

麝香保心丸对心肌一氧化氮合酶及左室功能的影响[△]

上海医科大学华山医院(200040) 罗心平* 曾治宇 施海明 范维琥 戴瑞鸿

摘 要 观察了麝香保心丸对心肌组织内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达及左室功能的影响。在大鼠心肌梗模型上治疗组给予麝香保心丸 33 mg/d 2 或 6 周,用心导管测定心脏功能,免疫组织化学法测定心肌 eNOS 水平,结果表明:麝香保心丸可同时增加心肌 eNOS 的表达水平、改善梗后左室收缩及舒张功能。

关键词 麝香保心丸 心肌梗死 一氧化氮 心功能

内皮型一氧化氮合酶(eNOS)是心肌组织内的主要存在形式;一氧化氮(NO)对心功能的影响是目前研究的热点,至今仍未阐明^[1~3]。Paulus 报道 NO 有负性肌力作用^[2],Crystal 等则认为 NO 不改变心肌收缩力及心肌氧耗量^[3]。麝香保心丸作为一种有效的急救中成药,其减少实验性心肌梗死面积,增加冠心病患者缺血区的血流灌注等作用已被证实^[1~3],还发现其有增加血管壁 eNOS 表达的作用。笔者就它对梗后左室功能及心肌 eNOS 表达的影响进行了探讨。

1 材料与方 法

1.1 动物分组及心肌梗死模型的建立:选用 250~300 g 雄性 SD 大鼠 60 只(中科院上海分院实验动物中心提供),参照文献^[1]的方法结扎冠脉形成心肌梗死动物模型;结扎部位位于左侧冠状动脉起源点下 1~2 mm 处。动物随机分为 5 组:①假手术对照组(Sham) 12 只,开胸打开心包后立即缝合,常规饲养 2 周。②心肌梗死对照组(AMI2 和 AMI6)各 15 只,梗造模后分别常规饲养 2 周或 6 周。③麝香保心丸 2 周组(HMP2)及 6 周组(HMP6)各 12 只,梗造模后立即用麝香保心丸 33 mg/d(上海中药一厂,批号 961029)

十生理盐水 1 mL ig 2 或 6 周。2 周及 6 周时分别称重并处死动物,进行下列指标测定。共 49 只大鼠完成实验。

1.2 心功能测定:大鼠 10%水合氯醛麻醉固定后分离右侧颈总动脉,插入内充 37 °C 肝素生理盐水 1 mm 径的塑料管至左室腔,用 NIHON KOHOEN RM-6018 型多道生理记录仪描记左室收缩末压(LVESP)、左室舒张末压(LVEDP)以及左室最大收缩、舒张期压力微分(dp/dt_{max}、dp/dt_{min}),以反映左室功能。所有电信号均用 SMUP 计算机软件分析处理(上海医科大学生理教研室提供)。

1.3 免疫组织化学技术测量左室非梗死区(含梗死周边区)心肌组织内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达量:取材心肌后冰冻切片(厚度 5~8 μm),按标准技术进行免疫组化切片染色操作(大鼠 eNOS 单抗购自 Gene 公司;BA-4000 ABC 试剂盒购自美国 Vector Laboratories 公司),染色后在 LEICA 图象分析仪上进行 eNOS 的表达量的定量分析。主要步骤为:每张切片在非梗死区左室壁采样测量 3 处,读取测量总面积(View area)、eNOS 阳性染色区域面积(Area)及平均光亮度(light);平均计数后分别计算每只大鼠单

* Address: Lou Xiping, Huashan Hospital, Shanghai University of Medical Sciences, Shanghai
罗心平 男,35 岁,医学博士,主治医师,主要研究方向,中西医结合治疗冠心病,参加过《临床心律失常学》、《心血管疾病临床流行病学实践》等专著的编写;发表论文 20 余篇。近年来主要从事中草药对冠状动脉内皮功能影响方面的研究,1998 年在国家一级刊物上发表论文 5 篇。

[△]本课题受上海市科委基金资助

位面积下(μm^2)eNOS 平均光亮度,后进行组间比较。公式=Area \times light/View area

1.4 统计处理:所有计量资源均以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用 SAS 软件分析数据、进行两两均数的比较。

