【实验研究】

# 复方丹参片及其拆方对心肌缺血大鼠模型的影响

李晓霞[1#]，李　新[2#]，林　娟[3]，王德勤[3]，周福军[2]，匡艳辉[3]，黄启和[4]，梁小娜[5]，徐　旭[2,6,7*]，郭海彪[3*]

1. 华北理工大学，河北 唐山 063200
2. 天津药物研究院，天津 300193
3. 广州白云山和记黄埔中药有限公司，广东 广州 510515
4. 天津医科大学，天津 300070
5. 天津中医药大学，天津 300193
6. 释药技术与药代动力学国家重点实验室，天津 300193
7. 天津市中药质量标志物重点实验室，天津 300193

**摘　要：目的** 观察复方丹参片及其拆方对冠心病心肌缺血大鼠模型的影响。**方法** SD大鼠随机分为假手术组，模型组，复方丹参片高、低剂量（0.6、0.3 g/kg）组，单硝酸异山梨酯片（阳性药，6.9 mg/kg）组，丹参提取物（0.3 g/kg）组，三七粉（0.3 g/kg）组，ig给药，每日1次，预防给药7 d，末次给药1 h后结扎冠脉左前降支制备心肌缺血大鼠模型。检测大鼠结扎前及结扎后II导心电图，观察ST段变化值；最后一次心电图检测后腹主动脉取血，ELISA法检测血清肌酸激酶同工酶（CK-MB）、乳酸脱氢酶（LDH）、天门冬氨酸转氨酶（AST）、一氧化氮（NO）、一氧化氮合成酶（eNOS）、内皮素（ET）、血栓素（TXB2）、前列环素（6-keto-F1α）水平；取心脏，TTC染色检测心肌缺血率。**结果** 与对照组比较，模型组心电图ST段显著抬高，心肌缺血明显，血清心肌酶AST、LDH、CK-MB水平均显著升高，TXB2水平显著升高，6-keto-F1α水平显著降低，NO、eNOS水平显著降低，ET水平显著升高（$P<0.01$、0.001）。与模型组比较，复方丹参片高、低剂量组心电图ST段抬高显著改善，心肌缺血率显著降低，血清各生化指标均显著改善（$P<0.05$、0.01）；丹参提取物组心电图ST段抬高，心肌缺血率，血清CK-MB、LDH、eNOS、ET、TXB2、6-keto-F1α水平均显著改善（$P<0.05$），AST和NO水平差异无统计学意义；三七粉组心电图ST段、血清CK-MB、ET、TXB2、6-keto-F1α显著改善（$P<0.05$），心肌缺血率和AST、LDH、NO、eNOS水平差异无统计学意义。**结论** 在改善冠心病大鼠心肌缺血方面，复方丹参片效果较单味药好，丹参提取物效果较三七粉效果较好。

**关键词：**复方丹参片；丹参提取物；三七粉；冠心病；心肌缺血；心电图；心肌酶；血管舒缩因子

**中图分类号：**R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-6376（2020）06-1026-07

**DOI：**10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.008

# Effect of Compound Danshen Tablet and its disassembled formula on myocardial ischemia rat model

LI Xiaoxia[1], LI Xin[2], LIN Juan[3], WANG Deqin[3], ZHOU Fujun[2], KUANG Yanhui[3], HUANG Qihe[4], LIANG Xiaona[5], XU Xu[2,6,7], GUO Haibiao[3]

