

益心口服液预处理对大鼠急性心肌缺血的保护作用

许文雅, 郭 炜, 顾晓慧, 杨新鹏, 章 忱, 吕 嵘, 卫洪昌(上海中医药大学病理教研室, 上海 201203)

摘要 目的:观察益心口服液预处理对急性心肌缺血大鼠的保护作用并初步探讨其作用机制。**方法:**Wistar 雄性大鼠, 随机分为假手术组、模型组、地尔硫革组、复方丹参滴丸组、益心口服液大、中、小剂量组, 通过冠状动脉左前降支结扎建立急性心肌缺血模型, 观察结扎缺血过程中各组大鼠心电图 J 点位移变化、左心室功能的改变 (LVSP、LVEDP、 $\pm dp/dt_{max}$)、血清超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 含量以及形态学的变化。**结果:**与模型组相比, 益心口服液各剂量组均能对抗冠脉结扎引起的 J 点抬高及左心室功能的衰退 ($P < 0.05$), 其中以大、中剂量组效果最佳; 益心口服液大、中剂量组同时能提高心肌缺血大鼠血清 SOD 含量、降低 MDA 含量, 减轻缺血心肌病理形态学的改变; 益心口服液大、中剂量组对抗心肌缺血损伤的作用优于地尔硫革处理组, 但与复方丹参滴丸组无显著性差异 ($P > 0.05$)。**结论:**益心口服液预处理对冠脉结扎引起的急性心肌缺血具有一定的保护作用, 其保护作用可能涉及抗氧化应激损伤机制。

关键词 益心口服液; 预处理; 急性心肌缺血

中图分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)06-0422-05

Protective effect of Yixin oral liquid preconditioning on acute myocardial ischemia in rats

XU Wen-ya, GUO Wei, GU Xiao-hui, YANG Xin-peng, ZHANG Chen, LV Rong, WEI Hong-chang (Department of Pathology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the protective effect of Yixin oral liquid (YOL) preconditioning on acute myocardial ischemia in rats. **Methods:** The model of acute myocardial ischemia was established on rats by left coronary artery ligation, then the rats were divided into 7 groups randomly: sham operation group, Model group, Diltiazem hydrochloride group, Fufang Danshen Dripping Pills group (FD) and various concentration of YOL groups (high, medium and low doses). The change of J point of ECG, the left ventricular function (LVSP, LVEDP, $\pm dp/dt_{max}$), the superoxide dismutase (SOD) and malonaldehyde (MDA) contents in serum, and the pathologic structure of ischemic rats were observed. **Results:** The YOL preconditioning could obviously antagonize J point raise and deterioration of left ventricular function compared with the model group ($P < 0.05$), in which the high and medium dose groups with YOL are better; and there were no significant difference between FD group and the high and medium-dose with YOL group. The high and medium dose group with YOL raised SOD level and decreased MDA level in serum, and also ameliorated myocardial pathologic structure changes in acute ischemia rat. **Conclusion:** YOL preconditioning contributes to protective effect on acute myocardial ischemia in rats.

KEY WORDS Yixin oral liquid; preconditioning; acute myocardial ischemia

益心口服液由益母草、黄芪、川芎、红花四味药组成, 其中益母草、川芎、红花, 补血活血化瘀; 黄芪补益心气, 诸药合用, 使心气得复, 心血得养, 心阳得扶, 有利于提高心脏的抗缺血损伤能力。既往的临床与动物实验均证明其对于冠心病心肌缺血有较好的防治作用^[1-3], 本实验用不同浓度的益心口服液预处理观察其对急性心肌缺血的保护作用, 以寻求

益心口服液抗心肌缺血损伤的最适浓度, 在此基础上初步探讨了其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 清洁级 Wistar 雄性大鼠, 体重 220 ~ 250 g, 由上海中医药大学动物实验中心提供。

1.2 药物及试剂 益心口服液, 由黄芪、益母草、红花、川芎组方, 上海中医药大学药学院制成口服液, 每毫升含生药量 2.5 g。盐酸地尔硫革片 (商品名恬尔心), 上海信谊万象药业股份有限公司生产, 批号 050503。复方丹参滴丸, 天津天士力制药股份有限

基金项目: 上海市教委重点项目 (05zz12); 上海市教委重点学科项目资助 (J50301)。

作者简介: 许文雅 (1981-), 女, 硕士研究生。

通讯作者: 郭炜. E-mail: guowei311@163.com.