2 结果

2.1 麝香保心丸对心肌梗大鼠早期、晚期心功

表 1 麝香保心丸对心肌梗大鼠早期及远期心功能的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LVESP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	dp/dt _{max} (mmHg/s)	dp/dt _{min} (mmHg/s)
Sham	10	123.67 \pm 10.33	-3.00 \pm 5.36	4 292.63 \pm 637.99	4 321.24 \pm 597.50
AMI2	12	103.00 \pm 9.94 Δ	12.25 \pm 7.94 Δ	2 572.69 \pm 573.14 Δ	2 444.38 \pm 396.88 Δ
HMP2	9	116.57 \pm 13.55*	5.71 \pm 3.09*	3 490.15 \pm 485.93**	3 147.29 \pm 591.29*
AMI6	11	106.38 \pm 10.26 Δ	9.46 \pm 8.45 Δ	2 657.77 \pm 476.04 Δ	2 500.27 \pm 149.38 Δ
HMP6	7	109.56 \pm 11.29	2.00 \pm 7.55**	3 351.48 \pm 424.89*	2 981.83 \pm 502.56*

与 Sham 组相比: $\Delta P<0.05$; 与 AMI 组相比:* $P<0.05$ ** $P<0.01$

心肌组织 eNOS 表达量的影响:显微镜下见 eNOS 阳性染色区域主要分布于心肌间质;与 AMI 组相比,早期(2 周)及 6 周时,麝香保心丸均增加了心肌组织 eNOS 的表达,见表 2。

表 2 麝香保心丸对心肌梗大鼠左室非梗死区心肌 eNOS 平均光亮度的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	eNOS 平均光亮度/ (μm^2)
AMI2	12	13.89 \pm 8.83
HMP2	9	51.94 \pm 6.79*
AMI6	11	19.36 \pm 11.07
HMP6	7	66.21 \pm 13.82*

与相应 AMI 组相比:* $P<0.05$

3 讨论

文献报道心脏中的一氧化氮合酶主要为 eNOS,它主要分布于心肌间动脉、静脉及毛细血管网,其作用是催化 L-精氨酸产生 NO,NO 可快速地扩散至邻近的心肌细胞,它对心肌收缩性的影响是目前的研究热点^[1]。多数研究认为 NO 的急性效果是增加心肌细胞内的 cGMP 浓度,进而抑制心肌收缩力、改善心肌的舒张期顺应性^[2];但也有作者认为 NO 对心肌收缩力无明显影响^[3]。

麝香保心丸作为一种常用的急救中成药,已用于冠心病的治疗中^[5~7],它对梗后左室功能有何影响却不清楚。我们的研究表明:麝香保心丸对梗后的左室收缩及舒张

能的影响;见表 1。与 AMI 组相比,2 周时麝香保心丸可轻度升高 LVESP,但 6 周时不明显。2 周及 6 周时,麝香保心丸均可降低 LVEDP($P<0.05$);dp/dt_{max}、dp/dt_{min} 值与 AMI 组相比均有增加($P<0.05$),提示它可改善左室收缩及舒张功能。

2.2 麝香保心丸对心肌梗大鼠左室非梗死区

功能都有不同程度的改善。同时与梗对照相比,麝香保心丸还能增加心肌组织 eNOS 的表达;推断 eNOS 的表达增加会增加心肌内 NO 的产量,而 NO 的增加会引起心肌收缩性能的降低^[2];但本文结果却同时出现了左室功能的改善和 eNOS 表达的增加,提示:1)NO 长期作用的效果可能有改善心功能的作用;2)NO 对心功能也可能无明显影响,本文心功能的改善可能是其他原因所致;阐明这些问题都有待于进一步的研究。

麝香保心丸对左室功能影响除了 NO 的可能作用以外,还可能与下列因素有关。文献报道该药的作用主要在以下几个方面:1)扩张血管,增加缺血区的血流灌注,减少心肌梗死面积;2)增加血浆超氧歧化酶的水平,减少氧自由基的产生;3)增加血浆前列环素 I₂ 的浓度^[5~7];这些都有助于改善左室功能。另外,麝香保心丸组分中的人参、蟾酥等均有正性肌力作用^[8],也可能有助于改善心功能。但麝香保心丸增加心肌组织 eNOS 的表达的机制尚无法推断,有待于更深入的研究。

