

李文奇,冯磊. 性别对慢性交感应激导致心脏重塑的差异研究[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(8): 23-28,56.

Li WQ, Feng L. Gender differences in cardiac remodeling induced by chronic sympathetic activation [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(8): 23-28,56.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.08.004

性别对慢性交感应激导致心脏重塑的差异研究

李文奇¹, 冯磊^{2*}

(1.江南大学药学院,江苏 无锡 214122; 2.江南大学无锡医学院,江苏 无锡 214122)

【摘要】 目的 探究性别对慢性交感应激导致的心脏重塑是否存在差异。**方法** 将小鼠随机分为四组:雄性对照组、雄性异丙基肾上腺素(ISO)组、雌性对照组、雌性ISO组。皮下注射异丙基肾上腺素 ISO 10 mg/(kg·d) 14 d,诱导小鼠心脏重塑模型。通过心脏重量与小鼠体重之比(HW/BW)、心脏重量与胫骨长度之比(HW/TL),评估心脏重塑大体指标;超声心动图评估小鼠心功能;HE染色检测心肌细胞横截面积,超声心动图检测舒张末期室壁厚度,用于评估小鼠心脏肥大;天狼猩红染色用于评估心脏纤维化。**结果** 雄性ISO组与对照组相比,心体比和心腔比分别增加9.1%($P<0.05$)和42.8%($P<0.001$),雌性ISO组与对照组相比,心体比和心腔比分别增加12.9%($P<0.05$)和9.5%($P<0.05$),而与雌性ISO组相比,雄性ISO组心腔比增加了19.8%($P<0.01$);雄性ISO组与对照组相比,心肌细胞横截面积增加了19.1%($P<0.0001$),雌性ISO组与对照组相比,小鼠心肌细胞横截面积增加了6.9%($P<0.05$),而与雌性ISO组相比,雄性ISO组心肌细胞横截面积增加了11.6%($P<0.01$);与对照组相比,雄性和雌性ISO组EF值和FS值均无明显差异;雄性ISO组与对照组相比,小鼠心脏纤维化面积增加了158%($P<0.0001$),雌性ISO组与对照组相比,纤维化面积增加了39.7%($P<0.05$),与雌性ISO组相比,雄性ISO组心脏的纤维化面积增加了119%($P<0.0001$)。**结论** 性别对慢性交感应激导致的心脏重塑存在差异,与雌鼠相比,雄鼠更容易出现心脏肥大和心脏纤维化。

【关键词】 性别;慢性交感应激;心脏重塑

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 08-0023-06

Gender differences in cardiac remodeling induced by chronic sympathetic activation

LI Wenqi¹, FENG Lei^{2*}

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Jiangnan University, Wuxi 214122, China.

2. Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122)

【Abstract】 Objective To investigate whether there are gender differences in cardiac remodeling induced by chronic sympathetic activation. **Methods** Mice were randomly divided into four groups: male control, male isoprenaline (ISO), female control, and female ISO groups. A cardiac remodeling model was established by subcutaneous injection of ISO for 14 days. The ratio of heart weight to body weight (HW/BW) and the ratio of heart weight to tibia length (HW/TL) were used to assess cardiac remodeling; Cardiac function was assessed using echocardiography to determine diastolic left ventricular posterior wall thickness (LVPW;d). Hematoxylin and eosin staining was used to determine myocyte cross-sectional area. Picric-sirius red staining was used to evaluate cardiac fibrosis. **Results** Compared with the control group,

【基金项目】 国家自然科学基金项目(30772586)。

【作者简介】 李文奇(1995—),男,本科,研究方向:药理学。E-mail:6171504015@stu.jiangnan.edu.cn

【通信作者】 冯磊(1974—),男,副教授,研究方向:生物医学工程。E-mail:feng2008lei@163.com

the HW/BW and HW/TL ratios were increased by 9.1% ($P<0.05$) and 42.8% ($P<0.001$), respectively, in the male ISO group and by 12.9% and 9.5% (all $P<0.05$), respectively, in the female ISO group. The increase was significantly greater in the male ISO group (19.8%, $P<0.01$) than in the female ISO group. Compared with the control group, the myocyte cross-sectional area in the male ISO group increased by 19.1% ($P<0.0001$), while that in the female ISO group increased by 6.9% ($P<0.05$). The increase was significantly greater in the male ISO group ($P<11.6\%$) than in the female ISO group. There was no significant difference in cardiac function among groups. Compared with the control group, the cardiac fibrosis area of the male ISO group increased by 158% ($P<0.0001$) and by 39.7% ($P<0.05$) in the female ISO group. Compared with the female ISO group, the fibrosis area of the male ISO group increased by 119% ($P<0.0001$).

