

DOI:CNKI:11-3495/R. 20110407. 1320. 001

## 不同药物对急性心功能不全大鼠模型作用比较

胡剑江<sup>1</sup>, 马淑骅<sup>1</sup>, 马琰岩<sup>1</sup>, 高峻虹<sup>2</sup>, 付卫星<sup>2</sup>, 崔海峰<sup>1</sup>, 王毅<sup>1</sup>, 喻晓春<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院医学实验中心, 北京 100700; 2. 中国中医科学院针灸研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 目的:建立稳定戊巴比妥钠致大鼠急性心功能不全模型并比较不同种类抗心功能不全药物的作用差异,籍此探讨该动物模型的适用性。**方法:**将雄性 Wistar 大鼠分为模型组、多巴酚丁胺组、去乙酰毛花苷组及黄芪注射液组,采用戊巴比妥钠股静脉给药方法建立大鼠急性心功能不全模型,即时用多巴酚丁胺( $100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )、去乙酰毛花苷( $0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )或黄芪注射液( $4 \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ )静脉给药干预,全过程中使用四道生理仪监测心电图、左室内压等指标的变化,观察药物治疗效果 1~2 h。**结果:**使用戊巴比妥钠建立的稳定大鼠急性心功能不全模型,左室内压峰值(LVSP)及左室压最大上升速率( $dp\cdot dt \max^{-1}$ )等各项指标降至初始值 60%~70%并持续 90 min 以上。给予多巴酚丁胺治疗后 2 min 左右 LVSP 及  $dp\cdot dt \max^{-1}$  均明显回升至初始值 90%以上( $P < 0.05$ ),给予黄芪注射液治疗后 20 min 左右 LVSP 及  $dp\cdot dt \max^{-1}$  也明显回升至初始值 90%左右( $P < 0.05$ ),但使用去乙酰毛花苷注射液治疗后未观察到指标明显改善现象。**结论:**使用戊巴比妥钠可建立较为稳定大鼠急性心功能不全模型,此模型比较适用于多巴酚丁胺类药物及黄芪注射液的药理及药效研究,而不太适用于去乙酰毛花苷类药物的药效及深入机制研究。

**[关键词]** 心功能不全;动物模型;多巴酚丁胺;去乙酰毛花苷;黄芪注射液

**[中图分类号]** R331 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0149-04

## Comparison of Cardiac Effects Produced by Dobutamine, Radix Astragali and Deslanoside in Rats with Pentobarbital Sodium-Induced Cardiac Insufficiency

HU Jian-jiang<sup>1</sup>, MA Shu-hua<sup>1</sup>, MA Yan-yan<sup>1</sup>, GAO Jun-hong<sup>2</sup>,  
FU Wei-xing<sup>2</sup>, CUI Hai-feng<sup>1</sup>, WANG Yi<sup>1</sup>, YU Xiao-chun<sup>1\*</sup>

(1. Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a stable pentobarbital sodium-induced model of acute cardiac insufficiency in the rats and compare the effects of different cardiotonics. **Method:** Male Wistar rats weighing 220~260 g were randomized into three groups, namely, modeling group, dobutamine group and deslanoside group. The acute cardiac insufficiency model was established in the rats by the intravenous administration of pentobarbital sodium. In dobutamine deslanoside and Astragalus mongholicus groups the rats with cardiac insufficiency were treated with intravenous injection of with dobutamine, deslanoside and radix astragali separately. The left ventricular

**[收稿日期]** 20101215(006)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30873295);财政部资助中国中医科学院基本科研业务费项目(zx-zzxt-2006-006及zz2007001)

**[第一作者]** 胡剑江, 硕士, 研究实习员, 从事形态学, 针灸机理和中药药理学研究, Tel: 010-64014411-2560, E-mail: jianjianghu1982@yahoo.com.cn

**[通讯作者]** \* 喻晓春, 博士, 研究员, 从事针灸机制及中药药理学研究, Tel: 010-64014411-3323, E-mail: yuxc@mail.cintcm.ac.cn

**[网络出版时间]** 2011-04-07 13:20

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110407.1320.001.html>

pressure, heart rate and  $dp \cdot dt_{\max}^{-1}$  were measured using physiological recording system. **Result:** Pentobarbital sodium injection established a stable model of acute cardiac insufficiency. The cardiac function in the rats with the cardiac insufficiency was significantly improved by the injection of dobutamine and radix astragali. However, no significant alteration was observed in the rats treated with deslanoside injection. **Conclusion:** A stable model of acute cardiac insufficiency could be established in the rats by administration of pentobarbital sodium. The model is applicable to dobutamine or radix astragali related studies, but not suitable to the studies involving deslanoside.

