

• 实验研究 •

丹参注射液对急性心肌梗死家兔左心室重构和心功能的影响

王雪芳^{1*} 刘艳明²

(1. 河北北方学院生理教研室, 河北省张家口市高新区钻石南路 11 号, 075000;

2. 中国人民解放军第 251 医院)

基金项目: 河北省中医药管理局资助项目(2009063)

* 通讯作者: wxfang_2003@yahoo.com.cn, 18931336696

[摘要] 目的 研究丹参注射液对急性心肌梗死(AMI)模型家兔左心室重构及心功能的影响。方法 采用结扎家兔左冠状动脉前降支建立 AMI 模型,造模成功 32 只家兔随机分为模型组、丹参注射液组各 16 只,另设假手术组 16 只,只穿线不结扎。丹参注射液组给予丹参注射液 0.5 ml/100 g 灌胃,每日 1 次,共 3 周,假手术组、模型组常规饲养。各组分别在术后 1 周、3 周观察家兔一般情况、体表心电图(ECG)、左室收缩末压(LVESP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室内压变化速率峰值(dp/dt_{max})、心输出量(CO)和心室重量(HW)、心室重量指数(VWI)、左心室腔内直径(D)的变化。结果 模型组家兔食量减少、活动少、反应能力差,ECG 显示出宽大的病理性 Q 波,而丹参注射液组家兔食量恢复,病理性 Q 波仅有 2 只。术后 3 周模型组与假手术组比较,LVSEP、dp/dt_{max} 和 CO 明显下降,LVEDP 明显增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),丹参注射液组较模型组 LVSEP、dp/dt_{max} 和 CO 明显升高,LVEDP 明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。术后 3 周模型组与假手术组比较,HW、VWI 升高,D 明显增大($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);丹参注射液组与模型组比较,HW、VWI 下降,D 明显减小($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 丹参注射液能改善 AMI 家兔左心室重构参数,增加心输出量,改善心功能。

[关键词] 丹参注射液;急性心肌梗死;左心室重构;心输出量;心功能

Effects of Danshen Injection on the Left Ventricular Remodeling and Cardiac Function in Acute Myocardial Infarction Rabbits

WANG Xuefang¹, LIU Yanming²

(1. Hebei North University, Hebei Province 075000; 2. 251 Hospital of PLA)

ABSTRACT Objective To study the effects of Danshen Injection on the left ventricular remodeling (LVF) and cardiac function (CF) in acute myocardial infarction (AMI) rabbits. **Methods** The AMI models were established by ligation of anterior descending branch of the left coronary artery in rabbits. Thirty-two successfully modeling rabbits were randomized into the model group and Danshen Injection group, with 16 in each. Another 16 rabbits without ligation were threaded only and chosen as the sham operation group. The Danshen Injection group was gavaged with 0.5 ml/100 g Danshen Injection once daily for three weeks. The sham operation group and model group were given the conventional breeding. The general condition, body-surface electrocardiogram (BS-ECG), left ventricular end-systolic pressure (LVESP), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), maximum rate of change in left ventricular pressure (dp/dt_{max}), cardiac output (CO), heart weight (HW), ventricular weight index (VWI) and left-ventricular cavity diameter (D) were observed 1 week and 3 weeks after operation. **Results** The appetite, activities and response were decreased in model rabbits and the ECG showed large pathological Q waves. The food intakes of rabbits were recovered and only 2 pathological Q waves were left in the Danshen Injection group. Comparing with the sham operation group, the LVESP, dp/dt_{max} and CO was significantly decreased but the LVEDP was significantly increased in the model group 3 weeks after operation ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Comparing with the model group, the LVESP, dp/dt_{max} and CO was significantly increased but the LVEDP was significantly decreased in the Danshen Injection group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Comparing with the sham operation group, the HW, VWI and D was significantly increased in the model group 3 weeks after operation ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Comparing with the model group, the HW, VWI and D was significantly decreased in the Danshen Injection group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Danshen Injection can improve the LVR parameters, increase CO and improve CF in AMI rabbits.

