

小红参对心肌缺血/再灌注损伤 NO、氧化应激及线粒体能量代谢的影响*

张光云, 童 英, 王 礪, 陈 普[△]

(云南中医药大学云南省傣医药与彝医药重点实验室, 云南 昆明 650500)

摘要: 目的 研究小红参对心肌缺血/再灌注损伤中 NO、氧化应激及线粒体能量代谢的影响。方法 选取 Wistar 雄性大鼠 48 只随机分为假手术组、模型组、复方丹参片组(300 mg/kg)、小红参低、中、高剂量组(56.7、170、280 mg/kg)。各组预防性给药 14 d,除假手术组外,其余各组均通过结扎心脏冠状动脉左前降支 30 min,再灌注 2 h 的方法,复制心肌缺血/再灌注损伤模型。分别使用试剂盒检测血清中 NO 含量、eNOS 活性和心肌组织中 ROS、CAT、T-AOC、ATP 的含量及心肌细胞线粒体 ATP 酶和膜电位的变化。结果 与假手术组比较,模型组中 NO、CAT、T-AOC 的含量和 eNOS 的活性,线粒体能量代谢 ATP 酶及心肌细胞的线粒体膜电位均下降,心肌组织中 ROS 水平升高($P<0.05$)。与模型组比较,小红参低剂量组对 Na^+/K^+ -ATP 酶和心肌细胞线粒体膜电位变化差异无统计学意义,而复方丹参片组和其它小红参剂量组均能提高 NO、CAT、T-AOC 的含量和 eNOS 的活性及线粒体能量代谢 ATP 酶和心肌细胞线粒体的膜电位,同时降低心肌组织中 ROS 水平($P<0.05$)。结论 小红参对心肌缺血/再灌注损伤具有保护作用,其机制可能与升高血清中 NO 水平、抗氧化及改善线粒体能量代谢有关。

关键词: 小红参;心肌缺血/再灌注损伤;NO;氧化应激;线粒体能量代谢

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)06-0009-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.06.002

The Effect of *Rubia Yunnanensis* on NO, Oxidative Stress and Mitochondrial Energy Metabolism in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury

ZHANG Guangyun, TONG Yin, WANG Bo, CHEN Pu

(Yunnan Key Laboratory of Dai and Yi Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Objective To study the effects of *Rubia yunnanensis* on NO, oxidative stress and mitochondrial energy metabolism in myocardial ischemia/reperfusion injury. **Methods** 48 male Wistar rats were randomly divided into sham operation group, model group, Fufang Danshen Tablet group, low, middle and high doses of *Rubia yunnanensis* groups. After administrated for 14 d, all rats except the sham group were made myocardial ischemia/reperfusion injury model by ligating the left anterior descending branch of the coronary artery for 30 min and reperfusion for 2 h. The content of NO and the activity of eNOS in serum, and the levels of ROS, CAT, T-AOC and ATP in myocardial tissue, and the changes of mitochondrial ATPase and membrane potential in myocardial cells were detected. **Results** Compared with the sham group, the contents of NO, CAT, T-AOC, the activity of eNOS, the mitochondrial energy metabolizing ATPase and the mitochondrial membrane potential of cardiomyocytes in the model group decreased, and the level of ROS in myocardial tissue increased ($P<0.05$). There were no significant difference in Na^+/K^+ -ATPase and mitochondrial membrane potential both in low *Rubia yunnanensis* dose group and model group, while the content of NO, the activities of CAT, T-AOC, eNOS, mitochondrial energy metabolizing ATPase and mitochondrial membrane potential in Fufang Danshen Tablet group and other *Rubia yunnanensis* treatment groups were all increased, and the level of ROS were decreased ($P<0.05$). **Conclusion** *Rubia*

收稿日期: 2019-10-23

* 基金项目: 云南省科技厅-云南中医学院应用基础研究联合专项(2018FF001-076)

第一作者简介: 张光云(1993-),女,在读硕士研究生,研究方向:民族医学。

[△]通信作者: 陈普, E-mail: chenynkm@126.com

yunnanensis has protective effect on myocardial ischemia/reperfusion injury, and its mechanism may be related to the increase of serum NO level, antioxidation and improvement of mitochondrial energy metabolism.

