

维药异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响

阿布都乃比·麦麦提艾力¹, 木拉提·阿布都热合曼¹, 艾斯卡尔·沙比提¹, 艾力·艾比布拉¹, 哈木拉提·吾甫尔²

1. 新疆医科大学第一附属医院, 乌鲁木齐 830054
2. 新疆医科大学维吾尔医学院, 乌鲁木齐 830011

摘要 为探讨不同剂量异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质载体大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响, 将72只异常黑胆质模型大鼠和24只健康雄性SD大鼠随机分为正常假手术组、模型假手术组、正常缺血再灌注组、模型缺血再灌注组、成熟剂干预组(低剂量、中剂量及高剂量组)、阿托伐他汀干预组8组各12只。采用酶联免疫法(ELISA)检测各组大鼠血清心肌酶及肌钙蛋白的水平; 苏木精-伊红(HE)染色及高倍电镜方法观察不同组别大鼠心肌组织及超微结构的变化。成熟剂干预组大鼠心肌酶及肌钙蛋白水平明显低于模型缺血再灌注组, 其中中剂量组最低; HE染色心肌组织变化显示, 成熟剂干预组大鼠心肌水肿、肌纤维增殖较模型组明显; 中剂量组大鼠心肌组织损伤最轻。中到高剂量的异常黑胆质成熟剂对缺血再灌注损伤的保护作用可能优于阿托伐他汀, 但尚需要进一步的研究来证实。

关键词 成熟剂; 异常黑胆质; 大鼠; 心肌缺血再灌注损伤

中图分类号 R29

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.23.009

Effects of Uyghur Medicine Munziq on the Myocardial Ischemia-reperfusion Injury of Rats with the Abnormal Savda Syndrome

MAIMAITIAILI Abudunaibi¹, ABUDUREHEMAN Mulati¹, SHABITI Aisikaer¹, AIBIBULA Aili¹, UPUR Halmurat²

1. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
2. Faculty of Traditional Uighur Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract This paper aims to investigate the effects of different doses of abnormal Savda Munziq on myocardial ischemia-reperfusion injury (MI/RI) in rats with the abnormal Savda syndrome. Seventy-two rats with abnormal Savda syndrome and 24 healthy ones were selected and divided into eight groups: ischemia-reperfusion model group, high dose maturation agent group, middle dose group mature agent, small doses of maturation agent group, normal ischemia-reperfusion group, model sham group and atorvastatin intervention group (positive control group). Each group contained 12 rats. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum myocardial enzyme and troponin levels, and hematoxylin and eosin (HE) staining was used to observe changes of the myocardial tissues in the different groups. The results showed that in the Munziq intervention groups, the serum creatine kinase and troponin levels were significantly lower than those in the model group, and the middle-dose group showed the lowest levels. The HE staining of myocardial tissue showed that the myocardial edema and muscle fiber proliferation levels were significantly higher in the Munziq intervention groups than in the model ischemia-reperfusion injury group, and the middle-dose group showed the least cardiac tissue damage. Moderate to high doses of abnormal Savda Munziq may be more effective on abnormal Savda ischemia-reperfusion injury in rats than atorvastatin, but further studies are still needed to confirm the conclusion.

Keywords Munziq; abnormal Savda syndrome; rats; ischemia-reperfusion injury

收稿日期: 2014-04-21; 修回日期: 2014-05-26

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金青年科学基金项目(2014211C079)

作者简介: 阿布都乃比·麦麦提艾力, 主治医师, 研究方向为维医异常黑胆质证在心肌缺血再灌注损伤中的作用机制, 电子信箱: nebi-boss@hotmail.com;

哈木拉提·吾甫尔(通信作者), 教授, 研究方向为复杂性疾病维医病症机制, 电子信箱: nebi_boss@163.com

引用格式: 阿布都乃比·麦麦提艾力, 木拉提·阿布都热合曼, 艾斯卡尔·沙比提, 等. 维药异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 科技导报, 2014, 32(23): 62-66.

