

急性心血管事件发生,也未见消化道出血等严重并发症发生。

3 讨论

阿司匹林是抗血小板的基础药物,应用阿司匹林可降低高危病人发生心脏血管事件危险度23%;对于急性心肌梗死病人,早期服用阿司匹林明显提高治愈率及减少病死率。然而,临床上发现有些常规服用阿司匹林的患者仍有心血管事件发生,临床及实验室检查证实这部分患者对阿司匹林治疗无反应,即称为AR。

AR的定义至今尚未统一。Patrono等^[4]给AR的定义包括3个方面的含义:①应用阿司匹林作为心脑血管疾病的二级预防用药,阿司匹林未完全预防栓塞及其他缺血事件的发生;②服用阿司匹林的患者体外试验中血小板聚集率未受到抑制;③出血时间(BT)未延长。存在AR的患者心血管事件发生率、致死率均明显升高,研究表明,存在AR的患者较不存在AR患者高危结果发生率高1.8倍,发生心肌梗死危险增加2倍,心血管死亡危险性高3.5倍。

不同实验室结果显示AR的发生率为8%~40%,AR现象临床确实存在,同时女性患者在AR患者中的比例较高。本研究结果证实了这一点,34例AR患者中,女性患者为22例,占64.7%。

芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七、降香油4味药物组成,功能益气活血、化瘀止痛,临床上主治冠心病气虚血瘀型心绞痛。已有临床研究证实芪参益气滴丸应用于冠心病心肌缺血、心绞痛等取得了满

意的临床疗效^[5]。本研究发现,单用芪参益气滴丸及芪参益气滴丸与阿司匹林联用均可使血小板最大聚集率下降,消除AR现象。联合用药组在用药后2周的结果显示,与单用组比较,其抗血小板聚集作用达峰时间相对较早,表明芪参益气滴丸可使AR患者对阿司匹林重新敏感;单用芪参益气滴丸组在用药后2周血小板最大聚集率也开始下降,4周时下降更为明显,与联合用药组结果相当,无统计学差异。

有研究表明TG水平升高及VLDL增高的患者血小板聚集率明显增高^[6],本研究同时对患者血脂进行检测,结果证实芪参益气滴丸干预后,TG及VLDL均有不同程度下降,且与血小板最大聚集率呈现同步趋势。从另一角度证实了芪参益气滴丸的抗血小板聚集作用。

综上所述,芪参益气滴丸的抗血小板聚集作用,为解决心血管临床中的AR现象提供了一种途径和方法,值得深入研究。

参考文献:

- [1] Helgason C M, Bolin K M, Hoff J A, *et al.* Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke [J]. *Stroke*, 1994, 25(12): 2331-2336.
- [2] Gum P A, Kottke Marchant K, Poggio E D, *et al.* Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(3): 230-235.
- [3] 王小艳. 阿司匹林抵抗对急性冠脉综合征患者治疗结果的影响[J]. 中国处方药, 2006, 6(11): 26.
- [4] Patrono C, Collier B, Dalen J E, *et al.* Platelet active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects [J]. *Chest*, 1998, 114(5 Suppl): 470-488.
- [5] 林岩,刘红菊,李红岩. 芪参益气滴丸治疗劳力性心绞痛43例疗效分析[J]. 中国医药导报, 2006, 3(26): 127-128.
- [6] 郭淑珠,丁彩屏,秦建川,等. 血脂异常患者的小血小板聚集功能探讨[J]. 广东药学院学报, 2005, 21(3): 363-364.

