

桃红四物颗粒对垂体后叶素所致大鼠急性心肌缺血的影响

陈玉兴*, 杜铁良, 黄雪君, 曾晓会, 姚楠
(广东省中医研究所, 广州 510095)

[摘要] **目的:**观察桃红四物颗粒对垂体后叶素(pituitrin, Pit)所致大鼠急性心肌缺血的影响(按生药量计)。**方法:**取大鼠 70 只分为正常对照组、模型对照组、胺碘酮 0.094 5 g·kg⁻¹组、复方丹参滴丸 2.7 丸/kg 组、桃红四物颗粒(按生药量计) 18.36, 9.18, 4.59 g·kg⁻¹组。除正常对照组外其余各组大鼠均采用股静脉灌流 Pit 造成大鼠急性心肌缺血的模型, 观察大鼠在经十二指肠给予阳性药物或桃红四物颗粒后 30, 60, 90 min 时心电图 T 波变化率和心率变化率。另取大鼠同上分组给药, ig 给予桃红四物颗粒 5 d 后舌下静脉注射 Pit, 测定大鼠血清肌酸磷酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)活力。**结果:**与模型对照组比较, 桃红四物颗粒高、中、低剂量大鼠心电图 T 波变化率和心率变化率明显降低($P < 0.01$), CK, LDH 活力显著下降($P < 0.01$)。**结论:**桃红四物颗粒对 Pit 所致大鼠急性心肌缺血有明显保护作用。

[关键词] 桃红四物颗粒; 垂体后叶素; 急性心肌缺血

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0197-04

The Effect of Taohong Siwu Granule on Acute Myocardial Ischemia injury Induced by Pituitrin in Rats

CHEN Yu-xing*, DU Tie-liang, HUANG Xue-jun, ZENG Xiao-hui, YAO Nan

(Guangdong Province Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Taohong Siwu granule (THSWG) on with acute myocardial ischemia injury induced by pituitrin (Pit) in rats. **Method:** The 70 rats were divided into normal control group, model control group, amiodarone 0.094 5 g·kg⁻¹ group, CSDP 2.7 pills·kg⁻¹ group, THSWG 18.36, 9.18, 4.59 g·kg⁻¹ group. The rat acute myocardial ischemia injury was induced by femoral vein perfusion with Pit, and the percentage changes of the T wave and the heart rate were observed after 30, 60, 90 min of administration. And other rat acute myocardium ischemia models were established by sublingual venous injection of Pit, the levels of the serum creatine phosphokinase (CK) and the lactate dehydrogenase (LDH) of the rats were examined after taking THSWG for 5 days. **Result:** Compared with the model control group, the percentage changes of the T wave and the heart rate were significantly reduced ($P < 0.01$), the levels of the serum CK and LDH of the rat models were also significantly decreased ($P < 0.01$) after taking THSWG. **Conclusion:** THSWG could protect the rats against acute myocardial ischemia induced by Pit.

[Key words] Taohong Siwu granule; pituitrin; acute myocardial ischemia

冠心病心绞痛严重威胁人类身心健康, 而急性心肌缺血是心脏疾病演变过程中重要的病理生理环节之一^[1]。桃红四物汤出自清代吴前谦等所著《医宗金鉴》, 由《仙授理伤续断秘方》四物汤衍生而来,

为活血化瘀的代表方之一^[2]。近年来, 桃红四物汤不管是在实验研究还是在临床应用方面都取得了相当好的成果, 运用范围也越来越广泛^[3]。为了进一步探讨急性心肌缺血疾病的形成机制和桃红四物汤的治疗作用机制, 应用广东一方制药有限公司生产的中药配方颗粒按经方桃红四物汤配伍组成桃红四物颗粒, 观察桃红四物颗粒对垂体后叶素(Pit)所致大鼠急性心肌缺血的影响。

[收稿日期] 20110725(002)

