

• 论著 •

参麦冻干剂对猫心肌梗死的保护作用

朱深银, 周远大, 何海霞

(1. 重庆医科大学附属第一医院临床药理研究室, 重庆 400016)

【摘要】 目的: 评价参麦冻干剂型用于心肌梗死猫心肌保护作用的有效性。方法: 采用冠状动脉结扎法制备猫心肌梗死模型。随机将动物分为心肌梗死模型组(给予 4 ml/kg 生理盐水)、参麦冻干剂大剂量组(1.76 g/kg)、参麦冻干剂小剂量组(0.88 g/kg)、参麦注射液组(0.88 g/kg)和硝酸甘油组(0.44 mg/kg)5 组。观察各组动物平均动脉压(MAP)、6 个胸前导联 ST 段抬高的总和(Σ ST)、室性心律失常发生数、血清中肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)活性及心肌梗死范围的影响。结果: 参麦冻干剂能增加心肌梗死猫的 MAP, 降低 Σ ST 和心律失常发生数, 缩减心肌梗死范围, 降低 CK 和 LDH 活性, 与心肌梗死模型组比较, 上述各指标差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与参麦注射液和硝酸甘油组比较差异均无显著性。结论: 参麦冻干剂能改善心肌梗死猫的心功能, 对受损的心肌具有保护作用。

【关键词】 参麦冻干剂; 心肌梗死; 心肌; 保护作用; 猫

中图分类号: R285.5; R256.2 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2006)02-0120-03

Protective effect of Shenmai lyophilized preparation (参麦冻干剂) on acute myocardial infarction in cats

ZHU Shen-yin, ZHOU Yuan-da, HE Hai-xia. Department of Clinical Pharmacology, The First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China

【Abstract】 Objective: To explore the protective effect of Shenmai lyophilized preparation (SMP, 参麦冻干剂) on acute myocardial infarction (AMI) in cats. **Methods:** AMI cat model was induced by ligation of the left coronary artery for 4 hours. Cats were randomly divided into five groups: AMI group (4 ml/kg of normal saline), large dose SMP group (1.76 g/kg), small dose SMP group (0.88 g/kg), Shenmai injection (参麦注射液) group (0.88 g/kg) and nitroglycerine group (0.44 mg/kg). Drugs were given 5 minutes after the left coronary artery ligation. Mean arterial pressure (MAP) and ventricle cardiac arrhythmia were monitored by multichannel biological signal analytical system. Multi-lead Σ ST on chest was recorded by cardiofax after myocardial ischemia for 4 hours, the area of AMI was measured by dyes with triphenyl tetrazolium chloride (TTC). Changes of creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) in serum were assayed by colorimetric assay. **Results:** SMP at the dosage of 0.88 and 1.76 g/kg increased MAP, decreased Σ ST and incidence of ventricle cardiac arrhythmia in cats with AMI, shrank the area of AMI and decreased the LDH content and CK activity in serum, respectively compared to the AMI group, the differences being significant in the above-mentioned parameters ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); compared to the Shenmai injection group and nitroglycerine group, the differences were not significant. **Conclusion:** SMP can improve effectively the heart function and has protective effect on the cat with AMI.

【Key words】 Shenmai lyophilized preparation; myocardial infarction; myocardium; protection; cat

参麦注射液是由古方“参麦饮”经现代科学方法研制而成的中药注射液,有益气生津、固脱复脉之功效,是中药治疗“气血两虚”的传统药物,临床常用于治疗休克、充血性心力衰竭(心衰)、心肌梗死、心肌炎等病症^[1-3]。但该剂型稳定性不好,影响其疗效,同时可使不良反应增加^[4]。为提高该剂型的稳定性,将其制成冻干制剂。本实验拟通过结扎猫冠状动脉

