

龙血竭对实验树鼯体外心肌缺血再灌注模型的影响

杨天睿^{1,2}, 张荣平^{3*}, 穆宁晖¹

(1. 云南省第一人民医院, 昆明 650032; 2. 昆明医科大学药学院, 昆明 650500;
3. 昆明医科大学生物医学工程中心, 昆明 650500)

[摘要] **目的:**基于树鼯体外心肌缺血再灌注模型,探讨龙血竭对心肌缺血再灌注损伤的作用。**方法:**实验树鼯随机分为空白组,模型组,溶媒组和龙血竭低、中、高质量浓度组(0.25, 0.5, 1.0 g·L⁻¹),采用Langendorff离体心脏灌注系统建立实验树鼯心肌缺血后再灌注模型,灌注结束后立即取下心脏,-20℃冷冻。酶标法测定丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和乳酸脱氢酶(LDH),免疫抑制法测定肌酸激酶MB(CK-MB),黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD),硫代巴比妥酸染色法测定丙二醛(MDA),2,3,5-氯化三苯基四唑染色法(2,3,5-triphenyltriazoliumchloride, TTC)测定切片梗死面积,末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记测定法[terminal deoxynucleotidyl transferase(TdT)-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL]检测凋亡率。**结果:**龙血竭药物再灌注后,灌注液及组织中AST, ALT, CK-MB, LDH等指标显著下降,SOD活性显著增加,心肌梗死面积和TUNEL凋亡率显著下降($P < 0.05$)。**结论:**用龙血竭进行再灌注,能够抑制过多氧自由基的产生,减少心肌梗死面积和细胞凋亡,具有抗心肌缺血再灌注损伤作用。

[关键词] 龙血竭; 心肌缺血再灌注; 药物效果; 实验树鼯; 离体模型

[中图分类号] R22;R24;R285.5;R256.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)04-0137-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018040137

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171113.1434.008.html>

[网络出版时间] 2017-11-13 14:34

Effect of *Dracaenae Cochinchinensis Resina* on Experimental Tree Shrews' Myocardial Ischemia Reperfusion Model *in Vitro*

YANG Tian-rui^{1,2}, ZHANG Rong-ping^{3*}, MU Ning-hui¹

(1. *The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China;*
2. *School of Pharmacy, Kunming Medical University, Kunming 650500, China;*
3. *Center of Biomedical Engineering, Kunming Medical University, Kunming 650500, China*)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of *Dracaenae Cochinchinensis Resina* on experimental tree shrews' myocardial ischemia reperfusion model *in vitro*. **Method:** The experimental tree shrews' myocardial ischemia reperfusion model was established by the Langendorff isolated heart perfusion system. This study contained 6 groups, namely blank group, model group, solvent control group and low-dose, medium-dose, high-dose *Dracaenae Cochinchinensis Resina* (0.25, 0.5, 1.0 g·L⁻¹) groups. The hearts were collected and stored at -20℃ after reperfusion. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST) and lactic dehydrogenase (LDH) were measured by enzyme-labeled immunosorbent assay. Creatine Kinase MB (CK-MB) was measured by immunosuppression; Superoxide dismutase (SOD) was measured by xanthinoxidase method;

[收稿日期] 20170806(001)

[基金项目] 云南省内设研究机构云南省老年病防治研究中心2016年立项课题项目(2016NS204);云南省教育厅科学研究基金项目(2016ZDX033);云南省卫计委医学后备人才培养计划项目(H-201615);云南省应用基础研究(昆医联合专项)项目(2017FE468-112)

[第一作者] 杨天睿,在读博士,主治医师,从事老年心血管基础与临床研究,E-mail:ytr424@126.com

[通信作者] *张荣平,博士,教授,从事心血管药物研发,E-mail:zhrpkm@163.com

malondialdehyde was measured by thiobarbital staining method; infarct size was measured by 2, 3, 5-triphenyltrazoliumchloride (TTC) method, and apoptotic rate was measured by terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) method. **Result:** After reperfusion with *Dracaena Cochinchinensis Resina*, CK-MB, LDH, ALT, AST in perfusion fluid and tissues significantly reduced, activity of SOD increased, the myocardial infarction area and TUNEL apoptosis rate reduced. **Conclusion:** Reperfusion with *Dracaena Cochinchinensis Resina* had effect against to myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the production of excess oxygen free radicals, meanwhile decreasing myocardial infarction area and apoptosis rate.

