

出液量及其白细胞数增加;抑制棉球肉芽组织的形成。研究表明复方玄驹胶囊有免疫调节和抗炎作用,可开发成为一个较为理想的治疗类风湿关节炎的天然药物

References

- [1] Fu H Y, Li X Q, Guo S Y. Influence on the non-specific barrier of mice, the pharmacological studies of Guizhi Tang [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1988, 4 (4): 1.
- [2] Fu H Y, Yan M Z, Lu C A, *et al.* Pharmacological studies on

- Zheng Cai Hu Yin [J]. *TCM Bull* (中药通报), 1986, 11 (5): 47.
- [3] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* (中药药理实验方法学) [M]. Beijing People's Medical Publishing House, 1993.
- [4] Li Y K. *Methodology in Pharmacological Experiments on Chinese Materia Medica* (中药药理实验方法学) [M]. Shanghai Science and Technology Press, 1991.
- [5] *Ch P* (中国药典) [S]. 2000, Vol I.
- [6] Wang Y X, Jia W. Studies on the anti-inflammatory effect of Compound Xuanju Capsule [J]. *J U. S. A. Chin Med* (美国中华医药杂志), 2001, 7 (6): 6-10.

络泰对 ISO 诱导沙土鼠实验性急性心肌缺血的保护作用 及 ISO 诱导大鼠、沙土鼠急性心肌缺血模型的比较

雷秀玲¹, 杨雁华¹, 李玲², 陈植和², 吴婉玲²⁽²⁰⁾

(1. 昆明医学院 药理教研室, 云南 昆明 650031; 2. 云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明 650031)

摘要: 目的 观察络泰对异丙肾上腺素 (ISO) 诱导沙土鼠急性心肌缺血的保护作用, 并比较 ISO 诱导大鼠和沙土鼠两种动物急性心肌缺血模型。方法 首次采用恒速 iv 微量 ISO 诱导沙土鼠急性心肌缺血模型, 动态观测 II 导联心电图 S-T 段的变化, 以 ST 段降低及 $\Sigma\Delta$ ST 降低为指标反映心肌缺血程度。结果 iv 络泰 50, 100 mg/kg 对沙土鼠心肌缺血时 ST 段降低及 $\Sigma\Delta$ ST 降低均显著减轻, 呈剂量依赖性, 以 100 mg/kg 组对心电图的改善作用更显著。ISO 诱导沙土鼠心肌缺血模型与大鼠同模型有相似的心电图 S-T 段改变, $\Sigma\Delta$ ST 与 SD 大鼠比较相关系数 $r = 0.8936$ 与 Wistar 大鼠比较相关系数 $r = 0.9511$, 具有高度的相关性。结论 络泰对 ISO 诱导沙土鼠急性心肌缺血具有一定程度的保护作用。该模型具有与大鼠同模型相似的优点, 即稳定性和重复性好、快捷有效、易掌握、耗费药品少等, 适宜于快速初筛抗心肌缺血药物。

关键词: 络泰; 异丙肾上腺素; 沙土鼠; 急性心肌缺血; 心电图

中图分类号: R286.2 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2003)02-0157-03

Protective effect of Luotai Injection on ISO-induced experimental myocardial ischemia of gerbil model and its comparison with of rat model

LEI Xiu-ling¹, YANG Yan-hua¹, LI Ling², CHEN Zhi-he², WU Wan-ling²

(1. Department of Pharmacology, Kunming Medical College, Kunming 650031, China; 2. Yunnan Pharmacological Laboratory of Natural Products, Kunming 650031, China)

Key words Luotai Injection (consist of PNS); isoprenaline (ISO); gerbil; acute myocardial ischemia; electrocardiogram (ECG)

络泰具有活血化瘀, 降低血压、左室内压、总外周阻力等作用^[1], 对心脏具有负性变频和负性变力作用^[2], 并对结扎大鼠冠脉所致心肌缺血后再灌注损伤也有保护作用^[3]。本研究参考国外文献^[4], 采用恒速 iv 微量异丙肾上腺素 (ISO) 造成沙土鼠急性心肌缺血, 动态观测 II 导联心电图 S-T 段的变化, 以 S-T 段及 $\Sigma\Delta$ ST 降低为指标反映缺血程度, 观察 iv 络泰对沙土鼠急性心肌缺血的保护作用。为络

