

· 基础研究 ·

丹参对骨骼肌缺血再灌注损伤低氧诱导因子-1 α mRNA表达和血液流变学的影响

张俐, 鲁力, 李楠, 陈伯仪

(福建中医学院骨伤系, 福建 福州 350003)

【摘要】 目的: 检测骨骼肌缺血再灌注损伤时低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α) mRNA 表达、红细胞聚集、变形指数和骨骼肌肿胀系数的变化, 探讨丹参对骨骼肌缺血再灌注损伤氧环境和血液流变学的影响。方法: 采用大鼠左侧提睾肌主滋养动脉夹闭造模, 66只 SD 大鼠随机抽取 6只作为正常组, 对照组和丹参组各 30只, 此两组造模后分别取 1Q 2Q 4Q 6Q 90m in 5 个时点进行观测。取双侧提睾肌称重, 计算肿胀系数。造模侧提睾肌液氮速冻, 用 RT-PCR 检测 HIF-1 α mRNA 表达; 由腹主动脉取血 1ml 计算红细胞聚集指数和变形指数, 观测血液流变学的变化。结果: 缺血再灌注损伤后丹参组 HIF-1 α mRNA 的表达在各时点均弱于对照组, 与正常组相比, 各时点的 HIF-1 α mRNA 表达水平差异有显著性意义。红细胞变形指数在缺血再灌注过程中各时点及组间对比差异无显著性意义。与对照组相比, 丹参组红细胞聚集指数 10m in 时差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 但随后呈逐渐下降趋势。而对照组红细胞聚集指数则呈波动性上升趋势。丹参组各相应时点的肿胀系数低于对照组。结论: 丹参能改善骨骼肌缺血再灌注损伤时组织的缺氧状况, 调整组织细胞能量缺乏状况, 并能改善骨骼肌缺血再灌注损伤时红细胞聚集率, 降低血黏度, 促进血液循环, 改善微循环, 利于肿胀的消退, 对缺血再灌注损伤起到积极的防治作用。

【关键词】 丹参; 低氧诱导因子-1 α ; 血液流变学; 缺血再灌注损伤; 肌, 骨骼; 大鼠

The mRNA expression of hypoxia-inducible factor-1 α and hemorheology of skeletal muscle during ischemia reperfusion via Danshen (丹参) ZHANG Li, LU Li, LIN An, CHEN Bo-yi Department of Orthopaedics & Traumatology, Fujian University of TCM, Fuzhou 350003, Fujian, China

ABSTRACT Objective To detect the expression of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1 α) and erythrocyte aggregation and edema index, and to explore the effect of oxygen circumstance and hemorheology of skeletal muscle during ischemia reperfusion (I/R) via Danshen. **Methods** Under anesthesia, the left cremaster muscles of 66 rats weighing (250 \pm 30) g were isolated, opened, denervated and spreaded onto a transparent acrylic microscope stage. Thirty rats were administered subcutaneously 30m in prior to reperfusion via Danshen served as Danshen group and the rest were administered subcutaneously via water served as control group. Six rats with the left cremaster muscles were open served as normal control group. Then the muscle from the left side was preserved for further examination of the expressions of HIF-1 α mRNA by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). The edema index of cremaster muscles, the red blood cell aggregation index and blood adherence were examined. **Results** Following 3 hours of ischemia, the expression of HIF-1 α was decreased in Danshen group especially by the end of 4Q, 6Q and 90m in reperfusion. There was a significant difference between the ischemia side and control side and the expression of HIF-1 α mRNA was lower than that in control group. Following 3 hours of ischemia, the red blood cell aggregation index of Danshen group was increased at 10m in compared with the normal control group and decreased in the following time points. There was no significant difference by the end of 90m in. In control group, following 3 hours of ischemia it increased and there was a significant difference at 90m in. There was a significant difference of the edema index at 6Q and 90m in. The edema index kept lower all time points in the Danshen group. **Conclusion:** Danshen can regulate the condition of lacking of energy in tissues and cells by improving the hypoxic condition of skeletal muscle during ischemia reperfusion injury. It can also significantly increase red blood cell aggregation index, decrease blood adherence and edema index which indicates Danshen has potential clinical benefits during I/R.

