高血压与心脏病 DOI:10.11699/cyxb20131209

血脉通胶囊对大鼠急性心肌梗死的保护作用及其机制研究

叶 兰[1],张 晴[1],胡 颖[1],黄勇攀[1],刘 智[2]
（1. 贵阳医学院药理学教研室,贵阳 550004;2. 贵阳医学院附属医院药剂科,贵阳 550004）

【摘 要】**目的**:研究血脉通胶囊对大鼠急性心肌梗死(acutemyocardial infarction,AMI)的保护作用并对其作用机制进行初步探讨。**方法**:试验大鼠随机分为:模型组、假手术组、血脉通胶囊低、中、高剂量组。血脉通胶囊各给药组连续灌胃给药 14 d 后,除假手术组外,其余各组均结扎大鼠冠状动脉建立 AMI 模型。记录结扎前及结扎后 15、30、60、90、120 min、24 h 心电图变化;HE 染色和硝基四氮唑蓝染色观察心肌损伤程度和梗死范围的变化;RT-PCR 检测基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase,MMP-9)、核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)mRNA 的表达;免疫组化检测 MMP-9、NF-κB 蛋白的表达。**结果**:和模型组比较,血脉通胶囊各剂量组可不同程度对抗 AMI 心电图 J 点的上抬;减少心肌梗死范围和损伤程度;其中高、中剂量组可减少心肌 MMP-9、NF-κB mRNA 及蛋白的表达($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论**:血脉通胶囊对结扎大鼠冠状动脉致 AMI 有明显的保护作用,降低心肌组织 MMP-9、NF-κB mRNA 及蛋白的表达可能是其作用机制之一。

【关键词】血脉通胶囊;基质金属蛋白酶-9;核因子-κB;急性心肌梗死
【中国图书分类法分类号】R965;R542.2+2 【文献标志码】A 【收稿日期】2012-12-06

Protective effects of Xuemaitong capsule on rats with acute myocardial infarction and its mechanism

YE Lan[1],ZHANG Qing[1],HU Yin[1],HUANG Yongpan[1],LIU Zhi[2]
（1. Teaching and Research Section of Pharmacology,Guiyang Medical College;
2. Department of Pharmacy,the Affiliated Hospital,Guiyang Medical College）

【Abstract】***Objective***:To investigate the protective effects of Xuemaitong capsule on experimental rats with acute myocardial infarction (AMI) and to explore its mechanism. ***Methods***:Wistar rats were randomized into 5 groups:model group,sham operation group,three different dose groups of Xuemaitong capsule preconditioning. Rats in model group were treated by continuous intragastric administration for 14 d. After 14 d,myocardial infarction of all groups was established by ligation of coronary artery except sham operation group.

作者介绍:叶 兰,Email:frogyl266@126.com,
研究方向:中药药理与新药研发。
通信作者:刘 智,Email:liuzhigy@163.com。
基金项目:贵州省中药现代化科技产业研究开发资助项目(编号:黔科合中药专字[2007]5014 号)。

[15] Christoffels V M,Mommersteeg M T,Trowe M O,et al.Formation of the venous pole of the heart from an Nkx2-5-negative precursor population requires Tbx18[J].Circ Res,2006,98(12):1555-1563.
[16] 杜建霖,张 进,蒲 荻,等.基因谱系示踪技术揭示小鼠 Tbx18+ 心脏祖细胞向心系细胞分化的潜能[J].生物化学与生物物理进展,2011,38(2):127-133.
Du J L,Zhang J,Pu D,et al.Genetic fate mapping reveals the differentiation potential of Tbx18+ cardiac progenitors into cardiomyocyte lineages in the mouse heart[J].Progress in Biochemistry and Biophysics,2011,38(2):127-133.
[17] 贾 方.心肌重构中的胚胎基因再编程[J].国际心血管病杂志,2010,37(5):261-263.
Jia F.The reprogramming of embryonic genes in myocardial reconstruction[J].International Journal of Cardiovascular,2010,37(5):261-263.
[18] Zhou B,Pu W T.Epicardial epithelial-to-mesenchymal transition in injured heart[J].J Cell Mol Med,2011,15(12):2781-2783.
[19] Wagner K D,Wagner N,Bondke A,et al.The Wilms'tumor suppressor Wt1 is expressed in the coronary vasculature after myocardial infarction[J].The FASEB Journal,2002,16(9):1117-1119.
[20] Limana F,Bertolami C,Mangoni A,et al.Myocardial infarction induces embryonic reprogramming of epicardial c-kit(+) cells:role of the pericardial fluid[J].J Mol Cell Cardiol,2010,48(4):609-618.
[21] Smart N,Risebro C A,Clark J E,et al.Thymosin beta4 facilitates epicardial neovascularization of the injured adult heart[J].Ann N Y Acad Sci,2010,1194:97-104.
[22] Choi W Y,Poss K D.Cardiac regeneration[J].Curr Top Dev Biol,2012,100:319-344.

