

依达拉奉在大鼠局灶性脑缺血细胞中对 Drp1 和 Mfn2 动态变化的影响

陈 婷 李 雪 罗 凡 林占东 郭瑞芳

摘要 目的 探讨依达拉奉在大鼠局灶性脑缺血细胞中对 Drp1 及 Mfn2 动态变化的影响及其保护机制。**方法** 采用线栓法建立大脑中动脉缺血模型，并将 72 只大鼠采用数字表法随机分为假手术组、脑缺血组、依达拉奉组，每组又根据时间的不同分为 1、3、7 天 3 个不同亚组。HE 染色观察大脑皮质神经元形态结构，Western blot 法检测 Drp1 及 Mfn2 的蛋白含量，RT-PCR 检测 Drp1 及 Mfn2 mRNA 基因的表达情况。**结果** 脑缺血组的 Drp1 蛋白表达量明显高于假手术组及依达拉奉组 ($P < 0.05$)，在第 1、3、7 天中的表达呈递增的趋势，给予依达拉奉治疗后，可以下调 Drp1 蛋白的表达，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；脑缺血组的 Mfn2 蛋白表达量明显低于假手术组及依达拉奉组 ($P < 0.05$)，在第 1、3、7 天中的表达呈递减的趋势，给予依达拉奉治疗后可上调 Mfn2 蛋白的表达，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。RT-PCR 表达结果与 Western blot 法检验结果一致。**结论** 依达拉奉治疗大鼠脑缺血可能与依达拉奉减少氧自由基生成、维持线粒体动态平衡使 Drp1 表达减少，Mfn2 表达增多有关，从而发挥神经保护作用。

关键词 局灶性脑缺血 依达拉奉 线粒体 Drp1 Mfn2

中图分类号 R363.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.03.034

Effect of Edaravone on the Dynamic Change of Drp1 and Mfn2 in Rats with Focal Cerebral Ischemia. Chen Ting, Li Xue, Luo Fan, et al. Chengde Medical College, Hebei 067000, China

Abstract Objective To study the effect of edaravone to dynamic change of Drp1 and Mfn2 in focal cerebral ischemia rats and protective mechanisms of ischemic brain cells it. **Methods** Using line plug method to establish MCAO, and according to random number table method 72 rats were divided into control group, ischemic group and Ed group. According to time, they were divided into three subgroups 1d, 3d, 7d. HE staining to observe the cerebral cortex neuron morphological structure, western blot test way used to observe Drp1 and the protein content of Mfn2, RT-PCR way used to observe Drp1 and Mfn2's mRNA expression. **Results** Drp1 protein expression of cerebral ischemia group were significantly higher than the Sham group and Ed group ($P < 0.05$), and the 1d, 3d, 7d expression were in increasing trend. The edaravone treatment can decrease the expression of Drp1 ($P < 0.05$). Mfn2 protein expression of cerebral ischemia group were significantly lower than the control group and in accordance with the Ed group ($P < 0.05$), and the 1d, 3d, 7d expression were in decreasing trend. The edaravone treatment can increase the expression of Mfn2 ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant. The results of RT-PCR and western blot were the same. **Conclusion** The edaravone in treatment of ischemia rats may be related to the edaravone in reducing ROS generation and maintaining mitochondrial dynamic balance to reduce Drp1 expression and increase Mfn2 expression of, Mfn2 expression, thus to play a neuroprotective function.

