

红景天注射液对麻醉犬心肌缺血、心肌梗死的影响

张早华¹ 刘建勋² 储戟农¹ 尚晓泓² 林成仁²
马晓斌² 石体仁² 王 敏² 张德山¹ 赵志会¹

摘要 目的:观察红景天注射液对麻醉犬心肌缺血、心肌梗死的影响。方法:采用心外膜电图标测心肌缺血范围及程度,定量组织学(N-BT 染色法)测定心肌梗死范围;比较在急性心肌缺血、心肌梗死过程中,相关血液生化指标的变化。结果:红景天注射液能明显减轻心肌缺血程度(Σ -ST)及心肌缺血范围(N-ST),缩小经 N-BT 染色所显示的梗死区;可有效抑制心肌缺血及心肌梗死引起的血清肌酸磷酸激酶(CK)活性升高、乳酸脱氢酶(LDH)的释放,降低血浆内皮素(ET)和血栓素 B₂(TXB₂)水平,提高 6-酮-前列腺素 F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α})含量及 6-keto-PGF_{1 α} /TXB₂ 的比值。结论:红景天注射液改善麻醉犬急性心肌缺血和心肌梗死的作用强度与阳性对照药合心爽注射剂相似。

主题词 心肌缺血/中医药疗法 心肌梗死/中医药疗法 @ 红景天注射液

Effect of Hongjingtian Injectio on Myocardial Ischemia and Cardiac Infarction in Anesthetized Dog

Zhang Zaohua¹, Liu Jianxun², Chu Jinong¹, et al.

(1. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of TCM, Beijing 100700; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of TCM)

Object: To observe the effect of Hongjingtian Injectio on myocardial ischemia and cardiac infarction in anesthetized dog. **Methods:** Epicardial electrography was used to measure the extent and range of myocardial ischemia, quantitative histological method (N-BT staining) was used to determine the range of cardiac infarction, and changes of related indexes during myocardial ischemia and cardiac infarction were compared. **Results:** Hongjingtian Injectio can remarkably reduce the extent (Σ -ST) and the range (N-ST) of myocardial ischemia, and can reduce the size of infarction area exhibited by N-BT staining. It can effectively inhibit increasing activity of serum creatine kinase (CK) and release of lactate dehydrogenase (LDH), reduce level of serum endothelin (ET) and thromboxane B₂ (TXB₂), increase content of 6-keto-PGF_{1 α} and the ratio of 6-keto-PGF_{1 α} to TXB₂. **Conclusion:** The effect of Hongjingtian Injectio in improving acute myocardial ischemia and cardiac infarction in anesthetized dog is similar to Hexinshuang Injectio, (positive contrast agent).

Key Word Myocardial ischemia/drug effect; Cardiac infarction/drug effect; @ Hongjingtian Injectio

红景天注射液处方为单味药大株红景天 [Rhodiola Kirilowii (Regel) Maxim.], 拟用于治疗冠心病心绞痛。为了给临床用药提供依据, 我们于 1998 年 6~8 月采用心外膜电图标测心肌缺血范围及程度, 定量组织学(N-BT 染色法)测定心肌梗死范围, 并通过动态比较急性心肌缺血、心肌梗死过程中相关血液生化指标的变化, 综合研究了红景天注射液静脉输注对实验性犬急性心肌缺血、心肌梗死的影响。结果如下。

1 实验材料

1.1 实验动物:健康成年犬 20 只,雌雄兼用,体重(12.35±1.71)kg,由北京市实验动物养殖调剂中心提供,合格证号:京动管犬字(96)第 030 号。

1.2 实验药物:红景天注射液:5ml/支,400mg 提取物/ml(16.67g 生药/g 提取物,相当于 6.67g 生药/ml),由中国中医研究院中医药信息研究所提供。合心爽(盐酸地尔硫草)注射剂:10mg/支,日本田边制药有限公司生产,天津田边制药有限公司包装(批号 9609003);生理盐水:0.9%氯化钠注射液,北京双鹤药业股份有限公司生产(批号 980608412)。EDTA-K₂:购自中国化工进出口公司北京市分公司(批号 921201)。血浆 ET 放免药盒(批号 9712)、TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1 α} 放免药盒(批号 9812):均购自北京福瑞生物工程有限公司。