Conclusions There are gender differences in cardiac remodeling induced by chronic sympathetic activation. Greater cardiac hypertrophy and cardiac fibrosis occur in male mice compared with female mice.

【Keywords】 gender; chronic sympathetic activation; cardiac remodeling

心脏重塑是心血管疾病发生发展的重要阶段,是多种心血管疾病的病理基础,其发病机制包括交感-儿茶酚胺系统的过度激活、细胞钙信号的改变等,其中 β -肾上腺素受体(β -AR)及其信号通路的过度激活是心脏重塑过程中最重要的机制。 β -肾上腺素受体(β -AR)是 G 蛋白偶联受体(GPCR)超家族的成员之一,能够将细胞外信号传递到细胞内,引起生物学功能的相应改变^[1]。心脏交感神经激活后释放儿茶酚胺,而儿茶酚胺作用于 β -AR,发挥其生理和病理效应^[2-3]。交感神经系统的过度激活,儿茶酚胺水平的升高,在心脏重塑的发生发展中起着关键作用。儿茶酚胺的过度释放会激活肾上腺素受体,最终导致心力衰竭^[4-7]。然而慢性交感应激导致的的心脏重塑仍然受一些因素影响,如性别因素。既往的研究指出,性别可能影响慢性容量超负荷或心肌梗死引起的心脏重塑。在慢性容量超负荷引起的心脏重塑模型中,雌性大鼠左心室扩张程度小于雄性大鼠^[8]。此外,雌性大鼠心肌梗死后左心室肥厚程度相比雄性大鼠有所减轻^[9]。然而,性别差异是否影响肾上腺素受体介导的心脏重塑尚不清楚。因此,本研究拟通过比较性别对于慢性交感应激导致的心脏重塑,为性别对 β -AR 介导心脏重塑的差异提供了证据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

12 周龄、体重 22 ~ 24 g 的 SPF 级野生型 C57BL/6 小鼠 28 只,雌雄各半,分别随机分为 2 组,每组 7 只。小鼠来源于北京大学医学部实验动物中心[SCXK(京)2016-0010],动物饲养于北京大学医学部实验动物中心 SPF 级动物饲养屏障环境[SYXK(京)2016-0041]中,温度维持在 22℃ ~

25℃,湿度保持在 50% ~ 55%、12 h 明暗交替采光,小鼠自由进食饮水,所有动物实验遵守北京大学生物医学研究伦理要求(LA2010-048),并按照实验动物的 3R 原则基于人道的关怀。

1.2 主要仪器

ISO(WXBC5302 V)购自 Sigma 公司;Vevo 2100 小动物超声仪(2100CR0674)购自 FujiFilm Visual Sonics 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 小鼠心脏重塑模型的构建

将小鼠随机分为 4 组:雄性对照组、雄性 ISO 组、雌性对照组、雌性 ISO 组。ISO 组小鼠皮下注射异丙基肾上腺素 ISO 10 mg/(kg·d)(WXBC5302V, Sigma) 14 d,诱导小鼠心脏重塑模型,对照组小鼠皮下注射等量生理盐水 14 d。

1.3.2 超声心动图

使用 Vevo 2100 小动物超声仪(2100CR0674, FujiFilm Visual Sonics),探头频率为 30 MHz,将探头置于小鼠胸骨前,用 1.5%异氟醚麻醉小鼠,以获得准确和稳定的图像,二维超声心动图在乳头肌水平的短轴上捕捉到最大的左室直径。采用 M 型图像测量舒张期左室后壁厚度(LVPW;d),分别计算左心室射血分数(EF,%)和左心室短轴缩短率(FS,%),以评估心脏收缩功能。连续测量三个心动周期,计算均值。

1.3.3 心脏取材

称取小鼠体重(body weight, BW),麻醉后打开胸腔,用预冷的 PBS 冲洗残余血液,用滤纸蘸干心脏周围水分,称重并记录心脏体重(heart weight, HW)。将小鼠右侧胫骨取出,用游标卡尺测量胫骨长度(tibia length, TL),分别计算心体比(HW/BW)和心胫比(HW/TL)。将心脏沿短轴中点处切开,取

