

· 思路与方法学 ·

活血化瘀法防治心肌缺血再灌注损伤的研究思路

胡 华^{1△} 黄政德¹ 周德生²

摘要 分析近5年来中医药防治心肌缺血再灌注损伤的理论和实验研究,总结活血化瘀法防治心肌缺血再灌注损伤的作用机理,根据目前分子生物学的发展和新技术的应用,提出中医药防治心肌缺血再灌注损伤的研究重点和方法。

关键词 活血化瘀;心肌缺血再灌注损伤;研究思路

Thinking on the Prevention and Treatment of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Chinese Medicine Therapy of Activating Blood Circulation and Removing Stasis HU Hua, HUANG Zheng-de, and ZHOU De-sheng *Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha (410007)*

ABSTRACT In this paper, the theoretical and experimental researches concerning the prevention and treatment of myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury by Chinese medicine (CM) therapy of activating blood circulation and removing stasis in recent five years were reviewed, and the mechanisms were summarized. Thereby, based upon the current development of molecular biology and application of new technology, the authors offered their suggestions on the emphasized points and methods of present CM study in this scope.

KEYWORDS activating blood circulation and removing stasis; myocardial ischemia/reperfusion injury; thinking of research

随着急诊溶栓、经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)、冠状动脉内支架植入术和冠状动脉搭桥术等血管再通术的飞速发展和迅速推广,其已成为治疗缺血性心脏病的重要手段。但是缺血心肌在恢复血流灌注时会出现再灌注损伤,心肌缺血再灌注损伤(IRI)已成为阻碍缺血心肌从再灌注治疗中获得最佳疗效的主要难题。如何有效防治心肌IRI是近年临床和科研的研究热点。大量实验研究和我们的前期研究也证实中医药尤其是活血化瘀中药预处理对心肌IRI有着很好的保护作用,理清活血化瘀法保护心肌IRI的研究思路有着重要的现实意义。

1 活血化瘀法应用于IRI的理论基础

近年来,血瘀证一直是中医学和中西医结合研究中较为活跃的领域。血瘀是冠心病最常见的病理现

象,其病机是寒凝、气滞、痰浊、阴虚、阳虚、热结等致瘀。郭光等^[1]认为冠心病的发生多与寒邪内侵、饮食不当、情志失调、年老体虚等因素有关,但本病的病理结果都是瘀血内阻于心,故治宜活血化瘀为主。目前公认血瘀证与冠心病关系密切,血脉瘀阻贯穿于冠心病的整个发病过程。血瘀证的主要病理改变为血液循环障碍(特别是微循环),血瘀证积分越大,冠脉血管病变支数越多,狭窄程度越重,PTCA术后再狭窄的发生与中医血瘀证有一定关系,改善患者血瘀状态可能是中药发挥作用的重要途径^[2]。心肌缺血的患者,再灌注治疗能在短时间内使血流运行通畅,发挥祛除瘀滞的“治标”作用,但脏气亏虚的“本”仍在,缺血后的再灌注相当于中医的“破血作用”,“破血”则耗气伤血,加重脏气不足,血瘀更加严重。活血化瘀是研究后再灌注时代难题的主要途径^[3]。

2 单味活血化瘀中药及其成分防治IRI

2.1 丹参:丹参具有抗心肌缺血、抗血小板、抗血栓形成、调血脂、抗氧化及抗动脉粥样斑块形成等作用,在心肌细胞IRI时能清除自由基,减轻膜脂质过氧化反应程度,保护心肌细胞;抑制蛋白激酶C的活性,降低其血中浓度,从而能影响钙超载,阻滞经L型钙通道的Ca²⁺内流,降低胞浆内的Ca²⁺浓度,有利于线粒体将堆积的Ca²⁺排出,保护心肌功能与结构的正常;减轻

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30973750);湖南省自然科学基金资助项目(No. 09JJ6035);湖南省科技厅资助项目(No. 2008FJ3070);湖南省中医药科研计划资助项目(No. 2008022)

作者单位:1. 湖南中医药大学(长沙 410007);2. 湖南中医药大学第一附属医院

通讯作者:黄政德, Tel: 0731-88458003, E-mail: hzd112@163.com

[△]现在湖南中医药大学第一附属医院神经内科

微循环损害,抑制白细胞呼吸爆发,调控细胞凋亡相关基因,减少细胞凋亡^[4]。丹酚酸B是丹参中的主要水溶性成分,张良等^[5]发现其可能是通过调节内皮素/一氧化碳(ET/NO)系统的平衡,维持冠脉血管张力,改善血管扩张充血、心肌间质水肿、炎细胞浸润及心肌能量代谢障碍;王晓斌等^[6]研究认为其能减少内皮细胞氧化性损伤、降低血管内皮细胞表面细胞黏附分子表达和抑制中性粒细胞黏附,从而减少IRI炎细胞浸润,调节内皮细胞功能,改善血液流变;杨富国等^[7]认为其能对抗自由基生成,直接促进自由基清除,或通过增强超氧化物歧化酶(SOD)及过氧化物酶活性间接加强自由基清除;还能拮抗钙离子,防止内皮细胞及血小板内钙超载,稳定内皮细胞及血小板膜,从而保护内皮细胞及抑制血小板活化,实现丹酚酸B对心肌IRI的保护作用。