心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI)是指在短时间心肌血供中断,一定时间内恢复血供,原缺血心肌发生较血供恢复前更严重的损伤^[1]。MI/RI发生机制尚未彻底阐明,多种因素均可启动或加重再灌注后的损伤,目前公认的发生机制主要有:1) 氧自由基的作用;2) 钙超载;3) 能量代谢障碍;4) 血管内皮损伤;5) 细胞凋亡;6) 神经内分泌的激活;7) 补体参与学说等^[2-3],其发生机制可能与多种因素有关。研究表明,氧自由基、钙超载、心肌纤维能量代谢障碍、血管内皮细胞、一氧化氮、热休克蛋白、中性粒细胞和细胞凋亡等因素均可能参与MI/RI的发病过程^[4-6]。

维吾尔医学体液论认为,当人体长时间处在体内外各种不良因素(如不良的环境、饮食、生活方式及精神因素等)影响时,保持人体正常生理功能所必需的黑胆质、黏液质、血液质和胆液质等4种正常体液之一或几个同时发生“燃烧”,分别产生属性不同的各自的病理产物——异常黑胆质、异常黏液质、异常血液质和异常胆液质。这种病理产物形成之后,一方面可导致原本处于相对平衡状态的4种体液的失衡,另一方面因体液所包含的营养物质及其属性发生改变,导致体液所包含营养物质的正常功能及其运输、代谢等活动出现异常,从而使得营养物质不易被细胞、组织、器官吸收或吸收减少,同时,因为异常体液所导致的各种力(吸收力、摄住力、推动力、排泄力等)的减弱以及异常体液物理性质的改变(分量变重、温度下降、黏性变稠等),从而引起体液流速变慢,易在血管壁产生沉淀,血管壁增厚及弹性减弱,血管腔狭窄。在血管壁产生的沉淀物还可作为新的刺激源继续刺激血管壁,加重血管壁组织、细胞功能的受阻,继而导致动脉粥样硬化、高血压、冠心病等心血管疾病^[7]。临床上大量研究证实冠心病患者已表现出异常黑胆质症候,故需要在异常黑胆质基础上建立心肌缺血再灌注损伤模型以达到心肌保护研究预期目的,并探讨其本质和发病机制,了解成熟剂的作用机理,以探求防止、治疗和干预异常黑胆质性心脏疾病的方法。

以往的研究已表明,迈向现代化配方的传统的维吾尔药中药制剂异常黑胆成熟剂具有良好的抗氧化功能^[8],并能保护DNA氧化损伤^[9]。实验证明,异常黑胆成熟剂不仅对自由基诱导的膜脂质过氧化损伤有保护作用,又可提高线粒体SOD和 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase活性,同时还可维持线粒体膜结构的完整^[10]。说明异常黑胆成熟剂可明显减轻自由基对线粒体的损伤,对线粒体结构和功能均有明显的保护作用,从而维持线粒体功能及结构的完整性,在亚细胞水平上发挥防治肿瘤、哮喘、糖尿病、高血压、冠心病等难治性疾病的作用^[11]。

本研究在建立异常黑胆质证心肌缺血再灌注大鼠疾病模型的基础上,探索异常黑胆成熟剂干预心肌缺血再灌注损伤的作用机制。

1 材料与方法

1.1 模型建立

异黑载体动物心肌缺血再灌注损伤动物模型的建立参

考哈木拉提·吾甫尔方法^[7]。

干寒饲养环境:结合以往异常黑胆质载体动物造模经验,采用人工模拟气候箱,造模组在温度为6~8℃,相对湿度为24%~32%的环境中喂养。正常对照组与造模组同样从8:00至20:00提供充足的自然光线。

干寒属性饲料的制作方法:将按每公斤大鼠普通饲料中加入比例为7:3(质量比)的芫荽籽和大麦,制备成颗粒状的饲料,委托新疆医科大学医学试验动物中心加工。

饲养方法:结合大鼠饮食水量,每笼实验动物每日02:00至21:00提供200 g干寒属性饲料及300 mL水。

慢性电刺激:结合大鼠对电刺激阈值,采用间断不可预知足底电击作为长期慢性外在应激,具体实施方式:30~40 V的输出电压,不定时改变电压,间隔0.5~0.7 s,每天20 min,每天一次。

观察一般生物表征变化,如皮毛、舌象、行为状态、情绪反应、兴奋程度、饮食饮水状态、尿颜色、气味、大便形态及形状等。给予强刺激因素后每天在规定时间内(08:00至24:00)观察实验大鼠上述状态。测定并记录体温、体重、饮食量、饮水量、尿量、大便量等定量指标。

