

连夏配方颗粒对急性心肌梗死大鼠左心室重构和心功能的影响

李家立¹, 李平^{2*}, 张赫楠³, 马洪皓², 白芳芳², 刘卫宁², 田辰¹, 马娜娜¹

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029;
3. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 目的:观察连夏配方颗粒干预大鼠急性心肌梗死(AMI)后左心室重构和心功能的影响作用。方法:将90只健康雄性成年Wistar大鼠随机分为假手术组、模型组、美托洛尔组、连夏配方颗粒189.00,94.50,47.25 mg·kg⁻¹组;假手术组只穿线,不结扎左冠状动脉前降支,其余各组均结扎左冠状动脉前降支以建立AMI大鼠模型;假手术组与模型组大鼠予生理盐水ig,其余各组均给予相应实验药物;连续给药30d后,采用超声检测各组大鼠的左心室射血分数(EF),短轴缩短分数(FS),左心室舒张末期内径(LVEDD),左心室收缩末期内径(LVESD),左心室舒张末期容积(LVEDV),左心室收缩末期容积(LVESV),左心室质量(LV Mass),舒张末期左室后壁厚度(LVPWd),收缩末期左室后壁厚度(LVPWs)的变化。结果:与假手术组比较,模型组EF,FS明显降低($P < 0.01$),LVEDV,LVESV,LVEDD,LVESD,LV Mass,LVPWd,LVPWs明显升高($P < 0.05$);给药后,与模型组比较,连夏配方颗粒189.00 mg·kg⁻¹组大鼠EF,FS明显升高($P < 0.05$),LVEDV,LVESV,LVEDD,LVESD,LV Mass,LVPWd,LVPWs明显降低($P < 0.05$),连夏配方颗粒47.25 mg·kg⁻¹组大鼠LV Mass,LVPWs明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),与美托洛尔组比较,连夏配方颗粒189.00 mg·kg⁻¹组大鼠LV Mass明显降低($P < 0.05$)。结论:连夏配方颗粒能够显著改善AMI大鼠左心室重构与左心功能。

[关键词] 连夏配方颗粒;急性心肌梗死;心室重构;左室功能

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)04-0134-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040134

Effects of Lianxia Formula Granule on Left Ventricular Remodeling and Cardiac Function of Rats After Acute Myocardial Infarction LI Jia-li¹, LI Ping^{2*}, ZHANG He-nan³, MA Hong-hao², BAI Fang-fang², LIU Wei-ning², TIAN Chen¹, MA Na-na¹ (1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Guang'anmen Hospital of China Academy of China Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Lianxia formula granule (LXFG) on left ventricular remodeling and cardiac function of rats after acute myocardial infarction (AMI). **Method:** Ninety healthy adult male Wistar rats were randomly assigned to six groups: the sham operated group, the model group, the metoprolol group, the low-, moderate- and high-dose LXFG groups (47.25, 94.50, 189.00 mg·kg⁻¹). The AMI rats were induced by the ligation of the left anterior descending coronary artery except for rats in the sham operated group. The rats in the sham operated group and model group were given with normal saline, and the other rats received the corresponding medicines by intragastric administration for 30 days. The left ventricular ejection fractions (EF), fractional shortening (FS), left ventricular mass (LV Mass), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), left ventricular end-systolic dimension (LVESD), end diastolic left ventricular posterior wall thickness (LVPWd) and the end systolic

[收稿日期] 20140804(004)

[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2007BAI10B02-07);北京中医药大学自主选题项目(2013-ZYLC-015);北京中医药大学自主选题在读研究生项目(2013-JYBZZ-XS-170)

[第一作者] 李家立,在读博士,从事中医药防治心血管系统疾病研究,Tel:18811502837,E-mail:lijiali5678@163.com

[通讯作者] *李平,博士,主任医师,博士生导师,从事中医药防治心血管系统疾病研究,Tel:010-52075219,E-mail:pearl2008@126.com

left ventricular posterior wall thickness (LVPWs) of each rat were detected by echocardiogram. **Result:** Compared with the the model group, EF and FS of LXFG group at 189.00 mg·kg⁻¹ dose enhanced ($P < 0.05$), and LVEDV, LVESV, LVEDD, LVESD, LV Mass, LVPWd and LVPWs of LXFG group at 189.00 mg·kg⁻¹ dose decreased ($P < 0.05$), LV Mass and LVPWs of LXFG group at 47.25 mg·kg⁻¹ dose decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the metoprolol group, LV Mass of LXFG group at 189.00 mg·kg⁻¹ dose decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Application of LXFG could improve left ventricular remodeling and left ventricular function in rats after AMI.

