壮通饮对心肌缺血再灌注后心律失常影响的实验研究Δ

黄小珊[1,2*]，蓝凰齐[1,2]，唐汉庆[1#]，张世田[1]，庞路路[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　R285.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2020）04-0408-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.05

摘　要　目的：观察壮通饮水提物对心肌缺血再灌注模型大鼠血液流变学和血脂水平的影响，初步探讨该方减少缺血再灌注后心律失常发生的分子生物学基础。方法：取SD大鼠75只，随机分为对照组、模型组和壮通饮水提物低、中、高剂量组（6.8、13.6、27.2 g/kg），每组15只。通过结扎左心室回旋支末梢致缺血30 min和再灌注60 min，建立大鼠心肌缺血再灌注模型。术后第1天起，对照组、模型组大鼠均灌胃等体积水，壮通饮水提物各剂量组大鼠灌胃相应药液，每日1次，连续28 d。分别在术后第7、14、21、28天检测大鼠心律失常发生情况并计算发生率。给药结束后，检测大鼠血液流变学指标和血清总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）含量；采用苏木精-伊红染色法观察大鼠心肌组织形态学；采用Western blotting法检测大鼠心肌组织中凋亡相关因子FAS和FAS配体（FAS-L）的蛋白表达。结果：与对照组比较，模型组大鼠心律失常发生率显著升高，全血比黏度、血细胞比容（HCT）、体外形成血栓长度和质量、血小板凝聚率、红细胞滤过指数（IF）以及血清TC、TG、LDL-C含量均显著增加或升高，体内血栓的形成时间显著缩短，血清HDL-C含量显著降低，心肌组织中FAS和FAS-L蛋白相对表达量均显著升高（$P<0.05$或$P<0.01$）；大鼠心肌组织形态学呈明显病理改变。与模型组比较，壮通饮水提物各剂量组大鼠心律失常发生率呈明显下降趋势；除壮通饮水提物低剂量组大鼠的HCT降低不具有统计学意义（$P>0.05$）外，其余给药组大鼠的全血比黏度、HCT、体外形成血栓的长度和质量、血小板凝聚率、IF值以及血清TC、TG、LDL-C含量均显著减少或降低，体内血栓的形成时间均显著延长，血清HDL-C含量均显著升高，心肌细胞中FAS和FAS-L蛋白相对表达量均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）；大鼠心肌组织病理变化明显改善。结论：壮通饮可通过其活血化瘀作用改善心肌缺血再灌注模型大鼠的血液流变学指标，降低血清中TC、TG、LDL-C含量，提高HDL-C含量，并下调FAS和FAS-L蛋白表达，从而发挥抑制心肌细胞凋亡的作用，减少心律失常的发生。
关键词　壮通饮；心肌缺血再灌注；血液流变学；血脂；凋亡相关因子；冠心病；心律失常；大鼠

Experimental Research on the Effects of Zhuangtongyin Decoction on Arrhythmia after Myocardial Ischemia-reperfusion

HUANG Xiaoshan[1,2], LAN Huangqi[1,2], TANG Hanqing[1], ZHANG Shitian[1], PANG Lulu[2], FENG Yue[2], HUANG Cenhan[1]（1.Basic Medicine School, Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi Baise 533000, China; 2.Basic Medicine School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE: To investigate the effects of Zhuangtongyin water extract (ZTYWE) on hemorheology and blood lipid level of myocardial ischemia-reperfusion model rats, and preliminarily explore its molecular biology foundation of reducing arrhythmia after myocardial ischemia-reperfusion. METHODS: Totally 75 SD rats were divided into control group, model group and ZTYWE low-dose, middle-dose and high-dose groups. Myocardial ischemia-reperfusion model was established by ligating the left ventricle cyclotron endings for 30 min then reperfusing for 60 min. Since the first day after surgery, control group and model group were intraperitoneally administrated with same volume normal saline; ZTYWE low-dose, middle-dose and high-dose groups were intraperitoneally administrated with medicine solution (6.8, 13.6, 27.2 g/kg), once a day, for continuous 28 d. At the 7th, 14th, 21st, 28th day after surgery, the incidence rate of arrhythmia of rats were detected. The hemorheology indicators and serum contents of TC, TG, LDL-C, HDL-C were determined after the last administration. The morphology of myocardial tissue was observed by HE staining. The protein expressions of apoptosis-related factor FAS and FAS-L were detected by Western blotting assay. RESULTS: Compared with control group, the incidence rates of arrhythmia of rats in model group were significantly increased; the whole blood contrast viscosity, hematocrit (HCT), *in vitro* forming length and quality of thrombosis, platelet aggregation rate, erythrocyte filtration index (IF), as well as the serum contents of TC, TG and LDL-C were significantly increased; *in vivo* thrombus formation time as well as the serum content of HDL-C were significantly decreased; the protein expression of FAS and FAS-L were significantly increased ($P<0.05$ or $P<0.01$); obvious pathological changes were observed in myocardial tissue. Compared with model group, the incidence rates of arrhythmia of rats in ZTYWE groups were in obvious reducing trend; except for the HCT in low-dose ZTYWE group without significance, the blood