(冠脉)造成心肌梗死模型,与临床常用的参麦注射液进行比较,观察参麦冻干剂抗急性心肌缺血的作用,验证其疗效,为临床用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料: 参麦冻干剂由等量人参和麦冬分别经乙醇提取精制后低温冷冻灭菌分装,每支 0.4 g 生药,静脉注射(静注)时用生理盐水稀释;参麦注射液,每支 10 ml,含人参和麦冬各 100 g/L;硝酸甘油注射液;氯化三苯四唑(TTC)使用时用 0.2 mol/L 磷酸盐缓冲液(PBS, pH7.4)配制成质量分数为 1%

作者简介:朱深银(1971-),男(汉族),陕西商南人,讲师,博士研究生,研究方向为心血管药理学和药代动力学(Email: zhushenyin0486@sina.com)。

的溶液。肌酸激酶(CK)及乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.2 心肌梗死动物模型制备及分组:选择普通家猫 30 只,雌雄兼用,雌者未孕,体重 2~5 kg,重庆医科大学实验动物中心提供。戊巴比妥钠(45 mg/kg)腹腔注射麻醉,仰卧位固定,分离股动、静脉,插入充满肝素生理盐水(500 kU/L)的动、静脉导管备用;将股动脉插管连接于压力传感器,并将针状电极插入左、右胸侧及下腹皮下,连接 MPA-V 型多道生物信号分析系统,记录结扎前后猫的平均动脉压(MAP)及给药 10 min 后 5 min 内室性心律失常的发生数。参照文献[5]方法在胸骨左端第 4 肋处打开胸腔,行人工呼吸,剪开心包膜,结扎左冠脉前降支和与其相连的吻合支,缝合胸壁,停止人工呼吸。用针状电极插入第 4 肋间胸骨左右及上下各 1 cm 范围标定 6 个点,心电图机描记结扎后和给药后不同时间胸前多导联心电图。模型成功后将猫随机分为 5 组,每组 6 只:模型组(给等量生理盐水,4 ml/kg),参麦冻干剂大剂量组和小剂量组(药物剂量 1.76 g/kg 和 0.88 g/kg),参麦注射液组(药物剂量 0.88 g/kg),硝酸甘油组(药物剂量 0.44 mg/kg)。各组均在结扎冠脉后 5 min 分别通过股静脉给予相应药物(均为 4 ml/kg)。

1.3 实验方法

1.3.1 心肌梗死猫血清中 CK 和 LDH 活性测定:结扎猫冠脉 4 h 后,从股动脉取血,收集血液,静置于 4 ℃,2 h 后 770×g 离心 5 min,取血清,用 CK 和 LDH 试剂盒按照操作规程测定(CK 为肌酸显色法,LDH 为比色法)。

1.3.2 猫心肌梗死范围测定:将猫冠脉结扎 4 h 后取出心脏,用冰生理盐水冲洗残血,沿冠状沟除去心房和血管,用滤纸吸去水分,称全室重量;然后将其置于 -20 ℃ 冰箱 10 min,沿房室沟从心尖到心基部平行将心室切成等厚的 5~6 片,置质量分数为

1% 的 TTC 溶液中,37 ℃ 恒温水浴中温孵 15 min 染色;染后立即用 PBS 冲去多余染料,置于体积分数为 10% 的甲醛中固定 10 min。染色结果:梗死区不着色,非梗死区被 TTC 染成红色。分离心肌片中梗死区,称重,计算梗死心肌(湿重)占全心室(湿重)的构成比^[5]。

1.4 统计学处理:结果用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间比较采用方差分析及 *q* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 参麦冻干剂对心肌梗死猫 MAP 的影响(表 1):给药后 30 min,参麦冻干剂能阻止 MAP 的降低,与模型组比较差异有显著性($P < 0.05$)。提示参麦冻干剂有升高心肌梗死猫 MAP 的作用。

2.2 参麦冻干剂对心肌梗死猫室性心律失常和胸前多导联 Σ ST 的影响(表 2,表 3):与模型组比较,参麦冻干剂组在给药 10 min 后,其 5 min 内室性心律失常发生数明显减少, Σ ST 升高幅度明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),提示参麦冻干剂能减轻心肌梗死,减少室性心律失常的发生。