Key words Focal cerebral ischemia; Edaravone ; Mitochondria ; Drp1 ; Mfn2

目前脑缺血是全球最常见的造成人类死亡的主要原因之一，在中国已成为首要死因，严重威胁人类健康，该病具有高发生率、高病死率、高致残率的特点^[1]。其主要危害是大脑血流供应不足引起细胞损伤，最终导致运动、感觉和认知障碍甚至死亡^[2,3]。脑缺血造成神经细胞损害的机制包括氧自由基损伤、

钙超载、线粒体膜电位的改变、线粒体通透性转换孔异常开放、线粒体结构损伤等^[4]。线粒体是细胞能量代谢的重要场所，也是缺血早期易累及的细胞器之一，是细胞凋亡的重要执行者，因而探讨如何在脑缺血时维持线粒体的功能具有重要的临床意义^[5]。研究表明，线粒体分裂蛋白 Drp1 是介导线粒体裂变的重要执行分子，线粒体融合蛋白 Mfn2 是调控线粒体融合的主要蛋白之一，与 Drp1 在正常线粒体中处于动态平衡，但是当脑缺血发生时，平衡被打破引起细胞凋亡^[6]。依达拉奉是临床治疗急性脑缺血的早期

作者单位：067000 承德医学院(陈婷、李雪、罗凡、林占东)；067000 承德医学院附属医院(郭瑞芳)

通讯作者：郭瑞芳，主任医师，电子信箱：494615192@qq.com

使用药物,已经被证实能够显著减少脑梗死面积改善神经功能学评分,同时能够减少活性氧(ROS)的产生^[7]。因此本实验旨在探讨依达拉奉对大鼠局灶性脑缺血中 Drp1 及 Mfn2 动态变化的影响及脑保护作用机制。

材料与方法

1. 实验材料:清洁级雄性 SD 大鼠 72 只,体重 250~300 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2012-0001;Western blot 法检测试剂盒购自河北贝博实验用品有限公司;依达拉奉购自博大制药公司生产,国药准字号 H20051992;兔抗大鼠 Drp1 抗体、Mfn2 抗体购自美国艾博抗(上海)贸易有限公司;辣根酶标记抗兔 IgG 二抗购自美国 KPL 公司;Drp1 引物、Mfn2 引物购自日本 TaKaRa 公司;Trizol 试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司;FastQuant cDNA 第 1 链合成试剂盒(去基因组)、SuperReal 荧光定量预混试剂增强版(SYBR Green)购自北京天根生化科技有限公司。

2. 方法:(1)分组:将 72 只清洁 SD 大鼠采用数字表法随机分成 9 组:假手术组(Sham 组)、脑缺血组(Exp 组)、依达拉奉组(Ed 组),每组 24 只,每组又根据缺血时间的不同分为 1、3、7 天 3 个亚组。每组 8 只。(2)大脑中动脉闭塞动物模型(MCAO)的制备:参照改良的 Longa-Zea 线栓法^[8],大鼠术前 12h 禁食,不禁水。采用 10% 水合氯醛(4ml/kg)腹腔注射麻醉。术中应用保持大鼠体温 36.5~37.0℃。应用 0.235mm 渔线建立大鼠左侧永久性局部性脑缺血模型。大鼠仰卧位固定于手术台,颈部备皮,于颈正中做纵切口,分离胸锁乳突肌,小心分离左侧颈总动脉、颈内动脉及颈外动脉。结扎颈总动脉近心端、颈外动脉及其分支,颈总动脉远心端穿线打活结备用,动脉夹暂时夹闭颈内动脉,眼科剪在颈总动脉近分叉处剪一小口,经此口插入头端蘸取石蜡油的渔线,经分叉沿颈内动脉入颅至大脑中动脉起始部以阻断大脑中动脉血流,插入深度约 19.0±0.5mm,直至感觉到轻微阻力,结扎备用活结防止渔线脱出,消毒并缝合皮肤。Sham 组只做手术不做栓塞,其余步骤与 Exp 组相同;Ed 组分别在缺血模型术后 2h 给予腹腔注射依达拉奉(10ml/kg),此后每天给予依达拉奉(10ml/kg)腹腔注射 1 次,用药至每个时间点。Sham 组、Exp 两组分别在相同时间给予相同剂量的生理盐水。(3)神经功能学评分:参照 Longa 评分标准选择纳入和排除大鼠^[9]。0 分:正常,无神经学征象;1 分:动物

