

复方麝香注射液通过抑制内质网应激对大鼠心肌缺血 / 再灌注损伤起保护作用

杨柳¹ 苑亚静² 刘雪¹

¹大连医科大学附属第一医院, 辽宁大连 116021; ²天津医科大学肿瘤医院, 天津 300060

通信作者: 刘雪, Email: snowsun5211@163.com

【摘要】 目的 观察复方麝香注射液对大鼠心肌缺血 / 再灌注(I/R)损伤的作用,并探讨其作用机制。方法 将 36 只成年雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为假手术组、I/R 模型组、药物干预组,每组 12 只。采用结扎大鼠左冠状动脉(冠脉)前降支 30 min 后,再灌注 120 min 的方法,复制 I/R 损伤模型;假手术组仅在冠脉前降支下穿线而不结扎。药物干预组于术前 7 d 连续腹腔注射复方麝香注射液 2 mL/kg;假手术组和 I/R 模型组术前给予等量生理盐水。观察不同处理方法各组心肌梗死面积和心肌细胞凋亡指数(AI)的变化;采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、CAAT 区 / 增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 12(caspase-12)的 mRNA 和蛋白表达水平。结果 I/R 模型组心肌梗死面积[(40.81±5.74)%比(9.27±2.09)%]、AI [(35.26±3.49)%比(2.52±0.41)%]均较假手术组明显升高(均 $P < 0.05$);药物干预组大鼠心肌梗死面积[(32.63±3.78)%比(40.81±5.74)%]和 AI [(19.73±2.04)%比(35.26±3.49)%]均明显低于 I/R 模型组(均 $P < 0.05$);I/R 模型组 GRP78、CHOP、caspase-12 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)和蛋白(灰度值)表达水平均明显高于假手术组(GRP78 mRNA: 3.79±0.23 比 1.00±0.00, CHOP mRNA: 3.05±0.10 比 1.00±0.00, caspase-12 mRNA: 4.59±0.13 比 1.00±0.00; GRP78 蛋白: 3.31±0.14 比 1.00±0.00, CHOP 蛋白: 2.16±0.14 比 1.00±0.00, caspase-12 蛋白: 4.27±0.15 比 1.00±0.00, 均 $P < 0.05$);药物干预组 GRP78、CHOP、caspase-12 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)和蛋白(灰度值)表达水平均明显低于 I/R 模型组(GRP78 mRNA: 1.96±0.10 比 3.79±0.23, CHOP mRNA: 2.26±0.07 比 3.05±0.10, caspase-12 mRNA: 2.84±0.29 比 4.59±0.13; GRP78 蛋白: 2.39±0.06 比 3.31±0.14, CHOP 蛋白: 1.51±0.11 比 2.16±0.14, caspase-12 蛋白: 3.01±0.14 比 4.27±0.15, 均 $P < 0.05$)。结论 复方麝香注射液通过抑制内质网应激对大鼠心肌 I/R 损伤起到保护作用。

【关键词】 缺血 / 再灌注损伤, 心肌; 内质网应激; 复方麝香注射液

基金项目: 国家自然科学基金(8150114)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.05.025

Protective effect of Compound Musk Injection on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting endoplasmic reticulum stress Yang Liu¹, Yuan Yajing², Liu Xue¹

¹The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116021, Liaoning, China; ²Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Liu Xue, Email: snowsun5211@163.com

