

## 冠心平对异丙肾上腺素致心肌缺血的试验研究

王道成<sup>1,2</sup>, 李七一<sup>3\*</sup>, 朱萱萱<sup>4</sup>, 严士海<sup>4</sup>, 秦晓康<sup>4</sup>, 马俊杰<sup>4</sup>

(1. 南京中医药大学, 南京 210029; 2. 江苏省扬州市中医院, 江苏 扬州 225009;  
3. 江苏省中医院, 南京 210029; 4. 江苏省中医院药理实验室, 南京 210029)

[摘要] 目的: 观察冠心平对异丙肾上腺素(ISO)致大鼠心肌缺血的影响。方法: 采取大鼠 scISO(30 mg·kg<sup>-1</sup>)致急性心肌缺血模型, 观察冠心平对大鼠血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸磷酸激酶(CK)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)活性的影响; 观察注射 ISO 后不同时间 J 点下降情况, 心肌病理损伤程度的影响; 结果: 冠心平各剂量组均可不同程度降低 LDH, CK 活力降低血清 MDA 水平, 升高 SOD 水平( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ); 明显抑制 ISO 引起的大鼠心电图 J 点下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 心肌病理损伤程度明显减轻。结论: 冠心平对 ISO 致大鼠心肌缺血模型具有明显保护作用。

[关键词] 冠心平; 异丙肾上腺素; J 点; 心肌缺血

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)10-0143-04

## An Experimental Study of Guanxinping on Isoprenaline-induced Myocardial Ischemia

WANG Dao-cheng<sup>1,2</sup> LI Qi-yi<sup>3\*</sup>, ZHU Xuan-xuan<sup>4</sup>, YAN Shi-hai<sup>4</sup>, QIN Xiao-kang<sup>4</sup>, MA Jun-jie<sup>4</sup>

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

2. Yangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yangzhou 225009, China;

3. Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

4. Pharmacological Laboratory of Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**[Abstract] Objective:** To observe the effect of Guanxinping on myocardial ischemic injury induced by isoprenaline in rats. **Method:** Rat myocardial ischemia was induced by subcutaneous injection of isoprenaline (30 mg·kg<sup>-1</sup>). The effect of Guanxinping on the lactate dehydrogenase (LDH), serum creatine kinase (CK), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) was observed. The descent of J point at different time after injection of isoprenaline was examined, and pathological investigation of myocardial injury in rats was carried out. **Result:** Guanxinping could obviously inhibit the activities of serum CK, LDH, and MDA, enhance serum SOD activity( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). Guanxinping could inhibit descent of J point in rat myocardial ischemia induced by isoprenaline( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and significantly reduce the extent of myocardial pathological damage. **Conclusion:** Guanxinping can obviously ameliorate myocardial ischemic injury induced by isoprenaline in rat.

**[Key words]** Guanxinping; isoprenaline; J point; myocardial ischemia

[收稿日期] 20100322(012)

[基金项目] 康缘中医药科技创新基金项目(HZ0803KY)

[第一作者] 王道成, 医学博士, 主任中医师, 研究方向: 中西医结合心血管病及其内科疾病的临床研究, Tel: 15195983259, 0514-82219306, E-mail: dr. wdc@163.com

[通讯作者] \* 李七一, 教授, 博士研究生导师, 江苏省名中医, 主要从事中医心血管疾病的临床研究, Tel: 025-86612859

冠心平是江苏省中医院李七一教授经验方制成的治疗冠心病心绞痛的院内制剂,由黄精、当归、三七等药组成,临床应用多年,取得了较好的疗效<sup>[1-2]</sup>。本试验通过 sc 异丙肾上腺素(ISO)致大鼠心肌急性损伤模型观察冠心平的作用。

### 1 材料

**1.1 动物** 健康 SD 大鼠,体重(200 ±20) g,均为雄性,由扬州大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(苏)2007-0001,全价营养颗粒饲料由江苏省协同医药生物技术有限公司提供,批号 090311。

**1.2 药品与试剂** 受试药,冠心平由江苏省中医院制剂实验室提供,批号 090412;对照药心可舒片,山东沃华医药科技股份有限公司,批号 080708;血清乳酸脱氢酶(LDH)盒,批号 20090531;肌酸磷酸激酶(CK)盒,批号 20090831,丙二醛(MDA)盒,批号 20090604;超氧化物歧化酶(SOD)盒,批号 20090595,以上均由南京建成生物工程研究所提供;ISO, SIGMA 公司,批号 018k5003。

