

壮通饮对冠心病模型大鼠心功能及血管舒缩功能的影响^Δ

张世田^{1*}, 庞路路², 唐汉庆^{1#}, 黄小珊², 冯悦², 黄岑汉¹(1.右江民族医学院基础医学院, 广西百色 533000; 2.广西中医药大学基础医学院, 南宁 530001)

中图分类号 R289.5; R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)18-2480-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.18.06

摘要 目的:观察壮通饮水提物对冠心病(CHD)模型大鼠心功能及血管舒缩功能的影响及其可能机制。方法:将SD大鼠随机分为对照组、假手术组、模型组、阳性组(复方丹参滴丸, 0.08 g/kg)以及壮通饮水提物低、中、高剂量组(6.8、13.6、27.2 g/kg, 以水提物浸膏质量计), 每组10只。除对照组(不手术)和假手术组(只开胸不结扎)外, 其余各组大鼠均通过结扎左心室回旋支末梢建立CHD模型。造模1周后, 对照组、假手术组和模型组大鼠均灌胃等体积水, 各给药组大鼠均灌胃相应药物; 每日1次, 连续4周。末次给药2 h后, 检测各组大鼠心功能指标[左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)、每搏量(SV)、左室射血分数(LVEF)], 采用酶联免疫吸附测定法检测其心肌组织炎症因子[C反应蛋白(CRP)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、干扰素 γ (IFN- γ)]和内皮素1(ET-1)水平, 采用苏木精-伊红染色法观察其心肌组织形态学特征。结果:对照组和假手术组大鼠心肌纤维结构清晰、排列整齐, 两组大鼠各项指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较, 模型组大鼠心肌纤维排列紊乱, 可见断裂、溶解、坏死等现象, 并伴有炎症细胞浸润, 其LVEDV、LVESV以及CRP、IL-1 β 、ET-1、IFN- γ 水平均显著升高, SV、LVEF均显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组比较, 各给药组大鼠上述症状均有不同程度的改善, 其中阳性组大鼠LVEDV、LVESV和CRP、IL-1 β 、ET-1、IFN- γ 水平, 壮通饮水提物中、高剂量组大鼠LVEDV以及壮通饮水提物各剂量组大鼠LVESV和CRP、IL-1 β 、ET-1、IFN- γ 水平均显著降低, 阳性组大鼠SV、LVEF, 壮通饮水提物各剂量组大鼠SV以及壮通饮水提物中、高剂量组大鼠LVEF均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:壮通饮水提物可通过作用于炎症环节而降低ET-1水平, 从而改善CHD模型大鼠的血管舒缩功能, 恢复其心肌组织血液供应, 改善其心功能。

关键词 壮通饮; 水提物; 冠心病; 心功能; 血管舒缩功能; 炎症因子; 内皮素1; 大鼠

- [14] ZHOU Y, LENG X, LUO S, et al. Tolerogenic dendritic cells generated with tofacitinib ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis through modulation of Th17/treg balance[J]. *J Immunol Res*, 2016. DOI: 10.1155/2016/5021537.
- [15] KHAN S, GREENBERG JD, BHARDWAJ N. Dendritic cells as targets for therapy in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5(10): 566-571.
- [16] BRICKSHAWANA A, HINSON SR, ROMERO MF, et al. Investigation of the KIR4.1 potassium channel as a putative antigen in patients with multiple sclerosis: a comparative study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 795-806.
- [17] ELLEBRECHT CT, BHOJ VG, NACE A, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease[J]. *Science*, 2016, 353(6 295): 179-184.
- [18] HACKSTEIN H, THOMSON AW. Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(1): 24-34.
- [19] BUONOCORE S, FLAMAND V, GOLDMAN M, et al. Bone marrow-derived immature dendritic cells prime in vivo alloreactive T cells for interleukin-4-dependent rejection of major histocompatibility complex class II antigen-disparate cardiac allograft[J]. *Transplantation*, 2003, 75(3): 407-413.
- [20] GAO J, WANG X, WANG Y, et al. Murine sertoli cells promote the development of tolerogenic dendritic cells: a pivotal role of galectin-1[J]. *Immunology*, 2016, 148(3): 253-265.
- [21] ROHN TA, BOES M, WOLTERS D, et al. Upregulation of the CLIP self peptide on mature dendritic cells antagonizes T helper type 1 polarization[J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(9): 909-818.
- [22] YOSHIMURA S, BONDESON J, BRENNAN FM, et al. Role of NF- κ B in antigen presentation and development of regulatory T cells elucidated by treatment of dendritic cells with the proteasome inhibitor PSI[J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(6): 1883-1893.
- [23] ZHOU Y, LENG X, LI H, et al. Tolerogenic dendritic cells induced by BD750 ameliorate proinflammatory T cell responses and experimental autoimmune encephalitis in mice[J]. *Mol Med*, 2017. DOI: 10.2119/molmed.2016.00110.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81460658)

