group # P < 0.05 vs IR group ▲ P < 0.05 vs CT-1 group.

**2 心肌细胞存活率、心肌细胞凋亡率和心肌酶 CK-MB 的变化**

对照组心肌细胞存活率为 95.2% ± 3.2%, 凋亡率为 2.1% ± 0.2%。缺氧复氧损伤后心肌细胞存活率明显降低, 心肌细胞凋亡率明显上升, 心肌酶 CK-MB 升高, 二者差异显著 (P < 0.05)。CT-1 处理

的心肌细胞存活率较缺氧复氧组升高, 心肌细胞凋亡率则显著下降, CK-MB 减少。LY294002 干预后, 明显阻断了 CT-1 的作用, 心肌细胞存活率下降, 心肌细胞凋亡率增加, CK-MB 增加, 见表 2。

表 2 心肌细胞存活率和心肌酶 CK-MB 的变化

Tab 2 Changes of cardiomyocyte survival rate and myocardial CK-MB ( $\bar{x} \pm s$  n = 8)

Group	Survival rate (%)	Apoptosis rate (%)	CK-MB (U/L)
Control	95.2 ± 3.2	2.1 ± 0.2	1.2 ± 0.3
IR	71.8 ± 4.6	19.7 ± 1.4 <sup>*</sup>	28.7 ± 1.5 <sup>*</sup>
CT-1	87.8 ± 7.3	4.6 ± 0.4 <sup>#</sup>	6.6 ± 0.4 <sup>#</sup>
LY294002	77.8 ± 5.2 <sup>▲</sup>	12.8 ± 1.3 <sup>▲</sup>	18.6 ± 1.2 <sup>▲</sup>
PD98059	79.3 ± 7.9 <sup>▲</sup>	13.9 ± 1.6 <sup>▲</sup>	17.9 ± 1.8 <sup>▲</sup>
DMSO	86.8 ± 6.6	5.8 ± 0.5	6.3 ± 0.5

\* P < 0.05 vs control group # P < 0.05 vs IR group ▲ P < 0.05 vs CT-1 group

**3 心肌细胞内活性氧 ROS 水平**

缺氧复氧损伤后心肌细胞 ROS 水平明显升高 (14.07 ± 1.25 vs 3.54 ± 0.86 P < 0.01), CT-1 组心肌细胞 ROS 水平较缺氧复氧损伤组下降 (6.73 ± 1.04 vs 14.07 ± 1.25 P < 0.01), 接近空白对照组。加 LY294002 和 PD98059 阻断剂后 ROS 水平则明显增加, 见表 3。

表 3 心肌细胞内 ROS 和线粒体膜电位 (Δφ<sub>m</sub>) 的变化

Tab 3 Changes of cardiomyocyte ROS and mitochondrial membrane potential ( $\bar{x} \pm s$  n = 8)

Group	ROS	Δφ <sub>m</sub>
Control	3.54 ± 0.86	86.28 ± 7.15
IR	14.07 ± 1.25 <sup>**</sup>	40.55 ± 4.25 <sup>**</sup>
CT-1	6.73 ± 1.04 <sup>#</sup>	69.93 ± 6.84 <sup>#</sup>
LY294002	8.92 ± 1.05 <sup>▲</sup>	63.51 ± 5.62 <sup>▲</sup>
PD98059	8.67 ± 1.45 <sup>▲</sup>	60.13 ± 5.82 <sup>▲</sup>
DMSO	7.43 ± 0.89	70.56 ± 5.04

\*\* P < 0.01 vs control group # P < 0.05 vs IR group ▲ P < 0.05 vs CT-1 group.

