

· 基础研究 ·

芎芎胶囊联合缺血后适应对大鼠缺血/再灌注 心肌MCP-1及TNF- α 的影响

张大武 张 蕾 刘剑刚 王承龙 史大卓 陈可冀

摘要 目的 观察芎芎胶囊 (Xiongshao Capsule, XSC) 联合缺血后适应 (ischemic postconditioning, IPoC) 对大鼠缺血/再灌注 (ischemic reperfusion, I/R) 损伤心肌单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 含量及炎性细胞浸润的影响。方法 Sprague-Dawley (SD) 大鼠75只, 随机分为假手术组、I/R组、IPoC组、福辛普利钠加IPoC组、XSC加IPoC组, 每组15只。除假手术组外, 其他各组均结扎大鼠冠状动脉前降支30 min, 再灌注1 h。IPoC组大鼠在再灌注1 h前予以3次10 s的再灌注/缺血循环, 福辛普利钠加IPoC组和XSC加IPoC组分别给予福辛普利钠0.9 mg/kg和芎芎胶囊0.135 g/kg, 连续灌胃14天, 末次灌胃2 h后实施手术取材。采用比色法测定血清肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase-MB, CK-MB) 和肌钙蛋白T (cardiac troponin T, cTnT) 的含量, 氯化硝基四氮唑兰 (nitro blue tetrazolium chloride, NBT) 染色测定大鼠左室心肌梗死面积, 酶联免疫吸附测定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定心肌组织MCP-1和TNF- α 含量, HE染色观察心肌组织炎性细胞的浸润。结果 与I/R组比较, IPoC组大鼠血清CK-MB和cTnT水平明显降低 ($P < 0.01$), 心肌梗死面积显著减小 ($P < 0.01$), 心肌组织MCP-1、TNF- α 含量和炎性细胞浸润明显下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与IPoC组比较, XSC加IPoC进一步降低了I/R大鼠心肌梗死面积和CK-MB含量 ($P < 0.01$), 大鼠心肌MCP-1、TNF- α 含量和炎性细胞浸润数量显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 芎芎胶囊可加强缺血后适应对I/R大鼠心肌的保护作用, 其机制可能与抑制MCP-1、TNF- α 表达和炎性细胞浸润有关。

关键词 芎芎胶囊; 再灌注损伤; 缺血后适应; 炎症

Effects of Xiongshao Capsule Combined with Ischemic Postconditioning on Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Tumor Necrosis Factor- α in Rat Myocardium with Ischemic Reperfusion Injury ZHANG Da-wu, ZHANG Lei, LIU Jian-gang, et al *Department of Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

ABSTRACT **Objective** To investigate effect of Xiongshao Capsule (XSC) combined with ischemic postconditioning (IPoC) on tumor necrosis factor- α (TNF- α) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) contents as well as inflammatory cell infiltration (ICI) in myocardium of rat with ischemic reperfusion (I/R) injury. **Methods** Seventy-five Sprague-Dawley rats were equally randomized into 5 groups, the sham-operated group (A), the I/R group (B), the IPoC group (C), the fosinopril sodium plus IPoC group (D), and the XSC plus IPoC group (E). Excepting rats in Group A, all animals received I/R injury through a 30-min occlusion of left anterior descending artery followed by 1-h reperfusion. Additionally, IPoC (3 cycles of 10 s reperfusion/10 s of ischemia) was applied on rats in Group C before 1 h of reperfusion; while rats in Groups D and E were pretreated for 14 days with 0.9 mg/kg fosinopril sodium and 0.135 g/kg XSC respectively via gastrogavage, and the I/R injury with IPoC applied 2 h after the final gavage. Serum creatine kinase-MB (CK-MB) and cardiac troponin T (cTnT) levels were detected by colorimetric method, myocardial infarction size was measured by nitro blue tetrazolium chloride (NBT) staining, MCP-1 and TNF- α contents in myocardial tissue were examined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and ICI was detected by HE staining. **Results** Compared with Group B, myocardial enzymes and infarction size were significantly decreased ($P < 0.01$), contents of MCP-1,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30973969); 国家“十一五”科技支撑计划资助项目 (No. 2006BAI04A01-2); 国家“重大新药创制”科技重大专项 (No. 2009ZX09502-031)