心底部心脏置于 4% 的中性甲醛进行固定。剩余心脏组织小心放入冻存管并迅速放于液氮中, -80°C 冰箱中储存。

1.3.4 HE 染色

小鼠麻醉后处死取材, 将心脏固定在甲醛中, 包埋于石蜡, 并切成厚度为 $5\ \mu\text{m}$ 的石蜡切片。标本用乙醇梯度脱水, 石蜡包埋。用 HE 染色评价心肌细胞面积, 显微镜下获得心肌细胞形态图像, 使用 Image-Pro-Plus 6 软件进行测量。

1.3.5 天狼猩红染色

苦味酸-天狼猩红染色观察胶原沉积情况, 用纤维化面积百分比评价心脏纤维化。胶原蛋白和整个心脏的面积由 Image-Pro-Plus 6 软件测量。

1.4 统计学方法

应用 GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) 进行统计分析, 计量资料用平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 所有数据均采用双因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 性别对心体比和心胫比的影响

通过比较小鼠心体比与心胫比, 评价心脏肥大。发现与对照组相比, ISO 组小鼠的心脏均出现

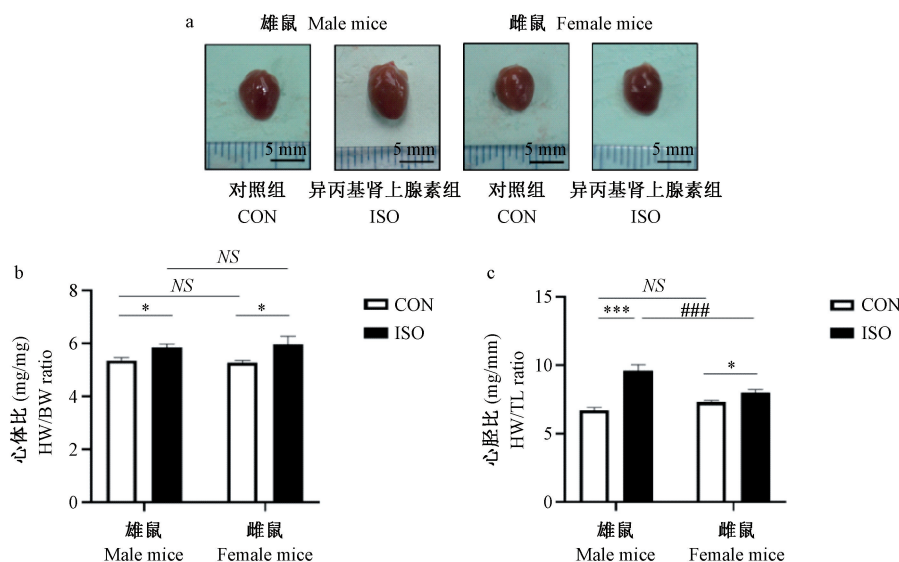
明显的肥大(见图 1a), 与对照组相比, 雄性 ISO 组心体比和心胫比分别增加 9.1% ($P < 0.05$) 和 43.7% ($P < 0.001$), 雌性 ISO 组心体比和心胫比分别增加 12.9% 和 13.4% (均为 $P < 0.05$), 而与雌性 ISO 组相比, 雄性 ISO 组心胫比增加了 19.8% ($P < 0.01$) (见图 1b、1c)。

2.2 性别对心脏肥大的影响

通过 HE 染色的方法, 评价心脏形态变化。雄性 ISO 组与对照组相比, 小鼠心肌细胞横截面积增加了 19.7% ($P < 0.0001$), 雌性 ISO 组与对照组相比, 小鼠心肌细胞横截面积增加了 17.0% ($P < 0.0001$), 而与雌性 ISO 组相比, 雄性 ISO 组心肌细胞横截面积增加了 11.6% ($P < 0.01$) (见图 2b、2c)。超声心动图检测心脏舒张末期室壁厚度 LVPW; d, 雄性 ISO 组与对照组相比, LVPW; d 增加了 31.4% ($P < 0.001$), 雄性 ISO 组 LVPW; d 增加了 21.5% ($P < 0.05$), 而雌雄组 ISO 组之间无明显差异(见图 2)。提示性别对慢性交感应激导致的有一定影响, 相较于雄鼠, 雌鼠对于慢性交感应激导致的的心脏肥大反应性较差。