Keywords Danshen Injection; acute myocardial infarction; left ventricular remodeling; cardiac output; cardiac function

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后左心室重构是梗死后心肌组织结构和心室

功能变化的病理生理过程,这一过程包括了梗死和非梗死阶段,左心室大小、形态及厚度均发生变化,

影响心脏的生理功能和预后。临床药理学研究表明^[1],丹参具有改善心脏缺血状态,增加冠状动脉血流量,加快受损心肌细胞修复,防护心肌细胞缺血缺氧损伤等作用。本研究观察丹参注射液对 AMI 后左心室重构的影响,以期为临床应用丹参注射液治疗心脏疾病提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物

普通级,雄性健康家兔 52 只,体重 1.8~2.2 kg,购自北京市海淀区兴隆实验动物有限责任公司,动物许可证号:SCXK(京)2010-0011。

1.2 药物、试剂与仪器

丹参注射液(正大青春宝药业有限公司,批号:Z33020177);乌拉坦(北京化学试剂公司,批号:021118);青霉素注射液(华北制药股份有限公司,国药准字:H13020431)。电子天平(Sartorius,德国产);AP-641G 压力放大器(Nihon Kohden,日本产);压力换能器(Nihon Kohden,日本产);RM6280 多道生理信号采集处理系统(成都仪器厂);XDH-3 心电图机(上海医用电子仪器厂)。

1.3 动物造模、分组与给药

采用文献[2-4]方法改良后建立 AMI 家兔模型。手术用 20%乌拉坦(5 ml/kg)麻醉固定,连接体表心电图。胸部心前区刮毛后酒精碘伏消毒,沿家兔胸骨左缘斜向上切开皮肤及皮下筋膜,沿第四肋间插入开胸器,暴露心包,轻缓打开心包后找到家兔左冠状动脉前降支,用 0 号医用缝合线结扎。术中观察结扎家兔左心室下壁心肌颜色由红色变为深紫色,心电图 II 导联 ST 段弓背向上抬高 ≥ 0.25 mV 为造模成功标志。术后迅速缝合肌肉皮肤,局部消毒,每只家兔给予肌肉注射青霉素 8 万 U,每日 1 次,持续 3 天抗感染。实验过程中因麻醉意外、手术意外等死亡的动物均不列入实验动物内。36 只家兔术后 48 h 存活 32 只,AMI 家兔采用随机数字表法分为模型组和丹参注射液组各 16 只。另设假手术组 16 只,假手术组只穿线不结扎。丹参注射液组给予丹参注射液 0.5 ml/100 g 灌胃,每日 1 次,连续灌胃 3 周;假手术组和模型组常规饲养 3 周。

1.4 观察指标及方法

实验期间观察各组家兔一般情况,包括饮食、活动、反应能力、体重等。用 XDH-3 心电图机动态监测体表心电图(ECG)。常规麻醉后进行兔左颈总动脉插管术,参照文献[5]方法进行心功能、左心室

重构参数测定,应用 RM6280 多道生理信号采集处理系统测量左室收缩末压(LVESP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室内压变化速率峰值(dp/dt_{max})、心输出量(CO);待反应心功能的相关指标测定后,测量家兔体重,然后迅速开胸提取心脏,用生理盐水打入主动脉充分冲洗心脏残血,分离心室,迅速用电子天平称心室重量(HW)后放入 4%多聚甲醛固定液中固定心室,6 天后于心脏长轴中点横切心脏,直接测量左心室腔内径(D),计算心室重量指数^[6](VWI)=HW/体重。上述各指标均于术后 1 周、3 周观察 1 次,每次 8 只。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。

2 结果

2.1 各组家兔不同时间一般情况比较

术后 1 周模型组、丹参注射液组家兔食量减少、活动少、反应能力差,假手术组食量正常、反应正常。术后 3 周模型组食量进一步减少、活动能力差、反应迟钝;丹参注射液组食量恢复,假手术组食量正常,活动、反应能力适中。术后 1 周假手术组、模型组、丹参注射液组家兔体重分别为(1.78±0.21) kg、(1.76±0.18) kg、(1.80±0.21) kg,术后 3 周分别为(1.85±0.22) kg、(1.77±0.20) kg、(1.88±0.23) kg,各组各时间点体重比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组家兔不同时间 ECG 比较