**1.3 仪器** 心电图机,上海光电医用电子仪器有限公司,型号 ECG-9620P;紫外分光光度计,上海光谱仪器有限公司,型号 SP-756PC 型;离心机,北京京立离心机有限公司,型号 LDZ5-2 型。

### 2 方法

**2.1 筛选、分组与给药** 健康 SD 大鼠 70 只,20%乌拉坦(1g · kg<sup>-1</sup>, ip)麻醉大鼠,背位固定,接 XD-7100 型心电图机,筛选出导联心电图曲线正常动物 60 只。按简化分层随机法,随机分 6 组。正常对照组:生理盐水 10 mL · kg<sup>-1</sup>;模型对照组:生理盐水 10 mL · kg<sup>-1</sup>;心可舒组:1.2 g · kg<sup>-1</sup>;冠心平高、

中、低剂量组(人临床剂量的 20, 10, 5 倍),分别为 22.33, 11.17, 5.58 g · kg<sup>-1</sup>,每组 10 只。给药 1 次/d,连续 7d。

### 2.2 检测指标

**2.2.1 心电图** 末次给药 1 h 后麻醉动物,背位固定,连接心电图机。导联记录各组动物正常心电图,模型组和各给药组动物均采用多点 ISO 30 mg · kg<sup>-1</sup>,正常组 sc 等容量生理盐水,多点注射部位包括:四肢根部和背部共 5 ~6 点,10 s 内注射完毕,记录末次 sc ISO 后 15, 30 s, 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30 min 时心电图,观察各组上述时间点 J 点(QRS 波群与 T 波交点)的下降值(记为 J 值 = 注射 ISO 后各时间点 J 点值 - 注射前 J 点值)。

**2.2.2 生化指标** 末次给药 6 h 后眼眶静脉取血,分离血清,按照试剂盒说明分别测定血清 LDH, CK, SOD 活性和 MDA 的含量。

**2.2.3 心肌病理学检查** 取心尖部全层心肌 0.2 g,以 10% 甲醛固定,经脱水、石蜡包埋,做成组织切片,HE 染色,光镜下观察病理损伤程度。

**2.2.4 统计学方法** 统计学处理数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 t 检验,用 SPSS 11.0 统计软件进行统计分析。

### 3 结果

**3.1 对心肌损伤大鼠血清生化指标的影响** 与正常对照组比较,模型组 LDH, CK 活力、及 MDA 含量均明显升高( $P < 0.01$ ),SOD 活力明显降低( $P < 0.05$ );冠心平各剂量组、心可舒组均可不同程度降低 LDH, CK 活力及 MDA 含量升高 SOD 活力,与模型组比较具有显著性差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),结果见表 1。

表 1 冠心平对心肌缺血大鼠血清生化指标的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

组别	剂量 / g · kg <sup>-1</sup>	LDH 活力 / U · L <sup>-1</sup>	CK 活力 / U	MDA / nmol · L <sup>-1</sup>	SOD 活力 / u
正常对照	-	2 025.77 ±532.10	0.478 ±0.067	4.81 ±0.093 5	153.31 ±13.5
模型对照	-	3 944.59 ±453.44	1.233 ±0.148	15.78 ±5.27	106.66 ±29.68
冠心平	22.33	2 106.96 ±662.27 <sup>2)</sup>	0.79 ±0.067 <sup>2)</sup>	8.6 ±3.03 <sup>2)</sup>	144.3 ±10.82 <sup>2)</sup>
	11.17	2 502.58 ±668.59 <sup>2)</sup>	0.919 ±0.149 <sup>2)</sup>	4.813 ±2.92 <sup>2)</sup>	148.59 ±12.5 <sup>2)</sup>
	5.58	2 938.14 ±388.80 <sup>2)</sup>	1.055 ±0.138 <sup>1)</sup>	7.68 ±1.84 <sup>2)</sup>	148.7 ±14.95 <sup>2)</sup>
心可舒	1.20	2 865.98 ±400.83 <sup>2)</sup>	0.976 ±0.145 <sup>2)</sup>	8.67 ±1.57 <sup>2)</sup>	140.9 ±14.82 <sup>2)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 2 同)。

