

川芎嗪衍生物 liguzinediol 对戊巴比妥钠致急性心力衰竭大鼠血流动力学的影响

郭瑶^{1,2}, 周静^{1,2}, 卞慧敏^{1,2*}, 朱青^{1,2}, 李伟^{1,2}, 吴艳^{1,2}

(1. 南京中医药大学, 南京 210029; 2. 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 南京 210029)

[摘要] **目的:** 观察 liguzinediol(2,5-二羟甲基-3,6-二甲基吡嗪)对戊巴比妥钠致急性心力衰竭大鼠血流动力学的影响。**方法:** 40只雄性SD大鼠右侧股静脉恒速注射戊巴比妥钠制备急性心衰模型,造模后随机分为5组:模型组(给予NS),阳性对照组(地高辛, 22.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), liguzinediol(5, 10, 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 3个剂量组, 每组8只, 稳定后经恒速注射泵右侧股静脉单次给药, 多道生理记录仪记录全过程中大鼠血流动力学指标的变化。**结果:** 静脉给药后, liguzinediol 3个剂量组均使大鼠左心室收缩压(LVSP)、左心室内压力最大上升速度($+dp/dt_{\max}$)、左心室内压力最大下降速度($-dp/dt_{\max}$)、收缩压(SAP)、舒张压(DAP)在1 min内开始显著增加, 并且对心率影响不大, 心肌收缩力增强。**结论:** liguzinediol 对急性心衰大鼠心脏具有正性肌力作用。

[关键词] liguzinediol; 急性心力衰竭; 戊巴比妥钠; 血流动力学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)06-0170-05

The Effect of Liguzinediol on Hemodynamics in Rats with Acute Heart Failure Induced by Pentobarbital

GUO Yao^{1,2}, ZHOU Jing^{1,2}, BIAN Hui-min^{1,2*}, ZHU Qing^{1,2}, LI Wei^{1,2}, WU Yan^{1,2}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Clinical Pharmacology of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of liguzinediol on the hemodynamics in acute heart failure rats. **Method:** Forth rats were intravenously injected pentobarbital through a micro-infusion pump and randomly divided into 5 groups: saline control group (NS), positive control group (digoxin, 22.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), three doses of liguzinediol groups (liguzinediol 5, 10, 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). The heart contractile functions such as left ventricular systolic pressure (LVSP), maximal rising and falling rate of ventricular pressure ($\pm dp/dt_{\max}$), systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), heart rate (HR) were measured using a RM6240B/C four channel physiological recording instrument. **Result:** Liguzinediol induced significant increases of LVSP, $+dp/dt_{\max}$, $-dp/dt_{\max}$, and SAP. **Conclusion:** Liguzinediol induces a positive inotropic effect on the heart in acute heart failure rats.

[Key words] liguzinediol; acute heart failure; pentobarbital; haemodynamics

liguzinediol 化学名为 2,5-二羟甲基-3,6-二甲基吡嗪, 是以川芎嗪(又名四甲基吡嗪, tetramethylpyrazine, TMP)为先导化合物合成的单体

化合物^[1]。其水溶性较 TMP 明显增加, 且前期研究发现, liguzinediol 对正常大鼠及阿霉素致慢性心衰大鼠心脏均具有正性肌力作用, 且毒副作用低、安全

[收稿日期] 20111123(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072542);“十一五”科技重大专项(2009ZX09103-081);江苏省自然科学基金资助项目(BK2011077);江苏省高校优势学科建设工程项目

[第一作者] 郭瑶, 硕士研究生, 从事心血管药理研究, Tel:13401935912, E-mail: wsh27xgy@sina.com

[通讯作者] *卞慧敏, 研究员, 博士生导师, 从事心血管药理研究, Tel:025-86798398, E-mail: hmbian@sina.com

性高。本实验重点观察 liguzinediol 对戊巴比妥钠所致的急性心力衰竭大鼠心脏血流动力学的影响。

1 材料

1.1 动物 雄性 SD 大鼠,体重(250 ± 20)g,由上海斯莱克实验动物中心提供,许可证号 SCXK(沪)2007-0005。

1.2 试剂 戊巴比妥钠(中国医药上海化学试剂公司,批号 F200220915);liguzinediol 药粉(南京中医药大学自制,批号 20090227,纯度为 99.2%);去乙酰毛花苷(地高辛)(旭东海普,批号 090801);肝素(上海如吉生物科技发展有限公司,批号 090112);乌拉坦(上海青析化工科技有限公司,批号 090803)。

