

脑心康 2 号对急性心肌缺血大鼠心肌损伤标志物及心功能的影响

王丽杰,董宇翔*

(吉林大学白求恩第一医院中医科,长春 130021)

[摘要] 目的:观察脑心康 2 号对急性心肌缺血大鼠心肌损伤标志物及心功能的影响,并探讨其作用机制。方法:将 8~10 周龄 Wistar 大鼠 60 只随机分成 6 组:正常对照组、心肌缺血模型组(生理盐水)、阳性对照组(复方丹参滴丸 $8.4 \times 10^{-2} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、脑心康 2 号高、中、低剂量(分别为含生药 61, 30.5, 15.25 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组。除正常组外均给予相应药物 ig, 20 d 后,分 2 次间隔 24 h ip 垂体后叶素(PIT)制备急性心肌缺血大鼠模型,于第 2 次注射 30 min 后 ip 2% 戊巴比妥钠 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉大鼠,测心电图,分析心肌缺血阳性发生率,阳性对象行心脏彩超观察心功能左室射血分数(LVEF)、短轴缩短率(FS)、左室舒张末内径(LVEDD)、左室收缩末内径(LVESD)。3 h 后采血,测定血清肌钙蛋白(cTnI)、肌红蛋白(MB)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)含量。结果:脑心康 2 号高、中剂量组心肌损伤标志物的升高幅度明显低于模型组,心功能测得值明显优于模型组,其中高、中剂量组 LVEF, FS, LVESD 改善差异非常显著($P < 0.05$, $P < 0.01$),低剂量组效果不明显。结论:脑心康 2 号对大鼠心肌具有保护作用,其机制可能与扩张心血管、增加血流量、改善血液循环、控制血小板的聚集、促进纤维蛋白的溶解、改善心肌酶的活性、减少心肌细胞损伤及增强心功能有关。

[关键词] 脑心康 2 号;心肌缺血;心肌损伤标志物;心功能

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2011)19-0229-03

急性心肌缺血是由冠状动脉供血不足,心肌急剧、暂时缺血缺氧引起,及时发现和早期预防对降低病死率、改善愈后有重大意义。目前应用于临床治疗心肌缺血的药物大都疗效确切,随之而来的副作用也备受关注,如硝酸酯类药物易产生耐受性,治疗剂量可使血压下降,引起冠脉灌注压下降致组织灌注不足,大量使用会加重心绞痛,过量硝酸甘油导致高铁血红蛋白症、亚硝酸盐中毒现象;卡托普利可致顽固性咳嗽、皮疹、血管神经性水肿等^[1]。但急性期应用势在必行,对挽救生命起到不可替代的作用。本研究观察了中药复方制剂脑心康 2 号预处理对急性心肌缺血大鼠心肌损伤标志物及心功能的影响,分析该方对心肌的保护作用及临床用药的可行性及可靠性。

1 材料

1.1 动物 健康清洁级 Wistar 大鼠,合格证号 SCXK(吉)2007-0003, 60 只,雄性,鼠龄 8~10 周,体

质量(200 ± 20) g,吉林大学白求恩医学院实验动物研究中心,购回后在动物室饲养 1 周,以适应环境。实验期间定量配方饮食,自由摄取自来水。

1.2 药品与试剂 脑心康 2 号由吉林大学白求恩第一医院中医科研制,复方丹参滴丸由天津天士力联合制药股份有限公司提供,垂体后叶素(蚌埠市宏业生化制药厂,批号 070503)。大鼠肌钙蛋白(cTnI,批号 201101),肌红蛋白(MB,批号 201101),肌酸激酶同工酶(CK-MB,批号 201101)检测试剂盒由上海源叶生物科技有限公司提供。

1.3 仪器 ECG-6511 心电图机(上海光电医用电子仪器有限公司),酶标仪(瑞士 Tecan Systems Inc),Phillips HD15 型彩色多普勒超声诊断仪(探头频率 7~11 MHz,吉林大学第二医院彩超室提供)。

2 方法

2.1 分组及给药 60 只大鼠按照体质量均匀分为 6 组,每组 10 只,即正常对照组、模型组(生理盐水)、阳性药丹参滴丸组($8.4 \times 10^{-2} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、脑心康 2 号高、中、低剂量组(含生药 61, 30.5, 15.25 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$),大鼠适应性喂养 1 周后,开始 ig,容量为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续 20 d,1 次/d。

