

心悸宁对大鼠急性心肌缺血损伤的保护作用

谢静^{1,2}, 贾庆忠^{1*}

(1. 河北医科大学药理教研室, 石家庄 050017;

2. 海南省人民医院南沙分院药剂科, 海口 570206)

[摘要] **目的:**研究心悸宁对大鼠实验性心肌缺血损伤的保护作用。**方法:**采用舌下静脉注射垂体后叶素(Pit)所致大鼠心肌缺血模型,将SD大鼠随机分为空白对照组,模型对照组,步长稳心颗粒组($9.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),心悸宁高、中、低剂量组($6.0, 3.0, 1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),分别记录各组注射Pit前、后各时间点心电图,比较T波的变化率及心率,测量血清超氧化物歧化酶(SOD)、磷酸肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)的活性以及脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的含量。采用冠状动脉左前降支结扎(LAD)所致大鼠心肌缺血模型,将SD大鼠随机分为假手术组,模型对照组,稳心颗粒组($9.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)和心悸宁组($3.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),分别给药4d后进行LAD造模,造模成功者继续给药3d后测定血流动力学指标,记录动脉血压(SBP, DBP)、心率(HR)、左心室收缩压(LVSP)、左心室舒张末压(LVEDP)、左室等容期压力最大变化速率($\pm dp/dt_{\max}$),计算左室发展压(LVDP),测定血清中MDA, SOD, CK和LDH,以氯化三苯基四氮唑(TTC)染色确定心肌梗死面积。**结果:**心悸宁($6.0, 3.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)能明显缓解15s, 2, 5min时Pit所致大鼠心电图T波的改变($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),各剂量组均显著改善15s($P < 0.05$), 30s($P < 0.01$)时的心率。心悸宁($6.0, 3.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)能显著增加Pit所致缺血大鼠的SOD活性和降低血清中LDH, CK, MDA的含量($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);心悸宁($3.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)能明显降低LAD造模大鼠的MDA, LDH和CK($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。心悸宁($3.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)能明显升高LAD造模大鼠血流动力学指标LVSP, LVDP, $+ dp/dt_{\max}$ ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)和降低LVEDP($P < 0.01$);显著缩小心肌梗死面积($P < 0.05$)。**结论:**心悸宁对大鼠急性心肌缺血损伤有明显的保护作用。

[关键词] 心悸宁; 心肌缺血; 垂体后叶素; 冠状动脉结扎; 心电图; 血清生化指标; 血流动力学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0255-06

Protective Effects of Xinjining on Acute Myocardial Ischemia in Rats

XIE Jing^{1,2}, JIA Qing-zhong^{1*}

(1. Pharmacology Department, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China;

[收稿日期] 20120612(001)

[基金项目] 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET 09-0116);国家自然科学基金项目(NSFC 30970659)

[第一作者] 谢静, 硕士, 主管药师, 从事心血管药理学研究, Tel: 0898-66809289, E-mail: silentcoal@hotmail.com

[通讯作者] * 贾庆忠, 博士, 教授, 从事新药药理学毒理研究, Tel: 0311-86265644, E-mail: qizhijia@yahoo.com.cn

对运动协调能力无影响。提示注射用三七素在 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量下安全性较高,在临床应用中出现不良反应的概率较小,具有良好的市场开发前景。

[参考文献]

- [1] 张玉萍, 余琼. 三七素的止血活性及其神经毒作用实验研究[J]. 山东中医杂志, 2010, 29(1): 43.
- [2] Rao S L N, Adiga P R, Sarma P S. The isolation and characterization of β -N-Oxalyl-L- α , β -diaminopropionic acid: A neurotoxin from the seeds of Lathyrus sativus [J]. Biochem, 1964, 3(3): 432.
- [3] Cemereikic D, Nedeljkov V, Lopacic S. Excitotoxicity of lathyrus sativus neurotoxin in leech retzius neurons [J].

Physiol Res, 2001, 5: 205.

