

利脑心胶囊对小鼠实验性缺氧的保护作用

赵同清¹, 杨 阳², 王元元², 陶明飞²

[摘要] **目的:**观察利脑心胶囊对小鼠实验性缺氧的保护作用。 **方法:**采用常压和低压缺氧条件下分别观察正常小鼠和利脑心胶囊用药小鼠的平均存活时间和心肌耗氧量。 **结果:**利脑心胶囊 3 个剂量组用药均可使常压和低压缺氧条件下小鼠存活时间延长 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$); 常压密闭条件下 1~5 min 时段小鼠的累积时间心肌耗氧量用药组均能明显降低 ($P < 0.01$), 各用药组间差异亦均有统计学意义 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。对常压密闭条件下小鼠的每分钟净耗氧量用药组在 1~2 min 时段均显著降低 ($P < 0.01$), 3~4 min 时段用药组与正常组、用药组间均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论:**利脑心胶囊能明显降低小鼠氧耗, 保护缺氧心肌。

[关键词] 缺氧; 抗应激; 利脑心胶囊; 小鼠

[中图分类号] R 364.4

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.02.002

Effect of the capsule of Linaoxin on the experimental hypoxia in mice

ZHAO Tong-qing¹, YANG Yang², WANG Yuan-yuan², TAO Ming-fei²

(1. Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu Anhui 233000;

2. Function Experimental Centre, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] **Objective:**To observe the protective effect of the capsule of Linaoxin on the experimental hypoxia in mice. **Methods:**The effect of the capsule of Linaoxin on the mean survival time and capacity for myocardial oxygen consumption under ordinary or low pressure in mice were observed. **Results:**Linaoxin capsules in three dosage groups could prolong the survival time of mice under the condition of low pressure and normobaric hypoxia (1-5 min periods) ($P < 0.05 - P < 0.01$); the accumulating time, myocardial oxygen consumption of medication groups under the normal pressure closed condition were obviously reduced ($P < 0.01$), there was significant difference in medication groups ($P < 0.05 - P < 0.01$); the minute net oxygen consumption of the mice in medication groups under the normal pressure closed condition (1-2 min periods) was obviously lowered ($P < 0.01$), there were no significant differences between the medication groups and the control group, significant differences could not be found in the medication groups ($P > 0.05$).

Conclusions:The capsule of Linaoxin could evidently reduced capacity for myocardial oxygen consumption and shows a protective role in the hypoxic myocardium in mice.

[Key words] myocardial hypoxia; anti-stress; capsule of Linaoxin; mice

利脑心胶囊临床上主要用于气滞血瘀、痰浊阻络、胸痹刺痛、绞痛、心悸不宁、头晕头痛以及冠状动脉粥样硬化心脏病、心肌梗死、脑动脉硬化、脑血栓等见上述证候者。心脑血管疾病发生的整个过程都伴随着缺氧,降低氧耗尤其是早期代偿性耗氧对于心脑血管的保护有重要的意义。本研究观察了不同剂量的利脑心胶囊对实验性小鼠缺氧模型的影响,以探讨利脑心胶囊对缺氧心肌的保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物 昆明种小鼠,雌雄兼用,80只,体重(18±2)g,由蚌埠医学院实验动物中心提供。

1.2 药品与仪器 利脑心胶囊,吉林敖东延边药业有限责任公司(批号1512001);氯化钠,上海试剂销售公司(批号090427);小鼠氧耗检测仪(自制,配有1:5倍放大系统,精确度0.01 mL)。

1.3 动物模型制备及给药方案

1.3.1 常压缺氧组模型制备及给药方案 取健康昆明种小鼠40只,随机均分为正常组和利脑心胶囊组(1 000 mg/kg、2 000 mg/kg、4 000 mg/kg)。用药方案:用药组给予3种剂量的利脑心灌胃,2次/日,持续3 d。于末次给药1 h后将小鼠分别置于联结小鼠氧耗检测仪容量为250 mL放有5 g碱石灰的磨口瓶内,密闭观察并记录小鼠1~5 min氧耗量和存活时间。

1.3.2 低压缺氧组模型制备及给药方案 取另外健康昆明种小鼠40只,按常压缺氧组同样的分组、给药方案。于末次给药1 h后,分别取小鼠置于密闭耐压玻璃容器中,迅速用减压泵抽气使容器内压

[收稿日期] 2016-04-30

[作者单位] 1.安徽省蚌埠市第三人民医院 药剂科,233000;2.蚌埠医学院 机能实验中心,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 赵同清(1965-),男,主管药师。

