

稳心颗粒干预心肌缺血大鼠电生理重构的系统评价

黄 涯 何天麦 吴爱明 商洪才

(北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 目的:运用系统评价方法评价中成药稳心颗粒对心肌缺血后心肌电生理重构的影响。方法:以“稳心”的中英文检索式为主题词检索 CNKI、CBM、万方、维普、EBbase、Pubmed、Cochrane、Web of science 数据库中的期刊学术论文,筛选出符合纳入排除标准的动物实验研究,运用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具对文献质量进行评估并分析结局指标。结果:共纳入 7 篇有效动物实验研究,评估后认为质量均较低。主要结局指标是心电图、缝隙连接结构、缝隙连接蛋白及其 mRNA、CaM/CaMKII 信号转导通路相关蛋白,相关 mi-RNAs 以及心肌细胞动作电位,由于纳入研究中结局指标均缺少具体数值,无法量化,故使用描述性系统评价对结局指标进行总结性评价;结论:稳心颗粒能改善不同类型的心律失常并且直观地反映在心电图上,同时能够改善缝隙连接超微结构,改变缝隙连接蛋白及其 mRNA、CaM/CaMKII 信号转导通路相关蛋白、相关 mi-RNAs 的表达水平,调节心肌细胞离子通道以维持正常的心肌细胞动作电位,从而发挥改善大鼠缺血心肌电生理重构的作用,但纳入评价研究质量均较低,还需要方法学更完善的高质量实验研究进行相关机制的深入探索。

关键词 稳心颗粒;电生理重构;心肌缺血;系统评价;动物实验偏倚风险评估;心律失常;缝隙连接;动作电位

Systematic Review on Intervention of Wenxin Granules in Electrophysiological

Remodeling of Myocardial Ischemical Rats

Huang Ya, He Tianmai, Wu Aiming, Shang Hongcai

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To evaluate effects of Chinese patent medicine-Wenxin Granules compound on myocardial electrophysiological remodeling after myocardial ischemia by the method of systematic review. **Methods:** Academic papers from journals in CNKI, CBM, Wanfang, VIP, EBbase, Pubmed, Cochrane and Web of science databases were searched by using Chinese and English search terms of “Wenxin” as subject words, and animal experimental studies meeting inclusion and exclusion criteria were screened out. An assessment tool of bias risk in animal experiment-SYRCLE was applied to evaluate quality of literature and analyze outcome indicators. **Results:** A total of 7 papers on effective animal experiment were included. After the evaluation, it was found that their quality was relatively low. The main outcome indicators were ECG, gap junction structure, gap junction protein and its mRNA, CaM/CaMKII signaling pathway related proteins, related mi-RNAs and action potential of cardiomyocytes. Due to the lack of specific values and quantification of outcome indicators in the included studies, descriptive systematic review was used for summative evaluation of outcome indicators. **Conclusion:** Wenxin Granules can improve different types of arrhythmia and make it intuitively reflected on the electrocardiogram. At the same time, it can improve the ultrastructure of gap junction, change expression levels of the gap junction protein and its mRNA, the CaM/CaMKII signaling pathway related proteins, and the related mi-RNAs, and regulate cardiomyocyte ion channels to maintain normal cardiomyocyte action potentials, thereby improving the electrophysiological remodeling of ischemic myocardium in rats. However, the quality of studies included in the evaluation is relatively low, which requires further exploration of relevant mechanism by high-quality experimental studies with better methodology.

