



本文经编委遴选,英文版将通过 ScienceDirect 全球发行。

心宁片对麻醉犬急性心肌缺血的保护作用*

□蔡光先** (湖南中医药大学 长沙 410208)

王宇红 (湖南中医药大学第一附属医院中药药理(心血管)实验室 长沙 410007)

摘要:目的:观察心宁片对实验性心肌缺血的保护作用。方法:结扎犬冠状动脉前降支制备犬急性心肌梗死模型;超声多普勒方法测定心肌血流量;用心外膜电图描记和硝基蓝四唑(N-BT)组织化学染色方法计算心肌缺血程度及心肌梗死面积;放射免疫法测定血浆内皮素(ET)和血栓烷素 B_2 (TXB₂)的含量。结果:心宁片 $1.2、0.6g \cdot kg^{-1}$,于药后30~180min能明显减轻由心外膜电图标测的犬心肌缺血程度;缩小经NBT染色所显示的梗死区;于药后30~120min显著增加缺血心脏的心肌血流量;对心肌缺血及心肌梗死引起的血浆ET和TXB₂的含量升高有明显的抑制作用,升高心肌缺血时血浆6-Keto-PGF_{1 α} 和6-Keto-PGF_{1 α} /TXB₂的比值。结论:心宁片对犬急性心肌缺血和心肌梗死有明显的保护作用,其作用机制可能与抑制ET、TXA₂的释放,升高6-Keto-PGF_{1 α} 含量,增加心肌血流量,从而改善受损心脏的功能有关。

关键词:心宁片 心肌缺血 心肌血流量 心外膜电图 内皮素 血栓烷素 B_2 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.05.015

心宁片由黄芪、丹参、川芎、三七等多种药味制成的中药复方制剂,具有活血化瘀、通脉止痛之功效,主要用于冠脉硬化引起的心绞痛、胸闷气短、心气不足、瘀血作痛等症。临床研究表明^[1],心宁片能改善心绞痛发作次数、持续时间与疼痛程度和硝酸甘油用量,且对气短、倦怠乏力疗效均优于对照药复方丹参滴丸。实验研究表明^[2-3],心宁片具有明显的改善麻醉正常犬的心肌血液供应,降低心肌耗氧量,改善心脏的泵血功能;改善血瘀模型大鼠的血液流变学、抗血栓形成与抗心肌缺血等作用。本文采用国内外常用的结扎冠状动脉左前降支的方法

复制犬急性心肌缺血模型,拟观察心宁片对犬急性心肌缺血的保护作用,并初步探讨其抗心肌缺血的作用机理。

一、材料与方

1. 实验材料

(1)药物和主要试剂。

心宁片由湖南中医药研究院提供,批号:20060508。合心爽片(盐酸地尔硫卓片),30mg/片,天津田边制药有限公司,批号:0603030。通心络胶囊,0.26g/粒,石家庄以岭药业股份有限公司,批号:060424。0.9%氯化钠注射液,北京双鹤药业股份有限公司生产,批号:010607122。内皮素(ET)、血浆血栓素

收稿日期:2010-06-24

修回日期:2010-09-06

* 湖南省科技厅重点项目(05SK2007):治疗冠心病五类新药心宁缓释片的研制,负责人:蔡光先。

** 联系人:蔡光先,本刊编委,教授,博士生导师,主要研究方向:中西医结合内科研究,E-mail:hn-chaowei@163.com。

B₂(TXB₂)和 6-酮-前列腺素 F_{1a}(6-Keto-PGF_{1a})放免药盒,均由北京福瑞生物工程公司提供,批号:0808。硝基蓝四唑(N-BT),由索莱宝科技有限公司提供,批号:N8140。

(2) 实验动物。

健康成年杂种犬 36 只,雌雄兼用,体重(11.50±1.32)kg,由长沙市开福区东创实验动物服务部提供。实验动物生产许可证号为 scxk(湘)2006-0001。

(3) 主要仪器。

16 导多功能生理记录仪(MP-150 型,美国 BIOPAC);超声多普勒血流仪(CBI-8000 型,美国);心外膜电极(XDJ-30 心外膜电极);NOVA 血氧测定仪(美国 Nova Biology 公司);麦克奥迪图像分析系统(麦克奥迪公司);RT-1904C 半自动生化分析仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司)。

