

## · 论著 ·

## 升陷汤及各单味药对阿霉素致心肌细胞损伤的保护作用

满 缓<sup>1,2</sup>, 张 凤<sup>1</sup>, 黄豆豆<sup>1</sup>, 熊筱娟<sup>2</sup>, 詹 勤<sup>1</sup>, 廖丽娜<sup>1</sup>, 李铁军<sup>3</sup>, 陈万生<sup>1</sup> (1. 海军军医大学附属长征医院药材科, 上海 200003; 2. 宜春学院化学与生物工程学院, 江西 宜春 336000; 3. 海军军医大学药学院药理教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 研究升陷汤(SXT)及各单味药对阿霉素致心肌细胞损伤的保护作用。方法 将乳鼠缺氧/复氧培养的心肌细胞分为正常对照组(Con组)、阿霉素诱导损伤组(M组)和不同药物(升陷汤及其各单味药)治疗阿霉素诱导损伤组(SXT、A-E组)。检测指标包括细胞活力、细胞活性氧簇(ROS)、Ca<sup>2+</sup>和乳酸脱氢酶(LDH)水平。结果 与正常组相比,阿霉素能够造成心肌细胞损伤,与模型组比较,升陷汤全方以及各单味药实验组均能增强细胞的活力,降低细胞Ca<sup>2+</sup>和LDH浓度;除桔梗和升麻外,升陷汤全方及其他单味药能够降低ROS的浓度,实验结果提示,在早期阿霉素治疗中如果应用升陷汤,一定程度上能降低阿霉素的心脏毒性作用。结论 升陷汤及各单味药对阿霉素致心肌细胞损伤具有保护作用。

**[关键词]** 升陷汤;阿霉素;心肌细胞损伤;保护作用

**[中图分类号]** R966 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)00-0304-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.004

## Protective effect of Shengxian decoction and each single herb component against adriamycin-induced cardiomyocyte injury

MAN Huan<sup>1,2</sup>, ZHANG Feng<sup>1</sup>, HUANG Doudou<sup>1</sup>, XIONG Xiaojuan<sup>2</sup>, ZHAN Qin<sup>1</sup>, LIAO Lina<sup>1</sup>, LI Tiejun<sup>1</sup>, CHEN Wansheng<sup>1</sup> (1. Department of Medicine, Changzheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200003, China; College of Chemical and Biological Engineering, Yichun University, Yichun 336000, China; Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the protective effect of Shengxian decoction (SXT) and its each single herb component against doxorubicin induced cardiomyocyte injury. **Methods** Myocardial cells isolated from the neonatal rats with hypoxia/reoxygenation injury of cardiomyocytes were divided into eight groups, control group (Con group), doxorubicin-induced injury group (M group), and treatment groups with Shengxian decoction and its each single herb decoction (SXT, A-E groups) following doxorubicin-induced injury. The indicators tested included cell viability, cell ROS, Ca<sup>2+</sup> and LDH levels. **Results** Compared with the control group, doxorubicin induced obvious myocardial injury in model group. Compared with the model group, all tested drug groups increased the cell viability, reduced the levels of cell Ca<sup>2+</sup> and LDH. Besides, SXT and the single herb decoction reduced the concentration of ROS except the decoction of Platycodon grandiflorum and Cimicifuga Rhizoma. The experimental results suggested that the application of SXT in the early episode could reduce the cardiac toxicity of adriamycin to a certain extent. **Conclusion** SXT and its each single herb decoction showed protective effect against doxorubicin-induced cardiomyocyte injury.

