

• 论著 •

盐酸戊乙奎醚对大鼠心肌缺血 / 再灌注损伤保护作用的研究

薛艳艳 林多茂 王兆麒 杨艳丽 程怡 马骏

【摘要】 目的 比较不同剂量盐酸戊乙奎醚 (PHC) 预处理对大鼠心肌缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤的保护作用。**方法** 健康雄性 Wistar 大鼠 48 只,按随机数字表法分为空白对照组 (Sham)、空白 +1.0 mg/kg PHC 对照组 (Sham+H-PHC 组)、I/R 组、I/R+0.1 mg/kg PHC 预处理组 (I/R+L-PHC 组)、I/R+0.3 mg/kg PHC 预处理组 (I/R+M-PHC 组) 及 I/R+1.0 mg/kg PHC 预处理组 (I/R+H-PHC 组) 6 组,每组 8 只。采用冠状动脉结扎制备心肌 I/R 损伤模型,于制模前 30 min 给予相应剂量 PHC 进行预处理。再灌注 3 h 后记录左室舒张期末压 (LVEDP)、左室收缩期末压 (LVESP)、射血分数 (EF) 和短轴缩短率 (FS);测定血清天冬氨酸转氨酶 (AST)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH) 含量。处死大鼠取心脏,测定心肌缺血面积 (AAR) 及梗死面积 (AI),计算 AI/AAR 比值;电镜下观察心肌纤维超微结构改变。**结果** 与 Sham 组和 Sham+H-PHC 组比较, I/R 后各组大鼠均表现为 LVEDP 增高, LVESP、EF 及 FS 降低, AST、CK-MB、LDH 含量升高, AI/AAR 增加。与 I/R 组比较,不同剂量 PHC 预处理组 LVEDP 下降, LVESP、EF、FS 升高, AST、CK-MB、LDH 含量及 AI/AAR 比值下降,以中、大剂量 PHC 组改善最明显 [LVEDP (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 11.33 ± 1.17 、 9.85 ± 1.09 比 15.82 ± 1.79 , LVESP (mmHg): 98.9 ± 10.6 、 112.8 ± 10.0 比 87.8 ± 9.2 , EF: 0.681 ± 0.074 、 0.741 ± 0.070 比 0.569 ± 0.072 , FS: $(42.4 \pm 4.6) \%$ 、 $(46.0 \pm 5.1) \%$ 比 $(36.8 \pm 3.9) \%$, AST (U/L): 386.97 ± 80.65 、 298.31 ± 54.88 比 603.47 ± 173.66 , CK-MB (U/L): 3.12 ± 0.84 、 2.88 ± 0.72 比 7.14 ± 1.54 , LDH (U/L): 1784.23 ± 488.49 、 1629.37 ± 436.34 比 2489.14 ± 460.80 , AI/AAR 比值: 0.284 ± 0.014 、 0.223 ± 0.008 比 0.377 ± 0.011 , 均 $P < 0.05$]; 中、大剂量 PHC 组比较,仅 LVEDP、LVESP 和 AI/AAR 比值差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$),其余指标比较均 $P > 0.05$ 。电镜下观察可见: I/R 损伤后线粒体明显肿胀,被膜不完整,线粒体嵴消失,结构不完整;中、大剂量 PHC 预处理组线粒体肿胀减轻,被膜逐渐完整,线粒体嵴可见,结构完整,以大剂量 PHC 预处理组效果最好,基本接近正常。**结论** PHC 预处理对心肌 I/R 损伤有明显的保护作用。中剂量 PHC (0.3 mg/kg) 和大剂量 PHC (1.0 mg/kg) 对心肌 I/R 损伤的保护作用明显优于小剂量 PHC (0.1 mg/kg),大剂量 PHC 的保护作用优于中剂量 PHC。

【关键词】 缺血 / 再灌注损伤, 心肌; 盐酸戊乙奎醚; 预处理

The research on protective effect of penethyclidine hydrochloride in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury Xue Yanyan, Lin Duomao, Wang Zhaoqi, Yang Yanli, Cheng Yi, Ma Jun. Center for Anesthesiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Ma Jun, Email: majun7689@163.com