[**Key words**] Lianxia formula granule; acute myocardial infarction; ventricular remodeling; left ventricular function

心室重构是急性心肌梗死(AMI)后病变修复和心室整体代偿及继发的病理生理反应过程,是远期心脏事件重要的危险因素^[1]。目前中医临床与基础用治 AMI 后心室重构的药物多以益气活血、化痰通络中药为主,包括大量单味中药和较大中药复方^[2]。而单味中药药效不足,较大中药复方成分繁杂、不易提取,影响深入研究等问题亟需解决;同时尚缺乏清热化痰中药用治 AMI 后心室重构的作用及其机制研究。本研究通过复制 AMI 大鼠模型,连续 *ig* 给予实验药物 30 d,旨在观察中药小复方连夏配方颗粒改善 AMI 后左心室重构、改善心功能的作用。

1 材料

1.1 动物 健康雄性清洁级 42~49 日龄 Wistar 大鼠 90 只,购于北京华阜康生物科技股份有限公司,合格证号 SCXK(京)2009-0007。

1.2 药物及试剂 连夏配方颗粒由黄连、姜半夏中药煎颗粒混合组成,均购买于北京中医药大学第三附属医院,均由北京康仁堂药业有限公司生产并提供质检报告。根据连夏配方颗粒原方比例(黄连-姜半夏 1:1)、黄连与姜半夏的煎煮浓缩工艺及人和动物间按体表面积折算的等效剂量比值表法计算得到:大鼠连夏配方颗粒等效剂量为 94.50 mg·kg⁻¹,作为本研究连夏配方颗粒中剂量组大鼠每天 *ig* 剂量;以中剂量的 2 倍,即 189.00 mg·kg⁻¹ 作为高剂量;以中剂量的一半,即 47.25 mg·kg⁻¹ 作为低剂量。酒石酸美托洛尔片(批号 1103070C,阿斯利康制药有限公司),异氟烷吸入麻醉剂(批号 256905U,上海雅培制药有限公司),生理盐水注射液(批号 1107054w,北京双鹤药业有限公司)。

1.3 仪器 Vivid 7 Dimension 型彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司)。

2 方法

2.1 分组 按随机数字表法将大鼠随机分为假手

术组、模型组、美托洛尔组、连夏配方颗粒 189.00, 94.50, 47.25 mg·kg⁻¹ 组,每组 15 只。

2.2 模型建立 动物模型参照文献[3]制备。用 3.5% 水合氯醛 10 mL·kg⁻¹ *ip* 麻醉大鼠,仰卧固定于大鼠板上。在大鼠左侧第 4,5 肋间切口,打开胸腔,撕开心包,轻压胸廓挤出心脏,用 0 号手术线于肺动脉圆锥与左心耳下 2 mm 处结扎冠状动脉左前降支,立即将心脏放回胸腔,关闭切口,缝合皮肤,局部应用青霉素 8 万单位以防止感染。假手术组大鼠只穿线不结扎。

2.3 给药 假手术组、模型组均给予生理盐水 10 mL·kg⁻¹ *ig*,美托洛尔组给予美托洛尔 100 mg·kg⁻¹ *ig*,连夏配方颗粒 189.00, 94.50, 47.25 mg·kg⁻¹ 组分别给予相应剂量连夏配方颗粒 *ig*;建模当天即给药;均每天 1 次,连续给药 30 d;每天每只大鼠给予生理盐水的量均为 10 mL·kg⁻¹。