Key words Danshen; Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1 α); Hemorheology; Ischemia reperfusion injury; Muscle, skeletal; Rats

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma 2007, 20(5): 298-301 www.zggssz.com

基金项目: 1. 国家自然科学基金项目 (30572401); 2. 福建省自然科学基金项目 (C0510023); 3. 福建省引进高层次人才项目 (1401)

通讯作者: 张俐 Tel 0591-22861137 E-mail zhangli626@yahoo.com

骨科临床中使用止血带、断肢再植术、Volkmann综合征减压术后等均引起缺血再灌注损伤并带来较严重的后果,甚至导致截肢或其他器官继发损伤^[1,2]。目前缺血再灌注损伤尚无特别行之有效的防治方法。丹参对心、肝、肺等多种组织器官的缺血再灌注损伤具有明显的改善作用^[3,5]。本实验旨在观察丹参注射液对骨骼肌缺血再灌注损伤时缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) mRNA表达和血液流变学的影响,通过改善骨骼肌局部供氧,恢复受损组织的血液循环,从而为防治缺血再灌注损伤的可能作用提供依据。

1 材料与与方法

1.1 仪器与试剂 AG 104电子分析天平(METTLER-TOLEDO,德国); DU 650紫外分光光度计(BECKMAN,美国); 5311型基因扩增仪(Eppendorf); GEL DOC XR凝胶成像系统(BD RAD,美国); MILLIQ Biocel超纯水装置(MILLIPORE,美国); 64R低温高速离心机(BECKMAN,美国); 电泳仪及水平电泳槽(BD RAD,美国); LBY-BX自清洗红细胞变形聚集仪(北京普利生); TRIZOL试剂(Invitrogen); Taq酶(上海博亚); A3500反转录试剂盒(Promega); 引物根据文献^[6]由上海生工合成。丹参注射液(上海第一生化药业有限公司,批号:030604),每毫升相当于2 g生药。

1.2 实验动物及分组 采用清洁级雄性SD大鼠66只,体重(250 \pm 30) g(上海斯莱克实验动物有限责任公司)。随机抽样法抽出6只大鼠作为正常组,另外60只分为对照组和丹参组,每组各30只,此两组下分设再灌注10、20、40、60、90 min 5个时点,每个时点6只。

1.3 骨骼肌缺血再灌注损伤模型建立 采用夹闭大鼠左侧提睾肌主滋养动脉造模^[7]。动物称重记录后采用10%水合氯醛0.45 g/kg腹腔注射麻醉,实验过程中每次追加麻药不得超过初剂量的1/2。将动物仰卧位固定,充分暴露阴囊,8%硫化钠褪毛后沿左侧阴囊正中切口切开,逐层暴露提睾肌,结扎并切除睾丸、附睾及附属血管等。逐层暴露提睾肌主滋养动脉,保留并游离伴行的神经血管,严格阻断其余滋养提睾肌的血管分支,并用微血管夹夹住主滋养动脉,造成骨骼肌缺血再灌注模型。33 $^{\circ}$ C生理盐水湿润组织并用保鲜膜覆盖,同时开始计时,连续缺血3 h,在再灌注前30 min丹参组大鼠给予丹参注射液腹腔注射,对照组大鼠给予相应剂量的生理盐水。缺血达3 h时松开微血管夹,使血流再灌注,并开始计时。再灌注达相应时点时剪取提睾肌组织,称重并记录,并迅速放液氮中固定备用。剪取右侧提睾肌组织并称重记录。腹主动脉取血1 ml置于加有25 μ l肝素抗凝的试管中备用。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 用 RT-PCR 检测 HIF-1 α mRNA 表达

(1) 总 RNA 的提取:取约 0.1 g 的经液氮固定的组织块放入 -80 $^{\circ}$ C 预冷的研钵内,加入 1 ml TRIZOL 充分研磨,按试剂说明书进行总 RNA 提取,最后加适量无 RNA 酶的超纯水溶解备用。并取 2 μ l 稀释 40 倍后以紫外分光光度计测 A260/A280 的值,计算出总 RNA 浓度(公式 A260 \times 40 \times 稀释倍数/1000 μ g/ μ l)及纯度(A260/A280)。

(2) 反转录:采用 20 μ l 反应体系,内含逆转录缓冲液(reverse transcription 10 \times buffer) 2 μ l, 25 mM 氯化镁

