

• 实验研究 •

麝香保心丸对急性心肌梗死模型大鼠血流动力学及血浆炎症因子的影响

陈志亮¹ 顾 宁^{2*} 赵庆峰² 瞿 媛² 黄成明³

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市汉中路 282 号, 210029;

2. 南京中医药大学第三附属医院; 3. 江苏省宜兴市第四人民医院)

基金项目: 中国中西医结合学会和黄科研基金资助项目(2008 年)

* 通讯作者: guning@medmail.com.cn, (025)52276242

[摘要] 目的 观察麝香保心丸对急性心肌梗死模型大鼠血流动力学及血浆炎症因子的影响, 探讨其改善急性心肌梗死后心室重构的机制。方法 SD 大鼠 70 只, 选取 8 只为空白对照组, 其余采用结扎冠状动脉左前降支的方法造成急性心肌梗死模型, 造模成功大鼠随机分为假手术组 8 只、模型组、麝香保心丸等剂量组、麝香保心丸大剂量组及辛伐他汀组各 9 只。空白对照组、假手术组和模型组给予生理盐水, 辛伐他汀组给予辛伐他汀片每天 0.2mg/100g, 麝香保心丸等剂量、大剂量组分别给予麝香保心丸每天 1.4mg/100g、2.4mg/100g, 各组大鼠均灌胃给药。2 周后, 测定各组大鼠血流动力学指标, 并检测血浆白细胞介素 6(IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的含量。结果 与空白对照组相比, 模型组的左室收缩末压(LVESP)、左室内压最大上升速率(LV+dp/dtmax)和左室内压最大下降速率(LV-dp/dtmax)显著降低($P<0.01$), 左室舒张末压(LVEDP)显著增加($P<0.01$), 血浆 IL-6 与 TNF- α 含量显著升高($P<0.01$); 与模型组比较, 麝香保心丸等剂量、大剂量组的 LVESP、LV+dp/dtmax、LV-dp/dtmax 显著增加($P<0.05$), LVEDP 显著下降($P<0.01$), 血浆 IL-6 与 TNF- α 含量显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 麝香保心丸能改善模型大鼠急性心肌梗死后血流动力学参数, 并减少血浆中炎症因子的释放, 这可能是其改善模型大鼠急性心肌梗死后心室重构的机制。

[关键词] 麝香保心丸; 急性心肌梗死; 心室重构; 白细胞介素 6; 肿瘤坏死因子- α

Effect of Shexiang Baoxin Pill on Hemodynamics and Inflammatory Factor in Rats with Acute Myocardial Infarction

CHEN Zhiliang¹, GU Ning², ZHAO Qingfeng², QU Yuan², HUANG Chengming³

(1. The first clinical college, Nanjing Univeristy of Chinese Medicine, Jiangsu Province 210029; 2. The Third Affiliated Hospital of Nanjing Univeristy of Chinese Medicine; 3. The Fourth People's Hospital of Yixing City, Jiangsu Province)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Shexiang Baoxin Pill [pill of Shexiang (*Moschus*) to protect heart] on hemodynamics and inflammatory factor in rats with acute myocardial infarction (AMI) and its mechanism of improving ventricular remodeling. **Methods** Seventy SD rats were selected, among which 8 rats were set as blank control group, and the others were made AMI models by ligating the left anterior descending coronary arteries. Forty-four successfully made models were randomized into the sham operation group ($n=8$), AMI model group ($n=9$), Shexiang Baoxin Pill equal-dose group ($n=9$), Shexiang Baoxin large-dose group ($n=9$) and simvastatin group ($n=9$). The blank control group, sham operation group and AMI model group were administered normal saline simvastatin group was given simvastatin tablet 0.2mg/100g by gastric perfusion, and Shexiang Baoxin Pill 1.4mg/100g or 2.4mg/100g was given to Shexiang Baoxin Pill equal-dose group and large-dose group respectively by gastric perfusion. Two weeks later, the hemodynamic parameters, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected. **Results** Comparing with the blank control group, the left ventricular end-systolic pressure (LVESP), LV+dp/dtmax and LV-dp/dtmax decreased significantly in the AMI model group ($P<0.01$), while left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) and the content of IL-6 and TNF- α increased significantly ($P<0.01$). Comparing with the AMI model group, LVESP, LV+dp/dtmax and LV-dp/dtmax in the Shexiang Baoxin Pill groups increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$), while LVEDP and the content of IL-6 and TNF- α decreased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** Shexiang Baoxin Pill could improve the hemodynamic parameters and reduce the release of inflammatory factors for AMI model rats, which maybe the mechanism of improving ventricular remodeling after AMI.