公司生产,批号 20060311。超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成生物工程有限公司)。

1.3 主要仪器 ALC-C8 动物呼吸机(上海奥尔科特生物技术有限公司);Powerlab 生理记录仪(Powerlab 公司);722 分光光度计。

1.4 动物造模方法 用 3% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,气管插管连接人工呼吸机,胸骨左侧剃毛,切开皮肤,钝性分离肌肉层,剪断第三根肋骨,剥离心包膜暴露心脏,在动脉圆锥和左心耳之间,左心耳下方 2 mm 处结扎左冠状动脉前降支 180 min。以心电图 J 点明显抬高并稳定 15 min 以上、心尖部心肌呈灰白色,表明急性心肌缺血大鼠模型成功。

假手术组用同样大小的带线缝合针从左心耳下缘右侧进针,从肺动脉圆锥左侧出针,进针深度及宽度同上,但缝合针不打结,其余操作同心肌梗死造模方法。

1.5 分组与给药 Wistar 雄性大鼠,随机分为 7 组:①假手术组(生理盐水 50 mg/kg);②模型组(生理盐水 50 mg/kg);③地尔硫草组(5 mg/kg);④复方丹参滴丸组(300 mg/kg);⑤益心口服液小剂量组(5 g/kg,相当于人体用药量的 1/2);⑥益心口服液中剂量组(10 g/kg,相当于人体用药剂量);⑦益心口服液大剂量组(20 g/kg,相当于人体用药量的 2 倍)。造模前连续给药 7 d(灌胃)。

2 观察指标

2.1 II 导联心电图 PowderLab 生物信息采集系

统记录大鼠心电图 II 导联结扎前后 J 点位移变化(mV)。

2.2 血流动力学 大鼠腹腔麻醉后,仰卧固定,分离右侧颈总动脉,插 PE-50 心导管(导管均充以 0.3% 肝素生理盐水)至左心室,通过压力换能器用 Powerlab Chart 5.0 软件连续记录左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、最大收缩舒张速率($\pm dp/dtmax$)。

2.3 血清 SOD 和 MDA 的检测 各组结扎 3 h 后,腹主动脉取血,分离血清,检测血清 SOD、MDA 含量。

2.4 病理形态学 每组摘取心脏 5 只,置福尔马林溶液中固定,常规石蜡切片,HE 染色,光镜观察。

2.5 统计方法 所有数据均使用 SPSS12.0 统计软件统计,数据以($\bar{x} \pm s$)表示。两组数据采用 Student's t-test 进行显著性检验。多组数据采用单因素方差分析及 LSD 法进行显著性检验。

3 结果

3.1 各组大鼠缺血前后心电图 J 点位移变化(见表 1) 结扎前各组 J 点均无显著差异($P > 0.05$)。结扎后模型组与假手术组比较 J 点显著抬高($P < 0.05$);益心口服液各剂量组与模型组比较,能显著改善结扎引起的 J 点抬高,且作用优于地尔硫草($P < 0.05$)。复方丹参滴丸组与模型组比较也能显著改善结扎引起的 J 点抬高($P < 0.05$),益心口服液各剂量组与复方丹参滴丸组比较无显著差异($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠缺血前后心电图 J 点(mV)位移变化

