

活血解毒中药组分配伍对急性心肌梗死后缺血心肌病理形态和心功能的影响

董国菊 刘剑刚 张庆翔 张蕾 张大武

【摘要】 目的 探讨活血解毒中药(赤芍总苷、黄连生物碱)组分配伍对实验性急性心肌梗死大鼠早期心室重构的缺血心肌病理形态及心功能的影响。**方法** 实验用健康 Wistar 大鼠,雄性,体重 180~200 g,水合氯醛腹腔麻醉,结扎冠状动脉左前降支造成急性心肌梗死模型,手术成活大鼠随机分为模型组、中药活血组(赤芍总苷)、中药解毒组(黄连生物碱)、活血解毒组(赤芍总苷+黄连生物碱)、辛伐他汀组共 5 组,每组 10 只,术后连续给药 14 天。另设假手术组(结扎线穿过冠状动脉左前降支,不接扎)10 只,和模型组给予等量蒸馏水。末次给药后空腹 16 小时,然后麻醉做心脏超声多普勒检测,结束后腹主动脉取血,放射免疫方法检测血清中的白细胞介素-1 β ,肿瘤坏死因子- α 和高敏 C-反应蛋白的炎症水平,心肌组织分别取材处理,光镜和电镜观察心肌组织的结构变化。**结果** 和模型组比较,赤芍总苷组、黄连生物碱组和活血解毒组分配伍对大鼠血清白细胞介素-1 β ,肿瘤坏死因子- α 和高敏 C-反应蛋白含量均有显著抑制作用($P<0.05$, $P<0.01$),赤芍总苷组和活血解毒组治疗的心肌细胞形态较为整齐,炎症细胞浸润明显减少,心肌线粒体结构较为完整;和模型组比较,活血解毒组大鼠的左心室面积显著缩小($P<0.05$),心脏超声显示的左室舒张末内径和收缩末内径减少($P<0.05$),左室射血分数显著提高($P<0.05$)。**结论** 赤芍总苷和黄连生物碱配伍具有一定的综合优势。活血解毒组配伍能够干预急性心肌梗死后早期心室重构,抑制血清炎症水平,保护缺血心肌细胞,促进心脏功能的恢复。

【关键词】 急性心肌梗死; 心室重构; 赤芍总苷; 黄连生物碱; 活血解毒; 组分配伍

【中图分类号】 R285;R542.22 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.11.017

The protective effects of component compatibility of Huoxue and detoxification on ischemic myocardium and cardiac function after acute myocardial infarction DONG Guo-ju, LIU Jian-gang, ZHANG Qing-xiang, et al. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; Institute of Cardiovascular Disease of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Corresponding author: DONG Guo-ju, E-mail: dongguoju@126.com

【Abstract】 Objective To discuss the protective effects of component compatibility of total paeony glycoside (TPG) and alkaloids of rhizome (AR) on ischemic myocardium and cardiac function of ventricular remodeling (VR) rats after acute myocardial infarction (AMI). **Methods** The Wistar rats were randomly divided into 6 groups, including sham-operated group, model group, simvastatin group, TPG group, AR group, total TPG and AR group. Continuously administrated drugs for 14 days. The sham-operated and model group were given the same dosage distilled water. 16 hours after the last administration, anesthetized and detected the cardiac doppler ultrasound, the level of interleukin -1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP). The pathological structural changes of myocardial tissue were observed by light microscope and electron microscope.

基金项目: 国家自然青年科学基金(81001517);国家自然科学基金面上项目(81273929);科技部国际科技合作与交流项目(2014DFG32700)

作者单位: 100091 北京,中国中医科学院西苑医院心血管病中心;中国中医科学院心血管病研究所

作者简介: 董国菊(1975-),女,博士,副主任医师。研究方向:中西医结合心血管疾病基础与临床研究。

E-mail: dongguoju@126.com

Results Compared with the model group, the level of IL-1 β , TNF- α and hs-CRP significantly decreased than those in TPG, AR and both TPG and AR group ($P < 0.05$, $P < 0.01$); The morphology of cardiac muscle cells and mitochondrion is more regular and less inflammatory cells infiltration in TPG and both TPG and AR group; compared with the model group, the left ventricular area obviously reduced in the TPG, AR, simvastatin and both TPG and AR group ($P < 0.05$); left ventricular end-systole dimension (LVESDs) and left ventricular end-diastole dimension (LVEDd) significantly decreased and left ventricular ejection fraction (LVEF) significantly increased in the TPG, AR, simvastatin and both TPG and AR group ($P < 0.05$). Among them, the both TPG and AR group show greater advantages. **Conclusions** The component compatibility of TPG and AR could intervene the early VR after AMI, inhibit the inflammation factors, protect ischemic myocardium and promote the recovery of cardiac function.

