

# 缬草提取物抗心肌缺血再灌注损伤的实验研究<sup>1</sup>

尹虹<sup>2</sup> 薛存宽<sup>2</sup> 叶建明<sup>2</sup> 朱咸中<sup>2</sup> 李颖<sup>2</sup> 曾伶<sup>2</sup>

**缬**草(*Valeriana officinalis* L.)系败酱科(*Valerianaceae*)缬草属(*Valerian*)的多年生植物。我国民间用于治疗心神不安、胃弱、腰痛、月经不调<sup>[1]</sup>。现代医药学中,它被作为温和的镇静剂<sup>[2]</sup>。近年来,文献报告缬草提取物有显著的中枢镇静、肌松、弛缓胃肠道平滑肌解痉、抗癌、抗心律失常、增加冠脉流量、改善心肌组织的微循环灌注、缩小心肌梗塞范围等作用<sup>[3]</sup>。为了解缬草提取物对心肌缺血再灌注损伤(Ischemia reperfusion injury, IRI)的影响,我们设计了此项实验,现将结果报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 缬草提取物

缬草提取物为萜烯类物质,加等量吐温-80助溶,再加适量蒸馏水配制成浓度为200 mg/ml的溶液,分装灭菌。

### 1.2 实验设计和动物模型的建立

选用健康成年大耳白种家兔20只,雌雄不拘,体重2.5~3.0 kg,随机分为实验组和生理盐水对照组。3%戊巴比妥钠30 mg/kg静脉注射麻醉,脱毛后将兔胸壁3~5肋间自右腋前线至左腋中线分为等距离6点,常规肢体导联加胸壁18点标测心电图作监测。手术结扎冠状动脉左室支中点,结扎1 h后松解,继续观察1.5 h后处死,取左心室前壁心肌制成0.02 g/ml的匀浆留检。实验组分别于术前1 h和结扎前10 min给予缬草提取物100 mg/kg腹腔注射;对照组则给予同容积的生理盐水腹腔注射。

### 1.3 观测指标

1.3.1 心电图观测:心电图监测采用RM-6000多道生理记录仪(日本光电公司)。分别于术前、结扎后1 h、松解后1.5 h记录肢体导联和胸壁18点标测心电图。缺血再灌注成功标准:收紧结扎线后心电图I、avL或左前胸导联ST段出现弓背向上抬高,T波高耸等表现为缺血成功;放松结扎线后,抬高的ST段下降1/2以上为再灌注成功。考核指标:(1)ST段抬高的导联总数(N-ST);(2)ST段抬高的总mV数( $\Sigma$ ST);(3)R波降低的导联总数(N-R)。

<sup>1</sup>国家科学技术部重点攻关项目(96-901-01-66)

<sup>2</sup>同济医科大学老年医学研究所,邮政编码 武汉 430077

本文 1999-07-16 收到,1999-11-15 修回,2000-01-14 接受

1.3.2 心肌匀浆检测：

黄嘌呤氧化酶(XOD)：采用化学法，仪器为721分光光度计(上海第三分析仪器厂)，药盒由南京建成生物工程研究所提供。

丙二醛(MDA)；采用荧光法，仪器为930荧光光度计(上海第三分析仪器厂)，药盒由同济医科大学老年医学研究所提供。

6-酮-前列腺素 F<sub>1α</sub>(6-keto-PGF<sub>1α</sub>)、血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)、白细胞介素 1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)：采用放免法(RIA)，仪器为GC-911γ放射免疫计数器(中佳光电仪器分公司)，药盒由北京东亚免疫技术研究所提供。

