

黄腐酸对实验性心肌梗塞时梗塞范围及左室心肌收缩性的影响

王 宪 韩启德 郝慧卿 黄秉庄

(北京医学院病理生理教研室)

腐植酸是自然界植物残体腐解后形成的产物,从其中提取的黄腐酸是一类芳香有机弱酸,它有抑制细菌和病毒、消炎、镇痛、活血止血、抗肿瘤以及促进溃疡愈合等作用,已被用于治疗感染性疾病、肿瘤、溃疡病及高血压病,取得一定的疗效^[1、2]但国内外至今未见将黄腐酸用于心肌梗塞的报告。本实验观察黄腐酸对大鼠冠状动脉结扎后梗塞范围及左室心肌收缩性的影响。

方 法

采用体重180—220克的雌性大鼠,随机分成给药组与对照组。于乙醚浅麻醉下开胸,在离起点约2mm处高位结扎左冠状动脉主干。给药组手术前5分钟腹腔注射1%黄腐酸(北京第二制药厂生产,批号820422—1),25mg/kg,术后每小时腹腔注射12.5mg/kg,共追加5次。对照组于相同时间腹腔注射等容量生理盐水。

术后2天按先前已报导的方法^[3],在乌拉坦麻醉下用心导管插入右颈总动脉,导管另一端连接压力传感器,用RM—6000生理记录仪记录动脉压曲线,由曲线测取平均动脉压(MAP)和心率(HR),然后将导管插入左心室,记录室内压曲线与室内压变化速率曲线,由曲线测得左室内压变化速率正相最大值(dp/dtmax)、负相最大值(-dp/dtmax)及左室收缩期最高压力(LVSP)等项左室心肌收缩性指标。

测定结束后立即取下心脏,在-4°C下放置6小时左右,在冰冻状况下自心尖向心底平行于房室沟方向将左室切成相等厚度的5片,然后放入1%氯化三苯基四氮唑(TTC)溶液在38°C下孵育10分钟,此时在切面上可见未坏死区被染成红色,而坏死区仍保持原来的灰黄色。照相后用幻灯将图象放大,绘于纸上,用求积仪测出各心脏切面坏死区面积占全左室壁(包括室间隔)面积的百分比,以各片的平均值表示该心脏的梗塞范围。

各组的各项测量数据均表达为均数±标准误的形式,比较时采用两样本均数的t检验(两组方差有显著差异时,改用t'检验)

结 果

对照组与给药组各9例,梗塞范围分别为 $58.7 \pm 1.5\%$ 与 $42.1 \pm 2.3\%$,两组间有非常显著的差别($P < 0.001$)。在测定血液动力学及左室心肌的收缩性指标时有4例失败,对照组与给药组各取资料完整者8例与6例,结果如表:(见24页)

讨 论

从以上结果可见在大白鼠心肌梗塞前与梗塞后早期给予黄腐酸,可以使梗塞范围得到明显的缩小,效果非常显著。

近来很多实验证明,缺血心肌即使得到挽救,其功能在相当长的时期内也不能恢

表

黄腐酸对心肌梗塞后2天时左室心肌收缩性的影响

	dp/dtmax (mmHg/sec)	-dp/dtmax (mmHg/sec)	LVSP (mmHg)	MAP (mmHg)	HR (beat/min)
对 照 组	5100±235	3875±94	95±4	74±5	388±10
给 药 组	7203±353	5123±309	116±3	90±2	398±12
P值	<0.0005	<0.01	<0.0025	<0.0025	>0.05

复,即所谓心肌“Stun”,因而采用一般缩小梗塞范围的措施后,梗塞范围虽可有明显缩小,但左室心肌收缩性却往往在数日内不能得到相应的改善^[4]。我们曾在结扎大鼠冠状动脉后静脉注射透明质酸酶,结果虽然能缩小梗塞范围,但结扎后三天时的左室心肌收缩性却显示未得到相应的改善^[5]。而本实验显示黄腐酸不仅能显著缩小梗塞范围,而且可使梗塞后2天时的左室心肌收缩性得到相应的改善。这提示黄腐酸不仅能挽救部分缺血的心肌,而且能使这部分被挽救的心肌的Stun时间显著缩短,其功能得到及时恢复。因而比起其它某些缩小梗塞范围的措施来具有更大的优越性。