表 2 参麦冻干剂对心肌梗死猫室性心律失常和心肌梗死范围的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Effect of Shenmai lyophilized preparation on ventricle cardiac arrhythmia and the area of myocardial infarction in acute myocardial infarction cats($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量	5 min 内发生数(只)	心肌梗死范围(%)
模型组	4.00 ml/kg	47±10	16.9±3.8
参麦冻干剂组	0.88 g/kg	24±9**	10.7±1.2**
	1.76 g/kg	19±10**	8.0±1.2**
参麦注射液组	0.88 g/kg	18±7**	11.7±1.4*
硝酸甘油组	0.44 mg/kg	23±8**	10.8±2.0**

注:与模型组比较;* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.3 参麦冻干剂对心肌梗死范围的影响(表 2):与模型组比较,参麦冻干剂能明显缩减心肌梗死范围,提示参麦冻干剂对缺血心肌有保护作用。

表 1 参麦冻干剂对心肌梗死猫 MAP 的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Effect of Shenmai lyophilized preparation on MAP in acute myocardial infarction cats($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量	结扎前 MAP (mm Hg)	MAP 下降百分率(%)			
			结扎后 5 min	给药后 10 min	给药后 30 min	给药后 60 min
模型组	4.00 ml/kg	127.5±17.2	18.3±7.4	21.6±4.8	22.1±7.9	26.0±9.1
参麦冻干剂组	0.88 g/kg	124.5±21.7	19.0±5.6	18.6±4.8	13.6±4.2**	11.5±6.8*
	1.76 g/kg	123.0±19.5	17.9±9.5	15.0±7.0	10.3±8.7**	9.5±9.9**
参麦注射液组	0.88 g/kg	128.2±15.7	18.8±6.5	15.8±8.0	12.8±5.6**	13.7±8.9*
硝酸甘油组	0.44 mg/kg	123.0±11.2	18.6±9.1	22.4±14.6	23.4±16.0	19.9±13.4

注:与模型组同时点比较;* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与硝酸甘油组同时点比较;# $P < 0.05$;MAP 下降百分率=(结扎前 MAP-结扎后或给药后 MAP)/结扎前 MAP×100%;1 mm Hg=0.133 kPa

表 3 参麦冻干剂对心肌梗死猫胸前多导联 ECG Σ ST 的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 Effect of Shenmai lyophilized preparation on multi-lead Σ ST on electrocardiology in acute myocardialinfarction cats($\bar{x} \pm s, n=6$)

mV

组别	剂量	结扎后	给药后 10 min	给药后 30 min	给药后 60 min
模型组	4.00 ml/kg	2.81±0.78	2.72±0.76	2.80±0.96	2.76±0.63
参麦冻干剂组	0.88 g/kg	2.76±0.98	1.64±0.64*	1.63±0.73*	1.76±0.77*
	1.76 g/kg	2.89±1.24	1.26±0.85*	1.27±0.68**	1.36±0.85**
参麦注射液组	0.88 g/kg	2.91±1.04	1.46±0.73*	1.67±0.63*	1.88±0.57*
硝酸甘油组	0.44 mg/kg	2.62±1.18	1.36±0.71*	1.20±0.62**	1.36±0.56**

注:与模型组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$; Σ ST 为 6 个胸前导联 ST 段抬高的总和

2.4 参麦冻干剂对心肌梗死猫血清 CK 和 LDH 活性的影响(表 4):与模型组比较,参麦冻干剂组血清 CK 和 LDH 活性明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。提示参麦冻干剂能减少心肌细胞受损数量,减少血中 CK 和 LDH,对缺血心肌细胞有保护作用。

表 4 参麦冻干剂对心肌梗死猫血清 CK 和

LDH 活性的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 4 Effect of Shenmai lyophilized preparation on serum LDH and CPK activity in acute myocardial

infarction cats($\bar{x} \pm s, n=6$)

kU/L

组别	剂量	CK	LDH
模型组	4.00 ml/kg	139.6±28.4	16.611±1.456
参麦冻干剂组	0.88 g/kg	94.8±26.1*	15.371±0.784**
	1.76 g/kg	68.1±18.2**	14.611±1.040**
参麦注射液组	0.88 g/kg	102.4±16.5*	15.163±0.778**
硝酸甘油组	0.44 mg/kg	73.4±21.0**	8.217±1.546**

