

安心颗粒对麻醉犬心脏血流动力学的影响

方显明, 秦小慧(广西中医药大学, 广西 南宁 530001)

摘要: **目的** 观察安心颗粒对麻醉犬心脏血流动力学及心肌耗氧量的影响。**方法** 采用麻醉犬在体心脏实验方法, 经十二指肠给予安心颗粒, 于给药后不同时间点, 用 RM-6300 型八道生理记录仪测定心脏血流动力学和心肌耗氧量。**结果** 安心颗粒能够降低总外周阻力、左室内压最大上升速率($+LVdp/dt_{max}$)及心肌耗氧量, 而其他血流动力学指标无明显变化。**结论** 安心颗粒可通过降低心脏后负荷和心肌收缩力, 从而减少心肌耗氧量, 对缺血心肌具有保护作用。

关键词: 安心颗粒; 心脏血流动力学; 心肌耗氧量; 犬

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)03-0255-03

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.03.012

Effect of Anxin Granula on Cardiohemodynamics in Anesthetized Dogs

FANG Xianming, QIN Xiaohui(Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530001 Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of Anxin Granula on the cardiohemodynamics and myocardial oxygen consumption in anesthetized dogs. **Methods** Experimental technology for in-vivo anesthetized dog heart was adopted. After Anxin Granula was administrated to the anesthetized dogs through the duodenum, the parameters of cardiohemodynamics and oxygen consumption of the dogs were determined at different time point. **Results** The total peripheral resistance, the maximum increase velocity of left ventricular pressure ($+LVdp/dt_{max}$) and oxygen consumption of myocardium were decreased, but other indexes showed no significant change. **Conclusion** Anxin Granula can decrease the myocardial oxygen consumption by reducing cardiac after-load and myocardial contractility in anesthetized dogs, therefore has protective effect on the ischemic myocardium.

Keywords: Anxin Granula; Cardiohemodynamics; Myocardial oxygen consumption; Dogs

安心颗粒是临床应用多年的治疗冠心病中药复方制剂[桂卫药制字(2000)006104], 具有益气通阳、化痰逐瘀之功效, 临床用于治疗冠心病合并心功能不全患者有较好的效果^[1]。为了探讨安心颗粒的药理机制, 本实验观察了安心颗粒单次给药对麻醉犬心脏血流动力学及心肌耗氧量的影响。

1 材料与方法

1.1 药物 安心颗粒, 广西中医学院瑞康医院, 批号: 051230; 用时以蒸馏水溶解配置成 0.15, 0.3, 0.6 g·mL⁻¹ 的药液; 硝苯地平片(心痛定), 天津力生制药股份有限公司, 批号: 0512036, 以蒸馏水溶解配置成 0.75 mg·mL⁻¹ 的混悬液。

1.2 仪器 RM-6300 型八道生理记录仪、MFV-3200 型电磁血液流量计, 日本光电株式会社; MP-100 数据采集系统, 美国 BIOPAC 公司; SC-3 型电动呼吸机, 上海医疗器械四厂; ABL-520 型血气分析仪, 丹麦 Radiometre 公司。

1.3 动物 成年健康杂种犬, 体质量(12 ± 1) kg, 雌雄兼用, 购自天津市郊, 饲养 2 周以上备用。

1.4 分组与给药 取成年健康杂种犬 30 只, 随机分为安心颗粒低、中、高剂量组(0.3, 0.6, 1.2 g·kg⁻¹), 心痛定组(1.5 mg·kg⁻¹), 空白对照组(给予等量蒸馏水), 每组 6 只。

1.5 给药与检测方法^[2] 犬静脉注射 3% 戊巴比妥钠

收稿日期: 2012-10-19

作者简介: 方显明, 男, 硕士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心血管疾病的中医药防治。Email: fxm621@126.com。