2. 实验方法

(1) 动物模型复制。

参照文献方法^[6-7]建立犬心肌缺血动物模型并描记心外膜电图,结扎冠脉左前降支(LAD)15min,进行记录,作为给药前对照值。实验药物用生理盐水配制成同体积(3mL·kg⁻¹),经十二指肠给予所试药物。于药后 30、60、120、180min 4 个时间点再次记录 30 个标测点心外膜电图,结果记录于 MP-160 型多导生理记录仪。以 ST 段升高大于 2mV 为判断标准,计算心肌缺血程度(ST 段升高总 mV 数 Σ-ST)。

(2) 实验动物分组。

动物随机分为 6 组,分别为:模型组(生理盐水 3mL·kg⁻¹)、合心爽组(5mg·kg⁻¹)、通心络组(0.1g·kg⁻¹)、心宁低、中、高剂量组(0.3、0.6、1.2g·kg⁻¹)每组 6 只。

(3) 检测项目。

心肌缺血程度测定:于药后 30、60、120、180min 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(Σ-ST;以 S-T 段升高总 mV 数)。

冠脉血流量测定:分离冠状动脉左旋支,放置超声血流探头,测定心脏冠脉血流量(CBF),利用公式计算每 100g 心肌血流量(MBF): $MBF=(CBF/心脏重量) \times 100 \times 3$ 。

心肌梗死范围测定:药后 180min 记录完毕,立即取下心脏,生理盐水冲洗,称全心重量,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,称重后置于硝基四氮唑兰(N-BT)染液中,

常温染色 15min。用图像分析系统测量每片心肌双侧的梗塞区(N-BT 非染色区)与非梗塞区(N-BT 染色区),计算每片心肌的面积、心室总面积和梗塞区总面积;计算梗塞区占心室及占全心脏的百分比。

ET、TXB₂ 及 6-Keto-PGF_{1a} 含量的测定:放免法测定血浆 ET、TXB₂ 及 6-Keto-PGF_{1a} 的含量。

3. 统计学处理

以不同观察时间的实测值进行给药前后自身比较,其变化百分率进行组间比较。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,SPSS15.0 统计软件进行统计学处理,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-q 检验,组内比较采用 t 检验, P<0.05,有统计学意义。

二、结果

1. 心宁片对犬心肌缺血程度(Σ-ST)的影响

经十二指肠给药,心宁片 1.2、0.6g·kg⁻¹ 两个剂量组均有明显减轻心肌缺血程度(Σ-ST)与心肌缺血范围(N-ST)的作用,药后 30min 药物即可发挥作用,并持续至药后 180min。药后 180min,心宁 1.2g·kg⁻¹ 剂量组 Σ-ST 下降了 46.62%,N-ST 下降了 18.80%;心宁 0.6g·kg⁻¹ 剂量组 Σ-ST 下降了 38.42%,N-ST 下降了 16.88%。与药前及对照组比较,差异有统计学意义(P<0.05)。结果见表 1-2。

2. 心宁片对犬急性心肌梗塞面积的影响

以定量组织学 N-BT 染色法显示心肌梗塞面积,合心爽组梗死区占心脏及心室的百分比有显著缩小。心宁 1.2、0.6g·kg⁻¹ 剂量组可减少动物心肌梗塞区面积,与对照组比较均有显著性差异(P<0.01),其中 1.2g/kg 剂量组心肌梗塞区占心脏及心室的面积分别较生理盐水对照组降低 63.55%、62.28%;0.6g·kg⁻¹ 剂量组心肌梗塞区占心脏及心室的面积分别降低 54.67%、55.27%,与生理盐水组比较差异均有统计学意义(P<0.01)。结果见表 3、图 1-6。

3. 心宁片对实验性心肌缺血犬心肌血流量的影响

结扎麻醉犬冠状动脉形成心肌缺血后,冠脉血流量有短时间代偿性增加,增加幅度 10%左右。合心爽和心宁片有显著增加缺血心脏冠脉血流量的作用,其中心宁片 1.2、0.6g·kg⁻¹ 剂量组药后 30~180min 冠脉血流量均有大幅度增加,最高增加幅度分别达 30%、27%左右,与对照组比较,差异有统计学意义(P<0.05)。结果见表 4。

