

基于 NF- κ B 通路的参芍胶囊保护大鼠心肌缺血再灌注损伤的机制分析

赵桂峰^{1*}, 黄欣玮², 吴丽玉²

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381; 2. 天津中医药大学, 天津 300193)

[摘要] **目的:**观察参芍胶囊及有效组分对大鼠心肌缺血再灌注损伤(MIRI)的保护作用及基于核转录因子- κ B(NF- κ B)炎症通路探讨其作用机制。**方法:**雄性 Wistar 大鼠,采用左冠状动脉前降支结扎 30 min,再灌注 120 min 制备大鼠 MIRI 模型。随机分为 7 组,分别为假手术组(Sham),模型组(I/R),参芍胶囊 250 mg·kg⁻¹组(SS250),参芍胶囊 500 mg·kg⁻¹组(SS500),人参茎叶总皂苷组(TGSL),白芍浸膏粉组(Pae)及阿托伐他汀组(Ator),预灌胃 7 d。2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)法测大鼠心肌梗死面积;生化法测血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)和乳酸脱氢酶(LDH);酶联免疫吸附测定(ELISA)法测白细胞介素(IL)-1 β ,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-10 含量;蛋白质免疫印迹(Western blot)测 NF- κ Bp65,p-NF- κ Bp65 水平。**结果:**与 I/R 组比较,SS250 组,SS500 组,TGSL 组,Pae 组及 Ator 组心肌梗死面积缩小($P < 0.05$, $P < 0.01$);SS250 组,SS500 组,TGSL 组及 Ator 组血清 CKMB 及 LDH 水平明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);SS250 组,SS500 组和 TGSL 组 TNF- α 含量降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);SS250 组,SS500 组,Pae 组和 Ator 组 IL-1 β 含量明显降低($P < 0.05$);SS250 组,SS500 组 IL-10 含量明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);SS250 组和 SS500 组 p-NF- κ Bp65 蛋白表达水平显著降低($P < 0.01$)。**结论:**参芍胶囊对 MIRI 大鼠心脏具有保护作用,抑制 NF- κ B 炎症通路的过度激活是其作用机制之一,在抑制 NF- κ B 表达方面参芍胶囊高剂量组优于其单一有效成分。

[关键词] 参芍胶囊; 心肌缺血再灌注损伤; 核转录因子- κ B(NF- κ B); 炎症

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)12-0145-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017120145

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170324.1417.032.html>

[网络出版时间] 2017-03-24 14:17

Cardioprotective Mechanism of Shenshao Capsule Against Myocardial Ischemia-reperfusion Injury in Rats Based on NF- κ B Pathway

ZHAO Gui-feng^{1*}, HUANG Xin-wei², WU Li-yu²

(1. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300381, China; 2. Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the cardioprotective effect of Shenshao capsule and its effective components against myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) in rats and explore its action mechanism based on the nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway. **Method:** Male Wistar rats were used to establish MIRI models by ligation of left anterior descending coronary artery for 30 min and reperfusion for 120 min. Then these rats were randomly divided into sham operation group (Sham), ischemia/reperfusion group (I/R), Shenshao capsule 250 mg·kg⁻¹ group (SS250), Shenshao capsule 500 mg·kg⁻¹ group (SS500), total ginsenoside of Ginseng stems and leaves group (TGSL), paeony group (Pae) and atorvastatin group (Ator). All of these rats received intragastric administration for 7 days. Then the myocardial infarction area was detected by triphenyltetrazolium

[收稿日期] 20161221(015)

[基金项目] 2012 年教育部“创新团队发展计划”中医药防治心血管疾病研究项目(IRT1276);2015 年度天津市卫生和计划生育委员会中医中西医科研课题(2015086)