[通讯作者] * 陈玉兴, 主任中药师, 硕士生导师, 从事中药配方颗粒及中药新药研发, Tel: 13360558288, E-mail: cyx89333@yahoo.com.cn

1 材料

1.1 药物与试剂 桃红四物颗粒,由桃仁、红花、当归、赤芍、生地黄、川芎等中药配方颗粒配制而成,广东一方制药有限公司生产,批号分别为 0909187, 0909165, 0911124, 0910146, 0912141, 0909173; 盐酸胺碘酮注射液,杭州赛诺菲万特民生制药有限公司产品,批号 0910101; 复方丹参滴丸,天津天士力制药股份有限公司产品,批号 091103; Pit 注射剂,南京新百药业有限公司产品,批号 091103; 乌来糖(安吉甲酸乙酯),国药集团化学试剂有限公司提供,批号 T20090917; 肌酸磷酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)测试盒,南京建成生物工程研究所产品,批号 20090826, 20091127。

1.2 动物 SPF 级 SD 大鼠,雌雄各半,体重 180 ~ 220 g,由广东省医学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号 SCXK(粤)2008-0002,本实验设施广东省中医研究所 SPF 级动物实验室许可证号 SCXK(粤)2005-0059。

1.3 仪器 赛多利斯 BS224S 电子天平,北京赛多利斯仪器有限公司; 752N 型紫外分光光度计,上海精密科学仪器有限公司; JJ3000 动物电子称, GSG 产品; TDL-5-A 离心机,上海安亭科学仪器有限公司; HH-6 数显恒温水浴锅,金坛市富华仪器有限公司; BL-420E + 生物机能实验系统,成都泰盟科技有限公司; DDBT-201 智能型蠕动泵,上海之信仪器有限公司。

2 方法

2.1 对 Pit 所致大鼠急性心肌缺血模型心电图的影响^[4] 取 SD 大鼠,雌雄各半,体重 180 ~ 220 g,选取标准 II 导联心电图正常的大鼠 70 只分成 7 组,组别为正常对照组、模型对照组、胺碘酮 0.094 5 g·kg⁻¹ 组、复方丹参滴丸 2.7 丸/kg 组,桃红四物颗粒(按生药量计) 18.36, 9.18, 4.59 g·kg⁻¹ 组。除正常对照组外其余各组大鼠以 25% 的乌拉坦(4.0 mL·kg⁻¹) ip 麻醉,按王钰莹^[5] 方法固定,连接 BL-420E + 生物机能实验系统,记录心电图,分离股静脉,穿刺留置股静脉, DDBT-201 智能型蠕动泵恒速灌流 Pit 0.033 mL·min⁻¹ (6 U·mL⁻¹) 诱发大鼠急性心肌缺血,待模型稳定后,记录急性心肌缺血大鼠心电图。然后通过十二指肠分别给予相应药物,模型对照组通过十二指肠给予蒸馏水,给药体积 10 mL·kg⁻¹,正常对照组操作同模型对照组,但以生理盐水代替 Pit。观察记录给药后 30, 60, 90 min 时的心电图并比较给药后心肌缺血大鼠 II 导联心电图 T

波变化率以及心率的变化。

T 波变化率 = [造模后(或给药后)大鼠 T 波峰值 - 造模前大鼠 T 波峰值] / 造模前大鼠 T 波峰值 × 100%

心率变化率 = [造模后(或给药后)大鼠心率最大值 - 造模前大鼠心率最大值] / 造模前大鼠心率最大值 × 100%

2.2 对 Pit 所致大鼠急性心肌缺血模型 CK, LDH 活力的影响^[6] 取 SD 大鼠 70 只按 2.1 分组。正常对照组、模型对照组大鼠 ig 给予蒸馏水 10 mL·kg⁻¹, 各给药组大鼠按剂量 ig 给予相应药物,给药体积 10 mL·kg⁻¹, 每天给药 1 次,连续 5 d。末次给药后 1 h, 正常对照组大鼠 ip 生理盐水 5 mL·kg⁻¹, 模型对照组及各给药组大鼠均舌下静脉注射 Pit 5 mL·kg⁻¹, 30 min 后摘眼球取血约 3 mL, 3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 取血清按照试剂盒说明书检测大鼠血清肌酸磷酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)活力。

