

黄芩素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的改善作用[△]

陈萌^{1,2*}, 韩吉春³, 王东⁴, 郑秋生^{1,3#} (1.滨州医学院中西医结合学院, 山东烟台 264003; 2.烟台毓璜顶医院莱山分院, 山东烟台 264003; 3.新疆特种植物药资源教育部重点实验室/石河子大学药学院, 新疆石河子 832002; 4.山东千佛山医院心脏外科, 济南 250014)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0023-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.07

摘要 目的:研究黄芩素对大鼠心肌缺血/再灌注(I/R)损伤的改善作用。方法:采用Langendorff法建立心肌I/R损伤模型。取40只大鼠离体心脏随机均分为正常组(不停灌处理)、模型组(停灌20 min)和黄芩素高、中、低浓度组(停灌前分别灌注含40、10、2.5 μmol/ml黄芩素的K-H液10 min)。检测心肌梗死率,冠脉流出液中肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)的活性,心肌组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)含量、还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽(GSH/GSSG)比值以及心肌细胞凋亡率。结果:与正常组比较,模型组大鼠离体心脏的心肌梗死率、心肌细胞凋亡率、CK和LDH活性升高,心肌组织中MDA含量增加、SOD活性、GSH/GSSG比值降低($P<0.01$)。与模型组比较,黄芩素低、中浓度组大鼠离体心脏的心肌梗死率、CK和LDH活性降低,心肌组织中SOD活性升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),并且中浓度组心肌细胞凋亡率明显降低、心肌组织中MDA含量减少、GSH/GSSG比值升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);高浓度组各指标均无明显变化($P>0.05$)。结论:黄芩素对大鼠心肌I/R损伤具有一定的改善作用,其机制可能与黄芩素的抗氧化和抗凋亡作用相关。

关键词 黄芩素;大鼠;离体心脏;缺血再灌注损伤;抗氧化;抗凋亡

Improvement Effects of Baicalein against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats

CHEN Meng^{1,2}, HAN Jichun³, WANG Dong⁴, ZHENG Qiusheng^{1,3} (1.School of Integrated Traditional and Western Medicine, Binzhou Medical College, Shandong Yantai 264003, China; 2.Laishan Branch, Yantai Yuhuangding Hospital, Shandong Yantai 264003, China; 3.Key Lab of Xinjiang Endemic Phytomedicine Resources, Ministry of Education/School of Pharmacy, Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832002, China; 4.Dept. of Cardiac Surgery, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Jinan 250014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the improvement effects of baicalein against myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats. METHODS: I/R injury model was induced by Langendorff method. Isolated heart of 40 rats were randomly divided into normal group (continuous perfusion), model group (perfusion withdrawal 20 min) and baicalein high, medium and low concentration groups (K-H solution of baicalein 40, 10 and 2.5 μmol/ml 10 min before perfusion withdrawal). The myocardial infarction rate, the activity of creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) in coronary effluent liquid, SOD activity and MDA content, GSH/GSSG and apoptosis rate of cardiac muscle cell in myocardial tissue were detected. RESULTS: Compared with normal group, the myocardial infarction rate, apoptosis rate of cardiac muscle cell, the activities of CK and LDH and the content of MDA in myocardial tissue were increased in model group, while SOD activity and GSH/GSSG of myocardial tissue decreased ($P<0.01$). Compared with model group, the isolated myocardial infarction rate and the activities of CK and LDH in baicalein low and medium concentration groups decreased, while SOD activity increased ($P<0.05$ or $P<0.01$); apoptosis rate of cardiac muscle cell and the content MDA of myocardial tissue decreased significantly in medium concentration group, while GSH/GSSG increased ($P<0.05$ or $P<0.01$); those indicators had no significant change in high concentration group ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Baicalein has certain improvement effect on myocardial I/R injury in rats, and its mechanism may be associated with antioxidant and anti-apoptosis effect of baicalein.

