

西洋参叶 20S-原人参二醇组皂苷对急性心肌梗死大鼠交感神经递质及肾素-血管紧张素系统的影响

陆丰¹, 睢大员¹, 于晓凤¹, 吕忠智¹, 孙乾^{2*}

(1. 白求恩医科大学 药理教研室, 吉林 长春 130021; 2. 长春职工医科大学 药理教研室, 吉林 长春 130051)

摘要: 目的 研究西洋参叶 20S-原人参二醇组皂苷 (PQDS) 对急性心肌梗死大鼠交感神经递质及肾素-血管紧张素系统 (RAS) 的影响。方法 通过大鼠结扎左冠状动脉前降支 (LAD) 急性心肌梗死模型, 测定心肌梗死面积、血清肌酸磷酸激酶 (CK) 及乳酸脱氢酶 (LDH) 活性、血清去甲肾上腺素 (NE) 及肾上腺素 (E) 含量、血清血管紧张素转化酶 (ACE) 及血浆肾素 (R) 活性。结果 PQDS 12.5, 25, 50 mg/kg 舌下静脉给药, 对急性心肌梗死 24 h 大鼠可明显缩小心肌梗死面积, 降低血清 CK 及 LDH 活性, 并明显降低血清 NE 含量及血清 ACE 和血浆 R 活性。结论 PQDS 对急性心肌缺血具有保护作用, 可能与其抑制交感-肾上腺髓质过度兴奋, 减少儿茶酚胺 (CA) 大量分泌及其抑制 RAS 激活, 减少血管紧张素 II (AngII) 生成, 打破 CA 与 RAS 相互促进造成的恶性循环等机制有关。
关键词: 西洋参叶 20S-原人参二醇组皂苷 (PQDS); 抗心肌缺血作用; 儿茶酚胺; 血管紧张素转化酶; 肾素
中图分类号: R285.5; R286.2 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)07-0619-03

Effect of *Panax quinquefolius* 20S-protopanaxdiolsaponins on sympathetic transmitter and renin-angiotensin system in rats with acute myocardial infarction

LU Feng¹, SUI Da-yuan¹, YU Xiao-feng¹, LU Zhong-zhi¹, SUN Qian²

(1. Department of Pharmacology, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun Jilin 130021, China; 2. Department of Pharmacology, Changchun Staff and Worker's University of Medical Sciences, Changchun Jilin 130051, China)

Abstract Object To study the effect of *Panax quinquefolius* L. 20S-protopanaxdiolsaponins derived from leaves of *P. quinquefolius* (PQDS) on sympathetic transmitter and renin-angiotensin system (RAS) in rats with acute myocardial infarction. **Methods** Rat acute myocardial infarction models were prepared by ligating left anterior descending coronary artery (LAD). The changes of myocardial infarct size, serum creatine phosphokinase (CK), lactic dehydrogenase (LDH), serum noradrenaline (NE), adrenaline (E), contents, serum angiotensin converting enzyme (ACE) and plasma renin activities were determined. **Results** The myocardial infarct size, serum CK and LDH activities, noradrenaline and adrenaline contents were significantly reduced, after iv injection through sublingual vein 12.5, 25, and 50 mg/kg of PQDS, 24 h after myocardial infarction. The serum ACE and plasma renin activities were also decreased markedly. **Conclusion** PQDS showed protective effect on acute myocardial ischemia, possibly due to its action to inhibit hyperesthesia of sympathetic-adrenal medulla, by decreasing catecholamines (CA) level and angiotensin II (Ang II) production and interferes the vicious cycle caused by synergic actions between CA and RAS.