【Key words】 Acute Myocardial Infarction; Ventricular Remodeling; Total paeony glycoside; Alkaloids of rhizome; Promoting Blood Circulation and Detoxification; Component Compatibility

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 后由于心肌细胞的缺血缺氧坏死而引起的心脏结构和功能发生病理生理的变化导致心室重构, 主要表现为梗死区的心肌变薄、扩张, 非梗死区心肌代偿性节段变长, 左室逐渐呈球形扩张^[1]。心室重构 (ventricular remodeling, VR) 是 AMI 后心力衰竭的主要病理因素, 是心血管领域长期以来研究的焦点。随着冠心病二级预防的规范与普及, AMI 后 VR 的进程得到了有效的延缓, 但 AMI 后心力衰竭仍然是影响患者生存质量和生命的主要病因^[2-3]。动脉粥样硬化是冠心病的发病基础, 众多研究表明, 在动脉粥样硬化发生与发展中, 炎症因子起着非常重要的作用, 也是 AMI 后心力衰竭血清标志物的检测指标, 对 AMI 后心力衰竭患者的发展和预后起着重要的作用^[4-5]。按照指南常规治疗^[6]的基础上进行中医药的干预, 能在一定程度上延缓甚至逆转 VR 的进程, 中西医结合联合用药可保护 AMI 后心脏结构和功能, 进一步提高 AMI 患者的生存质量和远期存活率^[7]。根据中医 AMI 急性期“瘀毒”互结致病学说的认识, 本课题组结合前期研究发现, 活血解毒中药有效组分对 AMI 后早期 VR 的炎症水平具有抑制作用, 并能改善 AMI 后 VR^[8], 本研究在前期研究的基础上, 进一步观察活血解毒药组分配伍对 AMI 后早期 VR 的病理形态、超微结构和心功能的影响, 为临床应用提供药理学依据。

1 材料与方法

1.1 实验药物和试剂

赤芍提取物 (采用 70% 乙醇的水溶液回流提取, 主要成分赤芍总苷), 2.50 g 生药/g, 由陕西西安开来生物工程有限公司提供; 黄连提取物 (采用醇回流提取法, 主要成分黄连生物碱), 6.25 g 生药/g, 由北京

同仁堂制药有限公司提供; 辛伐他汀片, 20 mg/片, 杭州默沙东制药有限公司提供, 批号: 120973。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 放射免疫试剂盒, 批号: 20120824; 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 放射免疫试剂盒, 批号: 20120825; 高敏 C-反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 放射免疫试剂盒, 批号: 20120828; 均由北京华英生物技术有限公司提供。

1.2 实验动物

清洁级, 雄性, Wistar 大鼠 120 只, 体质量 180 ~ 200 g, 由北京华阜康生物科技股份有限公司提供, 合格证号: SCXK (京) 2009-0007。动物饲养在清洁级动物室, 普通饲料喂食, 自由饮水, 大鼠适应性饲养 7 天后进行实验。光照和通风条件均符合国家和行业规定的标准。

1.3 急性心肌梗死动物模型的建立

大鼠空腹 12 小时, 不限制饮水。第 2 天, 用 4% 水合氯醛水溶液腹腔注射麻醉 (9 mL/kg 体质量), 动物进入麻醉状态后, 胸部脱毛备皮, 常规消毒后将其固定于动物手术台上。确定大鼠心脏的大致位置剪开皮肤, 快速逐层分离胸部组织, 钝性分离 3 ~ 4 肋间暴露心脏, 快速挤出心脏, 带线缝合针穿入大鼠左冠状动脉前降支处结扎动脉血管, 稳定 2 分钟, 用 ECG-6511 心电图机记录 II 导联心电图, 以心电图出现 T 波段弓背样抬高 (和) 或 T 波高耸, 肉眼观察缺血心肌呈暗红色为结扎成功。逐层缝合胸腔, 术后肌肉注射青霉素钠 20 万 U/d, 连续 3 天预防感染。假手术组手术方式一样, 但在心脏血管处仅穿线不结扎。造模后 24 小时存活的大鼠进入实验分组。动物实验过程中严格遵守《北京市实验动物福利伦理审查指南》及动物伦理学的要求。

