

不同给药途径注射用益气复脉（冻干）对心肌梗死大鼠的药效作用对比研究

魏 栋¹, 郭晓彤², 华文浩³, 李 智⁴, 万梅绪^{5,6}, 张燕欣^{5,6}, 李 智^{5,6}, 原 景^{5,6}, 李德坤^{5,6}, 宋美珍^{5,6*}, 鞠爱春^{5,6*}

1. 邯郸市中心医院, 河北 邯郸 057150

2. 天津中医药大学, 天津 301617

3. 北京大学人民医院, 北京 101109

4. 内蒙古医科大学, 内蒙古 010107

5. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

6. 天津市中药注射剂安全性评价重点实验室, 天津 300410

摘要: **目的** 比较注射用益气复脉（冻干, YQFM）尾 iv 和 ig 给药途径对 sc 异丙肾上腺素（ISO）诱导心肌梗死大鼠的药效作用, 探讨 YQFM 注射途径在治疗心肌梗死上的必要性。**方法** 通过 sc ISO 制备心肌梗死大鼠模型, 将造模成功的 70 只大鼠随机分为: 模型组（ig+尾 iv 0.9%氯化钠注射液）, YQFM 尾 iv 低、高剂量组（ig 0.9%氯化钠注射液+尾 iv YQFM 464.3、928.6 mg·kg⁻¹, 低剂量为临床等效剂量）, YQFM ig 组（ig YQFM 464.3 mg·kg⁻¹+尾 iv 0.9%氯化钠注射液）, 盐酸曲美他嗪组（ig 盐酸曲美他嗪 5.35 mg·kg⁻¹+尾 iv 0.9%氯化钠注射液）; 10 只假手术（sc 0.9%氯化钠注射液）组大鼠 ig+尾 iv 0.9%氯化钠注射液, 连续给药 14 d。分别在给药第 1、3、5、7、14 天进行超声心动检测; 利用 ELISA 试剂盒检测大鼠给药第 1、3、5、7、14 天血清天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）、乳酸脱氢酶（LDH）、超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）、肌钙蛋白 T（cTnT）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）水平。末次给药结束后, 检测大鼠心电图; 取出心脏, 利用苏木精-伊红（HE）染色考察 YQFM 对心脏组织病理形态学的影响。**结果** 超声心动检测结果显示, 尾 iv 途径与模型组相比在第 5 天或者第 7 天见效（ $P<0.05$ 、0.01、0.001）, 比口服途径起效更快、效果更好（ $P<0.05$ 、0.01、0.001）。心电图检测结果显示, 与假手术组相比, 造模后心电图紊乱, ST 波下降, 给予各组药物后, 与模型组相比, 注射途径 ST 波明显升高, 尾 iv 组比 YQFM ig 组更明显。生化指标检测结果显示, 在 AST、ALT、CK-MB、LDH、SOD、MDA、cTnT、TNF- α 指标中, 尾 iv 途径与 ig 途径相比起效更快、疗效更好（ $P<0.05$ 、0.01、0.001）。HE 结果显示, 假手术组心肌细胞排列整齐, 模型组有心肌细胞溶解和出血现象, 给予各组药物后溶解和出血现象减轻, 改善心肌细胞。**结论** 不同给药途径的 YQFM 均可以对心肌梗死大鼠发挥治疗作用, 尾 iv 途径比 ig 途径治疗效果更好, 也能更早发挥药效。

关键词: 注射用益气复脉（冻干）; 心肌梗死; 心功能; 静脉注射; 口服; 给药途径

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)02-0317-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.005

Comparative study on pharmacodynamic effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection by different administration routes on rats with myocardial infarction

WEI Dong¹, GUO Xiaotong², HUA Wenhao³, LI Zhi⁴, WAN Meixu^{5,6}, ZHANG Yanxin^{5,6}, LI Zhi^{5,6}, YUAN Jing^{5,6}, LI Dekun^{5,6}, SONG Meizhen^{5,6}, JU Aichun^{5,6}

1. Handan Central Hospital, Handan 057150, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Peking University People's Hospital, Beijing 101109, China

收稿日期: 2024-07-01

基金项目: 天津市制造业高质量发展专项资金—天津天士力之骄药业有限公司技术中心创新能力建设（ZZY20232088）

作者简介: 魏 栋, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: 1293484031@qq.com

*通信作者: 宋美珍, 女, 副高级工程师, 主要从事中药工艺、质量控制及药物警戒研究。E-mail: Songmeizhen2013@tasly.com

鞠爱春, 男, 正高级工程师, 主要从事中药工艺、质量控制及药物警戒研究。E-mail: Juac@tasly.com

4. Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010107, China

5. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

6. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract : Objective To investigate the efficacy of different administration routes of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) in rats with model of myocardial infarction was induced by subcutaneous injection of isoproterenol, and whether YQFM is necessary in the treatment of myocardial infarction by injection route. **Methods** A myocardial infarction rat model was prepared using sc isoproterenol, and 70 successfully modeled rats were randomly divided into: model group (ig+tail iv 0.9% sodium chloride injection), YQFM tail iv low and high dose groups (ig 0.9% sodium chloride injection+tail iv YQFM 464.3, 928.6 mg·kg⁻¹, low dose is the clinical equivalent dose), YQFM ig group (ig YQFM 464.3 mg·kg⁻¹+tail iv 0.9% sodium chloride injection), and trimetazidine hydrochloride group (ig trimetazidine hydrochloride 5.35 mg·kg⁻¹+tail iv 0.9% sodium chloride injection); 10 rats in the sham surgery group received ig+tail iv 0.9% sodium chloride injection, continuous administration for 14 days. Echocardiography was performed on days 1,3,5,7, and 14 after the first administration. The contents of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), CK-MB, LDH, superoxide dismutase (SOD), MDA, cardiac troponin T (cTnT) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum of rats on 1, 3, 5, 7 and 14 days were detected by ELISA kit. After the last administration, the electrocardiogram of the rats was detected, and the heart was taken out. HE staining was used to investigate the effect of YQFM on the pathomorphology of heart tissue. Preliminary evaluation of the pharmacodynamic effects of YQFM with different administration routes on myocardial ischemia rats. **Results** In the experiment of myocardial infarction rat model induced by subcutaneous injection of isoproterenol, the results of echocardiography showed that the injection route was effective on the 5th or 7th day compared with the model group ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), and the effect was faster than the oral route, and there was a significant difference compared with the oral route ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). The results of electrocardiogram showed that compared with the sham operation group, the electrocardiogram was disordered and the ST wave decreased after modeling. After administration of each group of drugs, the injection route was significantly higher than that of the model group ($P < 0.001$). Compared with the YQFM ig group, there were significant differences ($P < 0.01, 0.001$). The results of biochemical indicators showed that among AST, ALT, CK-MB, LDH, SOD, MDA, cTnT and TNF- α , the injection route had faster onset and better efficacy than the oral route ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). HE results showed that the myocardial cells in the sham operation group were arranged neatly, and the myocardial cells in the model group were dissolved and bleeding. After administration of drugs in each group, the dissolution and bleeding were reduced and the myocardial cells were improved. **Conclusion** Different administration routes of YQFM can play a therapeutic role in rats with myocardial infarction. The tail iv route is better than the ig route, and it can also play a therapeutic role earlier.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; myocardial infarction; cardiac function; vein injection; gavage; administration route

