

· 论 著 ·

# Vinexin- $\beta$ 基因敲除在小鼠心肌梗死后心脏重构中的作用

孙静<sup>1</sup>, 吕彦<sup>2</sup>, 芦滢<sup>1</sup>

1. 中国石油燃气集团公司中心医院心内科, 河北 廊坊 065000;

2. 河北省大厂县人民医院内一科, 河北 廊坊 065300

**摘要:** **目的** 采用野生型 (WT) 小鼠和 Vinexin- $\beta$  基因敲除 (KO) 小鼠建立心肌梗死 (MI) 模型, 研究 Vinexin- $\beta$  在心肌梗死后心脏重构中的作用及机制。 **方法** 分别以 WT 和 KO 小鼠为实验对象, 采取结扎左冠状动脉前降支的方法建立小鼠 MI 模型 (WT-MI 组,  $n = 34$ ; KO-MI 组,  $n = 27$ ); 只在前降支处穿过一支短丝线不做结扎的假手术组 (WT-Sham 组,  $n = 12$ ; KO-Sham 组,  $n = 15$ )。术后 7 d 采用 HE 染色评价 MI 面积, 超声心动图检测心功能, 生物信号采集处理系统监测血液动力学指标。原位末端标记 (TUNEL) 染色法检测 MI 周边区心肌细胞凋亡, Western blot 法检测 MI 周边区抗凋亡基因 Bcl-2、caspase-3 和促凋亡基因 Bax、caspase-3 cleavage 的蛋白表达水平及核转录因子 (NF)- $\kappa$ B 通路中 I $\kappa$ B $\alpha$  和 p65 蛋白磷酸化 (p-I $\kappa$ B $\alpha$ , p-p65) 及其总蛋白 (T-I $\kappa$ B $\alpha$ , T-p65) 水平; 免疫荧光实验检测 MI 周边区的 T 淋巴细胞 (CD3<sup>+</sup>)、中性粒细胞 (LY6G<sup>+</sup>) 及巨噬细胞 (MAC1<sup>+</sup>) 等炎症细胞浸润程度。从小鼠存活率、心功能、病理分析及分子生物学等途径来评价 Vinexin- $\beta$  在 MI 后心脏重构中的作用。 **结果** 与 WT-MI 组相比, KO-MI 组可提高小鼠的存活率 (81.48% vs 50.00%,  $P < 0.05$ ), 减小 MI 面积 [(7.62  $\pm$  1.08)% vs (15.48  $\pm$  1.24)%],  $P < 0.05$  和改善心功能。TUNEL 染色显示, KO-MI 组梗死周边区的凋亡细胞较 WT-MI 组减少 [(0.75  $\pm$  0.12)% vs (1.07  $\pm$  0.48)%],  $P < 0.05$ 。Western blot 法显示, KO-MI 组梗死周边区抗凋亡基因 Bcl-2 和 caspase-3 的蛋白表达水平较 WT-MI 组升高 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 促凋亡基因 Bax 和 caspase-3 cleavage 蛋白表达水平较 WT-MI 组降低 ( $P$  均  $< 0.05$ ); KO-MI 组的 p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、T-p65 和 p-p65 蛋白表达水平较 WT-MI 组显著降低, T-I $\kappa$ B $\alpha$  水平显著升高 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 提示 I $\kappa$ B $\alpha$  和 p65 的磷酸化水平受到抑制。免疫荧光染色显示, KO-MI 组梗死周边区的 T 淋巴细胞、中性粒细胞及巨噬细胞等炎症细胞数量较 WT-MI 组减少 ( $P$  均  $< 0.05$ )。 **结论** Vinexin- $\beta$  基因缺失可减轻小鼠 MI 周边区的炎症和凋亡反应, 从而减小 MI 面积和改善心功能, 因此可提高小鼠 MI 后的存活率。

**关键词:** Vinexin- $\beta$ ; 基因敲除; 心肌梗死; 心脏重构; 凋亡; 炎症反应; 信号转导

中图分类号: R-33 R 542.2<sup>+</sup>2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2018)02-0145-05

## The role of Vinexin- $\beta$ gene knockout in cardiac remodeling after myocardial infarction in mice

SUN Jing, LV Yan, LU Di

Department of Cardiology, CNPC Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China

