

牡荆素对大鼠实验性心肌缺血损伤的保护作用及其机制

董六一¹, 邵旭², 江勤¹, 陈志武^{1*}

1. 抗炎免疫药理学省部共建教育部重点实验室, 国家中医药管理局中药药理三级实验室, 安徽医科大学药理学教研室, 安徽合肥 230032
2. 合肥七星医药科技有限公司, 安徽合肥 230088

摘要: **目的** 研究牡荆素对实验性心肌缺血大鼠心肌损伤的保护作用及其对能量代谢的影响。**方法** 采用在体结扎大鼠心脏冠状动脉前降支及舌下 iv 给予垂体后叶素 (Pit) 法建立大鼠心肌缺血损伤模型。在体大鼠缺血再灌注模型上, TTC 染色法检测大鼠心肌梗死面积, 并测定大鼠血清乳酸脱氢酶 (LDH) 和肌酸激酶 (CK) 活性; Pit 致大鼠心肌缺血损伤模型上, 检测大鼠心电图 (ECG)、血清中 LDH、CK、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性及大鼠心肌组织中 ATP 酶活性, 并观察大鼠心肌组织病理学改变。**结果** 牡荆素 6、3、1.5 mg/kg 可显著降低大鼠心肌梗死面积 ($P < 0.05$ 、 0.01), 并能不同程度地降低血清中 LDH 和 CK 的活性。注射 Pit 后, 模型组大鼠各时间点 ECG 的 ST 段变化值与对照组比较显著升高 ($P < 0.01$); 葛根素与牡荆素 (6、3 mg/kg) 能显著降低 Pit 致大鼠心肌缺血升高的 ST 段 ($P < 0.05$ 、 0.01)。牡荆素 (6、3 mg/kg) 降低血清中 LDH 和 CK 的活性 ($P < 0.05$ 、 0.01), 同时升高血清中 SOD 及 GSH-Px 的活性 ($P < 0.05$ 、 0.01); 牡荆素 6、3、1.5 mg/kg 和葛根素能明显升高缺血心肌组织中 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶, Ca^{2+} 、 Mg^{2+} -ATP 酶及总 ATP 酶的活性 ($P < 0.05$ 、 0.01)。牡荆素 (6、3 mg/kg) 可明显改善缺血心肌的病理损伤程度。**结论** 牡荆素对大鼠急性心肌缺血损伤具有明显保护作用, 其作用与提高心肌组织抗氧化能力, 改善心肌能量代谢有关。

关键词: 牡荆素; 心肌缺血; 能量代谢; 垂体后叶素; 抗氧化能力

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)07-1378-06

Effect of vitexin on energy metabolism of experimental rats with myocardial ischemia and protective mechanism

DONG Liu-yi¹, SHAO Xu², JIANG Qin¹, CHEN Zhi-wu¹

1. Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immunopharmacology, Ministry of Education, Key Laboratory of Chinese Medicine Research and Development, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Department of Pharmacology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China
2. Hefei Qixing Medicine and Technology Co., Ltd., Hefei 230088, China

Abstract: Objective To study the mechanism of energy metabolism and protective effect of vitexin on experimental rats with myocardial ischemia (MI). **Methods** The MI model was made by occluding the left anterior descending (LAD) of the coronary artery and induced by iv injection of high dose pituitrin (Pit) in rats. The areas of myocardial infarction were observed by tetrazolium chloride (TTC) staining, and the activities of lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK) in the serum were measured in rats on the myocardial infarction model by occluding LAD. The changes of ST wave at different time were determined by electrocardiogram (ECG), and the activities of LDH, CK, superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GSH-Px) in the serum, and the activities of ATPase in tissue were measured in rats on the MI model induced by Pit. The pathological change of myocardium was observed. **Results** On the myocardial infarction model by occluding LAD in rats, vitexin (6, 3, and 1.5 mg/kg) significantly reduced the areas of myocardial infarction, and obviously reduced the activities of LDH and CK. On the MI model induced by Pit in rats, vitexin (6 and 3 mg/kg) markedly decreased the elevation of segment ST of ECG ($P < 0.05$, 0.01), reduced the activities of LDH and CK, and increased the activities of SOD and GSH-Px in the serum of rats ($P < 0.05$, 0.01). Vitexin (6, 3, and 1.5 mg/kg) significantly increased

