

# 益气活血中药配合双联抗血小板治疗对急性心肌梗死大鼠血栓形成的影响

王宝君<sup>1,2</sup> 张庆翔<sup>1</sup> 张 蕾<sup>1</sup> 刘剑刚<sup>1\*</sup> 史大卓<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091; 2. 北京中医药大学东方医院)

基金项目: 科技部国际科技合作与交流项目(2010DFA31690); “重大新药创制”科技重大专项

资助项目(2009ZX09502-031); 国家自然科学基金资助项目(81273933)

\* 通讯作者: liujiangang2002@sina.com, (010)62835630

**[摘要]** 目的 观察益气活血中药配伍双联抗血小板治疗对急性心肌梗死(AMI)后大鼠血小板功能和血栓形成的影响。方法 59 只 SD 大鼠随机选 12 只设为假手术组, 其余大鼠结扎前降冠状动脉建立实验性 AMI 模型, 36 只造模成功大鼠随机分为模型组、双抗组和益气活血+双抗组各 12 只。双抗组给予阿司匹林肠溶片 9 mg/(kg·d) 和硫酸氢氯吡格雷片 6.75 mg/(kg·d) 灌胃, 益气活血+双抗组在双抗组的基础上加给予心悦胶囊 162 mg/(kg·d) + 复方川芎胶囊 400 mg/(kg·d) 灌胃, 模型组和假手术组给予等量蒸馏水, 连续灌胃 28 天。测定大鼠体内血栓形成时间和体外血栓形成长度、湿重、干重, 检测凝血指标、血小板最大聚集率(PAgT)、血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>) 和 6-酮-前列腺素 F<sub>1α</sub>(6-keto-PGF<sub>1α</sub>) 含量, 计算心室腔面积与心脏横切面积比值。结果 与假手术组比较, 模型组大鼠颈动脉体内血栓形成时间缩短, 体外血栓形成长度、湿重和干重增加, 活化部分凝血酶时间(APTT)缩短, 纤维蛋白原(FIB)含量增加, 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量降低, 心室腔面积和心脏横切面积比值增加 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 益气活血+双抗组大鼠体内血栓形成时间显著延长, 体外血栓长度、湿重、干重显著降低, 凝血指标改善, PAgT 下降, 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量升高, 心室腔面积和心脏横切面积比值降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 益气活血中药配伍双联抗血小板治疗可进一步抑制 AMI 大鼠颈动脉动脉血栓形成, 且不增加出血风险。

**[关键词]** 急性心肌梗死; 双联抗血小板; 益气活血; 血栓

Effect of Qi-Supplementing Blood-Quickening Medicinal Combined with Dual Antiplatelet Therapy on the Thrombosis in Acute Myocardial Infarction Rats

WANG Baojun<sup>1,2</sup>, ZHANG Qingxiang<sup>1</sup>, ZHANG Lei<sup>1</sup>, LIU Jiangang<sup>1</sup>, SHI Dazhuo<sup>1</sup>

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

**ABSTRACT Objective** To observe the effect of qi-supplementing blood-quickening medicinal combined with dual antiplatelet therapy on the platelet function and thrombosis in acute myocardial infarction (AMI) rats. **Methods** Twelve rats among 59 SD rats were randomly selected as the sham operation group and other rats were established AMI models by ligation of the left anterior descending coronary artery. Thirty six successfully modeling rats were randomized into the model group, dual antiplatelet therapy group and qi-supplementing blood-quickening medicinal combined with dual antiplatelet therapy group, with 12 in each. The dual antiplatelet therapy group was gavaged with 9 mg/(kg·d) aspirin and 6.75 mg/(kg·d) clopidogrel. The qi-supplementing blood-quickening medicinal combined with dual antiplatelet therapy group was gavaged with 162 mg/(kg·d) Xinyue Capsule and 400 mg/(kg·d) Compound Chuanxiong Capsule on the basis of the dual antiplatelet therapy group. The model group and sham operation group were gavaged with distilled water for 28 days. The thrombus formation time, length, wet weight and dry weight of thrombosis in vitro, coagulation, platelet aggregation rate (PAgT), thromboxane B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>) and 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub>(6-keto-PGF<sub>1α</sub>) was detected. The cardiac ventricular area and cross-sectional area ratio was calculated. **Results** Comparing with the sham operation group, the thrombus formation time of carotid artery in vivo and activated partial thromboplastin time (APTT) were significantly shortened, the length, wet weight and dry weight of thrombosis in vitro, fibrinogen (FIB) content and cardiac ventricular area and cross-sectional area ratio were significantly increased and 6-keto-PGF<sub>1α</sub> was significantly decreased in the model group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Comparing with the model group, the thrombus formation time in vivo was significantly prolonged, the length, wet weight and dry weight of thrombosis in vitro, PAgT and cardiac ventricular area and cross-sectional area ratio were significantly decreased, 6-keto-PGF<sub>1α</sub> was significantly increased and coagulation was significantly improved in the qi-supplementing blood-quickening medicinal combined with dual antiplatelet therapy group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** The combo therapy of qi-supplementing blood-quickening medicinal and dual antiplatelet can inhibit the thrombosis of carotid artery with no obviously increased risk of bleeding.

