

# 丹红对大鼠重症急性胰腺炎相关性心肌损害的防治作用

戴建忠, 范辉

戴建忠, 江苏省南通市肺科医院消化内科 江苏省南通市 226003

范辉, 江苏省苏州大学附属第三医院消化内科 江苏省南通市 213003

戴建忠, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的基础与临床工作。  
作者贡献分布: 戴建忠对此篇文章所作贡献较大, 承担了课题的绝大部分工作。此课题戴建忠、范辉共同探讨、设计; 实验过程戴建忠与范辉共同操作完成; 研究所需材料、办公用品由戴建忠提供; 数据分析戴建忠完成; 本论文写作由戴建忠完成, 范辉提供了部分修改意见。

通讯作者: 范辉, 213003, 江苏常州, 江苏省苏州大学附属第三医院消化内科。shyfan961129@yahoo.com.cn

电话: 0513-68838000

收稿日期: 2009-01-19 修回日期: 2009-03-03

接受日期: 2009-03-09 在线出版日期: 2009-04-08

## Protective effects of Danhong injection against heart injury in rats with severe acute pancreatitis

Jian-Zhong Dai, Hui Fan

Jian-Zhong Dai, Department of Gastroenterology, Nantong Pulmonary Hospital, Nantong 226003, Jiangsu Province, China

Hui Fan, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Dr. Hui Fan, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China. shyfan961129@yahoo.com.cn

Received: 2009-01-19 Revised: 2009-03-03

Accepted: 2009-03-09 Published online: 2009-04-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the myocardial injury, the significance of intramyocardial genetic expression of *bcl-2* and *bax* induced by severe acute pancreatitis in rats, and the effects of danhong injection on heart injury in rats with SAP.

**METHODS:** Seventy-two male SD rats were randomly divided into the control group (group A,  $n = 24$ ), the SAP model group (group B,  $n = 24$ ) and the danhong injection treatment group (group C,  $n = 24$ ). Those in group B&C received two injections of 3.2 g/kg body weight L-Arg i.p. at an interval of 1 h. Artery blood of the A, B, C groups was obtained at 6 h, 12 h and 18 h after induction

of the model respectively. The serum concentrations of CK-MB and CTnI were detected respectively. The expression of *bcl-2* gene and *bax* gene in myocardial tissue was detected using SABC immunohistochemical staining. And the myocardial tissues were examined under optical and electron microscope according to routine methods.

**RESULTS:** Compared with group A, the serum contents of CK-MB and CTnI in group B were significantly increased [CTnI ( $\mu\text{g/L}$ ): 6 h:  $2.18 \pm 0.07$  vs  $0.19 \pm 0.02$ , 12 h:  $3.32 \pm 0.31$  vs  $0.21 \pm 0.05$ , 18 h:  $3.81 \pm 0.48$  vs  $0.20 \pm 0.08$ , all  $P < 0.05$ ; CK-MB (U/L): 6 h:  $3028.8 \pm 542.2$  vs  $178.0 \pm 42.2$ , 12 h:  $3511.7 \pm 1172.2$  vs  $176.4 \pm 39.8$ , 18 h:  $4921.2 \pm 1822.3$  vs  $185.2 \pm 41.6$ , all  $P < 0.05$ ]. Compared with group B, the serum contents of CK-MB and CTnI in group C were significantly decreased (all  $P < 0.05$ ). Compared with group A, the expression of *bax* gene (PU) in group B was significantly increased (6 h:  $4.58 \pm 1.07$  vs  $1.10 \pm 0.08$ , 12 h:  $8.02 \pm 0.31$  vs  $1.15 \pm 0.09$ , 18 h:  $8.81 \pm 0.68$  vs  $1.20 \pm 0.06$ , all  $P < 0.05$ ). The ratio of *bcl-2/bax* was significantly decreased (6 h:  $0.55 \pm 0.11$  vs  $1.17 \pm 0.07$ , 12 h:  $0.33 \pm 0.08$  vs  $1.23 \pm 0.13$ , 18 h:  $0.43 \pm 0.15$  vs  $0.98 \pm 0.19$ , all  $P < 0.05$ ). Compared with group B, the expression of *bax* gene in group C was significantly decreased (all  $P < 0.05$ ), and the expression of *bcl-2* gene in group C was significantly increased (6 h:  $3.15 \pm 0.92$  vs  $1.25 \pm 0.16$ , 12 h:  $4.93 \pm 0.52$  vs  $1.87 \pm 0.20$ , 18 h:  $4.63 \pm 0.82$  vs  $3.41 \pm 0.83$ , all  $P < 0.05$ ). The ratio of *bcl-2/bax* was significantly increased (all  $P < 0.05$ ). The pathological changes of myocardial tissues under optical and electron microscope in the group C were alleviated in contrast to the SAP group.

**CONCLUSION:** SAP may induce myocardial injury which might be related to the decreased expression of *bcl-2* and the increased expression of *bax* gene. Danhong injection is an effective agent in attenuating the myocardial injury and its protective mechanism might be related to its effect on the increased expression of *bcl-2* gene and the decreased expression of *bax* gene.

