

黄芪多糖对急梗犬心的保护作用

及其机制分析

白求恩医科大学(长春130021) 吕文伟* 雷春利 陈羽 江岩

摘要 生理、生化、形态的17项检测指标均表明,黄芪多糖对急梗犬心有改善心肌收缩性能、缩小梗塞面积、减轻心肌损伤的作用。其机制可能与其抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性和抗自由基损伤作用有关。

关键词 黄芪多糖 心肌收缩性能 心肌梗塞

黄芪多糖是黄芪 *Astragalus memdranaceus* Bge. 的主要活性成分之一^[1]。黄芪多糖能保护垂体后叶素引起的大鼠急性缺血心肌,使S-T段升高和T波倒置的程度减轻,对抗氯化钡诱发的大鼠心律失常和氯仿诱发的小鼠室颤^[2]。本实验用多项指标探讨了黄芪多糖对急梗犬心的保护作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂:黄芪多糖(astragalus polysaccharide, APS)由本校有机化学教研室提供。哇巴因(quabain)为上海化学试剂站分装厂进口分装。

1.2 急性心梗模型制备及实验分组:健康杂种犬15只,雌雄不拘,体重11~15kg,随机分3组,每组5只:空白对照组、哇巴因组、黄芪多糖组。各组均在戊巴比妥钠30mg/kg体重静脉麻醉下,于左侧第5肋间开胸,结扎左冠状动脉前降支中点,或最大斜角支根部,造成实验性急性心肌梗塞。结扎冠脉30min后,3组分别按1ml/kg体重的用量,静脉注射0.9%生理盐水、0.003%哇巴因、0.56%黄芪多糖。注射方法均为:首先用5%糖水把溶液量补足至20ml,然后以1ml/min的速度自颈外静脉输入体内。

1.3 心肌力学与血流动力学记录:做左颈总动脉插管及心室内插管,经换能器将压力转换为电信号后,用八导记录仪(RM-6000,日本光电)记录血压、左室内压,在升主动脉与左冠脉回旋支,用电磁流量计(MFV-1200,日本光电)记录主动脉与冠脉流量。提取以下8项参数:心率(HR)、左室收缩压(LVSP)、室内压最大上升速率(+dp/dt_{max})、室内压最大下降速率(-dp/dt_{max})、左室舒末压(LVEDP)、主动脉流量(AF)、每搏输出量(SV)、冠脉流量(CBF)。并在缺血区心外膜表面沿心肌走行方向缝置弓形传感器,测量其收缩期缩短长度(SS)。

1.4 心外膜电图记录:在左心室的缺血区、边缘区、正常区,用多点湿布式吸附电极^[3]引导心外膜电图,与上述生理指标同步输至八导记录仪。算出心外膜电图上ST段抬高>2mV与降低>1mV的导联数占总导联数的百分比值(NST),以及所有导联中ST段抬高的总mV数(ΣST)。

1.5 生化测定:自颈总动脉取血,分析pH、PO₂。自股静脉取血,测定血清肌酸磷酸激酶(CPK, IU/L)、超氧化物歧化酶(SOD, μg/ml)及过氧化脂质(LPO, μg/ml)含量。

1.6 心肌梗塞面积测定:于实验记录结束后处死动物,用硝基四氮唑蓝法染色心脏,用称

*Address: Lu Wenwei, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun

重法测定心梗面积。

2 结果

2.1 急性心梗模型：术后稳定5min，记录心肌力学与血流动力学参数，做为正常对照。然后结扎冠脉，于结扎后立即以及1，2，5，10，15，30min时进行记录。LVEDP进行性显著升高，LVSP、+dp/dt_{max}、-dp/dt_{max}、CBF呈进行性显著下降，表明急性心梗模型制备成功。

2.2 黄芪多糖对生理指标的影响：各项指标均以给药前3组的均值做为共同的空白对照。各组均于给药后立即以及10，30，60，90，150min时进行记录。

2.2.1 心肌力学与血流动力学参数：与加药前比较，APS组和哇巴因组LVSP、+dp/dt_{max}、-dp/dt_{max}、AF、SV增大，盐水组CBF、SS下降，LVEDP升高（表1），表明APS能改善急梗犬心的心肌功能，其作用与哇巴因相似。

2.2.2 心外膜电图：心肌损伤越重，ST段抬高的mV数越大，所以用ΣST做为心肌损伤程度的指标，心肌缺血的范围越大，心外膜电图中ST段移位导联的百分比值越大，所以用NST做为心肌缺血范围的指标^[4]。