Key words *Panax quinquefolius* L. 20S-protopanaxdiolsaponin (PQDS); antimyocardial ischemia effect; catecholamines (CA); angiotensin converting enzyme (ACE); renin (R)

西洋参叶 20S-原人参二醇组皂苷 (PQDS) 系五加科人参属植物西洋参 *Panax quinquefolius* L. 叶总皂苷中分离纯化的 20S-原人参二醇组皂苷。化学成分分析表明: 西洋参皂苷在叶部的含量 (9.03% ~ 10.43%) 明显高于根部 (3.89% ~ 6.49%)^[1]。因此, 开发利用西洋参叶具有实际意义。

我室前期研究已证实, PQDS 通过多环节对急性心肌缺血产生明显保护作用, 本研究通过大鼠急性心肌梗死模型, 测定 PQDS 对血清 CA 含量、ACE 活性及血浆 R 活性的影响, 从交感-RAS 方面探讨其抗心肌缺血的作用机制。

1 材料和方法

* 收稿日期: 2000-12-22

基金项目: 吉林省科委新药基金

作者简介: 陆丰, 女, 28岁, 长春人, 助理研究员, 硕士, 毕业于白求恩医科大学心血管药理专业。现在中国医学科学院药用植物研究所药理室工作, 主要从事中药药理研究。

1.1 动物: 雄性 Wistar大鼠, 体重 (27.5±15) g, 合格证号 960101010, 本校实验动物部提供。

1.2 药品与试剂: PQDS(含量为 85%) 由本校天然药物化学研究室提供, 批号: 960105; 培多普利 (perindopril, PDRI) 为法国施维雅药厂产品, 批号: TA0406; 氯化硝基四氮唑蓝 (NBT) 为上海前进试剂厂产品; 肾素 (R) 放免药盒为北京北方免疫试剂厂产品; 血管紧张素转化酶 (ACE) 测定药盒由北京海军总院提供; l-去甲肾上腺素 (NE) 标准品及 dl-肾上腺素 (E) 标准品均为国产试剂。

1.3 实验方法: 将 72 只 Wistar 大鼠随机分为空白对照组、梗死对照组、阳性对照组及 PQDS 12.5, 25, 50 mg/kg 组, 每组 12 只。大鼠冠脉结扎按文献方法^[2], 在乙醚麻醉下仰位固定于手术台, 自左侧 3~4 肋间开胸, 暴露心脏, 于肺动脉圆锥及左心房间找出冠脉左前降支, 结扎冠脉, 将心脏送回胸腔, 并挤出胸腔内血液和气体, 迅速关闭胸腔, 开胸时间不超过 30 s。假手术组仅置缝线而不结扎冠脉。除阳性对照组术后立即 ig PDRI 1 次外, 其余各组动物在术后 0 和 6 h 分别 iv 给药 1 次, 待结扎冠脉 24 h 后, 以戊巴比妥钠 30 mg/kg ip 麻醉, 腹主动脉插

管取血, 一部分血抗凝分离血浆, 用放免法 (参见说明书) 测定血浆 R 活性; 另一部分血分离血清, 以 COBAS-FARA 自动生化分析仪测定肌酸磷酸激酶 (CK) 及乳酸脱氢酶 (LDH) 活性; 并按文献改良荧光法测定血清 NE 及 E 含量^[3,4]; 用紫外分光光度计法 (参见说明书) 测定血清 ACE 活性。取血后剖取大鼠心脏, 用生理盐水洗净心腔内积血, 去掉心房组织及脂肪, 称重, 将左心室心肌横切 4~5 片, 然后浸入 NBT 磷酸缓冲液中, 置 37℃ 恒温水浴, 待染色完全后取出, 正常组织染色, 缺血组织不染色。切下缺血心肌称重, 用缺血心肌与左心室湿重的百分比计算梗死面积 (MIS)。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用两组样本均数比较的 *t* 检验进行统计分析。

2 实验结果

2.1 PQDS 对急性心肌梗死大鼠 MIS 及血清 CK、LDH 活性的影响: 梗死对照组与空白对照组相比, MIS 及血清 CK、LDH 活性明显增加, 表明大鼠急性心肌梗死模型建成。与梗死对照组相比, PQDS 12.5, 25, 50 mg/kg 3 个剂量组均能明显缩小 MIS, 降低血清 CK、LDH 活性, 见表 1。

