

(Labiatae). *J Jap Botan* 1972; 47 : 196-203.

3 Wang HF, Yu HL, Ma GZ, Yan SY, Wu XY, Pang JJ, et al. Quantification of Glaucoalyxin A by HPLC. *Med J Chin PLA* 1990; 15 : 82.

4 Benveniste J, Henson PM, Cochrane CG. Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets. *J Exp Med* 1972; 136 : 1356-77.

5 Lalau Keraly C, Delautier D, Delabasse D, Chignard M, Benveniste J. Inhibition by ticlopidine of PAF-acether induced *in vitro* aggregation of rabbit and human platelets. *Thromb Res* 1984; 34 : 463-71.

6 Nunez D, Chignard M, Korth R, le-Couedic JP, Norel X, Spinnewyn B, et al. Specific inhibition of PAF-acether-induced platelet activation by BN 52021 and comparison with the PAF-acether inhibitors kadsurenone and CV 3988. *Eur J Pharmacol* 1986; 123 : 197-205.

7 Zhang XY, Ren SQ, Xong J, Di H, Yang BH. A sensitive method to determine cyclic adenosine monophosphate in platelets. *Chin J Cardiol* 1980; 8 : 142-4.

8 Hadváry P, Baumgartner HR. Interference of PAF-acether antagonists with platelet aggregation and with the

formation of platelet thrombi. *Prostaglandins* 1985; 30 : 694-5.

347-350

(17)

**蓝萹甲素对兔血小板聚集及 cAMP 含量的影响**

张滨, 龙焜 (第二军医大学药学院药理教研室, 上海200433, 中国)

R 965.2

**摘要** 蓝萹甲素(Glaucoalyxin A)能显著抑制 ADP, AA, PAF 等诱导的兔血小板聚集, 其 IC<sub>50</sub>分别为 3.44, 13.32, 7.74 μmol·L<sup>-1</sup>. 蓝萹甲素10, 100 μmol·L<sup>-1</sup>显著升高血小板内 cAMP 水平(P<0.05), 与 imazodan (10 μmol·L<sup>-1</sup>)合用时蓝萹甲素在1-100 μmol·L<sup>-1</sup>显著升高细胞内 cAMP 水平(P<0.01), 而与 PGE<sub>1</sub> (50 nmol·L<sup>-1</sup>)合用时, 对细胞内 cAMP 水平无明显影响.

**关键词** 蓝萹甲素; 血小板活化因子; 腺苷环一磷酸; 伊马唑旦; 血小板聚集; 放射免疫测定

350-353

(18)

**四种药物对冠脉闭塞和再灌注所致心肌损伤作用的图象分析<sup>1</sup>**

韩岭, 汤仲明 (军事医学科学院放射医学研究所, 北京100850, 中国)

R 965.2

**Image analysis of effects of 4 drugs on coronary occlusion and myocardial reperfusion injury**

HAN Ling, TANG Zhong-Ming  
(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**ABSTRACT** Myocardial infarction induced by coronary occlusion (O model) and reperfusion (R model) and the effects of nitroglycerin (Nit), propranolol (Pro), lidocaine (Lid), nifedipine (Nif), and saline were studied in rats by image analysis and weighing methods. The results showed that the myocardial infarct size (MIS) in R and O models were 27 ± 8%

and 39 ± 6%, respectively (P<0.01). The roundness and the distances from the border of the infarct zone (IZ) to endocardium or epicardium in R model were greater than those in O model, while the gray level difference between normal and infarct myocardium (ΔG) in the R model was less than that in O model. MIS of Nit group in O and R models were 23 ± 12% and 16 ± 7%, respectively, which were significantly less than those in Lid, Nif groups, and saline. The reduction of MIS was also found in Pro group in both models. The results suggested that early restoration of blood flow resulted in the salvage of injured myocardium and Nit and Pro were found to have beneficial effects in both models.

