

·论 著·

冠心宁对急性心肌梗死大鼠心肌保护及促再生的作用及机制

廖骏 沈玮芸 孙启银 柳元化

[摘要] 目的 探讨冠心宁对急性心肌梗死(AMI)大鼠心肌保护及促再生的作用,并分析其中作用机制。方法 通过结扎SD大鼠左前降支冠脉建立大鼠AMI模型,将建模成功的72只大鼠随机分为六组,假手术组、模型组、阿托伐他汀组、冠心宁高剂量(600 mg/kg)组、中剂量(300 mg/kg)组和低剂量(150 mg/kg)组,各12只。灌胃14 d后,观察各组大鼠心肌梗死周边结构改变;比较各组大鼠心肌梗死面积、心功能指标及血管新生情况。结果 苏木精-伊红(HE)染色显示,冠心宁组心肌病理损伤相对较轻;Masson染色显示,模型组、阿托伐他汀组和冠心宁组心肌组织中胶原纤维含量显著增加,纤维瘢痕形成,其中模型组较为显著。模型组心肌梗死面积明显高于假手术组($t=42.35, P<0.05$);与模型组比较,阿托伐他汀组、冠心宁组心肌梗死面积明显缩小($F=36.71, P<0.05$),且冠心宁中高剂量组心肌梗死面积缩小更为显著($P<0.05$)。给药14 d后,阿托伐他汀组及冠心宁组(低、中、高剂量)左心室射血分数(LVEF)、左室缩短率(LVFS)值高于模型组(t 分别=3.91、4.42;3.88、4.55;13.13、8.06;13.35、8.52, P 均 <0.05),且冠心宁中、高剂量组LVEF、LVFS值高于阿托伐他汀组、冠心宁低剂量组(t 分别=9.46、3.91;9.77、4.45;9.12、3.65;9.44、4.18, P 均 <0.05)。与假手术组比较,模型组、阿托伐他汀组及冠心宁组血管内皮细胞生长因子(VEGF)、碱性成纤维生长因子(bFGF)蛋白相对表达量明显升高(t 分别=3.33、6.77;8.88、10.81;9.19、11.60;13.76、10.85;12.11、10.41, P 均 <0.05);与模型组比较,阿托伐他汀组、冠心宁组(低、中、高剂量)VEGF、bFGF蛋白相对表达量明显升高(t 分别=4.22、4.00;4.62、4.37;10.90、6.42;9.80、6.29, P 均 <0.05),且冠心宁中、高剂量组VEGF、bFGF蛋白相对表达量较阿托伐他汀组、冠心宁低剂量组更高(t 分别=8.30、3.43;7.47、3.46;7.91、3.29;7.14、3.33, P 均 <0.05)。结论 冠心宁可改善AMI大鼠心肌超微结构,起到心肌保护及再生的作用,其具体机制与改善微循环、促血管新生、降低氧化应激损伤有关,其中中、高剂量冠心宁对AMI大鼠心肌保护及再生作用效果更佳。

[关键词] 急性心肌梗死; 大鼠; 心肌保护; 应激损伤

Effect and mechanism of Guanxinling on myocardial protection and regeneration in rats with acute myocardial infarction LIAO Jun, SHEN Weiyun, SUN QiYin, et al. Department of Cardiovascular Medicine, The First People's Hospital of Huzhou, Huzhou 313000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Guanxinling on myocardial protection and regeneration in rats with acute myocardial infarction (AMI), and analyze its mechanism. **Methods** Rat AMI model was established by ligating the left anterior descending coronary artery of SD rats. Seventy-two rats were randomly divided into 6 groups: sham operation group, model group, atorvastatin group, Guanxinling high-dose (600 mg/kg) group, medium-dose (300 mg/kg) group and low-dose (150 mg/kg) group, 12 rats in each. After 14 days of intragastric administration, the changes of the structure around the infarction were observed. The myocardial infarction area, cardiac function index and angiogenesis of rats in each group were compared. **Results** HE staining showed that myocardial pathological damage in Guanxinling group was relatively mild. Masson staining showed that the content of collagen fibers in myocardial tissue of model group,

atorvastatin group and Guanxinling group increased significantly, and the formation of fibrous scar was more significant in model group. The myocardial infarction area of model group was significantly higher than that of sham operation group ($t=42.35, P<0.05$). Compared with the model group, the myocardial

