

# 麝香保心丸抑制急性心肌梗死模型大鼠 梗死组织炎性因子的研究

陈志亮<sup>1</sup>, 顾宁<sup>2\*</sup>, 赵庆峰<sup>2</sup>, 瞿媛<sup>2</sup>, 黄成明<sup>3</sup>

(1. 南京中医药大学, 南京 210029; 2. 南京中医药大学第三附属医院, 南京 210001;  
3. 宜兴市第四人民医院, 江苏 宜兴 214207)

**[摘要]** 目的: 观察麝香保心丸抑制模型大鼠急性心肌梗死(AMI)后血流动力学参数及梗死组织炎性因子含量的作用, 探讨其改善 AMI 后心室重构的机制。方法: 结扎模型大鼠冠脉左前降支造成 AMI 模型, 70 只 SD 雄性大鼠随机分为空白组、假手术组、模型组、麝香保心丸低剂量组( $14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、麝香保心丸高剂量组( $28 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )及辛伐他汀组( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )。均连续 ig 2 周后, 测定各组大鼠的血流动力学指标, 检测梗死组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)的含量。结果: 与空白组比较, 模型组大鼠左室收缩末压(LVESP)、左室内压最大上升速率(LV + dp/dtmax)和左室内压最大下降速率(LV-dp/dtmax)显著降低( $P < 0.01$ ), 左室舒张末压(LVEDP)显著增加( $P < 0.01$ ), TNF- $\alpha$ , IL-6 含量显著升高( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 麝香保心丸组 LVESP, LV  $\pm$  dp/dtmax 显著增加( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), LVEDP 显著下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), TNF- $\alpha$ , IL-6 含量显著降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论: 麝香保心丸能改善模型大鼠 AMI 后血流动力学参数, 并减少梗死组织中炎性因子的释放, 这可能是其改善心室重构的机制之一。

**[关键词]** 麝香保心丸; 急性心肌梗死; 心室重构; 炎性因子; 大鼠

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0224-04

## Influence of Heart-Protection Musk Pill on Inflammatory Factor in Myocardial Tissue in Rats with Acute Myocardial Infarction

CHEN Zhi-liang<sup>1</sup>, GU Ning<sup>2\*</sup>, ZHAO Qin-feng<sup>2</sup>, QU Yuan<sup>2</sup>, HUANG Cheng-ming<sup>3</sup>

(1. Nanjing Univeristy of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Third Affiliated Hospital of Nanjing Univeristy of Chinese Medicine, Nanjing 21001, China;  
3. Fourth People's Hospital of Yixing, Yixing 214207, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe influence of Heart-Protection Musk Pill(HMP) on inflammatory factor in myocardial tissue in rats with acute myocardial infarction (AMI), and to explore the mechanism of HMP for improving ventricular remodeling. **Method:** Left anterior descending coronary arteries of rats were ligated to make AMI model, seventy SD male rats were randomly divided into control group, sham operation group, AMI group, HMP  $14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  group, HMP  $28 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  group and simvastatin group. Two weeks later, hemodynamic parameters were measured, and ELISA was used to determine IL-6, TNF- $\alpha$  in myocardial tissue. **Result:** Compared with control group, LVESP, LV + dp/dtmax and LV-dp/dtmax were markedly decreased( $P < 0.01$ ), while LVEDP markedly were increased( $P < 0.01$ ) and content of IL-6 and TNF- $\alpha$  markedly increased( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) in AMI group. Compared with those in AMI group, LVESP and LV  $\pm$  dp/dtmax markedly increased( $P < 0.05$  or  $P <$

**[收稿日期]** 2011-06-21

**[第一作者]** 陈志亮, 硕士研究生, 从事中西医结合心血管病研究, Tel: 15195983912, E-mail: czhilt@126.com

**[通讯作者]** \* 顾宁, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 从事中医及中西医结合心血管病的临床与基础研究, Tel: 025-52276242, E-mail: guning@medmail.com.cn

0.01), while LVEDP and Content of IL-6, TNF- $\alpha$  markedly decreased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) in HMP group.