采用自制Y型迷宫法、避暗法,观察异常黑胆质证候模型大鼠记忆力和认知功能的变化。经研究对比判断模型的建立。

1.2 研究对象

实验动物由新疆医科大学第一附属医院动物实验中心提供,其中72只异常黑胆质模型大鼠,雌雄不限;24只健康雄性SD大鼠。

实验分组:72只异常黑胆质模型大鼠和24只健康雄性SD大鼠分为8组。1) 假手术组($n=12$):取健康大鼠开胸手术前,按每100 g体重0.75 mL行腹腔麻醉(氯胺酮1支,阿托品1支,安定1支用盐水稀释到10 mL),麻醉生效0.5 h后行开胸手术、冠状动脉左前降支穿线,不行I/R程序。2) 模型假手术组($n=12$):取异常黑胆质模型大鼠开胸手术前,按每100 g体重0.75 mL行腹腔麻醉,麻醉生效0.5 h后行开胸手术、冠状动脉LAD穿线,不行I/R程序。3) 正常缺血再灌注组($n=12$):取健康大鼠开胸手术前,按每100 g体重0.75 mL行腹腔麻醉,麻醉生效0.5 h后制备I/R模型。4) 模型缺血再灌注组($n=12$):取异常黑胆质模型大鼠开胸手术前,按每100 g体重0.75 mL行腹腔麻醉,麻醉生效0.5 h后制备I/R模型。5) 成熟剂干预组($n=36$,低剂量、中剂量及高剂量组各12例):按照模型缺血再灌注组的方法进行造模。造模成功后给予不同剂量的成熟剂。6) 阿托伐他汀干预组($n=12$):给予阿托伐他汀(商品名立普妥,辉瑞制药公司)灌喂20 mg· kg^{-1} · d^{-1} 干预。

1.3 研究方法

成熟剂剂量与给药方法。低剂量:2.53 g/kg(2.5 g成熟剂溶于1 mL蒸馏水中,水生药量8.58 g/kg),相当于临床用量的等效剂量;中剂量:5.069 g/kg(5.0 g成熟剂溶于1 mL蒸馏水中,水生药量17.16 g/kg),相当于临床用量的等效剂量的2

倍;高剂量:10.12 g/kg(10 g成熟剂溶于1 mL蒸馏水中,生药量34.32 g/kg),相当于临床用量的等效剂量的4倍。每日实验开始前1 h灌胃给药,每100 g大鼠给予1.5 mL成熟剂溶液,给药21 d。观察实验动物一般情况:体温、体重、饮食量、饮水量、舌象、尿和大便性质及形状等生物表征。

缺血一再灌注方法:大鼠用30 g/L戊巴比妥钠(30 mg/kg)行腹腔麻醉后,仰卧固定于小动物手术台上,大头针穿刺四肢皮下接心电图机,稳定5 min后记录一段正常心电图(纸速:100 mm/s,电压:20 mm/mV)作为对照。气管切开插管进行呼吸机辅助呼吸。辅助呼吸参数为:呼吸频率50次/min,潮气量20 mL/kg,呼吸时比1:1^[22]。剪断3、4肋骨,用拉钩拉开胸壁,在两侧胸壁肌肉分别穿一双线留小圈在内侧。小心剪开心包膜,暴露心脏,用棉签轻压住心脏。以左冠状静脉主干为标志,在左心耳下缘3~4 mm处,以520无创缝合针进针,进针约115 mm,斜向右上方肺动脉圆锥方向出针,针距3~4 mm,并置一内径115 mm、长0.15 cm的带凹槽乳胶管备用,分别将线两端穿入小圈内。待呼吸平稳10 min后收紧结扎线,连同乳胶管一并结扎,使乳胶管压迫左冠状动脉前降支。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 心肌缺血和再灌注前后肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(TnT)含量测定

定于实验动物缺血再灌注60 min,腹主动脉抽血4 mL。注入试管中待凝固,3000 r/min离心,分离血清,以全自动生化分析仪检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(TnT)的含量。

1.4.2 心肌病理组织及超微结构的观察

实验动物再灌注损伤明确后处死,取有心肌梗死区中部全层心肌,心肌标本按透射电镜标本常规制作程序处理,超薄切片机制备机切片,酯酶钠染色及硝酸铅复染,透射电镜观察心肌超微结构改变。在多聚甲醛保存超过2 d,并脱水,包埋,切片厚约4~6 μm,进行苏木素—伊红(Haematoxylin-Eosin, HE)染色,光镜下观察心肌组织病理学变化。

