

丹参对大白鼠冠状动脉结扎引起 心肌缺血的预防作用

香港中文大学中药研究中心

郑若玄 方三曼 韩宝铭 李志铭 张雄谋

内容摘要 给大白鼠腹腔注射丹参水提物(5g生药/kg), 对于结扎冠状动脉引起的急性心肌缺血有明显的预防作用, 给药组动物由于心肌缺血而提高的心电图“S-T”段大大低于对照组, 左室心肌缺血面积显著缩小, 动物的存活率也有所提高。

关键词 丹参 冠状动脉结扎 急性心肌缺血 心电图

丹参对心血管的作用已经有了许多研究报告。本实验室曾经用异丙肾上腺素引起大白鼠心肌缺血模型, 证明丹参水提物对心肌缺血有明显的保护作用⁽¹⁾, 以及对心室纤颤有显著的防治效应⁽²⁾。本文总结用冠状动脉结扎模型研究丹参水提物对大白鼠急性心肌梗塞的预防作用。

材料和方法

大白鼠 (Sprague-Dawley), 雄性, 体重219~310g, 由本校动物室繁殖和饲养, 饲料为 Lab. Chow (Purina Co., U.S.A.)。

丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bge) 产自河南省, 实验用根部水提物, 提取方法同前文⁽¹⁾。

冠状动脉结扎方法参考Johnston等的报告⁽³⁾, 经过改进, 简述如下:

结扎材料及制作: 外科缝针 (22号); 5/0聚丙烯缝线, 以及聚乙烯管 (PE-10)。

取 PE-10 管约 3 cm, 在离 PE-10 管一端约 3 mm 处穿入聚丙烯缝线并打结系紧, 缝线的另一端连接外科缝针备用。

大白鼠用乙醚麻醉后开胸取出心脏⁽⁴⁾, 在离冠状动脉起点 2 mm 处穿入聚丙烯缝线, 迅速取去缝针, 将心脏置回胸腔, 用丝质缝线缝合胸肌, 然后将聚丙烯缝线穿入 PE-10 管并在管的远端伸出约 1 cm, 将 PE-10 近心端从原伤口处伸入胸腔约 2 mm, 管的其余部分藏在皮下, 缝合皮肤。

动物置回笼子饲养 24~36 h 后, 用戊巴比妥 (30%) 腹腔注射 (i.p.) 麻醉。给药组动物 i.p. 丹参水提物 (SM-H, 5g 生药/kg), 对照组 i.p. 等量生理盐水, 30 min 后进行冠状动脉结扎。结扎时从原先缝合的皮肤处分离出 PE-10 管远心的一端, 两手分别持 PE-10 管和聚丙烯缝线, 作相反方向拉动, 镊紧管和缝线,

并立即测录 ECG。假手术组动物的心脏手术同上述, 手术后 24~36 h i.p. 生理盐水, 分离出 PE-10 管, 但不结扎。各组动物按不同时间测录 ECG。心电图仪为 Cardisun-510D 型 (日本), 测录方法同文献⁽²⁾。实验全过程为 4 h。实验结束后取出心脏切片, 用硝基四氮 (N-BT) 染色, 将左心室缺血和不缺血两部分心肌分开并称重, 计算缺血部分的百分率 (缺血左室心肌/全左室心肌 $\times 100\%$)。数据统计用 $\bar{x} \pm S$, 缺血面积用显著性 t 检验。存活率比较用 χ^2 分析法。