Key Words Wenxin Granules; Electrophysiological remodeling; Myocardial ischemia; Systematic review; Bias risk assessment in animal experiment; Arrhythmia; Gap junction; Action potential

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.004

心脏应对损伤刺激时的应激反应不仅包括结构重构,还包括电生理重构,结构重构是电重构的微观

基础之一。在心脏中,以实现细胞间电信号和化学信号的通讯联系从而完成群体细胞间的合作和协调

基金项目:国家自然科学基金重点项目经费资助(81430098)

作者简介:黄涯(1993.04—),女,硕士,住院医师,研究方向:中医药防治心脑血管疾病应用基础研究及临床证据评价, E-mail: aprilhuangya@163.com;何天麦(1994.10—),女,硕士,研究方向:心血管基础研究, E-mail: hetianmai@126.com

通信作者:商洪才(1972.07—),男,博士,研究员,研究方向:心脑血管疾病的中医药防治,中医内科疾病临床评价方法, Tel: (010) 84012510, E-mail: shanghongcai@126.com

的通讯连接分布于位于 Z 线水平的闰盘,闰盘横向连接的部分有中间连接和桥粒,加强了细胞间连接的牢固性,纵向连接的部分有缝隙连接(Gap Junction),便于细胞间信息的直接传导,保证心肌纤维整体同步收缩^[1]。心肌的正常电生理建立在心肌细胞间通讯机制完整的基础之上,心肌缝隙连接蛋白的表达情况是最直观的观察指标之一。心电重构主要表现为心肌的自律性、兴奋性和传导性异常^[2],实验中常常检测有效不应期、QT 间期时长,检测心肌细胞动作电位时相 MAP、EADs 等指标来反映心肌电生理的变化^[3-5]。

电生理重构在疾病水平易表现为心律失常,而中药复方稳心颗粒被研究证实为广谱抗心律失常药物^[6],对房早、室早的有效率高达 80% 以上,改善心悸、胸闷、乏力症状作用明显,其主治心悸病的主要病机为气阴两虚、心脉不畅,并气血亏虚,心脉不充,为典型的虚中有瘀之证。中医对心病的认识和治疗传承两千年有余,传统医学对“心悸”病机的判断与现代医学对心肌梗死后心律失常的认识相吻合。稳心颗粒是临床实践多年的药物,不良反应少。研究证明,稳心颗粒能调节心肌细胞钙离子平衡,抑制心肌梗死后的细胞凋亡,并且能够干预缝隙连接蛋白的表达,改善心室重构和缝隙连接等心律失常的发生基质^[7]。目前,关于稳心颗粒干预心梗后心室重构的基础研究众多,但是研究方法各异,评价标准各异,因此有必要通过系统评价方式评价中成药稳心颗粒复方对心肌缺血后心肌电生理重构的影响。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、The Cochrane Library、EMbase、Web of Science 等 8 个数据库,查找有关稳心颗粒干预心肌缺血大鼠的基础研究文献,文献检索时间均限制为建库至 2019 年 7 月 14 日。数据库检索采用主题词联合自由词的方式,中文检索词为“稳心”,英文检索词为 Wenxin、WenXin、wenxin、WXKL、Wenxinkeli、wenxinkeli。具体检索策略以 Pubmed 及 CNKI 为例,CNKI 策略为 SU = “稳心”。Pubmed 策略为 #1 Wenxin, #2 WenXin, #3 wenxin, #4 WXKL, #5 Wenxinkeli, #6 wenxinkeli, #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 基础实验研究,语言仅限中、英文。

1.2.2 研究对象 心肌缺血大鼠,动物模型限于心肌梗死以及心肌缺血再灌注模型,非离体动物模型,造模方法为左冠状动脉前降支结扎。

1.2.3 干预措施 实验组为稳心颗粒干预,剂量、给药时间及给药途径不限。

1.2.4 结局指标 纳入有关电生理重构相关指标。具体包括:心电图、心肌细胞动作电位、离子通道、缝隙连接结构、相关基因与蛋白(缝隙连接蛋白、钙调蛋白、钙调蛋白激酶等)。

