

亚精胺对心肌梗死大鼠心肌线粒体功能及细胞凋亡的影响

韩晓宇 黄佑群 钟宏

【摘要】 目的:探讨亚精胺对心肌梗死大鼠心肌线粒体功能及细胞凋亡的影响。

方法:选取健康 SD 大鼠 32 只,随机分为假手术组、模型组、模型+阿司匹林组、模型+亚精胺组,每组 8 只,利用在体结扎冠状动脉前降支法建立急性心肌梗死模型。造模成功后假手术组和模型组给予无菌生理盐水(2 mL)灌胃,模型+阿司匹林组以等体积阿司匹林(20 mg/kg)灌胃,模型+亚精胺组以等体积亚精胺(5 mmol/L)灌胃,连续 4 周。TTC 染色、HE 染色观察心肌组织梗死面积和病理学改变;透射电镜观察心肌线粒体形态;原位缺口末端标记(TUNEL)法检测心肌组织细胞凋亡水平;实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 Bax、Bcl-2、胱天蛋白酶-3(caspase-3)的 mRNA 表达水平;Western blot 检测 Bcl-2、Bax、caspase-3、细胞色素 C(cytochrome C)的蛋白表达水平。 **结果:**与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织梗死区面积增加,心肌组织细胞凋亡明显增加,心肌组织 Bax、caspase-3、cytochrome C 表达水平明显升高,Bcl-2 表达水平明显降低(P 均 <0.01);与模型组比较,模型+亚精胺组大鼠心肌组织梗死区面积减少,心肌组织细胞凋亡及 Bax、caspase-3、cytochrome C 表达水平均明显减少(P 均 <0.05);与模型+阿司匹林组比较,模型+亚精胺组心肌组织细胞凋亡明显降低($P<0.01$),两组心肌组织 Bax、caspase-3、Bcl-2、cytochrome C 表达水平的差异无统计学意义。 **结论:**亚精胺可改善心肌线粒体功能,抑制细胞凋亡,改善心肌梗死。

【关键词】 心肌梗死;心肌细胞凋亡;亚精胺

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.02.011

Effects of spermidine on cardiomyocyte and mitochondrial function apoptosis in rats with myocardial infarction HAN Xiaoyu¹, HUANG Youqun², ZHONG Hong¹. 1. Department of General Geriatrics, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610017, China; 2. Department of Nephrology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of spermidine on cardiomyocyte apoptosis and mitochondrial function in rats with myocardial infarction. **Methods:** A total of 32 healthy SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, model+aspirin group and model+spermidine group, with 8 rats in each group. The acute myocardial infarction model was established by ligating the anterior descending coronary artery in vivo. After successful establishment of the model, the rats in the sham operation group and the model group were given sterile normal saline (2 mL), while the rats in the model+aspirin group were given intragastric administration of 20 mg aspirin/kg body weight, and the rats in the model+spermidine group were intragastrically administered with spermidine (5 mmol/L) for 4 weeks. TTC staining and HE staining were used to observe the myocardial infarct size and pathological changes of myocardial tissue, the morphology of mitochondria was observed by transmission electron microscope, the apoptosis of myocardial tissue was detected by the TdT-mediated dUTP-biotin nick end

labeling (TUNEL) assay, and the expression of Bax, Bcl-2 and Caspase-3 mRNA was detected by quantitation real-time reverse transcription-PCR (qRT-PCR); the expression of Bcl-2, Bax, caspase-3 and cytochrome C protein was detected by western blot. **Results:** Compared with the sham group, the infarct size was larger and the cardiomyocyte apoptosis was aggravated, the expression level of Bax, caspase-3 and cytochrome C in the myocardial tissue was significantly higher, and the expression level of Bcl-2 was significantly lower in the model group (all $P < 0.01$). Compared with the model group, the infarct size was smaller, and the cardiomyocyte apoptosis was alleviated, and the expression level of Bax, caspase-3 and cytochrome C were significantly lower in the model + spermidine group (all $P < 0.05$). Compared with the model + aspirin group, myocardial apoptosis was alleviated significantly in the model + spermidine group ($P < 0.01$), but there was no significant statistical difference in the expression of Bax, caspase-3, Bcl-2 and cytochrome C between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusions:** Spermidine could significantly improve mitochondrial function and inhibit cardiomyocyte apoptosis.

