

山银花黄酮粗提物对急性心肌缺血氧化损伤大鼠的保护作用

李冲¹, 文翔昊¹, 郭露¹, 孙林军¹, 田勇², 郭玉²

(1.南华大学附属南华医院,湖南省衡阳市 421002;2.南华大学药物药理研究所,湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 山银花黄酮粗提物; 急性心肌缺血; 氧化损伤

[摘要] **目的** 研究山银花黄酮粗提物对急性心肌缺血氧化损伤大鼠的保护作用。**方法** 盐酸异丙肾上腺素皮下注射制备大鼠急性心肌缺血氧化损伤模型。连续灌胃不同浓度山银花黄酮粗提物 7 天,动态心电图记录大鼠左心室压、心电图变化,硝基四氮唑蓝法观测心肌缺血面积百分率,酶联免疫吸附法检测血清中蛋白酶的活性或产物的量。**结果** 以山银花黄酮粗提物喂养的急性心肌缺血大鼠,心电图因异丙肾上腺素引起的 ST 段上抬、T 波升高有明显的缓解,QT 间期时程缩短,心肌缺血面积百分率降低,心率、舒张压、左心室收缩压和平均压均有回升;且其血清丙二醛含量减少,肌酸激酶和乳酸脱氢酶活性降低,超氧化物歧化酶活性回升。**结论** 山银花黄酮粗提物具有改善异丙肾上腺素所致大鼠急性心肌缺血氧化损伤的作用。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Effects of flavonoids crude extract from Lonicerae Flos on acute myocardial ischemia in rats

LI Chong¹, WEN Xianghao¹, GUO Lu¹, SUN Linjun¹, TIAN Yong², GUO Yu²

(1.Nanhua Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421002; 2.Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] flavonoid crude extracts from Lonicerae Flos; acute myocardial ischemia; oxidative damage

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the protective effects of flavonoid crude extracts from Lonicerae Flos on acute myocardial ischemia in rats. **Methods** The rat model of acute myocardial ischemia (AMI) in oxidative damage was prepared by subcutaneous injection of isoproterenol hydrochloride. After intragastric administration for 7 days, the changes of rat left ventricular pressure and electrocardiogram were detected by dynamic electrocardiogram, the percentage of myocardial ischemia area was observed by nitroblue tetrazol(NBT) staining and the activity of protease or the amount of product in serum were detected by ELISA. **Results** The acute myocardial ischemia rats fed with honeysuckle flavonoids extract, the ST-segment and T wave in their electrocardiogram elevation by isoproterenol-induced were significantly alleviated, and the time of QT interval was shortened. The percentage of myocardial ischemia area was decreased.

The heart rate, the left ventricular systolic pressure, diastolic and mean pressure were rebounded significantly. The serum malondialdehyde(MDA)content was reduced, the activity of protease was back to normal trend with reduction of creatine kinase(CK) and lactate dehydrogenase(LDH) and enhancement of superoxide dismutase(SOD). **Conclusion** This study shows that improvement effects of flavonoids crude extract from Lonicerae Flos were confirmed on acute myocardial ischemia caused by oxidative damage in rats.

The heart rate, the left ventricular systolic pressure, diastolic and mean pressure were rebounded significantly. The serum malondialdehyde(MDA)content was reduced, the activity of protease was back to normal trend with reduction of creatine kinase(CK) and lactate dehydrogenase(LDH) and enhancement of superoxide dismutase(SOD). **Conclusion** This study shows that improvement effects of flavonoids crude extract from Lonicerae Flos were confirmed on acute myocardial ischemia caused by oxidative damage in rats.

急性心肌梗死严重危害人们的生命健康,而心肌在缺血缺氧损伤下引起心肌坏死,造成心肌梗死。心肌在缺血时,机体一些蛋白酶受到影响后,处理再灌注时迅速增加的氧功能不足,机体的活性氧(reactive oxygen species,ROS)增加。ROS 可以通

过脂质过氧化破坏膜的正常结构,抑制蛋白的功能,损伤肌纤维蛋白,降低心肌收缩力等,从而加重细胞损伤^[1]。研究表明,黄酮类化合物具有抗氧化、抗菌、治疗心血管疾病等许多作用,黄酮类化合物的摄入量与人心血管疾病的发生存在负相关性。