[**Key words**] *Dracaena Cochinchinensis Resina*; myocardial ischemia-reperfusion injury; drug effect; experimental tree shrew; model *in vitro*

缺血性心脏病是我国发病率、致残率和死亡率最高的疾病。及时恢复心脏组织血流供应是挽救心脏缺血患者生命的最佳办法,但是恢复血流灌注后又给心脏组织带来了新的损伤,即缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)^[1]。MIRI 是影响急性心肌梗死预后的主要因素之一^[2],如何减轻再灌注损伤已成为医学研究的热点问题。

心肌缺血再灌注动物模型是研究心肌再灌注损伤的关键技术,在新药开发,病理生理研究,以及推进临床诊治等方面起到重要作用。目前心脏缺血/再灌注损伤模型目前多应用于大鼠、猕猴、昆明小鼠、日本大耳白兔、比格犬也有部分报道^[3]。树鼩是一种新型的实验动物模型^[4],具有体型小、繁殖快、易捕捉和饲养、养殖成本低、进化程度高,大体解剖、新陈代谢以及分子细胞层面与人的相似性高的特点,被广泛用于生物医学研究和药物安全性评价^[5],尚未有在树鼩心脏缺血再灌注模型中进行药物试验的报道。龙血竭是龙舌兰科龙血树属植物剑叶龙血树分泌的一种红色树脂,临床上用于治疗冠心病、急性心肌梗死等疾病,但其多为经验性用药。动物研究发现,龙血竭在抗血小板聚集^[6],抗血栓形成^[7],改善心肌缺血^[7-9]等方面具有重要作用,少有研究龙血竭对心肌再灌注损伤影响的报道。本研究首次在实验树鼩心肌缺血再灌注模型中研究龙血竭抗心肌缺血再灌注损伤的作用和机制。

1 材料

1.1 动物 健康成年雄性实验树鼩滇西亚种 60 只,4~6 月龄,体质量 120~150 g,由中国医学科学院医学生物研究所树鼩种质资源中心提供,合格证 SCXK(滇)K2015-0002。本研究经本院伦理委员会审核通过,编号(2017)伦审【科】第(025)号。

1.2 药物 龙血竭药粉由云南省西双版纳雨林制药有限公司提供。由云南省雨林药业有限公司

高级工程师周斌鉴定为龙舌兰科剑叶龙血树 *Dracaena cochinchinensis* 的树脂。

1.3 试剂 丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),乳酸脱氢酶(LDH),肌酸肌酶 MB(CK-MB)试剂盒,超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒,丙二醛(MDA)测定试剂盒以及 2,3,5-氯化三苯基四唑(2,3,5-triphenyltrazoliumchloride, TTC)染色液(南京建成生物科技有限公司,批号分别为 C009-2, C0010-2, C0020-2, C0023-2, A001-1, A003-4, C0044-3);脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记(TUNEL)试剂盒(碧云天生物科技有限公司,批号为 C1089)。

1.4 仪器 PowerLab 型 Langendorff 离体心脏灌流系统(澳大利亚 ADInstruments 公司),ELX-800 型酶标仪和生化分析仪(美国 Biotek 公司),RM2235 型石蜡切片机(德国 Leica 公司),QH01-9030A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),DH36001B 型电热恒温培养箱(天津泰斯特实验设备有限公司),NW10LVF 型超纯水系统(香港 Heal Force 公司),BX53 型荧光显微镜(日本 Olympus 公司),Proline 型微量移液器(苏州 Biohit 公司),WD-9405B 水平摇床(北京六一实验设备有限公司)。

2 方法

2.1 分组和造模 健康成年雄性实验树鼩滇西亚种 60 只,随机分为空白组,模型组,溶媒组和龙血竭低、中、高质量浓度组(0.25, 0.5, 1.0 g·L⁻¹)共 6 组,保证每组成功 5 只。用水合氯醛(1 mL/只)腹腔麻醉给药,经腹腔肝素化(普通肝素 1 000 U/只)抗凝。迅速开胸分离心脏,快速将主动脉和其他血管一并剪断后取出心脏,立即放入 0~4℃ K-H 液中,排出残留血液,尽快将心脏移至 Langendorff 灌注装置上,主动脉逆行插管,同时放置球囊进入左室后,用 K-H 液恒温(37℃)恒压(60 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa)稳定灌注,保证冠状动脉回流通畅冠脉