【Key words】 Myocardial infarction; Cardiomyocyte apoptosis; Spermidine

急性心肌梗死(AMI)具有较高的发病率、致残率和死亡率。冠状动脉急性血流闭塞导致心肌缺血缺氧损伤,进而引起炎症反应、细胞凋亡、能量代谢紊乱等内部环境失衡,最终导致 AMI。细胞凋亡过程贯穿于 AMI 发生发展的全过程,早期干预可逆转凋亡进程,挽救缺血心肌,改善心功能及预后^[1-2]。亚精胺是一种多胺类天然化合物,富含于哺乳动物的细胞中,参与细胞的增殖和修复,且参与各种病理生理情况下的细胞活动。饮食中富含的亚精胺可以迅速被肠道吸收,其在血液及组织中的水平相应增加^[3]。研究发现亚精胺可对抗多种疾病,增强细胞自噬,在抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡中发挥作用^[4]。亚精胺能通过自噬改善衰老导致的心功能障碍,但亚精胺是否能改善梗死心肌线粒体功能及细胞凋亡目前尚不明确。本研究建立 AMI 大鼠模型,探讨亚精胺对心肌线粒体功能及细胞凋亡的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取 SPF 级 SD 健康雄性大鼠 32 只,体质量 180~200 g,由成都达硕实验动物有限公司提供,使用许可证号 SYXK(川)2018-119,生产许可证号 SCXK(川)2019-031。将大鼠随机分为假手术组、模型组、模型 + 阿司匹林组、模型 + 亚精胺组,每组 8 只。

1.2 主要试剂与仪器

亚精胺购自上海吉至生化科技有限公司,阿司匹林购自广东九明制药有限公司,2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)购自江苏碧云天科技有限公司,原位缺口末端标记(TUNEL)试剂盒购自美国 Sigma 公司,Trizol 试剂 RNA 提取试剂盒购自美国 Invitrogen 公司,PCR 扩增试剂盒购自日本

TaKaRa 公司,蛋白定量试剂盒(BCA 法)购自美国 R&D 公司,Bcl-2、Bax、胱天蛋白酶-3(caspase-3)、细胞色素 C(cytochrome C)相关抗体购自美国 CST 公司。正置荧光显微镜(型号:DM3000)购自德国 Leica 公司。

1.3 心肌梗死大鼠模型构建

大鼠适应性饲养 7 d,造模大鼠采用戊巴比妥钠(35 mg/kg)麻醉,仰卧位固定,用镊子夹住大鼠舌头使气管暴露,用静脉留置针迅速插入气管内并连接呼吸机,气管插管完毕后,切开大鼠的心包露出心脏。用 4-0 缝合针在左心耳中部下 2~3 mm 处横跨结扎心肌,绷紧结扎线阻断流向冠状动脉的血液,引起大鼠心肌缺血。大鼠心率和心肌搏动减弱,心电图 ST 段明显抬高时,可认为结扎成功,心肌梗死模型构建成功。挤出大鼠胸腔气体,逐层缝合胸壁。假手术组仅行开胸手术,不结扎冠状动脉。

1.4 给药方法

造模成功后,假手术组和模型组给予无菌生理盐水(2 mL)灌胃。模型 + 阿司匹林组给予等体积阿司匹林(20 mg/kg)灌胃,模型 + 亚精胺组给予等体积亚精胺(5 mmol/L)灌胃。各组连续灌注 4 周,4 周后分离心肌组织。

1.5 组织病理检测

取大鼠心肌组织,用 4%多聚甲醛固定,包埋在石蜡中,切成 5 μm 厚切片,HE 染色,中性树胶封片,镜检观察心肌组织病理变化。

心肌组织切成 1 mm 厚切片,TTC 37 $^{\circ}\text{C}$ 染色 20 min,切片于 2%多聚甲醛中固定后,用数码相机拍照,红色染色为正常心肌组织,未被染色(白色)表示梗死心肌组织。