【Abstract】 Objective To compare the protective effect of different dose of penethyclidine hydrochloride (PHC) in rats with myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury. **Methods** Forty-eight healthy male Wistar rats were randomly divided into six groups ($n = 8$ each): sham group, sham + 1.0 mg/kg PHC group (sham + H-PHC group), I/R group, I/R + 0.1 mg/kg PHC preconditioning group (I/R + L-PHC group), I/R + 0.3 mg/kg PHC preconditioning group (I/R + M-PHC group), and I/R + 1.0 mg/kg PHC preconditioning group (I/R + H-PHC group). I/R injury model was reproduced by ligation followed by release of the coronary artery, and PHC in different dosages was given at 30 minutes before model reproduction. At 3 hours after reperfusion, the left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), left ventricular end-systolic pressure (LVESP), ejection fraction (EF), and fractional shortening (FS) were recorded. The levels of aspartate aminotransferase (AST), MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), and lactate dehydrogenase (LDH) were determined. The myocardial tissues were harvested for the determination of the area at risk (AAR) and the infarct area (AI), and the percentage of AI/AAR was calculated. The examination of myocardial fiber was performed with electron microscopy. **Results** Compared with sham and sham + H-PHC groups, LVEDP

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.12.003

基金项目:国家自然科学基金 (81471902);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目 (2013-2-004)

作者单位: 100029 首都医科大学附属北京安贞医院麻醉中心

通讯作者: 马骏, Email: majun7689@163.com

was increased in I/R groups, LVESP, EF and FS were decreased, and the levels of AST, CK-MB and LDH, as well as the AI/AAR were increased. Compared with I/R group, in pretreatment groups with different doses of PHC, LVEDP was decreased, LVESP, EF and FS were increased, the levels of AST, CK-MB, LDH, and AI/AAR were also decreased, especially in I/R+M-PHC and I/R+H-PHC groups [LVEDP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 11.33 ± 1.17 , 9.85 ± 1.09 vs. 15.82 ± 1.79 , LVESP (mmHg): 98.9 ± 10.6 , 112.8 ± 10.0 vs. 87.8 ± 9.2 , EF: 0.681 ± 0.074 , 0.741 ± 0.070 vs. 0.569 ± 0.072 , FS: $(42.4 \pm 4.6)\%$, $(46.0 \pm 5.1)\%$ vs. $(36.8 \pm 3.9)\%$, AST (U/L): 386.97 ± 80.65 , 298.31 ± 54.88 vs. 603.47 ± 173.66 , CK-MB (U/L): 3.12 ± 0.84 , 2.88 ± 0.72 vs. 7.14 ± 1.54 , LDH (U/L): $1\ 784.23 \pm 488.49$, $1\ 629.37 \pm 436.34$ vs. $2\ 489.14 \pm 460.80$, AI/AAR: 0.284 ± 0.014 , 0.223 ± 0.008 vs. 0.377 ± 0.011 , all $P < 0.05$]. There was significant difference in LVEDP, LVESP, and AI/AAR between I/R + M-PHC group and I/R + H-PHC group (all $P < 0.05$), and no significant difference in other parameters (all $P > 0.05$). It was showed by electron microscopic examination that after I/R injury, the myocyte mitochondria membranes were broken, mitochondria were markedly swollen, mitochondrial cristae disappeared; however in I/R+M-PHC and I/R+H-PHC groups, mitochondrial swelling was mild, the capsule was more or less intact, mitochondrial cristae were partly visible, the structure was complete, especially in the group I/R+H-PHC, and the mitochondrial structure was close to normal. **Conclusions** PHC could protect myocardial from I/R injury. Mid dose of PHC (0.3 mg/kg) and high dose of PHC (1.0 mg/kg) could provide better protective effect than low dose of PHC (0.1 mg/kg), and high dose of PHC is better in effect than the middle dose.

【Key words】 Ischemia/reperfusion injury, myocardial; Penethylidine hydrochloride; Preconditioning

心肌缺血/再灌注(I/R)损伤是影响急性冠脉综合征(ACS)及心脏手术患者存活率和预后的主要危险因素^[1-2]。抗胆碱药盐酸戊乙奎醚(PHC)在临床上常用于麻醉前给药以抑制唾液腺和呼吸道腺体分泌^[3]。近年来有研究报告,PHC具有对抗I/R损伤以保护受损心肌的作用^[4],但其临床最佳用药剂量尚未明确。本研究拟通过给予心肌I/R损伤大鼠不同剂量PHC预处理,观察其抗I/R损伤的作用程度及最佳治疗剂量,为其临床应用提供依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物和分组:48只健康雄性Wistar大鼠,体质量200~300g,由北京维通利华公司提供,动物许可证号:SCXK(京)2012-001。按随机数字表法分为空白对照组(Sham组)、空白+大剂量PHC对照组(Sham+H-PHC组)、I/R组、I/R+小剂量PHC预处理组(I/R+L-PHC组)、I/R+中剂量PHC预处理组(I/R+M-PHC组)、I/R+大剂量PHC预处理组(I/R+H-PHC组)6组,每组8只。

