

DOI:10.13718/j.cnki.xsxb.2019.07.021

异甜菊醇钠对大鼠心脏功能的保护效果^①

王仕翠

黔西南民族职业技术学院 医药系, 贵州 兴义 562400

摘要: 以大鼠心脏发生心肌梗塞为实验条件, 深入研究异甜菊醇钠溶液对于大鼠心脏功能的保护效果. 在研究过程中, 设置 3 种质量分数的异甜菊醇钠溶液, 配置 5 组实验用大鼠. 实验结果表明: 对于最大舒张力、最小舒张力、左心室松弛时间常数指标, LAD 结扎手术后未送药会有上升和下降, 送药 0.5 mg/kg 的 STVNa 时最接近正常值, 说明较高质量分数的异甜菊醇钠溶液可以改善这些指标. 无论对于常见的心脏功能指标, 还是心电图中的 ST 波段和 QT 波段指标, 异甜菊醇钠溶液都可以对心肌梗塞后的心脏功能起到一定的保护作用.

关键词: 心脏功能; 异甜菊醇钠; 心肌梗塞; 心电图

中图分类号: R282.74

文献标志码: A

文章编号: 1000-5471(2019)07-0137-05

在影响人类健康的各种疾病中, 心血管疾病的破坏力和致死率最为严重^[1]. 为了遏制心血管疾病的危害、提升心脏保护效果, 一系列用于改善心脏功能的药物被研制出来, 但这些药物都存在一定的副作用^[2]. 从甜菊叶中提取的异甜菊醇是一种具有抗氧化活性酶作用的化学物质^[3]. 2005 年, 异甜菊醇对于心脏的保护作用得到证实, 相关结论显示异甜菊醇对心律失常类疾病具有缓解作用^[4]. 朱健^[5]的研究表明, 对于体态肥胖的大鼠, 异甜菊醇具有明显的降糖效果. 李建等^[6]将异甜菊醇运用到动脉肌细胞的增殖培养中, 结果发现异甜菊醇可以抑制动脉肌细胞的诱导型增殖, 对心肌肥厚型心脏疾病具有良好的治疗效果. 余丽霞^[7]研究发现, 采用异甜菊醇处理液可以缓解心脏动脉血管紧张, 减轻由此导致的心肌缺血^[7]. 至此, 异甜菊醇对心脏的保护作用得到了比较系统的证实. 在本文中, 将以异甜菊醇钠(STVNa)为研究对象, 在大鼠心肌梗塞后的病理背景下, 分析异甜菊醇对心脏功能的保护效果.

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SD 雄性大鼠, 从广东省医学大鼠中心购置. 平均体质量在 210 g 左右, 实验前在室温条件下饲养, 灯光控制模拟黑夜为 10 h, 白天为 14 h.

1.1.2 仪器设备

数据采集分析系统, 购置自澳大利亚 Powerlab 公司;

GT201 型号生物电放大器, 购置自澳大利亚 Powerlab 公司;

ADinstruments 桥式放大器, 购置自上海赞德公司;

PL3516B49 型号的压力容积测定仪, 购置自上海埃德仪器公司;

① 收稿日期: 2018-07-27

基金项目: 贵州省人才培养质量提升计划工程项目.

作者简介: 王仕翠(1980-), 女, 讲师, 主要从事药学研究.

SA430 小动物人工呼吸机, 购置自江苏赛昂斯生物科技公司;

TP1020 组织脱水机, 购置自莱卡公司;

Arcadia 石蜡包埋机, 购置自莱卡公司;

RM2235 旋转切片机, 购置自莱卡公司;

ST4020 小型线性染色机, 购置自莱卡公司;

XSP-3CA 单目生物显微镜, 购置自上海光学仪器厂.

1.1.3 主要试剂

异甜菊醇钠(STVNa)药液, 经生理盐水稀释, 配制成质量分数为 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 10 mg/kg 的试剂备用. 以 2 mL 等体积灌胃, 实际灌药量分别为 1 mg, 5 mg, 10 mg;

0.9%生理盐水;

肝素钠试剂, 取质量为 0.1 g 的肝素钠溶解于 10 mL 的生理盐水中制成, 采用 4 °C 避光保存备用;

天狼猩红-苦味酸染色试剂, 取质量为 0.1 g 的天狼猩红溶解于 100 mL 的苦味酸中制成;

戊巴比妥钠试剂, 取质量为 0.3 g 的戊巴比妥钠溶解于 10 mL 的生理盐水中制成, 溶解过程需超声助溶.

1.2 实验方法

实验中考察急性手术对大鼠进行 LAD 结扎、模拟心肌梗塞的致病效果, 进而对部分结扎手术的大鼠灌胃送药不同质量分数的异甜菊醇钠药液, 观察心脏机能的变化.

