

• 研究论文 •

注射用三磷酸腺苷辅酶胰岛素对心肌缺血再灌注损伤所致心肌梗死的保护作用研究

李亚丽, 孙双勇, 王维亭, 郝春华, 赵专友*

天津药物研究院 天津市新药安全评价研究中心, 天津 300193

摘要: **目的** 研究注射用三磷酸腺苷辅酶胰岛素(能量合剂)对心肌缺血再灌注损伤所致的心肌梗死大鼠的保护作用。**方法** 结扎左冠状动脉前降支 60 min 后进行再灌注, 与正常 II 导联心电图(ECG-II)比较, 冠脉结扎后 10 min, ECG-II 的 ST 段抬高 0.2 mV 以上者作为缺血成功; 再灌注后 10 min, ECG-II 中抬高的 ST 段下降 30% 以上者作为再灌注成功。造模成功后随机分为模型组, 能量合剂组 ($3.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$); 另设 8 只大鼠作为假手术组。给药 30 d 后测定彩色多普勒超声心动图、血流动力学、心肌梗死范围; ELISA 法检测血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酸脱氢酶(LDH)及心肌肌钙蛋白(cTnT)的表达。**结果** 能量合剂可以改善心肌梗死大鼠的左心室功能, 明显提高左心室的射血分数、降低左室舒张末压, 减少心肌梗死范围, 表明能量合剂能清除氧自由基, 减少脂质过氧化产物的生成, 从而起到保护损伤心肌的作用。**结论** 能量合剂对心肌缺血再灌注损伤所致的心肌梗死具有一定的保护作用。

关键词: 注射用三磷酸腺苷辅酶胰岛素; 能量合剂; 心肌缺血再灌注; 心肌梗死; ATP

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)05-0404-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.05.005

Protective effects of energy mixture agent on myocardial infarction induced by myocardial ischemia-reperfusion in rats

LI Ya-li, SUN Shuang-yong, WANG Wei-ting, HAO Chun-hua, ZHAO Zhuan-you

Tianjin Centre for Drug Safety Assessment, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Centre, Tianjin, 300193, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effects of energy mixture agent on myocardial infarction induced by myocardial ischemia-reperfusion in rats. **Methods** The acute myocardial infarction rat model was induced by ligation of the left anterior descending coronary artery for 60 min followed by reperfusion. The rats in which ST segment of II lead electrocardiogram (ECG) was 0.2 mV more than the normal were as myocardial ischemia; The increased ST segment of II lead ECG was reduced by 30% were as myocardial ischemia-reperfusion. The model rats were divided into three groups randomly: model, energy mixture agent $3.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, and Sham group. The color Doppler echocardiography, cardiac hemodynamics, and range of myocardial infarction were measured; The blood levels of MDA, SOD, LDH, CK-MB, and cTnT were detected by ELISA after dosing for 30 d. **Results** Energy mixture agent could improve the left ventricular function in myocardial infarction rats, improve significantly the left ventricular ejection fraction, and reduce the left ventricular end-diastolic pressure and range of myocardial infarction, which suggested that energy mixture agent can scavenge the oxygen-free radicals and reduce the lipid peroxidative product-damaged heart tissue. **Conclusion** Energy mixture agent has significant protective effects on myocardial infarction induced by myocardial ischemia-reperfusion in rats.

Key words: energy mixture agent; myocardial ischemia-reperfusion; myocardial infarction; ATP

临床上心肌梗死治疗的首要目标为使冠状动脉血流恢复灌注。然而心肌缺血后再灌注本身亦可导致心肌损伤, 包括心肌细胞凋亡和梗死面积增

加^[1]。近年来研究显示, 三磷酸腺苷(ATP)后适应对缺血再灌注心肌有保护作用^[2-3], 但对于缺血再灌注损伤所致心肌梗死的长期动物模型的研究

收稿日期: 2014-05-06

作者简介: 李亚丽(1985—), 女, 研究实习生, 硕士, 研究方向为心脑血管药理。Tel: 15502215277 E-mail: liyl8@tjpr.com