1.2 急性心肌I/R损伤模型的建立及处理:采用冠状动脉结扎(CAL)制备大鼠心肌I/R损伤模型^[5-6]。腹腔注射10%水合氯醛3mL/kg麻醉大鼠,于手术台上仰卧位固定,实时监测心电图;暴露气管并连接呼吸机行机械通气,设置呼吸频率80次/min,潮气量6~8mL/kg,呼吸比为2:1;开胸暴露心脏及大血管根部,剪开心包,用尼龙缝线结扎左冠状动脉前降支(LAD)起始部造成缺血,以结扎区域变白、局部心肌运动减弱、2个以上导联出现ST段明显抬高(>0.1mV)提示结扎成功;30min后打开尼龙缝线

使血液流通,复灌3h。Sham组和Sham+H-PHC组仅在LAD处穿线不结扎,观察3h;I/R+L-PHC、I/R+M-PHC、I/R+H-PHC组于结扎前30min分别静脉注射0.1、0.3和1.0mg/kg PHC;Sham+H-PHC组于穿线前30min给予1.0mg/kg PHC;Sham组和I/R组注射等量生理盐水。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 血流动力学监测:复灌3h后用飞利浦IE33超声系统采集血流动力学数据,包括左室收缩期末压(LVESP)、左室舒张期末压(LVEDP)、射血分数(EF)及短轴缩短率(FS)。

1.3.2 心肌酶测定:复灌3h后取血,离心取血清,于-20℃保存备用,采用紫外分光光度法检测血清天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及乳酸脱氢酶(LDH)含量。

1.3.3 心肌梗死体积测定:复灌后3h经颈静脉注射2%伊文思蓝2~3mL,确定未缺血区和缺血区。经耳缘静脉注射10%KCl,使心脏停于舒张期。取心脏,用生理盐水洗净,-20℃冷冻30~60min。测定前取出冷冻心脏制备切片,用2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)溶液染色,拍照并用图像分析系统分析,以梗死面积与缺血面积比值(AI/ARR)反映心肌梗死体积。

1.3.4 心肌纤维的超微结构观察:取缺血区心尖部组织1mm×1mm×1mm,以备电镜下观察。

1.4 统计学处理:采用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用多

样本单因素方差分析,组间比较采用 Bonferroni 法检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学指标 (表 1): 与 Sham 组比较, I/R 组 LVEDP 明显增高, 而 LVESP、EF、FS 均明显降低 (均 $P < 0.05$)。PHC 预处理各组随剂量增加, LVEDP 逐步降低, LVESP、EF、FS 均逐步增高, 且以 I/R+H-PHC 组各指标的变化最为明显 (均 $P < 0.05$)。Sham 组与 Sham+H-PHC 组比较差异均无统计学意义。

2.2 血清 AST、CK-MB 及 LDH 含量 (表 2): 与 Sham 组比较, I/R 组血清 CK-MB、AST、LDH 含量明显增高 (均 $P < 0.05$)。PHC 预处理各组随剂量增加, AST、CK-MB、LDH 含量逐渐降低, I/R+H-PHC 组降低最显著 (均 $P < 0.05$)。Sham 组与 Sham+H-PHC 组比较差异均无统计学意义。

2.3 心肌梗死体积 (表 2): I/R 组有明显的心肌梗死灶; PHC 预处理各组随剂量增加, 心肌梗死体积逐渐减小, 以 I/R+H-PHC 组减小更为明显 (均 $P < 0.05$); Sham 组与 Sham+H-PHC 组比较差异均无统计学意义。

2.4 心肌纤维的超微结构观察 (图 1): 电镜下观察, Sham 组和 Sham+H-PHC 组心肌细胞的线粒体被膜完整、嵴比较清晰, 结构完整; I/R 组心肌细胞线粒体被膜不完整, 线粒体肿胀明显、嵴消失, 结构不完整; I/R+L-PHC 组与 I/R 组比较心肌纤维超微结构无明显改善; I/R+M-PHC 组线粒体被膜较完整, 线粒体轻度肿胀、嵴部分可见, 结构较完整; I/R+H-PHC 组线粒体被膜完整, 线粒体无明显肿胀、嵴清晰可见, 结构完整。

