

川芎嗪、参附注射液及联合应用预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌的保护作用

王峰¹, 李建生², 高剑峰^{1*}

(1. 河南中医学院, 郑州 450000; 2. 河南中医学院老年病研究所, 郑州 450000)

[摘要] 目的:探讨川芎嗪、参附注射液及其联合应用预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠左室前壁缺血处的心肌组织热休克蛋白70(HSP70),p38有丝分裂原激活蛋白激酶(p38 MAPK)表达及抗氧化能力的保护作用。方法:Wister大鼠被随机分为5组:假手术组(sham)与缺血再灌注模型组(IR);生理盐水ip连续3d;川芎嗪注射液预处理组(LI):川芎嗪注射液术前连续3d ip(20 mg·kg⁻¹·d⁻¹);参附注射液预处理组(SFI):参附注射液术前连续3d ip(10 mg·kg⁻¹·d⁻¹);川芎嗪联合参附注射液预处理组(LI+SFI):川芎嗪(20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)+参附注射液(10 mg·kg⁻¹·d⁻¹)术前连续3d ip。制备大鼠心肌缺血再灌注损伤模型,心肌组织缺血30 min,再灌注120 min取左室前壁缺血处的心肌组织制备10%匀浆取上清液。应用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性,二硫代二硝基甲苯法测定谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,应用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结(S-P)法检测左室前壁缺血处的心肌组织热休克蛋白70(HSP70)和p38有丝分裂原激活蛋白激酶(p38 MAPK)蛋白的表达。结果:IR组较sham组SOD,GSH-Px活性显著下降($P < 0.01$),HSP70,p38 MAPK阳性表达显著增强($P < 0.01$)。LI组较IR组,SOD活性显著升高($P < 0.01$)和GSH-Px活性升高($P < 0.05$),HSP70显著升高($P < 0.01$),P38MAPK蛋白阳性表达显著减弱($P < 0.01$)。SFI较IR组,SOD,GSH-Px活性升高($P < 0.05$),HSP70升高($P < 0.05$),p38 MAPK表达降低($P < 0.05$)。LI+SFI组较IR组,SOD,GSH-Px活性显著升高($P < 0.01$),HSP70显著升高($P < 0.01$),p38 MAPK蛋白阳性表达显著减弱($P < 0.01$)。LI+SFI组较LI组($P < 0.05$)、SFI组($P < 0.01$)SOD活性增高,LI+SFI组较SFI组GSH-Px活性增高($P < 0.05$),HSP70阳性表达增强($P < 0.05$),p38 MAPK阳性表达减弱($P < 0.05$)。结论:川芎嗪、参附注射液预处理均可拮抗心肌缺血再灌注损伤,尤以川芎嗪联合参附注射液效果更明显。机制可能与增加SOD,GSH-Px活性、增强HSP70表达和抑制p38 MAPK表达有关。

[关键词] 川芎嗪注射液;参附注射液;缺血再灌注损伤;超氧化物歧化酶;谷胱甘肽过氧化物酶;热休克蛋白70;p38有丝分裂原激活蛋白激酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0147-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160147

Myocardial Protective Effect of Ligustrazine, Shenfu Injection and Their Combined Pretreatment on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Rats WANG Feng¹, LI Jian-sheng², GAO Jian-feng^{1*}
(1. Henan University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Zhengzhou 450000, China; 2. Geriatrics Research Institute, Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effect of Ligustrazine, Shenfu injection and their combined pretreatment on heat shock protein 70 (HSP70), p38 mitogen activated protein kinase (p38 MAPK) expression and antioxidant ability at left ventricular anterior wall ischemia myocardial tissues of rats with myocardial ischemia reperfusion injury. **Method:** The 50 Wister rats were randomly divided into 5 groups: sham operation group (sham) and cerebral ischemia reperfusion group (IR): normal saline ip for 3 d; Ligustrazine injection-pretreated group (LI): Ligustrazine injection ip for 3 d (20 mg·kg⁻¹·d⁻¹) before surgery; Shenfu injection preconditioning group (SFI): Shenfu injection ip for 3 d (10 mg·kg⁻¹·d⁻¹) before surgery; Combined Ligustrazine and Shenfu Injection-pretreated group (LI+SFI): Ligustrazine (20 mg·kg⁻¹·d⁻¹) + Shenfu Injection (10 mg·