## ■背景资料

重症急性胰腺炎(SAP)是以胰腺自身坏死为主要特征的一种全身性疾病, 常伴有肺、肾、肝、心、脑、肠道等多脏器的损害, 危害大, 病死率高。在诸多胰腺外器官的损害中, 对心脏的损害研究较少, 但SAP心肌损害是导致病死率最高的并发症之一。SAP早期合并心肌损害与心肌细胞的凋亡有密切关系, 其主要可能机制通过相关基因的表达产物促凋亡的。丹红注射液是一种中药制剂, 传统上用于改善心肌的改善微循环状态, 减轻缺血、缺氧对心肌细胞的损害。丹红注射液在治疗SAP时, 对抑制心肌细胞凋亡有无治疗作用、效果如何, 通过何种通路、作用机制是什么等, 这些方面目前尚无系统的研究, 需要进一步研究、探索。

## ■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科; 陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

## ■研究前沿

细胞凋亡是SAP性心肌损害发生的机制之一,凋亡相关基因主要包括Fas/FasL与死亡受体通路、*bcl-2*家族与线粒体通路、钙离子与内质网凋亡通路等多种途径。各个通路产生不同的作用,探索各个途径的作用及其相互关系是SAP性心肌损害损害中的热点、重点问题和难点问题。

**Key Words:** Severe acute pancreatitis; Myocardial damage; Danhong injection

Dai JZ, Fan H. Protective effects of Danhong injection against heart injury in rats with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(10): 969-975

## 摘要

**目的:** 研究重症急性胰腺炎(SAP)时大鼠心肌损害和心肌组织凋亡基因表达的变化及意义,探讨中药制剂丹红注射液对SAP相关性心肌损害的防治作用。

**方法:** SD大鼠72只随机分为正常对照组(A组,  $n = 24$ )、SAP模型对照组(B组,  $n = 24$ )和丹红治疗组(C组,  $n = 24$ )。采用腹腔注射L-Arg的方法制造SAP模型。检测血清CTnI、CK-MB含量,光镜、电镜下观察心肌组织的病理变化,免疫组化法检测术后6、12、18 h各时间点心肌*bcl-2*、*bax*基因的表达产物。

**结果:** 与A组相比, B组血清CTnI、CK-MB明显升高[CTnI( $\mu\text{g/L}$ ): 6 h:  $2.18 \pm 0.07$  vs  $0.19 \pm 0.02$ , 12 h:  $3.32 \pm 0.31$  vs  $0.21 \pm 0.05$ , 18 h:  $3.81 \pm 0.48$  vs  $0.20 \pm 0.08$ , 均 $P < 0.05$ ; CK-MB(U/L): 6 h:  $3028.8 \pm 542.2$  vs  $178.0 \pm 42.2$ , 12 h:  $3511.7 \pm 1172.2$  vs  $176.4 \pm 39.8$ , 18 h:  $4921.2 \pm 1822.3$  vs  $185.2 \pm 41.6$ , 均 $P < 0.05$ ]。与B组相比, C组血清CTnI、CK-MB也明显降低(均 $P < 0.05$ )。与A组相比, B组*bax*表达(PU)产物明显升高(6 h:  $4.58 \pm 1.07$  vs  $1.10 \pm 0.08$ , 12 h:  $8.02 \pm 0.31$  vs  $1.15 \pm 0.09$ , 18 h:  $8.81 \pm 0.68$  vs  $1.20 \pm 0.06$ , 均 $P < 0.05$ ); *bcl-2/bax*比值明显降低(6 h:  $0.55 \pm 0.11$  vs  $1.17 \pm 0.07$ , 12 h:  $0.33 \pm 0.08$  vs  $1.23 \pm 0.13$ , 18 h:  $0.43 \pm 0.15$  vs  $0.98 \pm 0.19$ , 均 $P < 0.05$ )。与B组相比, C组*bax*表达产物明显降低; *bcl-2*表达产物明显升高(6 h:  $3.15 \pm 0.92$  vs  $1.25 \pm 0.16$ , 12 h:  $4.93 \pm 0.52$  vs  $1.87 \pm 0.20$ , 18 h:  $4.63 \pm 0.82$  vs  $3.41 \pm 0.83$ , 均 $P < 0.05$ ); *bcl-2/bax*比值明显升高(均 $P < 0.05$ )。光镜、镜下可见SAP大鼠的心肌组织存在明显的变性、坏死等病理变化, C组心肌组织病理损伤明显减轻。

**结论:** SAP可诱发心肌损害, 与心肌组织*bcl-2*基因表达降低、*bax*基因表达上调有关。丹红注射液对SAP合并心脏损害的具有保护作用, 其作用机制与下调*bax*基因在心肌组织中的表达, 上调心肌组织*bcl-2*基因的表达有关。

**关键词:** 重症急性胰腺炎; 心肌损害; 丹红注射液

戴建忠, 范辉. 丹红对大鼠重症急性胰腺炎相关性心肌损害的防

治作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(10): 969-975  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/969.asp>

