

苦参碱调控 ADMA 代谢通路抑制异丙肾上腺素诱导大鼠慢性心力衰竭的作用^{*}

张伟¹ 靳晓晔² 戴贵东³ 王彤¹ 常人元¹ 徐小亚¹ 李蕊¹ 方芳^{4**}

(1. 榆林市第一医院暨延安大学第二附属医院, 陕西 榆林 719000;

2. 榆林市第二医院, 陕西 榆林 719000; 3. 凯里学院化学与材料工程学院,

贵州 凯里 556011; 4. 榆林市中医医院, 陕西 榆林 719000)

摘 要:目的 研究苦参碱对异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)诱导大鼠慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的作用及其对非对称二甲基精氨酸(ADMA)代谢通路的影响。方法 Sprague-Dawley 大鼠皮下注射 ISO ($5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续给药 7 d)建立大鼠慢性心力衰竭模型。苦参碱($100, 50$ 和 $25\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)于 ISO 注射前 1h 前进行灌胃给药, 共 7 d。检测大鼠心功能, 用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、脑钠肽(BNP)和 ADMA 含量, 采用 Western blot 测定心肌组织精氨酸甲基转移酶 1(PRMT1)和二甲基精氨酸二甲胺水解酶 2(DDAH2)的蛋白表达。结果 苦参碱($100, 50$ 和 $25\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)预防给药显著改善了 ISO 诱导心力衰竭大鼠的左心室功能障碍, 降低了模型大鼠升高的 cTnI、BNP、ADMA 血清水平($P < 0.01$), 逆转了模型大鼠心肌组织 DDAH2 蛋白表达下调($P < 0.01$), 而对其 PRMT1 蛋白表达上调无影响。结论 苦参碱通过上调心肌组织 DDAH2 表达, 降低血清 ADMA 含量, 从而改善 ISO 诱发的慢性心力衰竭大鼠的心功能障碍, 且随着苦参碱剂量增加, 改善效果更加明显。

关键词:苦参碱; ADMA; DDAH2; 异丙肾上腺素; 慢性心力衰竭

中图分类号:R256.2

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2022)05-0109-05

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.05.021

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是多种病因所致心脏疾病的终末期阶段, 是一种以心室重构和神经内分泌激素过度激活为主要特征的综合临床综合征^[1-3]。ADMA 是一种内源性一氧化氮合酶(NOS)抑制剂, 与其底物 L-精氨酸竞争结合 NOS, 抑制 NO 合成, 导致内皮功能障碍、氧化应激、细胞凋亡、炎症反应并促进血液凝固, 被认为是一种新型的血管危险因素^[4-5]。血清 ADMA 水平升高与 NYHA 功能分级、血清 NT-proBNP 水平升高呈正相关^[6], 是心力衰竭患者具有短期和长期预后价值的综合临床结果的独立预测因子^[7], 故 ADMA 可作为一种新的心力衰竭标志物用于临床 CHF 的诊断和预后评估。动物实验研究显示, 在异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)诱导的

大鼠急性心肌缺血和 CHF 模型中, 血清 ADMA 水平显著增加^[8-9], 表明 ADMA 可促进 ISO 致大鼠急性心肌缺血和 CHF 的发生发展。苦参碱是从中药材苦豆子(*Sophora flavescens*)中提取的一种具有多种药理活性的生物碱^[10], 研究表明其对 ISO 诱导的心脏肥厚大鼠的心功能和左室重塑的改善作用^[11]。本实验旨在通过小剂量 ISO 诱导大鼠 CHF 为模型, 观察苦参碱对 CHF 大鼠心肌组织 ADMA 代谢通路的影响。

1 仪器与材料

1.1 仪器 MPA 心功能分析系统(上海奥尔科特生物科技有限公司); TY96-II N 型超声细胞粉碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司); Mutiskan Go 酶标仪(美国 Thermo Fisher 公司); PowerPac

* 基金项目:教育部新世纪优秀人才支持计划项目(NECT-06-0916);国家自然科学基金项目(81260509)

