

3 讨论

肠球菌 (Enterococcus) 是医院感染的重要机会致病菌,尤其在重症监护病房 (intensive care Unit, 简称 ICU) 中是最主要的致病菌,据报道肠球菌感染已占医院感染的 5.63%, 1989-1993 年美国耐万古霉素肠球菌 (Vancomycin-resistant Enterococcus, 简称 VRE) 增长了 26 倍 (从 0.3% 上升至 7.9%), 国内 VRE 在 1994-1996 年已达 7%~8%^[7,8]。VRE 感染的并发症多,死亡率高达 36.6%。对 VRE 的治疗尤为困难,由于其对多种抗菌药物具有天然耐药和诱导耐药,因而很多常用的抗菌药物均不能选用,只有在药物敏感实验指导下选择用药,目前最有效的药物还是万古霉素和替考拉宁 (Teicoplanin) 以及链阳性菌素 RP59500, 这些药物可用于严重感染患者的治疗^[9]。

由于肠球菌引起的感染难于治疗,必须研究与开发新的治疗药物,以应急需。为此我们对临床分离的 28 株肠球菌,用新的中药抑菌实验方法筛选抗肠球菌的中药,经过 18 种中药筛选,五倍子、儿茶等 5 种中药对肠球菌的体外抗菌效果较好,尤其是五倍

子和儿茶,其水煎剂经 1:640 稀释,仍可 100% 地抑制肠球菌生长,其次黄连与乌梅的抑菌效果亦很好,以此为研究基础,可望开发出新的抗肠球菌感染的新剂型,这对于发挥中医药的抗感染作用具有重要意义。

参考文献:

- [1] 刘国声. 十五年来中药抗生作用的研究概况 [J]. 中药通报, 1958, 4(4): 116-120.
- [2] 邓文龙. 清热解毒药药理作用研究的进展 [J]. 中草药通讯, 1979, (8): 42-45.
- [3] 163 医院药局. 中药汤剂煎煮方法研究 [J]. 中草药通讯, 1976, (7): 16-18.
- [4] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991.
- [5] 李仲兴, 郑家齐, 李家宏. 诊断细菌学 [M]. 香港: 黄河文化出版社, 1992.
- [6] Balows A. Manual of clinical microbiology, 5th, ed., Washington [M]. DC: Am. Society for Microbiology, 1991.
- [7] 张凤凯, 金少鸿, 吴铨, 等. 北京地区部分医院细菌对常用抗生素耐药现状及变迁 [J]. 中华医学杂志, 1997, 77(5): 327-331.
- [8] 孙自镛, 申正义, 王洪波. 1996 年武汉地区临床分离株耐药监测结果 [C]. 中华医学会医院感染管理学会 1997 年学术研讨会资料.
- [9] 刘振声, 金大鹏, 陈增辉. 医院感染管理学 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2000.

民族药滇产回心草对大鼠实验性心肌缺血的保护作用

雷秀玲¹, 张荣平², 董雪峰³, 潘琦³, 严启新³, 罗天浩³, 何广新^{4*}

(1. 昆明医学院 药理教研室, 云南 昆明 650031; 2. 昆明医学院 药学系, 云南 昆明 650031; 3. 云南中医学院, 云南 昆明 650011; 4. 昆明市药检所, 云南 昆明 650034)

摘要: 目的 研究滇产回心草的抗急性心肌缺血作用。方法 采用结扎大鼠冠脉造成心肌缺血的模型, 动态观测 II 导联心电图 S-T 段的变化, 以 S-T 段上抬为指标反映缺血程度, 同时检测 LDH、CPK、SOD 和 MDA 结果 回心草显著减轻 S-T 段上抬, 以 2 g/kg 组为显著 ($P < 0.05$); 其 1 及 2 g/kg 均使心肌梗死范围缩小 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); LDH 和 CPK 也有所降低, 以 CPK 降低为显著 ($P < 0.05$); 回心草还使 SOD 显著提高 ($P < 0.05$); MDA 明显降低 ($P < 0.01$)。结论 回心草对大鼠心肌缺血具有一定程度的保护作用, 此效应与其抗脂质过氧化作用有关。

关键词: 回心草; 心肌缺血; LDH; CPK; SOD; MDA

中图分类号: R286.2 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)12-1103-04

Protective effect of Yunnan folk medicine *Rhodobryum roseum* on experimental myocardial ischemia of rat

