

银杏提取物对血管紧张素 II 诱导的新生大鼠心肌细胞凋亡的影响*

李 伟¹, 罗振华², 付凌云³, 沈祥春³, 吴立荣¹, 刘兴德^{1**}

(1. 贵州医科大学附院 心血管科, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州省人民医院 中心实验室, 贵州 贵阳 550002; 3. 贵州医科大学 药学院, 贵州 贵阳 550025)

[摘 要] 目的: 探讨银杏叶提取物 (GBE) 对血管紧张素 II (AngII) 诱导的新生大鼠心肌细胞凋亡的影响。方法: 分离与培养新生 SD 大鼠原代心肌细胞, 采用 AngII 诱导大鼠心肌细胞凋亡后将细胞分阴性对照组 (A 组, 细胞培养液)、AngII 组 (B 组, AngII 10^{-5} mol/L 干预)、ALK5 抑制剂组 (C 组, SB431542 6 mg/L 及 AngII 10^{-5} mol/L)、GBE 低剂量组 (D 组, GBE 2 mg/L 及 AngII 10^{-5} mol/L) 及 GBE 高剂量组 (E 组, GBE 20 mg/L 及 AngII 10^{-5} mol/L), 采用流式细胞仪和原位末端标记技术 (TUNEL 法) 检测各组大鼠心肌细胞凋亡情况。结果: B 组心肌凋亡率明显高于其他各组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 B 组比较, C、D 及 E 组的心肌细胞凋亡率均降低, 其中 C 组和 E 组细胞凋亡率与 B 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: GBE 能够抑制 AngII 诱导的心肌细胞凋亡, 具有保护心肌细胞的作用。

[关键词] 银杏叶提取物; 血管紧张素 II; 细胞凋亡; 心室重塑

[中图分类号] R541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)09-0910-05

The Effect of *Ginkgo biloba* Extract on Apoptosis of Neonate Rat Cardiac Myocytes Induced by AngII

LI Wei¹, LUO Zhenhua², FU Lingyun³, SHEN Xiangchun³, WU Lirong¹, LIU Xingde¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Central Laboratory, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China; 3. College of pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effect of *Ginkgo biloba* extract (GBE) on apoptosis of neonate rat cardiac myocytes induced by AngII. **Methods:** The neonate SD rat primary culture cardiac myocytes were separated and cultured. The injury of rat primary culture cardiac myocytes (RPCCM) was induced by AngII, and then incubated with GBE and ALK5 inhibitor. The experimental groups were randomly divided into 5 groups as following: group A: negative control group, the RPCCM + equality volume culture medium, group B: AngII group, RPCCM + AngII (10^{-5} mol/L), group C: SB431542 inhibitor action group, RPCCM + SB431542 (ALK5 inhibitor, 6 g/mL) + AngII (10^{-5} mol/L), group D: GBE low dose group, RPCCM + GBE (2 mg/L) + AngII (10^{-5} mol/L), group E: GBE high dose group, RPCCM + GBE (20 mg/L) + AngII (10^{-5} mol/L). The apoptotic morphology was detected by HE staining in the cardiac myocytes induced by AngII, and the cardiac myocytes apoptosis were detected by flow cytometry and TUNEL staining. **Results:** The myocardial apoptosis rate in group B (AngII group) was significantly higher than that in other groups ($P < 0.05$). Compared with group B, the myocardial apoptosis rate in group C, group D and group E were de-

*[基金项目] 国家自然科学基金项目 (No. 81173586); 贵州省社会发展攻关项目 [No. 黔科合 SY 字 (2011) 3011 号]

**通信作者 E-mail: lxd@gmc.edu.cn

网络出版时间: 2015-08-07 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20150807.2242.016.html>

creased, and there was statistical significance between group C, group E and group B ($P < 0.01$).

Conclusion: GBE can significantly inhibit apoptosis induced by AngII and protect myocardial cells.