** 通讯作者:方芳, 主管药师。E-mail:1179011259@qq.com

Basic 电泳仪(美国 Bio-Rad 公司);Quantity One 凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 试药 苦参碱(批号 80041122,纯度 99.8% 宁夏紫荆花药业股份有限公司);盐酸异丙肾上腺素(美国 Sigma 公司);乌拉坦(中国医药上海化学试剂公司);大鼠 cTnI ELISA 检测试剂盒、大鼠 ADMA ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司);大鼠 BNP ELISA 检测试剂盒(武汉华美试剂有限公司);全蛋白提取试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒(南京凯基生物科技有限公司);DDAH2 抗体(Santa Cruz 公司);PRMT1 抗体(Cell Signaling 公司);兔抗 β -actin 抗体(北京博奥森公司);羊抗兔 IgG-HRP 抗体(Cell Signaling 公司)。

1.3 动物 Sprague-Dawley 大鼠 60 只,SPF 级,雌雄各半,体重(250 ± 20)g,由宁夏医科大学实验动物中心提供,合格证号:SYXK(宁)2009-0001,预养 1 周后进行实验。

2 方法

2.1 实验分组及模型建立 将 60 只大鼠随机分为 5 组,即正常对照组、模型组($ISO, 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、苦参碱预防给药组($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。参照文献^[12]建立大鼠慢性心力衰竭模型,将模型组和苦参碱预防给药组大鼠按 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 皮下注射 ISO,每天 1 次,连续 7 d 给药,而正常对照组给予等体积的生理盐水 7 d。在 ISO 给药 1 h 前,苦参碱预防给药组大鼠分别按 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃苦参碱,每天 1 次,连续 7 d,而正常对照组、模型组大鼠按等体积生理盐水灌胃。

2.2 心脏血流动力学参数测定 各组大鼠于末次给药 24 h 后,用 20% 乌拉坦按 $6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射将其麻醉,固定于鼠台上,用生物电信号电极引导大鼠标准 II 导联心电图,用以观察心率、心肌肥大以及心肌缺血情况。接着切开颈部皮肤,分离右颈总动脉,经颈动脉切口处向心脏方向插入预充肝素(含肝素 $500 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$)的 PE50 心导管,导管另一端经压力换能器与 MPA 心功能分析系统相连接。心导管插入至左心室稳定 10 min 后记录左心室收缩压(LVSP)、左心室终末舒张压(LVEDP)、左心室内压最大上升速率($LV \text{ dP/dt}_{\max}$)和左心室内压最大下降速率($LV \text{ dP/dt}_{\min}$)等血流

动力学参数 5 min,完后导管退出左心室进入颈动脉,记录收缩压、舒张压 5 min,将随机取其 1 min 平均记录值作为实验结果。

2.3 组织样本处理与检测 心功能检测完成后,颈动脉取血,室温下静置 1 h 后低温离心($4 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 10 min)分离血清, $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用;随后开胸摘取心脏经液氮中速冻后, $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。

2.4 血清 cTnI、BNP、ADMA 测定 取 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存的大鼠血清, cTnI、BNP、ADMA 测定按其试剂盒说明书进行统一稀释后加样,加样完成后孵育,用酶标仪(Bio-Rad 公司)于 450 nm 处测定吸光度(OD)值,上述所有测定依据各标准品实验结果分别绘制标准曲线,然后求出各组大鼠血清 cTnI、BNP、ADMA 的含量。

2.5 Western blot 检测 取适量冻存心肌组织,经液氮研磨后,提取组织蛋白,测定蛋白含量,并统一稀释后加入 SDS-PAGE 上样缓冲液置沸水中煮 8 min,室温冷却后, $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用;制备 4% 浓缩胶及 10% 或 7.5% 分离胶,加入蛋白样品,上样量为 45 μg ,电泳分离蛋白质后,转印蛋白于硝酸纤维素膜;载有蛋白的硝酸纤维素膜经 5% 脱脂牛奶封闭后,加入 PRMT1 (1:200), DDAH2 (1:200) 及内参照 β -actin (1:1000) 等一抗 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 过夜,经 PBST 换洗后,加相应二抗孵育,加发光剂,暗室压 X 线片曝光后洗印,扫描照片,条带扫描结果经 Quantity one 软件分析,计算净 OD 值。将目的条带的 OD 值与其相对应的内参 β -actin 的 OD 值相比以校正误差,所得比值代表该目的蛋白的相对含量。

