

益气逐瘀法对中华小型猪 PMI 模型氧化应激反应的影响

邢文龙¹ 唐 跃² 刘红旭¹ 吴爱丽² 周 琦¹ 佟 彤¹ 李 享¹ 杨志海¹

(1 首都医科大学附属北京中医医院, 北京, 100010; 2 中国医学科学院阜外心血管病医院实验动物中心, 北京, 100037)

摘要 目的:探索氧化应激反应在中华小型猪 PCI 围手术期心肌损伤(Peri-procedure Myocardial Injury, PMI)过程中的作用,以及益气逐瘀方参元丹(SYD)的心肌保护作用及机制。方法:中华小型猪 24 只,随机分为假手术组($n=6$),模型组($n=6$),SYD 低剂量组[0.06 g/(kg·d), $n=6$],SYD 高剂量组[0.24 g/(kg·d), $n=6$]。于小型猪冠脉狭窄处行球囊扩张+拉伤+大支架置入法建立 PCI 围手术期心肌损伤模型,测定并对比各组手术前 1 h,术后 4 h,12 h,24 h 血清肌酸磷酸激酶同工酶(ck-mb)、肌钙蛋白 I(cTNI)及超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、还原性谷胱甘肽(TSH)。结果:各组术前心肌酶水平无统计学意义($P>0.05$),术后心肌酶升高,但低于正常参考值 5 倍,提示发生 PCI 围手术期心肌损伤,造模成功。参元丹低剂量组、高剂量术后各时间点心肌酶水平平均低于模型组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。术后 12 h、24 h 参元丹高剂量组心肌酶水平低于参元丹低剂量组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。模型组术后 SOD、GSH 水平较假手术组下降,MDA 水平较假手术组升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);模型组术后 SOD、GSH 水平较术前降低,MDA 水平较术前升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);参元丹高剂量组与低剂量组均能够升高 SOD、GSH,同时降低 MDA,差异具有统计学意义($P<0.05$),但仅在术后 4 h,参元丹高剂量组与低剂量组作用存在统计学意义($P<0.05$),高剂量组优于低剂量组。结论:中华小型猪 PMI 模型造模成功,参元丹具有改善 PMI 的内源性心肌保护作用。参元丹高剂量组较低剂量组作用更加明显,提示参元丹的心肌保护作用可能呈剂量相关。氧化应激因子在手术前后存在差异,提示氧化应激反应可能参与到了 PMI 的发生发展过程,参元丹具有加速抗氧化因子生成,维持抗氧化因子有效浓度,降低氧化因子。参元丹的心肌保护作用可能与其抗氧化应激反应相关。

关键词 PCI 围手术期心肌损伤;氧化应激反应;参元丹;中华小型猪

The Effect of Shen Yuan Dan on Oxidative Stress Reaction of Chinese Miniature Pig PMI Model

Xing Wenlong¹, Tang Yue², Liu Hongxu¹, Wu Aili², Zhou Qi¹, Tong Tong¹, Li Xiang¹, Yang Zhihai¹

(1 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2 Laboratory Animal Center of Fuwai Cardiovascular Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

Abstract Objective: To observe the effect of oxidative stress reaction in miniature pig PCI perioperative myocardial injury (PMI) process, and discuss the mechanism of Yiqi Zhuyu Shen Yuan Dan (SYD) on myocardial injury. **Methods:** Twenty-four Chinese miniature pigs were randomly divided into four groups, namely, control group ($n=6$), model group ($n=6$), SYD low dose group [0.06 g/(kg·d) $n=6$], SYD high dose group [0.24 g/(kg·d), $n=6$]. Balloon dilatation, injury and stenting were used to make PCI pig models. Serum creatine phosphokinase isoenzyme (CK-MB), troponin I (cTNI) and superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and reducing glutathione (TSH) were detected and compared before 1 hour of surgery and after 4hr, 12hr, and 24hr of surgery. **Results:** No statistical differences were found among groups in pre-operation cardiac enzyme levels ($P>0.05$), while after treatment, myocardial enzyme increases, while less than 5 times the normal reference value. It indicated the success of building injury models. Myocardial enzyme levels at each time point in SYD low dose group, high dose after surgery were lower than those of the model group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). After 12 hr, 24 hr, myocardial enzyme level in SYD high dose group is lower than that of SYD low dose group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). Compared with control group, SOD and GSH levels in the model group decreased while the MDA level increased with statistical difference ($P<0.05$). SOD and GSH levels in model group has decreased than pre-operation, while MDA increased, with statistical difference ($P<0.05$). SOD and GSH levels in the SYD low dose and high dose group increased and MDA levels decreased, with statistically significant difference ($P<0.05$). However, 4 hours after surgery, statistical differences