2.3 统计学处理 计量资料多组间均数的比较先采用单因素方差分析,方差齐时,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间的均数两两比较用 SNK 法; 方差不齐时,以平均秩次、下四分位数、中位数和上四分位数 (P25, P50, P75) 表示,多组间平均秩次比较用 Kruskal-Wallis 秩和检验,组间平均秩次的两两比较用 Mann-Whitney U 法。以上数据由 SPSS 15.0 完成, $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 对 Pit 所致大鼠急性心肌缺血模型心电图 T 波变化的影响 给药前,与正常对照组比较,各组大鼠给药前 T 波变化率均显著升高 ($P < 0.01$)。给药后,与正常对照组比较,模型对照组大鼠药后 30, 60, 90 min T 波变化率仍明显升高 ($P < 0.01$); 与模型对照组比较,桃红四物颗粒高、中、低剂量组大鼠药后 30, 60, 90 min T 波变化率显著减小 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表 1。

3.2 对 Pit 所致大鼠急性心肌缺血模型心率变化的影响 给药前,与正常对照组比较,静注 Pit 后各组大鼠给药前心率变化率均显著升高 ($P < 0.01$)。给药后,与正常对照组比较,模型对照组大鼠药后 30, 60, 90 min 心率变化率仍明显升高 ($P < 0.01$); 与模型对照组比较,桃红四物颗粒高、中、低剂量组大鼠药后 30, 60, 90 min 心率变化率显著减小 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表 2。

3.3 对 Pit 所致大鼠急性心肌缺血模型 CK, LDH 活力的影响 与正常对照组比较,模型对照组大鼠血清 CK, LDH 活力显著上升 ($P < 0.01$)。与模型对照组比较,桃红四物颗粒高、中、低剂量组大鼠血清 CK, LDH 活力明显减小 ($P < 0.01$)。见表 3。

表1 桃红四物颗粒对垂体后叶素所致大鼠急性心肌缺血模型 T 波变化率的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

%

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	给药前 T 波 变化率	给药后 T 波变化率		
			30 min	60 min	90 min
正常对照	-	2.30 ± 0.58 ²⁾	3.18 ± 0.72 ²⁾	2.80 ± 0.53 ²⁾	4.21 ± 0.91 ²⁾
模型对照	-	73.80 ± 6.80	64.52 ± 6.81	52.41 ± 5.59	48.21 ± 5.61
胺碘酮	0.094 5	73.43 ± 6.80	42.13 ± 4.51 ²⁾	19.52 ± 2.05 ²⁾	4.76 ± 1.15 ²⁾
桃红四物颗粒	18.36	72.04 ± 3.62	46.21 ± 4.92 ²⁾	13.53 ± 2.93 ²⁾	3.71 ± 0.81 ²⁾
	9.18	74.62 ± 7.24	48.53 ± 8.16 ²⁾	29.61 ± 3.41 ²⁾	14.17 ± 2.25 ²⁾
	4.59	73.83 ± 4.79	51.61 ± 5.31 ¹⁾	35.76 ± 6.11 ²⁾	22.02 ± 3.31 ²⁾
丹参滴丸 ³⁾	2.70	74.32 ± 5.01	41.25 ± 4.83 ²⁾	13.72 ± 4.49 ²⁾	5.13 ± 0.69 ²⁾

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; ³⁾ 丹参滴丸剂量单位丸·kg⁻¹ (表 2 ~ 3 同)。表2 桃红四物颗粒对垂体后叶素所致大鼠急性心肌缺血模型心率变化的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

