

滇产复方甘西鼠尾草注射液对大鼠心肌缺血再灌注心脏功能的影响

苏彦宏¹⁾, 段为钢²⁾, 李惠兰²⁾

(1) 昆明医科大学第一附属医院心内科, 云南昆明 650032; 2) 昆明医科大学药理教研室, 云南昆明 650500)

[摘要] **目的** 探讨滇产复方甘西鼠尾注射液(甘西鼠尾+三七, SP+PN)对大鼠心肌缺血再灌注损伤心功能的影响。**方法** 采用Langendorff离体心脏灌流法, 观察缺血、再灌注损伤引起的心功能的改变及药物的作用。**结果** SP+PN能显著的增加冠脉流量, 增强心肌的收缩力, 减慢心率($P < 0.05$)。**结论** 复方甘西鼠尾注射液(SP+PN)有很强的对抗缺血/再灌注对心脏功能损伤的作用, 有效地保护心脏功能, 提高心脏的顺应性。

[关键词] 复方甘西鼠尾; 心肌缺血/再灌注损伤; 冠脉流量; 心肌收缩力; 心率

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2015)02-0015-04

Effect of SP+PN on Cardiac Function in Rats with Ischemic Reperfused Myocardium

SU Yan-hong¹⁾, DUAN Wei-gang²⁾, LI Hui-lan²⁾

(1) Dept. of Cardiology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032; 2) Dept. of Pharmacology, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of SP+PN on cardiac function in rats with reperfused ischemic myocardium. **Methods** Langendorff isolated heart perfused technique was used to build the model. We evaluated the alteration of cardiac function during ischemia, reperfusion and assessed the effect of SP+PN. **Result** SP+PN significantly enhanced the ventricular contractile force, increased coronary flow and reduced the heart rate. **Conclusion** SP+PN has protective effect on cardiac function against tissue injury associated with ischemia or reperfusion.

[Key words]; SP+PN; Ischemia-reperfusion injury; Coronary flow; Myocardial contractility; Heart rate

中药丹参系唇形科(Labiata)鼠尾草属(Salvia)植物丹参(salvia miltiorrhiza bunge, SM)的干燥根茎, 具有祛瘀止痛、活血通络、清心除烦、凉血消肿及排脓生肌作用。三七[panax notoginseng (Burk.) F.H.Chen, PN]是云南的名贵药材, 活血化瘀、舒通经络为其主要特点, 三七主要含有人参皂苷(Ginsenoside) Rb1、Rb2、Rb3等皂苷化合物, 盛产云南的滇丹参、甘西鼠尾、褐毛甘西鼠尾等与丹参为同科、同属、不同种的植物, 它们均含有丹参酮 IIA (Tasnhin one IIA)、隐丹参酮(Cryptodanshinone)等二萜醌类化合物, 及丹参酚、丹参素、原儿茶醛, 等酚酸类化合物^[1,2]。

中华人民共和国药典规定中药的唯一来源是丹参, 而民间广泛应用丹参代用品: 滇丹参、甘

西鼠尾、褐毛甘西鼠尾等, 开发利用我省药物资源极其重用^[3,4], 本室前面的研究表明: 滇丹参、甘西鼠尾、褐毛甘西鼠尾等注射液在体内外均能显著抑制血小板聚集、增加冠脉流量, 减轻心肌缺血引起的超微结构的病理改变和细胞凋亡, 对抗冠脉结扎引起的红细胞压积升高, 加快血流速度, 增加毛细血管开放数、改善异常改变的血液流变学^[5-8], 临床证明: 丹参与三七合用, 有协同作用, 本文研究复方甘西鼠尾, 即甘西鼠尾与三七合用, 对大鼠心肌缺血再灌注损伤心功能的影响。

1 材料与方

1.1 药品与试剂

[基金项目] 云南省科技厅应用基础研究基金资助项目 (98CO67M)

[作者简介] 苏彦宏 (1971~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 主管技师, 主要从事抗心律失常、抗心肌缺血研究工作。

1.1.1 药品 丹参注射液, 上海第一生化药业公司, 批号 011003, 血塞通注射液 (三七总苷) 云南植物药业有限公司, 批号 20020405-1, 甘西鼠尾注射液, 由昆明医科大学植化室提供, 丹参注射液、甘西鼠尾注射液分别与血塞通按 3:1 (以生药含量计) 配制即得复方丹参注射液, 复方甘西鼠尾注射液。