LEI Xiu-ling¹, ZHANG Rong-ping², DONG Xue-feng³, PAN Qi³,
YAN Qi-xin³, LUO Tian-hao³, HE Guang-xin⁴

(1. Department of Pharmacology, Kunming Medical College, Kunming Yunnan 650031; 2. Faculty of Pharmacy, Kunming Medical College, Kunming Yunnan 650031, China; 3. Yunnan Traditional Chinese Medical College, Kunming Yunnan

* 收稿日期: 2001-05-08

基金项目: 云南省科委应用基础研究青年基金资助项目 (96C076Q)

作者简介: 雷秀玲 (1962-), 女, 云南人, 昆明医学院药理学副教授, 硕士, 主要从事心血管药理、免疫药理和天然药物药理研究。

650011, China; 4. Kunming Institute for Drug Control, Kunming Yunnan 650034, China)

Abstract Object To study the protective effect of *Rhodobryum roseum* (Hedw) Limpr. on acute myocardial ischemia. **Methods** Rat acute myocardial ischemia models were prepared by ligating their left coronary arteries. Changes of their S-T segment was observed on lead II dynamic ECG. Degree of ischemia was assessed by the extent of S-T segment elevation. Lactic dehydrogenase (LDH), creative phosphokinase (CPK), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) were determined at the same time. **Results** *R. roseum* can significantly alleviate S-T segment elevation, being most evident at the dose of 2 g/kg ($P < 0.05$); at doses of 1 and 2 g/kg myocardial infarct size was reduced ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). Both LDH and CPK were reduced, being more evident for CPK. The drug also increased SOD ($P < 0.05$) and lowered MDA ($P < 0.01$). **Conclusion** *R. roseum* is effective, to a certain degree, for the protection of myocardial ischemia. Such effect may be related to its anti-lipid-peroxidation activity.

Key words *Rhodobryum roseum* (Hedw) Limpr.; experimental myocardial ischemia; lactic dehydrogenase (LDH); creatine phosphokinase (CPK); superoxide dismutase (SOD); malondialdehyde (MDA)

民族药滇产回心草又名太阳草,为真藓科植物大叶藓 *Rhodobryum roseum* (Hedw) Limpr. 的干燥或新鲜全草。据《森林药物资源学》^[1]、《云南中药资源名录》^[2]等记载,本品性平、味淡微苦,入心肝肾经;能清热明目,养心安神,镇咳祛痰。主治心悸、胸闷、神经衰弱等症。据报道单用本品治疗冠心病 33 例,临床有效率达 87.88%,对心电图改善有效率为 57.59%^[3]。本研究从回心草的主要功效——治疗“冠心病”出发,采用结扎大鼠冠状动脉造成心肌缺血的模型^[4],观察回心草对大鼠急性心肌缺血的保护作用,探讨回心草的药理作用及机制,为开发和利用民族药——滇产回心草提供一定的药理学依据。

1 材料和方法

1.1 药品及试剂:回心草,产于保山地区龙陵县,经昆明市药检所鉴定为 *Rhodobryum roseum* (Hedw) Limpr.。回心草全草水浸液(以下称回心草),由本院药学系张荣平教授提供。复方丹参片(昆明友谊制药厂,批号:971016);乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸磷酸激酶(CPK)试剂盒(购自北京中生物生物工程高技术公司,批号:980301);超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:980401)。

1.2 仪器:CL-770型临床分光光度计(德国西门子公司);6511型心电图机(日本光电公司)。

1.3 方法:健康 SD 大鼠,雌雄各半,体重(269±47)g,雌雄兼用(云南省天然药物药理重点实验室动物室提供,云卫动管第 A102号)。将大鼠随机分为 5 组,每组 8 只,分别为:①回心草低剂量组(1 g/kg);②回心草高剂量组(2 g/kg);③复方丹参组(1 g/kg);④生理盐水组;⑤假手术组(只开胸,不结扎

冠状动脉)。用 25% 乌拉坦(1 g/kg) ip 麻醉大鼠,分别十二指肠给药,于给药后 30 min 按文献^[4]方法分别结扎大鼠左冠状动脉造成急性心肌缺血,立即关闭胸腔,恢复自主呼吸。分别记录结扎前及结扎后 0, 5, 10, 15, 30 和 60 min 肢体 II 导联心电图,测量心率、S-T 段(J 点)上移植。