* 主治医师, 硕士。研究方向:冠心病中西医结合治疗的基础与临床。电话:0776-2802593。E-mail: 93625430@qq.com

通信作者:教授, 博士。研究方向:民族医药与中西医结合基础。电话:0776-2849479。E-mail: phdtanghanqing@163.com

(收稿日期:2019-01-07 修回日期:2019-06-14)

(编辑:张元媛)

Effects of Zhuangtongyin on Blood Vessels Diastolic and Systolic Function and Cardiac Function in Rats with Coronary Heart Disease

ZHANG Shitian¹, PANG Lulu², TANG Hanqing¹, HUANG Xiaoshan², FENG Yue², HUANG Cenhan¹ (1. School of Basic Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi Baise 533000, China; 2. School of Basic Medicine, Guangxi University of TCM, Nanning 530001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of Zhuangtongyin (ZTY) water extract on blood vessels diastolic and systolic function and cardiac function in rats with coronary heart disease (CHD) and its potential mechanism. **METHODS:** SD rats were randomly divided into control group, sham operation group, model group, positive group (Compound danshen dripping pills, 0.08 g/kg) and ZTY water extract low-dose, medium-dose and high-dose groups (6.8, 13.6, 27.2 g/kg, by weight of water extract), with 10 rats in each group. Except for control group (no operation) and sham operation group (only open chest without ligation), CHD model were set up in other groups by ligating the left ventricle cyclotron endings. One week after modeling, control group, sham operation group and model group were given constant volume of water intragastrically, and administration groups were given relevant medicine intragastrically; once a day, for consecutive 4 weeks. Two hours after last administration, cardiac function indexes (LVEDV, LVESV, SV, LVEF) of rats were detected in each group. The levels of inflammatory factors (CRP, IL-1 β , IFN- γ and ET-1) in myocardial tissue were determined by ELISA. Histomorphological characteristics of myocardial tissue were determined by HE staining. **RESULTS:** The structure of myocardial fibers in control group and sham operation group was clear and orderly; there was no statistical significance in difference of each index between 2 groups ($P>0.05$). Compared with control group, myocardial fibers were disorderly arranged in model group, and the phenomena of rupture, dissolution and necrosis were observed, accompanied by infiltration of inflammatory cells. The levels of LVEDV and LVESV as well as the levels of CRP, IL-1 β , ET-1 and IFN- γ were increased significantly, while the levels of SV and LVEF were decreased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with model group, above symptoms of rats in each administration group were improved to different extents; the levels of LVEDV and LVESV as well as the levels of CRP, IL-1 β , ET-1 and IFN- γ in positive group, the levels of LVEDV in ZTY water extract medium-dose and high-dose groups, the levels of LVESV and CRP, IL-1 β , ET-1, IFN- γ in ZTY water extract groups were decreased significantly. The levels of SV and LVEF in positive group, the levels of SV in ZTY water extract groups as well as the levels of LVEF in ZTY water extract medium-dose and high-dose groups were increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). **CONCLUSIONS:** ZTY water extract could reduce the level of ET-1 and improve blood vessels diastolic and systolic function in CHD model rats, then restore blood supply of myocardial tissue and strengthen cardiac function, by acting on inflammation cycle.