结扎冠脉30min后，ΣST的数值比结扎前显著增高。给药后，盐水组的ΣST值继续增大，表明心肌缺血范围继续增大；APS组则转小，表明心肌缺血范围比用药前缩小。在给药后30~150min过程中，盐水组的NST值始终明显高于APS组，表明APS有减轻缺血心肌损伤的作用。如表2所示。

表2 正常与急性心梗犬用药前后的心外膜电图参数 (x̄±SD)

		犬数	ΣST(mV)	电极数	NST(%)
正 常		15	0.11±0.10***	90	11.7
用药前		15	0.55±0.01	90	81.8
用药后:					
30min	Sal	5	0.84±0.11***	30	81.8
	APS	5	0.33±0.04***ΔΔΔ	30	71.1
60min	Sal	5	0.86±0.11***	30	81.8
	APS	5	0.34±0.04***ΔΔΔ	30	74.7
90min	Sal	5	1.19±0.15***	30	74.3
	APS	5	0.41±0.05***ΔΔΔ	30	59.1
120min	Sal	5	1.08±0.14***	30	74.3
	APS	5	0.40±0.06*ΔΔΔ	30	71.4
150min	Sal	5	1.69±0.21***	30	81.8
	APS	5	0.45±0.01*ΔΔΔ	30	71.1

2.2.3 黄芪多糖对生化指标的影响：以3组动物的均值做为共同的正常对照和给药前对照。于给药后6h时，再取盐水组与APS组的血样进行测定。结果见表3。

表3 正常与急性心梗犬用药前后的生化指标

		n	pH	PO ₂ (kPa)	CPK(IU/L)	SOD(μg/ml)	LPO(μg/ml)
正常		20	7.31±0.05	12.5±1.4	1504±66	0.96±0.41	29.7±7.0
给药前		20	7.28±0.10	11.3±1.1	1473±138	1.02±0.42	30.8±7.9
给药后6h	Sal	5	7.06±0.02***	7.6±2.2*	3299±316***	0.78±0.25	42.4±8.5*
	APS	5	7.16±0.12** Δ	13.3±1.5* Δ	2568±165*** ΔΔ	1.16±0.50	37.7±5.2

