

复方黄芪养心合剂对心室重构大鼠心肌细胞 缝隙连接蛋白 43 分布与表达的影响

陈启兰¹ 祝光礼¹ 龚一萍² 任兴昌¹ 齐国安³ 赫小龙²

(1. 杭州市中医院, 浙江 杭州 310007; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053;

3. 浙江省杭州市萧山区中医院, 浙江 杭州 311201)

【摘要】目的 观察复方黄芪养心合剂对冠状动脉(冠脉)结扎术后心室重构(VR)大鼠心肌缝隙连接蛋白 43(Cx43)分布改变和表达的影响。**方法** 73 只健康雄性清洁级 SD 大鼠,随机取 8 只作为假手术组,其余 65 只大鼠行冠脉左前降支(LAD)结扎术,术后观察 10 d。存活的 49 只大鼠按随机数字表法分为复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组和琥珀酸美托洛尔组,每组 10 只,VR 模型组 9 只。复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组分别按 14.0、7.0、3.5 mL⁻¹·kg⁻¹·d⁻¹ 灌胃复方黄芪养心合剂(黄芪 20 g、党参 20 g、太子参 20 g、苦参 20 g、丹参 20 g、甘松 20 g、炙甘草 10 g、生山楂 15 g);琥珀酸美托洛尔组按 7.0 mL⁻¹·kg⁻¹·d⁻¹ 灌胃琥珀酸美托洛尔;VR 模型组和假手术组均灌胃蒸馏水 7.0 mL⁻¹·kg⁻¹·d⁻¹。连用 8 周后,取大鼠心脏组织,用免疫组化法(IHC)观察心肌 Cx43 分布的改变,用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测心肌 Cx43 蛋白的表达。**结果** 显微镜下可见,假手术组心肌 Cx43 呈棕黄色颗粒状表达;VR 模型组较假手术组有所减少;琥珀酸美托洛尔组表达较假手术组减少不明显,但较 VR 模型组增多;复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组表达较 VR 模型组有所增加,与琥珀酸美托洛尔组相近。Western Blot 结果显示:与假手术组比较,VR 模型组心肌 Cx43 蛋白表达明显减少[(309.25±56.72)% 比 (597.67±78.25)%];琥珀酸美托洛尔组和复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组则较 VR 模型组明显增加[(466.81±99.29)%、(446.61±68.25)%、(455.20±81.58)%、(528.87±57.69)% 比 (309.25±56.72)%、 $P<0.05$ 或 $P<0.01$];高、中、低剂量复方黄芪养心合剂组之间及与琥珀酸美托洛尔组比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 复方黄芪养心合剂能够改善冠脉结扎术后 VR 大鼠心肌细胞 Cx43 的分布变化与表达减少,作用与琥珀酸美托洛尔相近,但其作用无剂量依赖性。

【关键词】 复方黄芪养心合剂; 美托洛尔; 心室重构; 心律失常; 缝隙连接蛋白 43

Effects of compound astragalus mixture nourishing heart on myocardial connexin 43 distribution and expression of rats with ventricular remodeling Chen Qilan*, Zhu Guangli, Gong Yiping, Ren Xingchang, Qi Guoan, He Xiaolong.

*Hangzhou Traditional Chinese Medicinal Hospital, Hangzhou 310007, Zhejiang, China