Keywords Shexiang Baoxin Pill [pill of Shexiang (*Moschus*) to protect heart]; acute myocardial infarction (AMI); ventricular remodeling; interleukin-6; tumor necrosis factor- α

急性心肌梗死(AMI)后继发心室重构的病理基础包括心肌细胞的炎症反应、肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统激活和心肌间质的纤维化等。麝香保心丸作为一种疗效确切、应用广泛的中成药广泛应用于临床,经临床研究证实其具有显著改善心肌缺血、缓解心绞痛等作用^[1-2],是治疗冠心病心绞痛、AMI等心血管疾病的良效中成药。鉴于目前麝香保心丸的机理研究及临床应用已涉及干预心室重构的某些环节^[3-4],但尚未有明确的从抑制炎症反应途径干预AMI后心室重构的研究结论公布,故本实验就麝香保心丸防治AMI后心室重构的疗效与可能发生的抑制炎症反应之间的相关性进行探讨,为临床应用麝香保心丸治疗AMI提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 药物及试剂

麝香保心丸,22.5mg/粒,上海和黄药业有限公司生产,批号:09050201;辛伐他汀片,20mg/片,杭州默沙东制药有限公司生产,批号:J20040032。大鼠白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA检测试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司。

1.2 动物

SD雄性大鼠70只,清洁级,由南京中医药大学实验动物中心提供,实验动物许可证号:SCXK(苏)2006-0004。饲养于南京中医药大学实验动物中心,标准饲料喂养,自由进食、进水,垫料每周更换1次。

1.3 仪器

ALC-V8型动物呼吸机,上海奥尔科特生物科技有限公司生产;ECG-6511型动物心电图机,上海光电医用电子仪器有限公司生产;RM6240型生物信号采集处理系统,成都仪器厂生产。

1.4 方法

1.4.1 大鼠AMI模型的建立、分组及给药 随机选取8只大鼠作为空白对照组,其余大鼠参照文献^[5]建立AMI模型:结扎大鼠冠状动脉左前降支后左室前壁部分心肌变苍白,并出现室壁运动减弱,同时心电图见ST段弓背上抬,说明AMI模型制作成功。术后每天肌肉注射青霉素4万单位,共5天,预防感染。假手术组除不结扎冠状动脉外,其余操作同AMI模型组。将造模成功的44只大鼠随机分为假手术组8只、模型组、麝香保心丸等剂量组(临床

有效剂量)、麝香保心丸大剂量组及辛伐他汀组各9只。造模成功后第2天开始给药,空白对照组、假手术组及模型组予生理盐水1ml/100g、麝香保心丸等剂量组予麝香保心丸1.4mg/100g、麝香保心丸大剂量组予麝香保心丸2.8mg/100g、辛伐他汀组予辛伐他汀片0.2mg/100g,所有大鼠灌胃给药,每天1次,灌胃2周。

1.4.2 大鼠血流动力学测定 干预2周时麻醉大鼠,分离右颈总动脉,行颈总动脉插管,将导管(管内充满肝素生理盐水)插入左心室内,连接压力换能器,经载波放大器测量左室收缩末压(LVESP)、左室舒张末压(LVEDP),再经微分器计算左室内压最大上升速率(LV+dp/dtmax)和左室内压最大下降速率(LV-dp/dtmax)。手术完毕,待监测指标稳定后于多导生理记录仪上描记LVESP、LVEDP、LV+dp/dtmax、LV-dp/dtmax。