2.2 大鼠心肌缺血模型制备 于给药后第 21 天开

[收稿日期] 2011-04-22

[通讯作者] *董宇翔,教授,硕士生导师,从事消化及心脑血管疾病研究, Tel: 0431-88782234, E-mail: dyx1215@126.com

始制备心肌缺血动物模型。所有大鼠于造模 2 d 期间继续给药。造模开始前,各组动物均作心电图,剔除 T 波异常大鼠。然后 ip 垂体后叶素 $30 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$, 连续 2 次,2 次间隔 24 h。第 2 次 ip 30 min 后,2% 戊巴比妥钠 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉大鼠,检查大鼠心电图,以心电图结果评价造模是否成功。低剂量组大鼠有 1 只出现心电异常,模型组大鼠麻醉后不明原因死亡 1 只(考虑操作失误致麻醉过度),丹参滴丸组大鼠 1 只在注射垂体后叶素后死亡(考虑与注射速度过快有关),剔除实验。

2.3 检测指标 造模成功后用高频探头取左室长轴及胸骨旁短轴各切面行超声心动图检测,测得左室射血分数(LVEF)、短轴缩短率(FS)、左室舒张末内径(LVEDD)、左室收缩末内径(LVESD),各测值取 3 个连续心动周期平均值;3 h 后分离腹主动脉,从腹主动脉末端采血约 5 mL,血液标本 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 000

$\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清,置于 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存,待测。按试剂盒说明检测 cTnI,MB,CK-MB。

2.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用单因素方差分析比较组间差异,用 LSD 法进行两两比较,以 $P < 0.05$ 为有差异统计学意义。

3 结果

3.1 对心肌损伤标志物变化的影响 脑心康 2 号高、中剂量组能明显降低大鼠血清 cTnI,MB,CK-MB 水平,与模型组比较有显著差异($P < 0.05$);脑心康 2 号高剂量组与丹参滴丸组无差异,低剂量组与模型组比较无明显差异。见表 1。

3.2 对心功能指标变化的影响 脑心康 2 号高、中、低剂量组大鼠 LVEF,FS 与模型组比显著提高($P < 0.05$);高、中剂量组 LVESD 明显短于模型组($P < 0.01, P < 0.05$),LVEDD 无明显变化。见表 2。

表 1 脑心康 2 号对模型大鼠心肌损伤标志物变化的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	n	cTnI/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	MB/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	CK-MB/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
正常对照	-	10	$0.74 \pm 0.17^{2)}$	$5.78 \pm 0.47^{2)}$	$62.5 \pm 4.25^{2)}$
模型	-	9	6.92 ± 0.27	13.66 ± 1.15	101.84 ± 6.83
丹参滴丸	8.4×10^{-2}	9	$6.61 \pm 0.26^{1)}$	$12.90 \pm 0.48^{1)}$	$95.86 \pm 4.13^{1)}$
脑心康 2 号	61.0	10	$6.63 \pm 0.29^{1)}$	$12.91 \pm 0.68^{1)}$	$96.87 \pm 3.34^{1)}$
	30.5	10	$6.67 \pm 0.23^{1)}$	$12.99 \pm 0.54^{1)}$	$97.06 \pm 5.04^{1)}$
	15.25	8	6.79 ± 0.31	13.66 ± 0.43	97.89 ± 4.63

注:与模型组比较 $^{1)} P < 0.05, ^{2)} P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 脑心康 2 号对模型大鼠心功能指标变化的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	n	LVEF /%	FS /%	LVEDD /mm	LVESD /mm
正常对照	-	10	$81.0 \pm 3.20^{2)}$	$50.0 \pm 3.6^{2)}$	6.570 ± 0.356	$3.436 \pm 0.305^{2)}$
模型	-	9	65.8 ± 6.3	39.5 ± 50.0	6.946 ± 0.715	4.373 ± 0.520
丹参滴丸	8.4×10^{-2}	9	$72.8 \pm 6.5^{1)}$	$46.5 \pm 6.6^{1)}$	6.586 ± 0.540	$3.720 \pm 0.593^{2)}$
脑心康 2 号	61.0	10	$72.3 \pm 5.7^{2)}$	$48.5 \pm 7.1^{2)}$	6.735 ± 0.471	$3.622 \pm 0.585^{2)}$
	30.5	10	$72.1 \pm 5.3^{1)}$	$46.5 \pm 6.7^{1)}$	6.467 ± 0.539	$3.834 \pm 0.231^{1)}$
	15.25	8	$71.7 \pm 6.4^{1)}$	$46.1 \pm 7.2^{1)}$	6.538 ± 0.510	4.219 ± 0.363

