

冠心安口服液抗心肌缺血作用的实验研究

王永新¹, 李建荣², 沈 鸿²

(1 空军航空医学研究所, 北京 100036; 2 中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

摘要: 目的: 采用大鼠冠脉结扎后出现的心肌缺血和损伤反应的动物模型, 观察冠心安口服液对抗大鼠冠脉结扎后出现的心肌缺血与损伤、心肌梗塞、耗氧量、血液黏度的变化。结果: 冠心安口服液可以对抗大鼠冠脉结扎后出现的心肌缺血和损伤, 减少心肌梗塞范围; 降低耗氧量; 降低低切变率下的血液黏度。结论: 冠心安口服液具有对抗大鼠冠脉结扎后引起的心肌缺血的作用。

关键词: 冠心安口服液; 冠脉结扎; 血液流变学; 大鼠

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2005)01-0052-03

冠心安口服液是治疗气滞血瘀型冠心病的中药复方制剂, 由川芎、三七、元胡、柴胡、冰片等组成, 具有宽胸散结, 活血行气的功效, 临床用于气滞血瘀型冠心病、心绞痛引起的胸痛、憋气、心悸等症。本文采用大鼠冠脉结扎后出现的心肌缺血的动物模型, 研究其抗心肌缺血的药理作用。

1 材料

1.1 药物和试剂 冠心安口服液由北京同仁堂制药二厂提供, 每毫升含生药 4.43g(批号: 2000806); 复方丹参片: 广东白云山中药厂生产(批号: 2000412); 安定片: 北京益民制药厂生产(批号: 2000108); 乌来糖: 中国曹杨第二中学化工厂生产(批号: 960606)。

1.2 动物 Wistar 大鼠: 雄性, 体重 200~300g。昆明种小鼠: 雌雄各半, 体重 18~21g。均购自中国医学科学院动物研究所繁殖场(合格证号: SCXK1-00-0002; SCXK 11-00-0006)。

1.3 仪器 RBP-1B 型大鼠血压计: 中日友好临床医学研究所制造。950 型三道光小鼠自主活动记录仪: 美国制造。XD-3 型心电图机: 日本制造。R80b 型血液黏度测定仪 LG-B-190 红细胞聚集变形仪: 北京世帝科学仪器公司生产。AVL995 型血气分析仪: 瑞士制造。

2 方法和结果

2.1 心肌缺血试验 取 200~300g 雄性大鼠用 10% 乌来糖腹腔注射麻醉(1mL/100g), 背位固定, 胸部去毛, 消毒。于左侧第 4 肋间开胸暴露心脏, 轻压左侧胸部, 挤出心脏, 距左冠状动脉起点 2~3mm 处穿一细丝线结扎, 心脏放回胸腔, 闭胸。术后第二天动物随机分为 6 组, 每组 10 只, 冠心安大剂量组(12g/kg) 相当于临床等效剂量的 2 倍; 冠心安中剂量组(6g/kg) 相当于临床等效剂量; 冠心安小剂量组(3g/kg) 相当于临床剂量的 1/2 倍, 复方丹参片(0.5g/kg) 阳性对照药, 相当于临床等效剂量的 2 倍, 每日一次, 连续给药 20d, 空白对照组和模型组给等容量的蒸馏水。用组间 *t* 检验比较模型组与各给药组间的差异, 见表 1。

