

血府逐瘀颗粒对犬心肌氧代谢及急性心肌梗死心外膜心电图的影响

王秋静¹, 刘洁¹, 刘芬¹, 路航^{2*}

(1. 吉林大学新民校区基础医学院机能科学实验中心, 吉林 长春 130021;
2. 吉林大学化学学院教学中心, 吉林 长春 130021)

[摘要] 目的: 观察血府逐瘀颗粒(XFZHYG)对正常犬心肌氧代谢的影响, 及对急性心肌梗死犬心外膜心电图的影响。方法: 将 24 只犬随机分为 4 组, 每组各 6 只, 第 1 组为生理盐水对照组, 第 2 组为阳性对照药血府逐瘀口服液(XFZHYO) 5.0 g·kg⁻¹组, 第 3、4 组分别为 XFZHYG(2.5, 5.0 g·kg⁻¹) 小、大剂量组。采用麻醉开胸犬, 测定心肌氧代谢参数, 并结扎犬左冠状动脉前降支(LAD)复制急性心肌梗死模型, 测定心肌缺血程度(Σ -ST)和缺血范围(N-ST)。结果: 2.5, 5.0 g·kg⁻¹ XFZHYG 与生理盐水对照组比较, 心肌耗氧量和心肌氧摄取率减少($P < 0.05$, $P < 0.01$) 心肌缺血程度和范围明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: XFZHYG 能降低心肌耗氧量和心肌氧摄取率, 对缺血心肌具有保护作用。

[关键词] 血府逐瘀颗粒; 氧代谢; 心肌梗死; 心肌缺血程度和范围

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)11-0024-03

The Effect of Xue Fu Zhu Yu Granule on Cardial Oxygen Metabolism and Myocardial Infarction EECG in Dogs

WANG Qiu-jing¹, LIU Jie¹, LIU Fen¹, LU Hang^{2*}

(1. Research Center of Functional Experimental Sciences, School of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Teaching center of School of Chemical, Jilin University, Changchun, 130021, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Xue Fu Zhu Yu Granule(XFZHYG) on cardial oxygen metabolism and its influence on acute myocardial infarction EECG in anesthetic dogs. **Methods:** Twenty-four dogs were divided randomly in four groups: normal control group, positive control group, 2.5 g·kg⁻¹ XFZHYG group; 5.0 g·kg⁻¹ XFZHYG group. The cardial oxygen metabolism parameters were measured in the anaesthetized dogs. The degree and range of myocardial ischemia, were determined by using the acute myocardial infarction model of ligation of left anterior descending (LAD) in the anaesthetized open-chest dogs. **Results:** Compared with normal control group, the cardial oxygen consumption decreased in 2.5 g·kg⁻¹ XFZHYG group and 5.0 g·kg⁻¹ XFZHYG group. the degree and range of myocardial ischemia also decreased. XFZHYG has protective effects on myocardial ischemia in dogs. **Conclusion:** XFZHYG can decrease cardial oxygen consumption in dogs. XFZHYG has protective effects on myocardial ischemia in dogs.

[Key words] XFZHYG; oxygen metabolism; myocardial infarction; the degree and range of myocardial ischemia

血府逐瘀汤是清代名医王清任的中医传统药

方, 主要由桃仁、牛膝、生地黄、枳壳、川芎、赤芍、红花、当归、桔梗、甘草等 11 味中草药组成, 是著名的活血化瘀代表方剂, 具有活血化瘀、行气止痛功能^[1,2]。现已被制成血府逐瘀口服液, 并在临床广泛

[收稿日期] 2007-03-31

[通讯作者] * 路航, Tel: (0431) 85619763

应用,但对血府逐瘀颗粒的治疗作用较少报道。本实验观察了血府逐瘀颗粒对正常犬血流动力学和心肌耗氧量的影响,对急性心肌梗死犬心外膜心电图的影响,并与血府逐瘀口服液的疗效进行对比,用来观察剂型的改进对其疗效是否有影响。

