

dation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council[J]. *Circulation*, 2008, 118(23): 2452-2483

6 李南, 张东, 王育珊, 等. 心肺复苏后多器官功能障碍综合征的临床分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19(7): 680-683

7 陆国平, 程晔. 复苏后综合征的预后判断及相关因素[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(06): 415-418

8 易勇, 唐文渊, 田加坤. 血浆渗透压监测在中、重型颅脑外伤治疗中的价值[J]. *创伤外科杂志*, 2005, 7(4): 258-260

9 赵武. 低渗性脑病 26 例临床分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(26): 3319-3319

10 关颖, 冯立群. 急性脑卒中与血浆渗透压水平关系的临床研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(7B): 2280-2282

11 沈健, 智睿, 李小军. 急性肾损伤患者血浆渗透压的变化及其临床意义[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2008, 28(6): 1035-1036

12 卢钦安, 刘杉, 胡宝森. 糖尿病非酮症高渗性昏迷患者的预后与有效渗透压的关系[J]. *临床急诊杂志*, 2008, 9(1): 38-39

13 纪明锁, 任新生, 徐杰, 等. 胶体渗透压监测在危重患者中的临床应用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(8): 882-884

(收稿日期: 2014-12-03)

(修回日期: 2014-12-25)

桂红胶囊抗心肌缺血实验研究

石仲歌 孙明江 任赵燕 孙晓伟

摘要 **目的** 研究桂红胶囊对缺血心肌的保护作用。**方法** 采用小鼠常压耐缺氧实验及垂体后叶素(Pit)致大鼠急性心肌缺血模型,观察桂红胶囊对缺血心肌的保护作用。**结果** 桂红胶囊(0.278、0.555、1.110g/kg)均能显著延长小鼠常压耐缺氧条件下的存活时间,桂红胶囊(0.140、0.278、0.556g/kg)能拮抗 Pit 引起的心电图变化。**结论** 桂红胶囊对缺血心肌具有保护作用。

关键词 桂红胶囊 心肌缺血 药理研究

中图分类号 R285

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.027

Experimental Study of Guihong Capsule on Myocardial Ischemia. Shi Zhongge, Sun Mingjiang, Ren Zhaoyan, et al. College of pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong 250355, China

Abstract Objective To study the protective effects of Guihong capsule against myocardial ischemia in rats. **Methods** The protective effects of Guihong capsule against myocardial ischemia were observed in mice by recording their survival time under closed normobaric hypoxia and in SD rats with myocardial ischemia induced by pituitrin (Pit) injection. **Results** Guihong capsule (0.278, 0.555, 1.110 g/kg) could significantly prolonged the survival time of mice under closed normobaric hypoxia. At 0.140, 0.278 and 0.556 g/kg, Guihong capsule could significantly antagonized pituitrin-induced ECG changes. **Conclusion** Guihong capsule may offer protection against myocardial ischemia in animal models.

Key words Guihong capsule; Myocardial ischemia; Pharmacological research

冠心病心绞痛所出现的临床症状与中医古籍所记载的“胸痹”、“厥心痛”等相似。如《内经》“心痛者、胸中痛、胁支满、肋下痛、膺背肩胛间痛”,《金匱要略》中有“胸痹不得卧,心痛彻背”等记载。这些均认为是由于气滞血瘀、血脉淤塞所致,在治疗上常采用活血化瘀、宣痹通阳类药物。中药新药制剂桂红胶

囊,是基于现代研究所提出的冠心病气(阳)虚是本,气滞、瘀阻、络痹是标,久病入络的病机特点,通过温阳通络、活血化瘀,使气壮阳通、血行络畅,以达到治疗的目的^[1]。该药由桂枝、红景天、银杏叶、绞股蓝和罗勒等中药组成。本实验通过复制缺氧模型和 Pit 致大鼠急性心肌缺血模型,旨在从心肌缺血、缺氧方面探讨该药改善心血管的作用,为其临床应用提供理论依据。