将实验大鼠随机分为 5 组, 每组 10 只. 第 1 组为健康对照组, 不进行 LAD 结扎手术. 第 2 组为手术不给药对照组, 进行 LAD 结扎手术, 但不灌胃异甜菊醇钠药液. 第 3 组为治疗 1 组, 进行 LAD 结扎手术, 灌胃处理采用的是异甜菊醇钠药液质量分数为 0.5 mg/kg. 第 4 组为治疗 2 组, 进行 LAD 结扎手术, 灌胃处理采用的是异甜菊醇钠药液质量分数为 2.5 mg/kg. 第 5 组为治疗 3 组, 进行 LAD 结扎手术, 灌胃处理采用的是异甜菊醇钠药液质量分数为 10 mg/kg.

实验中, 第 3 组到第 5 组的治疗组别, 异甜菊醇钠药液质量分数以第 3 组为基础, 第 4, 5 组分别是第 3 组药液量的 5 倍、20 倍. 这样的设计是针对异甜菊醇钠药液, 以便更加明显地说明其作用效果.

手术组中的大鼠以百分比为 3% 的戊巴比妥钠溶液进行麻醉, 四肢和头部进行固定. 进行气管插管后用 SA430 小动物人工呼吸机辅助大鼠完成呼吸. 剪去大鼠胸部长毛, 暴露心脏后进行冠状动脉结扎, 如图 1 所示.

手术后大鼠继续喂养 4 周, 观察各组大鼠的生活状态和生理机能, 尤其是心脏功能的变化. 重点检测的内容包括大鼠心脏各项指标、大鼠心脏心电图变化. 其中, 大鼠心脏指标包括心输出量、脉搏输出量、收缩末压、舒张末压、心率、射血分数、最大舒张力、最小舒张力、平均动脉压等.

2 结果与分析

2.1 大鼠心脏功能各项指标的对比分析

用于评价心脏功能的主要指标如表 1 所示.

通过观察对比, 5 组大鼠以上各项指标的变化如表 2 所示.

从表 2 中数据可以看出的统计分析结果如下:

1) 从 CO, SV, Pes, Ped, EF, MBP 等指标看, 第 3 组(STVNa 0.5 组)的均值基本都处于峰值.

2) 以第 1 组(正常未手术组)作为基础数据进行比较, 第 4 组(STVNa 2.5 组)各项指标均值与其最为



图 1 大鼠冠状动脉结扎手术(LAD 手术)

接近.

3) 以第 1 组(正常未手术组)作为基础数据进行比较, 第 5 组(STVNa 10 组)各项指标表现出明显程度的下降.

表 1 评价心脏功能的主要指标

参 数	生理意义	单 位
CO	Cardiac Output, 代表了大鼠心脏的心输出量	$\mu\text{L}/\text{min}$
SV	Stroke Volume, 代表了大鼠心脏的每搏输出量	μL
Pes	End Systolic Pressure, 代表了大鼠心脏的收缩末压	mmHg
Ped	End Diastolic Pressure, 代表了大鼠心脏的舒张末压	mmHg
HR	Heart Rate, 代表了大鼠心脏的心率	Bpm
EF	Ejection Fraction, 代表了大鼠心脏的射血分数	%
dP/dt _{max}	代表了大鼠心脏的最大舒张力	mmHg/s
dP/dt _{min}	代表了大鼠心脏的最小舒张力	mmHg/s
Tau	代表了大鼠心脏的左心室松弛时间常数	ms
MBP	Mean Blood Pressure, 代表了大鼠心脏的平均动脉压	mmHg

表 2 5 组大鼠实验样品的的心脏功能指标结果($\bar{X} \pm SD, n=10$)

参数	正常未手术组	LAD 未送药组	STVNa0.5 组	STVNa 2.5 组	STVNa10 组
CO	28 913 \pm 3 721	20 556 \pm 4 198	33 287 \pm 3 644	29 512 \pm 3 933	25 169 \pm 3 754
SV	69.1 \pm 8.9	52.4 \pm 9.7	82.7 \pm 10.1	68.8 \pm 11.3	60.6 \pm 10.4
Pes	136 \pm 5.1	120 \pm 4.7	147 \pm 5.0	137 \pm 3.3	133 \pm 3.4
Ped	5.58 \pm 1.52	15.29 \pm 4.04	7.88 \pm 2.41	3.16 \pm 3.67	5.01 \pm 1.93
HR	419 \pm 8.0	405 \pm 10.1	399 \pm 6.9	451 \pm 12.3	420 \pm 11.0
EF	17.55 \pm 1.48	14.02 \pm 2.33	20.13 \pm 2.69	17.02 \pm 3.02	14.89 \pm 2.51
dP/dt _{max}	11 219 \pm 753	8 233 \pm 712	11 192 \pm 884	10 989 \pm 1 029	9 423 \pm 915
dP/dt _{min}	-11 232 \pm 972	-7 081 \pm 834	-11 305 \pm 1 125	-14 058 \pm 784	-10 191 \pm 903
Tau	11.02 \pm 0.72	17.13 \pm 1.83	11.09 \pm 0.93	10.28 \pm 1.32	10.01 \pm 0.66
MBP	119 \pm 6.1	102 \pm 5.7	129 \pm 5.1	118 \pm 6.3	114 \pm 5.8