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.008.007

基金项目:2021年浙江省医学会临床科研基金项目(2021ZYC-A136)

作者单位:313000 浙江湖州,湖州市第一人民医院心血管内科

al infarction area of atorvastatin group and Guanxinning group decreased significantly ($F=36.71, P<0.05$), and the myocardial infarction area of Guanxinning medium and high dose group decreased more significantly. After 14 days of administration, the left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular shortening rate (LVFS) in atorvastatin group and Guanxinning group were higher than those of model group ($t=3.91, 4.42, 3.88, 4.55, 13.13, 8.06, 13.35, 8.52, P<0.05$), and the LVEF and LVFS values of Guanxinning medium and high dose group were relatively higher than those of the atorvastatin group and Guanxinning low-dose group ($t=9.46, 3.91, 9.77, 4.45, 9.12, 3.65, 9.44, 4.18, P<0.05$). Compared with the sham operation group, the relative expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) protein in the model group, atorvastatin group and Guanxinning group were significantly higher ($t=3.33, 6.77, 8.88, 10.81, 9.19, 11.60, 13.76, 10.85, 12.11, 10.41, P<0.05$). Compared with the model group, the relative expression of VEGF and bFGF protein in atorvastatin group and Guanxinning group was significantly higher ($t=4.22, 4.00, 4.62, 4.37, 10.90, 6.42, 9.80, 6.29, P<0.05$), and the relative expressions of VEGF and bFGF protein in Guanxinning medium- and high-dose groups was relatively higher than those of the atorvastatin group and Guanxinning low-dose group ($t=8.30, 3.43, 7.47, 3.46, 7.91, 3.29, 7.14, 3.33, P<0.05$). **Conclusion** Guanxinning can improve the myocardial ultrastructure of AMI rats, and play a role in myocardial protection and regeneration. The specific mechanism is related to improving microcirculation, promoting angiogenesis, and reducing oxidative stress damage. The effect of medium- and high-dose of Guanxinning on myocardial protection and regeneration of AMI rats is better.

[Key words] acute myocardial infarction; rats; myocardial protection; stress injury

恢复缺血心肌血流是临床治疗急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的主要原则, 但缺血心肌突然再灌注后可加重心肌损伤, 促使室收缩功能障碍、心力衰竭, 甚至诱发心源性猝死^[1,2]。近年来研究发现, 微血管损伤、氧化应激、细胞凋亡等均参与心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI) 这一过程^[3,4]。临床相关研究显示缺血后适应可明显降低心肌梗死面积, 改善血循环障碍^[5]。但也存在一定的争议性。冠心宁已被大量研究证实具有抗心肌缺血、抗氧化、保护线粒体损伤等作用^[6,7]。本研究基于缺血后适应这一机制, 观察冠心宁对 AMI 大鼠心肌保护及促再生的作用, 探讨相关机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取雄性、清洁级、健康 SD 大鼠共 72 只, 250 ~ 300 g, 6 周龄, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 动物生产许可证号为 SCXK(沪) 2022-0004 号。饲养条件: 于医院心脏中心所饲养, 室温 22 ℃ ~ 24 ℃, 相对湿度 50% ~ 60%, 12 h 交替照明, 一日两餐定时定量饲喂, 自由饮水。本研究实验过程遵守科技部 2006 年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》, 获得医院动物伦理委员会批准, 按照 3R 原则给予实验动物人道关怀。本次实验在湖州市第一人民医院 2022 年 6 月至 12 月进行。

1.2 药品、主要实验试剂及仪器 冠心宁片 (由正大青春宝药业有限公司生产)、阿托伐他汀片 (由北

京嘉林药业股份有限公司生产)、水合氯醛 (由特丰制药有限公司生产); DY89-I 型手持匀浆器 (由上海双旭电子有限公司生产)、TGL16 医用离心机 (由长沙英泰仪器有限公司生产)、小动物彩色超声影像系统 (由广州隆泽生物科技有限公司生产)、ZS-2 型酶标仪 (由北京宏润达科技发展有限公司生产); Masson 三色染色试剂盒 (由南京森贝伽生物科技有限公司生产)、酶联免疫吸附法 (Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (由赛默飞世尔科技有限公司生产)、Masson 三色染色试剂盒 (由南京森贝伽生物科技有限公司生产)、化学发光法试剂盒 (由北京百奥莱博科技有限公司生产)、硫代巴比妥酸法试剂盒 (由北京达科美科技有限公司生产)。

