

川芎嗪注射液对急性心肌梗死大鼠心肌损伤标志物及心功能的影响

张晓东¹, 袁 权¹, 林德智¹, 张少利²

(1.四川省内江市第一人民医院心内科,四川省内江市 641000;2.新乡医学院第一附属医院心内科,河南省新乡市 453100)

[关键词] 急性心肌梗死; 川芎嗪; 心肌损伤; 氧化应激; 心功能

[摘要] **目的** 探讨川芎嗪注射液对急性心肌梗死大鼠心肌损伤标志物及心功能的影响。**方法** 选择 36 只 SD 雄性大鼠作为实验动物,随机分为对照组、模型组和干预组,每组 12 只。模型组和干预组建立急性心肌梗死(AMI)模型,干预组给予川芎嗪注射液治疗。干预后 1 周和 3 周时,行心脏彩色超声以测定心功能指标,采集血清并测定心肌损伤标志物以及氧化应激指标。**结果** 每组大鼠均存活 10 只。干预后 1 周和 3 周时,模型组左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室收缩末期内径(LVESd)均明显高于对照组,左心室射血分数(LVEF)明显低于对照组($P<0.05$);干预组 LVEDd、LVESd 均明显低于模型组,LVEF 明显高于模型组($P<0.05$)。干预后 1 周时,模型组血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)含量明显高于对照组($P<0.05$);干预组血清 CK-MB、cTnI、cTnT 含量明显低于模型组($P<0.05$)。干预后 3 周时,模型组血清 cTnI、cTnT 含量明显高于对照组($P<0.05$);干预组大鼠血清 cTnI、cTnT 含量明显低于模型组($P<0.05$)。干预后 1 周和 3 周时,模型组血清丙二醛(MDA)含量明显高于对照组,超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量明显低于对照组($P<0.05$);干预组血清 MDA 含量明显低于模型组,SOD、GSH-Px 含量明显高于模型组($P<0.05$)。**结论** 川芎嗪注射液能够减轻 AMI 大鼠的心肌细胞损伤以及氧化应激反应,改善心功能。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Effect of Ligustrazine injection on myocardial injury markers and cardiac function in rats with acute myocardial infarction

ZHANG Xiao-Dong¹, YUAN Quan¹, LIN De-Zhi¹, ZHANG Shao-Li²

(1.Department of Cardiology, First People's Hospital of Neijiang, Neijiang, Sichuan 641000, China; 2.Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453100, China)

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Ligustrazine; Myocardial injury; Oxidative stress; Cardiac function

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of Ligustrazine injection on myocardial injury markers and cardiac function in rats with acute myocardial infarction. **Methods** 36 male SD rats were selected as experimental animal and randomly divided into control group, model group and intervention group, 12 animals in each group. Model group and intervention group were used to establish acute myocardial infarction (AMI) model, and intervention group was treated with ligustrazine injection. At 1 week and 3 weeks after intervention, the cardiac color doppler echocardiography was performed to measure the cardiac function, and serum was collected for the determination of myocardial injury markers and oxidative stress indexes. **Results** 10 rats were survived in each group. At 1 week and 3 weeks after intervention, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) and left ventricular end-systolic dimension (LVESd) in model group were significantly higher than those in control group, and left ventricular ejection fraction (LVEF) in model group was significantly lower than that in control group ($P<0.05$); LVEDd and LVESd in intervention group were significantly lower than those in model group, and LVEF was significantly higher in intervention group than that in model group ($P<0.05$). At 1 week after intervention, serum creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI) and cardiac troponin T (cTnT) contents in model group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$); Serum CK-MB, cTnI, cTnT contents

