

## · 短篇论著 ·

## 红花注射液对急性心肌梗死动物模型疗效研究

薄云 李晓燕 张红明 韩淑芳

**【摘要】 目的** 通过红花注射液对急性心肌梗死动物模型治疗效果的评估,推测其对急性心肌梗死患者的保护作用。**方法** 取兔24只制备急性心肌梗死模型,分为4组( $n=6$ ),分别接受生理盐水(A组)、红花注射液0.025 ml/min(B组)、红花注射液0.05 ml/min(C组)和普萘洛尔1 mg/kg(D组)治疗。术前及术后3 d检测静脉血血浆高敏C反应蛋白、内皮素浓度;术后72 h取动物心脏,计算梗死区重占心室重百分比。**结果** (1)与A组相比,B组和C组高敏C反应蛋白浓度明显降低(均 $P<0.05$ );(2)与A组相比,C组内皮素浓度明显降低( $P<0.05$ );(3)与A组相比,C组和D组梗死范围明显缩小(均 $P<0.05$ )。**结论** 红花注射液可以显著降低炎症细胞因子的浓度,减小心肌梗死面积,对急性心肌梗死具有良好的治疗作用。

**【关键词】** 心肌梗死; 红花; C反应蛋白质; 受体,内皮素 A

红花注射液由菊科植物红花提取制备,含较多黄酮类化合物,主要成分为红花黄色素,从中医角度讲,红花注射液具有活血化瘀、通经止痛的作用<sup>[1]</sup>,从西医角度讲红花黄色素抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集作用,有防止血栓的形成和发展或促进血栓溶解作用,其能增加离体心脏冠状动脉血流量,保护缺血心肌,降低心肌耗氧量,具有较强的抗心肌缺血作用和抗血小板聚集,对抗自由基损伤作用。目前对其作用机制尚需更加深入的探讨,本研究对其在急性心肌梗死模型中的疗效及其机制作一观察。

## 一、材料和方法

1. 仪器与试剂:SN-682型放射计数器,G-3022D型酶联免疫检测仪,台式高速冷冻离心机,红花注射液(山西安特生物制药股份有限公司),普萘洛尔(Pro,北京制药厂),无色水剂,硝基蓝四唑(北京化学试剂公司),内皮素(ET)试剂盒(解放军总医院),高敏C反应蛋白(hsCRP)试剂盒(上海申索佑福医学诊断用品有限公司)。

2. 动物模型制备及分组:取健康大耳白兔24只(购自山东大学),体重2~3 kg,雄雌不限,随机分为4组,每组6只,A组为模型组,B组、C组为用药组(静脉滴注红花注射液0.025 ml/min组、0.05 ml/min组),D组为心得安组(静脉滴注Pro 1 mg/kg)。4组动物均以苯巴比妥钠麻醉,仰卧固定于手术台上,于胸骨左缘第2~4肋间断肋,剪开心包,于左冠状动脉前降支(LAD)距主动脉根部冠状动脉开口3 mm处,结扎LAD,结扎后B、C组立即分别静滴红花注射液0.025 ml/min、0.05 ml/min,D组静脉滴注Pro 0.1 mg/min,A组等容量滴注生理盐水,均每日1次,连续3 d。

3. 检测指标及方法:(1)术前及术后2 h、24 h、48 h、72 h以针形电极刺入皮下,做常规12导联心电图检查,检测心率及鉴定心肌梗死形成情况。(2)术前及术后耳缘静脉抽血,检测白细胞数值、血浆ET浓度、hsCRP浓度。(3)术后72 h处死动物,立即取出心脏,称全心重,剪除心房以及各大血管,称心室重,将心室横切4~5片,37℃恒温置0.3% N-BT染色液中染色10 min,非梗死区染色为蓝色,梗死区不着色,以此分离非梗死区与梗死区,分析计算梗死区重占心室重百分比。

4. 统计学处理:计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,应用SPSS 10.0统计软件包进行方差分析、 $q$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. 红花注射液对炎症反应的影响(表1):动物结扎冠状动脉后,心电图证实心肌梗死形成,红花注射液使用后,实验动物白细胞变化不明显。与A组比较,B组和C组hsCRP浓度明显降低(均 $P<0.05$ ),随红花浓度升高,hsCRP浓度降低更明显。

