

改良技术虫草头孢菌粉提取物对缺血性心律失常和心肌细胞动作电位的影响

沈剑¹, 沈辉娟¹, 杨栋², 王伟², 许斌浩², 沈岳良³, 王如伟⁴, 谢强敏¹, 颜小锋^{1*} (1.浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009; 2.杭州师范大学基础医学部, 杭州 310018; 3.浙江大学医学院病理学与病理生理学系, 杭州 310058; 4.浙江康恩贝制药股份有限公司, 杭州 310052)

摘要: 目的 观察采用改良技术获得的虫草头孢菌粉(Cordyceps Cephalosporium Mycelia, CCM)提取物对豚鼠乳头肌动作电位的影响, 探讨 CCM 提取物实验性抗室性心律失常的机制。方法 利用垂体后叶素(Pit)诱发的大鼠缺血性心律失常模型, 观察用药前后心电图的改变。采用标准玻璃微电极技术, 记录豚鼠乳头肌跨膜动作电位(TAP)。在频率为 1.0 Hz 刺激下, 观察不同浓度的 CCM 提取物(10, 30, 100 mg·L⁻¹)对标准 Tyrode 液灌流心肌 TAP 的影响。结果 大鼠在尾静脉注射 Pit 后, 其心电图 T 波波幅发生双向性改变, CCM 提取物可明显减弱 Pit 对 T 波的影响, 并降低 Pit 诱导的心律失常发生率。不同浓度的 CCM 提取物可浓度依赖性地降低动作电位幅度(APA)以及 0 相最大上升速率($V_{\max}$); 可延长动作电位复极 50% 和 90% 的时间(APD₅₀、APD₉₀); 但对静息电位(RP)无明显影响。结论 改良技术获得的 CCM 对 APA 和 $V_{\max}$ 的抑制及对心室肌 APD 的延长可能是其抗心律失常作用的电生理基础。

关键词: 虫草头孢菌粉; 跨膜动作电位; 心律失常; 迟后除极

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)12-1069-05

Effects of Cordyceps Cephalosporium Mycelia Extracts on Myocardial Ischemia and Transmembrane Action Potential of Ventricle Myocytes

SHEN Jian¹, SHEN Huijuan¹, YANG Dong², WANG Wei², XU Binhao², SHEN Yueliang³, WANG Ruwei⁴, XIE Qiangmin¹, YAN Xiaofeng^{1*} (1.The Second Affiliated Hospital of Medical College, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; 2.Department of Basic Science of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310018, China; 3.Department of Pathophysiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 4.CONBA Pharmaceutical Co., Ltd, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of Cordyceps Cephalosporium Mycelia (CCM) extracts on electrophysiological characteristic of endocardium from guinea pig ventricle, and explore its mechanism against arrhythmia. **METHODS** The ECG was recorded in rat suffered from pituitrin-induced myocardial ischemia. Standard microelectrode technique was used to record the transmembrane action potential of endocardium of guinea pig ventricular myocytes. And the effect of CCM extracts of different concentrations on action potential duration (APD) of endocardium at basic stimulate 1.0 Hz was evaluated. **RESULTS** The CCM extracts significantly inhibited changes of T wave in ECG, and reduced the incidence rate of arrhythmia induced by pituitrin. The CCM extracts delayed the amplitude of action potential (APA) and maximal velocity ($V_{\max}$), and prolonged the APD₅₀ and APD₉₀ in a dose-dependent manner in guinea pig. The CCM extracts had no effect on resting potential (RP). **CONCLUSION** The CCM extracts could protect against pituitrin-induced antiarrhythmia, the mechanism might be involved in inhibition of APA and $V_{\max}$ and prolonging APD₅₀ and APD₉₀.