结 果

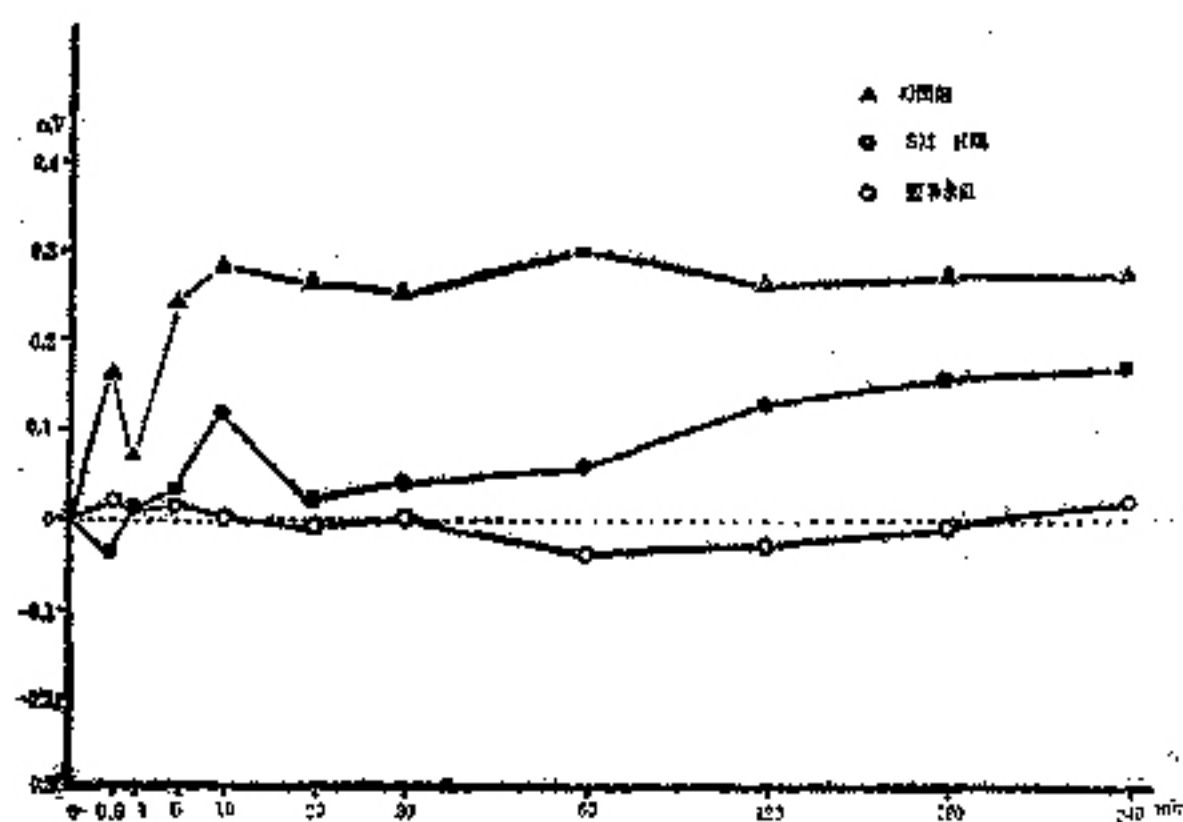
一、对 ECG 变化的影响: 结扎之后 ECG 变化较明显的是 R 波波幅的增大、T 波和“S-T” (以 J 点作测试指标) 的升高。

对照组和 SM-H 组的 R 波, 都是在结扎冠状动脉前降支 (LAD) 之后 30 s 内立即升高, 而在第 1 min 时增幅最大, 随后逐渐降低。

T 波的变化: 对照组的 T 波于 LAD 结扎后第 5 min 时比结扎前 (0 时) 升高 33.3%, 第 10 min 至第 4 h 升幅比 0 时增高 50~83%。SM-H 组的 T 波在结扎后 5 min 时比 0 时升高 21.7%, 第 10 min 升高 47.8%, 至第 4 h 升幅达 121.7%, 比对照组升幅大得多。假手术组的平均 T 波也有提高, 在第 10 min 时比 0 时升高 8.8%, 第 4 h 升高 29.4%。

“S-T”的变化: 假手术组动物的“S-T”平均值在各个时期都非常接近 0 时值。SM-H 组动物的“S-T”值在结扎 LAD 第 10 min 时升高 0.14 mV, 第 20 min 至 60 min 接近 0 时水平, 第 180 min 和 240 min 分别比 0 时升高 0.16 mV 和 0.17 mV。对照组动物的“S-T”于结扎后各个时期都比 0 时显著升高, 于结扎后 30 s 即升高 0.22 mV, 第 1 min 时升幅稍低, 第 5 min 开始直至第 240 min, 升幅都维持在 0.25 ± 0.36 mV 至 0.31 ± 0.26 mV