4. 心宁片对犬血浆 ET、TXB₂ 及 6-Keto-PGF_{1α} 含量的影响

持续结扎犬冠状动脉过程中,生理盐水组动物血浆内皮素、血栓素释放明显增加、6-Keto-PGF_{1α} 量

显著降低。与生理盐水组比较,心宁片高、中剂量组均可不同程度的降低心肌缺血动物血浆 ET、TXB₂ 含量,升高犬血浆中 6-Keto-PGF_{1α} 含量与 6-Keto-PGF_{1α}/TXB₂ 的比值,差异具有统计学意义(P<0.05)。

表 1 心宁片对犬急性心肌缺血程度(Σ-ST)及其百分率的影响($\bar{x}\pm s, n=6, mV, \%$)

组别	剂量(g·kg ⁻¹)	药前值	Σ-ST/				
			药后 30min	药后 60 min	药后 90 min	药后 120 min	药后 180 min
模型组	3mL	418.83±75.58	437.50±57.84 (105.59±11.07)	467.67±71.98 (112.80±12.54)	437.33±58.76 (105.25±7.17)	425.33±51.67 (103.09±13.46)	437.33±78.34 (104.69±6.71)
合心爽	0.005	396.67±68.65	288.83±57.75 ^{**} (73.45±12.89 ^{**})	262.00±64.51 ^{***} (65.59±9.51 ^{**})	242.83±58.23 ^{***} (60.93±8.95 ^{**})	221.50±39.45 ^{***} (56.20±7.76 ^{**})	206.83±34.68 ^{***} (52.57±7.41 ^{**})
通心络	0.1	417.17±85.51	379.25±73.79 (91.68±13.13)	357.51±76.09 ^{**} (87.50±18.56)	311.00±71.07 ^{**} (75.00±11.32 ^{**})	283.33±68.48 ^{**} (68.38±12.39 ^{**})	277.10±72.77 ^{***} (65.97±8.94 ^{**})
心宁片	0.3	365.00±74.68	364.70±111.50 (98.29±19.87)	353.67±74.88 ^{**} (97.22±12.97)	364.83±62.09 (101.27±13.95)	361.17±55.66 (100.47±12.60)	370.33±60.20 (102.78±11.84)
心宁片	0.6	396.54±72.58	360.43±56.99 (92.06±12.35)	330.30±56.43 ^{**} (85.03±18.10)	274.34±62.39 ^{***} (69.86±14.83 ^{**})	262.42±58.78 ^{***} (67.07±14.51 ^{**})	241.70±71.37 ^{***} (61.58±15.21 ^{**})
心宁片	1.2	387.81±37.67	322.60±63.55 ^{**} (84.05±19.44 [*])	270.30±53.15 ^{***} (70.27±15.27 ^{**})	249.56±61.35 ^{**} (65.02±17.85 ^{***})	224.17±55.50 ^{***} (58.15±15.17 ^{**})	205.50±40.22 ^{***} (53.41±11.65 ^{**})

注:()内为变化百分率与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01; 药前自身比较: #P<0.05 ##P<0.01(表 2 同)。

表 2 心宁片对心肌缺血犬缺血范围(N-ST)及其百分率的影响($\bar{x}\pm s, n=6, \%$)

组别	剂量(g·kg ⁻¹)	药前值	N-ST				
			药后 30min	药后 60 min	药后 90 min	药后 120 min	药后 180 min
模型组	-	29.00±1.10	29.17±1.17 (100.59±2.56)	28.67±1.51 (98.89±4.76)	28.75±1.17 (99.18±3.32)	29.18±0.96 (100.69±3.33)	29.17±0.75 (100.64±2.62)
合心爽	0.005	29.50±0.84	28.67±0.82 ^{**} (96.67±3.33 ^{**})	25.33±1.21 ^{***} (85.95±4.86 ^{**})	25.00±0.89 [#] (84.57±2.91)	23.50±1.38 ^{***} (80.55±2.66 ^{**})	23.67±1.63 ^{***} (79.91±6.55 [*])
通心络	0.1	29.00±1.26	28.17±0.75 (97.23±3.43)	27.50±1.05 ^{**} (94.92±4.13 [*])	26.33±1.03 [#] (90.89±3.96)	26.17±1.33 ^{***} (90.25±3.22 ^{**})	26.17±1.47 [#] (90.25±3.85 [*])
心宁片	0.3	29.33±0.82	28.67±1.03 (97.74±2.80)	28.50±1.05 (97.18±3.33)	28.50±1.05 (97.20±3.98)	28.50±1.05 (97.18±3.33)	28.67±1.21 (97.72±2.81)
心宁片	0.6	29.50±0.55	28.67±0.82 [*] (97.20±3.33)	26.33±2.58 ^{***} (89.29±8.77 ^{**})	25.50±3.15 [#] (86.51±11.12)	24.83±2.99 [#] (84.25±10.65 ^{**})	24.50±3.45 ^{***} (83.12±12.05)
心宁片	1.2	29.93±0.82	28.50±1.05 ^{**} (97.16±2.59)	25.33±2.66 ^{***} (86.30±7.82 ^{**})	25.00±2.76 [#] (85.17±8.27)	24.17±2.93 [#] (82.33±9.07 [*])	23.83±3.31 ^{***} (81.20±10.55)