KEY WORDS: Cordyceps Cephalosporium Mycelia; transmembrane action potential; arrhythmia; delayed after depolarization

室性心律失常是临床心血管系统疾病常见的症状之一, 目前药物治疗仍然是控制心律失常的重要手段。然而临床实践发现, 许多常用的抗心律失常药物存在一定的缺陷和问题, 即可能会加

重或诱发新的心律失常^[1]。与西药相比, 抗心律失常中药存在对心律失常的作用靶点少、作用弱且缺乏特异性、有效成分不明确等问题, 影响了对中药抗心律失常作用的深入研究。冬虫夏草

基金项目: 国家自然科学基金(30772581); 浙江省科技厅重点科技攻关项目(2007C23022)

作者简介: 沈剑, 男, 硕士生 Tel: (0571)88208234 E-mail: feitianyijian@zju.edu.cn *通信作者: 颜小锋, 男, 硕士, 教授 Tel: (0571)87784529 E-mail: yanxiaofeng0804@sina.com

(*Cordyceps Sinensis*)是我国的传统中药材。近年有关虫草对心血管系统作用的研究表明,虫草具有抗心律失常及保护缺血心肌等作用^[2-4],但是其发挥抗心律失常作用的机制目前仍不明确。故本实验采用改良技术(专利号 ZL 200610052509.6)获取虫草头孢菌粉的抗心律失常有效部位,从细胞水平观察其对心肌细胞跨膜动作电位(transmembrane action potential, TAP)的影响,以期揭示其抗心律失常的可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SD 大鼠,♂,体质量 205~235 g;成年豚鼠,♂,体质量 220~250 g。由浙江医学科学院实验动物中心提供。SD 大鼠合格证号:SCXK(浙)2008-0033;豚鼠合格证号:SCXK(苏)2009-0005。

1.2 药品和试剂

虫草头孢(*Cordyceps sinensis* Chen.sp.nov)由浙江康恩贝制药股份有限公司制备。虫草头孢菌粉(*Cordyceps Cephalosporium Mycelia*, CCM)活性有效部位由浙江现代中药与天然药物研究院有限公司采用中国专利号 ZL 200610052509.6 的方法提取:①CCM 水提取物浸膏制备:将 CCM 1 kg 用 2~5 倍量的乙醇浸泡 12~48 h 后,超声提取 3 次,每次超声时间为 30 min。合并 3 次超声提取液,回收溶剂,即得到 CCM 乙醇提取物湿浸膏。接着用蒸馏水超声提取 3 次,每次用蒸馏水 3 倍量,超声 30 min。合并 3 次超声水提取物,回收溶剂,即得 CCM 水提取物浸膏。上述用于浸泡和提取的乙醇浓度范围可以在 8%~98%之间;②CCM 水提取物的萃取分离:将通过上述方法获得的物质均匀分散在含有 1%~10%乙醇的蒸馏水(2 000 mL)中,用等体积的有机溶剂(如环己烷、氯仿、乙酸乙酯或水饱和正丁醇等一种或几种混合)萃取,萃取 3 次。分离萃取液,回收溶剂,得到 CCM 萃取物。上述水提取物与混悬溶剂水的体积之比为 3:1,有机溶剂与含有效部位的混悬物体积之比为 1:1;③CCM 水提取物柱层析分离:将上述萃取物进行进一步的硅胶柱层析后,洗脱,即得 CCM 的活性有效部位,洗脱溶剂可选用氯仿或氯仿与甲醇的混合溶剂,选用氯仿与甲醇混合溶剂时,氯仿与甲醇的重量之比在 10~1:1~1 之间。使用时用生理盐水完全溶解,以微孔滤膜过滤。CCM 活性有效部位用制备型高效液相色谱仪进行分离

纯化,共得到 3 个化合物。根据化合物的理化特性和波谱数据,确定这 3 个化合物分别为:尿苷、胸苷和腺苷。经采用高效液相色谱加量法测得尿苷占重量的 35%,腺苷占重量的 38.1%。

