

破格救心汤改善心梗后心衰大鼠心功能的作用

李焕彬¹, 陈铿¹, 陈法桂^{2*}, 陈粉娜²

(1. 广州中医药大学第三临床医学院, 广州 510405;

2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405)

【摘要】 目的:研究破格救心汤对心梗后心力衰竭(HF)大鼠心功能的影响及其作用机制。方法:采用阿霉素诱导法复制 HF 大鼠模型,随机分为模型组、破格救心汤高、低剂量组(18.66,9.33 g·kg⁻¹)和福辛普利钠组(4.67 mg·kg⁻¹),同时设立空白对照组。连续灌胃给药 28 d。心脏超声评价各组大鼠心功能,放射免疫法测定各组大鼠血浆中的醛固酮(ALD)和血管紧张素 II(Ang II),并进行心肌病理学检测。结果:与空白对照组比较,模型组左室舒张末内径(LVEDd)和左室收缩末内径(LVEDs)明显增大($P < 0.05$),射血分数(EF)明显下降($P < 0.05$);与模型组比较,破格救心汤高、低剂量组均能提高 HF 大鼠的 EF,同时能有效改善大鼠心功能并缩短 LVEDd 和 LVEDs。模型组大鼠血浆中的 ALD 和 Ang II 明显高于空白对照组($P < 0.05$);破格救心汤高、低剂量组和福辛普利钠组均能下调 HF 大鼠血浆中的 ALD 和 Ang II 浓度($P < 0.05$)。模型组心肌病理学提示心肌纤维排列紊乱,染色深浅不均,可见断裂及分带现象,部分肌纤维相互分离;破格救心汤高、低剂量组和福辛普利钠组均提示心肌纤维断裂现象明显减轻。结论:破格救心汤能缩短 HF 大鼠的 LVEDd 和 LVEDs,逆转心肌重构,从而改善心功能,其机制可能与降低 HF 大鼠血浆中肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的活化水平特别是 ALD 和 Ang II 水平,改善心脏后负荷有关。

【关键词】 破格救心汤; 心衰; 心功能; 醛固酮; 血管紧张素 II

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2013)01-0280-04

【收稿日期】 20120709(006)

【基金项目】 2011 年广东省大学生创新实验项目(1057211032);广州中医药大学第一临床医学院 2011 年学生科技创新研究项目(yyyx1008)

【第一作者】 李焕彬,本科生,从事中医学专业相关研究,Tel:15017592549,E-mail:15017592549@163.com

【通讯作者】 * 陈法桂,本科生,从事中西医临床专业相关研究,Tel:15915731593,E-mail:cfgtem@gmail.com

- [2] 孙文亮,郭洪英,陈景丽,等.复荣通脉胶囊治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J].中国中医药信息杂志,2010,17(3):80.
- [3] 徐淑云,卞如濂,陈修.药理实验方法[M].人民卫生出版社,2005:202.
- [4] Aggarwal M, Singh J, Sood S, et al. Effects of lisinopril on streptozotocin-induced diabetic neuropathy in rats [J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2001, 23(3):131.
- [5] 韩丽萍,于德民,谢云.糖尿病大鼠周围神经功能及结构的改变及意义[J].中国医师杂志,2008,10(9):1203.
- [6] 杨晏清,邹春颖,杨晓玉.神经生长因子治疗糖尿病周围神经病的临床及电生理观察[J].黑龙江医药科学,2005,28(6):57.
- [7] 张玉波,伍亚民,刘磊,等.NGF 促再生周围神经中血管生成及其机制研究[J].脑与神经疾病杂志,2007,15(6):401.
- [8] Emanueli C, Salis M B, Pinna A, et al. Nerve growth factor promotes angiogenesis and arteriogenesis and arteriogenesis in ischemic hindlimbs [J]. Circulation, 2002,106(17):2257.
- [9] 王佳,刘铜华.中药糖痹康对糖尿病大鼠血清神经性因子及坐骨神经神经性因子基因表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(6):160.
- [10] 吴群励,梁晓春.中药复方干预治疗糖尿病周围神经病变的实验研究进展[J].中国中药杂志,2007,32(9):775.