## 0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情危重, 发展迅速, 是消化内科常见的急腹症, 常并发多器官功能障碍综合征(multiple organs dysfunction syndrome, MODS), 严重威胁患者生命。在MODS中, 以肺、肾、肝脏及胸腺等损害最为常见, 对这些器官损害的研究也相对多见<sup>[1-3]</sup>。对SAP并发心肌损害的研究则相对少见, 本研究动态观察了SAP大鼠血清心肌钙蛋白(cardiac troponin I, CTnI)、CK-MB水平的变化、心肌损害的光镜、电镜病理学表现、心肌组织*bcl-2*、*bax*基因表达产物的变化及丹红注射液对大鼠SAP相关性心肌损害的防治作用, 以探讨SAP相关性心肌损害的可能发生机制和丹红的防治作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料**  $\delta$  健康SD大鼠72只, 体质量250-300 g, 由南通大学实验动物中心提供。250 g/L L-精氨酸购自上海第一生化制药厂产品(国药准字H31020517), CTnI ELISA试剂盒购自上海增健生物科技有限公司, CK-MB试剂盒购自上海长征医学科学公司, Bax, Bcl-2抗体购自Santa Cruz公司(Calif, 美国), 丹红注射液采用济南步长制药有限公司生产的制剂(国药准字Z20026866)。

### 1.2 方法

**1.2.1 模型制作及给药方法:** 将实验大鼠随机分为3组, A组(正常对照组,  $n = 24$ )、B组(SAP模型对照组,  $n = 24$ )、C组(丹红注射液治疗组,  $n = 24$ )。实验前禁食12 h, 自由饮水。B、C组造模按照文献[4-5]介绍方法多次预实验后采用ip 25 g/L浓度L-精氨酸(剂量3.2g/kg体质量)2次, 间隔1 h, C组于第二次L-精氨酸后1 h按照邵明辉 *et al*<sup>[6]</sup>报道用量予以肌注丹红注射液1.6 mL/(kg·d), 分2次, 间隔6 h。对照组动物肌注等量的生理盐水。每组于注射L-精氨酸诱导SAP模型术后6、12、18 h 3个时间点采用断颈法各处死动物8只, 先打开腹腔提取胰腺组织; 再打开胸腔并游离心脏、胸主动脉, 采集胸主动脉血, 离心后血清-80℃下保存待测; 剪断胸主动脉及上、下腔静脉根部取出心脏。

**1.2.2 光镜检查:** 分别取胰腺头部组织及心肌组织于40 g/L多聚甲醛固定, 石蜡包埋、切片及HE

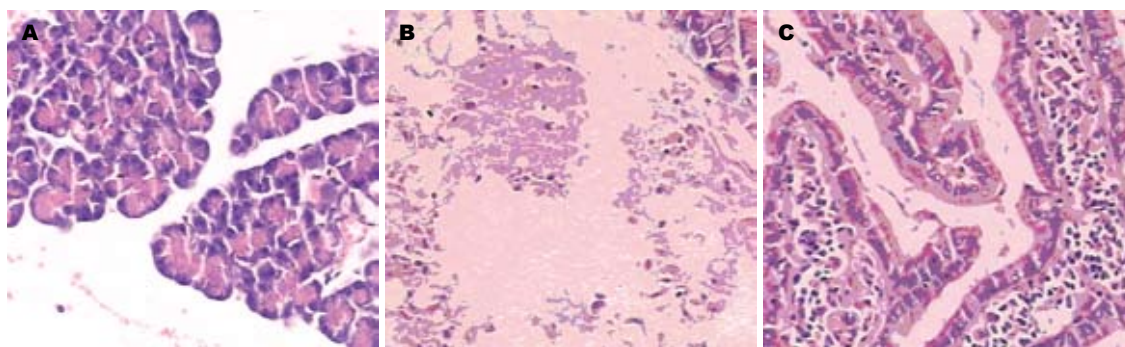


图 1 SAP大鼠胰腺变化光镜观. A: A组; B: B组; C: C组.

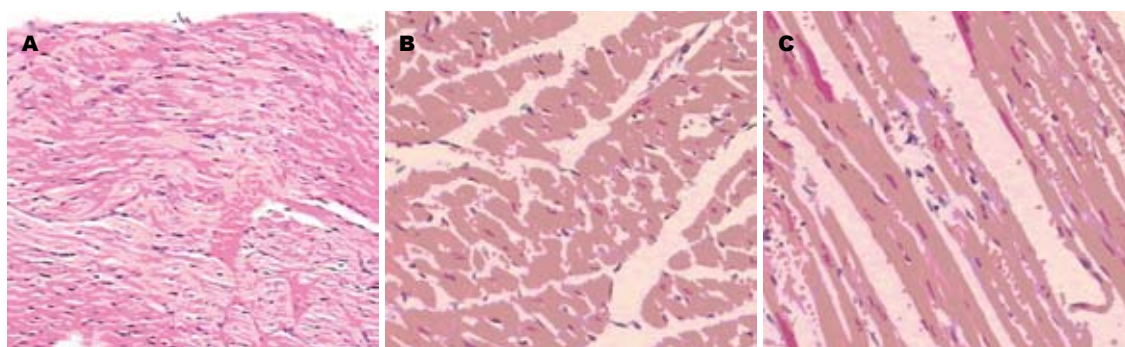


图 2 SAP大鼠心肌变化光镜观. A: A组; B: B组; C: C组.

染色, 由病理科医师对大鼠胰腺组织、心脏组织切片在光镜下观察.

