

· 实验研究 ·

## 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对大鼠缺氧耐受力的影响及其机制

谢慎威<sup>1,2,3</sup>, 徐刚<sup>1,2,3</sup>, 袁志兵<sup>1,2,3</sup>, 高钰琪<sup>1,2,3</sup>, 顾书华<sup>4</sup>, 谢和兵<sup>4</sup>

(1 第三军医大学高原军事医学系高原特需药品与卫生装备研究室, 重庆 400038;  
2 高原医学教育部重点实验室, 重庆 400038; 3 全军高原医学重点实验室, 重庆 400038;  
4 常州善美药物研究开发有限公司, 常州 213000)

**[摘要]** 目的: 探讨左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对大鼠缺氧耐受力的影响及其机制。方法: 采用急性常压和高原缺氧实验模型, 测定大鼠生存时间、存活率、心功能、心肌细胞活力、心肌细胞凋亡指数(AI)和心肌细胞培养液中的酶。结果: 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪显著提高大鼠存活率、存活时间、心功能、心肌细胞活力和心肌细胞培养液中超氧化歧化酶(SOD)含量, 显著降低AI和心肌细胞培养液中乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、丙二醛(MDA)含量。结论: 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪提高大鼠缺氧耐受力, 机制与增强心功能和抑制心肌细胞损伤有关。

**[关键词]** 左卡尼汀; 盐酸曲美他嗪; 联合用药; 缺氧耐受力; 作用机制

**[中图分类号]** R965.1; R975.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2016)11-1298-06

### Effect of L-carnitine combined with trimetazidine hydrochloride on anti-hypoxic ability in rats and the mechanism

XIE Shen-wei<sup>1,2,3</sup>, XU Gang<sup>1,2,3</sup>, YUAN Zhi-bing<sup>1,2,3</sup>, GAO Yu-qi<sup>1,2,3</sup>, GU Shu-hua<sup>4</sup>, XIE He-bing<sup>4</sup>  
(1 Institute of Medicine and Hygienic Equipment for High Altitude Region, College of High Altitude Military Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2 Key Laboratory of High Altitude Medicine (Third Military Medical University), Ministry of Education, Chongqing 400038, China; 3 The Key Laboratory of High Altitude Medicine, PLA, Chongqing 400038, China; 4 Changzhou SIMM Pharmaceutical Research and Development Center Co., Ltd., Changzhou, 213000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of levocarnitine combined with trimetazidine hydrochloride on anti-hypoxic ability in rats and the mechanism. **Methods:** Acute normobaric hypoxia and hypobaric hypoxia were induced. Then survival time, survival rate, cardiac function, cardiomyocyte viability and apoptosis index (AI), and myocardium enzymes in the culture medium were determined. **Results:** Levocarnitine combined with trimetazidine hydrochloride effectively improved the survival time, survival rate, cardiac function, cardiomyocyte viability, and SOD activity in the culture medium. It also significantly increased AI, CK, LDH, and MDA activities in the culture medium of myocardium cells. **Conclusion:** Levocarnitine combined with trimetazidine hydrochloride can raise the ability of hypoxia tolerance, and the mechanisms may relate to enhancement of left ventricular contractility and protection of cardiomyocytes.

**[Key words]** levocarnitine; trimetazidine hydrochloride; drug combination; anti-hypoxia ability; mechanism

左卡尼汀(levocarnitine, LC)能转移长链脂肪酸

通过线粒体膜进入线粒体基质,并促进其 $\beta$ 氧化,为各种生命活动提供所需能量。盐酸曲美他嗪(trimetazidine, TMZ)主要作用为抑制耗氧多的游离脂肪酸氧化,转向葡萄糖氧化。近年来多有报道左卡尼汀和盐酸曲美他嗪在临床上联合用于心力衰