收稿日期: 2010-12-26

基金项目: 科技部中小企业技术创新基金资助项目 (06CZ3401023)

作者简介: 董六一 (1973—), 安徽怀宁县人, 博士, 副教授, 研究方向为心脑血管药理学。

*通讯作者 陈志武 Tel: (0551)5161133 E-mail: wczxiong@mail.hf.ah.cn

the activity of ATPase in the myocardium of rats ($P < 0.05, 0.01$). Vitexin (6 and 3 mg/kg) improved myocardial pathologic alternation. **Conclusion** Vitexin exerts significant cardioprotective effects against acute ischemic myocardial injury in rats, likely that it could enhance anti-oxygen capability and improve energy metabolism in myocardial cells.

Key words: vitexin; myocardial ischemia (MI); energy metabolism; pituitrin (Pit); antioxidant ability

近年来, 抗心肌缺血中药研究成为现代中药药理研究的热点之一。山楂为蔷薇科植物, 是我国传统中药, 主要有助消化作用, 现代药理学研究发现, 山楂叶中提取的黄酮类化合物具有调血脂、降血压、增加冠脉流量、保护缺血心肌、抗氧化等作用^[1-6]。牡荆素 (vitexin) 是从山楂叶中提取的有效成分, 本课题组前期研究发现, 牡荆素对缺氧复氧心肌细胞具有明显的保护作用^[7], 本研究主要以在体结扎大鼠心脏冠状动脉前降支和舌下 iv 给予垂体后叶素 (Pit) 诱发大鼠急性心肌缺血损伤模型来观察牡荆素的保护作用及其作用机制, 为临床应用提供理论及实验依据。

1 材料

1.1 实验动物

清洁级 SD 大鼠, 雄性, 体质量 200~250 g, 安徽医科大学实验动物中心提供, 动物合格证号 SCXK(皖) 2005-001, 饲养温度 (22 ± 3) °C。

1.2 药品与试剂

牡荆素冻干粉针(合肥七星医药科技有限公司, 规格 10 mg/瓶, 批号 20041101), 临用前用生理盐水(NS) 配制成所需浓度。葛根素注射液(北京协和药厂, 规格 100 mg/2 mL, 批号 040102), 垂体后叶素(上海第一生化药业, 批号 051016), 水合氯醛(中国上海白鹤化工厂, 批号 030510), 乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及 ATP 酶试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

1.3 仪器与设备

756 紫外分光光度计(上海精密科学仪器有限公司), BL-420E 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司), ECG-6511 心电图机(上海光电医用电子仪器有限公司), DIAX-900 内切式组织匀浆机(德国 Heidolph 公司), 电热恒温水浴锅(上海医疗器械厂), MDF-192 超低温冰箱(Sanyo Electric Co., Ltd., 日本), TGL-16H 高速离心机(珠海黑马医学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 大鼠在体冠状动脉结扎及再灌注心肌缺血模型^[8]

清洁级 SD 大鼠 60 只, 随机分为 6 组: 假手术组、模型组、牡荆素 3 个剂量(6、3、1.5 mg/kg) 组以及葛根素注射液(30 mg/kg) 阳性药组, 每组 10 只, 雌雄各半。大鼠以 10% 水合氯醛(0.3 mL/100 g) ip 麻醉, 仰卧位固定, 颈部正中切口, 分离右侧颈总动脉(CCA), 行气管插管, 连接动物呼吸机(呼吸时比为 1.5:1, 60 次/min, 潮气量 70 mL/kg), 于胸骨左缘 3~5 肋打开胸腔, 暴露心脏, 打开心包膜, 在肺动脉圆锥左缘与左心耳下缘 2 mm 处进针用无损伤缝线经浅层心肌穿出, 使左冠状动脉前降支(LAD) 位于其上。稳定 10 min, 套上双层塑料套管, 收紧扎线即完成左冠状动脉闭塞致心肌缺血。心肌缺血的判断标准为心电图(ECG) 出现心肌梗死表现(ST 段抬高或 T 波高尖) 及心脏局部紫绀。心肌缺血 30 min 后抽出内层套管, 即松开线结实施再灌注 60 min。其中假手术组只穿线不结扎。给药方法为各受试药组大鼠于冠脉结扎前 20 min iv 相应的受试药物, 假手术组及模型组舌下 iv 等量的 NS。