**KEY WORDS** myocardial infarction; myocardial reperfusion injury; computer-assisted image processing; nitroglycerin; propranolol; lidocaine; nifedipine

Received 1991-05-27 Accepted 1992-09-22  
<sup>1</sup> Project supported by the Fund of Chinese New Drug Research, No New 89-14.

**摘要** 用图像分析研究了大鼠冠脉完全闭塞(O模型)或再灌注(R模型)所致心肌梗死范围(MIS)和图像特征。观察了硝酸甘油(Nit), 普萘洛尔(Pro), 利多卡因(Lid)和硝苯地平(Nif)的作用。结果表明R比O模型所致的MIS减少; 损伤程度减轻。四种药物中Nit可显著缩小两种模型所致MIS并改善图像特征参数。

**关键词** 心肌梗死; 心肌再灌注损伤; 计算机辅助图像处理; 硝酸甘油; 普萘洛尔; 利多卡因; 硝苯地平

冠脉闭塞(O)和再灌注(R)是临床和实验室关注的问题。对R引起心律失常和心功能低下的看法较为一致, 但是R对心肌梗死范围(MIS)的影响存在争议<sup>(1,2)</sup>。临床实践表明心肌梗死时MIS与心脏泵功能、并发症以及预后都有密切关系, 也是评价药物疗效的重要指标<sup>(3)</sup>。我们用红四氮唑(triphenyl tetrazolium chloride, TTC)染色显示梗死区(infarct zone, IZ)后, 用称重和计算机图像两种方法比较O和R两模型有MIS和IZ, 并观察硝酸甘油(Nit),  $\beta$ 受体阻断剂普萘洛尔(Pro), 抗心律失常药利多卡因(Lid)和钙通道阻滞剂硝苯地平(Nif)有无保护作用。未见四种对O和R两种心肌损伤模型所致IZ比较研究的报道。

#### MATERIALS AND METHODS

**药品和试剂** Nit注射液系北京益民制药厂产品; Pro注射液北京制药厂产品; Lid注射液为上海海普药厂产品; Nif由毒物药物研究所董水明教授合成。TTC系上海试剂三厂生产。乳酸脱氢酶(LDH)药盒用中国科学院生物物理研究所中生公司产品。

**仪器** 摄像机为Hitachi-CCTV HV-720E; 图像采集卡, 中国自动化技术公司产CA531卡; 黑白监视器, 联视工程有限公司产TC1910×9型; 计算机为IBM 286兼容机; 半自动生化分析仪瑞典Vitatron 1SPM。

**动物模型** Wistar大鼠, 体重 $214 \pm 40$  g, 雌雄兼用。在乙醚麻醉下, 用5/0号无损伤丝线于距主动脉根部约2 mm处结扎冠状动脉左前降支(left anterior descending branch, LAD), 迅速关闭胸腔, 恢复自主呼吸<sup>(4)</sup>, 结扎时间12 h, 为O模型。将LAD和直径2

mm的塑料管一并结扎造成缺血, 迅速关闭胸腔。在30 min后利用固定在塑管末端的丝线将其拉出实现再灌注。再灌注时间11.5 h, 为R模型。

**实验分组** 实验A: 分为O的R模型两组, 各22只大鼠。实验B: 用O模型, 分为Nit, Pro, Lid, Nif和生理盐水对照五组, 给药剂量<sup>(5-8)</sup>分别为5, 1, 10 mg·kg<sup>-1</sup>和1  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>。于结扎LAD前15 min ip。实验C: 用R模型, 也分为Nit, Pro, Lid, Nif和生理盐水五组。剂量同上, 分别于结扎前及再灌注前15 min两次ip。