[Key words] *Ginkgo biloba* extract; angiotensin II; apoptosis; ventricular remodeling

细胞凋亡 (apoptosis) 亦称程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD), 是细胞在自身基因调控下的一种主动死亡, 是组织细胞必要的代谢过程。但是, 过度的细胞凋亡会导致严重后果, 如心肌梗死后缺血缺氧导致的心肌细胞凋亡是心室重塑的重要病理原因之一^[1]。心肌细胞凋亡发生后, 该区域会出现坏死、液化及吸收过程, 心室壁会逐渐变薄, 心室进行性扩张, 导致心室重塑, 最后发生心力衰竭, 甚至诱发患者猝死^[2-3]。研究发现, 心肌细胞凋亡亦可发生在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 后非梗死区^[4]。因此, 寻找合理有效的防治与逆转心肌重塑的药物, 对降低 AMI 病死率有着重要意义。银杏叶提取物 (ginkgo biloba extract, GBE) 是从银杏叶中提取的一种混合物, 具有独特药理活性, 其中黄酮类和萜类内酯化合物是银杏叶提取物的主要有效成分^[5]。GBE 对心肌缺血的损伤具有保护作用, 其机制可能与清除自由基和抗脂质过氧化、扩张冠脉血管、改善微循环、抗自由基诱导的细胞凋亡等作用有关^[6-7], 但目前关于 GBE 对 AMI 后心肌重塑的抑制或逆转作用国内外少见报道, 本研究旨在观察 GBE 对血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 诱导的新生大鼠心肌细胞凋亡的影响, 为探讨 GBE 对心肌重塑防治作用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及饲养环境 清洁级 SD 雌性大鼠 24 只, 雄性大鼠 8 只, 体重 200 ~ 250 g, 由中国人民解放军第三军医大学附属大坪医院实验动物中心提供。贵州医科大学动物伦理委员会 (IAEC) 审查允许, 许可证号 SCXK2013-0001。实验动物由贵州医科大学动物实验中心清洁级实验室饲养, 实验室恒温、恒湿。雌、雄大鼠按照 3:1 的比例共圈饲养, 出生 1 ~ 3 d 的乳鼠作为实验用鼠。

1.1.2 实验药材 银杏叶提取物, 批号 WG-BEXP130918, 由贵州省工程中心研究员提供, 呈黄色粉末, 成分包括总黄酮 26.16% (槲皮素醇苷 11.06%、山奈素醇苷 11.93%、异鼠李素醇苷

3.17%) 及银杏总内酯 6.28% (银杏内酯 C1.23%、白果内酯 1.81%、银杏内酯 A2.48%、银杏内酯 B0.76%)。

1.1.3 主要试剂与仪器 AngII 试剂盒 (美国 Sigma 公司), Donkey Anti-Rabbit IgG (H + L) Antibody (美国 life technologies 公司), Anti-cardiac troponin antibody、 α -Actin antibody 试剂盒 (美国 Santa 公司), Annexin V/PI apoptosis kit 凋亡检测试剂盒 (杭州联科生物技术股份有限公司), TUNEL 细胞凋亡原位检测试剂盒 (瑞士 ROCHE 公司), H1650R 台式高速冷冻离心机 (上海卢湘仪), Accuri C6 流式细胞仪 (美国 BD 公司)。

1.2 方法

1.2.1 新生 SD 大鼠原代心肌细胞的分离与培养

取出生 1 ~ 3 d SD 大鼠乳鼠, 雌雄皆可, 超净台内无菌操作取乳鼠心脏, 仔细剥离心房及大血管组织, 留心室组织。将心室组织置于冰浴的 PBS 中, 浸泡洗涤 3 次, 吸净 PBS 液后用虹膜剪将心室组织剪成大小约 0.5 ~ 1 mm³ 碎块。加入 0.1% 胰蛋白酶消化组织碎块, 反复吹打置 37 °C 恒温水浴摇床消化, 5 min/次, 消化 5 ~ 7 次, 收集每次消化液于 10% FBS-DMEM 中 (第一次消化液弃)。100 ~ 200 目筛网过滤, 混匀细胞, 1 000 r/min, 10 min, 用 DMEM 洗涤, 再次混匀细胞, 1 000 r/min, 10 min, 弃上清将细胞重悬于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液中, 将细胞培养瓶置于 37 °C, 5% CO₂ 恒温培养箱中差速贴壁 2 h。2 h 后收集未贴壁细胞接种于培养板中继续生长, 培养 24 h 后细胞首次换液, 48 h 更换无血清 DMEM 继续培养 12 h, 细胞生长同步后做后续实验。

