

熊果酸预处理对急性心肌梗死大鼠心功能和心肌病理改变的影响

王金艳 肖亚利 陈丽东 宋 红 赵 敏 王国龙

摘要 目的 探索熊果酸(UA)预处理对大鼠急性心肌梗死(AMI)后心功能和心肌组织病理改变的影响。**方法** 180只实验用大鼠按照数字表法随机分为假手术组(Sham组),AMI组,UA低、中、高剂量(10、20、40mg/kg)组和维拉帕米(Ver, 2.5mg/kg)预处理组,每组30只;各组于造模前3天开始1次/天腹腔注射给药,Sham组和AMI组给予0.9%氯化钠溶液;通过结扎左冠状动脉前降支制备AMI大鼠模型。造模手术24h后,心脏多普勒超声检测心功能指标,NBT染色法检测心肌梗死体积,HE染色法行左心室心肌病理学检查并评分,TUNEL法观察细胞凋亡,透射电子显微镜观察心肌细胞超微结构变化。**结果** 与AMI组比较,UA中、高剂量和Ver预处理组LVIDd、LVIDs降低且EF、SV升高,心肌梗死体积降低,心肌组织病理性形态结构改变和细胞凋亡状况明显改善,损伤评分和凋亡指数(AI)显著降低,细胞超微结构病变明显改善;与Ver预处理组比较,UA高剂量预处理组LVIDs降低且SV升高,心肌梗死体积、损伤评分和AI降低;差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** UA预处理对AMI大鼠心功能和左心室心肌病理学改变及细胞超微结构病变具有保护作用。

关键词 熊果酸 急性心肌梗死 心功能 病理 超微结构

中图分类号 R543.3 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.10.021

Effects of Ursolic Acid Preconditioning on Cardiac Function and Myocardial Pathology in Rats with Acute Myocardial Infarction. Wang

Jinyan, Xiao Yali, Chen Lidong, et al. Department of Cardiovascular Medicine, ZuoZhou Hospital, Hebei 072750, China

Abstract Objective To study the effect of Ursolic acid(UA) preconditioning on cardiac function and myocardial pathology in rats with acute myocardial infarction(AMI). **Methods** Totally 180 experimental rats were randomly divided into Sham group, AMI group, UA low-, medium- and high-dose (10, 20, 40mg/kg) and Verapami (Ver) 2.5 mg/kg pretreatment group($n=30$). Three days d before operation, the drugs were given by intraperitoneal injection once a day, the rats in Sham group and AMI group were given saline solution. The AMI rat model was established by ligating the left anterior descending coronary artery. 24h after surgery, the cardiac function index were detected by cardiac doppler ultrasound. The volume of myocardial infarction was detected by NBT staining. The histopathological changes was observed by HE staining and injury score was calculated. The cardiomyocytes apoptosis was observed by TUNEL. The ultrastructure of cardiomyocytes was observed by TEM. **Results** Compared with AMI group, the LVIDd, LVIDs of the rats in UA medium-, high-dose and Ver pretreatment group decreased and the EF, SV increased. The percentage of infarct volume decreased, the morphological and structural changes of myocardial histopathology and apoptosis were significantly improved, and the injury score and apoptosis index (AI) decreased significantly. The ultrastructural changes of the cells were obviously improved. Compared with Ver pretreatment group, the LVIDs of the rats in UA high-dose pretreatment group decreased and the SV increased. The infarct volume, injury score and AI decreased. All of the differences were significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** UA pretreatment has protective effects on cardiac function, morphological and ultrastructural changes of left ventricular myocardium in AMI rats.