1.1.2 化学试剂 NaCl; KCl; CaCl₂; MgCl₂; NaH₂PO₄; NaHCO₃; 葡萄糖。

1.2 仪器

SAGE、INSTRUMENTS MODE 341B 微量推进器、日本岛津 AEG-220 电子分析天平; 日本岛津 135-u 平衡记录仪、蛙心夹、手术器械、动脉套管、衡温水浴锅、保温蛇形管。

1.3 实验动物

Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 体重 250 ~ 300 g, 雌雄兼用。由云南省天然药物药理重点实验室提供, 合格证号: 滇动物证第 2001034 号。

1.4 方法

实验动物分组: 雌雄 SD 大鼠, 50 只, 随机分为 5 组。生理盐水组、复方甘西鼠尾注射液 (8 mg/mL) 组、复方甘西鼠尾注射液 (4 mg/mL), 复方丹参注射液 (8 mg/mL) 组、复方丹参 (4 mg/mL) 组, 每组 10 只。以上浓度均为动脉套管中的终浓度。生理盐水及药物分别在缺血前 5 min 经动脉套管侧管由微量注射泵给药。

按文献制备 Laugendorff 离体心脏模型^[9,10], 取大鼠击头致死, 打开胸腔迅速取出心脏, 置于 4℃ 的 Krebs's 液中, 挤出心脏内残留血液, 分离除去主动脉周围组织, 主动脉插管并结扎固定于心脏灌流装置, 按 Laugendorff 法恒压、恒速灌流, 灌流液为改良的 Krebs's 液, 灌流液的配方 (mmol/L): NaCl 128; KCl 4.7; CaCl₂ 2.2; MgCl₂ 0.6; NaH₂PO₄ 0.8; NaHCO₃ 12 ~ 15; 葡萄糖 5.6; 灌流液通氧饱和 30 min, 滤过, 温度 (37 ± 0.5)℃, pH7.4。用蛙心夹夹住心尖, 并与记录仪的张力换能器相连接, 记录心肌收缩的幅度和心率, 用量筒收集冠脉流量, 稳定 15 min 开始实验, 测定每分钟的冠脉流量、心率、心肌收缩幅度 3 次, 取其平均值作为测定数据。

制备心肌缺血再灌注损伤模型: 上述 Laugendorff 离体心脏稳定 15 min 后, 调节灌流速度 8 mL/min 左右, 恒量恒速 (6 mL/min, 5 min), 用微量推进泵从侧管分别注射不同浓度药物或生理盐水。5 min 后即进行低灌按 (0.4 mL/min) 灌注 15 min。再恢复之前的灌流速度, 灌注 30 min。心肌缺血再灌注, 期间并连续记录给药前、低灌前、低灌后 0 min、5 min、10 min、15 min 及再灌注后

1 min、5 min、10 min、20 min、30 min 的心率, 冠脉流量和心肌收缩幅度。

1.5 统计学处理

统计学分析采用 SPSS 软件包进行, 所有数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 复方甘西鼠尾注射液对大鼠心肌缺血再灌注心率的影响

复方甘西鼠尾注射液及复方丹参注射液高、低剂量组均能降低心肌缺血再灌注的心率, 与生理盐水组比较有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 复方甘西鼠尾注射液对大鼠心肌缺血再灌注冠脉流量的作用

复方甘西鼠尾注射液及复方丹参注射液高、低剂量组均能显著增加缺血再灌注的冠脉流量, 与生理盐水组比较有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 复方甘西鼠尾注射液对大鼠心肌缺血再灌注心肌收缩力的影响

复方甘西鼠尾注射液及复方丹参注射液高、低剂量组能显著增加心肌收缩力, 与生理盐水组比较有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