in intervention group were significantly lower than those in model group ($P<0.05$). At 3 weeks after intervention, serum cTnI and cTnT contents in model group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$); Serum cTnI and cTnT contents in intervention group were significantly lower than those in model group ($P<0.05$). At 1 week and 3 weeks after intervention, serum malondialdehyde (MDA) contents in model group was significantly higher than that in control group, and serum superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) contents were significantly lower than those in control group ($P<0.05$); Serum MDA contents in intervention group was significantly lower than that in model group, and serum SOD and GSH-Px contents were significantly higher than those in model group ($P<0.05$). **Conclusion** Ligustrazine injection can reduce myocardial cells injury and oxidative stress reaction and improve cardiac function in AMI rats.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是心血管系统最常见、最危重的急症之一,病情发展迅速且死亡率较高。尽管近年来介入治疗和溶栓治疗不断发展,心肌梗死的救治成功率得到了长足提高,但梗死后的心肌损伤以及心肌重构会影响心肌正常的舒缩功能^[1]。如何减轻心肌梗死患者的心肌损伤、改善心功能是临床重要的课题^[2]。川芎嗪是中药材川芎中的有效单体成分,对缺血损伤以及缺血再灌注损伤具有保护作用^[3]。近年来临床研究^[4-5]表明,川芎嗪注射液用于 AMI 介入术患者有助于术后心功能恢复,可以改善肾性高血压大鼠的左心室肥厚。本文通过建立心肌梗死大鼠模型的方法,分析川芎嗪注射液对 AMI 大鼠心肌损伤标志物及心功能的影响。

1 材料和方法

1.1 试剂与仪器

川芎嗪注射液:吉林四长制药有限公司,批准文号:国药准字 H22026448,规格 5 毫克/支。肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme MB, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等试剂盒均购自南京建成生物公司。全自动生化分析仪:日本日立 7600 型;分光光度计:美国 Bio-rad 公司;GE VIVID 7 医用心脏超声诊断仪:美国 GE 公司;低温离心机:美国 Thermo Scientific 公司 Heraeus Fresco 21 型。

1.2 实验动物及分组

清洁级 SD 雄性大鼠 36 只,周龄 10~14 周,体重 250~300 g,由郑州大学实验动物中心提供并代为饲养(动物许可证号 151010),饲养于清洁、恒温环境。本次研究经郑州大学动物伦理委员会批准。

将 36 只大鼠随机分为对照组、模型组和干预组,每组各 12 只。

1.3 动物模型建立

模型组和干预组按照下列方法建立心肌梗死模型:腹腔注射戊巴比妥钠麻醉后做颈正中切口,显露气管后做气管插管并连接呼吸机;于左胸第 4、5 肋间打开胸腔,显露心脏,在左心耳与肺动脉圆锥间入针,0 号线结扎左冠状动脉前降支,关闭胸腔缝合切口,结扎动脉后可见结扎区域变白且收缩力降低,心电图监测显示胸前导联 ST 段抬高。对照组进行假手术操作,仅显露冠状动脉但不结扎。术中 3 组大鼠各死亡 2 只,存活 10 只。为预防感染,术后存活大鼠每只均肌注青霉素 8 万单位。

1.4 药物干预方法

干预组大鼠术后 24 h 开始给予川芎嗪注射液 120 mg/kg 腹腔注射,每日 1 次,连续治疗 3 周;对照组和模型组给予等量生理盐水腹腔注射,每日 1 次,连续注射 3 周。3 组大鼠均未使用其他药物治疗。干预组大鼠存活期间未发现有与川芎嗪注射液相关的明显药物不良反应。

1.5 心脏彩色多普勒超声检查

干预后 1 周和 3 周时,每组各取 5 只大鼠用于心功能检测,尔后处死并收集血清标本。大鼠用戊巴比妥钠腹腔麻醉后固定在手术台上,用超声诊断仪获取胸骨旁左心室长轴以及乳头肌水平短轴的切面图像,测定左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESd)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.6 HE 染色及心肌组织形态学观察

干预后 3 周,3 组大鼠均于同一时间段摘取其心脏,均取左心室尖部同一对应部位约 1 mm×2 mm×1 mm 大小心肌组织,常规石蜡包埋、切片(心肌纤维均为纵切),HE 染色,于光镜下观察 3 组大鼠心