KEY WORDS: *Rubia yunnanensis*; myocardial ischemia/reperfusion injury; NO; oxidative stress; mitochondrial energy metabolism

心肌缺血/再灌注损伤 (Myocardial Ischemia Rereperfusion Injury, MIRI) 是严重影响心肌缺血后溶栓治疗效果的重要病理过程, 其发生多认为与大量氧自由基、炎症反应、 Ca^{2+} 超载、线粒体功能障碍、血管内皮损伤等有关。其中氧化应激损伤和氧自由基连锁反应、血管内皮损伤及线粒体能量代谢障碍被认为是导致 MIRI 二次损伤的关键因素^[1-2]。大量研究发现, 药物可通过抗氧自由基、增加 eNOS 活性及其产生的 NO 含量, 改善线粒体能量代谢减轻 MIRI, 从而发挥保护心肌细胞的作用^[3-5]。小红参为茜草科茜草属植物滇茜草 (*Rubia yunnanensis* Diels.) 的干燥根及根茎^[6], 在云南民间用于治疗胸痹心痛、心悸、高血压、脉管炎等已有上百年的历史。现代药理学研究发现小红参具有抗心肌缺血的作用, 主要表现为抗血小板聚集, 增强小鼠耐缺氧能力和心肌中 ATP 含量^[7]; 增加狗急性心肌缺血的冠脉血流量以减轻心肌的损伤^[8]; 且抗心肌缺血的活性部位主要在乙酸乙酯提取物中^[9]。课题组前期研究已表明小红参乙酸乙酯部位具有缩小心肌梗死面积, 降低心电图 S-T 段抬高, 减少心肌损伤标志物 CK-MB 和 cTnI 含量的作用 (此部分数据正在他刊投稿中)。因此, 基于前期研究和氧化应激及心肌线粒体能量代谢障碍在 MIRI 发生发展中的关键作用, 实验通过复制经典 MIRI 动物模型, 观察小红参治疗 MIRI 的作用机制, 为小红参的进一步研究和临床应用提供依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物 48 只健康 Wistar 雄性大鼠, SPF 级, 体质量 (280 ± 20) g, 购自昆明楚商科技有限公司, 许可证号: SCXK (湘) 2013-0004, 合格证号: 0019228。每笼 6 只饲养, 每日光照约 12 h, 自由饮食、饮水, 环境清洁、通风, 温度 (22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 湿度 40%~60%。动物饲养和实验均符合《医学实验动物管理实施细则》要求。实验符合云南中医药大学动物伦理委员会的相关规定。动物购买后适应性喂养 1 周。

1.2 主要试剂及仪器 小红参购自云南绿生药业有限公司 (批号: C180634); 复方丹参片 (云南白药集团

股份有限公司, 批号: A14002034125); 检测试剂盒 (eNOS、NO、ROS)、T-AOC (A015) 检测试剂盒、CAT (A007-1) 检测试剂盒、ATP 检测试剂盒、细胞凋亡线粒体膜电位检测试剂盒、超微量 ATP 酶 $\text{Na}^{+}-\text{K}^{+}$ 和 Ca^{2+} 测试盒均购自南京建成生物工程研究所; 组织线粒体分离试剂盒 (ZR0246) 购自上海朝瑞技术有限公司。BL-420 生物信号采集处理系统 (成都泰盟科技有限公司); V-300 多功能小动物呼吸机 (上海玉研科学仪器有限公司); ME104E/02 电子天平 (梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司); 酶标仪 (美国 Molecular); 微量移液器 (eppendorf 公司); 低温高速冷冻离心机 (Thermo 公司); 旋涡混匀器 (上海启前); 混合器 (江苏省海门市实验仪器有限公司)。

1.3 药物及制备 称取 2 kg 小红参药材打碎成粉末, 以 500 g 为单位平均分成 4 份。500 g 小红参分别加入 8 杯、6 杯、4 杯 (500 mL/杯) 95% 乙醇浸泡 30 min 后, 加热回流提取 3 次, 合并提取液, 抽滤, 滤液用旋转蒸发仪 ($t=70\text{ }^{\circ}\text{C}$, $r=90$) 减压回收乙醇, 得浓缩液, 同种方法乙醇提取剩余 3 份小红参药材粉末; 将滤液用大型分液漏斗分离的乙酸乙酯部分再用旋转蒸发仪减压回收, 最后得小红参浓缩液, 置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 内冷冻保存, 临用时按低、中、高浓度配制, 每次灌胃时将药物加热。

1.4 MIRI 经典动物模型制备 除假手术组外, 其余药物处理组均在麻醉状态下对大鼠进行气管插管和结扎心脏冠状动脉左前降支 30 min, 当结扎点以下心肌颜色变白, 心电图 ST 段进行性抬高弓背向上 0.2 mv 以上, QRS 宽大畸形, 标志结扎成功; 120 min 后再灌注, 当心肌颜色逐渐由白变红, 心电图 ST 段逐渐回落 50% 以上, T 波逐渐恢复, 标志再灌注成功。假手术组大鼠只在结扎点穿线不结扎。