1.5 统计方法

样本含量依据均数两样本情况计算公式:

$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2} (Q_1^{-1} - Q_2^{-1}) \quad (\text{取 } \alpha=0.05, \beta=0.20, Q_1 = Q_2 = 0.5)$$

根据国内外相关研究样本含量可得出各组需要样本例数至少6例。

所有实验数据采用SPSS 11.5统计软件进行处理分析,试验结果饮食水量、尿量、大便量检测数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素及多因素方差分析,体温和体重按重复测量资料的方差分析进行对比。心肌功能指标用多个均数的比较进行差异分析,组间比较采用方差分析多组间比较。计数资料采用 χ^2 检验。取检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果与分析

2.1 不同成熟剂干预组肌酸激酶同工酶及肌钙蛋白水平的比较

与正常假手术组相比,模型缺血再灌注组、低剂量成熟剂组、中剂量成熟剂组及高剂量成熟剂组肌酸激酶同工酶及肌钙蛋白水平均明显升高,表明造模成功。与模型缺血再灌注组相比,低剂量成熟剂组、中剂量成熟剂组及高剂量成熟剂组肌酸激酶同工酶及肌钙蛋白水平均明显降低(表1)。

表1 不同组间肌酸激酶同工酶及肌钙蛋白水平的比较

Table 1 Comparison of CK-MB and TnT levels in different groups

组别	例数	CK-MB/(U·L ⁻¹)	TnT/(ng·mL ⁻¹)
模型缺血再灌注组	12	100.9±2.7*	28.6±0.8*
模型假手术组	12	70.2±3.2	17.7±0.8
正常缺血再灌注组	12	100.3±2.7	29.0±0.7
正常假手术组	12	71.4±1.9	17.4±0.9
高剂量成熟剂组	12	92.3±1.8*	23.7±0.8*
中剂量成熟剂组	12	80.6±2.9**	21.2±1.2**
低剂量成熟剂组	12	89.8±2.5*	22.3±0.9*
阿托伐他汀干预组	12	88.7±2.6*	22.7±1.1*

注:与正常假手术组相比,*为(模型缺血再灌注组、成熟剂低剂量组、中剂量组及高剂量组)肌酸激酶同工酶及肌钙蛋白水平均明显升高($P < 0.05$);与模型缺血再灌注组相比,#为(低剂量成熟剂组、中剂量成熟剂组及高剂量成熟剂组)肌酸激酶同工酶及肌钙蛋白水平均明显降低($P < 0.01$)。

2.2 不同组别心肌组织苏木精—伊红染色结构变化

正常假手术组、异常黑胆质证候模型假手术组以及异常黑胆质成熟剂各剂量组心肌细胞均无显著的水肿与变性。正常对照组与中剂量成熟剂组心肌纤维增值不明显,同时,心肌间质血管扩张甚微。模型假手术组、低剂量组及高剂量组心肌纤维增值呈轻度。模型缺血再灌注组与低剂量组心肌间质血管反应呈中度,中剂量组则呈轻度。阿托伐他汀干预组和小剂量成熟剂组织形态相近(图1)。

2.3 不同组别心肌组织超微结构变化

由图2可见,正常假手术组心肌组织的超微结构表现正常,基本没有异常的改变(图2(a))。正常缺血再灌注组则表现肌丝散落,线粒体轻微肿胀(图2(b))。模型假手术组心肌超微结构线粒体及肌原纤维基本正常(图2(c))。但模型缺血再灌注组则出现肿胀,肌质密度降低,肌丝排列松散,肌浆网扩张明显(图2(d))。成熟剂药物干预组可以明显减轻心肌线粒体的肿胀,大剂量成熟剂干预组仅仅表现为部分线粒体肿胀(图2(e)),中剂量成熟剂干预组则表现为线粒体排列