1.2.2 新生大鼠心肌细胞鉴定 将新生大鼠心肌细胞接种于放置有载玻片的 12 孔板中, 1 × 10⁵ 个/孔, 加入含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液培养 48 h 后, 换无血清 DMEM 培养基同步化后, 采用免疫细胞化学 SP 染色法鉴定分离培养的心肌细胞, 采用培养 4 d 的原代心肌细胞, 观察细胞内是否表达大鼠心肌肌动蛋白 (α -Actin) 和肌钙蛋白 (cardiac troponin), 细胞胞质内出现棕黄色颗粒为阳性反应。

1.2.3 流式细胞仪 (FCM) 检测 AngII 诱导新生

大鼠心肌细胞凋亡的浓度效应关系 取 1~3 d 乳鼠按照 1.2.1 步骤制备原代心肌细胞,在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液培养 48 h,换无血清 DMEM 培养基培养 12 h 同步化后,分别加入最终浓度为 10^{-8} mol/L, 10^{-7} mol/L, 10^{-6} mol/L, 10^{-5} mol/L 的 AngII,给药后培养 48 h。1 000 r/min 离心 10 min 收集细胞,加入 10 mol/L PBS (pH = 7.2) 缓冲液 500 μ L 洗涤 3 次,弃上清,设置阴性对照组(不加染料)。加入 $1 \times$ Binding Buffer 100 μ L 重悬细胞,在反应体积加入 5 ml FITC 探针和 10 μ L PI 探针混匀,4 $^{\circ}$ C 避光孵育 10 min,用 BD AccuriTM C6 流式细胞仪检测各组心肌细胞凋亡率。FITC 激发波长 488 nm,发射波长 525 nm,绿色荧光 FL1 通道检测;PI-DNA 复合物激发波长 535 nm,发射波长 615 nm,红色荧光 FL2 通道检测。用 BD AccuriTM C6 软件绘制双色散点图,FITC 为横坐标,PI 为纵坐标。每个样采集 10 000 events。每组实验重复 3 次。根据实验结果,AngII 诱导心肌细胞凋亡的最佳浓度为 10^{-5} mol/L 以该浓度做后续实验。

1.2.4 实验分组 根据 1.2.3 中选出的 AngII 诱导心肌细胞凋亡的最佳浓度,共分为 5 组。(1) A 组,阴性对照组,加入药物同容积的细胞培养液;(2) B 组,AngII 组,AngII (10^{-5} mol/L) 干预;(3) C 组,SB431542 抑制剂作用组,加入 SB431542 (6 mg/L) 及 AngII (10^{-5} mol/L);(4) D 组,GBE 低剂量组,加入 GBE (2 mg/L) 及 AngII (10^{-5} mol/L);(5) E 组,GBE 高剂量组,加入 GBE (20 mg/L) 及 AngII (10^{-5} mol/L)。

1.2.5 FCM 检测各组心肌细胞凋亡 按照 1.2.3 步骤,收集各组心肌细胞,上机检测细胞凋亡率。

1.2.6 原位末端标记技术(TUNEL 法)检测心肌细胞凋亡 按照 TUNEL 细胞凋亡原位检测试剂盒(ROCHE)操作说明,采用 4% 多聚甲醛室温固定细胞爬片 20 min,PBS 漂洗 2 遍;加 TUNEL 反应混合液 50 μ L 于标本上,用封口膜密封于暗湿盒中 37 $^{\circ}$ C 反应 60 min,PBS 漂洗 3 次,每次 5 min;加 DAB 底物 50~100 μ L,显微镜下控制显色,PBS 终止显色;苏木精液染色 5~10 min 后,PBS 漂洗 2 次后中性树胶封片,拍照观察。根据阳性细胞分布情况,每张切片 200 倍镜下选择 10 个阳性视野,计数 200 个细胞中的阳性细胞数(细胞核棕黄色)作为凋亡指数,计算细胞凋亡率(%)。

1.3 统计学方法

数据用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 SPSS

19.0 软件进行统计学分析,多样本比较用单因素方差分析,组间样本比较采用 t 检测,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 原代心肌细胞的培养及鉴定

倒置显微镜下刚分离的心肌细胞呈圆球形、棒状,漂浮在培养液中;24 h 后细胞逐渐开始向外突起伸展,贴壁后部分心肌细胞出现自发性搏动;48 h 后细胞逐渐展开,心肌细胞呈梭形或多角形,含有 1~2 个核;72 h 后细胞逐渐形成细胞簇并出现同步搏动,心肌细胞纯度达 90% 以上。免疫细胞化学 SP 法染色显示,阴性对照可见心肌细胞呈梭形或多角形,胞浆无色,胞核椭圆蓝色(图 1A);加抗体组可见心肌细胞染成棕黄色,肌动蛋白和肌钙蛋白在胞内表达。免疫染色结果显示分离培养的心肌细胞纯度达 95% 以上,符合心肌细胞的特征(图 1B、C)。