**[Key words]** Shengxian decoction; adriamycin; cardiomyocyte injury; protection effect

阿霉素属于蒽环类抗癌药<sup>[1]</sup>,对白血病、前列腺癌、肝癌等实体瘤有非常明确的疗效<sup>[2]</sup>,但在临床应用中会产生心脏毒性的副作用,随着使用剂量的增加,可使得心肌产生不可逆性损伤,最终发展成为充

血性心力衰竭<sup>[3]</sup>。近年来对阿霉素所致心脏毒性的机制考察主要着重于自由基、钙超载、细胞凋亡和线粒体损伤等方面<sup>[4]</sup>。已有实验结果显示,阿霉素可使心肌细胞内活性氧含量增加<sup>[5]</sup>。有学者研究表明,阿霉素可使心肌细胞中钙离子浓度升高,从而导致细胞形态学发生改变<sup>[6]</sup>,但阿霉素的心脏毒性机制尚未有明确的定论<sup>[7]</sup>。如何在应用阿霉素治疗肿瘤时又能减少其心脏毒性,寻找对其有效的防护药物,具有重大临床意义。

升陷汤为近代著名中医学家张锡纯先生所创,

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81470173),上海市科技成果转化和产业化项目(18401931600)

**[作者简介]** 满 缓,在读研究生,研究方向:临床药学

**[通讯作者]** 陈万生,教授,博士生导师,研究方向:临床药学,生药学, Email: chenwansheng@smmu.edu.cn

记载于《医学衷中参西录》，组方配比为黄芪：柴胡：升麻：知母：桔梗=6：1.5：1：3：1.5<sup>[9]</sup>。方中生黄芪补气升陷为主药，知母凉润制主药之温燥，柴胡、升麻助黄芪升陷之力，桔梗载药力上达胸中，共奏升补大气之效<sup>[10]</sup>。目前临床用于治疗冠心病心绞痛、慢性充血性心力衰竭、病毒性心肌炎等疾病，应用十分广泛<sup>[12]</sup>。但尚未见应用于阿霉素或其他抗肿瘤药物心脏毒性的治疗，故本实验采用阿霉素诱导心肌细胞损伤模型，考察升陷汤及各单味药对阿霉素心脏毒性的影响。

## 1 材料和仪器

### 1.1 实验动物

采用3 d的SD乳鼠(雌雄不限)，购于上海斯莱克实验动物有限公司，动物饲养于第二军医大学实验动物中心 SPF 级实验室，常规饲养条件饲养。许可证号 SYXK(沪)2007-0005，所有实验动物均获得第二军医大学动物伦理委员会的准许。

### 1.2 实验试剂与仪器

黄芪、知母、柴胡、升麻和桔梗饮片(上海长征医院药材科)；Milli-Q 纯净水(美国 Millipore)；Fura-2/AM(中国科学院上海生理所)；生理盐水(上海长征医院提供)；0.25%胰蛋白酶(美国 Gibco 公司)；高糖 DMEM 培养基(美国 Hyclone 公司)；胎牛血清(FBS)及小牛血清(FCS,美国 Gibco 公司)；MTT 工作液(美国 sigma 公司)；二甲基亚砷(德国 GmbH 公司)；LDH 试剂盒(南京建成公司)；DCFH-DA、Fluo-3 AM(碧云天生物有限公司)；D-Hanks 缓冲液(上海研卉生物科技有限公司)；PBS 缓冲液(南京滴纯生物科技有限公司)；其他试剂为分析纯。

多功能酶标仪(美国 Multiskan MK3)；倒置荧光显微镜(重庆光学仪器)；低温冰箱(海尔集团)；荧光显微镜(日本 Olympus 公司)；CO<sub>2</sub> 细胞培养箱(德国 Heraeus 公司)；流式细胞仪(美国 BD 公司)；无菌操作超净台(苏州净化设备公司)；LD4-2 型离心机(北京医用离心机厂)；79-1 型磁力搅拌器(江苏周庄科研仪器厂)；YJ-II 型超声波细胞粉碎机(上海新芝生物技术研究所)。

### 1.3 样品制备

#### 1.3.1 升陷汤全方提取物(药物 SXT)

升陷汤组方饮片(黄芪 600 g, 知母 300 g, 柴胡 150 g, 桔梗 150 g 和升麻 100 g)，先加入 5 L 的水浸泡 24 h 后，再煎煮，重复 3 次，将浓缩水煎液合并至 650 ml，按原生药量将浓度记为 2.0 g/ml。水煎