肌组织形态学改变。

1.7 血清指标测定

处死大鼠后经心脏取血 2 mL,血液标本静置后 3000 r/min 离心 10 min,得到血清,采用全自动生化分析仪测定 CK-MB、cTnI、cTnT 的含量,采用分光光度计测定 MDA、SOD、GSH-Px 的含量。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,血清学指标、心功能等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间两两比较采用单因素方差分析,两两比较采用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心功能超声指标

建模后,模型组 LVEDd、LVESd 明显高于对照组($t=3.377, t=3.670, P<0.05$),LVEF 明显低于对照组($t=3.296, P<0.05$);干预组 LVEDd、LVESd 明显高于对照组($t=3.382, t=4.083, P<0.05$),LVEF 明显低于对照组($t=3.552, P<0.05$);干预组与模型组比较,LVEDd、LVESd、LVEF 差异均无统计学意义($t=0.044, t=0.123, t=0.431, P>0.05$)(表 1)。

表 2.3 组大鼠干预后心功能超声指标比较($n=5$)

Table 2. Comparison of echocardiographic indexes of cardiac function after intervention in three groups of rats ($n=5$)

分 组	干预后 1 周			干预后 3 周		
	LVEDd(mm)	LVESd(mm)	LVEF(%)	LVEDd(mm)	LVESd(mm)	LVEF(%)
对照组	6.28±0.84	6.02±0.49	60.42±8.51	6.33±0.91	6.10±0.84	60.92±9.41
模型组	11.32±1.96 ^a	8.95±1.15 ^a	34.42±6.69 ^a	11.04±1.68 ^a	8.84±1.06 ^a	38.51±7.23 ^a
干预组	8.77±0.82 ^b	7.42±0.97 ^b	44.51±7.69 ^b	8.15±0.94 ^b	7.14±0.88 ^b	50.14±7.84 ^b
<i>F</i>	4.482	4.126	4.365	4.256	4.355	3.368
<i>P</i>	0.024	0.028	0.025	0.026	0.025	0.032

a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较。

表 1.3 组大鼠干预前心功能超声指标比较

Table 1. Comparison of echocardiographic indexes of cardiac function before intervention in three groups of rats

分 组	<i>n</i>	LVEDd(mm)	LVESd(mm)	LVEF(%)
对照组	5	6.35±0.87	6.04±0.57	60.53±9.23
模型组	5	9.41±1.83	8.03±1.07	43.58±6.86
干预组	5	9.36±1.79	8.11±0.98	41.62±7.52

干预后 1 周和 3 周时,3 组大鼠的 LVEDd、LVESd、LVEF 比较差异有统计学意义($P<0.05$);模型组大鼠的 LVEDd、LVESd 均明显高于对照组,LVEF 明显低于对照组($P<0.05$);干预组大鼠的 LVEDd、LVESd 均明显低于模型组,LVEF 明显高于模型组($P<0.05$)(表 2)。

2.2 心肌组织 HE 染色

干预 3 周后,光镜下可见对照组心肌纤维排列整齐,心肌细胞形态正常;模型组心肌组织损伤明显,心肌纤维排列紊乱,有明显炎性细胞浸润;干预组心肌组织损伤程度减轻,细胞核形态正常,心肌纤维排列基本整齐(图 1)。