1 材料

1.1 药品 血府逐瘀颗粒(XFZHYG)由吉林省中医中药研究院提供,成分:桃仁、红花、当归、川芎、生地、黄、牛膝、赤芍、枳壳、桔梗、甘草等组成,规格:每袋 5 g,用法用量:口服,一次 1 袋,一日 3 次;血府逐瘀口服液(XFZHYO)由吉林敖东药业集团股份有限公司生产,批号:(95)卫药准字 Z-78 号。

1.2 动物 杂种犬,体重(11~15)kg,雌雄不限,由吉林大学实验动物部提供。

1.3 仪器 RM-6000 型多导记录仪;SC-3 型人工呼吸机(上海医疗设备厂);康尼 158 型血氧测定仪,美国产。

2 方法

2.1 对犬心肌耗氧量及心肌氧摄取率测定 用戊巴比妥钠(30 mg·kg⁻¹)将犬静脉麻醉,背位固定,剪颈部毛后气管插管,分离右侧颈总动脉并插管连接压力换能器,经 AP-601 载波放大器测定平均动脉压(MAP);分离右侧股动脉由此插心室导管,连接 AP-601G 载波放大器,测定左室内压(LVSP);经 AP-601G 耦合放大器测定左室舒张末压(LVEDP);经微分处理器 EQ-601G,测定 dp/dt_{max}。颈外静脉插管至冠状静脉窦,并分离左侧股动脉进行插管,以测定动、静脉血氧含量。四肢固定心电电极,测定 II 导联心电图,并计算心率(HR)。

将 24 只犬随机分组,分为 4 组,每组各 6 只,第 1 组为生理盐水正常对照组,第 2 组为阳性对照药 XFZHYO(5.0 g·kg⁻¹)组,第 3、4 组分别为 XFZHYG(2.5, 5.0 g·kg⁻¹)小、大剂量组。开胸手术及插管完成后稳定 15 min,记录上述各项指标,做为给药前值。沿上腹正中线切开腹壁(10 cm),轻轻提出十二指肠肠,经十二指肠给予实验药物及生理盐水,于给药前及给药后 45, 60, 90, 120, 150, 240 min 取动脉、静脉血,测定血氧含量,将各项记录指标及推导参数进行统计学处理。

2.2 对急性心肌梗死犬心外膜 EECG 测定 将 24 只犬随机分组,分为 4 组,每组各 6 只,第 1 组为模型对照组,第 2 组为阳性对照药 XFZHYO(5.0 g·kg⁻¹)组,第 3、4 组分别为 XFZHYG(2.5, 5.0 g·kg⁻¹)小、大剂量组。左侧第 4 肋间开胸术,开胸后连人工呼吸机维持正常呼吸,暴露心脏,剪开心包做心包床,分离冠状动脉左前降支中段穿线以备结扎。复制急性心肌梗死模型^[3,4],当结扎冠状动脉模型成立后记录 EECG 且立即给药,并记录给药后 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360 min EECG,以 S-T 段升高总 mv 数(∑ST)表示心肌缺血程度,以 S-T 段抬高 ≥2 mv(N-ST)表示心肌缺血范围。

2.3 统计学方法 实验中所有数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验判断其显著性。

3 结果

3.1 对犬心肌耗氧量及心肌氧摄取率的影响 XFZHYG2.5, 5.0 g·kg⁻¹使心肌耗氧量下降,心肌氧利用率降低在(60~120)min 与正常对照组比有不同程度显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 1。

