

## • 论著 •

## 门冬氨酸钾镁抗心律失常及抗氧化损伤的机制研究

智艳芳 黄彦生 许波实 王树人

**【摘要】** 目的 探讨门冬氨酸钾镁对冠心病心绞痛和冠心病心律失常患者的氧化应激态及脂质氧化损伤的保护效应,及其对心律失常影响的可能机制。方法 采用单盲随机原则将 98 例冠心病心绞痛和冠心病心律失常患者随机分为试验组(65 例)和对照组(33 例)。试验组在心血管疾病常规治疗基础上加用门冬氨酸钾镁,而对照组仅用心血管疾病常规治疗。两组分别在用药前和用药 1 周时检测血浆中还原型谷胱甘肽(GSH)、氧化型谷胱甘肽(GSSG)、丙二醛(MDA)及氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的含量,并连续监测 24 h 心律。结果 与对照组比较,试验组用药后 1 周 GSH 含量及 GSH/GSSG 比值均明显升高( $P$  均 $<0.01$ ),而 GSSG、MDA 及 ox-LDL 的含量均明显下降( $P$  均 $<0.01$ )。试验组期前收缩总数减少 86.5%,对照组期前收缩总数只减少了 47.4%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ );且患者氧化应激态指标(GSH/GSSG 比值、MDA、ox-LDL)的改善与期前收缩总数的减少呈显著的直线相关关系( $P$  均 $<0.01$ )。连续应用门冬氨酸钾镁 1 周未发现有药物不良反应事件发生。结论 门冬氨酸钾镁能显著改善冠心病心绞痛和冠心病心律失常患者机体的氧化应激态,降低脂质氧化损伤程度,并对频发期前收缩有良好的治疗效应。门冬氨酸钾镁对频发期前收缩的治疗效果与其抗氧化损伤效应间具有显著的相关性,提示氧化应激可能是冠心病心律失常的发生机制之一。

**【关键词】** 门冬氨酸钾镁; 氧化应激态; 谷胱甘肽; 丙二醛; 氧化低密度脂蛋白

**Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism** ZHI Yan-fang\*, HUANG Yan-sheng, XU Bo-shi, WANG Shu-ren.

\* Department of Pathophysiology, College of Preclinical Medical and Forensic Medicines, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Wang Shu-ren (Email: wangshuren1945@yahoo.com.cn)

**【Abstract】 Objective** To investigate the protective effects of potassium magnesium aspartate against oxidative stress status and lipid oxidative damage in the patients with angina and arrhythmia due to coronary artery disease, its therapeutic effect on arrhythmia and its possible mechanism. **Methods** With single blind protocol, 98 patients with angina and arrhythmia due to coronary artery disease were randomly divided into ① Experiment group ( $n=65$ ), who received routine remedy for coronary heart disease plus potassium magnesium aspartate. ② Control group ( $n=33$ ), who received only routine therapy for coronary heart disease without potassium magnesium aspartate. Reduced glutathione (GSH), oxidized glutathione (GSSG), malondialdehyde (MDA) and oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) in plasma of all patients were examined before and one week after treatment, all patients with arrhythmia were equipped with Holter for continuous monitoring of cardiac rhythm. **Results** After one week's treatment, the GSH level in plasma of experiment group and the ratio of GSH and GSSG (GSH/GSSG) were significantly increased comparing with control group (both  $P<0.01$ ), while GSSG, MDA and ox-LDL levels significantly lowered comparing with control group (all  $P<0.01$ ). The premature beats diminished 86.5% in experiment group, but the decrease rate in control group was only 47.4% ( $P<0.01$ ). The improvement in indexes of oxidative stress status (including GSH/GSSG, MDA and ox-LDL) and the reduction of premature beats showed close correlation with each other (all  $P<0.01$ ). No adverse effects of the drug were found after one week of administration of Potassium magnesium aspartate. **Conclusion** Potassium magnesium aspartate can strikingly improve oxidative stress status and decrease lipid oxidative damage in the patients with coronary heart disease, and the frequent premature beats were also significantly reduced by potassium magnesium aspartate. The analysis of above results reveals an intrinsic relationship between the improvement of oxidative stress status and the good therapeutic effects on frequent premature beats by potassium magnesium aspartate, which may suggest an involvement of oxidative stress in the pathogenesis of arrhythmias.

