

丹酚酸 B 静脉注射对麻醉犬血流动力学的影响

张良, 喻斌, 袁冬平, 徐立, 沈祥春, 方泰惠(南京中医药大学药学院药理教研室, 南京 210046)

摘要: 目的 观察注射用丹酚酸B对麻醉犬血流动力学的作用。方法 分别以0.8, 1.6, 3.2 mg·kg⁻¹原料(低、中、高剂量)静脉注射给予麻醉开胸犬, 观察给药后血压与心率、心输出量与冠脉流量(CBF)、左室内压等血流动力学指标的变化。结果 丹酚酸B 3.2 mg·kg⁻¹组对舒张压(DAP)、平均动脉压(MAP)有降压作用, 对心率(HR)有减慢趋势, 在给药后30 min内与对照组比较差异显著; 丹酚酸B高剂量组能明显增加CBF, 在给药后15 min内与对照组比较差异显著; 丹酚酸B高剂量组能明显降低左室舒张末期压力(LVEDP), 在给药后15 min内与对照组比较差异显著。结论 丹酚酸B注射途径给药能改善麻醉犬血流动力学, 调节心脏的功能, 具有一定的临床治疗作用。

关键词: 冠心病; 心肌缺血; 犬; 血流动力学; 丹酚酸 B; 静脉注射

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2009)07-0532-04

Effects of Salvianolic Acid B Injection on Hemodynamic Variables in Anaesthetized Open-chest Dogs *in Vivo*

ZHANG Liang, YU Bin, YUAN Dongping, XU Li, SHEN Xiangchun, FANG Taihui(Department of Pharmacology, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To investigate hemodynamic variables in anaesthetized open-chest dogs after the intravenous injection of salvianolic acid B. **METHODS** The hemodynamic variables of open-chest dogs were observed after intravenous injection of salvianolic acid B (SAL-B) at doses of 0.8, 1.6, 3.2 mg·kg⁻¹. **RESULTS** 3.2 mg·kg⁻¹ SAL-B had the potency of decreasing the DAP, MAP, and HR of the experimental dogs in first 30 minutes, 3.2 mg·kg⁻¹ of SAL-B significantly increased CBF and decreased LVEDP of the experimental dogs. And these test results in experimental group were significantly different from those in control group at some time points. **CONCLUSIONS** SAL-B has effect of improving cardiac function, which indicates SAL-B has a well perspective of clinical value.

KEYWORDS: coronary disease; cardiac muscle ischemia; dogs; hemodynamics; salvianolic acid B; intravenous injection

丹参(*Radix Salviae Miltiorrhizae*)为唇型科植物丹参(*Salviaemiltiorrhiza Bunge*)的干燥根及根茎, 功能祛瘀止痛, 活血通经, 清心除烦, 主治用于月经不调, 经闭痛经, 癥积聚, 胸腹刺痛, 疮疡肿痛, 心烦不眠; 肝脾肿大, 心绞痛等。丹参注射液临床用于治疗缺血性心脑血管疾病^[1]。丹酚酸 B (salvianolic acid B) 是丹参水溶性成分, 其最突出的作用特点是具有很强的清除自由基和抗氧化作用^[2]。多项研究则显示丹酚酸 B 与丹参注射液对大鼠急性心肌梗死具有保护作用^[3]。本试验通过对正常麻醉开胸犬血流动力学变化的研究, 为丹酚酸 B 的临床应用提供药效实验依据。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

丹酚酸 B 原料(南京虹桥医药技术研究所, 批号: 050407, 含量≥99%); 丹参注射液(1.5 g·mL⁻¹, 正大青春宝药业有限公司, 批号: 0605202); 肝素钠注射液(常州生物千红制药有限公司, 批号: 050512); 戊巴比妥钠(北京化学试剂公司, 批号:

050602)。

1.2 实验仪器

RM-6000八道生理记录仪及附件(日本NIHON KOHDEN公司); OM.MFV3100 /3200电磁流量计(日本NIHON KOHDEN公司); DH140人工呼吸器(浙江医科大学医学仪器实验厂); BT01-100型恒流泵(保定兰格恒流泵有限公司)。