1.4 实验分组及给药

大鼠预先给药 7 天,造模成功后的大鼠随机分为 6 组,每组 10 只。(1)空白对照(假手术)组:每日灌胃等量蒸馏水;(2)AMI(模型)组:每日灌胃等量蒸馏水;(3)阳性药物对照(辛伐他汀)组:每日灌胃辛伐他汀 184 mg/kg;(4)活血药(赤芍总苷)组:每日灌胃赤芍总苷 54 mg/kg;(5)解毒药(黄连生物碱)组:每日灌胃黄连生物碱 54 mg/kg;(6)活血解毒药(赤芍总苷+黄连生物碱)组:每日灌胃黄连生物碱 54 mg/kg+赤芍总苷 54 mg/kg。各组均连续灌胃 14 天,药物用蒸馏水稀释至所需浓度灌胃给药。

1.5 动物指标检测和病理取材

第 14 天喂药后,禁食 12 小时,不禁水。第 15 天,4%水合氯醛水溶液腹腔注射麻醉(0.1 mL/kg BW),胸部备皮,仰卧固定四肢,做心脏超声多普勒(型号:HDI 5000,高频线阵(7-15MHZ)探头,飞利浦(中国)投资有限公司)检测左室收缩末期内径(left ventricular end-systole dimension, LVEDs)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastole dimension, LVEDd)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。测定 3 个心动周期的平均值,操作由本医院熟练的专科医师完成。

检测完成后,大鼠腹主动脉取血,分离血清-80℃保存,统一测定各组的血清炎症(型号:r-911,全自动放射免疫γ计数器,中国科技大学实业总公司)指标。然后取大鼠的心肌组织,滤纸阴干后,分离缺血的心肌组织,一部分 10% 中性甲醛溶液固定,用于普通病理观察,另一部分,用 2.5% 的戊二醛磷酸缓冲液固定,用于超微结构的观察。

1.6 心肌组织病理观察

10% 中性甲醛溶液固定心脏标本,石蜡包埋完成固定,脱水,透明,浸蜡和包埋过程,进行石蜡的均匀切片,厚度约 5 μm,苏木素-伊红(hematoxylin and

eosin, HE) 染色,普通光镜下观察大鼠心肌组织的形态结构。2.5% 的戊二醛固定的心肌组织,用 1% 锇酸继续固定。组织样品经梯度酒精逐级脱水后,用 Epon812 环氧树脂包埋,超薄切片机切片后,用醋酸铀和柠檬酸铅双重染色,透射电镜(H-600 型,日本日立公司)观察心肌细胞超微结构的差异。

1.7 统计学处理

用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。所有数据均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行正态分布和方差齐性检验。符合正态分布且方差齐采用单因素方差分析(one-way ANOVA),进一步组间多重比较采用 LSD 法,不符合正态分布的用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 活血解毒中药组分配伍对 AMI 后 VR 大鼠血清炎症因子的影响

因放射免疫方法的灵敏度较高,AMI 后大鼠的 IL-1β, TNF-α 含量差异较大,尤其模型组的个别数据不在正态分布,故采用 Wilcoxon 秩和检验进行统计。造模后第 14 天,大鼠血清 IL-1β, TNF-α 和 hs-CRP 含量明显升高,和假手术组比较有显著差异($P < 0.05$, $P < 0.05$);和模型组比较,黄连生物碱组和赤芍总苷组对不同炎症水平均有不同程度的降低,具有统计学差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),活血解毒组对大鼠血清 IL-1β, TNF-α 和 hs-CRP 含量均有显著抑制作用,和模型组比较有显著差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),两组配伍在 MCP-1 和 IL-1β 指标上有进一步降低的趋势,三组组间比较没有显著差异($P > 0.05$)。结果见表 1。

