

龙钻颗粒对心肌梗死大鼠心功能及 NF- κ B 介导的炎症反应的影响

徐赞晟¹, 王伊丽¹, 李 澜¹, 方 刚^{2*}, 樊官伟^{1*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 广西中医药大学 壮医药基础与应用研究重点实验室, 广西 南宁 530001

摘要: **目的** 观察龙钻颗粒对心肌梗死模型大鼠心功能及核转录因子- κ B (NF- κ B) 介导的炎症反应的影响, 探究其对梗死心肌的保护作用及其机制。**方法** 采用结扎冠状动脉左前降支的方法制备大鼠心肌梗死模型, 假手术组不结扎只穿针, 将造模成功的大鼠随机分为5组: 模型组、缬沙坦组 (10 mg/kg) 和龙钻颗粒高、中、低剂量 (19.00、9.50、4.75 g/kg) 组, 每组10只, 每天ig给药1次, 连续28 d。通过超声心动图和血流动力学检测大鼠左心室射血分数 (EF)、短轴缩短率 (FS)、最大上升下降速率 ($\pm dp/dt_{\max}$) 变化, 以 ELISA 法测定各组大鼠血清中白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP) 的水平, 并采用 qRT-PCR 定量检测心肌组织中 IL-6、TNF- α mRNA 表达水平。采用蛋白印迹法检测 NF- κ B P65、p-P65 的蛋白表达水平。**结果** 与模型组比较, 龙钻颗粒能显著提高大鼠左心室 EF 和 FS, 改善血流动力学; 龙钻颗粒高、中、低剂量组大鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 及 CRP 水平均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 心肌组织中 IL-6、TNF- α mRNA 表达量也呈降低趋势 ($P < 0.05$ 、 0.01)。龙钻颗粒能显著抑制 NF- κ B p-P65 的表达 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 龙钻颗粒能够改善心肌梗死模型大鼠的心肌损伤, 增强左心室功能, 减轻炎症反应, 其机制可能与 NF- κ B 信号通路介导的炎症反应相关。

关键词: 龙钻颗粒; 心肌梗死; 炎症; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 核转录因子- κ B

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)19-4586-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.19.018

Effect of Longzuan Granules on cardiac function and inflammatory reaction mediated by NF- κ B in myocardial infarction rats

XU Yun-sheng¹, WANG Yi-li¹, LI Lan¹, FANG Gang², FAN Guan-wei¹

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Key Laboratory of Foundation and Utilization of Zhuang Medicine Prescription, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

Abstract: Objective To observe the effects of Longzuan Granules (LZG) on cardiac function and the inflammatory reaction mediated by nuclear factor- κ B (NF- κ B) in myocardial infarction (MI) rats, and explore the protective effect on MI and its mechanisms. **Methods** The MI model was established by ligating the left anterior descending coronary artery of SD rats, sham group was only threading without ligation. The rat models were randomly divided into five groups: model group, Valsartan group (10 mg/kg), high-, medium-, and low-dose LZG (19.00 g/kg, 9.50 g/kg, and 4.75 g/kg) groups, with 10 rats in each group, ig administered once daily for 28 consecutive days. Changes in left ventricular function (EF%, FS%, and $\pm dp/dt_{\max}$) were detected by echocardiography and hemodynamics. The levels of inflammatory cytokines IL-6, IL-1 β , TNF- α , and CRP in serum were measured by ELISA, and the mRNA expressions of IL-6 and TNF- α in cardiac tissues were detected by qRT-PCR. The protein expression levels of NF- κ B P65 and p-P65 were detected by Western blotting. **Results** Compared with the model group, LZG significantly improved left ventricular function in rats; The serum levels of IL-6, IL-1 β , TNF- α , and CRP decreased significantly ($P < 0.05$, 0.01) in LZG groups, the mRNA expressions of IL-6 and TNF- α in the cardiac tissues was also decreased ($P < 0.05$, 0.01). LZG significantly decreased the protein expression levels of NF- κ B p-P65 ($P < 0.05$, 0.01). **Conclusion** LZG can improve myocardial injury, enhance the left ventricular function, and reduce the inflammatory reaction in MI rats, and its mechanism may be related to the inflammatory response through NF- κ B signaling pathway.

