心、肺、泌尿疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000902

α-硫辛酸对慢性心力衰竭大鼠心功能的影响

吴 健，刘地川，张斯亮，罗 翔，丁 娟

重庆医科大学附属第二医院心血管内科、重庆医科大学分子与肿瘤研究中心，重庆（400010）

[摘 要]目的：探讨α-硫辛酸（α-lipoic acid）抗氧化作用及抗心肌细胞凋亡对慢性心力衰竭大鼠心功能的影响。方法：用急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）后大鼠心功能异常的方法构建慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）模型，6 周龄的雄性 SD 大鼠随机分为 α-硫辛酸处理组（AMI+α-硫辛酸，n=15）、对照组（AMI+NS，n=14）和假手术组（sham-operated+NS，n=10）。术后 2 周后 α-硫辛酸处理组给予硫辛酸[60 mg/（kg·d）]腹腔注射，其余组大鼠等量生理盐水（normal saline，NS）腹腔注射。4 周后，采用超声心动图分析各组大鼠的心功能、ELISA 法检测血浆脑钠尿肽（brain natriuretic peptide，BNP）含量、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、总抗氧化能力（total antioxidant capacity，TAC）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）含量、HE 染色观察心肌细胞形态、免疫组化法分析心肌诱导型氧化亚氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）的表达、Western blot 法测大鼠心肌组织 c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）及 Caspase-12 蛋白含量。结果：对照组与假手术组大鼠相比，大鼠心功能明显降低，射血分数由 90.16%降至 66.84%），血清 BNP、MDA 水平明显升高（P<0.05），SOD、TAC 水平降低（P<0.05）；HE 染色显示心肌组织明显水肿、排列紊乱，iNOS 表达升高（P<0.05），证明 CHF 建模成功；α-硫辛酸处理组与对照组相比，大鼠的心功能明显改善，射血分数由 66.84%升至 80.15%），BNP、MDA 含量、iNOS、JNK、Caspase-12 蛋白表达均下降（P<0.05），TAC、ROS 水平升高（P<0.05）。结论：CHF 建模成功，α-硫辛酸可通过抗氧化和减少细胞凋亡的方式改善 CHF 大鼠的心功能。

[关键词]α-硫辛酸；活性氧；抗氧化作用；慢性心力衰竭；细胞凋亡

[中图分类号]R541.6 [文献标志码]A [收稿日期]2015-09-30

Effect of α-lipoic acid on improving cardiac function of rats with chronic heart failure

Wu Jian，Liu Dichuan，Zhang Siliang，Luo Xiang，Ding Juan

（Department of Cardiology，the Second Affiliated Hospital，Chongqing Medical University；

Center of Biochemistry and Molecular Biology，Chongqing Medical University）

[Abstract]***Objective*** To explore the protective effect of α-lipoic acid on cardiac function and myocardial cell apoptosis of rats induced by myocardial infraction. ***Methods*** Thirty-nine male SD rats were randomly divided into 3 groups：α-lipoic acid treatment group（n=15），control group（n=14）and sham-operated group（n=10）. Acute myocardial infarction（AMI）models were established in α-lipoic acid treatment group and control group by ligating the left anterior descending（LAD）coronary artery，and the sham-operated group underwent the same procedure without ligating the LAD. Two weeks after the surgery，α-lipoic acid [60 mg/kg·d）] was injected into the abdominal cavity in lipoic acid treatment group，while the rats in control group and sham-operated group animals only injected the saline. Eight weeks later，the cardiac function of SD rats were assessed by detecting echo cardiography，brain natriuretic peptide（BNP），superoxide dismutase（SOD），total antioxidant capacity（TAC），and malondialdehyde（MDA）using ELISA method. The protein expressions of inducible nitric oxide synthase，c-Jun N-terminal kinase（JNK），Caspase-12 were detected by immunohistochemical staining and Western blot. ***Results*** Compared with that in sham-operated group，the cardiac function was obviously weakened in control group. BNP，SOD，MDA contents and iNOS，c-Jun N-terminal kinase，Caspase-12 protein expression were significantly increased（P<0.05），and TAC was significantly decreased（P<0.05）. The HE staining showed obvious myocardial tissue edema. While compared with those in control group，rats in α-lipoic acid treatment group had better cardiac function（P<0.05）；the BNP content and SOD，MDA level，iNOS，JNK，Caspase-12 protein expression decreased（P<0.05），while TAC content increased（P<0.05），and loose tissues were alleviated. ***Conclusion*** CHF model is set up successfully. α-lipoic acid could improve cardiac function in rats with chronic heart failure，it maybe associated with its antioxidant and anti-apoptosis roles.

