

舒心胶囊对动物急性实验性心肌缺血的影响

吉林省中医中药研究院中药研究所(长春 130021) 金春花* 王英军 张东明 姜秀莲

摘要 探讨舒心胶囊对动物急性实验性心肌缺血的影响。给麻醉犬 1.0 及 0.5 g/kg 舒心胶囊,可明显减轻心肌缺血程度、缩小心肌梗死范围;明显保护大鼠急性心肌缺血,延长缺血缺氧小鼠的生存时间。

关键词 舒心胶囊 急性实验性心肌缺血 心肌梗死 生存时间

Effect of Shuxin Capsule on Acute Experimental Myocardial Ischemia of Animals

Jin Chunhua, Wang Yingjun, Zhang Dongming, *et al.* (Institute of Chinese Materia Medica, Jilin Academy of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Changchun 130021)

Abstract Shuxin Capsule, a recipe composed of *Radix Astragali*, *Radix Angelicace Sinensis*, *Radix Salviae Miltiorrhizae*, etc., 1.0 and 0.5 g/kg could significantly abate myocardial ischemia level, reduce the scope of heart infarction, and obviously protect acute myocardial ischemia of rats, prolong live-span of mice with myocardial ischemia.

Key words Shuxin Capsule acute experimental myocardial ischemia

舒心胶囊为中药复方制剂,方中以黄芪为君药,当归、丹参、甘松等辅助为臣,佐以川芎、元胡、远志等。可补益心气,活血止痛,用于治疗冠心病、心绞痛。为确保临床用药的可靠性,我们对其进行了主要药效学研究,本文报道其对动物急性实验性心肌缺血的影响。

1 材料

1.1 药物:舒心胶囊由本院植化室提供,批号为 960803;地奥心血康为中科院成都地奥制药公司生产,批号为 960714;垂体后叶素注射液由沈阳生物化学制药厂生产,批号为 941101;盐酸异丙肾上腺素注射液为中国上海天丰药厂产品,批号 940501。

1.2 动物:健康昆明种小鼠,体重 18~22 g,Wistar 大鼠,体重 180~220 g,杂种家犬,体重 11~16 kg,由本院动物室及省药检所动物室提供。

1.3 仪器:ECG-6511 心电图机由上海光电医用电子仪器有限公司制造;WH-2 型人工呼吸机由天津市医疗器械厂生产;BM-6000

型多道生理记录仪由日本光电公司生产。

2 方法与结果

2.1 舒心胶囊对犬急性心肌缺血的影响:选健康成年杂种犬 20 只,雌雄兼用,分组级给药见表 1,麻醉动物,将犬仰卧位固定于手术台上,沿颈部正中线切开皮肤,分离气管并插入气管插管,与人工呼吸机相连,将犬右侧位固定,于左侧第四肋间开胸,暴露心脏,分离冠状动脉左前降支中段,以备结扎,缝置心外膜电极,多道生理记录仪记录 30 个点的心外膜电图^[1]。记录药前值后,结扎十二指肠给药 5,10,20,30,45,60,90,120,150,180,210 及 240 min 分别记录心外膜电图,计算各点 ST 段抬高的毫伏数(Σ -ST)值变化,并于结扎前,后 4 h 经左颈总动脉采血,测定乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸磷酸激酶(CPK)活性,然后处死动物剖取心脏,进行硝基四氮唑蓝(N-BT)染色,称出全心重,梗死心肌和左心室心肌重量,以此计算出心肌梗死范围,进行组间比较。

* Address: Jin Chunhua, Institute of Chinese Materia Medica, Jilin Academy of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Changchun

2.1.1 对实验性心肌梗死犬心外膜心电图的影响:首先记录冠状动脉结扎前正常心外膜心电图,然后结扎及给药后 30,60,120 及 180 min 记录 30 个标测点的心外膜心电图, Σ -ST 代表心肌缺血程度,进行组间 t 检验,结果表明对照组心肌缺血程度继续加重,而地奥心血康及舒心胶囊从给药后 90 min 开始 Σ -ST

值明显下降,与同一时间点的对照组比较有显著的下降 ($P < 0.05$),维持到 150 min;结果见表 1。各给药组在给药后 60 min 均有不同程度减少心肌缺血范围 (N-ST) 的作用,当给药 90 min 后给药组心肌缺血范围与对照组比较呈现出明显的减小 ($P < 0.05$),其作用持续到药后 150 min,结果见表 2。

