

血脉灵组方对急性心肌缺血大鼠的保护

雷健¹, 陶光利²

(1. 第三军医大学新桥医院药学部, 重庆 400037; 2. 重庆市九龙坡区人民医院肾内科, 重庆 400050)

摘要 目的 探讨血脉灵组方对垂体后叶素致大鼠心肌缺血模型的保护作用。方法 将大鼠按随机数字表法分为 7 组, 每组 10 只, 分别为空白对照组、模型对照组、地奥心血康组、实验药物组(血脉灵制首乌大、小剂量组; 血脉灵生首乌大、小剂量组), 灌胃给药, 每天 1 次, 连续 7 d, 其中空白或模型对照组均给予同等体积的纯化水。比较 7 组大鼠心电图, 并检测血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)活性。结果 血脉灵(制首乌)大剂量组能明显降低垂体后叶素引起的心肌缺血大鼠 10, 30, 45 s, 1 min ST 段以及 10, 30, 45 s T 波升高, 血脉灵(制首乌)小剂量组能降低 10 s, 1 min, ST 段以及 10 s T 波升高; 血脉灵(生首乌)大剂量组能明显降低 10 s ST 段以及 10, 45 s T 波升高。血脉灵(制首乌)和血脉灵(生首乌)各剂量组均能降低大鼠血清 LDH、CK 和 MDA 活性, 升高 SOD 活性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 血脉灵组方对垂体后叶素所致大鼠心肌缺血模型具有一定的保护作用。

关键词 血脉灵组方; 垂体后叶素; 缺血, 心肌

中图分类号 R286; R285.5

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)12-1359-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.12.006

Protective Effects of Xuemailing on Acute Myocardial Ischemia in Rats

LEI Jian¹, TAO Guangli² (1. Department of Pharmacy, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Department of Nephrology, Chongqing Jiulongpo People's Hospital, Chongqing 400050, China)

ABSTRACT Objective To study the protective effect of Xuemailing on pituitrin-induced myocardial rats. **Methods** The rats were divided into 7 groups (by means of random number table), 10 rats in each group, namely blank control group, model control group, Di'aoxin xue kang group and experimental groups (Xuemailing prepared fleece flower root high and low dose groups; Xuemailing raw radix polygoni multiflori high and low dose groups), each group was ig administrated once every day for 7 days, Blank control and model control groups were given the same volume of purified water. Effects of 7 groups on T wave and S-T segment were observed, LDH, CK, SOD, MDA activities in serum of rats were determined. **Results** High dose Xuemailing (prepared fleece flower root) significantly decreased the elevation of 10, 30, 45 s, 1 min ST segment and 10, 30, 45 s T wave in the myocardial ischemia rat model. Low dose Xuemailing (prepared fleece flower root) significantly decreased the elevation of 10 s, 1 min ST segment and 10 s T wave of the rat model. High dose Xuemailing (raw radix polygoni multiflori) significantly decreased the elevation of 10 s ST segment and 10, 45 s T wave in the rat model. Xuemailing (prepared fleece flower root) and Xuemailing (raw radix polygoni multiflori) significantly decreased LDH, CK, MDA enzyme activities, and increased SOD enzyme activities of the myocardial ischemia rat model. **Conclusion** Xuemailing can protect the myocardial ischemia rats induced by pituitrin.

KEY WORDS Xuemailing; Pituitrin; Ischemia, myocardial

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病,中医学理论中冠心病属于胸痹范畴,在病机方面,认为经脉闭阻,血行不畅,寒凝、气滞、血瘀、痰饮阻痹胸中,是胸痹心痛病机的关键^[1-2]。血脉灵组方是临床使用多年治疗心血管疾病的经验方,其由黄芪、首乌等多味中药组成,用于缺血性心肌病、心绞痛等,属气阴两虚兼血

