

· 论 著 ·

# 延胡索总生物碱对异丙肾上腺素诱导的心肌梗死大鼠的心肌保护作用

杨堃<sup>1</sup>, 李真真<sup>1</sup>, 潘丽<sup>1</sup>, 张菁<sup>1</sup>, 魏万胜<sup>1</sup>, 赵启明<sup>1</sup>, 徐志懿<sup>2</sup>, 高秉仁<sup>2</sup>

1. 兰州大学第二医院 CICU, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院心外科, 甘肃 兰州 730000

**摘要:** **目的** 探讨延胡索总生物碱对异丙肾上腺素(ISO)诱导的心肌梗死大鼠损伤心肌的保护作用。**方法** SD大鼠60只,随机分为四组(每组15只),A组大鼠采用ISO诱导心肌梗死,并使用1.0 mg/kg延胡索总生物碱预处理。B组大鼠采用ISO诱导心肌梗死,并使用2.0 mg/kg延胡索总生物碱预处理。C组大鼠仅用ISO诱导心肌梗死。对照组大鼠不接受ISO和延胡索总生物碱处理。检测各组大鼠血流动力学参数和左心室功能参数。采集各组大鼠血浆及心肌组织标本,检测心肌组织中的氧化应激指标变化及凋亡相关蛋白的表达变化。检测血浆标本中心肌损伤标志物的水平。光学显微镜下观察各组大鼠心肌损伤情况。**结果** 与C组大鼠相比,延胡索总生物碱预处理可以有效抑制ISO引起的收缩动脉压、舒张动脉压及平均动脉压的降低,同时能够缓解ISO引起的心率降低( $P$ 均 $<0.05$ )。A组和B组大鼠的左心室最大收缩压变化速率及左心室最大舒张压变化速率均高于C组,左心室舒张末压均低于C组,上述差异具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。与C组大鼠相比,A组和B组大鼠的丙二醛水平降低,谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶及谷胱甘肽过氧化物酶的水平有所回升( $P$ 均 $<0.05$ )。A组和B组大鼠血浆中的心肌损伤指标肌酸激酶-MB和乳酸脱氢酶水平明显低于C组( $P$ 均 $<0.05$ )。光镜下对各组心肌组织的形态学检查可见,A组和B组大鼠心肌组织的坏死、炎性细胞浸润及心肌细胞水肿情况轻于C组。Western blot分析可见,A组和B组大鼠心肌组织的抗凋亡蛋白Bcl-2表达量高于C组,而促凋亡蛋白Bax低于C组。**结论** 延胡索总生物碱可减轻ISO诱导心肌梗死大鼠的氧化应激,稳定血流动力学参数,保护心功能,减轻心肌损伤和凋亡。

**关键词:** 心肌梗死; 延胡索总生物碱; 异丙肾上腺素; 氧化应激; 凋亡

**中图分类号:** R-33 R 542.2+2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)08-1057-05

## Protective effects of total fumaric alkaloids on myocardium of rats with isoproterenol-induced myocardial infarction

YANG Kun\*, LI Zhen-zhen, PAN Li, ZHANG Jing, WEI Wan-sheng,  
ZHAO Qi-ming, XU Zhi-yi, GAO Bing-ren

\* Department of Cardiac Intensive Care Unit, Second Hospital Affiliated to Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

**Abstract: Objective** To investigate the protective effects of total fumaric alkaloids on myocardium of rats with isoproterenol(ISO)-induced myocardial infarction. **Methods** Sixty SD rats were randomly divided into four groups: group A, B, C and control group ( $n = 15$  each). The myocardial infarction rat model was established by subcutaneous injection of ISO in group A, B and C, and the pretreatments of 1.0 mg/kg and 2.0 mg/kg of total fumaric alkaloids were respectively given before modeling in group A and B. Neither ISO nor total fumaric alkaloids were given in control group. The hemodynamic parameters and left ventricular function parameters were observed. The plasma and myocardial tissue samples were collected to respectively detect the plasma myocardial injury markers, the oxidative stress markers of myocardial tissue and the expressions of apoptosis-associated proteins in the myocardial tissues. The histopathology changes of myocardial damage were observed under the optical microscope. **Results** Compared with group C, the pretreatments of total fumaric alkaloids can effectively inhibit the decreases of arterial systolic pressure (ASP), arterial diastolic pressure (ADP), mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) induced by ISO (all  $P < 0.05$ ). Compared with group C, the change rates of left ventricular maximum systolic pressure ( $+LVdP/dt_{max}$ ) and maximum diastolic pressure ( $-LVdP/dt_{max}$ ) increased significantly, and left ventricular end-diastolic pressures (LVEDP) decreased significantly in groups A and B (all  $P < 0.05$ ). Compared

