

中图分类号: R965; R972 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)01-0067-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.01.012



心脑同治模型大鼠建立与表征参数研究*

王诗元¹, 郝春华², 刘杰², 张津溢², 王维亭^{2Δ}

(1. 天津中医药大学护理学院, 天津 301617; 2. 天津维佳医药科技有限公司, 天津 300192)

摘要:目的 建立心脑同治大鼠模型, 研究模型表征参数。方法 SD大鼠采用丝线法制备缺血再灌注脑卒中模型, 并采用冠状动脉前降支结扎法制备心肌缺血模型。实验设置假手术组(A组, 等量0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)), 模型对照组(B组, 等量0.5%CMC-Na), 银杏叶胶囊低、高剂量组(C₁组、C₂组, 以总黄酮醇苷计6, 12 mg/kg), 各8只。心肌缺血30 min后, 各组大鼠灌胃相应药物, 连续14 d。表征参数研究包括心电图(ECG)-II ST段电压, 心肌梗死、脑梗死面积比, 心肌组织、脑组织形态, 神经功能损伤严重程度评估量表(NSS)评分, 心脏超声指标[M型心脏超声心动图、左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)、射血分数(EF)], 血流动力学指标[平均动脉压(MAP)、左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室压最大上升/下降速率($\pm dp/dt_{max}$)], 凝血因子指标[活化部分凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原(Fib)], 心肌酶与炎症因子[肌酸激酶MB型同工酶(CK-MB)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平。采用双因素皮尔逊相关系数计算法评估EF和NSS评分(r_1), APTT与心肌梗死面积比(r_2)、脑梗死面积比(r_3), Fib水平与心肌梗死面积比(r_4)、脑梗死面积比(r_5)的相关性。结果 与B组比较, C₁组大鼠心肌组织的苍白色区域明显缩小, 心脏室腔形态变化不明显, 室间隔与左心室后壁运动幅度稍有增加; C₂组大鼠的苍白色区域进一步缩小, 心脏室腔形态有所改善, 收缩期室腔有所减小, 室间隔与左心室后壁运动幅度大幅增加。与B组比较, C₁组、C₂组大鼠的ECG-II ST段电压分别降低21.72% ($P > 0.05$)和37.30% ($P < 0.05$); 给药7 d后的NSS评分分别降低23.08% ($P < 0.05$)和24.36% ($P < 0.01$), 给药14 d后的NSS评分分别降低18.31% ($P < 0.05$)和32.39% ($P < 0.001$); 心肌梗死面积比分别降低16.00% ($P < 0.05$)和20.11% ($P < 0.01$), 脑梗死面积比分别降低27.61% ($P > 0.05$)和29.89% ($P < 0.05$); 给药14 d后的EF分别升高11.45% ($P > 0.05$)和25.81% ($P < 0.01$); LVEDP分别降低18.96% ($P > 0.05$)和24.75% ($P > 0.05$); Fib水平分别降低8.86% ($P > 0.05$)和12.96% ($P > 0.05$); TNF- α 水平分别降低19.82% ($P < 0.05$)和17.53% ($P < 0.05$); LVEDV, LVESV, MAP, LVSP均无显著差异 ($P > 0.05$)。与B组比较, C₂组大鼠的APTT显著延长 ($P < 0.05$), $\pm dp/dt_{max}$ 显著升高 ($P < 0.05$), CK-MB水平显著降低 ($P < 0.05$)。心脑功能相关性分析结果显示, r_1, r_2, r_3, r_4, r_5 分别为-0.990, -0.987, -0.965, 0.993, 1.000。结论 通过建立SD大鼠心脑同治模型, 可同时体现出脑卒中、心肌缺血相关表征参数, 且该心脑同治模型可用于心脑血管病的病理、生理过程研究及新药探索。

关键词:心脑同治; 脑卒中; 心肌梗死; 动物模型; 银杏叶胶囊; SD大鼠; 表征参数

Establishment and Characterization Parameters of the Cardio - Cerebral Co - Treatment Model Rats

WANG Shiyuan¹, HAO Chunhua², LIU Jie², ZHANG Jinyi², WANG Weiting^{2Δ}

(1. School of Nursing, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Tianjin Winhonour Medtech Co., Ltd., Tianjin 300192, China)

Abstract: Objective To establish the cardio - cerebral co - treatment model rats, and to study the characterization parameters. **Methods** The ischemia - reperfusion stroke model was established by the silk thread method and the myocardial ischemia model was prepared by anterior descending coronary artery ligation. The experimental groups were divided into the sham group [group A, equal amount of 0.5% carboxymethyl cellulose sodium (CMC - Na)], the model control group (group B, equal amount of 0.5% CMC - Na), and low - and high - dose groups of Ginkgo Biloba Capsules (group C₁ and group C₂, the doses were 6 and 12 mg / kg calculated as total flavonol glycosides), with eight rats in each group. After 30 min of myocardial ischemia, rats in each

