

表 1 两组患者治疗前后心功能改变比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	每份博出量 (L/min)	每博输出量 (mL/次)	左室射血分数 (%)	左室小轴缩短率 (%)
观察组	治疗前	102	6.29 ± 0.31	70.1 ± 3.99	37 ± 0.9
	治疗后		7.39 ± 0.51*	89.9 ± 6.01 [△]	60 ± 1.1 [△]
对照组	治疗前	30	6.3 ± 0.20	70.9 ± 3.67	36 ± 1.0
	治疗后		7.12 ± 0.52*	76.5 ± 2.96	48 ± 1.9 [△]

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: $\Delta P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后血液流变学改变比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血浆高粘度 (mPa·s)	血球压积 (%)	纤维蛋白原 (g/L)	血小板聚集 (%)
观察组	治疗前	102	1.99 ± 0.08	43.6 ± 2.80	4.57 ± 0.31
	治疗后		1.69 ± 0.05*	40.15 ± 2.52*	3.89 ± 0.30
对照组	治疗前	30	1.98 ± 0.09	43.50 ± 2.90	4.56 ± 0.29
	治疗后		1.8 ± 0.10	41.90 ± 2.50	4.37 ± 0.30

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

后,观察组血浆高粘度、血球压积、纤维蛋白原、血小板聚集各项均较治疗前明显改变 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) 而对照组无显著性差异。

2.2.5 不良反应:观察期间患者的血、尿、便常规及肝、肾功能未见异常。观察组有4例患者胃部不适,舌发麻,吃一点食物即改善,未影响观察,1例出现过敏反应,停药后消失。对照组1例头痛,3例恶心,用药4天后3例逐渐缓解,1例药物减量后缓解。

3 讨论

冠心病心绞痛治疗主要是减少心肌耗氧量,增加心肌供氧量,恢复心肌氧的供需平衡。经现代医学研究证实,复方丹参滴丸具有扩张冠状动脉,增加冠

脉血流量,降低心肌耗氧量及抗血小板聚集,降低血液粘度,清除血清中脂质过氧化物,清除氧自由基,保护心肌细胞膜的作用。而葛根素可以减慢心率,使正常及痉挛的冠状血管扩张,改善微循环,提高心肌氧摄取能力,改善正常及缺血心肌代谢。两药联合应用治疗冠心病心绞痛可以取长补短,相辅相成。观察组在缓解心绞痛,改善心功能及血液流变学各项指标均优于对照组,疗效可靠,不良反应少,是较理想的联合用药。本法治疗结果还表明,复方丹参滴丸疗效优于消心痛片,除能改善心绞痛症状外,还能降低血粘度,改善心功能,且不良反应少,是一种治疗心血管疾病的良好药物。

人参 Rb组皂苷对实验性心梗大鼠血粘度和游离脂肪酸水平的影响

覃秀川¹, 睢大员², 郭新雯¹, 于晓凤², 吕忠智^{2*}

(1. 白求恩医科大学第一临床学院 心内科, 吉林 长春 130021; 2. 白求恩医科大学 药理教研室, 吉林 长春 130021)

人参 Rb组皂苷(简称 G-Rb)系从五加科人参属植物人参及西洋参茎叶提取的总皂苷中分离而得。人参皂苷单体 Rb₁、Rb₂、Rb₃虽均具有钙通道阻滞作用,但在抗心肌缺血、抗氧化、调节血脂及改善血粘度等药理作用上有所不同^[1~3]。为保证人参皂苷 Rb在组分及含量上的完整性,我们从人参及西洋参茎叶提取的总皂苷中分离出 G-Rb(包括 Rb₁、

Rb₂、Rb₃),经药理研究表明,G-Rb能明显增强 sc 异丙肾上腺素小鼠的耐缺氧能力,亦能明显改善 iv 脑垂体后叶素所致大鼠急性心肌缺血性心电图改变^[4],并通过犬急性心肌梗死(AMI)模型证实,G-Rb能明显缩小心肌梗死面积,降低血清 CK及 LDH 活性,亦能明显降低血清 LPO 含量,提高 SOD 活性^[5]。本文旨在从游离脂肪酸(FFA)代谢

