

三羊益心康胶囊对犬急性心肌缺血 损伤保护作用的实验研究

李 伟*, 付 萍, 陈颖丽, 杨 铭, 王 清
(吉林省中医药科学院, 吉林 长春 130021)

[摘要] 目的: 观察三羊益心康胶囊的抗心肌缺血作用。方法: 采用结扎犬冠状动脉前降支法制备急性心肌梗死模型, 利用心外膜电图标测法计算心肌缺血程度, 硝基四氮唑蓝(NBT)组织化学染色法测定心肌梗死面积, 血液检测天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸磷酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶(LDH), 在电镜下观察心肌病理组织改变, 观察了三羊益心康胶囊对心肌缺血损伤保护作用。结果: 三羊益心康胶囊可明显降低心肌缺血程度(Σ -ST), 减少心肌缺血范围(N-ST), 缩小心肌梗死面积(MIS), 并能显著降低血清 AST 和 CPK 含量, 明显减轻心肌细胞损伤程度。结论: 该药对犬急性心肌缺血具有明显的保护作用。

[关键词] 三羊益心康胶囊; 犬; 心肌缺血

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)10-0047-03

Effect of Sanyangyixinkang Capsule on Acute Myocardial Ischemia in Dogs

LI Wei*, FU Ping, CHEN Ying-li, YANG Ming, WANG Qing
(Jilin Academy of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130021, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Sanyangyixinkang Capsule on acute myocardial ischemia in dog. **Methods:** Acute myocardial infarction model in dog was established by ligating anterior descending coronary artery, using epicardial electrogram mapping to monitor the level of myocardial ischemia, using NBT histochemical stain to determine myocardial infarction size; using biochemical methods to determine AST, CPK, LDH; and using electron microscopy method to observe the morphologic changes of myocardial ischemia. **Results:** The drug can significantly reduce Σ -ST, N-ST, MIS, and serum AST and CPK levels. **Conclusion:** The drug has marked improvement and protection for acute myocardial ischemia in dog.

[Key words] Sanyangyixinkang Capsule; dog; myocardial ischemia

三羊益心康胶囊是由三七总皂苷及淫羊藿总黄酮组成, 临床上用于治疗冠心病心绞痛及心肌缺血性疾病。现代研究表明, 三七总皂苷及淫羊藿总黄酮对心血管系统具有明显的药理活性, 其中三七具有扩张冠脉、增加冠脉流量、提高心肌缺血动物的抗

疲劳和耐缺氧能力、降低低密度脂蛋白、提高机体抗氧化能力及降低心肌耗氧量等作用^[1-2]; 淫羊藿总黄酮能明显改善麻醉犬的血流动力学、减少血栓的形成、降低外周阻力、改善缺血心肌微循环、避免了心肌缺血的进一步加重, 具有抗急性心肌缺血的作用^[3-4]。通过正交试验和拆方比较研究优化二者最佳配比, 并将其有机组合成三羊益心康胶囊。本实验采用“结扎犬左冠状动脉前降支”方法造成急性心肌缺血模型, 探讨该药对急性心肌缺血的保护作用。

1 材料

1.1 药物 三羊益心康胶囊, 0.32 g/粒, 其中含三

[收稿日期] 2007-12-24

[基金项目] 吉林省科技厅 2002 年科技发展重大项目
(20020503-10)

[通讯作者] * 李 伟, Tel: (0431) 86816830; E-mail: liwei611201@163.com

七总皂苷 62.5 mg, 淫羊藿总黄酮 62.5 mg; 三七总皂苷纯度 94.5%; 淫羊藿总黄酮纯度 62.1%, 由吉林省中医药科学院剂型室提供, 批号: 20000820。试验时取胶囊内容物用蒸馏水配制成 20.4%、10.2%、5.10% 浓度的混悬液备用。人口服用量 1.92 g/d, 动物用剂量是人用量的 7.4, 3.7, 1.86 倍; 阳性对照药正心泰胶囊, 由贵州奇凯制药有限责任公司生产, 批号: 20010101; 硝基四氮唑蓝(NBT), 由上海灵锦精细化工有限公司提供, 批号: 010908; 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸磷酸激酶(CPK)和乳酸脱氢酶(LDH)测定试剂盒, 由南京建成生物技术研究所提供, 批号分别为: 010121; 090121; 130071。