*基金项目: 天津市科学技术局天开高教科创园企业研发专项项目[23YFZXCYC00002]。

第一作者: 王诗元, 男, 大学本科在读, 研究方向为药理学与药效学, (电子信箱)xyu48590@gmail.com。

Δ通信作者: 王维亭, 男, 硕士研究生, 研究员, 研究方向为药理学, (电子信箱)Winh_wangweiting@163.com。

[18] SUDRIK CM, CLOUTIER TK, MODY N, et al. Understanding the Role of Preferential Exclusion of Sugars and Polyols from Native State IgG₁ Monoclonal Antibodies and its Effect on Aggregation and Reversible Self - Association [J]. Pharm Res, 2019, 36(8): 109.

[19] 邱晓, 罗建辉. 重组单克隆抗体药物制剂处方的作用及相关审评要点[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(16): 1947 - 1954.

[20] GARIDEL P, BLECH M, BUSKE J, et al. Surface Tension and Self - association Properties of Aqueous Polysorbate 20 HP and 80 HP Solutions: Insights into Protein Stabilisation Mechanisms[J]. J Pharm Inn, 2021, 16: 726 - 734.

[21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 1026 - 1111.

(收稿日期: 2024 - 12 - 18; 修回日期: 2025 - 10 - 13)

group were orally administered with the corresponding drugs for 14 d. Characterization parameter studies included electrocardiography (ECG) - II ST segment voltage, myocardial infarction to cerebral infarction area ratio, myocardial and brain tissue morphology, Neurological Severity Scale (NSS) score, cardiac ultrasound indexes [M - mode echocardiography, left ventricular - end diastolic volume (LVEDV), left ventricular - end systolic volume (LVESV), ejection fraction (EF)], hemodynamic indexes [mean arterial pressure (MAP), left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular - end diastolic pressure (LVEDP), maximum rate of left ventricular pressure rise / fall ($\pm dp / dt_{\max}$)], coagulation factor indexes [activated - partial thromboplastin time (APTT) and fibrinogen (Fib)], the levels of myocardial enzymes and inflammatory factors [creatinine kinase - MB isoenzyme (CK - MB), tumor necrosis factor - α (TNF - α)] were detected. The two - factor Pearson correlation coefficient calculation method was used to evaluate the correlation between EF and NSS scores (r_1), APTT and myocardial infarction area ratio (r_2), APTT and cerebral infarction area ratio (r_3), Fib level and myocardial infarction area ratio (r_4), and Fib level and cerebral infarction area ratio (r_5). **Results** Compared with those in group B, the pale areas of myocardial tissue of rats in group C₁ significantly reduced, no significant change was observed in the shape of the heart chamber, and the interventricular septum and left ventricular posterior wall motion amplitude slightly increased; the pale area of rats in the C₂ group further shrank, the shape of the cardiac chamber improved, the systolic chamber decreased, and the interventricular septum and left ventricular posterior wall motion amplitude significantly increased. Compared with those in group B, the ECG - II ST segment voltage of rats in groups C₁ and C₂ decreased by 21.72% ($P > 0.05$) and 37.30% ($P < 0.05$) respectively; the NSS scores of rats in groups C₁ and C₂ decreased by 23.08% ($P < 0.05$) and 24.36% ($P < 0.01$) respectively after 7 d of administration, the NSS scores of rats in groups C₁ and C₂ decreased by 18.31% ($P < 0.05$) and 32.39% ($P < 0.001$) respectively after 14 d of administration; the myocardial infarction area ratio of rats in groups C₁ and C₂ decreased by 16.00% ($P < 0.05$) and 20.11% ($P < 0.01$) respectively, and the cerebral infarction area ratio of rats in groups C₁ and C₂ decreased by 27.61% ($P > 0.05$) and 29.89% ($P < 0.05$) respectively; the EF of rats in groups C₁ and C₂ increased by 11.45% ($P > 0.05$) and 25.81% ($P < 0.01$) respectively after 14 d of administration; the LVEDP of rats in groups C₁ and C₂ decreased by 18.96% ($P > 0.05$) and 24.75% ($P > 0.05$) respectively; the Fib level of rats in groups C₁ and C₂ decreased by 8.86% ($P > 0.05$) and 12.96% ($P > 0.05$) respectively; the TNF - α level of rats in groups C₁ and C₂ decreased by 19.82% ($P < 0.05$) and 17.53% ($P < 0.05$) respectively; but the LVEDV, LVESV, MAP, LVSP in the groups C₁ and C₂ had no significant difference. Compared with those in group B, the APTT in group C₂ significantly prolonged ($P < 0.05$), the $+ dp / dt_{\max}$ of rats in group C₂ significantly increased ($P < 0.05$), and the CK - MB level in group C₂ significantly decreased ($P < 0.05$). The correlation analysis of cardiovascular and cerebrovascular functions showed that the r_1, r_2, r_3, r_4 , and r_5 were - 0.990, - 0.987, - 0.965, - 0.993, and 1.000, respectively. **Conclusion** By establishing the cardio - cerebral co - treatment model rats, it is possible to simultaneously reflect the characteristic parameters related to stroke and myocardial ischemia, and the cardio - cerebral co - treatment model can be used for the study of the pathological and physiological processes of cardiovascular and cerebrovascular diseases, and the exploration of new drugs.

