

· 中药与天然药 ·

复方丹参胶囊对实验性心肌梗塞的保护作用

肖东 赵雪英* 毛棟华* 顾振纶 钱曾年 (苏州中药研究所, 苏州 215007)
周文轩 郭次仪 (香港百草堂有限公司)

摘要 用麻醉大鼠冠状动脉前降支结扎造成急性心肌梗塞模型, 观察了复方丹参胶囊对心肌梗塞的作用。复方丹参胶囊60、120 mg/kg 于冠脉结扎前ip, 显著降低结扎后5 h的心肌梗塞范围, 并使血清磷酸肌酸激酶(CPK)活性明显降低, 保护心肌SOD活性, 减轻心肌超微结构的病理改变。提示复方丹参胶囊对实验性心肌梗塞具有明显的保护作用。这种作用可能与其抗心肌脂质过氧化有关。

关键词 复方丹参胶囊 心肌梗塞 SOD 超微结构

复方丹参胶囊系香港百草堂有限公司研制的纯中药制剂。具活血化瘀、止血止痛, 补中益气、除烦清心之功效, 试用于治疗冠心病、心绞痛、心肌梗塞等心血管疾病, 取得很好疗效。为了进一步观察药理作用, 阐明作用机理, 我们采用麻醉大鼠冠状动脉前降支结扎造成急性心肌梗塞模型, 观察了该药对实验性大鼠心肌梗塞的保护作用。

1 仪器与药品

1.1 药物

复方丹参胶囊(香港百草堂有限公司提供); 磷酸肌酸激酶(Creatine phosphate kinase, CPK)药盒购于美国Sigma公司; 肾上腺素为Sigma产品。

1.2 仪器

Backman生化自动分析仪(U.S.), 心电图机(Kenz—ECG—103, Japan), 721分光光度计(上海第三分析仪器厂), 超声波发生器(Tomy, Japan), 电子显微镜(Hitachi—600, Japan), 内切式组织匀浆器(ZS83型, 浙江浙西机械厂), 低温超离心机(Japan)。

1.3 动物

Wistar大鼠, ♂, 体重180—230 g(苏州医学院实验动物中心提供)

2 方法

2.1 大鼠心肌梗塞模型制备

按文献^[1]选用体重 218 ± 22 g ♂ Wistar大鼠32只, 随机分为4组, 即生理盐水对照组($n=7$), 复方丹参胶囊10、60、120 mg/kg组($n=7$; $n=9$, $n=9$)。每组分别在术前30 min i.v. 药物或等量NS, 术前、术后均用心电图监测, 手术在乙醚浅麻下进行, 剪断左第4—5肋骨, 轻压将心脏挤出胸腔, 结扎冠脉左室支, 把心脏送回胸腔后关胸并挤出胸腔内气体, 胸外按摩直至自主呼吸恢复, 结扎5 h后, 在戊巴比妥钠(45 mg/kg, ip)麻醉下腹主动脉取血制备血清, -20°C 冰箱贮存储备用。取出心脏, 取结扎线下左心室肌 1 mm^3 共3块, 经4%戊二醛固定, 放 4°C 冰箱贮存储备用。将余下心脏用冰生理盐水逆灌洗净心脏内残血, 以内切式组织匀浆器制成10%匀浆备用。

2.2 心电图S—T段检测

按本室^[2]法选用胸前多导联, 分别记录结扎前、结扎后5 h胸前多导联心电图, S—T段抬高总mv即eST代表心肌梗塞范围和严重程度。

2.3 血清CPK活性测定

按美国Sigma化学公司药盒方法测定血清CPK活性。

*研究生,

#苏州医学院病理学教研室, 电子显微镜室

2.4 心肌组织 SOD 测定

按文献^[3]法略加改进, 将所制匀浆行超声波破膜, 然后低温超速离心 15000 r/min × 30 min (4℃), 取上清液 20 μl 加入反应液中(反应液由肾上腺素、EDTA 液和碳酸缓冲液组成), 用去离子水将其最终调至 3 ml, 在 28℃ 用 721 型分光光度计(480 nm)测定肾上腺素自动氧化净增速率, 以△光密度/分表示, SOD 的单位为每克心肌湿重所含 SOD 单位表示(u/g)。在本实验条件下, 当肾上腺素自动氧化速率净增速率(与不加 SOD 抽提液相比)达最大百分抑制时, 则最大百分抑制的一半所对应的抽提液 SOD 含量即为一个 SOD 单位。