[收稿日期] 2017-10-23

[修回日期] 2017-12-26

[基金项目] 湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(2015226)

[作者简介] 李冲,主治医师,研究方向为儿科学。通信作者郭玉,硕士,教授,硕士研究生导师,研究方向为药理学。

一些天然黄酮类化合物有抗高血压、明显降低心血管疾病的死亡率,有望成为安全有效的心血管疾病治疗药物^[2-4]。忍冬科植物中的黄酮类化合物种类丰富,有抗炎、抗氧化等药理作用^[5-8],具有防治心血管疾病的应用前景。山银花为忍冬科植物的干燥花蕾或带初开的花,其黄酮类化合物能否影响急性心肌缺血的心功能尚未见报道。本实验通过比较给予不同浓度山银花黄酮粗提物 7 天后,异丙肾上腺素诱导急性心肌缺血大鼠的心电图、血压、心肌缺血面积等反应心功能的指标,大鼠血清中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶(lacate dehydrogenase, LDH)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等与氧化损伤相关的生化指标,探究山银花黄酮粗提物的抗心肌缺血氧化损伤作用,为山银花药效的深入研究和缺血性心脏病的治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 试验药物

山银花黄酮粗提物^[9]:山银花经粉碎,过 40 目药筛,70%乙醇溶液浸泡,超声,回流提取,减压回收乙醇,浓缩,冷冻干燥得到山银花黄酮粗提取物。

1.2 实验动物

SPF 级的 SD 健康大鼠(南华大学实验动物部,证号:SUXK(湘)2010-0004),雌雄各半,体重 180~220 g,自由饮水、饮食饲养。

1.3 试剂与仪器

LDH、SOD、CK、MDA 检测试剂盒(南京建成生物公司);水为双蒸去离子水。电子分析天平(FA224,舜宇恒平);紫外光度仪(UV-2540,岛津);超声清洗仪(SB-5200DTDN,新芝);生物机能实验系统(BL-420,泰盟);高速冷冻离心机(TGL-16G-A,金鹏)。

1.4 分组与给药

实验分为正常对照组、模型组、复方丹参对照组(150 mg/kg)^[10]及不同浓度山银花黄酮粗提物组(50 mg/kg、100 mg/kg 及 200 mg/kg),每组 6 只大鼠。按自由饮水、饮食饲养,正常光照与换气,室温为 25±2℃及湿度为 70%±5%。按 1 mL/100 g 体重计算灌胃剂量,正常对照组及模型组灌生理盐水,复方丹参和山银花黄酮粗提物组分别灌对应药物,连续灌胃饲养 7 天。

1.5 急性心肌缺血模型制备

大鼠按 10 mg/kg 剂量经皮下注射盐酸异丙肾上腺素,同时监测其心电图。以心电图 T 波高耸、ST 段抬高作为心肌缺血复制成功的标志^[11]。

1.6 麻醉与固定

大鼠经连续灌胃饲养 7 天后,按 5 mL/kg 腹腔注射水合氯醛(10%)麻醉大鼠,并以图钉将其四肢固定在小木板上。

1.7 动脉插管与血压测定

用手术弯剪剪去大鼠颈部毛发,消毒后,分离出约 1 cm 长的大鼠左颈动脉,夹住其近心端,结扎其远心端;将肝素浸泡处理过的 P50 软管插入剪一“V”型小口的血管,连上生物机能实验系统(BL-420)的压力换能器,测大鼠动脉血压。松开近心端动脉夹,将导管缓慢推入左心室,测量左心室压。

1.8 记录心电图

按 BL-420 自动记录仪连接功能相应接口连接大鼠四肢及胸前相应位置的皮下,全程记录标准肢体导联测定的心电图。

1.9 急性心肌缺血模型制备

大鼠按 10 mg/kg 剂量经皮下注射盐酸异丙肾上腺素,同时监测其心电图。以心电图 T 波高耸、ST 段抬高作为心肌缺血复制成功的标志^[11]。

1.10 硝基四氮唑蓝(NBT)染色法检测心肌缺血百分率

记录心电图和血压 1 h 后,通过导管放血并收集于离心管中,用于血清生化指标检测。再迅速开胸取大鼠心脏,置生理盐水中清洗干净,仔细去除血管、脂肪等非心肌部分,精密称定心脏湿重(m_0)。将心脏组织切成厚约 1~2 mm 薄片,经 37℃的 0.1% NBT 染色液染色 10 min 后,生理盐水清洗,拍照记录。将染成白色的梗死区分离并精密称定重量(m_1),按心肌缺血百分率(%) = $m_1/m_0 \times 100\%$,计算心肌缺血百分率。