心肌组织依次于 2.5%戊二醛、1%锇酸中固定

后,梯度浓度酒精处理,预制包埋块,超薄切片机将其切成 70~90 nm 超薄切片,3%醋酸铀-枸橼酸铅双染色,透射电子显微镜下观察。

1.6 TUNEL 法检测细胞凋亡

心肌组织石蜡包埋后切片,厚度为 4 μm ,二甲苯中脱蜡 2 次,每次 10 min,浓度梯度酒精处理,滴加 20 $\mu\text{g/mL}$ 不含 DNA 酶的蛋白酶 K,常温作用 30 min,PBS 洗涤后加 TUNEL 检测液,37 $^{\circ}\text{C}$ 度孵育 60 min,加入抗荧光淬灭剂,荧光显微镜下观察并分析。

1.7 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测 Bax、Bcl-2、caspase-3 的 mRNA 表达水平

用 Trizol 试剂从心肌组织中提取总 RNA,逆转录合成 cDNA。Bax 引物序列:上游 5'-CGGCGAA TTGGAGATGAACTGG-3',下游 5'-CTAGCAAA GTAGAAGAGGGCAACC-3'。Bcl-2 引物序列:上游 5'-TGTGGATGACTGACTACCTGAACC-3',下游 5'-CAGCCAGGAGAAATCAAACAGAGG-3'。caspase-3 引物序列:上游 5'-GTGGAAGTGA CGATGATATGGC-3',下游 5'-CGCAAAGTGAC TGGATGAACC-3'。 β -actin 引物序列:上游 5'-AA GATCCTGACCGAGCGTGG-3',下游 5'-CAGCAC TGTGTTGGCATAGAGG-3'。采用 qRT-PCR 检测 mRNA 相对表达水平,以 β -actin 为内参,数据以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。

1.8 Western blot 检测 Bcl-2、Bax、caspase-3、cytochrome C 的蛋白表达水平

用 RIPA 裂解液从心肌组织中提取蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。蛋白经十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 后,转移到 PVDF 膜

上,将 PVDF 膜浸泡于脱脂奶粉中,室温密封 4 h,加入 1:1 000 的 Bcl-2、Bax、caspase-3、cytochrome C 一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,加入 1:500 的二抗,室温孵育 1.5 h,显影。以 β -actin 作为内参计算各目的蛋白的相对表达水平。

1.9 统计学分析

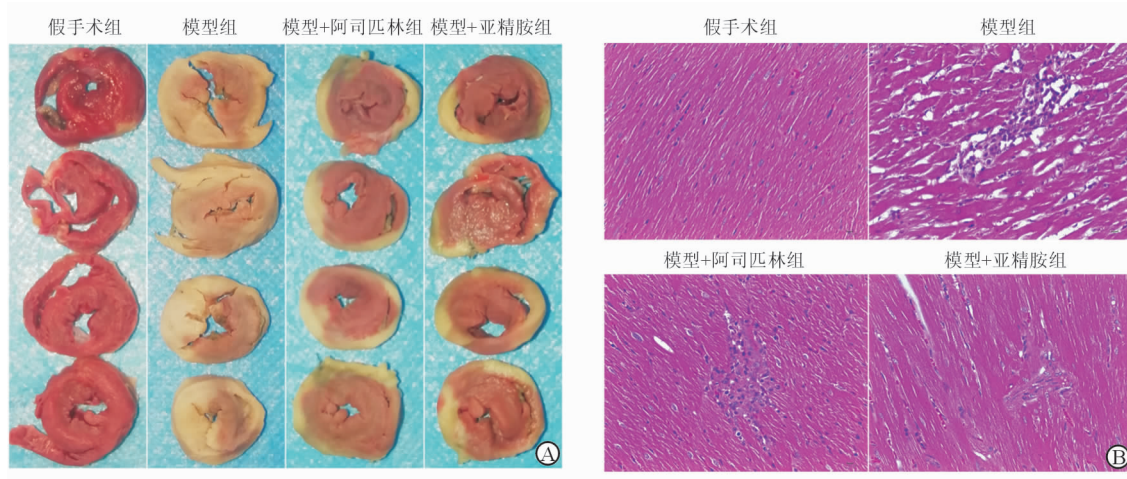
采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料采用均数 \pm 标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠梗死心肌组织范围

