

李艳艳,杨凤梅,王俊斌,等. 异丙肾上腺素诱导恒河猴心肌损伤模型的初步研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 60–65,93.

Li YY, Yang FM, Wang JB, et al. Preliminary study of an isoproterenol-induced myocardial injury model in rhesus monkeys [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 60–65,93.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 02. 009

异丙肾上腺素诱导恒河猴心肌损伤模型的初步研究

李艳艳¹,杨凤梅¹,王俊斌¹,陈丽雄¹,靳玮华¹,和占龙¹,杨 飞^{2*},赵 远^{1*}

(1.中国医学科学院/北京协和医学院 医学生物学研究所,云南省重大传染病疫苗研发重点实验室,昆明 650118;

2.昆明市第三人民医院胸外科,昆明 650041)

【摘要】 目的 应用异丙肾上腺素诱导恒河猴心肌损伤模型方法的初步探索。**方法** 选用 11 只恒河猴分为高剂量组、低剂量组、对照组。模型组每次注射 ISO 剂量分别为 4.6 mg/kg、3.2 mg/kg,每天 2 次;对照组注射生理盐水 1 mL,每天 1 次。分别于注射后第 1、3、5、7 天及第 2、3、4、5 周进行彩色多普勒超声影像检查:左室舒张末期的室间隔厚度(IVSTd)、左室内径(LVEDD)、左室后壁厚度(LVPWTd),收缩末期的室间隔厚度(IVSTs)、左室内径(LVESD)、左室后壁厚度(LVPWTs)、及左心室短轴缩短率(FS)、射血分数(EF)、左心室质量(LVM);心电图检查心电图变化;同时进行谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌酸肌酶(CK)、肌酸肌酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)等血液生理生化指标检测。**结果** 高剂量组在给药 1 周内,AST、ALT、LDH、CK、CK-MB、PLR、NLR 明显升高;IVSTd、IVSTs、LVPWTd、LVPWTs、LVEDD、LVESD 增加,EF、FS 降低。与高剂量组相比,低剂量组变化不明显。心电结果显示给药后至第 5 周持续出现 T 波、ST 段不同程度的改变。**结论** 皮下注射 ISO 可诱导恒河猴心肌损伤,心脏超声、心电图及血液学的综合指标可作为恒河猴无创心脏损伤模型的评价依据。

【关键词】 异丙肾上腺素;恒河猴;心肌损伤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 02-0060-06

Preliminary study of an isoproterenol-induced myocardial injury model in rhesus monkeys

LI Yanyan¹, YANG Fengmei¹, WANG Junbin¹, CHEN Lixiong¹, JIN Weihua¹, HE Zhanlong¹, YANG Fei^{2*}, ZHAO Yuan^{1*}

(1. Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Yunnan Key

Laboratory of Vaccine Research and Development on Severe Infectious Diseases, Kunming 650118, China.

2. Department of Thoracic Surgery, Kunming Third People's Hospital, Kunming 650041)

【Abstract】 Objective To investigate the method of using isoproterenol (ISO) to induce myocardial injury in rhesus monkeys. **Methods** Eleven rhesus monkeys were selected and divided into a high-dose, low-dose and control group. The injections of ISO in the model groups were 4.6 mg/kg (high-dose) and 3.2 mg/kg (low-dose) and conducted twice per day. The control animals were injected with 1 mL of normal saline once per day. Color Doppler ultrasound imaging examinations were performed on days 1, 3, 5, 7 and weeks 2, 3, 4, and 5 after the injections and included: IVSTd, IVSTs, LVPWTd, LVPWTs, LVEDD, LVESD, EF, FS, LVM. Electrocardiography was used to measure the changes in cardiac electrical activity. AST, ALT, LDH, CK, CK-MB, PLR, NLR and other physiological and biochemical indicators

【基金项目】 中国医学科学院协同创新项目(2018-I2M-3-002);国家重点研发计划(2021YFF0702804);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-024);国家非人灵长类实验动物资源库。