Corresponding author: LU Di, E-mail: 63456681@qq.com

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Vinexin- $\beta$  gene knockout on cardiac remodeling following myocardial infarction in mice. **Methods** Taking the mice of wild type (WT) and Vinexin- $\beta$  knockout (KO) as experimental objects, the myocardial infarction (MI) mice models were established by ligating left anterior descending branch of coronary artery (WT-MI group,  $n = 34$ ; KO-MI group,  $n = 27$ ). In addition, the sham operation groups (only a short silk thread was inserted through the anterior descending branch without ligation) were established as controls (WT-Sham group,  $n = 12$ ; KO-Sham group,  $n = 15$ ). Seven days after operation, HE staining was used to evaluate the infarction area. Biological signal acquisition and processing system was used to monitor the haemodynamic indexes. TUNEL staining method was used to detect the myocardial cell apoptosis in the border zone of infarcted lesion. Western blot method was used to detect the expressions of Bcl-2, caspase-3 (anti-apoptosis genes) and Bax, caspase-3 cleavage (apoptosis gene) proteins in the border zone of

infarcted lesion, as well as the expression levels of phosphorylated and total nuclear factor- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) inhibitory proteins  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) and p65 proteins (p-I $\kappa$ B $\alpha$ , T-I $\kappa$ B $\alpha$ , p-p65, T-p65) in NF $\kappa$ B pathway. Immunofluorescence assay was used to detect the infiltration degree of inflammatory cells including T lymphocytes (CD3<sup>+</sup>), neutrophils (LY6G<sup>+</sup>) and macrophages (MAC1<sup>+</sup>) in the border zone of infarcted lesion. The effect of Vinexin- $\beta$  on cardiac remodeling after myocardial infarction was evaluated by survival rate of mice, cardiac functions, pathological analysis and molecular biology.

**Results** Compared with WT-MI group, the survival rate of mice and cardiac functions improved in KO-MI group, and MI area decrease in KO-MI group (all  $P < 0.05$ ). TUNEL staining showed that apoptotic cells of the border zone of infarcted lesion in KO-MI group were significantly less than those in WT-MI group ( $P < 0.05$ ). Western blot showed that (1) the protein levels of anti-apoptotic genes increased, and the protein levels of pro-apoptotic genes decreased at the border zone of infarcted lesion in KO-MI group compared with WT-MI group (all  $P < 0.05$ ); (2) compared with WT-MI group, the phosphorylation levels of p65 and I $\kappa$ B $\alpha$  proteins (p-p65, T-p65, p-I $\kappa$ B $\alpha$ ) of NF- $\kappa$ B pathway in KO-MI group decreased, T-I $\kappa$ B $\alpha$  increased (all  $P < 0.05$ ). Immunofluorescence assay showed that T lymphocytes, neutrophils and macrophages at the border zone of infarcted lesion in KO-MI group were significantly less than those in WT-MI group (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Vinexin- $\beta$  gene deficiency can alleviate the inflammation and apoptosis reactions at the border zone of infarcted lesion, and thus reduce the area of myocardial infarction and improve the heart functions, therefore improve the survival rate after myocardial infarction in mice.

**Key words:** Vinexin- $\beta$ ; Gene knockout; Myocardial infarction; Cardiac remodeling; Apoptosis; Inflammatory response; Signal transduction

持续的炎症反应会直接导致心肌细胞凋亡<sup>[1-2]</sup>, 这也是在心肌梗死后急性缺血和慢性缺血阶段会导致心肌细胞丢失的主要原因。即使较低程度的心肌细胞凋亡也足以触发心力衰竭的发生、发展<sup>[3-4]</sup>。在缺血性心脏病 (IHD) 患者和心肌梗死 (MI) 的小鼠中, Vinexin- $\beta$  表达显著增加, 提示 Vinexin- $\beta$  可能在 MI 后心脏重构中发挥作用。本实验采用野生型 (WT) 小鼠和 Vinexin- $\beta$  基因敲除 (KO) 小鼠建立 MI 模型, 观察 Vinexin- $\beta$  在 MI 后心脏重构中的作用。

