

# 参麦注射液对心衰犬血浆心钠素动态影响的实验研究

张振鹏<sup>1</sup>, 毛静远<sup>2\*</sup>, 王恒和<sup>2</sup>, 王怡<sup>3</sup>, 王强<sup>2</sup>, 王贤良<sup>2</sup>, 毕颖斐<sup>3</sup>, 郭永铁<sup>2</sup>  
(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 3. 天津中医药大学, 天津 300193)

**[摘要]** 目的: 观察参麦注射液(SMI)对心衰犬心钠素(ANP)影响的动态变化。方法: 将造模成功 4 周后的心衰犬 20 只随机分为对照组和 SMI 低、中、高剂量组, 每组 5 只。对照组予生理盐水(0.9% NS) 20 mL, 低、中、高剂量组分别予 SMI 0.517, 1.034, 1.551 mL·kg<sup>-1</sup> (用 0.9% NS 稀释至 20 mL) iv qd × 7。于给药前后检测心衰犬左室射血分数, 并分别于给药前及给药后 72 h, 144 h 时点, 取静脉血 2 mL 冰冻保存, 用放射免疫分析法测定血浆 ANP 浓度。结果: SMI 能够改善心衰犬的射血分数, 中、高剂量作用明显; 血浆心钠素水平下调, 并呈现一定的量效、时效关系。结论: SMI 对心衰犬射血分数的改善有剂量依赖趋势, 对心钠素具有良性动态影响, 这可能是其治疗心衰作用机制之一。

**[关键词]** 参麦注射液; 心力衰竭; 心钠素

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2009)08-0061-03

参麦注射液(Shenmai Injection, SMI)是治疗心衰(HF)确有疗效的中药制剂。有报道<sup>[1]</sup>其治疗 HF 的过程中可影响血浆心钠素(atrial natriuretic peptide, ANP)的浓度, 提示了其治疗 HF 的某些内源机制, 但不同剂量 SMI 对 ANP 的影响呈何动态变化, 尚未明确。该研究就 SMI 对心衰犬 ANP 的影响及其动态变化进行了探索。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 健康成年(12 个月龄以上)杂种犬, 体重(11.8 ± 0.8) kg, 雌雄不拘, 饲养于天津中医药大学实验动物中心, 适应性饲养 1 周。

**1.2 实验仪器与药品** MP-150 型 16 道生理记录仪(美国 BIOPAC) SC-3 型电动呼吸机(上海医疗设备厂) AE200 型电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司) LANCETRON GT-300 型电切刀(荷兰) LOGIQ-400 数字彩色多普勒超声心动仪(美国 GE 公司) JDZ5-2 型高速离心机(北京医用离心机厂) MH-01 型自动放射免疫伽玛计数器(北京核仪器厂)。参麦注射液(杭州正大青春宝药业生产, 批号: 0508293) ANP 放射免疫药盒(解放军总医院科技开

发中心放免所生产, 批号: 20051223) 戊巴比妥钠(北京化学试剂公司生产, 批号: 020402)。

**1.3 心衰犬模型复制** 采用结扎犬冠状动脉前降支法复制心衰动物模型<sup>[2]</sup>。取右侧卧位, 胸骨左缘备皮、常规消毒、铺巾沿第 4 肋间切开左侧胸廓, 用开胸器暴露心脏, 剪开心包膜, 分离冠状动脉左前降支中段, 在其左室前壁第 2 分支根部(距离左主干约 2~3 cm) 穿线, 给予永久性结扎。心外膜上放置大小适当的电极, 连接 MP-100 多道生理记录仪, 描记心外膜心电图, 同时描记标准 II 导联心电图。结扎冠脉后可见梗死区域颜色变暗, 心肌呈现暗红色, 室壁运动减弱, 心外膜心电图 ST 段明显抬高。

**1.4 模型鉴定** 结扎冠脉后可见梗死区域颜色变暗, 心肌呈现暗红色, 室壁运动减弱, 心外膜心电图 ST 段明显抬高。结扎冠状动脉术后 1~4 周, 实验犬逐渐出现倦怠、活动减少、反应迟缓、呼吸增快、食欲下降、稀便等征象。参考文献报道方法<sup>[3]</sup>, 采用超声心动仪检测犬左室舒张末期内径(LVDd)、左室收缩末期内径(LVDs)、室间隔舒张末期厚度(IVSd)、室间隔收缩末期厚度(IVSs)、左心室收缩末期容量(ESV)、左心室舒张末期容量(EDV)、射血分数(EF)、每搏输出量(SV)、心输出量(CO)和左室短轴缩短率(FS)。分别于手术前、手术后 4 周检测犬心功能。结扎犬冠状动脉造模术后 4 周, 超声结果提示实验动物的心功能较术前有显著性下降( $P < 0.05$  或  $P <$

