

基因通常位于质粒或整合子上,具有很强的扩散能力。对鲍曼不动杆菌的研究主要集中在 4 族突变 (blaOXA - 23、blaOXA - 24、blaOXA - 51、blaOXA - 58) 体上,blaOXA - 23 为其中的一族(包括 blaOXA - 23、blaOXA27 和 blaOXA - 49),由质粒介导^[3],易引起传播,故临床对分离到此 PDR - AB 的病人应尽快做好隔离。

本研究检测到另外 2 型碳青霉烯酶基因 blaVIM 和 blaIMP,均为金属 β - 内酰胺酶 (metallo - beta - lactamase, MBL) 基因,能水解除单环类抗菌药外包括碳青霉烯类在内的几乎全部的 β - 内酰胺类抗生素,基因可位于染色体或质粒高度可移动遗传因子上,并可被整合子捕获,这使得 MBLs 基因具有可传播性,MBLs 不能被 β - 内酰胺酶抑制剂所抑制,成为治疗的一大难题^[12,13]。

综合本研究结果,笔者医院 ICU 病区分离的 PDR - AB 对临床绝大多数抗菌药物耐药,选用抗菌药物应依据实验室的检测结果。对碳青霉烯类药物的耐药机制检测表明,笔者医院 ICU 病区的 PDR - AB 以产 blaOXA - 23 型碳青霉烯类酶为主,其次为 blaVIM 和 blaIMP 金属 β - 内酰胺酶 (MBL),由于这些基因均可在质粒上且可被整合子捕获,因此很容易在菌株或菌属之间传播,因此临床加强对此类菌的监测及预防隔离工作。

参考文献

- 1 Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug - resistant and pandrug - resistant Gram - negative bacilli in Europe [J]. Euro Surveill, 2008, 13(47): 1 - 11
- 2 Doi Y, Husain S, Potoski BA, et al. Extensively drug - resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(6): 980 - 982
- 3 Merkier AK, Centrón D. Bla (OXA - 51) - type beta - lactamase

- genes are ubiquitous and vary within a strain in *Acinetobacter baumannii* [J]. International Journal of Anti - microbial Agents, 2006, 28(2): 110 - 113
- 4 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement, CLSI M100 - S21 [J]. Pennsylvania: CLSI, 2011, 31(1): 62 - 63
 - 5 胡丽庆, 史煌波, 孙定河, 等. 宁波地区肠杆菌科细菌碳青霉烯酶基因的检测研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(6): 529 - 532
 - 6 王刚, 黄洁, 秦帅. 等. 不同抗菌药物对 ICU 泛耐药鲍曼不动杆菌感染的疗效比较 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2011, 30(1): 111 - 114
 - 7 Lee CM, Lim HK, Liu CP, et al. Treatment of pan - drug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Scand J Infect Dis, 2005, 37(3): 195 - 199
 - 8 Zong Z, Lv X, Valenzuela JK, et al. An outbreak of carbapenem - resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA - 23 carbapenemase in western China [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2008, 31(1): 50 - 54
 - 9 陈民钧. 细菌对 β - 内酰胺酶药的耐药性及检测方法 [J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24(4): 197 - 200
 - 10 Mussi MA, Relling VM, Limansky AS, et al. CarO, an *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein involved in carbapenem resistance, is essential for L - ornithine uptake [J]. FEBS Letters, 2007, 581(29): 5573 - 5578
 - 11 韩竹俊, 丁正萍, 张学娟. 碳青霉烯类抗生素耐药菌的耐药机制 [J]. 中国药房, 2011, 22(2): 181 - 183
 - 12 赵旺胜, 江淑芳, 顾兵, 等. 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药性及耐药基因型分析 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2006, 26(10): 929 - 932
 - 13 Boonkerd N, Pibulpakdi P, Tiloklurs M, et al. Class 1 integron containing metallo beta - lactamase gene blaIMP - 1 in carbapenem - resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Thailand [J]. J Infect Chemother, 2009, 15(4): 257 - 261

