

## 鞘内注射右美托咪定对背根结慢性压迫痛大鼠脊髓 CaMK II 表达的影响

仲吉英, 张涛<sup>△</sup>, 徐枫, 文先杰, 梁桦

(广东省佛山市第一人民医院麻醉科 528000)

**[摘要]** **目的** 观察鞘内注射右美托咪定对背根节慢性受压痛大鼠(CCD)脊髓 CaMK II 表达的影响,探讨右美托咪定-CaMK II 通路在大鼠背根节慢性受压痛中的作用。**方法** 鞘内置管成功的雄性 SD 大鼠 48 只,随机分为 6 组,每组 8 只。分别是正常对照组(C 组);模型组(CCD 组);生理盐水组(NS 组);右美托咪定 2 μg/kg 组(Dex2);右美托咪定 4 μg/kg 组(Dex4);右美托咪定 8 μg/kg 组(Dex8)。分别于鞘内置管前(T1),制备 CCD 模型前(T2)、CCD 模型制备后 5 d 鞘内给药前(T3)、鞘内给药后 30 min(T4)、60 min(T5)、120 min(T6)、240 min(T7) 检测大鼠机械缩腿阈值(MWT)和热缩足潜伏期(TWL)。并于鞘内给药后 240 min,各组取 4 只大鼠处死,取脊髓腰膨大,采用免疫印迹法检测 CaMK II 的表达。**结果** 与 C 组比较,CCD 组大鼠在 T3~T7 各时点 MWT 及 TWL 均显著降低,CCD 组大鼠表现为明显的机械痛敏感和热痛敏感。NS 组大鼠鞘内注射 NS 后对大鼠 MWT 及 TWL 无影响,鞘内注射不同剂量的右美托咪定则可显著提高 CCD 大鼠 MWT 和 TWL。与 C 组(0.24±0.04)比较,CCD 组(0.59±0.09)、NS 组(0.61±0.08)大鼠 CaMK II 蛋白表达均显著增加;鞘内注射不同剂量的右美托咪定后,大鼠脊髓 CaMK II 蛋白表达(0.45±0.06、0.39±0.05、0.36±0.06)增加幅度显著降低。**结论** 鞘内注射右美托咪定可减轻 CCD 大鼠机械痛敏感和热痛敏感,抑制 CCD 大鼠脊髓 CaMK II 蛋白表达。

**[关键词]** 神经痛;脊髓;大鼠;右美托咪定;CaMK II;背根节**[中图分类号]** R441.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)34-4763-03

### The effects of intrathecal injection dexmedetomidine on the CaMK II expression in the spinal cord of the rats following chronic compression of dorsal root ganglia

Zhong Jiying, Zhang Tao<sup>△</sup>, Xu Feng, Wen Xianjie, Liang Hua

(Department of Anesthesiology, the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effect of intrathecal injection dexmedetomidine and investigate the role of the T-type channel-CaMK II in the spinal cord of the rats following chronic compression of dorsal root ganglia (CCD). **Methods** 48 male SD rats after intrathecal indwelling catheter were divided into 6 groups ( $n=8$ ): Normal control group (C group); CCD model group (CCD group); Saline group (NS group); dexmedetomidine 2 μg/kg group (Dex2); dexmedetomidine 4 μg/kg group (Dex4); dexmedetomidine 8 μg/kg group (Dex8), respectively. Mechanical withdrawal threshold (MWT) and thermal withdrawal latency (TWL) were measured at the following time point: before intrathecal indwelling catheter (T1), before preparation of CCD model (T2), after 30 min (T4), 60 min (T5), 120 min (T6), 240 min (T7) intrathecal administration. CaMK II protein in the spinal of the rats (4 rats in every group) were detected with western blotting. **Results** Compared with the rats in C group, the MWT and TWL of the rats in CCD group significantly decreased. There were no difference of the MWT and TWL of the rats in NS group. Intrathecal injection different dosages of the dexmedetomidine can significantly improve MWT and TWL of the CCD rats. **Conclusion** Intrathecal injection dexmedetomidine can reduce the CCD rats MWT and TWL, down regulate the CaMK II protein expression of the CCD rats.