【Abstract】 Objective To observe the protective effect of Compound Musk Injection on myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats and its mechanism investigation. **Methods** According to random number table method, 36 adult male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into three groups: sham operation, I/R model and drug intervention groups, with 12 rats in each group. The rat I/R injury model was replicated by ligation of the anterior descending branch of left coronary artery for 30 minutes and then reperfusion for 120 minutes; in the sham operation group, only was under the anterior descending coronary artery threaded without ligation. In drug intervention group, 2mL/kg Compound Musk injection preparation was injected into the abdominal cavity every day for consecutive 7 days before operation. The sham operation and I/R model groups were given the equal amount of normal saline before operation. The changes of miocardial infarction area and cardiomyocyte apoptosis index (AI) in different groups were observed; the mRNA and protein levels of glucose regulated protein 78 (GRP78), CAAT region /enhancer binding protein homologous protein (CHOP) and aspartic acid specific cysteine protease 12 (caspase-12) were detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western Blot, respectively. **Results** The myocardial infarction area [(40.81±5.74)% vs. (9.27±2.09)%] and AI [(35.26±3.49)% vs. (2.52±0.41)%] in I/R model group were significantly higher than those in sham operation group (both $P < 0.05$). The myocardial infarction area [(32.63±3.78)% vs. (40.81±5.74)%] and AI [(19.73±2.04)% vs. (35.26±3.49)%] in drug intervention group were significantly lower than those in I/R model group (both $P < 0.05$). The expression levels of GRP78, CHOP, caspase-12 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) and protein (gray value) in I/R model group were significantly higher than those in sham operation group (GRP78 mRNA: 3.79±0.23 vs. 1.00±0.00, CHOP mRNA: 3.05±0.10 vs. 1.00±0.00, caspase-12 mRNA: 4.59±0.13 vs. 1.00±0.00; GRP78 protein: 3.31±0.14 vs. 1.00±0.00, CHOP protein: 2.16±0.14 vs. 1.00±0.00, caspase-12 protein: 4.27±0.15 vs. 1.00±0.00, all $P < 0.05$); the expression levels of GRP78, CHOP, caspase-12 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) and protein (gray value) in drug intervention group were significantly lower than those in I/R model group (GRP78 mRNA: 1.96±0.10 vs. 3.79±0.23, CHOP mRNA: 2.26±0.07 vs. 3.05±0.10, caspase-12 mRNA: 2.84±0.29 vs. 4.59±0.13; GRP78 protein: 2.39±0.06 vs.

3.31 ± 0.14, CHOP protein: 1.51 ± 0.11 vs. 2.16 ± 0.14, caspase-12 protein: 3.01 ± 0.14 vs. 4.27 ± 0.15, all *P* < 0.05).

Conclusion Compound Musk Injection has protective effect on myocardial I/R injury in rats by inhibiting endoplasmic reticulum stress.

【Key words】 Ischemia-reperfusion injury, myocardium; Endoplasmic reticulum stress; Compound musk injection

Fund program: National Natural Science Foundation of China (8150114)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.05.025

心肌缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤是急性心肌梗死溶栓或经皮冠状动脉 (冠脉) 介入治疗 (PCI) 后引起的心肌再次损伤, I/R 损伤可导致心肌细胞结构和功能发生不可逆性改变, 进而加重原有心血管疾病, 最终造成患者病情恶化甚至死亡。心肌 I/R 损伤的病理生理机制十分复杂, 目前主要有氧自由基爆发、Ca²⁺ 超载、能量代谢障碍、炎症反应、中性粒细胞浸润、细胞凋亡和线粒体损伤等几种观点^[1]。有研究表明, 内质网应激 (ERS) 是诱导 I/R 损伤后心肌细胞凋亡的重要途径^[2]。本研究旨在探讨复方麝香注射液对大鼠心肌 I/R 损伤的作用及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组: 选择 36 只成年清洁级雄性 SD 大鼠, 体质量 (200 ± 20) g, 由大连医科大学动物实验中心提供, 动物合格证号: SCXK (京) 2017-0011。按随机数字表法将大鼠分为假手术组、I/R 模型组、药物干预组, 每组 12 只。

1.2 I/R 模型复制及处理^[3]: 取 12 只 SD 大鼠, 腹腔注射 30 g/L 戊巴比妥钠麻醉, 通过结扎冠脉左前降支上 1/3 处 30 min, 再灌注 120 min 复制 I/R 模型; 假手术组大鼠仅在冠脉前降支下穿线, 但不结扎。药物干预组腹腔注射复方麝香注射液 2 mL/kg, 每日 1 次, 连用 7 d, 于末次给药 1 h 后行 I/R 手术; 术前对照组和 I/R 模型组给予 2 mL/kg 生理盐水。

1.3 伦理学: 本研究符合动物伦理学标准, 并经动物伦理审批通过 (审批号: 2019-11-04)。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 心肌梗死面积测定^[4]: 心脏切片用 1% 氯化三苯四唑 (TTC) 处理 5 min, 再用 4% 多聚甲醛水溶液固定 24 h 后, 用载玻片压平切片后拍照, 采用 Image J 图像分析软件进行分析, 红色部分为存活心肌区域, 白色部分为梗死区域, 并计算梗死区域 (白色部分) 占整个心脏切面的百分比, 取平均值。