实验结束后, 腹主动脉取血, 并迅速取出心脏, 去除心脏内的瘀血, 重新结扎 LAD, 从主动脉注入 0.25% 伊文思蓝溶液, 立刻放入 -80 °C 冰箱冻存备用。血液离心取上清, 置 -20 °C 冰箱冻存。全部实验结束后严格按试剂盒操作测 LDH、CK 等生化指标。将冷冻后的心脏取出, 将心脏从心尖到心基部平行切 2 mm 小片 5~6 片。置 37 °C 1% TTC (pH 7.4) 溶液中温孵 15 min, 后置 10% 福尔马林固定。缺血危险区为红色, 梗死区为白色, 使用图像分析软件(Sigma Scan program 4) 计算缺血危险区(AAR) 和梗死区(IS) 的面积, 心肌梗死面积以 IS/AAR 来表示。

2.2 Pit 诱发大鼠急性心肌缺血模型^[9-10]

清洁级 SD 大鼠, 给药前先进性 Pit 敏感性筛选, iv Pit 后观察 II 导联心电图 ST 波抬升情况, 以 ST 段抬高 0.1 mV 为敏感大鼠。选取 48 只对 Pit 敏感的大鼠随机分为 6 组: 对照组、模型组、牡荆素 3 个剂量(6、3、1.5 mg/kg) 组及葛根素(30 mg/kg) 组, 每组 8 只。各组 iv 受试药物 20 min 后, 以 10%

水合氯醛 (300 mg/kg) ip 麻醉后, 记录其 II 导联 ECG, 除对照组舌下 iv 给予 NS 外, 其余各组 iv 给予 Pit 1.5 U/kg, 注射时间为 5 s, 以诱发出急性心肌缺血, 并产生缺血 ECG 波形 (II 导联)。各组于注射 Pit 前及注射后 0.5、2、5、10、20 min 分别记录 1 次 ECG (II 导联), 以 ST 段偏移的平均值 (Δ ST) 作为心肌缺血损伤程度的指标。20 min 后立即从股动脉取血, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清, 待测 LDH、CK、SOD 及 GSH-Px。取血后处死大鼠, 立即取出心脏, 剪取心尖部 3 mm×3 mm×3 mm 心肌组织, 置于 10% 中性甲醛溶液固定, 常规行脱水、透明、浸蜡、包埋, HE 染色, 光镜下观察心肌组织病理形态学改变。剪取余下心脏左心室, 称质量后匀浆, 置 -20 °C 待测心肌组织中 ATP 酶的活性。

3 结果

3.1 牡荆素对缺血再灌注大鼠心肌损伤的保护作用

3.1.1 牡荆素对缺血再灌注大鼠心肌梗死面积的影响 结果见表 1。与假手术组比较, 模型组大鼠心肌梗死面积 (IS/AAR) 显著增加, 表明造模成功。与模型组比较, 牡荆素 6、3、1.5 mg/kg 组均可不同程度降低 IS/AAR, 其中 6 mg/kg 组大鼠心肌梗死范围仅为 (33.47±6.30)%, 较模型组降低了 38.04%, 差异具有显著性 ($P<0.01$)。

3.1.2 牡荆素对缺血再灌注大鼠血清中 LDH 及 CK 活性的影响 结果见表 2。与假手术组比较, 模型组大鼠血清中 LDH 及 CK 的活性均显著升高, 表明冠脉结扎再灌注后损伤了大鼠的心肌细胞膜, LDH 及 CK 从细胞中外漏, 使其在细胞中活性降低, 而在血清中活性明显升高。牡荆素 6、3 mg/kg 剂量组

表 1 牡荆素对缺血再灌注大鼠心肌梗死面积的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of vitexin on infarct size (IS/AAR) of myocardial ischemia-reperfusion injury rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	(IS/AAR)/%	抑制率/%
假手术	—	2.20±0.90	—
模型	—	54.02±14.32 ^{##}	—
牡荆素	6	33.47±6.30 ^{**}	38.04
	3	35.08±8.62 ^{**}	35.06
	1.5	38.50±11.07 [*]	28.73
葛根素	30	37.68±6.83 ^{**}	30.25

与假手术组比较: ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$
^{##} $P<0.01$ vs Sham group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs model group

