

心衰康颗粒对心衰大鼠心室重塑的影响

谷仿丽^{1*}, 陈光亮²

(1. 皖西学院化生系, 安徽 六安 237012; 2. 安徽中医学院药理教研室, 安徽 合肥 230031)

[摘要] 目的: 观察心衰康颗粒对心衰大鼠心室重塑的影响; 方法: 腹主动脉缩窄建立慢性心衰大鼠模型, 放射免疫法测血浆血管紧张素 II (Ang II)、心钠素 (ANP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、内皮素 (ET) 及酶联免疫法测去甲肾上腺素 NE, 测左室肥厚度, 并进行心脏病理形态学观察; 结果: 与模型组相比, 各给药组大鼠一般体征明显改善, 神经体液因子血浆 Ang II, NE 显著降低, 心衰康高、中剂量组大鼠血浆 TNF- α , IL-6, ET 显著降低, 各给药组左室肥厚度显著降低; 结论: 心衰康颗粒能逆转心衰大鼠心室重塑, 其调节神经体液因子, 细胞因子的作用可能是其机制之一。

[关键词] 心衰康颗粒; 神经内分泌; 细胞因子; 心室重塑

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2009)04-0054-03

Effects of Xinshuaikang Granul on Myocardial Hypertrophy of Chronic Heart Failure in Rats

GU Fang-li^{1*}, CHEN Guang-liang²

(1. Dept. Chemistry and Life Science, West Anhui University, Liuan 237012, China;

2. Dept. Pharmacology, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hfei 230031, China)

[Abstract] **Objective:** The purpose is to observe the effects of Xinshuaikang Granul on ventriculus cordis remodeling of chronic heart failure (CHF) in rats. **Methods:** The rat model with CHF was induced by constricting abdominal aorta. The contents of Ang II, ANP, ET, TNF- α , IL-6 and NE in blood sample were measured by radioimmunoassay and enzymeimmunoassay, and then all rats killed in order to obtain the coefficient of left ventricle and the pathological configuration of heart. **Results:** Compared with the model group, the common manifestation of model rats were distinctly improved. The contents of Ang II, NE in plasma of the treated medicine groups were evidently decreased; the contents of TNF- α , IL-6, ET rat in plasma of Xinshuaikang Granul groups (large, middle dose) were notably decreased; meantime, the drugs could evidently reduced the hypertrophy of left ventricle. **Conclusions:** Xinshuaikang Granul could reverse ventriculus cordis of CHF model rats, The effects of regulating neuro-peptide and cytokines were probably related the mechanisms for treating CHF.

[Key words] Xinshuaikang Granul; neuro-peptide; cytokines; myocardial hypertrophy

慢性心力衰竭 (Chronic Heart Failure, CHF) 是各种心血管疾病的终末期阶段, 其发病率、死亡率高^[1]。近年来研究表明, 心衰时循环中许多与心血管效应有关的神经体液因子、细胞因子被激活, 如血

管紧张素 II (Ang II)、心钠素 (ANP) 和内皮素 (ET) 等, 长期、慢性激活促进心室重塑^[2]。中药复方心衰康颗粒 (XSKG) 由附子、桂枝、人参、川芎、茯苓等组成, 具有温阳益气、活血利水的作用。本研究旨在探讨 XSKG 对慢性心衰大鼠心室重塑的作用, 从神经体液调节、细胞因子角度探讨其作用机制。

1 材料

1.1 实验动物 雄性 Wistar 大鼠, 体重 200~240 g,

[收稿日期] 2008-06-30

[通讯作者] * 谷仿丽, Tel: (0564) 3305073; E-mail: gfl0127@

163.com

由安徽医科大学实验动物中心提供。

1.2 药物与试剂 XSKG, 由安徽省现代中药研究中心提供, 批号: 20050604; 心宝丸, 由广东省药物研究所制药厂生产, 国药准字 Z44021843, 批号 20040603, 每丸重 60 mg; 地高辛, 浙江民生药厂, 批号: 041013; Ang II、ET、ANP 等免疫分析测定盒均由北京北方生物技术研究所提供。

