

文章编号:1000-1638(2025)02-0216-09

DOI:10.13484/j.nmgdxxbzk.20250212

# 蒙药肉豆蔻五味对大鼠急性心肌缺血的保护作用及机制\*

闫婷婷<sup>1,2</sup>,肖云峰<sup>2,3</sup>,贾鑫<sup>2,4</sup>,朱小玲<sup>2,5</sup>,刘天龙<sup>4</sup>,董玉<sup>2,3</sup>

(1.内蒙古自治区药品检查中心,呼和浩特 010020;

2.内蒙古自治区蒙药药效物质与质量控制工程技术研究中心,呼和浩特 010110;

3.内蒙古医科大学药学院,呼和浩特 010110; 4.内蒙古医科大学附属医院药剂部,呼和浩特 010059;

5.内蒙古自治区国际蒙医医院药学部,呼和浩特 010065)

**摘要:**本研究旨在探讨蒙药肉豆蔻五味在异丙肾上腺素(ISO)导致的大鼠心肌缺血中的作用及机制。通过皮下多点注射 ISO 建立心肌缺血模型。将 60 只 Wistar 大鼠,随机分为 6 组( $n=10$ ):空白组、模型组、肉豆蔻五味高剂量组(1.08 g/kg)、肉豆蔻五味中剂量组(0.54 g/kg)、肉豆蔻五味低剂量组(0.27 g/kg)、复方丹参滴丸组(0.072 g/kg)。除空白组和模型组外,其余组均以 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液配制药物混悬液,每日灌胃 0.01 mL/g,连续 14 d。末次给药 2 h 后记录大鼠心电图变化,采用 ELISA 法检测大鼠血清、心肌组织中肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、心肌肌钙蛋白 I (cTn-I)、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)表达水平,并通过 HE 染色、Masson 染色观察大鼠心肌组织病理形态。结果显示与空白组相比较,模型组大鼠室性早搏及室性心动过速频发,心电图 ST 段显著抬高( $P<0.01$ ),心肌组织缺血损伤及病理损伤明显。与模型组相比较,肉豆蔻五味组及复方丹参滴丸组大鼠发生室性早搏及室性心动过速时间延迟、频次降低,心电图 ST 段抬高幅度显著降低( $P<0.01$ ),心肌组织病理损伤减轻,缺血损伤面积减小,炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6)以及特异性心肌酶指标(cTn-I、CK-MB、LDH)表达水平显著降低( $P<0.05$ )。研究表明肉豆蔻五味可以有效改善 ISO 诱导的大鼠心肌缺血,作用机制与其能够抑制炎症反应、降低特异性心肌酶指标的表达进而减轻心肌细胞损伤有关。

**关键词:**蒙药肉豆蔻五味;异丙肾上腺素;心肌缺血;炎症反应

**中图分类号:**R93 **文献标志码:**A

人口老龄化的问题已成为全球讨论的热点话题,而心血管疾病又是老年人发病的主要病症,解决心血管疾病迫在眉睫。心血管疾病的发生常伴有心肌缺血的症状,成功制备心肌缺血的动物模型是研究心肌梗死类疾病病理机制的重要环节。

\* 收稿日期:2024-08-03;修回日期:2025-01-14

**基金项目:**国家自然科学基金(82260838);内蒙古自治区科技计划项目(2019GG128);内蒙古自治区科技成果转化项目(2020GG0117);内蒙古自治区高等学校青年科技人才发展计划项目(NMGIRT2226);内蒙古自治区高等学校科研平台建设项目;内蒙古自治区中医药(蒙医药)中青年领军人才支持项目;内蒙古自治区草原英才工程青年领军人才;内蒙古医科大学联合项目(YKD2021LH052)

**作者简介:**闫婷婷(1995-),女,内蒙古呼和浩特人,主管中药师,硕士。主要从事中蒙药药效物质基础研究。  
E-mail:ytt1895@126.com

**通信作者:**董玉(1975-),女,内蒙古呼和浩特人,教授,博士。主要从事中蒙药(复方)药效物质基础研究及药物创新。E-mail:dongyu010@126.com

研究发现,异丙肾上腺素(Isoproterenol,ISO)是制备大鼠心肌缺血模型的常用药物,具有重现性好,死亡率低,相对稳定等优点。异丙肾上腺素是合成的儿茶酚胺,结构上类似于内源性肾上腺素和去甲肾上腺素,具有强烈的非选择性激动 $\beta$ 受体作用。通过激动心脏 $\beta_1$ 受体,加强心肌收缩力、加快心率,缩短收缩期和舒张期。通过激动 $\beta_2$ 受体使骨骼肌血管舒张,舒张冠状血管,增加组织血流量。同时,也可舒张支气管平滑肌,抑制组胺等过敏性物质释放。通过肝糖原、肌糖原的分解,增加组织耗氧量。因此,调节心血管功能,异丙肾上腺素发挥着关键作用<sup>[1-3]</sup>。

