

熊果酸减轻糖尿病大鼠心脏缺血再灌注损伤

简磊*, 高明杰, 夏旋

三峡大学仁和医院内分泌科, 宜昌 443000

摘要: 探讨熊果酸(ursolic acid, UA)对糖尿病大鼠心脏缺血再灌注损伤的作用及潜在机制。通过腹腔注射链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠模型。2周后糖尿病大鼠随机均分为假手术组(Sham)、心脏缺血/再灌注损伤组(MI/R)和熊果酸低、中、高剂量组(UA)。通过结扎冠状动脉左前降支构建心脏缺血再灌注损伤模型。测定各组大鼠乳酸脱氢酶(LDH), 肌酸激酶(CK)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST), 心肌梗死面积、心脏收缩和舒张功能、磷脂酰肌醇(-3)激酶(PI3K)、蛋白激酶B(AKT)、磷酸化蛋白激酶B(p-AKT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素1 β (IL-1 β)和B细胞淋巴瘤因子2(BCL-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)和TUNEL的表达。与Sham组相比, MI/R组心肌梗死面积明显增加, CK、AST、LDH、p-AKT、PI3K、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、Bax和TUNEL的表达明显上调, 而心脏收缩和舒张功能明显降低, BCL-2表达明显减少。与MI/R组相比, 心肌梗死面积明显减少, CK、AST、LDH、p-AKT、PI3K、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、Bax和TUNEL的表达明显下调, 而心脏收缩和舒张功能明显增强, BCL-2表达明显增加。三组之间AKT表达无差异。实验结果显示熊果酸预处理可通过减轻炎症和下调凋亡减轻糖尿病大鼠心脏缺血再灌注损伤, 其作用机制与抑制AKT/PI3K信号通路激活相关。

关键词: 熊果酸; 心脏缺血再灌注损伤; 炎症; 凋亡

中图分类号: R542.2

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.5.022

Ursolic Acid Attenuate Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Diabetic Rats

JIAN Lei*, GAO Ming-jie, XIA Xuan

Department of Endocrinology, China Three Gorges University, Yichang 443000, China

Abstract: To explore the effect and potential mechanism of ursolic acid(UA) in myocardial ischemia reperfusion injury (MI/R) of diabetic rats. The model of diabetic rats were induced by injecting Streptozotocin and observed for 2 weeks. Diabetic rats were randomly divided into Sham group(Sham), myocardial ischemia reperfusion injury group (MI/R), and ursolic acid(low, middle, high) pretreatment group(UA). The MI/R model was induced by ligating left anterior descending coronary artery of diabetic rats. The cardiac Systolic and diastolic function, the cardiac infarct size and the expression of acute cardiac injury biomarkers (CK-MB, AST and LDH), AKT, p-AKT, PI3K, IL-6, IL-1 β , TNF- α , BCL-2 and TUNEL were examined in the rats of all groups. Compared with the Sham group, MI/R group had higher infarct size and the expression of CK, AST, LDH, p-AKT, PI3K, IL-6, IL-1 β , TNF- α , Bax and TUNEL and with lower expression of BCL-2 and the cardiac Systolic and diastolic function. Compared with the MI/R group, the UA group had lower expression of infarct size and the expression of CK, AST, LDH, p-AKT, PI3K, IL-6, IL-1 β , TNF- α , Bax and TUNEL with higher cardiac Systolic and diastolic function and BCL-2 expression. There was no difference on the expression of AKT among three groups. UA pretreatment can protect diabetic rats against myocardial ischemia reperfusion injury by attenuating inflammation and apoptosis. The mechanism of which was associating with suppressing the activation of AKT/PI3K signal pathway.