## 1 材料与方法

**1.1 主要实验试剂及耗材** 超声耦合剂 TM-100 (天津成信); 戊巴比妥钠 (P3761 Sigma); Mayer 苏木素染液 (BA4024 珠海贝索); 伊红染液 (BA4024 珠海贝索); 无水乙醇 (10009218 国药); 二甲苯 (10023418 国药); 甲醛 (10010018 国药); 超净高级封片胶 (BA7004A 珠海贝索); 原位末端标记 (TUNEL) 染色试剂 (#S7111 Millipore); Tripure Isolation Reagent (7950567275 Roche); 异丙醇 (80109218 国药); 羊血清 (GTX27481 GeneTex); Bax (#2772 Cell Signalling Technology); Bcl-2 (#2870 Cell Signalling Technology); Cleaved caspase-3 (#9661 Cell Signalling Technology); caspase-3 (#9662 Cell Signalling Technology); anti-MAC1 (ab75476 Abcam); anti-CD3 (ab16669 Abcam); anti-LY6G (551459 BD Biosciences); BCA protein assay kit (#23225 Pierce)。

**1.2 实验动物和分组** 本实验选取体重 23 ~ 27 g,

8 ~ 10 周龄, 雄性, SPF 级 C57BL/6J 遗传背景的野生型小鼠 (WT) 和 C57BL/6J 遗传背景的雄性 Vinexin- $\beta$  基因敲除 (KO) 的小鼠, 采取结扎左冠状动脉前降支的方法建立小鼠 MI 模型。Vinexin- $\beta$  基因敲除小鼠由 RIKEN Bio Resource Center (BRC) 提供。实验动物分成四组: 野生型对照组 (WT-SHAM 组,  $n = 12$ )、基因敲除对照组 (KO-SHAM 组,  $n = 15$ )、野生型 MI 组 (WT-MI 组,  $n = 34$ ) 和基因敲除 MI 组 (KO-MI 组,  $n = 27$ )。

## 1.3 方法

**1.3.1 动物模型的建立** WT-MI 组和 KO-MI 组小鼠采用戊巴比妥钠腹腔注射麻醉, 左侧胸前区备皮, 插管连接小动物呼吸机, 消毒手术区, 沿第 3 ~ 4 肋间水平切开皮肤, 依次分离肌肉及软组织, 暴露心脏, 于肺动脉圆锥与左心耳之间距离主动脉根部 1 mm 处结扎左冠状动脉前降支, 观察缝线下方区域变白, 局部心肌运动减弱, 表示 MI 造模手术成功。逐层缝合胸壁, 待小鼠恢复自主呼吸后拔出通气导管。动物清醒后送回饲养室, 自由进食和饮水。WT-SHAM 组和 KO-MI 组只在前降支处穿过一条短丝线, 不做结扎, 其他步骤同 WT-MI 组和 KO-MI 组。

**1.3.2 实验室检查** (1) HE 染色评价梗死面积: 选取 WT-SHAM、KO-SHAM、WT-MI、KO-MI 各组术后 7 d 心脏石蜡标本 ( $n = 5 \sim 7$ ), 连续切片至 MI 面积稳定区域, 显微镜下观察并选取梗死面积稳定区域切片进行 HE 染色。显微镜拍照, 选取显微镜下 10 倍图片经 Image Pro Plus (version 6.0, Media Cybernetics,

USA)软件分析梗死面积。(2)超声心动图检测:术后 7 d 各组小鼠分别进行心脏超声检测。异氟醚吸入麻醉小鼠,小鼠左侧胸前区备皮,涂耦合剂,取左侧卧位或仰卧位进行超声检查。检测左室短轴缩短率(LVFS)及左室射血分数(LVEF)。(3)血流动力学监测:术后 7 d 分别检测各组小鼠血流动力学指标,采用异氟醚吸入麻醉,术前备皮,剪开小鼠颈部皮肤,分离颈动脉,采用右颈动脉导管插入术将导管经小鼠颈动脉插管进入左心室,连接生物信号采集处理系统,监测小鼠左室压力上升最大速率(dp/dt<sub>max</sub>)和左室压力下降最大速率(dp/dt<sub>min</sub>)等指标。(4)TUNEL染色法:TUNEL染色用于检测梗死周边区心肌细胞凋亡,根据生产商提供的使用说明书进行操作。荧光镜下观察拍照。若需保存,于暗湿盒中 4℃保存。(5)Western blot 实验:Western blot 实验检测梗死周边区抗凋亡基因 Bcl-2、caspase-3 和促凋亡基因 Bax、caspase-3 cleavage 的蛋白表达水平及核转录因子(NF)-κB 通路中 IκBα 和 p65 的磷酸化(p-IκBα, p-p65)水平与其总蛋白(T-IκBα, T-p65)水平,结果以目标条带与内参条带(GADPH)灰度值的比值表示其相对表达水平。(6)免疫荧光实验:采用免疫荧光实验检测小鼠梗死周边区的 T 淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>)、中性粒细胞(特异表面抗原 LY6G<sup>+</sup>)以及巨噬细胞(表面分子抗原 MAC1<sup>+</sup>)炎症细胞浸润程度,采用 Image-Pro Plus 6.0 对上述细胞进行荧光强度分析,定量评估细胞浸润程度。