**[Key words]** neuralgia; spinal cord; rats; dexmedetomidine; CaMK II; dorsal root section

右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)为高选择性 α<sub>2</sub> 肾上腺素能受体(α<sub>2</sub>AR)激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑及交感神经抑制等作用<sup>[1]</sup>。同时,钙调素依赖性蛋白激酶 II (Calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)可通过调节神经元的兴奋性,诱导痛觉敏化,参与慢性神经病理性疼痛外周敏化和中枢敏化<sup>[2]</sup>。而右美托咪定对 CaMK II 有何影响目前尚不明确,本研究通过建立大鼠背根节慢性受压痛大鼠模型(Chronic compression of dorsal root ganglia, CCD),观察鞘内注射右美托咪定对 CCD 大鼠脊髓 CaMK II 表达的影响。

## 1 材料与方 法

**1.1 实验动物与仪器试剂** 雄性 SD 大鼠 48 只,体质量(230±20) g,由广东省实验动物中心提供。右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司);CaMK II 抗体(美国 Bioworld Technology 公司);热痛刺激仪 BME-410A(中国医学科学院生物工

程研究所);Von Frey 细丝(美国 Stoelting 公司)。

**1.2 实验分组** 雄性 SD 大鼠 48 只,鞘内置管成功后,随机分为 6 组,每组 8 只( $n=8$ )。分别是对照组(C 组),大鼠不做任何处理;CCD 组,仅制备 CCD 大鼠模型;生理盐水组(NS 组),CCD 模型后第 5 天鞘内给予生理盐水 20 μL;右美托咪定 2、4、8 μg/kg 组(Dex2、Dex4、Dex8 组);CCD 模型后第 5 天分别鞘内注射右美托咪定 2、4、8 μg/kg,容量为 20 μL。

**1.3 鞘内置管**<sup>[3]</sup> 戊巴比妥(1%, 40 mg/kg)腹腔注射麻醉后,以髂嵴连线与脊柱交点为第 5 腰椎间隙。平脊柱方向切开 L4/5 椎间隙皮肤,将椎旁肌钝性分离,部分钳去 L4 脊突,使 L4/5 椎间隙暴露。将 8 号针头插入椎间隙倾斜,角度约 60°。当大鼠尾部摆动或后肢突然抽动提示已经进入蛛网膜下腔。退出针头,将 PE10 管置入 L4/5 间隙,见管腔中有清亮液体证

表 1 各组大鼠不同时间点 MWT 的比较 (g, n=8,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
C 组	14.2±1.4	14.7±1.3	13.9±1.1	13.6±1.2	14.1±1.5	13.1±1.3	13.4±1.2
CCD 组	13.4±1.1	12.9±1.2	5.0±0.8 <sup>a</sup>	5.4±1.1 <sup>a</sup>	4.9±0.7 <sup>a</sup>	4.8±1.3 <sup>a</sup>	5.1±0.8 <sup>a</sup>
NS 组	13.7±1.2	13.6±1.2	4.8±1.1 <sup>a</sup>	5.3±1.3 <sup>a</sup>	5.4±0.9 <sup>a</sup>	4.7±1.5 <sup>a</sup>	4.9±1.3 <sup>a</sup>
Dex2 组	13.9±1.4	13.4±1.3	5.1±0.7 <sup>a</sup>	6.8±1.3 <sup>abc</sup>	7.6±1.2 <sup>abc</sup>	6.3±1.3 <sup>abc</sup>	4.6±0.9 <sup>a</sup>
Dex4 组	14.1±1.3	14.1±1.2	5.2±0.9 <sup>a</sup>	7.8±1.2 <sup>abc</sup>	9.1±1.3 <sup>abc</sup>	8.6±1.3 <sup>abcd</sup>	5.2±1.5 <sup>a</sup>
Dex8 组	13.8±1.2	13.7±1.0	4.9±1.1 <sup>a</sup>	8.8±1.1 <sup>abcd</sup>	10.6±1.3 <sup>abcde</sup>	9.7±1.5 <sup>abcd</sup>	5.7±1.1 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>:  $P<0.05$ , 与 C 组比较; <sup>b</sup>:  $P<0.05$ , 与 CCD 组比较; <sup>c</sup>:  $P<0.05$ , 与 NS 组比较; <sup>d</sup>:  $P<0.05$ , 与 Dex2 比较; <sup>e</sup>:  $P<0.05$ , 与 Dex4 比较。

