

冠心通胶囊抗心肌缺血的研究

李宗铎*, 董玉秀, 武天坤
(河南中医学院, 河南 郑州 450008)

[摘要] **目的:** 观察冠心通胶囊对垂体后叶素引起 Wistar 大鼠心肌缺血的作用、结扎冠状动脉引起急性心肌梗塞的作用以及对血瘀证模型大鼠的作用。**方法:** 采用垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血法、冠状动脉结扎法及血瘀证大鼠模型法观察冠心通抗心肌缺血的作用。**结果:** 冠心通胶囊能明显减轻垂体后叶素诱发的大鼠心肌缺血、缩小结扎大鼠冠状动脉引起的急性心肌梗塞范围、减轻血瘀证模型大鼠的血液黏度。**结论:** 冠心通胶囊具有对抗垂体后叶素诱发的大鼠心肌缺血的作用, 对结扎大鼠冠状动脉引起的急性心肌梗塞有一定的保护作用, 对血瘀证大鼠有一定的活血作用。

[关键词] 垂体后叶素; 冠状动脉; 心肌缺血; 心肌梗塞; 血瘀证

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)08-0034-03

冠心通由丹参、三七、肉桂、冰片、红花等组成, 具有活血化瘀、理气止痛、芳香开窍的功能, 用于冠心病、心绞痛引起的胸痛、憋气、心悸等症。本文采用垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血法、冠状动脉结

扎法等心肌缺血的动物模型, 研究冠心通抗心肌缺血的药理作用。

1 材料

1.1 药物和试剂 冠心通胶囊, 由河南中医学院剂型研究室提供, 批号 20040128。规格与生药含量: 0.3g/粒, 6.5g 生药/g, 用法用量: 口服, 3~4 粒/次, 3 次/日。实验时用 0.5% CMC-Na 生理盐水配成 0.1g/mL 混悬液。复方丹参片, 广州白云山制药股份有限

[收稿日期] 2005-06-22

[通讯作者] 李宗铎, Tel: (0371) 65575806; E-mail: Lizongduo@vahoo.com.cn

公司广州白云山制药厂提供,批号 0308486。规格:0.3g/片,0.599g 生药/片(丹参酮 IIA 0.2mg/片)。实验时用 0.5% CMC-Na 配成 0.05mg 丹参酮 IIA/mL 混悬液(即 0.2041g 生药/mL)。垂体后叶素注射液:上海第一生化药业有限公司提供,批号 021120。戊巴比妥钠:上海化学试剂公司提供,批号 F20020915。氯化钠硝基四氮唑兰(NBT):上海前进化学试剂厂提供,批号 2003826。盐酸肾上腺素注射液:上海禾丰制药有限公司,批号 030707。肝素钠:上海惠兴生化试剂有限公司,批号 030166。氯化钠注射液:郑州永和制药厂生产。批号 03062204。

1.2 动物 Wistar 大鼠,体重 240~260g,雌雄兼用,由河南省实验动物中心提供,动物合格证书:医动字第 410116 号,实验室温度 $23 \pm 1^\circ\text{C}$,相对湿度 50%~60%。

1.3 仪器 BL-Newcentury 生物机能实验系统;全导联心电图机,成都泰盟科技有限公司提供。JT-600 II 型电子天平,上海精天电子仪器厂生产。手术台,开胸手术器械一套。LBY-N6A 自清洗旋转式黏度计;北京普利生科贸集团生产。

2 方法

2.1 冠心痛胶囊对垂体后叶素诱发心肌缺血的影响^[1] Wistar 大鼠 50 只,雌雄各半,随机分 5 组,每组 10 只。(1)组灌胃冠心痛 0.2g(2mL)·kg⁻¹·d⁻¹,相当于临床用量的 3.3 倍;(2)组灌胃冠心痛 0.4g(4mL)·kg⁻¹·d⁻¹,相当于临床用量的 6.6 倍;(3)组灌胃冠心痛 0.8g(8mL)·kg⁻¹·d⁻¹,相当于临床用量的 13.2 倍;(4)组灌胃复方丹参片 0.8164g(4mL)·kg⁻¹·d⁻¹,相当于临床用量的 13.2 倍;(5)组灌胃同体积生理盐水。连续灌胃给药 5d,各组大鼠均于给药前测定其心电图 II 导正常心电图,心电图异常者弃去不用。末次给药后 1h,分别测定其 II 导联的正常心电图,然后舌静脉注射垂体后叶素注射液 0.5μg·kg⁻¹(0.5mL),速度 10s 推完,静脉注射后即刻,15s,30s,1,2,3,5min 分别记录其 II 导联心电图(测定其 T 波及 ST 段的心电图变化,作为心肌缺血的标准,测量并比较给药前后及两组间给药后心电图 T 波及 ST 段的变化,进行统计学处理,评定药物的抗心肌缺血作用)。

2.2 冠心痛胶囊对大鼠急性心肌梗塞的影响^[2,3] Wistar 大鼠 60 只,雄性,随机分 6 组,每组 10 只。(1)组灌胃冠舒心痛 0.2g(2mL)·kg⁻¹·d⁻¹,相当于临