1.3 排除标准 1)通过电子检索与手工检索均无法获得全文者;2)重复发表的文献;3)数据异常、基线不可比、数据不完整的文献;4)学位论文、会议论文等灰色文献。

1.4 文献筛选与资料提取 由 3 人组成小组,其中两人独立检索文献,最终检索结果为将两者相合;将文章导入 NoteExpress 3.0 中,按照纳入排除标准进行文献筛查,首先通过阅读题目和摘要进行文章初筛,题目和摘要不能判断者下载阅读全文进行二筛;当两位研究者结果或意见不一致时,由两者讨论决定或第三者给予意见。文献提取通过 Excel 进行,文献提取的主要内容包括:1)纳入研究基本信息:第一作者、发表时间;2)研究对象特征:动物品系、体质量、动物模型、造模方法、动物分组及相应数量;3)干预措施相关内容:药物剂量及周期;4)所关注的结局指标内容。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价 本文采用的是目前较为公认的由 SYRCLE 中心的 Hooijmans 等多名学者研究、起草和制定 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具(SYRCLE's risk of bias tool for animal studies),其中推荐 10 个条目来对文章进行评价,评估结果以“是”“否”和“不确定”分别代表低偏倚风险、偏倚风险和不确定偏倚风险^[8]。

2 结果

2.1 文献检索结果 通过全面检索各大数据库,共获得可能相关文献 15 079 篇,查重后去除重复文献 9 423 篇,再经过阅读题目和摘要,根据纳入排除标准,排除其中与主题无关的文献 1 269 篇,排除包括学位论文、会议摘要等在内的非期刊论文 198 篇,非基础研究类文献 4 154 篇。对剩下 21 篇文献查阅原文逐一筛选,去掉非大鼠动物模型研究 20 篇,结局指标与电生理重构无关的研究 5 篇。最终,共有 7 篇随机对照动物实验研究(插入文献)纳入分析,具体文献检索流程如图 1 示。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	实验对象	动物模型	造模方法	分组及数量	稳心颗粒给药剂量(每天)	给药周期	结局指标
Wang,X. ,2013 ^[9]	大鼠 (250 ~ 300)g	心肌梗死	左前降支冠状动脉结扎术	假手术组 8 只,模型组 13 只,稳心颗粒组 13 只	8 g/kg	术前给药 3 周	AF
Wu,A. ,2017 ^[10]	SD 大鼠 (180 ~ 220)g	心肌梗死	左前降支冠状动脉结扎术	对照组,模型组,美托洛尔组,稳心颗粒低剂量组,稳心颗粒高剂量组,每组 13 只	低:1.35 g/kg 高:2.7 g/kg	术后给药 4 周	ABCE
Wu,A 2017 ^[11]	SD 大鼠 (200 ± 20)g	心肌梗死	左前降支冠状动脉结扎术	对照组,模型组,卡托普利组,稳心颗粒组,每组 9 只	2.7 g/kg	术后给药 4 周	CE
Xing,Y. ,2013 ^[12]	SD 大鼠 (160 ± 20)g	心肌梗死	左前降支冠状动脉结扎术	对照组,模型组,胺碘酮组,稳心颗粒组,每组 25 只	4 g/kg	术后给药 4 周	DF
曾晓会,2006 ^[13]	大鼠 (180 ~ 220)g	心肌缺血再灌注	左前降支冠状动脉结扎术	假手术组 10 只,阳性对照组,模型组,稳心高、中、低剂量组,每组 14 只	低:2.43 g/kg 中:4.86/kg 高:9.72 g/kg	术前给药 15 d	AF
郭力,2014 ^[14]	SD 大鼠 (180 ~ 220)g	心肌缺血再灌注	左前降支冠状动脉结扎术	假手术组,模型组,观察组,每组 10 只	9.72 g/kg	术前给药 7 d	ACE
靳利利,2006 ^[15]	大鼠 (180 ~ 220)g	心肌缺血再灌注	左前降支冠状动脉结扎术	假手术组 10 只,阳性组,模型组,稳心高、中、低剂量组,每组 14 只	低:2.43 g/kg 中:4.86 g/kg 高:9.72 g/kg	术前给药 15 d	A