此实验制备大鼠心肌缺血模型,采用的是皮下注射盐酸异丙肾上腺素的方法。皮下注射大量异丙肾上腺素能够诱发大鼠垂体后叶素分泌,冠状动脉痉挛,血管收缩,冠状动脉血流量减少,并提高心肌的兴奋性,加快心率,增加耗氧量,增强心肌收缩能力,导致冠状动脉血流灌注障碍,引起不可逆的心肌损伤<sup>[4-5]</sup>。

在蒙古族聚集的民族地区,蒙医药在治疗各种疾病中发挥着重要作用。蒙医学中人体的本基称为“赫依”,“赫依”属气,是各种生理功能的动力,生命活动的每一个环节都是“赫依”在发挥作用,凡是思维,语言,动作及各脏器的功能活动,皆受“赫依”支配,如果“赫依”的功能失常,则会导致脏腑功能减弱,表现为神智异常,失眠,健忘,疲乏,眩晕等。“心赫依”病是“赫依”病影响心脏正常功能所致的病症。可能出现心悸、心慌、胸胀、烦躁不安、唉声叹气、神昏谵语、头昏、目赤等症状。蒙药肉豆蔻五味是蒙医临床常用经典方剂,该方源于《蒙医药方汇编》,蒙语名“匝迪-5”,现收录于《中华人民共和国卫生部药品标准(蒙药分册)》。本方由肉豆蔻、木香、土木香、广枣、芫荽(10:8:8:5:1)五味药材组成。用于治疗心烦失眠、心神不安,心肌缺血等,对心赫依病有特效。

## 1 材料

### 1.1 药材与试剂

蒙药肉豆蔻五味(本实验室自制);复方丹参滴丸(天士力医药集团有限公司,批号200203);4%多聚甲醛(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号G1101);氨基甲酸乙酯(上海展云化工有限公司,批号20201101);乙醇(天津市津东天正精细化学试剂厂,批号20210305)。

苏木色精(批号20121025);酸性品红(批号20191008);丽春红2R(批号20191205);磷钼酸(批号20190626);灿烂绿(批号20170426);中性树胶(批号20190827)。以上试剂均采购于国药集团化学试剂有限公司。

肿瘤坏死因子 $\alpha$ (Tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )(批号#F4024-B)、白细胞介素1(Interleukin 1, IL-1)(批号#F3890-B)、白细胞介素6(Interleukin 6, IL-6)(批号#F4034-B)、心肌肌钙蛋白I(Cardiac troponin I, cTn-I)(批号#F4270-B)、肌酸激酶同工酶MB(Creatine kinase isoenzyme MB, CK-MB)(批号#F4450-B)、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)(批号#F4451-B)。以上试剂盒均采购于上海易利生物科技有限公司。

### 1.2 仪器

多功能微孔板检测仪(美国Molecular Devices公司, SpectraMax i3x);恒温箱(上海一恒科学仪器有限公司, THZ-103B);高速低温离心机(Sigma公司, 3-18k);组织细胞破碎仪(美国NEXT ADVANCE公司, Bullet Blender Storm);动物呼吸机(瑞沃德公司, R407);生物机能实验系统(成都泰盟软件有限公司, BL-420F);徕卡生物医疗显微镜(德国, DM2000)。

### 1.3 动物

Wistar大鼠(200 $\pm$ 20 g)60只,由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供,常规饲料饲养,自由进水。

## 2 方法

### 2.1 肉豆蔻五味的制备

按比例称取一定量的肉豆蔻、土木香、木香、广枣、萆薢,95%乙醇回流提取2次,每次2h。合并提取液,浓缩后蒸干提取液,得95%有效部位。再用50%乙醇回流提取2次,每次2h。趁热用棉花粗滤,合并滤液,将滤液减压浓缩,浓缩至无醇味,用蒸馏水定容后,采用大孔吸附树脂柱洗脱,先用蒸馏水洗脱,再用50%乙醇洗脱,蒸干洗脱液,得50%有效部位。按各个有效部位提取率制得肉豆蔻五味。

### 2.2 注射异丙肾上腺素(ISO)制备心肌缺血动物模型

Wistar大鼠背部皮下多点注射盐酸异丙肾上腺素注射液5mg/(kg·d)7d,建立大鼠心肌缺血模型。

### 2.3 分组及给药

大鼠随机分成6组,每组10只:空白组(Control组),模型组(Model组),肉豆蔻五味高剂量组(RDK-H组,1.08g/kg),肉豆蔻五味中剂量组(RDK-M组,0.54g/kg),肉豆蔻五味低剂量组(RDK-L组,0.27g/kg),复方丹参滴丸组(CDDP组,0.072g/kg)。RDK-H组、RDK-M组、RDK-L组、CDDP组分别用0.5%羧甲基纤维素钠溶液配制灌胃混悬液,Control组和Model组给予等体积的0.5%羧甲基纤维素钠溶液。灌胃体积0.01mL/g,连续灌胃14d。

### 2.4 标本的采集与检测指标

#### 2.4.1 动物一般反应情况观察

治疗期间观察大鼠外观、精神状态。

#### 2.4.2 心电图检测

连续灌胃14d,末次灌胃后2h,所有大鼠腹腔注射1.2g/kg的乌拉坦麻醉,仰卧固定于手术台上,采用生物机能生物系统,将四根数字式多导生理信号记录仪针式电极按对应标记插入四肢远端皮下,采集并记录心电图。