表1 正常与急性心梗犬用药前后的心肌力学与血流动力学参数

	HR	LVSP	LVEDP	*dp/dt _{max}	-dp/dt _{max}	AF	SV	CBF	SS
	(bpm)	(kPa)	(kPa)	(kPa/s)	(kPa/s)	(L/min)	(ml/beat)	(ml/min)	(mm)
正常	(15)	171±20	21.4±2.0	0.79±0.24	491±72	310±56	1.91±0.37	11.1±3.1	29.7±3.0
给药前	(15)	159±23	16.9±1.2	0.84±0.31	464±57	240±31	1.78±0.27	10.5±1.7	25.1±4.7
给药后	(5) *								
0min	Sal	160±36	16.8±0.6 [*]	1.60±0.43***	386±58	190±37**	1.45±0.36 [*]	10.0±1.9	21.6±3.5
	Qua	155±19	19.1±1.8***Δ	0.84±0.37Δ	450±48**	282±38 ΔΔ	2.13±0.55Δ	12.8±3.4	25.8±4.1
	APS	159±21	19.4±2.1***Δ	1.05±0.47	443±57*	254±25Δ	2.18±0.42*Δ	13.6±2.6 Δ*	23.4±6.1
10min	Sal	159±35	16.2±1.0	1.67±0.34***	375±58	178±38**	1.41±0.34*	9.8±1.8*	19.6±5.2.
	Qua	152±20	18.2±2.0 **Δ	0.84±0.37ΔΔ	449±55**	274±41ΔΔ	2.13±0.59Δ	12.9±3.3*	27.4±4.8Δ*
	APS	152±22	19.4±1.7 ΔΔ	0.94±0.36Δ	413±51*Δ	265±40ΔΔ	2.20±0.35***Δ	13.3±2.0 Δ*	32.2±5.9 ΔΔ
30min	Sal	155±33	16.1±1.3	1.96±0.57***	363±56	193±56*	1.41±0.35*	10.3±1.6	18.8±6.5*
	Qua	147±21	17.2±1.4	0.89±0.45Δ	436±61*	261±54	2.22±0.53*	16.2±2.6 ΔΔ	28.6±4.7Δ
	APS	149±18	18.9±2.0*Δ	0.88±0.41ΔΔ	430±46*	208±38	2.26±0.35***Δ	15.4±2.4 ΔΔ	29.2±5.7Δ
60min	Sal	154±32	15.8±1.6	1.93±0.75***	327±60	184±46**	1.33±0.42*	9.3±2.1	18.4±6.8*
	Qua	167±26	17.0±2.5	0.86±0.50Δ	442±57*Δ	254±50	2.44±0.54***Δ	13.3±3.7*	2.96±5.1Δ
	APS	143±20	17.8±1.6	0.84±0.38Δ	410±51Δ	198±33*	2.14±0.35*	15.2±2.4 **Δ	27.4±7.5Δ
90min	Sal	146±27	15.7±1.4	1.75±0.72***	312±45	185±62**	1.25±0.38**	9.0±2.7	17.0±4.5**
	Qua	163±18	17.0±2.0	1.06±0.49	447±61* ΔΔ	313±39***Δ	1.87±0.52	10.7±2.9	27.8±2.3ΔΔ
	APS	142±19	17.5±2.4	0.84±0.37Δ	410±44	228±59	2.02±0.42Δ	14.4±2.8 Δ***	25.2±3.4Δ
120min	Sal	132±25*	14.9±2.3*	1.81±0.82***	282±44**	159±17**	1.15±0.53**	9.0±2.4	13.4±4.3***
	Qua	150±24	16.7±1.4	0.97±0.41	432±52 ΔΔ	314±57 ΔΔΔ	1.96±0.64	12.0±3.1	23.6±2.6ΔΔ
	APS	144±19	16.7±2.0	0.73±0.39Δ	397±39ΔΔ	222±42Δ	1.96±0.43Δ	13.8±2.7 ΔΔ	24.8±3.4ΔΔ
150min	Sal	147±31	14.6±1.4**	2.19±0.91***	262±36**	154±11***	1.09±0.48***	8.6±1.2*	13.4±4.3***
	Qua	157±14	16.2±2.7	0.78±0.36Δ	375±51ΔΔ	297±28 ΔΔΔ	1.84±0.74	10.7±3.6	22.4±3.8ΔΔ
	APS	138±21	16.1±1.4	0.71±0.31ΔΔ	397±45ΔΔ	227±46Δ	1.90±0.36Δ	14.0±2.3 ΔΔ	23.8±2.6ΔΔ

$\bar{x} \pm SD$, (N): 例数, Sal, Saline; Qua, Quabain; APS, Astragalus polysaccharide;
 与用药前比较* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$, 与生理盐水比较Δ $P<0.05$, ΔΔ $P<0.01$ ΔΔΔ $P<0.001$ (下同)

a) pH值、 PO_2 : 于结扎冠脉后下降, 加用APS后明显回升, 而盐水组则继续下降。表明APS能对抗结扎冠脉所致的血氧量降低与氢离子浓度加大。

b) CPK浓度: 随结扎冠脉时间的延长而越来越高。给药后6h与结扎30min相比, 盐水组、APS组分别增加124%、74.3%, 后者增加的百分比值显著地低于盐水组。心肌损伤越重CPK浓度越高^[5], 故以上结果表明APS能减轻心肌缺血损伤。

c) LPO浓度: 此项变化发展得较慢, 在结扎冠脉30min之内未见明显改变。给药后6h, 盐水组的LPO浓度比结扎30min时升高21.14%, APS组升高0.77%, 升高程度明显低于盐水组。表明APS能明显对抗过氧化脂质的形成。

d) SOD含量: 3组动物血清SOD含量的改变均未达到统计学标准。但与结扎30min相比, 用药后APS组的SOD含量有增高趋势, 而盐水组则呈减少趋势。提示APS可能增加SOD活性, 促进自由基清除。

2.2.4 黄芪多糖对形态学指标的影响: 于用药后6h, 梗塞区重占左心室重的百分比值, APS组为 $21\% \pm 1.5\%$; 盐水组为 $25.9\% \pm 4.0\%$ 。组间差异显著($P < 0.05$)。表明APS能缩小梗死范围。

3 讨论

本实验在神经、体液调节和机体各系统相互制约的整体条件下进行。17项生理学、生化学、形态学的检测结果表明, APS能改善心肌收缩性能、缩小心肌梗塞面积、减轻心肌损伤。