2.2 活血解毒中药配伍对 AMI 后 VR 大鼠心脏形态结构的影响

急性心肌梗死后 14 天时,大鼠的心腔面积增大,心室壁变薄,对各组大鼠进行左心室腔面积/心

表 1 第 14 天时活血解毒中药配伍对 AMI 大鼠血清炎症水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量(mg/kg)	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(μg/L)	IL-1β(μg/L)
假手术组	—	2.48±0.28	1.80±0.27	0.29±0.08
模型组	—	3.74±0.40	1.95±0.43	0.61±0.10
辛伐他汀组	184	2.77±0.50 ^a	1.40±0.30 ^b	0.29±0.06 ^a
黄连组	54	2.97±0.47 ^a	1.57±0.55 ^a	0.25±0.08 ^b
赤芍组	54	2.78±0.50 ^a	1.28±0.52 ^b	0.35±0.09 ^a
活血解毒组	108	2.67±0.38 ^a	1.32±0.37 ^b	0.25±0.09 ^b

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

脏面积的比值测定,其中假手术组大鼠的左心室腔约占心脏面积的 5.67%,而模型组约占 16.55%,两组差异有统计学意义($P<0.01$);与模型组相比,各给药组均在一定程度上减少左心室面积/心脏面积的比值,其中赤芍总苷组和活血解毒组具有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

大鼠心肌组织的病理形态观察,光学显微镜镜下 HE 染色可见,造模 14 天后,模型组大鼠的心肌细胞排列紊乱,细胞形态模糊,出现广泛融合性病

变,心肌细胞局部呈波纹状改变,肌纤维溶解液化,细胞核固缩,梗死区有片状坏死,缺血区伴有炎症浸润,边缘可见充血。而假手术组心肌穿刺处有少量炎症浸润,细胞受损,大部分心肌细胞排列整齐、致密而无变性,细胞核染清晰,可见少量成纤维细胞。各给药组心肌细胞排列较为整齐,炎症细胞浸润明显减少,成纤维细胞轻度增生,其中以活血解毒组改善较为明显。见图 2。