Key words: ursolic acid; myocardial ischemia reperfusion injury; inflammation; apoptosis

糖尿病是以血糖和血脂明显增高为典型特征的糖脂代谢紊乱性疾病, 其发病原因是由于胰岛素分

泌相对或绝对不足。目前糖尿病的发病率已高达30%, 作为其主要并发症之一的糖尿心血管并发症也急剧上升, 其心血管死亡率是非糖尿病患者心血管死亡率的2~3倍^[1,2]。既往研究发现糖尿病患者易患心梗, 表现为梗死面积大、心衰重, 病情进展

快、死亡率很高^[3]。熊果酸,又称乌苏酸、乌索酸,是从药科植物熊果等提取的一种五环三萜类化合物^[4,5]。研究发现其可减轻脑器官缺血再灌注损伤^[6],因此本实验拟探讨熊果酸对糖尿病大鼠 MI/R 的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

熊果酸 (Sigma: USA), 链脲佐菌素 (Sigma, USA), 二甲基亚砜 (DMSO) (Sigma: USA), 链霉素, 戊巴比妥钠 (Google 生物, 武汉), 乳酸脱氢酶 (LDH, 南京建成), 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST, 南京建成)、肌酸激酶 (CK, 南京建成), AKT (CST, USA), p-AKT (CST, USA), PI3K (CST, USA), Bax (CST, USA), BCL-2 (CST, USA), β -actin (abgent, USA), IL-6 (R&D, USA), TNF- α (R&D, USA) 和 IL-1 ((R&D, USA), ELISA 试剂盒。TRIzol reagent (Invitrogen, USA), 逆转录试剂盒 (GeneCopoeia, USA), SYBR green (Takara, Japan), RT-PCR 引物 (擎科生物技术有限公司, 订单号 SY14042231, 序列见表 1)。显微镜 (Olympus BX51) 及成像系统 (HITMAS-30) 均为三峡大学仁济医院心内科实验室临床病理组提供。

1.2 糖尿病大鼠的模型建立

50 只雄性健康 SD 大鼠, 220 ~ 250 g, SPF 级, 购自三峡大学实验动物中心, 质量合格证号: 410002011, 饲养于三峡大学人实验动物实验中心, 高脂饲养 4 周, 然后禁食 12 h, 通过腹腔注射 0.1 mmol/L 链脲佐菌素 50 mg/kg, 72 h 后通过尾静脉采血测定血糖。血糖持续 ≥ 16.7 mmol/L 达 2 周并伴随明显多饮, 多食, 多尿症状者定为糖尿病大鼠, 结果显示 50 只 SD 大鼠 2 周后均成功构建糖尿病模型。

1.3 糖尿病大鼠分组及构建 MI/R 模型

50 只糖尿病大鼠随机分为假手术 (Sham) 组, 心脏缺血再灌注损伤 (MI/R) 组和熊果酸 (低、中、高, UA) 剂量预处理组, 每组 10 只。UA 组分别给予 UA (10、20、40) mg/kg 灌胃, 每天一次, 连续灌胃 30 d。MI/R 和 UA 组施予 MI/R, 具体手术方式参考文献^[7]。

1.4 糖尿病大鼠心脏和收缩功能检测

利用生理记录仪检测各组糖尿病大鼠心脏左心室收缩压 (LVSP)、左心室舒张末期压力 (LVEDP)

和左心室最大收缩/舒张速率 ($\pm dp/dt_{max}$)。

1.5 糖尿病大鼠心肌梗死面积测量

再灌注 4 h 后, 将冠状动脉左前降支原位重新结扎, 由主动脉注入伊文思蓝, 待心脏非缺血区充分染成蓝色后, 摘取心脏后用 4 °C 漂洗, 切片, TTC 液染色固定, 染成蓝色的区域为非缺血区, 红色区域 (含白色区) 为缺血区, 白色区域为梗死区。各区域面积用 Image ProPlus 软件 (美国 Media Cybernetics 公司) 检测, 心肌梗死面积以梗死区/缺血区 $\times 100\%$ 表示。