[Key words]α-lipoic acid；reactive oxygen species；antioxidation；chronic heart failure；cell apoptosis

作者介绍：吴 健，Email：334148653@qq.com，

研究方向：慢性心力衰竭、心肌能量代谢。

通信作者：刘地川，Email：LDC670220@163.com。

基金项目：国家自然科学基金面上资助项目（编号：30670870）；重庆市科委资助项目（编号：cstc2012jjA10085）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160325.0934.004.html（2016-03-25）

慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）是指由冠心病、高血压和老年性退行性心瓣膜病等引起的持续存在的心力衰竭状态，其中急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）后心肌持续缺血缺氧是导致 CHF 发生、发展的重要原因[1]。据黄峻[2]研究在我国 CHF 的住院率高达同期心血管病的 20%，而死亡率却占 40%，CHF 已成为影响我国国民生活质量及平均寿命的重要疾病之一。

α-硫辛酸作为一种存在于线粒体的辅酶，催化酰基的产生和转移，可有效地清除多余的氧化自由基，在细胞氧化脱羧反应中起关键作用[3]。其作为“万能抗氧化剂”已广泛用于急慢性肝病、糖尿病等疾病的临床治疗。AL-Rasheed 等[4]报道 α-硫辛酸可通过其抗氧化、抗凋亡作用减轻糖尿病大鼠的心肌损伤。本研究通过结扎大鼠冠状动脉前降支的方法建模[5]，观察 α-硫辛酸对其心功能、氧化应激、心肌细胞凋亡指标的变化，初步探讨 α-硫辛酸抗氧化及减少心肌凋亡作用对 CHF 的治疗作用。

1 材料与方法

1.1 材料和仪器

雄性 SD 大鼠 39 只 重庆医科大学实验动物中心，体质量（215±18）g；α-硫辛酸注射液 重庆药友制药有限责任公司），蛋白浓度测定试剂盒、PVDF 膜（北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司）、β-actin 内参抗体（武汉三鹰生物技术有限公司），iNOS、JNK 多克隆抗体（武汉三鹰生物技术有限公司），Caspase-12 单克隆抗体（abcam 生物制品有限公司），ECL 发光液（Pierce 公司，美国）。BNP、SOD、TAC 试剂盒（南京建成生物工程研究所），MDA 试剂盒（上海碧云天生物技术有限公司），多普勒超声心动仪（Vivid7 型，GE 公司，美国）。

1.2 实验分组及处理

SD 大鼠随机分成对照组（AMI+NS，n=14），α-硫辛酸处理组（AMI+α-硫辛酸，n=15），假手术组（NS，n=10）。AMI 模型按照王[5]等文献中方法建立：10%水合氯醛 3 ml/kg 腹腔腹腔注射麻醉后脱毛，气管切开并气管插管呼吸机辅助通气，胸骨左缘开胸并剪断 2~5 肋切开胸膜暴露心脏，胸部拉钩固定后于肺动脉与左心耳交界处下方 2.5 mm 处结扎左冠状动脉前降支，观察结扎后心肌颜色变为暗红，记录心电图 ST 段持续抬高。假手术组同样开胸，于前降支处穿线而不结扎。术后 2 周后通过尾静脉采血检测血浆 BNP 含量，对照组及 α-硫辛酸处理组筛选出符合条件的 CHF 大鼠（以>10 μg/l 即认为有明显的心力衰竭），在此之后 α-硫辛酸组 60 mg/（kg·d）腹腔注射，其余大鼠等量生理盐水腹腔注射，共 4 周。

