

# 炙甘草汤对大鼠实验性心肌缺血再灌注损伤的影响

胡因铭 陈奇\* 张文然  
(江西中医学院 南昌 330006)

**摘要** 本文在 Langendorff 装置上观察了炙甘草汤对大鼠离体心脏冠状动脉前降支结扎再灌注损伤的影响。结果表明,炙甘草汤(8g/L)能显著降低结扎期室性心动过速(VT),再灌注期室颤(VF)和心律失常总发生率,抑制心肌细胞中磷酸肌酸激酶(CPK)和乳酸脱氢酶(LDH)的释放,炙甘草汤2, 4, 8g/L均能显著降低再灌注心肌组织中脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量、增强过氧化物歧化酶(SOD)活性。炙甘草汤的以上作用与钙拮抗剂维拉帕米(Verapamil, 0.5 $\mu$ mol/L)作用相似。

**关键词** 炙甘草汤 心肌缺血再灌注 心律失常

## Effects of Zhigancao Decoction on Myocardial Injury Induced by Experimental Ischemia—reperfusion in Isolated Rat Hearts

Hu Yingming, Chen Qi, Zhang Wenran

(Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006)

**Abstract:** Using Langendorff's device for coronary artery ligation and reperfusion, effects of Zhigancao decoction on myocardial damage induced by ligating and reperfusing descending anterior branch of coronary artery were studied in isolated rat hearts. Zhigancao decoction at a dose of 8g/L was found to produce a marked reduction in the incidence of VT during ligation (ischemia), VF after reperfusion, and arrhythmia in rats. It also remarkably inhibited CPK or LDH release from myocardial cells. In addition, Zhigancao decoction at doses of 2, 4, and 8g/L appeared to increase the activity of SOD and decrease the level of MDA in myocardial tissue. All these effects were similar to those of verapamil (0.5 $\mu$ mol/L).

**Key Words:** Zhigancao decoction, Ischemia—reperfusion, Arrhythmia

炙甘草汤是中医经典《伤寒论》中名方,具有滋阴补血、益气复脉之功效,为历代医家用以主治“心动悸,脉结代”病证的重要方剂<sup>[1]</sup>。临床报道,炙甘草汤加减治疗冠心病心绞痛、心肌梗塞和多种心律失常有效<sup>[2]</sup>。实验研究表明:炙甘草汤可抗多种实验性心律

失常的发生,缩短心律失常持续时间,降低心律失常发生率,对心肌损伤具有保护作用<sup>[3]</sup>。为了进一步研究炙甘草对心脏的作用,阐明其作用机理,我们将该方制成注射剂,观

\* 研究生导师

察了该方对大鼠离体心脏实验性心肌缺血再灌注损伤的保护作用。

## 1 实验材料

**1.1 药品与试验:**炙甘草汤注射液,自己制备,每1ml相当于1g生药;维拉帕米(Verpamil)德国Knoll公司产品,SOD测定试剂盒,江苏金盾生化试剂厂产品;硫代巴比妥酸(TBA),上海试剂二厂产品;1,1,3,3-四乙氧基丙烷,瑞士Fluka公司产品;磷酸肌酸激酶(CPK)试剂盒,上海长征医学科学有限公司(意大利进口分装)产品;乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒,北京中生物生物工程高技术公司产品;Krebs-Henseleit灌流液(简称K-H液)组成:NaCl 118, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25, 葡萄糖 11 (单位mmol/L)。

**1.2 仪器:**LMS-2B型二道生理记录仪,成都仪器厂生产;723型分光光度计,上海第三分析仪器厂生产;AA-800生化自动分析仪(日本)。

**1.3 动物:**Wistar大鼠,体重200~250g,雌雄各半,由江西省实验动物中心提供。

## 2 方法与结果

### 2.1 方法<sup>[4]</sup>

**2.1.1 离体心脏的制备:**取Wistar大鼠,击头致昏,颈动脉放血,迅速开胸摘取心脏,放入预冷的K-H液中,排尽心脏余血,立即进行主动脉插管,连接于Langendorff装置上。

**2.1.2 实验分组:**Wistar大鼠48只,雌雄各半,随机分成6组:(1)正常对照组,灌流装置接好后,以pH7.4的K-H液持续灌流。灌流系统维持恒温37±0.5℃,恒压80cm水柱高(7.8kPa)。稳定灌流约10min后,于肺动脉圆锥旁进针,在左冠状动脉前降支距起始部位约0.5cm处穿一丝线,K-H液持续灌流40min结束;(2)结扎再灌注组,在稳定灌流10min时穿好丝线,5min后用一

内径2mm塑料管剪成槽状置于冠状动脉前降支上(凹槽向外)一并结扎造成心肌缺血。结扎20min后,剪断结扎线解除心肌缺血实现再灌注,再灌注15min;(3)炙甘草汤小剂量组,下称炙甘草汤(小)组,剂量2g/L,即炙甘草汤注射液2ml溶于1升灌流K-H液中;(4)炙甘草汤中剂量组,下称炙甘草汤(中)组,剂量4g/L;(5)炙甘草汤大剂量组,下称炙甘草汤(大)组,剂量8g/L;(6)维拉帕米组,剂量0.5μmol/L。各组均于结扎前5min给药,持续灌流至实验结束。