**【Key words】** potassium magnesium aspartate; oxidative stress status; glutathione; malondialdehyde; oxidized low density lipoprotein

基金项目:教育部博士点基金资助项目(20050610050)

作者单位:610041 四川成都,四川大学华西基础与法医学院病理生理教研室(智艳芳,黄彦生,王树人);450003 河南郑州,河南省人民医院中心实验室(许波实)

通讯作者:王树人,博士生导师 (Email: wangshuren1945@yahoo.com.cn)

作者简介:智艳芳(1980-),女(汉族),河南省人,硕士研究生,主要从事心血管病理生理学研究。

心律失常的发生基于心肌电活动紊乱,其与心肌细胞膜上的各种离子通道功能障碍有密切关系,因此,心律失常也可被视为一种膜疾病。目前有关膜损伤的一个重要分子机制为氧化损伤,各种活性氧基团常通过自由基链反应,引起细胞膜脂质分子及膜镶嵌蛋白的损伤和功能紊乱,导致包括膜通透性、膜电生理特性异常等在内的一系列病理损害。本课题组在前期研究中发现,门冬氨酸钾镁可改善细胞的能量代谢,提升线粒体琥珀酸脱氢酶和细胞色素氧化酶活性,增加 ATP 生成,增强心脏的抗缺氧能力,并对胞膜  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性具有明显的促进效应,促进  $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  进入细胞<sup>[1]</sup>。门冬氨酸钾镁对细胞膜的功能似乎显示出良好的保护效应,而且,门冬氨酸钾镁在临床已广泛用于急性心肌梗死、多种类型心律失常及急、慢性肝炎的辅助治疗,因此,探讨门冬氨酸钾镁是否在冠心病、心律失常方面能拮抗膜的氧化应激性损伤,并与其抗心律失常效应是否相关是本研究的主要目的。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择:**本研究选择 2005 年 7 月—2006 年 2 月在河南省人民医院老干部病房心内科治疗的冠心病心绞痛和冠心病心律失常患者共 98 例,所有患者对本研究享有知情权。其中男 64 例,女 34 例;年龄 43~94 岁,平均  $(70.97 \pm 10.63)$  岁;体质指数  $17.11 \sim 32.28 \text{ kg/m}^2$ ,平均  $(25.36 \pm 3.04) \text{ kg/m}^2$ 。采用单盲随机原则将患者分为试验组(65 例)和对照组(33 例),两组间性别、年龄、体质指数经统计学分析差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),有可比性。

**1.2 入选及排除标准:**入选心律失常皆为冠心病心肌缺血引起的频发室性和(或)室上性期前收缩,冠心病期前收缩<sup>[2]</sup>和冠心病不稳定型心绞痛<sup>[3]</sup>诊断参照文献标准。排除标准:Ⅲ度房室传导阻滞,病窦综合征,严重窦性心动过缓(心率  $< 50$  次/min),正服用抗心律失常药及影响心脏电生理的药物或停药该药物不足 5 个半衰期,但  $\beta$  受体阻滞剂除外<sup>[4]</sup>;心脏植物神经功能紊乱、颈椎病所致胸痛者;合并严重高血压[收缩压  $\geq 180 \text{ mm Hg}$ ,舒张压  $\geq 110 \text{ mm Hg}$  ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ )];重度心肺功能不全及其他严重疾患而限制运动者;心脏瓣膜病及其他心脏疾病导致心绞痛;合并严重肝脏、肾脏(血肌酐  $> 176.8 \mu\text{mol/L}$ )、造血系统、内分泌代谢疾病、结缔组织疾病和肿瘤等;血钾  $> 5.5 \text{ mmol/L}$ ;研究者认为有不适于参加试验的其他因素。

**1.3 用药方法:**对照组只给予常规心血管病用药,

不使用门冬氨酸钾镁液。试验组除给予常规心血管病用药外,每日给予潘南金 30 ml 加入 250 ml 质量分数为 5% 的葡萄糖中静脉滴注(糖尿病者用盐水代替)。避免应用维生素 C、维生素 E、辅酶 Q 等对氧化还原态有影响的药物,在常规用药上尽量保持两组的均衡性,以确保试验组与对照组的可比性。