注:A,心电图;B,缝隙连接;C,缝隙连接蛋白及其 mRNA;D,CaM/CaMKII 信号转导通路相关蛋白;E,mi-RNAs;F,心肌细胞动作电位

纳入分析的 7 篇文章均为专业学术论文,纳入的 7 项研究均为随机对照实验,4 个研究采取冠脉结扎的方式制备大鼠心梗模型,3 个研究采取血管结扎的方式制备缺血再灌注模型。电生理重构相关结局指标方面,总体上表现为心电图的异常,如病理性 Q 波的出现,QRS 波异常,以及 QT 间期异常,在微观结构上表现为缝隙连接的结构模糊等,在分子层面表现为缝隙连接蛋白、CaMKII 蛋白等与心肌电传导直接密切相关的蛋白的表达异常,更直观的心肌细胞动作电位的改变则表现为离子电流时长、振幅的改变等^[9-15]。纳入研究的基本特征如表 1 所示。

线水平基本一致。纳入研究大部分都采用随机对照的方式进行研究,只有两篇文章未在文中提及是否进行了随机分组,而所有研究都没有明确具体的随机方法。在盲法分配隐藏和盲法随机选择以及盲法评价结果上,纳入研究均未提及。有一篇文献明确报告了不完整的数据,其余的均未提及。从文献来看,未提及来自资助者的不恰当影响、与实验设计相关的偏倚风险以及是否有新的动物加入到实验组和对照组以弥补从原始种群中退出的样本等明显的偏倚。总体上,研究者对于盲法都没有纳入实验设计考量范围,对实验前期设计及后期对照分析也缺少全面的报告,文献质量均较低。见表 2。

表 2 纳入研究的文献质量

纳入研究	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
Wang,X. ,2013	×	√	×	√	×	×	×	*	*	×
Wu,A. ,2017	×	√	×	√	×	×	×	*	*	×
Wu,2017	×	√	×	√	×	×	×	√	*	×
Xing,Y. ,2013	×	√	×	√	×	×	×	*	*	×
曾晓会,2006	×	√	×	×	×	×	×	*	*	×
郭力,2014	×	√	×	√	×	×	×	*	*	×
靳利利,2006	×	√	×	×	×	×	×	*	*	×

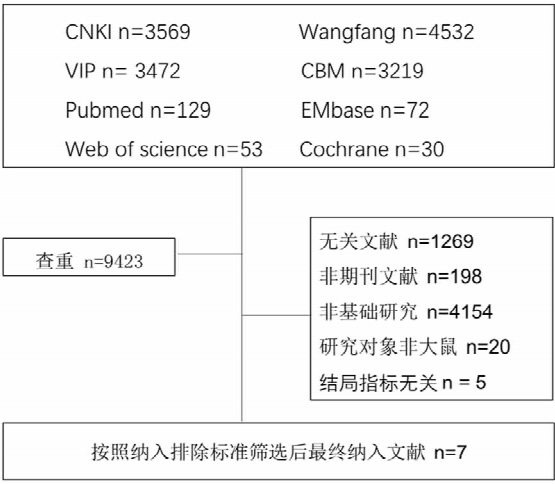
注:①分配序列产生或应用是否充分;②各组基线是否相同;③分配隐藏是否充分;④实验过程中动物是否被随机安置;⑤是否对研究者施盲;⑥结果评价中动物是否经过随机选择;⑦是否对结果评价者采用盲法;⑧不完整的数据是否被报告;⑨研究报告是否与选择性结果报告无关;⑩是否不存在其他偏倚;是:√;否:×;不确定:*

图 1 文献检索流程图

根据上述质量评价标准,采用 SYRCLE 偏倚评价工具对纳入研究逐篇进行评估分析,总体上纳入研究都确定了实验动物的种属及主要特征范围,基

2.3 结局指标分析

2.3.1 心电图 心电图能最为直观地反映心脏电活动,纳入文献中有 4 篇研究报告了大鼠心肌缺血



后心电图的变化,提示了稳心颗粒能减少心肌缺血大鼠心律失常发生率以及持续时间,稳定 P-R 间期和 QRS 时限、降低 ST 段抬高的程度,并降低心肌损伤程度。

纳入文献^[9,15]显示,稳心颗粒组室速(VT)、室颤(VF)发作次数、发生率明显低于心肌缺血组,而 VT、VF 的持续时间也明显缩短。另两篇文献^[13-14]中发现,与缺血再灌注状态大鼠比较,稳心颗粒干预有明显稳定 P-R 间期和 QRS 时限、降低 ST 段抬高的程度的作用,且心律失常的评分也显著降低。