[收稿日期] 20150127(005)

[基金项目] 河南省高校科技创新团队支持计划项目(13IRTSTHN012)

[第一作者] 王峰,硕士,讲师,从事循环系统及药理研究,Tel: 13526675898

[通讯作者] *高剑峰,博士,教授,博士生导师,从事老年病研究 E-mail:13526675898@163.com

$\text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) ip for 3 d before surgery. The myocardial ischemia reperfusion injury model in rat was prepared. The myocardial tissue ischemia lasted for 30 min, myocardial tissue reperfusion lasted for 120 min, myocardial tissues at left ventricular anterior wall ischemia position were collected to prepare 10% homogenate supernatant. The superoxide dismutase (SOD) activity was determined by xanthine oxidase. Glutathione peroxidase (GSH-Px) activity was determined by dithio dinitrotoluene. The immunohistochemical streptavidin peroxidase (S-P) method was used to detect heat shock protein 70 (HSP70) and p38 mitogen activated protein kinase (p38 MAPK) protein expressions at left ventricular anterior wall myocardial tissues. **Result:** IR group showed significantly lower SOD, GSH-Px activity ($P < 0.01$) and higher HSP70, p38 MAPK positive expression than sham group ($P < 0.01$). Compared with IR group, the SOD activity increased significantly ($P < 0.01$), and the activity of GSH-Px ($P < 0.05$), HSP70 was significantly increased ($P < 0.01$), the positive expression of p38 MAPK protein were significantly decreased ($P < 0.01$) in LI group. Compared with IR group, SFI group showed increases in SOD, GSH-Px, HSP70 ($P < 0.05$), and decrease in expression of p38 MAPK ($P < 0.05$). Compared with IR group, SOD, GSH-Px activity increased significantly ($P < 0.01$), HSP70 was significantly increased ($P < 0.01$), the positive expression of p38 MAPK protein were significantly decreased ($P < 0.01$) in LI + SFI group. Compared with LI group ($P < 0.05$), SFI group ($P < 0.01$), LI + SFI group showed increase in SOD activity. Compared with SFI group, LI + SFI group showed increases in GSH-Px activity ($P < 0.05$) and positive expression of HSP70 ($P < 0.05$) and decrease in the positive expression of p38 MAPK ($P < 0.05$). **Conclusion:** Pretreatment with Ligustrazine, Shenfu Injection could antagonize myocardial ischemia reperfusion injury, particularly with their combination. The mechanism may be correlated with increase activity in SOD, GSH-Px, increase expression of HSP70 and inhibition of p38 MAPK expression.

[Key words] Ligustrazine injection; Shenfu injection; ischemia reperfusion injury; superoxide dismutase; glutathione peroxidase; heat shock protein 70; p38 mitogen activated protein kinase

心肌缺血再灌注损伤是临床上常见的病理生理过程,其中自由基的产生及其介导的脂质过氧化反应是心肌缺血性损伤重要环节之一,而中药预处理可抑制自由基对心肌缺血再灌注损伤有保护作用。中医学认为气虚血瘀为心血管疾病的主要病机,益气活血法为主要治法。川芎嗪是中药川芎中的主要活性成分,其临床应用广泛,具有活血化瘀、抗血小板聚集、扩张小动脉、改善血液流变学、改善微循环以及抑制炎症反应、钙离子拮抗作用^[1]。参附汤来源于《圣济总录》,方中人参甘温大补元气,附子大辛大热,温壮元阳,二药相配共奏回阳固脱之功效。研究表明,参附注射液能改善实验动物微循环,提高机体耐缺氧能力,同时对重要器官有保护作用^[2],可通过多种途径对缺血再灌注损伤起保护作用^[3],在临床上常用于休克、心力衰竭、心律失常和急性心肌梗死等的治疗^[4-7]。本研究通过建立大鼠心肌缺血再灌注模型,拟分别采用川芎嗪注射液和参附注射液,以及川芎嗪和参附注射液配伍使用的效果进行观察,检测超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,免疫组化方法检测热休克蛋白 70 (HSP70)和 p38 有丝分裂原激活蛋白激