**[作者简介]** 谢慎威,男,硕士研究生,主要从事高原军事医学研究。  
E-mail: xswngjinaxie@qq.com.

**[通讯作者]** 高钰琪,男,博士生导师,主要从事高原军事医学研究。  
联系电话: 13708319120, E-mail: gaoye66@gmail.com.



竭<sup>[1-2]</sup>、心肌损伤保护<sup>[3]</sup>、心肌梗死<sup>[4-5]</sup>、心绞痛<sup>[6]</sup>等心脏疾病的治疗,但缺乏相应的动物研究资料以及在提高缺氧耐受性应用方面的研究报告。本课题组通过动物实验研究了左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对机体缺氧耐受力的影响及其作用机制,为临床左卡尼汀与盐酸曲美他嗪联合使用以及左卡尼汀曲美他嗪复方制剂的新药开发提供了实验依据。

## 材料与方法

### 1 药物与试剂

左卡尼汀(levocarnitine,东北制药集团股份有限公司,批号:0171404016,纯度:99.7%)、盐酸曲美他嗪(trimetazidine,江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂,批号:Y1H130802,纯度:99.8%);受试品是左卡尼汀以及盐酸曲美他嗪原料用氯化钠注射液配制的不同浓度的混合溶液,低浓度混合溶液每毫升含左卡尼汀20 mg和盐酸曲美他嗪0.1 mg,中浓度混合溶液每毫升含左卡尼汀40 mg和盐酸曲美他嗪0.2 mg,高浓度混合溶液每毫升含左卡尼汀60 mg和盐酸曲美他嗪0.3 mg;氯化钠注射液(normal saline,西南药业股份有限公司,批号:13070001,规格:500 mL:4.5 g);胰酶(Gibco公司);II型胶原酶(Gibco公司,批号:461699,规格:1 g);噻唑兰(MTT,Amresco公司,批号:LJ0628A5010J);乳酸脱氢酶(LDH)测试盒(南京建成生物工程研究所,批号:20130807);丙二醛(MDA)测试盒(南京建成生物工程研究所,批号:20130731);肌酸激酶(CK)测试盒(南京建成生物工程研究所,批号:20131031);超氧化物歧化酶(SOD)测试盒(南京建成生物工程研究所,批号:20130813);凯基 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司,批号:20130709)。

### 2 仪器

FLYDWC50-1A 低压低氧动物实验舱(贵州风雷航空军械有限公司);电子天平(上海精密科学仪器有限公司);Powerlab/8SP 八道生理记录仪(澳大利亚 AD instrument 公司);MCO-15AC CO<sub>2</sub> 恒温培养箱(Sanyo 公司);3131 三气培养箱(Thermo Fisher Scientific 公司);BCM-1000A 生物洁净工作台(苏州安泰空气技术有限公司);L-500 低速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);multiskan MK3 酶标仪[赛默飞世尔(上海)仪器有限公司];FACSCalibur 流式细胞仪(BD 公司)。

### 3 动物

成年雄性 SD 大鼠,体重为(200 ± 10) g 和 SD 大鼠乳鼠,使用许可证号:SYXK2012-0030,生产合格证:SCXK(军)20120011,均由第三军医大学动物房提供。

### 4 实验分组与给药

实验分4次进行,第1次进行大鼠常压缺氧致死实验,第2次进行大鼠模拟海拔10 000 m 高原缺氧致死实验,第3次进行大鼠模拟海拔6 000 m 高原缺氧实验,第4次进行原代心肌细胞缺氧实验。第1次和第2次实验,每次取雄性 SD 成年大鼠52只,按体重随机分为模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组,灌胃(ig)给药,给药容积为5 mL·kg<sup>-1</sup>,模型组给予氯化钠注射液,给药组给予受试品,低剂量组给予低浓度混合溶液,中剂量组给予中浓度混合溶液、高剂量组给予高浓度混合溶液, bid,正常平原环境给药7 d,水和食物正常供应。第3次实验,取雄性 SD 成年大鼠65只,按体重随机分为空白组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组,空白组正常平原环境饲养,其余各组给药与第1和第2次实验一致。第4次实验,取出生3 d 的雄性 SD 大鼠乳鼠20只,提取心肌细胞,正常环境培养5 d,分成空白组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组,其中低剂量组给予左卡尼汀2 μg·mL<sup>-1</sup>和盐酸曲美他嗪0.01 μg·mL<sup>-1</sup>,中剂量组给予左卡尼汀4 μg·mL<sup>-1</sup>和盐酸曲美他嗪0.02 μg·mL<sup>-1</sup>,高剂量组给予左卡尼汀8 μg·mL<sup>-1</sup>和盐酸曲美他嗪0.04 μg·mL<sup>-1</sup>。

