

保心康与常规药物合用对慢性心衰大鼠心功能、心肌 ATP 酶活性的影响

洪永敦¹, 叶子青¹, 苏一飞², 李小兵¹, 赵 静¹, 傅思莹¹ (1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 2. 广东省高州市中医院, 广东 高州 525200)

摘要: **目的** 观察保心康与常规药物治疗法合用对慢性心力衰竭 (CHF) 大鼠模型的心功能及心肌三磷酸腺苷 (ATP) 酶活性的影响。**方法** SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、保心康组、常规疗法组、常规疗法 + 保心康组、常规疗法 + 曲美他嗪组。采用腹主动脉缩窄术复制 CHF 大鼠模型。用保心康 (1020 mg·kg⁻¹) 联合常规疗法 (美托洛尔 10 mg·kg⁻¹、卡托普利 5 mg·kg⁻¹、地高辛 0.0225 mg·kg⁻¹) 治疗 6 周, 以心脏彩超测定大鼠心功能, 并检测心肌组织中 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活性。**结果** 保心康对 CHF 大鼠心脏增大有一定的抑制作用 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 并提高 Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶的活性 ($P < 0.05$)。保心康与常规药物联用在抑制心脏增大、减慢心率、保护射血分数和心输出量方面优于单纯使用常规药物 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 心肌 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活明显高于模型组 ($P < 0.01$)。**结论** 保心康对 CHF 大鼠心功能有一定的改善作用, 保心康联用常规药物对改善心衰大鼠心功能有一定的增效作用, 保心康对 CHF 大鼠的治疗作用可能与提高 Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活性有关。

关键词: 保心康; 慢性心力衰竭; Na⁺-K⁺-ATP 酶; Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)03-0299-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.03.015

Baoxinkang Formula Combining with Conventional Medicine Therapy in Influencing Cardiac Function and Myocardial ATPase Activity in Rats with Chronic Heart Failure

HONG Yongdun¹, YE Ziqing¹, SU Yifei², LI Xiaobing¹, ZHAO Jing¹, FU Siying¹ (1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. Gaozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Gaozhou 525200 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** This research is to figure out whether the combination of *Baoxinkang* formula and conventional medicine therapy is better than conventional medicine therapy only in preservation of ATPase activity in chronic heart failure rat model. **Methods** Sprague-Dawley rats were randomly divided into 6 groups, the *Baoxinkang* group, conventional medicine therapy group, the *Baoxinkang* and conventional medicine therapy group, the trimetazidine and conventional medicine therapy group, control group and sham-operation group. Abdominal aortic constriction was performed to induce chronic heart failure. *Baoxinkang* (1020 mg·kg⁻¹) in combination with conventional medicine therapy (Metoprolol 10 mg·kg⁻¹, Captopril 5 mg·kg⁻¹, Digoxin 0.0225 mg·kg⁻¹) was administrated for 6 weeks. Echocardiography was performed to evaluate the cardiac function. The activity of Na⁺-K⁺-ATPase (NKA), Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase (CMA) was examined by spectrometry. **Results** Echocardiography showed that either comparing with the control group or conventional medicine therapy group, *Baoxinkang*+conventional medicine therapy group had improved enlarged heart, higher ejection fraction, higher cardiac output and lower heart rate. Myocardial ATPase activity in *Baoxinkang*+conventional medicine therapy group were higher than those in the control group. Comparing with control

收稿日期: 2014-03-11

基金项目: 洪永敦, 教授, 主任中医师, 硕士生导师, 研究方向: 中西医结合防治心血管疾病研究。Email: hongyongdun@163.com。

基金项目: 广东省科技计划项目 (2011B031700073); 广东省临床用药研究基金-施慧达心血管用药研究基金 (2013X30)。

group, *Baoxinkang* group has higher CMA activity, but similar NKA activity. No significant difference was observed in ATPase activity between *Baoxinkang*+conventional medicine therapy group and conventional medicine therapy group.

Conclusion *Baoxinkang* formula could provide better protection to the activity of CMA, modulate the consumption of ATP to improve the cardiac function. The synergistic protection of *Baoxinkang* formula in combination with conventional medicine therapy may not completely cause by the preservation of ATPase activity. How does the *Baoxinkang* formula protect the activity of myocardial NKA and CMA needs further study.