1.5 分组及给药 ①筛选正常心电图大鼠, 按随机数字表法将大鼠分为假手术组、模型组、小红参低、中、高剂量组、复方丹参片组, 共计 6 组, 每组 8 只。②大鼠给药剂量按人体表面积 0.018 计算。小红参乙酸乙酯提取物低、中、高剂量组按等效量 1:3:5 计,

给药浓度分别为 56.7、170、280 mg/kg;复方丹参片组按生药量给予300 mg/kg;假手术组和模型组按 1 mL/100 g 给药容积灌胃给药,每天 1 次,连续 14 d。

1.6 观察指标

1.6.1 血清中 NO、eNOS 含量的检测 各组再灌注 2 h 后,从腹主动脉取血 5 mL 置于肝素抗凝管中,静置 30 min 后,以 3 500 r/min 离心 10 min,吸取上清液,保存于-80 ℃待测。按照试剂盒说明书检测 NO 的含量和eNOS 的活性。

1.6.2 心肌组织中 ROS、ATP、CAT、T-AOC 含量的检测 取出心脏,使用预冷的生理盐水清洗干净后,在冰上匀浆并配置为 10%的心肌组织匀浆液,以 3 500 r/min 离心 10 min,吸取上清液,保存于-80 ℃待测。严格按照试剂盒说明书检测心肌组织中 ROS、ATP、CAT 和 T-AOC 的含量。

1.6.3 心肌细胞线粒体能量代谢障碍相关指标的检测 取 200 mg 新鲜的心肌组织,使用生理盐水清洗后匀浆、研磨;根据线粒体提取试剂盒严格操作,从大鼠心脏组织中分离出完整、纯化的线粒体;然后采用超微量 ATP 酶测试盒检测大鼠心肌细胞中 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶的活力,使用线粒体跨膜电位检测试剂盒(JC-1)检测大鼠心肌凋亡细胞线粒体膜电位的变化,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.7 统计学分析 所有数据采用 SPSS17.0 软件进行分析,采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差(One-Way ANOVA)分析。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小红参对大鼠血清 eNOS 活性及 NO 含量的影响 与假手术组比较,模型组大鼠血清 eNOS 的活性及 NO 的含量明显降低($P < 0.05$);与模型组比较,复方丹参片组和小红参各剂量组均能明显升高大鼠血清中 eNOS 的活性及 NO 的含量($P < 0.05$),结果见表 1。

2.2 小红参对氧化应激相关指标的影响 与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织中 ROS 的含量明显升高,CAT 和 T-AOC 的含量明显下降($P < 0.05$);与模型组比较,复方丹参片组和小红参各剂量组均能降低大鼠心肌组织中 ROS 的含量,升高 CAT 和 T-AOC 的水平($P < 0.05$),其中以复方丹参片组和小红参中、高剂量组较为显著,见表 2。

表 1 小红参对大鼠血清 eNOS 活性及 NO 含量的影响
($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	给药剂量 /(mg·kg ⁻¹)	eNOS /(Kat·L ⁻¹)	NO /(μmol·L ⁻¹)
假手术组	-	232.04±3.91	58.16±2.33
模型组	-	75.79±2.27*	25.36±0.93*
复方丹参片组	300	251.81±4.28 [#]	54.39±2.62 [#]
小红参低剂量组	56.7	132.89±2.82 [#]	31.50±2.70 [#]
小红参中剂量组	170	190.96±3.42 [#]	44.05±2.60 [#]
小红参高剂量组	280	240.39±1.77 [#]	52.47±5.20 [#]

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$

表 2 小红参对大鼠心肌组织中相关氧化指标的影响
($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	给药剂量 /(mg·kg ⁻¹)	ROS	CAT /(U·mL ⁻¹)	T-AOC /(U·mL ⁻¹)
假手术组	-	76.42±1.69	51.7±1.3	8.63±0.27
模型组	-	143.7±2.62*	28.7±1.14*	4.38±0.22*
复方丹参片组	300	89.36±2.59 [#]	47.57±1.11 [#]	8.19±0.26 [#]
小红参低剂量组	56.7	131.33±2.77 [#]	31.93±1.2 [#]	4.85±0.4 [#]
小红参中剂量组	170	122.68±4.08 [#]	36.87±2.45 [#]	5.47±0.45 [#]
小红参高剂量组	280	108.12±2.88 [#]	45.1±3.79 [#]	7.64±0.32 [#]