泰的剂型改造及三七资源的开发利用提供一定的药理学依据。

1 材料与方法

1.1 动物: 健康蒙古沙土鼠, 体重 (55±13) g; SD 大鼠, 体重 (246±25) g; Wistar 大鼠, 体重 (265±29) g, 雌雄兼用, 由云南省天然药物药理重点实验室动物室提供, 云动管第 A012

1.2 药品: 络泰 (血塞通粉针剂, 主要成分为三七

(20)收稿日期: 2002-05-07

基金项目: 云南省科委应用基础青年基金资助项目 (96C0760)

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和天然药物药理研究。

总皂苷,由昆明制药厂提供,批号: 970709) 用溶剂溶解,再用蒸馏水稀释后备用 ISO (上海天丰制药厂,批号: 9612029) 硝苯地平 (Nifedipine, Sigma 公司)

1.3 仪器: 6511型心电图机 (日本光电公司) 衡速注射泵 (Sage 341B,美国 ORION).

1.4 分组: 沙土鼠 40只,随机分为 4组:① 溶剂对照组;② 络泰小剂量组 (50 mg/kg);③ 络泰大剂量组 (100 mg/kg);④ 硝苯地平组 (0.1 mg/kg)

1.5 实验方法: 用 25% 乌拉坦 1 g/kg ip 麻醉沙土鼠,记录给药前心电图 先用 ISO 筛选合格动物,经反复预试摸索找到 ISO 诱导沙土鼠心肌缺血的最适剂量为 2.5 μ g/kg,此剂量仅为大鼠用量 (10 μ g/kg) 的 1/4,恒速 iv 5 min (ST 段压低 > 0.1

mV 为合格,按 1 mV= 10 mm 定标),于 30 min 后再按上述分组分别缓推 iv 给药,于给药后 5 min 重复给予 ISO,观察并记录 II 导联心电图 J点 (ST 段) 变化。

1.6 统计学处理: 采用组间配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 络泰对 ISO 诱导沙土鼠心肌缺血时 S-T 段及 $\Sigma\Delta$ ST 的影响: 见表 1和图 1 络泰 50, 100 mg/kg 均有显著的减轻 S-T 段下移和 $\Sigma\Delta$ ST 降低的作用 ($P < 0.05, P < 0.01$),且有剂量依赖性,络泰 100 mg/kg 的作用强于 50 mg/kg,效应持续 10 min 左右 硝苯地平也具有明显减轻 S-T 段下移及对 $\Sigma\Delta$ ST 的抑制作用

2.2 ISO 诱导 SD大鼠、Wistar大鼠、沙土鼠急性

表 1 络泰对 ISO 诱导沙土鼠心肌缺血时心电图 S-T 段的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂 量 /(mg $\cdot$ kg $^{-1}$)	恒速给 ISO 后 S-T 段下移 /mV							
		1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	10 min	15 min	
溶剂	-	0.123 $\pm$ 0.093	0.162 $\pm$ 0.074	0.163 $\pm$ 0.064	0.165 $\pm$ 0.077	0.134 $\pm$ 0.078	0.024 $\pm$ 0.040	0.012 $\pm$ 0.032	
络泰	50	0.048 $\pm$ 0.035*	0.096 $\pm$ 0.035*	0.108 $\pm$ 0.040	0.093 $\pm$ 0.047	0.081 $\pm$ 0.039	0.011 $\pm$ 0.018	0.006 $\pm$ 0.018	
	100	0.046 $\pm$ 0.025*	0.089 $\pm$ 0.059	0.086 $\pm$ 0.021*	0.084 $\pm$ 0.032*	0.070 $\pm$ 0.030	0.010 $\pm$ 0.011	0.008 $\pm$ 0.010	
硝苯地平	0.1	0.028 $\pm$ 0.037*	0.061 $\pm$ 0.045*	0.080 $\pm$ 0.045*	0.084 $\pm$ 0.058	0.082 $\pm$ 0.082	0.021 $\pm$ 0.036	0.009 $\pm$ 0.018	