关于黄腐酸缩小梗塞范围并改善左室心肌收缩性的机制尚待研究。根据目前已知黄腐酸的作用,推测有可能通过以下途径:

(1) 抗炎作用。腐植酸同时具有抗炎、退热和镇痛作用,对体内前列腺素也有一定的影响,这些药理作用与非甾体抗炎药相同,在化学结构上同属于芳香有机弱酸,也与非甾体类抗炎药类似^[6]。目前已有不少实验证明在梗塞范围扩展的过程中,有某些和炎症类似的反应,而某些非甾体类抗炎药如ibuprofen等则可以通过其抗炎作用显著缩小梗塞范围。黄腐酸很可能通过与这些药物类似的机制而发挥作用。(2) 增加侧枝循环。正常人与高血压病人应用黄腐酸后甲皱微循环血流速度明显增快^[9],实验中发现给予黄腐酸能使动物心肌营养血流量显著增

加^[10],细胞电泳时间缩短,血浆粘度降低、全血及血浆的比粘度下降^[11]。如果这些作用在心肌梗塞后仍然存在,则势必能改善微循环,增加缺血区的侧枝循环。(3) 代谢作用。现已公认心肌梗塞后游离脂肪酸(FFA)的增多可以干扰或破坏细胞膜结构和功能、抑制细胞关键酶活性、增加心肌耗氧量,从而扩大梗塞范围和进一步降低心功能^[12]。而有人观察到给家兔腹腔注射黄腐酸,有可能通过改善心肌脂肪酸代谢,减少FFA产生,从而对缺血心肌起保护作用。此外有人证明黄腐酸可使家兔血糖含量明显增高^[14],使大鼠甲状腺功能降低^[15],这些对心肌梗塞时增加心肌供能,降低心肌耗氧等都可能有一定的意义。

参 考 文 献

(1) 薛宏基:近年国外泥炭与腐植酸医学应用概况 江西腐植酸(1):1,1982

(2) 秦万德:泥炭、褐煤和风化煤在医学上的应用及其展望 江西腐植酸(1):9,1982

(3) 雷立权、韩启德等:大鼠左室心肌收缩性能指标的测定 生理学报 34:360,1982

(4) Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction Circulation 66(6):1146,1982

(5) 韩启德、雷立权等: (下转第22页)

(上接第24页)透明质酸酶对实验性心肌梗塞时梗塞范围及左室心肌收缩性的影响 陕西新医药 12(2): 56, 1983

(6)王宗锐、潘政等: 腐植酸抗炎作用研究 江西腐植酸(1): 31, 1982

(7)Kirlin PC, Romson JL, et al: Ibuprofen-mediated infarct size reduction: Effects on regional myocardial function in canine myocardial infarction Am J Cardiol 50(4): 849, 1982

8)Jugdutt BI, Hutchins GM, et al: Salvage of ischemic myocardium by ibuprofen during infarction in the conscious dog. Am K Cardiol 46(1): 74, 1980

(9)袁申元、朱良湘等: 高血压病治疗前后甲皱微循环的变化 北京第二医学院学

报(1): 57, 1981

(10)吕式琪、袁盛榕等: 黄腐酸钠对小鼠心肌营养性血流量的影响 北京医学2(1): 55, 1980

(11)袁申元、冯理达等: 黄腐酸对家兔血流变性的影响 全国第二次腐植酸化学学术讨论会论文集P.319, 1981

(12)胡卓玮: 急性心肌缺血时心肌脂肪酸代谢障碍及药物治疗 生理科学进展 15(1): 35, 1984

(13)张建福、郭燕世等: 黄腐酸对家兔血浆自由脂肪酸和胰岛素水平的影响 生理科学3(5): 26, 1983

(14)于吉人、王德民等: 泥炭腐植酸对家兔血糖浓度的影响 全国第二次腐植酸化学学术讨论会论文集 P.341, 1981

(15)王景贵、李彦: 黄腐酸钠对大鼠甲状腺自体移植物影响的实验研究 江西腐植酸(1): 41 1983。

(来源: 江西腐植酸, 1984, 3: 23-24+22)

黄腐酸对肾上腺素复制的小鼠肺水肿的影响

孟昭光 刘泳泉

(北京海淀医院)

