

· 基础研究 ·

旋磁场对大鼠实验性缺血心肌保护作用的机制研究

韩丽莎 韩利 马玉亭 王芳

【摘要】目的 观察旋磁场对垂体后叶素致心肌缺血的保护作用并探讨其机制。**方法** 大鼠 30 只, 采用静脉注射垂体后叶素(2 U/kg 体重)造成急性心肌缺血动物模型, 经旋磁场作用后, 观察心电图 ST 段升高幅度、T 波振幅; 血清一氧化氮(NO)含量; 血清和心肌超氧化物歧化酶(SOD)活力和脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量的变化。**结果** 40 mT 旋磁场作用 30 min, 能减轻垂体后叶素引起的大鼠心肌缺血时血清及心肌 SOD 的活力降低($0.1 > P > 0.05$, $P < 0.01$); 抑制 MDA 的生成($P < 0.05$); 增加血清 NO 含量, 且在 30 min 时更明显($P < 0.01$); 心电图 ST 段升高幅度、T 波振幅均较缺血组显著降低($P < 0.05$)。**结论** 在适当场强作用下, 旋磁场通过增加血清和心肌 SOD 活力、降低 MDA 含量, 增加血清 NO 含量对大鼠实验性缺血心肌发挥保护作用。

【关键词】 旋磁场; 垂体后叶素; 心肌缺血; 大鼠

The mechanism of protective effects of rotary magnetic field on experimental myocardial ischemia in rats

HAN Li-sha*, HAN Li, MA Yu-ting, WANG Fang. * Baotou Medical College, Baotou 014010, China

【Abstract】Objective To study the effect of rotary magnetic field on experimental myocardial ischemia caused by Pituitrin (Pit) injection in rats. **Methods** Thirty rats with experimental myocardial ischemia induced by intravenous injection of Pit (2U/kg) were divided into three groups: control group, ischemia group, rotary magnetic field group. The ST-segment elevated amplitude, T-wave amplitude of ECG, serum NO content, SOD activity and MDA content in the three groups were observed and compared. **Results** The 30 mT rotary magnetic field for 30 min significantly increased SOD activity ($P < 0.01$) and decreased MDA production ($P < 0.05$) in rats with experimental myocardial ischemia caused by intravenous injection of Pit. Meanwhile, the NO content was increased significantly in 30 min ($P < 0.01$). The ECG parameters including ST-segment elevation, T-wave amplitude were improved in rotary magnetic field group as compared with those of the ischemic group ($P < 0.05$). **Conclusion** The proper intensity of rotary magnetic field has protective effect on experimental myocardial ischemia by increasing NO content, SOD activity and decreasing MDA content.

【Key words】 Electromagnetic field; Pituitrin; Myocardial ischemia; Rats

据报道,一定强度的磁场能有效抑制急性实验性心肌缺血这一病理生理过程,但其机制不明^[1]。而近年的研究认为,心肌缺血的发生与大量的氧自由基及脂质过氧化反应有密切的关系^[2]。我们曾就旋磁场对脑缺血性损伤大鼠抗氧化方面的作用机制进行过研究,证实旋磁场具有清除体内自由基的作用^[3]。目前,有关旋磁场与心肌缺血时氧自由基、脂质过氧化反应的关系及旋磁场如何有效抑制心肌缺血机制等方面的研究报道尚少。本文观察旋磁场对垂体后叶素致大鼠心肌缺血的保护作用,并探讨其作用机制。

材料与方法

一、材料

作者单位:014010 包头,包头医学院病理生理教研室(韩丽莎、马玉亭),病理解剖教研室(王芳);包头市青山区防疫站(韩利)

健康 Wistar 大白鼠 30 只,体重(248 ± 52)g,包头医学院动物室提供。超氧化物歧化酶(SOD)和脂质过氧化物丙二醛(MDA)测试盒为南京建成生物工程研究所生产。垂体后叶素注射液(pituitrin, pit):上海禾丰制药有限公司生产,批号 981001。OXC-I 型耦合式旋转磁场理疗机(内蒙古包头产)用稀土钕铁硼永磁体研制。该机由直径为 21 cm 的 2 个圆盘组成,每个圆盘上固定着 3 条长方形钕铁硼永磁体,呈 Y 行排列(互成 120°角),2 个圆盘组成异名双磁极 NS 相对的磁路,静止时磁极表面磁感应强度为 400 mT,旋转时磁极罩表面为 40 mT,2 个圆盘同步旋转,平均转速为 1 400 r/min。多导心电图机为国产 MI 772A1001 型。

