

# 丹参对犬冠脉结扎性心肌缺血生化指标的影响

徐朝阳, 杨解人\*, 刘晓平, 桂常青, 马张庆, 宋建国  
(皖南医学院, 安徽 芜湖 241001)

[摘要] 目的: 观察丹参葡萄糖注射液(以下简称丹参)静脉滴注对犬冠脉结扎急性心肌缺血模型血清生化指标的影响。方法: 采用冠脉结扎法建立犬急性心肌缺血模型, 测定给药前及给药后30min、45min、60min、120min、180min动脉血乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸磷酸激酶(CPK)、静脉血乳酸(LD)、游离脂肪酸(NEFA)、超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)含量。结果: 丹参高、低剂量组(3.2g/kg, 0.8g/kg)可明显降低心肌缺血后的血清CPK和LDH活力, 升高SOD, 减少血中LD、NEFA、MDA含量。结论: 丹参对冠状动脉结扎心肌缺血具有明显的保护作用。

[关键词] 急性心肌缺血; 乳酸脱氢酶; 肌酸磷酸激酶; 乳酸; 游离脂肪酸; 丙二醛

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)02-0043-03

## Effects of Danshen Glucose Injection on the Biochemical Indexes in Dogs by Coronary Artery Ligation

XU Chao-yang, YANG Jie-ren, LIU Xiao-ping, GUI Chang-qing, MA Zhang-qing, SONG Jian-guo  
(Wannan Medical College, Wuhu Anhui 241001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Danshen glucose injection on the biochemical indexes in dogs coronary artery ligation. **Methods:** The acute myocardial ischemia model was established in dogs by ligation of coronary artery. The serum concentrations of LDH, CPK, LD, NEFA, SOD, MDA were detected before the administration of Danshen and after 30, 45, 60, 120, 180 minutes of administration respectively. **Results:** Danshen (3.2g/kg, 0.8g/kg) can significantly decrease the activity of CPK and LDH, reduce the content of LD, NEFA, MDA and increase the level of SOD. **Conclusion:** Danshen glucose injection can protect myocardium against the acute ischemia induced injury in dogs.

[Key words] Myocardial ischemia; LDH; CPK; LD; NEFA; MDA

丹参是我国传统中药。具有活血通经、祛瘀止痛、清心除烦等功效。临床上主要用于防治心脑血管疾病。近年来研究表明, 丹参能扩张血管、改善微循环, 改变血液黏滞性, 抑制血小板聚集, 改善心肌能量代谢, 减轻心肌低氧损伤<sup>[1]</sup>。缩小缺血再灌注后心肌梗塞范围<sup>[2]</sup>, 预防血瘀模型全血黏度、血浆比黏度、红细胞压积及纤维蛋白原的升高<sup>[3]</sup>, 能明显提高心肌缺血时PO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>及氧摄取率<sup>[4]</sup>, 对心肌缺血的心功能有明显的改善作用。但有关抗心肌缺血的

确切机制报道较少。本研究采用犬冠脉结扎急性心肌缺血模型, 以血清多项生化指标探讨丹参抗心肌缺血机制, 为临床应用提供理论依据。

### 1 材料和方法

1.1 动物 杂种家犬, 20只, 雌雄兼有, 体重: 6~8kg, 由皖南医学院动物中心提供。

1.2 药品 丹参葡萄糖注射液(以下简称丹参), 由安徽华源生物制药有限公司提供。批号: 990907。临床用的制剂规格量是16g/250mL(生药量), 作为试验剂量及浓度均不适宜, 故由厂家提供浓缩液为640g生药/瓶(100mL)。密闭干燥室温保存, 实验前用5%GS配制成所需浓度。普萘洛尔注射液, 河北

[收稿日期] 2005-03-28

[通讯作者] 杨解人, Tel: (0553) 3932264; E-mail: wnmcyali@

sina.com

三九太行制药厂, 批号: 010310; 氯化硝基四氮唑蓝 (N-BT), 上海前进化学试剂厂, 批号: 20001001。

**1.3 试剂** 乳酸脱氢酶 (LDH)、磷酸肌酸激酶 (CPK)、乳酸 (LD)、游离脂肪酸 (NEFA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 试剂盒, 南京建成生物工程研究所; 其它试剂均为分析纯。

**1.4 仪器** UV-9100 紫外可见分光光度计, 北京瑞利分析仪器厂。DH-1 动物人工呼吸机, 浙江医科大学医学仪器实验厂。

**1.5 实验方法**<sup>[5,6]</sup> 健康杂种家犬 20 只, 分成 4 组, 丹参高剂量 (3.2g/kg, 生药量) 组、丹参低剂量 (0.8g/kg, 生药量) 组、普萘洛尔 (0.001g/kg) 阳性对照组、缺血模型组 (等量 5% GS), 每组 5 只 (2 雌 3 雄)。用 3% 戊巴比妥钠 (30mg/kg) 小隐静脉麻醉, 右卧位固定, 行气管插管术, 接人工呼吸机, 分离一侧股动脉、股静脉备给药及取血; 左侧 3~4 肋开胸, 缝制心包摇篮, 分离冠状动脉前降支 (上 1/3 处) 备结扎; 取冠状窦血、分离血清, 按比色法用 UV-9100 紫外可见

