研究报告

冠心宁片对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究

胡 飞[1,2],戎亦骊[1],朱科燕[1],陆 红[1],陈 诚[1],陈民利[1],潘永明[1*]

(1. 浙江中医药大学比较医学研究所,杭州 310053;2. 浙江省医疗器械检验院,杭州 310018)

【摘要】 目的 观察冠心宁片(GXNT)对心肌缺血再灌注损伤(MI/RI)大鼠心肌梗死和心脏自主神经功能的影响。**方法** SD 大鼠 70 只,随机分为 7 组,即伪手术组、MI/RI 组、GXNT 75 mg/kg,150 mg/kg,300 mg/kg,600 mg/kg 剂量组和 300 mg/kg 复方丹参片(DST)组,每组 10 只。所有大鼠均预防性经口灌胃给药 7 d 后,采用结扎大鼠左冠状动脉前降支法,建立 MI/RI 大鼠模型。期间记录大鼠心电图并分析心电图 J 点和心率变异性(HRV)指标,并用伊文思蓝(EB)和 2,3,5-氯化三苯基四氮唑蓝(TTC)双重染色心肌并分析心肌梗死面积以及行 HE 染色观察心肌病理学改变,测定血浆乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)水平。**结果** 与 MI/RI 组比,冠心宁片组和复方丹参片组能明显减轻心肌梗死面积和抑制 LDH 和 CK 活性的升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),并能降低再灌注期大鼠Σ-J 值和 J 点平均值($P < 0.05$,$P < 0.01$),显著提高 HRV 和血浆 NO 水平以及降低血浆 MDA 含量($P < 0.05$,$P < 0.01$),并能改善心肌组织病理。**结论** 冠心宁片能减轻 MI/RI 大鼠心肌梗死,并能改善心脏自主神经功能。

【关键词】 冠心宁片;心肌缺血再灌注损伤;心脏自主神经功能;心肌梗死;大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】**1671-7856(2017) 05-0076-07

doi: 10.3969.j.issn.1671 -7856. 2017.05.017

Study on the protective effect of Guanxinning Tablet on myocardial ischemia reperfusion injury in rats

HU Fei[1,2], RONG Yi-li[1], ZHU Ke-yan[1], LU Hong[1], CHEN Cheng[1], CHEN Min-li[1], PAN Yong-ming[1*]

(1. Institute of Comparative Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;
2 Zhejiang Institute for the Control of Madical Device, Hangzhou 310018)

【Abstract】 Objective To observe the effect of Guanxinning Tablet (GXNT) on myocardial infarction and cardiac autonomic nervous function in rats with myocardial ischemia reperfusion injury (MI/RI). **Methods** Seventy SD rats were divided into 7 groups randomly ($n = 10$); the sham group, the MI/RI group, 75 mg/kg, 150 mg/kg, 300 mg/kg and 600 mg/kg GXNT groups and 300 mg/kg Compound Danshen Tablets (DST) group. All rats were administered orally for 7 days, and then the MI/RI model was made by ligating the left anterior descending branch of coronary artery in rats. The changes of electrocardiogram were recorded and the electrocardiogram of J points and heart rate variability (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, and pathological changes of myocardium were observed by HE staining. The changes of serum lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels were also detected. **Results** Compared with MI/RI group, GXNT and DST groups were significantly reduced

[**基金项目**]浙江中医药大学比较医学创新团队(XTD201301)。

[**作者简介**]胡飞(1988 -),男,硕士生,专业:药理学。E-mail: 335040880@qq.com

[**通讯作者**]潘永明(1979 -),男,副研究员,研究方向:实验动物与比较医学。E-mail:pym918@126.com

myocardial infarct size and inhibited the rising of serum LDH and CK activities ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and also reduced the total or average value of J point during reperfusion ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Meanwhile, GXNT and DST groups were markedly increased HRV and serum NO level as well as decreased serum MDA content ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and improved myocardial tissue pathology. **Conclusions** GXNT can reduce the myocardial infarction in rats with MI/RI, and also improve the cardiac autonomic nervous function.