二、方法

实验大鼠根据体重随机分为:对照组、缺血组和旋磁组,每组各 10 只。用 20%氨基甲酸乙酯(1 g/kg 体重)腹腔注射麻醉。心肌缺血模型采用静脉注射垂体

后叶素制备:注射后 30 s 内心电图 T 波升高,且 ST 段抬高大于 0.1 mV,即视为心肌缺血的阳性症状^[4]。旋磁组大鼠舌下静脉注射 pit(2 U/kg 体重)后即放入旋磁场中(40 mT 作用 30 min)。对照组和缺血组放置在远离磁场的环境中分别静脉注射生理盐水和 pit(2 U/kg 体重)。

三、观察指标

每组大鼠均在用药前(正常状态)、用药后 10 min、30 min 于颈总动脉取血,分离血清,测定 NO 含量(采用 Griess 法,721 分光光度计测定)^[5]。并于用药后 30 min(实验末)测定心电图(ECG,胸导)ST 段升高幅度(ST 段偏移基线的最大幅度)、T 波振幅(T 波升高的最大幅度),并取血清及心肌匀浆(用组织匀浆器制备 10% 心肌匀浆)测定 SOD 活力、MDA 含量。

四、统计学分析

实验数据用($\bar{x} \pm s$)表示,统计分析采用 *t* 检验。

结 果

一、旋磁场对心电图 ST 段升高幅度及 T 波振幅的影响

旋磁组使用旋磁机后,反映心肌缺血的指标 ST 段升高幅度及 T 波振幅均较缺血组显著降低($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 旋磁场对心电图 ST 段升高幅度及 T 波振幅的影响(mV, $\bar{x} \pm s$)

组 别	S-T 段升高幅度	T 波振幅
对照组	0.44 ± 0.17	-
缺血组	0.86 ± 0.24 **	0.25 ± 0.13
旋磁组	0.32 ± 0.48 [△]	0.12 ± 0.11 [△]

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$;与缺血组比较, $\Delta P < 0.05$

二、旋磁场对心肌缺血时血清和心肌 SOD 活力及 MDA 含量的影响

旋磁组与缺血组比较,血清及心肌 SOD 活力增加($0.1 > P > 0.05$, $P < 0.01$),MDA 含量显著降低($P < 0.01$),详见表 2。

表 2 旋磁场对心肌缺血时血清和心肌 SOD 活力和 MDA 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	SOD		MDA 含量	
	血清(U/ml)	心肌(nmol/mg)	血清(U/ml)	心肌(nmol/mg)
对照组	168.19 ± 9.13	12.02 ± 2.10	5.20 ± 1.24	0.35 ± 0.05
缺血组	158.11 ± 10.05 *	9.17 ± 2.38 *	6.98 ± 1.54 *	0.47 ± 0.09 **
旋磁组	166.18 ± 9.86 [▲]	14.64 ± 2.48 ^{△△}	4.66 ± 2.09 [△]	0.38 ± 0.04 [△]

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与缺血组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P > 0.05$

三、旋磁场对心肌缺血时血清 NO 含量的影响

旋磁组与缺血组比较血清 NO 含量增加,作用 30 min 时最明显($P < 0.01$),详见表 3。

表 3 旋磁场对心肌缺血时血清 NO 含量的影响($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组 别	用药前	旋磁场作用	
		10 min	30 min
对照组	6.20 ± 0.31	6.20 ± 0.38	6.81 ± 1.12
缺血组	6.17 ± 0.42	5.24 ± 0.58 *	4.95 ± 1.44 *
旋磁组	6.84 ± 0.28	6.01 ± 0.98	6.95 ± 1.17 ^{△△}

注:与对照组比较, * $P < 0.05$;与缺血组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

讨 论

采用 pit 复制心肌缺血模型的主要机制是因其含有抗利尿激素(血管加压素),可导致冠状动脉痉挛,从而使心肌严重缺血。损伤主要表现为心电图 ST 段抬高,T 波高耸^[4]。冠状动脉痉挛在人类冠心病的发病机制中占有重要地位,近年来,随着心肌缺血损伤机制研究的深入,认为大量氧自由基及脂质过氧化反应是心肌缺血损伤的又一重要机制^[2]。心肌缺血时所产生的氧自由基攻击心肌细胞膜上的不饱和脂肪酸形成脂质过氧化物,从而破坏心肌细胞膜,改变心肌结构,加重心肌缺血损伤。因此,寻找具有清除氧自由基、减少 MDA 生成的各种方法将有助于防止或减轻心肌缺血损伤。

