

## 心脉康对充血性 心力衰竭大鼠神经体液因素的影响

李 贺 李德新\* (解放军 202 医院心内科 沈阳市 110003)

**摘要** 作者以卡托普利治疗(N=5)及非治疗(N=11)为对照组,观察心脉康对 CHF 大鼠(N=5)神经体液因素(尿 NE、血浆 RAAS,ET,ANP)及尿钠、尿量的影响。结果提示:心脉康可抑制 CHF 大鼠神经体液因素过度激活,并可提高周围血管对 ANP 的敏感性,提高肾脏排泄 NE 能力,利尿、利钠,因此缓解 CHF。

**关键词** 心脉康 心力衰竭 充血性 神经体液因素 血管紧张素转换酶抑制剂

## Effect of Xin Maikang on Neurohormonal Factors in Rats with Congestive Heart Failure

Li He, Li Dexin

(Liaoning Traditional Chinese Medical Institute, Shen Yang 110032)

**Abstract:** Effects of Xinmaikang (XMK) (n = 5) on neurohormonal factors (urine NE, plasma RAAS, ET and ANP), Urine Na and urine volume in CHF rats treated were measured, as compared with captopril treatment (n = 5) and nontreatment group (n = 11). The results showed XMK appeared to inhibit overactivation of the neurohormonal factors in CHF rats, enhance sensitivity of peripheral vessels to ANP, and ability of the kidney eliminating NE, natriuresis, and diuresis. Because of these effects, XMK may improve CHF symptoms.

**Key Words:** Xinmaikang, heart failure, congestive, Neurohormonal factor, Angiotensin converting Enzyme inhibitor

充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)是各种病因心脏病的严重阶段,主要临床表现为劳累性呼吸困难、心悸、颈静脉怒张、肝肿大、下肢水肿。根据这些临床表现,中医理论认为 CHF 分属于中医心悸、咳喘、水肿、积聚等证的范畴,常几证并存。左心衰

竭多是心悸,咳喘证并存;右心衰竭则多是心悸、水肿、积聚等证兼见。其基本病机是气虚血瘀、阳虚水泛。其中气虚、阳虚是本,血瘀水泛为标。因此中医药治疗 CHF 的基本治法是益气活血、温阳利水。临床用此类方药治疗 CHF 取得良好效果。近年来随着研究深入,

\* 辽宁中医学院博士生导师

对 CHF 的病理生理概念有了重大改变,认为 CHF 时神经体液因素过度激活对促进其恶化起主导作用。因而,心力衰竭的任何治疗措施不应仅仅纠正血液动力学紊乱,还应有干预神经体液因素的作用,从而减轻心肌损害,延缓 CHF 的进展。多中心临床试验结果表明具有神经激素拮抗剂作用的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)能改善血液动力学,改善运动耐量,降低 CHF 患者的死亡率,因而成为目前临床治疗 CHF 首选的一线用药。中药治疗 CHF 对神经体液因素的影响尚不清楚,并且少有研究。我们根据 CHF 的基本治法,以补气温阳利水中药组成方剂-心脉康,并通过此药对 CHF 大鼠神经体液因素的影响,与血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利(Captopril)对照,探讨其治疗 CHF 的机理。

大鼠动静脉瘘(AVF)高心输出量心衰模型为经典的心脏容量超负荷心衰实验模型。鼠 AVF 术后发生 CHF,左室收缩功能明显减退、舒张末压增高,可有呼吸困难、活动减少、腹水、水肿、尿钠排泄减少等表现,并且交感神经系统(SNS)、肾素血管紧张素系统(RAS)、心钠素(ANP)、内皮素(ET)等激活<sup>[1,6]</sup>。

## 1 材料和方法

**1.1 动物及分组** 雄性 Wistar 大鼠(月龄:2.5月)体重 180~230g,饲以标准块状鼠饲料及 1%盐水(动物及饲料均由中国医科大学实验动物中心提供),随机分为 AVF 手术组、AVF 加心脉康组、AVF 加卡托普利组。  
**1.2 药物** 心脉康,主要成分:人参、炙附子、葶苈子等。制成水煎剂(1g 生药/ml)。卡托普利,上海施贵宝制药有限公司产品。

大鼠 CHF 模型及分组:动静脉造瘘术:参照 Stumpe 方法<sup>[7]</sup>,以 1%苯巴比妥钠及乙醚联合麻醉后,腹部常规消毒,开腹,于距肾动脉起始部下约 10mm,显微镜下造约 1.0~1.2mm 腹主动脉-腔静脉瘘。关腹前每只鼠给予青霉素钠 2 万单位。待动物清醒后,继续