表 3 心宁片对犬急性心肌梗死面积的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量(g·kg ⁻¹)	心脏面积/mm ²	心室面积/mm ²	梗塞区面积/mm ²	梗塞区/心脏%	梗塞区/心室%
生理盐水组	-	11364.26±1253.88	4290.83±945.44	996.26±297.12	8.89±2.82	20.12±3.56
合心爽	0.005	11152.62±1852.98	4581.48±992.96	359.40±187.64 ^{***}	3.21±1.48 ^{***}	7.40±3.09 ^{***}
通心络	0.1	11831.59±2009.75	4985.54±846.10	519.55±235.03 ^{***}	4.26±1.91 ^{***}	9.97±3.69 ^{***}
心宁片	0.3	10788.80±1263.37	4679.93±862.27	714.63±322.23 [*]	6.49±2.91	14.71±5.48 [*]
心宁片	0.6	10893.53±1364.51	4893.77±746.80	442.38±229.32 ^{***}	4.03±2.25 ^{***}	9.00±3.77 ^{***}
心宁片	1.2	11079.84±1424.16	4677.49±649.26	344.63±145.03 ^{***}	3.24±1.29 ^{***}	7.59±2.78 ^{***}

注:与生理盐水组比较: *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001。

图1 对照组(3mL·kg⁻¹)图2 合心爽组(5mg·kg⁻¹)

图3 通心络组0.1g(胶囊内容物)/kg



图4 心宁组0.6g(生药)/kg



图5 心宁组0.6g(生药)/kg



图6 心宁高剂量组0.6g(生药)/kg

结果见表5-8。

三、讨论

心肌缺血是冠心病发病的基本环节,心肌缺血缺氧进而发生心肌变性坏死是心肌梗死并导致心功能衰竭致死的根本原因,因此,抗心肌缺血是冠心病治疗的基础。

心宁片由黄芪、丹参、三七、川芎等中药配伍组成,根据冠心病“不通则痛”基本病机和“血得热则行、得寒则凝”的特点,从“寒”、“瘀”立论,功能益气活血、行气宽胸、散寒止痛。丹参主要活性成分丹参酮与丹酚酸B,对心血管系统作用表现为内皮细胞保护作用、扩张冠状动脉、抗心肌缺血作用、改善血液代谢作用以及对心肌细胞的保护作用^[8]。三七主要有效成分为三七总皂苷可抑制血栓形成,扩张外周血管,对实验性心梗和脑缺血-再灌注均有较好的保护作用^[9-11]。黄芪含有的黄芪皂苷与黄芪多糖等成份对在体大鼠心肌缺血-再灌注引起心功能损害具有保护作用,其机制可能涉及到能量代谢的改善或自由基生成的抑制和氧自由基的消除、促进NO释放^[12-13]。川芎的主要有效成份为四甲吡嗪和阿魏酸,具有扩张冠脉,降低动脉和冠状动脉阻力作用,其川芎