**心肌梗死的图像分析及称重法** 大鼠均于结扎LAD后12 h杀死取心, 盐水冲洗, 剪去心底部组织、心耳及右心室, 将左心室放入一个有1 mm间距刀切槽的硬塑料固定器内, 由心尖向心底部切成2-3 mm厚的切片5片, 1% TTC染色。正常心肌染为深红色, 梗死部分不着色或浅淡着色<sup>(9)</sup>。用测微尺测量各片心肌正交四个部位的平均厚度, 剪取着色区和未着色区, 分别称重, 计算梗死区占左室的重量%。用近镜头在固定距离摄取心肌彩色照片。经摄像机采集心肌照片图像, 转换成252灰度等级的数字图像, 用自编C语言程序估算各片IZ和正常心肌的面积, 根据各片心肌的厚度, 求出IZ占左心室的体积%。从正常心肌和IZ的平均灰度, 求得正常和坏死心肌间的灰度差(difference of gray levels between normal and infarct myocardium,  $\Delta G$ )。计算IZ的周长(perimeter); 似圆度(roundness), 即周长 $\cdot (4\pi \cdot \text{面积})^{-1/2}$ ; IZ边缘到心内、外膜的距离。

**血清LDH测定** 杀鼠前立即取血, 用LDH药盒经半自动生化分析测定血清LDH的活性。

#### RESULTS

**两种模型的MIS** 图像法和称重法测量R模型的MIS分别比O模型明显减小29.8%和29.7% (Tab 1)。两种测量方法彼此相关。在O模型中,  $r=0.91$  ( $P<0.01$ )。R模型中,  $r=0.82$  ( $P<0.01$ )。

**两种模型的IZ** R模型中, 正常与IZ心肌之间的灰度差明显小于O模型(Tab 1)。R模型IZ中心肌细胞残留酶量较多, 故着色时着色程度与正常心肌比较接近。R模型的IZ面积小于O模型, 周长与之接近, 似圆度值明

**Tab 1. Myocardial infarct size (MIS) and image of infarct zone induced by coronary occlusion and reperfusion in rats.**  $n=22$ ,  $\bar{x}\pm s$ . \* $P>0.05$ , \*\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.01$  vs occlusion model; † $P>0.05$ , †† $P<0.05$  vs weight % by paired t test.

	Occlusion	Reperfusion
MIS/volume %	39±6 <sup>††</sup>	27±8 <sup>***†††</sup>
MIS/weight %	44±6	31±7 <sup>***</sup>
Perimeter/mm	38±7	39±11 <sup>†</sup>
Roundness/U	7.5±0.3	11.1±2.6 <sup>***</sup>
Distance between infarct to endocardium/mm	0.4±0.1	0.9±0.3 <sup>***</sup>
Distance between infarct to epicardium/mm	0.1±0.1	0.5±0.3 <sup>***</sup>
△Gray level difference/level	37±9	28±7 <sup>***</sup>

显大于O模型,反映了R模型的IZ呈面积小,周长相对较长的不规则形状。O模型IZ到心内和外膜的平均距离分别为0.4 mm和0.1 mm,表现为透壁性梗死。而R模型所形成的MIS不但比O模型所致的MIS小,而且IZ的心肌损伤程度也明显减轻。

**四种药物对两模型所致MIS的影响** 在急性心肌梗死中,我们所用四类药物中,Nit对两种模型所致的MIS都有效,图像法分别比各模型的对照组减小41%和41%,称重法分别减小44%和37%。对于O模型作用明显优于Lid和Nif;对R模型的作用明显优于Lid。Pro的作用略逊于Nit,在两种模型上MIS也明显小于对照。Lid和Nif对两种模型所致的MIS影响不大( $P>0.05$ ) (Tab 2)。

**Tab 2. Effects of nitroglycerin (Nit), propranolol (Pro), lidocaine (Lid), and nifedipine (Nif) on myocardial infarct size (MIS) and characteristics of infarct zone induced by coronary occlusion and reperfusion in rats.**  $\bar{x}\pm s$ . \* $P>0.05$ , \*\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.01$  vs saline; † $P>0.05$ , †† $P<0.05$ , ††† $P<0.01$  vs Nit group.

