

文章编号:1000-5404(2014)10-1021-05

论著

## 别嘌呤醇对慢性心衰大鼠心功能的改善作用

王真真,刘地川,蔡敏,吴健 (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院心血管内科)

**[摘要]** **目的** 探讨别嘌呤醇(allopurinol, ALLO)对慢性心衰大鼠心功能的保护作用及其抗氧化作用机制在其中的作用。**方法** 6周龄的雄性SD大鼠35只,体质量( $200 \pm 20$ )g,将35只大鼠随机分为ALLO处理组(AMI+ALLO,  $n=12$ )、对照组(AMI+NS,  $n=13$ )和假手术组(sham-operated+NS,  $n=10$ ),ALLO处理组和对照组大鼠结扎冠状动脉前降支建立急性心肌梗死(acute myocardium infarction, AMI)模型,假手术组大鼠只穿线不结扎。术后第2天,ALLO处理组给予ALLO [ $50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ]灌胃,对照组和假手术组大鼠给予生理盐水(normal saline, NS)灌胃。8周后,检测并比较分析各组大鼠的心功能、血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)含量、黄嘌呤氧化酶(xanthine Oxidase, XO)蛋白表达、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量、线粒体呼吸链酶I~IV的活性、心肌组织形态以及心肌诱导型氧化亚氮合酶(induce-nitric-oxide synthase, iNOS)的表达量。**结果** 对照组与假手术组大鼠相比,大鼠心功能、线粒体呼吸链酶I、III、IV活性明显降低( $P < 0.05$ ),血清BNP含量、XO蛋白表达、MDA水平明显升高( $P < 0.05$ ),HE染色显示心肌组织明显水肿( $P < 0.05$ ),iNOS表达升高( $P < 0.05$ ),证明CHF建模成功;ALLO处理组(EF:87.10%)与对照组(EF:68.18%)相比,ALLO处理组大鼠的心功能明显改善( $P < 0.05$ ),BNP含量、XO蛋白表达、MDA水平均下降( $P < 0.05$ ),大鼠线粒体呼吸链酶I、III、IV活性增加( $P < 0.05$ ),HE染色显示心肌组织水肿减轻( $P < 0.05$ ),iNOS表达受抑制( $P < 0.05$ )。**结论** CHF建模成功;ALLO可以改善CHF大鼠的心功能,其机制可能与其抗氧化作用有关。

**[关键词]** 别嘌呤醇;活性氧;慢性心力衰竭;心肌能量代谢

**[中图分类号]** R541.61;R965;R977.3

**[文献标志码]** A

## Allopurinol improves cardiac function of chronic heart failure rats

Wang Zhenzhen, Liu Dichuan, Cai Min, Wu Jian (Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

**[Abstract]** **Objective** To determine the protective effect of allopurinol (ALLO) on cardiac function in rats with chronic heart failure and its antioxidant mechanism in improving cardiac function. **Methods** Thirty-five of 6-weeks-old male SD rats average weighted ( $200 \pm 20$ )g, randomly divided into the ALLO treatment group ( $n=12$ ), control group ( $n=13$ ) and sham-operated group ( $n=10$ ). SD rats in ALLO treatment group and the control group were established of acute myocardial infarction (AMI) models by ligation of the left anterior descending coronary artery, and SD rats of sham-operated group underwent the same procedure, including anesthesia and open-chest surgery, but the artery was not ligated. Two days after the surgery, ALLO treatment group underwent gavage administration by ALLO ( $50 \text{ mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$ ), while the gavage administration in control group and sham-operated group were only by the saline. Eight weeks later, the cardiac function of SD rats, levels of brain natriuretic peptide (BNP), expression of xanthine oxidase (XO), malondialdehyde (MDA), the activity of mitochondrial complex I-IV, morphological changes in myocardial tissue and the expression of iNOS were detected and analyzed. **Results** Compared with the rats in sham-operated group, rats in control group showed poor cardiac function ( $P < 0.05$ ), significantly increased expression of XO ( $P < 0.05$ ), increased BNP content and MDA level ( $P < 0.05$ ), significant decrease of the activity of mitochondrial complex I, III and IV ( $P < 0.05$ ), HE staining revealed obvious myocardial tissue edema and obviously increased iNOS expression

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(30670870)