表 1 血府逐瘀颗粒对正常麻醉犬氧代谢的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

指标	组别	剂量 g·kg ⁻¹	给药前	给药后(min)			
				45	60	90	120
心肌耗氧量 /mL·100 g ⁻¹ ·min ⁻¹	盐水	0	6.14 ± 1.55	6.11 ± 1.57	5.74 ± 1.64	5.77 ± 1.67	5.73 ± 1.59
	血府口服液	5.0	5.97 ± 0.77	5.26 ± 1.01	3.75 ± 0.82 ¹⁾	3.60 ± 1.25 ¹⁾	4.08 ± 0.78 ¹⁾
	血府颗粒	2.5	6.25 ± 1.29	5.72 ± 1.55	3.77 ± 1.35 ¹⁾	3.90 ± 1.06 ¹⁾	5.77 ± 2.06
心肌氧利用率 /η%	盐水	0	35.24 ± 5.15	38.10 ± 1.85	35.86 ± 4.85	36.01 ± 5.41	37.98 ± 4.99
	血府口服液	5.0	38.29 ± 6.66	37.75 ± 1.53	28.24 ± 6.59 ¹⁾	29.00 ± 4.91 ¹⁾	30.08 ± 3.55 ¹⁾
	血府颗粒	2.5	38.33 ± 4.79	33.43 ± 5.69	28.48 ± 5.53 ¹⁾	29.28 ± 4.49 ¹⁾	30.85 ± 3.91 ¹⁾
	血府颗粒	5.0	37.35 ± 5.38	30.06 ± 6.01 ²⁾	26.19 ± 4.74 ¹⁾	25.50 ± 5.96 ²⁾	31.41 ± 4.76 ¹⁾

注:与盐水组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

3.2 对急性心肌梗死犬心肌缺血程度和范围的影响

3.2.1 对缺血程度(∑ST)的影响 XFZHYG2.5 g 生药/kg 组与模型组比较,缺血程度在(90~180)min

明显减轻 ($P < 0.05$); XFZHYG5.0 g 生药·kg⁻¹ 组与模型组比较, 缺血程度在 (60~ 180) min 明显减轻 ($P < 0.05, P < 0.01$); 阳性药组与模型组比较, 缺血程度在 (60~ 180) min 明显减轻 ($P < 0.05$), 见表 2。

3.2.2 血府逐瘀颗粒对缺血范围(N-ST)的影响

XFZHYG2.5 g 生药·kg⁻¹ 组与模型组比较, 缺血范围

在 (120~ 150) min 明显减少 ($P < 0.05$); XFZHYG5.0 g 生药·kg⁻¹ 组与模型组比较, 缺血范围在 (90~ 180) min 明显减少 ($P < 0.05, P < 0.01$); 阳性药组与模型组比较, 缺血范围在 (90~ 180) min 明显减少 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见表 2。

表 2 血府逐瘀颗粒对心肌梗死犬缺血程度(Σ -ST)和缺血范围(N-ST)的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

指标	组别	剂量 g·kg ⁻¹	结扎	给药后(min)				
				60	90	120	150	180
缺血程度 (mv)	模型	—	128.33 ± 15.51	112.50 ± 15.44	115.33 ± 14.62	114.17 ± 15.15	109.33 ± 12.50	110.50 ± 16.77
	血府口服液	5.0	118.17 ± 9.33	94.17 ± 3.92 ¹⁾	92.17 ± 10.80 ¹⁾	91.50 ± 9.81 ¹⁾	82.67 ± 17.12 ¹⁾	88.50 ± 7.94 ¹⁾
	血府颗粒	2.5	121.33 ± 10.63	93.33 ± 18.38	96.88 ± 14.14 ¹⁾	89.33 ± 20.14 ¹⁾	86.67 ± 18.10 ¹⁾	88.17 ± 16.11 ¹⁾
	血府颗粒	5.0	108.33 ± 15.76	87.83 ± 16.53 ¹⁾	84.17 ± 17.36 ²⁾	76.33 ± 15.40 ²⁾	78.00 ± 20.00 ¹⁾	82.67 ± 15.31 ¹⁾
缺血范围 (mv)	模型	—	18.00 ± 1.79	16.33 ± 2.42	16.67 ± 2.66	17.00 ± 2.00	16.67 ± 0.82	16.17 ± 1.17
	血府口服液	5.0	17.67 ± 2.07	14.17 ± 1.60	13.33 ± 1.37 ¹⁾	13.83 ± 1.94 ¹⁾	14.50 ± 1.38 ²⁾	14.17 ± 1.60 ¹⁾
	血府颗粒	2.5	18.17 ± 2.32	15.50 ± 1.87	15.67 ± 2.07	14.83 ± 1.17 ¹⁾	15.00 ± 1.55 ¹⁾	15.33 ± 1.97
	血府颗粒	5.0	18.33 ± 1.51	14.00 ± 1.67	13.83 ± 1.17 ¹⁾	13.17 ± 1.60 ²⁾	14.00 ± 1.67 ²⁾	14.50 ± 1.38 ¹⁾