2.4 超声检测 给药 30 d 后,由同一医师对 6 组大鼠进行超声检测。将用异氟烷进行气体麻醉后的大鼠,仰卧位固定于操作台上,胸部备皮进行各组大鼠心脏超声检测;取得满意的胸骨旁左心室短轴二维图像后,于乳头肌水平将 M 型取样线垂直于室间隔和左心室后壁获得 M 型超声心动图,测定左心室射血分数(EF)、短轴缩短分数(FS),左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD),左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV),左心室质量(LV Mass),舒张末期左室后壁厚度(LVPWd)、收缩末期左室后壁厚度(LVPWs),连续取 3 个心动周期的平均值。

2.5 统计学分析 数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组数据先进行正态性检验和方差齐性检验,若数据符合正态分布,方差齐,则用单因素方差分析,组间比较用 LSD 法;若数据不符合正态分布或方差不齐,则用秩和检验,组间比较用 Mann-Whitney 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 AMI 模型大鼠 EF,FS 的影响 与假手术组比较,模型组大鼠 EF,FS 明显降低 ($P < 0.01$); 给药 30 d 后,与模型组比较,美托洛尔组大鼠 EF 明显升高 ($P < 0.05$),连夏配方颗粒 $189.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组大鼠 EF,FS 明显升高 ($P < 0.05$)。上述差异均有统计学意义。说明连夏配方颗粒可以改善 AMI 后大鼠的心脏射血功能。见表 1。

表 1 连夏配方颗粒对 AMI 模型大鼠 EF,FS 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)
Table 1 Effects of Lianxia formula granule on EF and FS of rats after AMI ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	EF/%	FS/%
假手术	-	73.84 ± 5.59	44.50 ± 5.483
模型	-	34.24 ± 18.65 ²⁾	20.38 ± 7.470 ²⁾
连夏配方颗粒	189.00	61.58 ± 14.98 ³⁾	35.26 ± 10.41 ³⁾
	94.50	50.94 ± 19.28 ¹⁾	28.32 ± 12.81 ¹⁾
	47.25	49.57 ± 20.80 ¹⁾	27.44 ± 13.50 ²⁾
美托洛尔	100.00	57.10 ± 15.16 ³⁾	32.14 ± 10.42

注:与假手术组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与美托洛尔组比较⁵⁾ $P < 0.05$,⁶⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

表 2 连夏配方颗粒对 AMI 模型大鼠 LVEDV, LVESV, LVEDD, LVESD 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 2 Effects of Lianxia formula granule on LVEDV, LVESV, LVEDD and LVESD of rats after AMI ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	LVEDV/ μL	LVESV/ μL	LVEDD/mm	LVESD/mm
假手术	-	316.21 ± 48.92	81.21 ± 15.12	7.68 ± 0.54	4.25 ± 0.33
模型	-	738.17 ± 261.25 ¹⁾	266.40 ± 11.22 ¹⁾	11.37 ± 2.10 ¹⁾	7.83 ± 1.00 ²⁾
连夏配方颗粒	189.00	414.79 ± 232.45 ³⁾	116.45 ± 45.04 ³⁾	8.47 ± 2.02 ³⁾	5.62 ± 2.23 ³⁾
	94.50	464.54 ± 122.17 ¹⁾	231.27 ± 105.54 ¹⁾	9.09 ± 1.15 ¹⁾	6.54 ± 1.50 ¹⁾
	47.25	408.19 ± 156.55	228.51 ± 148.52	8.49 ± 1.58	6.31 ± 2.13 ¹⁾
美托洛尔	100.00	432.75 ± 92.71 ^{1,3)}	196.48 ± 110.04 ¹⁾	8.82 ± 0.85 ¹⁾	6.06 ± 1.49 ³⁾

