

## 芪红胶囊对心衰模型比格犬血流动力学及血氧含量的影响

郭浩<sup>1</sup>, 任建勋<sup>1</sup>, 李磊<sup>1</sup>, 刘建勋<sup>1\*</sup>, 王晓峰<sup>2</sup>, 任钧国<sup>1</sup>, 韩笑<sup>1</sup>, 金龙<sup>1</sup>, 史跃<sup>1</sup>, 马彦雷<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所中药药理北京市重点实验室, 北京 100091;

2. 新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐 830000)

**[摘要]** 目的:从血流动力学及血氧含量等相关指标的角度探讨芪红胶囊对戊巴比妥钠诱导心衰模型比格犬的治疗作用。方法:采用健康成年比格犬30只,随机分为6组,每组6只,分别为正常组,模型组,地高辛片组( $40\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),芪红胶囊高、中、低剂量组( $2.6, 1.3, 0.65\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),采用静脉泵注2%戊巴比妥钠的方法建立比格犬心衰模型,以左室内压上升最大速率降低70%作为模型成功的标准,后经十二指肠给予相应药物,用多道生理记录仪分别测量肢体标准II导联心电图、冠状动脉血流量、心输出量、左室内压、左室内压上升最大速率。罗氏血氧分析仪测定不同时间点动脉血氧含量、冠状静脉窦血氧含量,并计算心肌氧利用率。结果:比格犬在静脉泵注2%戊巴比妥钠15 min左右,开始出现明显心衰症状,主要表现为II导心电图PR间期增加,冠脉血流量、左室内压、心输出量、心搏出量、静脉血氧含量显著降低,而心肌氧利用率显著增高,与正常组比较有显著差异( $P<0.01$ ),为与模型组比较, $1.3\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 芪红胶囊在给药后60~120 min显著增加冠脉血流量( $P<0.05$ ),其最大增幅为36%, $2.6\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 芪红胶囊在给药后45~60 min心搏出量增加明显,最大增幅约16%,与模型组比较有显著差异( $P<0.05$ )。同时能够增加冠静脉窦血氧含量,提示心肌供氧量升高,氧利用率降低,芪红胶囊 $1.3\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组给药60 min后能显著增加左室内压上升最大速率( $P<0.05$ ),最大增幅约42%。结论:芪红胶囊能够同时增加冠脉血流量及静脉血氧含量,使得心肌养供应充分,氧的利用率降低,在此基础上,芪红胶囊才能进一步增加心输出量和改善心脏功能,从而发挥心衰保护的作用。

**[关键词]** 心力衰竭; 血流动力学; 芪红胶囊; 冠脉血流量; 血氧含量

**[中图分类号]** R2-0;R289;R514.6+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)20-0067-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20202043

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200814.1017.002.html>

**[网络出版日期]** 2020-8-14 14:15

## Effect of Qihong Capsule on Heart Hemodynamics and Myocardial Consumption of Oxygen in Heart Failure Model Beagle

GUO Hao<sup>1</sup>, REN Jian-xun<sup>1</sup>, LI Lei<sup>1</sup>, LIU Jian-xun<sup>1\*</sup>, WANG Xiao-feng<sup>2</sup>, REN Jun-guo<sup>1</sup>, HAN Xiao<sup>1</sup>, JIN Long<sup>1</sup>, SHI Yue<sup>1</sup>, MA Yan-lei<sup>1</sup>

(1. Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medical, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the therapeutic effect of Qihong capsule on pentobarbital sodium induced heart failure in beagle dogs. **Method:** Thirty healthy adult beagle dogs were randomly divided into 6 groups, 6 in each group. They were normal group, model group, digoxin tablet group ( $40\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), Qihong capsule high, medium and low dose groups ( $2.6, 1.3, 0.65\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). The heart failure model of beagle dogs was established by intravenous infusion of 2% pentobarbital sodium. The success standard of the model was that the maximum rate of rise of left ventricular pressure was reduced by 70%. The corresponding drugs were given