**1.4 血中标本采集、贮存及丙二醛(MDA)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)测定:**用药前、用药 1 周时分别采集入选者清晨空腹肘静脉血 3 ml,加入备有预冷肝素(187.5 U/0.3 ml)的抗凝管中,于 2~8 °C 冰箱保存,并在 30 min 内低温(4 °C 下)5 000 r/min (离心半径 7 cm)离心 5 min。取其中 0.5 ml 血浆超低温(-30 °C)保存在小离心管(EP 管)中,用硫代巴比妥酸比色法测定 MDA,所用试剂由南京建成生物研究所提供,测定步骤按说明书要求执行;另取 0.5 ml 血浆超低温保存在 EP 管中,用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 ox-LDL,试剂盒由大连泛邦化工技术开发有限公司提供,操作按试剂说明书进行。

**1.5 还原型谷胱甘肽(GSH)和氧化型谷胱甘肽(GSSG)测定:**取 0.5 ml 血浆加入体积分数为 10% 的偏磷酸 0.5 ml,低温(4 °C)5 000 r/min (离心半径 7 cm)离心 20 min,取上清液 0.5 ml,超低温保存在 EP 管中,备测 GSH 和 GSSG。GSH 标准液制备方法见表 1;GSSG 标准液配制方法同 GSH,加入稀释液为 0.1 mol/L NaOH。取制备好的血浆 100  $\mu\text{l}$ ,测定 GSH 时加 0.1 mol/L  $\text{NaHPO}_2$  和 0.005 mol/L 乙二胺四乙酸(EDTA)稀释液 900  $\mu\text{l}$ ;测定 GSSG 时加入稀释液 0.1 mol/L NaOH 900  $\mu\text{l}$ ,混匀后取 100  $\mu\text{l}$  样品,再加入相应缓冲液 1 900  $\mu\text{l}$  进行稀释,最后加入 100  $\mu\text{l}$  邻苯二醛(OPA)-甲醇,充分混匀放置 30 min,在激发波长为 334.4 nm、发射波长为 422.4 nm 处测荧光强度。

表 1 GSH 标准曲线的制备方法

Table 1 Preparing procedure for standard curve of GSH

试剂及用量(ml)	0管	1管	2管	3管	4管	5管	6管	7管
GSH 标准品	0	100	100	100	100	100	100	100
蒸馏水	100	0	0	0	0	0	0	0
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 - \text{EDTA}$	1 900	1 900	1 900	1 900	1 900	1 900	1 900	1 900
OPA-甲醇	100	100	100	100	100	100	100	100

表中 0 为空白管,1~7 号管为配制好的浓度依次为 0.5、1、2、4、6、8 和 10 mg/L 的 GSH 标准溶液。加入浓度为 1 g/L OPA-甲醇溶液后混匀,室温下静置 30 min,在激发波长 334.4 nm、发射波长 422.4 nm 处测定荧光强度,以标准品浓度为横坐标,荧光强度为纵坐标,绘制标准曲线,结果见图 1。

GSH 标准曲线:  $y = 44.6708x - 1.6931$  ( $r = 0.998$ ,  $P = 0.000$ ); GSSG 标准曲线:  $y = 15.0958x + 1.2486$  ( $r = 0.997$ ,  $P = 0.000$ );  $r$  为回归系数, 结果说明线性关系良好。