**[通信作者]** 刘地川,电话:(023)63693702, E-mail:LDC670220@163.com

**[优先出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140428.1748.009.html> (2014-4-28)

( $P < 0.05$ ) in control group, which revealed that the CHF model had been set up successfully. While compared with control group, rats in ALLO treatment group showed better cardiac function ( $P < 0.05$ ), decreased XO expression ( $P < 0.05$ ) and BNP content and MDA level ( $P < 0.05$ ), increased activity of mitochondrial complex I, III and IV ( $P < 0.05$ ), alleviated tissue loosening and edema ( $P < 0.05$ ), markedly inhibited iNOS expression ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** CHF model is set up successfully, and ALLO can improve chronic heart failure rats cardiac function. The mechanism maybe associated with its antioxidant role.

[ **Key words** ] allopurinol; Reactive oxygen species; chronic heart failure; myocardial energy metabolism

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China ( 30670870 ). Corresponding author: Liu Dichuan, Tel: 86-23-63693702, E-mail: LDC670220@163.com

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏疾病发展的终末阶段,是心脏病患者死亡的首要原因。目前在发达国家中,成人心衰发病率已达1%~2%,70岁及更大年龄的老人中心衰患者将超过其总人数的10%<sup>[1]</sup>。CHF现有诊疗方法主要包括改善心肌重塑、强心利尿、减轻心脏负荷和心脏辅助装置等综合性治疗。近期针对改善CHF心肌细胞能量代谢的治疗途径也日益受到关注。

别嘌呤醇(allopurinol, ALLO)为黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase, XO)抑制剂,Hirsch等<sup>[2]</sup>报道心衰患者静脉输入ALLO后高能磷酸盐相对和绝对浓度均升高,增加了心衰患者ATP生成。XO是CHF时活性氧(Reactive oxygen species, ROS)产生的一大来源<sup>[3]</sup>。CHF时XO蛋白表达和活性均上调,XO增加了心脏和血管的氧化应激<sup>[4]</sup>。基于此,我们通过结扎大鼠冠状动脉前降支建立CHF大鼠模型<sup>[5]</sup>,探讨ALLO处理后CHF大鼠的心功能变化,并探讨ALLO抗氧化作用机制在改善心功能中的作用,为进一步了解ALLO改善CHF大鼠心功能的相关机制奠定基础。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材料和仪器

35只雄性SD大鼠(第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心),体质量(200±20)g。ALLO(重庆青阳药业有限公司),蛋白浓度测定试剂盒(Thermo公司,美国),Western及IP裂解液、PMSF(上海碧云天生物技术有限公司), $\beta$ -actin抗体(Sigma公司,美国),XO抗体(山羊多克隆抗体,Santa公司,美国),HRP-IgG(CST公司,美国)ECL发光液(Pierce公司,美国)。iNOS抗体(北京博奥森生物技术有限公司),BNP试剂盒(上海研辉生物科技有限公司),MDA Assay试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司),组织线粒体分离试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司),线粒体呼吸链复合物I~IV活性定量检测试剂盒(广州展晨生物科技有限公司),HX-200动物呼吸机(成都泰盟科技有限公司),Vivid7型多普勒超声仪(探头频率10 MHz,GE公司)。

### 1.2 实验分组及处理

将35只大鼠随机分为对照组(AMI+NS,  $n=13$ )、ALLO处理组(AMI+ALLO,  $n=12$ )和假手术组(sham-operated+NS,  $n=10$ )。对照组和ALLO处理组按照10%水合氯醛3 mL/kg腹腔注射麻醉,颈、胸部脱毛,气管插管,呼吸机辅助呼吸,左胸骨旁开胸暴露心脏,于左肺动脉圆锥与左心耳交界处下方3 mm用7-0丝线结扎左冠脉前降支,以前壁心肌颜色由鲜红变为暗红、心电图ST段持续抬高为建模成功标志<sup>[6]</sup>。假手术组大鼠于相同部位只穿线不结扎。术后腹腔注射青霉素40 000 U/d×3 d预防感染。从术后第2天开始,ALLO处理组按50 mg/(kg·d) ALLO灌胃;对照组和假手术组给予NS灌胃<sup>[7]</sup>,共8周。