流量为 6 ~ 12 mL·min⁻¹。待灌注系统稳定后,空白组持续灌注 60 min,其余 5 组均停灌 30 min,缺血后再灌注 30 min,空白组和模型组的灌注液为 K-H 溶液,溶媒组的再灌注液为聚山梨酯-80 + 95% 乙醇,龙血竭低、中、高质量浓度组的再灌注液分别为 0.25, 0.5, 1.0 g·L⁻¹溶于聚山梨酯-80 的龙血竭溶液。灌注中,在右房及心尖部放置记录电极,连接至多导电生理仪,全程记录灌流心脏的心电情况。造模成功评价标准^[10]为离体模型在实验过程中心电稳定,未出现明显的心率减慢或者持续性心律失常,甚至心脏停跳的情况,持续灌注 30 min 后,心功能参数接近树鼩的正常生理状态,在 250 ~ 350 次/min;且与空白组相比,模型组的 ALT, AST, LDH, CK-MB, SOD, MDA, 梗死面积和调亡率均具有显著变化。

2.2 药物制备 临用前研磨后溶于聚山梨酯-80 中(龙血竭 0.1 g 加入聚山梨酯-80 0.75 mg 搅拌均匀后加入 95% 乙醇 1.25 mL 继续搅拌溶解,滤纸过滤杂质后得到深红色透明溶液,之后将灌注液缓慢搅拌加入药物容器中,配制成 0.25, 0.5, 1.0 g·L⁻¹ 3 种质量浓度的均匀溶液,加温至 37 °C 后进行药物灌注。

2.3 标本采集与处理 待灌注结束,立即取下心脏,冲去血渍,用滤纸吸干水分,将心脏置 -20 °C 冷

冻 2 h 后,沿心脏冠状面以 2 mm 间隔切出 6 片心肌,之后将心肌组织分割成 0.2 g 大小的组织块,放入 5 mL 的小烧杯中,与预冷的匀浆介质 1:9 配比,剪碎后倒入玻璃匀浆器中研磨成 10% 的心肌均浆,按检测试剂盒说明书进行后续操作。

2.4 测定方法 ALT, AST, LDH, CK-MB, SOD, MDA 和 TUNEL 调亡率检测严格按照试剂盒说明书操作;TTC 法测定切片梗死面积参考王燕等^[9]的方法。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,计量资料各组间的比较使用单因素方差分析;多重比较使用方差齐性时采用 LSD 法,方差不齐时采用 Dunnett' T3 分析法。以 $P < 0.05$ 差异为具有统计学意义。

3 结果

3.1 龙血竭对树鼩灌注液中 ALT, AST, CK-MB 和 LDH 的影响 与空白组比较,模型组和溶媒组中 ALT, AST, CK-MB 和 LDH 均显著升高($P < 0.01$),与模型组比较,溶媒组除 ALT 外($P < 0.01$),AST, CK-MB 和 LDH 均无显著性变化,与溶媒组比,龙血竭低、中、高剂量组 AST, CK-MB 和 LDH 均显著降低,且龙血竭中、高剂量组 ALT 也显著降低($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 龙血竭对树鼩灌注液中 ALT, AST, CK-MB 和 LDH 的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	质量浓度/g·L ⁻¹	ALT	AST	CK-MB	LDH
空白	-	15.39 ± 2.78	15.05 ± 1.28	7.48 ± 6.06	8.33 ± 6.90
模型	-	48.47 ± 5.50 ²⁾	42.36 ± 8.11 ²⁾	17.29 ± 3.67 ²⁾	21.00 ± 3.59 ²⁾
溶媒	-	29.28 ± 4.48 ^{2,4)}	42.40 ± 3.13 ²⁾	20.56 ± 1.22 ²⁾	18.61 ± 2.05 ²⁾
龙血竭	0.25	30.52 ± 4.03	31.22 ± 3.36 ⁶⁾	15.59 ± 1.87 ⁵⁾	13.92 ± 2.06 ⁵⁾
	0.5	16.80 ± 2.53 ⁶⁾	20.27 ± 2.05 ⁶⁾	10.97 ± 1.42 ⁶⁾	10.86 ± 1.63 ⁶⁾
	1.0	22.09 ± 2.17 ⁶⁾	23.94 ± 1.89 ⁶⁾	9.88 ± 1.39 ⁶⁾	10.46 ± 1.93 ⁶⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与溶媒组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$ (表 2 ~ 4 同)。