作者单位: 中国中医科学院西苑医院心血管病中心 (北京 100091)

通讯作者: 王承龙, Tel: 010-62835630, E-mail: wcl207@yahoo.com.cn

TNF- α and ICI in myocardial tissue were significantly decreased ($P<0.05$, $P<0.01$) in Group C. Compared with Group C, further reduced infarction size and release of myocardial enzyme CK-MB ($P<0.01$) were seen in Group E, and contents of MCP-1 and TNF- α as well as ICI in myocardial tissue in Group E were also significantly lower ($P<0.05$, $P<0.01$).

Conclusion XSC could enhance the protective effect of IPoC on rat with myocardial I/R injury, and the mechanism may be related to its inhibition on MCP-1 and TNF- α expressions as well as ICI suppression.

KEYWORDS Xiongshao Capsule; reperfusion injury; ischemic postconditioning; inflammation

大量实验和小样本临床研究^[1, 2]表明, 缺血后适应 (ischemic postconditioning, IPoC) 能减少心肌梗死面积和心肌损伤标志物的水平, 保护缺血再灌注 (ischemic reperfusion, I/R) 损伤心肌, 这为临床改善急性心肌梗死早期再灌注治疗后患者的心脏功能提供了依据。芎芎胶囊 (Xiongshao Capsule, XSC) 由川芎总酚和赤芍总苷组成, 在改善冠心病患者心绞痛症状、血液流变学以及抑制炎症反应等方面有较好疗效^[3, 4]。本实验研究采用芎芎胶囊预处理联合IPoC干预再灌注损伤大鼠心肌, 观察芎芎胶囊是否有增强IPoC保护I/R心肌的作用, 并从心肌组织炎性细胞因子单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平和炎性细胞浸润方面探索其作用机制。

材料与方 法

1 材 料

1.1 动物 Spragu-Dawley (SD) 大鼠, 清洁级, 75只, 雌雄兼用, 体重180~200 g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 合格证号: SCXK (京) 2007-0001。适应性饲养3天后进行实验。

1.2 药物 XSC, 由川芎、赤芍的有效部位川芎总酚和赤芍总苷组成, 0.25 g/粒, 北京国际生物制品研究所提供, 批号: 200094; 福辛普利钠片, 10 mg/粒, 中美上海施贵宝制药有限公司生产, 批号: 0804087。

1.3 试剂 肌钙蛋白T (cardiac troponin T, cTnT) 试剂盒由美国RapidBio Lab公司生产, 北京莱博特利生物医学科技公司提供, 批号: 08060502; 肌酸激酶同工酶 (creatinase kinase-MB, CK-MB) 试剂盒由北京中生北控生物科技股份有限公司提供, 批号: 070181; MCP-1、TNF- α 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒, 由美国R&D公司生产; 考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒, 由南京建成科技有限公司生产, 批号: 090828; 氯化硝基四氮唑兰 (nitro blue tetrazolium chloride, NBT), 由美国R&D公司生产。

1.4 仪器 ECG-6511型心电图机, 上海光电仪器有限公司生产; DW-2000型动物人工呼吸机, 上海嘉

鹏科技有限公司; Multiskan MK3型酶标仪, 荷兰雷勃生物医学有限公司; 7020型全自动生化仪, 日本日立公司; DpxView Pro型显微彩色图像处理系统, 丹麦DeltaPix公司。

