

蒙古族药朱日很滴丸对缺血再灌注损伤及凝血功能的影响

陆景坤¹, 那生桑¹, 高甜^{1*}, 尚颖¹, 徐彩霞¹, 王跃武¹, 王旭瑞², 王义冲¹

(1. 内蒙古医科大学, 呼和浩特 010020; 2. 内蒙古自治区人民医院, 呼和浩特 010020)

[摘要] 目的:探讨朱日很滴丸对缺血/再灌注损伤及凝血功能的影响。方法:体外培养 H9c2(2-1)大鼠心肌细胞, Na₂S₂O₄ 诱导缺氧/复氧损伤,观察朱日很滴丸含药血清对 H9c2 细胞细胞活力、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性的影响。Wistar 大鼠随机分为 6 组,分别是正常组、模型组、阳性给药组(复方丹参滴丸, 72.9 mg·kg⁻¹)、朱日很滴丸高、中、低剂量组(248, 744, 1 240 mg·kg⁻¹)。采用 Langendorff 法灌流离体大鼠心脏,除空白组外,停灌 30 min 后再灌 30 min,造成心肌缺血再灌注损伤模型。于大鼠左心房插入气囊导管,记录朱日很滴丸对离体心脏血流动力学指标的影响,测定不同时间点冠脉流出液肌酸激酶(creatine kinase, CK),乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的活性。健康家兔 40 只,分为正常组,复方丹参滴丸组(丹参滴丸 37.8 mg·kg⁻¹),朱日很滴丸组低、中、高剂量组(129, 387, 645 mg·kg⁻¹),每组 8 只。连续给药 10 d 后,四通道血凝仪测定凝血酶原时间(prothrombin time, PT),活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),凝血酶时间(thrombin time, TT)和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)。结果:与模型组比较,朱日很滴丸含药血清组能明显增加缺氧/复氧损伤的 H9c2 细胞的活力($P < 0.01$, $P < 0.05$),升高 SOD 活力,降低 MDA 含量($P < 0.05$)。心肌缺血再灌注 30 min 后,与正常组比较,模型组大鼠左心室收缩压(left ventricular systolic, LVSP),左心室内压变化速率($\pm dp/dt_{\max}$)明显下降($P < 0.01$, $P < 0.05$),左心室舒张末期压力(LVDP)明显增加($P < 0.01$),灌流液中 LDH, CK 的含量明显增加($P < 0.01$);朱日很高、中、低剂量组 LVSP, $\pm dp/dt_{\max}$ 明显增加, LVDP 明显降低,灌流液中 LDH, CK 的含量明显降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。朱日很高、中、低剂量家兔组 FIB 明显降低, TT 明显延长($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论:朱日很滴丸能够改善心肌舒缩功能,保护心肌组织,对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用;能够延长凝血时间,有抗凝作用。

[关键词] 朱日很滴丸; 心肌缺血再灌注; 血流动力学; 心肌酶; 凝血因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0143-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016100143

Effects of Mongolian Zhurihen drop pills on Ischemia/Reperfusion Injury and Coagulation Function

LU Jing-kun¹, NA Sheng-sang¹, GAO Tian^{1*}, SHANG Ying¹, XU Cai-xia¹,
WANG Yue-wu¹, WANG Xu-rui², WANG Yi-chong¹

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010020, China;

2. Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010020, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of the Mongolian Zhurihen drop pills on ischemia/reperfusion injury and coagulation function. **Method:** The Na₂S₂O₄-based hypoxia/reoxygenation injury models were established by H9c2 cells *in vitro*. The effects of Zhurihen drop pills on H9c2 cells viability, superoxide dismutase (SOD) activity, and malondialdehyde (MDA) activity were observed. Wistar rats were randomly divided into 6 groups: normal group; model group; positive drug group (Danshen drop pill group 72.9 mg·kg⁻¹); Zhurihen drop pills low, middle, high dose groups (248, 744, 1 240 mg·kg⁻¹). The hearts of rats were isolated and perfused with Langendorff apparatus. Except the rats of normal group, all the other rats were reperused for 30 min after

[收稿日期] 20150129(010)

[基金项目] 内蒙古医科大学蒙医药研究院项目(NYDMYY-2012KX03)