研究结果表明复方甘西鼠尾注射液及复方丹参注射液均能有效的保护缺血再灌注的心脏功能。

3 讨论

心肌缺血再灌注对心肌细胞膜及线粒体膜产生严重的破坏作用、使其流动性及通透性发生显著的升高、细胞内外离子分布异常, 胞外 Ca²⁺ 大量的内流, 胞内 Ca²⁺ 浓度急剧增加, 形成心肌细胞内 Ca²⁺ 超载、线粒体内氧化磷酸化受阻, 使 ATP 合成减少、消耗增多, 进而抑制心脏功能, 造成心肌细胞严重损伤, 使心肌收缩力减弱、心输出量、冠脉流量减少, 代偿性心率加快, 研究表明: 复方丹参注射液及复方甘西鼠尾注射液均能显著的增加缺血再灌注大鼠的心肌收缩力、增加心输出量、增加冠脉流量, 减慢心率, 冠脉流量增加, 改善心肌的供血供氧, 促进了心脏功能的快速恢复, 心肌收缩力的加强, 使心输出量显著的增加。提高了心脏做功的效率, 维持了循环功能的正常, 心率减慢可能是心肌收缩力加强的结果, 心率减慢, 使舒张期延长, 有利于冠脉对心脏的灌流, 心脏的供血供氧增加, 有效的改善心脏功能, 提高心脏的顺应性、阻止缺血再灌注损伤的发展, 心肌缺血再灌注损伤的主要原因是细胞内 Ca²⁺ 的超载, 氧自由基的大量产生。有研究表明丹参中含有二萜醌类化合物如: 丹参酮

表1 复方甘西鼠尾注射液对大鼠缺血再灌注心率的影响 [次/min, ($\bar{x} \pm s$), $n = 10$] (1)Tab. 1 The effect of SP+PN on heart rate in rats with reperfused ischemic myocardium [次/min, ($\bar{x} \pm s$), $n = 10$]

组别	剂量 (mg/mL)	用药前	用药后	缺血 (min)			
				0	5	10	15
NS组	-	185.3 ± 37.4	184.5 ± 0.65	95.7 ± 26.3	38.4 ± 16.3	29.3 ± 14.2	18.9 ± 4.5
SM+PN组	4	180.3 ± 41.4	173.1 ± 38.2	94.5 ± 42.3	42.7 ± 28.1	19.4 ± 6.8	17.6 ± 7.1
	8	182.2 ± 46.5	178.1 ± 25.9**	52.3 ± 21.2**	34.9 ± 15.4	25.3 ± 12.2	18.3 ± 7.8
SP+PN组	4	161.9 ± 36.9	104.0 ± 19.4**	62.5 ± 30.2**	24.2 ± 8.9	22.6 ± 5.2	21.3 ± 7.1
	8	159.7 ± 37.0	97.4 ± 12.9**	51.8 ± 28.2**	21.0 ± 7.3*	18.1 ± 3.9	18.4 ± 7.0

与NS组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.表1 复方甘西鼠尾注射液对大鼠缺血再灌注心率的影响 [次/min, ($\bar{x} \pm s$), $n = 10$] (2)Tab. 1 The effect of SP+PN on heart rate in rats with reperfused ischemic myocardium [次/min, ($\bar{x} \pm s$), $n = 10$]

组别	剂量 (mg/mL)	用药前	用药后	再灌注(min)				
				1	5	10	20	30
NS组	-	185.3 ± 37.4	184.5 ± 0.65	89.6 ± 21.4	168.7 ± 44.7	213.6 ± 74.1	234.2 ± 54.6	216.7 ± 65.6
SM+PN组	4	180.3 ± 41.4	173.1 ± 38.2	83.8 ± 34.7	141.7 ± 43.1	163.8 ± 49.2	178.3 ± 48.1	172.5 ± 35.6*
	8	182.2 ± 46.5	178.1 ± 25.9**	38.4 ± 11.3**	85.2 ± 31.2**	113.4 ± 58.2**	145.8 ± 49.4**	151.3 ± 39.4**
SP+PN组	4	161.9 ± 36.9	104.0 ± 19.4**	53.9 ± 25.7**	101.0 ± 33.7**	114.9 ± 31.3**	147.7 ± 27.2**	152.3 ± 31.8**
	8	159.7 ± 37.0	97.4 ± 12.9**	56.2 ± 36.1*	105.0 ± 29.8**	118.1 ± 43.7**	135.2 ± 65.9**	142.5 ± 60.8**

与NS组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.表2 复方甘西鼠尾注射液对大鼠心肌缺血再灌注冠脉流量的作用 [mL/min, ($\bar{x} \pm s$), $n = 10$] (1)Tab. 2 The effect of SP+PN on coronary flow in rats with reperfused ischemic myocardium [mL/min, ($\bar{x} \pm s$), $n = 10$]