**[收稿日期]** 20191022(011)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81530099,81503292)

**[第一作者]** 郭浩,博士,助理研究员,从事中药心血管药理研究工作, Tel:010-62835604, E-mail:g0502g@163.com

**[通信作者]** \*刘建勋,博士,研究员,从事中医药研发工作, Tel:010-62835601, E-mail:liujx0324@sina.com

through duodenum. The II lead electrocardiogram, coronary blood flow, cardiac output, left ventricular pressure and maximum rate of left ventricular pressure rise were measured by multi-channel physiological recorder. The arterial oxygen content and coronary sinus oxygen content were measured by Roche blood oxygen analyzer at different time points, and the myocardial oxygen utilization rate was calculated. **Result:** After intravenous infusion of 2% pentobarbital sodium for about 15 minutes, beagle dogs began to show obvious symptoms of heart failure. The main manifestations were the increase of PR interval of II lead electrocardiogram, the decrease of coronary blood flow, left ventricular pressure, cardiac output, cardiac output, venous oxygen content, and the increase of myocardial oxygen utilization rate ( $P < 0.01$ ) compared with the model group, Qihong capsule significantly increased coronary blood flow at 60-120 min after treatment ( $P < 0.05$ ). The cardiac output of 2.6 g·kg<sup>-1</sup> Qihong capsule increased significantly at 45-60 min after treatment, with the maximum increase of about 16%, which was significantly different from that of model group ( $P < 0.05$ ). At the same time, it can increase the oxygen content of coronary sinus blood, which indicates that the myocardial oxygen supply is increased and the oxygen utilization rate is decreased. Qihong capsule 1.3 g·kg<sup>-1</sup> group significantly increased the maximum rate of left ventricular pressure rise ( $P < 0.05$ ), the maximum increase rate was about 42%. **Conclusion:** Qihong capsule can increase coronary blood flow and venous blood oxygen content at the same time, make myocardial nutrient supply sufficient, reduce oxygen utilization rate, on this basis, Qihong capsule can further increase cardiac output and improve cardiac function, so as to play a protective role in heart failure.

**[Key words]** heart failure; hemodynamics; Qihong capsule; coronary blood flow; myocardial consumption of oxygen

心力衰竭(以下简称心衰)是一个世界范围内的重大健康问题,预计未来15年内心衰的发病率将增长近50%,5年内的病死率仍然高达50%<sup>[1]</sup>。在原发性心脏病变影响下,心室容量、压力负荷过重,引起心肌收缩力下降,心排血量减少,重要组织、器官灌注不足,出现肺循环和体循环瘀血,病情反复发作、进行性发展,最终导致患者死亡,目前临床上尚缺乏彻底治愈或明显改善预后的治疗方法,患者的5年生存率处于较低水平<sup>[2]</sup>。因此迫切需要开发出新的治疗药物及方法,能够改善心衰患者的心功能指标,改善患者生活质量,延长生存期。

近年来从中医学角度探求心力衰竭的防治方法已成为临床研究的热点。中医药具有多靶点多成分的作用特点,可从不同角度改善患者心衰症状,如血压、心功能、能量代谢、尿量等<sup>[3-4]</sup>。中医学理论认为慢性心力衰竭属于“心悸”“怔忡”“心痹”“心水”等范畴,其基本病机为阴阳两虚、心脉瘀滞,治疗应以益气活血为主,根据辨证加以温阳、利水药物合用<sup>[5]</sup>。芪红胶囊为新疆医科大学附属中医医院心血管内科临床医生根据新疆地区慢性心力衰竭中医主要证型以气虚血瘀型为多见的特点,以黄芪、红景天、丹参、葶苈子、苦参等药物组方,以益气温阳,活血化痰,利水通络。经过提取工艺优选<sup>[6-7]</sup>,