1.3 大鼠 AMI 模型制备 适应性喂养 1 周后, 随机选取 60 只 SD 大鼠建立大鼠 AMI 模型。操作方法: 实验大鼠禁食 12 h, 术前称重。采用 20% 氨基甲酸乙酯 (5 mg/kg) 腹腔注射麻醉后气管插管, 于实验鼠胸骨旁左侧切开, 分离皮肤、肌肉, 在第 4~5 肋间暴露胸腔, 结扎冠状动脉前降支, 随后逐层缝合。术后 24 h 进行超声心动图检查, 当左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) < 60% 则表示 AMI 建模成功。剩下 12 只大鼠进行假手术处理, 冠状动脉前降支仅穿线而不做结扎处理。手术全程在恒温无菌手术室进行。

1.4 动物分组给药 除假手术组外, 将建模成功存活的大鼠随机分为模型组、阿托伐他汀组、冠心宁

高剂量组、中剂量组和低剂量组,各组均为12只。按照临床常规剂量与大鼠换算系数6.3换算,冠心宁按照高(600 mg/kg)、中(300 mg/kg)、低(150 mg/kg)三种剂量进行干预,阿托伐他汀组按照10 mg/kg给药。以上所需剂量均混合于10 mg/kg 0.9%氯化钠注射液后灌胃给药,每天1次,于上午固定时间给药。假手术组和模型组腹腔注射相同剂量0.9%氯化钠注射液。连续给药14 d。

1.5 评价指标

1.5.1 心脏超声检查 术前及给药14 d时,取大鼠标准左室乳头肌短轴切面、长轴切面测定其LVEF、左室缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS),连续测量3个心动周期,取平均值。

1.5.2 组织学分析 超声引导下腹腔注射5%水合氯醛溶液麻醉大鼠,麻醉后开胸取出大鼠心脏,放置于预冷无菌生理盐水中,利用心脏搏动排出心室内残留血液。切除部分左心室组织,移至4%多聚甲醛溶液进行常规固定24 h,流水冲洗后使用梯度酒精(浓度为30%、50%、80%、95%、95%、100%、100%)脱水,二甲苯透明处理两次后,浸蜡包埋制备厚5 μ m石蜡切片。一部分常规HE染色观察心肌组织病理生理改变;另一部分Masson染色观察心肌间质纤维化。其余组织置于无菌无RNA酶的冻存管迅速存于液氮中,取材完毕后将冻存管移至-80 $^{\circ}$ C低温冰箱,以备免疫印迹。

1.5.3 心肌梗死面积 取各组大鼠部分心脏切片,立即浸润于37 $^{\circ}$ C含1%的2,3,5-三苯基四唑的磷酸盐溶液中(pH 7.4)中恒温孵育15 min后进行染

色。拍照后正常心肌为砖红色,梗死区域为灰白色,存活心肌为淡红色。应用数字化平面测量软件Image-Pro Plus6.0 测量心肌梗死面积。

1.5.4 蛋白表达测定 取保存的心肌组织50 mg,在4 $^{\circ}$ C预冷培养器皿中剪碎,加入450 μ l含有1%蛋白酶抑制剂的蛋白裂解液,在冰沐浴中应用匀浆器制备组织匀浆,充分裂解后进行离心(4 $^{\circ}$ C, 12 000 r/min,离心20 min)处理,吸取上清液,按照BCA蛋白定量试剂盒说明,应用酶标仪行标本蛋白定量,加入上样缓冲液100 $^{\circ}$ C 5 min蛋白变性,冷却后混匀、离心、-80 $^{\circ}$ C保存。取等量蛋白应用电泳法进行分离,转入PVDF膜上,37 $^{\circ}$ C下脱脂奶粉封闭,按照体积比加入1:1000稀释的血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、 β -action一抗,置于4 $^{\circ}$ C下孵育过夜,然后加入1:5000稀释后的羊抗兔二抗,37 $^{\circ}$ C下孵育15 min,ECL发光显色,凝胶成像系统拍摄。达标表达以VEGF、bFGF蛋白表达与 β -action条带灰度值的比值表示。试验完成后,大鼠尸体采用无公害化处理。

1.6 统计学方法 用SPSS 25.0软件处理,符合正态检验的连续变量采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验或Tamhane's T2法检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠心功能指标比较见表1