2.2 川芎:川芎嗪是中药川芎的主要活性成分,具有良好的心肌保护作用。尚立芝等^[8-10]研究认为,川芎嗪预处理通过显著降低乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)的释放,减轻心肌细胞膜损伤,增加心肌具有内源性保护作用的热休克蛋白25(HSP25)表达,提高SOD活力,增加细胞的应激反应能力,下调p38有丝分裂原激活蛋白激酶(p38MAPK)的表达,抑制心肌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)释放,减轻炎症损伤反应,保护IRI心肌。川芎中另一主要成分川芎内酯A对IRI也有一定保护作用,梁日欣等^[11-13]研究发现其在大鼠离体心脏缺血再灌注损伤模型上,能够增加冠脉流量和心肌收缩力,不但降低心律失常的发生率,而且推迟心律失常的发生时间,缩短持续时间和恢复时间;对LDH、丙二醛(MDA)和SOD的释放有明显的改善作用,降低血栓素B₂/6-酮-前列腺素1 α (TXB₂/6-酮-PGF1 α)值,调节血管舒张与收缩平衡,对血管内皮细胞产生潜在保护;通过细胞培养实验研究发现其能提高损伤的心肌微血管内皮细胞的存活数;同时提高细胞培养液中NO、NOS的活性,减少细胞培养液中ET的活性,上调内皮细胞中诱导型一氧化氮合成酶iNOS mRNA的表达,下调内皮细胞中ET mRNA的表达,减轻内皮细胞损伤,对心肌的血管内皮细胞具有保护作用。

2.3 当归:当归具有清除氧自由基、降低胆固醇、抗血栓形成等作用。王成天等^[14]研究认为,当归预处理能诱导IRI心肌热休克蛋白70(HSP70)的表达,同时减弱核转录因子- κ B(NF- κ B)活化,增强SOD活性,减低MDA含量,减轻IRI心肌超微结构损伤。张端莲等^[15, 16]研究发现与细胞凋亡相关的p53在IRI表达增加,当归注射液使p53表达极弱或阴性表达,具有抗氧

化、增加HSP70的表达和减低NF- κ B的活性,下调心肌组织中Survivin蛋白的表达水平,抑制心肌缺血再灌注时内皮细胞合成释放细胞因子等炎症介质作用。

2.4 三七:三七及其单体是临床广泛应用于心脑血管疾病的中药,具有清除氧自由基等抗氧化作用,从而稳定心肌细胞膜结构和功能,减少细胞间黏附分子-1(ICAM-1)蛋白表达^[17, 18]。廖菁等^[19]研究认为三七预处理延迟保护作用可能通过诱导蛋白激酶C(PKC)以及下游激酶酪氨酸激酶(TK)活化,通过转录因子,刺激细胞核加速基因转录和表达,使NF- κ B等蛋白质合成增加及心肌抗氧化储备增加,使机体对缺血的耐受性明显增强,而产生延迟心肌保护作用。三七总皂苷通过抑制Bax蛋白表达,明显升高Bcl-2/Bax比例,拮抗细胞外钙离子内流,抑制NF- κ B的活化等,起到保护心肌IRI的作用^[20]。

2.5 灯盏细辛:灯盏细辛的有效成分为灯盏花乙素,可抑制血小板聚集和抗血栓形成,调节血脂,降低血液黏度,改变血液流变学,舒张血管,改善微循环。王利果等^[21]研究认为其可能通过抗自由基产生,下调p53和Cyt-C蛋白表达,抑制了心律失常和细胞凋亡。灯盏花素是从中药灯盏细辛中提取的灯盏甲素和灯盏乙素两者的混合物,具有抗心肌缺血、缩小心肌梗死范围和改善心功能的作用。赵国安等^[22]发现灯盏花素联合预适应较单纯预适应能进一步加强对缺血再灌注损伤心肌的保护作用,通过增加细胞内Bcl-2蛋白表达、抑制Bax蛋白表达,使Bcl-2/Bax比值增高从而抑制细胞凋亡。贾俊海等^[23]发现其通过提高SOD活性,增高谷胱甘肽-过氧化物酶(GSH-PX)水平,降低MDA含量,减轻脂质过氧化和自由基损伤,改善心肌组织功能,减少ICAM-1蛋白表达,起心肌保护作用。刘晓健等^[24]发现其能明显降低再灌注心律失常的发生率,缩短心律失常持续时间,降低ST段的抬高程度,可减少血中LDH和心肌中MDA的含量,保护心肌SOD活性,对大鼠心肌缺血再灌注心律失常有保护作用,其机制与清除氧自由基,抑制脂质过氧化反应有关。