3.2 龙血竭对树鼩心肌组织中 ALT, AST, CK-MB 和 LDH 的影响 与空白组比较,模型组和溶媒组中 ALT, AST, CK-MB 和 LDH 均显著升高($P < 0.01$),与模型组比较,溶媒组 ALT, AST, CK-MB 和 LDH 均无显著性变化,与溶媒组比,龙血竭低、中、高剂量组 ALT, AST, CK-MB 和 LDH 均显著降低($P < 0.01$)。见表 2。

3.3 龙血竭对树鼩心肌组织中 SOD 和 MDA 的影响 与空白组比较,模型组和溶媒组中 MDA 均显

著升高,SOD 均显著降低($P < 0.01$),与模型组比较,溶媒组 SOD 和 MDA 均无显著性变化,与溶媒组比,龙血竭低、中、高剂量组 SOD 显著升高,龙血竭高剂量组 MDA 显著降低($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

3.4 龙血竭对树鼩心肌组织中梗死面积和调亡率的影响 与空白组比较,模型组和溶媒组中梗死面积和调亡率均显著升高($P < 0.01$),与模型组比较,溶媒组梗死面积无显著性变化,调亡率显著升高

表 2 龙血竭对树鼩心肌组织中 ALT, AST, CK-MB 和 LDH 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	质量浓度/ $g \cdot L^{-1}$	ALT	AST	CK-MB	LDH
空白	-	22.28 ± 2.06	19.69 ± 1.81	5.95 ± 1.57	6.22 ± 1.28
模型	-	56.93 ± 6.03 ²⁾	55.44 ± 8.23 ²⁾	16.75 ± 3.32 ²⁾	20.03 ± 1.77 ²⁾
溶媒	-	63.64 ± 10.35 ²⁾	59.19 ± 11.27 ²⁾	23.03 ± 1.81 ²⁾	20.95 ± 1.10 ²⁾
龙血竭	0.25	35.86 ± 5.51 ⁶⁾	33.27 ± 5.24 ⁶⁾	15.55 ± 2.45 ⁶⁾	13.47 ± 2.63 ⁶⁾
	0.5	22.58 ± 2.70 ⁶⁾	27.33 ± 3.15 ⁶⁾	10.56 ± 0.77 ⁶⁾	10.02 ± 1.21 ⁶⁾
	1.0	25.17 ± 3.91 ⁶⁾	24.92 ± 1.04 ⁶⁾	11.79 ± 1.05 ⁶⁾	10.72 ± 2.01 ⁶⁾

表 3 龙血竭对树鼩心肌组织中 SOD, MDA, 梗死面积和凋亡率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	质量浓度/ $g \cdot L^{-1}$	MDA/ $\mu mol \cdot g^{-1}$	SOD/ $U \cdot mg^{-1}$	梗死面积/%	凋亡率/%
空白	-	4.57 ± 0.02	24.65 ± 1.65	3.43 ± 0.47	14.84 ± 1.33
模型	-	10.11 ± 1.07 ²⁾	4.88 ± 1.38 ²⁾	31.94 ± 6.56 ²⁾	30.77 ± 4.27 ²⁾
溶媒	-	9.34 ± 2.18 ²⁾	5.61 ± 1.17 ²⁾	30.72 ± 1.97 ²⁾	38.49 ± 3.58 ^{2,4)}
龙血竭	0.25	8.04 ± 0.98	11.26 ± 2.28 ⁶⁾	19.22 ± 5.41	26.34 ± 4.97 ⁶⁾
	0.5	8.01 ± 2.05	16.93 ± 1.37 ⁶⁾	11.12 ± 2.35 ⁶⁾	29.09 ± 3.90 ⁶⁾
	1.0	5.65 ± 1.93 ⁵⁾	21.42 ± 0.78 ⁶⁾	10.83 ± 3.52 ⁶⁾	22.16 ± 3.01 ⁶⁾

($P < 0.01$), 与溶媒组比, 龙血竭低、中、高剂量组凋亡率显著降低, 龙血竭中、高剂量组梗死面积显著降低 ($P < 0.01$)。见表 3。

3.5 龙血竭对梗死区域的病理学影响 停灌后, 各组组织切片均显示梗死区域组织发白, 梗死区内出血; 再灌注后, 模型组和溶媒组显示梗死区域组织发白, 梗死区内出血; 龙血竭低、中、高浓度组显示梗死区域面积缩小, 组织颜色较前变红。见图 1。