组别	动物数	缺血时间(min)					
		结扎前	10	30	60	120	180
假手术组	8	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.05 ± 0.04	0.05 ± 0.03	0.05 ± 0.03
模型组	8	0.05 ± 0.03	0.31 ± 0.06 ¹⁾	0.31 ± 0.08 ¹⁾	0.31 ± 0.08 ¹⁾	0.33 ± 0.09 ¹⁾	0.32 ± 0.08 ¹⁾
地尔硫草组	7	0.05 ± 0.02	0.32 ± 0.05 ¹⁾	0.32 ± 0.09 ¹⁾	0.33 ± 0.08 ¹⁾	0.30 ± 0.09 ¹⁾	0.31 ± 0.08 ¹⁾
复方丹参滴丸组	8	0.05 ± 0.03	0.14 ± 0.05 ¹⁾²⁾³⁾	0.17 ± 0.08 ¹⁾²⁾³⁾	0.19 ± 0.05 ¹⁾²⁾³⁾	0.22 ± 0.06 ¹⁾²⁾³⁾	0.20 ± 0.07 ¹⁾²⁾³⁾
益心口服液组(小)	8	0.05 ± 0.03	0.21 ± 0.09 ¹⁾²⁾³⁾	0.24 ± 0.07 ¹⁾	0.24 ± 0.08 ¹⁾	0.24 ± 0.08 ¹⁾²⁾	0.22 ± 0.09 ¹⁾²⁾³⁾
益心口服液组(中)	8	0.05 ± 0.02	0.17 ± 0.08 ¹⁾²⁾³⁾	0.18 ± 0.06 ¹⁾²⁾³⁾	0.16 ± 0.06 ¹⁾²⁾³⁾	0.16 ± 0.06 ¹⁾²⁾³⁾	0.16 ± 0.06 ¹⁾²⁾³⁾
益心口服液组(大)	8	0.04 ± 0.03	0.17 ± 0.08 ¹⁾²⁾³⁾	0.19 ± 0.08 ¹⁾²⁾³⁾	0.19 ± 0.08 ¹⁾²⁾³⁾	0.19 ± 0.08 ¹⁾²⁾³⁾	0.18 ± 0.08 ¹⁾²⁾³⁾

¹⁾ $P < 0.05$, 与假手术组比较;²⁾ $P < 0.05$, 与模型组相比;³⁾ $P < 0.05$, 与地尔硫草组比较

3.2 各组大鼠缺血前后血流动力学改变(见表 2 ~ 表 5) 结扎前,各实验组 LVSP、LVEDP、 $\pm dp/dtmax$ 均无显著性差异($P > 0.05$);与模型组比较,益心口服液大、中剂量组与复方丹参滴丸组均能抑制缺血后 LVSP 的降低($P < 0.05$);且益心口服液大剂量与中剂量组作用优于地尔硫草组($P < 0.05$)。

与模型组比较,益心口服液各剂量组与复方丹

参滴丸组均能抑制缺血造成的 LVEDP 的抬高($P < 0.05$);地尔硫草组与模型组比较,无显著性差异($P > 0.05$)。

益心口服液中剂量组以及复方丹参滴丸组均能抑制缺血导致的 $\pm dp/dtmax$ 的变化($P < 0.05$);益心口服液各剂量组均有改善 $\pm dp/dtmax$ 的作用($P < 0.05$)。