表 3 连夏配方颗粒对 AMI 模型大鼠 LV Mass, LVPWd, LVPWs 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 3 Effects of Lianxia formula granule on LV Mass, LVPWd and LVPWs of Rats after AMI ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	给药剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	LV Mass/mg	LVPWd/mm	LVPWs/mm
假手术	-	1 308.81 ± 166.46	2.21 ± 0.25	3.26 ± 0.21
模型	-	1 761.62 ± 348.99 ¹⁾	2.66 ± 0.50 ¹⁾	3.68 ± 0.25 ¹⁾
连夏配方颗粒	189.00	1 293.58 ± 64.14 ^{3,5)}	2.17 ± 0.23 ³⁾	3.20 ± 0.36 ³⁾
	94.50	1 359.00 ± 146.01	2.28 ± 0.37 ¹⁾	3.37 ± 0.39
	47.25	1 388.52 ± 345.13 ³⁾	2.19 ± 0.38 ¹⁾	3.05 ± 0.40 ⁴⁾
美托洛尔	100.00	1 577.28 ± 260.09 ³⁾	2.11 ± 0.26 ³⁾	3.23 ± 0.16 ³⁾

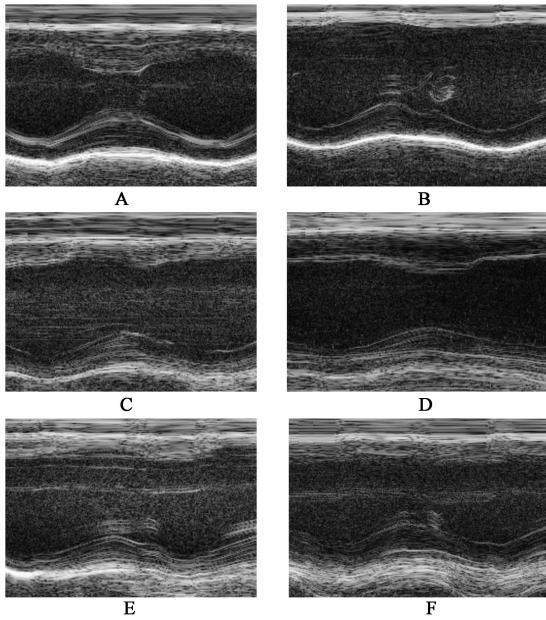
3.4 对各组大鼠心脏 M 型超声心动图的影响 与假手术组比较,心肌梗死模型组大鼠心脏左室前下壁厚度明显较其余各组变薄,回声增强,增厚率明显

3.2 对 AMI 模型大鼠 LVEDV, LVESV, LVEDD, LVESD 的影响 与假手术组比较,模型组大鼠 LVEDV, LVESV, LVEDD, LVESD 明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 给药 30 d 后,与模型组比较,美托洛尔组大鼠 LVEDV, LVESD 明显降低 ($P < 0.05$),连夏配方颗粒 $189.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组大鼠 LVEDV, LVESV, LVEDD, LVESD 明显降低 ($P < 0.05$)。上述差异均有统计学意义。说明连夏配方颗粒可以明显改善 AMI 后大鼠的心脏舒缩功能。见表 2。

3.3 对 AMI 模型大鼠 LV Mass, LVPWd, LVPWs 的影响 与假手术组比较,模型组大鼠 LV Mass, LVPWd, LVPWs 明显升高 ($P < 0.05$); 给药 30 d 后,与模型组比较,美托洛尔组大鼠 LV Mass, LVPWd, LVPWs 明显降低 ($P < 0.05$),连夏配方颗粒 $189.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组大鼠 LV Mass, LVPWd, LVPWs 明显降低 ($P < 0.05$),连夏配方颗粒 $47.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组大鼠 LV Mass, LVPWs 明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),与美托洛尔组比较,连夏配方颗粒 $189.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组大鼠 LV Mass 明显降低 ($P < 0.05$)。上述差异均有统计学意义。说明连夏配方颗粒可以显著改善 AMI 后大鼠的心室结构。见表 3。

降低。给药 30 d 后,与模型组比较,美托洛尔 $100.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组,连夏配方颗粒 $189.00, 94.50, 47.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组大鼠心脏左室前下壁厚度明显增