	Occlusion model					Reperfusion model				
	Saline	Nit	Pro	Lid	Nif	Saline	Nit	Pro	Lid	Nif
$n$	9	8	8	9	10	12	7	7	8	7
MIS% (volume %)	39±5	23±12 <sup>***</sup>	28±13 <sup>***</sup>	35±10 <sup>†††</sup>	37±9	28±10	16±7 <sup>**</sup>	20±9 <sup>††</sup>	27±8 <sup>†††</sup>	24±12 <sup>††</sup>
MIS% (weight %)	40±7	25±12 <sup>***</sup>	30±15 <sup>***</sup>	38±11 <sup>†††</sup>	39±8	31±7	20±8 <sup>***</sup>	22±9 <sup>***†</sup>	28±5 <sup>†††</sup>	28±9 <sup>††</sup>
Perimeter/mm	39±5	25±5 <sup>***</sup>	28±2 <sup>***†</sup>	34±7 <sup>††††</sup>	37±6	41±8	24±7 <sup>***</sup>	29±4 <sup>***†</sup>	34±3 <sup>††††</sup>	39±1 <sup>††††</sup>
Roundness/U	7.1±0.9	7.7±1.7 <sup>†</sup>	6.5±0.5 <sup>††</sup>	7.7±1.0 <sup>††</sup>	7.4±0.6 <sup>††</sup>	11.5±1.4	9.1±0.9 <sup>***</sup>	10.9±1.2 <sup>††</sup>	9.5±1.6 <sup>††††</sup>	17.7±2.0 <sup>††††</sup>
Dist endo/mm	0.5±0.1	0.8±0.2 <sup>***</sup>	0.6±0.1 <sup>†††</sup>	0.8±0.1 <sup>††††</sup>	0.7±0.1 <sup>††</sup>	0.9±0.2	1.1±0.4 <sup>†</sup>	1.0±0.3 <sup>††</sup>	0.8±0.2 <sup>††</sup>	0.8±0.1 <sup>††</sup>
Dist epic/mm	0.03±0.02	0.5±0.1 <sup>***</sup>	0.2±0.1 <sup>†††††</sup>	0.2±0.1 <sup>†††††</sup>	0.1±0.1 <sup>††††</sup>	0.5±0.2	0.9±0.3 <sup>***</sup>	0.6±0.2 <sup>††</sup>	0.3±0.2 <sup>††</sup>	0.5±0.2 <sup>††</sup>
△G (level)	32±1	25±1 <sup>***</sup>	30±2 <sup>††††</sup>	31±4 <sup>††††</sup>	35±2 <sup>††††</sup>	30±3	28±1 <sup>†</sup>	26±2 <sup>†††</sup>	25±3 <sup>††††</sup>	25±3 <sup>††††</sup>
LDH/U ml	1.2±0.4	0.6±0.2 <sup>***</sup>	0.6±0.4 <sup>††††</sup>	1.1±0.5 <sup>†††</sup>	1.3±0.6 <sup>†††</sup>	1.1±0.3	0.6±0.2 <sup>***</sup>	0.7±0.4 <sup>†††</sup>	0.7±0.2 <sup>†††</sup>	0.9±0.5 <sup>††</sup>

Dist endo and Dist epic: Distances from border of infarct zone to endocardium or epicardium, respectively. △G: Grey level of normal myocardium substracts those of infarct zone.