表2 益心口服液对心肌缺血大鼠 LVSP (mmHg) 的影响

组别	动物数	结扎前	缺血时间 (min)				
			10	30	60	120	180
假手术组	8	141.50 ± 9.69	135.98 ± 10.48	133.17 ± 18.89	129.84 ± 21.37	132.23 ± 21.21	123.36 ± 19.46
模型组	8	142.13 ± 13.14	114.55 ± 11.29 ¹⁾	117.45 ± 11.73	111.33 ± 12.18	105.60 ± 12.18 ¹⁾	93.97 ± 8.41 ¹⁾
地尔硫草组	7	145.78 ± 17.60	119.37 ± 15.23 ¹⁾	117.89 ± 15.79	115.06 ± 16.55	106.81 ± 7.97	100.99 ± 7.46
复方丹参滴丸组	8	142.08 ± 20.81	111.01 ± 24.93	124.13 ± 28.12	121.07 ± 26.78	119.23 ± 21.55 ²⁾	115.89 ± 22.28 ²⁾
益心口服液组(小)	7	146.99 ± 9.91	112.77 ± 10.56 ¹⁾	114.92 ± 15.94	121.08 ± 19.85	116.36 ± 18.71	108.08 ± 22.48
益心口服液组(中)	8	147.94 ± 22.34	125.36 ± 19.93	124.72 ± 17.69	129.52 ± 20.58	124.52 ± 20.77 ²⁾	124.32 ± 22.19 ²⁾³⁾
益心口服液组(大)	9	147.07 ± 15.58	130.18 ± 11.66 ²⁾³⁾	139.78 ± 24.43 ²⁾³⁾	139.94 ± 21.80 ²⁾³⁾	137.40 ± 17.23 ²⁾³⁾	129.00 ± 23.86 ²⁾³⁾

¹⁾ $P < 0.05$, 与假手术组比较; ²⁾ $P < 0.05$, 与模型组相比; ³⁾ $P < 0.05$, 与地尔硫草组比较

表3 益心口服液对心肌缺血大鼠 LVEDP (mmHg) 的影响

分组	动物数	结扎前	缺血时间 (min)				
			10	30	60	120	180
假手术组	8	1.74 ± 3.85	4.46 ± 2.63	3.69 ± 3.40	5.06 ± 4.27	3.95 ± 2.37	4.13 ± 2.37
模型组	8	3.42 ± 4.46	10.18 ± 6.84 ¹⁾	10.43 ± 7.42 ¹⁾	14.30 ± 7.91 ¹⁾	11.98 ± 6.67 ¹⁾	10.32 ± 4.65 ¹⁾
地尔硫草组	7	0.78 ± 8.45	7.94 ± 7.41	10.53 ± 9.30 ¹⁾	10.32 ± 8.06	8.27 ± 6.12	7.74 ± 6.30
复方丹参滴丸组	8	-2.18 ± 6.88	3.73 ± 4.26 ²⁾	3.55 ± 6.36 ²⁾	4.76 ± 5.64 ²⁾	7.26 ± 4.57	5.87 ± 4.95
益心口服液组(小)	7	-1.35 ± 4.45	4.36 ± 4.50 ²⁾	7.62 ± 4.11	7.56 ± 3.14 ²⁾	5.50 ± 5.97 ²⁾	5.81 ± 6.24
益心口服液组(中)	8	0.88 ± 3.93	6.18 ± 4.76	8.53 ± 4.84	8.62 ± 8.29	5.54 ± 5.29 ²⁾	4.87 ± 3.25 ²⁾
益心口服液组(大)	9	-0.05 ± 4.22	7.91 ± 5.31	8.91 ± 5.90 ²⁾	5.55 ± 5.91 ²⁾	5.67 ± 3.69 ²⁾	5.30 ± 2.79 ²⁾

