

心衰宁不同剂型对血流动力学的影响

曾真, 张永萍*

(贵阳中医学院, 贵阳 550002)

[摘要] **目的:**探讨心衰宁汤剂和颗粒剂对 SD 大鼠实验致心力衰竭的影响与作用机制。**方法:**实验分 3 大组, 实验组、安慰剂组和空白对照组。实验组和安慰剂组采用盐酸阿霉素致慢性心力衰竭的大鼠模型。实验组给予不同剂型的心衰宁汤剂 $3.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 心衰宁颗粒 $7.2, 3.6, 1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig, 1 次/d, 连续 15 d, 空白组及安慰剂组给予生理盐水 15 d, 给药完毕后, 压力传感器记录左心室血流动力学改变, 测定心脏系数等。**结果:**不同剂型的心衰宁制剂均能改善慢性心衰大鼠血流动力学各项指标。提高慢性心衰大鼠的左室内压 (LVSP), 降低左心室舒张末压 (LVEDP), 改善左室内压变化速率 $\pm dp/dt_{\max}$, 显著降低心脏系数; 且考察指标以心衰宁颗粒剂高剂量组最为明显。**结论:**心衰宁颗粒和汤剂均改善慢性心衰大鼠的血流动力学, 其机制可能与抗肌纤维化及逆转心肌肥厚有关。

[关键词] 心衰宁颗粒; 心衰宁汤剂; 盐酸阿霉素; 血液动力学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0169-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014130169

Hemodynamic Effects of Different Dosage Forms of Xinshuaining Granules

ZENG Zhen, ZHANG Yong-ping*

(Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the influence and mechanism of Xinshuaining granules and decoction in the treatment of experiment heart failure in rats. **Method:** Rats were divided into 3 groups, treatment group, placebo group and control group. The chronic heart failure (CHF) model was caused by doxorubicin hydrochloride. The treatment group was given Xinshuaining granules and decoction for 15 days, and the control group and placebo group were given physiological saline for 15 days. After administration, the hemodynamic changes were recorded. **Result:** The Xinshuaining granules and decoction improved cardiac hemodynamic parameters, including left ventricular systolic pressuer (LVSP), left ventricular end-diastolic pressuer (LVEDP), $\pm dp/dt_{\max}$, and significantly decreased cardiac coefficient. **Conclusion:** Xinshuaining granules and decoction can improve the cardiac hemodynamic parameter of CHF rats.

[Key words] Xinshuaining granules; Xinshuaining decoction; doxorubicin hydrochloride; hemodynamics

心力衰竭 (heart failure, HF) 是泛指心脏在有适量静脉血回流的情况下, 不能维持足够心排量, 以致组织灌注量减少, 以循环障碍为主的综合征, 是多种严重心脏疾病的最终转归^[1]。心衰宁是贵阳中医学院心内科名老中医张国伦教授和科室专家经过长期的临床积累, 运用中医中药辨证组合得到的具

有肯定疗效的, 用于治疗心力衰竭的经验方^[2-3]。目前尚无对该药心衰过程中的作用机制研究, 同时也缺乏有效剂型的药效比较, 因此采用了盐酸阿霉素致 SD 大鼠实验性心力衰竭的造模方法, 以血流动力学水平等为检测指标, 探讨比较心衰宁汤剂与开发的颗粒剂 3 个剂量组的作用效应。以解决汤剂

[收稿日期] 20140107(012)

[基金项目] 贵州省中药民族药炮制与制剂工程技术研究中心(黔科合重 G 字[2012]4001)号

[第一作者] 曾真, 硕士, 药师, 从事临床药学工作, Tel:0851-5929754, E-mail:29276297@qq.com

[通讯作者] *张永萍, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, 从事药物新制剂新技术与新剂型研究, Tel:0851-5652316, E-mail:gzzhyp@yahoo.com