垂体后叶素(pituitrin, Pit)由上海禾丰制药有限公司提供;硝酸甘油(nitroglycerin, NTG)由山西康宝生物制品股份有限公司生产。乌拉坦由上海天莲精细化工有限公司提供。其他试剂均为国产分析纯。

1.3 Pit 诱发的大鼠心肌缺血模型及心电图记录

取 50 只 SD 大鼠,♂,随机分为 5 组,每组 10 只:空白对照组(给予生理盐水, NS);阳性对照组(给予 10 mg·kg⁻¹ NTG);低、中、高浓度 CCM 提取物组(分别给予 50, 100, 200 mg·kg⁻¹ CCM 提取物)。大鼠腹腔注射乌拉坦 1.5 g·kg⁻¹ 麻醉,仰卧位固定,用 RM6240C 生物机能实验系统(成都仪器厂)记录标准肢体 II 导心电图,待心电稳定后,腹腔注射各浓度的 CCM 提取物, NTG 和同体积的 NS。各组给药后 5 min 从尾静脉注射 Pit 1.0 U·kg⁻¹, 10 s 匀速推注完。记录用药前和用药后 15, 30 s, 1, 2, 5 min 大鼠心电图 T 波高度变化。T 波高度测量以静息电位(RP)段为基线,每时点测 5 个波型,取其平均值,计算 T 波高度的变化值(无论升高或降低,取变化的绝对值)。同时记录整个实验观察过程中心律失常发生的动物例数。

1.4 豚鼠心室乳头肌标本的制备

取 40 只豚鼠,♂,随机分为 4 组,每组 10 只:空白对照组(给予单纯 Tyrode 液体灌流);低、中、高浓度 CCM 提取物组(分别用含有 10, 30, 100 mg·L⁻¹ CCM 提取物的 Tyrode 液体灌流)。每组分别记录加药前及不同浓度的 CCM 提取物作用后的 TAP。将豚鼠击昏致死,迅速开胸取出心脏,置入 95%O₂ 和 5%CO₂ 混合气体饱和的 Tyrode 溶液中,分离右心室乳头状肌,两端用 3-0 号丝线结扎后水平放入 1 mL 恒温浴槽中。用氧饱和的 30 mL Tyrode 液体(35~37 °C, pH 值为 7.4)持续表面灌流,流速为 4 mL·min⁻¹。给予标本 0.5 g 的前负荷,平衡 1 h 后进行实验。Tyrode 液成分(mmol·L⁻¹): NaCl 137、KCl 5.4、MgCl₂ 1.05、NaH₂PO₄ 0.42、CaCl₂ 1.8、NaHCO₃ 11.9、葡萄糖 5.5,用 NaOH 调 pH 至 7.4。

1.5 TAP 的记录

取有芯毛细管在拉制仪上一步拉制成玻璃微

电极,用 $3\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的KCl溶液充灌。电极电阻为 $30\sim 40\text{ M}\Omega$ 。将充灌好的微电极固定在三维微操纵器上,插入Ag/AgCl引导电极。电极入水后调零,缓慢插入电极,直至引出稳定的动作电位。TAP信号经微电极放大器输入记录系。系统输出波宽 2.0 ms 、 1.0 Hz 、 120% 阈电压的方波,通过YG-1型刺激隔离器诱发乳头状肌动作电位,由计算机实时采集和分析数据。以刺激频率为 1.0 Hz ,灌注速度为 $1.5\sim 2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,单纯Tyrode液灌流心室肌标本 30 min 后,记录心肌细胞TAP,待其波形稳定 10 min 后开始实验并记录动作电位各项电生理参数,此数值作为对照值。实验时换用含不同浓度CCM提取物的Tyrode液灌流标本 10 min ,记录各项参数并与用药灌流前比较,同时以单纯Tyrode液洗脱观察药物效应的变化。