（责任编辑:冉明会）

Electrocardiogram was recorded before ligation and at 15,30,60,90,120 min and 24 h after ligation. Pathological changes and infarcted area of cardiac tissues were checked by HE staining combined with nitroblue tetrazolium staining.Immunohistochemical staining, RT-PCR and image analysis were used to measure expressions of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and nuclear factor-κB(NF-κB) in the myocardial infarction. ***Results***:J points in electrocardiogram in Xuemaitong capsule treated groups were elevated at different degrees compared with that in model group. Meanwhile, pathological alteration of myocardial infarction in Xuemaitong capsule treated groups was ameliorated compared with that in model group. Immunohistochemical staining indicated that protein and mRNA expressions of MMP-9 and NF-κB were decreased in high dose group and middle dose group($P<0.05$ or $P<0.01$). ***Conclusions***:Xuemaitong capsule has protective effects on AMI of rats induced by ligation of coronary artery, decreased protein and mRNA expressions of MMP-9 and NF-κB may be one of the mechanisms.

【Key words】Xuemaitong capsule;matrix metalloproteinase-9;nuclear factor-κB;acute myocardial infarction

血脉通胶囊是在苗族常用并且有效的民族药验方,是由鸡眼睛、丹参、川芎、粉葛、栀子、泽泻、桂枝等多味中药组成的复方制剂。临床试验表明,血脉通胶囊对心肌梗死患者胸闷疼痛、心悸气短、倦怠乏力有明显改善作用,治疗前后心电图 ST 段从压低恢复到基线水平。本研究在前期研究基础上拟观察血脉通胶囊对结扎冠状动脉诱发急性心肌梗死(acutemyocardial infarction,AMI)大鼠的保护作用,并探讨其对心肌重构的影响[1]。

1 材料与方法

1.1 动物

选择体质量(200 ± 20) g,SPF 级 Wistar 大鼠(贵阳医学院实验动物中心提供),雌雄兼用,合格证号:SCXK(渝)2007-0006。

1.2 药物及试剂

血脉通胶囊,批号:20080301,贵州益康制药有限公司提供。乌拉坦,批号 050125,购自北京化学试剂公司。氯化硝基四氮唑蓝(nitroblue tetrazolium,NBT),批号:N9852,sigma 公司。核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase,MMP-9)引物,批号:20080610 购自英骏生物技术有限公司。NF-κB、MMP-9 一抗及试剂盒、DAB 显色剂,批号:20080411,均购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 主要仪器设备

多导生理记录仪,型号:MedLab-TA6016,南京美易科技有限公司。

1.4 方法

1.4.1 动物模型制作及分组 试验大鼠随机分为 5 组:模型组给予等量生理盐水、假手术组给予等量生理盐水、血脉通胶囊低、中、高剂量组(105、210、420 mg/kg,分别为临床成人等效剂量的 2.5、5、10 倍)[1]。各组动物均按给药剂量设计灌胃给药,连续灌胃 14 d,最后 1 次给药后 1 h,用 1.2 g/kg 浓度乌拉坦腹腔注射麻醉大鼠,仰卧位固定,接呼吸机进行辅助呼吸,连接多导生理记录仪标准Ⅱ导联,记录大鼠心电图,经胸骨左缘 3、4 肋间逐层开胸,挤出心脏。在动脉圆锥与左心耳之间,距冠状动脉起点 1~2 mm 处结扎左冠状动脉前降支诱发 AMI 后,把心脏放回胸腔,迅速缝合胸壁。假手术组大鼠左冠状动脉前降支穿线但未进行结扎手术,其余操作同模型组。24 h 后处死大鼠,取心肌检测相应指标。

