

芪龙胶囊对犬急性心肌缺血的影响

李磊¹ 徐立¹ 李振² 金龙¹ 葛争艳¹ 史跃¹ 马彦雷¹ 刘建勋¹

(1 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 中药药理北京市重点实验室, 北京, 100091; 2 济宁华能制药厂有限公司, 济宁, 272100)

摘要 目的: 观察芪龙胶囊对犬急性心肌缺血、心肌梗死的保护作用。方法: 采用犬冠脉前降支结扎的方法建立犬急性心肌缺血模型。36 只犬随机分为 6 组, 每组 6 只动物, 分别为: 模型对照组, 合心爽组 (0.5 mg/kg), 复方丹参片 (0.24 片/kg) 组, 芪龙胶囊 256、128 及 64 mg/kg 剂量组; 采用心外膜电图标测心肌缺血范围及程度, 定量组织学 (N-BT 染色法) 测定心肌梗死范围, 超声多普勒血流计测定心脏冠脉血流量, 血气分析仪测定心肌耗氧量, 全自动生化分析仪测定血清肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH) 的变化。结果: 芪龙胶囊经十二指肠给药可明显减少 N-BT 所示的犬心肌梗死面积/心室面积的比率; 明显减轻由心外膜电图标测的心肌缺血程度 (药后 15 min ~ 180 min), 与模型组比较均有显著差异; 可减小由心外膜电图标测的心肌缺血范围 (药后 15 min ~ 180 min); 增加冠脉流量 (药后 30 min ~ 45 min); 对心肌缺血及心肌梗死引起的血清 CK、LDH 活性升高有明显抑制作用, 对急性心肌缺血后动脉、静脉血氧含量未见明显影响。结论: 芪龙胶囊对犬急性心肌缺血模型表现出较好的心肌保护作用, 可能与增加冠脉血流量, 改善心肌供血有关。

关键词 急性心肌缺血; 动物模型; 犬; 冠脉流量; 芪龙胶囊

Effects of Qilong Capsule on Anesthetized Canine Experimental Myocardial Infarction

Li Lei¹, Xu Li¹, Li Zhen², Jin Long¹, Ge Zhengyan¹, Shi Yue¹, Ma Yanlei¹, Liu Jianxun¹

(1 Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Beijing 100091, China; 2 Jining Huaneng Pharmaceutical Factory Limited Company, Ji'ning 272100, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Qilong capsule on acute myocardial ischemia (AMI) in the anesthetized dogs. **Methods:** Thirty-six dogs were randomized into six groups ($n = 6$), model group, Herbesser (0.5 mg/kg) group, Compound Danshen tablet (0.24 tablet/kg) group, Qilong capsule 256, 128, 64 mg/kg group. Acute myocardial ischemia model were established by ligating left anterior descending coronary arteries (LAD) of dogs. Changes of ST segment were determined by epicardial electrocardiogram (ECG), and coronary blood flow (CBF) were measured by ultrasonic Doppler flow meter. Myocardial oxygen consumption was measured by automatic blood gas analyzer, and serum creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) were observed by fully automatic biochemical analyzer. Myocardial infarct size was assessed by nitro blue tetrazolium (N-BT) staining. **Results:** Administration of Qilong capsule reduced the myocardial infarct area/left ventricle area significantly compared with model group. Administration of Qilong capsule improved the ECG performance of Σ -ST from 15 min ~ 180 min after the administration, and decreased the area of acute myocardial ischemia (N-ST) from 15 min ~ 180 min after the administration. Qilong capsule can also increase blood flow of coronary artery from 30 min to 45 min after the administration. Compared with model group, Qilong capsule decreased serum CK and LDH significantly. Qilong capsule had no significant influence on blood oxygenation content. **Conclusion:** Qilong capsule protects myocardium in canine experimental myocardial infarction models, probably through proving blood supply of the cardiac muscle.

Key Words Acute myocardial ischemia (AMI); Animal model; Canine; Flow of coronary artery; Qilong capsule

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.007

冠心病的发病率及死亡率居高不下, 是全球范围内严重威胁人类健康的重大疾病^[1]。心外膜冠状动脉狭窄所致的心肌供血不足被认为是冠心病的主要病因。如何有效的防治冠心病心绞痛一直是医学界的重要课题, 虽然现代医学的药物治疗、介入及

外科手术等治疗手段日渐成熟, 但仍存在着一些如冠脉介入术后无复流及再狭窄、药物治疗耐受及不良反应等问题, 因此寻找具新的治疗方案具有十分重要的意义^[2]。中医药在临床治疗冠心病显示出一定的疗效优势, 这得益于其作用靶点多、层次多的特

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 项目 (2015CB554405); 国家科技重大专项“重大新药创制” (2017ZX09301018)

作者简介: 李磊 (1982.05—), 男, 博士, 助理研究员, 研究方向: 心血管药理学研究, E-mail: lilei0502@126.com

通信作者: 刘建勋 (1955.03—), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 药理学研究, E-mail: liujx0324@sina.com