模型组与丹参注射液组手术过程中即可发现左心室下壁心肌颜色由红色变为深紫色,ECG 显示 ST-T 段均弓背向上抬高,幅度均 ≥ 0.25 mV。术后 1 周,丹参注射液组与模型组 ECG 显示 ST-T 段与术中相比有回落,但丹参注射液组 ST-T 段回落较模型组明显,假手术组 ECG 无变化。术后 3 周,丹参注射液组与模型组 ECG 显示 ST-T 段回落致正常水平,但模型组同时 ECG 显示出宽大的病理性 Q 波,丹参注射液组病理性 Q 波仅有 2 只,假手术组 ECG 无变化。

2.3 各组家兔不同时间心功能参数比较

表 1 示,术后 1 周模型组较假手术组 LVESP 降低、LVEDP 升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);术后 3 周模型组与假手术组比较,LVSEP、dp/dt_{max} 和 CO 明显下降,LVEDP 明显增加($P<0.05$ 或 $P<$

表 1 各组家兔不同时间心功能参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	动物数	LVESP(mmHg)	LVEDP(mmHg)	dp/dt _{max} (mmHg/s)	CO(ml/min)
假手术组	术后 1 周	8	106.74±10.33	2.12±1.01	447.20±81.56	201.30±21.25
	术后 3 周	8	105.63±7.36	2.09±0.63	426.30±80.22	204.60±33.16
模型组	术后 1 周	8	63.27±8.63*	6.86±1.23**	399.10±76.18	181.20±30.11
	术后 3 周	8	79.22±6.38*	7.46±2.05**	307.50±73.24*	156.20±28.07*
丹参注射液组	术后 1 周	8	94.36±5.15△△	3.57±0.95△△	406.70±84.21	200.10±31.14
	术后 3 周	8	99.26±8.11△△	4.34±1.38△△	413.20±69.87△	190.10±29.35△

注:与假手术组同时间比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组同时间比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

表 2 各组家兔不同时间左心室重构参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	动物数	HW(g)	VWI(g/kg)	D(mm)
假手术组	术后 1 周	8	2.42±0.04	1.32±0.08	12.36±0.78
	术后 3 周	8	2.41±0.06	1.26±0.06	12.17±0.85
模型组	术后 1 周	8	2.40±0.05	1.43±0.15	14.21±0.74
	术后 3 周	8	3.09±0.02*	1.72±0.13*	15.33±0.92**
丹参注射液组	术后 1 周	8	2.38±0.10	1.35±0.11	13.78±0.82
	术后 3 周	8	2.71±0.11△	1.39±0.07△	13.23±0.84△△

注:与假手术组同时间比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组同时间比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

0.01);术后 1 周丹参注射液组较模型组 LVESP 升高、LVEDP 降低($P<0.01$),术后 3 周丹参注射液组较模型组 LVSEP、dp/dt_{max} 和 CO 明显升高,LVEDP 明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.4 各组家兔不同时间左心室重构参数比较

表 2 示,术后 1 周各组家兔左心室重构参数比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后 3 周模型组与假手术组比较,HW、VWI 升高,D 明显增大($P<0.05$ 或 $P<0.01$);丹参注射液组与模型组比较,HW、VWI 下降,D 明显减小($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3 讨论

丹参注射液的主要成分丹参是多年生草本唇形科鼠尾草属植物丹参的干燥根,味苦,性微寒,归心、心包、肝经。现代医学研究证实^[7],丹参对心肌钙反常损伤具有明显的保护作用,能够减轻钙反常过程中心肌组织钙沉积和心肌损伤所致的蛋白酶的释放,降低钙摄取量。另外,丹参使心室肌单细胞快反应动作电位的幅度降低,达峰值的时间延长^[8],提示丹参对钠通道也有一定的阻断作用。本研究表明,AMI 后家兔食量减少、活动少、反应能力差,模型组 ECG 显示出宽大的病理性 Q 波,而丹参注射液组家兔食量恢复,病理性 Q 波仅有 2 只,提示丹参注射液对改善 AMI 症状有一定疗效。