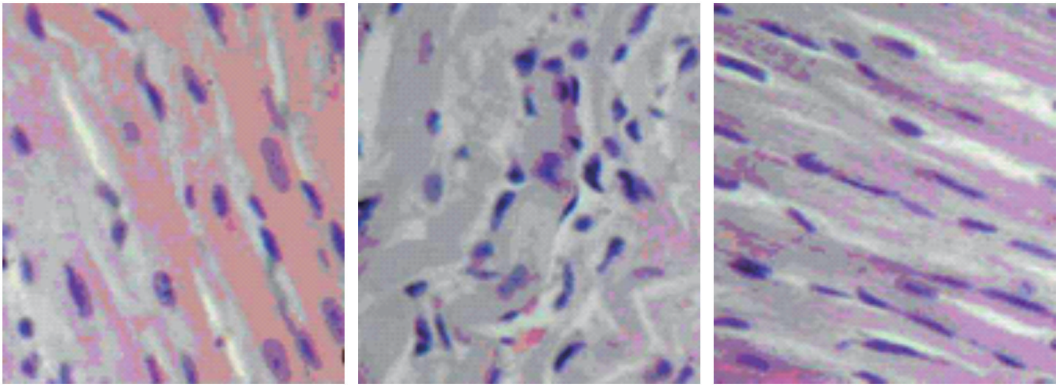


图 1. 干预 3 周后光镜下大鼠心肌组织形态学改变(HE 染色,400×) 从左到右依次为对照组、模型组、干预组。

Figure 1. Morphological changes of rat myocardial tissue under light microscope after intervention for three weeks (HE staining, 400×)

2.3 血清心肌损伤指标

干预后 1 周时,3 组大鼠的血清 CK-MB、cTnI、cTnT 含量比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);干预后 3 周时,3 组大鼠的血清 CK-MB 含量比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),模型组血清 cTnI、cTnT 含量明显高于对照组,干预组血清 cTnI、cTnT 含量明显低于模型组 ($P<0.05$;表 3)。

2.4 血清氧化应激损伤指标

干预后 1 周和 3 周时,3 组大鼠的血清 MDA、SOD、GSH-Px 含量比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);模型组大鼠的血清 MDA 含量明显高于对照组,SOD、GSH-Px 含量明显低于对照组 ($P<0.05$);干预组大鼠的血清 MDA 含量明显低于模型组,SOD、GSH-Px 含量明显高于模型组 ($P<0.05$;表 4)。

表 3. 3 组大鼠血清心肌损伤指标比较 ($n=5$)

Table 3. Comparison of serum myocardial damage markers in the three groups of rats ($n=5$)

分 组	干预后 1 周			干预后 3 周		
	CK-MB($\mu\text{g/L}$)	cTnI(ng/L)	cTnT(ng/L)	CK-MB($\mu\text{g/L}$)	cTnI(ng/L)	cTnT(ng/L)
对照组	0.24 \pm 0.05	8.33 \pm 1.05	0.12 \pm 0.02	0.21 \pm 0.03	7.92 \pm 0.91	0.10 \pm 0.01
模型组	0.83 \pm 0.12 ^a	48.62 \pm 9.24 ^a	0.92 \pm 0.11 ^a	0.24 \pm 0.07	18.12 \pm 4.62 ^a	0.18 \pm 0.02 ^a
干预组	0.44 \pm 0.07 ^b	22.35 \pm 4.52 ^b	0.35 \pm 0.08 ^b	0.22 \pm 0.06	12.52 \pm 2.25 ^b	0.14 \pm 0.03 ^b
<i>F</i>	8.582	7.595	15.595	1.286	5.922	4.971
<i>P</i>	0.004	0.008	0.000	0.157	0.021	0.037

a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较。

表 4. 3 组大鼠血清氧化应激损伤指标比较 ($n=5$)

Table 4. Comparison of serum oxidative stress injury indexes in the three groups of rats ($n=5$)

分 组	干预后 1 周			干预后 3 周		
	SOD(kU/L)	GSH-Px(kU/L)	MDA($\mu\text{mol/L}$)	SOD(kU/L)	GSH-Px(kU/L)	MDA($\mu\text{mol/L}$)
对照组	142.32 \pm 17.65	105.52 \pm 12.35	1.32 \pm 0.19	151.49 \pm 13.14	123.19 \pm 15.52	1.29 \pm 0.22
模型组	65.52 \pm 9.34 ^a	45.52 \pm 7.82 ^a	3.86 \pm 0.62 ^a	80.52 \pm 10.34 ^a	58.58 \pm 8.14 ^a	3.31 \pm 0.64 ^a
干预组	98.33 \pm 11.35 ^b	78.25 \pm 9.35 ^b	2.44 \pm 0.47 ^b	121.68 \pm 12.62 ^b	94.22 \pm 11.37 ^b	1.89 \pm 0.27 ^b
<i>F</i>	6.282	7.877	7.384	7.387	6.585	5.659
<i>P</i>	0.015	0.006	0.007	0.007	0.014	0.018