### 5 大鼠常压缺氧致死实验

第1组:末次给药后1 h,将大鼠放入自制密闭的有机玻璃盒中,盒子的两端有一个进气口和一个出气口,持续向笼中以4 L·min<sup>-1</sup>充97%的氮气和3%氧气的混合气体。从大鼠放入笼中开始计时,记录到呼吸停止的时间。

### 6 大鼠模拟高原10 000 m 缺氧致死实验

第2组:末次给药后1 h,将大鼠放置于低压低氧动物实验舱内,按6 m·s<sup>-1</sup>降压,升到模拟海拔5 000 和8 000 m 时各停留5 min,上升至模拟海拔10 000 m 后持续1 h,记录大鼠死亡只数。

### 7 大鼠模拟高原6 000 m 缺氧实验

第3组:末次给药后1 h,将大鼠放置于低压低氧动物实验舱内,按6 m·s<sup>-1</sup>降压,升到模拟海拔6 000 m,舱内 ig 给药2 d,给药时模拟海拔降至5 000 m,舱内最后12 h 禁水禁食<sup>[7]</sup>,最后一次舱内

ig 给药,保持模拟海拔 5 000 m 2 h 后按 1.5 g·kg<sup>-1</sup> 腹腔注射 10% 乌拉坦麻醉,仰卧位固定,去毛,备皮,取颈正中切口,分离左颈总动脉和右颈外静脉,分别插管用于心功能检测<sup>[8]</sup>。经左颈总动脉插入心导管至主动脉,用八道生理记录仪监测记录心率(HR)、主动脉收缩压(ASP)、主动脉舒张压(DAP),然后继续插管至左心室,测定左室收缩压(LVSP)、左心室压力上升最大速度(dp/dtmax)、左心室压力下降最大速度(-dp/dtmax)等指标。经右颈外静脉插心导管至右心室,测定右室收缩压(RVSP)、右心室压力上升最大速度(dp/dtmax)、右心室压力下降最大速度(-dp/dtmax),然后继续插管至肺动脉,测定肺动脉收缩压(PASP)和平均肺动脉压(mPAP)<sup>[9]</sup>。

### 8 大鼠心肌细胞缺氧实验

第 4 组:出生 3 d 的 SD 大鼠乳鼠放入 75% 酒精中浸泡消毒 1 min,取出后开胸取心脏放入预冷的 D-Hanks 液中。剔除心脏周边的血凝块及纤维组织,置于另一含 D-Hanks 液的小烧杯中,将心脏剪成 1 mm<sup>3</sup> 左右的碎块。取 0.08% 胰酶、0.05% II 型胶原酶混合消化液 6 mL 37 °C 消化 6 min,加 600 μL 胎牛血清终止消化。200 目网筛滤过,1 500 g 离心取沉淀后用含 1% 青链霉素、10% FBS、0.1 mmol·L<sup>-1</sup> Brdu 的 DMEM 完全培养基接种于培养瓶中。37 °C 5% 的 CO<sub>2</sub> 饱和湿度下培养贴壁 1.5 h,收集未贴壁细胞,即为纯度较高的心肌细胞。离心,显微镜下计数后随机接种在 24 孔板中,每孔放在 CO<sub>2</sub> 恒温培养箱中培养,培养 5 d 后,更换不含胎牛血清的 DMEM 培养基。空白组在正常氧气浓度为 21% 的培养箱中培养,模型组和治疗组细胞放入温度为 37 °C,CO<sub>2</sub> 浓度为 5%,O<sub>2</sub> 浓度为 1% 的三气培养箱中进行缺氧处理,缺氧时间为 5.5 h。缺氧后收集细胞培养上清液,按照试剂盒的要求分别测试乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)、肌酸激酶(CK)、超氧化物歧化酶(SOD)的水平。取余下细胞按凯基细胞凋亡检测试剂盒的要求,用流式细胞仪测试细胞凋亡的情况及用 MTT 法,在酶联免疫检测仪 A 为 490 nm 处测量各孔的吸光值,计算心肌细胞的活力水平。