1.4.3 大鼠血浆IL-6、TNF- α 含量测定 血流动力学检测结束后,由颈动脉处取抗凝血3~5ml,静置2h后离心(3000r/min,20min)取上清液。用ELISA法定量检测血浆IL-6、TNF- α 的含量。

1.4.4 统计学方法

采用SPSS 16.0软件进行统计学处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用单因素方差分析。

2 结果

治疗过程中大鼠死亡4只,其中模型组2只,麝香保心丸等剂量组、辛伐他汀组各1只。

2.1 各组大鼠一般情况观察

空白对照组及假手术组大鼠精神、反应如常,毛发柔顺有光泽,饮食、睡眠较规律,反抗性强烈;模型组大鼠精神萎靡,活动少,卷缩,喜聚堆,反应迟缓,饮食很少,毛发倒竖无光泽,睡眠少,反抗性明显减弱;各药物干预组大鼠较活泼,反应较灵敏,饮食一般,毛发柔顺有光泽,反抗性较强。

2.2 各组大鼠血流动力学参数比较

表1示,空白对照组与假手术组比较差异无统计学意义($P>0.05$);模型组及各药物干预组与空白对照组相比,LVESP、LV±dp/dtmax显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),LVEDP显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与模型组比较,各药物干预组的LVESP、LV±dp/dtmax显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),LVEDP显著下降($P<0.05$)。LVESP和LV+dp/dtmax方面,麝香保心丸等剂量组与辛伐

表 1 各组大鼠血流动力学参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	剂量 (mg/100g)	LVESP(mmHg)	LVEDP(mmHg)	LV+dp/dtmax (mmHg/s)	LV-dp/dtmax (mmHg/s)
空白对照组	8	—	132.59±12.19	5.37±0.97	5607.50±804.64	4745.00±685.64
假手术组	8	—	133.19±9.45	5.25±0.89	5388.40±377.47	4766.00±570.98
模型组	7	—	89.65±6.06△△	7.57±4.87△△	3050.90±507.65△△	2843.90±631.72△△
麝香保心丸等剂量组	8	1.4	100.80±5.52△△▲	6.95±0.19△▲	4257.70±413.87△△▲▲	3758.20±347.50△△▲▲
麝香保心丸大剂量组	9	2.8	109.71±5.28△△▲▲#	6.81±0.32△▲	4799.30±450.70△△▲▲#	4173.90±371.45△△▲▲
辛伐他汀组	8	0.2	99.77±4.39△△▲	6.88±0.22△▲	3960.10±351.86△△▲▲	3732.20±393.50△△▲▲

注:与空白对照组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与模型组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与辛伐他汀组比较,# $P<0.05$

表 2 各组大鼠血浆 IL-6、TNF- α 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	剂量(mg/g)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/ml)
空白对照组	8	—	40.91±8.21	0.71±0.25
假手术组	8	—	42.35±9.80	0.72±0.19
模型组	7	—	122.57±15.90△△	1.61±0.23△△
麝香保心丸等剂量组	8	1.4	91.31±18.23△△▲#	1.31±0.21△△▲#
麝香保心丸大剂量组	9	2.8	71.85±8.36△△▲#	1.07±0.14△△▲#
辛伐他汀组	8	0.2	60.57±13.45△△▲	0.96±0.15△▲

注:与空白对照组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与模型组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与辛伐他汀组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

他汀组相比,差异无统计学意义($P>0.05$);麝香保心丸大剂量组与辛伐他汀组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);LVEDP 和 LV-dp/dtmax 各药物干预组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 各组大鼠血浆 IL-6 和 TNF- α 比较

表 2 示,空白对照组与假手术组比较差异无统计学意义($P>0.05$);模型组及各药物干预组与空白对照组相比,IL-6 与 TNF- α 含量显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与模型组比较,各药物干预组的 IL-6 与 TNF- α 含量显著降低($P<0.01$)。麝香保心丸等剂量、大剂量组与辛伐他汀组比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3 讨论