a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较。

3 讨 论

急性心肌梗死是冠状动脉粥样斑块破裂、血栓形成、冠状动脉血流中断所引起的心肌缺血缺氧性疾病,病情发展迅速且会遗留不同程度的心功能损伤^[6]。川芎嗪是从川芎的生物碱中分离而来的有效单体,基本化学结构为四甲基吡嗪,有抑制血小板聚集、降低血黏度、改善微循环以及抗炎、抗氧化应激的作用,对心、脑、肾等多个组织的缺血损伤以及缺血再灌注损伤具有保护作用^[7-8]。心肌梗死发生后会造成心肌重构,中药材治疗心肌梗死的另一用途在于抑制心肌重构、改善心脏舒缩功能^[9]。为了明确川芎嗪注射液是否能够改善心肌梗死大鼠的心肌重构以及心功能,我们进行了心脏超声检查并对超声参数进行了分析,结果显示:模型组大鼠

的 LVEDd、LVESd 均高于对照组,LVEF 低于对照组;干预组大鼠的 LVEDd、LVESd 均低于模型组,LVEF 高于模型组。说明心肌梗死会影响心肌舒缩功能和射血功能,川芎嗪干预能够改善心肌梗死大鼠的心功能。

CK-MB 和 cTnI、cTnT 是临床上用于反映心肌细胞损伤的标志分子,CK-MB 是心肌细胞中特异性表达的代谢酶^[10],cTnI、cTnT 是心肌细胞中特征性的结构蛋白,心肌梗死会造成细胞损伤和破裂,进而导致 CK-MB、cTnI、cTnT 等分子释放入血^[11]。我们对模型组大鼠血清中心肌损伤标志物含量的分析证实:模型组大鼠血清 CK-MB、cTnI、cTnT 的含量显著高于对照组,说明心肌梗死模型建立成功,心肌细胞发生了缺血性损伤。李瑞芳等^[12]通过异丙肾上腺素诱导小鼠急性心肌缺血模型,证明川芎嗪

可下调急性心肌缺血小鼠心肌酶水平,防止氧化应激损伤。本研究中,川芎嗪注射液干预组大鼠的血清 CK-MB、cTnI、cTnT 含量低于模型组,提示川芎嗪有助于减轻 AMI 大鼠心肌细胞损伤。

氧化应激反应是介导心肌细胞损伤、造成心肌重构的重要机制,局部缺血缺氧以及缺血再灌注的过程均会造成自由基大量产生并攻击心肌细胞,造成细胞功能和结构损伤^[13]。SOD 和 GSH-Px 是体内重要的抗氧化酶,能够中和局部组织产生的自由基^[14]。在心肌梗死过程中大量产生的自由基会不断消耗 SOD 和 GSH-Px,机体自身的抗氧化机制不足以清除自由基并造成氧化应激反应增强,细胞结构中的脂质成分与自由基发生反应并生成氧化产物 MDA^[15]。本研究中,模型组大鼠的血清 MDA 含量高于对照组,SOD、GSH-Px 含量低于对照组,说明心肌梗死会造成 SOD 和 GSH-Px 的消耗,增加 MDA 的生成。川芎嗪具有抗炎和抗氧化的功能,用于治疗老年 AMI 患者,可降低血清炎症因子表达水平,改善血管内皮功能^[16]。本研究中,干预组大鼠的血清 MDA 含量低于模型组,SOD、GSH-Px 含量高于模型组,提示川芎嗪注射液治疗能够减轻心肌梗死过程中的氧化应激反应,减少 SOD 和 GSH-Px 的消耗以及 MDA 的生成。