【Key words】 Guanxinning Tablet; Myocardial ischemia reperfusion injury; Cardiac autonomic nervous function; Myocardial infarction; Rats

缺血性心肌病是导致全球死亡或致残的主要原因,尤其急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)[1]。恢复缺血心肌的血流是 AMI 最有效的临床治疗原则,这种治疗方式包括溶栓和血管成形术等。然而,发现缺血心肌的突然再灌注会加重心肌组织损伤,这种现象被称为心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI),使得心室收缩功能障碍、心肌细胞损伤和心力衰竭,甚至诱发室性心律失常或心源性猝死[2]。MI/RI 的发病机制十分复杂,还尚未完全阐明。已有研究表明,活性氧、钙超载、中性粒细胞浸润和细胞凋亡均参与 MI/RI 的发生。但近来发现 AMI 患者存在交感/副交感神经功能失调,心脏自主神经功能紊乱,主要表现为心脏迷走神经张力降低,交感神经张力增加,导致心率变异性(heart rate variability, HRV)降低,使得 AMI 患者发生恶性心律失常和心源性猝死的危险性增加[3]。可见,异常 HRV 与 MI/RI 诱发的心血管事件有一定的关联性。

冠心宁片(guanxinning tablets, GXNT)是由丹参和川芎两味中药经改进提取工艺而制成,被用于治疗冠心病和缺血性心肌病。本课题组前期研究表明,冠心宁片能提高 AMI 犬血清一氧化氮(NO)水平和扩张冠脉流量,改善血液粘滞性和血管内皮功能,并具有溶栓作用[4-6]。然而,冠心宁片对 MI/RI 后心肌梗死和心脏自主神经调控的影响均未见相关报道。为此,本研究基于 MI/RI 大鼠模型,观察冠心宁片对 MI/RI 大鼠心肌梗死和心脏自主神经功能影响,为冠心宁片用于治疗临床 AMI 提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 70 只,体重 100 ~ 120 g,5 ~6周龄。由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[SYXK(浙)2013 -0184],室温为 21 ~22℃,相对湿度为 40% ~70%,饲喂全价营养颗粒饲料,自由饮水,按实验动物使用的"3R"原则予以人道主义关怀。

1.2 主要仪器及药物

冠心宁片(guanxinning tablet, GXNT),橘黄色薄膜片剂,由正大青春宝药业有限公司研制,批号:160704;复方丹参片(compound danshen tablet, DST),广州白云山和记黄埔中药有限公司,批号:L5A003;红四氮唑(TTC),中国华东师范大学化工厂;伊文思蓝,国药集团化学试剂有限公司;肌酸激酶(CK),中生北控生物科技股份有限公司生产;乳酸脱氢酶(LDH),上海申能德赛诊断技术有限公司生产;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。7020 全自动生化分析仪,日本日立公司;RM2245 型徕卡石蜡切片机,美国徕卡公司;DU-800 紫外/可见分光光度计,美国 Beckman Coulter 公司;LC-V9 动物呼吸机,上海奥尔科特生物科技有限公司;无创生理信号遥测处理系统,法国 EMKA 公司。

1.3 分组与给药

所有大鼠适应性饲养 2 周后,按体重随机分为伪手术(Sham)组、心肌缺血再灌注损伤(MI/RI)组,冠心宁片 75、150、300、600 mg/kg 剂量组,300 mg/kg 复方丹参片组,每组 10 只。除伪手术和 MI/RI 组大鼠经口灌胃蒸馏水外,其余大鼠均连续 7 d 预防性给予相应的药物,给药体积为 10 mL/kg。

1.4 实验方法

1.4.1 MI/RI 大鼠模型的制备

给药 7 d 末,各组大鼠术前禁食 12 h 并称重,麻醉前 15 min 经口灌胃给予相应的药物或溶剂,15 min 后以 3% 戊巴比妥钠溶液(1.5 mL/kg)腹腔注射麻醉,仰卧固定,用针形电极刺入四肢皮下,经 EMKA 无创生理信号遥测处理系统记录大鼠 II 导联心电图,然后行颈部正中切口,分离气管并插管,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 4 肋