1.3 超声心动图、标本采集

4 周后，水合氯醛麻醉、固定，由重庆医科大学附属第二医院超声科医师检测各组大鼠心功能（Vivid 7 型超声心动仪，取左室长轴切面）：左室收缩末期内径（left ventricular internal diameter systolic，LVIDs）、左室舒张末期内径（left ventricular internal diameter diastolic，LVIDd）、左心室缩短分数（fraction shortening，FS）、射血分数（ejection fraction，EF）等。下腔静脉采血后颈部脱臼法处死大鼠，开胸取出心脏并洗净，取梗死区与正常心肌的交界部组织做石蜡切片，其余液氮保存。血液离心（3 000 rpm/min，10 min）后取上清液-80 ℃保存。

1.4 血浆脑钠尿肽（brain natriuretic peptide，BNP）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、总抗氧化能力（total antioxidant capacity，TAC）及丙二醛（malondialdehyde，MDA）测定

室温溶解低速离心后取少量血清标本，按照对应 ELISA 试剂盒说明依次检测。

1.5 JNK 及 Caspase-12 蛋白测定

以 Western blot 法检测蛋白表达：取冻存组织 100 mg 用 IP 细胞裂解液裂解后超声粉碎细胞并行蛋白定量测定，并加入 5×Buffer 蛋白缓冲液后煮沸保存。配胶并进行 SDS-PAGE 凝胶电泳，每孔上样 50 μg，电泳（浓缩胶 80 V，分离胶 120 V）后半干法 250 mA 将蛋白质转移至 PVDF 膜上，脱脂奶粉封闭后一抗 4 ℃孵育过夜，β-actin 作为内参，二抗室温摇床 2 h，TBST 洗膜 3 次后加显色剂，避光显色 5 min，以 Quantity One 图像分析软件灰度分析比较蛋白含量。

1.6 HE 染色及免疫组织化学法检测 iNOS 蛋白表达

4%多聚甲醛固定大鼠心肌组织 2 d 后，石蜡包埋并切片并苏木精_依红染色，后脱水、中性树胶封盖镜下观察。免疫组化检测取石蜡切片脱蜡、复水并枸橼酸钠 95 ℃高温修复抗原，过氧化氢封闭后，滴加 iNOS 多克隆抗体（1∶50）4 ℃过夜，次日滴加聚合物辅助剂及辣根酶标记抗大鼠 IgG 聚合物，DAB 显色充分后流水冲洗及苏木精复染细胞核、无水乙醇及二甲苯脱水、中性树胶封片。用 Image Pro Plus 软件测各组心肌 iNOS 蛋白的累积光密度，作为蛋白的相对表达量。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件分析、处理实验数据，数据均服从正态分布，以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示；其中多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-t 法，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 大鼠饲养情况及心功能检测

建模后对照组及 α-硫辛酸组均死亡 2 只大鼠（考虑急性心肌梗死诱发恶性心律失常等），建模 2 周后根据血浆 BNP 筛选出合格的 CHF 大鼠（对照组排除 2 只大鼠），CHF 模型建立后，对照组及 α-硫辛酸组大鼠均出现活动减少、食欲下降、呼吸频率增加等 CHF 症状及体征，假手术组无明显变化。饲养过程中对照组大鼠死亡 1 只（考虑死于术后感染及严重心力衰竭等因素），其余大鼠健康存活至饲养终点。饲养结束

后心脏彩超检测大鼠心功能：与假手术组相比，对照组大鼠 LVIDs、LVIDd 明显增大、EF 值明显降低（$P<0.05$）；α-硫辛酸组较对照组 LVIDs、LVIDd 明显缩小、EF 明显升高（LVIDd：$F=53.635$，$P=0.000$；LVIDs：$F=35.249$，$P=0.000$；EF：$F=28.779$，$P=0.000$）。见表 1、图 1。