【作者简介】 李艳艳(1985—),女,助理研究员,研究方向:实验动物学。E-mail: 107070897@qq.com

【通信作者】 杨飞(1972—),男,副主任医师,研究方向:胸外科。E-mail: 809432624@qq.com

赵远(1974—),男,主任技师,研究方向:实验动物学。E-mail: zy-315@imbcams.com.cn * 共同通信作者

in the blood were measured. **Results** In the high-dose group, AST, ALT, LDH, CK, CK-MB, PLR and NLR increased significantly within one week of ISO administration. Furthermore, IVSTd, IVSTs, LVPWTd, LVPWTs, LVEDD and LVESD increased, EF and FS decreased. Compared with that in the high-dose group, these values in the low-dose group were similar to the control group. The electrocardiography result showed that the T wave and ST segments changed to varying degrees by the fifth week after ISO administration. **Conclusions** Subcutaneous injection of ISO can induce myocardial injury in rhesus monkeys. These comprehensive indices of echocardiography, electrocardiography, and hematology can be used as the basis for evaluating non-invasive heart injury in rhesus monkeys.

【**Keywords**】 isoproterenol; rhesus monkey; myocardial injury

目前,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是致人类死亡的最常见的病因之一,是严重威胁健康的头号杀手^[1]。动物模型作为研究心血管疾病的常用方法,对于揭示发病机制和评价干预效果极为重要。在心肌损伤动物模型的非临床研究中,常见以大鼠、小鼠、兔、犬、小型猪等为报道多见^[2]。但非人灵长类动物心肌损伤模型的研究报道极其少见。由于恒河猴(*Macaca mulatta*)在许多生理方面与人类非常相似,因此被认为是研究人类生理和发病机理的最有价值的非人灵长类动物模型^[3]。对于心血管疾病,特别是心脏病的研究,恒河猴是人类的重要替代品。恒河猴的心脏结构与人类非常相似,冠状动脉的分布与人类相似^[4]。因此,恒河猴心肌损伤模型将为人类心脏疾病研究提供更好的替代方法。然而,恒河猴心肌损伤模型的一些详细特征以及与人类心肌疾病的比较数据并无报道。

异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)是一种构建心脏疾病动物模型的常用药物,通过加快心率、增强心肌耗氧量等引发心肌损伤,可导致大鼠出现许多与人类心脏病相似的代谢和形态学异常表现,如心肌损伤坏死、纤维化及心室重构,心脏功能下降。ISO 可用于药物性心肌损伤、缺血性心肌损伤、2 型心肌梗死等疾病的模拟研究^[5-7]。目前皮下注射 ISO 诱导建立心肌损伤动物模型相关的研究较多,但使用的注射剂量差别很大,且未见用于恒河猴诱导心肌损伤模型的相关报道。本研究的目的是在恒河猴皮下注射 ISO 诱导建立心肌损伤动物模型,为人类心脏疾病致病机理、药物评价等提供基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康恒河猴 11 只,普通级,雄性,7~9 岁,体重 8~12 kg,来源于中国医学科学院医学生物学研究所[SCXK(滇)K2020-0005],动物饲养在中国医学

科学院医学生物学研究所[SYXK(滇)K2020-0008]。实验操作及饲养在本单位实验动物部实验设施中进行。实验经中国医学科学院医学生物学研究所伦理委员会审核批准(DWSP201810002)。实验过程严格遵循 3R 原则和实验动物福利伦理要求。

1.2 主要试剂与仪器

ISO(大连美仑生物技术有限公司,MB5204-5 g);注射用生理盐水(昆明南疆制药有限公司,A19122606A);AST(批号 140219005)、ALT(批号 140120001)、LDH(批号 142719006)、CK(批号 142519011)、CK-MB(批号 142619006)等生化试剂(深圳迈瑞生物);溶血剂(批号 R9538)、稀释液(批号 G0082)等血常规试剂(Sysmex);复方氯胺酮注射液(江苏中牧倍康药业有限公司,20200102)。

Apogee 5300 彩色多普勒超声诊断仪(汕头市超声仪器研究所有限公司,中国);BS-200 全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,中国);IE12 数字式心电图机(深圳邦健生物医疗设备股份有限公司,中国);Microfuge 20R 台式高速冷冻离心机(Thermo);XT-2000i 全自动五分类动物血液细胞分析仪(Sysmex)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及实验干预

实验恒河猴分为 3 组:高剂量组(H 组, $n=4$),低剂量组(L 组, $n=4$),对照组(C 组, $n=3$)。模型组动物大腿外侧皮下注射 ISO,H 组每次注射 ISO 1 mL(4.6 mg/kg),每天 2 次;L 组每次注射 ISO 1 mL(3.2 mg/kg),每天 2 次;C 组注射生理盐水 1 mL,每天 1 次。连续注射 5 周。

