

## 三苦滴丸抗急性心肌缺血拆方研究

欧喜燕, 张永和\*, 李驰坤, 李晓兵  
(长春中医药大学附属医院, 长春 130021)

**[摘要]** **目的:**通过观察三苦滴丸拆方对急性心肌缺血动物模型的影响,寻找其组方三七和苦碟子的最佳配比剂量。**方法:**将 Wistar 大鼠随机分为模型组、三苦滴丸 2:8(三七:苦碟子)高剂量组、3:7高剂量组、4:6高剂量组、2:8中剂量组、3:7中剂量组、4:6中剂量组和 2:8组低剂量、3:7组低剂量、4:6低剂量组给药组,连续 ig 给药 7 d,ip 异丙肾上腺素  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  连续注射 3 d 诱导急性心肌缺血动物模型,观察各组动物心电图 S-T 段变化(mV)、血清中心肌酶及心肌组织中氧自由基相关指标的变化。**结果:**三苦滴丸各比例组均可降低模型动物心电图 ST 段变化( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )和血清中乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)含量( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),提高心肌组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性,减少丙二醛(MDA)含量( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),但三苦滴丸 3:7 组与 4:6 组各剂量其作用效果及发挥时效都不及三苦滴丸 2:8 组各剂量。**结论:**三苦滴丸中三七与苦碟子最佳比例确定为 2:8。

**[关键词]** 三苦滴丸;拆方;心肌缺血

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0155-04

**[doi]** 10.11653/syjf2013120155

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130412.0939.005.html>

**[网络出版时间]** 2013-04-12 9:39

## Experimental Study on Protection of Separated Recipe of Sanku Dropping Pills on Acute Myocardial Ischemia

OU Xi-yan, ZHANG Yong-he\*, LI Chi-kun, LI Xiao-bing

(Affiliated Hospital to Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, China)

**[Abstract]** **Objective:** To find the best matching dosage of *Panax notoginseng* and *Ixeris sonchifolia* Hance in Sanku dropping pills through observing the effect of its separated recipe on a acute myocardial ischemia. **Method:** The health Wistar rats were randomly divided into model group, Sanku dropping pills 2:8 (*P. notoginseng*:*I. sonchifolia*) high-dose group, 3:7 high-dose group, 4:6 high-dose group, 2:8 middle-dose group, 3:7 middle-dose group, 4:6 middle-dose group, 2:8 low-dose group, 3:7 low-dose group, 4:6 low-dose group, ig administration lasted 7 days. The animal model of acute myocardial ischemia was reduced by continuous intraperitoneal injection isopropylarterenol ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) during three days and observe the change of electrocardiogram S-T, myocardial enzyme in blood serum, and the index related to oxygen free radicals in myocardial tissue were observed. **Result:** It showed that, all the proportion group of Sanku dropping pills could decrease electrocardiogram ST ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ) and the value of lactic clehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK) in blood serum ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), increase the activity of superoxide dismutase (SOD) and lessen the value of malondi aldehyde MDA in myocardial tissue ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), but the effect and educe seasoning of dosage of 3:7 and 4:6 groups were inferior to dosage of 2:8 groups. **Conclusion:** The best

**[收稿日期]** 20121113(004)

**[基金项目]** 国家科技重大专项课题(2009ZX09102-115)

**[第一作者]** 欧喜燕, 硕士, 主治医师, 从事中药药理研究, Tel:15948000912, E-mail:176749317@qq.com

**[通讯作者]** \* 张永和, 硕士, 教授, 从事中药药理研究, Tel:15948000739, E-mail:zyh1955@163.com

matching dosage of *P. notoginseng.* and *I. Sonchifolia* in Sanku dropping pills were 2: 8.

