

益气通脉饮对慢性心力衰竭大鼠心功能及血清 ANP、BNP 含量的影响

吉利 张艳

(辽宁中医药大学附属医院, 辽宁沈阳 110032)

摘要 目的:探讨益气通脉饮不同剂量给药对慢性心力衰竭(CHF)大鼠心功能及心钠素(ANP)、脑钠素(BNP)含量的影响。方法:采用结扎大鼠左冠状动脉主干的方法复制急性心梗后心衰大鼠模型,造模成功的大鼠随机分为模型对照组、中药等效剂量组、中药大剂量组、西药对照组,另设正常对照组,每组8只,分别给予相应药物或生理盐水连续灌胃8周后,多普勒超声心动图测定CHF大鼠心功能,酶联免疫法(ELISA)检测大鼠血清中ANP、BNP含量。结果:与模型对照组比较,益气通脉饮各剂量组大鼠治疗后心功能各项指标均有不同程度改善,ANP、BNP含量明显降低。结论:益气通脉饮可以改善CHF模型大鼠的心功能,降低血清中ANP、BNP含量,从而延缓慢性心力衰竭的发生和发展。

关键词 心力衰竭 益气通脉饮 心功能 ANP BNP

中图分类号 R541.610.5

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)09-0073-02

慢性心力衰竭(CHF)是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因。近年来,笔者通过临床研究发现,心气虚衰是CHF发病的始动因素,而血瘀是CHF的中心病理环节。我们根据CHF的病机特点,筛选药物制成益气通脉饮,治疗CHF取得了良好的疗效。为了进一步探求益气通脉饮治疗CHF的作用机理,我们建立CHF大鼠模型,观察益气通脉饮对CHF模型大鼠的心功能及血清心钠素(ANP)、脑钠素(BNP)含量的影响,现将结果报道如下。

1 实验材料

1.1 动物 10~12周龄健康雄性Wistar大白鼠100只,体重250~300g,由辽宁中医药大学实验动物中心提供。

1.2 试剂 益气通脉饮:由辽宁中医药大学附属医院中药房提供,制成每毫升含生药1.26g的溶液。药物组成:黄芪30g,人参10g,红花20g,丹参15g,三七10g,益母草30g,葶苈子20g。科素亚:由杭州默沙东制药有限公司生产,批号:国药准字H20000371,规格:50mg/片。大鼠心钠素(ANP)、脑钠素(BNP)酶联免疫试剂盒:购于武汉新启迪生物科技有限公司,产品编号分别为EIA06242、EIA06249。仪器设备:DH-140B型小动物呼吸机,由浙江医科大学医疗实验仪器厂生产;MS-2000多媒体化心电图软件,由广州市龙飞达科技有限公司生产;SONOS5500 彩色多普勒超声心动图机,由Agilent公司生产。

2 实验方法

2.1 造模与分组 参考文献[1]方法,在无菌操作下,于胸骨左侧第3、4肋间皮肤处横向切开长约1.5cm的切口,钝性分离软组织,暴露心脏后,于左冠状动脉前降支起点下2~4mm处用6号丝线结扎左冠状动脉主干造成急性心肌梗死模型。

术后记录标准肢体导联及胸前导联(纸速50mm/s)心电图,ST段弓背抬高者为造模成功。常规喂养饲料与水1周后,于第2周将其饲料减半,致大鼠处于半饥饿状态,常规喂水;于第3周开始,每天游泳1次,致疲乏无力(约20min);于第4周由电检科医生做彩色超声多普勒心动图,测定左室收缩末期容积(ESV)、左室舒张末期容积(EDV)、左室射血分数(LVEF)、左室每搏输出量(SV),进而计算出左室心指数(CI), $CI \leq 180 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ 者作为心衰成功模型入选。入选的大鼠随机分成4组:模型对照组、中药等效剂量组、中药大剂量组、西药对照组,另取心功能正常的大鼠作为正常对照组,每组8只。

2.2 给药 造模成功后,中药等效剂量组与大剂量组分别按照5.4g/kg、16.2g/kg予中药煎取液灌胃,即相当于临床成人剂量与3倍成人剂量;西药对照组予科素亚混悬液,按4.5mg/kg灌胃,相当于临床成人剂量;模型对照组与正常对照组以同体积的生理盐水灌胃。每日1次,共8周。

2.3 观察指标及检测方法 心功能检查:给药结束后由电检科医生为大鼠做彩色超声多普勒心动图,测定左室收缩末期容积(ESV)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(EDV)、左室每搏输出量(SV),各项数值均经计算机处理后获得。血清ANP、BNP含量测定:给药结束后,在5%戊巴比妥(2~3mL/kg)腹腔注射麻醉下开胸取左心室腔血2mL,注入试管中,摇匀,4℃3000r/min离心10min,取血清置于-20℃保存,用酶联免疫法测定ANP与BNP含量,严格按照试剂盒说明书进行操作。

2.4 统计学方法 所有数据均采用SPSS13.0 for windows统计软件包进行分析。各项指标结果均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比

较采用 t 检验。

3 实验结果

3.1 各组大鼠一般状态比较 除正常对照组外,其他各组大鼠在造模后均出现不同程度的蜷卧、脱毛、消瘦、厌食、便溏等症状,尤以未经任何治疗的模型对照组最重。模型对照组大鼠一般状态差,表现为活动度显著下降,进食及饮水量明显减少,消瘦明显。各组大鼠治疗后状态普遍有所改善,尤以中药等效剂量组最为明显,表现为食欲增加,活动较多,一般状态尚可。