**[收稿日期]** 2008-09-22

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(30371752)

**[通讯作者]** \* 毛静远, Tel: (022) 27432325; E-mail: jymao@126.com

0.01)。EF 由 (70.25 ± 6.81)% 降至 (59.84 ± 5.53)%, CO 由 (2.74 ± 0.94) L·min<sup>-1</sup> 降至 (1.92 ± 0.49) L·min<sup>-1</sup>, SV 由 (25.85 ± 10.78) mL 降至 (20.22 ± 8.41) mL, FS 由 (38.66 ± 5.40)% 降至 (30.71 ± 3.70)%。据犬造模术 4 周后出现心衰相关征象,同时心功能较术前明显下降,提示实验性犬心衰模型复制成功。

**1.5 动物分组及给药方案** 术后 4 周,将 20 只造模成功的心衰犬随机分为对照组及 SMI 低剂量组、中剂量组、高剂量组,共 4 组,每组各 5 只。参照临床 SMI 低、中、高剂量(20, 40, 60 mL)<sup>[4]</sup>,按体表面积法<sup>[5]</sup>换算至犬的给药量为 0.517, 1.034, 1.551 mL·kg<sup>-1</sup>,相当于成人(体重=60kg)剂量的 1.56 倍。对照组予生理盐水(NS) 20 mL iv qd × 7,低剂量组予 SMI 0.517 mL·kg<sup>-1</sup> iv qd × 7,中剂量组予 SMI 1.034 mL·kg<sup>-1</sup> iv qd × 7,高剂量组予 SMI 1.551 mL·kg<sup>-1</sup> iv qd × 7。不同量的 SMI 用生理盐水稀释至 20 mL,缓慢静注,速度控制在 10 min 内注完。给药后各时点均从药物推注完毕后开始计算。经犬前臂头静脉推注药物,对侧头静脉取血。

**1.6 标本留取与测定** 分别于给药前及给药后 72 h(疗程的中点)、给药后 144 h(疗程的终点)从 4 组心衰犬前臂头静脉取血 2 mL,注入含 10% 乙二胺四乙酸(EDTA)二钠 30 μL 和抑肽酶 40 μL 的试管中,混匀,4℃ 3500 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min,取血浆冰冻(-80℃)保存,备测 ANP 浓度。血浆 ANP 浓度的测定采用 RIA 法<sup>[6]</sup>。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS 11.0 统计软件,计量资料采用方差分析及组间 t 检验,数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。

## 2 实验结果

### 2.1 心衰犬给药前后 EF 比较(见表 1)

表 1 4 组心衰犬给药前后 EF 比较(n=5,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (mL·kg <sup>-1</sup> )	给药前 EF(%)	给药后 EF(%)
心衰模型对照组	-	58.08 ± 2.55	57.43 ± 3.39
SMI 组	0.517	58.48 ± 2.69	58.70 ± 7.45
	1.034	58.07 ± 3.06	62.45 ± 6.90
	1.551	59.78 ± 5.69	66.10 ± 7.58 <sup>1)</sup>

注:与同时点心衰模型对照组比较 <sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01(下同)

经 t 检验,SMI 中、高剂量组 EF 均较给药前显著提高(P < 0.05),提示心功能改善。经方差分析,

心衰犬 SMI 高剂量组 EF 显著高于心衰模型对照组(P < 0.05),提示 SMI 可改善心衰犬的心功能,呈现一定的量效关系趋势。

### 2.2 给药前后血浆 ANP 浓度比较 结果见表 2。

表 2 给药前后血浆 ANP 浓度比较(n=5,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (mL·kg <sup>-1</sup> )	ANP 浓度(pg·mL <sup>-1</sup> )		
		给药前	给药后 72 h	给药后 144 h
心衰模型对照组	-	173.30 ± 46.58	169.86 ± 42.12	173.93 ± 26.64
SMI 组	0.517	169.00 ± 39.87	141.05 ± 9.651	132.35 ± 27.95 <sup>1)</sup>
	1.034	174.38 ± 115.12	129.60 ± 17.47 <sup>1)</sup>	122.90 ± 18.45 <sup>1)</sup>
	1.551	173.08 ± 85.75	123.38 ± 6.15 <sup>1)</sup>	119.06 ± 29.11 <sup>2)</sup>

