

心益胶囊对大鼠急性心肌缺血的保护作用及活血化瘀作用

金春花¹, 赫 慧¹, 郭伟芳¹, 李 丽²

(1. 吉林省中医中药研究院, 吉林 长春 130021; 2. 吉林市中西医结合肛肠医院, 吉林 吉林 132001)

心益胶囊系提取菟丝子有效部位研制而成的中药制剂。可益气活血、祛瘀通络。临床上拟用于冠心病、心绞痛等心血管病的治疗。本实验主要观察心益胶囊对大鼠急性心肌缺血的保护作用及其活血化瘀作用, 为临床治疗提供理论依据。

1 材料

1.1 动物: 健康 Wistar 大鼠, 购于长春高新医学动物实验研究中心, 合格证号为 10-5112; 昆明种小鼠, 体重 18~22 g, 购于长春高新医学动物实验研究中心, 合格证号为 10-5113。

1.2 试药: 心益胶囊由吉林省中医中药研究院提供, 批号 030216, 主要由菟丝子总黄酮提取物组成, 质量分数为 52%, 临用时用 1% 羧甲基纤维素钠(CMCNa 助溶) 配成混悬液; 地奥心血康由成都地奥制药有限公司生产, 批号 021206; 垂体后叶素和异丙肾上腺素由上海禾丰制药有限公司生产, 批号分别为 010501 和 010701; 硝基四氮唑蓝由上海灵锦精细化工有限公司生产, 肌酸磷酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸转氨酶(AST) 试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。

1.3 实验仪器: 6511 心电图机由上海光电医用电子仪器有限公司生产。Olympus 2700 血生化分析仪为日本产。

2 方法和结果

2.1 对垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血的影响: 取 45 只大鼠(体重 180~200 g) 随机分为 5 组, 对照

组(生理盐水)、地奥心血康(270 mg/kg) 组、心益胶囊(420、210、105 mg/kg) 组, 每组 9 只, 各组连续 ig 给药 7 d。末次给药后 40 min, 在 20% 乌拉坦麻醉下, 测定正常 I 导联心电图后, 于舌下 iv 垂体后叶素 0.6 U/kg^[1], 记录 iv 垂体后叶素后 0、0.5、1、3、5、10、15、20 min 各时间点的 I 导联心电图, 观察 T 波及 ST 段的变化, 作为判断急性心肌缺血的标准, 给药组与对照组进行 t 检验, 结果见表 1 和 2。结果表明, 在 iv 垂体后叶素后 3、5、15、20 min, 心益胶囊高、中剂量对 T 波的改变有明显对抗作用, 且在 15 min 时作用明显强于地奥心血康; 对 ST 段的改变, 在 iv 垂体后叶素后 15 min 时有明显对抗作用。表明心益胶囊对垂体后叶素致急性心肌缺血有明显对抗作用。

2.2 对异丙肾上腺素致大鼠心肌损伤的影响: 取体重 200~250 g 雄性大鼠, 参照 Rona^[2] 等方法制备异丙肾上腺素致心肌损伤模型。动物随机分为 6 组, 对照组(生理盐水)、模型组(0.01% CMCNa)、地奥心血康(270 mg/kg) 组、心益胶囊(420、210、105 mg/kg) 组, 各组给药前用 300 mg/kg 水合氯醛麻醉大鼠, 描记每只大鼠 I 导联心电图, 剔除心电图异常者后, 各组连续 ig 相应药物。于给药第 5、6 日, 除对照组外, 每组每天 ig 给药后 40 min, sc 异丙肾上腺素 8 mg/kg, 于第 7 日末次 ig 给药后 40 min sc 异丙肾上腺素 2 mg/kg, 用 20% 乌拉坦麻醉大鼠, 描记 sc 异丙肾上腺素后 30、35 min 大鼠心电图, 观

表 1 心益胶囊对垂体后叶素致急性心肌缺血大鼠心电图 T 波的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

