

3 种冰片防治给药对 AMI 模型大鼠的心肌保护作用

樊亚梅¹, 王立映¹, 王建^{1*}, 张英睿¹, 付尹¹, 杨显娟¹, 郭晓庆¹, 龚道银²

(1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075)

[摘要] **目的:** 比较 3 种冰片不同剂量防治给药改善急性心肌梗死(AMI)模型大鼠作用的强弱以及对氧化应激因子的影响,为阐明其抗心肌梗死量效关系及机制提供参考。**方法:** 将健康成年 SPF 级 SD 雄性大鼠随机分为假手术组、模型组、溶剂模型组、硝酸甘油组、天然冰片高、中、低剂量(0.6, 0.3, 0.15 g·kg⁻¹)组,艾片及合成冰片高、中、低剂量(0.2, 0.1, 0.05 g·kg⁻¹)组,共 13 组,每组 20 只。按 20 mL·kg⁻¹灌胃,1 次/d,连续预防给药 3 d;假手术组与模型组给予同体积蒸馏水,溶剂模型组给予同体积 5% 聚山梨酯 80。干预给药第 3 天,末次给药 30 min 后,施予冠状动脉左前降支结扎造模,将造模成功大鼠连续治疗给药 3 d。采用 BL-420N 生物系统分析仪记录大鼠心电图 ST 段波幅及血流动力学变化;大鼠体质量及心脏称重,计算心脏脏系数;2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色计算心肌梗死率;苏木素-伊红(HE)染色评价心肌病理损伤程度;按试剂盒要求,检测血清中心肌酶乳酸脱氢酶(LDH),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),肌酸激酶同工酶(CK-MB)及氧化应激因子超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)的水平。**结果:** 与假手术组比较,模型组大鼠 ST 段波幅于 5 min 后显著抬高,左心室舒张压(LVDP)值显著升高,左室心肌收缩成分实测最大缩短速度(V_{pm})值显著降低,心脏脏系数及心肌梗死率显著升高,心肌病理组织严重损伤,血清 CK-MB,AST,LDH,MDA 含量显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与溶剂模型组比较,天然冰片及艾片中、低剂量,合成冰片高剂量均能显著抑制大鼠心电图不同时间点 ST 段的异常抬高,天然冰片与艾片高、中剂量、低剂量及合成冰片高剂量均可显著升高左心室收缩压(LVSP)值,降低 LVDP 值($P < 0.01$),天然冰片中、低剂量,艾片高、中,合成冰片高剂量组能显著升高左室内压上升最大速度(dp/dt max)及 V_{pm} 值($P < 0.05$, $P < 0.01$),天然冰片及艾片中、低剂量组均能显著降低大鼠心脏脏系数,天然冰片高、中、低剂量与艾片,合成冰片中、低剂量组均能显著改善大鼠心肌梗死率($P < 0.05$, $P < 0.01$),天然冰片低剂量,艾片高、中剂量及合成冰片高剂量组能显著改善其病理损伤程度($P < 0.01$),艾片高剂量能显著降低 CK-MB 含量;艾片中、低剂量显著降低 AST 活性,艾片中、低剂量,合成冰片高、中、低剂量明显降低 LDH 活性($P < 0.05$, $P < 0.01$),艾片高、中剂量,合成冰片高剂量组大鼠血清 SOD 活性显著增加($P < 0.05$, $P < 0.01$),天然冰片高、中、低与艾片高、中剂量组的血清 MDA 水平明显降低($P < 0.01$)。**结论:** 3 种冰片各剂量组能不同程度发挥心肌保护作用。此实验条件下改善心肌梗死药效呈艾片 > 天然冰片 > 合成冰片趋势,天然冰片量效呈负相关、合成冰片呈正相关,艾片无明显量效关系。

[关键词] 冰片; 心肌梗死; 药效; 氧化应激; 机制

[中图分类号] R2-0;R289;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)06-0064-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20200638

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191207.1129.002.html>

[网络出版时间] 2019-12-07 14:42

Cardioprotective Effect of Three Borneol Prevention and Administration on AMI Model Rats

FAN Ya-mei¹, WANG Li-ying¹, WANG Jian^{1*}, ZHANG Ying-rui¹, FU Yin¹, YANG Xian-juan¹,
GUO Xiao-qing¹, GONG Dao-yin²

(1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611137, China;
2. Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

[Abstract] **Objective:** The effects of three different doses of borneol on acute myocardial infarction (AMI) model rats and the effects on oxidative stress factors were compared to provide reference for elucidation of

[收稿日期] 20190905(003)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81473371,81873023,81873073)

