

活血和益气方药对心肌梗死后左心衰大鼠左心室重构影响的比较研究

王振涛[△] 王硕仁 赵明镜 李 敏 王亚红

内容提要 目的 对比观察活血、益气方药对心肌梗死(心梗)后左心衰大鼠左心室重构的影响。方法: 采用心梗后左心衰大鼠动物模型, 比较观察由丹参、川芎、红花组成的活血注射液和由党参、黄芪组成的益气注射液对心梗后左心衰大鼠心脏形态学结构及胶原成分、心脏湿重/体重、左心腔面积、心梗区左室壁变薄比、单位面积内心肌细胞核数等指标的影响。结果 活血、益气注射液组较模型组心梗健存区心肌细胞周围胶原组织明显减少, 心脏湿重/体重比值变小($P < 0.05$), 单位面积内心肌细胞核数明显增多($P < 0.05$), 左心腔面积明显缩小($P < 0.05$)。结论 无正性肌力作用的活血注射液与益气注射液对心梗后心衰大鼠左心室重构均有一定的抑制作用。

关键词 活血方药 益气方药 心肌梗死 心力衰竭 左心室重构

Comparative Study on Effect of Recipe for Activating Blood Circulation and Replenishing Qi on Left Ventricular Remodeling in Rats with Left Heart Failure after Myocardial Infarction WANG Zhen-tao, WANG Shuo-ren, ZHAO Ming-jing, et al *Dongzhimen Hospital, Beijing University of TCM, Beijing(100700)*

Objective: Comparative study to the effect of Chinese herbal medicine on left ventricular remodeling in rats with left heart failure after myocardial infarction(MI). **Methods:** Rat's model of left heart failure after myocardial infarction was treated with injection for activating blood circulation(ABCI, consisted of R. *Salviae miltiorrhiza*; Rh. *Ligusticum wallichii* and F1. *Carthamus tinctorius*) and injection for replenishing Qi(RQI, consisted of R. *Codonopsis Pilosulae* and R. *Astragalus membranaceus*) respectively. The effect of treatment were evaluated by observing and comparing the changes of heart morphological structure, collagen element, heart weight/body weight ratio(HW/BW), left intraventricular area(LVA), ratio of ventricular wall thinning in MI area and myocardial nuclei number(MNN) per square area. **Results:** In comparison with the model group, the reduction of collagen tissue around myocardial cells in living area of MI, HW/BW and LVA of ABCI and RQI group were lower, and MNN per square area was higher significantly(all $P < 0.05$). **Conclusion:** Both ABCI and RQI, though without positive myodynamia, showed certain inhibitory effect of left ventricular remodeling in rats with left heart failure after MI.

Key words recipe for activating blood circulation, recipe for replenishing Qi, myocardial infarction, heart failure, left ventricular remodeling

心肌梗死(MI)后心室重构的变化主要表现为梗死区室壁变薄、伸展,即所谓的梗死区伸展,而非梗死区心肌先伸长和变薄,尔后逐渐发生代偿性心肌肥大,结果使左心室腔在MI后逐步扩大。心脏的这

种变化被称为构型重建(remodeling)。目前认为,心脏构型重建是使心力衰竭(心衰)发生和恶化的重要原因之一。因此,寻求抑制心室重构的药物已成为防治心衰的重要研究目标之一。本研究比较观察了由丹参、川芎、红花组成的活血注射液和由党参、黄芪组成的益气注射液对心梗后左心衰大鼠左心室重构各指标的影响。

北京中医药大学附属东直门医院气血研究室(北京 100700)

[△]博士 现在河南省中医院心血管病研究室(郑州 450002)

材料与方法

1 材料

1.1 药物 活血注射液由丹参、川芎、红花组成，剂量比例为 2:1:1；益气注射液由党参、黄芪组成，剂量比例为 1:1。以上药物由北京中医药大学第一临床医学院制剂室制成注射液，每毫升相当于生药 2g。卡托普利（购于常州制药厂）原料药溶于无菌蒸馏水中，每毫升含卡托普利 3mg。

1.2 仪器 RM-6000 型多导生理记录仪，日本光电公司；心脏急救监护仪，上海医用电子仪器厂；DH-140B 型小动物呼吸机，浙江医科大学医学实验仪器厂；TA1003 型精密电子天平，上海天科仪器厂；SZX-12 型 OLYMPUS 体视显微镜，普通光学显微镜，日本 OLYMPUS 公司；Version4.0 图像分析系统，美国 Kodak 公司。

1.3 动物 正常雄性 Wistar 大白鼠，体重 230～260g，由中国医学科学院实验动物中心提供。

2 方法

2.1 动物模型的制作 参考文献⁽¹⁾方法，结扎大鼠左冠状动脉主干制作急性心肌梗死模型，常规喂养 1 个月后经心阻抗法检测心功能，心脏指数(CI)值≤180ml·min⁻¹·kg⁻¹者为左心衰⁽²⁾，列入观察大鼠，并开始药物干预实验。假手术组手术方法同上，但在左冠状动脉主干下穿线后打一松结。