Keywords: *Baoxinkang* formula; Chronic Heart Failure; $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$; $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATPase}$

心肌细胞膜广泛分布着多种三磷酸腺苷(ATP)酶,它们通过消耗 ATP 酶获取能量实现各种离子的主动运输,调节心肌细胞膜电位,从而影响心肌的兴奋性、节律与收缩力。研究^[1]表明,在衰竭心脏中, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 酶表达减少,酶活性下降。这种变化在心衰早期还无症状时即可出现^[2],并与左室射血分数下降存在一定的相关性^[3-4]。 $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATPase}$ 酶的活性与心肌收缩力密切相关,其功能失调可能导致心功能下降和心肌肥厚^[5],其活性在心力衰竭时明显下降^[6]。保心康根据中医理论合理组方而成,配伍严谨,经临床观察证明效果显著^[7]。既往实验^[8]表明,保心康可通过调节一氧化氮(NO)合成,调节 cAMP、cGMP 水平^[9]等途径发挥治疗慢性心力衰竭(CHF)的作用。为了阐明保心康对能量代谢调节的作用,本研究观察保心康与常规药物合用对缩窄腹主动脉 CHF 模型大鼠的心脏射血功能、ATP 酶活性的影响。从心脏利用 ATP 酶能力的角度,探讨保心康治疗 CHF 的增效机制。

1 材料与方法

1.1 药物及试剂 酒石酸美托洛尔,江苏 Astra Zeneca 公司,批号:1302085C;卡托普利片,中美上海施贵宝制药有限公司,批号:1211031H;地高辛片,上海信谊药厂有限公司,批号:120704;盐酸曲美他嗪片,施维雅制药有限公司,批号:2003704;保心康片,由人参、黄芪、熟附子、益母草、毛冬青等组成,广州中医药大学第一附属医院药剂科;乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na),合肥 BIOSHARP 公司,批号:0105,纯度 99%;三羟甲基氨基甲烷(Tris-base),上海拜沃生物科技有限公司,批号:20110731,纯度 99%;磷酸氢二钾,广州新成化工厂,批号:111122,纯度 99%;磷酸二氢钾,天津市光复科技发展有限公司,批号:20110824,纯度 99%;氢氧化钠,天津市北联精细化学品开发有限

公司,批号:20061118,纯度 $\geq 96\%$;蛋白定量试剂盒、超微量 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}\text{-ATPase}$ 酶活性试剂盒,南京建成生物工程研究所。

1.2 仪器 AE-200 型电子分析天平,瑞士梅特勒托利多公司;Agilent Sonos 5500 型彩色多普勒二维超声显像仪,美国 Philips 公司;高速低温离心机,美国 Sigma 公司;组织研粉器,德国 IKA Labortechnik 公司。

1.3 动物 健康 SD 大鼠 60 只,雌雄各半,体质量(180 ± 20)g,广东省动物中心,动物合格号:4407208410。饲养环境为广州中医药大学第一附属医院实验中心 SPF 级动物实验室,饲料为广州中医药大学实验动物中心提供的 SPF 级饲料。

1.4 腹主动脉缩窄 CHF 模型制备^[10] 大鼠术前禁食 8 h,腹腔注射 10%水合氯醛($3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)麻醉后,沿腹中线开腹,找到并分离腹主动脉,用 4 号线将腹主动脉和腹主动脉平行放置外径 0.8 mm 的牙用不锈钢丝一并结扎,然后轻轻取出不锈钢丝,使腹主动脉截面积缩窄至原来的 25%~30%左右,造成腹主动脉狭窄后,逐层关腹。假手术组钝性分离腹主动脉后,缝合线仅绕于腹主动脉上,并不缩窄。常规饲养 6 周后取大鼠行心脏彩超和病理检查确认模型复制成功。

1.5 分组及给药 将大鼠按体质量分层随机分为假手术组、模型组、保心康组、常规疗法组、常规疗法+保心康组、常规疗法+曲美他嗪组,每组 10 只。保心康组给予保心康 $1020 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,为成人临床推荐剂量按体表面积折算的等效剂量,为生药量;常规疗法组给予美托洛尔 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、卡托普利 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、地高辛 $0.0225 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;常规疗法+保心康组给药方案为常规疗法组加保心康组的给药方法;常规疗法+曲美他嗪组在常规疗法基础上,给予曲美他嗪 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;假手术组、模型组给予等体积蒸馏水。手