2.3 性别对心脏纤维化的影响

通过天狼猩红染色的方法, 评价心脏胶原沉积情况。发现与对照组相比, ISO 组胶原沉积明显增

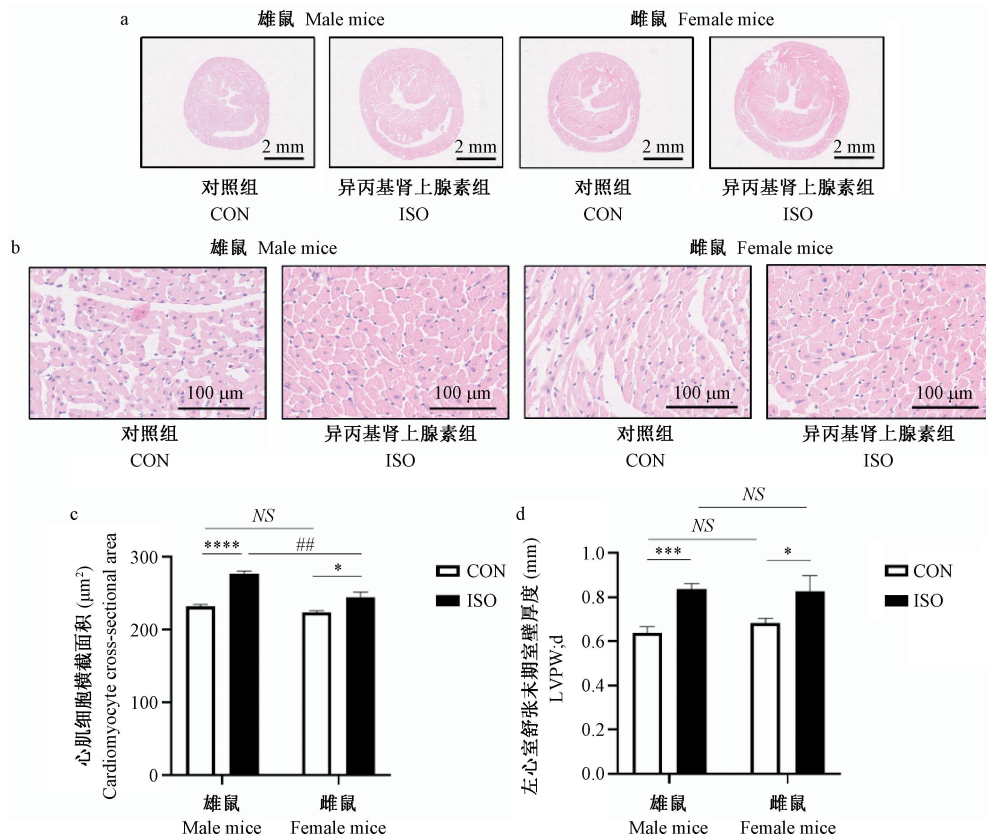


注: a: 小鼠心脏大体图; b: 心体比统计图; c: 心胫比统计图。心体比: 与相应对照组相比, * $P < 0.05$ 。心胫比: 与雄性对照组相比, *** $P < 0.001$; 与雌性对照组相比, * $P < 0.05$; 与雌性给药组相比, ### $P < 0.001$ 。

图 1 性别对心体比和心胫比的影响 ($n = 7$)

Note. a, General view of mice heart. b, Quantitative analysis of the ratio of heart weight to length body weight (HW/BW ratio) ($n = 7$). c, Quantitative analysis of the ratio of heart weight to length tibia (HW/TL ratio) ($n = 7$). HW/BW ratio, Compared with relevant control group, * $P < 0.05$. HW/TL ratio, Compared with male control group, *** $P < 0.001$. Compared with female control group, * $P < 0.05$. Compared with female ISO group, ### $P < 0.001$.