我们已经实验证明北京风化煤腐植酸具有减轻炎症水肿,降低毛细血管通透性等作用^[5],本文则进一步研究黄腐酸对肾上腺素复制的小鼠肺水肿保护的可能性。

实 验 材 料

实验动物:18—22g的雄性小鼠。

0.1%盐酸肾上腺素注射液:无锡第四制药厂出品,批号790106。

0.2%黄腐酸(FA)注射液:本室由北京风化煤制备。

方法与结果

表1 不同浓度肾上腺素溶液对小鼠肺水肿的影响

肾上腺素浓度 $\mu\text{g}/\text{ml}$	动物数	肺重湿干差值 ($\bar{X} \pm \text{SE}$)mg/20g	肺系数 ($\bar{X} \pm \text{SE}$)	死亡只数
0	10	141.3 ± 5.9	0.88 ± 0.04	—
12.5	10	$182.1 \pm 12.6^*$	$1.09 \pm 0.07^*$	0
25.0	10	$247.6 \pm 13.3^{**}$	$1.45 \pm 0.08^{**}$	1
50.0	10	$244.3 \pm 9.7^{**}$	$1.41 \pm 0.05^{**}$	3

与未注射肾上腺素动物组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

二、肾上腺素对小鼠肺水肿的影响。

采用肾上腺素浓度为 $25\mu\text{g}/\text{ml}$,尾静脉注射时间为15''—20'',注射后分别于3、5、7和10分钟各处死一组动物,结果见表2。表2结果表明,肾上腺素溶液注射后,在3到10分钟之内处死动物,对小鼠肺水肿没有明显的影响($P > 0.05$)。

三、FA对小鼠肾上腺素复制的肺水肿的影响。

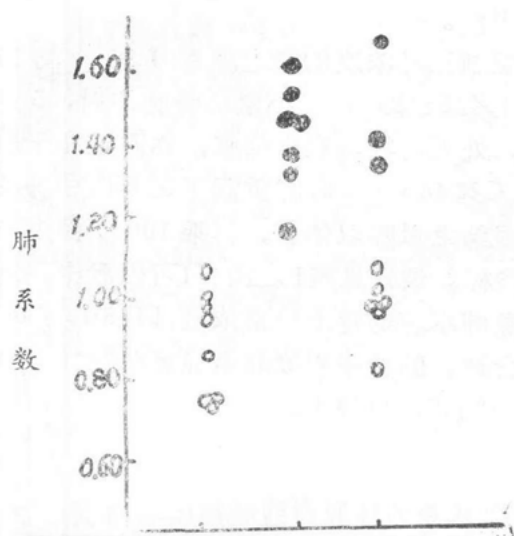
一、不同浓度肾上腺素溶液对小鼠肺水肿的影响。

配制三种浓度的肾上腺素溶液,均按 $0.2\text{ml}/20\text{g}$ 体重,由小鼠尾静脉注射,5分钟后,处死动物,取出肺脏,称湿重和干重(70°C 烤48h)。以肺重湿干之差值和肺系数(湿肺之重除以体重,再乘100)作为肺肿胀指标。结果见表1。由表1可以看出,复制小鼠肺水肿的肾上腺素浓度,以 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 较为合适,肺肿胀程度非常显著($P < 0.01$)而且动物死亡也较少。

参照滕本昌俊法^[6],应用上述实验结果,进行实验。实验组按 $15\text{mg}/\text{kg}$ 剂量,腹腔注射FA溶液 1.0ml ,对照组给等体积生理盐水,每日给药一次,共3次。末次给药后,由尾静脉注射浓度为 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 的肾上腺素溶液,注射时间为15''—20'',5分钟后处死动物,正常组不作任何处置。正常组肺系数为($\bar{X} \pm \text{SE}$): 0.89 ± 0.04 ($n = 8$),对照组为 1.42 ± 0.05 ($n = 7$),实验

表2 肾上腺素注射后不同时间对小鼠肺水肿的影响

处死时间(分)	动物数	肺重湿干差值 ($\bar{x} \pm SE$)mg/20g	肺系数 ($\bar{x} \pm SE$)
3	10	226.5 \pm 13.1	1.32 \pm 0.08
5	10	236.4 \pm 17.1	1.39 \pm 0.09
7	10	230.9 \pm 8.4	1.34 \pm 0.05
10	10	228.7 \pm 8.3	1.34 \pm 0.05