4 讨论

心肌缺血的诊断主要依赖于临床症状、心电图(ECG)改变和心肌损伤标志物检查等,但临床实践表明约 30% 的心肌梗死(AMI)患者可以临床症状不明显,约 25% 的患者可无明显 ECG 异常,因此心肌损伤标志物检查在 AMI 早期诊断和预防中起着重

要作用;心肌缺血后剧烈的疼痛和炎性因子的刺激可激活交感神经和神经内分泌系统,导致儿茶酚胺类物质分泌增加以及破坏前列环素、血栓素($\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$)的相对平衡,引起冠脉张力发生改变,从而加重心肌损伤^[2],因此挖掘中药在抑制心肌肥厚、减轻心肌纤维化进而改善心功能保护心肌的研究意义重

大。通过对心肌损伤标志物的定量检查及心功能的改善情况可证实药物对心肌保护作用的程度。

缺血性心脏病属于中医“真心痛”“猝心痛”范畴,中医治疗该病具有悠久的历史。本方脑心康2号以黄芪为君,当归、川芎为臣,补气、行血、化瘀;佐以郁金、桑寄生、丹参、赤芍、红花、银杏叶等可养心活络、宽胸散结、行气止痛。现代医学研究表明:黄芪能强心、利尿、调节血压、抑制钙超载、减少心肌细胞凋亡、稳定细胞膜增强心肌收缩力的作用,对心肌具有保护效应;当归有改善冠脉循环作用,可显著增加冠脉流量、降低冠脉阻力、显著减轻阻断冠脉时的心肌梗死范围;丹参等可保护心肌细胞、维持细胞膜的完整性、促进侧支循环建立而加快损伤组织的修复和心肌细胞的再生、保护缺血缺氧的损伤心肌。综合相关单味中药的药理及西医微观领域研究结果,本方突出了中药的扶正、活血、化瘀、行气作用,充分运用了黄芪、当归、川芎、丹参、银杏叶等中药的抗氧化、抗缺氧、抗动脉硬化,控制血小板的聚集促进纤维蛋白的溶解、改善心肌酶的活性、保护血管内皮、增强机体免疫力等方面作用在治疗心血管疾病方面的应用价值^[3-12],与现代医学对心功能不全的治疗原则与方法有相同之处。

本实验研究表明,脑心康2号高、中剂量对心肌具有明显保护作用,临床应用时可辨证施治做相应剂量调整,小剂量对心功能的改善作用优于血清酶学,考虑与心肌梗死时间有关。值得一提的是心肌梗死时短期心功能增强对心肌具有保护作用,如果长期持续增强会引起心肌肥厚进而影响心功能,故在临床实际治疗中不能长期使用强效增强心肌收缩力的药物,此处脑心康2号改善心功能的程度舒缓(未超过正常值)适合临床长期应用。

[参考文献]

- [1] Thomso A W. The cytokine handbook [M]. USA: Academy, 2003; 1138.
- [2] 成宁宁,高进,文婷婷,等.帕瑞昔布钠对急性心肌梗死大鼠心功能的影响[J].中华麻醉学杂志, 2010, 30(8):956.
- [3] 张必祺,孙坚,胡申江,等.黄芪的内皮依赖性血管舒张作用及其机制[J].中国药理学杂志, 2005, 19(1):44.
- [4] 李阳革.黄芪对心血管保护的药理作用和临床应用进展[J].中国实用医药, 2009, 4(7):149.
- [5] 任安静. 1 000个治疗心脑血管疾病方药的统计学研究[J].北京中医药, 2010, 29(8):583.
- [6] 赵峰.中西医结合治疗闭塞性动脉硬化症43例临床观察[J].新中医, 2008, 40(2):47.
- [7] 梅全喜,毕焕新.现代中药药理手册[M].北京:中国中医药出版社, 1998:466,582,348,240.
- [8] Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. Resting heart rate and case-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population[J]. Am Heart J, 2004, 147:1024.
- [9] 孙晓霞,崔新明,王健春,等.人参二醇皂苷对感染性休克大鼠血清心肌酶和心肌超微结构的影响[J].中国老年学杂志, 2010, 30(15):2139.
- [10] 陈兰英,罗雄,罗颖颖,等.炙甘草汤对气血两虚证心律失常大鼠血清炎症因子和心肌酶的影响[J].时珍国医国药, 2010, 21(7):1631.
- [11] 曾振兴,黄勇其,钱海兵.四君子汤预处理对急性心肌缺血大鼠的保护作用研究[J].时珍国医国药, 2010, 21(8):1940.
- [12] 徐振东,石学银,何星颖,等.丙泊酚对颈髓损伤大鼠心肌的保护作用[J].复旦大学学报:医学版, 2008, 35(5):711.

[责任编辑 何伟]