

蝮蛇抗栓酶对离体大鼠工作心脏 缺血再灌注损伤的影响

张 玫 (江苏省药品检验所, 南京 210008)

王道生 (苏州医学院, 苏州 215007)

蝮蛇抗栓酶(viper antithrombotic enzyme, VAE)为复合酶制剂, 具有降低血浆纤维蛋白原、血液粘度、血小板聚集, 溶解微血栓、改善微循环等作用^[1]。临床用于脑血栓、冠心病等具有较好疗效^[2]。本文主要观察 VAE 对离体大鼠工作心脏停灌再灌注损伤的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

受试药物: 蝮蛇抗栓酶(VAE), 系冻干粉针剂, 0.25 u/支。由辽宁青峰制药厂提供。应用时用 Krebs-Henseleit 液配制。

动物: 大鼠(Wistar), 雌雄各半, 222±38 g, 苏州医学院实验动物中心供给。

仪器: 多道生理记录仪(SJ-42), 上海医用电子仪器厂制造。二道生理记录仪(LMS-2A型), 成都仪器厂制造。

1.2 方法 按文献^[3]方法制备工作心脏, 观察左室内压(LVP)及其微分($\pm dp/dt$); 冠状流量(CF); 心肌收缩力(Cont); 心电图(ECG)。实验程序及分组, 每5 min 记录上述指标一次, 连续2次后, 制备缺血再灌注模型, 改顺灌为逆灌 15 min,

继之停灌(37°C)40 min, 再灌注25 min, 其中开始15 min 为逆灌, 后10 min 为顺灌。停灌前15 min 开始以含 VAE 药液灌流直至再灌注后10 min。共分三组, 对照组: 灌注液不含任何药物; 低剂量 VAE 组: 灌注液中 VAE 终浓度为0.0625 u/dl; 高剂量 VAE 组: VAE 终浓度为0.09375 u/dl。

2 实验结果

VAE 对离体大鼠工作心脏停灌再灌注损伤的影响。离体大鼠工作心脏, 再灌注开始时, 8 只中5只持续室颤(表1)。再灌注15 min 后, 心率减慢, 冠脉流量减少, LVEDP 舒张期末压及 dp/dt_{max} 降低(表2)。

表1 VAE对离体大鼠工作心脏
再灌注室颤率的影响

组 别	动物总数 (n)	室 颤 发 生 率			
		阳	性	阴	性
对 照 组	8	5		3	
VAE (0.0625u/dl)	8	0		8	
VAE (0.0937u/dl)	8	0		8	

表2 离体大鼠心脏缺血再灌注与停灌前心功能比较

参 数	停 灌 前 (min)		再 灌 注 (min)
	5	15	15
CF (ml/min)	4.9±1.8	3.3±1.2	1.86±0.3**
HR (bpm)	178±54.4	134±38.8	arrhythmias
Cont (g)	2.9±2.2	2.0±1.9	0.1±0.2*
LVP (Kpa)	6.67±1.25	6.67±0.89	3.04±1.96
LVEDP (Kpa)	0.87±0.65	0.91±0.65	2.64±1.89*
dp/dt max (Kpa)	152±78.79	153±51.39	8.33±14.66***

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 与停灌前比较。

VAE 可明显降低室颤发生率(表 1), 防止再灌后冠脉流量 LVP、心肌收缩力、dp/dt max、的明显下降(表 3)

