

丹酚酸 A 对心肌缺血再灌注损伤大鼠心率变异性和心肌损伤的影响

王木兰¹, 潘永明², 金敏¹, 徐孝平², 王德军², 马全鑫², 陈民利²

(1. 正大青春宝药业有限公司, 杭州 310023; 2. 浙江中医药大学动物实验研究中心, 杭州 310053)

【摘要】 目的 观察丹酚酸 A (salvianolic acid A, SAA) 对心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MI/RI) 大鼠心率变异性 (HRV) 和心肌损伤的影响。**方法** SD 大鼠 60 只, 随机分为 6 组, 即伪手术组、MI/RI 模型组、SAA 低、中、高 (0.5 mg/kg, 1 mg/kg 和 2 mg/kg) 剂量组和阳性对照 (2 mg/kg 地尔硫草) 组, 每组 10 只。采用结扎大鼠左冠状动脉前降支法, 建立 MI/RI 大鼠模型, 分别于结扎前给予相应药物。期间观察并分析心电图 J 点和 HRV 变化, 同时再灌注结束后用伊文思蓝 (evans blue, EB) 和 2,3,5-氯化三苯基四氮唑蓝 (tetrazolium chloride, TTC) 双重染色法测定心肌梗死面积, 并测定血浆谷草转氨酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK) 及其同工酶 (CK-MB)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 和一氧化氮 (NO) 含量。**结果** 与 MI/RI 模型组比, SAA 低、中、高剂量组和地尔硫草组均能显著降低再灌注期大鼠 $\Sigma-J$ 值和 J 点平均值 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 减少心肌梗死面积和抑制 AST、CK-MB 和 CK 活性的升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 显著升高 RR 间期的标准差 (SDNN)、相邻 RR 间期差值平方和的均方根 (RMSSD)、HRV 三角函数 (tr. Ind) 和高频 (HFnu), 并降低低频 (LFnu) 和 LF/HF 比值 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 还能显著升高 NO 含量和降低 MDA 含量 ($P < 0.05$)。**结论** 丹酚酸可增加 HRV, 减少心肌梗死面积, 其作用机制与丹酚酸 A 的抗氧化作用有关。

【关键词】 丹酚酸 A; 心肌缺血再灌注损伤; 心率变异性; 抗氧化; 大鼠

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016)11-0024-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.11.005

Effects of salvianolic acid A on heart rate variability and myocardial injury in myocardial ischemia reperfusion injured rats

WANG Mu-lan¹, PAN Yong-ming², JIN Min¹, XU Xiao-ping²,

WANG De-jun², MA Quan-xin², CHEN Min-li²

(1. Chiatai Qingchun Bao Pharmaceutical Co., Ltd. Hangzhou 310023;

2. Laboratory Animal Research Center, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

【Abstract】 Objective To observe the effects of Salvianolic acid A (SAA) on heart rate variability (HRV) and myocardial injury in myocardial ischemia reperfusion injured (MI/RI) rats. **Methods** Sixty SD rats were divided into 6 groups randomly ($n = 10$); the sham group, the MI/RI model group, high, middle and low-dose SAA group (2 mg/kg, 1 mg/kg and 0.5 mg/kg) and positive control group (2 mg/kg Diltiazem). The MI/RI model was made by ligating the left anterior descending branch of coronary artery in rats. Before ligation, the rats were intravenously administered with

[基金项目] 浙江省中医药管理局重点项目 (2015ZZ009); 浙江中医药大学比较医学创新团队 (XTD201301)。

[作者简介] 王木兰 (1983-), 女, 工程师, 研究方向: 中药药理。E-mail: qcbwml@163.com。

[通讯作者] 陈民利 (1963-), 女, 教授, 研究方向: 实验动物与比较医学。E-mail: cml1991@aliyun.com。

corresponding drugs. The changes of electrocardiogram of J point and HRV parameters were analyzed. At the end of reperfusion, the myocardial infarct size was measured by using Evans blue and tetrazolium chloride (TTC) double staining. The changes of plasma aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) and its isoenzyme (CK-MB), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) content were also detected. **Results** Compared with MI/RI model group, SAA low, middle and high dose group and Diltiazem group were significantly reduced the total or average value of J point during reperfusion ($P < 0.05$, $P < 0.01$), reduced myocardial infarct size and inhibited the rising of AST, CK-MB and CK activities ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and increased the standard deviation of RR intervals (SDNN), the root-mean-square of successive differences (RMSSD), HRV triangle index (tr. Ind) and high frequency (HFnu), reduced the low frequency (LFnu) and the ratio of LF/HF ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Moreover, SAA could significantly increase the content of NO and reduce the content of MDA ($P < 0.05$). **Conclusion** SAA could increase HRV and reduce myocardial infarction area in MI/RI rats, its mechanism of action maybe related with antioxidant effects.