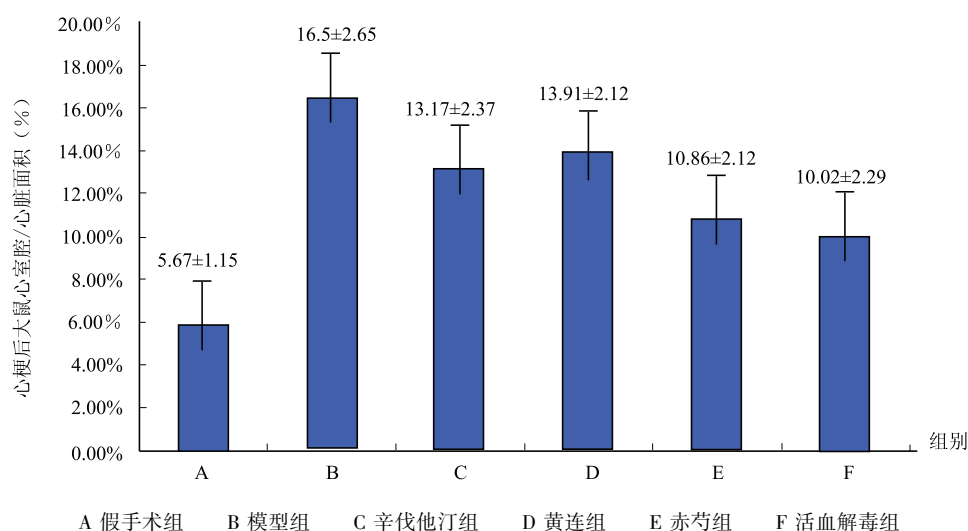


图 1 活血解毒中药配伍对 AMI 后大鼠左心室面积和心脏面积比值的影响

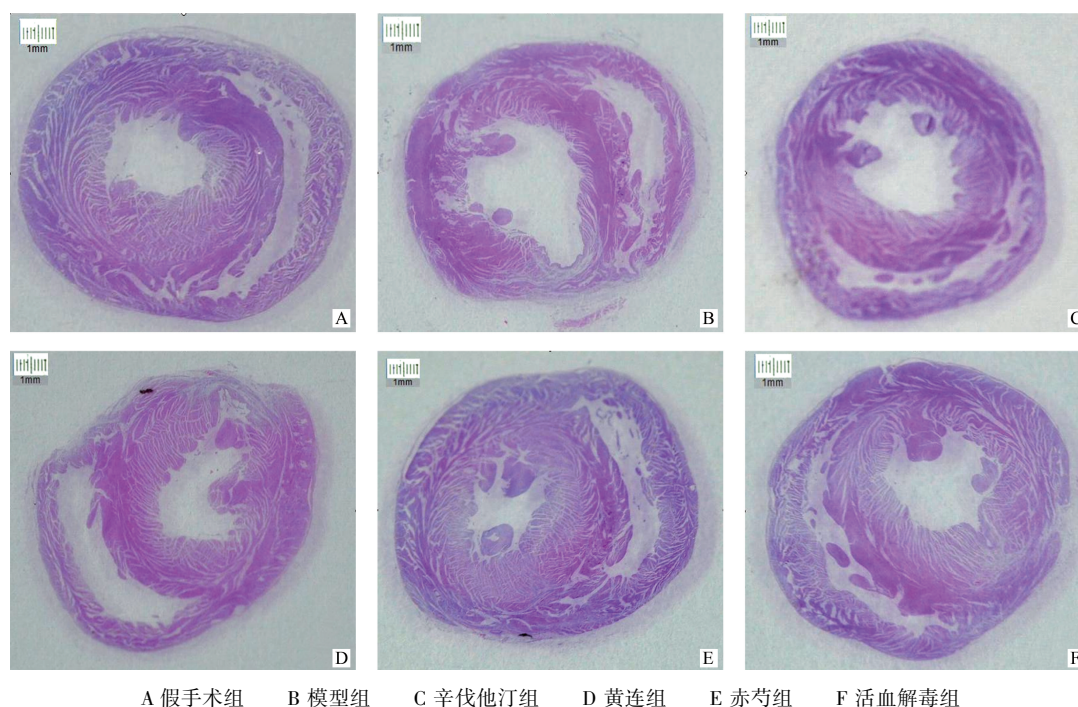


图 2 活血解毒中药组分配伍对大鼠梗死后心脏面积的影响(HE×10)

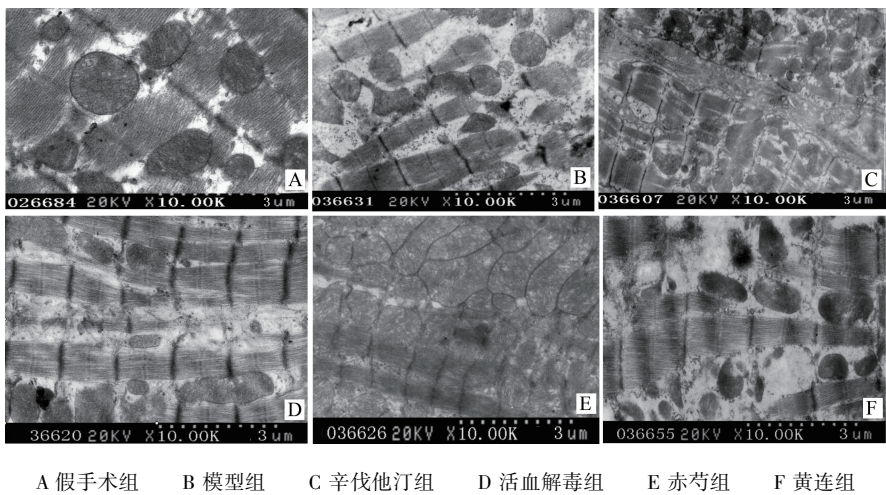


图 3 活血解毒中药组分配伍对 AMI 后大鼠心肌超微结构的影响(透射电镜×10,000)

表 2 活血解毒中药组分配伍对 AMI 后早期 VR 大鼠超声心动图指标的影响 ($\bar{x}\pm s$)

分组	剂量 (mg/kg)	LVEDd (mm)	LVEDs (mm)	EF (%)
假手术组	—	3.18±0.77	0.89±0.21	91.90±14.42
模型组	—	6.14±1.07 ^a	4.67±2.08 ^a	48.18±9.91 ^a
辛伐他汀组	184	5.49±1.16 ^a	3.34±1.14 ^a	52.40±7.90 ^a
赤芍总苷组	54	5.91±0.66 ^a	2.74±0.75 ^a	63.60±11.80 ^b
黄连生物碱组	54	5.06±1.04 ^a	4.08±1.46 ^a	55.70±13.90 ^a
活血解毒组	108	5.03±1.86 ^a	3.56±1.49 ^a	66.40±12.50 ^b