KEYWORDS Baicalein; Rats; Isolated heart; Ischemia/reperfusion injury; Antioxidant; Anti-apoptosis

随着现代冠状动脉搭桥术、心脏移植术、复杂先天性心脏病纠治术等先进医疗技术的推广和应用,长期以来影响人类身体健康的疾病得到了很好的治疗。但是在进行上述治疗时,常常伴随着缺血/再灌注(I/R)损伤,严重影响了治疗效

[△] 基金项目:山东省科技发展计划项目(No.2014GSF118090);滨州医学院科研启动基金项目(No.BY2014KYQD01)

* 主治医师,硕士。研究方向:心血管药理。电话:0535-6717958。E-mail: 70537219@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:肿瘤及心血管药理。电话:0535-6913186。E-mail: zqsyt@sohu.com

果。I/R损伤为阻碍心脏血管外科手术疗效的主要难题^[1-2]。在心肌I/R整个过程中常伴随着严重的心肌组织改变、心脏功能损害、代谢异常等,在临床上则出现严重的心脏功能不完全、血压突然降低、心律失常甚至猝死等一系列病情反而恶化的现象^[3-4]。

黄酮类化合物是一类广泛存在于植物中的多酚类化合物,人们已经发现了超过5 000个黄酮类化合物,其体外抗氧化效果十分显著^[5]。黄酮类化合物有多种生物学功能,包括舒张血管、抗炎、抗血小板凝集等。相关研究表明,黄酮类化合物对离体心脏的心肌I/R损伤有显著的保护作用^[6]。黄芩素

(Baicalein)是从黄芩中分离出来的一种化合物,按其化学结构可将其分为黄酮类^[7]。黄芩素有显著的抗氧化作用和一定的抗炎、利尿作用,常被用于多种疾病的治疗^[8]。近年来,国内外学者对黄芩素的研究愈发增加,很多研究发现,黄芩素对缺血性心、脑血管疾病具有一定程度的治疗作用。也有研究表明,黄芩素可通过抑制乙酰胆碱(AChE)的表达,从而减轻脑I/R损伤^[9]。本文旨在探究黄芩素对心肌I/R损伤的改善作用并初步探讨其作用机制,为黄芩素用于心肌I/R损伤的治疗提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

Radnoti 离体心脏灌流装置(美国Radnoti公司);4S AD Instruments 多道生理仪(西安海斯生物科技有限公司);3001-1064 多功能酶标仪(上海智理科学仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

黄芩素(沈阳奇瑞生物技术有限公司,批号:111514-201409,纯度:>99%);超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽(GSH/GSSG)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)试剂盒均购自美国Tsz公司;In Situ Cell Death Detection Kit,POD试剂盒(瑞士Roche公司);2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC,美国Sigma公司);其余试剂均为国产分析纯。

1.3 实验动物

成年Wistar大鼠40只,♂,体质量280~380g,由新疆医科大学实验动物研究中心提供[许可证号:SCXK(新)2011-0003]。

2 方法

2.1 动物建模、分组与给药

采用Langendorff法建立心肌I/R损伤模型^[10-11]。将40只大鼠离体心脏随机均分为5组,即正常组、模型组和黄芩素高、中、低浓度(40、10、2.5 μ mol/ml)组,黄芩素剂量根据前期预实验和急性毒性实验设定。正常组不停灌,灌注K-H液95min;模型组灌注K-H液30min,停灌20min,再灌注K-H液45min;黄芩素给药组灌注K-H液20min,灌注含药K-H液10min,停灌20min,再灌注K-H液45min。

2.2 冠脉流出液中LDH、CK活性的检测

分别收集各组离体心脏缺血前10min及再灌注后20、40min的冠脉流出液各1ml,测定前于-4℃冰箱中保存,以防止酶的降解。其中LDH、CK活性检测所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

2.3 心肌梗死率的检测

待灌流结束后,取下心脏用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗干净,迅速将心脏置于-20℃的冰箱中急速冷冻5min,然后沿着平行于心脏房室沟的方向把左心室横切成数片厚度(1~2mm)相等的小薄片。将切好的薄片放入1% TTC染液中,置于37℃的水浴锅内恒温避光反应15~30min。反应完成后,取出心肌切片置于10%福尔马林溶液中固定24h左右,然后取出放在合适的背景上,用扫描仪扫描。非梗死区域呈砖红色,梗死区域呈灰白色。采用平面面积求积法计算心肌梗死率:心肌梗死率(%)=梗死区面积/左心室区总面积 \times 100%。