*通信作者 赵专友, 研究员, 研究方向为心脑血管药理。E-mail: zhaozy@tjpr.com

并不多见。本次实验通过建立大鼠心肌缺血再灌注损伤模型,并通过心脏功能、血流动力学、炎症因子、氧化应激、心肌酶,以及左心室梗死面积等指标,评价注射用三磷酸腺苷辅酶胰岛素(能量合剂)对大鼠心肌缺血再灌注损伤所导致的心肌梗死的保护作用及机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 药品 能量合剂,马鞍山丰原制药有限公司产品,冻干粉针,规格:三磷酸腺苷二钠 20 mg,辅酶 A50 单位,胰岛素 4 单位,批号 121002-4。临用时用生理盐水溶解稀释成所需浓度的药液供动物给药用。

1.1.2 试剂 红四氮唑(TTC),Solarbio 公司产品,规格每瓶 5 g,批号 726B034。以 pH 7.4 磷酸盐缓冲液配制成所需的溶液供染色用。MDA 酶联免疫试剂盒, Bio-Swamp 公司产品,批号 RA20003。LDH 酶联免疫试剂盒, Bio-Swamp 公司产品,批号 RA20036。CK-MB 酶联免疫试剂盒, Bio-Swamp 公司产品,批号 RA20038。cTNT 酶联免疫试剂盒, Bio-Swamp 公司产品,批号 RA20689。SOD 测定试剂盒,南京建成生物技术有限公司产品,批号 20130702。

1.1.3 试验动物 SD 大鼠, SPF 级, 雄性, 230~250 g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物生产许可证号 SCXK(京)2012-0001。

1.1.4 仪器 VIVID 3 Pro 彩色多普勒超声仪, GE 公司(以色列)产品。MP-150 型数据采集系统, 美国 BIOPAC 产品。Varioskan Flash 全波长酶标仪, 美国 Themro Scientific 公司产品。YD-335 电脑切片仪, 浙江省金华市益迪医疗设备厂产品。BP310S 型电子天平, 德国 Sartorius 产品。PK121R 型低温冷冻离心机, 意大利 ALC 公司产品。HH-4 型数显恒温水浴锅, 江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司产品。

1.2 方法

1.2.1 模型制备 大鼠在 ip 12%水合氯醛 360 mg/kg 全麻的条件下, 仰卧位固定于手术台上。胸部前外侧手术野去毛, 常规消毒。切开皮肤、肌层, 肌层行荷包缝合, 左侧第四肋间隙开胸, 以环形钩拉出心脏。在左心耳下方 3~4 mm 处的冠脉前降支位置, 以 6/0 无损伤丝线穿线, 并置直径 1.6 mm 尼龙线, 连同冠状动脉前降支一起结扎, 另一端留于体外备用。将心脏放回胸腔, 排空胸腔内空气, 关闭胸腔(假手术组动物仅在相应冠脉位置穿线,

不进行结扎, 其他手术过程与结扎动物相同)。结扎 60 min 后小心移除尼龙线进行再灌注。缝合肌层及皮肤, im 青霉素, 每天 1 次, 连续 3 d。

与正常 II 导联心电图(ECG-II)比较, 冠脉结扎后 10 min, ECG-II 的 ST 段抬高 0.2 mV 以上者作为缺血成功;再灌注后 10 min, ECG-II 中抬高的 ST 段下降 30%以上者作为再灌注成功。不满足上述缺血或缺血再灌注标准的动物表明造模不成功, 从实验中剔除。

1.2.2 分组及给药 实验分假手术组、模型组以及能量合剂组, 每组 8 只, 模型组和能量合剂组为造模成功动物。假手术组和模型组不给药, 能量合剂组 im 能量合剂 1 mL/kg, 每天 1 次, 持续 30 d。

1.2.3 超声心动图检测 分别于动物造模前(基础值)、给药后 10、20、30 d, 以 VIVID 3 Pro 彩色多普勒超声仪进行心功能与构型测定。选用线性矩阵探头(10 MHz, 2D 扫描灰度为 60, 帧速为 130 f/s; M 型扫描速度为 50 mm/s), 在左室长轴解剖位 2D 模式引导下选取 M 模式图像, 通过软件测定舒张期左室内径(LVIDd)、腔体积(LVVd)和收缩期左室内径(LVIDs)、腔体积(LVVs), 以及射血分数(EF)、缩短分数(FS)。