with group C, the malondialdehyde (MDA) level decreased significantly; the levels of glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GSHPx) increased significantly; plasma myocardial injury indexes including creatine kinase (CK)-MB and lactic dehydrogenase (LDH) decreased in groups A and B (all  $P < 0.05$ ). The finding of morphological examination under optical microscope showed that the myocardial tissue necrosis, inflammatory cell infiltration and myocardial cellular edema in group A and B were all lighter than that in group C. Western blot analysis showed that the Bcl-2 (anti-apoptotic protein) expressions increased, and Bax (apoptotic protein) expressions decreased in group A and B compared with group C. **Conclusions** Total fumaric alkaloids could alleviate the oxidative stress of myocardial tissues, maintain hemodynamic stabilization, protect heart functions and lighten myocardial injury and apoptosis in rats with ISO-induced myocardial infarction.

**Key words:** Myocardial infarction; Total fumaric alkaloids; Isoproterenol; Oxidative stress; Apoptosis

心肌梗死是冠脉血流持续供应不足而引起的心肌缺血性损伤和心肌细胞坏死<sup>[1]</sup>。心肌梗死的过程是一个复杂的生物化学、血流动力学、组织病理学改变,伴随着动脉压力参数、前负荷、心率的变化,同时会有心肌损伤标志性酶的逸出和脂质过氧化。这些变化会引起活性氧,如超氧阴离子、羟自由基的增多,引起氧化应激损伤进而破坏心肌细胞膜的脂质、蛋白质及 DNA<sup>[2-3]</sup>。大量研究表明,由活性氧簇增多引起的氧化应激在心肌缺血性永久性损伤和凋亡过程中扮演着重要角色。因此,以抗氧化为目的的治疗也许可解决心肌梗死过程中的心肌损伤问题。然而,一些人工合成的抗氧化剂存在各种局限性,如毒性和致基因突变性<sup>[4-5]</sup>。因此,利用天然抗氧化物保护心肌细胞具有广阔的前景。

延胡索为罂粟科植物延胡索的根茎,其性辛苦温,具有活血散瘀、理气复脉之功效,其主要有效成分为其所含的多种生物碱<sup>[6]</sup>。现代药理研究表明延胡索中的生物碱具有扩张冠脉、改善心肌供血的作用,因而在临床上被应用于心肌缺血、心绞痛等疾病的治疗<sup>[7]</sup>。近期研究表明,延胡索中的生物碱还具有增强机体抗氧化酶、增强自由基清除能力的抗氧化能力<sup>[8]</sup>。但在心肌梗死过程中,延胡索能否发挥抗氧化作用进而保护心肌细胞,尚少见报道。因此,本研究利用异丙肾上腺素 (ISO) 构建大鼠心肌梗死模型,从减少氧化应激的角度,探讨延胡索总生物碱对心肌梗死大鼠心脏功能和心肌凋亡的保护作用。

## 1 材料与方法

**1.1 主要试剂和仪器** 延胡索总生物碱根据孙静等<sup>[9]</sup>报道的方法提取和纯化;ISO 购自上海禾丰制药(国药准字 03443H112);丙二醛 (malonaldehyde, MDA)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSHPx)、肌酸激酶-MB (creatinase kinase MB, CK-