2.4 心肌组织中SOD活性、MDA含量和GSH/GSSG比值的检测

将各组心肌组织制成10%的匀浆,严格按照SOD、MDA

和GSH/GSSG试剂盒说明书进行操作,检测大鼠心肌组织中SOD活性、MDA含量和GSH/GSSG比值。

2.5 免疫组化方法检测心肌细胞凋亡

严格按照In Situ Cell Death Detection Kit, POD试剂盒说明书进行操作,检测心肌细胞凋亡。脱蜡和水化后,将切片用10mmol蛋白酶K处理15min;将载玻片浸入TUNEL反应混合物中,37℃下避光温育60min;在37℃下,用POD反应液避光温育30min,显示蓝色的核染色为正常细胞,棕色核染色为凋亡细胞(阳性细胞)。将载玻片用光学显微镜进行分析。对于每个样品,随机选择8个区域进行计数,计算平均值。心肌细胞凋亡率(%)=平均阳性细胞总数/平均细胞总数 \times 100%。

2.6 统计学方法

采用SPSS 10.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 黄芩素对大鼠离体心脏冠脉流出液中CK和LDH活性的影响

正常组大鼠离体心脏冠脉流出液中的LDH、CK活性极低,且在停灌前10min,再灌注20、40min 3个时间点其活性基本保持恒定。与正常组比较,模型组大鼠离体心脏再灌注20、40min后冠脉流出液中LDH和CK活性均明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,黄芩素低、中浓度组大鼠离体心脏再灌注20、40min后冠脉流出液中LDH、CK活性明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);高浓度组无明显变化($P > 0.05$)。结果表明,低、中浓度黄芩素能够抑制心肌细胞损伤所致LDH、CK释放,结果见表1。

表1 各组大鼠离体心脏冠脉流出液中LDH和CK活性检测结果($\bar{x} \pm s, n=8, U/L$)

Tab 1 Result of the activity of LDH and CK in coronary outflow fluid in isolated heart of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=8, U/L$)

检测指标	分组	停灌前10 min	再灌注20 min	再灌注40 min
LDH	正常组	17.95 \pm 4.58	17.21 \pm 3.93	16.67 \pm 7.15
	模型组	17.51 \pm 6.41	63.9 \pm 4.75*	58.46 \pm 8.34*
	黄芩素低浓度组	18.37 \pm 3.18	47.04 \pm 2.98*	33.85 \pm 4.92**
	黄芩素中浓度组	17.53 \pm 5.58	22.4 \pm 6.52**	27.45 \pm 7.37**
	黄芩素高浓度组	19.24 \pm 7.82	60.47 \pm 8.47	53.27 \pm 5.49
CK	正常组	27.98 \pm 9.05	25.17 \pm 5.77	25.73 \pm 8.79
	模型组	22.84 \pm 7.49	367.04 \pm 15.17*	125.87 \pm 13.97*
	黄芩素低浓度组	22.41 \pm 4.87	294.95 \pm 16.07**	89.53 \pm 11.97**
	黄芩素中浓度组	18.57 \pm 11.07	243.54 \pm 15.87**	71.94 \pm 17.17**
	黄芩素高浓度组	27.37 \pm 5.74	324.87 \pm 17.69	105.79 \pm 18.64

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note: vs. normal group, * $P < 0.01$; vs. model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.2 黄芩素对大鼠离体心脏心肌梗死率的影响

与正常组比较,模型组大鼠离体心脏心肌发生严重缺血,心肌梗死率为(65.27 \pm 4.96)%。与模型组比较,黄芩素低、中、高浓度组大鼠离体心脏心肌缺血状态均得到改善,其中低、中浓度组心肌梗死率明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);高浓度组无明显变化($P > 0.05$),结果见图1。