1.4 统计学方法 用 SPSS17.0 统计软件处理数据。计数资料采用例(%)表示,组间比较采用χ<sup>2</sup>检验;计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组比较采用方差分析及两两比较的 LSD-t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 MI 后存活率比较 术后 7 d 时,WT-Sham 组及 KO-Sham 组无小鼠死亡;WT-MI 组 34 只中死亡 17 只,KO-MI 组 27 只中死亡 5 只;KO-MI 组 MI 后存活

率明显高于 WT-MI 组(81.48% vs 50.00%,χ<sup>2</sup> = 6.468, P < 0.05)。

2.2 HE 染色结果 HE 染色发现,KO-MI 组的心梗面积明显小于 WT-MI 组[(7.62 ± 1.08)% vs (15.48 ± 1.24)% , P < 0.05]。见图 1。

2.3 心脏超声和血流动力学检测 MI 术后 7 d 时的心脏功能 术后 7 d 时,心脏超声结果发现,与 WT-Sham 组相比,WT-MI 组 LVFS、LVEF、dp/dt<sub>max</sub> 和 dp/dt<sub>min</sub> 明显降低(P 均 < 0.05);KO-MI 组的 LVFS、LVEF、dp/dt<sub>max</sub> 和 dp/dt<sub>min</sub> 明显高于 WT-MI 组(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.4 TUNEL 染色检测各组凋亡程度 术后 7 d 时,两个 Sham 组凋亡心肌细胞数非常少(凋亡细胞比例 < 0.1%);MI 组中,KO-MI 组梗死周边区的心肌凋亡细胞比例明显低于 WT-MI 组[(0.75 ± 0.12)% vs (1.07 ± 0.48)% , P < 0.05]。见图 2。

2.5 小鼠促凋亡基因和抗凋亡基因在蛋白水平的相对表达量 与 WT-Sham 组相比,WT-MI 组和 KO-MI 组的促凋亡基因 Bax 和 caspase-3 cleavage 蛋白表达水平显著升高(P 均 < 0.05),而抗凋亡基因 Bcl-2 和 caspase-3 的蛋白表达水平显著降低(P 均 < 0.05);且 KO-MI 组抗凋亡基因 Bcl-2 和 caspase-3 的蛋白表达水平显著高于 WT-MI 组(P 均 < 0.05),而促凋亡基因 Bax 和 caspase-3 cleavage 蛋白表达水平显著低于 WT-MI 组(P 均 < 0.05)。见表 2、图 3。

2.6 免疫荧光染色观察炎症细胞相对浸润程度 与 WT-MI 组相比,KO-MI 组梗死周边区的 T 淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>)、中性粒细胞(LY6G<sup>+</sup>)及巨噬细胞(MAC1<sup>+</sup>)等炎症细胞浸润程度降低(P 均 < 0.05)。见表 3、图 4。

2.7 小鼠梗死周边区炎症因子蛋白的相对表达量 Western blot 结果显示,与 WT-MI 组相比,KO-MI 组炎症因子 p-IκBα、p-p65 及 T-p65 蛋白表达水平显著降低,T-IκBα 蛋白表达水平显著上升(P 均 < 0.05),提示 IκBα 和 p65 的磷酸化水平受到抑制。见表 4、图 5。