2.2 AngII 诱导新生大鼠心肌细胞凋亡的浓度效应关系

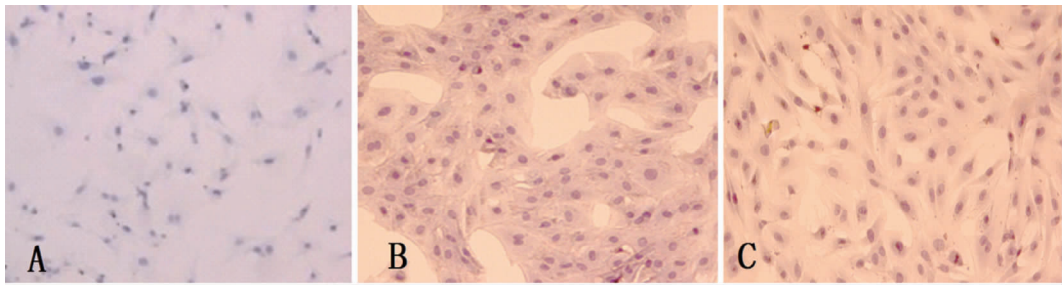
在心肌细胞培养液中加入 10^{-8} mol/L, 10^{-7} mol/L, 10^{-6} mol/L 和 10^{-5} mol/L AngII,48 h 后流式细胞仪观察结果显示,随着 AngII 浓度的增加,心肌细胞凋亡率逐渐上升, 10^{-5} mol/L AngII 心肌凋亡率最高,为 $(8.5 \pm 0.8)\%$ (图 2),与对照比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),根据实验结果和参考文献,选取 10^{-5} mol/L 为 AngII 诱导凋亡的最佳浓度进行后续试验。

2.3 FCM 检测各组心肌细胞凋亡

FCM 检测结果显示,B 组心肌凋亡率明显高于其他各组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),说明 AngII 刺激心肌细胞发生凋亡造模成功。用药物干预后与 B 组比较,C、D 及 E 组细胞凋亡率均降低,C 组和 E 组细胞凋亡率与 B 组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见图 3。

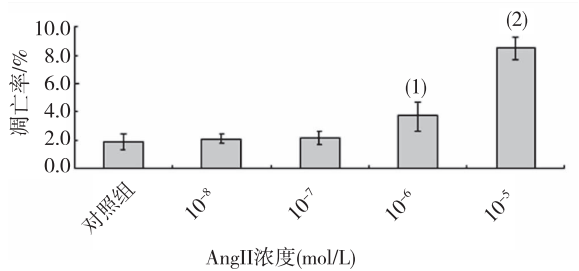
2.4 TUNEL 法检测心肌细胞凋亡

通过 TUNEL 染色心肌细胞后镜下可见,对照组心肌细胞保持正常形态,呈梭形或多角形,胞质呈伸展突起,胞核椭圆形,1~2 个,胞核染色蓝色,胞浆均一染成浅蓝色(见图 4A);B 组贴壁细胞出现皱缩、变圆和脱落,出现凋亡细胞,细胞变小、变圆,细胞胞浆和胞核染色呈棕黄色,染色体固缩,呈深棕色(见图 4B);细胞内染色质成块状,在细胞胞



注:A. 阴性对照组;B. 抗肌动蛋白染色;C. 抗肌钙蛋白染色
图 1 新生大鼠心肌细胞免疫细胞化学鉴定(200 ×)

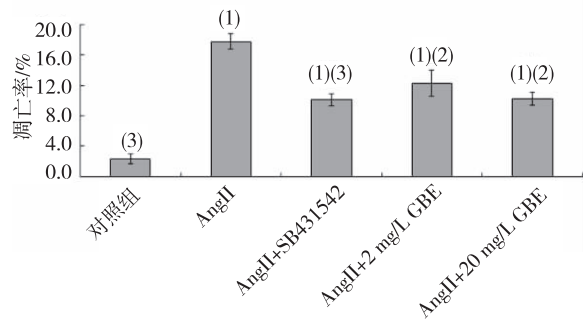
Fig. 1 The neonatal SD rat myocardial cell identified with immunocytochemical methods(200 ×)