#### 2.4.3 标本的采集

采集心电图后,腹主动脉取血,离心10min(3000r/min),分离得到血清,于-20℃保存备用。取出大鼠心肌组织,在0~4℃的生理盐水中清洗后纵向切开,一部分置于4%多聚甲醛中固定,剩余部分放入液氮中速冻,取出放入-20℃保存备用。

#### 2.4.4 ELISA检测大鼠心肌组织匀浆中TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、cTn-I、CK-MB、LDH含量

取保存在-20℃冰箱中的心肌组织,剪碎后置于离心管内,按照1:9(w/v)的比例加入9倍体积的磷酸盐缓冲液(PBS,pH7.4),再加入等体积钢珠置于组织破碎仪,30次/s振碎3min后,离心20min(12000r/min),收集上清液,即得组织匀浆液,分装,-20℃保存备用。测定大鼠心肌组织匀浆液中各因子含量。

#### 2.4.5 ELISA检测大鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、cTn-I、CK-MB、LDH含量

取保存在-20℃冰箱中的血清样本,测定大鼠血清中各因子含量。

#### 2.4.6 心肌组织病理切片观察

取各组大鼠的左心室组织,用石蜡包埋,将心肌切成5 $\mu$ m厚的心肌片。心肌片经常规方法脱蜡和水化后,采用HE和Masson染色,并在显微镜下观察各组大鼠左心室病理形态。

### 2.5 数据处理

统计分析:采用IBM SPSS Statistice 22数据库,定量指标以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组间比较采用单因素方差分析。

### 3 结果

#### 3.1 动物一般情况观察

Control 组大鼠体重稳定,毛色亮白、光泽无干燥分叉,行动自如,精神状态良好。模型组大鼠呆滞、毛发枯燥,呈暗黄色,饮食和饮水减少,活动明显减少。RDK-H 组、RDK-M 组、RDK-L 组大鼠与 Model 组相比较,活动频率增加,饮食和饮水频率增加,但不及 Control 组活泼。CDDP 组与 RDK-H 组、RDK-M 组、RDK-L 组行为相近。

#### 3.2 II 导联心电图 ST 段测定结果

与 Control 组比较,Model 组大鼠 II 导联心电图 ST 段显著抬高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。与 Model 组大鼠比较,RDK-H 组、RDK-M 组、RDK-L 组 ST 段显著降低,差异极其显著( $P < 0.01$ ); CDDP 组 ST 段显著降低,差异极其显著( $P < 0.01$ ),结果见图 1、表 1。

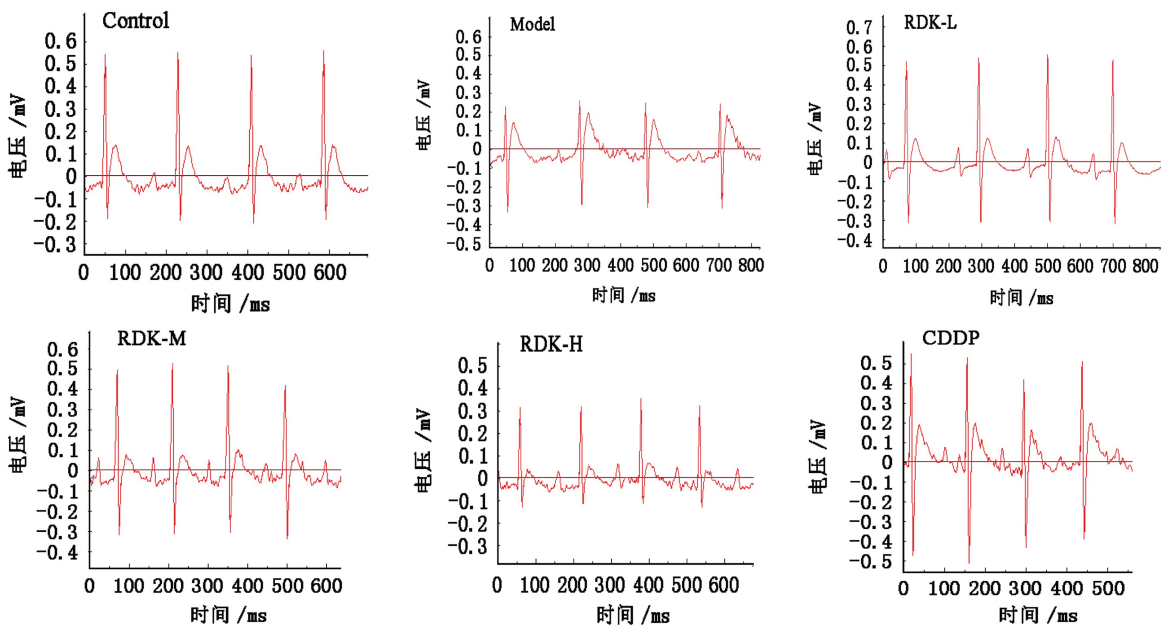


图 1 大鼠 II 导联心电图

Fig. 1 Electrocardiogram on lead II in rats

表 1 心肌缺血大鼠 II 导联心电图 ST 段数据汇总 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 1 Summary of ST segment data of lead II ECG in rats with myocardial ischemia ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

