

· 基础研究 ·

电针联合丹参多酚酸盐对急性心肌梗死大鼠心功能及药物组织分布的影响

安 琪^{1,2} 赵 佳^{1,3} 刘佩东⁴ 刘阳阳^{1,5} 郭永明^{1,5} 郭 义^{1,5,6}

摘要 **目的** 观察电针联合丹参多酚酸盐对急性心肌梗死大鼠心功能及药物组织分布的影响。**方法** 采用冠状动脉左前降支结扎术制备急性心肌梗死 (AMI) 大鼠模型。将造模成功大鼠随机分为模型组、药物组、电针组和电针联合药物组 (针药组), 每组 9 只。同时设 9 只大鼠为空白组。药物组给予尾静脉注射丹参多酚酸盐 (30 mg/kg), 电针组予双侧内关、心俞穴电针干预, 针药组采用电针联合丹参多酚酸盐干预, 每天 1 次, 连续 7 天。空白组、模型组仅束缚, 不进行治疗干预。采用心脏超声评价大鼠左室射血分数 (LVEF) 和左室短轴缩短率 (LVFS); TTC 染色观察心肌梗死面积; 检测血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白 (cTnT) 及乳酸脱氢酶 (LDH) 水平; 高效液相-质谱联用法检测药物组和针药组大鼠血浆及各脏器组织中丹参多酚酸盐主要成分——丹酚酸 B 的含量。**结果** 与空白组比较, 模型组大鼠 LVEF、LVFS 均降低 ($P<0.01$), 梗死面积增大 ($P<0.05$), 血清 CK-MB、cTnT、LDH 均升高 ($P<0.01$)。干预后与模型组比较, 针药组大鼠 LVEF、LVFS 升高 ($P<0.01$), 药物组、针药组大鼠心肌梗死面积减小 ($P<0.01$), 药物组、电针组和针药组大鼠血清 CK-MB、cTnT、LDH 均降低 ($P<0.01$), 其中针药组血清 cTnT 低于药物组 ($P<0.05$), CK-MB、cTnT 和 LDH 较电针组降低更明显 ($P<0.01$); 与药物组比较, 针药组心脏组织丹酚酸 B 含量增高 ($P<0.05$)。**结论** 电针内关、心俞穴联合丹参多酚酸盐能够改善 AMI 大鼠心功能, 其作用与电针特异性增加心脏组织丹酚酸 B 含量有关。

关键词 针药联用; 电针; 丹参多酚酸盐; 心肌梗死; 药物分布

Experimental Study on the Effect of Electroacupuncture Combined with Salvianolate on Cardiac Function and Drug Tissue Distribution in Rats with Acute Myocardial Infarction AN Qi^{1,2}, ZHAO Jia^{1,3}, LIU Pei-dong⁴, LIU Yang-yang^{1,5}, GUO Yong-ming^{1,5}, and GUO Yi^{1,5,6} 1 Research Center of Experimental Acupuncture Science, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300163); 2 The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (500120); 3 Department of Acupuncture and Moxibustion, Jungar Banner Mongolia Hospital, Inner Mongolia (010300); 4 Department of Acupuncture and Moxibustion, Shenzhen Baoan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong (518100); 5 National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin (300381); 6 School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (301617)

ABSTRACT Objective To observe the effects of electroacupuncture (EA) combined with salvianolate (SAL) on cardiac function and drug tissue distribution in rats with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** The AMI rat model was established by ligation the left anterior descending branch of coronary artery. The successful model of rats were randomly divided into model group, SAL group, EA group, and

基金项目: 国家重点研发计划 (No. 2019YFC1709003); 国家自然科学基金面上项目 (No. 81873369)

作者单位: 1. 天津中医药大学实验针灸学研究中心 (天津 300163); 2. 广州中医药大学第二临床医学院 (广州 510120); 3. 准格尔旗中蒙医院针灸科 (内蒙古 010300) 4. 深圳市宝安中医院 (集团) 针灸科 (广东 518100); 5. 国家中医针灸临床医学研究中心 (天津 300381); 6. 天津中医药大学中医学院 (天津 300163)

通讯作者: 郭 义, Tel: 022-59596290, E-mail: guoyi_168@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20211119.223

electroacupuncture combined with salvianolate group (EA-SAL group), with 9 rats in each group. Besides, another 9 rats were recruited as a blank group. The SAL group was given intravenous injection of salvianolate (30 mg/kg), the EA group was given bilateral electroacupuncture intervention at Neiguan (PC6) and Xinshu (BL15) acupoints, and the EA-SAL group was given electroacupuncture combined with salvianolate for intervention. Treatment was administered once a day for 7 days. The blank group and model group were only restrained without any therapeutic intervention. Cardiac ultrasound was performed for the evaluation of left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fractional shortening (LVFS) in rats, TTC staining was implemented to observe the myocardial infarction area. In the meantime, the levels of serum creatine kinase-MB (CK-MB), cardiac troponin T (cTnT) and lactate dehydrogenase (LDH) were detected. Moreover, high performance liquid phase-mass spectrometry (HPLC) was utilized for the detection of the content of salvianolic acid B (Sal B), the principal component of salvianolate in plasma and organ tissues of rats in the drug group and the combination group.