注:与对照组比较,⁽¹⁾ $P < 0.05$, ⁽²⁾ $P < 0.01$ 。

图 2 AngII 诱导心肌细胞凋亡的
浓度效应(FCM 法)

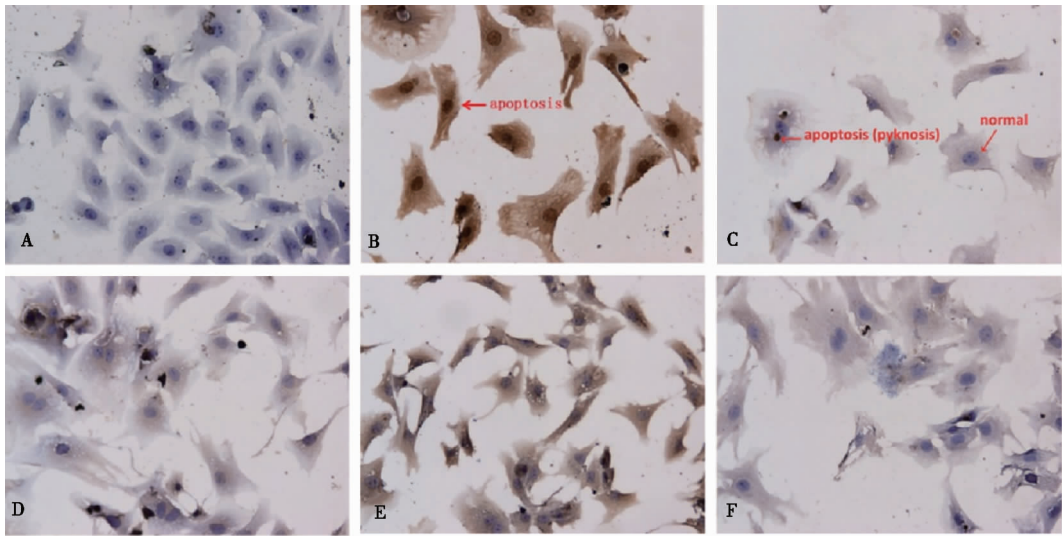
Fig. 2 The concentration effect of myocardial cells
apoptosis induced by AngII



注:与对照组比较,⁽¹⁾ $P < 0.01$;与 AngII 造模组
比较,⁽²⁾ $P < 0.05$, ⁽³⁾ $P < 0.01$

图 3 FCM 检测各组心肌细胞凋亡率(%)

Fig.3 Apoptosis rate of myocardial cells detected by FCM

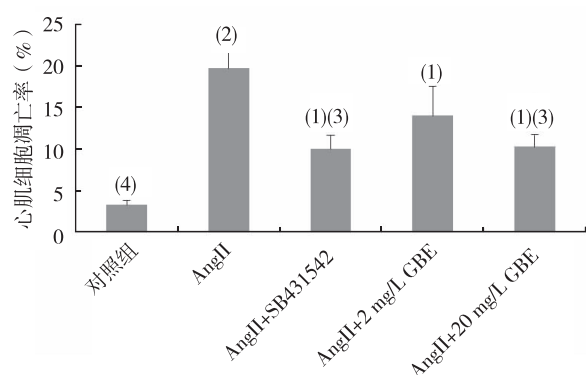


注:A 为 A 组, B、C 为 B 组, D 为 C 组, E 为 D 组, F 为 E 组

图 4 TUNEL 法检测各组心肌细胞凋亡(200 ×)

Fig. 4 Apoptosis of myocardial cells detected by TUNEL

浆内形成圆形、深棕色的凋亡小体(见图4C),这些为 TUNEL 阳性凋亡细胞。C、D 及 E 组镜下可见正常心肌细胞和少量的凋亡细胞(图4D、4E、4F)。与对照组比较,B、C、D 及 E 组心肌细胞凋亡率均有所增加,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与 B 组比较,C、D 及 E 组细胞凋亡率均有所下降,其中 C 组和 E 组细胞凋亡率与 B 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图5。