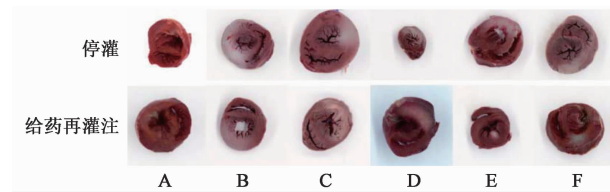


图 1 龙血竭对心肌梗死区域病理学的影响 (TTC)
A. 空白组; B. 模型组; C. 溶媒组; D. 龙血竭低剂量组; E. 龙血竭中剂量组; F. 龙血竭高剂量组 (图 2, 3 同)

图 1 龙血竭对心肌梗死区域病理学的影响 (TTC)
Fig. 1 Effect of *Dracaena Cochinchinensis Resina* on pathology of infarction area (TTC)

3.6 龙血竭对心肌组织病理学的影响 镜下可见空白组心肌组织横纹肌明显, 间质中血管管腔完整, 无瘀血; 溶媒组心肌纤维有肿胀, 间质变少, 有心肌坏死灶, 可见梗死区内出血, 中性粒细胞浸润, 心肌细胞凝聚, 范围较大, 核固缩, 梗死中心区可见心肌纤维崩解, 核消失或整个细胞消失; 低、中、高浓度龙血竭组心肌纤维肿胀减轻, 坏死减少, 未见梗死区内

新鲜出血。见图 2。

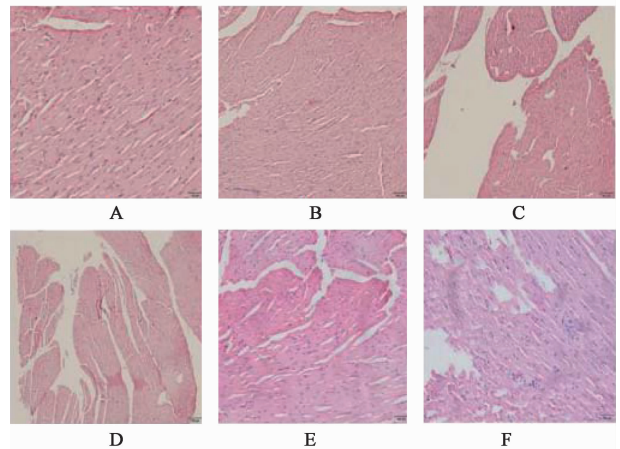


图 2 龙血竭对心肌组织病理学的影响 (HE, $\times 200$)

Fig. 2 Effect of *Dracaena Cochinchinensis Resina* on pathology of tomyocardial tissue (HE, $\times 200$)

3.7 龙血竭对凋亡率的病理学影响 空白组发生凋亡的细胞较少, 模型组和溶媒组呈现大量的凋亡细胞 TUNEL 染色呈阳性, 中、高浓度龙血竭组凋亡细胞 TUNEL 染色荧光显微镜下红色荧光细胞数量明显减少。见图 3。

4 讨论

缺血性心脏病是我国发病率、致残率和死亡率最高的疾病, 其最佳的治疗方法是及时恢复心脏组织血流供应。但是缺血心肌再灌注后一段时间内心

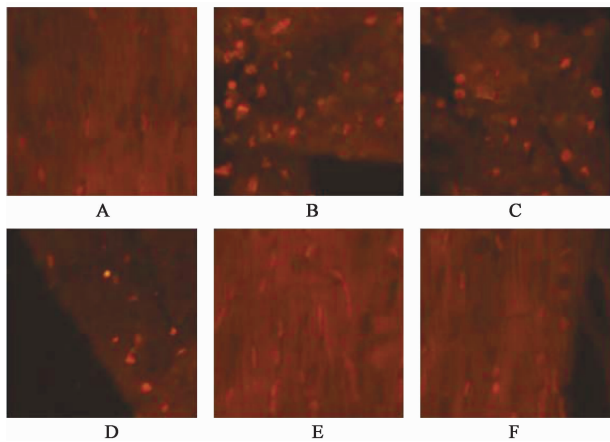


图 3 龙血竭对凋亡率的病理学影响(TUNEL, $\times 200$)

Fig.3 Effect of *Dracaenae Cochinchinensis Resina* on pathology of apoptosis rate(TUNEL, $\times 200$)