[第一作者] 樊亚梅,在读硕士,从事中药药性理论及应用研究,E-mail:1058819307@qq.com

[通信作者] *王建,教授,博士生导师,从事中药药性理论及应用研究,E-mail:jianwang08@163.com

the dose-effect relationship and mechanism of anti-myocardial infarction. **Method:** Healthy adult male SPF SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, solvation model group, nitroglycerin group, Borneolum high, medium and low dose ($0.6, 0.3, 0.15 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) group, l-Borneolum and Borneolum syntheticum high, medium, low dose ($0.2, 0.1, 0.05 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) group, a total of 13 groups, 20 in each group. Gavage was performed at $20 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ once a day for 3 days of continuous preventive administration. The sham operation group and the model group were given the same volume of distilled water, and the solvation model group was given the same volume of 5% polysorbate 80. On the third day of the pre-administration, 30 minutes after the last dose, the left anterior descending coronary artery was ligated to make a model, and the successful rats were treated for 3 days. BL-420N biological system analyzer was used to record the ST-segment amplitude and hemodynamic changes. Rat body weight and cardiac weight were weighed to calculate cardiac viscera coefficients, 2, 3, 5-triphenyl tetrazolium chloride (TTC) staining was used to calculate the myocardial infarction rate. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to evaluate the degree of myocardial pathological damage. According to the kit requirements, serum levels of lactate dehydrogenase (LDH), aspartate amino-transaminase (AST), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and oxidative stress factors superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) were detected. **Result:** Compared with the sham operation group, the ST segment amplitude of the model group significantly increased after 5 minutes, the left ventricular diastolic blood pressure (LVDP) value increased significantly, and the measured maximum shortening velocity (Vpm) value of the left ventricular myocardial contraction component significantly decreased. The organ coefficient and myocardial infarction rate were extremely significantly increased, and the myocardial pathological tissue was severely damaged. The serum CK-MB, AST, LDH, and MDA contents were significantly increased ($P < 0.05, P < 0.01$). Compared with the solvation model group, the Borneolum and l-Borneolum in the middle and low, and the Borneolum syntheticum high dose groups could significantly inhibited the abnormal elevation of ST segments at different time points. The Borneolum and l-Borneolum high, medium, low, and Borneolum syntheticum high dose groups significantly increased the left ventricular systolic blood pressure (LVSP) value and decrease the LVDP value ($P < 0.01$). The Borneolum medium, low, and l-Borneolum high, medium, Borneolum syntheticum high dose groups significantly increased the maximum rate of left ventricular pressure rise (dp/dt max) and Vpm value ($P < 0.05, P < 0.01$). The Borneolum and l-Borneolum medium, low dose groups significantly reduced rat cardiac organ coefficients. The Borneolum high, medium, low and l-Borneolum, Borneolum syntheticum medium, low dose groups significantly improved myocardial infarction in rats ($P < 0.05, P < 0.01$). The Borneolum low, l-Borneolum high, medium, and Borneolum syntheticum high groups also significantly improved the degree of pathological damage ($P < 0.01$). High dose of l-Borneolum significantly reduced CK-MB content, medium and low dose of l-Borneolum significantly reduced AST activity, medium and low dose of l-Borneolum, high, medium and low dose of Borneolum syntheticum significantly reduced LDH activity ($P < 0.05, P < 0.01$). Serum SOD activity of rats in l-Borneolum high, medium, and Borneolum syntheticum high dose groups increased significantly ($P < 0.05, P < 0.01$). Serum MDA levels in Borneolum high, medium, low, and l-Borneolum high, middle dose groups significantly decreased ($P < 0.01$). **Conclusion:** Three kinds of borneol in different dose groups can play different degrees of myocardial protection. Under the experimental conditions, there was a trend of l-Borneolum > Borneolum > Borneolum syntheticum in improving the efficacy of myocardial infarction, the dose-effect of Borneolum was negatively correlated, Borneolum syntheticum was positively correlated, and no significant dose-effect relationship between l-Borneolum.

[**Key words**] borneol; myocardial infarction; efficacy; oxidative stress; mechanism

2015 年版《中国药典》将冰片分为天然冰片(右旋龙脑),艾片(左旋龙脑)和合成冰片(合成龙脑),三者性微寒或凉,味辛、苦,归心、脾、肺经,

均具开窍醒神,清热止痛的功效^[1]。因三者皆归心经,开心窍,故中医临床防治胸痹、心痛等心血管疾病的常用中成药中大多含开窍药冰片。2015

年版《中国药典》记载的成方制剂中,除艾片在治疗冠心病心绞痛的银丹心脑通软胶囊中使用外,绝大多数用于防治胸痹、心绞痛、心肌缺血、心肌梗死等心脏疾病的中成药如速效救心丸、复方丹参滴丸、苏冰滴丸等,主要含合成冰片。因合成冰片具有价廉、易得、疗效较好等优点,所以其应用较天然冰片、艾片而言更为广泛。现代药理研究表明冰片具促透,抗炎、镇痛,抗菌,对循环系统、神经系统均能发挥效用。其中对循环系统方面,有实验表明单味冰片能减轻犬急性心肌梗死引起的心肌损伤^[2]。可见,合成冰片在防治心血管疾病方面发挥了重要的作用。但查阅文献,迄今关于艾片、天然冰片改善心肌梗死的作用机制鲜见报道,更未见平行比较平价三者药效及机制的研究报道。

本课题组前期参照文献方法改良了急性心肌梗死(AMI)模型大鼠的造模方法^[3],造模成功率可达 80% 左右,存活率 70% 左右,模型稳定、可靠。故此研究以 AMI 模型大鼠为研究对象,旨在比较 3 种冰片不同剂量防治给药改善 AMI 模型大鼠心肌损伤的作用强弱及对氧化应激因子的影响,为阐明其抗心肌梗死的量效关系、机制及临床合理用药提供参考。

1 材料

1.1 药品及试剂 天然冰片、艾片、合成冰片(西南药都中药材市场,天然冰片右旋龙脑含量 97.88%, > 96%,艾片左旋龙脑含量 91.3%, > 85%,合成冰片龙脑含量 61.79%, > 55%,由绵阳师范学院生命科学与技术学院的田徽副教授鉴定,均符合药典规定);硝酸甘油(上海信宜药厂有限公司,批号 F31021149);聚山梨酯(天津市瑞金特化学品有限公司,批号 20150104);水合氯醛(成都市科龙化工试剂厂,批号 2013101801);苏木素,伊红(美国 Thermo Fisher 公司,批号分别为 420699,392155);红四氮唑(成都市科隆化学品有限公司,2019030101);乳酸脱氢酶(LDH),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)微板法测定试剂盒,肌酸激酶同工酶(CK-MB)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 A02022, C01021, H197);超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)ELISA 试剂盒(上海凡科维有限公司,批号分别为 F2389A, F9264A)。

1.2 动物 260 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量 230 ~ 250 g,购于成都达硕实验动物研究所,合格

证号 SCXK(川)2015-030,饲养于成都中医药大学国家中医药管理局中药药理三级科研实验室(TCM-09-315)。本文涉及的动物实验经成都中医药大学实验动物伦理委员会批准,批准号 TCM-2016-312。

1.3 仪器 SQP 型电子天平(德国赛多利斯公司);UPH-1-10T 型优普超纯水制造系统(成都超纯科技公司);KQ5200E 型超声仪(昆山市超声仪器有限公司);BL-420 N 型生物系统分析仪(四川成都泰盟科技有限公司);XD30 型显微镜(宁波舜宇光学科技公司);RM2235 型病理切片机(德国徕卡公司)。

2 方法

2.1 分组与给药 参考课题组前期研究的用药剂量及配制方法^[4],天然冰片、艾片、合成冰片、硝酸甘油(阳性药)均用 5% 聚山梨酯配制。三种冰片给药剂量均参照 2015 年版《中国药典》,按照成人日用量天然冰片 0.9 g,艾片 0.3 g,合成冰片 0.3 g 的 40 倍,20 倍,10 倍计算得高、中、低剂量,即天然冰片 0.6, 0.3, 0.15 g·kg⁻¹,艾片与合成冰片为 0.2, 0.1, 0.05 g·kg⁻¹。硝酸甘油按照成人日用最大剂量(每次 0.5 mg,每天不超过 3 次)的体表换算法配制剂量为 0.135 mg·kg⁻¹。