2.2 实验分组 按上述方法复制模型，把经心阻抗法检测心功能 CI 值≤180ml·min⁻¹·kg⁻¹的大鼠随机分为模型组、活血组、益气组、西药组。假手术组不进行药物干预，常规饲养，模型组每日腹腔注射同等容积的生理盐水，活血组每日腹腔注射活血注射液 4ml·kg⁻¹，益气组每日腹腔注射益气注射液 4ml·kg⁻¹，西药组每日腹腔注射卡托普利 10.125mg·kg⁻¹。以上各组用药时间均为 1 个月。

2.3 切片方法 将动物用 1% 戊巴比妥钠 50mg/kg 腹腔麻醉后取出心脏，生理盐水洗去血液，拭干水分，迅速剪去心房及右心室，按左心室最大横径冠状切面取材，用冰冻切片机制作连续冰冻切片，切片厚度 8μm，然后入 -20℃ 低温冰箱保存。

2.4 改良 Masson 三色染色 参考文献⁽³⁾方法进行。

2.5 左心腔面积测量 采用文献⁽⁴⁾方法，用 SZX-12 型 OLYMPUS 体视显微镜，放大倍数为 1×1，在 HE 染色冰冻切片上进行，以 Version4.0 图像分析系统中的 Manual Measurements 功能测出左心室腔面

积。

2.6 单位面积内心肌细胞核数测定 随机选取健存区组织中基本没有裂隙、血管的区域，以 Version 4.0 图像分析系统中的 Automatic Bright Objects 功能自动识别细胞核并计数，然后在计数网格中数出非心肌细胞核，细胞核总数减去非心肌细胞核数即为单位面积内的肌细胞核数。

2.7 MI 区室壁变薄比测量 采用文献⁽⁴⁾方法，在 HE 染色冰冻切片上进行，每张切片分别测量 MI 区和非 MI 区左心室壁厚度各 3 处，平均计值后计算变薄比，变薄比 = MI 区室壁厚度均值/非 MI 区室壁厚度均值。

2.8 统计学方法 数值用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，SPSS 8.0 软件计算，采用单因素方差分析，两两比较用 *q* 检验。

结 果

1 组织形态学观察

1.1 肉眼观察 假手术组大鼠心脏体积正常，颜色鲜红，表面光滑，无任何斑点；模型组大鼠心脏体积明显变大，左心室部分有灰白色的室壁瘤；各治疗组大鼠心脏左心室部分虽有灰白色的室壁瘤，但心脏体积较模型组缩小。

1.2 HE 染色普通光镜观察 假手术组心肌细胞排列整齐，未见心肌细胞肥大现象；模型组部分心肌细胞核较假手术组明显增大，心肌纤维增粗，胞浆着色深；各治疗组心肌细胞肥大均较模型组轻；活血组、西药组较益气组心肌细胞肥大又有所减轻。

1.3 各组大鼠心脏 Masson 三色染色 模型组及各治疗组梗死部位的心肌组织已被胶原纤维组织取代，心梗边缘区瘢痕组织形成，部分心肌组织被胶原组织取代；假手术组心肌细胞周围有少量胶原组织；模型组健存区心肌细胞周围胶原组织明显增多；各治疗组健存区心肌细胞周围胶原组织较模型组明显减少。

2 各组大鼠心脏左心室重构指标比较 见表 1。模型组心脏湿重/体重比值较假手术组明显增大(*P* <

表 1 各组大鼠心脏左心室重构指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	心脏湿重/体重 (g/kg)	细胞核数 (个/单位面积)	左心腔面积 (mm ²)	MI 区左室壁 变薄比
假手术	7 2.40±0.18 *	815.80±110.53 *	3.86±0.69 *	—
模型	6 4.04±0.46	673.67±83.59	7.84±0.73	0.10±0.04
活血	6 3.15±0.51 *	759.61±42.89 *	5.38±0.39 *	0.21±0.07 **
益气	7 3.36±0.64 *	742.43±62.15 *	5.84±1.00 *	0.21±0.04 **
西药	6 3.26±0.58 *	769.33±60.83 *	5.24±0.54 *	0.23±0.05 **

注：与模型组比较，* *P* < 0.05，** *P* < 0.01

0.05),单位面积内心肌细胞核数明显减少($P < 0.05$)左心腔面积明显增大($P < 0.05$)。各治疗组的心脏湿重/体重比值较模型组明显减小($P < 0.05$)单位面积内心肌细胞核数明显增多($P < 0.05$)左心腔面积明显缩小($P < 0.05$)MI 区室壁变薄比增大($P < 0.01$)。

