文章编号:1000-5404(2008)13-1303-02

短篇论著

厄贝沙坦对大鼠实验性心肌梗死的保护作用

杨春梅[1],李小平[2],赵学忠[3],王绚卉[4],睢大员[4] ([1]武警吉林省总队医院心血管内科,长春 130052;[2]《武警医学》编辑部,北京 100039;吉林大学:[3]第一医院心血管内科,[4]药学院药理学教研室,长春 130021)

摘 要:目的 探讨厄贝沙坦对大鼠实验性心肌梗死的保护作用。方法 通过结扎左冠状动脉前降支(LAD)制作大鼠急性心肌梗死模型,观察厄贝沙坦对实验性心肌梗死大鼠心肌梗死面积(MIS)及血清心肌酶学的影响,并从自由基及体内血管活性因子等变化分析其可能的作用机制。结果 厄贝沙坦可使实验性心肌梗死大鼠的 MIS 明显缩小,血清肌酸磷酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、天门冬氨酸氨基转换酶(AST)活性及丙二醛(MDA)含量明显降低,血清超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性明显增加,亦可使血浆血栓素 A_2(TXA_2)水平明显下降,前列环素(PGI_2)水平及 PGI_2/TXA_2 值明显增高。结论 厄贝沙坦对大鼠急性心肌梗死具有明显保护作用,可能与其增强抗氧化酶活性,减少自由基对心肌的氧化损伤,纠正心肌缺血时 PGI_2/TXA_2 值失衡等机制有关。

关键词:厄贝沙坦;心肌梗死面积;心肌酶学;自由基;血管活性因子
中图法分类号:R542.22;R966;R972.4 文献标识码:A

血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blocker,ARB)已成为临床治疗高血压、慢性心力衰竭的第一线有效药物。然而,它对急性心肌梗死的治疗尚未完全成熟或疗效尚有争议。厄贝沙坦(erbesartan)为 ARB,它的 AT_1 拮抗作用强大。厄贝沙坦对急性心肌梗死保护作用的研究尚少见报道。本研究在大鼠结扎左冠状动脉前降支(left anterior descending,LAD)产生急性心肌梗死模型,通过大鼠心肌梗死面积(myocardial infarction size,MIS)及血清酶学变化观察厄贝沙坦的抗实验性心肌缺血作用,并从自由基及体内血管活性因子等变化分析其可能的作用机制,为其临床防治急性心肌梗死提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组与给药

成年 Wistar 大鼠 30 只,体质量 220~250 g,雌雄各半,随机分成 3 组,即:假手术组、心肌梗死模型组(简称模型组)及心肌梗死模型+厄贝沙坦组(简称厄贝沙坦组),每组 10 只。药物组大鼠灌胃厄贝沙坦 100 mg/kg,假手术组及模型组给予 0.5% 羧甲基纤维素钠,灌胃容量均为 5 ml/kg,每日 1 次,连续 3 d。

1.2 实验方法及观测指标

于末次给药后 30 min 按文献[1]的方法将 Wistar 大鼠麻醉,自左侧 3~4 肋间开胸,暴露心脏,在肺动脉圆锥及左心耳间找出左冠状动脉前降支,于左心耳下 2~3 mm 处用 0 号线立即结扎之,将心脏送回胸腔,拉紧荷包缝合线结扎以关闭胸腔,整个开胸时间不超过 30 s,假手术组不结扎而只置手术线。结扎冠脉 24 h 后,以戊巴比妥钠 30 mg/kg 腹腔静脉麻醉,腹主动脉插管取血,用 COBAS-FARA 自动生化分析仪测血清 CK、AST 及 LDH 活性,按试剂盒方法测血清 MDA 含量,SOD 及 GSH-Px 活性。取抗凝血以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血浆用放免法[2]测血浆 PGI_2 和 TXA_2 水平。取血后剖取大鼠心脏,去掉心房组织及脂肪,称质量,将左心室心肌横切 4~5 片,然后浸入氯化硝基四氮唑蓝(N-BT)磷酸缓冲液中,置 37 ℃恒温水浴,待染色完全后取出,正常组织染色,缺血组织不染色。切下缺血心肌称量,计算 MIS[2]。