MB) 及乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 试剂盒购自南京建成生物;兔抗大鼠 Bcl 多克隆抗体、兔抗大鼠 Bax 多克隆抗体、山羊抗兔二抗及  $\beta$ -actin 多克隆抗体购自 Santa Cruz。奥林巴斯 BX51 光学显微镜购自日本奥林巴斯公司, BL-420s 生物信号采集系统购自成都泰盟科技。

**1.2 试验动物** 选取清洁级 4~6 月龄健康 SD 大鼠 60 只,雌雄各半,体质量 200~250 g。实验动物购自兰州大学动物实验中心[实验动物许可证号:scxk(甘)2009-005,实验动物质量合格证号:兰大动检(08)第 034 号-0002361]。实验动物常规饲养于标准实验室环境,自由饮食,12 h 昼夜循环,温度 20~25 °C,相对湿度 40%~70%。

**1.3 试验分组及给药方法** 所有实验动物随机分为四组:低剂量延胡索总生物碱组 (A 组,  $n = 15$ ),以 1.0 mg/kg 剂量延胡索总生物碱灌胃给药 7 d,第 6 天和第 7 天皮下多点注射 ISO 15 mg/kg。高剂量延胡索总生物碱组 (B 组,  $n = 15$ ),以 2.0 mg/kg 剂量延胡索总生物碱灌胃给药 7 d,第 6 天和第 7 天皮下多点注射 ISO 15 mg/kg。模型组 (C 组,  $n = 15$ ),以等量生理盐水灌胃 7 d,第 6 天和第 7 天皮下多点注射 ISO 15 mg/kg。对照组 ( $n = 15$ ),以等量生理盐水灌胃 7 d,第 6 天和第 7 天皮下多点注射等量生理盐水。

**1.4 血液动力学检测和左心室功能** 各组大鼠末次皮下注射 ISO 24 h 后,腹腔注射戊巴比妥 60 mg/kg 麻醉。经左颈总动脉置管进入左心室,并连接生物信号采集系统。记录心率、动脉收缩压 (SAP)、动脉舒张压 (DAP)、平均动脉压 (MAP)、左心室最大收缩压变化速率 ( $+LVdP/dt_{max}$ )、左心室最大舒张压变化速率 ( $-LVdP/dt_{max}$ ) 及左心室舒张末压 (LVEDP)。

**1.5 血液标本和心肌组织标本的采集** 各组大鼠完成血液动力学检测和左心室功能检测后,打开腹腔,采集下腔静脉血,抗凝,以 2 000 r/min 速度离心 10 min 后收集血浆,低温保存待测。取下大鼠心脏,生理盐水冲洗干净后切取约 100 mg 制备组织匀浆,

2 000 r/min 离心后低温保存上清液待测。切取心肌组织于 10% 福尔马林中固定,常规石蜡包埋,用于光镜下心肌组织形态的观察。另取心肌组织,液氮保存,用于蛋白标本的提取。

1.6 心肌氧化应激指标和血浆心肌损伤标志物的检测 (1)心肌氧化应激指标检测:取心肌匀浆组织上清液,使用分析试剂盒检测心肌组织中的 MDA、GSH、SOD、CAT 及 GSHPx 的含量,遵照厂商提供的说明书操作。(2)血浆心肌损伤标志物的检测:取大鼠血浆标本,使用酶联免疫分析试剂盒检测血浆 CK-MB 及 LDH,遵照厂商提供的说明书操作。

1.7 心肌组织损伤情况的形态学评估 取石蜡包埋组织,制备切片,常规 HE 染色。光镜下观察心肌组织损伤情况:包括心肌坏死、炎性浸润情况以及心肌细胞水肿情况。每张切片观察 10 个视野,根据严重程度进行评分(大量 +++, 中等 ++, 少量 +, 无 -)。

1.8 Western blot 法检测凋亡相关蛋白的表达 采用 RIPA 裂解液提取总蛋白样品,8% 的聚丙烯酰胺凝胶进行电泳并电转于 PVDF 膜,5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h。分别使用 1:1 500 的兔抗大鼠 Bcl 多克隆抗体、1:500 兔抗大鼠 Bax 多克隆抗体以及 1:10 000  $\beta$ -actin 多克隆抗体,4 °C 孵育 12 h。接着使用 PBST 洗涤 3 次,除去未结合的一抗。使用辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(1:1 000)室温下孵育 1~2 h, ECL 发光试剂盒显色并分析条带。

