

心衰康冲剂对实验性兔心力衰竭 心功能及心钠素的影响*

晋献春¹ 孙建芝² 王 显³ 朱明军² 韩丽华⁴ 霍根红⁴ 孙慧君²

内容提要 以红参、附子、川芎、葶苈子等药制成心衰康冲剂。选用 35 只日本大耳白兔, 随机分为 5 组, 其中 4 组由耳缘静脉注射盐酸阿霉素造成充血性心力衰竭, 以心衰康大剂量、小剂量作为治疗组, 以心宝为治疗对照组, 15 天为 1 个疗程。结果表明: 造模后各组体重均有所增加, 以造模组体重增加最为明显; 心衰康及心宝均可明显降低兔的体重, 改善一般状况, 减慢心率, 提高心脏功能, 降低血浆心钠素水平, 以心衰康大剂量的效果最好, 心衰康小剂量与心宝作用相当。说明心衰康能改善充血性心力衰竭兔的心脏功能及心脏的内分泌功能, 对充血性心力衰竭有一定的疗效。

关键词 心衰康冲剂 心功能 心钠素 实验性充血性心力衰竭 阿霉素

Effects of Xinshuaikang Granule on Cardiac Function and Atrial Natriuretic Polypeptide Levels in Rabbits with Experimental Congestive Heart Failure JIN Xian-chun, SUN Jian-zhi, WANG Xian, et al *Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing (630037)*

Xinshuaikang(XSK)granule mainly consisted of *Radix Ginseng*, *Aconifum carmichaeli*, *Ligustici wallichii*, *Semen Lepidii seu Descurainiae*, etc. Thirty-five white rabbits of Japanese strain with big ears were used and five groups were divided randomly. The models of chronic heart failure(CHF)was made by injection of adriamycin through the marginal vein of rabbit's ear. Only one group without adriamycin injection was taken as blank group. After the making of models, Xinbao(XB)was used to treat one group which was regarded as control group, XSK was used to treat two model groups, one used higher dose, the other one used lower dose. Fifteen days was taken as a course of treatment. The results were: the body weight of all model groups was heavier than that without adriamycin. After a course of treatment, the body weight of the groups treated by XSK or XB decreased rapidly, the general conditions of the three groups were improved, the two drugs could reduce heart rate and enhance heart function, at the same time they reduced the level of atrial natriuretic polypeptide(ANP)in plasma. The best results was obtained in XSK group with higher dose, the effect of XSK group with lower dose was equivalent to that of XB group. Hence, XSK granule could enhance the CHF rabbits' heart function, improve their heart endocrine activity, this drug had a reliable effect on CHF.

Key words Xinshuaikang granule, cardiac function, atrial natriuretic polypeptide, experimental congestive heart failure, Adriamycin

为了研究心衰康冲剂(简称心衰康)对心功能及心脏内分泌功能的影响, 检测心衰康治疗充血性心力衰竭(CHF)的效果, 探讨其可能的作用机理, 特作如下研究。

材料与方法

1 材料

1.1 实验动物 健康日本大耳白兔 35 只, 雌性 17 只, 雄性 18 只, 体重 1.25~2.00 kg, 由河南医科大学动物中心提供。

* 国家中医药管理局资助项目部分研究内容(No. 922113)

1. 第三军医大学新桥医院(重庆 630037); 2. 河南省中医院; 3. 河南省胸科医院; 4. 河南中医学院。

1.2 药品及试剂 注射用盐酸阿霉素(ADR)(汕头蛇滨制药厂,批号:930221);血浆心钠素(ANF)放免分析药盒(中国原子能科学研究院同位素所,批号:940115);心宝(汕头中药厂产品,主要由洋金花、鹿茸、人参等组成,60 mg/粒,批号:920628);心衰康冲剂(河南中医学院第一附属医院制剂室提供,主要由红参、附子、川芎、葶苈子等药组成,27 g/包,批号:940128)。

1.3 仪器 FJ-2008 G 自动 γ 免疫计数器(西安国营二六二厂生产);LXJ-II 离心机(上海医用分析仪器厂生产);SJ-42 型多导生理记录仪(上海医用电子仪器厂生产);85 kmR 型低温冰箱(意大利生产)。

2 方法

2.1 动物造模及分组 实验前将实验动物常规喂养 1 周,随机分为 5 组,每组 7 只。(1)正常空白对照组(简称空白组);(2)生理盐水对照组(简称盐水组);(3)心衰康大剂量组(简称心衰大组);(4)心衰康小剂量组(简称心衰小组);(5)心宝对照组(简称心宝组)。2~5 组兔按 Leonard Arnolda 方法^[1]造模。造模组每只兔由耳缘静脉注射等量生理盐水稀释的盐酸阿霉素 1 mg/kg,2 周 1 次;空白组用等量的生理盐水由耳缘静脉注射,2 周 1 次。共注射 4 次,8 周后结束造模。各组均胃饲法给药 15 天。空白组、盐水组均予生理盐水 10 ml 胃饲,2 次/d。心衰大组予心衰康冲剂 $21.90 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;心衰小组予心衰康冲剂 $5.48 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;心宝组予心宝 $24.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分别用生理盐水稀释至 20 ml,分两次等量胃饲。治疗结束后,每只兔予 25%乌拉坦 1 g/kg 腹腔内注射,待麻醉后,迅速剖开胸腔行心脏采血,注入相应预冷试管中,适当温度下保存待测。