液放置在 4 °C 冰箱，冷藏备用。

#### 1.3.2 单味药材提取物

升陷汤组方各单味药材，制备方法同“1.3.1”，得黄芪(药物 A)、知母(药物 B)、柴胡(药物 C)、桔梗(药物 D)和升麻(药物 E)提取物。

## 2 试验方法

### 2.1 原代心肌细胞的提取和纯化

参考文献的制作方法<sup>[13]</sup>，取出生 1~3 d 的 SD 乳鼠，先用 75% 的酒精消毒，在无菌条件下开胸取出心脏，放入预冷的 1 × D-Hanks 缓冲液中，洗涤 2~3 次，取心尖部组织剪为 1 mm<sup>3</sup> 左右的碎块，加入不含乙二胺四乙酸(EDTA)的 0.08% 胰蛋白酶溶液消化 7 min，待自然沉淀后弃上清液一次，以后每次取上清液，加含 20% FBS 的 DMEM 培养基终止消化。重复此步骤直至组织块消化完全。中和的上清液 1 500 r/min 离心 10 min，弃上清液，用培养基再洗一遍，1 000 r/min 离心 5 min。弃上清液，用含 10% 的 FBS 和 10% 的 FCS 的 DMEM 培养基重悬后，采用差速贴壁法纯化细胞 2 次，每次 45 min，取细胞悬液，铺板，每毫升细胞数 5 × 10<sup>5</sup>。铺板，放入 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养，隔天更换培养液，培养直到心肌细胞出现自发搏动。

### 2.2 阿霉素心脏毒性模型复制和药物干预

收集生长健康的心肌细胞随机分为 8 组。正常对照组(Con 组)，健康的心肌细胞；模型组(M 组)，用阿霉素终浓度 500 ng/ml，孵育 24 h 造心肌细胞损伤模型；药物干预组(SXT、A、B、C、D 和 E)，用阿霉素终浓度 500 ng/ml，孵育 24 h 造心肌细胞损伤模型，在孵育的同时加入升陷汤全方提取物、各单味药材提取物，药物浓度分别为 75 μg/ml 和 150 μg/ml。

### 2.3 指标检测

#### 2.3.1 药物对阿霉素损伤心肌细胞活力的影响

细胞铺 96 孔板培养，2~4 d 后，心肌细胞基本全部跳动，按照实验分组分别加入含有不同浓度药物的培养基培养 24 h 后，取出每孔加入 MTT (5 mg/ml)应用溶液 20 μl，37 °C 继续孵育 4 h，终止培养，取出去除培养基，加入 150 μl 的 DMSO，用酶标仪充分震荡 5 min，在 492 nm 波长下读数，测定各孔吸光度 OD 值。细胞存活率=(试验组光吸收值/对照组光吸收值) × 100%。

#### 2.3.2 药物对阿霉素损伤心肌细胞 LDH 的影响

细胞铺 96 孔板培养，2~4 d 后，心肌细胞基本全部跳动，按照实验分组分别加入含有不同浓度药

物的培养基培养 24 h 后,吸出 100  $\mu\text{l}$  培养液,放入到一新的 96 孔板相应孔中。按照试剂盒说明书分为空白孔、标准孔、药品孔、对照孔,在不同相应的对照孔中加入不同的试剂(双蒸水、0.2 mmol/L 标准液、待测药物组、基质缓冲液、辅酶 I),混匀,37  $^{\circ}\text{C}$  温浴 15 min,之后加入 2,4-二硝基苯肼 25  $\mu\text{l}$ ,混匀,37  $^{\circ}\text{C}$  温浴 15 min,再加入 0.4 mmol/L NaOH 溶液 250  $\mu\text{l}$ ,混匀,室温放置 5 min,用酶标仪在 450 nm 波长下读数,测定各孔吸光度 OD 值。计算公式:细胞上清液中 LDH 活性(U/L) = (测定 OD 值 - 对照 OD 值) / (标准 OD 值 - 空白 OD 值)  $\times$  标准品浓度(0.2 mmol/L)  $\times$  1 000。