基金项目: 广西科技攻关项目(0235023-4)。

30 mg·kg⁻¹ 麻醉。气管插管接 SC-3 型电动呼吸机行人工正压呼吸。左侧第Ⅳ肋下开胸,暴露心脏,分离主动脉根部,卡上直径 12 或 14 mm(FC-120/140T) 的血液流量计探头,分离冠状动脉左旋支,卡上直径 2 或 2.5 mm(FC-020/025T) 的血液流量计探头,经 MFV-3200 型电磁血液流量计分别测定主动脉血流量[代表心输出量(CO)]、冠状动脉血流量(CBF);分离股动脉,插入聚乙烯导管至腹主动脉,经 TP-400T 型压力换能器接 AP-641G 血压放大器测定左室内压(LVSP)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP);四肢皮下插入针状电极,经 AC-601G 心电放大器测量标准Ⅱ导联心电图(ECGⅡ)。

行股静脉插管,静脉输注 0.9 %NaCl;剖腹,十二指肠插管,供给药用。左颈总动脉插管取动脉血,右颈外静脉插心导管至冠状静脉窦取静脉血。以 ABL-520 型血气分析仪测定动、静脉血的氧分压和氧饱和度。

上述模拟信号同步输入 RM-6300 型八导生理记录仪,经 MP-100 系统采集,转换为数字信号存储于电脑中,以 AcqKnowledge v.3.5.7 软件测量左室舒张末期压(LVEDP)和左室内压最大上升和下降速率($\pm$ LVdp/dt_{max})。

手术完毕待各项指标稳定后记录给药前各项指标值,然后十二指肠给药。安心颗粒组分别给予安心颗粒 0.3, 0.6, 1.2 g·kg⁻¹, 心痛定组给予阳性对照药心痛定 1.5 mg·kg⁻¹, 空白对照组给予蒸馏水, 给药

体积均为 2 mL·kg⁻¹。记录给药后 15, 30, 60, 90, 120 min 上述各项指标值。于给药前及给药后 30, 60, 120, 180, 240 min 取血测定血氧分压及氧饱和度。实验结束后放血处死动物,剪下心脏并称质量,以 1/3 心脏质量作为左旋支引流区,计算每 100 g 心肌的血流量(CF),并按公式计算冠脉阻力(CR)、心脏指数(CI)、左室做功(LVW)、总外周阻力(TPR)及心肌耗氧量。公式如下: CF=CBF×300/心脏质量; CR=MAP/CF; CI=CO/0.11×(体质量)^{2/3}; LVW=CO×(MAP-5)×1.052×0.0136; TPR=MAP×79.92/CO; 血氧含量=1.39×15×氧饱和度+0.03×血氧分压; 心肌耗氧量=(动脉血氧含量-静脉血氧含量)×CBF/100。

1.6 统计学处理方法 所有实验数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,以配对 *t* 检验比较给药前后均数差异的显著性,以组间 *t* 检验比较给药组与对照组各指标差异的显著性。

2 结果

2.1 安心颗粒对左心功能的影响 麻醉开胸犬给予蒸馏水后 120 min 内, LVSP、LVEDP、LVW、 $\pm$ LVdp/dt_{max} 无明显变化。给予安心颗粒后 30, 45 min 两个时间点 +LVdp/dt_{max} 明显下降 ($P < 0.05$), 最大下降 (12.3±7.2) %, 安心颗粒各剂量组的其他指标无明显变化。心痛定能明显降低 LVSP、LVW 和 -LVdp/dt_{max} ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但不影响 LVEDP。+LVdp/dt_{max} 的结果见表 1。

表 1 安心颗粒对麻醉开胸犬+LVdp/dt_{max} 的影响($\bar{x}\pm s$, mmHg·s⁻¹, $n=6$)

Table 1 Effect of Anxin granulae on +LVdp/dt_{max} in thoracotomized anesthetized dogs