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81273741);北京市科委十病十药项目(编号:Z141100002214010);北京市中医管理局重点学科基金

作者简介:邢文龙,男,硕士研究生,首都医科大学附属北京中医医院心血管科医师

通信作者:刘红旭,男,首都医科大学附属北京中医医院心血管科主任,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治心血管疾病基础与临床研究,Tel:(010)52176633,E-mail:lhx_@263.net

showed between SYD high dose group and low dose group ($P < 0.05$), and high dose group is superior to low dose group. **Conclusion:** Chinese miniature pig PMI models are successfully built, and Shen Yuan Dan has improved PMI endogenous myocardial injury. SYD high dose group has better performance than low dose group, which indicates the protective function of Shen Yuan Dan may relate to different does. Oxidative stress factor varied before and after the surgery, which may involve with the development of PMI. Shen Yuan Dan can accelerate the generation pace of anti-oxidation factor, maintain its effective concentration, and thus to reduce oxidation factor. This could possibly be its protective mechanism.

Key Words PCI perioperative myocardial injury; Oxidative stress response; Shen Yuan Dan; Chinese miniature pig

中图分类号: R256.22 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.03.008

冠状动脉介入治疗 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) 已经成为冠心病最重要的治疗方法并越来越广泛的应用于临床。大量循证医学证据显示 PCI 可以显著改善冠心病患者的预后, 但目前尚存在诸多与手术相关的临床问题, 如无复流、再灌注损伤、围手术期心肌损伤 (Peri-procedure myocardial Injury, PMI)、支架内再狭窄及支架远期血栓等。缺血再灌注损伤、无复流、支架内再狭窄及远期血栓已经有较多关注和研究, PMI 正作为热点逐步受到关注。

围手术期心肌损伤 (Peri-procedure Myocardial Injury, PMI) 指冠心病 PCI 过程中心肌细胞发生的微损伤, 是急诊和择期 PCI 过程中常见的病理过程。根据 2012 年欧洲心脏病学会 (ESC) 发表的《非 ST 段抬高急性冠脉综合征处理指南》, PCI 围手术期心肌损伤被定义为: PCI 术前心肌标志物水平正常的患者, 术后心肌标志物水平增高超过正常上限第 99 百分位数但不超过心肌标志物超过正常上限第 99 百分位数的 5 倍、或者心肌标志物超过正常上限第 99 百分位数的 5 倍但没有缺血症状、血管造影和影像学证据者。若术后心脏标志物超过正常上限第 99 百分位数的 5 倍, 则定义为“PCI 相关心肌梗死”, 其程度较“心肌损伤”为甚。

2011 年, prasad 等^[1]的一篇荟萃分析指出, 根据 PCI 相关心肌损伤的定义, 有 5% ~ 30% 的患者发生。发生 PMI 重要的机制之一为, 在 PCI 操作过程中, 球囊扩张/结束引起的缺氧/复氧过程会使血管内皮损伤释放氧自由基释放增加, 氧化/抗氧化过程失衡, 加速炎症反应及微循环血栓形成, 造成远端心肌损伤。Okmen 等研究同样表明^[2], 冠状动脉介入治疗后, 心肌损伤标记物的升高与球囊扩张时间、球囊压力及扩张次数成正相关。因此, 如何干预 PCI 过程中氧化应激反应成为防治 PMI 的重要治疗方法。参元丹 (SYD) 是刘红旭教授基于冠心病心绞痛“气虚血瘀”的病理特点而制成的具有“益气逐瘀”功效的中药复方制剂, 既往研究表明参元丹通过降

