

· 基础研究 ·

通脉刺五加胶囊对急性心肌缺血大鼠血流动力学和心电图的影响

魏 炜¹, 王志荣^{1*}, 张希龙², 张石江²

(¹徐州医学院附属医院心血管内科, 徐州, 221002, ²南京医科大学第一附属医院呼吸科, 南京 212029)

【摘要】目的 探讨急性心肌缺血对大鼠血流动力学和心电图J点位移的影响, 以及通脉刺五加胶囊的干预作用。**方法** 将30只筛选后的大鼠, 按照体质量区域化随机分为3组(每组10只), 分别为假手术组、模型组和给药组, 给药组大鼠每日灌胃给予刺五加胶囊的混悬液3.5ml/kg, 假手术组、模型组大鼠每日灌胃相同体积的生理盐水, 连续给药14d。结扎大鼠左冠状动脉的前降支, 复制大鼠急性心肌缺血的模型, 将压力换能器导管自右侧的颈总动脉插入左心室, 记录冠状动脉结扎后15min大鼠左心室压力的变化情况。同时, 运用多道生理记录仪对大鼠的心电图(ECG)进行监测, 分别记录大鼠冠状动脉结扎后0.5, 1, 2, 4和6h ECG中J点的位移(ΔJ), 来探讨通脉刺五加胶囊对急性心肌缺血的缓解作用。**结果** 实验结果表明, 与假手术组相比, 模型组大鼠左心室舒张末期压(LVEDP)显著升高($P < 0.05$), 而左心室收缩峰压(LVSP)和压力最大变化率($\pm dp/dt_{\max}$)则显著降低($P < 0.05$), 且冠状动脉结扎后0.5, 1, 2, 4和6h ECG中 ΔJ 明显升高($P < 0.05$)。与模型组相比, 给药组大鼠LVEDP明显下降($P < 0.05$), LVSP和 $\pm dp/dt_{\max}$ 明显升高($P < 0.05$), 且除0.5和6h两个时间点外($P > 0.05$), 其余各时间点ECG的 ΔJ 均显著下降($P < 0.05$)。**结论** 大鼠左冠状动脉前降支结扎后, 心肌收缩-舒张功能明显减弱, ECG中J点位移明显, 通脉刺五加胶囊能明显缓解急性心肌缺血对大鼠心电图造成的影响。

【关键词】 大鼠; 刺五加胶囊; 急性心肌缺血; 血流动力学; 心电图

【中图分类号】 R542.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000212

Effect of Tongmai Ciwujia Capsule on hemodynamic status and electrocardiogram in acute myocardial ischemia rats

WEI Wei¹, WANG Zhi-Rong^{1*}, ZHANG Xi-Long², ZHANG Shi-Jiang²

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China; ²Department of Respiratory Diseases, First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

【Abstract】Objective To determine the effect of acute myocardial ischemia on hemodynamic status and electrocardiogram (ECG) J-point displacement (ΔJ) in rats and the intervention effect of Tongmai Ciwujia Capsule [a capsule mainly containing stem-leaf total flavonoid of Ciwujia, (*Acanthopanax senticosus*)] in the process. **Methods** Thirty rats with normal ECG were randomly divided into 3 groups according to the range of body mass, ie, sham operation group, model group and intervention group. The rats of the intervention group were orally administrated with Ciwujia suspension of 3.5ml/kg every day while the rats in the other 2 groups were given equal volume of normal saline for 14 consecutive days. Left anterior descending coronary artery (LAD) was ligated to establish the model of acute myocardial ischemia. The catheter of pressure transducer was put into the left ventricle to detect the changes of pressure in 15min after ligation. ECG was also monitored and ΔJ was recorded in 0.5, 1, 2, 4 and 6h after ligation to evaluate the intervention of Ciwujia Capsule. **Results** Compared with sham operation group, left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) and ECG ΔJ at 0.5, 1, 2, 4 and 6h after ligation were significantly increased ($P < 0.05$), while left ventricular systolic peak pressure (LVSP) and maximum rate of pressure change ($\pm dp/dt_{\max}$) were decreased markedly ($P < 0.05$) in model group. Compared with model group, Ciwujia intervention resulted in significantly decreased LVEDP and ΔJ at the above time points except in 0.5 and 6h after ligation ($P < 0.05$), and markedly increased LVSP and $\pm dp/dt_{\max}$ ($P < 0.05$). **Conclusion** Ligation of LAD results in obviously impaired myocardial diastolic and systolic function and obvious J-point displacement ECG. Tongmai Ciwujia Capsule could effectively alleviate the impact of acute myocardial ischemia on ECG of rats.