1.2.4 血流动力学测定 末次给药后, 沿颈动脉逆向插管至左室, 另一端连压力换能器, 经 MP150 多导生理信号采集系统转换成数字信号, 存储于计算机, 以 AcqKnowledge v. 3.8.2 软件测量各血流动力学参数, 包括左室内压(LVSP)、左室舒张末期压(LVEDP)、左室压最大上升速率(+LVdp/dt_{max})、左室压最大下降速率(-LVdp/dt_{max})。

1.2.5 心肌肥厚及肺水肿的测定 实验结束后, 取心脏, 称量全心质量。取右侧胫骨, 采用游标卡尺测定胫骨长度(Tibia length, TL); 以心脏质量与 TL 比值(mg/mm), 表示心肌肥厚程度; 取肺, 称量全肺质量, 以肺质量与 TL 比值(mg/mm), 表示肺水肿程度。

1.2.6 心肌梗死范围测量 实验结束后, 取大鼠心脏, 以生理盐水冲洗, -20 °C 进行冷冻处理。在结扎线下将心脏均匀切成 2 mm 厚的切片, 置 2% TTC 37 °C 染色 10 min, 经病理图像分析系统测定梗死区占左心室的百分比。

1.2.7 氧化应激因子及心肌酶的测定 实验结束后, 大鼠经腹主动脉取血, 4 °C、3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清, ELISA 法测定丙二醛(MDA),

化学比色法测定超氧化物歧化酶 (SOD); ELISA 法测定肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌酸脱氢酶 (LDH) 及心肌肌钙蛋白 (cTnT)。

1.2.8 统计学处理 所有数据均表示为 $\bar{x} \pm s$, 采用 SPSS17.0 软件进行单因素方差分析。

2 结果

2.1 对左室功能的影响

2.1.1 对缩短分数 (FS) 的影响 假手术组实验期间 FS 较为稳定, 模型组心肌缺血再灌注后 10 d FS 明显降低, 较基础值下降 21.3% ($P < 0.001$), 随缺血时间的延长, FS 进一步下降, 20、30 d 分别较基础值下降 34.3% ($P < 0.001$)、40.1% ($P < 0.001$)。

能量合剂组在 10、20、30 d 可使 FS 较模型对照组分别增加 10.1% ($P > 0.05$)、50.8% ($P < 0.05$)、59.4% ($P < 0.001$)。结果见表 1。

2.1.2 对射血分数 (EF) 的影响 假手术组实验期间 EF 较为稳定, 模型组心肌缺血再灌注后 10 d EF 明显降低, 较基础值下降 14.8% ($P < 0.001$), 随缺血时间的延长, EF 进一步下降, 20、30 d 分别较基

础值下降 23.2% ($P < 0.001$)、24.1% ($P < 0.001$)。

能量合剂组在 10、20、30 d 可使 EF 较模型组分别增加 16.2% ($P < 0.05$)、52.0% ($P < 0.05$)、59.6% ($P < 0.001$)。结果见表 2。

2.2 对左室构型的影响

2.2.1 对舒张期左室腔内径的影响 心肌缺血再灌注后大鼠收缩期与舒张期左室腔内径明显扩大。假手术组在 10、20、30 d 可使 LVIDd 较模型组分别降低了 58.9% ($P > 0.05$)、63.2% ($P < 0.05$)、64.7% ($P < 0.01$), 可使 LVIDs 较模型组分别降低了 25.0% ($P < 0.01$)、59.1% ($P < 0.01$)、72.8% ($P < 0.001$)。结果见表 3。心肌缺血再灌注后模型组大鼠收缩期与舒张期左室腔体积明显扩大。能量合剂组在 10、20、30 d 可使 LVVd 较模型组分别降低 64.9% ($P < 0.05$)、75.0% ($P < 0.001$)、72.2% ($P < 0.01$), 可使 LVVs 较模型对照组分别降低了 38.5% ($P < 0.01$)、68.2% ($P < 0.01$)、68.8% ($P < 0.001$)。结果见表 4。

2.3 对血流动力学参数的影响

与假手术组相比, 模型组 LVEDP 明显升高,

表 1 能量合剂对心肌缺血再灌注损伤大鼠 FS 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effects of energy mixture agent on FS in rats with myocardial infarction induced by ischemia-reperfusion

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	基础值	FS/%		
			10 d	20 d	30 d
假手术	—	53.98 ± 2.39	56.85 ± 4.37	51.55 ± 5.96	50.88 ± 4.19
模型	—	54.84 ± 2.62	43.12 ± 4.43 ^{△△△}	36.01 ± 8.55 ^{△△△}	32.84 ± 4.36 ^{△△△}
能量合剂	3.6	58.83 ± 5.07	48.29 ± 4.56	49.56 ± 4.97*	49.9 ± 6.98***