¹⁾ $P < 0.05$, 与假手术组比较; ²⁾ $P < 0.05$, 与模型组相比

表4 益心口服液对心肌缺血大鼠 + dp/dtmax 的影响

分组	动物数	结扎前	缺血时间 (min)				
			30	60	120	180	
假手术组	8	8 033.17 ± 1 265.92	7 076.57 ± 2 175.99	7 138.71 ± 2 374.63	7 368.20 ± 2 430.24	6 997.61 ± 2 110.73	
模型组	8	6 533.03 ± 2 635.97	4 920.81 ± 1 977.05 ¹⁾	4 007.66 ± 1 250.40 ¹⁾	3 299.87 ± 2 131.00 ¹⁾	3 486.92 ± 2 213.56 ¹⁾	
地尔硫草组	7	6 292.20 ± 1 622.42	4 821.20 ± 1 362.36 ¹⁾	4 432.04 ± 2 274.37 ¹⁾	3 912.59 ± 1 925.74 ¹⁾	3 733.70 ± 1 481.95 ¹⁾	
复方丹参滴丸组	7	6 965.21 ± 2 010.34	5 965.99 ± 1 499.91	5 782.31 ± 2 718.43	5 280.01 ± 1 871.24 ¹⁾²⁾	5 360.71 ± 1 399.43	
益心口服液组(小)	7	6 051.29 ± 1 496.82	4 375.72 ± 2 485.18 ¹⁾	5 496.31 ± 2 859.24	4 127.63 ± 1 880.30 ¹⁾	4 541.36 ± 2 347.47 ¹⁾	
益心口服液组(中)	8	7 432.55 ± 2 472.42	5 647.93 ± 2 304.13	5 982.72 ± 2 619.03	5 358.25 ± 1 415.98 ¹⁾²⁾	5 709.37 ± 2 355.94 ²⁾	
益心口服液组(大)	9	6 460.32 ± 1 752.90	5 016.35 ± 2 446.66 ¹⁾	4 721.35 ± 1 309.55	4 900.89 ± 990.37 ¹⁾	5 287.28 ± 1 249.36	

¹⁾ $P < 0.05$, 与假手术组比较; ²⁾ $P < 0.05$, 与模型组相比

表5 益心口服液对心肌缺血大鼠 -dp/dtmax 的影响

分组	动物数	结扎前	缺血时间 (min)				
			30	60	120	180	
假手术组	8	-6 417.12 ± 764.42	-5 613.18 ± 829.60	-5 480.72 ± 580.53	-5 513.21 ± 430.94	-5 511.09 ± 481.58	
模型组	8	-4 363.54 ± 1 557.05 ¹⁾	-2 895.74 ± 767.08 ¹⁾	-2 330.97 ± 756.44 ¹⁾	-2 012.39 ± 1 059.01 ¹⁾	-1862.99 ± 1004.24 ¹⁾	
地尔硫草组	7	-4 374.83 ± 956.49	-3 664.57 ± 1 155.21	-3 072.12 ± 1 290.42	-2 845.20 ± 1 163.37	-2 236.42 ± 803.11	
复方丹参滴丸组	7	-4 315.76 ± 1 314.71	-3 486.04 ± 1 987.41	-3 198.94 ± 1 848.62	-2 779.62 ± 1 310.48	-3 078.43 ± 2 011.14 ²⁾	
益心口服液组(小)	7	-5 005.95 ± 1 232.18	-3 293.58 ± 1 209.10	-3 900.27 ± 1 633.02 ²⁾	-3 284.36 ± 1 070.44 ²⁾	-3 469.96 ± 1 527.12 ²⁾	
益心口服液组(中)	8	-5 304.81 ± 1 820.46	-3 660.34 ± 1 208.61	-3 881.32 ± 1 428.19 ²⁾	-3 590.95 ± 754.51 ²⁾	-3931.86 ± 954.63 ²⁾	
益心口服液组(大)	9	-4 580.44 ± 932.99	-3 716.18 ± 978.47	-3 845.64 ± 929.82 ²⁾	-3 656.06 ± 635.83 ²⁾	-3 563.54 ± 606.67 ²⁾	

¹⁾ $P < 0.05$, 与假手术组比较; ²⁾ $P < 0.05$, 与模型组相比

3.3 各组大鼠血清 SOD、MDA 含量测定(见表 6)