(收稿: 2011 - 10 - 10)

(修回: 2011 - 10 - 15)

脂联素对高糖环境心肌细胞氧化应激及凋亡的影响

李美蓉 李 兴

摘 要 目的 通过高糖环境培养人心肌细胞 (human cardiac myocytes, HCM) 建立心肌细胞氧化应激模型, 观察脂联素 (adiponectin, ADPN) 对心肌细胞各氧化应激指标及凋亡的影响, 从而揭示脂联素对心肌细胞可能的保护机制。**方法** 将体外培养的人心肌细胞分为 3 组: 对照组、高糖组、高糖 + 脂联素组, 分别干预 24、48、72h。在倒置显微镜下观察心肌细胞形态变化, 采用黄

基金项目: 山西省归国留学基金资助项目 (2007 - 95)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第二临床医学院内分泌科

通讯作者: 李兴, 电子邮箱: lixinglaoshi@yahoo.com.cn

嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 含量。用代巴比妥酸法测定丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量, 用荧光定量 RT-PCR 法测定衔接蛋白 (adaplin P66Shc)、血红蛋白加氧酶-1 (heme oxygenase-1, Ho-1) 在各个时间点上的表达, 通过流式细胞术检测心肌细胞的凋亡率。结果 与对照组相比, 高糖组 SOD 含量显著下降, MDA 含量显著上升 ($P < 0.05$), 与高糖组相比, 脂联素组 SOD 含量显著上升, MDA 含量显著下降 ($P < 0.05$), 并且呈时间依赖性。与对照组相比, 高糖组 Ho-1 mRNA 表达增高; 脂联素组较高糖组表达亦增高 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 高糖组 P66Shc mRNA 表达增高; 脂联素组较高糖组表达降低 ($P < 0.05$), 呈时间依赖性。高糖组细胞凋亡率较对照组明显增加, 而脂联素组细胞凋亡率较高糖组显著下降。结论 脂联素可通过减少 P66Shc 表达、增加 Ho-1 表达, 增加抗氧化能力, 减少氧化应激反应, 减少细胞凋亡, 可能对糖尿病心肌细胞起保护作用。

关键词 脂联素 心肌细胞 氧化应激 高糖 凋亡

Effects of Adiponectin on Cell Oxidative Stress and Apoptosis in Human Cardiac Myocytes Cultured with High Glucose. Li Meirong, Li Xing. Department of Endocrinology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Abstract Objective To establish a myocardial cell oxidative stress model by cultivating human cardiac myocytes (HCM) in a high glucose environment, and to observe if there is a protective role of adiponectin (ADPN) on the oxidative stress and apoptosis of myocardial cells, and reveals the protection mechanism of the adiponectin. **Methods** The *in vitro* cultured HCM were divided into three groups; the control group, high glucose group, high glucose + adiponectin group, and these cells were cultured 24, 48, 72 hours respectively. Then we observed the morphological change of the HCM under the inverted microscope and evaluated the level of superoxide dismutase (SOD) by the xanthineoxidase method. The level of malondialdehyde (MDA) was detected by benzodiazepines acid method. The expression of adaplin (P66Shc) and heme oxygenase-1 (Ho-1) in three time points was detected by real-time PCR, and the apoptosis rate of the HCM was tested by the flow cytometry. **Results** Our findings showed significant increase of MDA levels ($P < 0.05$) and decrease of SOD activity ($P < 0.05$) in the high glucose group compared with the control group. However, in the adiponectin group, MDA levels decreased ($P < 0.05$) and SOD activity increased significantly ($P < 0.05$) compared with those in the high-glucose group and they were time dependent. Compared with the control group, the expression of Ho-1 mRNA and P66Shc mRNA increased in the high-glucose group. The adiponectin group expressed a higher level of Ho-1 mRNA but a lower level of P66Shc mRNA compared with the glucose group ($P < 0.05$) and they were time dependent. The apoptosis rate of the HCM in the high-glucose group was higher than the control group; while the apoptotic rate in the adiponectin group declined remarkably compared with the high glucose group. **Conclusion** The adiponectin has a protective effect on diabetes myocardial cells by upregulating the expression of Ho-1 mRNA and downregulating the expression of P66Shc mRNA, which can increase the antioxidant capacity, reduce oxidative stress and reduce high glucose-induced apoptosis of HCM.

