

生脉注射液对心衰大鼠地高辛组织浓度的影响

毛静远^{1*}, 王强¹, 魏广力², 徐昕³, 王恒和¹,
赵志强¹, 张其梅¹, 常延平¹, 张运¹, 郭永铁¹

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193;
3. 天津公安医院, 天津 300052)

[摘要] 目的: 了解生脉注射液对心衰大鼠地高辛组织浓度的影响。方法: 40只心衰大鼠随机分为地高辛(对照)组及地高辛+生脉注射液低、中、高剂量(4mL/kg、8mL/kg、12mL/kg)组, 用放射免疫(RIA)法测定不同时间点大鼠心、肝、肾、骨骼肌中的地高辛浓度并进行比较。结果: 4组大鼠心肌及肝脏中各时点地高辛浓度间无显著差异($P > 0.05$); 高剂量组30min、12h时点大鼠肾脏中地高辛浓度分别显著高于对照组、低剂量组及中剂量组($P < 0.05$); 中、高剂量组30min、高剂量组12h时点大鼠骨骼肌中地高辛浓度分别显著高于对照组、低剂量组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 高剂量生脉注射液有增加心衰大鼠肾脏及中、高剂量均有增加骨骼肌中地高辛浓度的趋势。

[关键词] 生脉注射液; 地高辛; 心力衰竭; 组织浓度

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)11-0033-03

Influence of *Shengmai* Injection on the Tissue Concentration of Digoxin in Rats with Heart Failure

MAO Jing-yuan^{1*}, WANG Qiang¹, WEI Guang-li², XU Xin³, WANG Heng-he¹, ZHAO Zhi-qiang¹,
ZHANG Qi-mei¹, CHANG Yan-ping¹, ZHANG Yun¹, GUO Yong-tie¹

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;
3. Tianjin Gong-an Hospital, Tianjin 300000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the influence of *Shengmai* Injection (SMI) on the tissue concentration of digoxin (DG) in rats with heart failure (HF). **Methods:** 40 model rats with HF were randomly divided into 4 groups: the control group (treated with DG only) and other 3 groups (treated with DG plus SMI 4mL/kg, 8mL/kg, 12mL/kg respectively). The DG concentrations in the myocardium, liver, kidney and skeletal muscle were determined by radio immunoassay (RIA) at the designed time after administration. **Result:** There was no significant difference in the DG concentrations of myocardium and liver among 4 groups after administration. At the 30min and 12h after administration, the DG concentrations of kidney for the SMI 12mL/kg group were significantly higher than the other 3 ones respectively ($P < 0.05$). The DG concentrations of the skeletal muscle in the SMI 8mL/kg and 12mL/kg groups at 30min and the SMI 12mL/kg at 12h were significantly higher than the control and SMI 20mL groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** There was the tendency of the increased DG concentrations of kidney in the SMI 12mL/kg group and of skeletal muscle in the SMI 8mL/kg and 12mL/kg groups.

[Key words] *Shengmai* Injection; Digoxin; Heart Failure; Tissue Concentration

[收稿日期] 2006-04-17

[基金项目] 天津市高等学校科技发展基金项目(NO: 020342)

[通讯作者] * 毛静远, Tel: 022-27432325; E-mail: jymao@263.net

生脉注射液(Shengmai Injection, SMI)和地高辛(Digoxin, DG)合用在临床上非常普遍、有效^[1,2],但这尚属经验性配伍用药,缺乏实验依据,为此我们进行了相关药动学系列研究。前期临床研究发现^[3],生脉注射液与 DG 合用,可对 DG 的血药浓度和药物清除半衰期、DG 的清除速率常数、表观分布容积和血浆清除率产生影响,这是否与生脉注射液影响了 DG 的组织分布有关?本课题对心衰(HF)大鼠 DG 单用及与不同剂量生脉注射液合并应用后 DG 组织浓度的影响进行了研究,报告如下。

