

黄芪保心汤对急性心肌缺血大鼠血浆 ET、CGRP 水平的影响

李小宁¹, 卫新国¹, 尚云¹, 卫洪昌², 朱晓梅², 孙平龙², 严世芸² (1. 上海市南汇县光明中医医院, 上海 201300; 2. 上海中医药大学, 上海 200032)

摘要:目的:探讨黄芪保心汤对实验性急性心肌缺血大鼠血浆内皮素(ET)、降钙素基因相关肽(CGRP)水平的影响。方法:44只大白鼠随机分为4组:假手术组,模型对照组,黄芪保心汤组,复方丹参滴丸组。结扎左冠状动脉前降支造成急性心肌缺血模型,观察3h后,从腹主动脉取血检测血浆ET、CGRP水平。结果:黄芪保心汤组,能显著降低血浆ET含量($P < 0.001$),升高血浆CGRP水平($P < 0.01$)。结论:以益气活血祛瘀化痰为主的黄芪保心汤有调节急性心肌缺血时血浆ET、CGRP水平失衡的作用,改善心肌缺血、缺氧状态,减少心肌缺血损伤,且作用优于复方丹参滴丸。

关键词:急性实验性心肌缺血;内皮素;降钙素基因相关肽;黄芪保心汤

中图分类号:R965 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2001)05-0270-03

Influence of *Astragalus* heart keeping decoction on plasma ET and CGRP in the rats of experimental acute myocardial infarction

LI Xiao-ning¹, WEI Xin-guo¹, SHANG Yun¹, WEI Hong-chang², ZHU Xiao-mei², SUN Ping-long², YAN Shi-yun² (1. Guangming Hospital of TCM, Nanhui, Shanghai 201300, China; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To investigate the influence of *Astragalus* heart keeping decoction on the level of plasma endothelin (ET) and calcitonin gene related peptide (CGRP) in rats during the coronary artery occlusion in vivo. **METHODS:** 44 rats were divided randomly into the sham ligation group, the control group, the *Astragalus* heart-keeping decoction (AHKD) group, the Composite Danshen Droplet Pills (CDDP) group. Various groups of the rats were fed with water, AHKD, CDDP for four weeks, respectively. And then rats were subjected to left anterior descending artery occlusion for 3 hours for the determination of plasma ET and CGRP. **RESULTS:** the level of plasma ET was lower on average in the group of AHKD than in the control group ($P < 0.01$), and in comparison with the control group, there was no significant difference in plasma ET in the group of CDDP ($P < 0.05$). The level of plasma CGRP in the AHKD and CDDP groups was higher than that of plasma CGRP in the control group ($P < 0.01$). **CONCLUSION:** AHKD and CDDP have the function to regulate the level of plasma ET and CGRP in rats during the coronary artery occlusion, to improve myocardial ischemia, and that the efficacy of AHKD is superior to that of CDDP.

KEY WORDS: astragalus heart-keeping decoction, acute myocardial infarction, experimental study, ET, CGRP

现代医学认为,在冠心病急性心肌缺血时,局部血管内皮细胞损伤,分泌多种生物活性物质,其中ET是至今为止发现的最强的血管收缩物质。降钙素基因相关肽是目前发现的最强的扩血管多肽,在正常生理情况下,ET和CGRP维持动态平衡。本实验探讨了益气活血化痰之黄芪保心汤和活血化瘀开窍之复方丹参滴丸对实验性急性心肌缺血大鼠模型血浆ET、CGRP的影响,以阐明黄芪保心汤防治冠心病的部分机制,为临床治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性SD大白鼠,体重260~320g,由上海中医药大学实验动物中心提供。

1.1.2 药品 黄芪保心汤浓缩剂,500ml/瓶,含生药相当于1.5g/ml,由本院制剂室提供。复方丹参滴丸,25mg/粒,由天津市天使力联合制药公司生产,(批号980519)。