将雄性 SD 大鼠,随机分为假手术组、模型组、溶剂模型组、硝酸甘油组、天然冰片及艾片、合成冰片(高、中、低)组,将造模成功大鼠用于苏木素-伊红(HE)染色,每组 6 只;其余用于 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色及其他指标的测定。大鼠适应性喂养 3 d,按 20 mL·kg⁻¹灌胃给予相应药液,1 次/d,连续预防给药 3 d;假手术组与模型组给予同体积蒸馏水,溶剂模型组灌胃给予同体积 5% 聚山梨酯 80。于预防给药第 3 d,末次给药 30 min 后,施予冠状动脉左前降支结扎造模。将造模成功大鼠于造模第 2 天连续治疗给药 3 d。

2.2 AMI 模型大鼠的制备 参照文献造模法经改良进行大鼠 AMI 模型的制备^[3]。各药物组大鼠术前禁食 12 h,自由饮水。于第 3 天预防给药 30 min 后,腹腔注射 10% 水合氯醛(3.3 mL·kg⁻¹)麻醉,仰卧位固定,分离颈部肌肉,暴露气管,进行气管插管并连接呼吸机(85 次/min,呼吸比率为 1:1,潮气量 15 mL);四肢插入针状电极,采用 BL-420N 生物机能实验系统检测并记录大鼠的 II 导联心电图,稳定 10 min 后,沿左胸骨旁线剪开皮肤及胸大肌,暴露肋骨。剪开第 4 和第 5 肋之间的肌肉,

扩胸器扩宽,用镊子撕开心包膜,6-0 号丝线结扎冠状动脉左前降支,进针深度 0.5 mm,结扎宽度 2 mm;结扎后,排除胸腔空气,用 3-0 号丝线快速缝合。以心电图 ST 段明显上抬 0.05 ~ 0.1 mV 为结扎成功标志^[5]。假手术组只穿线不结扎。手术结束后,每只大鼠肌肉注射 8 万单位青霉素预防感染。待各组大鼠苏醒后放于笼内继续饲养,其后,治疗性给药 3 d。

2.3 BL-420N 生物系统检测 ST 段及心功能变化
第 3 天预防给药 30 min 后,大鼠腹腔注射水合氯醛麻醉,采用 BL-420N 系统记录大鼠的 II 导联心电图。稳定 10 min 后,记录大鼠造模成功后 5,10,15,20,25,30 min 时的心电图,记录心电图 ST 段的变化。

于实验第 6 d,末次治疗给药 30 min 后,立即腹腔注射水合氯醛麻醉大鼠,连接 BL-420N。稳定 10 min 后,仔细分离右颈总动脉,插入充有肝素生理盐水的导管至左心室(排除导管气泡),连接压力传感器监视心室内压;记录左心室收缩压(LVSP),左心室舒张压(LVDP),左室内压上升最大速度(dp/dt max),左室心肌收缩成分实测最大缩短速度(Vpm)。

2.4 大鼠心脏及体质量比值法检测心脏脏系数
各组大鼠于实验第 6 d 治疗给药前禁食 12 h,自由饮水。待心功能信息采集结束后,小心取出各组大鼠心脏,用冰生理盐水洗净瘀血,滤纸吸干后用电子天平称其全心脏质量,计算心脏脏系数。心脏脏系数(%) = 全心重/大鼠体质量 × 100%

2.5 TTC 染色法检测心肌梗死率 除各组用于 HE 染色的 6 只大鼠外,将剩余各组大鼠心脏洗净,切成 5 片,于 1% TTC 溶液中温孵 15 min,正常心肌染为红色,梗死心肌不着色或浅着色。用电子天平称取梗死心肌质量,计算心肌梗死率。心肌梗死率 = 梗死心肌质量/全心质量 × 100%。

2.6 HE 染色法检测心肌组织病理学变化 将洗净用于 HE 染色的心脏,置于 4% 多聚甲醛溶液固定;将结扎以下部位脱水、透明、包埋、切片(厚 5 μm)、染色;光学显微镜下观察、评价心肌病理形态,20 倍物镜下,随机取结扎侧左心室心肌 3 个视野,观察其出血、充血,中性粒细胞浸润,细胞凝固性坏死、空泡变性等病理情况予以评分,无病变计 0 分,病变面积 < 10% 计 1 分,10% ~ 30% 计 2 分,30% ~ 50% 计 3 分, > 50% 计 4 分。

2.7 微板法或 ELISA 检测血清中心肌酶及氧化应激因子的含量 实验第 6 天,待心功能信息采集后,

用一次性抗凝负压采血管于大鼠腹主动脉取血 5 mL,静置 30 min,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,吸取上层血清,置 -80 °C 冰箱备用。使用 ELISA 试剂盒检测大鼠血清中 CK-MB,SOD,MDA 的含量,微板法测血清 AST,LDH 含量。

2.8 统计学分析 实验数据用 SPSS 21.0 软件处理,对符合正态分布及方差检查的计量资料,采用单因素方差分析,不符合者采用非参数检验,对等级资料进行秩和检验,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对 AMI 大鼠 ST 段波幅的影响 于造模 5 ~ 15 min 时各组 ST 段波幅呈逐渐抬高趋势,随后逐步稳定。与假手术组比较,模型组大鼠 ST 段波幅于 5 min 后显著抬高($P < 0.01$),提示造模成功。与溶剂模型组比较,5 min 时模型组显著抬高($P < 0.05$),其余各点无显著变化;而天然冰片及艾片中、低,合成冰片高剂量组(除 5 min 外),其余各时间点能显著抑制 AMI 大鼠心电图 ST 段的异常抬高($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

3.2 对 AMI 大鼠心功能的影响 与假手术组比较,模型组大鼠 LVDP 显著升高,Vpm 显著降低($P < 0.01$),LVSP 及 dp/dt max 具有降低趋势,但无显著变化。与溶剂模型组比较,模型组 LVSP 及 dp/dt max 显著升高($P < 0.01$);天然冰片与艾片高、中、低剂量及合成冰片高剂量组均能显著升高 AMI 大鼠 LVSP、降低 LVDP($P < 0.01$)。天然冰片中、低,艾片高、中,合成冰片高剂量组均显著升高 AMI 大鼠 dp/dt max 及 Vpm($P < 0.05, P < 0.01$)。硝酸甘油显著增加 AMI 大鼠 LVSP 及 dp/dt max($P < 0.01$)。见表 2。

3.3 对 AMI 大鼠心脏脏系数及心肌梗死率的影响 与假手术组比较,模型组大鼠心脏脏系数及心肌梗死率显著升高($P < 0.01$);与溶剂模型组比较,模型组大鼠的心脏脏系数及心肌梗死率无显著差异,硝酸甘油,天然冰片及艾片中、低剂量组均能显著降低 AMI 大鼠心脏脏系数,而硝酸甘油,天然冰片高、中、低与艾片、合成冰片中、低剂量组大鼠心肌梗死率明显降低($P < 0.05, P < 0.01$)。见图 1,表 3。