【Key words】 Salvianolic acid A; Myocardial ischemia reperfusion injury; Heart rate variability; Anti-oxidation; Rats

缺血性心脏病是导致死亡和致残的主要原因,常与急性冠脉栓塞有关。临床上主要以溶栓或经皮冠脉介入治疗为主,但随后再灌注诱发的心脏功能障碍包括心肌顿抑、心律失常和细胞凋亡,常被称为心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MI/RI)^[1]。研究发现心脏植物神经功能失衡与心源性猝死发生密切相关,而心率变异性 (heart rate variability, HRV) 作为预测心血管事件和心源性猝死发生的一种无创性指标已被临床所证实^[2],能客观反映交感神经和迷走神经活性变化及其均衡性。丹酚酸 A (salvianolic acid A, SAA) 是丹参一种水溶性酚酸类化合物,具有显著的抗氧化、抗血栓、抗肝纤维化、抗心肌缺血和神经保护作用^[3]。已有研究表明,丹酚酸 A 对心肌缺血再灌注损伤具有一定的保护作用^[4-5]。但丹酚酸 A 对 MI/RI 模型大鼠心电图和心率变异性的影响还尚未见报道。为此,本研究基于心电图观测和 HRV 分析技术,探讨丹酚酸 A 对 MI/RI 大鼠 HRV 和心肌损伤的影响,为丹酚酸 A 改善心脏植物性神经调控提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

雄性 SD 大鼠,SPF 级,300 ~ 350 g,上海斯莱克实验动物有限公司提供【SCXK (沪) 2012 - 0002】;饲养于浙江中医药大学动物实验研究中心屏障系统【SYXK (浙) 2013 - 0184】;室温为 $22 \pm 1^\circ\text{C}$,相对湿度为 50% ~ 70%,饲喂全价营养颗粒饲料,自由饮水。

1.2 主要仪器及药物试剂

丹酚酸 A (SAA),黄色冻干粉,由正大青春宝药业有限公司提供;注射用盐酸地尔硫草 (Diltiazem),天津田边制药有限公司;戊巴比妥钠,上海西唐科技有限公司;伊文思蓝 (Evans blue),国药集团化学试剂有限公司;红四氮唑 (TTC),中国华东师范大学化工厂;谷草转氨酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 试剂盒均由上海申能德赛诊断技术有限公司生产;超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO) 试剂盒均由南京建成生物工程研究所生产。LC-V9 动物呼吸机,上海奥尔科特生物科技有限公司;EMKA 无创生理信号遥测处理系统,法国 EMKA 公司;7020 全自动生化仪,日本日立公司;DU-800 紫外/可见分光光度计,美国 Beckman Coulter 公司。

1.3 分组

60 只大鼠随机分为伪手术 (sham) 组,心肌缺血再灌注损伤 (MI/RI) 模型组,SAA 高、中、低 (2、1、0.5 mg/kg) 剂量组,阳性对照 (2 mg/kg Diltiazem) 组;每组 10 只。

1.4 方法

1.4.1 大鼠 MI/RI 模型的制备

术前禁食 12 h,以 3% 戊巴比妥钠溶液腹腔注射麻醉 (1.5 mL/kg) 大鼠,仰卧位固定于手术台,用针形电极刺入四肢皮下,无创生理信号遥测处理系统记录大鼠 II 导联心电图,气管插管,接 ALC-V9 呼吸机通气 (频率为 60 次/min,呼吸比率为 2:1,潮气量为 30 mL/kg)。于胸骨左侧第四肋间切口,开胸暴露心脏,在左心耳与肺动脉圆锥之间的左冠状动脉 (LAD) 起始下方 2 ~ 3 mm 处,用 6-0 医用无损伤带线缝合针于左心耳下方进针,将缝合线穿于自

制的冠脉阻断塑料管。然后分别尾静脉注射给予相应药物,MI/RI 模型组和伪手术组给予等体积 5% 葡萄糖氯化钠注射液,给药容量为 5 mL/kg。除伪手术组缝合线空置、不拉紧缝合线外,其它组给药 10 min 后拉紧缝合线,以塑料管球端压迫结扎 LAD 30 min 后,放松结扎线,再灌注 2 h。以左室前壁紫绀和同步心电图 II 导联 J 点(QRS 波群与 T 波交点)增高为结扎成功标志,以左室前壁由紫绀逐渐红润和 J 点降低 1/2 为再灌注成功标志。