Results Compared with the blank group, the LVEF and LVFS decreased ($P<0.01$), infarct size increased ($P<0.05$), serum levels of CK-MB, cTnT, and LDH also increased ($P<0.01$) in the model group. After the intervention, compared with the model group, the LVEF and LVFS increased in the EA-SAL group ($P<0.01$). The myocardial infarction area decreased in the SAL group and the EA-SAL group ($P<0.01$). And the serum CK-MB, cTnT and LDH decreased in the SAL group, EA group and EA-SAL group ($P<0.01$), respectively, among them, the serum cTnT of the EA group was lower than that of the SAL group ($P<0.05$). In addition, levels of serum CK-MB, cTnT and LDH were reduced more significantly ($P<0.01$) than those in EA group. Compared with the SAL group, the content of Sal B of the heart tissue was increased in the EA-SAL group ($P<0.05$).

Conclusion Electroacupuncture at Neiguan (PC6) and Xinshu (BL15) acupoints combined with salvianolate could markedly improve the heart function of AMI rats, and the effect was correlated to the specific increase of Sal B content in heart tissue by electroacupuncture treatment.

KEYWORDS acupuncture combined with drug; electroacupuncture; Salvianolate; myocardial infarction; drug distribution

心血管疾病严重危害人类身体健康,其中缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD) 是世界上危害性最强的疾病之一,其发病率、致残率和病死率都很高^[1,2]。心肌梗死是由于冠脉供氧和心肌需求严重失衡、心肌缺血,导致心肌坏死而引起心功能不全的急性情况,是 IHD 的常见表现^[3],是引起心血管疾病死亡的首要原因,其发病率呈现逐年上升^[4]。

现阶段治疗心肌梗死的主要方式包括药物、冠状动脉介入及手术等^[5,6]。近代来,针药联用作为一种实用性的治疗方法已广泛运用于临床,药物具有特定的作用靶点,针对性强,药效作用明确;针刺对脏腑组织、机体功能具有多层次、多靶点调节作用,两者相结合能发挥协同增效的临床优势^[7,8]。临床中丹参类制剂广泛应用于冠心病、心绞痛、心肌梗死等疾病的治疗^[9,10],丹参多酚酸盐是中药丹参的水溶性有效成分,具有抗氧化损伤、抗脂质过氧化及改善内皮功能等作用^[11],并且比传统中药丹参不良反应小,疗效稳定^[12]。内关和心俞穴是治疗心脏类疾病的常用穴位。本文比较了电针内关和心俞、静脉注射丹参多酚酸盐,以及两种干预方式联用,对急性心肌梗死

(acute myocardial infarction, AMI) 大鼠心功能的改善效应,以明确针药联用是否具有优效性;并进一步检测血浆和靶组织的药物含量,探索针药联用增效是否与病变部位药物富集相关,以期针药协同应用提供实验依据。

材料与方法

1 动物 45 只清洁级健康雄性 SD 大鼠,7 周龄,体重 (210 ± 20) g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司 [许可证号: SCXK (京) 2016-0006]。饲养室内环境温度 25℃,湿度 40%~50%,自然照明,自由饮水、饮食,实验前大鼠适应性饲养 1 周。本实验方案经过天津中医药大学实验动物伦理委员会审查批准 (No.TCM-LAEC2019064)。

2 药物 注射用丹参多酚酸盐 (100 mg / 支,上海绿谷,批号: 1902049)。

3 主要试剂及仪器 丹酚酸 B 标准品 (索莱宝,批号: 20180507),异氟烷 (河北一品,批号: H19980141),TTC 染色液 (2%,索莱宝,批号: G3005),肌酸激酶同工酶 (creatin kinase-MB,

CK-MB)、肌钙蛋白(cardiac troponin T, cTnT) Elisa 试剂盒(Elabscience, 批号:LXM99NDCC8、78M49Y2ZVI)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase LDH)比色法试剂盒(Elabscience, 批号:YY57SIXMLF)。气体麻醉仪(赛昂斯, SA428), 小动物超声成像系统(富士 VisualSonics, VEVO3100), 一次性无菌针灸针(0.20 mm×13 mm, 北京中研太和, 批号:171157), 华佗牌电针仪(苏州医疗用品厂, SDZ-V 型), 胰岛素注射针(30 G, 碧迪医疗), 液相色谱质谱联用仪(日本岛津, LC-MS8050), 恒温干燥箱(上海力朗, DHG-9030A), 高速粉碎机(日本亚速旺, CH-200A)。