不能完全伸展右前肢;2 分:动物右侧肢体瘫痪,行走时向右侧转圈,出现追尾现象;3 分:动物行走向右侧跌倒,或动物不能站立或打滚;4 分:无自发活动,有意识障碍。神经功能缺陷评分在 1~3 分为造模成功。除假手术组外,各组 0 分和 4 分予以剔除,在后续试验中随机补充剔除组的动物,以保证每组的动物数不变。(4)苏木素-伊红染色(HE 染色):分别从各组采用数字表法随机抽取 3 只大鼠以 10% 水合氯醛 4ml/kg 腹腔注射麻醉,依次经心脏灌注生理盐水 250ml 和 4% 多聚甲醛溶液 250ml,断头取左侧梗死区大脑皮质,置 4% 多聚甲醛溶液固定 2h,蒸馏水浸泡 4h。常规梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋。石蜡切片常规脱蜡水化,苏木精伊红染色。显微镜下观察大脑皮质区神经元形态改变。(5)免疫印迹法(Western blot 法)检测 Drp1 及 Mfn2 蛋白的表达水平:每组剩余的 5 只大鼠以 10% 水合氯醛 3ml/kg 腹腔注射麻醉,依次经心脏灌注生理盐水 250ml,4% 多聚甲醛 400ml,断头,每组均选取左侧梗死区相同部位大脑皮质,选用相同重量的缺血脑组织,将提取的脑组织切碎置于缓冲液(RIPA: PMSF = 500:1)中,于玻璃匀浆器中制成匀浆,离心,提取组织蛋白。将样本定量于 10μl,凝胶电泳约 90min,然后进行转膜 120min。转膜后,用 5% 的低脂蛋白封闭液封闭 2h,用兔单克隆抗体 Drp1(1:1000,溶于 5% 脱脂奶粉与 TBST 1:1 的混合液中),于 4℃ 下过夜保存。TBST 洗膜 3 次(每次 10min)后采用羊抗兔二抗孵育膜常温摇床 2h,TBST 洗膜 3 次(每次 10min),后于 ECL 化学发光系统下显影。β-actin 作为内参。同样方法测定 Mfn2 的蛋白浓度。采用 Gel-Pro analyzer4 软件分析灰度值。(6)RT-PCR 检测 Drp1 及 Mfn2 的 mRNA 表达量:取上述脑组织进行切碎,在匀浆器中研磨,离心,提取 cDNA。用 Trizol 提取 RNA,紫外分光光度仪测定 RNA 的含量。RT-PCR 反应试验按北京天根生化科技有限公司的反应试剂盒说明书进行。以总 RNA 为模板,以 β-actin 作为内参对照。引物序列:Drp1 上游:5'-TCCCTAACTCCATGAT-GCCATA-3',下游:5'CCACAGGCATCAGCAAAGTC-3';Mfn2 上游:5'-TCAGCCCCGACTACACCTACAGAGA-3',下游:5'-TGAGGGCCAATGCAAGACA-3'通过 RT-PCR 两步法试剂盒操作说明,将 mRNA 反转录成 cDNA^[10]。PCR 扩增结束后观察溶解曲线是否为单峰的曲线,保证扩增产物的特异性,用 Bio-Rad CFX Managersystem 自动处理分析出数据,结果以 β-

actin 为内参照,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Livak) 方法进行数据处理,根据 Ct 值,计算 Drp1、Mfn2 基因的相对表达量^[11]。

2. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用析因方差分析设计,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 神经功能学评分:Sham 组神经功能学评分为 0 分,与 Sham 组比较,Exp 组的得分较高,且缺血时间越长得分越高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Ed 组和 Sham 组比较,Ed 组的得分介于两组之间,差异有统计学意义 ($P < 0.05$,表 1)。

表 1 各组大鼠神经功能学评分 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	1 天	3 天	7 天
Sham 组	0	0	0
Exp 组	$2.80 \pm 0.41^*$	$2.83 \pm 0.42^*$	$2.90 \pm 0.43^*$
Ed 组	$1.38 \pm 0.49^{*\#}$	$1.40 \pm 0.46^{*\#}$	$1.49 \pm 0.44^{*\#}$