1.4.2 心电图检测和 HRV 分析

用 EMKA 无创生理信号遥测处理系统,监测和记录各组大鼠 II 导联心电图,采样频率为 1 000 Hz。然后用 ECG-AUTO V3.2.0.2 分析软件,进行模块化分析大鼠在结扎前、缺血期、再灌注 5~120 min 时的心电图 J 点变化,计算在再灌注期 J 点总和($\Sigma-J$)、J 点平均值(Average of J point)、J 点的最低值(minimum of J point)和最大值(maximum of J point)。同时自动分析连续 RR 间期(RRI),并手工剔除异常的 RRI 后,行 HRV 分析,时域指标包括 RR 间期的标准差(SDNN),相邻 RR 间期差值平方和的均方根(RMSSD),HRV 三角指数(tr. Ind);按文献^[6]行 Hamming 快速分析 RR 间期功率谱,获取极低频波谱 VLF(0.003~0.04 Hz)、低频波谱 LF(0.04~1 Hz)、高频波谱 HF(1~3 Hz)和总功率(TP),并对 LF 和 HF 进行标准化,计算 $[LF_{nu} \text{ 或 } HF_{nu} = LF \text{ 或 } HF / (TP - VLF) \times 100]$ 和平衡指数 LF/HF。

1.4.3 生化指标测定

大鼠心肌缺血再灌注损伤 2 h 后,取腹主动脉肝素抗凝血,在 7020 生化分析仪上测定血浆 AST、LDH、CK 和 CK-MB 活性,并在 DU-800 紫外/可见分光光度计上测定血浆 SOD、MDA 和 NO 水平,所有检测均按试剂盒说明书进行。

1.4.4 伊文思蓝和 TTC 双重染色测定心肌梗死面积

按文献方法^[7],从大鼠右心室注射 5% 伊文思蓝 1 mL;2 min 后待大鼠巩膜蓝染后,立即从右心室注射 10% 氯化钾溶液使心脏停跳,迅速取出心脏,置入 2% 的琼脂糖 PBS 缓冲液 2 min 后,剔除右心室和心耳等组织,放入 -20℃ 冰箱中冷冻 20 min 后,将心肌每隔 2 mm 横断切成 5 片,置入 1% TTC 溶液中,37℃ 孵育 15 min。伊文思蓝染色区为非缺血区,TTC 染色区为红色的,表明缺血仍存活组织为危

险区(AAR),非 TTC 染色区为灰白色,表明为梗死区(IS),行数码拍照后,用 Image-J 图像分析软件进行面积分析,并计算梗死区(IS)占危险区(AAR)的百分比。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计,计量资料采用 $\bar{x} \pm SEM$ 表示,多组间比较采用 ANOVA 单因素方差分析,组间比较用 L-S-D 检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 SAA 对 MI/RI 大鼠心电图 J 点的影响

与伪手术组比,MI/RI 模型大鼠心电图 J 点冠脉结扎后明显抬高($P < 0.01$),再灌注后 J 点有所降低,但各时间点仍显著高于伪手术组($P < 0.01$),同时再灌注期 $\Sigma-J$ 值和 J 点平均值均显著高于伪手术组($P < 0.01$)。与 MI/RI 模型组比,高、中、低剂量的 SAA 组和地尔硫草组大鼠再灌注期心电图 J 点曲线均低于 MI/RI 模型组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。地尔硫草组和 2 mg/kg SAA 组均能显著降低再灌注期大鼠 J 点最低值、 $\Sigma-J$ 值和 J 点平均值($P < 0.05$, $P < 0.01$);且 0.5 mg/kg 和 1 mg/kg SAA 组亦能显著降低再灌注期大鼠 $\Sigma-J$ 值和 J 点平均值($P < 0.05$)(图 1)。

