

• 实验研究 •

步长脑心通胶囊对急性心肌梗死兔心功能
及梗死面积的影响陈立¹ 李志尚² 黎丽娴³ 刘淑玲³ 赵帅³ 胡晓琴³ 陈伯钧^{3*}

(1. 贵阳中医学院第一附属医院急诊与重症医学科, 贵州省贵阳市宝山北路 71 号, 550001;

2. 广东省中医院心脏中心; 3. 广东省中医院大学城医院急诊科)

基金项目: 2008 年步长集团科学基金项目

* 通讯作者: gzcjbj@163.com, 13902299108

[摘要] 目的 探讨步长脑心通胶囊对急性心肌梗死(AMI)兔的心功能及梗死面积的作用。方法 将 42 只新西兰兔随机分为假手术组、梗死对照组、药物组, 每组 14 只。采用手术结扎左冠状动脉前降支(LAD)建立 AMI 兔模型, 假手术组反穿线不结扎, 各组均造模成功 6 只。假手术组、梗死对照组给予常规喂养, 药物组在此基础上加入步长脑心通胶囊每次 0.4g, 每日 3 次, 实验周期为 3 周, 分别于术后 2 天、21 天行心脏超声检查, 检测左室舒张末期内径(LVDd)、左室收缩末期内径(LVDs)、左室射血分数(LVEF), 21 天后处死家兔行心肌梗死面积测定。结果 术后梗死对照组及药物组即刻可见左室前壁及心尖部颜色变暗, 搏动减弱, 心电图显示两个以上导联出现 ST 段持续弓背向上抬高并与 T 波融合; 术后 21 天药物组与梗死对照组比较, LVEF 增高($P<0.05$), 而梗死面积明显降低($P<0.05$); 与本组术后 2 天比较, 药物组术后 21 天 LVEF 增加($P<0.05$)。结论 步长脑心通胶囊能够显著降低 AMI 兔术后 21 天心肌梗死面积, 增加 LVEF, 改善心脏收缩功能。

[关键词] 步长脑心通胶囊; 左室射血分数; 心功能; 梗死面积

Effect of Buzhang Naoxintong Capsule on Cardiac Function and Infarct Size in Rabbits with Acute Myocardial Infarction

CHEN Li¹, LI Zhishang², LI Lixian², LIU Shuling³, ZHAO Shuai³, HU Xiaoqin³, CHEN Bojun³

(1. The First Affiliated Hospital of Guiyang College of TCM, Guizhou Province 550001; 2. Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine; 3. University City Hospital, Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Buzhang Naoxintong Capsule on cardiac function and infarct size in rabbits with acute myocardial infarction. **Methods** Forty two New Zealand white rabbits were randomized into the sham operation group, control group and drug group, with 14 rabbits in each. Ligation of the left anterior descending artery (LAD) was adopted to establish acute myocardial infarction model and the sham operation group was not ligated. Six models were successfully established in each group. The sham operation group and control group were given conventional feed. Buzhang Naoxintong Capsule was added in the drug group, 1 capsule once, three times daily. The experimental period lasted for 3 weeks. Echocardiography was given to the rabbits on the 2nd and 21st day of infarction. Left ventricular and diastolic diameter (LVDd), left ventricular and systolic diameter (LVSd), and left ventricular ejection fraction (LVEF) were determined. On the 21st day of infarction, the rabbits were killed and the infarct size was tested. **Results** Left ventricular anterior wall and apical was darkening and pulse was weakened after the ligation and model establishment. Electrocardiogram showed ST-segment arched upward and integrated with the T wave. On the 21st day of infarction, LVEF significantly increased ($P<0.05$) and the infarct size significantly decreased ($P<0.05$) in the drug group as compared with the control group. Comparing with the 2nd day of infarction, the LVEF significantly increased on the 21st day of infarction in the drug group ($P<0.05$). **Conclusion** Buzhang Naoxintong Capsule could obviously decrease the infarct size, increase the LVEF and improve the cardiac function.

Keywords Buzhang Naoxintong; left ventricular ejection fraction; cardiac function; infarct size

急性心肌梗死(AMI)大多是在冠状动脉病变的基础上,发生冠状动脉血供急剧减少或中断,使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致,是世界上最常见的死亡原因之一。本病在欧美国家极为常见,

美国因 AMI 死亡的人数占人口死亡总数的 1/3~1/2,占心脏病死亡数的 50%~75%^[1]。随着我国居民生活质量的提高及人口老龄化进程加速,本病的发生率也在逐年增高,有研究表明梗死心肌的面

积与心力衰竭、休克等并发症的发生率及患者的预后直接关系^[2],寻找一种能够改善心功能,减少心肌梗死面积的方法对本病的治疗显得至关重要。步长脑心通胶囊可明显改善左心功能^[3],且不良反应少。因此,本研究观察步长脑心通胶囊干预结扎前降支建立的 AMI 兔模型,旨在探索其对 AMI 的心功能及梗死面积的影响。