Δ 基金项目：国家自然科学基金资助项目（No.81460658）
＊医师，硕士。研究方向：中医诊法与辨证论治的客观化、规范化。电话：0771-2757676。E-mail：931796093@qq.com
＃通信作者：教授，硕士生导师，博士。研究方向：民族医药与中西医结合基础研究。电话：0776-2849479。E-mail：phdtanghanqing@163.com

contrast viscosity, HCT, *in vitro* forming length and quality of thrombosis, platelet aggregation rate, IF as well as the serum contents of TC, TG and LDL-C were significantly decreased; *in vivo* thrombus formation time as well as the serum contents of HDL-C were significantly increased; the protein expressions of FAS and FAS-L were significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$); the pathological changes of myocardial tissue were improved. CONCLUSIONS: Through the promoting blood circulation and removing blood stasis effect, Zhuangtongyin decoction can improve indexes of hemorheology index of ischemia-reperfusion model rats, reduce the contents of TC, TG and LDL-C, enhace the contents of HDL-C, down-regulate the protein expression of FAS and FAS-L, so as to inhibit myocardial cells apoptosis and reduce arrhythmia.

KEYWORDS Zhuangtongyin decoction; Myocardial ischemia-reperfusion; Hemorheology; Blood lipid; Apoptosis-related factor; Coronary heart disease; Arrhythmia; Rats

冠状动脉梗塞后会发生心肌缺血，而恢复血液灌流后却发现会继发系列损伤，即心肌缺血再灌注损伤（如心律失常等），而心律失常是导致患者死亡的常见原因[1]。冠状动脉粥样硬化是冠状动脉梗塞的主要原因，研究表明，高脂血症是冠状动脉粥样硬化的危险因素，降脂治疗可以显著降低冠状动脉粥样硬化的风险[2]。此外，由于冠状动脉粥样硬化使管腔变窄、血流量减少、血流变慢而使血液处于高凝状态、流动性变差，故存在形成微血栓、加重心律失常发生的危险[3]。因此，防止冠状动脉粥样硬化并使血液流变学参数恢复正常从而减少再灌注后心律失常，对于冠心病的治疗具有重要的临床意义。

壮通饮是广西壮族民间常用的经验方，由扶芳藤、参三七、黄花倒水莲等3味广西特色壮药材配伍而成，具有活血化瘀之效[4]。该方临床用于治疗高脂血症、脑梗死、心肌梗死等心脑血管疾病具有较好的效果[5-7]，但针对其通过活血化瘀作用治疗心脑血管疾病方面的分子生物学机制研究尚不多见。为此，本课题组基于前期研究，通过建立心肌缺血再灌注大鼠模型，观察壮通饮水提物对模型大鼠血液流变学和脂质代谢的影响，并初步探讨其通过活血化瘀作用减少冠心病心律失常发生的分子生物学基础，为其临床应用提供实验基础，进而推动壮族医药经验方的开发与应用。

1 材料

1.1 仪器

MR-4型微电脑血栓检测仪（郑州绿康科技生物发展有限公司）；ZS9200型血流变测试仪（北京众驰伟业科技发展有限公司）；V-100型小动物呼吸机（上海玉研科学仪器有限公司）；AU-2700型全自动生化分析仪、IX51型倒置显微镜（日本Olympus公司）；AE160型电子天平（瑞士Mettler Toledo公司）；077526型心电图机（上海光电医用电子仪器有限公司）；PowerPac HC型电泳仪（美国Bio Rad公司）；RM2245型切片机（上海莱卡显微系统有限公司）；PK121R型离心机（美国ALC公司）；1500M型生物医学凝胶成像系统（美国DVC公司）。

