

组织 OHP 水平 ($P < 0.05$), 但对回肠组织 OHP 作用不显著。

3.2 对肠黏连新西兰大白兔 OHP 的影响: COL 对术后肠黏连兔组织中 OHP 水平的影响见表 2。与空白对照组比较, 模型对照组回肠 OHP 水平显著升高 ($P < 0.001$)。COL 中、高剂量组均能显著降低回肠 OHP 水平 ($P < 0.05, 0.01$), 而对腹壁 OHP 的影响各组间差异不显著。

表 2 COL 对术后肠黏连兔组织中 OHP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of COL on hydroxyproline level in tissues of postoperative intestinal adhesion rabbits ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /(g · kg ⁻¹)	动物 /只	OHP/(μg · mg ⁻¹)	
			回肠	腹壁
空白对照	-	8	0.205 6 ± 0.098 3 ^{***}	0.237 3 ± 0.118 9
模型对照	-	8	0.418 3 ± 0.088 3	0.252 7 ± 0.120 2
四磨汤	-	8	0.303 5 ± 0.070 8 [*]	0.158 9 ± 0.129 6
COL	2.15	8	0.364 1 ± 0.137 3	0.230 2 ± 0.157 7
	4.30	8	0.334 8 ± 0.032 1 [*]	0.278 4 ± 0.232 5
	8.60	8	0.275 7 ± 0.049 7 [*]	0.195 7 ± 0.372 1

与模型对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group

4 讨论

胶原的合成在组织损伤后愈合过程中是很重要的因素之一, 胶原使新的组织具有张力强度和韧性。胶原的合成始于术后第 10 小时, 并且在术后第 5~7 天逐渐达到高峰。Cronin 等^[3]发现标记的 OHP 很快出现在损伤后逐渐愈合的伤口胶原中, 并且随着组织愈合、胶原合成的增加而增加。因此认为组织中 OHP 的水平可作为判断伤口愈合程度的客观指标。Alper 等^[4]在动物实验中同样采用组织 OHP 水平来衡量肠吻合口的愈合程度。另外, OHP 的水平与

黏连的严重程度呈明显相关 ($r = 0.73$)^[5]。由此可见, 组织 OHP 水平高, 反映了修复过程明显, 相应地瘢痕(黏连)形成会增多。OHP 水平低, 说明修复中黏连形成少。所以 OHP 水平可能是反映黏连程度的一个重要指标^[6]。理想的防治黏连的药物应该适度降低腹腔内组织的 OHP 水平的增加, 而不影响腹部表面伤口处组织 OHP 水平的增加。

本实验通过观察 COL 对术后黏连大鼠、兔回肠和切口 OHP 水平的影响, 探讨其预防术后黏连的机制。在不同的实验动物体内所得结果不尽相同, 在大鼠体内对回肠和腹壁 OHP 水平均有降低作用。而在兔体内则表现出降低回肠 OHP 水平, 而对腹壁 OHP 的水平无影响。在两种试验动物体内, COL 显示出预防黏连、而不影响伤口愈合的作用, 因此, 其作用靶点可能不完全是影响组织 OHP 的水平。

References:

- [1] Wang M Y, Shi H P, Hou L B. Prevention effect of Chang-tong Oral Liquid on postoperative intestinal adhesion formation in rats [J]. *Acad J First Med Coll PLA* (第一军医大学学报), 1999, 19(2): 141.
- [2] Yin M W, Nu M, Wang X M. Improvement of the spectrophotometric method for the determination of hydroxyproline [J]. *J Henan Med Univ* (河南医科大学学报), 1994, 29(1): 74-77.
- [3] Cronin J R, Cooper G W, Pizzarello S. Characteristics and formation of amino acids and hydroxy acids of the Murchison meteorite [J]. *Adv Space Res*, 1995, 15(3): 91-97.
- [4] Alper M, Gurler T, Totan S, et al. Intraorbital osteoma and surgical strategy [J]. *Cranifac Surg*, 1998, 9(5): 464-467.
- [5] Ozogul Y, Baykal A, Onat D, et al. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation [J]. *Am J Surg*, 1998, 175(2): 137-141.
- [6] Yusuf O, Tokat T, Atac B, et al. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation [J]. *Am J Surg*, 1998, 175(1): 131-141.