3.4 对 AMI 大鼠心肌梗死区组织形态的影响 依据梗死区病灶的组织形态,按照前述损伤程度予以评分。与假手术组比,模型大鼠心肌组织严重损伤

表 1 3 种冰片对 AMI 大鼠心电图 ST 段波幅的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Effect of three borneol on ST segment amplitude in rats with AMI ($\bar{x} \pm s, n=8$) mV

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 5 min | 10 min | 15 min | 20 min | 25 min | 30 min |
|------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 假手术 | - | -0.08 ± 0.10 | -0.12 ± 0.11 | -0.11 ± 0.10 | -0.1 ± 0.10 | -0.09 ± 0.09 | -0.05 ± 0.07 |
| 模型 | - | -0.02 ± 0.17 ³⁾ | 0.15 ± 0.10 ²⁾ | 0.19 ± 0.16 ²⁾ | 0.20 ± 0.17 ²⁾ | 0.19 ± 0.18 ²⁾ | 0.12 ± 0.16 ²⁾ |
| 溶剂模型 | - | -0.13 ± 0.16 | 0.11 ± 0.09 ²⁾ | 0.18 ± 0.10 ²⁾ | 0.16 ± 0.10 ²⁾ | 0.18 ± 0.16 ²⁾ | 0.15 ± 0.10 ²⁾ |
| 硝酸甘油 | 1.35 × 10 ⁻⁵ | -0.06 ± 0.11 ³⁾ | 0.12 ± 0.13 ²⁾ | 0.15 ± 0.12 ²⁾ | 0.14 ± 0.15 ²⁾ | 0.13 ± 0.15 ²⁾ | 0.12 ± 0.15 ²⁾ |
| 天然冰片 | 0.6 | -0.06 ± 0.14 | 0.07 ± 0.13 ²⁾ | 0.16 ± 0.17 ²⁾ | 0.12 ± 0.12 ²⁾ | 0.16 ± 0.13 ²⁾ | 0.19 ± 0.13 ²⁾ |
| | 0.3 | -0.11 ± 0.09 | 0.03 ± 0.12 ^{2,4)} | 0.19 ± 0.06 ²⁾ | 0.15 ± 0.11 ²⁾ | 0.12 ± 0.12 ²⁾ | 0.10 ± 0.08 ^{2,3)} |
| | 0.15 | -0.08 ± 0.12 | 0.01 ± 0.19 ^{2,3)} | 0.07 ± 0.16 ^{2,4)} | 0.11 ± 0.14 ²⁾ | 0.04 ± 0.12 ^{2,4)} | 0.05 ± 0.10 ^{2,4)} |
| 艾片 | 0.2 | -0.02 ± 0.12 ⁴⁾ | 0.09 ± 0.07 ²⁾ | 0.13 ± 0.11 ²⁾ | 0.14 ± 0.09 ²⁾ | 0.12 ± 0.09 ²⁾ | 0.13 ± 0.11 ²⁾ |
| | 0.1 | -0.15 ± 0.09 ²⁾ | 0.02 ± 0.06 ^{2,4)} | 0.08 ± 0.12 ^{2,4)} | 0.15 ± 0.15 ²⁾ | 0.12 ± 0.15 ²⁾ | 0.06 ± 0.10 ^{2,4)} |
| | 0.05 | -0.08 ± 0.10 | 0.04 ± 0.12 ^{2,3)} | 0.12 ± 0.11 ²⁾ | 0.15 ± 0.13 ²⁾ | 0.11 ± 0.12 ^{2,3)} | 0.09 ± 0.07 ^{2,3)} |
| 合成冰片 | 0.2 | 0.03 ± 0.16 ^{2,4)} | 0.03 ± 0.12 ^{2,4)} | 0.04 ± 0.08 ^{2,4)} | 0.06 ± 0.10 ^{2,4)} | 0.08 ± 0.11 ^{2,3)} | 0.15 ± 0.11 ²⁾ |
| | 0.1 | -0.04 ± 0.15 ⁴⁾ | 0.09 ± 0.04 ²⁾ | 0.19 ± 0.09 ²⁾ | 0.18 ± 0.10 ²⁾ | 0.15 ± 0.12 ²⁾ | 0.13 ± 0.13 ²⁾ |
| | 0.05 | -0.09 ± 0.04 ³⁾ | 0.04 ± 0.10 ^{2,4)} | 0.11 ± 0.10 ²⁾ | 0.13 ± 0.13 ²⁾ | 0.15 ± 0.10 ²⁾ | 0.11 ± 0.10 ²⁾ |

注:与假手术组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01;与溶剂模型组比较³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01 (表 2 ~ 6 同)。

表 2 3 种冰片对 AMI 大鼠心功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of three borneol on cardiac function in AMI rats ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | n | LVSP/mmHg | LVDP/mmHg | dp/dt max/mmHg·s ⁻¹ | Vpm/mmHg·s ⁻¹ |
|------|-------------------------|---|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| 假手术 | - | 5 | 101.58 ± 9.97 | -1.52 ± 6.72 | 2584.93 ± 443.23 | 127.59 ± 45.21 |
| 模型 | - | 5 | 97.64 ± 12.15 ⁴⁾ | 7.19 ± 9.60 ²⁾ | 2271.18 ± 629.47 ⁴⁾ | 72.43 ± 29.82 ²⁾ |
| 溶剂模型 | - | 6 | 77.46 ± 12.69 ²⁾ | 10.89 ± 6.93 ²⁾ | 1692.82 ± 476.76 ²⁾ | 57.12 ± 40.85 ²⁾ |
| 硝酸甘油 | 1.35 × 10 ⁻⁵ | 5 | 93.51 ± 11.67 ^{1,4)} | 8.53 ± 5.73 ²⁾ | 2289.64 ± 393.21 ^{1,4)} | 66.93 ± 40.54 ²⁾ |
| 天然冰片 | 0.6 | 7 | 86.12 ± 10.48 ^{2,4)} | 5.85 ± 6.29 ^{2,4)} | 1815.99 ± 423.98 ²⁾ | 52.77 ± 33.73 ²⁾ |
| | 0.3 | 5 | 93.74 ± 7.71 ^{2,4)} | 2.80 ± 7.93 ⁴⁾ | 2392.56 ± 149.99 ⁴⁾ | 84.34 ± 47.77 ^{2,3)} |
| | 0.15 | 5 | 99.68 ± 14.98 ⁴⁾ | 5.42 ± 7.42 ^{2,4)} | 2217.20 ± 948.25 ³⁾ | 115.33 ± 60.03 ⁴⁾ |
| 艾片 | 0.2 | 7 | 89.21 ± 12.34 ^{2,4)} | 3.18 ± 6.95 ^{1,4)} | 1987.30 ± 374.82 ^{2,4)} | 87.92 ± 52.88 ^{1,3)} |
| | 0.1 | 6 | 91.64 ± 7.10 ^{2,4)} | 4.12 ± 4.93 ^{2,4)} | 2390.94 ± 598.61 ⁴⁾ | 84.36 ± 52.53 ^{1,3)} |
| | 0.05 | 5 | 91.56 ± 6.90 ^{2,4)} | -0.37 ± 9.78 ⁴⁾ | 2033.77 ± 619.80 ²⁾ | 65.38 ± 38.08 ²⁾ |
| 合成冰片 | 0.2 | 6 | 92.79 ± 10.27 ^{1,4)} | 2.43 ± 5.34 ⁴⁾ | 1986.12 ± 324.71 ^{2,3)} | 104.78 ± 26.35 ⁴⁾ |
| | 0.1 | 5 | 82.05 ± 10.67 ²⁾ | 7.36 ± 5.00 ²⁾ | 1820.26 ± 258.51 ²⁾ | 66.42 ± 18.01 ²⁾ |
| | 0.05 | 5 | 81.34 ± 13.31 ²⁾ | 12.23 ± 9.13 ²⁾ | 1670.62 ± 702.54 ²⁾ | 69.00 ± 40.59 ²⁾ |