2.3.2 缝隙连接 近年的研究表明,缝隙连接重构和多种心律失常的发生和持续密切相关^[16]。纳入研究中,Aiming Wu 等^[9]在实验中使用透射电镜观察了缝隙连接结构的变化,他们的研究中显示,正常心脏组织的电子显微图展示了缝隙连接的位置,显然是明显的,连续的并插入闰盘内,模型组大鼠缺血损伤的心肌中,缝隙连接则是模糊的,不规则的,或不连续的,而这一超微结构的变化被稳心颗粒所减轻。其他研究中均未提及缝隙连接结构的改变。

2.3.3 缝隙连接蛋白及其 mRNA 缝隙连接是由 2 个缝隙连接蛋白六聚体半通道对接形成的直接相通的细胞间通讯结构^[17],缝隙连接蛋白及其相关调控基因的表达对维持正常的缝隙连接结构至关重要。纳入研究中,有 3 篇研究^[9-10,13]采用免疫印迹法检测了缺血损伤的左心室心肌组织中 Cx43 蛋白的表达水平,Cx43 是心室缝隙连接的主要构成蛋白,其表达和分布的异常将导致心室肌细胞的整体性异常,从而使传导速度和传导各向异性发生异常的改变,产生折返和传导阻滞,引起心律失常^[18]。纳入研究中实验结果提示,缺血心肌组织中表达的非磷酸化 Cx43 水平明显高于正常组,磷酸化的 Cx43 则无明显差异表达,生理条件下,Cx43 是磷酸化蛋白^[19],显然,缺血刺激改变了 Cx43 的磷酸化水平,而稳心颗粒对维持 Cx43 的磷酸化水平有保护作用。同样,采用实时荧光定量(Real-time PCR)技术检测 Cx43 的相对 mRNA 水平,结果提示,Cx43 在缺血心肌组织中的相对 mRNA 水平降低,而稳心颗粒干预之后其相对表达量增加。

两篇研究^[9-10]中进一步检测了 Cx45 的蛋白及其 mRNA 的表达变化,Cx45 和 Cx43 一样是心室主要表达的缝隙连接蛋白之一,Cx43/Cx45 比值的变化已被证明可增加对心律失常的易感性,并减少细胞间缝隙连接通讯^[20]。研究结果提示,Cx45 在蛋白水平的表达在不同实验处理条件下未表现出明显

差异,但 WXKL 增加了 Cx43 和 Cx45 的相对 mRNA 水平,特别是使 Cx43/Cx45 比值恢复到接近正常水平。WXKL 在这 2 种连接蛋白中所观察到的益处,可能是其发挥心脏保护作用的机制之一。

2.3.4 CaM/CaMKII 信号转导通路相关蛋白 细胞内 CaMKII 信号转导途径是细胞内钙调节中重要的一环,CaMKII 调控心脏中的多种下游靶标,包括肌纤维膜离子通道,CaMKII 对心脏兴奋-收缩耦合的微调至关重要^[21]。过量活化 CaMKII 会导致 L 型钙通道(LTCC)、RyR 和 PLB 蛋白的过度磷酸化,LTCC 亚基的过度磷酸化能增加 ICa,使心肌细胞易于发生早期后除极(EAD),RyR2 过度磷酸化则会导致肌质网(SR)钙泄漏,导致去极化后延迟。FKBP12.6 是 RyR2 通道活性的调节剂,FKBP12.6 与 RyR2 的结合导致通道保持其闭合状态。病理情况下,CaMKII 活性升高所引起的 RyR2 过度磷酸化将导致 FKBP 12.6 与 RyR2 解离,从而打开通道,而 Ca²⁺泄漏的增加导致触发的搏动活性增加^[22-25]。