**收稿日期：**2019-12-25

**基金项目：**广东省重点领域研发计划项目（2020B1111110002）；国家中医药管理局中药标准化项目（ZYBZH-C-GD-05）；天津市科技计划项目（15ZXXYSY00070）

**#共同第一作者：**李晓霞（1984—），女，硕士研究生，研究方向为活血化瘀中药的基础和应用研究。Tel：（022）23006846　E-mail：506598189@163.com

李　新（1992—），女，研究实习员，研究方向为中药、天然药物药理机制研究。Tel：（022）23006846 E-mail：lix6@tjipr.com

***通信作者：**徐　旭，男，研究员，主要从事中药药理研究。E-mail：xux@tjipr.com

郭海彪，男，博士后，主要从事中成药大品种二次开发研究。E-mail：taylorghb@qq.com

1. North China University of Science and Technology, Tangshan 063200, Hebei, China
2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
3. Guangzhou Baiyunshan Hutchison Whampoa Chinese Medicine Co., Ltd, Guangzhou 510515, China
4. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
5. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
6. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin 300193, China
7. Tianjin Key Laboratory of Quality Markers for Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To observe the effect of Compound Danshen Tablet and its disassembled formula on the rat model of myocardial ischemia of coronary heart disease. **Methods** SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, high and low dose groups (0.6 g/kg, 0.3 g/kg) of Compound Danshen Tablet , positive drug group (isosorbide mononitrate 6.9 mg/kg), Danshen Extract group (0.3 g/kg), Sanqi powder group (0.3 g/kg). Rats were continuous administrated by gavage once a day for 7 days. One hour after the last administration, the left anterior descending of coronary artery (LAD) of rat was ligated to prepare the model of myocardial ischemia. Before and after ligation, the ECG of rat was respectively measured at 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 min and 24 h, and the change of ST segment was determined. After the last ECG, the blood was taken from abdominal aorta, then detecting the level of CK-MB, LDH, AST, NO and eNOS, ET, TXB2, and 6-keto-F1α by ELISA assay. And the heart was taken to detect the infarct area. **Results** Compared with control group, the ST segment of ECG in the model group was significantly elevated, myocardial ischemia was significant, serum myocardial enzyme AST, LDH, CK-MB levels were significantly increased, TXB2 level was significantly increased, 6-keto-f1 α level was significantly reduced, NO, eNOS level was significantly reduced, ET level was significantly increased ($P < 0.01$, 0.001). Compared with the model group, the ECG on the high and low dose group of Compound Danshen Tablet was significantly improved, as well as the index of vasomotor factor. Furthermore, Compound Danshen Tablet could decrease the serum myocardial enzyme and the antithrombotic index, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). ST segment of ECG, CK-MB, LDH, eNOS, ET, TXB2, 6-keto-F1α in Danshen Extract group were significantly improved ($P < 0.05$), while AST and NO had no significantly difference. The other formula, Sanqi could significantly improve the ST segment of ECG, CK-MB, ET, TXB2 and 6-keto-F1α ($P < 0.05$), but AST, LDH, NO and eNOS were not significantly changed. **Conclusion** According to experimental results, Compound Danshen Tablet showed the best improvement on myocardial ischemia of coronary heart disease. Meanwhile, the effect of Danshen extract group was better than Sanqi power group.

**Key words:** Compound Danshen Tablet; Salvia miltiorrhiza extract; *Panax Notoginseng* powder; coronary heart disease; myocardial ischemia; electrocardiogram; myocardial enzyme; vasomotor factor

冠状动脉粥样硬化心脏病是指冠状动脉发生粥样硬化导致管腔狭窄或闭塞，从而心肌缺血缺氧或坏死引起的心脏病，简称冠心病，也称缺血性心脏病。心血管疾病是威胁现代人类健康的重大疾病，而冠心病的动脉粥样硬化病变导致的急性心肌缺血是重要的致死原因。中医药治疗冠心病历史悠久[1]，汉代张仲景提出胸痹病名，后世诸多医家完善和改进了治病方法，传承至今确立了活血化瘀的治疗总则。

中药复方是中药用药的主要形式。它基于辩证的思想观点按照君臣佐使的组方原则，选择恰当的药物定量配伍而成，是中医辨证论治理论的具体体现。在临床上，采用中成药治疗心血管疾病既能从整体的调节入手，又能作用于疾病治疗的各个环节。复方丹参片药效稳定、多靶点，在临床使用中用量很大[2]。复方丹参片以丹参为君，辅以三七、冰片制成，全方具有活血化瘀、理气止痛的功效，临床上多用于治疗心脑血管疾病，疗效确切[3-4]。本次实验尝试在中医疾病认识下，从活血化瘀中药的药理作用出发，以临床检测指标为依据[5-6]，通过建立冠心病心肌缺血大鼠模型，比较复方丹参片及其拆方对冠心病心肌缺血大鼠的保护治疗作用，并探讨其可能的作用机制，从而阐明复方丹参片的组方配伍。

## 1 材料

### 1.1 药品、试剂及仪器

复方丹参片，由丹参提取物、三七粉、冰片组成，批号D17A008；丹参提取物（按2015版药典标准检测，丹参酮$II_A$、丹酚酸B含量分别为1.97、29.77 mg/g），批号20180408；三七粉（按2015版药典标准检测，人参皂苷$Rg_1$、$Rb_1$、Re、三七皂苷$R_1$含量总和为31.33 mg/g），批号20180408；均由广州白云山和记黄埔中药有限公司提供。单硝酸异山梨酯片，批号07171159，鲁南贝特制药有限公司产品。