影响心脏正常生理功能的主要因素有心脏的前负荷、后负荷、心肌收缩力和心率,而 CO 的大小取

决于心率和每搏输出量,而每搏输出量的多少取决于心室肌收缩强度和收缩速度^[9-11]。AMI 发生时,心外膜冠状动脉血流中断,发生前向性缺血,其主要支配的心肌会出现细胞凋亡和组织坏死,受损的心肌收缩舒张功能异常会使得整个左心室血液输出功能减弱,这样就导致了每搏输出量的减少。本实验结果显示,模型组术后 1 周、3 周心功能参数 LVSEP、dp/dt_{max} 和 CO 明显下降,LVEDP 明显增加,这表明 AMI 后家兔左心室收缩和舒张功能明显受到了损伤。丹参注射液组术后 1 周、3 周后与同时间模型组相比 LVSEP、dp/dt_{max} 和 CO 明显升高,LVEDP 明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),提示丹参注射液对于预防和改善心肌的收缩、舒张能力,维护心肌正常生理功能具有重要作用。

左心室重构是心力衰竭的病理学特征,从心脏的几何学结构及心脏本身质量上来看,左心室重构的早期,主要是梗死扩展引起的区域性室壁扩张,证实往往发生在 AMI 后 3 小时至 6 周左右^[12]。本实验结果显示,模型组家兔术后 3 周 HW、VWI 升高,D 明显增大,而使用丹参注射液后 HW、VWI 下降,D 明显减小,这说明丹参注射液可以改善 AMI 后的梗死段心肌膨胀以及非梗死段心肌细胞反应性肥厚状态,使得心室腔容积减小降低 AMI 后心脏的损害。

综上所述,丹参注射液能明显改善家兔 AMI 后心脏的功能状态,增加心输出量,有利于左心室重构

的发生发展,为本药的临床研究提供了实验依据。

参考文献

- [1]孙可青,徐长庆,王新一,等.丹参素的抗心律失常作用及其电生理机制的研究[J].中国中医药科技,2000,7(3):171-172.
- [2]徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:1052-1054.
- [3]陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1996:564.
- [4]Olivetti G, Capasso JM, Meggs LG, et al. Cellular basis of chronic ventricular remodeling after myocardial infarction in rats [J]. Circ Res, 1991, 68(3): 856-869.
- [5]Jugdutt BI, Khan MI, Jugdutt SJ, et al. Effect of prolonged inotropic stimulation on ventricular remodeling during healing after myocardial infarction in the dog: mechanistic insights[J]. J Am Coll Cardiol, 1996, 27(7): 1787-1795.
- [6]Fraccarollo D, Galuppo P, Hildemann S, et al. Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(9): 1666-1673.
- [7]Lin TJ, Liu GT. Protective effect of salvianolic acid A on heart and liver mitochondria injury induced by oxygen radicals in rats[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 1991, 5(4): 276-281.
- [8]Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2003, 107(20): 2559-2565.
- [9]王雪芳,刘艳明.苦参碱对低钙诱发豚鼠心律失常的电生理影响[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(6):633-634,639.
- [10]姚泰.生理学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:182-183.
- [11]张长翼,邱汉婴.丹参酮Ⅱ-A磺酸钠对兔在体心室电生理及实验性心律失常的影响[J].汕头大学医学院学报,2008,21(1):34-36.
- [12]Korup E, Dalsgaard D, Nyvad O, et al. Comparison of degrees of left ventricular dilation within three hours and up to six days after onset of first acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1997, 80(4): 449-453.

(收稿日期:2012-11-02;修回日期:2013-02-01)

[编辑:邓媛]

浓缩包装 1+1 膏剂生产全自动

— 真空浓缩收膏机 开启膏方制作自动化新革命

东华原医疗历经数年精心研制而成的全新产品。采用真空浓缩、低温提取技术,科技含量更高、功能更强大;产品兼具压力和无压力双重煎煮功能,每小时可实现3000—4000毫升收膏量,远超传统膏方制作工艺;根据需求,全自动化包装机可进行10—50毫升不同容量产品的包装,更实用更便捷!



(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

北京东华原医疗设备有限公司

网址: www.donghuagroup.com / www.donghuayuan.com

400-888-0258 800-810-0359