水平。总的来说,对对照组各个时期的“S-T”升幅都大大高于SM-H组和假手术组(见附图)。



附图 LAD结扎后不同时相心电图S-T段升降值

附表 SM-H对急性心肌缺血的作用

组别	动物数	心律失常/左室纤颤			出现Q波 动物数 (只)	缺血面积 (%)	存活率 (%)
		VT(只)	VF(只)	恢复窦性心律(%)			
SM-H	12	4	4	75.0(3/4)	10	49.9±10.1*	91.7(11/12)
对照	13	7	6	16.6(1/6)	7	62.3±11.4	61.5(8/13)
假手术	9	0	0		0	0	100

注:与对照组比较,* $P<0.01$

腺素引起VF的作用,而且对已经发生VF的动物有一定的治疗效应⁽²⁾。本研究用结扎LAD模型,同样证明SM-H对预防心肌缺血有明显的作用,主要表现在降低“S-T”、显著减少左室心肌缺血面积,以及大大提高存活率。

我们发现,LAD结扎之后R波立即升高,并且在第1min时达到最高值,随即增幅下降。在最高值时,对照组的升幅比0时升高0.27mV,SM-H组增高0.19mV,假手术组只增加0.02mV。第5min之后,R波降低到0时之下,对照组比SM-H下降更明显,假手术组的R波仍然在0时以上水平。R波急升急降的生理意义不清楚。一些学者^(5,6)也曾注意到动物在急性心肌缺血时R波迅速增高,最大增幅是在1或9min内,但对其机理仍不了解。

对照组和SM-H组的大多数动物也曾出现Q波。对照组13只动物有4只在结扎之后十多分钟内因VF死亡,其余9只有7只出现Q波。SM-H组12只动物有10只出现Q波。Q波出现时间约50%动物是在LAD结扎后30min内。据报道⁽⁶⁾,有一半以上动物是在结扎24h后才出现Q波。本实验中的一些动物未见Q波,可能是时

二、对左室纤颤(VF)和存活率的影响:SM-H组发生VF的动物有4只,其中3只后来恢复窦性心律,只有1只动物因VF而死亡。在恢复窦性心律的这3只中,有1只在实验过程中曾经先后发生过10次VF。SM-H组的存活率为91.7%。对照组13只动物中有6只发生VF,其中只有1只恢复窦性心律而继续存活,其余5只均死于VF,存活率为61.6%,比SM-H组少得多,但差异无统计学意义($P>0.05$)。假手术组9只动物都没有出现心律失常和VF,存活率为100%(见附表)。

讨 论

我们曾经证明,SM-H能够显著地增加由于异丙肾上腺素以及氯化钡两种不同实验模型所致严重心律失常的存活率⁽¹⁾,以及有明显的防止或减少异丙肾上

间的关系。

一般认为,Q-T间隔的延长是心肌梗塞的指标之一,但是在本实验的SM-H组和对照组,Q-T间隔都没有显著延长,只是在结扎之后的第180min和第240min,对照组的Q-T间隔才延长2%,SM-H组分别延长6%和9%。

SM-H组和对照组之间,ECG变化差异较明显的是“S-T”的升幅(附图)。

在具体分析个别动物ECG的变化和心肌缺血程度时,我们发现两者之间没有必然的直接关系。有的动物ECG发生严重失常,而心肌缺血面积却没有相应的增大。例如SM-H组中缺血面积超过左室60%的4只动物,除1只死亡外,其余3只动物的ECG只有1只在结扎初期出现早搏(PVC),各个时期的ECG都无显著变化,“S-T”提高亦不明显,只是出现Q波而已。对照组中心肌缺血面积超过60%的5只动物,1只死亡,另两只发生阵发性心搏过速(VT)之外,都没有发生VF。相反,在SM-H组中有1只动物,在4h的实验中先后反复地发生过10次严重的VF,而它的心肌缺血面积只有40.3%。由此可见,单从个别动物

ECG 的变化来判断其心肌缺血程度,是不够充分的。以上的实验结果与下列学者的论点基本相似: Normann等⁽⁷⁾认为S-T的变化无助于对大鼠心肌梗塞的诊断; Holland和Brook⁽⁸⁾指出S-T的变化不是观察心肌缺血的好指标; Clark等⁽⁹⁾以及 Johnston等⁽¹⁰⁾认为心律失常的严重程度或S-T提高与梗塞范围大小没有相关。但是,根据本研究的总的结果,从一定数量动物的ECG变化的总的趋势来看,就“S-T”的变化来说,尽管个体差异较大,其平均值的提高程度(附图),与心肌缺血面积和存活率大小(附表)基本上是相应的,这结果提示我们,从统计学的角度来分析,整体地比较,是会得到较合理的解释和有意义的结论的。

