

## • 基础研究 •

## 双龙丸对实验性心肌梗死形态学和血流动力学的影响

杨祖福 胡婉英 薛金贵

[摘要] 目的 探讨活血通络类中药双龙丸对心肌梗死后心脏血流动力学和心肌梗死面积的影响。方法 参照 Drexler 法结扎冠脉左前降支,制成急性心肌梗死(AMI)模型。66 只大鼠分为双龙丸大剂量组(18 只)、双龙丸小剂量组(19 只)、正常对照组(10 只)和心肌梗死对照组(19 只)。各组半数治疗 2 周,半数治疗至 4 周,治疗结束时分别行股动脉和颈总动脉插管,应用 8 导生理记录仪检测心脏血流动力学参数,Masson's 染色测定心肌梗死面积。结果 治疗 2 周和 4 周,双龙丸大、小剂量组较同期心肌梗死对照组的左室最大收缩速率增高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),且大剂量 2 周组较心肌梗死对照组的左室最大舒张速率亦增高( $P < 0.05$ );大剂量组在 2 周和 4 周时均较心肌梗死对照组的梗死面积减小( $P < 0.05$ )。结论 双龙丸能提高实验性心肌梗死大鼠的左室最大收缩速率,大剂量应用还可改善心肌梗死早期左室舒张功能,限制心肌梗死范围的扩展。

[关键词] 双龙丸;实验性心肌梗死;形态学;血流动力学;梗死面积

Effect of Shuanglong pill on morphology and haemodynamics in experimental myocardial infarction rats YANG Zu-fu, HU Wan-ying, XUE Jin-gui. Department of Internal Medicine, Beijing Charity Hospital, Beijing 100068, China

[Abstract] Objective To explore the effect of Shuanglong pill which can vivid blood and relax thread pulse on cardiac morphology and haemodynamics in experimental myocardial infarction (MI) rats. Methods 66 rats ligated left coronary artery were randomly divided into large-dose group of Shuanglong pill (LDG), small-dose group of Shuanglong pill (SDG), the normal control (NC) and the control group of MI. Half in each group received 2-week treatment and the other received 4-week treatment, and were spiled in femoral and common carotid artery respectively. Parameters of cardiac haemodynamics were monitored by eight-lead physiological recorder. Results Left ventricular systolic maximum velocity in LDG, SDG and DC was more significantly elevated than in MI, after 2 weeks and 4 weeks of treatment, but it was lower than NC. There were no significant differences among LDG, SDG and DC. Ventricular systolic maximum velocity in LDG was more significantly elevated than in MI after 2-week treatment. Conclusion Treating MI with Shuanglong pill can improve left ventricular systolic maximum velocity, and diastolic phase function of left ventricular also elevate during the acute stage of MI by using large dose.

[Key words] Shuanglong pill; experimental myocardial infarction; morphology; haemodynamics; infarction area

中图分类号:R542.2 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2004)10-0588-02

[本文著录格式] 杨祖福,胡婉英,薛金贵.双龙丸对实验性心肌梗死形态学和血流动力学的影响[J].中国康复理论与实践,2004,10(10):588-589.

近年来,国内外通过应用一些生长因子或其基因诱导缺血组织新生血管的试验,正成为治疗冠心病(尤其是弥漫性血管病变、缺血性心肌病等常规治疗不能奏效者)的研究热点之一<sup>[1]</sup>。活血通络类中药治疗冠心病能有效缓解心绞痛症状,改善心电图表现,且安全实用。本研究旨在探讨该类药物对大鼠心肌梗死后的心脏功能和心肌梗死形态学的影响。

## 1 材料与方法

1.1 药品试剂 双龙丸由上海中医药大学曙光医院药剂科配制而成;双嘧达莫由上海九福药业有限公司生产(批号 000611,每片 25 mg)。

1.2 动物模型 Wistar 大鼠(购自中国科学院上海实验动物中心),雌雄不限,体重 200—250 g。氯氨酮腹腔麻醉(80 mg/kg),气管切开,呼吸机辅助呼吸;取左侧胸骨旁纵切口开胸, Drexler 法结扎左冠状动脉,心

电图显示 ST 段显著抬高或异常 Q 波时,即表明急性心肌梗死造模成功。

1.3 实验分组 将 56 只急性心肌梗死模型鼠随机分为双龙丸大剂量组(18 只)、双龙丸小剂量组(19 只)和心梗对照组(19 只),其中半数治疗至 2 周,半数治疗至 4 周时结束。另将 10 只未造模的同龄大鼠作为正常对照组。