结果显示:与模型组比较,益心口服液中、大剂量组以及地尔硫草组的血清 SOD、MDA 含量均有统计学意义($P < 0.05$)。

3.4 各组大鼠心肌组织学变化益心口服液干预大鼠心肌缺血心肌 HE 染色图片($\times 200$,图 1 - 7)。

表6 各组血清 SOD、MDA 含量($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD 含量 (U/mL)	MDA 含量 (nmol/mL)
假手术组	181.07 ± 42.82	3.05 ± 1.04
模型组	117.28 ± 40.87 ¹⁾	5.43 ± 1.76 ¹⁾
地尔硫草组	156.37 ± 40.60 ²⁾	3.71 ± 1.12 ²⁾
复方丹参滴丸组	136.94 ± 45.56 ¹⁾	5.05 ± 1.63 ¹⁾
益心口服液组(小)	146.59 ± 43.60	5.08 ± 1.24 ¹⁾
益心口服液组(中)	153.28 ± 47.18 ²⁾	3.44 ± 1.00 ²⁾
益心口服液组(大)	166.80 ± 44.6 ²⁾	3.67 ± 1.17 ²⁾

¹⁾ $P < 0.05$, 与假手术组比较; ²⁾ $P < 0.05$, 与模型组相比

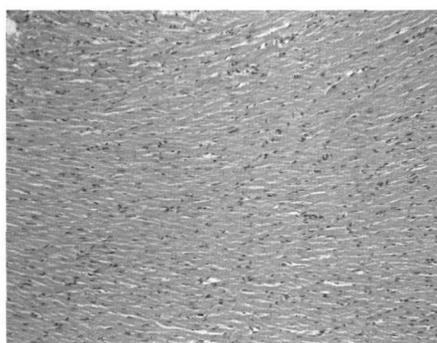


图 1 假手术组

镜下可见假手术组大鼠心肌细胞排列整齐,未见异常。

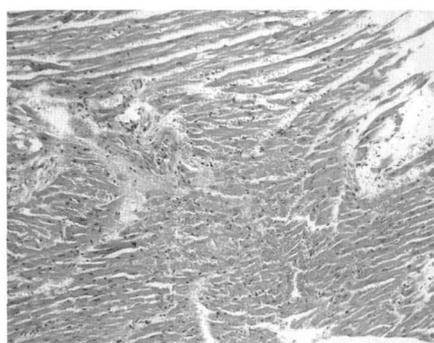


图 2 模型组

镜下可见模型组大鼠心肌纤维排列紊乱而疏松,间质水肿或充血,炎细胞反应,心肌细胞大片水肿并出现局灶性坏死。

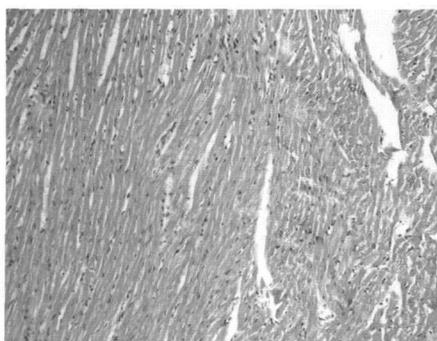


图 3 复方丹参滴丸组

镜下可见复方丹参滴丸组心肌细胞仅见少量炎细胞浸润,个别出现小灶性坏死,部分细胞水肿。

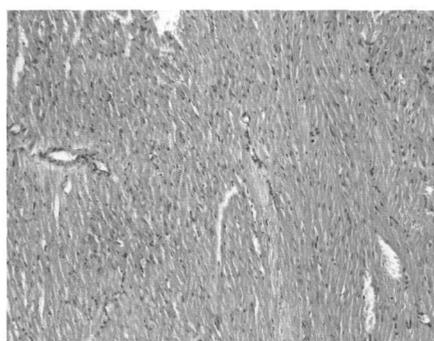


图 4 地尔硫革组

镜下可见地尔硫革组心肌细胞部分出现水肿、淤血。



图 5 益心口服液大剂量组

镜下可见益心口服液大剂量组心肌细胞仅见小部分水肿。

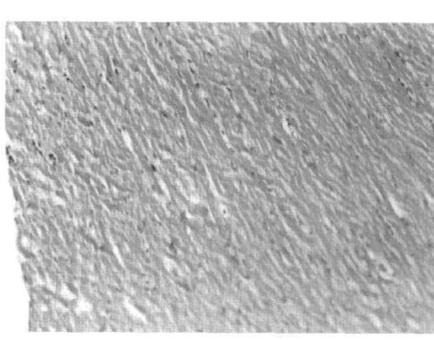


图 6 益心口服液中剂量组

镜下可见益心口服液中剂量组心肌细胞出现淤血,细胞肿胀。

