

• 实验研究 •

芪苈强心胶囊对压力超负荷心力衰竭大鼠
内皮损伤及能量代谢的影响张军芳¹ 唐思文^{2,3} 王宏涛^{2,4} 徐登峰^{2,3} 贾振华^{3,5} 魏 聪^{3,4} 吴以岭^{1,5*}

(1. 河北医科大学中西医结合教研室, 河北省石家庄市中山路 361 号, 050017; 2. 河北省络病重点实验室;

3. 国家中医药管理局心脑血管病重点研究室; 4. 河北以岭医药研究院; 5. 河北医科大学附属以岭医院)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2012CB518606)

* 通讯作者: weitem@163.com, (0311)85901553

[摘要] 目的 探讨芪苈强心胶囊治疗压力超负荷心力衰竭的可能机制。方法 随机取 SD 大鼠 15 只为假手术组, 采用升主动脉缩窄术建立压力超负荷心力衰竭大鼠模型, 75 只造模成功大鼠随机分为模型组、卡托普利组和芪苈强心高、中、低剂量组各 15 只。卡托普利组给予卡托普利片 6.25 mg/(kg·d), 芪苈强心高、中、低剂量组分别给予芪苈强心胶囊 1.0、0.5、0.25 g/(kg·d), 假手术组和模型组灌服等体积的 0.5% 羧甲基纤维素钠, 各组连续灌胃 6 周。透射电镜观察心肌组织毛细血管超微结构, 比较各组大鼠心肌组织三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP)、一磷酸腺苷(AMP)含量, 血管黏附因子 1(ICAM-1)与内皮型一氧化氮合酶(eNOS)mRNA 表达水平, AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)及其磷酸化 AMPK(p-AMPK)蛋白表达。结果 芪苈强心低、中剂量组及卡托普利组均显著增加心肌组织中 ATP 含量($P < 0.01$), 各给药组 ADP 明显升高($P < 0.01$); 芪苈强心高剂量组与卡托普利组 ICAM-1 mRNA 表达降低, eNOS mRNA 升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 芪苈强心低、中、高剂量组与卡托普利组 p-AMPK 蛋白表达均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 各组大鼠心肌组织 AMPK 蛋白表达量差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 芪苈强心具有保护压力超负荷大鼠心肌毛细血管内皮的作用, 同时提高心脏能量负荷水平、改善能量代谢, 其作用机制可能与激活 AMPK-eNOS 通路有关。

[关键词] 芪苈强心胶囊; 心力衰竭; 内皮损伤; 能量代谢

Effect of Qili Heart-Strengthening Capsule on Endothelial Injury and Energy Metabolism in Rats with Pressure Overload Heart Failure

ZHANG Junfang¹, TANG Siwen^{2,3}, WANG Hongtao^{2,4}, XU Dengfeng^{2,3}, JIA Zhenhua^{3,5}, WEI Cong^{3,4}, WU Yiling^{1,5}

(1. Hebei Medical University, Hebei Province 050017; 2. Hebei Key Laboratory of Collateral Disease; 3. Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine; 4. Hebei Yiling Pharmaceutical Research Institute; 5. Yiling Hospital of Hebei Medical University)

ABSTRACT Objective To study the effect and possible mechanism of Qili Heart-Strengthening Capsule [heart-strengthening capsule of Huangqi (*Radix Astragali*) and Tinglizi (*Semen Lepidii*)] on pressure overload heart failure. **Methods** Fifteen SD rats were randomly selected as the sham operation group. The ascending aorta constriction was conducted to establish the pressure overload heart failure models. Totally 75 successfully modeling rats were randomized into the model group, captopril group, Qili Heart-Strengthening Capsule high-dose, middle-dose and low-dose groups, with 15 in each. The captopril group was given 6.25 mg/(kg·d) captopril tablet. The Qili Heart-Strengthening Capsule high-dose, middle-dose and low-dose groups were given 1.0, 0.5 and 0.25 g/(kg·d) Qili Heart-Strengthening Capsule respectively. The sham operation group and model group were given an equal volume of 0.5% sodium carboxymethyl cellulose. The administration lasted for 6 weeks. The ultrastructure of myocardial tissue capillaries was observed by transmission electron microscopy. The adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), endothelial nitric oxide synthase (eNOS) mRNA expression, AMP-activated protein kinase (AMPK) and phosphorylated AMPK (p-AMPK) protein in the myocardial tissue was compared. **Results** The ATP contents in the Qili Heart-Strengthening Capsule middle-dose and low-dose groups and captopril group were significantly increased ($P < 0.01$). The ADP contents in all medication groups were significantly increased ($P < 0.01$). The ICAM-1 mRNA expression was significantly decreased but the eNOS mRNA expression was significantly increased in the Qili Heart-Strengthening Capsule high-dose group and captopril group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The p-AMPK expression was significantly increased in the Qili Heart-Strengthening Capsule groups and captopril group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no significant difference between before and after treatment in

