

蒙药广枣叶总黄酮对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用研究[△]

尹佳*, 杨若晗, 赵晓东, 赵海云, 刘继伟, 杨玉梅[#](内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古包头 014040)

中图分类号 R541;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)16-2253-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.16.18

摘要 目的:探讨广枣叶总黄酮对心肌缺血再灌注损伤(MIRI)模型大鼠的保护作用。方法:将雄性SD大鼠随机分为假手术组、模型组、阳性对照组(维拉帕米,0.02 g/kg)以及广枣叶总黄酮低、高剂量组(0.1、0.4 g/kg),每组10只。各给药组大鼠灌胃相应药物溶液(2 mL/100 g),假手术组和模型组大鼠灌胃等容生理盐水,每日1次,连续7 d。末次给药后,采用改良结扎法复制大鼠MIRI模型。采用生物机能实验系统记录再灌注期各组大鼠室性心动过速(VT)和室颤(VF)的发生次数及持续时间;采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测其血清肌酐激酶(CK)活性以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、核因子 κ B(NF- κ B)、一氧化氮(NO)含量;采用苏木精-伊红染色法观察其心肌组织形态学特征;采用TTC法检测其心肌梗死范围(即梗死心肌组织质量与心室质量的比值)。结果:与假手术组比较,模型组大鼠VT、VF的发生次数及持续时间均显著增加或延长,血清CK活性以及TNF- α 、IL-6、NF- κ B含量均显著增强或升高,NO含量显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);心肌梗死灶明显,细胞结构损坏严重,肌纤维排列紊乱,细胞核固缩,且伴有炎症细胞浸润,其梗死心肌组织、心室的质量以及心肌梗死范围均显著增加($P<0.01$)。与模型组比较,各给药组大鼠VT、VF的发生次数及持续时间均显著减少或缩短,血清CK活性以及TNF- α 、IL-6、NF- κ B含量均显著减弱或降低,NO含量均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);上述心肌损伤症状均有所改善,其梗死心肌组织、心室的质量以及心肌梗死范围均显著减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:广枣叶总黄酮可减轻MIRI所致的大鼠缺血性心律失常,减轻心肌组织损伤程度,减少炎症因子释放,促进心肌和内皮细胞功能的恢复,缩小心肌梗死范围,对其具有一定的保护作用。

关键词 广枣叶;总黄酮;心肌缺血再灌注损伤;心肌酶;炎症因子;一氧化氮;大鼠

Study on Protective Effect of Total Flavonoids from the Leaves of Mongolian Medicine *Choerospondias axillaris* on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury Model Rats

YIN Jia, YANG Ruohan, ZHAO Xiaodong, ZHAO Haiyun, LIU Jiwei, YANG Yumei (Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Inner Mongolia Baotou 014040, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the protective effect of total flavonoids from the leaves of *Choerospondias axillaris* (TFLC) on myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI) model rats. METHODS: Male SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, positive control group (verapamil, 0.02 g/kg), TFLC low-dose and high-dose groups (0.1, 0.4 g/kg), with 10 rats in each group. Administration groups were intragastrically given relevant medicine (2 mL/100 g); sham operation group and model group were given constant volume of normal saline intragastrically, once a day, for consecutive 7 d. After last medication, MIRI model was induced by modified ligation method. The times and duration of ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF) in rats were recorded with biological function experiment system during reperfusion period. The activity of CK and contents of TNF- α , IL-6, NF- κ B and NO in serum were determined by ELISA double antibody clip art assay. The morphological characteristics of myocardial tissue was observed by HE staining. The myocardial infarction scope (i.e. the ratio of myocardial tissue mass to ventricular mass) was measured by TTC method. RESULTS: Compared with sham operation group, the times and duration of VT and VF were increased or prolonged significantly in model group; CK activity, serum contents of TNF- α , IL-6 and NF- κ B were enhanced or increased significantly, while NO content was decreased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). Obvious myocardial infarction focus, serious cell structure damage, disorderly muscle fibers arrangement, cell nucleus pyknosis and accompanied inflammatory cell infiltration were all observed in cardiac tissue; the mass of infarcted myocardial tissue and ventricular as well as the scope of myocardial infarction increased significantly ($P<0.01$). Compared with