**Keywords** acute myocardial infarction; dual antiplatelet; qi-supplementing blood-quickening; thrombus

冠状动脉内支架(包括裸支架和药物洗脱支架)置入为目前治疗急性心肌梗死(AMI)最主要的血运重建方法。和溶栓治疗相比,显著提高了血运重建的成功率,降低了AMI的死亡率和并发症发生率<sup>[1]</sup>。随着氯吡格雷防止不稳定心绞痛反复发作(CURE)、氯吡格雷降低心血管事件发生率的临床观察(CREDO)等临床试验结果的发布,氯吡格雷和阿司匹林组成的双联抗血小板治疗成为减少急性冠脉综合征(ACS)冠状动脉介入治疗术后血栓事件的标准方案<sup>[2-3]</sup>。益气活血法是中医临床治疗AMI的常用方法,既往研究证实,益气活血中药具有抑制血小板活化聚集、抗血栓形成、抑制氧化应激损伤、延缓心室重构、促进心肌毛细血管再生等作用,临床结合西医常规治疗可进一步改善介入治疗后冠心病患者心功能及患者生活质量<sup>[4]</sup>。本研究探讨益气活血中药配伍双联抗血小板治疗对血栓形成的影响,报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

雄性SD大鼠59只,清洁级,体重200~220g,由斯贝福(北京)实验动物科技有限公司提供,动物许可证号:SCXK(京)2011-0004。动物购置后在清洁级实验室适应性饲养1周,室温23~25℃,湿度50%~70%,光照12h,黑暗12h,自由饮水,普通饲料饲养。普通饲料由北京科澳协力饲料有限公司提供,京饲审:(2009)06166。

### 1.2 实验药物

心悦胶囊:吉林省集安益盛药业股份有限公司生产,国药准字Z20030073,0.3g/粒,含西洋参茎叶总皂苷50mg;复方川芎胶囊:山东凤凰制药股份有限公司生产,国药准字Z20000035,由川芎、当归组成,0.37g/粒;硫酸氢氯吡格雷片(波利维):法国Sanofi Winthrop Industrie公司生产,国药准字J20080090,75mg/片;阿司匹林肠溶片:北京曙光药业有限责任公司生产,国药准字H11020827,25mg/片;注射用青霉素钠:华北制药股份有限公司生产,国药准字:X1105313,80万IU/瓶。

### 1.3 主要试剂及仪器

一氧化氮(NO)测定试剂盒(批号10111006A),由英国Enzo公司提供;活化部分凝血酶时间(APTT)测定试剂盒(批号A04-080929-N05)、凝血酶原时间(PT)测定试剂盒(批号V28417)、凝血酶时间(TT)测定试剂盒(批号011-110397)、纤维蛋白

原(FIB)测定试剂盒(批号S210028),均由德国Teco Medical Instruments Production公司生产,北京美创新业科技有限公司提供;血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)放免试剂盒(批号120125-T)、6-酮-前列腺素F<sub>1α</sub>(6-keto-PGF<sub>1α</sub>)测定试剂盒(批号120123-K)由北京华英生物技术有限公司提供。体内血栓形成测定仪:型号BT87-3,包头医学院心血管研究室提供;体外血栓形成和血小板粘附两用仪:型号XSN-R11,无锡县电子仪器二厂生产;扭力天平:型号JN-A,上海第二天平仪器厂生产;全自动四通道血小板聚集仪:型号LBY-NJ2,上海普利生仪器有限公司生产;全自动放免计数仪:型号r-911,中国科技大学实业总公司生产;半自动凝血仪:型号MC-4000,德国M.D.C.公司生产;心电图机:型号ECG-6511,上海光电仪器有限公司生产;计算机彩色病理图像分析系统:DpxView Pro型,丹麦DeltaPix公司;光学显微镜:型号BN-2,日本Olympus公司。