初步药效学及临床研究发现,芪红胶囊结合西医基础治疗的方案可以改善慢性心力衰竭气虚血瘀证患者的临床症状<sup>[8-10]</sup>,提高患者的体能和生活质量,治疗心衰的临床疗效与芪苈强心胶囊相当<sup>[11-12]</sup>,此外在常规治疗基础上加用芪红胶囊治疗酒精性心肌病,可明显改善心电图指标,改善心功能,提高治疗效果,是一种切实可行的治疗方案<sup>[13]</sup>。在前期研究的基础上,本研究将建立戊巴比妥钠诱导比格犬急性心衰模型,重点考察芪红胶囊对心衰比格犬心电图、冠脉血流量、左室内压上升最大速率、血氧含量等血流动力学指标的影响,进一步为该药物治疗心衰提供科学依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 比格犬36只,雌雄各半,体质量(12.8±1.4) kg,由北京沙河通利试验动物养殖场提供,合格证号SCXK(京)2013-007。饲养于中国中医科学院西苑医院动物房普通级饲养间,实验中所有操作经过中国中医科学院西苑医院动物伦理委员会批准,伦理号2014XLC001-8。

**1.2 药物及试剂** 芪红胶囊浸膏粉由新疆维吾尔自治区中医医院提供,批号20141032,5 g/袋,每1 g浸膏粉相当于6.11 g生药;地高辛片(上海信谊药厂有限公司,批号020140605);0.9%氯化钠注射液(北

京双鹤药业股份有限公司,批号C201307315);肝素钠注射液(常州千红生化制药股份有限公司,批号130620);戊巴比妥钠(北京化学试剂公司,批号020402)。

**1.3 仪器** SC-3型电动人工呼吸机(上海医疗设备厂);RDB-1B型恒速蠕动泵(江苏省沙洲仪表仪器厂);OMNI S2型血氧分析仪(德国Roche公司);RM-6000型生理记录仪,MF-1100型电磁流量计(日本光电公司);MP-150型多导生理记录仪(美国Biopac公司);JCS0279型电子天平(加拿大Ohaus公司)。

## 2 方法

**2.1 分组及给药** 芪红胶囊临床用量为 $41.04 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ,实验用量根据临床用量参照人与比格犬体表面积折算系数计算<sup>[14]</sup>,芪红胶囊设置3个剂量梯度,分别为 $2.6, 1.3, 0.65 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,根据体质量将比格犬随机分为6组,为正常组,模型组,地高辛组( $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),芪红胶囊高、中、低剂量组( $2.6, 1.3, 0.65 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),每组6只。施腹部切口,剥离十二指肠,做插管准备,以备各给药组按所述剂量以 $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体积给予所试药物,正常组及模型组给予等体积蒸馏水。

**2.2 造模** 比格犬戊巴比妥钠( $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )静脉麻醉,气管插管,联接电动人工呼吸机;分离右侧股静脉,连接恒速蠕动泵,以备输入戊巴比妥钠;股静脉推注肝素注射液( $125 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ )进行肝素化,30 min后,记录各项指标,作为心衰前基础值,经蠕动泵恒速输入2%戊巴比妥钠,输入量为 $0.2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。以左室内压最大上升速率( $\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ )下降70%作为心力衰竭成功的标准<sup>[14-15]</sup>,达此值后调整戊巴比妥钠给入量为 $0.08 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,持续15 min。正常组不给予2%戊巴比妥钠,其余操作同模型组。

## 2.3 检测方法

**2.3.1 生理记录仪检测比格犬心电图、血压、心率、左室内压变化速率最大值** 分别于要前及药后15,30,60,120,180 min记录各项观测指标。分离右侧股动脉插管,测量动脉血压。左心室尖部插管,连接压力换能器(MPU-0.5A),经载波放大器(AP-601G)测定左室内压峰值,经直流放大器(AD-601G)放大10倍,测定左室舒张末期压,将上述载波放大器(AP-601G)输出信号经微分器(ED-601G)测定左心室 $\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ ;用心率计(AT-601G)测定心率并描记变化曲线;以心电放大器(AC-601G)记录标准II导心电图(ECG),根据心电R波峰判断心室开始收缩的起点至 $\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 的间

隔时间( $\text{R}-\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ );在左心室表面纵向放置心肌张力换能器(TG-12T),经载波放大器(AP-601G)测量左室心肌收缩力(LVMCF)。