分光光度计测定给药前 LD、NEFA、SOD、MDA, 股动脉取血测 CPK、LDH。用 0 号丝线结扎左冠状动脉前降支后 15min, 按所设置各剂量静脉滴注给药 (容积 100mL/只, 30 滴/min), 持续滴注 50min。测定给药后 30min、45min、60min、120min、180min 各时间点上述血清生化指标。

**1.6 数据处理:** 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 统计分析采用 NDSI<sup>[7]</sup> 程序, 显著性水平  $P = 0.05$ 。

## 2 实验结果

**2.1 丹参对血清 CPK 和 LDH 的影响** 由表 1 可见, 缺血模型组冠脉结扎后 30~180min, 血清 CPK 和 LDH 明显高于结扎前 ( $P < 0.01$ )。丹参高、低剂量组及普萘洛尔组用药后 60~180min, 均能明显降低血清 CPK 和 LDH 含量, 与缺血组比较, 均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 提示丹参具有抑制心肌损伤时 CPK 释放及 LDH 的溢出, 降低血清中 CPK 和 LDH 含量, 保护心肌细胞膜的作用。

表 1 丹参注射液对犬急性心肌缺血血液生化指标的影响 ( $n = 5, \bar{x} \pm s$ )

指标	组别	剂量 (g/kg)	给药前	给药后时间 (min)				
				30	45	60	120	180
CPK (U/L)	缺血组	等容量	88.72 ± 5.64	100.44 ± 2.83	110.64 ± 3.49	187.04 ± 4.78	274.62 ± 13.34	418.10 ± 35.80
	丹参组	3.2	87.40 ± 14.33	102.02 ± 5.98 <sup>2)</sup>	107.96 ± 10.30	128.34 ± 11.16 <sup>2)</sup>	181.96 ± 5.92 <sup>2,3)</sup>	295.20 ± 10.86 <sup>2)</sup>
	丹参组	0.8	85.66 ± 8.08	98.56 ± 4.92	110.00 ± 8.24	146.90 ± 16.78 <sup>2)</sup>	209.74 ± 32.01 <sup>2)</sup>	329.64 ± 40.11 <sup>2)</sup>
	普萘洛尔	0.001	88.06 ± 13.39	96.82 ± 3.36 <sup>1)</sup>	106.30 ± 8.40	133.88 ± 5.25 <sup>2)</sup>	194.66 ± 7.36 <sup>2)</sup>	304.74 ± 10.58 <sup>2)</sup>
LDH (U/L)	缺血组	等容量	40.56 ± 3.57	65.54 ± 3.60	82.86 ± 9.33	121.00 ± 14.02	231.34 ± 25.45	264.84 ± 8.37
	丹参组	3.2	40.47 ± 2.34	62.23 ± 2.24 <sup>1)</sup>	75.18 ± 4.61 <sup>1)</sup>	89.15 ± 4.24 <sup>2)</sup>	162.61 ± 9.32 <sup>2)</sup>	182.47 ± 5.85 <sup>2)</sup>
	丹参组	0.8	42.40 ± 2.73	66.28 ± 4.37	80.90 ± 15.88	95.24 ± 3.49 <sup>2,5)</sup>	177.96 ± 13.07 <sup>2)</sup>	185.58 ± 8.00 <sup>2)</sup>
	普萘洛尔	0.001	41.50 ± 2.84	63.80 ± 3.97	79.34 ± 1.35	91.60 ± 5.48 <sup>2)</sup>	173.38 ± 8.80 <sup>2)</sup>	186.60 ± 12.46 <sup>2)</sup>
LD (mmol/L)	缺血组	等容量	13.46 ± 1.14	16.34 ± 1.01	18.10 ± 0.51	20.06 ± 1.19	24.36 ± 1.15	25.06 ± 2.13
	丹参组	3.2	13.20 ± 0.64	14.60 ± 0.81 <sup>1)</sup>	16.02 ± 0.85 <sup>2)</sup>	18.80 ± 0.37 <sup>3)</sup>	22.98 ± 0.50 <sup>1)</sup>	23.24 ± 0.71 <sup>3)</sup>
	丹参组	0.8	14.12 ± 0.44	14.04 ± 0.42 <sup>2)</sup>	16.00 ± 0.62 <sup>2)</sup>	18.96 ± 0.19 <sup>4)</sup>	23.64 ± 0.59 <sup>1)</sup>	23.72 ± 1.03
	普萘洛尔	0.001	14.04 ± 1.02	14.96 ± 1.51	15.66 ± 1.42 <sup>2)</sup>	17.52 ± 0.77 <sup>2)</sup>	23.10 ± 0.82	24.16 ± 0.47
NEFA (μmol/L)	缺血组	等容量	522.70 ± 42.01	596.26 ± 57.26	640.30 ± 84.71	719.40 ± 82.02	820.58 ± 46.28	860.08 ± 32.15
