

银杏蜜环口服溶液对急性心肌缺血损伤大鼠的保护作用

郭浩¹, 任建勋¹, 郝婷婷¹, 林成仁¹, 刘建勋^{1*}, 王益民²,
王勇², 史跃¹, 马彦雷¹

(1. 中国中医科学院, 西苑医院基础医学研究所, 中药药理北京市重点实验室, 北京 100091;
2. 西安步长中医心脑血管病医院, 陕西 西安 710082)

摘要: 本研究采用冠状动脉左前降支结扎制备急性心肌缺血大鼠模型, 口服给予银杏蜜环口服溶液 1 周, 根据心脏功能、病理检测及血清相关指标结果评价银杏蜜环口服溶液的心肌保护作用。实验结果显示: 模型组大鼠心脏功能射血分数 (EF) 为 $[(29.89 \pm 3.29)\%]$, 较假手术组 $[(68.61 \pm 1.42)\%]$ 降低明显, 同时观察到病理损伤明显; 西药阳性药盐酸地尔硫草片能明显改善心脏功能, 该组 EF $[(50.86 \pm 7.91)\%]$ 与模型组比较有显著差异 ($P < 0.01$), 而银杏蜜环口服溶液高剂量组 ($618 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 能显著升高 EF $[(45.12 \pm 7.11)\%]$ 和脉搏输出量 (SV), 与模型组比较有统计学差异 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。血液指标表明, 银杏蜜环口服溶液可通过抑制受损心肌炎症反应, 抑制血小板激活, 发挥心肌保护作用。银杏蜜环口服溶液对缺血导致心肌损伤大鼠的心脏功能具有显著改善作用, 其机制与抑制心肌炎症反应及抑制血小板激活有关。

关键词: 心肌缺血; 心脏功能; 银杏蜜环口服溶液; 炎症因子; 血小板激活因子

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 12-1865-06

Protective effect of Yinxing Mihuan oral solution on acute myocardial ischemia injury in rats

GUO Hao¹, REN Jian-xun¹, HAO Ting-ting¹, LIN Cheng-ren¹, LIU Jian-xun^{1*},
WANG Yi-min², WANG Yong², SHI Yue¹, MA Yan-lei¹

(1. Beijing Key Laboratory of Chinese Materia Pharmacology, Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Xi'an Buchang Traditional Chinese Cardio-cerebrovascular Disease Hospital, Xi'an 710082, China)

Abstract: This study was designed to investigate the effect of Yinxing Mihuan oral solution on rats with myocardial ischemia injury. Left anterior descending (LAD) coronary artery was occluded in rats to establish the model. Yinxing Mihuan oral solution was given by intragastric administration daily for one week at dosage of 309 and 618 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Cardiac ultrasound function, pathologic change and serum myocardial enzymes were determined to evaluate the effect of Yinxing Mihuan oral solution. The heart function was significantly reduced in the model group compared with sham operation group, and the pathologic damage was clear. The changes were significantly improved by Diltiazem hydrochloride tablets in heart function and ejection fraction ($P < 0.01$). The ejection fraction and stroke volume was improved by Yinxing Mihuan oral solution ($618 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In addition, Yinxing Mihuan oral solution decreased the myocardial damage

收稿日期: 2017-06-22; 修回日期: 2017-07-17.

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (973) 资助项目 (2015CB554405); 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81503292); 中国中医科学院自主选题项目优秀青年基金资助项目 (ZZ0908021).

*通讯作者 Tel: 86-10-62835601, E-mail: liujx0324@sina.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0598

and inhibited inflammatory reaction, and inhibited platelet activation factor. Yinxing Mihuan oral solution can protect against myocardial ischemia injury, inflammation and platelet activation in the rat model.