2.2 观察指标 (1)兔的一般情况:每天观察并记录。(2)生存情况。(3)体重:造模期间 2 周测 1 次,饲药期间 1 天测 2 次。(4)心电图及心功能:饲药结束后一次同步描记心电图、心音图、心尖搏动图及颈动脉搏动图,采用图形直接测量法。心功能测定各组反映左室收缩功能的等容收缩期(ICT)、射血前期时间/左室射血时间(PEP/LVET)及反映左室顺应性的等容舒张期(IRT)。(5)血浆心钠素(ANP):按文献方法^[2]检测。

3 统计学方法 用 t 或 χ^2 检验。

结 果

1 一般情况 (1)空白组:兔被毛光泽,紧贴身体,食欲正常,眼睛有神,两耳竖立,运动活泼,反应灵敏,大便正常。(2)盐水组:精神欠佳,动作迟缓,倦怠怕冷,毛疏松粘糙,色黄少泽,脱毛严重,大便基本正常。解剖时发现 1 只兔有胸水。(3)心衰大组:比空白组稍差。(4)心衰小组:介于心衰大组与盐水组之间。(5)心宝组:与心衰小组基本相同。

2 生存情况 造模完成后,各组均存活 7 只。饲药 15 天后,空白组与盐水组均尚存活 7 只,心衰大组、心衰小组及心宝组均存活 6 只,各组生存率间无显著性差异。

3 体重变化 造模后较造模前各组体重均有增加($P < 0.01$),且造模组较空白组增加明显($P < 0.05$);饲药后空白组与盐水组体重仍有增加,而其余 3 组体重均较饲药前下降($P < 0.05$)。

4 心电图 各组间 ST-T 变化不明显;对心率的影响,见附表。

附表 心衰康对 CHF 兔心率、心功能、心钠素的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	兔数	心率(次/min)	ICT(s)	IRT(s)	PEP/LVET	ANP(nmol/L)
空 白	7	235.21 ± 3.17	0.0380 ± 0.0035	0.0109 ± 0.0036	0.2497 ± 0.0472	2.900 ± 0.466
盐 水	7	$401.89 \pm 4.75^{**}$	$0.0583 \pm 0.0049^{**}$	$0.0383 \pm 0.0057^{**}$	$0.5310 \pm 0.0563^{**}$	$5.023 \pm 0.493^{**}$
心 宝	6	$369.63 \pm 4.65^{**\Delta\Delta}$	$0.0523 \pm 0.0036^{**\Delta}$	$0.0290 \pm 0.0049^{**\Delta\Delta}$	$0.4762 \pm 0.0498^{**}$	$4.295 \pm 0.428^{**\Delta}$
心衰大	6	$349.13 \pm 2.89^{**\Delta\Delta\Delta\Delta}$	$0.0431 \pm 0.0038^{**\Delta\Delta\Delta\Delta}$	$0.0162 \pm 0.0047^{**\Delta\Delta\Delta\Delta}$	$0.3967 \pm 0.0681^{**\Delta\Delta\Delta\Delta}$	$3.587 \pm 0.385^{**\Delta\Delta\Delta}$
心衰小	6	$372.30 \pm 3.69^{**\Delta\Delta\Delta\Delta}$	$0.0519 \pm 0.0041^{**\Delta\Delta\Delta\Delta}$	$0.0304 \pm 0.0051^{**\Delta\Delta\Delta\Delta}$	$0.4731 \pm 0.0399^{**\Delta}$	$4.283 \pm 0.391^{**\Delta\Delta\Delta}$

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与盐水组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与心宝组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与心衰大组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

盐水组较空白组心率明显增加($P < 0.01$),心衰康大、小剂量组与心宝组较盐水组心率明显下降($P < 0.01$),以心衰康大剂量组下降最为明显。说明心衰康有降低 CHF 兔的心率从而降低心肌耗氧量的作用。

5 心功能 见附表。结果显示:盐水组较空白组以上指标均明显延长($P < 0.01$),心衰大、心衰小组较盐水组均可不同程度的改善,ICT、PEP/LVET、IRT 此三指标($P < 0.05 \sim 0.01$),以心衰大组的作用最强。说明心衰康对 CHF 兔的心肌收缩、

舒张功能均有明显的改善作用。

6 血浆心钠素(ANP) 见附表。盐水组较空白组血浆 ANP 显著升高($P < 0.01$), 心衰大、心衰小组及心宝组较盐水组血浆 ANP 水平有不同程度的降低($P < 0.05 \sim 0.01$), 以心衰大组下降最明显。