中药大剂量组和西药对照组与模型对照组相比,一般状态也有所改善,但不如中药等效剂量组明显。

3.2 各组大鼠心功能的变化 结果见表1。中药等效剂量组和西药对照组各项指标之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 各组大鼠血清 ANP、BNP 含量比较 见表2。中药大剂量组、等效剂量组和西药对照组大鼠血清 ANP、BNP 含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

随着对慢性心力衰竭研究的深入,专家学者发现了一种肽类物质——利钠肽类与心衰有关。人类有三种利钠肽类:心钠肽

(ANP)、脑钠肽(BNP)和C型利钠肽(CNP)。ANP主要由心房分泌,生理作用为扩张血管和利尿排钠,BNP主要由心室合成和分泌^[2],生理作用与ANP相似但较弱,CNP的生理作用尚不明确。在某种意义上,慢性心力衰竭是一种神经激素细胞因子网络失衡状态。在初始的心肌损伤以后,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统兴奋性增高,多种内源性的神经内分泌和细胞因子激活,加重心肌损伤和心功能恶化,进而又导致神经内分泌和细胞因子被进一步激活,从而形成恶性循环^[3]。另一方面,心力衰竭时,心室壁张力增加,ANP及BNP分泌明显增加,其增高的程度与心衰的严重程度呈正相关,可以拮抗这些激素和细胞因子对心血管的不利效应。因而,无论在诊断、治疗CHF方面,还是在判断预后方面,ANP、BNP都有着极为重要的临床意义^[4]。

CHF多归属于中医学“心悸”、“怔忡”、“心痹”等范畴。本研究认为CHF的基本病机为本虚标实,心气亏虚为本,血瘀为标。益气通脉饮是基于心气虚衰为CHF发病的基础、血瘀是其中病理环节的理论认识基础上,结合临床经验而组方的。全方由黄芪、人参、红花、丹参、三七、益母草、葶苈子组成,方中重用补益心气之剂,辅以活血化瘀之品,使正复邪去,气充血行,血无“留滞”,气机调畅。

本研究结果表明,益气通脉饮能够改善大鼠的一般状况,使其食欲增加,活动灵活。中药等效剂量组、大剂量组以及西药对照组的心功能指标(ESV、LVEF、EDV、SV)同模型对照组比较均有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$),说明

益气通脉饮和科素亚均能有效地改善大鼠心功能;西药对照组和中药等效剂量组之间比较无显著性差异($P>0.05$),说明益气通脉饮改善大鼠心功能的疗效与科素亚相当。中药各剂量组和西药对照组大鼠血清ANP、BNP含量均较模型对照组显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而中药各剂量组和西药对照组之间血清ANP、BNP含量差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 各组大鼠治疗后心功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	剂量(g/kg)	ESV(mL)	LVEF(%)	EDV(mL)	SV(mL)
正常对照组	8		81±11**	79±21**	149±16**	68±29*
模型对照组	8		191±28	33±58	265±34	54±17
西药对照组	8	0.0045	86±32**	71±36**	150±19**	62±13*
中药大剂量组	8	16.2	106±21* [△]	53±28* [△]	167±17**	61±27 [△]
中药等效剂量组	8	5.4	98±29**	68±26**	165±18**	63±28*

注:与模型对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与西药对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表2 各组大鼠血清 ANP、BNP 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	剂量(g/kg)	ANP(pg/mL)	BNP(pg/mL)
正常对照组	8		38.95±8.36	17.48±7.27
模型对照组	8		75.56±9.52 ^{##}	39.32±6.64 ^{##}
西药对照组	8	0.0045	42.23±5.19**	21.79±9.39**
中药大剂量组	8	16.2	45.42±11.74**	27.49±12.28*
中药等效剂量组	8	5.4	60.74±13.41*	29.16±10.06*

注:与正常对照组比较,## $P<0.01$;与模型对照组比较,* $P<0.01$,** $P<0.01$ 。

目前已经证实,血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂除了改善心衰症状之外,更重要的是降低心衰患者代偿性神经-体液的不利影响,从而延缓心衰进展,降低患者的远期死亡率。益气通脉饮是否通过类似的机制,通过调节神经内分泌细胞因子以及影响利钠肽系统而改善心功能,有待于进一步的研究。

5 参考文献

- [1] 王炯仁,赵明镜,王振涛,等.建立心肌梗死心气虚血瘀证和心阳虚血瘀证病症动物模型的研究.中国中西医结合杂志,2008,28(3):245
- [2] Maekawa K,Sudoh T,Furusawa M,et al.Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for porcine brain natriuretic peptide.Biochem Biophys Res Commun,1988,157(1):410
- [3] Michael CA.B-type natriuretic peptide predicts death in women. JAm Coll Cardiol,2006,48:1808
- [4] 陈灏珠,钟南山,陆再英.内科学.北京:人民卫生出版社,2013:166

第一作者:吉利(1973-),女,博士,副教授,主要从事心血管内科的临床教学与科研。lgych@163.net

收稿日期:2014-04-10

编辑:吴宁