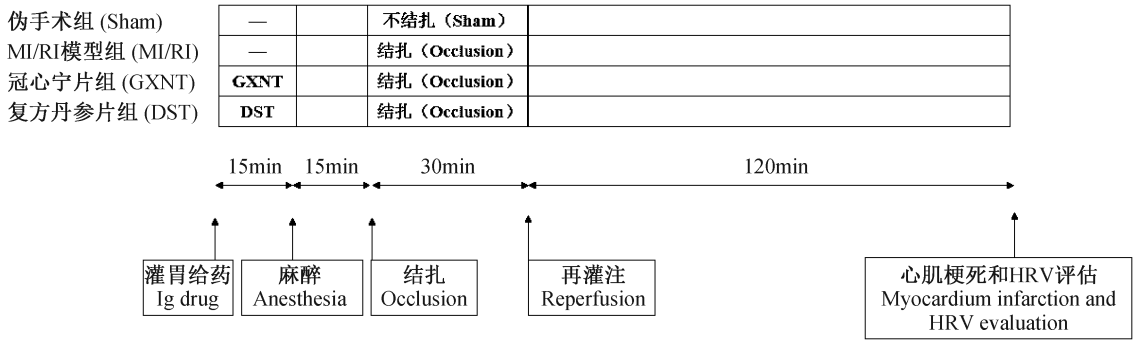


图 1 实验操作程序

Fig. 1 Schematic illustration depicting the experimental protocol

间切口,打开胸腔并暴露心脏,于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,然后将缝合线穿于自制的冠脉阻断塑料管。伪手术组缝合线空置、不拉紧缝合线外,其它各组均在灌胃给药 30 min 时拉紧缝合线,以塑料管球端压迫结扎 LAD 30 min,松结扎线,再灌注观察 2 h(图 1)。

1.4.2 心电图检测和 HRV 分析

分别记录各组 II 导联心电图,用 ECG-AUTO 自动分析软件进行模块化分析大鼠心电图 J 点,统计再灌注期 J 点总和(Σ - J)和平均值(Average of J point);然后按文献[7]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),并设定每组数据为 512 个,重复样本时间为 100 ms,行 Hamming 快速功率谱分析,获取极低频波谱 VLF(0.003 ~ 0.20 Hz)、低频波谱 LF(0.20 ~ 0.75 Hz)、高频波谱 HF(0.75 ~ 3.0 Hz)和总功率(TP),进行标准化计算 LFnu、HFnu 和平衡指数 LF/HF 比值。

1.4.3 血液生化指标和心肌梗死面积测定

再灌注损伤 2 h 后,取腹腔静脉血 3 mL,用肝素抗凝后分离血浆,在日立 7020 全自动生化分析仪上测定血浆 CK 和 LDH 活性,并在 DU-800 紫外/可见分光光度计上测定血浆 MDA 和 NO 水平。取血结束后,向大鼠右心室注射 5% 伊文思蓝 1 mL;待巩膜蓝染后从右心室注射 10% 氯化钾溶液使心脏骤停,取出心脏并置入 2% 琼脂糖 PBS 缓冲液 2 min 后,剔除右心室和左右心耳,并放入 - 20℃中冷冻 20 min,然后每隔 2 mm 横断切成 5 片,置入 1% TTC 溶液中 37℃孵育 15 min。用数码扫描仪扫描心肌片,用 Image-J 图像分析软件分析非 TTC 染色的灰白色梗死区(INF)占 TTC 红染的危险区(AAR)的百分比,其中伊文思蓝染区域为非缺血区。

1.4.4 心肌组织病理学观察

取结扎线下的第 2 片心肌片置于 10% 福尔马林溶液中固定脱水,石蜡包埋,切片,常规 HE 染色,树脂封片,在光学显微镜下观察心肌组织病理形态学变化。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,实验数据以均数 ± 标准误($\bar{x} \pm s\bar{x}$)表示,多组间比较经 ANOVA 单因素方差分析,组间比较采用 L-S-D 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