表 1 CCM 提取物对 Pit 诱导的心肌缺血大鼠 T 波的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Tab 1 Effect of CCM on changes of T wave in rats suffered from Pit-induced myocardial ischemia($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组 别	T 波波幅改变/mV				
	15 s	30 s	1 min	2 min	5 min
空白对照组	0.16 ± 0.071	0.08 ± 0.052	0.10 ± 0.075	0.07 ± 0.035	0.04 ± 0.028
CCM 低浓度组($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	$0.09\pm 0.063^{1)}$	0.05 ± 0.031	$0.03\pm 0.029^{1)}$	0.04 ± 0.023	0.05 ± 0.034
CCM 中浓度组($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	$0.08\pm 0.045^{2)}$	$0.04\pm 0.044^{1)}$	0.06 ± 0.061	0.04 ± 0.042	0.03 ± 0.060
CCM 高浓度组($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	$0.04\pm 0.031^{2)}$	$0.03\pm 0.029^{1)}$	$0.04\pm 0.036^{1)}$	$0.02\pm 0.021^{1)}$	0.02 ± 0.025
阳性对照组	$0.03\pm 0.032^{2)}$	$0.02\pm 0.021^{1)}$	$0.02\pm 0.015^{2)}$	$0.03\pm 0.022^{1)}$	0.02 ± 0.037

注:与空白对照组比较, $^{1)}P<0.05$, $^{2)}P<0.01$

Note: Compared with control group, $^{1)}P<0.05$, $^{2)}P<0.01$

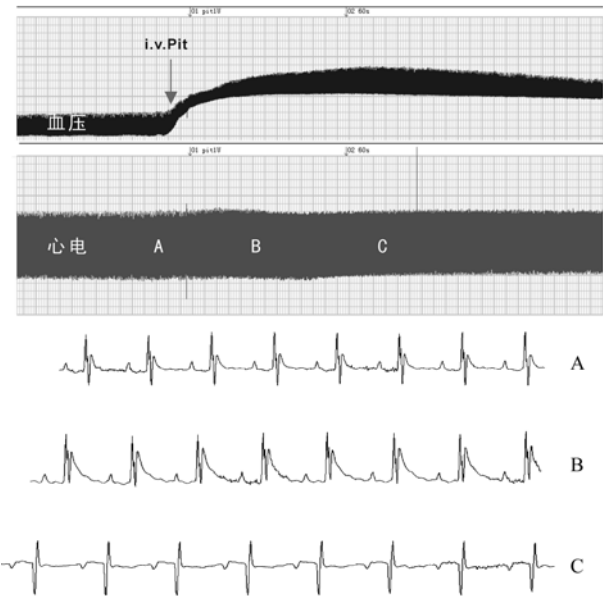


图 1 注射 Pit 后心电图 ST 段和 T 波的变化($\bar{x}\pm s$, $n=10$)
A-注射 Pit 前; B-注射 Pit 后心电图 ST 段和 T 波; C-注射 Pit 后心电图 T 波低平

Fig 1 The ECG changes after Pit injection ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

A-before injected with Pit; B-ST segment and T wave after intravenous injection with Pit; C-flat T wave after injected with Pit

1.6 统计学处理

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 One-way ANOVA 以及 Newman-Keuls *post hoc* test 做统计学分析。心律失常发生率用 χ^2 检验判断各组的显著性差异。

2 结果

2.1 CCM 提取物对 Pit 诱导的心肌缺血大鼠心电图的影响

空白对照组大鼠在尾静脉注射 Pit 后,其心电图 T 波波幅发生双向性改变, 15 s 时以波幅高为主,随后转为低平甚至倒置,偶有心率紊乱现象发生,约 5 min 后恢复,见图 1。与空白对照组比较,低、中、高浓度 CCM 提取物和 NTG 均可明显削弱注射 Pit 对 T 波的影响,见表 1。同时 CCM 提取物可不同程度地减少 Pit 诱导的大鼠心律失常的发生,见表 2。