Key words: Longzuan Granules; myocardial infarction; inflammation; IL-6; TNF- α ; NF- κ B

收稿日期: 2018-03-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81460765, 81674097); 广西高校壮医药基础与应用研究重点实验室课题 (桂教科研 (2016) 6 号 zyfy201612);

作者简介: 徐赞晟 (1992—), 男, 硕士, 研究方向为中药学。Tel: 13920920655 E-mail: dk000cn@163.com

*通信作者 樊官伟 (1977—), 男, 研究员, 博士生导师, 研究方向为心血管药理学。E-mail: fgw1005@hotmail.com

方 刚 (1980—), 男, 硕士, 讲师, 研究方向为中医生殖医药及民族医药的基础研究。

壮医方药龙钻颗粒由飞龙掌血、大钻、八角枫、两面针、青风藤、九龙藤、鸡血藤和五指毛桃等组成,是治疗活动期类风湿性关节炎的壮医经验方,具有抗炎、镇痛、抗风湿作用。临床上能显著减轻患者的晨僵、关节肿胀和关节疼痛等症状,对类风湿性关节炎有确切的疗效^[1-2]。类风湿性关节炎患者并发心血管疾病的风险是普通人群的1.5倍^[3],并发心肌梗死的风险超过一般人群的3倍^[4]。近临床研究发现,炎症反应在心肌梗死过程中发挥重要作用,炎症过程是损伤心肌并引起结构和功能缺陷的基础条件^[5-6],有效抑制炎症能保护心肌细胞,改善心功能^[7]。鉴于龙钻颗粒抗心肌缺血性心肌梗死的研究鲜有报道,故本实验通过观察超声心动图、血流动力学、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等指标的变化,探讨龙钻颗粒基于炎症途径对心肌梗死大鼠心脏的保护作用及其机制,为其临床应用提供参考,为开发龙钻颗粒的临床新用途提供科学依据。

1 材料

1.1 实验动物

雄性SD大鼠,体质量220~250 g,SPF级,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,许可证编号SCXK(京)2014-0004,于天津中医药大学医学动物实验室饲养,室温20~25℃,相对湿度40%~60%。

1.2 药物与试剂

龙钻颗粒(棕褐色,每克干膏粉相当于生药9.266 g),广西中医药大学制药厂,批号20161201;缬沙坦,北京诺华制药有限公司,批号X2289;水合氯醛,天津市科密欧化学试剂有限公司,批号Q/12HB 4218-2009;大鼠IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、C反应蛋白(CRP)试剂盒,武汉优尔生公司;Trizol,美国Invitrogen公司;cDNA合成试剂盒(TaqMan Reverse Transcription Reagents),罗氏试剂公司;PCR试剂盒(SYBR GREEN PCR Master Mix),罗氏试剂公司;核转录因子- κ B(NF- κ B)P65抗体、GAPDH抗体,武汉三鹰生物有限科技公司;NF- κ B p-P65抗体,Abcam公司。

1.3 仪器

Vevo2100超高分辨率小动物超声实时影像系统(加拿大VisualSonics公司);STEMI2000-C蔡司解剖显微镜、酶标仪(美国PerkinElmer公司);MP100-CE多导生理记录仪(美国Biopac公司);