2.5 心肌超微结构的观察^[4]

将所取心肌标本再经四氧化锇固定, 梯度脱水, Epon812 树脂包埋, LKB—3 型超薄切片机制成超薄切片, 醋酸铀—柠檬酸铅染色, 透射电镜观察心肌超微结构并摄影。

3 结果

3.1 对心电图 S—T 段的影响

S—T 段抬高总数(eST)代表心肌梗塞的严重程度和范围。从表 1 可见复方丹参胶囊 60、120 mg/kg 组能降低 eST ($P < 0.001$), 而 10 mg/kg 组无明显影响 ($P > 0.05$)。

表 1 复方丹参胶囊对心肌梗塞大鼠 eST 的影响

Drug	Dose(mg/kg)	n	eST(mv)
NS	—	7	1.09 ± 0.18
复方丹参胶囊	10	7	1.05 ± 0.18
	60	9	0.74 ± 0.05***
	120	9	0.53 ± 0.07***

$\bar{x} \pm s$, ip, *** $p < 0.001$ vs NS.

3.2 对 SOD 的影响

复方丹参胶囊 60 mg/kg 能明显保护心肌 SOD 活性 ($P < 0.01$); 剂量增加到 120 mg/kg, 作用明显增强 ($P < 0.001$, 表 2)。提示该药具有抗大鼠心肌梗塞时的脂质过氧化作用。

3.3 对血清 CPK 的影响

结果表明, 复方丹参胶囊 60、120 mg/kg 组能明显降低大鼠急性心肌梗塞后血清 CPK 水平 ($P < 0.01$), 作用具剂量依赖性(表 3)。

表 2 复方丹参胶囊对心肌梗塞大鼠心肌 SOD 活性的影响

Drug	Dose(mg/kg)	n	SOD(u/g)
NS	—	7	803 ± 127
复方丹参胶囊	10	7	773 ± 168
	60	9	1146 ± 194**
	120	9	1419 ± 231***

$\bar{x} \pm s$, ip, ** $p < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs NS.

表 3 复方丹参胶囊对心肌梗塞大鼠血清 CPK 的影响

Drug	Dose(mg/kg)	n	CPK(iu/L)
NS	—	7	1546 ± 200
复方丹参胶囊	10	7	1451 ± 191
	60	9	1038 ± 173***
	120	9	726 ± 108***

$\bar{x} \pm s$, ip, *** $p < 0.001$ vs NS.

3.4 对心肌超微结构的影响

结扎冠脉左室支 5 h 后的心肌明显损伤, 线粒体稀少水肿, 膜破裂, 空泡, 心肌收缩, 复方丹参胶囊 60 mg/kg 组心肌肌浆网完整, 线粒体致密, 嵴饱满, 排列整齐(图 A~D)。

4 讨论

实验结果表明, 在大鼠急性心肌梗塞前腹腔注射复方丹参胶囊能明显抑制心肌梗塞后血清 CPK 的升高, 降低 eST, 且可保护心肌 SOD 活性, 减轻心肌超微结构的病理改变, 提示复方丹参胶囊具有保护心肌梗塞的作用。

eST 的下降表示心肌梗塞面积缩小和程度减轻^[5], 血清 CPK 水平的高低可间接反映心肌梗塞的面积和程度^[6]。复方丹参胶囊可显著降低 eST 与血清 CPK, 显示其可缩小心肌梗塞面积, 减轻心肌梗塞的严重程度。复方丹参胶囊对心肌细胞内的多种亚细胞结构都有明显保护作用, 从而限制坏死区的扩展。

心肌梗塞与氧自由基形成有关, 氧自由基增加可加剧心肌缺血缺氧^[7]。文献报道丹参的主要成分丹酚酸 A, 川芎及其主要成分川芎嗪, 三七总皂甙均有很强的抗脂质过氧化活性^[8-10]。复方丹参胶囊是以丹参、川芎、田七等科学研制而成, 能显著增加心肌 SOD 活性, 提示其对心肌梗塞的保护作用可能与其抗脂质过氧化有关。



