



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.015

• 临床基础研究 •

苦参碱对心肌梗死大鼠辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 平衡及钾通道 Kv2.1 和 KIR2.1 的影响

彭兴 林玲 周祥群 杨大英 尹涛源

[摘要] **目的** 探讨苦参碱对心肌梗死大鼠辅助性 T 细胞 1(Th1)/辅助性 T 细胞 2(Th2) 平衡及钾通道 Kv2.1、KIR2.1 的影响。**方法** 制备心肌梗死大鼠模型 60 只,随机分为模型组、低剂量苦参碱组(50 mg/kg)、中剂量苦参碱组(100 mg/kg)、高剂量苦参碱组(200 mg/kg)、硫氮卓酮组(2.61 mg/kg),每组各 12 只,药物处理组大鼠于建模成功后每天灌胃治疗,持续 7 d,另取 12 只大鼠作为假手术组。末次给药 24 h 后处死大鼠检测心肌梗死面积,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-10 水平,流式细胞术检测外周血 Th1/Th2 比值,蛋白质印迹法(Western blot)检测心肌组织钾通道 Kv2.1、KIR2.1 蛋白水平。**结果** 与假手术组比较,模型组大鼠心肌梗死面积比例、血清 CK-MB、cTnI、IFN- γ 、IL-2 水平、外周血 Th1/Th2 比值升高,血清 IL-4、IL-10、心肌组织钾通道 Kv2.1 及 KIR2.1 蛋白水平降低($P < 0.05$);与模型组比较,各药物处理组大鼠心肌梗死面积比例、血清 CK-MB、cTnI、IFN- γ 、IL-2 水平、外周血 Th1/Th2 比值降低,血清 IL-4、IL-10 水平、心肌组织钾通道 Kv2.1 及 KIR2.1 蛋白水平升高且各苦参碱组呈剂量依赖性($P < 0.05$);高剂量苦参碱组和硫氮卓酮组大鼠上述指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 苦参碱可恢复心肌梗死大鼠 Th1/Th2 平衡,上调心肌组织钾通道 Kv2.1 和 KIR2.1 蛋白的表达,降低心肌梗死面积,起心肌保护作用。

[关键词] 苦参碱; 心肌梗死; 辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2; 钾通道

Effects of matrine on helper T cell 1/helper T cell 2 balance and potassium channels Kv2.1 and KIR2.1 in rats with myocardial infarction Peng Xing, Lin Ling, Zhou Xiangqun, Yang Daying, Yin Taoyuan. Department of Cardiovascular Medicine, Sanya Central Hospital, Sanya 572000, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of matrine on helper T cell 1(Th1)/helper T cell 2(Th2) balance and potassium channel Kv2.1, KIR2.1 in rats with myocardial infarction. **Methods** Sixty rats with myocardial infarction were randomly divided into model group, low dose matrine group(50 mg/kg), medium dose matrine group(100 mg/kg), high dose matrine group(200 mg/kg) and thiazolidone group(2.61 mg/kg), with 12 rats in each group. Rats in drug treatment groups were given intragastric administration for 7 d after successful modeling. Another 12 rats were taken as sham-operated group. Rats were killed 24 h after the last administration and myocardial infarct area was measured. Levels of serum creatine kinase isoenzymes(CK-MB), cardiac troponin I(cTnI), interferon γ (IFN- γ), interleukin(IL)-2, IL-4 and IL-10 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). Th1/Th2 value in peripheral blood was detected by flow cytometry. Western blotting was used to detect the levels of potassium channel Kv2.1 and KIR2.1 protein in myocardial tissue. **Results** Compared with sham-operated group, proportion of myocardial infarct area, levels of serum CK-MB, cTnI, IFN- γ , IL-2 and Th1/Th2 value in peripheral blood in model group increased significantly, while levels of serum IL-4, IL-10, potassium channel Kv2.1 and KIR2.1 protein in myocardial tissue in model group decreased significantly($P < 0.05$). Compared with model group, proportion of myocardial infarction area, levels of serum CK-MB, cTnI, IFN- γ , IL-2 and Th1/Th2 value in peripheral blood in different drug treatment groups decreased significantly, while the levels of serum IL-4, IL-10, potassium channel Kv2.1 and KIR2.1 protein in myocardial tissue increased significantly, and there was a dose-dependent manner in different matrine groups($P < 0.05$). There were no significant differences of above indexes between high dose matrine group and thiazephone group($P > 0.05$). **Conclusion** Matrine can restore Th1/Th2 balance in rats with myocardial infarction, up-regulate the

expressions of potassium channel Kv2.1 and KIR2.1 protein in myocardial tissue, reduce myocardial infarction area, and play a role in myocardial protection.