the AMPK expression in all groups ($P>0.05$). **Conclusion** Qili Heart-Strengthening Capsule can protect the myocardial capillary endothelial, increase the cardiac energy load level, improve the energy metabolism, and its mechanism may be related to the activation of AMPK-eNOS pathway.

Keywords Qili Heart-Strengthening Capsule; heart failure; endothelial injury; energy metabolism

随着人口老龄化社会的加快和医疗水平的提高,高血压病、冠心病等心血管疾病发病率升高而病死率降低,心力衰竭作为各种心血管疾病的终末阶段,其发病率呈现逐年上升趋势。中医药学的整体观念、辨证论治在心力衰竭这类复杂疾病的治疗上体现了较明显的优势^[1],以络病理论和脉络学说为指导提出心力衰竭气阳虚乏、脉络瘀阻、心络络息成积导致心室重构的病理机制,确立“气血水同治分消”治疗组方原则,研制出芪蒴强心胶囊,经临床证实疗效显著^[2-4]。本实验观察芪蒴强心胶囊对压力超负荷性心力衰竭大鼠心脏能量代谢与内皮损伤的影响,探讨其治疗心力衰竭的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF级SD大鼠,雄性,体重250~270g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物许可证号:SCXK(京)2012-0001,分笼饲养,5只/笼,12h明暗交替,饲以标准饲料,自由进食饮水。

1.2 药物、试剂及仪器

芪蒴强心胶囊由石家庄以岭药业股份有限公司提供(国药准字Z20040141,批号:120201),由黄芪、附子、丹参、人参、葶苈子、红花、香加皮、泽泻、玉竹、桂枝、陈皮组成;卡托普利片由常州制药厂生产(批号11061511);羧甲基纤维素钠(CMC-Na)由天津永大化学试剂有限公司生产(批号20110110);注射用青霉素钠由华北制药股份有限公司生产(批号X1104614)。

乳酸检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号20120710);三磷酸腺苷(ATP,批号100111202)、二磷酸腺苷(ADP,批号10090203190)购自Sigma公司,一磷酸腺苷(AMP,中国药品生物制品检定所,批号140719-200501)。一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)、ATP酶试剂盒由南京建成生物工程研究所提供(批号分别为20120712、20120709、20120629)。RNA提取试剂Trizol Reagent(In-vitrogen公司产品,批号15596-026),反转录试剂盒(Fermentas公司,批号K1622)、琼脂糖(西班牙Biowest公司,批号111860),荧光定量PCR试剂盒(Fermentas公司,批号K0221)。血管黏附因子1

(ICAM-1)与内皮型一氧化氮合酶(eNOS)引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。Western印迹检测抗体:AMP激活的蛋白激酶(AMPK)及其磷酸化AMPK(p-AMPK)分别为SAB、Santa-Cruz公司产品(批号:sc-25792,sc-335242)。

3K15低温高速离心机(德国Sigma);10A高效液相色谱检测仪(日本岛津公司);HX-300动物呼吸机;XD711酶标分析仪(上海迅达医疗仪器公司);ABI 7300 Real-Time PCR System(美国ABI公司);RS-28高速低温离心机(德国贺利氏公司);UVP凝胶扫描系统(美国UVP公司),电转膜仪、半干转膜仪、垂直电泳仪(美国Bio-Rad公司)。