2 方 法

2.1 分组及用药方法 大鼠随机分为5组, 每组15只, 即假手术组: 开胸冠状动脉前降支下置线不结扎。I/R组: 结扎冠状动脉前降支30 min, 持续灌注1 h。IPoC组: 结扎冠状动脉前降支30 min, 然后给予3次10 s再灌注/缺血循环, 再持续灌注1 h。福辛普利钠加IPoC组: 福辛普利钠, 每天0.9 mg/kg, 用等量蒸馏水稀释后灌胃, 建立I/R模型, 过程中给予IPoC干预。XSC加IPoC组: 芎芎胶囊每天0.135 g/kg, 方法同福辛普利钠加IPoC组。假手术组、I/R组和IPoC组每天均给予等量生理盐水灌胃, 所有动物均灌胃14天, 于末次灌胃2 h后手术。

2.2 大鼠I/R模型制作及标本采集 20%氨基甲酸乙酯 (6 mL/kg) 腹腔麻醉大鼠, 仰卧位固定于解剖台上, 记录2导联心电图。颈部、胸骨左侧、腹部消毒, 并剪毛备用。剪开颈部皮肤, 暴露气管并插管, 连接动物呼吸机 (潮气量3 mL/100 g体重, 呼吸频率为50次/min) 沿胸骨左缘3~4肋间开胸, 暴露心脏, 剪开心包膜, 左冠状动脉前降支上1/3处穿3/0缝合线, 缝合线两端共穿过一直径为1.5 mm的硅胶软管, 拉线推管, 蚊式止血钳固定以阻断前降支血流。结扎后2导联心电图示ST段明显抬高或T波高尖, 结扎线下左室前壁呈暗红色为结扎成功。30 min后松开蚊式止血钳放松缝合线以恢复冠状动脉血流, 给予再灌注60 min。后适应操作是在结扎30 min结束后, 立即给予3次10 s的再灌注/缺血循环, 松开蚊式止血钳放松缝合线为再灌注, 拉线推管用止血钳夹紧硅胶管为缺血。完全打开缝合线再灌注60 min, 然后腹主动脉取血并分离血清, 取出大鼠心脏生理盐水冲洗干净后, 每组按随机数字表检测心肌组织指标, 5只做NBT染色测量大鼠左室心梗面积, 5只-80℃冰箱保存用于组织ELISA检测, 5只10%中性甲醛溶液中保存用于苏木精和伊红 (hematoxylin and eosin, HE) 染色。实验中假手术组因灌胃死亡1只, I/R组造模中死亡4只, 其余3组死亡各2只, 后均予相应补充。

2.3 血清CK-MB和cTnT的含量测定 采用7020型全自动生化仪测定。

2.4 左心室梗死面积的测量 将取下的大鼠心脏用生理盐水冲洗干净, 滤纸吸除多余水分, 均匀切成5片, 放入NBT染色液中, 置于37℃水箱中温浴, 温浴过程中观察心肌组织颜色, 当非梗死区变成蓝色, 梗死区为红色后, 取出放置在滤纸上Canon IXUS 90IS数码相机微距拍摄后, 使用DpxView Pro型显微彩色图像处理系统计算出左心室梗死面积(%), 用心肌梗死面积/左室面积×100%表示。

2.5 HE染色观察心肌组织浸润的炎性细胞数 心肌组织用10%中性甲醛液固定后, 石蜡包埋。连续切片厚约5μm, 放置于多聚赖氨酸防脱处理过的载玻片上, 进行常规脱蜡, HE染色, 脱水、透明、封片后在光学显微镜(×400倍)下观察, 每张切片随机选取3个连续的视野, 根据文献[5]将3个视野中浸润的炎性细胞(单核/巨噬细胞和淋巴细胞)数量求和, 得出3个视野总的浸润细胞数。

2.6 ELISA检测心肌组织细胞因子表达 每组5只心脏, 取前降支结扎线下2mm至心尖部左室缺血心肌组织100mg, 加入2mL低温生理盐水(0℃), T18高速分散机匀浆后, 离心取上清液, 于-80℃保存待测。所有标本均采用ELISA法检测, 操作过程严格按说明书操作程序进行。同时用考马斯亮蓝蛋白测定法检测每个组织标本的蛋白含量, 得出数值后, 将每毫升匀浆液中的细胞因子含量换算成每毫克蛋白中的细胞因子含量。