低缺血再灌注 (Ischemic/Reperfusion, I/R) 大鼠血浆 LDH、CK-MB 的水平, 抗脂质过氧化损伤, 减少 I/R 后梗死面积的扩大变化发挥心脏多靶点保护作用, 同时 SYD 能够提高缺氧/复氧诱导的心肌细胞活性^[3-7]。这提示, SYD 可能在 PMI 防治领域具有一定功效。

本研究以中华小型猪为研究对象, 采用模拟真实 PCI 过程的造模方法, 检测不同时点心肌酶及氧化应激相关因子的动态变化, 探讨氧化应激反应在 PMI 过程中的作用, 以及参元丹可能的心肌保护机制。

1 材料和方法

1.1 动物与分组

1.1.1 动物 中华小型猪 24 只 (阜外心血管病医院实验动物中心提供), 雌雄不限, 体重 25 ~ 30 kg, 全部经过检验检疫, 符合动物实验标准, 排除进食不良者。

1.1.2 分组 成组设计应用随机数字表法, 随机分成假手术组: 仅进行股动脉剥离; 模型组: 仅造模不喂药; SYD 低剂量组: 服用剂量为 0.06 g/(kg · d); SYD 高剂量组: 服用剂量为 0.24 g/(kg · d)。每组 6 只。参元丹制成粉剂混于高脂饲料中, 造模前 3 d 开始喂养, 喂食 1 次/d。

1.2 方法

1.2.1 PMI 小型猪模型的制备 本研究建立的心肌损伤小型猪模型模拟真实 PCI 围手术期心肌损伤发生机理。介入操作过程中的机械损伤是 PCI 围手术期心肌损伤发生的始动因素, 因此本造模方法将介入操作过程中所造成的机械损伤放大, 采用于小型猪冠脉狭窄处行球囊扩张 + 拉伤 + 大支架置入法制备 PMI 小型猪模型。中华小型猪耳缘静脉注射戊巴比妥钠诱导麻醉, 待麻醉完全后予呼吸支持, 处剥离股动脉穿刺置入 6F 动脉鞘管, 将引导管置于左冠状动脉开口, 在导丝指引下将 pTCA 球囊送至冠状动脉前降支中下部斑块形成处, 打开球囊堵闭远端 1/3, 可压闭边支血管, 球囊与动脉直径之比为

1.3:1,持续约30 min,在球囊扩张同时拉动球囊5次,幅度1cm,间隔30 s,完成拉伤后经引导丝置入支架,支架直径2.5~3.0 mm,长度不限,送至球囊封堵及拉伤处,以10atm释放并确保贴壁良好。操作完毕撤除球囊、导丝、导管及鞘管,局部皮下给予青霉素抗感染,无菌缝合,心电监护24 h。

1.2.2 标本采集 术前1 h,术后4 h,12 h,24 h上腔静脉采血2 mL,3 000 r/min离心取血清,-80℃低温保存待测。

1.2.3 检测指标与方法 肌酸激酶同工酶(CK-MB):采用免疫抑制法检测CK-MB。在抗体CK-M单体的抗体存在的条件下,标本中的全部CK-MM活性和50%CK-MB活性被抑制,而CK-MB中B亚基的活性则不受影响。将CK-B活性测定值乘以2倍(CK-MB含量略而不计)即得CK-MB活性。正常值范围:0~24 U/L。具体操作按试剂盒说明书进行,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

肌钙蛋白I(cTNI):采用免疫比浊法检测cTNI。cTNI与其相应抗体在液相中相遇后立即形成抗原-抗体复合物,产生一定浊度,该浊度的高低在一定量抗体存在时与抗原的含量成正比,可利用标准浓度的cTNI生成的浊度在600 nm处吸光度,建立吸光度与浓度的标准曲线,可以计算出为止浓度样本中的cTNI含量。正常值范围:0~0.8 ng/mL。具体操作按试剂盒说明书进行,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

超氧化物歧化酶(SOD):采用黄嘌呤氧化酶法(羟胺法)测定SOD活力。超氧阴离子自由基可以氧化羟胺形成亚硝酸盐,在显色剂的作用下呈现紫红色。当被测定样品中含有SOD时,则对超氧阴离子自由基有专一性的抑制作用,使形成的亚硝酸盐减少,通过比色法可以测定被测样品具有的SOD活力。具体操作按试剂盒说明书进行,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