**4 心肌细胞线粒体膜电位 (Δφ<sub>m</sub>)**

流式细胞仪结果示: 缺氧复氧损伤组心肌细胞 Δφ<sub>m</sub> 明显小于对照组, CT-1 组较缺氧复氧组升高, 加 LY294002 阻断剂后 Δφ<sub>m</sub> 水平则小于 CT-1 组, 而 DMSO 并不干预 CT-1 的作用, 见表 3。

荧光显微镜结果示缺氧复氧损伤组心肌细胞绿色荧光强度明显强于对照组, 表明 mPTP 受到破坏。CT-1 预处理后心肌细胞 JC1 荧光强度明显减弱, LY294002 阻断后, 心肌细胞 Δφ<sub>m</sub> 下降, 荧光强度增强。表明 CT-1 可以提高心肌细胞线粒体膜电位, 见图 1。

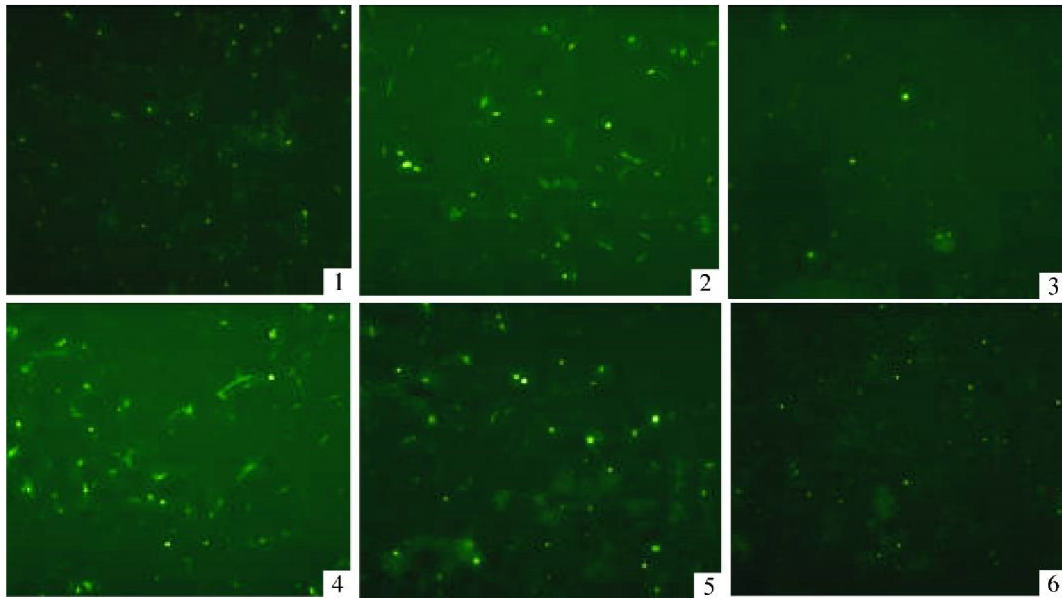


Fig 1 Flow cytometry showed cardiomyocyte mitochondrial membrane potential( $\Delta\psi_m$ ). 1: control group 2: IR group 3: CT-1 group 4: LY294002 group 5: PD98059 group 6: DMSO group

图 1 心肌细胞线粒体膜电位

### 5 心肌细胞 NADPH 氧化酶亚单位 nox-1 蛋白表达

缺氧复氧损伤后心肌细胞 nox-1 蛋白表达明显高于对照组,二者差异显著 ( $1.127 \pm 0.107$  vs  $0.215 \pm 0.018$ ,  $P < 0.01$ ), CT-1 处理的心肌细胞 nox-1 蛋白水平较缺氧复氧组显著下调 ( $0.394 \pm 0.036$  vs  $1.127 \pm 0.107$ ,  $P < 0.05$ ), LY1294002 和 PD98059 明显阻断了 CT-1 的作用,心肌细胞 nox-1 蛋白表达增加。而助溶剂 DMSO 并不影响 CT-1 对 nox-1 蛋白水平的作用,见图 2。