1.2 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/瓶）；总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）试剂盒（南京建成生物工程研究所，批号：20180235、20180225、20180236、20180237）；凋亡相关因子FAS和FAS配体（FAS-L）Western blotting蛋白表达检测试剂盒、蛋白裂解液、β-actin（内参，北京索莱宝科技有限公司，批号：20180420、20180422、2181466、2180892）；苏木精、伊红染色试剂（上海蓝季科技发展有限公司，批号：A10034、A10022）；0.9%氯化钠注射液（四川科伦药业股份有限公司，批号：H20056626；作生理盐水使用）；其余试剂均为分析纯，水为蒸馏水。

1.3 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）。上述药材饮片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。

1.4 动物

SPF级SD大鼠75只，雌雄各半，9～10周龄，体质量180～205 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。

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，粉碎，过50目筛，按质量比6∶3∶4混合，用10倍量水（g/mL）煎煮，滤过，滤液置于水浴锅中蒸干，得壮通饮水提物浸膏（每100克药材得浸膏60 g）。临用前，取水提物浸膏，以水溶解，制得质量浓度为2.72 g/mL（按浸膏质量计）的溶液，备用。

2.2 动物分组、造模与给药

取大鼠75只，按随机数字表法分为对照组、模型组和壮通饮水提物低、中、高剂量组，每组15只。参考本课题组前期研究结果[4]造模：除对照组不作任何处理外，其余组大鼠均腹腔注射10%水合氯醛（3.5 mL/kg）麻醉，使

用小动物呼吸机机械通气并行心电监护；经左侧开胸，暴露心脏，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灰白（缺血区）及心电图出现S-T段抬高0.2 mm或者出现增高、增宽的QRS波后，用生理盐水浸湿的纱布覆盖于伤口处；缺血30 min后剪开结扎线，观察直至心脏颜色由灰白逐渐变成正常、心电图S-T段下降，则视为再灌注开始；再灌注60 min后，缝合切口，置于笼中饲养。于所有大鼠的大腿处肌内注射青霉素钠80万单位（每日1次，连续3 d）以预防感染。术后第1天起，对照组、模型组大鼠均灌胃等体积水，壮通饮水提物低、中、高剂量组大鼠分别按体质量以6.8、13.6、27.2 g/kg（以浸膏质量计，剂量参考文献[8]设置）灌胃给药，每日1次，连续28 d。

2.3 大鼠心律失常情况观察

分别在术后第7、14、21、28天时使用心电图机记录大鼠心律失常发生情况，并计算发生率。

2.4 大鼠血液流变学指标检测

于末次给药后4 h开始，分离大鼠颈动脉并放置刺激电极和记录电极，采用血栓检测仪测定体内血栓的形成时间；测定完毕后，于其腹主动脉采血，采用血流变测试仪测定其全血比黏度（低切变率、高低变率）、血细胞比容（HCT）、体内血栓形成时间、体外形成血栓长度和质量、血小板聚集率、红细胞滤过指数（IF）。

2.5 大鼠血清血脂指标含量检测

按“2.4”项下时间点于大鼠腹主动脉采血，以4 000 r/min离心10 min后取血清。采用全自动生化分析仪以分光光度法检测TC、TG、LDL-C、HDL-C含量。严格按相应试剂盒说明书操作。

2.6 大鼠心肌组织形态学变化观察

按“2.4”项下时间点于大鼠腹主动脉采血后，取大鼠左心室心尖部分组织，以生理盐水洗净，于4%多聚甲醛溶液中固定24 h；常规梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片（厚度5 μm），常规脱蜡复水后，进行苏木精-伊红（HE）染色；梯度乙醇脱水，二甲苯透明，中性树胶封片，置于显微镜下观察心肌组织形态学变化并拍照。

2.7 大鼠心肌组织中FAS和FAS-L蛋白相对表达量检测

采用Western blotting法进行检测。按“2.6”项下时间点取大鼠左心室心尖部分组织，加入5倍体积（g/mL）的裂解液冰浴裂解30 min；4 ℃下以12 000 r/min离心20 min，取上清液，经蛋白定量、变性、聚丙烯酰氨凝胶电泳、转膜、封闭后加入FAS、FAS-L、β-actin一抗（1∶600），4 ℃孵育过夜；再加入二抗（1∶2 000），室温下孵育1 h，增强化学发光法显影；采用凝胶系统拍摄图像。采用Image J 1.48图像分析软件分析所得蛋白条带的灰度值（条带面积×条带密度），并以β-actin为内参对照，计算各目标蛋白灰度值与β-actin条带灰度值的比值，用以表示目标蛋白的相对表达量。