	丹参组	3.2	567.74 ± 68.34	582.84 ± 49.02	606.56 ± 29.78	619.90 ± 28.37 <sup>1)</sup>	708.30 ± 43.56 <sup>2)</sup>	733.34 ± 59.81 <sup>2)</sup>
	丹参组	0.8	563.24 ± 36.80	601.54 ± 35.05	615.40 ± 36.35	639.62 ± 19.34	743.24 ± 34.20 <sup>1)</sup>	759.42 ± 20.51 <sup>2)</sup>
	普萘洛尔	0.001	531.34 ± 57.14	576.80 ± 27.89	600.26 ± 37.76	618.88 ± 42.12 <sup>1)</sup>	716.46 ± 31.52 <sup>2)</sup>	735.68 ± 24.44 <sup>2)</sup>
SOD (NU/mL)	缺血组	等容量	93.84 ± 23.84	90.64 ± 20.97	116.50 ± 54.22	111.62 ± 55.14	104.84 ± 33.57	75.60 ± 38.90
	丹参组	3.2	112.38 ± 29.24	341.44 ± 64.81 <sup>2,5)</sup>	375.94 ± 45.48 <sup>2,6)</sup>	347.96 ± 40.52 <sup>2,3,6)</sup>	383.10 ± 94.29 <sup>2,5)</sup>	376.52 ± 43.46 <sup>2,6)</sup>
	丹参组	0.8	95.72 ± 22.06	238.20 ± 23.98 <sup>2,4)</sup>	236.82 ± 26.22 <sup>2,4)</sup>	238.66 ± 26.76 <sup>2,4)</sup>	282.60 ± 20.95 <sup>2,4)</sup>	224.68 ± 36.33 <sup>2,4)</sup>
	普萘洛尔	0.001	93.00 ± 61.29	401.16 ± 64.57 <sup>2)</sup>	412.30 ± 30.16 <sup>2)</sup>	422.94 ± 43.23 <sup>2)</sup>	422.78 ± 56.64 <sup>2)</sup>	426.66 ± 38.80 <sup>2)</sup>
MDA (nmol/L)	缺血组	等容量	4.12 ± 0.89	6.48 ± 0.56	6.48 ± 0.67	6.97 ± 1.20	6.34 ± 1.05	7.47 ± 1.57
	丹参组	3.2	4.01 ± 1.00	3.01 ± 0.75 <sup>2,3)</sup>	2.61 ± 0.45 <sup>2,4,6)</sup>	2.66 ± 0.63 <sup>2,5)</sup>	2.32 ± 0.43 <sup>2,4,6)</sup>	2.52 ± 0.28 <sup>2,5)</sup>
	丹参组	0.8	4.15 ± 0.71	4.57 ± 0.92 <sup>2,5)</sup>	4.78 ± 0.74 <sup>2)</sup>	4.15 ± 1.18 <sup>2)</sup>	3.91 ± 0.42 <sup>2)</sup>	4.60 ± 1.71 <sup>2)</sup>
	普萘洛尔	0.001	4.21 ± 0.91	5.65 ± 2.23	5.38 ± 1.44	4.27 ± 1.82 <sup>1)</sup>	4.97 ± 1.61	3.59 ± 1.21 <sup>2)</sup>

注: 与缺血组比: <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与普萘洛尔组比: <sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ; 与丹参低剂量组比: <sup>5)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>6)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.2 丹参对血清 LD 和 NEFA 的影响** 由表 1 可见,丹参高剂量组(30~120min)、低剂量组(30~45min)、普萘洛尔组(45~60min)用药后均能明显降低血清 LD 含量;丹参高剂量组、普萘洛尔组(60~180min)及低剂量组(120~180min)用药后也能明显降低血清 NEFA 的含量。与模型组相比,有统计学意义( $P < 0.05$  及  $P < 0.01$ )。提示丹参具有明显抑制心肌缺血血清 NEFA 和 LD 含量,减轻心肌损害的作用。

**2.3 丹参对血清 SOD 和 MDA 的影响** 由表 1 可见,丹参高、低剂量组及普萘洛尔组用药后 30~180min 均能明显升高血清 SOD 活力,降低 MDA 含量,与模型组相比,有统计学意义( $P < 0.01$ );高剂量组作用强于低剂量组( $P < 0.05$  及  $P < 0.01$ );提示丹参具有增强内源性氧自由基清除的功能,防止自由基在体内堆积,减轻损伤程度,保护心肌细胞的作用。