**2.1.3 心表面心电记录:**大鼠心脏接到装置上以后,将两根银丝电极分别置于主动脉根部和左室游离壁近心尖处(保持电极位置固定),通过二道生理记录仪记录灌流过程中结扎前、结扎期和再灌注期每隔5min表面心电图的变化。

**2.1.4 观测指标:**(1)记录心表面心电图。观察缺血期,再灌注期心电变化;(2)收集缺血15min再灌注10min时的灌流液作CPK和LDH测定(按试剂盒方法测定);(3)各组在结扎前,结扎期5,10,15,20min和再灌注5,10min时冠脉流量;(4)实验结束,剪取左室心肌组织适量,以双蒸水制备10%组织匀浆,测定心肌组织SOD活性(SOD测定盒方法)和MDA含量(TBA显色法)<sup>[5]</sup>。

**2.1.5 统计分析:**计量资料以均数±标准差( $\bar{X}$ ±SD)表示,以t检验比较组间差异;计数资料以精确概率法作显著性检验。

## 2.2 结果

**2.2.1 心律失常:**炙甘草汤(大)组和维拉帕米组均能极显著地抗缺血期和再灌注期心律失常发生,炙甘草汤(小),炙甘草汤(中)对缺血再灌注性心律失常也有一定作用(表1)。

表 1 炙甘草汤对大鼠实验性心肌缺血再灌注心律失常的影响 (n=8)

分 组	剂 量 (g/L)	缺 血 期				再 灌 注 期			
		VP	VT	VF	TI%	VP	VT	VF	TI%
正常对照		0	0	0	0	0	0	0	0
结扎灌注		5 <sup>1)</sup>	6 <sup>1)</sup>	0	87.5 <sup>1)</sup>	2	5 <sup>1)</sup>	7 <sup>1)</sup>	100 <sup>1)</sup>
炙甘草汤 (小)	2	4	3	0	50	2	3	3	50 <sup>2)</sup>
炙甘草汤 (中)	4	2	2	0	25 <sup>2)</sup>	2	2	2 <sup>2)</sup>	37.5 <sup>3)</sup>
炙甘草汤 (大)	8	1	0 <sup>3)</sup>	0	12.5 <sup>3)</sup>	0	1	1 <sup>3)</sup>	12.5 <sup>3)</sup>
维拉帕米	0.5μmol/L	2	0 <sup>3)</sup>	0	25 <sup>2)</sup>	1	1	0 <sup>3)</sup>	12.5 <sup>3)</sup>

注: 与正常对照组比较 <sup>1)</sup>P<0.01; 与结扎再灌注组比较 <sup>2)</sup>P<0.05; <sup>3)</sup>P<0.01;

VP: 室早; VT: 室速; VF: 室颤; TI: 总发生率

2.2.2 CPK 和 LDH: 结扎期和再灌注期的灌流液中 CPK 和 LDH 较正常灌流液显著增加, 炙甘草汤大剂量和维拉帕米能极明显地抑制 CPK 和 LDH 分泌, 炙甘草汤 (小) 和炙甘草汤 (中) 对 CPK 和 LDH 分别有不同的影响 (图 1)。

2.2.3 SOD 活性和 MDA 含量: 结扎再灌注组心肌组织中 SOD 活性较正常对照组显著降低、组织脂质过氧化物 MDA 含量显著升高。炙甘草汤和维拉帕米可明显提高心肌 SOD 活性, 降低组织 MDA 含量 (表 2)。

2.2.4 冠脉流量和心率: 炙甘草汤 (大) 组

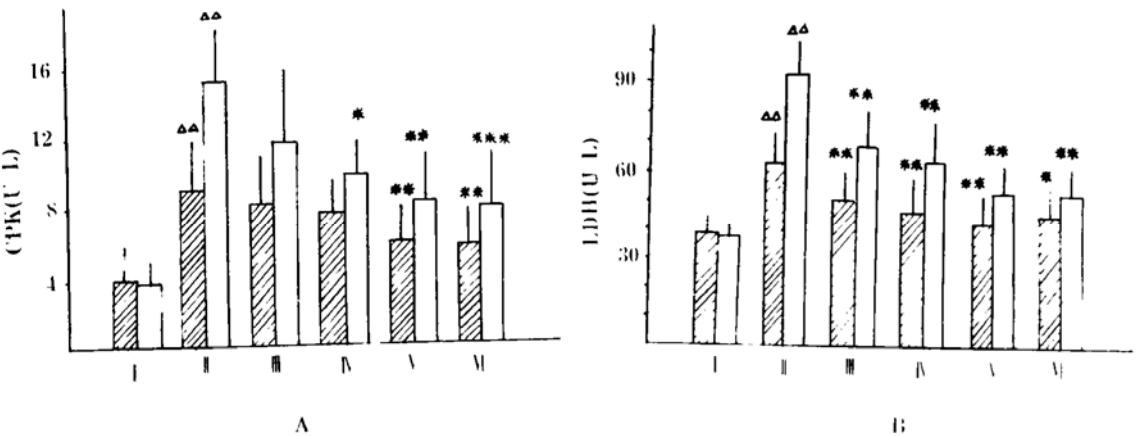


图 1 炙甘草汤对大鼠心肌缺血再灌注时 CPK 和 LDH 的影响 (n=8,  $\bar{X} \pm SD$ )

