

丹参素钠对麻醉犬心肌耗氧量的影响

沈 阳¹, 栾 洁², 张 术², 王申东¹, 张 川³, 汪家春² (1. 上海市儿童医院, 上海 200040; 2 海军医学研究所, 上海 200433; 3 第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 目的 观察丹参素钠静注对麻醉犬心肌耗氧量的影响。方法 采用心导管法检测冠状静脉窦血样及动脉血氧等指标, 研究丹参素钠对缺血心肌的作用。结果 给药后 5 min 到 120 min 的各时间点, 丹参素钠可明显增加麻醉犬心输出量、冠脉流量; 降低冠脉阻力; 降低总外周阻力; 明显降低心肌氧摄取率, 与生理盐水组比较有显著差异, 作用强度与剂量有一定的量效关系。结论 丹参素钠对心肌缺血损伤具有一定预防治疗作用。

[关键词] 丹参素钠; 血流动力学; 心肌耗氧量; 犬

[中图分类号] R 96 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)06-0440-05

Effect of Sodium danshensu on oxygen consumption in anesthetized dogs

SHEN Y ang¹, LUAN J ie², ZHANG Su², WANG Shen-dong¹, ZHANG Chuan³, WANG J ia-chun² (1. Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200040, China; 2 Naval Medical Research Institute of PLA, Shanghai 200433, China; 3 School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Sodium danshensu on myocardial oxygen consumption in dogs. **Methods** The parameters including coronary blood flow, myocardial oxygen consumption and myocardial oxygen uptake rate in normal anaesthetic dogs were used to study the effects of Sodium danshensu on ischemic myocardium. **Results** Cardiac output and coronary blood flow were increased significantly and myocardial oxygen uptake rate and myocardial oxygen consumption were remarkably decreased in the periods of 5 min to 120 min when Sodium danshensu given to dogs, which had difference with that of normal saline group ($P < 0.01$).

Conclusion Sodium danshensu had protective effects on the ischemic myocardium.

[Keywords] Sodium danshensu; hemodynamics; myocardium oxygen consumption; dog

缺血性心脏病 (ischemic heart disease, HD) 是由于心脏冠脉循环改变, 引起冠脉血流之间不平衡而导致的心肌损害。无论在发达国家, 还是在发展中国家均是重要的致残性和致死性疾病, 它严重威胁人类的健康。血流动力学改变在其发病机制中起重要作用, 冠状动脉供血减少, 心肌耗氧量增加, 冠脉痉挛等均可造成心肌缺血、缺氧, 致使心肌细胞代谢紊乱, 心肌收缩、舒张功能障碍等诱发心绞痛。故认为改善冠状动脉血流、降低心肌耗氧量是治疗缺血性心脏病的基本措施之一。丹参为唇形科植物丹参 (*Sabia miltiorrhiza* Bunge) 的干燥根, 其味苦, 性微寒, 归心、肝二经。具有祛瘀止痛, 活血通经, 清心除烦之功效, 是常用的活血化瘀中药。分离丹参水提液, 可得到 D-(+)- β -(3,4-二羟基苯基)乳酸, 它是一种游离酸, 不稳定, 故将其制成钠盐, 称为丹参素钠。丹参素钠为丹参的主要活性成分, 在丹参的

水溶性部分中含量较高, 具有预防、治疗多种疾病的作用。本研究旨在系统论证丹参素在心肌缺血性疾病上的治疗作用, 为其临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料 实验动物: 健康杂种犬, 由海军医学研究所实验动物中心提供。实验动物生产许可证号: SCXK(军)2007-011; 实验动物使用许可证号: SYXK(军)2007-025。雌雄兼用, 体重: 10~14 kg, 丹参素钠 (第二军医大学药学院, 批号: 080718-5-2); 注射用丹参多酚酸盐 (上海绿谷制药有限公司, 批号: 080601 和 080902); 丹参注射液 (上海中西制药有限公司, 批号: 080701)。Powerlab/8sp (ML785/8s AD Instarumens, 澳大利亚); DH-1831 型血气酸碱分析 (南京分析仪器厂); SC-600 型双气压呼吸机 (上海医疗设备厂); ALC-BFS 血流仪 (上海奥尔科特生物科技有限公司); ALC-IP900 可控静脉注射推进器 (上海奥尔科特生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 每组 6 只犬, 随机分 6 组, 生理