- [4] 李琦, 叶蕴华, 刑其毅. 三七水溶性化学成分及其药理研究新进展 [J]. 高等学校化学学报, 1996, 17(12): 1886.
- [5] 中国食品与药品监督管理局. 化学药物安全药理学研究技术指导原则 [S]. 2005.
- [6] 林晓亮, 罗超华, 莫志贤. 毛钩藤叶对中枢抑制作用的初步研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2132.
- [7] 肖百全, 雷夏凌, 杨威, 等. 一类创新药苯胺洛芬注射液安全性药理研究 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(15): 1386.

[责任编辑 聂淑琴]

2. Nansha Branch Pharmacy Department, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570206, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effects of Xinjining (XJN) on acute myocardial ischemia. **Method:** Acute myocardial ischemia model in rats was established by injecting pituitrin (Pit) into sublingua vein. SD rats were randomly divided into 6 groups: control group, model group, Wenxin granule group ($9.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), XJN groups ($6.0, 3.0, 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$). We monitored electrocardiography (ECG) and recorded the cardiographs of all the groups at the times of Pit pro-injection and post-injection, moreover, compared the change ratio of the T wave height and heart rate (HR), detected the contents of malonaldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), phosphocreatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) of blood serum. The acute myocardial ischemia model in SD rats was established by ligating the left anterior descending coronary artery (LAD). The rats were randomly divided into control group, model group, Wenxin granule group ($9.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and XJN group ($3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$). After 4-day intervention, the acute myocardial ischemia model was established by LAD. After the model established successfully, the rats were given another 3-day intervention, we recorded the hemodynamic indexes, such as, arterial pressure systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), the left ventricular systolic pressure (LVSP), the left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) and the maximum pressure variation rate of left ventricular in isovolumic phase ($\pm dp/dt_{\max}$). Meanwhile, we calculated the data of the left ventricular developed pressure (LVDP). Moreover the activity of SOD, the contents of MDA, CK and LDH in blood serum were determined, and the myocardial infarct size (MIS) was measured after triphenyltetrazolium chloride (TTC) dyeing. **Result:** XJN ($6.0, 3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) could obviously reduce the changes of T wave at the times of 15 s, 2, 5 min ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). XJN ($6.0, 3.0, 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) could ameliorate HR at the times of 15 s ($P < 0.05$), 30 s ($P < 0.01$). XJN ($6.0, 3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) could markedly increase the activity of SOD, decrease the contents of LDH, CK, MDA in rats induced by Pit ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). XJN ($3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) could increase the activity of SOD without significance, increase LVSP, LVDP and $\pm dp/dt_{\max}$ significantly, decrease the contents of MDA, LDH, CK, LVEDP and MIS significantly ($P < 0.01$ or $P < 0.05$) in rats induced by LAD. **Conclusion:** XJN has significantly protective effects on acute myocardial ischemia in rats.

[Key words] Xinjining; myocardial ischemia; pituitrin; coronary artery ligation; ECG; biochemical indexes of blood serum; hemodynamics

近年来传统中药在抗心肌缺血方面的作用逐渐成为研究的热点。据祖国医学认为心肌缺血:其内在病因为心脾肾亏损,气血阴阳不足,在病症上表现为阴寒、痰浊、气滞、瘀血等病邪痹阻心脉致心脉不通^[1]。心悸宁为 1 种传统中药方剂,为河北省中医院经验处方,主要有太子参、麦冬、三七、丹参等组成,具有“通脉行血、补气养阴、扶正祛邪的功效,可治疗虚实夹杂、脉痹心悸之症”。在临床上多用于急性心肌缺血及缺血性心律失常的治疗。组方中的各成分均有不同程度地保护缺血心肌的作用,为验证该配伍方剂的整体疗效,本文观察心悸宁对心肌缺血甚至梗死的保护作用并探讨可能的机制。