瘀型胸痹。血脉灵组方中含有生首乌,国家药品不良反应监测病例报告数据库监测数据提示口服首乌及其成方制剂可能有引起肝损伤的风险,超剂量、长期连续用药等可能会增加此风险,而制首乌的肝损伤风险低于生首乌^[3-6]。笔者设计考察分别含生首乌与制首乌的血脉灵组方对垂体后叶素致大鼠心肌缺血模型的影响,为进一步开发有效的防治心肌缺血药物奠定药效学基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量(180±20) g,重庆市中药研究院实验动物室提供,生产许可证号:SCXK(渝)2012-0006。大鼠饲养于重庆市中药研究院 SPF 级实验动物环境中,环境温度为 23~25 ℃,相对湿度 55%~65%,自由进食饮水,自然昼夜节律光照。实验动物饲养室动物使用许可证号:

收稿日期 2016-12-06 修回日期 2017-02-20

作者简介 雷健(1982-),男,四川乐山人,主管药师,硕士,主要研究方向:药物分析与制剂开发。E-mail: fengxiao218@sina.com。

通信作者 陶光利(1982-),女,重庆人,主治医师,硕士,主要研究方向:肾脏病学。E-mail: 52152203@qq.com。

SYXK(渝)2012-0003。

1.2 药品与试剂

1.2.1 受试药物 血脉灵(生首乌)提取物(含量:每克粉末相当于生药 3.59 g),血脉灵(制首乌)提取物(含量:每克粉末相当于生药 2.98 g)。提取物制备方法:按处方比例称取药材,取 10 倍量水浸泡 0.5 h,煎煮 3 次,每次 1.5 h,合并煎煮液,减压浓缩,真空干燥,得干浸膏,置干燥器中备用。

1.2.2 试剂试药 地奥心血康胶囊(成都地奥制药集团有限公司,批号:1408020);垂体后叶素注射液(南京新百药业有限公司,批号:141001);盐酸肾上腺素注射液[远大医药(中国)有限公司,批号:150307];戊巴比妥钠(Sigma 公司,批号:922L034);超氧化物歧化酶(SOD,南京建成生物工程研究所,批号:20150615);丙二醛(MDA,南京建成生物工程研究所生产,批号:20150617);乳酸脱氢酶(LDH,贝克曼库尔特商贸有限公司生产,批号:AUZ1700);肌酸激酶(CK,贝克曼库尔特商贸有限公司生产,批号:6538)。

1.3 仪器 AW220 型电子天平(日本 SHIMADZU 公司,最小称样量 0.1 mg,最大称样量 220 g);DT-2002A 电子天平(常熟市金羊砝码仪器有限公司,最小称样量 0.01 g,最大称样量 2 000 g);Allegra X-12 型离心机(美国贝克曼库尔特有限公司);7020 型全自动生化测定仪(日本日立集团产业株式会社);BL-420S 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司)。

1.4 动物分组及模型制备 将大鼠按随机数字表法分为 7 组,每组 10 只,分别为空白对照组,模型对照组,地奥心血康组,血脉灵(制首乌)大、小剂量组,血脉灵(生首乌)大、小剂量组,以上 7 组灌胃给药,每天 1 次,连续 7 d。地奥心血康组为 $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,大、小剂量组分别给予 $6, 3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。空白或模型对照组均给予同等体积纯化水。于末次给药后 1 h,用戊巴比妥钠 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉,背位固定,用 BL-420S 生物机能实验系统记录给药前心电图,舌下静脉注射垂体后叶素 $0.75 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ (其中空白对照组给予同体积 0.9%氯化钠溶液),记录 10,30,45 s、1,3,5 min 心电图,分别测量 S-T 段、T 波的电压,计算与给药前心电图的差值。末次测量心电图 6 h 后各组大鼠眼眶静脉取血,离心机 $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min,分离血清,按试剂盒说明书分别测定 LDH、CK、SOD、MDA^[7-9]。

1.5 给药剂量 血脉灵组方的临床剂量为生药 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,计算出大鼠等效剂量为生药 $1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。本实验共涉及两种受试药物(制首乌组提取物,生首乌组提取物),每种受试药物各分为大剂量组与小剂