[作者简介] 沈 阳 (1963-), 男, 副主任药师。Tel (021) 62474880
E-mail shenyang@medmail.com.cn

[通讯作者] 汪家春。Tel (021) 81883188 E-mail wang.jk@online.sh.cn

盐水组 2 ml/kg 丹参注射液组 2 ml/kg 多酚酸组 20 mg/kg 低剂量组 2 mg/kg 中剂量组 4 mg/kg 高剂量组 8 mg/kg

1.2.2 实验方法 参照刘建勋等方法^[1-4],犬静脉注射 3%戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉,气管插管,心导管插入冠状静脉窦,固定。同步抽取冠状窦及股动脉血标本(0.5%肝素抗凝),用血气分析仪测定 pO₂, pH, 换算成动脉和静脉血氧含量。静滴给予溶剂对照 2 ml/kg 注射用丹参多酚酸盐 20 mg/kg 丹参注射液 2 ml/kg 及受试药丹参素钠 2.4.8 mg/kg 各组均在 30 min 以内以 ALC-IP900 可控静脉注射推进器恒速滴注完毕。分析给药前及给药后 5~120 min 时动脉和静脉血气,并观察 0~120 min 时平均血压和心输出量,计算给药前,给药后 5~120 min 心肌耗氧量指标。公式为:心肌耗氧量 [ml/(min·100g)] = 冠脉血流量 ml/(min·100g) × (动脉血氧 ml% - 冠状窦血氧 ml%); 心肌氧摄取率 (%) = (动脉血氧 ml% - 冠状窦血氧 ml%) / 动脉血氧 ml%; 体循环总外周阻力 (TPR, dyn·s·cm⁻⁵) = 平均动脉压 [MAP

(kPa)] × 80 / 心输出量 [CO(L/min)] (= 平均动脉压 [MAP(mmHg)] × 10 / 心输出量 [CO(L/min)]); 冠脉阻力 [kPa/(ml·min)] = 平均动脉压 [MAP(kPa)] / 冠脉流量 (ml·min)。

1.3 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm SD$ 表示,采用 SPSS 13.0 软件进行方差分析。

2 结果

2.1 丹参素钠对麻醉犬心肌氧摄取率的影响 丹参素钠中、高剂量组静注后可显著降低心肌氧摄取率。降低率与溶剂对照组同时间点相比,中剂量组在 60 min 时有显著性差异 ($P < 0.05$);高剂量组从 15 min 起有显著差异,30 至 90 min 与溶剂对照组比均有非常显著降低 ($P < 0.01$),120 min 时仍有显著差异;阳性对照药丹参注射液注射液从 5 min 至 30 min 均可显著降低心肌氧摄取率 ($P < 0.05$);另一阳性对照注射用丹参多酚酸盐组与丹参素钠小剂量组虽有降低,但与溶剂对照组相比无显著性差异。(结果见表 1)。

表 1 丹参素钠对犬心肌氧摄取率 (%) 的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

组别	给药前 (0 min)	给药后					
		5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
溶剂对照 (2 ml/kg)	79.0 ± 9.13	80.9 ± 8.34 (2.60 ± 2.52)	80.2 ± 8.39 (1.64 ± 1.99)	80.2 ± 8.78 (1.64 ± 1.66)	80.5 ± 8.15 (2.02 ± 2.27)	80.4 ± 7.07 (2.16 ± 6.00)	81.9 ± 6.88 (4.06 ± 4.08)
丹参注射液 (2 ml/kg)	81.2 ± 4.67	76.9 ± 5.15 (-5.26 ± 3.33) ¹⁾	73.9 ± 6.86 (-9.06 ± 5.65) ²⁾	75.0 ± 6.60 (-7.57 ± 7.17) ¹⁾	76.4 ± 6.90 (-5.92 ± 7.43)	77.0 ± 6.95 (-5.08 ± 7.92)	77.4 ± 6.40 (-4.52 ± 8.01)
多酚酸盐 (20 mg/kg)	79.6 ± 5.58	80.1 ± 5.44 (0.63 ± 1.57)	80.8 ± 5.86 (1.67 ± 5.75)	80.9 ± 6.94 (1.68 ± 6.62)	80.8 ± 6.62 (1.77 ± 8.41)	79.9 ± 7.11 (0.43 ± 6.93)	81.1 ± 5.65 (2.06 ± 6.33)
丹参素钠 (2 mg/kg)	81.9 ± 6.98	79.4 ± 8.10 (-3.27 ± 1.88)	77.7 ± 9.21 (-5.37 ± 3.32)	76.3 ± 10.16 (-7.18 ± 4.64)	75.9 ± 9.19 (-7.56 ± 3.56)	78.5 ± 3.83 (-3.85 ± 5.85)	77.1 ± 6.19 (-5.84 ± 2.57)
丹参素钠 (4 mg/kg)	84.6 ± 5.45	82.1 ± 4.82 (-2.79 ± 6.10)	81.1 ± 4.12 (-3.96 ± 5.37)	79.2 ± 3.99 (-6.20 ± 5.15)	76.6 ± 4.37 (-9.37 ± 2.72) ¹⁾	76.9 ± 4.48 (-8.90 ± 6.51)	78.9 ± 3.72 (-6.38 ± 7.87)
丹参素钠 (8 mg/kg)	81.9 ± 3.18	78.9 ± 4.15 (-3.64 ± 5.91)	75.8 ± 3.58 (-7.44 ± 2.99) ¹⁾	73.0 ± 3.45 (-10.95 ± 2.97) ²⁾	71.9 ± 5.36 (-12.18 ± 6.30) ²⁾	72.4 ± 5.67 (-11.70 ± 4.73) ²⁾	75.0 ± 6.55 (-8.56 ± 5.43) ¹⁾