表1 各组大鼠心功能变化情况/%

组别	LVEF		LVFS	
	术前	给药14 d	术前	给药14 d
假手术组	79.00 $\pm$ 3.16	79.05 $\pm$ 3.21	39.81 $\pm$ 3.74	39.78 $\pm$ 3.72
模型组	79.12 $\pm$ 3.20	35.87 $\pm$ 2.67* Δ	39.92 $\pm$ 3.80	19.61 $\pm$ 2.03* Δ
阿托伐他汀组	79.01 $\pm$ 3.17	40.25 $\pm$ 2.80* Δ	39.73 $\pm$ 3.77	23.20 $\pm$ 1.95* Δ
冠心宁低剂量组	78.84 $\pm$ 3.24	40.19 $\pm$ 2.77* Δ	39.85 $\pm$ 3.72	23.36 $\pm$ 2.02* Δ
冠心宁中剂量组	79.07 $\pm$ 3.19	52.33 $\pm$ 3.42* Δ □ Δ	40.01 $\pm$ 3.82	26.46 $\pm$ 2.14* Δ □ Δ
冠心宁高剂量组	79.00 $\pm$ 3.14	53.07 $\pm$ 3.58* Δ □ Δ	39.69 $\pm$ 3.67	26.97 $\pm$ 2.20* Δ □ Δ

注:*与假手术组比较, $P<0.05$; Δ :与模型组比较, $P<0.05$; Δ :与阿托伐他汀组比较, $P<0.05$;□:与冠心宁低剂量组比较, $P<0.05$; Δ :与术前比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,六组术前LVEF、LVFS值比较,差异无统计学意义(F 分别=0.01、0.01, P 均 >0.05);给药14 d后,六组LVEF、LVFS值比较,差异有统计学意义(F 分别=313.36、100.02, P 均 <0.05)。给药14 d

后,假手术组LVEF、LVFS值与术前比较,差异无统计学意义(t 分别=0.03、0.02, P 均 >0.05),模型组、阿托伐他汀组及冠心宁组(低、中、高剂量)LVEF、LVFS值与术前比均降低(t 分别=26.59、17.77;

32.75、12.77; 31.74、13.36; 16.67、11.71; 19.03、10.43, P 均 <0.05)。阿托伐他汀组及冠心宁组(低、中、高剂量) LVEF、LVFS 值高于模型组(t 分别=3.91、4.42; 3.88、4.55; 13.13、8.06; 13.35、8.52, P 均 <0.05), 且冠心宁中、高剂量组 LVEF、LVFS 值高于阿托伐他汀组、冠心宁低剂量组(t 分别=9.46、3.91; 9.77、4.45; 9.12、3.65; 9.44、4.18, P 均 <0.05)。

2.2 大鼠心肌组织病理形态学改变见封二图1

由封二图1可见,灌胃后各组大鼠心肌均出现病理改变,HE染色显示,与假手术组相比,模型大鼠心肌细胞肌源纤维排列紊乱、心肌细胞肥大,可见炎症细胞浸润等,其中冠心宁组心肌病理损伤相对较轻。Masson染色后,假手术组心肌组织显色为红色,胶原纤维为蓝色。模型组、阿托伐他汀组和冠心宁组心肌组织中胶原纤维含量显著增加,纤维瘢痕形成,其中模型组较为显著。

2.3 各组大鼠心肌梗死面积变化比较 以假手术组为参照,模型组心肌梗死面积(38.12 ± 3.12)%显著高于假手术组,差异有统计学意义($t=42.35$, $P<0.05$);与模型组比较,阿托伐他汀组(30.45 ± 3.07)%、冠心宁低剂量组(29.81 ± 3.02)%、冠心宁中剂量组(25.34 ± 2.91)%、冠心宁高剂量组(25.27 ± 2.85)%心肌梗死面积明显缩小($F=36.71$, $P<0.05$),且冠心宁中、高剂量组心肌梗死面积缩小更为显著($P<0.05$)。

2.4 各组大鼠血管新生情况比较见表2

表2 大鼠血管新生的情况

组别	VEGF蛋白 相对表达量	bFGF蛋白 相对表达量
假手术组	0.84±0.12	1.08±0.21
模型组	1.05±0.20*	2.01±0.43*
阿托伐他汀组	1.50±0.23*#	2.78±0.51*#
冠心宁低剂量组	1.54±0.25*#	2.84±0.48*#
冠心宁中剂量组	2.76±0.48*#△□	3.75±0.83*#△□
冠心宁高剂量组	2.78±0.50*#△□	3.81±0.88*#△□