表 1 WT 组和 KO 组 MI 术后 7 d 的心功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	FS (%)	EF (%)	dp/dt <sub>max</sub> (×10 <sup>3</sup> mm Hg/s)	dp/dt <sub>min</sub> (×10 <sup>3</sup> mm Hg/s)
WT-Sham 组	12	42.58 ± 2.68	61.14 ± 4.58	10.28 ± 1.27	9.92 ± 1.43
KO-Sham 组	15	41.17 ± 3.32	59.24 ± 3.31	11.14 ± 2.31	8.84 ± 1.26
WT-MI 组	17	28.34 ± 3.45*	40.34 ± 5.21*	6.32 ± 3.45*	5.51 ± 0.67*
KO-MI 组	22	39.96 ± 4.21#	42.28 ± 2.96#	9.32 ± 4.11#	7.93 ± 0.69#

注:与 WT-Sham 组比,\* P < 0.05;与 WT-MI 组比,# P < 0.05。

表 2 Western blot 检测促凋亡基因和抗凋亡基因在蛋白水平的相对表达量 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	Bax	Bcl-2	caspase-3 cleavage	caspase-3
WT-Sham 组	12	0.16 ± 0.02	1.08 ± 0.01	0.06 ± 0.01	2.05 ± 0.02
KO-Sham 组	15	0.17 ± 0.03	1.09 ± 0.02	0.07 ± 0.01	2.06 ± 0.01
WT-MI 组	17	4.95 ± 0.26*	0.42 ± 0.07*	12.36 ± 0.39*	0.39 ± 0.05*
KO-MI 组	22	1.98 ± 0.12#	0.89 ± 0.06#	3.52 ± 0.12#	0.94 ± 0.04#

注:与 WT-Sham 组比, \* $P < 0.05$ ;与 WT-MI 组相比, # $P < 0.05$ 。

表 3 免疫荧光染色检测炎症细胞相对浸润程度 (荧光强度,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	MAC1 <sup>+</sup>	LY6G <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup>
WT-MI 组	7.08 ± 0.19	5.17 ± 0.44	6.33 ± 0.47
KO-MI 组	1.42 ± 0.12*	2.51 ± 0.21*	1.49 ± 0.14*

注:与 WT-MI 组相比, \* $P < 0.05$ 。

表 4 梗死周边区炎症因子蛋白相对表达量 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	p-p65	T-p65	p-IκBα	T-IκBα
WT-Sham 组	1.57 ± 0.41	1.55 ± 0.11	87.65 ± 7.01	16.83 ± 4.01
KO-Sham 组	1.52 ± 0.32	1.51 ± 0.02	85.03 ± 8.02	17.04 ± 3.02
WT-MI 组	3.21 ± 0.13*	4.38 ± 0.22*	128.83 ± 1.27*	7.58 ± 0.06*
KO-MI 组	1.65 ± 0.06#	1.64 ± 0.08#	92.51 ± 1.16#	11.92 ± 0.07#

注:与 WT-Sham 组比, \* $P < 0.05$ ;与 WT-MI 组比, # $P < 0.05$ 。

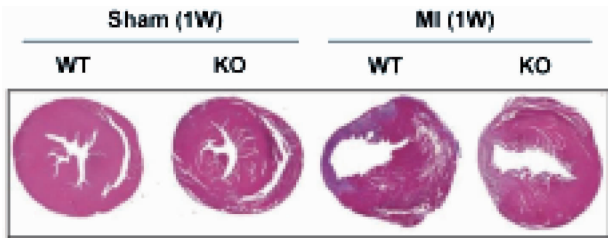


图 1 HE 染色检测心肌梗面积 ( $\times 10$ )