Yanwei Xing 等^[11]实验结果显示在心肌梗死大鼠中,WXKL 治疗可显著降低 CaMKII, p-CaMKII (Thr-286)和 PLB 的表达,同时显著增加 RyR2, p-PLB(Thr-17)和 FKBP12 的表达。WXKL 可能通过抑制 CaMKII 活性而降低细胞内钙离子浓度,从而防止心律失常的发生。

2.3.5 mi-RNAs MicroRNAs(miRNAs)已被证明是多种心血管疾病包括缺血性心律失常在内的关键因素,纳入研究^[10]从基因水平研究 miRNA 的综合表达谱,预测心梗模型中缺血心肌组织中差异表达 miRNA 的靶向相关通路,以及 WXKL 的干预机制。这项研究结果表明,脂肪酸代谢、TGFβ 信号转导和缝隙连接通路参与了这些预测通路,其中与电生理重构关系密切的是缝隙连接通路,这也与前述观察结果相符合。

纳入研究中,3 篇研究^[9-10,13]均研究了 miRNA-1 的表达变化,检测样本均采用左心室心肌组织,检测方法均采用实时荧光定量 RT-PCR 检测,结果提示,与正常心肌组织比较,缺血损伤的左室心肌组织 miRNA-1 表达水平明显升高,与模型组比较,稳心颗粒的干预能使 miRNA-1 表达水平明显降低。其中,一篇研究^[10]还检测了 miRNA-133 的表达,其变化趋势与 miRNA-1 一致。

2.3.6 心肌细胞动作电位 心肌细胞的膜电位以跨膜离子活动所形成的离子电流为基础,膜电位发生一系列变化使心肌细胞产生兴奋,即为动作电位。

纳入研究^[12]结果显示,稳心颗粒可显著降低缺血心肌细胞中 EADs 和延迟后除极(DADs)的发生率($P < 0.05$)。另一文献显示^[9],稳心颗粒是通过减慢激活过程和延缓失活而抑制 I_{Ca-L} ,并通过加速 I_{to} 的失活而抑制 I_{to} 。表明长期使用稳心颗粒治疗可能会减弱大鼠的缺血诱发的心室性心律失常,而这可能与稳心颗粒调控 I_{Ca-L} 和 I_{to} 有关。

当缺血缺氧-再灌注心律失常发生时,心肌细胞内能量代谢障碍,其主要表现为胞内与线粒体内 Ca^{2+} 的大量堆积、线粒体膜 ATPase 活性显著降低。纳入研究^[15]发现稳心颗粒能提高线粒体 Ca^{2+} -Mg²⁺-ATPase、 Na^{+} -K⁺-ATPase 的活性。可见稳心颗粒可能是通过提高 ATPase 活性来稳定缺血损伤肌细胞膜、减轻线粒体内 Ca^{2+} 堆积、改善心肌缺血程度,从而发挥其抗心律失常作用。

3 讨论

心脏功能的两大基本保障是维持心肌收缩能力和传导能力的正常,几乎所有的损伤刺激最终都会导致心脏电传导的异常,在病理生理水平上即表现为电生理的重构。在越来越多探究缺血性心肌损伤机制的研究中,影响心肌电生理的因素日渐受到更多的重视。就现状而言,如前言所述,电生理重构的临床表征是心电图指示的心律失常,而其结构基础是细胞间通讯连接的异常以及心肌本身细胞动作电位的改变。稳心颗粒则是被广泛研究所验证的抗心律失常药物,并且对心肌损伤有保护作用,而其对电生理重构的干预机制并不十分明确,其研究前景和应用前景都不清楚,因此无论是了解电生理重构影响因素指标的研究情况还是稳心颗粒干预电生理重构的药理机制都有重要的意义,基于此,本研究试图运用描述性系统评价的方法对相关动物实验研究进行评估,试图评估现有研究的质量,以期为以后的研究提供参考价值。