量组两组(大剂量组给药量为生药 $6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,小剂量组给药量为生药 $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,分别约为人临床剂量的 30,15 倍)。

1.6 统计学方法 采用 SPSS13.0 版统计软件进行分析,数据结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间数据分析采用单因素方差分析,两组间均数比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

实验结果见表 1~3。由表 1 和表 2 可见:与模型对照组比较,血脉灵(制首乌)大剂量组能明显降低垂体后叶素引起的心肌缺血大鼠 10,30,45 s、1 min ST 段以及 10,30,45 s T 波升高,小剂量组能降低 10 s、1 min ST 段以及 10 s T 波升高;血脉灵(生首乌)大剂量组能明显降低 10 s ST 段以及 10,45 s T 波升高。提示含制首乌或生首乌的血脉灵提取物均能有效缓解垂体后叶素引起的大鼠心肌缺血,但以含制首乌的血脉灵提取物比含生首乌的血脉灵提取物效果略强。由表 3 可见:与模型对照组比较,血脉灵(制首乌)和血脉灵(生首乌)2 剂量组均能明显降低垂体后叶素引起心肌缺血大鼠的 LDH、CK 和 MDA 升高,亦能明显升高 SOD 活性。

3 讨论

血脉灵组方主要针对气虚、气血两虚所致的瘀血闭阻心脉、心络血虚,通过益气活血、补肾益精的治疗原则依法组方。血脉灵组方经著名中医解方,功能主治为益气化瘀,补肾益精,用于心绞痛、缺血性心脏病等,属气阴两虚兼血瘀型胸痹,症见胸闷胸痛、心悸气短、倦怠懒言、失眠多梦、舌红少苔等。

急性心肌缺血可能与脑垂体后叶素分泌增多有关,动物大剂量注射垂体后叶素后可使全身血管收缩,冠状动脉痉挛而引起急性心肌缺血,出现异常心电图改变,主要反映在 ST 段、T 波异常及出现心律失常^[10-11]。急性心肌缺血缺氧会产生大量的氧自由基,致使心肌细胞内的 CK、LDH 释放到血液中,而 SOD 活性增强能清除体内过多的氧自由基,MDA 则是氧自由基脂质过氧化的最终产物^[12]。从本实验数据可以看出,血脉灵(制首乌)大剂量组能明显降低垂体后叶素引起的心肌缺血大鼠 10,30,45 s、1 min ST 段以及 10,30,45 s T 波升大,小剂量组能降低 10 s、1 min ST 段以及 10 s T 波升高;血脉灵(生首乌)大剂量组能明显降低 10 s ST 段以及 10,45 s T 波升高。提示含制首乌或生首乌的血脉灵提取物均能有效缓解垂体后叶素引起的大鼠心肌缺血,但以含制首乌的血脉灵提取物比含生首乌的血脉灵提取物效果略强。血脉灵各组提取物可以降低急性心肌缺血大鼠血清 LDH、CK 和 MDA 活

表 1 7 组大鼠 S-T 段的比较

Tab.1 Comparison of S-T segment among seven groups of rats							mv, $\bar{x}\pm s, n=10$
组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	10 s	30 s	45 s	1 min	3 min	5 min
空白对照组	...	0.018±0.012	0.019±0.013	0.023±0.009	0.022±0.017	0.019±0.014	0.016±0.008
模型对照组	...	0.389±0.122 ^{*1}	0.226±0.074 ^{*1}	0.177±0.053 ^{*1}	0.138±0.032 ^{*1}	0.094±0.045 ^{*1}	0.073±0.033 ^{*1}
地奥心血康组	0.3	0.231±0.102 ^{*2}	0.153±0.059 ^{*3}	0.124±0.029 ^{*3}	0.107±0.016 ^{*3}	0.071±0.034	0.069±0.051
血脉灵(制首乌)							
大剂量组	6	0.236±0.079 ^{*2}	0.157±0.038 ^{*3}	0.125±0.025 ^{*3}	0.106±0.021 ^{*3}	0.082±0.024	0.062±0.031
小剂量组	3	0.262±0.128 ^{*3}	0.177±0.067	0.151±0.042	0.112±0.021 ^{*3}	0.090±0.030	0.067±0.028
血脉灵(生首乌)							
大剂量组	6	0.266±0.091 ^{*3}	0.190±0.050	0.143±0.050	0.116±0.034	0.080±0.038	0.065±0.038
小剂量组	3	0.309±0.126	0.204±0.063	0.157±0.058	0.127±0.043	0.092±0.027	0.069±0.045