组别	剂量 / g·kg ⁻¹	给药前	给药后					
			15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
空白对照组	—	1242±226	1184±181	1344±258	1272±299	1244±321	1209±173	1181±119
安心颗粒低剂量组	0.3	1449±596	1561±809	1593±755	1457±569	1415±505	1375±424	1306±339
安心颗粒中剂量组	0.6	1634±981	1537±1029	1438±614	1532±938	1665±1144	1464±1020	1460±875
安心颗粒高剂量组	1.2	1548±281	1388±229	1348±168*	1363±280*	1391±265	1381±236	1341±277
心痛定组	0.0015	1611±605	1533±647	1537±702	1452±438	1553±411	1578±437	1639±538

注: 与同组给药前比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 安心颗粒对心脏泵血功能及总外周阻力的影响 麻醉开胸犬给予蒸馏水, 120 min 内 CO、CI 及 TPR 无明显变化。给予安心颗粒 0.3, 0.6, 1.2 g·kg⁻¹, 在 120 min 内, CO、CI 及 0.3 g·kg⁻¹ 剂量组 TPR 无明显变化, 但 0.6, 1.2 g·kg⁻¹ 剂量组 TPR 明显下降 ($P < 0.05$), 最大分别下降 (8.4±6.9) %、(9.3±8.3) %。心痛定能明显升高 CO、CI, 降低 TPR ($P < 0.01$)。

TPR 的结果见表 2。

2.3 安心颗粒对心肌耗氧量的影响 麻醉开胸犬给予蒸馏水后, 240 min 内心肌耗氧量无明显变化。给予安心颗粒 0.3, 0.6, 1.2 g·kg⁻¹ 后能降低心肌耗氧量 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 240 min 内最大下降的百分率分别为 (14.7±9.7) %、(20.4±16.4) %、(22.0±14.4) %, 作用持续 240 min 以上, 见表 3。

表 2 安心颗粒对麻醉开胸犬 TPR 的影响($\bar{x} \pm s$, dyn·s·cm⁻⁵, n=6)

Table 2 Effect of Anxin granula on TPR in thoracotomized anesthetized dogs

组别	剂量 / g·kg ⁻¹	给药前	给药后					
			15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
空白对照组	—	4769 ± 1481	4518 ± 1192	4594 ± 1399	4535 ± 1207	4235 ± 1089	4629 ± 1333	4791 ± 1369
安心颗粒低剂量组	0.3	4958 ± 2513	4814 ± 2279	4759 ± 2366	4691 ± 2221	4743 ± 2164	4682 ± 2076	4650 ± 1979
安心颗粒中剂量组	0.6	4399 ± 1000	4094 ± 1092	4178 ± 1042	4024 ± 925*	4313 ± 1159	4102 ± 825	4256 ± 949
安心颗粒高剂量组	1.2	4694 ± 1429	4277 ± 1360*	4280 ± 1437*	4491 ± 1519	4727 ± 1498	4859 ± 1681	4732 ± 1509
心痛定组	0.0015	4040 ± 878	2838 ± 644**	2495 ± 591**	2235 ± 532**	2297 ± 587**	2619 ± 830**	2714 ± 841**

注：与同组给药前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

表 3 安心颗粒对麻醉开胸犬心肌耗氧量的影响($\bar{x} \pm s$, %, n=6)

Table 3 Effect of Anxin granula on myocardial oxygen consumption in thoracotomized anesthetized dogs