讨 论

心衰的动物实验研究常采用戊巴比妥钠造模, 结果多为急性心衰模型。本实验用盐酸阿霉素造模, 时间为 8 周, 使心肌及心功能慢性损害, 更接近临床 CHF 的慢性过程。CHF 常见症状为心悸、气短、喘促、乏力、胸闷、畏寒肢冷、水肿等, 在动物身上大多难以反映, 因此我们选用了兔的一般情况及体重作为症状观察指标, 在一定程度上反映了 CHF 的临床特点。

CHF 属中医的惊悸、喘证、水肿、痰证、脱证、心痹等范畴, 多表现为气虚阳微、血瘀水停^[3]。心衰康针对此病机选用了大补元气的红参、回阳散寒的附子、活血化瘀的川芎、破滞行水的葶苈子等药, 共奏益气温阳、化瘀利水之功。实验研究显示心衰康可减轻 CHF 兔的体重, 推测该药有利尿、减轻充血水肿作用; 改善一般状况; 减慢心率, 降低心肌耗氧量; 提高左室顺应性, 加强心肌收缩力, 提高心脏功能的作用。

心钠素(ANP)是心房肌细胞产生和分泌的一种激素, 它具有强大的利钠、利尿、舒张血管和降低血压的作用^[4], 国内外学者很重视 ANP 在 CHF 发病中的作用。研究表明: ANP 与 CHF 的发生及严重程度高度相关, 可作为判断 CHF 严重程度、检测治疗 CHF 药物疗效的指标^[5]。CHF 患者血浆 ANP 浓度的变化, 文献报道不一, 有升高和降低两种情况^[6, 7], 但多为前者。分析可能与心衰程度、病程及检测方法不同有关。有报道家兔及仓鼠发生心衰时 ANP 水平降低^[6], 本实验与此不符, 可能与不同造模方法有关。急性心衰时, 心房组织分泌 ANP 不及, 且容量负荷增加, 造成血浆 ANP 稀释, 相对缺

乏, 出现血浆 ANP 水平降低; 而慢性心衰时, 心房由于长期受容量负荷增加的刺激, 使之分泌大量的 ANP, 其中大量为非致敏性 ANP 或称 ANP 前体, 使血浆 ANP 水平升高, 由于此时多为非致敏性 ANP, 虽然 ANP 水平高, 但不足以对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统而发挥 ANP 的利尿、利钠及舒血管作用。心衰康有降低 CHF 兔的血浆 ANP 作用, 以大剂量组为显著, 其机理尚不清楚, 可能与该药有利尿、减轻心脏容量负荷, 减轻心房的压力刺激, 进而减少 ANP 的分泌; 同时通过提高心功能, 增强心肌收缩力, 扩张血管等血流动力学效应, 反馈性调节 ANP 释放与合成等因素有关。另外还可能因为: 心衰康有使非致敏性 ANP 转化为致敏性 ANP 的作用, 发挥其生物学效应而具有利尿、利钠、扩血管等作用。心衰康能显著降低 CHF 兔血浆 ANP 水平, 这也从心脏内分泌角度显示了心衰康是治疗 CHF 的较理想的药物。

参 考 文 献

1. Leonard A, Barry M, Michael C, et al. Adriamycin cardiomyopathy in the rabbit: an animal model of low output cardiac failure with activation of vasoconstrictor mechanisms. *Cardiovascular Research* 1985; 19: 378-382.
2. 陈泮藻, 李振甲, 郝秀华, 等. 心钠素快速放射免疫分析. *中华核医学杂志* 1986; 6(3): 147-149.
3. 郭维琴, 赵忠印, 曹继平, 等. 心力衰竭中医辨证论治初探. *中医杂志* 1988; 29(1): 15-16.
4. 汤健, 费红, 谢翠微, 等. 心脏的内分泌功能及其临床意义. *中华内科杂志* 1984; 23(12): 721-724.
5. 吴振西, 张敬礼, 史芳, 等. 血浆心钠素与充血性心力衰竭关系探讨. *安徽医学* 1991; 12(3): 18-19.
6. 余霞君, 郑秋甫, 曹厚法, 等. 心功能不全时血浆心钠素浓度的变化. *中华内科杂志* 1985; 24(9): 530-532.
7. Weissel M, Philipson K. Atrial natriuretic Peptide bei Kardialer Dekompensation. *Klin Wochenschr* 1986; 64: 115-117.

(收稿: 1995-12-22 修回: 1996-03-22)

由余养居、张守信、胡素琴主编的《中西医结合嗓音病学》近日由上海知识出版社出版, 各地新华书店发行。该书是我国第一部中西医结合治疗嗓音病的专著, 约 45 万字。介绍了嗓音病简史、解剖生理、与脏腑经络的关系、病因病理、现代检查方法及中医辨证、治疗方法、用药要点, 并分别论述了 90 多种嗓音病和 140 多种常用中草药的性能及功用。该书是中西医结合耳鼻喉科医师的嗓音病临床参考书, 也可做为教师、演员、公关人员、营业员等的保健指南和医学顾问。精装每本 21 元。欲购者请与上海市仙霞路 335 号知识出版社图书门市部谢爱娟女士联系, 邮编: 200335。