

## 丹参注射液对急性心肌梗死犬血清微量元素和心肌形态学的影响

岳海涛<sup>1</sup>, 吕铭洋<sup>2</sup>, 吕文伟<sup>3</sup>, 杨煜<sup>4\*</sup>

1. 白求恩医科大学制药厂, 吉林 长春 130012
2. 吉林大学珠海学院 化学与药理学系, 广东 珠海 519041
3. 吉林大学白求恩医学院 机能科学实验中心, 吉林 长春 130021
4. 吉林大学白求恩医学院 医学生物学实验中心, 吉林 长春 130021

**摘要:**目的 观察丹参注射液对急性心肌梗死犬血清微量元素和心肌形态学的影响。方法 杂种犬 24 只随机分为 4 组(每组 6 只), 分别为模型组、刺五加注射液(10.0 mg/kg)阳性对照组、丹参注射液低剂量和高剂量(5.5、11.0 mg/kg)组。结扎犬左冠状动脉前降支, 制备急性心肌梗死模型, 观察丹参注射液对血清微量元素( $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ )水平的影响; 通过 HE 染色, 观察心肌细胞形态学的变化。结果 与模型组比较, 丹参注射液组血清微量元素  $\text{Cu}^{2+}$  的量明显降低( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ),  $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  的量明显增加( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 病理形态学观察可见缺血心肌细胞损伤程度明显减轻。结论 丹参注射液对心肌梗死犬的心肌具有明显的保护作用。

**关键词:** 丹参注射液; 心肌梗死; 微量元素; 心肌细胞; 病理形态学

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)09-1799-03

## Effects of Danshen Injection on serum trace elements and myocardial pathomorphology in dogs with acute myocardial infarction

YUE Hai-tao<sup>1</sup>, LV Ming-yang<sup>2</sup>, LV Wen-wei<sup>3</sup>, YANG Yu<sup>4</sup>

1. Pharmaceutical Factory of Norman Bethune University, Changchun 130012, China
2. Department of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, Zhuhai College, Jilin University, Zhuhai 519041, China
3. Experimental Center of Functional Sciences, Norman Bethune Medical College of Jilin University, Changchun 130021, China
4. Experimental Center in Medical Biology, Norman Bethune Medical College of Jilin University, Changchun 130021, China

**Key words:** Danshen Injection; myocardial infarction; trace elements; myocardial cells; pathomorphology

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根和根茎, 是我国传统中药, 具有活血通经, 祛瘀止痛的功效, 丹参的活性成分、提取物及制剂药理作用广泛<sup>[1-6]</sup>。现代药理学研究表明, 丹参注射液能减轻急性心肌缺血模型犬心肌缺血程度和缺血范围, 缩小心肌梗死面积<sup>[7]</sup>; 降低外周血管阻力, 增加心肌收缩力和心输出量<sup>[8]</sup>。本实验采用结扎犬左冠状动脉前降支造成急性心肌梗死模型, 检测丹参注射液对模型犬血清微量元素和病理形态学的影响, 以进一步探讨其对犬急性心肌梗死的保护作用及机制。

### 1 材料与方法

#### 1.1 动物

健康成年杂种犬, 体质量 12~16 kg, 雌雄兼用,

由吉林大学实验动物中心提供。

#### 1.2 药品

丹参注射液由白求恩医科大学制药厂提供, 批号 0802006, 规格 10 mL/支; 刺五加注射液, 上海第九制药厂生产, 批号 0312066, 规格 20 mL/支(含总黄酮 100 mg)。

#### 1.3 仪器

SC—3 型电动呼吸机, 上海医疗器械厂生产; SSW 电热恒温水槽, 上海博迅实业有限公司生产; LD25—2 离心机, 北京离心机厂生产; PE—503 型原子吸收分光光度计, 美国; 日产 Olympus BX50 显微镜。

#### 1.4 分组、给药和模型的制备

杂种犬 24 只, 随机分为 4 组, 每组 6 只。模型

收稿日期: 2011-03-07

作者简介: 岳海涛(1961—), 男, 吉林长春人, 工程师, 主要从事新药开发研究。

\*通讯作者 杨煜 Tel: (0431)85619074 E-mail: yyu@jlu.edu.cn

组给予等量生理盐水，刺五加注射液组给予刺五加注射液 10.0 mg/kg，2 个丹参注射液组分别给予丹参注射液 5.0、10.0 mg/kg，各组于造模后股静脉 iv 给药。iv 给予犬戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉，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。术毕稳定 15 min 后结扎冠状动脉，制备急性心肌梗死模型。