1.3 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 统计软件行组间比较 t 检验。

2 结果

2.1 厄贝沙坦对急性心肌梗死大鼠 MIS,血清 CK、AST 及 LDH 活性的影响

与假手术组相比,梗死模型组 MIS,血清 CK、AST 及 LDH 活性均明显增加($P<0.05$,$P<0.01$)。与梗死模型相比,厄贝沙坦能明显缩小 MIS,降低血清 CK、AST 及 LDH 活性($P<0.05$,表 1)。

表 1 厄贝沙坦对急性心肌梗死大鼠 MIS 及血清 CK、AST 和 LDH 的影响($n=10$,$\bar{x} \pm s$)

组别	MIS(%)	AST(U/L)	CK(U/L)	LDH (U/L)
假手术组	0.96±0.86[b]	757.92±116.05[b]	726.79±230.36[a]	1 505.56±467.30[b]
模型组	28.47±6.24	1 119.40±280.38	1 096.76±351.51	2 381.33±686.87
厄贝沙坦组	22.33±5.52[a]	878.90±126.03[a]	827.63±191.48[a]	1 768.78±367.05[a]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与模型组比较

2.2 厄贝沙坦对急性心肌梗死大鼠血清 MDA 含量及 SOD、GSH-Px 活性的影响

与假手术组相比,梗死模型组血清 MDA 含量明显增加,SOD 及 GSH-Px 活性明显降低($P<0.05$,$P<0.01$)。与梗死模型组比较,厄贝沙坦可明显降低血清 MDA 含量,并明显提高血清 SOD 及 GSH-Px 活性($P<0.05$,$P<0.01$,表 2)。

作者简介:杨春梅,女,吉林省长春市人,硕士研究生,主任医师,主要从事心血管临床与药物方面的研究。电话:13578723006,E-mail:wjyangchunmei@sohu.com
通信作者:睢大员,电话:(0431)85619705,E-mail:suidy@jlu.edu.cn
收稿日期:2007-10-16;修回日期:2008-03-11

表2 厄贝沙坦对急性心肌梗死大鼠血清 MDA、SOD、GSH-Px 及血浆 PGI_2、TXA_2 的影响($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	LPO(nmol/L)	SOD(μg/ml)	GSH-Px(U/ml)	PGI_2(pg/ml)	TXA_2(pg/ml)	PGI_2/TXA_2
假手术组	4.46±0.69[a]	5.65±0.70[b]	9.62±0.82[a]	482.99±51.84[b]	139.65±39.81[b]	3.59±0.59[b]
模型组	5.20±0.51	4.60±0.66	8.50±0.93	412.51±45.40	213.71±54.15	2.06±0.63
厄贝沙坦组	4.57±0.49[a]	5.16±0.52[a]	9.30±0.60[a]	446.07±54.13	167.36±37.51[a]	2.75±0.50[a]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与模型组比较

2.3 厄贝沙坦对急性心肌梗死大鼠血浆 PGI_2 及 TXA_2 水平的影响

与假手术组相比,梗死模型组血浆 TXA_2 水平明显升高,PGI_2 水平及 PGI_2/TXA_2 值明显降低($P<0.05$,$P<0.01$)。与梗死模型组比较,厄贝沙坦可使大鼠血浆 PGI_2 水平及 PGI_2/TXA_2 值明显升高($P<0.05$),对血浆 TXA_2 水平无明显影响($P>0.05$,表2)。

3 讨论

急性心肌梗死后,MIS 与左室舒张期末压之间呈平行关系。左心室 MIS 愈大,左室舒缩性能降低愈明显,恢复愈差[3]。急性心肌梗死亦可引起不可逆性细胞损伤及随后的细胞坏死,线粒体被破坏,各种酶被释放出来,引起血中 AST、CK、LDH 含量增加,其升高程度与心肌梗死程度相平行[4]。厄贝沙坦可明显缩小 MIS,并降低血清 AST、CK 及 LDH 活性,提示其对急性缺血心肌具有明显保护作用。