[Key words] Matrine; Myocardial infarction; Helper T cell 1/helper T cell 2; Potassium channel

心肌梗死是因冠状动脉供血不足引起的常见疾病,也是心血管系统患者死亡的主要原因,严重威胁患者的生命健康。苦参碱是从豆科植物苦参中提取的有效成分,具有保护心肌缺血后损伤的作用,可长期用于心肌梗死后的治疗^[1]。既往研究发现,苦参碱可通过调节辅助性 T 细胞 1(Th1)/辅助性 T 细胞 2(Th2) 细胞亚群向 Th2 偏移,减轻炎症反应,从而起神经保护作用^[2]。体外研究结果显示,低浓度的苦参碱可促进 HERG-HEK 细胞中 HERG 钾通道表达^[3],但关于苦参碱对心肌梗死大鼠 Th1/Th2 平衡及钾通道 Kv2.1 和 KIR2.1 影响的报道较少,本研究通过建立心肌梗死大鼠模型对此进行探讨,现报道如下。

材料与方法

1. 材料:SPF 级雄性 SD 大鼠 72 只[许可证号:SYXK(湘)2013-0004,购自湖南中医药大学动物实验中心],体质量 180~220 g。饲养条件:自然光照,温度约 25℃,相对湿度约 50%,噪音≤80 分贝,自由饮食、饮水,定期更换垫料,鼠笼定期清洗消毒。苦参碱购于上海康朗生物科技有限公司;硫氮卓酮购于天津田边制药有限公司;2,3,5-三苯基氯化四氮唑购于美国 Sigma 公司;肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTn I)、 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)-10、IL-2、IL-4 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒、鼠源抗 Kv2.1、抗 KIR2.1、抗 β -actin 一抗均购于美国 Abcam 公司;羊抗鼠辣根过氧化物酶(HRP)二抗购于美国 CST 公司;异硫氰酸酯(FITC)-IFN- γ 和藻红蛋白(PE)-IL-4 均购于上海恒斐生物科技有限公司;二喹啉甲酸(BCA)试剂盒、蛋白裂解液、红细胞裂解液均购于上海碧云天公司。BL-420F 生物信号采集与分析系统购于成都泰盟软件有限公司;DHX-300 动物呼吸机购于成都仪器厂;Elx800 酶标仪、1659001 蛋白电泳仪、Trans-Blot SD 半干转膜仪、GelDocEZ 凝胶成像系统购于美国 Bio-Rad 公司;CytoFLEX 流式细胞仪购于美国贝克曼库尔特公司;Centrifuge 5424R 低温高速离心机购于德国 Eppendorf 股份公司。

2. 方法

(1)大鼠模型制备、分组及给药方法:参照文献[4]中的方法制作心肌梗死大鼠模型:腹腔注射 2.5% 戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉大鼠,以仰卧位固定在鼠板上,连接仪器,监测大鼠心电图,然后行气管插管并

连接呼吸机。于大鼠左侧第 3、4 肋间距离胸骨左缘约 0.5 cm 处逐层打开大鼠左胸,暴露心脏,在大鼠左冠状动脉前降支根部约 1 mm 处穿线结扎。大鼠左心室颜色由红变白,且心电图显示 ST 波抬高,表示缺血模型制备成功^[5],还纳心脏,迅速逐层缝合切口,于术后 3 天内每天注射青霉素。假手术组(12 只)仅打开胸腔穿线而不结扎冠状动脉,其余操作与模型组相同。将建模成功大鼠随机分为 5 组:模型组、低剂量苦参碱组(50 mg/kg)、中剂量苦参碱组(100 mg/kg)、高剂量苦参碱组(200 mg/kg)、硫氮卓酮组(2.61 mg/kg),每组 12 只。参照文献[6],在苦参碱中加入盐水溶解后分别配制浓度为 5 mg/ml、10 mg/ml、20 mg/ml 的溶液;参照文献[7],在硫氮卓酮中加入生理盐水溶解后配制浓度为 0.261 mg/ml 的溶液,药物处理组大鼠每天以 10 ml/kg 的剂量灌胃治疗,模型组和对照组以等剂量的生理盐水灌胃,持续 7 d。