2.8 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计数资料以率（%）表示，两组间比较采用卡方检验。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；对差异有统计学意义的再采用Bartlett检验进行两组间方差齐性检验，若方差齐则采用LSD-t检验进行组间两两比较，若方差不齐则采用非参数秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠心律失常情况

与对照组比较，模型组大鼠术后第7、14、21、28天时心律失常发生率均显著升高，分别为87%、87%、80%、73%（$P<0.01$）。与模型组比较，壮通饮水提物中、高剂量组大鼠在术后第14、21、28天时心律失常发生率均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$），详见表1。

表1 各组大鼠的心律失常发生率比较（$\bar{x}\pm s$，$n=15$）

Tab 1 Comparison of the incidence of arrhythmia of rats in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=15$）

组别	心律失常，只（%）			
	术后第7天	术后第14天	术后第21天	术后第28天
对照组	0	0	0	0
模型组	13(87)**	13(87)**	12(80)**	11(73)**
壮通饮水提物低剂量组	13(87)	12(80)	10(67)	10(67)
壮通饮水提物中剂量组	11(73)	7(47)#	5(33)#	2(13)##
壮通饮水提物高剂量组	10(67)	7(47)#	7(47)#	6(40)#

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, #$P<0.05$, ##$P<0.01$

3.2 大鼠血液流变学指标检测结果

3.2.1 全血比黏度和HCT 与对照组比较，模型组大鼠全血比黏度、HCT均显著升高（$P<0.01$或$P<0.05$）。与模型组比较，除壮通饮水提物低剂量组大鼠HCT的降低不具有统计学意义外（$P>0.05$），壮通饮水提物其余各剂量组的上述指标均显著降低（$P<0.01$或$P<0.05$），且与对照组指标水平较为接近，详见表2。

表2 各组大鼠全血比黏度和HCT比较（$\bar{x}\pm s$，$n=15$）

Tab 2 Comparison of blood viscosity and HCT of rats in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=15$）

组别	全血比黏度，cm/s		HCT，%
	低切变率	高切变率	
对照组	15.17±1.86	10.35±2.26	32.48±8.24
模型组	68.11±3.26**	49.02±5.68*	56.02±11.03*
壮通饮水提物低剂量组	26.13±2.86#	18.24±3.83#	44.06±10.86
壮通饮水提物中剂量组	22.29±2.16##	16.55±3.76#	33.06±8.79#
壮通饮水提物高剂量组	24.32±2.65##	15.22±3.43#	37.45±9.29#

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, #$P<0.05$, ##$P<0.01$

3.2.2 其他血液流变学指标 与对照组比较，模型组大

鼠体内血栓的形成时间显著缩短，体外形成血栓长度和质量、血小板凝聚率、IF值均显著增加或升高（$P<0.05$或$P<0.01$）。与模型组比较，壮通饮水提物各剂量组大鼠体内血栓的形成时间均显著延长，而体外形成血栓长度和质量、血小板凝聚率、IF值均显著减少或降低（$P<0.05$或$P<0.01$），详见表3。

表3　各组大鼠其他血液流变学指标比较（$\bar{x}\pm s$，$n=15$）

Tab 3　Comparison of other hemorheology indexes of rats in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=15$）

组别	体内血栓形成时间，s	体外形成血栓长度，mm	体外形成血栓质量		血小板凝聚率，%	IF
			湿质量，mg	干质量，mg		
对照组	132.15±35.68	6.68±1.25	21.14±5.29	10.32±3.69	34.21±5.01	9.48±1.78
模型组	38.58±9.87**	30.21±5.54**	76.05±9.01**	52.31±7.24**	70.02±6.24**	66.11±3.65*
壮通饮水提物低剂量组	98.56±12.36#	15.42±4.06#	58.15±8.86#	40.06±6.85#	51.26±6.12#	17.25±3.21##
壮通饮水提物中剂量组	126.11±13.28##	11.48±3.98#	32.01±7.24#	23.02±6.93#	42.35±5.86#	15.16±3.06##
壮通饮水提物高剂量组	139.78±15.68##	9.68±3.12#	35.19±7.68#	20.47±6.16#	39.68±5.15#	14.06±2.97##