### 1.3 超声心动图检测心功能及标本采集

大鼠灌胃8周后,10%水合氯醛3 mL/kg腹腔麻醉,胸部备皮,仰卧固定于操作台上,用Vivid7型多普勒超声仪检测各组大鼠心功能。二维超声切面上显示左室长轴,M超声测量左室舒张末期内径(left ventricular internal dimension diastole, LVIDd)、左室收缩末期内径(left ventricular internal dimension systole, LVIDs)、射血分数(ejection fraction, EF)。大鼠心功能检测完成后,于下腔静脉采血,然后断颈处死大鼠,开胸取出心脏,生理盐水冲洗干净,去除血管组织、心房、右室及左室梗死后纤维化区域,剩余左室非梗死心肌部分行线粒体呼吸链酶活性检测、石蜡切片,剩余部分液氮保存备用,采集血液950×g离心20 min吸取上清液,-20℃保存备用。

### 1.4 HE染色及免疫组织化学法检测iNOS表达水平

将大鼠心肌组织用4%多聚甲醛固定24 h,石蜡包埋切片(5  $\mu$ m),HE染色。免疫组化步骤按北京中山金桥公司S-P试剂盒说明书进行,将石蜡切片二甲苯脱蜡,梯度复水,枸橼酸溶液抗原修复,山羊血清室温封闭1 h,滴加稀释的兔源性iNOS多克隆抗体(1:250),4℃孵育过夜,次日加入山羊抗兔二抗,辣根酶标记链霉卵白素工作液(S-A/HRP)室温孵育30 min, DAB显色,苏木精复染,封片,显微镜下观察心肌形态和iNOS表达情况。并用Image Pro Plus(IPP)软件测各组心肌iNOS阳性细胞的累积光密度(integrated optical density, IOD),作为iNOS蛋白的相对表达量。

### 1.5 Western blot检测XO表达

以蛋白提取液裂解组织30 min,BCA法测定蛋白浓度,加

5 × Buffer 蛋白上样缓冲液后煮沸 10 min,使蛋白完全变性。配制 10 % SDS-PAGE 凝胶,各孔道上样 50 μg,以恒压 80 V(浓缩胶)/120 V(分离胶)电泳,250 mA 湿转至 PVDF 膜。5% 脱脂奶粉封闭 1 h,加入一抗(XO 多克隆抗体 1:600),4 °C 孵育过夜,β-actin(1:200) 作为内参,TBST 洗膜 3 次,10 min/次。辣根过氧化物酶标记二抗(工作浓度为 1:5 000)室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次,10 min/次, ECL 发光液暗室胶片曝光。以 β-actin 为内参,Quantity One 4.6.2 图像分析软件采集分析结果,计算 XO 与 β-actin 灰度比值作为相对表达量。

### 1.6 ELISA 法检测血 BNP 含量

保存的血浆上清液按大鼠 BNP 试剂盒说明书步骤进行检测。

### 1.7 TBARS 法检测心肌组织脂质过氧化水平

取约 100 mg 心肌组织加入 0.1 mL 冰冷 PBS,200 W 超声粉碎 20 s,10 % TCA 沉淀蛋白,500 × g 离心 10 min,吸取上清,按照 TBARS 硫代巴比妥酸反应物测试盒说明书步骤检测样品 MDA 的含量。

### 1.8 线粒体呼吸链复合物 I ~ IV 活性测定

取约 100 mg 心肌组织,按照组织线粒体分离试剂盒说明书分离心肌线粒体,再按照 GENMED 线粒体呼吸链复合物 I ~ IV 活性比色法定量检测试剂盒说明书检测样品线粒体呼吸链复合物 ~ IV 活性。

### 1.9 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件分析处理数据,实验结果均服从正态分布,数据用  $\bar{x} \pm s$  表示;服从正态分布且组间方差齐性的指标组间比较采用方差分析,否则采用秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 大鼠饲养情况及心功能检测结果

建模组 SD 大鼠 7 只死亡,假手术组大鼠 1 只死亡,死亡原因考虑为急性左心衰、感染、恶性心律失常等。其余 27 只大鼠到达饲养终点。对照组与假手术组相比,LVIDd、LVIDs 明显增大( $P < 0.05$ ),EF 明显降低( $P < 0.05$ );ALLO 处理组与对照组

相比,LVIDd、LVIDs 明显缩小( $P < 0.05$ ),EF 明显升高( $P < 0.05$ )。见表 1,图 1。

表 1 ALLO 灌胃 8 周后各组大鼠心脏超声检查结果 ( $n=9, \bar{x} \pm s$ )