常规饲养,观察。

AVF 组大鼠(n=11)术后 2~3 天出现 CHF 表现,如呼吸困难、尿少、四肢轻度水肿,活动较对照组(n=5)明显减少。根据上述表现加重或减轻及尿钠是否恢复至术前水平再将 CHF 鼠分为心功能代偿组(n=7)和心功能失代偿组(n=4)。AVF 加心脉康组(n=5)术后每天给予相当于临床剂量 5 倍的心脉康浓缩液灌胃(按国家卫生部药政管理局关于“中药新药研究指南”(药学药理毒理 1994 年,要求)。AVF 加卡托普利组大鼠(n=5),术后每天给予卡托普利 100mg/kg 灌胃,此二治疗组大鼠 AVF 术后亦出现轻度四肢水肿,但逐渐减轻。

**1.3 血、尿标本采集及处理** AVF 术后严重 CHF 大鼠多于手术 10 天后死亡,卡托普利对血浆 RAAS 系统的影响约用药一周后稳定<sup>[8,9]</sup>。故我们对四组大鼠分别于手术前 3 天,术后 6、9 天,置于代谢笼内收集 24 小时尿,并断尾取血标本,血标本立即离心,分离血浆,留尿计尿量后,分别留尿标本,测去甲肾上腺素(NE)、Na 和 cGMP(加热>90℃)。

血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素 II(AngII)、醛固酮(Aldo)、ET、ANP、血及尿 cGMP 测定:采用<sup>125</sup>I 标记放免法。药盒分别由北京北方免疫试剂研究所、解放军总医院及上海第二医科大学核医学科提供。尿 NE 测定采用荧光法<sup>[10]</sup>,尿钠采用火焰光度计法测定。

**1.4 统计分析** 实验结果以均值( $\bar{X}$ )±标准差(SD)表示,方差分析组间 Q 检验作统计学处理。

## 2、结果

CHF 组鼠(包括心功能代偿组 n=7,心功能失代偿组 n=4)AVF 术后 6、9 天 PRA、AngII、ANP、cGMP、ET 及尿 NE、cGMP 均较术前明显增高(P<0.01 或<0.05),尿量及尿 Na 排泄减少(P<0.05),在心功能代偿组术后 6 天 Aldo 虽高于术前,但未示显著差

异( $P > 0.05$ ), 9 天尿量、尿钠恢复至术前水平。

**2.1 心功能代偿与失代偿组神经体液因素的变化** 心功能代偿组( $n=7$ )大鼠术后 6、9 天 ANP、血、尿 cGMP 较前继续增高( $P < 0.01$  或  $< 0.05$ ), 而 ET、PRA 未继续增高( $P > 0.05$ ), AngII、Aldo、尿 NE 降低, 尿量及尿 Na 排泄增加, 恢复至术前水平。同时此组鼠活动增加, 呼吸困难、水肿逐渐减轻至消失。而心功能失代偿组, 术后 6、9 天除血、尿 cGMP, 尿量及尿 Na 排泄量呈下降趋势, 其他各指标均持续增高, 并且高于心功能代偿组( $P < 0.01$  或  $< 0.05$ )。此组大鼠 CHF 表现加重。

**2.2 卡托普利组神经体液因素变化** 本组鼠术后 6、9 天尿 NE、PRA、AngII、Aldo、ET、ANP、cGMP 及尿 cGMP 均较术前增高( $P < 0.05$ ), 而尿量, 尿钠无明显变化( $P > 0.05$ )。

卡托普利与 CHF 组神经体液因素变化的比较 术后 6 天卡托普利组尿 NE 较心功能代偿组无明显差异( $P > 0.05$ ), 而低于心功能失代偿组( $P < 0.05$ )。PRA 明显增高( $P < 0.01$ ), AngII、Aldo、ET 均低于 CHF 组(ET, AngII  $P < 0.05$  或  $0.01$ , Aldo 低于心功能代偿组, 但无显著差异)。ANP 低于 CHF 组( $P < 0.05$ ), 血 cGMP 较心功能代偿组无明显差异, 但高于失代偿组( $P < 0.05$ ), 尿 cGMP, 尿量及尿 Na 排泄均高于 CHF 组( $P < 0.05$ )。至术后 9 天基本保持上述变化趋势, 仅尿量低于心功能代偿组( $P < 0.05$ )。本组鼠 CHF 表现与心功能代偿组相似。