1.3 造模方法

采用胸主动脉缩窄法^[2]制作压力超负荷心肌梗厚—心力衰竭模型。大鼠称重后行腹腔麻醉(5%水合氯醛,7ml/kg),仰卧位固定,经气管插管,连接小动物呼吸机;开胸,分离肌肉层,剪断第2和第3肋骨,在无名动脉、左颈动脉、左锁骨下动脉下方分离胸主动脉,以无菌聚乙烯塑料管垫扎、缩窄约50%。假手术组开胸分离胸主动脉而不缩窄。伤口缝合后,用注射用青霉素钠预防伤口感染,回笼饲养。

1.4 分组及给药

用随机数字表法取大鼠15只为假手术组,75只造模成功大鼠饲养至第5周,使用RandA 1.0软件随机分为模型组、卡托普利组和芪蒴强心高、中、低剂量组各15只。卡托普利组给予卡托普利片6.25mg/(kg·d),芪蒴强心高、中、低剂量组分别给予芪蒴强心胶囊1.0、0.5、0.25g/(kg·d),各药物均配成相应浓度溶液,给药体积为10ml/kg灌胃,假手术组和模型组灌服等体积的0.5%CMC-Na,各组连续灌胃6周。

1.5 心肌组织电镜观察

处死大鼠迅速取心脏,用4℃生理盐水冲洗后取左室心尖部约1mm×3mm大小组织,经2.5%戊二醛前固定、1%锇酸后固定包埋后制备心肌超薄切片,透射电镜下观察心肌毛细血管内皮细胞形态。

1.6 液相色谱法检测心肌组织ATP、ADP、AMP含量

参照文献^[3]称取冻存的心肌组织,以5ml/g

比例加入预冷的 0.4 mol/L 高氯酸,冰浴匀浆后,4℃ 4000 r/min 离心 10 min,取 400 μ l 上清液加入 25 μ l 2 mol/L NaOH 调 pH 值至 6.5,再次 4℃ 10000 r/min 10 min 离心,吸取上清液用 0.45 μ m 滤膜过滤后进样。用高效液相色谱仪分离并测定,检测波长为 254 nm,根据洗脱峰面积和标准品浓度计算,结果以 μ mol/g 表示,同时计算能量负荷 EC = (ATP + 0.5 × ADP) / (ATP + ADP + AMP)。

1.7 实时荧光 PCR 法检测 ICAM-1、eNOS mRNA 表达水平

用 Trizol 试剂提取心脏组织总 RNA,进行 cDNA 的合成。实时荧光定量 PCR 检测心肌组织 ICAM-1、eNOS mRNA 表达水平,引物序列如下: ICAM-1, 73bp, 上游 5'-TGTGCTTTGAGAACTGTGGC3', 下游 5'-CGCTCTGGGAACGAATACA 3'; eNOS, 88bp, 上游 5'-ATTACTGCCAGGGCTGACTC3', 下游 5'-GGATTTGCTGCTCTGTAGGTT3'; GAPDH, 120bp, TGAACGGGAAGCTCACTGG3', 下游 5'-GCTTCACCACCTTCTTGATGTC3'。以 GAPDH 为内参照基因,得到目的基因表达的相对定量值(RQ 值)。

1.8 Western blot 法检测 p-AMPK、AMPK 蛋白表达

称取心肌组织加入组织裂解液,匀浆后 4℃ 离心分离上清,采用改良酚试剂法进行蛋白定量。取各组蛋白样品进行 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳,半干转膜后封闭,经一抗结合后洗膜,二抗结合,洗膜后采用增强型 ECL 化学发光法显色,扫描灰度值,以目的蛋白与内参 β -肌动蛋白的比值表示。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,进行单因素方差分析,方差不齐用 Dunnert's T3 法。

2 结果

2.1 各组大鼠心肌组织毛细血管超微结构比较

心肌毛细血管由内皮细胞、基底膜以及少量周细胞构成,内皮细胞位于管腔内侧。假手术组心肌组织血管超微结构清晰,管腔光滑,基膜连续而完整,内皮细胞间紧密连接正常,胞质中吞饮小泡数量较多,内皮细胞核旁可见一结构基本正常的线粒体。模型组毛细血管周围明显水肿,基膜不整、管腔不规则,未见明显线粒体结构,紧密连接模糊,吞饮小泡数目减少。与模型组比较,卡托普利组及芪苈强心各剂量组不同程度改善毛细血管内皮结构,表现在线粒体融合、空泡化减轻,吞饮小泡数目相对增多,紧密连接较明显。