### 9 数据处理

各项指标检测均使用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,进行单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为具有统计学显著性差异标准。计数数据进行卡方检验,以  $P < 0.05$  为具有统计学显

著性差异标准。

## 结 果

### 1 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对大鼠常压缺氧大鼠的死亡时间的影响

与模型组相比较,联合给药低、中、高剂量组大鼠的生存时间显著延长,且联合给药低、中、高剂量组具有量效关系,说明联合给药能够显著延长大鼠常压缺氧生存时间。见表 1。

表 1 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对大鼠常压缺氧条件下生存时间的影响

$n = 13 \bar{x} \pm s$

组别	LC: TMZ 剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	生存时间 /min	延长生存 百分比/%
模型组	0.9% NaCl 溶液	6.07 ± 0.59	—
低剂量组	100:0.5	7.34 ± 1.15 <sup>a</sup>	20.9
中剂量组	200:1	7.89 ± 1.07 <sup>b</sup>	30
高剂量组	300:1.5	9.11 ± 1.38 <sup>b</sup>	50.1

与模型组相比 a:  $P < 0.01$ ; b:  $P < 0.001$

### 2 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对大鼠模拟海拔 10 000 m 存活率的影响

与模型组相比较,联合给药低、中、高剂量组的大鼠存活率显著提高,且各剂量组基本一致,说明联合给药显著提高大鼠急性高原缺氧存活率。见表 2。

表 2 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对大鼠模拟海拔 10 000 m 存活率的影响

$n = 13 \bar{x} \pm s$

组别	LC: TMZ 剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	存活只数 /只	死亡只数 /只	存活率 /%
模型组	0.9% NaCl 溶液	2	11	15.38
低剂量组	100:0.5	9	4	69.23 <sup>a</sup>
中剂量组	200:1	9	4	69.23 <sup>a</sup>
高剂量组	300:1.5	10	3	76.92 <sup>b</sup>

与模型组相比 a:  $P < 0.05$ ; b:  $P < 0.01$

### 3 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对大鼠模拟海拔 6 000 m 左心功能的影响

与空白组相比,模型组心功能指标均有上升趋势。与模型组相比,仅有联合给药中、高剂量组左心 dp/dtmax 以及 -dp/dtmax 显著上升,其他指标均无



显著性,说明联合给药能够显著增强心肌收缩力。见表3和表4。

表3 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对大鼠模拟海拔6000 m左心功能的影响  $n = 13 \bar{x} \pm s$

项目	空白组	模型组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
LC: TMZ 剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	—	0.9% NaCl 溶液	100:0.5	200:1	300:1.5
$\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}/\text{mmHg} \cdot \text{s}^{-1}$	5 970 $\pm$ 1 650	6 638 $\pm$ 1 942	7 116 $\pm$ 3 527	9 419 $\pm$ 2 314 <sup>a</sup>	9 822 $\pm$ 1 612 <sup>b</sup>
$-\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}/\text{mmHg} \cdot \text{s}^{-1}$	-4 202 $\pm$ 1 178	-4 230 $\pm$ 941	-4 533 $\pm$ 1 719	-5 663 $\pm$ 1 409 <sup>b</sup>	-5 767 $\pm$ 864 <sup>b</sup>
ASP/ $\text{mmHg} \cdot \text{s}^{-1}$	110 $\pm$ 17	130 $\pm$ 21	132 $\pm$ 18	134 $\pm$ 11	133 $\pm$ 21
DAP/ $\text{mmHg}$	78 $\pm$ 18	90 $\pm$ 18	89 $\pm$ 20	85 $\pm$ 12	91 $\pm$ 11
LVSP/ $\text{mmHg}$	112 $\pm$ 61	141 $\pm$ 20	139 $\pm$ 31	149 $\pm$ 17	152 $\pm$ 15
HR(BPM)	379 $\pm$ 79	430 $\pm$ 24	430 $\pm$ 20	435 $\pm$ 41	436 $\pm$ 28

