

通窍活血汤对犬急性心肌缺血、心脏血流动力学及心肌耗氧量的影响

徐立 尚晓泓 马晓斌 王杨慧 李连达

(中国中医研究院西苑医院基础研究室 北京100091)

摘要 观察了通窍活血汤对犬急性心肌缺血、心脏血流动力学及心肌耗氧量的影响。结果表明:通窍活血汤可明显减轻心肌缺血程度(Σ -ST),缩小经N-BT染色所显示的梗塞区;增加冠脉血流量,扩张冠脉血管;增加动脉血压、左室内压、 dp/dt_{max} 、心输出量及左室作功,提高心肌收缩力;降低心肌耗氧量,改善氧的供需平衡。提示该方剂对心肌缺血有明显的保护作用。

关键词 通窍活血汤 心肌缺血 冠脉血流量 心肌耗氧量

Effects of Tongqiao Huoxue Decoction on Acute Myocardial Ischemia, Cardiac Hemodynamics and Myocardial Oxygen Consumption in Dogs

Xu Li, Shang Xiaohong, Ma Xiaobin, Wang Yanghui, Li Lianda

(Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing, 100091)

Abstract: The effects of Tongqiao Huoxue Decoction (THD) on acute myocardial ischemia, cardiac hemodynamics and myocardial oxygen consumption in dogs were studied. The results demonstrated that THD could significantly improve the following parameters in the experiments: the damage degree of myocardial ischemia (Σ -ST), myocardial ischemia area by stained with N-BT, coronary blood flow, dilation of coronary artery, arterial blood pressure (ABP), left ventricle diastolic pressure (LVDP) and dp/dt_{max} , cardiac output and left ventricle work, myocardial con-

traction force, myocardial oxygen consumption, and the equilibrium of oxygen supply and demand, indicating that THD exerted significantly protective action on myocardial ischemia.

Key words: Tongqiao Huoxue Decoction, myocardial ischemia, coronary blood flow, myocardial oxygen consumption

通窍活血汤是中医传统古方,源于清·《医林改错》,具有活血通窍、行瘀通经之功效,主治头面部血瘀证^[1],但治疗心血管血瘀证的报道较为少见。近期我们的研究发现,通窍活血汤可明显增加大鼠离体心脏心肌缺血模型的冠脉血流量及心肌收缩幅度,对大鼠心肌细胞缺氧缺糖性损伤有直接保护作用;明显抑制家兔血小板聚集及大鼠血栓形成,显著降低大鼠血浆 TXB₂ 含量,升高血浆 6-keto-PGF_{1α} 含量及 6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ 比值,升高大鼠血浆心钠素含量^[2~5],显示该方对心血管血瘀证有一定作用。本研究观察该方对犬急性心肌缺血、心脏血流动力学及心肌耗氧量的影响,旨在进一步探讨其对心血管血瘀证的药效及作用机理,为该方在心血管方面的应用提供实验依据。

1 材料

动物 健康成年杂种犬,体重 11~18kg,雌雄兼用。

药物 通窍活血汤,2g 生药/ml,由西苑医院制剂室提供。异搏定注射液(2.5mg/ml),北京制药厂生产(批号:85072226)。0.9%氯化钠注射液,天津和平制药厂生产(批号:9101293)。硫氮萘酮(盐酸地尔硫萘片,30mg/片),上海延安制药厂生产(批号:9001003)。氯化硝基四氮唑兰(N-BT),上海前进试剂厂生产(批号:911106)。

2 方法与结果

2.1 对犬急性心肌缺血的影响 动物随机分为4组(每组5只):空白对照组,生理盐水 5ml/kg;通窍活血汤大剂量组,2.0g 生药/kg;通窍活血汤小剂量组,1.0g 生药/kg;阳性药对照组,硫氮萘酮 5mg/kg。