**Conclusion:** HMP can improve hemodynamic parameters in model rats with AMI and reduce the release of inflammatory factor in myocardial tissue. This may be the mechanism of HMP for improving ventricular remodeling.

**[Key words]** heart-protection musk pill; acute myocardial infarction; ventricular remodeling; inflammatory factor; rats

急性心肌梗死(AMI)后继发心室重构的病理基础包括炎性反应、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)激活和氧化应激等。麝香保心丸作为应用广泛的中成药大量应用于临床,经临床研究证实其具有显著缓解心绞痛症状、改善心肌缺血等作用,是治疗冠心病心绞痛等心血管疾病的良好中成药。鉴于目前麝香保心丸的机制研究及临床应用已涉及干预心室重构的某些环节,但尚未有明确的从抑制梗死组织炎性反应途径干预AMI后心室重构的研究结论公布,故本实验就麝香保心丸干预AMI后心室重构作用与可能发生的抑制梗死组织炎性反应之间的相关性进行探讨,为临床应用麝香保心丸治疗AMI提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 药品及试剂** 麝香保心丸(上海和黄药业有限公司,批号09050201),辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司,批号J20040032),大鼠IL-6, TNF- $\alpha$  ELISA检测试剂盒(上海蓝基生物科技有限公司,批号20100315)。

**1.2 仪器** ALC-V8型动物呼吸机(上海奥尔特生物科技有限公司),ECG-6511型动物心电图机(上海光电医用电子仪器有限公司),3K30 Allegra 64R型离心机(德国Sigma公司),RM6240型生物信号采集处理系统(成都仪器厂),FA1104N型电子天平(上海精密科学仪器有限公司)。

**1.3 造模、分组及给药** 将70只SD雄性大鼠[由南京中医药大学实验动物中心提供,合格证号SCXK(苏)2006-0004],随机分为6组:空白组(8只)、假手术组(8只)、模型组(9只)、麝香保心丸低(等效剂量)剂量组(9只)、麝香保心丸高剂量组(9只)和辛伐他汀组(9只)。参照文献方法<sup>[1]</sup>建立AMI模型:结扎冠脉左前降支后,观察到左室前壁部分心肌变苍白,并出现室壁运动减弱,同时心电图见ST段弓背上抬为AMI模型制作成功。术后im青霉素5d,预防感染。假手术组除不结扎冠脉外,其余操作同AMI模型组。造模成功后第2天开始给药:空白

组、假手术组及模型组(生理盐水10 mL·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、麝香保心丸低剂量组(14 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、麝香保心丸高剂量组(28 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、辛伐他汀组(2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),均ig连续2周。

**1.4 大鼠血流动力学测定** 2周后麻醉大鼠,分离右颈总动脉,行颈总动脉插管,将导管(管内充满肝素生理盐水)插入左室内,连接压力换能器,经载波放大器测量左室收缩末压(LVESP),左室舒张末压(LVEDP),再经微分器计算左室内压最大上升速率LV+dp/dtmax和左室内压最大下降速率(LV-dp/dtmax)。手术完毕,待监测指标稳定后于多导生理记录仪上描记LVESP, LVEDP, LV $\pm$ dp/dtmax。

**1.5 大鼠梗死组织TNF- $\alpha$ , IL-6含量的测定** 血流动力学检测结束后,切取部分左室缺血心肌组织,准确称量取出组织的质量,加入生理盐水制成10%组织匀浆。3 000 r·min<sup>-1</sup>,离心20 min后取上清液,ELISA法检测IL-6, TNF- $\alpha$ 的含量。