1.9 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件处理分析数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间的比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;非参数比较采用秩和检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 延胡索总生物碱对心肌梗死大鼠血流动力学参数的影响 与对照组相比,C 组(模型组)大鼠心率和 SAP、DAP 及 MAP 显著降低,差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。A 组和 B 组数据显示,两种剂量的延胡索总生物碱处理均能有效抑制 ISO 引起的心率和 SAP、DAP 及 MAP 的降低,低剂量(A 组)及高剂量(B 组)上述血流参数与 C 组相比,差异均具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),但 A 组与 B 组相比,上述指标的差异并无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

2.2 延胡索总生物碱对心肌梗死大鼠左心室功能的影响 C 组大鼠的 +LVdP/dt<sub>max</sub> 及 -LVdP/dt<sub>max</sub> 与对照组比显著下降( $P$  均  $< 0.05$ )。C 组大鼠 LVEDP 高于对照组( $P < 0.05$ )。A 组和 B 组大鼠的 +LVdP/dt<sub>max</sub> 及 -LVdP/dt<sub>max</sub> 均高于 C 组,但 LVEDP 均低于 C

组( $P$  均  $< 0.05$ )。A 组和 B 组间的差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见图 1。

2.3 延胡索总生物碱对心肌梗死大鼠氧化应激指标和抗氧化酶水平的影响 与对照组相比,C 组大鼠 GSH 水平显著降低,而 MDA 水平明显增高( $P$  均  $< 0.05$ );延胡索总生物碱处理的 A、B 组在一定程度上可以抑制心肌梗死大鼠 GSH 水平的下降和 MDA 水平的上升,以延胡索总生物碱剂量较高 B 组的影响更明显,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。见图 2。与对照组相比,C 组大鼠的 SOD、CAT 及 GSHPx 水平显著降低( $P$  均  $< 0.05$ );A 组和 B 组大鼠 SOD、CAT 及 GSHPx 水平较 C 组有所恢复,且 B 组高于 A 组,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。见图 3。

2.4 延胡索总生物碱对心肌梗死大鼠心肌损伤指标的影响 C 组大鼠血浆 CK-MB 和 LDH 水平明显高于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。A 组和 B 组大鼠 CK-MB 和 LDH 水平较 C 组降低( $P$  均  $< 0.05$ );但 A、B 组间 CK-MB 和 LDH 水平相当( $P$  均  $> 0.05$ )。见图 4。

2.5 延胡索总生物碱对心肌梗死大鼠心肌细胞的影响 心肌组织形态学观察可见,对照组大鼠心肌组织不存在坏死、炎性浸润和心肌细胞水肿的现象。而 C 组大鼠的心肌组织坏死、炎性浸润和心肌细胞水肿程度最高。A 组和 B 组可见心肌组织坏死、炎性浸润和心肌水肿,但程度均轻于 C 组。见表 2。

2.6 延胡索总生物碱对心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡基因表达的影响 Western blot 分析可见,C 组大鼠抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达较对照组明显降低,而促凋亡蛋白 Bax 的表达增高。与 C 组相比,A、B 组 Bcl-2 表达水平有所增加,Bax 的表达受抑制。见图 5。

表 1 不同剂量延胡索总生物碱对 ISO 诱导心肌梗死大鼠血流动力学的作用 ( $n = 15, \bar{x} \pm s$ )