心肌梗死主要由于冠状动脉堵塞导致心肌细胞缺血缺氧,从而导致心肌细胞凋亡。根据研究调查^[1],每年有超过 200 万的新发心肌梗死患者,心肌梗死的发病率越来越高,成为心血管疾病患者死亡的重大原因之一^[2-3]。

中药注射剂是我国独创的一种新剂型,具有生物利用度高、作用迅速、疗效可靠等优势^[4],中药注射剂在治疗心肌梗死疾病中广泛应用。注射用益气复脉(冻干, YQFM)是一种具有改善心功能、抑制心肌细胞凋亡等作用的中药注射剂^[5-6]。YQFM 是出自经典名方“生脉散”,由红参、麦冬、五味子 3 味中药组成,是经现代工艺精制而成的中药注射冻干粉针,常用于治疗劳累型心绞痛气阴两虚症和冠心病所致慢性左心功能不全等^[7]。

本实验通过对比尾 iv 和 ig YQFM 对 sc 异丙肾

上腺素(ISO)造成心肌梗死大鼠的药效作用,探讨 YQFM 注射途径在治疗心肌梗死上的必要性,为其临床精准用药和中药注射剂再评价提供参考。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠 80 只,体质量 160~190 g,雄性,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(京)2021-0011。所有实验操作均严格按照天士力实验动物管理及福利伦理委员会标准执行(伦理号 TSL-IACUC-2023-64)。实验开始前所有大鼠适应性饲养 1 周,实验开始后所有大鼠可自由进食和饮水,大鼠垫材每 2 天换 1 次,实验环境为 SPF 级。

1.2 仪器

VEM 型小动物麻醉机(上海赞德医疗器械有限

公司); XP205 型电子分析天平(美国 Mettler Toledo 公司); ASP300S 型全自动脱水机、EG1150H 型包埋机、RM2235 型轮转式切片机、HI1220 型烘片机、HI1210 型恒温展片机(德国 Leica 公司); ST16R 型高速冷冻离心机、902-ULTS 型-80 °C 低温冰箱(美国 Thermo Fisher 公司); Infinite M200 型多功能酶标仪(瑞士 TECAN 公司); 80i 正置显微镜及图像分析系统(日本 Nikon 公司)。

1.3 药品及主要试剂

YQFM(天津天士力之骄药业有限公司, 批号 20210944, 每瓶装 0.65 g, 相当于红参 0.5 g、五味子 0.75 g 和麦冬 1.5 g); 盐酸曲美他嗪(天津施维雅制药有限公司, 每片 20 mg, 批号 2021032); 异丙肾上腺素(上海阿拉丁公司, 批号 L1708046); 异氟烷(香港友诚生物科技有限公司, 批号 G45880); 0.9%氯化钠注射液(华润双鹤药业股份有限公司, 批号 2109271B); 苏木精、伊红染色液(厦门迈威生物科技有限公司, 批号 210420); 二甲苯(天津市风船化学试剂科技有限公司, 批号 20200508); 无水乙醇(天津市康科德科技有限公司, 批号 220221); 中性树胶(美国 National Diagnostics 公司, 批号 HS-110); 高效切片石蜡(上海华永石蜡有限公司); 大鼠天冬氨酸转氨酶(AST) ELISA 试剂盒(货号 ml059334)、大鼠丙氨酸转氨酶(ALT) ELISA 试剂盒(货号 ml037336)、大鼠肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB) ELISA 试剂盒(货号 ml059533)、大鼠乳酸脱氢酶(LDH) ELISA 试剂盒(货号 ml059178)、大鼠心肌钙蛋白 T(cTnT) ELISA 试剂盒(货号 ml003374)、大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒(货号 ml002859)、大鼠超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(货号 ml092620)、大鼠丙二醛(MDA)试剂盒(货号 ml094971), 均购自上海酶联生物科技有限公司。

2 方法

2.1 动物模型的构建

采用 sc ISO 制备心肌梗死模型^[8-9], 具体操作: 将实验大鼠用异氟烷麻醉, 背部向上卧倒位, 采用多点 sc ISO 1 mg·kg⁻¹, 连续注射 7 d。假手术组采用多点 sc 0.9%氯化钠注射液。

2.2 实验分组及给药^[10]

将造模成功的 70 只大鼠随机分为: 模型组(ig+尾 iv 0.9%氯化钠注射液), YQFM 尾 iv 低、高剂量组(ig 0.9%氯化钠注射液+尾 iv YQFM

464.3、928.6 mg·kg⁻¹, 低剂量为临床等效剂量), YQFM ig 组(ig YQFM 464.3 mg·kg⁻¹+尾 iv 0.9%氯化钠注射液), 盐酸曲美他嗪组(ig 盐酸曲美他嗪 5.35 mg·kg⁻¹+尾 iv 0.9%氯化钠注射液); 10 只假手术组大鼠 ig+尾 iv 0.9%氯化钠注射液。每只大鼠尾 iv 按 5 mL·kg⁻¹ 进行给药, 连续给药 14 d。