Corresponding author: Chen Qilan, Email: 1469013813@qq.com

【Abstract】Objective To study the effects of compound astragalus mixture nourishing heart (CAMNH) on myocardial connexin 43 (Cx43) changes of distribution and expression in rats with cardiac remodeling (VR) after coronary artery ligation. **Methods** Seventy-three healthy male clean grade Spargue-Dawley (SD) rats were randomly selected 8 rats to be sham operation group, and the remaining 65 rats underwent left anterior descending (LAD) coronary artery ligation, and after operation they were observed for 10 days. The survived 49 rats were randomly divided into five groups: CAMNH high, middle, low dose groups, metoprolol succinate group, 10 rats in each group, and VR model group 9 rats. The ingredients of CAMNH were as follows: radix astragali 20 g, codonopsis pilosula 20 g, radix pseudostellariae 20 g, radix sophorae flavescentis 20 g, salvia miltiorrhiza 20 g, nardostachys 20 g, honey-fried licorice root 10 g, born hawthorn 15 g. In CAMNH high, middle, low dose groups, 14.0, 7.0, 3.5 mL⁻¹·kg⁻¹·d⁻¹ CAMNH was respectively infused into stomach. In metoprolol succinate group, 7.0 mL⁻¹·kg⁻¹·d⁻¹ metoprolol succinate was infused into stomach. In VR model and sham operation groups, 7.0 mL⁻¹·kg⁻¹·d⁻¹ distilled water was infused into stomach. The treatments in various groups were consecutively applied for 8 weeks, and afterwards the heart tissue was collected. The distribution changes of myocardial Cx43 was detected by immunohistochemistry (IHC) method; the myocardial Cx43 protein expression was measured by Western Blot. **Results** Under microscope, in sham operation group, the distribution of myocardial Cx43 was uniform, representing brown-yellow granular expression. In VR model group, metoprolol succinate group and CAMNH high, medium and low dose groups, the brown-yellow granular expression of myocardial Cx43 at infarct area was obviously weakened and even disappeared. In marginal zone of myocardial infarction, the expression of myocardial Cx43 in VR model group was less than that in sham operation group; in metoprolol succinate group, the expression of myocardial Cx43 at infarct marginal zone was not obviously less than that in sham operation group, limit being not clear, and more than that in VR model group. In CAMNH high, medium and low dose groups, the Cx43

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.014

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2008YB012)

通讯作者: 陈启兰, Email: 1469013813@qq.com

expression at infarct marginal zone was increased compared with that in VR model group, and was not obviously less than that in sham operation group, and similar to metoprolol succinate group. Western Blot results showed: compared with sham operation group, the expression of myocardial Cx43 protein was obviously decreased in VR model group $[(309.25 \pm 56.72)\% \text{ vs. } (597.67 \pm 78.25)\%]$; compared with VR model group, the expressions of myocardial Cx43 protein were all increased obviously in metoprolol succinate group and CAMNH high, middle, low-dose groups $[(466.81 \pm 99.29)\%, (446.61 \pm 68.25)\%, (455.20 \pm 81.58)\%, (528.87 \pm 57.69)\% \text{ vs. } (309.25 \pm 56.72)\%, P < 0.05 \text{ or } P < 0.01]$; no statistical significant differences were found between metoprolol succinate group and each one the following groups: CAMNH high, middle, low-dose groups, and (all $P > 0.05$). **Conclusions** CAMNH can improve myocardial cell Cx43 changes of distribution and decrease in its expression in VR rats after coronary artery ligation, the effect is similar to that of MSSRT, but its effect is not dose-dependent.

【Key words】 Compound astragalus mixture nourishing heart; Metoprolol; Ventricular remodeling; Arrhythmia; Connexin 43

冠心病心律失常是导致冠心病患者心源性猝死的主要原因之一。由于近年来冠心病越来越成为临床常见病^[1],心律失常也逐渐为人们所重视。目前认为冠心病心律失常的发病机制与缺血/再灌注(I/R)^[2]及心室重构(VR)相关,尤其与VR过程中心肌细胞之间缝隙连接蛋白43(Cx43)的分布与表达密切相关。缝隙连接(GJ)是细胞间通讯的主要方式,心室的GJ通道主要由Cx43构成,Cx43的正常分布与表达是维持GJ通道电耦联功能正常、保证心脏正常电活动和协调舒缩的重要前提^[3]。GJ通道的状态,对心肌缺血所致室性心律失常具有重要作用。通道的关闭可导致相邻细胞失耦联,造成电冲动减慢或传导不均^[4-6]。由Cx43蛋白构成的GJ通道是维持心室肌细胞间电耦联稳定,协调心肌细胞同步化搏动的重要结构^[7]。复方黄芪养心合剂由黄芪、党参、太子参、苦参、丹参、甘松、生山楂、炙甘草等组成,方中黄芪、党参、太子参具有补益心气的作用,丹参、生山楂具有活血祛瘀的作用,炙甘草具有益气和中作用,甘松具有理气的作用,苦参具有清热燥湿的作用,诸药合用全方共奏益气养阴、祛瘀化浊之功效。研究证实,复方黄芪养心合剂可改善大鼠I/R心肌细胞Cx43的分布改变^[8],对冠状动脉(冠脉)结扎术后VR有较好的改善作用^[9]。本研究拟观察复方黄芪养心合剂对大鼠冠脉结扎术后SD大鼠心肌细胞Cx43分布与表达的影响。