4 动物造模方法 大鼠造模前 10 h 禁食不禁水。造模参考文献[13], 采用 3%~4% 异氟烷诱导麻醉, 仰卧固定于手术台, 予面罩麻醉, 维持流量 1.5%~2.0%。大鼠保持口腔打开状态, 胸前区皮肤消毒, 于胸部 4、5 肋间皮肤作约 1 cm 横向切口, 切口下可见胸浅肌和胸深肌, 钝性分离, 暴露肋骨。持止血钳于第 4~5 肋间刺入, 撑大肋间肌, 暴露胸腔, 左手挤压胸廓, 迅速挤出心脏, 心脏左旋暴露左心耳和肺动脉圆锥, 右手持针器夹持 6-0 带线缝合针, 取左心耳和肺动脉连线中点与心间连线上 1/3 处进行结扎, 结扎宽度 1.5~2 mm、深度 1~1.5 mm, 出针位置靠近左心耳下缘, 可见结扎点周围 2~3 mm 组织发白, 迅速将心脏推回胸腔, 挤压胸腔排出空气, 夹闭胸壁肌肉切口, 置于保温灯下待大鼠恢复自主呼吸和心跳。取 4-0 外科缝合线逐层缝合, 对皮层切口处取碘伏棉球进行消毒, 关闭麻醉等待大鼠自然苏醒。经过心脏超声检测, 其中 50 只左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) <50%, 符合 AMI 大鼠模型标准, 造模成活率约为 81.4% (70 只大鼠造模, 由于结扎过深或气胸死亡 13 只)。

5 动物分组及干预方法 在造模成功大鼠随机选取 48 只, 采用随机数字表法分为模型组、药物组、电针组、电针联合药物组(针药组), 每组 12 只, 实验过程中因死亡、伤口开线等原因部分脱落, 最终各组纳入样本量为 9 只, 另取 9 只正常大鼠进行空白对照。电针组和针药组大鼠取双侧内关和心俞穴, 内关穴位于前臂掌侧下 1/6 与上 5/6 交点处桡、尺骨间隙中, 距腕关节约 3 mm; 心俞穴位于第 5 胸椎下两旁肋间中。大鼠采用自制固定装置固定体位, 针刺入穴位, 针刺深度 3~5 mm, 手下有沉紧感(得气)后连接电针仪, 同侧内关、心俞穴接一组电极, 共接两组电极。电针参数为疏密波 2/15 Hz, 2 mA, 大鼠肢体

出现微微抖动。电针 15 min, 每天 1 次, 连续 7 天。空白组、模型组和药物组大鼠不给予电针刺激, 采用同样的方法固定 15 min。采用 0.9% 生理盐水稀释丹参多酚酸盐粉剂(5 mg/mL), 结合文献[14]及预实验药物剂量摸索, 确定给药剂量为 30 mg/kg, 相当于临床用量 1.22 倍。药物组和针药组大鼠均采用尾静脉注射给药, 针药组大鼠在电针干预 5 min 时给药, 给药后再继续电针 10 min。每天 1 次, 连续 7 天, 第 7 天治疗完成后监测心脏超声, 处死各组大鼠。

6 检测指标及方法

6.1 心功能的检测 各组分别于造模前 1 天、造模 1 天、干预 7 天, 利用小动物超声成像仪(富士 VisualSonics, VEVO3100), 胸骨旁短轴切面以左心室乳头肌水平的切面为标志点, M 型超声监测 LVEF、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS), 将连续 3 个心动周期数据的平均值进行统计, 评价大鼠心功能。记录 10 个周期图像, 保存图像数据, 取 3 组数据的平均值。

6.2 心肌缺血面积的检测 干预 7 天后, 使用异氟烷麻醉大鼠, 腹主动脉采血 5 mL 后处死大鼠, 快速摘取心脏, PBS 溶液洗净组织中残留血液, 滤纸吸取多余水分, 置于 -80 ℃ 冰箱冷冻 10 min, 于冰上沿结扎线下 1 mm 平行均匀将心脏切成 5~6 片, 每个切片 2 mm, 然后将切片同方向放入 20 mL 的 2% TTC 溶液中 47 ℃ 避光孵育 15 min, 随时观察心脏组织的着色情况, 可适当延长或缩短时间, 取出置于 10% 福尔马林中性固定液中固定 15 min 拍照。通过 Image J 软件处理计算心肌缺血区占比, 按照公式计算^[15], 梗死面积(%) = 左心室组织切片梗死区面积 / 左心室组织切片总面积 × 100%。样本量为 3。