1 材料与方法

1.1 动物

健康新西兰兔 42 只,普通级,雄性,体重 2~2.5 kg,由广东省医学实验动物中心提供,实验动物合格证号:0048606;饲养条件:室温(22 ± 4)℃,相对湿度(58 ± 6)%,光照与黑暗循环时间为 12h,饮水不限。

1.2 药物、试剂及仪器

步长脑心通胶囊由陕西步长制药有限公司提供(组成:黄芪、丹参、桃仁、红花、乳香、地龙、全蝎等,0.4g/粒,批号 090503);青霉素钠由哈药集团制药总厂生产,批号 090501511。

ESAOTE 心脏超声仪,由中山医科大学医学实验中心提供;心电图机为 ECG-9803 三道式,由深圳市邦健电子有限公司生产,广东省中医院大学城医院急诊科提供。

1.3 动物分组、造模^[4]与给药

采用随机数字表法将 42 只新西兰兔分为假手术组、梗死对照组、药物组,每组 14 只。实验前适应性饲养 10 天,静脉注射戊巴比妥钠麻醉固定,连接心电图机,心前区备皮,局部再次应用利多卡因行局部麻醉,沿胸骨正中线左侧旁开 1~2mm 处切开皮肤,暴露肋骨,从第 4、5 肋骨间剪开,轻轻插入开胸器,暴露心脏,用止血钳将心包膜前部轻轻剥开并钳住,构建心包床,然后用止血钳将左心耳轻轻提起,再用持针器持无创性小圆弯针在左冠状动脉前降支根部穿一根零号医用缝合线结扎血管,以心电图胸导联 ST 段弓背向上抬高与 T 波形成单向曲线改变以及视野下左室前壁向外膨胀、紫暗为结扎成功标准,假手术组仅穿线不结扎,其余两组成功结扎左冠状动脉前降支,引起前间隔及左室前壁心肌梗死,各组均造模成功 6 只。术后静脉注射青霉素钠 8 万 U,应用 3 天预防感染。

各组动物每日进食总量限制为 100g,每 12h 1 次。分笼饲养,药物组在常规喂养的基础饲料中加入步长脑心通胶囊,每次 1 粒,每日 3 次,其余各组

常规喂养基础饲料,实验周期为 3 周。

1.4 心脏功能检测

各组动物分别于术后 2 天及 21 天行心脏超声检查,采用 DESAOTE 超声仪和 10S 探头,频率 10MHz,扫查深度 5cm,二维帧频 120~140 帧/s,兔采取静脉麻醉后取仰卧位,心前区备皮后连接电极片并记录胸导联心电图,检测左室舒张末期内径(LVDd)、左室收缩末期内径(LVDs)、左室射血分数(LVEF)。

1.5 梗死面积的评估^[5]

术后 21 天处死家兔,摘除心脏,4℃生理盐水冲洗,沿冠状沟切除心房,将心室置于 -20℃ 冻存 5min,继将左心室自心尖至心底部等分切成 5 片,每片约 1~2mm,置于 2% 的氯化三苯四唑(TTC)溶液(pH 7.4)中,37℃ 水浴 5~30min,于 10% 甲醛固定 24h,正常心肌为砖红色,梗死心肌为白色,将标本置于显微镜(YT3Z-XTL-3400)下观察,通过光学接口与数码相机(Olympus 5060)相连,取图测定心肌梗死面积。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,连续变量用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组间连续性变量之间的比较采用独立样本 *t* 检验;多组间连续变量之间的比较采用方差分析;组内连续性变量之间的比较采用配对 *t* 检验;所有分析均采用双侧检验。

2 结果

2.1 一般情况

实验前,假手术组兔体重(2.23 ± 0.19)kg、梗死对照组(2.20 ± 0.21)kg、药物组(2.12 ± 0.12)kg,各组比较差异无统计学意义($P>0.05$);各组兔活动量、进食量比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后 2 天各组兔伤口愈合良好,局部无化脓改变;梗死对照组及药物组活动量及进食较术前减少,假手术组活动量及进食正常,各组兔体重与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后 21 天,各组兔伤口完全愈合,活动量与术前比较,梗死对照组明显减少,药物组减少不明显,假手术组无变化;各组进食量正常,体重变化差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组兔术前及术后心电图比较

术前 3 组兔心电图显示 ST-T 未见异常;术后梗死对照组与药物组即刻可见左室前壁及心尖部颜色变暗,搏动减弱,心电图显示两个以上导联出现 ST 段持续弓背向上抬高并与 T 波融合,为心梗模

型建立成功;假手术组心电图显示 ST-T 未见异常。

术后 2 天,梗死对照组与药物组抬高 ST 段较结扎时有所回落,伴随 T 波倒置,药物组 ST 段回落更为明显,倒置 T 波较梗死对照组浅、窄。

术后 21 天,梗死对照组与药物组抬高 ST 段回落到基线水平,伴随出现病理性 Q 波,梗死对照组 Q 波深、宽,药物组 Q 波不明显且 2 只兔未见病理性 Q 波形成。

