

注射用益气复脉(冻干)及其组分对阿霉素所致大鼠急性心肌损伤的保护作用研究

王秀丹¹, 万梅绪^{2, 3}, 左娜⁴, 许晴⁵, 李智^{2, 3}, 李德坤^{2, 3*}, 叶正良^{2, 3*}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193
2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410
3. 天津市中药注射剂安全评价企业重点实验室, 天津 300410
4. 中国药科大学 生命科学与技术学院, 江苏 南京 211198
5. 河北中医学院, 河北 石家庄 050090

摘要: 目的 探究注射用益气复脉(冻干)(YQFM)对阿霉素(DOX)所致大鼠急性心肌损伤保护作用组方合理性。方法 将140只雄性SD大鼠按体重随机分成对照组, 模型组, YQFM低、中、高剂量(0.28、0.55和1.10 g/kg)组, 红参提取物低、中、高剂量(RGE)(0.21、0.42和0.85 g/kg)组, 麦冬提取物(OJE)低、中、高剂量(0.30、1.27和2.55 g/kg)组和五味子提取物(SCE)的低、中、高剂量(0.31、0.63和1.27 g/kg)组。尾iv给药7 d, 第5天一次性ip 25mg/kg DOX建立急性心肌损伤模型。观察大鼠状态, 采集心电图, 检测超声心动, 腹主动脉取血, 取心脏称质量; 生化仪测定血清中心肌酶水平, 制作心脏切片并进行苏木精-伊红(HE)染色。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠精神状态差, 体质量下降, 心脏收缩功能异常, 心电图显示T波、QT间期异常, 血清中CK、LDH、AST含量均显著上升($P<0.05$), 且光镜观察发现心肌细胞出现病理性改变。与模型组比较, 各给药组体质量均呈明显上升趋势, 差异显著($P<0.05$); YQFM中、高剂量, RGE、OJE高剂量和SCE中、高剂量均显著改善T波高耸($P<0.05$), YQFM高剂量组起效程度最大; YQFM和RGE高剂量组显著缓解QT间期延长($P<0.05$); YQFM中、高剂量组和各提取物高剂量对LVDD升高均有显著性改善($P<0.05$); YQFM各剂量和各提取物中、高剂量均显著提高FS($P<0.05$), 各给药组均对E/A降低发挥缓解作用; YQFM各剂量均显著降低LDH水平($P<0.05$), 中、高剂量组显著降低CK、AST水平($P<0.05$), 各味药提取物高剂量显著降低CK、LDH和AST水平($P<0.05$), SCE中剂量显著降低LDH和AST水平($P<0.05$); YQFM中、高剂量明显改善心肌病理性变化。**结论** 红参、麦冬、五味子均为保护急性心肌损伤的药效组分, 组合用药能够降低起效浓度, YQFM组方具有一定的科学性。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 阿霉素; 急性心脏毒性; 组方合理性; 红参提取物; 麦冬提取物; 五味子提取物

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)08-1522-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.009

Rationality of Yiqi Fumai Lyophilized Injection against doxorubicin induced acute myocardial injury in rats

WANG Xiudan¹, WAN Meixu^{2, 3}, ZUO Na⁴, XU Qing⁵, LI Zhi^{2, 3}, LI Dekun^{2, 3*}, YE Zhengliang^{2, 3*}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine Graduate School Tianjin, Tianjin 300193, China
2. Tianjin Tasly Zhijiao Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China
3. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China
4. China Pharmaceutical University, College of Life Science and Technology, Nanjing 211198, China
5. Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050090, China

Abstract: Objective Rationality of Yiqi Fumai Lyophilized Injection against doxorubicin induced acute myocardial injury in rats.

Methods 140 male SD rats were randomly divided into control group, model group, YQFM low, medium and high dose (0.28, 0.55

收稿日期: 2019-09-24

基金项目: 天津市科技计划项目(18YFCZC00430、17PTSJYC00090)

第一作者: 王秀丹(1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。Tel: 13132062746 E-mail: 496763370@qq.com

*通信作者: 叶正良(1967—), 男, 研究员, 研究方向为中药学和药物分析研究。Tel: (022)86342066 E-mail: yezl@tasly.com