Table 1 Effect of Xinyi Capsule on ECG T wave of acute myocardial ischemic rats induced by pituitrin ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	正常 T 波/ mV	iv 垂体后叶素后不同时间 T 波的变化值/mV							
			0 min	0.5 min	1 min	3 min	5 min	10 min	15 min	20 min
对照	—	0.172±0.014 3	0.031 7±0.021 3	0.028 6±0.031 3	0.028 1±0.026 8	0.051 2±0.038 2	0.047 3±0.030 9	0.040 4±0.036 1	0.049 5±0.046 4	0.043 2±0.035 2
地奥心血康	270	0.142±0.075 6	0.013 9±0.013 6	0.008 6±0.013 6	0.009 7±0.016 3	0.025 2±0.039 8	0.038 0±0.042 7	0.028 0±0.028 5	0.031 3±0.027 3	0.021 7±0.016 9
心益胶囊	420	0.129±0.056 5	0.014 5±0.017 1	0.014 2±0.010 0	0.020 9±0.016 5	0.015 7±0.019 1*	0.018 7±0.024 2*	0.024 4±0.027 4	0.021 7±0.029 3	0.018 9±0.020 9
	210	0.136±0.050 7	0.012 3±0.011 9	0.016 2±0.019 6	0.016 4±0.021 1	0.010 0±0.014 4*	0.015 9±0.025 1*	0.015 3±0.036 0	0.081 1±0.016 5*	△0.011 4±0.017 8*
	105	0.154±0.084 7	0.024 4±0.013 4	0.018 8±0.012 3	0.017 4±0.010 2	0.029 1±0.025 8	0.029 7±0.033 1	0.019 0±0.013 2	0.025 8±0.027 7	0.026 3±0.033 8

与对照组比较: * $P<0.05$; 与地奥心血康组比较: △ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group; △ $P<0.05$ vs Di'aoxinxuekang group

表 2 心益胶囊对垂体后叶素致急性心肌梗死大鼠心电图 ST 段的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 2 Effect of Xinyi Capsule on ECG ST segment of acute myocardial ischemic rats induced by pituitrin ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	正常 ST 段/ s	iv 垂体后叶素后不同时间 ST 段的变化值/mV							
			0 min	0.5 min	1 min	3 min	5 min	10 min	15 min	20 min
对照	—	0.081 8±0.063 3	0.037 9±0.035 3	0.054 3±0.029 4	0.046 8±0.026 5	0.051 0±0.020 2	0.048 1±0.020 7	0.033 8±0.023 5	0.038 4±0.014 8	0.043 3±0.022 9
地奥心血康	270	0.155 0±0.063 7	0.026 4±0.024 3	0.046 9±0.037 7	0.031 3±0.025 4	0.033 2±0.039 8	0.032 1±0.040 9	0.032 8±0.032 3	0.024 8±0.016 3	0.025 3±0.012 5
心益胶囊	420	0.143 0±0.083 2	0.026 1±0.020 4	0.033 3±0.032 7	0.037 0±0.037 8	0.026 7±0.040 6	0.031 7±0.038 2	0.025 0±0.038 6	0.018 3±0.016 6*	0.029 4±0.022 0
	210	0.109 0±0.090 4	0.017 9±0.016 2	0.044 3±0.038 5	0.041 8±0.038 0	0.049 9±0.039 1	0.044 5±0.039 4	0.028 1±0.022 0	0.019 5±0.020 9*	0.021 2±0.030 1
	105	0.118 0±0.065 9	0.030 0±0.037 2	0.034 1±0.022 5	0.028 8±0.032 4	0.029 9±0.036 8	0.035 6±0.039 5	0.041 5±0.025 9	0.036 3±0.032 0	0.036 0±0.036 3

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

察 T 波的变化;于腹主动脉取血,按试剂盒方法测定血清 CPK、LDH 及 AST;剖胸迅速取出心脏,并将心脏固定于 10% 中性福尔马林液中,进行心肌病理组织学检查。结果见表 3 和 4。结果表明,心益胶囊高、中剂量对 T 波改变有明显抑制作用,明显降低血清 LDH 及 CPK 水平。病理检查结果显示,模型组部分动物可见明显灶状坏死,灶内肌纤维破