【Key words】 rats; Ciwujia Capsule; acute myocardial ischemia; hemodynamics; electrocardiogram

收稿日期: 2014-08-27; 修回日期: 2014-11-17

基金项目: 江苏省兴卫工程资助项目(2007089); 国家自然科学基金面上项目(81273571)

通信作者: 王志荣, E-mail: xzzrw@163.com

This work was supported by Program for the Talents in Science and Health of Jiangsu Province (2007089) and the General Programme of National Natural Science Foundation of China (81273571).

Corresponding author: WANG Zhi-Rong, E-mail: xzzrw@163.com

随着我国社会人口结构的老龄化,心脑血管系统疾病已成为危害健康的第一杀手。其中,急性心肌缺血最为常见,且发病率和死亡率日益升高。心肌缺血是指冠状动脉供血相对或绝对不足,或者冠状动脉供血中断而导致心肌急性暂时性或持久性缺血低氧,导致心肌能量代谢异常^[1],进而诱发心肌功能的紊乱^[2]。心肌缺血是冠状动脉性心脏病的病理基础,如果治疗不及时极易造成不可逆性的心肌坏死^[3],心肌缺血最为显著的特征之一是左心室收缩-舒张功能减弱^[4,5],表现为心电图(electrocardiogram, ECG)的改变^[6,7]。刺五加(*Acanthopanax senticosus*)主要产于我国东北地区,其提取物多用于失眠多梦、神经衰弱等慢性疾病,近年来有文献资料报道其可缓解冠状动脉狭窄导致的胸闷,心悸等症状。但目前尚未见到刺五加胶囊对心肌缺血大鼠血流动力学和ECG影响的研究报道。基于此,本研究通过结扎冠状动脉的方法,复制大鼠急性心肌缺血的模型,并观察刺五加胶囊对该模型大鼠血流动力学和ECG的影响,以期从实验动物角度明确刺五加注射液对抗急性心肌缺血的作用特点。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性Wistar大鼠30只,清洁级,5~6月龄,体重(220±20)g(南京医科大学动物实验中心),实验动物许可证号:SYXK(苏)2002-0013。

1.2 实验试剂

乌拉坦(氨基甲酸乙酯,上海三浦化工有限公司,批号:200920428);肝素钠注射液(江苏万邦医药有限公司,批号:20110504)。

1.3 实验仪器

多道生理记录仪(美国BIOPAC公司,型号:MP-150);小动物呼吸机(江西特力麻醉呼吸设备有限公司,型号:TKR-200C);电磁屏蔽室(常州第二无线电厂,型号:P-22)。

1.4 实验药物

通脉刺五加胶囊(规格:每粒0.4g,含刺五加茎叶总黄酮80mg,黑龙江肇东华富药业有限责任公司,批号:20110530)。临用前,用生理盐水溶解制成100g/L的混悬液,备用。

1.5 实验环境

本实验所有操作均在电磁屏蔽室内进行,屏蔽室内温度:20℃~22℃,相对湿度:45%~75%。

1.6 大鼠急性心肌缺血模型的复制

Wistar大鼠在实验室环境下适应1周后,采用多道生理记录仪描记大鼠的ECG,将ECG不正常的大鼠剔除。筛选后取30只大鼠,按照体质量区域化随机分为3组(每组10只),分别为假手术组、模型组和给药组,给药组大鼠每日灌胃给予刺五加胶囊混悬液3.5ml/kg,假手术组、模型组大鼠每日灌胃相同体积的生理盐水,连续给药14d,末次给药后,乌拉坦(1g/kg)麻醉,将大鼠仰位固定于手术台上^[8],连接呼吸机,结扎左冠状动脉前降支(假手术组大鼠只穿线不结扎,以排除手术对实验结果造成的影响),结扎后,负压状态下缝合肌肉层及毛皮层,以避免形成气胸^[9]。