Key words Adiponectin; Cardiac myocytes; Oxidative stress; High glucose; Apoptosis

糖尿病心肌病是糖尿病主要的微血管并发症之一, 也是糖尿病患者死亡的主要原因之一。近年来研究显示, 氧化应激是糖尿病慢性并发症发生、发展的共同通路。衔接蛋白 p66shc 在氧化应激信号刺激下参与线粒体活性氧簇产生, 血红蛋白加氧酶-1 (Ho-1) 为胆红素降解的限速酶, 是一种重要的抗氧化剂, 两者变化影响体内氧化应激的状态。脂联素在调节糖、脂代谢和介导各种血管通路中起中心调节蛋白作用, 可以通过抑制氧自由基产生, 增加抗氧化能力, 降低氧化应激。本实验观察了高糖环境下脂联素对心肌细胞 p66shc、Ho-1 表达的变化, 旨在探讨脂联素对心肌细胞的保护作用。

材料与方法

1. 材料: 人心肌细胞购于美国 SinceCell 公司, 经过形态学及细胞染色法鉴定。DMEM、0.25% 胰蛋白酶、D-葡萄糖、青

霉素链霉素 (Sigma 公司)、胎牛血清 (杭州四季青)、人重组脂联素 (PEPRO TECH 公司)、SOD、MDA 试剂盒 (南京建成生物公司)、Trizol 试剂 (Initrogen life technologies 公司)、SYRB Green Mastar (Roche 公司)、AnnexinV-FITC/PI (南京凯基公司)。

2. 方法: (1) 实验模型制作: 人心肌细胞在 37°C 、5% CO_2 条件下以 10% 胎牛血清低糖 (5.5 mmol/L) DMEM 培养基培养于 25cm^2 培养瓶中。实验时, 以无血清低糖 DMEM 饥饿培养细胞 12h, 待细胞生长至 85% 融合状态时, 按以下方法分组: ① 对照组 (N 组): D-葡萄糖浓度 5.5 mmol/L; ② 高糖组 (H 组): D-葡萄糖浓度 30 mmol/L; ③ 高糖 + 脂联素组 (A 组): D-葡萄糖浓度 30 mmol/L + 脂联素浓度 $2.5\mu\text{g/L}$ 。分别干预 24、48、72h。(2) 上清超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 检测: 分别用黄嘌呤氧化酶法检测 SOD 的含量和活性, 用代巴比妥酸法检测 MDA 的含量。将细胞分为上述 3 组, 每组设置 24、48、72h 3 个时间点, 取每组每个时间点培养

瓶中的上清液,密封后于-20℃保存。按SOD、MDA试剂盒说明检测各管吸光度,根据SOD、MDA含量公式计算其含量。

(3)实时荧光定量PCR法:应用引物设计软件Primer5.0设计引物,并有康成生物有限公司合成。内参 β -actin:上游:5'-agagctacgagctgcctgac-3'下游:5'-agcactgtgttgcgctacag-3' Ho-1:上游:5'-tcgatgggtccttaccactc-3'下游:5'-taaggaagccagc-caagaga-3',P66Shc:上游:5'-cagctcttggcattttctc-3'下游:5'-cagctctgcgcgtaagagacc-3'。在上述各组个时间点弃上清的培养瓶中加入Trizol试剂裂解细胞后,按照说明书操作提取总RNA,反转录为cDNA,采用荧光定量PCR仪并使用SYBR Green法实时荧光定量PCR检测。反应条件:荧光定量PCR反应体系为20 μ l,在PCR扩增仪上按照94℃预变性10min,活化Tag酶;94℃15s,60℃60s,45个循环结束。荧光定量PCR读取CT值,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 的方法计算Ho-1、P66Shc mRNA表达情况的相对定量结果。