[△] 基金项目:内蒙古区级大学生创新创业训练计划项目(No.109-2017300405);包头医学院“花蕾计划”项目(No.2017BYJJ-HL-05)

* 本科生。研究方向:心脑血管药理学与中药、蒙药药理学。E-mail:1456905405@qq.com

[#] 通信作者:教授,硕士生导师,硕士。研究方向:心脑血管药理学与中药、蒙药药理学。电话:0472-7167795。E-mail:yym457@aliyun.com

model group, the times and duration of VT and VF were decreased or shortened significantly in administration groups; CK activity, serum contents of TNF- α , IL-6, NF- κ B were decreased significantly, while NO content was increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). The above symptoms of myocardial injury were improved; the mass of infarcted myocardial tissue and ventricular as well as the scope of myocardial infarction was significantly reduced ($P<0.05$ or

$P < 0.01$). CONCLUSIONS: TFLC can relieve MIRI-induced ischemic arrhythmia and myocardial damage, reduce the release of inflammatory factors, promote the recovery of myocardial and endothelial cell function, reduce the scope of myocardial infarction and has a certain protective effect.

KEYWORDS Leaves of *Choerospondias axillaris*; Total flavones; Myocardial ischemia reperfusion injury; Myocardial enzymes; Inflammatory factors; Nitric oxide; Rat

心肌缺血再灌注损伤(MIRI)是目前临床冠状动脉搭桥术、经皮冠状动脉腔内成形术和溶栓术等心脏介入性治疗中常见的严重并发症,预防或减轻MIRI是心血管治疗领域的重要研究方向之一^[1]。有研究指出,他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、三甲氧苄啶、促红细胞生成素等药物以及骨髓干细胞(HUCB)移植均可预防或减轻MIRI,但效果并不理想^[2]。近年来,临床运用中医学和民族医学的独特思路,积极探索其抗MIRI的作用及具体机制,取得了可喜的研究成果^[3-4]。

广枣,又名南酸枣,也叫山枣子、五眼果、鼻涕果,是漆树科植物南酸枣 [*Choerospondias axillaris* (Roxb.) Burt et Hill.] 的干燥成熟果实,为蒙医常用药材之一,具有行气活血、养心安神之功效^[5]。广枣的主要活性成分为黄酮类化合物(即广枣总黄酮),具有明显的抗心律失常、抗氧化、增强免疫和抗心肌缺血等药理作用^[6-9]。近年来研究发现,广枣叶中也含有与广枣果实中类似的黄酮类化合物(即广枣叶总黄酮),具有明显的抗心律失常和增强免疫的作用,且毒性较低^[10-12],但尚未见有关广枣叶总黄酮抗心肌缺血的相关报道。为此,本研究初步探讨了广枣叶总黄酮对MIRI模型大鼠的保护作用及其对相关指标的影响,以期广枣叶的开发利用提供实验依据,为广枣叶总黄酮治疗MIRI提供理论基础。

1 材料

1.1 仪器

BL-420F型生物机能实验系统、HX-300S型小动物呼吸机(成都泰盟科技有限公司);RT-6000型全自动酶标仪(美国Rayto公司);BX53型显微镜(日本Olympus公司);MTS 2/4型酶标板振荡器(德国IKA公司);BSA224S-CW型电子天平(德国Sartorius公司);TGL-16G型高速离心机(上海安亭科学技术仪器厂)。

1.2 药品与试剂

广枣叶总黄酮提取物[广东海洋大学理学院制备,批号:20070610,总黄酮类化合物含量 $\geq 5.00\%$ (g/g)];盐酸维拉帕米片(阳性对照,江苏四环生物制药有限公司,批号:0907281,规格:40 mg);大鼠肌酸激酶(CK)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、核因子 κ B(NF- κ B)、一氧化氮(NO)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司,批号分别为1080471、1080472、1080473、1080475、1080474);氯代三

