



本文经编委遴选,英文版将通过 ScienceDirect 全球发行。

刺丹混合液对急性心肌缺血大鼠血流动力学的影响*

□徐瑞鑫 谭银丰 李廷利**

(黑龙江中医药大学药学院 哈尔滨 150040)

摘 要:目的:研究刺丹混合液对急性心肌缺血大鼠的血流动力学影响。方法:结扎左冠状动脉前降支,将充满1%肝素生理盐水的塑料导管从右颈总动脉一直插入到左心室,记录大鼠冠脉结扎15min后左心室压力变化。结果:刺丹混合液能有效对抗急性心肌缺血大鼠左室收缩峰压(LVSP)的下降($P<0.05$)、有效对抗左室压力最大变化速率($\pm dp/dt_{max}$)的下降($P<0.05$)和左室舒张末期压(LVEDP)的升高($P<0.05$),与刺五加组比较,作用优于刺五加注射液和丹参注射液单用($P<0.05$)。结论:刺丹混合液对大鼠急性心肌缺血有明显的保护作用。

关键词:刺丹混合液 急性心肌缺血 血流动力学

丹参注射液和刺五加注射液是目前临床常用的治疗心血管疾病的中药注射剂,经多年临床验证,二者在抗心肌缺血方面具有确切的疗效。近年来,临床已有将丹参注射液和刺五加注射液合并用药治疗缺血性心脏病的报道,并取得了较好的治疗效果,但其作用尚未相关的药效学和药动学的研究报道。本实验前期研究已确定刺五加注射液(以紫丁香苷含量计)和丹参注射液(以原儿茶醛含量计)的最佳配比。本文从动物实验水平,研究丹参注射液和刺五加注射液的混合液(以下称之为刺丹混合液)对急性心肌缺血大鼠的血流动力学的影响,为刺丹混合液在临床应用提供药学实验依据,并为其作为新药的开发奠定实验基础。

一、材料与方法

1. 药 物

丹参注射液:规格 250mL/瓶(含原儿茶醛 $2.916\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,合生药 $5.8\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,批号:060530);

刺五加注射液:规格 250mL/瓶(含紫丁香苷 $1.58\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,合生药 $5.3\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,批号:060530)。

以上药物均由黑龙江省乌苏里江药业提供。

2. 动 物

Wistar 大鼠(清洁级,3月龄,雌雄各半, $220\pm 30\text{g}$;黑龙江中医药大学实验动物中心提供,许可证号:黑动字第 P00700619)。

3. 试 剂

肝素钠注射液(江苏万邦医药有限公司,规格 500mL/瓶,批号:20050928);

乌拉坦(上海三浦化工有限公司,批号:

收稿日期:2009-07-21

修回日期:2009-12-02

* 黑龙江省科技厅科技攻关计划项目(2006G1067-00):中药7类新药刺丹注射液的临床前研究,负责人:李廷利。

** 联系人:李廷利,教授,国务院特殊津贴享受者,主要研究方向:天然药物的活性及其作用机制,Tel:0451-82193038,E-mail:lit-tingli8888@sohu.com。

20060418);

氯化钠(分析纯,天津北方天医化学试剂厂,批号:20051218)。

4. 仪器

16道生理记录仪(型号:MP-100,美国BIOPAC公司);

恒流泵(型号:BT01-100,保定兰格恒流泵有限公司);

小动物呼吸机(江西特力麻醉呼吸设备有限公司);

分析天平(梅特勒-托力多仪器上海有限公司)。

5. 方法

按取整原则将刺丹混合液配制5个不同浓度水平的剂量组,给药剂量按下表配制(分别以含紫丁香苷、原儿茶醛为计量^[1])(见表1)。

取Wistar大鼠,雌雄各半,10%乌拉坦腹腔注射麻醉($1\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),仰位固定^[2-3]。记录给药前大鼠II导心电图,心电不正常大鼠剔除。将筛选后的大鼠随机分为模型、假手术、刺丹混合液5个剂量组、刺五加注射液组(以紫丁香苷计 $1.44\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和丹参注射液组(以原儿茶醛计 $5.76\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)9组。剥离大鼠颈静脉,用恒流泵静脉注射药液^[4]。假手术组和模型组给予生理盐水。给药完毕后,剥离大鼠右侧颈总动脉,插入充满1%肝素生理盐水的导管,连接到压力换能器,剥离大鼠气管,进行气管插管,接小动物呼吸机,呼吸频率90次/min,呼吸比为1:1。将大鼠胸部去毛,于左侧第3、4肋间开胸暴露心脏,撕开心包膜,轻压左侧胸部,挤出心脏,在左心耳与肺动脉圆锥之间,左心耳下缘2~3mm处进针结扎左冠状动脉前降支(3×8圆针、医用6-0#真丝线),假手术组只穿线不结扎心脏放回胸腔,在胸腔内放一自制带注射器塑料管,缝合切口^[4]。继续将充满1%肝素生理盐水的塑料导管从右颈总动脉一直插入到左心室,记录大鼠冠脉结扎15min后左心室压力变化。