从表 2 中数据可以看出异甜菊醇钠溶液的作用结果如下:

1) 对于心输出量、每搏输出量、收缩末压、射血分数、平均动脉压指标, LAD 结扎手术后未给药会有明显下降, 给药 2.5 mg/kg 的 STVNa 时最接近正常值, 给药 0.5 mg/kg 的 STVNa 时超出正常值, 给药 10 mg/kg 的 STVNa 时低于正常值, 说明较低质量分数的异甜菊醇钠溶液可以提升这些指标, 但随着质量分数增加, 这种提升作用反而降低.

2) 对于舒张末压和心率指标, LAD 结扎手术后未送药会有上升和下降, 送药 10 mg/kg 的 STVNa 时最接近正常值, 说明高质量分数的异甜菊醇钠溶液可以改善这些指标.

3) 对于最大舒张力、最小舒张力、左心室松弛时间常数指标, LAD 结扎手术后未送药会有上升和下降, 送药 0.5 mg/kg 的 STVNa 时最接近正常值, 说明高质量分数的异甜菊醇钠溶液可以改善这些指标.

系列指标的综合结果表明, 大鼠心脏发生心肌梗塞后使用异甜菊醇钠溶液, 对表 2 中 10 类心脏功能指标均有改善效果, 只要异甜菊醇钠溶液的质量分数设置适当, 可以使大鼠心脏功能接近于正常水平.

2.2 大鼠心电图指标的对比分析

心电图是反应心脏健康状况的常见检测手段^[8], 大鼠心脏的心电图虽然和人类心电图有所差异, 但原理上有相当的一致性. 在本文的实验中, 对 5 组大鼠实验样品的心电图指标位置和分布区间进行比较, 结果分别如图 2 和图 3 所示.

从图 2 中可以看出, 第 1 组正常大鼠的 ST 波段高度和分布范围, 经 LAD 结扎手术(心肌梗塞)后, 不仅高度被拉抬并且分布范围有发散迹象, 而后 3 组送药异甜菊醇钠溶液后, ST 波段高度都有回调, 分布范围都有聚拢迹象, 尤其是第 5 组施加质量分数为 10 mg/kg 的异甜菊醇钠溶液后, ST 波段高度和分布范围

与正常情况最为接近.

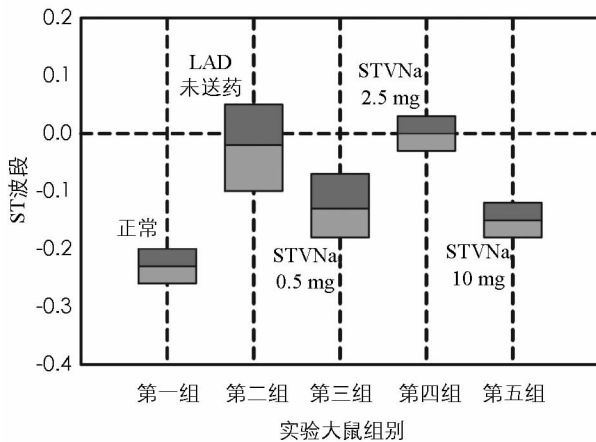


图 2 大鼠心电图 ST 波段检测结果

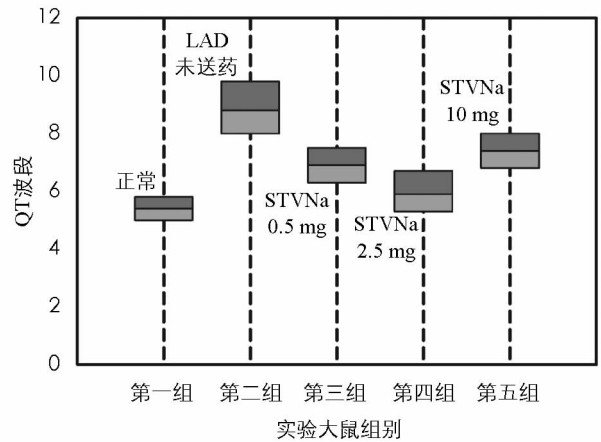


图 3 大鼠心电图 QT 波段检测结果

从图 3 中可以看出,第 1 组正常大鼠的 QT 波段高度和分布范围,经 LAD 结扎手术(心肌梗塞)后,不仅高度被拉抬并且分布范围有发散迹象,而后 3 组送药异甜菊醇钠溶液后,QT 波段高度都有回调、分布范围都有聚拢迹象.其中,第 4 组施加质量分数为 2.5 mg/kg 的异甜菊醇钠溶液后,QT 波段高度与正常情况最为接近.