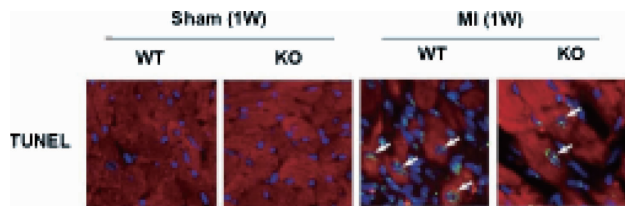


图 2 TUNEL 染色检测 WT-MI 组和 KO-MI 组术后 7 d 的心肌凋亡细胞数

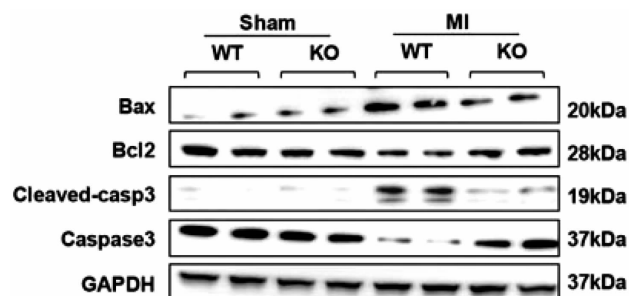


图 3 Western blot 检测促凋亡基因和抗凋亡基因在蛋白水平的表达

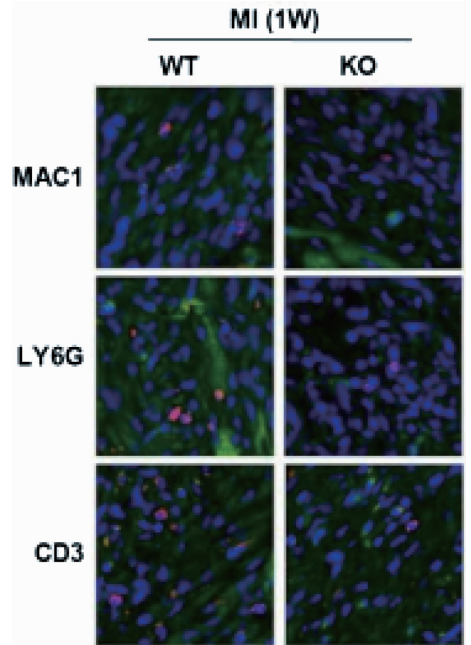


图 4 免疫荧光染色检测各组术后 7 d 炎症细胞浸润程度 ( $\times 200$ )



图 5 Western blot 检测术后 7 d 炎症因子蛋白的表达

### 3 讨论

为进一步研究相关疾病的发生发展和基因表达谱的变化,以及信号通路的调节机制等,越来越多的疾病模式运用于各种模式动物。且随着显微外科技术的蓬勃发展,以及对诸如易于饲养、繁殖力强、周期短等小鼠动物模型优越性的认识,越来越多的研究利用小鼠作为载体进行 MI 等疾病的实验研究。为定向阐明某种基因的功能作用及其在相关疾病模型中的作用机理,通过基因打靶等实验技术,建立了大量的基因敲除和转基因小鼠模型。在研究 MI 的机制时,稳定的动物模型是实验的基础。本研究采用结扎

小鼠左冠状动脉前降支建立 MI 实验动物模型,即在肺动脉圆锥与左心耳之间距主动脉根部 1 mm 处进针结扎前降支,观察到缝线下方区域变白、局部心肌运动减弱表示手术成功。通过冠状动脉结扎法闭塞冠状动脉引起心肌缺血梗死,可以最大限度模拟临床 MI 发病过程,非常好的适应了临床上对 MI 后心脏重构病理过程研究的需要。本实验结果显示,在小鼠 MI 后,与 WT 小鼠相比, Vinexin- $\beta$  基因缺失可提高小鼠的存活率,减少 MI 面积,改善心功能,减轻炎症和凋亡反应。

在 MI 后,可在梗死周边区检测到凋亡细胞<sup>[5]</sup>。因为心肌细胞的再生能力有限,MI 后的细胞凋亡必然会导致心肌细胞的丢失。凋亡诱导的心肌细胞丢失会直接导致缺血性心脏病中 MI 面积增加,从而加剧心功能不全。反之,减轻凋亡反应可减少 MI 面积。本实验显示, Vinexin- $\beta$  基因缺失可减轻凋亡反应。这种在心肌细胞凋亡中的调节作用,是在早前相关研究所未认识到的,这也超越了其作为已知的可调控细胞迁移的作用。事实上,凋亡诱导的心肌细胞丢失是很多心脏疾病导致心功能不全的共同发展过程。炎症反应在 MI 后心脏重构中起到重要的作用。心脏重构包括 MI 区心肌细胞坏死引起的炎症级联放大反应,招募炎症细胞并浸润在梗死区,伴随分泌大量的诸如 TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎症因子<sup>[6-7]</sup>。虽然 MI 后的炎症反应对清除坏死的心肌细胞和细胞外基质碎片起到重要作用<sup>[8-10]</sup>,但是持续的炎症反应可直接导致心肌细胞凋亡<sup>[11-12]</sup>。因此,炎症反应在 MI 的病理过程中产生不利的作用<sup>[13-14]</sup>。本实验显示, Vinexin- $\beta$  基因缺失可显著地减轻巨噬细胞、中性粒细胞和 T 细胞在 MI 区的浸润,并减少炎症因子的产生。为了进一步探讨 Vinexin- $\beta$  基因缺失在 MI 后减轻炎症反应的机制,笔者观察 Vinexin- $\beta$  基因缺失对 NF- $\kappa$ B 家族的影响,因为 NF- $\kappa$ B 家族对炎症因子的产生起到重要作用<sup>[15]</sup>。哺乳动物的 NF- $\kappa$ B 超家族包含 5 个成员,即 RelA (p65)、RelB、c-Rel、p50 和 p52,而 p65 在心脏中起的作用最为重要。本实验显示,在 Vinexin- $\beta$  基因缺失的小鼠 MI 后与 WT 小鼠相比,可减轻 p65 和 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化的程度。这提示 Vinexin- $\beta$  基因缺失可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路来减轻炎症反应。