表 1 对心肌缺血大鼠心电图的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别剂量 (g 生药/kg)	模型	复方丹参(片) (0.5 片)	冠心安大 (12)	冠心安中 (6)	冠心安小 (3)
结扎前 ST(mv)	0.01 ± 0.002	0.01 ± 0.004	0.01 ± 0.003	0.01 ± 0.002	0.01 ± 0.003
结扎后 ST(mv)					
3d	0.22 ± 0.07	0.22 ± 0.12	0.25 ± 0.10	0.24 ± 0.06	0.25 ± 0.10
6d	0.19 ± 0.06	0.16 ± 0.05	0.18 ± 0.06	0.20 ± 0.09	0.20 ± 0.07
9d	0.18 ± 0.04	0.13 ± 0.02 ²⁾	0.10 ± 0.04 ²⁾	0.18 ± 0.06	0.17 ± 0.07
12d	0.18 ± 0.04	0.06 ± 0.03 ²⁾	0.07 ± 0.03 ²⁾	0.11 ± 0.06 ²⁾	0.13 ± 0.06 ¹⁾
15d	0.15 ± 0.04	0.04 ± 0.03 ²⁾	0.04 ± 0.02 ²⁾	0.08 ± 0.04 ²⁾	0.10 ± 0.05 ¹⁾
18d	0.14 ± 0.05	0.02 ± 0.01 ²⁾	0.03 ± 0.01 ²⁾	0.07 ± 0.03 ²⁾	0.07 ± 0.05 ²⁾
21d	0.16 ± 0.06	0.01 ± 0.01 ²⁾	0.01 ± 0.01 ²⁾	0.04 ± 0.03 ²⁾	0.05 ± 0.06 ²⁾
T 波倒置(%)					
3d	60	60	60	60	70
6d	70	30	40	30	60
9d	60	20	10	20	40
12d	50	0	0	0	10
15d	70	0	0	0	30
18d	70	0	0	0	20
21d	60	0	0	0	10

注:与模型组比较: ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, 下同。

2.1.1 对血压、心率及心电图的影响 于结扎前和结扎后 3、6、9、12、15、18、21d 分别测定大鼠的 II 导联心电图, 观察 T 波倒置出现百分率及 ST 段抬高的总 mv 数即 $\sum ST$ 。试验最后一天给药 30min 后测心率和血压, 见表 2。

表 2 对心肌缺血大鼠心率和血压的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (生药 g/kg)	血压 (mmHg)	心率 (次/min)
空白对照	—	90.10 ± 19.64 ²⁾	428.20 ± 28.97
模型对照	—	127.00 ± 12.02	326.50 ± 56.36
复方丹参	0.5	119.50 ± 15.27	402.60 ± 48.62
冠心安口服液大	12	104.00 ± 23.32 ¹⁾	433.90 ± 30.53
冠心安口服液中	6	111.90 ± 16.02 ¹⁾	426.00 ± 28.49
冠心安口服液小	3	120.10 ± 10.73	333.60 ± 50.77

表 1、2 显示, 冠脉结扎后大鼠大多出现 ST 段抬高, T 波倒置的心肌缺血和损伤反应, 血压升高。给药后, 各给药组大鼠抬高的 ST 段明显下降, T 波倒置减少或反转, 血压下降, 药后 20d 基本恢复正常, 其中以大、中剂量组作用最为明显, 药后 9d T 波倒置消失, 抬高的 ST 段明显下降, 药后 18d 全部恢复正常, 与对照组比较差异显著。模型组大鼠冠脉结扎前后抬高的 ST 段和 T 波倒置情况无明显变化, 并伴有 P 波消失或倒置等心率失常出现。表明冠心安口服液可对抗大鼠冠脉结扎后出现的心肌缺血和损伤

反应。

2.1.2 对心肌梗塞范围的定量组织学测量 试验最后一天给药 30min 后, 用 10% 乌来糖腹腔注射麻醉, 开胸取出心脏, 用生理盐水洗净, 称全心重量。在心脏结扎线以下, 平行冠脉沟将心室横切成相等厚度的 5 片, 放入用 pH7.4 磷酸缓冲液新配制的 0.5g/dl 氯化硝基四氮唑蓝(N-BT) 溶液中, 在 37℃ 恒温水浴染色 15min。梗塞部分不被染色, 未梗塞部分呈蓝色。切取梗塞区称重(计算梗塞心肌占全心重量的百分比), 固定于 10% 甲醛液中, 固定后, 流水冲洗, 经各级酒精脱水, 二甲苯透明, 浸蜡包埋, 切片, HE 染色, 封片, 光镜观察其显微结构。