[责任编辑 李玉洁]

Study on Effect of Poge Jiuxin Decoction on Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats

LI Huan-bin¹, CHEN Keng¹, CHEN Fa-gui^{2*}, CHEN Fen-na²

(1. Third Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect and possible mechanism of Poge Jiuxin decoction (PGJXD) on heart failure (HF) after infarction induced by Yang weak and body fluid flood syndrome in rats. **Method:** Rat model of HF was induced by adriamycin. The model-established rats were randomized into model group, PGJXD high-dosage group (18.66 g·kg⁻¹), low-dosage group (9.33 g·kg⁻¹) and the fosiopril sodium group (4.67 mg·kg⁻¹). A blank control group was also set up. Drugs were given by continuous intragastric administration for 28 days. Then cardiac function of each group was evaluated by echocardiography, plasma aldosterone (ALD) and angiotensin II (Ang II) levels were also examined by radioimmunoassay (RIA) in all groups, and myocardial pathology biopsy was carried out. **Result:** Compared with the blank group, the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) and left ventricular end-systolic diameter (LVEDs) of model group increased significantly ($P < 0.05$), ejection fraction (EF) decreased significantly ($P < 0.05$). After given the high-dose and middle-dose of PGJXD and the fosiopril sodium, EF and cardiac function were improved. Moreover, PGJXD could effectively shorten the LVEDd and LVEDs, and fosiopril sodium did not work. RIA results showed that ALD and Ang II in plasma of model group was significantly higher than those in blank group ($P < 0.05$); the high-dose and middle-dose of PGJXD and the fosiopril sodium could down-regulate the plasma ALD and Ang II ($P < 0.05$). In the models, myocardial pathology investigation suggested myocardial fibers derangement, with visible dyeing depth, fracture and zoning, part of the muscle fibers were separated from each other. Compared with the model group, the high-dose and middle-dose of PGJXD and the fosiopril sodium showed obvious reduced myocardial fiber breakage. **Conclusion:** PGJXD can shorten the LVEDd and LVEDs, and thus reverse myocardial remodeling and strength the cardiac function. The mechanism may be related to decrease in plasma ALD and Ang II and reduce in renin-angiotensinrenin-angiotensinaldosterone system (RAAS) activity thus to improve cardiac afterload in HF Rats.

[Key words] Poge Jiuxin decoction; heart failure; cardiac function; aldosterone; angiotensin II

心力衰竭(HF)是心血管疾病的严重阶段,死亡率高。李可老中医自创破格救心汤成功地治愈了千余例心衰重症^[1],具有确切疗效,但作用机制目前尚未明确。本实验研究破格救心汤对HF大鼠心功能和血浆中醛固酮(ALD)和血管紧张素II(Ang II)水平的影响,并检测心肌病理学切片以佐证,探讨其对HF大鼠心功能的改善及其可能的作用机制。

1 材料

1.1 动物 健康雄性8周龄清洁级SD大鼠60只,体重180~200g,由广州中医药大学实验动物中心提供,动物许可证号SCXK(粤)2008-0020。

1.2 药物 破格救心汤:附子150g、干姜60g、炙

甘草60g、山茱萸120g、生龙骨、生牡蛎各30g、活磁石粉30g、高丽参30g(另煎)、麝香0.5g(冲),由广州中医药大学制剂室制成颗粒;福辛普利钠片,中美上海施贵宝制药有限公司,批号H19980199。

1.3 试剂 盐酸阿霉素, Cusabio Biote CH CO., LTD, 批号702012;注射用水,四川科伦药业股份有限公司,批号M11031617;大鼠ALD和Ang II放射免疫试剂盒(批号分别为APE533R和APE542R),上海百瑞生物科技有限公司,

1.4 仪器 CARDIMAX FX-2111型心电图机(北京福田电子医疗仪器有限公司);Agilent Sonos5500型心脏彩超仪(美国惠普公司);S12型高频超声探

头(美国 Agilent 公司);Multifuge 11R 型台式高速冷冻离心机(Thermo Heraeus);DG5033A 型酶标仪(南京华东电子集团医疗装备有限责任公司)。

2 方法

2.1 HF 大鼠模型的复制 采用李玉玲等^[2]建立的阿霉素诱导 HF 大鼠模型造模法,将注射用的盐酸阿霉素,用注射用水配制成 $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 溶液,按 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重,即 $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射 SD 大鼠,每周 1 次,共 6 周,累积总量 $24 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重。6 周后大鼠心电图显示 ST 段抬高和左室射血分数(LVEF) $< 50\%$,则 HF 造模成功^[3]。造模时,空白对照组按 $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重腹腔注射用水,每周 1 次,共 6 周,累积总量 $24 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重。

2.2 分组及给药 大鼠在适应性喂养 1 周后,将造模成功的 40 只大鼠随机分为模型组、破格救心汤高、低剂量组 ($18.66, 9.33 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和福辛普利钠组 ($4.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),每组 10 只;另随机选取未造模的 10 只大鼠作为空白对照组。造模成功后第 2 d 开始以水溶方式灌胃给药,体积为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,模型组和空白对照组给予同体积纯净水,连续给药 28 d。