2.6 统计学方法 采用 SPSS 11.5 软件包进行统计分析,实验结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间均数的比较采用 One-way ANOVA 分析, $P < 0.05$ 为存在统计学差异的界限。

3 结果

3.1 苦参碱对 CHF 大鼠血流动力学的影响 如表 1 所示,与正常对照组比较,ISO 组大鼠 LVSP 和 $LV \text{ dP/dt}_{\max}$ 分别降低了 21.0% 和 39.1%, LVEDP 和 $LV \text{ dP/dt}_{\min}$ 分别升高了 74.2% 和 33.3%, 差异有显著性($P < 0.01$), HR 和 SAP 较正常组显著下降($P < 0.05$),提示模型大鼠心功能处于失代偿

期,且心输出量降低。与 ISO 组比较,苦参碱(100,50 和 25 mg · kg⁻¹)预防给药组大鼠血流动力学指标 LVSP 和 LV dP/dt_{max} 均显著增加($P<0.01$),而 LVEDP 和 LV dP/dt_{min} 显著降低

($P<0.01$),表明苦参碱具有改善 ISO 诱导 CHF 大鼠左心室功能障碍的作用;HR 和 SAP 较 ISO 组显著提高($P<0.05$),但 DAP 在各实验组之间无显著性差异。

表 1 苦参碱对 ISO 诱导 CHF 大鼠心率、血压和心功能的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	心率 (beat · min ⁻¹)	血压		左心室功能			
		SAP (mmHg)	DAP (mmHg)	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	LV dP/dt _{max} (mmHg · s ⁻¹)	LV dP/dt _{min} (mmHg · s ⁻¹)
正常对照组	413 ± 24	124 ± 13	71 ± 13	156.22 ± 15.24	-6.44 ± 1.66	8426.73 ± 1136.00	-5533.64 ± 851.11
ISO(5 mg · kg ⁻¹)	385 ± 31▲	113 ± 11▲	74 ± 10	123.40 ± 13.21▲▲	-1.69 ± 0.60▲▲	5131.34 ± 908.54▲▲	-3689.77 ± 519.27▲▲
苦参碱(100 mg · kg ⁻¹)组	407 ± 29*	128 ± 14*	70 ± 12	147.33 ± 14.03**	-4.86 ± 1.31▲**	6966.63 ± 1693.95▲▲*	-4794.20 ± 986.14*
苦参碱(50 mg · kg ⁻¹)组	419 ± 34*	123 ± 15*	73 ± 11	141.76 ± 11.87▲**	-4.21 ± 1.55▲▲*	6393.17 ± 904.64▲▲*	-4594.04 ± 782.69▲*
苦参碱(25 mg · kg ⁻¹)组	413 ± 25*	126 ± 12*	72 ± 9	138.12 ± 13.17▲*	-3.65 ± 1.38▲▲*	6068.26 ± 782.37▲▲	-4466.93 ± 913.12▲▲*

注:vs. 正常对照组,▲ $P<0.05$;▲▲ $P<0.01$;vs. ISO 组,* $P<0.05$,** $P<0.01$

3.2 苦参碱对 ISO 诱导 CHF 大鼠血清 cTnI、BNP、ADMA 的影响 如表 2 所示,与正常对照组比较,ISO 组大鼠血清 cTnI($P<0.01$)、BNP($P<0.01$)和 ADMA($P<0.05$)含量分别升高,表明小剂量 ISO 可诱导大鼠心功能不全和心肌损伤,其发生可能与血清 ADMA 水平升高有关;与 ISO 组比较,苦参碱(100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹和 25 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)预防给药组大鼠血清 cTnI、BNP、ADMA 水平显著降低,显示苦参碱对 ISO 诱导的 CHF 大鼠心功能、心肌损伤具有保护作用,其与降低大鼠血清 ADMA 含量有关。

3.3 苦参碱对 ISO 诱导 CHF 大鼠心肌组织中

PRMT1 和 DDAH2 蛋白表达水平的影响 Western blot 检测结果显示,ISO 组大鼠心肌组织内 PRMT1 蛋白表达较正常对照组明显增加($P<0.01$),而 DDAH2 蛋白表达呈明显降低($P<0.01$),这表明 PRMT1 和 DDAH2 在 ISO 诱导的大鼠慢性心力衰竭中发挥重要作用。与 ISO 组比较,苦参碱(100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹和 25 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)预防给药组心肌组织 DDAH2 蛋白表达明显增高($P<0.01$),但 PRMT1 蛋白表达与 ISO 组无显著性差异,这表明苦参碱通过下调 CHF 大鼠心肌组织内 DDAH2 表达,促进体内 ADMA 分解代谢,从而降低血清 ADMA 水平,详见图 1。