1.4.2 心肌细胞凋亡检测: 取左室心肌组织, 用磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤 3 次, 4% 多聚甲醛水溶液固定 48 h 后进行石蜡包埋、切片, 脱蜡水化后采用原位末端缺刻标记法 (TUNEL) 检测心肌细胞凋亡情况, 试剂盒由瑞士 Roche 公司生产, 操作严格按试剂盒说明书进行。每张切片在凋亡区随机选取 5 个视

野 (高倍放大), 计数每个视野内凋亡细胞核数、总细胞核数, 计算心肌细胞凋亡指数 (AI, AI = 凋亡细胞核数 / 总细胞核数 × 100%)。

1.4.3 心肌组织葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)、CAAT 区 / 增强子结合蛋白同源蛋白 (CHOP)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 12 (caspase-12) 的蛋白表达测定: 采用蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 检测各组心肌组织 GRP78、CHOP、caspase-12 的蛋白表达水平。提取各组心肌组织总蛋白, 取等量蛋白进行十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 并转膜, 封闭洗涤后分别加入 GRP78 (1:500)、CHOP (1:1 000)、caspase-12 (1:500) 一抗, 4 °C 过夜; 洗涤后加入二抗 (1:10 000) 37 °C 孵育 1 h; 洗涤后显色, 采用 Image J 图像分析软件分析条带灰度值, 以目的蛋白与内参照微管蛋白 (Tubulin) 灰度值的比值作为目的蛋白的表达量。

1.4.4 心肌组织 GRP78、CHOP、caspase-12 的 mRNA 表达测定: 采用反转录 - 聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测各组心肌组织 GRP78、caspase-12、CHOP 的 mRNA 表达水平。取大鼠心肌组织, 提取总 RNA, 检测 RNA 水平, 进行反转录 (42 °C 孵育 15 min, 85 °C 加热 5 s), 以此为模板进行荧光定量 PCR (94 °C、30 s, 94 °C、5 s, 60 °C 退火与延伸 30 s, 45 个循环结束)。以 β-肌动蛋白 (β-actin) 作为内参照, 用 2^{-ΔΔCt} 法表示 mRNA 表达量。引物序列由上海生物工程股份有限公司合成。引物序列见表 1。

表 1 RT-PCR 引物序列

基因	引物序列	扩增产物大小 (bp)
GRP78	正向 F-AACCCAGATGAGGCTGTAGCA	21
	反向 R-ACATCAAGCAGAACCAGGTCAC	22
CHOP	正向 F-TCCAACTGCAGAGATGGCAG	20
	反向 R-TCCTCCTCTCTCTCTGAGC	20
caspase-12	正向 F-CACTGCTGATACAGATGAGG	20
	反向 R-CCACTCTTGCTACCTTCC	19
β-actin	正向 F-TGTTGCCCTAGACTTCGAGCA	21
	反向 R-GGACCCAGGAAGGAAGGCT	19

注: RT-PCR 为反转录 - 聚合酶链反应, GRP78 为葡萄糖调节蛋白 78, CHOP 为 CAAT 区 / 增强子结合蛋白同源蛋白, caspase-12 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 12, β-actin 为 β-肌动蛋白

1.5 统计学方法: 使用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 符合方差齐性和正态分布的计量资料均以均

数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

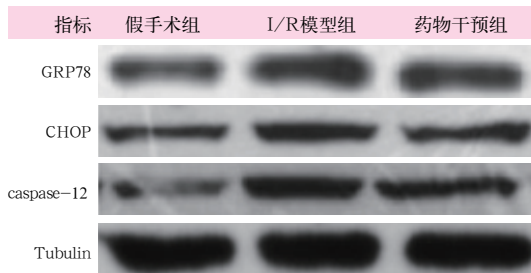
2.1 不同处理方法各组大鼠心肌组织损伤情况分析(表 2): I/R 模型组心肌梗死面积和 AI 均明显高于假手术组; 药物干预组心肌梗死面积和 AI 均较 I/R 模型组明显减少(均 $P < 0.05$)。

表 2 不同处理方法各组大鼠心肌组织损伤情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	心肌梗死面积(%)	AI(%)
假手术组	12	9.27 ± 2.09	2.52 ± 0.41
I/R 模型组	12	40.81 ± 5.74 ^a	35.26 ± 3.49 ^a
药物干预组	12	32.63 ± 3.78 ^{ab}	19.73 ± 2.04 ^{ab}