**1.2.3 电镜检查:** 将用于电镜检查的组织在1 min内置于25 g/L戊二醛前固定, 10 g/L锇酸后固定, 丙酮逐级脱水, 环氧树脂Epon812包埋, LKBIII型超薄切片机切片, 10 g/L醋酸双氧铀及枸橼酸铅双重染色, 采用日本JEM-1230透射电镜观察心肌细胞的超微结构改变.

**1.2.4 血清CTnI、CK-MB的测定:** 采用放射免疫法测定血清CTnI, 日立7180全自动生化分析仪测定CK-MB.

**1.2.5 免疫组织化学检测:** 采用SABC免疫组织化学染色法检测的心肌组织Bcl-2、Bax蛋白表达, 染色模式: 细胞膜或细胞质, 根据染色强度分为阳性(棕黄色)、弱阳性(浅黄色)、阴性(不着色). 各组切片均采用图像分析系统对免疫组化染色阳性反应产物进行定量分析. 取切片在光学显微镜下均以400倍的倍数随机选取10个视野, 利用图像分析系统分析阳性面积和阳性区域平均灰度值, 并将阳性面积和平均灰度值换算成阳性单位(positive unit, PU), 以PU值的大小来表示阳性产物表达的多少.

**统计学处理** 应用SAS V8.0统计软件包进行数据处理, 所有数据均用mean±SD来表示, 采用

*t*双侧检验, 取 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 胰腺及心肌光镜改变** (1)胰腺组织: A组大鼠胰腺未见明显异常病变; B组大鼠胰腺出现出血坏死, 多为凝固性坏死, 残留腺泡呈孤立性分布, 腺管坏死; C组病理改变明显减轻, 胰腺细胞轻度变性水肿, 间质血管扩张、充血、小叶间隔增宽, 少许炎症细胞浸润(图1). (2)心脏组织: 正常组大鼠心肌组织未见明显异常病变; SAP组心肌细胞肿胀, 部分细胞崩解, 心肌纤维结构消失, 周围大量炎症细胞浸润; 丹红治疗细胞排列结构基本正常, 心肌间隙水肿, 肌纤维结构消失、紊乱, 其间可见少许炎症细胞浸润(图2).

**2.2 心肌电镜病理学改变** A组: 大鼠心肌细胞亚细胞结构正常, 肌膜及细胞器结构完整, 形态正常; B组: 弥漫性心肌细胞肿胀、细胞核及线粒体肿胀, 肌浆网扩张, 肌原纤维部分断裂, 肌丝分解; C组: 肌浆网轻度扩张、线粒体轻度扩张(图3).

**2.3 血清CK-MB、CTnI浓度的变化** SAP组大鼠从术后6 h开始出现CTnI、CK-MB水平升高, 12、18 h进一步增高. 丹红治疗组各时点CTnI、CK-MB水平较B组下降, 组间差异有统计学意义

## ■相关报道

目前研究认为, 急性胰腺炎时胰腺及胰腺外器官都细胞存在凋亡和坏死两种死亡方式. 对于胰腺而言, 腺泡细胞的凋亡是一个有利的保护性反应, 急性胰腺炎时采取不同方式诱导受损的腺泡细胞凋亡而不以坏死方式死亡可以减轻疾病的严重程度.



### ■创新盘点

文章从SAP时大鼠心肌细胞的形态学、血清生化指标与凋亡基因的表达等方面证实了心肌损害程度与凋亡基因表达之间的关联性,并探讨使用丹红注射液治疗SAP时的抗氧化、改善微循环与对心肌的保护作用。在SAP时使用中药注射剂较汤剂便捷、有效,可避免使用糖皮质激素产生的不良反应。

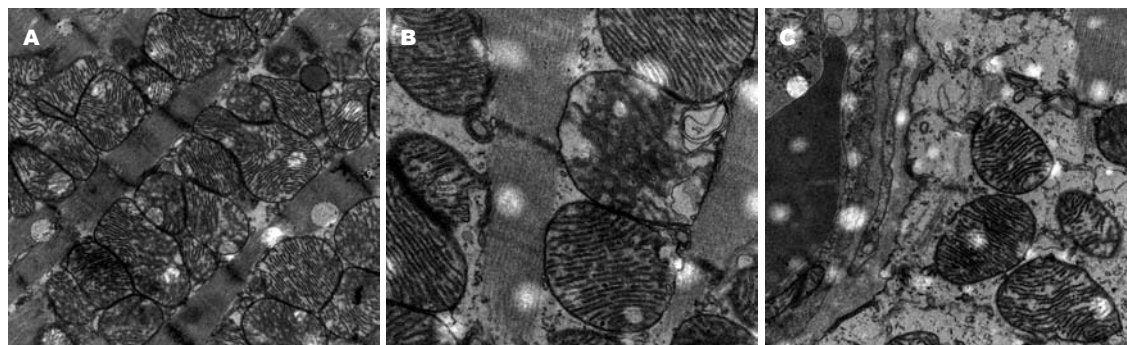


图3 SAP大鼠心肌变化电镜观。A: A组; B: B组; C: C组。

表1 血清心肌酶谱水平测定 (mean  $\pm$  SD)