与 Sham 组比较, * $P < 0.05$; 与 Exp 组比较, # $P < 0.05$

2. HE 染色结果:Sham 组大鼠脑皮质的神经细胞排列清楚,边界清晰。Exp 组脑缺血后大部分神经细胞体积变小,细胞收缩,细胞核浓缩,细胞间正常接触减少,细胞核染色质广泛收缩,且细胞破坏程度随着时间的延长更严重。Ed 组的细胞排列较 Exp 组清楚,边界较清晰,表明治疗效果明显,且随着治疗时间的延长细胞结构及排列越接近 Sham 组(图 1)。

3. Drp1 及 Mfn2 蛋白及 mRNA 表达量:与 Sham 组比较,Exp 组 Drp1 蛋白及 mRNA 表达明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),并且在 1、3、7 天中的表达呈递增的趋势。与 Exp 组比较,Ed 组在相应的时间点 Drp1 蛋白及 mRNA 表达量下调降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$,图 2、表 2)。与 Sham 组比较,Exp 组 Mfn2 蛋白及 mRNA 的表达量表达明显降低,并且在 1,3,7 天中的表达呈递减的趋势,差异有统

计学意义 ($P < 0.05$)。与 Exp 组比较,Ed 组 Mfn2 蛋白及 mRNA 表达量在相应的时间点上调升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Exp 组及 Ed 组不同天数 Drp1、Mfn2 蛋白及 mRNA 表达,差异有统计学意义 ($P < 0.05$,图 3、表 3)。

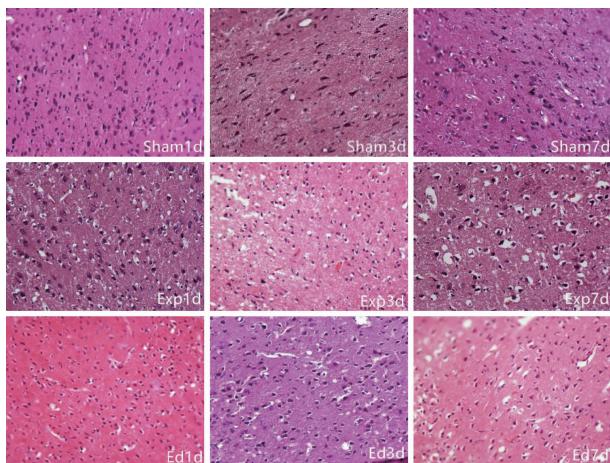


图 1 大鼠大脑皮质缺血的 HE 染色结果 ($\times 400$)

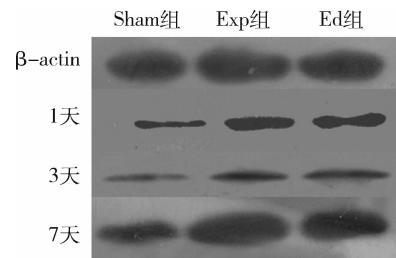


图 2 Drp1 蛋白表达量

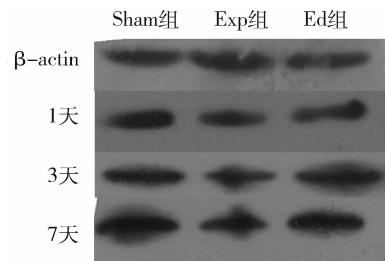


图 3 Mfn2 蛋白表达量

表 2 Drp1 蛋白及 mRNA 表达水平 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	Drp1 蛋白			Drp1 mRNA		
	1 天	3 天	7 天	1 天	3 天	7 天
Sham 组	37.13 ± 2.03	37.21 ± 2.05	37.08 ± 1.95	1	1	1
Exp 组	$44.60 \pm 3.15^*$	$50.32 \pm 5.74^*$	$63.85 \pm 7.51^*$	$0.087 \pm 0.001^*$	$0.094 \pm 0.002^*$	$0.10 \pm 0.002^*$
Ed 组	$39.49 \pm 2.79^{*\#}$	$42.50 \pm 3.72^{*\#}$	$51.29 \pm 5.84^{*\#}$	$0.092 \pm 0.001^{*\#}$	$0.12 \pm 0.002^{*\#}$	$0.23 \pm 0.003^{*\#}$