表 1　4 周后各组大鼠心脏超声检查结果（$\bar{x}\pm s$）

Tab.1　Cardiac ultrasound results of different groups after 4 weeks（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	LVIDd（cm）	LVIDs（cm）	EF（%）
假手术组	10	0.44±0.08	0.19±0.07	94.16±4.62
对照组	9	0.52±0.12[a]	0.34±0.15[a]	72.84±13.45[a]
α-硫辛酸处理值	13	0.47±0.07[b]	0.27±0.10[b]	80.15±7.95[b]
F 值		53.635	35.249	28.779
P 值		0.000	0.000	0.000

注：a，与假手术组相比，$P<0.05$；b，与对照组相比，$P<0.05$

2.2　大鼠心肌细胞 HE 染色及 iNOS 表达

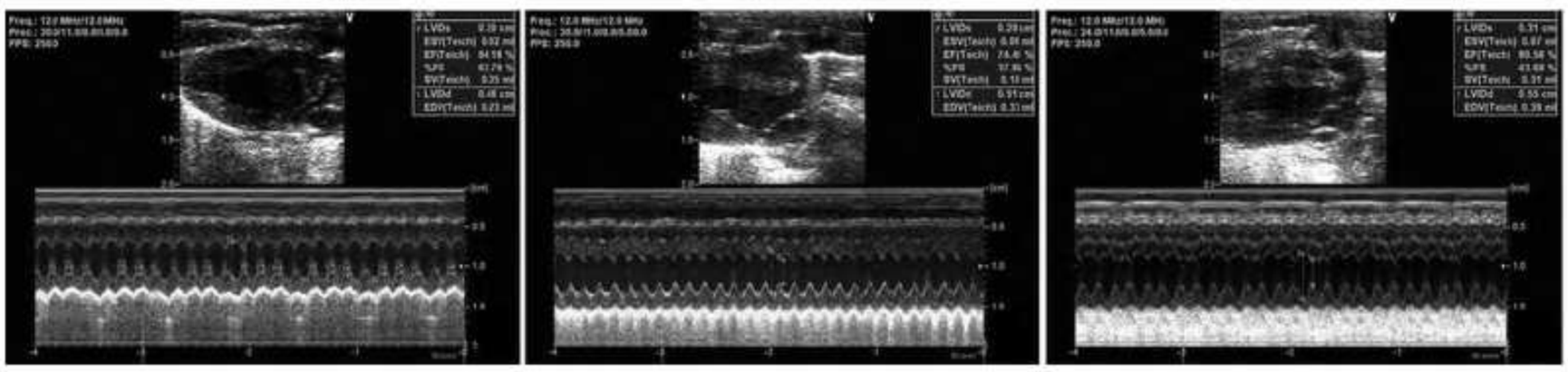
镜下观察假手术组心肌细胞排列整齐，胞浆分布均匀，细胞核完整；对照组较假手术组有颗粒、脂肪变性，胞浆明显水肿，心肌纤维排列紊乱，周围有纤维状梗死。α-硫辛酸处理组较对照组胞浆水肿明显减轻，细胞间炎性细胞减少，排列比较整齐，细胞核较完整，梗死周围成纤维细胞较少。免疫组化（IHC）染色显示假手术组 iNOS[IOD（39.59±8.65）]表达量极少，表现为极少量点状棕黄色。对照组[IOD（891.56±76.12）]较假手术组 iNOS 表达明显升高（$P<0.05$），蛋白表达强阳性，表现为弥漫性棕黄色。α-硫辛酸组 iNOS 表达量[IOD（482.48±59.65）]较对照组明显降低（$P<0.05$），表现为中等范围棕黄色。见图 2。