[ **Key words** ] cardiac insufficiency; rat model; dobutamine; deslanoside; radix astragali; functional comparison

心力衰竭或心功能不全是临床常见的危重症, 严重威胁着患者的健康。为进一步研究其发病机制, 寻求较有效的治疗方法, 建立合适的动物模型是其必要条件。迄今已有的多种实验性心衰或心功能不全的动物模型, 各有优缺点, 可用于不同目的的研究。其中各种方法制备的急性心衰或心功能不全模型由于相对效率较高, 在研究中应用较为广泛<sup>[1-2]</sup>。不同的心衰或心功能不全的模型在不同目的的研究中有其一定的适用性, 如同一种药物可能对某种模型敏感, 而对另一种模型则不敏感<sup>[3]</sup>。因此, 心衰或心功能不全模型的适用性是一个值得探索的课题。戊巴比妥钠虽然是一种镇静催眠药, 却常用来制作急性心衰和心功能不全动物模型<sup>[4-6]</sup>。但有关戊巴比妥钠引起的心衰或心功能不全对不同强心药物的敏感性或其在不同药物的药理药效学研究中的适用性尚无明确的定论。本研究参考国内外方法, 在采用戊巴比妥钠建立较为稳定的大鼠急性心功能不全动物模型的基础上, 比较了常用的两类强心药 beta1-肾上腺素受体特异性激动剂多巴酚丁胺 (dobutamine) 和洋地黄类的去乙酰毛花苷 (deslanoside) 以及一种中药注射剂黄芪注射液 (Radix Astragali) 的作用差异, 以初步探讨该模型在药理药效研究中的适用性。

## 1 材料

**1.1 动物与分组** 雄性 Wistar 大鼠 220 ~ 260 g, 北京维通利华实验动物技术有限公司, 随机分为模型组、多巴酚丁胺组、去乙酰毛花苷注射液组及黄芪注射液组, 每组 8 ~ 10 只动物。

**1.2 试剂** 乌拉坦 (国药集团化学试剂有限公司 T20070418), 肝素 (Solarbio H8060), 戊巴比妥钠 (Sigma 018K0754), 多巴酚丁胺 (Sigma 071205), 去乙酰毛花苷注射液 (上海旭东海普药业有限公司 080601), 黄芪注射液 (成都地奥九泓制药厂 0909065)。

**1.3 仪器** 四道生理仪 (成都仪器厂 RM6240BD 型), 小动物呼吸机 (上海奥尔科特生物科技有限公司 ALC-V8 型), 恒温加热板 (深圳市瑞沃德生命科技有限公司 69001 型), 微量注射泵 (上海奥尔科特生物科技有限公司 ALC-IP 型)。

## 2 方法

**2.1 手术方法** 将动物用乌拉坦 ( $1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 麻醉后固定于加热恒温板上 (恒温  $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ )。分离左侧股静脉后插管, 连接微量注射泵待注入  $0.06 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  戊巴比妥钠溶液; 分离对侧股静脉, 备注入治疗药物。分离右侧颈动脉, 插入导管后沿动脉逆行送入左心室, 插管另一端接四道生理仪监测左心室内压; 颈动脉插管使用 0.2% 肝素抗凝。分离气管, 插入呼吸机辅助呼吸。