3.3 黄芩素对心肌组织中SOD活性、MDA含量和GSH/GSSG比值的影

与正常组比较,模型组大鼠离体心脏心肌组织中SOD活

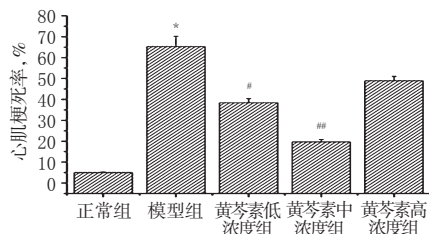


图1 各组大鼠离体心脏心肌梗死率检测结果

注:与正常组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

Fig 1 Result of the myocardial infarction rate in isolated heart of rats in each group

Note: vs. normal group, * $P<0.01$; vs. model group, # $P<0.05$,## $P<0.01$

性明显降低,MDA含量明显增加,GSH/GSSG比值明显降低($P<0.01$)。与模型组比较,黄芩素低、中浓度组大鼠离体心脏心肌组织中SOD活性明显升高;中浓度组大鼠离体心脏心肌组织中MDA含量明显降低,GSH/GSSG比值明显升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$);高浓度组各指标均无明显变化($P>0.05$),结果见表2。

表2 各组大鼠离体心脏心肌组织中SOD活性、MDA含量和GSH/GSSG比值检测结果($\bar{x}\pm s, n=8$)

Tab 2 Result of the SOD activity, MDA content and GSH/GSSG ratio of myocardial tissue in isolated heart of rats in each group($\bar{x}\pm s, n=8$)

分组	SOD, U/mg prot	MDA, μ mol/kg prot	GSH/GSSG
正常组	8.24 \pm 0.52	279.67 \pm 25.04	37.27 \pm 0.78
模型组	1.18 \pm 0.49*	701.64 \pm 27.24*	17.37 \pm 0.42*
黄芩素低浓度组	3.64 \pm 0.37#	586.87 \pm 23.48	23.52 \pm 1.24
黄芩素中浓度组	6.84 \pm 0.19##	440.87 \pm 19.21##	31.17 \pm 0.54##
黄芩素高浓度组	1.31 \pm 0.47	661.64 \pm 19.67	17.04 \pm 0.97

注:与正常组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

Note: vs. normal group, * $P<0.01$; vs. model group, # $P<0.05$,## $P<0.01$

3.4 黄芩素对大鼠离体心脏心肌细胞凋亡的影响

与正常组比较,模型组大鼠离体心脏心肌细胞凋亡率明显升高($P<0.01$)。与模型组比较,黄芩素中浓度组大鼠离体心脏心肌细胞凋亡率明显降低($P<0.01$);低、高浓度组大鼠离体心脏心肌细胞凋亡率略有降低,但无显著差异($P>0.05$),结果见图2。

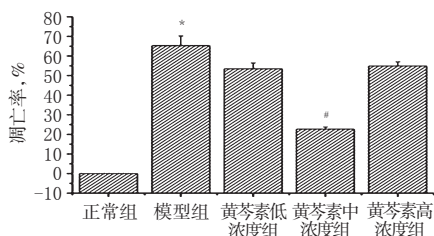


图2 各组大鼠离体心脏心肌细胞凋亡率检测结果

注:与正常组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.01$

Fig 2 Result of the apoptosis rate of cardiac muscle cell in isolated heart of rats in each group

Note: vs. normal group, * $P<0.01$; vs. model group, # $P<0.01$

4 讨论

I/R损伤的主要因素是产生了活性氧簇(ROS)^[11]。在正常条件下,通过抗氧化系统可以降低ROS的浓度,抗氧化系统包括抗氧化酶(如SOD)和抗氧化剂分子(如GSH)等^[12]。然而,I/R时会发生氧化应激而产生大量的ROS,超出了抗氧化酶清

除ROS的能力。通过抗氧化保护可以降低再灌注时产生ROS而出现的氧化应激^[13]。因此,降低氧化应激可以减轻I/R的损伤。黄芩素普遍被承认为具有独特的抗氧化作用^[14]。本试验结果表明,中浓度的黄芩素作用后可以防止心肌I/R诱导的损伤,在心肌组织中减少MDA的产生和增强SOD的活性,并且可以增加GSH/GSSG比值。因此,黄芩素的心脏改善作用的机制之一可能与其抗氧化作用有关。然而,高浓度的黄芩素预处理对氧化应激未见良好的调节作用,这可能是由于高浓度的黄芩素有促氧化和促凋亡的作用。

