

新冠心苏合滴丸抗异丙肾上腺素致大鼠急性心肌缺血的比较实验研究

李国川, 李春香*, 丁里玉, 李清, 郝蕾, 丁芳, 王亮
(河北医科大学, 河北 石家庄 050091)

[摘要] 目的: 观察新冠心苏合滴丸 I 号、II 号、冠心苏合胶囊 3 药对异丙肾上腺素(ISO)所致大鼠急性心肌缺血的保护作用。方法: 采用腹腔注射 ISO 方法复制大鼠急性心肌缺血模型, 观测心电图, 检测心肌组织匀浆超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)含量以及血清谷草转氨酶(AST)含量。结果: 新冠心苏合滴丸 I 号、II 号均能明显提高心肌匀浆组织中 NO SOD 活性, 降低心肌 MDA 含量, 降低血清 AST 含量, 并改善心电图的异常, 与心肌缺血模型组比较有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 新冠心苏合滴丸 I 号对抗 ISO 致大鼠急性心肌缺血的作用显著优于 II 号和冠心苏合胶囊。

[关键词] 心肌缺血; 新冠心苏合滴丸; 异丙肾上腺素

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)03-0056-03

Experimental Study on Effect of Xinguanxinsuhe Drop Pill on ISO-Induced Acute Myocardium Ischemia

LI Guo-chuan, LI Chun-xiang*, DING Li-yu, LI Qing,
HAO Lei, DING Fang, WANG Liang
(Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050091, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Xinguanxinsuhe Drop Pill (XDP) I, II and Guanxinsuhe capsule on isoprenaline (ISO)-induced acute myocardium ischemia. **Methods:** Acute myocardium ischemia rat model was established by i. p of ISO. The level of NO, malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) in myocardial homogenate and the content of AST in serum were observed after ISO injection. Rat ECG was also recorded. **Results:** XDP I and II could significantly increase NO, SOD activity and decrease content of MDA, AST and improve the abnormality of ECG ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** The result showed that compare with XDP II and Guanxinsuhe capsule, XDP I could prevent myocardial ischemia injure more effectively.

[Key words] myocardium ischemia; Xinguanxinsuhe Drop Pill; isoprenaline

传统复方新冠心苏合丸是用于冠心病急救的一种中成药, 因其应用历史悠久, 作用显著, 多次被《中国药典》收载。由于受原方中青木香一药的影响(长期服用会影响肾功能), 临床应用受到限制。故 2005

版《中国药典》把原方中青木香改为土木香。至今未见含有土木香的新冠心苏合丸的研究报道。我们对新冠心苏合胶囊(2005 版《中国药典》)、自制新冠心苏合滴丸 I 号(剔除土木香)和自制新冠心苏合滴丸 II 号(土木香改用广木香)进行对比研究, 观察它们对 ISO 所致心肌缺血模型大鼠的治疗作用。

1 材料

1.1 仪器和试剂 XDH-B 型心电图机, 上海医用电子仪器厂; Humalyzer2000 型半自动生化分析仪, 美国

[收稿日期] 2007-06-04

[基金项目] 河北省科委资助科研基金(0520611034D-15)

[通讯作者] * 李春香, Tel: (0311) 86265391; E-mail: zyjsh@163.com

产;TDL-5-A 型离心机,上海安亭科学仪器厂产。AST 试剂盒,批号 050122;SOD 试剂盒,批号 050110;MDA 试剂盒,批号 050125;NO 试剂盒,批号 050102(以上试剂盒均购自南京建成生物工程研究所)。盐酸异丙肾上腺素(ISO),上海禾丰制药有限公司,批号 6E20004;冠心苏合胶囊(2005 版《中国药典》)天津宏仁堂药业有限公司,由苏合香、冰片、乳香、檀香、土木香组成,批号: E02062,配制成 $14 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 药液;新冠心苏合滴丸 I 号(苏合香、冰片、乳香、檀香,配制成 $4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 药液)、II 号(苏合香、冰片、乳香、檀香、广木香,配制成 $8 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 药液)由河北医科大学中药药剂试验室提供。

1.2 动物 SD 大鼠 50 只,雄性,清洁二级,体重(200 ± 20)g;由河北医科大学实验动物中心提供,合格证号:冀医动字 648208。

2 方法

2.1 分组与给药 实验开始前先试养 1 周,后将大鼠随机分成 5 组,每组 10 只,分别为空白对照组、模型组、冠心苏合胶囊组(生药 $0.42 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、新冠心苏合滴丸 I 号组(生药 $0.12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、新冠心苏合滴丸 II 号组(生药 $0.24 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。按体重 $30 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃相应药物,1 次/d,连续 7 d,空白组和模型组给予相应量的生理盐水。