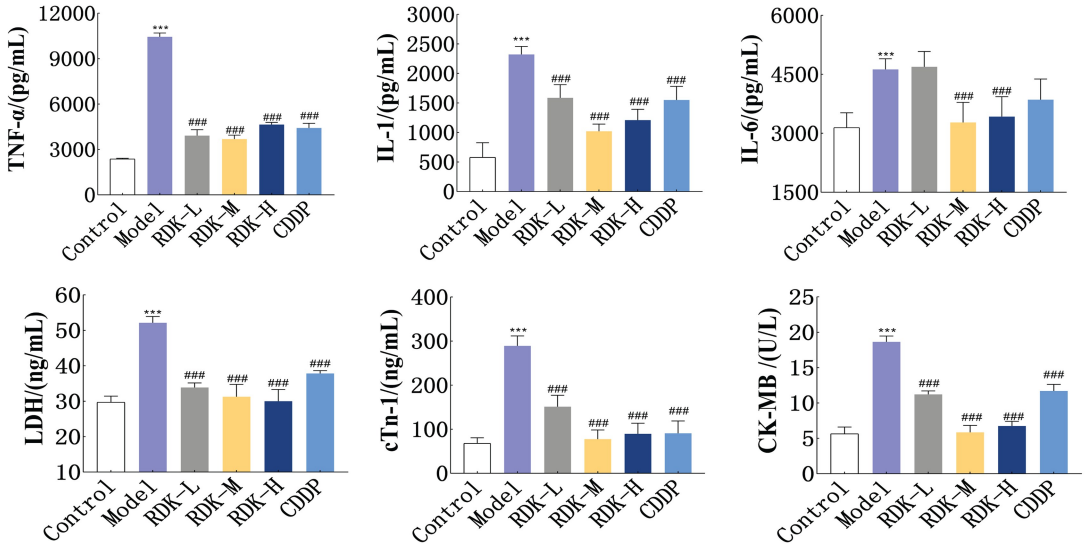
组别	剂量/(g/kg)	造模前 ST/mV	造模后 ST 段抬高值/mV
Control	—	0.187 ± 0.011	0.128 ± 0.0136
Model	—	0.177 ± 0.026	0.685 ± 0.033**
RDK-L	0.270	0.184 ± 0.034	0.291 ± 0.025##
RDK-M	0.540	0.147 ± 0.015	0.230 ± 0.038##
RDK-H	1.080	0.165 ± 0.010	0.262 ± 0.029##
CDDP	0.072	0.132 ± 0.021	0.234 ± 0.033##

注:\*\*表示与 Control 组比较,差异极其显著( $P < 0.01$ ); ##表示与 Model 组比较,差异极其显著( $P < 0.01$ ); “—”表示未给药。

#### 3.3 ELISA 法测定大鼠心肌组织、血清中各因子的表达情况

Model 组与 Control 组相比较,Model 组血清和心肌组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、cTn-I、CK-MB、

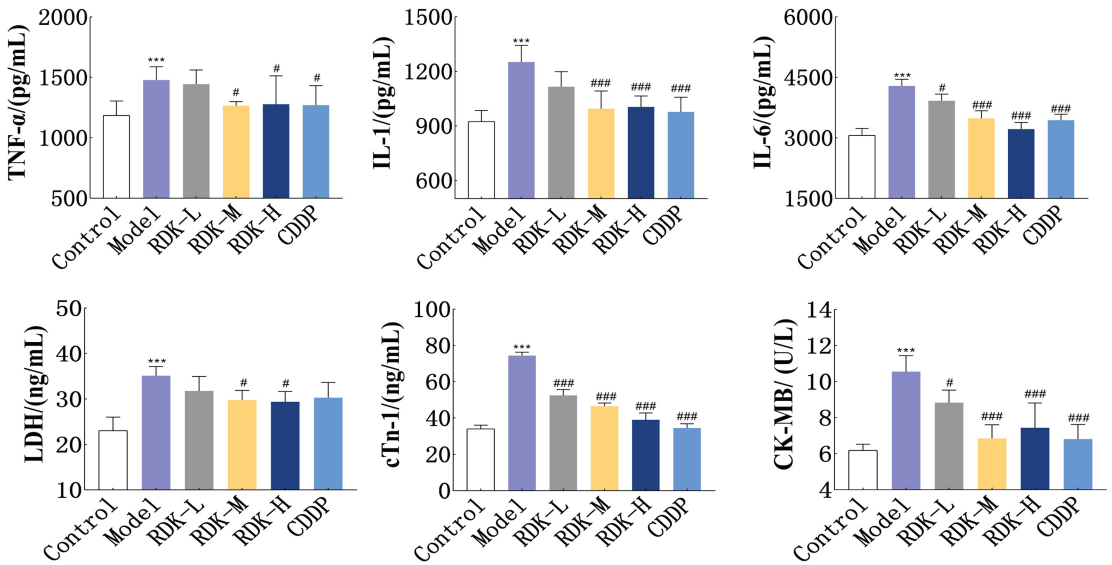
LDH 的表达水平升高,差异极其显著( $P < 0.01$ )。肉豆蔻五味组与 Model 组相比较,在血清和心肌组织中各个因子的表达水平显著降低,差异极其显著( $P < 0.001$ )且 RDK-H 组和 RDK-M 组的治疗效果优于 RDK-L 组;肉豆蔻五味组与 CDDP 组相比较,各个因子的表达水平接近,说明肉豆蔻五味组与 CDDP 组治疗效果接近,见图 2、3。