Key words: cardio - cerebral co - treatment; stroke; myocardial infarction; animal model; Ginkgo Biloba Capsules; SD rats; characterization parameters

心 - 脑血管系统具有共同的生理基础,即血管与血液循环(脉络)连通,并具有相同的病理、生理基础,如动脉粥样硬化会同累及2个器官。“心脑血管同治”是治疗缺血性心脑血管病的重要治则,“同时”“同法”治疗成为心脑血管病治疗的重要理念^[1-2]。选用“心脑血管同治”的药物是经济又省心的获益方案。疾病动物模型是研究人类疾病发生与发展机制、药物筛选及疗效评价必不可少的工具。有研究通过建立气虚血瘀型模型大鼠研究“心脑血管同治”^[3],也通过建立冠状动脉左前降支结扎、大脑中动脉闭塞脑卒中模型大鼠研究心脑互损特征^[4],但尚无同一个体心肌缺血伴脑缺血模型的研究报道。基于独立的任一模型不能完全体现另一模型的病理、生理特征,2种疾病的相互作用,临床疗效,效应关联。故本研究中建立了评价“心脑血管同治”药物的大鼠心脑缺血(心肌缺血伴脑卒中)模型,以缩短该类药物的

研发周期,降低成本,为临床应用的理论基础与实践提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器:MadLab - 4C / 5H型生物信息化医学信号采集处理系统(北京众实迪创科技发展有限公司);PCU - 2000型压力测定仪(美国Millar公司);Biopac MP 160型多导生理记录仪(美国Biopac Systems公司);VINNO 6型彩色多普勒超声仪(飞依诺科技股份有限公司);R580S型呼吸麻醉机(深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司);KDC - 140HR型高速冷冻离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);TS6000型凝血因子分析仪(美德太平洋<天津>生物科技股份有限公司);Multiskan FC型酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

试剂:银杏叶胶囊(上海信谊百路达药业有限公

司,国药准字Z20010169,批号为2392005,规格为每粒0.2 g,含总黄酮醇苷9.6 mg);红四氮唑(TTC,福州飞净生物科技有限公司,批号为20230205);异氟烷(山东安特牧业科技有限公司,批号为2023032003);活化部分凝血活酶时间(APTT)试剂盒(货号为022404A),纤维蛋白原(Fib)试剂盒(货号为042401B),均购自美德太平洋(天津)生物科技股份有限公司;肌酸激酶MB同工酶(CK-MB)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(准源生物科技有限公司,货号为YZ-031113R);肿瘤坏死因子- α (TNF- α)ELISA试剂盒(美国R & D公司,货号为DY510-05)。

动物:无特定病原体(SPF)级SD雄性大鼠40只,体质量260~290 g,8周龄。实验动物生产许可证号为SCXK(京)2021-0011,实验动物使用许可证号为SYXK(津滨)2021-0009。所有动物均饲养于聚丙烯鼠盒中,每盒饲养5只,温度为20~26℃,相对湿度为40%~70%,光照周期12 h/12 h明暗交替。动物检疫合格后进入正式实验,实验过程中保证充足的饮水及饲料。动物操作遵循动物福利并经伦理委员会批准(动物伦理批准号:LL20240613)。

1.2 方法

脑卒中模型大鼠制备:取32只SD大鼠,用异氟烷麻醉,颈部去毛后常规消毒,沿颈正中线切开皮肤,暴露右侧颈总动脉,游离颈总动脉分叉至颅底部血管周围的神经及筋膜,依次分离颈外和颈内动脉,从颈外动脉游离端插入栓线,经颈内动脉插至Willis环大脑中动脉(插入栓线长度距颈总动脉分叉处18 mm),缺血90 min后抽出栓线,行大脑中动脉再灌注术,以栓塞后血流下降50%以上、再灌注后血流增加50%以上确定为栓塞、再灌注成功,逐层缝合皮下筋膜和皮肤,局部滴加青霉素,以再灌注后神经功能损伤严重程度评估量表(NSS)评分为10~12分的24只大鼠继续饲养72 h后行心肌缺血手术。