肌酸激酶同工酶（CK-MB）试剂盒，批号20180301；乳酸脱氢酶（LDH）试剂盒，批号20180301；天门冬氨酸转氨酶（AST），批号20180301；鑫泽生物产品。内皮素（ET）ELISA试剂盒，批号MDNP201806；前列环素（6-keto-F1α）ELISA试剂盒，批号MDQLH201808；血栓素（TXB2）ELISA试剂盒，批号MDXS201806；MDL公司产品。一氧化氮（NO）ELISA试剂盒，批号20180713；一氧化氮合成酶（eNOS）ELISA试剂盒，批号20180912；南京建成生物工程研究所。

### 1.2 主要仪器

550型酶标仪，BIO-RAD产品；ALC-V8S小动物呼吸机，上海奥尔科特生物科技有限公司产品；BL-420S生物机能实验系统，成都泰盟公司产品。

### 1.3 实验动物

SPF级健康雄性SD大鼠，体质量220～250 g，北京华阜康生物科技股份有限公司提供，实验动物生产许可证号SCXK（京）2014-0004。动物饲养温度为（25±2）℃，湿度为（50±10）%，自然昼夜节律光照，自购入时起适应性饲养7 d后开始实验，期间自由摄食和饮水。

## 2 方法

### 2.1 分组与给药

健康雄性SD大鼠随机分为7组，每组10只，即假手术组，模型组，复方丹参片低、高剂量（0.3、0.6 g/kg，0.3 g/kg为临床等效剂量）组，单硝酸异山梨酯片（阳性药，6.9 mg/kg，相当于临床等效剂量）组，丹参提取物（0.3 g/kg）组，三七粉（0.3 g/kg）组。以上药物均用0.5%的羧甲基纤维素钠溶液按所需剂量配制成所需浓度，ig给药，给药体积均为10 mL/kg，1次/d，预防给药7 d后进行模型制备。

### 2.2 动物模型制备

于末次给药后1 h，大鼠ip 10%水合氯醛麻醉（3.5 mL/kg），测定正常II导心电图后，左侧胸部脱毛，仰卧四肢固定于大鼠板上，插入气管，连接小动物呼吸机，实验过程可根据动物状态适当调整呼吸参数。以大鼠锁骨正中线与第四肋骨交点为中心，沿锁骨正中线切开皮肤、肌层，环肌层作荷包缝合，串线备扎，切断第四肋骨，以环形勾将心脏拉出胸腔，于左心耳下1.5 mm处以4/0号丝线结扎冠脉左前降支，以心电图II导联出现ST段抬高及T波升高为结扎成功的指标。将心脏放回胸腔，抽出胸腔内空气，作肌层荷包结扎，缝合皮肤。假手术组麻醉及手术过程同模型组，但不结扎冠状动脉。

### 2.3 检测指标

**2.3.1** 心电图检测　各组大鼠末次给药后1 h，水合氯醛麻醉大鼠，电极链接大鼠的右前腿和双后腿，分别检测大鼠冠状动脉结扎前及结扎后5、15、30、45、60、90、120、180 min、24 h的II导心电图，测定ST段变化值。

**2.3.2** 血清样本检测　最后1次心电图测定后，水合氯醛麻醉大鼠，腹主动脉取血4 mL，3 000 r/min离心10 min，取上层血清，按试剂盒操作说明检测CK-MB、LDH、AST、NO、eNOS、ET、TXB2、6-keto-F1α水平。

**2.3.3** 心肌缺血范围检测　伊文思蓝心脏注射后，快速剪取心脏，−20 ℃冻硬后切片，37 ℃温育，TTC染色15 min，正常区为蓝色，缺血即将梗死区为淡红色，缺血梗死区为白色，缺血区为缺血即将梗死区与梗死区之和。数码成像后，通过图像分析系统测定各区域面积，计算心肌缺血率。

心肌缺血率＝缺血区面积/总面积

### 2.4 统计学分析

数据采用SPSS 17.0软件进行统计分析，数据均以$\bar{x}\pm s$表示，各组间比较采用单因素方差分析。

## 3 结果

### 3.1 II导联心电图ST段测定结果

各组预防给药7 d后，与假手术组比较，模型组5 min～24 h心电图II导ST段显著抬高，差异有统计学意义（$P<0.01$）。与模型组比较，复方丹参片低剂量组15～180 min ST段显著降低，高剂量组5 min～24 h ST段显著降低，差异有统计学意义（$P<0.01$）；单硝酸异山梨酯片组5～90 min ST段显著降低，差异有统计学意义（$P<0.05$、0.01）；丹参提取物组90～180 min ST段显著降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）；三七粉组90～120 min ST段显著降低，差异有统计学意义（$P<0.05$、0.01）。各组心电图见图1，ST段抬高数据见表1。