Key words Ursolic acid; Acute myocardial infarction; Cardiac function; Pathology; Ultrastructure

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是临幊上较为常见的急幊重症和心源性猝死的主要原因,具有起病急、病情进展迅速的特点,多数患者无法在最佳治疗时间窗内得到有效救治,因此研发出能

够有效缓解AMI疾病进展的药物将具有重要的临幊意义^[1]。熊果酸(ursolic acid, UA)是天然存在于杜鹃花科灌木熊果中的一种五环三萜类化合物,能够通过抑制钙超载对缺血性脑损伤起到保护作用,而钙超载是AMI后心肌组织和细胞不可逆损伤的重要病理机制^[2,3]。因此本研究通过造模前3天开始给予UA预处理,并以钙通道阻断剂维拉帕米(verapami, Ver)为阳性对照药物,研究UA对AMI后心功能及心肌组

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20191796)

作者单位:072750 涿州市医院心血管内科

通讯作者:王金艳,电子信箱:hddach@163.com

织病理改变的影响。

材料与方法

1. 材料:(1)药物与试剂:UA 购自上海玉博生物科技有限公司(纯度 $\geq 98\%$);Ver 购自黑龙江多多药业有限责任公司(规格 2ml:5mg);NBT 购自上海前进试剂厂;TUNEL 试剂盒购自北京博奥森生物科技有限公司。(2)实验动物:180 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量 $230 \pm 20\text{g}$,购自河北省实验动物中心[实验动物许可证号:SCXK(冀)2018-004],适应性饲养 7 天后进行实验(亮暗时间 1:1、室温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $65\% \pm 5\%$)。

2. 动物分组、给药预处理与造模:(1)分组与给药预处理:180 只大鼠数字编码后按照数字表法随机分为假手术组(Sham 组),AMI 组,UA 低、中、高剂量($10, 20, 40\text{mg/kg}$)组和 Ver(2.5mg/kg)预处理组,每组 30 只。精确称取 UA 并加入适量 0.9% 氯化钠溶液制备浓度 $10, 20, 40\text{mg/ml}$ 的 UA 溶液;UA 低、中、高剂量预处理组分别于造模前 3 天开始 1 次/天腹腔注射给予 $10, 20, 40\text{mg/ml}$ 的 UA 溶液,Ver 预处理给予 Ver 溶液,Sham 组和 AMI 组给予 0.9% 氯化钠溶液,注射剂量均为 1ml/kg 。(2)造模:参照吴庆景等^[4]报道的方法,通过结扎左冠状动脉前降支复制 AMI 大鼠模型;结扎后左心室心肌苍白,心电图 ST 段持续抬高或 T 波高耸即可判断造模成功。假手术组除不结扎左冠状动脉前降支外,其余操作同 AMI 组。

3. 心功能指标和心肌梗死体积检测:①每组随机取 10 只大鼠,通过心脏超声多普勒检测左心室舒张、收缩末期内径(LVIDd、LVIDs)、射血分数(EF)和每搏排出量(SV),连续检测 5 个心动周期取平均值;②颈椎脱臼处死,取心脏置 -20°C 冰箱冻存 0.5h,取左心室并沿房室沟方向平行切为 5 片,置 2% NBT 溶液 37°C 避光孵育 1h,通过图像分析系统计算心肌梗死体积。

4. 心肌组织病理学检查及评分:每组大鼠按照数字表法随机取 10 只,麻醉后开胸,取心脏组织并切取

左心室,置 4% 多聚甲醛溶液固定 72h 后行石蜡包埋、 $4\mu\text{m}$ 厚度切片、二甲苯透明、梯度乙醇脱蜡后,行 HE 染色,通过光学显微镜观察心肌组织病理学改变。损伤评分:由两名实验人员参照叶兰等^[5]报道的方法独立评分后取平均值:正常心肌计 0 分,病变视野比例 $\leq 1/4$ 计 1 分、 $1/4 \sim 1/2$ 计 2 分、 $\geq 1/2$ 计 3 分,从变性坏死、出血、间质水肿、炎性细胞浸润 4 方面评分,总和即为损伤评分。

5. 细胞凋亡检测:石蜡切片经二甲苯透明和梯度乙醇脱蜡水化处理后,参照 TUNEL 试剂盒说明进行染色处理,通过光学显微镜观察细胞凋亡状况。凋亡指数(apoptosis index, AI)计算:每张切片分别由两名实验人员随机取 5 个不重叠视野计数凋亡细胞数和细胞总数, $AI(\%) = (\text{凋亡细胞数}/\text{细胞总数}) \times 100\%$ 。