1.3 实验动物

杂种犬25只, 体重7~10 kg, ♀♂兼用, 由南京中医药大学动物中心收购, 实验动物使用许可证号: SYXK(苏)2005-0009, 试验前在该中心驯养, 经严格检疫及驱虫后, 用于该项实验。

1.4 实验方法

取25只犬, ♀♂兼用, 随机分为5组, 每组5只, 即: ①生理盐水组: 给予等容积生理盐水; ②阳性组丹参注射液1 500 mg·kg⁻¹。③低剂量组: 丹酚酸 B 0.8 mg·kg⁻¹; ④中剂量组: 丹酚酸 B 1.6 mg·kg⁻¹; ⑤高剂量组: 丹酚酸 B 3.2 mg·kg⁻¹。将各组动物所用药物溶于0.9%氯化钠注射液中, 给药

作者简介: 张良, 男, 讲师 Tel: (025) 51997223 E-mail: zhangl_1999@163.com

容积为1 mL·kg⁻¹。

参考文献方法^[4-5]，用3%戊巴比妥钠30 mg·kg⁻¹前肢皮下头静脉麻醉，背位固定于手术台上，剪去颈部、胸部和左后肢内侧的毛。分离气管并插入气管插管；分离股静脉插入静脉插管，缓慢恒速输入生理盐水(约1 mL·min⁻¹)；分离股动脉插入动脉插管(管内充满500 U·mL⁻¹的肝素生理盐水)，以测量动脉血压。人工呼吸下，于第4肋间开胸，剪开心包膜，缝于胸壁，分离升主动脉根部和左冠状动脉前降支，放置适宜内径的电磁血流量计探头(12 mm，2 mm)，连接于电磁血流量计上测量心输出量(CO)和冠脉流量(CBF)。将左心室插管(管内充满肝素生理盐水)经左心室心尖部创口插入左心室内，测量左室内压(LVSP)、左室舒张末期压力(LVEDP)、室内压最大上升速率(LVdp/dtmax)；将针状电极插入犬四肢皮下，记录心电图(ECG)。待稳定后，用恒流泵经股静脉给药(1 mL·min⁻¹)，直

表1 丹酚酸B对麻醉犬舒张压(DAP)的影响($\bar{x} \pm s$, n=5)

Tab 1 Effect of salvianolic acid B on DAP of anaesthetized open-chest dogs *in vivo* ($\bar{x} \pm s$, n=5)

组别	给药前/kPa	给药后/kPa						
		1 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
生理盐水组	12.82±0.71	12.79±0.57	12.74±0.54	12.71±0.39	12.77±0.52	12.74±0.55	12.87±0.74	12.82±0.63
变化率/%		-0.15±1.74	-0.55±2.07	-0.71±2.84	-0.35±1.77	-0.56±1.65	0.41±0.91	0.04±1.96
阳性组	13.25±0.80	12.26±1.27	12.16±1.37	12.37±1.35	12.48±1.34	12.42±1.21	12.77±1.01	12.40±1.33
变化率/%		-7.54±5.83 ¹⁾	-8.36±6.91 ¹⁾	-6.73±7.13	-5.93±6.86	-6.27±6.55	-3.63±4.74	-6.54±6.50
低剂量组	12.66±0.70	12.66±0.63	12.50±0.68	12.56±0.58	12.48±0.57	12.48±0.50	12.66±0.64	12.87±0.72
变化率/%		0.04±2.15	-1.24±2.23	-0.79±1.75	-1.42±1.88	-1.38±2.78	0.02±0.76	1.69±1.70
中剂量组	12.61±1.43	11.97±1.18	11.89±1.30	12.08±1.15	12.21±0.96	12.42±1.04	12.48±1.37	12.34±1.27
变化率/%		-4.88±3.29 ¹⁾	-5.63±2.85 ¹⁾	-4.01±3.07	-2.83±3.83	-1.18±3.47	-1.00±2.22	-2.01±1.47
高剂量组	13.19±0.84	12.45±1.01	12.26±1.07	12.29±0.90	12.42±1.21	12.53±0.66	12.69±0.64	12.58±0.58
变化率/%		-5.69±3.59 ¹⁾	-7.13±3.93 ¹⁾	-6.85±3.80 ¹⁾	-5.95±5.17	-4.90±4.52	-3.66±5.06	-4.43±5.41