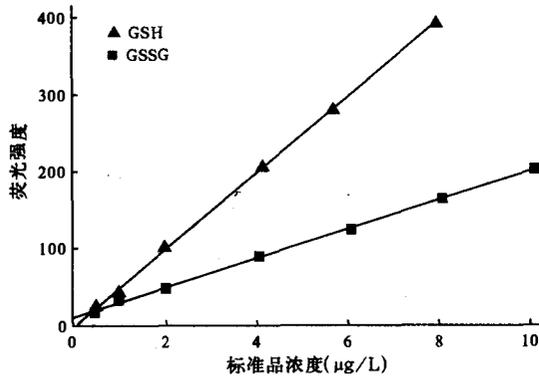


图 1 GSH 和 GSSG 的标准曲线

Figure 1 Standard curve of GSH and GSSG

**1.6 临床观察指标:** 用药前及用药 1 周除检测氧化应激态指标外, 同时还检测血压及血、尿、粪常规, 电解质、肝功能、血肌酐、尿酸、血糖、血脂、心肌酶谱等。所有心律失常患者在用药前和用药 1 周后连续监测 24 h 心律。

**1.7 统计学处理:** 标准品及所有样品均用平行管, 取其均值作为该样品的测量值。应用 SPSS12.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用两均数比较的  $t$  检验及直线相关分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 门冬氨酸钾镁对氧化应激态指标的改善效应** (表 2): 两组用药前各项指标比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。用药 1 周后, 试验组 GSH 升高 13.52%, GSSG 降低 11.59%, GSH/GSSG 比值升高 28.71%, MDA 降低 19.69%, ox-LDL 降低 27.02%, 与用药前比较各指标差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ ); 对照组 GSH 升高 0.42%, GSSG 降低 1.93%, GSH/GSSG 比值升高 2.56%, MDA 降低 5.02%, ox-LDL 降低 6.47%, 各项检测指标改善幅度显著低于试验组 ( $P$  均  $< 0.01$ )。

表 2 两组患者治疗前后氧化应激态的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Changes of oxidative stress status before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数(例)	GSH(mmol/L)	GSSG(mmol/L)	GSH/GSSG 比值	MDA(mmol/L)	ox-LDL( $\mu$ mol/L)
对照组	用药前	33	220.61 ± 44.22	53.67 ± 7.29	4.14 ± 0.78	6.62 ± 0.91	1.64 ± 0.51
	用药 1 周	33	221.53 ± 45.34	52.63 ± 7.14*	4.24 ± 0.84	6.29 ± 0.88*	1.54 ± 0.42*
试验组	用药前	65	220.12 ± 65.22	54.81 ± 7.43	4.04 ± 1.17	6.66 ± 1.06	1.70 ± 0.54
	用药 1 周	65	249.89 ± 57.91**	48.45 ± 6.69**	5.19 ± 1.16**	5.34 ± 0.89**	1.24 ± 0.38**

注: 与对照组比较: \*  $P < 0.01$ ; 与本组用药前比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

**2.2 门冬氨酸钾镁对频发期前收缩的改善效应** (表 3): 用药前两组期前收缩总数差异无统计学意义; 应用门冬氨酸钾镁液 1 周后, 两组期前收缩数均明显减少, 但减少幅度相差很大, 试验组期前收缩总数减少 86.5%, 室性期前收缩总数减少 86.2%, 室上性期前收缩总数减少 86.0%; 而对照组期前收缩总数只减少 47.4%, 室性期前收缩总数减少 52.8%, 室上性期前收缩总数减少 40.6%。

表 3 两组患者治疗前后期前收缩数的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Changes of premature beats before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数(例)	期前收缩总数(次/24 h)	室上性期前收缩总数(次/24 h)	室性期前收缩总数(次/24 h)
对照组	用药前	14	3 808.2 ± 1 717.3	1 478.5 ± 1 448.6	2 329.7 ± 1 962.7
	用药 1 周	14	2 003.6 ± 1 110.4	878.9 ± 991.0	1 099.0 ± 1 024.1
试验组	用药前	31	3 821.8 ± 1 605.6	2 042.6 ± 2 184.3	1 676.8 ± 1 562.3
	用药 1 周	31	517.2 ± 639.2#	286.9 ± 635.2	230.6 ± 228.7

注: 与对照组比较: #  $P < 0.01$

**2.3 门冬氨酸钾镁对频发期前收缩的改善效应与对氧化应激态指标改善效应的相关性分析** (图 2~4): 从上述结果的各项指标变化趋势看, 门冬氨酸钾镁对频发期前收缩的改善效应与对氧化应激态指标的改善效应呈现高度一致性 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 特别是 GSH/GSSG 比值和 ox-LDL 与期前收缩改善的相关性更显著, 提示氧化应激在心律失常的发生中可能是一种重要的机制。