在使用过程中存在易变质,有效期不长,携带不便等问题。

1 材料

1.1 药物与试剂 注射用盐酸阿霉素(ADR,深圳万乐药业有限公司,批号 1105E2),肝素钠注射液(天津生物化学制药有限公司,批号 20110506),注射用水(天津药业焦作有限公司,批号 11021131),25%乌拉坦;心衰宁汤剂和心衰宁颗粒均由黄芪、人参、附子(制)、丹参、益母草、红花、玉竹、炙甘草组成(实验室以水体制备,并以方中主药黄芪为指标性成分制备颗粒制剂),使用前将颗粒剂以适量蒸馏水溶解,配制至所需浓度。

1.2 仪器 BL-420F 生物机能实验系统,FT-100 生物张力传感器,Auy220 型电子天平分析天平(日本岛津)。

1.3 动物 清洁级健康 SD 大鼠,雄性,(250 ± 10)g,第三军医大学医药实验动物中心提供,合格证号 SCXK(渝)2007-0005,动物室温度(25 ± 2)℃,相对湿度 60% ± 2%。常规饲料饲养,自由饮水。

2 方法

2.1 分组 适应性饲养 1 周后,按照体质量将 72 只大鼠随机分为 6 组。①空白组:ip 生理盐水;②模型组:造模^[4-5]方法为将注射用 ADR 用注射用水配置成 2 mg·L⁻¹溶液,大鼠按 4 mg·kg⁻¹剂量 ip。每周 1 次,共 6 周,累计总量 24 mg·kg⁻¹。随机抽取几只 SD 造模大鼠测定血液动力学指标,结果判定造模成功。造模 6 周后,按以下剂量给药:①汤剂组给予心衰宁汤剂(3.60 g·kg⁻¹);②心衰宁颗粒高剂量组(7.20 g·kg⁻¹);③心衰宁颗粒中剂量组(3.60 g·kg⁻¹);④心衰宁颗粒低剂量组(1.80 g·kg⁻¹)。以上用药量按人/鼠等效剂量折算。每日均晨起给药,每日 1 次,共 15 d。空白组与模型组 ig 相同容积 10 mL·kg⁻¹的生理盐水。

2.2 观测指标

2.2.1 血流动力学指标测定 给药 6 周称得空白组和模型组大鼠体重后,予 25% 乌拉坦 1.25 g·kg⁻¹ ip,分离其右颈总动脉,采用特殊的塑料导管经颈总动脉插入左心室,其末端接压力换化器接 BL-420F 生物机械实验系统仪器,检测心率(HR)、平均动脉压(MBP)、左室收缩压(LVSP)、左室舒张压(LVDP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室内压变化速率(± dp/dt_{max})。

2.2.2 大鼠心脏系数测定 在血液动力学检查后

处死大鼠,消毒胸部皮肤后开胸,取出心脏,以 0.1 mol·L⁻¹(pH 7.4) PBS 洗涤残血,滤纸吸干,称重,计算各组大鼠心脏系数。

2.3 统计学处理 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 Excel 统计软件,组间比较用 *t* 检验,*P* < 0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 一般观察 在造模过程 72 只 SD 大鼠死亡 5 只,治疗前重新分组,各模型组均为 11 只,治疗过程中继续死亡 10 只,故实际观察到 57 只,其中正常组 12 只,模型组 8 只,汤剂组 9 只,颗粒高剂量组 10 只,中剂量组 9 只,低剂量组 9 只。

3.2 不同剂型的心衰宁制剂对 HF 大鼠的血流动力学影响 各组动物心率统计结果显示,各组间均不存在显著性差异,由此可说明 SD 大鼠在麻醉状态下心率稳定,实验数据具有可比性。