注：与生理盐水组比较，¹⁾P<0.05

Note: Compared with control group, ¹⁾P<0.05

表2 丹酚酸B对麻醉犬平均动脉压(MAP)的影响($\bar{x} \pm s$, n=5)

Tab 2 Effect of salvianolic acid B on MAP of anaesthetized open-chest dogs *in vivo* ($\bar{x} \pm s$, n=5)

组别	给药前/kPa	给药后/kPa						
		1 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
生理盐水组	16.12±0.72	16.05±0.64	16.03±0.59	16.06±0.65	16.05±0.65	16.09±0.63	16.21±0.69	16.13±0.64
变化率/%		-0.42±0.98	-0.52±1.19	-0.36±1.25	-0.43±0.71	-0.14±0.91	0.56±0.64	0.08±1.22
阳性组	16.37±0.47	15.69±0.63	15.53±0.70	15.74±0.63	15.77±0.69	15.77±0.58	16.08±0.38	15.81±0.59
变化率/%		-4.16±3.05 ¹⁾	-5.08±3.62 ¹⁾	-3.82±3.79	-3.62±3.52	-3.60±3.54	-1.75±2.59	-3.38±3.51
低剂量组	15.92±0.26	15.92±0.27	15.79±0.36	15.78±0.35	15.77±0.30	15.84±0.21	15.93±0.23	16.06±0.28
变化率/%		0.01±1.68	-0.84±1.32	-0.90±0.90	-0.95±0.76	-0.55±1.05	0.06±0.53	0.84±1.21
中剂量组	16.00±1.26	15.55±1.06	15.47±1.03	15.55±1.01	15.63±0.81	15.84±0.92	15.83±1.11	15.82±0.94
变化率/%		-2.70±2.07	-3.19±1.86 ¹⁾	-2.68±1.64 ¹⁾	-2.11±2.72	-0.81±2.28	-0.99±1.92	-0.99±1.97
高剂量组	16.40±0.78	15.76±1.01	15.66±0.97	15.72±0.80	15.79±1.00	15.92±0.74	16.03±0.70	15.93±0.64
变化率/%		-4.00±2.00 ²⁾	-4.58±2.25 ²⁾	-4.16±1.85 ²⁾	-3.78±2.30 ¹⁾	-2.94±2.51 ¹⁾	-2.23±2.50 ¹⁾	-2.80±2.95

注：与生理盐水组比较，¹⁾P<0.05，²⁾P<0.01

Note: Compared with control group, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01

接记录动脉收缩压(SAP)、舒张压(DAP)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、CO、CBF，并于八道生理记录仪上描记ECG、LVSP、LVEDP。

1.5 统计方法

所有数据以均数±标准差以($\bar{x} \pm s$)表示。以不同观察时间的实测值进行给药前后自身比较，其变化百分率进行组间比较，以t检验判断其显著性。P<0.05为具有统计学意义。

2 实验结果

2.1 丹酚酸B对麻醉犬血压和心率的影响

丹酚酸B各剂量组对麻醉犬各时间点SAP无明显影响；但在高剂量组给药后1，5，15 min均能降低麻醉犬的DAP，减慢心率，90 min以内各时间点均降低MAP；中剂量组给药后1，5 min亦可降低麻醉犬的DAP，减慢心率，5，15 min可降低MAP。上述指标变化与生理盐水组比较有显著差异(P<0.05，P<0.01)。结果见表1，2，3。

表3 丹酚酸B对麻醉犬心率(HR)的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)

