

参芪益心颗粒对慢性心力衰竭大鼠血流动力学的影响

马晓斌¹, 王杨慧¹, 刘建勋^{1*}, 朱庆磊², 王士雯²

(1. 中国中医科学院西苑医院基础研究室, 北京 100091;

2. 中国人民解放军总医院老年心血管病研究所, 北京 100853)

[摘要] 目的: 观察参芪益心颗粒对大鼠慢性心力衰竭血流动力学的影响。方法: 以主动脉狭窄法造成大鼠慢性心力衰竭模型, 术后 1 个月开始给药, 给药后 1 个月结束试验, 行左颈动脉、左心室插管, 测定动脉血压(SAP)、左室压峰值(LVSP)、左室末期舒张压(LVEDP)、左室压最大上升速率(dp/dt_{max}), 并观察药物对脏器指数、血浆血管紧张素 II(A II)、心钠素(ANF)、血清醛固酮(ALD)、心肌 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 等各项相关指标的影响。结果: 参芪益心颗粒可逆转由于主动脉狭窄所造成的后负荷增加导致的 LVDEP, LVP, SAP, dp/dt_{max} 增加, 心脏指数、左室指数增加等心脏功能的异常改变, 并改善心肌 K^+ 、 Na^+ 离子代谢, 调整血浆 A II 水平, 与模型组比较均有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 参芪益心颗粒对慢性心衰所致心脏血流动力学、脏器指数等改变有明确的保护作用。

[关键词] 心力衰竭; 血流动力学; 参芪益心颗粒; 大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)11-0027-03

Influence of Shenqiyixin Granule upon Hemodynamics of Chronic Heart Failure Rats

MA Xiao-bin¹, WANG Yang-hui¹, LIU Jian-xun^{1*}, ZHU Qing-lei², WANG Shi-wen²

(1. Xuyuan Hospital, China Academy of Chinese Medicinal Sciences, Beijing 100091, China;

2. PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of Shenqiyixin Granule on hemodynamics parameters of pressure overload heart failure rat model. **Methods:** A model of heart failure induced by coarctation of abdominal aorta was treated in the study. The drugs were taken by oral for 4 weeks from 4 weeks to 8 weeks after operation. **Results:** To compare with model, Shenqiyixin Granule can decreased LVEDP, LVSP, dp/dt_{max} , SAP, cardiac index, high level of plasma A II and increased lower level K^+ in cardiac tissue. **Conclusions:** Shenqiyixin Granule may significantly improve hemodynamics and left ventricular function of heart failure rat.

[Key words] heart failure; hemodynamics; Shenqiyixin Granule; rats

充血性心力衰竭是多种心脏疾病发生发展的终末综合征, 伴随神经内分泌调节及肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活等因素的参与。本试验以主动脉狭窄法造成大鼠慢性心力衰竭模型, 观察药物的保

护作用。

1 材料

1.1 动物 SD 种大鼠 66 只, VAF 级, 雄性, 体重 (200~ 220) g, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 合格证号: SCXK(京)2002-0003。

1.2 药物 参芪益心提取浸膏, 北京华医神农科技有限责任公司提供, 由红参、炙黄芪、丹参、葶苈子等药组成; 地高辛, 0.25 mg/片, 批号 020102, 上海信谊药厂生产; 生脉饮口服液, 10 mL/支, 批号 3262268,

[收稿日期] 2006-12-27

[基金项目] 国家 863 课题(2002AAA2AZ346B)

[通讯作者] * 刘建勋, Tel: (010) 62874049; E-mail: liujx0324@sina.com

北京同仁堂制药二厂。血浆血管紧张素 II(A II)、心钠素(ANF)、血清醛固酮(ALD)放免试剂盒, (批号分别为 040425, 040125, 040325) 北京原子能所提供。

1.3 仪器 生理记录仪(PloverLab/8sp), 澳大利亚埃德仪器国际贸易有限公司(Adintruments)生产; Z-5000 原子吸收光谱仪; 全自动 γ 计数仪(FT-630G), 北京核仪器厂生产。