表 2 CCM 提取物对 Pit 诱导的大鼠心律失常发生率的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Tab 2 Effect of CCM on incidence rate of arrhythmia in rats suffered from Pit-induced myocardial ischemia($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组 别	发生心律失常的大鼠数/总数	心律失常发生率/%
空白对照组	9/10	90.0
CCM 低浓度组($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	7/10	70.0
CCM 中浓度组($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	5/10	50.0 $^{1)}$
CCM 高浓度组($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	4/10	40.0 $^{1)}$
阳性对照组	4/10	40.0 $^{1)}$

注:与空白对照组比较, $^{1)}P<0.05$

Note: Compared with control group, $^{1)}P<0.05$

2.2 不同浓度 CCM 提取物对心室肌细胞 RP 的影响

与空白对照组相比,不同浓度的 CCM 提取物对心室肌细胞作用后 RP 无明显影响,见图 2。

2.3 不同浓度 CCM 提取物对心室肌细胞跨膜动作电位幅值(amplitude of action potential, APA)的影响

与用药前比较,CCM 提取物浓度 30 和 $100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 可明显降低心室肌细胞 APA,见图 3。

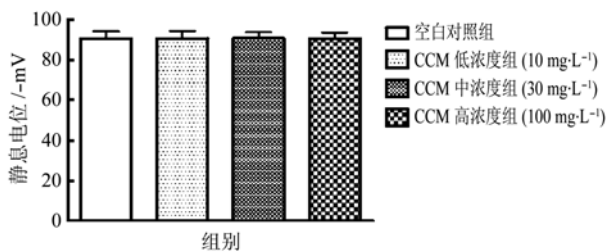


图2 CCM提取物对心室肌细胞作用后静息电位(RP)的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Fig 2 Effect of CCM on RP in ventricular myocytes ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

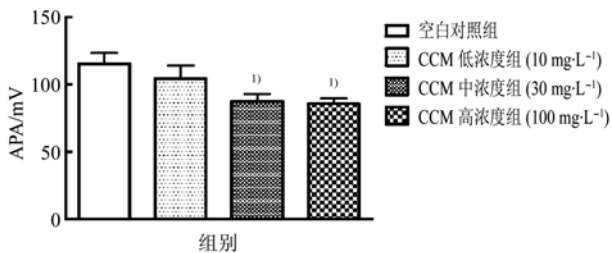


图3 CCM提取物降低心室肌细胞跨膜动作电位幅值($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$

Fig 3 Effect of CCM on APA in ventricular myocytes ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Compared with control group, ¹⁾ $P<0.01$

2.4 不同浓度CCM提取物对心室肌细胞动作电位0相最大上升速率(maximal velocity, $V_{\max}$)的影响

与空白对照组比较,不同浓度的CCM提取物可浓度依赖性的降低心室肌细胞 $V_{\max}$,结果见图4。

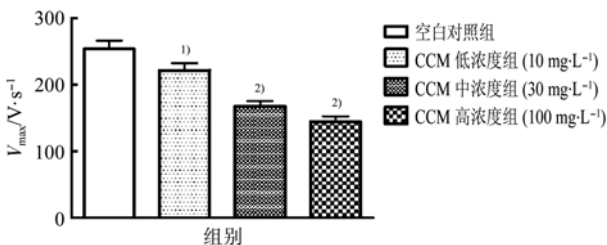


图4 CCM提取物对心室肌细胞动作电位0相最大上升速率的作用($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

与空白对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

Fig 4 Effect of CCM on $V_{\max}$ in ventricular myocytes ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

2.5 不同浓度CCM提取物对心室肌细胞动作电位复极(APD)的影响

与用药前比较,不同浓度的CCM提取物可浓度依赖性的延长心室肌细胞动作电位复极50%(APD₅₀)和复极90%(APD₉₀)的时间,但对动作电位复极20%的时间无显著影响,见表3。