1 材料

1.1 仪器 多道生理记录仪:MP-100 型,美国 Biopac 公司;电子天平:JA1003 型,上海精科天平仪器厂;超低温冰箱:-86℃,MDF-4086S 型,日本三洋电机公司;离心机:LDZ5-2 型,北京医用离心机厂;自动放射免疫伽玛计数器:MH-01 型,北京核仪器厂。

1.2 药品及试剂 地高辛注射液(digoxin injection, DGI):上海和丰制药厂,0.5mg/2mL,批号:030703;生脉注射液:20mL/支,四川宜宾五粮液集团制药厂,批号:030902;生理盐水:250mL/瓶,天津大冢制药有限公司,批号:5F90B;DG 放射免疫分析测定盒:中国同

位素公司北方试剂研究所提供,批号:004092。

1.3 实验动物 雄性 Wistar 大鼠 150 只,体重 250 ±20g,由中国军事医学科学院提供。

2 方法

2.1 动物模型复制 雄性 Wistar 大鼠适应性饲养 7d 后,参考文献^[4]方法,结扎左冠状动脉前降支,复制心肌梗死后 HF 大鼠模型,假手术组只穿线不结扎冠状动脉。本实验随机选取 5 只大鼠为假手术组,其余 145 只大鼠为实验组。假手术组动物全部存活,实验组动物于术后经查心电图 6 周饲养后,实际造模成功大鼠 52 只。

2.2 模型鉴定 参考文献^[5]的方法,于造模 6 周后从实验组中随机选取 5 只大鼠与假手术组进行血流动力学指标的比较。股动脉插管记录收缩压(SBP)和舒张压(DBP),右颈总动脉插管至左心室观测压力曲线,并记录心率(HR)、左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室内压最大上升/下降速率(±dp/dtmax)等指标。结果见表 1,提示 HF 大鼠模型复制成功。同时,肉眼观察实验组动物心脏,可见心肌梗死部位由瘢痕组织代替而呈现苍白、变薄,非梗死部位心肌肥厚,左心室腔扩张,提示大鼠心肌梗死后出现了相应的组织形态学改变。

表 1 实验组与假手术组心功能比较($\bar{x} \pm s$, n = 5)

组别	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	+ dp/dtmax (mmHg/s)	- dp/dtmax (mmHg/s)	HR (bpm)
假手术组	126.92 ± 10.63	84.65 ± 8.35	147.81 ± 14.94	12.12 ± 2.15	4495.11 ± 360.40	3679.04 ± 322.62	523.33 ± 41.03
实验组	84.64 ± 12.47	67.03 ± 10.56	108.63 ± 11.63	6.06 ± 1.50 ¹⁾	2005.56 ± 269.32 ¹⁾	1617.67 ± 187.93 ¹⁾	439.76 ± 57.16

注:与对照组比较¹⁾ P < 0.05。

2.3 随机分组 随机选用 40 只(剩余 7 只备用)造模成功 HF 大鼠,随机分为 4 组:DG(对照)组及 DG 加生脉注射液低、中、高剂量组,每组 10 只。各组大鼠在既定时点留取血尿标本,用于血尿 DG 浓度检测;分别于给药后 30min、12h 和 36h 时点每次随机从各组选取 2 只大鼠,断头处死,留取心、肝、肾及腓肠肌标本,用于 DG 组织浓度检测。

2.4 给药及途径 DG 及生脉注射液低、中、高剂量均参照文献^[4]按本课题组前期临床研究^[1]成人用药剂量的 15 倍给予。对照组:0.9% NS 12mL/kg + DGI 0.05mg/kg iv st;低剂量组:0.9% NS 8mL/kg + DGI 0.05mg/kg + SMI 4mL/kg iv st;中剂量组:0.9% NS 4mL + DGI 0.05mg/kg + SMI 8mL/kg iv st;高剂量组: DGI 0.05mg/kg + SMI 12mL/kg iv st。采用经右侧颈总静脉保留插管,按 0.5mL/min 速度注入。