2 实验方法

2.1 动物分组与剂量:将动物随机分为 4 组,每组 5 只。(1)模型组,按 1ml/kg 给生理盐水;(2)小剂量组,按 100mg 提取物/kg(1.67g 生药/kg)给红景天注射液;(3)大剂量组,按 200mg 提取物/kg(3.34g 生药/kg)给红景天注射液;(4)阳性对照组,按 0.5mg/kg 合心爽注射剂。上述药物,均在实验前用生理盐水配制成

* 基金项目:科技部“863”项目(2003AA223268),中国中医研究院重点项目(中研科字 1996 第 41 号)

1 中国中医研究院中医药信息研究所,北京东直门内南小街 16 号(100700)

2 中国中医研究院西苑医院基础医学研究室

收稿日期:2004-11-17;修回日期:2005-02-07

等体积溶液(60ml),经静脉恒速 30 分钟内输入。

2.2 试验步骤:动物经戊巴比妥钠(30mg/kg)静脉麻醉,气管插管,连接 SC-3 型电动呼吸机;左侧第四肋间开胸,暴露心脏,剪开心包,做心包床;分离冠状动脉左前降支中段,穿线以备结扎,造成急性实验性心肌缺血模型;缝置多点固定式心外膜电极,连接 RM-6100 型多道生理记录仪,描记心外膜电图^[1]。结扎冠脉 15 分钟,进行记录,作为给药前对照值,经静脉泵入实验药物或生理盐水,于药中 15 分钟、药后即刻、15、30、45、60、90、120、180 分钟记录 30 个标测点心外膜电图,以 S-T 段升高大于 2mV 为判断标准,计算心肌缺血程度(S-T 段升高总 mV 数 Σ -ST)及心肌缺血范围(S-T 段升高总点数 N-ST)。于颈外静脉插管至冠状静脉窦,以 SECOMAM S. 500P 生化分析仪(法国产)测定冠脉结扎 15 分钟(药前)、药后即刻、药后 30、60、90、120、180 分钟时血清肌酸磷酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)含量,放免药盒测定血浆内皮素(ET)、血栓素 B₂(TXB₂)和 6-酮-前列腺素 F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α})含量^[2,3]。药后 180 分钟记录完毕,立即取下心脏,生理盐水冲洗,称量全心重。在心脏结扎线以下,平行于冠状沟均匀地将心室部分横断切成 5 片,置于硝基四氮唑兰(N-BT)染液中,常温染色 15 分钟。用多媒体彩色图像分析系统(MPIAS-500)测量每片心肌双侧的梗死区(N-BT 非染色区)与非梗死区(N-BT 染色区)面积,

计算每片心肌的面积、心室总面积和梗死区总面积,以及梗死区占心室及占全心脏面积的百分比^[4]。

2.3 统计学方法:采用 *t* 检验。

3 实验结果

3.1 对犬心肌缺血(心外膜电图标测)的影响

3.1.1 对犬心肌缺血程度(Σ -ST)的影响:表 1 示,经静脉给药,红景天注射液小剂量组、大剂量组均有明显减轻心肌缺血程度(Σ -ST)的作用。药后 30 分钟,小剂量组、大剂量组和阳性对照组 Σ -ST 明显降低,与模型组比较差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。随给药时间的延长,红景天注射液作用愈加显著。药后 180 分钟小、大两个剂量组 Σ -ST 分别下降了(36.80 $\pm$ 19.09)%、(54.00 $\pm$ 18.89)%;与药前及模型组比较均差异显著,阳性对照药合心爽注射液亦有相同作用。

3.1.2 对犬心肌缺血范围(N-ST)的影响:表 2 示,模型组输入生理盐水后,心肌缺血范围(N-ST)无明显改变。红景天注射液大剂量组有明显减小心肌缺血范围(N-ST)的作用,药后 120 分钟和 180 分钟,与模型组比较差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);其起效时间及作用强度均优于阳性对照组,但无统计学差异($P>0.05$)。小剂量组对 N-ST 的作用不显著。

3.2 对犬急性心肌梗死范围的影响:表 3 示,以定量组织学 N-BT 染色法显示心肌梗死范围,模型组梗死区面积分别占心脏及心室面积的(5.31 $\pm$ 0.74)%和

表 1 各给药组对犬急性心肌缺血程度(Σ -ST)的影响(mV, $\bar{x}\pm s$)