KEYWORDS Zhuangtongyin; Water extract; Coronary heart disease; Cardiac function; Blood vessels diastolic and systolic function; Inflammatory factor; ET-1; Rat

冠心病(Coronary heart disease, CHD)是由于心肌纤维缺血缺氧致心泵功能受损的疾病,需要恢复血液供应以维持正常的能量和物质代谢。内皮素1(ET-1)作为血管舒缩功能相关因子,具有很强的促血管平滑肌收缩作用^[1-2]。当CHD发生时,机体ET-1水平升高,血管发生强烈收缩,使得心脏微细血管舒缩功能紊乱、心肌缺血加剧,是CHD进展和心力衰竭加重的重要病理环节^[3]。近年来研究表明,C反应蛋白(CRP)、白细胞介素1 β (IL-1 β)以及干扰素 γ (IFN- γ)等炎症因子均可影响ET-1的表达,为CHD治疗药物的研发提供了新的候选分子靶点^[4-6]。

壮通饮是广西壮族医药的经验方,由扶芳藤、参三七、黄花倒水莲等3味药材组成,具有活血化瘀、通经活络的功效,可用于心血管疾病^[7]、血栓脑梗^[8]、高脂血症^[9]等症的治疗,疗效较好,但关于其活血化瘀的分子生物学机制研究不多。为此,本研究通过建立CHD动物模型,以壮通饮为干预药物,观察该方对模型动物血管心功能以及舒缩功能相关因子ET-1、炎症因子(CRP、IL-1 β 、IFN- γ)表达的影响,初步探讨其治疗CHD的可能机制,旨在为该症的临床治疗寻找新的靶点。

1 材料

1.1 仪器

V-100型小动物呼吸机(上海玉研科学仪器有限公司);Vivid 7型彩色多普勒超声诊断仪(美国GE公司);AD340型酶标仪(美国Beckman Coulter公司);077526型心电图机(上海光电医用电子仪器有限公司);RM2245型切片机(上海莱卡显微系统有限公司);AE160型电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司);TEC2602型恒温烘片机(意大利Histo-Line公司);SM-250D型超声波匀浆仪(南京舜玛仪器设备有限公司);CK41-32PH型显微镜(日本Olympus公司)。

1.2 药材

扶芳藤饮片(广西仁济堂中药饮片有限公司,批号:151101)、参三七饮片(江西樟树天齐堂有限公司,批号:20131023)、黄花倒水莲饮片(广西张益堂中药饮片有限公司,批号:1602092)经右江民族医学院基础医学院李克明副教授鉴定分别为卫矛科植物扶芳藤[*Euongmus fortunei* (Turez.) Hand.-Mazz.]的茎叶、五加科植物参三七[*Panax notoginseng* (Burk) F. H. Chen]的干燥根、远志科

植物黄花倒水莲[*Polygala aureocauda* Dunn]的根。

1.3 药品与试剂

注射用青霉素钠(华北制药股份有限公司,批号:D0801320,规格:80万单位);复方丹参滴丸(阳性对照,天士力医药集团股份有限公司,批号:151115,规格:薄膜衣滴丸每丸重27 mg);CRP、IL-1 β 酶联免疫吸附测定(ELISA)检测试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号分别为1321362318、1345316165);ET-1、IFN- γ ELISA检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为20170726、20180332);苏木精、伊红染色试剂(上海蓝季科技发展有限公司,批号分别为A10034、A10022);其余试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

1.4 动物

SPF级SD大鼠70只,雌雄各半,9~10周龄,体质量170~195 g,由右江民族医学院实验动物中心提供,动物使用许可证号:SYXK桂2017-0004。所有大鼠均分笼常规饲养,自由饮食、饮水。

2 方法

2.1 壮通饮水提物的制备

取扶芳藤、参三七、黄花倒水莲饮片各适量,粉碎,过50目筛,按处方量以质量比6:3:4混合,用10倍量(g/mL)水煎煮,滤过。滤液置于水浴锅中,蒸干,即得壮通饮水提物浸膏(每100克药材得浸膏60 g)。临用前,将上述浸膏用水稀释,得质量浓度为2.72 g/mL(按水提物浸膏质量计)的药液,备用。

