

心舒滴丸对冠脉结扎所致大鼠 长期心肌缺血模型的影响

余燕, 龙子江*, 金花荣, 张敬杨, 王靓, 陈明, 王芳
(安徽中医学院药理教研室, 合肥 230038)

[摘要] 目的: 观察心舒滴丸对冠脉结扎所致大鼠长期心肌缺血模型心肌的影响, 并探讨其作用机制。方法: 将大鼠随机分成假手术组、模型组、阳性组、心舒滴丸低、中、高剂量组, 各组大鼠(除假手术组外)采用结扎冠状动脉左前降支造成心肌梗死模型, 各鼠 ig 给药 28 d, 分别测定手术前及手术后即刻, 1, 3, 7, 10, 14, 21, 28 d 各组大鼠的心电图 S-T 段, 心肌梗死率及大鼠血浆中血栓素(TXB₂)、6 酮前列腺素(6-keto-PGF₁) 的含量。结果: 心舒滴丸能显著抑制心肌缺血大鼠心电图 S-T 段升高, 缩小用药组大鼠心肌梗死面积; 各用药组大鼠血浆中血栓素(TXB₂) 显著降低、6 酮前列腺素(6-keto-PGF₁) 含量升高。结论: 心舒滴丸对冠状动脉结扎所致大鼠长期心肌缺血模型的损伤心肌有一定的保护作用。

[关键词] 心舒滴丸; 冠脉结扎; 长期心肌缺血; 大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)03-0109-03

Effect of Xinshu Pills on Coronary Artery Ligation in the Long-term Myocardial Ischemia of Rats

YU Yan, LONG Zi-jiang*, JIN Hua-rong, ZHANG Jing-yang, WANG Liang, CHEN Ming, WANG Fang
(Department of Pharmacology, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the Xinshu Pills on a long-term coronary artery ligation-induced myocardial ischemia, and to explore its mechanism. **Methods:** Rats were randomly divided into sham operation group, model group, positive group, Xinshu Pills low, medium and high dose groups, each group of rats (except sham-operated group) the left anterior descending coronary artery ligation caused myocardial infarction model, each group orally administered 28 days, ECG S-T, the scope of myocardial injury (necrosis and ischemic range), the content of thromboxane (TXB₂), 6 keto prostaglandin (6-keto-PGF₁) in rat plasma were measured before surgery and immediately after surgery, 1 3, 7, 10, 14, 21, 28 d in each group. **Results:** Xinshu Pills significantly inhibited the myocardial ischemia expressed by ECG ST-elevation in rats, decreased myocardial infarct size for the treatment group of rats; the treatment group rat plasma thromboxane (TXB₂) showed a significant reduction, 6 keto prostaglandin (6-keto-PGF₁) content increased. **Conclusion:** Xinshu Pills demonstrates a certain degree of myocardial protection for rat with chronic myocardial ischemia caused by coronary artery ligation.

[Key words] Xinshu pills; coronary artery ligation; long-term myocardial ischemia; rat

丹参根中含丹参酮 A、B 等。丹参酮 A

硫酸钠具有类似维拉帕米 L 型钙通道阻滞剂作用, 可抑制心肌收缩力, 缩短动作电位时程。丹参煎剂有扩张血管的作用, 引起血压降低, 丹参素可显著扩张冠脉, 具有抗心肌缺血的作用, 可缩小心梗范围。天然麝香有正性肌力的作用, 有实验报道麝香有显

[收稿日期] 2009-08-18

[通讯作者] * 龙子江, Tel(0551) 5169216; E-mail: lzjyls@

163.com

著增加冠脉流量的作用。临床上麝香因具有扩张外周血管,使心脏处于低水平耗氧的功效而用于缓解心绞痛。人参总皂苷能增强心肌耐缺氧的能力,人参煎剂能明显增加心肌冠脉血流量等作用^[1]。本实验将这 3 种主要成分按一定比例制成滴丸(心舒滴丸),观察其对冠脉结扎致长期心肌缺血大鼠模型的影响。

1 材料

1.1 药物与试剂 心舒滴丸,由合肥远志医药科技公司提供;批号:20080911;复方丹参滴丸(阳性药),由天津天士力制药股份有限公司生产,批号:20070810;红四氮唑(TTC):中国医药(集团)上海化学试剂公司,批号:F 200206010。