(2)标本采集及 TTC 染色:末次给药 24 h 后,各组大鼠麻醉后处死,随机选取 6 只大鼠,先每只大鼠抽取颈动脉血约 3 ml,然后分离心脏,剪取约 0.5 g 心肌组织,储存于 -80℃ 冰箱中备用。每组剩余 6 只大鼠均分离心脏,以生理盐水漂洗表面,将心脏沿冠状面切为厚度大致相同的 5 片后放在小皿中,加入 2% TTC 染液,37℃ 水浴,避光孵育 30 min,弃去染液,加入 4% 多聚甲醛,4℃ 固定 24 h 后,正常心肌组织为紫红色,梗死区域组织呈淡白色。拍照后采用 Image Pro 软件分析图像,计算心肌梗死面积,心肌梗死面积比例(%) = 全心脏梗死面积(mm²)/全心脏切片面积(mm²) × 100%。

(3)ELISA 检测大鼠血清 CK-MB、cTnI、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10 水平:取上述采集的颈动脉血 2 ml 静置 15 min 后,以 3 000 r/min、4℃ 离心 15 min,取上清液,分别采用 ELISA 试剂盒检测血清 CK-MB、cTnI、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10 水平,具体操作步骤参照试剂盒说明书进行。

(4)流式细胞术检测外周血 Th1/Th2 比值:取上述采集的颈动脉血 1 ml,向其中加入红细胞裂解液,冰浴 30 min 后,以 1 000 r/min、4℃ 离心 5 min,采用预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤细胞沉淀后计数,取含有 1×10^6 个细胞的细胞悬浮液,加入大鼠 FITC-IFN- γ 、PE-IL-4 单克隆抗体震荡混匀,4℃ 避光孵育 15 min,以 1 000 r/min、4℃ 离心 5 min,采用预冷的 PBS 洗涤细胞沉淀后,加入 0.5 ml PBS 重悬,震荡混匀,采用流式细胞仪检测 Th1、Th2 细胞百分比,并计算其比值。

(5) 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测心肌组织钾通道 Kv2.1、KIR2.1 蛋白表达水平: 于上述剪取的大鼠心肌组织中加入蛋白裂解液, 采用匀浆机制备为匀浆液。采用 BCA 试剂盒测定蛋白总浓度, 并调整各组蛋白浓度使之相同, 各组均加入 20 g 蛋白, 进行 SDS-PAGE 凝胶电泳, 转移蛋白至聚偏二氟乙烯膜 (PVDF), 根据目的蛋白分子量截取条带置于小盒中, 加入 5% 的脱脂奶粉, 室温下封闭 2 h, 加入 Kv2.1、KIR2.1 一抗, 4 ℃ 下孵育过夜, 采用氨丁三醇-缓冲盐水吐温 20 (TBST) 漂洗 3 次后, 加入二抗, 室温下孵育 2 h。以化学发光法显色, 采用 Tanon 软件拍摄图像并以 Image-J 软件分析蛋白相对表达量。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 *LSD-t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.6 组大鼠心肌梗死面积比较: 与假手术组比较, 模型组大鼠心肌梗死面积比例明显增加 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 药物处理组大鼠心肌梗死面积比例均降低且苦参碱各组呈剂量依赖性 ($P < 0.05$); 高剂量苦参碱组与硫氮卓酮组大鼠心肌梗死面积比例比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 6 组大鼠心肌梗死面积比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	心肌梗死面积比例 (%)
假手术组	1.21 ± 0.11
模型组	29.92 ± 5.13 ^a
低剂量苦参碱组	21.32 ± 3.64 ^b
中剂量苦参碱组	13.35 ± 2.18 ^{bc}
高剂量苦参碱组	4.82 ± 1.13 ^{bcd}
硫氮卓酮组	4.93 ± 1.25 ^{bcd}

注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$; 与低剂量苦参碱组比较, ^c $P < 0.05$; 与中剂量苦参碱组比较, ^d $P < 0.05$

2.6 组大鼠血清 CK-MB、cTnI、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10 水平比较: 与假手术组比较, 模型组大鼠血清 CK-MB、cTnI、IFN- γ 、IL-2 水平均明显升高, IL-4、IL-10 水平均明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 药物处理

