

彩色多普勒评价益肺活血颗粒对家兔肺动脉压力的影响

翟华强¹, 贺声², 袁园¹, 沈燕华², 欧敏^{2*}

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 海军总医院, 北京 100037)

[摘要] 目的: 观察益肺活血颗粒对慢性肺源性心脏病(CPHD)家兔肺动脉压力的影响, 探讨其改善肺动脉高压的作用机制。方法: 采用 0.7% FeCl₃ 溶液耳缘静脉注射造模方法建立 CPHD 家兔模型, 随机设立正常组、模型组、卡托普利组及益肺活血颗粒组。彩色多普勒超声检测各组家兔肺动脉内径、右室流出道宽度、右室前壁厚度、右室内径、肺动脉流速、三尖瓣流速以及观察是否有反流。结果: 模型组与正常组比较, 42 d 有显著性差异 ($P < 0.01$); 62 d, 益肺活血颗粒组与模型组比较, 在右室内径、右室流出道、三尖瓣流速方面比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 益肺活血颗粒能缩小右室内径、降低右室流出道、减慢三尖瓣流速, 改善 CPHD 家兔肺动脉压力。

[关键词] 肺心病; 彩色多普勒; 家兔

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)10-0113-03

Influence of Yifei Huoxue Particles on Pulmonary Artery Pressure in Chronic Pulmonary Heart Disease in Rabbits Evaluated by Color Doppler Flow Imaging

ZHAI Hua-qiang¹, HE Sheng², YUAN Yuan¹, SHEN Yan-hua², OU Ming^{2*}

(1. School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;
2. Naval General Hospital, Beijing 100037, China)

[Abstract] Objective: To study the influence of Yifei Huoxue Particles (YFHX) on pulmonary hypertension pathology in the chronic pulmonary heart disease (CPHD) in rabbits. **Method:** A total of 12 rabbits were randomly divided into 4 groups (normal group, model group, the captopril group, YFHX group), each group 3, the rabbits in model group, the captopril group and YFHX group were modeled using 0.7% FeCl₃ by ear vein injection. A total of 42 days, the rabbits in the captopril group and YFHX group were given captopril and YFHX accordingly. Then, a total of 20 days, pulmonary vascular injury was observed and compared. **Result:** Compared with the normal group, the model group showed structural changes in the heart in pulmonary artery diameter, right ventricular outflow tract, right ventricular front wall thickness and right ventricular track. The modeled rabbits showed significant difference compared with their own situation at 0 d and 42 d ($P < 0.01$), YPHX treatment group are different with the model group for the indicators: Right ventricular outflow tract and tricuspid velocity ($P < 0.05$). **Conclusion:** YFHX can treat the model of CPHD caused by FeCl₃ in rabbits, by reducing the right ventricular diameter and the right ventricular outflow tract and slowing down the tricuspid velocity.

[Key words] chronic pulmonary heart disease; color Doppler flow imaging; rabbit

[收稿日期] 20100115(012)

[基金项目] “十一五”军队课题(2006083001), 教育部“博士点”基金(20070026025)

[通讯作者] * 欧敏, Tel: 13381207277, E-mail: oumin1999@yahoo.cn

肺动脉高压是慢性肺源性心脏病(chronic pulmonary heart disease, CPHD)发生、发展的病理生理基础。心脏超声作为辅助检查, 若显示右心扩大、右室壁肥厚、右室流出道及肺动脉扩张, 结合频谱多普勒观察三尖瓣、肺动脉瓣的反流, 可支持肺

动脉高压的诊断;根据病史和临床表现,CPHD 诊断亦可确立^[1]。益肺活血颗粒为董建华院士临床治疗 CPHD 的经验方。本次研究通过对家兔进行超声心动图探查,旨在观察 CPHD 模型肺动脉压力的改变,探讨益气活血颗粒对 CPHD 家兔右心的影响及其机制。

1 材料

1.1 动物 选择日本大耳白家兔 12 只,雌雄各半,月龄 5~6 月,体重(2.1±0.2) kg,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号 SCXK(京)2005-0003。

1.2 用药 益肺活血方(黄芪 100 g,党参 120 g,白术 60 g,当归 90 g,红花 90 g,桃仁 120 g,牛膝 80 g,生地黄 90 g,川芎 50 g,赤芍 60 g,陈皮 70 g,柴胡 50 g,枳壳 60 g,桔梗 50 g,甘草 30 g),加重蒸水 1 500 mL,同时煎沸 20 min,合并两次滤液,4 000 r·min⁻¹离心 15 min 后取上清液,浓缩,制成益肺活血颗粒,1 g 颗粒折合生药 2.5 g。阳性对照药:卡托普利片(25 mg/片)购自常州制药厂有限公司,批号 08052911。