**2.3.2 电磁流量计监测比格犬心输出量及冠脉血流量** 左侧第4肋间开胸,暴露心脏,剪开心包,做心包床,分离主动脉及冠状动脉,放置电磁流量计探头,测量给药前及药后15,30,60,120,180 min各时间点的心输出量及冠脉血流量。

**2.3.3 血氧分析仪检测比格犬动静脉血氧含量** 于颈静脉及股动脉防治留置针,分别于给药前及药后15,30,60,120,180 min抽血5 mL,即刻打入血氧分析仪测量动静脉血氧含量,并计算氧利用率。

**2.4 统计学分析** 采用SPSS 16.0软件进行统计分析,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,将各项观测指标及推导参数进行统计学处理,以不同观察时间的实测值进行给药前后自身比较,其变化率进行组间比较,以 $t$ 检验判断其显著性, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对比格犬标准II导心电图的影响** 与正常组比较,模型犬在心衰即刻及给药后15~180 min的II导心电图PR间期变化率显著增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与模型组比较,芪红胶囊高剂量组在给药后60 min可明显缩短PR间期( $P < 0.05$ ),同时在给药后120 min明显缩短QRS间期( $P < 0.05$ )。见表1,2。

**3.2 对比格犬冠脉血流量的影响** 与正常组比较,模型组冠脉血流量变化率显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与模型组比较,地高辛组冠脉血流量显著增加( $P < 0.05$ ),芪红胶囊亦有此作用,芪红胶囊高剂量组在给药后120 min显著增加冠脉血流量,芪红胶囊中剂量组在给药后60~120 min同样能显著增加冠脉血流量,与模型组比较,差异有统计学意义,其最大增幅为36%( $P < 0.05$ )。芪红胶囊大剂量组给药后亦有降低冠脉阻力的作用趋势,但未见显著差异。见表3。

**3.3 对比格犬左室内压、左室 $\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 的影响** 与正常组比较,模型组比格犬左室内压、左室 $\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,地高辛给药后30 min能明显增加左室内压及 $\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ ( $P < 0.05$ ),同样芪红胶囊中剂量组给药后60~180 min能明显增加左室内压( $P < 0.05$ ),最大增幅约44%,芪红胶囊中剂量组给药后60 min能明显增加 $\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ ( $P < 0.05$ ),最大增幅约42%。见表4,5。

表1 芪红胶囊对比格犬II导心电图PR间期变化率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	心衰即刻	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
正常	-	-	100.73±1.30	101.53±1.41	100.02±3.76	103.42±2.79	103.46±4.96
模型	-	131.52±17.67 <sup>2)</sup>	132.86±15.8 <sup>2)</sup>	132.20±15.27 <sup>2)</sup>	127.29±14.87 <sup>2)</sup>	125.41±12.87 <sup>2)</sup>	129.02±11.06 <sup>2)</sup>
地高辛	4×10 <sup>-5</sup>	133.96±12.32	128.64±15.63	122.92±18.41	117.68±17.05	118.75±14.74	120.16±16.65
芪红胶囊	2.6	130.01±11.71	134.62±11.95	132.13±13.29	111.68±6.79 <sup>3)</sup>	110.82±9.79	113.45±7.08
	1.3	146.18±21.43	146.17±25.02	129.46±18.11	122.18±18.45	123.32±18.92	126.23±19.25
	0.65	131.78±7.91	131.44±5.66	129.48±4.60	120.74±9.44	122.78±11.19	125.08±11.87

注:与正常组比较<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01;与模型组比较<sup>3)</sup>P<0.05,<sup>4)</sup>P<0.01(表2~9同)。

表2 芪红胶囊对比格犬II导心电图QRS间期变化率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	心衰即刻	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
正常	-	-	99.68±1.76	101.54±2.43	100.50±2.73	101.13±2.77	100.82±2.28
模型	-	105.35±7.48	105.66±6.77	103.33±5.35	104.99±8.16	104.81±4.96	105.73±7.12
地高辛	4×10 <sup>-5</sup>	104.97±6.15	102.65±5.44	104.23±6.78	103.49±7.54	104.34±7.87	101.53±7.99
芪红胶囊	2.6	99.70±2.02	101.52±2.22	99.63±1.67	100.44±3.44	98.63±2.81 <sup>3)</sup>	100.44±2.43
	1.3	101.19±5.12	101.44±5.15	101.15±6.22	99.63±2.95	99.74±4.48	101.04±3.84
	0.65	101.78±0.88	99.63±0.91	100.33±3.13	100.33±1.63	100.07±1.89	100.70±1.09