术后 6 周开始灌胃给药, 给药容积 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每天 1 次, 持续 6 周。

1.6 心功能检查 给药结束后, 以 10 % 水合氯醛按 $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉大鼠, 取仰卧位固定, 以备皮刀剃除大鼠心前区毛发。采集胸骨旁短切面 M 型超声心电图, 测定心率(HR)、舒张末期容积 (EDV)、收缩末期容积(ESV)、每搏量(SV)、射血分数(EF)、心输出量(CO)。

1.7 大鼠心肌 ATP 酶活性测定 大鼠处死后迅速取 200 mg 心室肌剪碎, 加入预冷 Tris-HCl 匀浆介质 1.8 mL, 置于组织研粉器中研磨, 完成后置于低温高速离心机以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 取上清液于 4 mL 的离心管, 置 -20°C 冰箱保存。按照蛋白定量测试盒及超微量 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶测试盒说明书要求操作, 分别测定心肌组织中蛋白浓度及 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性。

1.8 统计学处理方法 采用 SPSS 13.0 统计软件, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较用完全随机设计的单因素方差分析及 LSD-*t* 检验, 显著性水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 对 CHF 模型大鼠心功能的影响 与假手术组比较, 模型组 EDV、ESV、HR 均明显提高($P<0.01$), EF、CO 明显下降($P<0.01$), 可见模型组大鼠左室增大, 射血分数、心输出量下降, 提示 CHF 模型复制成功。保心康组 EDV、ESV 明显低于模型组($P<0.01$), CO 明显高于模型组($P<0.05$), 但对 HR、EF 作用不明显($P>0.05$), 提示保心康具有一定的减缓心肌重构、保护心输出量的作用。除保心康组外, 各药物治疗组 EDV、ESV、HR 均明显低于模型组($P<0.01$), EF、CO 明显高于模型组($P<0.01$)。其中, 常规疗法 + 保心康组、常规疗法 + 曲美他嗪组 EDV、ESV、HR 均显明低于常规疗法组($P<0.05$), EF、CO 明显高于常规疗法组($P<0.05$), 而常规疗法 + 保心康组、常规疗法 + 曲美他嗪组间差异无统计学意义($P>0.05$), 提示保心康或曲美他嗪联合常规治疗方法对改善心功能具有一定的增效作用, 见表 1。

2.2 对 CHF 模型大鼠心肌 ATP 酶活性的影响 与假手术组比较, 模型组 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性明显降低($P<0.01$)。与模型组比较, 保心康组 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性明显升高($P<0.05$), 而

表 1 对 CHF 模型大鼠心功能的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Comparison of cardiac function in chronic heart failure rat model

组别	EDV/mL	ESV/mL	HR/次 $\cdot\text{min}^{-1}$	EF/%	CO/mL
假手术组	0.87 ± 0.03	0.047 ± 0.02	336 ± 21	94.6 ± 1.9	276.6 ± 14.0
模型组	$1.19 \pm 0.09^{\Delta\Delta}$	$0.64 \pm 0.03^{\Delta\Delta}$	$407 \pm 18^{\Delta\Delta}$	$51.1 \pm 2.0^{\Delta\Delta}$	$223.0 \pm 23.3^{\Delta\Delta}$
常规疗法组	$1.05 \pm 0.05^{**}$	$0.39 \pm 0.02^{**}$	$378 \pm 18^{**}$	$63.0 \pm 1.9^{**}$	$249.6 \pm 43.29^{**}$
保心康组	$1.13 \pm 0.04^{**}$	$0.54 \pm 0.03^{**}$	401 ± 19	52.0 ± 2.4	$234.7 \pm 10.8^*$
常规疗法 + 保心康组	$0.97 \pm 0.02^{***}$	$0.24 \pm 0.02^{***}$	$358 \pm 3^{***}$	$75.8 \pm 1.7^{***}$	$263.6 \pm 5.6^{***}$
常规疗法 + 曲美他嗪组	$0.96 \pm 0.02^{***}$	$0.23 \pm 0.01^{***}$	$356 \pm 13^{***}$	$76.1 \pm 1.5^{***}$	$261.6 \pm 10.0^{***}$