2.2 各组大鼠心肌组织 ATP、ADP、AMP 及 EC 比较

由于实验动物心肌组织量有限,检测指标较多,为了使各指标均能达到统计学要求,因此各指标鼠数 < 15 只。表 1 示,与假手术组比较,模型组 ATP、ADP 及 EC 明显降低,AMP 明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与模型组比较,芪苈强心低、中剂量组及卡托普利组均显著增加心肌组织中 ATP 含量 ($P < 0.01$),各给药组 ADP、EC 明显升高 ($P < 0.01$);卡托普利组和芪苈强心低、高剂量组 AMP 含量与模型组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。芪苈强心各剂量组 ATP、ADP、AMP 及 EC 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 各组大鼠心肌 ICAM-1mRNA、eNOSmRNA 表达比较

表 2 示,与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织 ICAM-1mRNA 表达显著升高,eNOS mRNA 表达降低 ($P < 0.01$);与模型组比较,芪苈强心高剂量组与卡托普利组 ICAM-1mRNA 表达降低,eNOSmRNA 升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),芪苈强

表 1 各组大鼠心肌组织 ATP、ADP、AMP 及 EC 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	ATP (μ mol/g)	ADP (μ mol/g)	AMP (μ mol/g)	EC
假手术组	6	5.78 ± 1.23	25.57 ± 4.46	12.42 ± 9.77	0.44 ± 0.10
模型组	6	1.81 ± 1.22**	4.74 ± 2.48**	22.64 ± 5.34*	0.14 ± 0.07**
卡托普利组	6	11.28 ± 2.31 Δ	28.47 ± 5.17 Δ	6.94 ± 2.64 Δ	0.55 ± 0.05 Δ
芪苈强心低剂量组	6	9.30 ± 1.65 Δ	17.95 ± 8.36 Δ	10.97 ± 5.49 Δ	0.47 ± 0.09 Δ
芪苈强心中剂量组	6	11.25 ± 0.64 Δ	15.96 ± 2.68 Δ	17.75 ± 3.46	0.45 ± 0.10 Δ
芪苈强心高剂量组	6	7.98 ± 4.60	32.75 ± 5.16 Δ	32.75 ± 5.16 Δ	0.49 ± 0.07 Δ

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$

心中、低剂量组 eNOS mRNA 亦较模型组升高 ($P < 0.05$); 芪苈强心低、中剂量组 ICAM-1 mRNA 显著高于卡托普利组和芪苈强心高剂量组 ($P < 0.01$), 芪苈强心高剂量组 eNOS mRNA 亦显著高于卡托普利组和芪苈强心低、中剂量组 ($P < 0.01$)。

表 2 各组大鼠心肌组织 ICAM-1 mRNA、eNOS mRNA 表达比较 (RQ 值, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	ICAM-1 mRNA	eNOS mRNA
假手术组	5	1.04 ± 0.23	1.05 ± 0.21
模型组	5	3.64 ± 0.46*	0.16 ± 0.05*
卡托普利组	5	2.10 ± 0.29 Δ	0.34 ± 0.09 Δ
芪苈强心低剂量组	5	3.21 ± 0.24 Δ #	0.37 ± 0.05 Δ #
芪苈强心中剂量组	5	3.55 ± 0.57 Δ #	0.33 ± 0.09 Δ #
芪苈强心高剂量组	5	1.87 ± 0.46 $\Delta\Delta$	0.62 ± 0.15 $\Delta\Delta$

注:与假手术组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与卡托普利组比较, $\Delta P < 0.01$; 与芪苈强心高剂量组比较, # $P < 0.01$

2.4 各组大鼠心肌组织 p-AMPK、AMPK 蛋白表达

表 3 示,与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织 p-AMPK 蛋白表达降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较,芪苈强心低、中、高剂量组与卡托普利组 p-AMPK 蛋白表达均显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各组大鼠心肌组织 AMPK 蛋白表达量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 各组大鼠心肌组织 p-AMPK、AMPK 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	p-AMPK	AMPK
假手术组	5	0.50 ± 0.12	0.67 ± 0.15
模型组	5	0.31 ± 0.14*	0.45 ± 0.17
卡托普利组	5	0.79 ± 0.22 $\Delta\Delta$	0.57 ± 0.36
芪苈强心低剂量组	5	0.68 ± 0.24 Δ	0.49 ± 0.16
芪苈强心中剂量组	5	0.79 ± 0.11 $\Delta\Delta$	0.44 ± 0.14
芪苈强心高剂量组	5	0.94 ± 0.13 $\Delta\Delta$	0.63 ± 0.22