3 活血化痰中药复方对IRI的防治

3.1 芪丹通脉片 芪丹通脉片(黄芪15 g 丹参15 g 当归15 g 红花30 g 桂枝10 g,提取浸膏干粉)有益气活血、化痰通脉的功效,用于防治缺血性心脏病,能够保护心肌。王宗仁等^[25-29]大量研究发现其能促进内源性IL-10大量释放,减少炎症反应,改善受损的心肌超微结构;抑制心肌组织中iNOS的活性,增加eNOS活性,提高清除自由基酶活性,抑制IRI心肌细胞膜脂质过氧化反应,减少受损心肌LDH的释放,

提高心肌细胞对再灌注损伤的耐受能力,调节再灌注心肌中Bcl-2、Bax的表达,抑制再灌注所致的心肌细胞凋亡和心肌组织的破坏;抑制IR大鼠心肌中NF- κ B蛋白的表达;增强IRI大鼠心肌细胞总葡萄糖转运蛋白(GLUT4)的表达,并促进其向细胞膜转位,共同起到保护缺血心肌目的。

3.2 双参通冠方 双参通冠方是由人参、丹参、元胡3药的有效组分提取物(人参总皂苷、丹参总酚酸、元胡总生物碱)组成,可扩张冠脉血管,降低冠脉阻力,增加冠脉血流量,降低心肌耗氧量,改善心肌的供血供氧,调整心脏血管的顺应性,对心血管系统起调整和改善作用。刘建勋等^[30, 31]研究认为其通过抑制NF- κ B的活化,阻断NF- κ B信号途径,下调血清中TNF- α 、ICAM-1水平,抑制连接蛋白43(Cx43)的降解,起到心肌保护作用;缺氧/复氧损伤中,双参通冠方药物血清可对抗心肌细胞Ca²⁺超载,抑制其胞内受体钙调素(CaM)及Ca²⁺/CaM依赖性蛋白激酶(CaMPK II δ)的活性。

3.3 首乌丹参方 首乌丹参方(首乌、丹参、三七等)预处理,可以减轻TNF- α 、IL-1 β 介导的心肌炎性反应,起到进一步缩小心肌梗死面积,促进IR大鼠心肌的PKC表达,其通过激动PKC,使心肌组织iNOS mRNA弱表达^[32, 33]。

3.4 温阳通脉方 温阳通脉方(三七、人参、枳实、薤白、桂枝等)预处理后,降低MDA含量,升高SOD含量,降低CK-MB、LDH的含量^[34, 35]。

3.5 加味丹参饮(心痛舒) 由丹参、檀香、赤芍、川芎、当归、红花、生地黄等组成,具有活血祛瘀、行气止痛之功效。前期实验研究显示加味丹参饮预处理对缺血再灌注损伤心肌有明显的延迟保护作用。加味丹参饮预处理后,可明显诱导腺苷、降钙素基因相关肽及iNOS等内源性触发物质的释放增多,促进PKC活性增强及影响NF- κ B mRNA及HSP70 mRNA表达,能显著减少家兔IRI心肌的缺血面积和梗死面积。实验研究还观察到IRI后TNF- α 、IL-2和TXB₂水平均明显升高,加味丹参饮能明显降低TNF- α 、IL-2和TXB₂水平,升高6-酮-PGF1 α 水平,表明心肌IRI后炎症因子水平明显升高,而加味丹参饮可明显降低炎症因子水平,防治炎症因子在缺血区血管中黏附、聚集,造成内皮损伤,斑块破裂,防治微血管强烈收缩和血栓形成,遏制无复流现象^[36-41]。

4 思路

4.1 血瘀证与信号转导通路及活血化瘀中药干预研究 IRI的机制包括触发的内源性活性物质—信号转

导中介物质—保护性效应物质三个环节,目前多数研究是针对触发物质和效应物质,而对中介物质即细胞内信号转导通路研究较少。探讨细胞内信号转导通路与IRI之间的关系,有助于从分子水平研究IRI的机制,从而为治疗IRI提供新的作用靶点。Janus激酶/信号转导和转录激活子(JAK/STAT)信号转导通路是目前心血管研究的热点。JAK/STAT信号转导通路是一条反应敏感性通路,近年来备受关注,代表从细胞膜到细胞核的信号转导,已经成为细胞因子及氧化应激信号转导的一条重要通路。大量研究及我们前期实验证实,IRI时,许多神经激素(Ang II、腺苷、内皮素等)及细胞因子(IL、TNF等)等细胞外信号被激活,其改变对IRI的发生、发展和转归起着重要作用^[42],因此JAK-STAT信号转导通路可能参与了IRI过程。研究也证实了JAK-STAT信号转导通路参与了IRI过程^[43-45]。活血化瘀中药预处理是否也通过JAK-STAT信号转导通路起到心肌IRI保护作用? IRI导致了心肌细胞的死亡和不可逆的功能丧失,细胞凋亡越来越被认为是心脏I/R时心肌细胞死亡的主要机制之一^[46, 47],是IRI的特征性改变,细胞凋亡的多少决定着IRI的轻重^[48],凋亡相关基因和酶的改变是由细胞内信号转导介导的级联反应过程,JAK-STAT信号转导通路广泛参与细胞的凋亡。研究表明STAT1的激活与缺血引起的心肌细胞凋亡有关,而STAT3具有抗凋亡的心脏保护作用^[49, 50]。Bcl-2、Bax、半胱氨酸蛋白酶3(Caspase-3)是控制凋亡发生的相关基因和酶。那么血瘀证心肌IRI时JAK-STAT信号转导通路中的哪些成员被激活?其时程变化规律如何?JAK-STAT信号转导通路与其下游Bcl-2、Bax、Caspase-3在血瘀证心肌IRI时发生了什么变化?之间是否存在联系?通过何种方式起作用?阻断JAK/STAT信号转导通路对细胞凋亡有何影响?活血化瘀中药能否减少细胞凋亡,其机制又是如何?值得深入研究。