1.11 血清生化指标检测

将收集于离心管中的血液,于室温放置 30 min,3000 r/min 离心 20 min,取上清进行 MDA 含量、SOD、CK 和 LDH 活性检测,按试剂检测盒说明测定相应指标。血液上清可放-80℃保存备用。

1.12 统计学处理方法

采用 SPSS18.0 统计软件分析实验数据,以 $\bar{x} \pm s$ 表示结果,组间比较采用单因素方差分析及 t 检验,以双侧 $P < 0.05$ 作为检验水准,判断实验结果是否

具有显著性差异。

2 结果

2.1 山银花黄酮粗提物对急性心肌缺血大鼠心电图的影响

异丙肾上腺素处理的大鼠,心电图出现 QT 间期明显延长($P<0.01$),T 波幅度和 ST 段抬高幅度均明显升高($P<0.01$),为心肌缺血的特征。给予了复方丹参参与黄酮粗提物的大鼠,对异丙肾上腺素所

引起的心电图 T 波、ST 段、QT 间期变化有所改善,且与浓度呈正相关。50 mg/kg 山银花黄酮粗提物组的 T 波已恢复到正常水平,而 100 mg/kg 和 200 mg/kg 山银花黄酮粗提物组大鼠 QT 间期和 ST 段与模型组相比有明显的改善($P<0.05$),200 mg/kg 黄酮粗提物组大鼠 QT 间期基本恢复到正常水平。这表明山银花黄酮粗提物和阳性对照药物复方丹参对心电图有一定的改善作用,具有抗心肌缺血作用(表 1 和图 1)。

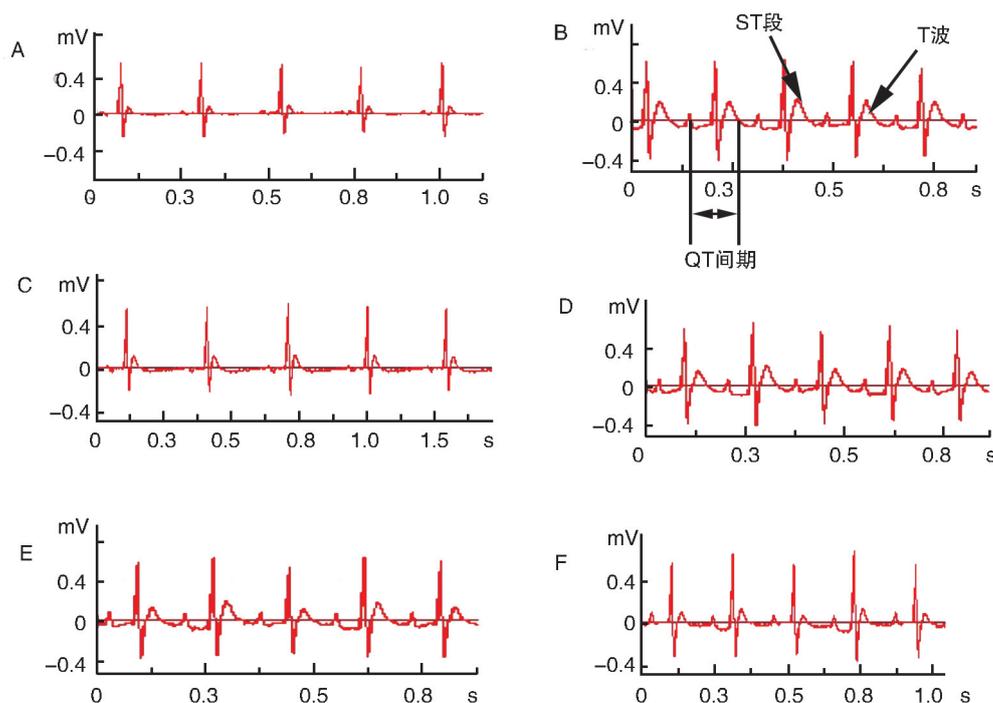


图 1. 山银花黄酮粗提物对急性心肌缺血大鼠心电图的影响($\bar{x}\pm s, n=6$) A 为正常对照组, B 为模型组, C 为复方丹参对照组, D、E、F 分别为 50、100、200 mg/kg 山银花黄酮粗提物组。