表 2 各组大鼠不同时间点 TWL 的比较 (s, n=8,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
C 组	13.6±1.1	14.4±1.3	13.8±0.6	14.3±1.3	13.7±1.1	13.7±1.2	13.8±1.3
CCD 组	13.8±1.6	13.5±1.2	6.8±0.6 <sup>a</sup>	6.5±0.8 <sup>a</sup>	6.7±0.9 <sup>a</sup>	6.8±1.1 <sup>a</sup>	6.6±0.9 <sup>a</sup>
NS 组	13.5±1.3	13.4±1.1	6.6±0.8 <sup>a</sup>	5.8±0.9 <sup>a</sup>	6.3±0.8 <sup>a</sup>	6.5±1.2 <sup>a</sup>	6.5±1.2 <sup>a</sup>
Dex2 组	12.9±1.5	13.5±1.2	6.3±0.7 <sup>a</sup>	8.5±1.1 <sup>abc</sup>	8.1±0.7 <sup>abc</sup>	8.3±0.8 <sup>abc</sup>	6.3±0.8 <sup>a</sup>
Dex4 组	13.2±1.2	13.7±1.3	5.8±1.1 <sup>a</sup>	9.9±1.2 <sup>abcd</sup>	9.9±1.2 <sup>abcd</sup>	9.1±1.1 <sup>abcd</sup>	8.8±0.9 <sup>abcd</sup>
Dex8 组	14.3±1.6	14.1±1.2	6.6±1.2 <sup>a</sup>	10.4±1.1 <sup>abcd</sup>	11.3±1.1 <sup>abcde</sup>	9.3±1.2 <sup>abcd</sup>	7.6±1.4 <sup>abcd</sup>

<sup>a</sup>:  $P<0.05$  与 C 组比较; <sup>b</sup>:  $P<0.05$ , 与 CCD 组比较; <sup>c</sup>:  $P<0.05$ , 与 NS 组比较; <sup>d</sup>:  $P<0.05$ , 与 Dex2 比较; <sup>e</sup>:  $P<0.05$ , 与 Dex4 比较。

实导管位于蛛网膜下腔。将导管朝尾端方向插入 1 cm, 以 1 号丝线分层缝合肌肉与皮肤。经皮下隧道将导管妥善安置至大鼠颈后, 烧灼封闭导管外口。腹腔注射青霉素每天 10 MU, 连续 3 次, 独笼饲养, 室温 20~25 °C, 自由饮水和摄食。置管后第 4 天经导管注射 2% 利多卡因 10  $\mu$ L, 以确定导管位置。

**1.4 CCD 模型制备**<sup>[4]</sup> 戊巴比妥 (1%, 40 mg/kg) 腹腔注射麻醉后, 于 L4、L5 椎间隙为中点切皮, 分离脊椎右侧肌肉, 暴露 L4、L5 横突和椎间孔, 用弯成直角的长 3.5 mm, 粗细 0.7 mm 的钢棒, 以与背部正中中线成 30° 以及与脊柱侧面水平线成 10° 向头背端插入 L4 和 L5 椎间孔, 当钢棒碰到背根节或神经根时同侧后肢抽动, 适当调整钢棒的位置, 使其形成对 L4 和 L5 背根节稳定的压迫。腹腔注射青霉素每天 10 MU, 连续 3 次, 剔除手术后肢体瘫痪的动物。