Key words: myocardial ischemia; cardiac function; Yinxing Mihuan oral solution; inflammatory factor; platelet activation factor

冠心病是临床常见病、多发病, 发病率近年来逐年增长, 严重影响人类身心健康和生活质量。西医介入治疗方法仍为当前最有效的治疗手段, 但在有些方面仍不能达到满意疗效^[1]。近年来, 随着中医药在冠心病防治领域研究的不断发展, 因其多成分、多靶点的作用优势, 在防治冠心病领域取得了很好的成果及进展^[2-4]。其中由于冠状动脉阻塞缺血导致的心脏疼痛是最主要的一类冠心病临床表现, 中医古典亦早有记载, 属于中医“胸痹”、“心痛”等范畴, 发病原因为气虚血瘀所致痰瘀毒三邪阻滞血脉, 心脉痹阻不畅, 心失所养, 不通则痛所致, 《灵枢·厥病》篇云: “真心痛, 手足青至节, 心痛甚, 旦发夕死, 夕发旦死”。银杏蜜环口服溶液 (Yinxing Minhuan oral solution, YMS) 为临床上市药, 其主要成分包含银杏叶提取物 (Ginkgo biloba extract, GBE) 和天麻蜜环菌 (*Gastrodia tuder halimasch*, GTH) 粉, 主要用于冠心病、心绞痛及缺血性脑血管疾病, 可改善心、脑缺血性症状。初步药效学实验表明其具有扩张冠状动脉及脑血管; 增加冠脉血流量及脑血流量; 改善心脑血管组织微循环; 抑制血小板聚集及抗血栓形成的作用。临床研究证实其对冠心病心绞痛、缺血性脑血管疾病症状具有很好的改善作用^[5, 6], 但其药效研究证据较少且机制不明确。本文拟通过建立急性心肌缺血损伤大鼠模型, 观察银杏蜜环口服溶液对急性心肌缺血损伤模型大鼠的心功能、血清心肌酶谱水平及病理检测情况的影响, 并考察该药对炎症因子的影响, 以阐明该药的部分作用机制, 同时为临床中应用银杏蜜环口服溶液防治冠心病等提供实验依据。

材料与方 法

动物 Wistar 大鼠 100 只, II 级, 雄性, 体重 200~240 g, 由斯贝福 (北京) 生物技术有限公司提供, 许可证号: SCXK (京) 2016-0002, 动物合格证号: 11401500014592。

药物及试剂 银杏蜜环口服溶液 (每支 10 mL, 批号: 160312)、天麻蜜环菌粉 (批号: 20151027)、银杏叶提取物 (批号: 160402) (邳崧天银制药有限公司); 盐酸地尔硫草片 (diltiazem, 每片 30 mg, 批号: 0607056, 天津田边制药有限公司); 金纳多片 (每片

40 mg, 批号: 8411015, 德国威玛舒培博士药厂); 天麻蜜环菌片 (每片 0.25 g, 批号: 20160602, 江苏神华药业有限公司); 0.9% 氯化钠注射液 (批号: C201307315, 北京双鹤药业股份有限公司); 异氟烷 (每瓶 100 mL, 批号: H20020267, 鲁南贝特制药有限公司); 注射用青霉素钠 (400 万单位/支, 批号: F5128506, 华北制药股份有限公司); 肌钙蛋白 (Tn) 酶联免疫分析试剂盒 (批号: HTLV30684)、白细胞介素 1 (IL-1) 酶联免疫分析试剂盒 (批号: HTLV30417)、白细胞介素 6 (IL-6) 酶联免疫分析试剂盒 (批号: HTLV30644)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 酶联免疫分析试剂盒 (批号: HTLV30633)、大鼠血小板活化因子 (PAF) 酶联免疫分析试剂盒 (批号: HTLV30455) 均购于北京安迪华泰科技有限公司。

仪器 加拿大 VisualSonics 公司高分辨率小动物超声影像系统 Vevo 2100, 探头型号: MS-250; 美国 MatrXVIP3000 小动物麻醉机; 芬兰 Labsystems Multiskan MS352 型酶标仪。

分组及给药方法 大鼠随机分组, 每组 6~8 只, 造模成功后开始给药。实验分为 9 组: 假手术组、模型组、盐酸地尔硫草片 20 mg·kg⁻¹ 组、金纳多 (Ginaton) 18 mg·kg⁻¹ 组、GBE 9 mg·kg⁻¹ 组、GTH 片 (GTHT) 600 mg·kg⁻¹ 组、GTH 粉 (GTHP) 600 mg·kg⁻¹ 组、YMS 高剂量组 (HYMS, 618 mg·kg⁻¹) 和 YMS 低剂量组 (LYMS, 309 mg·kg⁻¹), 其中假手术组和模型组灌胃给予生理盐水 (5 mg·kg⁻¹), 连续灌胃 7 天, 每天 1 次。