点^[3-4]。芪龙胶囊来源于古方补阳还五汤,由黄芪、丹参、地龙、当归、川芎、红花等组成,具有益气活血、化瘀通络之功,临床用于缺血性中风中经络气虚血瘀证。在临床应用过程中发现该药物除了在治疗脑血管疾病具有较好的疗效,还可以有效缓解冠心病心绞痛、改善心电图及血液流变学^[5-7]。芪龙胶囊治疗冠心病的实验研究尚无报道,故本研究采用犬急性心肌缺血模型,通过心外膜电图标测心肌缺血范围及程度,定量组织学(N-BT染色法)测定心肌梗死范围,动态比较冠脉血流量、心肌耗氧量及相关血液生化指标变化,综合研究芪龙胶囊对犬急性心肌缺血的影响,为临床应用提供实验依据和理论参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 健康成年犬 36 只,雌雄兼用,体质量(10.97 ± 1.98) kg,由北京沙河通利试验动物养殖场提供,许可证编号:SCXK(京)2010-004。

1.1.2 药物 芪龙胶囊(济宁华能制药厂生产,批号:120304),临床用量 2 粒/次,3 次/d。盐酸地尔硫卓片(合心爽,天津田边制药有限公司生产,批号:1107050)。中药对照药:复方丹参片(上海雷允制药有限公司生产,批号:110617),临床用量为 3 片/次,实验剂量:0.24 片/kg。

1.1.3 试剂与仪器 SC-3 型电动呼吸机,上海医疗设备厂生产。MP-150 型多 16 道生理记录仪,美国 Biopac 公司。固定式心外膜电极,本研究室自制。T402 型血管血流模块超声血流仪,美国 Triton 公司。OMNI S2 型血气分析仪,奥地利 Roche 公司。RA-1000 型全自动生化分析仪,美国 Technico 公司。HPIAS-1000 型医学图像分析系统,北京利金阳科技发展有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 犬急性心肌缺血模型的建立^[8] 动物经戊巴比妥钠(30 mg/kg)静脉麻醉,气管插管,连接呼吸机;左侧第四肋间开胸,暴露心脏,剪开心包,做心包床;分离冠状动脉左旋支,放置 TS420 型超声多普勒 1.5 PRB 型探头,测定心脏冠脉血流量(CBF);分离冠状动脉前降支中段,穿线以备结扎,造成急性实验性心肌缺血模型;缝置多点固定式心外膜电极(30 个标测点),用于描记心外膜电图(EECG),结果记录于 MP-150 多导生理记录仪。经颈外静脉插管至冠状静脉窦,并行颈总动脉插管,分别用于抽取冠状静脉窦血及动脉血。结扎冠脉前降支稳定 15 min 后,心外膜电图出现明显 ST 段抬

高为模型成功。模型成功动物随机分为 6 组:模型对照组,合心爽(5 mg/kg)组,复方丹参片(0.24 片/kg)组,芪龙胶囊 256、128 及 64 mg/kg 剂量组,每组 6 只动物。

1.2.2 给药方法 手术完毕后,待所观察指标稳定后,记录药前值,采集数据后,实验药物用生理盐水配制成同体积(3 mL/kg),经十二指肠给药,模型组给予等体积生理盐水。

1.2.3 检测指标与方法

1.2.3.1 心外膜电图测定 首先记录未结扎冠脉前降支前心外膜电图,结扎冠状动脉前降支稳定 15 min 后进行记录,作为给药前对照值,经十二指肠给予实验药物或生理盐水,于药后 15、30、45、60、90、120、180 min 记录 EECG,以 S-T 段升高大于 2 mV 为判断标准,计算心肌缺血程度(Σ -ST:S-T 段升高总 mV 数)及心肌缺血范围(N-ST:S-T 段升高总点数)。

1.2.3.2 冠脉血流量测定 分别于缺血前、缺血 15 min(药前)、药后 15、30、45、60、120、180 min 记录测定冠脉血流量(CBF),利用公式计算每 100 g 心肌血流量(MBF): $MBF = (CBF / \text{心脏重量}) \times 100 \times 3$ 。

1.2.3.3 血氧含量测定 分别于缺血前、缺血 15 min(药前)、药后 15、30、60、120、180 min 取冠状静脉窦血及动脉血,测定冠状静脉窦血氧含量(VO_2)及动脉血氧含量(AO_2)。

1.2.3.4 血液生化指标测定 分别于缺血前、缺血 15 min(药前)、药后 15、30、60、120、180 min 抽取静脉血 3 mL,1 600 × g 离心 10 min,分离血清,采用全自动生化分析仪测定血清肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)活性。

1.2.3.5 心肌梗死范围测定 药后 180 min 记录完毕,立即取下心脏,生理盐水冲洗,称重,心脏结扎线下,平行于冠状沟均匀地将心室部分切成 5 片,置于硝基四氮唑兰(N-BT)染液中,常温染色 15 min。医学图像分析系统测量每片心肌双侧的梗死区(N-BT 非染色区)与非梗死区(N-BT 染色区),记录每片心肌的心室区总面积和梗死区总面积,计算梗死区占心室的百分比。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计学处理,实验结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)方法,组间两两比较,采用 LSD 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对犬心肌缺血程度(Σ -ST)的影响 模型组在