1.1.3 主要试剂及仪器 ET及CGRP试剂药盒(北

京东亚免疫技术研究所), SN-682 型放射免疫 γ 记数仪(中国科学院原子核研究所日环仪器厂), 江湾 I 型人工呼吸机(上海第二军医大学生理学研究所)。

1.2 方法

1.2.1 分组与给药 44 只大鼠随机平均分为四组: 假手术组, 不作任何处理; 模型对照组, 每天灌服饮用水 2 次, 每次 2ml; 黄芪保心汤组, 每天灌胃 2 次, 每次 2ml; 复方丹参滴丸组, 先将滴丸按 300mg/kg 用量比例用饮用水融化, 储藏于冰箱里, 每天灌胃 2 次, 每次 2ml。各组均按成人单位体重用量 20 倍, 连续灌胃 4wk。于喂药 30min 后用乌拉坦 (1.6g/kg) 腹腔注射麻醉, 结扎左冠状动脉前降支, 观察 3h 后于腹主动脉采血, 血样由上海中医药大学同位素室测定。

1.2.2 动物模型复制 参照文献^[1]造模。以乌拉坦 1.6g/kg 采用腹腔注射麻醉, 仰卧位固定于手术台上。颈部去毛, 分离颈部皮肤, 行气管切开, 立即与人工呼吸机(频率 54 次/min, 流量 2ml/100g) 相连通。然后于胸骨左缘剪去毛, 在胸骨左缘 2mm 第 2、3 肋骨处开胸, 用电烧灼器止血, 小心撕开胸膜及心包膜, 挤出心脏, 在主动脉圆锥与左心耳之间用 5-0 号线穿过冠脉左室支, 结扎左冠状动脉(假手术组只穿线不结扎), 立即把心脏放回胸腔, 维持人工呼吸 3h, 于腹主动脉取血, 之后处死。

1.2.3 血浆内皮素测定 用 10% EDTA 二钠 30 μ l 和抑肽酶 40 μ l 加入试管内作抗凝剂, 取血 2ml, 摇匀, 4 $^{\circ}$ C 温度下 3 000r/min 离心 10min, 分离血浆, 置于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存。测定前使样本置于室温复融, 再次 4 $^{\circ}$ C 3 000r/min 离心 5min, 取上清液按放免药盒说明步骤操作进行测定, 血浆 ET 含量用 ng/L 表示。

1.2.4 血浆降钙素基因相关肽测定 方法同 ET。血浆 CGRP 含量用 ng/L 表示。

1.2.5 统计分析 两组间比较用两样本均数 t 检验。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 黄芪保心汤对实验性急性心肌缺血大鼠血浆 ET 水平的影响

结果表明: 模型组血浆 ET 水平比假手术组显著升高 ($P < 0.001$); 黄芪保心汤组与模型组比较, 血浆 ET 水平显著降低 ($P < 0.01$); 复方丹参滴丸组与模型组比较, 血浆 ET 水平无显著差别 ($P > 0.05$); 黄芪保心汤组与假手术组比较, 血浆 ET 水平高于假手术组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 黄芪保心汤对实验性急性心肌缺血大鼠血浆 CGRP 水平的影响

结果表明: 模型组血浆 CGRP 水平比假手术组显著降低 ($P < 0.001$); 黄芪保心汤组和复方丹参滴丸组与模型对照组比较, 血浆 CGRP 水平显著升高 ($P < 0.01$); 黄芪保心汤组和复方丹参滴丸组血浆 CGRP 水平与假手术组比较无显著性差别 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 黄芪保心汤对实验性急性心肌缺血大鼠血浆 ET 水平的影响 (ng/L; $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	ET(ng/L)
假手术组	11	107.4 \pm 10.8
模型对照组	11	159.3 \pm 15.2*
黄芪保心汤组	11	133.4 \pm 17.1**#
复方丹参滴丸组	11	152.8 \pm 10.1