心肌缺血模型大鼠制备:取24只大鼠,用异氟烷麻醉,胸部左前外侧去毛后常规消毒,切开皮肤与肌层,肌层行荷包缝合,左侧第四肋间隙开胸,以环形钩拉出心脏,在左心耳下方4 mm处、冠状动脉前降支处以6/0丝线结扎,将心脏放回胸腔,排空胸腔内空气,关闭胸腔,缝合肌层及皮肤,局部滴加青霉素,冠状动脉结扎15 min后,心电图Ⅱ导联(ECG-Ⅱ)ST段电压升高0.1 mV以上的大鼠即为心肌缺血造模成功。

给药剂量设置:每粒银杏叶胶囊以总黄酮醇苷含量为9.6 mg,临床用法为每日3次,每次1~2粒。按每日6粒计算,人的临床用量为57.6 mg/d,大鼠临床等效换算剂量约为6 mg/kg(低剂量),并设置2倍临床

等效换算剂量(12 mg/kg)为高剂量。

分组与给药:将24只造模成功的模型大鼠随机分为模型对照组[B组,等量0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)]及银杏叶胶囊低、高剂量组(C₁组、C₂组,以总黄酮醇苷计6,12 mg/kg),另取未建模、仅进行过程模拟的8只大鼠设为假手术组(A组,等量0.5%CMC-Na),各8只。心肌缺血30 min后,各组大鼠灌胃相应药物,每日1次,连续14 d。

评价指标:1)ECG-ⅡST段电压测定。首次给药1 h后,测定ECG-ⅡST段电压。2)神经功能损伤严重程度^[5]。采用NSS评估给药前及给药7,14 d后大鼠的神经功能损伤程度。3)心肌组织形态与心肌梗死面积比。给药14 d后,用异氟烷麻醉大鼠,取心脏,置-20℃冰箱中冷冻,由心脏缺血结扎部位向心尖方向连续切4片,置1%TTC溶液中,37℃孵育5 min,记录心肌组织形态,梗死心肌组织呈白色,非梗死心肌组织呈红色。采用Image J 1.51j8软件测定心肌梗死面积,并计算心肌梗死面积比。心肌梗死面积比(%)=(心肌梗死面积/左心室面积)×100%。4)脑组织形态与脑梗死面积比。给药14 d后,用异氟烷麻醉大鼠,断头,取脑,将脑组织,置-20℃冰箱中冷冻,由前向后连续切5片,置1%TTC溶液中,37℃孵育5 min,记录脑组织形态,梗死脑组织呈白色,非梗死脑组织呈红色。采用Image J 1.51j8软件测定脑梗死面积,并计算脑梗死面积比。脑梗死面积比(%)=(脑梗死面积/全脑面积)×100%。5)心脏超声指标。给药14 d后,采用彩色多普勒超声仪测量左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)、射血分数(EF),并记录M型心脏超声心动图。6)血流动力学指标。给药14 d后,采用压力测定仪和多导生理记录仪检测平均动脉压(MAP)、左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室压最大上升/下降速率($\pm dp/dt_{max}$)。7)凝血因子指标。给药14 d后,取血浆,采用凝血因子分析仪检测APTT和Fib水平。8)心肌酶与炎症因子水平。给药3 d后,颈外静脉采血,室温凝固,离心(转速为3 000 r/min,温度为4℃)10 min,分离血清,采用ELISA法检测CK-MB和TNF- α 水平。9)心功能相关性。采用双因素皮尔逊相关系数计算法评估心功能关键参数EF和脑功能关键参数NSS评分,以及血液流变学关键参数APTT和Fib与心脑血管损伤关键参数心肌梗死面积比、脑梗死面积比的相关性。

1.3 统计学处理

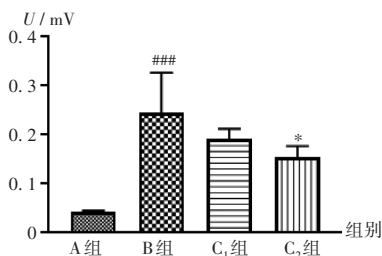
采用IBM SPSS Statistics 25.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,方差齐则采用LSD法行组间比较,方差不齐则采用Dunnett's T₃检验行组间比较。多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)。P<0.05为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 ECG - II ST段电压

与A组比较,B组大鼠的ECG - II ST段电压显著升高($P < 0.001$);与B组比较,C₁组、C₂组大鼠的ECG - II ST段电压分别降低21.72% ($P > 0.05$)和37.30% ($P < 0.05$)。详见图1。



注:与A组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与B组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。图2至图3、图6至图9同。

图1 各组大鼠ECG - II ST段电压比较($\bar{X} \pm s, n = 8$)

Note: Compared with those in group A, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; compared with those in group B, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (for Fig. 1 - 3 and Fig. 6 - 9).