2.2 SAA 对 MI/RI 大鼠心肌梗死的影响

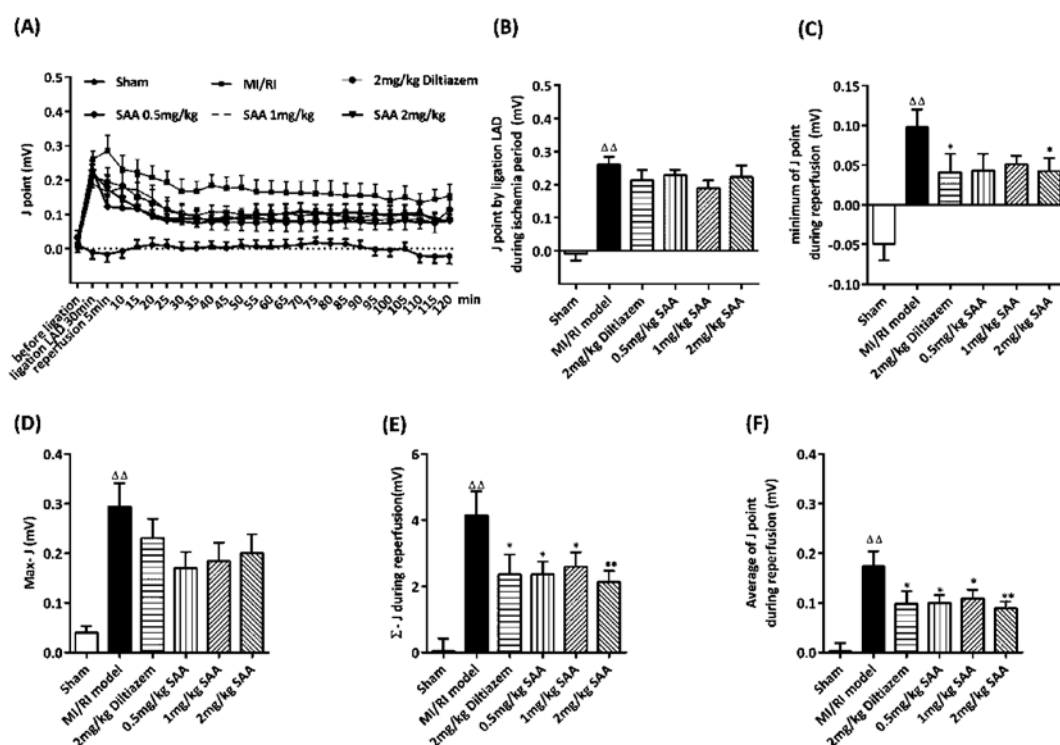
与伪手术组比,MI/RI 模型组大鼠 IS/AAR 显著升高($P < 0.01$);与 MI/RI 模型组比,1 mg/kg 和 2 mg/kg SAA 组和地尔硫草组 IS/AAR 均降低显著($P < 0.05$, $P < 0.01$)(图 2)。

2.3 SAA 对 MI/RI 大鼠血浆心肌酶的影响

与伪手术组比,MI/RI 模型大鼠血浆 AST、LDH、CK-MB 和 CK 活性均显著升高($P < 0.01$);与 MI/RI 模型组比,0.5 mg/kg SAA 组血浆 CK 活性显著降低($P < 0.05$),1 mg/kg SAA 组亦能显著降低血浆 CK-MB 和 CK 活性($P < 0.05$, $P < 0.01$),2 mg/kg SAA 组和地尔硫草组亦能显著降低血浆 AST、CK-MB 和 CK 活性($P < 0.05$, $P < 0.01$)(图 3)。

2.4 SAA 对 MI/RI 大鼠 HRV 的影响

与伪手术组比,MI/RI 模型大鼠 SDNN、RMSSD、tr. Ind、TP 和 HFnu 均出现明显降低($P < 0.05$),同时 LFnu 和 LF/HF 比值显著升高($P < 0.05$)。与 MI/RI 模型组比,地尔硫草组能显著升高 SDNN、RMSSD 和 HFnu($P < 0.05$),并能降低

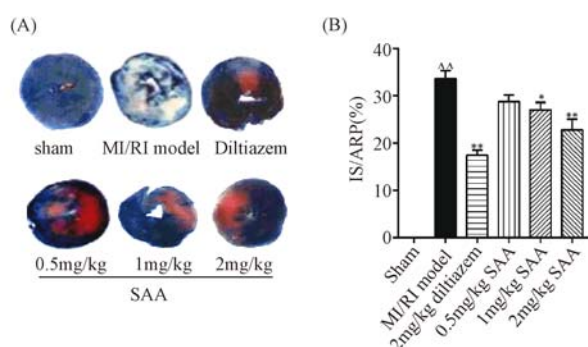


注:不同时间点 J 点(A),缺血期 J 点(B),再灌注期 J 点最低值(C)和 J 点最大值(D),再灌注期总 J 点(E)和 J 点平均值(F);与伪手术组比, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 MI/RI 模型组比, $* P < 0.05$, $** P < 0.01$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n = 10$ 。

图 1 SAA 对 MI/RI 大鼠心电图 J 点的影响

Note: J point at different time (A), J point during ischemia period (B), minimum of J point (C) and maximum of J point (D) during reperfusion, Σ -J point (E) and average of J point (F) during reperfusion. $\Delta\Delta P < 0.01$ vs sham group; $* P < 0.05$, $** P < 0.01$ vs MI/RI model. $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n = 10$.