1 材料

1.1 药物与试剂 心悸宁为太子参、麦冬、三七、丹参等 8 味中药组成,临床成人日用剂量为 $0.43 \text{ g} \cdot$

kg^{-1} ,由河北医科大学中医院提供,批号 071220;步长稳心颗粒,山东步长制药有限公司,批号 070805;垂体后叶素针剂,江苏万邦生化医药股份有限公司,批号 0802106;氯化三苯基四氮唑(TTC),Alfa Aesar 公司,批号 298964;超氧化物歧化酶(SOD),批号 20070805,丙二醛(MDA),批号 20070514,磷酸肌酸激酶(CK),批号 070516,乳酸脱氢酶(LDH),批号 070508,试剂盒均购于南京建成生物工程研究所。

1.2 动物 选用健康成年雄性 SD 大鼠,体重 $250 \sim 280 \text{ g}$,河北医科大学实验动物中心提供,清洁级,动物许可证号 SCXK(冀)2003-1-003。

1.3 仪器 BL-420E + 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司);HX-300 型动物人工呼吸机(成都泰盟科技有限公司);MP150 型多道生物信号分析系统(美国 Biopac 公司);UV-1200 型分光光度仪

(上海美普达仪器有限公司);CHEMIX-180 型全自动生化分析仪器(日本 Sysmex 公司)。

2 方法

2.1 垂体后叶素介导心肌缺血模型^[2-3] 大鼠麻醉仰卧固定,接 BL-420E + 生物机能实验系统,筛选标准 II 导联心电图曲线正常动物 48 只。筛选指标为:ST 段未见异常升高,J 点(QRS 波群与 ST 段交界处后 20 ms 左右)明显,心率较齐等。将筛选后 SD 大鼠随机分成 6 组,每组各 8 只,分别为对照组,模型组,步长稳心颗粒组($9.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),心悸宁高、中、低剂量组($6.0, 3.0, 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,分别相当于人临床等效剂量的 2.0, 1.0, 0.5 倍)。灌胃给药 1 次/d,连续 7 d,对照组、模型组给予等量 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液。第 7 天末次给药后 1 h,将大鼠用 3% 戊巴比妥钠 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉,仰卧固定,记录标准 II 导联心电图。5 min 后,除空白对照组外,其余各组均舌下静脉注射垂体后叶素 $1 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$,5 s 内匀速推完,空白对照组则注射等量生理盐水。分别记录各组注射前(0 s)及注射后第 5, 15, 30 s 及 1, 2, 5, 10 min 的心电图,比较各组各个时间点的心率和 T 波高度的变化率。T 波高度变化率计算公式:T 波高度变化率 = [(给药后各时间点的 T 波高度 - 0 s 时间点的 T 波高度) / 0 s 时间点的 T 波高度] $\times 100\%$ 。注射垂体后叶素 30 min 后,腹主动脉抽血分离血清测生化指标。

2.2 冠脉结扎致心肌缺血模型^[3] 将大鼠随机分为 4 组给药:假手术组,模型对照组,步长稳心颗粒组($9.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)和心悸宁组($3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。灌胃给药 1 次/d,连续 7 d(冠状动脉左前降支结扎造模前给药 4 d,造模后给药 3 d),假手术组、模型对照组给予等量 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液。第 4 天给药后 1 h 进行冠状动脉左前降支结扎,SD 大鼠腹腔注射戊巴比妥 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉后仰卧位固定,监测心电图。气管切开插管,接动物人工呼吸机,做正压呼吸(潮气量 6 mL,呼吸比 1:1,呼吸频率 60 次/min)。常规消毒,于第 3、4 肋骨肋间开胸,剪开心包膜,暴露心脏,迅速将心脏挤出,于肺动脉圆锥和左心耳之间,距主动脉根部约 2 mm 处结扎冠状动脉左前降支(假手术组只穿线,不结扎)。心电图 ST 段显著抬高($\geq 0.15 \text{ mV}$)表示造模成功。造模成功大鼠继续给药 3 d,于第 7 天给药后 1 h 测血流动力学指标。大鼠腹腔注射戊巴比妥钠 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉后气管切开接呼吸机,经右侧颈总动脉,插入心导管,连接 MP150 多道生物信号分析系统,在颈总动