与 Sham 组比较, * $P < 0.05$; 与 Exp 组比较, # $P < 0.05$; Exp 组间比较, $P < 0.05$; Ed 组间比较, $P < 0.05$

表 3 Mfn2 蛋白及 mRNA 表达水平 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	Mfn2 蛋白			Mfn2mRNA		
	1 天	3 天	7 天	1 天	3 天	7 天
Sham 组	111.16 \pm 8.58	108.69 \pm 7.64	112.35 \pm 8.62	1	1	1
Exp 组	102.42 \pm 5.75 *	86.35 \pm 5.66 *	78.44 \pm 4.29 *	0.81 \pm 0.02 *	0.51 \pm 0.02 *	0.26 \pm 0.01 *
Ed 组	105.49 \pm 6.12 * #	90.32 \pm 5.74 * #	82.54 \pm 5.42 * #	0.91 \pm 0.03 * #	0.79 \pm 0.02 * #	0.42 \pm 0.01 * #

与 Sham 组比较, * $P < 0.05$; 与 Exp 组比较, # $P < 0.05$; Exp 组间比较, $P < 0.05$; Ed 组间比较, $P < 0.05$

讨 论

脑缺血疾病发病机制复杂, 其中细胞凋亡是缺血性脑损伤的主要病理生理学机制之一, 线粒体凋亡通路是凋亡的主要途径^[12]。线粒体是动态的细胞器, 处于不断的融合与分裂过程中, 且在各种毒性条件下其数目和形态均会发生变化^[13,14]。

线粒体动力相关蛋白 Drp1 是细胞内促进分裂的主要蛋白在大多数组织中都有表达, 但是高表达于脑和心脏。脑缺血时, Drp1 受细胞外膜分子的募集, 转位并聚集于线粒体, 介导线粒体分裂及受损线粒体的清除, 导致细胞凋亡, 进而造成神经细胞的缺血性损伤, 造成大鼠大脑皮质神经细胞体积变小, 细胞收缩, 细胞核浓缩, 细胞间正常接触减少, 细胞核染色质广泛收缩。本实验研究发现, Exp 组大鼠脑梗死区大脑皮质 Drp1 蛋白、mRNA 表达均明显高于 Sham 组, 且随着时间的延长, Exp 组大脑皮质 Drp1 蛋白、mRNA 表达逐渐升高。这与张茹等^[15]研究结果一致。其可能的原因有: ①脑缺血损伤后, 脑组织发生氧化应激反应, 在此过程中产生大量的 ROS, ROS 可以作为上游信号分子, 调控 Drp1 相关蛋白激酶的水平从而促进 Drp1 的表达, 在持续的脑缺血中 ROS 持续增多, 从而 Drp1 表达随之逐渐增多; ②脑缺血导致细胞内钙超载, 激活神经钙调酶, 神经钙调酶去磷酸化通路的激活可以活化 Drp1, 随着时间的延长钙离子含量越高, 从而 Drp1 表达逐渐增多。

Mfn2 是由陈光慧教授于 1997 年首先发现的一个新基因。Mfn2 定位于线粒体外膜, 是促进线粒体融合所必需的, 参与线粒体的形态与功能调节, 在应用依达拉奉上调 Mfn2 的表达后能恢复线粒体形态与功能, 使得大鼠脑皮质的神经细胞排列较清楚, 边界较清晰。Mfn2 通过调节线粒体通透性转换孔 (mPTP) 开闭的敏感度来促进线粒体的融合, 为线粒体的保护性因子, 本实验研究发现, Exp 组大鼠脑梗死区大脑皮质 Mfn2 蛋白、mRNA 表达明显低于 Sham 组, 且随着时间的延长, Exp 组大脑皮质 Mfn2 蛋白、mRNA 表达逐渐减少。这与吴宗盛等^[16]研究结果一