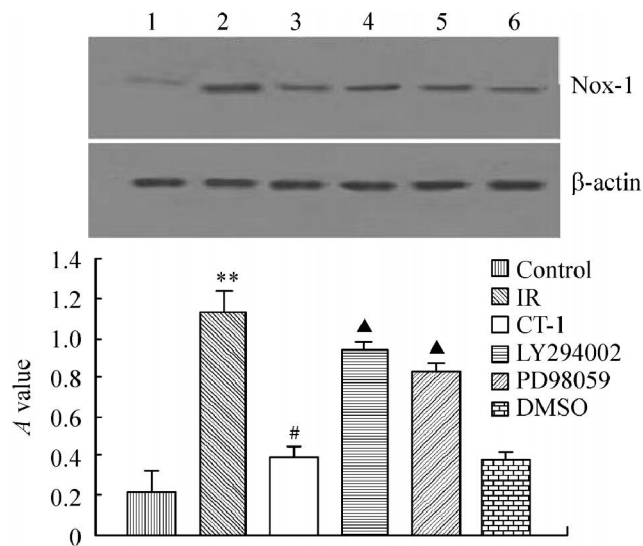


Fig 2 The levels of subunit of NADPH oxidation enzyme complex - nox-1 protein. 1: control group 2: IR group 3: CT-1 group 4: LY294002 group 5: PD98059 group 6: DMSO group  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$  \*\*  $P < 0.01$  vs control group #  $P < 0.05$  vs IR group ▲  $P < 0.05$  vs CT-1 group

图 2 心肌细胞 NADPH 氧化酶亚单位 nox-1 蛋白表达

## 讨 论

大量的研究表明, ROS 特别  $H_2O_2$ , 在介导心肌细胞凋亡的过程中起着十分重要的作用, ROS 可以直接引起线粒体膜通透性转运孔 (MPT) 开放, 使线粒体跨膜电位降低; MPT 开放的同时又促进 ROS 的产生。氧化应激是否诱导心肌细胞凋亡依赖于 ROS 的浓度水平<sup>[2]</sup>。已表明, ROS 的爆发在再灌注后立即发生。在心肌缺血再灌注过程中, 缺血为 ROS 的形成创造基础物质, 而再灌注像注入催化剂, 使 ROS 大量产生<sup>[5]</sup>。Kevin 等<sup>[6]</sup>研究发现, 再灌注早期, 心肌细胞的挛缩及大量氧自由基产生, 可造成细胞损伤, 使心肌细胞发生凋亡。本研究也发现, 缺氧复氧后的心肌细胞 ROS 明显升高。因此如何减少氧自由基的产生, 或减轻氧自由基对心肌的损伤作用, 是人们在心肌损伤保护研究的一个重要领域。

心肌营养素-1 (CT-1) 是新近发现的一种细胞因子, 属 IL-6 超家族, 研究认为有抗凋亡作用<sup>[3]</sup>, 其机制目前尚不清楚, 但减轻氧自由基的作用可能是其重要环节<sup>[7]</sup>。本研究发现, CT-1 可以减少急性缺氧复氧心肌细胞内 ROS 的产生, 使心肌细胞氧自由基水平下降, 线粒体膜电位提高, 稳定线粒体膜上的通透性转运孔, 使心肌细胞凋亡率下降, 心肌损伤酶减少。从细胞水平证实 CT-1 可能通过降低氧化应激来减轻缺氧复氧导致的心肌细胞损伤。新近 Ateghang 等<sup>[8]</sup>发现一个非常有趣的结果, CT-1 对心脏胚胎干细胞的存活和增殖作用需 ROS 的介导, 如使用抗氧化剂维生素 E 清除氧自由基, 则消除 CT

- 1对胚胎干细胞的作用。Lepoz等<sup>[9]</sup>研究 CT- 1 预处理对 AngII或羟自由基刺激成体心肌细胞的作用,发现 CT- 1可以抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化作用导致的心肌细胞的凋亡,提高心肌细胞的活力。但 CT- 1如何减少氧自由基的产生目前尚不明了。