Fig. 1 Comparison of ECG - II ST segment voltage of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

2.2 神经功能损伤严重程度

给药前,A组大鼠NSS评分为0分,B组大鼠为(10.9 ± 0.8)分。与A组比较,B组大鼠的NSS评分显著升高($P < 0.001$);与B组比较,C₁组、C₂组大鼠给药7 d后的NSS评分分别降低23.08% ($P < 0.05$)和24.36% ($P < 0.01$),给药14 d后的NSS评分分别降低18.31% ($P < 0.05$)和32.39% ($P < 0.001$)。详见图2。

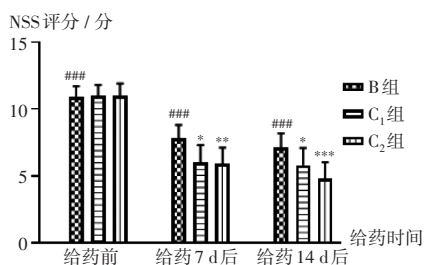


图2 各组大鼠NSS评分比较($\bar{X} \pm s, n = 8$)

Fig. 2 Comparison of NSS scores of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

2.3 心肌梗死面积比与脑梗死面积比

A组大鼠的心肌梗死面积比、脑梗死面积比均为0,B组大鼠分别为(26.2 ± 4.6)%和(18.4 ± 5.2)%。与A组比较,B组大鼠的心肌梗死面积比、脑梗死面积比均显著升高($P < 0.001$);与B组比较,C₁组、C₂组大鼠的心肌梗死面积比分别降低16.00% ($P < 0.05$)和20.11% ($P < 0.01$),脑梗死面积比分别降低27.61% ($P > 0.05$)和29.89% ($P < 0.05$)。详见图3。

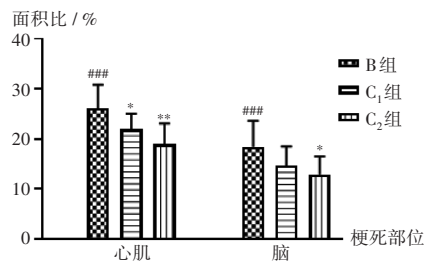


图3 各组大鼠心肌梗死与脑梗死面积比比较($\bar{X} \pm s, n = 8$)

Fig. 3 Comparison of myocardial infarction area ratio and cerebral infarction area ratio of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

2.4 心肌组织与脑组织形态

A组大鼠的心肌组织和脑组织均呈浅红色,未见白色梗死组织;B组大鼠出现因缺血坏死、脱氢酶活性丧失,无法被染成浅红色而呈苍白色的区域;C₁组大鼠的苍白色区域明显缩小;C₂组大鼠的苍白色区域进一步缩小。详见图4。

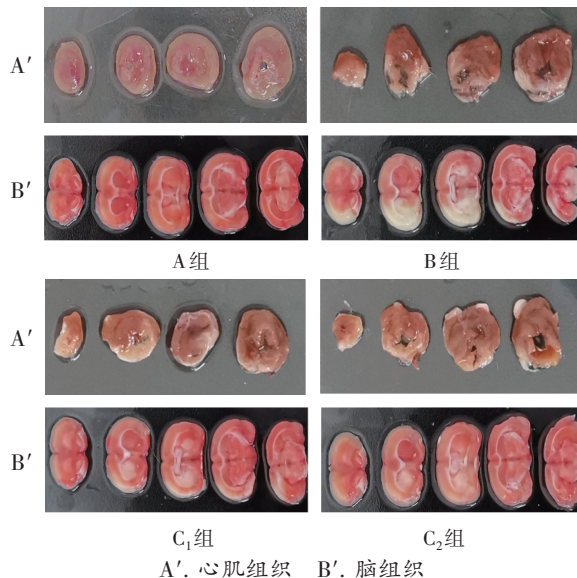


图4 各组大鼠心肌组织与脑组织形态

A'. Myocardial tissue B'. Cerebral tissue

Fig. 4 Morphology of myocardial tissue and cerebral tissue of rats in each group

2.5 心脏超声指标

由M型心脏超声心动图可见,A组大鼠的心脏室腔形态呈正常圆锥形,室间隔与左心室后壁运动幅度较大,功能良好;B组大鼠的心脏室腔形态呈卵圆形,收缩期室腔明显扩大,室间隔与左心室后壁运动幅度大幅减弱;C₁组大鼠的心脏室腔形态变化不明显,室间隔与左心室后壁运动幅度稍有增加;C₂组大鼠的心脏室腔形态有所改善,收缩期室腔有所减小,室间隔与左心室后壁运动幅度大幅增加。详见图5。