大鼠心肌缺血模型造模方法 具体方法在参考文献^[7]的基础上进行改进, 大鼠用小动物麻醉机维持麻醉状态 (氧气压强 0.1 MPa, 氧气流量 300 mL·min⁻¹, 麻醉药物浓度 2%)。用止血钳撑开大鼠左侧第 3、4 肋间隙, 轻微按压胸廓挤出心脏, 用 0 号手术线结扎左冠脉前降支根部, 即将心脏放回胸腔, 排出进入胸腔空气, 缝合皮肤。关胸后立刻注射青霉素 0.1~0.2 mL。假手术组只穿线不结扎, 其余步骤同手术组。给药 1 周后检测各项指标。

药效评价方法

超声心动图检测 给药 1 周后, 利用异氟烷维持大鼠麻醉状态, 维持大鼠心率在 (350 ± 20) 次/分钟,

对大鼠胸部左侧锁骨至肋骨下缘进行备皮处理。在左室长轴及胸骨旁短轴各切面进行二维扫查, 选用左室短轴切面 M 超测量计算每搏输出量 (stroke volume, SV), 左室射血分数 (ejection fraction, EF), 短轴缩短率 (fractional shortening, FS)。

心肌病理组织检查 大鼠心肌 Masson 染色: 心脏切片脱蜡至水, 经过天青石蓝, Mayer 氏苏木素, 丽春红苦味酸, 1% 淡绿等染色后, 再脱水, 树脂封固。显微镜下观察, 胶原纤维染为蓝色, 胞核染为蓝黑色, 肌纤维染为红色。大鼠心肌 HE 染色: 大鼠心肌组织放于 4% 多聚甲醛固定 24 h, 石蜡包埋, 切片 (5 μm), 苏木精-伊红染色, 光学显微镜下观察心肌结构。

血清指标检测 给药 1 周后, 取血, 分离血清, 按照 ELISA 试剂盒说明书检测各项指标。

统计学方法 统计软件采用 SPSS 20.0 进行统计。实验获得的各数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。若数据符合正态分布, 方差齐用 Tukey 检验, 反之用 Tamhane's T2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

1 对冠状动脉结扎心肌缺血模型大鼠超声心动图的影响

心功能超声检测在动物模型及药物评价研究中的应用越来越广泛, 由于其方法与临床中的方法一样, 对于结果的评价将更真实可靠, 将成为今后心肌梗死动物模型及相关药物药效评价的主要手段^[8, 9]。模型组大鼠心脏 EF [(29.89 \pm 3.29) %] 与假手术组大鼠 [(68.61 \pm 1.42) %] 比较有显著差异 ($P < 0.01$), 见图 1A; FS 也有显著降低 (图 1B), 此结果与文献结果相符合^[10]。同时发现, 西药对照盐酸地尔硫草片组大鼠 EF [(50.86 \pm 7.91) %] 升高明显, 与模型组比较有显著差异 ($P < 0.01$)。其余各组大鼠 EF 均有升高的趋势, 其中 HYMS 组 [(45.12 \pm 7.11) %] 与模型组比较有显著差异 ($P < 0.05$), 而 FS 升高不明显。

由图 1C 可以看出心肌缺血模型组大鼠脉搏输出量 (SV) 功能降低明显, 与假手术组比较有显著差异 ($P < 0.01$)。盐酸地尔硫草片组、金纳多组、GBE 组、天麻蜜环菌片及 GTHP 组均有改善趋势, 但未见统计学差异。而 HYMS 组能显著升高大鼠 SV, 与模型组比较差异显著 ($P < 0.01$)。此外, 观察到 HYMS 组与金纳多组比较在改善 SV 作用上有显著差异, 同时与 GTHT 组比较也存在显著差异。LYMS 在改善 SV 较 GBE 作用明显, 有显著差异 ($P < 0.05$)。结果