* 收稿日期: 2002-01-05

基金项目: 吉林省科委基金资助项目

作者简介: 覃秀川(1967-),女,广西贵港人,主治医师,1998年7月于白求恩医科大学附属第一临床学院心内科获医学硕士学位,专业研究方向是缺血心肌保护。现在天津港口医院心内科工作,主要从事临床心血管疾病的诊治和研究。近年在国内刊物上发表文章6篇,文摘6篇。现联系地址:天津港口医院心内科(邮编:300456)。

及血液粘度等方面探讨 G-Rb 抗急性心肌缺血的作用机制。

1 材料与方

1.1 药品: G-Rb (含量 86.5%), 棕黄色粉末, 批号 970315, 由吉林人参研究所提供, 实验时用生理盐水配成所需浓度。氯化硝基四氮唑蓝 (N-BT), 上海前进试剂厂产品。

1.2 动物: 雄性 Wistar 大鼠, 体重 (280±30) g, 合格证号 960101010, 由白求恩医科大学实验动物部供给。

1.3 实验分组: 120只大鼠随机分为 5组, 每组 24只。药物组分别以 50, 100, 200 mg/kg ig, 空白对照组及模型对照组 ig 生理盐水, 容量为 5 mL/kg, 每天 1次, 连续 5 d

1.4 心肌梗死模型制备: 按文献方法^[6]进行大鼠冠脉结扎, 于末次给药后 1 h, 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, 立即结扎冠脉, 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。空白对照组仅置缝线而不结扎冠脉

1.5 观察指标: 待结扎冠脉 24 h 后, ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 每组一半动物腹主动脉插管取血,

按一次提取比色法^[7]测血清 FFA 含量, 取血后剖取大鼠心脏, 用生理盐水洗净心腔内积血, 去掉心房及脂肪组织, 称全心室湿重, 随后将左心室横切 3~4 片, 进行 N-BT 染色, 取心肌梗死区及非梗死区心肌各 100 mg 测心肌 FFA 含量。另一半动物腹主动脉采血 3 mL, 以 1% 肝素抗凝, 其中 1 mL 加入 LBY-N 6A 自清洗旋转式粘度计测定全血低切 (10 s⁻¹)、中切 (60 s⁻¹)、高切 (150 s⁻¹) 粘度, 余 2 mL 血以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血浆测血浆粘度 (120 s⁻¹)。

1.6 统计学分析: 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间 *t* 检验进行统计分析。

2 结果

2.1 G-Rb 对 AMI 大鼠血清及心肌 FFA 含量的影响: 见表 1 与空白对照组相比, 模型对照组血清及心肌组织中 FFA 含量均明显增加 (*P* < 0.01), 表明 AMI 时伴有 FFA 的堆积。与模型对照组相比, G-Rb 100, 200 mg/kg 组的血清 FFA 含量均明显降低 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), 50 mg/kg 组的血清 FFA 含量虽低于模型对照组, 但无统计学差异 (*P* > 0.05)。G-Rb 50, 100, 200 mg/kg 均可明显降低梗死区和非梗死区心肌 FFA 水平。

2.2 G-Rb 对 AMI 大鼠全血及血浆粘度的影响:

表 1 G-Rb 对 AMI 大鼠血清及心肌 FFA 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (mg/kg)	血清 FFA (μEq/L)	心肌 FFA (μEq/L)	
				梗死区	非梗死区
空白对照	10	-	227.3 ± 44.6	728.7 ± 194.5	691.1 ± 187.7
模型对照	9	-	330.9 ± 62.9 [△]	1206.6 ± 276.1 [△]	993.8 ± 172.9 [△]
G-Rb	9	50	284.6 ± 82.1	954.8 ± 106.1	689.0 ± 198.8
	9	100	250.5 ± 59.2	859.7 ± 126.6*	680.4 ± 130.2*
	10	200	235.4 ± 50.8*	795.4 ± 164.8*	536.5 ± 176.8**