APS对心肌力学与血流动力学的影响与哇巴因相似, 而哇巴因的基本药理作用机制在于抑制钠-钾交换泵^[6]。因此, APS正性肌力作用的机制可能是抑制心肌细胞膜的钠-钾交换, 使细胞内钠浓度增高, 再经此膜的钠-钙交换机制使细胞内钙增多, 导致心肌收缩性增强。

缺血心肌自由基含量增高导致脂质过氧化、以及SOD是重要的自由基清除酶^[7]。故本实验中, APS组冠脉结扎后LPO低于盐水组、SOD高于盐水组的结果提示, APS缩小梗死面积、减轻心肌损伤的作用, 可能与抑制氧自由基产生有关。

(上接第591页)

试验还观察到老年大鼠肝细胞胞浆蛋白、核RNA明显低于青年对照鼠, 而核DNA则显著增高, 这与以往研究结果基本一致^[9], 提示老年机体肝细胞内核酸、蛋白质代谢发生异常。而各首乌醇提组和首乌水提组均能明显提高老年大鼠肝细胞胞浆蛋白和核RNA含量, 纠正肝核DNA的异常量, 从而保护肝脏^[2], 促进蛋白质合成^[10], 增强体质, 延缓衰老。

研究还表明, 首乌中所含提高老年机体胸腺依赖性免疫功能和促进肝蛋白质合成的有效成分同时存在于醇提和水提浸膏中。

参 考 文 献

- 1 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上册. 上海: 上海科技出版社, 1988. 1135
- 2 邓文龙, 等. 中草药, 1987, 18(3): 42
- 3 Lowry O H, J Biol Chem, 1951, 193: 265
- 4 Schjerve O A, et al. Anal Biochem, 1969, 27: 473
- 5 Abraham G N, et al. Anal Biochem, 1972, 49: 547
- 6 赵伟康, 等. 中医杂志, 1989, 30(12): 747
- 7 姚鸣春, 等. 药学通报, 1984, 19(11): 28
- 8 魏锡云, 等. 中国药科大学学报, 1991, 22(6): 356
- 9 金国琴, 等. 老年学杂志, 1991, 11(5): 299
- 10 陈晓光, 等. 中草药, 1991, 22(8): 357

(1993-09-11收稿)

On the Optimization of Extraction Conditions of Tetrandrine and Demethyltetrandrine from Fourstamen *Stephania* (*Stephania tetrandra*)

Zhen Pan, Chen Peirong, et al

Several factors influencing the extraction of tetrandrine and demethyltetrandrine from Chinese medicinal herbs, *Stephania tetrandra* S. Moore were studied by means of Ortogonal method. The optimum Condition was eight hours steeping, in 33.3% ammonia in absolute alcohol for four hours under ultrasonic agitation. Tetrandrine and demethyltetrandrine were detected by HPLC. The contents were 0.678% and 0.616%, the detection limits were 3.87×10^{-8} and 0.48×10^{-8} mmol/L respectively.

(Original article on page 575)

The Hormone Ingredient in the Egg-Oil of Chinese Woodfrog (*Rana temporaria chensinensis*) and the effect of Egg-Oil

on Platelet Aggregation and blood Lipid

Li Chengyi, Chen Guangrong, Sun Wenwei

Hormone ingredient in the egg-oil, egg and Oviductus Ranae of *Rana temporaria chensinensis* is David were studied as well as the effect of egg-oil on platelet aggregation and blood lipid. Results proved that the estradiol content in the egg-oil is very high. The egg-oil can obviously inhibit blood platelet aggregation and showed an hypolipemia activity. It is expected that the egg-oil of *R. temporaria chensinensis* can be developed as an efficient medicine for the prevention and cure of atherosclerosis and hyperlipemia in elderly.

(Original article on page 584)

Protective Effects of Polysaccharide of Membranous Milkvetch (*Astragalus membranaceus*) on Acute Myocardially Infarcted Heart in Dog and Its Machanism of Action

Lu Wenwei, Lei Chunli, Chen Yu, et al

Seventeen physiological, biochemical and morphological indexes consistently showed that *Astragalus* polysaccharide was able to enhance the myocardia contractility, attenuate the area of myocardial infarction, and reduce the degree of myocardial damage of myocardially infarcted dog heart in vivo. The mechanism might be related to the inhibition of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ activity & the anti-free-radical-damage action.

(Original article on page 586)