TTC 染色结果显示,假手术组心肌组织无明显梗死区,模型组大鼠心肌组织可见明显梗死区,模型+阿司匹林组、模型+亚精胺组心肌组织梗死区减小,见图 1A。

HE 染色结果显示,假手术组心外膜结构完整清晰,中膜层心肌纤维呈螺旋状排列,无明显肥大、萎缩变细或断裂;心肌纤维形态正常,无波浪样、空泡或脂肪变性,胞质染色均匀,胞核居中,多呈长椭圆形,结构清晰,未见坏死;间质内无炎细胞浸润及纤维结缔组织增生;心内膜内皮细胞完好,无明显病理变化。模型组中膜层心肌纤维排列紊乱,大量心肌纤维变性坏死,心肌纤维萎缩断裂后间隙增宽,病变严重区域心肌纤维形态结构模糊,坏死心肌纤维胞核固缩、胞质溶解。模型+阿司匹林组中膜层心肌纤维排列较为整齐,部分心肌纤维变性坏死,肌束间可见坏死细胞团。模型+亚精胺组中膜层心肌纤维聚集成束,排列较为整齐;心肌纤维形态较为正常,仅见少量心肌纤维变性坏死。见图 1B。



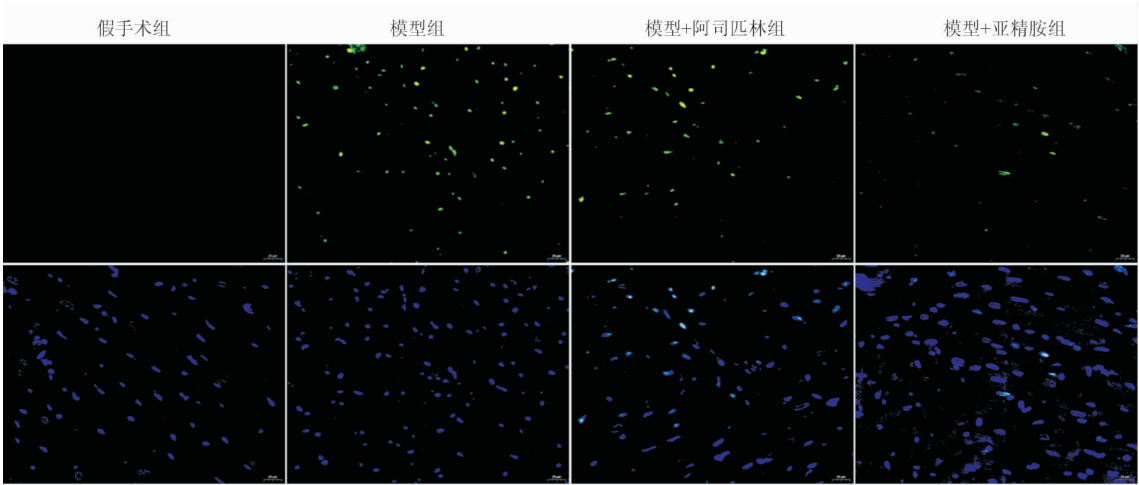
注: A 为 TTC 染色,白色区域为缺血梗死心肌组织,红色区域为正常心肌组织; B 为 HE 染色(400 \times)

图 1 各组大鼠心肌组织梗死面积和病理学改变

2.2 各组大鼠心肌细胞凋亡比较

与假手术组相比,模型组大鼠心肌组织细胞凋亡明显增加 $[(24.08 \pm 1.63)\% \text{ 对 } (0.44 \pm 0.12)\%, P < 0.01]$;与模型组相比,模型 + 阿司匹林组 $[(16.27 \pm 0.93)\%]$ 和模型 + 亚精胺组 $[(6.75 \pm 1.36)\%]$ 心肌

细胞凋亡明显减轻(P 均 <0.01);与模型 + 阿司匹林组 $[(16.27 \pm 0.93)\%]$ 比较,模型 + 亚精胺组 $[(6.75 \pm 1.36)\%]$ 心肌细胞凋亡明显降低($P < 0.01$),见图 2。



注:绿色荧光为 TUNEL 阳性细胞核,蓝色荧光为 DAPI 蓝染细胞核

图 2 各组大鼠心肌组织细胞凋亡情况(400×)