I/R损伤可导致心肌心功能不全和心肌细胞凋亡^[15]。I/R损伤后可以观察到显著的心肌功能障碍,使一些心肌同工酶(如CK、LDH等)的释放量改变,并且诱发心肌梗死,同时还观察到心肌细胞凋亡的现象。本研究中I/R损伤后的一些现象与其他许多研究报告中的结果一致。中浓度的黄芩素预处理可以显著降低I/R损伤诱导的CK、LDH的释放,降低心肌梗死率的同时也降低了心肌细胞凋亡率。

综上,黄芩素对I/R损伤具有显著的改善作用,主要表现在降低心肌梗死率,减少心肌同工酶LDH和CK的释放、降低氧化应激水平以及减少心肌细胞的凋亡等。这提示黄芩素对心肌的改善作用可能与其抗氧化性和抗细胞凋亡活性相关,但有关黄芩素在心血管方面的作用需要进一步的试验和临床研究证实。

参考文献

- [1] Small EM, Frost RJ, Olson EN. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2010, 121(8):1 022.
- [2] MacLellan WR, Wang Y, Lusis AJ. Systems-based approaches to cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(3):172.
- [3] Gujral TS, Peshkin L, Kirschner MW. Exploiting polypharmacology for drug target deconvolution[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(13):5 048.
- [4] al-Sereiti MR, Abu-Amer KM, Sen P. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials[J]. *Indian J Exp Biol*, 1999, 37(2):124.
- [5] Mihaylova D, Ivanova M, Bahchevanska S, et al. Chemical composition and antioxidant activity of ultrasound-assisted extract of the endemic plant *haberlea rhodopensis* friv[J]. *J Food Sci Technol*, 2015, 52(4):2 469.
- [6] Jiang J, Yuan X, Wang T, et al. Antioxidative and cardioprotective effects of total flavonoids extracted from *Dracocephalum moldavica* L. against acute ischemia/reperfusion-induced myocardial injury in isolated rat heart[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2014, 14(1):74.
- [7] 巢蕾.黄芩中千层纸素-A和汉黄芩素的分离鉴定与谱学研究[J]. *海峡药学*, 2011, 23(11):62.
- [8] 邵礼梅,王云龙,李延雪,等.高效液相色谱法测定蒲地蓝消炎片中黄芩苷与黄芩素含量[J]. *中国药业*, 2012, 21(4):37.
- [9] Han J, Wang D, Yu B, et al. Cardioprotection against ischemia/reperfusion by licochalcone B in isolated rat hearts[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, doi: 10.1155/2014/134862.
- [10] 梁伟涛.离体心脏Langendorff灌注模型稳定性的探讨[J].

风湿祛痛胶囊的抗炎作用研究[△]

孙璠璠^{1*}, 李萍², 朱志杰², 王雨辰¹, 张月¹, 卢泽原¹, 于晓凤¹, 睢大策^{1#}(1. 吉林大学药学院药理教研室, 长春 130021; 2. 通化金马药业集团, 吉林通化 134000)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0026-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.08

摘要 目的: 研究风湿祛痛胶囊的抗炎作用。方法: 分别取60只大鼠随机均分为模型(0.5%羧甲基纤维素钠)组、万通筋骨片(对照药物, 0.3 g/kg)组和风湿祛痛胶囊低、中、高剂量(0.25、0.5、1.0 g/kg)组, ig给药, 每天1次, 连续7 d; 进行角叉菜胶足跖肿胀实验、棉球肉芽肿实验, 检测大鼠足跖肿胀率、棉球肉芽肿指数及脏器指数。分别取60只小鼠随机均分为模型(0.5%羧甲基纤维素钠)组、万通筋骨片(对照药物, 0.4 g/kg)组和风湿祛痛胶囊低、中、高剂量(0.3、0.6、1.2 g/kg)组, ig给药, 每天1次, 连续7 d; 通过测定小鼠腹腔液中伊文氏蓝的含量考察各组小鼠腹腔毛细血管通透性。结果: 与模型组比较, 风湿祛痛胶囊中、高剂量组大鼠在致炎后1~6 h足跖肿胀率、棉球肉芽肿指数显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 各给药组小鼠腹腔毛细血管的通透性均无明显变化($P > 0.05$); 与万通筋骨片组比较, 给药组各指标均无明显差异($P > 0.05$)。结论: 风湿祛痛胶囊具有一定的抗炎作用。

