

鹿角方对实验性心力衰竭兔血流动力学的影响*

赵 卫 董耀荣 胡婉英 张健元

(上海中医药大学附属曙光医院心血管研究室 上海 200021)

摘要 采用腹主动脉半结扎术复制家兔慢性心衰模型,发现术后 12d 其心脏重量指数增加,心脏舒张、收缩功能降低,与假手术组和正常对照组相比,差异显著。给心衰兔喂服鹿角方,可显著改善其心脏收缩功能,但对舒张功能无明显作用。

关键词 鹿角方 慢性心力衰竭 血流动力学

Hemodynamics Effect of Lujiao Formula on Experimental Chronic Heart Failure in Rabbits

Zhao wei, Dong Yaorong, Hu Wanying, Zhang Jianyuan

(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai, 200021)

Abstract: The heart failure model of rabbits was built up with the method of half-ligated abdominal aorta and 12 days later after the operation, the model's heart-weight indexes increased, heart systolic and diastolic function decreased significantly, as compared with those found in the normal control and the sham operation. Following the treatment with Lujiao Formula, the heart systolic function were improved significantly, but the heart diastolic function were not improved significantly, in the rabbits with heart failure.

* 上海市高教局博士点基金项目

Key words: Lujiao formula, chronic heart failure, hemodynamics

充血性心力衰竭 (Congest Heart Failure, CHF), 是心血管疾病中的常见病和造成死亡的主要原因。目前有关中医药治疗心衰的研究大多为临床疗效观察, 少数虽有实验报道, 但多为正常动物的在、离体心脏研究, 或是急性心衰模型实验, 其结果未必能准确反映慢性心衰的实际情况。本文采用腹主动脉半结扎术复制慢性心衰模型, 观察临床验方鹿角方对其血流动力学的影响, 探讨鹿角方治疗 CHF 的机理。

1 实验材料

1.1 动物 家兔, 雌雄兼用, 体重 2.5kg~3.0kg, 由中科院上海实验动物中心提供, 常规饲养。

1.2 药物 鹿角方, 主要成分: 鹿角、补骨脂、仙灵脾、山萸肉等, 制成提取液 (2g 生药/ml), 由曙光医院中药研究室提供。地高辛, 上海延安制药厂产品。

1.3 主要仪器 SJ-42 多道生理记录仪, SB-42 示波监视器, 血流动力学采集处理软件包。

2 实验方法

2.1 造模 腹主动脉半结扎术, 参照 Morris 方法^[1]; 家兔, 戊巴比妥钠按 35mg/kg 体重的剂量耳缘静脉麻醉, 腹部常规消毒、开腹, 在肾动脉分枝稍上处找到腹主动脉, 用 4 号线和自制钢丝结扎, 使腹主动脉外径缩窄约 50% 左右。假手术组只游离腹主动脉并用 4 号线从其下穿过, 但不行半结扎。等兔清醒后继续常规饲养, 并密切观察兔的体温、活动、体重、食量以及呼吸频率。术后 12d 左右出现 CHF 症状, 如饮食及活动减少, 呼吸加快, 四肢轻度浮肿。凡死亡 (术后感染、出血及急性心衰引起) 及未出现上述 CHF 症状 (缩窄不够所致) 的手术兔, 其资料均不纳入统计结果。

2.2 分组

2.2.1 21 只兔, 随机分为手术组 ($n=7$), 假

手术组 ($n=7$) 和正常对照组 ($n=7$), 测定其血流动力学, 其后处死兔, 称取其心脏湿重, 并取小块肝、肺组织进行病理组织学检查 (H. E 染色、光镜观察)。

2.2.2 25 只兔, 分为手术对照组 ($n=8$), 手术+鹿角方组 ($n=9$) 和手术+地高辛组 ($n=8$)。术后每日按相当于人每公斤体重用量的 15 倍灌服含有药物的饮用水 (鹿角方 8.75g/kg、地高辛 0.032mg/kg), 第 21d 灌胃给药, 1h 后测定其血流动力学。手术对照组灌服等量的 5% 葡萄糖水。

2.3 血流动力学测定 实验兔, 戊巴比妥钠耳缘静脉麻醉, 气管切开后插入气管套管, 右颈总动脉插管接上压力换能器, 在压力示波器监测下插入左心室腔, 记录左心室压。同时从股动脉插管记录动脉压。两种信号连同以肢导联方式同步记录的心电图信号, 由生理记录仪增益放大后, 经采样器输入 A/D 转换板, 由微机进行处理^[2], 测得收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、平均动脉压 (MBP)、左心室压峰值 (LVSP)、左心室舒张末期压 (LVEDP)、左室压最大上升速率和下降速率 ($\pm P'max$), 左室开始收缩至左室内压上升速率峰值时间 ($t-dp/dtmax$, T 值), 心力环面积 (Lo)、收缩期面积 ($L(1+2)$)、舒张期面积 ($L(3+4)$)、心率 (HR) 等指标。