**2.2 造模及给药方法** 模型组动物手术后稳定 30 min, 之后四道生理仪开始记录动物左心室压力峰值 (LVSP)、左室压最大上升速率 ( $dp \cdot dt_{\max}^{-1}$ )、心率各项指标, 10 min 后用微量注射泵以  $0.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的速度由股静脉注入  $0.06 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  戊巴比妥钠溶液, 6 min 后停止; 间隔 10 min 后继续以同样速度注入  $0.06 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  戊巴比妥钠溶液, 2 次注入总量为  $130 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。第 2 次注入停药后改为维持量  $1 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 。注维持量 20 min 后模型即可稳定, 之后予用 0.2 mL 生理盐水代替药物进行干预; 多巴酚丁胺组动物造模方法同模型组, 造模稳定后股静脉注入多巴酚丁胺 ( $100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 注射容量为 0.2 mL) 进行干预; 去乙酰毛花苷组动物造模方法也同模型组, 造模稳定后股静脉注入去乙酰毛花苷注射液 ( $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 注射容量为 0.2 mL) 进行干预; 黄芪注射液组动物造模方法同模型组, 稳定后股静脉注入黄芪注射液 ( $4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 进行干预。多巴酚丁胺、去乙酰毛花苷注射液及黄芪注射液给药剂量均由临床用药量折算而来。

**2.3 统计学处理** 使用 SPSS 10.0 统计软件进行

分析,数据以表示,采用  $t$  检验进行显著性检验,  $P < 0.05$  有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对 LVSP 的影响** 由表 1 可见,在给予戊巴比妥钠后,模型组、多巴酚丁胺组、去乙酰毛花苷组及黄芪注射液组与其各自药前对照值 (Control) 相比, LVSP 均下降至其各自药前对照的 60% ~ 70%,表明戊巴比妥钠造成了心脏收缩力的明显下降,在模型组这种心脏收缩力的下降可持续长达 90 min 而变化不大,显示心脏功能不全模型的制作成功而稳定;模型稳定后给予去乙酰毛花苷注射液,给药 20 min 后 LVSP 略有改善,但改善效果不大;但在模型稳定后给予多巴酚丁胺,1 min 时即可看到药物明显起效 ( $P < 0.01$ ), LVSP 明显上升,作用持续一段时间后逐渐减弱;模型稳定后给予黄芪注射液,给药 10 min 后明显起效 ( $P < 0.01$ ),作用持续至 30 min 后逐渐减弱。

**3.2 对左室压最大上升速率 ( $dp \cdot dt_{max}^{-1}$ ) 的影响** 表 2 显示,比 LVSP 反映心脏功能更敏感的  $dp \cdot dt_{max}^{-1}$  在所有 3 组中出现了与 LVSP 相似的变化,即在静脉给予起效时间 10 ~ 30 min, 1 ~ 2 h 作用达高峰的去乙酰毛花苷注射液后,90 min 内对  $dp \cdot dt_{max}^{-1}$  的作用不明显;而给予多巴酚丁胺后 1 min 即起效,2 min 时的效果特别明显,与自身用药前的对照值 (Model) 和相应时间点的模型组比较差异明显 ( $P < 0.01$ );给予黄芪注射液后 10 ~ 30 min 效果十分明显 ( $P < 0.01$ ),与自身用药前的 Model 和相应时间点的模型组比较均有明显差异 ( $P < 0.05$ )。

**3.3 对心率的影响** 从表 3 可以看出,模型组、多巴酚丁胺组和去乙酰毛花苷组等 3 组的心率在给戊巴比妥钠后均见明显减慢。去乙酰毛花苷及黄芪注射液给药后心率几乎没有太大变化;给予多巴酚丁胺后心率有较为明显的上升。此结果表明,多巴酚丁胺能加快对戊巴比妥钠所致心功能不全模型的心率。

表 1 各组造模及给药前后 LVSP 变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	Control	Model	1 min	2 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	90 min
模型	-	100	78.49 ± 8.66	78.64 ± 8.80	78.79 ± 8.95	79.24 ± 9.38	79.98 ± 10.09	79.87 ± 10.01	80.16 ± 11.69	79.26 ± 10.43	78.88 ± 9.75
去乙酰毛花苷	0.1	100	83.41 ± 12.55	83.67 ± 12.78	83.93 ± 13.00	84.72 ± 13.69	86.03 ± 14.82	86.73 ± 13.07	86.86 ± 14.71	83.15 ± 15.95	82.03 ± 18.80
黄芪 <sup>3)</sup>	4.0	100	74.26 ± 10.40	71.31 ± 9.10	80.20 ± 6.65	78.90 ± 19.04	89.84 ± 11.72 <sup>1)</sup>	93.84 ± 16.05 <sup>1)</sup>	93.11 ± 19.77	76.79 ± 12.96	-
多巴酚丁胺	0.1	100	74.94 ± 7.51	83.42 ± 17.64	92.78 ± 11.38 <sup>1)</sup>	85.46 ± 9.54	82.58 ± 7.97	81.20 ± 12.28	-	-	-