蒲黄总黄酮对急性心肌梗死犬血清中微量元素及心肌细胞超微结构的影响

金 辉¹,吕文伟²,崔新明²,祁功才³,张丽君^{4*}

(1. 吉林省人口生命科学技术研究院,吉林 长春 130021; 2. 吉林大学基础医学院,吉林 长春 130021; 3. 吉林大学中日联谊医院,吉林 长春 130031; 4. 延边大学医学院附属医院心内科,吉林 延吉 133000)

蒲黄为香蒲科植物水烛香蒲 *Typha angustifolia* L.、东方香蒲 *T. orientalis* Presl 或同属植物的干燥花粉,具有止血、化瘀、通淋等功效。蒲黄主要含有甾类、黄酮类^[1]。现代药理学研究表明,蒲黄总

黄酮能增加冠状动脉血流量、降低心肌摄氧率和心肌耗氧量^[2],对缺血心肌具有保护作用。为进一步研究蒲黄总黄酮抗心肌缺血作用,本实验采用结扎犬左冠状动脉前降支造成的心肌缺血模型,观察蒲黄

* 收稿日期: 2007-05-18

作者简介: 金 辉(1963—),男,吉林省长春市人,主治医师,主要从事电诊工作。

* 通讯作者 张丽君 Tel: 15944317106

总黄酮对急性心肌梗死犬血清中微量元素水平及心肌细胞超微结构的影响,旨在探讨蒲黄总黄酮对急性心肌梗死犬心肌保护作用的机制。

1 材料与方法

1.1 药品:蒲黄总黄酮由吉林省中医中药研究院提供。将蒲黄药材 50 g 用 60% 乙醇提取 (500 mL×2),每次 1 h,提取液浓缩,浸膏用水 600 mL 溶解,离心,残渣再用水 300 mL 溶解,离心,合并离心液,用水定容至 1 000 mL,吸附于 1.5 倍生药量的大孔树脂柱上,先后用水 600 mL 和 20% 乙醇 450 mL 洗脱去除杂质,然后用 50% 乙醇 600 mL 洗脱,洗脱液真空干燥,即得。地奥心血康胶囊 (DK) 由成都地奥制药集团有限公司生产,批号 0508037。

1.2 动物:健康成年杂种犬,雌雄兼用,体重 12~16 kg,由吉林大学实验动物部提供。

1.3 仪器:SC—3 型电动呼吸机,上海医疗器械厂生产;JEM—1200EX 型透射电子显微镜 (日本);PE—503 型原子吸收分光光度计 (美国)。

1.4 方法:杂种犬 24 只,随机分为 4 组,每组 6 只,分别为模型组、阳性药物对照组 (DK, 50.0 mg/kg)、蒲黄总黄酮低剂量组 (5.0 mg/kg)、蒲黄总黄酮高剂量组 (10.0 mg/kg)。将杂种犬用戊巴比妥钠 (30 mg/kg) iv 麻醉。背部固定,切开颈部皮肤,气管插管,连接人工呼吸机。于左侧第四肋间施开胸术,暴露心脏,剪开心包,做心包术。分离冠状动脉左前降支主干中下 1/3 交界处,穿线以备结扎,制备急性心肌梗死模型。剪去腹部正中毛发,沿腹白线切开后腹部皮肤,暴露十二指肠,穿线以备给予受试药物。术毕,稳定 20 min,结扎冠状动脉,制备实验性急性心肌梗死模型,各组一次性十二指肠给予受试药物。360 min 后,从静脉取血,分离血清,用 PE—503 型原子吸收分光光度计测血清中 Cu、Zn、Ca 水平。取 2 mm³大小梗死区心肌组织,经 4% 戊二醛前固定,1% 锇酸后固定,乙醇系列脱水,Epon812 包埋,Ⅲ型超薄切片机半薄切片定位后,超薄切片 (70 nm),双重电子染色。JEM—1200EX 型透射电镜观察心肌细胞超微结构并摄片。

1.5 统计学方法:采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验判断组间差异显著性。

2 结果

2.1 蒲黄总黄酮对犬血清中 Cu、Zn、Ca 水平的影响:结果见表 1,蒲黄总黄酮 5.0、10.0 mg/kg 组和 DK 50.0 mg/kg 组与对照组比较,明显降低血清中 Cu 水平,显著增加 Zn、Ca 水平,差异显著 ($P <$

表 1 蒲黄总黄酮对心肌梗死犬血清中 Cu、Zn、Ca 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 1 Effects of *Pollen Typhae* flavonoids on serum Cu, Zn, Ca in myocardial infaction dog ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	P/(mg · L ⁻¹)		
		Cu	Zn	Ca
模型	—	132.45±22.49	101.35±9.87	6 754.1±634.34
DK	50.0	105.17±16.15*	121.45±8.32*	7 541.5±569.87*
蒲黄总黄酮	5.0	109.33±18.87*	128.54±10.51*	7 720.6±648.37*
	10.0	94.44±15.07*	136.98±7.55**	9 047.3±740.41**