1.7 数据采集及统计学处理

钝性剥离右颈总动脉,将充满1%肝素生理盐水的导管一端连接到压力换能器,另一端自右侧颈总动脉朝向心端插入大鼠左心室,记录冠状动脉结扎后15min大鼠左心室压力的变化情况,并计算左室舒张末期压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)、左室收缩峰压(left ventricular systolic peak pressure, LVSP)以及左室压力最大变化率($\pm dp/dt_{max}$)。同时,采用多道生理记录仪描记大鼠的ECG,并记录冠状动脉结扎后0.5, 1, 2, 4和6h的ECG,并计算大鼠ECG中J点的位移 ΔJ 。运用SPSS19.0软件对实验结果进行统计学分析,采用单因素方差分析(one-way ANOVA)对实验数据进行检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 通脉刺五加胶囊对急性心肌缺血大鼠血流动力学的影响

由表1可以看出,与假手术组大鼠比较,模型组大鼠LVEDP明显升高($P < 0.05$),而LVSP和 $\pm dp/dt_{max}$ 则明显下降($P < 0.05$),这一方面表明模型复制成功,另一方面也说明急性心肌缺血大鼠心肌舒张-收缩幅度明显减弱;而与模型组大鼠比较,给药组大鼠LVEDP明显降低($P < 0.05$),

LVSP和 $\pm dp/dt_{\max}$ 则明显升高($P < 0.05$), 这表明给药组大鼠的心肌舒张-收缩功能较模型组大鼠有所缓解。

2.2 通脉刺五加胶囊对急性心肌缺血大鼠心电图J点位移的影响

由表2可以看出, 与假手术组大鼠比较, 模型组大鼠ECG中 $\angle J$ 随着结扎时间的延长有逐渐减小的趋势, 这说明大鼠自身对急性心肌缺血具有一定的适应能力和缓解作用, 但是此作用非常微弱。与模型组大鼠比较, 给药组大鼠ECG中 $\angle J$ 在冠状动脉结扎后1, 2和4h都明显降低($P < 0.05$); 在0.5h和6h亦有下降的趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 这说明通脉刺五加胶囊具有明显的对抗急性心肌缺血的作用。

3 讨论

急性心肌缺血是我国中老年人群的常见病、多发病, 发病急且致死率相当高。因此, 开发起效迅速、疗效好的抗急性心肌缺血的药物就成了当务之急。刺五加在我国北方地区分布广泛, 其提取物的制剂已经有多种剂型通过国家食品药品监督管理局的审批, 如片剂、颗粒剂、口服液、注射剂、胶囊剂等。其中注射剂在临床上常用于缓解冠心病、心绞痛等相关症状。相对于注射剂来说, 刺五加胶囊口服更加方便, 而且安全性较高。

本实验所采用的结扎冠状动脉的方法是复制大鼠急性心肌缺血模型的经典方法^[10,11]。冠状动脉结扎后, 依赖于其供血的心肌区域的血流减少或彻底缺失, 由此形成急性心肌缺血。因缺血导致心肌细

胞低氧, 进而导致心肌细胞能量代谢异常, 以致局部出现凝固性坏死, 其发病机制与临床十分相近。

左心室是心脏将血液射往全身的部位, 急性心肌缺血造成该部位心肌舒张-收缩功能的严重下降, 导致心室容积和每搏射血量的减少, 表现为LVEDP升高, LVSP的降低。另外, $\pm dp/dt_{\max}$ 的降低表明心室舒张-收缩的压力差减小, 这导致了心肌缺血进一步加重^[12], 形成了恶性循环。由实验结果可见, 通脉刺五加胶囊能够明显缓解急性心肌缺血对大鼠心肌舒张-收缩功能造成的影响。

心肌缺血最显著的表现就是ECG中ST段的变化, 表现为ST的抬高或倒置, 进行ST段标定不仅可定性定量心肌缺血的严重程度^[13], 同时也可以用来考察抗心肌缺血及抗心肌梗死药物的疗效。基于大鼠和人ECG的差异, 常选用J点位移作为评估心肌缺血的主要指标^[14]。本研究监测了冠状动脉结扎后6h内大鼠ECG的变化, 实验结果表明, 通脉刺五加胶囊能显著对抗冠状动脉结扎对大鼠ECG造成的影响, 且该作用持续时间较长。冠状动脉结扎6h后, 受到药效持续时间的影响, $\angle J$ 虽有下降的趋势, 但是已无统计学意义, 可见6h后药效明显减弱, 因此本实验只考察到冠状动脉结扎后的6h, 没有记录更长期的实验数据。