丙二醛(MDA):硫代巴比妥酸(TBA)法检测MDA含量。过氧化脂质降解产物中的丙二醛可与硫代巴比妥酸(TBA)缩合,形成红色产物在532 nm处有最大吸收峰。用可见分光光度计测其吸收度,通过公式计算MDA含量。具体操作按试剂盒说明书进行,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

还原性谷胱甘肽(GSH)比色法测定GSH。二硫代二硝基苯甲酸与巯基化合物反应时能产生1种黄色化合物,可进行比色法测定。具体操作按试剂盒

说明书进行,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.3 统计学分析 数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS 15.0统计软件(pN:32119001,SN:5045602)进行分析采,同组间的计量资料符合正态分布、方差齐性采用配对 t 检验,多个样本均数的比较用方差分析和 q 检验,多个样本均数与同一对照组比较用Dunnett t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PMI小型猪模型心肌酶的变化及参元丹的干预作用 CK-MB和cTN是目前公认的特异性和敏感性较高的心肌损伤标志物指标,2013年《ESC/ACCF/AHA/WHF全球心肌梗死第三次定义》中将CK-MB与肌钙蛋白(TnT或TNI)一同列为心肌损伤标志物的首选^[5]。研究结果显示:各组术前心肌酶水平无统计学意义($P > 0.05$),术后各组心肌酶升高,提示发生PCI围手术期心肌损伤,造模成功。参元丹低剂量组、高剂量术后各时间点心肌酶水平均低于模型组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术后12 h、24 h参元丹高剂量组心肌酶水平低于参元丹低剂量组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表1。研究结果提示造模成功,参元丹具有改善PMI的内源性心肌保护作用。参元丹高剂量组较低剂量组作用更加明显,提示参元丹的心肌保护作用可能呈剂量相关。

2.2 PMI小型猪模型氧化应激因子的变化及参元丹的干预作用 假手术组不同时间点SOD、GSH、MDA存在波动,但均无统计学意义($P > 0.05$),考虑与局部损伤刺激有关;模型组术后SOD、GSH水平较假手术组下降,MDA水平较假手术组升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);模型组术后SOD、GSH水平较术前降低,MDA水平较术前升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);参元丹高剂量组与低剂量组均能够升高SOD、GSH,同时降低MDA,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但仅在术后4 h,参元丹高剂量组与低剂量组作用存在统计学意义($P < 0.05$),高剂量组优于低剂量组。如表2、表3、表4。研究结果提示:氧化应激因子在手术前后存在差异,抗氧化指标下降,氧化指标升高,提示氧化应激反应可能参与到了PMI的发生发展过程中,参元丹具有加速抗氧化因子生成,维持抗氧化因子有效浓度,降低氧化因子。参元丹的心肌保护作用可能与其抗氧化应激反应相关。

表 1 PMI 小型猪模型心肌酶的变化及参元丹的干预作用($\bar{x} \pm s, n = 6$)

分组	CK-MB 检测值(U/L)				cTNI 检测值(ng/mL)			
	术前 1 h	术后 4 h	术后 12 h	术后 24 h	术前 1 h	术后 4 h	术后 12 h	术后 24 h
假手术组 Sham	1.44 ± 0.12	3.46 ± 0.23	2.89 ± 0.17	2.34 ± 0.21	0.06 ± 0.006	0.94 ± 0.008	0.88 ± 0.007	0.72 ± 0.006
模型组 Model	1.35 ± 0.14	37.28 ± 2.33	80.37 ± 4.51	95.85 ± 5.34	0.05 ± 0.006	1.68 ± 0.17	2.94 ± 0.21	3.58 ± 0.29
参元丹低剂量组 L-SYD	1.42 ± 0.15	26.52 ± 2.01 *	69.85 ± 3.87 *	76.48 ± 4.22 *	0.04 ± 0.005	1.42 ± 0.14 *	1.90 ± 0.18 *	2.11 ± 0.20 *
参元丹高剂量组 H-SYD	1.74 ± 0.18	23.00 ± 1.99 *	62.01 ± 3.42 **	70.89 ± 4.52 **	0.05 ± 0.005	1.32 ± 0.15 *	1.84 ± 0.17 *	1.86 ± 0.21 **