与空白对照组比较, ^{*1}*P*<0.01;与模型对照组比较, ^{*2}*P*<0.01, ^{*3}*P*<0.05
Compared with blank control group, ^{*1}*P*<0.01;compred with model control group, ^{*2}*P*<0.01, ^{*3}*P*<0.05

表 2 7 组大鼠 T 波的比较

Tab.2 Comparison of T wave among seven groups of rats							mv, $\bar{x}\pm s, n=10$
组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	10 s	30 s	45 s	1 min	3 min	5 min
空白对照组	...	0.018±0.020	0.017±0.014	0.017±0.012	0.015±0.011	0.015±0.014	0.014±0.009
模型对照组	...	0.401±0.113 ^{*1}	0.362±0.114 ^{*1}	0.312±0.114 ^{*1}	0.208±0.095 ^{*1}	0.141±0.062 ^{*1}	0.102±0.047 ^{*1}
地奥心血康组	0.3	0.272±0.114 ^{*2}	0.242±0.112 ^{*2}	0.188±0.083 ^{*2}	0.138±0.059	0.115±0.063	0.087±0.057
血脉灵(制首乌)							
大剂量组	6	0.286±0.102 ^{*2}	0.264±0.088 ^{*2}	0.182±0.072 ^{*3}	0.168±0.067	0.131±0.053	0.089±0.067
小剂量组	3	0.297±0.085 ^{*2}	0.273±0.120	0.207±0.126	0.164±0.079	0.139±0.064	0.097±0.051
血脉灵(生首乌)							
大剂量组	6	0.304±0.092 ^{*2}	0.278±0.140	0.203±0.121 ^{*2}	0.156±0.070	0.130±0.054	0.089±0.044
小剂量组	3	0.361±0.103	0.292±0.127	0.236±0.109	0.194±0.084	0.132±0.058	0.090±0.050

与空白对照组比较, ^{*1}*P*<0.01;与模型对照组比较, ^{*2}*P*<0.05, ^{*3}*P*<0.01
Compared with blank control group, ^{*1}*P*<0.01;compred with model control group, ^{*2}*P*<0.05, ^{*3}*P*<0.01

表 3 7 组大鼠血清 LDH、CK、SOD 和 MDA 的比较

Tab.3 Comparison of the serum levels of LDH,CK,SOD and MDA among seven groups of rats					$\bar{x}\pm s, n=10$
组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	LDH	CK	SOD/	MDA/
		(U · L ⁻¹)		(U · mL ⁻¹)	(nmol · mL ⁻¹)
空白对照组	...	323.12±93.72	386.17±85.52	138.48±24.03	4.27±0.89
模型对照组	...	534.51±107.11 ^{*1}	589.06±134.73 ^{*1}	105.38±22.31 ^{*1}	5.91±0.86 ^{*1}
地奥心血康组	0.3	363.14±98.46 ^{*2}	462.91±130.14 ^{*3}	132.21±17.70 ^{*2}	5.01±0.82 ^{*3}
血脉灵(制首乌)					
大剂量组	6	393.22±114.13 ^{*2}	460.73±109.26 ^{*3}	136.39±19.85 ^{*2}	4.33±0.74 ^{*2}
小剂量组	3	420.54±95.11 ^{*3}	435.92±94.85 ^{*2}	132.01±16.76 ^{*2}	4.73±0.73 ^{*2}
血脉灵(生首乌)					
大剂量组	6	419.33±101.12 ^{*3}	467.66±103.53 ^{*3}	133.78±24.21 ^{*2}	4.64±0.93 ^{*2}
小剂量组	3	431.65±113.53 ^{*3}	471.98±105.76 ^{*3}	125.72±23.62 ^{*3}	4.93±0.97 ^{*3}