### 1.4 模型制备

参考文献<sup>[5]</sup>方法,大鼠乙醚麻醉,仰卧位固定,胸骨左侧剪毛,消毒备皮。心尖搏动处左下方剪开皮肤,钝性分离,于大鼠第3-4肋间开胸,暴露心脏,剪开心包膜,快速挤出心脏,用缝合线在左冠状动脉前降支1/3处穿线结扎,结扎血管供血区心肌呈暗红色,然后迅速将心脏放回胸腔,随即缝合胸腔及皮肤。术后心电图标准肢体导联II导联ST段弓背向上抬高(>0.2mV),为造模成功。术后予青霉素肌肉注射预防感染(每天4万IU),连续3天。假手术组大鼠除不结扎血管外,其余处理方法与模型组大鼠相同。

### 1.5 动物分组及给药

按随机数字表法选取12只大鼠设为假手术组,其余造模成功的36只大鼠采用随机数字表法分为模型组、双抗组和益气活血+双抗组,每组12只。双抗组给予阿司匹林肠溶片9mg/(kg·d)、硫酸氢氯吡格雷片6.75mg/(kg·d);益气活血+双抗组在双抗组基础上加心悦胶囊162mg/(kg·d)和复方川芎胶囊400mg/(kg·d)。各给药组灌胃药物用蒸馏水稀释,药物剂量按照人与大鼠体表面积换算<sup>[6]</sup>,每周测量1次体重,根据大鼠体重变化调整灌胃药量。假手术组和模型组给予等量蒸馏水灌胃,各组连续灌胃28天。

### 1.6 观察指标及方法

1.6.1 体内血栓 各组大鼠按随机数字表法选择

6只测定体内实验性血栓形成时间。灌胃结束后,4%水合氯醛麻醉(0.9 ml/100 g 体重),备皮消毒。剪开大鼠右侧颈部皮肤,钝性分离,暴露右侧颈总动脉长度约2 cm,在血管下垫玻璃纸保护周围组织。将体内血栓形成测定仪刺激电极、温度感受器钩于血管和玻璃纸之间,温控电流80  $\mu$ A 刺激7 min 刺激动脉血管,造成血栓形成、血管内阻塞。温度传感器感受血管表面温度变化,血管远端温度突然下降,为血管血栓形成。从电流刺激至血管远端温度下降为血栓形成时间。

1.6.2 体外血栓 参考文献[7]方法,测定各组另6只大鼠体外血栓长度、湿重和干重。腹主动脉取血,迅速注入长25 cm、直径2 mm 的硅胶管中,约占硅胶管长度的1/2。将硅胶管置于体外血栓形成和血小板粘附两用仪中,匀速旋转15 min,将形成的血栓用滤纸吸干表面液体,测量长度;用扭力天平测量血栓湿重;然后在烘干机中37℃加热20 min 后取出,测量血栓干重。

1.6.3 血小板最大聚集率(PAgT) 大鼠腹主动脉取血2 ml,3.8%枸橼酸钠与全血按1:9混合,800 r/min 离心10 min,制备富血小板血浆(PRP)。3000 r/min 离心10 min,制备贫血小板血浆(PPP)。调PRP血小板浓度为 $600 \times 10^9 \sim 700 \times 10^9$  个/L。按Born氏比浊法,加入二磷酸腺苷(ADP)诱导剂诱导血小板聚集,全自动四通道血小板聚集仪测定PAgT。

1.6.4 TXB<sub>2</sub>、6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  按试剂盒说明方法,全自动放免计数仪放射免疫测定血浆TXB<sub>2</sub>、6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 含量。

1.6.5 凝血指标 按照试剂盒说明方法,半自动凝

血仪凝固法测定APTT、PT及FIB含量。

1.6.6 心室腔面积与心脏横切面积比值 各组大鼠腹主动脉取血后,立即取出心脏,用生理盐水冲洗心腔残留的血液,滤纸吸干多余液体。自结扎线下,平行冠状动脉沟均匀地将心室部分切成等厚5片,厚度约5 mm。HE染色,计算机彩色病理图像分析系统测量心室面积和心脏横切面积,计算心室腔面积和心脏横切面积的百分比。

## 1.7 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,数据经正态分布检验,符合正态分布采用方差分析,两组间采用 $q$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠体内、外血栓比较

表1示,与假手术组比较,模型组大鼠体内血栓形成时间显著缩短( $P < 0.05$ ),体外血栓长度、湿重、干重均显著增加( $P < 0.05$ );与模型组比较,双抗组和益气活血+双抗组大鼠体内血栓形成时间显著延长( $P < 0.01$ ),体外血栓长度、湿重、干重明显降低( $P < 0.01$ );与双抗组比较,益气活血+双抗组大鼠体内血栓形成时间显著延长( $P < 0.05$ ),体外血栓长度、干重显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