1.4.2 心电图观察 缝合胸壁后记录Ⅱ导联心电图 ST 段以及观察 J 点(QRS 波群的终点与 T 波交接处)的变化。用相邻两个 P 波的峰谷连线为基线,测量其与 J 点的距离(即⊿J)。实验前,实验后 15、30、60、90、120 min、24 h 观察大鼠心电图改变。

1.4.3 HE 染色及 NBT 染色 取心肌组织做常规 HE 染色,观察组织病理学改变;NBT 染色方法为处死动物后,立即取出心脏,生理盐水冲洗血液,滤纸沾干,称取左心室重量,观察梗死范围,把左心室横切成 5 片,置于 0.25% NBT 溶液中染色 15 min,剪去各心肌片被染色的非梗死区,未染色的梗死区心肌称重并除以左心室重量即可获得梗死区占心室的百分比即心肌梗死范围。

1.4.4 心肌组织 MMP-9、NF-κB 免疫组化染色 石蜡切片采用超敏两步免疫组织化学检测法,DAB 显色、脱水、透明、封片、镜检。磷酸盐缓冲液代替一抗作阴性对照,阳性标准分别为:MMP-9 在胞外基质或(和)细胞质内出现棕黄色颗粒,NF-κB 在细胞质或(和)细胞核内出现棕黄色颗粒。每张切片观察阳性表达密集的 5 个不同视野(400 ×),采用 BI-2000 医学图像分析系统进行分析,测量每张切片中阳性表达的平均灰度值作为蛋白相对的表达量[2]。

1.4.5 RT-PCR 法检测心肌组织 MMP-9、NF-κB mRNA 的表达 取约 50 mg 心肌组织,按照试剂盒说明书步骤提取总 RNA。以 5 μl RNA 作为模板进行逆转录,PCR 扩增,内参选择 β-actin。MMP-9 引物序列:F:5'-CGTCGTGATCCCCACTTACT-3',R:5'-AGAGTACTGCTTGCCCAGGA-3';NF-κB 引物序列:F:5'-GGGGACTACGACCTGAATG-3',R:5'- GGGCACGATTGTCAAAGAT-3';β-actin 引物序列:F:5'-AGCCATGTACGTAGCCATCC-3',R:5'-CTCTCAGCTGTGGTGGTGAA-3'。PCR 反应条件:94 ℃预变性 2 min,94 ℃变性 30 s,57 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 120 s,持续 40 个循环。MMP-9 扩增产物为 433 bp,NF-κB 扩增产物为 475 bp,β-actin 扩增产物为 227 bp;PCR 产物经琼脂糖凝胶电泳后进行光密度扫描,将 MMP-9、NF-κB mRNA 扩增条带的光密度值与 β-actin

的光密度值之比作为衡量参数，计算 MMP-9、NF-κB mRNA 的表达。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 10.0 软件包（购于博易智讯）进行统计学处理。数据均以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。多组数据间的参数比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-t 检验。检验水准为 α=0.05。

2 结 果

2.1 对 AMI 大鼠心电图的影响

和假手术组相比，模型组大鼠结扎左冠状动脉前降支后，心电图 J 点明显抬高，随着时间的延长，逐渐降低，表明模型组大鼠心肌梗死或梗死明显（P<0.01）；血脉通胶囊高、中剂量组对大鼠结扎左冠状动脉前降支诱导的心电图 J 点升高具有明显的对抗作用，⊿J 与模型组比较有统计学差异（P<0.05）（表 1、图 1）。

2.2 病理组织学检查

假手术组：心肌纤维排列整齐，心肌间质未见明显水肿及血管扩张；模型组：肌纤维溶解破坏，肌小节排列紊乱不规律，心外膜可见灶状坏死；血脉通胶囊高、中剂量组：心肌总体病变较模型组轻，仍可见部分心肌细胞变性，坏死不明显，心肌组织胞核大小均匀，呈现轻度水肿及血管扩张（图 2）。

2.3 NBT 染色

与假手术组相比，模型组大鼠左心室心肌梗死范围明显升高（P<0.01）；与模型组相比，血脉通胶囊高、中剂量组均可明显降低梗死范围（P<0.01 或 P<0.05），且有一定的剂量相关性（表 2）。

