

参附注射液对心衰大鼠血清内源性洋地黄样物质水平的影响

毛静远^{1*}, 魏广力², 王恒和¹, 李彬¹, 葛永彬¹, 王强¹,
张运¹, 李红¹, 常延平¹, 吴慧轩¹, 王贤良³, 郭永铁¹

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 3000193;
3. 天津中医药大学, 天津 300193)

[摘要] 目的: 探讨不同剂量参附注射液(Shenfu Injection, SFI)对心力衰竭(Heart failure, HF)大鼠血清内源性洋地黄样物质(Endogenous digoxin-like substance, EDLS)水平的影响。方法: 结扎大鼠左冠状动脉前降支致心肌梗死建立心力衰竭模型。将造模成功的HF大鼠24只随机分为对照组(生理盐水12 ml/kg iv)和SFI低、中、高剂量组(SFI 4, 8, 12 ml/kg iv), 每组6只。用放射免疫(RIA)法测定不同时点大鼠血清EDLS浓度的变化。结果: SFI不同剂量均可提高HF大鼠血清EDLS的浓度, 在给药即刻起效, 这种影响至少维持8 h, 0.5 h和4 h时点2次出现峰值。结论: SFI可能具有刺激HF大鼠EDLS分泌和释放的作用。

[关键词] 参附注射液; 心力衰竭; 内源性洋地黄样物质

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)07-0029-03

Influence of Shenfu Injection on the Serum level of Endogenous Digoxin-Like Substance In Rats with Heart Failure

MAO Jing-yuan^{1*}, WEI Guang-li², WANG Heng-he¹, LI Bin¹, GE Yong-bin¹, WANG Qiang¹,
ZHANG Yun¹, LI Hong¹, CHANG Yan-ping¹, WU Hui-xuan¹, WANG Xian-liang³, GUO Yong-tie¹

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;
3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300393, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the influence of Shenfu Injection(SFI) on the serum level of endogenous digoxin-like substance(EDLS) in rats with heart failure(HF). **Methods:** HF models were built up by ligating the left coronary artery of rats. Twenty-four model rats with HF were randomly divided into 4 groups: the control one(normal saline 12 ml/kg iv) and the low, middle and high dosage ones of SFI(normal saline plus SFI of 4 ml, 8 ml, 12 ml/kg iv respectively), 6 rats in each one. The serum levels of EDLS in the rats were examined by radioimmunoassay(RIA) before and after the medication. **Results:** Different dosage of SFI all showed the tendency of increasing the serum level of EDLS of the rats with HF. After the medication, the serum level of EDLS was risen at once, and maintained for 8 hours at least, the peak value appeared twice at 0.5 h and 4 h. **Conclusion:** SFI could increase the secretion and release of EDLS in the rats with HF.

[Key words] Shenfu Injection; heart failure; endogenous digoxin-like substance

[收稿日期] 2007-01-23

[基金项目] 天津市高等学校科技发展基金项目(20030111)

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

EDLS 是一种小分子多肽, 主要存在于下丘脑和心脏, 和心力衰竭(heart failure, HF) 的发生、发展关系密切^[1,2]。参附注射液(Shenfu Injection, SFI) 源于古方“参附汤”, 由人参、附子经现代工艺提取而成, SFI 治疗 HF, 显示出较好的疗效^[3,4]。本研究拟观察 SFI 对实验性 HF 大鼠血清 EDLS 水平的影响。

1 材料

1.1 动物 60 只雄性 SD 大鼠, 体重(260 ± 20)g, 由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 药物与试剂 参附注射液(雅安三九药业有限公司生产, 批号: 050303); ¹²⁵I-EDLS 试剂盒(购自中国同位素公司北方试剂研究所, 批号: 005092)。