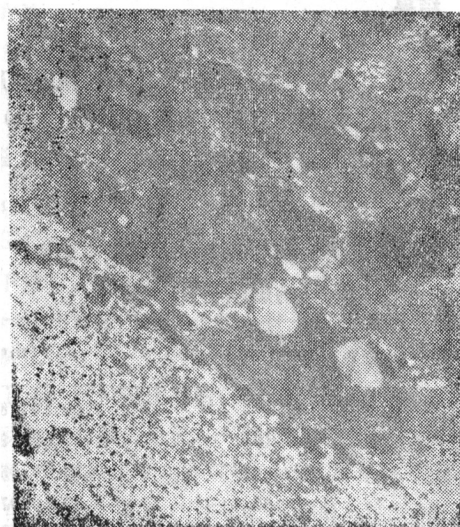
A



B



C



D

附图 复方丹参胶囊对大鼠急性心肌梗塞 5 h 后心肌超微结构的影响。A) 大鼠正常心肌, $\times 25500$, B) NS 组, $\times 24000$, C) 复方丹参胶囊 60 mg/kg 组, $\times 24000$, D) 复方丹参片 60 mg/kg 组 $\times 24000$ X

敬谢 苏州医学院电子显微镜室汪源长主管技师, 王向英技师在电子显微镜标本制备上给予的技术协助。

参考文献

1 Evans RG, Mejias JEV, Kulevich J, et

al. Evaluation of a rat model for assessing interventions to salvage ischaemic myocardium, effects of ibuprofen and verapamil. *Cardiovasc Res*, 1985, 19(3): 132.

2 肖东, 赵雪英, 谢梅林, 等. 丹心 I 号, 丹心 II 号对实验性心肌梗塞及缺氧的保护作用. 中成

- 药, 1993.15(7), 27
- 3 沈 乃, 李元建. 四种方法测定心、肝、肾、血中超氧化物歧化酶比较及心肌缺血时的变化. 中华医学检验杂志, 1988, 11(6), 325
- 4 Jennings RB, Schaper J, Hill ML, et al. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. Circ Res, 1985, 56(2), 262.
- 5 熊维生, 晏向东, 沈 乃, 等. 绞股蓝总皂甙对实验性心肌梗塞的保护作用. 中国药理学报, 1990, 11(5), 427
- 6 章冬生, 邱培伦, 刘俊田, 等. 绞股蓝总皂甙对实验性心肌缺血缺氧损伤的保护作用. 中国药 学杂志, 1990, 25(7), 398
- 7 陈 修. 自由基对心血管功能的损伤和药物保护. 中国药理学与毒理学杂志, 1992, 6(1), 1
- 8 刘耕陶, 张铁梅, 王保恩, 等. 丹参的7种酚类成分对生物膜过氧化损伤的保护作用. 中国药理学与毒理学杂志, 1992, 6(1), 77
- 9 史荫绵, 郑惠民, 陈达仁, 等. 川芎活血化瘀作用机理的临床和实验研究. 中国心血管药理通讯, 1992, 12, 32
- 10 李 杏, 陈俊秀, 孙家钧. 三七皂甙对大鼠实验性心肌缺血再灌注损伤的保护作用. 中国药理学报, 1990, 11(1), 26
- 收稿日期: 1993—06—21

Protective Effects of Danshen Co on Experimental Myocardial Infarction

Xiao Dong, Zhao Xueyin, Gu Zhenlun, Qian Zengnian

(Suzhou Institute of Chinese Materia Medica, Suzhou 215007)

Mao Dihua (Department of Pathology, Suzhou Medical College)

Zhou Wenxuan, Guo Chiyi (Winsor Health Products Ltd., Hong Kong)

Abstract The effects of Danshen Co (CDS) on experimental myocardial infarction were studied in anaesthetized rats. CDS 60, 120 mg·kg⁻¹ ip decreased CPK and myocardial infarct scope, greatly protected myocardial SOD activity, and alleviated the pathologic changes of the ultrastructure of infarct myocyte. The results indicated that CDS had protective effects against myocardial infarction probably by free radicals and subsequent lipid peroxidation.

Key words Capsule of Danshen Co Myocardial infarction Superoxide Dismutase Ultrastructure