[第一作者] 陆景坤, 硕士, 副研究员, 从事药理毒理研究工作, Tel:0471-6653161, E-mail:lujingkun909@sina.com

[通讯作者] * 高甜, 硕士, 助理研究员, 从事病理研究工作, Tel:0471-6653161, E-mail:360569392@qq.com

30 min of global ischemia, resulting in the myocardial ischemia-reperfusion injury (I/R) models. Balloon catheter was inserted into the left atrium, then myocardial hemodynamic parameters were monitored and recorded, and the biochemical parameters such as lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK) in perfusate were measured as well. 40 healthy rabbits were divided into normal group, positive control group (Danshen pill group $37.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$); Zhurihen drop pills low, middle, high dose groups ($129, 387, 645 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) ($n = 8$ in each group). After administration for 10 consecutive days, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and fibrinogen (FIB) were measured with four channel coagulation analyzer. **Result:** Compared with the model group, H9c2 cells viability was significantly increased ($P < 0.01, P < 0.05$), SOD activity improved, and MDA content was decreased ($P < 0.05$) by the Zhurihen drop pills medicated serum. After I/R for 30 min, compared with the normal group, the rats in model group showed significant decline in left ventricular systolic pressure (LVSP) and positive and negative maximal values of the first derivative of left ventricular pressure ($\pm dp/dt_{\max}$) ($P < 0.01, P < 0.05$), significant increase in left ventricular end diastolic pressure (LVDP) ($P < 0.01$), significant increase in levels of LDH and CK in perfusate ($P < 0.01$). Zhurihen drop pills low, middle, and high dose groups could significantly increase LVSP and $\pm dp/dt_{\max}$ levels, significantly reduce LVDP level, LDH and CK content in perfusate ($P < 0.01, P < 0.05$). **Conclusion:** Zhurihen drop pills can protect cardiomyocyte against hypoxia/reoxygenation injury, improve heart function impairment, protect cardiac tissues, and prolong the coagulation time with anticoagulant effects.

[**Key words**] Zhurihen drop pills; myocardial ischemic reperfusion; hemodynamics; cardiac enzymes; blood coagulation factor

心肌缺血再灌注损伤是缺血性心脏病常见的病理生理过程,同时也是加重心肌损伤的重要原因。研究表明引起再灌注损伤机制是多方面的,包括细胞内离子累积,线粒体膜电位降低,氧自由基大爆发,内皮细胞功能损伤,心肌细胞凋亡,凝血功能障碍等^[1]。许多中药的单体化合物、单味药、复方制剂都有抗心肌缺血再灌注损伤的作用,作用机制研究主要集中在增加内源性抗氧化酶活性,减轻钙超载,减少炎症因子释放,抑制心肌细胞凋亡,抑制血小板聚集等方面^[2-3]。目前临床应用多为复方制剂,其多成分多靶点的综合作用是目前的研究热点。

朱日很滴丸原处方系蒙古族医临床验方,由广枣、红花、栀子等 10 味药组成,能清心火、活血化瘀、改善心功能;用于心慌、气短、胸闷烦躁。临床上用来治疗冠心病、心绞痛、心律失常等,获得了满意的治疗效果^[4-5]。实验观察了朱日很滴丸对缺氧/复氧 H9c2(2-1)大鼠心肌细胞氧化损伤的影响;选用 Langendorff 离体灌流技术,探讨朱日很滴丸干预下离体大鼠心肌缺血/再灌注损伤的血流动力学变化,采集正常家兔静脉血,观察滴丸对正常家兔凝血时间及凝血因子的影响,进而探讨该药对于冠心病、心绞痛的治疗机制。

1 材料

1.1 细胞及动物 H9c2(2-1)大鼠心肌细胞株购

自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。Wistar 大鼠,体重 260 ~ 320 g,购自内蒙古大学动物中心,合格证号 SCXK(蒙)2002-0001;健康家兔 40 只,雌雄兼用,体重 2 ~ 3 kg。购自北京维通利华实验动物有限公司,合格证号 SCXK(京)2005-0003。