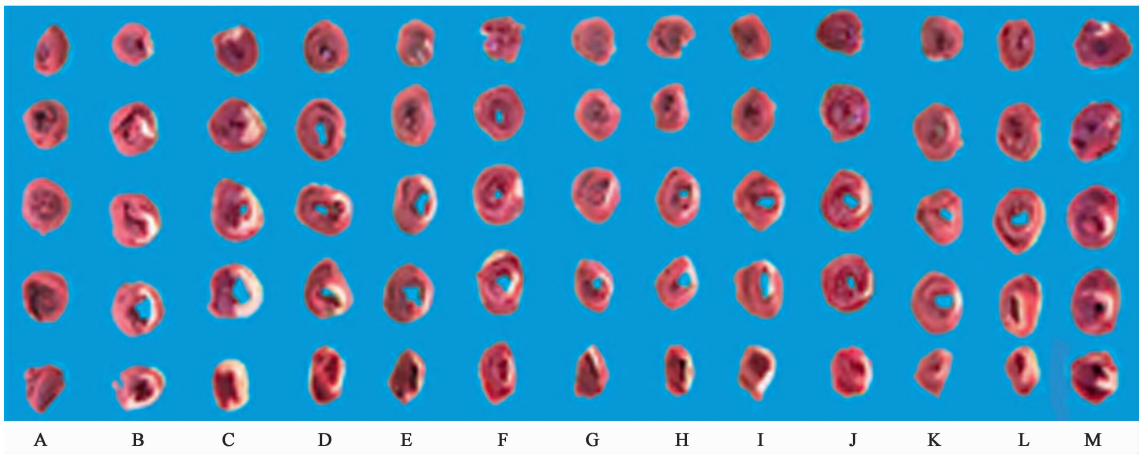
注:1 mmHg ≈ 0.133 kPa。

(P < 0.01);与溶剂模型组比较,模型组大鼠的心肌梗死率无显著差异;而天然冰片低剂量及艾片高、中、合成冰片高剂量组大鼠心肌梗死病理损伤程度显著降低(P < 0.01)。见图 2,表 4。

3.5 对 AMI 大鼠血清心肌相关酶活性的影响 绘制心肌酶标准曲线,CK-MB,AST,LDH 标准曲线方程分别为: $Y = 3.36/[1 + (X/44.72)^{1.03}] - 0.37$, $R^2 = 0.9999$; $Y = -23.61 + 607.05/[1 + e^{-10.733X + 3.20}]$, $R^2 = 0.9999$; $Y = 0 + 0.783X$, $R^2 = 0.9998$ 。与假手术组比较,模型组大鼠血清 CK-MB,AST,LDH 含量显著升高(P < 0.05, P <

0.01);与溶剂模型组比较,模型组心肌酶含量无显著差异;而艾片高剂量能显著降低 CK-MB 含量,艾片中、低剂量显著降低 AST 含量;硝酸甘油组、艾片中、低剂量组,合成冰片高、中、低剂量组均明显降低 LDH 含量(P < 0.05, P < 0.01)。见表 5。

3.6 对 AMI 大鼠血清氧化应激相关因子的影响 绘制 SOD 与 MDA 标准曲线,SOD,MDA 标准曲线方程分别为 $Y = -0.05 + 0.0843X$ ($R^2 = 0.9995$); $Y = -0.03 + 0.203X$ ($R^2 = 0.9997$)。与假手术组比较,模型组血清 SOD 活性有下降趋势,而 MDA 含量显著增加(P < 0.01);与溶剂模型组比较,模型组