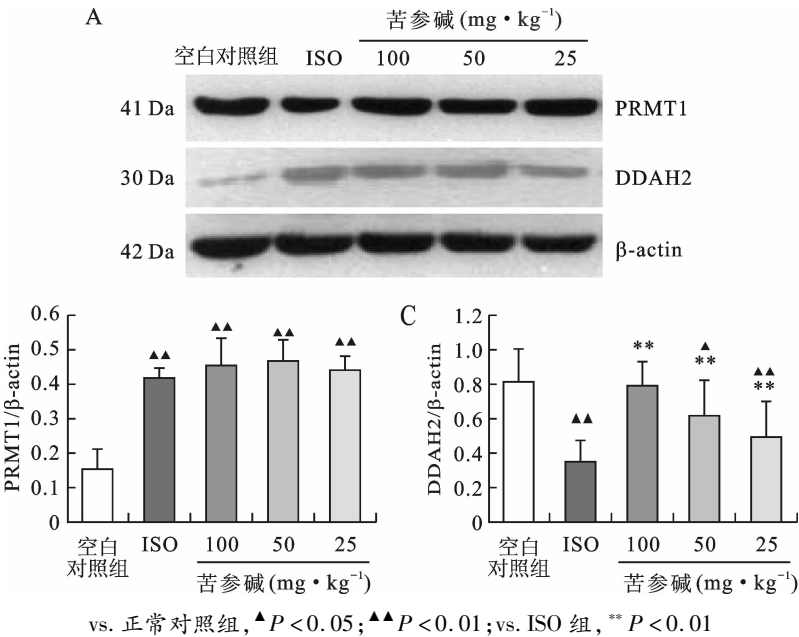


图 1 苦参碱对 ISO 诱导的 CHF 大鼠心肌组织 PRMT1 和 DDAH2 蛋白表达的影响

表2 苦参碱对 ISO 诱导 CHF 大鼠血清 cTnI、BNP 和 ADMA 水平影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	cTnI($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	BNP($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	ADMA($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
正常对照组	138.71 \pm 17.64	65.7 \pm 7.2	434.30 \pm 31.98
ISO(5 mg \cdot kg ⁻¹)组	161.89 \pm 12.16▲▲	125.9 \pm 8.6▲▲	478.14 \pm 28.90▲
苦参碱(100 mg \cdot kg ⁻¹)组	142.83 \pm 8.75**	83.2 \pm 8.9**	381.22 \pm 26.55▲▲**
苦参碱(50 mg \cdot kg ⁻¹)组	145.88 \pm 10.02*	94.7 \pm 7.3**	419.62 \pm 45.40**
苦参碱(25 mg \cdot kg ⁻¹)组	146.10 \pm 10.64*	106.1 \pm 6.9*	428.95 \pm 28.90*

注: vs. 正常对照组, ▲ $P < 0.05$; ▲▲ $P < 0.01$; vs. ISO 组, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4 讨论

本研究结果表明,苦参碱(100 mg \cdot kg⁻¹、50 mg \cdot kg⁻¹和25 mg \cdot kg⁻¹)可显著改善 ISO 诱导的 CHF 大鼠心脏血流动力学异常变化和降低血清 cTnI、BNP 水平,显著上调心肌组织 ADMA 分解代谢通路中 DDAH2 蛋白表达,促进 ADMA 在大鼠体内的分解代谢,进而显著降低 CHF 大鼠的血清 ADMA 水平。因此,本研究认为苦参碱具有明显地改善心功能和心脏保护作用,其机制可能与调控心肌组织 ADMA 代谢途径有关。