2.3 大鼠超声心动检测

检测各组在第 1、3、5、7、14 天给药后 1 h 的心功能。使用小动物超声心动无创检测平台检测心功能。首先, 将实验动物大鼠心脏部位进行脱毛, 通过小动物麻醉机使用异氟烷持续吸入, 使动物麻醉。控制心室率在 300~350 次·min⁻¹, 使用探头进行检测。在左室短轴位的乳头肌水平切换 M 型超声, 测量左室相关指标, 然后计算获得左室射血分数(LVEF)、短轴收缩率分数(LVFS)、二尖瓣 E 峰/二尖瓣 A 峰(E/A)^[11-12]。为保证数据的真实性, 对超声测量者隐瞒分组信息, 且所有操作均由同一人操作测量, 均在同一部位重复测量 3 次, 取其平均值。

2.4 大鼠心电图检测

给药 14 d 后, 测量前 12 h 禁食, 不禁水。大鼠通过小动物麻醉机用异氟烷麻醉, 仰卧固定在鼠板上, 黑色电极针固定左侧上肢, 绿色电极针固定左侧下肢, 红色电极针固定右侧下肢, 连接导联线, 测量心电图并记录。

2.5 大鼠生化指标检测^[13]

眼静脉取血: 用毛细玻璃管分别于给药后 1、3、5、7、14 d 对各组大鼠进行眼眶后静脉丛取血 1.5 mL, 4 °C、3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min。分层后, 使用移液枪分离出血清, 放于-80 °C 冰箱进行保存、备用。试剂盒法检测 AST、ALT、CK-MB、LDH、SOD、MDA、cTnT、TNF- α 水平。

2.6 大鼠心脏病理 HE 染色

取出甲醛中固定的组织器官, 切成小块置于包埋盒中, 用清水冲洗 6 h, 放进全自动脱水机中进行脱水, 进行包埋、切片、展片、烘干。进行常规 HE 染色, 然后光学显微镜下观察。

2.7 统计学分析

通过 Graphpadprism 9.5 软件进行处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 如果数据同时满足正态性和方差齐性, 多组间比较采用单因素方差分析; 若不满足, 则采用秩和检验。

3 结果

3.1 不同给药途径大鼠心超指标对比

3.1.1 不同给药途径大鼠 LVFS 指标对比 如表 1 所示,与假手术组比较,模型组 LVFS 显著下降 ($P<0.001$);与模型组相比,在给药的第 7、14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和盐酸曲美他嗪组 LVFS

显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组在给药第 7 天开始见效。与 YQFM ig 组相比,在给药第 7、14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 LVFS 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快,疗效更好。

表 1 不同给药途径大鼠 LVFS 指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Comparison of LVFS indexes in rats with different administration routes ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LVFS/%				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	30.25±1.67	30.50±2.07	30.88±2.23	30.88±1.81	30.00±1.51
模型	—	11.13±1.81***	10.88±2.17***	10.63±2.13***	10.25±1.83***	11.88±2.75***
YQFM 尾 iv	464.3	10.38±1.69	10.88±1.89	11.38±1.41	13.63±1.69 ^{##} ▲	15.50±1.51 ^{##} ▲
	928.6	10.88±1.46	10.63±1.30	11.88±1.55	15.38±2.45 ^{####} ▲▲	17.50±2.27 ^{####} ▲▲
YQFM ig	464.3	10.75±1.83	10.25±1.39	10.63±1.69	11.50±1.20	13.63±1.51
盐酸曲美他嗪	5.35	11.25±1.28	10.00±1.69	12.63±1.06	16.38±2.39 ^{###}	18.75±1.91 ^{###}

与假手术组比较:*** $P<0.001$;与模型组比较:*** $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$;与 YQFM ig 组比较:▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; ^{##} $P<0.01$ ^{####} $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ vs YQFM ig group。

3.1.2 不同给药途径大鼠 LVEF 指标对比 如表 2 所示,与假手术组比较,模型组 LVEF 显著下降 ($P<0.001$);与模型组相比,在给药第 5 天 YQFM 尾 iv 高剂量组、盐酸曲美他嗪组 LVEF 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01);在给药的第 7、14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和盐酸曲美他嗪组 LVEF 显著升高 ($P<0.01$ 、 0.001)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组分别在给药第 7 天和第 5 天开始见效。与 YQFM ig 组相比,在给药的第 5 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 LVEF 显著升高 ($P<0.001$);在给药的第 7、14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 LVEF 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快,疗效更好。

表 2 不同给药途径大鼠 LVEF 指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Comparison of LVEF indexes in rats with different administration routes ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LVEF/%				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	63.50±2.51	63.50±2.51	63.25±1.91	63.63±2.26	63.88±2.03
模型	—	28.13±2.23***	28.75±3.69***	29.38±2.92***	27.88±4.49***	29.75±6.41***
YQFM 尾 iv	464.3	28.38±2.33	28.13±3.31	32.25±2.49	34.75±3.28 ^{###} ▲	37.88±3.18 ^{##} ▲
	928.6	28.88±1.96	28.88±3.72	32.25±1.98 ^{###} ▲▲▲	37.13±2.80 ^{####} ▲▲▲	41.88±4.76 ^{####} ▲▲
YQFM ig	464.3	28.63±2.50	27.13±3.40	29.50±1.41	30.75±2.31	34.25±2.96
盐酸曲美他嗪	5.35	29.75±2.12	28.25±2.71	32.88±1.64 [#]	38.13±2.85 ^{###}	41.88±6.01 ^{###}

与假手术组比较:*** $P<0.001$;与模型组比较:*** $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$;与 YQFM ig 组比较:▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; ^{##} $P<0.01$ ^{####} $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ vs YQFM ig group。

3.1.3 不同给药途径大鼠 E/A 指标对比 E/A 可以用来评估心室的舒张功能,如表 3 所示,与假手术组比较,模型组 E/A 显著下降 ($P<0.001$)。与模型组相比,在给药的第 5 天盐酸曲美他嗪组 E/A 显著升高 ($P<0.01$);在给药的第 7 天 YQFM 尾 iv 高剂量组、盐酸曲美他嗪组 E/A 显著升高 ($P<0.001$);在给药

的第 14 天各给药组 E/A 显著升高 ($P<0.001$)。

与 YQFM ig 组相比,在给药的第 7 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 E/A 显著升高 ($P<0.001$);在给药的第 14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 E/A 显著升高 ($P<0.05$ 、 0.001)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快,疗效更好。