**1.6 统计处理** 用SPSS 16.0软件进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 大鼠基本情况** 模型组有2只大鼠因AMI导致死亡;辛伐他汀组有1只大鼠因术后感染死亡;麝香保心丸低剂量组有1只大鼠因AMI导致死亡。

**2.2 对模型大鼠血流动力学参数的影响(表1)** 空白组与假手术组之间比较差异无统计学意义;与模型组比较,药物干预3组的LVESP, LV $\pm$ dp/dtmax显著增加( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),LVEDP显著下降( $P < 0.05$ )。麝香保心丸低剂量与辛伐他汀改善LVESP和LV+dp/dtmax的作用强度相似,无统计学差异;而麝香保心丸高剂量的改善作用强于低剂量组及辛伐他汀组( $P < 0.05$ );给药3组改善LVEDP和LV-dp/dtmax的作用相似。

**2.3 对模型大鼠梗死组织TNF- $\alpha$ , IL-6的影响(表2)** 与模型组比较,药物干预3组TNF- $\alpha$ , IL-6含量显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。麝香保心丸低剂

表 1 麝香保心丸对模型大鼠血流动力学参数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	n	LVESP /mmHg	LVEDP /mmHg	LV + dp/dtmax /mmHg·s <sup>-1</sup>	LV-dp/dtmax /mmHg·s <sup>-1</sup>
空白	-	8	132.59 ± 12.19 <sup>2)</sup>	5.37 ± 0.97 <sup>2)</sup>	5 607.5 ± 804.64 <sup>2)</sup>	4 745.0 ± 685.64 <sup>2)</sup>
假手术	-	8	133.19 ± 9.45 <sup>2)</sup>	5.25 ± 0.89 <sup>2)</sup>	5 388.4 ± 377.47 <sup>2)</sup>	4 766.0 ± 570.98 <sup>2)</sup>
模型	-	7	89.65 ± 6.06	7.57 ± 4.87	3 050.9 ± 507.65	2 843.9 ± 631.72
麝香保心丸	14	8	100.80 ± 5.52 <sup>1)</sup>	6.95 ± 0.19 <sup>1)</sup>	4 257.7 ± 413.87 <sup>2)</sup>	3 758.2 ± 347.50 <sup>2)</sup>
	28	9	109.71 ± 5.28 <sup>2,3)</sup>	6.81 ± 0.32 <sup>1)</sup>	4 799.3 ± 450.70 <sup>2,3)</sup>	4 173.9 ± 371.45 <sup>2)</sup>
辛伐他汀	2	8	99.77 ± 4.39 <sup>1)</sup>	6.88 ± 0.22 <sup>1)</sup>	3 960.1 ± 351.86 <sup>2)</sup>	3 732.2 ± 393.50 <sup>2)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与辛伐他汀组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 麝香保心丸对模型大鼠梗死组织 TNF- $\alpha$ , IL-6 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	n	TNF- $\alpha$ /ng·mL <sup>-1</sup>	IL-6 /ng·L <sup>-1</sup>
空白	-	8	5.60 ± 3.09 <sup>2)</sup>	5.43 ± 0.54 <sup>2)</sup>
假手术	-	8	6.15 ± 4.32 <sup>2)</sup>	5.48 ± 0.72 <sup>2)</sup>
模型	-	7	28.43 ± 7.10	8.39 ± 0.56
麝香保心丸	14	8	20.33 ± 7.80 <sup>1,3)</sup>	7.61 ± 0.83 <sup>1,3)</sup>
	28	9	13.88 ± 7.80 <sup>2)</sup>	6.92 ± 0.70 <sup>2)</sup>
辛伐他汀	2	8	12.85 ± 4.23 <sup>2)</sup>	6.69 ± 0.52 <sup>2)</sup>