ISO 是众所周知的心脏毒性药物,可造成心肌弥漫性坏死、心肌肥厚和心肌纤维化^[13]。本实验采用 ISO(5 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, 7 d)皮下注射的方法建立大鼠 CHF 模型,这种模型由于没有持续存在的损伤因素(如瓣膜疾病、冠状动脉结扎、病毒等),所以能够更好地反映心衰的自然病理过程^[11]。心肌重构是 CHF 发生发展的基本机制,可导致心肌局部舒缩性能和兴奋传导性能发生障碍,心肌僵硬增加,心脏顺应性下降,从而影响心脏充盈和射血效率,心输出量随之减少^[1]。LVSP、LV dP/dt_{max} 和 LVEDP、LV dP/dt_{min} 是评价心肌收缩性和舒张性的重要指标^[11]。cTnI 是心肌损伤高度敏感和特异的指标,而 BNP 是评估充血性心力衰竭的重要指标^[14-16]。本实验采用上述指标评估 5 mg \cdot kg⁻¹ ISO 诱导的大鼠 CHF 模型,结果显示 CHF 模型大鼠 LVSP、LV dP/dt_{max} 较正常对照组显著降低和 LVEDP、LV dP/dt_{min} 较正常对照组显著降低显著升高,提示 ISO 组大鼠发生左心室收缩功能和舒张功能障碍;SAP 和 HR 较正常对照组显著降低,提示 ISO 组大鼠心功能处于失代偿期,不能够向全身供应充足的血流量,表明 ISO 诱导大鼠 CHF 模型复制成功。另外本实验结果还显示模

型大鼠血清 cTnI 和 BNP 的含量较正常对照组显著明显升高,进一步证实大鼠 CHF 模型复制成功,同时还表明 CHF 大鼠存在心肌损伤,这与先前的研究结果一致^[17-18]。给予苦参碱(100、50 和 25 mg \cdot kg⁻¹)可以显著改善血流动力学紊乱和降低血清 cTnI 和 BNP 水平,表明苦参碱对 ISO 诱导的 CHF 大鼠心肌损伤和心功能障碍具有保护作用。

ADMA 不仅是参与心力衰竭发生和发展的新型心血管危险因素,而且被认为是较目前心力衰竭标志物 BNP 更敏感的标志物^[19]。ADMA 是以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,主要由精氨酸甲基转移酶 1(PRMT1)催化蛋白或多肽中的精氨酸残基甲基化,然后甲基化蛋白或多肽在蛋白水解酶(DDAH))的作用下生成的^[19]。迄今为止,发现了两种 DDAH 的亚型(DDAH-1 和 DDAH-2),DDAH1 主要存在于表达 nNOS 的组织中,而 DDAH2 主要存在于表达 eNOS 或 iNOS 的心血管组织中^[20]。因此,心肌组织 ADMA 的生产和消除与 PRMT1 和 DDAH2 密切相关,PRMT1 表达的降低或 DDAH2 表达增多均可以使体内 ADMA 的生成减少^[21],二者是 ADMA 合成与分解代谢通路中的两个关键限速酶。本研究结果显示,ISO 致心力衰竭大鼠心肌组织 PRMT1 的表达较正常对照组显著增高,而 DDAH2 蛋白表达较正常对照组显著降低,其血清 ADMA 水平较正常对照组显著升高,表明 ISO 诱发 CHF 大鼠血清 ADMA 水平的增加与调控心肌组织 PRMT1 和 DDAH2 蛋白表达有关。另外,本研究显示血清 ADMA 水平的升高与 BNP 和 cTn-1 的升高呈正相关,表明 ADMA 作为一种新的心血管危险因子参与了 ISO 致大鼠 CHF 的病理机制。苦参碱(100、50 和 25 mg \cdot kg⁻¹)预防给药 7 天后可显著降低了 CHF 模型大鼠升高的血清

ADMA 水平,并显着上调了 ISO 所致心力衰竭大鼠中 DDAH2 的蛋白表达。然而,对 ISO 所致心力衰竭大鼠心肌组织 PRMT1 蛋白表达上调无显著抑制作用,表明苦参碱通过上调 ADMA 代谢通路中 DDAH2 蛋白表达,促进 ADMA 的分解代谢,从而发挥对 ISO 诱导的大鼠慢性心力衰竭保护作用。

综上所述,苦参碱具有保护 ISO 诱导大鼠慢性心力衰竭的作用,该作用机制与其降低血清 cTnI、BNP 和 ADMA 水平以及上调心肌组织 ADMA 代谢通路中 DDAH2 蛋白表达有关。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.