2.2 分组、造模与给药

采用随机数字表法将大鼠随机分为对照组、假手术组、模型组、阳性组(复方丹参滴丸,0.08 g/kg,以水为溶剂;剂量根据临床成人用量换算而得)以及壮通饮水提物低、中、高剂量组(6.8、13.6、27.2 g/kg,以水提物浸膏质量计,以水为溶剂;剂量设置参考文献[10]),每组10只。参考文献[11]及本课题组前期实验方法复制CHD大鼠模型:除对照组外,其余各组大鼠均腹腔注射10%水合氯醛溶液(3.5 mL/kg)进行麻醉,连接小动物呼吸机进行机械辅助通气(呼吸频率:80次/min,潮气量:30~40 mL/kg,呼吸时间比:1:1),并进行心电图监护。大鼠经左侧开胸后,暴露心脏,辨认并结扎左心室回旋支末梢,直至观察到结扎下方心肌颜色逐渐变为灰白色(即缺血发生)且心电图出现S-T段抬高0.2 mm或者出现增高、增宽的QRS波,即表明结扎成功。缝合切口后,置笼中饲养,并于大鼠大腿肌内注射青霉素钠80万单位(每日1次,连续3 d)以预防感染。假手术组只开胸不结扎,其余操作同上。术后1周,对照组、假手术组、模型组大鼠均灌胃等体积水,各给药组大鼠均灌胃相应药物;每日1次,连续4周。

2.3 心功能检测

于末次给药2 h后,采用彩色多普勒超声诊断仪(探头频率:2.5 MHz)测量各组大鼠的左室舒张末期容积

(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)、每搏量(SV)、左室射血分数(LVEF),观察并记录至少3个心动周期的数据,取其平均值作为检测结果。

2.4 心肌组织CRP、IL-1 β 、ET-1、IFN- γ 水平检测

取缺血区心肌组织(对照组和假手术组大鼠取对应左心室心尖部分组织,下同)50 mg,加入4℃生理盐水适量,超声(功率:250 W,频率:20 kHz)匀浆,于4℃下以4 000 r/min离心10 min,取上清液,置于-20℃低温保存,待检。采用ELISA法以酶标仪检测各组大鼠心肌组织中CRP、IL-1 β 、ET-1、IFN- γ 水平。严格按照相应试剂盒说明书操作。

2.5 心肌组织形态学观察

取缺血区心肌组织适量,以生理盐水洗净,置于4%多聚甲醛溶液中固定24 h,常规乙醇梯度脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片(厚度约5 μ m),经脱蜡、复水后,行苏木精-伊红(HE)染色、乙醇梯度脱水、二甲苯透明,以中性树脂封片后,使用显微镜观察各组大鼠心肌组织形态学特征并拍照。

2.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用Tukey's或Dunnett's *t*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 壮通饮水提物对大鼠心功能的影响

与对照组比较,模型组大鼠LVEDV、LVESV均显著升高,SV、LVEF均显著下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而假手术组大鼠上述指标与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较,阳性组大鼠LVEDV、LVESV,壮通饮水提物中、高剂量组大鼠LVEDV以及壮通饮水提物各剂量组大鼠LVESV均显著降低,阳性组大鼠SV、LVEF,壮通饮水提物各剂量组大鼠SV以及壮通饮水提物中、高剂量组大鼠LVEF均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表1。

表1 各组大鼠心功能检测结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 1 Determination results of cardiac function of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	LVEDV, mL	LVESV, mL	SV, mL	LVEF, %
对照组	4.16 \pm 0.35	0.51 \pm 0.07	3.26 \pm 1.12	0.78 \pm 0.06
假手术组	4.32 \pm 0.37	0.62 \pm 0.16	3.38 \pm 1.15	0.67 \pm 0.14
模型组	6.18 \pm 0.86 [*]	5.09 \pm 0.34 ^{**}	0.98 \pm 0.12 [*]	0.32 \pm 0.15 [*]
阳性组	4.65 \pm 0.43 [*]	0.57 \pm 0.14 ^{##}	3.22 \pm 1.02 [*]	0.72 \pm 0.07 [*]
壮通饮水提物低剂量组	5.02 \pm 0.47	0.92 \pm 0.26 [*]	2.43 \pm 0.22 [*]	0.42 \pm 0.18
壮通饮水提物中剂量组	4.62 \pm 0.39 [*]	0.55 \pm 0.12 ^{##}	3.17 \pm 0.98 [*]	0.76 \pm 0.04 [*]
壮通饮水提物高剂量组	4.64 \pm 0.41 [*]	0.68 \pm 0.18 [*]	3.08 \pm 0.94 [*]	0.56 \pm 0.19 [*]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. model group, ^{*} $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