2.3 各组大鼠心肌线粒体和肌原纤维形态变化

假手术组心肌组织线粒体和肌原纤维排列整齐,无明显变化。模型组心肌组织线粒体和肌原纤

维被破坏,面积减少。模型 + 阿司匹林组和模型 + 亚精胺组心肌组织线粒体和肌原纤维排列较整齐,肌原纤维破坏面积减少。见图 3。

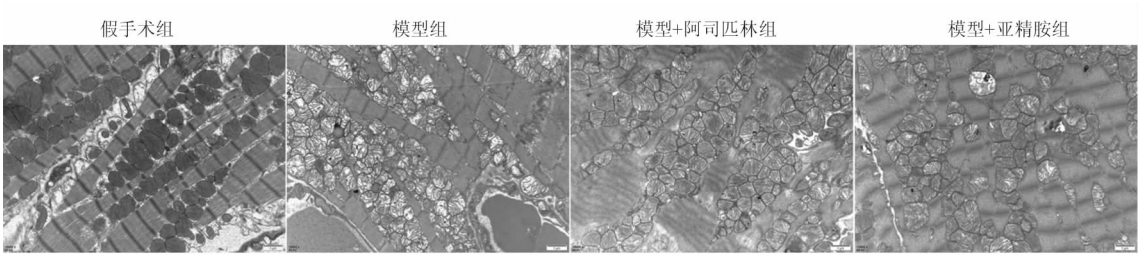


图 3 各组大鼠心肌线粒体和肌原纤维形态(12 000×)

2.4 各组大鼠心肌组织 Bax、Bcl-2、caspase-3 的 mRNA 表达水平比较

与假手术组相比,模型组 Bax、caspase-3 的 mRNA 表达水平均明显升高,Bcl-2 的 mRNA 表达水平明显降低(P 均 <0.01);与模型组比较,模型 + 阿

司匹林组、模型 + 亚精胺组 Bax、caspase-3 的 mRNA 表达水平均明显降低,Bcl-2 的 mRNA 表达水平均明显升高(P 均 <0.05)。模型 + 亚精胺组与模型 + 阿司匹林组 Bax、caspase-3、Bcl-2 mRNA 表达水平的差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 各组大鼠 Bax、Bcl-2、caspase-3 mRNA 表达水平比较

组别	Bax	Bcl-2	caspase-3
假手术组($n=8$)	1.01 ± 0.08	1.00 ± 0.09	1.01 ± 0.173
模型组($n=8$)	$1.60 \pm 0.26^{(1)}$	$0.61 \pm 0.05^{(1)}$	$1.59 \pm 0.11^{(1)}$
模型 + 阿司匹林组($n=8$)	$1.26 \pm 0.11^{(2)}$	$0.79 \pm 0.09^{(2)}$	$1.29 \pm 0.13^{(2)}$
模型 + 亚精胺组($n=8$)	$1.18 \pm 0.10^{(2)}$	$0.89 \pm 0.08^{(3)}$	$1.24 \pm 0.11^{(2)}$

注:与假手术组比较,⁽¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较,⁽²⁾ $P < 0.05$,⁽³⁾ $P < 0.01$

2.5 各组大鼠心肌组织 Bcl-2、Bax、caspase-3、cytochrome C 蛋白表达水平比较

与假手术组相比,模型组 Bax、caspase-3、cytochrome C 蛋白表达水平均明显升高,Bcl-2 蛋白表达水平明显降低(P 均 <0.01)。与模型组相比,模型+阿司匹林组 caspase-3 蛋白表达水平明显降低($P<0.05$),两组 Bax、cytochrome C、Bcl-2 蛋白表达差异无统计学意义。与模型组相比,模型+亚精胺组 Bax、caspase-3、cytochrome C 蛋白表达水平均明显降低(P 均 <0.05),两组 Bcl-2 蛋白表达差异无统计学意义。模型+亚精胺组与模型+阿司匹林组 Bcl-2、Bax、caspase-3、cytochrome C 蛋白表达水平的差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见图 4、表 2。