2.7 统计学方法 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用SPSS 14.0进行统计学分析。多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用LSD法, 相关性采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠血清心肌损伤标志物和心肌梗死面积比较(表1) 与假手术组比较, I/R组心肌损伤标志物CK-MB和cTnT及左心室梗死面积均显著升高($P < 0.01$); 与I/R组比较, IPoC组、福辛普利钠加

IPoC组及XSC加IPoC组CK-MB和cTnT及左心室梗死面积显著降低($P < 0.01$); 与IPoC组比较, 福辛普利钠加IPoC组、XSC加IPoC组能进一步降低减轻心肌细胞CK-MB的释放及左心室梗死面积, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2 各组大鼠心肌组织MCP-1及TNF- α 水平比较(表2) 与假手术组比较, I/R组心肌组织炎性细胞因子MCP-1及TNF- α 含量显著增高($P < 0.01$); 与I/R组比较, IPoC干预能显著降低心肌MCP-1及TNF- α 水平($P < 0.05, P < 0.01$); 在此基础上, 芎芍胶囊能进一步降低IPoC心肌MCP-1及TNF- α 含量($P < 0.05, P < 0.01$)。

表2 各组大鼠心肌MCP-1及TNF- α 水平比较 (pg/mg, $\bar{x} \pm s$)

组 别	n	MCP-1	TNF- α
假手术	5	12.60 ± 3.68	3.00 ± 0.19
I/R	5	39.27 ± 7.55*	6.55 ± 0.30*
IPoC	5	29.97 ± 2.29 Δ	4.71 ± 0.27 $\Delta\Delta$
福辛普利钠加IPoC	5	25.50 ± 4.50 $\Delta\Delta$	4.21 ± 0.32 $\Delta\Delta\Delta\Delta$
XSC加IPoC	5	21.12 ± 8.27 $\Delta\Delta\Delta$	4.11 ± 0.16 $\Delta\Delta\Delta\Delta$

注: 与假手术组比较, * $P < 0.01$; 与I/R组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$; 与IPoC组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

3 各组大鼠缺血心肌组织炎性细胞的浸润情况比较(表3, 图1)及与MCP-1的相关性分析(图2) HE染色结果显示, 与假手术组比较, I/R组浸润的炎性细胞数显著增加($P < 0.01$); 与I/R组比较, IPoC组浸润细胞数显著降低($P < 0.01$); 与IPoC组比较, XSC加IPoC组炎性细胞的浸润进一步减少($P < 0.01$)。对I/R组和IPoC组两组大鼠心肌MCP-1含量与浸润细胞数进行相关性分析, 表明两组均呈显著正相关($r_1 = 0.966, r_2 = 0.998, P < 0.01$)。

表3 各组大鼠缺血心肌组织炎性细胞浸润情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	浸润细胞数(个)
假手术	5	7.00 ± 2.73
I/R	5	43.40 ± 11.13*
IPoC	5	24.80 ± 4.44 Δ
福辛普利钠加IPoC	5	22.60 ± 4.88 Δ
XSC加IPoC	5	16.00 ± 3.24 $\Delta\Delta$

注: 与假手术组比较, * $P < 0.01$; 与I/R组比较, $\Delta P < 0.01$; 与IPoC组比较, $\Delta P < 0.05$

表1 各组大鼠血清心肌损伤标志物和心肌梗死面积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	CK-MB (IU/L)	cTnT (ng/mL)	左心室梗死面积 (%)
假手术	693.64 ± 114.85 (14)	0.02 ± 0.01 (14)	0
I/R	1635.30 ± 229.20 (11)*	4.41 ± 0.93 (11)*	35.28 ± 3.85 (5)*
IPoC	1222.39 ± 188.16 (13) Δ	2.53 ± 0.51 (13) Δ	21.02 ± 2.29 (5) Δ
福辛普利钠加IPoC	1047.61 ± 223.13 (13) $\Delta\Delta$	2.36 ± 0.96 (13) Δ	17.17 ± 3.12 (5) $\Delta\Delta$
XSC加IPoC	1043.00 ± 231.50 (13) $\Delta\Delta$	2.18 ± 0.58 (13) Δ	16.01 ± 3.26 (5) $\Delta\Delta$