表 3 VAE 对离体大鼠心脏缺血后再灌注心功能的影响

组 别	参 数	逆 灌 (min)	顺 灌 (min)	
		15	5	10
冠脉流量(ml/min)				
对 照 组		1.8±0.3**	0.5±0.1***	0.5±0.2***
VAE(0.0625u/dl)		2.3±1.1	0.7±0.3	0.5±0.3
VAE(0.0937u/dl)		2.5±0.7	0.7±0.2*	0.6±0.2
左心室内压(Kpa)				
对 照 组		3.04±0.23***	1.07±0.48**	0.93±0.399***
VAE(0.0625u/dl)		3.73±2.24	1.11±0.43**	1.11±0.45**
VAE(0.0937u/dl)		4.17±2.67	1.69±0.78**	1.33±0.29**
dp/dt max (Kpa/s)				
对 照 组		8.33±1.46***	6.99±7.66**	4.66±4.21***
VAE(0.0625u/dl)		29.33±26.26*	4.43±5.23**	5.33±8.26**
VAE(0.0937u/dl)		25.99±21.33	8.89±0.803*	5.77±7.98*

* P<0.05; ** P<0.01; *** <0.001, 与停灌前比较

3 讨论

心肌缺血再灌注损伤是目前十分活跃的研究领域之一。据文献报道^[4], 心肌缺血与再灌注损伤过程中 O₂⁻ 产生增加, 并通过膜脂质过氧化, 加剧心肌损伤。本文进行的 VAE 对离体大鼠工作心脏缺血再灌注的研究表明: VAE 对再灌注室颤率明显降低, 可防止心肌收缩力在停灌后下降; 促进心功能恢复; 防止再灌注后 CF 与 LVP 的明显下降; 低剂量 VAE 对 dp/dt max 有恢复作用, 说明 VAE 对心脏停灌再灌损伤具有保护作用。

VAE 对心脏停灌再灌注损伤的保护作用与其扩张冠脉、增加冠脉流量^[5]、降低心肌氧耗、改善心脏微循环、抑制脂质过氧化作用^[6]等有关。蝮蛇抗栓酶制剂具有精氨酸酯酶活性, 其基本组份为三种酶即类凝血酶、激肽释放酶和纤溶酶^[2]。激肽释放酶(Kre)对心肌细胞缺氧、缺糖性损伤有保护作用, 可使离体豚鼠、家兔心脏收缩力增强。低剂量 Kre 对犬左室功能增强, 明显降低氧耗量。对麻醉猫肾血管阻力下降。改善大鼠肠系膜微循环^[7], Kre 的心血管作用与 VAE 保护心脏缺血再灌注损伤作用

有密切关系, 有关 VAE 的多种作用机理尚待进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 Qin GP. The clinical applications of Qinsgshuanmei (Viper Antithrombotic enzyme) 《Journal of snake》1989, 1(1):6
- 2 贾公平. 东北白眉蝮蛇毒制剂清栓酶临床应用. 蛇志, 1990, 2(2)增刊 1 页
- 3 许美凤等. SOD 对离体大鼠工作心脏和培养心肌细胞缺血再灌注损伤的作用. 中国药理学报, 1990, 11(4):224
- 4 Opic LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification circulation. 1989 80:1049
- 5 常天辉等. 抗栓酶 3 号的心血管药理研究. 蛇毒与抗栓酶, 1989, 9:12
- 6 徐军星等. 蛇毒抗栓酶 3 号对大龄大鼠脂质过氧化的影响. 蛇毒与抗栓酶, 1989, 9:29
- 7 王道生等. 胰激肽释放酶的心血管药理研究. 医药工业, 1986, 4:8

收稿日期: 1994-03-09

Effects of Viper Antithrombotic Enzyme on Ischemic Reperfusion Injury in
Isolation Working Heart of Rats

Zhang Mei

(Jiangsu Provincial Institute for Drug Control, Nanjing 210008)

Abstract Anisolated workingrat heart underwent normothermic ceasing perfusion then reperfusion, viper antithrombotic enzyme (VAE) was added to the perfusate before ceasing perfusion and after reperfusion The results indicated the VAE slightly decreased the incidence of ventricular fibrillation significantly, improved the function of heart and increased coronary flow and promoted the recovery of LVP and dp/dt max. The present results suggested the VEA has a beneficial effect on myocardial ishemic reperfusion injury.

Key words Vipee antithrombotic enzyme Myocardial reperfusion injury Isolated working heart