1.6 糖尿病大鼠标本收集

各组糖尿病大鼠大鼠在心脏再灌注 4 h 后, 行腹主动脉取血, 室温下 3000 rpm 离心 10 min 后取上清液。开胸取心脏冻于 -80 °C 冰箱。

1.7 糖尿病大鼠血浆中心肌酶的测定

送医院检验科检测血浆中 LDH、CK 和 AST 表达。

1.8 检测 TUNEL 法检测糖尿病大鼠大鼠心肌凋亡细胞

按照试剂盒说明书检测糖尿病大鼠心脏 TUNEL 表达, 显微镜下观察。

1.9 ELISA 检测糖尿病大鼠血清中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 表达

按试剂盒说明书中检测糖尿病大鼠血清中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 含量。

1.10 RT-PCR 检测糖尿病大鼠心脏组织 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的信使 RNA 水平

称取适量心肌, 于液氮中研磨成粉末状提取总 RNA, 紫外分光光度计测定 RNA 含量。采用 Taq-Man Reverse Transcription Reagents 试剂盒, 将 mRNA 反转录成 cDNA。取反转录产物采用 Power SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒进行实时定量 PCR 反应。PCR 以 (-actin 为内参, 具体方法参考文献^[8], 引物序列如表 1 所示, 扩增条件为: 95 °C (10 min) \rightarrow 95 °C (10 s) \rightarrow 60 °C (1 min) \times 40 个循环, 利用图像分析仪器上进行扫描分析, 将 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 基因扩增产物的密度与 (-actin 基因扩增产物的密度之比作为基因表达值。表 1 为实时定量 PCR 检测的引物序列。

1.11 Western plot 印迹检测

取心脏组织, 按照每 50 mg 组织中加入 1 mL RIPA 裂解液 (以 1:50 加入 50 \times cocktail), 冰上匀浆, 裂解 30 min 后, 4 °C 12000 rpm 离心 30 min 后取

表 1 实时定量引物序列
Table 1 The primer for RT-PCR

基因 Gene	种属 Genus	正义链 Positive-sense strand	反义链 Antisense strand
TNF- α	大鼠 Rat	CTGAACCTCGGGTGATCGG	GGCTTGTACTCGAATTGAGA
IL-6	大鼠 Rat	CTGCAAGAGACTTCCATCCAG	ACTGGTATAGACAGGTCTGTTG
IL-1 β	大鼠 Rat	AGCTTCCTGTGCAAGTGTC	GACAGCCCAGGTCAAAGGTT
β -actin	大鼠 Rat	AGAGGGAAATCGTGCCTGAC	CAATAGTGATGACCTGCCCCGT

上清,BCA 法测定蛋白浓度,变性,上样,电泳,转膜,洗涤,孵育,显色,检测 AKT、p-AKT、PI3K、Bax 和 BCL-2 蛋白表达水平,具体方法参考文献^[8]。

1.12 统计学方法

采用 SPSS12.0 统计软件包进行资料分析,实验结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,资料采用单因素方差分析 (ANOVA),多个样本之间的两两比较采用 T 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 实验结果

2.1 一般资料

50 只 SD 大鼠注射链脲佐菌素后 72 h 均出现

表 2 UA 对糖尿病大鼠急性心肌损伤标记物 (CK、AST 和 LDH) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 The effect of UA on the acute cardiac injury biomarkers (CK,AST and LDH) of diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	LDH (U/L)	CK (U/L)	AST (U/L)
Sham	180 \pm 30	120 \pm 50	230 \pm 30
MI/R	460 \pm 70 *	1400 \pm 300 *	470 \pm 70 *
UA (10mg/kg)	320 \pm 50 [#]	950 \pm 200 [#]	360 \pm 60 [#]
UA (20mg/kg)	270 \pm 45 [#]	650 \pm 150 [#]	320 \pm 50 [#]
UA (40mg/kg)	240 \pm 40 [#]	400 \pm 100 [#]	280 \pm 50 [#]

注:MI/R 组与 Sham 组相比, * $P < 0.05$;MI/R 组与 UA 组相比,[#] $P < 0.05$ 。

Note:Compared MI/R group with Sham group, * $P < 0.05$;Compared MI/R group with UA group,[#] $P < 0.05$ 。

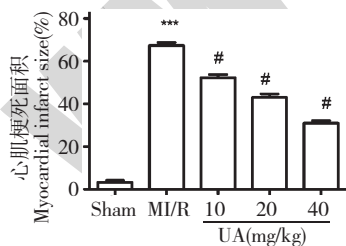


图 1 伊文思蓝检测各组心肌梗死面积

Fig.1 Examination of cardiac infarct size by Evans blue method

注:MI/R 组与 Sham 组相比, * * * $P < 0.001$;MI/R 组与 UA 组相比,[#] $P < 0.05$

Note:Compared MI/R group with Sham group, * * * $P < 0.001$;Compared MI/R group with UA group,[#] $P < 0.05$

血糖持续 ≥ 16.7 mmol/L 达 2 周并伴随明显多饮、多食、多尿症状,糖尿病模型均构建成功。糖尿病大鼠造模成功随机分组后,各组之间的体重和血糖水平无差异 ($P > 0.05$)。