*、** 与假手术组比较; $P < 0.001$ (0.01);

与模型组比较 $P < 0.01$

表 2 黄芪保心汤对实验性急性心肌缺血大鼠血浆 CGRP 水平的影响 (ng/L; $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	CGRP(ng/L)
假手术组	11	186.8 \pm 16.0
模型对照组	11	141.0 \pm 14.9*
黄芪保心汤组	11	178.0 \pm 11.5**#
复方丹参滴丸组	11	170.6 \pm 23.4**#

* 与假手术组比较, $P < 0.001$; ** 与模型组比较, $P < 0.01$;

与假手术组比较, $P > 0.05$

3 讨论

现代医学研究表明, 在缺血性心脏病发病时, 缺血局部内皮细胞受损, 分泌大量血管活性物质, 造成心肌缺血损伤。已知内皮素是由 21 个氨基酸残基组成的多肽, 是目前所知最强的缩血管活性多肽^[2], 血管内皮受损, ET 分泌增多, 冠状动脉舒缩平衡的调节遭到破坏, 引起冠状动脉持续痉挛, 使心肌缺血缺氧损伤。降钙素基因相关肽由 37 个氨基酸组成, 是广泛存在于心血管系统的神经多肽, 是目前所知的体内最强的血管扩张剂^[3]。CGRP 与受体结合后, 可激活腺苷酸环化酶促使细胞内 CGRP 水平升高, 可促进前列腺素的释放和细胞内 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换。临床及实验研究证实, 缺血性心脏病时血浆 ET 水平升高, 而 CGRP 水平下降, 与本实验结果一致。在生理情况下, CGRP 与 ET 水平维持动态平衡, CGRP 不影响血浆 ET 的基础含量与释放; 在病理情况下, CGRP 能抑制 ET 的大量释放, 对抗 ET 的缩血管效应^[4]。文献报道^[5], CGRP 可改善缺血心脏的心功能, 增加心肌收缩力和心脏排血量, 减少缺血心肌损伤引起的蛋白和乳酸脱氢酶的漏出, 阻止或减轻心律失常的发生, 对心肌缺血具有明显的保护作用。临床报道^[6], 中药在调节血浆 ET、CGRP 水平, 保护心肌缺血有重要意义。

在临床实践中发现,缺血性心脏病多表现本虚标实,本虚多见气虚,标实多见血瘀痰浊。因此临床多以益气活血祛痰化浊方药防治冠心病,本实验在临床的基础上,探讨益气活血祛痰化浊之黄芪保心汤对急性实验性心肌缺血时血浆 ET、CGRP 水平的影响。结果提示黄芪保心汤既能降低血浆 ET 水平,又能升高血浆 CGRP 水平,从而调节 ET 与 CGRP 的动态平衡,保护缺血心肌损伤。