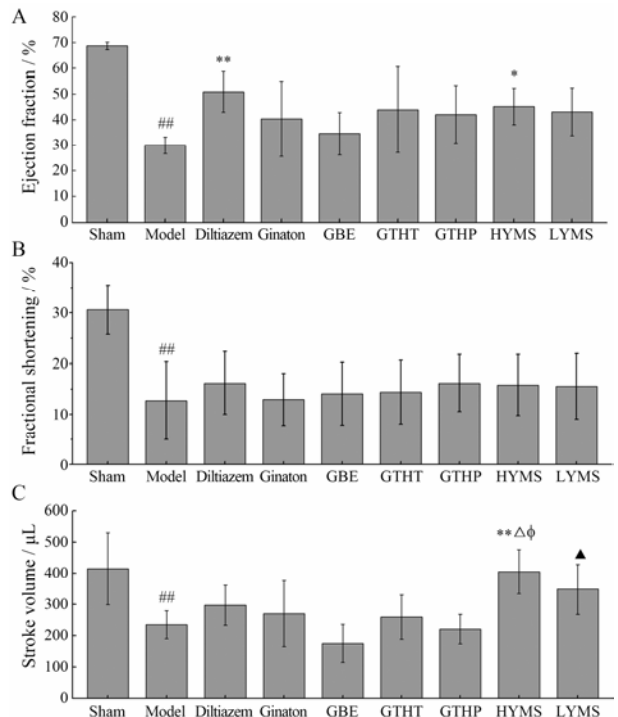


Figure 1 The effect of Yinxing Mihuan oral solution on the cardiac ultrasound function in acute myocardial ischemia injury rats. A: Ejection fraction (EF); B: Fractional shortening (FS); C: Stroke volume (SV). GBE: Ginkgo biloba extract (9 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$); GTHT: Gastrodia tuder halimasch tablet (600 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$); GTHP: Gastrodia tuder halimasch power (600 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$); HYMS: High dose of Yinxing Mihuan oral solution (618 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$); LYMS: Low dose of Yinxing Mihuan oral solution (309 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). $n = 6$, $\bar{x} \pm s$. ^{##} $P < 0.01$ vs sham group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group; ^{Δ} $P < 0.05$ vs Ginaton group; ^{\blacktriangle} $P < 0.05$ vs GBE group; ^{ϕ} $P < 0.05$ vs GTHT group

表明, 银杏蜜环口服溶液在改善心肌缺血大鼠心脏功能方面效果显著, 而且较银杏叶提取物和天麻蜜环菌单独使用时效果更为显著。

2 冠状动脉结扎心肌缺血模型大鼠病理检测

2.1 心肌 Masson 染色结果 假手术组大鼠心肌左心室前壁染色以红紫色的心肌细胞为主, 心肌组织分布均匀, 结构清晰, 细胞排列整齐, 心肌细胞间质和周围血管无明显蓝色胶原纤维; 模型组大鼠心肌左心室前壁细胞排列紊乱, 大量心肌细胞被胶原纤维代替, 心肌纤维化严重 (蓝色); 其余给药组大鼠心肌蓝色胶原纤维减少, 排列紊乱情况较模型组有不同程度减轻。结果见图 2A。

2.2 心肌 HE 染色结果 假手术组大鼠心肌细胞形态及间质结构正常; 模型组大鼠心肌横纹消失, 肌束断裂, 大部分细胞膜不完整, 胞浆混浊, 间质内炎性渗出明显, 心肌纤维间有大量结缔组织增生; 其余给药组大鼠心肌纤维化组织增生情况有所缓解。结果见