与模型组相比 a:  $P < 0.05$  b:  $P < 0.01$

表4 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对大鼠模拟海拔6000 m右心功能的影响  $n = 13 \bar{x} \pm s$

项目	空白组	模型组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
LC: TMZ 剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	—	0.9% NaCl 溶液	100:0.5	200:1	300:1.5
$\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}/\text{mmHg} \cdot \text{s}^{-1}$	1 735 $\pm$ 306	2 084 $\pm$ 564	2 115 $\pm$ 426	2 289 $\pm$ 195	2 204 $\pm$ 400
$-\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}/\text{mmHg} \cdot \text{s}^{-1}$	-1 365 $\pm$ 349	-1 595 $\pm$ 398	-1 562 $\pm$ 364	-1 444 $\pm$ 265	-1 583 $\pm$ 316
PASP/ $\text{mmHg}$	25 $\pm$ 2	26 $\pm$ 4	27 $\pm$ 4	26 $\pm$ 1	27 $\pm$ 3
mPAP/ $\text{mmHg}$	20 $\pm$ 3	20 $\pm$ 3	20 $\pm$ 3	20 $\pm$ 1	21 $\pm$ 3
RVSP/ $\text{mmHg}$	27 $\pm$ 3	32 $\pm$ 7	32 $\pm$ 4	32 $\pm$ 2	31 $\pm$ 4

#### 4 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对缺氧培养大鼠原代心肌细胞的影响

与空白组相比,模型组细胞活力显著下降,细胞凋亡指数显著上升,模型组细胞培养上清液中LDH,CK,MDA含量显著增加,细胞培养上清液中SOD含量显著下降,说明缺氧对大鼠原代心肌细胞活力以及心肌细胞酶学产生了影响显著。与模型组相比较,联合给药低、中、高剂量组大鼠原代培养心肌细胞的细胞活力显著增强,细胞凋亡指数显著下降,LHD,CK,MDA浓度显著降低,SOD浓度显著增高,说明联合给药对保护缺氧心肌细胞,减轻因细胞坏死造成心肌酶的外溢以及对缺氧引起的氧化应激

有较好的保护作用。见表5和表6。

表5 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对缺氧培养大鼠原代心肌细胞活力的影响  $n = 10 \bar{x} \pm s$

组别	LC: TMZ 浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	细胞活力/%	凋亡指数/%
空白组	—	0.905 $\pm$ 0.038	6.81 $\pm$ 0.72
模型组	—	0.259 $\pm$ 0.012	14.3 $\pm$ 2.22
低剂量组	2:0.01	0.314 $\pm$ 0.016 <sup>b</sup>	11.8 $\pm$ 2.98
中剂量组	4:0.02	0.364 $\pm$ 0.007 <sup>b</sup>	10.1 $\pm$ 1.44 <sup>a</sup>
高剂量组	8:0.04	0.595 $\pm$ 0.018 <sup>b</sup>	9.28 $\pm$ 1.24 <sup>b</sup>

与模型组相比 a:  $P < 0.01$  b:  $P < 0.001$

表6 左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对原代缺氧培养大鼠心肌细胞酶学的影响  $n = 10 \bar{x} \pm s$

组别	LC: TMZ 浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	LHD/ $\mu \cdot \text{L}^{-1}$	CK/ $\mu \cdot \text{mL}^{-1}$	MDA/ $\text{nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$	SOD/ $\mu \cdot \text{mL}^{-1}$
空白组	—	597 $\pm$ 205	0.35 $\pm$ 0.10	0.53 $\pm$ 0.22	16.4 $\pm$ 0.46
模型组	—	1 101 $\pm$ 176	1.18 $\pm$ 0.29	2.27 $\pm$ 0.74	5.77 $\pm$ 1.73
低剂量组	2:0.01	972 $\pm$ 116	0.92 $\pm$ 0.10	1.75 $\pm$ 0.46	8.61 $\pm$ 0.97 <sup>b</sup>
中剂量组	4:0.02	874 $\pm$ 122 <sup>a</sup>	0.55 $\pm$ 0.16 <sup>c</sup>	1.07 $\pm$ 0.32 <sup>b</sup>	12.2 $\pm$ 0.83 <sup>c</sup>
高剂量组	8:0.04	688 $\pm$ 126 <sup>c</sup>	0.51 $\pm$ 0.17 <sup>c</sup>	0.98 $\pm$ 0.39 <sup>b</sup>	12.6 $\pm$ 0.82 <sup>c</sup>