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$

2.3 小红参对能量代谢 ATP 及 ATP 酶的影响 与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织中 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-ATP 酶和 ATP 的含量明显下降($P < 0.05$);与模型组比较,小红参低剂量组在升高 Na⁺-K⁺-ATP 酶时差异无统计学意义,复方丹参片组和其余的小红参各剂量组均能升高大鼠心肌组织中 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-ATP 酶和 ATP 的含量($P < 0.05$),见表 3。

2.4 小红参对心肌细胞线粒体膜电位的影响 与假手术组比较,模型组大鼠的心肌细胞线粒体膜电位明显下降($P < 0.05$);与模型组比较,小红参低剂量组对大鼠心肌细胞线粒体膜电位升高没有统计学意义,复方丹参片组和其余的小红参各剂量组均能明显升高大鼠心肌细胞线粒体膜电位($P < 0.05$),见表 4。

表 3 小红参对心肌组织中能量代谢 ATP 酶及 ATP 的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	给药剂量 /(mg·kg ⁻¹)	Na ⁺ -K ⁺ -ATP 酶 /[U·(mg·prot) ⁻¹]	Ca ²⁺ -ATP 酶 /[U·(mg·prot) ⁻¹]	ATP /[mol·(g·prot) ⁻¹]
假手术组	-	6.79±0.11	3.81±0.11	6.46±0.26
模型组	-	4.55±0.12*	2.71±0.15*	2.36±0.17*
复方丹参片组	300	6.46±0.09#	3.68±0.2#	5.44±0.37#
小红参低剂量组	56.7	4.73±0.36	2.97±0.17#	2.72±0.24#
小红参中剂量组	170	4.91±0.16#	3.08±0.13#	3.62±0.17#
小红参高剂量组	280	6.14±0.45#	3.45±0.17#	4.53±0.29#

注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$

表 4 小红参对心肌细胞线粒体膜电位的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	正常细胞/%
假手术组	-	32.36±1.4
模型组	-	12.42±0.37*
复方丹参片组	300	30.37±2.23#
小红参低剂量组	56.7	14.18±2.14
小红参中剂量组	170	25.64±1.87#
小红参高剂量组	280	28.39±1.05#

注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$

3 讨论

缺血性心脏病为临床上常见的心血管疾病,已成为引起全球人口死亡的第一位因素,随着人口老龄化,发病率越来越高,严重影响人类健康和生活^[10]。MIRI 是针对心肌缺血区血液再灌注时出现的一类重要病理损伤。心肌缺血后,及时恢复缺血心肌组织的血流,可有效减轻心肌组织的损伤,但再灌注后产生的大量活性氧自由基(ROS)可引起超氧化物自由基、过氧化氢(H₂O₂)、羟基自由基等增多,对细胞膜和蛋白造成直接损害,导致心肌细胞发生功能障碍或坏死^[11]。过氧化氢酶(CAT)是天然的抗氧化酶,可催化 H₂O₂ 产生 O₂ 和 H₂O,对机体的氧化/抗氧化平衡起着至关重要的作用。总抗氧化能力(T-AOC)可反映机体内总体的抗氧化水平,其含量可决定机体的抗氧化能力^[12]。实验结果发现小红参可降低 MIRI 大鼠中 ROS 水平,并提高 CAT 和 T-AOC 活性,表明小红参对 MIRI 大鼠具有较好的抗氧化能力。

一氧化氮合酶(NOS)是产生一氧化氮(NO)的唯一限速酶,其生物活性可分为内皮型 NOS(eNOS)、神

经元型 NOS(nNOS)和诱导型 NOS(iNOS)。其中 eNOS 主要表达于内皮细胞,其催化生成的 NO 不仅可调节机体的氧化应激和炎症水平,还可激活 sGC/cGMP 通路,起到降血压和舒张血管的作用^[13-14]。研究发现,eNOS 基因的高表达可减少心肌缺血/再灌注 24 h 后的心肌梗死面积,使用 eNOS 抑制剂干预后,eNOS 的心肌保护作用被抑制^[15-16]。因此,在 MIRI 过程中,心肌细胞损害程度与冠状动脉内皮损伤后导致 eNOS 的表达下降,NO 的释放减少密切相关^[17]。实验中给予小红参干预后,MIRI 大鼠 eNOS 活性增强,NO 的含量也随之升高,表明小红参可通过调节 MIRI 大鼠体内 eNOS 和 NO 水平发挥抗心肌缺血/再灌注损伤的作用。