量组作用强度弱于高剂量组及辛伐他汀组 ( $P < 0.05$ );而麝香保心丸高剂量组与辛伐他汀组作用强度相似。

### 3 讨论

炎性细胞因子可降低心肌收缩力、促发心肌自发性功能障碍及内皮损伤等,从而诱发心室重构的发生。在诸多炎性细胞因子中又以 TNF- $\alpha$  和 IL-6 为多见<sup>[2]</sup>,研究发现由 TNF- $\alpha$  或 IL-6 介导的炎症反应,常常是诱发 AMI 后心室重构的重要环节<sup>[3-4]</sup>,因此抑制 TNF- $\alpha$  或 IL-6 的释放成为抑制心室重构发生的重要手段。已有的研究表明辛伐他汀可以通过抑制 AMI 后 TNF- $\alpha$ , IL-6 的释放而抑制心室重构的发生<sup>[5-6]</sup>。本实验研究表明:麝香保心丸有与辛伐他汀部分相类似的作用,能显著改善模型大鼠的血流动力学,降低模型大鼠梗死组织 TNF- $\alpha$ , IL-6 的含量,抑制炎症反应的发生,提示这可能是麝香保心丸改善模型大鼠 AMI 后心室重构的机制之一;且在实验剂量范围内,麝香保心丸高剂量的部分实验结果较低剂量有更为明显的趋势。

麝香保心丸是在中医药理论指导下研制而成的纯中药制剂。方中麝香味辛,性温,辛散温通,芳香走窜,以开窍醒神、通经止痛为君;人参大补元气助君药益气扶正,苏合香辛散温通,助君药加强芳香开窍之功,两药共为臣;牛黄清心开窍,蟾酥开窍止痛,

肉桂温振心阳,三药共为佐;冰片辛散走窍,以加强君药开窍止痛之功,为使药;诸药配伍,共奏芳香温通、活血通络、祛痰止痛、益气保心之功效。现代研究发现麝香保心丸的组成药物具有扩血管、强心、抗血小板聚集、减轻炎症反应、镇痛等作用<sup>[7-13]</sup>;麝香保心丸具有降低心肌梗死模型大鼠梗死心肌面积和促进血管新生的作用<sup>[14]</sup>;能显著改善 AMI 后患者的心功能<sup>[15]</sup>。但 AMI 后心室重构的因素较多,机制非常复杂。本实验仅从抑制实验大鼠炎症反应方面观察了麝香保心丸可能存在的机制,由于中药的作用是多方面和多靶点的,因此麝香保心丸干预 AMI 后心室重构可能存在的其他机制尚需随机、对照、大样本、多中心的临床研究和更加深入全面实验研究加以证实。

### [参考文献]

- [1] 雷娟,伍卫,薛声能,等. 大鼠急性心肌梗死动物模型的建立和评估[J]. 中国实用医药, 2009, 4(2): 1.
- [2] 游洁芸,杨承健. 炎症细胞因子与心力衰竭研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(19): 2552.
- [3] 马永娜,李拥军,赵伟,等. 白细胞介素 6 与急性心肌梗死后心室重构的相关性[J]. 临床荟萃, 2005, 20(23): 1326.
- [4] 顾水明,吴宗贵,魏盟,等. TNF- $\alpha$  在大鼠心肌梗死后心室重构进程中表达的变化及意义[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26(9): 979.
- [5] 顾永林,度田. 辛伐他汀抑制大鼠急性心肌梗死后炎症因子的实验研究[J]. 川北医学院学报, 2010, 25(5): 406.
- [6] 简立国. 辛伐他汀对急性心肌梗死患者 TNF- $\alpha$  与 PAPP-A 的影响[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(16): 20.
- [7] 朱雪晶,李海涛,喻斌,等. 人工麝香对抗动物心肌缺血的作用[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(7): 951.