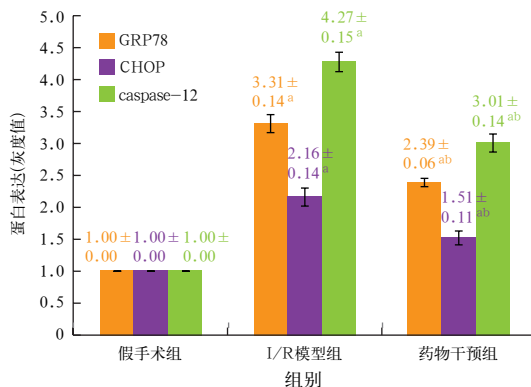
注: I/R 为缺血/再灌注; 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与 I/R 模型组比较, ^b $P < 0.05$

2.2 不同处理方法各组大鼠心肌组织中 GRP78、CHOP、caspase-12 的蛋白表达水平比较(图 1~2): 与假手术组比较, I/R 模型组心肌组织 GRP78、CHOP、caspase-12 的蛋白表达水平均明显升高; 药物干预组上述指标的蛋白表达水平均较 I/R 模型组明显下降, 但仍明显高于假手术组(均 $P < 0.05$)。



GRP78 为葡萄糖调节蛋白 78, CHOP 为 CAAT 区/增强子结合蛋白同源蛋白, caspase-12 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 12, Tubulin 为微管蛋白, I/R 为缺血/再灌注

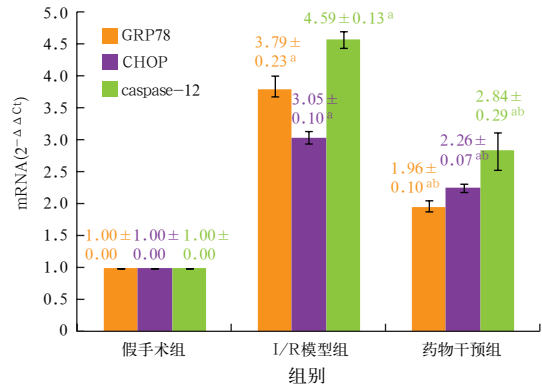
图 1 采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测不同处理方法各组大鼠心肌组织 GRP78、CHOP、caspase-12 的蛋白表达



注: GRP78 为葡萄糖调节蛋白 78, CHOP 为 CAAT 区/增强子结合蛋白同源蛋白, caspase-12 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 12, I/R 为缺血/再灌注; 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与 I/R 模型组比较, ^b $P < 0.05$

图 2 不同处理方法各组大鼠心肌组织 GRP78、CHOP、caspase-12 的蛋白表达水平比较

2.3 不同处理方法各组大鼠心肌组织中 GRP78、CHOP、caspase-12 的 mRNA 表达水平比较(图 3): I/R 模型组心肌组织 GRP78、CHOP、caspase-12 的 mRNA 表达水平均较假手术组明显升高(均 $P < 0.05$); 药物干预组上述指标的 mRNA 表达水平均较 I/R 模型组明显下降(均 $P < 0.05$)。



注: GRP78 为葡萄糖调节蛋白 78, CHOP 为 CAAT 区/增强子结合蛋白同源蛋白, caspase-12 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 12, I/R 为缺血/再灌注; 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与 I/R 模型组比较, ^b $P < 0.05$

图 3 不同处理方法各组大鼠心肌组织 GRP78、CHOP、caspase-12 的 mRNA 表达水平比较

3 讨论

ERS 在心肌 I/R 中起到重要作用, 可调节许多下游信号通路的蛋白表达, 改变细胞代谢方式和生存状态, 与细胞凋亡等现象有密切关系^[5-6]。ERS 可被氧化应激、葡萄糖缺乏、低氧、钙调节紊乱等多种内外刺激因素诱发^[7-8]。不良因素诱发生理功能发生紊乱、钙稳态失衡, 错误折叠或未折叠蛋白质在内质网腔内聚集是一种亚细胞器的病理状态, 也是一种细胞的自我保护机制^[9]。短期 ERS 对细胞是一种保护作用, 在严重和长期 ERS 下可激活细胞凋亡通路, 诱导细胞凋亡, 以去除受损伤的细胞, 如果凋亡的范围过大, 速度过快, 将导致组织细胞过度丧失, 器官功能严重减退^[10-11]。

