

强心冲剂对心衰家兔心室重构血管活性物质的影响

朱林平, 曹旭焱, 刘岩, 袁宏伟, 张建平, 杜武勋*

(天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150)

[摘要] 目的: 观察实验性充血性心力衰竭(CHF)家兔模型心脏指数和动物血浆内皮素(ET)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)的水平, 探讨强心冲剂对心力衰竭心室重构(VR)影响的作用机制。方法: 采用实验性腹主动脉缩窄术建立心衰家兔模型, 50只家兔随机分为假手术组、模型组、地高辛($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、低剂量强心冲剂($1.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、高剂量强心冲剂($2.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, 其中假手术组只分离腹主动脉而不结扎。各组连续9 d ig 给药后分别检测并观察比较各组家兔心脏指数和血浆 ET, AngⅡ的含量。结果: ig 强心冲剂9日后, 与模型组比较, 强心冲剂(高、低剂量)和地高辛均可明显降低心衰家兔心脏指数($P<0.01$); 血浆中 ET, AngⅡ含量亦较模型组明显降低($P<0.01$)。结论: 强心冲剂可显著降低心衰家兔心脏指数, 降低血浆中 ET 和 AngⅡ的含量。提示强心冲剂可通过抑制家兔血浆血管活性物质来发挥对心力衰竭心室重构的影响, 以防止和延缓心衰的进一步恶化。

[关键词] 强心冲剂; 充血性心力衰竭; 心室重构; 内皮素; 血管紧张素Ⅱ

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2011)01-0093-03

充血性心力衰竭(CHF)是多种疾病发展到严重阶段的一种表现, 它严重威胁人类的健康。心室重构是造成急性心肌梗死(AMI)后心力衰竭的主要病理基础^[1], 故预防 AMI 后的心室重构是防治心力衰竭发生的重要环节。有关研究报道, 除血压因素外, 内皮素(ET)和血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)等某些生物活性因子的改变也是导致心室重构后左心室变化的重要因素^[2]。我们前期的研究表明, 强心冲剂可改善 CHF 患者的血流动力学状态, 显著改善患者心功能^[3]; 可显著增强心衰家兔的心肌舒缩力, 改善左室舒缩功能^[4]。本研究我们以腹主动脉缩窄术建立心衰家兔模型, 观察强心冲剂对心衰家兔血浆血管活性物质 ET, AngⅡ水平的影响, 探讨强心冲剂对心力衰竭心室重构影响的作用机制。

1 材料

1.1 动物 选用健康纯种日本大耳白家兔 50 只, 体重(2.5 ± 0.08) kg, 雌雄各半, 由天津中医药大学实验动物中心提供, 动物合格证号 20060912。

1.2 药品、试剂 强心冲剂(由西洋参、桂枝、丹参、葶苈子、汉防己、益母草、枳壳等组成, 制成粉末冲剂, 5 g/袋, 由天津中医药大学第二附属医院制剂室

制备(批号 20060508)。地高辛(片剂)、庆大霉素(针剂), 均为市售。内皮素(ET)试剂盒(批号 S10950212), 血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)试剂盒(批号 RK-017)由解放军总医院科技开发中心放射免疫技术研究所提供。

2 方法

2.1 心衰模型复制 参考文献[5-6]方法。家兔适应性喂养 1 周后, 3% 戊巴比妥钠 $1\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 耳缘 iv 麻醉后仰卧固定, 于无菌条件下从剑突下沿腹正中切开, 分离肌肉, 打开腹腔, 在肾动脉分支以上钝性分离腹主动脉, 用 4 号医用丝线(PY97SX4)将 12 号注射针头(SWT-12)与腹主动脉一起平行结扎, 抽出针头, 即形成腹主动脉狭窄, 其横截面积约为原来的 30% 左右。术后 3 d 内 im 庆大霉素 1 mL/只, 预防感染。

2.2 分组及给药 假手术组: 随机取家兔 10 只, 分离腹主动脉而不结扎。术后 3 d 开始 ig 15 mL 蒸馏水, 每日 1 次。

模型组及给药组: 造模手术 3 日后家兔随机分为 4 组, 各 10 只。模型组: 每日 ig 15 mL 蒸馏水 1 次; 地高辛组($0.001\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$): 每日用 15 mL 蒸馏水

[收稿日期] 20100719002

[基金项目] 天津市高等学校科技发展基金资助课题(990212)