缺血心肌产生的氧自由基可进入到血循环而使外周血中氧自由基含量增多,同时血中 SOD、GSH-Px 活性亦可反映机体抗氧化活性[5]。厄贝沙坦能明显降低血清 MDA 含量,升高血清 SOD 及 GSH-Px 活性,提示其可抑制脂质过氧化过程,并能提高内源性抗氧化酶活性,从而减轻氧自由基对心肌的损伤。

TXA_2 具有强烈的促血小板黏附聚集和收缩冠脉血管的作用,而 PGI_2 是体内最强的血小板凝集抑制剂,具有直接扩张冠脉动脉和抑制氧自由基的产生的细胞保护作用[6]。急性心肌梗死时,冠状动脉血管内皮细胞的 PGI_2 合成受干扰,血小板黏附聚集于内皮下胶原组织,过渡激活生成大量 TXA_2 等缩血管物质。从而促进血小板聚集和局部血管收缩,加重内皮损伤。因此 TXA_2 与 PGI_2 的平衡失调是加剧心肌缺血损伤坏死的重要因素[7,8]。厄贝沙坦可明显降低血浆 TXA_2 水平,并能明显增高 PGI_2/TXA_2 值,提示其可能通过纠正 PGI_2 与 TXA_2 之间的失衡失调发挥抗心肌缺血作用。

参考文献:

[1] 李洪坤,于晓风,曲绍春,等. 碟脉灵注射液对大鼠实验性心肌梗塞的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报·医学版,2006,32(2):293-296.

[2] 武淑芳,睢大员,于晓风,等. 西洋参叶 20s-原人参二醇组皂苷抗实验性心肌缺血作用及其机制[J]. 中国药学杂志,2002,37(2):100-103.

[3] 武 毅,于晓风,曲绍春,等. 人参果皂苷对犬实验性心肌梗死的保护作用[J]. 中国药学杂志,2007,42(5):345-348.

[4] 宋文宜,李德爱,逄金塔. 现代急性心肌梗塞诊断治疗进展[M]. 青岛:青岛海洋大学出版社,1996:20.

[5] 李 艳,张纯洁,林孟戈. 生物化学检验——理论与临床[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:305.

[6] Bridgman P, Aronovitz M A, Kakkar R, *et al*. Gender-specific patterns of left ventricular and myocyte remodeling following myocardial infarction in mice deficient in the angiotensin II type 1a receptor[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289(2):H586-H592.

[7] 刘 洪,李荣亨. 前列腺素类物质与冠心病[J]. 中国老年学杂志,2005,25(8):988-992.

[8] 刘新灿,张彦周,黄振文. 厄贝沙坦对男性慢性心力衰竭患者肿瘤坏死因子-α、内皮素-1、醛固酮及性激素的影响[J]. 郑州大学学报·医学版:2006,41(2):333-335.

(编辑 王小寒)

我刊稿件远程处理系统正式启用

为落实学校领导和学报编委会对学报工作的要求,努力把学报办成展示我校学术成果的窗口,交流国内外医学科研、临床实践的学术平台和培养中青年科技人才的摇篮,提高办刊质量,扩大学术影响,加强编辑部自身建设。在科研部领导的关心指导下,在学校网络中心的大力支持下,经过5个多月的试运行,学报稿件远程处理系统正式启用了!

这套系统的正式启用,标志着学报编辑部的现代化建设又向前迈进了一步。

《学报》稿件远程处理系统可以实现:①作者远程在线注册、在线投稿、在线查询稿件处理进度和结果;②专家远程审稿;③编辑远程审改稿件;④及时发布网刊和其他相关信息。

《学报》稿件远程处理系统的正式启用,将极大方便作者、编者、读者交流信息,缩短稿件处理时滞,避免纸质稿件在邮寄过程中丢失、退修后修回不及时、送审时间过长等弊端。

登陆网址:http://aammt.tmmu.com.cn(外网);http://202.202.224.150(内网)。

如果在系统使用过程中有什么问题,请直接与我们联系。

联系人:曾 颖 电 话:(023)68752187 邮 箱:aammt@mail.tmmu.com.cn