NADPH 氧化酶广泛分布于心室肌细胞及血管平滑肌细胞,由多个不同的亚单位组成,如 rac1、p22<sup>phox</sup>、nox- 1、p67<sup>phox</sup>、gp91<sup>phox</sup>、p47<sup>phox</sup>等。其中最重要的是 nox- 1、rac1、p22<sup>phox</sup>,它们的激活和从胞质到胞膜的转位是 NADPH 氧化酶激活所必须<sup>[10]</sup>。研究证实<sup>[11]</sup>,他汀类药物通过抑制 nox- 1、rac1 的表达和激活过氧化氢酶而减少 ROS 的产生,减轻氧化应激,防止心肌细胞凋亡。Maack 等<sup>[12]</sup>在研究人心室肌 NADPH 氧化酶复合物时发现,nox- 1、rac1 在衰竭心肌细胞上表达上调,而抑制 nox- 1、rac1 的表达则减少了衰竭心肌细胞 NADPH 氧化酶产生的 ROS 从而抑制心肌肥大和凋亡。本研究显示,心肌细胞缺氧复氧后,nox- 1 蛋白表达较对照组明显上调,心肌细胞内 ROS 生成增多,而 CT- 1 预处理后,缺氧复氧的心肌细胞 nox- 1 蛋白表达下调,心肌细胞内 ROS 生成减少,而当 CT- 1 信号通路阻断剂阻断 CT- 1 的作用后,nox- 1 蛋白表达上调,ROS 生成增加。表明 CT- 1 减少细胞内 ROS 的生成,其重要的机制之一抑制了 NADPH 的重要亚单位 nox- 1 的表达。

因此本研究结果表明心肌细胞急性缺氧复氧损伤时 ROS 爆发,与 NADPH 氧化酶亚单位 nox- 1 表达上调关系密切;而心肌营养素 - 1 则能通过下调 nox- 1 表达,来保护缺氧复氧时心肌细胞受损。

#### [参 考 文 献]

- [ 1 ] Buja LM. Myocardial ischemia and reperfusion injury[ J]. Cardiovasc Pathol 2005, 14( 4): 170- 175
- [ 2 ] Cifuentes ME, Pagano PJ Targeting reactive species in hypertension[ J]. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006, 15( 2): 179- 186
- [ 3 ] Li GP, Wu LF, Pu ZJ Oxidative stress induces apoptosis in HepG2 cell[ J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24( 1): 105- 110
- [ 4 ] Freed dh, Cunnington RH, Dangerfield AL, et al Emerging evidence for the role of cardiotrophin- 1 in cardiac repair in the infarcted heart[ J]. Cardiovasc Res 2005, 65( 4): 782- 792
- [ 5 ] Zhao ZQ. Oxidative stress- elicited myocardial apoptosis during reperfusion[ J]. Curr Opin Pharmacol 2004, 4( 2): 159- 165
- [ 6 ] Kevin LG, Novalija E, Stowe DF, et al Reactive oxygen species as mediator of cardiac injury and protection the relevance to anesthesia practice[ J]. Anesth Analg 2005, 101( 5): 1275- 1287.
- [ 7 ] Sauer H, Neukirchen W, Rahimi G, et al Involvement of reactive oxygen species in cardiotrophin- 1- induced proliferation of cardiomyocytes differentiated from murine embryonic stem cells[ J]. Exp Cell Res 2004, 294( 2): 313- 324
- [ 8 ] Ateghang B, Wartenberg M, Gassmann M, et al Regulation of cardiotrophin- 1 expression in mouse embryonic stem cells by HIF- 1 and intracellular reactive oxygen species[ J]. J Cell Sci 2006, 119( Pt 6): 1043- 1052
- [ 9 ] Lopez N, Diez J, Fortunio MA, et al Characterization of the protective effects of cardiotrophin- 1 against non- ischemia death stimuli in adult cardiomyocyte[ J]. Cytokine 2005, 30( 5): 282- 292
- [ 10 ] Jones SP, Teshima Y, Akao M, et al Simvastatin attenuates oxidant- induced mitochondrial dysfunction in cardiac myocytes[ J]. Circ Res 2003, 93( 8): 697- 699
- [ 11 ] Min SC, Fang PX, Yan ZW, et al Statins initiated after hypertrophy inhibit oxidative stress and prevent heart failure in rats with aortic stenosis[ J]. J Mol Cell Cardio 2004, 37( 4): 889- 896
- [ 12 ] Maack C, Kartes T, Kilter H, et al Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1- GTPase and represents a target for statin treatment[ J]. Circulation 2003, 108( 13): 1567- 1574