与空白对照组比: [△]*P* < 0.01; 与模型对照组比: * *P* < 0.05 ** *P* < 0.01 *** *P* < 0.001

见表 2 与空白对照组相比, 模型组可见全血低切、高切及血浆粘度均明显增加 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), 全血中切粘度虽有增加趋势, 但与空白对照组相比无明显差异 (*P* > 0.05), 表明 AMI 时血液粘度增加。G-Rb 100, 200 mg/kg 均可使 AMI 大鼠全血低切、高切及血浆粘度明显降低 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), G-Rb 200 mg/kg 组亦能使全血中切粘度明显降低 (*P* < 0.05)。

3 讨论

心肌梗死的范围 (MIS) 是决定 AMI 预后的重要因素。当 MIS 大于左心室 10% 时, 射血分数即会下降; 大于 17%, 会出现舒张末期心室容量异常; 大于 23% 时, 则发生左心衰竭; 若 MIS 超过左心室

的 40%, 则产生严重的泵衰竭, 甚至心源性休克^[8]。血清 LDH、CK 活性能反映心肌组织的损伤情况, 我们的同期研究表明 G-Rb 3 个剂量组均能明显降低血清 LDH、CK 活性及缩小 MIS, 表明 G-Rb 对缺血心肌具有保护作用。

AMI 时, 血清中 FFA 水平明显增高, 可抑制线粒体氧化磷酸化过程, 导致 ATP 生成减少, 从而使细胞膜 Na⁺、K⁺-ATP 酶及 Ca²⁺-ATP 酶活性受抑, 导致膜离子转运障碍。高 FFA 血症可增加心肌耗氧量而加重心肌缺血, 扩大缺血或梗死范围, 又可减弱心肌收缩力, 诱导心律失常。G-Rb 可明显降低血清及心肌组织中 FFA 含量, 表明能纠正心肌缺血时 FFA 代谢紊乱, 阻止 FFA 对心肌的损伤, 这

表 2 G-Rb对 AMI大鼠全血及血浆粘度的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 (mg/kg)	全血粘度			血浆粘度
		10 s ⁻¹	60 s ⁻¹	150 s ⁻¹	120 s ⁻¹
空白对照	-	12.30± 2.58	5.21± 1.12	4.13± 0.85	1.68± 0.35
模型对照	-	16.65± 4.51 [△]	6.75± 2.11	5.85± 1.12 ^{△△}	2.59± 0.78 ^{△△}
G-Rb	50	15.24± 5.12	5.95± 2.20	4.87± 2.15	2.28± 0.65
	100	12.35± 2.14 [‡]	5.51± 1.76	4.36± 1.35 [‡]	1.89± 0.52 [‡]
	200	12.3± 2.05 [‡]	5.08± 0.82	4.10± 1.05 [*]	1.76± 0.65 [‡]

与空白对照组比: [△] P < 0.05 ^{△△} P < 0.01; 与模型对照组比: ^{*} P < 0.05 ^{**} P < 0.01

可能也是 G-Rb 保护缺血心肌的机制之一。

全血粘度是反映血液流动性和粘滞性的重要指标,影响血液粘度的因素很多,其中影响最大的是血液中的红细胞。AMI时,血液流变学出现明显异常,表现为全血粘度升高,红细胞压积上升,血浆粘度及血浆纤维蛋白原浓度增加,红细胞聚集性增强,变形能力下降。本研究结果表明,G-Rb能使AMI大鼠24h后的全血低切、中切、高切粘度及血浆粘度均明显降低,可减轻微循环血流瘀滞,增加组织血流量,这对于降低急性心肌缺血所致的高粘血症,改善缺血区供血具有重要意义。综上所述,改善血液粘度作用亦可能是G-Rb对大鼠急性心肌缺血产生保护作用的机制之一。