厚,增厚率明显增加,尤以连夏配方颗粒 189.00 mg·kg⁻¹组大鼠较为明显。说明连夏配方颗粒可以有效改善 AMI 后大鼠的心室结构。见图 1。



A. 假手术组;B. 模型组;C. 美托洛尔 100.00 mg·kg⁻¹组;D. 连夏配方颗粒 189.00 mg·kg⁻¹组;E. 连夏配方颗粒 94.50 mg·kg⁻¹组;F. 连夏配方颗粒 47.25 mg·kg⁻¹组

图 1 连夏配方颗粒对各组大鼠心脏 M 型超声心动的影响
Fig. 1 Effects of Lianxia formula granule on M-mode echocardiography of rats

4 讨论

心室重构指心脏在压力负荷刺激或受到损伤时导致基因表达,发生细胞学、分子学和细胞间质的改变,进而造成心脏形状、大小和功能等的变化过程^[4],是临床上常见的慢性进行性发展的病理生理过程;左心室重构不仅使心肌梗死患者心室功能严重受损、并发症增多,而且大大增加了患者的死亡率^[5-6]。

AMI 后心室重构按时间可分为早期重构和晚期重构。早期重构发生的时间较早,主要表现为心肌功能的代偿,此时心肌梗死致心输出量下降,可反射性激活交感神经系统、心脏纤维原细胞内的基质金属蛋白酶系统等^[7]。晚期重构主要包括心肌细胞的代偿性肥大和心室结构的改变,可能与神经体液调节系统激活、机械张力影响、局部肾素-血管紧张素系统激活有关^[8-9]。研究证实,影响左心室重构的因素主要有 AMI 面积、部位及深度、左室负荷、细胞凋亡、儿茶酚胺类物质及炎症因子等^[10-13]。临床上,AMI 后左心室重构亦可导致心脏破裂、室壁瘤形成、心脏扩大、心力衰竭,甚至死亡等,严重影响

患者的生活质量,并给患者及其家庭带来了沉重的经济负担。

正是基于心室重构的复杂发生机制与严重不良后果,因此,对其的有效防治已成为当前心血管领域亟待解决的重要问题之一。治疗上,西医治疗药物及方法主要有血管紧张素转换酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、基质金属蛋白酶抑制剂、干细胞移植等;中医对心室重构的临床与基础研究多以益气活血类药物做为干预手段^[14]。宋启刚等^[2]用 Meta 分析方法评价益气活血中药对心肌梗死后心室重构的疗效得出,益气活血中药是通过多靶点干预或逆转心肌梗死后心室重构的发生和发展。治疗药物集中体现在以丹参、人参、三七、当归、蜈蚣、汉防己、复方丹参滴丸、稳心颗粒、通心络胶囊、参芪扶正注射液、复方芪丹注射液等以益气活血、化瘀通络为主的单味中药、中药复方制剂、中药注射剂上^[14-15]。但单味中药药效不足,较大中药复方成分繁杂、不易提取,影响深入研究等问题亦较突出,亟需解决。导师李平教授根据多年临床及基础研究发现,随着生活节奏的加快、工作压力的增加、饮食结构的改变等,心肌梗死后患者更多地表现为心悸、胸痛、胸闷、失眠、心烦意乱、性情急躁、焦虑、口干欲饮、大便偏干、小便短赤、舌红苔黄(或黄腻)、脉弦滑等类属于交感神经兴奋的表现,给予清热化痰之中药,往往可取得很好的疗效;并以此为依据,进行了大量的临床与基础实验研究。连夏配方颗粒由黄连温胆汤化裁而来,取法清热化痰,尤其适用于诸如证属中医痰热、病位在心,或有心脏交感神经兴奋因素参与的各种心脏疾病^[16]。黄连性寒,味苦,归心、胃、肝、大肠经,有清热燥湿,泻火解毒功效;现代药理研究表明,黄连有抗心力衰竭、抗心律失常、抗炎、抗血小板聚集、降血压、降血脂、降血糖、改善心肌缺血缺氧状态、调节缺氧心肌脂质代谢等作用^[17-18]。姜半夏性温,味辛,归脾、胃、肺经,有降逆止呕化痰、和胃安神消痞功效;现代药理研究表明,半夏具有抗炎、抗心肌缺血、抗心律失常、抗血小板聚集、调节脂质代谢、降血脂、镇静等作用^[19-20]。