1.3.2 临床观察

注射 ISO 后每天观察记录动物饮食,精神状态、活动、毛色、粪便、死亡等情况。

1.3.3 心脏彩超检查

分别于注射后第 1、3、5、7 天及第 2、3、4、5 周对

所有动物进行彩色多普勒超声影像检查,将探头放置在胸骨左缘心脏区域,M 型超声束经过二尖瓣腱索,与室间隔、左室后壁保持垂直,频率为 2.5 MHz。分别测量左室舒张末期的室间隔厚度(IVSTd)、左室内径(LVEDD)、左室后壁厚度(LVPWTd),收缩末期的室间隔厚度(IVSTs)、左室内径(LVESD)、左室后壁厚度(LVPWTs)、及左心室短轴缩短率(FS,%)、射血分数(EF,%)、左心室质量(LVM,g)等心功能指标。

1.3.4 血液生化学检测

分别于注射后第 1、3、5、7 天及第 2~5 周对所有动物采集全血,分离血清,进行谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、肌酸肌酶(creatine kinase, CK)、肌酸肌酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)等指标检测。

1.3.5 血常规检测

分别于注射后第 1、3、5、7 天及第 2~5 周对所有动物采集全血,进行血常规检测,计算血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)。

1.3.6 心电图检测

分别于注射后第 1、3、5、7 天及第 2~5 周对所有动物进行心电图检查,记录心电图。

1.4 统计学方法

应用 GraphPad Prism 8 软件进行统计分析,结果均以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差分析进行组间比较, $P<0.05$ 表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 临床观察结果

恒河猴注射异丙肾上腺素后,饮水增加,呼吸

频率加快,前期活动减少,后期恢复正常;精神状态未发生明显改变,毛色、粪便正常,无死亡等情况。

2.2 心脏彩超结果

心脏超声可以清晰显示恒河猴心脏结构。由心脏彩超可见,给药前心脏收缩节律正常,收缩有力,给药后逐渐出现左室后壁收缩无力、活动减弱(如图 1A~1C);高、低剂量组左室内径在给药后的前 1 周出现增大的变化趋势。室间隔厚度增宽;高剂量组左室后壁厚度在给药 3 d 后出现明显的增宽。左心功能指标 EF 和 FS 降低。见图 2A~2I。

2.3 血液生化学结果

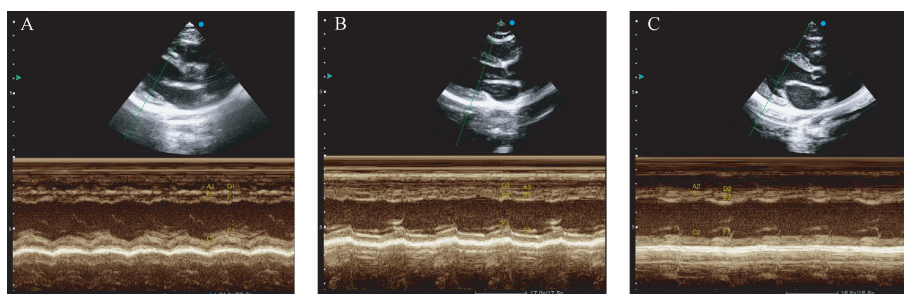
对给药后不同时间点的血清 AST、ALT、LDH、CK、CK-MB 检测发现,H 组 AST、ALT、LDH、CK 在第 1 天出现升高,第 3 天达到最高值,CK-MB 在第 1 天即出现最高值,而后逐渐下降恢复至给药前水平;H 组 AST 在第 3 天显著高于 C 组;H 组 ALT 在第 1 天、第 3 天显著高于 L 组;H 组 LDH 在第 1、3、5 天显著高于 C 组,第 3、7 天显著高于 L 组,L 组 LDH 在第 5 周显著高于 C 组($P<0.05$)。见图 3A~3E。

2.4 血液常规结果

计算不同时间点的血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)得出,H 组在给药第 1 天 PLR、NLR 即出现明显升高,PLR 在第 5 天出现最高值,NLR 在第 1 天出现最高值;L 组 PLR、NLR 变化趋势不明显。见图 4A、4B。