Figure 1. Effects of flavonoid crude extracts of *Lonicerae Flos* on the electrocardiogram of rats with acute myocardial ischemia ($\bar{x}\pm s, n=6$)

2.2 山银花黄酮粗提物对急性心肌缺血大鼠心率和心肌缺血百分率的影响

异丙肾上腺素处理的大鼠,心率下降近 30 次/分;心肌缺血面积(acute ischemia size, AIS)明显增大,其心肌的缺血百分率增加了 $24.0\%\pm 2.6\%$,与正常对照组相比差异有显著性($P<0.01$)。复方丹参对照组、100 mg/kg 和 200 mg/kg 山银花黄酮粗提物组与模型组相比,大鼠心率和心肌缺血百分率均有明显恢复。复方丹参与 100、200 mg/kg 黄酮粗提物组预防给药处理 7 天,能够减少大鼠心率下降和心肌缺血程度,表明山银花黄酮粗提物对急性心肌

缺血大鼠的心率和心肌缺血损伤有保护作用(表 1)。

2.3 山银花黄酮粗提物对急性心肌缺血大鼠血压的影响

模型组大鼠的收缩压、舒张压均明显低于正常大鼠的收缩压、舒张压($P<0.01$),复方丹参对照组大鼠的收缩压、舒张压与模型组大鼠相比有明显恢复;给予山银花黄酮粗提物处理,大鼠收缩压、舒张压随山银花黄酮粗提物浓度的增加血压改善程度越明显,200 mg/kg 黄酮粗提物组大鼠收缩压、舒张压明显较模型组升高($P<0.05$),100 mg/kg 黄酮粗

提物组大鼠仅收缩压回升有统计学差异($P<0.05$), 其舒张压改变不具有统计学意义($P>0.05$; 表 1 与图 2)。

表 1. 山银花黄酮粗提物对急性心肌缺血大鼠心率、心肌缺血百分率、心电图和血压的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 1. Effects of flavonoid crude extracts of *Lonicerae Flos* on heart rate, percentage of myocardial ischemia, electrocardiogram and blood pressure in rats with acute myocardial ischemia($\bar{x}\pm s, n=6$)

分组	心率 (次/分)	心肌缺血 百分率(%)	T波幅度 (mV)	ST段抬高 幅度(mV)	QT间期 (ms)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
正常对照组	422±12	0.0±0.0	0.26±0.09	0.08±0.06	161±15	132±4	116±5
模型组	394±9 ^a	24.0±2.6 ^b	0.36±0.09 ^b	0.22±0.13 ^b	218±20 ^b	106±7 ^b	96±9 ^b
复方丹参对照组	420±19 ^c	17.5±4.0 ^c	0.29±0.04 ^c	0.17±0.12 ^c	169±19 ^d	121±4 ^c	107±3 ^c
50 mg/kg 山银花黄酮粗提物组	405±19	20.8±3.8	0.24±0.02 ^c	0.21±0.12	191±11	116±16	101±16
100 mg/kg 山银花黄酮粗提物组	413±12 ^c	20.3±0.9 ^c	0.21±0.01 ^c	0.20±0.04 ^c	175±15 ^c	121±9 ^c	106±8
200 mg/kg 山银花黄酮粗提物组	422±17 ^c	16.9±2.1 ^d	0.18±0.02 ^d	0.18±0.05 ^d	161±17 ^d	125±5 ^d	109±2 ^c

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与正常对照组比较; c 为 $P<0.05$, d 为 $P<0.01$, 与模型组比较。