苯基四氮唑[TTC,北京化学试剂公司,批号:20120506;临用前用磷酸盐缓冲液(PBS,pH 7.5)稀释,并用1 mol/L氢氧化钠溶液调节pH至7.4~7.8,制成1%的溶液,现用现配];苏木精-伊红(HE)染色液(上海化学试剂研究所,批号:20090420);甲醛、二甲苯、乙醇等试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

1.3 动物

清洁级健康雄性SD大鼠50只,8月龄,体质量250~300 g,由北京大学医学部(实验动物科学部)提供,动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0010。

2 方法

2.1 分组与给药

所有大鼠均适应性喂养1周后,随机分为假手术组、模型组、阳性对照组(维拉帕米,0.02 g/kg,以生理盐水为溶剂;剂量按成人最大安全有效剂量的2.5倍换算而得)以及广枣叶总黄酮低、高剂量组(0.1、0.4 g/kg,按广枣叶总黄酮提取物质量计,以生理盐水为溶剂;剂量设置参考本课题组前期预实验结果),每组10只。各给药组大鼠灌胃相应药物溶液(2 mL/100 g),假手术组和模型组大鼠灌胃等容生理盐水,每日1次,连续7 d。

2.2 大鼠MIRI模型的建立

末次给药后,采用改良结扎法制备大鼠MIRI模型。所有大鼠均于术前禁食、不禁水12 h,腹腔注射5%戊巴比妥钠(30 mg/kg)进行麻醉,以仰卧位固定于实验台上,将生物机能实验系统的针形电极插入其四肢皮下以记录II导心电图(ECG)。切开气管,连接动物呼吸机进行人工辅助呼吸(呼吸频率:60~70次/min,潮气量:3~4 mL,呼吸时间比:2:1)。开胸暴露心脏,于左心耳下缘约1 mm处用6号医用缝针和1号医用缝线穿过心肌浅层作一结扎,稳定10 min后,旷置2 h;在穿线与血管之间放置宽3 mm的橡皮条,双活结结扎左冠状动脉前降支致缺血(ECG示R波增宽、ST段抬高即表明致缺血成功)30 min后,松开结扎线,恢复再灌注(ECG示抬高的ST段下降50%以上即表明再灌注成功)60~90 min。假手术组大鼠仅穿线不结扎,其余操作同上。

2.3 大鼠缺血性心律失常指标检测

在整个实验过程中,采用生物机能实验系统连续监测各组大鼠的ECG,并记录其再灌注期缺血性心律失常相关指标[室性心动过速(VT)和室颤(VF)的发生次数

及持续时间]的变化情况。

2.4 大鼠血清相关指标检测

再灌注结束时,迅速采集各组大鼠腹主动脉血4 mL,静置30 min后,以3 000 r/min离心20 min,取上层血清,于-80 ℃保存。临检测前取出,放至室温,采用ELISA双抗体夹心法以全自动酶标仪检测各组大鼠血清中CK活性以及TNF- α 、IL-6、NF- κ B、NO含量。严格按照相应试剂盒说明书操作。

2.5 大鼠心肌组织形态学观察

采血后取出各组大鼠心脏,用生理盐水清洗。每组随机选取2只大鼠的心肌组织适量,置于10%甲醛溶液中固定24 h后,用水清洗,纵向切取部分组织,经乙醇梯度脱水、二甲苯透明、石蜡常规包埋后,自心尖沿平行房室沟的方向切片(厚度约5 μ m),经HE染色后,于显微镜下观察各组大鼠心肌组织的形态学特征。