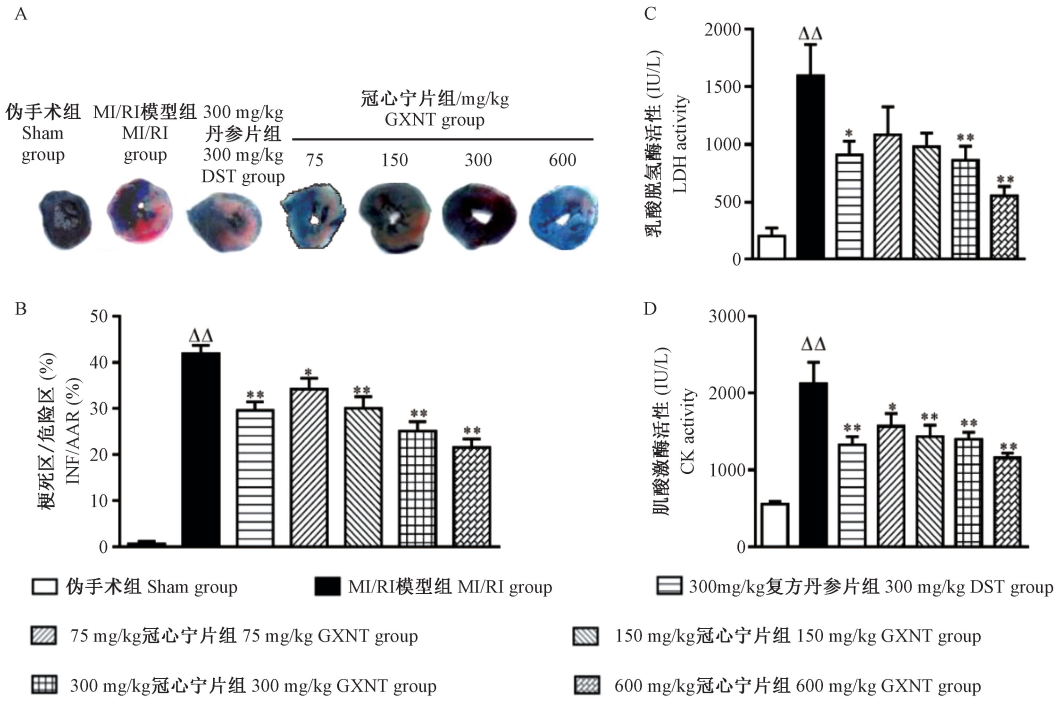
2 结果

2.1 冠心宁片对 MI/RI 大鼠心肌损伤的影响

与伪手术组比,MI/RI 组 INF/AAR 比值、血浆 LDH 和 CK 活性均显著升高($P < 0.01$);与 MI/RI 组比,冠心宁片各剂量组和复方丹参片组能显著降低 INF/AAR 比值和血浆 CK 活性($P < 0.05$, $P < 0.01$);同时 300、600 mg/kg 冠心宁片组和复方丹参片组亦能明显降低血浆 LDH 活性($P < 0.05$, $P < 0.01$)(图 2)。

2.2 冠心宁片对 MI/RI 大鼠心电图 J 点的影响

与伪手术组比,MI/RI 大鼠缺血期 J 点明显抬高,再灌注后 J 点虽有降低但仍高于伪手术组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与 MI/RI 组比,冠心宁片各剂量组和复方丹参片组能不同程度地抑制缺血期和再灌注期 J 点的抬高;其中 300、600 mg/kg 冠心宁片组和复方丹参片组能显著降低再灌注期Σ - J 和 J 点平均值($P < 0.05$, $P < 0.01$)(图 3)。

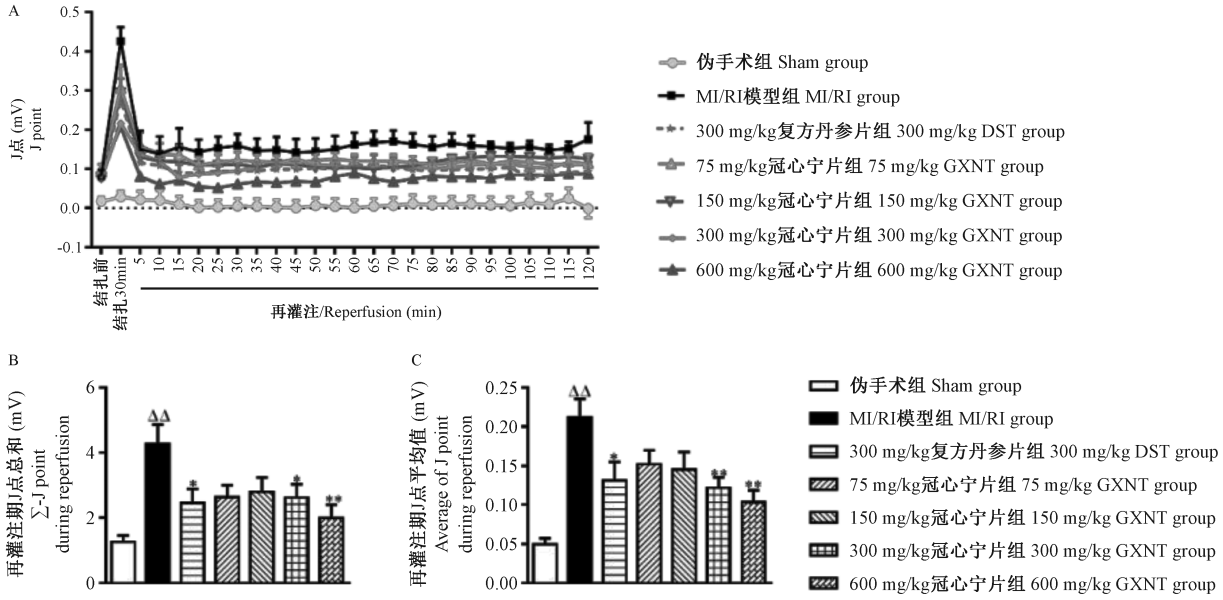


注：心肌片经伊文思蓝-TTC 双重染色（A）和 INF/AAR 比值（B）；血浆 LDH 活性（C）和 CK 活性（D）；与伪手术组比，$^{\Delta\Delta}P < 0.01$；与 MI/RI 组比，$^{*}P < 0.05$，$^{**}P < 0.01$。

图 2　冠心宁片对 MI/RI 大鼠心肌损伤的影响

Note. Representative photomicrographs of heart sections stained by Evans blue and TTC in different treatment groups (A) and myocardial infarct size (INF) expressed as a percentage of the total ischemic-reperfused area-at-risk (AAR) (B); the activity of LDH (C) and CK (D) in the serum of rats subjected to MI/RI. $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ vs sham group; $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ vs MI/RI group.