注: 括号中的数据为变化百分数 (%). ¹⁾ $P < 0.05$ ²⁾ $P < 0.01$ 与溶剂对照组比较

2.2 丹参素钠对麻醉犬冠脉流量的影响 丹参素钠各剂量组可增加冠脉流量;增加率与溶剂对照组同时间点相比,小剂量组从 15 min 起差异显著 ($P < 0.05$),30 min 差异非常显著 ($P < 0.01$);中剂量组从 15~60 min 差异非常显著 ($P < 0.01$);高剂量组从 5 min 起即有显著差异 ($P < 0.05$),15~120 min 差异均非常显著 ($P < 0.01$)。阳性对照药丹参注射液组也可明显增加冠脉流量,15 min 和 90 min 差异显著 ($P < 0.05$),30~60 min 差异非常显著 ($P < 0.01$);注射用丹参多酚酸盐组从 15~60 min 增加率与溶剂对照组同时间点相比差异非常显著 ($P < 0.01$)。(结果见表 2)。

2.3 丹参素钠对麻醉犬冠脉阻力的影响 丹参素钠各剂量组可显著降低冠脉阻力,降低率与溶剂对照组同时间点相比,低剂量组 30 min 时差异显著 ($P < 0.05$);中剂量组 30 min 时差异非常显著 ($P < 0.01$),60 min 时仍有显著差异 ($P < 0.05$);高剂量组 15~60 min 差异均非常显著 ($P < 0.01$)。阳性对照药丹参注射液组可明显降低冠脉阻力,在 15 min 时差异显著 ($P < 0.05$),30 min 差异非常显著 ($P < 0.01$);注射用丹参多酚酸盐组冠脉阻力降低率与溶剂对照组同时间点相比,15~60 min 差异非常显著 ($P < 0.01$) (结果见表 3)。

2.4 丹参素钠对麻醉犬心输出量的影响 丹参素

钠可增加犬心输出量, 心输出量变化率与溶剂对照组同时间点相比, 低剂量组 30 min 差异显著 ($P < 0.05$); 中剂量组 30~60 min 差异非常显著 ($P < 0.01$), 90 min 时差异显著 ($P < 0.05$); 高剂量组 5 min 时差异显著 ($P < 0.05$), 15~90 min 时差异非

常显著 ($P < 0.01$)。阳性对照丹参注射液组 15、60 min 显著增加心输出量 ($P < 0.05$), 30 min 差异非常显著 ($P < 0.01$); 注射用丹参多酚酸盐组 15、90 min 差异显著, 30~60 min 差异非常显著 ($P < 0.01$) (结果见表 4)。

表 2 丹参素钠对犬冠脉流量 (ml/min) 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	给药前 (0 min)	给药后					
		5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
溶剂对照 (2 ml/kg)	23.8 ± 4.0	22.2 ± 2.9 (-6.2 ± 7.2)	21.7 ± 4.3 (-9.1 ± 8.0)	21.5 ± 3.4 (-9.3 ± 6.8)	19.9 ± 3.0 (-15.6 ± 10.8)	19.8 ± 4.9 (-17.5 ± 10.5)	18.9 ± 4.9 (-21.5 ± 10.1)
丹参注射液 (2 ml/kg)	19.4 ± 3.1	20.7 ± 3.5 (8.0 ± 20.9)	22.3 ± 5.0 (14.7 ± 15.4) ¹⁾	28.6 ± 3.3 (48.6 ± 13.0) ²⁾	26.4 ± 5.2 (36.6 ± 23.0) ²⁾	24.5 ± 5.7 (27.9 ± 28.8) ¹⁾	20.8 ± 2.3 (9.2 ± 19.3)
多酚酸盐 (20 mg/kg)	19.0 ± 3.4	20.5 ± 3.3 (8.8 ± 6.2)	23.9 ± 2.9 (27.3 ± 13.8) ²⁾	27.7 ± 2.1 (49.0 ± 21.2) ²⁾	27.5 ± 2.0 (47.7 ± 18.8) ²⁾	20.9 ± 5.1 (13.0 ± 30.8)	18.5 ± 3.8 (0.0 ± 27.3)
丹参素钠 (2 mg/kg)	23.4 ± 6.8	23.6 ± 6.5 (1.6 ± 2.7)	26.2 ± 6.8 (13.1 ± 7.6) ¹⁾	28.1 ± 6.5 (22.7 ± 11.8) ²⁾	25.0 ± 8.0 (8.1 ± 21.5)	24.5 ± 6.9 (6.6 ± 19.5)	21.8 ± 6.2 (-5.1 ± 19.8)
丹参素钠 (4 mg/kg)	23.5 ± 5.2	23.6 ± 6.6 (-1.1 ± 7.0)	27.5 ± 6.1 (17.1 ± 3.4) ²⁾	31.3 ± 3.8 (35.8 ± 15.5) ²⁾	31.0 ± 5.4 (33.5 ± 12.8) ²⁾	24.0 ± 5.0 (3.5 ± 15.2)	23.7 ± 6.2 (1.2 ± 15.5)
丹参素钠 (8 mg/kg)	22.5 ± 4.5	25.8 ± 4.5 (15.7 ± 9.0) ¹⁾	30.1 ± 3.4 (36.4 ± 15.7) ²⁾	33.1 ± 3.8 (49.7 ± 13.7) ²⁾	34.2 ± 3.4 (55.1 ± 17.1) ²⁾	32.4 ± 4.4 (47.2 ± 23.4) ²⁾	31.8 ± 4.5 (44.2 ± 21.7) ²⁾