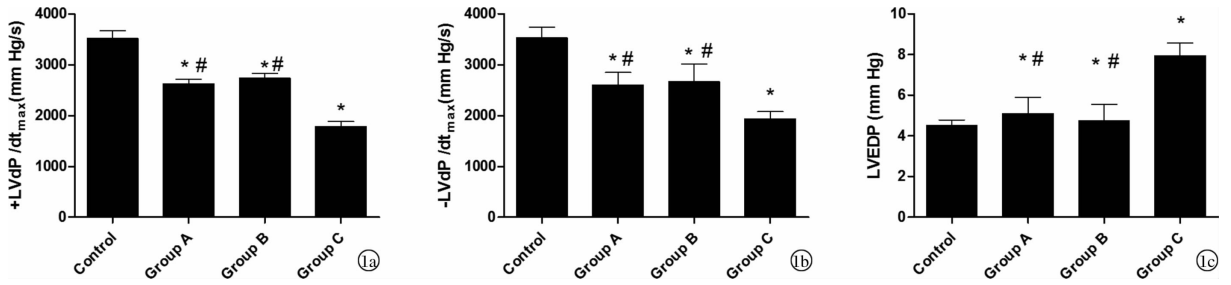
组别	心率 (次/min)	收缩动脉压 (mm Hg)	舒张动脉压 (mm Hg)	中心动脉压 (mm Hg)
对照组	388 ± 32	144 ± 14	126 ± 15	138 ± 17
A 组	310 ± 41 <sup>*#</sup>	102 ± 9 <sup>*#</sup>	98 ± 8 <sup>*#</sup>	103 ± 16 <sup>*#</sup>
B 组	326 ± 33 <sup>*#</sup>	108 ± 12 <sup>*#</sup>	103 ± 7 <sup>*#</sup>	108 ± 12 <sup>*#</sup>
C 组	250 ± 24 <sup>*</sup>	87 ± 13 <sup>*</sup>	77 ± 14 <sup>*</sup>	81 ± 11 <sup>*</sup>

注:对照组相比,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与 C 组相比,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 不同剂量延胡索总生物碱对 ISO 诱导心肌梗死大鼠心肌组织学改变的影响 ( $n = 15$ )

组别	坏死	炎性浸润	细胞水肿
对照组	-	-	-
A 组	++	++	++
B 组	++	++	++
C 组	+++	+++	+++

注:- 无相应病变;+ 轻度病变;+ 中度病变;+++ 严重病变。



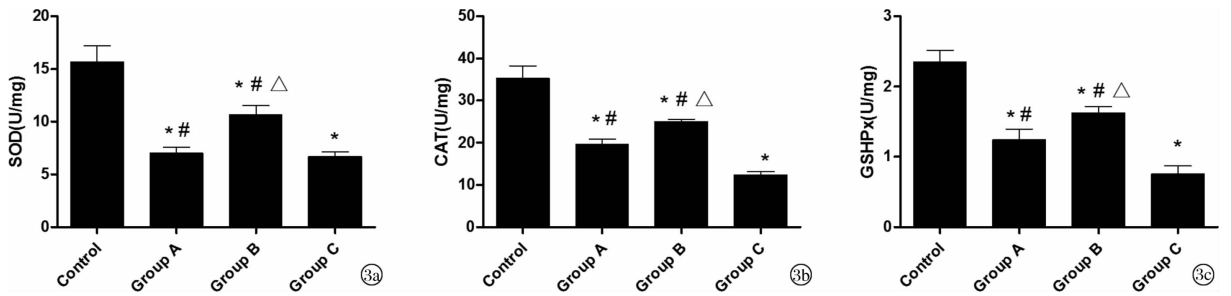
注:1a:各组的 +LVdP/dt<sub>max</sub> 值;1b:各组的 -LVdP/dt<sub>max</sub> 值;1c:各组的 LVEDP 值;与对照组相比, \* $P < 0.05$ ;与 C 组相比, # $P < 0.05$ 。

图 1 延胡索总生物碱对 ISO 诱导心肌梗死大鼠左心室功能的影响



注:2a:各组 MDA 水平;2b:各组 GSH 水平;与对照组相比, \* $P < 0.05$ ;与组 C 相比, # $P < 0.05$ ;与 A 组相比, △ $P < 0.05$ 。