表4 心宁片对犬冠脉血流量的影响($\bar{x}\pm s, n=6, \text{mL}\cdot 100\text{g}^{-1}\cdot \text{min}^{-1}, \%$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	心肌血流量					
		正常值	药前	药后 30min	药后 60 min	药后 120 min	药后 180 min
模型组	3mL	84.75±27.98	89.80±20.58 (108.80±14.63)	88.07±26.69 (104.55±9.28)	88.11±24.66 (105.21±11.94)	89.08±36.54 (103.00±11.64)	86.10±26.45 (101.98±9.12)
合心爽	0.005	80.25±27.15	84.63±30.62 (105.05±4.87)	103.18±33.37 (129.49±13.15**)	104.56±51.56 (125.31±19.14*)	101.21±41.39 (118.73±35.61)	95.81±44.66 (116.87±27.16)
通心络	0.1	73.23±29.12	81.90±44.89 (105.27±21.04)	88.42±43.72 (118.59±16.08)	97.47±40.87 (133.34±15.41**)	91.32±42.14 (121.80±10.24)	91.77±43.40 (122.51±12.34)
心宁片	0.3	88.59±25.44	89.51±28.85 (102.04±18.30)	97.14±31.61 (109.15±8.79)	100.27±37.32 (110.09±13.05)	99.96±40.25 (108.79±17.15)	100.47±38.92 (109.82±15.74)
心宁片	0.6	103.24±40.70	99.84±57.57 (93.15±17.49)	134.81±73.24* (125.24±20.80**)	139.99±58.52 (125.01±23.41*)	135.50±74.70 (125.08±20.73*)	118.35±39.12 (116.75±15.01)
心宁片	1.2	76.87±23.40	80.56±34.94 (101.14±15.48)	97.58±34.90 (125.20±12.86*)	103.87±45.94 (130.74±19.05*)	105.54±49.59 (131.70±23.17*)	107.72±44.98 (137.14±22.89*)

注:()内为变化百分率与模型组比较: *P<0.05, **P<0.01; 药前自身比较: #P<0.05, ##P<0.01, 下表同。

表5 心宁片对犬血浆 ET 的影响($\bar{x}\pm s, n=6, \text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}, \%$)

组别	剂量 ($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	ET					
		正常值	药前	药后 30min	药后 60min	药后 120min	药后 180min
模型组	3mL	53.10±22.56	55.40±20.75 (111.05±26.85)	57.71±16.04 (120.12±36.74)	61.55±21.57 (121.07±15.81)	63.77±20.29 (127.46±23.05)	65.50±21.23 (131.79±27.44)
合心爽	0.005	50.50±17.40	56.31±23.35 (110.25±22.12)	49.30±13.52 (100.15±13.98)	47.00±15.17 (94.27±8.42)	47.78±18.52 (93.71±16.80)**	54.60±19.94 (107.75±17.50)**
通心络	0.1	52.55±17.30	55.70±17.35 (107.38±19.37)	59.27±15.73 (114.63±11.22)	57.01±16.85 (110.59±22.14)	56.56±15.88 (109.55±17.03)	55.68±17.24 (107.14±15.78)**
心宁片	0.3	48.67±22.22	53.84±25.73 (109.14±13.03)	59.82±29.94 (120.70±12.55)	55.41±24.49 (114.66±7.47)	53.17±21.68 (112.58±12.98)	53.87±20.32 (115.64±17.41)
心宁片	0.6	52.36±14.62	58.45±12.95 (113.70±17.60)	53.50±11.96 (104.08±13.19)	50.87±13.92 (98.10±14.04)	50.59±16.96 (96.39±14.40)**	55.84±14.64 (107.74±16.06)**
心宁片	1.2	55.69±19.65	59.28±20.37 (106.97±7.41)	60.68±17.37 (110.98±7.94)	54.31±17.30 (98.38±11.58)	51.53±17.13 (93.21±10.45)**	56.18±14.76 (104.43±20.77)**

表6 心宁片对犬血浆 TXB₂ 的影响($\bar{x}\pm s, n=6, \text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}, \%$)

组别	剂量 ($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	TXB ₂					
		正常值	药前	药后 30min	药后 60min	药后 120min	药后 180min
模型组	3mL	158.96±67.55	272.48±202.79 (167.54±67.51)	389.69±188.69# (246.56±69.28)	461.00±211.10# (288.60±78.52)	428.55±170.40# (279.30±66.76)	546.73±314.90# (328.72±103.19)
合心爽	0.005	146.90±62.32	295.08±251.36 (178.65±79.62)	137.44±103.25 (86.98±40.78)**	133.71±59.65** (90.44±21.60*)	139.50±40.37 (110.60±50.42)**	163.80±108.18** (113.60±40.51*)
通心络	0.1	163.42±75.18	279.66±172.60 (181.53±75.40)	405.44±256.05 (235.05±102.15)	279.06±152.21* (168.86±50.23)	291.23±236.21 (164.90±56.58)**	326.29±158.84* (206.33±48.09)
心宁片	0.3	158.31±66.64	283.46±172.18 (185.56±75.81)	331.70±183.20 (229.05±111.07)	344.82±147.21 (249.61±152.48)	395.21±229.62 (244.42±99.53)	318.20±119.99* (215.33±79.94)
心宁片	0.6	162.49±72.67	233.56±32.70 (175.78±91.13)	203.10±165.88 (114.10±45.58)**	196.30±109.67** (129.14±51.41*)	261.97±196.37 (146.27±62.05)**	262.54±158.04** (164.15±91.80)
心宁片	1.2	151.49±54.92	262.76±119.14 (189.54±82.81)	135.51±72.46 (89.06±38.82)**	130.74±44.35** (91.51±33.68*)	125.87±51.16 (86.59±31.86)**	166.27±65.19** (115.23±45.66*)