注: 与假手术组比较, * $P < 0.01$; 与I/R组比较, $\Delta P < 0.01$; 与IPoC组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$; ()内数据为样本数

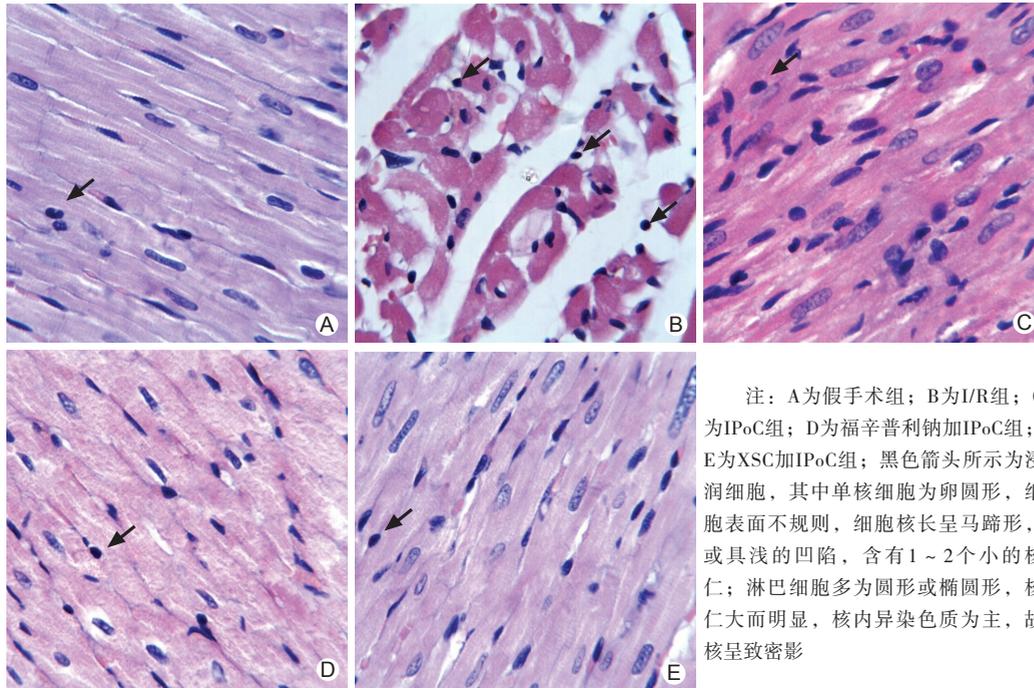


图1 各组大鼠缺血心肌组织浸润细胞数的变化 (HE染色, ×400)

讨 论

2003年, Zhao ZQ等^[6]研究发现, 将开胸的犬冠状动脉结扎60 min后予以重复开通30 s、再结扎30 s, 连续3次循环, 然后恢复冠状动脉血流, 结果较未予IPoC处理的心脏降低了40%的梗死面积, 这种机械性辅助治疗方法即IPoC。本实验研究表明, IPoC能够减轻I/R心肌损伤标志物CK-MB和cTnT的释放, 减小心肌梗死的范围, 与既往研究报道^[2]相符。同时本研究也显示芍药胶囊预处理能进一步减小IPoC大鼠心肌梗死面积, 降低血清CK-MB的含量, 表明芍药胶囊能更好地保护IPoC心肌免于I/R的损伤。