各组动物左心室收缩压统计结果显示,模型组左心室收缩压明显下降(与空白对照组比较,*P* < 0.01),说明模型组的收缩功能下降。心衰宁颗粒的高、中、低剂量组、汤剂组能明显改善收缩功能(与模型组比较,*P* < 0.01),由此可见剂型组对治疗该种模型导致的疾病有一定的治疗作用。而汤剂组与颗粒剂同剂量组间无统计学差异。见表 1。

各组动物左心室舒张末压(mmHg)统计结果显示,模型组左心室舒张末压明显增高(与空白对照组比较,*P* < 0.01),说明模型组的舒张功能下降;所有用药组均能明显改善 LVEDP 增高现象(与模型组比较,*P* < 0.01)。

各组动物左室内压上升最大速率(+ dp/dt_{max})统计结果显示,模型组均存在统计学差异(与空白对照组比较,*P* < 0.01);所有用药组均能够显著提高左室内压上升最大速率(与模型组比较,*P* < 0.01);心衰宁颗粒的高、中剂量组与汤剂组相比均存在统计学差异(与汤剂组比较,*P* < 0.01)。其中心衰宁制剂高、中剂量组能够完全改善左室内压上升最大速率。

各组动物左室内压下降最大速率(- dp/dt_{max})统计结果显示,模型组与空白对照组比较均存在统计学差异(与空白对照组比较 *P* < 0.01);所有用药组均能够显著提高左室内压下降最大速率(与模型组比较,*P* < 0.01)。其中心衰宁制剂高、中剂量组能够完全改善左室内压下降最大速率的下降,与空白对照组不存在统计学差异。见表 1。

表1 心衰宁制剂对心衰大鼠血液动力学指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	HR /次/min	LVSP /mmHg	LVEDP /mmHg	MBP /mmHg	+ dp/dt _{max} /mmHg·ms ⁻¹	- dp/dt _{max} /mmHg·ms ⁻¹
空白	-	299.8 ± 7.2	121.94 ± 1.55 ²⁾	15.73 ± 2.80 ²⁾	42.60 ± 2.25	4.23 ± 0.17 ²⁾	3.26 ± 0.17 ²⁾
模型	-	286.2 ± 30.0	106.38 ± 10.09 ¹⁾	19.33 ± 1.32 ¹⁾	32.35 ± 4.35	5.06 ± 0.84 ¹⁾	3.92 ± 0.51 ¹⁾
心衰宁汤剂	3.6	304.3 ± 2.1	117.49 ± 4.21 ²⁾	24.69 ± 4.86 ²⁾	62.18 ± 0.73	6.10 ± 0.42 ²⁾	5.14 ± 0.99 ²⁾
心衰宁颗粒	7.2	427.2 ± 4.0	119.43 ± 5.95 ²⁾	24.99 ± 4.57 ²⁾	24.86 ± 2.92	12.16 ± 1.07 ^{2,3)}	8.00 ± 1.07 ²⁾
	3.6	371.0 ± 3.0	115.10 ± 1.85 ²⁾	26.34 ± 3.70 ²⁾	60.92 ± 1.27	7.53 ± 1.16 ^{2,3)}	5.09 ± 0.68 ²⁾
	1.8	371.3 ± 11.0	117.91 ± 3.03 ²⁾	24.59 ± 4.37 ²⁾	36.96 ± 1.58	6.24 ± 0.28 ²⁾	5.01 ± 0.95 ²⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$;与汤剂组比较³⁾ $P < 0.05$,4) $P < 0.01$ (表2同)。