1.5 指标检测和病理形态观察

结扎冠状动脉 360 min 后，股静脉取血，制备血清，用原子吸收分光光度计测定血清中 Cu<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>水平。取心脏，置 10% 甲醛溶液中固定，

常规石蜡切片，HE 染色，光镜下观察心肌细胞病理形态<sup>[9]</sup>。

1.6 统计学方法

数据用  $\bar{x} \pm s$  表示，多组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 对急性心肌梗死犬血清中 Cu<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup> 的影响

与模型组比较，丹参注射液 5.0、10.0 mg/kg 和刺五加注射液 10.0 mg/kg 均能明显降低急性心肌梗死犬血清 Cu<sup>2+</sup> 水平 ( $P < 0.05$ )；丹参注射液 5.0、10.0 mg/kg 还能升高血清 Zn<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup> 的水平 ( $P < 0.05$ 、0.01)。结果见表 1。

表 1 丹参注射液对急性心肌梗死犬血清 Cu<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup> 和 Ca<sup>2+</sup> 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Effects of Danshen Injection on Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, and Ca<sup>2+</sup> in serum of dogs with acute myocardial infarction ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	Cu <sup>2+</sup> /(mg·L <sup>-1</sup> )	Zn <sup>2+</sup> /(mg·L <sup>-1</sup> )	Ca <sup>2+</sup> /(mg·L <sup>-1</sup> )
模型	—	197.34 ± 52.48	120.00 ± 18.36	4 947.83 ± 1 056.02
丹参注射液	10.0	132.00 ± 22.48*	164.50 ± 32.74*	6 977.33 ± 852.49**
	5.0	141.67 ± 24.36*	159.67 ± 24.62*	6 566.50 ± 453.05*
刺五加注射液	10.0	140.83 ± 22.97*	166.34 ± 39.03*	6 459.74 ± 1 219.60*

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

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

2.2 对急性心肌梗死犬心肌病理形态学的影响

模型组可见心肌间质明显水肿状，表面为心肌间质间隙扩大，组织疏松，分布范围广，且主要位于心室壁的内、中肌层，病灶内可见较多心肌纤维胞浆嗜伊红浓染，胞核浓缩，部分心肌纤维出现溶解，破坏；局部炎细胞浸润，部分区域可见出血。刺五加注射液组可见心肌间质水肿灶较模型组缩小，多呈小灶状且散在分布于心室壁的内、中层，可见少部分心肌细胞胞核浓缩，胞浆红染，未见明显肌纤维溶解破坏及出血改变，局部部分炎细胞浸润。丹参注射液 10 mg/kg 组心肌间质水肿程度明显轻于模型组，水肿灶小，散在于室壁内、中肌层，

偶见心肌纤维嗜伊红浓染及肌纤维溶解破坏，局部未见炎细胞浸润，未见出血改变；丹参注射液 5 mg/kg 组心肌间质水肿程度明显轻于模型组，水肿灶小，散在于室壁内、中肌层，偶见心肌纤维嗜伊红浓染及肌纤维溶解破坏，局部未见炎细胞浸润，未见出血改变。上述结果表明丹参注射液对心肌梗死犬心肌细胞病理形态学改变有明显的保护作用。结果见图 1。