表 2 牡荆素对缺血再灌注大鼠血清中 LDH 及 CPK 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of vitexin on activities of LDH and CPK in serum of myocardial ischemia-reperfusion injury rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)	CK/(U·mL ⁻¹)
假手术	—	3 618.7±510.9	60.73±29.06
模型	—	4 836.4±634.2 ^{##}	99.56±16.56 ^{##}
牡荆素	6	4 174.4±400.9 [*]	71.99±17.44 ^{**}
	3	4 234.5±527.8 [*]	87.75±16.27
	1.5	4 316.2±734.2	96.80±23.39
葛根素	30	4 207.9±582.7 [*]	82.63±12.37 [*]

与假手术组比较: ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$
^{##} $P<0.01$ vs Sham group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs model group

可抑制大鼠血清中 LDH 活性的异常增高; 同时, 牡荆素 6 mg/kg 剂量组对 CK 活性的异常升高也有显著抑制作用。

3.2 牡荆素对 Pit 诱发大鼠心肌缺血损伤的保护作用

3.2.1 牡荆素对 Pit 诱发心肌缺血损伤大鼠 ECG 的影响 舌下 iv 给予 Pit 后, 模型组大鼠各时间点 ST 段抬高 (Δ ST) 明显, 与对照组比较差异显著 ($P<0.01$)。葛根素组和牡荆素 6、3、1.5 mg/kg 3 个剂量组对 ST 段的抬高均有明显的抑制作用, 与模型组比较差异显著 ($P<0.01$)。结果见表 3。

3.2.2 牡荆素对 Pit 诱发心肌缺血损伤大鼠血清中 LDH、CK、SOD 及 GSH-Px 活性的影响 与对照组比较, 模型组大鼠血清中 LDH 及 CK 的活性均显著升高, 表明 LDH 及 CK 从细胞中外漏增加, 且模型组大鼠血清中 SOD 及 GSH-Px 活性显著降低 ($P<0.01$)。牡荆素 6、3、1.5 mg/kg 组和葛根素组可显著降低心肌缺血大鼠血清中 LDH 及 CK 的活性 ($P<0.05、0.01$), 抑制 LDH 及 CK 从细胞中漏出, 同时升高血清中 SOD 及 GSH-Px 的活性 ($P<0.05、0.01$), 提示牡荆素可通过增强抗氧化能力对缺血心肌产生保护作用, 结果见表 4。

3.2.3 牡荆素对 Pit 诱发急性心肌缺血损伤大鼠心肌组织中 ATP 酶活性的影响 与对照组相比, 模型组心肌组织中 Na⁺, K⁺-ATP、Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 和总 ATP 酶的活性明显降低 ($P<0.01$), 提示缺血心肌细胞能量代谢产生障碍, 牡荆素 6、3、1.5 mg/kg 和葛根素均能明显升高大鼠缺血心肌组织中 Na⁺, K⁺-ATP、Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 及总 ATP 酶的活性 ($P<0.05、0.01$), 提示牡荆素可明显改善大鼠缺血心肌细胞的能量代谢, 保护受损的心肌细胞, 结果见表 5。

表 3 牡荆素对 Pit 诱发心肌缺血损伤大鼠 ECG 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effect of vitexin on ECG of myocardial ischemia rats induced by Pit ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	ΔST/mV					
		0 min	0.5 min	2 min	5 min	10 min	20 min
对照	—	0.020±0.005	0.022±0.003	0.023±0.003	0.023±0.004	0.023±0.004	0.022±0.004
模型	—	0.017±0.006	0.076±0.039 ^{###}	0.120±0.035 ^{###}	0.135±0.026 ^{###}	0.160±0.056 ^{###}	0.141±0.044 ^{###}
牡荆素	6	0.024±0.009	0.026±0.006 ^{**}	0.047±0.026 ^{**}	0.059±0.036 ^{**}	0.059±0.040 ^{**}	0.054±0.029 ^{**}
	3	0.027±0.011	0.035±0.020 [*]	0.059±0.022 ^{**}	0.078±0.034 ^{**}	0.085±0.023 ^{**}	0.085±0.040 [*]
	1.5	0.020±0.007	0.036±0.024 [*]	0.062±0.021 ^{**}	0.092±0.033 [*]	0.097±0.031 ^{**}	0.087±0.037 [*]
葛根素	30	0.025±0.015	0.035±0.031 [*]	0.061±0.032 ^{**}	0.086±0.028 ^{**}	0.094±0.022 [*]	0.081±0.027 [*]