分组	心肌酶谱水平		
	6 h	12 h	18 h
CTnI( $\mu$ g/L)			
A组	0.19 $\pm$ 0.02	0.21 $\pm$ 0.05	0.20 $\pm$ 0.08
B组	2.18 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	3.32 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>	3.81 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>
C组	0.91 $\pm$ 0.05 <sup>c</sup>	1.75 $\pm$ 0.16 <sup>c</sup>	2.50 $\pm$ 0.29 <sup>c</sup>
CK-MB(U/L)			
A组	178.0 $\pm$ 42.2	176.4 $\pm$ 39.8	185.2 $\pm$ 41.6
B组	3028.8 $\pm$ 542.2 <sup>a</sup>	3511.7 $\pm$ 1172.2 <sup>a</sup>	4921.2 $\pm$ 1822.3 <sup>a</sup>
C组	1042.5 $\pm$ 139.2 <sup>c</sup>	1618.3 $\pm$ 699.2 <sup>c</sup>	2701.7 $\pm$ 842.1 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> $P$ <0.05 vs A组; <sup>c</sup> $P$ <0.05 vs B组。

( $P$ <0.05, 表1)。

2.4 心肌组织*bcl-2*、*bax*表达产物的变化 A组造模后各时间点*bcl-2*、*bax*表达较弱。与A组相比较, B组于造模后各时间点*bcl-2*基因表达轻度增加; *bax*基因表达明显升高, *bcl-2/bax*比值降低, 差异有统计学意义( $P$ <0.05)。与B组相比较, C组*bax*基因表达变化明显下降; 各时点*bcl-2*基因表达较B组明显升高, 同时*bcl-2/bax*比值上升, 差异有统计学意义( $P$ <0.05, 表2, 图4)。

### 3 讨论

在SAP的发生、发展过程中, 降低其死亡率的重要措施是防治MODS的发生。目前对SAP相关性心脏损害的系统性研究较少见, 然而SAP的心血管失代偿是导致死亡率最高的并发症之一。SAP相关性心脏损害包括心肌器质性改变、心律失常、心源性休克、心包炎等, 其心电图、心肌酶谱CK-MB、CTnI有显著差异<sup>[7-8]</sup>。当心肌细胞受到损害而损伤的细胞膜完整性遭到破坏时, 胞质内游离的CTnI、CK-MB迅速入血, 3-6 h就可以在外周血测得其异常, 持续到伤后24 h。王成友 *et al*<sup>[9]</sup>认为, 急性胰腺炎时大鼠心功能进行

表2 大鼠心肌组织*bax*、*bcl-2*基因表达变化 (mean  $\pm$  SD)

分组	基因表达水平		
	6 h	12 h	18 h
bax(PU)			
A组	1.10 $\pm$ 0.08	1.15 $\pm$ 0.09	1.20 $\pm$ 0.06
B组	4.58 $\pm$ 1.07 <sup>a</sup>	8.02 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>	8.81 $\pm$ 0.68 <sup>a</sup>
C组	2.91 $\pm$ 1.05 <sup>c</sup>	5.75 $\pm$ 0.16 <sup>c</sup>	6.13 $\pm$ 0.59 <sup>c</sup>
bcl-2(PU)			
A组	1.07 $\pm$ 0.06	1.18 $\pm$ 0.11	1.18 $\pm$ 0.08
B组	1.25 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	1.87 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup>	3.41 $\pm$ 0.83 <sup>a</sup>
C组	3.15 $\pm$ 0.92 <sup>c</sup>	4.93 $\pm$ 0.52 <sup>c</sup>	4.63 $\pm$ 0.82 <sup>c</sup>
bcl-2/bax			
A组	1.17 $\pm$ 0.07	1.23 $\pm$ 0.13	0.98 $\pm$ 0.19
B组	0.55 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	0.33 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.43 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>
C组	1.12 $\pm$ 0.12 <sup>c</sup>	0.86 $\pm$ 0.10 <sup>c</sup>	0.83 $\pm$ 0.15 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> $P$ <0.05 vs A组; <sup>c</sup> $P$ <0.05 vs B组。

性降低、CTnI持续升高, CTnI可能达到预警急性胰腺炎心脏损伤的目的。本实验结果显示, 大鼠从SAP术后6 h开始出现血清CTnI、CK-MB水平升高, 并在12、18 h进一步增高, 表明大鼠SAP早期即存在心肌损伤, 并随着时间的推移心肌损伤进行性加重, 在本实验中, 心肌组织的光镜、电镜病理学检查也证实了这一点和王成友 *et al*的结果相仿。

细胞凋亡是近年来病理生理学研究的一个热点, 细胞凋亡的发生是受细胞内凋亡相关基因控制的, 凋亡相关基因主要包括Fas/FasL与死亡受体通路、*bcl-2*家族与线粒体通路、钙离子与内质网凋亡通路等多种途径, *bax-bcl-2*是其中一对重要的凋亡调节基因, 是*bcl-2*基因家族中功能相反的两个重要成员, 分别起着抑制和加速细胞凋亡的作用。当Bax蛋白形成*bax*同源二聚体(*bax-bax* homodimer)时可诱导细胞凋亡, 但随着*bcl-2*蛋白的表达量上升, 越