6.3 血清心肌酶的检测 大鼠取血后, 血液静置 1 h, 4 ℃、3 000 r/min 离心 15 min, 分离上清液, 分装于 1.5 mL 炮弹管中, 保存于 -80 ℃ 冰箱待测。检测前解冻, 避免反复冻融。大鼠血清心肌酶 CK-MB、cTnT 采用 Elisa 酶联免疫吸附试剂盒, LDH 采用酶活性检测试剂盒, 均按照试剂盒说明书操作, 对结果进行统计分析。

6.4 血浆及脏器组织药物浓度的测定 称取均质试样 0.1 g (精确到 0.01 g), 置于离心管中, 用 1.2 mL 甲酸的乙腈混合溶液提取, 1 000 r/min 旋涡混合 1 min, 超声提取 5 min, 8 000 r/min 离心 10 min (温度: -5 ℃), 取上清待净化。另取 1.5 mL 离心管, 加入 10 mg Discovery DSC-18 吸附剂, 移入上清液 1 mL, 震荡 1 min, 10 000 r/min 冷冻离心 5 min,

取上清液 1 mL, 采用 $0.2 \mu\text{m}^2$ 有机滤膜过滤用于测定。色谱、质谱条件: Thermo C18 柱色谱柱 ($2.1 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$, $2.2 \mu\text{m}$); 流动相: A: 0.1% 甲酸乙腈, B: 0.05 mL 乙酸铵水; 流速: 0.7 mL/min; 进样量: $10 \mu\text{L}$; 柱温: 25°C 。前体 717.1, 产物: 519 (定性离子), 339.2 (参考离子), 321.2 (参考离子), 碰撞电压: 20、36、34。精密吸取“对照品溶液 0.1、0.2、0.4、0.8、1.6、3.2 mL, 进样测定记录峰面积。以待测成分质量浓度 (x , $\mu\text{g/mL}$) 为横坐标、峰面积 (y) 为纵坐标进行线性回归^[16, 17], 得丹酚酸 B 的回归方程为 $y = 81.057x + 2269.4$ ($r = 0.9997$)。样品含量测定 取样品按照色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算丹酚酸 B 含量。

7 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计软件包进行统计学处理。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组组间比较: 符合正态分布, 采用单因素方差分析 (两两比较, 方差齐采用 LSD 检验, 方差不齐采用 Dunnett's T3 检验); 不符合正态分布, 采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

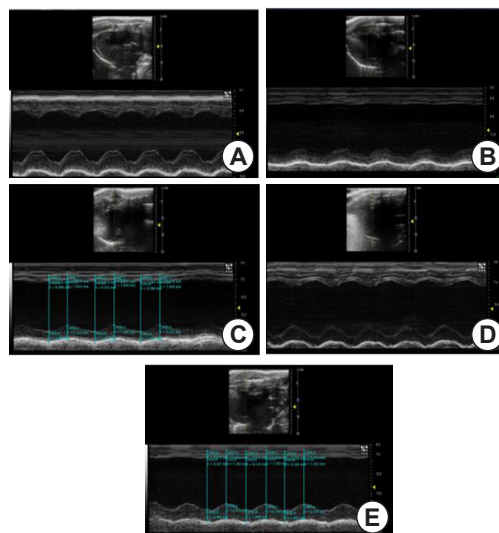
结 果

1 各组大鼠 LVEF、LVFS 水平比较 (表 1, 图 1) 造模前各组大鼠 LVEF 均 $>65\%$, 心功能为正常水平 ($P > 0.05$)。造模后与空白组比较, 模型组大鼠 LVEF、LVFS 均降低 ($P < 0.01$)。干预后与模型组、药物组、电针组比较, 针药组大鼠 LVEF、LVFS 均升高 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠 LVEF、LVFS 水平比较 ($\%$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	LVEF	LVFS
空白	6	造模前	73.49 ± 7.36	43.62 ± 7.10
		造模后	72.12 ± 5.84	42.39 ± 5.63
		干预 7 天	71.33 ± 3.44	43.21 ± 6.21
模型	6	造模前	74.18 ± 9.22	44.25 ± 5.67
		造模后	$36.39 \pm 6.77^*$	$23.91 \pm 5.39^*$
		干预 7 天	44.20 ± 3.77	25.52 ± 5.11
药物	6	造模前	73.26 ± 6.54	43.17 ± 5.58
		造模后	36.57 ± 5.18	22.77 ± 4.02
		干预 7 天	51.25 ± 2.17	29.02 ± 2.74
电针	6	造模前	69.48 ± 3.13	43.43 ± 4.69
		造模后	35.94 ± 2.26	23.10 ± 3.60
		干预 7 天	50.44 ± 6.32	28.66 ± 3.29
针药	6	造模前	70.95 ± 3.45	42.32 ± 6.86
		造模后	37.07 ± 7.29	23.78 ± 2.64
		干预 7 天	$62.62 \pm 6.01^{\Delta\Delta\circ}$	$35.82 \pm 4.90^{\Delta\Delta\circ}$