注: 括号中的数据为变化百分数 (%)。¹⁾ $P < 0.05$ ²⁾ $P < 0.01$ 与溶剂对照组比较

表 3 丹参素钠对犬冠脉阻力 [mmHg/(ml·min)] 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	给药前 (0 min)	给药后					
		5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
溶剂对照 (2 ml/kg)	3.77 ± 0.67	3.91 ± 0.73 (5.00 ± 16.92)	4.20 ± 0.93 (11.47 ± 12.72)	4.24 ± 1.36 (11.83 ± 22.27)	3.96 ± 1.18 (7.07 ± 32.83)	3.42 ± 1.61 (-9.29 ± 34.12)	4.29 ± 2.00 (11.65 ± 37.82)
丹参注射液 (2 ml/kg)	5.02 ± 1.24	4.46 ± 0.95 (-9.10 ± 15.51)	4.47 ± 0.99 (-9.48 ± 15.24) ¹⁾	3.32 ± 0.57 (-32.43 ± 9.48) ²⁾	3.54 ± 0.66 (-26.63 ± 19.42)	3.82 ± 0.65 (-20.02 ± 22.46)	4.16 ± 1.08 (-14.85 ± 27.17)
多酚酸盐 (20 mg/kg)	5.05 ± 1.51	4.51 ± 1.39 (-10.93 ± 5.08)	3.66 ± 1.12 (-27.29 ± 13.64) ²⁾	2.87 ± 0.91 (-41.89 ± 17.13) ²⁾	2.59 ± 1.01 (-47.46 ± 20.41) ²⁾	3.75 ± 1.18 (-20.82 ± 33.86)	4.86 ± 1.87 (2.77 ± 49.80)
丹参素钠 (2 mg/kg)	4.25 ± 1.51	3.94 ± 1.45 (-6.46 ± 13.20)	3.96 ± 1.44 (-7.24 ± 8.45)	3.59 ± 1.14 (-14.74 ± 8.46) ¹⁾	3.96 ± 1.66 (-8.30 ± 23.31)	3.84 ± 1.40 (-8.28 ± 25.65)	4.48 ± 1.67 (6.80 ± 28.28)
丹参素钠 (4 mg/kg)	3.63 ± 1.52	4.03 ± 2.12 (7.72 ± 13.00)	3.41 ± 1.63 (-7.32 ± 9.60)	2.76 ± 0.86 (-21.53 ± 11.87) ²⁾	2.43 ± 0.86 (-31.15 ± 14.24) ¹⁾	2.94 ± 1.04 (-16.82 ± 17.10)	3.17 ± 1.30 (-11.36 ± 16.25)
丹参素钠 (8 mg/kg)	4.41 ± 1.05	3.89 ± 0.85 (-11.03 ± 6.88)	3.25 ± 0.73 (-25.77 ± 6.39) ²⁾	2.66 ± 0.88 (-39.00 ± 14.24) ²⁾	2.47 ± 0.57 (-43.51 ± 5.68) ²⁾	2.32 ± 0.63 (-46.10 ± 13.37)	2.58 ± 0.88 (-40.75 ± 15.71)