表 1 舒心胶囊对犬急性心肌梗死程度(Σ -ST)的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	用药前 (mV)	用药后(mV)					
			30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
对照组	—	38.40±9.88	91.40±18.44	89.40±15.17	87.60±13.93	84.60±12.81	76.80±11.26	72.80±9.25
地奥心血康	0.15	41.00±11.00	94.60±18.39	82.20±12.75	68.60±11.67*	67.00±9.48*	66.00±8.80	63.80±7.39
舒心胶囊	1.0	39.40±12.17	103.20±17.89	89.80±12.70	66.40±14.50*	62.60±13.74*	55.60±12.05*	58.20±12.21
	0.5	39.60±11.99	99.40±13.04	87.80±12.49	75.00±15.13	65.80±10.82*	63.20±10.75	61.40±9.99

$n=5$,与对照组比较: * $P < 0.05$

表 2 舒心胶囊对犬急性心肌梗死范围(N-ST)的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	用药前 (mV)	用药后(mV)					
			30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
对照组	—	6.40±1.34	17.60±3.28	17.40±2.07	16.20±2.28	15.60±2.40	13.40±2.07	11.60±2.07
地奥心血康	0.15	7.20±1.78	19.00±2.78	15.40±1.94	12.60±2.40*	11.00±2.00**	10.40±2.07	9.80±2.04
舒心胶囊	1.0	6.80±1.64	20.00±3.08	16.20±1.92	13.00±2.00*	11.00±2.73*	9.80±2.49*	9.60±2.07
	0.5	8.00±2.00	18.60±3.04	14.60±2.70	13.80±2.16	11.30±2.16*	10.80±2.04	9.00±2.34

$n=5$,与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

2.1.2 对心肌梗死面积的影响:犬结扎后 4 h 处死,剖取心脏,进行硝基四氮唑蓝(N-BT)染色后,称出全心重,梗死心肌和左心室心肌重量,以计算出心肌梗死面积,结果见表 3。

表 3 舒心胶囊对犬急性心肌梗死面积的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	梗死区/心脏(%)	梗死区/心室(%)
对照组	—	13.63±3.41	19.17±3.98
地奥心血康	0.15	8.40±1.58**	14.69±1.70*
舒心胶囊	1.0	8.63±1.86*	14.18±2.12*
	0.5	9.80±1.46	16.06±1.82

$n=5$,与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

由表 3 结果可见,地奥心血康组及舒心胶囊大剂量组犬的心肌梗死面积均明显减少。

2.1.3 对急性心肌缺血犬血清中 LDH、CPK 活性的影响:于结扎前和给药后 4 h 由左颈总动脉采血 1 mL,离心取血清测定 LDH、CPK 活性^[2],结果见表 4。

结果表明,结扎犬冠脉左前降支后 4 h 血清中 CPK 及 LDH 活性均明显升高,给药组与对照组比较血清中 CPK 及 LDH 活性有一定的降低趋势。

表 4 舒心胶囊对犬急性心肌缺血血清 LDH、CPK 活性的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	LDH(U/L)		CPK(U/L)	
		药前值	药后值	药前值	药后值
对照组	—	59.60±27.59	95.40±26.15	410.60±159.15	619.40±207.17
			(75.62±48.98)		(62.47±67.73)
地奥心血康	0.15	66.40±23.88	123.40±39.25	477.60±179.81	553.80±238.08
			(81.25±16.42)		(29.28±16.88)
舒心胶囊	1.0	48.20±12.29	88.80±22.64	453.40±190.27	591.60±219.89
			(54.50±27.64)		(43.82±33.32)
	0.5	60.20±25.19	92.20±22.44	417.00±194.59	579.80±194.96
			(102.82±100.81)		(46.47±29.50)

$n=5$,()内数字为变化率(%)

2.2 舒心胶囊对垂体后叶素所致大鼠心肌缺血的影响:将50只大鼠随机分为5组,每组10只,分组及给药剂量见表5,连续ig给药7d,于末次给药后40min,在戊巴比妥钠(ip 30 mg/kg)麻醉下,测定正常II导联心电图后,于舌下静脉恒速注射垂体后叶素