与 Control 组比较,\*表示  $P < 0.05$ ,\*\*表示  $P < 0.01$ ,\*\*\*表示  $P < 0.001$ ;与 Model 组比较,#表示  $P < 0.05$ ,##表示  $P < 0.01$ ,###表示  $P < 0.001$ 。

图 2 大鼠心肌组织中各因子的测定结果

Fig. 2 Results of each factor in the myocardial tissue of rats



与 Control 组比较,\*表示  $P < 0.05$ ,\*\*表示  $P < 0.01$ ,\*\*\*表示  $P < 0.001$ ;与 Model 组比较,#表示  $P < 0.05$ ,##表示  $P < 0.01$ ,###表示  $P < 0.001$ 。

图 3 大鼠血清中各因子测定结果

Fig. 3 Results of each factor in the serum of rats

### 3.4 心肌组织病理切片观察

#### 3.4.1 心肌缺血动物模型 HE 染色

Control 组大鼠心肌纤维排列紧密,结构清晰,无异常纤维化。Model 组大鼠心肌肥厚,心肌组织

纤维排列模糊紊乱, 间质纤维增生水肿, 有明显的炎症浸润。与 Model 组大鼠相比, RDK-H 组、RDK-M 组、RDK-L 组大鼠心肌细胞增大情况不显著, 排列较整齐, 炎性细胞浸润及空泡变性情况少见, 结果见图 4。

### 3.4.2 心肌缺血动物模型 Masson 染色

Control 组大鼠心肌细胞排列整齐, 无异常纤维化情况, 心肌细胞呈红色, 胶原纤维呈蓝色; Model 组大鼠心脏左心室壁肥厚, 心肌胶原纤维排列紊乱, 增生严重, 心肌细胞排列混乱不规则, 炎症浸润严重, 大量蓝色胶原沉积在心肌细胞及血管周围。RDK-H 组、RDK-M 组、RDK-L 组、CDDP 组与 Model 组比较纤维化程度减小, 心肌细胞排列较为整齐, 炎症情况较 Model 组有所减轻, 结果见图 5。