心肌蛋白定量：采用Lowriry法测定，试剂由同济医科大学老年医学研究所提供。

1.4 统计学处理

实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示，各个指标作组间比较 *t* 检验。

2 结果

2.1 心电图变化

结扎后数据可见实验组的 N-ST、ΣST、N-R 均明显低于对照组，并具有显著或极显著性意义 ( $P < 0.01 \sim 0.05$ )。复灌后，所有实验兔抬高的 ST 段均下降 1/2 以上。复灌 1.5 h 后，实验组的 N-ST 和 ΣST 明显低于对照组，并具有极显著性意义 ( $P < 0.01$ )；实验组的 N-R 虽比对照组低，但缺乏统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 二组心电图监测之结果 ( $n$  均 = 10,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	结扎后 1 h			结扎松解后 1.5 h		
	N-ST	ΣST (mV)	NR	N-ST	ΣST (mV)	NR
对照组	18.63 ± 2.97	10.15 ± 4.68	14.75 ± 2.61	17.22 ± 3.90	4.11 ± 2.72	16.00 ± 3.50
实验组	11.67 ± 4.61 <sup>1)</sup>	3.11 ± 1.80 <sup>1)</sup>	9.56 ± 5.36 <sup>2)</sup>	11.22 ± 3.31 <sup>1)</sup>	1.17 ± 0.49 <sup>2)</sup>	13.67 ± 4.09

注：与对照组比较：<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.05$

2.2 心肌匀浆检测指标的比较

对照组心肌匀浆每克蛋白中 XOD、MDA、TNF-α 的含量均明显高于实验组，组间有显著或极显著性差异 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。实验组心肌内 6-keto-PGF<sub>1α</sub>/TXB<sub>2</sub> 高于对照组，组间有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。对照组心肌匀浆每克蛋白中 IL-1β 含量略高于实验组，但没有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 二组心肌匀浆检测指标的比较 ( $n$  均 = 10,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	XOD (U/g)	MDA (nmol/g)	6-keto-PGF <sub>1α</sub> /TXB <sub>2</sub>	IL-1β (ng/g)	TNF-α (ng/g)
对照组	8.67 ± 1.58	224.74 ± 94.68	3.24 ± 1.46	124.45 ± 59.26	1272.94 ± 314.16
实验组	7.29 ± 1.03 <sup>1)</sup>	108.05 ± 49.61 <sup>2)</sup>	4.85 ± 1.47 <sup>1)</sup>	121.62 ± 22.41	911.10 ± 197.02 <sup>2)</sup>

注：与对照组比较：<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$

3 讨论

缺血持续一定时间的心肌在重新恢复血流灌注后，有时不仅不能使心肌的结构和功能恢复，反而将加重心肌的功能障碍和结构损伤，这种现象称为心肌缺血再灌注损伤( IRI )<sup>[4]</sup>。IRI 是溶栓术、PT-CA、冠脉搭桥术等治疗的严重并发症之一，它使溶栓术等的治疗时间窗受到限制。

目前认为自由基的作用和细胞内钙超负荷是 IRI 的重要发病学环节<sup>[5]</sup>。IRI 主要是通过黄嘌呤脱氢酶转化成黄嘌呤氧化酶的途径，产生大量的自由基引发膜脂质过氧化，继而使膜的流动性、通透性增加和完整性丧失，致使膜的离子转运功能障碍、细胞内钙超负荷，细胞受损<sup>[6]</sup>。本文实验组心肌 XOD、MDA 含量明显低于对照组，提示缬草提取物能够降低体内黄嘌呤氧化酶的形成及活性，减少自由基的产生，减轻膜的脂质过氧化，对心肌 IRI 有良好的保护作用。

冠状微循环障碍是心肌 IRI 主要的病理生理改变之一。心肌再灌注时，微血管内皮细胞( EC )被激活，产生多种细胞粘附分子、促凝因子、血管收缩因子，或减少血管舒张因子的产生，进一步造成中性粒细胞( PMN )和血小板的粘附、聚集、浸润和释放反应，使 EC 肿胀，微血栓形成，血管紧张性和通透性增高，导致冠状微循环障碍<sup>[7]</sup>。PGI<sub>2</sub> 和 TXA<sub>2</sub> 是一对作用相反的调制物，PGI<sub>2</sub> 舒张血管、抑制血小板聚集、保护心肌免受再灌注损伤，TXA<sub>2</sub> 收缩血管、促进血小板聚集、加重再灌注损伤。缺血再灌注时 TXA<sub>2</sub> 产生增加，PGI<sub>2</sub> 产生减少，PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> 比值降低，会引发心肌损伤<sup>[8]</sup>。本文实验组心肌的 6-keto-PGF<sub>1α</sub>/TXB<sub>2</sub> 明显高于对照组，提示缬草提取物可能促进 PGI<sub>2</sub> 分泌或抑制 TXA<sub>2</sub> 分泌，PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> 增高，因而可舒张血管、抑制血小板聚集，使冠状微循环得到改善，从而减轻了心肌的 IRI。