讨 论

1 心肌是由心肌细胞和非心肌细胞成分(细胞间质)构成。心肌细胞为终末分化细胞,不能分裂,蛋白质合成又非常缓慢,因此细胞体积变化甚微⁽⁵⁾。细胞间质中胶原蛋白合成与水解保持平衡,因此含量稳定。然而在病理状态下,心肌细胞体积变大,间质胶原蛋白增多,使心肌变得肥厚。这是由于心肌发生重构的结果(1)心肌细胞合成胎儿异构蛋白速度快,产量大,导致体积增加。(2)细胞间质中新合成胶原蛋白超过被胶原蛋白酶水解的部分,因而含量增加。以上均导致心脏扩大、心脏重量增加、左心腔面积增大,从而使单位面积内心肌细胞个数明显减少。从本实验可以看出,模型组的心肌细胞较假手术组明显肥大,心脏湿重/体重比值较假手术组明显增大($P < 0.05$)单位面积内心肌细胞核数明显减少($P < 0.05$)左心腔面积明显增大($P < 0.05$)。各治疗组的心脏湿重/体重比值较模型组明显减小,单位面积内心肌细胞核数明显增多,左心腔面积明显缩小,说明活血、益气注射液对左心室重构有一定的抑制作用。其机制与干预心脏局部内分泌,抑制心肌细胞凋亡、降低外周血肿瘤坏死因子(TNF)水平等作用有关⁽⁶⁾。

2 多数医家认为,充血性心力衰竭病机特点为本虚标实,本虚为气虚、阳虚,标实为血瘀水停,心气虚是心衰早期的主要病理特征,而血瘀是心衰晚期由于气虚阳虚帅血无力所引起的⁽⁷⁾,因此活血法在心衰治疗中属治标之法,用于纠正心衰后期体循环系统瘀血的状态。有研究证实,益气药如党参、黄芪等具有正性肌力作用,其作用机制为抑制磷酸二酯酶活性^(8,9),但抑制磷酸二酯酶活性的西药如氨力农、米力农长期应用可增加患者的病死率⁽¹⁰⁾,而具有正性肌力作用的益气中药是否如此还有待研究。本实验证实,益气药还有

逆转心衰大鼠心室重构的作用,这应是其治疗心衰的另一机制。以丹参为主的活血药无直接的正性肌力作用⁽¹¹⁾,但我们以往的研究证实,活血注射液长期应用于心衰大鼠(1个月)可改善心衰大鼠的血流动力学⁽⁶⁾。本实验从心脏组织形态学角度,与益气药等比较研究,证明活血药与益气药同样有逆转心室重构的作用,而心室重构是心梗后心功能恶化发生心衰的重要病理基础,因此活血注射液治疗心衰的机制之一是改善了衰竭心脏组织结构的物质基础,从而获得了改善功能的条件,这也体现了中医学“治病求本”的思想,说明活血药在心衰的治疗中不仅仅是改善体循环瘀血的治标作用,在心衰治疗上有更积极的意义。

参 考 文 献

1. 王振涛,李 敏,赵明镜,等.活血、益气注射液对心梗后左心衰大鼠心肌局部肾素、Ang II影响的对比实验研究.中国中医药信息杂志 2000;7(8):35-70.
2. 卢 兴,王俊宏,丁延平,等.大鼠心肌梗塞后泵功能的恢复及其机制的实验研究.病理生理学报 1985;1(1):3-5.
3. 杜卓民.实用组织学技术.北京:人民卫生出版社,1998:69-70.
4. Jugdutt BI, Amy RWM. Healing after myocardial infarction in the dog: changes in infarct hydroxyproline and topography. JACC 1986;7(1):91-102.
5. 吴立玲主编.心血管病理生理学.北京:北京医科大学出版社 2000:75.
6. 王振涛,王硕仁,李 敏,等.活血、益气注射液治疗心衰大鼠心气虚证的研究.中药药理与临床 2000;16(增刊):73-75.
7. 郭维琴,赵忠印,曹继平,等.心力衰竭中医辨证施治初探.中医杂志 1988;29(1):15-16.
8. 秦腊梅,杨金铎,廖家桢,等.党参、黄芪补益心气作用的研究.中药药理与临床 1987;3(3):217-220.
9. 秦腊梅,阎艳芳,王志春,等.党参补气强心作用的实验研究.中国中药杂志 1994;19(4):238-240.
10. Lioned HC(高 炜,刘梅林译).心脏药物.沈阳:辽宁教育出版社,1999:219.
11. 戴瑞鸿,朱伯卿,徐济民,等.丹参和黄芪治疗气虚血瘀型心力衰竭的作用.上海医科大学学报 1987;14(4):301-305.

(收稿 2001-06-01 修回 2002-01-28)