脉中记录 SBP, DBP, HR, 连续稳定记录 5 min 后,将心导管推入至左心室,记录 LVSP, LVEDP, $\pm dp/dt_{\max}$, 计算 LVDP (LVDP = LVSP - LVEDP)。大鼠测血流动力学指标后,腹主动脉抽血分离血清测生化指标,取心脏备用。

2.3 心脏 TTC 染色^[3] 取大鼠心脏去除心房及右心室,剔除血管、脂肪等非心肌组织,置 $-40 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻约 20 min 后取出,沿房室沟从心尖到心基部平行将心肌横切成厚约 0.1 cm 的心肌片,用生理盐水冲洗干净后放入 1% 的 TTC 溶液中,在 $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴条件下染色 20 min,染色后立即用 10% 甲醛水冲洗去多余的染料后固定标本。TTC 染色后,梗死区染成白色,非梗死区染成红色。将染好的心肌片置于玻片上用扫描仪扫描,保存图片用病理工作站图象分析软件 Osiris419 分析梗死区占左心室总面积的比例,以百分比表示心肌梗死面积。

2.4 血清生化指标的测定 测定血清酶时,按试剂盒说明分别采用羟胺法和 TBA 法,通过 UV-1200 分光光度仪测定 SOD 活性及 MDA 含量;CHEMIX-180 全自动生化分析仪器测定 LDH, CK 活性。

2.5 统计学处理 以 SPSS 19.0 软件进行数据统计, T 波变化率和梗死面积以百分比的均数 \pm 标准差表示,其他数据均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对垂体后叶素介导的心肌缺血大鼠 T 波变化率及心率的影响 从心电图波形看, T 波的变化大致可分为两期:第 1 期(1 ~ 30 s)出现明显的 T 波高耸;第 2 期(30 s)后出现 T 波低平的现象(部分大鼠出现 T 波双相,倒置的情况),随后呈逐渐恢复至给药前 T 波高度的趋势;期间心率减慢, P-R 及 Q-T 间期延长。模型组与空白组大鼠相比,注射垂体后叶素后各时间点发生明显的 T 波变化 ($P < 0.01$),提示 Pit 致急性心肌缺血造模成功。稳心颗粒组在 5, 15, 30 s 和 2, 5 min ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) 可明显对抗 Pit 引起的大鼠心电图的 T 波变化;心悸宁 $6.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组在 15 s, 2, 5 min ($P < 0.01$) 可明显对抗 Pit 引起的大鼠心电图 T 波变化;心悸宁 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组在 15 s, 2, 5 min ($P < 0.01, P < 0.05, P < 0.05$) 可明显对抗 Pit 引起的大鼠心电图 T 波变化。结果见表 1。注射 Pit 后,与空白组比较,模型组大鼠心率在 15, 30 s 和 1, 2, 5, 10 min ($P < 0.01$) 显著减慢,可见 Pit 介导的急性心肌缺血在心电变化的第二期有

显著的心率变化。与模型组比较,稳心颗粒组及心悸宁各剂量组均可明显改善 15 s ($P < 0.05$), 30 s ($P < 0.01$) 时缺血大鼠心率。结果见表 2。

3.2 对垂体后叶素介导的心肌缺血大鼠血清生化指标的影响 与空白组比较,模型组血清中 LDH, CK, MDA 显著升高 (P 均 < 0.01), SOD 活力则显著下降 ($P < 0.01$)。步长稳心颗粒组、心悸宁 6.0, 3.0

$g \cdot kg^{-1}$ 剂量组与模型组比较均能明显抑制大鼠血清 LDH ($P < 0.01, P < 0.01, P < 0.05$), CK ($P < 0.01, P < 0.05, P < 0.05$), MDA (P 值均 < 0.01) 升高,并显著增加 SOD ($P < 0.05, P < 0.01, P < 0.05$) 活性。心悸宁 $1.5 g \cdot kg^{-1}$ 除能明显抑制大鼠血清 LDH 的升高外 ($P < 0.05$), 其他各项指标与模型组均无显著差别。详见表 3。