[第一作者] 朱林平, 医学硕士, 研究方向: 中西医结合心血管病临床与实验研究, E-mail: zhulinping@tjutc.edu.cn

[通讯作者] * 杜武勋, Tel: 022-60335344, E-mail: enduwux@yahoo.com.cn

溶解 0.05 mg/只地高辛进行 ig,从第 3 日开始每日 ig 0.025 mg/只;强心冲剂 1 组(低剂量组 1.2 g·kg⁻¹):将 3 g 强心冲剂粉末溶于 15 mL 蒸馏水中 ig,每日 1 次;强心冲剂 2 组(高剂量组 2.4 g·kg⁻¹):将 6 g 强心冲剂粉末溶于 15 mL 蒸馏水中 ig,每日 1 次。各组连续给药 9 日。各组动物均普通饲料喂养,自由进水。

2.3 指标检测

2.3.1 心脏指数测定 颈动脉放血处死动物,取出心脏,用滤纸吸干血液,放在电子天平上称心脏质量,计算心脏指数(mg·g⁻¹)。

2.3.2 ET, Ang II 含量测定 实验结束后,颈动脉取血 2 mL,置于含 10% EDTA. Na 50 μL 和抑肽酶 60 μL 的试管中,混匀,于 4 ℃离心 3 000 r·min⁻¹,10 min,分离血浆后,严格按 ET, Ang II 试剂盒说明书操作,采用放免法检测 ET, Ang II 的含量。

2.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS10.0 软件系统进行统计分析,计量资料采用单因素方差分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 q 检验。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 强心冲剂对心衰家兔心脏指数的影响 研究显示模型组心脏指数明显升高,给予强心冲剂、地高辛后,各组家兔心脏指数明显降低,与模型组相比具有统计学差异($P < 0.01$),并且强心冲剂较地高辛作用更为明显,但强心冲剂不同剂量间未见明显差异。见表 1。

表 1 强心冲剂对心衰家兔心脏指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

分组	剂量/g·kg ⁻¹	心脏指数/mg·g ⁻¹
假手术	-	2.18 ± 0.16 ¹⁾
模型	-	3.18 ± 0.18
地高辛	0.001	2.79 ± 0.23 ¹⁾
强心冲剂	1.2	2.56 ± 0.31 ^{1,2)}
	2.4	2.54 ± 0.24 ^{1,2)}

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$,与地高辛组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 强心冲剂对心衰家兔血浆 ET, Ang II 水平的影响 结果表明模型组 ET, Ang II 水平明显升高,给予强心冲剂、地高辛后各组 ET, Ang II 水平明显降低,与模型组相比具有统计学差异($P < 0.01$)。在对 ET 的影响中,高剂量强心冲剂组与地高辛组之间无明显差异,但均较低剂量强心冲剂组作用明显($P < 0.01$)。对于 Ang II 水平的影响则显示强心冲剂较

地高辛作用更为明显($P < 0.01$),而不同剂量的强心冲剂组间无明显差异。见表 2。

表 2 强心冲剂对心衰家兔血浆 ET,

Ang II 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

ng·L⁻¹

分组	剂量/g·kg ⁻¹	ET	Ang II
假手术	-	106.81 ± 6.26 ¹⁾	13.35 ± 0.58 ¹⁾
模型	-	236.76 ± 38.06	36.03 ± 2.30
地高辛	0.001	135.52 ± 12.85 ¹⁾	25.80 ± 3.23 ¹⁾
强心冲剂	1.2	174.67 ± 10.11 ^{1,2)}	17.06 ± 1.15 ^{1,2)}
	2.4	125.66 ± 5.47 ^{1,3)}	18.00 ± 1.30 ^{1,2)}

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$;与地高辛组比较²⁾ $P < 0.05$;与低剂量强心冲剂组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

近年来,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)在 CHF 中的作用日益成为人们关注的焦点之一。RASS 是体内调节血压和水电解质平衡的主要系统,该系统通过一系列酶促反应,最后通过 Ang II 发挥作用^[7]。在心衰时,心排出量减少、血压下降,肾血流减少,致使 RASS 系统等内分泌和旁分泌过度激活,表现为血浆 Ang II 显著升高,其短期效应主要是血管收缩和正性肌力作用,但长期激活则表现为促生长作用,导致心脏结构改变,是心室重构的关键因素^[8]。因此有效抑制血浆 Ang II 水平对于防止心衰的进一步恶化,尤其对于防治心肌肥厚和心室重构具有重要意义。ET 是一类具有多种功能的生物活性多肽,其有效成分主要为 ET-1,心衰时,ET-1 水平可增高 2~5 倍。ET-1 可调节血管张力和控制血液分流,具有正性肌力作用,可致血管和心脏重构,在 CHF 早期,ET 的缩血管作用可能是有益的,但随着时间的推移,ET 水平的升高,作用于心肌细胞和传导系统,造成心肌细胞内碱化和原癌基因表达,活化磷酸肌醇系统,使心脏功能进一步恶化,它参与 CHF 血流动力学紊乱和心肌损伤、心肌细胞肥大的病理过程,一定程度参与了心室重构^[9]。