酶(p38 MAPK)的表达。探讨川芎嗪和参附注射液单独使用以及二者联合使用在预防及治疗中的作用,为中医药防治心肌缺血再灌注损伤提供实验依据。

1 材料

应用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性,二硫代二硝基甲苯法测定谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,应用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结(S-P)法检测左室前壁缺血处的心肌组织热休克蛋白 70(HSP70)和 p38 有丝分裂原激活蛋白激酶(p38 MAPK)蛋白的表达。

1.1 药物 川芎嗪注射液(上海现代哈森药业有限公司,批号 11082111),参附注射液(雅安三九药业有限公司生产,批号 11060912)。

1.2 试剂 超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所提供,批号 20100526)。热休克蛋白 70 (HSP70), p38 有丝分裂原激活蛋白激酶(p38 MAPK)免疫组化试剂盒和 DAB 显色试剂盒(均为武汉博士德生物工程有限公司产品,批号 BA0928, BA1325-1, AR1022)。

1.3 仪器 TGL-16GA 型低温高速离心机(上海安亭仪器厂),VIS-7220 型分光光度仪(北京第二光学仪器厂),BL-420 型生物信号采集处理系统(成都泰盟科技有限工程公司),万用显微镜(日本 Olympus 公司),FA/JA 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司),HM 440E 型石蜡切片机,KD-TS3 型环保型电脑自动组织脱水机,KD-H 型烘片机;KD-BM 型冷冻包埋机;ZMN-20802 型电脑全自动染色机,HPIAS-100 系列高清晰度病理图文分析系统。

1.4 动物 雄性 Wistar 大鼠 50 只,清洁级,体重 270 ~ 300 g。河北省实验动物中心提供,合格证号 SCXK(冀)2008-1003。

2 方法

2.1 分组与给药 雄性 Wistar 大鼠 50 只,随机分为 5 组(10 只/组):假手术组(sham)与缺血再灌注模型组(IR):生理盐水 ip 连续 3 d;川芎嗪注射液预处理组(LI):川芎嗪注射液术前连续 3 d ip (20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹);参附注射液预处理组(SFI):参附注射液术前连续 3 d ip (10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹);川芎嗪联合参附注射液预处理组(LI + SFI):川芎嗪(20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) + 参附注射液(10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)术前连续 3 d ip。

2.2 动物模型制备 参照文献[8]制备动物模型。药物预处理 3 d 后,10% 乌拉坦(10 ml · kg⁻¹, ip)麻醉,于胸骨左缘第 3,4 肋间隙插入扩胸器撑开肋骨,剪开心包,暴露心脏,在肺动脉圆锥与左心房间找出左冠状动脉前降支,无创缝合丝线置于左冠状动脉前降支起始部下 2 mm 处备用,丝线两端穿入一聚乙烯小管以形成环路,拉紧套管,使套管紧贴心壁。止血钳固定持续缺血 30 min,放松止血钳 120 min,建立缺血再灌注动物模型。置皮内电极测定心率(HR)和心电图(ECG)ST 段的改变,以局部心肌颜色暗红,ECG II 导联上 ST 段抬高 0.1 mV 或 T 波高耸为结扎成功标志。假手术组穿线而不结扎。以 ST 段下降 ≥ 0.05 mV,待心肌颜色恢复,为再灌注成功指标。

2.3 取材 剪取心脏,将其置于 4 °C 的生理盐水中,取左室前壁缺血处的心肌组织,横切为 2 份。一份洗净血液之后称重,放入匀浆器中制成 10% 匀浆,3 000 r · min⁻¹ 离心 15 min 后取上清液,用于测定 SOD 和 GSH-Px 活性。另一份用于形态学检验,福尔马林固定、石蜡包埋,制作厚 7 μm 切片用于 HE 染色、厚 4 μm 切片用于免疫组化检测。

2.4 心肌组织 SOD 及 GSH-Px 活性的测定 SOD

采用黄嘌呤氧化酶法测定、GSH-Px 活性由二硫代二硝基甲苯法测定,操作按试剂盒说明书进行。

2.5 心肌组织 HSP70 和 p38 MAPK 蛋白表达^[9] 免疫组织化学 S-P 法检测 HSP70 和 p38 MAPK 蛋白表达主要步骤 石蜡切片经常规脱蜡至水;3% H₂O₂ 室温 10 min 以阻断内源性过氧化物酶活性;微波修复抗原;封闭用羊血清,室温下孵育 20 min;加 HSP70, p38 MAPK 第一抗工作液(稀释度为 1:100)4 °C 孵育过夜;加生物素化二抗工作液,37 °C 湿盒孵育 20 min;加链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶复合物 37 °C 湿盒孵育 20 min;以新鲜配制的 DAB 显色,苏木素复染。用已知阳性的肝细胞 CCl₄ 中毒组织切片作为阳性对照,以 PBS 替代一抗作为空白对照。以细胞质有棕黄色颗粒为阳性细胞,以细胞不着色为阴性。阳性表达强度以阳性细胞百分数表示,观察 10 个高倍视野,计算阳性细胞百分数。