MCP-1是趋化因子家族成员之一, 心肌缺血再灌注时MCP-1表达增加, 趋化和激活单核/巨噬细胞、T淋巴细胞、嗜碱性细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞, 引发一系列的炎症反应, 加重心肌的损伤。有研究表明, 将MCP-1特异性受体CC类趋化因子受体 (CCR2) 基因敲除后, 小鼠缺血再灌注心肌炎性细胞浸润显著降低, 心肌梗死面积缩小^[7]。同样, 转染家兔MCP-1抑制剂7ND基因抑制MCP-1活性后, 再建立心肌I/R损伤家兔模型, 结果显示心肌炎性细胞浸润减少, 促炎性细胞因子TNF- α 和IL-1 β 水平降低, 家兔心脏功能明显改善, 表明抑制MCP-1活性是保护I/R心肌的重要环节之一^[5]。本实验研究观察缺血再灌注后心肌中浸润细胞, 主要以淋巴细胞和单核/巨噬细胞为主, 且随着MCP-1表达增加, 炎性细胞的浸润也明显增加。给予IPoC干预后,

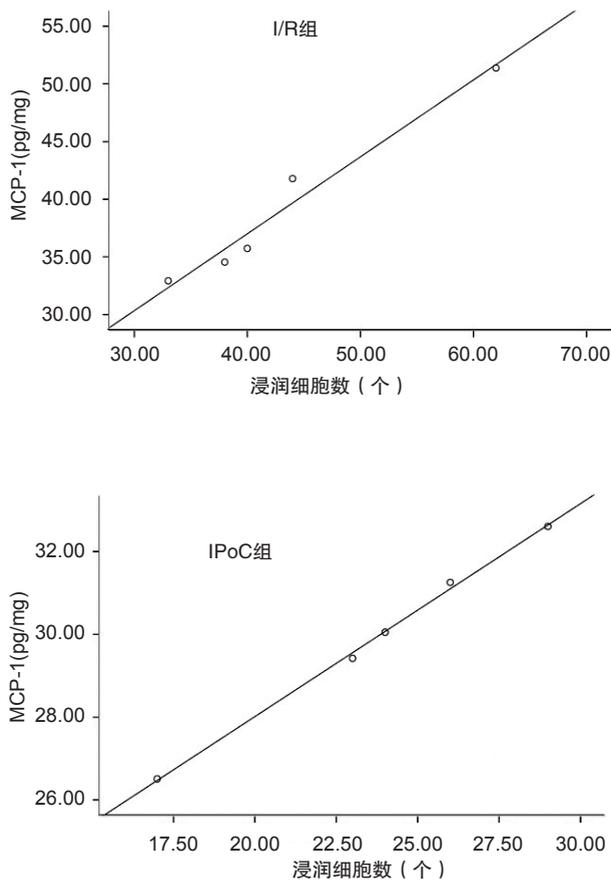


图2 I/R组及IPoC组大鼠心肌MCP-1含量与浸润细胞数的相关性分析

MCP-1 含量和炎性细胞浸润均显著降低。相关性分析显示, 两者呈显著正相关, 表明在缺血再灌注过程中心肌中炎性细胞浸润与 MCP-1 水平密切相关。

Herskowits A 等^[8]和 Formigli L 等^[9]研究表明, I/R 损伤中浸润的单核/巨噬细胞是心肌组织内炎性细胞因子的主要来源, 促炎性细胞因子 TNF- α 主要由单核/巨噬细胞产生, 在再灌注早期即大量表达, 血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和心肌细胞在再灌注损伤后也产生 TNF- α , 大量产生的 TNF- α 可抑制心肌收缩力和加速缺血心肌细胞的凋亡^[10]。同时, TNF- α 可以启动激活转录因子 NF- κ B 的信号通路, 使单核/巨噬细胞进一步激活, 并分泌包括 TNF- α 在内的多种促炎性细胞因子, 引发细胞因子级联反应, 导致炎症反应的扩大。本实验研究显示, IPoC 能够降低心肌组织 MCP-1 和 TNF- α 含量, 这可能是其保护 I/R 损伤心肌的机制之一。IPoC 基础上应用芍药胶囊干预能进一步降低心肌组织 MCP-1、TNF- α 水平和炎性细胞浸润, 表明芍药胶囊增加 IPoC 对 I/R 心肌的保护作用与抑制缺血再灌注心肌 MCP-1、TNF- α 含量和炎性细胞浸润有关。