二、结果

大鼠冠状动脉结扎15min后左心室压力变化,见表2。

1. 对心肌缺血大鼠左室舒张末期压的影响

与模型组相比,假手术组、丹参注射液组、刺五加注射液组和混合液的5个剂量组左室舒张末期压明显下降,说明心肌缺血大鼠心脏舒张功能有明显提高(混合液第5组除外,浓度过低),见图1。

2. 对心肌缺血大鼠左室收缩峰压的影响

与模型组相比,假手术组、丹参注射液组、刺五加注射液组和混合液的5个剂量组左室收缩峰压显著提高,说明心肌缺血大鼠心脏收缩功能明显加强,见图2。

3. 对心肌缺血大鼠左室压力最大变化速率的影响

与模型组相比,假手术组、丹参注射液组、刺五加注射液组和混合液的5个剂量组左室压力最大上升和下降速率明显提高,说明心肌缺血大鼠心脏收缩幅度显著增加,见图3和图4。

三、结论与讨论

心肌缺血造成心肌区域性收缩功能障碍,表现为心肌收缩力减弱,心排出量减少,同时缺血心肌舒张功能降低,表现为左心室压力曲线最大下降速率($-\text{dp}/\text{dtmax}$)减低,LVEDP升高, $-\text{dp}/\text{dtmax}$ 是心肌舒张参数和心肌早期舒张功能改变的敏感指标^[5];

表1 刺丹混合液紫丁香苷与原儿茶醛含量

组别	一组 ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	二组 ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	三组 ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	四组 ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	五组 ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)
紫丁香苷	4.40	2.20	1.10	0.55	0.275
原儿茶醛	5.76	2.88	1.44	0.72	0.360

表2 刺丹混合液对心肌缺血大鼠血流动力学的影响($\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	LVEDP (mmHg)	LVSP (mmHg)	$-\text{dp}/\text{dtmax}$ (mmHg/s)	$+\text{dp}/\text{dtmax}$ (mmHg/s)
模型	7.56±2.78	99.29±11.42	1938.5±356.3	2012.8±408.1
假手术	-4.97±1.54**	160.48±16.11**	3856.4±315.3**	3540.0±255.3**
一组	4.66±2.32*	132.64±25.23*	3006.9±793.0■	2849.5±782.8*
二组	4.33±1.86*	130.71±27.20*	2819.5±739.3*	2887.1±737.2*
三组	4.39±2.06*	138.47±18.44*■▲	3025.4±490.5*■▲	2991.6±451.3*■
四组	4.47±2.82*	122.22±20.09*	2635.7±587.7*	2606.8±570.1*
五组	7.46±2.84■▲	112.33±13.81	2301.1±388.1	2212.0±312.4*▲
丹参注射液	4.97±1.51*	123.77±21.31*	2478.5±520.4*	2509.2±500.2*
刺五加注射液	4.50±1.64*	127.02±14.46*	2712.0±358.6*	2735.8±416.8*

注:1mmHg≈0.133 kPa,与模型组相比* $P<0.05$ ** $P<0.01$;

混合液5个剂量组与丹参组比较:■ $P<0.05$;

混合液5个剂量组与刺五加组比较:▲ $P<0.05$ 。

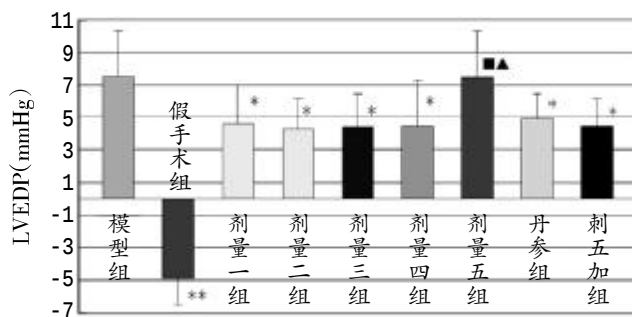


图1 刺丹混合液对心肌缺血大鼠左室舒张末期压的影响

注:与模型组相比 * $P<0.05$, ** $P<0.01$;

混合液 5 个剂量组与丹参组比较: ■ $P<0.05$;