Tab 3 Effect of salvianolic acid B on HR of anaesthetized open-chest dogs *in vivo* ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	给药前 /次·min ⁻¹	给药后/次·min ⁻¹						
		1 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
生理盐水组	170.00±18.34	169.60±19.24	168.20±19.36	167.20±19.72	168.40±17.27	168.40±18.27	168.60±17.74	168.40±18.97
变化率/%		-0.28±0.78	-1.11±1.08	-1.72±1.73	-0.88±1.44	-0.95±0.34	-0.79±0.98	-0.98±1.07
阳性组	170.20±6.46	167.60±6.23	163.60±9.61	162.40±7.70	164.60±9.24	169.80±4.66	172.20±5.45	172.00±7.25
变化率/%		-1.52±0.30 ¹⁾	-3.93±2.38 ¹⁾	-4.60±2.00 ¹⁾	-3.34±2.10	-0.17±2.90	1.24±3.67	1.08±3.05
低剂量组	166.00±6.60	165.80±7.26	165.40±6.80	164.80±6.46	163.40±6.69	163.20±4.97	163.20±4.55	163.60±3.78
变化率/%		-0.13±0.66	-0.36±0.69	-0.71±1.88	-1.55±1.90	-1.65±1.26	-1.65±1.36	-1.39±1.95
中剂量组	174.80±10.80	170.80±12.52	168.40±13.01	170.80±15.39	169.60±15.40	170.80±15.01	171.00±13.91	170.00±13.29
变化率/%		-2.34±1.61 ¹⁾	-3.73±2.10 ¹⁾	-2.41±3.66	-3.10±3.89	-2.37±4.40	-2.25±3.23	-2.82±2.15
高剂量组	175.40±13.50	169.60±16.23	166.60±16.99	166.80±15.51	171.20±16.35	171.80±17.02	170.60±16.77	171.80±16.68
变化率/%		-3.41±2.01 ¹⁾	-5.15±2.74 ¹⁾	-4.99±1.76 ¹⁾	-2.50±2.18	-2.18±3.05	-2.86±2.62	-2.15±3.25

注: 与生理盐水组比较, ¹⁾P<0.05

Note: Compared with control group, ¹⁾P<0.05

2.2 丹酚酸B对麻醉犬CO、CBF的影响 增加麻醉犬冠脉流量,与生理盐水对照组比较有显著差异(P<0.05)。结果见表4。
丹酚酸B各剂量组对麻醉犬CO无显著影响(P>0.05); 但高剂量组在给药后1, 5, 15 min以内能

表4 丹酚酸B对麻醉犬冠脉流量(CBF)的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)

Tab 4 Effect of salvianolic acid B on CBF of anaesthetized open-chest dogs ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	给药前 /mL·min ⁻¹	给药后/mL·min ⁻¹						
		1 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
生理盐水组	60.98±11.85	60.92±11.72	61.28±11.40	61.32±10.94	61.04±11.93	60.88±11.45	61.12±11.73	60.86±11.63
变化率/%		-0.10±1.60	0.58±2.76	0.76±2.58	0.07±2.78	-0.10±2.57	0.24±2.14	-0.15±0.57
阳性组	60.76±4.21	62.40±4.50	63.96±4.65	64.02±4.80	63.84±4.11	62.60±4.14	62.84±5.03	61.84±4.71
变化率/%		2.69±1.60 ¹⁾	5.28±3.04 ¹⁾	5.36±2.89 ¹⁾	5.12±2.45 ¹⁾	3.07±2.24	3.39±3.43	1.75±2.25
低剂量组	59.04±2.92	59.98±2.93	61.02±3.68	61.08±3.53	60.88±3.98	61.04±4.13	60.82±3.70	60.02±3.30
变化率/%		1.60±0.39	3.31±1.44	3.44±2.21	3.06±2.30	3.32±2.53	2.98±1.75	1.65±2.02
中剂量组	59.56±2.63	61.06±2.47	61.24±2.94	62.00±3.35	61.34±2.26	61.08±2.41	61.08±3.39	59.86±2.36
变化率/%		2.53±0.71 ¹⁾	2.81±0.98	4.08±2.19	3.02±1.09	2.57±0.68	2.52±1.63	0.52±0.72
高剂量组	59.76±2.70	61.28±2.92	62.60±2.70	59.76±3.59	61.78±3.52	61.58±3.66	61.32±4.24	61.04±3.75
变化率/%		2.54±1.02 ¹⁾	4.77±1.37 ¹⁾	4.49±2.49 ¹⁾	3.34±1.61	2.99±1.68	2.54±3.27	2.09±2.13