6. 心肌细胞超微结构检测:各组取剩余的 10 只大鼠,颈椎脱臼处死后开胸取心脏,取左心室并切割成 5mm^3 方块,4% 戊二醛溶液 4°C 固定 24h、1% 铁酸 4°C 固定 3h,梯度乙醇和无水丙酮脱水、氧化丙烯置换和环氧树脂包埋后,70nm 厚度超薄切片,经醋酸双氧铀、柠檬酸铅双重电子染色后通过透射电子显微镜观察细胞超微结构。

7. 统计学方法:采用 SPSS 15.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较行单因素方差分析,两组间比较行 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组大鼠心功能指标比较:与 Sham 组比较,AMI 组大鼠 LVIDd、LVIDs 显著升高而 EF、SV 显著降低($P < 0.01$);与 AMI 组比较,UA 中、高剂量和 Ver 预处理组 LVIDd、LVIDs 降低且 EF、SV 升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与 Ver 预处理组比较,UA 高剂量预处理组 LVIDs 降低且 SV 升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表 1)。

表 1 各组大鼠心功能指标比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	LVIDd(mm)	LVIDs(mm)	EF(%)	SV(μl)
Sham 组	6.68 ± 0.57	3.69 ± 0.40	73.08 ± 9.85	189.62 ± 25.74
AMI 组	$7.39 \pm 0.52^*$	$6.11 \pm 0.64^*$	$32.74 \pm 5.72^*$	$85.06 \pm 17.29^*$
UA 低剂量预处理组	7.25 ± 0.49	5.92 ± 0.58	34.15 ± 6.16	91.24 ± 19.95
UA 中剂量预处理组	$6.93 \pm 0.44^{\#}$	$5.50 \pm 0.51^{\#}$	$40.92 \pm 8.35^{\#}$	$104.67 \pm 22.18^{\#}$
UA 高剂量预处理组	$6.87 \pm 0.41^{\#}$	$4.48 \pm 0.46^{\# \triangle \Delta}$	$46.85 \pm 8.70^{\# \#}$	$131.49 \pm 24.05^{\# \# \#}$
Ver 预处理组	$6.90 \pm 0.47^{\#}$	$5.21 \pm 0.49^{\# \#}$	$44.13 \pm 8.36^{\# \#}$	$106.81 \pm 23.17^{\# \#}$

与 Sham 组比较, * $P < 0.01$; 与 AMI 组比较, $^{\#} P < 0.05$, $^{\# \#} P < 0.01$; 与 Ver 预处理组比较, $^{\triangle} P < 0.05$, $^{\triangle \triangle} P < 0.01$

2. 各组大鼠心肌梗死体积比较:与 Sham 组比较, AMI 组心肌梗死体积显著升高 ($P < 0.01$); 与 AMI 组比较, UA 中、高剂量和 Ver 预处理组梗死体积降低 ($P < 0.01$); 与 Ver 预处理组比较, UA 高剂量预处理组梗死体积降低 ($P < 0.01$, 表 2)。

表 2 各组大鼠心肌梗死体积、损伤评分、AI 比较 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	梗死体积(%)	损伤评分(分)	AI(%)
Sham 组	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	3.27 \pm 0.53
AMI 组	23.05 \pm 3.27 *	7.31 \pm 1.25 *	56.18 \pm 7.49 *
UA 低剂量预处理组	20.92 \pm 3.11	6.90 \pm 1.37	51.34 \pm 7.15
UA 中剂量预处理组	13.64 \pm 1.95 **	5.84 \pm 1.06 **	33.75 \pm 4.68 **
UA 高剂量预处理组	5.38 \pm 0.97 **△△	3.80 \pm 0.87 **△△	14.38 \pm 1.90 **△△
Ver 预处理组	10.74 \pm 1.68 **	4.77 \pm 0.91 **	20.94 \pm 2.86 **