嗉还能提高血小板中 CAMP 的含量抑制 TXA₂ 的活性及生物合成、抑制血小板聚集、抗血栓形成^[14]。

实验结果表明,以麻醉犬冠脉前降支节结扎术造成急性心肌缺血和心肌梗死模型,通过十二指肠给药,采用心外膜电图检测心肌缺血程度,用定量组织学指标测定心肌梗死范围,心宁片能改善犬急性心肌缺血和心肌梗死,减轻心外膜电图测定的心肌缺血程度(Σ -ST),增加心肌缺血时的冠脉血流量,促进侧支循环开放,增加心肌供氧,定量组织学检测与心外膜电图测定的结果一致。

血管内皮细胞具有产生、释放缩血管与舒血管活性物质的作用。缩血管活性物质包括 ET, 血栓素 A₂(TXA₂), 内皮缩血管因子等,舒血管活性物质包括

前列环素(PGI₂),内皮舒张因子等。ET 能促进心肌细胞 Ca²⁺内流及肌浆网释放 Ca²⁺,引起心肌细胞内 Ca²⁺超载,抑制心肌能量代谢;ET 具有强烈的缩血管作用,对冠状动脉作用最强,易引起冠状动脉痉挛,ET 水平可反映心功能的损害程度^[15]。有研究证实,缺血缺氧引起内皮细胞功能障碍是 ET 大量释放的最主要因素之一^[16]。PGI₂ 是很强的血小板聚集抑制剂和冠状动脉舒张剂。PGI₂ 很不稳定,在血液中降解为 6-Keto-PGF_{1 α} ,起到舒张血管,防止血小板聚集和其它血细胞于血管壁上粘附,同时抑制血小板释放血栓素引起血管收缩的作用。TXA₂ 具有促进血小板聚集和血管收缩作用, TXB₂ 为 TXA₂ 的稳定水解产物,具有强烈促进血小板聚集和血管平滑肌收缩作用^[17]。

表7 心宁片对犬血浆 6-Keto-PGF_{1α} 的影响($\bar{x}\pm s$, n=6, pg·mL⁻¹, %)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	6-Keto-PGF _{1α}					
		正常值	药前	药后 30min	药后 60min	药后 120min	药后 180min
模型组	3mL	1014.00±369.69	642.72±325.74 (60.23±11.20)	493.33±291.59 [#] (45.69±11.75)	468.00±289.04 [#] (42.58±12.15)	518.16±270.09 [#] (48.86±11.49)	533.67±301.66 [#] (50.10±12.77)
合心爽	0.005	989.77±201.86	641.19±221.46 (64.55±15.25)	754.29±333.81 (73.26±18.02 ^{**})	712.97±167.60 ^{**} (74.28±20.04)	679.63±276.99 [*] (69.64±27.93 [*])	729.08±195.08 [*] (73.42±14.36 [*])
通心络	0.1	1005.48±232.69	576.01±321.79 (54.75±18.98)	679.23±237.26 (67.32±12.49 [*])	626.17±249.27 [*] (61.44±12.58)	605.16±264.42 (57.65±14.97)	620.94±251.02 (60.00±10.84)
心宁片	0.3	968.89±253.75	626.70±231.62 (63.58±8.30)	585.21±161.56 (61.30±14.70)	615.53±326.76 (60.34±17.94)	574.87±289.59 (56.93±12.75)	482.07±216.14 (50.07±23.99)
心宁片	0.6	958.56±344.25	582.79±286.85 (60.77±16.80)	673.48±356.40 (69.17±14.63 [*])	587.48±195.46 [*] (62.61±13.70)	544.28±187.08 (58.33±15.55)	604.12±226.59 (63.23±11.98)
心宁片	1.2	1030.99±426.07	599.67±268.49 (58.22±10.73)	773.85±422.22 (73.36±17.68 ^{**})	605.65±171.97 [*] (63.12±16.26)	595.46±230.10 (61.20±17.66)	661.68±216.72 (68.80±17.85)