4.2 活血化瘀中药对细胞信号转导网络的影响 以上文献回顾和目前认识,认为中药的治疗作用发挥了多层次、多靶点、多微效应的特点。IRI的细胞保护是通过一个复杂的信号转导网络调控实现的,细胞内存在着多种信号转导方式和途径,各种方式和途径间又在多个层次上具有交叉调控,形成了一个十分复杂的信号网络系统。阐明细胞信号转导复杂性机制对于认识细胞在整个生命过程中的增殖、分化、代谢、癌变及死亡等诸方面的表现和调控方式,进而理解生命活动的本质具有重大意义,但目前研究尚少。根据蛋白芯片或基因芯片等现代生物技术手段,在部分信号网络定量分析的基础上,结合目前高速发展的数学及强大的计算机系

统,构建数学模型及对信号网络进行数学模拟分析,探索中药在干预疾病信号转导网络中主要相关基因表达及其生物分子等方面发挥“多因微效”(多靶点)的整体调节作用,为中医药治疗疾病研究提供新的思路及方法,具有重大现实意义。

4.3 活血化瘀中药对心肌IRI血管新生的研究 目前认为骨髓干细胞(BMSCs)具有多向分化潜能,已证实一定条件下能分化为内皮、神经和心肌等细胞^[51, 52],干细胞心脏移植可能是心肌梗死后诱导心肌再生和血管再生的有希望的治疗途径。大量实验研究表明多种中药对干细胞的定向分化有调控作用^[53],王文等^[54]研究活血化瘀中药复方芪丹通脉片时大鼠骨髓间充质干细胞(MSCs)移植后在缺血心肌组织中分化为内皮细胞的协同作用,发现其有促进MSCs在缺血心肌中转化为内皮细胞,增加毛细血管密度的作用。因此,随着干细胞研究的不断深入,从某些抗心肌缺血确有疗效的中医著名方药和经验方中,筛选具有诱导分化骨髓干细胞促心肌再生和促血管生成的中药及其有效成分部位和合理配伍处方,将揭开急性心肌梗死治疗新的一页,将可能成为中医药走向现代化的一个标志。

参 考 文 献

- [1] 郭光,高克颜.活血通脉汤治疗冠心病心绞痛(心血瘀阻型)62例[J].中医研究,2004,17(1):28-29.
Guo G, Gao KY. Treatment of angina pectoris with Huoxue Tongmai Decoction[J]. Tradit Chin Med Res, 2004, 17(1): 28-29.
- [2] 徐浩,鹿小燕,陈可冀,等.血瘀证及其兼证与冠脉造影所示病变及介入治疗后再狭窄的相关性研究[J].中国中西医结合杂志,2007,27(1):8-13.
Xu H, Lu XY, Chen KJ, et al. Study on correlation of blood-stasis syndrome and its accompanied syndromes with pathological changes showed in coronary angiography and restenosis after percutaneous coronary intervention[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2007, 27(1): 8-13.
- [3] 史载祥.冠心病血运重建后中西医结合治疗思考[J].医学研究杂志,2007,36(7):2-5.
Shi ZX. Some thoughts on studying coronary heart disease revascularization treatment by integrative medicine[J]. J Med Res, 2007, 36(7): 2-5.
- [4] 季海刚,司亮.丹参对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展[J].光明中医,2006,21(3):52-54.
Ji HG, Si L. Progress in the protective effect of myocardial ischemia-reperfusion injury by salvia[J]. J Tradit Chin Med, 2006, 21(3): 52-54.
- [5] 张良,袁冬平,徐立,等.丹酚酸B对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用机制研究[J].中药新药与临床药理,2008,19(6):467-469.
Zhang L, Yuan DP, Xu L, et al. Protective mechanism of salvianolic acid B on myocardial ischemia-reperfusion injury of rats[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2008, 19(6): 467-469.
- [6] 王晓斌,于锋,刘飞.丹酚酸B对内皮细胞氧化损伤的保护作用及机制研究[J].东南大学学报(医学版),2008,27(1):42-46.
Wang XB, Yu F, Liu F. Protective effect of salvianolic acid B on oxidative injury in HUVECs and its possible mechanism[J]. J Southeast Univ (Med Sci Ed), 2008, 27(1): 42-46.
- [7] 杨富国,张安勇,陈作元,等.丹酚酸B对兔缺血再灌注心脏内皮细胞功能和血小板活化的影响[J].中西医结合学报,2008,6(12):1250-1254.
Yang FG, Zhang AY, Chen ZY, et al. Effects of salvianolic acid B on cardiovascular endothelial cells and platelet activation in a rabbit model of ischemia-reperfusion[J]. J Chin Integr Med, 2008, 6(12): 1250-1254.
- [8] 尚立芝,韦大文,王峰.川芎嗪对心肌缺血再灌注损伤大鼠HSP25和p38MAPK表达的影响[J].中华中医药杂志,2008,23(10):882-884.
Shang LZ, Wei DW, Wang F. Effects of ligustrazine on expression of HSP25 and p38MAPK proteins in rats with myocardial ischemia reperfusion injury[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2008, 23(10): 882-884.
- [9] 呼敏凤,尚立芝,韦大文.川芎嗪预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠保护作用的实验研究[J].上海中医药杂志,2008,42(4):66-68.
Hu MF, Shang LZ, Wei DW. Protective effects of ligustrazine on myocardial ischemia reperfusion injury in rats[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2008, 42(4): 66-68.
- [10] 尚立芝,王峰,王健人.川芎嗪预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠p38MAPK和TNF- α 表达的影响[J].河南中医学院学报,2008,23(5):24-25.
Shang LZ, Wang F, Wang JR. The effects of ligustrazine on expression of p38MAPK and TNF- α in rats with myocardial ischemia reperfusion injury[J]. J Henan Univ Chin Med, 2008, 23(5): 24-25.
- [11] 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.
- [12] 高伟,梁日欣,肖永庆,等.川芎内酯A预处理对大鼠离体心脏缺血再灌注所致血管内皮细胞损伤的保护作用[J].中国中药杂志,2005,30(18):1448-1451.
Gao W, Liang RX, Xiao YQ, et al. Protective effect of the pretreatment with chuanxiong-pathalide A on the vascular endothelial cells impaired by the ischemia and reperfusion in isolated rats