1.4 治疗方法 双龙丸大、小剂量组所用生药量分别为 6.72 g/kg 和 3.36 g/kg,用前均将药物研粉,混于 4 ml 生理盐水中;而心梗对照组和正常对照组则仅给予等量的生理盐水。每日灌胃 1 次。

1.5 检测与取材 治疗终点分别行股动脉和右颈总动脉插管,进行心脏血流动力学检测,检测过程中有 6 只死亡,故资料完整者 50 只,见表 1、表 2;继而处死动物,取出心脏,将左心室按 5 等份自心尖向心底横切切片,拟行 Masson's 染色。

## 1.6 观察指标

1.6.1 心脏血流动力学测定 应用日本产八导生理记录仪记录动脉收缩压(SBP)、动脉舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP);根据左心室记录压力曲线,测算出心率(HR)、左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压

作者单位:1.100068 北京市,北京博爱医院内科(杨祖福);2.200032 上海市,上海中医药大学曙光医院内科(胡婉英、薛金贵)。作者简介:杨祖福(1963-),男,河南卫辉市人,博士,副主任医师,主要研究方向:心血管疾病的临床治疗与实验研究。

(LVEDP) 左室最大收缩(+)和舒张(-)速率( $\pm dp/dt \max$ )。

1.6.2 心肌梗死面积测定 经 Masson's 三色染色后,应用 IMS 病理图像分析系统扫描,以梗死面积占总面积的百分率表示梗死面积大小。

1.7 统计学处理 各组实验数据均以( $\bar{x} \pm s$ )表示,治疗前后组内及组间比较应用 SPSS 软件包进行 *t* 检验。

2 结果

表 1 治疗 2 周时各组血流动力学参数的变化( $\bar{x} \pm s$ )

参数	正常对照组(n=10)	心梗对照组(n=8)	双龙丸小剂量组(n=8)	双龙丸大剂量组(n=8)
SBP(kPa)	15.21 $\pm$ 1.01	13.63 $\pm$ 1.32	14.40 $\pm$ 1.46	15.03 $\pm$ 1.05
DBP(kPa)	9.29 $\pm$ 0.93	8.97 $\pm$ 0.99	10.20 $\pm$ 1.43	9.72 $\pm$ 1.27
MAP(kPa)	11.27 $\pm$ 0.71	10.52 $\pm$ 0.96	11.60 $\pm$ 1.31	11.49 $\pm$ 1.00
HR(bpm)	375.90 $\pm$ 42.37	390.50 $\pm$ 47.83	396.00 $\pm$ 36.17	371.63 $\pm$ 40.63
L VSP(kPa)	18.55 $\pm$ 1.52	19.28 $\pm$ 1.16	18.23 $\pm$ 1.27	19.05 $\pm$ 2.19
LVEDP(kPa)	-1.13 $\pm$ 0.48	-0.80 $\pm$ 0.33	-0.87 $\pm$ 0.29	-1.15 $\pm$ 0.57
+ dp/dt max (kPa/s)	753.87 $\pm$ 58.11	587.50 $\pm$ 85.06 <sup>b</sup>	693.67 $\pm$ 39.60 <sup>a, d</sup>	695.83 $\pm$ 45.79 <sup>a, d</sup>
- dp/dt max (kPa/s)	444.67 $\pm$ 28.47	424.17 $\pm$ 36.95	455.17 $\pm$ 37.64	464.67 $\pm$ 26.77 <sup>c</sup>

注:与正常对照组比较,a: $P < 0.05$ ,b: $P < 0.01$ ;与心梗对照组比较,c: $P < 0.05$ ,d: $P < 0.01$ 。

表 2 治疗 4 周时各组血流动力学参数的变化( $\bar{x} \pm s$ )

参数	正常对照组(n=10)	心梗对照组(n=9)	双龙丸小剂量组(n=8)	双龙丸大剂量组(n=9)
SBP(kPa)	15.21 $\pm$ 1.01	14.81 $\pm$ 2.67	15.95 $\pm$ 2.19	15.01 $\pm$ 1.31
DBP(kPa)	9.29 $\pm$ 0.93	9.27 $\pm$ 1.77	10.00 $\pm$ 1.49	9.26 $\pm$ 1.68
MAP(kPa)	11.27 $\pm$ 0.71	11.12 $\pm$ 1.87	11.98 $\pm$ 1.60	11.18 $\pm$ 1.42
HR(bpm)	375.90 $\pm$ 42.37	379.44 $\pm$ 45.10	385.38 $\pm$ 36.11	373.22 $\pm$ 37.76
L VSP(kPa)	18.55 $\pm$ 1.52	18.84 $\pm$ 3.48	18.50 $\pm$ 1.17	18.55 $\pm$ 1.53
LVEDP(kPa)	-1.13 $\pm$ 0.48	-0.98 $\pm$ 0.48	-0.85 $\pm$ 0.24	-0.80 $\pm$ 0.25
+ dp/dt max (kPa/s)	753.87 $\pm$ 58.11	629.78 $\pm$ 68.41 <sup>b</sup>	690.50 $\pm$ 29.38 <sup>a, c</sup>	688.44 $\pm$ 32.03 <sup>b, c</sup>
- dp/dt max (kPa/s)	444.67 $\pm$ 28.47	433.33 $\pm$ 32.85	460.17 $\pm$ 37.21	448.30 $\pm$ 39.74

