

# 养心康片对慢性心功能不全模型兔心功能, TNF- $\alpha$ , IL-6 的影响

任培华<sup>1\*</sup>, 冼绍祥<sup>2</sup>, 杨忠奇<sup>2</sup>, 陈洁<sup>2</sup>

(1. 广州医学院第一附属医院, 广州 510120;  
2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

**[摘要]** **目的:**观察养心康片对慢性心功能不全模型兔心功能、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)的影响。**方法:**应用结扎兔冠状动脉的方法建立兔慢性心力衰竭动物模型,随机分为模型组、卡托普利组、养心康片低、中、高剂量组,并设立空白对照组,每组 5 只。造模后第 5 天开始给药。卡托普利组给予卡托普利 1.2 mg·kg<sup>-1</sup>;养心康片低、中、高剂量组分别给予养心康片(0.17, 0.51, 1.53 g·kg<sup>-1</sup>), ig 每天 1 次。空白对照组和模型组给予等体积的蒸馏水,共 4 周。观察养心康片对心衰模型兔心功能, TNF- $\alpha$ , IL-6 的影响。**结果:**空白对照组的左室舒张末容积(LVEDV)最低(2.20 ± 1.14) mL,与模型组比较,其间差别有统计学意义( $P < 0.01$ )。模型组的 LVEDV 最高(4.12 ± 1.19) mL,与卡托普利组、养心康片中、高剂量组比较,其间差别有统计学意义( $P < 0.05$ )。空白对照组 LVEF 值最高(83.60 ± 2.79)%,与模型组比较,其差别有统计学意义( $P < 0.01$ )。模型组的左室射血分数(LVEF)值最低(64.80 ± 12.07)%,与养心康中、高剂量组比较,其间的差别有统计学意义( $P < 0.01$ )。空白对照组的 TNF- $\alpha$ , IL-6 的水平最低,与模型组比较差别有统计学意义( $P < 0.01$ )。模型组的 TNF- $\alpha$ , IL-6 的水平最高,与养心康片各剂量组比较其差别有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:**养心康片可以改善心衰模型兔心功能,降低心衰模型兔血清的 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平。

**[关键词]** 养心康片; 慢性心功能不全; 心功能; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白介素-6

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)06-0237-04

## Effects of Yangxinkang Tablet on Cardiac Function, TNF- $\alpha$ and IL-6 in Rabbit with Chronic Heart Failure

REN Pei-hua<sup>1\*</sup>, XIAN Shao-xiang<sup>2</sup>, YANG Zhong-qi<sup>2</sup>, CHEN Jie<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, China;  
2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of Yangxinkang tablet on cardiac function, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) in rabbit with chronic heart failure. **Method:** The rabbit heart failure animal model was established by blocking left anterior descending coronary artery. The rabbits were randomly divided into model group, captopril group, low dose group, middle dose group and high dose group of Yangxinkang tablet, the normal control group was set, with 5 rabbits in each group. After 5 days of modelling, captoprilat dose of 1.2 mg · kg<sup>-1</sup> and Yangxinkang tablet at dosage of 0.17, 0.51, 1.53 g · kg<sup>-1</sup> were orally administrated once a day for 4 weeks. The effects of Yangxinkang tablet on cardiac function, TNF- $\alpha$  and IL-6 were investigated. **Result:** The left ventricular end diastolic volum (LVEDV) in control group was lowest (2.20 ± 1.14) mL, compared with model group (4.12 ± 1.19) mL, the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ), and compared with model group, middle dose group, high dose group and captopril group showed statistically significant ( $P < 0.05$ ). LVEF was 64.80% ± 12.07% in model group, middle dose group and high dose group indicated statistically significant ( $P < 0.01$ ), compared with model group. The level of TNF- $\alpha$  and

**[收稿日期]** 20110725(010)

**[基金项目]** 广州市科技局项目(2008A1-E4101)

**[通讯作者]** \*任培华, 博士, Tel: 020-3337750, E-mail: dhyrph111 hy@163.com

IL-6 in the model group was highest, the differences in Yangxinkang tablet groups and captopril were statistically significant compared with model group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Yangxinkang tablet can improve cardiac function, reduce serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in rabbits with heart failure.