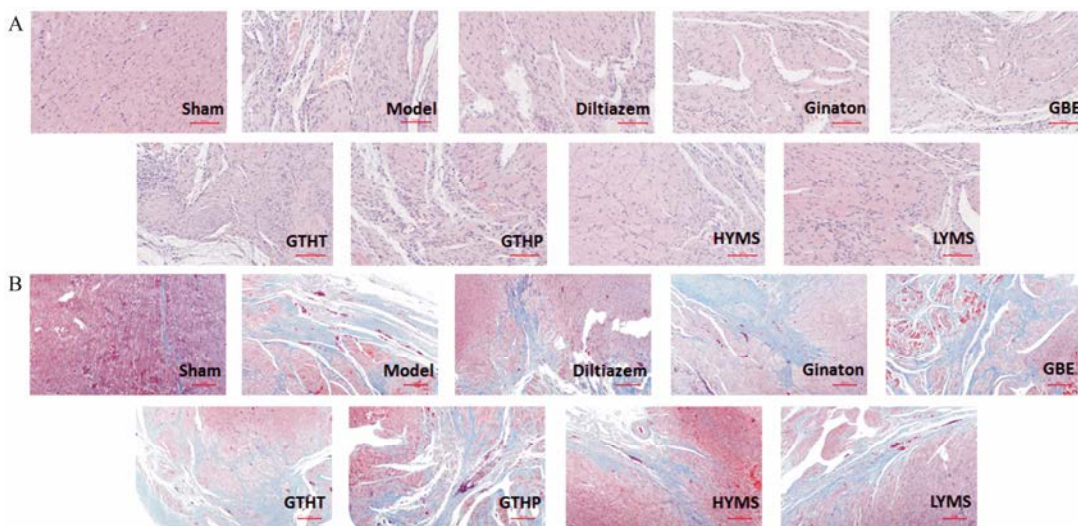


Figure 2 The effect of Yinxing Mihuan oral solution on the pathologic histology in acute myocardial ischemia injury rats. A: The representative graph of Masson, bar: 200×; B: The representative graph of HE, bar: 400×

图 2B。

3 对冠状动脉结扎心肌缺血模型大鼠血清 Tn 和 PAF 的影响

与假手术组比较, 模型组大鼠血清 Tn 和 PAF 含量显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 盐酸地尔硫草片组大鼠血清 Tn 含量显著降低 ($P < 0.01$), 盐酸地尔硫草片对心肌缺血模型大鼠血清 PAF 含量同样具有降低的趋势, 但作用不显著; 金纳多组大鼠血清 Tn 含量显著降低 ($P < 0.01$); GBE 组大鼠血清 PAF 含量显著降低 ($P < 0.01$); GTHT 组大鼠血清 Tn、PAF 含量显著降低 ($P < 0.01$); GTHP 组大鼠血清 Tn、PAF 含量显著降低 ($P < 0.01$); HYMS 组大鼠血清 Tn、PAF 含量显著降低 ($P < 0.01$); LYMS 组大鼠血清 Tn、PAF 含量显著降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 同时 LYMS 组大鼠血清内 PAF 含量与金纳多组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。血清肌钙蛋白结果进一步证实了银杏蜜环口服溶液心肌保护的作用优势, 合用方剂的作用优于银杏叶提取物和天麻蜜环菌单独使用。对血小板活化因子的影响结果同样证实了合用优于单用, 说明配伍的合理性。结果见图 3。

4 对冠状动脉结扎心肌缺血模型大鼠血清 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的影响

模型组大鼠血清炎症因子 IL-6 和 TNF- α 含量升高明显, 与假手术组大鼠比较, TNF- α 有显著性差异 ($P < 0.01$), 而 IL-1 含量变化不明显。与模型组比较, 盐酸地尔硫草片组大鼠血清 IL-1、TNF- α 含量显著降低 ($P < 0.01$), 盐酸地尔硫草片对心肌缺血模型大鼠血清内 IL-6 含量同样具有降低的趋势, 但作用不显

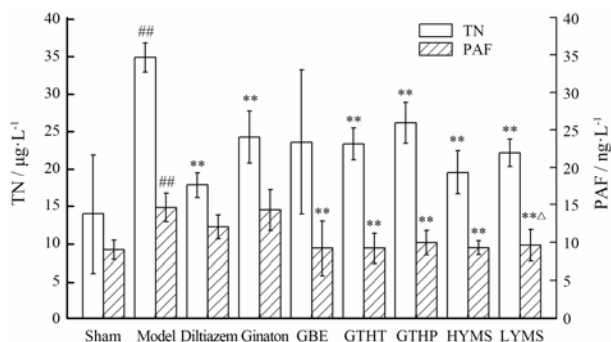


Figure 3 The effect of Yinxing Mihuan oral solution on the intraserosal concentration of troponin (Tn) and platelet activating factor (PAF) in acute myocardial ischemia injury rats. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$. ## $P < 0.01$ vs sham group; ** $P < 0.01$ vs model group; $\Delta P < 0.05$ vs Ginaton group