A. 假手术组; B. 模型组; C. 溶剂模型组; D. 硝酸甘油组; E-G. 天然冰片高、中、低剂量组; H-J. 艾片高、中、低剂量组; K-M. 合成冰片高、中、低剂量组 (图 2 同)

图 1 3 种冰片对 AMI 大鼠心肌梗死率的影响

Fig.1 Effect of three borneol on myocardial infarction rate in AMI rats

表 3 3 种冰片对 AMI 大鼠心脏脏器系数及心肌梗死率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of three borneol tablets on cardiac organ coefficient and myocardial infarction rate in AMI rats ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | n | 脏器系数/% | 心肌梗死率/% |
|------|-------------------------|---|-----------------------------|------------------------------|
| 假手术 | - | 6 | 0.26 ± 0.01 | 0 |
| 模型 | - | 8 | 0.30 ± 0.01 ²⁾ | 13.33 ± 5.71 ²⁾ |
| 溶剂模型 | - | 7 | 0.30 ± 0.01 ²⁾ | 16.42 ± 6.25 ²⁾ |
| 硝酸甘油 | 1.35 × 10 ⁻⁵ | 8 | 0.28 ± 0.01 ^{2,3)} | 10.24 ± 4.02 ^{2,3)} |
| 天然冰片 | 0.6 | 6 | 0.30 ± 0.02 ²⁾ | 10.25 ± 3.11 ^{2,3)} |
| | 0.3 | 7 | 0.26 ± 0.01 ⁴⁾ | 10.55 ± 2.22 ^{2,3)} |
| | 0.15 | 7 | 0.28 ± 0.03 ^{2,3)} | 10.95 ± 4.77 ^{2,3)} |
| 艾片 | 0.2 | 8 | 0.30 ± 0.03 ²⁾ | 12.07 ± 4.37 ²⁾ |
| | 0.1 | 8 | 0.28 ± 0.01 ^{2,3)} | 10.91 ± 4.15 ^{2,3)} |
| | 0.05 | 7 | 0.28 ± 0.01 ^{1,4)} | 9.78 ± 6.08 ^{2,4)} |
| 合成冰片 | 0.2 | 7 | 0.30 ± 0.02 ²⁾ | 11.94 ± 5.61 ²⁾ |
| | 0.1 | 7 | 0.30 ± 0.01 ²⁾ | 9.31 ± 2.5 ^{2,4)} |
| | 0.05 | 6 | 0.29 ± 0.03 ²⁾ | 8.20 ± 3.82 ^{2,4)} |

大鼠血清 SOD 活性无显著变化,而 MDA 含量显著增强 ($P < 0.01$);艾片高、中剂量,合成冰片高剂量组大鼠血清 SOD 活性均明显增加 ($P < 0.05, P < 0.01$);而天然冰片高、中、低剂量,艾片高、中剂量组血清 MDA 含量极显著降低 ($P < 0.01$)。见表 6。

4 讨论

《黄帝内经·素问·痿论》记载:“心主身之血脉”,指心气推动和调控血液在脉道中运行,流注全身,发挥营养和滋润作用^[6]。故心脏气血的虚实和病变,可影响血脉的运行;血液的盈亏,也可直接影

响心脏的功能。AMI 是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死,是全球发病与死亡的主要原因之一。目前我国 AMI 患者人数高达 200 万^[7],给社会及家庭造成了沉重的负担,因此研究防治心血管疾病药效优良的药物具有社会及临床意义。

ST 段抬高型心肌梗死的病理基础主要是在冠状动脉斑块损伤的基础上诱发急性闭塞性血栓堵塞管腔^[8]。而 AMI 冠状动脉血流急剧减少或中断,发病部位常位于冠状动脉左前降支^[9-10]。此实验通过结扎大鼠心脏冠状动脉左前降支造模,属于急性闭塞血管,因此检测心电图 ST 段波幅的异常变化,具有重要意义。20% ~ 40% 面积心肌梗死,左心室可发生继发性的急性扩张,从而引起心功能不全、心力衰竭,严重者可致死亡^[11-12]。AMI 后,受损心脏脏器系数增大,表示脏器可能发生充血、水肿或增生肥大等变化^[13];而心肌细胞受损,促进心肌酶释放到血液中,因此检测血液中相关心肌酶的水平可以提示心肌细胞是否正常^[14]。此实验中,部分指标样本量不一致,系造模动物死亡所致。模型组大鼠 ST 段波幅于造模后 5 min 显著抬高,提示造模成功;而天然冰片及艾片中、低,合成冰片高剂量组可不同程度抑制溶剂模型组大鼠不同时间点心电图 ST 段的异常抬高,并可通过改善其心脏收缩与舒张能力,从而改善心功能。此实验取材前将大鼠禁食 12 h,但是造模手术使大鼠心肌损伤严重,影响到其胃肠道消化、吸收、蠕动功能^[15],致宿便排除不完全,影响大鼠体质量,对脏器系数结果有一定影响。观察病理组织结果,发现假手术组大鼠心肌组织有轻度损伤,可能与开胸、穿线、感染等相关。多个药效指标显示,溶剂

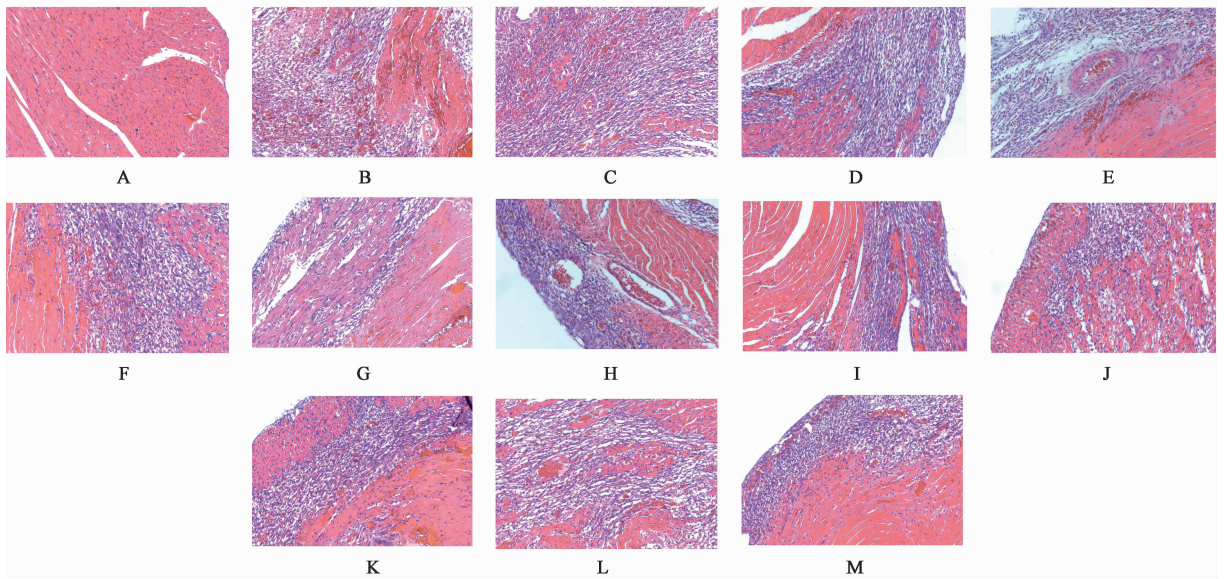


图 2 3 种冰片对 AMI 大鼠心肌组织病理形态的影响 (HE, ×200)

Fig. 2 Effect of three borneol on pathological morphology of myocardial tissue in AMI rats (HE, ×200)