### 2.2 各组大鼠凝血功能及PAgT比较

表2示,与假手术组比较,其余各组大鼠APTT显著缩短、FIB含量显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,双抗组和益气活血+双抗组大鼠APTT和PT显著延长、FIB含量和PAgT显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );双抗组和益气活血+双抗组大鼠各指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 各组大鼠体内、外血栓比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | 鼠数 | 血栓形成时间(s)                                  | 血栓长度(mm)                                              | 血栓湿重(mg)                  | 血栓干重(mg)                                |
|----------|----|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
| 假手术组     | 6  | 654.33 $\pm$ 85.28                         | 15.17 $\pm$ 1.46                                      | 59.16 $\pm$ 5.19          | 17.03 $\pm$ 2.39                        |
| 模型组      | 6  | 555.25 $\pm$ 76.96*                        | 17.50 $\pm$ 1.00*                                     | 70.80 $\pm$ 5.16*         | 20.80 $\pm$ 2.86*                       |
| 双抗组      | 6  | 791.50 $\pm$ 123.68 $\Delta$               | 13.70 $\pm$ 1.48 $\Delta$                             | 53.71 $\pm$ 5.68 $\Delta$ | 16.06 $\pm$ 2.31 $\Delta$               |
| 益气活血+双抗组 | 6  | 971.00 $\pm$ 130.30 $\Delta\blacktriangle$ | 11.40 $\pm$ 0.96 $\Delta\blacktriangle\blacktriangle$ | 50.90 $\pm$ 4.81 $\Delta$ | 12.84 $\pm$ 0.85 $\Delta\blacktriangle$ |

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

表2 各组大鼠凝血功能及PAgT比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | 鼠数 | APTT(s)                          | PT(s)                           | FIB(g/L)                        | PAgT(%)                    |
|----------|----|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 假手术组     | 12 | 35.72 $\pm$ 4.95                 | 13.56 $\pm$ 4.26                | 2.66 $\pm$ 0.52                 | 75.97 $\pm$ 10.20          |
| 模型组      | 12 | 26.82 $\pm$ 6.48*                | 11.60 $\pm$ 2.21                | 3.29 $\pm$ 0.60*                | 74.93 $\pm$ 11.11          |
| 双抗组      | 12 | 45.45 $\pm$ 9.30* $\Delta\Delta$ | 15.78 $\pm$ 4.47 $\Delta\Delta$ | 1.91 $\pm$ 0.38* $\Delta\Delta$ | 65.59 $\pm$ 13.30 $\Delta$ |
| 益气活血+双抗组 | 12 | 47.32 $\pm$ 5.47* $\Delta\Delta$ | 17.05 $\pm$ 3.17 $\Delta\Delta$ | 1.85 $\pm$ 0.43* $\Delta\Delta$ | 65.56 $\pm$ 9.61 $\Delta$  |

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

2.3 各组大鼠血浆 TXB<sub>2</sub> 和 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量比较

表 3 示,与假手术组比较,模型组大鼠 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量显著下降( $P<0.01$ );与模型大鼠比较,双抗组和益气活血+双抗组大鼠 TXB<sub>2</sub> 含量显著下降( $P<0.01$ ),益气活血+双抗组大鼠 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量显著升高( $P<0.01$ );与双抗组比较,益气活血+双抗组大鼠 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量显著升高( $P<0.05$ )。

表 3 各组大鼠血浆 TXB<sub>2</sub>、6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量比较(pg/ml,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | 鼠数 | TXB <sub>2</sub>        | 6-keto-PGF <sub>1α</sub>  |
|----------|----|-------------------------|---------------------------|
| 假手术组     | 12 | 109.23±9.82             | 120.18±13.56              |
| 模型组      | 12 | 112.37±16.12            | 88.09±10.98*              |
| 双抗组      | 12 | 78.63±6.20 <sup>△</sup> | 97.99±12.30               |
| 益气活血+双抗组 | 12 | 74.80±5.66 <sup>△</sup> | 113.68±7.80 <sup>△▲</sup> |