注:与模型组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

2.3 活血解毒中药配伍对 AMI 后大鼠心肌超微结构的影响

大鼠心肌细胞超微结构观察,电子显微镜下可见,假手术组大鼠的心肌结构完整,细胞器结构清晰,线粒体没有损伤和肿胀。模型组心肌结构模糊,肌膜破损,肌原纤维排列紊乱,细胞器结构受损,可见线粒体有水肿,晶格状包涵体形成,嵴断裂,核膜皱缩。赤芍总苷组、黄连生物碱组和活血解毒组分配伍组不同程度减轻心肌细胞内水肿,核染色质有凝聚。活血解毒组分配伍组显著,肌原纤维排列尚规则,肌小节较清楚,线粒体轻度肿胀,核固缩减轻,结果见图 3。

2.4 活血解毒中药配伍对 AMI 后大鼠心脏功能的影响

造模 2 周后,除假手术组外,各组大鼠 M 型超声心动图均表现为不同程度的室壁节段性运动异常,梗死区室壁变薄,收缩运动幅度减低,以模型组为著。对大鼠同一周期 LVEDs、LVEDd 和 LVEF 进行测定,结果显示:与假手术组相比,各组大鼠 LVEDd 和 LVEDs 均增大, LVEF 明显降低 ($P<0.05$);与模型组相比,各用药组 LVEF 均有不同程度的提高,其中以中药赤芍总苷组和中药活血

解毒组效果为优 ($P<0.01$);与模型组相比,各用药组 LVEDd 和 LVEDs 均有不同程度的减少,以黄连生物碱组和活血解毒组效果为著 ($P<0.05$),结果见表 2。

3 讨论

急性心肌梗死后心室重构是一个复杂的病理生理过程,涉及到神经内分泌激活、炎症水平演变、胶原代谢重构和能量代谢改建等多个病理环节,其最终都是导致梗死区心肌细胞凋亡、心肌收缩力减退,心脏结构和功能出现异常,进而逐渐发展为心力衰竭。所以,如何有效逆转 AMI 后 VR 一直是心血管领域的防治热点。2013 年欧洲心力衰竭指南在循证医学基础上,更加明确地确定了能够逆转 VR 的血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂在心力衰竭中的应用地位^[9]。但临床实践中,仍有许多不尽意之处,比如,慢性心力衰竭血压偏低的患者 ACEI 和 ARB 的应用受到限制,心率偏慢或者合并哮喘的患者 β 受体阻滞剂应用受到制约,合并肾功能不全的患者应用醛固酮受体拮抗剂有增加高血钾的风险,而且长期醛固酮受体拮抗

剂的应用有类性激素样作用。诸如此类的问题使得相当多的 AMI 后慢性心力衰竭的患者没有得到充分的治疗,所以慢性心力衰竭也一直是困扰患者和心内科医生的主要慢性病。

AMI 是冠状动脉粥样硬化斑块破裂,导致血栓形成,相应的血管阻塞所致的心肌缺血坏死。在 AMI 的病理生理反应过程中,炎症因子的激活、细胞因子的级联反应与心肌缺血损伤程度存在一定程度相关性,而促炎细胞可加重心室重构的病理过程^[10]。作为炎症反应标志物的高敏 C-反应蛋白、白细胞介素 1 在 AMI 后的早期水平的变化和心功能水平密切相关^[11]。本研究结果表明,黄连生物碱和赤芍总苷对大鼠 AMI 后 VR 血清炎症因子具有不同的抑制作用,而活血解毒组分配伍对大鼠血清炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 和 hs-CRP 含量均有显著抑制作用。急性心肌梗死后导致心肌缺血,左心室壁收缩运动不协调,心室内压力负荷加重,心肌细胞受到压力导致室壁的生物应力增加,引起整个左心室扩张和心室结构形态变化,实验结果显示,活血解毒中药配伍能保护缺血心肌的细胞结构和线粒体的形态,缓解早期的心室扩张。

