

• 药理 •

坎离颗粒对慢性心衰大鼠血流动力学和耐力型运动能力的影响

姚成增, 蒋梅先*

(上海中医药大学附属曙光医院心内科, 上海 200021)

[摘要] 目的: 观察中药坎离颗粒对腹主动脉缩窄致慢性心衰(CHF)大鼠耐力型运动能力和血流动力学的影响。方法: 以腹主动脉缩窄法建立大鼠 CHF 模型。用坎离颗粒(生药 $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)灌胃该模型 32 周, 对照组以开搏通($3.375 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)灌胃 32 周。观察坎离颗粒干预对 CHF 模型鼠耐力型运动能力和血流动力学指标的影响。结果: 腹主动脉缩窄致慢性心衰大鼠存在游泳耐力降低和血流动力学指标恶化; 开搏通、坎离颗粒预防给药能改善上述病理生理变化, 中药坎离颗粒作用优于开搏通; 结论: 坎离颗粒对慢性心衰大鼠运动耐量和血流动力学存在有益影响。

[关键词] 慢性心衰大鼠; 坎离颗粒; 血流动力学; 耐力型运动

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2009)01-0021-04

Effects of Kanli Granule Decotion on Capacity of Endurance Exercise and Hemodynamics in Rats with Chronic Heart Failure

YAO Cheng-zeng, JIANG Mei-xian*

(Cardiovascular Department of Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Kanli granule on exercise tolerance and hemodynamics in rats with chronic heart failure (CHF). **Methods:** The rat model of CHF was established by ligating the abdominal aorta. The CHF rats were feeded (ig) with Kanli granule (unprepared herbal medicine $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) for 32 weeks, and the control group, captopril ($3.375 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) for 32 weeks. We observed the effects of Kanli granule both on swimming tolerance and hemodynamics in the CHF model rats. **Results:** The swimming tolerance of the CHF rats were debased, and hemodynamic indexes, deteriorated. Preventive therapy both with Kanli granule and captopril could improve endurance exercise and hemodynamics of the CHF rats, and Kanli granule was more effective. **Conclusions:** Kanli granule could improve exercise tolerance and hemodynamics in rats with CHF.

[Key words] rats with chronic heart failure; Kanli granule; hemodynamics; endurance exercise

我们在早期研究中发现, 坎离颗粒可提高慢性心衰(chronic heart failure, CHF)患者生活质量, 尤其

是可显著增加 CHF 患者的运动耐量(延长 CHF 患者 6 min 步行距离)。本文的目的是进一步研究坎离颗粒增加 CHF 运动耐量的作用和机制, 以期能为坎离煎在抗心衰的同时还能改善 CHF 时骨骼肌功能受损的作用提供初步实验室证据。

1 材料

1.1 动物 清洁级雄性 Wistar 大鼠 48 只, 购自中

[收稿日期] 2008-03-31

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30701135)

[通讯作者] * 蒋梅先, Tel: (021) 53821650-282; E-mail: jmxzgx@medmail.com.cn。

中国科学院上海实验动物中心, 合格证号: SCXK(沪) 2004-0005。

1.2 药品 开搏通(片剂), (批号: 沪卫药准字 1995 第 033002 号, 中美上海施贵宝制药有限公司), 碾碎, 过 100 目筛后置于加入 0.5% 混悬剂(羧甲基纤维素钠)的双蒸水, 制成 $0.3375 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度的开搏通混悬液。坎离颗粒由生黄芪、熟附子、白术、白芍、茯苓、三棱、莪术、葶苈子、车前子、麦冬组成(本院药剂科完成颗粒制剂), 使用前将颗粒剂加水溶解成液体(含生药 $1.2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。

1.3 仪器 ML785 型 PowerLab/8SP 生物信号处理和分析系统; ML172 型 Miniplus™ 蠕动泵; ML110 型桥式放大器 $\times 2$; MLT844 型生理压力换能器 $\times 2$ (ADI Company, Australia)。