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

2.4 各组大鼠心室腔面积与心脏横切面积比值的比较

与假手术组比较,模型组大鼠梗死区室壁变薄、拉长,非梗死区室壁心肌肥厚、伸长,心室腔扩张、变形;各药物干预组大鼠梗死区室壁变薄程度、非梗死区室壁心肌肥厚程度有不同程度改善。表 4 示,与假手术组比较,模型组大鼠心室腔面积与心脏横切面积比值显著增加( $P<0.01$ );与模型组大鼠比较,益气活血+双抗组大鼠心室腔面积与心脏横切面积比值显著下降( $P<0.05$ )。双抗组和益气活血+双抗组大鼠心室腔面积与心脏横切面积比值差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 4 各组大鼠心室腔面积与心脏横切面积比值的比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | 鼠数 | 心室腔面积/心脏横切面积           |
|----------|----|------------------------|
| 假手术组     | 12 | 0.08±0.04              |
| 模型组      | 12 | 0.16±0.03*             |
| 双抗组      | 12 | 0.13±0.03              |
| 益气活血+双抗组 | 12 | 0.10±0.03 <sup>△</sup> |

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

### 3 讨论

AMI 在中医属“真心痛”范畴,古代及现代医家对“真心痛”的病因病机、辨证论治积累了丰富的经验,研究显示益气活血治法是中医治疗 AMI 最主要的方法之一<sup>[8]</sup>。本研究选用心悦胶囊作为益气治法

的代表药,心悦胶囊由西洋参茎叶总皂苷组成,其成分明确,临床证实对冠心病气虚血瘀证疗效确切,可显著改善治疗前后的左室射血分数,同时实验表明其可通过提高内源性氧化酶活性及减轻氧自由基损伤而对 AMI 有明显的保护作用<sup>[9-10]</sup>。本研究选用复方川芎胶囊作为活血治法的代表药,复方川芎胶囊由川芎、当归组成,其活血作用显著<sup>[11]</sup>。既往研究证实,在西医标准治疗的基础上加服心悦胶囊、复方川芎胶囊可减少 ACS 介入治疗后患者胸痛发作,缓解其焦虑抑郁情绪,从而显著改善患者的生存质量<sup>[12]</sup>。本实验旨在明确心悦胶囊、复方川芎胶囊与双联抗血小板药物合用对 AMI 大鼠血栓形成的影响。AMI 后,心脏形态结构和功能出现异常,特征是左心室扩张,梗死区室壁变薄,室壁张力增高,心肌细胞肥大,最终影响左心室射血功能<sup>[13]</sup>。模型组大鼠梗死区域心室壁变薄,非梗死区室壁变厚,心室腔扩张、变形,心室腔面积和心脏横切面积的比值增加,符合 AMI 早期心室重构特征性改变。益气活血+双抗组大鼠心室腔面积和心脏横切面积的比值下降( $P<0.05$ ),表明益气活血中药配伍双联抗血小板治疗有干预梗死后心室重构的作用。

血小板激活后,合成和释放出多种活性物质,其中血栓烷 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 和前列腺素 I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) 是一对作用相反、可显著影响血小板聚集功能的物质<sup>[14]</sup>。因 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 半衰期短,且不稳定,实验多采用测定其代谢产物 TXB<sub>2</sub> 和 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 间接反映它们的含量。本实验结果显示,与模型组比较,双抗组大鼠血浆 TXB<sub>2</sub> 含量降低,益气活血+双抗组 TXB<sub>2</sub> 降低、6-keto-PGF<sub>1α</sub> 升高( $P<0.01$ ),表明益气活血中药配伍双联抗血小板治疗在抑制血小板功能方面具有协同作用。

氯吡格雷选择性、不可逆地抑制 ADP 诱导血小板 GP II b/III a 受体上纤维蛋白原结合部位暴露,阻止纤维蛋白原与血小板膜受体结合,而产生抗血小板聚集的作用<sup>[15]</sup>。本实验表明,与模型组相比,双抗组和益气活血+双抗组可明显降低 FIB 含量,减少 FIB 与血小板膜受体结合,这可能是益气活血中药配伍双联抗血小板治疗抑制血小板功能协同作用的又一机制。与双抗组相比,益气活血+双抗组大鼠颈动脉体内血栓形成时间显著延长,体外血栓形成的长度、干重显著下降,证明益气活血中药在双联抗的基础上,具有进一步抗血小板聚集、抑制血栓形成的作用。APTT 反映内源性凝血功能的变化,

PT 反映外源性凝血功能的变化<sup>[16]</sup>。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 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) and prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) in circulation[J]. Acta Biol Med Ger, 1978, 37(5-6):715-723.
- [15] Herbert JM, Savi P. P2Y<sub>12</sub>, 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.  $\beta$ 受体阻断剂对慢性心力衰竭患者血浆 vWF 及 TNF- $\alpha$  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]