混合液 5 个剂量组与刺五加组比较: ▲ $P<0.05$ 。

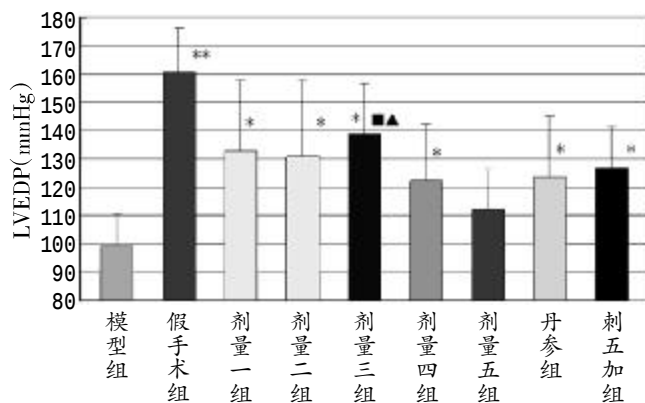


图2 刺丹混合液对心肌缺血大鼠左室收缩峰压的影响

注:与模型组相比 * $P<0.05$, ** $P<0.01$;

混合液 5 个剂量组与丹参组比较: ■ $P<0.05$;

混合液 5 个剂量组与刺五加组比较: ▲ $P<0.05$ 。

LVEDP 的改变与心室容积、舒张功能和心室顺应性有关^[6]。舒张期冠脉的灌注压差减少,导致心肌缺血进一步加重,进而形成缺血性心脏病。缺血性心脏病最常见的病因是冠状动脉粥样硬化,粥样硬化可累及冠脉四支中的一、二或三支,亦可四支同时受累。其中以左前降支受累最为多见,病变也最重。因此,本实验采取结扎左冠状动脉前降支,以造成急性心肌缺血的模型。

实验中冠状动脉结扎后, LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 均下降,说明心脏的收缩功能降低,左室舒张末期压(LVEDP)升高,说明心脏舒张功能也降低,前负荷增加。本研究测量心肌缺血 15min 时的大鼠血流动力学状态,结果表明刺丹混合液能对抗 LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 的下降和 LVEDP 的升高,以剂量三组作用效果最佳,剂量五组由于浓度过低,为无效剂量。由表 2

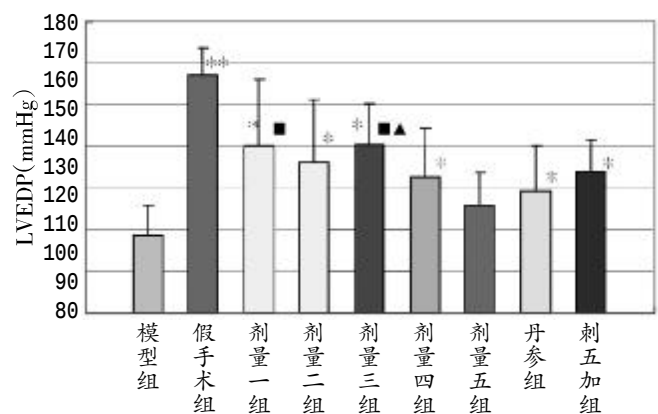


图3 刺丹混合液对心肌缺血大鼠左室压力最大下降速率的影响

注:与模型组相比 * $P<0.05$, ** $P<0.01$;

混合液 5 个剂量组与丹参组比较: ■ $P<0.05$;

混合液 5 个剂量组与刺五加组比较: ▲ $P<0.05$ 。

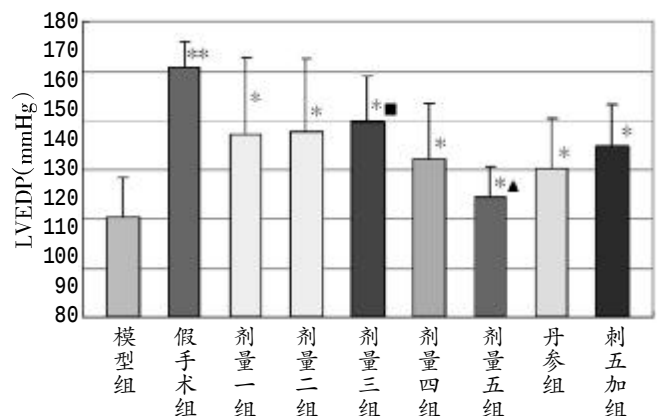


图4 刺丹混合液对心肌缺血大鼠左室压力最大上升速率的影响

注:与模型组相比 * $P<0.05$, ** $P<0.01$;

混合液 5 个剂量组与丹参组比较: ■ $P<0.05$;