2 方法

2.1 实验分组 所有动物实验前适应性饲养 1 周。随机分为 4 组: 假手术组、模型组、开搏通组、坎离颗粒组, 每组 12 只。

2.2 慢性心衰模型制备 参照文献^[1,2] 采用腹主动脉缩窄法制成心脏压力负荷超载心衰模型。具体步骤如下: 取清洁级雄性 Wistar 大鼠(体重 200~220 g), 手术前 12 h 禁食不禁水, 以 2% 戊巴比妥钠按 $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉, 固定在手术台上, 剪毛, 暴露剑突以下皮肤, 消毒、开腹, 开口约 1.5 cm, 分离暴露腹主动脉, 在双侧肾动脉间分离该处腹主动脉, 将直径约为 0.6 mm 的脑外科用血管银夹套入该段腹主动脉, 后用止血钳夹紧, 造成腹主动脉缩窄。在银夹套入固定后, 依次缝合肌层和皮肤; 后 ip 0.1 mL 庆大霉素预防感染。假手术组除开腹暴露、分离双侧肾动脉间腹主动脉但不行缩窄处理外, 其余步骤与模型动物处理相同。

2.3 剂量设置 根据“人和动物按体表面积折算的等效剂量比值表”折算^[3], 坎离颗粒组大鼠给药剂量为生药 $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$), 开搏通组给药剂量为 $3.375 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$), 于造模后 1 周开始定时 ig 给药, 1 次/d。假手术组和模型组 ig 等量双蒸水。4 周为 1 疗程(给药 3 周, 停药休息 1 周, 以利受损伤的口腔粘膜修复而保证正常进食), 共 8 个疗程, 32 周。

2.4 观察指标与检测方法

2.4.1 运动耐量测定^[4,5] 在末次给药后 6 h, 以游泳实验测试大鼠耐力型运动能力。水池面积 60 cm

$\times 40 \text{ cm}$, 水深 50 cm; 水温 (30 ± 2) °C。在大鼠躯干部用橡皮圈拴带相当于 7% 体重的金属螺帽, 使其负重进行力竭性游泳, 以大鼠身体下沉, 经 10 s 后仍不能返回水面(或出现动作极度不协调)为力竭的标准, 分别记录各组动物的游泳时间和游泳指数[(体重+负重) \times 游泳时间]。

2.4.2 血流动力学测定^[6] 游泳试验后第 2 天进行。以肝素钠 ($1200 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$) 抗凝 20 min, 用 25% 乌拉坦 ($5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) ip 麻醉, 气管插管, 分离右侧颈总动脉, 插入连接高精度压力换能器的 PE-50 型聚乙烯心导管, 通过 PowerLab/4SP 型生物信号处理和分析系统记录血流动力学参数, 心导管在颈动脉中记录动脉收缩压(SBP)、动脉舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)和心率(HR); 连续稳定 10 min 后, 将心导管进一步插入左心室, 记录左室收缩压(LVSP)、左室舒张压(LVDP)、左室舒张末期压(LVEDP)以及左室内压最大变化速率 ($\pm \text{LVdp}/\text{dt}_{\text{max}}$) 等参数值。

2.5 数据分析 结果均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 以 SPSS11.5 统计软件包完成统计; $P < 0.05$ 为统计学有显著差异。

3 结果

造模给药过程中模型组、坎离颗粒组各死亡 1 只, 开搏通组死亡 3 只, 43 只动物进入后续实验。

3.1 坎离颗粒对腹主动脉缩窄致心衰大鼠耐力型运动能力的影响 结果显示, 模型组大鼠游泳时间明显短于假手术组 ($P < 0.01$); 开搏通组和坎离颗粒组大鼠经药物干预 32 周后游泳时间较模型组显著延长 ($P < 0.01$), 坎离颗粒组心衰鼠比开搏通组游泳时间延长更显著 ($P < 0.05$); 游泳指数亦得到相似结果。(见表 1)