表8 心宁片对犬血浆 6-Keto-PGF_{1α}/TXB₂ 的影响($\bar{x}\pm s$, n=6, %)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	6-Keto-PGF _{1α} /TXB ₂					
		正常值	药前	药后 30min	药后 60min	药后 120min	药后 180min
模型组	3mL	8.29±7.79	3.41±3.30 (40.87±18.05)	2.14±2.89 (21.46±12.62)	1.83±2.70 (16.64±9.25)	1.37±1.05 (18.14±5.16)	1.78±2.67 (16.29±6.81)
合心爽	0.005	8.27±5.04	3.49±2.70 (41.52±19.77)	8.34±5.95 (106.70±64.72)	7.25±5.47 (87.41±39.33 ^{**})	4.94±1.62 [*] (77.50±48.64)	5.42±2.19 (71.87±25.87)
通心络	0.1	7.45±4.33	2.40±1.54 (38.90±34.76)	2.69±2.56 (33.11±13.09)	3.06±2.55 (40.15±17.30)	2.92±2.18 (38.06±17.05)	2.12±1.00 (29.69±4.85)
心宁片	0.3	6.82±2.29	2.72±1.32 (44.46±32.51)	2.50±1.94 [#] (42.75±44.34)	2.03±1.41 (32.72±22.12)	1.87±1.21 (26.90±12.17)	1.85±1.40 (28.12±18.20)
心宁片	0.6	7.27±4.81	2.46±1.05 (39.32±14.51)	5.28±4.07 (69.45±27.12)	3.79±2.21 (55.20±22.40)	3.72±3.58 (48.81±28.88)	3.48±3.17 (48.52±25.63)
心宁片	1.2	7.80±4.11	2.63±1.73 (40.67±28.18)	7.07±4.66 (92.21±36.17)	5.47±3.61 [*] (79.70±38.06 ^{**})	5.85±3.97 (75.30±25.81 [*])	4.70±2.65 (71.08±43.22 [*])

TXB₂ 随心肌缺血程度的加重而逐渐升高, 6-Keto-PGF_{1α} 则逐渐降低, 6-Keto-PGF_{1α}/TXB₂ 比值降低。血管内皮功能正常与否, 与冠心病密切相关。内皮细胞损伤是动脉粥样硬化的始动环节, 反之, 动脉粥样硬化又加重内皮细胞损伤。由此, 改善内皮功能可能成为治疗冠心病的重要策略, 本实验中, 结扎冠状动脉前降支后, 血浆 ET、TXB₂ 含量增加, 6-Keto-PGF_{1α} 含量下降, 6-Keto-PGF_{1α}/TXB₂ 比值降低, 血管内皮功能严重受损, 经十二指肠给予心宁片后, 能够抑制 ET、TXB₂ 释放、升高 6-Keto-PGF_{1α} 含量与 6-Keto-PGF_{1α}/TXB₂ 比值, 心宁片具有改善内皮功能, 预防冠状动脉粥样硬化的作用。

综上, 心宁片通过多种有效成分的合理、有机的

组合, 多途径地作用于机体内与心肌缺血相关的多靶点, 发挥对机体系统的协调作用, 产生明显的抗心肌缺血作用。本项目下一步将从细胞、分子水平探讨心宁片对缺血心肌的保护机制。

参考文献

- 1 刘正刚, 蔡光先. 心宁片治疗冠心病心绞痛 30 例总结. 湖南中医杂志, 2007, 23(2):1-2.
- 2 谢勇, 刘柏炎, 蔡光先. 心宁片对心肌梗死后大鼠心肌自由基的影响. 中国中医急症, 2009, 18(11):1841-1842;1861.
- 3 谢勇, 刘柏炎, 蔡光先. 心宁片对心肌梗死后大鼠心肌血管内皮生长因子及其受体表达的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(3):16.
- 4 杨梅, 蔡光先, 王宇红. 心宁片对动物血液流变学和体外血栓形成的影响. 湖南中医杂志, 2008, 24(1):67-69.