1.2 药物及试剂 朱日很滴丸(内蒙古医科大学蒙医药研究院提供),复方丹参滴丸(天津天士力制药股份有限公司,批号 120405),肝素钠(江苏万邦生化医药股份有限公司,批号 1111112),肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司),丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(南京建成生物工程研究所)。K-H 液($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, NaCl 6.92, NaHCO₃ 2.10, KCl 0.35, KH₂PO₄ 0.16, GLU 2.10, MgSO₄ · 7H₂O 0.29, CaCl₂ 0.28, pH 7.4)。DMEM 培养基和胎牛血清(批号分别为 12800017, 1600044, 美国 Gibco 公司),噻唑蓝(MTT, 美国 Amresco 公司);凝血酶时间(TT)测定试剂盒,凝血酶原时间(PT)测定试剂盒,活化部分凝血酶时间(APTT)测定试剂盒,纤维蛋白原(FIB)检测用试剂(德国 TECO 公司)。

1.3 仪器 BL-420S 型离体灌流系统,四道生理记录仪,YY-2 型药液泵,HW-1000 型超级恒温水浴(成都泰盟科技有限公司);BIOBASE-SAPPHIRE 型全自动生化仪(爱尔兰蓝宝石公司),XHF-11 型电

动玻璃匀浆机(宁波新芝生物科技股份有限公司), MC-4000PLUS 型四通道血凝仪(德国 TECO 公司), 3K-15 型低温离心机(美国 Sigma 公司), Model 680 型酶标仪(日本 Bio-Rad 公司), SW-CJ-2FD 型无菌超净工作台(上海博讯实业有限公司), BDS200 型倒置显微镜(重庆奥特光学仪器有限责任公司)。

2 方法

2.1 对缺氧/复氧大鼠心肌细胞 H9c2(2-1)氧化损伤的影响

2.1.1 含药血清的制备 取 10 只 Wistar 大鼠,随机分为 5 组,分别为朱日很滴丸高、中、低剂量组(1.24, 3.72, 6.20 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),阳性药组(复方丹参滴丸 0.37 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)和空白血清组。空白组 *ig* 给予等量的溶媒,各给药组给予相应药物,连续 5 d,于末次给药前禁食 12 h,给药后 60 min,腹主动脉采血,静置 30 min, 3 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 低温离心 15 min 分离血清,56 $^{\circ}\text{C}$ 水浴灭活 30 min,0.22 μm 微孔滤膜过滤后置于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存,待用。

2.1.2 H9c2(2-1)细胞存活率的影响 H9c2 细胞培养在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液中,细胞融合达到 80% 至 90% 的时候,0.25% 胰酶消化传代。取对数生长期 H9c2 细胞,以 1×10^5 个/L 接种于 96 孔板或 24 孔板,常规培养 24 h 后,将细胞分为 7 组,分别为正常组、空白血清组、模型组、复方丹参滴丸组、高、中、低剂量朱日很滴丸含药血清组,除正常组外均换成无血清的 DMEM 培养液。空白血清组、模型组加入空白血清,各给药组分别加入相应的含药血清,细胞继续培养 2 h 后除正常组和空白血清组外,其他各组均用 4 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 缺氧 2 h, 5% CO_2 培养箱 37 $^{\circ}\text{C}$ 复氧 16 h。MTT 法于 490 nm 波长酶联免疫检测仪检测细胞活力;相同干预条件下,收集各组细胞培养上清液检测 MDA 含量和 SOD 活性。Hochest/PI 荧光染色法进行凋亡检测。

2.2 对大鼠离体心脏缺血/再灌注损伤的影响^[6-7]

2.2.1 离体心脏 Langendorff 灌注模型制备 Langendorff 灌注装置提前 38 $^{\circ}\text{C}$ 恒温,充 95% O_2 , 5% CO_2 , 10 min。Wistar 大鼠经 0.3% 戊巴比妥 *ip* 麻醉后,舌下静脉注射肝素钠(25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行肝素化。迅速开胸,将心脏迅速取出,移至贮有预冷的 K-H 营养液的培养皿中,清洗心脏残留血液后迅速把主动脉接至灌注装置上,K-H 液持续逆向灌注,流速为 10~15 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。用左心室内气囊传递压力测定心室内压,通过 BL-420 生物信号采集系统记录左室收缩曲线,记录左心室各项心功能指标,