(MgCl₂) 4 μ l, 10 mM 脱氧核苷三磷酸混合液(dNTP mixture) 2 μ l, 40 U/ml RNA 酶抑制剂(RNasin ribonuclease inhibitor) 0.5 μ l, 500 U/ml 随机引物(random primers) 1 μ l, 25 U/ml 鸟类髓细胞性白血病病毒(AMV reverse transcriptase) 0.5 μ l, 总 RNA 2 μ g 加无核酸酶水(nuclease-free water) 定容至 20 μ l 反应依次按 25 $^{\circ}$ C 10 min, 42 $^{\circ}$ C 60 min, 99 $^{\circ}$ C 5 min, 4 $^{\circ}$ C hold 进行。

(3) PCR 反应:采用 50 μ l 反应体系, 10 \times buffer (含 20 mM Mg²⁺) 5 μ l, 10 mM dNTP mix 1.0 μ l, β -肌动蛋白(β -actin) 或 HIF-1 α 上下引物各 0.5 μ l, 5 U/ml Taq 酶 0.5 μ l, 模板互补 DNA-cDNA (反转录产物) 1 μ l, 焦碳酸二乙酯(DEPC)处理去离子水 41.5 μ l 定容至 50 μ l 反应温度及条件:94 $^{\circ}$ C 预变性 1 min 后进入循环,94 $^{\circ}$ C 变性 1 min, 55 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 共 35 个循环,72 $^{\circ}$ C 终末延伸 7 min 结束反应。引物设计:HIF-1 α sense 5' GTG GAT ATG TCT GGG TTG AG 3', 反义 HIF-1 α antisense 5' ATT CTT CGC TTC TGT GTC TT 3', 扩增产物片断 706 bp, 大鼠 β -actin sense 5' GAG GCA TCC TGA CCC TGA AG 3', 大鼠 β -actin antisense 5' CAT CAC AAT GCC AGT GGT ACG 3', 扩增片段为 275 bp 产物在加有溴化乙锭的 2% 琼脂糖凝胶中电泳,分别加入每组样品各 5 μ l 电压为 110 V, 电泳 30 min, 凝胶用 GEL DOC XR 凝胶成像系统扫描分析,计算 HIF-1 α 与 β -actin 表达量的比值。

1.4.2 红细胞变形指数与红细胞聚集指数测定 保证实验室室温为 25 $^{\circ}$ C, 仪器温度为 37 $^{\circ}$ C。将腹主动脉取的血室静置 20 min 用 LBY-BX 自清洗红细胞变形聚集仪测量红细胞变形指数和红细胞聚集指数。所有血样在离体 4 h 内完成测试。

1.4.3 肿胀系数的测定 以左侧提睾肌重量/右侧提睾肌重量即得每个样本肿胀系数。

1.5 统计分析 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 SPSS 11.5 进行统计分析, 组间比较采用 *t* 检验 (independent samples *t* test), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 丹参注射液对骨骼肌缺血再灌注损伤组织 HIF-1 α mRNA 表达的影响 骨骼肌缺血再灌注后 10 min HIF-1 α mRNA 开始有明显表达, 再灌注 20 min 时丹参组及对照组表达量均达到峰值, 随后开始渐行下降; 再灌注 40、60、90 min 时点丹参组 HIF-1 α mRNA 表达量与对照组相比差异非常显著; 而丹参组在 10、20、40 min 时 HIF-1 α mRNA 表达量与对照组有非常显著的差异, 至 60 min 时点与正常组有显著性差异, 而 90 min 时点时 HIF-1 α mRNA 表达量降至与对照组无显著差异 (见表 1)。

2.2 红细胞变形指数与红细胞聚集指数测定 丹参组和正常组的红细胞变形指数在各时点之间未见显著差异, 与正常组相比也无显著差异。红细胞聚集指数在再灌注 10 min 时对照组与丹参组之间有显著差异, 丹参组高于对照组, 但随后丹参组红细胞聚集指数呈逐渐下降趋势, 到再灌注达 90 min 时丹参组的红细胞聚集指数已经降到与正常组无显著差异, 而对照组则呈波动性上升趋势, 到再灌注损伤达 90 min 时与正常组相比较有非常显著性差异 (见表 2)。

表 1 丹参注射液对骨骼肌缺血再灌注损伤组织 HIF-1 α mRNA 表达的影响 ($n = 6 \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The mRNA expression of hypoxia inducible factor 1 α of skeletal muscle during ischemia reperfusion via *Danshen* ($n = 6 \bar{x} \pm s$)