注: * $P < 0.05$ 与模型组相比; * $P < 0.05$ 与参元丹低剂量组相比。

表 2 PMI 小型猪模型 SOD 的变化及参元丹的干预作用

分组	SOD 检测值(U/mL)			
	术前 1 h	术后 4 h	术后 12 h	术后 24 h
假手术组 sham	41.52 ± 3.13	40.37 ± 4.51	39.74 ± 3.62	41.89 ± 4.03
模型组 Model	42.38 ± 3.39	28.25 ± 4.83 &▲	30.37 ± 3.04 &▲	31.85 ± 3.11 &▲
参元丹低剂量组 L-SYD	43.79 ± 4.25	35.52 ± 4.04 *	43.85 ± 4.07 *	48.48 ± 4.58 *
参元丹高剂量组 H-SYD	45.44 ± 4.12	38.00 ± 4.33 **	45.01 ± 4.03 **	49.89 ± 4.42 *

注: ▲ $P < 0.05$ 与术前 1 h 相比; & $P < 0.05$ 与假手术组相比; * $P < 0.05$ 与模型组相比; # $P < 0.05$ 与参元丹低剂量组相比。

表 3 PMI 小型猪模型 GSH 的变化及参元丹的干预作用

分组	GSH 检测值(μmol/L)			
	术前 1 h	术后 4 h	术后 12 h	术后 24 h
假手术组 sham	21.43 ± 1.51	20.13 ± 1.74	19.52 ± 1.89	19.00 ± 1.63
模型组 Model	21.42 ± 1.60	17.28 ± 1.31 &▲	17.07 ± 2.00 &▲	17.85 ± 2.10 &▲
参元丹低剂量组 L-SYD	22.08 ± 2.01	23.06 ± 2.07 *	22.45 ± 1.91 *	22.44 ± 2.22 *
参元丹高剂量组 H-SYD	22.14 ± 1.70	24.03 ± 2.21 **	23.01 ± 2.62 *	22.89 ± 2.78 *

注: ▲ $P < 0.05$ 与术前 1 h 相比; & $P < 0.05$ 与假手术组相比; * $P < 0.05$ 与模型组相比; # $P < 0.05$ 与参元丹低剂量组相比。

表 4 PMI 小型猪模型 MDA 的变化及参元丹的干预作用

分组	MDA 检测值(nmol/mL)			
	术前 1 h	术后 4 h	术后 12 h	术后 24 h
假手术组 sham	2.32 ± 0.74	2.46 ± 0.57	2.58 ± 0.36	2.55 ± 0.59
模型组 Model	2.31 ± 0.62	3.65 ± 0.71 &▲	4.97 ± 0.61 &▲	4.65 ± 0.48 &▲
参元丹低剂量组 L-SYD	2.24 ± 0.55	2.83 ± 0.34 *	3.35 ± 0.52 *	3.45 ± 0.66 *
参元丹高剂量组 H-SYD	2.23 ± 0.51	2.76 ± 0.39 **	3.42 ± 0.67 *	3.35 ± 0.79 **

注: ▲ $P < 0.05$ 与术前 1 h 相比; & $P < 0.05$ 与假手术组相比; * $P < 0.05$ 与模型组相比; # $P < 0.05$ 与参元丹低剂量组相比。

3 讨论

介入治疗已成为冠脉疾病最重要的治疗手段,但 PMI 的发生严重影响患者临床获益。机械损伤引起的氧化应激反应是 PMI 发生的重要机制。球囊扩张/结束引起的缺氧/复氧过程会使血管内皮损伤释放氧自由基释放增加,致使细胞膜的结构和功能损伤,进而促进单核细胞、中性粒细胞释放炎症反应递质,加速炎症反应及微循环血栓形成,造成远端心肌损伤。SOD、GSH 是体内重要的抗氧化剂和自由基清除剂,作为重要的内源性保护物质,能够清除氧自由基,增强心肌抗氧化能力、抑制心肌脂质过氧化,从而保护心肌。MDA 为氧自由基攻击生物膜不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应的终产物,其值高低间接反映机体组织细胞受自由基损伤程度。