结扎冠状动脉后,心电图表现出 Σ -ST 急剧上升,在结扎 15 min 后达到峰值,并在结扎后 30 ~ 45 min 表现出较高水平。随着结扎时间变长,由于心脏代偿性调节,心电图出现下降趋势,但仍维持在一定水平。经十二指肠给药,阳性药合心爽明显降低心肌缺血程度(Σ -ST),与对照组比较药后 Σ -ST 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。中药对照药复方丹参片组给药同样有明显的降低 Σ -ST 的趋势,在药后 15 ~ 30 min、60 ~ 90 min 时与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。芪龙胶囊各剂量组均有减轻心肌缺血程度(Σ -ST)的作用,差异有统计学意义($P < 0.05$),且具有一定的量效关系。芪龙胶囊 256 mg/kg 剂量组动物 Σ -ST 从给药后 15 min 起开始下降,药物作用随给药时间的延长而增加,药后 90 min、120 min 和 180 min 分别下降了 11.60%、20.46% 及 30.35%,与药前及与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。芪龙胶囊 128 mg/kg 剂量组动物在药后 120 min 和 180 min 时, Σ -ST 下降了

18.98% 和 26.9%,与药前及与模型对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。芪龙胶囊 64 mg/kg 剂量组动物在药后 180 min 时 Σ -ST 与药前及与模型对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 对犬心肌缺血程度(N-ST)的影响 模型对照组给予生理盐水后,心肌缺血范围(N-ST)无明显改变。合心爽药后较模型对照组动物心肌缺血范围(N-ST)有所减小,其中 60 ~ 180 min 与模型对照组比较 N-ST 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。复方丹参片药后也有降低 N-ST 的趋势,其中 60 ~ 180 min 与对照组比较 N-ST 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。芪龙胶囊药后各剂量组均可见 N-ST 小幅度降低,其幅度约 3% ~ 10% 左右,其中 256 mg/kg 及 128 mg/kg 剂量组药后 15 ~ 180 min,64 mg/kg 剂量组药后 45 ~ 180 min,心肌缺血范围(N-ST)与模型对照组比较有明显差异,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 对犬急性心肌缺血心外膜电图 ST 段升高总和(Σ -ST)的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	药前值 (变化率)	药后						
		15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
模型对照组($n=6$)	191.7 $\pm$ 90.6	249.3 $\pm$ 82.3 *	255.0 $\pm$ 104.7 *	225.0 $\pm$ 87.5	226.5 $\pm$ 90.8	215.5 $\pm$ 74.7	207.7 $\pm$ 74.3	195.3 $\pm$ 75.3
	—	136.9 $\pm$ 29.7	135.5 $\pm$ 28.0	120.6 $\pm$ 24.1	121.1 $\pm$ 27.0	116.7 $\pm$ 23.7	112.3 $\pm$ 27.4	104.3 $\pm$ 23.8
合贝爽组($n=6$)	230.2 $\pm$ 82.7	212.5 $\pm$ 65.1	199.2 $\pm$ 70.7	197.5 $\pm$ 78.0	193.2 $\pm$ 75.0	184.3 $\pm$ 67.6 *	175.2 $\pm$ 63	159.8 $\pm$ 65.7
	—	94.9 $\pm$ 19.1 Δ	87.8 $\pm$ 20.4 $\Delta\Delta$	87.1 $\pm$ 28.0	84.5 $\pm$ 20.3 Δ	81.8 $\pm$ 19.5 Δ	79.0 $\pm$ 25.6	73.1 $\pm$ 32.0
复方丹参片组($n=6$)	201.3 $\pm$ 58	196.7 $\pm$ 52.0	192.8 $\pm$ 56.7	189.5 $\pm$ 55.3	180.3 $\pm$ 48.0	172.7 $\pm$ 47.1	157.0 $\pm$ 46.3	150.7 $\pm$ 48.5 *
	—	98.7 $\pm$ 13.7 Δ	97.3 $\pm$ 18.8 Δ	95.1 $\pm$ 15.4	90.8 $\pm$ 13.3 Δ	88.1 $\pm$ 20.2 Δ	80.2 $\pm$ 20.4 Δ	76.1 $\pm$ 17.9 Δ
芪龙胶囊 256 mg/kg 组($n=6$)	297.3 $\pm$ 106.8	266.7 $\pm$ 112.7 *	266.0 $\pm$ 93.6	259.5 $\pm$ 92.7 *	257.8 $\pm$ 91.3	254.8 $\pm$ 84.0 *	234.5 $\pm$ 82.9 **	200.7 $\pm$ 62.7 *
	—	87.9 $\pm$ 9.1 $\Delta\Delta$	91.7 $\pm$ 15.8 $\Delta\Delta$	88.5 $\pm$ 12.1 Δ	88.9 $\pm$ 17.7 Δ	88.4 $\pm$ 15.9 Δ	79.5 $\pm$ 6.9 Δ	69.7 $\pm$ 10.7 $\Delta\Delta$
芪龙胶囊 128 mg/kg 组($n=6$)	207.0 $\pm$ 51.1	196.8 $\pm$ 66.5	193.7 $\pm$ 63.9	194.0 $\pm$ 67.2	196.2 $\pm$ 57.9	177.8 $\pm$ 57.5	169.2 $\pm$ 46.3 **	149.5 $\pm$ 35.5 **
	—	92.9 $\pm$ 18.6 Δ	91.6 $\pm$ 17.4 $\Delta\Delta$	90.9 $\pm$ 17.9 Δ	93.3 $\pm$ 11.7 Δ	84.5 $\pm$ 14.6 Δ	81.0 $\pm$ 8.1 Δ	73.1 $\pm$ 8.2 Δ
芪龙胶囊 64 mg/kg 组($n=6$)	279.0 $\pm$ 142.1	259.5 $\pm$ 129.7 *	259.7 $\pm$ 131.2	259.8 $\pm$ 124.1	253.8 $\pm$ 116.4	240.2 $\pm$ 102.1	215.8 $\pm$ 84.2	186.7 $\pm$ 70.1 *
	—	93.2 $\pm$ 5.6 $\Delta\Delta$	93.3 $\pm$ 8.4 $\Delta\Delta$	94.6 $\pm$ 7.8 Δ	93.5 $\pm$ 12.1 Δ	89.8 $\pm$ 14.7 Δ	82.1 $\pm$ 18.1 Δ	71.2 $\pm$ 12.8 Δ