2 方法

2.1 分组及造模 动物分为 6 组(术后一个月分组, 按不同手术批次均匀分到各组): 假手术组(蒸馏水), 模型组(蒸馏水), 生脉饮 6.0 mL·kg⁻¹组, 地高辛 100 μ g·kg⁻¹组, 参芪益心颗粒 20, 10, 5 g 生药/kg 组。药物以蒸馏水配至所需浓度, 给药体积为 3 mL·kg⁻¹ (生脉饮组 6.0 mL·kg⁻¹), 给药途径为灌胃给药。

动物戊巴比妥钠腹腔麻醉(0.45%, 10 mL·kg⁻¹), 仰位固定, 腹中线开腹, 在双侧肾动脉分枝稍上处找到腹主动脉, 分离, 穿线(0 号线), 以 7 号针头($\phi=0.7$ mm) 顺血管结扎后抽出, 造成腹主动脉狭窄, 关腹^[1]。术后一个月分组, 开始灌胃给药, 每日 1 次, 连续 1 个月。

2.2 观测指标 ①心脏功能: 以生理记录仪

(PloverLab/8sp) 测定各项指标: 动物麻醉, 分离右股静脉, 给予肝素抗凝, 125 U·mL⁻¹·只⁻¹; 分离左颈总动脉, 插管测量动脉血压(SPA), 导管继续插入左心室, 测量左室压峰值(LVSP)、左室末期舒张压(LVEDP)、左室压最大上升速率(dp/dt_{max})。

②血液学指标: 腹主动脉取血, 以放免法测定血浆心钠素(ANF)、血浆血管紧张素 II(A II) 及血清醛固酮(ALD) 含量(全自动 γ 计数仪测定)。

③摘取心脏测定心脏及左室指数(脏器重量 g/体重 g × 100)。

④取左室心肌测定 K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺ 含量(Z-5000 原子吸收光谱仪测定)。

2.3 统计方法 *t* 检验(Excel 表格计算)。

3 结果

3.1 参芪益心对血流动力学各项指标的影响 结果表明, 模型组由于主动脉狭窄, 心室后负荷增加, 导致 SAP, LVP, LVEDP 及 dp/dt_{max} 升高, 与假手术组比较有显著性差异($P < 0.01$)。参芪益心 20 g·kg⁻¹ 组 SAP, LVSP 及 LVEDP 降低; 10 g·kg⁻¹ 组 LVSP 及 LVEDP 降低; 5 g/kg 组 LVSP 及 dp/dt_{max} 降低, 与模型组比较有显著性差异。

表 1 参芪益心对血流动力学的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	剂量(·kg ⁻¹)	<i>n</i>	SAP(kPa)	LVSP(kPa)	LVEDP(kPa)	dp/dt _{max} (kPa·s ⁻¹)
假手术组	—	10	11.95 ± 10.4	4.39 ± 1.99	0.31 ± 0.13	23.67 ± 6.73
模型组	—	9	23.36 ± 3.19 ¹⁾	17.46 ± 4.39 ¹⁾	0.65 ± 0.16 ¹⁾	40.80 ± 12.43 ¹⁾
生脉饮组	6 mL	10	14.88 ± 4.32 ³⁾	8.68 ± 2.33 ³⁾	0.44 ± 0.13 ³⁾	32.53 ± 7.83
地高辛组	100 μ g	9	23.91 ± 8.23	12.72 ± 5.04 ²⁾	0.29 ± 0.13 ³⁾	41.75 ± 16.42
参芪益心	20 g	9	16.40 ± 6.87 ²⁾	10.08 ± 6.61 ²⁾	0.51 ± 0.09 ²⁾	34.96 ± 10.69
参芪益心	10 g	10	17.95 ± 7.42	10.10 ± 7.92 ²⁾	0.40 ± 0.21 ³⁾	28.55 ± 19.20
参芪益心	5 g	9	19.42 ± 5.85	12.29 ± 5.34 ²⁾	0.49 ± 0.15	20.37 ± 0.79 ³⁾

注: 与假手术组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ (下同)