注: *: 与假手术组比较, $P<0.05$; #: 与模型组比较, $P<0.05$; △: 与阿托伐他汀组比较, $P<0.05$; □: 与冠心宁低剂量组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,以 β -action为参照,六组VEGF、bFGF蛋白相对表达量比较,差异有统计学意义(F 分别=72.45、35.88, P 均 <0.05);与假手术组比较,模型组、阿托伐他汀组及冠心宁组(低、中、高剂量) VEGF、bFGF蛋白相对表达量明显升高(t 分别=3.33、6.77; 8.88、10.81; 9.19、11.60; 13.76、10.85;

12.11、10.41, P 均 <0.05);与模型组比较,阿托伐他汀组、冠心宁组(低、中、高剂量) VEGF、bFGF蛋白相对表达量明显升高(t 分别=4.22、4.00; 4.62、4.37; 10.90、6.42; 9.80、6.29, P 均 <0.05),且冠心宁中、高剂量组 VEGF、bFGF蛋白相对表达量高于阿托伐他汀组、冠心宁低剂量组(t 分别=8.30、3.43; 7.47、3.46; 7.91、3.29; 7.14、3.33, P 均 <0.05)。

3 讨论

冠心宁片由丹参、川穹经提取工艺制成,主要用于治疗冠心病、心绞痛等。现代医学发现,丹参可通过上调Bcl-2基因表达和下调Bax基因表达来抑制MIRI诱导的心肌细胞凋亡^[8]。川穹具有扩血管、增强冠脉血流、改善微循环等作用^[9]。既往研究表明改善AMI微循环可起到抗MIRI的作用^[10]。本研究结果显示冠心宁组大鼠肌原纤维排列整齐,炎症细胞浸润等病理损伤明显减轻,特别是中、高剂量组。这一结果提示了中、高剂量冠心宁可改善大鼠心肌组织病理损伤。AMI大鼠术后出现MIRI主要因气血瘀滞、心脉痹阻所致,需行活血化瘀、益气通脉之法^[11]。冠心宁功效与AMI后MIRI的治疗原则相契合。

本研究进一步观察大鼠心肌梗死面积及心功能指标,结果也表明冠心宁具有心肌保护作用。心肌损伤后心肌耗氧、冠脉供血减少会导致冠脉痉挛,而引起心肌缺血。冠心宁能改善心脏的冠脉循环,降低MIRI后心肌梗死面积,进而改善心肌功能。现代药理学也证实丹参中的丹参酮II A磺酸钠可通过抑制细胞凋亡和诱导自噬来抗MIRI,起到心功能保护作用^[12]。MIRI后大鼠血液瘀滞,血小板易在血管内膜损伤处粘着,导致心肌缺血加重,交感神经兴奋和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,并释放大量的缩血管有害因子促使心肌组织损伤。冠心宁可通过改善血液流变学特性减少血小板聚集,从而降低血小板活性,保护缺血、缺氧心肌组织和细胞^[13]。

促血管新生是近年来缺血性心肌病研究的热点,大量动物实验证实促血管新生治疗可增加缺血心肌血供,改善侧枝循环,促使心肌再生^[14,15]。他汀类药物可增强一氧化氮合成酶活性,促进缺血区域心肌血管新生,从而恢复缺血区域血流^[16]。但他汀类药物的副作用(如肝毒性、肌毒性)也受到临床关注。中医药在心血管疾病防治上具有明显优势,冠心宁作为中药复方制剂,研究显示冠心宁可能通过改善心肌细胞血氧供应、保护血管内皮细胞达到促

进血管新生的作用。本研究中观察大鼠心肌组织中 VEGF、bFGF 蛋白表达情况,结果发现冠心宁中、高剂量组 VEGF、bFGF 蛋白表达相对较高。而 VEGF、bFGF 是重要的血管生成物质,可通过多个环节促进血管内皮细胞增殖、趋化^[17]。故本研究结果提示了冠心宁促进心肌再生与新生血管生成有关。