经方差分析,组内比较,中、高剂量组给药后 72 h, 144 h 时点血浆 ANP 浓度均显著低于给药前(P < 0.05)。组间比较,低剂量组给药后 144 h 时点显著低于心衰模型对照组同时点(P < 0.05);中剂量组给药后 72 h, 144 h 时点显著低于心衰模型对照组同时点(P < 0.05);高剂量组给药后 72 h 时点显著低于心衰模型对照组同时点(P < 0.05), 144 h 时点极显著低于心衰模型对照组同时点(P < 0.01)。结果提示,低、中、高剂量 SMI 均具有降低心衰犬血浆 ANP 浓度的作用,这种作用有随剂量增加而更明显的趋势。

## 3 讨论

心房利钠肽(ANP)是近年发现的参与 HF 发生发展的肽类因子,主要存在于心房<sup>[7]</sup>,影响其合成与分泌的主要因素为心房的牵张,其它还有摄盐、扩容、运动及神经体液等因素。其生理作用为扩张血管、增加排钠,有对抗肾上腺素、肾素-血管紧张素等水、钠潴留的效应,血浆中 ANP 增高的程度与 HF 的严重程度呈正相关,可作为评定 HF 进程和判断预后的指标<sup>[8]</sup>。血浆 ANP 水平与右心房压力、肺动脉楔压和心输出量相关<sup>[9]</sup>;心功能改善后,血浆 ANP 浓度亦随之降低。

本实验结果显示,不同剂量 SMI 对心衰犬血浆 ANP 浓度均具有一定的影响:(1)低、中、高剂量 SMI 有降低心衰犬血浆 ANP 浓度的作用;(2)随着 SMI 剂量增加心衰犬血浆 ANP 浓度降低的趋势更加明显;(3)SMI 低、中、高剂量组于 72 h 时点,血浆 ANP 浓度下降幅度最大,至 144 h 时点趋于平稳,提示 SMI 降低心衰犬血浆 ANP 浓度的作用在 72 h 之前较

明显,72 h 至 144 h 血浆 ANP 浓度变化的态势趋于平稳。心衰犬经 SMI 治疗后,EF 改善,心输出量增加,可使左室舒张末压降低,心房壁压力减低,使心房机械性牵张力减少,可能是 ANP 的合成和分泌减少的内在机制。该实验结果进一步显示,SMI 能够有效降低心衰犬血浆中 ANP 浓度,且成一定的量效、时效关系,提示其对心衰具有良性动态影响。

### [参考文献]

- [ 1 ] 吴红金,鲁燕鸣,张琦,等.参麦注射液对心力衰竭患者血浆神经肽 Y、内皮素和心钠素的影响[J].中国中西医结合杂志,1999,19(11):653-655.
- [ 2 ] 施新猷.现代医学实验动物学[M].北京:人民军医出版社,2000:464.
- [ 3 ] 王泓,曹铁生,丁康,等.超声心动图研究正压通气对犬心功能的影响及其机制[J].中华超声影像学

杂志,2005,14(1):63-66.

- [ 4 ] 张孝忠,彭整军,肖莎,等.参麦注射液不同剂量对充血性心力衰竭疗效影响的研究[J].解放军保健医学杂志,2003,5(2):86-87.
- [ 5 ] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993:1103.
- [ 6 ] 李振甲,韩春生,王建勋.实用放射免疫学[M].北京:科学技术文献出版社,1989:405.
- [ 7 ] Currie MG. Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptides[J]. Science, 1984, 223: 69.
- [ 8 ] 杨曙光.脑钠肽在心力衰竭诊断、预后判断及治疗中应用的研究进展[J].现代诊断与治疗,2004,15(2):68-74.
- [ 9 ] 徐岩,刘敏,史学功,等.慢性心力衰竭患者心脏功能与血清细胞因子水平的相关性[J].中国临床康复,2004,8(24):5001-5003.