维持在 560 mmHg, 记录小鼠存活时间。

1.4 统计学方法 采用方差分析和 q 检验。

2 结果

2.1 利脑心胶囊对常压和减压缺氧条件下小鼠存活时间的影响 常压密闭条件下, 与正常组比较, 利脑心胶囊(1 000 mg/kg、2 000 mg/kg、4 000 mg/kg) 组均能够明显延长小鼠存活时间($P < 0.01$), 利脑心胶囊 4 000 mg/kg 组也均较利脑心胶囊 1 000 mg/kg、2 000 mg/kg 组存活时间显著延长($P < 0.01$); 减压密闭条件下, 与正常组比较, 利脑心胶囊(1 000 mg/kg、2 000 mg/kg、4 000 mg/kg) 组均能够明显延长小鼠存活时间($P < 0.01$), 但利脑心胶囊 3 组小鼠存活时间差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

表 1 利脑心胶囊对常压和减压缺氧条件下小鼠存活时间的影响 ($n_i = 10; \bar{x} \pm s$)

分组	存活时间/min	
	常压缺氧	减压缺氧
正常组	10.24 ± 0.84	3.43 ± 0.51
利脑心胶囊/(mg/kg)		
1 000	12.32 ± 1.00**	3.97 ± 0.37**
2 000	13.04 ± 0.68**	4.15 ± 0.34**
4 000	14.17 ± 0.79** $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	4.41 ± 0.40**
F	39.19	10.23
P	< 0.01	< 0.05
$MS_{组内}$	0.698	0.168

q 检验: 与正常组比较 ** $P < 0.01$; 与 1 000 mg/kg 组比较 $\Delta\Delta$ $P < 0.01$; 与 2 000 mg/kg 组比较 $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$

2.2 利脑心胶囊对常压缺氧条件下小鼠累积时间心肌耗氧量的影响 常压密闭条件下, 与正常组比较, 利脑心胶囊(1 000 mg/kg、2 000 mg/kg、4 000 mg/kg) 组均能明显降低 1 ~ 5 min 时段小鼠的心肌

耗氧量 ($P < 0.01$); 各用药组 1 ~ 5 min 小鼠心肌耗氧量差异亦均有统计学意义 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见表 2)。

2.3 利脑心胶囊对常压缺氧条件下小鼠每分钟心肌净耗氧的影响 常压密闭条件下, 与正常组比较, 利脑心胶囊(1 000 mg/kg、2 000 mg/kg、4 000 mg/kg) 组在 1 ~ 2 min 时段均降低耗氧量 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$); 利脑心胶囊 2 000 mg/kg、4 000 mg/kg 2 组 1 min 耗氧量均低于利脑心胶囊 1 000 mg/kg 组 ($P < 0.05$); 3 ~ 4 min 净耗氧量用药组与正常组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 5 min 时段利脑心胶囊(1 000 mg/kg、2 000 mg/kg、4 000 mg/kg) 组净耗氧量与正常组差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 3)。

3 讨论

氧对维持机体生命活动十分重要, 当组织细胞得不到充足的氧, 或不能充分利用氧时, 组织的代谢机能, 甚至形态结构都可能发生异常变化。脑缺氧时, 常导致脑组织血氧供应不足, 可引起嗜睡、注意力不集中和头晕; 心肌缺氧, 可引发心悸、倦怠乏力和胸闷气促; 全身性缺氧, 将影响机体代谢, 呼吸系统、循环系统、血液及组织和细胞结构等发生变化, 因此, 缺氧是心脑血管疾病发生的重要病理生理学基础^[1-2]。缺氧时机体的机能代谢变化, 主要包括机体对缺氧的代偿性反应和由缺氧引起的代谢与机能障碍。轻度缺氧主要引起机体代偿性反应; 严重缺氧而机体代偿不全时, 出现的变化以代谢机能障碍为主, 而急性缺氧由于机体来不及代偿而较易发生代谢机能障碍。因此, 降低心肌代偿耗氧尤其早期耗氧对于心脑血管的保护有重要的意义^[3]。

利脑心胶囊主要由丹参、川芎、粉葛、地龙、赤

表 2 利脑心胶囊对常压缺氧条件下小鼠累积时间心肌耗氧量的影响 ($n_i = 10; \bar{x} \pm s$)

分组	累积时间心肌耗氧量/mL				
	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min
正常组	2.69 ± 0.47	4.60 ± 0.52	6.40 ± 0.39	8.50 ± 0.82	10.75 ± 0.52
利脑心胶囊/(mg/kg)					
1 000	1.72 ± 0.42**	3.12 ± 0.53**	5.30 ± 0.63**	6.89 ± 0.69**	8.60 ± 0.53**
2 000	1.32 ± 0.19** Δ	2.30 ± 0.26** $\Delta\Delta$	4.52 ± 0.40** $\Delta\Delta$	6.61 ± 0.46**	8.18 ± 0.32** Δ
4 000	1.26 ± 0.27** Δ	2.39 ± 0.32** $\Delta\Delta$	4.15 ± 0.31** $\Delta\Delta$	5.78 ± 0.49** $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	7.85 ± 0.40** $\Delta\Delta$
F	34.48	62.75	49.16	32.42	83.92
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
$MS_{组内}$	0.127	0.180	0.201	0.400	0.203

q 检验: 与正常组比较 ** $P < 0.01$; 与 1 000 mg/kg 组比较 $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$; 与 2 000 mg/kg 组比较 $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$