材料与方法

1. 药品:桂红胶囊,浸膏,由山东中医药大学药剂教研室提供,临床日服 2.7g;复方丹参滴丸(产品批号:131103),由天

基金项目:山东省博士后创新基金资助项目(115480);济南市科技计划项目(201202043)

作者单位:250355 济南,山东中医药大学药理学系

通讯作者:孙明江,电子信箱:13869180658@163.com

士力制药集团股份有限公司生产;盐酸异丙肾上腺素注射液(ISO)(批号:130701),由上海禾丰制药有限公司生产;钠石灰(批号:20131020),由上海纳辉干燥试剂厂生产;垂体后叶注射液(批号:130303),由上海第一生化药业有限公司生产。

2. 动物:昆明种小鼠,SPF级,体重18~22g,雄性;SD大鼠,SPF级,体重180~220g,雄性。以上动物均由山东鲁抗动物实验中心提供,实验动物许可证号:SCXK(鲁)20080002。

3. 仪器:KENZ-ECG-103型心电图机(购自日本SUZUKEN);YP600型电子天平(购自上海精科天平);JA5003N型电子天平(购自上海精密科学仪器有限公司)。

4. 方法:(1)小鼠常压耐缺氧实验^[2,3]:雄性小鼠75只,随机分为5组,每组15只。以复方丹参滴丸为阳性药对照,设高剂量组1.110g/kg,中剂量组0.555g/kg,低剂量组0.278g/kg;阳性给药组0.166g/kg,生理盐水组20ml/kg。以上各药均用1% CMC-Na溶液溶解。灌胃给药,每天1次,连续5天,期间自由饮水摄食。于第6天上午称重,各组选取10只体重相等或相差不超过2g的小鼠(20~22g)进行实验。筛选出的各组小鼠按原剂量灌胃给药,30min后皮下注射ISO 20g/kg,之后15min,分别将小鼠放于250ml磨口广口瓶中,内置15g钠石灰,加盖密封,以最后一次呼吸为指标,秒表记录小鼠至死亡的时间。(2)Pit致大鼠急性心肌缺血实验^[2]:取大鼠50只,雄性,体重180~220g,随机分为5组,分别为桂红胶囊高、中、低3个剂量组,阳性给药组和生理盐水组。各药均用1% CMC-Na溶液溶解,分别配成桂红胶囊溶液0.556、0.278和0.140g/kg,复方丹参滴丸0.083g/kg和生理盐水10ml/kg。灌胃给药,每日1次,连续8天。于末次灌胃1h后,用20%乌拉坦麻醉,背位固定,记录正常Ⅱ导联心电图(标准电压1mV=20mm,纸速50mm/s)。然后由大鼠舌下静脉注射Pit 6U/kg,10s内注射完。立即记录0、15、30s,以及1、2、3、4、5min的心电图。比较给予Pit前后T波的变化,计算变化值(无论T波升高还是降低,取变化绝对值)。T波高度以PR段为基线测量,各时间点测5个连续波型,取其平均值。

5. 统计学方法:数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,单因素、多因素方差分析,用SPSS 17.0统计软件进行处理,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 对小鼠常压耐缺氧的影响:统计结果见表1。由表1可以看出,对于灌服桂红胶囊的高剂量组、中剂量组、低剂量组和阳性对照组小鼠,其耐缺氧时间明显增加。与生理盐水组小鼠相比,阳性对照组和桂红胶囊低剂量组差异有统计学意义($P < 0.05$),桂红胶囊中剂量和高剂量组差异亦有统计学意义($P < 0.01$);与阳性对照组小鼠比较,桂红胶囊3个剂量对小鼠耐缺氧时间差异无统计学意义。

2. 对Pit致急性心肌缺血大鼠心电图的影响:结果见表2。注射Pit后各组大鼠均出现T波变化,从0~15s T波显著高耸,30s后T波降低、低平、倒置,心率减慢,甚至出现心律失常。结果表明,桂红胶囊各剂量均可不同程度地对抗Pit所致大鼠心肌缺血损伤,其中桂红胶囊中剂量组和高剂量组可非常显著($P < 0.01$)地对抗15、30s T波位移变化,低剂量组对30s~2min T波位移变化差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 桂红胶囊对小鼠常压耐缺氧的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	剂量(g/kg)	耐缺氧时间(min)
生理盐水组	10	—	21.41 ± 2.19
阳性对照组	10	0.166	24.93 ± 3.60*
低剂量组	10	0.278	25.16 ± 4.82*
中剂量组	10	0.555	26.74 ± 4.21**
高剂量组	10	1.110	27.38 ± 1.74**