组别	左室舒张末期 内径(cm)	左室收缩末 期内径(cm)	射血 分数(%)
假手术组	0.52 ± 0.03	0.21 ± 0.04	92.46 ± 3.52
对照组	0.73 ± 0.11 <sup>a</sup>	0.48 ± 0.13 <sup>a</sup>	68.18 ± 13.42 <sup>a</sup>
ALLO 处理组	0.53 ± 0.03 <sup>b</sup>	0.25 ± 0.07 <sup>b</sup>	87.10 ± 8.52 <sup>b</sup>

a:  $P < 0.05$ ,与假手术组比较;b:  $P < 0.05$ ,与对照组比较

### 2.2 各组大鼠心肌 HE 染色

HE 显示假手术组[水肿细胞数目占总细胞数目的百分比:(3.05 ± 0.08)%]心肌纤维排列整齐,细胞质丰富均匀,细胞核完整;对照组较假手术组心肌组织明显水肿[百分比:(56.25 ± 3.32)%]( $P < 0.05$ ),心肌纤维断裂、排列紊乱,细胞核消失,梗死区周围大量纤维组织形成。ALLO 处理组较对照组心肌组织水肿明显减轻[百分比:(23.10 ± 0.85)%]( $P < 0.05$ ),排列比较整齐,细胞核较完整,梗死周围纤维化减少。见图 2。

### 2.3 各组大鼠心肌 iNOS 表达情况

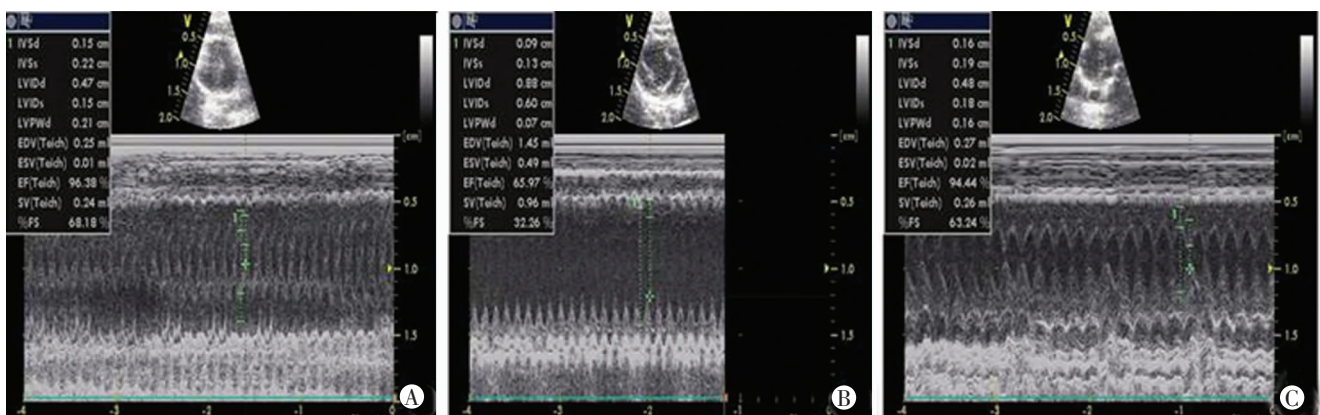
假手术组 iNOS[IOD(19.59 ± 6.95)]表达量极少,对照组[IOD(5391.56 ± 276.62)]和 ALLO 处理组[IOD(152.48 ± 39.65)]iNOS 表达量较假手术组明显升高( $P < 0.05$ ),而 ALLO 处理组 iNOS 表达量较对照组明显降低( $P < 0.05$ ),见图 2。

### 2.4 大鼠心肌 XO 蛋白表达

对照组(0.92 ± 0.12)及 ALLO 处理组(0.56 ± 0.12)心肌组织 XO 蛋白相对表达量与假手术组(0.29 ± 0.09)比较均明显升高( $P < 0.05$ );与对照组相比,ALLO 处理组 XO 蛋白表达明显降低( $P < 0.05$ ),见图 3。

### 2.5 血清 BNP 含量

与假手术组[(0.29 ± 0.09) μg/L]比较,对照组[(21.34 ± 1.83) μg/L]及 ALLO 处理组[(14.28 ± 0.92) μg/L]血清 BNP 含量明显升高( $P < 0.05$ );ALLO 处理组较对照组明显降低( $P < 0.05$ )。