目前认为 MIRI 的始动环节可能与能量代谢障碍有关。ATP 作为心肌细胞的直接供能物质,在心肌细胞节律性收缩时需要消耗大量的 ATP,ATP 含量的减少将会导致心肌细胞凋亡或坏死,加剧 MIRI^[18]。然而,心肌细胞中 90% 的 ATP 来源于线粒体,线粒体作为释放能量的场所,其产生的电子通过呼吸链复合体传递,进而产生的线粒体膜电位在呼吸链复合体和 O₂ 的参与下,促使线粒体 ATP 合成酶生成 ATP。线粒体膜电位是维持线粒体结构和功能的根本,目前认为线粒体跨膜电位的下降是细胞凋亡级联反应过程中最早发生的事件^[19]。研究发现在线粒体内膜上存在许多 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶,它们具有维持细胞膜电位的作用。Na⁺-K⁺-ATP 酶催化 ATP 分解释放能量的同时,可将 3 个 Na⁺ 转出细胞外,又将 2 个 K⁺ 转入细胞内,以维持细胞内外化学梯度及电平衡;Ca²⁺-ATP 酶在催化 ATP 分解释放能量时,Ca²⁺ 可逆

浓度梯度发生主动跨膜转运,以维持心肌正常的收缩功能。若 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶减少,将会导致钙超载和氧自由基的增加,进一步影响线粒体代谢功能^[10]。实验结果表明,小红参干预 MIRI 模型大鼠后,可提高线粒体能量代谢 ATP 酶和心肌细胞线粒体的膜电位,表明小红参可调节 MIRI 大鼠体内的能量代谢以减轻心肌细胞的损伤。

综上所述,小红参对心肌缺血/再灌注损伤具有保护作用,其机制可能与升高血清中 NO 水平、抗氧化及改善线粒体能量代谢有关,这为临床使用小红参防治 MIRI 提供了药理学依据。

参考文献:

- [1] 陈良龙. 心肌再灌注损伤治疗学[M]. 北京:科学出版社, 2013:10.
- [2] KALOGIERIS T, BAINES C P, KRENZ M, et al. Ischemia/reperfusion[J]. Compr Physiol, 2016, 7 (1):113–170.
- [3] YELLON D M, HAUSENLOY D J. Myocardial reperfusion injury[J]. N Engl J Med, 2007, 357(11):1121–1135.
- [4] CHO K I, KOO S H, CHA T J, et al. Simvastatin attenuates the oxidative stress, endothelial thrombogenicity and the inducibility of atrial fibrillation in a rat model of ischemic heart failure [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15 (8): 14803–14818.
- [5] 夏君彦,李冬. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(21):3329–3334.
- [6] 黎光南. 云南中药志 [M]. 昆明:云南科技出版社, 1990: 111.
- [7] 王淑仙,谢顺华. 小红参、茜草和丹参提取物对小鼠心肌、脑 ATP 含量的影响[J]. 中草药, 1986, 17(10):19–21.
- [8] 王淑仙,陈鹰,刘建勋. 小红参提取物 II—A 对犬实验性心肌梗塞的保护作用及对心脏血流动力学的影响 [J]. 生理科学, 1983(4):36–37.
- [9] 雪涛,张国伟. 小红参不同溶剂提取物对心肌缺血实验性指标的影响[J]. 中国药业, 2008, 17(22):23–25.
- [10] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, 2016, 133(4): e38–360.
- [11] RUSZKIEWICZ J, ALBRECHT J. Changes of the thioredoxin system, glutathione peroxidase activity and total antioxidant capacity in rat brain cortex during acute liver failure: modulation by L-histidine [J]. Neurochem Res, 2015, 40(2):293–300.
- [12] DING M, LEI J, HAN H, et al. SIRT1 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via activating eNOS in diabetic rats [J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14:143.
- [13] WANG T T, ZHOU G H, KHO J H, et al. Vasorelaxant action of an ethylacetate fraction of Euphorbia humifusa involves NO-cGMP pathway and potassium channels[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(2): 655–663.
- [14] JONES S P, GREER J J, KAKKAR A K, et al. Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates myocardial reperfusion injury[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286(1): H276–H282.
- [15] ELROD J W, GREER J J, BRYAN N S, et al. Cardiomyocyte-specific overexpression of NO synthase-3 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26 (7): 1517–1523.
- [16] 马雯旻,韩丹,方伟蓉,等. 一氧化氮在心肌缺血再灌注损伤中的调节作用及相关治疗药物研究进展[J]. 药学进展, 2016, 40(2):96–103.
- [17] 王紫监,张立民,赵自刚,等. 心肌缺血再灌注损伤研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6):1532–1535.
- [18] 宋瑾,王超,阳仁达,等. 电针内关穴预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠 NO、NOS 及线粒体膜电位的影响[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(10):1247–1252.
- [19] 宁鑫,张艳. 益气活血复方对慢性心衰大鼠 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶及线粒体蛋白的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(9):999–1002.