2.2 UA 对各组糖尿病大鼠急性心肌损伤标记物的影响

与 Sham 组相比,MI/R 组 CK、AST 和 LDH 明显增高 ($P < 0.05$)。而 UA 组与 MI/R 组相比 CK、AST 和 LDH 明显均明显降低 ($P < 0.05$),而且呈剂量依赖性。结果提示 UA 预处理可明显减轻 MI/R,UA 浓度在 10 ~ 40 mg/kg 的范围内,其最佳剂量为 40 mg/kg,见表 2。

2.3 UA 预处理对各组糖尿病大鼠心肌梗死面积的影响

与 Sham 组相比,MI/R 组心肌梗死面积明显增高 ($P < 0.05$)。而 UA 组与 MI/R 组相比,心肌梗死面积均明显降低 ($P < 0.05$)。且减少面积呈剂量依赖性增高,其最佳剂量为 40 mg/kg 见图 1。

2.4 UA 预处理对各组糖尿病大鼠心脏收缩和舒张功能的影响

为了探讨 UA 对糖尿病大鼠缺血再灌注损伤的保护机制,我们选取最佳剂量 UA 干预糖尿病大鼠以便研究其保护机制,与 Sham 组相比,MI/R 组 LV-EDP、dp/dtmax 绝对值以及 LVSP、+ dp/dt max 均下降 ($P < 0.05$),与 MI/R 大鼠相比,UA 组 (40 mg/kg) LVEDP、dp/dtmax 绝对值以及 LVSP、+ dp/dt

表3 熊果酸对大鼠心脏收缩和舒张功能的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 The effect of UA on the cardiac Systolic and diastolic function in the diabetic rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	LVSP (KPa)	LVEDP (KPa)	dp/dtmax (KPa/s)	-dp/dtmax (KPa/s)
Sham	22.5 ± 2.7	-1.6 ± 1.1	1800 ± 450	-1300 ± 450
MI/R	8.5 ± 1.2 ^{***}	-0.6 ± 0.2 ^{***}	850 ± 100 ^{***}	-450 ± 120 ^{***}
UA(40 mg/kg)	18.2 ± 2.1 [#]	-1.3 ± 0.6 [#]	1500 ± 400 [#]	-950 ± 270 [#]

注:MI/R组与Sham组相比,*** $P < 0.001$;MI/R组与UA组相比,[#] $P < 0.05$ 。

Note:Compared MI/R group with Sham group,*** $P < 0.001$;Compared MI/R group with UA group,[#] $P < 0.05$ 。

max均明显升高($P < 0.05$)。提示UA(40 mg/kg)可增强大鼠心脏收缩和舒张功能,见表3。

2.5 UA对各组diabetic大鼠心脏促炎症细胞因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α mRNA的表达影响

与Sham组相比,MI/R组促炎症细胞因子IL-

表4 UA对IL-6、IL-1 β 和TNF- α mRNA表达水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 4 The effect of UA on the mRNA expression of IL-6,IL-1 β andTNF- α in the diabetic rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	IL-6(mRNA)	IL-1 β (mRNA)	TNF- α (mRNA)
Sham	1.05 ± 0.15	1.00 ± 0.10	0.95 ± 0.05
MI/RUA(40mg/kg)	12.00 ± 2.50 ^{***} 8.00 ± 1.45 ^{###}	8.00 ± 1.10 ^{***} 4.50 ± 0.60 ^{###}	9.50 ± 1.45 ^{***} 5.50 ± 1.20 ^{###}

注:Sham与MI/R相比,*** $P < 0.001$;UA与MI/R相比,^{###} $P < 0.001$ 。

Note:Compared MI/R group with Sham group,*** $P < 0.001$;Compared MI/R group with UA group,^{###} $P < 0.001$ 。

2.6 UA对各组大鼠血清中促炎症细胞因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的表达影响

与Sham组相比,MI/R组血清中促炎症细胞因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α 表达水平明显增高($P <$

6、IL-1 β 和TNF- α mRNA表达水平明显增高($P < 0.05$),而UA(40 mg/kg)组与MI/R组相比,促炎症细胞因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α mRNA表达水平均明显降低($P < 0.05$),见表4。