组别	剂量 (mg/mL)	用药前	用药后	缺血 (min)				
				0	5	10	15	1
NS组	-	7.75 ± 0.23	7.74 ± 0.25	0.40 ± 0.06	0.40 ± 0.06	0.40 ± 0.07	0.40 ± 0.06	6.42 ± 0.53
SM+PN组	4	7.81 ± 0.18	8.82 ± 0.35	0.40 ± 0.1	0.40 ± 0.11	0.40 ± 0.12	0.40 ± 0.12	6.85 ± 0.49
	8	7.72 ± 0.13	8.64 ± 0.38**	0.40 ± 0.12	0.40 ± 0.12	0.40 ± 0.11	0.40 ± 0.11	7.55 ± 0.42
SP+PN组	4	7.02 ± 0.18	8.68 ± 0.31**	0.40 ± 0.09	0.40 ± 0.09	0.40 ± 0.08	0.40 ± 0.09	6.45 ± 0.95
	8	7.99 ± 0.22	8.71 ± 0.23**	0.40 ± 0.1	0.40 ± 0.11	0.40 ± 0.12	0.40 ± 0.12	7.01 ± 0.90

与NS组比较, ** $P < 0.01$.表2 复方甘西鼠尾注射液对大鼠心肌缺血再灌注冠脉流量的作用 [mL/min, ($\bar{x} \pm s$), $n = 10$] (2)Tab. 2 The effect of SP+PN on coronary flow in rats with reperfused ischemic myocardium [mL/min, ($\bar{x} \pm s$), $n = 10$]

组别	剂量 (mg/mL)	用药前	用药后	再灌注(min)			
				5	10	20	30
NS组	-	7.75 ± 0.23	7.74 ± 0.25	6.23 ± 0.38	6.05 ± 0.46	5.76 ± 0.49	5.53 ± 0.52
SM+PN组	4	7.81 ± 0.18	8.82 ± 0.35	6.98 ± 0.73	6.72 ± 0.51**	6.59 ± 0.41*	6.95 ± 0.53*
	8	7.72 ± 0.13	8.64 ± 0.38**	7.63 ± 0.45**	7.89 ± 0.51**	7.78 ± 0.83**	7.88 ± 0.65**
SP+PN组	4	7.02 ± 0.18	8.68 ± 0.31**	6.73 ± 0.96	6.61 ± 0.82	6.52 ± 0.85	6.41 ± 0.93*
	8	7.99 ± 0.22	8.71 ± 0.23**	7.94 ± 0.99**	7.65 ± 0.87**	7.60 ± 0.88**	7.36 ± 0.96**

与NS组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表3 复方甘西鼠尾注射液对大鼠心肌缺血再灌注心肌收缩幅度的影响 [g, ($\bar{x} \pm s$), n = 10] (1)Tab. 3 The effect of SP+PN on myocardial contractility amplitudes in rats with reperfused ischemic myocardium [g, ($\bar{x} \pm s$), n = 10]

组别	剂量 (mg/mL)	用药前	用药后	缺血(min)				
				0	5	10	15	1
NS组	-	0.90 ± 0.38	0.89 ± 0.41	0.65 ± 0.41	0.70 ± 0.44	0.72 ± 0.33	0.75 ± 0.25	0.79 ± 0.57
SM+PN组	4	0.84 ± 0.25	0.88 ± 0.35*	0.79 ± 0.31*	1.10 ± 0.36	1.25 ± 0.55	1.38 ± 0.46	0.85 ± 0.41
	8	0.82 ± 0.31	0.89 ± 0.33**	0.78 ± 0.34**	0.83 ± 0.45**	1.35 ± 0.24**	1.42 ± 0.45*	1.78 ± 0.53**
SP+PN组	4	0.93 ± 0.37	0.52 ± 0.25**	0.65 ± 0.26**	0.78 ± 0.36**	0.99 ± 0.48**	1.07 ± 0.52**	0.82 ± 0.29
	8	0.89 ± 0.17	0.46 ± 0.21**	0.69 ± 0.32**	0.75 ± 0.23**	0.94 ± 0.31**	1.17 ± 0.32**	1.27 ± 0.41

与NS组比较, *P<0.05, **P<0.01.