2.6 大鼠心肌梗死范围检测

取“2.5”项下每组其余8只大鼠的心肌组织,于-20 ℃冷冻20 min后,沿冠状沟切除心房,精密称定心室质量。由心尖至心基底部平行于房室沟将心室切成2 mm厚的心肌切片,共5片,放入37 ℃、1% TTC溶液中染色20 min,精密称定梗死心肌组织(梗死心肌细胞不被染色,而正常心肌细胞可被染成红色^[33]),以其质量与心室质量的比值来表示心肌梗死范围。

2.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用LSD-*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 广枣叶总黄酮对MIRI模型大鼠缺血性心律失常相关指标的影响

与假手术组比较,模型组大鼠VT、VF发生次数均显著增加,持续时间均显著延长,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组大鼠VT、VF发生次数均显著减少,持续时间均显著缩短,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表1。

3.2 广枣叶总黄酮对MIRI模型大鼠血清CK活性及TNF- α 、IL-6、NF- κ B、NO含量的影响

与假手术组比较,模型组大鼠血清CK活性以及TNF- α 、IL-6、NF- κ B含量均显著增强或升高,NO含量显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组大鼠血清CK活性以及TNF- α 、IL-6、NF- κ B含量均显著减弱或降低,NO含量均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表2。

表1 广枣叶总黄酮对MIRI模型大鼠缺血性心律失常相关指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 1 Effects of TFLC on ischemic arrhythmia related indexes in MIRI model rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	VT		VF	
	发生次数	持续时间,min	发生次数	持续时间,min
假手术组	0	0	0	0
模型组	8.60 \pm 1.56**	25.20 \pm 8.20**	7.60 \pm 1.62**	21.20 \pm 8.20**
阳性对照组	5.20 \pm 1.00 [#]	21.00 \pm 8.21 [#]	3.70 \pm 1.11 ^{##}	17.70 \pm 5.60 [#]
广枣叶总黄酮低剂量组	5.00 \pm 1.00 [#]	18.60 \pm 5.89 [#]	3.50 \pm 1.11 ^{##}	17.60 \pm 5.89 [#]
广枣叶总黄酮高剂量组	4.70 \pm 0.73 ^{##}	17.60 \pm 6.94 [#]	3.40 \pm 1.60 ^{##}	17.00 \pm 6.94 [#]

注:与假手术组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

Note: vs. sham operation group, ** $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

表2 广枣叶总黄酮对MIRI模型大鼠血清CK活性以及TNF- α 、IL-6、NF- κ B、NO含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 2 Effects of TFLC on the activity of CK, the contents of TNF- α , IL-6, NF- κ B and NO in serum of MIRI model rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	CK,pg/mL	TNF- α ,ng/L	IL-6,ng/L	NF- κ B,ng/L	NO,ng/L
假手术组	96.31 \pm 20.49	44.38 \pm 8.96	37.72 \pm 9.53	89.69 \pm 18.39	9.96 \pm 4.93
模型组	126.46 \pm 28.35*	85.17 \pm 20.40*	80.99 \pm 18.12**	105.28 \pm 15.51*	5.63 \pm 3.89*
阳性对照组	84.27 \pm 12.18 [#]	55.17 \pm 16.25 [#]	41.10 \pm 17.98 ^{##}	72.09 \pm 18.39 [#]	14.76 \pm 5.01 [#]
广枣叶总黄酮低剂量组	79.45 \pm 9.79 [#]	53.39 \pm 15.40 [#]	48.67 \pm 18.12 ^{##}	73.11 \pm 31.36 [#]	15.03 \pm 3.31 [#]
广枣叶总黄酮高剂量组	76.34 \pm 14.20 [#]	52.98 \pm 10.61 [#]	48.70 \pm 19.98 ^{##}	69.69 \pm 17.50 [#]	15.72 \pm 3.45 ^{##}

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

Note: vs. sham operation group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