(4)流式细胞仪检测心肌细胞凋亡率:采用AnnexinV-FITC/PI双标记染色法检测心肌细胞凋亡率。按上述分组将细胞培养于6孔板中,待测细胞浓度为 $0.5\times10^8\sim1\times10^9$,PBS洗2次,用0.25%胰蛋白酶消化,收集细胞,加入500 μ l Binding Buffer于细胞悬浮液中,加入5 μ l AnnexinV-FITC混匀后,加入5 μ l PI,混匀,室温避光孵育15min,用流式细胞仪检测各组心肌细胞的凋亡率。

3. 统计学方法:采用SPSS 13.0统计软件,各实验组数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

结 果

1. 细胞上清液中SOD、MDA含量,反应心肌细胞氧化应激水平。与对照组相比24、48、72h高糖组SOD含量显著下降,MDA含量显著上升($P<0.05$),与高糖组相比,脂联素组SOD含量显著上升,MDA含量显著下降($P<0.05$,表1、表2)。

2. 血红蛋白加氧酶1和衔接蛋白P66Shc mRNA表达:与对照组相比高糖组Ho-1 mRNA表达增高;脂联素组较高糖组表达亦增高($P<0.05$)。与对照组相比高糖组P66Shc mRNA表达增高;脂联素组较高糖组表达亦降低($P<0.05$)(表3、表4)。

3. 流式细胞术心肌细胞凋亡:高糖组细胞凋亡率较对照组明显增加,而脂联素组细胞凋亡率较高糖组显著下降($P<0.05$)(表5)。

表 1 脂联素对高糖环境下人心肌细胞 SOD 的影响 (U/ml, $\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	24h	48h	72h
低糖组	33.89 $\pm$ 2.54	34.13 $\pm$ 1.13	33.72 $\pm$ 3.58
高糖组	25.88 $\pm$ 0.48 [*]	23.74 $\pm$ 0.52 [*]	21.08 $\pm$ 1.31 [*]
高糖+脂联素组	28.76 $\pm$ 0.79	30.21 $\pm$ 0.61 [#]	31.16 $\pm$ 0.93 [#]

与正常对照组相比, ^{*} $P<0.05$;与高糖组相比, [#] $P<0.05$

表 2 脂联素对高糖环境下人心肌细胞 MDA 的影响 (nmol/L, $\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	24h	48h	72h
低糖组	117.36 $\pm$ 10.74	114.49 $\pm$ 8.71	115.53 $\pm$ 9.20
高糖组	231.51 $\pm$ 3.52 [*]	267.62 $\pm$ 4.96 [*]	301.47 $\pm$ 3.41 [*]
高糖+脂联素组	178.50 $\pm$ 8.00 [#]	171.31 $\pm$ 4.47 [#]	157.69 $\pm$ 3.05 [#]

与正常对照组相比, ^{*} $P<0.05$;与高糖组相比, [#] $P<0.05$

表 3 脂联素对高糖环境下人心肌细胞 Ho-1 mRNA 表达的影响 ($2^{-\Delta\Delta C_t}$ 值, $\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	24h	48h	72h
低糖组	1.026 $\pm$ 0.009	1.039 $\pm$ 0.012	1.042 $\pm$ 0.009
高糖组	1.728 $\pm$ 0.183	2.216 $\pm$ 0.240 [*]	2.6851 $\pm$ 0.301 [*]
高糖+脂联素组	3.889 $\pm$ 0.006 [#]	7.632 $\pm$ 0.231 [#]	8.375 $\pm$ 0.051 [#]