益心酮滴丸对急性心肌梗死犬血清酶和微量元素的影响

吕文伟¹, 石毅², 李洪斌¹, 杨世杰^{1*}

(1. 吉林大学基础医学院, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学再生医学科学研究所, 吉林 长春 130021)

益心酮系山楂叶的总黄酮组份, 已制成益心酮片剂, 并在临床上广泛应用。具有活血化瘀、宣通心脉、理气疏络的功效。用于胸闷憋气、心悸健忘、眩

晕、耳鸣及冠心病、高脂血症和脑动脉供血不足^[1]。近年研究表明, 人体微量元素不平衡与心血管疾病的发病, 特别是与冠心病的发展有密切关系^[2]。血清

* 收稿日期: 2004-03-07

作者简介: 吕文伟(1961—), 男, 吉林省长春市人, 主管技师, 主要从事心血管药物药理学研究。

* 通讯作者

酶和 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等一些微量元素在心肌梗死中发挥着重要作用。本实验通过对麻醉开胸犬结扎左冠状动脉前降支 (LAD) 产生急性心肌梗死模型, 观察剂型转换后的益心酮滴丸对血清酶和微量元素的影响。

1 材料与方法

1.1 动物: 健康成年杂种犬, 体重 12~18 kg, 雌雄兼用, 由吉林大学实验动物部提供。

1.2 药品: 益心酮滴丸由长春三九生物制药股份有限公司提供, 规格: 每粒 6.4 mg (按山楂叶总黄酮计), 批号: 20020226。吉罗益心酮片由浙江东方制药集团有限公司生产, 批号: 0206001。氯化硝基四氮唑兰 (NBT) 为上海前进试剂厂产品。天门冬氨酸转氨酶 (AST)、磷酸肌酸激酶 (CPK)、乳酸脱氢酶 (LDH) 试剂盒均为上海科华有限公司生产。

1.3 仪器: 美国 PE—503 型原子吸收分光光度计, EOS 880 型半自动生化分析仪。

1.4 动物模型的制备及给药^[3-5]: 杂种犬 30 只, 随机分为 5 组, 每组 6 只。对照组 (给予等体积生理盐水), 吉罗益心酮片 (50 mg/kg) 组, 益心酮滴丸 (25、50、100 mg/kg) 3 个剂量组, 均采用十二指肠给药。戊巴比妥钠 (30 mg/kg) iv 麻醉杂种犬。背位固定, 切开颈部皮肤, 气管插管, 连接人工呼吸机。于左侧第 4 肋间施开胸术, 暴露心脏, 剪开心包, 做心包术。切开上腹部皮肤 (长约 6 cm), 暴露十二指肠穿线以备给予受试药物。术毕稳定 15 min 后结扎 LAD, 制备实验性急性心肌梗死模型。经十二指肠给予实验药物。分别在给药前, 结扎 LAD 360 min 时, 自股静脉取血, 离心分离血清, 待测 AST、CPK、LDH 活性和 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 的量。结扎 LAD 360 min 时过量戊巴比妥钠 (30 mg/kg) iv 处死动物, 取下心脏, 称全心质量。沿冠状沟剪去大血管根部和心房, 称左心室质量。将左心均匀的横断切成 5 片, 置于 0.025% NBT 染液中, 在 37 恒温水浴箱中染色 15 min。梗死区不着色, 非梗死区将被染为蓝色。剪去各片心肌被染色的非梗死区。称未染色的梗死区心肌质量, 计算梗死区质量占全心质量和左心室质量的百分比。

1.5 AST、CPK、LDH 的测定方法: 按试剂盒说明书操作。首先配制工作液, 取 10 mL R₂液体加入到装有 R₁试剂的瓶中, 充分混匀, 即为工作液。测试前将工作液预先保温至测试温度。测量时用空白管调零 (工作液 500 μL + 50 μL 蒸馏水), 测试管分别加入 50、10、10 μL 样品 (无溶血血清), 充分混匀后,

吸入到半自动生化分析仪中, 测定血清 AST、CPK、LDH 活性。

1.6 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 的测定方法: 取血清样品 0.5 mL, 置 5.0 mL 塑料管中, 再加入同体积双重蒸馏水稀释至 1.0 mL, 混匀。用原子吸收分光光度计测定血清中的微量元素 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 含量。取上述稀释后样品 0.4 mL, 置 10.0 mL 塑料管中, 加入 0.2 mL 氧化镧, 以抑制在测定血清样品中 Ca^{2+} 时, 硅、铝、磷、硫酸盐对测定的干扰。最后加入 1.4 mL 双重蒸馏水定容至 2.0 mL, 混匀。用原子吸收分光光度计测定血清中的微量元素 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 含量。