组别	10 m in	20 m in	40 m in	60 m in	90 m in
正常组	0.104 \pm 0.057	0.104 \pm 0.057	0.104 \pm 0.057	0.104 \pm 0.057	0.104 \pm 0.057
对照组	0.489 \pm 0.188	0.635 \pm 0.202	0.600 \pm 0.099	0.405 \pm 0.106	0.294 \pm 0.118
丹参组	0.372 \pm 0.122 $\Delta\Delta$	0.445 \pm 0.085 $\Delta\Delta$	0.221 \pm 0.052 $^{*}\Delta\Delta$	0.225 \pm 0.089 $^{*}\Delta$	0.118 \pm 0.048 *

注: 与正常组比较, $^{**} P < 0.01$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

Note: as compared with normal group, $^{**} P < 0.01$; as compared with control group $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 丹参注射液对骨骼肌缺血再灌注损伤组织的红细胞变形指数和红细胞聚集指数影响 ($n = 6 \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The red blood cell aggregation index and blood adherence of skeletal muscle during ischemia reperfusion via *Danshen* ($n = 6 \bar{x} \pm s$)

组别	红细胞变形指数				
	10 m in	20 m in	40 m in	60 m in	90 m in
正常组	0.468 \pm 0.027	0.468 \pm 0.027	0.468 \pm 0.027	0.468 \pm 0.027	0.468 \pm 0.027
对照组	0.465 \pm 0.021	0.458 \pm 0.032	0.483 \pm 0.039	0.495 \pm 0.048	0.491 \pm 0.036
丹参组	0.486 \pm 0.044	0.469 \pm 0.475	0.471 \pm 0.061	0.466 \pm 0.033	0.459 \pm 0.038

组别	红细胞聚集指数				
	10 m in	20 m in	40 m in	60 m in	90 m in
正常组	58.460 \pm 6.226	58.460 \pm 6.226	58.460 \pm 6.226	58.460 \pm 6.226	58.460 \pm 6.226
对照组	63.288 \pm 9.305 *	64.401 \pm 13.617	60.171 \pm 16.929	67.414 \pm 10.280	73.163 \pm 4.129 *
丹参组	73.900 \pm 4.364 $\Delta\Delta$	68.327 \pm 8.176 Δ	66.894 \pm 7.430	69.391 \pm 9.315 Δ	68.136 \pm 10.700

注: 与正常组比较, $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

Note: as compared with normal group $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$; as compared with control group $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 丹参注射液对缺血再灌注损伤肌肉肿胀系数的影响 ($n = 6 \bar{x} \pm s$)

Tab. 3 The edema index of skeletal muscle during ischemia reperfusion via *Danshen* ($n = 6 \bar{x} \pm s$)

组别	10 m in	20 m in	40 m in	60 m in	90 m in
对照组	1.334 \pm 0.274	1.227 \pm 0.095	1.283 \pm 0.083	1.332 \pm 0.016	1.344 \pm 0.149
丹参组	1.184 \pm 0.107	1.270 \pm 0.109	1.278 \pm 0.108	1.156 \pm 0.125 *	1.168 \pm 0.137 *

注: 与对照组比较, $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$

Note: as compared with control group, $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$

2.3 肿胀系数的测定 再灌注 10 m in 时对照组高于丹参组, 至 20 m in 时对照组肿胀系数降低, 但差异无显著性, 自 40 m in 起对照组肿胀系数逐渐上升, 至 90 m in 时点已高于再灌注起始水平。丹参组肿胀系数在 20 m in 时升高, 高于对照组水平, 40 m in 时点肿胀系数达到峰值, 但仍低于相应时点对照组肿胀系数, 差异无显著性。之后则肿胀系数显著下降, 低于对照组相应时点, 60 m in 时有非常显著性差异 ($P < 0.01$), 90 m in 时有显著差异 ($P < 0.05$) (见表 3)。

3 讨论

HIF-1 α 是近年发现的一种在缺氧条件下表达的转录因子, 在缺氧诱导的基因表达调节中起着关键作用。由 HIF-1 介导转录的基因包括血管内皮生长因子 (VEGF)、促红细胞生成素 (EPO)、血红素氧合酶 (HO-1)、诱生型一氧化氮合酶 (NOS)、葡萄糖转运体和糖酵解酶 (包括醛缩酶 A、烯醇化酶 1、乳酸脱氢酶 A、磷酸果糖激酶 I、磷酸甘油酸激酶 1 和 3-磷酸甘油酸激酶) 等。缺血再灌注损伤时组织的缺氧会调