2.2 动物模型复制及指标检测 第 5 天灌胃给药 1 h 后,除空白组外其余 4 组均腹腔注射 ISO($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),复制大鼠急性心肌缺血的模型。第 7 天腹腔注射 ISO 20 min 后,测心电图;后断头取血约 1 mL,用赖氏法测血清 AST 含量。取心尖同一部位心肌组织,生理盐水冲洗,用滤纸吸干后称取适量,置匀浆器中,加生理盐水,在冰水浴条件下充分研磨制成 10% 组织匀浆,用硫代巴比妥酸法测 MDA 含量,黄嘌呤氧化酶法测 SOD 含量,硝酸还原酶法测 NO 含量。

2.3 统计学处理 实验数据计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,应用 SPSS11.5 版统计软件进行统计处理。

3 结果

3.1 对大鼠 ECG 的影响 与空白组比较,大鼠注射 ISO 后很快出现心肌缺血改变,表现为心电图 T 波高耸, J 点抬高(表示造模成功),1 h 后改变基本稳定在一个水平。与模型组比较,新冠心苏合滴丸 I 号、II 号均有对抗 ISO 所致的心肌缺血的心电图改变

($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),效果接近于阳性对照药冠心苏合胶囊。结果详见表 1~2。

表 1 对注射异丙肾上腺素所致心肌缺血大鼠心电图 J 点位移(mV)变化值的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (生药 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	J 点幅值(mV)		
		注射 ISO 前	注射 ISO 后	抬高值
空白组	—	0.102 \pm 0.001	0.105 \pm 0.001	0.003 \pm 0.001 ²⁾
模型组	—	0.092 \pm 0.067	0.268 \pm 0.141	0.193 \pm 0.051
冠心苏合胶囊组	0.42	0.112 \pm 0.046	0.173 \pm 0.093	0.062 \pm 0.078 ²⁾
新冠心苏合滴丸 I 号组	0.12	0.071 \pm 0.047	0.138 \pm 0.059	0.072 \pm 0.025 ²⁾
新冠心苏合滴丸 II 号组	0.24	0.113 \pm 0.056	0.215 \pm 0.097	0.102 \pm 0.057 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与冠心苏合胶囊组比较³⁾ $P < 0.05$ (下同)

表 2 对注射异丙肾上腺素所致心肌缺血大鼠心电图 T 波位移(mV)变化值的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (生药 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	T 波幅值(mV)		
		注射 ISO 前	注射 ISO 后	抬高值
空白组	—	0.155 \pm 0.081	0.163 \pm 0.091	0.007 \pm 0.012 ²⁾
模型组	—	0.153 \pm 0.072	0.288 \pm 0.104	0.137 \pm 0.054
冠心苏合胶囊组	0.42	0.143 \pm 0.043	0.182 \pm 0.087	0.063 \pm 0.021 ²⁾
新冠心苏合滴丸 I 号组	0.12	0.118 \pm 0.039	0.169 \pm 0.051	0.052 \pm 0.031 ²⁾
新冠心苏合滴丸 II 号组	0.24	0.161 \pm 0.051	0.217 \pm 0.082	0.061 \pm 0.016 ²⁾

3.2 对大鼠血清 AST 含量的影响 模型组比空白组明显升高($P < 0.01$),表明造模成功。各给药组 AST 活性均明显降低($P < 0.01$)。I 号和 II 号组与胶囊组比无明显差异。结果见表 3。

表 3 新冠心苏合滴丸对大鼠血清 AST 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (生药 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	AST($\text{C} \cdot \text{L}^{-1}$)
空白组	—	55.27 \pm 7.26 ²⁾
模型组	—	89.87 \pm 9.45
冠心苏合胶囊组	0.42	59.11 \pm 5.99 ²⁾
新冠心苏合滴丸 I 号组	0.12	50.15 \pm 8.10 ¹⁾
新冠心苏合滴丸 II 号组	0.24	52.57 \pm 3.49 ²⁾

3.3 对大鼠心肌组织匀浆 MDA SOD 活性含量的影响 模型组 MDA 活性明显升高, SOD 明显降低($P < 0.01$),表明造模成功。给药各组 MDA 含量明显下降($P < 0.01$);各组 SOD 活性明显升高($P < 0.01$, $P < 0.05$),其中 I 号组比胶囊组变化更显著($P <$