注:与药前自身比较,* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$

表 2 对犬急性心肌缺血心外膜电图 ST 段升高总个数(N-ST)的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	药前值 (变化率)	药后						
		15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
模型对照组($n=6$)	27.33 $\pm$ 3.08	29.00 $\pm$ 2.45	28.83 $\pm$ 2.86	28.83 $\pm$ 2.40	29.00 $\pm$ 2.45	29.50 $\pm$ 1.22	29.33 $\pm$ 1.21	28.83 $\pm$ 1.94
	—	106.7 $\pm$ 9.4	105.9 $\pm$ 9.8	106.1 $\pm$ 9.5	106.7 $\pm$ 9.4	108.8 $\pm$ 10.2	108.3 $\pm$ 10.9	106.1 $\pm$ 7.9
合贝爽组($n=6$)	29.33 $\pm$ 1.21	28.83 $\pm$ 1.17	28.67 $\pm$ 1.03	28.50 $\pm$ 1.22	28.50 $\pm$ 1.22	28.00 $\pm$ 1.55 *	27.67 $\pm$ 1.806 *	27.17 $\pm$ 2.64
	—	98.30 $\pm$ 2.8	97.80 $\pm$ 2.7	97.20 $\pm$ 3.9	97.20 $\pm$ 3.9 Δ	95.50 $\pm$ 3.5 Δ	94.30 $\pm$ 5.1 Δ	92.70 $\pm$ 8.5 Δ
复方丹参片组($n=6$)	27.00 $\pm$ 3.29	26.50 $\pm$ 3.83	25.33 $\pm$ 3.44	25.50 $\pm$ 3.73	25.67 $\pm$ 3.83	24.33 $\pm$ 4.18	23.83 $\pm$ 4.36	24.00 $\pm$ 4.56
	—	98.10 $\pm$ 6.8	94.00 $\pm$ 9.0	94.40 $\pm$ 8.3 Δ	95.00 $\pm$ 8.0 Δ	90.10 $\pm$ 11.1 Δ	88.30 $\pm$ 12.6 Δ	88.80 $\pm$ 12.4 Δ
芪龙胶囊 256 mg/kg 组($n=6$)	29.00 $\pm$ 1.55	28.00 $\pm$ 2.45	27.33 $\pm$ 2.66	27.50 $\pm$ 2.59	27.33 $\pm$ 2.66	27.50 $\pm$ 2.66	27.33 $\pm$ 3.01	27.50 $\pm$ 3.08
	—	96.40 $\pm$ 4.1 Δ	94.10 $\pm$ 5.9 Δ	94.80 $\pm$ 6.3 Δ	94.20 $\pm$ 6.9 Δ	94.80 $\pm$ 7.7 Δ	94.20 $\pm$ 8.7 Δ	94.80 $\pm$ 8.7 Δ
芪龙胶囊 128 mg/kg 组($n=6$)	28.50 $\pm$ 2.74	26.83 $\pm$ 2.99	26.33 $\pm$ 2.8	26.00 $\pm$ 2.97	26.67 $\pm$ 2.66	26.67 $\pm$ 3.27	26.33 $\pm$ 3.39	26.33 $\pm$ 3.14
	—	94.40 $\pm$ 8.9 Δ	92.80 $\pm$ 9.3 Δ	91.60 $\pm$ 10.5 Δ	94.00 $\pm$ 10.0 Δ	94.10 $\pm$ 12.0 Δ	92.90 $\pm$ 12.7 Δ	92.90 $\pm$ 12.0 Δ
芪龙胶囊 64 mg/kg 组($n=6$)	28.67 $\pm$ 1.37	28.00 $\pm$ 1.41	28.00 $\pm$ 1.41	27.67 $\pm$ 1.37 *	27.83 $\pm$ 1.17	27.83 $\pm$ 1.47 *	27.83 $\pm$ 1.83 *	27.50 $\pm$ 2.35
	—	97.70 $\pm$ 3.7	97.70 $\pm$ 3.7	96.50 $\pm$ 3.0 Δ	97.20 $\pm$ 3.3 Δ	97.10 $\pm$ 2.6 Δ	97.00 $\pm$ 2.6 Δ	95.80 $\pm$ 4.3 Δ

