

温阳、益气、活血中药对心力衰竭大鼠神经内分泌的远期疗效

曾垂义, 王振涛*

(河南省中医院, 郑州 450011)

[摘要] 目的: 观察温阳、益气、活血药物对心力衰竭大鼠神经内分泌的远期疗效。方法: 以结扎冠脉方法复制心肌梗死后心力衰竭大鼠模型, 随机分组后分别予附子、人参、丹参浓煎剂、卡托普利, ig, 连续 3 个月, 检测血浆中肾素、血管紧张素、醛固酮、心钠肽水平。结果: 附子、人参、丹参均有抑制神经内分泌的作用, 以人参作用较强。结论: 温阳、益气、活血药物对心力衰竭大鼠神经内分泌有一定抑制作用。

[关键词] 中药; 心衰; 神经内分泌; 远期疗效

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)16-0157-03

Long-term Effect of Herbal Drugs of Warming Yang, Reinforcing Qi, Activating Blood on Neuroendocrine in Rats with Heart Failure

ZENG Chui-yi, WANG Zhen-tao*

(Henan Province Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou 450011, China)

[Abstract] **Objective:** To study the long-term effect of herbal drugs of warming Yang, reinforcing Qi and activating Blood on neuroendocrine of rats with heart failure. **Method:** Rat model of heart failure after myocardial infarction was established by ligating the left coronary artery. All rats were randomly divided into groups, fed with aconite, ginseng and *radix salviae miltiorrhizae* for 3 months, to observe the change of feritin, angiotensin, aldosterone and atrial natriuretic peptide. **Result:** Aconite, ginseng and *radix salviae miltiorrhizae* could definitely restrain neuroendocrine, among them ginseng was the strongest. **Conclusion:** Herbal drugs of warming Yang, reinforcing Qi and activating Blood can restrain neuroendocrine of rats with heart failure.

[Key words] herbal drugs; heart failure; neuroendocrine; long-term effect

心力衰竭为许多疾病的终末阶段, 实验及临床研究显示中医药在治疗心力衰竭方面有一定疗效。但对中医药的长期疗效研究不足。本文通过观察单味温阳、益气、活血中药在心力衰竭小鼠长期治疗中的作用, 以探讨 3 种治法在心力衰竭防治中的远期疗效。

1 材料及方法

1.1 动物模型的制作 选用体重为 250 g 左右的 Wistar 健康雄性大鼠(郑州大学动物中心提供, 动物合格证号 510116), 经 1% 戊巴比妥钠 ip 麻醉后, 背位固定, 行气管插管术, 连接小动物呼吸机, 进行人工呼吸。开胸结扎左冠状动脉, 结扎点在左冠脉主干位于主动脉圆锥与左心耳之间的连线下 1 mm 处, 经体表心电图监测显示导联出现明显 ST 段抬高后, 迅速逐层缝合胸壁, 观察术后大鼠生理状态平稳后, 停止人工呼吸, 术后注射青霉素 3 d 预防感染。假手术组在相同位置打一松结, 其余操作相同。成活动物随机分组。

1.2 药物 附子、人参、丹参浓缩煎剂, 由本院制剂室加工, 均浓缩为含生药 2 g·mL⁻¹; 卡托普利, 25

[收稿日期] 2010-05-21

[作者简介] 曾垂义, 主治医师, 医学硕士, 主要从事心血管疾病的中医药研究工作, Tel: 013939018435, E-mail: zengchuiyi@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 王振涛, 主任医师, 医学博士, 从事心血管病的中医药科研、临床研究, Tel: 13803817796, E-mail: wzht62@yahoo.com.cn

mg/片,上海实业联合集团长城药业有限公司,批号 20080401。

1.3 仪器 TKR-200C 小动物呼吸机(江西特力麻醉呼吸设备公司);JY-1001 精密电子天平(上海民桥电子仪器厂);ECG-6951D 心电图机(上海光电仪器设备厂)。

1.4 试剂 肾素、血管紧张素、醛固酮试剂盒(北京科关东雅生物技术有限公司,批号 070225),心钠肽试剂盒(北京北方生物技术研究,批号 20051225)。

1.5 分组与给药 附子组、人参组、丹参组、卡托普利组、模型组、假手术组,每组 6 只。从造模当日开始给药,ig,1 次/d,剂量为成人剂量的 20 倍;附子 5 g·kg⁻¹,人参 10 g·kg⁻¹,丹参 10 g·kg⁻¹,卡托普利 25 mg·kg⁻¹(60 kg 成人日用量为:附子 15 g,人参、丹参 30 g,卡托普利 75 mg)。模型组和假手术组给予同体积生理盐水,连续给药 3 个月。

1.6 标本采集及指标检测 给药 3 个月后,大鼠 1% 戊巴比妥钠 ip 麻醉,腹部去毛,消毒,开腹,腹主动脉抽血,4000 离心,分离血浆, -25℃ 保存。检测血浆中肾素、血管紧张素、醛固酮、心钠肽,均采用放免法。开胸,迅速取出心脏,剪去主动脉弓,生理盐水洗净并去除心腔内残余血液,滤纸吸干水分,精密电子天平称全心湿质量,然后分离心房和右室,称左心室质量,计算左室质量与体质量比值(LVW/BW)。