- hearts[J]. China J Chin Mater Med, 2005, 30 (18): 1448-1451.
- [13] 高伟, 梁日欣, 肖永庆, 等. 川芎内酯A预处理对心肌微血管内皮细胞缺氧/复氧损伤保护作用及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32 (2): 133-137.
- Gao W, Liang RX, Xiao YQ, et al. Protective effect and its mechanism of preconditioning of chuanxiong-pathalide A on rat cardiac microvascular endothelial cell injury by hypoxia and reoxygenation[J]. China J Chin Mater Med, 2007, 32 (2): 133-137.
- [14] 王成天, 王焱林, 陈锋, 等. 当归对大鼠缺血再灌注心肌HSP70和NF- κ B的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2005, 26 (1): 31-34.
- Wang CY, Wang YL, Chen F, et al. Effect of intravenous angelica on HSP70 and NF- κ B during myocardial ischemia and reperfusion injury in rats[J]. Med J Wuhan Univ (Med Sci Ed), 2005, 26 (1): 31-34.
- [15] 许进军, 张端莲. 当归注射液预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤后p53蛋白表达的影响[J]. 数理医药学杂志, 2007, 20 (4): 465-467.
- Xu JJ, Zhang DL. Effect of angelica Injection pretreatment on expression of p53 in protein level of myocardial ischemia reperfusion injury in rats[J]. J Mathemat Med, 2007, 20 (4): 465-467.
- [16] 刘锴, 张端莲. 当归注射液预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌组织中Survivin的表达[J]. 数理医药学杂志, 2009, 22 (1): 29-31.
- Liu K, Zhang DL. Effect of angelica Injection pretreatment on expression of survivin in myocardium of rats with myocardial ischemia reperfusion injury[J]. J Mathemat Med, 2009, 22 (1): 29-31.
- [17] 朱晓奕, 周亚平, 辛淮生, 等. 三七超细粉体对兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2009, 20 (5): 1114-1115.
- Zhu XY, Zhou YP, Xin HS, et al. Effect of *panax notoginseng* ultrafine powder on ischemia reperfusion injury in rabbits[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2009, 20 (5): 1114-1115.
- [18] 朱晓奕, 周亚平, 吴建农, 等. 三七超细粉体对兔缺血再灌注心肌ICAM-1蛋白表达的影响[J]. 江苏大学(医学版)学报, 2009, 19 (3): 268-269.
- Zhu XY, Zhou YP, Wu JN, et al. Effect of *panax notoginseng* ultrafine powder on ICAM-1 induced by ischemia/reperfusion in rabbits[J]. J Jiangsu Univ (Med Ed), 2009, 19 (3): 268-269.
- [19] 廖菁, 黄政德, 易刚强, 等. 三七注射液对兔缺血再灌注损伤的延迟预处理作用及信号机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12 (6): 429-432.
- Liao J, Huang ZD, Yi GQ, et al. Delayed cardioprotective effects and mechanisms of Sanqi Injection against ischemia and reperfusion (I/R) injury of rabbits[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2006, 12 (6): 429-432.
- [20] 顾国嵘, 黄培志, 童朝阳, 等. 血塞通预处理对心肌缺血再灌注损伤的早期保护作用[J]. 中国急救医学, 2005, 25 (4): 264-265.
- Gu GR, Huang PZ, Tong CY, et al. Early protective effect of preconditioning with *panax notoginseng* saponins on myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Chin J Crit Care Med, 2005, 25 (4): 264-265.
- [21] 王利果, 李树青. 灯盏细辛对大鼠心肌缺血再灌注心律失常和细胞凋亡的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7 (1): 52-54.
- Wang LG, Li SQ. Effect of breviscapine on arrhythmia and myocyte apoptosis induced by ischemia/reperfusion[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2009, 7 (1): 52-54.
- [22] 赵国安, 丁明伟, 陈丹. 灯盏花素联合预适应对兔心肌缺血再灌注细胞凋亡的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2009, 23 (1): 4-7.
- Zhao GA, Ding MW, Chen D. Effect of unified breviscapine and ischemic preconditioning on myocardial cell apoptosis during myocardial ischemia/reperfusion in rabbits[J]. Milit Med J South China, 2009, 23 (1): 4-7.
- [23] 贾俊海, 陈素仙, 苏一星, 等. 灯盏花素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 江苏大学(医学版)学报, 2006, 16 (6): 477-480, 484.
- Jia JH, Chen SX, Su YX, et al. Protective effects of breviscapine on myocardial ischemic reperfusion injury of rats[J]. J Jiangsu Univ (Med Ed), 2006, 16 (6): 477-480, 484.
- [24] 刘晓健, 王欣楠, 马岩, 等. 灯盏花素注射液对大鼠心肌缺血再灌注心律失常的影响[J]. 中药药理与临床, 2008, 24 (1): 33-34.
- Liu XJ, Wang XN, Ma Y, et al. Effects of breviscapine Injection on myocardial ischemia-reperfusion arrhythmia in rats[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2008, 24 (1): 33-34.
- [25] 黄烨, 王宗仁, 解娟, 等. 芪丹通脉片对心肌缺血/再灌注大鼠白细胞介素-10的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15 (4): 38-40.
- Huang Y, Wang ZR, Xie J, et al. Effects of Qidan Tongmai Tablet on IL-10 in the rat model of myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2008, 15 (4): 38-40.
- [26] 王宗仁, 李军昌, 王文, 等. 芪丹通脉片对缺血再灌注大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5 (9): 821-823.
- Wang ZR, Li JC, Wang W, et al. Effect of Qidan Tongmai Tablet on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2007, 5 (9): 821-823.
- [27] 解娟, 王宗仁, 王跃民, 等. 芪丹通脉片对缺血再灌注大鼠心电图及心肌中NF- κ B表达的影响[J]. 中国中医急症, 2008, 17 (4): 499-500, 515.
- Xie J, Wang ZR, Wang YM, et al. Effects of Qidan Tongmai Tablet on ECG and NF- κ B expression in myocardium of rats with ischemia reperfusion injury[J]. Chin J Crit Care Med, 2008, 17 (4): 499-500, 515.
- [28] 李军昌, 王文, 王宗仁, 等. 芪丹通脉片对急性缺血/再灌注大鼠心肌一氧化氮合酶系统的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15 (7): 30-32.
- Li JC, Wang W, Wang ZR, et al. Effect of Qidan Tongmai Tablet on nitric oxide synthase of ischemia/reperfusion myocardium in