3.3 广枣叶总黄酮对MIRI模型大鼠心肌组织形态学特征的影响

假手术组大鼠心肌细胞结构完整,肌纤维排列整齐,细胞核形态正常,心肌细胞无水肿。模型组大鼠心肌结构损坏严重,肌纤维排列紊乱、肿胀断裂,胞浆嗜酸性减弱,细胞核有固缩现象,并伴有炎症细胞浸润。各给药组大鼠心肌细胞结构完整,肌纤维排列整齐,细胞无肿胀、核固缩等现象,无炎症细胞浸润,心肌组织损伤症状较模型组明显减轻,详见图1。

3.4 广枣叶总黄酮对MIRI模型大鼠心肌梗死范围的影响

假手术组大鼠心肌组织未见梗死灶。与假手术组比较,模型组大鼠心肌梗死灶明显,梗死心肌组织、心室的质量以及心肌梗死范围均显著增加,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组大鼠上述指标均显著减小,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表3。

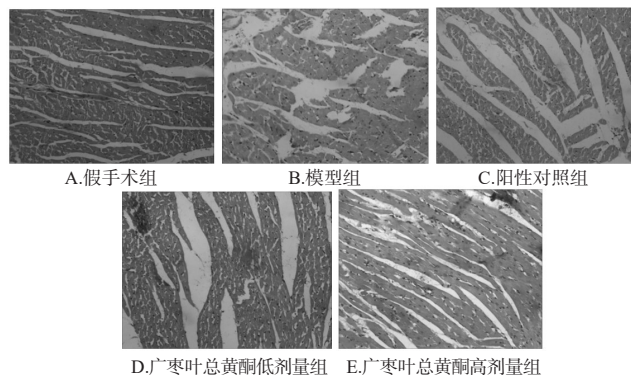


图1 广枣叶总黄酮对MIRI模型大鼠心肌组织形态学特征影响的显微图(HE染色, ×200)

Fig 1 Micrographs of the effects of TFLC on myocardial morphological characteristics in MIRI model rats (HE staining, ×200)

表3 广枣叶总黄酮对MIRI模型大鼠心肌梗死范围的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 3 Effects of TFLC on the scope of myocardial infarction in MIRI model rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	梗死心肌组织质量,g	心室质量,g	心肌梗死范围
假手术组	0	1.304 9±0.103 5	0
模型组	0.126 8±0.026 7**	1.420 0±0.188 7**	0.088 7±0.020 1**
阳性对照组	0.015 9±0.003 1 [#]	1.321 4±0.041 5 [#]	0.012 1±0.000 3 [#]
广枣叶总黄酮低剂量组	0.037 7±0.011 3 [#]	1.346 6±0.097 0 [#]	0.029 2±0.007 5 [#]
广枣叶总黄酮高剂量组	0.007 9±0.001 7 [#]	1.313 8±0.107 7 [#]	0.005 7±0.001 6 [#]

注:与假手术组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$

Note: vs. sham operation group, ** $P<0.01$; vs. model group, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$

4 讨论

心肌缺血再灌注可能会加重心肌细胞超微结构损伤和功能障碍,使心脏的传导性和不应期的均一性发生改变,造成静息膜电位变低、心肌细胞的自律性提高,从而导致室性早搏、室性心动过速和心室纤颤等心律失常的发生,故心律失常是MIRI的主要表现^[14-15]。本研究结果显示,模型组大鼠VT、VF的发生次数及持续时间均较假手术组显著增加或延长,提示模型复制成功。经不同剂量广枣叶总黄酮预处理后,大鼠VT、VF的发生次数及持续时间均较模型组显著减少或缩短,提示广枣叶总黄酮具有明显的抗MIRI致心律失常的作用。

心肌缺血再灌注发生后,CK被大量释放,导致血清中CK活性明显增强,故血清CK活性是反映心肌损伤的敏感指标之一^[16]。同时,心肌组织缺血使得其细胞膜受损,导致大量炎症因子被释放,这些炎症因子是参与MIRI过程的重要因子^[17]。其中,TNF- α 可促进多种促炎因子的释放和活性氧的生成,从而进一步加重再灌注期心肌组织的损伤程度^[18];IL-6是炎症反应的枢纽因子,可促使中性粒细胞流至缺血心肌组织中,并诱导该细胞与