2.4 对 AMI 大鼠心肌 MMP-9、NF-κB 蛋白表达的影响

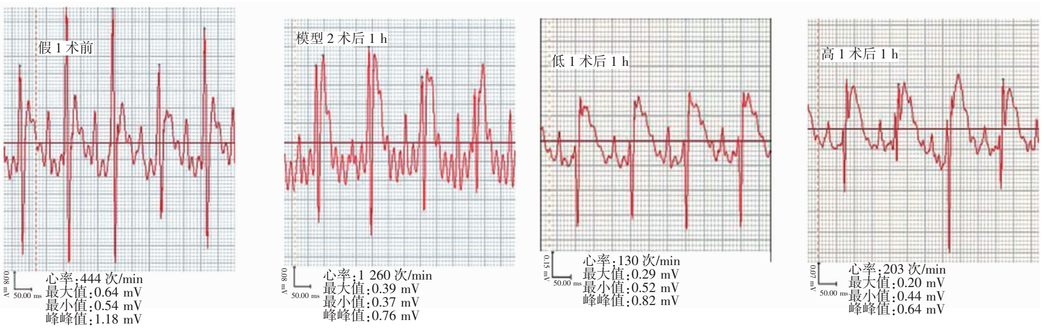
MMP-9 在假手术心肌胞外基质或（和）细胞质内有少量表达，模型组表达明显增强（P<0.01）；血脉通胶囊高剂量组可减少其在胞外基质或（和）细胞质内的表达，与模型组比较

表 1 对 AMI 大鼠心电图（⊿J）的影响（$\bar{x} \pm s$，n=6）

Tab.1 Effects of AMI on ⊿J of electrocardiogram of rats（$\bar{x} \pm s$，n=6）

组别	手术前	手术后					
		15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	24 h
假手术组	0.08 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.03	0.07 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.09 ± 0.03
模型组	0.11 ± 0.05	0.30 ± 0.08[a]	0.25 ± 0.08[a]	0.21 ± 0.05[a]	0.20 ± 0.06[a]	0.23 ± 0.05[a]	0.18 ± 0.05[a]
血脉通组（高剂量）	0.07 ± 0.04	0.17 ± 0.08[b]	0.15 ± 0.04[b]	0.13 ± 0.03[b]	0.11 ± 0.03[b]	0.10 ± 0.03[c]	0.10 ± 0.02[c]
血脉通组（中剂量）	0.11 ± 0.04	0.25 ± 0.07	0.23 ± 0.04	0.21 ± 0.03	0.17 ± 0.01	0.13 ± 0.02[c]	0.11 ± 0.02[b]
血脉通组（低剂量）	0.07 ± 0.02	0.20 ± 0.02	0.21 ± 0.05	0.17 ± 0.06	0.18 ± 0.05	0.18 ± 0.06	0.16 ± 0.04

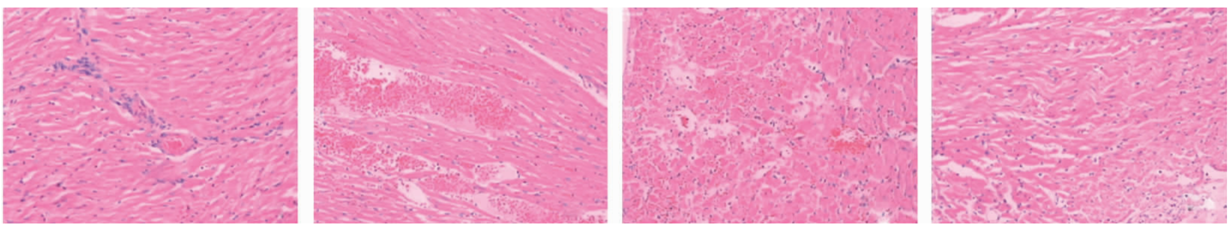
注：与假手术组比较，a，P<0.01；与模型组比较，b，P<0.05，c，P< 0.01