[Key words] Sanku dropping pills, separated recipe, myocardial ischemia

近年来,由于社会、生活压力日益增加,冠心病心绞痛已不再是老年人的常见疾病,其发生发展渐有年轻化的趋势。因此,防治急性心肌梗死,开发用于心肌缺血性疾病治疗的药物,满足临床的需求不仅有较高的经济效益回报,通过改善病人的心肌缺血的状况,提高其生活质量同样具有很大的社会效益。

三苦滴丸由三七和苦碟子两味中药组成。三七,具有化瘀止血、活血定痛的功效<sup>[1]</sup>;苦碟子,具有活血化瘀、清热解毒、止痛之功效<sup>[2-3]</sup>。国内有研究报道三七苦碟子提取物对大鼠急性心肌缺血有确切的保护作用<sup>[4]</sup>。鉴于苦碟子来源丰富、价格低廉、疗效广泛,以及三七标本兼治、双向调节的药理作用,本研究考虑将二者配伍并制成中药复方剂型,观察其是否具有协同抗心肌缺血的作用,但本研究组方不只几味中药的简单叠加,而是在中医理论指导下,以经典异丙肾上腺素诱导急性心肌缺血动物模型为观察项目,寻找三七和苦碟子的最佳配比剂量,使得药效最大化,为进一步开发新药三苦滴丸提供前期理论基础。

### 1 材料

**1.1 动物** Wistar 大鼠,雌雄各半,体重 220 ~ 250 g,由吉林大学白求恩医学院实验动物中心提供,动物合格证号 SCXK(吉)2007-0003。

**1.2 药品** 苦碟子为抱茎苦蕒菜 *Ixeris sonchifolia* Hance,全草入药,(吉林省通化华夏药业有限公司,批号 20090410),苦碟子提取物长春中医药大学研发中心提供,1 g 提取物含生药 16 g;三七(*Panax notoginseng*,吉林省北药药材加工有限公司,批号 20090425),三七提取物长春中医药大学研发中心提供,1 g 提取物含生药 7.5 g;盐酸异丙肾上腺素注射液(上海禾丰制药有限公司,批号 100710);乌拉坦(国药集团化学试剂有限公司,批号 T20100310);乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(批号 110371.201101),肌酸激酶(CK)试剂盒(批号 110731.201101)均由中生北控生物科技股份有限公司提供;超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号 20110506),丙二醛(MDA)试剂盒(批号 20110521)均由南京建成生物工程研究所提供。

**1.3 仪器** BL-420E 四导生理记录仪(成都泰盟有限责任公司);Lambda25 紫外-可见分光光度计(美

国 Perkin Elmer 公司);Biofuge stratos 台式低温冷冻离心机(德国贺利氏公司)。

### 2 方法

**2.1 动物分组与给药** 选取标准 II 导联心电图正常的 100 只大鼠,雌雄各半,体重 220 ~ 250 g,随机分成 10 组:模型组、三苦滴丸 2: 8(三七:苦碟子)高、中、低剂量组,三苦滴丸 3: 7 高、中、低剂量组,三苦滴丸 4: 6 高、中、低剂量组。每组 10 只。根据文献<sup>[5]</sup>中动物与人体表比换算法,将方剂由成人剂量换算成大鼠用药等效剂量的 2, 4, 8 倍。各单味药按处方中比例计算单味药的生药量,给予与相当于全方中各单味药生药量同等剂量的单味药提取物;模型组给予同等体积的蒸馏水,连续 ig 给药 7 d。给药剂量见表 1。

表 1 三苦滴丸拆方实验模型动物给药剂量 g·kg<sup>-1</sup>

组别	三七 生药	三七 提取物	苦碟子 生药	苦碟子 提取物
三苦滴丸 2: 8 低剂量组	0.616	0.049	2.464	0.074
三苦滴丸 3: 7 低剂量组	0.924	0.074	2.156	0.065
三苦滴丸 4: 6 低剂量组	1.232	0.099	1.848	0.055
三苦滴丸 2: 8 中剂量组	1.232	0.099	4.928	0.148
三苦滴丸 3: 7 中剂量组	1.848	0.148	4.312	0.129
三苦滴丸 4: 6 中剂量组	2.464	0.197	3.696	0.111
三苦滴丸 2: 8 高剂量组	2.464	0.197	9.856	0.296
三苦滴丸 3: 7 高剂量组	3.696	0.296	8.624	0.259
三苦滴丸 4: 6 高剂量组	4.928	0.394	7.392	0.222

**2.2 异丙肾上腺素诱导急性心肌缺血模型<sup>[6]</sup>复制**

连续给药 7 d,并从给药第 5 天起,各组大鼠 ig 给药同时,异丙肾上腺素 20 mg·kg<sup>-1</sup>连续 ip 3 d。末次给予受试药物后 30 min,大鼠在乌拉坦麻醉状态下仰卧位固定在鼠固定台上,进行第 3 次异丙肾上腺素腹腔注射,记录标准 II 导联心电图。观察造模后 1, 5, 10, 15, 20, 30 min 的心电图的变化情况。