2.3　各组大鼠 BNP 及 SOD、TAC、MDA 检测

与假手术组相比，对照组心肌 BNP、MDA 含量明显升高，抗氧化因子 SOD、TAC 含量明显降低。α-硫辛酸处理组较对照组 BNP、MDA 含量明显降低，SOD、TAC 含量明显升高（BNP：$F=28.821$，$P=0.000$；SOD：$F=45.653$，$P=0.000$；TAC：$F=30.345$，$P=0.000$；MDA：$F=21.468$，$P=0.000$）。见表 2。

2.4　大鼠心肌 JNK、Caspase12 蛋白表达

与假手术组相比，对照组心肌组织 JNK、Caspase-12 蛋白相对表达量均明显升高（$P<0.05$）；与对照组相比，α-硫辛酸处理组 JNK、Caspase12 蛋白表达明显降低（$P<0.05$）。见图 3，表 3。



A.假手术组　　B.对照组　　C.α-硫辛酸处理组

图 1　各组大鼠左室长轴切面 M 型超声心动图

Fig.1　M-mode echocardiography of left ventricular long axis in different groups

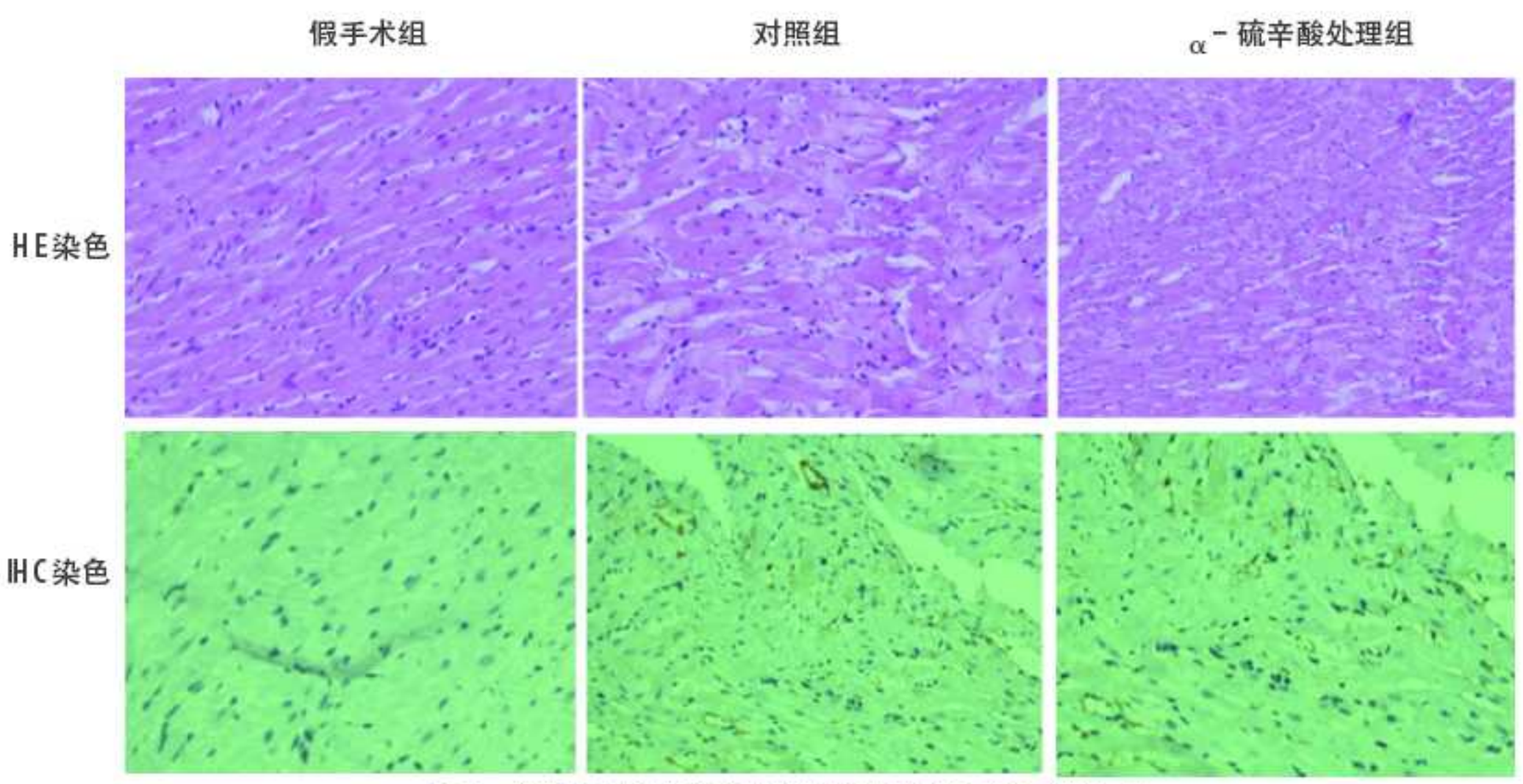


图 2　各组大鼠心肌组织 HE 染色及 NOS 表达（400×）

Fig.2　HE staining of myocardial tissue and immunohistochemistry of NOS protein expression（400×）

表 2 各组大鼠 BNP、SOD、TAC、MDA 水平（$\bar{x}\pm s$）

Tab.2 Levels of BNP, SOD, TAC, MDA of different groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	BNP（μg/L）	SOD（U/L）	TAC（U/ml）	MDA（nmol/L）