正常组 对照组 FA组
图1、FA对肾上腺素复制小鼠肺水肿发生率的影响

○无水肿动物 ●有水肿动物

表3 不同剂量FA对肾上腺素复制的小鼠肺水肿的影响

组别	动物数	剂量 mg/kg	肺重湿干差值 ($\bar{x} \pm SE$)mg/20g	肺系数 ($\bar{x} \pm SE$)
正 常	9	—	145.2 \pm 7.7	0.89 \pm 0.04
对 照	10	—	250.0 \pm 13.5	1.46 \pm 0.07
FA ₁	10	5	222.9 \pm 18.7	1.30 \pm 0.10
FA ₂	10	10	215.5 \pm 11.3	1.26 \pm 0.06*
FA ₃	10	15	197.3 \pm 5.4**	1.15 \pm 0.03**
FA ₄	10	20	188.8 \pm 15.5*	1.10 \pm 0.09**
FA ₅	10	25	163.5 \pm 15.2**	0.96 \pm 0.08**

与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$
显地小于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。
从图2可以看出, 肺肿胀增加值 (对照组和
实验组肺重湿干差值减去正常组肺重湿干差
值) 随着FA剂量的增加而减小。

组为1.15 \pm 0.09 ($n = 9$)。实验组与对照组
相比, $P < 0.01$, 差异非常显著。

从肺水肿发生率来看, 如图1所示, FA
组9只动物之中, 只有3只动物肺水肿程度与
对照组相当, 其余6只动物肺系数与正常组
相近。上述结果表明, 15mg/kg的黄腐酸
对肾上腺素复制的小鼠肺水肿有明显的保护
作用。

四、不同剂量FA对肾上腺素复制的小
鼠肺水肿的影响。

实验方法同上。FA分为5个剂量组。结
果见表3和图2。由表3可以看出, 当FA剂量
为10mg/kg时, 肺系数明显地小于对照组
($P < 0.05$); 当FA剂量在15mg/kg以上
时, 无论肺重湿干差值, 还是肺系数, 均明

显地小于对照组。

讨 论

肾上腺素对心肌具有强大的兴奋作用。
当大剂量给小鼠静脉注射时, 不但能引起肺

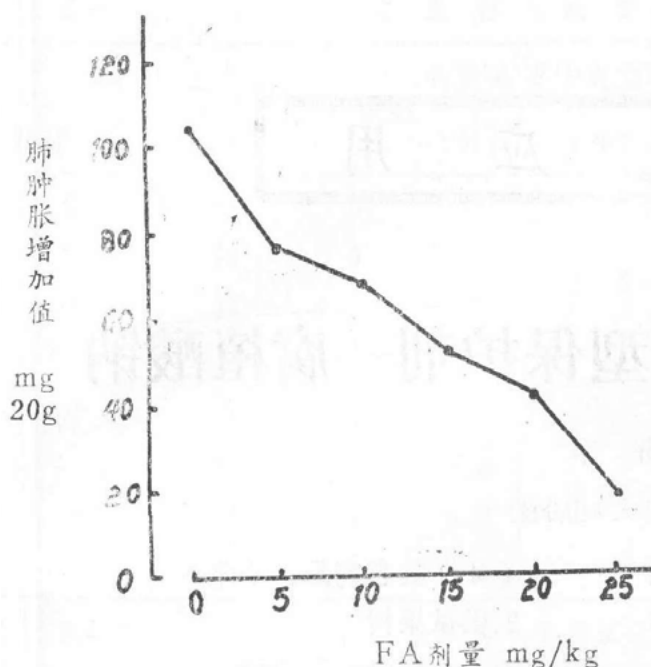


图2、FA剂量与小鼠肾上腺素水肿增加值的关系

水肿,而且还导致心律失常,血压和呼吸的不规则性。在我们的实验中,严重者,在1—2分钟之内,眼球突出、流涎、鼻孔出现泡沫,最终因呼吸衰竭而死亡。我们用浓度为 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 的盐酸肾上腺素溶液,按 $0.2\text{ml}/20\text{g}$ 体重,经 $15''$ — $20''$,由小鼠尾静脉注射,即非常明显地引起小鼠肺水肿,而且动物很少出现死亡。肾上腺素注射后,在3—10分钟之内处死动物,对肺水肿没有明显的影响。我们认为用这个方法复制小鼠肺水肿模型,是较合适的。