与对照组比较: ^{###}P<0.01; 与模型组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01

^{###}P<0.01 vs control group; ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 vs model group

表 4 牡荆素对 Pit 诱发心肌缺血损伤大鼠血清中 LDH、CK、SOD 及 GSH-Px 酶活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Effects of vitexin on activities of LDH, CK, SOD, and GSH-Px in serum of myocardial ischemia rats induced by Pit ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)	CK/(U·mL ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	GSH-Px/(U·mL ⁻¹)
对照	—	566.87±54.67	71.31±25.26	243.56±11.23	398.24±22.32
模型	—	789.84±96.31 ^{###}	109.56±21.59 ^{###}	201.12±16.64 ^{###}	321.43±29.76 ^{###}
牡荆素	6	588.76±85.86 ^{**}	74.32±16.83 ^{**}	238.87±8.72 ^{**}	402.78±37.69 ^{**}
	3	632.59±101.23 ^{**}	84.95±14.94 [*]	223.43±9.81 ^{**}	379.24±27.63 ^{**}
	1.5	670.38±89.43 [*]	94.07±21.56	215.98±7.63 [*]	354.23±24.51 [*]
葛根素	30	680.34±76.52 [*]	86.72±15.03 [*]	220.62±12.37 [*]	366.42±35.77 [*]

与对照组比较: ^{###}P<0.01; 与模型组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01

^{###}P<0.001 vs control group; ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 vs model group

表 5 牡荆素对 Pit 诱发心肌缺血损伤大鼠心肌组织中 ATP 酶活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Effect of vitexin on activities of ATPase in myocardium of myocardial ischemia rats induced by Pit ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ATP 酶活性/(μmol·pi·mg ⁻¹ ·h ⁻¹)		
		Na ⁺ , K ⁺ -ATP	Ca ²⁺ , Mg ²⁺ -ATP	总 ATP
对照	—	2.94±0.59	2.76±0.69	5.70±1.26
模型	—	1.88±0.37 ^{###}	1.81±0.29 ^{###}	3.69±0.66 ^{###}
牡荆素	6	2.82±0.54 ^{**}	2.72±0.47 ^{**}	5.54±1.00 ^{**}
	3	2.60±0.53 ^{**}	2.49±0.48 ^{**}	5.09±0.99 ^{**}
	1.5	2.37±0.57 [*]	2.24±0.46 [*]	4.61±1.00 [*]
葛根素	30	2.58±0.60 [*]	2.38±0.51 [*]	4.96±1.09 [*]

与对照组比较: ^{###}P<0.01; 与模型组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01

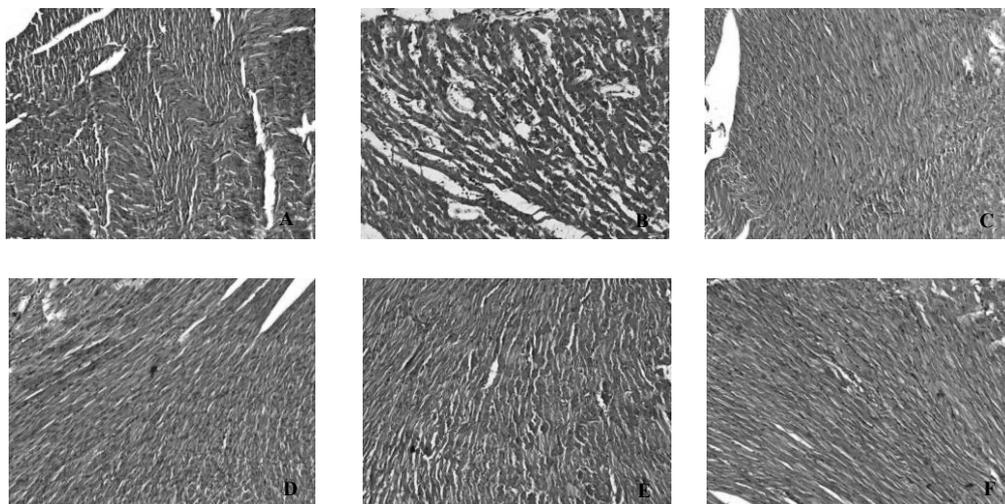
^{###}P<0.001 vs control group; ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 vs model group