图 2 延胡索总生物碱对 ISO 诱导心肌梗死大鼠氧化应激指标的影响



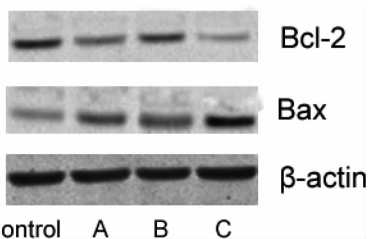
注:3a:各组 SOD 水平;3b:各组 CAT 水平;3c:各组 GSHPx 水平;与对照组相比, \* $P < 0.05$ ;与 C 组相比, # $P < 0.05$ ;与 A 组相比, △ $P < 0.05$ 。

图 3 延胡索总生物碱对 ISO 诱导心肌梗死大鼠抗氧化酶水平的影响



注:4a:各组 CK-MB 水平;4b:各组 LDH 水平;与对照组相比, \* $P < 0.05$ ;与 C 组相比, # $P < 0.05$ 。

图 4 延胡索总生物碱对 ISO 诱导心肌梗死大鼠心肌损伤指标的影响



注:β-actin 为内参。

图 5 延胡索总生物碱对 ISO 诱导心肌梗死大鼠心肌 Bcl-2 和 Bax 表达的影响

### 3 讨论

本研究发现延胡索总生物碱可以有效降低 ISO 诱导心肌梗死大鼠的 MDA 水平及脂质过氧化,增加 SOD、CAT 及 GSHPx 等抗氧化物的水平,表明延胡索总生物碱确实可以降低 ISO 诱导的心肌梗死大鼠的氧化应激;同时,其还可改善 ISO 诱导心肌梗死大鼠的血流动力学参数,提高左心室功能,降低心肌损伤标志物的释放,减轻心肌细胞的损伤和凋亡。

ISO 是  $\beta$  受体激动剂,大剂量注射可以引发心肌收缩过强,诱发冠状动脉痉挛,增加心肌耗氧量,造成心肌血氧的供需失衡,导致持续性心肌缺血性损伤。ISO 诱导是最常用的体外动物心肌梗死模型的构建方法,广泛应用于各类心肌梗死治疗药物的研究中,因为其特征最接近于人类的心肌梗死临床表现<sup>[10-11]</sup>。研究表明,在 ISO 引起的心肌梗死过程中,伴随着大量自由基的产生,同时伴有内源性抗氧化酶类的降低,这种氧化-抗氧化失衡导致的氧化应激会对心肌细胞造成损伤<sup>[12]</sup>。本研究所关注的内源性氧化酶主要包括 SOD、CAT 以及 GSHPx,这些酶是机体对抗活性氧的首道防线。本研究提示使用 ISO 诱导后,显著降低的 SOD、CAT 及 GSHPx 是造成心肌氧化损伤的原因之一。使用延胡索总生物碱灌胃后,模型大鼠 SOD 和 CAT 活性水平明显提高,GSHPx 的消耗明显受到抑制,GSHPx 的活性也有所恢复,提示延胡索总生物碱在 ISO 引起的大鼠心肌梗死中有一定的抗氧化和活性氧清除能力。MDA 是脂质过氧化的产物,过高的 MDA 提示细胞膜结构的氧化损伤,大量研究表明,ISO 诱导的心肌梗死过程中存在 MDA 的显著增高,说明在心肌梗死过程中的确伴有氧化损伤<sup>[13]</sup>。本研究观察到延胡索总生物碱可以抑制 ISO 处理后大鼠 MDA 水平的增高,这些结果是延胡索总生物碱具有抗氧化作用的证据。氧化应激最终会导致心肌细胞结构和功能的损伤,表现为心脏收缩功能的失调和血流动力学参数的紊乱<sup>[14]</sup>。和既往研究结果一致的是,本研究中,ISO 注射引起了大鼠血流动力学参数如 SAP、DAP、MAP 的改变,同时造成大鼠左心室功能降低,表现为收缩能力指标  $+LVdP/dt_{max}$  和舒张能力指标  $-LVdP/dt_{max}$  的降低,LVEDP 的增高。而延胡索总生物碱处理可以在一定程度上稳定 ISO 诱导的心肌梗死大鼠的血流动力学参数,同时改善左心室功能相关参数。