著; 金纳多组大鼠血清 TNF- α 含量显著降低 ($P < 0.01$), 金纳多对心肌缺血模型大鼠血清内 IL-1、IL-6 含量同样具有降低的趋势, 但作用不显著; GTHT 组大鼠血清 IL-1 含量显著降低 ($P < 0.01$), GTHT 对心肌缺血模型大鼠血清内 IL-6、TNF- α 含量同样具有降低的趋势, 但作用不显著; GTHP 组大鼠血清 IL-1、TNF- α 含量显著降低 ($P < 0.01$), GTHP 对心肌缺血模型大鼠血清内 IL-6 含量同样具有降低的趋势, 但作用不显著; HYMS 组大鼠血清 IL-1、TNF- α 含量显著降低 ($P < 0.01$), HYMS 对心肌缺血模型大鼠血清内 IL-6 含量同样具有降低的趋势, 但作用不显著; LYMS 组大鼠血清 IL-1、TNF- α 含量显著降低, IL-6 含量同样降低明显 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。结果说明, 银杏蜜环口服溶液抗心肌缺血作用与其抑制炎症反应有关, 且银杏叶提取物和天麻蜜环菌合用优于二

者单用,进一步证实了配伍的合理性。结果见图4。

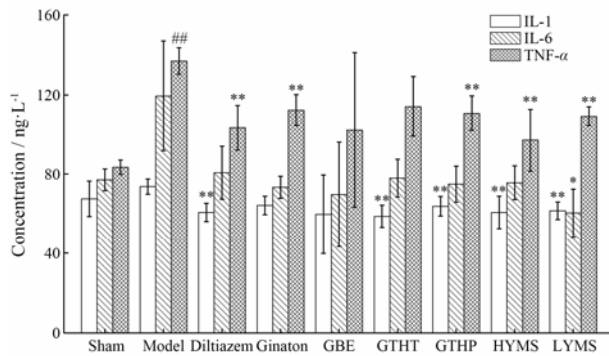


Figure 4 The effect of Yinxing Mihuan oral solution on the intraserosus concentration of interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in acute myocardial ischemia injury rats. $n=6$, $\bar{x}\pm s$. $^{##}P<0.01$ vs sham group; $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$ vs model group

讨论

临床研究证实银杏蜜环口服溶液与阿司匹林、氯吡格雷联合应用治疗冠心病心绞痛患者,结果发现合用组患者心绞痛发作次数、持续时间及缓解所需硝酸甘油用量均显著降低,作用优于阿司匹林、氯吡格雷单独使用;且银杏蜜环口服溶液合用组对于患者血浆黏度、血细胞比容、纤维蛋白原和血小板聚集率均明显降低,且作用优于单用西药组。与阿司匹林合用治疗风痰瘀血证脑梗死患者,服药一个月后合用的总有效率优于阿司匹林单用,提示银杏蜜环口服溶液联合阿司匹林肠溶片和氯吡格雷治疗冠心病心绞痛疗效显著,可明显改善患者临床症状,降低血流变学指标,同时对脑梗死恢复期的临床症状具有很好的改善作用^[5,6]。但方中两味中药各自的作用尚不明确,在本研究中分别设置了银杏叶提取物组和天麻蜜环菌粉组,以及上市中成药金纳多组和天麻蜜环菌片组,比较银杏叶提取物和天麻蜜环菌合用和单独使用时对于心肌梗死的保护作用,验证该药物配伍的合理性。实验结果表明银杏叶提取物组及天麻蜜环菌组单独使用时改善心脏功能作用不明显,与模型组比较不具有显著差异,这可能与动物心肌缺血损伤程度组内差异大,以及动物数量较少有关,而银杏蜜环口服溶液高剂量在改善EF、FS和SV时作用显著。结果提示银杏叶提取物和天麻蜜环菌合用的复方在改善心肌缺血模型大鼠心脏功能方面效果优于单独使用时的效果。