1.2 动物 健康成年杂种犬 30 只, 雌雄兼用, 体重(12~17) kg, 市售。

1.3 仪器 RM-6000 型多导生理记录仪, 日本光电公司; SC-3 型电动呼吸机, 上海医疗器械厂; 康尼 158 血氧仪, 美国。

2 方法

参照文献方法^[5], 取杂种犬 30 只, 随机均分为 5 组, 以 30 mg·kg⁻¹ 戊巴比妥钠 iv 麻醉。背位固定, 颈部皮肤切开, 气管插管, 连接 SC-3 型人工呼吸机, 于左侧第 4 肋间施开胸术, 暴露心脏, 剪开心包, 做心包术。分离冠状动脉左前降支下 1/3 处, 穿线后结扎, 制备心肌梗死模型。采用多点湿布式吸附法标测多导联心电图(EECG), 标测点 24 个, 分正常区, 梗死边缘区和梗死中心区, 术毕, 稳定 15 min。同时自股静脉取血, 测 AST, CPK 和 LDH 活性, 作为给药前值。结扎冠状动脉 15 min 后, 待 ST 段明显升高, 即为模型成立。经十二指肠分别给予生理盐水、正心泰胶囊 0.3 g·kg⁻¹, 三羊益心康胶囊 0.051, 0.102, 0.204 g·kg⁻¹, 然后记录正常、结扎和给药后 10, 20,

30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360 min 时的 EECG。以 ST 段升高总 mV 数表示心肌缺血程度(Σ-ST), 以 ST 段升高 > 2 mV 的导联数为心肌缺血范围(N-ST)。药后 300 min 再次取血测心肌酶活性。同时取下心脏, 称全心重, 沿冠状沟剪去大血管根部和心房, 称左心室重。将左心室均匀地横断切成(5~6)片, 置于 NBT 染液中, 在 37 °C 恒温水浴箱中 15 min, 梗死区不着色, 非梗死区染为蓝色。剪去非梗死区心肌, 梗死心肌称重, 除以全心重和心室重分别得到梗死范围占全心重和心室重的百分比(%), 以此表示心肌梗死面积(MIS)。

统计学分析 采用 SPSS 11.0 统计软件, 实验数据均以($\bar{x} \pm s$)表示, 定量资料采用 *t* 检验, 并进行单因素方差分析。

3 结果

3.1 对 Σ-ST 的影响 三羊益心康胶囊于药后(30~180) min 范围内可明显减轻心肌缺血程度, 正心泰胶囊在(30~180) min 亦有显著作用。见表 1。

3.2 对 N-ST 的影响 三羊益心康胶囊于药后(30~180) min 时可明显减少心肌缺血范围, 正心泰胶囊在(30~150) min 亦有明显作用。见表 2。

3.3 对 MIS 的影响 三羊益心康胶囊及正心泰胶囊均可明显减小 MIS。结果见表 3。

3.4 对 AST, CPK, LDH 的影响 三羊益心康胶囊及正心泰胶囊均可明显降低血清 AST, CPK 的活性, 与模型组比较有显著性差异; 结果见表 4。血清 LDH 虽有下降趋势, 但无统计学意义。

3.5 对心肌梗死犬心肌组织病理学的观察 模型动物可见心肌间质明显水肿和出血, 多数肌纤维胞浆嗜伊红浓染, 表明心肌处于缺血性损伤状态。三

表 1 三羊益心康胶囊对心肌梗死犬缺血程度的影响(Σ-ST, mV)($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	Σ-ST(mV)								
		给药前	结扎时	给药后(min)						360
				30	60	90	120	150	180	
模型组	—	9.8 ± 1.0	175.3 ± 61.5	167.0 ± 38.4	158.0 ± 28.9	141.5 ± 25.3	135.3 ± 20.0	144.3 ± 34.1	146.2 ± 26.5	126.0 ± 22.2
正心泰胶囊	0.3	9.3 ± 1.4	170.0 ± 49.2	113.7 ± 27.4 ¹⁾	106.3 ± 29.1 ¹⁾	92.5 ± 38.1 ¹⁾	91.3 ± 32.0 ¹⁾	90.2 ± 30.7 ¹⁾	97.8 ± 27.6 ¹⁾	109.3 ± 32.3
三羊益心康胶囊	0.051	8.8 ± 2.2	187.3 ± 66.7	127.7 ± 37.0	119.5 ± 27.9	99.2 ± 22.5	100.2 ± 25.1 ¹⁾	100.3 ± 28.0 ¹⁾	146.3 ± 47.0	140.7 ± 45.5
	0.102	9.7 ± 1.4	170.5 ± 55.3	119.3 ± 29.3 ¹⁾	105.0 ± 43.6 ¹⁾	95.5 ± 36.9 ¹⁾	84.8 ± 39.1 ¹⁾	93.7 ± 30.8 ¹⁾	101.5 ± 31.3	98.3 ± 21.7
	0.204	9.0 ± 1.3	161.3 ± 20.2	116.2 ± 29.8 ¹⁾	104.0 ± 24.3 ²⁾	85.5 ± 22.3 ²⁾	92.2 ± 22.5 ²⁾	98.5 ± 36.5 ¹⁾	83.3 ± 34.2 ¹⁾	98.5 ± 26.1