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

0.05、0.01),表明蒲黄总黄酮对急性心肌缺血具有明显的保护作用。

2.2 蒲黄总黄酮对心肌细胞超微结构的影响:模型组心肌细胞超微结构改变明显:肌膜破损,细胞核消失;肌丝排列紊乱,可见大量肌丝溶解、断裂、紊乱;一些线粒体肿胀,嵴断裂,一些线粒体体积缩小呈凝聚状,肌浆网肿胀。阳性药物组肌膜完整,肌节各带清晰可见;线粒体结构基本正常;整齐地排列在肌原纤维之间。蒲黄总黄酮低剂量组肌丝排列较整齐,肌节各带较清晰,但仍可见少量肌丝呈断裂或松散状;线粒体仍有嵴断裂,呈凝聚状。蒲黄总黄酮高剂量组心肌细胞超微结构改变呈明显好转趋势:肌膜完整;肌丝排列整齐,肌节各带清晰可见;线粒体结构基本正常,整齐地排列在肌原纤维之间。

3 讨论

近年来,大量临床研究发现,心血管疾病的发生和发展与微量元素不平衡或代谢紊乱密切相关,微量元素在心肌的收缩与舒张、细胞膜的结构与功能中起着重要的作用^[3]。Cu 的主要生理功能为组成多种氧化酶的成分,如血浆铜蓝蛋白、细胞色素氧化酶、超氧化物歧化酶等,与能量代谢以及氧自由基的清除等多种生化过程有关^[4]。心肌缺血时,由于大量细胞缺血缺氧甚至坏死导致大量 Cu 释放入血。Cu 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,提示心肌缺血及心肌细胞坏死加重。Zn 是构成膜蛋白的成分,稳定细胞膜的结构和功能,Zn 可以激活体内的谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px),Zn 缺乏使体内有活性的 GSH-Px 数量减少,过氧化脂质生成增多,使 GSH-Px 消耗增多导致其活性下降,影响体内自由基清除^[5]。当心肌缺血缺氧时,大量 Ca²⁺ 向细胞内转移,血液中 Ca 水平下降,进而加重心肌梗死。当心肌细胞的结构遭到破坏时,线粒体内的自由基大量增加,

(下转第 122 页)

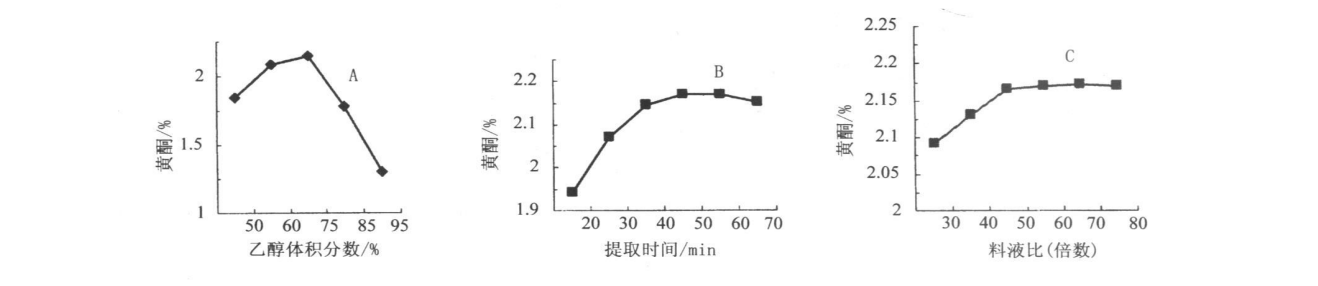


图1 黄酮化合物单因素水平实验结果

Fig. 1 Single-factor experiment of flavonoids

表1 因素水平表

Table 1 Factors and levels

水平	因素		
	A/ %	B/ 倍	C/ min
1	60	30	30
2	75	45	40
3	95	60	50

表2 正交试验结果(n= 3)