2.5 心电图结果

实验前为正常心电图,给药后至第 5 周,持续出现 T 波、ST 段不同程度改变,主要表现:ST 段改变(II, III, avF, V4-V6 导联轻度下移),T 波改变(I, avL, V1-V6 导联平坦,倒置,负正双向)等,见图 5。

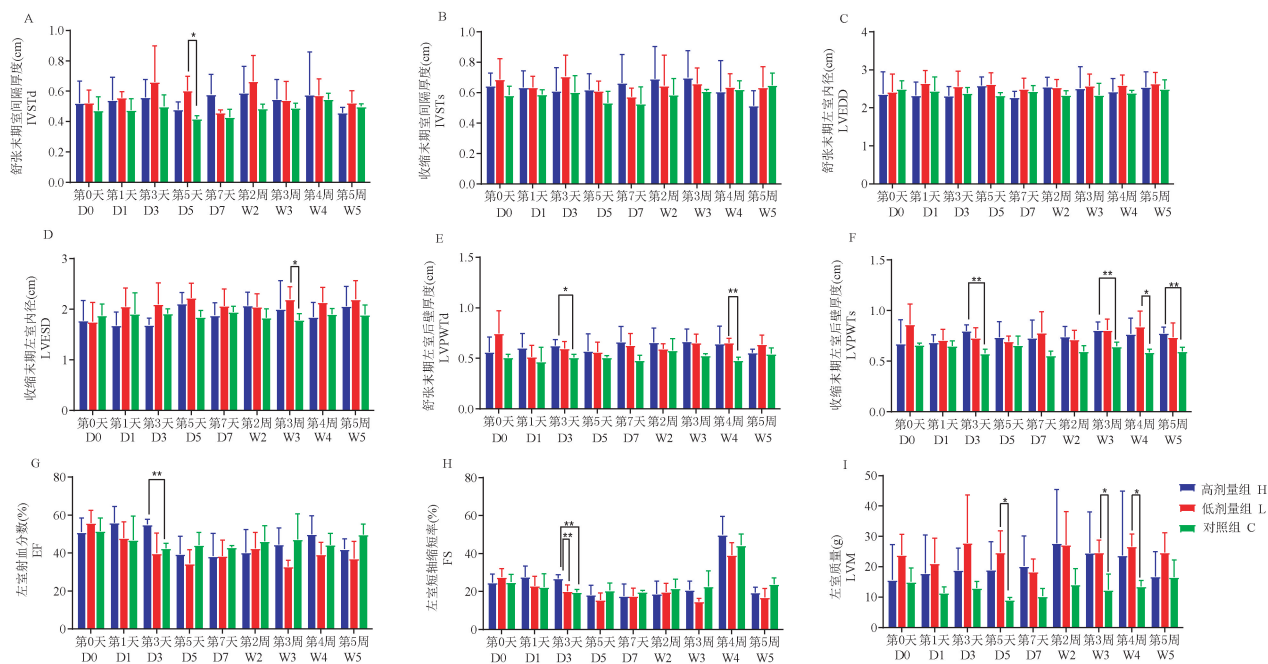


注:A:给药前;B:给药第 3 天;C:给药第 7 天。

图 1 心脏彩超结果

Note. A, Before administration. B, Dosing day 3. C, Dosing day 7.