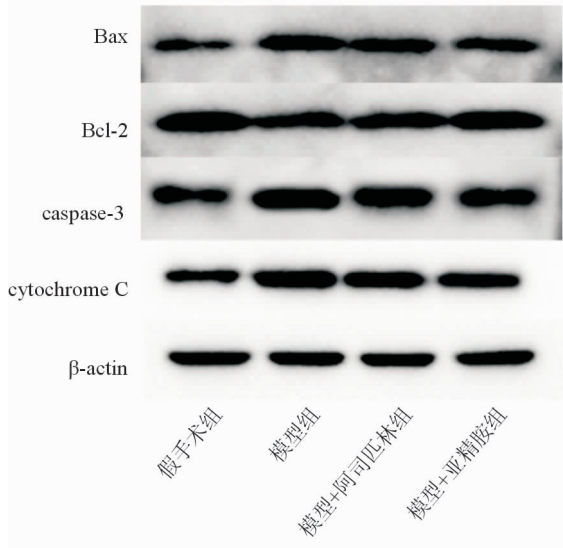


图 4 各组大鼠心肌组织凋亡相关蛋白表达情况

表 2 各组大鼠心肌组织凋亡相关蛋白表达水平比较

组别	Bax	Bcl-2	caspase-3	cytochrome C
假手术组($n=8$)	1.00±0.09	1.00±0.08	1.00±0.06	1.00±0.10
模型组($n=8$)	1.91±0.26 ⁽¹⁾	0.61±0.13 ⁽¹⁾	1.57±0.09 ⁽¹⁾	1.71±0.09 ⁽¹⁾
模型+阿司匹林组($n=8$)	1.63±0.29	0.70±0.16	1.35±0.15 ⁽²⁾	1.49±0.26
模型+亚精胺组($n=8$)	1.41±0.11 ⁽²⁾	0.78±0.15	1.21±0.07 ⁽³⁾	1.29±1.17 ⁽²⁾

注:与假手术组比较,⁽¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较,⁽²⁾ $P<0.05$,⁽³⁾ $P<0.01$

3 讨论

目前,AMI 手术治疗有效率仍然有限,患者术后再发心肌梗死的发生率较高,寻找有效的 AMI 治疗方法对降低患者死亡率具有重要意义^[5-6]。本研究采用心肌梗死大鼠模型观察亚精胺对心肌线粒体功能及细胞凋亡的影响。病理结果显示,大鼠发生心肌梗死后中膜层心肌纤维排列紊乱,大量心肌纤维变性坏死,心肌纤维形态结构模糊、胞核固缩、胞质溶解,给予亚精胺治疗可减少心肌梗死面积,治疗后中膜层心肌纤维聚集成束,排列较为整齐,心肌纤维形态较为正常,仅见少量心肌纤维变性坏死,提示亚精胺可改善心肌梗死的病理结果。

在本研究中,各组大鼠心肌组织中 Bax、Bcl-2、caspase-3 的表达水平均发生了明显变化,大鼠在心肌梗死后,Bax、caspase-3 的 mRNA 表达水平明显升高,Bcl-2 的 mRNA 表达水平明显降低,而阿司匹林、亚精胺治疗可明显降低心肌梗死大鼠 Bax、caspase-3 的 mRNA 表达水平,提高 Bcl-2 的 mRNA 表达水平,提示亚精胺可能有助于保护大鼠的心功能。研究报道心肌细胞凋亡与 DNA 损伤增加有关^[7]。本研究结果表明,心肌梗死大鼠 Bax、Bcl-2、caspase-3 基因表达的变化提示心肌组织中存

在明显的 DNA 损伤,而亚精胺治疗可降低心肌细胞的凋亡程度。孙彬栩等^[8]研究发现,新加生脉饮能通过降低心肌细胞中 caspase-3 蛋白的表达或抑制其活性,增加 Bcl-2 蛋白的表达,降低 Bax 蛋白的表达,改善心肌细胞凋亡,本研究与其结果相似。线粒体是细胞凋亡的主要调节者^[9-10]。细胞凋亡主要由内源性和外源性两种途径介导,线粒体通路由 Bcl-2 和 Bax 家族成员组成,Bcl-2 和 Bax 结合到线粒体的外膜或细胞质并被细胞内死亡信号激活,诱导 Bax 寡聚,且 Bcl-2 和 Bax 可插入到线粒体膜中,引起线粒体通透性变化、跨膜电位损失以及蛋白质(如 cytochrome C)的释放^[11-12]。Cytochrome C 与促凋亡因子凋亡蛋白酶活化因子-1(APAF-1)结合形成 APAF-1/Cytochrome 复合物,该复合物与腺苷三磷酸(ATP)/脱氧腺苷三磷酸(dATP)结合后诱导 APAF-1 寡聚化形成七聚体,并激活 caspase-9,进而活化 caspase-3 并通过级联反应裂解特定底物导致细胞凋亡^[13-14]。一般认为 Bcl-2/Bax 比值决定了细胞凋亡的方向,Bcl-2 具有抗凋亡作用,而 Bax 则促进凋亡^[15]。本研究结果显示,心肌梗死大鼠心肌组织线粒体和肌原纤维破坏,心肌组织梗死区域减少且细胞凋亡明显增加,Bax、