1.3 仪器 RM6240 系列多道生理信号采集处理系统(成都仪器厂);WZS-50F6 注射泵(浙江浙大医学仪器有限公司);HSS-1(B)恒温浴槽(成都仪器厂)。

2 方法

2.1 造模方法^[2]及分组 将大鼠随机分为模型组、地高辛(22.5 μg·kg⁻¹)、liguzinediol(5, 10, 20 mg·kg⁻¹)5 个组,用 20% 的乌拉坦 1.2 g·kg⁻¹ ip 麻醉仰卧固定于恒温(37 °C)手术台上,四肢皮下插入心电图针形电极,输入多导仪测 II 导联心电图(ECG)和心率(HR)。待心电、温度稳定后,分离右颈总动脉,用注满肝素生理盐水的导管插入左心室,另一端接多导生理记录仪记录左室收缩压(LVSP),左室内压力最大上升速度(+dp/dt_{max}),左室内压力最大下降速度(-dp/dt_{max})等左心室功能指标;分离右侧股动脉进行动脉插管,多导生理记录仪记录收

缩压(SAP),舒张压(DAP)变化;同时分离右侧股静脉进行静脉插管连接恒速输液泵,用于注射戊巴比妥钠造模以及单次给予各组药物。

观察各测量指标,待其稳定后记录各指标为造模前值,随后用微量输液泵静脉注射 1.5% 的戊巴比妥钠造模,注射速度为 12 mL·h⁻¹,当 +dp/dt_{max} 降低为原值的 20% ~ 30% 时改为 3 mL·h⁻¹,使 +dp/dt_{max} 维持在这个范围内达到 5 min 并记录之,然后按地高辛(22.5 μg·kg⁻¹)、liguzinediol(5, 10, 20 mg·kg⁻¹)、以及等量 NS 5 个组 iv 给药。记录造模给药后 2 h 内的血流动力学的变化,并计算各指标的变化率,与模型组比较。

$$\text{变化率} = (\bar{X} \text{ 给药后} - \bar{X} \text{ 给药前}) / \bar{X} \text{ 给药前} \times 100\%$$

2.2 统计处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 15.0 统计软件进行单因素方差分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对急性心衰大鼠左心室功能的影响 1.5% 戊巴比妥钠造模后 LVSP, ±dp/dt_{max} 均显著下降,与自身造模前比较差异有显著性;模型组大鼠造模后给予等量 NS,各指标随造模时间延长逐渐下降,多数在 30 min 内死亡,故仅取了 20 min 内的数据(下同)。静脉注射地高辛以及 liguzinediol(5, 10, 20 mg·kg⁻¹)后,1 min 内快速起效,LVSP, +dp/dt_{max}, -dp/dt_{max} 明显上升,与模型组及自身造模后比较均有显著差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),且与剂量呈正相关。高剂量升高 LVSP 的作用在 120 min 内呈持续上升趋势,表明其作用可维持 2 h 以上。(见表 1~3)。