李德坤(1973—), 高级工程师, 研究方向为中药质量控制、中药药理及药物警戒。E-mail: lidekun@tasly.com

and 1.10 g/kg), red ginseng extract (RGE) (0.21, 0.42 and 0.85 g/kg) groups, and *Ophiopogon japonicus* extract (OJE) low, medium and high dose (0.30, 1.27 and 2.55 g/kg), and *Schisandra chinensis* extract (SCE) low, medium and high dose (0.31, 0.63 and 1.27 g/kg) groups. Treatment of the rats with relative drugs for seven days continuously and inducing acute myocardial injury by injecting DOX on the fifth day. The status of the rats was observed, electrocardiogram and echocardiography were performed, blood and heart were collected. The relevant enzyme content in the serum was detected and heart sections were stained with hematoxylin-eosin (HE). **Results** Compared with control group, the systolic dysfunction was abnormal in model group, the mental state of the rats was poor, the electrocardiogram T wave and QT interval were abnormal, and the serum levels of CK, LDH and AST were all increased significantly ($P < 0.05$), and light pathological observation showed pathological changes in the control group. Compared with the model group, the body weight of each treatment group showed an upward trend, the difference was significant ($P < 0.05$); YQFM medium and high dose, RGE, OJE high dose and SCE medium and high dose all significantly improved T wave towering ($P < 0.05$), YQFM high dose group significantly alleviated QT interval prolongation ($P < 0.05$); YQFM middle and high dose group and each extract high dose group had significant effect on LVDd increased ($P < 0.05$). All YQFM doses, middle and high dose extracts of YQFM significantly increased FS ($P < 0.05$), and each dose of YQFM significantly reduced the level of LDH ($P < 0.05$), the levels of CK and AST in medium and high dose groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the high dose of extract significantly reduced CK, LDH and AST. The levels of LDH and AST were significantly decreased by SCE medium dose ($P < 0.05$), and the myocardial pathological changes were significantly improved by medium and high dose YQFM. **Conclusion** RGE, OJE and SCE are all effective components and the combination of drugs can take effects in a lower concentration works. Therefore, YQFM against myocardial injury is rational.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection (freeze-dried); doxorubicin; acute cardiotoxicity; group rationality; Red ginseng extract; *Ophiopogon japonicus* extract; *Schisandra chinensis* extract

阿霉素(即多柔比星,简称DOX),属于蒽环类抗生素,临床用于各种实体瘤和血液系统肿瘤的治疗。DOX化疗引起的诸多严重不良反应,如心脏毒性,成为其临床应用的主要制约因素^[1]。古方生脉散多靶点、多功效的心脏保护作用使其在DOX心脏毒性治疗中有较大发展潜力^[2-5],且安全性高、患者耐受性好。注射用益气复脉(冻干)(YQFM)是天津天士力之骄药业有限公司的产品,源于生脉散,由红参、麦冬、五味子3味药配伍而成。已有研究证实,YQFM对DOX诱导的H9c2(2-1)心肌细胞毒性具有保护作用^[6]。本研究在前期实验基础上,建立DOX大鼠急性心肌损伤模型,验证YQFM对其保护作用,并考察YQFM组方的合理性、科学性。

1 材料

1.1 药品和主要试剂

YQFM,批号20170311,天津天士力之骄药业有限公司;红参提取物(red ginseng extracts, RGE)、麦冬提取物(*Ophiopogon japonicus* extracts, OJE)、五味子提取物(*Schisandra chinensis* extracts, SCE),批号20170311,天津天士力之骄药业有限公司;盐酸阿霉素,生工生物工程股份有限公司(上海);氯化钠注射液,石家庄四药有限公司;异氟烷,友诚生物科技有限公司(香港)。

1.2 动物

SPF级雄性SD大鼠140只,6周龄,体质

量(200±20)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0006。

1.3 主要仪器

心电解析系统,SP2006,南京美易科技有限公司;全自动生化分析仪,7020,HITACH(日本);高速冷冻离心机,ST16R,Thermo(美国);全自动脱水机,ASP300S,Leica(德国);包埋机,EG1150,Leica(德国);切片机,RM2235,Leica(德国);展片机,HI1210,Leica(德国);烘片机,HI1220,Leica(德国);图像分析系统,80i,Nikon(日本);多功能酶标仪,Tecan Infinite M200,TECAN(瑞士);十万分之一天平,XP205,Mettler-Toledo(瑞士);微孔板振荡培养箱,MBR-022UP,TAITEC(日本);制冰机,AF100AS-E,Scotsman(意大利);迈瑞M9彩色多普勒超声诊断仪,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。