注:与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

慢性心力衰竭属于中医“心水”范畴,也有“心胀”、“心衰”之称,临床表现为“心悸”、“怔忡”、“水肿”、“痰饮”、“喘证”等病证。历代医家多认为该病为本虚标实、虚实夹杂之证,心气、心阳亏虚是发病基础,瘀血、水饮、痰浊为发病的重要病理因素。芪苈强心胶囊方中黄芪、附子为君药,黄芪益气利水以治心气虚乏之本,配伍附子补气温阳、固表止汗,人参、黄芪相须为用,人参益元气、黄芪补卫气;丹参、红花活血行血,通利脉络;葶苈子、香加皮、泽泻强心

利水;佐以玉竹养心阴防利水伤正,陈皮畅气机防壅补气滞,桂枝为使温阳通络兼引药入络。诸药合用则心气充,阳气复,脉络通,水肿消,心慌气短、不能平卧、尿少水肿诸症自除。

本研究采用胸主动脉缩窄术建立压力超负荷心肌肥厚—心力衰竭模型,结构的改变使冠状动脉储备下降,最终导致心脏舒张收缩功能障碍^[5]。衰竭心脏由于冠状动脉血容量减少,缺血缺氧、内皮受损引起线粒体氧化磷酸化效率降低,影响能量物质合成。AMPK 是细胞能量变化感受器^[6],控制脂类与葡萄糖代谢,AMPK 激活可通过减少内质网错折叠蛋白保护缺氧损伤的心肌组织,具有维持能量内环境稳定的作用。eNOS 为调节血管内皮基础状态下 NO 生成的关键酶,作为 AMPK 的下游靶标在循环系统中发挥重要作用。研究表明 eNOS 表达减少导致左旋精氨酸/NO 通路异常可能是血管舒张功能异常和血管张力增高的主要原因^[7]。因此 AMPK-eNOS 信号通路具有协调能量代谢需求以及保护内皮细胞、促进血管新生等作用,是调节心脏循环功能和代谢活动的重要靶点。ATP、ADP、AMP 是机体内高能磷酸盐,本实验通过检测心肌组织耗能反应的直接能量来源 ATP 及其释放能量后生成 ADP、AMP 的含量,计算出反映心肌能量状态的能荷值,发现芪苈强心胶囊提高了心力衰竭大鼠心肌能量负荷水平,各剂量组不同程度促进 AMPK 磷酸化以及增加 eNOS 的表达。

正常的血管内皮结构和功能能够保障心脏、微循环功能和内环境稳定^[8]。心肌组织电镜结果显示,模型组大鼠心肌毛细血管内皮紧密连接结构模糊,吞饮小泡数量减少,芪苈强心胶囊各剂量组不同程度减轻内皮结构损伤,保护内皮细胞物质交换的屏障功能。ICAM-1 是与炎症损伤相关的血管黏附因子,研究显示 ICAM-1 可能参与慢性心力衰竭的内皮损伤,促进白细胞与血管内皮间黏附,导致微循环障碍,黏附的白细胞活化产生氧自由基等物质引发心脏功能障碍^[9]。本研究结果显示,芪苈强心高剂量组能够明显降低心力衰竭大鼠心肌组织 ICAM-1 表达,增加 eNOS 表达,进而保护心肌微血管内皮结构与功能,为心肌细胞顺利从血液获得能量物质提供保障。

综上所述,芪苈强心胶囊具有保护心力衰竭大鼠心肌毛细血管内皮的作用,同时提高心脏能量负荷水平、改善能量代谢,其作用机制可能与激活 AMPK-eNOS 通路有关。(下转第 1229 页)

PT 反映外源性凝血功能的变化^[16]。本研究结果显示,与双抗组比较,益气活血+双抗组对 APTT、PT 产生的影响差异无统计学意义,表明益气活血中药与双联抗药物合用,没有明显增加出血的风险。