黄芪保心汤是由黄芪、水蛭、白芥子、胆南星等组成,现代药理学研究表明^[7-11],这些药物具有抗氧化自由基,保护心肌缺血,明显缩小心肌缺血损伤面积,调节 TXA₂/PGI₂ 水平的平衡,抗心律失常及增强心功能等作用。本实验表明,黄芪保心汤具有调节血浆 ET、CGRP 水平的失衡,保护血管内皮细胞,减少 ET 的分泌,对抗 ET 升高所致的冠状动脉痉挛,从而起到保护心肌缺血损伤。并且黄芪保心汤具有降低过氧化脂质代谢产物丙二醛(MDA)、升高超氧化物歧化酶(SOD)的作用,在光镜下能明显缩小心肌缺血损伤面积,减少充血水肿,在电镜下观察能明显保护心肌细胞,保护线粒体的完整^[12]。综上所述,在心肌缺血损伤时,黄芪保心汤能明显调节血浆 ET、CGRP 水平的失衡,保护心肌缺血损伤,至于其防治缺血性心脏病的确切机制尚有待于进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社. 1993:536-538.
- [2] Yanagisawa M, Kuruhara H, Kimura S, et al. A novel patent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells[J]. Nature, 1988, 332:411.
- [3] Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, et al. Calcitonin gene-related peptide is a patent vasodilator[J]. Nature, 1985, 54.
- [4] 谭敦勇, 姚兴海. 降钙素基因相关肽对内皮素释放的影响[J]. 中国病理生理杂志. 1994, 10(5):545.
- [5] 徐东. 降钙素基因相关肽的研究进展[J]. 国外医学生理病理科学与临床分册, 1989, (3):126.
- [6] 吴玉生, 高秀芬, 杨剑辉, 等. 复方丹参注射液对原发性高血压患者内皮素和降钙素基因相关肽的影响[J]. 中西医结合实用临床急救, 1998, 5(2):69.
- [7] 雷正一, 王硕仁. 黄芪对心血管系统的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13:443.
- [8] 胡水欣. 益气活血方对麻醉大鼠急性心肌缺血及再灌注损伤的保护作用[J]. 第二军医大学学报, 1993, 14(3):225.
- [9] 刘小颖, 李凤文, 张立石, 等. 水蛭对实验性动脉粥样硬化家兔血管内皮功能障碍的影响[J]. 中国中医基础医学杂志. 1998, 4(3):15.
- [10] 张重刚. 三子祛痰液对人红细胞 SOD 和血浆 LPO 水平的影响[J]. 中国医药学报, 1996, 11(6):56.
- [11] 张企兰, 郑英, 张如松, 等. 虎掌南星、白附片抗氧化作用的实验研究[J]. 中草药, 1996, 27(9):544.
- [12] 孙平龙, 尚云, 卫新国, 等. 黄芪保心汤对实验性心肌缺血大鼠心肌组织水平及心肌组织形态学的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14(2):38. 收稿日期:2001-04-24

· 药物不良反应 ·

呋喃唑酮致顽固性荨麻疹 1 例

彭显平¹, 余江明¹, 尚北城²(1. 解放军 77208 部队卫生队, 玉溪 653100; 2. 成都军区昆明总医院, 昆明 650032)

关键词:呋喃唑酮; 荨麻疹

中图分类号:R975

文献标识码:D

文章编号:1006-0111(2001)05-0272-01

1 临床资料

患者,男,干部,因患急性肠炎于 2000 年 9 月 13 日 po 盐酸黄连素片 0.2g, 呋喃唑酮片 0.2g, 服药后约 2min 即出现:头皮、眼眶、面部、手缝、腋下、腹股沟及下腹皮肤瘙痒难忍。症状出现约 30min, 给予 10% 葡萄糖酸钙注射液 10ml 静推, 地塞米松磷酸钠注射液 10mg + 5% 葡萄糖注射液, iv gtt, 2h 后症状缓解; 48h 后又出现上述全身性皮肤瘙痒症状, 皮肤挠抓后出现划痕症(约 20min 后划痕消失), 再给予葡萄糖酸钙注射液和地塞米松磷酸钠注射液治疗无效。后经成都军区昆明总医院住院治疗近

6mo, 症状有所缓解, 并确诊为荨麻疹。

2 讨论

患者此前因腹泻多次服用盐酸黄连素片未曾致荨麻疹, 亦无荨麻疹患病史, 此次首次加服呋喃唑酮即出现此症状, 因此可判定不良反应为呋喃唑酮所致。

呋喃唑酮临床运用已有几十年, 曾为常用的肠炎治疗药物之一, 近年来因疗效更好、毒副作用更少新药的出现而使用较少, 但在边远山区, 特别是农村地区, 呋喃唑酮的使用仍较普遍, 其常见不良反应为胃肠道反应及头痛、皮疹等, 致顽固性荨麻疹较为罕见。

收稿日期:2001-05-14