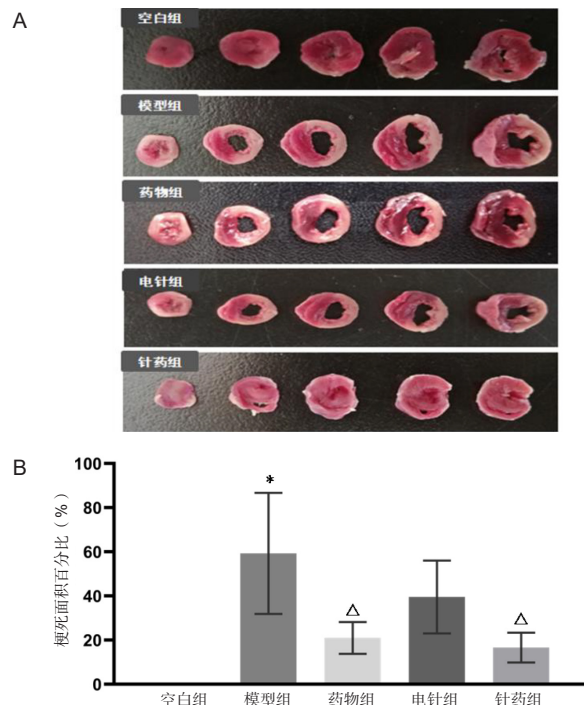
注: 与空白组比较, $^*P < 0.01$; 与模型组比较, $^{\Delta}P < 0.01$; 与药物组比较, $^{\Delta\Delta}P < 0.05$; 与电针组比较, $^{\circ}P < 0.05$



注: A 为空白组; B 为模型组; C 为药物组; D 为电针组; E 为针药组

图 1 各组大鼠心脏超声图

2 各组大鼠心肌缺血面积比较 (图 2) 空白组大鼠心肌组织呈深红色, 模型组大鼠心肌组织可见明显缺血灶 ($P < 0.01$)。干预 7 天后, 与模型组比较, 药物组和针药组大鼠心肌梗死面积均减少 ($P < 0.01$)。



注: A 为 TTC 染色图; B 为心肌梗死面积百分比; 与空白组比较, $^*P < 0.01$; 与模型组比较, $^{\Delta}P < 0.01$; $n = 3$

图 2 各组大鼠心肌缺血面积比较

3 各组大鼠血清心肌酶水平比较 (表 2) 与空白组比较, 模型组大鼠血清 CK-MB、cTnT、LDH 均升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 药物组、电针组和针药组大鼠血清 CK-MB、cTnT、LDH 均降低

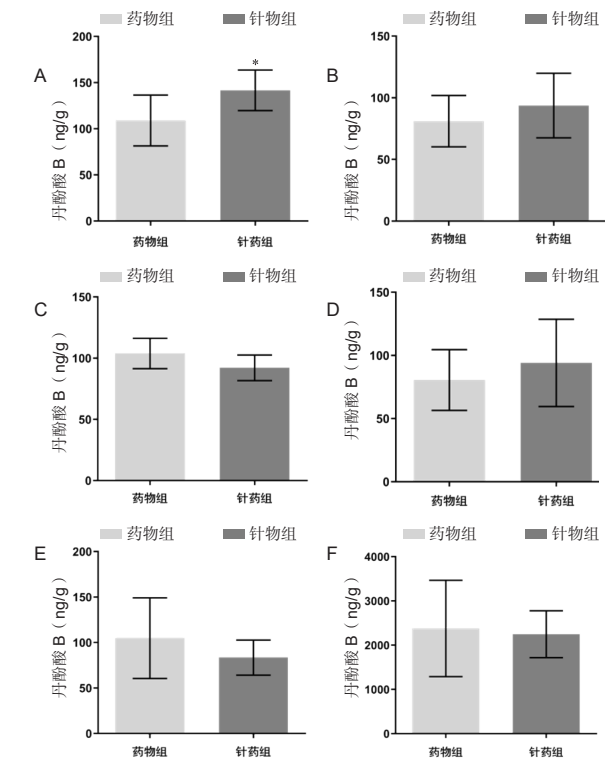
表 2 各组大鼠血清心肌酶水平比较 (ng/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK-MB	cTnT	LDH
空白	6	598.50 ± 136.34	107.58 ± 27.33	484.05 ± 77.71
模型	6	1433.33 ± 237.70*	278.08 ± 38.99*	861.41 ± 20.70*
药物	6	804.26 ± 139.75 [△]	149.91 ± 26.73 [△]	717.42 ± 46.77 [△]
电针	6	981.36 ± 265.55 [△]	201.26 ± 27.38 [△]	767.04 ± 31.25 [△]
针药	6	669.64 ± 74.82 ^{△○}	113.86 ± 20.65 ^{△▲○}	577.75 ± 10.57 ^{△○}