### 3 讨论

血清 CPK、LDH 活性增加被认为是心肌细胞损伤最敏感的指标,心肌酶释放入血的多少与心肌坏死程度呈正相关,因此测定血清酶活性对于判断心肌缺血损伤的程度和范围具有一定的价值<sup>[8]</sup>。在犬冠脉结扎心肌缺血后,心肌的有氧氧化过程发生障碍,对脂肪酸的氧化和对乳酸的再利用减少,从而使血中 NEFA、LD 显著增高。NEFA 及其中间代谢产物在细胞内堆积和心肌生物膜磷脂水解,可破坏细胞膜的结构和功能,增加心肌组织耗氧,从而加重缺氧损伤程度和扩大心肌梗塞范围<sup>[9,10]</sup>。本实验发现,当静脉滴注丹参葡萄糖注射液后随着剂量增加,能够明显保护犬冠脉结扎性心肌缺血,其机制可能与抑制心肌组织中 CPK、LDH 释放,减少血清 CPK、LDH 含量;降低血清 NEFA 和 LD 水平,改善心肌脂肪酸代谢紊乱有关。

本研究也证实,缺血时心肌 SOD 明显下降,MDA 明显增加。心肌缺血同时使心肌氧自由基大量产生,清除氧自由基的酶 SOD 活性下降,导致氧自由基在体内堆积,羟自由基生成增加,对心肌细胞膜产生脂质过氧化作用,膜脂质过氧化产物 MDA 增高,破坏了细胞膜的结构和功能,使膜流动性下降、通透性增加,加速了心肌细胞损害程度<sup>[11,12]</sup>。丹参随着剂量增加可明显升高心肌缺血后 SOD 的活力,降低 MDA 含量。从而增强了内源性氧自由基清除系统的功能,保护内源性抗氧化酶活性发挥,结果与

文献报导相吻合<sup>[13]</sup>,表明该药对心肌缺血的保护与抗氧化作用有关。

综上所述,丹参对冠脉结扎性心肌缺血具有保护作用,其机理可能与抑制脂质过氧化反应,增加自由基清除酶 SOD 活性,降低脂质过氧化物 MDA 含量;减轻 NEFA、LD 及其中间代谢产物在细胞内堆积和心肌生物膜磷脂水解,纠正脂肪酸代谢紊乱;降低 CPK、LDH,保护心肌细胞膜等有关。确切机制有待进一步研究。

### [参考文献]

- [1] 林立政,吴昌林,卢智,等.丹参对心肌低氧/复氧损伤的保护作用的研究[J].中国应用生理学杂志,2000,16(4):324.
- [2] 宋伟,汤宁,吕杰胜,等.等容血液稀释和丹参对缺血再灌注心肌保护作用[J].微循环技术杂志,1996,2:78.
- [3] 汪长生,杨解人,宋建国,等.丹参注射液对大鼠急性心肌缺血及血液流变学的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2002,7(1):30-32.
- [4] 杨解人,熊莺,丁伯平,等.丹参葡萄糖注射液对犬冠脉结扎急性心肌缺血模型的血气分析[J].中国实验方剂学杂志,2004,6:59.
- [5] 陈玉兴,周瑞玲,崔景朝.冠心康颗粒剂对犬急性心肌缺血和血流动力学的影响[J].中成药,2000,22(4):216-218.
- [6] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社出版,1993.532-538.
- [7] 程能能,孙瑞元.新药数据的统计处理及 NDST 程序[J].皖南医学院学报,1994,13(增刊):28-30.
- [8] 刘赛,王春波,孙家钧,等.银杏叶总黄酮对实验性心肌缺血的影响[J].中山医科大学学报,1999,20(2):121-123.
- [9] 宋晓亮,高广猷,叶丽虹.山麦冬总皂甙对实验性心肌缺血的影响[J].中国药理学通报,1996,12(4):329-332.
- [10] 睢大员,陈满秋,于晓凤,等.人参 Rb 组皂苷对犬实验性心肌梗死的保护作用[J].中草药,2001,32(2):136-139.
- [11] 李静,耿美玉,管华诗,等.东海三豪口服液对大鼠心肌缺血的保护作用及其机理的探讨[J].青岛海洋大学学报,2000,30(3):470.
- [12] 郭群,陈水英,姚秀娟,等.冠脑益嗪对大鼠心肌缺血/再灌注损伤保护作用的机制[J].心脏杂志,2002,14(1):4-6.
- [13] 高秀梅,张伯礼,高洪才,等.复方丹参预处理对心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国临床康复,2003,12(7):1754-1756.