假手术组	10	1.31±0.70	86.456±10.452	3.401±0.457	1.424±0.120
对照组	9	23.51±8.69[a]	48.523±8.286[a]	1.785±0.142[a]	2.537±0.396[a]
α-硫辛酸处理值	13	17.74±6.98[b]	60.255±6.841[b]	2.312±0.102[b]	1.688±0.226[b]
F 值		28.821	45.653	30.345	21.468
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注：a，与假手术组相比，$P<0.05$；b，与对照组相比，$P<0.05$

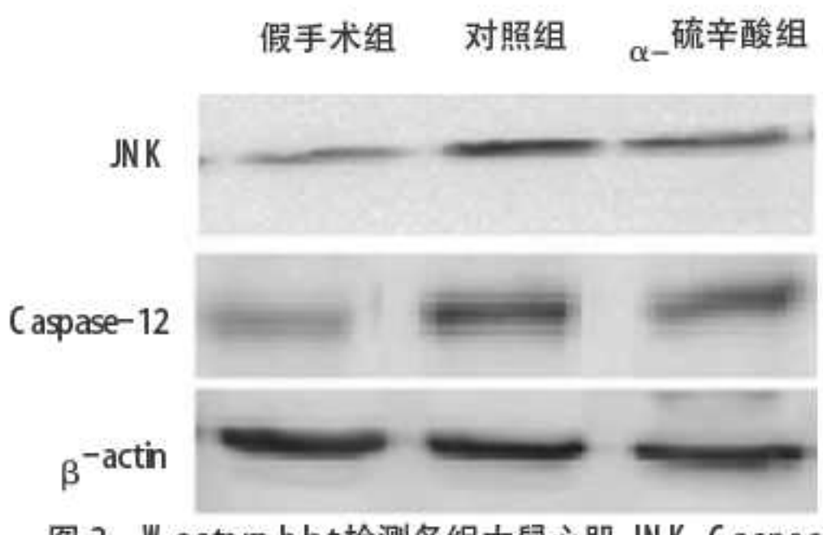


图 3 Western blot 检测各组大鼠心肌 JNK、Caspase-12 蛋白表达（$\bar{x}\pm s$）

Fig.3 Western blot showing expression level of JNK and Caspase-12 of different groups（$\bar{x}\pm s$）

表 3 Western blot 检测各组大鼠心肌 JNK、Caspase-12 蛋白表达（$\bar{x}\pm s$）

Tab.3 Expression of JNK, Caspase-12 detected by Western blot（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	JNK	Caspase-12
假手术组	10	0.498±0.133	0.337±0.166
对照组	9	0.922±0.269[a]	0.992±0.266[a]
α-硫辛酸处理值	13	0.778±0.273[b]	0.637±0.090[b]
F 值		45.738	55.236
P 值		0.000	0.000