注:与空白组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.01$;与药物组比较,[▲] $P < 0.05$;与电针组比较,[○] $P < 0.01$

($P < 0.01$);与药物组比较,针药组 cTnT 水平降低 ($P < 0.05$);与电针组比较,针药组 CK-MB、cTnT 及 LDH 水平均降低 ($P < 0.01$)。

4 两组大鼠血浆和脏器组织丹酚酸 B 浓度比较 (图 3) 对于血浆丹酚酸 B 浓度,药物组和针药组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对于脏器组织中丹酚酸 B 含量,针药组心脏组织丹酚酸 B 含量高于药物组 ($P < 0.05$),其他脏器组织两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。



注:A为心脏;B为肝脏;C为脾脏;D为肺脏;E为肾脏;F为血浆;与药物组比较,* $P < 0.05$, $n = 6$

图 3 各组大鼠血浆和脏器丹酚酸 B 含量比较

讨论

AMI 属中医学“胸痹”“心痛”范畴。有研究证实,内关、心俞穴可多途径多环节改善心肌缺血,保护心

肌组织^[18-20]。丹参多酚酸盐是参与调节心血管最主要的成分^[21-24],其主要有效成分丹酚酸 B 能够显著改善血管内皮功能、清除氧自由基、降低心肌酶活性、增加心肌供血。

AMI 会导致收缩期心室壁压力升高,左室收缩功能受损,LVEF、LVFS 下降^[25, 26],临床评价左室收缩功能最常用的 LVEF,对相关危险因素导致左室收缩功能异常的鉴别具有重要作用^[27]。本研究心脏超声结果显示,造模后大鼠 LVEF、LVFS 均降低,电针内关和心俞穴、静脉注射丹参多酚酸盐以及针药联用干预 7 天均能不同程度提升 LVEF、LVFS,说明 3 种方案都能改善大鼠的左室收缩功能,其中针药联用效果最明显,优于单纯电针和药物治疗。

心肌缺血发生后,组织因严重缺血缺氧而引起心肌梗死等损害。Huang Y 等^[28]发现,针刺内关穴较非经穴更能显著改善 AMI 大鼠心肌梗死面积;高纺等^[29]亦证实电针大陵和内关穴能减少心肌梗死面积,改善心肌缺血。本研究 TTC 染色结果显示,电针内关和心俞、静脉注射丹参多酚酸盐和针药联用干预 7 日均能缩小 AMI 大鼠心肌梗死面积,减轻心肌损伤,其中针药联用对心肌梗死面积的改善作用最强。

CK-MB、LDH、cTnT 共同构成心肌酶谱,CK-MB 一般 24 h 达峰值,7 天左右接近正常水平;LDH 在心梗时出现时间较晚,一般 48~72 h 达到高峰;cTnT 属心肌细胞独有,具有明显的心肌特异性,持续升高 10~14 日,是诊断 AMI 的金标准^[30, 31]。急性心肌缺血时血清心肌酶含量急剧升高,电针/针刺内关穴能够显著降低血清 CK-MB、LDH、cTnT 活性^[28, 32, 33]。为了排除单一指标的假阳性升高或消失对结果的影响,本研究对心肌酶 3 项指标联合检测,以保证对心肌损伤的诊断。研究显示肝、肾脏及骨骼肌损伤也会造成 CK-MB 异常升高^[34],本研究干预后 CK-MB、LDH 仍高于正常水平,可能与心脏之外损伤引起的假阳性有关,后续可进一步验证。3 种治疗方案对心肌酶谱改善效应呈现出针药联用效应最优,静脉注射丹参多酚酸盐疗效次之,电针内关和心俞穴疗效再次之的特点,提示药物可能在降低心肌酶的效应中发挥了主要作用,针药联用能进一步提升药物的降心肌酶效应。

药物效应与药物浓度存在一定的正相关^[35],血药浓度是评价针药协同增效作用的指标之一,而靶器官药物浓度变化可能与药效关系更为密切^[36],已有研究证实针药联用能够提高血药浓度或者靶组织药物浓度。Zhou J 等^[37]发现针刺可提高大鼠血浆中黄芩