表 3 不同给药途径大鼠 E/A 指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Comparison of E/A indexes in rats with different administration routes ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	E/A				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	1.20 ± 0.03	1.20 ± 0.03	1.21 ± 0.03	1.21 ± 0.03	1.20 ± 0.02
模型	—	$0.68 \pm 0.02^{***}$	$0.68 \pm 0.02^{***}$	$0.69 \pm 0.03^{***}$	$0.71 \pm 0.02^{***}$	$0.71 \pm 0.02^{***}$
YQFM 尾 iv	464.3	0.66 ± 0.02	0.69 ± 0.02	0.72 ± 0.02	0.73 ± 0.03	$0.77 \pm 0.02^{###\blacktriangle}$
	928.6	0.68 ± 0.02	0.69 ± 0.03	0.73 ± 0.03	$0.77 \pm 0.02^{###\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle}$	$0.81 \pm 0.01^{###\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle}$
YQFM ig	464.3	0.68 ± 0.03	0.68 ± 0.03	0.71 ± 0.02	0.72 ± 0.02	$0.76 \pm 0.02^{###}$
盐酸曲美他嗪	5.35	0.69 ± 0.05	0.69 ± 0.04	$0.74 \pm 0.02^{##}$	$0.79 \pm 0.02^{###}$	$0.85 \pm 0.01^{###}$

与假手术组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: ### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: $\blacktriangle P<0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle P<0.001$ 。
*** $P<0.001$ vs sham-operated group; ### $P<0.001$ vs model group; $\blacktriangle P<0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle P<0.001$ vs YQFM ig group.

3.2 不同给药途径心电图指标对比

ST 波变化多反映心肌供血情况, 如图 1 所示, 与假手术相比, 模型组 ST 波明显下降。给予各组相应药物后, 与模型组相比, YQFM 尾 iv 低、高剂

量组和盐酸曲美他嗪组 ST 波有不同程度的回升。与 YQFM ig 组相比, YQFM 尾 iv 低、高剂量组回升程度更大。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组疗效更好。



图 1 不同给药途径心电图

Fig. 1 Electrocardiogram of different routes of administration

3.3 不同给途径生化指标对比

3.3.1 不同给药途径大鼠 AST 水平对比 由表 4 可见, 与假手术相比, 模型组随着给药时间变化 AST 水平显著性上升 ($P<0.001$), 各给药组随着给药时间呈现先上升后下降的趋势。与模型组相比, 在给药第 1、3、14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和盐酸曲美他嗪组 AST 水平显著下降 ($P<0.05$ 、 0.001); 在给药第 5、7 天 YQFM 尾 iv 低剂量组、盐酸曲美他嗪组 AST 水平显著下降 ($P<0.05$ 、 0.001)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 AST 水平比 YQFM ig 组更接近假手术组。与 YQFM ig 组相比, 在给药

第 1、14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 AST 水平显著下降 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001); 在给药第 3、5 天 YQFM 尾 iv 低剂量组 AST 水平显著下降 ($P<0.05$)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

3.3.2 不同给药途径大鼠 ALT 水平对比 由表 5 可见, 与假手术相比, 模型组随着给药时间变化 ALT 水平显著性上升 ($P<0.001$), 各给药组随着给药时间呈现先上升后下降的趋势。与模型组相比, 在给药第 1 天 YQFM 尾 iv 低剂量组、盐酸曲美他嗪组 ALT 水平显著下降 ($P<0.01$ 、 0.001); 在给药第 3、

表 4 不同给药途径 AST 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 4 Comparison of AST indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	AST/(ng·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	17.83±3.27	16.88±2.67	17.01±2.07	16.85±2.66	17.76±2.52
模型	—	30.93±1.61***	34.41±3.29***	38.01±3.37***	41.77±2.93***	41.61±3.19***
YQFM 尾 iv	464.3	20.49±3.44###▲▲▲	26.33±3.87###▲	29.12±3.94###▲	36.48±3.11#	31.35±3.83###▲▲▲
	928.6	22.79±2.55###▲▲	29.24±2.45#	34.17±4.25	38.91±3.40	36.87±3.12#▲
YQFM ig	464.3	28.23±2.54	30.98±2.25	35.08±3.52	38.06±3.16	41.27±3.17
盐酸曲美他嗪	5.35	19.12±2.41###	25.22±3.59###	32.26±4.73#	36.47±2.91#	30.11±3.13###

与假手术组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: # $P<0.05$ ### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; # $P<0.05$ ### $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ vs YQFM ig group.

14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组、YQFM ig 组、盐酸曲美他嗪组 ALT 水平显著下降($P<0.01, 0.001$); 在给药第 5、7 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和盐酸曲美他嗪组 ALT 水平显著下降 ($P<0.01, 0.001$)。

与 YQFM ig 组相比, 在给药第 1 天 YQFM 尾 iv

低剂量组 ALT 水平显著下降($P<0.05$); 在给药第 3、14 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 ALT 水平显著下降 ($P<0.05$); 在给药 5、7 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 ALT 水平显著下降 ($P<0.05, 0.01$)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

表 5 不同给药途径 ALT 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 5 Comparison of ALT indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	ALT/(ng·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	23.79±2.43	26.20±2.97	23.90±2.72	25.35±2.87	24.97±3.32
模型	—	37.61±3.79***	45.38±3.93***	47.74±3.89***	53.05±4.44***	58.55±2.33***
YQFM 尾 iv	464.3	31.52±2.84###▲	37.71±4.24##	38.99±3.78###▲	42.21±3.73###▲▲	46.44±3.78###
	928.6	32.75±3.62	34.31±2.82###▲	35.64±4.92###▲▲	42.25±3.74###▲▲	44.34±3.13###▲
YQFM ig	464.3	35.52±2.84	38.11±2.21##	42.99±3.00	49.05±3.84	49.61±3.52###
盐酸曲美他嗪	5.35	29.99±4.15###	32.84±4.04###	40.05±4.72##	49.09±4.86###	42.11±3.83###

与假手术组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: ## $P<0.01$ ### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; ## $P<0.01$ ### $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ vs YQFM ig group.