动物用戊巴比妥钠(30mg/kg)iv 麻醉,气管插管,连接 SC-3型电动呼吸机;左侧第四肋间开胸,暴露心脏,剪开心包,做心包床;分离冠状动脉左前降支中段,穿线以备结扎用,缝置多点固定式心外膜电极,连接 RM-6100型多道生理记录仪,结扎冠状动脉分离处,造成急性实验性心肌缺血模型;15min后,记录心外膜心电图,作为给药前值,经胃管给予所试药物或生理盐水,于药后30、60、90、120、180min 记录30个标测点心外膜心电图,以此计算心肌缺血程度(Σ -ST)及心肌缺血范围(N-ST)^[6]。进行给药前后自身比较,其变化率进行组间比较。

药后180min 记录完毕,立即取下心脏,称量全心重,在冠脉结扎线以下,平行于冠状沟均匀地将心室部分横断切成5片,置于氯化硝基四氮唑兰(N-BT)染液中,染色15min。用落点求积法(25点/cm²)测量每片心肌双侧的梗塞区(N-BT 非染色区)与非梗塞区(N-BT 染色区),计算出每片心肌的面积、心室总面积和梗塞区总面积。每片心肌称重,计算梗塞区占心室及占全心脏重量的百分比^[7],并进行统计学处理。

2.1.1 对犬心肌缺血(心外膜心电图标测)的影响

2.1.1.1 对犬心肌缺血程度(Σ -ST)的影响

通窍活血汤大剂量组及小剂量组药后30min 起效,心肌缺血程度由药前 283.60±91.41mv、294.00±121.97mv 降低为 224.40±107.74mv、241.40±132.44mv,变化率为 -23.19±14.90%、-19.07±16.67%,与空白对照组(11.21±10.15%)比较均有显著性差异(P<0.01),并持续下降至药后180min

的 $109.00 \pm 62.45\text{mv}$ 、 $134.60 \pm 87.84\text{mv}$ ，变化率为 $-61.67 \pm 20.85\%$ 、 $-55.99 \pm 11.55\%$ ，自身比较及与空白对照组($11.60 \pm 15.81\%$)比较均有显著性差异($P < 0.01$)。阳性对照药硫氮萘酮组心肌缺血程度($\Sigma\text{-ST}$)也明显减轻。

2.1.1.2 对犬心肌缺血范围(N-ST)的影响

附表 通窍活血汤对犬急性心肌梗塞范围的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量	动物数	梗塞区/心脏(%)	梗塞区/心室(%)
空白对照组	5ml/kg	5	7.63 ± 3.52	14.65 ± 3.76
通窍活血汤	2.0g 生药/kg	5	3.23 ± 1.55*	7.42 ± 3.22**
	1.0g 生药/kg	5	3.24 ± 0.90*	6.89 ± 2.56**
硫氮萘酮组	5mg/kg	5	2.35 ± 0.83*	4.42 ± 1.35**

注：与空白对照组比较：* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

组及硫氮萘酮组梗塞区占心室的百分比与空白对照组比较均有显著性差异($P < 0.01$)；三个给药组梗塞区占心脏的百分比与空白对照组比较亦均有显著性差异($P < 0.05$)。提示通窍活血汤和硫氮萘酮有明显缩小心肌梗塞范围的作用。

2.2 对犬心脏血流动力学及心肌耗氧量的影响

动物随机分为4组(每组5只)：空白对照组，生理盐水1ml/kg；通窍活血汤大剂量组，1.0g 生药/kg；通窍活血汤小剂量组，0.5g 生药/kg；阳性药对照组，异搏定0.3mg/kg。实验动物用戊巴比妥钠(30mg/kg)iv 麻醉，气管插管，连接电动呼吸机。施左侧第四肋间开胸术，暴露心脏，分离冠状动脉左旋支及主动脉根部。放置电磁流量计(MFV-1100型，日本光电公司生产)探头，分别测量冠脉血流量及心输出量，计算冠脉阻力、心搏出量、心搏指数及心脏指数^[8]。左心室尖部插管连接压力换能器，经载波放大器(AP-601G)测定左室内压，再经微分器处理计算左室内压上升最大速率(dp/dt_{\max})。分离股动脉，插管测定动脉压，放置心电图肢体导联电极，标测标准Ⅱ导心电图并计算心率。分离颈总动脉及颈外静脉，抽取动脉血，经颈外静脉插管至冠状静脉窦抽取冠状静脉血^[9]，