0.05),而UA(40 mg/kg)组与MI/R组相比,血清中促炎症细胞因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α 表达水平均明显降低($P < 0.05$),见表5。

表5 UA对血清中IL-6、IL-1 β 和TNF- α 表达影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 5 The effect of UA on the serum expression of IL-6,IL-1 β and TNF- α in the rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	IL-6(pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
Sham	130 ± 20	100 ± 10	120 ± 10
MI/R	1400 ± 150 ^{***}	850 ± 100 ^{**}	1400 ± 450 ^{***}
UA(40mg/kg)	600 ± 100 [#]	400 ± 70 [#]	600 ± 100 [*]

注:Sham与MI/R相比,*** $P < 0.001$;UA与MI/R相比,[#] $P < 0.05$ 。

Note:Compared MI/R group with Sham group,*** $P < 0.001$;Compared MI/R group with UA group,[#] $P < 0.05$ 。

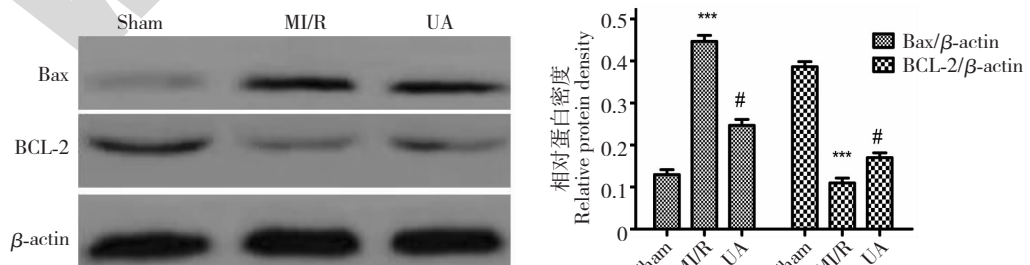


图2 WB检测UA预处理对Bax和BCL-2蛋白表达的影响

Fig. 2 The effect of UA pretreatment on the expression of Bax and BCL-2 by Western blot

注:IRI组与Sham组相比,*** $P < 0.001$;IRI组与UA组相比,^{###} $P < 0.005$

Note:Compared MI/R group with Sham group,*** $P < 0.001$;Compared MI/R group with UA group,^{###} $P < 0.005$

2.7 UA 对各组大鼠 BCL-2 和 Bax 表达的影响

与 Sham 组相比,MI/R 组 Bax 表达明显增高($P < 0.05$),而 BCL-2 表达明显减少($P < 0.05$); UA 组(40 mg/kg)与 MI/R 组相比,Bax 表达明显降低($P < 0.05$),而 BCL-2 表达明显增高($P < 0.05$),见