昔的浓度,李忠汗等^[38]发现体内药物浓度低时,电针以促进血药浓度升高为主,靶器官药物浓度变化不显著。杨晓婷等^[39]发现,针刺大鼠足三里,血浆苯妥英钠浓度显著降低,同时脑组织苯妥英钠浓度有升高趋势。为了探讨针药联用改善 AMI 大鼠心功能的效应是否与提高机体组织的药物浓度相关,本研究检测血浆和心、肝、肺、脾、肾 5 个脏器组织中丹酚酸 B 的含量。结果显示干预后药物组、针药组大鼠血浆丹酚酸 B 含量无显著性差异,但各脏器组织中的含量存在一定差异,其中针药组大鼠心脏丹酚酸 B 含量较药物组提高了近 30%,提示电针内关和心俞穴能够促进丹酚酸 B 向心脏富集。主要表现为电针促进药物在靶组织富集。笔者推测,电针促进药物靶向富集于经脉相应脏腑,减少非靶组织的药物含量,进而发挥针药协同的增效作用。本研究选用内关和心俞穴,靶组织为心脏,这体现了针灸理论中的经脉—脏腑特异性相关,但针刺驱动药物的靶向作用是否存在经穴特异性,还需设计更严谨的实验方案来明确,如针刺与靶组织不相关的穴位,这有待后续进一步研究。

综上,本研究比较了 3 种干预方式对 AMI 大鼠心功能的改善效应,其中针药联用优于单纯电针和单纯药物治疗,进一步发现电针联用丹参多酚酸盐对 AMI 大鼠 LVEF、LVFS 心肌梗死面积及心肌酶(CK-MB、cTnT、LDH)水平的改善效应最佳,电针能促进药物在靶组织(心脏)的富集,这可能是针药联用疗效更优的机制之一。电针内关和心俞联合丹参多酚酸盐具有协同增效的作用,能够显著改善 AMI 大鼠心功能,电针内关、心俞特异性增加心脏丹酚酸 B 含量是针药联合改善 AMI 大鼠心功能,减轻心肌损伤,促进梗死后恢复的机制之一,而电针促进心脏丹酚酸 B 含量升高的作用机制仍需进一步探究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61 (10): E1407.
- [2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3): 209-220.
- [3] Strobel NA, Fassett RG, Marsh SA, et al. Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease[J]. Int J Cardiol, 2011, 147 (2): 191-201.
- [4] Smolina K, Wright FL, Rayner M, et al. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study[J]. BMJ, 2012, 344 (25): d8059.
- [5] Proctor P, Leeser MA, Chatterjee A. Thrombolytic therapy in the current ERA: myocardial infarction and beyond[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24 (4): 414-426.
- [6] 张洁英. 急性心梗与脑梗临床治疗研究综述[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7 (21): 28.
- [7] Xu L, Xu H, Gao W, et al. Treating angina pectoris by acupuncture therapy[J]. Acupunct Electrother Res, 2013, 38 (1-2): 17-35.
- [8] 安琪,公一因,刘佩东,等.基于经脉脏腑相关的针刺导航药物趋向病所探讨[J]. 中医杂志, 2021, 62 (1): 32-36.
- [9] 常艳鹏,张辉,谢雁鸣,等.真实世界中注射用丹参多酚酸盐治疗冠心病的联合用药分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38 (18): 3186-3189.
- [10] 丘军. 丹参多酚酸盐对急性心肌梗死病人 PCI 术后心肌的保护作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17 (2): 256-259.
- [11] 隋玉玲. 丹参多酚酸盐的药理作用与临床应用研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10 (23): 178-180.
- [12] 冯莉媚,周元芳,李莉,等.丹参多酚酸盐注射液与丹参注射液在冠心病治疗中疗效和安全性对比[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18 (11): 183-185.
- [13] 曹珏,李贻奎,陈孟倩,等.大鼠急性心肌梗死模型制备方法研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27 (10): 96-100.
- [14] 张慧杰,刘亚男,王萌,等.注射用丹参多酚酸大鼠体内药物代谢动力学研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27 (10): 2309-2312.
- [15] 杨海龙,刘春萍,刘建滔,等.基于自噬探讨丹参片减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40 (3): 318-323.
- [16] 吴妍,耿魁魁,邓晓媚,等.改进 HPLC 法测定注射用丹参多酚酸盐中丹酚酸 B 的含量[J]. 中国药房, 2016, 27 (36): 5135-5137.