1.3 实验仪器 GC-911 型 C 放射免疫计数器, 中国科技大学科技实业总公司出品; YD-1508 型石蜡切片机, 浙江金华益迪医疗设备厂生产; 普通光学显微镜等。

2 方法

2.1 造模 选取健康 Wistar 大鼠 90 只, 依据文献^[3]方法, 3.3% 的水合氯醛 1 mL/100 g 麻醉, 腹部常规消毒、开腹, 在肾动脉分支稍上处找到腹主动脉并分离, 分离处与腹主动脉平行放置七号注射针头, 用医用 4 号线结扎腹主动脉, 抽出七号注射针头, 使腹主动脉缩窄, 关闭腹腔。假手术组只游离不结扎。术后腹注庆大霉素防止感染, 并给予 0.9% 生理盐水维持体内平衡。待大鼠苏醒后继续给予常规饲养。

2.2 分组 于手术后第 4 周, 依据文献^[4]观察大鼠一般情况, 以评价大鼠心衰程度。将出现心衰体征的模型大鼠随机分为 6 组, 分别为模型组、心衰康(高、中、低剂量)组、心宝丸组、地高辛组, 每组 12 只。另设假手术组 10 只。

2.3 给药方法 分别给予心衰康高、中、低剂量组 42, 21, 10.5 g·kg⁻¹ (生药量), 心宝丸 0.072 g·kg⁻¹, 地高辛 0.000 2 g·kg⁻¹。假手术组、模型组分别给予等容量的 0.5% CMC-Na; ig, 每日 1 次, 连续 4 周。

2.4 检测指标及方法

2.4.1 大鼠一般状态及体征 观察造模后大鼠活动、食量、尿量以及四肢状况等。

2.4.2 神经体液因子水平测定 于给药 4 周末, 药后 1 h, 乙醚麻醉, 大鼠眼眶后静脉丛取血约 2 mL, 滴入加有抗凝剂的试管内, 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取血浆用放射免疫法检测 Ang II, NE, ANP。以上操作均按试剂说明书执行。

2.4.3 细胞因子水平测定 取血浆(同上), 用放射免疫法检测 ET, TNF-α, IL-6。以上操作均按试剂说明书执行。

2.4.4 左室心肌肥厚的测定及病理组织学观察 处死大鼠, 迅速打开胸腔, 取出心脏, 用滤纸吸干体

液, 减去右心室, 称左心室重, 以左心室重/体重即得左心室肥厚度。随之将左心室置入 10% 福尔马林溶液中, 做病理组织学观察。

2.5 统计学分析 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 对心衰大鼠一般状态及体征的影响 造模 50 d 左右, 造模大鼠出现自发活动减少、毛色暗淡、呼吸加快等明显的心衰体征。给药 4 周后, 与模型组大鼠相比, 给药组大鼠的自发活动以及毛色均有明显改善, 腹水减轻, 食欲增加。

3.2 对神经内分泌因子水平的影响 如表 1。与假手术组相比, 模型组大鼠血浆 Ang II, NE, ANP 水平显著升高; 连续给药 4 周后, 与模型组相比, 各给药组大鼠血浆 Ang II, NE 显著降低, 心衰康高、中、低剂量组心衰大鼠血浆 ANP 无显著差异, 但有升高趋势。

表 1 XSKG 灌胃给药 4 周对心衰大鼠血浆 Ang II, NE, ANP 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	剂量 (g·kg ⁻¹)	Ang II (pg·mL ⁻¹)	NE (pg·mL ⁻²)	ANP (pg·mL ⁻¹)
假手术组	10	—	44 ± 18.5 ²⁾	97 ± 32.1 ¹⁾	183 ± 82.1 ²⁾
模型组	12	—	78 ± 23.6	164 ± 56.9	294 ± 93.6
心衰康组	12	42	50 ± 24.3 ²⁾	114 ± 53.8 ¹⁾	321 ± 109.5
	11	21	55 ± 20.6 ¹⁾	119 ± 42.3 ¹⁾	313 ± 97.7
	12	10.5	60 ± 22.3 ¹⁾	144 ± 41.7	304 ± 111.3
心宝丸组	12	0.072	57 ± 25.2 ¹⁾	120 ± 41.6 ¹⁾	309 ± 102.9
地高辛组	12	0.000 2	49 ± 18.6 ²⁾	110 ± 38.6 ¹⁾	369 ± 112.2 ¹⁾