注: 括号中的数据为变化百分数 (%)。¹⁾ $P < 0.05$ ²⁾ $P < 0.01$ 与溶剂对照组比较

表 4 丹参素钠对犬心输出量 (CO, ml/min) 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	给药前 (0 min)	给药后					
		5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
溶剂对照 (2 ml/kg)	456.2 ± 277.6	385.4 ± 278.1 (-15.6 ± 24.2)	376.4 ± 291.1 (-20.0 ± 20.1)	339.8 ± 260.2 (-29.3 ± 14.8)	309.4 ± 273.6 (-36.7 ± 21.0)	277.0 ± 194.4 (-39.0 ± 16.2)	275.1 ± 182.3 (-36.9 ± 32.4)
丹参注射液 (2 ml/kg)	480.5 ± 242.2	543.3 ± 239.0 (16.9 ± 19.0)	567.3 ± 267.3 (21.4 ± 23.1) ¹⁾	566.9 ± 270.0 (22.1 ± 32.2) ²⁾	460.1 ± 235.0 (-3.5 ± 8.2) ¹⁾	437.3 ± 261.5 (-9.7 ± 20.5)	417.3 ± 276.7 (-15.8 ± 25.6)
多酚酸盐 (20 mg/kg)	645.0 ± 189.2	731.5 ± 212.6 (13.6 ± 4.6)	788.4 ± 239.6 (22.3 ± 8.9) ¹⁾	747.2 ± 219.9 (16.0 ± 5.7) ²⁾	703.4 ± 208.8 (9.3 ± 11.3) ²⁾	631.8 ± 203.7 (-2.3 ± 10.7) ¹⁾	594.4 ± 256.4 (-10.7 ± 13.8)
丹参素钠 (2 mg/kg)	610.3 ± 165.9	619.6 ± 206.2 (0.7 ± 11.2)	625.2 ± 193.8 (2.2 ± 12.5)	638.8 ± 112.3 (6.7 ± 11.0) ¹⁾	537.3 ± 119.6 (-10.8 ± 12.3)	473.0 ± 111.0 (-20.7 ± 18.4)	418.8 ± 119.5 (-30.3 ± 18.3)
丹参素钠 (4 mg/kg)	390.2 ± 46.0	423.3 ± 142.5 (7.4 ± 25.8)	453.6 ± 159.3 (15.0 ± 29.1)	465.2 ± 149.8 (17.4 ± 22.7) ²⁾	396.3 ± 132.2 (0.1 ± 23.0) ²⁾	370.8 ± 137.9 (-6.8 ± 23.9) ¹⁾	354.8 ± 126.2 (-10.6 ± 22.6)
丹参素钠 (8 mg/kg)	458.7 ± 146.3	538.9 ± 122.9 (21.6 ± 20.9) ¹⁾	569.1 ± 140.6 (27.8 ± 20.5) ²⁾	594.2 ± 194.1 (30.5 ± 16.8) ²⁾	614.1 ± 188.3 (35.2 ± 14.0) ²⁾	468.6 ± 142.1 (3.1 ± 8.9) ²⁾	487.1 ± 141.1 (7.8 ± 11.8) ¹⁾

注: 括号中的数据为变化百分数 (%)。¹⁾ $P < 0.05$ ²⁾ $P < 0.01$ 与溶剂对照组比较

2.5 丹参素钠对麻醉犬外周阻力的影响 丹参素钠可显著降低外周阻力, 外周阻力变化率与溶剂对照组同时时间点相比, 低剂量组 30 min 差异显著 ($P < 0.05$); 中剂量组 15 min 差异显著 ($P < 0.05$), 30~60 min 差异非常显著 ($P < 0.01$); 高剂量组 5 min, 90 min 差异显著 ($P < 0.05$), 15~60 min, 120 min

差异非常显著 ($P < 0.01$)。阳性对照丹参注射液组可降低犬外周阻力, 变化率与溶剂对照组比较, 在 5~60 min 时差异非常显著 ($P < 0.05$), 在 15~30 min 时差异非常显著 ($P < 0.01$); 注射用丹参多酚酸盐组 5 min 差异显著 ($P < 0.05$), 15~60 min 差异非常显著 ($P < 0.01$) (结果见表 5)。