caspase-3、cytochrome C 蛋白表达水平明显升高, Bcl-2 蛋白表达明显降低。亚精胺干预治疗后大鼠心肌组织线粒体和肌原纤维破坏明显改善, 心肌细胞凋亡减少, Bax、caspase-3、cytochrome C 蛋白表达水平明显降低, 提示亚精胺可降低心肌梗死时心肌细胞的凋亡程度, 上调 Bcl-2 的表达, 抑制 caspase-3 的活性, 改善肌原纤维破坏, 亚精胺可能对心肌梗死具有治疗作用。

参 考 文 献

- [1] Numao Y, Suzuki S, Kano H, et al. Eleven-year temporal trends of clinical characteristics and long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome in the Shinken database[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(2):199-207.
- [2] Zhang Y, Li C, Meng H, et al. BYD ameliorates oxidative stress-induced myocardial apoptosis in heart failure post-acute myocardial infarction via the P38 MAPK-CRYAB signaling pathway[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:505.
- [3] 颜竞. 亚精胺通过 AMPK/mTOR 通路促进心肌自噬流减轻心肌梗死大鼠心功能障碍[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
- [4] 邓琪. 亚精胺通过上调 GDF11 拮抗高糖诱导 HT22 细胞内质网应激[D]. 衡阳:南华大学, 2018.
- [5] Chen Q, Zhang D, Bi Y, et al. The protective effects of liguzinediol on congestive heart failure induced by myocardial infarction and its relative mechanism[J]. *Chin Med*, 2020, 15:63.
- [6] Gurbuz O, Kumtepe G, Ozkan H, et al. Predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio for long-term cardiovascular event following coronary artery bypass grafting[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2020, 35(3):274-284.
- [7] Trivedi PC, Bartlett JJ, Mercer A, et al. Loss of function of transcription factor EB remodels lipid metabolism and cell death pathways in the cardiomyocyte[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10):165832.
- [8] 孙彬棚, 李小江, 蔡启亮, 等. 新加生脉饮对阿霉素所致心肌细胞凋亡及 Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. *中草药*, 2020, 51(2):433-438.
- [9] Liu Y, Yang L, Yin J, et al. MicroRNA-15b deteriorates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis by downregulating Bcl-2 and MAPK3[J]. *J Investig Med*, 2018, 66(1):39-45.
- [10] Yang Q, Cao Y. 芪参益气滴丸对心肌缺血大鼠的心肌保护作用及机制研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(6):501-505.
- [11] Zhang H, Wang Z, Feng SJ, et al. PEDF improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction via inhibiting vascular permeability and cardiomyocyte apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3):5618-5634.
- [12] Deng L, Hong T, Lin J, et al. Histamine deficiency exacerbates myocardial injury in acute myocardial infarction through impaired macrophage infiltration and increased cardiomyocyte apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:13131.
- [13] Meng C, Liu C, Liu Y, et al. Oxyphoridine attenuates the injury caused by acute myocardial infarction in rats through anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1):527-532.
- [14] Wang L, Yu J, Fordjour PA, et al. Danshen injection prevents heart failure by attenuating post-infarct remodeling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 205:22-32.
- [15] Ma LN, Li LD, Li SC, et al. Allicin improves cardiac function by protecting against apoptosis in rat model of myocardial infarction[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(8):589-597.

(收稿:2020-08-04 修回:2021-01-23)

(本文编辑:胡晓静)