3.2 参芪益心对脏器指数(脏器重量 g/体重 g × 100)的影响 结果表明, 模型组心脏指数、左室指数明显增加, 与假手术组比较有显著性差异($P < 0.01$); 参芪益心 20, 10 g·kg⁻¹ 组心脏指数、左室指数降低, 与模型组比较亦有显著性差异。

3.3 参芪益心对心肌 K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺ 含量的影响 模型组心肌 K⁺ 含量降低, Na⁺ 含量增加, 与假手术组比较有显著性差异($P < 0.05$); 参芪益心 20 g·kg⁻¹ 组心肌 Na⁺ 含量降低, 5 g·kg⁻¹ 组 K⁺ 含量增加, 与模型组比较有显著性差异。

表 2 参芪益心对心脏指数(脏器重量 g/体重 g × 100)的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	剂量(·kg ⁻¹)	<i>n</i>	心脏指数	左室指数
假手术组	—	10	0.306 ± 0.037	0.183 ± 0.019
模型组	—	9	0.468 ± 0.023 ¹⁾	0.342 ± 0.022 ¹⁾
生脉饮组	6 mL	10	0.399 ± 0.075 ²⁾	0.277 ± 0.062 ³⁾
地高辛组	100 μ g	9	0.391 ± 0.070 ³⁾	0.289 ± 0.043 ³⁾
参芪益心	20 g	9	0.387 ± 0.075 ³⁾	0.295 ± 0.056 ²⁾
参芪益心	10 g	10	0.389 ± 0.088 ²⁾	0.282 ± 0.059 ²⁾
参芪益心	5 g	9	0.442 ± 0.070	0.327 ± 0.052

表 3 参芪益心对心肌 K^+ , Na^+ , Ca^{++} 含量的影响($mg \cdot kg^{-1} \bar{x} \pm s$)

分组	剂量($\cdot kg^{-1}$)	n	K^+	Na^+	Ca^{++}
假手术组	—	10	3 365.19 ± 140.21	778.36 ± 116.69	69.89 ± 14.63
模型组	—	9	3 183.69 ± 106.24 ²⁾	871.30 ± 50.80 ¹⁾	82.22 ± 17.52
生脉饮组	6 mL	10	3 256.36 ± 113.22	788.11 ± 38.49 ⁴⁾	66.66 ± 12.05 ³⁾
地高辛组	100 μg	9	3 201.86 ± 157.31	803.56 ± 77.42 ³⁾	74.70 ± 14.00
参芪益心	20 g	9	3 060.38 ± 151.29	819.41 ± 44.80 ³⁾	78.41 ± 16.83
参芪益心	10 g	10	3 278.87 ± 108.39	797.21 ± 137.78	78.33 ± 17.46
参芪益心	5 g	9	3 332.42 ± 150.40 ³⁾	872.61 ± 99.94	71.85 ± 14.65

注:与假手术组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (下同)

3.4 参芪益心对血浆 A II、ANF 及血清 ALD 含量的影响 结果表明,模型组 A II 及 ANP 含量明显增加,与假手术组比较有显著性差异($P < 0.05 \sim P < 0.01$);参芪益心 20, 10 $g \cdot kg^{-1}$ 组 A II 含量降低,与模型组比较有显著性差异。

表 4 参芪益心对血浆 A II、ANF 及血清 ALD 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	剂量($\cdot kg^{-1}$)	n	A II($pg \cdot mL^{-1}$)	ANP($pg \cdot mL^{-1}$)	ALD($nmol \cdot L^{-1}$)
假手术组	—	10	338.60 ± 32.27	232.32 ± 132.98	1.921 ± 0.063
模型组	—	9	511.63 ± 17.42 ²⁾	460.74 ± 284.63 ¹⁾	2.106 ± 0.518
生脉饮组	6 mL	10	346.25 ± 67.96 ³⁾	245.34 ± 140.93	2.175 ± 0.492
地高辛组	100 μg	9	393.06 ± 63.84	445.93 ± 185.44	1.688 ± 0.269 ³⁾
参芪益心	20 g	9	304.95 ± 53.06 ⁴⁾	515.92 ± 497.34	1.901 ± 0.125
参芪益心	10 g	10	357.35 ± 42.95 ³⁾	393.87 ± 179.88	1.904 ± 0.243
参芪益心	5 g	9	421.62 ± 151.95	343.83 ± 179.43	2.200 ± 0.248