表 5 丹参素钠对总外周阻力 (TPR, $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	给药前 (0 min)	给药后					
		5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
溶剂对照 (2 ml/kg)	2 489.0 ± 956.9	3 025.3 ± 1 179.9 (23.3 ± 30.4)	3 313.2 ± 1 348.6 (31.9 ± 26.7)	3 891.8 ± 288.3 (47.3 ± 38.6)	3 749.3 ± 1 833.6 (46.5 ± 36.3)	2 973.1 ± 1 253.5 (23.5 ± 30.0)	3 993.0 ± 636.6 (59.5 ± 66.7)
丹参注射液 (2 ml/kg)	2 599.9 ± 1 423.7	2 040.7 ± 775.7 (-16.1 ± 15.6) ¹⁾	2 106.6 ± 827.4 (-13.6 ± 16.7) ²⁾	2 095.2 ± 886.0 (-13.0 ± 28.6) ²⁾	2 535.8 ± 1 177.3 (0.6 ± 10.8) ¹⁾	2 770.7 ± 1 213.3 (13.4 ± 34.5)	2 782.6 ± 274.1 (11.6 ± 22.6)
多酚酸盐 (20 mg/kg)	1 675.6 ± 722.9	1 423.0 ± 579.1 (-14.6 ± 7.5) ¹⁾	1 281.9 ± 594.1 (-23.7 ± 17.7) ²⁾	1 241.1 ± 609.6 (-26.5 ± 18.8) ²⁾	1 201.6 ± 607.5 (-29.9 ± 25.0) ²⁾	1 384.3 ± 607.8 (-15.4 ± 25.0)	1 718.7 ± 764.5 (4.3 ± 27.3)
丹参素钠 (2 mg/kg)	1 648.6 ± 353.8	1 579.1 ± 445.9 (-4.8 ± 14.7)	1 694.2 ± 367.4 (3.0 ± 6.8)	1 618.2 ± 381.0 (-1.5 ± 13.6) ¹⁾	1 749.0 ± 255.4 (8.0 ± 14.0)	1 955.6 ± 179.7 (21.6 ± 17.4)	2 323.6 ± 212.6 (46.7 ± 36.8)
丹参素钠 (4 mg/kg)	2 176.7 ± 444.8	2 207.3 ± 449.5 (2.9 ± 22.5)	2 124.4 ± 524.5 (-1.7 ± 21.7) ¹⁾	2 018.4 ± 604.3 (-7.9 ± 18.2) ²⁾	2 061.4 ± 725.3 (-6.3 ± 21.7) ²⁾	2 141.5 ± 998.6 (-4.3 ± 27.8)	2 344.0 ± 118.9 (5.2 ± 32.5)
丹参素钠 (8 mg/kg)	2 550.5 ± 1 366.5	2 074.9 ± 768.4 (-14.0 ± 12.3) ¹⁾	1 964.6 ± 821.7 (-19.9 ± 11.8) ²⁾	1 684.5 ± 706.8 (-27.8 ± 23.1) ²⁾	1 648.4 ± 842.2 (-34.1 ± 15.9) ²⁾	1 900.5 ± 1 026.6 (-23.7 ± 19.3) ¹⁾	1 962.4 ± 051.1 (-21.6 ± 19.5) ²⁾

注: 括号中的数据为变化百分数 (%)。¹⁾ $P < 0.05$ ²⁾ $P < 0.01$ 与溶剂对照组比较

2.6 丹参素钠对麻醉犬心肌耗氧量的影响 丹参素钠低、高剂量组静注后心肌耗氧量同溶剂对照组相比无显著性差异 ($P > 0.05$); 阳性对照注射用丹

参多酚酸盐组从 15~60 min 耗氧量与空白组相比显著升高 ($P < 0.01$), 丹参注射液和丹参素钠中剂量 30 min 也有显著增加 ($P < 0.05$) (结果见表 6)。

表 6 丹参素钠对犬心肌耗氧量 [$\text{ml}/(\text{min} \cdot 100 \text{g})$] 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	给药前 (0 min)	给药后					
		5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
溶剂对照 (2 ml/kg)	135.7 ± 58.5	134.0 ± 44.4 (3.60 ± 16.19)	130.6 ± 46.3 (-0.38 ± 11.10)	131.4 ± 46.2 (1.01 ± 16.70)	116.1 ± 37.6 (-8.57 ± 21.18)	119.8 ± 48.4 (-8.45 ± 22.71)	123.7 ± 49.2 (-5.46 ± 21.95)
丹参注射液 (2 ml/kg)	109.9 ± 39.4	110.7 ± 26.7 (3.88 ± 15.90)	114.3 ± 37.7 (5.68 ± 18.28)	147.4 ± 35.9 (37.64 ± 13.86) ¹⁾	134.0 ± 31.4 (26.43 ± 24.33)	127.6 ± 22.8 (22.55 ± 30.23)	113.6 ± 19.9 (9.33 ± 26.95)
多酚酸盐 (20 mg/kg)	185.8 ± 26.0	104.4 ± 33.9 (21.85 ± 16.14)	124.1 ± 19.7 (50.57 ± 28.32) ²⁾	143.5 ± 32.5 (71.79 ± 28.22) ²⁾	137.0 ± 11.8 (67.98 ± 33.27) ²⁾	101.3 ± 25.8 (23.83 ± 40.00)	93.30 ± 18.9 (13.12 ± 26.21)
丹参素钠 (2 mg/kg)	120.2 ± 52.2	115.4 ± 57.0 (-6.20 ± 8.90)	124.5 ± 63.8 (1.00 ± 16.35)	136.7 ± 67.3 (11.30 ± 17.34)	119.4 ± 65.5 (-3.09 ± 25.25)	121.1 ± 49.6 (4.71 ± 28.48)	103.8 ± 42.6 (-9.42 ± 29.85)
丹参素钠 (4 mg/kg)	149.0 ± 44.8	149.6 ± 44.8 (0.48 ± 16.73)	176.2 ± 51.2 (18.83 ± 17.59)	197.7 ± 44.7 (36.28 ± 21.57) ¹⁾	181.0 ± 42.8 (23.96 ± 15.54)	139.5 ± 25.1 (-1.85 ± 20.33)	142.8 ± 30.1 (-0.32 ± 20.57)
丹参素钠 (8 mg/kg)	113.7 ± 55.6	123.0 ± 48.2 (13.35 ± 21.03)	138.3 ± 73.0 (21.85 ± 14.18)	141.0 ± 59.6 (27.98 ± 16.16)	146.9 ± 65.8 (33.59 ± 21.20)	138.5 ± 48.4 (30.49 ± 27.98)	151.7 ± 66.7 (39.40 ± 30.49)