表 3 心益胶囊对异丙肾上腺素致心肌梗死大鼠心电图 T 波的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3 Effect of Xinyi Capsule on ECG T wave of myocardial-injury rats induced by isoprenaline ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	正常 T 波/mV	sc 异丙肾上腺素在不同时间 T 波的变化值/mV	
			30 min	35 min
对照	—	0.153±0.047 9	—	—
模型	—	0.140±0.050 9	0.051 1±0.029 9	0.044 4±0.025 8
地奥心血康	270	0.131±0.059 1	0.026 6±0.028 3	0.037 4±0.032 5
心益胶囊	420	0.132±0.044 8	0.018 0±0.008 8**	0.024 4±0.017 9
	210	0.162±0.065 7	0.025 2±0.013 0*	0.040 9±0.021 4
	105	0.093±0.038 9	0.029 4±0.029 8	0.027 5±0.034 8

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

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

表 4 心益胶囊对异丙肾上腺素致心肌梗死大鼠血清中 CPK、LDH 和 AST 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 4 Effect of Xinyi Capsule on activities of CPK, LDH, and AST in serum of myocardial injury rats induced by isoprenaline ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	CPK/(U · L ⁻¹)	LDH/(U · L ⁻¹)	AST/(U · L ⁻¹)
对照	—	530.8±188.9	930.1±375.7	286.1±97.3
模型	—	1 090.8±644.1 [△]	1 581.2±488.3 ^{△△}	391.4±94.1 [△]
地奥心血康	270	452.4±192.5*	578.2±296.3***	257.9±51.1**
心益胶囊	420	692.9±283.8	768.2±335.7**	360.4±87.4
	210	582.5±354.5	819.7±481.2*	370.9±125.2
	105	552.0±283.2*	771.9±632.9*	317.5±185.6

与对照组比较: [△] $P<0.05$ ^{△△} $P<0.01$

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.01$

[△] $P<0.05$ ^{△△} $P<0.01$ vs control group

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

坏溶解,较多炎细胞浸润,坏死灶周边大量心肌呈嗜伊红改变,肌纤维肿胀,核浓缩,心肌间质明显水肿,在变色酸 2R 染色切片,变色及早期坏死的心肌呈粉色,正常心肌呈绿色或不着色;地奥心血康组心肌内层可见局灶性间质水肿,肌纤维嗜伊红浓染及微小坏死灶,有的部位可见波浪状纤维,在染色情况下,呈粉色的心肌减少;心益胶囊高剂量组内层心肌可见局灶性心肌纤维嗜伊红浓染及心肌间质水肿,未见明显坏死灶,在染色情况下,呈粉色心肌明显减少;心益胶囊中剂量组内层心肌呈灶状肌纤维间水肿及嗜伊红浓染,病变稍重于高剂量组。

2.3 心益胶囊活血化瘀作用

2.3.1 对小鼠微循环的影响^[1]:60 只小鼠随机分为 6 组,对照组(生理盐水)、模型组、地奥心血康(390 mg/kg)组、心益胶囊(600、300、150 mg/kg)组,除对照组上、下午给予生理盐水外,其余各组上午 ig 100% 大黄煎液 0.2 mL/kg,下午 ig 相应药物或 0.075% CMCNa 混悬液。连续 ig 给药 7 d,末次给药后 40 min,ip 20% 乌拉坦麻醉小鼠,以橡皮膏轻轻拉去耳廓毛,将小鼠固定在显微镜观察台上,用 6×10 倍镜观察小鼠耳廓微循环,记录小鼠微循环细动脉和细静脉的管径,组间进行 *t* 检验比较,结果见表 5。结果表明,心益胶囊 600 及 300 mg/kg 及地奥心血康可明显扩张小鼠耳廓细动脉的管径,与脾气虚模型组比较有明显差异。

表 5 心益胶囊对小鼠微循环的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 5 Effect of Xinyi Capsule on micro-circulation of mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	细动脉管径/μm	细静脉管径/μm
对照	—	2.97±0.447	1.32±0.297
模型	—	2.71±0.281	1.22±0.750
地奥心血康	390	2.93±0.245*	1.42±0.315
心益胶囊	600	2.94±0.227*	1.31±0.268
	300	2.94±0.165*	1.32±0.209
	150	2.70±0.283	1.35±0.284