根据心电图ST段的变化，绘制ST段抬高-时间曲线，计算曲线下面积，曲线下面积越小代表抗心肌缺血作用越强。复方丹参片高剂量组抗心肌缺血药效最强，依次排序为：复方丹参片高剂量组＞复方丹参片低剂量组＞丹参提取物组＞三七粉组。各组数据见表2。

### 3.2 心肌缺血范围测定结果

各组预防给药7 d后，能够不同程度地减小大鼠冠脉结扎引起的心肌缺血范围（图2），与假手术组比较，模型组心肌缺血率显著升高（$P<0.01$）。与

**图1 各组心电图代表图**

**Fig. 1 Representative cardiogram in each group**

**表1 复方丹参片对急性心肌缺血大鼠II导心电图ST段抬高的影响（$\bar{x}\pm s$，$n$=10）**

**Table 1 Effects of Compound Danshen Tablet on ECG-ST segment elevation in rats with acute myocardial ischemia（$\bar{x}\pm s$，$n$=10）**

| 组别 | 剂量/（g·kg⁻¹） | 结扎前ST段/mV | 结扎后ST段抬高值/mV | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| 假手术 | — | 0.027±0.012 | 0.026±0.014 | 0.025±0.006 | 0.024±0.008 | 0.029±0.011 |
| 模型 | — | 0.024±0.013 | 0.127±0.032## | 0.142±0.037## | 0.132±0.050## | 0.132±0.042## |
| 单硝酸异山梨酯片 | $6.9\times10^{-3}$ | 0.027±0.018 | 0.084±0.028** | 0.087±0.046** | 0.082±0.041* | 0.083±0.043* |
| 复方丹参片 | 0.3 | 0.030±0.016 | 0.093±0.049 | 0.085±0.041** | 0.076±0.027** | 0.080±0.025** |
| | 0.6 | 0.027±0.012 | 0.073±0.025** | 0.060±0.024** | 0.062±0.027** | 0.059±0.025** |
| 丹参提取物 | 0.3 | 0.031±0.018 | 0.106±0.052 | 0.105±0.052 | 0.099±0.048 | 0.097±0.049 |
| 三七粉 | 0.3 | 0.028±0.010 | 0.110±0.051 | 0.103±0.061 | 0.100±0.040 | 0.096±0.044 |

| 组别 | 剂量/（g·kg⁻¹） | 结扎后ST段抬高值/mV | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 60 min | 90 min | 120 min | 180 min | 24 h |
| 假手术 | — | 0.028±0.010 | 0.026±0.011 | 0.032±0.011 | 0.031±0.009 | 0.025±0.008 |
| 模型 | — | 0.126±0.028## | 0.128±0.033## | 0.127±0.035## | 0.122±0.023## | 0.114±0.032## |
| 单硝酸异山梨酯片 | $6.9\times10^{-3}$ | 0.083±0.050* | 0.084±0.053* | 0.092±0.047 | 0.101±0.044 | 0.102±0.070 |
| 复方丹参片 | 0.3 | 0.073±0.023** | 0.073±0.036** | 0.077±0.037** | 0.077±0.040** | 0.086±0.036 |
| | 0.6 | 0.061±0.024** | 0.060±0.017** | 0.056±0.020** | 0.062±0.019** | 0.064±0.028** |
| 丹参提取物 | 0.3 | 0.092±0.045 | 0.090±0.038* | 0.085±0.030* | 0.082±0.042* | 0.087±0.038 |
| 三七粉 | 0.3 | 0.093±0.048 | 0.085±0.038* | 0.081±0.034** | 0.093±0.039 | 0.092±0.033 |

与假手术组比较：##$P$<0.01；与模型组比较：*$P$<0.05 **$P$<0.01

##$P$ < 0.01 *vs* sham group；*$P$ < 0.05 **$P$ < 0.01 *vs* model group

**表2 复方丹参对ST段时效曲线下面积的影响**

**Table 2 Effect of Compound Danshen Tablet on area under ST-segment aging curve**

| 组别 | 剂量/（g·kg⁻¹） | 曲线下面积/（mV·min） |
|---|---|---|
| 假手术 | — | 0.248 |
| 模型 | — | 1.105 |
| 单硝酸异山梨酯片 | $6.9\times10^{-3}$ | 0.761 |
| 复方丹参片 | 0.3 | 0.691 |
| | 0.6 | 0.539 |
| 丹参提取物 | 0.3 | 0.815 |
| 三七粉 | 0.3 | 0.821 |