与假手术组比较: ^{△△△} $P < 0.001$; 与模型对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

^{△△△} $P < 0.001$ vs Sham group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group

表 2 能量合剂对心肌缺血再灌注损伤大鼠 EF 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effects of energy mixture agent on EF in rats with myocardial infarction induced by ischemia-reperfusion

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	基础值	EF/%		
			10 d	20 d	30 d
假手术	—	89.14 ± 1.62	90.7 ± 2.57	86.61 ± 4.89	86.81 ± 3.34
模型	—	89.61 ± 1.82	76.33 ± 2.35 ^{△△△}	68.86 ± 11.14 ^{△△△}	67.99 ± 6.44 ^{△△△}
能量合剂	3.6	91.00 ± 1.15	79.86 ± 4.60*	81.04 ± 4.00*	82.26 ± 3.35***

与假手术组比较: ^{△△△} $P < 0.001$; 与模型对照组比较: * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$

^{△△△} $P < 0.001$ vs Sham group; * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ vs model group

表 3 能量合剂对心肌缺血再灌注损伤大鼠左室腔内径的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effects of energy mixture agent on LVID in rats with myocardial infarction induced by ischemia-reperfusion ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LVIDd				LVIDs			
		基础值	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d	基础值	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d
假手术	—	0.52 ± 0.05	0.54 ± 0.05	0.54 ± 0.05	0.54 ± 0.06	0.24 ± 0.03	0.26 ± 0.04	0.28 ± 0.04	0.27 ± 0.05
模型	—	0.53 ± 0.06	0.70 ± 0.10 ^{△△△}	0.71 ± 0.07 ^{△△△}	0.7 ± 0.06 ^{△△△}	0.24 ± 0.03	0.40 ± 0.07 ^{△△△}	0.46 ± 0.08 ^{△△△}	0.48 ± 0.07 ^{△△△}
能量合剂	3.6	0.53 ± 0.05	0.60 ± 0.10	0.59 ± 0.09*	0.59 ± 0.09**	0.22 ± 0.03	0.33 ± 0.06**	0.31 ± 0.07**	0.29 ± 0.04***

与假手术组比较: ^{△△△} $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

^{△△△} $P < 0.001$ vs Sham group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs model group

表4 能量合剂对心肌缺血再灌注损伤大鼠腔体积的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 4 Effects of energy mixture agent on LVV in rats with myocardial infarction induced by ischemia-reperfusion ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LVVd				LVVs			
		基础值	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d	基础值	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d
假手术	—	0.35±0.09	0.45±0.08	0.43±0.06	0.41±0.11	0.04±0.01	0.05±0.01	0.06±0.03	0.05±0.01
模型	—	0.36±0.11	0.73±0.21 ^{△△}	0.84±0.24 ^{△△△}	0.72±0.20 ^{△△△}	0.04±0.02	0.17±0.09 ^{△△}	0.26±0.12 ^{△△△}	0.20±0.03 ^{△△△}
能量合剂	3.6	0.36±0.09	0.48±0.21	0.48±0.14 ^{**}	0.46±0.11 ^{**}	0.03±0.01	0.11±0.03 ^{**}	0.10±0.06 ^{**}	0.08±0.03 ^{***}

与假手术组比较: ^{△△△} $P<0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$, ^{***} $P<0.001$ ^{△△△} $P<0.001$ vs Sham group; ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$, ^{***} $P<0.001$ vs model group

±LVdP/dt_{max} 明显降低,表明左室收缩及舒张功能明显下降。能量合剂组较模型组 LVEDP 下降 22.4% ($P<0.05$); -LVdP/dt_{max} 增加 11.5% ($P<0.05$)。见表 5。