本文研究表明,川芎嗪注射液能够减轻 AMI 大鼠的心肌细胞损伤及氧化应激反应,改善心功能。需要指出的是,由于本研究供实验用的大鼠数量有限,故缺乏对不同剂量川芎嗪用于 AMI 大鼠心肌保护作用的比较。有研究^[17]显示,不同剂量川芎嗪注射液和葛根素配伍后用于脑缺血大鼠的治疗,其改善神经元凋亡的效果随川芎嗪注射液剂量增加而有所提升。因此,不同剂量川芎嗪是否与 AMI 大鼠心肌损伤及氧化应激反应的改善效果呈相关性,也是我们以后要研究的方向。此外,本研究仅对 3 组大鼠干预后 3 周进行了 HE 染色观察细胞形态,未在干预后 1 周进行 HE 染色观察,同时也未对大鼠心肌梗死面积进行检测,这也是本研究存在的不足之处,有待于以后更进一步地进行深入研究。

[参考文献]

- [1] Azarisman SM, Carbone A, Shirazi M, et al. Characterisation of myocardial injury via T1 mapping in early reperfused myocardial infarction and its relationship with global and regional diastolic dysfunction [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(11): 1 094-106.
- [2] 邓晓波. 卡维地洛治疗 2 型糖尿病并发急性心肌梗死后心功能

- 衰竭患者的疗效及安全性观察[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(11): 1 503-505.
- [3] 赵自冰, 马英东, 牛燕运, 等. 川芎嗪对心肌梗死大鼠交感神经重构的抑制作用及其机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(1): 34-38.
- [4] 陈浩, 张若青, 郭永霞, 等. 川芎嗪注射液对急性心肌梗死介入手术后抑制心室重塑方面的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 6(44): 1 187-189.
- [5] 吕行直, 李瑞芳, 罗雪婷, 等. 川芎嗪对肾性高血压大鼠左心室肥厚和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(6): 513-517.
- [6] Lv L, Jiang SS, Xu J, et al. Protective effect of ligustrazine against myocardial ischaemia reperfusion in rats: the role of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(1): 20-27.
- [7] 吴越, 王凌, 蒋学化, 等. 丹参川芎嗪注射液中川芎嗪在 Beagle 犬体内的药动学[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(2): 98-102.
- [8] 赵润英, 郝伟, 孟祥军, 等. 阿魏酸川芎嗪对缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡及凋亡相关蛋白表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(12): 2 139-143.
- [9] 李骏峰, 王虹, 贾玲, 等. 丹红注射液对心肌梗死大鼠心功能和左室重构的改善作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(5): 373-376.
- [10] Er F, Dahlem KM, Nia AM, et al. Randomized control of sympathetic drive with continuous intravenous esmolol in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: The BEAT-Blocker therapy in acute myocardial infarction (BEAT-AMI) trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(3): 231-240.
- [11] 黄志新. 左西孟旦和多巴酚丁胺治疗对急性心肌梗死并发心源性休克患者血清学指标的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(9): 1 191-193, 1197.
- [12] 李瑞芳, 王红伟, 朱世超, 等. 川芎嗪对异丙肾上腺素诱导的小鼠急性心肌缺血的保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(4): 340-342, 353.
- [13] 马晓娟, 郭春雨, 张莹, 等. 活血及活血解毒配伍对急性心肌梗死大鼠心肌损伤的保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(9): 960-963.
- [14] 崔英华, 王林. 丹红注射液对急诊经皮冠状动脉介入治疗后急性心肌梗死患者氧化应激反应和炎症反应的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(1): 215-218.
- [15] Kocak C, Kocak FE, Akcilar R, et al. Molecular and biochemical evidence on the protective effects of embelin and carnolic acid in isoproterenol-induced acute myocardial injury in rats[J]. *Life Sci*, 2015, 147: 15-23.
- [16] 可海霞, 张金盈, 贾银明, 等. 丹参川芎嗪对老年急性心肌梗死患者炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. *中国急救医学*, 2015, 35(5): 430-432.
- [17] 陈玲, 韩江全, 李文锦. 不同剂量川芎嗪和葛根素配伍对脑缺血大鼠神经元凋亡的影响[J]. *成都医学院学报*, 2015, 10(3): 276-280.

(此文编辑 曾学清)