模型组比较，复方丹参低、高剂量组，单硝酸异山梨酯片组，丹参提取物组心肌缺血率均显著下降（$P$<0.05、0.01）；三七粉组差异无统计学意义。见表3。

心肌缺血率测定数值越小，药物抗心肌缺血作用越强，按作用强弱排序为：复方丹参片高剂量组>复方丹参低剂量组>丹参提取物组>三七粉组。

### 3.3 血清心肌酶测定结果

大鼠冠脉前降支结扎24 h后，与假手术组比较，模型组血清心肌酶AST、LDH、CK-MB水平均显著升高（$P$<0.001）；与模型组比较，单硝酸异山梨酯片组、复方丹参片组AST、LDH、CK-MB水平均

**图2 各组心脏切片和心电图代表图**

**Fig. 2 Representative section of heart in each group**

**表3 大鼠心肌缺血范围测定结果($\bar{x}$±s，$n$=10)**

**Table 3 Results of myocardial ischemia range in rats of each group ($\bar{x}$±s，$n$=10)**

| 组别 | 剂量/(g·kg$^{-1}$) | 心肌缺血率/% |
|---|---|---|
| 假手术 | — | 0.00±0.00 |
| 模型 | — | 13.46±3.80$^{\#\#}$ |
| 单硝酸异山梨酯片 | 6.9×10$^{-3}$ | 8.38±3.40$^{**}$ |
| 复方丹参片 | 0.3 | 8.09±2.55$^{**}$ |
| | 0.6 | 6.92±4.09$^{**}$ |
| 丹参提取物 | 0.3 | 9.74±3.08$^{*}$ |
| 三七粉 | 0.3 | 10.35±3.00 |

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

$^{\#\#}P$ < 0.01 *vs* sham group；$^{*}P$ < 0.05 $^{**}P$ < 0.01 *vs* model group

显著降低($P$<0.05、0.01)；丹参提取物组LDH、CK-MB水平均显著降低($P$<0.05、0.01)，AST差异无统计学意义；三七粉组CK-MB水平显著降低($P$<0.05)，AST、LDH差异无统计学意义。见表4。

**表4 大鼠血清心肌酶测定结果($\bar{x}$± $s$，$n$=10)**

**Table 4 Results of serum myocardial enzymes in rats ($\bar{x}$± $s$，$n$=10)**

| 组别 | 剂量/(g·kg$^{-1}$) | AST/(U·L$^{-1}$) | LDH/(U·L$^{-1}$) | CK-MB/(U·L$^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|
| 假手术 | — | 294±51 | 1 127±132 | 238±64 |
| 模型 | — | 627±95$^{\#\#\#}$ | 2 361±317$^{\#\#\#}$ | 692±100$^{\#\#\#}$ |
| 单硝酸异山梨酯片 | 6.9×10$^{-3}$ | 498±62$^{**\triangle\triangle\blacktriangle\blacktriangle}$ | 1 633±483$^{**}$ | 519±82$^{**}$ |
| 复方丹参片 | 0.3 | 497±78$^{**}$ | 1 776±583$^{*}$ | 464±63$^{**\triangle\triangle\blacktriangle\blacktriangle}$ |
| | 0.6 | 465±71$^{**\blacktriangle}$ | 1 344±307$^{**\triangle\triangle\blacktriangle\blacktriangle}$ | 444±50$^{**\triangle\triangle\blacktriangle\blacktriangle}$ |
| 丹参提取物 | 0.3 | 568±79 | 1 966±463$^{*}$ | 562±81$^{**}$ |
| 三七粉 | 0.3 | 578±59 | 2 089±360 | 605±83$^{*}$ |

与假手术组比较：$^{\#\#\#}P$<0.001；与模型组比较：$^{*}P$<0.05 $^{**}P$<0.01；与丹参提取物组比较：$^{\triangle\triangle}P$<0.01；与三七粉组比较：$^{\blacktriangle}P$<0.05 $^{\blacktriangle\blacktriangle}P$<0.01

$^{\#\#}P$ < 0.01 *vs* sham group；$^{*}P$ < 0.05 $^{**}P$ < 0.01 *vs* model group；$^{\triangle\triangle}P$ < 0.01 *vs Salvia miltiorrhiza* extract group；$^{\blacktriangle}P$ < 0.05 $^{\blacktriangle\blacktriangle}P$ < 0.01 *vs Panax Notoginseng* powder

### 3.4 血清TXB2、6-keto-F1α测定结果

与假手术组比较，模型组TXB2显著升高，6-keto-F1α显著降低，差异有统计学意义($P$<0.001)。与模型组比较，复方丹参片组TXB2显著降低，6-keto-F1α显著升高，差异有显著统计学意义($P$<0.01)；单硝酸异山梨酯片组6-keto-F1α显著升高($P$<0.01)，TXB2差异无统计学意义；丹参提取物、三七粉组TXB2显著降低，6-keto-F1α显著升高($P$<0.05)。见表5。