麝香保心丸可同时增加左室非梗死区心肌组织 eNOS 的表达及改善左室功能,对梗后的心功能恢复可产生有益的影响。

参考文献

- 1 Kelly R A, et al. Circ Res, 1996, 79:363
- 2 Paulus W J, et al. Circulation, 1995, 92:2119

(1998-09-09 收稿)

Effects of Heart-protecting Musk Pill on the Expression of Myocardial Endothelial Nitric Oxide Synthase and Left Ventricular Function after Myocardial Infarction in Rats

Luo Xinping, Zeng Zhiyu, Shi Haiming, et al. (Department of Cardiology, Huashan Hospital, Shanghai University of Medical Sciences, Shanghai 200040)

Abstract Effects of heart protecting musk pill (HMP), a traditional medical preparation for the treatment of myocardial infarction, on the expression of myocardial endothelial NO synthase (eNOS) and left ventricular function of acute myocardial infarction (AMI) rat model were studied. AMI rat models were prepared by coronary artery ligation and randomized into 4 groups: Two groups of AMI-2 and AMI-6 were kept as controls, and the other two, were treated with HMP 33 mg/d by intubation for 2 weeks (HMP-2) or 6 weeks (HMP-6). Cardiac functions (LVESP, LVEDP, dp/dt_{max}, dp/dt_{min}) were measured at the end of 2nd and sixth week of treatment with left ventricular catheter insertion. The level of myocardial eNOS were measured by immunohistochemical staining and image analysis. Results showed that the 2 HMP treated groups resulted in an increase of expression of myocardial eNOS ($P < 0.05$) and an improved systolic, and diastolic functions of left ventricular at the end of 2nd and sixth week of treatment as compared with the control ($P < 0.05$). It may be concluded that HMP can increase the level of myocardial eNOS and improve cardiac functions after myocardial infarction at the same time.

Key words heart-protecting musk pill (HMP) endothelial ntric oxide synthaes (eNOS)

当归醇沉物对体外小鼠脾、胸腺淋巴细胞增殖的影响[△]

湖北医科大学药理教研室(武汉 430071) 夏雪雁* 彭仁琇

摘要 体外试验中,采用 MTT 比色法测定当归醇沉物对小鼠脾及胸腺淋巴细胞增殖功能的影响。结果显示,0.16~2.50 mg/mL 范围内的当归醇沉物能单独或协同 ConA/LPS 发挥促进小鼠脾脏及胸腺 T、B 淋巴细胞增殖的作用。当归醇沉物尚可对抗氢化泼尼松(HP)对 ConA 诱导的脾脏及胸腺 T 淋巴细胞的增殖反应的抑制作用。

关键词 当归醇沉物 淋巴细胞增殖 MTT 比色法 氢化泼尼松

当归 *Angelica sinensis* Diels 是我国传统中药,除具有补血和血、调经止痛、扶正固本及活血化瘀等功效外,近年来研究已显示,当归及其提取物的多种组分均有免疫活性^[1,2]。而在制备当归注射液的过程中,其醇沉物为废弃

部分。为更全面认识当归的作用,我们选用当归醇沉物,通过体外试验观察其对小鼠脾脏及胸腺淋巴细胞增殖反应的影响。同时观察它对氢化泼尼松(HP)所致小鼠脾脏及胸腺淋巴细胞增殖反应抑制状态的调节作用。

* Address: Xia Xueyan, Department of Pharmacology, Hubei University of Medical Sciences, Wuhan

夏雪雁 1994年毕业于湖北医科大学临床医学专业,获医学学士学位。1994~1997年攻读湖北医科大学生化药理专业硕士,并获得硕士学位。1997年参加第六届全国生化药理学术讨论会青年优秀论文评选并获得三等奖。1997年至今任湖北医科大学药理教研室助教。

[△]湖北省教委资助项目;本文获第六届全国生化药理学术讨论会青年优秀论文三等奖