1.2 实验动物 Wistar 大鼠,雌雄各半,体重 180 ~ 250 g。由南京医科大学动物中心提供,许可证号:SCXK(苏)2002-0031。

1.3 主要仪器 XD-7100 型心电图机:上海医用电子仪器厂;754 紫外-可见分光光度计:上海精密科学仪器有限公司生产;YDA-IV 血液黏度计:北京宏润达科技发展有限公司。

2 方法

2.1 模型复制^[2] 取健康 Wistar 大鼠,体重 220 ~ 250 g。大鼠用乙醚麻醉后,接 XD-7100 型心电图机先记录各组动物正常心电图,左胸常规消毒后,于左第 4 肋间开胸暴露心脏,在左心耳和肺动脉圆锥的交界和心尖连线上,穿 6 个 0 手术线结扎,闭胸,整个操作过程在 1min 内完成,假手术组只开胸,暴露心脏穿线但不结扎冠状动脉。手术完毕后,立即观测大鼠心电图,以 S-T 段明显抬高为模型成功标志。

2.2 分组及给药 取造模成功大鼠 50 只随机均分成模型组(等容量蒸馏水)、阳性药复方丹参滴丸组(0.22 g 滴丸 · kg⁻¹)、心舒滴丸低(0.72 生药 g · kg⁻¹)、中(2.16 生药 g · kg⁻¹)、高剂量组(6.48 生药 g · kg⁻¹),另取假手术组动物 10 只(等容量蒸馏水),共 60 只。连续 ig 28 d,给药容积为 10 mL · kg⁻¹。

2.3 检测指标

2.3.1 心电图监测 大鼠插肢体电极监测标准导联心电图,分别记录大鼠手术前和手术后即刻及 1, 3, 7, 10, 14, 21, 28 d 心电图。

2.3.2 血浆血栓素(TXB₂)、6-酮-前列腺素(6-keto-PGF₁)测定 末次药后 30 min,大鼠用 20% 乌拉坦

ip 麻醉(5 mL · kg⁻¹),腹主动脉取血,EDTA 抗凝,3 000 r · min⁻¹离心 15 min,分离血浆。按试剂盒说明书用放免分析法测定大鼠血浆中 TXB₂、6-keto-PGF₁ 的含量。

2.3.3 心肌梗死率的测定 末次给药后,摘取大鼠心脏,用冰盐水洗尽残血,滤纸吸干,称重,将心脏切成 1 ~ 2 mm 厚的薄片,共 4 片,用 1% TTC 染色 15 min(37 ± 0.5 °C),切下心肌梗死区,称重,计算梗死率。

2.4 统计学分析 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行组间差异显著性检验, *P* < 0.05 为有显著性差异。

3 实验结果

3.1 对大鼠心电图 ST 段抬高的影响 结果见图 1。

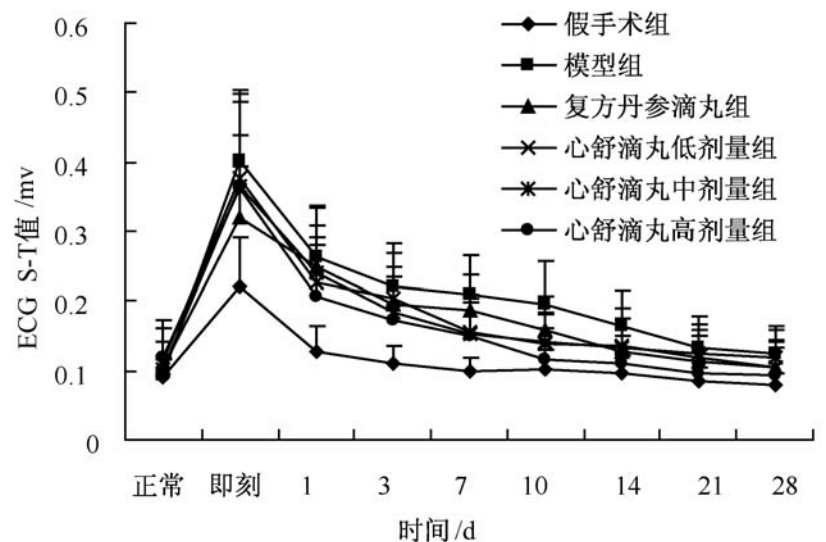


图 1 心舒滴丸对大鼠 ECG S-T 段值的影响

由图 1 可见,与假手术组比较,模型组大鼠心电图 ST 段显著提高,说明模型复制成功;与模型组比较,各用药组大鼠 ST 段有明显的下降趋势,药后 7 d 有显著性差异,说明心舒滴丸对心肌缺血模型大鼠的心肌缺血有明显的改善作用。