3.3 不同剂型的心衰宁制剂对 HF 大鼠心脏系数的影响 动物心脏系数统计结果模型组与空白对照组存在统计学差异($P < 0.01$);所有用药组均能够

显著降低心脏指数(与模型组比较, $P < 0.01$);心衰宁颗粒高、中剂量组优于汤剂组(与汤剂组比较, $P < 0.01$)。见表2。

表2 心衰宁制剂对 HF 大鼠心脏系数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	体重/kg	心脏质量/g	心脏系数/g·kg ⁻¹
空白	-	0.319 ± 0.043	1.122 ± 0.229	3.488 ± 0.309 ²⁾
模型	-	0.323 ± 0.045	1.004 ± 0.139	3.123 ± 0.09 ¹⁾
心衰宁汤剂	3.6	0.335 ± 0.048	0.916 ± 0.210	2.721 ± 0.365 ²⁾
心衰宁颗粒	7.2	0.278 ± 0.009	1.074 ± 0.178	3.873 ± 0.675 ^{2,3)}
	3.6	0.299 ± 0.025	1.057 ± 0.115	3.532 ± 0.356 ^{2,3)}
	1.8	0.317 ± 0.022	1.201 ± 0.242	3.773 ± 0.614 ²⁾

4 讨论

随着人类生活水平的提高,工作压力的增大,使得因各种原因造成的心力衰竭发病率和死亡率提高,严重威胁人类生存和生活质量。纠正心衰的关键在于益气、温阳,也是治疗心衰的主要措施。治疗心衰的重要环节是利尿消肿,通过利尿消肿可以减轻心脏的前负荷,有利于心衰的恢复。活血化瘀则应贯穿治疗的始终,以期扩张血管、改善微循环、降低主动脉阻抗、减轻肺淤血和增加心排血量,达到减轻心脏前后负荷的作用。

盐酸阿霉素有心肌毒性作用^[6],造模能够使模型组 ASP,ADP,LVSP 显著下降,LVEDP 明显升高, $\pm dp/dt_{max}$ 则显著减小,心室质量系数(心室质量/体重)较空白对照组显著增大。造模6周,使心肌和心功能慢性损害,造模方法简便,可行,造模成功率较高。但是经大量造模后发现,SD 大鼠会产生腹腔增大,经解剖发现出现大量腹部积水,导致这部分病理模型不能供实验用而剔除。该病理现象的产生需要进一步的研究。

心衰宁是经过长期的临床积累,通过中医中药辨证组合,用于治疗心力衰竭的经验方。方中以黄芪、红参补心肾之气为主,可改善衰竭心脏的收缩与舒张功能。通过采用盐酸阿霉素致 SD 大鼠实验性心力衰竭的造模方法,对心衰宁汤剂与颗粒剂3个

剂量的作用比较。结果表明,心衰宁汤剂组与心衰宁颗粒组均能改善左室血流动力学各项指标,提高 LVSP,降低 LVEDP,改善 $\pm dp/dt_{max}$,说明两种剂型具有增强心肌收缩力,改善衰竭心脏的收缩与舒张功能^[7],且实验结果显示心衰宁颗粒高剂量组最为明显。由此可初步判定药效可能不会因剂型的改变而受到影响。而主要作用机制和临床药效及毒副反应值得进一步深入研究探讨。

[参考文献]

- [1] 郑宗愕,陈国伟. 现代心脏内科学[M]. 2版. 长沙:湖南科技技术出版社,2002:723.
- [2] 张国伦. 难治性心力衰竭辨治举隅[J]. 甘肃中医学院学报,2000(1):39.
- [3] 王佳涛,王丹. 张国伦教授治疗慢性心力衰竭的辨证经验[J]. 陕西中医,2005,26(2):146.
- [4] 黄国钧,黄勤挽. 医药实验动物模型制作与应用[M]. 北京:化学工业出版社,2008.
- [5] 刘爱东,代娜,王秀华. 稳心颗粒对慢性心力衰竭大鼠血流动力学、血浆内皮素及心肌细胞结构的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2006,12(4):12.
- [6] 李玉玲,杨建业,唐俊明,等. 阿霉素诱导大鼠心衰模型不同方案的比较[J]. 中国比较医学杂志,2006,16(2):93.
- [7] 李云霞. 心肌力学和心肌收缩性能的评定[J]. 生理科学进展,1980,11(3):212.

[责任编辑 聂淑琴]