关键词 风湿祛痛胶囊; 抗炎; 足跖肿胀率; 棉球肉芽肿指数; 毛细血管通透性; 大鼠; 小鼠

Study on Anti-inflammatory Effects of Fengshi Qutong Capsule

SUN Fanfan¹, LI Ping², ZHU Zhijie², WANG Yuchen¹, ZHANG Yue¹, LU Zeyuan¹, YU Xiaofeng¹, SUI Dayun¹(1. Dept. of Pharmacology, School of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Tonghua Gold-horse Pharmaceutical Group, Jilin Tonghua 134000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the anti-inflammatory effects of Fengshi qutong capsule. METHODS: Each experiment took 60 rats, and then the rats were randomly divided into model (0.5% sodium carboxymethylcellulose) group, Wantong jingu tablet group (reference drug, 0.3 g/kg) and Fengshi qutong capsule low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.25, 0.5, 1.0 g/kg); they were given relevant medicine intragastrically once a day for consecutive 7 days. The rate of paw swelling, cotton ball granuloma index and organ index in rats were determined by carrageenin paw swelling test and cotton ball granuloma test. 60 mice were randomly divided into model group (0.5% sodium carboxymethylcellulose), Wantong jingu tablet group (reference drug, 0.4 g/kg) and Fengshi qutong capsule low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.3, 0.6, 1.2 g/kg); they were given relevant medicine intragastrically once a day for consecutive 7 days. The content of Evan's blue in abdominal cavity was determined to investigate the permeabilities of blood capillary in abdominal cavity of mice. RESULTS: Compared with model group, the rate of paw swelling and cotton ball granuloma index in rats of Fengshi qutong capsule medium-dose and high-dose groups decreased significantly 1-6 h after inflammation induction ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the permeability of blood capillary in abdominal cavity of the mice had no significant change in treatment groups ($P > 0.05$); compared with Wantong jingu tablet group, there was no significant difference in each indicator of treatment groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Fengshi qutong capsule has certain anti-inflammatory effects.

KEYWORDS Fengshi qutong capsule; Anti-inflammatory; Rate of paw swelling; Cotton ball granuloma index; Permeabilities of blood capillary; Rat; Mice

- 国际心血管病杂志, 2011, 38(1): 44.
- [11] 黄健, 周云, 杨绍军, 等. 成功制作离体心脏灌注模型要点和经验[J]. 实验动物科学, 2011, 28(4): 60.
- [12] Abd-Elsameea AA, Moustaf AA, Mohamed AM. Modulation of the oxidative stress by metformin in the cerebrum of rats exposed to global cerebral ischemia and ischemia/reperfusion[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(16): 2387.
- [13] Akhlaghi M, Bandy B. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(3): 309.
- [14] Woźniak D, Dryś A, Matkowski A. Antiradical and antioxidant activity of flavones from scutellariae baicalensis radix[J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(16): 1567.
- [15] Hu N, Dong M, Ren J. Hydrogen sulfide alleviates cardiac contractile dysfunction in an Akt2-knockout murine model of insulin resistance: role of mitochondrial injury and apoptosis[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 306(10): R761.

△ 基金项目: 吉林省科技发展计划项目(No. 20130306048HJ)
* 硕士研究生。研究方向: 心血管药理。E-mail: 270333096@qq.com

通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 心血管药理。电话: 0431-85619705。E-mail: suidy@jlu.edu.cn

(收稿日期: 2015-06-27 修回日期: 2015-09-22)
(编辑: 林静)