%

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	给药前心率变化	给药后心率变化		
			30 min	60 min	90 min
正常对照	-	2.54 ± 0.72 ²⁾	3.24 ± 0.86 ²⁾	2.45 ± 0.87 ²⁾	4.11 ± 1.23 ²⁾
模型对照	-	36.72 ± 7.71	47.14 ± 9.41	48.51 ± 9.25	49.81 ± 8.22
胺碘酮	0.094 5	34.81 ± 5.36	48.13 ± 6.06	58.74 ± 7.62	68.13 ± 4.24 ¹⁾
桃红四物颗粒	18.36	36.83 ± 6.71	22.26 ± 7.71 ¹⁾	25.13 ± 6.71 ²⁾	17.05 ± 8.12 ²⁾
	9.18	34.92 ± 6.03	35.63 ± 3.43 ¹⁾	29.46 ± 8.85 ²⁾	23.02 ± 7.24 ²⁾
	4.59	35.31 ± 5.62	39.82 ± 8.91	35.42 ± 9.53 ²⁾	33.13 ± 8.71 ¹⁾
丹参滴丸 ³⁾	2.70	36.33 ± 7.41	30.45 ± 8.82 ¹⁾	32.03 ± 9.51 ²⁾	30.12 ± 7.84 ¹⁾

表3 桃红四物颗粒对垂体后叶素所致大鼠急性心肌缺血模型 CK, LDH 活力的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)U·L⁻¹

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	CK	LDH
正常对照	-	715.24 ± 46.85 ²⁾	866.13 ± 76.23 ²⁾
模型对照	-	2 725.61 ± 98.47	2 333.46 ± 53.41
胺碘酮	0.094 5	1 415.64 ± 88.42 ²⁾	1 193.81 ± 68.77 ²⁾
桃红四物颗粒	18.36	1 159.34 ± 101.34 ²⁾	927.82 ± 41.76 ²⁾
	9.18	1 324.75 ± 69.45 ²⁾	1 169.96 ± 47.91 ²⁾
	4.59	1 436.58 ± 46.79 ²⁾	1 303.03 ± 57.51 ²⁾
丹参滴丸 ³⁾	2.70	1 269.74 ± 54.75 ²⁾	1 122.06 ± 24.02 ²⁾

4 讨论

心肌缺血/再灌注损伤(MIRI)是心肌缺血/再灌注后心脏的结构损伤和功能障碍进一步加重的现象,是心脏缺血性疾病的发病机制之一^[7]。本实验通过垂体后叶素造成大鼠急性心肌缺血模型,可观察到大鼠急性心肌缺血时心电图 T 波显著上移、心率明显加快,应用桃红四物颗粒后 T 波上移的变化率明显下降,提示桃红四物颗粒可明显改善急性心肌缺血大鼠的心功能,同时,心率变化率明显降低,心率逐渐恢复接近正常水平,说明桃红四物颗粒可显

著恢复 Pit 所致的心动过速,这对于减轻心动过速造成心肌损伤具有较大意义。

机体血清中 CK, LDH 活性增强是心肌缺血损伤的一大标志^[8],本实验发现桃红四物颗粒可明显降低急性心肌缺血大鼠 CK, LDH 活性,说明桃红四物颗粒保护心肌损伤机制与调节机体氧化-抗氧化酶活性、降低过氧化损伤有关。

冠心病(CHD)属中医“胸痹”、“心痛”等范畴,其病位在心,病机“本虚标实”,本虚为心肾亏虚,标实为阴寒、痰浊、血瘀交互为患,痹遏胸阳,阻滞心脉所致。祖国医学有许多著名的祛瘀、养血、活血方剂,如桃红四物汤、桃核承气汤、血府逐瘀汤、补阳还五汤等等,通过经方研究发掘 CHD 药物应当具有较大的前景。

[参考文献]

- [1] 李子佳,李应东,赵信科,等.当归、红芪超滤膜提取物对急性心肌缺血大鼠 CK 及 CK-MB 的影响[J].现代中西医结合杂志,2011,20(8):933.
- [2] 居一春,李祥.桃红四物汤化学成分研究进展[J].医药导报,2008,27(5):575.