[**Key words**] Yangxinkang tablet; chronic heart failure; cardiac function; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; inter leukin-6

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由于多种原因引起的心室充盈或射血能力受损的一种临床综合征,是多种心脏疾病的终末阶段。有研究<sup>[1]</sup>结果显示:我国心衰患病率为 0.9%,其中男性为 0.7%,女性为 1.0%。心衰不仅严重影响患者的生活质量,预后差,病死率高,本课题组采用养心康片治疗慢性心力衰竭取得了满意的疗效。养心康片是本课题组对应用中医药方法治疗心衰进行了大量的临床和实验研究后取得的研究成果,先后荣获广东省中医药管理局科技进步一等奖和广东省科委科技进步三等奖。研究显示<sup>[2-3]</sup>养心康片能剂量依赖性地改善心衰模型的血流动力学指标,延缓心衰的进程,降低模型动物血清一氧化氮水平,并可减轻心肌、肝细胞的水肿,改善肺瘀血。临床研究显示<sup>[4]</sup>养心康片治疗充血性心力衰竭的临床总有效率为 80%,疗效优于对照组。有研究表明复杂的细胞因子网络参与了心力衰竭的发展,其能够通过分别的机制促进心室重构,引起收缩功能障碍。本研究通过观察养心康片对慢性心力衰竭模型兔心功能、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)的影响,进一步探讨本方的作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 实验动物选用纯种新西兰兔,体重 1.8~2.5 kg,雌雄各半,由广州中医药大学实验中心提供,许可证编号 SCXK(粤)2008-0020。

**1.2 药物** 养心康片(红参、黄芪、麦冬、五味子、毛冬青、益母草、葶苈子等组成)由广州中一药业有限公司生产(0.4 g/片,内装 100 片,每片相当于生药 2 g)。卡托普利由中美上海施贵宝制药有限公司生产(批号 0905032H)。

**1.3 试剂** TNF- $\alpha$ (批号 20090625)和 IL-6(批号 20090701)的检测试剂盒由上海亚培生物科技有限公司提供。

**1.4 仪器** IE33 彩色多普勒超声诊断仪(美国飞利浦公司);多功能酶标仪(美国 Becton Dick-inson 公司);台式高速离心机(TGL-16G),721 分光光度计(苏州江东精密仪器有限公司)。

## 2 方法

**2.1 分组与造模** 实验前适应性饲养 3 d,将实验动物随机分成空白对照组和造模组(1:5)。动物模型的建立参照 Mauric 方法<sup>[5]</sup>,结扎冠状动脉。空白对照组只开胸,预置缝线后不结扎冠脉。造模成功后,将造模组随机分成:①模型组;②卡托普利组;③养心康片低剂量组;④养心康片中剂量组;⑤养心康片高剂量组。每组 5 只,共 30 只。

**2.2 给药方法** 各组在造模后第 5 天开始给药,卡托普利组:给予卡托普利 1.2 mg·kg<sup>-1</sup>;养心康片低、中、高剂量组给予养心康片 0.17,0.51,1.53 g·kg<sup>-1</sup>。将药物研磨成粉后加蒸馏水溶解,配成 15 mL 的溶液,每天 1 次 ig。空白对照组和模型组给予等体积的蒸馏水。共 4 周。

**2.3 心脏彩超检测** 造模后第 4 天和实验结束后第 2 天行心脏彩超检测。用 3% 戊巴比妥钠耳缘静脉麻醉,脱毛剪给兔胸部脱毛,备皮后仰卧位于诊查床上,采用美国飞利浦公司 IE33 彩色多普勒超声诊断仪,以探头频率 1~5 MHz,行经胸超声心动图检查。M 型超声于胸骨旁长轴切面测量左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)和左室舒张末容积(LVEDV),以上数据均测量 3 个心动周期取平均值。

**2.5 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的检测** 实验结束后,兔耳中动脉取血,常规离心,取血清,所有取材完毕后一起检测,采用酶免法严格按照说明书操作。

**2.6 统计学处理** 数据统计采用 SPSS 15.0 软件,实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,统计方法应用单因素方差分析。多组间计量资料均数比较时先进行方差齐性的 Levene 检验,方差齐时,采用 One-Way ANOVA 的 LSD 法;方差不齐时,采用 One-Way ANOVA 的 Tamhane' T2 法。 $P < 0.05$  有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 造模后 4 d 各组 LVEDV, LVEF, LVFS 的比较** 造模后 4 d 造模各组的 LVEDV 与空白对照组相比均有升高,其中模型组、养心康片中、高剂量组与空白对照组比较,其差别有统计学意义( $P < 0.05$ )。造模各組间 LVEDV 比较其间差别无统计学意义。