注：a，与假手术组相比，$P<0.05$；b，与对照组相比，$P<0.05$

3 讨 论

CHF 是由多种原因引起的心室扩张、重构和心脏泵血功能障碍的终末期疾病状态[6]。本研究通过构建 AMI 模型，2 周后通过测定血浆 BNP 含量筛选出符合条件的大鼠来构建 CHF 的模型[5]。研究表明 CHF 与心肌持续缺血、缺氧损伤进而呈现相关炎症反应有关，大量活性氧（reactive oxygen species，ROS）的通过其脂质过氧化及下调内源性抗氧化防御调节因子损伤心肌，进一步导致 CHF 大鼠心功能的下降[7-8]。MDA 是过量 ROS 产生的毒性终产物，在心衰时其血浆含量明显升高，可损伤心肌细胞膜的完整性、改变细胞内的超微结构，降低心肌的收缩性与同步性，从而使心衰时的心功能进一步恶化，导致心衰的进一步发展[11]。而 SOD、TAC 抑制炎症因子的作用已被广泛证实可以减轻过量 ROS 引起的细胞损伤[10]。同时过量的 ROS 也会引起 iNOS 的表达增多，其在体内可催化生成过量的 NO，会进一步生成一种强氧化剂：过氧化亚硝酸离子（ONOO$^-$），会进一步加重心肌细胞的氧化损伤[12]。α-硫辛酸作为一种强抗氧化剂，可通过抑制黄嘌呤氧化酶等途径减轻心肌细胞氧化损伤[13]，本研究发现对照组大鼠血浆致炎因子 MDA、iNOS 含量较假手术组明显升高，同时抑炎细胞因子 SOD、TAC 含量明显降低，说明对照组的 ROS 产生过多，而 α-硫辛酸组大鼠的 MDA、iNOS 较对照组有明显降低，SOD、TAC 含量明显上升证明其通过抗氧化作用可有效地减少机体氧化损伤，从而缓解心衰大鼠症状，提高 CHF 大鼠的心功能。

内质网是细胞内蛋白合成的场所，慢性的缺血、缺氧损伤会影响内质网蛋白的合成，进而诱发过度的内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS），最终激活不同的细胞凋亡信使，引起细胞的非程序性凋亡[9-10，14]。JNK 是 Ser/Thr 蛋白激酶系统的重要部分，可直接影响细胞的增殖、分化、凋亡[15]：正常状态下 Caspase-12 存在于细胞内质网表面，处于无活性状态，当 ERS 持续加强时，会引起 Caspase-12 的过表达及解离，并激活 Caspase-3 等下游相关蛋白，加速细胞凋亡的过程[16]。Liu 等[17]研究表明 JNK 会使肿瘤坏死受体相关因子 2（TRAF-2）过磷酸化，p-TRAF-2 可释放 Caspase-12 酶原，进而进一步激活 Caspase-12 蛋白，说明 JNK 蛋白与 Caspase-12 蛋白

在 ERS 引起的心肌凋亡中相互联系、相互作用。Sun 等[16]研究已证实 α-硫辛酸可减轻 ERS 相关损伤，本实验进一步证实对照组心肌 JNK、Caspase-12 含量较假手术组明显升高，α-硫辛酸组 JNK、Caspase-12 蛋白含量较对照组明显降低，提示 AMI 引起的 CHF 可导致 JNK、Caspase-12 蛋白的激活并引起心肌细胞坏死、凋亡，α-硫辛酸可通过抑制细胞凋亡途径来改善 CHF 大鼠心功能。

综上所述，α-硫辛酸可通过减轻心肌氧化应激与抑制细胞凋亡途径来改善 CHF 大鼠的心功能。但是 ROS 引起的心肌氧化损伤及凋亡是多方面的，如影响心肌钙离子通道流动性、激活金属蛋白酶等[18]，所以还需要进一步证实 α-硫辛酸在改善氧化应激损伤的其他方面的作用。相信随着对 α-硫辛酸抗氧化应激及减轻细胞凋亡作用的研究会进一步深入，对 CHF 的临床治疗会提供一种新的方法。

参 考 文 献

[1] Francis GS, Cogswell R, Thenappan T. The heterogeneity of heart failure will enhanced phenotyping be necessary for future clinical trial success?[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64(17): 1775-1776.