3.3.3 不同给药途径大鼠 CK-MB 水平对比 由表 6 可见, 与假手术相比, 模型组随着给药时间变化 CK-MB 水平显著性上升 ($P<0.001$), 各给药组随着给药时间呈现先上升后下降的趋势。

与模型组相比, 在给药第 1、5 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和盐酸曲美他嗪组 CK-MB 水平显著性下降 ($P<0.01, 0.001$); 在给药第 7 天 YQFM 尾 iv 低剂量组、盐酸曲美他嗪组 CK-MB 水平显著性下降 ($P<0.01, 0.001$); 在给药第 3、14 天各给药组 CK-MB 水平显著性下降 ($P<0.05, 0.01, 0.001$)。

与 YQFM ig 相比, 在给药第 1、5 天, YQFM 尾 iv 低、高剂量组 CK-MB 水平显著性下降 ($P<0.05, 0.01$); 在给药第 7、14 天 YQFM 尾 iv 低剂量组 CK-MB 水平显著下降 ($P<0.05, 0.01$)。说

明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

3.3.4 不同给药途径大鼠 LDH 水平对比 由表 7 可见, 与假手术相比, 模型组随着给药时间变化 LDH 水平显著性上升 ($P<0.001$), 各给药组随着给药时间呈现先上升后下降的趋势。与模型组相比, 在给药第 3、5、7 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和盐酸曲美他嗪组 LDH 水平显著下降 ($P<0.05, 0.01, 0.001$); 在给药第 14 天各给药组 LDH 水平显著下降 ($P<0.001$)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 LDH 水平比 YQFM ig 组更接近假手术组。与 YQFM ig 相比, 在给药后第 3 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 LDH 水平显著下降 ($P<0.05$); 在给药后第 5、7、14 天 YQFM 尾 iv

表 6 不同给药途径 CK-MB 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 6 Comparison of CK-MB indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	CK-MB/(ng·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	54.29±5.51	53.30±5.91	52.85±4.77	54.32±5.09	58.29±4.68
模型	—	77.03±4.84***	95.21±5.27***	99.18±6.39***	112.04±6.91***	121.95±7.23***
YQFM 尾 iv	464.3	64.76±4.69###▲▲	83.81±6.09##	84.78±6.81###▲▲	99.16±5.00###▲	97.05±7.10###▲▲
	928.6	67.27±5.59###▲	86.45±4.59#	86.13±5.38###▲▲	107.97±6.60	103.56±7.70###
YQFM ig	464.3	74.33±3.75	85.98±4.33#	96.94±5.28	106.07±6.29	110.79±5.73#
盐酸曲美他嗪	5.35	65.92±3.93##	74.38±7.53###	83.03±6.11###	96.34±6.16###	92.08±6.04###

与假手术组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$ ### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ ### $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ vs YQFM ig group.

表 7 不同给药途径 LDH 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 7 Comparison of LDH indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	LDH/(ng·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	35.58±4.19	36.98±5.01	37.20±4.23	39.56±4.76	31.49±4.88
模型	—	51.02±6.35***	63.60±3.80***	67.75±4.82***	76.30±6.09***	85.58±10.24***
YQFM 尾 iv	464.3	49.17±3.60	55.12±6.22#	57.23±6.31###▲	60.76±5.75###▲	59.04±6.40###▲▲▲
	928.6	45.68±5.80	50.91±5.28###▲	54.49±5.34###▲▲	60.79±6.33###▲	60.44±5.77###▲▲
YQFM ig	464.3	52.69±5.04	57.35±4.83	64.92±6.46	68.61±3.67	71.30±3.86###
盐酸曲美他嗪	5.35	46.38±6.00	47.48±5.56###	49.79±4.01###	55.00±6.66###	52.22±6.54###

与假手术组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$ ### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ ### $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ vs YQFM ig group.

低、高剂量组 LDH 水平显著下降 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

3.3.5 不同给药途径大鼠 SOD 水平对比 由表 8 可见, 与假手术相比, 模型组随着给药时间变化 SOD 水平显著下降 ($P<0.001$), 各给药组随着给药时间呈现先下降后上升的趋势。与模型组相比, 在

给药第 1 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组、盐酸曲美他嗪组 SOD 水平显著上升 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001); 在给药第 3 天盐酸曲美他嗪组 SOD 水平显著上升 ($P<0.01$); 在给药第 5 天 YQFM 尾 iv 低剂量组、盐酸曲美他嗪组 SOD 水平显著上升 ($P<0.05$ 、 0.01); 在给药第 7 天 YQFM 尾 iv 高剂量组、盐酸曲美他嗪组 SOD 水平显著上升 ($P<0.05$ 、 0.01);

表 8 不同给药途径 SOD 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 8 Comparison of SOD indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	SOD/(ng·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	11.36±0.88	11.92±0.87	11.73±0.80	11.09±0.76	11.95±0.82
模型	—	8.73±0.69***	8.09±0.96***	7.84±0.71***	6.82±0.40***	5.82±0.57***
YQFM 尾 iv	464.3	9.88±0.67#	8.70±0.74	9.07±0.80#▲	7.81±1.01	8.42±0.85###▲
	928.6	10.27±0.61###▲▲	8.75±0.93	8.70±0.75	8.07±0.96#	9.05±0.63###▲▲▲
YQFM ig	464.3	9.16±0.74	8.50±0.71	7.98±0.99	7.13±0.76	7.31±0.73##
盐酸曲美他嗪	5.35	10.82±0.46###	9.76±0.92##	9.46±0.57##	8.39±0.84##	8.57±0.75###

与假手术组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$ ### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ ### $P<0.001$ vs model group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ vs YQFM ig group.