表3 芪红胶囊对比格犬冠脉血流量变化率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	心衰即刻	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
正常	-	-	95.89±6.98	92.19±6.63	90.72±12.30	95.31±14.05	93.86±16.47
模型	-	36.74±12.76 <sup>2)</sup>	47.54±10.74 <sup>2)</sup>	54.44±11.60 <sup>2)</sup>	61.93±12.11 <sup>2)</sup>	63.82±15.19 <sup>2)</sup>	60.72±15.24 <sup>2)</sup>
地高辛	4×10 <sup>-5</sup>	43.86±11.77	72.72±29.37	89.17±26.33 <sup>3)</sup>	88.13±20.92 <sup>3)</sup>	85.94±14.58 <sup>3)</sup>	87.54±22.30
芪红胶囊	2.6	41.67±5.95	36.82±18.41	48.40±5.49	70.47±4.85	83.61±15.58 <sup>3)</sup>	75.79±17.27
	1.3	35.15±5.84	47.61±6.36	65.67±15.15	79.35±10.42 <sup>3)</sup>	86.76±19.14 <sup>3)</sup>	98.30±19.03
	0.65	40.63±7.77	52.37±5.34	61.41±10.68	74.74±12.15	79.12±16.28	79.55±17.66

表4 芪红胶囊对比格犬左室内压变化率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	心衰即刻	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
正常	-	-	100.83±4.58	96.51±4.16	99.21±4.97	98.26±6.76	95.28±6.85
模型	-	48.99±25.56 <sup>2)</sup>	55.48±24.91 <sup>2)</sup>	62.62±28.43 <sup>2)</sup>	69.41±26.00 <sup>2)</sup>	70.89±20.64 <sup>2)</sup>	59.33±32.24 <sup>2)</sup>
地高辛	4×10 <sup>-5</sup>	38.59±6.77	64.69±21.14	78.43±25.43 <sup>3)</sup>	76.03±15.95	75.40±15.49	79.86±18.43
芪红胶囊	2.6	41.39±3.78	51.38±5.04	54.67±4.17	68.09±8.60	80.22±11.76	79.23±12.31
	1.3	37.36±5.24	51.22±11.95	63.65±15.10	78.16±13.88 <sup>3)</sup>	81.28±16.55 <sup>3)</sup>	85.43±20.09 <sup>3)</sup>
	0.65	43.78±7.08	51.64±5.62	58.83±11.48	71.17±12.72	81.75±10.60	84.08±10.00

3.4 对犬心输出量、心搏出量的影响 与正常组比较,模型组比格犬心输出量、心搏出量显著降低(P<0.01);与模型组比较,地高辛给药后能明显增加心输出量和心搏出量(P<0.05,P<0.01)。芪红胶囊给药后亦有增加心输出量的作用,其中高剂量和中剂

量组给药后 15 min 心输出量开始增加,给药后 60 min 增至最大(P<0.05,P<0.01),低剂量组给药后见心输出量小幅度增加,但与模型组比较差异无统计学意义。见表6。

与模型组比较,芪红胶囊给药后心搏出量增

表5 芪红胶囊对比格犬左室内压最大上升速率( $dp/dt_{max}$ )变化率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	心衰即刻	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
正常	-	-	98.78±4.69	95.23±5.64	97.09±4.61	98.66±4.60	97.35±5.30
模型	-	31.68±7.85 <sup>2)</sup>	38.67±10.44 <sup>2)</sup>	46.44±18.77 <sup>2)</sup>	57.32±22.58 <sup>2)</sup>	65.72±23.47 <sup>2)</sup>	64.60±22.93 <sup>2)</sup>
地高辛	$4\times 10^{-5}$	29.34±5.79	60.82±28.92	79.13±33.76 <sup>3)</sup>	76.45±17.00	70.59±23.33	72.96±24.92
芪红胶囊	2.6	33.42±6.24	43.18±7.36	47.69±4.17	68.74±10.46	84.37±12.31	82.57±13.15
	1.3	31.06±6.73	45.18±10.77	61.80±13.94	81.50±12.51 <sup>3)</sup>	80.37±17.76	78.64±20.01
	0.65	34.23±5.38	43.28±4.33	51.98±11.53	67.47±17.13	75.45±14.66	75.77±10.93