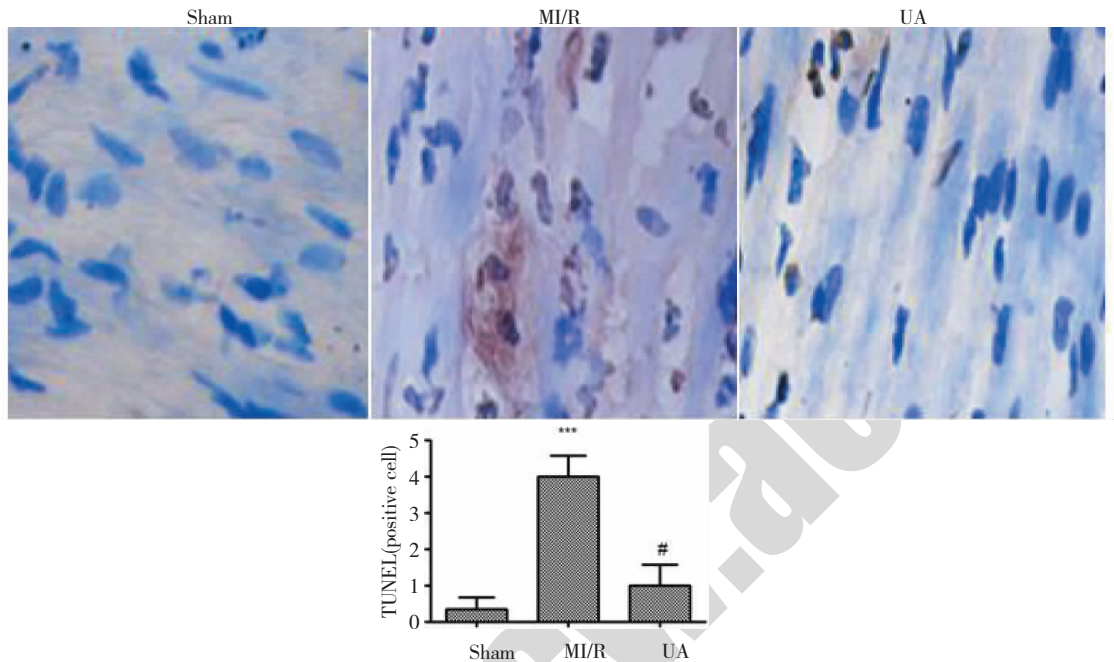


图3 TUNEL 法检测熊果酸对心肌细胞凋亡的影响

Fig. 3 The effect of UA on the apoptosis of heart by TUNEL method

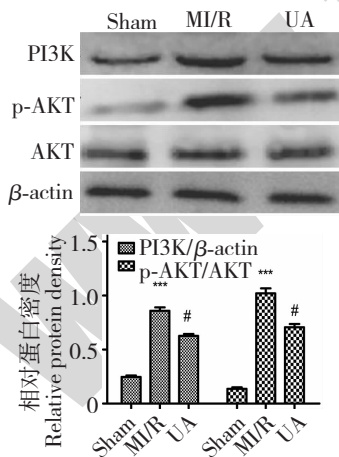


图4 WB 检测 UA 预处理对 AKT、p-AKT 和 PI3K 蛋白表达的影响

Fig. 4 The effect of UA pretreatment on the expression of AKT, p-AKT and PI3K by Western blot

注:IRI 组与 Sham 组相比,*** $P < 0.001$; IRI 组与 UA 组相比,# $P < 0.05$

Note: Compared MI/R group with Sham group, *** $P < 0.001$; Compared MI/R group with UA group, # $P < 0.05$

图 2。

2.8 UA 对各组大鼠 TUNEL 表达的影响

与 Sham 组相比,MI/R 组 TUNEL 表达明显增高($P < 0.05$); UA 组(40 mg/kg)与 MI/R 组相比, TUNEL 表达明显降低($P < 0.05$),见图 3。

2.9 UA 预处理对各组大鼠 p-AKT、AKT 和 PI3K 表达的影响

与 Sham 组相比,MI/R 组 p-AKT 和 PI3K 表达明显增高($P < 0.05$),而 AKT 表达无明显差异($P > 0.05$); UA 组(40 mg/kg)与 MI/R 组相比,p-AKT 和 PI3K 表达明显降低($P < 0.05$),而 AKT 表达无差异($P > 0.05$),见图 4。

3 讨论与结论

糖尿病心血管并发症是导致患者死亡的常见原因。目前糖尿病的发病率越发增高,其心血管并发症发病率也越发增高^[1,2]。大量研究发现,持续的高血糖不仅可诱发心血管缺血性病变导致心肌缺血性损害,还可进一步加重缺血性心肌损伤^[3]。因此,寻找新的干预措施减轻糖尿病状态下的心脏缺血再灌注损伤,具有重要的临床现实意义。