1.3 仪器与器械 MP-100 型多道生理记录仪, 美国 BIOPAC; TKR-200c 型小动物呼吸机, 上海医疗设备厂; IDZ5-2 型高速离心机, 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司; MDF-4086S 超低温冰箱, 日本三洋电机公司; MH-01 型自动放射免疫伽玛计数器, 北京核仪器厂。

2 方法

2.1 动物模型的复制 3% 戊巴比妥钠 50 mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠, 用面罩连接小动物呼吸机。逐层切开皮肤和肌肉层, 小弯钳钝性分离第 4 肋间肌, 打开胸腔, 用 6-0 丝线结扎左冠状动脉前降支起始段下 2 mm 处, 连接多道生理仪同时监测肢体 II 导联心电图, 以 ST 段弓背抬高、心肌颜色变暗红色为结扎成功标志, 用 3-0 丝线缝合相邻两肋骨, 关闭胸腔, 自主呼吸恢复后停止辅助呼吸。HF 大鼠模型复制完毕。假手术组同期于冠脉结扎部位穿线, 但不结扎, 然后缝合。本实验随机选取 6 只大鼠为假手术组, 其余 54 只为实验组。手术后 8 w, 假手术组动物全部存活, 实验组动物存活 35 只。手术后 8 w, 从实验组中随机选取 6 只大鼠与假手术组进行有创血流动力学指标的比较。将大鼠麻醉后, 分离右侧颈总动脉, 插入聚乙烯导管并进入左心室, 用多道生理仪记录心率(HR)、左室收缩末压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室最大压力上升和下降速率(±dp/dt_{max})。结果见表 1, 提示 HF 大鼠模型复制成功。

2.2 分组及处理 将造模成功的 HF 大鼠 24 只(剩余 5 只备用) 随机分为对照组和 SFI 低、中、高 3 个剂量组, 每组 6 只, 均通过尾静脉单次给药。对照组给予生理盐水 12 mL/kg; 低、中、高剂量组分别予 SFI 4,

8, 12 mL/kg, 未足 12 mL/kg 的 SFI 用生理盐水补充。各组均在给药前, 给药后即刻, 0.5, 2, 4, 8, 24, 36 和 72 h 9 个时点, 分别从大鼠眼眶静脉丛取血约 0.5 mL, 以 3 000 r/min 低温离心 10 min, 取上层血清, -86 °C 保存备测 EDLS。

表 1 假手术组与实验组心功能比较($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

参数	假手术组	实验组
HR(bpm)	416.36 ± 38.21	451.44 ± 43.23
LVSP(mmHg)	157.25 ± 11.34	119.36 ± 10.32 ¹⁾
LVEDP(mmHg)	8.51 ± 1.04	21.27 ± 7.22 ¹⁾
+ dp/dt _{max} (mmHg/s)	4621.64 ± 331.43	2734.52 ± 262.61 ¹⁾
- dp/dt _{max} (mmHg/s)	3968.38 ± 227.56	1685.87 ± 125.47 ¹⁾

注: 与假手术组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 检测指标 EDLS 按试剂盒说明书, 采用放射免疫法(radioimmunoassay, RIA), 用北京 BH6020 型组合式 γ -计数器程序直接测定样品浓度。

2.4 统计学方法 统计处理应用 SPSS11.5 软件, 数据以($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析和 t 检验。

3 结果

SFI 对心衰大鼠血清 EDLS 水平的影响结果见表 2。对照组自身给药前后血清 EDLS 浓度未见显著性差异; 而单次静脉推注 SFI 后, 血清 EDLS 水平即刻可见升高, 0.5 h 时点达到第 1 次峰值, 2 h 时点有回落, 4 h 时点达第 2 次峰值, 8 h 时点仍有差别, 24 h 时点除高剂量外差别消失。SFI 低、中、高 3 种剂量均有提高血清 EDLS 水平的作用($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但中、高剂量作用较明显, 呈现出一定剂量的剂量依赖趋势; SFI 中、高剂量组在药后即刻, 0.5 h, 4 h, 大剂量在 8 h 和 24 h, 低剂量在 0.5 h, 4 h 时点血清 EDLS 值均明显高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