A:假手术组;B:对照组;C:ALLO 处理组

图 1 各组大鼠左室长轴切面 M 型的超声心动图像



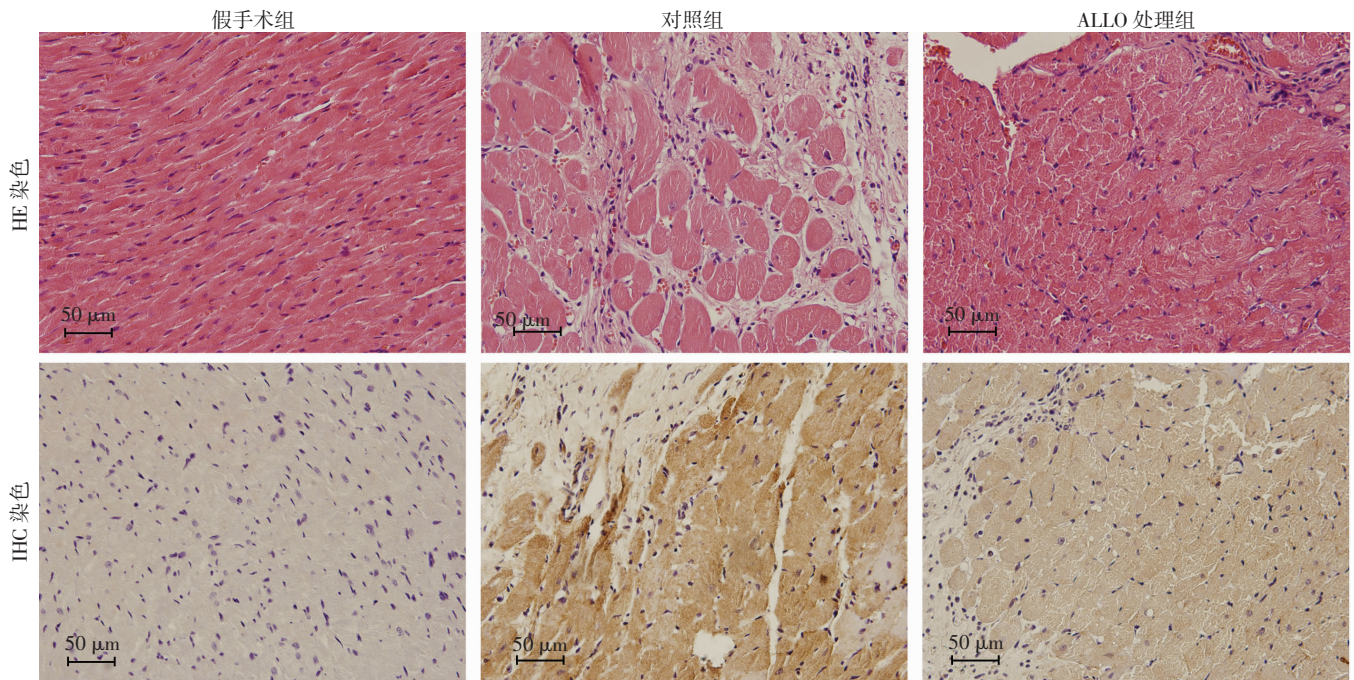


图2 各组大鼠心肌梗死周围组织 HE 染色结果及 iNOS 表达

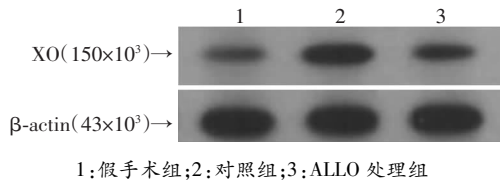


图3 Western blot 检测各组大鼠心肌组织 XO 表达

## 2.6 大鼠心肌 MDA 水平

与假手术组 $[(4.36 \pm 0.70) \mu\text{mol/g}]$ 比较,对照组 $[(10.64 \pm 0.96) \mu\text{mol/g}]$ 心肌 MDA 含量明显升高 $(P < 0.05)$ ;ALLO 处理组 $[(5.89 \pm 0.46) \mu\text{mol/g}]$ 较对照组明显降低 $(P < 0.05)$ 。