包括心率(HR),左室收缩压(LVSP),左室舒张末压(LVEDP),左室内压最大上升速率($+dp/dt_{\text{max}}$),左室内压最大下降速率($-dp/dt_{\text{max}}$)。

2.2.2 对缺血/再灌注损伤(I/R)模型的影响 Wistar 大鼠 72 只,随机分为 6 组,分别是正常组,模型组,阳性给药组(复方丹参滴丸 72.9 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),朱日很滴丸低、中、高剂量组(248, 744, 1 240 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组。正常组、模型组给予溶媒 0.5% 羧甲基纤维素钠,各给药组给予相应药物,连续给药 7 d,于末次给药后 1 h,取心脏做离体 Langendorff 灌注模型,正常灌注 10 min 后,除正常组外,所有离体心脏均停灌 30 min,再灌注 30 min 造成 I/R 模型。期间实时记录左心室各项心功能指标:LVSP, LVDP, $\pm dp/dt_{\text{max}}$, HR。分别于给药前 1 min,再灌注后 30 min 时取灌流液于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冻存待测。标本收集后用全自动生化分析仪测定 LDH, CK 活性。

2.3 对正常家兔凝血因子、凝血时间的影响 取健康家兔 40 只,将动物随机分为正常组,复方丹参滴丸组(37.8 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),朱日很滴丸组低、中、高剂量组(129, 387, 645 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)。每组 8 只。连续 *ig* 7 d,每日 1 次。于末次给药实验前,禁食不禁水 12~24 h,耳缘静脉采血,将血液与抗凝剂按 9:1 比例混合,3 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,离心 10 min,分离血浆,四通道血凝仪测定 PT, TT, FIB, APTT。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,所有数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用 *t* 检验法,各组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对缺氧/复氧 H9c2 大鼠心肌细胞的影响 与正常组比较,模型组细胞活力, SOD 活性明显降低, MDA 含量明显增加($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与模型组比较,朱日很滴丸含药血清高、中、低剂量组均能明显增加细胞活力($P < 0.01$, $P < 0.05$);朱日很滴丸高、中剂量组能明显降低 MDA 含量($P < 0.05$);朱日很滴丸低、中剂量组能明显增加 SOD 活性($P < 0.05$)。见表 1。

3.2 对 I/R 心脏血流动力学的影响 各组大鼠离体心脏在 I/R 前平衡时血流动力学指标差异无统计学意义。再灌注 30 min 时,与正常组比较,模型组 LVSP, $\pm dp/dt_{\text{max}}$ 明显下降($P < 0.01$, $P < 0.05$), LVDP 明显增加($P < 0.01$);与模型组比较,复方丹参滴丸组、朱日很滴丸高、中、低剂量组上述指标均有明显改善($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 朱日很滴丸对缺氧/复氧 H9c2 大鼠心肌细胞细胞活力,MDA 含量,SOD 活力的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of Zhurihen drop pill on cell vitality,MDA content and SOD activity of hypoxia/reoxygenation H9c2 rat myocardial cell

($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	细胞活力(A)	MDA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	SOD/ $U \cdot L^{-1}$
正常	-	0.471 ± 0.015	1.42 ± 0.23	24.04 ± 1.52
空白血清	-	0.464 ± 0.023	1.46 ± 0.36	23.07 ± 2.36
模型	-	0.363 ± 0.022 ²⁾	1.79 ± 0.35 ¹⁾	21.00 ± 1.69 ¹⁾
复方丹参滴丸	0.37	0.415 ± 0.045 ⁴⁾	1.31 ± 0.38	23.49 ± 2.01 ³⁾
朱日很滴丸含药血清	1.24	0.397 ± 0.019 ³⁾	1.42 ± 0.49	22.14 ± 0.11 ³⁾
	3.72	0.431 ± 0.041 ⁴⁾	1.17 ± 0.52 ³⁾	22.03 ± 1.04 ³⁾
	6.20	0.417 ± 0.052 ³⁾	1.26 ± 0.39 ³⁾	22.57 ± 3.45