与 Sham 组比较, * $P < 0.01$; 与 AMI 组比较, ** $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 Ver 预处理组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

3. 各组大鼠心肌组织病理学改变及损伤评分比较: Sham 组大鼠左心室心肌组织形态结构未见异常; AMI 组呈现心肌纤维部分断裂, 细胞数量减少、排列紊乱, 胞核固缩、偏移, 间质水肿, 大量炎性细胞浸润等病理改变; 与 AMI 组比较, UA 各剂量和 Ver 预处理组上述形态结构改变呈不同程度减轻, 其中 UA 高剂量预处理组未见心肌纤维断裂、间质水肿不明显。与 Sham 组比较, AMI 组大鼠心肌损伤评分显著升高 ($P < 0.01$); 与 AMI 组比较, UA 中、高剂量和 Ver 预处理组损伤评分降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与 Ver 预处理组比较, UA 高剂量预处理组损伤评分降低 ($P < 0.05$, 图 1, 表 2)。

4. 各组大鼠心肌细胞凋亡比较: Sham 组心肌可见少量凋亡细胞; 与 Sham 组比较, AMI 组凋亡细胞

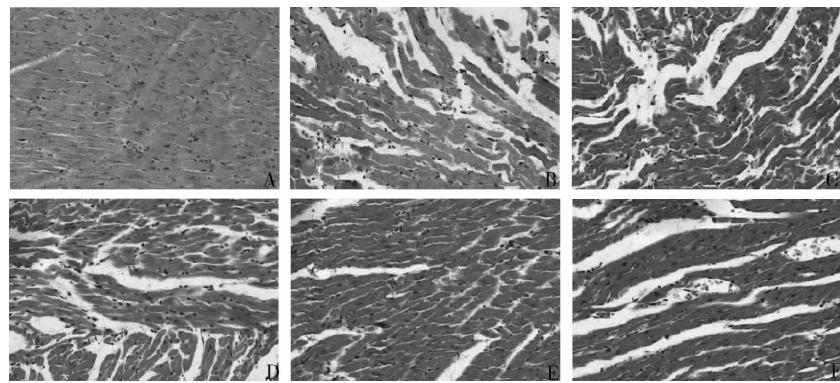


图 1 各组大鼠心肌组织病理学改变比较 (HE, $\times 200$)

A. Sham 组; B. AMI 组; C. UA 低剂量预处理组; D. UA 中剂量预处理组; E. UA 高剂量预处理组; F. Ver 预处理组

数量明显增多、AI 显著升高 ($P < 0.01$); 与 AMI 组比较, UA 低、中、高剂量和 Ver 预处理组凋亡细胞数量明显减少, AI 降低 ($P < 0.01$); 与 Ver 预处理组比较, UA 高剂量预处理组 AI 降低 ($P < 0.01$, 图 2, 表 2)。

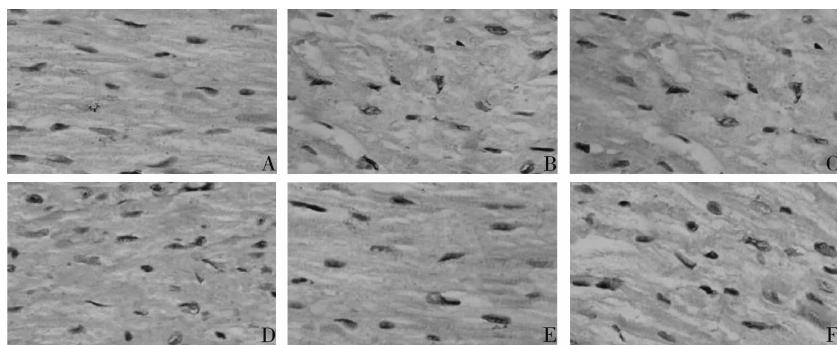
5. 各组大鼠心肌细胞超微结构改变比较: Sham 组染色质分布均匀、线粒体结构清晰, 未见异常; AMI 组呈现平滑肌丝溶解断裂, 染色质固缩, 核仁边界不清, 线粒体膜破裂、嵴变短、嵴溶解消失等超微结构病变; UA 各剂量和 Ver 预处理组上述超微结构病变呈不同程度减轻, 其中 UA 高剂量预处理组心肌纤维少量断裂, 染色质分布均匀, 线粒体结构完整, 详见图 3。