### 2.3.3 药物对阿霉素损伤心肌细胞内活性氧和钙离子浓度的影响<sup>[14]</sup>

原代心肌细胞内活性氧水平和钙离子浓度检测分别采用多功能酶标仪检测荧光探针 ROS(DCFH-DA)和钙离子浓度(Fluo-3 AM)的荧光强度。细胞铺 96 孔板培养,2~4 d 后,心肌细胞基本全部跳动,按照实验分组分别加入含有不同浓度药物的培养基培养 24 h 后,去除培养基,加入稀释好的含有 DCFA-DA(Fluo-3 AM)的无血清的 DMEM,37 $^{\circ}\text{C}$  继续孵育 30~60 min 后,用无血清细胞培养液洗涤细胞 3 次,在多功能酶标仪激发波长 488 nm,发射波长 525 nm

下检测细胞内荧光。以模型组为对照组,其余组与模型组的比值为其相对荧光数值。

### 2.3.4 统计学处理方法

使用 GraphPad Prism V5.0 统计软件进行统计学分析,实验数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组内两两比较采用 T-test,当  $P<0.05$  时判定差异具有统计学意义。

## 3 实验结果

### 3.1 升降汤及各单味药对阿霉素致心肌细胞损伤的影响

MTT 结果显示阿霉素刺激心肌细胞 24 h 后,能显著降低细胞活力。当同时给与升降汤及各单味药治疗后,在浓度为 75  $\mu\text{g/ml}$  时,升降汤全方以及黄芪、知母、桔梗单味药能够显著增强细胞活力,与模型组比较,差异具有统计学意义;柴胡、升麻单味药虽也增加了细胞活力,但与模型组比较差异不明显,无统计学意义;在浓度为 150  $\mu\text{g/ml}$  时,与模型组比较,升降汤及各单味药均能够显著增强细胞活力,差异具有统计学意义。结果表明在 75  $\mu\text{g/ml}$ 、150  $\mu\text{g/ml}$  浓度时,升降汤全方以及各单味药对阿霉素致心肌细胞损伤具有一定保护作用(图 1)。

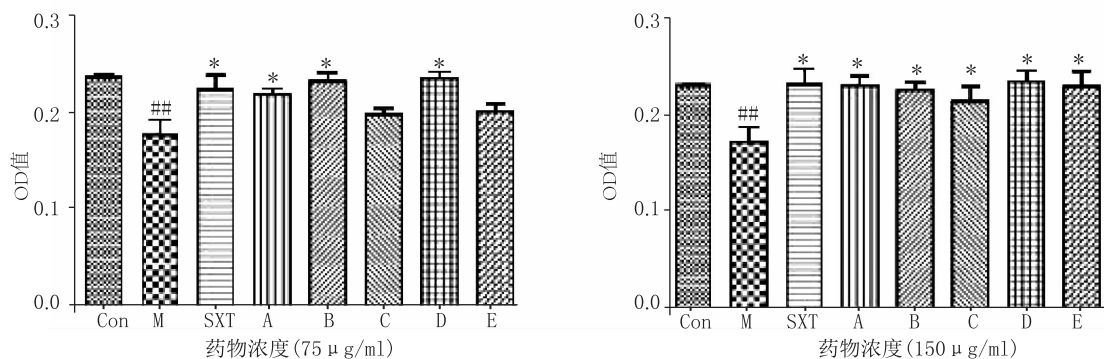


图 1 升降汤全方及各单味药对阿霉素致心肌细胞损伤模型的影响

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

### 3.2 升降汤及各单味药对阿霉素致心肌细胞损伤的细胞内钙离子浓度的影响

结果显示:与正常组相比,阿霉素能够显著增强心肌细胞内钙离子的浓度,差异具有统计学意义。与模型组相比,当给予升降汤及各单味药治疗后,在药物浓度 75  $\mu\text{g/ml}$  时,除升降汤全方,各单味药均可以降低细胞内钙离子浓度,差异具有统计学意义;在药物浓度 150  $\mu\text{g/ml}$  时,升降汤全方和各单味药均可以降低细胞内钙离子浓度,差异具有统计学意义。表明升降汤全方及单味药可以降低阿霉素引起