4 讨论

近年研究认为,心力衰竭并非单纯的心脏工作性能低下引起的血流动力学紊乱,而是神经-内分泌系统介导的,涉及心、血管、肾等多种器官、组织的慢性全身性反应,其代价是心脏重塑和心功能进行性降低。病理机制的认识从心脏的前后负荷增加致心脏过劳转为认识到心脏的重塑及神经内分泌系统(RAAS)的过度激活是加重心肌损伤,促进心衰进程的启动因素,其激活程度是影响预后及死亡的主要因素。治疗药物从过去的强心、利尿及扩血管转变为以利尿剂、RAAS 阻断剂(包括血管紧张素转换酶抑制剂 ACEI、血管紧张素受体拮抗剂 ARB 及醛固酮受体拮抗剂)、 β 受体阻断剂为主,辅以强心甙制剂的综合治疗^[2]。

造成心脏压力超负荷的常见原因为高血压及心室血液流出道受阻,狭窄大动脉口径是造成压力超负荷心衰模型的主要途径。主动脉狭窄后造成主动脉压力升高,左室血液流出受阻,左室后负荷增加,

导致心肌肥厚,最终形成心力衰竭。主要病理改变为血压、左室压及左室末期舒张压升高,心脏及左室指数增加(心肌肥厚)等。心衰时心输出量减少导致肾素-血管紧张素系统(RAS)激活是造成心力衰竭恶性循环的因素之一^[3],A II 及醛固酮分泌增加,进一步加重体内的水、钠潴留;心衰患者合并低血钾症达 50% 以上,低钾对心脏的主要危害为引起室性心律失常,心衰合并低钾与室性心律失常发生率成正比^[4]。

本实验采用主动脉狭窄法导致大鼠慢性心衰:腹主动脉狭窄至 $\phi = 0.7$ mm,术后一个月心肌增厚,逐渐形成心力衰竭,术后一个月开始给药,药后一个月检测各项指标。行主动脉缩窄术后,4 周即可观察到心室肥厚,心功能处于代偿阶段,6 周以后可观察到 LVEDP 值明显增加,心力衰竭形成^[5]。实验结果表明,模型组 SAP, LVP, LVEDP 及 dp/dt_{max} 升高;血浆 A II 及 ANP 含量增加;心肌 K^+ 含量降低, Na^+ 含量增加,显示了压力超负荷性心力衰竭的病理特征。

参芪益心提取浸膏,由红参、炙黄芪、丹参、葶苈子等药组成,以益气温阳为本,辅以活血通络药使气旺血行络通,兼用利水消肿药以治其标;现代药理研究认为组方含强心、平喘、利尿成分,既能改善心脏功能,降低心脏指数,又降低血浆 A II 水平,纠正心肌低钾高钠,显示了中药复方多种作用机制的特点,具有利尿、强心及 RAAS 阻断剂样作用,顺应了新的临床研究多药物综合治疗的方向。

[参考文献]

- [1] Anversa P., Hagopian M., Loud AV. Quantitation radioautographic localization of protein synthesis in experimental cardiomyopathy[J]. Lab Invest, 1973, 29(3): 282-292.
- [2] 吴学思. 心力衰竭的进展[J]. 中国循环杂志, 2005, 20(5): 323-324.
- [3] 招明高,梅其炳,张延凤,等. 心肌肥厚大鼠心肌组织中 5-羟色胺及血管紧张素-II 含量的变化[J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(3): 316-317.
- [4] 郑王永,户学敏. 慢性心力衰竭和低血钾症[J]. 临床医学, 2002, 22(3): 36-37.
- [5] 张冬颖,罗羽慧,杨辉,等. 冠状动脉结扎与主动脉缩窄所致慢性心力衰竭大鼠模型比较[J]. 中国微循环, 2005, 9(3): 171-174.