与生理盐水组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表2 桂红胶囊对Pit致急性心肌缺血大鼠心电图T波位移的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	ΔT (mV)							
		0s	15s	30s	1min	2min	3min	4min	5min
生理盐水组	—	0.070 ± 0.046	0.144 ± 0.106	0.113 ± 0.071	0.089 ± 0.054	0.090 ± 0.059	0.060 ± 0.051	0.058 ± 0.036	0.043 ± 0.038
	0.083	0.034 ± 0.028	0.086 ± 0.043*	0.052 ± 0.040**	0.028 ± 0.029**	0.038 ± 0.033*	0.049 ± 0.045	0.037 ± 0.034	0.048 ± 0.048
复方丹参滴丸组	0.140	0.099 ± 0.060	0.107 ± 0.062	0.062 ± 0.048*	0.043 ± 0.020*	0.040 ± 0.025*	0.048 ± 0.057	0.044 ± 0.045	0.041 ± 0.062
	0.278	0.096 ± 0.068	0.063 ± 0.043**	0.056 ± 0.032**	0.043 ± 0.011*	0.044 ± 0.020*	0.064 ± 0.015	0.062 ± 0.023	0.059 ± 0.021
桂红胶囊组	0.556	0.086 ± 0.128	0.054 ± 0.044**	0.047 ± 0.033**	0.028 ± 0.021**	0.042 ± 0.034*	0.057 ± 0.041	0.044 ± 0.045	0.039 ± 0.032

与生理盐水组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;|ΔT|=注射Pit后各时间点T波高度值-注射前正常T波高度值

讨 论

桂红胶囊方中桂枝辛温,温经通脉,通阳化气,化气以促阳气化生,激发心脏正常运行,乃心病之要药,为方中君药;红景天性寒、味涩、善润肺、能补肾、理气养血,力助桂枝活血通络,为臣药;银杏叶、绞股蓝活血化瘀、舒脉活络;罗勒味辛、微苦,性微温,归肺、脾、

胃、大肠经,其芳香升散,有活血行气、解毒消肿之用,可以加强君药活血祛瘀、疏脉通络之功,为方中之佐使。诸药共成温经散寒,活血祛瘀之功,能有效改善冠心病(胸痹)阳虚气滞、络脉痹阻证候类型诸症。

现代研究认为,冠心病心绞痛症状是由于冠脉硬化病变使管腔狭窄60%以上,导致心肌缺血,从而造

成心肌需氧量和供氧量之间的不平衡。对心肌缺血有治疗作用的中药按其有效成分可划分为黄酮类、皂苷类、生物碱类和挥发油等。桂红胶囊中君药桂枝,内含桂油和桂皮醛,能扩张皮肤血管,具解痉、镇痛、强心的作用。红景天的主要成分红景天苷,可以有效减少受损细胞酶的释放,保持细胞结构完整,维持细胞膜的相对稳定,保护细胞不受氧自由基的损伤,提高心肌细胞的存活率。

实验表明,红景天苷对急性缺血心肌和氧化损伤的心肌细胞均有明显的保护作用^[4]。银杏总黄酮为银杏叶提取物的主要成分,可以增加冠状动脉血流量,减少心肌细胞膜电子传递异常和氧自由基的产生,降低心肌耗氧量,改善心脏缺血状态。绞股蓝的主要成分绞股蓝皂苷,能对抗氧自由基对心脏的损伤,保护心肌细胞膜的完整性,改善急性缺血心肌的舒张功能^[5,6]。罗勒提取物中的挥发油成分具清除氧自由基的能力,其抗血小板聚集作用强于阿司匹林,并可显著延长凝血时间^[7~9]。