1.7 统计方法: 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间 *t* 检验。

2 结果

2.1 对急性心肌梗死犬心肌梗死面积的影响: LAD 结扎 360 min 时, 测定心肌梗死面积, 与对照组比较益心酮滴丸不同剂量组均具有缩小心肌梗死面积的作用 ($P < 0.05, 0.01$), 表明益心酮滴丸对急性心肌缺血具有明显的保护作用, 见表 1。

表 1 益心酮滴丸对急性心肌梗死犬心肌梗死面积的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Effect of Yixintong Pellet on myocardial infarcted aera in dogs suffered from acute myocardial infarction ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	梗死区质量/全心	梗死区质量/左心室
		质量/%	质量/%
对照	-	19.81 \pm 2.25	29.84 \pm 4.25
吉罗益心酮片	50	13.22 \pm 2.34*	21.74 \pm 3.19*
益心酮滴丸	25	14.75 \pm 2.51*	23.56 \pm 4.36
	50	12.11 \pm 1.55**	19.66 \pm 3.40*
	100	11.78 \pm 2.89**	18.39 \pm 2.15**

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

2.2 对急性心肌梗死犬血清中 AST、CPK、LDH 活性的影响: 益心酮滴丸各组给药后 360 min 可明显降低血清 AST、CPK、LDH 活性, 与对照组比较差异显著 ($P < 0.05$), 且具明显量效关系。吉罗益心酮片与益心酮滴丸 (50 mg/kg) 作用相似, 见表 2。

2.3 对急性心肌梗死犬血清中 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 水平的影响: 表 3 显示结扎 LAD 导致心肌缺血 360 min 后, 血清 Cu^{2+} 水平明显增加, 血清 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 水平明显下降。与对照组比较益心酮滴丸各组给药后 360 min 可明显降低血清中 Cu^{2+} 的水平, 增加 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 水平 ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), 而血清中 Ca^{2+} 水平则无明显变化。

3 讨论

表 2 益心酮滴丸对急性心肌梗死犬血清中 AST、CPK、LDH 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 2 Effect of Yixintong Pellet on AST, CPK, and LDH activities in serum of dogs suffered from acute myocardial infarction ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 (mg · kg ⁻¹)	AST/(IU · L ⁻¹)		CPK/(IU · L ⁻¹)		LDH/(IU · L ⁻¹)	
		给药前	给药后 360 min	给药前	给药后 360 min	给药前	给药后 360 min
对照	-	42.76 ± 3.40	260.66 ± 115.89	455.00 ± 69.19	3101.30 ± 998.71	141.08 ± 31.46	347.66 ± 149.62
吉罗益心酮片	50	37.98 ± 14.61	110.04 ± 51.58*	437.00 ± 45.56	1610.80 ± 212.17*	148.92 ± 20.47	229.68 ± 69.76
益心酮滴丸	25	50.04 ± 14.44	132.54 ± 28.74*	525.40 ± 197.35	2162.40 ± 924.28	129.24 ± 21.53	248.42 ± 154.21
	50	45.18 ± 13.04	106.78 ± 33.19*	361.20 ± 146.39	1553.00 ± 598.56*	158.22 ± 45.62	249.70 ± 68.73
	100	48.78 ± 10.99	132.88 ± 41.00*	559.20 ± 132.74	1853.00 ± 508.18*	153.76 ± 30.77	186.02 ± 36.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表 3 益心酮滴丸对急性心肌梗死犬血清中 Cu²⁺、Zn²⁺、Ca²⁺、Mg²⁺ 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 Effect of Yixintong Pellet on Cu²⁺, Zn²⁺, Ca²⁺, and Mg²⁺ levels in serum of dogs suffered from acute myocardial infarction ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)		Cu ²⁺ /(μg · L ⁻¹)	Zn ²⁺ /(μg · L ⁻¹)	Ca ²⁺ /(μg · L ⁻¹)	Mg ²⁺ /(μg · L ⁻¹)
对照	-	给药前	7.900 ± 1.313	10.300 ± 0.756	1645.8 ± 127.740	192.83 ± 34.805
		给药后 360 min	9.800 ± 1.478	8.250 ± 0.697	1342.3 ± 93.333	149.17 ± 27.118
吉罗益心酮片	50	给药前	7.167 ± 1.098	10.200 ± 0.379	1580.0 ± 51.536	192.00 ± 9.124
		给药后 360 min	7.600 ± 1.102*	9.800 ± 0.506**	1306.2 ± 48.043	188.17 ± 11.805**
益心酮滴丸	25	给药前	7.400 ± 0.400	9.900 ± 0.547	1554.7 ± 68.196	170.00 ± 23.289
		给药后 360 min	7.733 ± 1.040*	9.300 ± 0.532*	1307.9 ± 152.730	168.00 ± 20.948
	50	给药前	7.933 ± 0.873	10.600 ± 1.391	1657.3 ± 90.992	206.00 ± 10.954
		给药后 360 min	8.067 ± 0.937*	10.367 ± 1.358**	1411.5 ± 110.490	203.17 ± 15.677**
	100	给药前	7.533 ± 0.864	9.967 ± 0.598	159.3 ± 383.790	187.33 ± 12.754
		给药后 360 min	7.833 ± 0.907*	10.333 ± 0.432**	1380.0 ± 48.728	198.67 ± 14.895**