在给药第 14 天各给药组 SOD 水平显著上升 ($P<0.01$ 、 0.001)。

与 YQFM ig 相比, 在给药第 1 天 YQFM 尾 iv 高剂量组 SOD 水平显著上升 ($P<0.01$); 在给药第 5 天 YQFM 尾 iv 低剂量组 SOD 水平显著下降 ($P<0.05$); 在给药第 14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 SOD 水平显著上升 ($P<0.05$ 、 0.001)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

3.3.6 不同给药途径大鼠 MDA 水平对比 由表 9 可见, 与假手术相比, 模型组随着给药时间变化

MDA 水平显著上升 ($P<0.01$ 、 0.001), 各给药组随着给药时间呈现先上升后下降的趋势。与模型组相比, 在给药第 5 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和盐酸曲美他嗪组 MDA 水平显著下降 ($P<0.01$ 、 0.001); 在给药第 7、14 天各给药组 MDA 水平显著下降 ($P<0.01$ 、 0.001)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 MDA 水平比 YQFM ig 组更接近假手术组。与 YQFM ig 相比, 在给药第 5 天 YQFM 尾 iv 低剂量组 MDA 水平显著下降 ($P<0.01$)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快。

表 9 不同给药途径 MDA 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 9 Comparison of MDA indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	2.53±0.44	2.62±0.38	2.63±0.27	2.61±0.47	2.68±0.28
模型	—	3.24±0.45**	3.83±0.46***	4.54±0.36***	4.59±0.30***	5.15±0.47***
YQFM 尾 iv	464.3	3.03±0.39	3.35±0.48	3.47±0.19###▲▲	3.88±0.21###	3.57±0.27###
	928.6	3.10±0.32	3.40±0.47	3.80±0.29###	3.78±0.31###	3.77±0.36###
YQFM ig	464.3	3.12±0.27	3.68±0.56	4.04±0.37	4.02±0.37###	3.80±0.35###
盐酸曲美他嗪	5.35	2.95±0.50	3.29±0.35	3.24±0.54###	3.54±0.21###	3.63±0.24###

与假手术组比较: ** $P<0.01$ *** $P<0.001$; 与模型组比较: ### $P<0.01$ #### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: ▲▲ $P<0.01$ 。

** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs sham-operated group; ### $P<0.01$ #### $P<0.001$ vs model group; ▲▲ $P<0.01$ vs YQFM ig group.

3.3.7 不同给药途径大鼠 cTnT 水平对比 由表 10 可见, 与假手术相比, 模型组随着给药时间变化 cTnT 水平显著上升 ($P<0.001$), 各给药组随着给药时间呈现先上升后下降的趋势。与模型组相比, 在给药第 3、5 天 YQFM 尾 iv 低剂量组、盐酸曲美他嗪组 cTnT 水平显著下降 ($P<0.05$ 、 0.001); 在给药第 7 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和盐酸曲美他嗪组 cTnT 水平显著下降 ($P<0.001$); 在给药第 14 天各给药组 cTnT 水平显著下降 ($P<0.001$)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 cTnT 水平比 YQFM ig 组更接近假手术组。与 YQFM ig 相比, 在给药第 5 天 YQFM 尾 iv 低剂量组 cTnT 水平显著下降 ($P<0.001$); 在给药第 7、14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 cTnT 水平显著下降 ($P<0.01$ 、 0.001)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

3.3.8 不同给药途径大鼠 TNF- α 水平对比 由表 11 可见, 与假手术相比, 模型组随着给药时间变化

表 10 不同给药途径 cTnT 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 10 Comparison of cTnT indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	cTnT/(pg·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	117.04±12.81	118.75±10.90	119.20±11.17	124.34±11.46	103.85±11.89
模型	—	215.01±14.70***	261.03±14.82***	311.95±17.30***	329.39±17.32***	347.03±16.93***
YQFM 尾 iv	464.3	214.26±19.38	238.15±18.95#	258.17±14.77####▲▲▲	254.96±19.16####▲▲▲	257.70±17.29####▲▲▲
	928.6	221.52±19.64	245.00±16.04	292.56±18.92	276.68±17.13####▲▲	275.35±15.58####▲▲
YQFM ig	464.3	230.93±15.45	246.76±11.05	297.64±11.30	308.59±13.59	307.64±14.56###
盐酸曲美他嗪	5.35	209.50±12.26	204.69±14.14####	202.65±17.58###	190.29±18.80###	178.45±21.08###

与假手术组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: # $P<0.05$ #### $P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; # $P<0.05$ #### $P<0.001$ vs model group; ▲▲ $P<0.01$ ▲▲▲ $P<0.001$ vs YQFM ig group.

TNF- α 水平显著上升 ($P<0.001$), 各给药组随着给药时间呈现先上升后下降的趋势。

与模型组相比, 在给药第 1 天盐酸曲美他嗪组 TNF- α 水平显著下降 ($P<0.01$); 在给药第 3、5、7 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组和盐酸曲美他嗪组 TNF- α 水平显著下降 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001); 在给药第 14 天各给药组 TNF- α 水平显著下降 ($P<0.001$)。

YQFM 尾 iv 低、高剂量组的 TNF- α 水平比 YQFM ig 组更接近假手术组。与 YQFM ig 相比, 在给药第 3 天 YQFM 尾 iv 低剂量组 TNF- α 水平显

著下降 ($P<0.01$); 在给药第 5、7、14 天 YQFM 尾 iv 低、高剂量组 TNF- α 水平显著下降 ($P<0.05$ 、 0.01)。说明 YQFM 尾 iv 组相比 YQFM ig 组起效更快, 疗效更好。

3.4 不同给药途径大鼠心脏病理 HE 染色

如图 2 所示, 假手术组心肌细胞排列整齐紧密, 模型组心肌细胞排列紊乱, 可见炎性细胞浸润、充血水肿、胶原纤维等。与模型组相比, 各给药组心肌细胞炎性细胞浸润、胶原纤维减少, 心肌细胞得到改善。尾 iv 途径对心肌细胞改善效果大于 ig 途径。

表 11 不同给药途径 TNF- α 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 11 Comparison of TNF- α indexes in different routes of administration ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	TNF- α (pg·mL ⁻¹)				
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 14 天
假手术	—	355.57 $\pm$ 35.55	363.05 $\pm$ 38.46	363.24 $\pm$ 29.93	356.84 $\pm$ 27.21	370.21 $\pm$ 28.13
模型	—	539.45 $\pm$ 42.34***	670.77 $\pm$ 26.88***	747.00 $\pm$ 29.69***	850.88 $\pm$ 33.48***	916.24 $\pm$ 32.25***
YQFM	464.3	522.00 $\pm$ 38.52	587.48 $\pm$ 21.23#### $\blacktriangle\blacktriangle$	698.21 $\pm$ 36.41 $\blacktriangle\blacktriangle$	784.12 $\pm$ 28.40 $\blacktriangle$	740.08 $\pm$ 29.17#### $\blacktriangle\blacktriangle$
尾 iv	928.6	546.23 $\pm$ 34.10	615.64 $\pm$ 37.97 $\#$	686.90 $\pm$ 36.89 $\blacktriangle\blacktriangle$	776.96 $\pm$ 39.74#### $\blacktriangle$	736.53 $\pm$ 30.73#### $\blacktriangle\blacktriangle$
YQFM ig	464.3	544.45 $\pm$ 22.03	628.44 $\pm$ 28.38	755.08 $\pm$ 24.45	822.07 $\pm$ 34.00	808.75 $\pm$ 44.28####
盐酸曲美他嗪	5.35	477.16 $\pm$ 22.38 $\#$	585.61 $\pm$ 32.44####	659.20 $\pm$ 30.63####	688.31 $\pm$ 30.18####	651.81 $\pm$ 26.21 $\#$