Figure 1 Effects of gender on the HW/BW ratio and HW/TL ratio

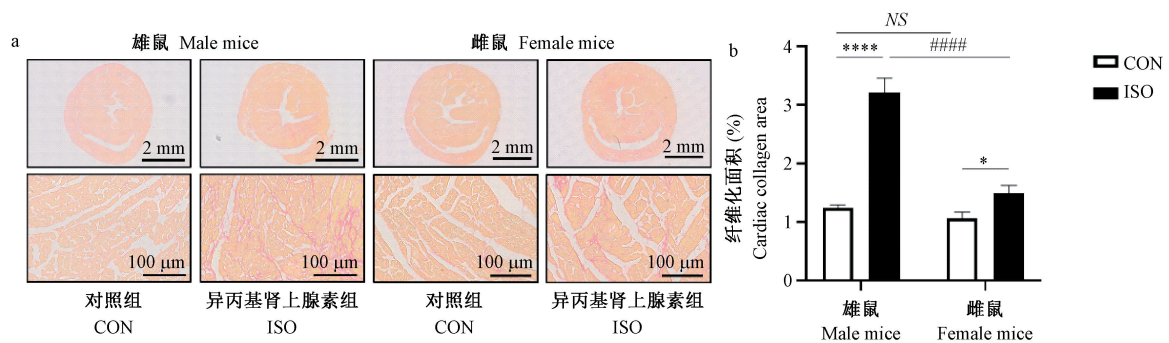


注:a:小鼠心脏 HE 染色大体图;b:心肌细胞横截面积代表图;c:心肌细胞横截面积统计图;d:LVPW;d 统计图。心肌细胞横截面积:与雄性对照组相比, **** $P<0.0001$;与雌性对照组相比, * $P<0.05$;与雌性给药组相比, ## $P<0.01$ 。左心室舒张末期室壁厚度:与雄性对照组相比, *** $P<0.001$;与雌性对照组相比, * $P<0.05$ 。

图 2 性别对心脏肥大的影响 ($n=7$)

Note. a, Representative HE staining micrographs displaying heart. b, Representative HE staining micrographs displaying cardiomyocyte cross-sectional area. c, Quantitative analysis of cardiomyocyte cross-sectional area ($n=7$). d, Quantitative analysis of diastolic left ventricular posterior wall thickness (LVPW;d) after ISO-treatment for 14 days. Cardiomyocyte cross-sectional area, Compared with male control group, **** $P<0.0001$. Compared with female control group, * $P<0.05$. Compared with female ISO group, ## $P<0.01$. LVPW;d, Compared with male control group, *** $P<0.001$. Compared with female control group, * $P<0.05$.

Figure 2 Effects of gender on the cardiac hypertrophy



注:a:心脏天狼猩红染色代表图;b:纤维化面积统计图。与雄性对照组相比, **** $P<0.0001$;与雌性对照组相比, * $P<0.05$;与雌性给药组相比, ##### $P<0.0001$ 。

图 3 性别对心脏纤维化的影响 ($n=7$)

Note. a, Representative micrographs of picrosirius red staining. b, Quantitative analysis of cardiac collagen content. Compared with male control group, **** $P<0.0001$. Compared with female control group, * $P<0.05$. Compared with female ISO group, ##### $P<0.0001$.

Figure 3 Effects of gender on cardiac fibrosis

加雄性 ISO 组小鼠心脏纤维化面积增加了 158% ($P < 0.0001$), 雌性 ISO 组小鼠增加了 39.7% ($P < 0.05$), 而实验组中, 与雄性 ISO 组相比, 雌性 ISO 组心脏的纤维化面积降低了 54.4% ($P < 0.0001$) (见图 3)。提示性别对慢性交感应激导致的纤维化有一定影响, 相较于雄鼠, 雌鼠对于慢性交感应激导致的纤维化反应性较差。

2.4 性别对心功能的影响

通过超声心动图的方法 (见图 4a), 测定小鼠 EF 值和 FS 值, 评价心脏的收缩功能。发现与对照组相比, EF 值和 FS 值均无明显差异, ISO 组雌雄鼠之间也无明显差异 (见图 4b、4c), 提示性别对慢性交感应激导致的心脏收缩功能无明显影响。