Fig. 1 Effects of SAA on J point of electrocardiogram in myocardial ischemia-reperfusion injured rats



注:心肌伊文思蓝和 TTC 双重染色结果(A)和 IS/ARR(B);与伪手术组比, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 MI/RI 模型组比, $* P < 0.05$, $** P < 0.01$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n = 10$ 。

图 2 SAA 对 MI/RI 大鼠心肌梗死的影响

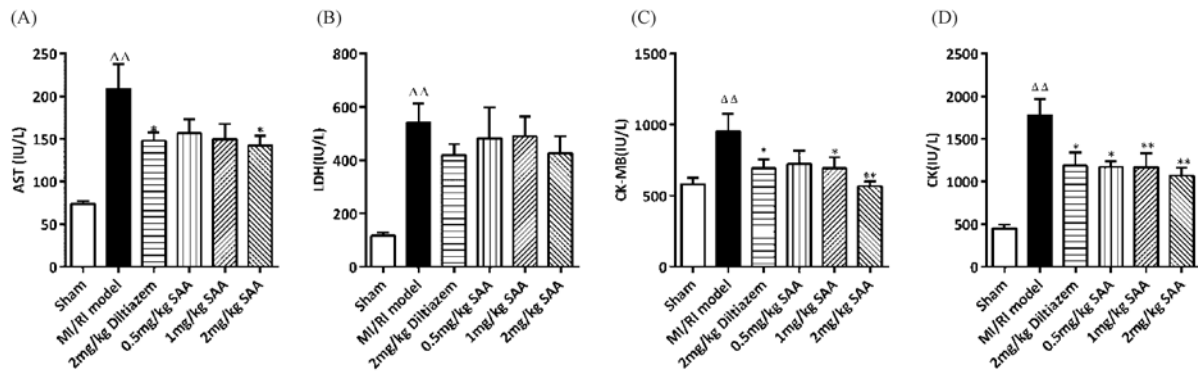
Note: The results of myocardial Evans blue and TTC double staining (A) and IS/ARR (B). $\Delta\Delta P < 0.01$ vs sham group; $* P < 0.05$, $** P < 0.01$ vs MI/RI model. $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n = 10$.

Fig. 2 Effects of SAA on myocardial ischemia in myocardial ischemia reperfusion injured rats

LFnu 和 LF/HF 比值 ($P < 0.05$);而 0.5 mg/kg、1 mg/kg 和 2 mg/kg SAA 组均能显著升高 SDNN 和 HFnu ($P < 0.05$, $P < 0.01$),并能降低 LFnu 和 LF/HF 比值 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);1 mg/kg SAA 组亦能显著升高 tr. Ind ($P < 0.05$),同时 2 mg/kg SAA 组还能显著升高 RMSSD 和 tr. Ind ($P < 0.05$, $P < 0.01$),但各给药组 RR 间期和 TP 均有升高趋势,但差异不显著 ($P > 0.05$) (图 4)。

2.5 SAA 对 MI/RI 大鼠 SOD、MDA 和 NO 含量的影响

与伪手术组,MI/RI 模型大鼠血浆 SOD 活性和 NO 含量均明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),MDA 含量显著升高 ($P < 0.01$);与 MI/RI 模型组比,1 mg/kg SAA 组 MDA 含量明显降低 ($P < 0.05$),2 mg/kg SAA 组和地尔硫草组均能显著升高血浆 NO 含量和降低 MDA 含量 ($P < 0.05$) (图 5)。