1 材料与方法

1.1 动物分组及模型制备:选择8~10周龄健康雄性清洁级SD大鼠73只,体质量180~220 g,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,动物合格证号:SCXK(沪)2008-0016;实验动物许可证号:SYXK(浙)2008-0115。将73只大鼠随机取8只作为假手术组。其余65只大鼠制模后观察10 d,存活49只按随机数字表法分为VR模型组9只、复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组和琥珀酸美托洛尔组,

每组10只。大鼠急性心肌梗死(AMI)VR模型的复制参照徐叔云等^[10]的方法通过高位结扎冠脉左前降支(LAD)并略作改进,术后观察15 min,关闭胸腔。假手术组除不结扎冠脉LAD外,其余步骤相同。全程记录II导联心电图。

1.2 伦理学:本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 药物处理:复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组分别按14.0、7.0、3.5 mL⁻¹·kg⁻¹·d⁻¹剂量灌胃;琥珀酸美托洛尔组按7.0 mL⁻¹·kg⁻¹·d⁻¹剂量灌胃;VR模型组和假手术组均灌胃7 mL⁻¹·kg⁻¹·d⁻¹蒸馏水。各组均给药8周。

复方黄芪养心合剂组方:黄芪20 g、党参20 g、太子参20 g、苦参20 g、丹参20 g、甘松20 g、炙甘草10 g、生山楂15 g,单味中药均由浙江省临安市中药药材有限公司提供,由杭州市中医院药剂制剂室制备成生药浓度为2 g/mL的生药煎剂,4℃冰箱保存。琥珀酸美托洛尔缓释片由阿斯特拉(无锡)制药有限公司提供(每片47.5 mg,批号:m14438)。

1.4 检测指标及方法:取大鼠心脏组织,切成3块,其中2块用4%中性甲醛水溶液固定24 h,另一块-20℃保存备用。将心肌组织用不同浓度乙醇梯度脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,切片(厚度3 μm),65℃过夜烤干备用。

1.4.1 Envision 快捷免疫组化法(IHC)检测心肌细胞Cx43分布:观察心肌细胞Cx43的分布并摄片^[7],经过抗原修复、3%双氧水(H₂O₂)溶液室温下孵育、蒸馏水、磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,滴加兔Cx43多克隆抗体一抗,室温下孵育60 min(阴性对照用PBS代替一抗),PBS冲洗3次,每次5 min。滴加即用型辣根过氧化物酶(HRP,美国Invitrogen公司)和二抗,37℃孵育,PBS冲洗,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,自来水充分冲洗以终止反应,苏木素复染,盐酸乙醇分化,碳酸锂返蓝,自来水冲洗,脱水、封片、

晾干,在显微镜下观察切片中 Cx43 表达,其阳性表达位于心肌细胞之间闰盘连接处,呈棕黄色点线状。用彩色摄像机分别采集心肌梗死区与非梗死区图像($\times 400$)。

1.4.2 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测心肌细胞 Cx43 蛋白表达:制备待测样本,提取心肌细胞总蛋白,用 BCA 法测定蛋白浓度,用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)进行电泳,半干式转膜;一抗和二抗孵育,ECL 显影,胶片用高分辨率扫描仪扫描后,用 Quantity One 1-D 软件进行图像分析,以 α -微管蛋白(α -tubulin)作为内参对照对比,其比值表示蛋白的含量。最后取完成实验的 7 组数据的均值。