本文观察到 pit 致心肌缺血时血清及心肌 SOD 活力降低,MDA 含量增加,表明损伤与氧自由基有关。而 NO 含量的降低随着缺血时间的延长而加重,30 min 时更明显。

旋磁场作用于 pit 所致心肌缺血大鼠后,血清和心肌 SOD 活力明显高于缺血组($0.1 > P > 0.05$, $P < 0.01$),MDA 含量则显著低于缺血组($P < 0.01$)。SOD 活力增加有利于清除氧自由基,从而减轻对心肌的损伤。旋磁场作用使血清 NO 含量增加,是因为 NO 呈顺磁性,在磁场中使处于应激状态的大鼠发挥代偿适应性反应,通过调节使 NO 含量增加,松弛血管平滑肌,改善微循环^[6],增加冠状动脉血流量,对心肌起保护作用。旋磁场对 pit 所致大鼠心肌缺血的保护作用及本组曾经报道的旋磁场具有增加脑缺血再灌注损伤大鼠血清 SOD 活力、降低 MDA 含量、调节血栓素和前列环素(TXA₂/PGI₂)水平,降低血液粘稠度等生物学效应^[3],均有利于保护心肌,减轻损伤。本文结果表明,旋磁场通过增加 NO 含量及 SOD 活力、降低 MDA 水平,可有效抑制垂体后叶素致大鼠实验性缺血心肌损伤。

参 考 文 献

- 1 孟军,吴荣,周长勇,等. 恒磁场对家兔急性实验性心肌缺血的影响. 中华理疗杂志,2000,23:158-159.
- 2 李振彬,李贵田,靳文龙,等. 清心饮对大鼠心肌缺血及 SOD 和 MDA 的影响. 中成药,2003,25:161-162.
- 3 韩丽莎,王维,王芳,等. 旋磁场对脑缺血再灌注损伤大鼠血液流变学的影响. 中华理疗杂志,2000,23:155-157.
- 4 张芳林,蒋丽萍,欧阳晃平,等. 心贴痛抗心肌缺血的实验研究. 江西

医学院学报, 2002, 42: 14-18.

5 沈定树. 一氧化氮的研究进展(综述). 国外医学临床生物化学与检验学分册, 1996, 17: 20-22.

6 韩丽莎, 王芳, 韩利. 磁场对小鼠一氧化氮生成及生长发育的影响.

中华物理医学与康复杂志, 2001, 23: 35-37.

(修回日期: 2003-06-30)

(本文编辑: 熊芝兰)

· 短篇论著 ·

电致孔超声离子导入辅助治疗秋季腹泻 152 例临床报告

王清江

秋季腹泻是轮状病毒(rotavirus, RV)所致,属于自限性疾病,目前尚无特效药物,虽然可以应用微生态剂、肠粘膜保护剂等药物,但疗效不理想,不能有效缩短病程。我科自 1999 年 10 月~2002 年 11 月应用电致孔超声离子导入系统(electroporational ultrasound iontophoresis system, EUIS),配合电超导耦合贴片(EUI deliver pathes)透皮给药治疗秋季腹泻患儿 152 例,取得较好的疗效,报告如下。

一、资料与方法

1. 病例资料: 152 例秋季腹泻患儿均符合诊断标准^[1],应用轮状病毒检测试剂盒(福建省三明市生产),经酶联免疫吸附法检测确诊。患者按照自愿原则选择治疗方法,分为治疗组和对照组。根据治疗组病例数目选择同期年龄(± 3 月)、性别、病情基本相同的对照组病例进行 1:1 配对。对于不能配对的病例则放弃。对照组应用液体疗法、微生态调节剂、肠粘膜保护剂及对症处理。治疗组在对照组治疗方案的基础上加用电致孔超声离子导入治疗(电致孔超声离子导入治疗仪及电致孔超声离子导入耦合贴片均由郑州产),每天 1 次,6 个月~1 岁者每次 10 min,1~3 岁者每次 20 min,电致孔超声离子导入耦合贴片置于脐两侧约 2~3 cm 处,各 1 片,治疗后留置 4 h,耦合贴片内按 10 mg/kg 标准体重注入利巴韦林。3 次为 1 个疗程。治疗前及 1 个疗程后观察患儿腹泻次数、外观、轮状病毒抗原转阴率和平均腹泻停止时间。治疗参数:离子渗透脉冲电流 PC 为 0.2 mA/cm, 2 000 Hz,电极半径 3 cm 的圆形 Ag/AgCl 配对电极,热源为超声波转化,热功率 20 W,温度约为 30~35℃。