2.6 统计学方法 计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析,数据处理在 SPSS 13.0 中进行统计处理。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对心脏缺血再灌注损伤模型心肌组织形态的影响 光镜下发现,sham 组结构完整,可见横纹,胞核居中呈卵圆形,间质轻度水肿;IR 组可见心肌纤维有的断裂融合,心肌有不规则颗粒,局部横纹消失,有的细胞核染色质凝聚、边集等呈细胞坏死表现,间质可见充血、水肿及嗜中性粒细胞的浸润;LI 组、SFI 组可见心肌肿胀、颗粒变性的心肌较多,间质炎症反应较 IR 组明显减轻,尤以 LI + SFI 组心肌损伤及炎症反应更轻。见表 1,图 1。

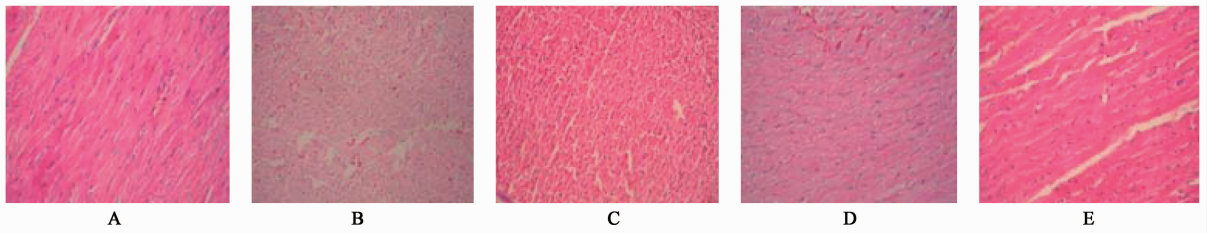
表 1 川芎嗪注射液、参附注射液对大鼠心脏缺血再灌注损伤模型心肌组织形态的影响 (n = 10)

Table 1 Effect of Ligustrazine injection, Shenfu injection on heart tissue morphology in cardiac ischemia reperfusion injury rat model (n = 10)

分组	剂量 /mg · kg ⁻¹	损伤程度				P
		±	+	++	+++	
假手术	-	9	1	0	0	<0.05
模型	-	0	1	2	7	
川芎嗪注射液	20	0	4	4	2	
参附注射液	10	0	4	3	3	
川芎嗪 + 参附注射液	20 + 10	0	6	3	1	<0.05

注:与模型组比较 $P < 0.05$ 。

经 Ridit 检验,与 sham 组比,IR 组心脏出现显著的病理损伤($P < 0.01$),说明造模型成功。与 IR



A. 假手术组; B. 模型组; C. 川芎嗪注射液 20 mg·kg⁻¹组; D. 参附注射液 10 mg·kg⁻¹组; E. 川芎嗪注射液 20 mg·kg⁻¹ + 参附注射液 10 mg·kg⁻¹组

图 1 川芎嗪注射液、参附注射液对大鼠心肌组织形态学的影响 (HE, ×400)

Fig. 1 Effect of Ligustrazine injection, Shenfu injection on morphology of myocardial tissue in rats (HE, ×400)