注: 与假手术组比较, $\Delta\Delta P<0.01$; 与模型组比较, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$; 与常规疗法组比较, $^{***}P<0.05$ 。

$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性上升不明显($P>0.05$), 提示保心康具有一定的保护 CHF 大鼠心肌 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性的作用。除保心康组外, 各药物治疗组 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性均明显高于模型组($P<0.01$), 但各药物治疗组间差异无统计学意义($P>0.05$), 提示常规药物有保护心肌 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性的作用, 但未能观察到联用保心康或者曲美他嗪对 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性的增效作用。

表 2 对 CHF 模型大鼠心肌 ATP 酶活性的影响($\bar{x} \pm s$, $U \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $n=10$)

Table 2 Comparison of myocardial ATPase activity in chronic heart failure rat model

组别	$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性	$\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性
假手术组	0.2788 ± 0.0084	0.2541 ± 0.0036
模型组	$0.1167 \pm 0.0495^{\Delta\Delta}$	$0.1090 \pm 0.0418^{\Delta\Delta}$
常规疗法组	$0.2503 \pm 0.0081^{**}$	$0.2338 \pm 0.0146^{**}$
保心康组	0.1238 ± 0.0432	$0.1355 \pm 0.0400^*$
常规疗法 + 保心康组	$0.2656 \pm 0.0125^{**}$	$0.2476 \pm 0.0059^{**}$
常规疗法 + 曲美他嗪组	$0.2607 \pm 0.0100^{**}$	$0.2465 \pm 0.0074^{**}$

注: 与假手术组比较, $\Delta\Delta P<0.01$; 与模型组比较, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$ 。

3 讨论

腹主动脉缩窄大鼠模型是一种简单、安全的高心脏后负荷模型, 能在 4 周内使大鼠心脏发生细胞增大, 肌球蛋白、肌丝蛋白异构以及心肌调亡等改变^[1], 而更长时间的腹主动脉缩窄可以导致 CHF。本研究结果显示, 采用腹主动脉缩窄大鼠术后 6 周, 与假手术组比较, 模型大鼠左室增大, 射血分数、心输出量下降, 提示 CHF 模型复制成功。保心康组对大鼠心脏增大有一定的抑制作用, 并在一定程度上保护心输出量, 但对心率及射血分数作用不明显。

保心康与常规药物联用,在抑制心脏增大、减慢心率、保护射血分数和心输出量方面都优于单纯使用常规药物,提示保心康联合常规抗 CHF 药物治疗具有一定的增效作用。

在衰竭心脏中, $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶明显减少,同时在心肌匀浆或细胞膜上,其酶活性也大幅下降^[1]。Zahler R 等^[2]发现,无论是由于 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶减少造成心功能失调或肥厚,或者为了代偿心衰治疗中的洋地黄化,还是 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶减少是疾病发展的结果,其表达减少均在心力衰竭的早期还无症状时就已出现。Norgaard A 等^[3]和 Ishino K 等^[4]先后报道了在扩张型心肌病患者的心肌组织中, $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的浓度似乎与左室射血分数的下降存在一定的线性关系,而对于 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶而言,更低的浓度意味着更低的活性。Bossuyt J 等^[12]发现,在缩窄胸主动脉制作的心衰新西兰兔左室心肌中 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性明显下降。在终末期心衰等待心脏移植的患者的心脏左室心肌中 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的活性也明显低于无心衰的人类心脏。Bundgaard H 等^[13]实验证明,激活 β_3 肾上腺素能受体使 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性上调,从而减少心肌细胞中的钠离子浓度,可能对改善心衰有益。