组大鼠血清 CK-MB、cTnI、IFN- γ 、IL-2 水平均降低且苦参碱各组呈剂量依赖性, IL-4、IL-10 水平均升高且苦参碱各组呈剂量依赖性 ($P < 0.05$); 高剂量苦参碱组和硫氮卓酮组大鼠上述指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。3.6 组大鼠外周血 Th1/Th2 比值比较: 与假手术组比较, 模型组大鼠外周血 Th1/Th2 比值明显升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 各药物处理组大鼠外周血 Th1/Th2 比值均降低, 且各苦参碱组呈剂量依赖性 ($P < 0.05$); 高剂量苦参碱组与硫氮卓酮组大鼠上述指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 6 组大鼠外周血 Th1/Th2 比值比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	Th1/Th2 比值
假手术组	1.74 ± 0.35
模型组	17.21 ± 1.52 ^a
低剂量苦参碱组	8.34 ± 1.02 ^b
中剂量苦参碱组	4.13 ± 0.76 ^{bc}
高剂量苦参碱组	2.28 ± 0.48 ^{bcd}
硫氮卓酮组	2.26 ± 0.39 ^{bcd}

注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$; 与低剂量苦参碱组比较, ^c $P < 0.05$; 与中剂量苦参碱组比较, ^d $P < 0.05$

4.6 组大鼠心肌组织钾通道 Kv2.1、KIR2.1 蛋白水平比较: 与假手术组比较, 模型组大鼠心肌组织钾通道 Kv2.1、KIR2.1 蛋白水平明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 药物处理组大鼠心肌组织钾通道 Kv2.1、KIR2.1 蛋白水平均升高且苦参碱各组呈剂量依赖性 ($P < 0.05$); 高剂量苦参碱组与硫氮卓酮组大鼠上述指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1、表 4。

讨 论

近年来, 我国心肌梗死的发病率和死亡率逐渐升高, 且趋于年轻化, 由于该病发展迅速, 当心肌组织出现大面积梗死后, 将会出现强烈的炎症反应, 导致心脏功能下降、心肌细胞死亡、心律失常等, 严重威胁患者生命健康^[8-9]。苦参碱是一种苦参中含有的生物碱, 具有镇痛、抗惊厥、抗炎、免疫调节等作用, 还有明显减轻心肌损伤的功能, 可有效缓解左心室重塑, 改善心脏肥厚大鼠的心功能^[10]。本研究采用结扎左冠状动脉前

表 2 6 组大鼠血清 CK-MB、cTnI、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	TnI (ng/L)	CK-MB (U/L)	IFN- γ (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
假手术组	18.21 ± 2.38	1 020.09 ± 235.62	56.82 ± 7.31	53.14 ± 6.62	432.32 ± 39.48	152.36 ± 12.48
模型组	83.63 ± 5.24 ^a	3 430.15 ± 321.21 ^a	146.13 ± 20.34 ^a	101.42 ± 16.37 ^a	215.64 ± 20.19 ^a	87.71 ± 6.52 ^a
低剂量苦参碱组	60.34 ± 3.61 ^b	2 689.27 ± 272.33 ^b	123.62 ± 18.18 ^b	87.16 ± 9.85 ^b	287.36 ± 21.05 ^b	105.64 ± 7.13 ^b
中剂量苦参碱组	48.62 ± 2.13 ^{bc}	1 875.36 ± 265.23 ^{bc}	97.58 ± 10.31 ^{bc}	75.34 ± 7.67 ^{bc}	342.15 ± 23.12 ^{bc}	124.42 ± 8.67 ^{bc}
高剂量苦参碱组	29.65 ± 1.09 ^{bcd}	1 302.46 ± 203.51 ^{bcd}	67.48 ± 5.13 ^{bcd}	60.15 ± 4.86 ^{bcd}	410.16 ± 25.34 ^{bcd}	141.37 ± 8.92 ^{bcd}
硫氮卓酮组	31.01 ± 1.12 ^{bcd}	1 299.67 ± 201.17 ^{bcd}	64.82 ± 4.75 ^{bcd}	59.64 ± 4.74 ^{bcd}	412.54 ± 26.18 ^{bcd}	139.92 ± 8.45 ^{bcd}