本文共纳入 7 篇文献,通过描述性系统评价得出以下结论,稳心颗粒能改善不同类型的心律失常并且直观地反映在心电图上,同时能够改善缝隙连接超微结构,改变缝隙连接蛋白及其 mRNA、CaM/CaMKII 信号转导通路相关蛋白、相关 mi-RNAs 的表达水平,调节心肌细胞离子通道以维持正常的心肌细胞动作电位,从而发挥改善大鼠缺血心肌电生理重构的作用,但纳入评价研究质量均较低,还需要方法学更完善的高质量实验研究进行相关机制的深入探索。

目前研究领域内公认的评价方法仍然是遵循

Cochrane 推荐的指导原则确立的,对于实验研究中的盲法和偏倚较为重视。动物实验研究或者细胞实验研究普遍注重于结果的真实性、齐同性和可重复性,对于设计实验研究时的方法学并不十分关注,而这一现状恰好与部分学者注意到的实验研究存在倾向性选择的问题相符合。许多实验研究者在报告实验结果时往往倾向于选择支撑自己结论的实验结果,同一研究问题往往在发表的文献上存在相反的实验结果,这种情况在高影响因子的高质量期刊中也屡见不鲜。循证医学领域已经开始关注并正在不断探索基础实验的方法学设计,并不断地改进质量,以期提高基础实验研究的意义和价值。因此,一方面,基础医学研究者们应该在实事求是的基础上尽量真实全面地报告实验研究的结果,另一方面,应该更加重视实验研究的方法学设计,通过盲法尽可能消除研究人员主观因素对科研结局的影响,从而减少信息偏倚,发表更多高质量的实验研究。

参考文献

- [1] Wang LJ, Liu WD, Zhang L, et al. Enhanced expression of Cx43 and gap junction communication in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 14(5):4083-4090.
- [2] Ruppert M, Korkmaz-Icoz S, Li SL, et al. Reverse electrical remodeling following pressure unloading in a rat model of hypertension-induced left ventricular myocardial hypertrophy[J]. *Hypertension Research*, 2017, 40(7):637-645.
- [3] Kamphuis VP, Nassif M, Man S-C, et al. Electrical remodeling after percutaneous atrial septal defect closure in pediatric and adult patients[J]. *International Journal Of Cardiology*, 2019, 285:32-39.
- [4] Ishizue N, Niwano S, Niwano H, et al. Linagliptin Suppresses Electrical and Structural Remodeling in the Isoproterenol Induced Myocardial Injury Model[J]. *International Heart Journal*, 2019, 60(2):411-418.
- [5] Ajaero CN, Ganesan A, Horowitz JD, et al. Electrical remodelling post cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic and non-ischemic heart failure[J]. *Journal Of Electrocardiology*, 2019, 53:44-51.
- [6] HRSotCSotBE, NXTZCotCAoIM. Expert Consensus on Wenxin Granule for Treatment of Cardiac Arrhythmias[J]. *Chinese Medical Journal*, 2017, 130(2):203-210.
- [7] 吴爱明, 姜利霞, 赵明镜, 等. 稳心颗粒对心肌梗死血瘀证大鼠室颤阈值、心脏结构和缝隙连接蛋白表达的影响[C]. 南昌:第十一届活血化瘀研究进展高层论坛论文集, 2016:126-127.
- [8] Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14:43.
- [9] Wu A, Zhao M, Lou L, et al. Effect of Wenxin Granules on Gap Junction and MiR-1 in Rats with Myocardial Infarction[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:3495021.
- [10] Wu A, Lou L, Zhai J, et al. miRNA Expression Profile and Effect of