1.3 试剂及仪器 美国 Sequoia 512 彩色电脑声像仪,TV3C 探头,探头频率 3.5~7.0 MHz。

2 方法

2.1 模型制备 参考俞秋棠^[2]方法,使用 0.7% FeCl₃ 复制 CPHD 模型,具体步骤如下。备皮:选择家兔耳缘静脉中较粗者,尽可能紧贴皮肤剪去耳背的毛发。消毒:用 75% 医用乙醇擦拭局部静脉血管消毒,使之充盈扩张。注射:用玻璃针管抽取 0.7% FeCl₃ 溶液,连接静脉输液针,排空气体后注射于耳缘静脉,注射后用 0.9% 生理盐水 0.5 mL 冲管,棉球按压止血。开始注射时,以 0.6 mL/次剂量,注射 7 次,之后逐渐增加至 0.8 mL/次,隔日注射 1 次,连续 21 次,总剂量约 15 mL/只。

2.2 分组及给药 将动物随机分成 4 组,每组家兔 3 只,具体如下。正常组:ig 0.9% 氯化钠溶液(10 mL·kg⁻¹·d⁻¹);模型组:造模+灌服 0.9% 氯化钠溶液(10 mL·kg⁻¹·d⁻¹);益肺活血颗粒组:造模+ig 益肺活血颗粒(0.7 g·kg⁻¹·d⁻¹);卡托普利组:造模+ig 卡托普利片(卡托普利 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。

2.3 超声探查方法 术前麻醉:速眠新注射液与盐酸氯胺酮注射液 1:1 混合,按 0.3 mL·kg⁻¹ 剂量肌肉注射。超声探查:麻醉后家兔均取背位,剪除胸骨左缘 4~6 肋间内侧至腋前的被毛,充分涂抹耦合剂,于相应位置探查。主要探查切面为:左室长轴、短轴切面,主肺动脉及右室流出道长轴切面,心尖四腔心及剑侠四腔心切面。在 2-DE 图像指导下于 ME(个别在 2-DE)图像上准确测量各腔室内径^[3]。分别测定肺动脉内径、右室流出道、右室前壁厚、右室内径、肺动脉流速、三尖瓣流速以及是否有返流。一共测定 3 次,分别于第 0,42,62 天进行。测量指标均取 3 次测量的平均值,并 ̄±s 表示。

2.4 统计学分析 用 SPSS11.5 统计软件进行数据分析。实验数据以 ̄±s 表示,组间分析采用 ANOVA 单因素方差分析,方差齐性使用 LSD 法进行验后多重比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组不同时间肺动脉参数的观察 造模后 42 d,模型组与正常组相比,肺动脉内径显著增宽($P < 0.05$);三尖瓣流速明显加快($P < 0.05$)。模型组和益气活血颗粒组比较,各有 1 只家兔出现肺动脉少量反流,益气活血颗粒组家兔在 62 d 时再行检查未见反流(图 1),模型组家兔 62 d 时检查中仍有少量反流。62 d,正常组与模型组三尖瓣流速的差异更为显著($P < 0.01$),益气活血颗粒组与模型组相比,三尖瓣流速明显降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 卡托普利、益气活血颗粒对 CPHD 家兔肺动脉参数的影响(̄±s, n=3)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	肺动脉内径/mm			肺动脉流速/cm·s ⁻¹			三尖瓣流速/cm·s ⁻¹		
		0 d	42 d	62 d	0 d	42 d	62 d	0 d	42 d	62 d
正常	—	4.37 ±0.715	5.30 ±0.7001)	5.27 ±0.231	74.30 ±9.125	54.33 ±8.505	58.00 ±4.583	55.33 ±9.292	40.00 ±9.1651)	43.67 ±3.0552)
模型	—	4.60 ±0.656	6.70 ±0.436	5.80 ±0.557	72.67 ±3.512	64.67 ±8.387	58.33 ±3.512	67.67 ±9.019	58.67 ±7.095	61.33 ±4.726
卡托普利	0.005	4.80 ±0.700	6.70 ±1.040	5.20 ±0.755	69.33 ±3.512	55.67 ±4.726	65.00 ±9.390	50.67 ±3.215	46.67 ±9.866	52.00 ±7.810
益气活血颗粒	0.7	4.83 ±0.586	6.40 ±1.081	5.10 ±0.693	67.00 ±13.12	67.33 ±3.512	70.33 ±1.528	55.67 ±18.50	50.67 ±9.670	48.33 ±6.0281)