表 1 心悸宁对垂体后叶素介导的心肌缺血大鼠 T 波变化的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	T 波变化率/%						
		5 s	15 s	30 s	1 min	2 min	5 min	10 min
空白	-	6.3 ± 1.2	6.6 ± 2.3	8.4 ± 2.4	6.7 ± 1.9	6.5 ± 1.6	8.8 ± 2.0	8.4 ± 1.6
模型	-	21.6 ± 7.2 ²⁾	67.8 ± 15.7 ²⁾	58.7 ± 16.6 ²⁾	49.9 ± 14.0 ²⁾	55.5 ± 17.8 ²⁾	39.9 ± 12.1 ²⁾	16.0 ± 5.4 ²⁾
心悸宁	6.0	15.9 ± 5.1	31.5 ± 7.1 ⁴⁾	42.4 ± 12.2	35.6 ± 10.1	24.3 ± 8.1 ⁴⁾	17.9 ± 6.2 ⁴⁾	14.8 ± 4.3
	3.0	16.1 ± 4.9	31.2 ± 11.0 ⁴⁾	45.2 ± 11.7	44.5 ± 12.0	31.4 ± 6.3 ³⁾	23.1 ± 3.0 ³⁾	17.8 ± 5.8
	1.5	15.1 ± 5.4	58.6 ± 15.9	47.6 ± 17.0	38.3 ± 12.4	39.7 ± 4.8	31.1 ± 10.3	17.8 ± 5.2
步长稳心颗粒	9.0	10.4 ± 3.5 ³⁾	11.9 ± 3.7 ⁴⁾	33.6 ± 11.8 ³⁾	34.2 ± 12.2	31.4 ± 7.5 ³⁾	21.8 ± 7.2 ³⁾	12.1 ± 3.8

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⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

表 2 心悸宁对垂体后叶素介导的心肌缺血大鼠心率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	心率/次/min							
		0 s	5 s	15 s	30 s	1 min	2 min	5 min	10 min
空白	-	400 ± 22	414 ± 8	411 ± 14	407 ± 16	404 ± 17	400 ± 16	393 ± 16	391 ± 16
模型	-	380 ± 19	388 ± 39	322 ± 40 ²⁾	287 ± 38 ²⁾	309 ± 23 ²⁾	298 ± 20 ²⁾	297 ± 27 ²⁾	310 ± 14 ²⁾
心悸宁	6.0	406 ± 33	401 ± 31	364 ± 51 ³⁾	340 ± 35 ⁴⁾	334 ± 34	326 ± 34	318 ± 41	315 ± 42
	3.0	378 ± 29	373 ± 30	358 ± 30 ³⁾	333 ± 24 ⁴⁾	323 ± 29	306 ± 24	297 ± 19	296 ± 18
	1.5	388 ± 31	381 ± 33	358 ± 33 ³⁾	336 ± 26 ⁴⁾	294 ± 31	287 ± 41	291 ± 34	289 ± 31
步长稳心颗粒	9.0	402 ± 30	392 ± 32	365 ± 31 ³⁾	347 ± 29 ⁴⁾	324 ± 22	310 ± 21	310 ± 30	303 ± 17