表3 复方甘西鼠尾注射液对大鼠心肌缺血再灌注心肌收缩幅度的影响 [g, ($\bar{x} \pm s$), n = 10] (2)Tab. 3 The effect of SP+PN on myocardial contractility amplitudes in rats with reperfused ischemic myocardium [g, ($\bar{x} \pm s$), n = 10]

组别	剂量 (mg/mL)	用药前	用药后	再灌注(min)			
				5	10	20	30
NS组	-	0.90 ± 0.38	0.89 ± 0.41	0.34 ± 0.14	0.29 ± 0.15	0.18 ± 0.12	0.15 ± 0.07
SM+PN组	4	0.84 ± 0.25	0.88 ± 0.35*	0.58 ± 0.37	0.45 ± 0.23	0.47 ± 0.27	0.48 ± 0.23*
	8	0.82 ± 0.31	0.89 ± 0.33**	0.79 ± 0.35**	0.68 ± 0.25**	0.62 ± 0.22**	0.67 ± 0.23**
SP+PN组	4	0.93 ± 0.37	0.52 ± 0.25**	0.62 ± 0.30*	0.47 ± 0.25*	0.46 ± 0.25*	0.47 ± 0.24*
	8	0.89 ± 0.17	0.46 ± 0.21**	0.88 ± 0.28**	0.67 ± 0.18*	0.59 ± 0.12*	0.61 ± 0.11**

与NS组比较, *P<0.05, **P<0.01.

II; 酚酸类化合物如: 丹参素及三七中的人参皂苷均有 Ca^{2+} 拮抗作用及抗氧自由基的作用^[11-16], 复方甘西鼠尾注射液也可能通过类似的机制而保护心脏功能。

[参考文献]

- [1] 郑虎吉,董泽宏,余靖,等. 中药现代研究与应用[M]. 第2版. 北京:学苑出版社,1997:1 099 - 1 115.
- [2] 黄泰康. 常用中药成分与药理手册[M]. 北京:中国医药科技出版社,1994:127 - 134.
- [3] 中国科学院昆明植物所. 云南种子植物名录 [M]. 昆明:云南人民出版社,1984:1 772 - 1 775.
- [4] 中国医学科学院药用植物资源开发研究所, 中国医学科学院药物研究所. 中药志[M]. 北京:人民卫生出版社,1982:226.
- [5] 何洪静. 滇丹参,甘西鼠尾,褐毛甘西鼠尾水提取液对鼠血栓形成及微循环德影响[J]. 天然产物研究与开发,2003,15(2):144 - 151.
- [6] 闫彩珍. 滇丹参,甘西鼠尾,褐毛甘西鼠尾药效学研究 [D]. 昆明:昆明医学院硕士研究生学位论文,2001.
- [7] 闫彩珍. 滇丹参,甘西鼠尾,褐毛甘西鼠尾对离体豚鼠心脏的影响[J]. 昆明医学院学报,2002,22(1):14 - 17.
- [8] 秦剑. 三种鼠尾草注射液对大鼠心肌缺血血流动力学的影响和对心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [D]. 昆明:昆明医学院硕士研究生学位论文,2003.
- [9] 徐述云. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:863 - 886
- [10] 陈奇. 中药药理研究方法[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:522 - 525.
- [11] 金铭惠. 病理生理学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:153 - 154.
- [12] 徐长庆,王孝铭,范劲松,等. 丹参酮IIA对豚鼠单个心肌细胞跨膜电位及L-型钙电流的影响[J]. 中国病理生理杂志,1997,13(1):43 - 47.
- [13] 朱甫祥,刘国美,杨志宏,等. 氧反常心肌细胞内游离钙浓度的变化及丹参素和SOD的影响[J]. 中国病理生理杂志,1999,15(10):877 - 879.
- [14] 雄志刚,陈俊秀,孙家均. 三七总皂甙对心肌动作电位及慢钙通道电流的影响[J]. 中国药理学报,1989,10(2):122 - 125.
- [15] KOKSAL C, SUZER O, BOZKURT A K, et al. Comparison of enoximone, anrinone, or levosimendan enriched St. Thomas' hospital cardioplegic solutions used for myocardial preservation in isolated guinea pig hearts[J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2002, 45(3):93 - 97.
- [16] LIU K, ABE T, SEKINE S, et al. Experimental study on the scavenging effects of ginsenosides on oxygen free radicals using model of hetero topic heart transplantation in rats[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 4(4):188 - 191.

(2014 - 12 - 24 收稿)