表 3-1 对大鼠心肌梗塞范围的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	全心重 (g)	梗塞区重 (g)	梗塞范围 (%)
模型对照	—	0.92 ± 0.28	0.16 ± 0.04	17.42 ± 2.25
复方丹参	0.5	0.78 ± 0.04	0.07 ± 0.02 ²⁾	9.04 ± 2.40 ²⁾
冠心安口服液大	12	0.77 ± 0.12	0.06 ± 0.02 ²⁾	7.33 ± 0.12 ²⁾
冠心安口服液中	6	0.81 ± 0.12	0.09 ± 0.03 ²⁾	10.31 ± 2.80 ²⁾
冠心安口服液小	3	0.79 ± 0.08	0.11 ± 0.02 ²⁾	14.79 ± 2.83 ¹⁾

表 3-2 心肌组织病变程度比较($n = 10$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	心肌组织病变程度
		- + ++ +++
空白对照	—	10 0 0 0
模型对照	—	0 5 1 4
复方丹参	0.5	2 4 2 2
冠心安口服液大	12	2 5 1 2
冠心安口服液中	6	0 5 2 3
冠心安口服液小	3	0 6 1 3

病理分级标准: - : 正常结构(心肌组织未见病变)。+ : 轻度。心肌组织轻度肿胀, 有少量炎症细胞浸润。++ : 中度。部分心肌细胞梗死, 并有炎症细胞浸润。+++ : 重度。心肌组织大面积梗死, 并有炎症细胞浸润。

结果: 冠心安口服液各剂量组可减少冠脉结扎大鼠的心肌梗塞范围, 与对照组比较差异显著。镜下观察, 空白对照组 心肌组织排列整齐, 染色均匀, 未见明显病理改变。模型对照组 心肌组织排列紊乱, 染色变浅, 心肌细胞有不同程度水肿, 坏死区部分心肌细胞肥大, 有间质性心肌炎, 心肌细胞坏死、溶解, 有淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞浸润。阳性药复方丹参及冠心安口服液大、中、小剂量组, 心肌组织病变与模型组比较, 有不同程度减轻。详

见表 3-1 3-2。

2.2 对血气各指标的影响 取 200~ 300g 雄性大鼠用 10% 乌来糖腹腔注射麻醉, 开胸, 结扎左冠状动脉后闭胸, 连续给药 20d, 方法及分组情况同上。术后第 22d, 给药 30min 后乌来糖腹腔注射麻醉, 腹主动脉取血测血气各指标。

结果: 表 5 可见给药组大、中剂量可使冠脉结扎大鼠血液中的 O₂ 含量、O₂ 饱和度和 O₂ 分压降低, CO₂ 分压升高, 降低耗氧量, 与对照组比较差异明

显。

2.3 活血化瘀试验 取 200~ 300g 雄性大鼠用 10% 乌来糖腹腔注射麻醉, 开胸, 结扎左冠状动脉后闭胸, 连续给药 20d, 方法及分组情况同上。术后第 22d, 给药 30min 后乌来糖腹腔注射麻醉, 腹主动脉取血测血液流变学各指标。