[通讯作者] * 赵桂峰, 硕士, 副主任医师, 从事中医药防治心血管疾病的临床与基础研究, Tel:022-27432329, E-mail:13920973198@139.com

chloride (TTC) method; the levels of serum creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH) were measured by automatic biochemical analyzer. The content of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and IL-10 were determined with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA); while Western-blot was used to detect the expression levels of NF- κ Bp65 and p-NF- κ Bp65. **Result:** As compared with I/R group, the myocardial infarction size was reduced in SS250, SS500, TGSL, Pae and Ator groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$); CKMB and LDH levels were significantly decreased in SS250, SS500, TGSL and Ator groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The TNF- α level was decreased in SS250, SS500 and TGSL groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the IL-1 β level was decreased in SS250, SS500, Pae and Ator groups ($P < 0.05$); the level of IL-10 was increased in SS250 and SS500 groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$); and the p-NF- κ Bp65 protein expression level was decreased significantly in SS250 and SS500 groups ($P < 0.01$). **Conclusion:** Shenshao capsule had cardioprotective effect for MIRI rats, and the mechanism may be associated with inhibiting the over activation of NF- κ B expression pathway, and the effect of Shenshao capsule high dose group was superior to its single active ingredient.

[**Key words**] Shenshao capsule; myocardial ischemia-reperfusion injury; nuclear factor- κ B (NF- κ B); inflammation

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI) 的概念是由 Jennings 等在 1960 年首次提出,指缺血心肌组织在血液重新灌流后,出现更严重、更明显的功能障碍及损伤,甚至导致心肌发生不可逆损伤的现象。其中炎症反应是 MIRI 的重要病理机制之一。中性粒细胞黏附于内皮细胞,释放大量炎症介质,介导炎症损伤。核因子- κ B(NF- κ B) 作为重要的炎症转录因子,其活化是 MIRI 早期炎症介质表达的始动因素^[1]。复方中药在抑制炎症反应方面已证实具有良好的作用,黄芪多糖、西洋参茎叶皂苷能够降低 MIRI 大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)生成,抑制炎症反应^[2-3]。所以,近年来对中医药具体作用机制的研究已成为研究热点。

参芍胶囊是由人参茎叶皂苷和白芍制成的中成药制剂。具有活血化瘀,益气止痛的功效,是临床治疗冠心病的国家中药保护品种。前期研究发现该药具有抗炎,稳定斑块的作用^[4],其中人参皂苷 Rg₁ 和芍药苷预处理可以抑制 MIRI 大鼠 NF- κ B 蛋白的表达,降低炎症介质释放^[5-6]。但复方的抗炎具体机制尚无文献报道,同时,复方制剂与 2 种有效组分之间在机制上的差异与协同作用也尚待研究。所以,本研究从炎症通路 NF- κ B 的角度研究参芍胶囊复方及其有效组分对 MIRI 大鼠心脏的保护机制,以期能够阐明其不同的作用靶点,为进一步深入开发研究奠定基础。

1 材料

1.1 动物 成年健康雄性 Wistar 大鼠,体重 250 ~ 300 g, SPF 级,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号 SCXK(京)2012-0001。本研

究所涉及的动物实验均符合中国伦理委员会有关动物研究指导原则。

1.2 药物及试剂 参芍胶囊、人参茎叶总皂苷、白芍浸膏粉(保定天浩制药有限公司提供,批号 150701);阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批号 L14582);肌酸激酶同工酶(CK-MB)及乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号分别为 150501,150533);2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC,北京索莱宝科技有限公司,批号 G3004);TNF- α ,白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-10 试剂盒(美国 Usen Life Science Inc 公司,批号分别为 SEA133Ra, SEA563Ra, SEA056Ra);NF- κ Bp65 及 p-NF- κ Bp65(武汉博士德生物工程有限公司,批号分别为 8242,3033)。