Fig. 2　Effect of GXNT on myocardial damage in MI/RI rats

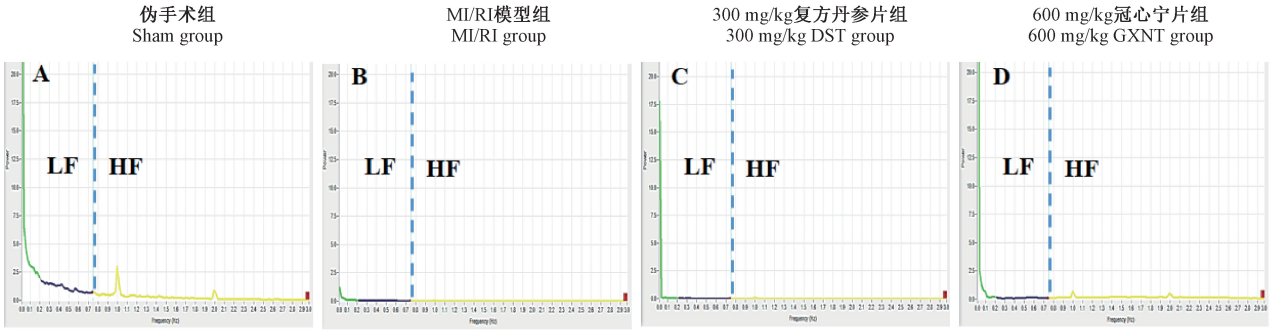


注：不同时间点的 J 点（A），再灌注期总 J 点（B）和 J 点平均值（C）；与伪手术组比，$^{\Delta\Delta}P < 0.01$；与 MI/RI 组比，$^{*}P < 0.05$，$^{**}P < 0.01$。

图 3　冠心宁片对 MI/RI 大鼠心电图 J 点的影响

Note. J point at different time (A), Σ－J (B) and average of J point (C) during reperfusion in rats subjected to MI/RI; $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ vs sham group; $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ vs MI/RI group.

Fig. 3　Effects of GXNT on J point of electrocardiogram in MI/RI rats

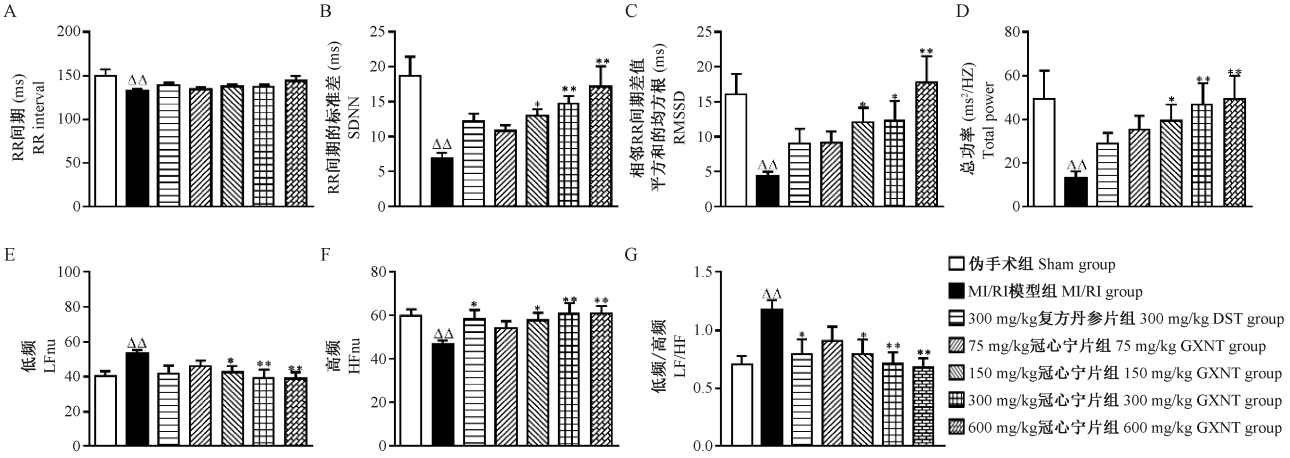


注:伪手术组(A);MI/RI 组(B);300 mg/kg 复方丹参片组(C)和 600 mg/kg 冠心宁片组(D)的心率变异性功率谱分析图,LF 为低频,HF 为高频。

图 4 各组大鼠心率变异性功率谱分析图

Note. Representative spectra of heart rate variability, in the frequency domain, from sham (A), MI/RI (B) and MI/RI rats treated with 300 mg/kg DST (C) or 600 mg/kg GXNT (D). LF, low frequency; HF, high frequency.