表3 CCM提取物对心室肌细胞动作电位复极的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab 3 Effect of CCM on APD in ventricular myocytes($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	APD ₂₀ /ms	APD ₅₀ /ms	APD ₉₀ /ms
空白对照组	130±10.5	197±16.0	231±12.6
CCM低浓度组(10 mg·L ⁻¹)	147±8.5	228±11.6	278±12.7 ¹⁾
CCM中浓度组(30 mg·L ⁻¹)	157±7.2	251±13.7 ²⁾	308±13.7 ²⁾
CCM高浓度组(100 mg·L ⁻¹)	168±6.6	264±7.0 ²⁾	349±11.2 ²⁾

注:与空白对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

3 讨论

本实验通过高效液相色谱加量法测量出所用的虫草头孢菌粉提取物中尿苷的含量为35%,腺苷的含量为38.1%(重量百分比)。腺苷是人体内一种非常重要的内源性嘌呤核苷酸,在体内发挥着重要的生理生化效应。研究发现,腺苷能够有效对抗肾上腺素和氯化钡等所致室性心律失常,减少大鼠心肌缺血再灌后室颤的发生率,对心血管损伤中起着重要的保护作用^[5-6]。腺苷的抗心律失常作用被认为可能主要通过受体依赖性和cAMP依赖性两种机制,影响心肌膜电流,尤其是钾离子流、钙离子流和超极化激活的离子流。有研究报道^[7],腺苷主要对ATP敏感的钾通道电流和氯通道,以及短暂性内向离子流亦有一定影响作用。因此推测,腺苷可能是CCM提取物中对抗抗心律失常作用的重要物质组成。

心律失常是临床心血管系统疾病最常见的症状之一,严重的心律失常往往导致猝死的发生。Pit能使冠状动脉痉挛,引起心肌供血不足及外周阻力增加,导致心脏后负荷增加,从而出现心肌供血不全及心肌损伤等一系列典型改变,在心电图上可见ST段及T波变化、心律失常等^[8]。本研究发现,静脉注射Pit后大鼠ECG呈现典型的两期变化,注射Pit后即刻出现ST段抬高,T波高耸,此即第1期ECG变化。第2期变化多在注射Pit后20~30s出现,表现为T波低平、双相或倒置,P-R间期延长,心率下降等。而CCM能拮抗Pit诱发T波改变,并减少缺血性心律失常的发生。虽然CCM可对抗缺血性心律失常,但机制不清。

由于心电图是一系列瞬间所有心肌细胞膜电位变化的综合向量在不同导联轴上的反映,因此单个心肌细胞的电变化是心电图的基础。故本实验进一步从细胞水平出发,试图通过观察CCM