肌损伤会加重,即出现心肌缺血再灌注损伤。缺血再灌注损伤会造成心肌超微结构、功能、代谢及电生理方面的进一步损害,甚至是不可逆损伤,继而出现严重的心律失常和心功能不全,甚至导致死亡。因此,提前防治再灌注损伤的产生或减轻其损伤程度具有重要意义,建立合适的心肌缺血再灌注动物模型是研究药物防治再灌注损伤的重要方面。

随着昆明动物研究所树鼩基因组测序的完成,并构建了实验树鼩云南省地方标准,显示树鼩与灵长类有较近的亲缘关系,发现树鼩在神经及免疫系统的分子信号通路和人类具有较高的同源性,在很多方面具有可用来替代灵长类实验动物的遗传基础。文献[3]比较了猕猴、比格犬、树鼩、兔、大鼠、昆明小鼠心血管系统组织学结构,认为树鼩从心脏大血管组织发育到循环功能状态均具有良好的实验动物条件。故研究首次以实验树鼩为实验动物,构建 Langendorff 体外心肌缺血再灌注模型,研究龙血竭对心肌缺血再灌注损伤的影响。基于本课题组的前期研究(尚未发表),选用停灌 30 min,缺血后再灌注 30 min 的试验条件构建模型,结果显示模型组的所有指标较空白组均有极显著的变化,预示模型构建成功。此外,除 ALT 与凋亡率之外,其他指标在溶媒组与模型组间无显著性差异,说明溶媒聚山梨酯-80 加入后对缺血再灌注模型影响不大。

心肌酶在正常生理状况下广泛存在于心肌细胞中,当心肌缺血后产生大量的氧自由基,细胞膜结构受到严重损伤,细胞膜通透性增加,使细胞内酶大量释放入血液。血清中 ALT,AST,CK-MB 和 LDH 由于在心肌组织中含丰富,是衡量心肌受损的重要

指标^[11]。研究显示,冠心病患者 ALT,AST 及其比值与正常组比较差异有统计学意义,说明 ALT 和 AST 的变化可以提示冠心病中心肌受损,在一定程度上可以判断心肌细胞损伤的严重程度^[12]。研究证实,CK-MB 对判定心肌梗死的时间、面积、再发心肌梗死以及再灌注情况均具有重要的价值^[13]。此外,LDH 增加可反映细胞膜的损伤,其外漏的程度也可间接反映心肌再灌注受损程度^[14]。资料显示 LDH 对 I/R 损伤的早期及晚期诊断均有价值,心肌缺血再灌注 LDH 活性明显上升^[15]。SOD 是体内重要的抗氧化酶,是清除自由基的首要物质。MDA 是自由基脂质过氧化反应的一种重要分解产物,是反映心肌脂质过氧化损伤的直接指标,有研究报道缺血再灌注过程会引起细胞脂质过氧化损伤^[16]。且有研究证实对 SOD 活性与 MDA 水平的测定可评价心肌缺血再灌注时心肌的氧化损伤程度^[17]。细胞凋亡是不同于细胞坏死的另一种细胞死亡方式,近年来研究证实,心肌缺血和(或)再灌注损伤、心肌梗死中均存在不同程度细胞凋亡现象,是细胞在缺血再灌注损伤过程中的重要死亡形式^[16]。报道称凋亡参与心肌缺血再灌注损伤发病机制,甚至认为是缺血再灌注机制中关键环节^[18]。研究证实心肌缺血再灌注损伤可诱导心肌细胞发生凋亡,抑制心肌细胞凋亡,可以减轻心肌缺血再灌注损伤^[19-20]。

龙血竭是我国传统名贵中药,性平,味甘、温、咸,具有良好的活血散瘀、定痛止血、生肌敛疮等功效,主要用于外伤出血、溃疡不敛、跌打损伤、瘀滞等证,有“活血之圣药”的美誉(明·李时珍《本草纲目》卷 34)。1970 年代,著名植物学家蔡希陶教授在云南省发现能够分泌出红色树脂的龙舌兰科龙血树属植物剑叶龙血树,成功开发了国产血竭,命名为龙血竭^[8]。实验证明^[21]龙血竭不仅具有促进伤口处结痂、脱痂和愈合的作用,而且能加快血流,防止血栓形成,对缺氧心肌具有保护作用。本研究探讨了龙血竭对实验树鼩体外心肌缺血再灌注模型的影响,结果发现,龙血竭能够抑制灌注液和心肌组织中 ALT,AST,CK-MB 和 LDH 的升高,抑制 MDA 的升高和 SOD 的下降,减少心肌梗死面积和凋亡率,其中尤以中、高剂量组改善较为明显,说明在一定浓度范围内具有量效依赖性。