表 1 liguzinediol 对戊巴比妥钠所致急性心衰大鼠 LVSP 的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	LVSP/mmHg		给药后 LVSP/mmHg(变化率/%)					
	造模前	造模后	1 min	10 min	20 min	40 min	60 min	120 min
模型	108.7 ± 9.1	88.2 ± 7.8 ²⁾	82.4 ± 11.6 (-6.5 ± 9.5) [*]	80.9 ± 12.9 (-8.0 ± 14.4)	74.7 ± 11.8 (-15.2 ± 11.7)	64.5 ± 15.2 (-26.0 ± 19.8)		
Dig	105.0 ± 9.2	87.6 ± 7.7 ²⁾	98.1 ± 7.8 ^{4,6)} (12.2 ± 7.2) ⁴⁾	97.9 ± 14.3 ⁴⁾ (10.8 ± 9.8) ⁴⁾	94.9 ± 4.7 ^{4,5)} (8.9 ± 10.3) ⁴⁾	95.6 ± 7.8 ⁶⁾ (9.2 ± 2.3)	99.1 ± 13.2 ⁵⁾ (13.4 ± 14.3)	104.9 ± 24.0 (20.2 ± 27.1)
L1	107.8 ± 10.9	83.8 ± 7.7 ²⁾	95.2 ± 12.9 ⁵⁾ (16.8 ± 12.0) ⁴⁾	93.6 ± 14.7 ³⁾ (19.1 ± 11.1) ⁴⁾	91.8 ± 10.8 ^{4,6)} (13.8 ± 14.7) ⁴⁾	91.8 ± 14.3 (11.5 ± 4.9) ⁴⁾	96.8 ± 21.0 (19.2 ± 21.7)	96.6 ± 30.3 (17.0 ± 34.6)
L2	102.9 ± 10.5	80.5 ± 16.7 ²⁾	94.5 ± 14.3 ⁵⁾ (20.3 ± 24.0) ³⁾	88.8 ± 19.1 (11.6 ± 18.6) ⁴⁾	89.9 ± 23.0 ³⁾ (14.0 ± 30.5) ⁴⁾	91.6 ± 20.5 (16.1 ± 27.3)	102.6 ± 18.6 ⁵⁾ (30.7 ± 31.1)	103.3 ± 16.1 ⁶⁾ (31.8 ± 30.3)
L3	104.7 ± 10	78.3 ± 9.1 ²⁾	86.7 ± 14.4 (11.0 ± 17.1) ³⁾	93.4 ± 9.8 ^{4,5)} (21.2 ± 23.0) ⁴⁾	94.4 ± 12.5 ^{4,5)} (22.2 ± 23.6) ⁴⁾	94.7 ± 16.3 ⁵⁾ (22.2 ± 24.0)	97.0 ± 19.2 ⁵⁾ (25.1 ± 27.1)	111.5 ± 14.6 ⁶⁾ (44.8 ± 29.8)

注:与造模前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与造模后比较⁵⁾ $P < 0.05$,⁶⁾ $P < 0.01$ 。L1: liguzinediol 5 mg·kg⁻¹, L2: liguzinediol 10 mg·kg⁻¹, L3: liguzinediol 20 mg·kg⁻¹, Dig: Digoxin 22.5 μg·kg⁻¹(表 2~6 同)。1 mmHg = 0.133 kPa。

表 2 liguzinediol 对戊巴比妥钠所致急性心衰大鼠 + dp/dt_{max} 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	+ dp/dt _{max} /mmHg·s ⁻¹		给药后 + dp/dt _{max} /mmHg·s ⁻¹ (变化率/%)					
	造模前	造模后	1 min	10 min	20 min	40 min	60 min	120 min
模型	5 648 ± 619	4 050 ± 636 ²⁾	3 319 ± 822 (-18.2 ± 14.3)	2 830 ± 650 (-29.3 ± 14.6)	2 120 ± 971 (-48.1 ± 20.0)			
Dig	5 512 ± 952	3 922 ± 1 061 ²⁾	4 805 ± 649 ^{4,6)} (27.8 ± 25.0) ⁴⁾	4 874 ± 989 ⁴⁾ (32.5 ± 44.5) ⁴⁾	4 970 ± 1 085 ^{4,5)} (31.1 ± 29.7) ⁴⁾	5 258 ± 796 ⁶⁾ (42.9 ± 47.8)	5 315 ± 1 551 ⁶⁾ (36.4 ± 23.5)	6 026 ± 2 179 ⁶⁾ (50.6 ± 16.2)
L1	5 384 ± 1 105	3 108 ± 838 ²⁾	4 076 ± 1 332 (37.5 ± 58.5) ³⁾	4 219 ± 1 039 ^{4,5)} (42.1 ± 49.1) ⁴⁾	4 047 ± 1 443 ⁴⁾ (35.5 ± 59.8) ⁴⁾	4 501 ± 1 372 ⁵⁾ (52.4 ± 64.4)	4 549 ± 1 717 ⁵⁾ (48.7 ± 57.4)	4 647 ± 2 152 ⁵⁾ (47.3 ± 53.6)
L2	5 744 ± 1 386	3 871 ± 955 ²⁾	4 977 ± 1 467 ^{3,5)} (28.5 ± 23.4) ⁴⁾	5 125 ± 1 246 ^{4,6)} (36.2 ± 28.5) ⁴⁾	4 839 ± 1 516 ⁴⁾ (28.5 ± 34.7) ⁴⁾	5 216 ± 1 610 ⁵⁾ (38.4 ± 38.0)	5 991 ± 1 857 ⁶⁾ (58.1 ± 41.5)	5 923 ± 1 446 ⁶⁾ (64.0 ± 66.3)
L3	5 178 ± 1 125	3 594 ± 684 ²⁾	4 229 ± 1 091 (17.9 ± 22.1) ⁴⁾	5 010 ± 998 ^{4,6)} (40.7 ± 21.1) ⁴⁾	4 720 ± 1 140 ^{4,5)} (32.6 ± 32.1) ⁴⁾	5 128 ± 1 923 ⁵⁾ (42.1 ± 50.3)	5 817 ± 1 934 ⁶⁾ (63.6 ± 56.0)	7 322 ± 2 048 ⁶⁾ (104.4 ± 53.3)