病理染色结果表明,各给药组对心肌缺血均具有一定的保护作用,表现在对模型大鼠心肌缺血区

域内心肌组织纤维化程度、胶原含量以及心肌细胞排列状态等,进一步证实了银杏蜜环口服溶液、银杏叶提取物及天麻蜜环菌的心肌保护作用。

血清Tn为心肌细胞释放的活性物质,目前诊断心肌损伤、坏死时特异性最强和敏感度较高的标志物,在临床及实验研究中检测Tn可以间接反应心肌缺血损伤的程度^[11]。IL-1、IL-6和TNF- α 则为炎症反应的特异性指标,在心肌缺血发生的过程中发挥重要作用,同样可以作为心肌损伤程度的评价方法。PAF是血小板活化的特异性指标,在心肌缺血损伤发生后,血小板活化状态直接影响药物发挥抗缺血缺氧,恢复缺血区域血流的作用效果。本实验观察到,模型组大鼠血清Tn、TNF- α 和PAF含量显著升高,与假手术组大鼠比较,IL-6同样具有升高的趋势,而IL-1含量变化不明显;盐酸地尔硫草片、金纳多、天麻蜜环菌片、天麻蜜环菌粉及银杏蜜环口服溶液高低剂量均能明显降低心肌缺血模型大鼠血清Tn含量,说明其对心肌缺血损伤标志物具有显著抑制作用,有很好的心肌保护作用,但单用及合用比较,未见显著差异。从各组大鼠PAF含量结果发现,盐酸地尔硫草片及金纳多降低作用不明显,其余各组降低PAF含量作用显著,同时发现银杏蜜环口服溶液低剂量组与金纳多组比较有统计学差异,说明银杏蜜环口服溶液降低PAF作用优于金纳多。从IL-1含量的结果发现,金纳多及银杏叶提取物降低IL-1作用不明显,而盐酸地尔硫草片、天麻蜜环菌片、天麻蜜环菌粉及银杏蜜环口服溶液高低剂量组降低趋势明显,可以反映出在降低IL-1作用中,合用效果更佳,主要作用成分来自于天麻蜜环菌。各给药组大鼠IL-6均有降低的趋势,但作用不显著,只有天麻蜜环口服溶液低剂量组作用显著。对TNF- α 的影响,各给药组均有降低的作用,其中银杏叶提取物及天麻蜜环菌片作用不明显。

银杏叶具有敛肺平喘、活血止痛功能,临床可应用于冠状动脉性心脏病、心绞痛、高血脂症等疾病的治疗^[12]。其提取物主要活性成分是银杏黄酮和银杏内酯类化合物,具有改善心肌缺血、改善心血管及周围血管循环,促进记忆力、改善脑功能的作用,此外还能降低血黏度、清除自由基,对于防止心脑血管疾病具有多环节、多靶点和不良反应小的优势,是目前国际上使用最为广泛的中药提取物之一^[13,14],此外银杏叶提取物还可对抗脂多糖所造成的血管内皮细胞损伤,可能通过清除氧自由基、抗脂质过氧化和提高内皮细胞产生抗氧化能力^[15],对U937泡沫细胞致

炎细胞因子 IL-1 β 及 TNF- α 表达同样具有显著的抑制作用, 对抗炎细胞因子 IL-10 及其受体 IL-10R 表达的显著上调作用可能是其抗动脉粥样硬化的机制之一^[16]。天麻蜜环菌具有很强的抗氧化、抗衰老作用, 具有极佳的药品及保健品开发价值^[17]。本研究结果表明, 二者组合的银杏蜜环口服溶液心肌保护作用显著, 其机制与抑制急性心肌缺血引发的心肌炎症反应有关, 同时对血小板活化具有一定抑制作用。结果提示, 银杏叶提取物在抑制肌钙蛋白浓度方面作用略优于天麻蜜环菌, 而天麻蜜环菌抗血小板活化, 抑制炎症因子表达方面的作用略优于银杏叶提取物, 但综合各方面的结果来看, 二者合用的效果更佳, 作用靶点更加广泛。