GRP78 高表达可阻止新生蛋白向内质网转运, 抑制内质网的过负荷, 起到抗细胞凋亡作用, 是 ERS 的关键性调控分子^[12], 生理情况下 GRP78 与 ERS 元件核糖核酸依赖性蛋白激酶(PKR)、丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶/内切核糖核酸酶肌醇需要酶 1(IRE1) 和激活转录因子-6(ATF6) 结合处于失活状态, 在长时间过度刺激下, GRP78 从 PKR、IRE1 和 ATF6 上解离被激活, 启动由 ERS 介导的凋亡通路, 激活下游凋亡信号分子, 包括 CHOP、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、caspase-12^[13-16]。caspase-12 位于内质网外

膜,属于凋亡始动因子,只能被 ERS 激活,是 ERS 凋亡通路中的关键分子,介导创伤后肝组织 ERS^[17]。

现代药理学研究表明,具有益气活血功能的中药介导了 I/R 损伤组织细胞的凋亡,其机制可能与抑制 JNK 通路有关^[18]。复方麝香注射液的主要成分是麝香、冰片、郁金等,现代药理学研究证实,麝香含麝香酮、胆甾醇、甾体激素样物质,可直接增强机体对缺氧的耐受性,还能显著减轻心肌水肿,改善血液流变学和细胞聚集^[19]。目前复方麝香注射液在临床上的应用效果确切可靠^[20]。研究表明,短期使用复方麝香注射液可以降低急性心肌梗死大鼠心肌酶水平,缩小大鼠急性心肌梗死面积^[21]。

本研究显示,在心肌 I/R 损伤制模前采用复方麝香注射液对大鼠进行处理,结果显示,心肌梗死面积较 I/R 模型组明显减小,心肌组织 AI 也明显降低,且药物干预组心肌组织 GRP78、CHOP、caspase-12 的 mRNA 和蛋白表达水平均较 I/R 模型组明显降低,提示复方麝香注射液能减轻 I/R 损伤,同时减轻 ERS 水平,推测其可能通过抑制 I/R 引发的持久 ERS 有关,对心肌 I/R 损伤起到一定的保护作用。

综上所述,复方麝香注射液通过抑制 ERS 对大鼠心肌 I/R 损伤起保护作用,其机制需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈福晖,刘达兴,容松. 心肌缺血再灌注损伤发生机制的研究进展[J]. 安徽医药, 2017, 21 (12): 2145-2148. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.003.
- [2] 邹麓,贾大林. 内质网应激参与调节心肌缺血/再灌注损伤的新进展[J]. 解剖科学进展, 2016, 22 (2): 207-209. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2016.02.026.
- [3] 于立明,张秋芳,王晓武,等. 褪黑素通过减轻内质网应激抗心肌缺血/再灌注损伤的作用及机制[J]. 心脏杂志, 2016, 28 (3): 268-272. DOI: 10.13191/j.chj.2016.0073.
- [4] 邹麓,吴楠,李晓岩,等. 缺血后处理抑制内质网应激 PERK 通路减轻大鼠离体心脏缺血/再灌注损伤[J]. 解剖科学进展, 2017, 23 (4): 370-373. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2017.04.010.
- [5] Zhang GG, Cai HQ, Li YH, et al. Ghrelin protects heart against ERS-induced injury and apoptosis by activating AMP-activated protein kinase [J]. Peptides, 2013, 48 : 156-165. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.08.015.
- [6] Guo JJ, Xu FQ, Li YH, et al. Alginate oligosaccharide alleviates myocardial reperfusion injury by inhibiting nitrate and oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11 : 2387-2397. DOI: 10.2147/DDDT.S142118.
- [7] Kaufman RJ, Scheuner D, Schröder M, et al. The unfolded protein