致。其机制可能是脑缺血时线粒体融合和分裂的稳态被打破, 由于 mPTP 的开闭可由抗细胞凋亡基因调控, 随着细胞凋亡加重 mPTP 关闭增多, 从而导致 Mfn2 表达减少^[17]。

综上所述, 依达拉奉作为一种治疗急性脑梗死早期使用的新型脑保护药, 动物实验显示其对脑缺血损伤具有保护作用, 作为一种新的自由基清除剂, 其具有抑制神经细胞、血管内皮细胞的过氧化及迟发性神经细胞死亡, 在缺血脑组织中的表达而发挥抗凋亡作用^[18~20]。研究表明依达拉奉可清除大量 ROS, ROS 减少可降低 Drp1 的表达, 促使 mPTP 开启, Mfn2 表达增多进一步起到保护脑缺血的作用。随着治疗时间的延长, 大量的 ROS 被清除, 从而使 Drp1 逐渐下调, Mfn2 逐渐上调增多, 促进保持动态平衡, 使得线粒体功能正常发挥。依达拉奉与线粒体分裂融合的具体分子机制有待进一步深入探讨, 为临床治疗脑卒中患者提供理论依据。

参考文献

- Riverol M, Becker J T, López O L, et al. Relationship between systemic and cerebral vascular disease and brain structure integrity in normal elderly individuals [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 44(1): 319~328
- Chiva-Blanch G, Suades R, Crespo J, et al. Microparticle from neural progenitor cell and vascular compartment cells is increased in ischemic stroke [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e148176
- Koronowski KB, Perez-Pinzon MA. Sirt1 in cerebral ischemia [J]. Brain Circ, 2015, 1: 67~78
- 杨晴, 李新宇. 全脑缺血/再灌注致线粒体损伤的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 11: 16~19
- Chuang YC, Lin TK, Yang DI, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma dependent pathway reduces the phosphorylation of dynamin-related protein 1 and ameliorates hippocampal injury induced by global ischemia in rats [J]. J Biomed Sci, 2016, 23(1): 44~46
- 赵光举, 卢中秋, 姚咏明. 线粒体融合蛋白 2 研究新进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2010, 37(3): 252~260
- 赵晓妹, 李璠, 曾洪艳, 等. 依达拉奉联合灯盏花素对局灶性脑缺血大鼠皮层神经元凋亡的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2017, 33(1): 15~22
- 于剑锋, 郝建宇, 吴东方, 等. 恶性胆总管梗阻合并胃十二指肠梗阻的内镜治疗价值分析 [J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(7): 372~375

(下转第 145 页)

促进生活自理能力及社会功能的恢复。PCI患者术后MACE主要有再发心绞痛、再发心肌梗死及猝死等,与PCI术后出现冠脉再狭窄有关。血管狭窄导致5-羟色胺、血栓素等缩血管物质局部大量释放,加重血管痉挛^[12,13]。本研究中,运动康复组MACE总发生率为9.5%,显著低于对照组20.0%,说明持续心脏康复运动较院内短期康复指导能更好改善患者的预后。

综上所述,AMI患者PCI术后给予持续心脏康复运动是安全可行的,可改善患者的心功能,减少术后不良心血管事件发生,提高患者生活质量。鉴于本研究样本量有限,随访观察时间尚短,其远期效果尚需开展更大规模的研究进一步探讨。