注:与模型组相比¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

3.2 各组不同时间心脏参数的观察 42 d,模型组与正常组比较,右室流出道、右室内径显著增宽(P

< 0.05);62 d,益气活血颗粒组与模型组比较,右室流出道、右室内径明显减小($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 卡托普利、益气活血颗粒对 CPHD 家兔心脏参数的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

mm

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	右室流出道			右室前壁厚度			右室内径		
		0 d	42 d	62 d	0 d	42 d	62 d	0 d	42 d	62 d
正常	-	4.75 ± 0.561	5.33 ± 0.777 ¹⁾	4.67 ± 0.551 ²⁾	1.07 ± 0.153	1.07 ± 0.153	0.86 ± 0.115	4.37 ± 0.404	4.97 ± 0.153 ¹⁾	4.40 ± 0.529 ¹⁾
模型	-	5.37 ± 0.404	6.53 ± 0.709	6.37 ± 0.306	1.00 ± 0.100	1.03 ± 0.153	1.03 ± 0.252	4.50 ± 0.458	5.27 ± 0.404	5.70 ± 0.361
卡托普利	0.005	4.90 ± 0.458	6.10 ± 0.608	5.93 ± 0.850	0.967 ± 0.231	1.10 ± 0.000	1.10 ± 0.100	3.20 ± 0.173	4.77 ± 0.987	4.93 ± 0.153
益气活血颗粒	0.7	5.40 ± 0.265	5.40 ± 0.265	5.40 ± 0.265	1.00 ± 0.100	1.30 ± 0.100	1.00 ± 0.346	4.20 ± 0.557	4.87 ± 0.404	4.40 ± 0.500 ¹⁾

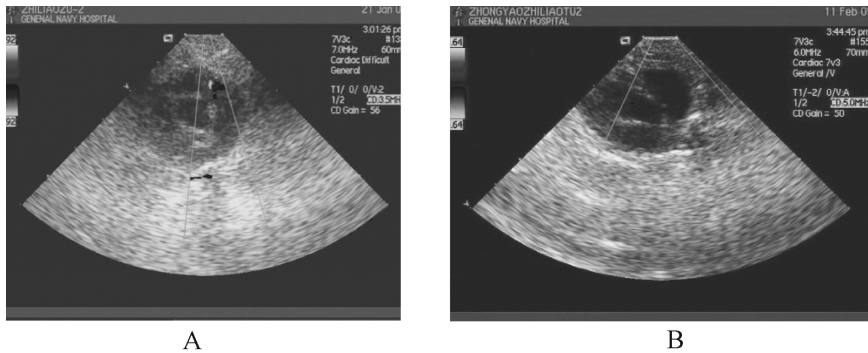


图 1 益气活血颗粒治疗前后肺动脉及右室流出道内径比较
A. 42 d 时, 肺动脉返流; B. 62 d 时, 无肺动脉返流。

4 讨论

肺动脉内径、右室流出道宽度、右室前壁厚度、右室内径 4 项指标, 在复制模型前后, 自身配对比较有显著性差异; 同期正常组未见明显差异, 说明造模剂 FeCl₃ 对心肺血管的影响, 更显著地体现在改变右心系统的结构; 对于血流速度的影响, 也提示有少量的肺动脉反流。通过上述超声心动改变, 本次研究证实家兔 FeCl₃ 造模后存在一定程度的肺动脉高压。

CPHD 的血流动力学研究指出, 进程缓慢而持续的肺动脉高压, 可使肺动脉的主干及各主要分支扩张, 肺动脉扩张是其阻力增加的早期改变。肺动脉内径从正常发展到 CPHD 的演变过程中, 呈逐渐增大的趋势, 肺动脉扩张程度从某种程度上可以反映肺动脉内压力和右心室受累程度^[4-5]。本次研究发现, 益气活血颗粒组 62 d 时, 在右室流出道、右室内径、三尖瓣流速 3 项指标上与模型组有明显差异, 在对于肺动脉反流的治疗上, 亦显示出了一定疗效, 但仍需更大样本的支持。这些都提示, 益气活血颗

粒能缩小右室内径、降低右室流出道宽度、减慢三尖瓣流速, 改善 CPHD 家兔肺动脉压力。

卡托普利组与模型组相比, 未见明显差异, 考虑卡托普利为血管紧张素转换酶抑制剂, 通过抑制血管紧张素转换酶的活性, 使血管紧张素的水平降低, 从而抑制血管收缩, 降低外周血管阻力, 减少静脉回心血量, 减低右室后负荷, 这一起效过程需要长期服用才能有显著疗效。此外, 本次研究仅在每组家兔中随机选取 3 只进行超声心动跟踪检查, 样本量较小, 如能扩大样本量, 或许能发现更多的差异和疗效所在, 能更好地说明药物间的疗效差异和作用位点。

[参考文献]

- [1] 曹铁生, 段云友. 多普勒超声诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 151.
- [2] 俞秋棠, 王宝林, 杨淑伟, 等. 家兔实验性肺动脉高压与肺心病[J]. 浙江医学, 1987, 9(1): 18.
- [3] Nauser T D, Stites S W. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Am Fam Physician, 2001, 63(9): 1789.
- [4] 刘江泽, 陈显源. 超声检测肺心病肺总动脉内径诊断肺心病 100 例[J]. 右江民族医学院学报, 1999, 21(6): 987.
- [5] 刘东红, 陆堃, 林红, 等. 多普勒超声心动图在诊断原发性肺动脉高压的应用[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(4): 547.

[责任编辑 聂淑琴]