2.4 统计分析 测定结果均以 $\bar{x}+s$ 表示, 两组资料比较用 t 检验, 多组资料比较用方差分析检验。

3 结果

3.1 心脏重量指数 (心脏湿重/体重) 与正常对照组 (2.14 ± 0.06)g/kg 相比, 手术组 (2.65 ± 0.12)g/kg 显著增加, $P < 0.01$, 而假手术组 (2.12 ± 0.06)g/kg 无显著变化。

3.2 病理组织学 正常组和假手术对照组: 肺泡壁不增厚, 毛细血管无扩张, 肺小叶结构清晰, 肝细胞排列整齐; 手术组: 所有兔均有

肺充血、水肿,部分兔有少量肺出血,以及肝瘀血。肺组织肉眼观:包膜紧张、颜色苍白,边缘变钝,切开时有泡沫状液体从切面流出;镜下观:肺泡壁增厚,肺泡破裂,毛细血管扩张,肺泡腔内可见淡红色的水肿液及漏出的红细胞。部分肝组织表现为肝瘀血征象:肝小叶正常结构消失,肝窦扩大,内有红细胞;肝细胞增大、水样变性。提示手术组兔以左心衰为主,部分兼有右心衰。

3.3 血流动力学

3.3.1 手术组、假手术组和正常对照组比较

手术组兔 HR、SBP、MBP、LVSP 显著高于假手术组和正常对照组, LVEDP、T 值亦显著升高, $\pm P'max$ 绝对值、L(1+2)、L(3+4)、Lo 均明显低于假手术组和正常对照组。提示手术组心脏收缩、舒张功能明显受损。假手术组与正常对照组之间无显著差异。见表 1。

表 1 手术组、假手术组和正常对照组血流动力学比较($\bar{x} \pm s$)

	手术组	假手术组	正常对照组
HR(次/min)	282 ± 9**	216 ± 5	219 ± 7
SBP(KPa)	15.42 ± 0.70**	13.32 ± 1.09	13.38 ± 1.03
DBP(KPa)	9.69 ± 1.23	9.35 ± 1.02	9.60 ± 1.27
MBP(KPa)	12.30 ± 0.75*	11.03 ± 0.69	11.07 ± 1.01
LVSP(KPa)	15.72 ± 0.80**	13.60 ± 0.77	13.50 ± 0.50
LVEDP(KPa/s)	1.53 ± 0.30**	0.34 ± 0.05	0.35 ± 0.05
+P'max(KPa/s)	349.73 ± 74.37**	651.95 ± 59.92	662.45 ± 85.65
-P'max(KPa/s)	286.01 ± 39.10**	440.85 ± 26.05	448.96 ± 31.86
T(ms)	44.29 ± 4.11**	34.64 ± 4.06	34.57 ± 2.82
L(1+2)	26.14 ± 2.12**	48.16 ± 2.50	49.00 ± 3.06
L(3+4)	18.71 ± 1.80**	32.36 ± 3.01	34.43 ± 3.91
Lo	44.86 ± 3.18**	80.73 ± 2.61	83.43 ± 4.69

与假手术组或正常组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$; $n = 7$

3.3.2 用药后血流动力学比较 鹿角方组、地高辛组 LVSP、+P'max、L(1+2)、Lo 均显著高于手术对照组,而 HR、LVEDP、T 值显著降低,但 -P'max、L(3+4)改善不明显,提示两组均可改善心衰兔的心脏收缩功能,但对舒张功能作用不显著。见表 2。

4 讨论

4.1 慢性心功能不全动物模型有许多类型,

表 2 川药后血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

	鹿角方组(n=9)	地高辛组(n=8)	对照组(n=8)
HR(次/min)	266 ± 12**	263 ± 10**	287 ± 6
SBP(KPa)	14.04 ± 0.16	13.79 ± 0.59	14.36 ± 0.68
DBP(KPa)	10.05 ± 0.92	9.91 ± 0.47	10.03 ± 1.08
MBP(KPa)	11.79 ± 0.49	11.62 ± 0.42	11.92 ± 0.84
LVSP(KPa)	16.19 ± 0.47**	16.1 ± 0.53**	14.83 ± 0.80
LVEDP(KPa/s)	0.81 ± 0.12**	0.90 ± 0.08	1.49 ± 0.37
+P'max(KPa/s)	438.95 ± 37.91***	453.62 ± 30.66***	200.43 ± 22.84
-P'max(KPa/s)	171.94 ± 11.95	169.31 ± 11.68	160.79 ± 15.22
T(ms)	40.12 ± 1.25*	40.33 ± 2.35*	46.00 ± 6.78
L(1-2)	33.75 ± 1.98***	35.00 ± 1.87***	16.17 ± 1.17
L(3-4)	14.00 ± 1.85	15.56 ± 1.81	14.00 ± 1.41
Lo	44.86 ± 3.18**	50.56 ± 2.46**	30.17 ± 1.33