表1 对照组、红花用药组炎症标记物浓度比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | WBC( $\times 10^9/L$ ) | hsCRP(mg/L)             |
|----|----|------------------------|-------------------------|
| A组 | 6  | 6.21±2.03              | 5.12±3.21               |
| B组 | 6  | 6.13±1.64              | 4.03±2.63 <sup>a</sup>  |
| C组 | 6  | 7.02±1.12              | 3.14±2.31 <sup>ab</sup> |

注:与A组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与B组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.03.048

作者单位:250031 济南军区总医院心内科

通讯作者:李晓燕,Email:lixiaoyan 902006@126.com

2. 红花注射液、Pro 对 ET 的影响(表 2): 结扎冠状动脉后 24 h、72 h, C 组 ET 浓度均较 A 组低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); B 组及 D 组与 A 组比较, 术后 24 h、72 h ET 浓度差异均无统计学意义。

表 2 红花注射液、Pro 对心肌梗死动物血浆 ET 浓度的影响(pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 术前           | 术后                        |                           |
|-----|----|--------------|---------------------------|---------------------------|
|     |    |              | 24 h                      | 72 h                      |
| A 组 | 6  | 104.5 ± 43.7 | 174.7 ± 22.3              | 139.7 ± 43.2              |
| B 组 | 6  | 105.0 ± 33.7 | 169.0 ± 43.2              | 138.2 ± 33.7              |
| C 组 | 6  | 113.4 ± 42.7 | 121.3 ± 23.5 <sup>a</sup> | 104.0 ± 48.6 <sup>a</sup> |
| D 组 | 6  | 103.3 ± 24.4 | 176.0 ± 53.1              | 135.2 ± 22.4              |

注: 与 A 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

3. 红花注射液、Pro 对心肌梗死范围的影响(表 3): C 组、D 组梗死范围显著小于 A 组( $P < 0.05$ ); B 组虽然梗死面积有所减少, 但与 A 组比较, 差异无统计学意义; C 组与 D 组比较, 梗死范围差异无统计学意义。

表 3 红花注射液、Pro 对心肌梗死范围的影响( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 心室重(g)      | 梗死区重(g)     | 梗死范围(%)                   |
|-----|----|-------------|-------------|---------------------------|
| A 组 | 6  | 4.53 ± 1.04 | 0.82 ± 0.17 | 17.92 ± 3.62              |
| B 组 | 6  | 4.85 ± 0.35 | 0.79 ± 0.12 | 17.74 ± 2.80              |
| C 组 | 6  | 4.71 ± 0.49 | 0.62 ± 0.11 | 13.43 ± 1.48 <sup>a</sup> |
| D 组 | 6  | 4.83 ± 0.64 | 0.63 ± 0.14 | 12.57 ± 2.97 <sup>a</sup> |

注: 与 A 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

### 三、讨论

CRP 作为一个全身性的炎症因子, 可直接参与到动脉粥样硬化过程中, CRP 能在病变早期的粥样斑块内膜下聚集并且能促使单核细胞的趋化<sup>[2]</sup>; 而且 CRP 对血管内皮细胞有影响, 能抑制血管内皮细胞一氧化氮的分泌和增加血管内皮素-1 的释放。最近, Li 等<sup>[3]</sup>发现人主动脉内皮细胞与 CRP 共同孵育后可增强凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1, LOX-1) 的表达。而 LOX-1 则能损害血管内皮细胞, 导致内皮功能失调。有研究认为, 健康人群中血清 CRP 水平的升高(经检测为 hsCRP) 可被视为有效的心血管事件的预测因素, 其预测效果强于低密度脂蛋白胆固醇。急性冠状动脉综合征患者的 hsCRP 水平升高, 患者心血管事件再发生的危险程度增加。在本实验中, 我们发现红花黄色素明显减低 hsCRP 水平, 说明其可以降低冠心病急性心肌梗死模型炎症反应, 保护心脏。