3 讨论

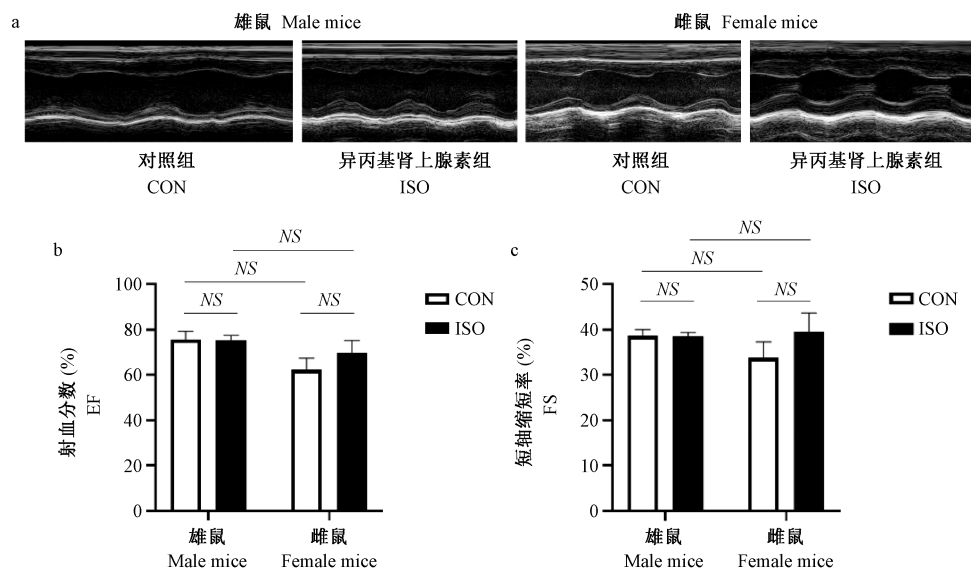
心脏重塑是心血管疾病发生发展的重要阶段, 是多种心血管疾病的病理基础, 主要有心脏肥大和心脏纤维化两种病理表现。 β -肾上腺素受体 (β -AR) 是 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 超家族的成员之一, 能够将细胞外信号传递到细胞内, 激活受体下游一系列信号途径, 从而引起生物学功能的相应改变^[1-3]。 β -AR 及其信号通路的过度激活在心脏重塑的发生发展的整个过程中起十分关键的作用, 生理条件下, 心脏交感神经系统激活后释放儿茶酚胺, 而儿茶酚胺作用于 β -AR, 发挥其生理和病理效

应。交感神经系统的过度激活, 儿茶酚胺水平的升高, 在心脏重塑的发生发展中起着关键作用。儿茶酚胺的过度释放会激活肾上腺素受体, 最终导致心力衰竭^[4-7]。受体阻滞剂被广泛应用于慢性心力衰竭的治疗中, 其作用机制是抑制心脏交感神经过度激活, 能够有效抑制心脏重塑, 改善心脏收缩功能^[10-12]。

既往的研究指出, 性别可能影响慢性容量超负荷或心肌梗死引起的心脏重塑。在慢性容量超负荷引起的心脏重塑模型中, 雌性大鼠左心室扩张程度小于雄性大鼠^[8]。此外, 雌性大鼠心肌梗死后左心室壁厚程度相比雄性大鼠有所减轻^[9]。然而, 性别差异是否影响肾上腺素受体介导的心脏重塑尚不清楚。因此, 本文为性别对于 β -AR 介导心脏重塑的差异提供了证据。

在本研究中, 我们发现在慢性交感应激导致的心脏重塑中存在着性别差异, 雌鼠对慢性交感应激的反应性较差。与雄性 ISO 组相比, 雌性 ISO 组小鼠心脏体积减小, 心腔比明显降低。而心功能的结果显示, 雌雄鼠间无明显差异。原因可能是心脏重构处于代偿阶段, 心功能未受损^[13]。

已有的研究表明, 性别在其它类型的重塑中也存在着类似的差异。在心肌梗死后的重塑中, 相比于雄性小鼠, 雌性小鼠表现为心肌肥厚程度减少; 而在容量负荷引起的心脏重塑中, 也观



注: a; 超声心动图代表图; b; EF 值统计图; c; FS 值统计图。

图 4 性别对心功能的影响 ($n=7$)

Note. a, Representative parasternal short axis view echocardiographic M-mode images after ISO-treatment for 14 days. b, Quantitative analysis of ejection fraction (EF) after ISO-treatment for 7 days ($n=7$). c, Quantitative analysis of fraction shortening (FS) after ISO-treatment for 7 days.