表 4 3 种冰片对 AMI 大鼠心肌组织病理形态的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 4 Effect of three borneol on histopathological morphology of myocardial infarction area in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

| 组别 | 剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 出血、充血 | 中性粒细胞浸润 | 凝固性坏死、空泡变性 | 总得分 |
|------|-------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 假手术 | - | 0 | 0.67 ± 0.52 | 0.50 ± 0.55 | 1.00 ± 0.63 |
| 模型 | - | $3.17 \pm 0.41^{2)}$ | $3.17 \pm 0.75^{2)}$ | $3.50 \pm 0.84^{2)}$ | $9.83 \pm 1.47^{2)}$ |
| 溶剂模型 | - | $3.00 \pm 0.63^{2)}$ | $3.50 \pm 0.55^{2)}$ | $3.83 \pm 0.41^{2)}$ | $10.33 \pm 0.52^{2)}$ |
| 硝酸甘油 | 1.35×10^{-5} | $2.33 \pm 0.52^{2)}$ | $2.67 \pm 0.52^{2)}$ | $3.83 \pm 0.41^{2)}$ | $8.83 \pm 0.75^{2)}$ |
| 天然冰片 | 0.6 | $2.67 \pm 0.52^{2)}$ | $2.50 \pm 0.55^{2)}$ | $3.17 \pm 0.75^{2)}$ | $8.33 \pm 1.63^{2)}$ |
| | 0.3 | $2.17 \pm 0.98^{2)}$ | $3.33 \pm 0.52^{2)}$ | $3.50 \pm 0.84^{2)}$ | $9.00 \pm 1.55^{2)}$ |
| | 0.15 | $1.57 \pm 0.79^{4)}$ | $2.43 \pm 0.79^{2,3)}$ | $2.29 \pm 0.49^{1,4)}$ | $6.29 \pm 1.38^{4)}$ |
| 艾片 | 0.2 | $1.83 \pm 0.75^{1)}$ | $2.17 \pm 0.41^{4)}$ | $2.17 \pm 0.41^{4)}$ | $6.17 \pm 0.98^{4)}$ |
| | 0.1 | $2.17 \pm 0.75^{2)}$ | $2.67 \pm 0.52^{2)}$ | $2.17 \pm 0.98^{1,4)}$ | $7.00 \pm 1.90^{2,4)}$ |
| | 0.05 | $2.43 \pm 1.27^{2)}$ | $3.43 \pm 0.79^{2)}$ | $3.00 \pm 0.82^{2)}$ | $8.86 \pm 2.27^{2)}$ |
| 合成冰片 | 0.2 | $2.67 \pm 1.03^{2)}$ | $1.83 \pm 0.75^{4)}$ | $2.67 \pm 1.03^{2)}$ | $7.17 \pm 1.94^{2,4)}$ |
| | 0.1 | $2.80 \pm 0.45^{2)}$ | $3.00 \pm 0.71^{2)}$ | $3.20 \pm 0.84^{2)}$ | $9.00 \pm 1.73^{2)}$ |
| | 0.05 | $2.33 \pm 0.52^{2)}$ | $3.17 \pm 0.75^{2)}$ | $2.67 \pm 0.52^{2,3)}$ | $8.17 \pm 1.33^{2)}$ |

模型组心功能与器质性损伤最为严重,其可能加重大鼠心肌梗死,提示聚山梨酯 80 作为助溶剂时,当考虑其使用剂量或重新选择。虽然溶剂有一定影响,但是受试药物亦能不同程度改善心肌损伤,故笔者认为此实验结果仍然有意义。与溶剂模型组比较,三种冰片能不同程度降低心肌梗死率,减轻心肌病理损伤程度,抑制相关心肌酶的升高,提示药物能对抗溶剂及模型所致心脏器质性病理损伤而发挥防治作用。本实验结果与许福会^[16]开展冰片(合成龙脑)对 AMI 模型大鼠的结果一致,其呈现降低心电

图 ST 段的抬高,缩小心肌梗死面积,减轻病理损伤,显著降低 AMI 大鼠血清 LDH 酶活性的药效。

将上述药效指标进行 K-均值聚类并结合药效结果进行评价,结果显示假手术单独为一类;艾片高、低、合成冰片高剂量组为一类,药效最佳;硝酸甘油,天然冰片中、低,艾片中剂量组为一类;模型,溶剂模型,天然冰片高,合成冰片中、低剂量组为一类。此实验条件下,结果显示其药效强弱呈艾片 > 天然冰片 > 合成冰片趋势。由于艾片主要含左旋龙脑,天然冰片主含右旋龙脑,合成冰片主含消旋龙脑与

表 5 3 种冰片对 AMI 大鼠血清相关心肌酶活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Effect of three borneol on myocardial enzyme activity in serum of AMI rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | CK-MB/μg·L ⁻¹ | AST/U·L ⁻¹ | LDH/U·L ⁻¹ |
|------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| 假手术 | - | 46.24 ± 16.64 | 19.19 ± 4.57 | 71.87 ± 32.39 |
| 模型 | - | 70.37 ± 9.39 ¹⁾ | 39.33 ± 4.49 ²⁾ | 849.53 ± 119.38 ²⁾ |
| 溶剂模型 | - | 79.68 ± 34.50 ¹⁾ | 32.49 ± 3.80 ¹⁾ | 841.52 ± 58.15 ²⁾ |
| 硝酸甘油 | 1.35 × 10 ⁻⁵ | 62.87 ± 27.39 | 32.03 ± 15.91 ¹⁾ | 712.47 ± 40.18 ^{2,4)} |
| 天然冰片 | 0.6 | 58.52 ± 31.93 | 35.14 ± 11.27 ²⁾ | 772.31 ± 65.95 ²⁾ |
| | 0.3 | 70.70 ± 27.19 | 25.17 ± 4.76 | 767.34 ± 95.57 ²⁾ |
| | 0.15 | 54.95 ± 22.11 | 22.89 ± 9.95 | 814.66 ± 64.23 ²⁾ |
| 艾片 | 0.2 | 49.04 ± 14.26 ³⁾ | 23.78 ± 2.71 | 817.29 ± 71.51 ²⁾ |
| | 0.1 | 60.15 ± 24.09 | 19.76 ± 4.97 ³⁾ | 694.58 ± 60.23 ^{2,4)} |
| | 0.05 | 57.09 ± 32.28 | 16.54 ± 6.78 ⁴⁾ | 707.67 ± 49.77 ^{2,4)} |
| 合成冰片 | 0.2 | 53.88 ± 29.74 | 36.45 ± 9.58 ²⁾ | 732.91 ± 62.4 ^{2,3)} |
| | 0.1 | 75.93 ± 15.32 ¹⁾ | 34.84 ± 7.07 ²⁾ | 751.00 ± 110.82 ^{2,3)} |
| | 0.05 | 55.18 ± 11.17 | 22.83 ± 12.88 | 736.00 ± 79.43 ^{2,3)} |