3.2 对模型大鼠血浆中血栓素(TXB₂)、6-酮-前列腺素(6-keto-PGF₁)含量及 6-keto-PGF₁ / TXB₂ 比值的影响,结果见表 1。

表 1 心舒滴丸对模型大鼠血浆中 TXB₂、6-keto-PGF₁ 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 10)

组别	剂量 (g · kg ⁻¹)	TXB ₂ (pg · mL ⁻¹)	6-keto-PGF ₁ (pg · mL ⁻¹)	6-keto-PGF ₁ /TXB ₂
假手术组	—	742.38 ± 72.17 ¹⁾	888.89 ± 120.62 ²⁾	1.20 ± 0.20 ²⁾
模型组	—	822.30 ± 86.30	524.06 ± 119.15	0.64 ± 0.17
复方丹参滴丸组	0.22	656.05 ± 119.57 ²⁾	749.18 ± 130.20 ²⁾	1.18 ± 0.38 ²⁾
心舒滴丸组	0.72	761.59 ± 59.53	687.30 ± 273.48	0.91 ± 0.37
	2.16	686.22 ± 138.99 ¹⁾	645.65 ± 127.61	0.94 ± 0.09 ²⁾
	6.48	668.10 ± 70.67 ²⁾	795.98 ± 64.58 ²⁾	1.20 ± 0.11 ²⁾

注:与模型组比较,¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01(下同)

由表 1 可见, 与假手术组比较, 模型组大鼠血浆中 TXB_2 明显升高, 6-keto-PGF_1 和 $6\text{-keto-PGF}_1 / \text{TXB}_2$ 比值显著降低, 且均有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与模型组比较, 心舒滴丸高, 中剂量组大鼠血浆中 TXB_2 含量, 明显低于模型组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 高剂量组大鼠血浆中 6-keto-PGF_1 明显升高 ($P < 0.01$), 高, 中剂量组 $6\text{-keto-PGF}_1 / \text{TXB}_2$ 比值显著升高 ($P < 0.01$)。

3.3 对大鼠心肌梗死率的影响 结果见表 2, 图 2。

由表 2 和图 2 可见: 与模型组比较, 心舒滴丸各剂量组心肌梗死率(心肌梗死率 = 梗死区重 / 心脏重 $\times 100\%$) 均有不同程度的下降, 除低剂量组外, 均有

显著性差异 ($P < 0.01$)。说明心舒滴丸对缺血性心肌有一定的保护作用。

表 2 心舒滴丸对大鼠心肌梗死率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 $/(g \cdot kg^{-1})$	心脏重 /g	梗死区重 /g	心肌梗死率 /%
假手术组	—	1.03 \pm 0.18	—	—
模型组	—	1.35 \pm 0.22	0.17 \pm 0.02	12.42 \pm 1.2
复方丹参滴丸组	0.218 7	1.19 \pm 0.34	0.12 \pm 0.05 ¹⁾	9.72 \pm 1.74 ²⁾
心舒滴丸组	0.720 9	1.26 \pm 0.12	0.14 \pm 0.03 ¹⁾	11.28 \pm 1.95
	2.162 7	1.40 \pm 0.28	0.14 \pm 0.03 ¹⁾	9.98 \pm 1.16 ²⁾
	6.488 1	1.35 \pm 0.27	0.13 \pm 0.03 ²⁾	9.51 \pm 1.77 ²⁾