药理实验表明, 红花注射液可扩张冠状动脉, 改善冠状动脉血流量及心肌营养血流, 可作用于  $\alpha$ -肾上腺素受体, 使其阻滞, 造成血管扩张, 其还能使血清中总胆固醇、甘油三酯及酯化脂肪酸浓度降低, 抗血栓形成并抑制血小板聚集; 并可对脑组织具有保护及镇痛、镇静、抗惊厥、抗炎、兴奋子宫、兴奋平滑肌作用; 还能改善细胞缺氧状态和增加心、脑、肝等脏器的血流量, 改善微循环。红花注射液缩小心肌梗死动物梗死范围的机制, 部分学者认为与其扩张血管, 降低心脏前、后负荷, 降低红细胞压积、全血比黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原及血红蛋白量等指标, 起到降低血液黏度、改善微循环的作用有关。通过实验, 我们认为其改善内皮细胞内分泌功能、使缩血管物质 ET 明显减少, 亦为减小心肌梗死范围的重要机制之一。ET 是由 21 个氨基酸组成的生物活性多肽, 作为重要的血管活性多肽, 在体内具有广泛的生物学作用。肺脏是其主要的合成、分泌场所之一<sup>[4]</sup>, 内皮素是极强的冠状动脉收缩剂, 可引起心脏冠状动脉持续而剧烈地收缩, 甚至造成冠状动脉血流停止, 其收缩效应明显高于其他血管收缩因子, 如血管紧张素 II、去甲肾上腺素和 PGF<sub>2</sub> $\alpha$ 。在心肌缺血时, ET 还能通过 ET(A) 受体, 影响胸部背根神经节功能, 促进心肌缺血<sup>[5]</sup>, 临床和动物实验证明, ET 明显增加心力衰竭患者的死亡率, 促进实验性心肌梗死鼠室性心动过速和心室颤动的发生, 阻断 ET 受体, 可以降低实验性心肌梗死鼠的致命性心律失常的发生<sup>[6-7]</sup>, Ruo 等<sup>[8]</sup>认为血浆 ET 水平可以作为绝经后冠心病妇女发生急性心肌梗死和死亡的预测指标, 绝经妇女 ET 水平越高, 危险越大, 红花注射液降低血浆 ET 水平, 无疑能改善心肌缺血, 疏通心肌微循环, 从而缩小心肌梗死面积。

综上所述, 急性心肌梗死时, 内皮细胞功能失调, Pro 虽能缩小心肌梗死范围, 但不能减少 ET 分泌; 合适剂量的红花注射液能缩小心肌梗死范围, 减少 ET 分泌, 因而有着较为广阔的应用前景。

### 参 考 文 献

- [1] 何平安, 郁晓明, 王肖龙, 等. 红花注射液对肺心病急性加重期患者血液黏滞度作用的研究. 中国急救医学, 2004, 24(11): 817-818.
- [2] Jha HC, Divya A, Prasad J, et al. Plasma circulatory markers in male and female patients with coronary artery disease. Heart Lung, 2010, 39(4):

296-303.

- [3] Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, et al. C-reactive protein enhances lox-1 expression in human aortic endothelial cells; relevance of lox-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res*, 2004, 95(9): 877-883.
- [4] 许梅, 张湘燕, 叶贤伟, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清内皮素和肾上腺髓质素水平的相关研究[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2008, 2(8): 918-919.
- [5] Fu LW, Guo ZL, Longhurst JC. Endogenous endothelin stimulates cardiac sympathetic afferents during ischaemia. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 13): 2473-2486.
- [6] Goswami B, Rajappa M, Singh B, et al. Inflammation and dyslipidaemia; a possible interplay between established risk factors in North Indian males with coronary artery disease. *Cardiovasc J Afr*, 2010, 21(2): 103-108.
- [7] Rosolova H, Cech J, Simon J, et al. Short to long term mortality of patients hospitalised with heart failure in the Czech Republic - a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(5): 780-783.
- [8] Ruo B, Tripputi MT, Hsue PY, et al. Usefulness of serum endothelin levels in predicting death and myocardial infarction but not coronary progression in postmenopausal women with coronary disease (from the Women's Angiographic Vitamin and Estrogen [WAVE] study). *Am J Cardiol*, 2005, 96(3): 335-338.

(收稿日期: 2010-11-12)

(本文编辑: 张岚)

薄云, 李晓燕, 张红明, 等. 红花注射液对急性心肌梗死动物模型疗效研究[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(3): 863-865.