表 3 利脑心胶囊对常压条件下小鼠每分钟净耗氧量的影响 ($n_i = 10; \bar{x} \pm s$)

分组	每分钟耗氧量/mL				
	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min
正常组	2.69 ± 0.47	1.91 ± 0.68	1.80 ± 0.66	2.10 ± 0.70	2.26 ± 0.77
利脑心胶囊/(mg/kg)					
1 000	1.72 ± 0.42 **	1.41 ± 0.39 *	2.18 ± 0.55	1.57 ± 0.37	1.71 ± 0.41
2 000	1.32 ± 0.19 ** ^Δ	0.98 ± 0.23 **	2.22 ± 0.48	2.09 ± 0.54	1.57 ± 0.36
4 000	1.26 ± 0.27 ** ^Δ	1.13 ± 0.14 **	1.74 ± 0.21	1.63 ± 0.56	2.07 ± 0.70
F	34.48	9.75	2.47	2.67	2.93
P	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.05
MS _{组内}	0.127	0.172	0.253	0.308	0.345

q 检验:与正常组比较 ** $P < 0.01$; 与 1 000 mg/kg 组比较 $\Delta P < 0.05$

芍、红花、枸杞等 15 味中药组成,其主要药理作用为活血祛瘀,行气化痰,通络止痛。相关文献^[4-6]报道,利脑心胶囊对于偏头痛、胸痹血瘀症、脑梗死恢复期等症状都具有良好的治疗效果。对于利脑心保护心脑血管作用机制的研究中^[7]证明利脑心能够明显改善实验性脑梗死大鼠的神经症状,使脑梗死面积显著减小,延长断头后小鼠喘气时间,并能增加其脑内 ATP 和磷酸肌酸 P(cr) 含量,降低其乳酸含量;刘金莹等^[8-9]通过大鼠中动脉阻断脑缺血模型实验提出利脑心胶囊治疗作用可能与其增强超氧化物歧化酶清除自由基的能力和抑制丙二醛的产生有关,通过结扎左冠状动脉前降支建立心肌缺血动物模型提出其治疗作用可能与其降低血浆中血栓素 B₂, 升高 6-酮-前列腺素 F1 α 有关。

本研究采用改进常压密闭耐缺氧实验方法,通过小鼠整体缺氧和应激状态下心肌氧耗的观察来评价药物对小鼠缺氧的保护,方法简单可靠且重复性好^[10]。本研究结果显示,利脑心胶囊能够明显降低常压条件下小鼠单位时间内心肌的累积耗氧量、分钟时段净耗氧量和小鼠的整体氧耗,延长常压和低压条件下小鼠存活时间,提示该药可以通过抗应激作用降低心肌早期代偿耗氧而保护缺氧小鼠,但具

体机制有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 冯刚. 应激反应的细胞损伤和抗损伤机制及其调控[J]. 创伤外科杂志, 1999, 1(1): 51.
- [2] 张旭, 郭文杰, 罗军德. 应激及缺氧应激的研究概况[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(17): 196.
- [3] 魏博, 王莹. 早期高压氧联合法舒地尔治疗脑梗死临床效果分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(21): 54.
- [4] 魏文学. 利脑心胶囊治疗偏头痛 30 例临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2009, 30(8): 36.
- [5] 李笑梅, 李子富, 付春爱. 利脑心胶囊治疗胸痹血瘀症疗效观察[J]. 延安大学学报, 2008, 6(3): 35.
- [6] 石妮霞, 张百祥. 利脑心治疗脑梗死恢复期 80 例疗效观察[J]. 世界中医药, 2015, 7(3): 235.
- [7] 周庆宇, 徐为人, 魏月芳. 利脑心胶囊对大鼠实验性脑梗塞及小鼠脑缺血后能量代谢的改善作用[J]. 中草药, 1996, 29(3): 157.
- [8] 刘金莹, 唐燕, 王洪鑫, 等. 利脑心胶囊对局灶性脑缺血模型大鼠血浆和脑组织中 SOD、MDA 含量的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(3): 400.
- [9] 刘金莹, 许新, 唐燕, 等. 利脑心胶囊对心肌缺血大鼠血浆中血栓素 B₂、6-酮-前列腺素 F1 γ 含量的影响[J]. 吉林中医药, 2012, 32(6): 618.
- [10] 杨吉平, 许善初, 陶明飞. 苁蓉益肾颗粒对小鼠实验性缺氧的保护作用[J]. 安徽医药, 2005, 9(9): 648.

(本文编辑 刘畅)