

# 坎离颗粒对腹主动脉缩窄心衰大鼠左室血流动力学的影响及作用机制研究

马丽<sup>1,2</sup>, 蒋梅先<sup>2\*</sup>, 张超<sup>2</sup>, 姚成增<sup>2</sup>, 周洪武<sup>2</sup>, 阮晓芬<sup>2</sup>

(1. 新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐 830000;

2. 上海中医药大学附属曙光医院心内科, 上海 200021)

**[摘要]** **目的:**探讨坎离颗粒对腹主动脉缩窄所致心衰大鼠左室血流动力学的影响及可能作用机制。**方法:**腹主动脉不完全结扎法制备大鼠心衰模型。用坎离颗粒(生药  $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )ig 该模型 24 周,阳性对照组以开搏通( $3.375 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )ig 24 周。24 周后,压力传感器记录左室血流动力学改变;测定左心室及全心质量指数(LVWI,HWI);苦味酸天狼猩红染色测量心肌胶原含量。**结果:**坎离颗粒可提高慢性心衰大鼠的左室收缩内压(LVSP),降低左心室舒张末压(LVEDP),改善左室内压最大变化速率( $\pm \text{LVdp}/\text{dt}_{\text{max}}$ )( $P < 0.01$ ),从而有效地改善了心衰大鼠的血流动力学;降低胶原容积分数(CVF)、心脏指数( $P < 0.05$ )和左室质量指数(LVMI)( $P < 0.01$ ),升高 I/III 型胶原比值(Ratio of type I/III)( $P < 0.05$ );部分指标优于开搏通组。**结论:**坎离颗粒可改善压力超负荷心衰大鼠的血流动力学、抑制其心室重构,其机制可能与其抗心肌纤维化有关。

**[关键词]** 坎离颗粒;慢性心力衰竭;血流动力学

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0192-04

**[DOI]** CNKI:11-3495/R.20110906.1110.011 **[网络出版时间]** 2011-09-06 11:10

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110906.1110.011.html>

## Effect and Mechanisms of Kanli Granule on Cardiac Hemodynamics in Chronic Heart Failure by Partial Coarctation of Abdominal Aorta in Rats

MA Li<sup>1,2</sup>, JIANG Mei-xian<sup>2\*</sup>, ZHANG Chao<sup>2</sup>, YAO Cheng-zeng<sup>2</sup>, ZHOU Hong-wu<sup>2</sup>, RUAN Xiao-feng<sup>2</sup>

(1. Chinese Medicine Hospital Affiliated Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China;

2. Department of Cardiology of Shuguang Hospital Affiliated Shanghai University of

Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect and its mechanism of Kanli granule on heart failure hemodynamics in chronic heart failure by partial coarctation of abdominal aorta in rats. **Method:** The chronic heart failure (CHF) model was induced by partial coarctation of abdominal aorta in rats. The CHF rats were feeded with Kanli granule(unprepared herbal medicine  $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) for 24 weeks, and the captopril group( $3.375$  medicine given Kanli granule  $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) for 24 weeks. After 24 weeks, cardiac hemodynamics parameters, left ventricular mass index (LVMI), Cardiac mass index (CMI), left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular diastolic pressure (LVDP), left ventricular end-diastolic pressure(LVEDP), collagen volume fraction (CVF), collagen I/III ratio were measured pathologically. Myocardial cell and interstitial collagen were observed by HE and VG stain. **Result:** Kanli granule availably improved cardiac hemodynamics parameters including LVSP,

**[收稿日期]** 20110508(003)

**[基金项目]** 上海市科委课题(034119846)

**[第一作者]** 马丽,副主任医师,Tel:13565853139, E-mail:malixj1968@163.com

**[通讯作者]** \*蒋梅先,教授,Tel:13817974379, E-mail:jmx591@126.com

LVEDP,  $\pm$ LVdp/dt<sub>max</sub>, decreased CVF and CMI ( $P < 0.05$ ) including LVMI ( $P < 0.01$ ), meanwhile increased Ratio of type I/III ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Kanli granule can available improved cardiac hemodynamics parameters of rats with CHF, regulate over-degradation of myocardial collagen and prevent ventricle expanding which are related to relieving the myocardial extracellular matrix remodeling of CHF.