I 正常对照组, II 结扎再灌注组, III、IV、V 炙甘草汤 (小)、(中)、(大) 组, VI 维拉帕米组

■ 结扎期 □ 再灌注期与 I 比较  $\Delta\Delta$ P<0.01, 与 II 比较, \*P<0.05; \*\*P<0.01

和维拉帕米组在给药后心率显著减慢。冠状动脉结扎后,结扎再灌注组和维拉帕米组心率进一步显著减慢。炙甘草汤各组在缺血期和再灌注期一直维持稳定慢心率。缺血前和再灌注期各组的冠脉流量无显著变化。

表2 炙甘草汤对缺血再灌注心肌组织SOD活性与MDA含量的影响 (n=8) ( $\bar{X} \pm SD$ )

分 组	剂 量 (g/L)	SOD (NU/mg·WW)	MDA (nmol/g·WW)
正常对照		8.68±0.74	133.9±14.2
结扎再灌注		6.13±1.08 <sup>2)</sup>	158.9±14.9 <sup>2)</sup>
炙甘草汤(小)	2	7.33±0.95 <sup>3)</sup>	145.7±14.7 <sup>3)</sup>
炙甘草汤(中)	4	8.12±0.80 <sup>4)</sup>	142.5±14.5 <sup>3)</sup>
炙甘草汤(大)	8	8.25±1.02 <sup>4)</sup>	137.1±13.8 <sup>4)</sup>
维拉帕米	0.5 <sup>1)</sup>	8.44±0.56 <sup>4)</sup>	140.8±14.2 <sup>3)</sup>

注: <sup>1)</sup> 剂量为 mol/L, 与正常对照组比较 <sup>2)</sup> P<0.01; 与结扎再灌注组比较 <sup>3)</sup> P<0.05; <sup>4)</sup> P<0.01;

2.2.4 冠脉流量和心率: 炙甘草汤(大)组和维拉帕米组在给药后心率显著减慢。冠状动脉结扎后,结扎再灌注组和维拉帕米组心率进一步显著减慢。炙甘草汤各组在缺血期和再灌注期一直维持稳定慢心率,缺血前和再灌注期各组的冠脉流量无显著变化。

### 3 讨论

缺血再灌注其危害性已日益受到重视。因此缺血再灌注损伤的研究成为医学研究中的热点。心肌缺血再灌注已被认为是临床上心脏病患者猝死的主要原因之一<sup>[6]</sup>,它常导

致严重的心律失常,心肌组织结构的严重破坏,心功能丧失。

心肌缺血再灌注损伤的病理过程十分复杂,目前认为主要与心肌细胞内钙超载和氧自由基大量形成有关。当心肌缺血缺氧时,组织无氧代谢加强,ATP大量分解,能量代谢异常,细胞内外离子分布紊乱,钙在细胞内积聚增加。钙超载一方面激活细胞膜上的磷脂酶,引起膜磷脂分解而致膜损伤,另一方面可使正常情况下的黄嘌呤脱氢酶(XD)转化为黄嘌呤氧化酶(XO),XO使ATP分解产物次黄嘌呤在再灌注时有氧氧化产生大量氧自由基<sup>[7]</sup>,氧自由基使生物膜发生脂质过氧化。这样钙超载,氧自由基形成,能量代谢和离子分布紊乱,必然造成心肌细胞功能和结构破坏,心功能异常。本研究以大鼠离体心脏为材料,以结扎冠状动脉一定时间再解除结扎复制心肌缺血再灌注模型。发现炙甘草汤对实验性心肌缺血再灌注心律失常,心肌损伤具有较好保护作用,其作用原理可能为阻钙内流,维持正常的离子分布,抗氧自由基而保护细胞膜的正常功能。

### 参 考 文 献

- [1] 陈奇主编. 中成药与名方药理及临床应用. 深圳: 海天出版社, 1991: 299
- [2] 黄成惠等. 广西中医药 1981; (2): 19
- [3] 连晓媛, 陈奇. 陈奇主编: 《中药药理研究方法学》北京: 人民卫生出版社, 1993: 546
- [4] 刘红等. 中国药理学报 1991; 7 (5): 337
- [5] 莫简主编. 医用自由基生物学导论. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 214
- [6] 杨宝峰等. 中国药理学通报 1989; 5 (2): 73
- [7] 苏静怡等. 中华心血管病杂志 1992; 20 (2): 82