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，#$P<0.05$，##$P<0.01$

3.3　大鼠血清血脂指标检测结果

与对照组比较，模型组大鼠血清TC、TG、LDL-C含量均显著升高，HDL-C含量显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。与模型组比较，壮通饮水提物各剂量组大鼠血清中TC、TG、LDL-C含量均显著降低，HDL-C含量均显著升高（$P<0.05$或$P<0.01$），详见表4。

表4　各组大鼠血清TC、TG、LDL-C、HDL-C含量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=15$，mmol/L）

Tab 4　Comparison of serum contents of TC，TG，LDL-C and HDL-C of rats in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=15$，mmol/L）

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	0.087±0.026	0.68±0.089	0.56±0.26	3.85±0.68
模型组	0.389±0.109*	4.81±0.36*	3.24±0.98*	0.42±0.11**
壮通饮水提物低剂量组	0.124±0.039#	2.12±0.21#	1.15±0.61#	2.15±0.42#
壮通饮水提物中剂量组	0.116±0.033#	1.04±0.18##	0.76±0.45#	3.05±0.51##
壮通饮水提物高剂量组	0.096±0.031##	0.86±0.14##	0.68±0.39#	3.59±0.56##

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，#$P<0.05$，##$P<0.01$

3.4　大鼠心肌组织形态学变化

对照组大鼠心肌纤维境界清楚、排列规则、轮廓分明、染色均匀，未见渗液或炎症细胞浸润；模型组大鼠心肌纤维排列紊乱、境界不清有断裂、染色深浅不均，局部有溶解坏死现象；与模型组比较，壮通饮水提物各剂量组大鼠心肌纤维排列紊乱、溶解坏死等现象均有不同程度的减轻，详见图1。

3.5　大鼠心肌组织中FAS和FAS-L蛋白相对表达量检测结果

与对照组比较，模型组大鼠心肌组织中FAS和FAS-L蛋白的相对表达量均显著升高（$P<0.01$）；与模型组比较，壮通饮水提物各剂量组大鼠心肌组织中上述蛋白的相对表达量均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$），详见图2、表5。

4　讨论

心肌缺血再灌注后会出现心肌细胞凋亡、微动脉损伤及心律失常等系列损伤，其中心律失常较为常见，且为患者主要致死原因之一[9]，因此有必要对再灌注后心律失常的发生机制进行更深入的研究。对于心肌缺血再灌注后心律失常的发生，有报道认为与高脂血症密切相关[10]。高脂血症可诱导心肌重构和心律失常，而通过药物干预降低血脂水平、减少心肌细胞凋亡和心肌重构从而抑制心律失常的发生是治疗心肌缺血再灌注后心律失常的有效途径[11]。还有研究表明，高脂血症可导致心肌细胞凋亡、加重心肌缺血再灌注损伤[12]；高脂饮食诱导的心肌细胞过度凋亡易引起心律失常[13]，而通过降低血脂水平、减轻血液高黏状态、下调凋亡相关因子FAS和FAS-L表达水平可减缓心肌细胞凋亡并减少心律失常的发生[14-15]。