表 1 不同剂量 PHC 预处理对心肌 I/R 损伤大鼠血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	LVEDP (mmHg)	LVESP (mmHg)	EF	FS (%)
Sham 组	8	7.13 ± 0.98	136.2 ± 12.6	0.884 ± 0.085	56.3 ± 5.8
Sham+H-PHC 组	8	7.30 ± 0.88	134.3 ± 13.4	0.892 ± 0.092	58.6 ± 5.6
I/R 组	8	15.82 ± 1.79 ^a	87.8 ± 9.2 ^a	0.569 ± 0.072 ^a	36.8 ± 3.9 ^a
I/R+L-PHC 组	8	15.10 ± 1.89	92.0 ± 9.9	0.581 ± 0.065	37.0 ± 3.8
I/R+M-PHC 组	8	11.33 ± 1.17 ^{bc}	98.9 ± 10.6	0.681 ± 0.074 ^{bc}	42.4 ± 4.6 ^b
I/R+H-PHC 组	8	9.85 ± 1.09 ^{bcd}	112.8 ± 10.0 ^{bcd}	0.741 ± 0.070 ^{bc}	46.0 ± 5.1 ^{bc}

注: PHC 为盐酸戊乙奎醚, I/R 为缺血 / 再灌注, Sham 为假手术, L-PHC、M-PHC、H-PHC 分别为小、中、大剂量 PHC, LVEDP 为左室舒张期末压, LVESP 为左室收缩期末压, EF 为射血分数, FS 为短轴缩短率; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与 Sham 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 I/R 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 I/R+L-PHC 组比较, ^c $P < 0.05$; 与 I/R+M-PHC 组比较, ^d $P < 0.05$

表 2 不同剂量 PHC 预处理对心肌 I/R 损伤大鼠血清 AST、CK-MB、LDH 含量及心肌梗死体积的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	AST (U/L)	CK-MB (U/L)	LDH (U/L)	AI/AAR
Sham 组	8	217.63 ± 50.61	2.00 ± 0.54	1 135.98 ± 226.52	0
Sham+H-PHC 组	8	233.06 ± 47.72	2.04 ± 0.59	1 159.11 ± 367.78	0
I/R 组	8	603.47 ± 173.66 ^a	7.14 ± 1.54 ^a	2 489.14 ± 460.80 ^a	0.377 ± 0.011 ^a
I/R+L-PHC 组	8	515.94 ± 115.95	4.45 ± 1.26 ^b	2 156.28 ± 581.47	0.394 ± 0.015 ^b
I/R+M-PHC 组	8	386.97 ± 80.65 ^{bc}	3.12 ± 0.84 ^b	1 784.23 ± 488.49 ^b	0.284 ± 0.014 ^{bc}
I/R+H-PHC 组	8	298.31 ± 54.88 ^{bc}	2.88 ± 0.72 ^{bc}	1 629.37 ± 436.34 ^b	0.223 ± 0.008 ^{bcd}

注: PHC 为盐酸戊乙奎醚, I/R 为缺血 / 再灌注, AST 为天冬氨酸转氨酶, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, LDH 为乳酸脱氢酶, Sham 为假手术, L-PHC、M-PHC、H-PHC 分别为小、中、大剂量 PHC, AI/AAR 为心肌梗死面积 / 缺血面积比值; 与 Sham 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 I/R 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 I/R+L-PHC 组比较, ^c $P < 0.05$; 与 I/R+M-PHC 组比较, ^d $P < 0.05$