# 玉米粗多糖对免疫低下小鼠免疫功能的影响

母海成<sup>1</sup>, 金在久<sup>2</sup>, 施溯筠<sup>2\*</sup>

(1. 龙井民康生物制品厂, 吉林 龙井 133400; 2. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133002)

**[摘要]** 目的: 探讨玉米粗多糖对免疫低下小鼠免疫功能的影响。方法: ICR 小鼠随机分成为正常对照组、环磷酰胺模型组、玉米粗多糖低、高剂量组 (50, 100 mg·kg<sup>-1</sup>, 连续 ig 7 d)。ip 环磷酰胺制备小鼠免疫低下模型, 检测小鼠的脾脏指数、胸腺指数、血清溶血素 (HC<sub>50</sub>) 和小鼠单核-巨噬细胞吞噬指数。结果: 玉米粗多糖可显著增加免疫低下小鼠的脾脏指数 ( $P < 0.05$ ), 并显著提高免疫低下小鼠的单核-巨噬细胞吞噬指数 ( $P < 0.001$ )。结论: 玉米粗多糖可促进免疫功能低下小鼠的单核-巨噬细胞功能。

**[关键词]** 玉米; 粗多糖; 血清溶血素; 吞噬指数; 小鼠

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0227-03

## Immunomodulating Activities of Polysaccharides from Seeds of *Zea mays* in Hypoimmune Mice

MU Hai-cheng<sup>1</sup>, JIN Zai-jiu<sup>2</sup>, SHI Su-yun<sup>2\*</sup>

(1. Longjing Minkang Biological Products Factory, Longjing 133400, China;

2. Yanbian University College of Pharmacy, Yanji 133002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the immunomodulating activities of crude polysaccharides from the seeds of *Zea mays*. **Method:** ICR male mice were randomly divided into four groups, including normal control group, cyclophosphamide model group, and two groups treated respectively with low dose and high dose of crude polysaccharides from the seeds of *Z. mays* (50, 100 mg·kg<sup>-1</sup>) for 7 d. The hypoimmune mice model was constructed by intraperitoneal injection with cyclophosphamide. Thymus index, spleen index, serum hemolysin (HC<sub>50</sub>) and phagocytic index of mononuclear macrophage were measured. **Result:** The crude polysaccharide from

**[收稿日期]** 2011-07-13

**[第一作者]** 母海成, 学士, 从事保健品开发研究, Tel: 13904461386, E-mail: muhaicheng4710@sina.com

**[通讯作者]** \* 施溯筠, 博士, 从事天然生物资源的开发与活性成分研究, Tel: 0433-2435063, E-mail: shsy@ybu.edu.cn

- [8] 张文惠, 庄林根. 苏合香抗血小板聚集活性成分的研究[J]. 中草药, 1985, 16(3): 16.
- [9] 何晓静, 肇雨梅, 刘玉兰, 等. 冰片注射液对小鼠实验性脑缺血的保护作用[J]. 华西药理学杂志, 2005, 20(4): 323.
- [10] 杨琳, 段鹏飞, 王琼, 等. 蟾酥脂溶性提取物的分离分析及其镇痛、抗肿瘤作用研究[J]. 氨基酸和生物资源, 2006, 29(1): 64.
- [11] Otain. Protection against oxygen inlucel reperfusion injury of the canine heart by superoxide dismutase and catalase [J]. Surg Res, 1986(41): 125.
- [12] 藏恒昌, 翟光喜, 张泰松, 等. 牛磺酸应用于心血管疾病的 研究进展 [J]. 中国生化药物杂志, 2001, 22(4): 215.
- [13] 许青媛, 杨甫昭, 陈瑞明. 肉桂对正常和病态大鼠血流动力学及左心房功能的影响 [J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(12): 742.
- [14] 王大英, 李勇, 范维琥. 麝香保心丸对心肌梗死大鼠梗死面积和血管新生的作用 [J]. 中成药, 2004, 26(11): 912.
- [15] 郭新芳. 麝香保心丸对急性心肌梗塞后患者心功能疗效观察 [J]. 中成药, 2004, 26(增刊): 34.

[责任编辑 何伟]