与对照组比较, ⁽¹⁾ $P < 0.05$, ⁽²⁾ $P < 0.01$; 与 AngII 造模组比较, ⁽³⁾ $P < 0.05$, ⁽⁴⁾ $P < 0.01$

图5 TUNEL 法检测各组心肌细胞凋亡率(%)

Fig. 5 Apoptosis rate of myocardial cells detected by TUNEL

3 讨论

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)或肾素-血管紧张素-醛固酮系统是人体内重要的体液调节系统,血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)和血管紧张素II受体作为重要效应因子参与了肾素-血管紧张素系统的生理调节作用,尤其是 AngII 通过作用于相应组织器官上的受体,起到收缩血管平滑肌等重要作用。研究证实 AngII 能诱导心肌细胞凋亡, Kajstura J 等^[8]描述了在试验大鼠的心肌细胞中 AngII 诱导的凋亡反应。

GBE 具有多种药理学活性,包括抗氧化及抗炎等,有研究表明银杏内酯 B 能促进视网膜神经节细胞轴突生长^[9]。银杏叶提取物作用于阿霉素所致大鼠心肌损伤模型,能起到抗氧化和抗凋亡作用^[10-11]。还有研究者发现银杏叶提取物作用于缺血/再灌注大鼠模型能显著抑制心肌 Bax、Caspase-3 及 Cyt-c 蛋白的表达^[7]。黄迪南等^[12]发现 GBE 化学活性成分 EGb761 能有效抑制 TNF- α 诱导的

HeLa 细胞凋亡;刘彦等^[13]发现 GBE 能够对大鼠在体缺血再灌注的心肌起到保护作用,并促使心肌细胞凋亡的减少。本研究将 GBE 作用于 AngII 诱导的乳鼠心肌细胞凋亡模型,观察 GBE 的抗心肌细胞凋亡作用。在心肌细胞培养液中加入 10^{-8} mol/L, 10^{-7} mol/L, 10^{-6} mol/L 和 10^{-5} mol/L AngII, 选择合适浓度制作 AngII 诱导的心肌细胞凋亡实验模型,48 h 后用流式细胞仪观察每个浓度心肌细胞凋亡情况,发现随着 AngII 浓度的增加,心肌细胞凋亡率逐渐上升,当 AngII 浓度为 10^{-5} mol/L 时心肌细胞凋亡率最高,比对照组明显增加,表明 AngII 可促使心肌细胞凋亡,选取 10^{-5} mol/L AngII 为诱导凋亡的最佳浓度。培养 48 h 后,在倒置相差显微镜下观察心肌细胞,部分细胞体积变小,细胞变圆,部分胞体增大,形态不规则呈异型,丧失梭形形态,自发搏动明显减弱。TUNEL 法观察造模组贴壁细胞出现皱缩、变圆和脱落,出现凋亡细胞,细胞变小、变圆,细胞胞浆和胞核染色呈棕黄色,染色体固缩,可见深棕色凋亡小体。加入药物干预后发现,ALK5 抑制剂 SB431542 能够有效的抑制 AngII 诱导心肌细胞发生凋亡;在加入高浓度 GBE 后,流式细胞仪以及 TUNEL 法检测结果均显示,与 AngII 造模组比较高浓度 GBE 药物作用组的凋亡细胞数量明显减少,与 AngII 抑制剂使凋亡细胞数量减少的效果相类似。表明 GBE 能够显著的抑制由 AngII 引起的心肌细胞凋亡反应,GBE 通过何种途径抑制 AngII 诱导的心肌细胞的凋亡,将做进一步的研究。

4 参考文献

- [1] Hojo Y, Saito T, Kondo H. Role of apoptosis in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. Journal of Cardiology, 2012(2):91-92.
- [2] Ren R, Oakley RH, Cruz-Topete D, et al. Dual role for glucocorticoids in cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis[J]. Endocrinology, 2012(11):5346-5360.
- [3] Joseph B. Muhlestein. Adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: is there a simple treatment that really works[J]. European Heart Journal, 2014(3):144-146.
- [4] Pu J, Yuan A, Shan PR, et al. Cardiomyocyte-expressed farnesoid-X-receptor is a novel apoptosis mediator and contributes to myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. Eur Heart J, 2013(24):1834-1845.