Fig. 4 Power spectra analysis of heart rate variability in each group



注:与伪手术组比,$^{\Delta\Delta}P < 0.01$;与 MI/RI 组比,$^{*}P < 0.05$,$^{**}P < 0.01$。

图 5 冠心宁片对 MI/RI 大鼠 HRV 的影响

Note. $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ vs sham group; $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ vs MI/RI group.

Fig. 5 Effect of GXNT on HRV in MI/RI rats

2.3 冠心宁片对 MI/RI 大鼠心率变异性的影响

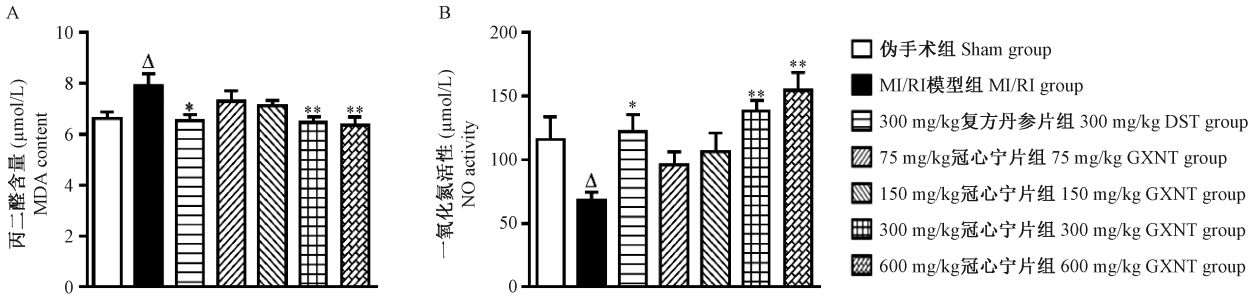
与伪手术组比,MI/RI 大鼠 RR 间期、SDNN、RMSSD、TP 和 HFnu 均显著降低($P < 0.01$),LFnu 和 LF/HF 比值明显升高($P < 0.01$);与 MI/RI 组比,复方丹参片组能明显升高 HFnu 和降低 LF/HF 比值($P < 0.05$),同时 150、300 和 600 mg/kg 冠心宁片组亦能显著升高 SDNN、RMSSD、TP 和 HFnu($P < 0.05$,$P < 0.01$),降低 LFnu 和 LF/HF 比值($P < 0.05$,$P < 0.01$)(图 4 和图 5)。

2.4 冠心宁片对 MI/RI 大鼠血浆 MDA 含量和 NO 活性的影响

与伪手术组比,MI/RI 大鼠血浆 MDA 含量明显升高($P < 0.05$),血浆 NO 活性则显著降低($P < 0.05$);与 MI/RI 组比,300、600 mg/kg 冠心宁片组和复方丹参片组能显著降低血浆 MDA 含量和升高 NO 活性($P < 0.05$,$P < 0.01$)(图 6)。

2.5 心肌组织病理形态学变化

伪手术组心肌纤维排列整齐,细胞核正常,心肌间质无炎性细胞浸润;MI/RI 组心肌纤维肿胀、紊乱、呈波浪样改变、部分心肌纤维断裂、细胞核有破裂、溶解消失现象,心肌间质有炎性细胞浸润,并可见局灶性坏死和出血;75、150 mg/kg 冠心宁片组和复方丹参片组心肌纤维破坏虽有所减轻、但仍有肿胀、紊乱以及少量炎性细胞浸润,偶见局灶性出血;300、600 mg/kg 冠心宁片组心肌纤维排列较为整齐,心肌间纤维轻度肿胀、细胞核大小均匀,有少量炎性细胞浸润(图 7)。