注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$; 与低剂量苦参碱组比较, ^c $P < 0.05$; 与中剂量苦参碱组比较, ^d $P < 0.05$

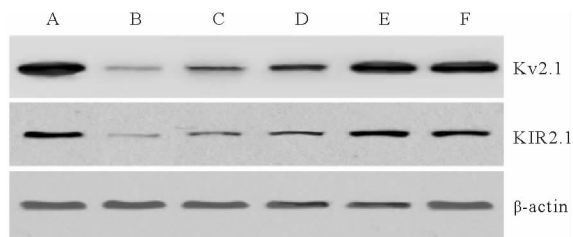


图 1 Western blot 检测 6 组大鼠心肌组织钾通道 Kv2.1、KIR2.1 蛋白水平 (A:假手术组;B:模型组;C:苦参碱低剂量组;D:苦参碱中剂量组;E:苦参碱高剂量组;F:硫氮卓酮组)

表 4 6 组大鼠心肌组织钾通道 Kv2.1、KIR2.1 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	Kv2.1	KIR2.1
假手术组	1.36 ± 0.21	0.87 ± 0.18
模型组	0.31 ± 0.05 ^a	0.21 ± 0.04 ^a
低剂量苦参碱组	0.65 ± 0.08 ^b	0.47 ± 0.07 ^b
中剂量苦参碱组	0.91 ± 0.12 ^{bc}	0.65 ± 0.07 ^{bc}
高剂量苦参碱组	1.22 ± 0.15 ^{bcd}	0.81 ± 0.12 ^{bcd}
硫氮卓酮组	1.25 ± 0.14 ^{bcd}	0.82 ± 0.11 ^{bcd}

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与低剂量苦参碱组比较,^c $P < 0.05$;与中剂量苦参碱组比较,^d $P < 0.05$

降支法制备心肌梗死大鼠模型发现,模型组大鼠心肌梗死面积比例、CK-MB、cTnI 等心肌损伤标记物水平明显升高,表明大鼠心肌供血减少,心肌组织受损;使用苦参碱灌胃治疗后,药物处理组大鼠心肌梗死面积比例、CK-MB 和 cTnI 水平均较模型组降低,且各苦参碱组呈剂量依赖性,而高剂量苦参碱组与硫氮卓酮组大鼠上述指标比较差异无统计学意义,表明苦参碱可减少心肌梗死面积,降低心肌损伤程度,推测苦参碱可用于治疗心肌梗死,保护心脏功能。

既往研究显示,兔心肌缺血及心肌梗死后,心肌组织钾通道 KIR2.1 蛋白表达被抑制而诱发心律失常^[11]。钾离子通道通过调控心肌细胞电生理稳态在心肌梗死中发挥重要作用,心肌梗死时内向整流钾电流降低,引起心肌细胞动作电位时程延长,导致心律失常等^[12]。心肌梗死患者血清中存在大量炎性细胞,如巨噬细胞、T 淋巴细胞等,且 IFN- γ 、IL-2 等 Th1 型促炎性细胞因子分泌增加,IL-4、IL-6、IL-10 等 Th2 型免疫抑制细胞因子分泌减少,从而加重机体免疫炎症反应损伤心肌组织^[13]。体外研究表明,调节 Th1/Th2 免疫平衡影响心肌细胞钾通道 KIR2.1 表达,Th1/Th2 向 Th1 偏移可导致 KIR2.1 表达降低^[14]。苦参碱可通过阻滞核因子(NF)- κ B 信号传导而调控类风湿关节炎患者的 Th1/Th2 免疫平衡向 Th2 偏移^[15],进而推测苦参碱可通过调控 Th1/Th2 平衡影响心肌梗死大鼠钾通道 Kv2.1 和 KIR2.1 蛋白的表达。本研究结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠 IFN- γ 、IL-2 水平、Th1/Th2 比值明显升高,IL-4、IL-10、