造模后造模各组的LVEF和LVFS值均明显降低,与空白对照组比较,其间差别有统计学意义( $P <$

0.01)。造模各组之间的LVEF和LVFS值差别无统计学意义。见表1。

表1 各组造模后4 d LVEDV,LVEF,LVFS的比较( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	LVEDV/mL	LVEF/%	LVFS/%
空白对照	-	2.14 $\pm$ 0.94	83.60 $\pm$ 3.57	48.40 $\pm$ 3.78
模型	-	3.51 $\pm$ 0.66 <sup>1)</sup>	62.80 $\pm$ 7.77 <sup>2)</sup>	31.14 $\pm$ 5.37 <sup>2)</sup>
卡托普利	1.2 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	3.15 $\pm$ 1.03	62.24 $\pm$ 3.27 <sup>2)</sup>	30.14 $\pm$ 2.04 <sup>2)</sup>
养心康片	0.17	3.08 $\pm$ 0.77	59.60 $\pm$ 5.90 <sup>2)</sup>	28.72 $\pm$ 3.64 <sup>2)</sup>
	0.51	3.56 $\pm$ 0.76 <sup>1)</sup>	66.56 $\pm$ 3.61 <sup>2)</sup>	33.24 $\pm$ 2.73 <sup>2)</sup>
	1.53	3.44 $\pm$ 0.59 <sup>1)</sup>	60.04 $\pm$ 9.31 <sup>2)</sup>	29.20 $\pm$ 5.81 <sup>2)</sup>

注:与空白对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

### 3.2 给药4周后各组LVEDV,LVEF,LVFS的比较

给药4周后模型组的LVEDV最高,空白对照组的LVEDV最低,卡托普利组、养心康片中、高剂量组与模型组比较,其间差别有统计学意义( $P < 0.05$ )。模型组和养心康片低剂量组与空白对照组比较,其间差别有统计学意义( $P < 0.01$ )。各组间LVEF和

LVFS比较,空白对照组最高,模型组最低,养心康片中、高剂量组与模型组比较,其差别有统计学意义( $P < 0.01$ )。模型组、卡托普利组和养心康片低剂量组与空白对照组比较,其差别有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表2。

表2 给药4周后各组LVEDV,LVEF,LVFS的比较( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	LVEDV/mL	LVEF/%	LVFS/%
空白对照	-	2.20 $\pm$ 1.14	83.60 $\pm$ 2.79	48.20 $\pm$ 3.27
模型	-	4.12 $\pm$ 1.19 <sup>2)</sup>	64.80 $\pm$ 12.07 <sup>2)</sup>	33.20 $\pm$ 9.36 <sup>2)</sup>
卡托普利	1.2 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	2.90 $\pm$ 0.75 <sup>3)</sup>	68.60 $\pm$ 4.93 <sup>2)</sup>	34.60 $\pm$ 3.20 <sup>2)</sup>
养心康片	0.17	3.58 $\pm$ 0.72 <sup>1)</sup>	70.20 $\pm$ 8.13 <sup>2)</sup>	36.20 $\pm$ 6.14 <sup>2)</sup>
	0.51	2.71 $\pm$ 0.42 <sup>3)</sup>	79.00 $\pm$ 5.45 <sup>4,5)</sup>	43.60 $\pm$ 5.41 <sup>4,5)</sup>
	1.53	2.83 $\pm$ 0.37 <sup>3)</sup>	78.60 $\pm$ 4.50 <sup>4,5)</sup>	43.60 $\pm$ 4.50 <sup>4,5)</sup>

注:与空白对照组比较<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> $P < 0.01$ ;与卡托普利组比较<sup>5)</sup> $P < 0.05$ 。

3.3 对TNF- $\alpha$ 的影响 空白对照组TNF- $\alpha$ 的值最低,与高剂量组相比,其间差别无统计学意义,与其余各组比较其间差别有统计学意义( $P < 0.01$ )。模型组TNF- $\alpha$ 值最高,与其他各组比较,其间差别有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。见表3。

表3 给药4周后各组间TNF- $\alpha$ ,IL-6的比较( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	TNF- $\alpha$	IL-6
空白对照	-	38.12 $\pm$ 8.27	31.29 $\pm$ 8.32
模型	-	103.16 $\pm$ 10.35 <sup>2)</sup>	209.47 $\pm$ 50.94 <sup>2)</sup>
卡托普利	1.2 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	84.71 $\pm$ 13.39 <sup>2,4)</sup>	114.90 $\pm$ 27.79 <sup>2,4)</sup>
养心康片	0.17	86.41 $\pm$ 10.03 <sup>2,3)</sup>	76.93 $\pm$ 31.95 <sup>1,4,5)</sup>
	0.51	68.84 $\pm$ 5.40 <sup>2,4,5,7)</sup>	59.78 $\pm$ 16.48 <sup>4,6)</sup>
	1.53	44.28 $\pm$ 9.03 <sup>4,6,7,8)</sup>	48.43 $\pm$ 10.08 <sup>4,6)</sup>

注:与空白对照组比较<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> $P < 0.01$ ;与卡托普利组比较<sup>5)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>6)</sup> $P < 0.01$ ;与养心康片低剂量组比较<sup>7)</sup> $P < 0.01$ ;与养心康片中剂量组比较<sup>8)</sup> $P < 0.01$ 。