注: 与生理盐水组比较, ¹⁾P<0.05

Note: Compared with control group, ¹⁾P<0.05

2.3 丹酚酸B对麻醉犬左心室泵血功能的影响 著性差异(P>0.05); 高剂量组在给药后15 min以内能降低LVEDP,与生理盐水对照组比较有显著差异(P<0.05, P<0.01)。
丹酚酸B各剂量组对麻醉犬射血时间、LVSP虽有缩短和降低的趋势,但与生理盐水组比较无显

表5 丹酚酸B麻醉犬左室舒张末期压(LVEDP)的影响(kPa, $\bar{x} \pm s, n=5$)

Tab 5 Effect of salvianolic acid B on LVEDP of anaesthetized open-chest dogs (kPa, $\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	给药前/kPa	给药后/kPa						
		1 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
生理盐水组	3.14±0.24	3.33±0.19	3.33±0.19	3.33±0.19	3.38±0.26	3.33±0.19	3.33±0.19	3.33±0.19
变化率/%		6.58±1.43	6.58±1.43	6.58±1.43	8.31±14.14	6.58±12.43	6.40±9.95	6.58±12.43
阳性组	3.40±0.22	3.94±0.93	3.17±0.29	3.35±0.26	3.09±0.30	3.51±0.31	3.46±0.27	3.46±0.27
变化率/%		14.71±20.58	-6.64±10.96	-1.6±3.49	-8.89±12.17	3.02±3.20	1.54±3.44	1.54±3.44
低剂量组	2.79±0.68	3.09±0.71	2.90±0.88	3.11±0.95	2.98±0.81	3.01±0.85	3.03±0.84	3.01±0.87
变化率/%		11.52±13.15	3.17±16.94	10.97±19.65	7.25±17.40	7.62±18.06	8.53±16.52	7.36±16.02
中剂量组	1.84±0.54	1.78±0.66	1.92±0.67	1.78±0.60	1.85±0.77	1.84±0.63	1.86±0.68	1.89±0.52
变化率/%		-4.20±6.25	3.42±9.91	-3.48±9.61	-1.40±12.64	-0.74±7.60	0.21±8.69	3.33±4.56
高剂量组	3.35±0.51	3.27±0.44	3.18±0.66	3.22±0.51	3.22±0.51	3.22±0.51	3.27±0.45	3.25±0.29
变化率/%		-2.14±0.96 ¹⁾	-2.23±1.56 ¹⁾	-4.0±0.65 ²⁾	-4.05±0.65	-4.05±0.65	-2.14±3.89	-2.38±6.52

注: 与生理盐水组比较, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01

Note: Compared with control group, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01

3 讨论

一般认为,心脏是除脑以外对缺氧最敏感的器官,心肌组织需氧量高,大约是全身其他组织平均需氧量的10倍,心肌缺血和心肌缺氧具有病理上的内在联系。冠心病患者冠状动脉往往存在粥样斑块,由于冠脉血流自身代偿调节能力降低或由于其他非特异性因素影响冠脉血供,就可能发生心绞痛症状,严重者可引发心肌梗死,甚至猝死^[6]。传统中医理论认为,冠心病心绞痛属于“胸痹”、“心痛”的范畴,临床上寒邪、瘀血是本病的主要病理因素,寒凝心脉,营血运行失畅,血脉瘀滞,故疼痛发生。现代医学理论揭示冠心病、心绞痛发生的主要原因是心肌组织氧的供需失衡。心肌供氧主要取决于冠脉流量、冠脉灌注压和舒张时间等^[7],判断心肌氧耗量的一个简单指标是心率与血压的乘积,由此可见,心肌氧的供需平衡与血流动力学指标密切相关。因此,血流动力学变化在冠心病心绞痛发病机制中起重要作用,运动及情绪激动因血流动力学改变增加心脏耗氧量而诱发心绞痛,减少冠状动脉供血亦导致冠脉痉挛而引起心肌缺血。