3.2.4 牡荆素对 Pit 诱发心肌缺血大鼠心肌组织病理形态学的影响 光学显微镜下观察, 对照组大鼠心肌未见病理形态学改变。模型组大鼠可见心肌纤维明显萎缩、断裂, 心肌间质炎症细胞浸润明显, 部分心肌纤维胞浆浓缩呈凝固性坏死, 部分呈溶解性坏死; 牡荆素 1.5 mg/kg 剂量组大鼠心肌组织病理学改变较模型组有所减轻, 但仍可见部分心肌纤维萎缩、断裂, 间质较明显炎症细胞浸润; 牡荆素 6、3 mg/kg 剂量组和葛根素组大鼠心肌组织病理

改变较模型组明显减轻, 仅见个别或极少量炎症细胞浸润和少量心肌纤维萎缩。结果见图 1, 提示牡荆素能明显减轻 Pit 诱导的大鼠心肌损伤的程度。

4 讨论

结扎 LAD 致大鼠心肌缺血及再灌注损伤是一种常用的心肌缺血实验动物模型^[8], 急性心肌梗死后, 各项心功能指标的改变及其恢复程度和速度与心肌梗死面积呈负相关, 因而减小心肌梗死面积可作为抗心肌缺血药物的主要疗效指标。本实验中



A-对照组 B-模型组 C-牡荆素 6 mg·kg⁻¹组 D-牡荆素 3 mg·kg⁻¹组 E-牡荆素 1.5 mg·kg⁻¹组 F-葛根素 30 mg·kg⁻¹组
 A-control group B-model group C-vitexin 6 mg·kg⁻¹group D-vitexin 3 mg·kg⁻¹group E-vitexin 1.5 mg·kg⁻¹group F-puerarin 30 mg·kg⁻¹group

图 1 牡荆素对 Pit 诱发心肌缺血大鼠心肌组织病理形态学的影响 (HE 染色)

Fig. 1 Effect of vitexin on pathological damage of myocardium in myocardial ischemia rats induced by Pit (HE staining)

鼠心肌缺血再灌注后，模型组大鼠心脏左心室 IS/AAR 明显增加，与模型组比较，牡荆素各剂量组均不同程度减少 IS/AAR，提示牡荆素对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用。

Pit 致心肌缺血主要是通过强烈的收缩血管作用使冠状动脉痉挛导致心肌供血不足，从而引起 ECG 异常，主要表现为 ST 段抬高或低平，T 波高耸或低平等^[11]。本实验中，牡荆素能明显对抗 Pit 造模后大鼠 ECG 中 ST 段的抬高，并明显减轻 Pit 诱导的大鼠心肌病理性损伤的程度。

CK、LDH 广泛存在于细胞浆内，故心肌细胞损伤时，二者进入血液中，活性升高，因此，血清中 CK 和 LDH 的量与心肌损伤和坏死程度呈正相关^[12]。SOD 和 GSH-Px 对机体的氧化与抗氧化平衡起着至关重要的作用，均能清除自由基。在心肌缺血时，这些酶的活性降低，导致氧自由基堆积，氧自由基可转变为羟基自由基，后者活性更强，引起细胞膜结构和功能更大的损伤，从而加剧缺血组织的损伤，因此，SOD 和 GSH-Px 活性的高低间接反映了机体清除氧自由基的能力。本实验结果显示，在两种大鼠急性缺血后模型组大鼠血清中 LDH 及 CK 均显著升高，而牡荆素给药组血清中 LDH 及 CK 活性较模型组明显降低，提示牡荆素对心肌细胞膜具有保护作用，可减少 LDH 及 CK 的漏出。另外，在 Pit 致大鼠心肌缺血模型上，模型组大鼠血清中 SOD 和 GSH-Px 活性较对照组显著降低，而牡