本实验结果表明,连夏配方颗粒可以明显升高 AMI 大鼠心脏 EF,FS,并可以明显降低 AMI 大鼠心脏 LVEDV, LVESV, LVEDD, LVESD 与 LV Mass, LVPWd, LVPWs;这可能与笔者前期实验得到的:连夏配方颗粒可以显著降低 AMI 大鼠血浆肾上腺素、去甲肾上腺素含量,降低心脏交感神经兴奋性等作用有关^[21]。本研究显示,中药连夏配方颗粒可以明

显改善AMI大鼠左心室重构和左室功能,但其具体作用机制尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] 杨跃进. 应当重视急性心肌梗死后左室重塑的防治[J]. 中国循环杂志, 2000, 15(6): 323-324.

[2] 宋启刚, 杜武勋, 刘梅, 等. 益气活血中药对心肌梗死后心室重构影响的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(3): 323-325.

[3] 李贻奎, 宁可永, 梁嵘, 等. 大鼠冠状动脉结扎心肌缺血模型方法的改进[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(4): 427-428.

[4] Cohn J N, Ferrari R, Shar P N, et al. Cardiac remodeling concepts and clinical implication: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(3): 569-582.

[5] Pfeffer M A, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implication [J]. Circulation, 1990, 81: 1161-1172.

[6] Bonios M J, Kaladaridou A, Tasoulis A, et al. Value of apical circumferential strain in the early post-myocardial infarction period for prediction of left ventricular remodeling [J]. Hellenic J Cardiol, 2014, 55(4): 305-312.

[7] William C, Stanley, Fabio A, et al. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart[J]. Physiol Rev, 2005, 85(3): 1093-1129.

[8] Lips D J, de Windt L J, va Kraaij D J, et al. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy[J]. Eur Heart J, 2003, 24(10): 883-896.

[9] Martin G, St John Sutton, Norman Sharpe. Left ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. Circulation, 2000, 101: 2981-2985.

[10] 孟淑玲, 宋有诚. 急性心肌梗死后左心室重构及其防治[J]. 中国心血管杂志, 2002, 7(3): 212-214.

[11] Goldstein S, Ali A S, Sabbah H. Ventricular remodeling mechanisms and prevention[J]. Cardiol Clin, 1998, 16: 623-632.

[12] Sivasubramanian N, Coker M L, Kurrelmeyer K M, et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor [J]. Circulation, 2001, 104: 826-831.

[13] 王靓, 侯晓燕, 黄金玲, 等. 苓桂术甘汤对急性心肌梗死后心室重构模型大鼠 NF- κ B 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 176-179.

[14] 李彬, 王永霞, 谢世阳, 等. 心肌梗死后心室重构的中医药治疗实验研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(7): 876-878.

[15] 杜立建, 李静君, 吴俊喜, 等. 心室重构的中医药治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(15): 2169-2171.

[16] 李平, 王林海, 马洪皓, 等. 冠心病不同中医证型的心率变异性分析[C]. 北京: 2011年中华中医药学会心病分会学术年会暨北京中医药学会心血管病专业委员会年会, 2011.

[17] 韩有为, 周苏宁. 黄连素的心血管药理研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(3): 340-342.

[18] 宋珏, 路通, 谢林, 等. 黄连解毒汤抗氧化作用的血清药理学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 118-122.

[19] 李丽, 王慧娟, 盖成万. 半夏的药理和临床研究进展[J]. 中医药信息, 2006, 23(5): 38-40.

[20] 单靖珊. 半夏的药理实验研究综述[J]. 中国药师, 2008, 11(11): 1370-1373.

[21] 张赫楠. 连夏颗粒干预心梗后自主神经重构防治心脏恶性事件的实验研究[D]. 北京: 中国中医科学院广安门医院, 2014.

[责任编辑 周冰冰]