表 3 liguzinediol 对戊巴比妥钠所致急性心衰大鼠 - dp/dt_{max} 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	- dp/dt _{max} /mmHg·s ⁻¹		给药后 - dp/dt _{max} /mmHg·s ⁻¹ (变化率/%)					
	造模前	造模后	1 min	10 min	20 min	40 min	60 min	120 min
模型	-4 722 ± 476	-3 197 ± 576 ²⁾	-2 773 ± 640 (-13.4 ± 10.2)	-2 623 ± 593 (-16.9 ± 18.8)	-1 941 ± 784 (-38.2 ± 23.4)			
Dig	-4 705 ± 632	-3 464 ± 716 ²⁾	-4 049 ± 505 ^{4,6)} (19.2 ± 14.9) ⁴⁾	-3 797 ± 706 ⁴⁾ (12.1 ± 23.3) ³⁾	-4 012 ± 831 ^{4,5)} (17.1 ± 17.2) ⁴⁾	-3 922 ± 773 (14.5 ± 15.6)	-4 089 ± 1 080 (19.1 ± 24.8)	-4 897 ± 1 835 ⁵⁾ (40.4 ± 42.6)
L1	-4 160 ± 1 030	-2 867 ± 855 ¹⁾	-3 232 ± 987 (15.3 ± 29.9) ³⁾	-3 512 ± 1 325 (24.9 ± 41.1) ³⁾	-3 205 ± 1 076 ³⁾ (11.7 ± 20.9) ⁴⁾	-3 168 ± 959 (12.3 ± 27.7)	-3 627 ± 1 495 (28.4 ± 47.9)	-3 581 ± 1 548 (26.6 ± 58.9)
L2	-4 964 ± 700.0	-3 277 ± 638 ²⁾	-4 241 ± 1 089 ^{4,5)} (30.9 ± 37.3) ⁴⁾	-4 040 ± 1 195 ⁴⁾ (24.0 ± 29.2) ⁴⁾	-3 859 ± 1 312 ⁴⁾ (19.4 ± 38.1) ⁴⁾	-4 040 ± 1 191 (26.5 ± 39.0)	-4 762 ± 1 649 ⁵⁾ (49.3 ± 60.0)	-4 942 ± 1 150 ⁵⁾ (57.6 ± 57.0)
L3	-4 846 ± 551	-3 135 ± 705 ²⁾	-3 540 ± 761 ³⁾ (14.7 ± 19.6) ⁴⁾	-3 961 ± 1 134 ³⁾ (28.1 ± 30.5) ⁴⁾	-3 792 ± 917 ^{4,5)} (22.4 ± 24.7) ⁴⁾	-3 937 ± 1 415 (24.1 ± 35.3)	-4 374 ± 1 194 ⁶⁾ (41.1 ± 33.4)	-5 480 ± 1 620 ⁶⁾ (73.0 ± 31.8)

3.2 对急性心衰大鼠动脉血压的影响 1.5% 戊巴比妥钠造模后与自身造模前比较大鼠 SAP, DAP 明显下降, 给予地高辛和 liguzinediol 均能升高心衰大鼠的动脉血压, 各给药组与模型组比较差异均有显著性 ($P < 0.05, P < 0.01$), 给药后各组与造模后比较也有显著差异 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与自身造模后比较, 各给药组 1 min 内即可升高心衰大鼠血压, 其中给予地高辛和 liguzinediol (5、10 mg·kg⁻¹) 与自身造模后相比有显著性差异 ($P < 0.05, P < 0.01$), 而 liguzinediol 10 mg·kg⁻¹ 作用最为明显 ($P < 0.01$)。见表 4~5。