荆素治疗组能明显升高血清中 SOD 和 GSH-Px 的活性，提示牡荆素可通过提高心肌组织抗氧化能力，保护心肌细胞膜，进而保护缺血受损的心肌。

钙超载是心肌缺血再灌注损伤中重要的损伤机制，被认为能促进自由基的过氧化损伤。Ca²⁺在细胞内聚集，引起膜受损和膜通透性增强，损伤线粒体。Na⁺、K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺、Mg²⁺-ATP 酶是细胞膜上的重要离子通道，具有对抗钙超载的作用。心肌组织 Na⁺、K⁺-ATP 酶对维持跨心肌膜的不对称钠、钾分布及调节心肌电兴奋性发挥重要作用，心肌膜 Na⁺、K⁺-ATP 酶也参与心脏功能和代谢调节^[13]。本研究结果显示，模型组大鼠心肌组织中 Ca²⁺、Mg²⁺-ATP 酶的活性显著下降，而牡荆素治疗组能显著提高大鼠急性缺血心肌组织中 Ca²⁺、Mg²⁺-ATP 酶的活性。结果提示牡荆素可通过改善缺血心肌细胞 ATP 的能量代谢，保护受损心肌。

综上所述，牡荆素对大鼠急性心肌缺血有明显的保护作用，其机制可能是通过激活抗氧化酶，提高 SOD 和 GSH-Px 的活性，减少过多氧自由基对组织的损伤，同时对抗钙超载作用，通过 Ca²⁺拮抗剂样作用阻止 Ca²⁺内流，增加肌浆网 Ca²⁺摄取，减少胞浆游离 Ca²⁺浓度，阻断 Ca²⁺超载引起的心肌细胞损伤加重^[14]，使内皮细胞损伤减轻，从而减轻了生物膜、离子泵及整个心肌细胞的损伤，最终表现出对急性心肌缺血损伤的保护作用，但其作用的起始点及环节有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 耿慧春, 满莹, 赵智勇. 山楂叶化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中国现代医生, 2009, 47(26): 12-13.
- [2] 李红, 张爽, 纪影实, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 794-798.
- [3] 李贵海, 孙敬勇, 张希林, 等. 山楂降血脂有效成分的实验研究 [J]. 中草药, 2002, 33(1): 50-52.
- [4] 杨宇杰, 林静, 王春民, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠高脂血症早期干预的实验研究 [J]. 中草药, 2008, 39(12): 1848-1850.
- [5] 喻斌, 李宏轶, 张良, 等. 山楂叶总黄酮对麻醉犬冠脉结扎所致心肌缺血的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(6): 461-464.
- [6] 郭琦丽, 吕武清. 山楂叶的研究进展 [J]. 中国药业, 2007, 16(22): 60-62.
- [7] Dong L Y, Chen Z W, Guo Y, *et al.* Mechanisms of vitexin preconditioning effects on cultured neonatal rat cardiomyocytes with anoxia and reoxygenation [J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(2): 385-397.
- [8] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [9] 朱玲, 蔡绍辉, 刘于宾, 等. 金泽冠心胶囊药效学实验研究 [J]. 华西药理学杂志, 2000, 15(6): 428-429.
- [10] 王钰莹, 魏英, 夏文, 等. 银丹心脑血管软胶囊对垂体后叶素致心肌缺血大鼠心电图的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(7): 804-805.
- [11] 李莉, 谷仿丽, 王小燕, 等. 中药通脉抗心肌缺血的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(6): 40-44.
- [12] 王天, 傅风华, 韩冰, 等. 羟基红花黄色素 A 对实验性心肌梗死大鼠的保护作用及机制 [J]. 中草药, 2007, 38(12): 1853-1856.
- [13] 王伟, 刘齐宁, 赵新京. 黄芪预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2009, 30(6): 712-715.
- [14] 郑曙云, 徐建国, 赵振中. 参附注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(6): 541-543.

《中药现代研究策论》简介

本书根据全军中药研究所所长, 解放军第三〇二医院中西医结合中心主任肖小河教授所发表的专论性和述评性文章编撰而成, 反映了肖教授多年来对中药现代研究关键学科问题所进行的潜心思考与大胆探索, 也可从一方面窥见我国中药现代化发展概貌。

全书内容广泛, 涵盖中药现代科技产业的上游、中游、下游各个环节的关键科技问题, 涉及中医药基本概念与内涵的创新诠释, 中药现代化国际化发展战略与对策、道地药材品质辨识与中药资源可持续发展、中药质量评价与控制模式的创新发展、中药药性理论与合理用药、中药新药科学创制等。既有理论探索, 又有方法创新; 既有专题论述, 又有系统分析; 既有回顾性研究, 又有前瞻性分析。

本书的出版发行对有志于中医药科技事业的各界朋友将具有良好的启示和参考价值, 对中药科技事业可持续发展将产生一定推动作用。

(本刊讯)