注:与空白血清组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

表 2 朱日很滴丸对离体缺血再灌注大鼠心功能指标恢复率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of Zhurihen drop pill on cardiac function index of recovery rate of ischemia reperfusion rat *in vitro* ($\bar{x} \pm s$) %

组别	剂量/ $mg \cdot kg^{-1}$	n	LVSP	LVDP	+ dp/dt	- dp/dt	HR
正常	-	8	107.18 ± 17.64	90.67 ± 24.34	100.94 ± 11.72	92.56 ± 15.92	105.43 ± 18.42
模型	-	11	69.94 ± 15.85 ¹⁾	194.91 ± 57.07 ²⁾	70.22 ± 11.23 ²⁾	72.01 ± 12.28 ¹⁾	123.46 ± 52.17
复方丹参滴丸	72.9	9	69.22 ± 34.39	67.12 ± 34.39 ⁴⁾	108.77 ± 40.73 ⁴⁾	117.08 ± 32.89 ⁴⁾	102.05 ± 42.36
朱日很滴丸	248	10	124.35 ± 50.56 ³⁾	125.98 ± 73.66 ³⁾	102.16 ± 35.53 ³⁾	100.00 ± 32.16 ³⁾	97.54 ± 43.71
	744	9	101.92 ± 42.52 ³⁾	95.56 ± 58.45 ⁴⁾	103.94 ± 29.23 ⁴⁾	110.42 ± 35.07 ⁴⁾	66.44 ± 22.12
	1 240	10	106.89 ± 39.52 ³⁾	93.35 ± 38.69 ⁴⁾	108.03 ± 26.64 ⁴⁾	106.52 ± 24.18 ⁴⁾	109.66 ± 42.79

3.3 对离体缺血再灌注心脏灌流液心肌酶的影响

与正常组比较,模型组灌流液中 LDH,CK 的含量明显增加($P < 0.01$);与模型组比较,复方丹参滴丸组和朱日很低、中、高剂量组 LDH,CK 均明显降低($P < 0.01, P < 0.05$)。缺血前各组间均无明显变

化。见表 3。

3.4 对正常家兔凝血时间及凝血因子的影响 复方丹参滴丸组、中、高剂量组 TT,FIB 明显高于正常组($P < 0.05, P < 0.01$);低剂量组 FIB 明显高于正常组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 朱日很滴丸对大鼠离体缺血再灌注大鼠心脏流出液中 LDH,CK 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effects of Zhurihen drop pill on LDH and CK of heart effluent in recovery rate of ischemia reperfusion rat *in vitro* ($\bar{x} \pm s$) $U \cdot L^{-1}$

组别	剂量/ $mg \cdot kg^{-1}$	n	缺血前		复灌 30 min	
			CK	LDH	CK	LDH
正常	-	8	14.57 ± 3.75	17.71 ± 7.48	15.86 ± 4.71	16.06 ± 3.99
模型	-	11	15.59 ± 7.12	17.36 ± 6.13	39.39 ± 8.442)	37.82 ± 7.532)
复方丹参滴丸	72.9	9	19.73 ± 7.65	16.68 ± 6.58	16.63 ± 7.62 ⁴⁾	28.49 ± 10.24 ³⁾
朱日很滴丸	248	10	16.89 ± 6.48	19.48 ± 6.52	23.32 ± 13.25 ³⁾	18.99 ± 4.61 ⁴⁾
	744	9	13.79 ± 3.24	17.71 ± 6.71	14.72 ± 3.89 ⁴⁾	10.75 ± 2.71 ⁴⁾
	1 240	10	13.13 ± 4.40	11.53 ± 2.99	16.32 ± 2.88 ⁴⁾	15.12 ± 3.16 ⁴⁾

4 讨论

蒙古族医国医大师苏荣扎布老师采用以“三根为核心”的心脑血管病整体观和“给血管活血化痰”的治疗方法,在临床治疗心脑血管病方面取得了杰

出成就^[4]。朱日很滴丸是在国医大师治疗冠性病、心绞痛的经典方剂的基础上经超临界萃取工艺制成的滴丸制剂,在前期工作中对 4 个提取部位进行了指标成分和药效活性相结合的正交筛选,以最佳组