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group

益心酮片剂目前较为广泛应用于临床,为使该药起效快,提高生物利用度,研制了滴丸制剂。本实验采用结扎家犬 LAD 造成急性心肌梗死模型,观测了益心酮滴丸对急性心肌梗死犬血清酶和血清中微量元素变化的影响。

研究表明,当心肌梗死后,可导致心肌细胞及其周围组织溶解及坏死,坏死心肌细胞内糖原、肌红蛋白外溢,CPK、AST 及 LDH 释放入血,其升高程度与心肌损害程度相平行,通过测定血清中 CPK、AST 及 LDH 活性,可间接推测心肌梗死面积,故血清 3 种酶水平的变化是反映梗死程度的重要指标^[6]。本实验结果显示,与对照组相比,益心酮滴丸可使急性心肌梗死 360 min 犬血清中 CPK、AST 及 LDH 活性明显降低,与缩小心肌梗死面积相吻合。表明益心酮滴丸能够减轻心肌细胞坏死的程度,对缺血的心肌有保护作用。

人体微量元素的含量与疾病病理生理关系越来越受到人们重视。因为 Cu²⁺ 是人体内多种酶的活性成分,心肌梗死时,由于大量细胞缺血、缺氧甚至坏死导致大量 Cu²⁺ 释放入血。Cu²⁺ 的增加使血清低密度脂蛋白 (LDL) 增加并加重 LDL 的氧化,使心肌

细胞破坏增多。本实验也表明,当结扎犬 LAD 后 360 min 时,由于心肌缺血细胞过多破坏,使血清中 Cu²⁺ 明显增加。而给予 3 种不同剂量益心酮滴丸,均可以降低血清中 Cu²⁺ 水平。Zn²⁺ 有抗氧化作用,可抑制产生并清除氧自由基。Zn²⁺ 可增加体内抗氧化物水平,促进谷胱甘肽 (GSH) 和富含半胱氨酸残基的小分子蛋白质合成,增加抗氧化酶的活性并能阻止组胺的释放。此外 Zn²⁺ 有竞争性抑制铁硫醇复合物催化氧自由基产生的作用,这些均能减轻心肌缺血或心肌梗死时的心肌损害。当心肌梗死时,机体为了减轻损害使 Zn²⁺ 的消耗增加,大量 Zn²⁺ 聚集在心肌梗死区,参与心肌的修复,会导致血液中 Zn²⁺ 水平下降。血液中 Mg²⁺ 的水平下降,提示心肌缺血及心肌细胞坏死加重^[7]。Mg²⁺ 能减轻心肌内 Ca²⁺ 超负荷,减轻自由基的损害,促进能量代谢恢复,使冠状动脉扩张,改善心肌缺氧并有抗血栓的作用。实验结果表明,益心酮滴丸经十二指肠给药,能够增加血液中 Zn²⁺、Mg²⁺ 的水平。

本课题组前期工作已证实,益心酮滴丸在用量小,作用快等方面作用强于益心酮片,并通过多环节对急性心肌缺血产生明显保护作用。本实验证明了

益心酮滴丸可能是通过影响血清中微量元素的含量,减轻了急性心肌细胞的损伤,表明益心酮滴丸抗心肌缺血是多途径综合作用的结果。

References:

- [1] Zhang Z H, Zhao X H, Meng Q J. Optimization of processing technology of Yixintong Droplet by orthogonal experimental design [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(1): 28-29.
- [2] Guo J H, He L H. Trace elements and coronary heart disease [J]. *Adv Cardiovasc Dis* (心血管病学进展), 1989, 9(4): 22-26.
- [3] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing:

People's Medical Publishing House, 1994.