祖国医学认为,心气亏虚是 CHF 最主要的病理基础,其病理为本虚标实,即心之阳气虚损为本,气滞血瘀和水液停滞为标,故应以益气温阳治本,活血利水治标。强心冲剂是由传统名方——木防己汤化裁,在阴阳互根理论指导下,结合其“阳虚及阴,阴阳两虚,血瘀水停”病机特点,功在益气温阳,活血利水。方由西洋参、桂枝、丹参、葶苈子、汉防己、益母草、枳壳等组成,诸药共用以收益气温阳,活血利水之功效,临床上对于治疗 CHF 患者疗效显著。本研

究显示,连续给药9日后,和模型组相比,强心冲剂组及地高辛组心脏指数较模型组明显减小,表明其有抑制心衰家兔心肌代偿性肥厚作用;研究结果还显示强心冲剂和地高辛有抑制心衰家兔血浆 ET, Ang II 水平的作用,提示强心冲剂的益气活血作用可干预心衰家兔心室重构的病理过程,抑制 Ang II 释放,降低 ET 水平,改善动物内皮功能,但在对 ET 的影响中,低剂量较高剂量强心冲剂组及地高辛组作用相对较弱的结果有待于我们进一步研究。

综上所述,强心冲剂可明显降低心衰家兔心脏指数,降低血浆中 ET 和 Ang II 含量,提示强心冲剂可通过抑制家兔血浆血管活性物质来发挥对心力衰竭心室重构的影响,防止和延缓心衰的进一步恶化,在防治心力衰竭心室重构方面具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 郝玉明,朱文玲. 心肌梗死后的心室重构[J]. 中华心血管病杂志,2005,33(2):196.
- [2] Schelling P, Stephen B, Harrap P, et al. Angiotension and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy [J]. J Hypertens, 1991, 9(6):3.
- [3] 王保和,孙兰军,于志强. 强心冲剂治疗充血性心力衰竭 134 例临床观察[J]. 天津中医,1997,14(4):148.
- [4] 张宝珍,蒋戈利. 强心冲剂对家猫实验性心衰时心功能影响的实验研究[J]. 中国中医药科技,1997,4(6):339.
- [5] 杜晓军. 实验性心力衰竭的动物模型[J]. 重庆医科大学学报,1998,13(1):74.
- [6] 汪谦. 现代医学实验方法[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:914.
- [7] 张继雁,邵忠,张运. 血管紧张素 II 受体拮抗剂在心血管疾病中的应用进展[J]. 临床荟萃,1999,14(8):378.
- [8] 丛丽,俞茂华. 心脏与 Ang II 研究进展[J]. 复旦大学学报:医学版,2004,31(2):215.
- [9] Kramer B K, Ittner K P, Beyer M E, et al. Circulation and myocardial effects of endothelin[J]. J Mol Med, 1997, 75(11/12):886.

[责任编辑 聂淑琴]

(上接第 92 页)

- [2] Li Q, Liu N, Shen B, et al. Helicobacter pylori enhances cyclooxygenase 2 expression via p38MAPK/ATF-2 signaling pathway in MKN45 cells[J]. Cancer Lett, 2009, 278(1):97.
- [3] 刘宁宁,王炎,刘宣,等. COX-2 介导幽门螺杆菌诱导的人胃癌细胞 VEGF 表达[J]. 中国癌症杂志,2010,20(1):1.
- [4] 范忠泽,花根才,孙珏. 肠胃清口服液治疗慢性胃炎伴幽门螺杆菌感染临床观察[J]. 上海中医药杂志,2003,37(7):9.
- [5] 曹勤,孙珏,范忠泽. 肠胃清抗幽门螺杆菌感染的临床前瞻性研究[J]. 中华消化杂志,2000,20(1):70.
- [6] 李琦,刘宁宁,赵成根,等. 幽门螺杆菌长期感染诱发 C57BL/6 小鼠胃癌模型的建立及对血管新生的影响[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(16):1637.
- [7] Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors[J]. Breast Cancer Res Treat, 1995, 36(2):169.
- [8] 于萍,步宏,王华,等. 免疫组化结果的图像分析与人工计数方法的对比研究[J]. 生物医学工程学杂志,2003,20(2):288.
- [9] Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils[J]. Gastroenterology, 1998, 115(3):642.
- [10] 陶厚权,邹寿椿,王瑞年,等. 血管生成与胃癌发生之间关系的实验研究[J]. 世界华人消化杂志,2003,11(1):43.
- [11] Leung D W, Cachianes G, Kuang W J, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen[J]. Science, 1989, 246(4935):1306.
- [12] 郭竹英,徐芒华,矫强,等. 胃癌组织中 VEGF 和 Ang-2 表达及微血管密度研究[J]. 上海交通大学学报:医学版,2008,28(11):1471.

[责任编辑 聂淑琴]