既往研究显示在心肌供血中断的早期,心肌细胞凋亡和炎症反应即开始启动,恢复心肌血流灌注

可进一步加剧心肌细胞凋亡和激活炎症级联反应^[3]。抑制心肌细胞凋亡和炎症反应可持续减轻MI/R激发的心肌损伤,改善心脏收缩和舒张功能,减少心肌梗死,抑制心功能衰竭的发生发展和患者死亡^[7]。既往研究显示熊果酸具有抗血栓,降低血脂,调节免疫和抗凋亡等生物学活性^[4,5],并可对脑缺血具有保护作用^[6],但对糖尿病大鼠MI/R的作用和机制尚不清。结果显示MI/R可导致糖尿病大鼠心脏功能严重受损,表现为心肌梗死面积和急性心肌损伤标记物如LDH、CK和AST表达明显增加,而心脏收缩和舒张功能明显降低,这与既往研究无糖尿病基础的大鼠遭受心脏缺血再灌注损伤结果类似,但其增加急性心肌损伤标记物如LDH、CK和AST表达更明显,诱发心脏收缩和舒张功能降低更明显降。而熊果酸预处理可明显减轻MI/R诱发的糖尿病大鼠心肌损伤,表现为减少糖尿病大鼠心肌梗死面积和急性心肌损伤标记物如LDH、CK和AST表达,并可改善糖尿病大鼠的心脏收缩和舒张功能。熊果酸预处理的心肌缺血再灌注损伤大鼠的急性心肌损伤标记物的表达值以及心脏收缩和舒张功能与正常大鼠心肌缺血再灌注损伤大鼠无明显差异。提示熊果酸对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用较正常大鼠心肌缺血再灌注损伤更显著既往研究显示促炎症细胞因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α 是诱发MI/R的重要原因,其表达量高低可反映MI/R后继发炎症反应的强弱^[7]。心肌缺血的早期阶段释放的促炎症细胞中因子TNF- α 在炎症反应阶段可激活炎症级联反应,导致炎症介质和白介素等大量合成,促使巨噬细胞,T细胞等进一步大量释放如TNF- α 等促炎症细胞因子,进而诱发心脏受损。而IL-6和IL-1 β 可通过促进内皮细胞和白细胞黏附,进而损伤心脏内皮细胞,诱发心肌细胞凋亡和坏死^[7]。熊果酸可减少MI/R诱发的IL-6、IL-1 β 和TNF- α 在糖尿病大鼠的大量表达,提示熊果酸可在糖尿病大鼠减少MI/R诱发的炎症反应。

凋亡是MI/R早期导致心肌受损的另一重要致病机制^[8]。在本研究中,熊果酸预处理可减少心肌细胞凋亡表现为减少TUENL细胞以及促凋亡蛋白Bax表达以及增加抗凋亡蛋白BCL-2表达,提示熊果酸可在糖尿病大鼠MI/R的早期阶段减少心肌细胞凋亡经典信号通路AKT/PI3K信号通路上游激活因子有G蛋白,Raf蛋白和Ras蛋白等,其一旦激

活可调节下游的如炎症反应和凋亡等信号通路^[9]。在本研究中,MI/R可促进p-AKT和PI3K表达,但对AKT表达无影响。而熊果酸可减少MI/R诱发的p-AKT和PI3K表达,但对AKT表达依然无影响。提示熊果酸在糖尿病大鼠可通过抑制AKT/PI3K信号通路信号而减少炎症反应和心肌细胞凋亡。

综上所述,熊果酸可减轻糖尿病大鼠心脏缺血再灌注损伤。其作用机制与抑制AKT/PI3K信号通路介导的炎症和凋亡相关。这为临床上糖尿病患者缺血性心肌损伤提供了新的选择。

参考文献

- 1 García-Mayor RV, García-Soidán FJ. Eating disorders in type 2 diabetic people: Brief review. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, In press.
- 2 Varga ZV, Giricz Z, Liaudet L, et al. Interplay of oxidative, nitrosative/nitrative stress, inflammation, cell death and autophagy in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852:232-242.
- 3 Koek HL, Soedamah-Muthu SS, Kardaun JW, et al. Short- and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*, 2007, 22:883-888.
- 4 Woźniak F, Skapska S, Marszałek K. Ursolic acid-A pentacyclic triterpenoid with a wide spectrum of pharmacological activities. *Molecules*, 2015, 20:20614-20641.
- 5 Anyanwu GO, Nisar-Ur-Rehman, Onyeneke CE, et al. Medicinal plants of the genus Anthocleista-A review of their ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol*, 2015, 175:648-667.
- 6 Wang Y, He Z, Deng S. Ursolic acid reduces the metalloprotease/anti-metalloprotease imbalance in cerebral ischemia and reperfusion injury. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10:1663-1674.
- 7 Yang Y, Lv J, Jiang S, et al. The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation. *Cell Death Dis*, 2016, 7:e2234.
- 8 Yang H, Zhang A, Zhang Y, et al. Resveratrol pretreatment protected against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via expansion of T regulatory cells. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25:1914-1921.
- 9 Marano F, Hussain S, Rodrigues-Lima F, et al. Nanoparticles: molecular targets and cell signaling. *Arch Toxicol*, 2011, 85:733-741.