- response in nutrient sensing and differentiation [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3 (6): 411-421. DOI: 10.1038/nrm829.
- [8] Ron D. Translational control in the endoplasmic reticulum stress response [J]. J Clin Invest, 2002, 110 (10): 1383-1388. DOI: 10.1172/JCI16784.
- [9] 肖宁,周怡,刘芳,等. 非折叠蛋白反应——一条综合的细胞内信号通路[J]. 生物技术通报, 2008, 24 (4): 13-17. DOI: CNKI: SUN:SWJT.0.2008-04-005.
- [10] Xiao N, Zhou Y, Liu F, et al. An integrated intracellular signaling pathway-UPR [J]. Biotechnol Bull, 2008, 24 (4): 13-17. DOI: CNKI: SUN:SWJT.0.2008-04-005.
- [11] Zhang GG, Teng X, Liu Y, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress by ghrelin protects against ischemia/reperfusion injury in rat heart [J]. Peptides, 2009, 30 (6): 1109-1116. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.03.024.
- [12] Rasheva VI, Domingos PM. Cellular responses to endoplasmic reticulum stress and apoptosis [J]. Apoptosis, 2009, 14 (8): 996-1007. DOI: 10.1007/s10495-009-0341-y.
- [13] Ni M, Lee AS. ER chaperones in mammalian development and human diseases [J]. FEBS Lett, 2007, 581 (19): 3641-3651. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.04.045.
- [14] 张红,陶建瓴,李学旺. 内质网应激在糖尿病肾病中的作用和机制[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27 (2): 135-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2011.02.018.
- [15] Zhang H, Tao JL, Li XW. Role and mechanism of endoplasmic reticulum stress in diabetic nephropathy [J]. Chin J Nephrol, 2011, 27 (2): 135-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2011.02.018.
- [16] 杨琼,吴永全. 内质网应激与心血管疾病[J]. 心脏杂志, 2015, 27 (1): 99-101. DOI: 10.13191/j.chj.2015.0029.
- [17] Yang Q, Wu YQ. Endoplasmic reticulum stress and cardiovascular diseases [J]. Chin Heart J, 2015, 27 (1): 99-101. DOI: 10.13191/j.chj.2015.0029.
- [18] 郭小芙,杨向军. 内质网应激与心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国血液流变学杂志, 2013, 13 (3): 586-588. DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2013.03.076.
- [19] Guo XF, Yang XJ. Endoplasmic reticulum stress and myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Hemorheol, 2013, 13 (3): 586-588. DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2013.03.076.
- [20] 郭云辉,李志平,南姝利. 内质网应激与心肌缺血再灌注损伤的关系[J]. 黑龙江医药科学, 2014, 37 (4): 104. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2014.04.065.
- [21] Guo YH, Li ZP, Nan SL. The relationship between endoplasmic reticulum stress and myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Heilongjiang Med Pharm, 2014, 37 (4): 104. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2014.04.065.
- [17] 张庆婕,陆建锋,李雪蒙,等. 高迁移率族蛋白 B1 参与介导创伤后大鼠肝组织内质网应激[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (4): 306-311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.004.
- [18] Zhang QJ, Lu JF, Li XH, et al. High mobility group box 1 contributes to the endoplasmic reticulum stress of liver in rats with trauma [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (4): 306-311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.004.
- [18] 石璐,宋冬,贾旭广,等. 益气活血通络解毒方对肺缺血/再灌注损伤小鼠细胞凋亡及 c-Jun 氨基末端激酶通路的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 73-77. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.020.
- [19] Shi L, Song D, Jia XG, et al. Effects of traditional Chinese medicine Yiqi Huoxue Tongluo Jiedu prescription on pneumocyte apoptosis and c-Jun N-terminal protein kinase pathway in mice after lung ischemia/reperfusion injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (1): 73-77. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.020.
- [19] 郝吉福,程怡. 麝香的药理学研究概况[J]. 时珍国医国药, 2004, 15 (4): 248-249. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2004.04.045.
- [20] Hao JF, Cheng Y. A survey of the pharmacology of Musk [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2004, 15 (4): 248-249. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2004.04.045.
- [20] 王小卫,王荣辉,冯钰珉,等. 复方麝香注射液治疗高血压性脑出血的临床疗效[J]. 中药药理与临床, 2015, 31 (6): 180-181.
- [21] Wang XW, Wang RH, Feng YM, et al. Clinical effect of compound musk injection on hypertensive cerebral hemorrhage [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2015, 31 (6): 180-181.
- [21] 黎忠于,张黎辉,陈世洪,等. 复方麝香注射液对心肌梗死大鼠心肌梗死面积的影响[J]. 湖北中医学院学报, 2009, 11 (1): 16-19. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987X.2009.01.006.
- [21] Li ZY, Zhang LH, Chen SH, et al. Effects of compound musk injection on infarct size of rats with myocardial infarction [J]. J Hubei College Tradit Chin Med, 2009, 11 (1): 16-19. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987X.2009.01.006.

(收稿日期: 2020-03-01)