1.3 仪器 7020 型全自动生化分析仪(日本日立公司),SpectraMax 190 型酶标仪(美国 Molecular Devices 公司),Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件(美国 Media Cybernetics 公司),ChemiDoc XRS 型凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 动物模型复制与评价 将各组大鼠于术前禁食 12 h,自由饮水,记录体重,用 5% 水合氯醛(6 mL·kg⁻¹)腹腔注射麻醉。等待 2 ~ 5 min 后,仰卧位固定,消毒左侧胸前及腋下皮肤,胸部备皮。记录 II 导联心电图。沿左侧第 3,4 肋间剪开左胸皮肤约 1 cm,止血钳逐层分离皮下组织。用弯止血钳撑开胸廓,将心脏挤出胸腔,持 5/0 无创缝合针丝线,于肺动脉圆锥与左心耳之间,在离左冠状动脉前降支起始部约 2 mm 处进针,深度 1 mm,在结扎处预先垫一根 1/0 粗棉线,而后把冠脉及棉线一起结扎,

第二结为滑结,随后立即把心脏送回胸腔并排气净血,再用直头止血钳夹闭皮肤及肌肉层,造成心肌缺血。心电图(ECG)显示 ST 段抬高并与 T 波融合,结扎线下心肌组织发绀。30 min 后松开止血钳,恢复血流灌注,S-T 段下降 1/2 以上,标志再灌注成功^[7]。见图 1。其中假手术组在左冠状动脉前降支下只穿线不进行结扎。



图 1 大鼠造模不同时间点心电图变化

Fig.1 Different time points in ECG changes in rats

2.2 分组及给药 按随机数字表法将大鼠分为假手术组 (Sham), 模型组 (I/R), 参芍胶囊 250 mg·kg⁻¹组 (SS250), 参芍胶囊 500 mg·kg⁻¹组 (SS500), 人参茎叶总皂苷组 (TGSL), 白芍浸膏组 (Pae) 和阿托伐他汀组 (Ator) 7 组。药物剂量依据人与大鼠体表面积换算,SS250 组按照正常成人给药量换算(8 粒/d)。每 1 000 粒参芍胶囊中含人参茎叶总皂苷 13 g,白芍浸膏粉 185 g。TGSL 组和 Pae 组按照 SS500 组剂量换算给药。Ator 组按照成人用量 20 mg·d⁻¹换算。Sham 组和 I/R 组予等量生理盐水。预灌胃 1 周,术前 1 h 末次给药。

2.3 指标检测

2.3.1 梗死面积的 TTC 测量法 造模后从主动脉根部剪下心脏,并将右心室剪去,滤纸将水分吸干沿心尖断面切成 5 片,避光浸没在 1% TTC 溶液中,37 °C 水浴箱温育 15 min,取出后从小到大依次固定于 10% 的中性福尔马林 24 h,数码相机拍照,Image-Pro Plus 6.0 图像软件分析。

$$\text{心肌梗死面积} = \text{梗死面积} / \text{心肌总面积} \times 100\%$$

2.3.2 血清 CK-MB,LDH 检测 大鼠腹主动脉取血 6 mL,置于 37 °C 水浴 2 h,3 000 r·min⁻¹ 离心处理 15 min 取上清。按照试剂盒说明书步骤操作。

2.3.3 酶联免疫吸附测定(ELISA)检测 TNF- α ,IL-1 β 和 IL-10 含量 操作按试剂盒说明书进行。酶标仪在 450 nm 波长测吸光度 A,以标准品浓度为纵坐标,A 均值为横坐标绘制标准曲线,根据标准曲线计算各样品含量。