[**Key words**] Kanli granule; chronic heart failure; cardiac hemodynamics

坎离颗粒为自全国名老中医张伯奥教授以来几代人在长期临床实践中总结出来的心衰验方,临床用于心衰治疗取得可靠疗效。前期临床研究已证实该方在提高慢性心衰患者心功能的同时,还能显著增加心衰患者的6 min步行距离,从而能进一步提高患者的活动耐量,改善CHF时患者的骨骼肌功能受损<sup>[1]</sup>。但目前尚无坎离颗粒对于心衰过程中作用机制的报道。本实验通过制作压力超负荷型慢性心力衰竭(CHF)大鼠模型,观察坎离颗粒对于CHF大鼠血流动力学及胶原网络重构的影响,为开发高效、毒副作用小且适应范围广的抗心肌纤维化、抗左室重构的中药提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 雄性SD大鼠60只,体重180~200 g,由中国科学院上海实验动物中心提供,合格证号SCXK(沪)2003-0003。

**1.2 药物** 开搏通(卡托普利片剂):12.5 mg/片,中美上海施贵宝制药有限公司[批号沪卫药准字(1995)第033002号],碾碎,过药典100目筛后置于加入5%混悬剂(羧甲基纤维素钠)的双蒸水,制成0.3375 g·L<sup>-1</sup>的开搏通混悬液。坎离颗粒由生黄芪、熟附子、白术、白芍、茯苓、三棱、莪术、葶苈子、车前子、麦冬组成(本院药剂科完成颗粒制剂),使用前将颗粒剂加水溶解成液体(含生药1.2 g·mL<sup>-1</sup>)。

**1.3 仪器** PowerLab/8SP生物信号处理和分析系统;Sartorius电子天平;高清晰度彩色病理图文报告分析系统;OlympusBXS0显微摄像系统;Polaroid OMC数码相机。

## 2 方法

**2.1 造模** 参照文献[2]采用腹主动脉缩窄法制成心脏压力负荷超载心衰模型。用戊巴比妥钠(35 mg·kg<sup>-1</sup>) ip麻醉,固定在手术台上,消毒、开腹,切口约1.5 cm,分离暴露腹主动脉,在双侧肾动脉间分离该处腹主动脉,将直径约为0.6 mm的脑外科用血管银夹套入该段腹主动脉,后用止血钳夹紧,造成腹主动脉缩窄。在银夹套入固定后,依次缝合肌层

和皮肤,消毒;ip 0.1 mL庆大霉素预防感染。假手术组除开腹暴露、分离双侧肾动脉间腹主动脉不套入银夹,即不行缩窄处理外,其余步骤与模型动物处理相同。

**2.2 动物分组及处理** 60只大鼠随机分为假手术组( $n = 15$ )、模型组( $n = 15$ )、中药组( $n = 15$ )和对照组( $n = 15$ )。据“人和动物按体表面积折算的等效剂量比值表”折算<sup>[3]</sup>,中药组术后12周ig坎离颗粒12 g·kg<sup>-1</sup>,对照组大鼠ig卡托普利混悬液3.375 mg·kg<sup>-1</sup>,假手术组和模型组ig等量双蒸水以作对照。3周为1疗程,每疗程后停止给药1周(以利ig时受损伤的口腔黏膜修复,而保证正常进食),共进行6个疗程。

## 2.3 观察指标

**2.3.1 血流动力学参数** 大鼠经6个疗程给药后,肝素钠1200 u·kg<sup>-1</sup>抗凝20 min,以2%戊巴比妥钠45 mg·kg<sup>-1</sup> ip麻醉,气管插管,分离右侧颈总动脉,并插管(PE. 50),稳定10 min后记录动脉收缩压(APs),然后将导管轻轻送入左室,经多导生理记录仪测量左室舒张终末压(LVEDP),左室收缩压(LVSP)和左室上升最大速率( $\pm$ LVdp/dt<sub>max</sub>)。

**2.3.2 左室质量指数(LVMI)** 处死动物,迅速打开胸腔取出心脏,用生理盐水冲洗干净,再用滤纸吸干,用电子天平分别称取全心质量(BW)、左室质量(LVW),并计算LVMI。

**2.3.3 心肌胶原染色** 采用苦味酸天狼猩红染色,染色后心肌细胞呈黄色,胶原呈红色,偏振光下所见到的I型胶原较粗,排列有序,折射出耀眼闪亮的猩红色光芒;III型胶原纤细、量少,散在于肌束纤维间散发出黄绿色光芒。显微镜下观察并摄片,使用图像分析系统进行半定量研究,测量心肌积分数(CVF),以及I型/III型胶原比值。测量方式采用全视场测量,测量结果取阳性区域面积和阳性比率以及吸光度(A)的平均值。每张切片至少分析3个视野,每组数据至少10个。