注: 括号中的数据为变化百分数 (%)。¹⁾ $P < 0.05$ ²⁾ $P < 0.01$ 与溶剂对照组比较

3 讨论

随着我国社会老龄化进程和人类生活方式的改变, 以冠心病为主的心血管疾病发病率日趋增高, 中国将成为一个冠心病发病大国。因此, 加强治疗冠心病的药物研究具有重要的社会和经济意义。丹参素是中药唇形科植物丹参的主要水溶性成分, 化学

名称为 D-(+)-β-(3,4-二羟基苯基)乳酸。郑若云等^[5-8]研究丹参水提取物 (主要成分为丹参素) 对动物实验性心肌缺血的保护作用, 结果表明丹参素对实验性心肌缺血有明显的保护作用, 且对缺血再灌注诱发的心律失常具有一定的保护作用。本文采用犬作为实验动物, 观察丹参素钠对犬心肌代谢的影响。我们的实验结果显示: 丹参素钠可明显

增加麻醉犬冠脉流量,增加心输出量,可明显降低心肌氧摄取率,降低冠脉阻力和外周阻力。说明丹参素钠对心肌缺血损伤的预防治疗作用主要是通过增加心输出量、冠脉流量,降低冠脉阻力及体循环总外周阻力,改善缺血区血供,改善缺血心肌的血流变而产生作用的;并非通过降低心肌耗氧量途径。

综上所述,丹参素钠虽不能显著降低心肌耗氧量,但能通过增加冠脉流量、降低心肌氧摄取率,增加心肌供血,改善心肌氧供而起到保护心肌作用。

【参考文献】

[1] 卫生部药政管理局 [M]. 中药新药研究指南 (药学 药理学 毒理学), 中华人民共和国.

[2] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 第二版, 人民卫生出版社, 1982: 179, 804, 830, 1113

[3] 刘建勋, 马晓斌, 尚晓泓, 等. 地奥心血康对麻醉犬及清醒兔急性心肌梗死的影响 [J]. 新药与临床, 1994, 13(3): 140.

[4] 刘建勋, 徐立, 尚晓泓, 等. 地奥心血康对犬心肌缺血及血流动力学的影响 [J]. 新药与临床, 1994, 13(3): 136.

[5] 郑若云, 方三曼, 韩宝铭, 等. 丹参水提取物对化学引起大白鼠心肌缺血的保护作用 [J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(10): 609.

[6] 江文德, 陈玉华, 王迎平, 等. 丹参素及另两种水溶性丹参成分抗心肌缺血和对冠状动脉作用的研究 [J]. 上海第一医学院学报, 1982, 9(1): 13

[7] 唐立辉, 王孝铭, 梁殿权, 等. 丹参素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 1989, 5(2): 65

[8] 乐小勇, 陈春林, 马梁, 等. 丹参素对大鼠肥厚左心室缺血再灌注损伤诱发的心律失常的影响 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(6): 461

[收稿日期] 2010-08-30
[修回日期] 2010-10-19

(上接第 439 页)

有钙拮抗作用,且具有明显的抗自由基、抗氧化作用,有调节代谢紊乱、阻止平滑肌细胞增殖及抑制心肌细胞凋亡等作用。因此,卡维地洛不仅具有较好的降压作用,而且能够逆转心血管重构,有利于心力衰竭、心肌梗死、动脉粥样硬化、血管再狭窄等疾病的治疗^[4-6]。本研究中 Beagle 犬给药 HR0905 后血