参 考 文 献

1. 郑若玄,等。丹参水提物对化学引起大白鼠心肌缺血的保护作用。中西医结合杂志 1990; 10(10):609。
2. 郑若玄,等。丹参对异丙肾上腺素引起大白鼠心室纤颤的防治作用。中西医结合杂志 1991; 11(9):543。
3. Johnston KM, et al. ECG and other responses to ligation of a coronary artery in the conscious Rat. In: Rat electrocardiogram in pharmacology and toxicology. Edited by R Budden, et al. Oxford, Pergamon Press, 1981:243-252。

4. Salge H, et al. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the Rat. Angiology 1960; 11:398。
5. Akyama T, et al. The giant R wave of acute myocardial ischemia. Chin Res 1979; 27:146A。
6. An TLS, et al. Effects of prostaglandin E₂, propranolol and nitroglycerine with halothane, pethidine or pentobarbitone anaesthesia on arrhythmias and other responses to ligation of a coronary artery in rats. Br J Pharm 1983; 79:929。
7. Normann SJ, et al. Electrocardiogram in the normal rat and its alteration with experimental coronary occlusion. Circulation Research 1961; 9:282。
8. Halland RP, et al. TQ-ST segment mapping: critical review and analysis of current concepts. Am J Cardiol 1977; 40:110。
9. Clark C, et al. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size. J Pharm Methods 1980; 3:357。
10. Johnston KM, et al. Responses to ligation of a coronary artery in conscious rats and the actions of antiarrhythmics. Can J Physiol Pharmacol 1983; 61:1340。

血府逐瘀汤加减治愈结肠黑变病 1 例

中国人民解放军 149 医院内科(江苏连云港 222042) 王 超

病历简介 李某,男,46岁。1989年4月开始感左侧腹部阵发性隐痛,无明显诱因,间有针刺样疼痛,疼痛时拒按,常腹胀,食欲佳,大便正常,无服用泻药史。曾做纤维结肠镜检查,诊断为降结肠黑变病,服用654-2等药物治疗,奏效不著。于1991年2月来我院就诊。查体:一般状况良好,舌质暗红,舌边有散在的瘀点,脉细。心肺阴性。腹平软,肝脾肋下未触及,左侧腹部压痛,拒按,肠鸣音正常。血、尿常规正常,大便潜血试验(+),血沉15mm/h。B超探测肝胆胰、双肾及膀胱无异常。行纤维结肠镜检查,顺利插到回盲部,发现脾曲下降结肠9cm长的肠管有散在的色素颗粒沉着,色素之间粘膜轻度充血,反光增强,其余部位肠粘膜未见异常。病变处活检,病理报告:降结肠粘膜固有层有较多脂褐素颗粒和含脂褐素颗粒的巨噬细胞碎片及少量炎性细胞。符合降结肠黑变病改变。给予血府逐瘀汤加减:牛膝9g 桃仁9g 红花9g 当归9g 川芎9g 赤芍7g 陈皮6g 枳壳8g 甘草3g,每日1剂。水煎服。服20剂后,腹胀基本消失,疼痛

减轻。去枳壳,续服24剂,疼痛消失。做纤维结肠镜复查,降结肠肠管色素沉着消失,粘膜正常,再做活检,病理报告为正常肠粘膜。大便潜血试验阴性。

讨 论 大肠黑变病是大肠粘膜一种良性可逆性的色素沉着为特征的病变。色素沉着可发生在大肠的任何部位,但一般不超过回盲瓣和齿状线。其病因至今仍不清楚,临床表现无特异性,多有腹胀腹痛等。此病患者中息肉及肿瘤的发病率高,故应引起重视。对此病的治疗目前尚无特效方法。中医学对本病尚无记载,分析与血瘀有一定关系。由于瘀血阻滞,不通则痛,故见疼痛,痛如针刺,拒按,瘀阻脉络,阻碍营血运行,则舌质有瘀点,脉细涩。瘀在胃肠,则见色泽改变,甚至大便色黑。血和气关系密切,气滞可致血瘀,血瘀也常兼气滞。本例腹胀与气滞有关。根据“活血化瘀”治则,选用血府逐瘀汤加减治疗。药用牛膝、桃仁、红花、川芎、赤芍活血化瘀,枳壳、陈皮理气行气,当归养血,以防伤血之弊,甘草调和诸药。其疗效机理尚有待进一步研究。