结果: 表 6 可见给药组可降低冠脉结扎大鼠低切变率下的全血黏度, 与对照组比较差异显著, 对压积、聚积指数、变形指数无明显影响。

表 5 冠心安口服液对心肌缺血大鼠血气的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	O ₂ 含量 (vol%)	O ₂ 饱和度 (%)	CO ₂ 含量 (mmol/L)	O ₂ 分压 (mmHg)	CO ₂ 分压 (mmHg)
空白	—	16.10 ± 2.15 ¹⁾	76.80 ± 10.16 ¹⁾	31.50 ± 2.53	48.00 ± 9.33	63.45 ± 7.56
模型	—	18.22 ± 0.74	86.77 ± 3.32	28.78 ± 3.17	53.60 ± 8.61	50.79 ± 6.55
复方丹参	0.5	15.43 ± 5.48 ¹⁾	73.52 ± 26.03	29.35 ± 2.75	42.62 ± 20.01	59.97 ± 9.76 ¹⁾
冠心安口服液大	12	14.26 ± 2.72 ¹⁾	68.00 ± 12.97 ²⁾	30.52 ± 3.85	40.65 ± 8.31 ²⁾	59.46 ± 11.72 ¹⁾
冠心安口服液中	6	14.72 ± 4.45 ¹⁾	70.11 ± 21.11 ¹⁾	29.67 ± 4.21	43.41 ± 13.04	55.94 ± 10.5
冠心安口服液小	3	17.32 ± 1.19	82.50 ± 5.57	27.70 ± 2.85	51.01 ± 7.73	49.21 ± 7.03

表 6 冠心安口服液对心肌缺血大鼠血液流变学的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	全血黏度(MPa·s)			压积	聚积指数	变形指数
		150 ⁻¹	38 ⁻¹	10 ⁻¹			
空白	—	4.16 ± 0.86	6.00 ± 1.56	9.06 ± 2.54 ²⁾	45.44 ± 5.46	1.80 ± 0.38	0.47 ± 0.05
模型	—	4.48 ± 0.59	6.27 ± 0.83	12.65 ± 2.35	47.56 ± 5.64	1.40 ± 0.56	0.44 ± 0.07
复方丹参	0.5	4.87 ± 0.99	6.92 ± 1.59	10.07 ± 1.20 ¹⁾	46.00 ± 7.26	1.09 ± 0.51	0.45 ± 0.03
冠心安口服液大	12	4.60 ± 0.72	6.64 ± 1.51	9.41 ± 1.70 ²⁾	45.78 ± 4.60	1.43 ± 0.52	0.44 ± 0.03
冠心安口服液中	6	4.45 ± 0.80	5.99 ± 1.07	9.42 ± 1.58 ²⁾	45.33 ± 4.87	1.44 ± 0.63	0.45 ± 0.02 ¹⁾
冠心安口服液小	3	4.44 ± 0.66	6.30 ± 1.07	10.43 ± 1.72 ¹⁾	48.78 ± 4.60	1.08 ± 0.59	0.48 ± 0.05

3 讨论

冠心病是冠状动脉粥样硬化性心脏病的简称。它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。这种粥样硬化的斑块, 堆积在冠状动脉内膜上, 久而久之, 越积越多, 使冠状动脉管腔严重狭窄甚至闭塞, 从而导致了心肌的血流量减少, 供氧不足, 使心脏的正常工作受到不同程度的影响, 由此产生一系列缺血性表现, 如胸闷, 憋气, 心绞痛, 心肌梗死甚至猝死等。属于祖国医学“胸痹”、“真心痛”范畴。其基本病机为本虚标实、气虚血瘀, 以瘀阻心脉为其主要病理改变, 因此, 通脉是改善心肌供血最为重要的手段。动脉粥样硬化的产生与中医血瘀证密切相关, 冠心安口服液根据中医药理论, 以宽胸散结, 活血行气为治疗大法, 所用之药既符合

中医的辨证论治和理法方药, 又有一定的现代药理研究依据, 以上药理实验研究表明, 冠心安口服液能对抗大鼠冠脉结扎后出现的心肌缺血和损伤反应, 减少心肌梗塞范围, 降低耗氧量, 降低低切变率下的全血黏度, 但其抗心肌缺血的作用机理, 还需做进一步的研究。

参考文献:

[1] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂[S]. 第 16 册. 北京: 1998. 105.

[2] 徐叔云, 卞如谦, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 938.

[3] 李仪奎, 王钦茂. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 350.