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

4 讨论

血府逐瘀汤为清代王清任的名方, 主治胸痹心痛等证, 其主要成分是桃仁、川芎、红花、当归、川芎等活血化瘀药物, 临床应用该方及其制剂治疗冠心病也取得了显著的疗效^[5]。本实验观察血府逐瘀颗粒(XFZHYG)对正常犬心肌耗氧量及氧利用率的影响, 结果表明 XFZHYG 能减少心肌耗氧量和降低氧利用率。这可能是 XFZHYG 具有预防心肌缺血损伤作用的机制之一, 测定犬心肌耗氧量对研究药物影响心肌氧的供需平衡, 特别是研究抗心肌缺血药物有重要意义^[6]。

冠心病心绞痛是心肌缺血的表现, 心肌耗氧量变化在冠心病心绞痛发病机制中起重要作用^[7]。运动及情绪激动时, 因增加心肌耗氧量而诱发心绞痛, 减少冠脉供血也导致冠脉痉挛而引起心肌缺血, 心肌缺血缺氧会引起心肌细胞代谢过程紊乱, 尤其是能量物质的生成锐减, 正常心功能难以维持, 心肌收缩性减弱, 心舒张功能障碍等。因而心肌缺血的最根本防治措施仍是降低心肌耗氧量。XFZHYG 能明显减轻急性心肌梗塞犬心肌缺血程度和梗塞范围, 促进侧枝循环, 抗心肌细胞损伤, 并改善缺血心肌的代谢状态, 增强心肌对缺血缺氧的耐受力。

血府逐瘀汤是近年来研究较多的一首活血化瘀方, 本实验结果表明, 血府逐瘀颗粒能使心肌耗氧量

及氧利用率降低, 并能减轻和缩小急性心肌梗塞后犬的心肌缺血程度和梗塞范围, 这与血府逐瘀颗粒能够减轻心肌细胞的损伤, 缩小心肌梗死面积, 降低血清中心肌三酶的含量相吻合^[8], 对缺血心肌具有保护作用, 为以后临床应用提供了依据。

[参考文献]

- [1] 张秋雁, 苏剑锋, 周小青, 等. 血府逐瘀汤抗心肌缺血的实验研究[J]. 中医研究, 2004, 17(5): 20.
- [2] 方显名, 黄红英. 血府逐瘀汤及其制剂防治冠心病的研究进展[J]. 中成药, 2002, 24(9): 704-706.
- [3] 郭鹂. 人类·疾病的动物模型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990. 98.
- [4] 睢大远, 陈满秋, 于小风, 等. 人参总皂苷对犬实验性心肌梗死的保护作用[J]. 中草药, 2001, 32(2): 137.
- [5] 李树壮, 姜艳华, 林英, 等. 血府逐瘀汤对犬冠状动脉临界狭窄血流动力学的影响[J]. 心脏杂志, 2000, 12(3): 203-208.
- [6] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南(药学药理学毒理学)[S]. 1999. 62.
- [7] 郭涛, 宋洪涛, 韦平, 等. 心舒口服液对麻醉犬心脏血流动力学的影响[J]. 解放军药学报, 2001, 17(1): 12.
- [8] 王秋静, 崔新明, 吕文伟, 等. 血府逐瘀颗粒对急性心肌梗死犬的保护作用[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(15): 2287-2293.