表 1 坎离颗粒对心衰大鼠游泳时间和游泳指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	体重 (g)	游泳时间 (min)	游泳指数 ($10^4 \cdot \text{g} \cdot \text{min}$)
假手术组	12	—	378.67 \pm 17.02	89.13 \pm 21.34 ²⁾	3.69 \pm 0.93 ²⁾
模型组	11	—	386.91 \pm 24.49	39.91 \pm 10.13	1.68 \pm 0.43
开搏通组	9	3.4×10^{-3}	366.00 \pm 33.54	66.12 \pm 7.40 ²⁾	2.66 \pm 0.42 ²⁾
坎离颗粒组	11	12	361.64 \pm 18.69	78.79 \pm 23.79 ^{2,3)}	3.13 \pm 0.99 ^{2,3)}

注: 与模型组比较: ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与开搏通组比较: ³⁾ $P < 0.05$ (下同)

3.2 坎离颗粒对腹主动脉缩窄致心衰大鼠血流动力学的影响 游泳实验结束后第 2 天, 各组随机选取 8 只动物, 麻醉下行血流动力学和心功能检测。结果显示: ①各组收缩压、舒张压、平均动脉压基本

无统计学差异, 只有开搏通组收缩压显著高于模型组 ($P < 0.05$), 说明各用药组对模型动物血压基本不产生影响(见表 2)。②模型组 LVSP 和 $\pm LVdp/dt_{max}$ 显著低于假手术组(均 $P < 0.01$), 而 LVDP ($P < 0.01$) LVEDP ($P < 0.05$) 较假手术组显著升高(见表 3)。经给予开搏通和坎离颗粒 32 周后 LVSP 均有显著升高 ($P < 0.01$), 两组之间虽无显著性差异, 但以坎离颗粒组与假手术组更为接近; 药物干预组的 LVDP 则显著低于模型组 ($P < 0.05$), 以坎离颗粒组更接近假手术组; 两药物干预组 $\pm LVdp/dt_{max}$ 均显著增加(均 $P < 0.01$), 且坎离颗粒组增加较开搏通组更显著 ($P < 0.05$) (见表 3)。

表 3 坎离颗粒对腹主动脉缩窄致心衰大鼠左室收缩功能的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 ($g \cdot kg^{-1}$)	LVSP (kPa)	LVDP (kPa)	LVEDP (kPa)	+ LVdp/dt _{max} ($kPa \cdot s^{-1}$)	- LVdp/dt _{max} ($kPa \cdot s^{-1}$)
假手术组	—	19.40 ± 1.29 ²⁾	- 1.69 ± 1.26 ²⁾	0.37 ± 1.21 ¹⁾	1 360.41 ± 293.65 ²⁾	- 1 014.81 ± 150.01 ²⁾
模型组	—	12.31 ± 2.20	2.11 ± 2.01	1.44 ± 0.67	278.77 ± 53.37	- 312.82 ± 62.21
开搏通组	3.4×10^{-3}	17.41 ± 3.71 ²⁾	0.11 ± 1.81	0.45 ± 0.81 ¹⁾	835.81 ± 264.38 ²⁾	- 671.02 ± 112.03 ²⁾
坎离颗粒组	12	19.55 ± 1.87 ²⁾	- 0.60 ± 0.90	0.41 ± 0.97 ¹⁾	1 061.94 ± 181.52 ^{2,3)}	- 807.60 ± 128.26 ^{2,3)}

4 讨论

用腹主动脉缩窄法造模, 类似人类高血压导致的慢性心衰。且由于本模型导致一侧肾动脉供血不足, 进而使肾小球旁器分泌肾素增加, 肾素-血管紧张素系统(RAS)过度激活, 符合临床慢性心衰的发病机制。