与溶剂组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

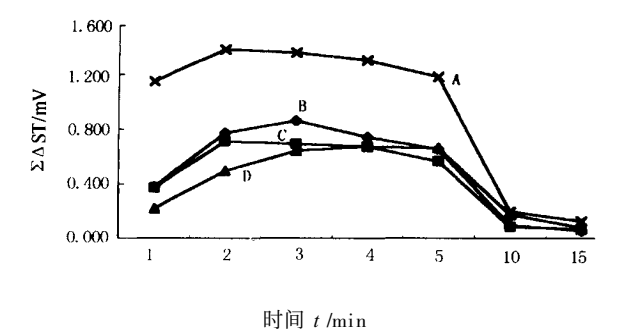


图 1 络泰对 ISO 诱导沙土鼠心肌缺血时 $\Sigma\Delta$ ST 的影响

Fig. 1 Effects of Luotai Injection on $\Sigma\Delta$ ST in ISO-induced myocardial ischemia of gerbils

心肌缺血模型的比较: SD 大鼠、Wistar 大鼠、沙土鼠各 10 只,按文献方法^[4],大鼠分别用 ISO 10 μ g/kg,沙土鼠用 ISO 2.5 μ g/kg 恒速 iv 5 min (ST 段压低 > 0.1 mV 为合格,按 1 mV= 10 mm 定标),动态观测并记录 II 导联心电图 J点 (ST 段) 变化 结果表明,ISO 诱导 SD 大鼠和 Wistar 大鼠心肌缺血同一时间心电图 S-T 段的降低程度相一致,两组间 $\Sigma\Delta$ ST 的相关系数 $r = 0.9799$,有高度相关

性,即 ISO 诱导 SD 大鼠和 Wistar 大鼠所致的急性心肌缺血模型是一致的 ISO 诱导沙土鼠心肌缺血同一时间心电图 S-T 段的降低程度与大鼠模型也是相似的,沙土鼠模型中 $\Sigma\Delta$ ST 与 SD 大鼠比较相关系数 $r = 0.8936$,与 Wistar 大鼠比较相关系数 $r = 0.9511$,也具有高度的相关性 见表 2和图 2

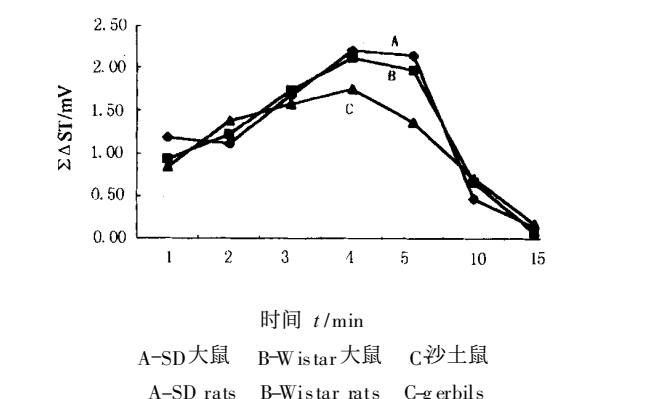


图 2 ISO 诱导 SD 大鼠、Wistar 大鼠及沙土鼠心肌缺血时 $\Sigma\Delta$ ST 的相关性比较

Fig. 2 Correlative comparison of $\Sigma\Delta$ ST segments of ISO-induced myocardial ischemia of SD rats, Wistar rats and gerbils

表 2 ISO 诱导 SD 大鼠、Wistar 大鼠、沙土鼠心肌缺血时 S-T段下移的比较

Table 2 Comparison of S-T sigments descend of ISO-induced myocardial ischemia of SD rats, Wistar rats and gerbils

组 别	恒速给 ISO后 S-T段下移 /mV									
	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	10 min	15 min			
SD大鼠	0.119±0.075	0.112±0.050	0.170±0.060	0.195±0.043	0.201±0.075	0.049±0.035	0.016±0.020			
Wistar大鼠	0.090±0.066	0.124±0.088	0.168±0.112	0.217±0.139	0.206±0.128	0.066±0.067	0.009±0.018			
沙土鼠	0.084±0.065	0.159±0.046	0.159±0.041	0.158±0.077	0.139±0.097	0.073±0.075	0.025±0.049			