- rats[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2008, 15 (7) : 30-32.
- [29] 王彬, 王宗仁, 李军昌, 等. 芪丹通脉片对大鼠缺血/再灌注损伤心肌细胞 GLUT4 的影响[J]. 心脏杂志, 2007, 19 (3) : 255-257.
- Wang B, Wang ZR, Li JC, et al. Effects of Qidan Tongmai Tablets on GLUT4 in rat model of myocardial ischemia reperfusion injury[J]. Chin Heart, 2007, 19 (3) : 255-257.
- [30] 刘建勋, 韩笑, 马晓斌, 等. 双参冠方对急性心肌梗死再灌注模型核因子- κ B 信号途径及细胞间隙连接通讯的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (3) : 228-231.
- Liu JX, Han X, Ma XB, et al. Effect of Shuangshen Tongguan Recipe on nuclear factor-kappa B signal pathway and myocardial junction mediated intercellular communication in acute myocardial ischemia/reperfusion injured model rats[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2005, 25 (3) : 228-231.
- [31] 韩笑, 刘建勋. 双参冠方药物血清对缺氧/复氧心肌细胞 Ca^{2+} -CaM-CaMPK II 信号系统的影响[J]. 中国药理学通报, 2006, 22 (7) : 876-879.
- Han X, Liu JX. The effects of Shuangshen Tongguan Recipe drug serum on calcium- Ca^{2+} -CaMPK II signal system in cardiomyocytes injury induced by hypoxia and reoxygenization[J]. Chin Pharmacol Bull, 2006, 22 (7) : 876-879.
- [32] 王怡, 王少峡, 姜志浩, 等. 首乌丹参方预处理对大鼠心肌梗死再灌注损伤 iNOS mRNA 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34 (12) : 1811-1814.
- Wang Y, Wang SX, Jiang ZH, et al. Effect of Gold Theragran Salvia Miltiorrhiza Prescription pretreatment on expression of iNOS mRNA level of myocardial ischemia reperfusion injury in rats[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2007, 34 (12) : 1811-1814.
- [33] 王怡, 王少峡, 任明, 等. 首乌丹参方预处理对大鼠心肌梗死再灌注损伤 PKC 与 iNOS mRNA 表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41 (10) : 75-78.
- Wang Y, Wang SX, Ren M, et al. Effect of Gold Theragran Salvia Miltiorrhiza Prescription pretreatment on expression of protein kinase C and iNOS mRNA level of myocardial ischemia reperfusion injury in rats[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2007, 41 (10) : 75-78.
- [34] 马骏, 石月萍, 赵建宇. 温阳通脉方预处理对心肌缺血再灌注大鼠 MDA 及 SOD 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6 (6) : 664-665.
- Ma J, Shi YP, Zhao JY. Effect of Wenyang Tongmai Decoction on MDA and SOD levels in ischemia-reperfusion myocardium[J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis, 2008, 6 (6) : 664-665.
- [35] 石月萍, 马骏, 唐艺超. 温阳通脉方预处理对心肌再灌注大鼠 CK-MB LDH 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26 (10) : 2245-2246.
- Shi YP, Ma J, Tang YC. Influence of Wenyang Tongmai Decoction preconditioning to CK-MB LDH on ischemia-/reperfusion myocardium of rats[J]. China Arch Tradit Chin Med, 2008, 26 (10) : 2245-2246.
- [36] 黄政德, 王庆高, 刘东亮, 等. 加味丹参饮预处理对心肌细胞内钙超载的延迟保护作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27 (2) : 37-39.
- Huang ZD, Wang QG, Liu DL, et al. Delayed protection of pretreatment with Jiawei Danshen Decoction for calcium overload in myocardial cells in rats[J]. J Hunan Univ Tradit Chin Med Univ, 2007, 27 (2) : 37-39.
- [37] 黄政德, 李鑫辉, 谢雪姣, 等. 活血化瘀药对血瘀证心肌缺血再灌注损伤家兔内源性活性因子及炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25 (7) : 1319-1321.
- Huang ZD, Li XH, Xie XJ, et al. Influence of drugs for activating microcirculation and removing stasis on the endothelial vaso active factors and inflammatory factors of myocardial ischemia reperfusion injury in blood stasis syndrome of rabbits[J]. China Arch Tradit Chin Med, 2007, 25 (7) : 1319-1321.
- [38] 王庆高, 黄政德, 肖健, 等. 加味丹参饮预处理对乳鼠缺氧/复氧心肌细胞的延迟保护作用及对蛋白激酶 C 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5 (10) : 953-955.
- Wang QG, Huang ZD, Xiao J, et al. Delayed protective function of the precondition with Jiawei Danshen Decoction on hypoxic/reoxygenation myocardial cell and effects on PKC[J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis, 2007, 5 (10) : 953-955.
- [39] 李鑫辉, 黄政德, 司友琴, 等. 益气活血法对缺血再灌注损伤血瘀证兔心肌细胞间黏附分子-1 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27 (6) : 30-33.
- Li XH, Huang ZD, Si YQ, et al. Effect of tonifying qi to activate blood on expression of intercellular molecule-1 of myocardial ischemia reperfusion in blood stasis syndrome in rabbits[J]. J Hunan Univ Tradit Chin Med, 2007, 27 (6) : 30-33.
- [40] 黄政德, 李鑫辉, 张少泉, 等. 益气活血法对血瘀证兔缺血再灌注心肌细胞核因子 κ B 蛋白表达影响[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26 (8) : 1629-1631.
- Huang ZD, Li XH, Zhang SQ, et al. Influence of qi-benefiting and blood-activating method on the expression of NF- κ B protein of myocardial ischemia reperfusion in blood stasis syndrome of rabbits[J]. China Arch Tradit Chin Med, 2008, 26 (8) : 1629-1631.
- [41] 廖菁, 黄政德, 胡华, 等. 加味丹参饮对大鼠实验性心肌梗死血损伤的抗凝血作用研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16 (1) : 44-45, 98.
- Liao J, Huang ZD, Hu H, et al. Anticoagulation effects of Supplemented Salvia Beverage on experimental myocardial ischemia in rats[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2009, 16 (1) : 44-45, 98.
- [42] 黄文林, 朱孝峰. 信号转导[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 182-191.
- Huang WL, Zhu XF, editors. Signal transduction[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 182-191.
- [43] 王高频, 刘义, 孙英贤, 等. 大鼠心肌梗死再灌注心功能变化与 JAK/STAT 信号通路相关性研究[J]. 中国心血管杂志, 2008, 13 (2) : 90-94.
- Wang GP, Liu Y, Sun YX, et al. Correlation between cardiac