动 HIF-1 的合成与激活, 通过上调 VEGF 诱导低氧状态下的血管新生, 使血液到达缺氧部位, 上调 HO-1 进而催化产生 CO, CO 通过激活鸟苷酸环化酶, 提高 cGMP 水平, 使血管平滑肌松弛, 抑制血小板凝聚, 从而增加血管通透性和血流量, 使缺氧组织得到充足的氧气供应^[8]。同时缺氧条件下, HIF-1 还可以诱导 NOS 合成, 产生 NO, 生理浓度的 NO 作为血管舒张因子舒张血管, 增加血流量, 增加组织供氧, 从而代偿缺血及无复流现象造成的组织缺氧, 并且减轻再灌注损伤造成的血管及肌肉组织的损害。而能量缺乏和代谢产物聚集是骨骼肌缺血再灌注损伤的病理机制之一。另外缺血再灌注损伤造成毛细血管内皮肿胀、微血栓嵌顿及血栓形成、血管痉挛、白细胞黏附、红细胞聚集和组织水肿, 形成微循环无复流现象又进一步加重缺血性损害。所以, 改善局部氧供、血液流变学状况以及微血管的修复和再通, 改善微循环障碍, 减轻无复流现象, 在缺血再灌注损伤的防治过程中起着举足轻重的作用。

本实验结果显示两组动物在缺血再灌注损伤初始均有 HIF-1 α mRNA 的表达,且都非常显著地高于正常水平,说明再灌注组织中确实存在缺氧并且机体已经启动了 HIF-1 代偿机制对抗组织损伤,但是各时点丹参组 HIF-1 α mRNA 表达量均低于对照组,说明丹参组局部的氧环境要优于对照组。再灌注 20 min 时两组的 HIF-1 α mRNA 表达量均达到峰值,说明此时组织内缺血缺氧情况最重,40 min 和 60 min 时丹参组 HIF-1 α mRNA 表达量已明显低于对照组,但与正常水平仍有显著差异,说明此时丹参组组织氧环境相对于对照组已非常明显得到了改善,到再灌注 90 min 时丹参组的 HIF-1 α mRNA 表达量与正常水平已无显著性差异,从一个侧面反映了此时组织的氧环境改善接近正常水平,缺氧情况得到了很大程度的改善,然而此时对照组 HIF-1 α mRNA 仍非常显著地高于正常水平,说明对照组即使到了再灌注达 90 min 时组织内的氧环境依然未恢复,仍处在缺氧状态。这些现象表明丹参注射液的使用确实对再灌注损伤组织的局部氧环境改善有一定作用,对减轻缺血再灌注产生的组织损害起到积极的防治作用。

此外,红细胞脂质流动性是红细胞膜的主要动力学特征,可维持红细胞的正常形态功能、红细胞形态的可塑性及红细胞在管内的正常流动。在血管狭窄部位红细胞的正常流动,对保证血管畅通及相应组织获得血氧供应是一个重要因素。红细胞变形指数就是反映红细胞变形能力的指标。红细胞的可变性对于决定血液流变性、红细胞寿命以及微循环的有效灌注十分重要。红细胞变形能力的下降可造成血液层流中内摩擦力增大,使血液黏度增加,特别是在高切变率时全血黏度升高,红细胞的变形能力是决定微循环灌注的重要因素,是决定临界毛细血管半径的主要因素之一。红细胞变形能力降低时,临界毛细血管半径将增大,从而导致微循环灌注量减少。红细胞聚集指数是反映红细胞的聚集性的指标。红细胞聚集是血液表现黏度的决定性因素之一,当血浆中纤维蛋白原和球蛋白等浓度增大,红细胞聚集增加,血液流动性减弱,使循环血液灌注量不足,导致组织缺血、低氧。其病理意义在于可增加红细胞与血管壁的黏附,引起红细胞堆积,血液黏度升高,使血流阻力增加;另一方面可以引起临界毛细血管半径增大,引起微循环郁滞,从而构成恶性循环^[9]。