3 讨论

心肌缺血是氧的供需平衡失调,同时伴有心肌细胞代谢产物积聚,加重心肌缺血缺氧 决定心肌耗氧的主要因素是心室壁张力、心肌收缩力、心率及心肌的基本代谢,凡能影响这些因素均有一定程度调控心肌缺血的作用 ISO 为人工合成的β受体强激动剂,通过 ISO 增加心肌耗氧量从而造成实验动物急性心肌缺血,是快速有效的方法之一^[4]。曾有报道用 ISO sc 或 ip 诱导大鼠心肌缺血或心肌坏死^[5],其不足之处在于 ISO 的用量悬殊较大,所造成的心肌缺血不够稳定,不同批次实验结果的可比性较差,此前我们已成功的改进了 ISO 诱导大鼠的急性心肌缺血模型^[6],本实验结果提示 ISO 诱导 SD大鼠和 Wistar 大鼠所致的急性心肌缺血模型是一致的($r=0.9799$),该模型具有稳定性和重复性好、快捷有效、易掌握、耗费药品少的优点。

沙土鼠的类似模型国内外尚未见报道。本实验中首次采用恒速 iv 微量 ISO 诱导沙土鼠急性心肌缺血的模型,结果表明,沙土鼠对 ISO 的敏感性比大鼠高 (ISO 的用量仅为大鼠的 1/4),其 S-T 段的降低程度及 $\Sigma\Delta ST$ 与 SD 大鼠及 Wistar 大鼠同模型非常相似 (相关系数分别为 $r=0.8936$, $r=0.9511$),且具有与大鼠模型相似的优点。沙土鼠急性心肌缺血模型的建立为快速筛选抗心肌缺血药物提供了又一快捷有效的小动物模型。在建立沙土鼠这一模型过程中,发现在一次或多次给予 ISO 引起短暂的心肌缺血后,会产生对再次给药的耐受性,即产生心肌缺血的预适应现象^[7,8];同时有少数动物对 ISO 不敏感 这就必须预先筛选合格动物,经反复摸索发现在筛选合格后,需要间隔 30 min (一般 10 min 基本恢复,30 min 心电图完全恢复正

常。此期间注意给麻醉动物保温),再给待测药物进行实验

三七具有多方面的心血管药理学活性,三七黄酮部分能对抗垂体后叶素诱发家兔急性心肌缺血^[9],我们也曾报道络泰具有抗大鼠急性心肌缺血的作用^[6]。本实验结果表明,iv 络泰对 ISO 诱导沙土鼠急性心肌缺血具有一定程度的保护作用,呈剂量依赖性,以 100 mg/kg 改善心电图 S-T段下移的作用更为显著。这一结果提示三七总皂苷在适当的剂量下具有抗急性心肌缺血的作用。

References

[1] Wang J D, Chen J X. Cardiac and hemodynamic actions of total saponins of *Panax notoginseng* [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1984, 5(3): 181-185.

[2] Wu J X, Chen J X. Negative chronotropic and inotropic effects of *Panax notoginseng* saponins [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1988, 9(5): 409-412.

[3] Li X, Chen J X, Sun J J. Protective effects of *Panax notoginseng* saponins on experimental myocardial injury induced by ischemia and reperfusion in rat [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1990, 11(1): 26-29.

[4] Harada K, Fukata Y, Miwa A. *et al.* Effect of KRN2391, a novel vasodilator, on various experimental anginal models in rats [J]. *Japan J Pharmacol*, 1993, 63 65-68.

[5] Zhu Q M. Experimental method of isoprenaline cause myocardial necrosis on animal [J]. *Acta Acad Med Shandong* (山东医学院学报), 1981 (3): 80-84.

[6] Lei X L, Dong X F, Li L. *et al.* Powdered injections of Luo tai protect against ISO-induced experimental myocardial ischemia model on rats [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther* (中国临床药理学与治疗学), 2000, 5(2): 147-149.

[7] Chen Y Y, Lu W F, Xia Q. Protective action mechanism and clinical significance of ischemia preconditioning in myocardiac [J]. *Adv Cardiovas Dis* (心血管病学进展), 1997, 18(5): 271-276.

[8] Wu X D, Xu C B. Advance on mechanism of cardiac ischemic preconditioning [J]. *Adv Cardiovas Dis* (心血管病学进展), 1997, 18(5): 276-279.

[9] Zhou Y P, Liu W H. Effect of *Panax notoginseng* on cardiovascular system and myocardial oxydation metabolism [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1998, 19(4): 25-26.