**2.3 观察指标** 心肌缺血程度:分别记录造模后 1, 5, 10, 15, 20, 30 min 的心电图,计算各组大鼠心电图 ST 段变化的毫伏数,即心肌缺血程度。

心电图观察完毕后,立即腹主动脉取血,4 ℃ 3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取血清,-80 ℃ 冻存待测。测定前,使样本置于冷水中复融,再次 4 ℃ 3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取上清,严格按照试剂盒说明书用速率法测定 LDH 和 CK 含量。

摘取大鼠心脏,盐水冲洗除去血污,用滤纸吸去水分,心尖部取心肌组织 200 mg,加 1.8 mL 冰生理盐水,高速组织匀浆机制成 10% 的心肌组织匀浆,4 °C 3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取上清,严格按照试剂盒说明书用分光光度法检测心肌组织中 SOD 活性与 MDA 含量。

**2.4 统计学处理** 各组数据用 Excel 软件进行统计学处理,结果用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间均数比较用 *F* 检验做方差分析,组间两两比较用 *t* 检验判断其显著性。

**3 结果**

**3.1 对心电图 S-T 段的影响** 从造模后 1 ~ 20

min, *P* 值均 < 0.01。三苦滴丸 2:8 高、中、低各剂量组动物在造模后 1 ~ 15 min 与模型组比较有明显差异 (*P* < 0.05, *P* < 0.01, *P* < 0.001); 三苦滴丸 3:7 高、中剂量组在造模后 5, 10 min 与模型组比较亦有明显差异 (*P* < 0.01, *P* < 0.001); 三苦滴丸 4:6 高、中剂量组在造模后 5 min 与模型组比较有明显差异 (*P* < 0.01, *P* < 0.001)。而三苦滴丸 3:7 低剂量组和 4:6 低剂量组在各个时间点虽与模型组比较无显著性差异,但有降低趋势。三苦滴丸 3:7 组与 4:6 组各剂量虽可降低急性心肌缺血模型 ST 段电压,但其作用效果及发挥时效都不及三苦滴丸 2:8 组各剂量。见表 2。

表 2 三苦滴丸拆方实验各组对模型动物心电图各时间点 ST 段电压的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	S-T					
		1 min	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
模型	-	0.136 ± 0.089	0.236 ± 0.062	0.121 ± 0.037	0.086 ± 0.056	0.634 ± 0.051	0.076 ± 0.061
三苦滴丸 2:8 高剂量	0.493	0.068 ± 0.034 <sup>1)</sup>	0.045 ± 0.019 <sup>3)</sup>	0.030 ± 0.019 <sup>3)</sup>	0.036 ± 0.034 <sup>1)</sup>	0.289 ± 0.026	0.034 ± 0.023
三苦滴丸 3:7 高剂量	0.555	0.133 ± 0.062	0.120 ± 0.045 <sup>3)</sup>	0.064 ± 0.036 <sup>2)</sup>	0.056 ± 0.038	0.049 ± 0.040	0.038 ± 0.034
三苦滴丸 4:6 高剂量	0.616	0.151 ± 0.058	0.138 ± 0.036 <sup>3)</sup>	0.096 ± 0.050	0.075 ± 0.056	0.058 ± 0.039	0.071 ± 0.053
三苦滴丸 2:8 中剂量	0.247	0.087 ± 0.039	0.071 ± 0.032 <sup>3)</sup>	0.072 ± 0.079	0.050 ± 0.046	0.052 ± 0.048	0.043 ± 0.038
三苦滴丸 3:7 中剂量	0.277	0.119 ± 0.055	0.152 ± 0.036 <sup>2)</sup>	0.062 ± 0.039 <sup>2)</sup>	0.052 ± 0.033	0.042 ± 0.034	0.052 ± 0.044
三苦滴丸 4:6 中剂量	0.308	0.133 ± 0.049	0.165 ± 0.039 <sup>2)</sup>	0.087 ± 0.050	0.072 ± 0.045	0.085 ± 0.085	0.055 ± 0.074
三苦滴丸 2:8 低剂量	0.123	0.087 ± 0.044	0.101 ± 0.042 <sup>3)</sup>	0.059 ± 0.040 <sup>2)</sup>	0.053 ± 0.041	0.047 ± 0.044	0.027 ± 0.020
三苦滴丸 3:7 低剂量	0.139	0.165 ± 0.047	0.196 ± 0.039	0.143 ± 0.056	0.092 ± 0.039	0.058 ± 0.022	0.057 ± 0.046
三苦滴丸 4:6 低剂量	0.154	0.141 ± 0.051	0.229 ± 0.049	0.163 ± 0.079	0.112 ± 0.056	0.079 ± 0.037	0.067 ± 0.035