[2] 范剑峰,方译,郑春华,等.沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭患者的临床疗效分析[J].中国临床药理学与治疗学,2019,24(7):810-814.

[3] 李伟华,曹莉芳,姜威峰,等.应用 cTnT 和 NT-proBNP 水平综合评价左西孟旦治疗老年慢性心力衰竭的疗效[J].空军医学杂志,2016,32(2):102-105.

[4] de Gennaro Colonna V, Bianchi M, Pascale V, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and a novel cardiovascular risk molecule[J]. Medical Science Monitor, 2009, 15(4): RA91-RA101.

[5] Vilcea A, Darabantiu D, Puschita M. The importance of a new cardiovascular risk factor - asymmetric dimethylarginine[J]. Maedica, 2020, 15(3): 373-375.

[6] Pan WJ, Lian BT, Lu HN, et al. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. BioMed Research International, 2020, 2020: 6960107.

[7] Hsu CP, Lin SJ, Chung MY, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts clinical outcomes in ischemic chronic heart failure[J]. Atherosclerosis, 2012, 225(2): 504-510.

[8] Li XB, Wang X, Guo YF, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase and asymmetric dimethylarginine by matrine attenuates isoproterenol-induced acute myocardial injury in rats[J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2012, 64(8): 1107-1118.

[9] 熊爱琴,马萍,刘俊梅,等.瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭大鼠的心脏保护作用及其对非对称二甲基精氨酸代谢通路的影响[J].中国循环杂志,2014,29(9):743-747.

[10] Zhang H, Chen LL, Sun XP, et al. Matrine: a promising natural product with various pharmacological activities [J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 588.

[11] 魏世杰,周家伟,甘梦月,等.苦参碱对心脏肥厚大鼠的心功能和左室重塑的改善作用[J].中国临床药理学杂志,2017,33(4):338-342.

[12] Krenek P, Kmecova J, Kucerova D, et al. Isoproterenol-induced heart failure in the rat is associated with nitric oxide-dependent functional alterations of cardiac function [J]. European Journal of Heart Failure, 2009, 11(2): 140-146.

[13] 卢新华,谭斌,蔡慧,等.马齿苋总黄酮对异丙肾上腺素致心肌缺血损伤的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2016,21(2):154-159.

[14] 刘玉,张颖,王安才.重组人脑利钠肽对慢性收缩性心力衰竭合并利尿剂抵抗患者的疗效及对 TNF- α 、NPY 的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2017,22(7): 814-820.

[15] 郭圣敏,任建明.不同剂量心脉隆注射液对老年慢性心力衰竭患者心功能及血浆 B 型钠尿肽水平的影响[J].医药导报,2016,35(1):54-57.

[16] 林敏瑜,刘菁,辛福顺,等.慢性心衰患者 NT-proBNP、血浆肌钙蛋白 I、hsCRP 检测的意义[J].心血管康复医学杂志,2012,21(4):379-382.

[17] Zhang W, Zhang J, Kang YS, et al. Cardioprotective effects of oxymatrine on isoproterenol-induced heart failure via regulation of DDAH/ADMA metabolism pathway in rats [J]. European Journal of Pharmacology, 2014, 745: 29-35.

[18] 王洋,徐烨华,熊爱琴,等.氧化苦参碱抑制异丙肾上腺素诱导大鼠慢性心力衰竭及对 ADMA 代谢通路的影响[J].中国中药杂志,2014,39(3):471-477.

[19] 袁林华,何华,李辰,等.与不对称二甲基精氨酸的合成、代谢、转运相关的心血管疾病潜在治疗靶点及药物[J].药学进展,2013,37(5):199-206.

[20] 王贝贝,尚茹茹,刘晓红.非对称二甲基精氨酸对心力衰竭作用机制影响的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(2):173-176.

[21] Zhou R, Ma P, Xiong AQ, et al. Protective effects of low-dose rosuvastatin on isoproterenol-induced chronic heart failure in rats by regulation of DDAH-ADMA-NO pathway [J]. Cardiovascular Therapeutics, 2017, 35(2): e12241.

(修回日期:2021-12-29 编辑:崔春利)