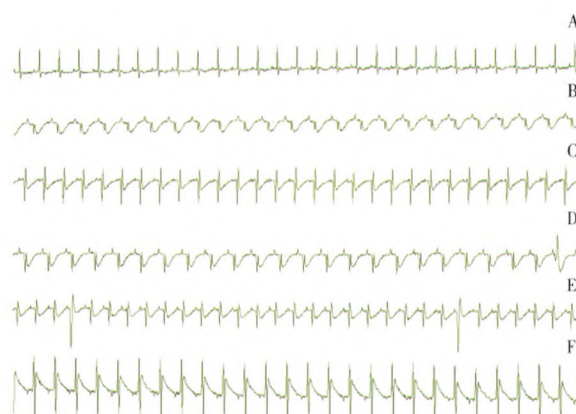
1.5 统计学处理:使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,资料符合正态分布、方差齐的前提下进行单因素方差分析(ANOVA),两两比较采用 LSD 法分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物存活情况:术中及术后 24 h 存活 51 只,存活率 78.5%。术后观察期间死亡 2 只,灌胃期间复方黄芪养心合剂低剂量组死亡 1 只,术后第 6 周末存活 48 只,存活率 73.8%。至实验结束,假手术组 8 只,VR 模型组存活 8 只,复方黄芪养心合剂低剂量组存活 8 只,琥珀酸美托洛尔组 10 只,复方黄芪养心合剂中剂量组存活 8 只,复方黄芪养心合剂高剂量组 10 只。

2.2 心电图改变(图 1):手术前大鼠心电图可见心率多高于 400 次/min, P 波、QRS 波、T 波形态正常;冠脉 LAD 结扎即刻 II 导联 R 波振幅明显抬高,ST 段抬高大于 0.2 mV 以上, T 波、ST 段与 R 波融合形成单向曲线,持续至手术结束,说明 VR 模型复制成功。

2.3 各组心肌细胞 Cx43 分布(图 2):显微镜下可见,假手术组心肌 Cx43 呈棕黄色颗粒状表达,主要

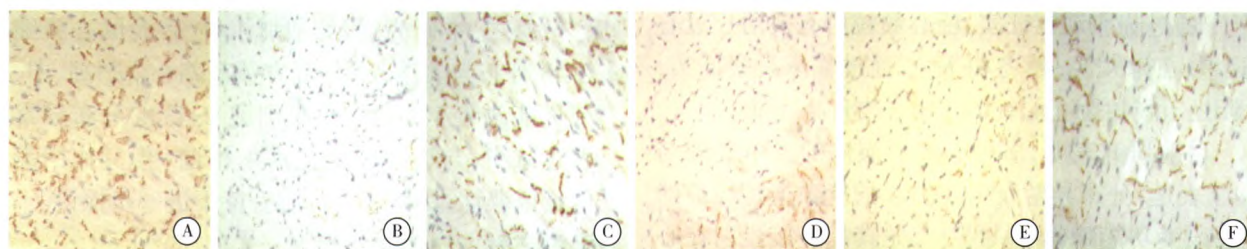


注:A 为假手术组;B 为 VR 模型组;C 为琥珀酸美托洛尔组;D、E、F 分别为复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组

图 1 各组大鼠冠脉 LAD 结扎术后 II 导联心电图

位于闰盘内,界限清晰呈线状排列,绝大多数与心肌细胞长轴方向垂直,少量分布于心肌细胞间侧与侧的连接处。VR 模型组、琥珀酸美托洛尔组和复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组心肌 Cx43 在梗死区棕黄色颗粒状表达明显减弱,部分消失,残存的 Cx43 界限不清,呈线状或弥散,部分呈小片状,分布紊乱,除闰盘外在心肌细胞边缘和胞质内均可见微弱的棕黄色颗粒表达。VR 模型组心肌梗死(心梗)区 Cx43 表达较假手术组减少;琥珀酸美托洛尔组心肌 Cx43 在梗死边缘区的表达较假手术组减少并不明显,界限欠清晰,但较 VR 模型组增多。复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组 Cx43 在梗死边缘区的表达较 VR 模型组增加,较假手术组减少不明显,与琥珀酸美托洛尔组相近。