**表5 TXB2、6-keto-F1α测定结果($\bar{x}$± $s$，$n$=10)**

**Table 5 Results of serum TXB2 and 6-keto-F1α in rats ($\bar{x}$± $s$，$n$=10)**

| 组别 | 剂量/(g·kg$^{-1}$) | TXB2/(ng·L$^{-1}$) | 6-keto-F1α/(ng·L$^{-1}$) |
|---|---|---|---|
| 假手术 | — | 34.3±7.1 | 165±28 |
| 模型 | — | 70.7±19.0$^{\#\#\#}$ | 87±22$^{\#\#\#}$ |
| 单硝酸异山梨酯片 | 6.9×10$^{-3}$ | 57.5±12.5 | 118±25$^{**}$ |
| 复方丹参片 | 0.3 | 43.3±13.1$^{**\triangle\blacktriangle}$ | 140±24$^{**\triangle\blacktriangle}$ |
| | 0.6 | 42.1±12.0$^{**\triangle\blacktriangle}$ | 149±30$^{**\triangle\triangle\blacktriangle\blacktriangle}$ |
| 丹参提取物 | 0.3 | 55.8±10.1$^{*}$ | 113±22$^{*}$ |
| 三七粉 | 0.3 | 55.0±11.3$^{*}$ | 112±23$^{*}$ |

与假手术组比较：$^{\#\#\#}P$<0.001；与模型组比较：$^{*}P$<0.05 $^{**}P$<0.01；与丹参提取物组比较：$^{\triangle}P$<0.05 $^{\triangle\triangle}P$<0.01；与三七粉组比较：$^{\blacktriangle}P$<0.05 $^{\blacktriangle\blacktriangle}P$<0.01

$^{\#\#\#}P$ < 0.001 *vs* sham group；$^{*}P$ < 0.05 $^{**}P$ < 0.01 *vs* model group；$^{\triangle}P$ < 0.05 $^{\triangle\triangle}P$ < 0.01 *vs Salvia miltiorrhiza* extract group；$^{\blacktriangle}P$ < 0.05 $^{\blacktriangle\blacktriangle}P$ < 0.01 *vs Panax Notoginseng* powder

### 3.5 NO、eNOS、ET测定结果

如表6所示，与假手术组比较，模型组血清NO、eNOS显著降低，ET显著升高($P$<0.001)。与模型组比较，复方丹参片NO、eNOS显著升高，ET显著降低($P$<0.01)；单硝酸异山梨酯片组血清NO、eNOS显著升高($P$<0.01)，血清ET差异无统计学意

表6 大鼠血清NO、eNOS、ET测定结果（$\bar{x}\pm s$，$n$=10）

Table 6 Results of of serum NO，eNOS and ET in rats（$\bar{x}\pm s$，$n$=10）

| 组别 | 剂量/(g·kg$^{-1}$) | 血管舒缩因子/(U·L$^{-1}$) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | NO | eNOS | ET |
| 假手术 | — | 33.8±6.9 | 67.6±9.5 | 34.2±11.1 |
| 模型 | — | 13.6±2.6$^{\#\#\#}$ | 35.0±5.5$^{\#\#\#}$ | 98.3±25.1$^{\#\#\#}$ |
| 单硝酸异山梨酯片 | 6.9×10$^{-3}$ | 26.5±5.7$^{**}$ | 47.7±9.0$^{**}$ | 78.7±17.7 |
| 复方丹参片 | 0.3 | 18.6±4.0$^{**}$ | 47.4±7.8$^{**\blacktriangle}$ | 65.9±21.0$^{**}$ |
| | 0.6 | 23.2±4.6$^{**\triangle\triangle\blacktriangle\blacktriangle}$ | 51.4±8.8$^{**\triangle\blacktriangle\blacktriangle}$ | 61.3±17.3$^{**}$ |
| 丹参提取物 | 0.3 | 15.7±3.9 | 43.1±7.1$^{*}$ | 74.3±16.0$^{*}$ |
| 三七粉 | 0.3 | 14.8±6.3 | 38.1±7.9 | 76.1±18.0$^{*}$ |

与假手术组比较：$^{\#\#\#}P$<0.001；与模型组比较：$^{*}P$<0.05 $^{**}P$<0.01；与丹参提取物组比较：$^{\triangle}P$<0.05 $^{\triangle\triangle}P$<0.01；与三七粉组比较：$^{\blacktriangle}P$<0.05 $^{\blacktriangle\blacktriangle}P$<0.01