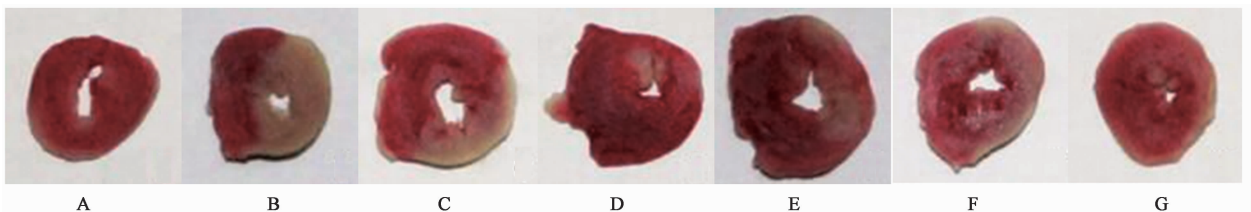
2.3.4 蛋白质免疫印迹(Western blot)检测 NF- κ Bp65 和 p-NF- κ Bp65 蛋白水平 取组织样品 100 mg 加预冷的蛋白裂解液 RIPA 500 μ L(含蛋白酶抑制剂),匀浆,14 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清。按照 BCA 蛋白定量试剂盒使用书测定蛋白含量,测定蛋白浓度。配制 10% 和 8% SDS-PAGE 分离胶,调整上样量为 50 μ g;在电泳槽内加入电泳缓冲液,接通电源,先恒压 80 V,30 min,待各样品跑至分离胶时加压至恒压 100 V,1.5 h;夹心法 200 mA 稳流电转膜;5% 脱脂奶粉封闭,1 h;孵育一抗,4 °C 过夜,洗膜;将 PVDF 膜转移到含辣根过氧化物酶标记的羊抗兔-IgG(1:2 000 2 μ L 抗体原液与 4 mL 封闭液)杂交袋中,室温摇床孵育 2 h,洗膜;ECL 显影,将胶片拍照,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参照,用 AlphaView 系统软件扫描计算目标带的灰度值,计算目标条带蛋白表达的灰度值与甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)灰度值的比值。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计学软件,结果以 $\bar{x} \pm s$ 进行表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较时方差齐采用 LSD 法,方差不齐采用 Dunnett's-T3 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 MIRI 大鼠心肌梗死面积的影响 TTC 染色后形态学显示,左室白色区域是心肌梗死部位,红色区域是正常心肌组织。与 I/R 组比较,SS250 组, TGSL 组及 Pae 组心肌梗死面积缩小 ($P < 0.05$); SS500 组及 Ator 组心肌梗死面积显著缩小 ($P < 0.01$);各用药组之间无统计学差异。见图 2,表 1。

3.2 对 MIRI 大鼠血清 CK-MB 和 LDH 的影响 与 Sham 组比较,I/R 组 CK-MB,LDH 显著升高 ($P <$



A. Sham 组;B. I/R 组;C. SS250 组;D. SS500 组;E. TGSL 组;F. Pae 组;G. Ator 组

图 2 参芍胶囊对 MIRI 大鼠左室心肌组织形态学影响(TCC 染色)

Fig.2 Effect of Shenshao capsule on left ventricular myocardial tissue morphology of MIRI rat(TCC staining)

表 1 参芍胶囊对 MIRI 大鼠心肌梗死面积的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of Shenshao capsule on myocardial infarction area in MIRI rat ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	n	梗死面积/%
Sham	-	3	0
I/R	-	6	44.12 ± 9.76
SS250	250	6	30.35 ± 9.45 ¹⁾
SS500	500	6	26.47 ± 4.29 ²⁾
TGSL	13	6	33.37 ± 2.39 ¹⁾
Pae	185	6	31.79 ± 5.93 ¹⁾
Ator	1.8	6	24.77 ± 6.79 ²⁾

注:与 I/R 比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

0.01); 与 I/R 组比较, SS250 组, Ator 组 CK-MB 显著下降 ($P < 0.01$), LDH 明显下降 ($P < 0.05$);

表 2 参芍胶囊对 MIRI 大鼠血清 CK-MB 和 LDH 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Shenshao capsule on CK-MB, LDH levels of myocardial enzyme in MIRI rat serum ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

U·L⁻¹

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	CK-MB	LDH
Sham	-	969.71 ± 261.53	1 173.43 ± 430.25
I/R	-	2 288.00 ± 662.07 ¹⁾	2 392.00 ± 773.19 ¹⁾
SS250	250	1 452.78 ± 438.03 ⁴⁾	1 829.67 ± 495.53 ³⁾
SS500	500	1 385.29 ± 421.05 ⁴⁾	1 599.43 ± 264.83 ⁴⁾
TGSL	13	1 245.63 ± 230.26 ^{4,5)}	1 524.67 ± 390.65 ⁴⁾
Pae	185	1 794.75 ± 487.91 ³⁾	2 012.50 ± 568.37
Ator	1.8	1 540.57 ± 482.31 ⁴⁾	1 677.83 ± 469.70 ³⁾