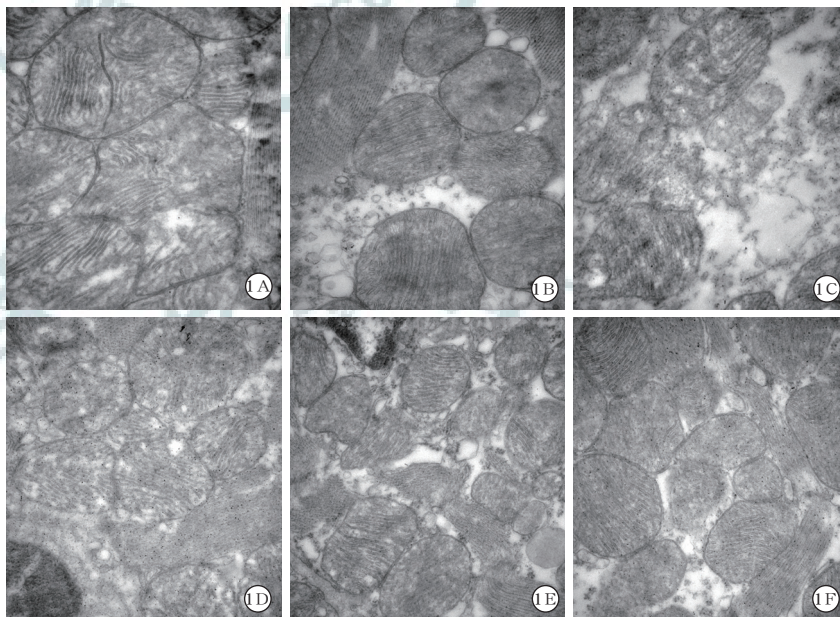


图 1 电镜下观察各组大鼠心肌缺血 / 再灌注 (I/R) 后 3 h 心肌纤维超微结构改变 空白对照组 (A) 和空白 + 1.0 mg/kg 盐酸戊乙奎醚 (PHC) 对照组 (B) 心肌细胞线粒体被膜完整、嵴清晰, 结构完整; I/R 组 (C) 和 I/R+0.1 mg/kg PHC 预处理组 (D) 细胞线粒体被膜不完整, 线粒体肿胀明显、嵴消失, 结构不完整; I/R+0.3 mg/kg PHC 预处理组 (E) 线粒体被膜较完整, 线粒体轻度肿胀、嵴部分可见, 结构较完整; I/R+1.0 mg/kg PHC 预处理组 (F) 线粒体被膜完整, 线粒体无明显肿胀、嵴清晰可见, 结构完整 醋酸铀 - 枸橼酸铝双染 ×40 000

3 讨论

PHC 为我国自主研发的一种新型抗胆碱能药物,对中枢和外周均具有较强的抗胆碱作用,有选择性 M1、M3 和 N1、N2 受体拮抗作用,而对 M2 受体几乎无作用,对患者心肌耗氧量及心脏负荷无明显影响,对心率存在双向中枢性反馈调节作用^[3,7-8],并具有保护心肌、抗炎、稳定细胞膜及改善微循环的作用。研究表明,PHC 除了在抢救有机磷农药中毒方面显示出广阔的应用前景外,对急性肺损伤(ALI)及脑、肾、肝和心肌 I/R 损伤也具有保护作用^[9-12]。

LVEDP、LVESP、EF 及 FS 是反映左心室形态功能及收缩功能的血流动力学指标,对心脏功能的评价有较高的准确性^[13-14]。血清 AST、CK-MB 及 LDH 含量均为反映心肌损伤的敏感指标^[15-16],其中 CK-MB 是反映心肌坏死程度的特异指标。心肌梗死体积则是从形态学上明确反映心肌受损程度的客观依据。电镜下观察心肌纤维超微结构可以直观地反映线粒体受损伤的程度。

本研究显示,Sham 组和 Sham+H-PHC 组各项观察指标均无明显差异,提示大剂量 PHC 对大鼠的心肌无损害。而与 Sham 组比较,I/R 组血流动力学指标、心肌梗死体积和血清 AST、CK-MB、LDH 含量均有显著变化,说明 I/R 会使心肌受损并对心功能有较大影响。中剂量 PHC 组 LVEDP 值及大剂量 PHC 组所有血流动力学指标均较 I/R 组有显著改善,且心肌梗死体积显著减小,而小剂量 PHC 组上述指标无明显变化,提示小剂量 PHC 对 I/R 损伤心肌几乎无保护作用,而中剂量及大剂量 PHC 对 I/R 损伤心肌的心功能有一定保护作用。

另外,与 I/R 组比较,小剂量 PHC 组血清 CK-MB 含量即明显降低,其机制可能为 PHC 通过抗炎和稳定线粒体膜,从而减少 CK-MB 的释放。与中剂量 PHC 组比较,大剂量 PHC 组血流动力学指标 LVEDP、LVESP 及心肌梗死体积存在显著差异,而血清 AST、CK-MB 和 LDH 含量无显著差异,可能原因是 PHC 作为抗胆碱能药物,通过胆碱能抗炎通路^[17-20]抑制了炎性因子释放,从而起到拮抗心肌 I/R 损伤的作用,电镜检查结果与酶学变化相符。临床研究也表明,PHC 可明显减轻心脏瓣膜置换术患者心肌 I/R 后的炎症反应,减轻心肌受损程度,且在一定范围内具有剂量依赖性^[20-21]。本研究结果也显示,大剂量 PHC 对 I/R 损伤心肌的保护作用优于中剂量 PHC,提示 PHC 对心肌 I/R 损伤的保护作用