与模型组相比 a:  $P < 0.05$  b:  $P < 0.01$  c:  $P < 0.001$

## 讨 论

心脏是重要的生命器官,心脏规律的收缩和舒张运动能够将氧通过血液循环运输至机体组织,保障机体能量代谢进行,而心脏运动需要消耗大量的ATP,因此心肌的能量供应影响到机体生命活动的进行<sup>[10]</sup>。氧是机体ATP生成的必要因素,缺氧导致心肌细胞ATP水平下降,心脏供能不足而导致功能下降,另外缺氧会导致脂质过氧化物如MDA等浓度上升,导致细胞膜和亚细胞膜通透性增加,堆积的脂酰CoA、脂肪酸可导致心肌细胞死亡,心脏结构被破坏从而导致功能下降<sup>[10]</sup>。增加心肌能量供应、增强心肌收缩力,能够增加心肌以及机体组织的氧的供应、保障机体能量代谢进行、保护缺氧损伤,对提高缺氧耐受性、维持机体生命活动具有重要的意义。

曲美他嗪在缺血缺氧心脏病方面的临床以及实验研究较多<sup>[11-13]</sup>,已有的研究表明,曲美他嗪对发生心衰的左心功能具有保护和提升作用,能够降低心肌钙蛋白、增强心肌收缩能力、改善心力衰竭大鼠心肌能量代谢、病理和超微结构并且有改善大鼠心功能的趋势。左卡尼汀同样在缺血缺氧心脏病方面的临床以及实验研究较多<sup>[14-17]</sup>,已有研究表明,左卡尼汀具有减轻心肌损伤、保护线粒体、促进脂肪酸代谢、提高心肌收缩能力、改善心肌能量代谢的作用。左卡尼汀和盐酸曲美他嗪均具有改善能量代谢、提高心肌收缩力和保护心肌细胞的作用,但两药药理作用相互抑制,很长一段时间是被临床认为不能同时使用的药品,本课题组2009年提出“同步调节糖脂代谢,优化能量供应”理论,并根据这一理论将左卡尼汀与盐酸曲美他嗪联合用药,既能增加缺氧细胞能量的供应,又能发挥对细胞缺氧损伤保护作用。本实验观察到左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪能够显著延长常压缺氧大鼠的生存时间,显著降低模拟海拔10 000 m急性低压缺氧大鼠的死亡率,显著提高模拟海拔6 000 m急性低压缺氧大鼠心肌收缩力指标,对体外培养大鼠心肌细胞能够显著提高细胞活性和SOD的浓度,显著降低MDA,LDH,CK的浓度,表明联合用药对提高大鼠缺氧耐受力具有显著的作用,其作用机制与增强心脏功能和减轻缺氧细胞损伤有关。

本课题实验原先设计的中剂量是左卡尼汀40 mg和盐酸曲美他嗪0.2 mg,高剂量是左卡尼汀80 mg和盐酸曲美他嗪0.4 mg,研究过程中发现当大鼠给予中剂量,各项指标取得显著性结果,当给予高剂量即左卡尼汀80 mg和盐酸曲美他嗪0.4 mg时,大约有20%的大鼠产生严重的腹泻现象,直接影响各项指标的测定,后经研究发现当高剂量为左卡尼汀60 mg和盐酸曲美他嗪0.3 mg时,大鼠不产生腹泻现象,而且药效优于中剂量。因此,综合考虑中剂量能够达显著药效,高剂量不产生腹泻,进而设计了高剂量为左卡尼汀60 mg和盐酸曲美他嗪0.3 mg。