与假手术组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: $\#P<0.05$ $\#P<0.01$ $\#P<0.001$; 与 YQFM ig 组比较: $\blacktriangle P<0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$ 。

*** $P<0.001$ vs sham-operated group; $\#P<0.05$ $\#P<0.01$ $\#P<0.001$ vs model group; $\blacktriangle P<0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$ vs YQFM ig group。

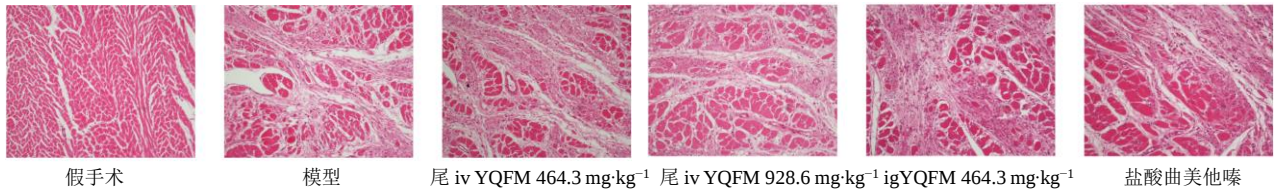


图 2 心脏 HE 染色 ($\times 100$)

Fig. 2 HE staining of heart ($\times 100$)

4 讨论

目前心肌梗死的造模方法主要分为手术结扎法和药物诱导^[14], 手术结扎法实验大鼠存活率较低、实验操作难度较大、因手法操作等原因, 实验大鼠差异性较大。药物诱导大鼠存活率较高、实验操作难度小、差异性较小^[15-16]。ISO 是可以刺激心脏的 β 受体, 可导致心脏血管收缩, 造成心肌缺血和心脏功能障碍^[17], 从而最终导致心肌梗死的发生。CK-MB、cTnT、LDH 是发生心肌梗死时的标志物^[18-19]。AST、ALT 是细胞损伤指标, 检测心肌细胞损伤程度。TNF- α 是重要的炎症因子, 与炎症、分化、脂质代谢和凋亡等多种疾病有关, SOD 可以

消除体内的氧化自由基, 减轻心肌细胞氧化损伤。心超主要检测 LVEF、LVFS、E/A, 3 个指标可以直接反应心脏的收缩和舒张功能。HE 染色可以观察心脏炎症、纤维化以及细胞凋亡程度。

在心肌梗死造模成功后, 通过给予不同途径给予 YQFM 后, 心功能指标 LVFS、LVEF、E/A 均有显著性的提高, 改善了心脏收缩舒张功能, 尾 iv 途径比 ig 途径起效要快。心肌梗死诊断标志物 cTnT、CK-MB、LDH 水平增加, 在给予不同途径 YQFM 后, cTnT、CK-MB、LDH 水平显著下降, 尾 iv 途径比 ig 途径起效更快、疗效更好。细胞损伤指标 AST、ALT 在心肌梗死时水平升高, 在不同途径给

予 YQFM 后, AST、ALT 水平显著下降, 尾 iv 途径比 ig 途径起效更快、疗效更好。研究报道^[20], 异丙肾上腺素造模后可以导致 MDA 水平的升高, 并降低 SOD 水平, 引起氧化应激造成心肌细胞损伤。王娜^[21]等研究发现, ISO 造模导致促炎因子 TNF- α 水平升高。在不同途径给予 YQFM 后, MDA、TNF- α 水平显著下降, SOD 水平显著上升。心电图检测结果, 不同途径给予 YQFM 后, 尾 iv 途径改善 ST 波的效果大于 ig 途径。HE 染色结果, 对心肌细胞改善效果尾 iv 途径大于 ig 途径。

我国的药品上市后再评价工作研究起步较晚, 体系尚不成熟, 大部分品种未开展再评价工作。中药注射剂因其起效快但不良反应多而引起政府和社会的广泛关注, 因此中药注射剂的安全性评价成为了中药上市再评价的突破点。2017 年《中华人民共和国药品管理法修正案》(草案征求意见稿) 要求上市许可持有人应主动开展药品再评价工作, 应对上市的药品集中在有效性、安全性和质量可控性 3 个方向的研究^[22]。相关指南等或众多文献对相关安全性研究方法已有众多报道, 但其有效性的研究还较少。原国家食品药品监督管理局审评中心一部部长胡军^[23]认为, “立题依据是中药注射剂技术审评的核心”, 中药注射剂是解决口服等其他非注射给药途径不能有效发挥作用的问题, 应该提供注射给药与其他非注射给药途径的有效性和安全性证明。注射途径给药应该是口服或其他非注射途径给药不能有效发挥药效的剂型选择, 其可能的优势在于药效优势、起效时间更快或组方优势等。本实验通过 YQFM 的不同途径给药对心肌梗死大鼠的治疗效果对比来探讨 YQFM 注射途径疗效是否优于 YQFM 的口服途径, 结果证实了 YQFM 尾 iv 比 YQFM ig 的效果更快, 且疗效更好, 说明了 YQFM 注射途径给药的必要性。但其作用机制是否仅仅是因为注射途径更快发挥药效的原因还尚不明确, 同时大鼠个体差异带来的影响不能完全排除, 上述结果有待后续扩大实验样本量进行考证, 并通过其他的心衰模型进一步佐证其静脉给药方式在治疗心衰方向的优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shah A H, Puri R S, Kalra A. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A review

[J]. Clin Cardiol, 2019, 42(4): 484-493.