3.2 壮通饮水提取物对大鼠心肌组织 CRP、IL-1 β 、ET-1、IFN- γ 水平的影响

与对照组比较,模型组大鼠心肌组织 CRP、IL-1 β 、ET-1、IFN- γ 水平均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$);而假手术组大鼠上述指标与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较,阳性组及壮通饮水提取物各剂量组大鼠上述指标均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表 2。

表 2 各组大鼠心肌组织 CRP、IL-1 β 、ET-1、IFN- γ 水平检测结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 2 Determination results of the levels of CRP, IL-1 β , ET-1 and IFN- γ in myocardial tissue of rats in each group($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	CRP, pg/mL	IL-1 β , pg/mL	ET-1, pg/mL	IFN- γ , pg/mL
对照组	36.48 \pm 15.23	68.12 \pm 14.33	90.11 \pm 6.48	46.38 \pm 3.48
假手术组	46.23 \pm 18.21	74.29 \pm 18.69	101.11 \pm 7.89	42.19 \pm 3.21
模型组	183.26 \pm 31.36**	248.21 \pm 26.18**	321.25 \pm 17.24**	207.15 \pm 11.19**
阳性组	52.14 \pm 20.84 ^{##}	79.33 \pm 23.01 ^{##}	127.68 \pm 12.39 [#]	58.16 \pm 4.76 [#]
壮通饮水提取物低剂量组	88.12 \pm 28.58 [#]	89.11 \pm 23.54 ^{##}	117.02 \pm 13.68 [#]	102.44 \pm 10.85 [#]
壮通饮水提取物中剂量组	59.25 \pm 24.33 ^{##}	76.45 \pm 20.14 ^{##}	108.57 \pm 9.73 ^{##}	52.36 \pm 4.29 ^{##}
壮通饮水提取物高剂量组	67.11 \pm 26.54 ^{##}	82.11 \pm 22.38 ^{##}	124.32 \pm 11.36 [#]	81.14 \pm 9.25 [#]

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

Note: vs. control group, ** $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$,

^{##} $P < 0.01$

3.3 壮通饮水提取物对大鼠心肌组织形态学特征的影响

对照组和假手术组大鼠心肌纤维结构清晰,排列规则,界限分明,染色均匀,细胞核清晰可见,未见渗液或炎症细胞浸润。模型组大鼠心肌组织染色不均,心肌纤维排列紊乱,可见断裂和淡染,局部出现溶解、坏死、渗出、肿胀等现象,并伴有炎症细胞浸润。与模型组比较,阳性组和壮通饮水提取物各剂量组大鼠心肌纤维溶解、坏死、渗出等症状均有不同程度的减轻,炎症细胞浸润均有所减少,详见图 1。

4 讨论

CHD 是由于冠状动脉病变、心脏血液供应不足、心肌组织缺血缺氧等因素所致的心功能受损,其中冠状动脉粥样硬化是该症最主要的致病因素;由于心肌组织缺血缺氧,导致代谢产物滞留,不仅会对心肌纤维造成损伤,还会对为心肌纤维供血的微细血管造成损害^[12]。冠状动脉以粥样硬化病变多见,其发生机制与氧化应激、炎症反应、脂质沉积等有关,一般认为与上述因素共同作用有关^[13]。因此,有效防治冠状动脉粥样硬化可作为 CHD 临床治疗的有效途径之一。

CHD 致心肌缺血很大程度上归因于心脏微细血管舒缩功能紊乱^[14]。ET-1 由心肌细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞等合成、分泌,具有很强的促血管平滑肌收缩作用,是调节血管舒缩功能的重要因子^[1-2]。作为判断 CHD 严重程度和冠状动脉狭窄程度的新标志物,ET-1 受到了学者的广泛关注^[15]。有研究指出,炎症反应及相