2.5 组织匀浆制备 按文献^[4,5]方法,以预冷生理盐水(4℃)冲净附着在心、肝、肾及腓肠肌的血液,滤纸吸干水分,电子天平精密称重,充分剪碎后置组织匀浆器中,加适量预冷生理盐水,制成 10% (W/V) 的组织匀浆,3 000r/min 离心 15min,吸取上清液置于试管中,标记后立即放入 -86℃ 超低温冰箱中保存备测。

2.6 DG 浓度检测 DG 浓度检测采用放射免疫(RIA)法。

2.7 统计学处理 数据均采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)方式表示,统计处理用 SPSS11.0 软件进行方差分析, t 检验。

3 结果

3.1 心肌组织 DG 浓度 4 组大鼠心肌组织 DG 浓度比较见表 2。

表 2 心肌组织 DG 浓度比较($\bar{x} \pm s, n = 2$)

组 别	DG (ng/g)		
	30min	12h	36h
对 照 组(DGI 0.05mg/kg)	127.0 ± 11.3	70.0 ± 5.9	12.2 ± 2.9
低剂量组(+ SMI 4mL/kg)	131.1 ± 9.7	72.0 ± 8.3	11.8 ± 2.3
中剂量组(+ SMI 8mL/kg)	127.4 ± 16.1	69.6 ± 9.9	12.1 ± 3.0
高剂量组(+ SMI 12mL/kg)	121.7 ± 10.3	69.0 ± 6.2	11.0 ± 2.7

经方差分析, 给药后各时点 4 组大鼠心肌组织中 DG 浓度间均无显著差异($P > 0.05$)。

3.2 肝脏组织中 DG 浓度 4 组大鼠肝脏组织中 DG 浓度比较见表 3。

表 3 肝脏组织 DG 浓度比较($\bar{x} \pm s, n = 2$)

组 别	DG (ng/g)		
	30min	12h	36h
对 照 组(DGI 0.05mg/kg)	69.5 ± 3.1	24.9 ± 1.1	10.9 ± 2.3
低剂量组(+ SMI 4mL/kg)	67.9 ± 2.8	22.6 ± 2.5	11.5 ± 3.6
中剂量组(+ SMI 8mL/kg)	70.6 ± 2.4	23.2 ± 2.4	11.2 ± 1.7
高剂量组(+ SMI 12mL/kg)	66.5 ± 1.2	23.3 ± 3.4	11.4 ± 1.3

经方差分析, 给药后各时点 4 组大鼠肝脏组织中 DG 浓度间均无显著差异($P > 0.05$)。

3.3 肾脏组织中 DG 浓度 4 组大鼠肾脏组织中 DG 浓度比较见表 4。

表 4 肾脏组织 DG 浓度比较($\bar{x} \pm s, n = 2$)

组 别	DG (ng/g)		
	30min	12h	36h
对 照 组(DGI 0.05mg/kg)	64.5 ± 4.5	31.1 ± 3.5	12.2 ± 1.7
低剂量组(+ SMI 4mL/kg)	62.5 ± 3.5	31.4 ± 2.0	11.2 ± 2.1
中剂量组(+ SMI 8mL/kg)	64.6 ± 7.6	31.0 ± 3.2	12.2 ± 1.8
高剂量组(+ SMI 12mL/kg)	73.2 ± 5.1 ¹⁾³⁾⁵⁾	37.1 ± 2.7 ¹⁾³⁾⁵⁾	11.1 ± 2.0

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与低剂量组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与中剂量组比较⁵⁾ $P < 0.05$ 。(下同)

经方差分析, 给药后 30min、12h 时点, 4 组大鼠肾脏 DG 浓度, 生脉注射液低、中剂量组和对照组大鼠肾脏组织中 DG 浓度间均未见显著性差别($P > 0.05$), 高剂量组 DG 浓度分别显著高于对照组、低剂量组及中剂量组($P < 0.05$)。36h 时点, 4 组大鼠肾脏组织 DG 浓度间未见统计学差异。