- [4] Xu S Y, Bian R L, Chen X. *Methodology in Pharmacological Experiment* (药理实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1994.
- [5] Li Y K. *Methodology in Pharmacological Experiment of Chinese Materia Medica* (中药药理实验方法学) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1991.
- [6] L W W, Ji G Y, Zhao L J. Protective effect of L-amlodipine on dog with experimental myocardial infarction [J]. *J Jilin Univ—Med Ed* (吉林大学学报·医学版), 2003, 29(1): 69-71.
- [7] Duan L P, Zhu Z M, Ma B. Variation of trace elements among myocardial infarction patients [J]. *J Nav Med Coll* (海军医高专学报), 1997, 19(3): 141-142.

参附注射液佐治小儿细菌性肺炎临床观察

俞 蓉*

(无锡崇安人民医院, 江苏 无锡 214008)

小儿细菌性肺炎是常见的呼吸道疾病,一般采用抗炎、止咳、化痰等进行治疗。为了进一步改善患儿的临床症状、缩短病程,本院在对小儿细菌性肺炎进行常规治疗的基础上,加用参附注射液 1 周,考察其佐治小儿细菌性肺炎的功效。现将结果报道如下。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料: 将 2002 年 1 月至 2003 年 12 月本院收治的轻中度小儿细菌性肺炎患者 180 例随机分为两组,治疗组和对照组各 90 例,其中治疗组男性 58 例,女性 32 例,年龄 4 个月~10 岁,平均(4.5±1.2)岁;对照组男性 49 例,女性 41 例,年龄 4 个月~9.8 岁,平均(4.4±1.1)岁。两组在病情轻重、性别构成、平均年龄等方面差异均不显著。诊断标准参照小儿细菌性肺炎诊断标准^[1],同时具有白细胞数 $> 10 \times 10^9/L$ 、C-反应蛋白(CRP) $> 20 \text{ mg/L}$ (正常值 $< 8 \text{ mg/L}$)等生化指标。排除并发休克、呼吸衰竭、心脏衰竭、肺脓肿、渗出性胸膜炎等重症肺炎及原发心、肺、肝、肾等疾病。

1.2 方法: 对照组按小儿细菌性肺炎常规治疗方法(抗炎、止咳、化痰)治疗,治疗组在对照组基础上加用参附注射液[雅安三九药业有限公司生产,批准文号:川卫药准字(1998)第 013619 号,1 mL/(kg·d)]加入 5% 葡萄糖 100~250 mL 稀释后静脉滴注,每日 1 次,1 周为 1 疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 症状与体征: 比较治疗组、对照组在治疗 1 周后咳嗽、咳痰消失人数,肺部啰音消失人数及胸片吸收人数有无显著性差异及治疗两周的疗效对比。疗效判定: 治愈标准为^①精神食欲正常,体温稳定于正常范围;^②咳嗽及肺部啰音消失;^③X 射线检查肺部阴影基本吸收。好转标准:^①精神食欲改善,体温正常或有波动;^②咳嗽减轻,肺部啰音减少;^③X 射线肺部阴影部分吸收。两者合称有效,凡两周后仍达不到上述标准者称无效。

1.3.2 实验室检查: 血液体液免疫球蛋白定量测定,比较治疗组、对照组在治疗 1 周前后免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 有无显著性差异(正常参考值 IgG 8.0~16.0 g/L, IgM 0.5~2.20 g/L, IgA 0.70~3.30 g/L)。

1.4 统计学方法: 数据进行 *t* 检验或 χ^2 检验。

2 结果

2.1 症状与体征: 治疗组 1 周后临床主要表现、胸片吸收情况和治疗两周后的疗效对比分别见表 1 和 2。两组治疗两周后总有效率均为 100%,但治疗 1 周后临床表现、胸片吸收情况以治疗组疗效尤为明显($P < 0.05$)。

2.2 实验室检查: 两组患儿治疗前后的体液免疫变化见表 3。对患儿体液免疫的改善治疗组优于对