不整齐、肿胀,肌丝散乱(图2(f));小剂量成熟剂干预组则细胞肿胀明显,肌原纤维溶解,肌丝散乱,线粒体肿胀(图2

(g))。阿托伐他汀干预组可见细胞轻度肿胀,肌原纤维溶解,肌丝较散乱,线粒体肿胀较为明显(图2(h))。

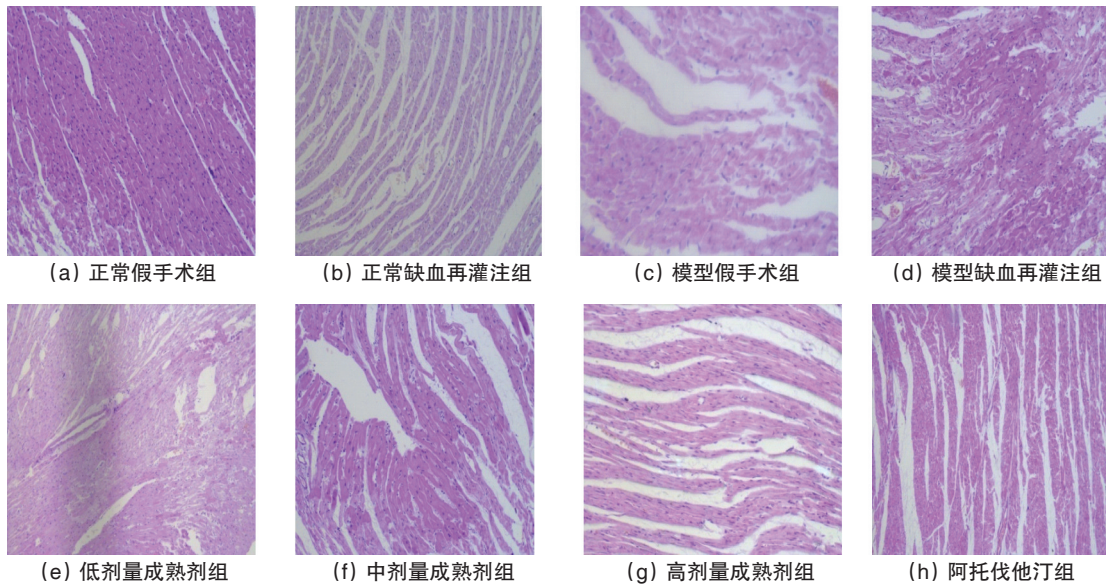


图1 不同组别心肌组织HE染色结构变化

Fig. 1 Myocardium HE changes in different groups

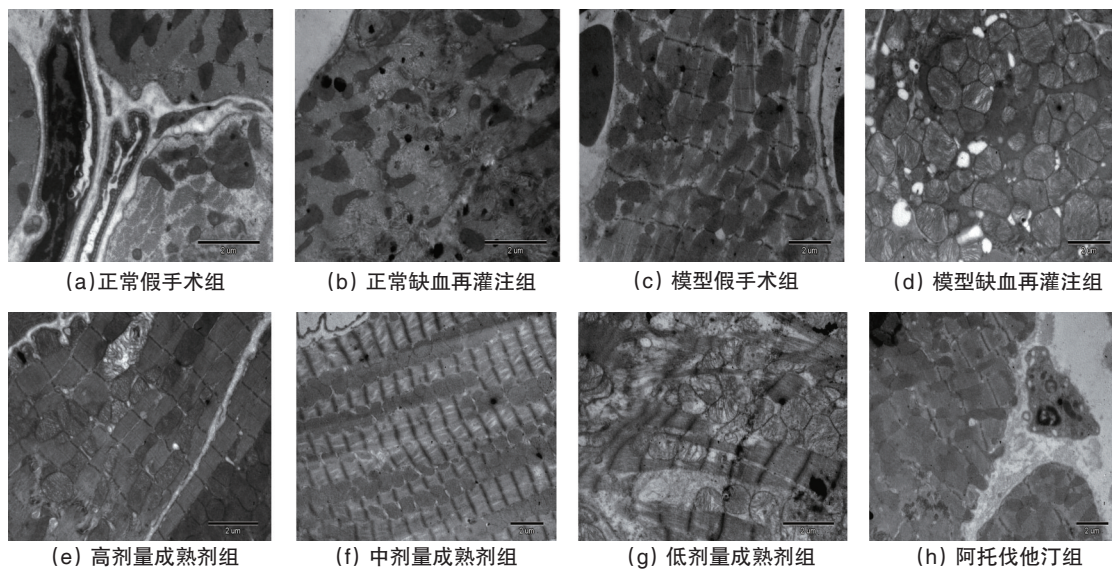


图2 不同组别心肌组织超微结构变化

Fig. 2 Myocardium ultrastructure changes

3 讨论

异常黑胆质成熟剂可有效减少MI/RI损伤后心电图缺血表现,降低心肌标志物表达,减轻组织形态破坏,减轻心肌组织超微结构的破坏。并且其疗效有显著的剂量依赖性,以中一大剂量为显著,保护心肌缺血再灌注损伤作用可能与阿托伐他汀相似。本研究初步证实维医异常黑胆质成熟剂抗MI/RI损伤作用可能与抑制炎症反应、抗氧化等机制有关,但因成熟剂属于复方多味药^[12],其作用具体与哪一种单味有关,待更深一步研究探索。另外,维医成熟剂可能对细胞炎症因

子在心肌细胞损伤与保护双向机制中拥有独特作用,这种双向调节机制可能在于MI/RI过程可以同时激活炎症启动与抑制相关的信号通路有关。因此,寻找再灌注后启动或抑制炎症反应的信号转导通路,并揭示其与相应参与引导的炎症反应通路之间的关系,可能为MI/RI的治疗提供新的研究方向。

通过从细胞形态、组织病理改变及相关生化指标改变等方面揭示维医异常黑胆质成熟剂对MI/RI的保护作用,并初步探索其机制机理,为优化治疗方案,提高临床疗效提供实验依据。探讨异常黑胆质证在缺血再灌注损伤中的心肌

改变,为异常黑胆质证候心肌缺血再灌注损伤前后心肌保护系列研究提供全新平台,进一步拓宽异常黑胆质证研究范围,达到在心肌保护领域使维吾尔医学和西医完美结合的目的。维医异常黑胆质证是复杂性疾病,比如肿瘤、糖尿病、高血压及冠心病等疾病的主要原因^[13-17]。导致体内异常黑胆质的各种原因中饮食、环境、精神因素占重要的地位,长期食用干寒属性的饮食、药物,长期居住于干寒环境和受到冷空气的影响、严重环境污染,过度的焦虑、愤怒、恐慌、忧虑等均会减弱脑、肝、心等支配器官的功能,影响体液的生成和调节过程,使组织的摄主力减弱,热量容易散发,热能下降,使机体和组织器官的气质趋向干寒属性^[18]。