**2.4 统计学处理** 实验为成组设计,结果用SPSS

11.5 统计软件包进行统计学处理。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用方差分析 ( $F$ ),组间比较采用  $q$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有显著性。

### 3 结果

造模过程中假手术组死亡 1 只,ig 过程中假手术组、开搏通组、坎离组各死亡 1 只,故最后有 56 只动物进入后续实验。

表 1 各组腹主动脉缩窄致心衰大鼠动脉血压的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	体重/g	SBP/mmHg	DBP/mmHg	MAP/mmHg
假手术	-	386.75 ± 18.21	120.75 ± 8.63	91.13 ± 7.02	105.94 ± 7.58
模型	-	395.92 ± 23.64	205.25 ± 7.19	146.75 ± 2.53	166.13 ± 7.43
坎离颗粒	12	367.03 ± 19.47	153.00 ± 12.09 <sup>2)</sup>	119.00 ± 10.20 <sup>2)</sup>	130.38 ± 10.49 <sup>2)</sup>
开搏通	$3.4 \times 10^{-3}$	373.78 ± 31.21	169.63 ± 10.94 <sup>2)</sup>	137.88 ± 2.53	151.63 ± 6.07 <sup>1)</sup>

注 与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

表 2 各组腹主动脉缩窄致心衰大鼠左室收缩功能的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	LVSP/mmHg	LVDP/mmHg	LVEDP/mmHg	LVdp/dt <sub>max</sub> /mmHg·s <sup>-1</sup>	-LVdp/dt <sub>max</sub> /mmHg·s <sup>-1</sup>
假手术	-	131.38 ± 10.24	-12.49 ± 3.48	1.51 ± 3.76	8 113.3 ± 1 024.2	-7 888.2 ± 1 451.3
模型	-	196.38 ± 17.87	2.55 ± 4.85	15.31 ± 3.47	5 204.5 ± 516.5	-4 361.7 ± 668.5
坎离颗粒	12	158.25 ± 21.63 <sup>1)</sup>	-5.35 ± 5.59 <sup>2)</sup>	4.24 ± 9.97 <sup>2)</sup>	6 195.0 ± 772.1 <sup>2)</sup>	-5 530.3 ± 742.4 <sup>1)</sup>
开搏通	$3.4 \times 10^{-3}$	177.63 ± 10.06 <sup>1)</sup>	-4.90 ± 4.20 <sup>2)</sup>	11.32 ± 4.46	6 672.6 ± 936.2 <sup>2)</sup>	-5 699.9 ± 1 029.4 <sup>1)</sup>

3.2 对腹主动脉缩窄致心衰大鼠左心室质量指数、心脏指数的影响 经药物干预 24 周后开搏通组、坎离组心脏指数较模型组均有下降( $P < 0.05$ );坎离组左室质量指数明显降低( $P < 0.01$ ),对照组虽有降低趋势,但无统计学意义。见表 3。

表 3 各组腹主动脉缩窄致心衰大鼠心室重构指标的比较( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  $mg \cdot g^{-1}$

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	CMI	LVMI
假手术	-	2.78 ± 0.24	1.97 ± 0.16
模型	-	3.11 ± 0.08	2.36 ± 0.10
坎离颗粒	12	2.90 ± 0.07 <sup>1)</sup>	2.08 ± 0.09 <sup>2)</sup>
开搏通	3.4	2.91 ± 0.07 <sup>1)</sup>	2.17 ± 0.09

3.3 坎离颗粒对腹主动脉缩窄致心衰大鼠心肌胶原纤维的影响 经药物干预 24 周后开搏通组、坎离坎离组心肌 CVF 较模型组比较有下降(分别为  $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ),以对照组降低更显著;I/III 较模

3.1 对腹主动脉缩窄致心衰大鼠血流动力学的影响 经药物干预 24 周后开搏通组、坎离组心衰鼠 SBP, DBP, MAP 较模型组有不同程度降低( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ );两用药组 LVSP, LVDP 均较模型组降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );中药组 LVEDP 较模型组降低( $P < 0.01$ );两用药组  $\pm LVdp/dt_{max}$  均较模型组改善( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 1~2。

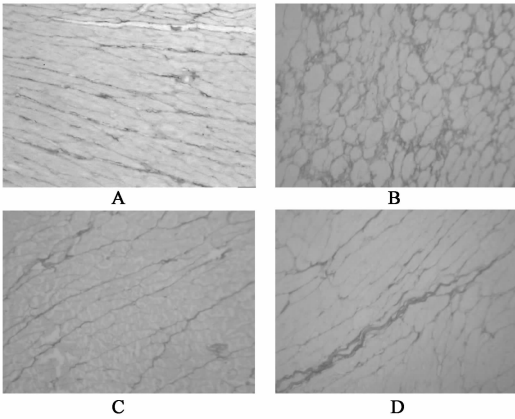
型组均升高( $P < 0.01$ ),说明两用药组均可调节胶原含量,其改善心肌纤维化的作用可能是通过调节增加 I/III 型胶原的比例而起作用。见表 4,图 1。