的心肌细胞内升高的钙离子浓度,具有保护心肌细胞损伤作用(图 2)。

### 3.3 升降汤及各单味药对阿霉素致心肌细胞损伤的细胞内 LDH 含量的影响

结果显示:与正常组相比,阿霉素能够显著增强心肌细胞 LDH 浓度,差异具有统计学意义。与模型组相比,当同时给予升降汤及各单味药治疗后,在浓度为 75  $\mu\text{g/ml}$ 、150  $\mu\text{g/ml}$  时,升降汤全方及各单味药(除黄芪外)均能够降低细胞 LDH 的含量,差异具有统计学意义。表明升降汤全方及单味药对阿

霉素致心肌细胞损伤具有保护作用(表1)。

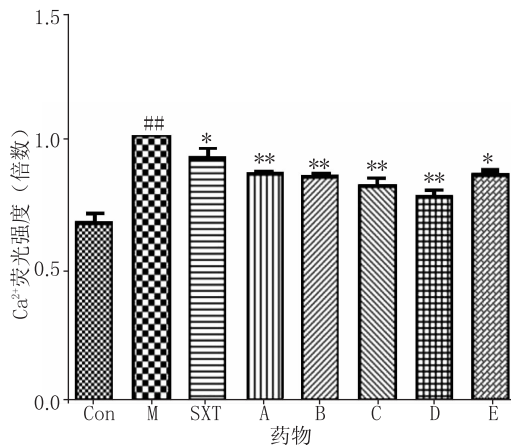
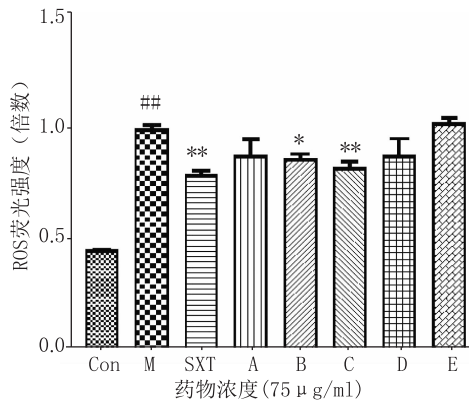


图2 升降汤全方及各单味药对阿霉素致心肌细胞损伤的细胞内钙离子的影响

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , 与模型组比较; <sup>##</sup> $P < 0.01$ , 与正常组比较

### 3.4 升降汤及各单味药对阿霉素致心肌细胞损伤的细胞内 ROS 含量的影响

结果显示:与正常组相比,阿霉素能够显著增强



心肌细胞内 ROS 的浓度,差异具有统计学意义。与模型组相比,当同时给予升降汤及各单味药治疗后,在药物浓度 75 µg/ml 时,升降汤、知母和柴胡可以降低细胞内钙离子浓度,差异明显;在药物浓度 150 µg/ml 时,升降汤、黄芪、知母、柴胡可以降低细胞内 ROS,差异具有统计学意义,桔梗、升麻对 ROS 的浓度无影响(图 3)。