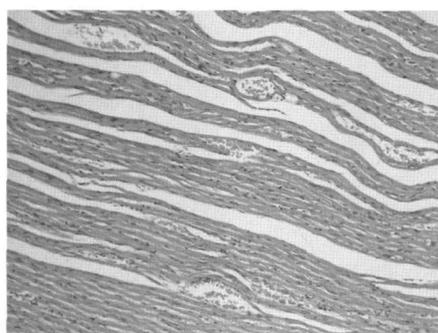


图 7 益心口服液小剂量组

镜下可见益心口服液小剂量组心肌细胞出现少量淤血,肌纤维排列呈波浪形。

4 讨论

冠状动脉结扎法是应用最为广泛、最早的心肌缺血模型制备方法^[4]。冠脉结扎主要是通过狭窄或闭塞冠状动脉造成心肌缺血和梗塞,最大的优点为临床相关性好,采用大鼠冠脉结扎能够成功复制大鼠急性心肌缺血损伤模型。大鼠冠脉结扎致心肌缺血模型中,J点位移值可视为心肌缺血模型成功的一个重要指标,J点上升或下降 0.1 mV 即可视为心肌缺血^[5]。心肌缺血时由于代谢障碍所致 ATP 减少,细胞内 K⁺ 丢失,无机磷酸盐增多,细胞内酸中毒,导致心肌的兴奋-收缩耦联障碍心肌收缩力减弱^[6],所以心肌缺血

往往伴随血流动力学及心脏功能的改变^[7]。氧自由基生成及脂质过氧化物反应增强是心肌缺血损伤的主要机制之一, SOD 是机体清除氧自由基的重要酶类, 对机体的氧化与抗氧化平衡起着重要的作用。心肌缺血时, 细胞内钙超载致自由基生成过多, 作用于细胞膜和血液循环中的脂质, 使其发生脂质过氧化并呈链式反应扩展, 导致细胞膜结构和功能的损伤, 并大量消耗抗氧化剂, 使 SOD 活力失代偿性下降, 从而启动自由基连锁反应, 氧自由基攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸, 引发脂质过氧化作用, 并因此形成脂质过氧化物, 如丙二醛 (MDA)。MDA 的测定常常与 SOD 的测定相互配合, SOD 活力的高低间接反映了机体清除氧自由基的能力, 而 MDA 的高低又间接反映了机体细胞受自由基攻击的严重程度, 两者结合分析反映了药物的抗氧化作用。

益心口服液以黄芪为君, 益母草为臣, 红花川芎为佐。黄芪为补气升阳的中药, 补气升阳, 使气足血行瘀化。益母草活血化瘀、祛瘀生新、养益心阴, 兼有利水渗浊之效, 可治久瘀所致水停。红花善通利经脉, 且入心经养血。川芎行气通络止痛。四药合用, 气血经络共调。将该复方按照 2:2:1:1 的配方比例通过加水煎煮、滤过、浓缩、醇沉法纯化等提取纯化方法, 由上海中医药大学药学院制成口服液制剂用于本实验。

本实验结果显示益心口服液具有: ①改善急性心肌缺血: 益心口服液各剂量组均能明显改善缺血造成的心电图 J 点抬高, 此作用优于地尔硫草处理组。与模型组比较, 益心口服液大、中剂量组均能明