炎症细胞因子主要通过参与激活信号传导通路、增加细胞内信使水平、激活转录因子等过程诱发心室重构,其中以 IL-6 和 TNF- α 多见^[6],由 IL-6 或 TNF- α 介导的炎症反应,常常是诱发 AMI 后心室重构的重要环节,IL-6 或 TNF- α 的水平成为判断心室重构严重程度及预后的重要指标之一^[7-8],通过及时的开通病变血管、减少梗死面积等手段来抑制 IL-6 或 TNF- α 的释放,能有效的阻抑 AMI 后心室重构发生发展。王涛等^[9]发现,辛伐他汀可以通过降低模型大鼠 AMI 后 IL-6、TNF- α 的表达,从而改善大鼠的心室重构。本实验结果表明,麝香保心丸与辛伐他汀有部分相类似的作用,能显著改善模型大鼠 AMI 后的血流动力学,降低模型大鼠血浆 IL-

6、TNF- α 的含量,从而抑制炎症反应的发生,提示这可能是麝香保心丸改善模型大鼠 AMI 后心室重构的机制之一;并且麝香保心丸大剂量的部分实验结果较麝香保心丸等剂量有更为明显的趋势。

麝香保心丸是在中医药理论指导下,经优化筛选苏合香丸、冠心苏合丸等处方研制而成的纯中药制剂。方中麝香为君药,具有开窍醒神、通经止痛的作用;人参大补元气助君药益气扶正,苏合香助君药加强芳香开窍之功,两药共为臣药;牛黄清心开窍,蟾酥开窍止痛,肉桂温振心阳,三药共为佐药;冰片辛散走窍,以加强君药开窍止痛之功,为使药;诸药配伍,共奏芳香温通、通络止痛、益气保心的功效。现代药理研究表明,麝香提取物有扩张血管、强心、抗心肌缺血等作用^[10];苏合香脂有抗血小板聚集、解除冠状动脉痉挛等作用^[11-12];蟾酥有镇痛、强心、增加心肌供氧等作用^[13]。动物实验及临床研究发现,麝香保心丸具有抑制和减轻心肌梗死兔模型的心室重构作用^[14],显著改善 AMI 后患者的心功能^[15]。但导致 AMI 后心室重构的因素甚多,机制复杂。本实验仅从抑制实验大鼠炎症反应方面观察了麝香保心丸可能存在的机制,下一步拟从抑制 RASS 系统、心肌胶原纤维化等致 AMI 后心室重构的其他途径进一步研究,探讨麝香保心丸抑制 AMI 后心室重构可能存在的其他机制,并通过进一步的临床试验加以证实。

(下转第 873 页)

500 种的中药所包含者则不再列出。

本研究结果显示,前 500 种中药按中药自然属性分类,以植物药为主;与古代本草收载中药比较,植物药所占比例在逐渐增大。这是由于植物药大多能够引种、栽培,资源广泛,具有循环生长特点,且功效作用广泛,无残留、无耐药性、无毒副作用或毒副作用相对较少,制作简便,成本低廉,故应用日益广泛。而动物药和矿物药由于受生态环境变化的影响或实际蕴藏量以及国家相关保护政策的限制,药用资源难以保障,加之某些矿物药成分复杂,所含重金属超标,有的还有毒性甚至剧毒,致其应用渐少。这些趋势和特点,说明人们环保意识的加强和治疗理念的转变,符合社会发展的趋势。

前 500 种中药与教材和《药典》收录情况比较,教材未收录者 50 种,《药典》未收录者 61 种。这些药物有的是传统常用药,如八月札、马鞭草、天仙子、石见穿、龙葵、芦笋、鬼针草、透骨草、紫菜等;有的是近、现代才有记载并且使用率较高的药,如广金钱草、毛冬青、白花蛇舌草、冬凌草等。教材或《药典》收录而不在检中频次前 500 种的中药 184 种。这些药有的是使用率日渐减少的动物或矿物类药物,如升药、生铁落、皂矾、灶心土、刺猬皮、哈蟆油、钟乳石、胆矾、铅丹、海马、海龙、海狗肾、蜈蚣等;有的由于系地方(民间)药材使用不够广泛而未进入,如小叶莲、山香圆叶、亚乎奴、布渣叶、龙脷叶、瓜子金、青