对心室乳头肌细胞跨膜电位的影响,揭示其抗心律失常异常作用的机制。本研究结果表明,采用改良技术获得的 CCM 对心室肌细胞 RP 并无影响。心室乳头肌细胞属于快反应细胞,其 0 相去极的机制是由于电压依赖性快钠通道开放,导致大量 Na^+ 快速内流到达 Na^+ 平衡电位所致^[9]。因此, $V_{\max}$ 和 ARA 常被用于反映钠离子通道开放速率和效率,同时也一定程度反映了兴奋的传导速率。本实验发现 CCM 可浓度依赖性地抑制 APA 和 $V_{\max}$,提示 CCM 可能通过抑制 0 相快钠通道而发挥其抗心律失常的作用。此外,心肌细胞 APD 常被用来反映心室肌细胞复极时程的变化,APD₉₀ 主要反映心室肌细胞复极化 1、2、3 期的总时程。适度延长 APD₉₀,可以延长心室肌细胞的有效不应期,能够有助于折返性心动过速的防治。本实验发现,CCM 能显著延长 APD₉₀,提示 CCM 可能同时通过影响心室肌细胞复极过程中相关离子通道,延长心室肌细胞的有效不应期,对抗心律失常。心室肌细胞 1、2、3 期复极化过程中离子通道开放的情况比较复杂。心室肌复极 1 和 3 期主要负载的离子流分别是短暂外向性 K^+ 离子流(I_{to})和进行性增强的 K^+ 离子流(I_{K} 和 I_{K1})^[10-11]。心室肌复极 2 期(即平台期)时,膜电位稳定在平台水平。平台期的长短是决定心室肌细胞复极化总时程的关键。平台期的长短主要取决于钙内向电流(慢钙离子流)和钾外向电流(内向整流钾离子电流和延迟整流钾离子电流)的相互作用,该期也相当于心电图的 ST 段。APD₂₀ 反映心室肌细胞 1 期复极化时程,APD₅₀ 代表心室肌 1 期复极化和平台期总时程,本实验发现 CCM 提取物对 APD₅₀ 显著延长,而对 APD₂₀ 无明显作用,提示 CCM 对心室肌细胞 1 期短暂外向性 K^+ 离子通道(I_{to} 通道)并无明显影响,但可能对平台期慢钙通道、内向整流钾离子通道或延迟整流钾离子通道均有一定程度的抑制作用,从而导致膜电位长时间稳定在平台水平所致。

综上所述,采用改良技术获得的 CCM 提取物在不影响 RP 的基础上,可能通过调节去极化相快钠通道,以及平台期慢钙通道和钾离子通道开放

特性,进而通过降低心肌细胞自律性、延长复极、改变传导速度等多个环节来发挥其抗缺血性心律失常作用。

REFERENCES

- [1] LAFUENTE-LAFUENTE C, MOULY S, LONGAS-TEJERO M A, et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Arch Intern Med, 2006, 166(7): 719-728.
- [2] MA Q Q, WANG Y, SONG Z Y. Study of pharmaco-clinical progression of Chinese caterpillar fungus [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2009, 18(19): 2353-2354.
- [3] GONG X J, JI H, CAO Q, et al. Antagonistic effects of extracts from cultural mycelium of *Cordyceps sinensis* on arrhythmia [J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报) 2001, 32(3): 221-223.
- [4] HAN B, WANG Z J, WANG T, et al. Protective effects of extracts from cultural mycelium of *Cordyceps sinensis* on ischemic cardiocytes and its mechanisms [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2007, 18(3): 529-530.
- [5] TIAN J, WANG X. Effects of adenosine postconditioning on NF- κ B and IL-1 β myocardial following myocardial ischemia-reperfusion in rats [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2010, 8(8): 959-961.
- [6] GUO Q, LI L D, HAO W, et al. Effects of recombination of effective constituent of Cortex Moutan on platelet aggregation and blood [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2010, 27(11): 967-970.
- [7] ZHAO J L, YANG Y J, PEI W D, et al. Intravenous adenosine reduces myocardial no-reflow by decreasing endothelin-1 via activation of the ATP-sensitive K^+ channel [J]. Acta Cardiol, 2008, 63(3): 355-359.
- [8] WANG Z W, HONG T, YANG Z. Protective effect of Anxin on pituitrin-induced myocardial ischemic injury [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2007, 18(1): 81-82.
- [9] CHEN W T, HUANG C X, GUO K, et al. Effect of Wenxin particle on transmembrane action potential in rat left ventricle [J]. Chin J Cardiac Pacing Electrophysiol(中国心脏起搏与心电生理杂志), 2010, 24(4): 341-343.
- [10] AIBA T, SHIMIZU W, INAGAKI M, et al. Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after amiodarone [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2004, 27(7): 901-902.
- [11] LI G P. Research progress of clinical and experimental of *Cordyceps sinensis* preparation on treatment of cardiovascular disease [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol(中国中医药科技), 2007, 14(6): 472-473.

收稿日期: 2011-04-19