注: 与模型组比较, ¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01(下同)

3.3 对细胞因子水平的影响 与假手术组相比, 模型组大鼠血浆 TNF-α, IL-6, ET 水平显著升高; 与模型组比较, 给药 4 周后, 心衰康高、中剂量组大鼠血浆 TNF-α, IL-6, ET 水平显著降低, 低剂量组、地高辛组有降低趋势, 但不显著。结果见表 2。

3.4 对左心室厚度的影响 与假手术组相比, 模型组大鼠左心室厚度显著增加; 连续给药 4 周后, 与模型组比较, 各给药组左心室厚度显著降低, 尤其 XSKG 高剂量组降低更明显。结果见表 3。

3.5 对心脏组织形态的影响 与假手术组相比, 模型组大鼠心肌细胞核变大、深染; 与模型组相比, 各给药组大鼠心肌细胞核病变程度减轻。

表 2 XSKG 灌胃给药 4 周对心衰大鼠
细胞因子水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (g·kg ⁻¹)	TNF-α (pg·mL ⁻¹)	IL-6 (pg·mL ⁻¹)	ET (pg·mL ⁻¹)
假手术组	10	—	22 ± 9.6 ²⁾	18 ± 9.6 ¹⁾	221 ± 74.9 ¹⁾
模型组	12	—	48 ± 16.6	35 ± 18.2	342 ± 140.6
心衰康组	12	42	31 ± 15.9 ¹⁾	20 ± 8.1 ¹⁾	229 ± 91.5 ¹⁾
	11	21	34 ± 14.5 ¹⁾	22 ± 11.9 ¹⁾	239 ± 88.8 ¹⁾
	12	10.5	41 ± 17.5	31 ± 12.3	273 ± 112.3 ¹⁾
心宝丸组	12	0.072	35 ± 15.3 ¹⁾	22 ± 9.6 ¹⁾	238 ± 90.9 ¹⁾
地高辛组	12	0.000 2	43 ± 18.4	36 ± 17.6	236 ± 86.7 ¹⁾

表 3 XSKG 灌胃给药 4 周对心衰大鼠
左室肥厚度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (g·kg ⁻¹)	体重 (g)	左心室重 (g)	左心室肥厚度 (%)
假手术组	10	—	387 ± 79.0	0.78 ± 0.21	0.26 ± 0.07 ²⁾
模型组	12	—	286 ± 47.6	1.23 ± 0.52	0.43 ± 0.13
心衰康组	12	42	362 ± 65.2	0.87 ± 0.24	0.29 ± 0.08 ²⁾
	11	21	343 ± 54.1	0.90 ± 0.31	0.31 ± 0.10 ¹⁾
	12	10.5	326 ± 45.5	0.95 ± 0.35	0.32 ± 0.09 ¹⁾
心宝丸	12	0.072	332 ± 66.0	0.91 ± 0.42	0.32 ± 0.09 ¹⁾
地高辛	12	0.000 2	340 ± 52.7	0.86 ± 0.27	0.31 ± 0.09 ¹⁾