**四种药对 IZ 的影响** 在 O 模型中, 与对照比较只有 Nit 可显著降低  $\Delta G$ 。在 R 模型, Pro, Lid 和 Nif 组的  $\Delta G$  比对照显著降低, 而 Nit 组的  $\Delta G$  与对照无显著差异。Nit 对两种模型所致 IZ 的周长都较对照、Lid 和 Nif 明显缩短; 在 R 模型中观察到似圆度值比对照和 Nif 小。在两种模型中 Nit 组的 IZ 到心外膜距离明显大于对照和其他 3 种药物; 在 O 模型中 IZ 到心内膜的距离明显长于对照和 Pro 组。Pro 组的各图像参数值也有不同程度的改善。

**四种药物对血清 LDH 酶的影响** Nit 和 Pro 组 LDH 水平在两种模型中都明显低于对照; 而 Lid 组的 LDH 水平, 只在 R 模型中低于对照; Nif 对两种模型均无效。

#### DISCUSSION

冠脉再灌注的时机是影响心肌损伤范围的关键问题<sup>(10)</sup>, 本实验结果表明整体大鼠冠状动脉闭塞后 30 min 恢复供血, 不但比冠脉持续闭塞所形成的梗死范围减小, 而且梗死区损伤程度也减轻, 表现出再灌注有利作用。

本实验用的图像分析法可分析 IZ 的图像特征, 其灰度变化提供了心肌细胞残留酶量的多少, 在本实验中与血清酶水平的改变大致相符。周长和似圆度提供了 IZ 形状的定量特征, IZ 距心内、外膜的距离提供了心梗的透壁性程度的定量数据。故图像分析法的优点是可对上述图像特征进行定量的统计分析判断。在心肌梗死的实验研究中具有重要的作用, 尤其是对实验性心肌缺血再灌注所致的 MIS 的分析, 以及分析药物对心肌保护作用的特点等方面, 可提供更多的信息。

结果表明在两种模型中疗效顺序都是 Nit 最佳, Pro 次之, Nif 最差。Nit 和 Nif 的作用原理都与药物对外周血管和冠脉的扩张作用有关, 但对这两种模型所致的 IZ 的保护作用却有明显差别, 也许与本实验未在量-效关系的

基础上选择各药的最佳剂量有关。

**ACKNOWLEDGMENTS** 在大鼠模型的建立中得到范理礼教授的指导; 在照相技术上得到顾大聪和胡文华同志的帮助; 杨素娟、任建平、赛 杨和王桂山等同志在实验技术方面也给予了大力帮助。

#### REFERENCES

- 1 吴光烈, 陈高基, 张大鸣, 曹景华. 犬急性心肌缺血范围的估测和再灌注的影响. *中华心血管病杂志* 1985; 13 : 295-8.
- 2 Himori N, Matsuura A. A simple technique for occlusion and reperfusion of coronary artery in conscious rats. *Am J Physiol* 1989; 256 : H1719-25.
- 3 Taylor GJ, Humphries JO, Mellits ED, Pitt B, Schulze RA, Griffith LSC. Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62 : 960-70.
- 4 Han C, Lu X. The measurement and the characteristic of the infarct size and the left ventricular myocardial contractility indices during experimental myocardial infarction in rat. *Acta Acad Med Xian* 1982; 3 : 600-4.
- 5 Jugdutt BI, Becker LC, Hutchins GM, Bulkley BH, Reid PR, Kallman CH. Effect of intravenous nitroglycerin on collateral blood flow and infarct size in the conscious dog. *Circulation* 1981; 63 : 17-28.
- 6 Miyazawa K, Fukuyama H, Komatsu E, Yamaguchi I. Effects of propranolol on myocardial damage resulting from coronary artery occlusion followed by reperfusion. *Am Heart J* 1986; 111 : 519-24.
- 7 Nasser FN, Walls JT, Edwards WD, Harrison CE. Lidocaine-induced reduction in size of experimental myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1980; 46 : 967-75.
- 8 Melin JA, Becker LC, Hutchins GM. Protective effect of early and late treatment with nifedipine during myocardial infarction in the conscious dog. *Circulation* 1984; 69 : 131-41.
- 9 Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, Lando U, Kaumatsuse K, Mercier JC, et al. Early phase acute myocardial infarct size quantification; validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *Am Heart J* 1981; 101 : 593-600.
- 10 Cobb FR, Chu A. Myocardial infarction and risk region relationships; evaluation by direct and noninvasive methods. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 30 : 323-48.