1.7 统计学分析 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 软件统计,组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 各组大鼠 LVW/BW 测定 模型组大鼠 LVW/BW 较假手术组明显增大($P < 0.01$);附子组、人参组、丹参组、卡托普利组与模型组比较对其改善作用明显($P < 0.01$),其中人参作用最强;人参组、丹参组、卡托普利组之间无明显差异;而人参组、卡托普利组作用强于附子组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 LVW/BW 比值的比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	LVW/BW
假手术	-	2.14 ±0.17 ²⁾
模型	-	3.17 ±0.09
附子	5	2.60 ±0.14 ²⁾
人参	10	2.42 ±0.14 ^{2,3)}
丹参	10	2.44 ±0.12 ²⁾
卡托普利	2.5 ×10 ⁻²	2.40 ±0.12 ^{2,3)}

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与附子组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

2.2 各组大鼠肾素、血管紧张素、醛固酮、心钠肽含量 模型组肾素、血管紧张素、醛固酮、心钠肽等均显著升高,3 类中药及卡托普利均有不同程度的抑制神经内分泌激活的作用($P < 0.01$),相比较而言,人参作用较为明显,和卡托普利疗效接近,附子、丹参作用稍差,提示临床长期应用益气、活血、温阳类药有改善心衰的作用,益气药最强。见表 2。

表 2 各组大鼠肾素、血管紧张素、醛固酮、心钠肽含量的比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	肾素/ng·mL ⁻¹	血管紧张素 /pg·mL ⁻¹	醛固酮 /pmol·L ⁻¹	心钠肽 /pg·mL ⁻¹
假手术	-	0.330 ±0.028 ²⁾	154.667 ±10.013 ²⁾	0.435 ±0.061 ²⁾	115.667 ±9.309 ²⁾
模型	-	1.253 ±0.066	890.833 ±13.834	1.293 ±0.113	453.833 ±15.993
附子	5	0.825 ±0.055 ²⁾	659.667 ±16.681 ²⁾	0.747 ±0.087 ²⁾	313.667 ±9.791 ²⁾
人参	10	0.745 ±0.045 ^{2,4)}	622.167 ±10.572 ^{2,4)}	0.633 ±0.050 ^{2,3)}	288.667 ±9.832 ^{2,4)}
丹参	10	0.815 ±0.059 ²⁾	665.667 ±16.681 ²⁾	0.690 ±0.085 ²⁾	302.167 ±12.083 ²⁾
卡托普利	2.5 ×10 ⁻²	0.727 ±0.076 ²⁾	574.500 ±12.243 ^{2,4)}	0.608 ±0.087 ^{2,4)}	250.833 ±9.152 ^{2,4)}

3 讨论

神经内分泌的激活贯穿于心力衰竭全过程,是心衰的主要特征^[2],是导致心室重构的重要因素^[3],是心衰发生、恶化的始动环节和促动因素。其中最重要的神经内分泌因素是肾上腺素系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、前炎性细胞因子系统等。肾素、血管紧张素、醛固酮、心钠肽等是神经内分泌

激活时最活跃的因子。

目前,中医界对心力衰竭的认识已基本达成共识:本病为本虚标实之证,气(阳)虚为本,血瘀水饮为标;而主要治疗大法则为益气、温阳、活血、利水四法^[4]。熊丽辉^[5]分析 20 年来心衰中医文献,得出气虚、阳虚、阴虚、血瘀、水结为病性前 5 位,占 83.9%。临床研究资料显示,益气、温阳、活血、利水四法或单

独或联合治疗心力衰竭占中医治疗的绝大部分。但因各种原因,对中医的长期治疗和研究远远不足,不能充分揭示中医药的远期疗效及存在的治疗误区等。

本研究以单味益气、温阳、活血中药为代表,观察对心衰时神经内分泌的远期疗效,以分析 3 类中药的作用。结果表明 3 类中药长期应用均具有明显抑制神经内分泌的作用,以人参作用最为显著,附子不及人参,但未发现类似乌头碱中毒的明显副作用。在 LVW/BW 比值上也以人参组明显,与卡托普利相近。表明人参、附子、丹参等益气、温阳、活血中药在心力衰竭长期治疗中对神经内分泌的疗效肯定,以补气药作用最优。

[参考文献]

- [1] 袁伯俊,顾长虹. 新药长期毒性实验的剂量设计[J]. 国外医学·药学分册,1997,24(2):97.
- [2] Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies[J]. Review Eur J Heart Fail, 2000, 2:229.
- [3] Lizza F, Bruni F, Rizzo F, et al. Pathophysiology of congestive heart failure[J]. Minerva Cardioangiol, 2002, 50(3):209.
- [4] 刘革命,王松龄,王宝申,等. 中西医结合治疗冠心病充血性心力衰竭 612 例[J]. 中医药学刊,2001,19(6):571.
- [5] 熊丽辉. 充血性心力衰竭中医证候文献分析[J]. 陕西中医,2008,29(2):137.

[责任编辑 何伟]

(上接第 156 页)

可能通过改善 DN 血瘀模型大鼠血流变性及对脂代谢紊乱的调节作用,发挥其对 DN 早期肾脏的保护作用,其作用途径有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 王辉,张冰,苗明三. 糖尿病肾病发病机制及活血化瘀中药的干预作用[J]. 河南中医,2007,27(8):10.
- [2] 和岚,蒋文跃,毛腾敏. 注射肾上腺素模拟“气滞”复制

急、慢性血瘀模型初探[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(3):244.

- [3] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1991:1274.
- [4] 许龙泉. 浅谈从瘀论治糖尿病并发症[J]. 陕西中医,2006,27(2):251.
- [5] 李仪奎. 药理实验方法学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1991:1451.

[责任编辑 何伟]