- [2] Siddiqui M A, Ahmad U, Khan A, et al. Isoprenaline: A tool for inducing myocardial infarction in experimental animals [J]. Int J Pharm, 2016, 6(2): 138-44.
- [3] Reed G W, Rossi J E, Cannon C P. Acute myocardial infarction [J]. Lancet, 2017, 389(10065): 197-210.
- [4] 马骏. 中药注射剂的优势、不良反应的原因及应对策略 [J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24(3): 1638-1639.
Ma J. Advantages of traditional Chinese medicine injection, causes of adverse reactions and countermeasures [J]. Med Inf, 2011, 24(3): 1638-1639.
- [5] 李智, 李汶泽, 万梅绪, 等. 注射用益气复脉(冻干)对心血管系统的药理作用及机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2386-2392.
Li Z, Li W Z, Wan M X, et al. Review on pharmacological effects and mechanism of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on cardiovascular system [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(11): 2386-2392.
- [6] 张磊, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于临床疗效的注射用益气复脉(冻干)质量标志物确证 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5741-5750.
Zhang L, Su X Q, Li D K, et al. Verification of quality marker in Yiqi Fumai Lyophilized Injection based on clinical efficacy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(18): 5741-5750.
- [7] 孙瑞雪. 基于 $\beta 1$ integrin/FAK/ROCK/MLC 信号通路探讨优化新生脉散方改善心肌肥厚大鼠的作用机制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
Sun R X. Based on $\beta 1$ integrin/FAK/ROCK/MLC signal pathway, the mechanism of optimizing Xinshengmai Powder to improve myocardial hypertrophy in rats was discussed [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [8] 谢玲玲, 李仁杰. 参芪养心颗粒对异丙肾上腺素诱发大鼠心肌缺血动物模型的影响 [J]. 河北医药, 2019, 41(13): 2000-2003.
Xie L L, Li R J. Effects of Shenqiyangxin granules on isoproterenol-induced rat models with myocardial ischemia [J]. Hebei Med J, 2019, 41(13): 2000-2003.
- [9] 李想, 向绍杰, 赵磊, 等. 异丙肾上腺素诱发大鼠特异性心肌缺血所引起心肌细胞病理组织的变化 [J]. 实验动物科学, 2019, 36(2): 42-46.
Li X, Xiang S J, Zhao L, et al. Pathological changes of specific myocardial ischemia induced by isoproterenol in rats cardiomyocytes [J]. Lab Anim Sci, 2019, 36(2): 42-46.
- [10] 徐叔云. 药理实验方法学 [M]. 安徽省: 安徽医科大学, 2002.
Xu S Y. Pharmacological Experimental Methodology [M].

- Anhui: Anhui Medical University, 2002.
- [11] 王吟春, 林珑, 李晓东, 等. 射血分数降低心力衰竭中医研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(28): 3185-3188.
- Wang Y C, Lin L, Li X D, et al. Research progress of traditional Chinese medicine on reducing ejection fraction in heart failure [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 30(28): 3185-3188.
- [12] 何志凌, 招煦杰, 谢雯雯. 参附注射液对心源性休克动物模型心功能指标的影响及通过 NF- κ B 通路的调控机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 248-252, 274-275.
- He Z L, Zhao X J, Xie W W. Effects of Shenfu injection (参附注射液) on cardiac function indexes of cardiac shock animal models and mechanism of regulating NF- κ B pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(9): 248-252, 274-275.
- [13] 赵浩东, 王秀丹, 万梅绪, 等. 异丙肾上腺素和精氨酸血管加压素诱导的大鼠心肌损伤模型比较 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(7): 1239-1244.
- Zhao H D, Wang X D, Wan M X, et al. Comparison of rat myocardial injury models induced by isoproterenol and arginine vasopressin [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(7): 1239-1244.
- [14] Rai V, Sharma P, Agrawal S, et al. Relevance of mouse models of cardiac fibrosis and hypertrophy in cardiac research [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 424(1/2): 123-145.
- [15] Lobo Filho H G, Ferreira N L, Sousa R B, et al. Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats [J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2011, 26(3): 469-476.
- [16] 叶婷, 张梦, 张宇, 等. 阿霉素慢性心衰大鼠模型不同方案的比较 [J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2016, 32(2): 154-156.
- Ye T, Zhang M, Zhang Y, et al. Comparison of different rat chronic heart failure models induced by adriamycin [J]. J Harbin Univ Commer Nat Sci Ed, 2016, 32(2): 154-156.
- [17] 李清禹, 杨浩然, 贾伟伟, 等. 不同剂量异丙肾上腺素致大鼠急性心肌梗死模型的制备及评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(8): 71-75, 114.
- Li Q Y, Yang H R, Jia W W, et al. Preparation and evaluation of an acute myocardial injury model induced by different doses of isoproterenol in rats [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(8): 71-75, 114.
- [18] Ramakrishna K, Krishnamurthy S. Indole-3-carbinol ameliorated the isoproterenol-induced myocardial infarction via multimodal mechanisms in Wistar rats [J]. Nat Prod Res, 2022, 36(23): 6044-6049.
- [19] He Z H, Bi W M, Lang Z, et al. Comparative study on electrocardiograms and serological examinations of acute pulmonary embolism and acute non-ST elevation myocardial infarction [J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2022, 27(2): e12920.
- [20] Arozal W, Monayo E R, Barinda A J, et al. Protective effects of silver nanoparticles in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats [J]. Front Med, 2022, 9: 867497.
- [21] 王娜, 肖云峰, 钱新宇, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探究丁香酚包合物对心肌缺血再灌注损伤大鼠保护作用 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3543-3548.
- Wang N, Xiao Y F, Qian X Y, et al. Protective effect of eugenol inclusion complex on myocardial ischemia-reperfusion injury rats based on NF- κ B signaling pathway [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(6): 3543-3548.
- [22] 张俊华, 郑文科. 张伯礼教授谈中药注射剂相关问题 [J]. 天津中医药, 2017, 34(6): 361-363.
- Zhang J H, Zheng W K. Professor Zhang Boli talks about related issues of traditional Chinese medicine injection [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2017, 34(6): 361-363.
- [23] 熊昌彪. 立题依据是中药注射剂技术审评的核心 [N]. 中国医药报, 2009-03-31(B06).
- Xiong C B. The topic basis is the core of the technical evaluation of traditional Chinese medicine injection [N]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2009-03-31(B06).

[责任编辑 兰新新]