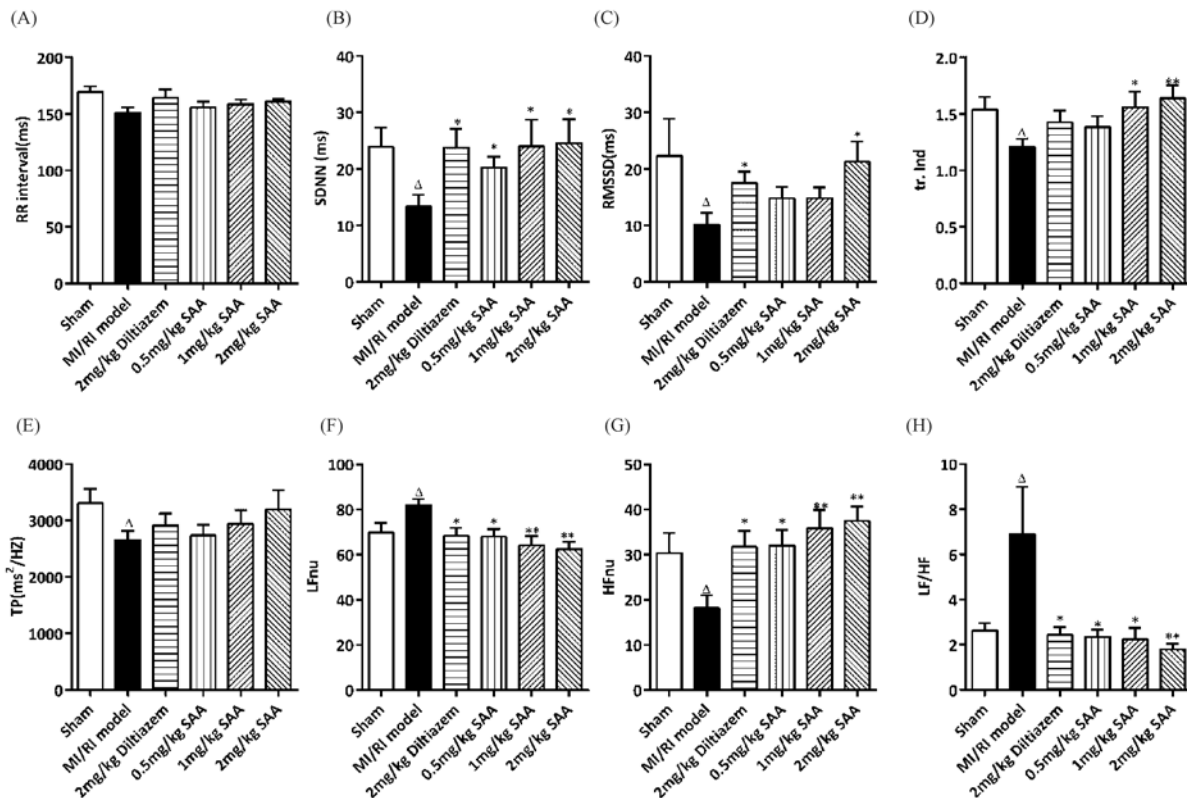
注:AST(A),LDH(B),CK-MB(C)和CK(D);与伪手术组比,^{△△} $P < 0.01$;与MI/RI模型组比,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n = 10$ 。

图3 SAA对MI/RI大鼠血浆心肌酶的影响

Note: AST (A), LDH (B), CK-MB (C) and CK (D). ^{△△} $P < 0.01$ vs sham group;

^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ vs MI/RI model. $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n = 10$.

Fig. 3 Effects of SAA on serum myocardial enzyme indexes in myocardial ischemia reperfusion injured rats



注:RR 间期(A),SDNN(B),RMSSD(C),tr. Ind(D),TP(E),LFnu(F),HFnu(G)和LF/HF(H);

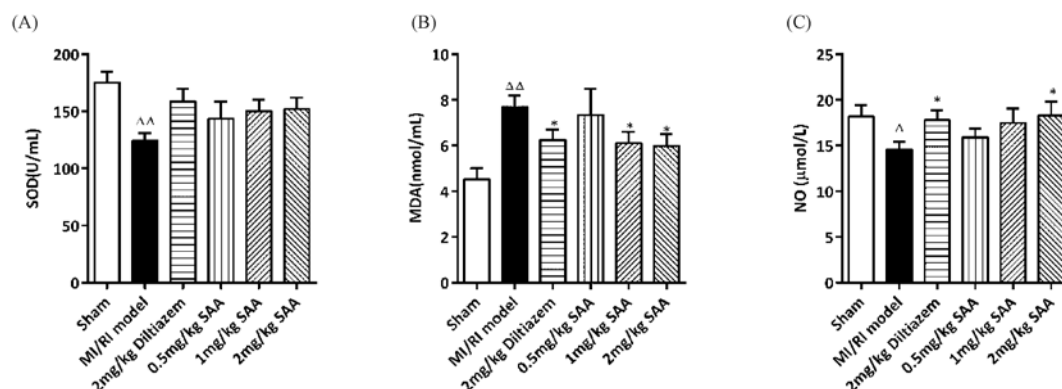
与伪手术组比,^{△△} $P < 0.01$;与MI/RI模型组比,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n = 10$ 。

图4 SAA对MI/RI大鼠HRV的影响

Note: RR interval (A), SDNN (B), RMSSD (C), tr. Ind (D), TP (E), LFnu (F), HFnu (G) and LF/HF (H). ^{△△} $P < 0.01$ vs

sham group; ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ vs MI/RI model. $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n = 10$.