A. 假手术组　B. 模型组　C. 低剂量组　D. 高、中剂量组

图 1 大鼠心电图改变

Fig.1 Changes in electrocardiogram of rats



A. 假手术组　B. 模型组　C. 低剂量组　D. 高、中剂量组

图 2 心肌 HE 染色图片（200×）

Fig.2 Myocardial HE staining（200×）

差异显著(P<0.01)。NF-κB 在假手术心肌无胞核表达，仅有少量细胞质表达。心肌梗死组细胞质内和细胞核内均有表达，且在心肌梗死与正常心肌交界区域有强阳性表达。心肌梗死组与假手术组进行两两比较，差别具有统计学意义(P<0.05)；血脉通胶囊高、中剂量组可减少 NF-κB 在细胞质和细胞核的表达，与模型组比较差异有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)(表 3)。

表 2　对结扎冠状动脉所致大鼠心肌梗死范围的影响（$\bar{x}\pm s$, n=6）

Tab.2　Effects of ligation of coronary artery on AMI area of rats（$\bar{x}\pm s$, n=6）

组别	左室重(g)	梗死区重(g)	心肌梗死范围(%)
假手术组	0.716 ± 0.078	0.003 ± 0.001	0.375 ± 0.186
模型组	0.700 ± 0.041	0.115 ± 0.021[a]	16.324 ± 2.396[a]
血脉通组(高剂量)	0.686 ± 0.054	0.070 ± 0.016[b]	10.160 ± 2.048[b]
血脉通组(中剂量)	0.694 ± 0.044	0.087 ± 0.017[b]	12.493 ± 2.069[b]
血脉通组(低剂量)	0.695 ± 0.048	0.113 ± 0.022	16.149 ± 2.468

注：与假手术组比较，a，P<0.01；与模型组比较，b，P<0.05

表 3　对 AMI 大鼠心肌 MMP-9、NF-κB 蛋白表达的影响（$\bar{x}\pm s$, n=6）

Tab.3　Protein expressions of MMP-9 and NF-κB of rats with AMI（$\bar{x}\pm s$, n=6）

组别	灰度值	
	NF-κB	MMP-9
假手术组	124.19 ± 7.32	150.83 ± 10.84
模型组	117.73 ± 12.14[a]	130.27 ± 12.15[a]
血脉通组（高剂量）	123.17 ± 6.79[b]	139.90 ± 12.81[b]
血脉通组（中剂量）	126.20 ± 5.88[b]	131.17 ± 11.85
血脉通组（低剂量）	118.25 ± 10.01	128.60 ± 9.87

注：与假手术组比较 a，P<0.05；与模型组比较 b，P<0.01

2.5　对 AMI 大鼠心肌表达 MMP-9、NF-κB mRNA 的影响

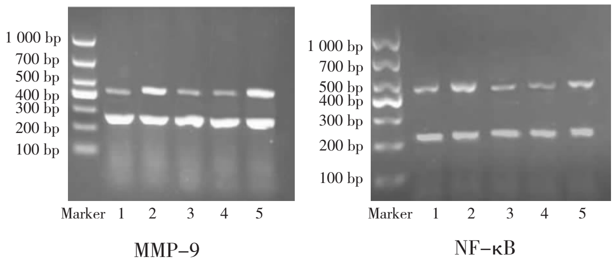
血脉通高剂量组梗死心肌组织 MMP-9 mRNA 的表达较模型组降低，差异有统计学意义(P<0.01)；血脉通高剂量组大鼠心肌组织 NF-κB mRNA的表达显著减少，其条带相对吸光度为(0.535 6 ± 0.002 7)与模型组条带相对吸光度(1.011 2 ± 0.006 1)比较差异有统计学意义(P<0.01)(表 4、图 3)。

表 4　对 AMI 大鼠心肌 NF-κB、MMP-9 mRNA 表达的影响（$\bar{x}\pm s$, n=6）

Tab.4　mRNA expressions of MMP-9 and NF-κB of rats with AMI（$\bar{x}\pm s$, n=6）

组别	MMP-9条带相对光密度	NF-κB 条带相对光密度
假手术组	0.408 1 ± 0.006 7	0.504 5 ± 0.009 9
模型组	1.013 0 ± 0.002 0[a]	1.011 2 ± 0.006 1[a]
血脉通组(高剂量)	0.420 0 ± 0.004 6[b]	0.535 6 ± 0.002 7[b]
血脉通组(中剂量)	0.481 5 ± 0.004 8[b]	0.597 7 ± 0.002 6[b]
血脉通组(低剂量)	1.004 3 ± 0.005 1	0.982 2 ± 0.006 1