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

表 2 三羊益心康胶囊对心肌梗死犬缺血程度的影响(N-ST, 点)($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	N-ST(点)								
		给药前	结扎时	给药后(min)						
				30	60	90	120	150	180	360
模型组	—	3.3±1.21	18.8±2.6	18.5±1.8	17.3±0.8	15.8±2.0	15.3±1.0	16.0±1.6	15.2±3.0	14.5±2.7
正心泰胶囊	0.3	3.2±0.75	17.2±2.6	14.7±2.9 ¹⁾	14.0±2.8 ¹⁾	12.5±3.0 ¹⁾	12.2±2.9 ¹⁾	13.0±2.0 ¹⁾	12.2±1.7	12.2±1.8
三羊益心康胶囊	0.051	2.8±0.98	18.7±2.9	15.5±2.9	14.3±2.6 ¹⁾	12.0±3.2 ¹⁾	12.0±3.0 ¹⁾	12.5±3.4 ¹⁾	13.2±4.6	14.7±3.7
	0.102	3.5±1.05	16.7±3.9	16.2±1.3 ¹⁾	13.3±4.3 ¹⁾	11.5±4.1 ¹⁾	11.3±3.8 ¹⁾	11.8±3.7 ¹⁾	12.2±4.2	11.5±2.0
	0.204	3.2±0.75	16.8±1.8	14.7±2.8 ¹⁾	13.2±3.1 ²⁾	10.5±3.2 ²⁾	10.2±3.4 ²⁾	12.2±3.6 ¹⁾	10.3±2.3 ¹⁾	12.2±1.3

表 3 三羊益心康胶囊对心肌梗死犬心肌梗死面积(MIS)的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量(g·kg ⁻¹)	梗死/全心(%)	梗死/左心(%)
模型组	—	14.2±0.8	19.4±1.5
正心泰胶囊	0.3	12.6±1.3	16.8±2.1 ¹⁾
三羊益心康胶囊	0.051	13.0±1.3 ¹⁾	17.6±1.6
	0.102	12.5±0.8 ²⁾	16.9±1.3 ¹⁾
	0.204	11.7±1.2 ²⁾	15.7±1.5 ²⁾

表 4 三羊益心康胶囊对心肌梗死犬血清中AST和CPK的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	AST(U·L ⁻¹)		CPK(U·L ⁻¹)	
		给药前	给药后(300 min)	给药前	给药后(300 min)
模型组	—	31.3±4.8	105.3±33.0	335.8±146.8	1778±529.5
正心泰胶囊	0.3	34.7±4.6	66.7±11.2 ¹⁾	375.0±126.7	1101±128.1 ¹⁾
三羊益心康胶囊	0.051	33.2±7.6	70.3±11.1 ¹⁾	364.8±143.4	1088±273.3 ¹⁾
	0.102	36.5±9.3	66.3±10.7 ¹⁾	333.5±141.0	933±307.5 ²⁾
	0.204	28.7±2.4	57.7±16.1 ²⁾	316.2±77.0	877±172.3 ²⁾

羊益心康胶囊大,中,小剂量及阳性对照药组动物心肌间质水肿均明显减轻、面积缩小,只有少数心肌纤维胞浆呈嗜伊红浓染,大部分心肌已接近正常,表明心肌缺血性病变得明显改善,并具有一定的量效关系,尤以三羊益心康大剂量组作用最为显著。

4 讨论

结扎犬左冠状动脉前降支所致心肌缺血是目前国内外应用最广泛的方法,通过结扎冠状动脉,使其供应区的血流减少,造成心肌供血,供氧减少。当心肌细胞受损时,心肌细胞中CPK,AST,LDH会从细胞中大量泄漏出来,血清心肌酶的变化是反映心肌梗死程度的重要指标。三羊益心康胶囊可明显降低血清AST,CPK的含量,对血清LDH亦有下降趋势,表明三羊益心康胶囊可减轻细胞膜的损伤程度,降低细胞膜的通透性,具有膜稳定的作用。心肌缺血在心电图中表现为ST段升高。三羊益心康胶囊可明显减轻Σ-ST,减少N-ST,缩小MIS,对缺血心肌病理组织学改变有显著改善作用,表明该药对结扎左冠

状动脉前降支所致犬心肌缺血性损害有明显的保护作用。上述作用可能是方中三七总皂苷及淫羊藿总黄酮抗心肌缺血相互协同或相加的综合作用结果,二药合用体现了中医复方用药的优势,并为临床用于治疗阳虚血瘀型冠心病提供了科学依据。

[参考文献]

- [1] 杨志刚,陈阿琴,俞颂东,等.三七药理研究新进展[J].上海中医药杂志,2005,39(4):49.
- [2] 潘育方,邹燕.三七皂苷Rg1抗疲劳和耐缺氧作用的研究[J].临床和实验医学技术,2006,5(8):1120.
- [3] 王秋娟,潘志伟,岳攀,等.淫羊藿总黄酮对动物实验性心肌缺血及血液流变学的影响[J].中草药,2007,38(7):1039.
- [4] 岳攀,王秋娟,胡哲一,等.淫羊藿提取物对犬血流动力学的影晌[J].中国天然药物,2004,2:184.
- [5] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,1991:938-940.