注:与模型组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$

3 讨论

参麦冻干剂中的中药有效成分为人参皂甙、麦冬皂甙、麦冬黄酮等。研究表明:人参通过促进儿茶酚胺的释放和抑制心肌细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性而影响 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 和 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换,使 Ca^{2+} 内流增加,从而增强心肌收缩力^[1];心衰时,机体交感神经兴奋,缩血管活性物质释放增多,引起外周血管收缩。而参麦注射液能改善心衰大鼠左室舒缩功能,降低血浆血管紧张素 I (Ang I) 和内皮素水平^[6,7]。钱健等^[8]报道,参麦注射液通过抑制细胞外钙流入细胞内和细胞内钙的释放,而抑制苯肾上腺素和氯化钾对大鼠胸主动脉血管环所引起的收缩作用。由此可见,参麦注射液通过减少缩血管活性物质释放,抑制缩血管物质对血管的收缩作用,减轻外周血管的收缩,降低外周射血阻抗,改善血流动力学。本实验中也发现,参麦冻干剂同参麦注射液一样能阻止心肌梗死猫 MAP 下降,与张虹等^[9]报道参麦注射液能改善急性心肌梗死后低血压状态一致。

参麦制剂能扩张冠脉,增加缺血心肌血供,减慢

心率,降低心肌耗氧量,提高心肌耐缺氧能力,改善心肌代谢作用。扩张冠脉可能与参麦能升高心肌组织 NO 水平有关^[10]。马沛然等^[11]报道参麦注射液能减轻过氧化氢所致心肌细胞损害,稳定心肌细胞膜作用,减少胞内酶的外漏。本研究中也发现参麦冻干剂和参麦注射液使心肌梗死猫胸前多导联 Σ ST 显著降低,室性心律失常发生减少,心肌梗死范围缩减,血清 LDH 和 CK 活性降低,与文献报道的结果一致^[3,6],证实参麦冻干剂具有抗心肌缺血作用。

综上所述,参麦冻干剂同参麦注射液一样,能增加心肌梗死猫的血压,减轻心肌缺血程度,降低心律失常发生率,保护受损的心肌。说明冻干剂型用于临床具有一定的价值。

参考文献:

- [1] 沃兴德,尹丽慧.参麦注射液的药理和临床研究进展[J].浙江中医学院学报,2001,25:65-67.
- [2] 于凤霞,李翠萍.参麦注射液防治心脏缺血-再灌注损伤的临床疗效与机理[J].医学理论与实践,2004,17:1149-1152.
- [3] 黄永斌.参麦和参附注射液联用治疗急性心肌梗死临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12:107.
- [4] 黄华英,陶涛.参麦注射液的不良反应[J].广东药学,2004,14:50-52.
- [5] 徐叔云,卞如廉,陈修.药理实验方法学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1991:207-208.
- [6] 陈彦静,李建东,郝然,等.参麦注射液改善急性心肌梗死大鼠心功能与左室重构的机制初探[J].中国病理生理杂志,2005,21:1628.
- [7] 张善堂,王钦茂,陈礼明,等.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 I、ET 和 ANP 的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8:21-24.
- [8] 钱健,朱建华.参麦注射液对大鼠离体胸主动脉血管收缩反应的影响[J].浙江临床医学,2004,6:646-648.
- [9] 张虹,袁如玉,杨俊华,等.参麦注射液对急性心肌梗死后低血压状态的改善作用[J].中国中西医结合急救杂志,2004,11:253.
- [10] 俞锐敏,周羽立,熊爱华,等.参麦注射液对大鼠心肌缺血及 NO 形成的影响[J].广东医学,2004,25:1382-1384.
- [11] 马沛然,王汉森,李桂梅.参麦注射液对心肌细胞的保护作用及其机制[J].实用儿科临床杂志,2004,19:551-553.

(收稿日期:2006-02-10)

(本文编辑:李银平)