3.3 对急性心衰大鼠心率 (HR) 的影响 1.5% 戊巴比妥钠造模后与自身造模前比较大鼠心率明显下降, liguzinediol 各剂量组虽然可以增加心衰大鼠的

心率, 但给药前后比较 (除低剂量 5 min 外) 差异均无显著性, 说明该药对模型大鼠心率的影响不大。见表 6。

4 讨论

急性心力衰竭是指由于急性心脏病变引起心排量显著、急骤降低导致的组织器官灌注不足和急性瘀血综合征, 此时心脏功能变化主要表现为心脏收缩功能下降, 心室舒张功能及心室顺应性改变, 心泵功能降低与泵功能储备下降, 出现相应的血流动力学指标异常^[3-4]。

戊巴比妥钠为一种应用广泛的麻醉药物, 常用于动物实验的中长效麻醉。大剂量的戊巴比妥钠可通过抑制中枢而严重抑制心肌收缩功能, 使心肌收缩力特别是左室收缩性能减退, 导致心力衰竭发生,

表 4 liguzinediol 对戊巴比妥钠所致急性心衰大鼠 SAP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	SAP/mmHg		给药后 SAP/mmHg(变化率/%)					
	造模前	造模后	1 min	10 min	20 min	40 min	60 min	120 min
模型	87.8 ± 9.9	68.4 ± 14.7 ²⁾	66.1 ± 14.7 (-3.4 ± 4.8)	60.7 ± 13.3 (-10.9 ± 11.0)	53.2 ± 16.2 (-17.9 ± 31.0)			
Dig	87.9 ± 9.6	70.4 ± 14.7 ²⁾	83.3 ± 11.0 ^{3,6)} (21.2 ± 18.4) ⁴⁾	81.8 ± 15.8 ^{3,5)} (18.8 ± 24.3) ⁴⁾	79.6 ± 11.1 ⁴⁾ (17.1 ± 28.1) ³⁾	81.7 ± 10.0 ⁶⁾ (19.3 ± 20.5)	82.7 ± 13.5 (22.3 ± 32.1)	89.2 ± 21.9 ⁵⁾ (29.0 ± 29.6)
L1	90.1 ± 8.2	63.7 ± 15.1 ²⁾	75.3 ± 16.4 ⁵⁾ (19.9 ± 19.7) ⁴⁾	78.6 ± 14.0 ^{3,6)} (26.0 ± 21.9) ⁴⁾	72.7 ± 13.6 ^{3,5)} (15.9 ± 14.6) ³⁾	70.3 ± 13.9 (12.5 ± 20.1)	75.0 ± 19.8 (21.3 ± 33.5)	74.5 ± 22.7 (21.1 ± 41.8)
L2	84.3 ± 12.5	61.1 ± 19.9 ²⁾	83.1 ± 7.9 ^{3,5)} (49.9 ± 55.2) ³⁾	75.0 ± 13.0 ^{3,5)} (30.1 ± 31.1) ⁴⁾	77.3 ± 15.2 ^{4,5)} (34.5 ± 35.6) ⁴⁾	80.9 ± 12.7 ⁶⁾ (40.0 ± 29.3)	85.0 ± 13.4 ⁶⁾ (47.9 ± 38.5)	84.2 ± 15.0 ⁶⁾ (48.7 ± 50.8)
L3	83.2 ± 8.6	66.2 ± 10.0 ²⁾	69.6 ± 13.2 (5.3 ± 12.6)	72.6 ± 13.4 (11.2 ± 22.8) ³⁾	71.3 ± 12.0 ³⁾ (10.2 ± 27.0)	73.1 ± 15.4 (11.4 ± 23.2)	75.2 ± 16.6 (14.6 ± 25.1)	83.6 ± 18.0 ⁵⁾ (28.1 ± 30.1)