**3.2 冠心平对 ISO 致心肌缺血大鼠心电图 J 点下降值的影响** 注射 ISO 后 15 s 模型组心电图 J 点下移。5 min 下降最低点后,缓慢回升。30 min 时仍未恢复至注射 ISO 前水平。各时间点 J 点下降值与正常组比较具有显著性差异。冠心平各

剂量组、心可舒组注射 ISO 后心电图 J 点下移,下移幅度明显缩短,高剂量组 15 s 至 10 min 各时间点,中、低剂量组 1 min 至 10 min 各时间点下移值与模型组比较均具有显著性差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) 见表 2。

表 2 冠心平对 ISO 致心肌缺血大鼠心电图 J 点下降值的影响 (̄±s, n=10)

mV

组别	剂量 /g · kg <sup>-1</sup>	J								
		15 s	30 s	1 min	2 min	3 min	5 min	10 min	20 min	30 min
对照	-	0.02 ±0.01	0.01 ±0.00	0.02 ±0.01	0.02 ±0.01	0.02 ±0.01	0.02 ±0.01	0.02 ±0.01	0.02 ±0.01	0.02 ±0.01
模型	-	0.12 ±0.05	0.17 ±0.06	0.22 ±0.05	0.25 ±0.07	0.29 ±0.06	0.33 ±0.07	0.19 ±0.07	0.1 ±0.04	0.10 ±0.04
心可舒	1.2	0.1 ±0.04	0.11 ±0.04	0.13 ±0.05 <sup>1)</sup>	0.16 ±0.05 <sup>1)</sup>	0.18 ±0.06 <sup>2)</sup>	0.22 ±0.10 <sup>1)</sup>	0.11 ±0.05 <sup>1)</sup>	0.1 ±0.04	0.08 ±0.03
冠心平	22.33	0.06 ±0.03 <sup>1)</sup>	0.07 ±0.02 <sup>2)</sup>	0.11 ±0.03 <sup>2)</sup>	0.13 ±0.03 <sup>2)</sup>	0.15 ±0.04 <sup>2)</sup>	0.17 ±0.04 <sup>2)</sup>	0.11 ±0.04 <sup>1)</sup>	0.11 ±0.05	0.11 ±0.05
	11.17	0.09 ±0.03	0.12 ±0.04	0.12 ±0.04 <sup>2)</sup>	0.13 ±0.05 <sup>2)</sup>	0.15 ±0.05 <sup>2)</sup>	0.19 ±0.05 <sup>2)</sup>	0.11 ±0.04 <sup>1)</sup>	0.08 ±0.03	0.05 ±0.02 <sup>1)</sup>
	5.58	0.08 ±0.03	0.13 ±0.02	0.14 ±0.03 <sup>1)</sup>	0.15 ±0.04 <sup>2)</sup>	0.16 ±0.03 <sup>2)</sup>	0.2 ±0.03 <sup>2)</sup>	0.13 ±0.02 <sup>1)</sup>	0.12 ±0.05	0.12 ±0.05

### 3.3 冠心平对 ISO 诱发急性心肌缺血大鼠心肌病理损伤程度的影响

实验结果显示: 正常对照组心肌细胞排列整齐, 无明显变性坏死, 间质无炎细胞浸润, 无水肿(图 1. A); 模型组主要表现为心肌广泛水肿, 间质增宽, 小灶性心肌细胞变性坏死, 坏死处心肌细胞肌浆溶解或空泡变, 局部有炎细胞浸润, 部分区域心肌间质血管扩张充血, 心肌细胞胞浆淡染(图 1. B); 冠心平各给药组均能减轻心肌病理损伤的作用, 尤以冠心平高剂量组最佳。7 图 1. C 8