文献报道中天然药物抗心肌缺血的作用机制较为复杂, 其作用机制包括降低心肌耗氧量、清除氧自由基、抑制钙超载、抑制心肌细胞凋亡等^[15,16]。通过对刺五加其他剂型对抗大鼠急性心肌缺血机制研究文献的查阅^[12], 推测本研究所考察的药物通脉刺五加胶囊极有可能是通过降低血清中肌酸激酶和

表1 通脉刺五加胶囊对急性心肌缺血大鼠血流动力学的影响
Table 1 Impact of Ciwujia Capsule on hemodynamic status of acute myocardial ischemia rats ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Group	LVEDP(mmHg)	LVSP(mmHg)	Maximum rate of pressure change	
			-dp/dtmax	+dp/dtmax
Sham operation	-4.55 $\pm$ 1.36	165.30 $\pm$ 21.29	3749.6 $\pm$ 579.9	3388.4 $\pm$ 392.1
Model	6.89 $\pm$ 2.84*	102.53 $\pm$ 23.10*	2232.5 $\pm$ 420.1*	1971.4 $\pm$ 288.6*
Intervention	4.13 $\pm$ 1.37 [#]	131.02 $\pm$ 16.77 [#]	2920.5 $\pm$ 438.3 [#]	2568.5 $\pm$ 305.9 [#]

LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure; LVSP: left ventricular systolic peak pressure. 1mmHg = 0.133 kPa. Compared with sham operation group, * $P < 0.05$; compared with model group, [#] $P < 0.05$

表2 通脉刺五加胶囊对急性心肌缺血大鼠心电图J点位移的影响
Table 2 Impact of Ciwujia Capsule on J-point displacement ($\angle J$ /Volts) in ECG of acute myocardial ischemia rats ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Group	0.5h	1h	2h	4h	6h
Sham operation	0.129 $\pm$ 0.067	0.130 $\pm$ 0.045	0.131 $\pm$ 0.058	0.133 $\pm$ 0.057	0.136 $\pm$ 0.061
Model	0.505 $\pm$ 0.163*	0.453 $\pm$ 0.131*	0.417 $\pm$ 0.122*	0.403 $\pm$ 0.101*	0.359 $\pm$ 0.136*
Intervention	0.361 $\pm$ 0.117	0.289 $\pm$ 0.099 [#]	0.269 $\pm$ 0.087 [#]	0.252 $\pm$ 0.076 [#]	0.263 $\pm$ 0.109

Compared with sham operation group, * $P < 0.05$; compared with model group, [#] $P < 0.05$

乳酸脱氢酶的浓度来发挥对抗急性心肌缺血的作用。肌酸激酶主要存在于心肌细胞的线粒体内,而乳酸脱氢酶则广泛分布在心肌组织中,当急性心肌缺血发生时,心肌细胞受到损伤,进而导致细胞膜破裂,特定存在于心肌细胞中的酶就进入血液循环中,导致其在血清中的浓度升高。因此,本研究后续实验拟从药物对大鼠特定心肌酶浓度影响的角度来探讨通脉刺五加胶囊对抗急性心肌缺血的作用机制。