参考文献

- 苏懿,王磊,张敏州,等.急性心肌梗死的流行病学研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(4):467-469
- Oliveira NL, Ribeiro F, Silva G, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on arterial stiffness and inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers: A randomized controlled trial of myocardial infarction patients [J]. Atherosclerosis, 2015, 239(1) : 150 - 157
- 高润霖,王增武.美国心脏康复和二级预防项目指南[M].4版.北京:人民军医出版社,2010:166
- Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis[J]. J Am College Cardiol, 2011, 67(1) : 1 - 12

(上接第141页)

- 朱士光,杨荣礼,耿德勤,等.局灶性脑缺血大鼠z-Longa评分的MRI研究[J].国际老年学杂志,2012,33(5):199-201
- 卢乙众,李合华,卢奕帆.丹参酮Ⅱ联合骨髓间充质干细胞移植促进脑梗死后的神经再生[J].中国组织工程研究,2016,20(23):3425-3430
- 郑靖宇,吴欢,汤雯,等.Drp1和Mfn2在棕榈酸诱导大鼠肝细胞损伤中的作用机制及姜黄素衍生物L6H4的干预作用[J].温州医科大学学报,2016,7(46):469-481
- 梁楠,王鹏,王士雷.线粒体钙单向转运体对大鼠脑缺血/再灌注损伤线粒体分裂的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2014,35(7):585-589
- Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division development and disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(10) :634 - 646
- Roy M, Reddy PH, Iijima M, et al. Mitochondrial division and fusion in metabolism[J]. Curr Opin Cell Biol, 2015, 33:111 - 118
- 张茹,郭荷娜,吴海琴,等.葛根素对大鼠局灶性脑缺血后钙超载

- 陆再英,钟南山,谢毅,等.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:232-233
- 李佳玲,赵艳霞,顾菁,等.基于项目反应理论修订生存质量测定量表简表WHOQOL-BREF[J].中山大学学报:医学科学版,2015, 36(2) : 284 - 293
- 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J].中华心血管病杂志,2016,44(5) :382 - 400
- Laing ST, Gluckman TJ, Weinberg KM, et al. Autonomic effects of exercise-based cardiac rehabilitation[J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2011, 31(2) : 87 - 91
- Taylor RS, Anderson L, Oldridge N, et al. The efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2016, 69(9) : 1207 - 1211
- Lewinter C, Doherty P, Gale CP, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials between 1999 and 2013 [J]. Eur J Prevent Cardiol, 2015, 22(12) :1341 - 1343
- 庞明,梁积英,关浩增,等.康复治疗对老年冠心病患者运动耐力的影响[J].内科,2010,5(3) : 231 - 232
- Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2015, 57(5) : 443 - 453
- 郑芳,胡孝贞,刘乐斌,等.早期康复训练对冠心病介入治疗术后恢复的影响[J].现代生物医学进展,2011,20(11) : 3927 - 3929

(收稿日期:2017-05-22)

(修回日期:2017-06-16)

- 的保护作用[J].南方医科大学学报,2010,30(6):1286 - 1271
- 吴宗盛,卢中秋,姚永明,等.线粒体融合蛋白2与细胞凋亡[J].医学前沿,2012,40(1):12 - 14
- Hoppins S, Edlich F, Cleland MM, et al. The soluble form of Bax regulates mitochondrial fusion via MFN2 homotypic complexes[J]. Mol Cell, 2011, 41(2) :150 - 160
- 赵辉,赵伟,袁莉,等.依达拉奉预处理对大鼠脑缺血再灌注海马细胞凋亡及bel-2/bax表达的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34:2812 - 2814
- Miyasou T, Kwon AH, Tsuji K, et al. Edaravone prevents Fas-induced fulminant hepatic failure in mice by regulating mitochondrial Bel-xl and Bax [J]. Shock, 2008, 30:212 - 216
- Chen L, LiunY, Dong L, et al. Edaravone protects human peripheral blood lymphocytes fromγ-irradiation-induced apoptosis and DNA damage[J]. Cell Stress Chaperones, 2015, 20:289 - 295

(收稿日期:2017-06-03)

(修回日期:2017-07-13)