**1.5 观察指标** 分别于鞘内置管前 (T1), 制备 CCD 模型前 (T2)、CCD 模型制备后 5 d 鞘内给药前 (T3)、鞘内给药后 30 min (T4)、60 min (T5)、120 min (T6)、240 min (T7) 检测大鼠机械缩腿阈值 (MWT) 和热缩足潜伏期 (TWL)。并于鞘内给药后 240 min, 各组取 4 只大鼠处死, 取脊髓腰膨大, 采用免疫印迹法检测 CaMK II 的表达。

**1.5.1 MWT 的测定**<sup>[5]</sup> 将大鼠置于有机玻璃箱上 (大小 22 cm×12 cm×22 cm, 箱底部为金属筛网), 待其适应 15 min 后, 用 Von Frey 纤维丝刺激大鼠后肢足底中部, 当大鼠抬足或舔足行为时则为阳性反应, 否则为阴性反应。首先从 2 g 开始测定, 当该力度的刺激不能引起阳性反应, 则给予相邻大一级力度的刺激; 如出现阳性反应则给予相邻小一级力度的刺激, 如此连续进行, 直至出现第一次阳性和阴性反应的骑跨, 再连续测定 4 次。最大力度为 15 g, 大于此值时记为 15 g。

**1.5.2 TWL 的测定**<sup>[6]</sup> 将大鼠置于有机玻璃箱上 (大小 22 cm×12 cm×22 cm, 箱底部为 3 mm 厚的玻璃板), 按 Hargreaves 法用热痛刺激仪照射大鼠足底。从照射开始至大鼠出现抬腿回避的时间为 TWL。如此时间超过 25 s, 则自动切热刺激, 以免造成组织损伤。每只大鼠测定 5 次, 每次间隔 3

min, 取中间 3 次平均值为大鼠 TWL 值。

**1.5.3 蛋白免疫印迹 (Western blot) 检测** 取大鼠脊髓腰膨大, 匀浆并提取总蛋白, 测定蛋白浓度, 每个样本取 50  $\mu$ g 总蛋白上样, 7.5% SDS-PAGE 电泳后, 以半干法转移至 PVDF 膜上, 然后用 5% 的脱脂牛奶封闭, 4 °C 过夜。次日加入 CaMK II 一抗 (1:300) 4 °C 孵育过夜, TBST 冲洗 5 min×5 次, 最后加入辣根酶标记的兔抗羊二抗 (1:500), 室温孵育 1 h, TBST 冲洗 5 min×5 次, ECL 显色。采用江苏南京捷达 801 成像系统进行图像分析, 以目的蛋白条带的 A 值与内参蛋白 A 值的比值代表目的蛋白表达量。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS11.0 统计学软件进行统计学分析, 计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠 MWT 和 TWL** 与 C 组比较, CCD 组大鼠在 T3~T7 各时间点 MWT 及 TWL 均显著降低, CCD 大鼠表现为明显的机械痛敏感和热痛敏感。NS 组大鼠鞘内注射 NS 后对大鼠 MWT 及 TWL 无影响, 鞘内注射不同剂量的右美托咪定则可显著提高 CCD 大鼠 MWT 和 TWL, 且与右美托咪定的剂量相关, 见表 1、2 组。

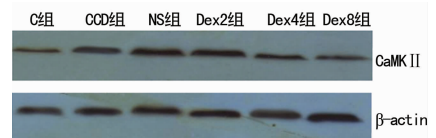


图 1 免疫印迹检测 CaMK II 蛋白的代表性条带

**2.2 CaMK II 蛋白的表达** 与 C 组 (0.24±0.04) 比较, CCD 组 (0.59±0.09)、NS 组 (0.61±0.08) 大鼠 CaMK II 蛋白表达均显著增加, 鞘内注射不同剂量的右美托咪定后, 大鼠脊髓 CaMK II 蛋白表达 (0.45±0.06、0.39±0.05、0.36±0.06) 增加幅度显著降低。与 C 组比较, CCD 组、NS 组大鼠 CaMK II 蛋白表达均显著增加, 且与右美托咪定的给药剂量相关, 见