- 5 王宇红, 蔡光先. 心宁胶囊对犬心脏血流动力学及心肌耗氧量的影响. 四川生理科学杂志, 2007, 29(1):14-17.
- 6 李欣志, 尚晓泓, 马晓斌, 等. 参芪扶正注射液对犬和大鼠实验性急性心肌缺血的影响. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(9):28.
- 7 刘建勋, 尚晓泓, 王刚, 等. 通心络胶囊对实验性心肌缺血、心律失常及实验性高脂血症的影响. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(7):425.
- 8 Koyama T, Temma K, A Kera T. Reperfusion-induced contracture develops with a decreasing Ca^{2+} in single heart cells. *Am J Physiol*, 1991, 261:1115-1122.
- 9 Seheray SA, Vick CM, LeBoeuf RC. Loss of lymphotoxin-a but not tumor necrosis factor-a reduces atherosclerosis in mice. *J Biol Chem*, 2002, 277:12364-12368.
- 10 Southgate KM, Fisher M, Banning AP, et al. Upregulation of basement membrane-degrading metalloproteinase secretion after balloon injury of pig carotid arteries. *Cite Rcs*, 1996, 79:1177-1187.
- 11 Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-a and IL-1 selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *J Immunol*, 1996, 157(9): 4159-4165.
- 12 Dewberry R, Holden H, Crossman D, et al. Interleukin -1 receptor antagonist expression in human endothelial cells and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2000, 20:2394-2400.
- 13 雷燕, 刘建勋, 尚晓泓, 等. 愈心痛胶囊对急性心肌缺血血浆内皮素和血液流变性的影响. 中国中医药科技, 1996, 4(3):23-25.
- 14 梁日欣, 廖福龙, 韩东. 川芎嗪预处理对麻醉家兔心肌缺血再灌注损伤保护作用. 中药药理与临床, 2000, 16(2):11-12.
- 15 扎拥, 贾国启, 张玉顺, 等. 冠心病冠状动脉病变的相关性研究. 心脏杂志, 2001, 13(5):383-387.
- 16 刘丹, 宫丽鸿, 高峰, 等. 搜风祛痰法对血管紧张素 II 诱导血管内皮细胞 LOX-1 mRNA 及 ET-1 mRNA 表达的影响. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(10):1180-1182.
- 17 罗伟, 李保东, 杨瑞华, 等. 葛根素对高血压病患者血浆 ET 及 TXB₂、6-Keto-PGF_{1α} 含量的影响. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(1):45-47.

Protective Effect of Xinning Tablet on Acute Myocardial Ischemia in Anaesthetic Dogs

Cai Guangxian¹, Wang Yuhong²

(1. Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. Hunan Medical University First Affiliated Hospital of Chinese Medicine Pharmacology (Cardiovascular) Lab, Changsha 410007, China)

Abstract: This work aimed to observe the protective effect of Xinning tablets on experimental myocardial ischemia. The canine model of acute myocardial infarction was established by ligating the anterior descending coronary artery of dogs. The ultrasound Doppler method was adopted to determine myocardial blood flow. Heart membrane electrical diagram coup and nitro blue tetrazolium (N-BT) staining were used to calculate the extent of myocardial ischemia and myocardial infarct size. Radioimmunoassay was used to determine plasma ET, TXB₂ and 6-Keto-PGF_{1α} levels. 30-180 min after administration of Xinning tablets at 1.2 and 0.6 g/kg, the dog myocardial ischemia icon measured from the epicardial electrogram was significantly reduced; the infarct area was decreased according to NBT staining. 30-120 after the administration, cardiac blood flow was significantly increased in the myocardial ischemia area, the levels of plasma ET and TXB₂ were greatly inhibited, and the 6-Keto-PGF_{1α} content to TXB₂ / 6-Keto-PGF_{1α} ratio was increased. Taken together, Xinning tablets have significant protective effect on dog acute myocardial ischemia and myocardial infarction, the mechanism of which may be related to ET inhibition, TXA₂ release and increased myocardial blood flow, consequently improving the impaired heart function.

Keywords: Xinning tablets, Myocardial ischemia, Myocardial blood flow, Epicardiogram, ET, TXB₂, 6-Keto-PGF_{1α}

(责任编辑:李沙沙, 责任译审:张立崑)