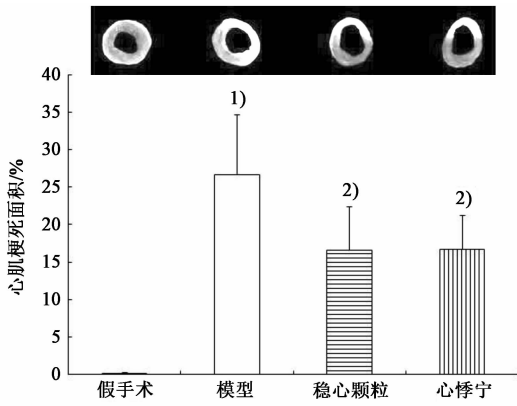
表 3 心悸宁对垂体后叶素介导的心肌缺血大鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	SOD/ $U \cdot mL^{-1}$	MDA/ $nmol \cdot mL^{-1}$	CK/ $U \cdot L^{-1}$	LDH/ $U \cdot L^{-1}$
空白	-	189.4 ± 3.3	6.5 ± 0.6	686.6 ± 188.1	1609.9 ± 394.8
模型	-	177.6 ± 2.1 ²⁾	8.1 ± 0.5 ²⁾	1220.4 ± 199.2 ²⁾	2439.0 ± 346.4 ²⁾
心悸宁	6.0	186.1 ± 3.6 ⁴⁾	6.4 ± 1.0 ⁴⁾	746.5 ± 279.0 ³⁾	1678.4 ± 402.2 ⁴⁾
	3.0	186.7 ± 5.4 ³⁾	6.7 ± 0.8 ⁴⁾	757.6 ± 296.6 ³⁾	1820.0 ± 593.0 ³⁾
	1.5	180.1 ± 3.9	7.5 ± 1.1	1095.5 ± 361.8	1825.5 ± 611.0 ³⁾
步长稳心颗粒	9.0	186.1 ± 5.9 ³⁾	6.6 ± 0.9 ⁴⁾	749.1 ± 146.5 ⁴⁾	1694.6 ± 435.1 ⁴⁾

3.3 对心肌梗死面积的影响 经 TTC 染色,比较各组心肌梗死面积,假手术组心肌组织未见异常;模型组大鼠心肌梗死的面积为 (26.7 ± 8.0)%,与假手术组比较明显增大 ($P < 0.01$),提示造模成功。步长稳心颗粒组及心悸宁组的心肌梗死面积与模型对照组比较显著缩小 ($P < 0.05$),提示心悸宁能有效改善心肌梗死面积。见图 1。

3.4 对冠脉结扎模型大鼠血清生化指标的影响

与假手术组比较,模型组血清中 MDA, CK, LDH 含量及活性明显升高 (P 分别 $< 0.01, P < 0.05, P < 0.01$); SOD 活力则显著下降 ($P < 0.01$)。与模型组比较,稳心颗粒和心悸宁均能显著降低大鼠血清 MDA 含量, LDH 和 CK 的活性含量 ($P < 0.01, P < 0.01, P < 0.05$); 稳心颗粒能显著提高 SOD 活力 ($P < 0.05$), 心悸宁一定程度提高了 SOD 活力但无显著性意义。提示心悸宁能缓解急性心肌缺血时出



与假手术组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

图1 心悸宁对大鼠冠脉结扎所致左室心肌梗死面积的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

现的血清生化指标改变。见表4。

表4 心悸宁对冠脉结扎模型大鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	SOD/ $U \cdot mL^{-1}$	MDA/ $nmol \cdot mL^{-1}$	CK/ $U \cdot L^{-1}$	LDH/ $U \cdot L^{-1}$
假手术	-	175.0 \pm 9.3	7.1 \pm 2.5	311.1 \pm 92.2	470.4 \pm 143.8
模型	-	160.3 \pm 5.1 ²⁾	10.8 \pm 2.8 ²⁾	439.4 \pm 135.0 ¹⁾	719.8 \pm 202.0 ²⁾
心悸宁	3.0	165.3 \pm 4.2	7.5 \pm 1.4 ⁴⁾	330.2 \pm 89.2 ³⁾	443.2 \pm 82.9 ⁴⁾
步长稳心颗粒	9.0	170.5 \pm 11.2 ³⁾	7.8 \pm 1.7 ⁴⁾	319.3 \pm 106.1 ³⁾	508.7 \pm 181.1 ⁴⁾