$^{\#\#\#}P$ < 0.001 *vs* sham group；$^{*}P$ < 0.05 $^{**}P$ < 0.01 *vs* model group；$^{\triangle}P$ < 0.05 $^{\triangle\triangle}P$ < 0.01 *vs Salvia miltiorrhiza* extract group；$^{\blacktriangle}P$ < 0.05 $^{\blacktriangle\blacktriangle}P$ < 0.01 *vs Panax Notoginseng* powder

义；丹参提取物组血清NO差异无统计学意义，eNOS显著升高、ET显著降低（$P$<0.05）；三七粉组NO和eNOS差异无统计学意义，血清ET显著降低（$P$<0.05）。

## 4 讨论

冠心病是常见病和多发病，严重威胁人类健康。中医理论认为冠心病主要病机为心脉痹阻，证型主要为心血瘀阻型，活血化瘀是基本的治疗方法。由于西药的众多副作用，中医中药治疗冠心病血瘀证的研究[7-8]日趋增多，且活血化瘀的疗效确切。

本研究手术结扎冠脉建立心肌缺血大鼠模型，造模方法成熟，通过检测经典指标，心电图和TTC染色更是直观地反映了大鼠心肌缺血的程度和范围。本实验在采用手术结扎冠脉左前降支后观察到ST段抬高，证明缺血性冠心病模型成功建立。实验结果表明，复方丹参片可以明显改善ST段抬高的现象，并能明显降低心肌缺血面积，且其效果优于单味药，同时在单味药比较中表现出丹参优于三七的结果。

血清AST在起病6～12 h后升高，24～48 h达高峰，其测定有助于判定心肌有无坏死及损伤程度。CK、LDH是细胞质中特异性的心肌酶。心肌缺血时，厌氧糖酵解和通透性增加，导致多种心肌酶释放入血，最终显著增加血清CK和LDH酶的含量[9]。因此这3种心肌酶可作为心肌缺血再灌注损伤观察的标准。本实验结果表明，复方丹参片低、高剂量均可以明显降低血清AST、LDH及CK-MB水平，改善心肌缺血大鼠损伤。复方丹参片组优于单药组，而君药丹参药效优于臣药三七。血管内皮细胞功能失调被广泛认为是冠状动脉内粥样硬化进程中最重要的始动环节。内皮细胞受损时，PGI2主要由血管内皮细胞合成并释放，具有舒张血管和抗血小板聚集的作用，6-keto-F1α为PGI2的代谢产物。正常生理状况下血浆或组织中TXB2和6-keto-F1α的浓度比例处于相对平衡，以保持机体内环境的稳定，心肌缺血时，这种平衡就被打破，造成血小板聚集，血管痉挛收缩或血栓形成，进而导致冠心病的发生。eNOS是一个重要的心血管保护分子，心脏NO的主要来源是p-eNOS，它积极参与心肌收缩和血管舒张的调节。在正常情况下，NO的生成引起血管舒张，在缺血再灌注过程中具有有益的保护作用，可能通过影响耗氧量、血小板聚集、白细胞粘附和清除自由基[9]发挥作用。内皮细胞受损，引起ET/NO失衡，影响冠脉的张力。复方丹参片通过抑制TXB2的产生，升高6-keto-F1α水平，从而调控TXB2/6-keto-F1α比例；同时可选择性抑制内皮细胞产生ET，以及升高血浆NO，调节ET/NO的失衡，共同发挥改善血管内皮功能的作用。本实验结果也证实了丹参侧重于扩张血管、扩张动脉，其效应强于三七[10]。

复方丹参片的活血化瘀治疗效果强于丹参或三七单独使用，且高剂量强于低剂量。丹参是活血化瘀类中药，功能养血安神、活血祛瘀、凉血消肿。丹参有效成分为丹参酮、丹参酚酸等，可抗炎，抗血栓、抗动脉粥样硬化，改善心肌缺血、扩张血管等[11]。丹参有效成分的提取物可以治疗冠心病心绞痛、心肌梗死、脑梗死等心脑血管疾病，如丹参多酚酸[12-13]可以改善血管内皮、抗炎、抗血栓等；丹参素[14]可抑制血管钙化，抗动脉粥样硬化；丹参酮II