4 讨论

资料表明^[5], 不论何种原因的心衰, 一旦进入心功能不全阶段, 血清 EDLS 分泌明显降低, 其分泌不足是 HF 的发病机制之一。SFI 治疗 HF 的机制研究证实^[6,8], 其能够增强心肌收缩力, 改善血流动力学, 并具有保护心肌的作用。SFI 对 HF 大鼠血清 EDLS 水平规律性的影响, 可能是 SFI 治疗 HF 的机制之一。应用 SFI 后 HF 大鼠血清 EDLS 水平提高, 可能是 SFI 直接刺激和促进了 EDLS 的分泌和释放, 也可能是多途径改善心功能后的继发改变, 亦不能排除 SFI 中含有 EDLS 免疫物质。

表 2 SFI 对 HF 大鼠血清 EDLS 浓度的影响($\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$, $n=6$)

时点 (h)	对照组 (NS 12 ml/kg)	低剂量组 (+ SFI 4 ml/kg)	中剂量组 (+ SFI 8 ml/kg)	高剂量组 (+ SFI 12 ml/kg)
药前	31.13 ± 9.56	35.47 ± 6.23	36.83 ± 7.30	33.23 ± 10.76
药后即刻	36.27 ± 12.60	44.58 ± 9.13	52.27 ± 12.63 ^{1,3)}	55.95 ± 14.42 ^{2,4)}
0.5	33.22 ± 8.67	48.76 ± 8.98 ^{1,3)}	56.17 ± 13.49 ^{2,3)}	58.26 ± 13.90 ^{2,4)}
2	32.85 ± 10.91	43.08 ± 16.02	45.18 ± 14.95	49.60 ± 14.13
4	31.68 ± 8.53	47.80 ± 8.21 ^{1,4)}	51.85 ± 7.78 ^{1,4)}	57.33 ± 11.84 ^{2,4)}
8	33.02 ± 10.43	42.78 ± 12.16	46.43 ± 11.58	49.32 ± 13.46 ^{1,3)}
24	36.12 ± 13.55	46.08 ± 15.36	48.17 ± 15.67	50.98 ± 13.27 ¹⁾
36	33.78 ± 9.12	41.38 ± 10.97	43.52 ± 12.09	48.30 ± 14.08
72	34.42 ± 11.06	41.32 ± 11.59	42.25 ± 9.81	45.41 ± 14.75

注:与给药前比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组同时点比较,³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

[参考文献]

[1] 胡节慧,莫余波,袁婉丽.充血性心力衰竭患者血清内源性洋地黄因子含量变化与中医辨证分型相关性的研究[J].中国中西医结合杂志,1998,18(8):452.

[2] 关午,雷志松,何应华,等.慢性充血性心力衰竭患者与内源性类洋地黄物质的关系[J].湖南医学,1993,10(6):327-328.

[3] 朱俐俐,朱玲玲.参附注射液治疗老年慢性心力衰竭临床研究[J].华中医学杂志,2006,30(1):52.

[4] 王萍,裴野.参附注射液治疗慢性肺源性心脏病心力

衰竭疗效观察[J].中国药物与临床,2003,3(1):72.

[5] 张雪峰,陈晓明,张肃,等.内源性洋地黄样物质水平的临床意义[J].吉林医学院学报,1997,17(2):53.

[6] 周黎明,朱玲,唐玉红,等.参附注射液对离体心肌细胞内动作电位和乳头肌收缩力的作用[J].中药药理与临床,2005,21(3):7-8.

[7] 何建宇,林超明.参附注射液对急性左心衰动物模型血流动力学改变的影响[J].中国中医急症,2005,14(7):667-669.

[8] 曹俊,闵苏.参附注射液对缺血-再灌注离体兔心血液动力学的影响[J].临床麻醉学杂志,2005,21(7):480.