压未出现统计学上的明显下降,可能与本试验系统所用动物为正常犬而非模型犬有关,还可能与给药剂量较低有关。

HR0905 安全性药理实验结果提示,虽然药物对心血管系统和神经系统有一定的影响,但这些作用在实验剂量下均是可逆的。临床使用时应加强对患者的心血管系统和神经系统的监测。

表 3 HR0905 单次 ig 对 Beagle 犬呼吸系统的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

	呼吸频率 (次 /min)				呼吸幅度 (g 张力)			
	溶媒对照	低剂量组	中剂量组	高剂量组	溶媒对照	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前	10.8 ± 2.2	14.0 ± 3.7	12.3 ± 4.5	17.7 ± 5.9	10.4 ± 1.8	11.1 ± 1.2	11.3 ± 1.5	11.4 ± 0.7
给药后 (h)								
0.5	13.7 ± 3.5	13.7 ± 2.7	13.2 ± 2.6	17.5 ± 2.9	10.4 ± 1.9	11.2 ± 1.5	10.6 ± 1.6	11.4 ± 1.4
1.0	14.8 ± 4.2	15.3 ± 3.9	14.0 ± 5.1	16.3 ± 4.8	10.3 ± 2.3	11.4 ± 1.1	11.0 ± 1.3	11.4 ± 1.6
1.5	15.0 ± 2.4	12.5 ± 3.3	15.2 ± 5.0	17.0 ± 3.2	10.9 ± 2.3	11.4 ± 0.8	12.5 ± 0.8	11.0 ± 2.2
2.0	16.0 ± 3.2	11.5 ± 2.7	12.8 ± 4.4	21.5 ± 7.9	10.4 ± 2.1	12.2 ± 0.6	10.8 ± 1.5	11.8 ± 2.0
2.5	16.2 ± 5.3	12.3 ± 4.2	13.0 ± 5.5	17.3 ± 6.9	9.4 ± 1.6	11.4 ± 0.7 ¹⁾	10.9 ± 1.3	11.7 ± 1.4 ²⁾
3.0	13.7 ± 4.1	11.3 ± 2.4	14.2 ± 6.5	16.3 ± 6.4	10.3 ± 2.4	11.0 ± 0.9	11.8 ± 1.9	12.6 ± 0.6 ¹⁾
3.5	13.5 ± 4.3	13.0 ± 3.9	11.8 ± 4.8	13.5 ± 4.2	10.4 ± 2.4	11.1 ± 1.2	10.5 ± 1.4	11.4 ± 1.3
4.0	15.8 ± 3.3	12.2 ± 2.5	13.2 ± 7.3	15.0 ± 4.0	9.8 ± 1.5	11.2 ± 1.0	11.4 ± 2.2	12.7 ± 0.3 ²⁾
4.5	13.7 ± 3.9	13.0 ± 2.8	11.3 ± 4.5	12.7 ± 4.4	10.7 ± 1.7	11.1 ± 1.1	11.8 ± 0.8	12.2 ± 1.3
5.0	13.7 ± 4.8	13.3 ± 4.5	12.5 ± 6.0	13.3 ± 5.2	10.4 ± 1.9	11.7 ± 1.3	11.6 ± 0.9	12.2 ± 1.1 ¹⁾

¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01 与溶媒对照组比较

【参考文献】

[1] 车爱萍, 王洁, 夏振娜, 等. 药物安全药理学研究新进展 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(15): 1309.

[2] 姜华, 陆国才, 袁伯俊, 等. KNT009 安全性药理学研究 [J]. 药学实践杂志, 2005, 23(5): 266.

[3] Hanada K, Asari K, Saito M, et al. Comparison of pharmacodynamics between carvedilol and metoprolol in rats with isoproterenol-induced cardiac hypertrophy. Effects of carvedilol enantiomers [J]. Eur J Pharmacol 2008, 589(1-3): 194.

[4] Wang MX, Wang XJ, Ching CB, et al. Proteomic profiling of cellular responses to Carvedilol enantiomers in vascular smooth

muscle cells by iTRAQ-coupled 2-D LC-MS/MS [J]. J Proteom, 2010, 73(8): 1601.

[5] Qvigstad E, Osnes JB, Sandnes D, et al. Carvedilol blockade of rat myocardial α 1-adrenoceptors [J]. Eur J Pharmacol 2003, 481(1): 83.

[6] Abdulla MH, Sattar MA, Abdulla NA, et al. Chronic treatment with losartan and carvedilol differentially modulates renal vascular responses to sympathomimetics compared to treatment with individual agents in normal Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats [J]. Eur J Pharmacol 2009, 612(1-3): 69.

[收稿日期] 2010-09-03
[修回日期] 2010-11-05