$\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶是另一种在心衰中被广泛研究的 ATP 酶。心肌的收缩和舒张和心肌细胞中 Ca^{2+} 浓度直接相关,直接涉及 Ca^{2+} 转运, $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶对细胞内 Ca^{2+} 浓度的影响更为直接。Pagani ED 等^[6]借助心导管技术取冠心病、心肌病及瓣膜病所致的终末期 CHF 患者心肌组织行 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性测定,与意外死亡又不适于行心脏移植的健康人心脏组织对照,发现各种原因所致的 CHF 患者的心室肌中 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性均较健康人明显下降。Chu G 等^[5]通过转基因大鼠实验发现提高肌浆网 Ca^{2+} 转运活性和提高肌丝 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性的耦联最终可以加速心肌细胞的 Ca^{2+} 循环并增强其收缩力,而该耦联机制失调则会导致全心功能的下降并使得存活心肌肥厚。Machackova J 等^[14]用普萘洛尔和阿替洛尔治疗心肌梗死后心衰的大鼠,发现治疗组心肌 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性和肌钙蛋白 I 得到了更好的保护,提示 β 受体阻滞剂可能通过这一途径来减缓心肌重构。可见,心肌 ATP 酶是心衰治疗中的一个重要靶点。本实验中,保心康组表现出对 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性的保护作用。在本研究中再次证实既往报道的抗 CHF 治疗常规药物对心肌 ATP 酶活性的保护作用,但并未观察到联用保心康或曲美他嗪对保护

$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性的增效作用。综上所述,保心康对 CHF 大鼠心功能有一定的改善作用,保心康联用常规药物对改善心衰大鼠心功能有一定的增效作用,保心康对 CHF 大鼠的治疗作用可能与提高 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性有关。

参考文献:

- [1] Schwinger RHG, Wang J, Frank K, et al. Reduced sodium pump $\alpha 1$, $\alpha 3$, and $\beta 1$ -isoform protein levels and $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ activity but unchanged $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger protein levels in human heart failure[J]. *Circulation*, 1999, 99: 2015.
- [2] Zahler R, Gilmore-Hebert M, Sun W, et al. $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ isoform gene expression in normal and hypertrophied dog heart[J]. *Basic Res Cardiol*, 1996, 91: 256-266.
- [3] Norgaard A, Bagger JP, Bjerregaard P, et al. Relation of left ventricular function and Na, K-pump concentration in suspected idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 1988, 61: 1312-1315.
- [4] Ishino K, Botker HE, Clausen T, et al. Myocardial adenine nucleotides, glycogen, and Na^+ , K^+-ATPase in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy requiring mechanical circulatory support[J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83: 396-399.
- [5] Chu G, Carr AN, Young KB, et al. Enhanced myocyte contractility and Ca^{2+} handling in a calcineurin transgenic model of heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54(1): 105-116.
- [6] Pagani ED, Alousi AA, Grant AM, et al. Changes in myofibrillar content and $\text{Mg}^{2+}-\text{ATPase}$ activity in ventricular tissues from patients with heart failure caused by coronary artery disease, cardiomyopathy, or mitral valve insufficiency[J]. *Circ Res*, 1988, 63: 380-385.
- [7] 黄衍寿, 冼绍祥. 保心康治疗气阳虚型充血性心力衰竭的临床研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2000, 11(5): 261-265.
- [8] 陈宇鹏, 冼绍祥, 黄衍寿. 保心康对家兔实验性心功能不全动物模型的药效研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2002, 19(1): 36-42.
- [9] 黄衍寿, 冼绍祥, 杨慧, 等. 保心康对心肌梗大型心力衰竭大鼠血管平滑肌环磷酸水平的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2002, 19(4): 302-304.
- [10] 冼绍祥, 杨忠奇, 汪朝辉, 等. 心力衰竭中西医结合研究基础与临床[M]. 上海: 上海科技出版社, 2011: 110-116.
- [11] Doggrell SA, Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure[J]. *Cardiovascular Research*, 1998, 39: 89-105.
- [12] Bossuyt J, Ai X, Moorman JR, et al. Expression and phosphorylation of the Na-pump regulatory subunit phospholemman in heart failure[J]. *Circulation Research*, 2005, 97: 558-565.
- [13] Bundgaard H, Liu CC, Garcia AA, et al. β_3 adrenergic stimulation of the cardiac Na^+-K^+ pump by reversal of an inhibitory oxidative modification[J]. *Circulation*, 2010, 122: 2699-2708.
- [14] Machackova J, Sanganalmath SK, Elimban V, et al. β -adrenergic blockade attenuates cardiac dysfunction and myofibrillar remodelling in congestive heart failure[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(3): 545-554.

(编辑: 邹元平)