2. 疗效标准: 显效——治疗 24~48 h 后腹泻次数 ≤ 3 次/d,大便外观基本正常,临床症状消失;有效——治疗 48~72 h,腹泻次数 ≤ 4 次/d,大便水分明显减少,临床症状好转;无效——治疗 72 h 后临床症状无明显好转或加重者。

3. 统计学分析: 疗效分析应用 χ^2 检验,组间平均止泻时间比较应用 t 检验分析。

二、结果

2 组疗效情况见表 1;治疗组平均止泻时间为 (46.1 ± 13.4) h,而对照组平均止泻时间为 (53.5 ± 14.9) h, $t = 4.62$, $P < 0.01$;治疗组大便轮状病毒抗原转阴率为 136 例,89.47%,对照组为 94 例,61.84%。

表 1 治疗组和对照组的疗效比较(例)

组别	n	有效率(%)	显效	有效	无效
治疗组	152	96	117	29	6
对照组	152	78.9	83	37	32

注: $\chi^2 = 23.71$, $P < 0.01$

三、讨论

轮状病毒属 RNA 病毒,主要侵犯小肠粘膜,使其绒毛上皮细胞脱落或细胞结构破坏,从而导致肠道功能障碍并发生腹泻。利巴韦林(ribavirin)是抗 RNA 病毒药物,局部给药疗效较好。将利巴韦林注入耦合贴片中,应用电致孔超声离子导入技术,将药物透过皮肤、组织和细胞,其有效成分迅速在病变部位高浓度浸润,直接作用于病变组织和器官,达到靶向治疗的目的。电致孔超声离子导入技术(亦称电超导, EUIS)给药是近年来国外出现的一种促进药物渗透的新方法,通过水化剂、角质层剥离剂的应用对皮肤进行预处理,以增加角质层和皮肤的通透性;通过电致孔的瞬时高压电脉冲和超声波的空化作用,打破组织膜和细胞膜的脂质结构排列顺序,使无序结构变成有序结构,使其形成暂时性可逆的潜在生物孔道,人为造成药物通透的直接通路,使药物分子得以顺利透过;通过超声波的热转化和离子导入的电泳作用,提高了药物粒子的活化能,增加了电趋向性,使药物粒子充分活化,以利于粒子的转运;通过超声波的辐射压和对流转运作用使药物分子或粒子进入组织和细胞内,在病变组织中浓集和浸润,达到靶向治疗的目的^[2,3]。从而从不同的作用角度促进了药物向组织内的有效转运,可使渗透率增加几十倍甚至上百倍。通过调整致孔强度、作用范围、超声驱动的频率,可实现定向、定量、定速度的程序化靶向给药^[2,4],它可以将药物颗粒通过完整皮肤透入组织,在深部组织和脏器的药物浓度比口服和静脉投药法的浓度还高,具有避免药物在肝脏的“首过效应”和胃肠道的降解破坏,减少血药浓度的峰值变化,减少个体差异和毒副作用等优点。本文资料显示,两组疗效比较、平均止泻时间和大便轮状病毒抗原转阴率的统计学结果差异均有显著意义。因此,我们认为电致孔超声离子导入系统透皮给药是一种高效、方便的给药方法。

参 考 文 献

- 薛辛东,主编. 儿科学. 北京:人民卫生出版社, 2002. 205.
- Chang SL, Hofmann GA, Zhang L, et al. The effect of electroporation on iontophoretic transdermal delivery of calcium regulating hormones. J Control Release, 2000, 66: 127-133.
- Wallace MS, Ridgeway B, Jun E, et al. Topical delivery of lidocaine in healthy volunteers by electroporation, electroincorporation, or iontophoresis: an evaluation of skin anesthesia. Reg Anesth Pain Mec, 2001, 26: 229-238.
- Zhu H, Peck KD, Li Sk, et al. Quantification of pore induction in human epidermal membrane during iontophoresis: the importance of background electrolyte selection. Pharm Sci, 2001, 90: 932-942.

(修回日期: 2003-05-07)

(本文编辑: 熊芝兰)

作者单位: 471003 洛阳, 河南科技大学第一附属医院儿科