Figure 4 Effects of gender on cardiac function

察到了性别的差异^[14]。此外,动物实验的结果也表明,与雄性大鼠相比,雌鼠对容量负荷引起的心脏重塑有较好的保护作用^[15-16]。

我们发现在慢性交感应激导致的心脏肥大和心脏纤维化中存在性别差异,其可能的机制主要有三个:1.影响儿茶酚胺浓度和反应性。儿茶酚胺主要包括肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA),儿茶酚胺通过肾上腺素受体激活交感神经系统。而性别可以影响血浆儿茶酚胺浓度。研究发现,切除性腺的雌性大鼠血浆儿茶酚胺浓度高于对照组^[17]。同时性别在应激反应的血浆儿茶酚胺调节中也起着重要作用。例如,雌性小鼠在胰岛素诱导的低血糖期间儿茶酚胺反应较弱^[18]。此外,有研究指出与进行倾斜试验的年龄相关男性相比,女性志愿者去甲肾上腺素的增加明显减少^[14]。因此,血浆儿茶酚胺调节的性别差异可能与 ISO 诱导的心脏重塑的性别差异有关。2.影响雌激素。雌激素在心脏病中起关键作用^[19]。 β -AR 的调控依赖于雌激素,慢性雌激素治疗可降低 β -AR 的反应性^[20]。慢性雌激素治疗可以增加儿茶酚胺的分泌,而儿茶酚胺分泌能够降低 β -AR 的表达和反应性^[21]。而研究指出,雌性大鼠卵巢切除后, β 1-AR 的表达明显增加,而给予雌激素补充后其表达趋于正常^[22]。此外,还有研究报道心肌细胞和成纤维细胞中均含有功能性的雌激素受体,提示心脏疾病的性别差异可能与雌激素对心脏的直接影响有关^[23]。3.影响黄体酮和睾酮。黄体酮和睾酮与心脏疾病的进程密切相关。黄体酮可保护女性免受 III 类抗心律失常药物引起的心律失常,可以通过与雌激素的协同作用减弱小鼠的结合亲和力^[24]。而与雌激素和黄体酮对心脏病的保护作用相反,睾酮会加重急性心肌炎症,并对心脏早期重塑产生不利影响^[25]。

在本研究中,我们的数据提供了性别对于慢性交感应激导致心脏重塑的证据,为心脏重塑患者的针对性治疗提供了依据。

参考文献:

- [1] 关开行,王文景,姜允奇,等. β 肾上腺素受体在心血管系统的基础与临床研究进展 [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24 (5): 399-403.
- [2] van Berlo JH, Maillet M, Molkentin JD. Signaling effectors underlying pathologic growth and remodeling of the heart [J]. J Clin Invest, 2013, 123(1): 37-45.
- [3] Chaulet H, Lin F, Guo J, et al. Sustained augmentation of cardiac α 1A-adrenergic drive results in pathological remodeling with contractile dysfunction, progressive fibrosis and reactivation of matricellular protein genes [J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 40(4): 540-552.
- [4] Ayme-Dietrich E., Marzak H., Lawson R., et al. Contribution of serotonin to cardiac remodeling associated with hypertensive diastolic ventricular dysfunction in rats [J]. J Hypertens, 2015, 33(11): 2310-2321.
- [5] Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis [J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(4): 549-574.
- [6] Fu Y, Xiao H, Zhang Y. Beta-adrenoceptor signaling pathways mediate cardiac pathological remodeling [J]. Front Biosci (Elite Ed), 2012, 4: 1625-1637.
- [7] Kiriazis H, Wang K, Xu Q, et al. Knockout of beta(1)- and beta(2)-adrenoceptors attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. Br J Pharmacol, 2008, 153(4): 684-692.
- [8] Gardner JD, Brower GL, Janicki JS. Gender differences in cardiac remodeling secondary to chronic volume overload [J]. Card Fail, 2002, 8(2): 101-107.
- [9] Litwin SE, Katz SE, Litwin CM, et al. Gender differences in postinfarction left ventricular remodeling [J]. Cardiology, 1999, 91(3): 173-183.
- [10] Hwangbo S, Kim J, Her S, et al. Therapeutic potential of human adipose stem cells in a rat myocardial infarction model [J]. Yonsei Med J, 2010, 51(1): 69-76.
- [11] Gorski PA, Ceholski DK, Hajjar RJ. Altered myocardial calcium cycling and energetics in heart failure-a rational approach for disease treatment [J]. Cell Metab, 2015, 21(2): 183-194.
- [12] Rengo G, Pagano G, Filardi PP, et al. Prognostic value of lymphocyte g protein-coupled receptor Kinase-2 protein levels in patients with heart failure novelty and significance [J]. Circ Res, 2016, 118(7): 1116-1124.
- [13] Machackova J, Sangalmath SK, Barta J, et al. Amelioration of cardiac remodeling in congestive heart failure by beta-adrenoceptor blockade is associated with depression in sympathetic activity [J]. Cardiovasc Toxicol, 2010, 10(1): 9-16.
- [14] Karlsson S, Scheurink AJ, and Åhrén B. Gender difference in the glucagon response to glucopenic stress in mice [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2002, 282(1): R281-R288.
- [15] Mercurio G, Deidda M, Piras A, et al. Gender determinants of cardiovascular risk factors and diseases [J]. Cardiovasc Med (Hagerstown), 2010, 11(3): 207-220.
- [16] Gardner JD, Brower GL, Janicki JS. Gender differences in cardiac remodeling secondary to chronic volume overload [J]. J Card Fail, 2002, 8(2): 101-107.
- [17] Gomes HL, Graceli JB, Gonçalves WL, et al. Influence of gender and estrous cycle on plasma and renal catecholamine levels in rats [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2012, 90(1): 75-82.