综上所述,本研究证实益气活血中药配伍双联抗血小板治疗在改善大鼠 AMI 后早期心室腔的扩大的同时,增强了双联抗抑制血小板聚集和血栓形成的作用,且不增加出血风险,为益气活血中药配伍双联抗血小板治疗的临床应用提供了实验依据,值得临床进一步验证。

参考文献

- [1] Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L, et al. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. JAMA, 2006, 296(14):1749-1756.
- [2] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation[J]. N Engl J Med, 2001, 345(7):494-502.
- [3] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 288(19):2411-2420.
- [4] 王和银,方统念,吴帆,等. 益气活血法对冠心病介入术后患者心功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(4):569-570.
- [5] Johns TN, Olson BJ. Experimental myocardial Infarction. I. A method of coronary occlusion in small animals[J]. Ann Surg, 1954, 140(5):675-682.
- [6] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:

人民卫生出版社, 2002:202-203.

- [7] 刘剑刚, 马鲁波, 钱民全. 体外血栓形成后血液的流变性变化及体外血栓形成试验的规范化操作[J]. 微循环学杂志, 2008, 18(4):27-29.
- [8] 付长庚, 高铸焯, 陈静, 等. 京津地区冠心病证候—治法—方药的现况调查[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12):176-179.
- [9] 郭春荣. 观察心悅胶囊治疗冠心病心功能不全气虚血瘀型的临床效果[J]. 中国保健营养, 2012, 22(9):3356-3356.
- [10] 肖寒, 李凤, 孙伟伦, 等. 心悅胶囊对麻醉开胸犬急性心肌梗死的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(14):2997-2999.
- [11] 孙绍波, 雷震, 姜华军, 等. 复方川芎胶囊活血作用研究[J]. 医药导报, 2009, 28(2):189-190.
- [12] 王培利, 王承龙, 王少丽, 等. 益气活血中药对急性冠脉综合征患者介入治疗后生存质量的影响[J]. 环球中医药, 2012, 5(12):881-885.
- [13] Jugdutt BI. Ischemia/Infarction[J]. Heart Fail Clin, 2012, 8(1):43-51.
- [14] Gryglewski RJ, Dembinska-Kiec A, Korbut R. A possible role of thromboxane A₂ (TXA₂) and prostacyclin (PGI₂) in circulation[J]. Acta Biol Med Ger, 1978, 37(5-6):715-723.
- [15] Herbert JM, Savi P. P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel[J]. Semi Vas Med, 2003, 3(2):113-122.
- [16] 刘湘莲, 张玉祥. 血凝 PT APTT FIB TT 的检测意义及其测定前的有关事宜[J]. 内蒙古医学杂志, 2004, 36(5):369.

(收稿日期:2012-11-22;修回日期:2013-04-17)

[编辑:邓媛]

(上接第 1224 页)

参考文献

- [1] 吴以岭. 络论[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2010:507-509, 1317-1319.
- [2] Hu P, Zhang D, Swenson L, et al. Minimally invasive aortic banding in mice: effects of altered cardiomyocyte insulin signaling during pressure overload[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285(3):1261-1269.
- [3] 魏聪. 基于代谢组学的络气虚滞/郁滞证候病生理基础及通络干预研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2011:115-116.
- [4] Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodeling[J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(3):412-419.
- [5] Maule S, Milan A, Grosso T, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with autonomic failure[J]. Am J Hypertens, 2006, 19(10):1049-1054.

- [6] Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status[J]. Endocrinology, 2003, 144(12):5179-5183.
- [7] 张赛丹, 全勇, 周宏研, 等. 慢性心力衰竭与内皮功能异常的相关性研究[J]. 医学临床研究, 2006, 23(10):1545-1548.
- [8] Schulz R, Rassaf T, Massion PB, et al. Recent advances in the understanding of the role of nitric oxide in cardiovascular homeostasis[J]. Pharmacol Ther, 2005, 108(3):225-256.
- [9] 杜荣增, 汤永庆, 邱建平, 等. β 受体阻断剂对慢性心力衰竭患者血浆 vWF 及 TNF- α 的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(3):232-233.

(收稿日期:2013-01-16;修回日期:2013-05-13)

[编辑:邓媛]