叶胆、藏菖蒲等;有的为毒性较大的药物,如红粉、两头尖、闹羊花、雪上一枝蒿;有的则为主要靠进口的药物,如西青果、安息香等,致使使用率较低;还有一些系《中华本草》未收录的药物,如天然冰片、体外培育牛黄、黄山药等。

总之,具有循环生长特点的植物药以及功效广泛、药性和缓、无毒或毒副作用较小的中药应用日益广泛;古代常用的矿物药以及国家限制使用的动物药应用渐少。本研究结果较客观地反映了目前中药的实际应用情况,符合人类健康观念和治疗理念的转变模式以及社会发展的趋势,可作为今后中药教学、科研、临床应用以及教材和《药典》编写、增收新药时参考。

参考文献

- [1]Cai YM, He Y, Qiu T, et al. Research on frequency of application with modern Chinese herbal medicine [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(1): 64—70.
- [2]国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999.
- [3]高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药学出版社, 2002.
- [4]国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2010.
- [5]甄志亚. 中国医学史[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1984: 27.

(收稿日期:2011-07-20;修回日期:2011-09-13)

[编辑:崔京艳]

(上接第 869 页)

参考文献

- [1]梁国才. 麝香保心丸长期治疗冠心病的临床疗效观察[J]. 中成药, 2004, 26(增刊): 6—8.
- [2]路世亮, 李霞丽, 原冬亚. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛 100 例[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(3): 130.
- [3]Yu Rong, Sheng Meiping, Jiang Wende. Effects of Shexiang Baoxin Wan in a rabbit model of acute myocardial infarction[J]. 中国新药与临床杂志(Chin J New Drugs Clin Rem), 2001, 20(1): 1—3.
- [4]罗新平, 施海明, 曾治宇, 等. 麝香保心丸对心肌梗塞后左室形态和功能影响的实验研究[J]. 中成药, 2001, 23(7): 503—505.
- [5]雷娟, 伍卫, 薛声能, 等. 大鼠急性心肌梗死动物模型的建立和评估[J]. 中国实用医药, 2009, 4(2): 1—4.
- [6]游洁芸, 杨承健. 炎症细胞因子与心力衰竭研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(19): 2552—2554.
- [7]马永娜, 李拥军, 赵伟, 等. 白细胞介素 6 与急性心肌梗死后心室重构的相关性[J]. 临床荟萃, 2005, 20(23): 1326—1328.
- [8]顾水明, 吴宗贵, 魏盟, 等. TNF- α 在大鼠心肌梗死后心室

重构进程中表达的变化及意义[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26(9): 979—982.

- [9]王涛, 浦奎, 孔德领, 等. 辛伐他汀对大鼠心肌梗死后 TNF- α 、IL-6 表达及心室重构的干预研究[J]. 天津医药, 2009, 37(7): 585—588.
- [10]朱雪晶, 李海涛, 喻斌, 等. 人工麝香对抗动物心肌缺血的作用[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(7): 951—954.
- [11]张文惠, 庄林根. 苏合香抗血小板聚集活性成分的研究[J]. 中草药, 1985, 16(3): 16—18.
- [12]史权保, 李春香, 丁里玉, 等. 薄层色谱法鉴定新冠心苏和滴丸中苏合香[J]. 武警医学院学报, 2009, 18(8): 668—669.
- [13]杨琳, 段鹏飞, 王琼, 等. 蟾酥脂溶性提取物的分离分析及其镇痛、抗肿瘤作用研究[J]. 氨基酸和生物资源, 2006, 29(1): 64—67.
- [14]黄娟娟, 洪小苏, 徐卫亭, 等. 麝香保心丸对心梗后家兔心肌细胞外间质重构及 MMP-9/TIMP-1mRNA 表达的影响[J]. 中成药, 2011, 33(7): 1116—1121.
- [15]郭新芳. 麝香保心丸对急性心肌梗塞后患者心功能疗效观察[J]. 中成药, 2004, 26(增刊): 34—35.

(收稿日期:2011-06-23;修回日期:2012-01-11)

[编辑:行 之]