Millar压力-容积系统(澳大利亚AD Instruments公司);LightCycler96荧光定量PCR仪(罗氏公司)。

2 方法

2.1 动物模型制备

将大鼠适应性饲养3 d,手术前禁食12 h,自由饮水,记录大鼠体质量,ip 5%水合氯醛(6 mL/kg)进行麻醉。按文献所述方法^[8]制备心肌缺血模型。大鼠麻醉后,仰卧位固定,碘伏消毒左侧胸前皮肤,胸部备皮,沿左侧第3、4肋间做一斜行切口约1.5 cm,用止血钳逐层分离皮下组织,少量钝性分离肋间肌。在心脏搏动最明显处用止血钳轻轻穿破胸膜,撑开胸廓,在手术显微镜下,暴露心脏,剥开心包膜,轻压右胸,将心脏轻轻挤压出胸腔外,持5/0无创缝合针丝线,于左心耳与肺动脉圆锥之间,平行左心耳下边缘1~2 mm处进针,深度约1 mm进行结扎。清理胸腔,挤出胸腔内空气,用3/0的缝合线逐层缝合肌肉,关闭胸腔并对切口消毒。手术过程中保持温度。假手术组大鼠只穿针不结扎冠状动脉。术后涂抹青霉素,以防感染。

2.2 分组和给药

在造模后1 d对大鼠进行超声心动图检测,将模型成功[射血分数(EF)值为38%~50%的大鼠为造模成功大鼠,成模率70%]的大鼠随机分为模型组、缬沙坦(10 mg/kg,阳性药物)组和龙钻颗粒高、中、低剂量(19.00、9.50、4.75 g/kg,其中中剂量相当于临床给药量)组,同时设假手术组,每组10只。各给药组大鼠ig给予相应药物,假手术组和模型组大鼠ig给予生理盐水,给药体积为10 mL/kg,连续给药28 d,每天1次。

2.3 指标检测

2.3.1 超声心动图检测 给药28 d后进行大鼠心动超声检查。采用Vevo2100超高分辨率小动物超声实时影像仪,探头为MS-250,使用1%氧气+5%异氟烷气体麻醉,1%氧气+2%异氟烷维持麻醉直至超声结束。在二维模式(B-Mode)下获得胸骨旁左室长切面图,在M-型超声图像下进行测量,选择长轴测量包(PLAX)对大鼠收缩期和舒张期进行测量,所有数据均在实验结束后,采用超声系统自带软件进行分析。

2.3.2 血流动力学检测 超声结束后,用5%水合氯醛按6 mL/kg剂量ip麻醉,将大鼠固定于鼠板上,进行左室插管,检测血流动力学变化。具体过程按

照文献方法^[8]操作,待导管进入左心室后,停止插管。稳定数分钟后记录大鼠左心室收缩及舒张最大压力变化速率($\pm dp/dt_{\max}$)。

2.3.3 大鼠血清中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、CRP 的测定 大鼠麻醉后,腹主动脉取血,分离上清液,严格按照试剂盒要求测定。

2.3.4 心肌组织中 IL-6、TNF- α mRNA 表达的检测 血流动力学指标测完后,取各组大鼠心脏,用冷的 PBS 冲洗干净,取游离区迅速放入液氮保存备用,采用 qRT-PCR 法进行 IL-6、TNF- α mRNA 检测,用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法分析各组的表达情况。引物序列如下: IL-6 上游引物 5'-GCCAGAGTCATTTCAGAGCAATA-3',下游引物 5'-GTTGGATGGTCTTGGTCCTTAG-3'; TNF- α 上游引物 5'-GCAGATGGGCTGTACCTTATC-3',下游引物 5'-GGCTGACTTTCTCTGCTGATG。以 GAPDH 为内参,上游引物 5'-TCCTGCACCACCAACTGCTTAG-3',下游引物 5'-AGTGGCAGTGATGGCATGGACT-3'。

2.3.5 心肌组织中 NF- κ B P65、p-P65 蛋白表达的检测 取各组大鼠心脏,用冷的 PBS 冲洗干净,取游离区迅速放入液氮保存备用,提取总蛋白。GenScript 4%~20% 10 孔预制胶,上样量为 40 μ g,电压 120 V,电泳至蛋白跑到胶的最下面。湿法转膜 300 mA,1 h。转膜结束后 5%脱脂奶粉封闭液封