注:与同时时间点模型组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05, <sup>2)</sup> *P* < 0.01, <sup>3)</sup> *P* < 0.001。

**3.2 对大鼠血清中 LDH 和 CK 含量的影响** 三苦滴丸 2:8 组高、中、低各剂量动物血清中 LDH 和 CK 的含量与模型组比较均明显降低 (*P* < 0.05, *P* < 0.01), 而三苦滴丸 3:7 组与 4:6 组高、中剂量组血清中 LDH 和 CK 的含量与模型组比较有显著性差别 (*P* < 0.05, *P* < 0.01), 其低剂量组虽有降低趋势, 但与模型组比较无显著性差异。三苦滴丸 3:7 组与 4:6 组其作用效果不及三苦滴丸 2:8 组。见表 3。

**3.3 对心肌组织中 SOD 活性和 MDA 含量的影响**

三苦滴丸 2:8 组高、中、低各剂量与模型组比较动物心肌组织中 SOD 活性显著性升高 (*P* < 0.05), MDA 的含量均明显降低 (*P* < 0.05, *P* < 0.01), 而三苦滴丸 3:7 与 4:6 高剂量组心肌组织中 SOD 活性和 MDA 的含量与模型组比较有显著性差别 (*P* < 0.05, *P* < 0.01), 其中、低剂量组虽有升高或降低趋势, 但与模型组比较无显著性差异。由此可见, 三苦滴丸 3:7 组与 4:6 组其作用效果不及三苦滴丸 2:8

表 3 三苦滴丸拆方实验各组对模型动物

血清中心肌酶变化的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

U·L<sup>-1</sup>

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	CK	LDH
模型	-	2 985.40 ± 518.95	315.87 ± 28.50
三苦滴丸 2:8	0.493	2 207.06 ± 246.76 <sup>2)</sup>	257.56 ± 46.74 <sup>2)</sup>
三苦滴丸 3:7	0.555	2 292.52 ± 568.83 <sup>1)</sup>	268.11 ± 50.14 <sup>1)</sup>
三苦滴丸 4:6	0.616	2 305.85 ± 482.60 <sup>2)</sup>	256.64 ± 31.72 <sup>2)</sup>
三苦滴丸 2:8	0.247	2 381.47 ± 344.12 <sup>2)</sup>	281.33 ± 32.51 <sup>1)</sup>
三苦滴丸 3:7	0.277	2 501.24 ± 501.73 <sup>1)</sup>	298.37 ± 24.18
三苦滴丸 4:6	0.308	2 588.74 ± 530.15	294.40 ± 43.09
三苦滴丸 2:8	0.123	2 528.61 ± 431.48 <sup>1)</sup>	285.41 ± 33.24 <sup>1)</sup>
三苦滴丸 3:7	0.139	2 766.24 ± 521.34	308.45 ± 40.51
三苦滴丸 4:6	0.154	2 603.20 ± 613.09	299.76 ± 37.27

注:与模型组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05, <sup>2)</sup> *P* < 0.01 (表 4 同)。