注:与药前自身比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$

表 3 对犬急性心肌缺血冠脉流量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	药前值 (变化率)	药后						
		15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
模型对照组($n=6$)	70.06 ± 25.16	64.34 ± 20.82	63.45 ± 20.44	67.94 ± 25.03	68.56 ± 21.00	67.99 ± 21.36	71.39 ± 23.93	72.46 ± 22.74
	—	93.26 ± 16.71	91.62 ± 10.89	96.87 ± 9.03	99.79 ± 14.35	98.43 ± 13.26	103.00 ± 15.25	104.63 ± 15.09
合心爽组($n=6$)	61.96 ± 14.15	90.53 ± 35.84	88.36 ± 30.62	93.7 ± 36.53	87.18 ± 31.22	84.43 ± 31.53	78.39 ± 27.34	74.00 ± 35.47
	—	143.22 ± 28.63 Δ	142.24 ± 28.88 Δ	151.73 ± 43.22 Δ	141.86 ± 41.60 Δ	136.62 ± 37.40 Δ	126.64 ± 30.56	118.6 ± 41.56
复方丹参片组($n=6$)	69.03 ± 11.71	68.28 ± 13.87	71.32 ± 18.97	69.21 ± 13.61	64.37 ± 10.25	63.32 ± 11.78	63.16 ± 10.90	65.11 ± 17.40
	—	98.63 ± 7.81	102.56 ± 16.87	100.36 ± 12.30	93.58 ± 7.58	92.5 ± 14.83	92.32 ± 13.85	94.02 ± 16.33
芪龙胶囊 256 mg/kg 组($n=6$)	68.92 ± 20.03	68.29 ± 19.85	74.54 ± 21.71	79.34 ± 21.57	76.62 ± 24.23	80.03 ± 22.89	81.95 ± 22.76	88.05 ± 22.50
	—	100.04 ± 11.47	108.8 ± 8.06 Δ	116.74 ± 13.99 Δ	111.79 ± 14.56	119.18 ± 27.93	121.23 ± 20.91	131.75 ± 30.59
芪龙胶囊 128 mg/kg 组($n=6$)	68.83 ± 10.72	75.85 ± 10.36	71.95 ± 13.16	73.72 ± 11.75	72.85 ± 14.76	67.89 ± 11.89	70.25 ± 13.95	76.04 ± 16.06
	—	94.66 ± 9.13	97.59 ± 12.15	96.55 ± 17.44	89.84 ± 13.74	93.45 ± 19.80	100.73 ± 20.19	105.85 ± 22.53
芪龙胶囊 64 mg/kg 组($n=6$)	58.79 ± 14.25	56.71 ± 13.94 $*$	58.81 ± 13.02	56.81 ± 11.43	55.67 ± 13.35	55.17 ± 12.48	55.16 ± 11.66	58.05 ± 13.88
	—	104.26 ± 3.43	101.45 ± 10.86	98.94 ± 12.95	98.71 ± 14.14	99.30 ± 16.68	104.16 ± 18.71	93.21 ± 22.67

注:与药前自身比较, $*$ $P < 0.05$, $**$ $P < 0.01$, $***$ $P < 0.001$;与对照组比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta$ $P < 0.001$

2.3 对急性心肌缺血犬冠脉流量变化影响 合心爽给药后与模型对照组比较冠脉血流量明显增高,其中 15~45 min 与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。中药对照药复方丹参片模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。芪龙胶囊 256 mg/kg 剂量组出现了显著的增加冠脉流量的作用,256 mg/kg 剂量组药后 30~45 min 时冠脉流量增加显著,其中 45 min 时增幅为 16% 左右,与模型对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),128 mg/kg 及 64 mg/kg 药后冠脉流量未见明显改变。见表 3。

2.4 对急性心肌缺血犬动、静脉血氧含量及心肌耗氧量的影响 合心爽给药后动脉血氧未表现出明显变化,静脉血氧含量出现上升的趋势,但由于标准差较大与模型组比较未见统计学差异($P > 0.05$)。复方丹参片组给药前与对照组比较动脉、静脉血氧含量均无明显变化。芪龙胶囊各剂量组给药后动脉血氧未表现出明显变化,256 mg/kg 组给药后静脉血氧表现出上升趋势,由于标准差较大,与模型组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见图 1~2。