图 1。

### 3 讨 论

神经病理性疼痛属慢性疼痛,是由躯体感觉神经损伤或病变直接造成的疼痛,临床表现为自发性疼痛、痛觉过敏和感觉异常等,临床治疗困难,严重影响患者的生活质量。右美托咪定为高选择性  $\alpha_2$  肾上腺素能受体 ( $\alpha_2AR$ ) 激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑及交感神经抑制等作用。目前对右美托咪定镇痛作用的研究主要集中在切口痛等急性疼痛<sup>[7]</sup>,也可减轻慢性神经病理性疼痛<sup>[8-9]</sup>,但其作用机制尚未完全阐明。

研究证实,T 型钙通道参与了神经病理性疼痛的形成、发展和维持,T 型钙通道已经成为神经病理性疼痛的重要靶点<sup>[10-11]</sup>。T 型钙通道属于低电压依赖性钙通道,在静息电位下即可激活,使细胞外钙离子在静息状态下经 T 型钙通道进入细胞内,使神经元的兴奋性增加,形成神经病理性疼痛。同时,动物实验发现,CaMK II 也参与了慢性神经病理性疼痛,如坐骨神经慢性结扎大鼠脊髓 CaMK II 表达上调<sup>[2]</sup>。

在神经病理性疼痛模型中,右美托咪定与 CaMK II 之间的相互调节作用尚不清楚。本实验发现,背根节慢性压迫痛大鼠脊髓 CaMK II 表达增加,鞘内注射右美托咪定后脊髓 CaMK II 的表达减少。作者推测,在背根节慢性受压痛模型中,右美托咪定使细胞内钙离子增高,一方面激活细胞内钙依赖性钙释放,细胞内钙库释放大量的钙离子,细胞内钙离子浓度增高,激活  $Ca^{2+}$ /CaMK II 信号,形成右美托咪定-CaMK II 通路,参与了慢性神经病理性疼痛的形成。

综上所述,鞘内注射右美托咪定可减轻大鼠机械痛敏感和热痛敏感,同时抑制脊髓 CaMK II 的表达,提示右美托咪定-CaMK II 通路可能共同参与了慢性神经病理性疼痛的形成。

### 参考文献

- [1] Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, et al. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64(1):37-44.
- [2] Fang L, Wu J, Lin Q, et al. Calcium-calmodulin-dependent protein kinase II contributes to spinal cord central sensitization[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(10):4196-4204.
- [3] 文先杰,郑雪琴,徐世元,等.鞘内注射利多卡因致大鼠神经损伤模型的建立[J]. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31(11):1327-1330.
- [4] Hu SJ, Xing JL. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat[J]. *Pain*, 1998, 77(1):15-23.
- [5] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw[J]. *J Neurosci Methods*, 1994, 53(1):55-63.
- [6] Hargreaves K, Dubner R, Brown F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia[J]. *Pain*, 1988, 32(1):77-88.
- [7] Grewal A. Dexmedetomidine: New avenues[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2011, 27(3):297-302.
- [8] 邢艳红,冷玉芳,王殊秀,等.可乐定与右美托咪啉对慢性神经病理性痛大鼠背根神经节生长相关蛋白-43mRNA 表达的影响[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(7):444-447
- [9] 陈磊,陈治宇,张铮,等.右旋美托咪啉对慢性神经病理性疼痛大鼠的作用研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(11):1-4.
- [10] Wen XJ, Li ZJ, Chen ZX, et al. Intrathecal administration of Cav3.2 and Cav3.3 antisense oligonucleotide reverses tactile allodynia and thermal hyperalgesia in rats following chronic compression of dorsal root of ganglion[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2006, 27(12):1547-1552.
- [11] Wen XJ, Xu SY, Chen ZX, et al. The roles of T-type Calcium Channel in the development of neuropathic pain following chronic compression of rat dorsal root ganglia[J]. *Pharmacology*, 2010, 85(5):295-300.
- [12] Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, et al. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64(1):37-44.
- [13] Fang L, Wu J, Lin Q, et al. Calcium-calmodulin-dependent