- function and JAK/STAT signal pathway during ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart[J]. Chin J Cardiovasc Med, 2008, 13 (2): 90-94.
- [44] Dawn B, Xuan Y, Guo Y, et al. IL-6 plays an obligatory role in late preconditioning via JAK-STAT signaling and upregulation of iNOS and COX-2[J]. Cardiovasc Res, 2004, 64 (1): 61-71.
- [45] Bolli RR, Dawn B, Xuan Y. Emerging role of the JAK-STAT pathway as a mechanism of protection against ischemia/reperfusion injury[J]. J Mol Cell Cardiol, 2001, 33 (11): 1893-1896.
- [46] Pirat B, Muderrisoglu H, Unal MT, et al. Recombinant human-activated protein C inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion[J]. Coron Artery Dis, 2007, 18 (1): 61-66.
- [47] Ruixing Y, Al-Ghazali R, Jinzhen W. Pretreatment with probucol attenuates cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia/reperfusion[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2006, 66 (7): 549-558.
- [48] 刘艳霞, 顾云, 辛毅, 等. 大鼠急性心肌梗死再灌注损伤诱导细胞凋亡的实验研究[J]. 心肺血管病杂志, 2009, 28 (3): 191-194. Liu YX, Gu Y, Xin Y, et al. Study of apoptosis in experimental ischemia-reperfusion injury in rat myocardium[J]. J Cardiovasc Pulmon Dis, 2009, 28 (3): 191-194.
- [49] Jugdutt BI, Sawicki G. AT1 receptor blockade alters metabolic, functional and structural proteins after reperfused myocardial infarction: detection using proteomics[J]. Mol Cell Biochem, 2004, 263 (1-2): 179-188.
- [50] Stephanou A. Role of STAT-1 and STAT-3 in ischemia/reperfusion injury[J]. J Cell Mol Med, 2004, 8 (4): 519-525.
- [51] 陈运贤, 何敏, 刘建华, 等. 心肌梗死大鼠血清促进骨髓间质干细胞分化为心肌细胞的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23 (5): 853-857. Chen YX, He M, Liu JH, et al. Effect of serum from acute myocardial infarction rat on inducing rat bone marrow mesenchymal stem cells into cardiomyocytes[J]. Chin J Pathophysiol, 2007, 23 (5): 853-857.
- [52] 陈运贤, 钟雪云. 骨髓干细胞在再生医学中的临床应用[J]. 现代医学仪器与应用, 2008, 20 (1): 44-48. Chen YX, Zhong XY. Clinical application of bone marrow stem cells in regenerative medicine[J]. Modern Med Sci Apparatus Appl, 2008, 20 (1): 44-48.
- [53] 胡俊, 黄秀榕, 祁明信, 等. 中药诱导干细胞定向分化的研究进展[J]. 中草药, 2006, 37 (1): 147-149. Hu J, Huang XR, Qi MX, et al. Advances in studies on committed differentiation of stem cell induced by Chinese materia medica[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2006, 37 (1): 147-149.
- [54] 王文, 李军昌, 张金洲, 等. 芪丹通脉片对移植后骨髓间充质干细胞分化为内皮细胞的协同作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9 (7): 482-484. Wang W, Li JC, Zhang JZ, et al. Synergistic effect of Qidan Tongmai Tablet on differentiation of transplanted MSCs into endothelial cells[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2007, 9 (7): 482-484.