2.2 PQDS 对急性心肌梗死大鼠血清 NE 及 E 含

表 1 PQDS 对急性心肌梗死大鼠 MIS 及血清 CK、LDH 活性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	n	MIS (%)	CK (U/L)	LDH (U/L)
对照组	-	11	0.30±0.57	314.4±50.7	2533.6±491.1
模型组	-	9	20.48±3.02 [#]	429.2±72.0 [#]	3079.4±607.7
PQDS	12.5	10	10.97±3.60 [*]	320.0±69.0 [*]	2562.6±446.9
	25	10	9.25±3.07 [*]	350.±63.2	2547.4±461.0
	50	8	8.76±2.85 [*]	330.4±64.4 [*]	2261.7±407.5 [*]
PDRI	2	10	11.84±3.23 [*]	361.8±60.7	2383.5±520.9

与对照组比较: # *P* < 0.05 ## *P* < 0.01 ### *P* < 0.001; 与模型组比较: * *P* < 0.05 ** *P* < 0.01 *** *P* < 0.001 (下同)

量的影响: 梗死对照组与空白对照组相比, 血清 NE、E 含量明显增加, 表明急性心肌缺血时体内 CA 分泌增多。与梗死对照组相比, PQDS 12.5, 25, 50 mg/kg 3 个剂量组均可显著降低血清 NE、E 含量, 其中降低 NE 含量较明显, 并呈剂量依赖关系。阳性对照药 PDRI 仅显著降低 NE 含量, 而对 E 无明显影响, 见表 2。

表 2 PQDS 对急性心肌梗死大鼠血清 NE 及 E 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	n	NE (nmol/mL)	E (ng/mL)
对照组	-	11	4.88±0.89	9.08±2.58
模型组	-	9	6.74±0.99 ^{##}	12.73±2.87 [#]
PQDS	12.5	10	5.75±0.88 [†]	10.30±2.06
	25	10	5.60±1.11 [†]	10.02±1.98
	50	8	5.12±1.27 [*]	9.56±2.84
PDRI	2	10	5.42±1.56	11.26±3.11

2.3 PQDS 对急性心肌梗死大鼠血浆 R 活性及血

清 ACE 活性的影响: 梗死对照组与空白对照组相比, 血浆 R 及血清 ACE 活性明显增高, 表明急性心肌缺血时体内 RAS 系统被激活。与梗死对照组相比, PQDS 12.5, 25, 50 mg/kg 3 个剂量组均可显著降低血浆 R 及血清 ACE 活性。阳性对照药 PDRI 仅显著降低 ACE 活性, 而对血浆 R 无明显影响, 见表 3。

表 3 PQDS 对急性心肌梗死大鼠血浆 R 活性及血清 ACE 活性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	n	R (ng/mL·h)	ACE (nmol/mL·min)
对照组	-	11	3.79±1.26	45.89±7.15
模型组	-	9	5.92±1.15 [#]	52.60±3.80
PQDS	12.5	10	4.69±1.24	48.29±4.90
	25	10	4.57±1.43	47.34±4.68
	50	8	4.27±1.10 [*]	46.04±5.78
PDRI	2	10	6.14±1.87	30.98±6.69 [*]

3 讨论

本研究结果表明, PQDS 3个剂量组均能明显降低血清 CK LDH活性, 与其缩小 MIS相吻合, 证实 PQDS对缺血心肌具有保护作用。此结果与我室前期工作 PQDS对犬急性心肌梗死保护作用所得结果一致。

有资料表明^[5], 血浆 CA水平是反映 AMI时心肌损害严重程度及预后的指标之一。CA对心肌梗死不利的机制主要有以下几方面: (1)加重心肌梗死时需氧与供养的平衡, 使心肌进一步缺氧。(2)影响心肌代谢, 使游离脂肪酸堆积加重心肌酸中毒。(3)促进冠状动脉内血小板聚集及血栓形成。(4)增加心肌的电不稳定性。(5)通过作用于 α 或 β 受体引起重构。(6)激活 RAS使 AngII 生成增多, 还可促进血管内皮素 (ET)mRNA表达及 ET释放, 对心肌起损害作用。本研究结果表明, PQDS 3个剂量组均能明显降低 NE E水平, 提示其可能通过抑制交感肾上腺髓质过度兴奋, 减少 CA大量分泌而发挥保护心肌作用。