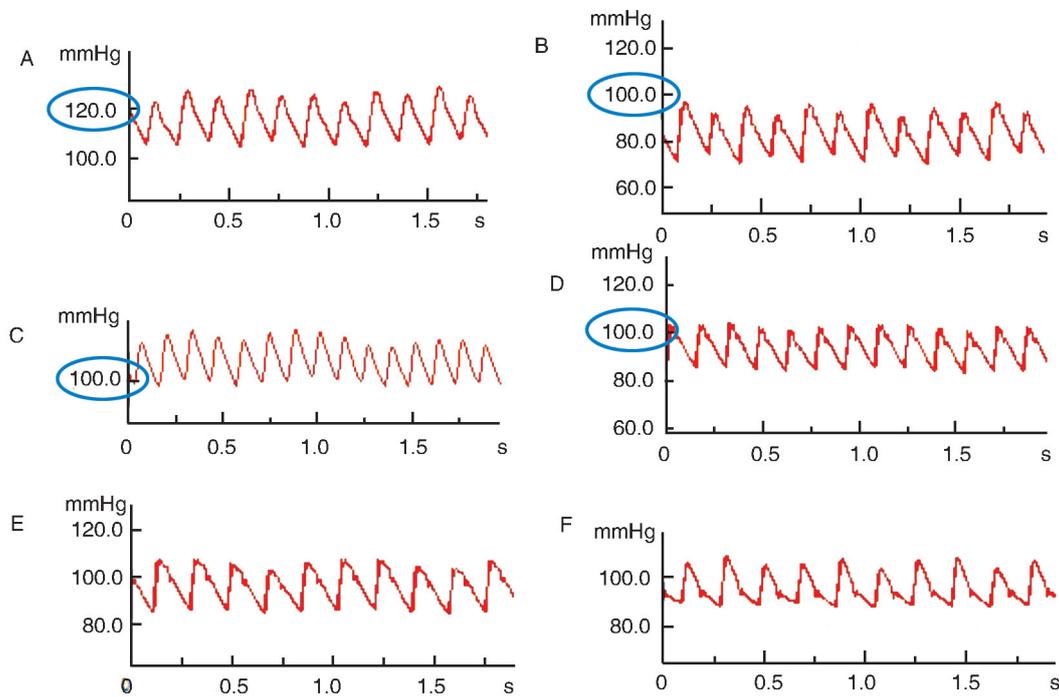


图 2. 山银花黄酮粗提物对急性心肌缺血大鼠左心室压的影响($\bar{x}\pm s, n=6$) A 为正常对照组, B 为模型组, C 为复方丹参对照组, D、E、F 分别为 50、100、200 mg/kg 山银花黄酮粗提物组。

Figure 2. Effects of flavonoid crude extracts of *Lonicerae Flos* on left ventricular blood pressure of rats with acute myocardial ischemia($\bar{x}\pm s, n=6$)

2.4 山银花黄酮粗提物对急性心肌缺血大鼠血清中 LDH、SOD、CK、MDA 的影响

与正常对照组相比, 模型组大鼠血清中 LDH、SOD、CK、MDA 的变化经统计学分析, 差异有显著性($P<0.01$)。与模型组相比, 复方丹参对照组大鼠血清以上四个指标均有显著性差异($P<0.05$); 50

mg/kg 山银花黄酮粗提物组大鼠血清 LDH、SOD、MDA 的变化无统计学意义($P>0.05$), 仅 CK 活性变化有显著性差异($P<0.05$), 100 mg/kg 和 200 mg/kg 山银花黄酮粗提物组大鼠血清以上四个指标的改变均有统计学差异(分别为 $P<0.05, P<0.01$)。大鼠血清中 LDH、CK 和 MDA 检测结果均恢复接近正常

对照组检测值,其恢复程度与山银花黄酮粗提物浓度呈相关性,即随山银花黄酮粗提物浓度增加,大鼠血清中 LDH、CK 和 MDA 的活性或量降低;SOD 活性随山银花黄酮粗提物浓度的增加而增强,表明

心肌受损得到控制,抗氧化功能得到恢复。山银花黄酮粗提物可影响以上四种物质活性或含量,对心肌缺血细胞损伤具有一定的保护作用(表 2)。

表 2. 山银花黄酮粗提物对急性心肌缺血大鼠血清中 LDH、SOD、MDA、CK 含量的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2. Effects of flavonoids crude extracts of *Lonicerae Flos* on serum LDH, SOD, MDA and CK content in rats with acute myocardial ischemia ($\bar{x}\pm s, n=6$)