2.4 对心肌肥厚及肺水肿的影响

与假手术组相比,模型组心脏质量及肺脏质量明显增加。与模型组相比,能量合剂组心脏质量及

肺脏质量分别下降了 11.7% ($P<0.05$) 与 8.3% ($P<0.05$),肺水含量也明显减轻。结果见表 6。

2.5 对心肌梗死范围的影响

模型组大鼠心肌梗死范围约占左心室的 42.51%,能量合剂组可使梗死范围下降 40.2% ($P<0.01$)。结果见表 7。

表5 能量合剂对心肌缺血再灌注损伤大鼠血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 5 Effects of energy mixture agent on haemodynamics in rats with myocardial infarction induced by ischemia-reperfusion ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LVSP _{max}	LVEDP	+dp/dt _{max}	-dp/dt _{min}
假手术	—	116.3±13.1	1.2±2.5	5 711±306	-5 067±482
模型	—	107.2±7.0	15.2±3.2 ^{△△△}	4 233±339 ^{△△△}	-3 975±548 ^{△△△}
能量合剂	3.6	106.7±19.1	11.8±3.4 [*]	4 540±355	-4 433±328 [*]

与假手术组比较: ^{△△△} $P<0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{△△△} $P<0.001$ vs Sham group; ^{*} $P<0.05$ vs model group表6 能量合剂对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌肥厚及肺水肿的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 6 Effects of energy mixture agent on myocardial hypertrophy and pulmonary edema in rats with myocardial infarction induced by ischemia-reperfusion ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	心脏质量/TL	肺脏质量/TL	肺水含量
假手术	—	23.29±2.03	31.10±2.42	78.40±0.67
模型	—	27.34±2.37 ^{△△}	36.81±2.91 ^{△△△}	79.16±0.58 [△]
能量合剂	3.6	24.13±3.29 [*]	33.74±2.78 [*]	78.19±1.13 [*]

与假手术组比较: [△] $P<0.05$ ^{△△} $P<0.01$ ^{△△△} $P<0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ [△] $P<0.05$ ^{△△} $P<0.01$ ^{△△△} $P<0.001$ vs Sham group; ^{*} $P<0.05$ vs model group表7 能量合剂对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌梗死范围的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 7 Effects of energy mixture agent on myocardial infarction range in rats with myocardial infarction induced by ischemia-reperfusion ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	梗死面积/%
假手术	—	0±0
模型	—	38.62±3.09 ^{△△△}
能量合剂	3.6	26.22±3.19 ^{***}

与假手术组比较: ^{△△△} $P<0.001$; 与模型组比较: ^{***} $P<0.001$ ^{△△△} $P<0.001$ vs Sham group; ^{***} $P<0.001$ vs model group

2.6 对氧化应激因子及心肌酶的影响

缺血再灌注后,模型组大鼠 MDA 明显增加,相应的酶 SOD 活力明显降低,心肌酶标志物 LDH、CK-MB、cTNT 均明显增加,与假手术组相比有统计学差异。能量合剂对照组可不同程度降低 MDA 生成量,提高 SOD 的活性;LDH、CK-MB、cTNT 含量也有不同程度的降低。结果见表 8。

3 讨论

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI) 是临床心绞痛、溶栓、经

表8 能量合剂对大鼠氧化应激因子及心肌酶的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Table 8 Effects of energy mixture agent on oxidative stress factor in rats with myocardial infarction induced by ischemia-reperfusion ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)	CK-MB/(U·L ⁻¹)	cTNT/(pg·mL ⁻¹)
假手术	—	382.1±66.27	24.6±1.53	281.35±50.56	13.32±2.36	—
模型	—	719.08±80.67 ^{△△△}	19.33±1.99 ^{△△△}	422.56±63.74 ^{△△△}	19.08±1.47 ^{△△△}	83.63±11.67 ^{△△}
能量合剂	3.6	595.26±98.98*	22.22±0.98**	368.18±32.64*	15.64±2.2**	68.78±11.67*

与假手术组比较: ^{△△} $P < 0.01$, ^{△△△} $P < 0.001$; 与模型对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

^{△△} $P < 0.01$, ^{△△△} $P < 0.001$ vs Sham group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs model group

冠状动脉腔内血管形成术或动脉搭桥等冠状动脉再通术后重要并发症, 临床表现是心肌收缩功能下降、冠脉功能障碍、微小血管受损, 并发生心肌组织水肿、黏附因子增加和白细胞浸润, 从而引起细胞凋亡与心肌梗死, 最终导致心脏功能减弱。