表 4 各组腹主动脉缩窄致心衰大鼠心肌胶原纤维的比较( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	CVF/%	I/III
假手术	-	0.12 ± 0.01	1.88 ± 0.73
模型	-	0.22 ± 0.02	0.76 ± 0.15
坎离颗粒	12	0.20 ± 0.02 <sup>1)</sup>	1.51 ± 0.23 <sup>2)</sup>
开搏通	3.4	0.19 ± 0.02 <sup>2)</sup>	1.73 ± 0.37 <sup>2)</sup>

### 4 讨论

血流动力学障碍是充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)发生发展的基本表现。在血流动力学各项指标中,  $+dp/dt_{max}$  间接地反映了心肌纤维收缩成分的缩短速度;  $-dp/dt_{max}$  反映了心室舒张时



A. 假手术组;B. 模型组;C. 开博通

3.4 mg·kg<sup>-1</sup>组;D. 坎离颗粒 12 g·kg<sup>-1</sup>

图1 坎离颗粒对腹主动脉缩窄所致心衰

大鼠心肌胶原的影响(苦味酸天狼猩红染色×250)

心肌纤维伸长的最大速度<sup>[4]</sup>,LVSP升高在一定程度上反映了心肌收缩力的增加,LVEDP升高除表示心脏前负荷增加外,也间接地反映了心脏舒张功能的减退<sup>[5]</sup>。LVSP, + dp/dt<sub>max</sub>反映左室收缩功能,LVEDP, - dp/dt<sub>max</sub>反映左室舒张功能。已有研究显示<sup>[6]</sup>:腹主动脉缩窄法所造心衰模型符合临床慢性心衰的发病机制。本实验对动物在体血流动力学检测结果显示经药物干预24周后开博通组、坎离坎离组心衰鼠SBP,DBP,MAP较模型组有不同程度降低( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ),说明两用药组对模型动物血压均有影响。模型组动物出现LVSP, ±LVdp/dt<sub>max</sub>的降低和LVDP,LVEDP的升高,说明该模型的制作是成功的。药物干预均可显著提高压力负荷超载所致心衰模型鼠的LVSP( $P < 0.01$ ),降低LVEDP( $P < 0.05$ ),增加心衰鼠的±LVdp/dt<sub>max</sub>( $P < 0.01$ );说明坎离颗粒具有加强心肌收缩力,改善心室收缩和舒张功能,却又不增加心肌耗氧量。

现已明确CHF发生发展的基本机制是心肌(室)重塑,主要表现为心肌细胞肥大和心肌间质纤维化(细胞外基质重构),其中心肌纤维化被认为是心脏的癌症,是目前医学界公认难题<sup>[7]</sup>。纤维化主要表现为胶原沉积增多、各型比例失调(I/Ⅲ型胶原的比例增加)和排列紊乱。本实验结果显示坎离颗粒可降低左室质量指数,减少间质胶原分数,升高I/Ⅲ型胶原的比例使心肌纤维化显著改善,而抑制心室重构。

综上所述,我们分析坎离颗粒能明显改善心衰大鼠血流动力学,可能与其改善心肌纤维化有关,其具体作用机制有待进一步研究。

### [参考文献]

- [1] 阮小芬,蒋梅先,徐燕. 加用中药坎离煎对慢性心力衰竭患者活动耐量、生活质量及心衰加重次数的影响[J]. 中医杂志,2006,47(7):505
- [2] Howard J S, Aidan N. Experimental models of heart failure[J]. Cardiovas Res, 1988,19(5):181.
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:294.
- [4] 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.
- [5] 石海莲,刘燕,马春来,等. 雷米普利对大鼠高血压并发左心室心肌肥厚伴心肌舒张功能不全和血管纤维化的作用[J]. 中国药理学与毒理学,2010,24(2):96.
- [6] 姚成增,蒋梅先. 坎离颗粒对慢性心衰大鼠血流动力学和耐力型运动能力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(1):21.
- [7] Kai H, Kuwahara F, Tokuda K, et al. Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis[J]. Hypertens Res, 2005, 28(6):483.

[责任编辑 聂淑琴]