Fig. 4 Effect of SAA on HRV in myocardial ischemia reperfusion injured rats



注: SOD (A), MDA (B) 和 NO (C); 与伪手术组比, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与 MI/RI 模型组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n = 10$ 。

图 5 SAA 对 MI/RI 大鼠 SOD、MDA 和 NO 水平的影响

Note: SOD (A), MDA (B) and NO (C). $\Delta\Delta P < 0.01$ vs sham group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs MI/RI model. $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n = 10$.

Fig. 5 Effect of SAA on SOD, MDA and NO levels in myocardial ischemia reperfusion injured rats

3 讨论

众所周知,心电图在急性心肌缺血和心肌梗死诊断中具有特征性改变规律,具有特异性强、敏感性高、无创便捷和可重复性好等优点,故在临床诊断中具有不可或缺的重要地位。动物实验中心电图也常用于判断心肌缺血性疾病模型是否成功的观察指标之一。但因大鼠心电图 ST 段较短,几乎与 T 波融合在一起,一般以 J 点变化作为观察 ST 段抬高的程度^[8]。本研究发现,MI/RI 过程中大鼠缺血期心电图 QRS 波群振幅增高, J 点抬高和出现 T 波高耸,甚至出现与 R 波融合;但在再灌注期 J 点逐渐下降, T 波也逐渐恢复,并出现梗死性 Q 波,这与张旭东等报道一致^[8]。但再灌注期心电图 J 点的电位仍显著高于正常水平,表明再灌注过程中对心肌造成了一定程度的损伤。给予丹酚酸 A 和地尔硫草后均能降低再灌注期大鼠心电图 J 点、J 点最低值、 $\Sigma-J$ 和 J 点平均值,表明丹酚酸 A 能对抗 MI/RI 所致心电图 J 点的异常改变,丹酚酸 A 对心肌动作电位和兴奋性的改善具有一定的作用。

心肌缺血再灌注损伤可引起心肌细胞膜受损、细胞变性或坏死,使得细胞膜通透性增高,导致心肌细胞内的 AST、LDH、CK 等酶漏出并释放入血,故心肌受损程度与 CK、LDH 等酶呈正相关^[9]。另外,再灌注损伤时,由于大量的氧自由基产生和细胞膜脂质过氧化反应增强,进而影响心肌细胞膜的流动性,同时血管内皮细胞受损又可引起内源性 NO 合成减少,导致血中 SOD 活性和 NO 水平的下降, MDA 含量的升高,这些可能是导致心肌缺血损伤的

原因之一^[10]。本研究结果显示,丹酚酸 A 能明显抑制心肌缺血再灌注损伤所致血浆 AST、LDH、CK 和 CK-MB 活性的升高,并能明显提高血浆 NO 含量,降低血浆 MDA 含量,从而抑制心肌脂质过氧化,保护血管内皮和保护心肌的作用,这与减少心肌梗死面积的结果较为一致。

大量的研究表明,交感神经活性的增强和/或迷走神经活性的减弱,均会使 HRV 值降低,HRV 是预测心血管事件发生的重要指标。HRV 参数中 SDNN 可反映交感和迷走神经张力的变化,与 HRV 三角指数 tr. Ind 一样均可反映总的 HRV 变化; RMSSD 反映迷走神经张力,并与心率快速变化有关。频域分析中 HF 与迷走神经活性有关, LF 与交感神经活性有关,也有学者认为 LF 受交感神经和迷走神经的共同活动。TP 反映 HRV 的总和; LF/HF 比值反映了交感神经和迷走神经系统的均衡性^[2]。另外,氧化应激可加剧脂质过氧化反应,促进儿茶酚胺的释放,激活 NF- κ B/促炎因子通路,导致内皮细胞和神经元细胞坏死或凋亡等,使得心血管系统交感-副交感神经系统失衡,甚至可引起心肌梗死或心肌缺血。同时,心肌缺血又可进一步激发交感神经系统的兴奋性,导致血浆和心脏中儿茶酚胺持续增高,最终导致 HRV 降低,大大增加了心肌梗死、心脏性猝死的发生率^[11-12]。此外,临床显示冠心病病人存在低 HRV 和自主神经功能失调;而 HRV 的降低与心肌缺血缺氧对化学感受器、心室壁机械的刺激引发心脏自主神经调节失衡^[13]。同样本研究发现 MI/RI 模型大鼠 SDNN、tr. Ind、TP、RMSSD 和 HFnu 均降低显著, LFnu 和 LF/HF 比值