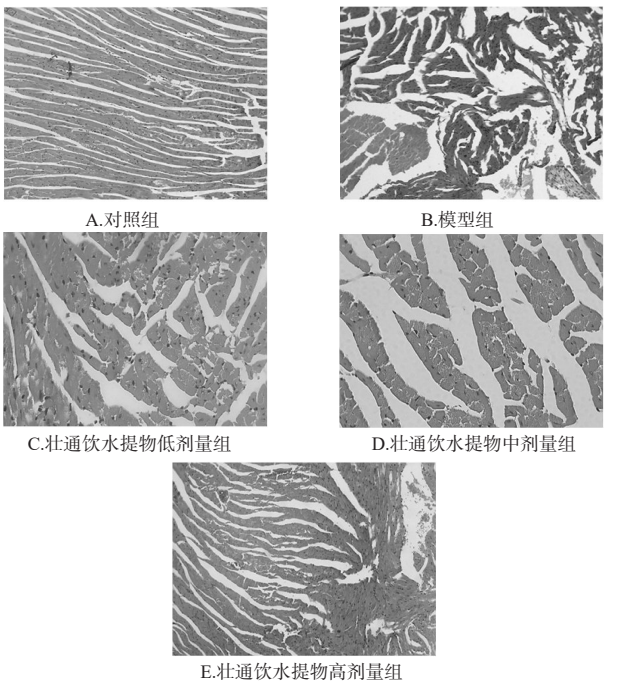


图1　各组大鼠心肌组织形态学显微图（HE染色，×200）

Fig 1　Morphologies of myocardial tissue of rats in each group（HE staining，×200）

血清中LDL-C、HDL-C、TC、TG含量是主要的血脂

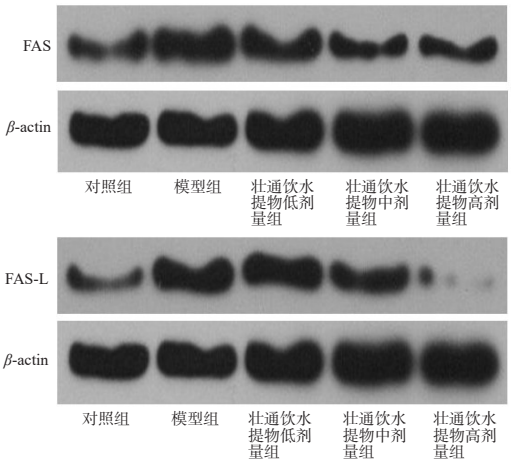


图2　各组大鼠心肌组织中FAS和FAS-L蛋白电泳图

Fig 2　Electrophoregrams of protein expression of FAS and FAS-L in myocardial tissue of rats in each group

表5　各组大鼠心肌组织中FAS和FAS-L蛋白相对表达量比较($\bar{x}\pm s$,$n=15$)

Tab 5　Comparison of relative protein expression of FAS and FAS-L in myocardial tissue of rats in each group($\bar{x}\pm s$,$n=15$)

组别	FAS	FAS-L
对照组	0.85±0.06	0.72±0.03
模型组	2.49±0.18**	2.18±0.35**
壮通饮水提物低剂量组	1.68±0.12#	1.93±0.25#
壮通饮水提物中剂量组	0.93±0.04#	0.86±0.18#
壮通饮水提物高剂量组	0.57±0.03##	0.32±0.01##

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，#$P<0.05$，##$P<0.01$

水平指标。研究证实，LDL-C含量越高，脂类沉淀速度越快，泡沫细胞形成越多，越容易诱发动脉硬化，导致心肌缺血[16]；TC、TG有促进动脉粥样硬化发生的作用[17-18]，而HDL-C具有抗动脉粥样硬化的作用[19]。因此，降脂治疗已成为抗动脉粥样硬化、减少心肌缺血及心肌缺血再灌注后心律失常发生的重要方法。另一方面，动脉粥样硬化使管腔变得狭窄、血流量减少、血流缓慢、血液处于高凝状态，而具有活血化瘀功效的中药可通过改善冠心病血液高黏度及高凝聚病理状态，从而恢复血液正常生理特性以及降低血脂水平[3]。

本研究结果显示，与对照组比较，模型组大鼠心肌缺血再灌注后心律失常的发生率显著升高，但随时间的延长呈降低趋势，推测可能是部分大鼠机体自身存在的调节机制反应比较灵敏，从而能不同程度地消除心律失常影响所致。采用壮通饮水提物对心肌缺血再灌注模型大鼠进行干预后，中、低剂量组大鼠心律失常发生率（术后第14、21、28天）呈明显下降趋势；除壮通饮水提物低剂量组大鼠的HCT降低不具有统计学意义外，其余各剂量组的全血比黏度、HCT、体外形成血栓的长度和质量、血小板凝聚率、IF值均显著减少或降低，体内血栓的形成时间均显著延长；血清TC、TG、LDL-C含量均显著降低，而HDL-C含量显著升高；心肌组织形态学观察结果显示，其心肌纤维病理变化得到明显改善。FAS和FAS-L是介导细胞凋亡的重要因子，两者蛋白表达的上调可早期启动凋亡进程并诱导下游凋亡蛋白活化，从而促进细胞凋亡[20]。本研究结果显示，采用壮通饮水提物对心肌缺血再灌注模型大鼠进行干预后，大鼠心肌组织中的FAS和FAS-L蛋白表达水平均显著降低。这提示壮通饮一方面可改善血液“黏、浓、凝、聚”的病理变化，表现出“活血”作用；另一方面可降低血脂水平，表现出“化瘀”作用，进而发挥减少细胞凋亡和心律失常发生的作用。

综上，壮通饮水提物能明显减少心肌缺血再灌注模型大鼠的心律失常情况；该方可通过其活血化瘀作用改善大鼠血液流变学指标，降低大鼠血清中TC、TG、LDL-C含量，提高HDL-C含量，并下调FAS和FAS-L蛋白表达，从而发挥抑制心肌细胞凋亡的作用。

参考文献

[1] 夏君彦，李冬.心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志，2019，17(21)：3329-3334.