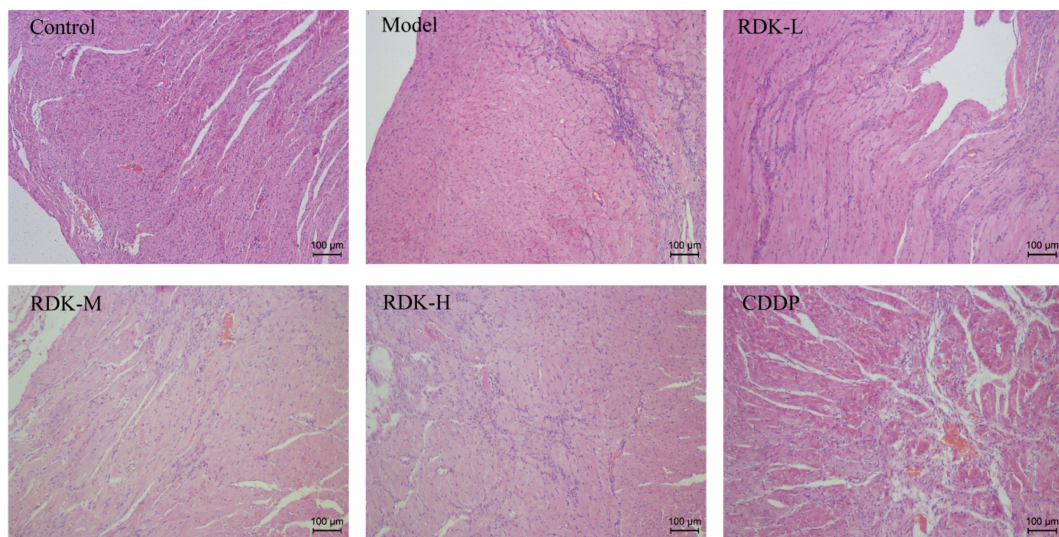


图 4 HE 染色

Fig. 4 HE staining

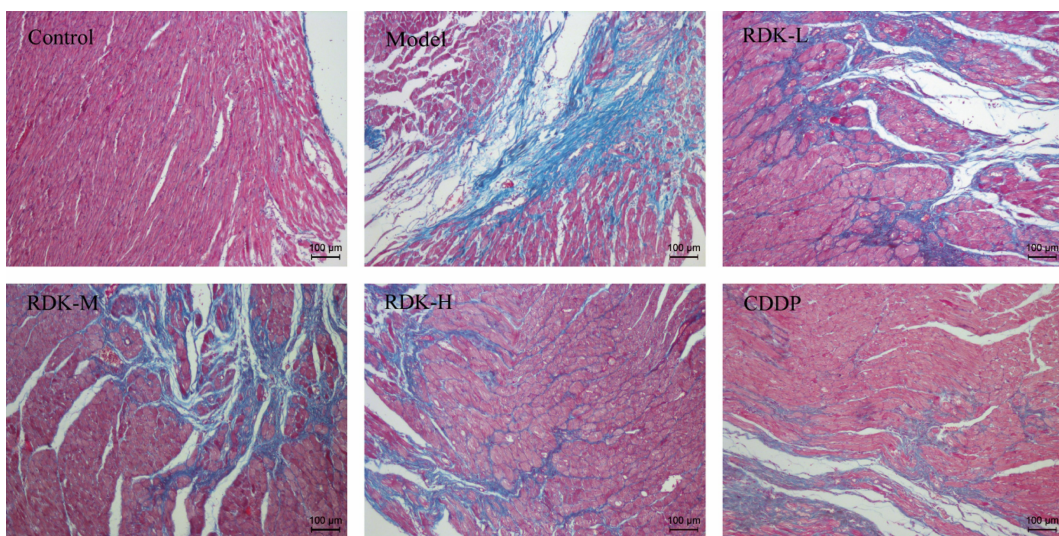


图 5 Masson 染色

Fig. 5 Masson staining

## 4 讨论

蒙药肉豆蔻五味中的主药肉豆蔻为“心之良药”可以抑赫依, 祛心病; 辅以土木香和广木香, 可以调理气血, 行气止痛; 配以广枣和芫荽, 可以祛寒, 强心<sup>[6]</sup>。因此, 肉豆蔻五味可用于治疗“心赫依”

病,缓解心悸、失眠、心神不安、头晕目眩、疲乏无力,是治疗缺血性心脏病的良药。

目前制备缺血性心脏病模型的方法主要分为两大类,即手术造模和药物诱导。手术造模死亡率高,同一性差且手术难度系数较大。药物诱导具有良好的重现性,死亡率低,动物状态相对稳定,实验操作简单,可行性强。ISO的作用主要与炎症反应、氧化应激、心肌细胞自噬和凋亡等机制有关,大鼠疾病模型表现类似于人类心脏病的情形。因此,ISO常用于模拟缺血性心肌损伤、药物性心肌损伤等疾病<sup>[7]</sup>。

ISO所致的动物模型包括轻度心肌损伤、心肌梗死、心肌肥厚、心力衰竭等。通常制备大鼠心肌缺血模型使用低剂量ISO(5 mg/kg),连续注射7~28 d<sup>[8-9]</sup>;中剂量ISO(10~120 mg/kg),连续两次或多次皮下注射<sup>[10-11]</sup>;高剂量ISO(150~400 mg/kg),以单次剂量或连续两次施用<sup>[12]</sup>。课题组研究发现中、高剂量ISO所致的心肌缺血模型的成模率高,但实验动物死亡率较高;采用低剂量的ISO连续注射7 d,与造模前比较,造模后的大鼠心电图ST段显著性抬高,T波倒置,表明造模成功。研究发现短时间内通过皮下和腹腔注射ISO所引起的心肌损伤差异不大,但腹腔注射药物,导致大鼠胃肠道症状明显,出现腹胀,腹腔积液增多等情况,大鼠的生存率较低。因此,课题组采用连续7 d皮下注射低剂量ISO(5 mg/kg)的方法,成功建立大鼠心肌损伤模型,为后续实验顺利开展奠定了基础。

缺血性心脏病已成为医学界研究的重点课题,研究者们从不同角度出发,探索治疗缺血性心脏病的最佳方式。贾鑫等<sup>[13]</sup>通过网络药理学方法,明确了蒙药肉豆蔻五味中的活性成分通过多个靶点和多条通路对缺血性心脏病发挥治疗作用。张淑莹等<sup>[14]</sup>研究发现,炎症因子可通过多种机制调控心血管功能,发生炎症反应后可能导致心肌传导的不均一性,易引起心室重构和室性心律失常。心肌缺血患者血清中炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6以及IL-1水平显著增高。肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )在缺血性心脏病中大量产生,并直接作用于心肌组织,导致炎症反应的加剧。TNF- $\alpha$ 又是一种内源性热原质,既能引起发热,又会紊乱血管系统功能,导致血管损伤和组织缺氧坏死。白细胞介素1(IL-1)在心肌缺血早期迅速合成并释放,是引起心肌缺血后炎症反应介导心肌损伤及炎症扩展的关键促炎因子,通过特异性抗体或基因敲除的方法干预IL-1的作用,能够抑制心肌梗死后炎症反应过度激活,减轻心脏重塑,改善心脏功能。白细胞介素6(IL-6)是主要的促炎多向性细胞因子,在急性期反应中起着至关重要的作用<sup>[15-19]</sup>。因此,炎症标志物水平的升高往往意味着有较高的心血管不良事件发生率。