大鼠经 LAD 结扎手术(心肌梗塞)后,使用异甜菊醇钠溶液可以有效改善心电图中的指标,如 ST 波段、QT 波段的波段高度和分布范围.

3 结 论

本文以大鼠心脏经 LAD 结扎手术(心肌梗塞)后为实验条件,深入地分析和对比了 3 种质量分数(0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 10 mg/kg)的异甜菊醇钠溶液对于大鼠心脏功能的保护效果.在第 1 种实验中,以心脏功能的常见指标为检测对象,实验结果充分表明大鼠心脏发生心肌梗塞后,使用异甜菊醇钠溶液对 10 类心脏功能指标均有改善效果,只要异甜菊醇钠溶液的质量分数设置适当,可以使大鼠心脏功能接近于正常水平.在第 2 种实验中,以心电图中的指标为检测对象,实验结果充分表明大鼠经 LAD 结扎手术(心肌梗塞)后,使用异甜菊醇钠溶液可以有效改善心电图中的指标.综合以上 2 种实验结果,异甜菊醇钠对于心脏功能的保护作用得到充分证实,只要调节到合适的质量分数,可以达到比较理想的保护效果.与文献[9]的研究结果相比,异甜菊醇钠溶液对大鼠心脏功能的保护效果同样得到了证实,但本研究给出了更加量化的质量分数范围,对异甜菊醇钠溶液的使用具有更明确的指导意义.

参考文献:

- [1] 苏媛媛,张伟宏,宋晓月,等. 抗阻运动对心血管疾病患者心脏康复作用的研究进展 [J]. 中华护理杂志, 2017, 52(2): 154-157.
- [2] POIRIER P, BOGATY P, PHILIPPON F, et al. Preclinical Diabetic Cardiomyopathy: Relation of Left Ventricular Diastolic Dysfunction to Cardiac Autonomic Neuropathy in Men with Uncomplicated Well-Controlled Type 2 Diabetes [J]. Metabolism, 2003, 52(8): 1056-1061.
- [3] 陈峻青,王伊文,冯成亮,等. 杜仲内生真菌的分离鉴定及其对异甜菊醇的生物转化研究 [J]. 东南大学学报(医学版), 2011, 30(6): 861-865.
- [4] 周 文,蔡 进,吉 民. 异甜菊醇及其衍生物的生物活性 [J]. 江苏药学与临床研究, 2006, 14(1): 18-21.
- [5] 朱 健. 灌胃及十二指肠给药对异甜菊醇钠在大鼠中的吸收及代谢特征的初步研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2016.
- [6] 李 建,隋晓辰,王小侠,等. 甜菊醇和异甜菊醇与 DNA 作用方式的研究 [J]. 化学试剂, 2017, 39(2): 187-190.
- [7] 余丽霞. 大鼠心肌缺血模型中 C 反应蛋白与 miR-21 的相关性研究以及异甜菊醇钠的保护作用 [D]. 广州: 华南理工大

学, 2016.

- [8] XU D Y, ZHANG S J, FOSTER D, et al. The Effects of Isosteviol Against Myocardium Injury Induced by Ischaemia? Reperfusion in the Isolated Guinea Pig Heart [J]. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2007, 34(5/6): 488-493.
- [9] LHUILLIER F, DALMAS E D, GRATADOUR P M, et al. Spontaneous Baroreflex Cardiac Sensitivity in End-Stage Liver Disease [J]. *European Journal of Anaesthesiology*, 2006, 23(5): 426-432.

On Protective Effects of STVNa for Cardiac Function in Rats

WANG Shi-cui

Department of Medicine, Southwest Guizhou National Vocational and Technical College, Xingyi Guizhou 562400, China

Abstract: The protective effect of STVNa on cardiac function has been studied in rats with myocardial infarction. In the course of the study, three concentrations of STVNa were set up, and five groups of rats were allocated. The experimental results show that, for maximal relaxation, minimum relaxation and left ventricular relaxation time constant, after LAD ligation, non-drug delivery will increase and decrease, and when the dose of STVNa is 0.5mg/kg, it is the closest to the normal value, indicating that higher concentration of sodium isosteviol solution can improve these indicators. both for the common cardiac function indicators, or in the ST and QT band indicators in the electrocardiogram, STVNa can protect the cardiac function after myocardial infarction. If the concentration of STVNa is appropriate, an ideal protective effect can be obtained.

Key words: cardiac function; STVNa; myocardial infarction; electrocardiogram

责任编辑 夏 娟