人体内黑胆质体液的量增加,功能改变,在机体基础“热”的作用下“燃烧”,最终形成异常黑胆质。本研究通过异常黑胆质证动物模型的基础上建立异常黑胆质载体动物心肌缺血再灌注损伤动物模型,发现在该模型中采用不同剂量的成熟剂进行干预,可以明显减轻缺血再灌注损伤。本实验重点观察了心肌标志物——心肌酶及肌钙蛋白的变化,发现模型组中CK-MB及肌钙蛋白水平明显高于空白对照组。采用不同剂量的成熟剂干预发现,无论采用小剂量、中剂量还是大剂量成熟剂干预,均可以明显减轻心肌缺血再灌注损伤,其中中剂量组效果最明显。组织学形态观察,发现正常对照组与中剂量组心肌纤维增值不明显,同时,心肌间质血管扩张甚微。模型组、小剂量组及大剂量组心肌纤维增值呈轻度,和心肌酶学的改变一致。

4 结论

成功构建了异常黑胆质缺血一再灌注模型是灌模型,可以用于后续的研究;成熟剂干预可以明显改善在体心肌缺血/再灌注损伤模型大鼠心肌组织学形态及心脏电生理功能;同时具有明显的减轻心肌缺血一再灌注后心肌的炎症反应,且其疗效有显著的剂量依赖性;中到高剂量的异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质缺血再灌注损伤的保护作用可能优于阿托伐他汀,但是尚需要进一步的研究来证实。

参考文献(References)

[1] Schulze C J, Wang W, Kumari R, et al. Imbalance between tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and matrix metalloproteinase during acute myocardial [correction of myocardial] ischemia-reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2007, 107(19): 2487-2492.

[2] Tomas F, Robert W, Pavel P. Myocardial injury is decreased by late remote ischaemic preconditioning and aggravated by tramadol in patients undergoing cardiac surgery: A randomised controlled trial 2010[J]. *Interact Cardio Vascular Thorac Surgery*, 2010, 78(11): 758-762.