本课题是左卡尼汀和盐酸曲美他嗪联合用于提高缺氧耐受力的实验研究,但左卡尼汀和盐酸曲美他嗪均是临床上使用了几十年的老药,本实验为临床两药联合用于心绞痛、心肌梗死、心力衰竭等缺血缺氧性心脏病以及急性高原反应、慢性高原红细胞增多症等能量代谢障碍疾病的治疗提供了实验研究依据,更为进一步左卡尼汀和曲美他嗪复方制剂的新药开发提供了参考。

相关的研究还有许多工作要做,比如左卡尼汀与盐酸曲美他嗪联合用药治疗不同缺血缺氧性疾病的最佳剂量配比;对缺氧导致的除心脏外的脑、肝、肾、肌肉等全身脏器的损伤保护作用;对缺氧导致的内分泌紊乱、炎症等生理生化指标的改变;对缺氧导致的认知能力下降等都需要进一步的研究。此外,是否存在糖脂代谢平衡调节的关键酶或靶体,以及左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪是否存在对糖脂代谢平衡调节的关键酶或靶体存在作用有待进一步的研究。

### [参 考 文 献]

- [1] 钟森,李婷婷,史若飞.左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的疗效观察[J].中国药房,2010,21(20):1872-1875.
- [2] 张丽杰.盐酸曲美他嗪联合左卡尼汀治疗缺血性心脏病心力衰竭的临床疗效评估[J].中国社区医师,2013,15(7):160-163.
- [3] 邵长征,魏子秀,孙晓斐.左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对室上性心动过速射频消融术心肌损伤的保护作用[J].济宁医学院学报,2011,34(6):419-423.
- [4] 李海亮.左卡尼汀联合盐酸曲美他嗪对心肌梗死患者心肌细胞的保护作用[J].河南医学研究,2014,23(5):53-56.



- [5] 杜珂,周长勇,郭明磊. 盐酸曲美他嗪联合左卡尼汀保护梗死心肌细胞功能的临床研究[J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(3): 14-17.
- [6] 自炳娇. 不稳定性心绞痛患者盐酸曲美他嗪于左卡尼汀联用报告[J]. 临床合理用药, 2012, 5(9C): 145-148.
- [7] 郑晓媛,徐刚,张蓉. 心脉神胶囊对模拟高原急性缺氧大鼠肺动脉压力的作用机制研究[J]. 中医药导报, 2014, 20(7): 72-75.
- [8] 牟艳玲,王福文,张强,等. 甲胺苧尾素对冠脉结扎致急性心肌梗死大鼠心功能的影响[J]. 中国药理学杂志, 2014, 39(2): 126-128.
- [9] 牛少敏,王晋,董湘玉. 甘草酸二铵对脓毒症大鼠心功能的保护作用[J]. 兰州大学学报, 2013, 39(2): 11-13.
- [10] 邓华菲,欧阳驰,周琴,等. 依达拉奉对小鼠缺氧耐受力的影响及其机制[J]. 现代预防医学, 2014, 41(18): 3381-3383.
- [11] 李广策,董培. 盐酸曲美他嗪对急性低压缺氧大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 武警后勤学院学报, 2012, 21(7): 503-506.
- [12] BUCCI M, BORRA R, NAGREN K, et al. Trimetazidine reduces endogenous free fatty acid oxidation and improves myocardial efficiency in obese humans [J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(6): 333-341.
- [13] DEDKOVA EN, SEIDLMYER LK, BLATTER LA, et al. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol* 2013, 59: 41-54.
- [14] 向媛媛,彭建强,郭莹,等. 左卡尼汀对慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(15): 2915-1917.
- [15] 王旭,孟晓萍. 左卡尼汀治疗慢性心力衰竭患者的有效性及其与剂量相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2): 517-518.
- [16] PEKAKA J, PATKOESKA-SOKOLA B, BODKOWSKI R, et al. L-carnitine-metabolic functions and meaning in humans life [J]. *Curr Drug Metab* 2011, 12(7): 120-129.
- [17] MINGORANCE C, RODRIGUEZ R, JUSTO ML, et al. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardio-Metabolic disorders [J]. *Vasc Health Risk Manag* 2011, 7: 169-176.

编辑: 赵文锐/接受日期: 2016-03-11