A[15]可以抗炎和抗氧化。三七，性温，归肝、胃经，功能止血、散瘀、定痛。《本草纲目拾遗》中称三七与人参同等珍贵，其能直接扩张冠状动脉血管，改善心肌缺氧状态[16]。三七的有效成分有三七皂苷、三七素、氨基酸等，其中三七皂苷有活血作用，三七素大剂量应用也有活血作用[17]。有研究发现三七皂苷能降低大鼠血清肌酸磷酸激酶同工酶的含量和减少室性早搏，有抗心肌缺血和抗心律失常的作用[18-19]。冰片功能芳香开窍、止痛醒神，常作为方剂的佐使药物使用，《本草衍义》言其“独行则势弱，佐使则有功”。现代研究发现，冰片有抗炎止痛、减轻缺血性心肌损伤、提高其他药物的生物利用度等作用[20]。冰片可以使体内一氧化氮生物活性倍增，临床上常用于治疗心脑血管疾病[21-22]。

在改善大鼠心肌缺血方面，复方丹参片效果优于单味药组，单味药中丹参提取物效果较三七粉好，本实验结果也印证了丹参作为复方中的君药，在冠心病治疗中起主要作用，而臣药三七与之配伍后具有协同互补效应。复方丹参片中多味中药共同起效，可以扩张冠脉，增强血清NO、eNOS水平，降低ET水平，改善血清心肌标志物如AST、CK、LDH，有效地减少心肌缺血面积，治疗冠脉结扎心肌缺血大鼠模型的疗效显著，可以为临床更广泛应用提供有效的实验数据支持。

## 参考文献


[1] 朱德建. 中医药治疗冠心病心绞痛概况 [J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(3): 74-77.

[2] 郑春美. 中成药在心血管疾病中的合理应用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(11): 27-28.

[3] 樊利杰, 杨祖福, 刘方竹. 速效救心丸与复方丹参片治疗冠心病心绞痛效果比较 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(7): 54-55.

[4] 梁小娜, 林 娟, 李 新, 等. 复方丹参片及其拆方对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力的改善作用和机制探讨 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2884-2890.

[5] 袁 渊, 蒲清荣, 黄 锐, 等. 丹参饮对冠脉结扎大鼠心肌缺血的保护研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2299-2303.

[6] 郭玉东, 李 丽, 左泽平, 等. 复方丹参片对大鼠急性心肌缺血的保护作用 [J]. 解放军药学学报, 2016, 32(6): 497-501.

[7] 郭玉东, 左泽平, 高 阳, 等. 复方丹参片对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响 [J]. 实验动物科学, 2018, 35(5): 35-39.

[8] 张晓燕, 王德勤, 李楚源, 等. 复方丹参片对血瘀模型大鼠的实验研究 [J]. 广东药学院学报, 2016, 32(3): 344-347, 361.

[9] Qin R A, Lin J, Li C Y, et al. Study of the protective mechanisms of Compound Danshen Tablet (Fufang Danshen Pian) against myocardial ischemia/reperfusion injury via the Akt-ENOS signaling pathway in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 156: 190-198.

[10] 刘春娟, 石俊英. 复方丹参片药理与临床研究的近年进展 [J]. 食品与药品, 2011, 13(11): 434-437.

[11] 郑云霞, 孟 萌. 中药丹参治疗冠心病的药理成分及作用分析 [J]. 双足与保健, 2018, 27(17): 190-191.

[12] 张潇菡, 徐炳欣, 赵 艳, 等. 丹参多酚酸对中青年脑梗死患者血清炎性因子及血管内皮功能的影响 [J]. 中国临床新医学, 2019, 12(9): 967-971.

[13] 邵 蕾, 徐 强. 丹参多酚酸治疗缺血性心脑血管疾病的研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(7): 155-157.

[14] 张 杰, 王少敏, 刘 敏, 等. 丹参素对血管平滑肌细胞钙化和凋亡的抑制作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(18): 1857-1859.

[15] 张 媛, 毛浩萍, 樊官伟. 丹参酮IIA药理作用研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(1): 15-19.

[16] 钟晓凤. 三七的药理作用及其临床应用研究 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(6): 116-117.

[17] 张 洁. 中药三七的药理作用及研究进展 [J]. 中国卫生产业, 2017, 14(28): 40-41.

[18] 王 莹, 褚 扬, 李 伟, 等. 三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1381-1392.

[19] 郝艳玲. 三七用于心血管疾病患者治疗中的临床效果 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(2): 165-166.

[20] 尚 坤, 李敬文, 常美月, 等. 中药冰片药理作用研究进展 [J]. 吉林中医药, 2018, 38(4): 439-441.

[21] 刘 原, 凡永杰, 苏坤莲, 等. 冰片在心血管疾病治疗中的佐使作用的中西医研究概况 [J/OL]. 中华中医药学刊, 2019, http://kns. cnki. net/kcms/detail/21.1546.R.20190813.1801.073.html

[22] 苏坤莲, 凡永杰, 刘 原, 等. 冰片对心脑血管系统药理作用及其机制的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(9): 2001-2003.