心肌缺血可产生一系列的生理病理变化。心肌缺血时因血流量的减少,心肌不能获得足够的氧而导致心肌缺氧。小鼠常压耐缺氧实验,由于其方法简便易行,结果稳定可靠,是初步筛选抗心肌缺血药物的基本方法^[2]。实验结果显示,桂红胶囊能明显延长小鼠在密闭广口瓶中的存活时间,提高小鼠对常压缺氧的耐受力,表明桂红胶囊能降低组织耗氧量,推测可能通过降低心肌耗氧从而保护缺血心肌。

Pit 所致大鼠急性心肌缺血实验是研究抗心肌缺血药物的一个重要而经典的动物模型,动物大剂量静脉注入 Pit,冠状动脉痉挛性收缩导致心肌供血障碍而产生急性心肌缺血,出现异常心电图改变,主要反应在 ST 段、T 波异常以及出现心律失常。Pit 引起的心电图变化可分为两期:第 1 期,注射后 5~20s, T 波显著高耸;ST 段抬高,甚至出现单项曲线。第 2 期,

注射后 30s 至数分钟, T 波降低、平坦、双相或倒置;ST 段无明显改变。有时心律不齐,心率减慢,持续数分钟或十几分钟。凡能防止或减轻第 1 期或第 2 期心电图变化的药物,可认为对此模型有效^[2]。本实验结果表明,各剂量组的桂红胶囊均能对抗 Pit 引起的心电图变化,推测桂红胶囊可以拮抗冠脉痉挛,改善心肌供血。

综上所述,桂红胶囊能够显著改善心肌缺血缺氧的损伤,具有抗心肌缺血的作用,其抗心绞痛可能与其活血化瘀、改善血流、降低心肌耗氧量有关。

参考文献

- 1 邓华亮,王玉娟,张少军,等.桂红胶囊治疗冠心病稳定型劳累性心绞痛临床研究[J].山东中医杂志,2014,33(1):19-21
- 2 李仪奎,金若敏,王钦茂.中药药理试验方法学[M].2版.上海:上海科学技术出版社,2006:311-314
- 3 李倩,孙远岭.通腑方对小鼠耐缺氧作用的研究[J].中医药信息,2010,27(2):32-33
- 4 颜天华,马莹,杨伟,等.红景天苷对大鼠急性心肌缺血和乳鼠心肌细胞的保护作用[J].时珍国医国药,2009,20(3):693-695
- 5 吴德跃,林辉,周玖瑶.中医药抗心肌缺血治疗研究进展[J].新中医,2014,46(1):187-190
- 6 Hang TH, Li Y, Razmovski - Naumovski V, et al. Gypenoside XLIX isolated from *Gynostemma pentaphyllum* inhibits nuclear factor - kappa B activation via a PPAR - alpha - dependent pathway[J]. J Bioed Sci, 2006,13(4): 535 - 548
- 7 胡尔西丹·伊麻木,热娜·卡斯木,阿吉艾克拜尔·艾萨.罗勒子挥发油成分及抗氧化活性分析[J].安徽农业科学,2012,40(2):752-754
- 8 Tohti I, Tursun M, Umar A, et al. Aqueous extracts of *Ocimum basilicum* L. (sweet basil) decrease platelet aggregation induced by ADP and thrombin in vitro and rats arterio - venous shunt thrombosis in vivo [J]. Thromb Res, 2006,118(6):733-739
- 9 Singh S, Rehan HM, Majumdar DK. Effect of *Ocimum sanctum* fixed oil on blood pressure, blood clotting time and pentobarbitone - induced sleeping time[J]. J Ethnopharmacol, 2001,78(2-3): 139 - 143

(收稿日期:2014-11-14)

(修回日期:2014-11-27)

欢迎订阅 2015 年《医学研究杂志》

《医学研究杂志》每册定价 10 元,全年 120 元(含邮费)。每月 25 日出版,国内外公开发行人。邮发代号:2-590。全国各地邮局均可订阅,也可通过编辑部订阅。