2.3 各组兔术后 2 天及 21 天心功能比较

表 1 示,与假手术组术后 2 天比较,梗死对照组及药物组 LVEF 差异有统计学意义($P<0.05$);术后 21 天,药物组 LVEF 显著高于梗死对照组($P<0.05$);与本组术后 2 天比较,药物组术后 21 天 LVEF 显著增加($P<0.05$)。

表 1 各组兔术后不同时间心功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	LVDd(mm)	LVDs(mm)	LVEF(%)
假手术组	术后 2 天	6	12.8 $\pm$ 1.23	7.32 $\pm$ 0.70	81 $\pm$ 8
	术后 21 天	6	12.6 $\pm$ 0.91	7.24 $\pm$ 0.24	80 $\pm$ 4
梗死对照组	术后 2 天	6	12.2 $\pm$ 0.92	8.68 $\pm$ 0.26	46 $\pm$ 3*
	术后 21 天	6	12.1 $\pm$ 0.20	8.49 $\pm$ 0.14	48 $\pm$ 2
药物组	术后 2 天	6	12.4 $\pm$ 0.15	8.27 $\pm$ 0.24	48 $\pm$ 2*
	术后 21 天	6	12.3 $\pm$ 0.34	7.71 $\pm$ 0.40	76 $\pm$ 3 $\Delta\blacktriangle$

注:与假手术组同时间比较,* $P<0.05$;与梗死对照组同时间比较, $\Delta P<0.05$;与本组术后 2 天比较, $\blacktriangle P<0.05$

2.4 药物组与梗死对照组术后 21 天梗死面积比较

药物组与梗死对照组术后 21 天梗死面积分别为(0.14 $\pm$ 0.03)mm², (0.53 $\pm$ 0.03)mm², 药物组梗死面积明显小于梗死对照组($P<0.05$)。

3 讨论

中医药在治疗 AMI 方面积累了丰富的经验,将中医药应用于心肌梗死的治疗能收到较好的临床疗效。步长脑心通胶囊具有益气活血、破瘀通络的功效^[6]。现代药理研究证明,水蛭、全蝎、地龙等含有大量血栓溶解因子,能抑制血小板聚集及血栓形成,明显降低血液黏滞性,消除动脉粥样硬化斑块,降低血管阻力,改变组织器官血液循环,同时实验显示步长脑心通胶囊具有改善和恢复血管内皮细胞功能作用,明显减轻缺血引起的心肌细胞变性和坏死,且具有调节血脂,平衡血压作用,但将其应用于 AMI 的研究还少见报道。本实验结果显示,步长脑心通胶囊能够显著减少 AMI 兔梗死后 21 天心梗死面积,增加心肌射血分数,改善心脏收缩功能。

研究认为,影响心肌梗死面积的因素有缺血时间、缺血面积、侧枝循环等因素^[7-10]。本研究结果

显示,步长脑心通胶囊能够显著减少心肌梗死面积,而这可能是由于步长脑心通胶囊能够释放大量血栓溶解因子,抑制血小板聚集及血栓形成,消除动脉粥样硬化斑块,改善和恢复血管内皮细胞功能,从而增加心肌梗死后侧支循环的建立及改善微血栓状态,减轻缺血引起的心肌细胞变性和坏死,恢复冬眠心肌及顿抑心肌功能。本实验未进行其减少心肌梗死面积机制论述,有待进一步研究。

本研究结果显示,步长脑心通胶囊能够显著减轻缺血引起的心肌细胞坏死,减少心肌梗死面积,增加心肌收缩力,改善心脏收缩功能,增加射血分数,因对 AMI 的治疗大有裨益。

参考文献

- [1] Fox CS, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2004, 110(5): 522-527.
- [2] Herlitz J, Hjalmarson A, Lomsdy M, et al. The relationship between infarct size and mortality and morbidity during short-term and long-term follow-up after acute myocardial infarction[J]. Am Heart J, 1988, 116 (5 Pt 1): 1378-1382.
- [3] 杨国栋, 高天宇. 步长脑心通改善冠心病左心功能的临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2008, 27(3): 5-6.
- [4] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 564.
- [5] 钱远宇, 孟庆义, 王志忠, 等. 亚低温疗法减少家兔再灌注急性心肌梗死范围的实验研究[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(3): 129-132.
- [6] 于凤秀. 步长脑心通治疗冠心病心绞痛 126 例临床观察[J]. 中国实用医药, 2008, 3(2): 28-29.
- [7] Schwartx DS, Bremner RN, Baker CJ, et al. Regional topical hypothermia of the beating heart: preservation of function and tissue[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(3): 804-809.
- [8] Gordon CJ. The therapeutic potential of regulated hypothermia[J]. Emerg Med J, 2001, 18(2): 81-89.
- [9] Trunk P, Trobec R, Gersak B. Measurement of porcine heart temperatures[J]. Pflugers Arch, 2000, 440(5 Suppl): 132-133.
- [10] Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning and myocardial hypothermia in rabbits with prolonged coronary artery occlusion[J]. Am J Physiol, 1999, 276(6 Pt 2): 2029-2034.

(收稿日期: 2012-02-27; 修回日期: 2012-06-04)

[编辑: 侯建春]