2 方法

2.1 分组、造模及给药

按YQFM临床等效剂量的0.5、1.0、2.0倍设置低、中、高3个剂量(0.28、0.55、1.10 g/kg),并以YQFM中相应成分含量为标准设置3种提取物给药剂量:RGE(0.21、0.42和0.85 g/kg)、OJE(0.30、1.27和2.55 g/kg)、SCE(0.31、0.63和1.27 g/kg)。大鼠适应性饲养3d后,各给药组尾iv预给药4d,给药体积10 mL/kg,对照组和模型组给予注射用氯化钠溶液。以前期DOX造模预试验结果为依据,本研究除对照

组外,其余组均在第5天给药后1次性ip 25 mg/kg DOX进行急性心肌梗死造模。给药组继续给药至第7天,第7天给药2 h后,检测心电图、心动超声并取血、取心脏。

2.2 一般体征

每天观察大鼠的外观、行为、精神状态等情况并记录体质量。

2.3 心电图采集

造模第3天,于测量前12 h禁食不禁水,在测量前使用异氟烷利用小动物麻醉机麻醉后,将大鼠采取仰卧位固定在鼠板上,分别用电极针以左下肢红色,右上肢黄色,右下肢黑色的方式插入肢体皮下,连接导联线,测定并记录大鼠的心电图。

2.4 超声心动测定大鼠心功能

大鼠连续给药7 d后,用超声诊断仪检测大鼠心脏左心室舒张末期内径(LVDd)、左心室收缩末期内径(LVDs)、射血分数(EF)以及E峰和A峰,并计算E/A值。

2.5 外周血心肌酶谱检测

对麻醉中的大鼠行腹主动脉取血,静置30 min后,3 500 r/min离心5 min,取上清置于-80 °C超低温冰箱中保存待用。按多功能生化指标仪操作方法,检测血清中乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、天冬氨酸转氨酶(AST)的水平。

2.6 大鼠全心质量指数测定

迅速处死大鼠并取出心脏,生理盐水冲洗至无血后滤纸吸干并称质量,计算大鼠全心质量指数。

全心质量指数=心脏质量/大鼠处死前体质量

2.7 心脏组织HE染色

将取出的心脏,用组织固定液固定3 d,取心脏中段,进行脱水、包埋、切片,制备心肌组织标本,严格按HE染色要求进行染色。固封后,光学显微镜下观察心肌损伤情况并摄片。

2.8 统计学分析

实验结果均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用SPSS 20.0软件进行数据分析,两组均数比较采用 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析(One-WayANOVA)。

3 结果

3.1 YQFM及提取物对大鼠一般状态及体质量的影响

对照组大鼠毛色正常、进食正常、对外界刺激反应良好,实验第1、7天体质量没有显著性差异。与对照组比较,模型组大鼠发生较严重的脱毛现象、眼球充血、口鼻出血、行动迟缓、便秘、厌食、体质量下降,且腹腔积液严重。各给药组大鼠相较于

模型组在以上方面均有不同程度的改善,相同的剂量组中,YQFM组状态最好,且中、高剂量组均未出现厌食、腹泻、口鼻出血和腹部积液等情况。在体质量上,各给药组体质量相较于模型组均有上升趋势,差异显著($P<0.05$)。见表1。

表1 YQFM及提取物对大鼠体质量的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 1 Effects of YQFM and its extract on body mass of rats ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	体质量/g	
		0 d	7 d
对照	—	214.6±8.0	213.4±9.3
模型	—	211.0±7.3	204.9±5.5
YQFM	0.28	214.0±10.3	215.7±9.0 [#]
	0.55	219.3±11.5	219.3±8.3 [#]
	1.10	216.8±7.5	220.1±10.0 [#]
RGE	0.21	218.1±12.7	222.0±16.9 [#]
	0.42	216.5±10.5	225.5±11.2 [#]
	0.85	215.8±10.7	223.8±10.8 [#]
OJE	0.63	215.5±12.4	243.2±13.3 [#]
	1.27	210.1±9.8	226.8±12.3 [#]
	2.55	216.8±11.3	220.4±12.6 [#]
SCE	0.31	209.6±8.8	244.6±15.7 [#]
	0.63	214.9±10.5	244.6±11.6 [#]
	1.27	218.1±9.7	252.7±15.2 [#]