0.05), 结果见表 4。

3.4 对大鼠心肌组织匀浆 NO 含量的影响 模型组 NO 含量明显降低 ($P < 0.01$), 表明造模成功。给药各组心脏匀浆 NO 含量明显升高 ($P < 0.01$), 其中 I 号组比胶囊组升高更明显 ($P < 0.05$), 结果见表 4。

表 4 新冠心苏合滴丸对大鼠心肌
MDA、SOD、NO 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 ($g \cdot kg^{-1}$)	MDA ($nmol \cdot mgprot^{-1}$)	SOD ($U \cdot mgprot^{-1}$)	NO ($\mu mol \cdot gprot^{-1}$)
空白组	—	1.04 \pm 0.2 ²⁾	241.51 \pm 55.91 ²⁾	1.58 \pm 0.67 ²⁾
模型组	—	2.94 \pm 0.4	138.43 \pm 22.28	0.69 \pm 0.09
新冠心苏合胶囊组	0.42	1.41 \pm 0.22 ²⁾	186.25 \pm 23.66 ¹⁾	1.15 \pm 0.63 ²⁾
新冠心苏合滴丸 I 号组	0.12	1.05 \pm 0.33 ^{2, 3)}	249.35 \pm 24.38 ^{2, 3)}	1.54 \pm 0.21 ^{2, 3)}
新冠心苏合滴丸 II 号组	0.24	1.35 \pm 0.15 ²⁾	193.58 \pm 13.50 ¹⁾	1.20 \pm 0.57 ²⁾

4 讨论

当心肌缺血缺氧时, 引起心肌代谢改变和细胞损伤, 造成心肌细胞膜内外离子成分及其浓度改变, 从而影响心肌细胞的极化状态和除极、复极程序, 通过心电图反映出来^[1]。心电图 J 点(相当于 ST 段)、T 波改变是反映心肌缺血性损伤程度较可靠的指标。实验结果显示, 各给药组均明显改善异丙肾上腺素所致的心电图 J 点和 T 波波形, 有较好的稳定心肌细胞膜, 防止或减轻心肌损伤, 保护心肌细胞的作用。

心肌细胞内含有多种起催化作用的酶, 其中特异性较高的细胞内功能酶是 AST。当心肌细胞受损时, 心肌细胞的通透性增高, 导致 AST 从受损的细胞中大量逸出, 血清中含量升高^[2]。实验结果显示, 各给药组血清 AST 活性均明显降低 ($P < 0.01$)。结果提示其均有减轻心肌损伤, 保护膜结构, 抑制心肌酶外漏的作用。

测定 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^[3]。本实验结果显示, 与模型组相

比, 各给药组心肌 MDA 含量降低, SOD 活性明显升高 ($P < 0.01, P < 0.05$)。表明 3 药均可提高心肌 SOD 活性, 减少 MDA 含量, 从而发挥抗心肌缺血损伤的作用。其中 I 号组比胶囊组作用更显著。

NO 作为血管内皮舒张因子, 是体内重要的内源性细胞保护物质, 可改善冠脉内皮功能、舒张冠脉血管, 从而保护心肌细胞^[4-7]。结果显示, 与模型组相比, 给药各组 NO 含量显著升高 ($P < 0.01$)。表明 3 药均能促进 NO 的产生与释放, 有效保护和改善内皮功能, 舒张血管发挥抗心肌缺血作用。其中 I 号组较胶囊组升高更明显 ($P < 0.05$), 提示新冠心苏合滴丸 I 作用尤为显著。

综上所述, 对腹腔注射 ISO 复制的大鼠心肌缺血模型, 以上 3 药均可提高心肌中 SOD 活性、提高 NO 含量、降低 MDA 含量。显示 3 药对大鼠实验性急性心肌缺血具有一定的保护作用。其中以新冠心苏合滴丸 I 号作用更为明显, 其确切机制还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 濮家伉, 尹 琰. 番红花提取物对异丙肾上腺素诱发大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 南京铁道医学院学报, 1994, 13(3): 136-139.
- [2] 彭章平. 现代缺血性心脏病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1981. 194.
- [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. 192-194.
- [4] 俞梦越, 吴维力, 高润霖. 内皮功能不全与冠心病[J]. 心血管病学进展, 2002, 23(4): 391-393.
- [5] 王 燕. 内皮功能障碍与冠心病[J]. 心血管病学进展, 2004, 25(5): 326-330.
- [6] 陈 珊, 金 戈, 单 江. 孟鲁司特纳的心脏病保护作用及对一氧化氮合酶的影响[J]. 药学学报, 2002, 38(11): 821-825.
- [7] 魏丹宏, 单 江. 内皮型一氧化氮合酶与冠心病[J]. 浙江医学, 2003, 25(4): 252-254.