讨 论

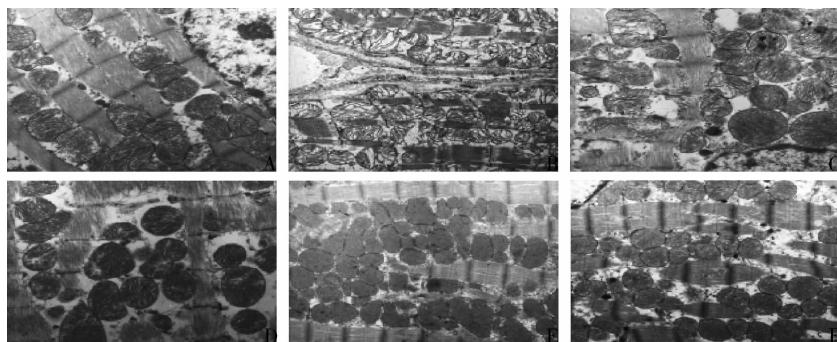
随着人民生活水平的提高以及人口老龄化的加剧, AMI 发生率呈逐年上升趋势^[6]。近年来中医药

防治 AMI 得到广泛关注, 熊果酸是可药用植物熊果的主要活性成分, 具有抗炎、抗氧化等多种生物学活性^[7~9], 而氧化应激、炎性反应以及继发性细胞凋亡在 AMI 病理变化过程中发挥着重要作用^[10~12]。本研究结果显示, 经 UA 预处理能够明显降低 AMI 大鼠 LVIDd、LVIDs 并升高 EF、SV, 降低左心室心肌梗死体积; 明显改善心肌纤维断裂, 胞核固缩、偏移, 间质水肿, 炎性细胞浸润等病理性改变, 并且 UA 高剂量预处理组作用优于 Ver 预处理组, 提示 UA 预处理对 AMI 大鼠心功能和心肌病理学改变具有保护作用。

心肌细胞具有不可再生性, 因此挽救心肌梗死区半暗带细胞是改善 AMI 患者预后的关键^[13]。细胞凋亡是一种程序化自主死亡过程, 对维持生理状态下细胞新陈代谢具有重要作用, 但病理性刺激心肌细胞过度凋亡在 AMI 疾病进展过程中发挥着重要作用^[14,15]。线粒体膜通透性改变导致细胞色素 C 释放

图 2 各组大鼠心肌细胞凋亡比较 (TUENL, $\times 400$)

A. Sham 组; B. AMI 组; C. UA 低剂量预处理组; D. UA 中剂量预处理组; E. UA 高剂量预处理组; F. Ver 预处理组

图 3 各组大鼠心肌细胞超微结构改变比较 (透射电子显微镜, $\times 10000$)

A. Sham 组; B. AMI 组; C. UA 低剂量预处理组; D. UA 中剂量预处理组; E. UA 高剂量预处理组; F. Ver 预处理组

入细胞质, 将启动线粒体介导的内源性凋亡途径^[16,17]。本研究发现, AMI 大鼠左心室心肌细胞凋亡数量明显增多, 与张显纯等^[18]、袁辉等^[19]研究结果一致; 梗死区心肌细胞呈现肌丝溶解断裂, 线粒体膜破裂、嵴断裂溶解等超微结构病变, 与张丽丽等^[20]研究结果一致。经 UA 预处理能够明显抑制 AMI 大鼠心肌细胞凋亡并降低 AI, 抑制心肌细胞线粒体细胞器等超微结构病变, UA 高剂量预处理组上述作用优于 Ver 预处理组, 提示 UA 对 AMI 大鼠心肌细胞凋亡和细胞超微结构病变具有抑制作用。