[2] 王小红.冠心病高危患者的强化降脂及调脂治疗综述[J].临床合理用药杂志，2016，9(5)：180-181.

[3] 毛静远，赵志强，王贤良，等.中医药治疗心血管疾病研究述评[J].中医杂志，2019，60(21)：1801-1805.

[4] 庞路路，冯悦，王志威，等.壮通饮对心血管作用的研究进展[J].西部中医药，2016，29(10)：142-144.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 陆凤兰.急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗后应用壮通饮的临床观察[D].南宁：广西中医药大学，2018.

[8] 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].中国药学杂志，2012，47(21)：1685-1689.

[9] 武彩虹，张磊.急性心肌梗死患者梗死相关动脉与急诊介入术后再灌注性心律失常的相关性研究[J].中国循证心血管医学杂志，2019，11(5)：588-591.

[10] 吴楠，张晓雯.高脂血症对心肌缺血再灌注损伤的影响[J].解剖科学进展，2019，25(6)：724-726、730.

[11] 钟鹏. CaMⅡ在肥胖诱导的心肌重构以及心律失常中的作用及机制研究[D].武汉：武汉大学，2018.

[12] 吕岩，贾大林. KB-R7943与缺血后适应在高脂饮食大鼠心肌缺血再灌注损伤中保护作用[J].临床军医杂志，2016，44(2)：115-118、123.

[13] 李然.金丝桃苷对心肌缺血再灌注损伤和再灌注心律失常的影响及机制研究[D].武汉：武汉大学，2016.

[14] 李全生，张东伟，贾连群，等.益气通脉颗粒对高脂大鼠心

基于大鼠离体外翻肠囊模型研究不同粒径天麻粉的吸收特性Δ

陈　艳[1*]，刘　帆[1]，巩仔鹏[1]，陈亭亭[1]，陶　陶[2]，刘　智[3]，王爱民[1#]（1.贵州医科大学贵州省药物制剂重点实验室/省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室/民族药与中药开发应用教育部工程研究中心/药学院，贵阳　550004；2.贵州省人民医院康复医学科，贵阳　550002；3.贵州医科大学附属医院药剂科，贵阳　550001）

中图分类号　R971；R969.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2020）04-0413-10
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.06