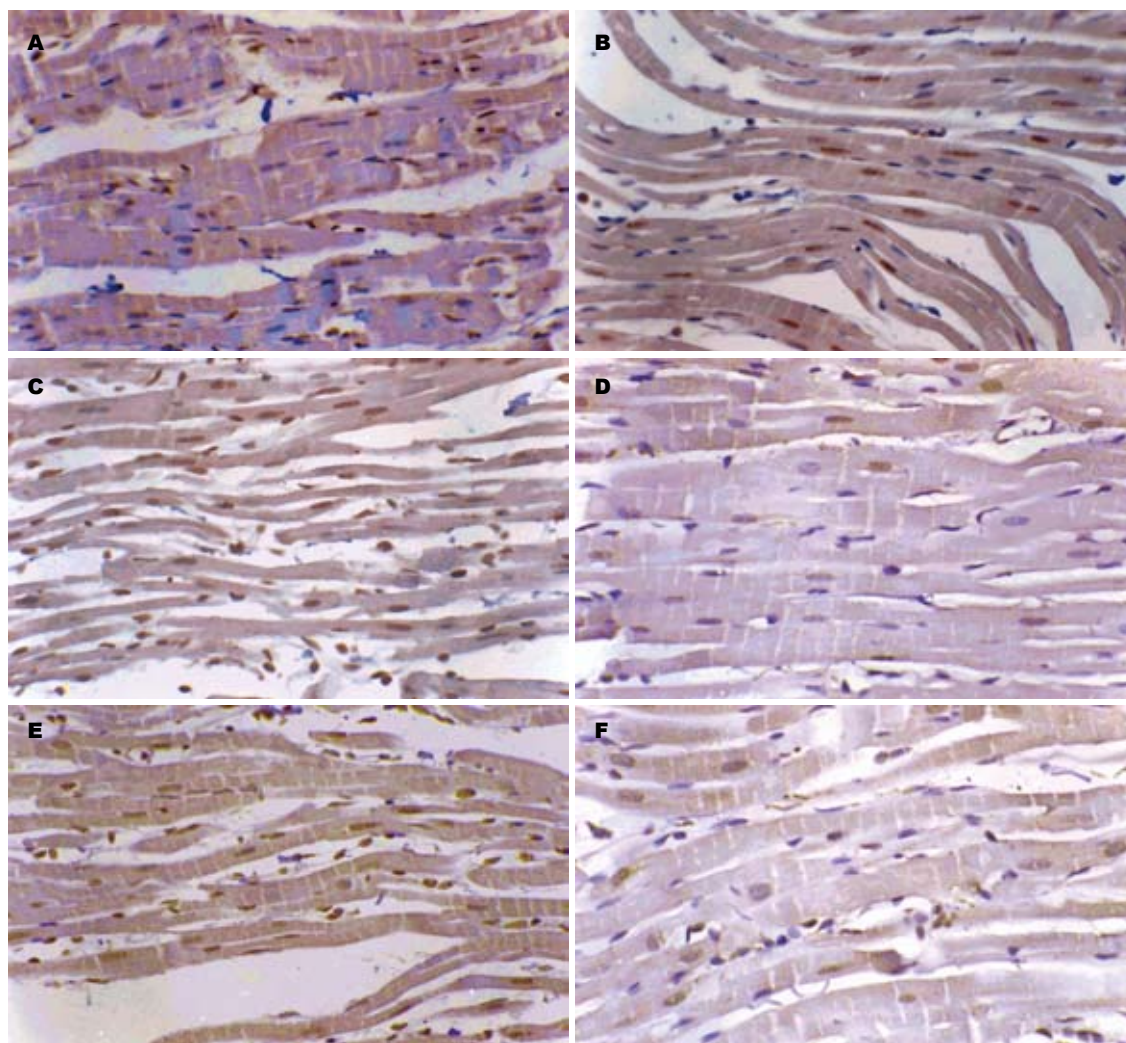


图4 心肌组织***bcl-2***、***bax***表达产物的变化. A-C: ***bcl-2***表达; D-E: ***bax***表达; A、D: A组; B、E: B组; C、F: C组.

#### ■应用要点

重症急性胰腺炎存在心肌损害, 本研究采用中药制剂丹红注射液治疗, 用分子生物学手段阐明病理环境中调控SAP时心肌细胞凋亡的精细机制, 有助于临床医师采取有效治疗措施.

来越多的Bax-Bax二聚体分开, 与Bcl-2蛋白形成比Bax-Bax更稳定的Bax-Bcl-2异源二聚体(heterodimer), 抑制了Bax诱导的细胞凋亡, Bcl-2与Bax的比值决定了凋亡的发生与否. 蒋建春 *et al*<sup>[10]</sup>的研究表明, 心肌细胞对***bcl-2***与***bax***基因表达变化尤为敏感, SAP大鼠心肌NF- $\kappa$ B被激活, 导致炎症介质释放, 引起***bcl-2***表达减少, ***bax***表达增加. 本实验的结果显示, 大鼠SAP诱导术后6、12和18 h, ***bcl-2***轻度表达, 细胞凋亡诱导基因***bax***过量表达, 表明在一定程度上SAP时的发生的心肌损害与细胞凋亡调节基因异常表达所导致的细胞凋亡有关系.