[2] 黄 峻. 2014 年中国心力衰竭指南基本特点和内容要点[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(9): 662-665.

[3] Zou J, Gan X, Zhou H, et al. Alpha-lipoic acid attenuates cardiac hypertrophy via inhibition of C/EBPβ activation[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2015, 399: 321-329.

[4] AL-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Attia HA, et al. Adverse cardiac responses to alpha-lipoic acid in a rat-diabetic model: possible mechanisms?[J]. Journal of Physiology and Biochemistry, 2013, 69(4): 761-778.

[5] 王真真, 刘地川, 蔡 敏, 等. 别嘌呤醇对慢性心衰大鼠心功能的改善作用[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(10): 1021-1025

[6] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2013, 62(16): e147-239.

[7] Paneni F, Costantino S, Castello L, et al. Targeting prolyl-isomerase Pin1 prevents mitochondrial oxidative stress and vascular dysfunction: insights in patients with diabetes[J]. European Heart Journal, 2015, 36(13): 817-828.

[8] Khan SR. Stress oxidative nephrolithiasis and chronic kidney diseases[J]. Minerva Medica, 2013, 104(1): 23-30.

[9] Steinacher R, Parissis JT, Strohmer B, et al. Comparison between ATS/ERS age-and gender-adjusted criteria and GOLD criteria for the detection of irreversible airway obstruction in chronic heart failure[J]. Clinical Research in Cardiology, 2012, 101(8): 637-645.

[10] Sun L, Fan H, Yang L, et al. Tyrosol prevents ischemia/reperfusion-induced cardiac injury in H9c2 cells involvement of ROS, Hsp70, JNK and ERK, and apoptosis[J]. Molecules, 2015, 20(3): 3758-3775.

[11] Chen Z, Xu J, Ye Y, et al. Urotensin Ⅱ inhibited the proliferation of cardiac side population cells in mice during pressure overload by JNK-LRP6 signalling[J]. Journal Cell Mol Med, 2014, 18(5): 852-862.

[12] Speranza L, Franceschelli S, Pesce M, et al. Negative feedback interaction of HO-1/INOS in PBMC of acute congestive heart failure patients[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2012, 27(3): 739-748.

[13] Lyublinskaya OG, Kirpichnikova KM, Gamaley IA. Antioxidant action on the level of reactive oxygen species in normal and transformed fibroblasts[J]. Cell and Tissue Biology, 2014, 8(1): 33-37.

[14] Ghibu S, Richard C, Vergely C, et al. Antioxidant properties of an endogenous thiol: alpha-lipoic acid, useful in the prevention of cardiovascular diseases[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2009, 54(5): 391-398.

[15] Zhang Y, Liu Y, Zhu XH, et al. Dickkopf-3 attenuates pressure overload-induced cardiac remodelling[J]. Cardiovascular Research, 2014, 102(1): 35-45.

[16] Sun Y, Liu G, Song T, et al. Upregulation of GRP78 and caspase-12 in diastolic failing heart[J]. Acta Biochim Pol, 2008, 55(3): 511-516.

[17] Liu Y, Wang J, Qi SY, et al. Reduced endoplasmic reticulum stress might alter the course of heart failure via caspase-12 and JNK pathways[J]. Canadian Journal of Cardiology, 2014, 30(3): 368-375.

[18] 王国贤, 李瑞芳, 商淑慧, 等. α-硫辛酸对糖尿病大鼠内质网应激相关分子 GRP78 和 Caspase-12 表达的影响[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(1): 82-85.

(责任编辑：张辉洁)