综上所述,以龙血竭作为再灌注液进行缺血再灌注,能够缓解因心肌缺血再灌注导致的氧自由基产生过多,减少心肌梗死面积和细胞凋亡,具有抗心

肌缺血再灌注损伤作用。

[参考文献]

- [1] 夏强, 钱令波. 心脑缺血再灌注损伤的机制及防治策略研究进展[J]. 浙江大学学报, 2010, 39(6): 551-558.
- [2] European Association Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Cam A J, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation; the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology(ESC) [J]. Eur Heart J, 2010, 31(19): 2369-2429.
- [3] 王媛媛, 徐文滢, 李霞, 等. 六种实验动物心血管系统比较组织学观察[J]. 实验动物与比较医学, 2014, 34(3): 199-203.
- [4] 徐林, 张云, 梁斌, 等. 实验动物树鼩和人类疾病的树鼩模型研究概述[J]. 动物学研究, 2013, 34(2): 59-69.
- [5] 许凌, 范宇, 蒋学龙, 等. 树鼩进化分类地位的分子证据[J]. 动物学研究, 2013, 34(2): 70-76.
- [6] 马建建, 宋艳, 贾敏, 等. 血竭总黄酮对血小板聚集、血栓形成及心肌缺血的影响[J]. 中草药, 2003, 33(11): 1009-1013.
- [7] 朱亮, 俞红, 冷红文, 等. 血竭有效组分对前列腺素合成酶系作用的研究[J]. 江西医学院学报, 2002, 42(2): 9-14.
- [8] 方伟蓉, 李运曼, 邓嘉元. 龙血竭总黄酮对动物心肌缺血的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(9): 1020-1024.
- [9] 庆慧, 范军铭, 王守富, 等. 复方龙血竭胶囊治疗稳定性心绞痛随机对照多中心临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(2): 10-12.
- [10] 王燕, 胡慧媛, 赵美咪. TTC染色评价豚鼠离体心脏缺血再灌注损伤梗死面积的适宜观察时间及计算方法[J]. 中国药科大学学报, 2013, 42(2): 160-164.
- [11] 洪琼川, 李志华, 李少鹏, 等. 心脏损伤患者心肌酶损伤的意义[J]. 中华全科医学, 2014, 12(7): 1078-1079.
- [12] Sarapultsev P, Chupakhin O, Sarapultsev A, et al. New insights in to the treatment of myocardial infarction[J]. Int J Exp Pathol, 2012, 93(1): 18-23.
- [13] Stone G W, Maehara A, Lansky A J, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [J]. N Engl J Med, 2011, 364(3): 226-235.
- [14] 沈炳玲, 颜利求, 秦毅, 等. 锌对家兔心肌缺血再灌注损伤后心肌酶影响[J]. 天津医科大学学报, 2004, 10(2): 185-194.
- [15] 高兴元, 方泰惠, 章涛, 等. 心肌缺血再灌注损伤过程中生化改变及其意义[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 15(1): 64-66.
- [16] WAN G W, LIU Q N, ZHAO X J. Protective effects of Huangqi against ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Chin Med Sci, 2009, 30(6): 713-715.
- [17] 吕祥威, 徐彤彤. 6-姜酚抑制氧化应激减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(6): 575-579.
- [18] Scarabelli T M, Knight R, Stephanou A, et al. Clinical implications of apoptosis in ischemic myocardium [J]. Curr Probl Cardiol, 2006, 31(3): 181-264.
- [19] YIN X, ZHENG Y, ZHAI X, et al. Diabetic inhibition of preconditioning and postconditioning mediated myocardial protection against ischemia/reperfusion injury [J]. Exp Diabetes Res, 2012, 19(8): 48-52.
- [20] Shirito K, Otani H, Yamamoto F, et al. MK2-/- gene knockout mouse hearts carry anti-apoptotic signal and are resistant to ischemia reperfusion injury [J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 38(1): 93-97.
- [21] 张庆云, 朱辉, 陈红英. 龙血竭研究进展[J]. 武警医学院学报, 2003, 13(1): 69-74.

[责任编辑 邹晓翠]