均明显升高,提示 MI/RI 模型大鼠出现明显 HRV 降低,主要表现在交感神经活性相对亢奋,迷走神经活性则显著抑制,这可能与氧化应激导致心脏植物神经系统失衡,促发心肌缺血有关。相反,丹酚酸具有较强的抗氧化和抑制 NF- κ B/促炎因子通路的激活^[14],给予丹酚酸 A 后能明显提高 SDNN、tr. Ind、RMSSD、HFnu,降低 LFnu 和 LF/HF 比值,并减慢心率,表明丹酚酸 A 通过抗氧化作用,抑制自由基产生和炎性因子释放,保护内皮细胞,同时扩张冠脉血管和降低心肌耗氧,提高迷走神经活性,从而改善心脏自主神经调控,减少心律失常的发生,这也可能是丹酚酸 A 抗心律失常发生的作用途径之一^[15]。

由此可见,丹酚酸可增加 MI/RI 大鼠的 HRV,减少心肌梗死面积,其作用机制与丹酚酸 A 的抗氧化作用有关。

参考文献:

- [1] Tang Y, Li S, Zhang P, *et al.* Soy Isoflavone protects myocardial ischemia/reperfusion injury through increasing endothelial nitric oxide synthase and decreasing oxidative stress in ovariectomized rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:5057405.
- [2] Zhang J, He S, Wang X, *et al.* Effect of trimetazidine on heart rate variability in elderly patients with acute coronary syndrome [J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(1):75-78.
- [3] 张莉,张维库,赵莹,等. 丹酚酸 A 的研究与进展[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(9):2603-2609.
- [4] Xu T, Wu X, Chen Q, *et al.* The anti-apoptotic and cardioprotective effects of salvianolic acid a on rat cardiomyocytes following ischemia/reperfusion by DUSP-mediated regulation of the ERK1/2/JNK pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e102292.
- [5] Fan H, Yang L, Fu F, *et al.* Cardioprotective effects of salvianolic Acid a on myocardial ischemia-reperfusion injury in vivo and in vitro [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012:508938.
- [6] 潘永明,刘瑞敏,吴蔚,等. 心率变异性分析评估不同因素致亚健康大鼠自主神经功能的影响[J]. *实验动物与比较医学*, 2012, 32(6):467-472.
- [7] 杨涛涛,肖颖,奚赛飞,等. 大鼠心肌梗死模型构建和评价方法的改良[J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(2):46-51.
- [8] 张旭东,蒋伟哲,焦杨,等. 玉郎伞黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国新药与临床杂志*. 2008, 27(6):412-415.
- [9] Quan W, Yin Y, Xi M, *et al.* Antioxidant properties of magnesium lithospermate B contribute to the cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo and in vitro [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(1):85-91.
- [10] 邵莹,吴启南,周婧,等. 淡竹叶黄酮对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(2):241-247.
- [11] 吴茂红,吕玲. 糖耐量异常对冠心病患者氧化应激和血管内皮功能、心率变异性的影响及阿卡波糖的干预作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(3):287-292.
- [12] 王燕琴,初而复,李欣,等. 注射用苦参碱对阿霉素致大鼠心脏重构的影响[J]. *药物评价研究*, 2016, 39(2):193-197.
- [13] 刘三运,王建明,朱志扬,等. 通痹舒心颗粒对 ACS 伴焦虑抑郁病人 hs-CRP、NT-proBNP 及心率变异性的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(2):124-128.
- [14] Huang J, Qin Y, Liu B, *et al.* In silico analysis and experimental validation of molecular mechanisms of salvianolic acid A-inhibited LPS-stimulated inflammation, in RAW264.7 macrophages [J]. *Cell Prolif*. 2013, 46(5):595-605.
- [15] 杨秀颖,强桂芬,张莉,等. 丹酚酸 A 对缺血/再灌注心肌的保护作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(8):1072-1076.

[修回日期] 2016-06-30