闭 3 h。4 $^{\circ}$ C 下孵育一抗过夜, TBST 洗 3 次膜 (15 min/次),室温孵育二抗 2 h, TBST 洗 3 次膜,曝光。使用 Image J 对蛋白条带进行灰度分析,并进行半定量分析。

2.4 数据分析

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,组间两两比较采用单因素方差分析(方差齐时用 LSD,不齐时用 Dunnett t 检验)。

3 结果

3.1 对心肌梗死大鼠心脏功能的影响

对造模大鼠给予药物 28 d 后,各组大鼠左心室 M-Model 超声心动图如图 1 所示,模型组大鼠较假手术组左室室壁运动减弱,收缩力下降,给予龙钴颗粒 28 d 后可明显改善这一情况。模型组大鼠 EF 和短轴缩短率(FS)与假手术组相比明显降低($P < 0.01$),龙钴颗粒各剂量组与模型组相比,EF 和 FS 显著增加,差异有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 1。

3.2 对心肌梗死大鼠血流动力学的影响

血流动力学检测结果显示,模型组大鼠反映左室收缩功能的指标 $+dp/dt_{\max}$ 和反映舒张功能的指标 $-dp/dt_{\max}$ 明显低于假手术组,差异显著($P < 0.01$);各给药组与模型组相比, $+dp/dt_{\max}$ 、 $-dp/dt_{\max}$ 均有恢复的趋势($P < 0.05$ 、 0.01),见表 1。

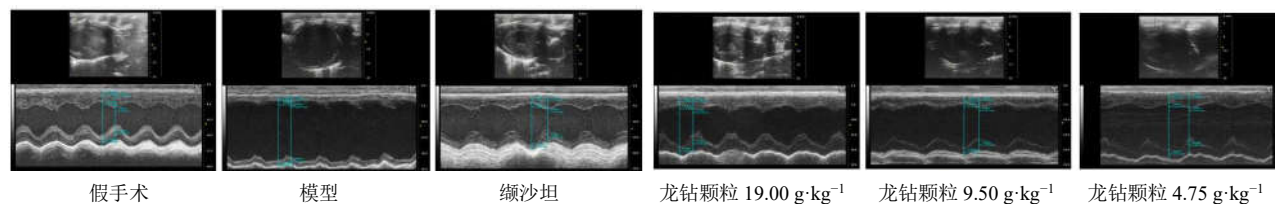


图 1 各组大鼠心脏 M-Model 超声心动图

Fig. 1 M-Model echocardiography of rats in each group

表 1 龙钴颗粒对心肌梗死大鼠心脏功能和血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Effect of LZG on heart function and hemodynamics of myocardial infarction model rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	EF/%	FS/%	($+dp/dt_{\max}$)/(mmHg·s ⁻¹)	($-dp/dt_{\max}$)/(mmHg·s ⁻¹)
假手术	—	66.41 $\pm$ 3.60	38.00 $\pm$ 2.76	6 628.63 $\pm$ 740.67	-5 795.00 $\pm$ 444.28
模型	—	29.55 $\pm$ 3.71**	14.95 $\pm$ 2.05**	5 032.00 $\pm$ 552.19**	-4 579.25 $\pm$ 419.59**
缬沙坦	0.01	48.72 $\pm$ 5.10##	24.43 $\pm$ 3.10##	6 304.50 $\pm$ 621.38##	-5 408.00 $\pm$ 551.04##
龙钴颗粒	19.00	46.62 $\pm$ 3.39##	23.08 $\pm$ 2.52##	5 875.00 $\pm$ 724.09#	-5 417.38 $\pm$ 664.15##
	9.50	44.54 $\pm$ 5.50##	21.94 $\pm$ 3.02##	5 506.13 $\pm$ 952.73	-5 074.50 $\pm$ 486.26
	4.75	36.10 $\pm$ 4.13##	18.47 $\pm$ 2.40##	5 324.57 $\pm$ 720.08	-5 096.29 $\pm$ 355.87