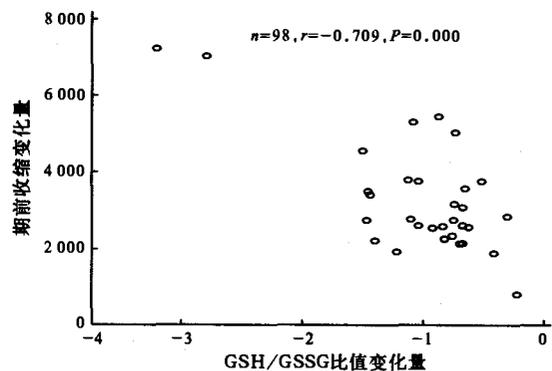


图 2 GSH/GSSG 比值变化量与期前收缩变化量的相关性分析

Figure 2 Correlation analysis of changes between GSH/GSSG and premature beats

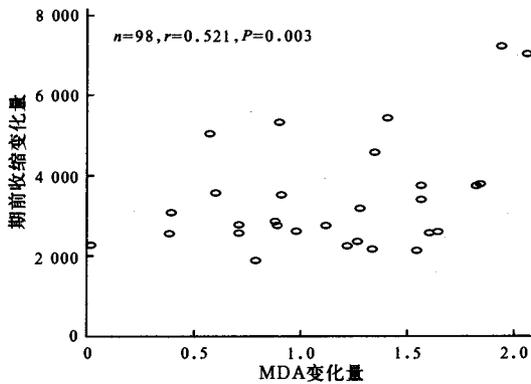


图3 MDA变化量与期前收缩变化量的相关性分析  
Figure 3 Correlation analysis of changes between MDA and premature beats

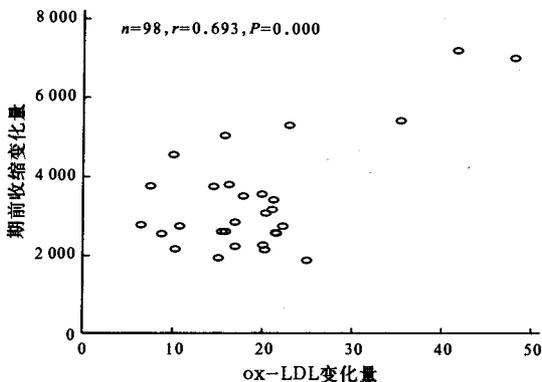


图4 ox-LDL变化量与期前收缩变化量的相关性分析  
Figure 4 Correlation analysis of changes between ox-LDL and premature beats

2.4 不良反应:用药过程中严密观察患者症状改善及病情变化,未发现潘南金有明显的不良反应及毒副作用,也未发现肝肾功能、血生化指标和心肌酶谱的明显改变。

### 3 讨论

3.1 氧化应激态检测指标的选择:活性氧可造成各种组织结构和成分的广泛损伤,脂质、蛋白质、核酸、维生素等各种生命成分都是活性氧的攻击靶标,并进而生成相应的氧化应激产物。研究显示,氧化应激早期常采用羰基测定作为判断蛋白质氧化损伤的指标<sup>[5]</sup>;蛋白晚期氧化产物(AOPP)和蛋白晚期糖基化终产物(AGE)常作为蛋白质氧化损伤的晚期标志物<sup>[6]</sup>。MDA是目前检测脂质氧化损伤的代表性产物;ox-LDL是反映血脂氧化应激态的公认指标,其升高被认为与动脉粥样硬化的发病有密切关系<sup>[7]</sup>,也是反映患者整体脂质氧化应激损伤的主要指标之一。

机体的氧化应激态取决于机体的氧化-抗氧化

(还原)能力间的平衡,被称为氧化还原态(Redox status)<sup>[8]</sup>,目前发现,许多生物大分子的结构和功能皆与氧化-还原态的平衡相关。由于GSH/GSSG比值是机体最主要的内源性氧化-还原态调控因子,GSH在细胞内的含量远高于其他抗氧化物质;且GSH/GSSG比值具双向调控能力<sup>[9]</sup>。因此,本研究中选择GSH/GSSG比值的平衡态作为反应机体氧化应激态的主要指标。