Figure 1 Results of echocardiography

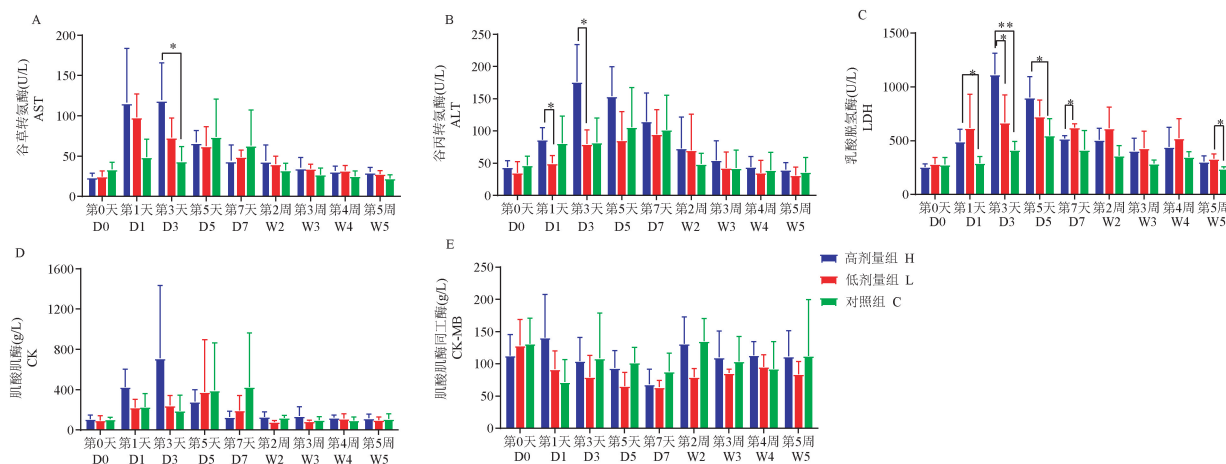


注:图中九组 bar 依次代表各组恒河猴注射 ISO 前及注射后第 1、3、5、7 天和第 2~5 周心功能指标。高剂量组、低剂量组、对照组三组间比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 2 ISO 对恒河猴左心室壁厚度及左心功能的影响

Note. Nine groups of bars in the figure show effect of ISO on heart in rhesus monkeys before injection, first, third, fifth, seventh days and second to fifth weeks after injection. Comparison among high-dose, low-dose and control groups, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Figure 2 Effect of ISO on left ventricular wall thickness and left ventricular function in rhesus monkeys



注:图中九组 bar 依次代表各组恒河猴注射 ISO 前及注射后第 1、3、5、7 天和第 2~5 周血液生化指标。高剂量组、低剂量组、对照组三组间比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 3 ISO 对恒河猴血液生化指标的影响

Note. Nine groups of bars in the figure show effect of ISO on blood biochemical indexes of rhesus monkeys before injection, first, third, fifth, seventh days and second to fifth weeks after injection. Comparison among high-dose, low-dose and control groups, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Figure 3 Effect of ISO on blood biochemical indexes of rhesus monkeys

3 讨论

ISO 是非选择性 β -肾上腺素受体激动剂,研究者普遍认可其具有诱发心室重构的作用,并得到广泛应用。炎症反应、内质网应激、氧化应激、自噬和

凋亡等机制的相互联系、影响,直接和间接造成 ISO 性心肌损伤。ISO 常用于建立病理性心肌损伤、心肌肥厚、心肌梗死和心力衰竭等实验动物模型^[8]。此法操作简单、模型稳定、成本低,已成为大鼠心肌肥大动物模型建立的常用方案之一^[9]。目前,有关

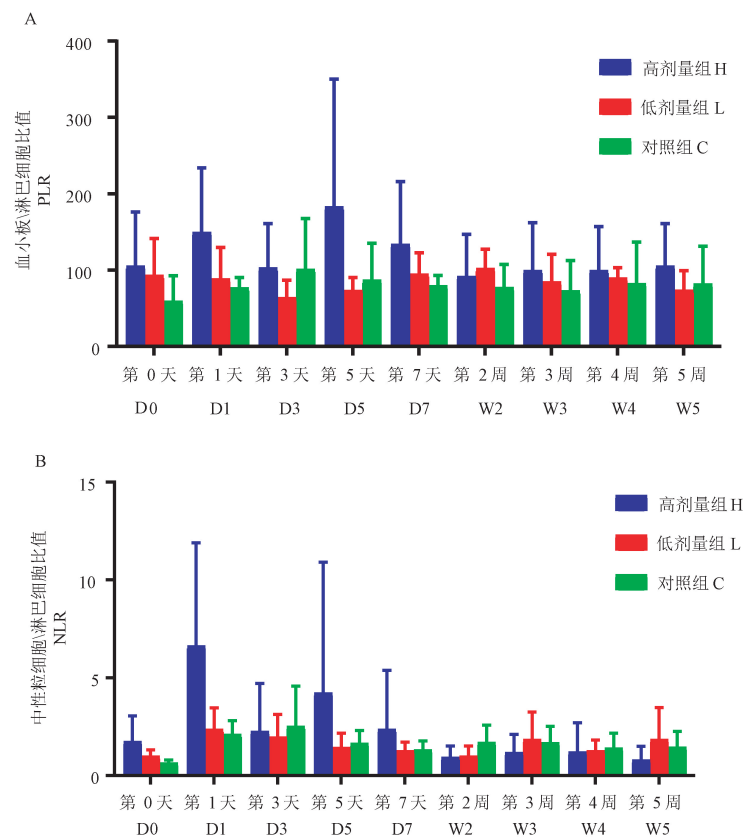


图 4 ISO 对恒河猴血液生理指标的影响
Figure 4 Effect of ISO on the blood physiological indexes of rhesus monkeys