综上所述, UA 预处理对 AMI 大鼠心功能和左心室心肌病理学改变及细胞超微结构病变具有保护作用, 但其作用机制还有待于进一步研究。

参考文献

- 1 陈飞, 喻金彦, 印媛君. 急性心肌梗死的流行病学及危险因素研究进展 [J]. 浙江临床医学, 2016, 18(10): 1954–1956
- 2 叶志强, 同桦. 熊果酸对大鼠永久性局灶性脑缺血损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(10): 2484–2486
- 3 苏亚平, 琳琳, 李平平, 等. 丹参酮 II A 注射液对急性心肌梗死大鼠钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 表达及心肌收缩力的影响 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(2): 204–207
- 4 吴庆景, 高凤敏, 杨艳娜, 等. 大鼠急性心肌梗死模型制作方法

的改良 [J]. 解剖学杂志, 2017, 40(3): 299–302

- 5 叶兰, 张晴, 胡颖, 等. 血脉通胶囊对急性心肌梗死大鼠心肌病理形态学的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 195–199
- 6 Chen L, Han L, Luo J. Risk factors for predicting mortality among old patients with acute myocardial infarction during hospitalization [J]. Heart Surg Forum, 2019, 22(2): E165–E169
- 7 李爱群, 王绮雯. 熊果酸对过氧化氢诱导大鼠心肌细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 血栓与止血学, 2017, 23(6): 908–911
- 8 鲜瑶瑶, 周俭, 曾光, 等. 熊果酸对胶原诱导性关节炎大鼠关节炎症相关因子 mRNA 表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(6): 689–692
- 9 王金艳, 孟祥茹, 肖亚利, 等. 熊果酸对动脉粥样硬化大鼠氧化应激和炎性反应的影响 [J]. 安徽医药, 2018, 22(5): 815–818
- 10 Kilit C, Koçak FE, Paşa Kilit T. Comparison of the effects of high-dose atorvastatin and high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patients with acute myocardial infarction: a pilot study [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2017, 45(3): 235–243
- 11 孔春燕, 唐其柱. 成纤维细胞在心肌梗死后炎症和修复中的作用 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(5): 182–185
- 12 李红梅, 冯品, 张万玲. 丹参多酚酸盐联合阿托伐他汀治疗老年急性心肌梗死对氧化应激损伤及炎性因子的影响 [J]. 河北医药, 2017, 39(12): 1842–1847

(下转第 104 页)

在本次调查中,重度疼痛的 RA 患者的焦虑障碍、抑郁障碍明显高于中度疼痛的 RA 患者,说明 RA 患者的疼痛与焦虑、抑郁障碍有关,焦虑、抑郁障碍程度越重,RA 患者疼痛的严重程度越重;焦虑、抑郁对疼痛严重程度有显著影响。Kojima 等^[9]研究认为抑郁症与 RA 个体间的疼痛密切相关。Smith 等^[10]对 170 例 RA 老年女性患者进行研究发现,焦虑使疼痛增加 10.13%,而抑郁使疼痛增加 5.41%,表明在 RA 患者中,焦虑对疼痛的影响更大,它对疼痛的直接影响是抑郁症的 2 倍。Beşirli 等^[11]通过对 50 例 RA 患者进行调查发现,RA 患者的焦虑症、抑郁症与 RA 患者的疾病活动度和自杀意念相互关系,焦虑症和抑郁症的发生可能导致 RA 患者产生自杀的倾向,影响疾病的预后。RA 患者的异常心理状态与患者疼痛密切相关,RA 患者心理状况不容忽视,通过心理疏导,有效沟通,缓解患者的精神压力,从而减轻患者的疼痛。因此,心理特征对疼痛有更好的预测作用,通过心理干预,可以减轻 RA 患者的焦虑抑郁情绪,改善患者的疼痛症状。