是呈剂量依赖性的,是否在中剂量到大剂量之间还可能存在最佳保护剂量,有待进一步的研究证实。

综上所述,PHC 对心肌 I/R 损伤有明显的保护作用,中、大剂量 PHC (0.3 ~ 1.0 mg/kg) 的保护作用明显优于小剂量 (0.1 mg/kg) PHC,大剂量 PHC 的保护作用优于中剂量 PHC。

参考文献

- [1] Hausenliy DJ, boston-Griffiths E, Yellon DM. Cardio-potection during Cardiasurgery [J]. Cardiovasc Res, 2012, 4: 253-265.
- [2] Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, et al. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury [J]. Cardiovasc Res, 2000, 47 (3): 446-456.
- [3] 秦朴,印伟. 盐酸戊乙奎醚的临床应用进展[J]. 中国药业, 2011, 20 (17): 74-75.
- [4] 朱安祥. 盐酸戊乙奎醚抗缺血再灌注损伤的作用[J]. 临床荟萃, 2012, 27 (12): 1098-1100.
- [5] Youn TJ, Kim HS, Kang HJ, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis increases apoptotic cardiomyocyte death and myocardial angiotensin-converting enzyme gene expression in ischemia/reperfusion-injured myocardium of rats [J]. Heart Vessels, 2001, 16 (1): 12-19.
- [6] 张明月. 细胞凋亡与心肺复苏后心功能障碍的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22 (10): 638-640.
- [7] Wang Y, Ma T, Zhou L, et al. Penhexyclidine hydrochloride protects against oxygen and glucose deprivation injury by modulating amino acid neurotransmitters release [J]. Neurol Res, 2013, 35 (10): 1022-1028.
- [8] 李娟,潘建辉,方才,等. 心脏手术前应用长托宁对麻醉诱导时心率与脑电双频指数的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2005, 21 (8): 568-569.
- [9] 许铁,庞涛,纵雪梅,等. 盐酸戊乙奎醚对大鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16 (9): 925-928.
- [10] 任愿,唐建中,李春盛. 盐酸戊乙奎醚对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2008, 17 (1): 50-53.
- [11] 郭建华,范慧敏,孙志扬,等. 长托宁在急性肺损伤中肺保护作用的实验研究[J]. 中国急救医学, 2007, 27 (10): 909-911.
- [12] 薛兴,冷玉芳,张悦,等. 盐酸戊乙奎醚对肢体缺血再灌注大鼠肾脏的保护作用[J]. 中华医学杂志, 2011, 91 (26): 1866-1869.
- [13] 黄颖,李贻奎,崔海峰,等. 高频率超声影像在急性心肌梗死大鼠心功能评价中的应用[J]. 中国超声医学杂志, 2012, 28 (8): 676-679.
- [14] 白静慧,俞伟平,臧彬. 应用超声心动技术分析机械通气对左室功能的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (4): 232-235.
- [15] 程文伟,孟庆义,杭荣华. 乳酸脱氢酶同工酶 LD1/LD2 比值在急性心肌梗死诊断中的意义[J]. 中华危重病急救医学, 2001, 13 (10): 601-603.
- [16] 丁邦哈,邹旭. 全面理解全球心肌梗死统一定义更新急性心肌梗死的诊治思维[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (5): 308-309.
- [17] 张帆,徐军美. 心肌缺血再灌注损伤治疗新策略——胆碱能抗炎通路[J]. 医学与哲学, 2008, 29 (16): 46-47.
- [18] Shen W, Gan J, Xu S, et al. Penhexyclidine hydrochloride attenuates LPS-induced acute lung injury involvement of NF-kappaB pathway [J]. Pharmacol Res, 2009, 60 (4): 296-302.
- [19] 徐杰,张斌,于娜,等. 大黄联合山莨菪碱对严重脓毒症患者免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (2): 65-67.
- [20] 刘流,周海洋,王建斌. 盐酸戊乙奎醚对心脏瓣膜置换术患者心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2010, 19 (15): 1351-1354.
- [21] 孙莹杰,张丽丽,刁玉刚,等. 盐酸戊乙奎醚对心脏手术围术期应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28 (3): 219-221.

(收稿日期: 2015-09-08) (本文编辑:李银平)