与空白对照组比较, ^{*1}*P*<0.01;与模型对照组比较, ^{*2}*P*<0.01, ^{*3}*P*<0.05
Compared with blank control group, ^{*1}*P*<0.01;compred with model control group, ^{*2}*P*<0.01, ^{*3}*P*<0.05

性,以及升高血清 SOD 含量等。机体血清中的 CK、LDH 活性增强是心肌缺血损伤的重要标志,MDA 和 SOD 则反映氧自由基的含量和脂质过氧化程度,提示血脉灵组方保护心肌缺血损伤机制与调节机体氧化-抗氧化酶活性,降低过氧化损伤有关。

参考文献

- [1] 张振千.中医胸痹与冠心病心绞痛的相关性[J].航空航天医药,2010,21(9):1736-1737.
- [2] 李彦斌,张志花,韩立民.冠心病(胸痹心痛)中医文献及病证研究[J].赣南医学院学报,2010,30(2):321-323.
- [3] 罗登旭,王志毅,周智.生首乌致肝损害临床分析[J].实用中医药杂志,2016,32(8):836-837.
- [4] 潘雪梅,房德敏.制首乌致肝损害的研究进展[J].天津药学,2015,27(6):57-62.
- [5] 闫二磊,梁生旺.何首乌肝损伤的研究进展[J].广东药学院学报,2014,30(6):784-787.
- [6] WU X Q, CHEN X Z, HUANG Q C, et al. Toxicity of raw

and processed roots of polygonum multiflorum [J]. Fitoterapia, 2012, 83(2):469-475.

- [7] 李义奎.中药药理实验方法学[M].2版.上海:上海科学技术出版社,2006:313-314.
- [8] 马生龙,靳国恩,李生花.二十味沉香丸对垂体后叶素致大鼠心肌缺血的保护作用[J].华西药学杂志,2015,30(6):663-665.
- [9] 徐晓燕,李颖,王伟,等.丹皮总苷对急性心肌缺血损伤小鼠的保护作用[J].医药导报,2015,34(9):1158-1160.
- [10] 卢志强,张艳军,崔广智,等.心肌缺血模型的制作方法研究进展[J].中国药理学通报,2012,28(8):1053-1057.
- [11] ZIMETBAUM P J, JOSEPHSON M E. 临床心脏电生理基础与精要[M].郭继鸿,译.天津:天津科技翻译出版公司,2010:10.
- [12] 林荣,郭继鸿.心血管疾病的现代观点[M].北京:北京大学医学出版社,2005:59-60.

2017 年特邀审稿专家

《医药导报》杂志特邀审稿专家(按姓氏笔画排序):

万定荣	王云甫	王龙	王晞	王焱林	平成斌	朱萱萱	吕永宁	师少军	伍三兰
任秀华	阮金兰	刘亚妮	刘红	李勇	刘勇	肖玉秀	陈静	陈玲	陈婧
陈玉华	陈辉	陈鹰	陈怡禄	余国龙	何花	汪震	张垚	张传汉	张庆
杨晓燕	杨杰	金卫东	周红	郑航	郑恒	屈建	胡振红	胡军	胡立群
费路华	施春阳	桂玲	徐翔	倪明	郭红星	龚时薇	黄利红	黄仲义	崔向丽
葛卫红	韩勇	董骏武	褚燕琦	褚倩	谭婧	熊微	熊盛道	潘勇军	薛洪源
戴晓芳	魏宇森	魏玉杰							

衷心感谢审稿专家对我刊的悉心指导和大力支持!

《医药导报》编辑部