1.4 指标检测:结扎冠脉 60 min 后,颈动脉取血,置低温超速离心机,以 3 000×g 的速度离心 5 min 制备血清,取血清,用化学比色法分别测定血清中 LDH、CPK、SOD、MDA 的含量。

1.5 梗塞范围:迅速取出大鼠心脏,排出心脏内积血,以印度墨汁稀释后按 1.5 mL/kg,从主动脉根部注射入心腔染色后,用滤纸吸去水分,分别剪取并称左心室、梗死区心室的湿重,计算梗死区占左室比(%)。

2 实验结果

2.1 回心草对心肌缺血大鼠心率的影响:见表 1。各组大鼠麻醉后及结扎冠脉后,与结扎前相比,心率都有不同程度的减慢,且有显著性。假手术组开胸前、后相比,心率也明显减慢。

2.2 回心草对心肌缺血心电图 S-T 段的影响:见表 2。大鼠结扎冠脉后,心电图上 S-T 段均明显抬高,其中回心草 2 g/kg 组与生理盐水组比较,有显著减少 S-T 段上抬的作用($P < 0.05$),其作用强于 1 g/kg 组。丹参组也有减少 S-T 段上抬的作用,仅在结扎后 10 min 时有显著性($P < 0.05$)。假手术组开胸前、后相比,S-T 段变化不大;与生理盐水组比较,后者 S-T 段显著上抬($P < 0.001$)比较稳定,提示结扎冠脉造成大鼠心肌缺血的模型是成功的。

2.3 回心草对大鼠心肌缺血范围的影响:见表 3。

表 1 回心草对心肌缺血大鼠心率的影响

组别	剂量 (g/kg)	给药前 (次/min)	结扎前							
			结扎前 (次/min)	0 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	
回心草	1	407± 75	389± 43	392± 26	383± 52	365± 52	357± 41 [*]	343± 50	342± 53	
	2	433± 74	382± 53	383± 10	372± 18	366± 19	363± 25	363± 29	349± 36	
复方丹参	1	43± 51	422± 36	376± 13 [*]	366± 42	374± 20 [*]	346± 34 [*]	34± 35 [*]	332± 42 ^{**}	
生理盐水	-	413± 46	420± 47	366± 18 [*]	349± 43	350± 25 [*]	349± 32 [*]	33± 32 [*]	325± 32 [*]	
假手术	-	(手术前)	(开胸前)	(关胸后)	(关胸后)	(关胸后)	(关胸后)	(关胸后)	(关胸后)	
		403± 48	393± 27	34± 55		34± 71 [*]			344± 30 ^{**}	

与结扎前比较: * P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001

表 2 回心草对心肌缺血大鼠心电图 S-T 段的影响

组别	剂量 (g/kg)	结扎前 (mV)	结扎后 (mV)						
			0 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	
回心草	1	0.03± 0.04	0.3± 0.12	0.3± 0.09	0.28± 0.08	0.30± 0.08	0.28± 0.09	0.24± 0.06	
	2	0.0± 0.01	0.24± 0.08	0.24± 0.09	0.24± 0.09	0.24± 0.09	0.22± 0.09	0.20± 0.09	
复方丹参	1	0.04± 0.06	0.32± 0.13	0.32± 0.15	0.26± 0.10	0.26± 0.11	0.25± 0.11	0.26± 0.10	
生理盐水	-	0.02± 0.03	0.3± 0.07	0.37± 0.10	0.37± 0.09	0.36± 0.12	0.33± 0.11	0.30± 0.09	
假手术	-	(开胸前)	(关胸后)	(关胸后)	(关胸后)	(关胸后)	(关胸后)	(关胸后)	
		0.03± 0.05	0.07± 0.04 ^{**}		0.06± 0.03 ^{**}			0.04± 0.04 ^{**}	

与生理盐水组比较: * P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001

表 3 回心草对大鼠心肌缺血范围和酶学的影响

组别	剂量 (g/kg)	缺血区范围 (%)	LDH (kU/L)	CPK (kU/L)
回心草	1	21.4± 6.9	1.35± 0.93	8.97± 3.92
	2	21.2± 3.8 [*]	0.90± 0.38	6.50± 1.77
复方丹参	1	22.9± 5.9	0.8± 0.26	8.7± 1.75
生理盐水	-	36.0± 14.3	1.10± 0.33	11.97± 7.64
假手术	-		0.54± 0.19 [*]	8.49± 5.99