I. Effects of Yiqi Huoxue (益气活血) and Shugan Liqi (疏肝理气) agents in Atherosclerosis of Rabbit

Zhou Qun (周 群), et al

Dept of Pathophysiology, Liaoning Institute of TCM, Shenyang (110031)

This paper reports the treatment with Yiqi Huoxue and Shugan Liqi agents in atherosclerosis of rabbit. The results suggested: 1. Both decoctions could reduce the cholesterol of hypercholesterolemia and improve the atherosclerosis, but the former was better than the latter. 2. Both decoctions could alter the components of bile lipids, but on the contrary, the latter was better than the former in reducing the formation of gallstones. 3. Both decoctions could decrease the plasma concentration of LPO and ratio of TXB₂/6-K-PGF₁α, while increase the ratio of cAMP/cGMP in plasma. So, the different prescriptions of TCM affecting the same link of pathogenesis might play the role of "Different Treatments in Same Disease".

Key words atherosclerosis, cholelithiasis, different diseases with same treatment, Yiqi Huoxue, Shugan Liqi.

(Original article on page 417)

The Effect of Coptis Chinensis on Lipid Peroxidation and Antioxidases Activity of Rats

Song Lu-cheng (宋鲁成), Chen Ke-zhong (陈克忠), Zhu Jia-yan (朱家雁)

Affiliated Hospital of Shandong Medical University, Jinan (250012)

In order to make a systematic study of the effect of Coptis chinensis on free radicals, the authors used the method that the drug and the brain homogenate of rat were mixed and incubated to investigate the effect of Coptis on lipid peroxidation. The result showed that the malondialdehyde (MDA) product of rat brain homogenate inhibited by 5% Coptis was significantly different from control ($P < 0.001$). On the basis of the above-mentioned results, the effect of Coptis on lipid peroxidation and diabetes of rats induced by alloxan was investigated. The result showed: (1) The MDA product of both pancreas and liver homogenate in Coptis group was significantly less than that in control and alloxan group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). (2) Superoxide dismutases (SODs) in erythrocytes activity was the same for all groups ($P > 0.50$). (3) The blood catalase (CAT) activity in alloxan group markedly decreased compared with control group ($P < 0.05$), but no significant change between Coptis and alloxan group ($P > 0.05$). (4) The value of serum glucose in alloxan group was significantly increased in comparing with control group ($P < 0.05$). There was a trend to decrease the value of serum glucose in Coptis group compared with alloxan group, but no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The experiment indicated that there was very strong inhibitory effect of Coptis to the lipid peroxidation in vitro and in vivo. Coptis could protect rat from diabetes inducing by alloxan and that probably was due to the fact that Coptis was able to inhibit alloxan inducing free radicals.

Key words Coptis chinensis, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase.

(Original article on page 421)

Effect of Salvia Miltiorrhiza on the Cardial Ischemia in Rats Induced by Ligation

Y. Y. Cheng (郑若玄), S. M. Fong (方三曼), P. M. Hon (韩宝铭), et al

Chinese Medicinal Material Research Centre, the Chinese University of Hong Kong

I. p. injection (5 g crude drug/kg) of water extract of *Salvia miltiorrhiza* to S. D. rats can prevent the acute cardial ischemia induced by the ligation of the coronary artery. The elevation of S-T segment in the electrocardiogram caused by the ischemia was greatly reduced in animals treated with *Salvia miltiorrhiza* compared with control group. The ischemia area in the left ventricle was significantly reduced and survival rate of the rats increased.

Key words *Salvia miltiorrhiza*, acute cardial ischemia, coronary artery ligation, S-T segment

(Original article on page 424)