注:与 Sham 比较¹⁾ $P < 0.01$; 与 I/R 比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与 Pae 比较⁵⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 参芍胶囊对 MIRI 大鼠 TNF- α , IL-1 β 和 IL-10 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Shenshao capsule on content of TNF- α , IL-1 β and IL-10 in MIRI rat serum ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

ng·L⁻¹

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	TNF- α	IL-1 β	IL-10
Sham	-	141.86 ± 22.86	295.89 ± 34.58	117.65 ± 31.76
I/R	-	188.43 ± 13.74 ²⁾	340.83 ± 42.37 ¹⁾	83.83 ± 23.95 ²⁾
SS250	250	153.04 ± 19.01 ⁴⁾	301.33 ± 59.10 ³⁾	108.85 ± 18.74 ³⁾
SS500	500	143.75 ± 22.63 ⁴⁾	292.66 ± 44.16 ³⁾	121.08 ± 14.59 ⁴⁾
TGSL	13	158.43 ± 28.81 ³⁾	315.33 ± 49.83	103.31 ± 15.03
Pae	185	165.82 ± 14.07	304.14 ± 36.86 ³⁾	99.11 ± 26.96
Ator	1.8	166.13 ± 23.14	301.81 ± 33.00 ³⁾	100.31 ± 24.84

注:与 Sham 比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与 I/R 比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

3.4 对 MIRI 大鼠 NF- κ Bp65, p-NF- κ Bp65 蛋白表达水平的影响 与 Sham 组比较, I/R 组 NF- κ Bp65, p-NF- κ Bp65 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与 I/R 组比较, SS250 组和 SS500 组 NF- κ Bp65, p-NF- κ Bp65 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$); TGSL 组和 Pae 组 NF- κ Bp65 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$); 与 Ator 组比较, SS250 组和 SS500 组 NF- κ Bp65, p-NF- κ Bp65 蛋白表达水平明显降低

SS500 组, TGSL 组 CK-MB 和 LDH 均显著下降 ($P < 0.01$), Pae 组 CK-MB 明显下降 ($P < 0.05$); 与 Pae 组比较, TGSL 组 CK-MB 明显下降 ($P < 0.05$)。见表 2。

3.3 对 MIRI 大鼠 TNF- α , IL-1 β 和 IL-10 含量的影响 与 Sham 组比较, I/R 组 TNF- α , IL-1 β 含量明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$), IL-10 浓度显著下降 ($P < 0.01$); 与 I/R 组比较, SS250 组, SS500 组和 TGSL 组 TNF- α 含量明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$); SS250 组, SS500 组, Pae 组和 Ator 组 IL-1 β 含量明显降低 ($P < 0.05$); SS250 组, SS500 组 IL-10 含量明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$); 各用药组之间比较无统计学差异。见表 3。

($P < 0.05, P < 0.01$); 与 TGSL 组和 Pae 组比较, SS500 组 NF- κ Bp65 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$); 与 Pae 组比较, SS250 组和 SS500 组 p-NF- κ Bp65 蛋白表达水平明显下降 ($P < 0.05$)。见表 4 及图 3。

4 讨论

冠心病是导致人类死亡的主要病因之一。毫无疑问心梗后行溶栓或冠脉支架置入术对于挽救缺血

表 4 参芍胶囊对 MIRI 大鼠 NF- κ Bp65, p-NF- κ Bp65 蛋白表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Table 4 Effect of Shenshao capsule on expression levels of NF- κ Bp65, p-NF- κ Bp65 protein in MIRI rat ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	NF- κ B/GAPDH	p-NF- κ Bp65/GAPDH
Sham	-	0.77 ± 0.19	0.61 ± 0.20
I/R	-	1.20 ± 0.21 ²⁾	1.05 ± 0.27 ¹⁾
SS250	250	0.73 ± 0.14 ^{4,5)}	0.53 ± 0.13 ^{4,5,8)}
SS500	500	0.67 ± 0.17 ^{4,6,7,8)}	0.51 ± 0.12 ^{4,5,8)}
TGSL	13	0.91 ± 0.11 ³⁾	0.74 ± 0.20
Pae	185	0.92 ± 0.07 ³⁾	0.84 ± 0.12
Ator	1.8	0.98 ± 0.05	0.80 ± 0.22