2.4 复方黄芪养心合剂对心肌细胞 Cx43 蛋白表达的影响(表 1;图 3):VR 模型组心肌 Cx43 蛋白表达较假手术组明显减少;琥珀酸美托洛尔组较 VR 模型组明显增加($P < 0.05$)。复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组较 VR 模型组增加(均 $P < 0.05$);但与琥珀酸美托洛尔组相近($P > 0.05$)。复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。



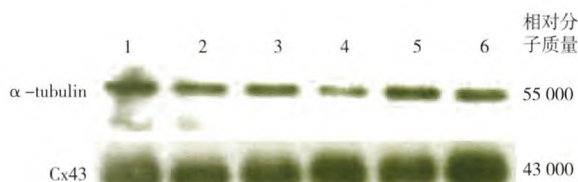
注:A 为假手术组;B 为 VR 模型组;C 为琥珀酸美托洛尔组;D、E、F 分别为复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组

图 2 各组 VR 大鼠梗死区与非梗死区心肌细胞 Cx43 的分布(免疫组化 高倍放大)

表 1 各组大鼠 Cx43 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	Cx43 蛋白 (%)
假手术组	7	597.67 ± 78.25
VR 模型组	7	309.25 ± 56.72 ^a
琥珀酸美托洛尔组	7	466.81 ± 99.29 ^c
复方黄芪养心合剂高剂量组	7	446.61 ± 68.25 ^{bd}
复方黄芪养心合剂中剂量组	7	455.20 ± 81.58 ^{bd}
复方黄芪养心合剂低剂量组	7	528.87 ± 57.69 ^c

注:与假手术组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与 VR 模型组比较,^c $P < 0.01$,^d $P < 0.05$



1、2、3 分别为复方黄芪养心合剂高、中、低剂量组；
4 为琥珀酸美托洛尔组；5 为 VR 模型组；6 为假手术组

图 3 各组 VR 大鼠 Cx43 蛋白表达水平比较

3 讨论

VR 是在各种因素直接或间接作用下所造成的心肌结构、功能的变化,心肌细胞适应不良性肥大、心肌细胞丧失(坏死与凋亡同时存在)、胚胎基因和蛋白再表达,心肌细胞外基质(ECM)胶原沉积和纤维化,心肌僵硬增加,上述变化进行性进展,后期不可避免地导致心力衰竭(心衰)^[11]。VR 过程中心肌细胞之间及心肌细胞与基质之间的改变,必然会导致 GJ 的重新分布,发生电兴奋基质(组织)严重的非均质性改变,易引发心室的各向异性传导从而产生室性心律失常。支继新等^[12]进行缺血性心脏病患者的左心室功能低下与室性心律失常发生的相关性研究发现,缺血性心脏病左室射血分数(LVEF)与室性期前收缩(室性早搏,室早)Lown 分级呈负相关,发生严重心律失常的比例随心功能降低而增多,心功能降低时心脏扩大,严重心律失常发生率越高,预后较差。马建群等^[13]研究发现,颅痛定具有良好的抗心肌 I/R 性室性心律失常的作用;葛晓娟等^[14]通过临床观察证实,稳心颗粒可有效治疗冠心病合并心律失常;续冬梅等^[15]通过临床观察证实,补阳还五汤可阻止心梗后 VR 并改善心功能。

目前研究表明,多种心血管疾病的发生发展与 Cx43 表达、分布异常及由此引起的缝隙连接通道的形态改变功能障碍有关^[16-17],尤其是连接蛋白在心律失常发生中的作用目前备受关注^[18,11],被认为是某些心脏疾病过程中心律失常的诱发和维持因素。

本研究采用结扎冠脉 LAD 法复制心梗的 VR 大鼠模型,术后大鼠出现较大范围的心梗,与文献^[19]报道相符,提示心梗后并发 VR 模型复制成功。冠脉结扎大鼠术后 24 h 存活率为 78.5%,术后 6 周为 73.8%,高于文献报道术后 6 周 59%^[20]的存活率。交感神经兴奋性增高可导致折返性室性心律失常;也是引起冠心病患者活动时出现室性心律失常的原因之一^[21]。因此,β-受体阻滞剂有抗心律失常作用,可使 VR 改善,其中琥珀酸美托洛尔已被广泛推荐用于冠心病室性心律失常的防治^[22]。