心肌细胞结合,造成心肌损伤^[19];活化的NF- κ B可启动和调节与炎症反应相关的细胞因子、炎症因子编码基因的表达,进一步加重心肌组织的炎症反应^[20]。由此可见,血清中TNF- α 、IL-6、NF- κ B的含量是评价心肌组织损伤程度的重要指标。NO为内皮细胞源性舒张因子,可促进心肌和内皮细胞的功能恢复,对维持心血管系统舒张活性状态的恒定以及心肌血流灌注的稳定、调节血压和冠状动脉的基础张力具有重要意义^[21]。本研究结果显示,模型组大鼠血清CK活性以及TNF- α 、IL-6、NF- κ B含量均较假手术组显著增强或升高,NO含量显著降低,提示缺血再灌注后MIRI模型大鼠的心肌组织受到损伤,心肌细胞中有大量炎症因子释放,且心肌细胞及内皮细胞结构及功能受损严重。经不同剂量广枣叶总黄酮预处理后,大鼠血清CK活性以及TNF- α 、NF- κ B、IL-6含量均较模型组显著减弱或降低,血清NO含量显著升高,提示广枣叶总黄酮可通过调节CK活性、抑制炎症因子表达以及促进心肌和内皮细胞功能恢复等途径来发挥对MIRI模型大鼠的保护作用。

心肌组织形态学观察是检测心肌MIRI损伤最直接、可靠的方法^[22]。本研究通过HE染色结果显示,假手术组大鼠心肌细胞结构完整,细胞核形态正常;模型组大鼠心肌结构受损严重,肌纤维排列紊乱,细胞核固缩,且伴有炎症细胞浸润,提示其心肌发生MIRI。经不同剂量广枣叶总黄酮预处理后,各给药组大鼠上述症状均有不同程度的改善,心肌组织损伤程度明显减轻,提示广枣叶总黄酮具有保护心肌组织的作用。

心肌缺血一定时间后,由于能量供给不足,钙离子(Ca^{2+})进入线粒体增多,使得线粒体功能受损且细胞色素氧化酶系统功能失调,导致机体对氧自由基的清除能力减弱,使氧自由基进一步增加,最终造成大量心肌细胞膜被破坏,细胞中的心肌酶释放、丢失。其中,琥珀酸脱氢酶丢失过多可导致心肌组织无法被TTC还原染色^[13],故可通过TTC染色试验来评估心肌组织的坏死程度。本研究结果显示,模型组大鼠心肌梗死灶明显,梗死心肌组织、心室的质量以及心肌梗死范围均显著增加,提示心肌细胞膜破坏严重,细胞中的心肌酶大量丢失。经不同剂量广枣叶总黄酮预处理后,各给药组大鼠梗死心肌组织、心室的质量以及心肌梗死范围均显著减小,进一步提示广枣叶总黄酮具有保护心肌组织的作用。

维拉帕米是 Ca^{2+} 拮抗剂,可抑制或阻断心肌MIRI时的 Ca^{2+} 内流,降低细胞内钙超负荷,减少氧自由基的产生,是公认的MIRI心肌保护剂^[23],故本研究将其作为阳性对照药物。同时,本研究并未发现各给药组大鼠各考察指标的组间差异,提示广枣叶总黄酮的作用可能与维

拉帕米相当,但其具体作用机制是否与阳性对照药物类似,尚有待进一步研究予以证实。

综上所述,广枣叶总黄酮可减轻MIRI所致的大鼠缺血性心律失常,减轻心肌组织损伤程度,减少炎症因子的释放,促进心肌和内皮细胞功能的恢复,缩小心肌梗死范围,对其具有一定的保护作用。但本研究仅初步考察了广枣叶总黄酮对MIRI模型大鼠的保护作用,尚不能证明广枣叶总黄酮具有与广枣总黄酮相似的药理活性并可作为广枣药材的替代品,故仍有待进一步药理学、药动学和毒理学研究予以完善。

参考文献

[1] CANBAZ S, DURAN E, EGE T, et al. The effects of intracoronary administration of vitamin E on myocardial ischemia-reperfusion injury during coronary artery surgery [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 51(2): 57-61.