3 讨论

丹参注射液主要有效成分为丹参素。丹参素具有减轻犬心肌缺血程度和缺血范围、缩小心肌梗死面积、降低外周血管阻力、增加心肌收缩力和心输

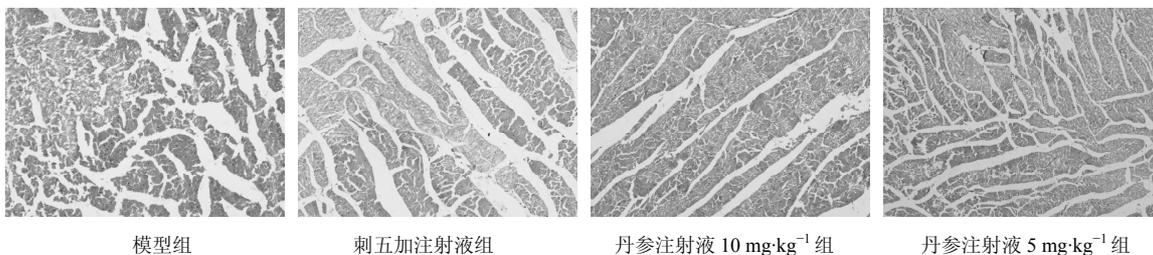


图 1 丹参注射液对急性心肌梗死犬心肌病理形态学的影响

Fig. 1 Effect of Danshen Injection on myocardial pathomorphology of dogs with acute myocardial infarction

出量等作用<sup>[7-8]</sup>,还具有扩张血管、抑制血小板聚集、降低血黏度、抗凝和抗氧化等作用<sup>[10-11]</sup>。

心肌缺血时,由于大量细胞缺血、缺氧甚至坏死导致大量 $\text{Cu}^{2+}$ 释放入血, $\text{Cu}^{2+}$ 的增加使血清低密度脂蛋白(LDL)增加并加重其氧化,使受损心肌细胞增多,加重心肌缺血及心肌细胞坏死。锌是构成膜蛋白的成分,可稳定细胞膜的结构和功能,可以激活体内谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)。锌缺乏使体内有活性的GSH-Px减少,过氧化脂质生成增加,GSH-Px消耗增多导致其活性下降,影响体内自由基清除。当心肌缺血、缺氧时,大量 $\text{Ca}^{2+}$ 向细胞内转移,血液中 $\text{Ca}^{2+}$ 水平下降,进而加重心肌梗死<sup>[12]</sup>。本实验结果表明,丹参注射液明显减轻心肌间质水肿,心肌纤维胞浆嗜伊红浓染消失,这些作用可能是通过降低急性心肌梗死犬血液中 $\text{Cu}^{2+}$ 水平,升高 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 水平,抑制自由基的产生和促进其清除,减轻心肌梗死时心肌细胞损伤而实现的。

#### 参考文献

- [1] 赵广荣,田莉莉,王长松.丹参素的抗癌活性成分研究[J].药物评价研究,2010,33(3):180-182.
- [2] 钱文慧,陆茵,陈磊,等.血小板活化介导的肿瘤转移及丹参治疗的前景展望[J].中草药,2010,41(2):311-314.
- [3] 丘宏强,陈崇宏.丹参提取物对小鼠吗啡身体依赖性形成的影响及其机制[J].中草药,2011,42(3):535-537.
- [4] Tian Y P, Wang Q, Yang W, *et al.* Determination of shionone in rat plasma by HPLC and its pharmacokinetic study[J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(2): 132-135.
- [5] 严丽,李永胜,梁黔生,等.丹参酮 $\text{II}_A$ 磺酸钠对大鼠肥厚心肌血管紧张素受体STAT3的影响[J].中草药,2010,41(4):588-592.
- [6] 高洁,白茹,李长志,等.丹参酮 $\text{II}_A$ 对阿霉素抑制肿瘤细胞生长作用的影响[J].药物评价研究,2010,33(2):91-94.
- [7] 杨解人,傅万山,丁伯平,等.丹参葡萄糖注射液对犬冠脉结扎急性心肌缺血和心肌梗塞的保护作用[J].中药药理与临床,2006,22(3):103-104.
- [8] 周秀梅,杨又彬,柴秋彦,等.丹参注射液对麻醉犬血流动力学的影响[J].山西中医学院学报,2004,5(4):13-14.
- [9] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1994.
- [10] 杨春欣.丹参素的药理研究进展[J].中国药理学通报,1997,13(4):298-300.
- [11] 刘义,肖志杰,刘志敏.丹参注射液在急性心肌梗死溶栓治疗中抗过氧化损伤的实验研究[J].中国药理学通报,2003,19(5):530-533.
- [12] 孔祥瑞.必需微量元素的营养生理及临床意义[M].合肥:安徽科学技术出版社,1982.