肝康片对四氯化碳致动物肝损伤的作用

陈文丽*, 曾贵荣, 陈志, 邓青, 潘善庆

(湖南省药物安全评价研究中心, 长沙 410331)

[摘要] **目的:**观察肝康片对化学药物诱发肝损伤的保护作用。**方法:**将60只昆明小鼠随机分成6组:正常对照组、模型组、肝康片高、中、低剂量组(32.8, 16.4, 8.2 g·kg⁻¹)和护肝片组(5.62 g·kg⁻¹)。除正常组和模型组外,其余小鼠每日给药ig 1次,共7 d,从第5天开始,各给药组及模型组予ip 0.2% CCl₄(20 mL·kg⁻¹)1次,造成急性肝损伤。造模后48 h,采血测定血清中天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)含量。另取60只SD大鼠,随机分成6组:正常对照组、模型组、肝康片高、中、低剂量组(22.68, 11.34, 5.67 g·kg⁻¹)和护肝片组(3.8 g·kg⁻¹),除正常组ip等体积生理盐水外,其他大鼠ip 10% CCl₄(5 mL·kg⁻¹),每周2次,连续7周,造成慢性肝损伤。观察大鼠血清的生化指标和病理组织变化。**结果:**给药7 d,肝康片高中剂量组可降低小鼠CCl₄急性肝损伤血清中的ALT(47.31 ± 9.37), (60.14 ± 11.25) U·L⁻¹和AST(231.67 ± 19.26), (272.11 ± 15.25) U·L⁻¹含量,与模型组比较均有显著的差异。给药8周,各剂量组肝康片还可明显降低CCl₄大鼠慢性肝损伤血清中ALT和AST的含量,提高血清中的白蛋白(ALB)(40.7 ± 1.5), (39.6 ± 1.8) g·L⁻¹的含量,降低血清中总胆红素(TBIL)(9.22 ± 1.90), (9.34 ± 2.78) μ·mol·L⁻¹的含量,与模型组比较均有显著差异。**结论:**肝康片对CCl₄所致小鼠急性肝损伤和大鼠慢性肝损伤均有明显的治疗作用。

[关键词] 肝康片; 四氯化碳; 肝损伤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0200-04

Effect of Gankang Tablet on Liver Injury induced by Carbon Tetrachloride in Animals

CHEN Wen-li*, ZENG Gui-rong, CHEN Zhi, DENG Qing, PAN Shang-qing

(Hunan Research Center for Safety Evaluation of Drugs, Changsha 410331, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the protection of Gankang tablets on liver injury induced by chemical drugs in animals. **Method:** Sixty mice were randomly divided into six groups: the normal group, the model group, high-dose Gankang group (19.8 g·kg⁻¹), middle-dose Gankang group (13.2 g·kg⁻¹) and low-dose Gankang group (6.6 g·kg⁻¹), Hugang tablet group (150 mg·kg⁻¹). Except for normal group and model group, the other mice were orally administered corresponding drugs once per day for seven days. Then, the treated groups and model group were ip given 0.2% CCl₄ (20 mL·kg⁻¹) once to produce acute liver injury on fifth day. The Serum

[收稿日期] 20110622(013)

[通讯作者] * 陈文丽, 硕士, 讲师, 从事药物毒理研究, Tel: 0731-83285167

- [3] 连红琴, 秦铮然, 张月虹, 等. 桃红四物汤的临床应用及实验研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(9):1868.
- [4] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000:495.
- [5] 王钰莹, 魏英, 夏文. 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.
- [6] 吕树静. 冠心病分子机制研究进展[J]. 中国医药导报[J]. 专家论坛, 2009, 6(7):5.
- [7] 刘永国, 任澎. 心肌缺血/再灌注损伤的机制研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(21):3267.
- [8] 李佳, 李红磊, 唐慧慧. 天麻多糖对垂体后叶素致急性心肌缺血大鼠的保护作用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(9):818.

[责任编辑] 聂淑琴