与模型组比较:[#] $P<0.05$

[#] $P<0.05$ vs model group

3.2 YQFM及提取物对大鼠心电图的影响

对照组大鼠心电图波形正常规则,基线平稳;模型组与对照组比较,T波异常高耸($P<0.05$),YQFM和各单味药提取物对T波幅有不同程度的降低作用,与模型组比较,YQFM中、高剂量,RGE、OJE高剂量和SCE中、高剂量作用显著($P<0.05$),YQFM高剂量组起效程度最大。与对照组比较,模型组大鼠QT间期明显延长($P<0.05$),而YQFM和RGE高剂量组可以显著性缓解QT间期延长($P<0.05$)。结果见图1。

3.3 YQFM及提取物对大鼠心功能的影响

与对照组比较,模型组大鼠的LVDd显著增加($P<0.05$),FS明显下降($P<0.05$),E/A下降至1以下,说明心脏的收缩舒张功能下降,DOX已对心脏功能造成损伤。与模型组比较,YQFM中、高剂量组对LVDd均有显著性改善($P<0.05$),各提取物高剂量也发挥显著改善作用($P<0.05$),YQFM各剂量组均对FS有显著性提高($P<0.05$),各提取物中、高剂量组也有此药效,在对E/A的缓解上面,各给药组均有一定的缓解作用。各组间LVDs均无显著性

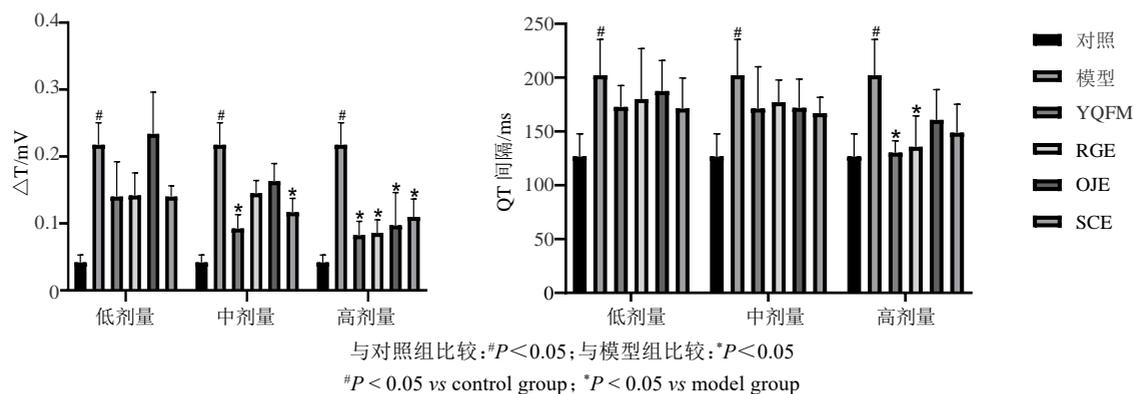


图1 YQFM及其提取物对大鼠心电图的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 1 Effects of YQFM and its extracts on electrocardiogram of rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

差异,结果见表2。

3.4 YQFM及提取物对大鼠外周血心肌酶的影响

与对照组比较,模型组大鼠血清中CK、LDH和AST水平显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较,YQFM各剂量组对LDH都有明显的降低作用($P < 0.05$),中、高剂量组对CK、AST水平均有显著降低作用($P < 0.05$);各味药提取物高剂量组的CK、LDH和AST含量均显著性下降($P < 0.05$),SCE中剂量对LDH和AST的降低也有显著作用($P < 0.05$)。结果见图2。

3.5 YQFM及提取物对大鼠全心质量指数的影响

各组全心质量指数无显著性差异,结果见表3。

3.6 YQFM及提取物对大鼠心肌病理学的影响

对照组心肌纤维束排列规整,无明显组织病理

学改变;模型组心肌细胞排列紊乱,肌纤维有明显断裂,空泡化严重且有细胞溶解现象发生;与模型组比较,YQFM显示出较好的心肌保护作用,心肌排列较整齐,空泡现象轻于同等剂量的其它各组,其中中、高剂量效果较为明显。各单味药提取物组心肌病理学未见明显改变。见图3。