已开展的一些药物临床研究(如 ARMYDA、NA-

pLES-II)^[9-12],主要集中在经典的冠心病防治药物方面(抗血小板^[13]、调脂药^[9-12]、β-受体阻断剂^[14]),高额的治疗费用和化学药物所带来的不良反应使上述药物的临床获益受限。因此,加强传统中医药学在相关领域的研究,具有重要临床意义。

中医学认为,冠心病属本虚标实之证,“血瘀”贯穿于冠心病整个发病过程之中。PCI 治疗前后,虚实病机处于复杂的动态演变过程之中。有研究^[15]发现,血瘀、气虚是冠心病 PCI 期间最多见的中医证候要素,且二者常相兼出现,各时点气虚血瘀证所占比例均超过 35%,气虚血瘀证是冠心病心绞痛在 PCI 过程中最稳定的中医证型,由此可见,益气逐瘀法对冠心病介入术后的治疗具有重大意义,益气逐瘀法可能是减轻冠心病心绞痛围手术期心肌损伤的重要方法。以益气逐瘀法为理论基础研制的参

元丹,由黄芪、玄参、丹参、土鳖虫、延胡索等药组成,功善益气扶正、破血逐瘀,具有良好的临床疗效和实验基础。本实验采用于小型猪冠脉狭窄处行球囊扩张+拉伤+大支架置入法建立 PCI 围手术期心肌损伤模型,于不同时间点测定心肌酶及氧化应激因子的变化,研究结果表明参元丹能够改善 PMI 的发生程度,降低术后心肌酶升高的幅度,具有一定心肌保护作用并呈剂量依赖性;同时,研究发现,术后氧化应激反应激活,提示氧化应激反应参与了 PMI 的发生,这与既往的研究相吻合,参元丹能够升高抗氧化因子,降低氧化指标,具有一定抗氧化损伤的作用,参元丹的心肌保护作用可能与其抗氧化损伤作用相关,但仍需进一步研究。

参考文献

- [1] prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention[J]. N Engl J Med, 2011, 364(5): 453-464.
- [2] Okmen E, Cam N, Sanli A, et al. Cardiac Troponin I increase after successful percutaneous coronary angioplasty: predictors and long-term prognostic value[J]. Angiology, 2006, 57: 161-169.
- [3] 刘红旭, 金玫, 王振裕, 等. 参元丹煎剂治疗不稳定心绞痛(血瘀证) 113 例临床观察[J]. 中医杂志, 1999, 40(4): 219-221.
- [4] 刘红旭, 邓新荣, 金玫, 等. 不稳定性心绞痛患者血浆内皮素、一氧化氮水平及中药治疗的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(10): 585-587.
- [5] 解欣然, 李爱勇, 林燕, 等. 参元丹后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(10): 1977.
- [6] 尚菊菊, 李爱勇, 杨洪志, 等. 参元丹药理预适应对大鼠缺血再灌注心肌梗死面积、蛋白激酶 C 及热休克蛋白 70 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 1730-1733.
- [7] 吴宝, 尚菊菊, 刘红旭. 参元丹后处理对体外心肌细胞缺血/再灌注模型细胞凋亡及相关基因 Bcl-2、Bax 表达的影响[A]. 中华中医药学会心病分会第十二次学术年会论文集, 47-54.
- [8] Thygesen, K., J. S. Alpert and H. D. White, Third universal definition of myocardial infarction[J]. Revista portuguesa de Cardiologia (English Edition), 2013, 32(7-8): 643-644.
- [9] pasceri V, patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) study[J]. Circulation, 2004, 110: 674-648.
- [10] patti G, pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49: 1272-1278.
- [11] Sciascio GD, patti G, pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial[J]. Am. Coll. Cardiol, 2009, 54: 558-565.
- [12] Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54: 2157-2163.
- [13] patti G, Colonna G, pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of peri-procedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study[J]. Circulation, 2005, 111: 2099-2106.
- [14] Sharma SK, Kini A, Marmur JD, et al. Cardio protective effect of prior beta-blocker therapy in reducing creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: benefit is extended to improvement in intermediate term survival[J]. Circulation, 2000, 102: 166-172.
- [15] 褚福永, 王阶. 不稳定型心绞痛冠脉介入期间证候动态演变及方证相应研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.

(2016-02-24 收稿 责任编辑: 洪志强)