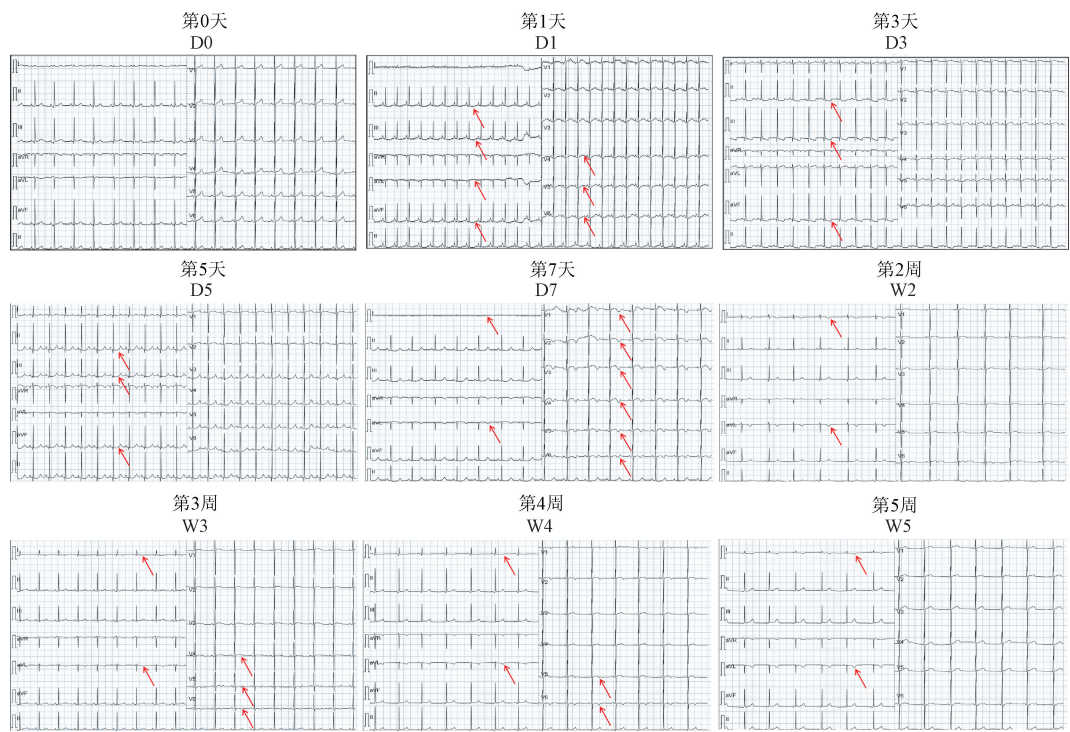


图 5 ISO 对恒河猴心电图的影响
Figure 5 Effect of ISO on the electrocardiogram of rhesus monkeys

恒河猴心肌损伤模型建立报道较少。为探讨不同剂量对恒河猴心肌损伤模型构建的影响,本研究通过采用皮下注射高、低剂量的 ISO 诱导建立恒河猴心肌损伤模型。结果发现,两种剂量 ISO 处理后,恒河猴心脏均出现不同程度的损伤,但高剂量组各种指标变化更为明显。高剂量组在处理后的 1 周内出现心肌收缩活动减弱及心电图异常情况。另外,高、低剂量组恒河猴心脏 IVSTd、IVSTs、LVEDD、LVESD、LVPWtd、LVPWTs 表现为不同程度的增加,心功能指标 EF、FS 降低,高剂量组 LVM 在处理 2 周后出现明显增加。