表 5 liguzinediol 对戊巴比妥钠所致急性心衰大鼠 DAP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	DAP/mmHg		给药后 DAP/mmHg(变化率/%)					
	造模前	造模后	1 min	10 min	20 min	40 min	60 min	120 min
模型	64.7 ± 9.7	44.7 ± 8.9 ²⁾	44.2 ± 8.7 (-1.1 ± 2.5)	38.2 ± 11.0 (-15.0 ± 17.3)	32.3 ± 12.4 (-26.2 ± 27.0)			
Dig	67.7 ± 7.5	47.3 ± 16.0 ²⁾	59.3 ± 11.7 ^{3,6)} (33.7 ± 34.2) ³⁾	61.7 ± 18.7 ^{4,5)} (37.2 ± 41.3) ⁴⁾	57.8 ± 12.7 ⁴⁾ (33.6 ± 51.4) ³⁾	58.3 ± 12.9 ⁵⁾ (32.6 ± 42.4)	57.3 ± 12.0 (33.7 ± 48.9)	63.7 ± 20.7 (41.3 ± 41.5)
L1	67.5 ± 7.6	44.1 ± 17.2 ²⁾	52.9 ± 21.5 (20.3 ± 25.5) ³⁾	57.2 ± 22.1 ^{3,5)} (30.8 ± 34.3) ⁴⁾	52.8 ± 20.2 ^{3,5)} (20.1 ± 23.9) ⁴⁾	49.7 ± 18.2 (14.7 ± 30.4)	52.6 ± 23.2 (22.1 ± 44.7)	49.0 ± 23.4 (13.0 ± 49.8)
L2	65.3 ± 14.1	44.8 ± 14.9 ²⁾	62.0 ± 6.3 ^{4,5)} (50.5 ± 52.3) ³⁾	55.2 ± 13.3 ^{3,6)} (26.4 ± 19.7) ⁴⁾	58.7 ± 18.1 ^{4,5)} (35.0 ± 38.6) ⁴⁾	60.4 ± 15.7 ⁵⁾ (38.8 ± 31.4)	63.8 ± 16.8 ⁶⁾ (46.3 ± 35.1)	62.4 ± 17.4 ⁶⁾ (42.1 ± 26.6)
L3	71.8 ± 9.5	55.1 ± 9.7 ¹⁾	57.6 ± 10.1 ³⁾ (5.3 ± 12.9)	60.4 ± 13.3 ⁴⁾ (11.2 ± 24.0) ³⁾	58.6 ± 14.5 ⁴⁾ (7.8 ± 25.8) ³⁾	59.6 ± 14.6 (8.8 ± 23.0)	55.9 ± 22.8 (2.3 ± 39.5)	69.4 ± 18.2 (29.4 ± 40.3)

表 6 Liguzinediol 对戊巴比妥钠所致急性心衰大鼠 HR 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	HR/次/min		给药后心率/次/min(变化率/%)					
	造模前	造模后	1 min	10 min	20 min	40 min	60 min	120 min
模型	369.8 ± 45.5	341.2 ± 30.0 ¹⁾	320.3 ± 25.9 (-6.0 ± 5.7)	278.9 ± 53.8 (-18.7 ± 12.6)	257.4 ± 81.1 (-25.6 ± 20.5)			
地高辛	381.8 ± 45.1	329.4 ± 54.0 ¹⁾	368.5 ± 72.7 ⁵⁾ (11.9 ± 10.9) ⁴⁾	373.4 ± 68.0 ^{4,5)} (14.0 ± 16.8) ⁴⁾	347.9 ± 46.5 ³⁾ (7.0 ± 16.4) ⁴⁾	361.9 ± 37.4 ⁵⁾ (11.2 ± 12.5)	352.9 ± 33.2 (8.8 ± 15.0)	367.6 ± 24.2 (14.4 ± 21.6)
L1	395.0 ± 50.2	328.6 ± 73.4 ¹⁾	349.1 ± 93.9 (5.7 ± 8.7) ⁴⁾	353.9 ± 98.6 (6.9 ± 12.7) ⁴⁾	340.6 ± 78.6 (3.7 ± 9.8) ⁴⁾	340.3 ± 82.0 (3.7 ± 14.8)	345.5 ± 82.4 (6.3 ± 20.7)	338.6 ± 101.7 (4.0 ± 29.6)
L2	403.0 ± 49.6	355.6 ± 56.3 ²⁾	374.1 ± 54.6 ³⁾ (6.0 ± 11.9) ³⁾	350.4 ± 51.4 ³⁾ (-1.0 ± 8.2) ⁴⁾	356.3 ± 51.2 ³⁾ (1.2 ± 14.3) ⁴⁾	352.8 ± 53.4 (0.7 ± 18.1)	374.5 ± 53.5 (7.3 ± 21.3)	384.6 ± 54.1 (9.2 ± 14.0)
L3	412.5 ± 45.5	359.6 ± 47.8 ²⁾	368.4 ± 39.7 ³⁾ (2.9 ± 7.3) ³⁾	367.0 ± 31.7 ⁴⁾ (3.0 ± 10.8) ⁴⁾	357.0 ± 29.2 ⁴⁾ (0.4 ± 11.3) ⁴⁾	357.9 ± 29.7 (0.7 ± 12.6)	371.6 ± 22.3 (4.8 ± 13.6)	378.6 ± 64.5 (6.5 ± 21.0)