参考文献:

- [1] 曾庆华,战 术,张文杰,等.人参皂苷单体 Rb₁对豚鼠心肌细胞 I Ca²⁺ 电流阻滞作用的研究 [J]. 白求恩医科大学学报, 1997, 23(3): 265-267.
- [2] 杨世杰,陈 霞,李 红,等.西洋参茎叶皂苷单体 Rb₂对大鼠血流动力学及单钙通道活动的影响 [J]. 中国药理学通报, 1995, 11(1): 39-43.
- [3] 钟国赣,孙成文,李云义,等.人参二醇组皂苷 Rb₁, Rb₂, Rb₃, Rc和 Rd的钙通道阻滞作用和抗自由基作用 [J]. 中国药理学报, 1995, 16(3): 255-260.
- [4] 覃秀川,睢大员,于晓凤,等.人参 Rb₁组皂苷对实验性心肌缺血的保护作用 [J]. 人参研究, 1998, 10(2): 32-35.
- [5] 睢大员,陈满秋,于晓凤,等.人参 Rb₁组皂苷对犬实验性心肌梗死的保护作用 [J]. 中草药, 2001, 32(2): 136-139.
- [6] 邓汉武,李元建,沈 乃,等.辽东槐木总苷对大鼠实验性心肌缺血的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1988, 2(1): 20-24.
- [7] 徐叔云. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [8] 董立钧,武广华. 心血管病诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997.

(上接第 519页)

摇匀,作为对照品溶液。

3.2 供试品溶液的制备与测定:精密称取本品相当于灯盏花乙素约 40 mg,置于 10 mL量瓶中,加甲醇 2 mL,水浴上加热使溶解,放冷,加甲醇至刻度,摇匀,精密吸取 1.0 mL,置于 10 mL量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液

3.3 标准曲线的绘制:取对照品溶液 0.5, 1, 2, 5, 10 mL,置于 25 mL量瓶中,加甲醇至刻度,分别进样 10^μL,测定峰面积,结果表明,灯盏花乙素浓度在 0.008~ 0.160 mg/mL的范围内呈良好的线性关系。标准曲线方程为 Y= 263 760.9X+ 1 140.7, r= 0.999 9

3.4 稳定性试验:将对照品及供试品配成 0.4 mg/mL的溶液,在室温下,分别在 0, 1, 2, 4, 8 h测定样品,结果 RSD < 0.48%,表明此样在 8 h内稳定。

3.5 精密度试验:取对照品储备液,分别配制成 320, 400, 480^μg/mL的 3种浓度的对照品溶液,依法测定峰面积,分别进样 6次, RSD分别为 0.56%, 0.63%, 0.51%,结果证明此方法精密度良好。

3.6 重现性试验:按试验方法配制同一批灯盏花滴

丸 6份,依法测定峰面积,结果证明重现性良好,日内、日间 RSD分别为 0.81%, 0.72%。

3.7 回收率试验:移取上述对照品溶液 2.0, 3.5, 5 mL,分别置于 25 mL量瓶中,加入处方量的辅料,加甲醇至刻度,摇匀,分别取 10^μL进样,每个 5次,结果平均回收率为 99.4%, RSD= 1.11%。

3.8 样品的含量测定:按上述方法测定灯盏花滴丸 3批样品的含量,结果见表 1

表 1 灯盏花滴丸中灯盏花乙素的含量

批号	灯盏花乙素含量 (mg/g)
1	21.0
2	19.3
3	19.2

4 讨论

灯盏花制剂的含量一般采用分光光度法测定灯盏花素的含量,以芦丁为对照品测定总黄酮的含量,考虑到这些方法存在特异性差的特点,本实验采用 HPLC法测定滴丸灯盏花乙素的含量,结果表明该方法专属性强,线性良好,具有简便、准确的优点,可以作为质量控制的方法