表1 药物对阿霉素致心肌细胞损伤 LDH 的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

| 组别        | LDH (U/L)                   |                             |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|
|           | 75 µg/ml                    | 150 µg/ml                   |
| 正常对照组     | 322.68 ± 10.59              | 322.68 ± 10.59              |
| 模型组       | 366.39 ± 3.44 <sup>##</sup> | 366.39 ± 3.44 <sup>##</sup> |
| 升降汤(SXT)组 | 266.83 ± 6.36 <sup>*</sup>  | 270.32 ± 14.07 <sup>*</sup> |
| 黄芪(A)组    | 362.35 ± 9.01               | 356.51 ± 11.52              |
| 知母(B)组    | 293.73 ± 9.09 <sup>*</sup>  | 315.18 ± 4.74 <sup>*</sup>  |
| 柴胡(C)组    | 329.09 ± 4.32 <sup>*</sup>  | 284.55 ± 10.24 <sup>*</sup> |
| 桔梗(D)组    | 318.77 ± 3.96 <sup>*</sup>  | 301.16 ± 5.80 <sup>*</sup>  |
| 升麻(E)组    | 301.07 ± 6.27 <sup>*</sup>  | 324.72 ± 6.35 <sup>*</sup>  |

\* $P < 0.05$ , 与模型组比较; <sup>##</sup> $P < 0.01$ , 与正常组比较

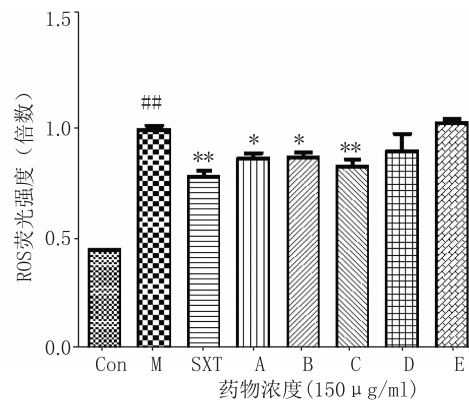


图3 升降汤全方及各单味药对阿霉素致心肌细胞损伤细胞内 ROS 的影响

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , 与模型组比较; <sup>##</sup> $P < 0.01$ , 与正常组比较

## 4 讨论

蒽环类药物为临床上抗肿瘤常用的药物,对血液系统以及各种实体瘤有较好的治疗效果<sup>[15]</sup>,阿霉素是其代表药物,已广泛应用于临床上一些癌症的治疗,并取得了显著的疗效,延长了患者的生命,并提高了其生活质量,但阿霉素带来的心脏毒性、骨髓抑制、消化道损伤等副作用,使得阿霉素的临床应用受到一定限制<sup>[16]</sup>。其中,由于阿霉素与心肌细胞具有较高的亲和力,其导致的心脏毒性也成为最严重的毒性反应<sup>[15]</sup>。阿霉素进入体内后,一方面,在线粒体和微粒体中导致一系列的自由基和超氧化物的生成,可与体内的有机物及一些生物膜发生反应,从

而改变生物膜的流动性,进而损伤细胞的功能<sup>[4]</sup>,另一方面,可引起心肌细胞内钙离子升高,从而造成心肌细胞代谢紊乱以及能量代谢障碍。

临床上升陷汤广泛用于冠心病、心绞痛的治疗,慢性充血性心力衰竭、病毒性心肌炎等疾病<sup>[17]</sup>,但升降汤所带来的心肌细胞损伤也不容忽视。有报道称,心肌细胞内 ROS 含量增加,会降低细胞的抗氧化能力<sup>[18]</sup>,会产生细胞的凋亡<sup>[19]</sup>。LDH 含量的增加提示,心肌细胞在使用阿霉素的情况下,发生了细胞的过氧化过程,而 LDH 的含量也是对心肌细胞损伤的提示<sup>[20]</sup>。Ca<sup>2+</sup> 的增多,会使心肌细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载,产生心律失常<sup>[21]</sup>。

本课题通过体外细胞实验从阿霉素致心肌细胞

损伤,基于心肌细胞凋亡角度考察,证实了升陷汤以及各单味药的保护作用,可通过降低细胞内 ROS、LDH 水平以及  $\text{Ca}^{2+}$  的浓度实现,在早期阿霉素治疗中如果应用升陷汤,一定程度上能降低阿霉素的毒性作用。在本次实验中升陷汤全方在降低细胞内 ROS、LDH 和提高生存率方面明显强于其他任何单味药材处理组,部分证实了升陷汤全方治疗“大气下陷”的合理性,但实验中缺少对不同药材组合的考察去证实君臣佐使的配伍机制,需要在后期实验进行弥补。本实验结果为阿霉素导致的毒性提供了新的治疗思路,但离体实验与在体情况仍有许多差别,实验结论还需进一步在在体实验中证实。