组别	剂量 / g·kg ⁻¹	给药前	给药后				
			30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
空白对照组	—	9.3 ± 4.8	8.5 ± 4.1	8.4 ± 4.1	8.8 ± 4.1	8.3 ± 3.6	8.8 ± 3.4
安心颗粒低剂量组	0.3	9.0 ± 2.9	8.6 ± 2.2	8.9 ± 2.9	7.8 ± 2.9*	7.5 ± 2.0*	8.0 ± 2.1
安心颗粒中剂量组	0.6	9.1 ± 4.4	7.7 ± 4.2**	7.6 ± 4.4*	7.1 ± 4.1*	7.3 ± 4.5**	7.9 ± 5.8
安心颗粒高剂量组	1.2	9.3 ± 3.1	7.5 ± 2.0*	7.3 ± 1.8*	6.9 ± 1.9*	7.1 ± 2.1**	7.1 ± 2.1*
心痛定组	0.0015	8.3 ± 1.9	6.0 ± 3.0*	6.8 ± 2.2**	7.2 ± 2.8*	6.8 ± 2.2	6.2 ± 2.7

注：与同组给药前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

2.4 安心颗粒对冠脉流量及冠脉阻力的影响 麻醉开胸犬给予蒸馏水后，120 min 内 CF、CR 无明显变化；安心颗粒各剂量组对 CF、CR 也无明显影响；心痛定给药后能升高 CF，降低 CR。

2.5 安心颗粒对血压、心率的影响 与给药前比较，麻醉开胸犬给予蒸馏水后，SBP、DBP、MAP 和 HR 均无明显变化；安心颗粒各剂量组给药后 SBP、DBP、MAP、HR 均无明显变化；心痛定给药后血压明显降低，HR 有所减慢。

3 讨论

安心颗粒由人参、桂枝、瓜蒌壳、水蛭、茯苓等组成，经现代提取方法而制成，方中人参大补元气，为君药；桂枝温经通阳，辅人参以益气通阳，为臣药；瓜蒌壳化痰散结，水蛭破血逐瘀，佐桂枝以化痰瘀、通血脉，使邪去而正安，同为佐药；茯苓健脾利水、宁心安神，引药入心经，为使药。诸药配伍，共奏益气通阳、化痰逐瘀之功。我们前期的实验研究^[3-5]表明，安心颗粒对结扎冠脉引起的实验性大鼠急性心肌缺血具有明显的保护作用，并发现该药对慢性心衰模型大鼠炎症细胞因子、氧化应激引起的心肌细胞凋亡和心肌重构均有明显的抑制作用，对心肌细胞凋亡线粒体超微结构具有保护作用，从细胞、分子角度阐释了该药的作用机制。本研究单次给予安心颗粒 0.3, 0.6, 1.2 g·kg⁻¹，能降低

心肌耗氧量，与给药前比较，分别下降了 14.7 %、20.4 %、22.0 %，提示该药对缺血心肌有明显的保护作用。 $\pm LVdp/dt_{max}$ 是反映左心室舒缩功能的敏感指标，安心颗粒 0.6, 1.2g·kg⁻¹ 能明显降低总外周阻力和 $+LVdp/dt_{max}$ ，提示心肌耗氧量的下降与收缩期心肌收缩力的下降及心脏后负荷的减轻有关。本研究结果表明，安心颗粒对血流动力学有一定的影响，能够降低外周阻力和心肌耗氧量，有抗心肌缺血缺氧作用和负性肌力作用，与前期研究结果^[3-5]相一致，与中医对该药“化痰瘀，通血脉”的功效分析也符合，为该药的进一步研究与开发提供了理论与实验之依据。

参考文献：

[1] 王强, 何劲松, 方显明, 等. 加用安心颗粒治疗冠心病无症状性心力衰竭临床观察[J]. 广西中医学院学报, 2005, 3(5): 70-71.
[2] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 854-862.
[3] 方显明, 秦小慧, 李兰芳, 等. 安心颗粒对大鼠急性心肌缺血的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(3): 200-203.
[4] 方显明, 黄孟军, 韦斌, 等. 安心颗粒对心力衰竭大鼠细胞凋亡线粒体超微结构的影响[J]. 广西中医药, 2008, 31(3): 55-57.
[5] 郎中云, 方显明. 安心颗粒对慢性心衰大鼠细胞因子和心肌重构的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(7): 1584-1585.

(编辑：梁进权)