不同剂量的FA,对肾上腺素复制的小鼠肺水肿的影响是不同的。当剂量为 $10\text{mg}/\text{kg}$ 时,就显示出有明显的保护作用,并且随着剂量增加而增强(见图2)。我们曾用剂量为 $20\text{mg}/\text{kg}$ 的棕腐酸和剂量为 $50\text{mg}/\text{kg}$ 的黑腐酸进行实验,结果这两种腐植酸的保护作用都不明显。它们为什么与FA不同,

有待进一步研究。

肾上腺素导致肺水肿的机制比较复杂。而各种肺水肿的原因,都是由于肺毛细血管壁通透性增加或毛细血管内压升高所致。菠萝蛋白水解酶,既对大鼠角叉菜胶足肿胀有抑制作用,又对小鼠肾上腺素肺水肿有保护作用^[1,2,3]。FA既对大鼠甲醛性足肿胀有抑制作用^[5],又对小鼠肾上腺素肺水肿有保护作用。二者在这两方面非常相似,但他们对肾上腺素肺水肿作用机制不能认为是一致的。菠萝蛋白酶对肾上腺素肺水肿有保护作用,是由于它能水解肺水肿动物机体中高浓度的运动徐缓素²。FA不是蛋白水解酶,其作用本质还是不清楚的。

总之,用浓度为 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 的盐酸肾上腺素溶液,按 $0.2\text{ml}/20\text{g}$ 体重的剂量,经 $15''$ — $20''$ 由尾静脉注射,即可成功地复制小鼠肺水肿模型。FA剂量为 $10\text{mg}/\text{kg}$ 时,对小鼠肾上腺素肺水肿就显示出明显的保护作用,随着剂量增加,保护作用加强。

参 考 文 献

- (1) Moss JN et al: Ibid, 145: 166 1963
- (2) Shigei T et al: Japan J pharmacol, 17: 591, 1967
- (3) Enomoto T et al: Japan J pharmacol, 18: 260, 1968
- (4) 杜继曾等: 药学通报16(2): 9, 1981
- (5) 孟昭光、刘泳泉: 腐植酸的抗炎作用(内部资料)
- (6) 滕本昌俊等, 日本药理学杂志72(1): 15, 昭和51(1976)

(来源: 江西腐植酸, 1984, 3: 25-27)

腐植酸钠用于拔牙止血100例效果观察

(新疆煤矿医院门诊牙科)

我们门诊牙科应用腐植酸钠拔牙后止血，共100例，拔除各类患牙170个，达到良好效果。其中男性40例、女性60例，年龄最小6岁，最大82岁，多者每次拔牙5个（一般都在患牙++度—+++度松动）。因我们在拔牙后用腐植酸钠止血病例不多，在目前

看来，拔牙后止血用腐植酸钠粉棉球压迫5分钟止血效果较好，另有几例在其它医院作拔牙术后，当日或隔日流血不止，来我院治疗，用腐植酸钠粉棉球压迫10分钟内止血。当时病人也很满意。详情见表。

几点体会：

患牙部位及诊断	牙 数	止血时间	止血效果		备 注
			有 效	无 效	
上颌前牙残根	8	3—4	8		时间：分
上颌前牙残冠	10	3—4	10		
上颌前磨牙残冠	12	3—4	12		
上颌前磨牙残根	6	3—4	6		
上颌磨牙残冠	20	3—4	20		
上颌磨牙残根	15	3—4	15		
下颌前牙残冠	10	3—4	10		
下颌前牙残根	8	3—4	8		
下颌前磨牙残冠	20	3—4	20		
下颌前磨牙残根	12	3—4	12		
下颌磨牙残冠	15	3—4	15		
下颌磨牙残根	13	3—4	13		
智齿阻生	3	3—4	3		
萎缩性牙周炎	10	3—4	10		
异位牙	8	3—4	8		
合 计	170				

1、通过100例（170牙）患牙拔除后用腐植酸钠止血，结果都很好。

2、过去，在未应用腐植酸钠拔牙止血前，拔牙后一般都要用棉球嘱患者用口咬紧压迫30—60分钟才能缓慢止血，但止痛效果不满意。而今用腐植酸钠粉拔牙止血，不但在5分钟内达到止血效果，而且起到一定的

消炎止痛作用。

3、过去拔牙后当天不能漱口，由于血腥味，患者觉口腔内不舒服，现用腐植酸钠止血后，患者即可漱口，既清洁口腔，又减轻病人的痛苦。

4、腐植酸钠止血方法简单、药价低廉，病人易于接受。

(来源：江西腐植酸，1984，3：47)