摘　要　目的：比较不同粒径天麻粉中天麻素、巴利森苷A、巴利森苷B、巴利森苷C的肠吸收特征，探讨粒径对上述成分肠吸收的影响。方法：采用大鼠外翻肠囊模型，以累积吸收量（Q）和吸收速率常数（K_a）为指标，采用超高效液相色谱-串联质谱法测定不同剂量（2.5、5、10 g/L）和不同粒径（细粉146 μm、极细粉52 μm、超微粉37 μm）的天麻粉中天麻素、巴利森苷A、巴利森苷B、巴利森苷C在不同肠段（十二指肠、空肠、回肠、结肠）中的吸收情况。结果：2.5 g/L天麻极细粉中天麻素和巴利森苷B的Q、K_a值（全肠段），巴利森苷C的Q值（结肠）和K_a值（回肠、结肠）；2.5 g/L天麻超微粉中天麻素的Q、K_a值（全肠段），巴利森苷B的Q、K_a值（十二指肠、空肠、回肠），巴利森苷C的K_a值（结肠）；5 g/L天麻极细粉中天麻素的Q值（十二指肠），巴利森苷A和巴利森苷B的Q值（全肠段），巴利森苷C的Q值（十二指肠、空肠）；5 g/L天麻超微粉中天麻素的Q值（十二指肠、空肠、结肠）和K_a值（全肠段），巴利森苷B的Q值（十二指肠、回肠、结肠），巴利森苷C的Q值（十二指肠、回肠）；10 g/L天麻极细粉中巴利森苷B的Q、K_a值（空肠、回肠），巴利森苷C的Q值（空肠、回肠）以及10 g/L天麻超微粉中天麻素的Q值（结肠）和K_a值（十二指肠），巴利森苷B的Q值（十二指肠、回肠、结肠）和K_a值（十二指肠、结肠），巴利森苷C的Q值（十二指肠、回肠）和K_a值（十二指肠）均较同剂量天麻细粉显著升高（$P<0.05$或$P<0.01$）。2.5 g/L天麻极细粉中巴利森苷A的K_a值（空肠），巴利森苷C的Q值（十二指肠）；2.5 g/L天麻超微粉中巴利森苷A的K_a值（空肠、回肠），巴利森苷C的Q、K_a值（十二指肠、空肠）；5 g/L天麻极细粉中天麻素的K_a值（空肠、回肠、结肠），巴利森苷A的K_a值（结肠），巴利森苷B的K_a值（回肠），巴利森苷C的K_a值（空肠、回肠）；5 g/L天麻超微粉中天麻素和巴利森苷C的K_a值（空肠、回肠、结肠），巴利森苷A的Q值（空肠、结肠）和K_a值（结肠），巴利森苷B的K_a值（空肠、回肠）；10 g/L天麻极细粉中巴利森苷A的Q、K_a值（回肠）；10 g/L天麻超微粉中巴利森苷A的Q值（十二指肠）和K_a值（空肠），巴利森苷C的K_a值（空肠）均较同剂量天麻细粉显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。2.5 g/L天麻细粉中天麻素的Q值（结肠），巴利森苷A的Q值（结肠）和K_a值（回肠、结肠），巴利森苷B的Q、K_a值（空肠、结肠），巴利森苷C的Q、K_a值（回肠、结肠）；2.5 g/L天麻极细粉中天麻素的Q、K_a值（结肠），巴利森苷A的Q值（回肠、结肠）和K_a值（空肠、回肠、结肠），巴利森苷C的K_a值（结肠）；2.5 g/L天麻超微粉中巴利森苷A和巴利森苷C的Q值（结肠）和K_a值（空肠、回肠、结肠），巴利森苷B的Q、K_a值（回肠、结肠）；5 g/L天麻细粉中天麻素、巴利森苷A和巴利森苷C的Q、K_a值（结肠），巴利森苷B的K_a值（结肠）；5 g/L天麻极细粉中天麻素和巴利森苷A的Q、K_a值（结肠），巴利森苷C的Q、K_a值（空肠、回肠、结肠）；5 g/L天麻超微粉中天麻素的Q、K_a值（回肠、结肠），巴利森苷A的Q值（空肠、回肠、结肠），巴利森苷B的Q、K_a值（空肠、结肠），巴利森苷C的Q值（空肠、结肠）和K_a值（空肠、回肠、结肠）；10 g/L天麻细粉中天麻素的Q值（结肠）以及巴利森苷A、巴利森苷B、巴利

肌缺血再灌注损伤后心肌细胞凋亡的影响[J].中华中医药学刊，2019，37（6）：1380-1384.

[15] 余雪，余恒，周涛，等.缺血预适应对脑梗死患者疗效及血清凋亡相关因子水平的影响[J].疑难病杂志，2019，18（5）：446-449.

[16] 智凤，徐日新.改善冠心病患者低密度脂蛋白胆固醇的研究进展[J].实用临床医药杂志，2018，22（24）：137-140.

[17] 严家荣，梁志健，王弋，等.两种高脂高糖乳脂配方复制高脂血症大鼠模型的比较[J].动物医学进展，2017，38（10）：38-42.

[18] PATEL JV，CASLAKE MJ，VYAS A，et al. Triglucerides and small dense low density lipoprotein in the discrimination of coronary heart disease risk in south Asian populations[J]. *Atherosclerosis*，2010，209（2）：579-584.

[19] 朱艳彬，朱伟群. HDL-C与老年冠心病患者临床预后的关联性分析[J].重庆医学，2018，47（33）：4260-4262.

[20] XIE J，LI B，YAO B，et al. Transforming growth factor-β_1-regulated FAS/FASL pathway activation suppresses nucleus pulposus cell apoptosis in an inflammatory environment[J]. *Bioscience Rep*，2019. DOI：10.1042/BSR201917-26.

（收稿日期：2019-07-24　修回日期：2019-12-29）
（编辑：段思怡）

Δ 基金项目：国家自然科学基金资助项目（No.81560646，No.U1812403）；中央引导地方科技发展专项资金项目（No.黔科中引地〔2018〕4006）；贵州省科技计划项目（No.黔科合平台人才〔2016〕5613，No.黔科合平台人才〔2016〕5677）；贵阳市科技计划项目（No.筑科合同〔2017〕30-29号）

* 硕士研究生。研究方向：中药新药研发及质量控制。E-mail：1924855171@qq.com

通信作者：教授，硕士生导师。研究方向：中药新药研发。电话：0851-86908468。E-mail：gywam100@163.com