注：与假手术组比较，a，P<0.01；与模型组比较，b，P<0.01



1. 假手术组；2. 模型组；3. 高剂量组；4. 中剂量组；5. 低剂量组

图 3　梗死心肌组织 MMP-9，NF-κB mRNA 的表达

Fig.3　mRNA expressions of MMP-9 and NF-κB in infarcted myocardial tissues

3　讨　论

AMI 后心室重构是导致梗死后发展为慢性充血性心力衰竭的一个重要病理环节。本研究发现与假手术组相比，模型组大鼠结扎左冠状动脉前降支后，心电图 J 点明显抬高，随着时间的延长，逐渐降低，表明模型组大鼠心肌梗死明显；血脉通胶囊高、中剂量组对大鼠结扎左冠状动脉前降支诱导的心电图 J 点升高具有明显的对抗作用，⊿J 与模型组比较有显著性差异，提示血脉通胶囊能够减轻心肌梗死的损害。通过 NBT 染色进一步证实血脉通能够减少心肌梗死的损害范围。

MMPs 是一组能特异地降解细胞外基质成分的 Zn^{2+}依赖的酶家族，在组织重构中起重要作用。心肌中的 MMP-9 可降解心脏中明胶成分，是心肌间质重构中基质降解的推动力量[2-4]。最近，在许多心血管疾病中都发现 MMPs 表达和活性的改变。例如，心功能衰竭后心肌组织出现重塑，MMPs 在重塑过程中扮演了重要角色，MMPs 的表达增高促进了重塑的过程，因此 MMPs 抑制剂的应用可能是防止心衰后心肌组织发生重塑的一个重要方法[5]。有实验表明大鼠心肌梗死后，MMP-9 的长期活性增高与左心室结构和功能改变是密切相关的[6]。在人体试验中也发现 AMI 患者经皮冠状动脉介入（percutaneous coronary intervention，PCI)术后血清 MMP-9 明显增高，作者认为 MMP-9 在 PCI 术后增高可能与缺血再灌注后的炎症损伤有关[7-8]。因此应用 MMP-9 抑制剂降低 MMP-9 的活性应该对心肌梗死患者是有临床价值的。

本研究免疫组化和 RT-PCR 结果均提示血脉通胶囊预处理后，可不同程度减少 MMP-9 表达，表明血脉通胶囊可能是通过减少 MMP-9 的表达，减

少继发性胶原含量和心肌的重构而发挥其保护 AMI 的作用。

NF-κB 是与调控应激反应、炎症相关基因转录密切相关。当发生心肌梗死或缺氧时可诱导炎性反应的发生，促进 NF-κB 表达，有文献报道 NF-κB 表达异常可能在心肌梗死的病理过程中起重要作用[9]。有研究发现，心肌缺血再灌注后 NF-κB 被激活，能够诱导表达血管内皮细胞黏附分子和肿瘤坏死因子，促进心肌细胞的凋亡和坏死。大鼠 NF-κB 与 MMP基因527~519碱基结合，NF-κB可以上调 MMP-9表达[10]。在培养的新生大鼠心肌细胞，血管紧张素Ⅱ通过蛋白激酶（protein kinase，PKC）信号通路诱导 NF-κB 使之发生活化，继之 NF-κB 诱导 MMP-9 转录，启动有关心肌肥厚和心肌重构基因的转录。NF-κB 还可以直接激活 MMPs 基因，参与促进基质胶原纤维降解，心肌纤维化，最终导致心肌僵硬度增加，顺应性下降；造成心肌重塑的特征性改变和心功能不全不断加重，由此可见 NF-κB 与 MMP-9 对细胞外基质重塑至关重要[11]。最近黄莺等[12]发现 NF-κB 抑制剂可降低老龄小鼠 AMI 后心脏破裂及改善心室重构。本研究免疫组化和 RT-PCR 结果提示血脉通胶囊预处理后，可以不同程度减少 NF-κB 表达， 表明血脉通胶囊可以通过减少 NF-κB 与 MMP-9 的表达来减轻心肌重塑[13]。

综上所述，血脉通胶囊可以改善 AMI 后的心肌重构，其机理可能是通过减少 NF-κB 和 MMP-9蛋白及 mRNA 的表达来实现的。

参 考 文 献

[1] 尹 倪，陈胜喜，罗万俊，等.冠状动脉前降支结扎法制作大鼠急性心肌梗死模型[J].中国医师杂志，2006，8(9)：1193-1195.