本心衰模型早期左心室以向心性肥厚为主, 后期则表现为心室失代偿性扩张。在血流动力学上早期为左心室舒张功能不全, 表现为 LVDP 和 LVEDP 增加; 后期则由于左室收缩功能受损而出现 LVSP 降低, 在左室内压变化最大速率方面则显示 $\pm LVdp/dt_{max}$ 的显著减小。本研究中动物造模后出现的血流动力学变化符合上述改变。在给予药物干预后, 模型动物的 LVEDP 得以下降, 而 LVSP 和 $\pm LVdp/dt_{max}$ 得以显著增加; 其中, 在对左室收缩功能的改善方面, 坎离颗粒的作用显著优于开搏通。提示该益气温阳、活血利水的药物组合能更有效地减轻心衰时血流动力学状况的恶化, 可能与该方药物所具有的利尿、扩血管和正性肌力等多方面的药理作用有关。结合前期研究结果^[7], 我们认为坎离颗粒对心衰鼠血流动力学的有益影响还可能与其显著降低血浆肾素(RA)、血管紧张素 II(AT-II)及醛固酮(ALD)等药理作用有关。

以上结果说明对于腹主动脉缩窄致心衰模型大鼠, 预防性给予开搏通或坎离颗粒均能不同程度地改善其血流动力学指标, 尤其是对左室收缩功能的改善作用, 坎离颗粒显示出优于开搏通的优势。

表 2 坎离颗粒对腹主动脉缩窄致心衰大鼠动脉血压的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 ($g \cdot kg^{-1}$)	SBP(kPa)	DBP(kPa)	MAP(kPa)
假手术组	—	14.29 ± 1.03	9.06 ± 1.15	10.80 ± 1.08
模型组	—	13.48 ± 1.88	8.99 ± 1.93	10.49 ± 1.90
开搏通组	3.4×10^{-3}	15.79 ± 2.98 ¹⁾	10.40 ± 2.47	12.23 ± 2.61
坎离颗粒组	12	15.09 ± 1.20	9.46 ± 1.22	11.39 ± 0.81

运动耐力的提高与否是临床上衡量慢性心衰患者心功能变化的重要指标之一, 同样也是衡量骨骼肌耐疲劳能力的重要标准。对大鼠耐力型运动能力的测定通常采用游泳试验^[8]。本实验中心衰模型鼠游泳时间明显短于假手术组, 两药物组经预防性药物干预后游泳时间均显著长于模型鼠 ($P < 0.01$), 其中坎离颗粒组游泳时间比开搏通组更长 ($P < 0.05$)。说明坎离颗粒对于提高心衰模型大鼠的耐力型运动能力优于开搏通。已知慢性心衰病程中存在着骨骼肌功能受损, 严重影响心衰个体的活动耐量^[9]。坎离颗粒预防用药后表现出来对心衰动物耐力型运动能力的增强作用, 除与该药物组合能显著改善心衰鼠的血流动力学状况以外, 是否还包括了其心衰大鼠骨骼肌功能改善的综合优势值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] Anversa P, Hagopian M, Loud AV. Quantitative radioautographic localization of protein synthesis in experimental cardiac hypertrophy[J]. Lab Invest, 1973, 29 (3): 282-292.
- [2] Howard JS, Aidan N. Experimental models of heart failure [J]. Cardiovas Res, 1988, 19: 181-186.
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 33-34.

- [4] 张环环, 郑 超, 王邦安, 等. 生长激素对大鼠耐力型运动能力的影响[J]. 皖南医学院学报, 2005, 24(2): 84-87.
- [5] 朱 全, 浦钧宗. 大鼠游泳训练在运动实验中的应用方法[J]. 中国运动医学杂志, 1996, 15(2): 125-129.
- [6] 雷立权, 韩启德, 高广道, 等. 大鼠左室心肌收缩性能指标的测定[J]. 生理学报, 1982, 34(3): 360-366.
- [7] 蒋梅先, 唐建业, 唐静芬, 等. 坎离煎对充血性心力衰竭患者心功能及血浆心钠素和肾素-血管紧张素系统的影响[J]. 上海中医药杂志, 1997, 11: 11-13.
- [8] Kramer K, Dijkstra H, Bast A. Control of physical exercise of rats in a swimming basin[J]. *Physiol Behav*, 1993, 53(2): 271-276.
- [9] Drexler H, Riede U, Münsel T, *et al*. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure[J]. *Circulation*, 1992, 85(5): 1751-1759.