2.5 对急性心肌缺血犬血清 CK 及 LDH 活性的影响 模型对照组冠脉结扎后各时间点 CK、LDH 活性逐渐增高,合心爽能明显抑制心肌缺血、心肌梗死引起的 CK、LDH 活性升高,与模型对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。芪龙胶囊各剂量药后较模型对照组有减少 CK 及 LDH 释放的趋势,其中 256 mg/kg 在 180 min 时 CK 与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),在 15~60 min 时 LDH 与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。芪龙胶囊 128 mg/kg 亦可明显抑制 15~180 min 时 CK 及 LDH 释放,差异有统计学意义($P < 0.05$)。芪龙胶

囊 64 mg/kg 在 15~30、180 min 时 CK 较模型对照显著降低,同时在 15、180 min 可明显抑制 LDH 释放($P < 0.05$),结果见图 3~4。

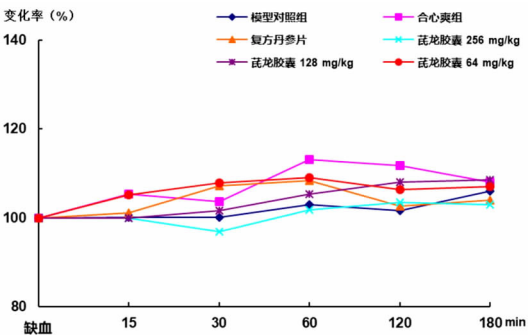


图 1 对犬急性心肌缺血动脉血氧含量影响

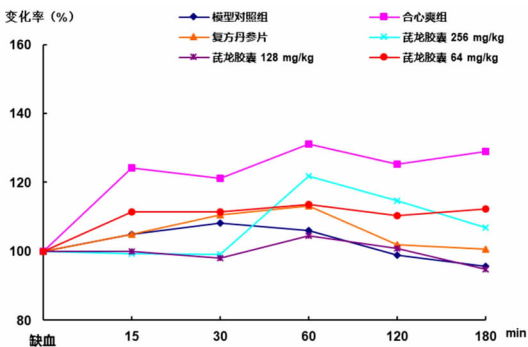


图 2 对犬急性心肌缺血静脉血氧含量影响

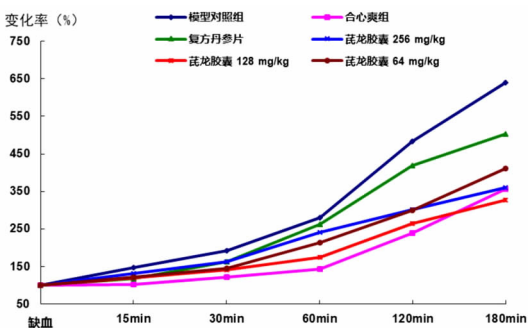


图 3 对犬急性心肌缺血 CK 活性的影响

2.6 对犬急性心肌梗死范围(N-BT 染色法测定)的影响 以定量组织学 N-BT 染色法显示心肌梗死范围,模型对照组动物心肌梗死区分别占心室的 $(25.86 \pm 7.08)\%$;与模型对照组比较合心爽组能明显降低心肌梗死区面积,明显降低心肌梗死区与心室的比值,差异有统计学意义($P < 0.01$);复方丹参滴丸药后亦可明显降低心肌梗死区重量,明显降低心肌梗死区与心室及心脏的比值,差异有统计学意义($P < 0.01$)。芪龙胶囊 3 个剂量均可减少动物心肌梗死面积,可显著降低梗死区/心室,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),结果见图 5~6。