与生理盐水组比较: * P < 0.05 ** P < 0.01

回心草高、低剂量组和丹参组大鼠的心肌缺血范围均显著小于生理盐水组 其中回心草 2 g/kg 组的作用较 1 g/kg 组显著。

2.4 回心草对心肌缺血大鼠心肌酶学的影响: 见表 3 回心草 2 g/kg 组、丹参组与生理盐水组比较, LDH 均有一定程度的降低作用。回心草高、低剂量组及丹参组与生理盐水组比较, 均使 CPK 有不同程度的降低, 其中回心草 2 g/kg 组的作用有显著差异 (P < 0.05)。

2.5 回心草对大鼠心肌缺血后脂质过氧化的影响: 见表 4 回心草高、低剂量组均能显著提高大鼠血清 SOD 活性 (P < 0.05), 丹参也有一定提高 SOD 活

表 4 回心草对心肌缺血大鼠 SOD 和 MDA 的影响

组别	剂量 (g/kg)	SOD (U/L)	MDA (U/L)
回心草	1	156.2± 11.4	435.7± 16.2 [*]
	2	155.3± 10.5	435.0± 13.5 [*]
复方丹参	1	151.9± 18.7	439.4± 13.5
生理盐水	-	140.9± 24.8	456.5± 10.8
假手术	-	179.4± 6.8 [*]	427.7± 5.65 ^{**}

与生理盐水组比较: * P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001

性的作用。回心草高、低剂量组及丹参组均能显著降低血清 MDA 的水平。揭示回心草和丹参均具有一定程度的抗心肌缺血大鼠脂质过氧化的作用。

3 讨论

滇产回心草主要分布于大理、迪庆、思茅、保山等地, 为云南省多民族的传统常用药, 民间广泛用于治疗“心脏病”。对其化学元素和氨基酸分析结果与陕西产回心草成分相似^[5,6]。

本研究结果表明, 回心草具有抑制结扎大鼠冠脉后心电图 S-T 段的抬高, 呈剂量依赖性, 以高剂量组为显著, 并能使心肌梗死面积显著缩小, 同时降低大鼠血清 LDH、CPK 水平, 也以高剂量组为显著, 提示回心草对实验性心肌缺血、心肌梗死均有一定程度的保护作用。离体豚鼠心脏实验结果显示回心草有增加冠脉流量、减慢心率的作用。这为滇产回心草用于治疗缺血性心脏病、冠心病提供了一定的药理学依据。这一结果表明滇产回心草与陕西产回心草在药效学方面有相似之处^[7-9]。我们还注意到, 结扎冠脉前后心率减慢, 且假手术组开胸前、后心率也明显减慢, 可能是回心草的效应, 也不能排除麻醉及手术刺激导致神经调节反射性使心率减慢的影响。

近年来, 心肌缺血对自由基的产生与心肌细胞的损伤之间的关系, 及自由基清除剂与心肌细胞的保护作用之间的关系的研究问题备受关注。大量实验资料表明氧自由基的产生与心肌缺血损伤的病理过程有关。心肌缺血时氧自由基的生成增加, 而氧自

由基清除酶(SOD,过氧化氢酶,谷胱甘肽过氧化物酶等)的活性降低,导致氧自由基堆积,氧自由基可转变为羟基自由基,后者活性更强,使膜脂质过氧化,引起细胞膜的结构和功能损害,从而加剧缺血组织损伤^[10,11]。本实验结果表明,回心草能明显提高心肌缺血大鼠血清 SOD活性,显著降低血清 MDA的水平,提示滇产回心草具有一定程度的抗心肌缺血时脂质过氧化作用,这可能是回心草抗心肌缺血保护心肌细胞的机制之一。

参考文献:

- [1] 罗天浩. 森林药物资源学 [M]. 北京: 国际文化出版公司, 1994.
- [2] 云南省药材公司. 云南中药资源名录 [M]. 北京: 科学出版社, 1993.
- [3] 乔远贵, 合静, 张红英, 等. 回心草治疗冠心病 33例疗效观察 [J]. 中国民族民间医药杂志, 1996, (20): 9-10.