注:与假手术组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表5同)。

表5 心悸宁对冠脉结扎模型大鼠心功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	LVSP /mmHg	LVEDP /mmHg	LVDP /mmHg	+ dp /dt _{max} /mmHg·s ⁻¹	- dp/dt _{max} /mmHg·s ⁻¹
假手术	-	141 \pm 13	3.3 \pm 1.0	138 \pm 14	9 127 \pm 1 497	6 458 \pm 1 900
模型	-	114 \pm 24 ²⁾	9.1 \pm 3.0 ²⁾	105 \pm 26 ²⁾	5 536 \pm 1 721 ²⁾	3 883 \pm 1 126 ²⁾
心悸宁	3.0	139 \pm 14 ⁴⁾	6.0 \pm 2.1 ⁴⁾	133 \pm 15 ⁴⁾	7 767 \pm 2 027 ³⁾	3 267 \pm 837
步长稳心颗粒	9.0	142 \pm 20 ⁴⁾	6.2 \pm 2.4 ³⁾	135 \pm 21 ⁴⁾	9 108 \pm 2 238 ⁴⁾	4 640 \pm 1 070

4 讨论

心肌缺血缺氧时将引起心肌代谢改变和细胞损伤,造成心肌细胞膜内外离子成分及其浓度改变,从而影响心肌细胞极化状态和除极、复极程度,在正常组织边缘和缺血带之间形成异常电流(损伤电流),同时,受损的心肌细胞由于细胞膜的完整性被破坏,通透性增加,使得多种酶体、蛋白质及其分解产物大量释放进入血液,其中CK,LDH被广泛的用作评价药物抗心肌缺血的疗效指标^[4-5]。MDA、SOD的含量变化可间接反映细胞受自由基损伤的程度^[6-7]。心肌缺血时还伴有LVSP下降, $\pm dp/dt_{max}$ 减慢, LVEDP升高等心功能变化; LVSP, + dp/dt_{max} 和 LVEDP, - dp/dt_{max} 分别反映了心肌的收缩功能^[8-9]。

3.5 对冠脉结扎模型大鼠血流动力学的影响

3.5.1 对心功能的影响 与假手术组比较,模型组的LVSP,LVDP, $\pm dp/dt_{max}$ 各项指标明显下降(P 值均 < 0.01),LVEDP明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,心悸宁组和稳心颗粒组能显著提高LVSP($P < 0.01$),LVDP($P < 0.01$), + dp/dt_{max} ($P < 0.05$, 0.01)数值,明显降低LVEDP($P < 0.01$, $P < 0.05$),改善心功能;但对-dp/dt_{max}影响不明显。见表5。

3.5.2 对动脉血压、心率的影响 假手术组心率为(445 \pm 27)次/min,外周血压舒张压为(112.4 \pm 15.7) mmHg,与其相比,模型组心率(399 \pm 54)次/min和舒张压(93.7 \pm 28.2) mmHg因心肌缺血而明显减慢和降低(P 均 < 0.05),收缩压无显著性变化。与模型组比较,稳心颗粒组和心悸宁组可一定程度提高心率,升高外周血压但无显著性差异。

本实验采用舌下静脉注射垂体后叶素和冠状动脉左前降支结扎制备大鼠急性心肌缺血模型,Pit致心电图改变,与临床上变异性心绞痛的发病过程相似,其造急性心肌缺血模型的方法简便、有效、重复性好,被广泛用于抗心肌缺血药物的筛选^[10-11]。冠状动脉左前降支结扎致急性心肌缺血模型与临床心肌缺血有较好的相关性;但手术难度较大,模型成功率低,操作不易控制(结扎位置不同,松紧程度不一),易出现梗塞面积差别大,数据变异性较高的情况^[12]。因此我们先利用Pit介导急性心肌缺血模型简单、易操作的特点,对药物最佳有效剂量进行筛选,然后在冠脉结扎的手术模型中进一步观察疗效。由于大鼠心电图ST段极短,基本与T波融合,我们