protein kinase II contributes to spinal cord central sensitization[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(10):4196-4204.

- [3] 文先杰,郑雪琴,徐世元,等.鞘内注射利多卡因致大鼠神经损伤模型的建立[J]. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31(11):1327-1330.
- [4] Hu SJ, Xing JL. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat[J]. *Pain*, 1998, 77(1):15-23.
- [5] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw[J]. *J Neurosci Methods*, 1994, 53(1):55-63.
- [6] Hargreaves K, Dubner R, Brown F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia[J]. *Pain*, 1988, 32(1):77-88.
- [7] Grewal A. Dexmedetomidine: New avenues[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2011, 27(3):297-302.
- [8] 邢艳红,冷玉芳,王殊秀,等.可乐定与右美托咪啉对慢性神经病理性痛大鼠背根神经节生长相关蛋白-43mRNA 表达的影响[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(7):444-447
- [9] 陈磊,陈治宇,张铮,等.右旋美托咪啉对慢性神经病理性疼痛大鼠的作用研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(11):1-4.
- [10] Wen XJ, Li ZJ, Chen ZX, et al. Intrathecal administration of Cav3.2 and Cav3.3 antisense oligonucleotide reverses tactile allodynia and thermal hyperalgesia in rats following chronic compression of dorsal root of ganglion[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2006, 27(12):1547-1552.
- [11] Wen XJ, Xu SY, Chen ZX, et al. The roles of T-type Calcium Channel in the development of neuropathic pain following chronic compression of rat dorsal root ganglia[J]. *Pharmacology*, 2010, 85(5):295-300.

(收稿日期:2016-07-18 修回日期:2016-10-06)

(上接第 4762 页)

- [8] 赵帅,董文斌,张婵,等.沉默 Pin1 表达抑制高氧诱导人肺泡上皮细胞凋亡[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(5):496-501.
- [9] Marhav P, Duclercq J, Weller B, et al. Cytokinin controls polarity of PIN1-dependent auxin transport during lateral root organogenesis[J]. *Curr Biol*, 2014, 24(9):1031-1037.
- [10] Kimura T, Tsutsumi K, Taoka M, et al. Isomerase pin1 stimulates dephosphorylation of Tau protein at cyclin-dependent kinase (Cdk5)-dependent Alzheimer phosphorylation sites[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(11):7968-7977.
- [11] Ao R, Zhang DR, Du YQ, et al. Expression and significance of Pin1, beta-catenin and cyclin D1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(4):1893-1898.
- [12] Sorrentino G, Mioni M, Giorgi C, et al. The prolyl-isomerase Pin1 activates the mitochondrial death program of p53[J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(2):198-208.

ase Pin1 activates the mitochondrial death program of p53[J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(2):198-208.

- [13] Keune WJ, Jones DR, Divecha N. PtdIns5P and pin1 in oxidative stress signaling[J]. *Adv Biol Regul*, 2013, 53(2):179-189.
- [14] Buhmann C, Busch F, Shayan PA. Sirtuin-1 (SIRT1) is required for promoting chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *J Bio Chem*, 2014, 289(32):22048-22062.
- [15] Zhang C, Feng Y, Qu S, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in mice through SIRT1-mediated deacetylation of p53[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3):538-545.

(收稿日期:2016-06-22 修回日期:2016-08-26)