分组	LDH(kU/L)	SOD($\times 10^5$ U/L)	MDA($\mu\text{mol/L}$)	CK(kU/L)
正常对照组	8.9 \pm 0.9	6.54 \pm 0.54	4.58 \pm 0.64	8.6 \pm 0.7
模型组	10.4 \pm 0.6 ^a	4.28 \pm 0.49 ^a	7.30 \pm 0.65 ^a	11.1 \pm 0.4 ^a
复方丹参对照组	8.8 \pm 1.1 ^b	6.32 \pm 0.48 ^b	5.24 \pm 0.74 ^c	8.9 \pm 1.0 ^b
50 mg/kg 山银花黄酮粗提物组	10.1 \pm 0.6	5.07 \pm 1.56	6.72 \pm 1.15	9.5 \pm 1.2 ^b
100 mg/kg 山银花黄酮粗提物组	9.3 \pm 0.7 ^b	5.75 \pm 0.13 ^b	5.81 \pm 1.05 ^b	9.1 \pm 1.8 ^b
200 mg/kg 山银花黄酮粗提物组	8.9 \pm 0.6 ^c	6.01 \pm 0.29 ^c	5.36 \pm 0.25 ^c	8.5 \pm 1.2 ^c

a 为 $P<0.01$,与正常对照组比较,b 为 $P<0.05$,c 为 $P<0.01$,与模型组比较。

3 讨论

异丙肾上腺素为 β 受体激动剂,可激动心肌细胞 β_1 受体,加快心率,增加心肌的耗氧量;同时,异丙肾上腺素可兴奋血管平滑肌上的 β_2 受体,降低外周血压,使回心血量下降,引起心肌缺血。当心肌细胞缺血时,反射性地引起心率减慢、动脉血压降低、血氧供应不足等状况。心肌在急性缺血缺氧下,易诱发氧化应激反应,将在短时间内产生大量氧自由基,对心肌细胞膜可造成损伤,心肌细胞内 K^+ 外流导致 ST 段升高^[12],出现心电图 ST 段抬高、T 波高耸现象。当心肌细胞膜或细胞受损,胞膜的通透性增加,使血清中 LDH、CK 等酶的增加或产物的含量升高。心肌细胞氧化物增加使体内 SOD 消耗增加,导致其含量降低。本实验以异丙肾上腺素复制急性心肌缺血模型,起效快(2~5 min),维持时间便于实验检测(0.5~2 h),获得的 ST 段抬高、T 波高耸心电图现象明显。再对实验大鼠心肌组织进行 NBT 染色,正常对照组大鼠心肌细胞可在脱氢酶作用下将无色的 NBT 还原成蓝色的 NBT 而显蓝色;缺血区心肌细胞膜破损或细胞受损,其脱氢酶不足以将无色的 NBT 还原为蓝色而呈白色,以染成白色心肌梗死区和蓝色的非梗死区,从而分析心肌缺血情况。

本实验以复方丹参片作为对照药物^[10],复方丹参为临床常用治疗冠心病、心绞痛的活血化淤类中成药,具有改善冠状动脉循环、保护缺血梗死心肌

功效的作用,并有降低急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡相关蛋白的表达,抑制急性心肌梗死细胞凋亡的作用^[13-14]。与模型组比较,复方丹参具有显著抗异丙肾上腺素诱导的大鼠急性心肌缺血损伤作用。山银花黄酮粗提物含大量黄酮类化合物^[9],具有黄酮类化合物的抗氧化活性,能抑制脂质氧化,阻止细胞膜的氧化损伤。另外,山银花黄酮粗提物可能会螯合金属离子,从而阻断类似 Fe^{2+}/H_2O_2 反应,减少羟自由基的产生,降低细胞的氧化损伤^[15]。本实验山银花黄酮粗提物使急性心肌缺血大鼠血清中 MDA、CK、LDH 和 SOD 指标恢复正常趋势,并抑制大鼠心电图 T 波的高耸幅度,减小 ST 段抬高幅度,改善心率,恢复血压到正常水平,且缩小心肌缺血范围,以改善急性心肌缺血氧化损伤大鼠的心肌功能。

[参考文献]

- [1] 高夏青,薛凌. 心肌缺血再灌注损伤相关细胞因子及细胞通路研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(6): 562-566.
- [2] McCullough ML, Peterson JJ, Patel R, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults[J]. Am J Clin Nutr, 2012, 95(2): 454-464.
- [3] Cai RL, Li M, Xie SH, et al. Antihypertensive effect of total flavone extracts from *Puerariae Radix*[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(1): 177-183.