Table 2 Results of orthogonal test (n= 3)

实验号	A	B	C	D	黄酮/ %
1	1	1	1	1	1. 810
2	1	2	2	2	1. 921
3	1	3	3	3	2. 081
4	2	1	2	3	2. 077
5	2	2	3	1	2. 138
6	2	3	1	2	2. 072
7	3	1	3	2	1. 244
8	3	2	1	3	1. 223
9	3	3	2	1	1. 301
K ₁	5. 81	5. 13	5. 10	5. 25	
K ₂	6. 29	5. 28	5. 30	5. 24	
K ₃	3. 77	5. 45	5. 46	5. 38	
R	2. 52	0. 32	0. 36	0. 14	

表3 方差分析结果

Table 3 Analysis of variance

方差来源	离均差平方和	自由度	均 方	F 值	P 值
A	1. 194 8	2	0. 597 4	279. 862 1	P< 0. 01
B	0. 017 4	2	0. 008 7	4. 071 2	
C	0. 021 4	2	0. 010 7	5. 021 1	
D(误差)	0. 004 3	2	0. 002 1		

$F_{0.01}(2, 2) = 99.0$

选的条件提取,按2.1.2法测定其吸光度,计算黄酮的质量分数,结果见表4。同一区域、不同时间采摘的葎草叶黄酮的量变化较大,以8月最高,9月次之,10月采集的最低。

表4 不同采集期葎草叶总黄酮的量(n= 3)

Table 4 Flavonoids in leaves of *H. scandens* collected at different times (n= 3)

采集日期	黄酮/ %	RSD/ %
06-20	2. 973	2. 23
07-20	2. 906	1. 94
08-19	3. 758	2. 16
09-20	3. 500	2. 05
10-20	2. 171	1. 76

3 讨论与结论

3.1 葎草黄酮是葎草中抗菌的主要活性成分之一,叶中黄酮量是全草的3倍,本实验建立了紫外分光光度法测定葎草中总黄酮的方法。实验表明,本法具有操作简单、灵敏度高、重现性好等优点,用于葎草中总黄酮的测定,结果满意。

3.2 葎草总黄酮量与采摘时间密切相关,以8、9月采摘量最高,故以此时采收为宜。

参考文献:

- [1] 尹海波,王颖,郑太坤,等.中国葎草属植物的研究进展[J].辽宁中医学院学报,2001,3(1):60-61.
- [2] 杨俊,蒋惠娣,徐娟华.杭白菊总黄酮的提取工艺及其含量的动态变化研究[J].中草药,2002,33(11):988-990.

参考文献:

- [1] 苑可武,徐文豪.蒲黄的化学及药理研究概况[J].中草药,1996,27(4):693-696.
- [2] 毛俊琴,黄晓瑾,李铁军,等.蒲黄总黄酮对心肌耗氧量的影响[J].中国医院药学杂志,2006,26(9):1089-1091.
- [3] 秦俊法,潘伟清,华栋,等.微量元素与心血管疾病Ⅱ,微量元素在心血管病中的可能作用及机制[J].广东微量元素科学,2002,9(12):1-19.
- [4] 王德海,程国富.铜抗氧自由基作用的研究进展[J].微量元素与健康研究,2001,18(4):70-73.
- [5] Tage Y R, Zhang S Q, Xiong Y, et al. Studies of five microelement contents in human serum, hair, and fingernails correlated with aged hypertension and coronary heart disease[J]. Biol Trace Elem Res, 2003, 92(2): 97-104.

(上接第98页)

从而使线粒体能量合成障碍,导致线粒体功能下降,出现肌膜破损,细胞核消失;肌丝排列紊乱,肌丝溶解、断裂、紊乱;线粒体肿胀,嵴断裂现象。本实验研究证实,蒲黄总黄酮能明显降低Cu的水平,提高Zn和Ca的水平。减轻自由基的损害,促进能量代谢恢复,减轻心肌梗死时的心肌损害。抑制线粒体内自由基的增加,减轻心肌细胞超微结构的损伤。