组比, LI 组, SFI 组有减轻心脏缺血再灌注损伤模型心脏损伤的趋势, LI + SFI 组则可明显改善损伤的心脏组织形态 ($P < 0.05$)。

3.2 对心脏缺血再灌注损伤模型心肌匀浆 SOD 及 GSH-Px 活性的变化 IR 组较 sham 组 SOD 活性显著下降 ($P < 0.01$); LI 组 ($P < 0.01$), SFI 组 ($P < 0.05$) 较 IR 组 SOD 活性增高, LI + SFI 组 SOD 活性则显著增高 ($P < 0.01$); LI + SFI 组较 LI 组 ($P < 0.05$), SFI 组 ($P < 0.01$) SOD 活性增高。IR 组较 sham 组 GSH-Px 活性显著下降 ($P < 0.01$); LI 组、SFI 组较 IR 组 GSH-Px 活性增高 ($P < 0.05$), 而 LI + SFI 组 GSH-Px 活性显著增高 ($P < 0.01$); LI + SFI 组较 SFI 组 GSH-Px 活性增高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 川芎嗪注射液、参附注射液对大鼠心脏缺血再灌注损伤模型心肌匀浆 SOD 和 GSH-Px 含量的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of Ligustrazine injection, Shenfu injection on myocardial homogenate SOD and GSH-Px content in cardiac ischemia reperfusion injury rat model ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

分组	剂量 /mg·kg ⁻¹	SOD /U·mg ⁻¹	GSH-Px /μmol·g ⁻¹
假手术	-	178.02 ± 2.57 ²⁾	37.12 ± 1.36 ²⁾
模型	-	87.21 ± 0.31	12.87 ± 2.67
川芎嗪注射液	20	153.35 ± 2.09 ^{2,3)}	27.33 ± 1.28 ¹⁾
参附注射液	10	101.35 ± 5.83 ^{1,4)}	20.61 ± 2.07 ^{1,3)}
川芎嗪 + 参附注射液	20 + 10	172.50 ± 5.32 ²⁾	36.21 ± 1.65 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与川芎嗪 + 参附注射液组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

3.3 对心脏缺血再灌注损伤模型心肌组织 HSP70 和 p38 MAPK 蛋白表达变化 HSP70 和 p38 MAPK 阳性信号位于细胞浆, 呈棕黄色。HSP70, p38 MAPK 在 sham 组表达较弱; 与 sham 组比较, IR 组 HSP70, p38 MAPK 阳性表达显著增强 ($P < 0.01$); LI 组 SFI 组较 IR 组 HSP70 阳性表达增强 ($P < 0.01, P < 0.05$), p38 MAPK 阳性表达减弱; LI + SFI

组 HSP70 阳性表达则显著增强 ($P < 0.01$), p38 MAPK 阳性表达则显著减弱 ($P < 0.01$); LI + SFI 组较 SFI 组 ($P < 0.05$) HSP70 阳性表达增强, p38 MAPK 阳性表达减弱。见表 3。

表 3 川芎嗪注射液、参附注射液对大鼠心脏缺血再灌注损伤模型心肌组织 HSP70 和 p38 MAPK 蛋白表达变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Ligustrazine injection, Shenfu injection on myocardial tissue HSP70 and P38MAPK protein expression in myocardial ischemia reperfusion injury rat model ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

分组	剂量 /mg·kg ⁻¹	HSP70 /%	p38 MAPK /%
假手术	-	0.73 ± 0.23 ²⁾	1.65 ± 0.31 ²⁾
模型	-	2.11 ± 0.36	36.67 ± 3.84
川芎嗪注射液	20	6.07 ± 0.83 ²⁾	8.12 ± 1.29 ²⁾
参附注射液	10	5.13 ± 0.53 ^{1,3)}	15.32 ± 2.58 ^{1,3)}
川芎嗪 + 参附注射液	20 + 10	8.61 ± 0.26 ²⁾	5.26 ± 1.58 ²⁾

4 讨论

川芎嗪、参附注射液及其联合应用预处理对缺血再灌注心肌有保护作用。其具体机制可能与清除自由基, 增加 SOD 及 GSH-Px 活性, 减轻炎症反应, 增加 HSP70 的表达及减少 p38 MAPK 蛋白表达有关。生理条件下, 自由基的生成与清除自由基的酶系保持相对平衡状态, 缺血再灌注时这种平衡被打破。大量研究资料表明自由基生成过多或清除能力下降, 在缺血再灌注损伤中占有重要地位。心肌缺血再灌注性损伤时氧自由基大量产生, 自由基过多可直接激活 p38 MAPK, 而 p38 MAPK 可诱导肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 产生, TNF- α 是缺血再灌注损伤连锁反应中的关键性介质, 诱发缺血再灌注损伤^[10]。参附注射液能明显降低心肌缺血再灌注损伤大鼠 TNF- α , IL-6 的水平, 通过抑制炎症介质过度释放, 减轻心肌缺血再灌注损伤^[11]。参附注射液能明显降低血中 LDH, CK 活性, 提升血清中 SOD 活