与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$, 下同

** $P < 0.01$ vs Sham group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group, same as below

3.3 对心肌梗死大鼠血清中炎症因子水平的影响

模型组大鼠血清中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、CRP 的水平明显升高 ($P<0.01$), 龙钻颗粒各剂量能显著降低模型大鼠血清中各炎症因子的水平 ($P<0.05$ 、 0.01)。结果见表 2。

3.4 对心肌梗死大鼠心脏组织中 IL-6、TNF- α mRNA 表达的影响

模型组大鼠心脏组织中 IL-6 mRNA 水平明显上升 ($P<0.01$), 各给药组均能使 IL-6 水平下降 ($P<0.05$ 、 0.01); 模型组大鼠心脏组织中 TNF- α mRNA 水平明显上升 ($P<0.01$), 龙钻颗粒高、中剂量能明显使 TNF- α 的表达量下降 ($P<0.05$ 、 0.01), 龙钻颗粒低剂量组也有下降趋势, 但无统计学意义。结果见图 2。

3.5 对心肌梗死大鼠心脏组织中 NF- κ B P65、NF- κ B p-P65 蛋白表达的影响

龙钻颗粒对大鼠心脏组织中 NF- κ B P65 蛋白表

达影响不明显, 但可显著降低 NF- κ B p-P65 蛋白表达, 呈剂量依赖性抑制 NF- κ B P65 的磷酸化入核 ($P<0.05$ 、 0.01)。结果见图 3。

4 讨论

超声心动图可以客观直接地评价大鼠心肌梗死后左室心功能的改变, 因此超声心动图检测左室功能异常是评价及诊断的重要手段之一^[9]。本研究采用 Vevo2100 超高分辨率小动物超声影像系统进行左室心功能的评价, 获得其左室 EF、FS 参数, 这 2 个指标一般作为评价心功能的特异性指标。实验证实心肌梗死模型大鼠的 EF 和 FS 明显降低, 龙钻颗粒高、中剂量给药组这 2 个指标则显著提高。血流动力学也是测定评价心功能的方法^[10], 通过 $\pm dp/dt_{\max}$ 直接反映左室收缩和舒张功能, 能有效地反映心功能的变化。实验结果显示血流动力学与超声心动图结果一致, 说明龙钻颗粒能有效改善心功能, 且结果客观、直接、可靠。

表 2 龙钻颗粒对心肌梗死大鼠血清中炎症因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	CRP/(ng·mL ⁻¹)
假手术	—	15.26 $\pm$ 1.85	42.63 $\pm$ 4.65	123.39 $\pm$ 10.19	12.24 $\pm$ 1.38
模型	—	23.06 $\pm$ 1.97**	103.88 $\pm$ 10.40**	230.37 $\pm$ 37.18**	25.22 $\pm$ 2.50**
缬沙坦	0.01	16.65 $\pm$ 2.74##	37.49 $\pm$ 6.71##	145.52 $\pm$ 25.02##	16.17 $\pm$ 2.01##
龙钻颗粒	19.00	17.46 $\pm$ 1.61##	36.88 $\pm$ 8.25##	153.34 $\pm$ 30.30##	16.58 $\pm$ 1.66##
	9.50	17.75 $\pm$ 3.39##	57.99 $\pm$ 8.86##	169.67 $\pm$ 41.24##	18.25 $\pm$ 1.49##
	4.75	19.47 $\pm$ 2.49##	83.96 $\pm$ 12.30##	196.19 $\pm$ 16.39#	21.01 $\pm$ 3.25##