Kv2.1 及钾通道 KIR2.1 蛋白水平明显降低;与模型组比较,药物处理组大鼠血清 IFN- γ 、IL-2 水平、Th1/Th2 比值降低,IL-4、IL-10、钾通道 Kv2.1 及 KIR2.1 蛋白水平升高且各苦参碱组呈剂量依赖性;高剂量苦参碱组与硫氮卓酮组大鼠上述指标比较差异均无统计学意义,表明苦参碱可降低 Th1 型细胞因子 IFN- γ 、IL-2 分泌,增加 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-10 分泌,使 Th1/Th2 免疫平衡向 Th2 偏移,恢复 Th1/Th2 平衡,同时上调钾通道 Kv2.1 和 KIR2.1 蛋白的表达,推测苦参碱保护心肌梗死模型大鼠心肌损伤可能通过调控 Th1/Th2 平衡实现。

综上所述,苦参碱可能通过纠正 Th1/Th2 免疫平衡向 Th1 偏移,上调钾通道 Kv2.1 和 KIR2.1 蛋白的表达,减轻心肌梗死大鼠的心肌损伤,修复心脏功能,但本研究未在体外通过共培养 T 淋巴细胞及心肌细胞的方法探讨影响 Th1/Th2 细胞免疫平衡对钾通道 Kv2.1 和 KIR2.1 蛋白表达的影响,同时关于 Th1/Th2 细胞免疫平衡与钾通道 Kv2.1 及 KIR2.1 蛋白表达之间的内在机制尚不明确,尚需将来深入研究。

参 考 文 献

- [1] 连红强,徐志伟,郭海风,等. 中药苦参碱与西药普萘洛尔对心肌梗死后大鼠疗效的对比研究[J]. 牡丹江医学院学报,2015,36(1):9-12.
- [2] 肖旭,石文达,才春华,等. 苦参碱预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤外周血 Th1/Th2 细胞因子影响作用[J]. 河北医学,2018,24(9):1416-1420.
- [3] Zhang Y, Du J, Zhang Y, et al. Effects of matrine, Oxymatrine and resveratrol on the expression of potassium channels in HERG [J]. J Pharm Pharmacol,2007,42(2):139-144.
- [4] 吴佳妮,郭书文,齐欣,等. 益气活血方对心肌梗死大鼠心肌血管形态及 VEGFR-2 和 HIF-1 α 的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5):236-239.
- [5] 周大亮,郝丹,魏林,等. 有氧运动对大鼠急性心肌梗死后心肌纤维化的影响[J]. 中国医师杂志,2017,19(6):852-854.
- [6] 魏世杰,周家伟,甘梦月,等. 苦参碱对心脏肥厚大鼠的心功能和左室重塑的改善作用[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(4):338-342.
- [7] 熊崎宇,范金茹,陈彤,等. 心痛方对急性心肌梗死大鼠 NCX mRNA 表达及 Ca²⁺ 浓度的影响[J]. 湖南中医杂志,2019,35(4):147-149.
- [8] 康云鹏,郭雯,刘文娟,等. 急性非 ST 段抬高型心肌梗死合并外周动脉疾病患者的临床特点及发生院内不良事件的危险因素[J]. 中国医药,2018,13(7):969-972.
- [9] 郭振宇,刘西平. 青年急性心肌梗死患者临床特点分析[J]. 临床内科杂志,2018,35(7):482-484.
- [10] 智信,陈晓,苏佳灿. 苦参碱药理作用研究进展[J]. 成都中医药大学学报,2017,40(1):123-127.
- [11] Zhai XW, Zhang L, Guo Y F, et al. The IK1/Kir2.1 channel agonist zacopride prevents and cures acute ischemic arrhythmias in the rat[J]. PLoS One,2017,12(5):e0177600.
- [12] Lan YF, Zhang JC, Gao JL, et al. Effects of nerve growth factor on the action potential duration and repolarizing currents in a rabbit model of myocardial infarction[J]. J Geriatr Cardiol,2013,10(1):39-51.
- [13] Lluberas N, Trias N, Brugnini A, et al. Lymphocyte subpopulations in myocardial infarction: a comparison between peripheral and intracoronary blood[J]. Springer Plus,2015,4(12):744-752.
- [14] 袁明杰,黄从新,赵菲菲,等. 猪急性心肌梗死后钾通道 Kv2.1、Kir2.1 基因表达的变化[J]. 武汉大学学报(医学版),2008,29(3):305-308.
- [15] Niu Y, Dong Q, Li R. Matrine regulates Th1/Th2 cytokine responses in rheumatoid arthritis by attenuating the NF- κ B signaling[J]. Cell Biol Int,2017,41(6):611-621.

(收稿日期:2019-05-21)

(本文编辑:周三凤)