本课题组对丹酚酸B的药理活性及作用机制进行了多项研究发现,丹酚酸B能显著改善H₂O₂对HUVECs细胞形态学损伤,降低培养液中LDH活力,而提高NO含量,降低MDA的含量,提示丹酚酸B对冠脉内皮细胞损伤具有一定保护作用^[8]。因此丹酚酸B可能通过调节内皮细胞功能,改善冠脉血管顺应性,从而降低血管阻力,增加缺血心肌的灌注,达到治疗心肌缺血的效应。本实验结果表明,丹酚酸B高剂量组、中剂量组在给药30 min以内均能降低麻醉犬的DAP、MAP,减慢HR,在不明显增加CO的前提下,高剂量组在给药后15 min以内能增加麻醉

犬CBF。丹酚酸B各剂量组对麻醉犬射血时间、LVS有缩短和降低的趋势,但与生理盐水组比较无显著性差异。高剂量组在给药后15 min以内能降低LVEDP。提示丹酚酸B可舒张冠脉、增加心肌灌注量,改善心肌供血、供氧功能,调节心脏血氧的供需平衡,降低心脏负担,有利于心肌缺血性疾病的治疗。

REFERENCES

- [1] NI H F, SHEN Xiang-chun. Effect of compound *Radix Salivae Miltiorrhizae* injection on hemodynamic of anaesthetized dogs [J]. J Nangjin Univ Tradit Chin Med: Nat Sci (南京中医药大学学报: 自然科学版), 2001, 17 (1): 36-38.
- [2] HUANG Y S, ZHANG J T. Antioxidative effects of three water-soluble compounds isolated from *Salvia miltiorrhiza* in vitro [J]. Acta Pharm Sin (药理学学报), 1992, 27(2): 96-100.
- [3] DU G H, ZHANG J T. Review of salvianolic acids from *Radix Salivae Miltiorrhizae* [J]. Basic Med Sci Clin (基础医学与临床), 2000, 20(5): 394-398.
- [4] WANG J N, LIU J X, LI X Z, et al. The effect of two active ingredients proportion in leaf of the *Crataegus pinnatifida* Bunge var. major N.E.Br. on cardiovascular hemodynamics of anaesthetic dogs [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2004, 13(7): 608-612.
- [5] HUANG X L, WANG W, ZHOU Y W. Effects of total flavonoids of epimedium on hemodynamics in the anaesthetized chest-open dogs [J]. Pharm J Chin PLA (解放军药学学报), 2006, 22 (1): 25-29.
- [6] ZHANG Z H, LIU J X, CHU J N, et al. The effect of Hongjingtian (Gadol) injection on cardiac hemodynamics and myocardial oxygen consumption of dogs [J]. China J Chin Mater med (中国中药杂志), 2005, 30(13): 1001-1005.
- [7] TAO L, SHEN X C, WANG Y L, et al. Effects of Fufanghongcao freeze-dried powder injection on hemodynamic changes in anaesthetized open-chest dogs in vivo [J]. J Guiyang Med Coll (贵阳医学院学报), 2006, 31(2): 142-145.
- [8] WANG X B, YU F, LIU F. Protective effect of salvianolic acid B on oxidative injury in HUVECs and its possible mechanism [J]. J Southeast Univ: Med Sci Ed (东南大学学报: 医学版), 2008, 27(1): 42-46.

收稿日期: 2008-09-01