与A组比较,B组大鼠的LVESV显著升高($P < 0.001$);与B组比较,C₁组、C₂组大鼠给药14 d后的LVESV分别降低3.07% ($P > 0.05$)和19.35% ($P > 0.05$)。详见图6 A'。

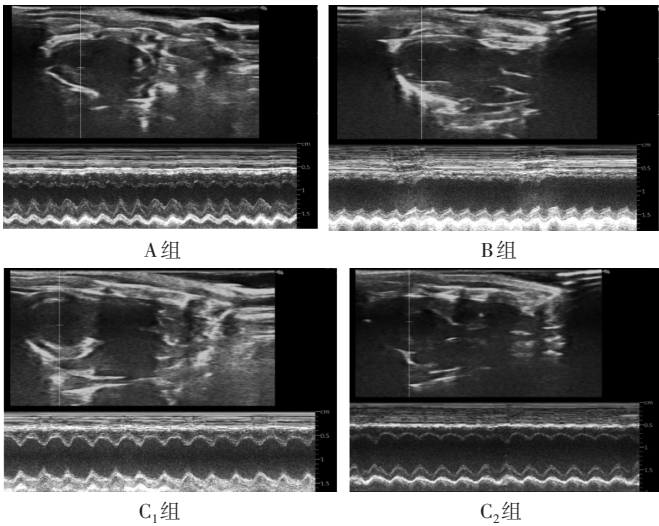


图 5 各组大鼠 M 型心脏超声心动图

Fig. 5 M - type echocardiography of rats in each group

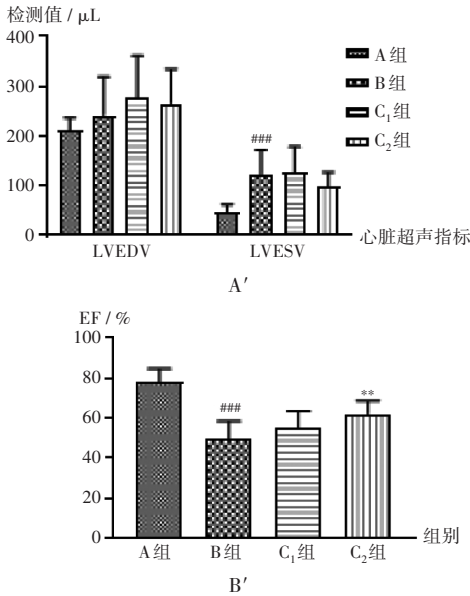


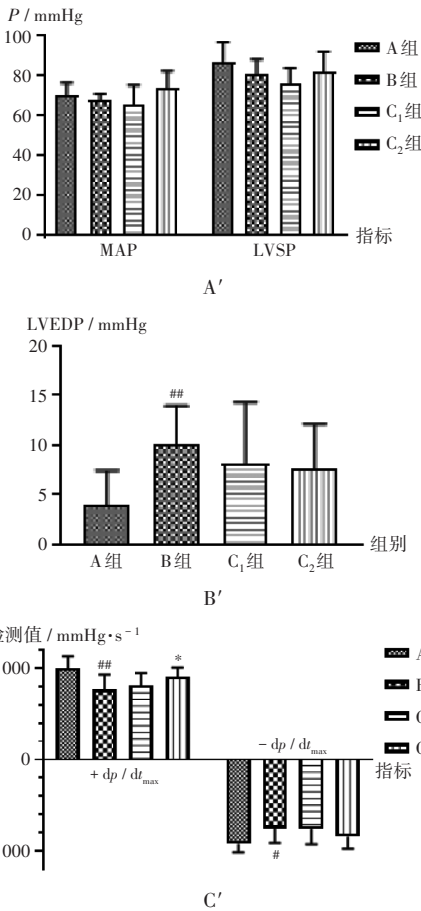
图 6 各组大鼠心脏超声指标比较($\bar{X} \pm s, n = 8$)
A'. LVEDV and LVESV B'. EF

Fig. 6 Comparison of cardiac ultrasound indicators of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