腺苷作为机体重要的内源性活性物质, 可模拟缺血预适应效应, 产生心肌保护作用^[4]。研究显示^[3, 5], 腺苷后适应可抑制再灌注后氧自由基的生成, 减少心肌细胞凋亡, 缩小心肌梗死面积, 减轻 MIRI; 冠脉搭桥手术前滴注腺苷能显著增加心肌耐缺血能力。其机制可能涉及平衡能量代谢、减轻钙负荷、抑制血小板聚集、促血管生长因子表达增加及改善微循环等多种保护机制。但腺苷价格昂贵, 临床应用较少。

能量合剂为复方制剂, 由三磷酸腺苷二钠、辅酶 A 和胰岛素组成。ATP 为临床常用药物, 体内代谢产物为腺苷。其过程为细胞内外的 ATP 在能量释放过程中去磷酸化成为二磷酸腺苷 (ADP) 与一磷酸腺苷 (AMP), AMP 在 5'-核苷酸的作用下形成腺苷^[2]。本实验通过再灌注开始后即刻给药以及长期给药的方式, 观察 ATP 对大鼠 MIRI 所造成的心肌梗死的保护作用。实验结果表明, ATP 可增加左室短轴 FS, 提高 EF, 可明显降低 $\pm LVdP/dt_{max}$, 降低 LVEDP, 改善大鼠的心脏收缩功能和舒张功能; 降低 LVID 与 LVV, 纠正扩张的心脏构型, 改善心脏重塑; 减轻肺水肿, 减少心肌梗死面积。

心肌缺血时, 细胞线粒体内 ATP 降解, 黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶, 再灌注时, 后者激活白细胞聚集, 中性粒细胞呼吸爆发, 氧自由基生成增多; 氧自由基的增多可使细胞及亚细胞膜发生脂质过氧化, 使膜的完整性破坏^[6], 并使心肌酶漏出胞外, 心肌酶漏出量的多少直接反应了细胞膜的损伤程度, 其中以 LDH 与 CK 含量为最高, 增高程度可较为准确的反应梗死范围^[7]。LDH 与 CK 有较强的细胞损伤作用, 可以损伤细胞膜尤其对线粒体的损伤最为严重, 因为线粒体是产生 ATP 的唯一场

所, 一旦缺血缺氧后, 心肌细胞 ATP 明显下降, 而引起系列结构、功能、代谢的异常和紊乱。SOD 为体内重要的抗氧化酶, 其值间接反应机体清除氧自由基的能力。MDA 是脂质过氧化反应的终产物, 其含量高低可以反应脂质过氧化水平。在本次实验中, 模型组由于缺血再灌注损伤导致体内氧自由基明显增多, SOD 大量被消耗, MDA 含量明显增加, LDH、CK-MB、cTNT 含量明显增加; 能量合剂治疗后, SOD 含量明显增加, MDA 以及 LDH、CK-MB、cTNT 含量明显降低, 表明能量合剂能清除氧自由基, 减少脂质过氧化产物的生成, 抑制中性粒细胞呼吸爆发, 从而起到保护损伤心肌的作用。

总之, 本次实验通过大鼠在体心肌缺血再灌注损伤建立心肌梗死模型, 证实能量合剂能抑制氧化应激, 增强心肌细胞抗自由基损伤的能力, 保护心肌细胞膜结构的完整性, 明显改善心肌缺血再灌注损伤后所导致的心肌梗死程度, 其保护效应机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 王 阳, 米树华, 贾淑杰, 等. 心肌缺血再灌注损伤药物研究现状及进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(12): 958-960.
- [2] 刘 方, 廉哲勋, 王永彬, 等. 缺血后处理, ATP 后处理减轻兔缺血再灌注损伤: 与腺苷受体激活有关 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(3): 353-355.
- [3] 姚 丹, 刘仁光. ATP 后适应对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 山东医药, 2010, 50(41): 38-39.
- [4] 张 慧, 王 雄, 黄宏亮, 等. 腺苷后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤后 HSP70 表达及心肌细胞凋亡的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(4): 453-454.
- [5] Kin H, Zatta A J, Lofye M T, et al. Pons conditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine [J]. Cardiovasc Res, 2005, 67(1): 124-133.
- [6] 付 伟, 刘 婷, 杨彩玉, 等. 天山花楸叶总黄酮对大鼠缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(2): 251-254.
- [7] 于 影, 李正红, 胡 杰, 等. 远距后处理对心肌缺血/再灌注损伤中线粒体渗透性转换及细胞凋亡的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(4): 548-552.