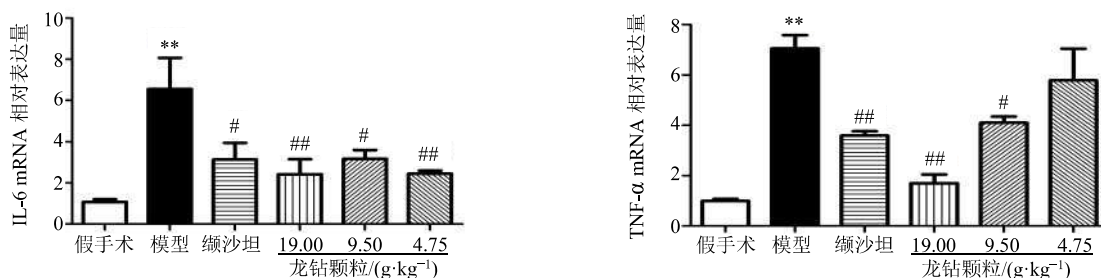


图 2 龙钻颗粒对心肌梗死大鼠心脏组织 IL-6、TNF- α mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 2 Effect of LZG on mRNA expression of IL-6 and TNF- α in myocardial tissues of myocardial infarction model rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

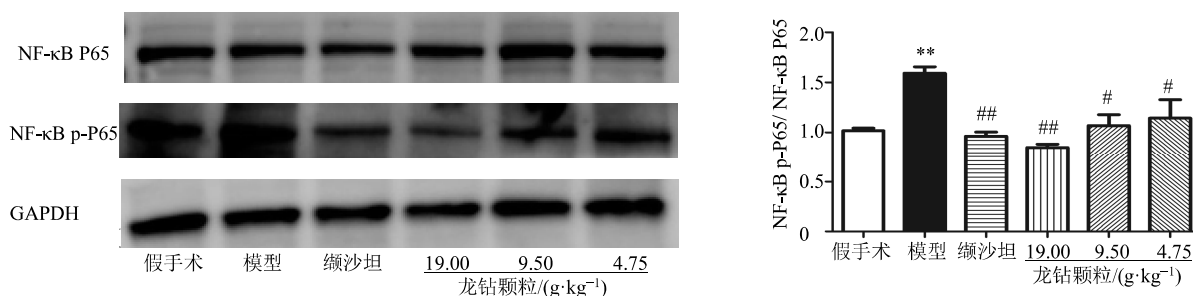


图 3 龙钻颗粒对心肌梗死大鼠心脏组织中 NF- κ B P65、NF- κ B p-P65 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 3 Effect of LZG on expression of NF- κ B P65 and p-P65 in myocardial tissues of myocardial infarction model rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

当心肌梗死发生时,组织缺血缺氧以及三磷酸腺苷(ATP)的供应下降,会导致心肌细胞凋亡和坏死,机体为清除坏死细胞,激活了自身免疫系统,从而发生炎症反应和心肌重塑等心功能代偿性恶化^[5,11]。大量研究表明 NF- κ B 信号转导通路是炎症反应信号通路中最重要的下游通路, NF- κ B 过度或持续激活与诸多疾病密切相关^[12-13]。正常生理状态下, NF- κ B 与抑制蛋白 I- κ B 结合在一起,位于胞质中,并且其 P65 亚基被封闭,不能被抗体识别。当一些病理因素刺激时, NF- κ B 与 I- κ B 解离 NF- κ B P65 发生磷酸化迅速从细胞质转移到细胞核内,在核内与目的基因结合,激活多种炎症相关基因的表达,促进炎症因子以及炎症趋化因子的释放,如 IL-6、TNF- α 等^[12], IL-6 又能诱导 CRP 的合成^[14]。IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 可提高心肌细胞间黏附分子(ICAM-1)的表达,增加心肌细胞和中性粒细胞和黏附作用,导致心肌细胞死亡和心肌功能障碍,从而加剧心肌梗死^[15]。它们都参与心肌梗死炎症的反应过程,是评价炎症反应程度的重要指标。本研究通过制备大鼠心肌梗死模型来模拟人类临床缺血性心血管疾病的发病过程。造模后,模型组大鼠血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平明显升高,相关炎症因子 mRNA 表达升高。给予龙钻颗粒干预后,4 个炎症相关指标均显著降低,并可显著下调相关炎症因子 mRNA 的表达,抑制 NF- κ B P65 的磷酸化入核。说明龙钻颗粒对心肌缺血产生的炎症反应有一定的抑制效果,证实了调节炎症因子的表达对防治心肌缺血损伤的重要性,提示了该调节可能是通过 NF- κ B 介导的炎症反应完成的。