RAS是循环内分泌系统, 也是组织自分泌和旁分泌系统。R是 RAS第一个级联反应的关键酶, ACE是 RAS另一个关键酶。本研究结果表明, PQDS 3个剂量组均能明显降低血浆 R活性, 从而阻断了 RAS第一个级联反应。可能与其抑制交感

神经张力过高, 降低 CA大量分泌有关。PQDS亦能明显降低血清 ACE活性, 提示其可能通过对 ACE的直接抑制而发挥保护缺血心肌的作用, 但是否象现有的 ACEI有明确的结合位点和作用机制有待进一步研究。此外, PQDS长期给药是否能抑制组织 RAS活性的增高, 或能否直接抑制 AngII 诱导原癌基因 c-fos c-myc的表达, 而减轻心室及血管重构, 改善心肌梗死预后有待进一步证实。本研究还表明, 阳性对照药 PDRI只降低血清 NE, 对 E含量无明显影响, 并有使血浆 R活性反馈性增高的趋势, 可能对缺血心肌产生不利影响, 而 PQDS能显著降低血浆 R活性, 表明其可同时抑制交感递质及 RAS的两个级联反应, 比血管紧张素转化酶抑制剂作用更广泛。

参考文献:

- [1] 崔德深, 高镇生. 西洋参 [M]. 北京: 科学出版社, 1984.
- [2] 睢大员, 吕忠智, 王黎, 等. 益心口服液对大鼠急性心肌梗塞范围及血液流变学的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1996, 2(3): 14-16.
- [3] 李红珍, 周翔. 大鼠脑单胺类传递代谢与衰老的关系 [J]. 白求恩医科大学学报, 1990, 16(1): 13-14.
- [4] 汤涛, 程永福, 徐卓华. 血浆儿茶酚胺测定法 [J]. 安徽医学, 1998, 10(3): 8-10.
- [5] 苏静怡, 唐朝枢, 朝启德. 心血管疾病的病理生理基础和发病机制 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1994.

抗氧化剂对皂苷溶血作用的影响

汪红仪, 余伯阳*, 张路勇, 钱敏
(中国药科大学, 江苏 南京 210009)

摘要:目的 研究麦冬总皂苷、人参总皂苷和生脉散的溶血作用及抗氧化剂对溶血的影响。方法 以氰化高铁血红蛋白法测定血红蛋白含量结合红细胞形态学观察。结果 人参总皂苷不溶血, 麦冬总皂苷和生脉散溶血, 溶血强度与皂苷浓度呈剂量依赖性。加入皂苷后红细胞有形态学改变。葡萄糖及抗氧化剂甘露醇和 Vit E能减轻皂苷的溶血作用。结论 皂苷溶血作用强弱与其所含皂苷的种类有关, 并部分与增强红细胞膜的脂质过氧化有关。

关键词: 皂苷; 溶血; 抗氧化剂

中图分类号: R285.5; R286.72

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)07-0621-03

Effect of antioxidants on lysis of red blood cells induced by saponins

WANG Hong-yi, YU Bo-yang, ZHANG Lu-yong, QIAN Min

(China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu 210009, China)

Abstract Object To study the hemolytic effect of total saponins from Ginseng (Gs), *Radix Ophiopogonis* (ROs) and Shengmaisai, a compound preparation of the two saponins, and the antihemolytic ef-

* 收稿日期: 2000-10-25

作者简介: 汪红仪 (1970-), 女, 江苏涟水人。1997年毕业于南京大学生理学专业, 获硕士学位。现为中国药科大学生药学在读博士, 研究方向为中药心血管药理。联系地址: 中国药科大学分部中药复方教研室 C09信箱 (210038) E-mail address why6666@163.net

* 联系人, 中国药科大学 58信箱, E-mail address boyu@publi.d. ppt. js. cn