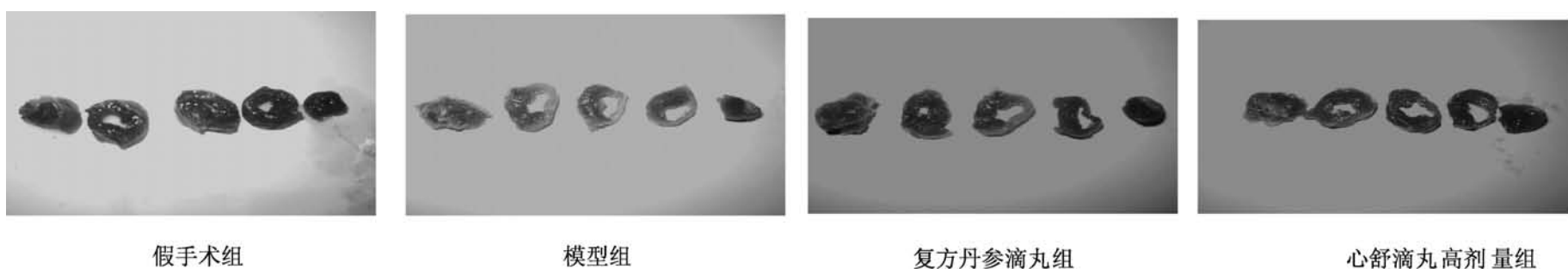


图 2 心舒滴丸对大鼠长期心肌缺血模型心肌的影响 (TTC 染色)

4 讨论

缺血性心脏病是临床的一种常见病, 是由各种病因造成心肌缺血、缺氧, 导致心肌抑制和心肌细胞的能量代谢障碍^[3]。近年来许多研究证实 $\text{TXB}_2 / \text{PGI}_2$ 平衡失调参与冠心病的发生及发展。血液中血小板和血管内皮细胞释放血栓素 (TXB_2) 和前列腺素 (PGI_2), 然后迅速降解为无活性 TXB_2 和 6-keto-PGF_1 。正常情况下血液中 TXB_2 和 PGI_2 含量保持相对平衡状态, 可以防止聚集效应, 并使血管扩张, 保持血管通畅。而当血管有损伤时, 循环血液中的血小板就可黏附在损伤部位, 致使 TXB_2 合成增加而 PGI_2 合成减少, 从而导致平衡失调。冠心病和心肌梗死患者由于动脉硬化等诸多因素使血管内皮细胞长期缺血、缺氧而使血管内皮细胞慢性损伤而肥厚, 释放出血小板活化因子等炎症物质, 促使释放 TXB_2 升高, PGI_2 降低。这样必然使血小板聚集增强, 导致血栓形成, 又进一步加重血管的缺血、缺氧。这种恶性循环是造成心肌梗死的主要原因之一。正常情况下 TXB_2 、 PGI_2 两者维持动态平衡, 冠心病时两者平衡失调^[4]。

本实验采用冠脉结扎造成大鼠心肌缺血模型, 观察到模型组大鼠在各时点 ECG S-T 段显著抬高, 开始给药后各用药组大鼠 ECG S-T 段值均有下降, 给药 7 d 后心舒滴丸高剂量组显著下降, 说明心舒

滴丸对长期心肌缺血模型大鼠 ECG S-T 段值的抬高有抑制作用; 各药物组心肌梗死率有下降的趋势 ($P < 0.01$), 说明心舒滴丸可以在一定程度上减少长期心肌缺血模型大鼠的心肌梗死范围, 对缺血心肌有一定的保护作用; 心舒滴丸可以降低模型大鼠血浆中 TXB_2 的含量及升高 6-keto-PGF_1 含量, 从而升高 $6\text{-keto-PGF}_1 / \text{TXB}_2$ 比值来改善缺血心肌的供血平衡。

实验结果表明心舒滴丸能抑制大鼠 ECG S-T 段值的抬高, 减少心肌梗死率, 抑制血小板对 TXB_2 的释放和促进血管内皮细胞释放 6-keto-PGF_1 来提高损伤心肌的 $6\text{-keto-PGF}_1 / \text{TXB}_2$ 比值并维持两者的平衡, 从而达到保护长期缺血心肌的目的。

[参考文献]

- [1] 邵念方, 骆丰, 许荣廷. 冠心病中西医结合治疗 [M]. 人民卫生出版社, 2004.
- [2] 李仪奎. 中药药理实验方法学 (第二版) [M]. 上海科学技术出版社, 2006: 319.
- [3] 刘晓军, 邵宏涛, 申翼, 等. 吡格列酮预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护研究 [J]. 医学研究生学报, 2008, 21(2): 148.
- [4] 范甲卯, 张健, 谢权. 冠心病、急性心肌梗死患者血浆中血栓素、前列腺素的水平及临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(5): 539.