冠心宁片成分中丹参、川芎具有活血化瘀的疗效,其中丹参化学成分有脂溶性的二萜醌和水溶性的酚酸两大类,均具有活化血管的药理作用。近代药理也证实丹参具有抗缺氧、抗血小板聚集等作用。川芎中成分川芎嗪具有明显的抗凝、抗血小板聚集作用,被广泛应用于缺血性疾病治疗中。丹参、川芎可有效恢复心肌梗死区域血流供应,促进供血网络重建,促使循环中干细胞、养分及生长因子输送至 MIRI 区域,促进心肌细胞重建。此外,炎症、氧化应激反应与 MIRI 密切相关。临床研究证实降低 AMI 患者炎症反应可促进新生血管再生^[18]。冠心宁可通过增强 Beclin1 依赖自噬能力调节一氧化氮水平,进而降低线粒体损伤,达到降低心肌组织炎症损伤目的,从而对 AMI 后血管新生、血运重建及心肌细胞再生起到促进作用。

综上所述,冠心宁可缓解 AMI 大鼠心肌组织损伤,改善心功能,其对缺血心肌的保护作用可能与促血管新生、改善微循环、抑制炎症等有关,其中中、高剂量冠心宁对 AMI 大鼠心肌保护及再生作用效果更佳。

参考文献

- 刘振,韩明磊,崔佳佳,等.氯沙坦对大鼠急性心肌梗死的保护作用及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2021,47(6):1397-1406.
- Liao CL, Liu Y, Huang MZ, et al. Myocardial ischemia reperfusion injury is alleviated by curcumin-peptide hydrogel via upregulating autophagy and protecting mitochondrial function[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):89.
- 唐家杨,王青,于雪,等.当药苷调节兴奋-收缩耦联改善心肌缺血再灌注损伤的机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(15):85-93.
- Korshunova AY, Blagonravov ML, Neborak EV, et al. BCL2-regulated apoptotic process in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review) [J]. Int J Mol Med, 2021, 47(1):23-36.
- Ma W, Zhu K, Yin L, et al. Effects of ischemic postconditioning and long non-coding RNAs in ischemic stroke[J]. Bioengineered, 2022, 13(6):14799-14814.
- 栗爱珍,周晓映,邸涛,等.丹红注射液联合盾叶冠心宁片治疗急性心肌梗死的疗效及对血小板活化标志物的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(6):615-617.
- 俞峰,吴峰,郑毅敏,等.冠心宁片对急性心肌梗死经皮冠脉介入术后患者心肌灌注水平及炎症反应的影响[J].中国现代医学杂志,2021,31(10):60-64.
- 何天竺,辛宇,宋岩,等.丹参-檀香配伍提取物对异丙肾上腺素诱发小鼠心肌缺血损伤的保护作用[J].吉林农业大学学报,2019,41(2):192-198.
- 杨琳洁,杨凯丽,钟宛凌,等.基于网络药理学探讨川芎嗪与阿魏酸抗动脉粥样硬化的作用机制[J].药物评价研究,2021,44(12):2555-2562.
- Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(12):773-789.
- 赵雅静,王彦丽,刘明辉.参松养心胶囊联合冠心宁在冠心病病人中的疗效观察及对炎症因子的影响研究[J].实用老年医学,2020,34(9):907-909,914.
- 高云飞,杨国元,贾连群,等.丹参酮 II A 调控 PI3K/Akt/mTOR 通路对高脂血症大鼠肝脏自噬的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(12):3051-3054.
- 唐卓然,黄乐曦,孙怿泽,等.基于分子网络技术研究丹参-川芎治疗心肌梗死的作用机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(15):2489-2495.
- Gao S, Gao H, Dai L, et al. miR-126 regulates angiogenesis in myocardial ischemia by targeting HIF-1 α [J]. Exp Cell Res, 2021, 409(2):112925.
- Rakhshan K, Sharifi M, Ramezani F, et al. ERK/HIF-1 α /VEGF pathway: A molecular target of ELABELA (ELA) peptide for attenuating cardiac ischemia-reperfusion injury in rats by promoting angiogenesis[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(11):10509-10519.
- Lee SE, Chang HJ, Sung JM, et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the paradigm study[J]. ACC Cardiovasc Imaging, 2018, 11(10):1475-1484.
- Zhang F, Wu J, Li X, et al. Angiopoietin-like protein 4 treated bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviate myocardial injury of patients with myocardial infarction[J]. Nurs Health Sci, 2022, 24(1):312-321.
- Paolisso P, Foà A, Bergamaschi L, et al. Hyperglycemia, inflammatory response and infarct size in obstructive acute myocardial infarction and minocycline[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1):33.

(收稿日期 2023-02-22)

(本文编辑 葛芳君)