在临床试验中,当患者发生心肌缺血时,血清中心肌酶CK-MB、LDH、cTn-I的高低可反映缺血心肌的损伤程度<sup>[20]</sup>。乳酸脱氢酶(LDH)是检测心肌缺血、心肌炎等疾病的重要标志,测定其在血清和心肌组织中的含量,可以反映心肌受损程度。心肌肌钙蛋白(cTn-I)是心肌细胞所特有的结构蛋白,是心肌损伤和心肌坏死的敏感标志物,检测cTn-I的含量可反映心肌受损情况,是诊断心肌缺血、急性心肌梗死,以及对心脏疾病进行危险分层等心肌损伤的“金标准”<sup>[21]</sup>。肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)属于特异性心肌酶学指标,主要存在于心肌组织中,当心肌细胞受损时,CK-MB含量会显著升高<sup>[22-24]</sup>。本实验通过ELISA法测定上述各个因子的表达水平,分析得出Model组大鼠心肌代偿性的增厚变大后,给予肉豆蔻五味可明显缓解心肌缺血的症状,且随着肉豆蔻五味剂量的增加,心肌指数呈现变小的趋势,但不能达到正常水平。由于此次实验仅在心肌缺血大鼠的心肌及血清中测定了各因子的表达情况,后期将进一步开展深入研究,为蒙药肉豆蔻五味治疗心肌缺血提供数据支撑和理论依据。

课题组进行的病理学研究,表明Model组大鼠心肌损伤后会出现心肌部分灶性坏死,纤维组织增生、断裂,间质内炎性细胞浸润等症状。随着肉豆蔻五味给药剂量的增加,肉豆蔻五味低剂量、中剂量和高剂量组的大鼠心肌部分灶性坏死减少,纤维组织增生和炎性细胞浸润减少,症状有所减轻,证明肉豆蔻五味对大鼠心肌损伤具有保护作用。

综上所述,蒙药肉豆蔻五味对ISO制备的大鼠心肌缺血有一定治疗作用,可减轻ISO引起的氧化损伤和炎症反应,为进一步研究治疗心肌缺血提供理论依据。

## 参考文献:

- [1] 刘婷,罗弦,刘竹,等.异丙肾上腺素通过诱导心肌线粒体氧化应激在小鼠心律失常中的作用[J].西南医科大学学报,2021,44(6):628-632.
- [2] STANELY MAINZEN PRINCE P,DEY P,ROY S J. Sinapic acid safeguards cardiac mitochondria from damage in isoproterenol-induced myocardial infarcted rats[J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology,2020,34(10):e22556.
- [3] KRESTININ R,BABURINA Y,ODINOKOVA I,et al. Isoproterenol-induced permeability transition pore-related dysfunction of heart mitochondria is attenuated by astaxanthin[J]. Biomedicines,2020,8(10):437.
- [4] 王赛,宋小争,郑玲玲,等.卡托普利对异丙肾上腺素所致心力衰竭大鼠心室重构及内质网应激、PLGF 的影响[J].临床和实验医学杂志,2018,17(1):18-22.
- [5] NICHTOVA Z,NOVOTOVA M,KRALOVA E,et al. Morphological and functional characteristics of models of experimental myocardial injury induced by isoproterenol[J]. General Physiology and Biophysics,2012,31(2):141-151.
- [6] 牛小琴,陈冬雪,刘派,等.蒙药肉蔻五味丸(匝迪-5)现代研究进展[J].吉林中医药,2022,42(2):221-224.
- [7] 梁娟,刘越,尹新华.异丙肾上腺素所致心肌损伤动物模型的研究进展[J].中国实验动物学报,2019,27(1):110-114.
- [8] 于露,邓芳隽,梁嘉钰,等.基于  $\beta 1$ -AR/TGF- $\beta 1$ /Smad2 通路探讨稳心颗粒对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌纤维化的影响[J].环球中医药,2024,17(8):1507-1514.
- [9] 王健康,刘智,袁颢,等.解毒通络方对大鼠心肌纤维化的影响及作用机制[J].中药材,2024,47(1):176-182.
- [10] 贾伟伟,罗楠,赵宇,等.黄芪甲苷调控线粒体动力学相关蛋白改善异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌损伤[J].中国老年学杂志,2023,43(23):5786-5790.
- [11] 林紫薇,武柳君,曹科,等.枳实薤白桂枝汤标准煎液对异丙肾上腺素致心肌缺血大鼠的影响[J].中药与临床,2023,14(6):51-54.
- [12] 杨沛勋,刘恣璇,刘婧,等.龙血通络胶囊对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌缺血的保护作用[J].中草药,2023,54(20):6712-6721.
- [13] 贾鑫,刘红爱,王玥璇,等.蒙药肉豆蔻五味治疗缺血性心脏病的作用机制研究[J].内蒙古大学学报(自然科学版),2023,54(6):655-663.
- [14] 张淑莹,武晓峰,郭丽敏,等.两种阿霉素心力衰竭模型及心功能进展的评估[J].山东大学学报(医学版),2020,58(12):1-7.
- [15] 曹瑀莹,杜丙秀,李劭恒,等.人参皂苷 Re 对异丙肾上腺素诱导离体灌流大鼠心脏心律失常的调节作用[J].中草药,2021,52(20):6234-6244.
- [16] 叶婷,张梦,张宇,等.阿霉素慢性心衰大鼠模型不同方案的比较[J].哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2016,32(2):154-156.
- [17] 侯文飞.血清 N/OFQ、IL-6 水平与慢性缺血性心力衰竭患者的相关性分析[D].太原:山西医科大学,2023.
- [18] 禹晓宁,陈安九.红景天苷对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌损伤的保护作用[J].时珍国医国药,2013,24(8):1926-1927.
- [19] 崔晓明,耿非,王建辉,等.荞麦黄酮对异丙肾上腺素致大鼠心肌缺血的预防作用[J].河北联合大学学报(医学版),2013,15(4):466-467.
- [20] 刘新军,苏武兵.碧血胶囊对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌缺血的保护作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(6):707-709.
- [21] 李充璧,杨利敏,谭芳,等.胎儿心肌钙蛋白 T(cTnT)基因的克隆和序列分析[J].内蒙古大学学报(自然科学版),2005,36(5):536-540.
- [22] 孙佳,潘洁,秦兰,等.苈荬提取物对异丙肾上腺素诱导大鼠急性心肌缺血的作用及机制[J].贵州医科大学学报,2021,46(3):275-280.
- [23] 焦向英,赵晓琴,张燕,等.慢性异丙肾上腺素刺激引起心肌细胞凋亡的机制研究[J].中国自然医学杂志,2010,12(1):1-5.
- [24] 杨永曜,吕锋,吴强,等.非诺贝特对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌能量代谢的影响[J].中华高血压杂志,2011,19(2):129-133.