3.4 骨骼肌组织中 DG 浓度 4 组大鼠骨骼肌组织中 DG 浓度比较见表 5。

由上表可见, 给药后 30min 时点生脉注射液中剂量组、高剂量组大鼠骨骼肌中 DG 浓度均显著高于对照组及低剂量组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 12h 时点, 高剂量组大鼠骨骼肌中 DG 浓度分别显著高于对照组、低剂量组及中剂量组($P < 0.05$); 36h 时点, 4 组大鼠骨骼肌中 DG 浓度间未见统计学差异。

表 5 骨骼肌组织 DG 浓度比较($\bar{x} \pm s, n = 2$)

组 别	DG (ng/g)		
	30min	12h	36h
对 照 组(DGI 0.05mg/kg)	83.8 ± 3.0	57.8 ± 3.8	22.2 ± 2.1
低剂量组(+ SMI 4mL/kg)	84.1 ± 5.4	58.6 ± 5.5	21.3 ± 2.2
中剂量组(+ SMI 8mL/kg)	91.2 ± 3.5 ¹⁾³⁾	59.1 ± 3.9	21.0 ± 2.2
高剂量组(+ SMI 12mL/kg)	92.8 ± 3.22 ²⁾⁴⁾	65.9 ± 3.9 ¹⁾³⁾⁵⁾	21.7 ± 2.5

4 讨论

HF 时, 交感神经系统和肾素-血管紧张素系统被激活, 外周血管收缩, 血液代偿性再分布, 心、脑等重要器官血液供应仍保持相对稳定水平, 外周组织如肾脏、骨骼肌等部位的血流减少。随着心功能改善, 心排血量增加, 外周血管阻力^[6,7]的减低, 组织灌注增加, 流经肾脏及骨骼肌的血流增多。本研究显示, 中、高剂量生脉注射液可增加 DG 在骨骼肌及肾脏中的分布, 提示生脉注射液与 DG 合用后可更好的改善心功能, 增加组织灌注; HF 时心脏血液供应相对稳定, 同时 DG 在心肌组织中的浓度高于血中浓度^[6], 血中 DG 小幅度的变化对心肌组织 DG 浓度不足以产生明显的影响; HF 大鼠心功能的改善可减轻肝淤血, 从而可减少 DG 在肝脏的分布, 本实验高剂量生脉注射液组显示了这种作用趋势。

研究表明, 不同剂量生脉注射液对骨骼肌及肾脏 DG 浓度的影响存在剂量差别, 提示生脉注射液增加组织 DG 浓度的影响具有一定的剂量依赖性, 这可能是生脉注射液影响 DG 血浓度和消除半衰期^[3]的机制之一。

[参考文献]

- [1] 毛静远, 王恒和, 王强, 等. 生脉注射液辅助治疗充血性心力衰竭机理探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(5): 345-348.
- [2] 冯国雯. 生脉注射液合小剂量地戈辛治疗充血性心力衰竭疗效观察[J]. 中国中医急症, 2003, 12(1): 34.
- [3] 毛静远, 徐为人, 王恒和, 等. 生脉注射液对充血性心力衰竭患者地戈辛血药浓度和药动学参数的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(5): 347-350.
- [4] 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, 2002. 202-204, 1052.
- [5] 张善堂, 王钦茂, 陈礼明. 参麦注射液对实验性心力衰竭大鼠左室舒缩性能及血浆 Ang II、ET 和 ANP 的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(1): 21-24.
- [6] 李家泰. 临床药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 910-921.
- [7] 陈威, 沈洪, 刘刚. 生脉注射液对心衰犬心脏功能影响作用的研究[J]. 中国急救医学, 2002, 22(2): 81-83.