- [4] 徐淑云. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991.
- [5] 张奇涵, 张明哲. 回心草化学成分的研究 [J]. 北京大学学报 (自然科学版), 1992, 28(2): 175-177.
- [6] 张荣平, 雷秀玲, 严启新, 等. 民族药回心草的氨基酸和元素分析 [J]. 中国民族民间医药杂志, 1998, (3): 40-41.
- [7] 李锐松, 姚秀娟, 俞玉峰, 等. 回心草醇透液对急性心肌梗塞犬血流动力学的影响 [J]. 中草药, 1983, 14(7): 19-20.
- [8] 谭月华, 陶静仪, 李锐松, 等. 回心草有效成分的初步研究 [J]. 科技资料 (第四军医大学), 1979, 3: 14-19.
- [9] 谭月华, 李锐松, 陈水英, 等. 回心草醇透液对麻醉犬血流动力学和心肌代谢的影响 [J]. 中草药, 1981, 12(5): 23-26.
- [10] Rao P S, Cohen M V, Mueller H S. Production of Free Radicals and lipid Peroxides in Early Experimental Myocardial Ischemia [J]. J Mol Cell Cardiol, 1983, 15: 713-716.
- [11] Hess M L, Manson N H. Molecular Oxygen: friend and foe: the role of the oxygen free radical system in the calcium paradox, the oxygen paradox and ischemia/reperfusion injury [J]. J Mol Cell Cardiol, 1984, 16: 969-985.

中华眼镜蛇蛇毒及复方丹参抑制异种移植免疫排斥的实验研究

戚峰, 王鹏志, 朱理玮, 邱宇杰*

(天津医科大学总医院 普通外科, 天津 300052)

摘要: 目的 研究中华眼镜蛇蛇毒因子 (CCV) 及复方丹参在异种移植中的作用。方法 采用颈部套袖法建立豚鼠对大鼠心脏异种移植模型。于术前 24h 按 0.5 mg/kg ip CCV, 术中以复方丹参注射液灌注供心并 iv 复方丹参。研究对照组、CCV 组和 CCV+ 丹参组供心存活时间、复跳时间及血清补体水平的变化。结果 CCV 可明显降低血清补体水平, 延长供心存活时间, 复方丹参注射液可缩短供心复跳时间。二者合用可进一步延长供心存活时间。结论 在异种移植中补体起着关键的作用, CCV 通过降低血清补体水平抑制超急性排斥反应 (HAR) 的发生, 复方丹参可减少供心缺血损伤, 并改善微循环, CCV 和复方丹参合用对 HAR 有良好的抑制效果。

关键词: 异种移植; 中华眼镜蛇蛇毒 (CCV); 丹参; 超急性排斥反应 (HAR); 补体

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)12-1106-03

Studies on effects of Chinese Cobra Venom and COMPOSITE SALVIA MILTIORRHIZA INJECTION on hyperacute rejection of xenotransplantation

QI Feng, WANG Peng-zhi, ZHU Li-wei, QIU Yu-jie

(Department of Surgery, Head Hospital Affiliated of Tianjin University of Medical Sciences, Tianjin 300052, China)

Key words xenotransplantation; Chinese Cobra Venom (CCV); *Salvia miltiorrhiza* Bge.; hyperacute rejection (HAR); complement

随着同种异体移植技术的成熟及在临床上的广泛开展, 供体器官短缺的问题越来越突出^[1]。异种移植从理论上可以提供无限的供体器官来源, 如果能够在临床上成功开展, 则可以使众多终末期器官衰竭的患者得到救治。但是, 异种移植面临着比同种异

体移植更为复杂的免疫排斥反应, 尤其异种抗体和补体介导的超急性排斥反应 (HAR) 有可能使移植物体在几小时内即被排斥^[2], 目前对其机制的研究尚不十分深入, 也无临床异种移植成功的报道。本研究建立豚鼠对大鼠异种移植模型, 联合应用补体抑制

* 收稿日期: 2001-05-21

作者简介: 戚峰 (1970-), 男, 河北省人, 主治医师, 博士学位, 1995年毕业于天津医科大学临床医学系, 并获硕士学位, 同年, 分配于天津医科大学总医院普通外科。1998年考入天津医科大学中西医结合临床 (外科) 专业, 2001年毕业, 获博士学位, 毕业后继续在天津医科大学总医院普通外科工作。主要从事普通外科临床及有关肿瘤致病机理、器官移植、中西医结合临床应用等方面研究, 参加了有关肿瘤致瘤基因、小肠移植、肝移植、异种心脏移植的基础研究, 小肠移植、肝移植的临床应用与尝试, 以及中西医结合治疗临床外科疾病方面的研究探索工作。