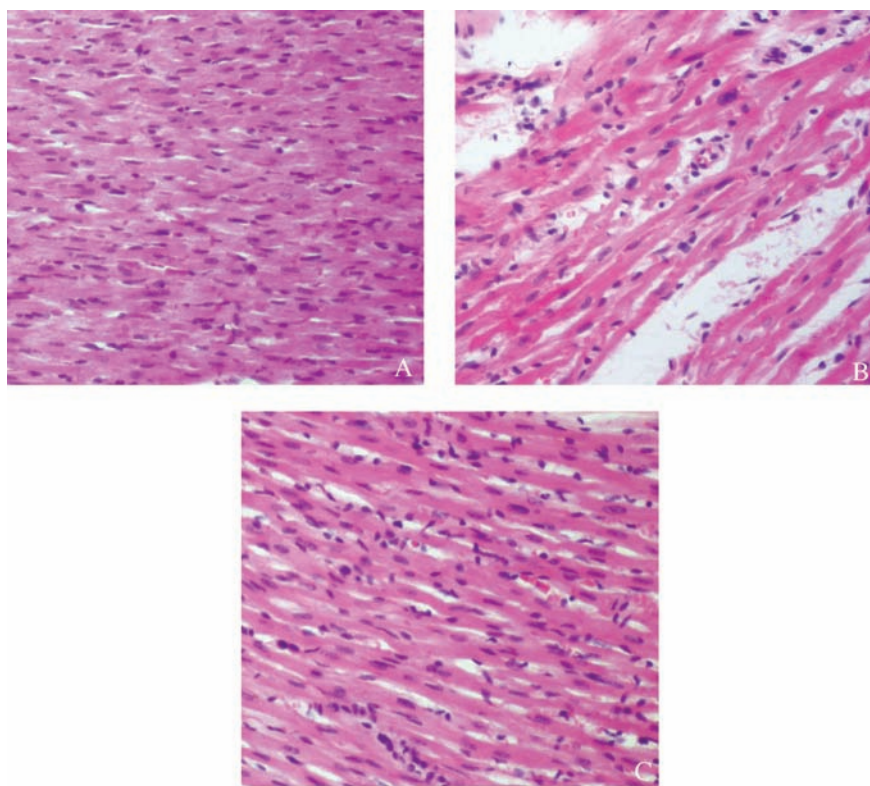


图 1 冠心平对 ISO 诱发大鼠急性心肌缺血心肌病理损伤程度的影响 (HE, ×200)

A. 正常组; B. 模型组; C. 冠心平 22.33 g · kg<sup>-1</sup>

### 4 讨论

LDH, CK 是反映急性心肌细胞受损的重要指标之一, 冠心平各剂量组均可明显降低血清 LDH, CK 含量, 与心肌缺血模型组比较具有显著性差异 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 证实冠心平可减少心肌酶的外漏而对缺血心肌起到保护作用。

SOD 活性和 MDA 含量, 可以反映体内氧自由基代谢水平, 同时也可以作为判断心功能及心肌受损程度的指标<sup>[3]</sup>。本试验结果显示与模型组相比, 各给药组血清 MDA 含量降低, SOD 活性明显升高 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ), 说明冠心平具有清除过多的 OFR, 提高 SOD 活性而保护 ISO 致大鼠心肌缺血的作用。

ISO 是 受体激动剂, ISO 与 受体结合后, 可促进 Gs 蛋白释放 亚单位激活乙酰胆碱诱导的钾离子通道, 减少细胞质 Ca<sup>2+</sup> 浓度和 Na<sup>+</sup> 内流, 并造成线粒体钙超载, 从而引起心肌电生理变化, 表现为心电图曲线中 J 点下移, T 波下降<sup>[4-5]</sup>。已有研究表明注射 ISO 前后比较 T 波下降并无显著差异性, 故本实验选用 J 点下移值作为阳性指标<sup>[5]</sup>; 本试验模型组大鼠 J 点下移值, 生化指标与正常组比较有显著差异, 反映了心肌缺血时主要指标的改变, 说明采用 ISO sc 法复制模型成功<sup>[6-7]</sup>。冠心平各剂量组能明显抑制注射 ISO 后引起的 J 点下降, 且 J 点下降到最低点后改变较平稳, 反映复方作用稳定持久; 冠心平各给药组均能减轻心肌病理损伤的作用, 尤以冠心平大剂量组最佳; 说明冠心平显著改善 sc ISO 引起的大鼠急性心肌缺血; 其作用机制可能在于减轻细胞膜损伤程度, 稳定细胞膜, 使缺血损伤后心脏水肿降低有关。