综上所述,本研究为小样本量的调查研究,调查内容受患者主观影响因素较大,调查结果可能存在偏差,研究结果仅作为参考。本研究旨在让更多的患者和医生认识到并不是所有的疼痛都是炎性的,可能与患者的心理因素有关,风湿科医生在帮助 RA 患者减轻疼痛时,可以通过针对患者的心理健康问题进行疏导,通过进行个体化的治疗,减轻关节疼痛,从而改善疾病预后。

参考文献

- 1 Buskila D, Sarzi - Puttini P. Fibromyalgia and autoimmune diseases: the pain behind autoimmunity [J]. Israel Med Assoc J, 2008, 10

(上接第 91 页)

- 13 Riabov Bassat D, Udi Y, Sarig R, et al. The extracellular matrix protein agrin promotes heart regeneration in mice [J]. Nature, 2017, 547 (7662): 179 - 184
- 14 李延民, 冯艳, 魏燕云, 等. 重组胎盘生长因子对大鼠急性心肌梗死后细胞凋亡的影响 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46 (5): 167 - 171
- 15 夏杨, 张惠军, 聂亚莉. 丹酚酸 B 预处理对心肌缺血/再灌注损伤能量代谢的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41 (12): 2210 - 2213
- 16 林少兵, 阮君山, 庄将协. 线粒体通透性转换孔对红景天苷减轻心肌缺血再灌注损伤的作用 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34 (4): 518 - 522

(1): 77 - 78

- 2 Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, et al. Non - inflammatory causes of pain in patients with rheumatoid arthritis [J]. Curr Rheumatol Rep, 2016, 18 (6): 30
- 3 Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short - Form McGill Pain Questionnaire (SF - MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form - 36 Bodily Pain Scale (SF - 36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) [J]. Arthr Care Res, 2011, 63 (11): S240 - S252
- 4 孙振晓, 刘化学, 焦林瑛, 等. 医院焦虑抑郁量表的信度及效度研究 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2017, 11 (2): 198 - 201
- 5 Brahem M, Maraoui M, Hachfi H, et al. AB0346 Mood disorders (anxiety and depression) in rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheuma Dis, 2017, 76 (2): 1169
- 6 张颖, 刘健, 黄旦, 等. 135 例类风湿关节炎患者感受的变化及其相关性分析 [J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8 (11): 15 - 19
- 7 Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10 - year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study [J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10 (5): R106
- 8 Studenic P, Radner H, Smolen JS, et al. Discrepancies between patients and physicians in the perception of rheumatoid arthritis disease activity [J]. Arthritis Rheumat, 2012, 64 (9): 2814 - 2823
- 9 Kojima M, Kojima T, Suzuki S, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheuma, 2009, 61 (8): 1018 - 1024
- 10 Smith BW, Zautra AJ. The effects of anxiety and depression on weekly pain in women with arthritis [J]. Pain, 2008, 138 (2): 354 - 361
- 11 Beşirli A, Alptekin J, Kaymak D, et al. The relationship between anxiety, depression, suicidal ideation and quality of life in patients with rheumatoid arthritis [J]. Psychiatr Quart, 2020, 91 (1): 53 - 64

(收稿日期: 2020 - 04 - 21)

(修回日期: 2020 - 04 - 28)

- 17 郭涛, 徐鹏, 张丙信, 等. 红景天苷对力竭大鼠心肌细胞凋亡通路的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35 (4): 376 - 380
- 18 张显纯, 王琳, 杨帆. 白藜芦醇通过激活 PI₃K/Akt 通路抑制心肌梗死大鼠细胞线粒体凋亡的作用研究 [J]. 中国医学装备, 2019, 16 (12): 142 - 145
- 19 袁辉, 扬国宏, 李姝, 等. 心肌梗死大鼠钙敏感受体表达与心肌细胞凋亡的变化 [J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35 (3): 268 - 272
- 20 张丽丽, 李雁, 李龙. 加味温胆汤对急性心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌能量代谢和超微结构的影响 [J]. 中国中医急症, 2020, 29 (2): 201 - 205

(收稿日期: 2020 - 04 - 27)

(修回日期: 2020 - 05 - 11)