床用量的 3.3 倍;(2)组灌胃冠心痛 0.4g(4mL)·kg⁻¹·d⁻¹,相当于临床用量的 6.6 倍;(3)组灌胃冠心痛 0.8g(8mL)·kg⁻¹·d⁻¹,相当于临床用量的 13.2 倍;(4)组灌胃复方丹参片 0.8164g(4mL)·kg⁻¹·d⁻¹,相当于临床用量的 13.2 倍;(5)正常对照组:灌胃同体积生理盐水(不手术,取血清作正常对照);(6)模型组:给同体积生理盐水。连续给药 5d,末次给药后 1h,用 3% 戊巴比妥钠 30mg/kg 腹腔注射麻醉,于左侧的第 4~5 肋间开胸,暴露心脏,剪开心包膜,在左心耳根部与肺动脉圆锥交界处,相当于左冠状动脉起始处下 2mm 穿一细线结扎,迅速送还心脏,挤出进入胸腔的气体,缝合胸壁。结扎冠状动脉后 6h,腹主动脉抽血,测定血清超氧化物歧化酶(SOD)、磷酸肌酸激酶(CK)及丙二醛(MDA)含量。开胸剪取心脏,蒸馏水冲洗,剔除心房及大血管根部,用纸吸干,称取心室重量。将全心室从心底到心尖均匀切成 5 片,放入 37℃ 恒温水浴的 NBT 染色液中,不断振摇;15min 后取出。正常心肌染为暗兰色,梗塞心肌则不染色,剪下缺血坏死组织称重;计算梗塞面积百分率。

梗塞面积百分率 = 心肌梗塞区重量/心室肌重量 × 100%

2.3 冠心痛胶囊对大鼠血液黏度的影响^[4] 大鼠 60 只,随机分为 6 组,每组雌雄各 5 只,分笼饲养。(1)组正常对照组,每天灌胃同体积的生理盐水,连续 7d,(2)组血瘀模型组,每天灌胃同体积生理盐水,连续 7d,第 7 天皮下注射盐酸肾上腺素(Adr) 8μg(8mL)·kg⁻¹共两次,两次间隔 4h,在两次注射肾上腺素之间(第一次注射后 2h),将大鼠浸入冰水内 5min。处置后停食,次日上午(8h)取血测定全血黏度。(3),(4),(5)组分别灌胃冠心痛 0.2·0.4·0.8g·kg⁻¹,(6)组灌胃复方丹参片 0.8164g·kg⁻¹,连续 7d,于第 7d 按上述方法复制血瘀模型,停食后次日上午(8h),剪开颈动脉,使血液自然流入内含少量肝素钠的试管内,边流边摇,使血液抗凝,然后在 LBY-N6A 自然洗清旋转式黏度计上,测定全血黏度。

2.4 统计学分析,所得数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间均数差异采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 垂体后叶素诱发心肌缺血的实验 结果见表 1,结果表明冠心痛胶囊能够减轻静脉注射垂体后叶素诱发的大鼠心电图 T 波及 ST 段的变化,与生理盐

水对照组比较有非常显著性差异 ($P < 0.01$), 说明冠心通胶囊对垂体后叶素诱发的心肌缺血有明显的保护作用。

表 1 冠心通胶囊对垂体后叶素引起大鼠心肌缺血的保护作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	药物 剂量 (g/kg)	垂体后 叶素 μg/kg	iv 垂体后叶素前		iv 垂体后叶素后	
			T 波 (mv)	ST 段 (mv)	T 波 (mv)	ST 段 (mv)
N.S 组	—	0.5	0.15 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.17 ± 0.03	0.56 ± 0.03
冠心通	0.2	0.5	0.15 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.14 ± 0.02 ¹⁾	0.29 ± 0.02 ¹⁾
冠心通	0.4	0.5	0.15 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.14 ± 0.02 ¹⁾	0.28 ± 0.03 ¹⁾
冠心通	0.8	0.5	0.15 ± 0.01	0.27 ± 0.02	0.13 ± 0.02 ¹⁾	0.27 ± 0.02 ¹⁾
复方丹 参片组	0.82	0.5	0.15 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.14 ± 0.02 ¹⁾	0.29 ± 0.01 ¹⁾

注: 与生理盐水组比较, ¹⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 结扎大鼠冠状动脉的实验 结果见表 2、表 3。

表 2 冠心通胶囊对大鼠急性心肌梗塞范围的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	心室肌重量 (mg)	梗塞心肌重量 (mg)	梗塞面积 (%)
正常对照组	—	0	0	0
心梗模型组	—	76.8 ± 2.6	27.0 ± 1.2	34.3
冠心通	0.2	76.8 ± 2.8	18.1 ± 1.1 ¹⁾	23.5 ¹⁾
冠心通	0.4	77.1 ± 2.9	17.3 ± 1.3 ¹⁾	22.3 ¹⁾
冠心通	0.8	76.9 ± 2.5	16.2 ± 1.5 ¹⁾	20.4 ¹⁾
复方丹参片组	0.82	77.0 ± 2.3	17.4 ± 1.5 ¹⁾	23.2 ¹⁾