响 通窍活血汤大、小两个剂量组及空白对照组给药前后心肌缺血范围(N-ST)无明显变化。硫氮萘酮组180min 时间点心肌缺血范围(N-ST)则明显缩小。

2.1.2 对犬急性心肌梗塞范围(N-BT 染色法测定)的影响(见附表)

由附表可见，通窍活血汤大、小两个剂量

以血氧计(UNISTAT 型，美国 AO 公司生产)测定血氧含量，计算心肌耗氧量。将所有观测指标记录于多道生理记录仪(RM-6000型，日本光电公司生产)。手术完毕，待所观察指标稳定后，记录药前值，ip 给药，并于药后3、5、10、15、20、30min 进行记录。将各项观测指标及推导参数进行统计学处理，以不同观察时间的实测值进行给药前后自身比较，其变化百分率进行组间比较，以 t 检验判断其显著性。

2.2.1 对犬血压、心率及心电图的影响

ip 通窍活血汤后，大剂量组表现出即刻血压上升，给药后3min，由药前的 $93.80 \pm 22.70\text{mmHg}$ 上升为 $110.00 \pm 24.21\text{mmHg}$ ，自身比较有显著性差异($P < 0.01$)，其变化率为 $17.90 \pm 10.30\%$ ，与空白对照组($-2.60 \pm 2.11\%$)比较有显著性差异($P < 0.01$)，随着时间的延长逐渐恢复至药前水平；小剂量组血压无明显变化；通窍活血汤大、小剂量组心率均无明显变化。异搏定组血压明显降低，心率明显减慢。各给药组心电图均无明显改变。

2.2.2 对犬冠脉血流量及冠脉阻力的影响

通窍活血汤大剂量组冠脉血流量显著增加，由药前 $59.99 \pm 19.22\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ 增加

为药后3min 68.80 ± 24.91 ml/100g/min,自身比较有显著性差异($P < 0.05$),变化率为 $13.78 \pm 5.61\%$,与空白对照组($-0.75 \pm 5.90\%$)比较有显著性差异($P < 0.01$),药后5min基本恢复至药前水平。通窍活血汤大剂量组及空白对照组冠脉阻力变化均不明显。通窍活血汤小剂量组冠脉阻力由药前的 1.72 ± 0.39 mmHg/ml/100g/min降为药后15min的 1.55 ± 0.39 mmHg/ml/100g/min,自身比较有显著性差异($P < 0.05$),其变化率为 $-18.58 \pm 5.23\%$,与空白对照组($2.50 \pm 6.20\%$)比较有显著性差异($P < 0.01$)。异搏定组冠脉阻力亦明显降低。

2.2.3 对犬左室内压、dp/dt_{max}及左室作功的影响 ip 通窍活血汤,药后3、5min时间点大剂量组左室内压明显升高,其变化率为 $18.22 \pm 11.30\%$ 、 $10.01 \pm 8.75\%$,与空白对照组($-3.56 \pm 4.00\%$ 、 $-2.55 \pm 3.53\%$)比较有显著性差异($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$);dp/dt_{max}变化率为 $28.62 \pm 13.50\%$ 、 $12.99 \pm 13.71\%$,与空白对照组($-1.12 \pm 2.50\%$ 、 $-4.29 \pm 7.75\%$)比较有显著性差异($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$);大剂量组左室作功即刻增加,药后3min变化率为 $24.76 \pm 18.98\%$,与空白对照组($-4.36 \pm 6.40\%$)比较有显著性差异($P < 0.05$),5min后恢复至药前水平;小剂量组上述三项指标作用不及大剂量组。异搏定组上述三项指标明显降低。