与正常对照组相比, ^{*} $P<0.05$;与高糖组相比, [#] $P<0.05$

表 4 脂联素对高糖环境下人心肌细胞 P66Shc mRNA 表达的影响 ($2^{-\Delta\Delta C_t}$ 值, $\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	24h	48h	72h
低糖组	1.058 $\pm$ 0.031	1.030 $\pm$ 0.176	1.049 $\pm$ 0.023
高糖组	1.521 $\pm$ 0.079 [*]	1.767 $\pm$ 0.119 [*]	2.112 $\pm$ 0.094 [*]
高糖+脂联素组	1.318 $\pm$ 0.023 [#]	1.196 $\pm$ 0.020 [#]	1.072 $\pm$ 0.016 [#]

与正常对照组相比, ^{*} $P<0.05$;与高糖组相比, [#] $P<0.05$

表 5 脂联素对高糖环境下人心肌细胞 凋亡率的影响 (% , $\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	24h	48h	72h
低糖组	4.68 $\pm$ 1.24	4.77 $\pm$ 1.89	5.06 $\pm$ 1.67
高糖组	15.29 $\pm$ 1.46 [*]	18.19 $\pm$ 0.98 [*]	23.85 $\pm$ 0.76 [*]
高糖+脂联素组	10.98 $\pm$ 0.68 [#]	8.31 $\pm$ 0.26 [#]	7.59 $\pm$ 0.41 [#]

与正常对照组相比, ^{*} $P<0.05$;与高糖组相比, [#] $P<0.05$

讨 论

糖尿病是一种以血糖代谢紊乱为特点的常见慢性疾病,在心脏可引起冠心病和糖尿病性心脏病。目前认为高血糖介导氧化应激是糖尿病及其并发症发生发展的关键因素。Brownlee^[1]提出,氧化应激是糖尿病并发症的共同机制,并认为多元醇通路激活、蛋白非酶糖基化产物晚期糖基化产物的形成、蛋白激酶C激活、己糖胺途径激活都是由这一共同机制所激发。

衔接蛋白P66Shc是哺乳动物生命周期相关的蛋白,也是近年来研究细胞氧化应激的主要蛋白之一,其通过在线粒体内氧化细胞色素C产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)导致细胞氧化损伤^[2]。P66Shc表达的调控包含2个层次,即翻译后调控和转录水平的调控。P66Shc的表达主要取决于转录水

平的调控,即它的启动子发生了表观遗传学的修饰,导致基因转录的起始位点发生改变^[3]。Rota 等^[4]的研究证实,高葡萄糖可以诱导离体的心脏干细胞氧化应激水平增加,并发生凋亡,而从 p66shc -/- 小鼠体内分离的心脏干细胞未发现明显凋亡,提示 p66shc 介导了高糖诱导的心肌细胞的氧化损伤。Sun 等^[5]的研究表明,在体外,高糖环境的肾小管上皮细胞 P66Shc 及其磷酸化形式表达增加,氧化应激水平增加,最终导致细胞存活率降低。本实验检测 p66shc 的 mRNA 水平反应心肌细胞氧化应激水平。

血红蛋白加氧酶-1 是血红蛋白降解的限速酶,产生当量摩尔的一氧化碳、铁、胆绿素,是一种重要的抗氧化剂。关美萍^[6]研究发现:初诊 2 型糖尿病(T2DM)合并慢性并发症患者的血糖水平、血清 MDA、外周血单核细胞 ROS 产量及 HO-1 表达(mRNA or protein)均显著高于无并发症的患者,HO-1 表达(mRNA or protein)与氧化应激指标呈显著正相关。Vulapalli 等^[7]的研究证实:转基因小鼠过度表达(mRNA or protein)α-肌球蛋白重链启动子使心脏选择性过度表达(mRNA or protein)HO-1,离体心脏和在体心脏在缺血再灌注损伤后,与非转基因对照相比,转基因鼠心脏恢复功能增强,心肌细胞凋亡减少。本试验检测 HO-1 mRNA 水平反应心肌细胞抗氧化应激水平。