与 A 组比较, B 组大鼠的 EF 显著降低($P < 0.001$); 与 B 组比较, C₁ 组、C₂ 组大鼠给药 14 d 后的 EF 分别升高 11.45% ($P > 0.05$) 和 25.81% ($P < 0.01$)。详见图 6 B'。

2.6 血流动力学指标

A 组、B 组、C₁ 组、C₂ 组大鼠的 MAP 和 LVSP 均无显著差异($P > 0.05$)。详见图 7 A'。与 A 组比较, B 组大鼠的 LVEDP 显著升高($P < 0.01$); 与 B 组比较, C₁ 组、C₂ 组大鼠的 LVEDP 分别降低 18.96% ($P > 0.05$) 和 24.75% ($P > 0.05$)。详见图 7 B'。与 A 组比较, B 组大鼠的 $\pm dp/dt_{\max}$ 均显著降低($P < 0.05$); 与 B 组比较, C₂ 组大鼠的 $+ dp/dt_{\max}$ 显著升高($P < 0.05$)。详见图 7 C'。

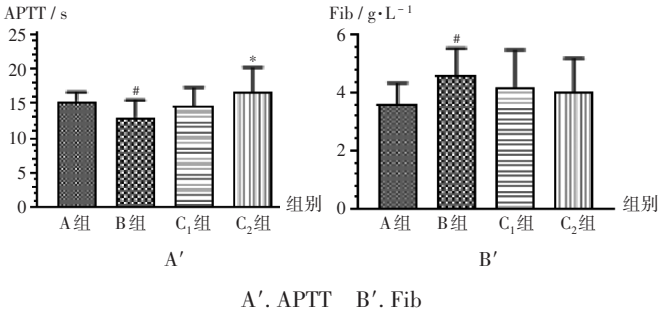


A'. MAP 与 LVSP B'. LVEDP C'. $\pm dp/dt_{\max}$
图 7 各组大鼠血流动力学指标比较($\bar{X} \pm s, n = 8$)
A'. MAP and LVSP B'. LVEDP C'. $\pm dp/dt_{\max}$

Fig. 7 Comparison of hemodynamic indicators of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

2.7 凝血因子指标

与 A 组比较, B 组大鼠的 APTT 显著缩短($P < 0.05$); 与 B 组比较, C₂ 组大鼠的 APTT 显著延长($P < 0.05$)。详见图 8 A'。与 A 组比较, B 组大鼠的 Fib 水平显著升高($P < 0.05$); 与 B 组比较, C₁ 组、C₂ 组大鼠的 Fib 水平分别降低 8.86% ($P > 0.05$) 和 12.96% ($P > 0.05$)。详见图 8 B'。



A'. APTT B'. Fib
图 8 各组大鼠 APTT 与 Fib 水平比较($\bar{X} \pm s, n = 8$)
A'. APTT B'. Fib

Fig. 8 Comparison of APTT and Fib levels of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

2.8 心肌酶与炎症因子水平

与A组比较,B组大鼠的CK-MB水平显著升高($P < 0.01$);与B组比较,C₂组大鼠的CK-MB水平显著降低($P < 0.05$)。详见图9 A'。与A组比较,B组大鼠的TNF- α 水平显著升高($P < 0.01$);与B组比较,C₁组、C₂组大鼠的TNF- α 水平分别降低19.82%($P < 0.05$)和17.53%($P < 0.05$)。详见图9 B'。

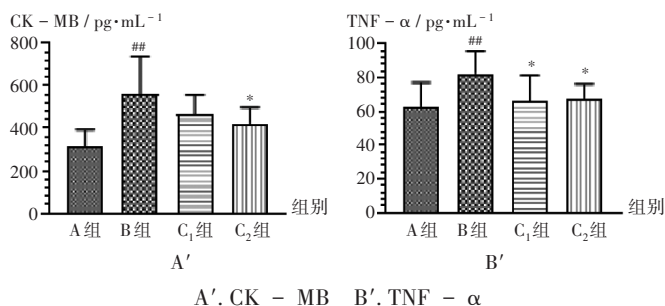


图9 各组大鼠CK-MB与TNF- α 水平比较($\bar{X} \pm s, n = 8$)

A'. CK-MB B'. TNF- α

Fig. 9 Comparison of CK-MB and TNF- α levels of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

2.9 心脑功能相关性分析

结果显示,银杏叶胶囊对心功能关键参数EF与脑功能关键参数NSS评分的皮尔逊相关系数为-0.990;APTT与心肌梗死面积比、脑梗死面积比的皮尔逊相关系数分别为-0.987,-0.965;Fib水平与心肌梗死面积比、脑梗死面积比的皮尔逊相关系数分别为0.993,1.000。