**2.3 心脉康组神经体液因素变化** 此组大鼠尿 NE、PRA、AngII、Aldo、ET、ANP、血及尿 cGMP 均较术前明显增高( $P < 0.05$ ), 尿钠及尿量均较术前减少( $P < 0.05$ )。

**2.4 心脉康组与 CHF 组、卡托普利组大鼠间神经体液因素变化的比较** AVF 术后心脉康组大鼠尿 NE 高于心功能代偿组及卡托普利组, 但低于心功能失代偿组( $P < 0.05$ )。

术后 6 天 PRA 低于卡托普利组( $P < 0.05$ ), 与 CHF 组无明显差异( $P > 0.05$ ), 术后 9 天与心功能失代偿和卡托普利组相近( $P > 0.05$ ), 高于心功能代偿组( $P < 0.05$ ); 术后 6 天 AngII 低于 CHF 组( $P < 0.05$ ), 与卡托普利组无差异( $P > 0.05$ ), 术后 9 天与心功能代偿组相近( $P > 0.05$ ), 高于卡托普利组, 低于心功能失代偿组( $P < 0.05$ ), Aldo 水平低于心功能失代偿组, 高于心功能代偿组和卡托普利组( $P < 0.05$ ); 术后 6 天 ET 高于卡托普利组( $P < 0.05$ )与其它二组相近( $P > 0.05$ ), 术后 9 天高于卡托普利组及心功能代偿组( $P < 0.05$ ), 与心功能失代偿组相近( $P > 0.05$ ); 术后 6 天 ANP 低于心功能失代偿组( $P < 0.05$ )与其它二组相近( $P > 0.05$ ), 术后 9 天低于 CHF 组, 与卡托普利组无明显差异( $P > 0.05$ ), 术后血 cGMP 均高于其它三组( $P < 0.05$ ), 但尿 cGMP 术后 6 天与心功能失代偿组相近( $P > 0.05$ ), 低于另二组( $P < 0.05$ ), 术后 9 天有所增高, 高于心功能失代偿组, 仍低于心功能代偿组和卡托普利组( $P < 0.05$ ), 术后 6 天尿 Na 高于 CHF 组( $P < 0.05$ ), 与卡托普利组相近( $P > 0.05$ ), 术后 9 天尿 Na 与心功能代偿组, 卡托普利组相近( $P > 0.05$ ), 高于心功能失代偿组( $P < 0.05$ ), 尿量变化术后 6 天与尿 Na 变化一致, 术后 9 天低于心功能代偿组( $P < 0.05$ ), 仍高于心功能失代偿组( $P < 0.05$ ), 与卡托普利组相近( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

临床和实验研究结果表明, 发生 CHF 时体内血管收缩、水钠潴留因素和舒血管、利钠因素均被激活, 如交感神经系统(SNS)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、内皮素系统(ETS)、心钠素系统(ANPS)等, 并且随 CHF 加重愈加明显。这些变化对 CHF 的恶化起重要作用。无论在 CHF 还是正常状态, 血浆 NE 水平可作为反映 SNS 活性的指标。SNS 活性增高时血、尿儿茶酚胺水平均

增高。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)可通过对神经内分泌因素及血液动力学作用改善CHF症状,提高CHF患者生存率<sup>[1-5]</sup>。

与文献报告一致<sup>[1,3]</sup>,本实验大鼠AVF术后出现CHF表现及SNS、RAAS、ETS、ANPS激活。还提示心脉康的作用可能与卡托普利相似,可增高PRA,抑制AngII、Aldo,但对RAAS的影响程度不及卡托普利。目前研究结果,表明血浆AngII水平下降可导致Aldo分泌减少,肾脏肾素表达受AngII水平调节,AngII降低对PRA负反馈抑制减弱导致PRA增高<sup>[11]</sup>。

心脉康对ANPS及尿Na、尿量的影响:ANP通过其第二信使cGMP发挥生理作用,血、尿cGMP变化可作为反映ANP发挥作用的指标。本实验表明心脉康组血cGMP增高,提示心脉康可能提高周围血管ANP受体敏感性,扩张血管,因而减轻心脏负荷;也可能CHF时周围血管ANP受体仍保持相对正常。Kubo等给一组NYHA心功能Ⅱ~Ⅲ级的CHF患者经肱动脉输入合成的ANP,发现前臂血流增加、血管阻力下降,呈浓度依赖性,前臂血流对ANP的反应与正常人无明显差异。因而提示在CHF患者ANP介导的周围循环扩张作用相对正常<sup>[12]</sup>。与此相反,心脉康组尿cGMP明显低于心功能代偿组及卡托普利组,术后6天与心功失代偿组相近,仅术后9天高于心功能失代偿组,提示ANP的肾脏作用钝化(blunted),但与尿cGMP变化不同的是尿量,尿Na,排泄多高于CHF组或与卡托普利组相近,提示心脉康的利尿,利Na作用可能不通过ANP及其第二信使cGMP介导。