(下转第 56 页)

- of p53 knockout cells doxorubicin is related to reduced formation of DNA strand breaks rather than impaired apoptotic signaling [J]. DNA Repair (Amst), 2003, 2(1): 49-60.
- [9] 郑筱英. 中药新药临床指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [10] Momparler RL, Karon M, Siegel SE, et al. Effect of adriamycin on DNA, RNA, and protein synthesis in cell-free systems and intact cells [J]. Cancer Res, 1976, 36(8): 2891-2895.
- [8] Dunkern TR, Wedemeyer I, Baumgärtner M, et al. Resistance of p53 knockout cells to doxorubicin is related to reduced formation of DNA strand breaks rather than impaired apoptotic signaling [J]. DNA Repair (Amst), 2003, 2(1): 49-60.
- [11] Ferrans VJ, Clark JR, Zhang J, et al. Pathogenesis and prevention of doxorubicin cardiomyopathy [J]. Tsitológia, 1997, 39(10): 928-937.
- [12] Muraoka S, Miura T. Free radicals mediate cardiac toxicity induced by adriamycin [J]. Yakugaku Zasshi, 2003, 123(10): 855-866.
- [13] Fu J, Yamamoto K, Guan ZW, et al. Human neuronal nitric oxide synthase can catalyze one-electron reduction of adriamycin: role of flavin domain [J]. Arch Biochem Biophys, 2004, 427(2): 180-187.
- [14] Al-Nasser IA. *In vivo* prevention of adriamycin cardiotoxicity by cyclosporin A or FK506 [J]. Toxicology, 1998, 131(2-3): 175-181.
- [15] Zhou S, Heller LJ, Wallace KB. Interference with calcium-dependent mitochondrial bioenergetics in cardiac myocytes isolated from doxorubicin-treated rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2001, 175(1): 60.
- [16] Rabelo E, De Angelis K, Bock P, et al. Baroreflex sensitivity and oxidative stress in adriamycin-induced heart failure [J]. Hypertension, 2001, 38(3 Pt 2): 576-580.
- [17] 徐萌, 积仁, 许少珍. 阿霉素心脏毒性的发生机制及其防治 [J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(7): 532-534.
- [18] 杨建业, 张迎春, 唐俊明, 等. 阿霉素诱导大鼠心衰模型的建立 [J]. 邵阳医学院学报, 2005, 24(5): 268-271, 321.
- [19] 李秀梅, 田国忠, 欧叶涛, 等. 大鼠阿霉素慢性心衰模型的制备与心衰指标的判定 [J]. 解剖学研究, 2005, 27(3): 176-178.
- [收稿日期] 2020-04-10

(上接第 28 页)

- [18] White M, Courtemanche M, Stewart DJ, et al. Age and gender-related changes in endothelin and catecholamine release and in autonomic balance in response to head-up tilt [J]. Clin Sci (Lond), 1997, 93(4): 309-316.
- [19] Reis Filho JR, Cardoso JN, Cardoso CM, et al. Reverse cardiac remodeling: a marker of better prognosis in heart failure [J]. Arq Bras Cardiol, 2015, 104(6): 502-506.
- [20] Wagner HR, Crutcher KA, Davis JN. Chronic estrogen treatment decreases beta-adrenergic responses in rat cerebral cortex [J]. Brain Res, 1979, 171(1): 147-151.
- [21] Khasar SG, Dina OA, Green PG, et al. Estrogen regulates adrenal medullary function producing sexual dimorphism in nociceptive threshold and beta-adrenergic receptor-mediated hyperalgesia in the rat [J]. Eur J Neurosci, 2005, 21(12): 3379-3386.
- [22] Chu SH, Goldspink P, Kowalski J, et al. Effect of estrogen on calcium-handling proteins, beta-adrenergic receptors, and function in rat heart [J]. Life Sci, 2006, 79(13): 1257-1267.
- [23] Grohé C, Kahlert S, Löbbert K, et al. Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors [J]. FEBS Lett, 1997, 416(1): 107-112.
- [24] Klangkalya B, Chan A. The effects of ovarian hormones on beta-adrenergic and muscarinic receptors in rat heart [J]. Life Sci, 1988, 42(23): 2307-2314.
- [25] Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond [J]. Circulation, 2005, 111(21): 2837-2849.
- [收稿日期] 2020-07-02