甚至死亡。笔者复制的大鼠急性心衰模型也证实了这一点。

LVSP, + dp/dt_{max}是反映心脏收缩功能的指标,

心衰时两者均下降。+ dp/dt_{max}是指左心室等容收缩期中室内压上升的最大速率,一定程度上反映室壁张力的变化速率。对各种变性力干预十分敏感,

但在一定程度上受心率及前后负荷的影响并与其呈正相关,当心率、前后负荷不变或降低时, $+dp/dt_{max}$ 上升或不变则表示心肌收缩性能增强^[5]。本实验中,我们静脉注射戊巴比妥钠造模后各组大鼠 LVSP, $+dp/dt_{max}$ 均下降,与造模前相比,差异有显著性,说明模型复制成功。静脉注射 liguzinediol (5, 10, 20 $mg \cdot kg^{-1}$) 3 个剂量均能在 1 min 内升高心衰大鼠的 LVSP 值以及 $+dp/dt_{max}$ 值,其中,高剂量可以维持 2h 以上。 $-dp/dt_{max}$ 是心肌舒张参数,心衰时该指标降低,作为评价心室舒张功能的指标之一有重要意义^[4-5]。静脉注射戊巴比妥钠造模后,该值明显下降,而给予 liguzinediol 后, $-dp/dt_{max}$ 显著上升,说明 liguzinediol 能明显改善大鼠心脏的舒张功能及增强左心室收缩力,改善心功能。

戊巴比妥钠能显著降低正常大鼠的动脉血压,而给予 liguzinediol 后血压立即上升,liguzinediol 10 $mg \cdot kg^{-1}$ 组对血压的影响最为明显,升血压的效应快且能够使变化率维持在 40% 左右达 2 h 以上,稳定而持久。在给药 20 min 左右血压有轻微的波动,但很快又恢复上升趋势,这可能是由于机体的负反馈作用导致。

此外,liguzinediol 在改善急性心衰症状的同时对心率影响不大。前期研究结果^[6]也显示,相比于洋地黄类抗心衰药物,liguzinediol 毒性小,在所用剂量下均未见心律失常发生,应用相对安全。前期研究表明,liguzinediol 正性肌力作用的靶点为心肌细胞内肌浆网蛋白 $SRCa^{2+}$ ATP 酶 (SERCA2a)。Larissa Lipskaia^[7] 教授预测,该作用靶点将是到目前

为止治疗心力衰竭最理想的靶点。

本实验中,可能由于我们对戊巴比妥钠造模剂量的控制不当,导致模型组大鼠 20 min 左右即死亡,故仅取了造模后 20 min 的血流动力学各指标的值。但是从这段时间内的值我们也可以看出造模后各指标的变化趋势,并且不影响对 liguzinediol 药效的观察。今后我们会着力控制好戊巴比妥钠的造模剂量,完善该实验。

[参考文献]

- [1] 刘峥,卞慧敏,陈龙,等. liguzinediol 对正常大鼠心脏血流动力学的影响[J]. 中国药学杂志,44(15):1155.
- [2] 李书瑞,郝建峰,王怡,等. 黄芪注射液对急性心衰大鼠血流动力学影响的实验研究[J]. 天津中医药,2003,20(6):56.
- [3] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:179.
- [4] 李伟,陈颖丽,付萍,等. 黄芪皂苷注射液对心得安诱发心衰犬心脏舒缩功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(12):81.
- [5] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:977.
- [6] 闻侃,刘铮,卞慧敏,等. Liguzinediol 的急性毒性[J]. 中国新药与临床杂志,2011,30(3):234.
- [7] Larissa Lipskaia, Elie R Chemaly, Lahouaria Hadri, et al. Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase as a therapeutic target for heart failure[J]. Expert Opin Biol Ther, 2010,10(1):29.

[责任编辑 聂淑琴]