

强心冲剂对心衰家兔模型心钠素、血管紧张素Ⅱ的影响

杜武勋 朱林平 张建平 刘长玉 刘梅 曹旭焱

(天津中医药大学第二附属医院, 天津河北区王串场真理道 816 号, 300150)

摘要 目的: 观察中药复方制剂强心冲剂干预后心衰家兔模型心钠素(ANP)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)的变化, 探讨该复方制剂对神经内分泌活性的影响。方法: 采用腹主动脉缩窄术建立家兔心衰模型, 予强心冲剂和地高辛灌胃给药, 9 日后颈动脉取血, 检测并比较 ANP、AngⅡ的活性。结果: 心衰模型家兔 ANP、AngⅡ活性显著升高, 释放失衡, 强心冲剂干预后可以纠正其失衡状态, 明显降低 ANP、AngⅡ水平。结论: 强心冲剂能显著纠正神经内分泌激素释放失衡状态, 改善神经内分泌激素的激活, 防止心衰的进一步恶化。

关键词 充血性心力衰竭/中医药疗法; @ 强心冲剂

Effect of Cardiogenic Granules on ANP and AngⅡ of Rabbit Model of Heart Failure

Du Wuxun, Zhu Linping, Zhang Jianping, Liu Changyu Liu Mei, Cao Xuyan

(A project of Tianjin Sci-tech Development Fund for Higher Learning Institutions, No. 990212; Second Affiliated Hospital, Tianjin University of Chinese medicine, Tianjin 300150)

Abstract Objectives: Changes in ANP and AngⅡ of rabbit model of heart failure were observed after the intervention of Cardiogenic Granules, a compound Chinese medicine preparation, and the preparation's effect on neuroendocrine activity was investigated. **Methods:** Rabbit model of heart failure was established by abdominal aorta coarctation, and intragastrically administered with Digoxin or Cardiogenic Granule respectively. On day 10, blood taken from carotid were detected to study activity of ANP and AngⅡ. **Results:** in heart failure model, the activity of ANP and AngⅡ rose significantly and the release disproportionately increased. The intervention of Cardiogenic Granules rectified the imbalance by bringing down levels of ANP and AngⅡ remarkably. **Conclusion:** Cardiogenic Granules can rectify imbalanced release of neuroendocrine hormones, and inhibit the hyperactivity, therefore, prevent aggregation of heart failure.

Key Words Congestive Heart Failure/ Chinese Medical Therapy; @ Cardiogenic Granules

充血性心力衰竭 (Congestive Heart Failure, 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, 因此寻找有效的治疗手段和方法成为现代医学研究的一大热点。现代研究表明, 在传统中医学理论整体观念、辨证论治指导下的中医药, 对于控制或延缓心衰的进展, 提高生存质量具有重要作用。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^[1]; 可显著增强心衰家兔的心肌舒缩力, 改善左室舒缩功能^[2]。我们观察了强心冲剂干预后心衰家兔模型心钠素(ANP)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)的变化, 以期探讨强心冲剂对神经内分泌激素释放的影响。

1 材料与方法

1.1 材料: 1) 动物: 选用健康纯种日本大耳白家兔 40 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。2) 药品、试剂及仪器: 强心冲剂由西洋参、桂枝、丹参、葶苈子、防己、益母草、枳壳等组成, 制成冲剂, 5g/袋, 由天津中医药大学第二附属医院制剂室制备, 批号: 津卫药剂(56)第 4-6-12-25。地高辛(片剂), 为市售。ANP、AngⅡ试剂盒由解放军总医院

科技开发中心放射免疫技术研究所提供。

1.2 方法: 1) 心衰模型复制^[3-4]: 家兔适应性喂养 1 周后, 3% 戊巴比妥钠 1mg/kg 耳缘静脉注射麻醉后仰卧固定, 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 号医用丝线将 12 号注射针头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 日内肌肉注射庆大霉素 1ml/只, 预防感染。2) 分组及给药: a. 假手术组: 随机取家兔 10 只, 分离腹主动脉而不结扎。术后 3 天开始用胃管灌服 15ml 蒸馏水, 每日 1 次; b. 模型组: 造模手术 3 天后给药, 每日灌服 15ml 蒸馏水 1 次; c. 地高辛组: 造模手术 3 天后给药, 开始灌的前两天, 分别用 15ml 蒸馏水溶解 0.05mg 地高辛进行灌服, 从第 3 天开始每次灌服 0.025mg/只; d. 强心冲剂组: 造模手术 3 天后给药, 将 6g 冲剂粉末溶于 15ml 蒸馏水中灌服。每日 1 次, 连续 9 日, 各组动物均普通饲料喂养, 自由进水。

1.3 指标检测: 1) ANP 测定: 实验结束后, 颈动脉取血 2ml, 置于含 10% EDTA. Na 50ul 和抑肽酶 60ul 的试管中, 混匀, 于 4℃ 离心 3000rpm, 10min, 分离血浆, 按试剂盒说明进行检测。2) AngⅡ测定: 实验结束后, 颈动

基金项目: 天津市高等学校科技发展基金项目资助课题(990212)