3.4 对IL-6的影响 空白对照组IL-6的值最低,与模型组、卡托普利组和低剂量组比较,其间差别有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),与中剂量组和高剂量组相比,IL-6的差别无统计学意义。模型组IL-6值最高,与其他各组比较,其间差别有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表3。

## 4 讨论

慢性心力衰竭是由于多种原因引起的心室充盈或射血能力受损的一种临床综合征,是多种心脏疾病的终末阶段。现代医学认为慢性心力衰竭时存在神经-内分泌系统的过度激活,并以心室重构为主要特征<sup>[6]</sup>。目前治疗以提高心衰患者的生活质量,改善远期预后,降低死亡率为主要目标,而探索有效的中西医结合治疗措施是达到这个目标的重要途径。养心康片是本课题组对应用中医药方法治疗心力衰竭进行了大量的临床和实验研究后取得的研究成

果。养心康片以人参补益心气、麦冬养心阴为君,臣以黄芪、五味子分别助人参麦冬补气养阴,佐以益母草、毛冬青活血利水,葶苈子泻肺消肿;诸药配伍共奏益气养阴、活血利水之功效。

实验研究显示<sup>[2]</sup>大剂量养心康能明显降低心衰模型动物的心率、收缩压、左室舒张末压,心室等容收缩期中室内压上升的最大速率( $+dp/dt_{max}$ )及心室等容舒张期中室内压下降的最大速率( $-dp/dt_{max}$ ),且呈剂量依赖性。徐志均<sup>[3]</sup>研究表明,高剂量的养心康能有效地减轻心肌、肝细胞的水肿,改善肺瘀血。本实验研究结果显示养心康片可以降低心衰模型兔的舒张末容积,提高其左室射血分数和缩短率,改善心衰模型兔的心功能,疗效优于卡托普利组。其疗效与剂量呈一定的相关性。

细胞因子是由各种免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激产生的一类小分子多肽,是细胞间信号传递系统,目前大量研究证实复杂的细胞因子网络参与了心力衰竭的发展,能够通过分别的机制促进心室重构,引起收缩功能障碍。唐发宽等<sup>[7]</sup>研究发现慢性心衰患者的血清 TNF- $\alpha$  水平较正常对照组显著升高, TNF- $\alpha$  水平在比索洛尔治疗前与 LVEF 显著负相关,随着病情的好转其水平逐渐降低,且不同的心功能分级之间有统计学意义。Gupta S 等<sup>[8]</sup>的研究发现, TNF- $\alpha$  的水平在心力衰竭病人中明显升高,主要来源于心脏,其升高程度与心脏疾病的严重程度呈正相关, TNF- $\alpha$  可能会直接导致心力衰竭的进展。许多研究结果证实患者心衰时血浆中 IL-6 水平显著增高,且随心衰的加重而升高。张伟英等<sup>[9]</sup>研究发现慢性心衰患者血浆 IL-6 水平明显高于对照组( $P < 0.01$ ),并与左室射血分数、左室舒张末期内径、左室收缩末期内径、心胸比值显著相关( $P < 0.05$ )。本研究结果显示,养心康片可以降低心衰模型兔血清的 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平,呈一定的剂量相关

性,疗效优于卡托普利组。表明养心康片具有抗细胞因子的作用,其改善心衰的作用可能与降低模型动物体内细胞因子水平有关。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国部分地区 1980,1990,2000 年慢性心力衰竭住院病例回顾性调查[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(8): 450.
- [2] 冼绍祥,徐志均,黄衍寿,等. 养心康对心功能不全动物模型的血流动力学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(2): 91.
- [3] 徐志均. 养心康对心衰兔模型的药效学研究[J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 18(6): 191.
- [4] 刘华荣,刘少波,阮蓉,等. 养心康和保心康治疗充血性心力衰竭的临床研究[J]. 中国临床医学, 2001, 8(3): 253.
- [5] Mauric P Y, Marjorie B, Stuart M C. Comparison of *in vivo* and *in vitro* haemodynamic function in experimental heart failure; use of echocardiography [J]. Cardio Res, 1996, 31: 873.
- [6] Greenberg B J. Treatment of heart failure; state of the art and prospectives [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2001, 38: S59.
- [7] 唐发宽,华宁,陆宏,等. 比索洛尔治疗慢性充血性心力衰竭对血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(12): 1177.
- [8] Gupta S, Tripathi C D. Current status of TNF blocking therapy in heart failure [J]. Indian J Med Sci, 2005, 59(8): 363.
- [9] 张伟英,巢毅,黄琦磊. 心功能不全患者血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 水平与心功能状态的关系[J]. 福建医科大学学报, 2007, 41(6): 565.

[责任编辑 聂淑琴]