混合液 5 个剂量组与刺五加组比较: ▲ $P<0.05$ 。

可见,在提高心肌缺血大鼠心脏舒张功能方面,剂量三组作用优于丹参组,且与刺五加组作用相当;在加强心肌缺血大鼠心脏收缩功能方面,剂量三组作用均优于刺五加组和丹参组;在增加心肌缺血大鼠心脏收缩幅度方面,剂量三组作用优于刺五加组,明显高于丹参组。

综上所述,刺丹混合液(以紫丁香苷 $1.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和原儿茶醛 $1.44\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 混合)在改善心肌缺血的作用上优于刺五加注射液和丹参注射液单用,并为临床上二药合用提供了实验依据,为刺丹混合液在临床上的大范围应用和其作为新药的开发奠定了实验基础。

参考文献

- 1 谭银丰,李廷利,刘湘杰,等.丹参注射液对大鼠实验性心肌缺血的保护作用.辽宁中医药大学学报,2008,10(8):157-158.
- 2 周文武,林玲,陈军,等.冠脉结扎法制作大鼠心肌缺血模型.中国实验动物学报,2004,4(12):226-230.
- 3 黄秀兰,王伟,周亚伟.淫羊藿总黄酮注射液对大鼠实验性心肌缺血的保护作用.中国中西医结合杂志,2006,1(26):68-71.
- 4 汪长生,杨解人,桂常青,等.丹参注射液对大鼠急性心肌缺血及血流变学的影响.中国临床药理学与治疗学,2002,7(1):30-32.
- 5 Lorell BH, Wexler LF. The influence of pressure overload left ventricular hypertrophy on diastolic properties during hypoxia in isovolumically contracting rat hearts. Circ Res, 1986, 58(5):653-663.
- 6 彭涛,王佐正,周永忠,等. L-NNA 对大鼠血流动力学的影响.宁夏医学杂志,2006,12(28):886-888.

Impact of CIDAN Mixture on the Hemodynamics Status of Acute Myocardial Ischemia Rats

Xu Ruixin, Tan Yinfeng, Li Tingli

(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: This work aimed to study the impact of the *Salvia miltiorrhiza* injection and *Acanthopanax senticosus* injection mixture (called CIDAN mixture below) on the hemodynamics status of acute myocardial ischemia rats. The ramus descendens anterior arteriae coronariae sinistae of experimental rats were ligated. A plastic angio catheter full of 1% liquemine was inserted into the left ventricles from the right common carotid artery. The change of the left ventricular pressure was observed 15 min from the ligation. CIDAN mixture increased the left ventricular systolic pressure (LVSP) ($P < 0.05$) and the left ventricular maximum pressure rate of change ($\pm dp/dt_{max}$) ($P < 0.05$), and reduced the left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) ($P < 0.05$) of the 15min acute myocardial ischemia rats. The results show that the mixture effect is better than that of *Acanthopanax senticosus* injection or *Salvia miltiorrhiza* injection alone, and thus effectively protect the rats suffering from acute myocardial ischemia.

Keywords: *Salvia miltiorrhiza* injection; *Acanthopanax senticosus* injection; Myocardial ischemia; Haemodynamics

(责任编辑:王 瑀, 责任译审:张立崑)

研究发现植物抗旱具体机制

植物体内的一种激素脱落酸可帮助植物对抗干旱等恶劣生存条件,但科学界对这类植物激素的具体作用机制却知之甚少。西班牙等国研究人员日前发现脱落酸帮助植物抗旱的具体机制,为有效提高植物抗旱能力开辟了新思路。

此前研究曾发现,在正常环境下,植物体内一种名为 PP2C 的蛋白质会阻止脱落酸发挥作用,当植物处于极度干旱条件下时,这种阻断作用就会消失,植物细胞中脱落酸的含量上升,从而帮助植物抗旱。研究同时认为,PP2C 蛋白质并不会直接作用于脱落酸,而是通过另外一群蛋白质间接发挥作用。这些“中介蛋白质”究竟如何协调二者间的关系一直是科研人员的兴趣所在。

西班牙国家研究委员会和位于法国的欧洲分子生物学实

验室的研究人员在最近一期英国《自然》杂志上报告说,他们对这些“中介蛋白质”中一种名为 PYR1 的蛋白质进行三维结构分析后发现,这种蛋白质如同一只手,当植物体内的脱落酸含量少时,“手”处于张开状态,允许 PP2C 蛋白质阻止脱落酸发挥作用。当植物因环境刺激产生大量脱落酸时,这只“手”就会合拢,紧紧握住脱落酸,把 PP2C 蛋白质阻挡在外,防止其影响脱落酸的作用。

研究人员指出,他们的研究再次确认了上述“中介蛋白质”是天然脱落酸的一类重要受体。了解其与脱落酸相互作用的具体机制,就可以更有效地帮助植物具备更强的抗旱能力。

(文 摘)