显改善大鼠的 LVSP、LVEDP、 $\pm dp/dt_{max}$, 提示益心口服液有改善缺血心肌收缩舒张功能的作用。形态学检查同时证实了益心口服液各剂量组均能改善心肌缺血损伤。②提高心肌组织抗氧化损伤能力: 益心口服液大、中剂量能够提高血清中 SOD 含量, 降低脂质过氧化物 MDA 的活性, 提示其改善抗心肌缺血损伤的作用可能与对抗自由基生成有关。

综上所述益心口服液中、大剂量能明显改善冠脉结扎引起的急性心肌缺血, 改善血流动力学、提高心脏抗损伤能力, 保护缺血心肌。为开发成新药提供了有力的实验依据。

参考文献:

- [1] 卫洪昌, 朱冬胜, 朱晓梅, 等. 益心口服液预处理对急性心肌缺血大鼠 CEC、血浆 ET、CGRP 及心肌病理形态的影响[J]. 药学实践杂志, 1999, 17(4): 202.
- [2] 程康, 孙英霞, 章忱, 等. 益心口服液对大鼠体外心脏缺血再灌注损伤心功能的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2004, 28(2).
- [3] 王秀薇, 顾明昌, 袁灿星, 等. 益心口服液治疗冠心病心肌缺血得临床疗效研究[J]. 甘肃中医, 2002, 15(2): 79.
- [4] 周文武, 林玲. 冠脉结扎法制大鼠心肌缺血模型[J]. 中国实验动物学报, 2004, 12(14).
- [5] 陈奇. 中药药理研究方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 441.
- [6] 邵耕. 现代冠心病[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1998: 53.
- [7] 王北婴, 李仪奎. 中药新药研制开发技术与方法[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 42.

收稿日期: 2007-12-26

(上接第 411 页)

- [13] 吴正红. 壳聚糖及其衍生物包覆的脂质体对胰岛素细胞旁路转运的促进作用[J]. 中国药科大学学报, 2005, 36(4): 306.
- [14] Jain AK, Chalasani KB, Khar RK, *et al.* Muco-adhesive multivesicular liposomes as an effective carrier for transmucosal insulin delivery[J]. 2007, 15(6): 417.
- [15] Wang X, Zheng C, Wu Z, *et al.* Chitosan-NAC nanoparticles as a vehicle for nasal absorption enhancement of insulin[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2008, [Epub ahead of print].
- [16] Zhang X, Zhang H, Wu Z, *et al.* Nasal absorption enhancement of insulin using PEG-grafted chitosan nanoparticles[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 68(3): 526.
- [17] Krauland AH, Alonso MJ. Chitosan/cyclodextrin nanoparticles as macromolecular drug delivery system[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2007, 340: 134.
- [18] Joshi HM, Bhunkar DR, Joshi K, *et al.* Gold Nanoparticles as Carriers for Efficient Transmucosal Insulin Delivery[J]. Langmuir, 2006, 22: 300.

- [19] Bhumkar DR, Joshi HM, Sastry M, *et al.* Chitosan Reduced Gold Nanoparticles as Novel Carriers for Transmucosal Delivery of Insulin[J]. Pharmaceutical Research, 2007, 24(8): 1415.
- [20] Simon M, Wittmar M, Thomas K, *et al.* Insulin Containing Nanocomplexes Formed by Self-Assembly from Biodegradable Amine-Modified Poly(Vinyl Alcohol)-Graft-Poly(L-Lactide): Bioavailability and Nasal Tolerability in Rats[J]. Pharmaceutical Research, 2005, 22(11): 1879.
- [21] 郑广才. 多肽、蛋白质药物鼻腔给药系统的研究进展[J]. 中国药事, 2007, 21(7): 521.
- [22] Maitani Y, Nakamura K, Kumi Kawano. Application of Sterylglucoside-Containing Particles for Drug Delivery[J]. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2005, 6: 81.
- [23] Chen SC, Eiting K, Cui K, *et al.* Therapeutic Utility of a Novel Tight Junction Modulating Peptide for Enhancing Intranasal Drug Delivery[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006, 95(6): 1364.

收稿日期: 2008-05-26