本实验显示,丹参组的红细胞聚集性在再灌注 10 min 时对照组与丹参组之间差异显著,丹参组高于对照组,但随后丹参组红细胞聚集指数呈逐渐下降趋势,90 min 时丹参组的红细胞聚集指数与正常组无显著差异。而对照组则呈波动性上升趋势,再灌注损伤 90 min 时与正常组相比较差异非常显著。说明丹参能够改善缺血再灌注时血循环的红细胞聚集现象,降低血液黏度,减少血流阻力,改善微循环灌注不足的状况。这可能与丹参可在细胞和基因水平调控内皮素-1(ET-1)的合成与释放,防止该血管收缩肽在再灌注损伤时异常升高,引起血管强烈收缩,白细胞黏附聚集,造成无复流现象导致微循环灌注失败。同时,丹参还可以促进纤维蛋白原的溶解以及抑制血小板在缺血再灌注时的功

能亢进,使血小板黏附与聚集功能降低。虽然本实验中未发现丹参组和对照组在红细胞变形性上的显著差异,但已经发现中药对再灌注损伤时血液红细胞聚集性的改善。为进一步证实丹参对血液高凝、高黏状态的改变,还有待于今后实验中进一步增加测量指标。

发生缺血再灌注损伤时,局部组织内缺氧,氧自由基增多,内源性炎性介质的释放诱发一系列应激反应,微循环障碍及血管壁的损伤使血管通透性增加导致蛋白渗出,反映在宏观上就可造成组织水肿。这些病理因素如果一直存在,将导致组织肿胀加深,最终组织变性坏死。从本实验的结果来看,再灌注 10 min 时对照组肿胀程度高于丹参组,肿胀系数自 40 min 起逐渐升高,至 90 min 时已高于再灌注起始水平。丹参组肿胀系数在 20 min 时升高,40 min 时点肿胀系数达到峰值,但仍低于相应时点对照组肿胀系数,差异无显著性。之后则肿胀系数显著下降,低于对照组相应时点,60 min 后明显降低且差异非常显著。说明丹参通过改善再灌注组织的氧环境,恢复组织供氧,改善组织和细胞的能量代谢,并且纠正微循环障碍,改善无复流现象,从而阻断并纠正再灌注组织水肿的发展,防止组织变性坏死。

综上所述,骨骼肌缺血再灌注时存在着严重的组织缺氧和微循环障碍,造成再灌注损伤。丹参能够通过改善骨骼肌缺血再灌注损伤时组织的缺氧状况,调整组织细胞能量缺乏状况,提高红细胞聚集率,降低血黏度,促进血液循环,改善微循环无复流状况,对缺血再灌注损伤起到积极的防治作用,因其具有使用方便、效高价廉的优点,可望成为临床上防治缺血再灌注损伤的有效途径。

参考文献

- 1 周君琳. 肢体缺血再灌注继发肺损伤的发生机制. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 2000, 20(4): 332-335.
- 2 杨军, 胡新华, 张强. 核因子 KB 在大鼠双侧后肢缺血再灌注后肾损伤中的表达及意义. 中国现代医学杂志, 2004, 14(17): 19-22.
- 3 Zhao BL, Jiang W, Hou JW, et al. Scavenging effects of salvia miltionirza on free radicals and its protection for myocardial mitochondrial membranes from ischemia reperfusion injury. Biochem Mol Biol Int, 1996, 38(6): 1171-1182.
- 4 黄志耀, 廖崇先, 陈道中. 丹参对体外循环中肺内氧自由基产生的影响. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(8): 451.
- 5 卢绮萍, 史陈让, 吴在德, 等. 丹参防治肝缺血再灌注期肝细胞内钙超载的实验与临床研究. 中华外科杂志, 1996, 34(2): 98.
- 6 Marfella R, D'Amico M, C Di Filippa, et al. Myocardial infarction in diabetic rats: role of hyperglycaemia on infarct size and early expression of hypoxia inducible factor 1. Diabetologia, 2002, 45(8): 1172-1181.
- 7 Chen LE, Seaber AV, Urbanik JR. Vasodilator action of prostaglandin E1 on microcirculation of rat cremaster muscle. Microsurg, 1990, 11: 204-208.
- 8 倪水兵. 低氧诱导因子 1 和血管内皮生长因子与血管新生. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 2002, 22(3): 266-268.
- 9 李净, 刘昕, 邵彦, 等. 益气、活血、益气活血法对气虚血瘀证脑缺血再灌注模型鼠血液流变性的影响. 安徽中医学院学报, 2004, 23(3): 35-37.

(收稿日期: 2006-09-26 本文编辑: 李为农)