(下转第 835 页)

- 下颌骨数据三维有限元模型初探[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(7): 843-846.
- [11] 鲍春雨, 郭宝川, 孟庆华. 人体膝关节有限元模型建立及其有效性验证[J]. 应用力学学报, 2017, 34(3): 559-564.
- [12] 章德发, 刘莹, 史皓良, 等. 分叉动脉内局部栓塞对非牛顿血流特性的影响[J]. 南昌大学学报(工科版), 2015, 37(3): 282-286.
- [13] 乔爱科, 侯映映, 侯阳. 冠状动脉狭窄几何构型对血流储备分数影响的有限元分析[J]. 中国生物医学工程学报, 2015, 34(2): 198-203.
- [14] Kim HJ, Vignon-Clementel IE, Figueroa CA, et al. Developing computational methods for three-dimensional finite element simulations of coronary blood flow[J]. *Finite Elem Ana Des*, 2010, 46(6): 514-525.
- [15] Feintuch A, Ruengsakulrach P, Lin A, et al. Hemodynamics in the mouse aortic arch as assessed by MRI, ultrasound, and numerical modeling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(2): H884-H892.
- [16] 林蔚羊, 周毅强, 黄学成. 颈内动脉狭窄对大脑动脉环血流动力学影响的有限元分析[J]. 临床生物力学, 2016, 34(6): 672-676.
- [17] Xie XZ, Wang YY, Zhou H. Impact of coronary tortuosity on the coronary blood flow: a 3D computational study[J]. *J Biomech*, 2013, 46(11): 1833-1841.
- [18] 黄丽丹, 邓丽珠, 赵文俊, 等. 颈内动脉虹吸部血流动力学模拟与影响因素[J]. 中国组织工程研究, 2015, 37(19): 5998-6004.
- [19] 袁玮, 陈忠利. 颈动脉血液动力学的数值模拟[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(42): 6784-6788.
- [20] 章德发, 刘荣, 毕勇强, 等. 不同狭窄率的颈动脉内血流动力学数值模拟[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1872-1875.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 783 页)

- [4] Majewska-Wierzbička M, Czacot H. Flavonoids in the prevention and treatment of cardiovascular diseases[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2012, 32(187): 50-54.
- [5] Shang X, Pan H, Li M, et al. *Lonicera japonica* Thunb. ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138(1): 1-21.
- [6] Kang JW, Yun N, Han HJ, et al. Protective effect of *Flos Lonicerae* against experimental gastric ulcers in rats: mechanisms of antioxidant and anti-inflammatory action[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 596920.
- [7] Han MH, Lee WS, Nagappan A, et al. Flavonoids isolated from flowers of *Lonicera japonica* thunb inhibit inflammatory responses in BV2 microglial cells by suppressing TNF- α and IL- β through PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathways[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(11): 1824-1832.
- [8] Hu X, Chen L, Shi S, et al. Antioxidant capacity and phenolic compounds of *Lonicerae macranthoides* by HPLC-DAD-QTOF-MS/MS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 124: 254-260.
- [9] 徐望龙, 李云贵, 孙林军, 等. 山银花黄酮粗提物抗氧化活性的体外观察[J]. 中成药, 2014, 34(6): 1292-1294.
- [10] 郭玉东, 李丽, 左泽平, 等. 复方丹参片对大鼠急性心肌缺血的保护作用[J]. 解放军药学学报, 2016, 32(6): 497-501.
- [11] 杨勇, 容蓉, 陈明强, 等. 异丙肾上腺素诱导小鼠急性心肌缺血模型的方法比较[J]. 中药药理与临床, 2010, 5: 153-155.
- [12] Gredilla R, Lopez-Torres M, Barja G. Effect of time of restriction on the decrease in mitochondrial H₂O₂ production and oxidative DNA damage in the heart of food-restricted rats[J]. *Microsc Res Tech*, 2002, 59(4): 273-277.
- [13] Wang LL, Ma RF, Liu CY, et al. *Salvia miltiorrhiza*: a potential red light to the development of cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(7): 1077-1097.
- [14] 任宏强, 赵利, 王忠, 等. 复方丹参滴丸对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡和凋亡相关蛋白的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(12): 1084-1088.
- [15] Sanaei-Zadeh H. With which mechanism the overuse of energy drinks may induce acute myocardial ischemia[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2012, 12(3): 273-276.
- (此文编辑 许雪梅)