TNF- $\alpha$  可以促进 PMN 对心肌的浸润并与 PMN 共同导致心肌损伤<sup>[9]</sup>。在再灌注过程中,单核/巨噬细胞、EC 产生的 TNF- $\alpha$  增多<sup>[10]</sup>, TNF- $\alpha$  一方面具有活化和趋化作用,另一方面能刺激 PMN 和 EC 表达表面粘附分子,增加相互间的粘附<sup>[11]</sup>,使 PMN 粘附,跨越 EC,聚集并浸润缺血区域<sup>[12]</sup>,并通过释放蛋白激酶、自由基,促使脂质过氧化造成心肌损伤<sup>[13]</sup>。本资料中实验组的 TNF- $\alpha$  明显降低,提示缬草提取物可能是通过抑制单核/巨噬细胞、EC 产生 TNF- $\alpha$ ,减少 PMN 和 EC 表面

万方数据

粘附分子的表达,减少 PMN 在缺血区域的聚集,从而减轻心肌 IRI。

综上所述,缬草提取物有抗心肌缺血再灌注损伤的作用,它可能是通过抑制黄嘌呤氧化酶,减少自由基产生,减轻细胞膜脂质过氧化,提高 PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> 比值,抑制血小板聚集,改善冠状微循环以及减少 TNF- $\alpha$  产生,减轻复灌区的无菌性炎症等途径减轻了心肌的 IRI。

本文作者简介:

尹虹(1963~),男,汉族,主任医师,学士(硕士研究生)

## 参 考 文 献

- 1 江苏中医学院编. 中药大辞典. 下册. 上海:上海人民出版社, 1977. 2 555~2 556.
- 2 Her Majestys Stationery Office. British Pharmacopoeia. Vol 1. London: Her Majestys Stationery Office, 1980. 470~471.
- 3 薛存宽,蒋彦章,杨晶,等. 神农缬草挥发油对动物心血管系统的作用. 中西医结合杂志,1988,理论研究特集 8~12.
- 4 苏静怡. 心肌缺血再灌注损伤机制及防治. 中华心血管病杂志, 1992, 20(2): 82~83.
- 5 Hearse DJ, Bolli R. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms and clinical relevance. Cardiovas Res, 1992, 26: 101~108.
- 6 Hearse DJ, Tosaki A. Free radicals and reperfusion-induced arrhythmias: protection by spin trap agent PBN in the rat heart. Cir Res, 1987, 60(3): 375~383.
- 7 李焯,陈张根. 冠状微循环障碍与心肌再灌注损伤. 国外医学心血管病分册, 1998, 25(5): 262~265.
- 8 郭志凌,赵华月. PGI<sub>2</sub>/TXB<sub>2</sub> 失平衡与心肌缺血再灌注. 心血管病学进展, 1995, 16(5): 266~269.
- 9 丁文惠,吴付轩,李大元,等. 肿瘤坏死因子在心肌缺血再灌注中的变化和意义. 中国介入心脏病学杂志, 1998, 6(2): 51~54.
- 10 浦奎,祝善俊,姚智,等. 心肌缺血再灌注时体内细胞因子活性动态变化的实验研究. 中华心血管病杂志, 1997, 4: 305~307.
- 11 吴弘,章同华. 细胞粘附分子与心肌缺血再灌注损伤. 国外医学心血管病分册, 1997, 24(2): 12~15.
- 12 Nagasawa H, Kogure K. Correlation between cerebral blood flow and histologic changes in a new rat model of middle cerebral artery occlusion. Stroke, 1989, 20: 1037~1043.
- 13 Lucchesi BR, Werns SW, Fantone JC. The role of the neutrophil and free radicals in ischemic myocardial injury. J Mol Cell Cardiol, 1989, 21: 241~251.