[2] 石燕燕, 李树清. 心肌缺血再灌注损伤治疗进展[J]. *中国心血管病研究*, 2007, 5(10): 777-779.

[3] 张媛, 郝帅林, 田炜. 中医药在治疗心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. *中国医学创新*, 2015, 12(30): 143-145.

[4] 陈蓉, 陈清华, 李琼超, 等. 藏、蒙、维、傣医药治疗心肌缺血再灌注损伤概述[J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26(9): 1-3, 7.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 43.

[6] 徐继辉, 杨玉梅, 覃建民, 等. 蒙药广枣总黄酮对大鼠离体心脏的抗心律失常作用[J]. *中国民族医药杂志*, 2001, 7(2): 25-26.

[7] 刘爽. 广枣总黄酮对CVB₃病毒引起细胞凋亡的影响[J]. *中医药导报*, 2011, 17(3): 87-89.

[8] 杨玉梅, 覃建民, 徐继辉, 等. 广枣总黄酮对大鼠心肌细胞I_{Ca}、I_o和细胞[Ca²⁺]_i的影响[J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(7): 784-788.

[9] 张琪, 杨玉梅, 刘凤鸣, 等. 广枣总黄酮对大鼠缺血心肌组织蛋白质表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(11): 1344-1348.

[10] LIU XY, QIU M, YANG YM, et al. Immunological effect of total flavones from leaves of *Choerospondias axillaris* on mice[J]. *Chin Herbal Med*, 2013, 5(2): 121-124.

[11] 董永和, 邱敏, 杨玉梅, 等. 广枣叶总黄酮的急性毒性作用

和镇静催眠作用的初步观察[J]. *中国民族医药杂志*, 2014, 20(4): 36-38.

[12] QIN M, DONG YH, HAN F, et al. Influence of total flavonoids derived from *Choerospondias axillaris* folium on aconitine-induced antiarrhythmic action and hemodynamics in Wistar rats[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2016, 79(19): 878-883.

[13] 唐正国. 硫化氢延迟预处理对大鼠心肌的保护作用及其机制的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2010.

[14] HAUSENLOY DJ, YELLON DM. Ischaemic conditioning and reperfusion injury[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(4): 193-209.

[15] 徐彦秋, 张晖. 缺血再灌注损伤性心律失常的研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2017, 19(8): 105-108.

[16] 孙冰, 吴玲, 米彦军, 等. 大明胶囊对大鼠心肌梗死预防性保护作用的研究[J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(9): 1140-1144.

[17] KAWAGUCHI M, TAKAHASHI M, HATA T, et al. Inflammation activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2011, 123(6): 594-604.

[18] SUGANO M, HATA T, TSUCHIDA K, et al. Local delivery of soluble TNF-alpha receptor 1 gene reduces infarct size following ischemia reperfusion injury in rats[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 266(1/2): 127-132.

[19] 傅广, 赵水平, 阳旭军. 心力衰竭患者肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6的变化及氯沙坦的影响[J]. *中国循环杂志*, 2001, 16(4): 249-251.

[20] 麻兴华, 王宪沛. 核因子 κ B介导心肌缺血再灌注损伤机制的研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(1): 88-91.

[21] 刘海强, 赵国梁, 王丙琼, 等. 一氧化氮在重要脏器缺血再灌注损伤中作用的研究进展[J]. *实用医药杂志*, 2016, 33(8): 746-750.

[22] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1042.

[23] 陆金梅, 娄艳. 维拉帕米后处理和缺血后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的对比[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(6): 726-729.

(收稿日期: 2018-10-16 修回日期: 2019-05-05)

(编辑: 张元媛)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