霍明章等^[23]结扎犬冠脉造成心梗,发现陈旧性心梗犬心肌细胞 Cx43 的数量和分布呈现高度不均一性,尤其在心梗边缘区更为明显,故认为 Cx43 的分布特点是形成局部传导阻滞和折返性心律失常的结构基础。刘红臻等^[24]研究表明,室颤发生时心肌组织 Cx43 表达减少。吴爱明等^[25]研究发现,在心梗区内 Cx43 分布发生了排列紊乱,表达明显减少;扶正化瘀胶囊组可改善 Cx43 排列紊乱状态,抑制 Cx43 阳性表达的减少。刘亚华等^[26]研究表明,室颤复苏时联用山莨菪碱可改善心室肌 Cx43 分布。

心梗后的 VR 主要表现为心室的增大。心梗属于中医的“真心痛”、“厥心痛”等范畴,而 VR 属中医学“胸痹”、“虚劳”等范畴。本病主要病机是由于心梗后局部心肌血脉流行不畅,心肌供血不足,又兼手术损耗心肌之气血,气血两虚,日久气血两虚,浊瘀互结,形成胸痹、虚劳,造成 VR,伴随心肌细胞 Cx43 的分布与表达的改变。故而认为心梗后 VR 的中医病机主要为气血两虚、浊瘀互结^[9],属本虚标实,虚实夹杂之证。沈祥春等^[27]研究发现,太子参对 AMI 心衰大鼠 VR 有改善作用。池一凡等^[28]研究认为,黄芪可以延缓 VR 的进展。王伟^[29]发现益气养阴活血解毒中药可缩小 AMI 后 VR 大鼠梗死面积。复方黄芪养心合剂为院内制剂,具有益气养血、祛瘀化浊之功效,现已广泛运用于临床治疗冠心病合并 VR 的患者,可有效缓解胸闷、胸痛、气短乏力、心悸、心慌等症,改善心律失常、心肌缺血及 VR。

总之,本研究提示,冠脉 LAD 后大鼠心肌细胞 Cx43 分布与表达改变;复方黄芪养心合剂高、中、低剂量能改善 VR 大鼠心肌细胞 Cx43 的分布异常与表达减少,与琥珀酸美托洛尔相近;但其作用没有剂量依赖性,具体作用机制有待于进一步探讨。

参考文献

- [1] 叶任高. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:149.
- [2] 陈江斌,黄从新,唐其柱,等. 急性心肌梗死早期再灌注对心室