性,降低MDA含量,可能通过加强氧自由基的清除能力、抗脂质过氧化而对缺血心肌起保护作用、改善心肌梗死预后^[12]。热休克蛋白HSP70是机体在应激状态下表达明显增加的一类蛋白质,其主要的生理功能为可与蛋白分子结合,保护新合成的蛋白分子,辅助蛋白分子的跨膜转运,参与蛋白质的折叠、伸展及多聚复合体的组装;当蛋白质受损变性时,能促使其恢复或加速其降解,以维护细胞的功能,作为内源性保护物质对细胞损伤产生自身保护作用^[13]。

本研究结果显示,与sham组比,IR组心脏出现显著的病理损伤,说明造模型成功。与IR组比,LI组,SFI组有减轻心脏缺血再灌注损伤模型心脏损伤的趋势,LI+SFI组则可明显改善损伤的心脏组织形态。IR组较sham组SOD活性显著下降,GSH-Px活性显著下降,HSP70阳性表达显著增强,p38 MAPK表达显著增强。LI组较IR组SOD活性显著增高,GSH-Px活性增高,HSP70阳性表达显著增强,p38 MAPK蛋白阳性表达减弱。SFI组较IR组SOD活性增高,GSH-Px活性增高,HSP70阳性表达增强,p38 MAPK蛋白阳性表达减弱。LI+SFI组较IR组SOD活性显著增高,GSH-Px活性显著增高,HSP70阳性表达显著增强,p38 MAPK蛋白阳性表达显著减弱。LI+SFI组较LI组,SFI组SOD活性增高,LI+SFI组较SFI组GSH-Px活性增高,HSP70阳性表达增强,p38 MAPK阳性表达减弱。

川芎嗪、参附注射液及其联合应用预处理均可拮抗心肌缺血再灌注损伤,对缺血再灌注心肌具有保护作用,其中尤以川芎嗪联合参附注射液预处理效果更加明显。

[参考文献]

[1] 肖滨,陈爱民,俞子东,等. 川芎嗪注射液对非ST段抬高型急性冠脉综合征患者红细胞变形性及2,3-二磷酸甘油酸的影响[J]. 中国中医药科技, 2014, 21

(1):68-69.

[2] 薛建军,呼荟茹,齐兵献,等. 参附注射液对心肌缺血再灌注老年大鼠NF- κ B及I κ B- α 表达的影响[J]. 西部中医药, 2013, 26(2):18-21.

[3] 郑曙云,徐建国,赵振中. 参附注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(6):541-544.

[4] 李志民,胡强,毛颖,等. 参附注射液配合常规疗法对老年心肌梗死患者心力衰竭的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(9):996-998.

[5] 邱炜炜. 参附注射液治疗慢性心力衰竭疗效观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(3):420-421.

[6] 贾克刚. 参附注射液在二尖瓣及主动脉瓣联合置换术后治疗疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8):1332-1334.

[7] 郭全,方邦江,陈浩,等. 参附注射液治疗急性心肌梗塞后心力衰竭临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(12):92-93.

[8] 王峰,尚立芝,曹珊. 参附注射液预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤后HSP70基因表达的影响[J]. 河南中医学院学报, 2007, 22(1):36-38.

[9] 尚立芝,韦大文,王峰. 川芎嗪对心肌缺血再灌注损伤大鼠HSP25和p38 MAPK表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(10):882-884.

[10] 刘志刚,陈向东. 参附对大鼠肠缺血再灌注损伤时p38丝裂素活化蛋白激酶信号转导通路的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(20):2976-2978.

[11] 牟崇明,陈玉培,卓庆亮,等. 参附注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及与炎性介质的关系[J]. 广东医学, 2012, 33(3):316-317.

[12] 梁楠,鲍玲红,江从勋,等. 参附注射液对犬急性心肌梗死的保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(4):292-295.

[13] Wynn R M, Davic J R, Cox R P, et al. Molecular chaperones: heat shock proteins, foldases, and matchmakers[J]. Lab Clin Med, 1994, 124(1):31-33.

[责任编辑 聂淑琴]