(收稿: 2009-11-16 修回: 2010-03-10)

《浙江中西医结合杂志》2011年征订启事

本刊创刊于1991年, 浙江省卫生厅主管, 浙江省中西医结合学会、浙江省中西医结合医院主办的中西医结合综合性学术期刊, 是中国中西医结合系列杂志之一。办刊宗旨: 贯彻党的中医政策与中西医结合方针, 以中西医结合为主, 以实用为主, 面向临床, 面向基层。本刊设有专家讲座、名老中医经验、论著、实验研究、学术讨论、经验交流、病例报告、药园地、硕博园地、康复与护理、综述等栏目。本刊为《中国核心期刊(遴选)数据库》收录期刊, 万方数据—数字化期刊群收录期刊; 《中国学术期刊综合评价数据库》统计源刊; 《中国期刊全文数据库(CJFD)全文收录期刊; 科技部西南信息中心《中文科技期刊数据库》收录期刊; 《中文科技资料目录—医药卫生》收录源期刊; 《中华首席医学网》全文收录期刊。

本刊是浙江省卫生厅评审卫生高级专业技术资格的医学期刊, 适合从事中医药、中西医结合及西医西药临床、科研、医技、护理、教学等工作的专业技术人员及相关大专院校师生阅读, 欢迎来稿。

本刊为国际大16开本66页, 月刊。国际标准刊号: ISSN 1005-4561, 国内统一刊号: CN 33-1177/R, 每月10日出刊。每期定价: 6.00元, 全年定价: 72.00元(可以破订)。国内邮发代号32-112。读者可到当地邮局订阅, 亦可向本刊编辑部订购。

本刊地址: 浙江省杭州市环城东路208号, 《浙江中西医结合杂志》编辑部; 邮政编码: 310003; 电话: 0571-85186890, 56109558; 传真: 0571-85186890; E-mail: zjzxyjhzz@yahoo.com.cn, zj85186890@126.com。