综上所述, Vinexin- $\beta$  基因缺失对于小鼠 MI 后心脏重构具有保护作用。 Vinexin- $\beta$  基因缺失可减轻小鼠梗死周边区的炎症和凋亡反应,从而减小 MI 面积

和改善心功能,因此可提高小鼠 MI 后的存活率。

## 参考文献

- [1] 宋占春,白静慧,汪琦,等. 瑞舒伐他汀对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的拮抗作用及可能机制[J]. 中华医学杂志,2015,95(45):3695-3700.
- [2] 刘婧,刘水平,古力娜尔·库尔班,等. Toll 样受体 3 信号通路在人类病毒性心肌炎心肌细胞凋亡及炎症反应中的作用[J]. 中国病理生理杂志,2013,29(3):404-407.
- [3] 尹霞,李柏成,赵宇光,等. 抗氧化剂对慢性间歇性缺氧所致小鼠心肌重构的保护作用[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(11):944-950.
- [4] 谢亚芹,赵娟,李秀华,等. 福辛普利对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及相关基因表达的影响[J]. 中国循环杂志,2016,31(3):285-288.
- [5] Li J,Zhang Y,Li C, et al. HSPA12B attenuates cardiac dysfunction and remodelling after myocardial infarction through an eNOS-dependent mechanism[J]. Cardiovasc Res,2013,99(4):674-684.
- [6] 刘品刚,张松,万镇,等. 依达拉奉对心肌梗死大鼠心肌 caspase-3 mRNA 表达及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的影响[J]. 山东医药,2016,56(5):25-27.
- [7] Zamilpa R,Ibarra J,de Castro Brús LE, et al. Transgenic overexpression of matrix metalloproteinase-9 in macrophages attenuates the inflammatory response and improves left ventricular function post-myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardiol,2012,53(5):599-608.
- [8] 关梓桐,张文洁,李悦,等. 急性心肌梗死后抑郁大鼠前炎症细胞因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  和白细胞介素 1 $\beta$  的变化规律[J]. 环球中医药,2015,8(12):1446-1451.
- [9] 贾颀,代晓杰,董素娟. 急性心肌梗死患者血清线粒体 DNA 与炎症反应的关系及临床意义[J]. 心肺血管病杂志,2016,35(8):606-608.
- [10] 葛顺,陈祥娥. 巨噬细胞在心肌梗死后心室重构中研究的最新进展[J]. 中国循环杂志,2015,30(12):1234-1236.
- [11] Nahrendorf M,Pittet MJ,Swirski FK. Monocytes:protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction[J]. Circulation,2010,121(22):2437-2445.
- [12] Toldo S,Mezzaroma E, Van Tassel BW, et al. Interleukin-1 $\beta$  blockade improves cardiac remodelling after myocardial infarction without interrupting the inflammasome in the mouse[J]. Exp Physiol,2013,98(3):734-745.
- [13] 杨长春,杨贵荣,马增春,等. 急性心肌梗死患者血清前白蛋白与炎症反应的关系[J]. 中华危重病急救医学,2016,28(12):1086-1089.
- [14] 吴朝晖,钱莘,韩志远,等. 急性冠脉综合征患者多种免疫细胞超活化的特征研究[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(12):1815-1819.
- [15] Gordon JW,Shaw JA,Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF- $\kappa$ B in the heart:to be or not to NF- $\kappa$ B[J]. Circ Res,2011,108(9):1122-1132.

收稿日期:2017-07-26 修回日期:2017-08-08 编辑:周永彬