“冠心平”方源自古方化裁和李师的经验积累, 由黄精、当归、三七、瓜蒌皮、甘松组成。方中黄精补中益气, 润心肺, 补肝明目, 补益精气, 久服轻身延年不饥, 是为君药, 有治病求本之意。当归养血活血, 补中有行, 补而不滞, 三七活血化瘀通脉, 共为臣药。其中黄精和当归源自《兰室秘藏》的当归补血汤, 只是以与黄芪相似补气等作用的黄精换之, 师其意而改其药, 如此不仅保有原方的补气本意, 又增养阴作用, 更适合于冠心病的病机特点。瓜蒌皮宽胸化痰

开痹散结,是为佐药。甘松理气止痛,与三七同入心经,可治“卒心腹痛满”,是为使药。臣佐使药中,除当归兼有补阴滋阴一面而助黄精扶正外,余皆为冠心病的标实—瘀血、痰凝、气滞而设,综观全方,攻补兼施,标本兼顾,补而不滞,攻而不亏,且有侧重;临床研究证明冠心平<sup>[1-2]</sup>可以降低血液黏度,抑制血小板聚集,调节脂质代谢,防治动脉粥样硬化和血栓形成,且抑制 ET 分泌,增加 NO 生成等途径,改善血管内皮细胞。由上述中药组成的复方“冠心平”能显著对抗 ISO 所致大鼠急性心肌缺血、损伤作用,并与中成药心可舒作为阳性对照药,通过药效学研究,为临床推广应用提供了依据。

### [参考文献]

- [1] 李七一,张洪斌.冠心平治疗冠心病心绞痛 56 例分析 [J]. 中医药学刊,2003,21(10):1752.  
[2] 张洪斌,李七一.益气养阴活血化瘀法治疗冠心病心绞

痛对冠状动脉内皮功能的影响及其临床研究 [J]. 中华中医药学刊,2008,26(7):264.

- [3] 江一清,刘朝中,朱国英.现代冠心病学 [M]. 北京:人民军医出版社,2003:192.  
[4] Steve Sorota, Irina Rybina, Ai Yamamoto, et al. Isoprenaline can activate the acetylcholine-induced K<sup>+</sup> current in canine atrial myocytes via Gs-derived subunits [J]. *Physiol*, 1999, 514(2):413.  
[5] J Gao, T Mathias, IS Cohen, et al. Isoprenaline, Ca<sup>2+</sup> and the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump in qinea-pig ventricular myocytes [J]. *Physiol.*, 1992, 449():689.  
[6] 贾广乐,董培智.对肾上腺素性心肌缺血模型大鼠相关指标的探讨 [J]. 中国实验动物学报,2005,13(2):107.  
[7] 高键,王秋娟,唐玉.银杏内酯对 ISO 致心肌损伤的影响 [J]. 中国新药与临床药理,2004,15(3):151.

[责任编辑 聂淑琴]

### (上接第 142 页)

- [3] Cosyns J P, Dehoux J P, Guiot Y, et al. Chronic aristolochic acid toxicity in rabbits: a model of Chinese herbs nephropathy? [J]. *Kidney Int*, 2001, 59(6):2164.  
[4] Liu Y, Lin A, Wu Z, et al. A liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for determination of aristolochic acid-I in rat plasma [J]. *Biomed Chromatogr*, 2010, 24(2):174.  
[5] 郑法雷,张晓明,黄庆元,等.慢性马兜铃酸肾病动物模型的建立及其意义 [J]. 中华医学杂志,2001,81(18):1095.  
[6] 高艳丽,谌贻璞,李安,等.慢性马兜铃酸肾病动物模型及牛磺酸的早期保护作用 [J]. 中国中西医结合杂

志,2003,23(增刊):109.

- [7] Rosen S, Greenfeld Z, Berzis M. Chronic cyclosporine-induced nephropathy in the rat [J]. *Transplantation*, 1990, 49:445.  
[8] 王会玲,张金元,黄健.关木通浸膏加低盐饮食建立大鼠慢性马兜铃酸肾病模型 [J]. 中国中西医结合肾病杂志,2006,7(11):632.  
[9] Lin Z, Jiang Z Z, Huang X, et al. A liquid chromatography-mass spectrometry method for the quantitation of aristololactam-I in rat plasma [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21:10.

[责任编辑 邹晓翠]