Yin N，Chen S X，Luo W J，et al.Establishing the model of myocardial infarction by ligation of the left anterior descending branch in rats[J]. Journal of Chinese Physician，2006，8(9)：1193-1195.

[2] 叶 兰，张 晴，黄勇攀，等.血脉通胶囊对大鼠急性心肌缺血 MMP-9 和 NF-κB 表达的影响[J].中国中药杂志，2010，35(23)：3203-3206.

Ye L，Zhang Q，Huang Y P，et al.Role of MMP-9 and NF-κB expression by Xuemaitong capsule preconditioning on rats of acute myocardial ischemia[J].Chin J Chin Mat Med，2010，35(23)：3203-3206.

[3] Cohn J N，Ferrari R，Sharpe N，et al.Cardiac remodeling-concepts and clinical implications：consensus paper from an international forum on cardiac remodleling[J].J Am Coll Cardiol，2000，35(3)：569-582.

[4] Minatoguchi S，Takemara G，Chen X H，et al.Acceleration of the healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment[J].Circulation，2004，109(21)：2572-2580.

[5] Creemers E E，Cleutjens J P，Smits J F，et al.Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction：a new approach to prevent heart failure[J].Circ Res，2001，89(3)：201-210.

[6] Orn S，Manhenke C，Squire I B，et al.Plasma MMP-2，MMP-9 and N-BNP in long-term survivors following complicated myocardial infarction：relation to cardiac magnetic resonance imaging measures of left ventricular structure and function[J].J Card Fail，2007，13(10)：843-849.

[7] 赵晓辉，赵晓红，王 慧，等.急性心肌梗塞患者行 PCI 前后激活素 A 与血清基质金属蛋白酶水平的变化[J].心血管康复医学杂志，2010，19(6)：593-595.

Zhao X H，Zhao X H，Wang H，et al.Changes of serum activin A and matrix metalloproteinase-9 levels in patients with acute myocardial infarction before and after PCI[J].Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine，2010，19(6)：593-595.

[8] 冯利民，杜武勋，刘长玉，等.芪参益气滴丸干预大鼠心肌梗塞后蛋白表达的动态观察[J].时珍国医国药，2011，22(7)：1588-1590.

Feng L M，Du W X，Liu C Y，et al.Observation of protein of Qishen Yiqi pills on rats with myocardial infarction[J].Lishizhen Medicine and Materia Medica Research，2011，22(7)：1588-1590.

[9] Valen G.Signal transduction through nuclear factor kappa B in is ischemia-reperfusion and heart failure[J].Basic Res Cardiol，2004，99(1)：1-7.

[10] Davies M J，Gordon J L，Gearing A J，et al.The expression of the adhesion molecules ICAM-1，VCAM-1，PECAM and E-selectin in human atherosclerosis[J].J Pathol，1993，171(3)：223-229.

[11] Bradham W S，Moe G，Wendt K A，et al.TNF-alpha and myocardial matrix metalloproteinasesin heart failure relationship to LV remodeling[J].AM J Physiol Heart Circ Physiol，2002，282(4)：H1288-H1295.

[12] 黄 莺，马依彤，杨毅宁，等.老龄小鼠急性心肌梗塞后 NF-κB 信号通路表达的变化[J].新疆医科大学学报，2010，33(6)：620-624.

Huang Y，Ma Y T，Yang Y N，et al.Research on expression of NF-κB signal pathway in old mice after myocardial infarction[J].Journal of Xinjiang Medical University，2010，33(6)：620-624.

[13] Wu K I，Schmid-Schönbein G W.Nuclear factor kappa B and matrix metalloproteinase induced receptor cleavage in the spontaneously hypertensive rat[J].Hypertension，2011，57(2)：261-268.

（责任编辑：关蕴良）