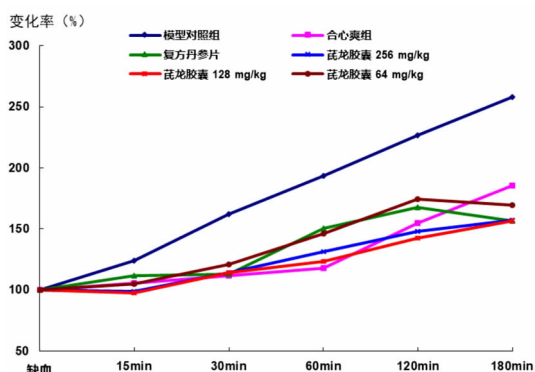


图 4 对犬急性心肌缺血 LDH 活性的影响

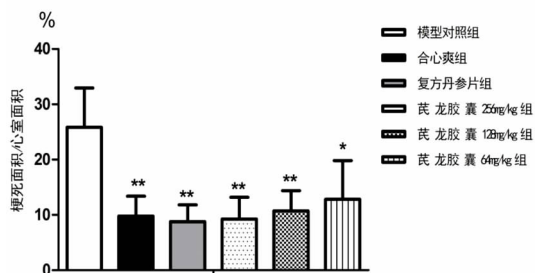


图 5 对犬急性心肌缺血心脏梗死面积/心室面积影响

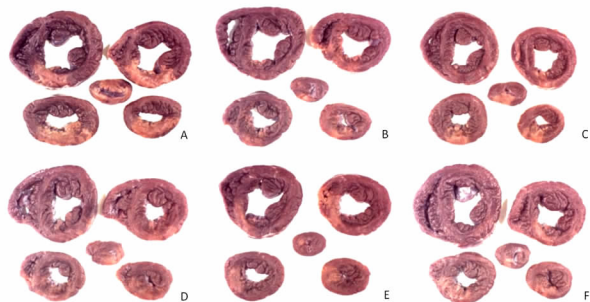


图 6 对犬急性心肌缺血心肌梗死的影响

注:A. 模型对照组;B. 合心爽组;C. 复方丹参片组;D. 芪龙胶囊 256 mg/kg 组;E. 芪龙胶囊 128 mg/kg 组;F. 芪龙胶囊 64 mg/kg 组

3 讨论

心血管和脑血管疾病均具有本虚标实的病机,有反复发作作为经久难愈等临床特点,其病程较长,临

床表现复杂多样。近来,中医药的“脑心同治”的理论和临床应用越来越受到重视^[9-11]。芪龙胶囊源自清代王清任的名方补阳还五汤,临床可有效降低慢性脑供血不足患者的缺血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原及红细胞压积等指标,增加脑供血动脉血流速度^[12-13]。在临床应用芪龙胶囊时,发现该药物对冠心病心绞痛亦有较好的改善作用^[6]。本研究应用犬急性心肌缺血模型,评价了芪龙胶囊对急性心肌缺血的改善作用,从实验的角度阐述该药“脑心同治”的作用。

缺血性心脏病是由于冠状动脉循环改变引起冠状动脉血流和心肌需求之间不平衡导致的心肌损害。通过结扎麻醉犬冠状动脉可以较好的复制心肌缺血疾病模型。心外膜心电图 ST 段电压变化幅度的改变是反映心肌缺血损伤程度的可靠指标,缩小心肌缺血程度是评价抗心肌缺血药物的重要疗效指标。进行犬心肌缺血手术造模处理后,可见心外膜心电图的 ST 段抬高,N-ST 及 Σ -ST 上升^[14-15]。

CK 广泛存在于细胞质膜中,尤以心肌细胞为多,当心肌细胞损伤时 CK 溢出,使其在血液中活性升高,血清 CK 活性越高,反映心肌损伤程度越重。本实验以 CK 的释放为指标表明,结扎冠状动脉左前降支中段,造成麻醉犬急性心肌损伤的模型是成功的。本实验观察到芪龙胶囊可明显抑制实验性急性心肌缺血犬心肌损伤时的 CK 溢出,降低血清 CK 活性,保护心肌细胞膜。LDH 在心肌梗死时从组织细胞内大量释放于体液中,测定冠状静脉窦血中 LDH 活性,也可反映心肌损伤的程度。实验证明芪龙胶囊可部分抑制犬实验性心肌损伤时血清 CK、LDH 的溢出,降低血清 CK、LDH 的活性。芪龙胶囊能明显改善犬急性心肌心电图,降低 Σ -ST 及 N-ST,减少心肌梗死区面积,增加冠脉流量。芪龙胶囊对急性心肌缺血犬动、静脉血氧未见明显影响。

综上所述,我们认为芪龙胶囊除了在治疗脑血管疾病具有较好的疗效之外,其对实验犬急性心肌缺血亦具有一定保护作用,可以改善缺血后心电图、降低血清 CK、LDH 的活性、对缺血后血氧含量未见明显改变,其发挥保护作用的机制可能与增加冠脉血流量进而改善心肌供血有关。

参考文献

- [1] Leong DP, Joseph PG, McKee M, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 2: Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease[J]. Circulation research, 2017, 121(6): 695.

(下接第 40 页)

蜜环口服溶液 618 mg/kg 组 SOD 活力显著强于 18 mg/kg 及 9 mg/kg 组,与天麻蜜环菌比较,银杏蜜环口服溶液 618 mg/kg 组梗死范围明显小于 600 mg/kg 组, SOD 活力显著强于 600 mg/kg 和 300 mg/kg 组, MDA 显著低于 600 mg/kg 和 300 mg/kg 组, GSH-Px 活性显著高于 300 mg/kg 组。

与银杏叶提取物比较,银杏蜜环口服溶液 309 mg/kg 组 SOD 活力显著高于 9 mg/kg 组;与天麻蜜环菌比较,银杏蜜环口服溶液 309 mg/kg 组 SOD 活力显著高于 600 mg/kg 和 300 mg/kg 组, GSH-Px 活性显著高于 300 mg/kg 组。