我们还观察了心肌损伤标志物的变化。和既往研究结果一样,ISO 的诱导导致 CK-MB 和 LDH 显著增高,提示心肌结构的破坏。使用延胡索总生物碱处理的大鼠,经 ISO 诱导后,CK-MB 和 LDH 虽然也有增高,但明显低于未经延胡索总生物碱处理的大鼠,推测是因延胡索总生物碱的抗氧化能力抑制了脂质过氧化,维持了心肌细胞膜的稳定性,因而减少了心肌损伤标志物的逸出。凋亡相关蛋白的分析表明延胡索总生物碱可降低心肌组织促凋亡蛋白 Bax 的表达,增加凋亡抑制蛋白 Bcl 的表达,提示其处理可降低心肌细胞的凋亡。镜下分析可见,延胡索总生物碱处理可以减少心肌细胞的坏死、水肿和炎性浸润,保

护效果明显。

本研究仅提取了延胡索总生物碱作为实验药物,因其是延胡索的主要药效成分,利用其进行研究既符合中药理论,又能排除其他成分的干扰。总之,本研究证实延胡索总生物碱在 ISO 诱导的大鼠心肌梗死中,能够通过发挥抗氧化作用,进而改善血流动力学参数,维持心功能,降低心肌凋亡和损伤。

## 参考文献

- [1] Börekci A, Gür M, Türkoğlu C, et al. Oxidative Stress and Spontaneous Reperfusion of Infarct-Related Artery in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2014, 22(2): 171-177.
- [2] Kramer PA, Chacko BK, Ravi S, et al. Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients [J]. Lab Invest, 2015, 95(2): 132-141.
- [3] Li L, Guo Y, Zhai H, et al. Aging increases the susceptibility of MSCs to reactive oxygen species and impairs their therapeutic potency for myocardial infarction [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111850.
- [4] 王恒, 吉杨丹, 徐旖旎, 等. 氧化苦参碱对大鼠冠脉结扎诱发急性心肌梗死的保护作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 154-157.
- [5] Ioroi T, Akao M, Iguchi M, et al. Serofendic acid protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. J Pharmacol Sci, 2014, 126(3): 274-280.
- [6] 许翔鸿, 王峥涛, 余国奠, 等. 延胡索中生物碱成分的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(6): 483-486.
- [7] 林桂永, 谢炜, 邓永萍, 等. 延胡索碱预处理对缺血再灌注心肌梗死范围的影响 [J]. 中国医药, 2012, 7(7): 797-799.
- [8] 徐丽珊, 韩建标, 楼芸萍. 延胡索对小鼠学习能力及抗氧化作用的影响 [J]. 浙江师大学报: 自然科学版, 2001, 24(4): 374.
- [9] 孙静, 张明, 张小飞. 延胡索总生物碱纯化工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 40-43.
- [10] Goyal SN, Sharma C, Mahajan UB, et al. Protective Effects of Cardamom in Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction in Rats [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 27457-27469.
- [11] Sahu BD, Anubolu H, Koneru M, et al. Cardioprotective effect of embelin on isoproterenol-induced myocardial injury in rats: possible involvement of mitochondrial dysfunction and apoptosis [J]. Life Sci, 2014, 107(1/2): 59-67.
- [12] Allwood MA, Kinobe RT, Ballantyne L, et al. Heme oxygenase-1 overexpression exacerbates heart failure with aging and pressure overload but is protective against isoproterenol-induced cardiomyopathy in mice [J]. Cardiovasc Pathol, 2014, 23(4): 231-237.
- [13] Evran B, Karpuzoğlu H, Develi S, et al. Effects of carnosine on prooxidant-antioxidant status in heart tissue, plasma and erythrocytes of rats with isoproterenol-induced myocardial infarction [J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(1): 81-86.
- [14] Malfitano C, Barboza CA, Mostarda C, et al. Diabetic hyperglycemia attenuates sympathetic dysfunction and oxidative stress after myocardial infarction in rats [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13(1): 131.

收稿日期: 2016-04-15 修回日期: 2016-05-24 编辑: 周永彬