目前研究认为, 急性胰腺炎时胰腺及胰腺外器官都细胞存在凋亡和坏死两种死亡方式, 对于胰腺而言, 腺泡细胞的凋亡是一个有利的保护性反应, 急性胰腺炎时采取不同方式诱导受损的腺泡细胞凋亡而不以坏死方式死亡可以减轻疾病的严重程度<sup>[11-12]</sup>. 在SAP及胰腺外脏

器损害的治疗中, Zhang *et al*<sup>[1-2]</sup>研究发现, 大剂量地塞米松对胰腺及肺、肝、肾、胸腺等胰腺外脏器官具有保护作用. Zhang *et al*<sup>[13-14]</sup>还研究发现, 大剂量糖皮质激素是通过抑制炎症介质的释放, 调节凋亡相关基因的***bax/bcl-2***表达, 诱导胰腺腺泡细胞凋亡, 减少坏死, 减轻炎症程度. 然而, 对于SAP性心肌损害来说, 过度凋亡造成的心肌损害可能是心律、心功能不全的病理生理基础<sup>[8]</sup>, 对心脏产生不利的一面, 故我们认为大剂量激素并不适合SAP性心肌损害的治疗. 目前的动物实验和临床实践表明, 中药制剂在SAP性心肌损害时有很大的优越性. 沙建平 *et al*研究发现, 益活清胰汤 I 号及重组葡激酶加中药益活清胰汤 I 号治疗SAP大鼠时, 具有下调心肌组织NF- $\kappa$ B活化, 降低循环中炎症介质TNF- $\alpha$ 、IL-6的水平, 对心肌起保护作用<sup>[15-16]</sup>. Zhang *et al*<sup>[17]</sup>研究发现, 使用黄芩苷注射剂治疗SAP大鼠时, 心肌***bax***基因表达明显下调; 同

## ■同行评价

本文研究内容新颖,对SAP的相关研究有一定的参考价值。

时心肌组织*bcl-2*基因表达明显上调,凋亡指数下降,从而对心肌产生保护作用。丹红注射液是一中药组方,君药丹参具有抑制磷酸二酯酶,升高红细胞、血小板、环腺苷(cAMP)浓度的作用;丹参的水溶成分丹参酮,能增加前列腺素PGI<sub>2</sub>合成酶的活性,使PGI<sub>2</sub>合成增多、血管扩张;丹参酮还可通过抑制SAP时ET-1 mRNA的过度表达,减少ET-1的生成,消除ET-1引起的不良影响,稳定毛细血管壁通透性,减少液体向组织间隙转移,显著提高胰腺毛细血管血流量,从而发挥其器官保护效应的作用<sup>[18]</sup>;另外丹参还有强抗氧化作用,能有效清除机体内的氧自由基,抑制脂质去氧化,稳定细胞膜。丹参治疗后能改善血液流变性,提高心肌抗缺氧能力,提高心肌收缩力,从而增加器官组织血流量,改善各脏器的缺血状态<sup>[19]</sup>。红花是丹红注射液中的臣药,红花苷经盐酸水解后得葡萄糖和红花素、红花醌苷及新红花苷。红花的活性成分具有扩血管,对二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集有显著的抑制作用,增加纤维蛋白的溶解活性,抑制血栓形成<sup>[20]</sup>,丹红可以有效保护细胞免受由缺血引发的氧化损伤及内皮屏障完整性<sup>[21]</sup>。本实验中观察到,应用丹红注射液干预后,与SAP模型组相比,C组大鼠血清CTnI、CK-MB明显降低,心脏及胰腺的病理损伤明显减轻,C组大鼠心肌组织*bax*基因表达在SAP诱导术后6、12、18 h明显下降;同时心肌组织*bcl-2*基因表达在SAP诱导术后6、12、18 h明显上调。因此,在急性SAP早期临床应用丹红注射液可减少细胞因子的释放、清除氧自由基等作用而下调心肌细胞凋亡基因的表达,对防治SAP及其合并心脏损害的起积极作用,具有较好的临床应用价值。

**致谢:** 本研究在动物血样采集、心脏分离方面得到了江苏省南通市第二人民医院心胸外科施卫东副主任医师的指导、帮助;在光镜、电镜以及免疫组织化学标本制作、图像分析过程中得到了江苏省南通大学附属医院病理诊断中心章建国副主任医师的指导和帮助,在此特表感谢。

## 4 参考文献

- Zhang XP, Zhang L, Chen LJ, Cheng QH, Wang JM, Cai W, Shen HP, Cai J. Influence of dexamethasone on inflammatory mediators and NF-kappaB expression in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13:

- 548-556
- Zhang XP, Chen L, Lin M, Tian H. Protecting effects of dexamethasone on thymus of rats with severe acute pancreatitis. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 72361
- Zhang XP, Tian H, Lai YH, Chen L, Zhang L, Cheng QH, Yan W, Li Y, Li QY, He Q, Wang F. Protective effects and mechanisms of Baicalin and octreotide on renal injury of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5079-5089
- Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Dósa S, Iványi B, Jármai K, Biczó G, Hracskó Z, Varga IS, Karg E, Kaszaki J, Varró A, Lonovics J, Boros I, Gukovsky I, Gukovskaya AS, Pandol SJ, Takács T. A new severe acute necrotizing pancreatitis model induced by L-ornithine in rats. *Crit Care Med* 2008; 36: 2117-2127
- Szabolcs A, Reiter RJ, Letoha T, Hegyi P, Papai G, Varga I, Jarmay K, Kaszaki J, Sari R, Rakonczay Z Jr, Lonovics J, Takacs T. Effect of melatonin on the severity of L-arginine-induced experimental acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 251-258
- 邵明辉, 刘兰梅, 马仁强, 李雪, 庞建新, 徐江平. 丹红注射液一般药理学实验研究. 第一军医大学学报 2005; 25: 335-338
- Rubio-Tapia A, García-Leiva J, Asensio-Lafuente E, Robles-Díaz G, Vargas-Vorácková F. Electrocardiographic abnormalities in patients with acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 815-818
- 齐书英, 胡丽叶, 杨丽, 李育红, 李信政. 急性胰腺炎后心肌细胞快钠通道的变化. 中华急诊医学杂志 2006; 15: 809-812
- 王成友, 程书榜, 倪勇, 梁浩辉, 徐敏. 急性胰腺炎大鼠心功能和心肌钙蛋白I的改变. 中华实验外科杂志 2004; 21: 321-322
- 蒋建春, 易辉, 沙建平, 刘仕群, 薛耀明, 曾展军, 王玲, 何飞英, 祝彼得, 蒋俊明, 陈卫银. 细胞凋亡调节基因在重症急性胰腺炎大鼠心肌组织中表达及益活清胰汤的干预作用. 成都中医药大学学报 2008; 31: 24-26
- 张桂信, 陈海龙, 宫爱霞, 张利. 胰腺腺泡细胞凋亡与急性胰腺炎及其治疗策略. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1115-1120
- 朱明德, 方驰华, 史学深. 重症胰腺炎肾损伤中细胞凋亡相关基因的作用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2103-2107
- Zhang XP, Tian H, Lu B, Chen L, Xu RJ, Wang KY, Wang ZW, Cheng QH, Shen HP. Tissue microarrays in pathological examination of apoptotic acinar cells induced by dexamethasone in the pancreas of rats with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 527-536
- Zhang XP, Chen L, Hu QF, Tian H, Xu RJ, Wang ZW, Wang KY, Cheng QH, Yan W, Li Y, Li QY, He Q, Wang F. Effects of large dose of dexamethasone on inflammatory mediators and pancreatic cell apoptosis of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5506-5511
- 沙建平, 薛耀明, 陈炫, 曾展军, 卓凤婷, 王玲, 何飞英, 祝彼得, 蒋俊明, 叶夏云. 重组葡激酶加中药对重症急性胰腺炎大鼠心肌核转录因子κB的激活作用. 中国中西医结合消化杂志 2008; 16: 4-7
- 陈炫, 沙建平, 赵艳, 胡蓉, 冯本华, 刘芳. 益活清胰1号对大鼠重症急性胰腺炎心肌损伤的保护作用. 中国现代医学杂志 2006; 16: 1345-1348
- Zhang XP, Tian H, Chen HQ, Chen L, Wang ZW,



- Wang KY, Yan W, Li Y, Li QY, He Q, Wang F. The protecting effects and mechanisms of Baicalin and Octreotide on heart injury in rats with SAP. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 19469
- 18 张莹, 石承先, 黄平, 任娟娟, 李玉祥. 丹参对重症急性胰腺炎内皮素-1 mRNA的影响. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 35-38
- 19 Zhang XP, Li ZJ, Liu DR. Progress in research into the mechanism of Radix salviae miltiorrhizae in treatment of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 501-504
- 20 陈克永. 丹红注射液对血液流变学影响的临床观察. *中国现代医生* 2008; 46: 91
- 21 满永, 丁莉, 国汉邦, 王蕾, 王抒, 黎健. 丹参红花提取物保护内皮细胞免受氧化损伤的体外实验. *中国临床康复* 2006; 10: 119-122

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 第二十一次全国中西医结合消化学术会议征文通知

**本刊讯** 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2009-07-23/26在南宁市召开第二十一次全国中西医结合消化系统疾病学术会议, 并同时举办全国中西医结合消化疾病(重点为功能性胃肠病、炎症性肠病和消化内镜新技术临床应用演示)新技术新理论继续教育学习班. 学习班招收对象: 中西医结合、中医或西医的消化专业医师、科研人员、研究生等. 参加学习班者授予国家级1类继续教育学分; 大会论文报告者另授继续教育学分6分.

#### 1 征稿内容

功能性胃肠病、炎症性肠病中西医结合基础与临床治疗研究; 幽门螺杆菌相关疾病的中西医结合基础与治疗研究; 脂肪肝、慢性肝炎与肝硬化等常见肝病的中西医结合基础与临床研究; 消化系统肿瘤中西医结合诊疗; 脾胃学说及其临床应用; 其他消化系统疾病(包括食管、胃、肝、胆、胰腺等疾病)的基础研究、临床研究与实践等.

#### 2 征稿要求

请注明作者姓名、单位、详细通讯地址、邮编. 稿件请附800字论文摘要, 尽可能以电子信件的形式将稿件传送, 截稿日期: 2009-06-30.

#### 3 联系方式

袁海锋, 朱永苹, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号广西中医学院瑞康医院, 电话: 0771-2188107; 13597004049; 13077766271, 传真: 0771-2411156, rkxhmk@sina.com或czs.xiaohua@163.com