2.2.4 对犬心输出量、心搏出量及总外周阻力的影响 通窍活血汤大剂量组心输出量即刻增加,由药前 1.30 ± 0.48 L/min上升为药后3min 1.42 ± 0.49 L/min,自身比较有显著性差异($P < 0.05$),其变化率为 $9.98 \pm 7.50\%$,与空白对照组($-1.76 \pm 4.74\%$)比较有显著性差异($P < 0.05$),5min后逐渐降低;小剂量组心输出量无明显变化;大、小剂量组心搏出量及外周阻力给药前后无明显变化。异搏定组心搏出量变化不明显,但心输出量及外周阻力显著降低。

2.2.5 对犬心肌耗氧量、耗氧指数及氧利用率的影响 通窍活血汤大剂量组药后20min心肌耗氧量下降了 $10.51 \pm 11.81\%$,与空白对照组($-3.23 \pm 4.95\%$)比较有显著性差异($P < 0.05$);小剂量组心肌耗氧量有增加的趋势。大剂量组耗氧指数上升,小剂量组作用不明显。通窍活血汤大、小剂量组氧利用率无明显变化;异搏定组耗氧指数、心肌耗氧量及氧利用率明显降低。

3 讨论

活血化瘀是针对血瘀证“血液该动而止,瘀血该去而留,脉道该通而塞”的特征而确立的一个重要治则。“活血”即活其血脉,“化瘀”即祛其瘀滞。通窍活血汤是活血化瘀古方,临床多用于血瘀证的治疗。血瘀证与血液循环障碍有密切关系。心脏功能、心肌代谢及血流动力学可反映血液循环状况。本文通过结扎犬冠状动脉,造成急性心肌缺血病理模型,以心外膜电极标测的缺血程度(Σ -ST)、缺血范围(N-ST)及N-BT染色标测的梗塞区为指标,观察通窍活血汤对犬急性心肌缺血的影响;本文还以冠脉血流量、心肌耗氧量、心输出量、左室作功为指标观察了通窍活血汤对健康麻醉犬血流动力学及心肌耗氧量的影响。结果表明:通窍活血汤具有以下主要功效:(1)明显减轻由心外膜电图所标测的心肌缺血程度(Σ -ST)及缩小经N-BT染色所显示的梗塞区,促进侧枝循环,增加非缺血区向缺血区供血,改善犬急性心肌缺血;(2)增加冠脉血流量,扩张冠脉血管,增加心肌供血,改善心肌缺血;降低心肌耗氧量,以利于调节和维持心肌在缺血(缺氧)状态下正常氧代谢及能量的供需平衡;(3)增加动脉血压、左室内压、dp/dt_{max}、心输出量、左室作功,使心肌收缩力提高,心脏的“泵”功能得到改善。上述结果提示,通窍活血汤具有改善心血管功能,促进血液循环,调整心肌代谢等功效。这为临床上将该方用于心血管血瘀证的治疗及进一步研究该方的作用机理提供了依据。

参 考 文 献

- [1]王清任.增订医林改错.第一版.上海:广益书局.1951:41
- [2]葛争艳,林成仁,周亚伟等.中国中西医结合杂志 1994;14(8):489
- [3]周亚伟,葛争艳,王敏等.中国中医药科技 1994;1(4):10
- [4]周亚伟,葛争艳,王敏等.中国实验方剂学杂志 1995;1(2):46
- [5]李艳荣,刘京华.实用中西医结合杂志 1994;7(10):596
- [6]中医研究院西苑医院基础室药理组.新医药学杂志.1975;(11):53
- [7]刘建勋,尚晓泓,李连达等.中西医结合杂志(基础理论特集)1990;(10):37
- [8]李连达,刘建勋,尚晓泓等.上海中医药杂志 1984;(2):47
- [9]刘建勋,马晓斌,徐立等.中药新药与临床药理 1991;2(2):6