- Wenxin Granule in Rats with Ligation-Induced Myocardial Infarction [J]. International Journal of Genomics, 2017, 2017: 1-10.
- [11] Xing Y, Gao Y, Chen J, et al. Wenxin-Keli Regulates the Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II Signal Transduction Pathway and Inhibits Cardiac Arrhythmia in Rats with Myocardial Infarction [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 464508.
- [12] Wang X, Wang X, Gu Y, et al. Wenxin Keli attenuates ischemia-induced ventricular arrhythmias in rats: Involvement of L-type calcium and transient outward potassium currents [J]. Mol Med Rep, 2013, 7 (2): 519-524.
- [13] 郭力, 赵丽云, 赵福建. 稳心颗粒对缺血性心律失常大鼠微小RNA-1 及其调控蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29 (7): 2346-2349.
- [14] 靳利利, 周瑞玲, 陈玉兴, 等. 稳心颗粒对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4 (8): 698-699.
- [15] 曾晓会, 周瑞玲, 陈玉兴, 等. 步长稳心颗粒对大鼠心肌缺血再灌注心律失常的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2006, 22 (12): 742-743.
- [16] Wu T, Wu D, Wu Q, et al. Effect and mechanism of Irbesartan on occurrence of ventricular arrhythmias in rats with myocardial ischemia through connexin43 (cx43) [J]. Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine, 2016, 9 (10): 985-990.
- [17] Morioka N, Nakamura Y, Zhang FF, et al. Role of Connexins in Chronic Pain and Their Potential as Therapeutic Targets for Next-Generation Analgesics [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2019, 42 (6): 857-866.
- [18] Schulz R, Gorge PM, Gorbe A, et al. Connexin 43 is an emerging therapeutic target in ischemia/reperfusion injury, cardioprotection and neuroprotection [J]. Pharmacol Ther, 2015, 153: 90-106.
- [19] Ek-Vitorin JF, Pontifex TK, Burt JM. Cx43 Channel Gating and Permeation: Multiple Phosphorylation-Dependent Roles of the Carboxyl Terminus [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (6): 435.
- [20] Desplantez T, Grikscheit K, Thomas NM, et al. Relating specific connexin co-expression ratio to connexon composition and gap junction function [J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 89 (Pt B): 195-202.
- [21] Maier LS, Bers DM. Role of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) in excitation-contraction coupling in the heart [J]. Cardiovascular Research, 2007, 73 (4): 631-640.
- [22] Venetucci LA, Trafford AW, O'Neill SC, Eisner DA. The sarcoplasmic reticulum and arrhythmogenic calcium release [J]. Cardiovascular Research, 2008, 77 (2): 285-292.
- [23] Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts [J]. Cell, 2000, 101 (4): 365-376.
- [24] Blayney LM, Lai FA. Ryanodine receptor-mediated arrhythmias and sudden cardiac death [J]. Pharmacology and Therapeutics, 2009, 123 (2): 151-177.
- [25] Marks AR. Ryanodine receptors, FKBP12, and heart failure [J]. Frontiers in Bioscience, 2002, 7: d970-d977.
- (2019-09-10 收稿 责任编辑: 徐颖)
- (上接第 2556 页)
- [12] 李建生, 姚建平. 重视异病类证与异病类治的诊疗思维方式 [J]. 中医学报, 2011, 26 (9): 1056-1057.
- [13] 李建生. 风寒证肺系病类证类治 [J]. 中医学报, 2019, 34 (4): 679-681.
- [14] 胡嘉元, 张晓雨, 赵晨, 等. 母方案设计用于冠心病中医药防治方案循证优化的思路和实施方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19 (1): 102-106.
- [15] 赵晨, 张晓雨, 胡嘉元, 等. 中医同证候系疾病临床研究母方案设计方法 [J]. 中医杂志, 2018, 59 (2): 111-115.
- [16] 李涵. 结构方程模型在冠心病证候研究中的应用 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013.
- [17] 范一群, 陈园, 何亦斌, 等. DRGs 在我国医疗服务中的应用 [J]. 解放军医院管理杂志, 2019, 26 (6): 545-548.
- [18] 赵鑫, 王阶, 陈光. 中临床路径发展现状及对策研究 [J]. 中国医院管理, 2019, 39 (2): 44-46.
- (2019-09-10 收稿 责任编辑: 徐颖)