【参考文献】

- [1] Lu ZQ, Zhang YJ, Cui GZ, *et al.* Progress in preparation methodology of animal models of myocardial ischemia[J]. Chin Pharmacol Bull, 2012, 28(8): 1053-1057. [卢志强, 张艳军, 崔广智, 等. 心肌缺血模型的制作方法研究进展[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(8): 1053-1057.]
- [2] Liu F, Zhang JX, Li LF, *et al.* Effects of hydrogen sulfide on myocardial mitochondrial injury during acute myocardial ischemia in rats[J]. Chin J Appl Physiol, 2011, 27(2): 158-162. [刘芳, 张建新, 李兰芳, 等. 硫化氢对急性心肌缺血大鼠心肌线粒体损伤的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2011, 27(2): 158-162.]
- [3] Chen W. Progress of ischemia modified albumin, a myocardial ischemia biomarker[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University. 2009. [陈维. 心肌缺血标志物——缺血修饰白蛋白的研究进展[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2009.]
- [4] Liu J, Gao XM, Wang Y, *et al.* Effect of salvianolic acid B on hemodynamics and its molecular mechanisms in acute myocardial ischemia rats[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2006, 37(3): 409-412. [刘杰, 高秀梅, 王怡, 等. 丹酚酸B对急性心肌缺血大鼠血流动力学的影响及作用分子机制研究[J]. 中草药, 2006, 37(3): 409-412.]
- [5] Yang M, Li YF, Yun HX, *et al.* Effects of Sanwei Tanxiang Powder on isoproterenol-induced myocardial injury in rats[J]. West China J Pharm Sci, 2006, 21(3): 251-253. [杨梅, 李永芳, 韵海霞, 等. 三味檀香散对异丙肾上腺素所致心肌缺血大鼠血流动力学的影响[J]. 华西药理学杂志, 2006, 21(3): 251-253.]
- [6] Song JZ, Yan H, Yao YH, *et al.* Research progress in detecting methods for myocardial ischemia based on electrocardiogram ST-T complex[J]. Space Med Med Eng, 2011, 24(2): 146-150. [宋晋忠, 严洪, 姚宇华, 等. 基于心电图ST-T段的心肌缺血检测方法研究进展[J]. 航天医学与医学工程, 2011, 24(2): 146-150.]
- [7] Qu FR, Wang XH. Comparative analysis of sensitivity of VCG and ECG in diagnosing myocardial ischemia[J]. Endem Dis Bull, 2006, 21(2): 39-40, 43. [屈福荣, 王秀红. 心向量图与心电图对诊断心肌缺血敏感性的对比分析[J]. 地方病通报, 2006, 21(2): 39-40, 43.]
- [8] Zhou WW, Lin L, Chen J, *et al.* Structure of ischemic heart model in rats by coronary artery ligation[J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2004, 12(4): 226-230. [周文武, 林玲, 陈军, 等. 冠脉结扎法制做大鼠心肌缺血模型[J]. 中国实验动物学报, 2004, 12(4): 226-230.]
- [9] Xu RX, Tan YF, Li TL. Impact of Cidan mixture on the hemodynamic status of acute myocardial ischemia rats[J]. World Sci Technol- Modernization Tradit Chin Med, 2009, 11(6): 852-855. [徐瑞鑫, 谭银丰, 李廷利. 刺丹混合液对急性心肌缺血大鼠血流动力学的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2009, 11(6): 852-855.]
- [10] Guven Bagla A, Ercan E, Asgun HF, *et al.* Experimental acute myocardial infarction in rats: HIF-1 α , caspase-3, erythropoietin and erythropoietin receptor expression and the cardioprotective effects of two different erythropoietin doses[J]. Acta Histochem, 2013, 115(7): 658-668.
- [11] Hwa JS, Jin YC, Lee YS, *et al.* 2-Methoxycinnamaldehyde from *Cinnamomum cassia* reduces rat myocardial ischemia and reperfusion injury *in vivo* due to HO-1 induction[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(2): 605-615.
- [12] Tan YF. Experimental studies on Cidan mixture against myocardial ischemia[D]. Harbin: Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine. 2008. [谭银丰. 刺丹混合液抗心肌缺血作用的实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学. 2008.]
- [13] Ge XY, Hu JQ. The ST-T changes of ECG in evaluating myocardial ischemia[J]. J Nantong Univ (Med Sci), 2005, 25(2): 117-119. [葛晓燕, 胡建强. 心电图ST-T改变对心肌缺血的评价作用[J]. 南通大学学报(医学版), 2005, 25(2): 117-119.]
- [14] Kaluzay J, Vandenberghe K, Fontaine D, *et al.* Importance of measurements at or after the J-point for evaluation of ST-segment deviation and resolution during treatment for acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2005, 98(3): 431-437.
- [15] Li XZ, Liu JX, Shang XH, *et al.* Comparative study on the protective effects of ginsenosides extracts from different parts of ginseng on acute myocardial ischemia in dogs[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2006, 17(2): 83-86. [李欣志, 刘建勋, 尚晓泓, 等. 不同部位人参皂苷对犬急性心肌缺血保护作用的比较研究[J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(2): 83-86.]
- [16] Xu BH, Xu L. Advances in studying antimyocardial ischemia pharmacology of Chinese medicine[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2011, 17(15): 265-269. [许波华, 许立. 中药抗心肌缺血作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 265-269.]

(编辑: 周宇红)