4 讨论

DOX抗肿瘤谱广、临床疗效高,是治疗多种恶性肿瘤的一线用药,但其严重的心脏毒性是肿瘤界的一大难题。由于具有较高的心肌亲和力,大剂量DOX可导致严重的急性心肌损伤和心脏功能衰竭,威胁到患者生命健康^[7]。Bonadonna等^[8]的研究表明,DOX在抗肿瘤过程中出现的心脏毒性主要为心电图异常。主要变化有ST段变化、QT间期延长等^[9]。ST段和T波与心室的复极有关,当心室肌出

表2 YQFM及提取物对大鼠心功能的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effects of YQFM and extracts on cardiac function in rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LVDd/cm	LVDs/cm	FS/%	E/A(>1)/%
对照	—	0.34±0.04	0.38±0.03	28.86±0.52	100%
模型	—	0.55±0.04 [#]	0.43±0.03	9.11±0.96 [#]	0.00%
YQFM	0.28	0.47±0.04	0.42±0.03	13.27±1.45 [*]	40.00%
	0.55	0.44±0.05 [*]	0.40±0.02	17.66±0.81 [*]	60.00%
	1.10	0.40±0.05 [*]	0.39±0.02	21.34±1.36 [*]	90.00%
RGE	0.21	0.48±0.03	0.42±0.03	9.99±1.07	30.00%
	0.42	0.46±0.05	0.41±0.02	16.93±1.13 [*]	50.00%
	0.85	0.35±0.04 [*]	0.40±0.02	17.87±0.89 [*]	80.00%
OJE	0.63	0.48±0.03	0.43±0.03	9.40±0.75	20.00%
	1.27	0.47±0.04	0.41±0.04	12.95±0.88 [*]	50.00%
	2.55	0.34±0.05 [*]	0.39±0.04	15.88±0.99 [*]	70.00%
SCE	0.31	0.49±0.05	0.42±0.05	9.49±0.80	30.00%
	0.63	0.48±0.04	0.42±0.03	16.51±0.87 [*]	60.00%
	1.27	0.34±0.05 [*]	0.39±0.04	18.51±0.79 [*]	70.00%

与对照组比较:[#] $P < 0.05$;与模型组比较:^{*} $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group

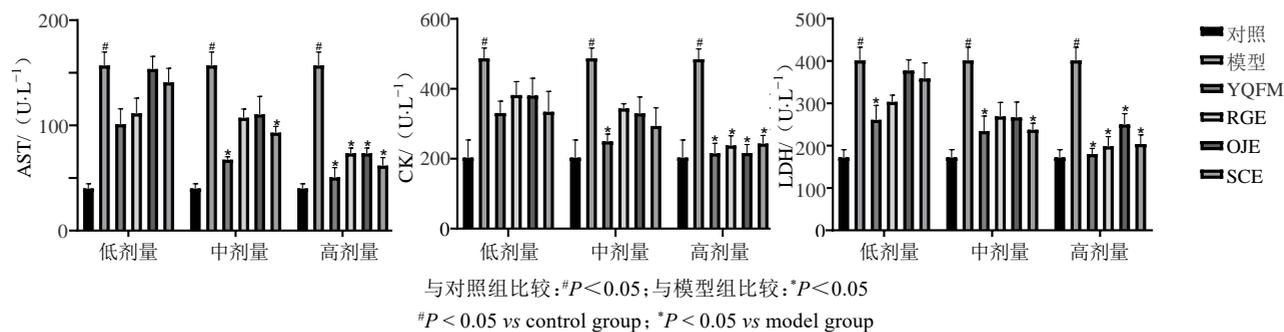


图2 YQFM及其提取物对大鼠的外周心肌酶谱影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 2 Effects of YQFM and its extracts on myocardial enzyme spectrum in peripheral blood of rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

表3 YQFM及其提取物对大鼠全心质量指数测定的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Influence of YQFM and its extracts on determination of whole-heart mass index in rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	全心质量指数
对照	—	3.40±0.14
模型	—	3.15±0.14
YQFM	0.28	3.19±0.23
	0.55	3.19±0.18
	1.10	3.27±0.19
RGE	0.21	3.05±0.23
	0.42	3.00±0.12
	0.85	3.11±0.15
OJE	0.63	2.75±0.99
	1.27	3.23±0.19
	2.55	3.08±0.18
SCE	0.31	3.21±0.35
	0.63	3.13±0.15
	1.27	3.11±0.25