与手术对照组相比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

可分为压力超负荷型(主动脉狭窄法、肺动脉狭窄法)、容量超负荷型(动静脉造瘘法、腔静脉缩窄法、主动脉瓣与二尖瓣关闭不全法)、化学因素引起的心功能不全(阿霉素诱发)等。而以主动脉缩窄法所致心衰最为多见,简单易行,且造价低^[3~5]。本实验采用腹主动脉半结扎法,术后 12d 形成慢性心衰。表现为饮食活动减少、呼吸加快、四肢轻度水肿等症状,其心脏重量指数较正常组、假手术组明显增加,病理组织学检查可见不同程度的肺充血、水肿及肝瘀血;血流动力学测定,表示收缩、舒张功能指标 $\pm P'max$ 、L(1+2)、L(3+4)、Lo 较假手术组和正常组显著降低,而 LVEDP、T 值明显升高,证实手术兔心功能受损。

4.2 中医药治疗心衰已有很多报道,主要采用“温阳益气、活血化瘀、利水祛(痰)湿”等治则,选用生脉饮、真武汤、五苓散、葶苈大枣泻肺汤、血府逐瘀汤、参附龙牡汤等传统方剂加减治疗。我们根据“水火既济、心肾相关”的理论,以及“久病归肾”、《石室秘录》“治心之所以治肾,而治肾正所以治心”的学术思想,采用平补肾阴肾阳的鹿角方治疗慢性心衰。既往的研究表明,鹿角方可明显改善心衰患者的临床症状和心功能,增加正常大鼠的左室心肌收缩力^[6]。本实验也发现,鹿角方可显著降低慢性心衰兔的 HR、LVEDP 及 T 值,

升高 +P'max、LVSP、L(1+2)、Lo, 与地高辛组相比, 无显著差别。提示鹿角方可改善心衰兔的心脏收缩功能, 但对舒张功能改善不明显。

4.3 鹿角方由鹿角、补骨脂、仙灵脾、山茱萸、女贞子等组成。据药理研究发现, 鹿角提取液有强心、增加冠脉流量的作用^[7]; 补骨脂所含补骨脂乙素可扩冠、增加心肌收缩力^[8]; 仙灵脾具扩张血管, 降低外周阻力作用^[9]; 山茱萸提取液可增强心肌收缩力^[10]; 女贞子所含齐墩果酸有增强心肌收缩力和利尿作用^[11]。这些无疑为鹿角方治疗心衰提供了药理学基础, 但把上述药物制成复方制剂后, 其强心作用的具体环节和机理, 尚有待进一步研究。

参考文献

- Morris BJ, Paris JO, Zatzman ML, et al. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Rabbits with Congestive Heart Failure Produced by Aortic Constriction. *Circulation Research*, 1977, 40(3):275
- 俞可大. 计算机用于心肌力学功能的测定研究. *生物力学*, 1989(4):62
- 徐叔云. 药理实验方法学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 866~870
- Yazaki Y, et al. Depressed Na-K-ATPase Activity in the Failing Rabbit Heart. *Japan Heart J*, 1972, 13:73
- Prasad K, Kalra J, Massey KL, et al. Increased Production of Oxygenfree Radicals by Polymorphonuclear Leukocytes in Heart Failure Due to Aortic Stenosis. *Angiology*, 1989, 45(5):472
- 胡婉英, 周华, 董耀荣. 鹿角方治疗心力衰竭的临床和实验研究. *上海中医药杂志*, 1992(11):8
- 王本祥, 周秋丽. 鹿茸的化学、药理及临床研究进展. *药学学报*, 1991, 26(9):714
- 刘人树. 补骨脂的药理研究进展. *中医药信息*, 1992, 9(3):15
- 龚兰生, 汪关煜, 韩建敏, 等. 淫羊藿注射液的心血管作用及临床应用的初步观察. *辽宁中医杂志*, 1981(10):45
- 胡小鹰, 马允慰, 陈汝炎, 等. 莼肉注射液对猫心功能和血流动力学的影响. *南京中医学院学报*, 1988(3):28
- 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海科技出版社, 1986. 237~238

(收稿: 1997-11-25)