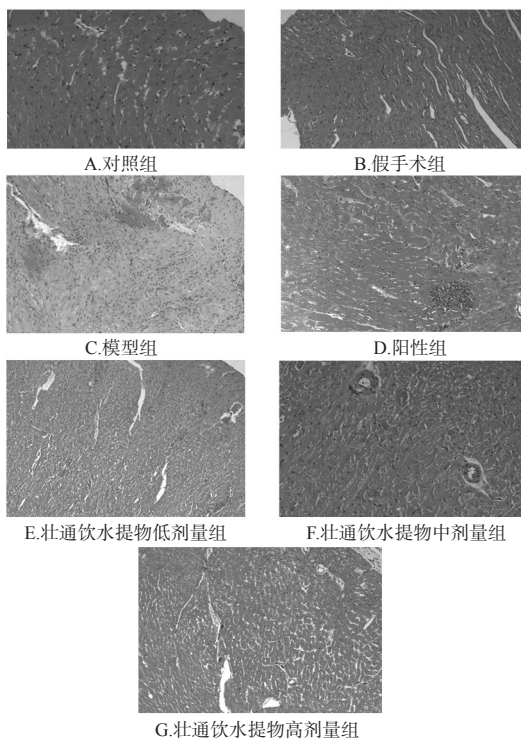


图 1 各组大鼠心肌组织形态学特征显微图(HE 染色, $\times 200$)

Fig 1 Micrographs of morphological characteristics of myocardial tissue of rats in each group (HE staining, $\times 200$)

关炎症因子可上调血管 ET-1 的表达,其中 CRP 和 IFN- γ 均可刺激心肌细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞分泌 ET-1,可引起血管收缩、痉挛,加重心肌组织缺血缺氧^[16]; IL-1 β 是一种促炎因子,主要由巨噬细胞、淋巴细胞或肥大细胞分泌,在募集白细胞、增加毛细血管壁通透性等方面具有积极作用,其水平的上升也可引起 ET-1 表达的增加^[17]。此外,为排除手术的不利影响,本研究同时设定了对照组和假手术组。结果显示,与对照组比较,模型组大鼠心功能指标出现异常,且心肌纤维排列紊乱,可见断裂和淡染、溶解、坏死、渗出、肿胀等现象,并伴有炎症细胞浸润,提示 CHD 致心肌缺血损害了大鼠的心泵功能;而假手术组大鼠上述指标与对照组比较无明显差异,提示手术操作不会对大鼠相关指标造成影响。此外,ELISA 检测结果显示,模型组大鼠心肌组织 CRP、IL-1 β 、IFN- γ 水平均显著升高,ET-1 水平也随之升高,提示大鼠血管收缩明显增强。升高的 ET-1 可反馈性地加重心肌局部组织的缺血缺氧,形成恶性循环,进而加重疾病进展^[3]。由此可见,恢复血管的正常舒缩功能以恢复血液供应可能是 CHD 的治疗靶点之一。

壮通饮由扶芳藤、参三七、黄花倒水莲等 3 味广西特色壮药配伍而成。其中,扶芳藤壮名“Gaeuciengaen”,别名“岩青杠”“万年青”“爬墙虎”等,具有补肾强筋、通经活血的功效,能明显降低全血比黏度,改善微循环;参三

七壮名“Gosamcaet”,别名“田七”“山漆”“金不换”“血参”等,具有活血止血、化瘀止痛、补益肝肾等功效,是最为常用的活血化瘀壮药;黄花倒水莲壮名“Gosinhvahenj”,别名“黄花参”“鸡仔树”“黄花远志”等,具有活血止血、祛湿解毒、补虚消肿的功效以及抗应激损伤的作用,也是常用的活血化瘀壮药^[18]。壮通饮用于心脑血管疾病的治疗效果较好,但对其具体起效机制的相关研究较少。复方丹参滴丸由丹参、三七、冰片等药材组成,具有活血化瘀、理气止痛之功效,且具有用量小、作用强、疗效好、不良反应少的优点,是临床常用的中药制剂,广泛用于CHD、心绞痛、心力衰竭等疾病的治疗,故本研究将其作为阳性对照^[19]。同时,考虑到该方多以水煎剂给药,故本研究以壮通饮水提物为受试药物,初步考察了该方对CHD模型大鼠心功能以及CRP、IFN- γ 、IL-1 β 、ET-1水平的影响。结果显示,低、中、高剂量的壮通饮均可不同程度地改善CHD模型大鼠的心功能,减轻其心肌纤维溶解、坏死、炎症细胞浸润等症状,且与模型组比较,阳性组大鼠LVEDV、LVESV和CRP、IFN- γ 、IL-1 β 、ET-1水平,壮通饮水提物中、高剂量组大鼠LVEDV,壮通饮水提物各剂量组大鼠LVESV和CRP、IFN- γ 、IL-1 β 、ET-1水平均显著降低;阳性组大鼠SV、LVEF,壮通饮水提物各剂量组大鼠SV以及壮通饮中、高剂量组大鼠LVEF均显著升高,提示壮通饮水提物对CHD模型大鼠具有一定的改善作用。此外本研究还发现,壮通饮水提物不同剂量对上述指标的影响并不存在量效关系,可能与低剂量药效不足而高剂量难以重复吸收利用等因素有关^[20],其具体用药剂量尚有待进一步确认。