[3] Werner M, Kazuo K, Hirofumi K. Myocardial protection via the coronary sinus long-term effects of intermittent coronary sinus occlusion as an adjunct to reperfusion in acute myocardial infarction[J]. *Circulation Journal*, 2008, 104(72): 526-533.

[4] Lum H, Roebuck K A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction[J]. *America Journal of Physiology: Cell Physiology*, 2005, 280(4): C719-C741.

[5] Hoffman J W, Gilbert T B, Poston R S, et al. Myocardial reperfusion

injury: Etiology, mechanisms, and therapies[J]. *Extra Corporal Technology*, 2007, 36(4): 391-411.

[6] RuizGines J A, LopezOngil S, Gonzalez R M, et al. Reactive oxygen species induce proliferation of bovine aortic endothelial cells[J]. *Cardiovascular Pharmacology*, 2006, 35(1): 109-113.

[7] 哈木拉提·吾甫尔. 异常黑胆质新论[M]. 乌鲁木齐: 新疆科学技术出版社, 2008: 54.

Upur Halmurat. Modern research of abnormal Savda syndrome theory[M]. Urumq: Xinjiang Science Technology Publishing Company, 2008: 54.

[8] Murat K, Ruxandra P, Upur H. Towards modernization of the formulation of the traditional Uighur medicine herbal preparation abnormal Savda Munziq[J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, doi: 10.1155/2012/863101.

[9] Yusup A, Upur H, Umar A, et al. Abnormal Savda Munziq, an herbal preparation of traditional Uighur medicine, may prevent 1, 2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis[J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, doi: 10.1093/ecam/nep059.

[10] Yusup A, Upur H, Umar A, et al. Protective effects of Munziq and Mushil of abnormal Savda to mitochondrial oxidative damage[J]. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2004, 18(4): 471-476.

[11] Yusup A, Upur H, Umar A, et al. Ethanol extract of abnormal Savda Munziq, a herbal preparation of traditional uighurmedicine, inhibits caco-2 cells proliferation via cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 92(63): 29-36.

[12] 哈木拉提·吾甫尔, 阿依努尔·买提斯迪克, 努尔买买提·艾买提, 等. 异常黑胆质证载体动物模型的建立及其自然恢复反证[J]. *新疆医科大学学报*, 2006, 29(10): 910-914.

Upur Halmurat, Maimaitisidike Aynur, Amat Nurmammad, et al. Establishment of an animal model of abnormal Savda and the natural restoration of a rebuttal[J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2006, 29(10): 910-914.

[13] 阿依努尔·买提斯迪克, 胡汉华, 哈木拉提·吾甫尔, 等. 异常黑胆质载体动物模型支配器官组织细胞超微结构观察[J]. *新疆医科大学学报*, 2006, 29(10): 919-921.

Maimaitisidike Aynur, Hu Hanhua, Upur Halmurat, et al. Abnormal Savda syndrome model and its ultrastructure observation of dominationg organs[J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2006, 29(10): 919-921.

[14] 张莉, 哈木拉提·吾甫尔, 胡尔西旦·尼可孜, 等. 异常黑胆质载体动物肿瘤模型的建立及其神经内分泌免疫指标的改变[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2007, 27(5): 376-381.

Zhang Li, Upur Halmurat, Niyazi Huexidan, et al. Establishment of abnormal Savda syndrome tumor model and the alteration of its neuroendocrine-immune network[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2007, 27(5): 376-381.

[15] Kaufman R J. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2012, 110(10): 1389-1398.

[16] Snoeckx L H, Comelussen R N, Van Nieuwenhoven F A, et al. Heat shock proteins and cardiovascular pathophysiology[J]. *Physiology Review*, 2001, 81(4): 1461-1497.

[17] Shintani-Ishida K, Nakajima M, Uemura K, et al. Ischemic preconditioning protects cardiomyocytes againstischemic injury by inducing GRP78[J]. *Biochem Biophysical Reserch and Communication*, 2006, 345(4): 1600-1605.

[18] Upur H, Yusup A, Baudrimont I, et al. Inhibition of cell growth and cellular protein, DNA and RNA Synthesis in human hepatoma (HepG2) cells by ethanol extract of abnormal Savda Munziq of traditional Uighur medicine[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 25(14): 24-29.

(责任编辑 吴晓丽)