2.3 大鼠心功能检测 经彩色超声多普勒心动图,测定左室舒张末内径(LVEDd),左室收缩末内径

(LVEDs)和射血分数(EF)。

2.4 血浆中 ALD 和 Ang II 测定 经腹主动脉采血,全血样本于室温放置 2 h 后 $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存。采用放射免疫法测定血浆中 ALD 和 Ang II 浓度。

2.5 心肌病理学观察 实验结束后处死动物,心脏标本由广州中医药大学第一附属医院病理检验科进行相应处理,制作病理切片,进行观察。

2.6 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计学处理。数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠心功能水平比较 与空白对照组比较,模型组 LVEDd 和 LVEDs 明显增大($P < 0.05$),EF 明显下降($P < 0.05$);破格救心汤高、低剂量组均能提高 HF 大鼠的 EF($P < 0.05$),同时能有效改善大鼠心功能并缩短 LVEDd 和 LVEDs($P < 0.05$);福辛普利钠组仅能改善 HF 大鼠的 EF 值,对 LVEDd 和 LVEDs 作用不明显,差异无统计学意义。说明破格救心汤改善 HF 大鼠心功能的作用优于福辛普利钠。见表 1。

表 1 破格救心汤对大鼠心功能水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	LVEDd/cm	LVEDs/cm	EF/%
空白对照	-	$0.67 \pm 0.13^{2)}$	$0.28 \pm 0.10^{2)}$	$76.09 \pm 4.23^{2)}$
模型	-	$1.04 \pm 0.12^{1)}$	$0.75 \pm 0.13^{1)}$	$36.65 \pm 5.74^{1)}$
破格救心汤	18.66	$0.72 \pm 0.18^{2)}$	$0.45 \pm 0.11^{2)}$	$59.21 \pm 1.37^{2)}$
	9.33	$0.88 \pm 0.11^{2)}$	$0.62 \pm 0.10^{2)}$	$57.13 \pm 1.63^{2)}$
福辛普利钠	4.67×10^{-3}	0.92 ± 0.15	0.74 ± 0.14	$49.52 \pm 2.43^{2)}$

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

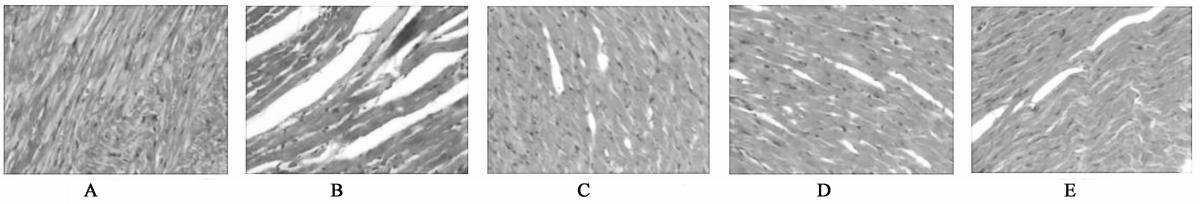
3.2 各组大鼠血浆中 ALD 和 AngII 浓度比较 与空白对照组比较,模型组大鼠血浆中 ALD 和 AngII 明显上升($P < 0.05$);破格救心汤高、低剂量组和福辛普利钠组均能下调 ALD 和 AngII 浓度($P < 0.05$),且组间无统计学差异,说明破格救心汤能抑制 RAAS 的激活,其程度与福辛普利钠相当。见表 2。

3.3 各组大鼠心肌病理学观察 空白对照组心肌病理学提示心室壁各层结构完整,心肌纤维排列整齐,胞浆纹理清晰。模型组提示心肌纤维排列紊乱,染色深浅不均,可见断裂及分带现象,部分肌纤维相互分离;与模型组比较,破格救心汤高、低剂量组和福辛普利钠组均提示心肌纤维断裂现象明显减轻,

表 2 破格救心汤对大鼠血浆中 ALD 和 Ang II 浓度的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	ALD/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	Ang II/ $\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$
空白对照	-	$237.12 \pm 17.35^{2)}$	$159.44 \pm 18.42^{2)}$
模型	-	$371.58 \pm 39.25^{1)}$	$232.18 \pm 16.33^{1)}$
破格救心汤	18.66	$268.19 \pm 19.28^{2)}$	$164.23 \pm 21.34^{2)}$
	9.33	$276.81 \pm 25.63^{2)}$	$169.41 \pm 27.53^{2)}$
福辛普利钠	4.67×10^{-3}	$271.47 \pm 28.96^{2)}$	$174.27 \pm 22.84^{2)}$