3.2 门冬氨酸钾镁改善氧化应激态指标的可能机制:门冬氨酸钾镁的抗氧化损伤机制可能主要与 $Mg^{2+}$ 相关。 $Fe^{2+}$ 过负荷是机体氧化应激的最重要原因之一,而 $Fe^{2+}$ 的过负荷目前被认为主要经由L型钙通道(LVDCC), $Mg^{2+}$ 恰是该通道的天然阻滞剂<sup>[10]</sup>。Kostellow等<sup>[11]</sup>观察了细胞外 $Mg^{2+}$ 对铁催化的大鼠主动脉条及人大动脉平滑肌细胞的影响,发现含 $Fe^{2+}$ 的培养基中血清 $Mg^{2+}$ 浓度从生理浓度降低到病理生理浓度(0.3~0.5 mmol/L)时,磷脂氧化产物MDA 4-羟烃烯(4-HA)升高2~3倍,而细胞外谷胱甘肽减少; $Mg^{2+}$ 增多时,MDA/4-HA降低,伴有细胞外谷胱甘肽增多,说明 $Mg^{2+}$ 在 $Fe^{2+}$ 催化的大动脉细胞膜脂质过氧化中起保护作用,同时也证明了 $Mg^{2+}$ 在心血管疾病中的保护效应。细胞外镁的保护作用与其能够维持谷胱甘肽水平、升高GSH有关。GSH可防止离子催化的脂质过氧化;降低细胞内神经鞘脂类及神经酰胺水平,抑制核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的激活,抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、巨噬细胞炎症蛋白-2(MIP-2)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等炎症细胞因子的作用,减轻心血管疾病中的炎症反应<sup>[12-13]</sup>。镁缺乏可增加与心肌梗死有关的自由基生成,加剧氧化损伤至心肌层<sup>[14]</sup>。镁缺乏时,可延长心肌顿抑,加重氧化损伤,降低心功能<sup>[15]</sup>;同时可使血清中超氧阴离子和神经肽增多,致神经肽经超氧阴离子介导的机制刺激心脏纤维母细胞增殖,导致心肌纤维化<sup>[16]</sup>。镁抑制还原型辅酶I(NADPH)氧化酶,使超氧阴离子生成减少,其作用与NADPH氧化酶的其他强效抑制剂相当。镁治疗可使超氧化物歧化酶和过氧化物酶活性显著增强,谷胱甘肽浓度显著增加,自由基清除增多。另外,镁的钙拮抗作用导致内源性一氧化氮(NO)和过氧化亚硝酸盐生成减少,减轻心肌损害<sup>[17]</sup>。

3.3 门冬氨酸钾镁对心律失常的保护机制可能涉及其抗氧化应激效应:有关氧化应激参与心律失常的研究较多集中于心房颤动(房颤)的发生机制上。

Lin 等<sup>[18]</sup>报道,房颤患者线粒体 DNA 有明显的氧化损伤,其中 8-羟基鸟嘌呤脱氧核苷(8-OHdG)水平显著高于无房颤的患者,作者认为,线粒体的氧化损伤会进一步加重能量代谢紊乱和氧化应激的发展,最终形成恶性循环。Korantzopoulos 等<sup>[19]</sup>认为,氧化应激参与了房颤患者的心肌电重构(electrical remodeling),引起心肌电生理特性的改变和持续的房颤。朱元军等<sup>[20]</sup>用门冬氨酸钾镁对离体心脏缺氧的保护作用研究结果也显示,门冬氨酸钾和门冬氨酸镁与其他由门冬氨酸、氯化钾和硫酸镁组成的门冬氨酸钾镁产品相比,细胞亲和力更强,钾镁离子能有效地进入细胞而被利用,从而发挥其治疗作用。

本研究结果显示,门冬氨酸钾镁能显著改善冠心病患者频发期前收缩性心律失常,减少氧化应激损伤,且两者间有良好的相关性。上述结果虽不是直接证据,但却提示了氧化应激损伤可能是冠心病患者频发期前收缩性心律失常的重要机制,针对频发期前收缩性心律失常的抗氧化治疗应是一条值得进一步探索的途径。而门冬氨酸钾镁可能不仅是抗心律失常的辅助药物,且其抗氧化应激机制很可能对心肌细胞膜和其电生理特性产生良好的保护效应。

#### 参考文献:

- 1 彭克军,王秋林,吴琛珩,等. 门冬氨酸钾镁对肝细胞代谢的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2005,24(3):215-219.
- 2 陈贵廷,薛赛琴. 最新国内外疾病诊疗标准[M]. 北京:学苑出版社,1992:220-223.
- 3 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志,2000,28(6):409-412.
- 4 OASIS 协作组:梁岩,谭慧琼,朱俊,等. 我国非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者猝死或心律失常死亡事件危险因素分析[J]. 中国危重病急救医学,2005,17(3):142-145.
- 5 Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress[J]. Clin Chim Acta, 2003,329(1-2):23-38.
- 6 王秋林,王浩毅,王树人. 氧化应激状态的评价[J]. 中国病理生理杂志,2005,21(10):2069-2074.
- 7 Brigelius-Flohe R, Maurer S, Lotzer K, et al. Overexpression of