注:与 Sham 比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与 I/R 比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与 Ator 比较⁵⁾ $P < 0.05$,⁶⁾ $P < 0.01$;与 TGSL 比较⁷⁾ $P < 0.05$;与 Pae 比较⁸⁾ $P < 0.05$ 。

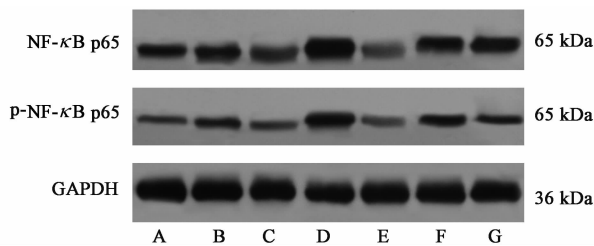


图 3 各组大鼠 NF- κ Bp65, p-NF- κ Bp65 蛋白的表达
A. SS250 组; B. TGSL 组; C. Sham 组; D. I/R 组; E. SS500 组; F. Pae 组; G. Ator 组

Fig. 3 Expression levels of NF- κ Bp65, p-NF- κ Bp65 protein in each groups

心肌,降低病死率是有益的。但经血运重建血管再通后仍有 25% 左右的患者会发生心肌组织无复流和缓慢复流现象^[8]。近年来,基础及临床研究已证明中医药可以防治 MIRI,机制涉及抗氧自由基损伤、抗炎、抑制钙超载、保护线粒体、调控细胞凋亡相关基因等多个方面^[9]。炎症反应是介导 MIRI 的重要机制之一。NF- κ B 信号通路是调控炎症反应的关键信号通路。NF- κ B 激活后进入细胞核启动多种炎症介质的转录。TNF- α 是启动炎症级联反应的关键因素。主要作用有抑制心肌收缩力;诱导多种炎症因子和黏附因子的产生;诱导心肌细胞凋亡。IL-1 β 是单核巨噬细胞分泌的炎症因子。其可介导中性粒细胞与血管内皮细胞粘附因子的表达,促进炎症细胞的迁移及浸润,加剧炎症反应及微血管阻塞;同时与 TNF- α 具有协同作用,诱导心肌细胞凋亡。所以 TNF- α 和 IL-1 β 是 MIRI 发生时 2 种最重要的促炎因子。而细胞因子 IL-10 是由各种淋巴细胞产生炎症抑制因子。抑制促炎因子的过度表达,在下调炎症反应,减轻心肌损伤中发挥关键作用。炎症是把

“双刃剑”。如何利用中医药的“多靶点,多环节”的优势进行干预,双向调节,趋利避害,才是中医药防治 MIRI 的研究重点^[10]。

根据其病变部位和临床表现,“心肌缺血再灌注损伤”应属于中医“胸痹心痛”范畴。谢连娣等^[11]认为心肌缺血再灌注损伤病机以气虚为本,血瘀痰饮为标。葛永彬等^[12]基于对近 10 年国内发表的有关冠心病文献分析发现:中医证型分布排名前 3 位为气虚血瘀、心血瘀阻、痰阻心脉,占比 45.9%。因此在治疗上多以活血为主,辅以益气。参芍胶囊组方精简,以人参为君药。《神农本草经》云:“主补五脏,安精神,止惊悸,除邪气,明目,开心益智。”白芍为臣药,行瘀止痛,养血和阴。《神农本草经》云:味苦,平,主治邪气腹痛,除血痹,破坚积……利小便,益气。两药合用,共奏益气活血,化瘀止痛之功效。