由于心肌缺血损伤的发生与多种机制参与有关, 而开展方剂配伍则是提高临床疗效的关键。本复方银杏蜜环口服溶液综合银杏叶提取物及天麻蜜环菌治疗心肌缺血的各自特点, 发挥中医药多层次、多成分和多靶点的作用优势, 符合当前冠心病药物开发研究的趋势, 具有良好的应用前景。

References

- [1] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1503–1516.
- [2] Yang JJ, Yan J, Chang XR, et al. Prevention and treatment of coronary heart disease research progress of traditional Chinese medicine [J]. *J Emerg Tradit Chin Med (中国中医急症)*, 2012, 21: 759–761.
- [3] Guo LL, Wang J. Analysis of advantages and distinguishing features about traditional Chinese medicine in prevention and treatment of coronary heart disease [J]. *Lishizhen Med Mater Medica Res (时珍国医国药)*, 2016, 27: 2464–2465.
- [4] Liu ZJ, Yu YJ. Experimental research of the TCM preventing CHD [J]. *Clin J Chin Med (中医临床研究)*, 2012, 4: 112–113.
- [5] Yan J, Yuan S. Clinical observation of Ginkgo leaf extract and *Armillariella mellea* powders oral solution combined with aspirin enteric-coated tablets and clopidogrel in treatment of coronary heart disease with angina pectoris [J]. *Drug Clinic (现代药物与临床)*, 2016, 31: 1575–1578.
- [6] Li GX. Clinical studies of Yinxing Mihuan oral solution in the treatment of cerebral infarction with wind phlegm and blood stasis syndrome [J]. *China J Chin Med (中医学报)*, 2013, 28: 737–738.
- [7] Li D, Han X, Liu JX. The effects of SSNX on erythropoietin during myocardial ischemia injury [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床)*, 2011, 27: 78–80.
- [8] Chen C, Zhang P, Wang J, et al. TCM syndromes of CHD-related heart failure, cardiac function grading and ultrasonic cardiogram indexes [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med (北京中医药大学学报)*, 2011, 34: 491–494.
- [9] Zhu WH, Zhang XH, Xiao YM. Evaluation of heart function in heart failure rat model by echocardiography [J]. *J Cent South Univ (Med Sci) (中南大学学报 (医学版))*, 2009, 34: 453–456.
- [10] Shao L, Zhang P, Zhang Y, et al. Cardiac CVP and HYP and serum level of TNF- α in rats with acute MI/R [J]. *Shaanxi Med J (陕西医学杂志)*, 2014, 43: 518–521, 525.
- [11] Li DJ, Che YH, Ju JW, et al. Early diagnostic value of combined detection of ischemia-modified albumin, NT-proBNP and troponin I for myocardial ischemia [J]. *Lab Immun Clin Med (标记免疫分析与临床)*, 2016, 23: 1254–1256.
- [12] Li JL, Lin XF, Feng P, et al. Research progress of *Ginkgo biloba* extract for the protect effect on myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Clinic Ration Drug Use (临床合理用药杂志)*, 2013, 6: 180–181.
- [13] Li SQ, Zhu JB, Wu YZ. Research progress of *Ginkgo biloba* extract for cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2016, 25: 76–81.
- [14] Qi HZ, Zhou XJ, Wang MX. Research progress of *Ginkgo biloba* extract about the pharmacological effect and clinical application [J]. *Hebei J Tradit Chin Med (河北中医)*, 2013, 35: 1899–1901.
- [15] Zhang YM, Zhang J, Huang GQ, et al. Protective effects of extract of *Ginkgo biloba* (EGb) on lysophosphatidylcholine induced damages of vascular endothelia cells *in vitro* [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1997, 32: 735–739.
- [16] Jiao YB, Rui YC, Yang PY, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract on expressions of IL-1 β , TNF- α , and IL-10 in U937 foam cells [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2007, 42: 930–934.
- [17] Du G, Tian MH, Gao L, et al. Study on antioxidant activities of *Armillaria mellea* extracts [J]. *Yunnan Chem Ind (云南化工)*, 2017, 44: 14–17.