### 【参考文献】

- [1] 李雅静,王晨. 左卡尼汀注射液对阿霉素所致心肌细胞损伤的保护作用[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(1): 18-20.
- [2] THORN C F, OSHIRO C, MARSH S, et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects[J]. Pharmacogenet Genomics, 2011, 21(7): 440-446.
- [3] 赵雅君,王伊林,陶谢鑫,等. 阿霉素致心肌细胞凋亡时网腔钙结合蛋白的变化[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(8): 895-898.
- [4] 郝刚,俞蕴莉. 阿霉素心肌毒性机制研究进展[J]. 中南药学, 2014, 12(10): 993-997.
- [5] CARVALHO PBD, GONCALVES ADF, ALEGRE PHC, et al. Pamidronate attenuates oxidative stress and energetic metabolism changes but worsens functional outcomes in acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(3-4): 431.
- [6] VITELLI M R, FILIPPELLI A, RINALDI B, et al. Effects of docosahexaenoic acid on  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  increase induced by doxorubicin in ventricular rat cardiomyocytes[J]. Life Sci, 2002, 71(16): 1905-1916.
- [7] 胡开永,杨勇,何莉华,等. 五味子乙素和右丙亚胺对阿霉素诱导心脏毒性的保护作用[J]. 药学学报, 2014, 49(7): 1007-1012.
- [8] 王玉民. 升陷汤应用心得[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(7): 641-642.
- [9] 詹勤. 桔梗在升陷汤中引经作用及其化学成分研究[D]. 上海:第二军医大学, 2012.
- [10] 杨承芝,朱爱华. 浅析张锡纯大气下陷证与升陷汤[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(14): 116-117.
- [11] 李庆. 升陷汤治疗慢性心力衰竭 30 例临床观察[J]. 新中医, 2013, 45(3): 29-30.
- [12] 刘建伟,邹海丽. 升陷汤在心血管疾病中的运用[J]. 中医研究, 2015, 28(2): 41-43.
- [13] 朱祖成. 清热解毒中药对心肌细胞缺氧复氧损伤影响的实验研究[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(2): 34-36.
- [14] 王亚东, PATRICK, ASARE, 等. 大株红景天注射液对心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用[J]. 天津中医药, 2016(3): 160-163.
- [15] 郝刚,俞蕴莉. 小檗碱对阿霉素诱导心肌细胞损伤的保护作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24): 114-118.
- [16] TACAR O, SRIAMORN SAK P, DASS C R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(2): 157-170.
- [17] 曹程浩,班高亚. 王振涛运用升陷汤治疗心系疾病经验[J]. 河南中医, 2014, 34(2): 249-250.
- [18] 田耀博,赵大庆,李香艳,等. 人参多糖通过抑制 ROS 水平和凋亡保护  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的心肌细胞氧化应激损伤[J]. 华中师范大学学报(自然科学版), 2018, 52(2): 240-247.
- [19] SLIMEN I B, NAJAR T, GHARAM A, et al. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review[J]. Int J Hyperthermia, 2014, 30(7): 513-523.
- [20] 韦淑娟,任志涛,杨信怡,等. 昆布多糖硫酸酯对  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导小鼠心肌细胞损伤的保护作用[J]. 中国海洋药物, 2015(2): 39-44.
- [21] ZHAO Y, GAO F, ZHANG Y, et al. ShensongYangxin capsules prevent ischemic arrhythmias by prolonging action potentials and alleviating  $\text{Ca}^{2+}$  overload [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(6): 5185-5192.

[收稿日期] 2018-09-05 [修回日期] 2019-02-26

[本文编辑] 陈盛新