组别	犬数	剂量 /kg	药前	药中	药后(分钟)							
				15 分钟	即刻	15	30	45	60	90	120	180
模型组	5	1ml	301.60± 10.81	325.20± 48.30	341.60± 41.03	332.00± 50.86	358.80± 14.69	341.20± 48.70	303.80± 31.35	306.00± 30.48	320.20± 64.68	302.60± 47.96
阳性对照组	5	0.5mg	302.80± 25.35	275.40± 17.05	252.40± 30.05 [*]	238.80± 47.71 [*]	235.40± 24.80 ^{***}	229.40± 35.27 ^{***}	228.20± 34.68 ^{**}	212.20± 44.21 ^{***}	198.00± 35.04 ^{***}	176.60± 20.02 ^{***}
小剂量组	5	100mg	291.80± 9.96	276.40± 58.12	272.80± 74.58	260.60± 33.63	224.40± 59.91 [*]	217.60± 55.26 ^{**}	179.80± 37.20 ^{***}	211.80± 27.18 ^{***}	207.60± 61.13	183.60± 52.53 ^{**}
大剂量组	5	200mg	295.40± 15.47	288.20± 11.52	269.60± 30.49 [*]	273.60± 34.38	255.40± 25.71 ^{***}	275.40± 37.38 [*]	231.40± 71.32 [*]	195.80± 62.98 ^{**}	144.00± 37.11 ^{***}	133.80± 46.85 ^{***}

与药前自身比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$;与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。表 2 同

表 2 各给药组对犬急性心肌缺血程度(N-ST)的影响(点数, $\bar{x}\pm s$)

组别	犬数	剂量 /kg	药前	药中 15 分钟	药后(分钟)							
					即刻	15	30	45	60	90	120	180
模型组	5	1ml	29.80± 0.45	29.40± 0.89	29.80± 0.45	30.00± 0.00	29.80± 0.45	29.80± 0.45	29.80± 0.45	29.60± 0.89	29.80± 0.45	29.60± 0.55
阳性对照组	5	0.5mg	30.00± 0.00	30.00± 0.00	30.00± 0.00	30.00± 0.00	30.00± 0.00	29.80± 0.45	29.80± 0.45	29.20± 1.30	28.60± 1.14	25.40± 2.51 ^{***}
小剂量组	5	100mg	30.00± 0.00	30.00± 0.00	30.00± 0.00	30.00± 0.00	29.80± 0.45	29.80± 0.45	29.60± 0.89	29.80± 0.45	28.60± 3.13	28.80± 2.68
大剂量组	5	200mg	29.80± 0.45	29.60± 0.55	29.60± 0.89	29.80± 0.45	28.80± 0.84	27.80± 1.92	27.80± 2.17	27.00± 2.45	26.20± 2.28 [*]	24.60± 2.88 ^{***}

表3 各给药组对犬急性心肌梗死范围的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	犬数	剂量/kg	心脏面积(mm ²)	心室面积(mm ²)	梗死区面积(mm ²)	梗死区/心脏(%)	梗死区/心室(%)
模型组	5	1ml	12880.91±1325.54	4921.86±488.40	569.09±72.24	5.31±0.74	11.47±0.94
阳性对照组	5	5mg	11416.82±529.60	4633.03±751.35	173.23±32.62**	1.69±0.27**	4.13±0.60**
小剂量组	5	100mg	9457.07±4799.49	4818.92±923.11	385.03±97.42*	3.71±0.88*	8.13±1.53**
大剂量组	5	200mg	10364.63±86.22	5167.79±559.68	199.89±24.20**	1.77±0.34**	4.05±0.74**

与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

(11.47±0.94)%。红景天注射液小、大两个剂量组及阳性对照组梗死区面积分别占心脏面积(3.71±0.88)%、(1.77±0.34)%及(1.66±0.27)%,与模型组比较均差异显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);红景天注射液小、大两个剂量组及阳性对照组梗死区面积分别占心室面积(8.13±1.53)%、(4.05±0.74)%及(4.13±0.60),与模型组比较差异均有显著性($P < 0.01$)。以上结果表明,红景天注射液可显著减轻实验犬心肌缺血程度(Σ -ST),减小心肌缺血范围(N-ST),缩小心肌梗死范围。