中医药以其不良反应较少、多靶点综合调控、辨证施治的优势为慢性心力衰竭患者提供有效的治疗方案。课题组早期提出冠心病“瘀毒致变”学说,认为在 AMI 急性期瘀毒交结,易传变,易发生心血管事件。有学者观察并对 AMI 患者的主要证候分布进行了研究,发现 2/3 的患者有不同程度的瘀或者毒的证素存在,为活血解毒治疗 AMI 提供了依据^[12]。黄连作为清热解毒的代表药物,其主要成分黄连生物碱有抗心律失常、提高心肌收缩、降压降脂、抑制炎症水平等多重心脏保护作用^[13],赤芍总苷的现代药理研究亦证实具有抗凝血、抗血栓、改善微循环、保护心脏缺血等药理作用^[14]。黄连生物碱联合赤芍总苷清热解毒、活血化瘀,瘀毒并解,标本兼顾,不仅契合 AMI 的中医病机特点,也符合其现代药理研究结果。课题研究证实活血解毒(黄连生物碱+赤芍总苷)能抑制 AMI 后的血清炎症水平,保护心肌细胞形态的完整性,减少心室腔面积的扩张,改善心脏的结构,具有保护心脏的功能,体现中药组分配伍相互兼顾的优势,同时中药组分配伍达到成分内容清楚、作用靶点明确、作用环节机理相对清楚的水平。课题研究还应进一步延长药物给药周期、对肝肾功能监测和心肌组织炎症含量进行

测定,使中药组分配伍方药达到“安全稳定、有效可控”^[15],为中医药在 AMI 后二级预防提供了药理依据。

致谢:本课题研究动物心功能检测由超声室姚立芳主任医师协助完成,谨致谢忱!

参 考 文 献

- [1] Christia P, Frangogiannis NG. Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction [J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43 (9): 986-995.
- [2] Zhou SX, Zhou Y, Lei J, et al. Effects of oxidative stress on ventricular remodeling after myocardial infarction in rats [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2008, 28 (11): 2030-2040.
- [3] Ishida K, Geshi T, Nakano A, et al. Beneficial effects of statin treatment on coronary microvascular dysfunction and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2012, 155 (3): 442-447.
- [4] Sawhney JP. Angiotensin converting enzyme inhibitors in acute myocardial infarction-a review [J]. Indian Heart J, 2011, 63 (1): 71-78.
- [5] Khan HA, Alhomida AS, Sobki SH. Lipid profile of patients with acute myocardial infarction and its correlation with systemic inflammation [J]. Biomark Insights, 2013, (8): 1-7.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38 (8): 675-690.
- [7] 董国菊. 中医药干预急性心肌梗死后心室重构的机理研究进展 [J]. 环球中医药, 2013, 6 (10): 783-787.
- [8] 徐伟, 刘剑刚, 王承龙, 等. 益气养阴与解毒活血中药对心肌梗死后大鼠早期心室重构心肌 NF-KB 和 PPAR- γ mRNA 表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33 (5): 333-338.
- [9] Eftychia Demerouti, Evangelos Leontiadis, George Karatasakis, et al. Left ventricular geometry and systolic function improvement after percutaneous closure of aortic prosthetic paravalvular leak [J]. The Journal of heart valve disease, 2013, 22 (6): 862-866.
- [10] 艾文婷, 姜宝周, 梁磊. B 型钠尿肽、高敏 C 反应蛋白与急性心肌梗死患者心功能关系的临床研究 [J]. 中国医药导报, 2012, 9 (25): 42-43.
- [11] 李旭, 王迪, 罗世红. 急性心肌梗死后心脏生物标志物的变化及其与左心功能和左心室重构的关系 [J]. 中国实用医刊, 2014, 3 (41): 51-53.
- [12] 吴伟, 刘勇, 李荣, 等. 急性心肌梗死患者证候特点的回顾性研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29 (5): 502-504.
- [13] 范景辉, 赵玉梅, 李志平. 小檗碱的药理作用研究 [J]. 中国药物经济学, 2014, 4 (6): 220-221.
- [14] 王琳琳, 丁安伟. 赤芍总苷对大鼠血瘀证模型的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27 (6): 552-555.
- [15] 杨金果, 李珩, 李运伦. 中药有效组分配伍的研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46 (3): 89-92.

(收稿日期: 2014-12-20)

(本文编辑: 蒲晓田)