注: 与心梗模型组比较, ¹⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 冠心通胶囊对血清 SOD、CK 及 MDA 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	SOD (U/mL)	CK (U/L)	MDA (μmol/L)
正常对照组	—	731.2 ± 56.3	1101.8 ± 561.3	3.12 ± 0.71
模型组	—	672.6 ± 61.4 ¹⁾	3621.8 ± 783.8 ¹⁾	3.89 ± 0.69 ¹⁾
冠心通	0.2	781.3 ± 55.72 ³⁾	2877.1 ± 654.2 ³⁾	3.02 ± 0.58 ²⁾
冠心通	0.4	787.2 ± 62.8 ³⁾	2516.7 ± 571.3 ³⁾	2.91 ± 0.74 ³⁾
冠心通	0.8	789.5 ± 66.7 ³⁾	2391.4 ± 625.3 ³⁾	2.82 ± 0.68 ³⁾
复方丹参片组	0.82	681.7 ± 56.7	2987.3 ± 641.3 ²⁾	3.12 ± 0.66 ²⁾

注: 模型组与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.01$; 给药组与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

心肌缺血后一定时间造成心肌细胞损伤, 心肌酶释放, 血清 CK、MDA 含量明显增高, SOD 活性降低; 冠心通胶囊能够缩小结扎大鼠冠状动脉引起的急性心肌梗塞面积, 与生理盐水对照组比较有非常显著性

差异 ($P < 0.01$); 能够显著降低血清 CK 及 MDA 的含量, 升高 SOD 活性, 与模型组比较有显著性差异 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。

3.3 血瘀症模型大鼠的实验 结果见表 4。血瘀模型组与空白对照组比较有非常显著性差异 ($P < 0.01$)。冠心通各给药组全血比黏度的低切、中切、高切的切变率 [毫帕·秒 (mpa·s)] 降低, 与血瘀模型组比较有显著性差异 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。

表 4 冠心通胶囊对大鼠全血黏度的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	全血比黏度 (mpa·s)		
		低切 (10.0s ⁻¹)	中切 (60.0s ⁻¹)	高切 (150.0s ⁻¹)
正常对照组	—	10.14 ± 1.42	5.81 ± 0.75	4.32 ± 0.47
血瘀模型组	—	18.75 ± 2.16 ¹⁾	10.10 ± 1.33 ¹⁾	6.74 ± 0.91 ¹⁾
冠心通	0.2	9.78 ± 0.71 ³⁾	5.86 ± 0.43 ³⁾	4.48 ± 0.17 ³⁾
冠心通	0.4	12.21 ± 1.42 ³⁾	6.15 ± 0.85 ³⁾	5.33 ± 0.64 ³⁾
冠心通	0.8	16.33 ± 1.82 ³⁾	6.63 ± 0.61 ³⁾	5.16 ± 0.42 ³⁾
复方丹参片组	0.82	15.83 ± 2.33 ³⁾	8.16 ± 0.82 ³⁾	6.14 ± 0.78 ²⁾

注: 血瘀模型组与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.01$; 给药组与血瘀模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

冠心病是由于供应心脏营养物质的血管冠状动脉发生了粥样硬化所致, 粥样硬化的斑块堆积在冠状动脉内膜上, 随着时间推移, 越积越多, 使冠状动脉的管腔越来越狭窄, 甚至闭塞, 从而心肌细胞的血流量减少, 供氧不足, 由于供需平衡失调, 使心脏的正常工作受到不同程度的影响, 从而产生一系列的临床表现, 如胸闷、憋气、心绞痛、心肌梗死等。药理研究表明: 冠心通胶囊能减轻静脉注射垂体后叶素诱发大鼠心电图 T 波及 ST 段的变化, 缩小结扎大鼠冠状动脉引起的急性心肌梗塞面积, 降低血清 CK、MDA 含量, 升高 SOD 活性, 对心肌缺血有明显的保护作用。降低全血黏度, 降低心肌耗氧量, 使心脏血流供需矛盾得到改善, 平衡失调得到恢复, 这对心肌缺血的冠心病患者是非常有利的。

[参考文献]

- [1] 叶春玲, 吕艳青, 杨延秀, 等. 护心灵对垂体后叶素心肌缺血的保护作用[J]. 中成药, 2001, 23(11): 812-814.
- [2] 齐敏友, 隋艳华, 邱德文. 米槁心乐滴丸对猫实验性心肌缺血的保护作用[J]. 中成药, 2002, 24(9): 690-692.
- [3] 赵明宏, 郭涛, 宋洪涛, 等. 麝香保心分散片对急性心肌梗死犬的保护作用[J]. 解放军药学报, 2003, 19(5): 334-338.
- [4] 郭月芳, 金祖汉, 杨明华, 等. 宫清颗粒活血祛瘀药效学研究[J]. 中成药, 2002, 24(8): 607-609.