4 讨论

我们曾报道,大株红景天提取物灌胃给药,能显著降低麻醉犬心肌耗氧量和耗氧指数;使心肌缺血过程中心肌收缩性增强,改善心脏的血流动力学状况,减轻心肌缺血损伤程度,缩小损伤范围,抑制冠脉流量的下降,降低心肌缺血时的心脏氧提取率,使心脏冠状静脉窦血 pH 值升高,从而减轻心肌细胞的酸中毒^[5,6]。此后,我们又考察了大株红景天植物所含化学物质及主要无机元素,证实红景天苷和酪醇(红景天苷元)为红景天注射液的有效成分。经过工艺优选与采用静脉给药,起效更迅速,作用更持久。本研究结果显示,红景天注射液对实验性急性犬心肌缺血、心肌梗死有明显的改善作用,其作用强度与合心爽注射剂相似甚至优于合心爽注射剂。

结扎冠脉形成心肌缺血后(给药前),血清 CK、LDH 含量(U/L)分别增加了 28.26%和 47.59%,血浆 ET、TXB₂ 含量(pg/ml)分别增加了 24.20%及 44.81%,6-keto-PGF_{1α}活性(pg/ml)下降了 62.72%;给药后,模型组各项指标上述变化进一步扩大,或仍基本维持在缺血后(给药前)的水平;而红景天注射液及合心爽注射液则均能有效抑制心肌缺血、心肌梗死时引起的 CK、LDH 活性升高,抑制 ET 和 TXB₂ 释放,提高血浆 6-keto-PGF_{1α}含量及 6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ 的比值,其相对变化率明显低于模型组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);红景天注射液大剂量组与阳性对照组比较,各项指标均无统计学差异($P > 0.05$)。

CK 广泛存在于胞浆中,尤以心肌细胞为多,当心

肌细胞损伤时 CK 溢出,使其在血清中活性提高,血清 CK 活性越高,反映心肌损伤越重^[7]。乳酸脱氢酶在心肌梗死时从组织细胞内大量释放于体液中,测定冠状静脉窦血中其活性,亦可反映心肌损伤的程度。前列环素(PGI₂)、ET、血栓素 A₂(TXA₂)均为内皮细胞分泌的血管活性物质,其中 PGI₂(终末代谢产物 6-keto-PGF_{1α})为舒血管物质,ET 和 TXA₂(终末代谢产物 TXB₂)为缩血管物质^[8]。本试验通过测定上述相关血液生化指标,观察持续结扎犬冠状动脉形成心肌缺血和心肌梗死过程中其含量的变化,并评价药物所产生的影响,从另一个侧面佐证了红景天注射液具有明显改善麻醉犬急性心肌缺血和心肌梗死的作用。

参考文献

- 1 中医研究院西苑医院基础室药理组. 心外膜心电图方法的改进. 新医药学杂志,1978,(11):53,52.
- 2 王兆钺. 血栓素 B₂ 放射免疫测定. 苏州医学院学报,1986,6(3):13~15.
- 3 陈德春. 6-酮-前列腺素 F_{1α}放射免疫分析. 中华核医学杂志,1986,(3):174~176.
- 4 中医研究院西苑医院基础室药理组. 活血化瘀及益气活血药对犬实验性心肌梗死的影响. 新医药学杂志,1978,(7):57~61.
- 5 张早华,喻晓春,宋利明,等. 红景天胶囊对实验性心肌缺血犬心脏功能的影响. 中国中西医结合杂志,1997,17(增刊):11~14.
- 6 张早华,刘建勋,尚晓泓,等. 红景天胶囊对犬心肌耗氧量及冠脉流量的影响. 中国中药杂志,1998,23(2):104~106.
- 7 张国元,陈思聪,葛蕊华,等. 应用免疫抑制法测定磷酸肌酸激酶—MB 同工酶诊断急性心肌梗死. 中华内科杂志,1986,25(9):530~533.
- 8 Moncada S. Eighth Gaddum Memorial Lecture. University of London Institute of Education, December 1980. Biological importance of prostacyclin. Br J Pharmacol,1982,76(1):3~31.

出书宣传 中医古籍出版社帮您忙

《中国当代医疗百科专家专著》系列丛书出版登记表(回执)

姓名	地址	邮编	传真
电话	手机	书稿寄出时间	订购册数
内容简介			
是/否请领导(专家)题词		是/否参加科技著作大赛或展览	

注:请按此表格内容自制表格寄回,以提前安排出版事宜。

地址:北京市水碓子邮局 43 号信箱,邮编:100026

电话:(010)64008810,64014411-3219(长期有效)