0.75 U/kg^[3],用心电图机记录iv垂体后叶素后0.5,1,3,5,10,15,20,25,30min等时间点的II导联心电图,观察T波及S-T段的变化,用来判断急性心肌缺血的标准,结果见表5,6。

由表5,6可见,舒心胶囊各剂量组及地

表5 舒心胶囊对垂体后叶素所致大鼠急性心肌缺血心电图的影响($\bar{x} \pm s, mV$)

组别	剂量(g/kg)	注射前	对iv垂体后叶素不同时间ST段的变化值						
			0.5 min	1 min	3 min	5 min	10 min	15 min	25 min
对照组	-	0.20±0.10	0.12±0.06	0.11±0.07	0.13±0.10	0.055±0.053	0.05±0.065	0.065±0.067	0.042±0.044
地奥心血康	0.35	0.18±0.12	0.06±0.019*	0.03±0.026**	0.015±0.024**	0.02±0.035	0.036±0.027	0.045±0.028	0.055±0.037
舒心胶囊	3.5	0.20±0.12	0.053±0.038*	0.03±0.035**	0.025±0.035**	0.013±0.032	0.03±0.054	0.03±0.054	0.060±0.070
	1.75	0.14±0.089	0.055±0.039*	0.031±0.022**	0.04±0.032*	0.025±0.035	0.017±0.023	0.02±0.035	0.029±0.013
	0.875	0.16±0.12	0.04±0.052**	0.046±0.045	0.023±0.023**	0.038±0.031	0.03±0.033	0.01±0.055	0.032±0.050

n=10,与对照组比较:*P<0.05 **P<0.01

表6 舒心胶囊对垂体后叶素所致大鼠急性心肌缺血心电图的影响($\bar{x} \pm s, mV$)

组别	剂量(g/kg)	正常T波	iv垂体后叶素不同时间T波的变化值						
			0.5 min	1 min	3 min	5 min	10 min	15 min	25 min
对照组	-	0.20±0.12	0.052±0.041	0.052±0.014	0.037±0.072	0.032±0.082	0.1±0.066	0.125±0.032	0.032±0.035
地奥心血康	0.35	0.25±0.032	0.03±0.026	0.06±0.031	0.033±0.011*	0.05±0.047	0.045±0.037*	0.058±0.033*	0.03±0.078
舒心胶囊	3.5	0.28±0.13	0.035±0.034	0.031±0.022*	0.035±0.021*	0.027±0.029**	0.005±0.16**	0.042±0.05**	0.058±0.057
	1.75	0.25±0.10	0.049±0.048	0.056±0.038	0.071±0.076	0.053±0.058	0.051±0.048*	0.049±0.04	0.033±0.038
	0.875	0.23±0.13	0.025±0.035	0.043±0.037	0.041±0.038*	0.05±0.033	0.035±0.034*	0.027±0.041**	0.035±0.041

n=10,与对照组比较:*P<0.05 **P<0.01

奥心血康组大鼠给药后对垂体后叶素所致的急性心肌缺血有明显保护作用,减轻心肌缺血损伤程度。

2.3 对异丙肾上腺素引起心肌缺血小鼠生存时间的影响:取健康昆明种小鼠50只,体重18~22g,雌雄各半,随机分为5组,按表7所示剂量分组给药,连续ig给药7d,末次给药后30min,ip异丙肾上腺素20mg/kg,15min后将小鼠放入250mL三角烧瓶内塞紧橡皮塞,记录每只小鼠从入瓶到死亡的时间,结果见表7。

表7 舒心胶囊对异丙肾上腺素引起心肌缺血小鼠生存时间的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	动物数	生存时间(min)
正常对照组	-	10	29.9±4.78
异丙肾上腺素对照组	-	10	21.8±5.78
地奥心血康	0.50	10	26.6±5.67
舒心胶囊	5.0	10	30.3±6.29*
	2.5	10	33.5±10.63**
	1.25	10	29.3±7.56*

与异丙肾上腺素对照组比较:*P<0.05 **P<0.01

结果表明,舒心胶囊各剂量组均能明显延长小鼠生存时间,与对照组比较有显著性差异。

3 讨论

心肌梗死的病理基础是心脏部分心肌细胞的不可逆性坏死,这主要是由于心肌组织代谢和血液营养成分及氧气的供需不平衡所致,使心肌严重而持久地急性缺血导致心肌不可逆的坏死即为梗死。心梗范围是影响心功能的主要基础,如心梗范围大,心肌收缩力减弱,心输出量降低,左室舒张末期压和容积则增加,因此,缩小心梗范围是治疗急性心肌梗死的主要途径之一,也是评价抗心肌缺血药物的主要疗效指标。本实验用硝基四氮唑蓝(N-BT)大体标本染色法测量心肌梗死闪烁图,结果表明,舒心胶囊可使结扎犬冠状动脉左前降支造成急性心肌缺血的犬心外膜电图(Σ -ST)明显改善,明显缩小心肌梗死范围。同时使反映心肌缺血损害范围的生化代