AST 主要存在于心肌中,机体健康状态下,血清中 AST 水平较低。细胞损伤时,细胞膜通透性增加,AST 从胞浆内释放入血液。同时,炎症因子释放,心肌损伤进一步加剧^[10]。ISO 通过影响 Ca^{2+} 通道,导致心肌收缩变强,需氧量增加,进而引起 DNA、蛋白质和膜脂质等细胞组分氧化,直接损伤心肌^[8]。血清心肌酶 CK-MB、LDH 的水平可反映心肌损伤情况^[11]。CK 同工酶的 CK-MB,主要存在于心肌细胞质中,能催化能量转化,为肌肉收缩提供直接的能量来源^[12-13]。当 ISO 致使脂质膜破坏,大量 CK-MB 释放进入血液,而血清中 CK-MB 含量与心肌损伤程度正相关,能敏感反映心肌损伤的程度^[14]。LDH 广泛分布在各种组织的细胞质中,以心、肾、骨骼肌最为丰富。当少量心肌细胞膜发生破坏,或心肌组织损伤、坏死时,血清中 LDH 活性即可升高^[15]。本研究中,高剂量组 AST、CK-MB、LDH 等指标均在处理后 1~5 d 内出现明显增加,较低剂量组更早出现变化。该变化规律反映出高剂量组能更好的诱导恒河猴出现心肌损伤样的血液学指标变化。

近年,NLR 与各种心血管疾病的临床结局相关性已得到证实。其作为一种全身性炎性标志物即可直观反映炎症情况,又能反映免疫水平,更稳定地反映机体的炎症状态。中性粒细胞释放氧自由基,激活产生大量炎症介质,使血小板聚集率增加,导致血液持续高凝状态^[16],增加心肌损伤面积。同时,作为心肌细胞损伤的主要途径,参与缺氧损伤、蛋白水解酶和其他炎症过程^[17-18]。国外一项研究报告,PLR 是综合血液凝聚与炎症通路于一体的炎症指标,是多种疾病状态下出现不良心血管事件的危险因素^[19]。另有文献报道,心肌损伤患者的 PLR 值显著高于无心肌损伤患者^[20]。本研究中,H 组在

给药第 1 天 PLR、NLR 即出现明显升高,PLR 在第 5 天出现最高值,NLR 在第 1 天出现最高值;L 组 PLR、NLR 变化趋势不明显。PLR、NLR 与 CK-MB、LDH 等指标变化规律一致,推测高剂量组较低剂量组出现更为严重的心肌损伤。

心电图是应用心电图机在体表记录心脏每个心动周期产生的电活动变化图形的技术,是临床上筛查和诊断心律失常和心血管疾病的最常用的检查技术之一,具有非侵入性、较强抗干扰能力、记录清晰、操作简便、经济有效等优点。心电图结果显示,给药后至第 5 周,持续出现 T 波、ST 段不同程度的改变,给药初期(1~5 d),ST 段压低,这与心肌缺血和心肌损伤有关,1 周后出现 ST 段抬高,T 波倒置,I、avL、V1-V6 导联、倒置,呈负正双向(见图 5)。从心电图特征性表现可以初步判断为心肌损伤。

本文对不同剂量 ISO 诱导恒河猴心肌损伤模型进行初步探讨,通过观察恒河猴心脏彩超、心电图的变化、以及 AST、ALT 及炎症因子 LDH、CK、CK-MB、PLR、NLR 等指标水平的变化,高剂量的 ISO 可成功诱导恒河猴心肌损伤;心脏超声、心电图及血液学的指标可作为恒河猴无创心脏损伤模型综合评价的依据。

参考文献:

- [1] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: A report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2019, 139(10): 56–528.
- [2] 王成舟. 食蟹猴急性心肌梗死模型的建立及护理 [J]. *实验动物与比较医学*, 2019, 39(4): 314–318.
- [3] Tohno Y, Tohno S, Laleva L, et al. Age-related changes of elements in the coronary arteries of monkeys in comparison with those of humans [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2008, 125(2): 141–153.
- [4] Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, et al. Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates [J]. *JAMA*, 1994, 271(4): 289–294.
- [5] 王羽, 刘明洁, 付瑶, 等. 苏格木勒-3 汤对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚后 Caspase3/9 表达的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(5): 390–392, 397.
- [6] 程杰坤, 孙小慧, 高莉萍, 等. 法舒地尔对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌肥厚的干预作用及其机制 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2016, 32(5): 414–418.
- [7] Nichtova Z, Novotova M, Kralova E, et al. Morphological and functional characteristics of models of experimental myocardial injury induced by isoproterenol [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2012, 31(2): 141–151.