芍药胶囊是在传统活血化瘀代表方剂血府逐瘀汤的基础上, 采用其主要药物川芎、赤芍的有效部位川芎总酚和赤芍总苷制成。现代药理研究表明, 川芎和赤芍具有扩张冠状动脉、改善心肌缺血缺氧、抑制血小板聚集及血栓形成、减弱氧化应激和炎症反应等作用^[11-13]。本实验研究显示芍药胶囊能更好地保护 IPoC 心肌免于 I/R 的损伤, 这为血运重建时代应用活血化瘀药物治疗急性心肌梗死提供了实验依据。

参 考 文 献

- [1] Thibault H, Piot C, Staat P, et al. Long-term benefit of postconditioning[J]. *Circulation*, 2008, 117(8): 1037-1044.
- [2] Dow J, Bhandari A, Kloner RA. The mechanism by which ischemic postconditioning reduces reperfusion arrhythmias in rats remains elusive[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2009, 14 (2): 99-103.
- [3] 徐凤芹, 陈可远, 马晓昌, 等. 芍药胶囊治疗冠心病心绞痛的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23 (1): 16-18.
Xu FQ, Chen KY, Ma XC, et al. Clinical observation on effect of Xiongshao Capsule on coronary heart disease with angina pectoris[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2003, 23 (1): 16-18.
- [4] 徐浩, 文川, 陈可冀, 等. 川芎、赤芍及其有效部位配伍对载脂

蛋白 E 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块稳定性影响的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27 (6): 513-518.

- Xu H, Wen C, Chen KJ, et al. Study on the effect of *Rhizoma chuanxiong*, *Radix paeoniae rubra* and the compound of their active ingredients, Xiongshao Capsule, on stability of atherosclerotic plaque in apoE (-/-) mice[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2007, 27 (6): 513-518.
- [5] Kajihara N, Morita S, Nishida T, et al. Transfection with a dominant-negative inhibitor of monocyte chemoattractant protein-1 gene improves cardiac function after 6 hours of cold preservation[J]. *Circulation*, 2003, 108 (Suppl 1): II 213-II 218.
- [6] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H579-H588.
- [7] Hayasaki T, Kaikita K, Okuma T, et al. CC chemokine receptor-2 deficiency attenuates oxidative stress and infarct size caused by myocardial ischemia-reperfusion in mice[J]. *Circ J*, 2006, 70 (3): 342-351.
- [8] Herskowits A, Choi S, Ansari AA, et al. Cytokine mRNA expression in postischemic/reperfused myocardium[J]. *Am J Pathol*, 1995, 146 (2): 419-428.
- [9] Formigli L, Manneschi LI, Nediani C, et al. Are macrophages involved in early myocardial reperfusion injury[J]? *Ann Thorac Surg*, 2001, 71 (5): 1596-1602.
- [10] Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair[J]. *Pharmacol Res*, 2008, 58 (2): 88-111.
- [11] 王艳萍, 李文兰, 范玉奇. 川芎嗪药理作用的研究进展[J]. *药品评价*, 2006, 3 (2): 144-146.
Wang YP, Li WL, Fan YQ. Research progress on pharmacological effect of ligustrazine[J]. *Drug Eval*, 2006, 3 (2): 144-146.
- [12] 梁日欣, 肖永庆, 高伟. 川芎内酯 A 预处理对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中药药理与临床*, 2004, 20 (6): 1-3.
Liang RX, Xiao YQ, Gao W. Chuanxiong-pathalide A-induced preconditioning in isolated langendorff rat hearts[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2004, 20 (6): 1-3.
- [13] 阮金兰, 赵钟祥, 曾庆忠, 等. 赤芍化学成分和药理作用的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2003, 19 (9): 965-970.
Ruan JL, Zhao ZX, Zeng QZ, et al. Recent advances in study of components and pharmacological roles of *Radix Paeoniae Rubra*[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2003, 19 (9): 965-970.

(收稿: 2010-01-11 修回: 2010-09-10)