## Protective Effect and Mechanism of Mongolian Medicine Nutmeg-5 on Acute Ischemic Heart Disease in Rats

YAN Tingting<sup>1,2</sup>, XIAO Yunfeng<sup>2,3</sup>, JIA Xin<sup>2,4</sup>, ZHU Xiaoling<sup>2,5</sup>, LIU Tianlong<sup>4</sup>, DONG Yu<sup>2,3</sup>

(1. *Inner Mongolia Drug Inspection Center, Hohhot 010020, China;*

2. *Engineering Technology Research Center of Pharmacodynamic Substance and Quality Control of Mongolian Medicine in Inner Mongolia, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China;*

3. *College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China;*

4. *Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China;*

5. *Department of Pharmacy, Inner Mongolia International Mongolian Hospital, Hohhot 010065, China)*

**Abstract:** This study aims to investigate the effects and mechanisms of Mongolian medicine Nutmeg-5 on isoproterenol (ISO)-induced myocardial ischemia in rats. The myocardial ischemia model was established by subcutaneous injection of isoproterenol. Sixty Wistar rats were randomly assigned to six groups ( $n=10$ ): the blank control group, the model group, the Nutmeg-5 high-dose group (1.08 g/kg), the Nutmeg-5 medium-dose group (0.54 g/kg), the Nutmeg-5 low-dose group (0.27 g/kg), and the Compound Danshen Dripping Pills group (0.072 g/kg). Except for the blank control and model groups, the other groups were administered a drug suspension prepared with 0.5% sodium carboxymethyl cellulose solution by gavage at a dose of 0.01 mL/g daily for 14 consecutive days. Following the final administration, rats were subjected to electrocardiogram recordings at 2 hours to assess cardiac electrical activity. The concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), cardiac troponin I (cTn-I), creatine kinase-MB (CK-MB), and lactate dehydrogenase (LDH) in serum and myocardial tissues were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Furthermore, hematoxylin-eosin (HE) and Masson's trichrome staining were conducted to evaluate the pathological morphology of the myocardium. The results showed that, compared with the blank group, rats in the model group had frequent ventricular premature and ventricular tachycardia, the ST segment of the electrocardiogram was significantly elevated ( $P<0.01$ ), and obvious ischemic and pathological damage in the myocardial tissue. Compared with the model group, rats in the Mongolian medicine Nutmeg-5 group and the Compound Danshen Dripping Pills group showed delayed onset and reduced frequency of ventricular premature beats and ventricular tachycardia, a decreased elevation in the ST segment of the electrocardiogram ( $P<0.01$ ), alleviated pathological damage in the myocardial tissue, and reduced areas of ischemic injury. Furthermore, the expression levels of inflammatory response factors (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) and specific cardiac enzyme markers (cTnI, CK-MB, LDH) were reduced, and the difference was significant ( $P<0.05$ ). This study has demonstrated that Mongolian medicine Nutmeg-5 can effectively ameliorate ISO-induced myocardial ischemia in rats, and the mechanism of action is related to its inhibition of inflammation and reduction of the expression of specific myocardial enzymes, and then reducing myocardial cell damage.

**Key words:** Mongolian medicine Nutmeg-5; isoproterenol; myocardial ischemia; inflammatory response reaction