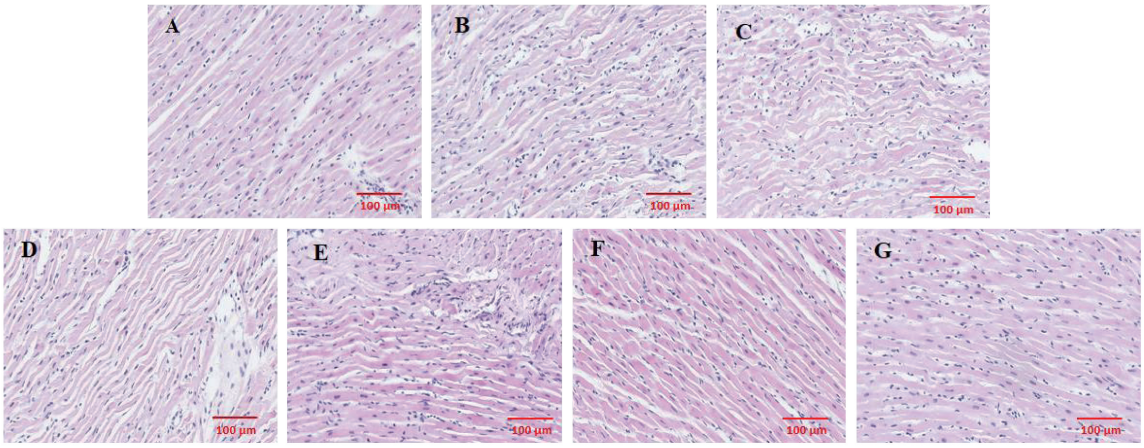


注：血浆 MDA 含量（A）和 NO 活性（B）；与伪手术组比，$^{\Delta}P < 0.05$；与 MI/RI 组比，$^{*}P < 0.05$，$^{**}P < 0.01$。

图 6　冠心宁片对 MI/RI 大鼠血浆 MDA 含量和 NO 活性的影响

Note. MDA content (A) and NO level (B) in the serum of rats subjected to MI/RI. $^{\Delta}P < 0.05$ vs sham group; $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ vs MI/RI group.

Fig. 6　Effect of GXNT on serum MDA content and NO activity in MI/RI rats



注：（A）伪手术组；（B）MI/RI 组；（C）300 mg/kg DST 组；（D）75 mg/kg GXNT 组；（E）150 mg/kg GXNT 组；（F）300 mg/kg GXNT 组；（G）600 mg/kg GXNT 组。

图 7　各组心肌组织病理形态学观察（×200）

Note. (A) Sham group; (B) MI/RI group; (C) 300 mg/kg DST group; (D) 75 mg/kg GXNT treated group; (E) 150mg/kg GXNT treated group; (F) 300 mg/kg GXNT treated group; (G) 600 mg/kg GXNT treated group.

Fig. 7　Myocardial pathological morphological observation in each group

3　讨论

MI/RI 的发生，可加重缺血心肌的损伤，甚至可引发 AMI 患者恶性心律失常和心源性猝死等严重后果，为了使 AMI 患者获得最大的益处，世界各国研究学者正在积极探索在 MI/RI 早期干预，从而预防或减轻 MI/RI。近几十年来，传统中药在防治心脑血管疾病中已体现出较大的优势，如中药丹参、川芎等均被证实对 MI/RI 有一定的保护作用，并与抗炎、拮抗钙超载、抑制自由基反应和抗细胞凋亡等有关[8,9]。同样，本研究也证实经丹参和川芎提取工艺改进而制成的新制剂——冠心宁片也能明显减轻心肌梗死和抑制血浆心肌酶 CK 和 LDH 活性的释放，表明冠心宁片对 MI/RI 大鼠心肌损伤具有保护作用，这与冠心宁片对 AMI 犬的心肌保护作用较为一致[10]，提示冠心宁片可用于防治 MI/RI 的发生。

另外，MI/RI 后发生的室性心律失常是 AMI 患者心源性猝死的主要原因，故一方面改善心肌的动作电位和兴奋性，另一方面有效平衡心脏自主神经调控功能，是影响 MI/RI 后心肌组织重构和电重构的关键环节，这也对防止室性心律失常发生具有十分重要的作用。HRV 作为目前无创、敏感、并能客观评估心脏自主神经活动的一项可靠性指标，已被广泛用于预测心源性猝死或心血管事件的发生[11]。在本研究中发现 MI/RI 大鼠心电图 J 点出现明显升高，同时 RR 间期、SDNN、RMSSD 和 HFnu 均出现明

显降低,而 LFnu 和 LF/HF 比值则显著升高,提示 MI/RI 发生后出现 HRV 降低,这可能与心肌缺血或再灌注时期存在过度的交感神经兴奋有关,促进心肌组织重构和电重构,进而使得心室电的不稳定性和易感性增强,是导致心律失常发生率增加的主要因素。同时,本研究发现冠心宁片干预后能明显提高 MI/RI 大鼠的 HRV,并能抑制 MI/RI 大鼠心电图 J 点的抬高,表明冠心宁片能抑制交感神经活性,改善 MI/RI 大鼠的心肌动作电位和兴奋性,有效纠正心脏自主神经调控功能的紊乱,从而改善心室电的稳定性和左心功能,防止心律失常的发生。