加,其中高剂量组给药后 15 min 心搏出量开始增加,在给药后 45~60 min 见最大增幅约 16%,给药后 30~90 min 与模型组比较有显著差异( $P<0.05, P<$

0.01)。芪红胶囊中剂量组给药后 15~90 min 心搏出量明显增加,差异具有统计学意义( $P<0.05, P<0.01$ )。见表 7。

表6 芪红胶囊对比格犬心输出量变化率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	心衰即刻	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
正常	-	-	98.78±4.69	95.23±5.64	97.09±4.61	98.66±4.60	97.35±5.30
模型	-	38.27±14.93 <sup>2)</sup>	46.13±18.02 <sup>2)</sup>	54.99±20.32 <sup>2)</sup>	64.64±24.34 <sup>2)</sup>	65.22±18.06 <sup>2)</sup>	59.10±19.50 <sup>2)</sup>
地高辛	$4\times 10^{-5}$	47.79±13.65	80.98±32.62 <sup>3)</sup>	93.21±29.25 <sup>3)</sup>	92.85±25.71	77.98±28.30	75.32±23.35
芪红胶囊	2.6	57.04±2.43 <sup>3)</sup>	72.76±7.81 <sup>4)</sup>	81.02±5.37 <sup>3)</sup>	101.78±13.06 <sup>4)</sup>	97.08±17.38 <sup>3)</sup>	84.00±19.78
	1.3	47.42±11.57	67.63±7.57 <sup>3)</sup>	82.89±10.96 <sup>3)</sup>	101.56±8.38 <sup>4)</sup>	91.37±14.46 <sup>3)</sup>	85.49±16.80
	0.65	51.99±11.64	57.64±10.61	68.02±13.85	79.19±17.36	77.19±14.19	73.41±11.29

表7 芪红胶囊对比格犬心搏出量变化率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	心衰即刻	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
正常	-	-	100.04±5.47	96.87±7.98	97.47±4.81	102.05±4.42	100.28±6.96
模型	-	56.59±21.70 <sup>2)</sup>	69.95±24.70 <sup>2)</sup>	81.52±28.43 <sup>2)</sup>	91.10±30.93 <sup>2)</sup>	93.08±24.24 <sup>2)</sup>	85.80±23.01 <sup>2)</sup>
地高辛	$4\times 10^{-5}$	69.76±19.75	108.64±26.63 <sup>3)</sup>	117.77±15.76 <sup>3)</sup>	109.59±19.31	93.22±23.22	93.57±18.26
芪红胶囊	2.6	79.28±5.18	106.24±13.27 <sup>4)</sup>	115.43±13.07 <sup>3)</sup>	122.37±22.11	114.65±25.61	102.14±30.31
	1.3	73.10±21.96	100.28±15.19 <sup>3)</sup>	106.47±5.20	119.52±4.81 <sup>3)</sup>	108.79±20.42	106.13±19.40
	0.65	76.38±26.79	83.40±22.51	94.26±21.59	102.66±21.83	101.87±22.43	98.68±24.06

3.5 对比格犬静脉血氧含量、心肌氧利用率的影响 与正常组比较,模型组比格犬静脉血氧含量显著降低,而心肌氧利用率显著增高( $P<0.01$ );与模型组比较,芪红胶囊高剂量组给药后 15 min 可明显增加冠状静脉窦血氧含量( $P<0.05$ ),见表 8。芪红胶囊给药后可见心肌氧利用率降低,其中高剂量组给药后 15 min 降低最为明显( $P<0.05$ ),见表 9。