心脉康对CHF大鼠尿NE的影响:此组大鼠术后尿NE排泄高于心功能代偿组及卡托普利组,低于心功能失代偿组,但与后者不同,AngII、Aldo受抑,尿钠、尿量排泄增加,心衰表现缓解,故不应解释为交感神经过度激活,而认为心脉康利尿,利钠,可能增加

NE的排泄。Cipolla等报告<sup>[13]</sup>对严重CHF患者进行血液超滤治疗,增加利尿,降低血NE浓度,并改善心衰症状,其机理可能是增加利尿加强了肾脏排除血NE,而血NE减少使肾脏交感神经激活减弱又可增加利尿。但我们的实验未同时测定血NE,因此尚不能肯定心脉康的此种作用,然而,此药对AngII的抑制作用,应有利于降低血浆NE,因为AngII可结合于交感神经突触前膜受体促进NE释放进入突触间隙,并抑制神经元的摄取,使交感神经的缩血管作用增强<sup>[4]</sup>。

术后心脉康组大鼠ET水平高于卡托普利组,术后6天与CHF组相近,术后9天高于心功能代偿组,低于心功能失代偿组,故不能证实此药与卡托普利相同对ET的增高有明显的抑制作用,但心脉康可降低AngII,而AngII可刺激血管内皮细胞和鼠肾小球系膜细胞释放ET<sup>[14]</sup>,因此也应对ET的增高有一定抑制作用。

#### 4 小结

综上所述,补气温阳中药—心脉康治疗心衰的机理为抑制CHF时神经体液因素的过度激活,并可能提高周围血管对ANP的敏感性,增加肾脏NE排泄,从而缓解CHF,后两者的作用独特,值得进一步研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Villarreal R, Freeman RH: ANF and the renin-angiotensin system in the regulation of sodium balance: longitudinal study in experimental heart failure. *J Lab Clin Med* 1991;118(6):515
- [2] Ferguson DW: Sympathetic mechanisms in heart failure pathophysiological and pharmacological implications. *Circulation* 1993;87(Suppl VII):68-75
- [3] Cody RJ: The potential role of endothelin as a vasoconstrictor substance in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1992;13:1573
- [4] Kubo SH: Neurohormonal activation and response to converting enzyme inhibitor in congestive heart failure. *Circulation* 1990;81(suppl III):107-114

- [5] Jaftly SM, Ghorghiade M, Levine TB, et al: Effects of vasodilator therapy on survival in patients with congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1993;35(3): 213—218
- [6] Liu Z, Hilbelink DR, Crockett WB, et al: Regional changes in hemodynamics and cardiac myocyte size in rats with aorticaval fistulas; 1. Developing and established hypertrophy. *Circ Res* 1991; 69: 52—58
- [7] Stumpe KD, Solle H, Klein H, et al: Mechanism of sodium and water retention in rats with experimental hear failure. *Kidney Int* 1973;4:309—317
- [8] Wald H, Schherzer P, Popovtzer M: Na, K—AT-Pase in isolated nephronsegments in rats with experimental heart failure. *Circ Res* 1991;68:1051—1058
- [9] Villarreal D, Freeman RH, Jhonson RA: Captopril enhances renal responsiveness to ANF in dogs with compensated high—output hear failure. *Am J Pysiol* 1992;262;R509—516
- [10] 邢殿有、侯永有、蒋森. 中国医科大学学报 1979;29(3):46—49
- [11] Griendling kk, Murphy TJ, Alexander RW: Molecular biology of the renin—angiotensin system. *Circulation* 1993;87(6):1816
- [12] Kubo SH, Atlas SA, Laragh JH, et al: Maintenance of forearm vasodilator action of atrial natriuretic factor in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1306—1309
- [13] Cipolla CM, Grazi S, Rimondini A, et al: Changes in circulating norpinephrine with hemofiltration in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:987
- [14] Kohno M, Hirio T, Ikeda M, et al: Angiotensin II stimulates endothelin—1 secretion in cultured rat mesangial cells. *kidney Int* 1992;42:860—866