本研究中发现,首先,无论参芍胶囊复方还是其有效组分均能够缩小心肌梗死面积,为其临床应用的有效性提供依据。其次,在降低心肌酶学方面,参芍胶囊复方和 TGSL 均有良好的作用,同时 TGSL 在降低 CK-MB 方面优于白芍浸膏。提示 TGSL 作为该药的君药可能起主要作用。为该药“君臣关系”的提供实验依据。第三,参芍胶囊能够抑制 NF- κ B 的激活和进一步表达,使机体的炎症反应控制在较低的水平,防治炎症介质进一步加重的损伤程度。同时抑制其下游的促炎因子 TNF- α , IL-1 β 表达,提高抗炎因子 IL-10 的生成。而白芍浸膏和 TGSL 分别对 TNF- α 及 IL-1 β 无明显抑制作用。同时,复方才具有促进抗炎因子 IL-10 产生的作用,而其单一组分却无明显作用。揭示参芍胶囊 2 种成分可能分别作用于不同的炎症因子产生抗炎作用。第四,参芍胶囊复方在抑制 NF- κ B 的产生和激活方面优于有效组分,复方与组分在心梗面积和心肌酶学方面无统计学差异,说明中药复方及其有效组分其作用机制的复杂性,各种有效组分可能通过不同的信号机制发挥作用。中药复方具有“多组分、多靶点、多效应”的特点,配伍作用体现在中药复方中的某一个或某几个化学成分协同作用所产生的“合力”的结果。这种“合力”需要在不同的疾病的不同阶段、不同的剂量和疗程中体现。

从复方、单味药、有效组分甚至单体成分不同层面探讨中药对 MIRI 的药理作用是中医药现代化的重要研究方法。尽管参芍胶囊作为一个简单复方,仍需要笔者进一步从动物、组织、细胞及分子不同水

平,多环节、多靶点进行深入研究。为中医药在临床上的科学应用提供支持。本研究阐明参芍胶囊及其拆方具有保护 MIRI 大鼠心脏的作用,提示笔者需要进一步研究揭示其组方的合理性及有效性。

[参考文献]

[1] LU M, TANG F, ZHANG J, et al. Astragaloside IV attenuates injury caused by myocardial ischemia/reperfusion in rats via regulation of toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(4):599-606.

[2] 孙莉, 苟平. 西洋参茎叶皂苷抗大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(24):176-179.

[3] 李铁成, 张静峰, 艾浩, 等. 黄芪多糖对心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *天津中医药*, 2014, 31(8):490-492.

[4] 李泰城. 参芍胶囊在不稳定型心绞痛治疗中的应用[J]. *山东医药*, 2015, 55(38):34-35.

[5] 贺欣, 张英杰. 人参皂苷 Rg₁ 通过 NF- κ B 通路减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(4):16-19.

[6] 高宇勤, 郝霁萍, 刘美林, 等. 芍药苷预处理通过干预

NF- κ B 信号通路对在体大鼠 MIRI 发挥保护作用[J]. *陕西医学杂志*, 2015, 44(12):1581-1582.

[7] 侯梦梦, 邢冬梅, 刘璇, 等. 大鼠心肌缺血再灌注损伤模型建立的关键性问题[J]. *天津中医药大学学报*, 2014, 33(6):323-326.

[8] Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2002, 105(18):2148-2152.

[9] 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(10):360-364.

[10] LIU Q, LI J Q, WANG J, et al. Effects and mechanisms of Chinese herbal medicine in ameliorating myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, doi:10.1155/2013/925625.

[11] 谢连娣, 刘洋, 周琨, 等. 心肌缺血再灌注损伤的中医病机浅识[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(9):3139-3141.

[12] 葛永彬, 毛静远. 6155 例冠心病患者中医证型分布规律分析[J]. *北京中医药*, 2014, 33(7):533-534.

[责任编辑 周冰冰]