- 肌易损性的电生理影响[J]. 中华危重病急救医学, 2000, 12(3): 142-144.
- [3] van Veen AA, van Rijen HV, Opthof T. Cardiac gap junction channels: modulation of expression and channel properties [J]. Cardiovasc Res, 2001, 51(2): 217-229.
- [4] Gutstein DE, Morley GE, Tamaddon H, et al. Conduction slowing and sudden arrhythmic death in mice with cardiac-restricted inactivation of connexin43 [J]. Circ Res, 2001, 88(3): 333-339.
- [5] Kléber AG. Mechanisms of ventricular arrhythmias: a perspective [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1991, 17(Suppl 6): S1-8.
- [6] Peters NS, Coromilas J, Severs NJ, et al. Disturbed connexin43 gap junction distribution correlates with the location of reentrant circuits in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia [J]. Circulation, 1997, 95(4): 988-996.
- [7] 曾玉杰, 傅丽英, 彭享胜, 等. 卡维地洛对大鼠缺血再灌注心肌超微结构的影响[J]. 医药导报, 2002, 21(8): 479-481.
- [8] 陈启兰, 龚一萍, 祝光礼, 等. 复方黄芪养心合剂对大鼠缺血再灌注心肌缝隙连接蛋白 43 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1580-1584.
- [9] 陈启兰, 祝光礼, 龚一萍, 等. 复方黄芪养心合剂对大鼠冠状动脉结扎术后心室重构的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(6): 534-537.
- [10] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1052-1053.
- [11] 戴国柱. 慢性心力衰竭治疗的现代概念[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(1): 75.
- [12] 支继新, 杨林, 魏林. 缺血性心脏病患者的左室功能低下与室性心律失常发生的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2000, 12(5): 300-302.
- [13] 马建群, 毛焕元, 曹林生, 等. 颅痛定对心肌缺血/再灌注性室性心律失常及血浆内皮素-1 浓度的影响[J]. 中华危重病急救医学, 1998, 10(1): 7-9.
- [14] 葛晓娟, 关振龙. 稳心颗粒治疗心律失常的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(1): 61.
- [15] 续冬梅, 张福生. 补阳还五汤对心肌梗死后患者心脏重塑及心功能改善作用的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(5): 298-300.
- [16] 陈灼焰, 吴黎明. 缝隙连接与心肌损伤[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2004, 4(5): 301-304.
- [17] Cascio WE, Yang H, Johnson TA, et al. Electrical properties and conduction in reperfused papillary muscle [J]. Circ Res, 2001, 89(9): 807-814.
- [18] De Groot JR, Coronel R. Acute ischemia-induced gap junctional uncoupling and arrhythmogenesis [J]. Cardiovasc Res, 2004, 62(2): 323-334.
- [19] 李春霞, 沈小梅, 刘敏. 中期因子对大鼠急性心肌梗死后心室重构和基质金属蛋白酶 9 水平的影响[J]. 中国心血管杂志, 2010, 15(6): 466-470.
- [20] 朱文晖, 张晓红, 肖溯茗. 超声心动图评价心力衰竭大鼠模型心功能改变[J]. 中南大学学报, 2009, 34(5): 453-456.
- [21] Kang YJ. Cardiac hypertrophy: a risk factor for QT-prolongation and cardiac sudden death [J]. Toxicol Pathol, 2006, 34(1): 58-66.
- [22] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [J]. Eur Heart J, 2006, 27(17): 2099-2140.
- [23] 霍明章, 于德洁, 郝维, 等. 犬陈旧性心肌梗死时连接蛋白 43 的分布[J]. 中国医学科学院学报, 2001, 23(3): 255-258.
- [24] 刘红臻, 钟敬泉, 李景莎, 等. 心室纤颤时心肌缝隙连接蛋白 Cx43 的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22(10): 595-598.
- [25] 吴爱明, 王硕仁, 张冬梅, 等. 扶正化瘀胶囊对心肌梗死大鼠心肌缝隙连接蛋白 43 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(11): 1078-1080.
- [26] 刘亚华, 沈洪, 王立祥, 等. 山莨菪碱对心搏骤停复苏猪心肌缝隙连接蛋白 43 表达的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(3): 209-212.
- [27] 沈祥春, 彭俊, 喻斌, 等. 太子参对急性心肌梗死心力衰竭大鼠心室重构的作用[J]. 贵阳医学院学报, 2008, 33(6): 600-603.
- [28] 池一凡, 何涛, 戴红艳. 黄芪对尾加压素 II 诱导的心脏成纤维细胞胶原合成及分泌转化生长因子- $\beta 1$ 的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(8): 1-2.
- [29] 王伟. 益气养阴活血解毒中药对大鼠急性心肌梗死后梗死心肌与心室重构的影响[J]. 中国心血管杂志, 2012, 17(4): 298-300.

(收稿日期: 2015-06-25) (本文编辑: 邱美仙 李银平)

欢迎订阅《中华危重病急救医学》杂志

2013 年《中国危重病急救医学》杂志更名为《中华危重病急救医学》杂志

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 中华医学会主办
在中国科技论文统计结果(核心版)临床医学综合类期刊中影响因子排第 1 位

投稿方式: 稿件电子版发送至本刊投稿邮箱 (Email: cccm@em120.com), 同时邮寄纸稿 1 份以及由全体作者亲笔签署的《中华医学会系列杂志论文投稿介绍信及授权书》(可从本刊网站 <http://www.cccm-em120.com> 下载), 投稿时务必提供第一作者或通讯作者的电子信箱和电话号码(手机号码)。本刊 CN 12-1430/R

全国各地邮局订阅, 邮发代号: 6-58 定价: 每期 22 元 全年 264 元

2016 年以前的刊物可在本刊社邮购部购买, 电话: 022-23197150