脂联素是脂肪组织分泌的一种特异性蛋白质,除参与糖脂代谢外,还具有抗炎、抗氧化应激、抗动脉粥样硬化、改善胰岛素抵抗等作用。Prior 等^[8]得研究发现脂联素启动子 rs266729 3 种变异基因型与糖尿病患者氧化应激水平之间的关联,GG 型患者血浆脂联素水平高,对应的总抗氧化水平高,血浆氧化修饰低密度脂蛋白(oxidatively modified low density lipoprotein, OX- LDL)水平低;CC/CG 型患者血浆脂联素水平低,对应的总抗氧化水平低,血浆 OX- LDL 水平高,说明脂联素通过抗氧化应激发挥保护作用。Essick 等^[9]研究发现脂联素可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)途径、抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号传导和转录因子(NF-κB)活化调节活性氧族(ROS)的量,抑制 ROS 诱导的心室重构。

本实验通过对高糖环境下心肌细胞不同时间段氧化应激水平和凋亡的检测,观察脂联素对高糖环境下心肌细胞氧化应激和凋亡的影响。发现高糖环境下的心肌细胞 p66shc 表达较正常组增加,加入脂联

素组较高糖组降低。MDA 是氧自由基和脂质反应的终产物,可间接反应氧自由基的多少。MDA 的变化与 p66shcRNA 变化正相关。提示高糖环境下心肌细胞氧化应激状态较正常组高,脂联素组较高糖组低。由此可以推测脂联素可能通过降低 p66shc mRNA 表达,进而影响蛋白表达,使磷酸化的 p66shc 表达减少,降低氧化应激水平,但是本实验局限性未能做全各个水平。本实验发现高糖环境下心肌细胞随时间梯度 HO-1 mRNA 较正常组表达升高,是因为 HO-1 是应激性蛋白,但是结合 MDA 和 SOD 含量说明机体自身抗氧化防御功能的代偿增高尚不足以对抗高糖所致氧化应激,加入脂联素后 HO-1 mRNA 较高糖组表达升高,结合 MDA 和 SOD 含量可以反映氧化应激水平降低。说明脂联素通过增加 HO-1 mRNA 的含量使心肌细胞抗氧化应激水平升高,减少细胞凋亡。

综上所述,脂联素通过影响 p66shc、HO-1 表达影响减少氧化应激反应,减少心肌细胞凋亡,提高存活率。因此在积极控制血糖的同时,脂联素可能成为治疗糖尿病并发症的新途径。

参考文献

- 1 Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. Nature, 2001, 414 (6865):813-820
- 2 Giorgio M, Migliaccio E, Orsini F, et al. Electron transfer between cytochrome c and p66Shc generates reactive oxygen species that trigger mitochondrial apoptosis[J]. Cell, 2005, 122(2):221-233
- 3 Ventura A, Luzi L, Pacini S, et al. The p66Shc longevity gene is silenced through epigenetic modifications of an alternative promoter[J]. J Biol Chem, 2002, 277(25):22370-22376
- 4 Rota M, Lecapitaine N, Hosoda T, et al. Diabetes promotes cardiac stem cell aging and heart failure, which are prevented by deletion of the p66shc gene[J]. Circ Res, 2006, 99(1):42-52
- 5 Sun L, Xiao L, Nie J, et al. P66Shc mediates high-glucose and angiotensin II-induced oxidative stress renal tubular injury via mitochondrial-dependent apoptotic pathway[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299(5):F1014-1025
- 6 关美萍. 糖尿病患者慢性并发症与外周血单核细胞血红素加氧酶 1 表达的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(12):929-932
- 7 Vulapalli SR, Chen Z, Chua BH, et al. Cardiospecific overexpression of HO-1 prevents I/R induced cardiac dysfunction and apoptosis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 283(2):H688-694
- 8 Prior SL, Gable DR, Cooper JA, et al. Association between the adiponectin promoter rs266729 gene variant and oxidative stress in patients with diabetes mellitus[J]. Eur Heart J, 2009, 30(10):1263-1269
- 9 Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, et al. Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(3):H984-993

(收稿:2011-10-17)