注:control 定为 100%,之后数值用与其相比得到的百分数表示。与模型组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;<sup>3)</sup> 剂量单位为 mL·kg<sup>-1</sup>; (表 2 ~ 3 同)。

表 2 各组造模及给药前后  $dp \cdot dt_{max}^{-1}$  变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	Control	Model	1 min	2 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	90 min
模型	-	100	65.80 ± 10.54	66.11 ± 10.72	66.42 ± 10.90	67.35 ± 11.43	68.90 ± 12.32	68.22 ± 13.37	68.24 ± 13.56	65.79 ± 10.43	65.25 ± 10.46
去乙酰毛花苷	0.1	100	72.92 ± 19.84	73.40 ± 20.28	73.87 ± 20.72	75.31 ± 22.03	77.69 ± 24.22	78.20 ± 20.20	77.91 ± 23.04	72.52 ± 22.96	69.01 ± 28.81
黄芪 <sup>3)</sup>	4.0	100	60.02 ± 8.13	63.17 ± 14.71	71.85 ± 11.99	75.96 ± 21.05	86.39 ± 6.22 <sup>2)</sup>	89.80 ± 4.39 <sup>2)</sup>	85.19 ± 17.38 <sup>1)</sup>	66.18 ± 20.45	-
多巴酚丁胺	0.1	100	64.36 ± 10.76	85.45 ± 38.00	99.32 ± 25.33 <sup>2)</sup>	82.29 ± 16.19 <sup>1)</sup>	77.06 ± 12.44	75.36 ± 19.06	-	-	-

表 3 各组造模及给药前后 HR 变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别/时间	Control	Model	1 min	2 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	90 min	
模型	-	100	81.87 ± 17.44	81.89 ± 17.48	81.90 ± 17.53	81.96 ± 17.66	82.04 ± 17.87	82.46 ± 17.67	81.82 ± 18.47	78.50 ± 19.27	79.68 ± 17.60
去乙酰毛花苷	0.1	100	88.17 ± 14.56	88.28 ± 14.64	88.40 ± 14.72	88.74 ± 14.95	89.31 ± 15.34	89.55 ± 14.52	90.02 ± 14.42	88.93 ± 14.48	89.07 ± 15.96
黄芪 <sup>3)</sup>	4.0	100	83.39 ± 8.59	81.12 ± 9.39	82.96 ± 6.82	84.57 ± 6.66	84.08 ± 5.33	84.28 ± 7.06	84.36 ± 8.05	78.16 ± 8.95	-
多巴酚丁胺	0.1	100	95.45 ± 15.50	99.20 ± 19.01 <sup>1)</sup>	104.75 ± 23.09 <sup>1)</sup>	102.83 ± 19.68 <sup>1)</sup>	103.81 ± 19.28 <sup>1)</sup>	104.29 ± 21.01 <sup>1)</sup>	-	-	-

### 4 讨论

实验性心力衰竭(或心功能不全)的动物模型

可分为不同的类型,常用的有压力超负荷模型(主动脉狭窄法、肺动脉狭窄法)<sup>[7]</sup>、容量超负荷模型(动

静脉短路法、主动脉瓣与二尖瓣闭锁不全法等)<sup>[8]</sup>、化学物质诱发心功能不全模型(如普奈洛尔、维拉帕米、戊巴比妥钠及阿霉素等引起的心衰或心功能不全模型)<sup>[9]</sup>、快速电驱动造成的心功能不全模型以及结扎冠脉造成心肌梗死诱发的心功能不全模型<sup>[10]</sup>等。各种心力衰竭(或心功能损伤)模型适用于各相关类型的心衰(心功能不全)及其药理药效学的研究。

戊巴比妥钠为一种应用广泛的麻醉药物,常用于动物实验的中长效麻醉。然而较大剂量的戊巴比妥钠会对动物的呼吸、循环系统造成过度抑制,甚至导致动物死亡。我们参考国内外文献后,根据戊巴比妥钠对心脏收缩功能的抑制作用制备大鼠戊巴比妥钠急性心功能不全的模型。首先分两次静脉注射戊巴比妥钠溶液使心肌收缩力降低后,用低剂量继续维持的方法造成急性心功能不全模型。实验结果表明,模型组大鼠左室内压下降,心率明显降低, $dp \cdot dt_{\max}^{-1}$ 改变明显,上述心功能指标下降后 90 min 内都持续稳定,符合急性心功能不全的特点,说明此种方法制作急性心功能不全的模型成功而稳定。