#### 4 讨论

临床慢性心衰患者以本虚标实多见,其基本病机是气虚血瘀,主要是心气虚,导致无力鼓动,终致血行瘀滞,给患者带来极大痛苦,在临床治疗中,建议以益气活血为主,如辨证使用益气活血的中药及

中成药<sup>[16]</sup>。研究表明气虚血瘀和心功能的受损程度密切相关,与微循环异常、血液流变学的变化相关。心脏血流动力学是临床观察心脏病患者的重要指,因此通过对动物心脏泵血功能、冠脉循环及心肌耗氧量等血流动力学指标的考察,来评价药物的疗效及作用机制是研究心血管系统药物的有效方法<sup>[17]</sup>。

芪红胶囊是新疆医科大学附属中医医院王晓峰教授及所在的心血管专科基于以上临床特征研发的中药复方,方中黄芪为君,红景天、桂枝为臣,丹参、泽泻、葶苈子等为佐,诸药合用,补气以治其本,通瘀、化痰、利水以治其标,通补兼施,补而不

表8 芪红胶囊对比格犬静脉血氧含量变化率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

**Table 8 Effect of Qihong capsule on rate of venous sinus oxygen content change in beagle dogs( $\bar{x}\pm s, n=6$ )** %

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	心衰即刻	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
正常	-	-	102.80±5.76	104.18±9.52	99.62±6.85	95.49±8.11	94.77±9.50
模型	-	58.19±17.5 <sup>2)</sup>	54.48±16.99 <sup>2)</sup>	68.40±20.97 <sup>2)</sup>	88.42±28.37 <sup>2)</sup>	93.48±26.50 <sup>2)</sup>	91.11±25.31 <sup>2)</sup>
地高辛	4×10 <sup>-5</sup>	49.51±11.66	64.50±23.00	86.98±28.25	94.34±15.63	90.05±11.44	82.19±11.43
芪红胶囊	2.6	48.16±15.30	73.97±8.53 <sup>3)</sup>	84.81±13.22	100.20±19.89	106.03±24.90	109.02±27.05
	1.3	56.14±10.65	66.46±14.73	82.28±23.87	100.21±26.90	106.00±19.22	101.21±28.87
	0.65	58.15±17.09	61.02±10.55	72.34±14.68	83.12±24.00	92.92±20.26	91.11±21.45

表9 芪红胶囊对比格犬心肌氧利用率变化率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

**Table 9 Effect of Qihong capsule on rate of myocardial oxygen consumption change in beagle dogs( $\bar{x}\pm s, n=6$ )** %

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	心衰即刻	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
正常	-	-	89.60±17.58	90.16±20.83	114.41±29.23	114.82±21.83	111.53±20.51
模型	-	204.14±45.33 <sup>2)</sup>	203.52±64.91 <sup>2)</sup>	179.98±68.10 <sup>2)</sup>	134.15±78.72	125.97±72.75	124.80±76.46
地高辛	4×10 <sup>-5</sup>	239.81±97.96	183.14±97.07	132.30±80.78	119.57±48.97	122.89±33.35	155.65±51.03
芪红胶囊	2.6	202.35±43.39	131.69±16.10 <sup>3)</sup>	113.69±31.29	76.22±24.22	80.68±25.86	84.10±36.02
	1.3	231.75±53.62	186.11±57.32	135.46±50.40	116.23±95.36	89.11±52.40	108.97±59.26
	0.65	286.09±96.13	261.07±101.1	228.04±132.67	194.79±132.08	155.54±91.25	165.08±104.10