表 4 朱日很滴丸对家兔凝血时间及凝血因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Effects of Zhurihen drop pill on thrombin time and clotting factors in rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	TT	PT	FIB	APTT
正常	-	21.10 ± 0.96	7.03 ± 0.86	215.00 ± 38.90	14.75 ± 0.81
复方丹参滴丸	37.8	24.96 ± 3.95 ¹⁾	6.90 ± 0.38	133.25 ± 64.93 ²⁾	15.50 ± 1.19
朱日很滴丸	129	23.11 ± 2.99	6.93 ± 0.48	160.75 ± 55.62 ¹⁾	15.66 ± 1.98
	387	24.85 ± 3.12 ²⁾	6.34 ± 1.46	167.88 ± 57.10 ¹⁾	14.18 ± 1.67
	645	25.75 ± 5.45 ¹⁾	6.26 ± 0.83	149.00 ± 54.49 ¹⁾	14.76 ± 1.32

方制备成朱日很滴丸。以往的研究表明朱日很滴丸能够降低体外培养的心肌细胞氧化损伤,增加小鼠耐缺氧能力,减少氯化钙诱导的小鼠心律失常持续时间,改善垂体后叶素诱导的大鼠心肌缺血^[8]。

现代医学研究表明冠心病、心绞痛是脂质代谢异常,在凝血、炎症反应等因素的共同作用下,心肌短暂性缺血、缺氧所引起的心功能、血栓形成及血流动力学改变^[9-10]。本实验进一步探讨朱日很滴丸对缺氧/复氧的 H9c2(2-1)大鼠心肌细胞,大鼠离体心脏 I/R 和正常家兔凝血因子的影响。实验结果显示, H9c2 细胞缺氧/复氧能引起细胞活力降低, MDA 释放增加, SOD 活力下降, 朱日很滴丸各组合药血清都能增加细胞活力, 高、中剂量组减少 MDA 含量, 低、中剂量组能增加 SOD 活力。心肌缺血再灌注 30 min 后, 模型组大鼠心肌舒缩功能严重受限, LVSP, $\pm dp/dt_{max}$ 明显下降, LVDP 明显增加; 心肌细胞破损, 细胞膜通透性增加, 心肌酶 LDH, CK 外漏致灌流液中, 灌流液中 LDH, CK 的含量明显增加。朱日很高、中、低剂量组均能有效改善离体大鼠心脏舒缩功能, 明显增加 LVSP, $\pm dp/dt_{max}$, 降低 LVDP, 降低灌流液中 LDH, CK 的含量。同时, 朱日很滴丸还能明显降低纤维蛋白原 (FIB) 含量, 延长正常家兔的凝血酶时间。综上所述, 朱日很滴丸能明显减轻心肌再灌注造成的损伤, 对心肌细胞有保护作用, 具有抗凝作用, 但确切机制还有待深入研究。

[参考文献]

[1] 汤喜兰. 广枣抗心肌缺血再灌注损伤的物质基础及作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.

[2] 韵海霞, 芦殿香. 中药抗心肌缺血再灌注损伤与基因表达的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9):360-364

[3] 李寅超, 何永侠, 郜凤香, 等. 中药有效组分防治心肌缺血再灌注损伤机制研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(4):501-506

[4] 董平, 麻春杰, 孟俊全, 等. 蒙医药防治心血管疾病研究概况[J]. 安徽医药, 2011, 15(2):238-240

[5] 宝音仓. 苏荣扎布学术思想和临床经验总结及治疗心绞痛的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2011.

[6] 任小宇, 孙桂波, 张强, 等. 三七茎叶皂苷对大鼠离体心脏缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(1):92-96.

[7] 高枫, 孙桂波, 任小宇, 等. 丹酚酸 B 对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(3):358-360.

[8] 陆景坤, 王跃武, 尚颖, 等. 蒙族药朱日很滴丸组分配比药效学评价[J]. 中华中医药杂志, 2015, 8:2893-2897.

[9] 刘晓霞, 亢瑞娜. 姜炭对虚寒性出血证大鼠凝血功能, 血栓素 B2 和 6-酮-前列腺素 F_{1α} 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9):190-193.

[10] 胡金萍. 活血化痰中药对冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(5):32-33.

[责任编辑 周冰冰]