## 2.7 线粒体呼吸链复合物 I ~ IV 活性

与假手术组比较,对照组呼吸链酶 I、III、IV 活性明显降低 $(P < 0.05)$ ;ALLO 处理组较对照组呼吸链酶 I、III、IV 活性明显增加 $(P < 0.05)$ ,呼吸链酶 II 活性各组间没有统计学意义。见表 2。

表 2 ALLO 灌胃 8 周后各组大鼠呼吸链检查结果  $[n = 9, \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg}), \bar{x} \pm s]$

组别	complex I	complex II	complex III	complex IV
假手术组	335.21 ± 3.64	77.58 ± 0.32	127.9 ± 2.44	212.88 ± 2.29
对照组	143.28 ± 20.17 <sup>a</sup>	28.14 ± 1.31	52.6 ± 2.93 <sup>a</sup>	91.56 ± 2.29 <sup>a</sup>
ALLO 处理组	244.89 ± 12.96 <sup>b</sup>	54.38 ± 4.19	86.79 ± 2.67 <sup>b</sup>	125.9 ± 2.29 <sup>b</sup>

a:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; b:  $P < 0.05$ , 与对照组比较

## 3 讨论

研究表明慢性心力衰竭(CHF)时产生大量活性

氧(ROS)<sup>[8]</sup>,过多的 ROS 可导致心肌收缩能力下降和能量生成减少<sup>[9]</sup>。大量 ROS 可以使 CHF 细胞发生脂质过氧化,产生毒性终产物 MDA<sup>[10]</sup>,所以可以通过检测 MDA 来间接反映机体细胞受氧自由基损害的严重程度<sup>[11]</sup>。心衰时心肌线粒体呼吸链酶活性下降<sup>[12]</sup>,过多的 ROS 还可以损伤心肌线粒体<sup>[13]</sup>。另外,有研究表明,心衰患者心肌细胞中 iNOS 含量明显上升<sup>[14-15]</sup>。iNOS 可催化 L-精氨酸合成过量的 NO,进而与  $\text{O}_2^-$  生成一种强氧化剂:过氧化亚硝酸离子( $\text{ONOO}^-$ ), $\text{ONOO}^-$  可引起组织损伤,进而参与 CHF 的形成<sup>[16]</sup>。

我们通过结扎冠状动脉前降支法建立慢性心力衰竭模型<sup>[5]</sup>。通过检测各组大鼠的心功能发现,对照组较假手术组大鼠的左室收缩末期内径和左室舒张末期内径明显增大,射血分数明显降低,CHF 大鼠建模成功。别嘌呤醇(ALLO)处理组较对照组大鼠左室收缩末期内径和左室舒张末期内径明显减小,射血分数明显增加,表明 ALLO 可以改善大鼠的心功能。这与 Gladden 等<sup>[17]</sup>研究显示的 ALLO 可减少黄嘌呤氧化酶(XO)介导的 ROS 对心肌收缩力的下调结果相符。

ALLO 为 XO 抑制剂,XO 是 CHF 心肌 ROS 的一大来源<sup>[3]</sup>。基于此,我们观察给予 ALLO 处理后 CHF 大鼠 MDA 水平、线粒体呼吸链酶活性、iNOS 表达量,从而了解 ALLO 的抗氧化作用。本实验结果显示对照组大鼠心肌组织中 MDA 含量较假手术组明显增

加,而 ALLO 处理后大鼠心肌中 MDA 含量明显降低。ALLO 可能通过减少脂质过氧化来减少其对心肌细胞损伤,从而来改善大鼠心功能的。对照组大鼠心肌细胞呼吸链酶 I、III、IV 活性较假手术组明显降低,而 ALLO 处理后大鼠心肌细胞呼吸链酶 I、III、IV 活性明显增加,表明 ALLO 可以通过增加线粒体呼吸链酶 I、III、IV 的活性来改善大鼠心功能的。这与 Hirsch 等<sup>[2]</sup>发现的心衰患者给予 ALLO 后增加心衰患者 ATP 生成结果一致。本实验结果显示对照组大鼠心肌组织 iNOS 含量较假手术组明显上升,这与 Umar 等<sup>[14]</sup>报道的心衰患者心肌中 iNOS 含量明显上升结果一致。而 ALLO 处理后大鼠心肌组织中 iNOS 含量明显下降。表明 ALLO 可能通过下调 iNOS 表达来减轻 CHF 大鼠氧化,进而改善 CHF 大鼠心功能。