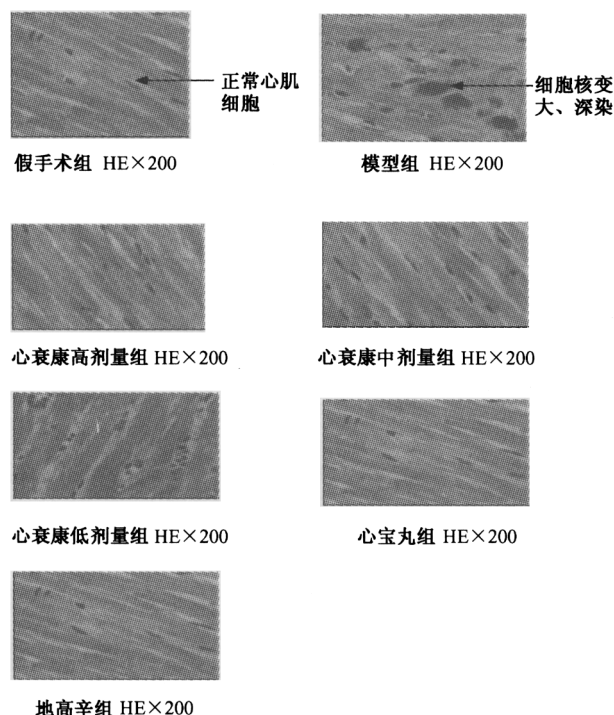


图 1 XSKG 灌胃给药 4 周对心衰大鼠心脏组织形态的影响

4 讨论

心肌梗死、炎症、过高的压力或容量负荷增加了心室壁的机械负荷,激活了一系列神经体液因子、细胞因子,如 Ang II, ANP, ET, TNF-α, IL-6 等,在心衰

的初始阶段,此类因子通过增强心肌收缩力、提高心排血量,对心衰起到代偿作用,但长期、慢性激活促进心肌肥厚,心室扩大,促使心室重构(塑)^[5],持续的心室重塑可致心腔进行性增大伴功能减退,最终发展至不可逆性心肌损害的终末阶段,发展至心力衰竭^[6]。目前认为,心室重塑是心衰发生、发展的基本机制,由此产生了心衰的最新治疗模式即神经内分泌、细胞因子综合调整模式^[7]。已有研究表明^[7-8],调节神经体液因子、细胞因子水平的药物可逆转心室重塑。

本实验中,心衰大鼠血浆神经体液因子、细胞因子水平显著升高,左心室厚度显著增加,光镜下见心肌细胞核变大、深染,表明心衰大鼠心室重塑^[9]。

XSKG 主要由具有温阳益气功效的中药组成,研究发现 XSKG 连续给予 4 周后,心衰大鼠神经体液因子、细胞因子水平显著降低,左心室厚度显著下降,心肌细胞核变大、深染程度减轻,表明 XSKG 逆转了心衰大鼠的心室重塑,其作用机制可能与其调节神经体液因子、细胞因子分泌有关。

[参考文献]

- [1] ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure[J]. Circulation, 2001, 104: 2996-3007.
- [2] 陈红,郭伟,楚正绪,等.慢性心力衰竭时神经激素异常及其药理学意义[J].中国药理学通报,1997,13(1):9-11.
- [3] 张善堂,王钦茂,陈礼明,等.参麦注射液对实验性心力衰竭大鼠左室舒缩性能及血浆 Ang II、ET 和 ANP 的影响[J].中西医结合急救杂志,2001,8(1):21-24.
- [4] 赵英强,孙兰军,徐强,等.慢性充血性心力衰竭大鼠动物模型制备[J].天津中医药,2004,21(4):318-321.
- [5] 祝善俊.心室重构在心力衰竭发生和发展中的作用[J].中国循环杂志,2005,20(6):403-405.
- [6] 王爱民,王立君.心室重塑的研究进展[J].疑难病杂志,2008,7(2):123-125.
- [7] 杨丽霞,祝善俊.细胞因子网络与心力衰竭研究进展[J].国外医学·生理、病理科学与临床分册,2001,21(5):392-394.
- [8] 彭亚飞,钟玲,陈良龙.卡维地洛对慢性心衰神经内分泌、心功能及血管内皮功能的影响[J].心血管康复医学杂志,2008,17(3):16-18.
- [9] 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):322-324.