现缺血、缺氧或病理性变化时,ST会段抬高,T波电压与ST段的变化规律基本相同,T波电压的变化可以替代或协助ST段变化作为判断指标^[10-11]。QT间期延长常由心室复极延迟所致,与心室传导阻滞有关^[12-13]。心脏彩超中的E值为舒张早期心室充盈速度最大值,A值为舒张晚期心室充盈速度最大值。正常的情况下一般是E峰大于A峰,如果是倒过来,那么一般认为是舒张功能下降的缘故。在本实验中,与对照组比较,模型组出现T波异常高耸、QT间期延长,结合LVd增加,FS、E/A下降,考虑DOX影响了心脏的收缩功能,造成了心脏缺血。血清中酶水平与心脏功能密切相关,当心脏细胞出现不同程度的损伤时,会导致酶外漏,引起血清酶水平异常。CK、LDH和AST在心肌中分布较多,可以很好

地反应心肌细胞状态。生化指标检测结果显示:模型组血清中CK、LDH和AST水平与对照组比较均有显著提高,表明心肌细胞受损严重。

研究表明,多种中药复方、单味药及中药单体化合物具有很好心脏保护作用^[14],其疗效不逊于西药,并且具有安全性更高、患者耐受性好等优点^[15]。早有药理学研究证实,古方生脉散具有改善线粒体功能^[16]、清除自由基^[3]、抑制钙内流^[17]、减轻炎症^[18]等作用,源自于生脉散的YQFM对于DOX心脏毒性有一定的防治作用^[6]。组方合理性研究是复方研究的重要内容,是确定中药复方现代化、科学化的常用手段^[19-20]。因此,本研究以验证YQFM组方合理性为目标,设置单位药提取物与组方两大组别,每个组别设置3个剂量,分别与临床0.5倍剂量、等效剂量、2倍剂量相对应,验证YQFM组方的合理性与科学性。实验结果表明,各给药组对所检测指标均有一定的改善作用,但是起效剂量有一定的差异:YQFM起效浓度比各个单位提取物要低,各个提取物对于同一指标改善作用的起效浓度相同,由此判断,在本研究所测指标中,红参、麦冬、五味子均为起效组分,YQFM组方配伍合理^[21];YQFM复方起效浓度相较于各单位提取物更低,YQFM复方根据有优势,组方具有科学性。

YQFM来源于古方生脉散,由红参、麦冬、五味子3味药配伍而成,红参为君药,大补元气;麦冬为臣药,养阴生津;五味子收敛固涩,用为佐使。一补二润三敛,三味药相辅相成,产生益气复脉、养阴生津的功效。本实验结果表明,3味药在所测指标中均显示出一定的药效,组合用药时,起效浓度更低,因此可以初步验证,YQFM组方具有合理性、科学性。