(下转第918页)

同程度的核固缩、凋亡小体形成等形态学改变;流式细胞仪检测到凋亡峰,细胞凋亡率 12.79% ~ 21.90%,且随给药剂量的增加,细胞凋亡率亦随之增加;S 期细胞减少,同时 G₂/M 期细胞增多,上述结果均表明,诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡可能是姜黄素的抗肿瘤机制之一。

自 1972 年由 Kerr^[5] 等首先提出凋亡概念并对其形态进行了描述。随后人们在对凋亡形态、基因蛋白调控等方面开展了大量的研究,并发现肿瘤的发生与细胞增殖和细胞凋亡异常相关^[6],通过诱导肿瘤细胞凋亡是药物发挥抗肿瘤作用的一个重要机理^[7-8]。本课题组将进行凋亡相关基因表达及相关信号转导通路方面的研究,进一步探索姜黄素发挥抗肿瘤作用的机制。

4 参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer Clin, 2011 (2):869-901.
- [2] Wei X, Zhou D, Wang H, et al. Effects of pyridine analogs of curcumin on growth, apoptosis and NF- κ B activity in prostate cancer PC-3 cells [J]. Anticancer Res, 2013 (4):1341-1350.
- [3] Xi Y, Gao H, Callaghan MU, et al. Induction of BCL2-Interacting Killer, BIK, is mediated for anti-cancer activity of curcumin in human head and neck squamous cell carcinoma cells [J]. J Cancer, 2015 (4):327-332.
- [4] Li Q, Chen J, Luo S, et al. Synthesis and assessment of the antioxidant and antitumor properties of asymmetric curcumin analogues [J]. Eur J Med Chem, 2015 (3):461-469.
- [5] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implication in tissue kinetics [J]. Br J Cancer, 1972 (4):239-257.
- [6] Kamesaki H. Mechanisms involved in chemotherapy-induced apoptosis and their implications in cancer chemotherapy [J]. Int J Hematol, 1998 (1):29-43.
- [7] Yang L, Cui Y, Shen J, et al. Antitumor activity of SA12, a novel peptide, on SKBr-3 breast cancer cells via the mitochondrial apoptosis pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2015 (9):1319-1330.
- [8] Choi DW, Lim MS, Lee JW, et al. The cytotoxicity of Kahweol in HT-29 human colorectal cancer cells is mediated by apoptosis and suppression of heat shock protein 70 expression [J]. Biomol Ther (Seoul), 2015 (2):128-133.
- (2015-05-20 收稿, 2015-06-30 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵毅
- (上接第 914 页)
- [5] Liu XP, Luan JJ, Christopher EG. Comparison of the antioxidant activity amongst ginkgo biloba extract and its main components [J]. Chinese Medicinal Materials, 2009 (5):736-740.
- [6] Ranl K, Yangl DL, Chang YT, et al. Ginkgo biloba extract postconditioning reduces myocardial ischemia reperfusion injury [J]. Genetics and Molecular Research, 2014 (2):2703-2708.
- [7] Qiao ZY, Huang JH, Ma JW et al. Ginkgo biloba extract reducing myocardium cells apoptosis by regulating apoptotic related proteins expression in myocardium tissues [J]. Mol Biol Rep, 2014 (41):347-353.
- [8] Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro [J]. J Mol Cell Cardiol, 1997 (29):859-870.
- [9] Wang ZYl, Mo XF, Jiang XH. Ginkgolide B promotes axonal growth of retina ganglion cells by anti-apoptosis in vitro [J]. Sheng Li Xue Bao, 2012 (4):417-424.
- [10] Boghdady NA. Antioxidant and antiapoptotic effects of proanthocyanidin and ginkgo biloba extract against doxorubicin-induced cardiac injury in rats [J]. Cell Biochem Funct, 2013 (4):344-351.
- [11] Tsun JL, Yueh CY, Chih TT, et al. Ginkgo biloba extract 761 reduces doxorubicin-induced apoptotic damage in rat heart s and neonatal cardiomyocytes [J]. Cardiovascular Research, 2008 (80):227-235.
- [12] 黄迪南, 侯敢. 银杏叶提取物 EGb761 对 TNF- α 诱导 HeLa 细胞凋亡的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2005 (1):31-33.
- [13] 刘彦, 杨玉双, 张泽冰. 银杏提取物对缺血再灌注的心肌保护作用及作用机制 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2008 (2):226-228.
- (2015-05-18 收稿, 2015-06-30 修回)
中文编辑: 周凌; 英文编辑: 刘华