目前治疗心肌梗死疾病的主要手段一般采用药物治疗、介入治疗、外科治疗、基因及干细胞治疗等。以往的溶栓药、抗血小板聚集药、 β 受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂、调脂药在很大程度上虽能改善心肌缺血的症状,降低患者死亡率,但忽略了炎症反应这个关键的因素,而缺血性心脏病已被证实有多重炎症反应参与,心肌缺血早期,炎症因子和趋化因子等促炎介质在血液和心肌组织中的表达水平显著提高;同时,在心肌梗死部位中性粒细胞和巨噬细胞等炎性细胞浸润显著增加。抑制心肌缺血损伤过程中的过度炎症反应,可以成为延缓缺血性心肌损伤发展的新途径,治疗心肌缺血的新策略。本研究表明龙钻颗粒能够抑制心肌缺血大鼠的炎症反应,保护心肌组织,改善心功能,对心脏

具有保护作用,其中高剂量组效果最为明显,为今后的临床应用提供了实验依据。而相关 NF- κ B 信号通路的抗炎机制尚需深入研究。

参考文献

- [1] 蒋林,米阿娜,罗宇东,等. 星点设计-响应面法优选龙钻通痹方总生物碱大孔树脂纯化工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 337-345.
- [2] 庞宇舟,邢沙沙,方刚,等. 壮药龙钻通痹方治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. 中国民族医药杂志, 2013, 19(1): 1-2.
- [3] Lópezmejías R, Castañeda S, Gonzálezjuanatey C, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(11): 1013-1030.
- [4] 赵凌杰,常文静,蔡辉. 类风湿关节炎并发心血管疾病研究进展 [J]. 安徽医学, 2015, 36(2): 242-245.
- [5] Frangogiannis N G. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. *Circul Res*, 2012, 110(1): 159-173.
- [6] Prabhu S D, Frangogiannis N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: From inflammation to fibrosis [J]. *Circul Res*, 2016, 119(1): 91-112.
- [7] 梁启明,曲绍春,于晓风,等. 刺五加叶皂苷 B 对急性心肌梗死大鼠的保护作用 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 444-447.
- [8] 胡珍,陈景瑞,魏静,等. 冠状动脉结扎制备大鼠心肌梗死模型及评价实验研究 [J]. 天津中医药, 2016, 33(2): 90-95.
- [9] 齐翌婷,但家立,晁晶,等. 超声心动图对慢性心功能衰竭患者的左心功能评价的价值 [J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(8): 1592-1594.
- [10] Fraccarollo D, Galuppo P, Hildemann S, et al. Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction [J]. *J Amer Coll Cardiol*, 2003, 42(9): 1666-1673.
- [11] 贺忠梅,张红霞,杨敏,等. 小鼠心肌梗死后补体系统激活与炎症反应的相关性研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(1): 98-102.
- [12] Tak P P, Firestein G S. NF-kappa B: A key role in inflammatory diseases [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(1): 7-11.
- [13] Brasier A R. The nuclear factor-kappa B-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation [J]. *Cardiovascul Res*, 2010, 86(2): 211-218.
- [14] 乐海浪,罗国强. 创伤后早期炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 的研究进展 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(4): 763-765.
- [15] 范桃溥. Tisp40 在心肌梗死炎症反应中的作用与机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.