滞,痛瘀化痰而不耗气,标本兼顾。共奏益气温阳,活血化痰,利水通络之功效主治心衰气虚血瘀证。临床研究发现芪红胶囊能够降低心衰患者血清N-末端脑钠肽前体含量,降低NYHA心功能分级, Lee氏积分,改善心衰患者的临床症状,改善心功能,其治疗疗效与芪蒯强心胶囊相当<sup>[11]</sup>。心功能降低导致心脏供血不足,中医表现为气虚症状,与患者体能,活动耐量直接相关,临床研究发现芪红胶囊能增加心衰患者6 min步行试验的距离,促进心衰患者体能恢复<sup>[11]</sup>,是提高心衰患者活动耐量的有效方案,能够降低心衰患者中医证候积分,改善心衰患者症状及体征。本研究发现地高辛对冠脉血流量、左室内压和左室内压最大上升速率的作用在给药后30 min显效,而芪红胶囊在给药后60 min显效,比较发现芪红胶囊对左室内压和左室内压最大上升速率的作用较地高辛更持久。同时芪红胶囊对比格犬血氧含量及心肌氧利用率在给药后15 min显效,同时对心输出量及心搏出量亦有增强的作用,与地高辛组作用相同。综合以上结果分析芪红胶囊在增加冠脉血流量的同时,冠静脉窦血氧含量亦明显增加,表明心肌供血充足,心肌氧利用率下降,进一步缓解心脏负荷,改善心脏功能,该结果与临床结果相符合。

采用与临床一致的检测方法对实验动物进行观察,获取的实验结果对临床具有更好的指导意

义。本研究通过观察芪红胶囊对心衰比格犬血流动力学指标的影响,来评价该药物是否具有治疗心衰的作用,结果表明芪红胶囊具有很好的改善心脏功能,与临床结果一致,对于了解药物的作用特点及机制具有很好的指导意义。

综上所述,本研究证实了芪红胶囊通过改善心衰比格犬的血流动力学指标及血氧含量,发挥益气活血通络的作用,为该药物的临床应用提供了实验室依据,具有良好的新药开发前景。

[参考文献]

[1] ABI-SAMRA F, GUTTERMAN D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(6):645-660.

[2] 王荣辉,曾广权,谢统辉,等. 美托洛尔治疗慢性心力衰竭的5年远期随访资料分析[J]. 中国实用医药, 2018, 13(15):8-10.

[3] 王臻,李洁白,董昕,等. 补阳还五汤对舒张性心衰大鼠心肌线粒体能量代谢及AMPK/PPAR $\alpha$ 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9):12-17.

[4] 张国顺,白义萍,王小兰,等. 葶苈子抗心衰有效组分筛选及其作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4):118-125.

[5] 王倩,姚耿圳,潘光明,等. 基于数据挖掘的慢性心力衰竭气虚血瘀证用药规律分析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1):182-186.

- [6] 刘兆龙, 聂继红, 张艳君. 芪红胶囊水提工艺研究[J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(20): 28-29, 32.
- [7] 刘兆龙, 聂继红, 夏昌隆. 芪红胶囊醇提工艺的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2009, 32(12): 1696-1697.
- [8] 宋晓东, 嵇波, 刘玉清. 芪红胶囊对柯萨奇病毒引起细胞凋亡的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(6): 511-515.
- [9] 王仑, 宋晓东, 嵇波, 等. 芪红胶囊对病毒性心肌炎小鼠的保护作用[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(2): 56-59.
- [10] 宋晓东, 辛颖, 刘哲, 等. 芪红胶囊通过免疫调节治疗病毒性心肌炎小鼠[J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(2): 85-89.
- [11] 阿热依·贾尔肯. 芪红胶囊治疗慢性心力衰竭气虚血瘀证的临床疗效观察[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.
- [12] 仝森, 范辉, 高玉, 等. 心脉隆注射液联合芪红胶囊治疗难治性心力衰竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(16): 1825-1828.
- [13] 曹雪琴. 芪红胶囊佐治酒精性心肌病的临床疗效评价[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2016, 4(32): 49.
- [14] 徐淑云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1861-1863.
- [15] 卢志强, 张艳军, 庄朋伟, 等. 附子对急性心力衰竭大鼠血流动力学影响及其机制研究[J]. 中草药, 2015, 46(21): 3223-3227.
- [16] 冉亚军, 陈继红, 王晓峰. 芪红散治疗心衰经验[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 340-342.
- [17] 李磊, 刘建勋, 任建勋, 等. 祛瘀化痰通脉颗粒对比格犬心脏血流动力学及心肌耗氧量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9): 90-98.

[责任编辑 孙丛丛]