综上所述,ALLO 可能一方面通过减轻脂质过氧化,减少 CHF 大鼠 MDA 生成;另一方面 ALLO 改善 ROS 对心肌线粒体呼吸链酶活性损伤,增加线粒体呼吸链酶 I、III、IV 活性;ALLO 还可能通过抑制 iNOS 表达,减少强氧化剂(ONOO<sup>-</sup>)生成,来改善 CHF 大鼠的心功能。本实验通过检测 ALLO 对 CHF 大鼠脂质过氧化、呼吸链酶活性、iNOS 表达三方面的影响,从而探讨 ALLO 抗氧化作用机制在改善心衰大鼠的心功能中的作用。但是 ROS 引起的氧化损伤是多方面的,除了通过脂质过氧化、降低线粒体呼吸链酶活性外,还可以通过影响 L 型钙离子通道降低钙离子流动性等方面引起心肌细胞损伤<sup>[18]</sup>,所以我们还需通过进一步的实验来探究 ALLO 改善 ROS 引起的氧化损伤在众多因素中其他方面的影响。就目前研究来看,ALLO 改善 CHF 大鼠的心功能,可能与其抗氧化作用有关,但其作用机制仍未完全清楚,我们相信随着研究的深入,ALLO 对慢性心衰的作用机制会进一步深入,从而为慢性心力衰竭提供新的治疗靶点。

#### 参考文献:

[1] Wang J, Guo T. Metabolic remodeling in chronic heart failure[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2013, 14(8): 688-695.  
[2] Hirsch G A, Bottomley P A, Gerstenblith G, et al. Allopurinol acutely increases adenosine triphosphate energy delivery in failing human hearts [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(9): 802-808.  
[3] Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(6): H2181-H2190.

[4] Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, et al. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction: a new action for an old drug? [J]. Circulation, 2004, 110(15): 2175-2179.  
[5] Methner C, Buonincontri G, Hu C H, et al. Riociguat reduces infarct size and post-infarct heart failure in mouse hearts: insights from MRI/PET imaging[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83910.  
[6] 童欣,刘地川,吴泓权,等. 超声微泡介导 H-FABP 基因改善慢性心衰大鼠的心功能[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(5): 396-400.  
[7] 符路娣,蔡海云. 介绍一种简便的大鼠灌胃方法[J]. 中兽医学杂志, 2006(3): 36-37.  
[8] Popolo A, Autore G, Pinto A, et al. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure[J]. Free Radic Res, 2013, 47(5): 346-356.  
[9] Saban-Ruiz J, Alonso-Pacho A, Fabregate-Fuente M, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation[J]. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem, 2013, 12(1): 94-99.  
[10] Borch E, Bargelli V, Stillitano F, et al. Enhanced ROS production by NADPH oxidase is correlated to changes in antioxidant enzyme activity in human heart failure[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(3): 331-338.  
[11] Gueraud F, Atalay M, Bresgen N, et al. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products[J]. Free Radic Res, 2010, 44(10): 1098-1124.  
[12] Osterholt M, Nguyen T D, Schwarzer M, et al. Alterations in mitochondrial function in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2013, 18(5): 645-656.  
[13] Palaniyandi S S, Qi X, Yogalingam G, et al. Regulation of mitochondrial processes: a target for heart failure[J]. Drug Discov Today Dis Mech, 2010, 7(2): e95-e102.  
[14] Umar S, van-der-Laarse A. Nitric oxide and nitric oxide synthase isoforms in the normal, hypertrophic, and failing heart [J]. Mol Cell Biochem, 2010, 333(1/2): 191-201.  
[15] Li W, Olshansky B. Inflammatory cytokines and nitric oxide in heart failure and potential modulation by vagus nerve stimulation[J]. Heart Fail Rev, 2011, 16(2): 137-145.  
[16] Giordano F J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure [J]. J Clin Invest, 2005, 115(3): 500-508.  
[17] Gladden J D, Zelickson B R, Guichard J L, et al. Xanthine oxidase inhibition preserves left ventricular systolic but not diastolic function in cardiac volume overload [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(10): H1440-H1450.  
[18] 李丹,李蓓,石亚楠,等. 心力衰竭与活性氧关系研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(1): 8-10.

(收稿:2014-02-25;修回:2014-03-24)

(编辑 梁 嘉)