脉取血 2ml,迅速注入放在冰水浴中冷却的酶抑制剂 (0.30M EDTA, Na20ul, 0.34M 羟基喹啉 20ul, 0.32M 二巯基丙醇 10ul) 抗凝管中,摇匀,即刻再放回冰水中冷却,待离心时取出。于 4℃ 离心 1000rpm, 5min, 分离血浆,按试剂盒说明进行检测。

1.4 统计学处理:所有数据均采用 SPSS 10.0 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。

2 实验结果

2.1 强心冲剂对心衰家兔血浆血管紧张素 II (Ang II) 水平的影响:结果表明,模型组 Ang II 含量明显升高,与假手术组相比差异具有显著性 ($P < 0.01$)。给强心冲剂、地高辛后,各组家兔 Ang II 水平明显降低,与模型组相比具有显著性差异 ($P < 0.01$),且强心冲剂较地高辛作用更为明显 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 强心冲剂对心衰家兔 Ang II 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	Ang II (pg/ml)
假手术组	10	13.354 $\pm$ 0.581
模型组	10	36.029 $\pm$ 2.296 **
地高辛组	10	25.798 $\pm$ 3.233 $\Delta\Delta$
强心冲剂组	10	17.997 $\pm$ 1.296 $\Delta\Delta\Box\Box$

注:与假手术组比较, ** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$;与地高辛组比较, $\Box\Box P < 0.01$ 。

2.2 强心冲剂对心衰家兔血浆心钠素 (ANP) 含量的影响:结果表明,与假手术组相比,模型组 ANP 水平明显升高 ($P < 0.01$)。给予强心冲剂、地高辛后,各组家兔的 ANP 水平明显降低,与模型组相比具有显著性差异 ($P < 0.01$),且强心冲剂较地高辛作用更为明显 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 强心冲剂对心衰家兔血浆心钠素 (ANP) 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	ANP (pg/ml)
假手术组	10	163.113 $\pm$ 15.042
模型组	10	490.638 $\pm$ 33.274 **
地高辛组	10	332.864 $\pm$ 38.999 $\Delta\Delta$
强心冲剂组	10	259.238 $\pm$ 23.694 $\Delta\Delta\Box\Box$

注:与假手术组比较, ** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$;与地高辛组比较, $\Box\Box P < 0.01$ 。

3 讨论

目前研究认为,心衰的病理生理改变是心搏出量下降及由此引起的一系列神经体液因素的变化,特别是交感神经活性增强导致的血液动力学改变。由于交感神经内分泌的激活导致一系列的内分泌激素的活性增强,而神经-内分泌系统的激活,既是代偿机制之一,又是加重心室重塑和促进心衰恶化的重要因素^[5]。近年来,肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RASS) 在心衰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^[6]。在正常情况下,Ang II 对血压的调节不起主要作用。但在心衰时,心排出量减少、血压下降,肾血流减少,致使 RASS 系统过度激活,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^[7]。因此有效抑制血浆 Ang II 水平,对于防止心衰的进一步恶化,尤其对于防治心肌梗厚和左室重构具有重要意义。本实验研究表明,强心冲剂可明显降低心衰家兔血浆 Ang II 水平,提示强心冲剂在防治心力衰竭方面具有重要意义。ANP 亦称心房利钠多肽,是近年发现的一类重要的心脏内分泌激素,通过与靶细胞上特异受体结合来调节机体水盐代谢和心血管活动,它具有强大的利钠、利尿、扩张血管和抑制肾素-血管紧张素系统的作用^[8]。在心衰早期血浆中 ANP 水平即升高,且与心衰的严重程度密切相关^[9]。

中医学认为,心气亏虚是导致 CHF 发生的最主要的病理基础,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。方中西洋参、桂枝益气温阳、温通心阳,阴阳兼顾;丹参活血化瘀;葶苈子泻肺利水;防己、益母草利水消肿;枳壳利气宽中,诸药共用以收益气温阳,活血利水之功效。

我们通过本研究发现,心衰家兔模型 ANP、Ang II 水平均显著升高,给予强心冲剂和地高辛后其水平均明显降低,提示强心冲剂能显著纠正神经内分泌激素释放失衡状态,改善神经内分泌激素的激活,防止和延缓心衰的进一步恶化,在防治心力衰竭方面具有重要意义。

参考文献

- [1] 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. 天津中医, 1997, 14(4): 148-149.
- [2] 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. 中国中医药科技, 1997, 4(6): 339-340.
- [3] 杜晓军. 实验性心力衰竭的动物模型. 重庆医科大学学报, 1998, 13(1): 74.
- [4] 汪谦主编. 现代医学实验方法. 第 1 版. 人民卫生出版社, 1998: 914.
- [5] 卢永昕. 心力衰竭神经内分泌治疗的现代观念. 中国医刊, 2006, 41(5): 14-16.
- [6] 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. 临床荟萃, 1999, 14(8): 378-379.
- [7] 丛丽,俞茂华. 心脏与 Ang II 研究进展. 复旦学报(医学版), 2004, 31(2): 215-217.
- [8] 马海涛,吴翼伟,章斌. 血浆利钠素水平与心功能状态的关系. 中国现代医学杂志, 2002, 12(20): 5.
- [9] 曹济民. 心力衰竭实验研究进展. 河北医学, 2002, 22(1): 16-18.

(2007-09-06 收稿)