经实验观察,我们建立的大鼠急性心功能不全动物模型可在造模后稳定维持动物心功能不全状态,并且动物可存活 3 h 以上,能够满足一般实验对急性动物实验的要求。

去乙酰毛花苷注射液是目前临床较常应用的洋地黄类注射剂,主要用于慢性心衰及心功能不全后负荷加重较明显的治疗。但从本实验结果看,去乙酰毛花苷注射液静脉注射后 90 min 内(其起效时间 10~30 min,1~2 h 作用达高峰)对本心功能不全模型作用效果不甚明显。

$\beta$ 受体激动剂多巴酚丁胺作用于本模型后,可观察到在该药物 1~2 min 内动物 LVSP、和  $dp \cdot dt_{\max}^{-1}$  即迅速明显上升,作用效果可持续 10 min 左右然后逐渐减轻(与该药物血浆半衰期相对较短有关<sup>[11]</sup>)。

黄芪注射液是临床常用的治疗心力衰竭的常用中药注射剂之一,疗效肯定<sup>[12]</sup>。黄芪作用于心衰患者,可起到强心利尿,扩张血管,改善心脏血液动力学的作用。从本实验结果也可观察到,该药物作用 10 min 后动物 LVSP 及  $dp \cdot dt_{\max}^{-1}$  明显升高,作用可持续 20 min 以上。

由本实验结果可看出,戊巴比妥钠可制作较为

稳定的急性心功能不全模型,此模型对临床剂量折算的多巴酚丁胺及黄芪注射液敏感,可用于此两类药物的药效及药理研究。但临床折算剂量的去乙酰毛花苷对该模型作用效果不甚明显,故该模型不太适用于去乙酰毛花苷类药物的药效及深入机制研究。

#### [参考文献]

- [1] Suehiro K, Shimizu J, Genghua Y. Selective renal vasodilation and active renal artery perfusion improve renal function in dogs with acute heart failure [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 298(3):1154.
- [2] Shen Y T, Lynch J J, Shannon R P. A novel heart failure by sequential coronary artery occlusions and tachycardiac stress in awake pigs [J]. *Am J Physiol*, 1992, 277(1):H388.
- [3] 孙文娟,刘洁,杨世杰.毒毛旋花子甙 K 对两种整体心衰模型的作用比较[J].白求恩医科大学学报,1997,23(6):617.
- [4] 李青,王进,毛小洁,等.氧化苦参碱的强心作用[J].沈阳药科大学学报,1999,16(4):281.
- [5] 王亚芳,范礼理,李华.心血通对实验性心力衰竭的治疗作用[J].中药药理与临床,2002,18(2):27.
- [6] 葛敬岩,赵春燕.龙牙葱木皂苷对实验性心力衰竭大鼠心功能的影响[J].吉林大学学报:医学版,2005,31(2):243.
- [7] 胡咏梅,李法琦,罗羽慧,等.腹主动脉缩窄大鼠模型制作及临床意义[J].重庆医科大学学报,2004,29(3):322.
- [8] 曾贵云,徐向伟,刘厚孝.心衰的实验模型[J].药理学学报,2002,37(7):579.
- [9] 李梅秀,田国忠,欧叶涛,等.大鼠阿霉素慢性心衰模型的制备与心衰指标的判定[J].解剖学研究,2005,27(3):176.
- [10] 田颖,王江,李振魁,等.大鼠心肌梗死后心力衰竭模型的建立和评估[J].心脏杂志,2006,18(4):404.
- [11] 汪芳,杨一峰,蒋长英,等.多巴酚丁胺负荷心肌灌注显像[J].国外医学·放射医学核医学分册,1996,20(1):12.
- [12] 王丽显,杜武勋,朱明丹,等.黄芪注射液治疗慢性心力衰竭的系统评价[J].中国循证心血管医学杂志,2009,1(2):78.

[责任编辑 聂淑琴]