参考文献

[1] 石远凯,巴一,冯继锋,等.中国蕙环类药物特性专家

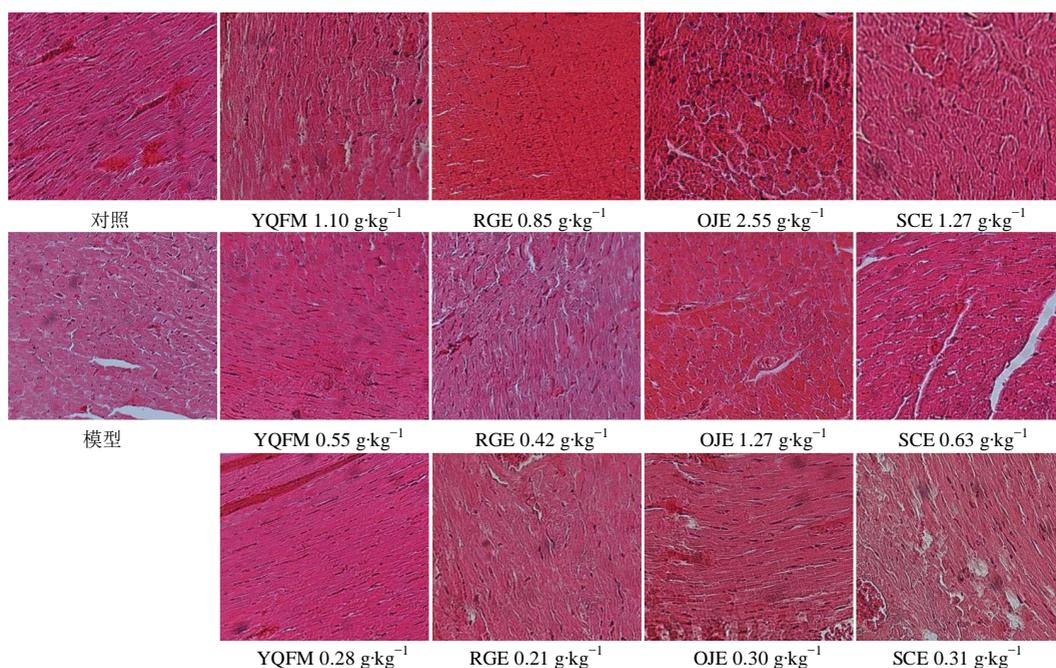


图3 YQFM及提取物对大鼠心肌病理学的影响

Fig. 3 Effects of invigorating Qi and replenishing arteries and extracts on myocardial pathology in rats

- 共识 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(3): 110-112.
- [2] 荣焯之, 温文虎, 韩玉升, 等. 生脉散对阿霉素急性心脏毒性的防治实验研究 [J]. 肿瘤, 1988(5): 255-256, 288-279.
- [3] 王玉秋, 白令君. 复方生脉饮对羟自由基的清除作用研究 [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(1): 45-47.
- [4] 邢清敏, 陆曙, 周永华, 等. 生脉散对DCM大鼠的干预作用及对TLR-4/NF-κB炎症信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 128-134.
- [5] 杨敏, 卢静, 牟金金, 等. 生脉注射液防治蒽环类抗肿瘤药心脏毒性的系统评价 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(11): 666-669.
- [6] 曾永君, 赵新超, 万梅绪, 等. 注射用益气复脉(冻干)对阿霉素诱导H9c2(2-1)心肌细胞毒性的保护作用 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 380-385.
- [7] Vejpongsa P, Yeh E T. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(9): 938-945.
- [8] Bonadonna G, Monfardini S, De Lena M, et al. Phase I and preliminary phase II evaluation of adriamycin (NSC 123127) [J]. Cancer Res, 1970, 30(10): 2572-2582.
- [9] Rahimi Balaie M, Momeny M, Babaeikishomi R, et al. The modulatory effect of *Lithium* on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 641(2/3): 193-198.
- [10] 温剑艺, 谭宁, 杨大浩. 大鼠心肌缺血-再灌注模型的心电图变化 [J]. 岭南心血管病杂志, 2011, 17(6): 503-506.
- [11] Janse M. Animal models of cardiac arrhythmias [J]. Cardiovasc Res, 1998, 39(1): 165-177.
- [12] 张英, 李青山, 刘兰芳, 等. 心电图QT间期离散度与超声心动图对阿霉素心肌病的早期预测价值 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30(4): 355-358.
- [13] Milberg P, Fleischer D, Stypmann J, et al. Reduced repolarization reserve due to anthracycline therapy facilitates torsade de pointes induced by IKr blockers [J]. Basic Res Cardiol, 2007, 102(1): 42-51.
- [14] 施洋, 樊登峰, 侯宝林, 等. 阿霉素致心脏毒性的作用机制及其中药防治的研究进展 [J]. 新疆中医药, 2019, 37(1): 113-116.
- [15] 王显. 稳定缺血性心脏病已成为中医药治疗主战场 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(3): 379-382.
- [16] 荣焯之, 温文虎, 韩玉升, 等. 生脉散对阿霉素急性心脏毒性的防治实验研究 [J]. 肿瘤, 1988(5): 255-256.
- [17] 田宏, 刘豫阳. 参麦注射液对缺血大鼠心肌内钙超载的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 1999, 22(2): 98-99.
- [18] 张奇峰. 生脉散对阿霉素致心力衰竭大鼠的症状改善作用研究 [J]. 社区医学杂志, 2016, 14(3): 23-25.
- [19] 信晨曦, 梁洁, 周昱杉, 等. 中药复方制剂配伍机理的研究概况 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(24): 2895-2900.
- [20] 苗晋鑫, 苗明三. 组分中药研究现状、存在问题及思考 [J]. 中医学报, 2012, 27(9): 1116-1119.
- [21] 褚延斌, 苏小琴, 周学谦, 等. 基于液质指纹图谱和化学模式识别的注射用益气复脉(冻干)质量综合评价研究 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2410-2419.