综上所述,壮通饮水提物可通过作用于炎症环节而降低ET-1水平,从而改善CHD模型大鼠的血管舒缩功能,恢复其心肌组织血液供应,改善其心功能。但本研究尚未对模型大鼠的血液流变学指标进行探讨,故后续研究将进一步予以完善。

参考文献

- [1] ROCHA NP, COLPO GD, BRAVO-ALEGRIA J, et al. Exploring the relationship between endothelin-1 and peripheral inflammation in multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2018. DOI:10.1016/j.jneuroim.2018.11.007.
- [2] MIYAUCHI T, SAKAI S. Endothelin and the heart in health and diseases[J]. *Peptides*, 2019. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.10.002.
- [3] 田小超,孙冠婴,何伟亮,等.葶苈生脉方对充血性心力衰竭大鼠ET-1、NO/NOS的影响[J].河北中医药学报, 2018,33(5):4-6,20.
- [4] 梁科,许峰,赵伟.不同剂量瑞舒伐他汀对外周动脉粥样硬化症患者踝肱指数及超敏C反应蛋白的影响[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(12):1624-1626.
- [5] 韩永丽,吴松,陈松,等.电针内关预处理对心肌缺血再灌注模型大鼠TNF- α 、IL-1 β 与MKK3/6-p38MAPK通路的影响[J].辽宁中医杂志,2018,45(12):2645-2648.
- [6] YAO Y, JEYANATHAN M, HADDADI S, et al. Induction of autonomous memory alveolar macrophages requires T cell help and is critical to trained immunity[J]. *Cell*, 2018,175(6):1634-1650.
- [7] 陈晓锋,曾祥发.壮通饮对内源性神经干细胞的研究进展[J].陕西中医,2013,34(4):504-505.
- [8] 陈晓锋,王婧婧.壮通饮治疗恢复期脑梗死60例临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(8):959-960.
- [9] 刘燕平,黄岑汉.壮通饮治疗浊脂瘀阻型高脂血症56例[J].陕西中医,2009,30(2):169-170.
- [10] 黄娟萍,罗裕,江力,等.中药药动学研究中给药剂量的现状分析[J].中国药理学杂志,2012,47(21):1685-1689.
- [11] 张世田,庞路路,唐汉庆,等.大鼠心肌缺血模型制备方法的比较及改进浅析[J].中国比较医学杂志,2017,27(7):98-101.
- [12] 王祖刚.活血化瘀法治疗冠心病20例服药前后血乳酸指标的观察[J].光明中医,2003,18(1):36-37.
- [13] 张世田,唐汉庆,黄岑汉,等.氧化应激、炎症与冠状动脉粥样硬化关系的研究进展[J].右江医学,2017,45(2):235-239.
- [14] 董武松,李馨欣,杨俊.内皮素1在心血管系统中的作用[J].国际心血管病杂志,2012,39(3):153-156.
- [15] CHEN J, CHEN MH, GUO YL, et al. Plasma big endothelin-1 level and the severity of new-onset stable coronary artery disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(2):126-135.
- [16] 揭育丽,唐兰芬.缺氧缺血新生大鼠脑组织中氧自由基脂类含量的变化[J].中国热带医学,2005,5(9):1818-1820.
- [17] GONG Z, ZHAO S, ZHOU J, et al. Curcumin alleviates DSS-induced colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production[J]. *Mol Immunol*, 2018. DOI:10.1016/j.molimm.2018.09.004.
- [18] 梁启成,钟鸣.中国壮药学[M].南宁:广西民族出版社,2005:270、400、432.
- [19] 李倩.复方丹参滴丸研究进展及临床应用[J].中华中医药杂志,2018,33(7):2989-2991.
- [20] 孙平良,耿曙光,袁代解,等.安肠汤对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜组织中内源性代谢物的影响[J].中医杂志,2016,57(19):1678-1683.

(收稿日期:2019-01-11 修回日期:2019-06-10)

(编辑:张元媛)