表 6 3 种冰片对 AMI 大鼠血清 SOD, MDA 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 6 Effect of three borneol on SOD and MDA activity in serum of AMI rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | SOD/μg·L ⁻¹ | MDA/μmol·L ⁻¹ |
|------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 假手术 | - | 2.41 ± 0.27 | 3.25 ± 0.15 |
| 模型 | - | 2.06 ± 0.16 | 5.98 ± 0.29 ^{2,4)} |
| 溶剂 | - | 1.93 ± 0.15 ²⁾ | 4.14 ± 0.45 ²⁾ |
| 天然冰片 | 1.35 × 10 ⁻⁵ | 1.92 ± 0.17 ²⁾ | 3.32 ± 0.38 ⁴⁾ |
| | 0.6 | 1.97 ± 0.17 ¹⁾ | 3.59 ± 0.20 ⁴⁾ |
| | 0.3 | 2.01 ± 0.13 ¹⁾ | 3.30 ± 0.37 ⁴⁾ |
| 艾片 | 0.15 | 2.33 ± 0.34 ³⁾ | 3.28 ± 0.49 ⁴⁾ |
| | 0.2 | 2.32 ± 0.24 ³⁾ | 3.45 ± 0.34 ⁴⁾ |
| | 0.1 | 2.12 ± 0.29 | 3.96 ± 0.26 ²⁾ |
| 合成冰片 | 0.05 | 2.41 ± 0.70 ⁴⁾ | 3.92 ± 0.38 ²⁾ |
| | 0.2 | 1.99 ± 0.29 ¹⁾ | 4.32 ± 0.22 ²⁾ |
| | 0.1 | 1.94 ± 0.30 ²⁾ | 4.31 ± 0.11 ²⁾ |

异龙脑,其药效也许与旋光性有关,具体机制尚待今后予以深入研究。本实验天然冰片量效呈负相关、合成冰片呈正相关,而艾片无明显量效关系,由于实验过程受多种因素影响,故需要进一步进行实验验证。

有研究发现氧化应激(OS)与心肌梗死的发生及发展转归密切相关,其体内产生大量活性氧自由基(ROS)与活性氮自由基(RNS)引起细胞凋亡、组织损伤等病理反应^[17]。梗死心肌中 SOD 能与 ROS

结合并清除,可以反应机体清除组织 ROS 的强弱;梗死心肌产生的大量 ROS 攻击细胞膜中不饱和脂肪酸引发脂质过氧化反应,形成脂质过氧化物 MDA,加重心脏损伤^[18]。ESKANDARI-NASAB 等^[19]通过筛选所有受试者的基因组 DNA,发现其中 SOD1 基因启动子缺失的受试者,其患有心血管疾病的风险明显升高,提示 SOD 的表达与心血管疾病密切相关。本实验艾片高、中,合成冰片高剂量组大鼠血清 SOD 活性显著提高,天然冰片高、中、低,艾片高、中组血清 MDA 水平均极显著降低,提示其可通过增加 SOD 的表达,增强对 ROS 的清除,降低 MDA 含量而抗心肌损伤,与药效强弱基本一致,提示调节氧化应激因子水平可能为三种冰片抗心肌梗死的机制之一。

综上,三种冰片各剂量组可通过改善 AMI 大鼠 ST 段和心功能,降低心脏脏器系数和心肌梗死率,改善心肌组织病理损伤,抑制血清心肌酶异常升高及调节氧化应激因子水平而发挥心肌保护作用。其药效呈艾片 > 天然冰片 > 合成冰片趋势,其中天然冰片量效呈负相关、合成冰片呈正相关,艾片无显著量效关系。其防治心肌梗死的深层次氧化应激关联通路机制,尚待今后结合其他手段加以验证。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:59-60,88-89,146.
- [2] 张历元,李元文,林欢儿,等. 中药冰片的商品种类与

- 现代药理学研究进展[J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 1025-1029, 1034.
- [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] 陈念, 王建, 樊亚梅, 等. 苏合香对大鼠心肌缺血的影响[J]. 中成药, 2019, 41(3): 533-538.
- [5] WANG H I, CAO C Y, HUI L Q, et al. A study of myocardial ischemia model induced by left coronary artery ligation in rats [J]. World J Cardiovasc Dis, 2016, 6(5): 133-142.
- [6] 姚怡, 王庆其. 论《黄帝内经》“心主血脉”理论对冠心病诊治的启发[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2397-2401.
- [7] 苏懿, 王磊, 张敏州. 急性心肌梗死的流行病学研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(4): 467-469.
- [8] ENGBLOM H, CARLSSON M B, HEDSTROM E, et al. The endocardial extent of reperfused first time myocardial infarction is more predictive of pathologic Q waves than is infarct transmural; a magnetic resonance imaging study [J]. Clin Physiol Funct I, 2007, 27(2): 101-108.
- [9] 卜雕雕, 苏卓, 柏希慧, 等. 复方龙脉宁对急性心肌梗死模型大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 67-73.
- [10] 苏宁, 卢芬萍, 朱明明, 等. 黄芪甲苷联合羟基红花黄色素 A 对小鼠心肌梗死的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 98-103.
- [11] 郑丽莉. 芎归六君子汤对大鼠急性心肌梗死的治疗作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(6): 760-762, 788.
- [12] 秦涛, 郭文怡. 急性心肌梗死后的左心室重构[J]. 心脏杂志, 2000, 12(2): 113-115, 118.
- [13] 孙建新, 安娟, 连军. 影响实验动物脏器质量及脏器系数因素分析[J]. 实验动物科学, 2009, 26(1): 49-51.
- [14] 李艳, 于海初, 王其新. 急性冠脉综合征患者 NT-proBNP、超敏 C 反应蛋白及心肌酶学相关研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(1): 50-52.
- [15] WU Z H, LI S F, CHEN H, et al. The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats [J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0180717.
- [16] 许福会. 四味芳香开窍药抗急性心肌缺血作用的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [17] 张毅, 任梦萌, 方涛, 等. 代谢综合征合并心肌梗死大鼠模型的建立及氧化应激相关机制的探讨[J]. 天津医药, 2019, 47(1): 26-31.
- [18] 崔加敏, 刘婷婷, 孙芳玲, 等. 急性心肌梗死后血管新生相关分子机制的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(3): 108-113.
- [19] ESKANDARI-NASAB E, KHARAZINEJAD E, NAKHAE A, et al. 50-bp Ins/Del polymorphism of SOD1 is associated with increased risk of cardiovascular disease [J]. Acta Med Iran, 2014, 52(8): 591-595.

[责任编辑 孙丛丛]