注:与正常对照组比较,a: $P < 0.05$ ,b: $P < 0.01$ ;与心梗对照组比较,c: $P < 0.05$ 。

2.2 双龙丸对大鼠梗死心肌面积的影响 大剂量组 2 w 和 4 w 时的心肌梗死面积较同期心梗组减小( $P < 0.05$ ),而小剂量组 2 w 和 4 w 时与同期心梗组比较无显著性差异( $P > 0.05$ )。

表 3 大鼠心肌梗死面积大小的变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	梗死面积/左室总面积(%)
大剂量 4 w	9	20.41 $\pm$ 6.66 <sup>a</sup>
大剂量 2 w	9	22.72 $\pm$ 9.59 <sup>a</sup>
小剂量 4 w	9	21.71 $\pm$ 6.90
小剂量 2 w	10	24.07 $\pm$ 10.60
心梗 4 w	10	29.65 $\pm$ 8.97
心梗 2 w	9	31.62 $\pm$ 9.79

注:与同期心梗组比较,a: $P < 0.05$ 。

3 讨论

双龙丸由蜈蚣、地龙、全蝎 3 种虫类中药组成,均属活血通络之品。临床观察表明,双龙丸能改善患者的血液流变学,抑制动脉粥样硬化的发展<sup>[2]</sup>,可有效降低心肌缺血总负荷,对冠心病心绞痛有较好的疗效<sup>[3-5]</sup>。

本研究表明,双龙丸能显著提高心肌梗死大鼠左室最大收缩速率,大剂量应用尚能改善其早期左室舒张功能,可有效限制心梗范围的扩展。这些作用推测可能与以下方面有关:①抗凝、促纤溶作用可直接促进缺血心肌再灌注,最大限度地保持存活心肌的数量;②

2.1 双龙丸对大鼠血流动力学的影响 心肌梗死 2 周与 4 周时,各组大鼠 + dp/dt max 较正常对照组均有降低( $P < 0.01-0.05$ ),但双龙丸大、小剂量组较心梗对照组则增高( $P < 0.01-0.05$ ),且此两组之间无显著性差异( $P > 0.05$ );心肌梗死 2 周时,双龙丸大剂量组的 - dp/dt max 较心梗对照组增高( $P < 0.05$ )。双龙丸大、小剂量组内 2 周、4 周时各项参数均未见显著性差异( $P > 0.05$ ),见表 1、表 2。

降低血浆内皮素、血管紧张素 II 和升高一氧化氮(NO)水平<sup>[5]</sup>,而 NO 可促进梗死灶周围缺血区心肌小血管扩张和侧枝吻合开放;③直接促进缺血心肌内血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的表达,促进血管新生<sup>[6]</sup>。大剂量双龙丸的作用最为明显。

[参考文献]

[1] Pecher P, Schuacher BA. Angiogenesis in ischemic human myocardium: clinical results after 3 years[J]. Ann Therac Surg, 2000,69:1414—1419.

[2] 薛金贵,胡婉英,杨祖福.双龙丸对兔主动脉粥样斑块内血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子表达的影响[J].中国康复理论与实践,2004,10(9):532—533.

[3] 张健元,张爱兵,董耀荣,等.双龙丸治疗冠心病血瘀证的临床研究[J].上海中医药杂志,1998,32(6):21—23.

[4] 王会玲,胡婉英.中药双龙丸对血管平滑肌细胞血小板衍生生长因子-A 及单核细胞趋化蛋白-1 mRNA 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2000,20(8):612—615.

[5] 张健元,王会玲,董耀荣,等.双龙丸抗动脉粥样硬化及血管内皮保护作用的临床研究[J].上海中医药杂志,2001,35(7):14—15.

[6] 杨祖福,胡婉英,薛金贵.双龙丸对大鼠实验性心肌梗死血管新生的影响与分子学机制[J].中国康复理论与实践,2003,9(5):293—295.

(收稿日期:2004-09-02)