(下转第 93 页)

- implications to genetic studies of thyroid autoimmunity [J]. *Thyroid*, 2020, 30(9): 1338–1345.
- [26] Jacobson EM, Concepcion E, Ho K, et al. cDNA immunization of mice with human thyroglobulin generates both humoral and T cell responses; a novel model of thyroid autoimmunity [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19200.
- [27] Wolff JA, Budker V. The mechanism of naked DNA uptake and expression [J]. *Adv Genet*, 2005, 54: 3–20.
- [28] Decker RE, Lamantia ZE, Emrick TS, et al. Sonodelivery in skeletal muscle: current approaches and future potential [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2020, 7(3): 107.
- [29] McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution [J]. *Surgery*, 2001, 130(6): 1028–1034.
- [30] Kirschner LS, Qamri Z, Kari S, et al. Mouse models of thyroid cancer: A 2015 update [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 421: 18–27.
- [31] Zheng X, Jia B, Song X, et al. Preventive potential of resveratrol in carcinogen-induced rat thyroid tumorigenesis [J]. *Nutrients*, 2018, 10(3): 279.
- [32] Dalke C, Hölzlwimmer G, Calzada-Wack J, et al. Differences in the susceptibility to iodine-131-induced thyroid tumours amongst inbred mouse strains [J]. *J Radiat Res*, 2012, 53(3): 343–352.
- [33] Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3059–3068.
- [34] Knauf JA, Ma X, Smith EP, et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10): 4238–4245.
- [35] McFadden DG, Vernon A, Santiago PM, et al. p53 constrains progression to anaplastic thyroid carcinoma in a Braf-mutant mouse model of papillary thyroid cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(16): E1600–E1609.
- [36] 张乐乐. 夏枯草提取物对甲状腺肿瘤的抑制作用 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [37] Kim S, Park YW, Schiff BA, et al. An orthotopic model of anaplastic thyroid carcinoma in athymic nude mice [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(5): 1713–1721.

[收稿日期]2021-04-08

(上接第 65 页)

- [8] 梁娟, 刘越, 尹新华, 等. 异丙肾上腺素所致心肌损伤动物模型的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(1): 110–114.
- [9] 刘景艳, 朱亮, 蔡月琴, 等. 不同因素对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌梗死大模型建立影响的比较研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(5): 651–658.
- [10] 焦杰, 马星月, 傅强, 等. 延丹胶囊对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌缺血的作用及机制 [J]. *中成药*, 2021, 43(4): 908–913.
- [11] 王蓓, 童华诚, 张松. cTnT、NT-proBNP 及心肌酶谱联合检测在诊治急性冠脉综合征中的临床意义 [J]. *安徽医药*, 2014, 18(12): 2287–2289.
- [12] 杨铭华, 阚秀梅, 孙喜娟, 等. 肌钙蛋白 I、CK-MB 对癫痫持续状态患儿合并心肌损伤的诊断价值 [J]. *实用检验医师杂志*, 2014, 6(1): 38–40.
- [13] 王勃, 马亚萍, 金春华. 热性惊厥患儿心肌酶学变化与心肌损伤的关系 [J]. *山东医药*, 2009, 49(5): 99–100.
- [14] 周海文, 英锡相, 李海波. 牡荆素-2'-O-鼠李糖苷对大鼠急性心肌缺血的药效研究 [J]. *吉林中医药*, 2016, 36(1): 71–74.
- [15] Li C, Zhang Y, Wang Q, et al. Dragon's Blood exerts cardioprotection against myocardial injury through PI3K-AKT-mTOR signaling pathway in acute myocardial infarction mice model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 227: 279–289.
- [16] 刘炜, 沈春健, 高顺, 等. 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性 ST 段抬高型心肌梗死合并多支血管病变近期临床预后的影响 [J]. *心脑血管病防治*, 2021, 21(2): 197–199.
- [17] Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 73–87.
- [18] Karakas MS, Korucuk N, Tosun V, et al. Red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict left ventricular dysfunction in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2016, 28(3): 152–158.
- [19] Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(7): 972–978.
- [20] 杨俊礼, 韩永燕, 王岩, 等. 血小板/淋巴细胞比值与急性一氧化碳中毒患者心肌损伤的关系 [J]. *广西医学*, 2017, 39(12): 1844–1846.

[收稿日期]2021-07-25