采用注射 Pit 后 T 波抬高或下降幅度百分率作为评价大鼠心肌缺血损伤程度的指标。

Pit 介导心肌缺血实验表明,心悸宁有抑制 T 波变化的作用,心悸宁 $6.0, 3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可显著抑制注射 Pit 后 15 s, 2 min, 5 min 时 T 波的改变,防止或减轻第 1 期(1~30 s)或第 2 期(30 s 后)的心电图变化,具有抗心肌缺血作用^[13]。同时心悸宁能改善心率变化,注射 Pit 后 15, 30 s 时心悸宁各剂量组均可明显加快心肌缺血大鼠的心率。心悸宁 $6.0, 3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 均可明显降低血清 CK, LDH, MDA 的含量,提高 SOD 的活性,提示心悸宁可抑制 Pit 致心肌缺血模型大鼠的心肌酶外泄,能减轻自由基对心肌膜脂质过氧化损伤,对缺血心肌有保护作用。综合各项实验结果我们认为心悸宁 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为最佳有效剂量。

LAD 致心肌缺血实验表明,心悸宁 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可显著缩小心肌梗死面积,说明其对冠状动脉结扎造成的心肌损伤有保护作用,能够缩小或限制心肌梗死面积,挽救处于坏死区边缘濒危状态的急性缺血心肌^[14]。心悸宁 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 能明显降低 CK, LDH, MDA 活性,一定程度提高 SOD 的活力,改善缺血大鼠的生化指标,对心肌起保护作用。心悸宁 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可显著改善缺血心肌的 LVSP, LVDP, LVEDP, $+dp/dt_{\max}$ 。

综上所述,心悸宁在改善心电图变化、生化指标、缩小缺血面积、改善心功能方面对急性心肌缺血有显著的保护作用,有较好的开发应用前景。

[参考文献]

[1] 王钰莹,魏英,夏文,等. 银丹心脑通软胶囊对垂体后叶素致心肌缺血大鼠心电图的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(7): 804.
[2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 564.
[3] 李欢,周晓棉,张麟,等. 注射用洋参生脉粉针对急性

心肌缺血的保护作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(8): 508.
[4] Zhang Wei-zheng. Age-associated increase in creatine kinase-MB-specific activity in human serum confounds its uses as an injury marker[J]. Heart Lung Circ, 2005, 14(2): 104.
[5] Asdaq S M, Inamdar M N. Pharmacodynamic interaction of captopril with garlic in isoproterenol-induced myocardial damage in rat[J]. Phytother Res, 2010, 24(5): 720.
[6] XU C Y, YANG J R, LIU X P, et al. Effects of Danshen glucose injection on the biochemical indexes in dogs by coronary artery ligation[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2006, 12(2): 45.
[7] Meselhy M R, Kadota S, Momose Y, et al. Two new quinochalcone yellow pigments from Carthamus tinctorius and Ca^{2+} antagonistic activity of tinctormine[J]. Chem Pharm Bull, 1993, 41(10): 1796.
[8] Zhou R, Xu Q, Zheng P, et al. Cardioprotective effect of fluvastatin on isoproterenol-induced myocardial infarction in rat[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 586(1/3): 244.
[9] 高俊涛,赵春燕,张学新,等. 大豆异黄酮对大鼠血流动力学的影响[J]. 中华医药杂志, 2005, 6(4): 97.
[10] 覃斐章,简洁,焦杨,等. 17-甲氧基-7-羟基-苯并咪唑查尔酮对垂体后叶素致大鼠心肌缺血的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 145.
[11] 丁存晶,刘俊田,王军宪,等. 鹿衔草总黄酮对大鼠急性心肌缺血的保护作用[J]. 中药材, 2007, 30(9): 1105.
[12] 李保,马业新,解军,等. 大鼠心肌梗死模型制备的改进[J]. 山西医科大学学报, 2005, 36(1): 11.
[13] 董志成,孙冰,米彦军,等. 大明胶囊对大鼠实验性缺血心肌的保护作用[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2006, 40(5): 351.
[14] 叶任高,陆再英. 内科学. 6 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 294.

[责任编辑 李玉洁]