组。见表 4。

表 4 三苦滴丸拆方实验各组对模型动物心肌组织中 SOD 活性、MDA 含量变化的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	SOD /U·mg <sup>-1</sup>	MDA /nmol·mg <sup>-1</sup>
模型	-	48.05 ± 7.06	6.39 ± 1.89
三苦滴丸 2:8	0.493	56.46 ± 6.02 <sup>1)</sup>	3.78 ± 1.41 <sup>2)</sup>
三苦滴丸 3:7	0.555	54.49 ± 4.30 <sup>1)</sup>	4.00 ± 1.76 <sup>2)</sup>
三苦滴丸 4:6	0.616	50.28 ± 8.39	4.38 ± 1.52 <sup>1)</sup>
三苦滴丸 2:8	0.247	53.80 ± 4.83 <sup>1)</sup>	4.14 ± 1.27 <sup>2)</sup>
三苦滴丸 3:7	0.277	50.14 ± 4.09	4.76 ± 1.75
三苦滴丸 4:6	0.308	51.22 ± 7.41	5.06 ± 1.81
三苦滴丸 2:8	0.123	51.64 ± 4.08	4.88 ± 1.24 <sup>1)</sup>
三苦滴丸 3:7	0.139	50.07 ± 5.11	5.59 ± 1.53
三苦滴丸 4:6	0.154	49.16 ± 4.62	5.77 ± 1.73

#### 4 讨论

中医方药量效关系研究一直被认为是研究的热点和难点,如何采用现代科学方法阐释中医临床用药的量效特点以及预测方药的最优量比,成为方剂现代研究解决的关键问题<sup>[7]</sup>。拆方研究寻找最佳剂量配比关系,使药效得以增强,组成新配方,这对方剂组成原理的研究和新药的研制工作有极大的推动作用<sup>[8]</sup>。

异丙肾上腺素通过收缩冠状动脉、增强心肌收缩力和增加心肌耗氧量等多方面机制诱发心肌缺血。在心肌缺血的实验研究中,多以 ST 段抬高的毫伏数表示心肌损伤的程度。心肌缺血缺氧时,细胞膜通透性增强导致心肌酶外漏,其中尤以 LDH 和 CK 为著,其含量与缺血缺氧程度呈正比<sup>[9]</sup>。氧自由基与心肌缺血损伤有密切关系,心肌缺血后 SOD 活性下降,而 MDA 大量蓄积,破坏了细胞膜的结构和功能,引起心肌细胞严重损伤,故其可判断心肌损伤程度<sup>[10-11]</sup>。

本研究采用经典腹腔注射异丙肾上腺素诱导急性心肌缺血模型,观察三苦滴丸中三七与苦碟子比例为 2:8,3:7,4:6 各剂量组对模型动物心肌缺血损

伤程度的影响。结果表明,三苦滴丸各比例组对模型动物心电图 ST 段毫伏数、血清中 LDH,CK 含量、心肌组织中 SOD 活性、MDA 含量均有降低或升高影响,对急性心肌缺血损伤均有一定的保护作用,但其以三七与苦碟子 2:8 比例组作用效果较强,发挥时效较长。因此,三苦滴丸中三七与苦碟子最佳比例确定为 2:8。至于三苦滴丸是否还可以通过其他途径对心肌缺血起保护作用,则有待于以后进一步研究。

#### [参考文献]

[1] 郑琴,彭常春,沈美兰,等. 丹参和三七的配伍研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(2):83.

[2] 王晓芝. 苦碟子的药理作用及临床应用[J]. 中国实用医药,2006,1(5):41.

[3] 邬伟魁,张海燕,宋伟,等. 糖尿病血管并发症的中药防治[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(19):292.

[4] 宋春华,战惠娟,班艳红,等. 三七苦碟子提取物对大鼠实验性缺血心肌保护作用机制的研究[J]. 中医药信息,2011,28(3):127.

[5] 陈奇. 中药药理实验方法[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:206.

[6] 王秋红,匡海学,吴伦,等. 二氢槲皮素对异丙肾上腺素致大鼠心肌缺血的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):177.

[7] 华永庆,谢海棠,段金廛,等. 当归芍药散治疗痛经的方药量效关系研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2011,14(5):557.

[8] 贾英杰,李小江,张丽丽,等. 中药复方的拆方研究进展[J]. 实用中医药杂志,2011,27(8):578.

[9] 潘从泽,王云飞,高秀梅,等. 复方丹参与穿山龙总皂苷配伍对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(17):170.

[10] 王靓,龙子江,施慧,等. 心康注射液对急性心肌缺血模型大鼠治疗作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(1):69.

[11] 许波华,许立. 中药抗心肌缺血作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):265.

[责任编辑 聂淑琴]