研究发现,氧化应激也可造成心肌细胞损伤,增加心肌细胞膜通透性而导致细胞水肿,同时也能影响细胞膜蛋白功能,使细胞膜离子交换出现受阻,引起细胞内钙超载,加速细胞凋亡或死亡,促进 MI/RI 发生[12,13]。MDA 是心肌细胞内脂质过氧化反应重要的代谢产物,其含量的高低可反映其脂质过氧化和心肌损伤程度[14];另外也有学者发现 NO 能对抗心肌细胞凋亡,对 MI/RI 也具有心肌保护作用[15]。在本研究中也发现 MI/RI 大鼠血浆 MDA 明显升高和 NO 活性显著降低,病理组织亦显示心肌纤维呈波浪样改变和肿胀,心肌间质有炎性细胞浸润,并可见局灶性坏死和出血,表明 MI/RI 大鼠自身存在明显的氧化应激状态和炎症反应;而给予冠心宁片后能明显降低血浆 MDA 含量和升高 NO 活性,并能改善 MI/RI 大鼠的心肌病理组织形态,进一步证实了冠心宁片具有抗脂质过氧化的作用,并能促进机体 NO 的释放,这也可能是冠心宁片保护 MI/RI 大鼠心肌损伤的作用机制之一。

综上所述,冠心宁片对 MI/RI 大鼠心肌损伤具有保护作用,其机制与扩张血管、降低心肌耗氧量,改善心肌缺血,抑制氧化应激反应[10],保护 MI/RI 所致的心脏自主神经功能紊乱,提高 HRV,从而减少恶性心律失常有关。

参考文献:

[1] Mozaffarian D, Mozaffarian D, Benjamin EJ, *et al.* Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association [J]. Circulation, 2016, 133(4):447 - 454.

[2] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury [J]. N Engl J Med, 2007, 357(11):1121 - 1135.

[3] 李宏才. 丹参酮ⅡA 联合潘南金对急性心肌梗死患者心功能及 QT 离散度和心率变异性的影响[J]. 中国实用医药, 2009, 4(24):132 - 133.

[4] 邹煜, 应华忠, 潘永明,等. 冠心宁片对犬急性心肌缺血时冠脉流量的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2005, 15(8): 482 - 485.

[5] 陈民利, 寿旗扬, 潘永明,等. 冠心宁片对气滞血瘀大鼠抗血小板聚集和保护血管内皮作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(5):586 - 589.

[6] 王木兰, 潘永明, 金敏,等. 斑马鱼血栓模型的建立与冠心宁片的干预作用[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(4): 432 - 438.

[7] de Morais Sdel B, da Silva LE, Lataro RM, *et al.* Mesenchymal Stem Cells Improve Heart Rate Variability and Baroreflex Sensitivity in Rats with Chronic Heart Failure [J]. Stem Cells Dev, 2015, 24(18): 2181 - 2192.

[8] 季海刚, 司亮, 司晓晨, 等. 丹参对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展[J]. 光明中医, 2006, 21(3):52 - 54.

[9] 饶李亮. 川芎对大鼠心肌缺血再灌注 NF-κB 的影响作用[J]. 广东微量元素科学, 2016, 23(7):10 - 13.

[10] 陈民利, 吕建敏, 潘永明,等. 冠心宁片对 Beagle 犬急性心肌缺血的作用[J]. 浙江中医药大学学报, 2005, 29(4):54 - 56.

[11] 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.

[12] Pagliaro P, Moro F, Tullio F, *et al.* Cardioprotective pathways during reperfusion: focus on redox signaling and other modalities of cell signaling [J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(5):833 - 850.

[13] Chai Y, Zhang DM, Lin YF. Activation of cGMP-dependent protein kinase stimulates cardiac ATP-sensitive potassium channels via a ROS/calmodulin/CaMKII signaling cascade [J]. PLoS One, 2011, 6(3):e18191.

[14] 徐明亮, 王丽丽, 李琳, 等. 白鲜皮水提物对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国实验动物学报, 2013, 21(1): 47 - 52.

[15] Razavi HM, Hamilton JA, Feng Q. Modulation of apoptosis by nitric oxide: implications in myocardial ischemia and heart failure [J]. Pharmacol Ther, 2005, 106(2): 147 - 162.

〔收稿日期〕2016 - 09 - 27