谢指标——血清 LDH 和 CPK 活性也呈下降趋势;明显改善垂体后叶素所致心肌缺血、缺氧小鼠的生存时间。

综上所述,舒心胶囊明显缩小犬心肌梗范围,明显保护大鼠急性心肌缺血,证明该方抗心肌缺血作用明显,为临床防治冠心病、心绞

痛等疾病奠定了坚实基础。

参考文献

- 1 李连达,等.新医学杂志,1978,(7):345
- 2 徐叔云,等.药理实验方法学(第二版).北京:人民卫生出版社,1991:933
- 3 徐叔云,等.药理实验方法学.北京:人民卫生出版社,1982:713

(1999-05-19 收稿)

大承气汤颗粒剂对大鼠肠平滑肌细胞内三磷酸肌醇的影响

武警医学院药理教研室(天津 300162) 谢文利* 林秀珍** 齐刚

摘要 观察了大承气汤颗粒剂对大鼠肠平滑肌细胞内三磷酸肌醇(IP₃)的影响。体内外实验发现:50%,100%,250%大承气汤可使肠梗阻大鼠肠平滑肌细胞内 IP₃含量明显升高($P < 0.05$)。IP₃可介导肠道平滑肌的收缩,大承气汤的通里攻下,增强胃肠道推进功能的作用很可能是通过激活肌醇脂质 IP₃信号转导系统使胃肠平滑肌细胞内 Ca²⁺释放增加,再通过钙调蛋白间接地激活一系列的蛋白激酶而实现的。

关键词 大承气汤 IP₃ 肠道平滑肌

大承气汤是《伤寒论》中重要方剂之一,由大黄、枳实、厚朴、芒硝4味中药组成。功擅通胃结,救胃阴,承顺胃气之下行,散结通便。大承气汤能增强胃肠道推进功能,从而产生显著泻下作用^[1],近年来,人们发现肌醇脂质(肌醇磷脂和肌醇磷酸酯的总称)在细胞跨膜信号传递中起着重要作用,被称为新的信息通路——肌醇脂质信号系统。其中的三磷酸肌醇(IP₃)促进肌收缩的作用机制也已阐明^[2]。由此可见,IP₃是参与调节消化道平滑肌活动的重要物质。笔者采用了放免分析法测定了大承气汤作用下肠道平滑肌细胞内 IP₃的变化,以探讨大承气汤的通里攻下作用是否与肌醇脂质信号系统的作用有关,从而为进一步阐明大承气汤泻下作用的机制提供理论依据。

1 材料与方方法

1.1 试剂和药品:大承气汤颗粒剂,浓度为100%。(相当于1g生药/mL),天津市南开

医院制剂室提供(实验所用50%大承气汤由100%大承气汤颗粒剂加双蒸水稀释1倍制成,250%大承气汤由100%大承气汤颗粒剂加热浓缩2.5倍制成)。IP₃测定试剂盒:Amersham公司出品;胶原酶:Sigma公司出品;HEPES:Gibco公司出品;谷氨酰胺:天象人公司出品;牛血清白蛋白:中国医药公司北京公司出品;PPO:Serva公司出品;POPOP:上海试剂厂出品;TritonX-100:上海试剂采购供应站出品;MEM:日本制药株式会社出品;其余化学试剂均系国产、分析纯。

1.2 仪器:Packard 2000CA液闪仪;GL-20G-II型全自动高速冷冻离心机,上海安亭科学仪器厂;HZS-H水浴振荡器,哈尔滨东联电子技术开发有限公司;旋涡振荡器(USA);液闪瓶(20 mL),南通塑料制品厂

1.3 动物:Wistar大鼠,雌雄兼用,体重190~250g,天津药物研究院动物室提供。

2 方法与结果

* Address: Xie Wenli. Department of Pharmacology, Medical College of CPAPF, Tianjin

** 天津医科大学药理教研室