银杏蜜环口服溶液的主要组分包括银杏叶提取物和天麻蜜环菌,既往文献表明银杏叶提取物和天麻蜜环菌均具有一定的抗氧化作用^[12-15]。本研究发现银杏叶提取物和天麻蜜环菌均具有不同程度的抗氧化作用,而银杏蜜环口服溶液组在治疗脑梗死药效和抗氧化作用方面均显著优于相同剂量下的银杏叶提取物组和天麻蜜环菌组,表明银杏蜜环口服溶液对脑梗死大鼠的抗氧化作用优于单一组分,2 种组分间具有协同增效作用,还需进一步进行配伍研究。

参考文献

- [1] 周欣满,宋宝林. 银杏蜜环口服液治疗缺血性脑血管疾病疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(23):163.
- [2] 杨媛. 银杏蜜环口服液联合苯磺酸氨氯地平治疗老年高血压的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(1):116.
- [3] 孔伟. 银杏蜜环口服液对于脑缺血性疾病治疗的临床探究

[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(54):73-74.

- [4] 李广宣. 银杏蜜环口服溶液治疗风痰瘀血证脑梗死临床研究[J]. 中医学报,2013,28(5):737-738.
- [5] 江承平,吴碧华. 银杏蜜环口服液联合氟桂利嗪治疗慢性脑供血不足的临床观察[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(1):57-60.
- [6] 闫洁,袁森. 银杏蜜环口服溶液联合阿司匹林肠溶片和氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2016,31(10):1575-1578.
- [7] 彭丽岚,龚举贤. 银杏蜜环口服液治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛疗效观察[J]. 四川中医,2017,35(4):192-193.
- [8] 韩笑,徐立,刘建勋等. 银杏蜜环口服溶液作用 p38 MAPK 调节 eNOS/NO 信号途径保护人脐静脉内皮细胞缺氧复氧损伤[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(23):79-84.
- [9] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
- [10] Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR). Recommendations for Standards Regarding Preclinical Neuroprotective and Restorative Drug Development[J]. Stroke, 1999, 30(12):2752.
- [11] Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, et al. Update of the Stroke Therapy Academic Industry Roundtable Preclinical Recommendations[J]. Stroke, 2009, 40(6):2244-2250.
- [12] 李无双,周燕. 银杏叶提取物抗氧化作用的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(26):37-38.
- [13] 刘馨雨,郑咏秋,刘建勋. 银杏叶有效成分抗脑缺血再灌注损伤作用的机制研究进展[J]. 世界中医药,2013,8(10):1142-1146.
- [14] 杜刚,田孟华,高路,等. 蜜环菌菌索抗氧化作用初步研究[J]. 云南化工,2017,44(1):14-17.
- [15] 翟凤艳,张方鹏,崔明洋,等. 蜜环菌提取物抗氧化及抑菌活性研究[J]. 河南科技学院学报:自然科学版,2013,41(3):71-74.

(2017-12-20 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 35 页)

- [2] Aggarwal M, Aggarwal B, Rao J. Integrative Medicine for Cardiovascular Disease and Prevention[J]. Med Clin North Am, 2017, 101(5): 895-923.
- [3] 毕颖斐,毛静远,王贤良,等. 中医药防治冠心病临床优势及有关疗效评价的思考[J]. 中医杂志,2015,56(5):437-440.
- [4] 曲文彦,吕晓濛,赵娜,等. 中医药治疗冠心病作用机制概述[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(3):66-68.
- [5] 张璇,张林亭,张霞. 芪龙胶囊对急性脑梗死患者的疗效观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2011,13(5):435-437.
- [6] 孙晋营,刘书珍,王军强,等. 芪龙胶囊治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国中医药科技,2014,21(6):663.
- [7] 张琼,苗青,王伟. 芪龙胶囊治疗中风病中经络(气虚血瘀证)的临床研究[J]. 中药新药与临床药理,2001,12(2):77-79.
- [8] 李磊,任建勋,林治荣,等. 丹酚酸 A 不同给药途径对犬急性心肌梗死影响[J]. 中国中药杂志,2016,41(5):910-916.
- [9] 刘卫红,周明学,李思耐,等. 脑心同治理论对临床的指导意义

[J]. 世界中医药,2017,12(2):241-242.

- [10] 赵涛,赵步长,贾力夫,等. “脑心同治”理论研究进展[J]. 中医临床研究,2015,16(27):8-10.
- [11] 陈迪,唐仕欢,卢朋,等. 基于数据科学的脑心同治机制研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(21):4288-4296.
- [12] 高轩,李永秋,高海凤,等. 芪龙胶囊对慢性脑供血不足患者脑血流速度及血液流变学的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2008,10(8):627-627.
- [13] 张琼,苗青,王伟. 芪龙胶囊治疗中风病中经络(气虚血瘀证)的临床研究[J]. 中药新药与临床药理,2001,12(2):77-79.
- [14] 赵秋实,王大杰,孙剑萍,等. ST 段抬高指数回落对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者左心室功能的预测价值[J]. 实用心电学杂志,2015,24(6):440-442.
- [15] 黄磊,张雯,孙帅军,等. 补心软脉颗粒对麻醉犬急性心肌梗死的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(10):99-103.

(2017-12-20 收稿 责任编辑:张文婷)