说明破格救心汤能有效逆转 HF 大鼠的心肌重构。见图 1。



A. 空白对照;B. 模型;C. 破格救心汤 $18.66 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$;D. 破格救心汤 $9.33 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$;E. 福辛普利钠 $4.67 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

图1 破格救心汤对大鼠心肌病理学的影响(HE染色, $\times 200$)

4 讨论

HF属中医学“惊悸”、“怔忡”、“水肿”、“饮证”、“胸痹”等范畴,医圣仲景在《金匮要略》中提出“心水”病证,病机为本虚标实,由心气虚发展为心阴虚、心阳虚甚至阴阳两虚,标实则为痰、瘀、水饮。而临床上HF多见阳虚水泛型^[4],治当重视扶阳,以温阳利水为大法。破格救心汤脱胎于四逆汤类方、四逆汤衍生方参附龙牡救逆汤及张锡纯氏来复汤,破格重用附子、山萸肉加麝香而成,经多年临床验证,其治疗HF特别是阳虚水泛型疗效确切。本实验通过腹腔注射阿霉素复制梗后HF大鼠模型,造模后大鼠出现少饮少食、体重减轻、反应迟钝、行动缓慢、鼻唇紫绀、四肢末梢苍白、毛色粗糙变黄、腹部脱毛、腹部膨隆可抽出腹水、大便稀溏、倚笼气促,基本符合阳虚水泛证型^[5];同时LVEDd, LVEDs增大,EF降低,说明大鼠心功能受损。给药28d后大鼠HF症状明显减轻,并测得LVEDd、LVEDs减小,EF增高,提示破格救心汤能改善HF模型大鼠心功能,且作用优于福辛普利钠。

现代医学认为^[6],导致HF发生发展的基本机制是心肌重构。梗后心肌损伤,心排出量减少,肾血流量随之减少,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)被激活。RAAS长期激活产生的ALD与Ang II可加重心肌损伤和心功能恶化,成为心室重构的关键因素。因此抑制RAAS的激活,逆转心肌重构是治疗HF的关键。本实验证明破格救心汤能抑制RAAS的激活,其程度与福辛普利钠相当。现代药理研究表明,方中所含四逆汤具有显著增加心输出量、增强心肌收缩力、改善心衰心脏血液动力学的作用^[7];附子与干姜配伍对HF心阳虚衰证患者的RAAS具有调控作用,可降低其血浆中ALD与Ang II的含量^[8];麝香提取物有扩张血管和强心的功效^[9],而山萸萸有强心、抗心律失常的作用^[10]。此外,心脏病理学切片提示破格救心汤能有效逆转

HF大鼠的心肌重构。

综上所述,破格救心汤能缩短HF大鼠的LVEDd和LVEDs,逆转心肌重构,从而改善心功能,其机制可能与降低HF大鼠血浆中RAAS的激化水平特别是ALD和Ang II水平,改善心脏后负荷有关。这提示该方在治疗HF尤其是阳虚水泛型有较大的推广意义。

[参考文献]

- [1] 李可. 李可老中医急危重症疑难病经验专辑[M]. 太原:山西科学技术出版社,2004:1.
- [2] 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.
- [3] 董波,宋婷婷,董天宝,等. 益气强心饮对慢性心衰阳虚水泛证大鼠心功能及病理改变的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(11):1358.
- [4] 肖艳,梁海龙,张敏州. 扶阳法治疗心衰的临床体会[J]. 新中医,2010,42(12):136.
- [5] ZY/T001. 1-94,中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:25.
- [6] 贾海莲,张克清. 芪参益气滴丸对缺血性心肌病心力衰竭患者心功能及NT-proBNP的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):228.
- [7] 杨辉,吴伟康. 四逆汤全方及拆方对心衰大鼠血液动力学影响的实验研究[J]. 新中医,2001,33(11):75.
- [8] 曾代文,彭成,余成浩. 等. 附子与干姜组分配伍对急性心衰阳虚证大鼠血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J]. 中药药理与临床,2011,27(4):5.
- [9] 黄婧娟,洪小苏,徐卫亭. 等. 麝香保心丸对梗后心衰兔心肌细胞外间质重构及MMP-9/TIMP-1 mRNA表达的影响[J]. 中成药,2011,33(7):1116.
- [10] 王永辉,闫润红,王惠洁. 等. 野生及人工种植山萸萸强心抗心律失常药理作用比较[J]. 世界中西医结合杂志,2008,3(9):512.

[责任编辑 李玉洁]