- PHGPx inhibits hydroperoxide-induced oxidation, NFkappaB activation and apoptosis and affects oxLDL-mediated proliferation of rabbit aortic smooth muscle cells[J]. Atherosclerosis, 2000,152(2):307-316.
- 8 Seyfried J, Evert B O, Schwarz C S, et al. Gene dosage-dependent effects of bcl-2 expression on cellular survival and redox status[J]. Free Radic Biol Med, 2003,34(12):1517-1530.
  - 9 Hogg P J. Disulfide bonds as switches for protein function[J]. Trends Biochemical Sciences, 2003,28(4):210-214.
  - 10 Oudit G Y, Sun H, Trivieri M G, et al. L-type Ca<sup>2+</sup> channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy[J]. Nat Med, 2003,9(9):1187-1194.
  - 11 Kostellow A B, Morrill G A. Iron-catalyzed lipid peroxidation in aortic cells in vitro, protective effect of extracellular magnesium[J]. Atherosclerosis, 2004,175(1):15-22.
  - 12 Levade T, Auge N, Veldman R J, et al. Sphingolipid mediators in cardiovascular biology and pathology[J]. Circ Res, 2001,89(11):957-968.
  - 13 黄中伟,唐建忠,陈瑜,等. 还原型谷胱甘肽对急性胰腺炎患者多脏器功能的保护作用[J]. 中国危重病急救医学,2005,17(11):673-674.
  - 14 Kharb S, Singh V. Magnesium deficiency potentiates free radical production associated with myocardial infarction[J]. J Assoc Physicians India, 2000,48(5):484-485.
  - 15 Tang W, Weil M H, Sun S, et al. The effects of biphasic and conventional monophasic defibrillation on postresuscitation myocardial function[J]. J Am Coll Cardiol, 1993,34(3):815-822.
  - 16 Kumaran C, Shivakumar K. Superoxide-mediated activation of cardiac fibroblasts by serum factors in hypomagnesemia[J]. Free Radical Biol Med, 2001,31(7):882-886.
  - 17 Zhang Y, Davies L R, Martin S M, et al. Magnesium reduces free radical concentration and preserves left ventricular function after direct current shocks[J]. Resuscitation, 2003,56(2):199-206.
  - 18 Lin P H, Lee S H, Su C P, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA in atrial muscle of patients with atrial fibrillation[J]. Free Radic Biol Med, 2003,35(10):1310-1318.
  - 19 Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, et al. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress[J]. Med Sci Monit, 2003,9(9):RA225-229.
  - 20 朱元军,苏亮,张奎,等. 门冬氨酸钾镁对离体灌流心脏缺氧的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志,2006,15(2):90-92.

(收稿日期:2007-03-25 修回日期:2007-08-14)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 小鼠内毒素血症时肺内纤溶酶原激活物抑制剂-1 长期过度表达可能抑制 CD25<sup>+</sup> 淋巴细胞聚集

法国学者对脂多糖(LPS)引起的炎症早期转基因小鼠肺内纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的作用进行了研究。结果显示,PAI-1 过度表达的转基因(PAI-1Tg)小鼠与野生型(WTt)小鼠肺组织巨噬细胞和中性粒细胞浸润没有差别。但 PAI-1Tg 小鼠肺组织表现为纤维蛋白沉积,而 CD25<sup>+</sup> 淋巴细胞浸润不明显。同时 PAI-1Tg 小鼠肺内调节性 T 细胞标记物 FoxP3、CTLA-4 和 GITR 的 mRNA 水平较 WTt 小鼠均显著降低,脾和外周血液中的 CD25<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 淋巴细胞并没有减少;而这些指标在 PAI-1 基因缺乏小鼠的肺中呈相反变化。此外,与 WTt 小鼠比较,PAI-1Tg 小鼠血浆中白细胞介素-6(IL-6)和单核细胞炎性蛋白- $\alpha$ (MIP- $\alpha$ )的浓度显著增加。上述结果提示,内毒素血症时组织 PAI-1 长期过度表达可能通过控制胸腺依赖性淋巴细胞流动影响早期炎症反应。 杜颖,编译自《J Thromb Haemost》,2007-09-10(电子版);胡森,审核