3 讨论

心脑轴是心脏和脑间的双向联系,通过自主神经/激素和细胞因子(如促炎因子)的复杂网络发生,并在常见疾病中发挥重要作用。心肌梗死引起心脏输出血量减少,可导致脑供血量不足而引起脑卒中,心脏病是诱发缺血性脑卒中的重要危险因素;神经系统的各种病理改变(如脑血管疾病、神经系统退行性疾病、中枢神经系统感染性疾病)也可导致心血管系统功能和结构的广泛改变,从短暂、良性的心电图改变到心肌损伤、心肌病,甚至心源性死亡^[6-9]。在一种动物身上同时建立心脑缺血状态,可体现心脑轴研究与心脑同治理念。本研究中考虑脑卒中较心肌缺血更严重,需在恢复期才有可能保证生理状态与疾病状态稳定及在心肌缺血附载时保持其存活能力,故先建立了脑卒中大鼠模型,以保障进一步研究的可行性。

在大鼠脑卒中模型的参数表征中,NSS评分与脑梗死程度密切相关,而脑梗死面积比是脑梗死程度最直接的量化指标,脑血流测定可用于血管闭塞与血流再通表征,这些参数在方法学与新药有效性研究中广泛应用。本研究中选择NSS评分为10~12分,并过渡到3 d处于恢复期状态良好的脑卒中模型大鼠建立心肌缺血模型,结果心脑同治模型建立的成功率与存活率约为

75%,模型动物出现NSS评分显著变化,试验终点可观察到明确的脑梗死病变范围,表明方法可行。同时,脑卒中模型建立阶段,采取了脑血流检测方式判断缺血与再灌注成功性,可避免血管栓塞不完全、血管破裂、出血等手术失败操作的干扰,较单纯NSS评分更客观、科学。

中药制剂在心脑同治中具有一定特色,治疗心脏疾病的同时,对脑血管疾病可能也有良好作用,如银杏叶胶囊^[10]、丹参酮II_A^[11]、麝香酮^[12]、脑心通胶囊^[4]、银丹心脑通软胶囊^[13]、血府逐瘀汤^[14]、通心络胶囊^[15-16]等,可通过抗炎、抗氧化、抑制凋亡等多种途径发挥心脑保护作用。银杏叶胶囊具有活血化瘀、通络功效,其提取物可抗氧化、抗心肌缺血再灌注损伤,对瘀血阻络脑中风、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心绞痛均有良好作用,对中风实验模型动物有显著保护作用^[10]。

本研究中选择银杏叶胶囊作为阳性对照药物,结果显示,与B组比较,C₂组大鼠的ECG-II ST段电压、脑梗死面积比均显著降低($P < 0.05$);C₁组、C₂组大鼠的心肌梗死面积比及给药7,14 d后的NSS评分均显著降低($P < 0.05$)。可见,银杏叶胶囊可不同程度缩小心肌梗死、脑梗死范围,低剂量对心肌梗死范围的改善作用优于对脑梗死范围的改善作用,可能与给药干预启动时机、药物作用强度、作用时效,组织修复反应性,甚至作用通路有关。本研究结果显示,与B组比较,C₂组大鼠的EF和+dp/dt_{max}均显著升高($P < 0.05$)。可见,银杏叶胶囊可改善心脏室腔形态,缩小收缩期室腔,增加室壁运动幅度。本研究结果显示,与B组比较,C₂组大鼠的APTT显著延长($P < 0.05$)。可见,银杏叶胶囊可改善心脑同治模型大鼠的高凝状态。本研究结果显示,与B组比较,C₂组大鼠的CK-MB水平显著降低($P < 0.05$),C₁组、C₂组大鼠的TNF- α 水平均显著降低($P < 0.05$)。可见,银杏叶胶囊的治疗作用可能与炎症调控有关。但部分表征参数的剂量依赖性并不明确,考虑与动物例数、个体差异、剂量间距、干预时机与周期,或银杏叶胶囊对炎症因子的调控可能存在天花板效应,即在临床等效时已达到最大调控有关。

心脑功能相关性分析结果显示,银杏叶胶囊对EF与给药14 d后NSS评分的皮尔逊相关系数呈负相关,表明银杏叶胶囊对心脑功能影响呈同步效应,提示心脑功能的改善可能存在效应交互作用;银杏叶胶囊对APTT与心肌梗死面积比、脑梗死面积比的皮尔逊相关系数均呈负相关,对Fib水平与心肌梗死面积比、脑梗死面积比的皮尔逊相关系数均呈正相关,表明银杏叶胶囊通过延长APTT、降低Fib水平,可减轻心脑损伤。

综上所述,通过SD大鼠建立心脑同治模型,可同时