与模型组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs model group

2.3.2 对小鼠肺血栓的影响:50 只小鼠随机分为对照组(生理盐水)、地奥心血康(390 mg/kg)组,心益胶囊(600、300、150 mg/kg)组,连续 ig 给药 7 d,末次给药后 40 min,给小鼠尾 iv 致血栓剂(ADP+肾上腺素+生理盐水)0.1 ml/10 g,观察记录 15 min 内小鼠死亡情况及死亡率。结果对照组死亡率为 70%,地奥心血康组为 30%,心益胶囊 600、300、150 mg/kg 组分别为 20%、20%、60%;结果表明,心益胶囊高、中剂量组明显降低小鼠死亡率,比对照组降低了 50%。

2.3.3 对小鼠凝血时间的影响:50 只小鼠随机分为对照组(生理盐水)、地奥心血康(390 mg/kg)组,心益胶囊(600、300、150 mg/kg)组,连续 ig 给药 7 d,末次给药后 40 min,将毛细玻管插入小鼠内眦球后静脉丛取血,至毛细玻管内血柱达 5 cm,每隔 30 s 折断毛细玻管一小段,检查有无出现血凝丝,计算凝血时间,与对照组进行 *t* 检验比较,结果见表 6。结果表明,与对照组比较,心益胶囊高、中剂量和地奥心血康明显延长小鼠凝血时间,高剂量作用明显强于低剂量,有一定量效关系;表明心益胶囊有明显抗凝血作用。

3 讨论

本实验结果表明,心益胶囊高、中剂量明显对抗垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血;心益胶囊明显抑制异丙肾上腺素致心肌损伤大鼠心电图 T 波升高、降低大鼠血清 CPK 及 LDH 水平;活血化瘀作用结

表 6 心益胶囊对小鼠凝血时间的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 6 Effect of Xinyi Capsule on coagulation time of mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	凝血时间/min
对照	—	2.041 ± 0.581
地奥心血康	390	2.583 ± 0.431 *
心益胶囊	600	3.076 ± 0.950 **
	300	2.726 ± 0.514 *
	150	2.318 ± 0.459

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

果显示,心益胶囊 600、300 mg/kg 及地奥心血康明显扩张小鼠耳廓细动脉,降低肺血栓小鼠死亡率,明显延长小鼠凝血时间。

心益胶囊由菟丝子黄酮提取物研制而成;研究表明菟丝子黄酮提取物可明显减轻犬心肌缺血程度,缩小缺血范围^[3]。本实验进一步证实了心益胶囊对大鼠急性心肌缺血有明显保护作用;还有明显活血化瘀作用。

References:

- [1] Li Y K. *Methodology in Pharmacological Experiments of Chinese Materia Medica* (中药药理实验方法学) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1991.
- [2] Rona G, Chappl I. An infarct like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in rat [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1959, 67: 443-445.
- [3] Song L R. *Dictionary of Modern Chinese Materia Medica* (现代中药大辞典) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001.

甜梦口服液治疗无症状性脑血管病患者焦虑状态的临床观察

李爱云

(1. 山西中医学院中西医结合医院 神经内科, 山西 太原 030013)

以头晕为主诉的就诊者,在神经内科门诊中占 5%~25%,其中有些患者经体检未见神经系统症状和体征,既往无脑卒中史,但由于患者强调自感持续性或反复发作头晕,经辅助检查见有脑部少量小梗死灶,或见有颈-椎基底动脉异常,在临床上可诊断为无症状性脑血管病(ACI),并往往依照椎基底动脉一过性供血不全(VBTIA)予以治疗,然而有相当多患者的疗效不佳。焦虑是脑卒中后常见的情感障碍,发病率为 3.5%~24%^[1],个别报道高达

28%^[2]。本院神经内科门诊收治的头晕病人中有 226 例伴有焦虑状态,患者大多忧心忡忡,心烦意乱,常伴有自主神经亢进的表现:心慌、气促、多汗、面色发白、胃肠不适等。甜梦口服液由刺五加、茯苓、淫羊藿、黄芪、熟地等 17 味中药组成,对内分泌系统、免疫系统、中枢神经系统等具有多重调节作用。笔者采用甜梦口服液与帕罗西汀合用治疗以头晕为主诉的无症状性脑血管病患者焦虑状态,观察疗效,探讨其增强抗焦虑功效和减少不良反应的作用。