- [17] 周利婷, 陶婵娜, 曲晓宇, 等. 两种丹酚酸注射剂在小鼠体内组织分布的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(4): 356–359.
- [18] 王颖, 李迪, 戴俭宇, 等. 电针内关穴及列缺穴对心肌缺血大鼠心肌细胞蛋白激酶表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(3): 338–342.
- [19] Wang C, Liang X, Yu Y, et al. Electroacupuncture pretreatment alleviates myocardial injury through regulating mitochondrial function[J]. *Eur J Med Res*, 2020, 25(1): 29.
- [20] 付嘉明, 宋春华, 马莹莹, 等. 针刺“心俞穴”对心肌缺血再灌注损伤大鼠 CK、LDH 实验研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(33): 155–156.
- [21] Wu Y, Xu S, Tian XY. The effect of salvianolic acid on vascular protection and possible mechanisms[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020: 5472096.
- [22] Tang Y, Jacobi A, Vater C, et al. Salvianolic acid B protects human endothelial progenitor cells against oxidative stress-mediated dysfunction by modulating Akt/mTOR/4EBP1, p38 MAPK/ATF2, and ERK1/2 signaling pathways[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 90(1): 34–49.
- [23] 吴源鸿, 林冬铭, 陈超, 等. 丹酚酸 B 对兔急性心肌梗再灌注后无复流心肌损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(8): 1130–1134.
- [24] Deng YP, Yang M, Xu F, et al. Combined salvianolic acid B and ginsenoside Rg1 exerts cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *PloS One*, 2015, 10(8): e0135435.
- [25] 齐欣. 超声心动图测量 LVEF 的方法及结果判读[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2017, 5(2): 77–80.
- [26] 蔡思, 孙效容, 赵淑珍, 等. 正常与缺血性心肌梗死及心肌肥厚大鼠超声心动图参数变化趋势比较[J]. 西部医学, 2019, 31(4): 508–512.
- [27] 陈颖艳. 左室射血分数在预测冠心病患者心血管事件中的作用[J]. 中国社区医师, 2021, 37(18): 105–106.
- [28] Huang Y, Lu SF, Hu CJ, et al. Electro-acupuncture at Neiguan pretreatment alters genome-wide gene expressions and protects rat myocardium against ischemia-reperfusion[J]. *Molecules*, 2014, 19(10): 16158–16178.
- [29] 高筠, 吴生兵, 曹健, 等. 针刺心经心包经对急性心肌缺血大鼠心电图 J 点、T 波振幅及心肌梗死面积的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(5): 53–56.
- [30] Murakami M, Mayumi K, Risa Y, et al. Establishment of a cut-off value for the diagnosis of acute myocardial infarction using a new CK-MB activity measurement reagent containing anti-MtCK antibody[J]. *Rinsho Byori*, 2011, 59(7): 649–655.
- [31] Saravanan R, Shanmugam A, Rajkumar D, et al. Preventive effect of glycosaminoglycans from *Amussium pleuronectes* (Linne) on biomolecules, lactate dehydrogenase-isoenzyme and electrocardiographic patterns in isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats[J]. *Indian J Pharmacol*, 2012, 44(5): 602–606.
- [32] 郭颖, 孙兴华, 祝鹏宇, 等. 针刺内关穴对慢性心力衰竭小鼠心肌损伤的保护作用[J]. 现代中医临床, 2017, 24(3): 28–30.
- [33] Fu SP, He SY, Xu B, et al. Acupuncture promotes angiogenesis after myocardial ischemia through H3K9 acetylation regulation at VEGF gene[J]. *PloS One*, 2014, 9(4): e94604.
- [34] 李军涛, 田荣英. 心肌酶谱、肌钙蛋白、肌红蛋白与脑钠肽联合检测在早期急性心肌梗死诊断中的临床价值[J]. 河北医药, 2019, 41(12): 1779–1783.
- [35] Ternant D, Ducourau E, Fuzibet P, et al. Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of adalimumab in rheumatoid arthritis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(2): 286–297.
- [36] 崔晶晶, 高俊虹, 王玉敏, 等. 针药结合增效机制研究的新思路探讨[J]. 针刺研究, 2010, 35(2): 146–150.
- [37] Zhou J, Fan Q, Burrows E, et al. Acupuncture can improve absorption of baicalin from extracts of *Scutellaria baicalensis* Georgi in rats[J]. *Phytother Res*, 2009, 23(10): 1415–1420.
- [38] 李忠汗, 黄仑, 刘力维, 等. 电针“后三里”穴位促进血中丹参酮 II A 的吸收[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(46): 8635–8638.
- [39] 杨晓婷, 林燊, 叶丽宏, 等. 针刺足三里对苯妥英钠在小鼠血浆及大脑皮质药物浓度的影响[J]. 福建中医药, 2019, 50(2): 38–40.

(收稿: 2021-06-07 在线: 2022-03-02)

责任编辑: 白 霞